

日本医科大学医学雑誌

第4巻 2008年10月 第4号

目次

INDEX

| | | |
|---|--------|-----|
| 橘桜だより | | |
| 受け継がれない伝統 | 新 博次 | 168 |
| グラビア | | |
| バーチャルスライドシステムによるヒト満期胎盤の高精細デジタル画像：新しい解剖学教育のツール | 瀧澤 敬美他 | 170 |
| シリーズ カラーアトラス | | |
| 4. 冠動脈先端画像診断：冠動脈MDCT (multidetector-row CT) (I) | 田近研一郎他 | 172 |
| 綜 説 | | |
| 精神疾患と身体疾患の合併：臨床的・医療経済的インパクトならびにその治療システム | 岸 泰宏 | 175 |
| 原 著 | | |
| 当科における進行大腸癌に対する腹腔鏡手術の現況：適応と除外因子の検討 | 鈴木 英之他 | 181 |
| 臨床および実験報告 | | |
| 新生児集中治療室におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌定着防止対策としての手袋着用の効果 | 中島 瑞恵他 | 189 |
| 臨床医のために | | |
| 骨盤臓器脱の新しい手術：メッシュ手術 (TVM法) はオールマイティーである | 明樂 重夫 | 193 |
| 同時重複癌を合併した食道癌に対するDocetaxel/5-fluorouracil/Nedaplatinを用いた化学放射線療法 | 松谷 毅他 | 197 |
| 基礎研究から学ぶ | | |
| 1. 神経科学シリーズ：cDNA full-length cloneの導入およびsiRNA法を用いた解析による培養下垂体腺腫細胞におけるシグナル伝達経路の研究 (5) | 吉田 大蔵他 | 201 |
| 症例から学ぶ | | |
| 薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS) の1例 | 東 直行他 | 205 |
| 話 題 | | |
| 拡散テンソルMRI 精神・神経疾患への応用 | 下田 健吾他 | 210 |
| JNMSのページ | | |
| Journal of Nippon Medical School Vol. 75, No. 4 Summary | | 211 |
| Journal of Nippon Medical School Vol. 75, No. 5 Summary | | |
| 集会記事 | | |
| 日本医科大学医学会第18回公開「シンポジウム」 | | 212 |
| 日本医科大学医学会特別講演会講演要旨 | | 216 |
| 第76回日本医科大学医学会総会抄録 | | |
| 新任教授特別講演 (野村 俊明・前田昭太郎・山木邦比古・弦間 昭彦・芳賀 駿介) | | 219 |
| 奨学賞受賞記念講演 (水野 博司・宮内 靖史) | | 226 |
| 同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (清家 正博・松谷 毅・金 景成) | | 228 |
| 平成19年度丸山記念研究助成金受賞記念講演 (三嶋 拓也・野呂林太郎・松田 明久) | | 231 |
| 海外留学者講演 | | 234 |
| 展示発表 | | 239 |
| 総会記事 | | 259 |
| Key Words Index | | |
| 著者名索引 | | |
| 日本医科大学医学会雑誌第4巻総目次 | | |



受け継がれない伝統

新 博次

日本医科大学多摩永山病院院長
医学部 教授〔内科学（循環器・肝臓・老年・総合病態部門）〕

日本医科大学に奉職し30余年が経過した。当時、木村栄一教授が主催していた第一内科（当時は木村内科と呼んでいた）に入局した。木村教授は大変厳格な指導で知られており、少々心配しながら当時医局長を務めていた八幡先生の外来に入局の挨拶に伺ったのが思い出される。医局では毎朝8:00時に旧医局（西館3階にあった）の洗面台の脇にあったB棟3階通路側の窓に人影（木村教授の影）が映り咳払いが聞こえると、医局からは人影が消えるといった状況であった。その後、日本循環器学会に参加した時に、木村教授が悠然と会場内の最前列に着席すると、それまで活発になされていた質疑応答は急に少なくなり会場の雰囲気は静寂となったのをみて、学外においても木村教授の威厳が広く知られていることを実感した。このような医局の雰囲気の中で先輩達に教えを請いながら苦戦していた時代を思い出す。そして1980年に米国に留学する機会を頂き、2年目の1982年2月11日未明に医局からの木村教授（当時は本学学長の職にあった）が亡くなったとの電話をいただいた。小生は木村教授の米国留学時代の友人であったB. Surawicz教授のもとにお世話になっていたので至急報告しなければと思ったが、B. Surawicz教授は休暇でフロリダへ出かけており、また、この日は彼の誕生日でもあった。そこでIndianapolisのWestern Union（電信・電報会社）を探し、やっとの思いでフロリダの住所宛に電報を発送することができた。こうして木村教授の時代は終わり、第一内科はその後は後任に受け継がれ今日に至っている。ここで木村栄一教授を知らない世代の皆様にも、何故、ここで彼の話を持ち出すのかを少し述べておきたい。小生が入局した時代は、既に木村教授の晩年でかなり穏やかになられていた時期であったと後に聴かされた。東北大学から米国留学を経て40半ばにして本学に赴任された木村教授は、厳格な姿勢で教室員を指導し、多くの先輩達は「教授に怒られなければ合格かな」と言っていた。当時、病棟回診では学生に「君は何時間勉強しているの」と聴き、ある学生が「2時間ぐらいしています」と答えると、「君は5~6時間勉強しなくてはいけない」といった会話をされていた。先生が亡くなられてだいぶ経ってからであるが、奥様から昔話を伺ったときに「あまり厳しくしては皆に嫌われるのでは」と話をしたら、木村先生は「どんなに厳しくしても必ずついてくるものはいる」と言ったと聞かされた。木村教授のエピソードはまだまだあるが、かなり厳しかった状況を想像していただければ幸いである。





米国から帰国後は心臓電気生理学・臨床不整脈学に興味を持つ仲間とともに仕事を、自分なりに充実した医局生活を送ってきたような気がする。そうしているうち2000年1月1日付けで多摩永山病院に配置換えとなり今日まで勤務している。最近、医局の若い人たちをみると、何を目標として毎日勤務しているのか理解できないことが多い。内科医として真摯に患者と向き合っているようではあるが、何に興味を持ち勉強しているのかは全く見えてこない。自分だけで毎日過ごしているように見えて仕方がない。本来、医学は日進月歩しているものであり、そのような職種であるがゆえにわれわれは情報を収集することから始まり、それを自分なりに消化し身につけ、先人達の意見を参考とし自ら判断し、発展させることが勧められる。The New England Journal of Medicineなる世界を代表する医学誌にも“Never stop learning”なる標語だけで1ページを割いて掲載されている。しかし、現実が大きく異なっているように思えてならない。小生の指導にも問題があるかもしれない。可能性としては当然考慮すべき事項である。よく考えてみると卒業後、全く別な環境で数年以上経過した医師に、そのやり方につき変更を迫ってもなかなか受け入れられないであろうことも考えなくてはならない。すなわち、卒後間もない時期の教育・指導が重要であり、その時期を逸してしまうと後の祭りとなってしまうように思われる。われわれは、日常診療や雑務に追われる毎日を送っているが、今後の人材育成のためには更なる工夫と努力が必要なのではないか。今日でも、当時木村栄一教授の時代に在籍していた先輩、仲間が少数ながら健在である。このような思いは小生だけではないと考えたい。日本医科大学での一つの伝統はもはや維持できない状況にあるのではないか。残念ではあるが時代に流されてしまったのではないか。新潮社刊の塩野七生著「ローマ人の物語」の一節に「伝統とは、できるならば変えてはならないことであり、伝統でないことは、たとえ変えようと大した効果は期待できない、ということである」と述べられている。皮肉にもこの一節は「XV ローマ世界の終焉」と題した巻に記載されている。

—グラフィア—

バーチャルスライドシステムによるヒト満期胎盤の高精細デジタル画像 新しい解剖学教育のツール

瀧澤 敬美¹ 後藤 忠¹ 石橋 宰¹ 羅 善順¹ 石川 朋子¹
森 美貴¹ 石川 源² 竹下 俊行² 瀧澤 俊広¹

¹日本医科大学解剖学 (分子解剖学)

²日本医科大学産婦人科学

Virtual Microscopy of Human Full-term Placenta: A New Teaching Tool for Anatomy Education

Takami Takizawa¹, Tadashi Goto¹, Osamu Ishibashi¹,

Shan-shun Luo¹, Tomoko Ishikawa¹, Miki Mori¹,

Gen Ishikawa², Toshiyuki Takeshita² and Toshihiro Takizawa¹

¹Department of Molecular Anatomy and Medicine, Nippon Medical School

²Department of Obstetrics and Gynecology, Nippon Medical School

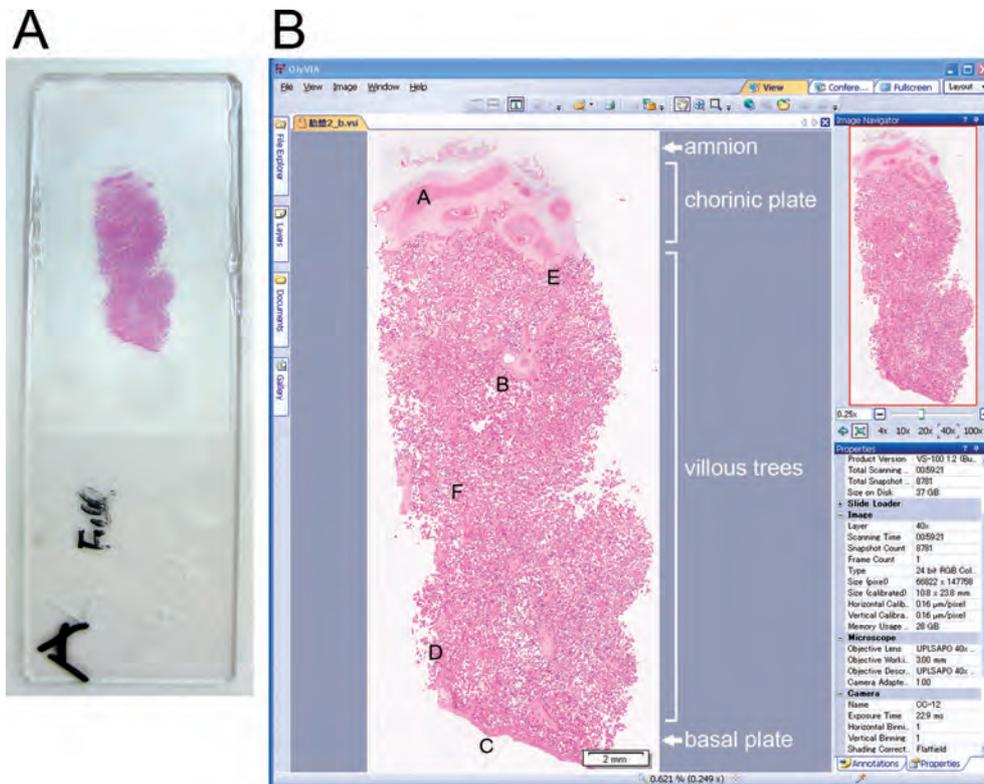


図 1

バーチャルスライド (バーチャル顕微鏡) とは、組織標本スライド全体を高精細にデジタル化した画像である。秀逸な標本、希少な標本、大型標本などを、バーチャルスライド化して半永久的に保存、さらにデータベース化することにより、情報を共有し、有効に活用することが可能な、

次世代の教育研究ツールである。新しい解剖学教育のツールとして、第2学年学部医学生の分子解剖学の講義・実習に導入されている。学生は、ネットワークを介してサーバにアクセスし、自由にバーチャルスライドを観察可能である。

連絡先：瀧澤俊広 〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5 日本医科大学解剖学 (分子解剖学)

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

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

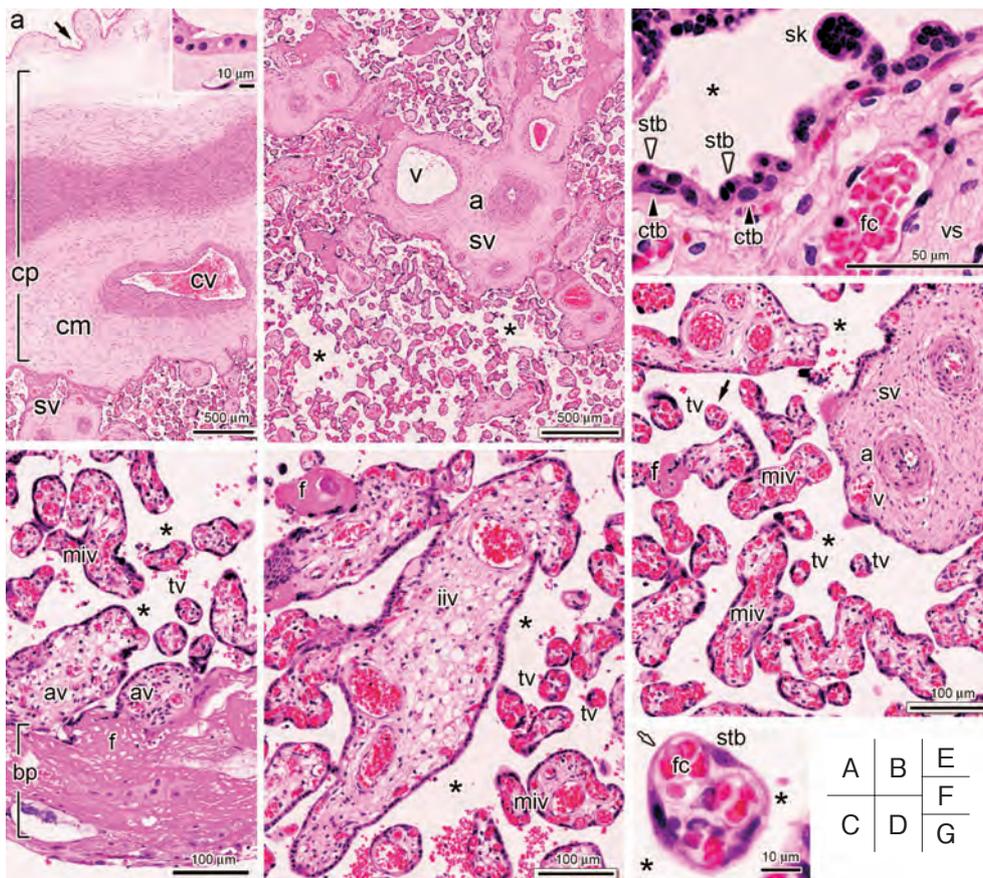


図2

図1 組織標本スライドとバーチャルスライド.

A : バーチャルスライドシステム (VS-100, オリンパス社) で取り込んだヒト満期胎盤ヘマトキシリン&エオジン (H&E) 染色標本スライドの肉眼像. **B** : 取り込んだ高精細デジタル画像のモニタ画面. 40倍の対物レンズで取得. 画像内のアルファベット記号 (A~F) は図2のパネル番号に対応.

図2 バーチャルスライドシステムによるヒト満期胎盤の高精細デジタル画像.

A~F : 図1B中のアルファベット番号が付記された部位に対応した高倍像. **A** : 絨毛膜板 (cp), 羊膜 (a), 絨毛膜静脈 (cv), 絨毛膜間質 (cm), 絨毛膜より突出している太い幹絨毛 (sv). 挿入図は, 羊膜上皮の高倍像 (図A中の矢印部位). **B** : 絨毛間腔内の幹絨毛 (sv), 動脈 (a), 静脈 (v), 絨毛間腔 (*). **C** : 基底脱落膜 (bp) と付着

絨毛 (av). 初期胎盤に観察される絨毛外栄養膜細胞は消失し, フィブリノイド (f) で占められている. 絨毛間腔 (*) の成熟中間絨毛 (miv), 終末絨毛 (tv). **D** : 未熟中間絨毛 (iiv). **E** : 絨毛高倍像. 絨毛表面を覆っている栄養膜は, 絨毛間腔 (*) の母体血に接している外側の栄養膜合胞体 (stb) 層と, その内側の栄養膜細胞 (ctb) 層の2層よりなる. 妊娠後期において, 光学顕微鏡レベルでは, 非常に薄くなった栄養膜細胞層は認めがたく, あたかも断裂したように観察される. 絨毛内胎児血管 (fc), 絨毛間質 (vs), syncytial knotting (sk). **F** : 成熟中間絨毛 (miv). 細い幹絨毛 (sv), 終末絨毛 (tv). **G** : 図F中の矢印の終末絨毛高倍像. 絨毛表面を覆っている栄養膜合胞体 (stb) 層の一部は, 薄く引き延ばされ, 胎児毛細血管 (fc) と密着して血管合胞体膜を形成 (白矢印).

4. 冠動脈先端画像診断

冠動脈 MDCT (multidetector-row CT) (I)

田近研一郎¹ 清野 精彦¹ 水野 杏一²¹日本医科大学千葉北総病院循環器内科²日本医科大学大学院医学研究科器官機能病態内科学

4. Novel Coronary Imaging

Coronary MDCT (I)

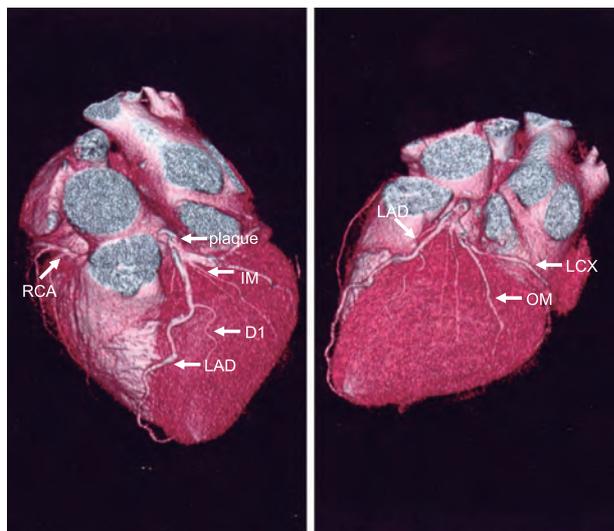
Kenichiro Tajika¹, Yoshihiko Seino¹ and Kyoichi Mizuno²¹Department of Cardiology, Cardiovascular Center, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital²Department of Internal Medicine, Graduate of School of Medicine, Nippon Medical School

図1

volume rendering による全体像

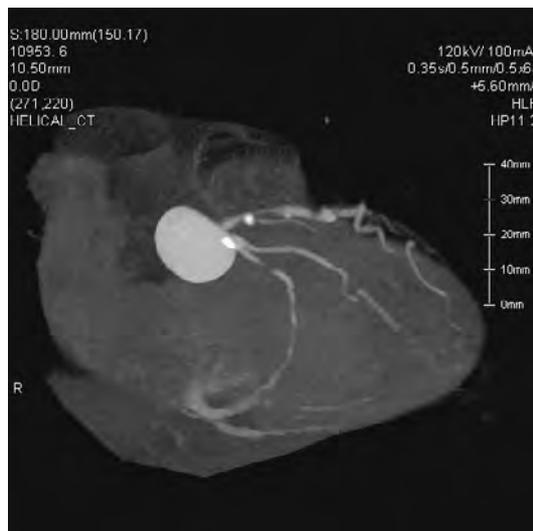


図2

左冠動脈の angiographic view 画像。回旋枝 #13 および前下行枝 #6, 7 に 90% 狭窄が確認できる。

【冠動脈 MDCT の特徴】

近年における体軸方向に多列の検出器列を備えた CT 装置である MDCT の進歩は著しく、低侵襲で精度の高い情報が得られることから、冠動脈の画像診断のなかで高く評価されている。

画像表示として、病変の全体像は VR (volume rendering) 図1にて評価するが、病変の定量的評価は不可能であるため、冠動脈径、狭窄率、プラーク CT 値などの定量的評価には、curved MPR (multiplanar reformation) 画像および短軸像を用いる。近年、使用可能となった angiographic view は、自動的に心臓内腔の造影剤を削除し冠動脈造影と全く同じ撮影角度で MDCT の画像を見ることが可能である。

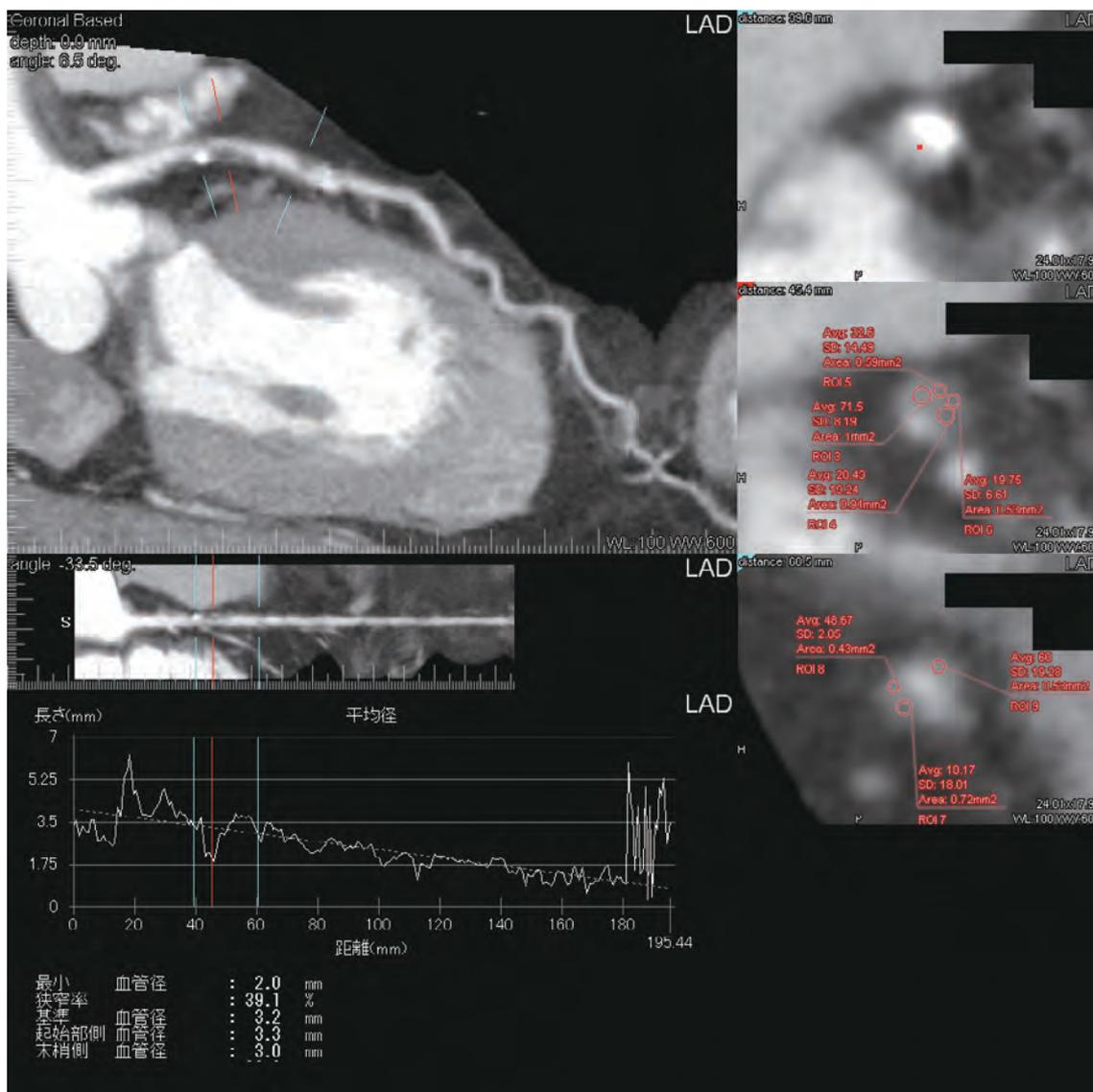


図 3

同症例の前下行枝。MPR (multiplanar reformation), MPR 像 stretched MPR 像および短軸断面像により、冠動脈を長軸方向に連続的に評価することが可能。また、短軸断面像により、狭窄率や血管リモデリング、プラークの性状を評価可能。本症例のプラーク CT 値は 46 HU であり、不安定プラークと考えられた。

複数の検討によると、MDCT は冠動脈狭窄を感度 89~95%、特異度 86~98%、陰性的中率 97~99% で診断可能と報告されており、狭窄診断能は確立されたものと考えられる。

一方、急性冠症候群 (ACS) の診療においては、いかに予測・診断するかが重要である。これを行うには、危険な不安定プラークの評価が重要である。不安定プラークの特徴として、薄い線維性被膜を持ったソフトプラーク、血管の positive remodeling などが挙げられるが、MDCT によりこれら进行评估することのできる可能性も示唆されている。これらの報告によれば、ACS 群のプラークの CT 値は安定狭心症群に比較し有意に低く、プラーク CT 値が 50 HU 以下では不安定プラークである可能性が高いと考えられる。

当院では、2007 年 6 月より MDCT を行っており、2008 年 6 月までに約 130 例を施行している。MDCT の欠点として、時間解像度が劣ることが挙げられる。このため、心臓のモーションアーチファクトを受けやすく、心拍数 70/分以上の症例では、画像のノイズが増加し、診断精度が著しく低下する。このため、前処置として、撮影 2 時間前に β 遮断薬 (atenolol 25 mg) を禁忌のない症例では内服していただいている。また、同じ理由で完全な息止めを要求するため、これが困難な症例や、造影剤禁忌症例、高度腎機能障害を有する症例は除外している。

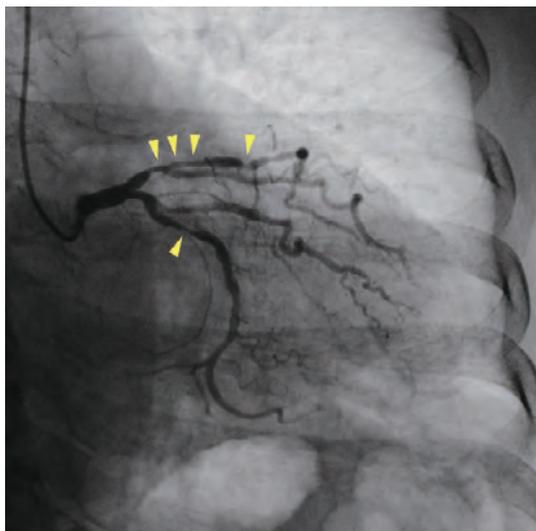


図4

同症例の冠動脈造影所見. 狭窄部位を矢印で示す. MDCT 同様, 左冠動脈#6, 7, 13に90%狭窄を確認.

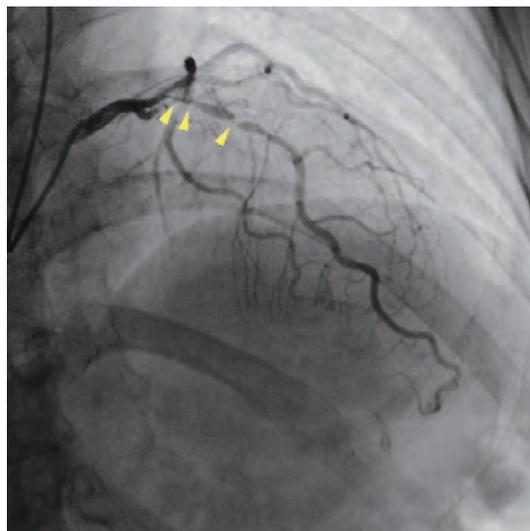


図5

冠動脈造影所見. 前下行枝#6, 7の90%狭窄を矢印で示す.

【症例提示】

胸痛の screening で行った MDCT により狭心症を診断した症例を提示する. 症例は64歳女性, 数カ月前より労作時の胸痛を主訴に来院. 図2, 3に示すように, 左冠動脈2枝に狭窄を確認したため, 冠動脈造影を施行(図4, 5), MDCT で確認されたのと同部位に90%狭窄を認め, 経皮的冠動脈形成術(PCI)を施行. 合併症なく終了し, 現在は薬物療法により症状なく経過している. 本症例は, MDCT により冠動脈狭窄を確認しえたため, 冠動脈造影前に抗血小板剤などの投与を開始し, 冠動脈造影同日にPCIを行うことが可能であった.

MDCT により冠動脈狭窄のスクリーニングを行うことにより, 診断のための冠動脈造影は省略し, 効率的にPCIを行うことも可能である. また, しばしば経験する正常冠動脈症例などへの, 無用な冠動脈造影を減らせる可能性や, さらなる機器の進歩により, より正確な不安定プラークの評価が可能となれば, 虚血性心疾患の診断・治療が大きく変化する可能性もある.

— 綜 説 —

精神疾患と身体疾患の合併

臨床的・医療経済的インパクトならびにその治療システム

岸 泰宏

日本医科大学武蔵小杉病院精神科

Comorbid Medical and Psychiatric Disorders: Clinical and Economic Impact and Systems of Care

Yasuhiro Kishi

Department of Psychiatry, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

Abstract

Psychiatric disorders are more commonly seen in the general medical outpatient and inpatient settings than in community samples. This group is at particular risk for resistance to general medical and psychiatric treatment, increased complications of disease, high use of health care services, and disability. Several randomized, controlled studies have shown that integrated medical and psychiatric treatment is clinically and economically effective. For this reason, "integrated" physical and mental-health primary care models and inpatient models should receive greater attention as we attempt to improve the quality of care and health outcomes for patients with comorbid medical and psychiatric disorders. Because there are too few consulting psychiatrists to deliver services to the many medically ill patients with psychiatric disorders, we should consider new efficient and effective proactive approaches in the future rather than relying on the current reactive psychiatric consultation system. For cost-effective treatment in these budget- and manpower-limited environments, a multidisciplinary team approach, which coordinates psychiatric service delivery under specially trained psychiatrists, should be used. Specially trained psychiatrists should be multidisciplinary team leaders who support and encourage interventions by other behavioral health specialists with selected skills.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 175-180)

Key words: consultation-liaison psychiatry, general hospital psychiatry, patient care team, Mental Health Services/organization & administration/utilization

はじめに

現在の医療体系は、デカルトの説いた Cartesian dualism, "mind (精神) と body (身体) は interaction や communication はほとんど認められない", を基本としており, "(一般診療科と精神科は) 異なった独立

した場所で, 異なった医師が診療を行う" 制度になっている¹. しかし, 身体疾患に罹患すると精神疾患を合併することが多く, 臨床的, 医療経済的にも両者の治療を同時に行うことの重要性が示されており, 効果的・効率的な治療システムを構築していく必要がある.

表1 精神疾患の頻度 (文献2より)

| | コミュニティー (一般健康人) | 外来症例 | 総合病院 (入院症例) |
|----------------|--------------------|--------|----------------|
| 大うつ病 | 5.1% | 5～14% | 15%以上 |
| パニック障害/全般性不安障害 | 4.2% | 11% | 4.5% |
| 身体化障害 | 0.2% | 2.8～5% | 2～9% |
| せん妄 | | | 15～30% |
| 物質依存 | 6.0% | 10～30% | 20～50% |
| 何らかの精神疾患 | 18.5% | 21～26% | 30～60% |

身体疾患現場での精神疾患有病率

表1に精神疾患の有病率のまとめを示す²。頻繁にみられる精神疾患をみると、健康人と比べて身体疾患罹患患者で大うつ病は2～3倍、パニック障害や身体化障害で10～20倍、物質依存では3～5倍の頻度で認められる。せん妄は健康人では認められることはほとんどなく、入院患者の約15～30%に認められる。さらには、慢性身体疾患を抱えた症例の精神疾患の生涯有病率は42%であり、慢性疾患に罹患している症例は、物質依存・感情障害ならびに不安障害に罹患している危険が高いことも指摘されている³。つまり、一般医療現場では精神疾患の合併有病率が非常に高く、無視できないものとなっている。

精神疾患の合併が身体疾患に与える影響

身体疾患にうつ病が合併すると、身体疾患の経過・予後に悪影響が及ぶことがわかっている。たとえば、心筋梗塞後5～15日の間に発症するうつ病は、6カ月以内に死亡する独立した危険因子であり(HR 5.7 95% CI 4.6～6.9)、“Killip Class”ならびに“再梗塞”と同等の死亡予測因子であることがわかっている⁴。うつ病による生活習慣の変化や、アドヒアランスの問題などの環境要因ばかりでなく、うつ病により惹起される生物学的な変化が再梗塞や死亡などの心筋梗塞後の経過に悪影響を及ぼすことがわかってきている。うつ病に罹患することにより視床下部—下垂体—副腎(HPA)軸の機能障害、心拍上昇、心拍変動(heart rate variability)の低下、圧反射機能異常、QT変動性の上昇などの心筋梗塞の予後に好ましくない状態に陥る⁵。さらには、うつ病になると血小板の粘稠性が高まったり、IL-6をはじめとした炎症性サイトカインの産生上昇、CRPなどの急性期炎症蛋白の上昇、血漿NOxならびに血小板NOS活性の低下が生じ、これらが予後に影響を与えている^{6,7}。加えて、うつ病によるcoronary prone behaviorsとして、うつ病患者は禁煙

が困難な点も指摘されている⁸。

心筋梗塞以外にも、脳梗塞後に急性期にうつ病に罹患した症例は、うつ病に罹患しなかった症例と比較して、10年間の経過をみると死亡率は3.4倍に達することが報告されている⁹。とくに顕著なのは、社会サポートのある非うつ病症例の死亡率は38%だったのと比較して、社会サポートのないうつ病症例は92%が死亡していた点であり、脳梗塞後の予後に、心理(精神)社会的な影響が強いことが示されている。

糖尿病においても、うつ病を合併した症例は、非うつ病症例と比べて、運動療法、食事療法や薬剤(血糖降下剤、降圧剤、高脂血症治療剤)の順守率が低いことが知られている¹⁰。また、年齢、性別、教育年数などで補正した3年間の死亡率をみても、うつ病症例は非うつ病症例よりも2.3倍高率になることも指摘されている¹¹。

うつ病以外でもせん妄が合併すると、死亡率が上昇する点や退院後に施設入所にいたる危険性が高い点も示されている¹²⁻¹⁵。また、せん妄は“可逆的”とされているが、実際にはADLの低下や認知症への移行も高率に認められることがわかっている^{12,15}。

精神疾患の合併が医療経済に与える影響

表2にそれぞれの疾患の医療経済に与える影響のまとめを示す¹⁶。身体疾患に精神疾患が合併すると医療資源の消費が増大することが知られている。精神疾患を合併した身体疾患入院症例は、在院日数が長期化することがよく知られており、包括支払い制度では病院側にとっては医療経済的に好ましくない患者となっている^{17,18}。米国のある保健機構(Health Maintenance Organization)に属する医療資源消費上位10%の症例を調べたところ、それら10%の症例が全体の29%のプライマリーケア医への通院、52%の専門医への通院、40%の在院日数、26%の処方薬を消費していたことが報告されている¹⁹。これら、医療資源の高消費症例の約50%が精神・心理的に“Distressed”であったという。“Distressed”であった症例の精神疾患の

表2 身体疾患に伴う精神疾患別の医療資源に与える影響（文献16より）

| |
|--|
| 身体化障害 |
| ●一般健康人と比較して、9倍の医療サービスの利用 |
| ●月間平均7日の臥床 |
| うつ病 |
| ●3倍の医療サービスの利用 |
| ●2倍の医療費（身体疾患重症度補正後） |
| ●7倍の救急外来利用 |
| ●在院日数の増加 |
| 不安障害 |
| ●恐慌性障害：救急外来利用が10倍以上、70%は正しい診断までに10回以上身体科医を受診 |
| ●喘息に不安発作が合併すると3倍の入院率 |
| アルコール関連障害 |
| ●アルコール関連障害のいる家族は2倍の医療費せん妄 |
| ●在院日数の長期化 |

内訳は、40%が大うつ病あるいは気分変調症、21.8%が全般性不安障害、20.2%が身体化障害、11.8%がパニック障害、5%がアルコール乱用あるいは依存であったと報告されている。違った角度からの検討では（米国のデータ）、精神医療利用者は医療全体の11%であるが、医療費全体の22%~30%を消費している²⁰。なお、この医療費の中で、約80%は“身体疾患治療”の医療費であることもわかっている。精神疾患合併症例は、身体疾患で入院した場合に在院日数が長期化する点、外来でも不定愁訴や救急外来受診回数などが多く、検査・処置などが増加するなどのために医療費が増加することが指摘されている。

コンサルテーション・リエゾン精神医療の実践と課題

ここまで、述べてきたように身体疾患に精神疾患が合併すると身体疾患の予後を悪化させるだけでなく、医療資源がより消費され、医療費の増大に繋がる。ここで次にあげるような疑問が生じる。

精神科の介入により身体疾患の予後に変化は？

1980年代おわりから1990年初頭にかけて、一般のがん患者に対して精神療法を行うことで、がんの予後や生存日数が好転するといった報告が続いた^{21,22}。これらの報告により、このフィールドは活気付き、心理・社会的な介入の重要性が強調された。現在でも、心理社会的な状態の改善が身体予後を改善するといった点を強調するがん患者の自助グループなどは多々存在している。しかし、厳密な科学的なクリティカル・レビューを行ってみると、精神療法は一般的ながん患者

の身体的予後には寄与していないことがわかっている²³。心理社会的な distress の改善は大切ではあるが、“心の強い人はがんを克服でき、弱い人は克服できない”といった誤った認識・差別に繋がるおそれもあり、正しい情報の普及が大切である。

身体疾患と精神疾患が合併した症例への精神科介入の影響はどうであろうか？先に述べた心筋梗塞にうつ病が合併した症例に関していくつかの報告がみられている。うつ病に有効な認知行動療法を心筋梗塞にうつ病が合併した症例に行くことで、うつ病の改善ならびに身体予後が改善できるかをみた研究がある²⁴。残念ながら、この研究では認知行動療法はうつ病の改善ならびに身体予後の改善には寄与しないという結果に終わった。この研究の“サブアナリシス”で、抗うつ剤（セロトニン再取り込み阻害剤：SSRI）が投与されていたうつ病症例は、非投与症例と比べて42%死亡あるいは再梗塞率が減少したことが示されている²⁵（サブアナリシスなので解釈には注意が必要だが）。これは、SSRIのpleiotropicな作用が関与していると考えられている。SSRIはうつ病治療効果とは独立して、うつ病症例の血小板機能異常を改善したり²⁶、血漿・血小板NO活性の改善²⁷、血小板・血管内皮の機能改善²⁸などが認められている。心筋梗塞急性期においても、SSRIの抗うつ効果ならびに安全性は確認されており^{29,30}、うつ病の改善ならびに身体疾患予後への好影響を与える可能性があるため積極的な使用がすすめられる。

精神科の介入により医療費改善効果は？

身体疾患現場において精神医療が関与すると（とくにコンサルテーション・リエゾン精神医療）、総医療費削減効果があるのではないかと期待がかかる。

リエゾン精神医療（注：一般的に精神科リエゾンは病棟に精神科医が常駐し、精神疾患に対応する方法をさすことが多い：対して精神科コンサルテーションは身体科医からの依頼により精神疾患に対応する方法）の医療資源に与える有名な研究がある。Strainら³¹はニューヨークのMt. Sinai Medical CenterならびにシカゴのNorthwestern Memorial Hospitalにおいて、大腿骨頭骨折後にリエゾン精神科医が関わった際の影響について調査している。Mt. Sinai病院での介入前の大腿骨頭骨折後の年間平均在院日数は20.7日であった。症例全体にリエゾン精神科活動を行ったところ、その年の年間平均在院日数は18.5日と2.2日の短縮が認められたという。Northwestern病院でも同様に、15.5日が13.3日と1.7日の短縮が認められている。この結果、Mt. Sinai病院では年間167,000ドル、Northwestern病院では年間97,000ドルの医療費の削減が可能であったと報告している（包括払いのため、

病院の節約となる)。このように、リエゾン精神医療では在院日数の短縮の可能性が指摘されているが(注:現在の米国では在院日数が短期のため、この効果は認められない)、精神科医のマンパワーの問題、対医療費効果からの非効率性などにより、リエゾン精神医療は“theoretical”であって“practical”でない。

一方で、精神科コンサルテーションの医療資源に与える影響はどうであろうか? 精神科コンサルテーションが早期に行われる患者は早期に退院し、コンサルテーションが遅れるほど在院日数が長期化することが示されている¹⁷。精神科コンサルテーションは身体科医のコンサルトに依存しているため、精神疾患の見逃しが多い点は多々指摘されている。通常は全入院患者の1~5%が精神科コンサルテーションを受けているに過ぎず³²、少なく見積もっても精神疾患合併症例の20%以下しかコンサルトされていない(表1)。また、せん妄やうつ病症例の精神科コンサルテーションは依頼があったとしても遅れることもわかっている。上記の点より、精神疾患スクリーニングを行い、スクリーニング陽性であった症例に精神科コンサルテーションを行う方が医療経済的に好ましいのでは?と思いつかぶのは自然である。しかし、残念ながらこの方法では良好な結果が出ないことが米国ならびに欧州で示されている^{33,34}。精神疾患スクリーニング+精神科コンサルトといった方法は、通常治療(身体科医が必要と判断した場合に精神科コンサルト)と比べて、在院日数、入院中の総医療費、退院後の医療資源利用、精神症状、クオリティー・オブ・ライフ(QOL)において全体として差が認められていない^{33,34}。この結果を本邦にそのまま当てはめられるのかは議論が必要だが(欧米では在院日数が短く精神科医の関わりが少ない可能性、医療保険上の制約のためコンサルテーション・フォローアップが頻回に不能なことなど多くの要因あり)、精神疾患スクリーニング+精神科コンサルトだけでは全体としての医療経済効果ならびに臨床的な改善は望めないことが指摘されている。

これはなぜか? 精神疾患だけのスクリーニングでは、“精神症状”が顕著ではなく、社会的な問題を抱えているような症例(社会的ネットワークが必要な症例、社会的ストレスがある症例、社会的な支援が必要な症例)を適切に評価することができない。実際にはこれらの症例が医療資源に与える影響が多岐であることがわかっている^{35,36}。これらをふまえて、欧州では新たな方策、とくにBio-Psycho-Socialを統合したスクリーニングが開発されている。COMPRI-INTERMEDといったBio-Psycho-Socialな面で脆弱性のある症例を早期に特定する方法が開発されており³⁷⁻³⁹、これを用いた介入によりQOLの改善ならびに在院日数の短縮効果も認められている⁴⁰。したがって、

精神科コンサルテーション全体で見た場合には、単なる精神疾患スクリーニング+コンサルテーションではなく、Bio-Psycho-Socialな面でスクリーニングを行い、適切な職種(症例にあわせて精神科医、心理士、看護師、あるいはソーシャル・ワーカー)が介入を行うことで効果的・効率的な医療となることが指摘されている。

各種精神疾患に対する医療経済効果についても報告されている。身体疾患治療現場で多大な医療資源消費している精神疾患のひとつとして、身体化障害があげられる。ほとんどが、医学的に必要のない医療資源の利用である。Smith⁴¹によると、身体化障害の症例は、9倍医療サービスを利用することが知られている。身体化障害症例に精神科医がコンサルテーションを行い、適切なマネジメントを身体科医師に手紙にて指導することにより約50%の医療費が節約できたとの報告もある⁴²。より大規模な研究報告では、コンサルテーション精神医療を行うことで、身体的ならびに精神的な症状が緩和するばかりでなく、33%の医療費が削減できたとも報告されている^{43,44}。

身体疾患治療現場で頻繁に遭遇するせん妄についてはどうであろうか? 研究方法に議論はあるものの、せん妄を早期に発見し介入したとしても、通常のケア(身体科医に依存したコンサルテーションによる介入)と比べて、せん妄改善率ならびに在院日数に差がないことが示されている⁴⁵。これに反して、せん妄発症以前から行う非薬物による多面的な介入方法が、せん妄発症率の減少ならびにそれに伴う医療経済的效果(多面的介入チームの人件費も考慮)が認められている⁴⁶⁻⁴⁸。つまり、せん妄の対応においては、Reactiveな対応ではなく、Proactiveな関わりが臨床的ならびに医療経済的に有用である。

通常精神科コンサルテーションとは異なるが、糖尿病とうつ病の合併症例に対してプライマリーケア医と精神科医が構造化された共同治療を行うことにより、24カ月間のフォローアップ後にはうつ病の改善ならびに医療費削減効果があることが示されている⁴⁹⁻⁵¹。ここでも示されているように、身体疾患治療現場で精神疾患治療に成功し、医療費削減効果が期待できるのは2年後であり、短期間での医療費削減効果を期待するのは誤りであることを留意しておく必要がある¹。

まとめ

身体疾患に精神疾患が合併した場合、身体疾患自体の予後が悪化するばかりでなく、それらの症例は医療資源を過剰に消費している。包括医療が叫ばれる中で、精神疾患合併の影響を無視するのはナンセンスで

ある。研究目的でのコンサルテーション・リエゾン精神医療の介入では、精神疾患の改善だけでなく、医療資源の消費抑制も可能であることが報告されている。しかし、通常のコンサルテーション精神科医療の限界についても指摘されており、治療面のみならず医療経済面からも新たな方策（たとえば、Bio-Psycho-Social screening を使用した介入やせん妄に対する予防的介入など）を模索していく必要がある。

文 献

- Cartesian Solutions: The next generation of physical & mental health/substance use disorder services. <http://www.cartesiansolutions.com>
- Kathol R, Saravay SM, Lobo A, Ormel J: Epidemiologic trends and costs of fragmentation. *Med Clin North Am* 2006; 90: 549-572.
- Wells KB, Golding JM, Burnam MA: Psychiatric disorder in a sample of the general population with and without chronic medical conditions. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 976-981.
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M: Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *Jama* 1993; 270: 1819-1825.
- Carney RM, Freedland KE, Veith RC: Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom Med* 2005; 67 Suppl 1 : S29-33.
- Kop WJ, Gottdiener JS: The role of immune system parameters in the relationship between depression and coronary artery disease. *Psychosom Med* 2005; 67 Suppl 1 : S37-41.
- Chrapko WE, Jurasz P, Radomski MW, Lara N, Archer SL, Le Melleo JM: Decreased platelet nitric oxide synthase activity and plasma nitric oxide metabolites in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 129-134.
- Freedland KE, Carney RM, Skala JA: Depression and smoking in coronary heart disease. *Psychosom Med* 2005; 67 Suppl 1 : S42-46.
- Morris PL, Robinson RG, Andrzejewski P, Samuels J, Price TR: Association of depression with 10-year poststroke mortality. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 124-129.
- Lin EH, Katon W, Von Korff M, Rutter C, Simon GE, Oliver M, Ciechanowski P, Ludman EJ, Bush T, Young B: Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. *Diabetes Care* 2004; 27: 2154-2160.
- Katon WJ, Rutter C, Simon G, Lin EH, Ludman E, Ciechanowski P, Kinder L, Young B, Von Korff M: The association of comorbid depression with mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2668-2672.
- Rockwood K, Cosway S, Carver D, Jarrett P, Stadnyk K, Fisk J: The risk of dementia and death after delirium. *Age Ageing* 1999; 28: 551-556.
- McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Belzile E: Delirium predicts 12-month mortality. *Arch Intern Med* 2002; 162: 457-463.
- Francis J, Martin D, Kapoor WN: A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *Jama* 1990; 263: 1097-1101.
- Inouye SK, Rushing JT, Foreman MD, Palmer RM, Pompei P: Does delirium contribute to poor hospital outcomes? A three-site epidemiologic study. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 234-242.
- 岸 泰宏: コンサルテーション・リエゾン精神医学の経済効率。リエゾン精神医学とその治療学 (山脇成人編), 2003; pp 11-18, 中山書店, 東京。
- Kishi Y, Meller WH, Kathol RG, Swigart SE: Factors affecting the relationship between the timing of psychiatric consultation and general hospital length of stay. *Psychosomatics* 2004; 45: 470-476.
- Saravay SM, Lavin M: Psychiatric comorbidity and length of stay in the general hospital. A critical review of outcome studies. *Psychosomatics* 1994; 35: 233-252.
- Katon W, Von Korff M, Lin E, Lipscomb P, Russo J, Wagner E, Polk E: Distressed high utilizers of medical care. DSM-III-R diagnoses and treatment needs. *Gen Hosp Psychiatry* 1990; 12: 355-362.
- Kathol RG, McAlpine D, Kishi Y, Spies R, Meller W, Bernhardt T, Eisenberg S, Folkert K, Gold W: General medical and pharmacy claims expenditures in users of behavioral health services. *J Gen Intern Med* 2005; 20: 160-167.
- Fawzy FI, Fawzy NW, Hyun CS, Elashoff R, Guthrie D, Fahey JL, Morton DL: Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 681-689.
- Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC, Gotthel E: Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1989; 2: 888-891.
- Coyne JC, Stefanek M, Palmer SC: Psychotherapy and survival in cancer: the conflict between hope and evidence. *Psychol Bull* 2007; 133: 367-394.
- Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, Czajkowski SM, DeBusk R, Hosking J, Jaffe A, Kaufmann PG, Mitchell P, Norman J, Powell LH, Raczynski JM, Schneiderman N: Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial. *Jama* 2003; 289: 3106-3116.
- Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, Veith RC, Carney RM, Burg MM, Kaufmann PG, Shuster J, Mellman T, Blumenthal JA, Krishnan R, Jaffe AS: Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 792-798.
- Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Wagner WR: Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 137-140.
- Chrapko W, Jurasz P, Radomski MW, Archer SL, Newman SC, Baker G, Lara N, Le Melleo JM: Alteration of decreased plasma NO metabolites and platelet NO synthase activity by paroxetine in depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1286-1293.
- Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Nemeroff CB, Musselman DL, van Zyl LT, Finkel MS, Krishnan KR, Gaffney M, Harrison W, Califf RM,

- O'Connor CM: Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation* 2003; 108: 939-944.
29. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr, Krishnan KR, van Zyl LT, Swenson JR, Finkel MS, Landau C, Shapiro PA, Pepine CJ, Mardekian J, Harrison WM, Barton D, McLvor M: Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *Jama* 2002; 288: 701-709.
 30. Lesperance F, Frasere-Smith N, Koszycki D, Laliberte MA, van Zyl LT, Baker B, Swenson JR, Ghatavi K, Abramson BL, Dorian P, Guertin MC: Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *Jama* 2007; 297: 367-379.
 31. Strain JJ, Lyons JS, Hammer JS, Fahs M, Lebovits A, Paddison PL, Snyder S, Strauss E, Burton R, Nuber G: Cost offset from a psychiatric consultation-liaison intervention with elderly hip fracture patients. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1044-1049.
 32. Kishi Y, Meller WH, Kato M, Thurber S, Swigart SE, Okuyama T, Mikami K, Kathol RG, Hosaka T, Aoki T: A comparison of psychiatric consultation liaison services between hospitals in the United States and Japan. *Psychosomatics* 2007; 48: 517-522.
 33. Gater RA, Goldberg DP, Evanson JM, Lowson K, McGrath G, Tantom D, Million L: Detection and treatment of psychiatric illness in a general medical ward: a modified cost-benefit analysis. *J Psychosom Res* 1998; 45: 437-448.
 34. Levenson JL, Hamer RM, Rossiter LF: A randomized controlled study of psychiatric consultation guided by screening in general medical inpatients. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 631-637.
 35. de Jonge P, Huyse FJ, Ruinemans GM, Stiefel FC, Lyons JS, Slaets JP: Timing of psychiatric consultations: the impact of social vulnerability and level of psychiatric dysfunction. *Psychosomatics* 2000; 41: 505-511.
 36. de Jonge P, Huyse FJ, Slaets JP, Herzog T, Lobo A, Lyons JS, Opmeer BC, Stein B, Arolt V, Balogh N, Cardoso G, Fink P, Rigatelli M, van Dijk R, Mellenbergh GJ: Care complexity in the general hospital: results from a European study. *Psychosomatics* 2001; 42: 204-212.
 37. Huyse FJ, Lyons JS, Stiefel F, Slaets J, de Jonge P, Latour C: Operationalizing the biopsychosocial model: the intermed. *Psychosomatics* 2001; 42: 5-13.
 38. Huyse FJ, Lyons JS, Stiefel FC, Slaets JP, de Jonge P, Fink P, Gans RO, Guex P, Herzog T, Lobo A, Smith GC, van Schijndel RS: "INTERMED": a method to assess health service needs. I. Development and reliability. *Gen Hosp Psychiatry* 1999; 21: 39-48.
 39. Huyse FJ, 忽滑谷和孝, 高梨葉子, 館 直彦, 佐藤武, 岸 泰宏, 保坂 隆: 【総合病院精神科における短期入院化とその問題点】 コンサルテーション・リエゾン精神医学の現状 将来の発展のためのモデル. 総合病院精神医学 (0915-5872) 2001; 13: 1-7.
 40. de Jonge P, Latour CH, Huyse FJ: Implementing psychiatric interventions on a medical ward: effects on patients' quality of life and length of hospital stay. *Psychosom Med* 2003; 65: 997-1002.
 41. Smith GR Jr: The course of somatization and its effects on utilization of health care resources. *Psychosomatics* 1994; 35: 263-267.
 42. Smith GR Jr, Monson RA, Ray DC: Psychiatric consultation in somatization disorder. A randomized controlled study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1407-1413.
 43. Rost K, Smith R, Matthews DB, Guise B: The deliberate misdiagnosis of major depression in primary care. *Arch Fam Med* 1994; 3: 333-337.
 44. Smith GR Jr, Rost K, Kashner TM: A trial of the effect of a standardized psychiatric consultation on health outcomes and costs in somatizing patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 238-243.
 45. Cole MG, Mc Cusker J, Bellavance F, Primeau FJ, Bailey RF, Bonnycastle MJ, Laplante J: Systematic detection and multidisciplinary care of delirium in older medical inpatients: a randomized trial. *Cmaj* 2002; 167: 753-759.
 46. Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, Cooney LM Jr: A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999; 340: 669-676.
 47. Rizzo JA, Bogardus ST Jr, Leo-Summers L, Williams CS, Acampora D, Inouye SK: Multicomponent targeted intervention to prevent delirium in hospitalized older patients: what is the economic value? *Med Care* 2001; 39: 740-752.
 48. 堀川直史: せん妄の非薬物的な治療と予防. 総合病院精神医学 2006; 18: 268-272.
 49. Simon GE, Katon WJ, Lin EH, Rutter C, Manning WG, Von Korff M, Ciechanowski P, Ludman EJ, Young BA: Cost-effectiveness of systematic depression treatment among people with diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 65-72.
 50. Katon W, Unutzer J, Fan MY, Williams JW Jr, Schoenbaum M, Lin EH, Hunkeler EM: Cost-effectiveness and net benefit of enhanced treatment of depression for older adults with diabetes and depression. *Diabetes Care* 2006; 29: 265-270.
 51. Katon WJ, Schoenbaum M, Fan MY, Callahan CM, Williams J Jr, Hunkeler E, Harpole L, Zhou XH, Langston C, Unutzer J: Cost-effectiveness of improving primary care treatment of late-life depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1313-1320.

(受付: 2008年8月5日)

(受理: 2008年9月3日)

—原 著—

当科における進行大腸癌に対する腹腔鏡手術の現況 適応と除外因子の検討

鈴木 英之 古川 清憲 菅 隼人 鶴田 宏之 松本 智司
秋谷 行宏 松田 明久 進士 誠一 佐々木順平 田尻 孝

日本医科大学大学院医学研究科臓器病態制御外科学

Laparoscopic Surgery for Advanced Colorectal Cancer: Selection Criteria and Exclusion Factors in our department

Hideyuki Suzuki, Kiyonori Furukawa, Hayato Kan, Hiroyuki Tsuruta,
Satoshi Matsumoto, Yukihiko Akiya, Akihisa Matsuda, Seiichi Shinji,
Junpei Sasaki and Takashi Tajiri

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

Abstract

Introduction: Laparoscopic assisted colectomy (LAC) for early colorectal cancer has been established and been proven to be equivalent to open colectomy in terms of survival and safety. Although the indications for LAC in advanced colorectal cancer remain controversial, LAC has been performed increasingly often.

Purpose: To clarify the selection criteria of laparoscopic surgery for advanced colorectal cancer.

Methods: The indications for laparoscopic surgery in advanced colorectal cancer were established from 2001~2004, as: 1) the cecum, ascending colon, descending colon, sigmoid colon, and rectosigmoid colon, 2) tumor depth within the subserosa, 3) no regional lymph node involvement, and 4) no distant metastasis. Indications established from 2005 to 2007 were: 1) all colorectal cancer with none in the lower rectum, 2) no distant metastasis, and 3) no direct invasion to neighboring organs. The reasons to exclude indications and the exclusion factors for laparoscopic colectomy for advanced colorectal cancer were analyzed.

Results: The percentage of cases consistent with the indications were 55% (2001~2004) and 78% (2005~2007). The reasons for exclusion were liver metastasis (19% and 40%), tumor location (33% and 37%), direct invasion to the neighboring organs (21% and 17%), and peritoneal dissemination (3% and 6%). The exclusion factors for laparoscopic colectomy were tumor size (31% and 27%), synchronous malignancies (11% and 26%), ileus and emergencies (17% and 14%), history of previous abdominal surgery (15% and 14%), age and general condition (17% and 9%), and obesity (8% and 5%). There was no significant difference between the short-term performance of LAC from 2001~2004 and from 2005 to 2007. Operation time, blood loss, conversion rate to open surgery and postoperative complications were similar between the patients with a body mass index (BMI) less than 25 and those with

a body mass index greater than 25.

Conclusion: Practical indications for LAC in advanced colorectal cancer are 1) all colorectal cancer with none in the lower rectum, 2) no distant metastasis, and 3) no direct invasion to neighbouring organs. Obesity is not necessarily an exclusion factor for LAC. However long-term analysis is still necessary.
(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 181-188)

Key words: laparoscopic colectomy, advanced colon cancer, surgical indication, obesity

緒言

内視鏡治療適応外の大腸良性腫瘍や早期大腸癌に対する腹腔鏡手術はその有用性及安全性が確立^{1,2}されている。さらに進行大腸癌に対しても保険適応が認可されるにいたり進行大腸癌に対しても多くの施設で積極的に腹腔鏡手術が導入されはじめている。しかし進行癌に対する腹腔鏡手術の適応に関しては腫瘍の部位や進行度などの疾患としての因子のみで腹腔鏡手術が選択されるわけではなく、腫瘍の大きさ、全身状態、また肥満、癒着など技術面に関連した要因により腹腔鏡手術が制限されることも少なくない。今回進行大腸癌に対して腹腔鏡手術を選択する基準を検討する目的で、腹腔鏡導入前期と後期に分けて腹腔鏡手術の除外因子の解析を行った。

対象と方法

腹腔鏡(補助)下大腸切除術(LAC)の施行にあたってはD3郭清を前提として2001年から2004年まで(前期)は術前深達度ssまでとし、明らかなリンパ節転移や遠隔転移のない症例で横行結腸、直腸を除くものとした。内側アプローチによるリンパ節郭清の手順や手技が安定し、中結腸動脈周囲の郭清も安全に行えるようになったことから、2005年から(後期)適応を拡大し、他臓器浸潤、遠隔転移のないRaまでのすべての症例を対象とした。

腹腔鏡手術適応に合致した症例のうち腹腔鏡手術を選択しなかった症例をRetrospectiveに検討した結果から、明らかな客観的理由があったものとして、腔鏡手術適応範囲内であったが、開腹手術を選択したという、いわゆる腹腔鏡手術の除外因子を、腫瘍の大きさ、多重癌、緊急症例、手術既往、年齢・全身状態、肥満の6項目とした(Table 1)。

個々の適応症例に対し、術式(開腹か腹腔鏡か)の選択要因を解析した。術式の選択に関しては術前に当

施設の成績を提示し患者にICを得た上で行ったが、患者の意思による開腹手術の選択が前期・後期ともに1例ずつあり、これらは除外因子に含めなかった。手術術式は結腸では進行癌手術として過不足のないD3郭清を原則とした。後期の直腸症例では占拠部位Raまでとし、側方郭清は省略した。術中の開腹移行の判断は術者が行い、視野不良、癒着などの理由により安全に手術が継続困難と判断された場合や、十分なリンパ郭清が遂行できないと考えられた場合躊躇なく開腹手術へ移行した。

また腹腔鏡下手術の手術成績とBMI25以上の肥満症例の腹腔鏡下手術の成績として手術時間、出血量、合併症発症率、開腹移行率に関する検討を行った。

統計学的検討

数値は平均±標準偏差であらわし、2群間の比較はMann-WhitneyのU検定またはChi-square testで行った。いずれも危険率5%未満をもって有意差ありと判断した。

結果

1. 症例の内訳

前期では進行大腸癌切除429症例のうち236例(55%)が腹腔鏡手術の適応となった。適応を拡大した後期では進行大腸癌切除157症例中122例(78%)が腹腔鏡手術の適応となった(Table 2)。

2. 腹腔鏡手術適応の割合

進行癌手術症例全体を1)腹腔鏡手術非適応症例、2)適応であるが除外因子があって開腹手術とした症例、3)適応であり除外因子なく開腹手術とした症例、4)腹腔鏡手術(LAC)を行った症例に分け、前期・後期で比較してみると、前期では44%が適応外、除外因子ありが17%、除外因子なしが34%、LACが5%であった。これに対し後期では適応外症例22%、除外因子ありが27%、除外因子なしが24%、LACが

Table 1 Exclusion factor of LAC

| | | |
|-------------------------------------|--------------------|--|
| 1. Tumor size | | More than 8 cm |
| 2. Synchronous malignancies | Colorectal cancers | Distant each other beyond the area of single resection |
| | Other cancers | Intra abdominal malignant tumor other than colorectal cancer |
| 3. Emergency | | Perforation, Ileus |
| 4. Previous abdominal major surgery | | GI surgery, Gynecological operation |
| 5. Age and general condition | Age | More than 85 years old |
| | General condition | Cardio-pulmonary dysfunction |
| 6. Obesity | | BMI more than 30 |

Table 2 Indication of LAC

| Period (year) | Former (2001 ~ 2004) | Latter (2005 ~ 2006) |
|-----------------------------------|----------------------|-------------------------------------|
| Location | C, A, D, Rs and S | C, A, T, D, S, Rs and Ra |
| Tumor depth | Within Subserosa | Without involvement of other organs |
| Lymph node involvement | Exclusion | Inclusion |
| Distant metastasis | Exclusion | Exclusion |
| No. of cases Indication/Total (%) | 236/429 (55) | 122/157 (78) |

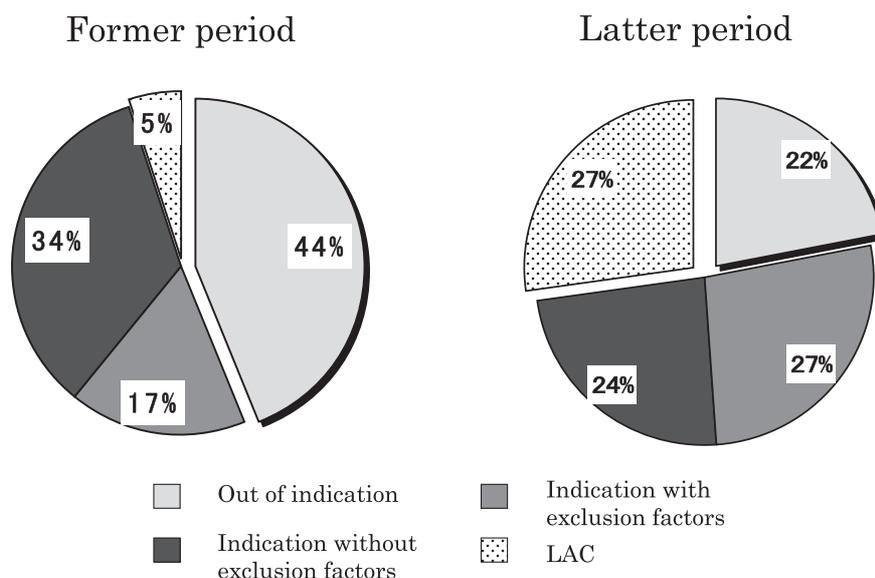


Fig. 1 Indication of LAC and Exclusion Factors: The left circle shows the ratio of LAC indication and exclusion factors in the former period and the right circle indicates the ratio of those in the latter period.

27%であった (Fig. 1).

適応を拡大したことによって、前期 55% から後期には進行癌の 78% が腹腔鏡手術適応症例となったが、そのうち実際に LAC が施行されたのは約 1/3 であり、2/3 は開腹手術が行われていた。開腹手術の約半数は何らかの除外因子があり、半数は除外因子なしであった。

3. 腹腔鏡手術適応外因子の検討

腹腔鏡手術適応外となった因子を検討すると、前期では腫瘍占拠部位 (直腸・肛門) (32%), 他臓器浸潤 (21%), 肝転移 (19%), リンパ節転移 (13%), 占拠部位 (横行結腸) (12%), 腹膜播種 (3%) の順に多かった。後期では横行結腸とリンパ節転移を適応に含めたため肝転移 (40%), 占拠部位 (下部直腸・肛門) (37%), 他臓器浸潤 (17%), 腹膜播種 (6%) の順に

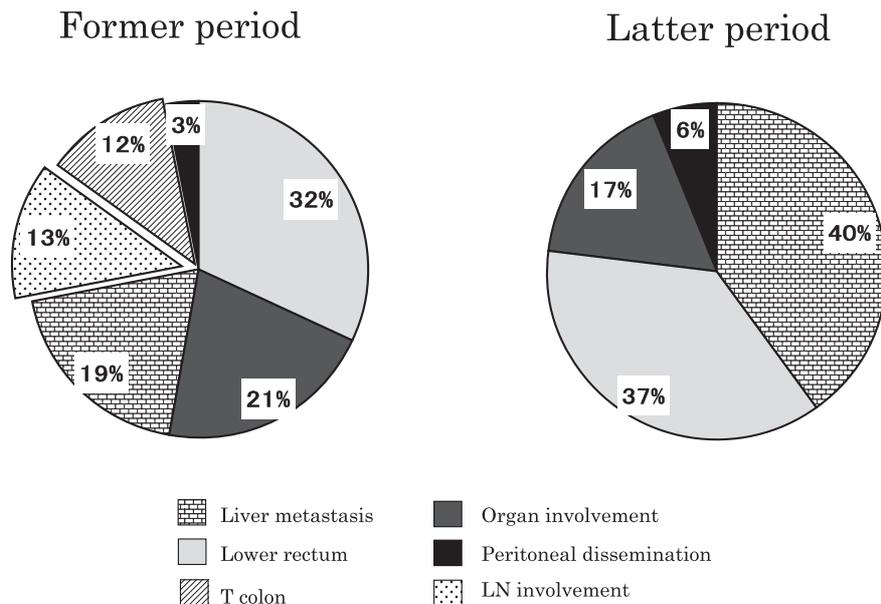


Fig. 2 The reasons for out of indication of LAC: The left circle shows the ratio of the reasons for out of indication of LAC in the former period and the left circle indicates the ratio of those in the latter period.

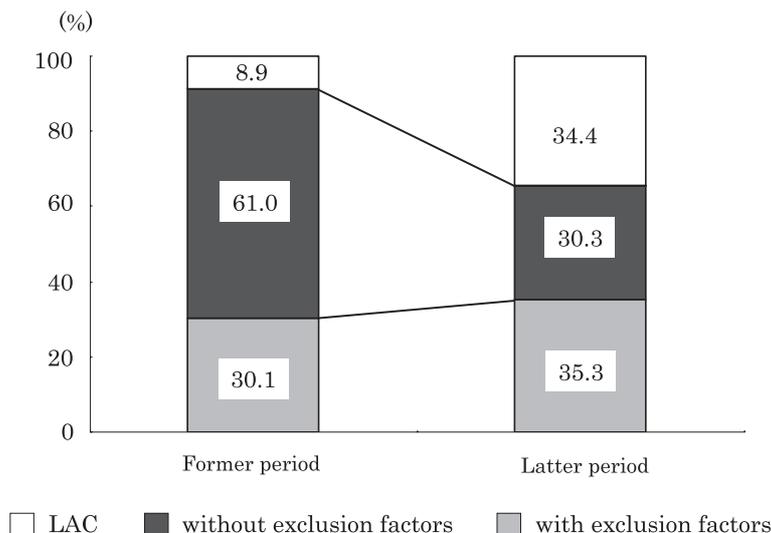


Fig. 3 Proportion of LAC and open surgery with and without exclusion factors: The left bar shows the proportion of the LAC and open surgery with and without exclusion factors in the former period and the right bar indicates the proportion of those in the latter period.

多かった (Fig. 2).

4. 腹腔鏡手術適応症例の内訳

次に腹腔鏡手術の適応症例のうち開腹手術を選択した理由に注目すると、前期ではその30.1%に除外因子があり、後期では35.3%に除外因子があった。

逆に腹腔鏡手術適応でありながら明らかな除外因子なく開腹手術を選択した症例が前期では61.0%、後期

でも30.3%あったことになり、とくに前期では進行大腸癌の腹腔鏡下手術に対する消極的な姿勢がうかがえた (Fig. 3).

5. 腹腔鏡手術の除外因子

前期・後期別に腹腔鏡手術の適応症例のうち除外因子の割合を検討するといずれも腫瘍の大きさがもっとも多く (前期31%、後期27%)、緊急・イレウス (前

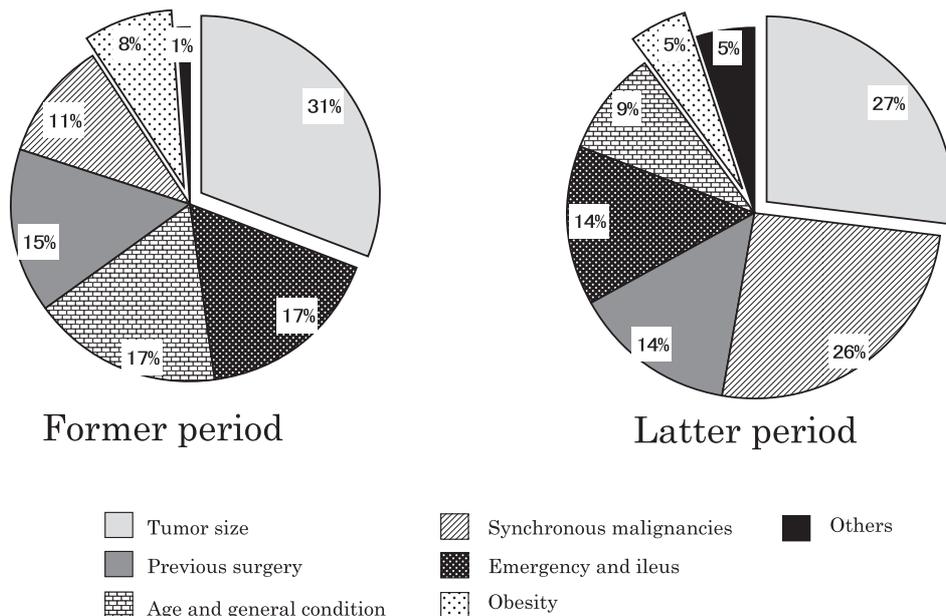


Fig. 4 Exclusion factors of LAC: The left circle shows the ratio of exclusion factors in the former period and the right circle indicates the ratio of those in the latter period.

Table 3 Short term performance of LAC

| | Former period | Latter period | |
|----------------------------|---------------|---------------|----|
| Operation time (min) | 250.4 ± 73.8 | 251.5 ± 84.8 | NS |
| Blood loss (mL) | 126.3 ± 245.7 | 133.9 ± 238.1 | NS |
| Complications | 4.8% | 4.8% | NS |
| Conversion to open surgery | 9.5% | 7.1% | NS |

NS: not significant

期 17%, 後期 14%), 全身状態・年齢 (前期 17%, 後期 9%), 手術既往 (前期 15%, 後期 14%), 多重癌 (前期 11%, 後期 26%) などがこれに続いた。しかし肥満によるものは前期 8%, 後期 5% と低かった (Fig. 4)。

6. 腹腔鏡手術成績

前期と適応を拡大した後期で腹腔鏡手術の短期成績を比較すると手術時間, 出血量, 合併症発症率, 開腹移行率いずれも有意な差は見られなかった (Table 3)。

7. 肥満症例の腹腔鏡手術成績

腹腔鏡手術症例を日本肥満学会の基準³に従い BMI 25 未満と BMI 25 以上に分けると, 前者 48 例 (79%), 後者 15 例 (21%) であり, 日本における成人肥満者の割合 (20~24%) と同等の比率であった。手術時間,

出血量の比較では平均値でわずかに肥満症例のほうが手術時間が長く出血量も多かったが有意差は認められず, 合併症発症率, 開腹移行率においても有意な差は見られなかった (Table 4)。

考 察

腹腔鏡下大腸手術は当初内視鏡治療困難な大腸良性腫瘍や早期癌に対して行われていたが, その安全性, 根治性が開腹手術と同等であり, 術後の疼痛や在院日数において開腹手術に勝ると評価されるに至り着実に広まってきた。しかし進行癌に関してはポートサイト再発^{4,5}や根治性の観点から欧米においても賛否両論であった⁶。その後手術手技の向上や手術デバイスの改良により進行大腸癌に対しても根治性を損なうことなく施行しうるとの報告⁷がなされ徐々に導入する施設が増加し現在に至っている。2005 年に刊行された大腸癌治療ガイドライン⁸では「腹腔鏡手術は結腸癌および Rs 癌のうち Stage 0 および Stage I に適応される。」とされ, mp までではあるが進行癌に対しても適応とされている。また社会保険診療報酬上も平成 14 年から良性疾患・早期癌にのみ認められていた制限がなくなり, さらに平成 18 年からは腹腔鏡下結腸悪性腫瘍切除術, 腹腔鏡下低位前方切除術が新規追加され, いずれも開腹手術に比べて大幅に診療報酬点数が高く設定された。

このように社会的にも進行大腸癌に対する腹腔鏡手

Table 4 Short term performance of LAC for obese patients

| | BMI under 25 | BMI over 25 | |
|----------------------------|--------------|-------------|----|
| Cases | 48 (79%) | 15 (21%) | |
| BMI | 21.2±2.1 | 27.0±2.6 | |
| Operation time (min) | 248.5±87.5 | 258.6±54.2 | NS |
| Blood loss (mL) | 126.7±262.8 | 144.0±158.9 | NS |
| Complications | 4.2% | 6.7% | NS |
| Conversion to open surgery | 10.4% | 6.7% | NS |

NS: not significant

術が受容・容認される環境が整いつつある。

一方では進行大腸癌に対する腹腔鏡下手術は現在本邦においても RCT (JCOG 0404, CRC Surg-LAP/OPEN) が進行中であり、近々その長期成績が公表されるが、日本内視鏡外科学会のアンケート調査⁹では2003年以降すでに進行大腸癌に対する腹腔鏡手術数が早期大腸癌を凌駕している。

しかし早期癌手術症例にはない進行癌ゆえの困難性(腫瘍の大きさ、術前の通過障害に伴う腸管拡張)や早期癌、進行癌ともに考えられる要因(肥満、手術既往など)により腹腔鏡手術を選択しない症例も少なくない。

今回われわれは当教室で進行大腸癌に対して腹腔鏡手術を導入し、次第に適応を拡大していく過程で、腹腔鏡手術非適応となる因子、腹腔鏡手術を除外した因子について検討を行った。2001年から2004年までは腹腔鏡手術の適応として深達度はssまで、リンパ節転移や遠隔転移のない症例で、かつD3郭清の技術的難易度が高い横行結腸と側方郭清や直腸の肛門側切除の困難性から直腸Ra、Rb症例は除外した。この結果すべての進行大腸癌のうち半数以上(55%)が適応症例となった。非適応の因子としては直腸・他臓器浸潤・肝転移の順に多かった。

しかし適応症例のうちの30%はなんらかの除外因子があって開腹手術が選択されていた。60%は除外因子なく開腹手術が選択されており、実際に腹腔鏡手術が選択されたのは適応症例中の10%に過ぎなかった。

2005年以降(後期)からは適応を拡大し、他臓器浸潤、遠隔転移のないRaまでのすべての症例を対象とした結果、進行大腸癌の78%が適応症例となったが、そのうちの35%は除外因子があって開腹手術が選択、30%は除外因子なく開腹手術が選択され、腹腔鏡手術は35%に行われていた。

このように部位や深達度、遠隔転移などの腫瘍因子による適応拡大を行っても、実際にそのすべての症例に腹腔鏡手術が行われるわけではなく、さまざまな除

外因子があった。その除外因子には、前期・後期いずれも腫瘍の大きさ(前期31%、後期27%)がいちばん多く、次に多重癌、緊急・イレウス、手術既往、全身状態・年齢などであったが、BMI 30以上の肥満は除外因子としては少なかった。

各々の除外要因について検討すると、まず腫瘍の大きさという点からは、腫瘍最大径8~10cm以上を適応外とするという報告が多い¹⁰。当教室では最大径8cm以上を除外因子としたが、腫瘍の形状によっては腫瘍最大径より小さな小切開創で摘出できることがある。反対に腸管周囲の脂肪垂や腸間膜脂肪によっては腫瘍最大径以上の切開を要することも多い。腫瘍の大きさを除外因子とする理由は、腹腔鏡手術のメリットのひとつである「手術創の小ささ」を享受することができないこと、また腫瘍が大ききことにより鉗子操作による腹腔内での腫瘍のハンドリングが困難であることが挙げられる。同時に腫瘍のハンドリング操作による腫瘍細胞の拡散も危惧される。

しかし腸管に対する空気曝露の少なさや内側アプローチによるNo touch isolation、微細な血管処理やリンパ郭清は低侵襲性という意味において、たとえ切開創が多少大きくなってもそれを補って余りあるメリットを有する可能性がある¹¹⁻¹³。直腸の大きな腫瘍は確かに鉗子操作によるハンドリングと場の展開が困難であるが、結腸癌ではあまり問題とならないことが多いことから、腫瘍の大きさを腹腔鏡手術の除外因子とすることに関してはさらなる検討を要すると思われる。

次に多重癌であるが、大腸癌はHNPCC(遺伝性非ポリポーシス大腸癌)などを含め比較的多重癌の多い癌腫とされ、多発癌は3.5%から15.8%、重複癌は3.9%から13.5%に見られるとの報告がある¹⁴⁻¹⁶。同時性の大腸多発癌の場合は互いに近傍の多発であれば一括に切除できるが、左右結腸や直腸などに離れて多発することも多く、この場合には挿入するポートの位置や小開腹創を共有できるような工夫が必要である。また開腹下に2カ所の結腸を切除する以上に腹腔鏡手術

では手術時間を要することが多いため、当科では技術的には十分可能であるが腹腔鏡手術除外因子とした。他臓器との重複では胃癌が最も多く¹⁵、次に乳腺や肝胆膵、肺、女性生殖器等がこれに続く¹⁶。当科においても胃癌(LADG)との同時手術を2例に行ったが、実際にはポートや小開腹創の位置を共有できないこと、時間がかかるなど解決すべき点も多く、またそれぞれの疾患の病期を考慮すると双方が腹腔鏡手術の適応となる症例は限定される。その他の重複癌では腹腔鏡同時手術のメリットが活かせるケースは少ない。以上より近傍に多発し一括切除できる大腸癌以外の多重癌は除外因子と考えている。

緊急症例のほとんどは穿孔やイレウスであり、腹腔内の汚染や拡張腸管により著しく視野が妨げられ、術中副損傷のリスクも高いため当科では腹腔鏡手術の除外因子と考えている。しかし術前イレウス状態でもイレウス管や経肛門的減圧管により十分腸管の減圧ができれば腹腔鏡手術に問題はないと考えられる¹⁷。

次に手術既往であるが、腹腔内の癒着に関しては腹腔鏡手術の禁忌とはならない(level of evidence: 4)との報告がある¹⁸。実際虫垂炎や婦人科疾患手術後の癒着は腹腔鏡下に癒着剝離可能¹⁹、挿入ポートの位置や挿入順序を工夫することで対応可能なことが多い。しかし前回手術が大腸切除や胃全摘の場合はやはり安全な視野を確保しにくいことや、副損傷のリスクから腹腔鏡手術除外因子としている。

また全身状態特に心肺機能の低下で気腹が困難な症例や高齢で長時間手術に耐えられない症例も除外因子となる^{20,21}。しかし吊り上げ式の腹腔鏡手術を利用すれば心肺機能に及ぼす影響は少ないことが知られており²¹、下腹部特に婦人科・泌尿器科領域の手術では吊り上げ式腹腔鏡手術は広く普及している²²。大腸癌手術のうち右側結腸や横行結腸症例では上腹部に操作が及ぶことが多いため、吊り上げ式では十分な視野が得られないことがあり、すべての進行大腸癌に応用できるとは限らないが、心肺機能低下症例では選択肢の一つとして有用と考えられる²³。

肥満に関しては、一般に肥満者では腹腔鏡手術が困難であり、手術時間も長くなるといわれている^{24,25}。さらに深部静脈血栓症や創部感染などの合併症が多いとの報告もある²⁶。しかし超音波凝固切開装置、バイポーラー鉗刀、血管シーリングシステムなどの各種デバイスの発達²⁷に伴ってより安全に肥満者の腹腔鏡手術が行えるようになってきた。今回の検討では、日本肥満学会の基準による1度肥満(BMI 25~30)³は腹腔鏡手術症例の21%を占めていたが手術時間、出血

量、術後合併症発症率、開腹移行率などの短期手術成績ではBMI 25未満症例とほぼ同等の結果であった。本邦では欧米に比べてBMI 30以上の高度肥満症例が少ないこともあり、現在では原則肥満者を腹腔鏡手術の除外要因とする必要はないと考えている。これらの除外因子6項目のうち腫瘍の大きさと肥満以外は適応を拡大することによって腹腔鏡手術適応とすることは現状では困難と考えられ、Fig. 3で示したように前期と比べ後期でもその割合は大きな変化が見られなかった。

最後に進行大腸癌に対する腹腔鏡手術の短期成績を前期と適応を拡大した後期で比較した結果、手術時間、出血量、合併症発症率、開腹移行率いずれも有意な差が見られなかった。

結 論

他臓器浸潤、遠隔転移のないRaまでの進行大腸癌を腹腔鏡手術の対象とする選択基準は妥当と考えられた。これにより進行大腸癌の約3/4が腹腔鏡手術の適応となるが、さらに腫瘍の大きさ、多重癌、手術既往、全身状態などの除外因子に左右される。腫瘍の大きさに関しては検討の余地があるが、1度までの肥満であれば除外因子とする必要はないと思われた。

文 献

1. 渡辺昌彦, 長谷川博俊, 北島政樹: 結腸癌に対する腹腔鏡下手術の現状. 日外会誌 1999; 100: 796-800.
2. Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, Baba H, Hideki N, Kitajima M: Oncologic outcome of laparoscopic surgery for T1 and T2 colorectal carcinoma. Hepatogastroenterology 2003; 50: 396-400.
3. 松澤佑次, 井上修二, 池田義雄, 坂田利家, 齋藤 康, 佐藤祐造, 白井厚治, 大野 誠, 宮崎 滋, 徳永勝人, 深川光司, 山之内国男, 中村 正: 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準. 肥満研究 2000; 6: 18-28.
4. Cirocco WC, Schwartzman A, Golub RW: Abdominal wall recurrence after laparoscopic colectomy for colon cancer. Surgery 1994; 116: 842-846.
5. Jacquet P, Averbach AM, Jacquet N: Abdominal wall metastasis and peritoneal carcinomatosis after laparoscopic-assisted colectomy for colon cancer. Eur J Surg Oncol 1995; 21: 568-570.
6. Feliciotti F, Guerrieri M, Paganini AM, De Sanctis A, Campagnacci R, Perretta S, D'Ambrosio G, Lezoche G, Lezoche E: Long-term results of laparoscopic vs open resection for rectal cancer for 124 unselected patients. Surg Endosc 2003; 17: 1530-1535.
7. Franklin ME, Kazantsev D, Abrego D, Diaz-E JA, Balli J, Glass L: Laparoscopic surgery for stage III colon cancer. Surg Endosc 2000; 14: 612-616.
8. 大腸癌治療ガイドライン 医師用 大腸癌研究会編: 2005年版. 2005; pp 18, 金原出版 東京.
9. 内視鏡外科手術に関するアンケート調査—第7回集計

- 結果報告— 日本内視鏡外科学会誌 2004; 9: pp 475-561.
10. 河村 裕, 小西文雄: 腹腔鏡下大腸切除術の適応とその根拠. 臨外 2000; 58: 165-669.
 11. Tung PHM, Smith CD: Laparoscopic insufflation with room air cause exaggerated interleukin-6 response. Surg Endosc 1998; 13: 473-475.
 12. Liang JT, Lai HS, Lee PH: Laparoscopic medial-to-lateral approach for the curative resection of right-sided colon cancer. Ann Surg Oncol 2005; 14: 1878-1879.
 13. Fujita J, Uyama I, Sugioka A, Komori Y, Atsui H, Hasumi A: Laparoscopic right hemicolectomy with radical lymph node dissection using the no-touch isolation technique for advanced colon cancer. Surg Today 2001; 31: 93-96.
 14. 高橋慶一, 森 武生, 山口達郎, 松本 寛, 宮本英典, 内田 寛, 荒井邦佳, 岩崎善毅, 佐瀬善一郎: 癌術後フォローアップ計画: 大腸癌. コンセンサス癌治療 4. 2005; pp 20-25, へるす出版 東京.
 15. 石黒めぐみ, 望月英隆, 杉原健一, 平田公一, 村田暁彦, 畠山勝義, 固武健二郎, 寺本龍生, 高橋慶一, 亀岡信悟, 齊藤幸夫, 前田耕太郎, 平井 孝, 大植雅之, 白水雄雄: 大腸癌術後のフォローアップ III. 大腸癌に合併する多発癌・重複がんに関するフォローアップについて. 日本大腸肛門病学会誌 2006; 59: 863-868.
 16. 島谷英彦, 藤井久男, 小山文一, 向川智英, 中川 正, 松本 寛, 武内 拓, 中島祥介: 大腸他臓器重複癌症例の検討. 日本大腸肛門病学会誌 2003; 56: 294-298.
 17. 杉本昌之, 長谷川洋, 小木曾清二, 坂本英至, 伊神剛, 森 俊治, 田畑智丈, 河合清貴, 深見保之: 経肛門的イレウス管にて減圧後, 腹腔鏡下大腸切除術を施行した大腸癌イレウス症例の検討. 日腹部救急医学会誌 2004; 24: 23-28.
 18. Veldkamp R, Bonjer MGHJ, Meijer DW, Buunen M, Jeekel J, Anderberg B, Cuesta MA, Cuschieri A, Fingerhut A, Fleshman JW, Guillou PJ, Haglund E, Himpens J, Jacobi CA, Jakimowicz JJ, Koeckerling F, Lacy AM, Lezoche E, Monson JR, Morino M, Neugebause E, Wexner SD, Whelan RL: Laparoscopic resection of colon cancer: consensus of the European Association of Endoscopic Surgery (EAES). Surg Endosc 2004; 18: 1163-1185.
 19. 田中淳一, 安藤秀明, 伊藤正直, 浅沼義博, 小山研二: 腹腔内癒着を伴う腹腔鏡下手術の臨床的検討. 日消外会誌 1997; 30: 1967-1971.
 20. 小林隆史, 永田博文, 門崎 衛, 大塚幸喜: 腹腔鏡補助下大腸切除術における術中呼吸・循環動態の変動および術後 QOL—開腹手術症例との比較検討—. 麻酔 2006; 55: 579-589.
 21. 川原玲子, 天野栄三, 藤崎江美子, 森岡幸憲: 腹腔鏡手術の人工呼吸管理. ICU と CCU 2005; 29: 389-393.
 22. 明楽重夫, 竹下敏行, 可世木久幸, 荒木 勤: 産婦人科における内視鏡検査・手術 わが教室における腹腔鏡手術. 産婦治療 2000; 181: 574-580.
 23. 河村 裕, 須並英二, 武藤徹一郎: 腹腔鏡による大腸癌の手術 われわれの工夫 吊り上げ法を用いた腹腔鏡による結腸癌の手術. 消外 1999; 22: 209-218.
 24. Leroy J, Ananian P, Rubino F, Claudon B, Mutter D, Marescaux J: The impact of obesity on technical feasibility and postoperative outcomes of laparoscopic left colectomy. Ann Surg 2005; 241: 69-76.
 25. Simopoulos C, Polychronidis A, Botaitis S, Perente S, Pitiakoudis M: Laparoscopic cholecystectomy in the obese patients. Obes Surg 2005; 15: 243-246.
 26. 門田守人: 肥満手術者の問題点と工夫 その2. 手術 2000; 54: 1873-1884.
 27. 岡島正純, 吉満政義, 沖山二郎, 浅原利正: 内視鏡下手術で用いるサージカルデバイスの適切な使用法 腹腔鏡手術における術野展開の工夫と必要なデバイスの特徴. 消外 2004; 27: 1521-1529.

(受付: 2008年5月8日)

(受理: 2008年7月18日)

—臨床および実験報告—

新生児集中治療室におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 定着防止対策としての手袋着用の効果

中島 瑞恵¹ 島 義雄¹ 熊坂 栄¹ 右田 真²¹葛飾赤十字産院小児科, 東京²日本医科大学付属病院小児科

Effect of Routine Glove Use on the Colonization Rate of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Neonatal Intensive Care Unit

Mizue Nakajima¹, Yoshio Shima¹, Sakae Kumasaka¹ and Makoto Migita²¹Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Katsushika Maternity Hospital, Tokyo²Department of Pediatrics, Nippon Medical School

Abstract

Despite strict adherence to standard precautionary methods, such as hand washing, isolation precaution, and individual use of various devices, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) has become epidemic in our neonatal intensive care unit (NICU). To prevent nosocomial MRSA transmission via the hands of hospital personnel, we have worn gloves while caring for neonates since July 2005. The colonization rate of MRSA was calculated as the ratio of the neonates colonized with MRSA to the total number of neonates in our NICU. With the glove precaution, the mean colonization rate has decreased from 20% (April 2004 through June 2005) to 8.8% (July 2005 through June 2006). This study suggests that the glove precaution can significantly reduce the nosocomial transmission of MRSA, although it might be necessary to survey MRSA carriers and search for effective control measures in each NICU.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 189-192)

Key words: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, infection control, gloves

緒言

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) を含めた院内の病原体の伝播に関するすべての湿性物質の危険性を減らすため、標準予防策が1996年に発表された。新生児集中治療室 (NICU) においても、MRSA 定着は共通の懸案であり、種々の感染対策が施行されている。当院でも標準予防策に基づき、手洗い励行 (擦り

込み式速乾性消毒剤も含む)、保菌児・非保菌児の区分け、環境整備、MRSA 感染症児に対する抗生剤投与、定期監視培養、スタッフへの教育を行ってきたが十分なMRSA保菌率の低下を得られなかった。MRSAは医療従事者の処置行為を介して伝播することは明らかであり、従来の速乾式アルコール製剤による手指消毒とは異なる方法として、物理的な障壁を設けることを目的に処理時手袋着用を開始し、その効果を検証した。

表1 症例の分布

| 症例数 | 前期：855 例 | 後期：596 例 |
|----------|-------------|--------------|
| 在胎週数 (週) | 37.0 ± 3.4 | 36.6 ± 3.5 |
| 出生体重 (g) | 2,566 ± 730 | 2,444 ± 702 |
| 極低出生体重児 | 68 例 (8%) | 55 例 (9%) |
| 人工呼吸管理 | 73 例 (8.5%) | 68 例 (11.4%) |

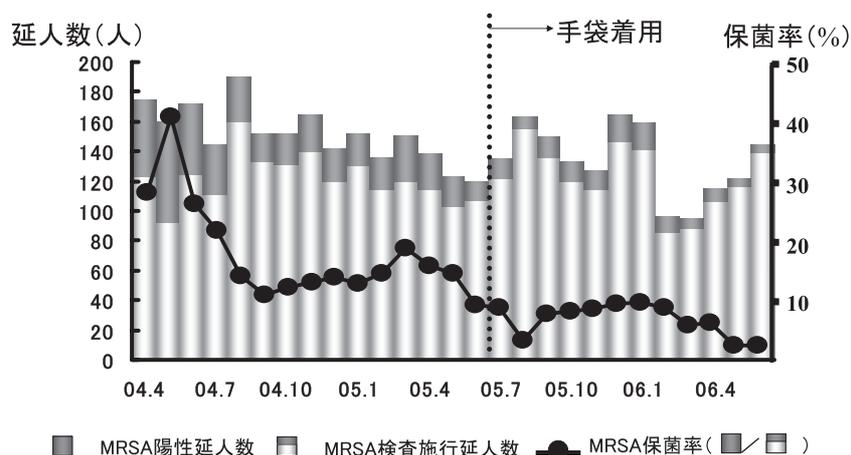


図1 MRSA 保菌率の推移

手袋導入前、保菌率は最大 42.5% と高率であったが、導入後徐々に低下し、1 年後には 4～5% の保菌率で推移している。

対象と方法

対象は 2004 年 4 月から 2006 年 6 月まで当院 NICU に入院した 1,451 名 (在胎週数 36.8 ± 3.4 週, 出生体重 $2,516 \pm 721$ g) で、手袋着用する以前の 2004 年 4 月から 2005 年 6 月を前期、手袋着用を開始した 2005 年 7 月から 2006 年 6 月までを後期とした。後期では全処置の際に医療従事者がディスポーザブル手袋 (semper care[®]) を着用した。以前から行っていた手袋着用前後に手洗いを行うこと、緊急対応時など手袋着用をする時間がない場合には、速乾式アルコール製剤による消毒後処置することは全対象期間中継続した。

NICU 内の MRSA 保菌児数の推移を比較し、MRSA 感染対策としての手袋着用の効果について検討した。また、長期入院児に MRSA 保菌率が高かったため、新規に陽性となった人数での比較も行った。保菌定着の評価は週に一回定期的に行った鼻腔培養で MRSA が検出された児を MRSA 陽性者とし、月別に入院延患者数に対する MRSA 延陽性者の割合を算出した。統計学的処理は、 χ^2 二乗検定を用いて $p < 0.05$ を有意とした。

結果

1) 症例のプロフィール (表 1)：在胎週数と出生体重はそれぞれ、前期 [37.0 ± 3.4 週, $2,566 \pm 730$ g]、後期 [36.6 ± 3.5 週, $2,444 \pm 702$ g] で、両群間に有意差はなかった。また、[前期：後期] の順に、極低出生体重児数 [68 人 (8%)：55 人 (9%)] は有意差を認めず、人工呼吸管理を行った人数 [73 人 (8.5%)：68 人 (11.4%)] は有意ではないが後期に多かった。

2) MRSA 保菌率の推移 (図 1)：手袋着用以前に、MRSA 保菌率が 42.5% までに上昇したが、手洗い励行の強化、スタッフへの教育を推進し、保菌率は 11% まで減少した。さらに、手袋着用を開始したところ、保菌率は低下し、4～5% の保菌率を維持している。

3) MRSA 保菌率に対する手袋着用の効果 (表 2)：手袋着用により MRSA 保菌率は前期 20% から後期 8.8% へ有意に減少した。

4) MRSA 新規陽性者の割合 (図 2)：対象期間中に定期培養で MRSA が新規に陽性となった人数を比較すると、前期 104 例 (12.2%)、後期 18 例 (3.0%) で、手袋着用により有意に減少した。

表2 MRSA 保菌率

| 症例数 | 前期：855 例 | 後期：596 例 |
|-------------|---------------|----------------|
| 延検査人数 | 2,272 例 | 1,458 例 |
| 延 MRSA 陽性者数 | 450 例 (20.0%) | 129 例 (8.8%)** |

** p < .01 (vs 前期)

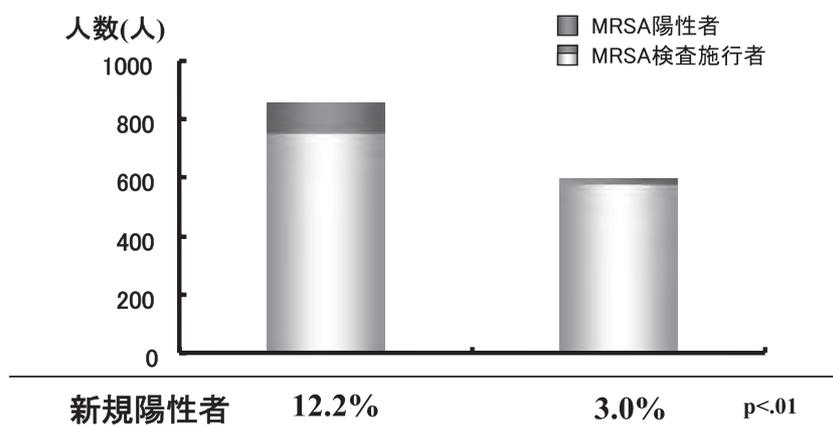


図2 MRSA 新規陽性者の割合

長期入院児ほど MRSA 陽性率が高くなるため、その因子を除いた新規に陽性化した人数で比較を行っても手袋導入の効果が分かる。

考案

MRSA は多くの医療施設に定着し、immuno-compromised host に定着、感染すると重症感染症を引き起こすことが知られている¹。新生児は無菌的状态で生まれ周囲の細菌が容易に定着するため、NICU では MRSA 保菌が容易に広まりやすく、MRSA が起炎菌となる重症感染症発症はいまだに重大な課題である¹⁻³。NICU や新生児室では MRSA 院内感染が集団感染に至らないように監視と有効な予防策を施設として身につけ、その感染症の発生を最小限にする努力をしなければならない。その最重要事項は医療従事者が児に触れる前後の手洗いであることは周知の事実である¹⁴。さらに、各施設の実状に応じた MRSA 管理対策を講ずることも課題であり^{4,5}、その手段として、ポピドンヨード希釈液を用いた口腔内清拭⁶、ムピロシン鼻腔内塗布^{5,7-9}、速乾式アルコール製剤の使用^{10,11}、手袋着用¹²⁻¹⁵など、種々の報告がある。この中でムピロシン鼻腔内塗布は除菌に有効的に働くという報告は多く認めるものの、耐性化^{16,17}といった問題点の指摘もあり、単独での対策として十分であるとは言い難い。

当院 NICU においても、院内での感染予防策を定

め施行してきたが、有効性と継続性が得られる方法は確立していなかった。そこで、除菌よりも保菌させない方法として、障壁を設けることを目的に手袋着用を開始した。その前後で、症例プロフィールに差はなく、後期で人工呼吸管理を要した児が多かったにもかかわらず、MRSA 保菌率が有意に減少したことは、手袋着用が保菌率の低下に大きく関与したことを示唆する。手袋着用する上でも各々の処置に対して前後の手洗いの徹底、処置終了後は手袋を直ちにはずすといった基本概念は徹底する必要がある、同時に手袋はただ使えばよいというのではなくどのような使い方がよいかを知ること、意識づけは重要な因子である。

手袋着用導入にあたり、看護サイドからは手技の不便さを懸念する声があったが、導入後実際に問題になったことはなかった。費用の問題、手袋の使い方など、総合的に考えると、全処置で着用したほうが良いのか、既存の報告¹⁴にあるように手袋着用の場面を選ぶべきなのか、今後の検討を待つ必要がある。

結論

当院 NICU における MRSA 定着防止対策として手袋着用は高い有用性を示した。手袋の有用性を示す報

告はこれまでも見られるが、複数の対策法のひとつとして手袋が位置づけられている。今回われわれは従来の方法に手袋着用を追加したところ、保菌率の大幅な低下を確認できた。MRSAによる敗血症の頻度は少ないが、伝播を防ぐため、施設ごとの保菌状況の監視を行うとともに有効な予防策を身につけることは重要であることを再認識した。

文 献

1. 佐藤吉壮：新生児のMRSA対策. 総合臨床 2003; 52: 2639-2640.
2. Huang YC, Chou YH, Su LH, Lien RI, Lin TY: Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus colonization and its association with infection among infants hospitalized in neonatal intensive care units. Pediatrics 2006; 118: 469-474.
3. 坂田 宏, 林 時伸, 平野至規, 竹田津未生, 高瀬雅史, 石岡 透, 平元 東, 丸山静男: NICU入院患者におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の検出状況. 日児会誌 1992; 96: 2664-2668.
4. 日本小児科学会新生児委員会: 新生児医療におけるMRSAに関する日本小児科学会新生児委員会の見解. 日児会誌 2001; 105: 904-905.
5. 高橋尚人, 崔 信明, 矢田ゆかり, 本間洋子, 桃井真里子, 仁志田博司: 新生児集中治療室におけるMRSA保菌に関する全国調査. 日児会誌 2005; 109: 1009-1014.
6. 西久保敏也, 高橋幸博, 川口千晴, 西村龍夫, 中川弥生子, 福田和由, 吉岡 章, 福井 弘, 一條元彦: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)のNICU内感染とその対策: ポビドンヨード希釈液を用いた患児口腔内清拭の検討. 日児会誌 1993; 97: 1830-1835.
7. 北島博之, 近藤 乾, 志賀清悟, 側島久典, 中村友彦, 宮澤廣文: 新生児集中治療室(NICU)における院内感染対策サーベイランス項目の検討. 日新会誌 2005; 17: 89-97.
8. 北島博之, 隅 清彰, 田中真也, 白石 淳, 佐野博之, 藤村正哲: 新生児集中治療室(NICU)におけるMRSA感染撲滅対策. 日新会誌 2006; 18: 42-48.
9. 山田雅明, 高橋立子, 丹野 仁, 柿澤秀行, 伊藤 健, 中江信義: 新生児集中治療室でのムピロシン鼻腔用軟膏塗布によるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌除菌効果の検討. 周産期医学 1998; 28: 1647-1651.
10. Cohen B, Saiman L, Cimiotti J, Larson E: Factors associated with hand hygiene practices in two neonatal intensive care units. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 494-498.
11. 西久保敏也, 桑原 勲, 辰巳公平, 釜本智之, 坂東由香, 石原 卓, 中野智巳, 石川直子, 西野正人: CDCガイドラインを参考にしたMRSA院内感染予防対策の検討. 日児会誌 2005; 109: 1106-1112.
12. 大城 誠, 高橋理栄子, 西川 浩, 加藤有一, 大橋直樹, 早川昌弘, 浅野恵子, 田中宣生: 新生児集中治療室におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌保菌児の減少—手袋着用の効果—. 日児会誌 1998; 102: 1171-1175.
13. 樋口隆造, 奥谷貴弘, 坊岡美奈, 西原正泰, 末永智浩, 宮脇正和, 青柳憲幸: NICUにおける院内感染に対する使い捨て手袋の効果. 日児会誌 2004; 108: 757-760.
14. 長谷川功, 徳田幸子, 羽田 聡, 村田美由紀, 吉岡博: 当院NICUにおけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)対策の検討—ディスポ手袋着用の効果—. 日新会誌 2001; 37: 474-478.
15. 河井昌彦, 儘田光和, 丹羽房子, 篠田 現, 吉岡孝和, 西田吉伸, 中畑龍俊: 新生児集中治療室におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌対策としてのディスポ手袋着用の有用性. 周産期医学 2003; 33: 1537-1539.
16. 山田雅明, 高橋立子, 伊藤 健, 中江信義: 新生児集中治療室でのムピロシン耐性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の出現と蔓延. 小児科臨床 2002; 55: 1979-1984.
17. Back NA, Linnemann CC Jr, Staneck JL, Kotagal UR: Control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a neonatal intensive-care unit: use of intensive microbiologic surveillance and mupirocin. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17: 227-231.

(受付: 2008年3月25日)

(受理: 2008年6月17日)

—臨床医のために—

骨盤臓器脱の新しい手術

メッシュ手術 (TVM 法) はオールマイティーである

明樂 重夫

日本医科大学大学院医学研究科女性生殖発達病態学

日本医科大学産婦人科学

New Surgical Procedures for Pelvic Organ Prolapse: Tension-free Vaginal Mesh

Shigeo Akira

Division of Reproductive Medicine, Perinatology and Gynecologic Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Department of Obstetrics and Gynecology, Nippon Medical School

Abstract

Pelvic organ prolapse (POP) is characterized by a lack of pelvic floor support, which causes the pelvic organs and vaginal wall to protrude. For many decades, suture repair techniques have been the primary choice of surgical treatment when indicated. Traditional surgical techniques are, however, associated with a high recurrence rate. Since 1996, vaginal mesh surgery for treatment of POP has been performed with several types of procedure. Among these procedures, the tension-free vaginal mesh (TVM) procedure is expected to be effective for reconstruction of the pelvic floor and to be applicable to almost all types of POP.

Gynemesh (Gynecare Ethicon, Somerville, NJ, USA), a thin, high-porosity synthetic polypropylene prosthesis, is inserted as a hammock under the bladder, applied laterally on the arcus tendineus fasciae pelvis, and retained by two unsecured bilateral transobturator arms. A posterior interrectovaginal prosthesis is inserted in front of the rectum and applied laterally on the levatores ani, retained by a bilateral lateral arm secured to the median part of the sacrospinous ligament.

We used TVM to treat 40 cases of POP from May 1, 2007, to June 30, 2008. We have applied both anterior and posterior meshes in 29 cases and an isolated anterior mesh only in 10 cases. The TVM was quite effective for all types of POP, including recurrent cases. However, bladder injury (3 cases) and rectal injury (1 case) occurred during this period. We believe that TVM is a decisive innovation in the treatment of POP, but surgeons must be familiar with its technical details before practice.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 193-196)

Key words: pelvic organ prolapse, tension-free vaginal mesh, clinical experience

骨盤臓器脱とは子宮脱, 膀胱瘤, 直腸瘤, 陰断端脱,

小腸瘤の総称で, 中高年の女性に多くみられ, 近年の

Correspondence to Shigeo Akira, Department of Obstetrics and Gynecology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

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

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

表1 補強に用いる部位とおもな術式

| | 部位 | 術式 |
|--------|---------------|---------------|
| 子宮温存 | 前後腔壁 | 腔閉鎖術 |
| | 基靭帯 仙骨子宮靭帯 | Manchester 手術 |
| | 仙棘靭帯 | 子宮頸部仙棘靭帯固定術 |
| 子宮摘出 | 各靭帯断端 | 真柄式など従来法 |
| | 仙骨子宮靭帯 | McCall 法 |
| | | Mayo 変法 |
| | | Shull 変法 |
| 腸骨尾骨筋膜 | Inmon 法 | |
| | 仙棘靭帯 | 仙棘靭帯固定法 |

高齢化社会において増加傾向にある。その原因として、骨盤底を支える骨盤底筋群や膀胱・子宮・直腸を骨盤壁に接着させる内骨盤筋膜の緩みが挙げられており、多産や難産による筋や靭帯の損傷、加齢、さらには慢性の咳や重労働など腹圧が常にかかっている生活などがリスクファクターといわれている。主な症状は腔内の下垂感で、はじめは夕方や入浴中に腔内に何かピンポン玉のようなものが触れるといった症状が多い。進行すると腔内に常時子宮や膀胱が下垂し、下着に擦れて出血や痛みが出現する。さらに進行すると歩行や排尿が困難となり、女性のQOLは著しく損なわれる。

わが国においては正確な疫学上のデータは存在しないが、米国における閉経から80歳までの女性を対象としたデータによると、骨盤臓器脱の頻度は腔内にとどまる下垂のレベルを加えれば実に40%と高率であった¹。また、生涯のうち11.1%の女性が骨盤臓器脱または尿失禁の手術を受ける可能性があるとされている²。このように、骨盤臓器脱は中高年女性にとってきわめてありふれた病気であるといえよう。

治療法は初期で軽症のうちは骨盤底筋体操が有効であるが、中等症以上であれば手術のみが唯一の根治療法である。これまで多数の術式が工夫されてきたが、その多くはすでに淘汰され、現在主流となっている術式を補強に使用する部位別にまとめると表1のようになる。当科では腔式単純子宮全摘出術+前後腔壁形成術を標準術式とし、挙児希望により子宮温存を希望している症例にはマンチェスター手術を行ってきた。しかし、これらの術式はいずれも脆弱化した支持組織を補強する術式であるため、どうしても再発が多いという欠点（報告では20~30%²³）があった。

さて、人工弁、人工関節、ヘルニアなどの例を出す

までもなく、他領域ではすでに変形、脆弱化した組織に代わって人工の組織を用いて修復することが主流となってきた。骨盤臓器脱の分野でも1996年頃よりさまざまなメッシュを用いた方法が試みられてきた。初期はメッシュの素材やその固定法など問題山積だったが、2004年、フランスのCossonらのグループが発表したTVM (Tension Free Vaginal Mesh) 法⁴ (図1)は非常に完成度が高く、すべてのタイプの脱に適用できる。その上低侵襲で再発率も低いので、世界標準になりつつある。当科でもいち早く採り入れてきたが、成績も良好で今後教室の第一選択となりうると思われる。そこで本稿ではメッシュ法 (TVM法) について紹介したい。

まずメッシュ法の概要であるが、ハンモックで例えれば腔に脱出した膀胱を支えるというイメージになります。すなわち、メッシュは面として臓器を支える部分と、面を吊り上げる役割のアーム部分からなる。メッシュは生体反応がほとんどみられないポリプロピレンメッシュ (ガイナメッシュ[®], 写真1) を用いている。

実際の手術では、腔式手術の体位のもと前腔壁の補強では恥骨頸部筋膜 (膀胱腔中隔) と膀胱の間を剝離し、さらに膀胱側腔まで剝離を進める。後腔壁では直腸と腔壁の間を剝離し、直腸側腔を開放、座骨棘と仙棘靭帯まで剝離する。その後外陰部側方と肛門の側下方に計6つの5mmの切開を加え、専用のニードル (写真2) を穿刺する。そして前壁メッシュのアームを膀胱側腔から骨盤筋膜腱弓と閉鎖孔を通し、後壁のメッシュのアームを仙棘靭帯に通して先の5mmの創部から体外に誘導する。腔壁切開創部を吸収糸にて閉じた後、アームを軽く引いて脱出臓器を引き上げる。余剰アームは皮膚表面ぎりぎりまで切断し、決して縫合固定は行わない。このように仙棘靭帯などの強固な組織に通すことで、Tension Freeにアームを固定することになる。そのために患者は突っ張り感などもなく、満足度が高くなる。最終的に、前壁メッシュ (赤) は膀胱と腔の間に置かれ、アームは閉鎖孔を通過して骨盤筋膜腱弓に固定され、後壁メッシュ (青) は腔と直腸の間に置かれ、アームは仙棘靭帯に固定される (図1)。

このようにTVM法はこれまでとは全く異なった概念の手術である。骨盤奥深くまで剝離、穿刺するので多少の経験を要するものの、慣れてくると手術時間は1時間半、出血量も少量で済ませることが可能である。術後は従来法とは異なりバルーン留置も2日で終了し、術後7日目位で退院である。

メッシュ手術の合併症⁵としては、まず術中の合併症として出血や膀胱や尿管、直腸の損傷が挙げられる

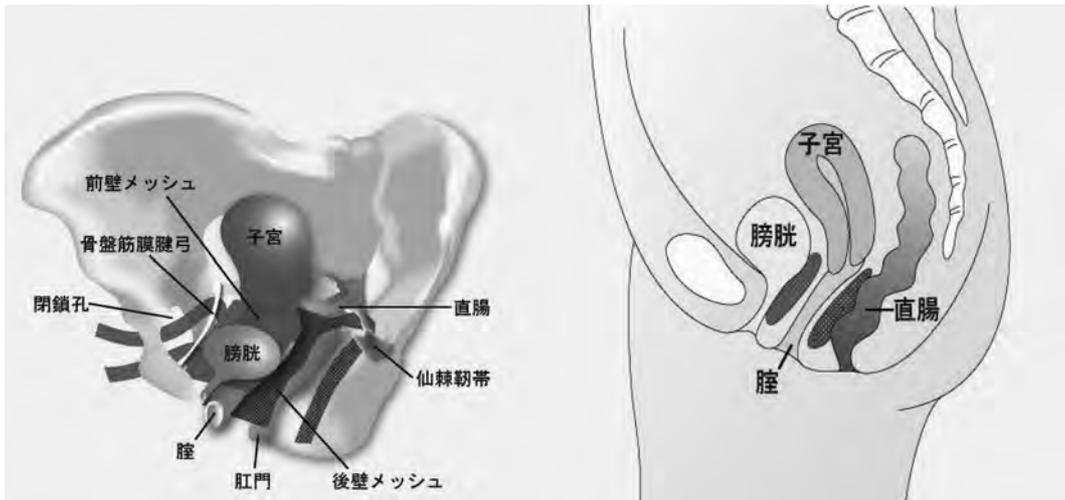


図1 TVM法（膀胱，膣，子宮，直腸との位置関係）

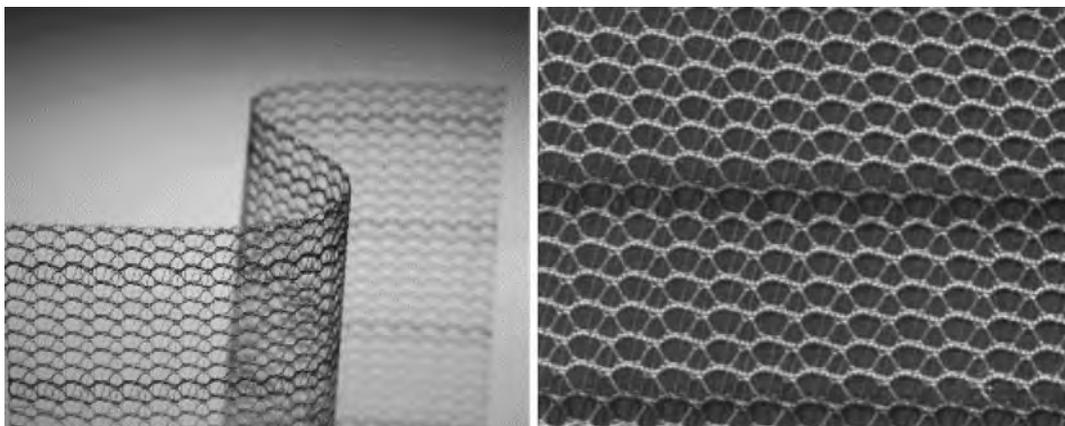
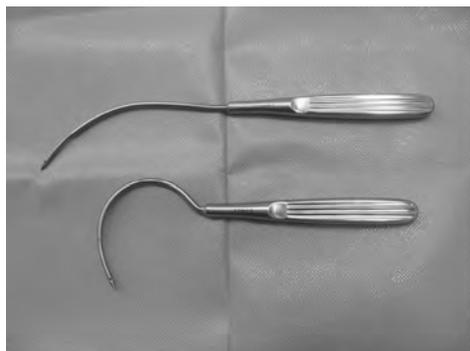


写真1 ガイナメッシュ®



竹山針

島田針

写真2 穿刺に用いる針

(約2%)。また、術直後には血腫(1.7~3.4%)ができることがある。また、術後に尿失禁が出現することがあり(5%程度)、多くは骨盤底筋体操などで対処可能であるが、中部尿道を吊り上げるTrans Obturator Technique (TOT)法などの追加手術を要することがある。ちなみに術前より尿失禁が合併している症例では、当科ではTOT手術をTVM法と同時

に施行している。長期的にはメッシュが異物として膣壁からでてくるメッシュ露出が約6~7%におこるとされているが、最近の報告ではほとんどみられない。TVM法の再発は2~3%とされ、従来法と比較して非常に少ないと思われる。

適応に関しては、メッシュ法はすべての骨盤臓器脱が適応となる。特に子宮全摘後の膣脱、子宮脱に対する従来法の再発例などもすごく良い適応で、まさに包括的、オールマイティーな術式といえる。そして子宮を摘出する必要がないので、近年の患者のニーズにもマッチするなど、まさにこれから飛躍的に普及していく術式であると思われる。保険も適応され、約22万円程度の患者負担となる。

さて、平成19年5月から平成20年7月までの間に当科ではTVMを40症例経験した。膀胱瘤のみの症例は10例で、多くは前後壁にメッシュを挿入している。子宮摘出後の膣脱は8例、頸部延長により頸部切断を追加したものが2例あった。また、術前に尿失禁

表2 当科における TVM 手術
2007 年 5 月～

| | n |
|------|---------|
| 総数 | 40 (8)* |
| 前壁のみ | 10 |
| 後壁のみ | 1 |
| 前後壁 | 29 |
| 併施手術 | |
| 頸部切断 | 2 |
| TOT | 6 |
| LAVH | 2 |

TOT: Trans Obturator Technique

LAVH: Laparoscopically Assisted

Vaginal Hysterectomy

*括弧内数字: 膀胱

を呈したために TOT 手術を施行したものが 6 例, 子宮筋腫により腹腔鏡補助下腔式子宮全摘出術を併施したものが 2 例あった (表 2)。

表 3 に 40 症例の成績のまとめを示す。49 歳から 89 歳の患者さんに施行しているが, 大体前壁だけだと 40 分程度, 前後壁に施行しても 2 時間以内に手術は終了している。出血量は少なく, ほとんどの症例で 100 mL 以下であったが, 初期の症例で 780 mL 出血した症例を経験した。この症例以来, 剥離部より強出血をみてもまずガーゼ圧迫をすることで出血をコントロールできることを会得し, 現在に至っている。剥離の際, 膀胱損傷 3 例と直腸損傷 1 例を経験したが, いずれも初期の症例で, 剥離手技の安定とともにこの合併症は認めなくなった。術後尿閉が一過性に 3 例認められたが, すべて 2 週間以内に自然に消失している。これは前壁アームの引き出し力と関係しているかもしれないので, 今後の検討課題といえる。術後すぐから摂食が可能で, ほとんどの症例が 1 週間以内に退院するなど, 侵襲性は低い手術ということができると思われる。しかし合併症は決して少なくなく, その発生には十分な留意が必要である。

一方長期成績であるが, 一年経過した時点で最初の症例以外は再発を認めておらず, メッシュ露出もみられていない。患者の症状はいずれも消失しており, 患者満足度は非常に高い。しかし長期成績はこれからの最も重要な課題であり, 慎重なフォローアップが必要不可欠であるといえる。このように, TVM 手術には骨盤臓器脱の手術を根底から変え得るインパクトがあ

表3 当科における TVM 法の成績

| | |
|--------|----------------------------------|
| 年齢 | 49 ~ 89 (平均 68.5) 歳 |
| 手術時間 | 29 ~ 178 分 |
| 出血量 | 少量 ~ 780 mL |
| 合併症 | |
| 術中 | 膀胱損傷 3 例 直腸損傷 1 例 尿管損傷 1 例 |
| 術後 | 一過性尿閉 3 例 |
| 術後入院日数 | 6 ~ 7 日 (尿閉の症例を除く) |

ると思われるが, 合併症の発生も念頭におき, 導入にあたり術式のポイント, 合併症が発生した際の対処法などを十分に習熟しておく必要がある。

以上, メッシュ手術 (TVM 法) の概要について紹介した。当科ではすでに 10 カ月以上先まで手術予約が入っており, わが国における本法の代表的施設となりつつある。患者向けの情報も当科ホームページにアップしているので, ご参照頂ければ幸いです。

文 献

- Hendrix SJ, Clark A, Nygaard I, Aragaki A, Barnabei V, McTiernan A: Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 186: 1160-1166.
- Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC, Clark AL: Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 501-506.
- Auwad W, Bombieri L, Adekanmi O, Waterfield M, Freeman R: The development of pelvic organ prolapse after colposuspension: a prospective, long-term follow-up study on the prevalence and predisposing factors. *Int Urogynecol J* 2006; 17: 389-394.
- Debodinance P, Berrocal J, Clavé H, Cosson M, Garbin O, Jacquetin B, Rosenthal C, Salet-Lizée D, Villet R: Changing attitudes on the surgical treatment of urogenital prolapse: birth of the tension-free vaginal mesh. *J gynecol Obstet Biol Reprod* 2004; 33: 577-588.
- Fatton B, Amblard J, Debodinance B, Cosson M, Jacquetin B: Transvaginal repair of genital prolapse: preliminary results of a new tension-free vaginal mesh (Pro-lift™ technique) - a case series multicentric study. *Int J Urogynecol J* 2007; 18: 743-752.

(受付: 2008 年 7 月 14 日)

(受理: 2008 年 7 月 31 日)

—臨床医のために—

同時重複癌を合併した食道癌に対する Docetaxel/5-fluorouracil/ Nedaplatin を用いた化学放射線療法

松谷 毅^{1,2} 笹島 耕二^{1,2} 鈴木 成治² 小林 由子³ 丸山 弘^{1,2}
宮本 昌之^{1,2} 横山 正^{1,2} 松下 晃^{1,2} 松田 明久^{1,2} 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日本医科大学多摩永山病院外科

³日本医科大学多摩永山病院放射線科

Chemoradiation Therapy with Docetaxel/Fluorouracil/Nedaplatin for the Patients with
Esophageal Cancer and Simultaneous Double Primary Malignancy

Takeshi Matsutani^{1,2}, Koji Sasajima^{1,2}, Seiji Suzuki², Yuko Kobayashi³,
Hiroshi Maruyama^{1,2}, Masayuki Miyamoto^{1,2}, Tadashi Yokoyama^{1,2}, Akira Matsushita^{1,2},
Akihisa Matsuda^{1,2} and Takashi Tajiri¹

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

²Department of Surgery, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

³Department of Radiology, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

Abstract

To evaluate the efficacy and safety of chemoradiation therapy with docetaxel, fluorouracil, and nedaplatin for the patients with esophageal cancer and simultaneous double primary malignancy. Three patients with inoperable disease were enrolled to receive the combination of docetaxel 40 mg/m² (on days 1 and 21), nedaplatin 10 mg/body (on days 1~5 and 21~25), and fluorouracil 350 mg/m² (on days 1~5 and 21~25) with radiation (60 Gy in 2-Gy fractions over 6 weeks). Evaluated responses were a complete response in 1 patient and partial responses in 2 patients. The overall response rate was 100%. Myelosuppressions with grade 2 leukopenia occurred in 2 patients (66%). This chemoradiation therapy is effective for and well-tolerable by patients with esophageal cancer and simultaneous double primary malignancy.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 197-200)

Key words: double primary cancer, esophageal carcinoma, chemoradiation therapy

緒言

食道癌は、他臓器重複癌（以下重複癌）の合併が多いことが報告されている^{1,2}。重複癌合併食道癌の治療

法は、これまでは外科的切除を主体に行われてきた。近年、頭頸部癌、食道癌では化学放射線療法（chemoradiation therapy；以下CRT）の治療成績が向上し、同時性重複癌合併食道癌症例に対してもCRTの効果が期待される。また、食道癌に対する新規抗癌

Correspondence to Takeshi Matsutani, MD, Department of Surgery, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital, 1-7-1 Nagayama, Tama, Tokyo 206-8512, Japan

E-mail: matsutani@nms.ac.jp

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

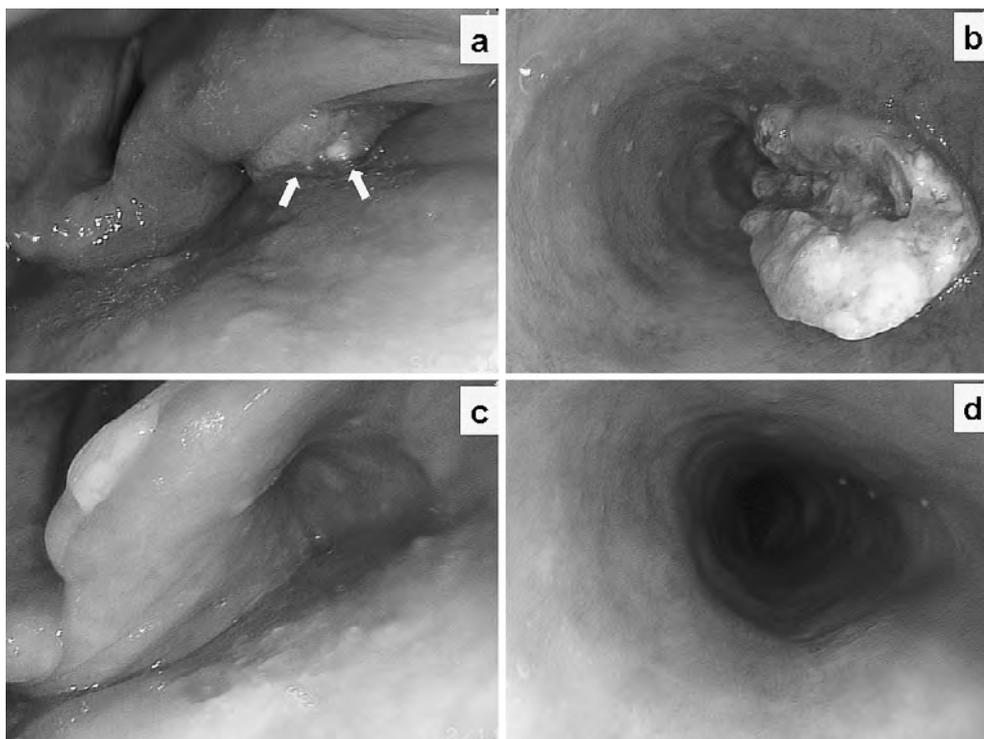


Fig. 1 Upper gastrointestinal endoscopic examination showing (a) right hypopharyngeal carcinoma (**arrow**) and (b) advanced esophageal carcinoma. After chemoradiation therapy (CRT) with docetaxel (TXT), 5-fluorouracil (5-FU), and nedaplatin (CDGP), repeated endoscopy reveals that the hypopharyngeal (c) and advanced esophageal carcinoma (d) have disappeared, leading to a complete response.

剤である docetaxel (TXT) の登場により治療選択の幅が広がり、その成績にも期待がもたれるようになってきた。今回、同時重複癌を合併した食道癌3症例における TXT/5-fluorouracil (5-FU)/nedaplatin (CDGP) を用いた CRT の抗腫瘍効果と有害事象の程度を検討し報告する。

対 象

症例1：69歳の男性で嚥下困難を主訴に来院し、下咽頭癌 (T1N3M0, Stage IIB) と胸部中部食道癌 (T3N1M0, Stage III) と診断した³。症例2：63歳の男性で、5年前に右側舌癌で他院にて右側舌切除、術後頸部の放射線根治照射を施行した既往がある。今回、胃体中部後壁の胃癌 (T4N3M0, Stage IV) と胸部下部食道癌 (T2N1M0, Stage III) と診断した。症例3：72歳の男性で、当科にて4年前に進行胃癌で胃全摘の既往がある。頸部の腫脹を主訴に再来院した。上部消化管内視鏡検査で右側下咽頭癌 (**Fig. 1a**) と胸中部食道癌 (**Fig. 1b**) を認めた。頸部 CT 検査で右側頸部にリンパ節転移を認めた (**Fig. 2a**)。下咽頭

癌 (T1N3M0, Stage IVB) と胸部食道癌 (T3N0M0, Stage II) と診断した。3症例ともに切除不能と診断した。

方 法

5-FU (350 mg/m², 24時間持続投与)、CDGP (10 mg/body, 1時間点滴静注) を Day 1 から Day 5 の5日間投与、Day 1 に TXT (40 mg/m², 3時間点滴静注) を1クールとして、Day 21 から Day 25 に2クール目を投与する化学療法と、食道癌とほかの重複癌を含めた原発巣ならびにリンパ節転移巣への放射線根治照射 60 Gy (外照射 2 Gy×5回/週×6週) を Day 1 から同時に施行した。抗腫瘍効果は、食道癌取り扱い規約と RECIST ガイドラインに準じて行い、完全寛解率 CR+部分寛解率 PR を奏効率とした。さらに有害事象は Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAEv3.0) で判定した。

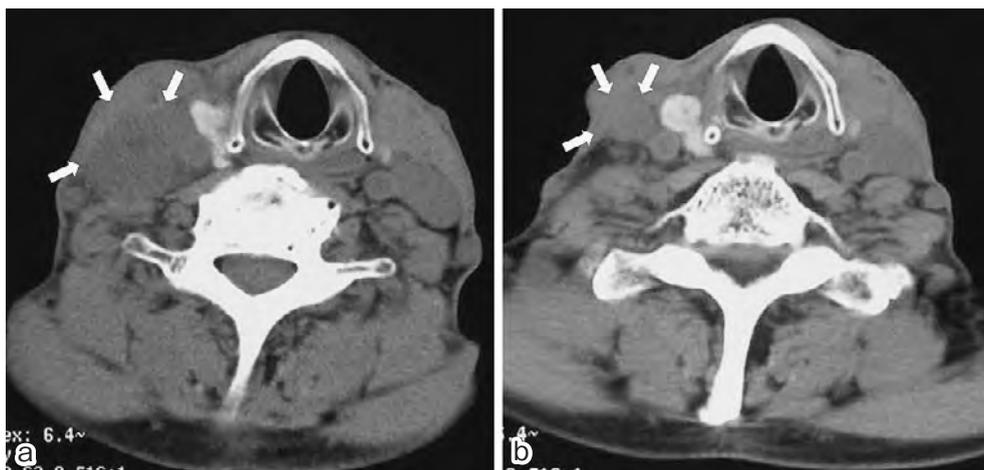


Fig. 2 (a) Computed tomography (CT) of the neck showing metastasis of the right neck lymph node (arrow). (b) After this chemoradiation therapy, repeated examination reveals that the size of the neck lymph node metastasis has significantly decreased, leading to a partial response (arrow).

結果

抗腫瘍効果は、症例1は下咽頭癌，食道癌ともに肉眼的，組織学的にも消失しCRと判定した。症例2は，胃癌，食道癌ともに著明に縮小し，腹部リンパ節転移巣が消失したためPRと判定した。症例3は下咽頭癌 (Fig. 1c)，食道癌 (Fig. 1d) ともに組織学的，肉眼的にも消失し原発巣はCRであったが，頸部リンパ節転移は著明に縮小したが残存したためPRと判定した (Fig. 2b)。以上から奏効率100%であった。

有害事象は，Grade 2の白血球減少が症例1と2で認めG-CSF製剤を使用した。脱毛は症例3で認め，Grade 2の消化器症状は症例1のみであった。全例予定した治療計画を完遂できた。

予後は，CRだった症例1では治療終了後12カ月を経過したが再発を認めていない。PRだった症例2，3は治療終了後169日目と185日目に癌腫の増大から死亡した。

考察

食道癌集学的治療において，以前は外科治療の補助として用いられた放射線治療や化学療法が，最近では標準的治療の一つとして確立している。現在，食道癌化学療法の標準的治療は5-FU/cisplatin (CDDP) 併用療法であるが^{4,7}，頭頸部癌でも5-FU/CDDP 併用療法が標準とされている。TXTの出現により頭頸部癌の化学療法レジメンも，従来の5-FU/CDDP 併用療

法にTXTを加えた療法が導入され，その有効性が報告されている⁸。TXTは腫瘍細胞のアポトーシス誘導や細胞周期をG2/M期で停止させることにより，腫瘍細胞の放射線感受性を高めるとされ，TXTと放射線療法の併用は頭頸部癌で高い有効率が報告されている⁹⁻¹¹。香取ら¹²は頭頸部癌進行例を対象にTXT/5-FU/CDDP 併用療法と同時放射線治療の推奨用量はTXT 50 mg/m²，5-FU 600 mg/m²，CDDP 60 mg/m²で奏効率100%，CR率84%であったが，Grade 3~4の骨髄抑制，口内炎の急性有害事象が強く出現したと報告している。今回の化学療法の投与量は，われわれが切除不能・再発食道癌に対する5-FU/CDDP 併用化学療法後の2nd line therapyとして報告しているTXT/5-FU/CDDP 併用化学療法から設定した¹³。さらに同時放射線治療による有害事象の発生を考慮しCDDPの代わりに消化器・腎毒性の発生が少ないCDGPを用いた。本治療は，症例数はいまだ3例と少ないが奏効率は100%と良好な抗腫瘍効果を認め，さらに有害事象はGrade 2以下であり，安全性に問題はなかった。

同時重複癌を合併した食道癌に対するCRTの利点は，治療効果が得られた場合に消化管機能を温存できることである。しかし，CRT無効例や効果不十分な例，一時的に効果が得られたものの再燃例に対する2nd line therapyをどのように対応するかはこれからの問題であると思われる。

文献

1. Poon RT, Law Sy, Chu KM, Branicki FJ, Wong J:

- Multiple primary cancers in esophageal squamous cell carcinoma: incidence and implications. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1529-1534.
2. Kumagai Y, Kawano T, Nakajima Y, Nagai K, Inoue H, Nara S, Iwai T: Multiple primary cancers associated with esophageal carcinoma. *Surg Today* 2001; 31: 872-876.
 3. 松谷 毅, 笹島耕二, 小林由子, 鈴木成治, 丸山 弘, 宮本昌之, 横山 正, 杉浦 篤, 松下 晃, 柳 健, 松田明久, 新井洋紀, 西 佳史, 若林秀幸, 田尻 孝: Docetaxel/5-fluorouracil/Nedaplatin 併用化学放射線療法にてCRが得られた同時性食道下咽頭進行重複癌の1例. 癌と化療 (印刷中).
 4. Kies MS, Rosen ST, Tsang TK, Shetty R, Schneider PA, Wallenmark CB, Shields TW: Cisplatin and 5-fluorouracil in the primary management of squamous esophageal cancer. *Cancer* 1987; 60: 2156-2160.
 5. Ajani JA, Ryan B, Rich TA, McMurtrey M, Roth JA, DeCaro L, Levin B, Mountain C: Prolonged chemotherapy for localized squamous carcinoma of the esophagus. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 880-884.
 6. Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, Lacave AJ, Blijham G, Jacob JH, Bedenne L, Namer M, De Besi P, Gay F, Collette L, Sahmond T: Randomized phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophagus. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1216-1220.
 7. Iizuka T, Kakegawa T, Ide H, Ando N, Watanabe H, Tanaka O, Takagi I, Isono K, Ishida K, Aimori M, Endo M, Fukushima M: Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japanese Esophageal Oncology Group Trial. *Jpn J Clin Oncol* 1992; 22: 172-176.
 8. Janinis J, Papadaku M, Xidakis E, Boukis H, Poulis A, Panaqos G, Lefantzis D: Combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in previously treated patients with advanced: recurrent head and neck cancer: a phase II feasibility study. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 128-131.
 9. Mason KA, Hunter NR, Milas M, Abbruzzese JL, Milas L: Docetaxel enhances tumor radioresponse in vivo. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 2431-2438.
 10. Dunne AL, Mothrstill C, Robson T, Wilson GD, Hirst DG: Radiosensitization of colon cancer cell lines by docetaxel: mechanisms of action. *Oncol Res* 2004; 14: 447-454.
 11. 藤井正人, 佃 守, 吉積 隆, 久保田彰, 木田亮紀, 大上研二: 頭頸部癌に対するドセタキセル併用放射線療法の治療成績と予後. *頭頸部癌* 2004; 30: 625-629.
 12. 香取秀明, 佃 守, 石戸谷淳一, 三上康和, 松田秀樹, 谷垣裕二, 堀内長一, 池田陽一, 木村真知子, 田口亮秀, 廣瀬正二, 吉田高史, 高橋優宏, 佐久間康徳, 山本 馨, 佐藤奈央: 頭頸部扁平上皮癌進行例に対するDocetaxel, Cisplatin, 5-FU (TPF) 併用化学療法と放射線治療の検討. *日耳鼻会誌* 2005; 108: 157-163.
 13. 松谷 毅, 笹島耕二, 丸山 弘, 二見良平, 土屋喜一, 柏原 元, 松田明久, 鈴木成治, 田尻 孝: 切除不能・再発食道扁平上皮癌に対するsecond-line chemotherapyとしてのDocetaxel/5-fluorouracil/Cisplatin 併用療法の検討. *日消外会誌* 2008; 41: 458-463.

(受付: 2008年7月31日)

(受理: 2008年8月29日)

1. 神経科学シリーズ

cDNA full-length clone の導入および siRNA 法を用いた解析による 培養下垂体腺腫細胞におけるシグナル伝達経路の研究 (5)

吉田 大蔵¹ 寺本 明²

¹日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科

²日本医科大学大学院医学研究科神経病態解析学

1. Neuroscience Series

Investigation of Signaling Pathways in Cultured Pituitary Adenoma Cell by Full-length Clone Transfection and Gene Silencing with the Small Interfering RNA Method (5)

Daizo Yoshida¹ and Akira Teramoto²

¹Department of Neurosurgery, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

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

Abstract

Recently, complementary (c) DNA full-length clone transfection and gene silencing with the small interfering (si) RNA method have emerged as new methods for elucidating intracellular signaling pathways in cultured cell lines. However, these methods have rarely been used in the field of neuroendocrinology. Recent reports have shown the presence of a novel matrix metalloproteinase (MMP)-inhibiting cell membrane-anchored glycoprotein designated "reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs" (RECK). The purpose of this study was to elucidate the role of RECK in the cell invasion of pituitary adenomas and its contribution to signal transduction. The function of RECK in cell invasion was investigated by comparing data obtained from full-length RECK clone transfection and gene silencing with RECK messenger RNA-targeting siRNA. RECK expression was confirmed by means of real-time reverse transcription polymerase chain reaction and Western blotting. Levels of MMP-2 and MMP-9 and of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 were measured with zymography and reverse zymography, respectively. Cell invasion was examined with a 3-dimensional invasion assay. The signal cascade was investigated with cDNA microarray analysis. As expected, expression of RECK was elevated upon cDNA transfection and decreased with siRNA. We observed elevations of MMP-2 and MMP-9 expression and consequent 3-dimensional cell invasion in cells under-expressing RECK. However, expression of tissue inhibitor of metalloproteinases was not affected by RECK. cDNA microarray analysis revealed that RECK additionally up-regulates growth hormone-releasing hormone receptor and latrophilin 2 at the transcriptional level. Our findings collectively suggest that RECK regulates the cell-signalling pathway and plays a critical neuroendocrinological role in the pituitary adenoma cell line.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 201-204)

Correspondence to Akira Teramoto, MD, PhD, Department of Clinical Neuroscience, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: a-tera@nms.ac.jp

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

Key words: growth hormone releasing hormone receptor, matrix metalloproteinase, pituitary adenoma, reversion-inducing cysteine-rich protein with kazal motifs

1. はじめに

近年細胞内シグナル伝達に関する研究が進み、様々な分野で解明が行われている。正常神経細胞においてもシグナルクロストークが明らかにされ、同時にグリア由来の glioma, glioblastoma においても細胞浸潤、血管新生といった現象における腫瘍細胞でのシグナル伝達が検討され、腫瘍成長の解明にむけて研究が進捗している。一方で視床下部や正常下垂体のホルモン調節も動物モデルを用いて検討がなされてきた。ところが下垂体腺腫という良性腫瘍においては培養細胞を用いた研究はほとんど見られず、下垂体ホルモン分泌に関しても細胞内シグナルを対象とした研究はきわめてまれであるが、この問題についてわれわれは取り組んできた。一般的に細胞のシグナルカスケードを研究するにあたって細胞にシグナルをつかさどる遺伝子の cDNA を導入することで遺伝子を強制発現させるか一方で RNA 干渉を行うことで mRNA 発現を抑制してシグナルの変化を検索することが多い。特に RNA 干渉法は近年 short interference RNA (siRNA) 法が確立された¹⁾。従来 target にする mRNA に対する相補的な single-stranded oligonucleotide を導入していたが導入効率が低く、発現抑制時間も数時間とはなはだ微弱なために pseudo-negative な結果を含んでいたために不確かな干渉方法に終わっていたが、double-stranded oligonucleotide を用いた siRNA 法が確立され、導入効率も 90% を超え、10 倍以上の抑制効果、さらに抑制持続時間も 1 週間近くえられることを今回の研究を含めて確認できた。

このような研究上の現状をふまえ、本稿では細胞浸潤のシグナルパスウェイとして注目されている細胞表面の Reversion-inducing cysteine-rich protein with kazal motifs (RECK) が介在するヒト下垂体腺腫細胞における細胞浸潤に関する研究を報告する。

2. 研究

HP-75 (ヒト下垂体腺腫細胞株) を DMEM 培地に継続培養した。RECK full-length cDNA を vector を使用して E. Coli に heat shock 法で導入し、subcloning を行った。アンピシリンを含む寒天培地で培養後 colony を抽出し、plasmid を精製した。一

方で siRNA の配列は online system から構造を決定した。同時に positive control としてヒトの遺伝子配列にはない scramble oligo を選択し (5'-gcgcgctttgtaggattcg), ターゲットとして作成した。両者とも濃度は 50nm としてカチオン酸を transfectant として培養した HP-75 細胞に導入した。比較対照として siRNA, full-length cDNA clone, control (未投与群), scramble oligo, mock (transfectant 試薬のみ), および empty vector を導入した細胞を作成し比較検討した。導入効果は real-time RT-PCR を用いて endogenous control としての β -actin との相対的発現変化を定量的に解析し、同時に蛋白レベルでは Western blotting で比較解析した。

matrix metalloproteinase の酵素活性は gelatin zymography で検討した。細胞浸潤の変化は 3-D cell invasion assay として人工 peptide の中に上記の transfect した細胞を FITC でラベルしたものを細胞塊として植え込み、倒立蛍光顕微鏡で 72 時間まで連続撮影をして細胞集団の広がり、面積を比較した。

遺伝子を導入した後の遺伝子発現 profiling には cDNA microarray を使用した。sample は Cy3, Cy5 でそれぞれタグをした。画像解析ソフトウェアを使用して発現変化を解析した後に online data analysis に基づいて、遺伝子の塩基配列データを確認した。

結果として、HP-75 細胞では RECK を強制発現させた細胞は MMP-2, -9 の活性化や分泌が低下し、一方で gene silencing させた細胞では逆に上昇していた (Fig. 1)。3-D invasion assay では同様に RECK は細胞浸潤を抑制していた (Fig. 2)。cDNA microarray の結果 RECK は latrophilin 2, resistin like beta, zinc finger protein B-14, and elastin microfibril interfacier 3 を発現促進していたが、basic helix-loop-helix domain containing, class B, nuclear factor I/A, さらには growth hormone releasing hormone receptor (GHRHR) の発現が抑制された (Fig. 3)。

したがって下垂体腺腫細胞では細胞外で MMP-2, -9 の活性を RECK が抑制し、同時に細胞内では cell cycle を制御する signal cascade を制御していた。

3. 考察およびまとめ

下垂体腺腫は初診時 12~28% の症例で周辺の正常組織に浸潤している。現在この下垂体腺腫浸潤の分類

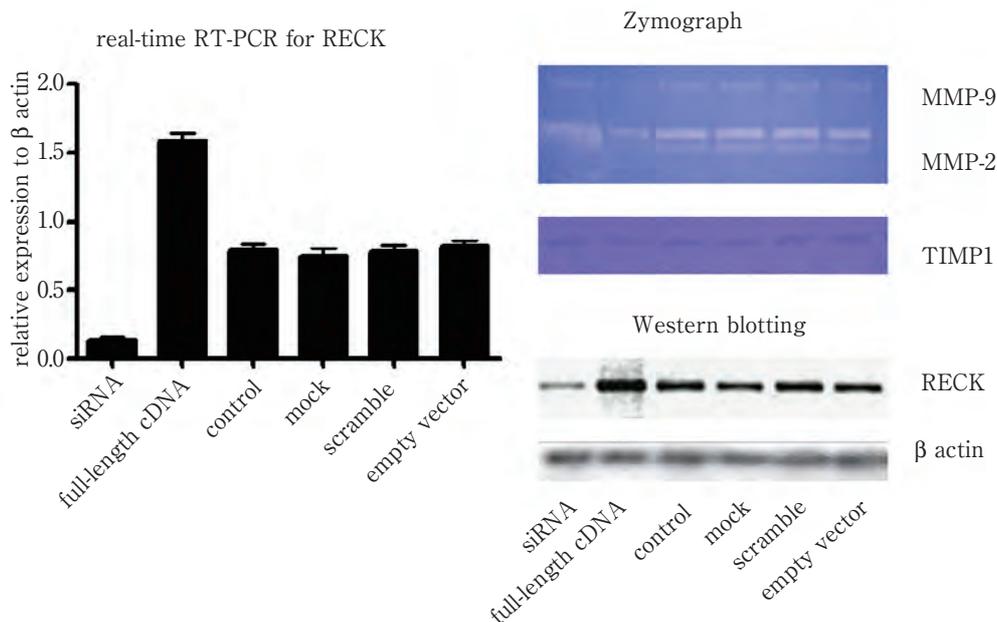


Fig. 1 RECK を強制発現させた HP-75 細胞は MMP-2, -9 の活性化や分泌が低下し, 一方で gene silencing させた細胞では逆に上昇している.

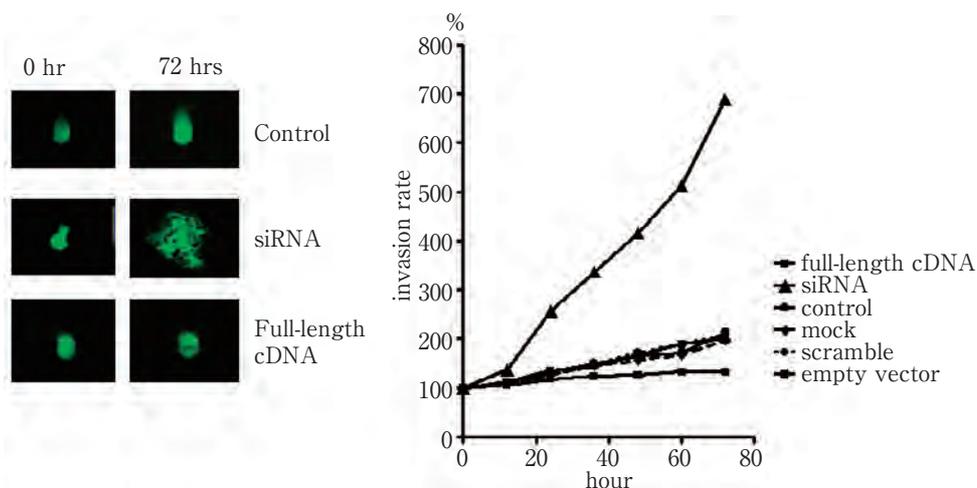


Fig. 2 3-D invasion assay で RECK は細胞浸潤を抑制している.

は海綿静脈洞への浸潤を分類した Knosp grading がある². トルコ鞍内の下垂体腫瘍が海綿静脈洞への腫瘍浸潤の基準として上下の内頸動脈の内縁と外縁をそれぞれ結ぶ線を指標としている. 内頸動脈外縁を結ぶ線を越えて浸潤した grade 4 では, 蝶形骨洞や頭蓋内からの直達手術による全摘率の比率がきわめて低いことが知られている. この下垂体腺腫の腫瘍浸潤の分子生物学的な機構についての報告は少ない. 悪性腫瘍における細胞浸潤の機構として細胞外空間 extracellular space で collagen type I, III, IV を基質とする酵素 matrix metalloproteinase (MMP)-2 または-9 と阻害

因子である tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-1, -2 のバランスによって MMP が優位に分泌された部分が破壊されその後に腫瘍細胞が移動することで腫瘍細胞が浸潤する³. 下垂体腺腫においても MMP-2, -9 は分泌されて同様に浸潤することが報告された. 膜結合型の新規 MMP 阻害因子 RECK (reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs) が近年発見された⁴. RECK 遺伝子を欠損させたマウスは胎児の内に死んでしまうことから, 発生に必須の分子と考えられる. 一方, RECK タンパク質の量は多くのがんで著しく低下しており, また,

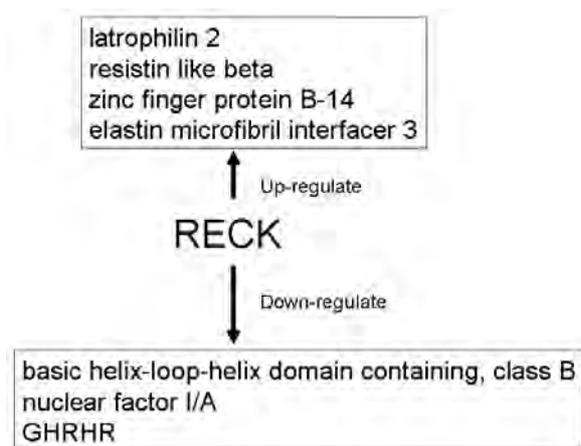


Fig. 3 cDNA microarrayの結果RECKはlatrophilin 2, resistin like beta, zinc finger protein B-14, and elastin microfibril interfacer 3を発現促進し、一方で basic helix-loop-helix domain containing, class B, nuclear factor I/A, growth hormone releasing hormone receptor (GHRHR) の発現を抑制することが明らかになった。

RECKの量の低下とがんの悪性度(患者の死亡率)との間には相関性が見られる。また、RECKが低下したがん細胞で強制的にRECKを発現させるという動物実験では、がんの血管新生、浸潤、転移などが抑制された。すなわち、RECKは、MMPに拮抗してECMを守る働きを持ち、その量の低下が、ECMの破壊を伴う血管新生やがんの浸潤、転移などの病態に関わるものと考えられた。この分子は従来知られていた分泌型のMMPおよびMMP阻害因子(TIMPファミリー)とは違って細胞表面に結合しているため細胞の挙動制御に直接関わる細胞内シグナルに関与している可能性が高い。しかし下垂体腺腫における報告はなかった。今回の結果では細胞浸潤のみならず、細胞の増殖やECMのremodelingの際の重要なシグナルを制御していることが示唆された。

Short interference RNA (siRNA) 細胞に導入された二本鎖RNAが、それと同じ配列を持つ遺伝子の発現(タンパク質合成)を抑制する現象のことです。この方法は、標的遺伝子(mRNA)を破壊することで

発現を抑制するため、遺伝子の機能解析に有効な方法として現在注目されている。RNAiは、配列のわかっている遺伝子を破壊することができるため、遺伝子機能の解析に有効で、細胞への導入量が少量の割に比較的長時間効果が持続する。具体的にはsiRNAは細胞への導入後、マルチ・タンパク質複合体と結合し、RISC(RNA-induced silencing complex)を形成する。このsiRNA-タンパク質複合体が、siRNAと相同性を持つmRNAに結合し、RISCヌクレアーゼ活性によりsiRNA-mRNAの結合部位が切断されるため、標的遺伝子の発現が抑制される¹⁾。

以上のようにcDNA full-length cloneの導入およびsiRNA法といった遺伝子の強制発現と発現抑制を同時に行えばpseudo-positiveあるいはpseudo-negativeな解析から免れることが可能であり、同時にcDNA microarrayを用いれば網羅的に発現解析が可能となり、多種類のシグナル経路の解析が行える点からきわめて応用範囲が広範な手法であると考えられた。

文 献

1. Obeido M: ERP57 membrane translocation dictates the immunogenicity of tumor cell death by controlling the membrane translocation of calreticulin. *J Immunol* 2008; 181: 2533-2543.
2. Bao Y, Yoshida D, Morimoto D, Teramoto A: Expression of laminin beta2: a novel marker of hypoxia in pituitary adenomas. *Endocr Pathol* 2006; 17: 251-261.
3. McClung HM, Thomas SL, Osenkowski P, Toth M, Menon P, Raz A, Fridman R, Rempel SA: SPARC upregulates MT1-MMP expression, MMP-2 activation, and the secretion and cleavage of galectin-3 in U87MG glioma cells. *Neurosci Lett* 2007; 419: 172-177.
4. Hou C, Zhang Y: Expression of reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus: links to disease activity, damage accrual and matrix metalloproteinase 9 secretion. *J Int Med Res* 2008; 36: 704-713.

(受付: 2008年7月31日)

(受理: 2008年8月19日)

—症例から学ぶ—

薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS) の1例

東 直行 狩野 律子

日本医科大学多摩永山病院皮膚科

A Case of Drug-induced Hypersensitivity Syndrome

Naoyuki Higashi and Ritsuko Kano

Department of Dermatology, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

Abstract

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) is a rare but severe disease associated with multiorgan failure. The association of DIHS with human herpes virus 6 (HHV-6) has recently been reported. We report on an 89-year-old woman with allopurinol-induced DIHS diagnosed on the basis of symptoms and laboratory examinations. A rash appeared as erythema on the trunk and extremities and edematous erythema on the face. Renal dysfunction, leukocytosis, eosinophilia, and atypical lymphocytes were also present. An elevated titer of antibodies against HHV-6 and HHV-6 DNA in the blood were observed during the course of the disease (1 : 20 to 1 : 1280). Discontinuation of allopurinol administration and systemic corticosteroid treatment led to an improvement, but symptoms worsened when the corticosteroid dosage was tapered. An elevated titer of antibodies against cytomegalovirus was detected during the course of the disease. The patient died of pneumonia, most likely related to cytomegalovirus. This case indicates that, in addition to the reactivation of HHV-6, reactivation of cytomegalovirus may modify clinical disease activity.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 205-209)

Key words: drug-induced hypersensitivity syndrome, allopurinol, human herpes virus 6, cytomegalovirus

緒言

皮疹と高熱を生じる疾患は、感染症、膠原病、薬剤アレルギーと多岐にわたる。その中でも日常診療において、重症薬疹の診断は時に困難である。Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症 (TEN) といった重症薬疹の1つである薬剤性過敏症症候群 (drug-

induced hypersensitivity syndrome : DIHS) の報告は近年増加している。DIHS は、従来 hypersensitivity syndrome と呼称されていたもので、特定の薬剤によるアレルギーとヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) の再活性化とが複合した特異な重症薬疹である。特定の薬剤としては、抗癌薬、サラゾスルファピリジン、アロプリノロール、メキシレチン、ジアフェニルスホン、ミノサイクリンの報告があり、内服開始3週か

Correspondence to Naoyuki Higashi, Department of Dermatology, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital, 1-7-1 Nagayama, Tama, Tokyo 206-8512, Japan

E-mail: ton@nms.ac.jp

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



図1 現症：a 顔面の軽度の浮腫，紅斑，口唇の痂皮，b 躯幹の融合性の紅斑，鱗屑，c 下腿の紅斑と掻破痕，d 足背の紫斑を混じる紅斑

ら数カ月経てから発症し，原因薬剤を中止しても多臓器障害を生じるのが特徴である。

今回われわれは死の転帰をとったアロプリノールによるDIHSの1例を経験したので，DIHSの概念，診断と治療について自験例を元に報告する。

症例供覧

1) 患者背景

症例は89歳の女性で，有料老人ホームに入所中。既往歴に気管支喘息，胃潰瘍，高尿酸血症があり，テオフィリン，マーズレン，タケプロン，ザイロリック（アロプリノール）などを内服していた。

2) 現病歴

2007年11月18日より略全身に皮疹が出現した。11月21日，近医よりリンデロンVG軟膏，セレスタミンを処方されたが改善せず，12月2日，食欲不振，発熱（37.8℃），呼吸困難のため当院救急外来受診し内科入院（発症から14日後）となる。12月3日皮膚科初診，顔面を含める略全身に，融合性，滲出の少ない，点状，播種状の紅斑，一部は褐色色素沈着局面，掻破痕と鱗屑を認め，下腿では一部2mm大の紫斑を混じていた（図1a～d）。明らかな粘膜疹はない。感染症あるいは薬剤による多形滲出性紅斑（erythema

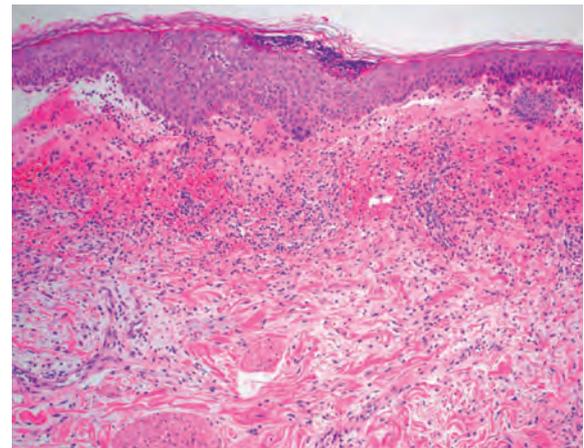


図2 大腿紅斑部皮膚生検組織像：表皮内への軽度のリンパ球浸潤，痂皮形成，過角化，表皮直下の著明な浮腫，表皮下水疱の形成と出血，好酸球，リンパ球の浸潤。

exsudativum multiforme:EEM)，紅皮症を考え，皮膚科転科となった。

3) 入院時検査成績と経過

入院時臨床検査成績は，WBC 17,000/mm³（Stab 19%，Seg 35%，Lympho 24%，Mono 3%，Eosino 18%，At-lympho 1%），RBC 457万/mm³，Hb 13.7 g/dL，Hct 40.2%，Plt 28.3万/mm³，GOT 29 IU/L，GPT 32 IU/L，LDH 510 IU/L，γ-GTP 8 IU/L，AMY 24 IU/L，CK 78 IU/L，T-Bil 1.1 mg/dL，Na 140 mEq/L，K 5 mEq/L，Cl 105 mEq/L，UA 4.2 mg/dL，BUN 40.3 mg/dL，Cre 1 mg/dL，TP 6.2 g/dL，Alb 3.4 g/dL，A/G 1.2，CRP 5.63 mg/dLで，白血球増多，核の左方移動，好酸球増多（3,060/mm³），異型リンパ球の出現，LDH，BUN高値，TP，Alb低下とCRP高値を認めた。転科時に大腿の紅斑部分より皮膚生検を施行した。12月4日，入院時に内服薬はすべて中止していたが，顔面の紅斑は新生し，頸部のリンパ節を触知した。アロプリノール内服の既往，血液生化学検査結果，発熱，顔面を含む略全身のEEM，病理組織検査結果で（図2），表皮内への軽度のリンパ球浸潤，表皮直下の著明な浮腫，表皮下水疱の形成と出血，好酸球，リンパ球の浸潤像より，「アロプリノールによるDIHS」を考え，プレドニゾン（PSL）25 mg/日の内服を開始した（図3）。その後解熱し，紅斑も色素沈着となったため12月11日よりPSL 20 mg/日へ漸減した。12月6日HHV-6 DNA（-），12月11日HHV-6 IgM（-），HHV-6 IgG 20倍（+）であった。12月14日BUN（53.1 mg/dL），Cre（1.2 mg/dL）の上昇，消失していた尿蛋白，潜

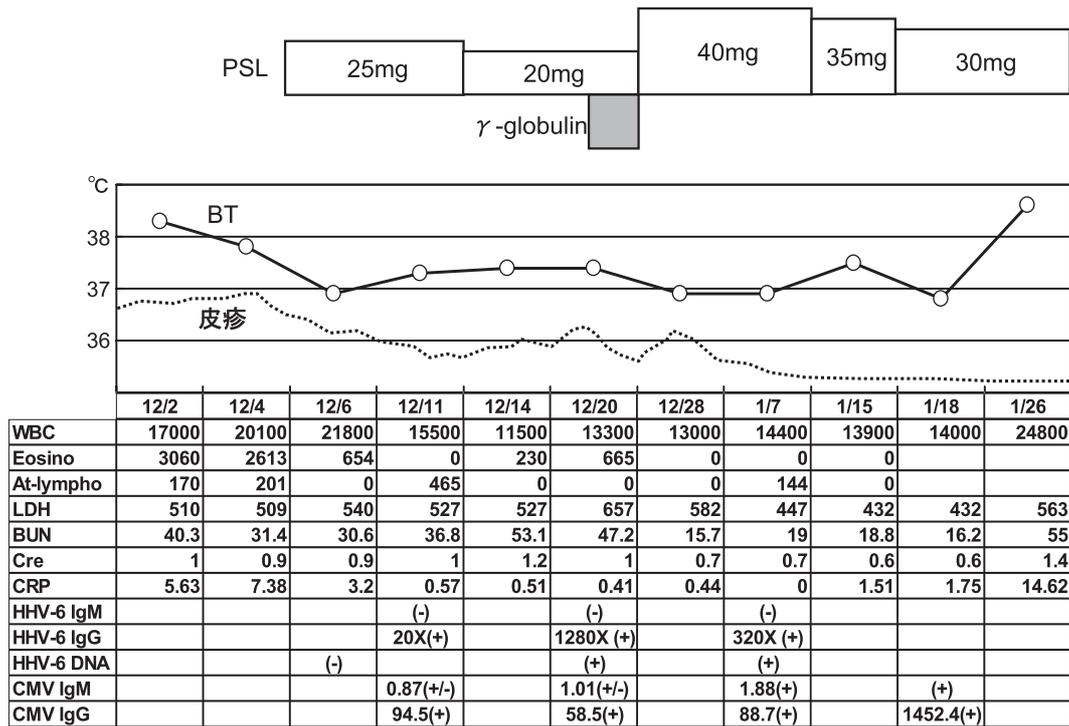


図3 入院後臨床経過と臨床検査成績の推移

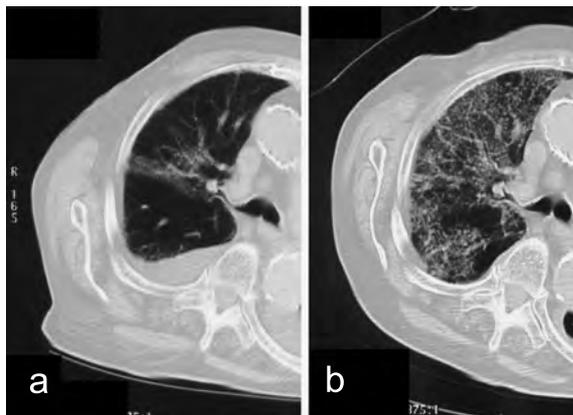


図4 胸部CT検査:a 右上肺葉に限局性に淡い肺炎像と胸水 (2008.1.16) b 右肺炎の増悪 (2008.1.25)

血が出現し、病状の悪化を考えさせた。尿中白血球、細菌3+もみられたため尿路感染症の合併にクラビットを投与した。12月19日躯幹に紅斑が新生し、翌日には拡大してきたため、PSL量は変えず、γグロブリン製剤の投与(12月21~23日)を実施した。12月20日HHV-6 DNA(+), HHV-6 IgM(-), HHV-6 IgG 1,280倍であったため、HHV-6再活性化を確認し、DIHSと確定した。グロブリン製剤投与後に腎機能は改善したが、顔面に紅斑が新生してきたため、12月27日PSL 40mg/日へ増量した。2008年1月1日には皮疹軽快、1月10日PSL 35mg/日へ減量。1月15日

37.5℃の発熱が出現し、CRP 0.46から1.51と上昇。胸部CTにて右上葉の肺炎像、両側胸水がみられたためユナシン投与を実施し、内科併診となった(図4)。1月17日PSL 30mg/日に漸減、β-Dグルカン 30pg/mLのためジフルカン投与、予防的にバクタ内服投与を行った。その後発熱、CRP上昇のため、抗生剤、抗真菌剤の投与を変更したが、右肺の肺炎症状は悪化し1月27日永眠された。

4) DIHSとHHV-6

DIHSは、海外ではDRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)の名称が提案されている。1998年SuzukiらとTohyamaらがDIHSにおけるHHV-6の再活性化を報告した¹²。緒言に述べたように特定の薬剤内服3週から数カ月してから発症するのが特徴である。その発症は原因薬剤を投与された場合の0.01~0.1%と考えられ、まれな型の薬疹である。現在のところDIHSは、初期の薬剤アレルギーによる症状と、その後のHHV-6感染症の症状との二相性であると考えられている。なぜなら初期にはHHV-6 IgGの上昇やHHV-6 DNAが検出されず、後半にウイルスDNA検出とその後IgG抗体価上昇がみられるからである。よってHHV-6 IgG抗体価は発症2週以内と4週以降のペア血清で抗体価の4倍以上の上昇を確認することが重要である。しかし塩原ら

表1 薬剤性過敏症候群 Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) 診断基準 (2005)

| |
|---|
| <p>概念</p> <p>高熱と臓器障害を伴う薬疹で、薬剤中止後も遷延化する。多くの場合、発症2から3週間後にHHV-6の再活性化を生じる。</p> <p>主要所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 限られた薬剤投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑、多くの場合紅皮症に移行する。 2. 原因薬剤中止後も2週間以上遷延する。 3. 38度以上の発熱 4. 肝機能障害 5. 血液学的異常：a, b, cのうち一つ以上 <ol style="list-style-type: none"> a. 白血球増多 (11000/mm³以上) b. 異型リンパ球の出現 (5%以上) c. 好酸球増多 (1500/mm³以上) 6. リンパ節腫脹 7. HHV-6の再活性化 <p>典型DIHS：1～7全て 非典型DIHS：1～5全て、ただし4に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる。</p> <p>参考所見 (文献5参照)</p> |
|---|

は、DIHSの原因薬剤は、IgG、B細胞、NK細胞の著明な低下を引き起こし、その免疫低下により、初期に臓器内でHHV-6再活性化を、その後血中でHHV-6再活性化をもたらすことを報告し、二相性の臨床症状を一元的にとらえることを主張しているが³、まだDIHSの病態は完全には把握できていない。またDIHSではHHV-6以外に、HHV-7、CMV、EBV再活性化の報告もある。

福田は、本邦報告DIHS (2000～2005年)の原因薬剤は、カルバマゼピン101例、メキシレチン23例、フェノバルビタール21例、フェニトイン17例、アロプリノール15例、サラゾスルファピリジン8例、ジアフェニルスルホン7例、ゾニサミド6例と報告している⁴。致死率は10%前後とみられており、重症薬疹の1つであるが、Stevens-Johnson症候群、TENではHHV-6の再活性化は一切認められていない。DIHSの皮疹の特徴として、通常の薬疹と違い顔面にまで皮疹が拡大し、顔面の浮腫、頬部、口囲、口唇にも落屑を伴う紅斑や丘疹を認めることである。DIHSでは、原因薬剤中止後も軽快せず、遷延化、重症化し、臓器障害として、肝機能障害、腎機能障害、脳炎、肺炎、甲状腺炎、心筋炎が報告されている。また経過中に使用した薬剤、例えば高熱に対するNSAIDなどに対して多剤感作(原因薬剤以外の薬剤やこれまで全く使用経験がない薬剤でも薬剤アレルギー)が認められるため注意が必要である⁵。

治療は、PSL(体重当り0.5～1mg/kg/日)内服が

一般的であるが、重症例ではステロイドパルス療法の報告もある。ステロイドの漸減はゆっくり行わないと皮疹や発熱の再燃がみられる。一方でステロイドによる免疫抑制がCMVの再活性化やほかの日和見感染症の発症を誘発する懸念もあるためγグロブリン製剤による治療も併用で実施されている。重症例でのγグロブリン大量療法とステロイド内服と併用の報告もあるが、投与量、期間についての一定の見解はない。またCMV再活性化に伴う症状の悪化、重篤化がみられた場合、ガンシクロビル、フォスカリットなどの抗ウイルス薬の投与を考慮する。

5) 自験例を振り返って

自験例は89歳と高齢で不穏もあり早期退院を考慮したこと、体重40kg前後(実測できず)と推測されたこと、当初セレスタミンを投与され、皮疹は一部色素沈着を伴い軽快してみえたことから、PSL初期投与量を25mg/日とした。すぐに発熱、皮疹も軽快してきたが、入院13病日(12/14)には腎機能の悪化を認め、さらに19病日(12/20)にはLDHの上昇と一部皮疹の新生があった。PSL増量せずγグロブリン製剤を投与し、腎機能は改善したが、25病日(12/26)には顔面・躯幹の皮疹が新生し、26病日にPSL40mg/日への増量を余儀なくされた。その後は入院時より低値であった血清IgG(857mg/dL(12/8)→749(1/18))が低下傾向を示し、細菌性肺炎と免疫低下による肺真菌症への治療にも抵抗性であった。アロプリ

ノールの DIHS では腎機能障害を起こす報告が多く、自験例でも一過性に発症した以外に、ごく軽度の肝機能障害 (GOT 上昇のみ) が 3~13 病日にみられた。

経過中 EBV 抗体価の変動はなかった。HHV-6 IgG 抗体価の低下 (20X→1,280X→320X) の一方で HHV-6 DNA は 37 病日 (1/7) の時点で (+) であり、さらに CMV IgG 抗体価の上昇 (88.7 (1/7) →1,452.4 (1/18)) を認めており、肺炎は、細菌、カンジダとともにサイトメガロウイルスの混合感染であった可能性も考えられた。しかし胸部 CT 検査では、右上葉の肺炎像がその後悪化しているが、左肺では肺炎像がなく、画像上サイトメガロウイルス肺炎とはいえなかった (図 4)。γグロブリン製剤の継続的投与とガンシクロビル投与にて致死的状态が回避できたかどうかの判断は難しいが、少なからず、初期 PSL 投与での薬剤アレルギーの十分な抑制とその後の免疫能の速やかな回復が DIHS の治癒に重要であることを痛感させられた。

自験例では、アロプリノールによる貼付試験、薬剤添加リンパ球刺激試験 (DLST) を施行できなかったため、最終的にアロプリノールが原因薬剤と確定できていない。一般的な薬疹と異なり、DIHS では発症 1 カ月以降で DLST が陽性化することが報告されているため、実施すべきであった。最後に DIHS の診断基準 (2005) を示す (表 1)、自験例では 1~7 のすべてを満たしていた⁵。

診療のポイント：抗痙攣薬、アロプリノール、メキシレチン等の内服中に、顔面の浮腫と紅斑を伴う略全身の紅斑で、発熱を伴っている場合、原因薬剤を慎重に中止し、安易なステロイド投与をせず的確な診断をすることが重要である。

文 献

1. Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K, Shiohara T: Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. Arch Dermatol 1998; 134: 1108-1112.
2. Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, Inagi R, Urano Y, Yamanishi K, Hashimoto K: Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. Arch Dermatol 1998; 134: 1113-1137.
3. 塩原哲夫：特集/新しい薬疹、薬剤性過敏症候群はなぜ起こるのか。MB Derma 2004; 86: 19-27.
4. 福田英三, 福田英嗣：皮膚科セミナー 第 19 回 薬疹 最近の傾向。日皮会誌 2006; 116: 1563-1568.
5. 橋本公二：皮膚科セミナー 第 19 回 薬疹 DIHS。日皮会誌 2006; 116: 1575-1581.

(受付：2008 年 9 月 1 日)

(受理：2008 年 9 月 16 日)

— 話 題 —

拡散テンソル MRI—精神・神経疾患への応用—

日本医科大学精神医学教室

下田 健吾, 木村 真人, 大久保善朗

MRI 画像は臨床の場において広く普及しており, 脳器質的精査をする上で欠かせぬ検査となっている。また脳機能を画像化できる fMRI や, 神経線維の走行を画像化する拡散テンソル解析といった手法は, 非侵襲的という利点もあり, 脳機能画像研究の中でも応用が進んでいる。

水分子による拡散現象については, 従来の T1, T2 値といったパラメーターとは独立した現象であり, 組織の微細構造を反映した MR 信号を得ることができるということは, 今から 40 年以上前にすでに確立した方法として提案されている。臨床医学的に高いインパクトで受け入れられたのは, 1990 年頃, Moseley ら¹による報告の影響であるといわれている。脳梗塞などの虚血状態では, 脳細胞内部に水が進入し細胞が腫脹し, 細胞内の水分の動きの反映と細胞外の水の動きが悪くなるため, 結果的に拡散が低下する。拡散強調画像 (diffusion-weighted image: DWI) の高い組織コントラストは, T2 強調画像でとらえることのできなかった超急性期脳梗塞の検出を可能とし, 急性期脳梗塞における日常臨床に普及した。

日常臨床への普及にもかかわらず, 精神・神経疾患に対する研究においては, 従来より, 灰白質の形態変化や容積測定が主流であり, 拡散画像をどのような形で応用するかは当初あまり注目されていなかった。しかし拡散テンソル解析の出現により, 等方性拡散以外のパラメーターを得ることで, 白質の構造変化や白質線維を tracking することが可能となり, tractography という手法を用いれば特定の白質路に限局した解析が行えるようになった。さらに近年では, 定量的 tractography を用いて, 基底核領域と大脳皮質領域の anatomical connectivity を呈示するなど, 拡散テンソル画像に対する画像解析の応用は日々進歩しており, 脳腫瘍や脱髄性の神経疾患の評価のみならず, 白質路の障害が示唆されながら, これまでの MRI では明らかにできなかった精神疾患 (統合失調症, うつ病など) や神経変性疾患 (アルツハイマー病など) の病態解明への応用に期待が寄せられている。

詳しいことは成書に譲るが, ここで拡散テンソルについて簡単に説明しておきたい。拡散とは一般的に不規則な分子運動によって物質が一様化していく現象と定義されており, MRI で通常みているものは, ブラウン運動のような水分子の不規則な運動としての拡散現象である。脳の白質線維周辺の水は左右に走行する神経線維に沿った方向の拡散は速く, 直交する方向の拡散は非常に遅いといった非等方的な拡散が起こりやすい。このような方向による拡散の速さに違いがみられることは, 異方性が強いと表現するこ

とが多い。拡散の異方性を細かく表現するためにテンソルというベクトル変数の関数が用いられる。MRI では 3 次元空間を扱うため, 拡散テンソルは 3 次正方行列で与えられる。拡散テンソルは 6 つの未知数が存在し, 少なくとも印加方向の異なる 6 つの独立した DWI を撮影することで求めることができる。

臨床研究では拡散テンソルのパラメーターである ADC (Apparent Diffusion Coefficient) および FA (Fractional Anisotropy) の値を用いることが多い。ADC は拡散の大きさを示す指標であり, FA は異方性の強さを表す指標の一つである。脳器質因子の強い老年期のうつ病では前頭前野, 前部帯状回, 基底核, 前部帯状束の FA 値の低下が指摘され², これは老年期うつ病の重症である血管性うつ病の神経回路障害仮説を支持する所見とも考えられている。またアルツハイマー病では後部帯状束, 脳梁膨大部, 側頭後頭葉といった後方領域の FA 値の低下が指摘されている³。当教室でも 2004 年より大久保善朗教授, 館野周講師よりアドバイスを得て, 千葉北総病院放射線科の全面協力のもとで認知障害を伴う老年期うつ病および初期アルツハイマー病の拡散テンソル画像解析が始められ, 本年度には付属病院健診センターの MRI でも同解析が可能となった。これまでの研究では, 脳梁膨大部の変化が両疾患の認知障害の要因の一つという知見が得られたが, これは疾患特異性のあるものなのか現在症例数を増やし追試を行っている。

拡散テンソル MRI は, 定量化や標準化, 空間分解能など検討すべき問題点があり, その結果は慎重に評価すべきであるとも考えられるが, われわれが研究を始めた 5 年前よりはるかに多くの研究者が注目しており, 新しい解析手法も検討されている。MRI を用いた脳科学研究において前出の通り fMRI とともに拡散テンソル解析が主流になっていくことは間違いないと考えられる。

文 献

1. Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, Chileuit L, Shimizu H, Kucharczyk J, Wendland MF, Weinstein PR: Early detection of cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion and T₂-weighted MRI and spectroscopy. *Mag Res Med* 1990; 14: 330-346.
2. Alexopoulos GS, Murphy CF, Gunning-Dixon FM, Latoussakis V, Kanellopoulos D, Klimstra S, Lim KO, Hoptman MJ: Microstructural white matter abnormalities and remission of geriatric depression. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 238-244.
3. Naggara O, Oppenheim C, Rieu D, Raoux N, Rodrigo S, Dalla Barba G, Mader JF: Diffusion tensor imaging in early Alzheimer's disease. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2006; 146: 243-249.

(受付: 2008 年 7 月 23 日)

(受理: 2008 年 8 月 19 日)

—JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School

Vol. 75, No. 4 (2008 年 8 月発行)

Summary

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

A Rat Gastric Banding Model for Bariatric Surgery

(J Nippon Med Sch 2008; 75: 202-206)

胃バンディングを用いたラット肥満手術モデル作成菅野仁士 木山輝郎 藤田逸郎 加藤俊二
吉行俊郎 田尻 孝

日本医科大学大学院医学研究科臓器病態制御外科学

背景：調節性胃バンディング術は体重減少を目的とした外科治療である。胃バンディング術後の体重減少のメカニズムを理解するためにラット胃バンディングモデルを作成した。

方法：体重 260~280 g の雄性 Sprague-Dawley ラットを用い、胃バンディング術を施行したバンド群 (n=8) とコントロール群 (n=8) に群分けし、術当日から術後 14 日間の体重変化、また術当日から術後 7 日間の食餌摂取量、飲水量、窒素バランスを測定した。

結果：バンド閉塞による食餌通過障害が起こりバンド群は 2 匹死亡した。術後 14 日間の体重増加はバンド群がコントロール群より有意に少なかった ($p < 0.01$)。術後 7 日間の食餌摂取量、水分摂取量、および累積窒素バランスはいずれもバンド群がコントロール群よりも有意に少なかった ($p < 0.01$)。

結語：胃バンディング術を施行し胃に小さいパウチを作ることによって、ラットの食餌摂取量が減少し、体重増加が抑制された。

Vol. 75, No. 5 (2008 年 10 月発行)

Summary**Cytokine Levels in Pleural Effusions of Patients under Intensive Care**

(J Nippon Med Sch 2008; 75: 262-268)

集中治療室入室患者における胸水中のサイトカインについての検討白壁章宏¹ 畑 典武¹ 横山真也¹ 品田卓郎¹
鈴木雄一朗¹ 小林宣明¹ 菊池有史¹ 高野照夫²
水野杏一²¹日本医科大学千葉北総病院集中治療室²日本医科大学大学院医学研究科器官機能病態内科学

背景：集中治療室 (ICU) に入院する症例には様々な理由で胸水が貯留する。胸水貯留の原因を理解することは重要であるが、ICU 患者とりわけ循環器疾患患者に出現した胸水中のサイトカイン値の測定を検討している報告はまれである。

目的：ICU 患者における胸水中サイトカイン値について検討すること。

方法：2001 年 6 月から 2006 年 3 月の間に ICU に入院し、胸水貯留を認めた 43 症例を対象とした。症例は Light 基準をもとに漏出性胸水群 (T 群; 23 例)、浸出性胸水群 (E 群; 20 例) に分けられた。胸水および血清 IL-6, IL-10, TNF- α 値を測定し、全身性炎症マーカー (体温・CRP 値・WBC 値) との関連を検討した。

結果：E 群は T 群に比し胸水 IL-6 値が有意に高く (E 群 $3,350 \pm 3,627$ vs. T 群 $1,677 \pm 1,086$ pg/mL)、胸水 TNF- α は高い傾向にあった (E 群 6.6 ± 3.4 vs. T 群 4.8 ± 2.6 pg/mL) が、胸水 IL-10 値は両群で差がなかった。一方両群において胸水 IL-6 値 (E 群 $3,350 \pm 3,627$ vs. T 群 $1,677 \pm 1,086$ pg/mL) は血清 IL-6 値 (E 群 176 ± 205 vs. T 群 119 ± 194 pg/mL) に比し高かった。血清 IL-6 値は炎症性マーカー (CRP と体温) と有意に相関したが、胸水サイトカイン値は全身性炎症マーカーとは相関しなかった。

結論：胸水 IL-6 値は有意に E 群で高かったが、血清 IL-6 値および全身性炎症マーカーとは相関しなかった。これらより、ICU 患者における胸水 IL-6 値は肺もしくは胸膜の局所性炎症を反映していると思われた。

—集会記事—

日本医科大学医学会第 18 回公開「シンポジウム」

平成 20 年 6 月 7 日 (土) 15 時~18 時 20 分 於 日本医科大学橘桜会館ホール

主題「再生医療の現況と将来展望」

基調講演

重症心不全に対する治療戦略

澤 芳樹

大阪大学大学院医学系研究科外科学講座 (心臓血管外科)

近年の心臓病に対する治療の革新的進歩にかかわらず、重症心不全に対する治療体系は確立されていないのが現状である。心不全に対する治療法として、 β ブロッカーや ACE-inhibitor による内科治療が行われるが、それらも奏功しないほど重症化した場合には、外科治療が行われている。ICM や DCM による高度の左室機能低下から心不全を来たしたものについては、心臓移植や人工心臓による置換型治療のみが有効な治療法とされてきた。しかしながら、これら重症心不全に対する置換型治療はドナー不足や免疫抑制、合併症など解決すべき問題が多く、すべての重症心不全患者に対する普遍的な治療法とは言い難い。このような心臓移植の厳しい現況から、一時期、パチスタ手術などのほかの外科治療が試みられるようになり、心臓移植の代替治療として大いに注目されるようになった。しかし、最近ではこれらの手術の限界もしだいに明らかにされるようになり、手術法の改良や適応の確立に努力が続けられている。

一方、最近、重症心不全治療の解決策として新しい再生型治療法の展開が不可欠と考えられる。心筋細胞は、ほとんど分裂しないため、不全心筋において障害を受けた心筋細胞は最終的に apoptosis などによりその数は減少する。しかし、最近、心筋細胞等による心筋への細胞移植は心機能を改善することが報告され、筋芽細胞による細胞移植の臨床応用が開始されている。

われわれは、重症心不全に対する再生治療の臨床応用を目指して、自己細胞による再生治療の前臨床試験や、臨床試験の準備を行うとともに、より広範囲の心筋再生治療法を目指した細胞シート工学による再生治療法の開発を行ってきた。このような心筋再生治療法のトランスレーショナルリサーチによる展開を報告する。

最近自己筋芽細胞シートによる心筋再生に取り組んでいる。広範囲の心筋再生治療法を開発するため、温度感応性培養皿を用いて自己筋芽細胞シートを作成し、心筋症ハムスターの不全心に移植したところ、均一構造をとって生着し、心機能の改善、生存率の向上がみられた。さらに、自己骨格筋細胞によるシートの有効性を、豚心筋梗塞モデルおよび拡張型心筋症モデルである高速ペーシングによる犬心不全モデルを用いた前臨床試験で良好な結果を得たので、この前臨床試験の結果より、ヒト筋芽細胞を GMP に準拠して培養する CPC を整備するとともに、GCP に準じた客観性の高い臨床試験プロトコルを作成した。左室補助人工心臓を要する重症虚血性心疾患に対する自己細胞療法の臨床応用を開始した。その結果、第一例目の 53 歳の DCM 症例において、心機能の回復が得られ、不整脈等の副作用もなく、最終的に人工心臓からの離脱に成功し、現在日常生活に復帰している。

このように、重症心不全に対し、新たな外科治療戦略として、心臓移植や人工心臓とともに、今後自己細胞を用いた再生治療が新たな治療法として有効性が証明されていけば、心不全に対する治療体系が確立されると考えている。

シンポジウム (I)

肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法

寺井 崇二

山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学

肝硬変は進行性の病態であり根治治療としては国内においては生体肝移植が行われてきた。移植については、ドナー、手術侵襲の問題が大きい。2000年に骨髄中に肝細胞に分化する幹細胞が存在するとの報告があり、われわれはこの結果に注目し、2000年より骨髄細胞の肝細胞への分化評価モデル (GFP/CC14モデル) の開発、その後解析を進めてきた。基礎研究の結果、肝硬変状態のマウスに対する骨髄細胞の投与により、肝機能、肝線維化、生存率が改善することが明らかになった。さらに臨床研究の準備を行い、われわれは世界に先駆け2003年11月より、肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法 (Autologous Bone Marrow Cell infusion, ABMI療法) の臨床研究を開始し、さらに多施設臨床研究を推進してきた。現在までに23例の肝硬変症患者に対してABMI療法を施行しており、6カ月間の経過観察では肝機能 (アルブミン値、総蛋白値、Child-Pughスコアなど) の改善を最初に報告した (Stem cells 2006)。さらにABMI療法後に長期15カ月間観察しえた9症例においても、肝機能が有意に改善する状態が続くことが明らかになってきた。現在までのABMI療法は、多施設臨床研究として国内では山形大学で、および海外では韓国 (延世大学)、インドなどで行い、その有効性が明らかになってきている。さらに骨髄細胞を用いた肝不全に対する治療の試みは、イギリス、ドイツなどでも行われている。本シンポジウムでは、現在までの肝硬変に対するABMI療法の現状および今後の展望について発表する。

シンポジウム (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

宮本 正章

日本医科大学内科学 (循環器・肝臓・老年・総合病態部門)

現行の治療法では治癒しない (治療抵抗性) 最重症の末梢動脈疾患 (PAD) 治療に新手法を取り入れ良好な成績を収めている。私共の症例は、重症の壊疽・潰瘍を有する Fontaine IV 症例が約 9 割を占め、前医より患肢大切断か治療法がないと診断された症例がほとんどである。糖尿病, ASO, バージャー病, PSS 等膠原病による難治性壊疽・潰瘍症例では、虚血症状に加え、すでに多剤耐性菌などによる感染が成立しており、1) 感染制御, 2) 創傷治癒促進, 3) 血流増加の 3 点を同時に治療せねば、エンドポイントである自立歩行による退院を達成することは不可能であると考え、そのため私共は、マゴットセラピー (医療用無菌ウジ治療), 自己骨髄幹細胞筋肉内投与による血管新生療法 (全国 4 施設目として先進医療承認), HBO (第 2 種治療装置は都内では 3 施設のみ) を組み合わせた治療を実施している。また、その予後指標として経皮酸素分圧測定 (TcPO₂) の有用性も報告している。この結果、自己骨髄幹細胞筋肉内投与による血管新生療法実施症例中経過観察 2 年間で、大切断 4 例、他病死 3 例、手指症例を除いた足症例 36 例中 32 例 (88.9%) が救肢に成功し、自立歩行での退院を可能とした。なお手指症例を入れた全体有効率は、90% であった。治療抵抗性 PAD は、潰瘍・壊疽部位のみに捕らわれることなく全身血管病の一部症としての認識が重要であり、治療抵抗性 PAD に対して、患肢大切断を回避し、自立歩行で退院するため、自己骨髄幹細胞による血管新生療法を基軸としてマゴットセラピー、高気圧酸素療法 (HBO) を併用する新治療法を実施した。この内 2 つ以上を併用した全体の有効率は、64 例中 56 例 (87.5% : 下肢症例のみ) で、自立歩行による退院を可能とした。現在厚生労働省難治性疾患対策事業「難治性血管炎に対する調査・研究」の研究班 (主任研究者聖マリアンナ医科大学尾崎承一教授) に参加し、さらに厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「骨髄幹細胞移植による難治性血管炎への血管再生医療に関する多施設共同研究」(主任研究者信州大学大学院池田宇一教授) にも参加中であり、本治療法を膠原病・リウマチ疾患による難治性皮膚潰瘍に対しても適応を拡大している。

シンポジウム (3)

骨髄細胞を用いた脳血管障害に対する治療法の開発

田口 明彦

国立循環器病センター研究所脳循環研究室

現在わが国においては、急速な高齢化社会を迎えており、それに伴う要介護者の急激な増加はきわめて深刻な社会問題である。特に高齢要介護者発生原因の約半数が脳血管障害など中枢神経障害であり、これらの疾患に対する有効な治療法の開発は緊急の課題である。神経系幹細胞を用いた様々な研究においては、単なる神経幹細胞移植では治療効果が不十分であることが米国における臨床試験などにおいても明らかにされつつあるが、血管を介した組織修復作用を有する自己骨髄単核球細胞を用いた心筋梗塞患者を対象とした臨床試験ではその治療効果が報告されると共に、他の虚血性疾患への適応の拡大が示唆されている。われわれは、①難治性虚血性疾患である Buerger 病患者に対する自己骨髄単核球移植および患者会の支援、活動協力などを通じて、自己骨髄単核球移植と組織修復に関する臨床知見の蓄積を続けるとともに、②脳梗塞患者における末梢血の解析においては、末梢血中骨髄球系幹細胞の減少が脳梗塞の発症や脳循環代謝の低下、認知機能の経時的な悪化と関連していること、および③脳梗塞後の骨髄単核球細胞投与に関する基礎的検討では、脳梗塞亜急性期における骨髄単核球移植の有効性を明らかにするとともに、④霊長類自己塞栓脳梗塞モデルにおいてもその安全性の確認を行ってきた。これらの知見を背景に“ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針”に基づき平成 19 年 10 月に厚生労働省の承認を得、“急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究”を開始している。さらにこれらの知見をより効果的な治療法として発展させるため、中枢神経障害部位における血管網の再構築と共に神経幹細胞の誘導や移植に関する知見の収集を行い、中枢神経機能障害患者に対する全く新しい治療法の確立に向けた研究を進めるとともに、血管血球系幹細胞を用いた血管障害予防を目的とした発展的な研究を行っている。

—集会記事—

日本医科大学医学会特別講演会講演要旨

第 431 回特別講演会

日 時：平成 20 年 4 月 26 日（土）午後 4 時

会 場：大学院棟地下 2 階第 3 演習室

担 当：生化学・分子生物学（分子遺伝学・栄養学）

第 433 回特別講演会

日 時：平成 20 年 5 月 19 日（月）午後 4 時

会 場：橘桜会館橘桜ホール

担 当：内科学（呼吸器・感染・腫瘍部門）

アルカリホスファターゼ活性の薬理的修飾

José Luis Millán

Professor,

Burnham Institute for Medical Research, USA

1. 石灰化におけるアルカリホスファターゼの役割

骨化を骨に局限し異所性石灰化を防止する条件として、組織非特異型アルカリホスファターゼ（TNAP）とコラーゲンの共存が重要である。TNAP の機能は石灰化阻害物質である細胞外無機ピロリン酸（ePPI）の分解であり、ePPI は細胞膜外側の NPP1 が産生するか ANK 輸送体が細胞外へ輸送する。TNAP ノックアウトマウス（*Akp2^{-/-}*）は ePPI の上昇と骨軟化症をきたす低ホスファターゼ症（HPP）のモデルである。NPP1 と ANK の機能欠損 *Akp2^{-/-}* マウス、すなわち [*Akp2^{-/-}; Enpp1^{-/-}*] と [*Akp2^{-/-}; ank/ank*] では ePPI 値の補正と骨軟化症の部分的改善が見られるが、骨関節炎や軟部組織石灰化のモデルである NPP1 欠損マウス（*Enpp1^{-/-}*）と ANK 欠損マウス（*ank/ank*）での TNAP 欠損は ePPI 値を正常化し石灰沈着を防止し、TNAP が血管石灰化の治療標的であることを示す。TNAP の骨組織での過剰発現は骨密度と骨量を増加させ、TNAP 遺伝子多型と骨密度の相関を示唆した。

2. HPP の酵素補充療法

組換えヒト TNAP 蛋白質の *Akp2^{-/-}* マウス投与実験にて HPP の酵素補充療法を試みた。細胞膜に付着する C 末アンカー部分を除去し、精製に有効な IgG Fc region と骨親和性ペプチド（アスパラギン酸 10 残基）を付加した組換え酵素を *Akp2^{-/-}* に連日投与し、血漿 TNAP 活性の上昇、骨・歯牙の石灰化、寿命の延長を認め、重症型 HPP の治療への有効性を示した。

3. TNAP 活性を調節する薬剤の開発

TNAP 活性を阻害または活性化する化学物質をスクリーニングし、尿毒症ラット血管平滑筋の石灰化阻害物質と、骨芽細胞の石灰化促進物質を見出した。これらはそれぞれ、血管の異所性石灰化、成人型 HPP や骨粗鬆症の治療に有望である。

(文責：折茂英生)

Chronic Inflammation and Cancer: Interweaving MicroRNA, Cytokines, Free Radical and p53 Pathways

Curtis C. Harris

Chief,

Laboratory of Human Carcinogenesis,

National Cancer Institute, NIH, USA

The identification of sensitive and specific biomarkers predictive of unfavorable prognosis could have clinically significant impact on human cancer treatment strategies to aid in the selection of patients for further therapy.

Cytokines are secreted from both inflammatory cells and cancer cells. Survival of early stage (stage I) lung adenocarcinoma can be predicted by cytokine gene profile (Cytokine Lung Adenocarcinoma Survival Signature of 11 genes; CLASS-11) by qRT-PCR (Seike M et al, JNCI, 2007). The 23 cytokine gene signature can stratify esophageal adenocarcinoma patients into better or worse survival groups independently of nodal status and tumor stage (Nguyen GH et al, manuscript in submission).

MicroRNA (miRNA) are small non-coding RNA molecules made of about 18~25 nucleotides that are frequently located at previously reported regions of genetic alterations in cancers, suggesting that miRNA might be a new class of genes involved in human tumorigenesis. The miRNA RT-PCR technology for unique miRNA (hsa-mir-155 and hsa-let7a-2) can predict the prognosis of stage I lung adenocarcinoma (Yanaihara N et al, Cancer Cell, 2006). The expression patterns of microRNA are systematically altered in colon adenocarcinomas. High miR-21 expression is associated with poor survival and poor therapeutic outcome (Schetter AJ et al, JAMA, 2008).

The cytokine and miRNA expression profiles may be useful for clinical implications in human cancer; to diagnose cancer, to predict its prognosis, to predict a therapeutic outcome, to identify molecular targets as well as therapeutic targets, and it provides an insight into signaling pathways involved in carcinogenesis and tumor progression.

(文責：清家正博)

第 432 回特別講演会

日 時：平成 20 年 6 月 2 日（月）午後 5 時 30 分

会 場：千葉北総病院大会議室

担 当：千葉北総病院胸部・心臓血管・呼吸器外科学
外科学（内分泌・心臓血管・呼吸器部門）

第 434 回特別講演会

日 時：平成 20 年 5 月 20 日（火）午後 5 時

会 場：第二臨床講堂

担 当：病理学（解析人体病理学）
付属病院病理部**Surgery for Atrial Fibrillation: Current Status and Future Directions****Ralph James Damiano Jr.**

John M. Shoenberg Professor of Surgery

Washington University School of Medicine, USA

心房細動手術の研究は日本医科大学心臓血管外科と Washington 大学心臓血管外科が 20 年以上に渡って、協力して取り組んできた。現在の心房細動手術の現状と将来の展望について述べる。

心房細動に対するメイズ手術は、1987 年に Washington 大学の Dr. Cox らによって開発されて以来、世界中で心房細動の基本術式として行われるようになった。その心房切開線は、左房後壁の隔離により肺静脈からの局所興奮をブロックし、さらにマクロリエントリーとマイクロリエントリーをもブロックするようにデザインされている。

現在、Washington 大学では、孤立性心房細動とともに器質的心疾患を伴う心房細動に対して、radiofrequency のアブレーションデバイスを使用したメイズ手術を行っている。このデバイスは、以前の切開縫合による術式に比べ、手術時間を短縮し、出血量を減らすことができる。心房細動手術は肺静脈からの異常な巣状興奮を確実に電氣的に隔離することが一番大切である。また、僧帽弁輪や三尖弁輪部のアブレーションも確実にしなければならない。以前は心房を挟むタイプのパイポラー アブレーションデバイスとともにペン型のアブレーションデバイスを使用していたが、確実性を期するために現在は凍結凝固によるアブレーションを行っている。メイズ手術の成績は、90% の症例において心房細動から洞調律に復帰しており、そのうちの 80% の症例で抗不整脈薬を服薬していない。

最近では肺静脈隔離術を、胸腔鏡下で 3 カ所の小さなポートから施行しており、低侵襲な心房細動手術を試みている。しかしながら、肺静脈隔離術だけでは 60% 程度の症例でしか、洞調律に復帰しなかった。このため、慢性心房細動においては肺静脈隔離術のみを行うだけでは不十分であると考えられる。

メイズ手術は慢性心房細動、発作性心房細動などすべての症例に有効な術式であるが、肺静脈隔離術のみで有効な症例が 60% 程度はある。したがって、将来的には、個々の患者の心房細動に応じた術式を選択するべきである。体表面から心房電位を得るノンコンタクト マッピングを、CT から 3 次元構築した心房の上に反映することで、侵襲なく心房細動の機序を調べることができる研究を行っている。術前に心房細動の機序を調べ、これにあった術式を選択することが将来的な心房細動手術の進むべき道と考えている。

(文責：石井庸介)

アメリカで専門医になること：その道の途中から

大橋 隆治

米国ワシントン大学医学部病理レジデント

私は 2005 年 7 月より、米国ミズーリ州、ワシントン大学医学部病理 (Washington University School of Medicine, Department of Pathology) にレジデント (研修医) として勤務している。アメリカでは、病理は、Anatomical pathology (AP) と Clinical pathology (CP) とに分けられる。AP とは日本でいうところの診断病理で、剖検診断、外科病理などを行い、CP は microbiology, molecular 診断などを主に行う。私が在籍しているのは AP program で、現在 3 年目 (最終年) である。

レジデントとして採用されるためには、USMLE という米国医師国家試験に合格したのち、マッチングを経なければならない。レジデント教育を行っている病院、科の数には限りがあるため、私のような外国人にとっては、人気の高い科、病院に採用されるのは容易ではない。ただ、一度レジデントとして採用されれば、一人前の医師にすべく、質の高い教育が待っている。

私が研修を行っている Barnes-Jewish 病院 (ワシントン大学の直轄病院) は、それまで剖検が主体であった病理から、手術材料を用いた“外科病理”という分野を 1960 年代に確立し、独自の診断、教育システムを作り上げた。日本の病理診断業務と比較して異なる点は、まず臓器別 (消化器、皮膚、移植、小児病理など) にそれぞれの専門家が診断、教育にあたるなど、subspecialty が徹底している点である。また、診断業務も広く、オペ室で外科医が摘出した臓器に病理医の意見が求められたり、臓器を展開し、リンパ節を摘出したりするのもすべて病理医の仕事である。レジデント教育も徹底しており、各レジデントの知識、仕事振りなどは、常に上級指導員より評価され、至らない点については改善を求められる。一方で、pathologist assistant などの co-staff の充実など、病理医の雑用が最小限になるようなシステムが充実している。

以上、米国、Barnes-Jewish 病院での病理レジデントを経験した。今後の日本医大の教育、臨床業務を遂行する上で参考になれば幸いである。

第 435 回特別講演会

日 時：平成 20 年 6 月 17 日（火）午後 5 時

会 場：第二臨床講堂

担 当：外科学（消化器・一般・乳腺・移植部門）

病理学（統御機構・腫瘍学）

Prevention of Esophageal and Colon Cancer with Freeze-dried Black Raspberries**Gary Stoner**

Emeritus Professor,

Division of Hematology and Oncology,

The Ohio State University, USA

Black raspberries contain multiple chemopreventive agents such as vitamins A, C, E and folic acid; calcium and selenium; simple phenols such as ellagic, ferulic and coumaric acids; complex phenols such as the anthocyanins; and, phytosterols such as β -sitosterol. These agents are concentrated about 10-fold by freeze-drying the berries and grinding them into a powder. Our laboratory has reported the ability of freeze-dried black raspberry powder to inhibit cancers in the rodent esophagus and colon. At 5% and 10% of the diet, black raspberry powder inhibited chemically-induced tumors in the rat esophagus by 40~60% and in the rat colon by up-to 80%. Mechanistic studies indicate that the berries inhibited genes associated with cell proliferation, inflammation and angiogenesis, and stimulated pro-apoptotic and differentiation genes. Based on these observations, we initiated prevention trials in humans. In a Phase I trial, orally administered berries were found to be well tolerated with minimal side effects, and berry compounds were absorbed into blood. Data from Phase IIa trials indicate that the oral administration of black raspberry powder causes inhibitory effects on the development of colon tumors and, along with a rectal suppository made from berries, regresses rectal polyps in patients with familial adenomatous polyposis. Studies are underway to determine the mechanism (s) of these inhibitory effects in humans.

第 436 回特別講演会

日 時：平成 20 年 7 月 10 日（木）午後 5 時

会 場：橘桜会館橘桜ホール

担 当：形成外科学教室

Extensive Burn Reconstruction with Expanded “Super-thin Flaps” and Developmental Study of the Keloid**王 春梅**

中国東莞康華病院形成外科学主任教授

この度、中国東莞康華病院の副院長・形成外科主任教授である王春梅先生をお招きし、日本医科大学医学会特別講演会を開催させていただきました。王春梅先生は、かつて笹川医学研究者ならびに日本医科大学大学院生として 1996 年~2001 年に日本医科大学形成外科学教室の研究室にて「ケロイド・肥厚性瘢痕の分子生物学的解析」に関する研究を中心に従事し、医学博士を取得の後、帰国されました。帰国後も日本医科大学形成外科学教室との共同研究を 8 年に渡り継続し、国内外の学会発表、論文でその成果を数多く発表されてきました。

「ケロイド・肥厚性瘢痕の研究」では NMR 法を用い、組織の物質代謝の解析からその成因に嫌気性代謝が関係していることを解明し、さらに癌抑制遺伝子である p53 遺伝子変異発現の検討を行い、ケロイド・肥厚性瘢痕の基礎研究において、世界的に注目される仕事をされております。

また今回の御講演のもう 1 つのテーマであります「拡張型皮弁における広範囲熱傷治療」は、当科主任教授の百束比古が考案した薄く大きな皮弁である「超薄皮弁 “Super-thin flap”」の概念を元に、王春梅先生が中国に帰国後、もう 1 つの方法論として発展させた手術法です。本法は広範囲熱傷の患者さんの残存する健常皮膚を拡張させて病変部を再建する整容的にも優れた再建法であり、こちらも世界の一流学会誌で取り上げられ注目を集めています。

今回、王春梅先生が日本医科大学の Visiting professor に就任されるにあたりまして、今後の両大学・病院の発展のみならず、日本と中国の医学会の学術交流をさらに進展させる礎になると考えております。

(文責：百束比古)

第76回日本医科大学医学会総会抄録

平成20年9月6日(土) 於 日本医科大学橋桜会館

新任教授特別講演(1)

矯正施設の被収容者を対象とする精神医学的治療と処遇について

野村 俊明

日本医科大学心理学

本稿では、筆者が矯正施設において行った研究を報告する。研究の意義や背景を理解していただくため、矯正施設における精神医療の概況を述べ、次いで研究内容を紹介する。

法務省が管轄する矯正施設は、刑事訴訟法や刑事収容施設および被収容者等の処遇に関する法律(旧監獄法)によって規定される刑事施設(拘置所・刑務所)と少年法によって規定される少年施設(少年鑑別所・少年院)に大別される。ここでは、成人を対象とする刑事施設について述べる。

わが国の裁判制度は責任主義をとっており、責任能力がないと判断されれば、不起訴ないし無罪になり、刑務所に収容されることはない。しかし、平成18年度版犯罪白書によれば、平成17年の新規受刑者32,789人のうち2,151人(6.6%)が収容された施設で精神障害との診断を受けている。拘禁による反応も多いが、精神鑑定を受ける機会がなかった患者、限定責任能力(心神耗弱)と判断された患者、収容中に再発ないし発病した患者なども含まれている。6.6%という数字は決して小さなものではないが、実際はもっと多いのではないかというのが筆者の印象である。

全国の刑務所や拘置所には医務部(課)があり、医師やコメディカルスタッフが配属されている。大規模

施設には精神科医が常駐しているが、常勤の精神科医が不在の施設も多い。その場合、非常勤医師や近くの精神科外来を受診することになる。投薬やカウンセリングで症状が軽快しない場合、患者は懲役刑を免除されて休養するが、なお改善しなければ病舎(刑務所内の病棟)で処遇される。それでもなお軽快せず、さらに専門的な治療を要すると判断された場合は、医療刑務所に送致される。筆者が所属していた八王子医療刑務所は、わが国の矯正施設の医療面の基幹施設であり、全国から重症患者が送致されてくる。精神科病棟はおよそ70床であり、様々な精神障害の治療にあたった。矯正施設に勤務する精神科医の主たる仕事はこうした精神障害受刑者の治療であるが、これ以外にも矯正施設に独特の業務がある。ここでは、そうした領域の中から筆者が行った二つの研究について述べる。

(1) 嗜癖的犯罪の治療教育

薬物乱用・放火・性犯罪・累犯窃盗の一部などは、嗜癖性の強い犯罪である。「何か欲しくて盗む」「恨みによって人を刺す」などの一般の犯罪と異なり、犯罪行為それ自体が快楽と結びついており、「分かっているが止められない」という性質をもつ。これらの犯罪は、薬物療法の効果が期待できず、狭義の精神医学

表1 ローゼンバーグの自尊心尺度の比較

| 群 | 時点 | | | | 群間比較 | |
|---------|------|-----|------|-----|---------------------|------|
| | T1 | | T2 | | ANCOVA ^a | |
| | 平均 | SD | 平均 | SD | F | p |
| 介入群 | 31.6 | 6.3 | 33.4 | 6.0 | 2.86 | 0.09 |
| コントロール群 | 31.6 | 7.4 | 31.8 | 7.1 | | |

^a基本属性(IQ, 年齢, 在所年数)ならびにT1時のローゼンバーグの自尊心尺度の総合得点を共変量に投入

表2 改訂版 UCLA 孤独感尺度の比較

| 群 | 時点 | | | | 群間比較 | |
|---------|------|-----|------|-----|---------------------|------|
| | T1 | | T2 | | ANCOVA ^a | |
| | 平均 | SD | 平均 | SD | F | p |
| 介入群 | 62.8 | 8.3 | 64.5 | 8.9 | 1.20 | 0.19 |
| コントロール群 | 62.3 | 9.0 | 62.7 | 8.9 | | |

^a基本属性 (IQ, 年齢, 在所年数) ならびに T1 時の改訂版 UCLA 孤独感尺度の総合得点を共変量に投入

表3 薬物態度尺度の項目

| 質問項目 | 介入群 (N = 51) | | | | コントロール群 (N = 58) | | | |
|--|--------------|-----|-----|-----|------------------|-----|-----|-----|
| | T1 | | T2 | | T1 | | T2 | |
| | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD | 平均 | SD |
| 1) 依存している薬物の使用をやめるべきだと思う | 1.3 | 0.7 | 1.3 | 0.6 | 1.2 | 0.6 | 1.1 | 0.4 |
| 2) 使っていた依存薬物の使用をやめることは自分の健康のためによいと思う | 1.1 | 0.4 | 1.2 | 0.5 | 1.2 | 0.6 | 1.2 | 0.4 |
| 3) 一人でも薬物の使用をやめることができると思う | 1.9 | 1.1 | 2.1 | 1.2 | 1.8 | 1.0 | 1.8 | 0.9 |
| 4) 仲間がいれば薬物の使用を止めることができると思う | 2.6 | 1.4 | 2.5 | 1.3 | 2.5 | 1.2 | 2.5 | 1.1 |
| 5) 薬物を使い続けながら社会で生活することができると思う | 4.2 | 1.0 | 4.1 | 1.1 | 4.1 | 0.9 | 4.3 | 0.8 |
| 6) 使っていた薬物を止めることに対する不安はある | 3.6 | 1.3 | 3.1 | 1.5 | 3.4 | 1.2 | 3.4 | 1.3 |
| 7) 施設入寮 (少年刑務所入所) は薬物使用を止めることのきっかけになると思う | 1.5 | 0.9 | 1.2 | 0.6 | 1.4 | 0.8 | 1.5 | 0.9 |
| 8) 使っていた薬物をやめることで明るい人生になると思う | 1.6 | 0.9 | 1.7 | 1.1 | 1.5 | 0.8 | 1.4 | 0.7 |
| 9) 薬物を止めてすばらしい生き方をしている人がいれば、クスリを止めようと思う | 1.5 | 0.7 | 1.6 | 1.0 | 1.6 | 0.9 | 1.7 | 0.7 |
| 10) 楽な生き方をするには薬物をやめるだけでなく生き方を変えることが必要だと | 1.8 | 0.9 | 1.6 | 0.9 | 1.7 | 0.8 | 1.6 | 0.7 |

的治療の対象ではないが、依存・嗜癖という広義の治療教育の対象である。

筆者は、2002年から2004年にかけて川越少年刑務所の依頼を受けて、覚せい剤乱用を行った青年受刑者を対象とする集団精神療法の効果測定研究を行った。対象は、覚せい剤取締法違反で受刑している男子青年51名 (対照群58名) であった。対象は6~8名からなる小集団でグループワークを8セッション受けた。この前後に薬物への態度尺度・依存重症度尺度・自尊心尺度・自己効力感尺度を施行し、対照群との比較を行った。その結果を表1~3に示す。グループワークを行った対象では、自分が薬物に依存しているという認識が深まり、自尊感情が肯定的に変化するという結果が得られた。一方、対照群には変化を認めなかった。このことは刑務所で集団精神療法を行う意義を示すものである。

(2) 治療の継続性の確保に関する研究

受刑者の多くは、家族・援助してくれる友人・職業

表4 本件犯罪

| 本件犯罪 | N | % |
|---------|----|------|
| 殺人・傷害致死 | 6 | 6.2 |
| 性犯罪 | 1 | 1.0 |
| 放火 | 5 | 5.2 |
| 傷害 | 14 | 14.4 |
| 強盗 | 2 | 2.1 |
| 窃盗 | 31 | 32.0 |
| 薬物 | 19 | 19.6 |
| その他 | 19 | 19.6 |

を持たず、経済的にも困窮しており、出所後の住居すら定まっていなかった者が少なくない。これでは医療刑務所でどのような治療を行っても、出所後の生活が安定せず、治療が中断し、症状の再燃や再犯の可能性がきわめて高くなる。そこで筆者は、医療刑務所のケースワーク機能を高めることに努めるとともに、出所後の措置入院を規定している精神保健福祉法に着目し、この法律を適正に運用することができないかと考えた。

表 5

| | 措置診察あり (N = 22) 中央値 | 措置診察なし (N = 79) 中央値 | 検定統計量 | p |
|-----------|------------------------|------------------------|---------|-------|
| 入院の必要性 | あり | なし | - 5.841 | 0.000 |
| 投薬状況 | 抗精神病薬 | 抗精神病薬 | - 1.267 | 0.222 |
| 病識 | なし (欠如) | なし (欠如) | - 1.460 | 0.203 |
| 自傷他害の恐れ | あり | なし | - 7.094 | 0.000 |
| 入院歴 | あり | なし | - 1.411 | 0.220 |
| 社会での治療歴 | あり | なし | - 0.480 | 0.810 |
| 非行・犯罪歴 | あり | あり | - 1.453 | 0.163 |
| 少年施設歴 | なし | なし | - 0.691 | 0.620 |
| 入所歴・前科 | なし | なし | - 0.146 | 1.000 |
| 粗暴性・衝動性 | ありとなしの中間 | なし | - 4.937 | 0.000 |
| 再犯の恐れ | なし | なし | - 1.205 | 0.288 |
| 反社会的集団 | なし | なし | - 0.589 | 0.604 |
| 非合法薬物 | なし | なし | - 0.699 | 0.630 |
| アルコール | なし | なし | - 0.496 | 0.697 |
| 家族受け入れ | あいまい | なし | - 1.082 | 0.298 |
| 家族以外の受け入れ | なし | なし | - 0.372 | 1.000 |
| 意見 | 要診察 | 診察不要 | - 4.442 | 0.000 |

精神保健福祉法 26 条は、矯正施設の長は精神障害者が出所する際には、各自治体にその旨を通報することを義務づけている。各自治体は、通報を受けて精神鑑定を行い、自傷他害の恐れが切迫していると判断すれば、措置入院(強制入院)を命じることができる。これは患者に一切経済的負担がかからない入院である。

矯正施設で治療を担当する精神科医の立場からすると出所の時点で再犯のリスクが高く、しかも治療中断の可能性が高い患者は、少なくとも各自治体が専門家を派遣して第三者の目でリスクアセスメントを行うことが望ましい。しかし、矯正施設の精神科医からみて、どのような基準で精神鑑定が実施されているのが分かりにくかった。そこで、筆者は八王子医療刑務所を出所し、各自治体に通報を行った者を対象に調査を行った。

対象は、平成 16 年から平成 18 年までの 3 年間に八王子医療刑務所を満期出所した受刑者 101 名である。通報数 101 件のうち、実際に精神鑑定が行われたのは 22 件 (21.8%)、措置入院になったのは 13 件 (13%) であり、これは矯正施設が期待するよりかなり低い数字であった。犯罪の内容と病名は表 4~5 に示されて

いる。精神鑑定の実施と関連するのはどのような要因であるかを解析した。診断名・投薬内容・前科・本件犯罪・通報先・家族の受け入れなど一般に精神障害が関係する再犯のリスクファクターとされる 17 要因を取り上げたが、八王子医療刑務所では、入院の必要性和粗暴性・衝動性を指摘し、かつ本件犯罪が殺人など凶悪である場合に、措置診察が行われる可能性が高いという結果であった。

精神保健福祉法 26 条は、矯正施設という法務行政から医療への橋渡しとなりうる法律である。これが乱用されると受刑者にとっては、刑期後にまた精神科への入院になるという「二重刑罰」になってしまうが、医療の継続が本人にとっても社会にとっても必要性が高い場合は、これを適正に運用することが必要であると思われる。今後もこの法律の適正な運用に関する研究が必要である。

以上、筆者が矯正施設勤務時代に行った二つの研究を報告した。データの質や処理の方法により緻密さが求められることは認識しているが、いずれも臨床的実践的な意義は確かなものであると考えている。

新任教授特別講演 (2)

臨床に呼応した病理診断

前田昭太郎

日本医科大学病理学 (統御機構・腫瘍学)

日本医科大学多摩永山病院病理部

はじめに

当院では、腫瘍・腫瘍類似疾患の診断に際しては、患者にとって精神的、肉体的に負担の少ない細胞診を積極的に行い、必要に応じて針生検、切除生検などを行っている。中枢神経、呼吸器、消化器、泌尿器、生殖器、乳腺、甲状腺、唾液腺、骨・軟部組織など、ほぼすべての臓器が細胞診の対象となる。臨床の要望により迅速診断を行い、その際必要に応じて迅速免疫染色を施行し、確定診断を行う。この際、臨床医、放射線科医、細胞診専門医・細胞検査士が互いに情報交換を行い、迅速かつ正確な診断を行う。本講演では特に、I. 外来迅速細胞診 II. 術中迅速細胞診の有用性を中心に報告し、臨床に呼応した病理診断上、臨床と病理のチームワークが重要であることを強調したい。

I. 外来迅速細胞診

23年前から積極的に外来迅速細胞診を行っている。患者の精神的苦痛を早急に和らげ、早期診断、早期治療に役立てることが主な目的である。

外来迅速細胞診が行われる頻度が高いのは穿刺吸引しやすい表在性臓器 (乳腺、甲状腺、唾液腺、頸部リンパ節など) が主なものである。特に乳腺腫瘍に対する外来迅速細胞診は多く、過去20年の5,067例では、正診率: 99.4%, 感受性: 96.3%, 特異性: 99.9%で、細胞診で陽性として手術した症例はすべて悪性であった。問題症例については、臨床・病理間で症例検討を行っており、迅速に診断することによるリスクはなかった。

II. 術中迅速細胞診

体腔液など凍結組織切片の作製が不可能な場合のほか、術中に組織採取が困難な場合、組織採取を避けた場合などに行われる。術中迅速細胞診を行う前に、臨床・病理で症例検討を行い、症例の内容をよく理解し、特に臨床の迅速診断に対する要望事項を十分把握しておくことが必要である。

術中迅速細胞診が行われる頻度が高いのは、体腔液、卵巣腫瘍、肺腫瘍、脳腫瘍、膵臓腫瘍などである。特に肺腫瘍では、術中迅速細胞診を行い、原発性肺腺癌の場合は肺葉切除術を、転移性肺腺癌の場合は肺部

分切除術を開胸することなく行っているが、今までに誤診症例はない。その一番の理由は、細胞診での原発巣推定困難例に遭遇した場合、後記IIIのごとく、術中に複数の抗体を用いて原発巣の推定診断を行っていることによる。免疫細胞染色に要する時間は約10分である。

III. 複数の抗体を用いた免疫細胞染色 (細胞転写法) での診断法

肺腫瘍に対する穿刺吸引細胞診のほか、体腔液中の癌細胞、中皮腫細胞の同定などに細胞転写法を用いて免疫細胞染色を行っている。特に体腔液では、過去3年間に6例の中皮腫を免疫細胞染色で確定診断した。免疫細胞染色は染色乳癌の術前化学療法のためのホルモンレセプター (ER, PgR) の検索にも有用である。

IV. 細胞診標本を用いた分子生物学的検索による治療法の選択

ハーセプチン (トラスツズマブ) による術前の化学療法の有効性を確認するために、細胞診標本を用いて、主にCISH法によるHER2遺伝子の増幅の検索を開始している。

V. 日本・タイ細胞診ワークショップ

1994年にタイ国の要望によりチェンマイ大学で穿刺吸引細胞診のワークショップが開催されたが、その際病棟において、臨床医、放射線科医、細胞診専門医・細胞検査士と一緒に迅速診断を行った。その後、毎年タイ国で開催され、参加人数、参加国も年々増加してきた。2008年の日本・タイ細胞診ワークショップは、第15回日本-タイ国際細胞診 (Chairman: 内藤善哉, vice-chairman: Samreung Rangdaeng, オルガナイザー: 谷山清己) として11月14日、15日に日本臨床細胞学会秋季大会 (東京: 11月14日、15日、会長: 前田昭太郎) とのジョイント・カンファレンスの形で、日本で初めて開催される。演題も50題を超え、タイなど東南アジアを中心に海外から30名を超える演者が予定されている。本ワークショップが細胞診を通じての日本と世界の架け橋となることを期待して止まない。

新任教授特別講演 (3)

眼内炎症反応と自己免疫疾患

山木邦比古

日本医科大学眼科学

炎症反応はその生じる微少環境によって反応が異なることが近年明らかになってきた。眼内は他の臓器と比較して特殊で、免疫特権部位とされ、免疫反応が生じにくい部位とされてきた。これらのメカニズムの全体については依然不明のままであるが、一部については明らかになってきた。

本講演では眼自己免疫疾患の成立と眼内免疫反応の成立について、これまでの私たちの研究を中心にレビューする。眼内で免疫反応が成立することを最初に明確にしたのは網膜抗原（網膜特異抗原）を皮下に免疫することにより網膜、ぶどう膜に炎症が生じることを示した実験であった。この系では皮下で感作された免疫担当細胞が眼内で抗原を認識し、細胞性免疫反応を惹起させることを明らかにした。眼内で特異的免疫反応が惹起されることは明確になったが、抗原提示から始まる免疫反応の詳細については全く不明なままであった。これらの過程を明確にするために最初に網膜抗原の病原性（抗原性）存在部位を同定し、これらの peptide がある種のウイルスなどと共通していることを発見した。この結果は molecular mimicry が自己免疫疾患発症に関与していることを示唆していた。しかしこれらの網膜、ぶどう膜炎は実際の患者さんには存在せず、実験モデルにすぎなかった。

次に実際にヒトに存在する自己免疫疾患で、日本人を含むモンゴロイドに多発する Vogt-小柳-原田病 (VKH) について解析を開始した。VKH は melanocyte に対する自己免疫疾患であることはすでに判明していたが、melanocyte のどの抗原に対する免疫反応であるのかなど、詳細は不明のままであった。またモンゴロイドではVKH患者の90%以上がHLA DRB1*0405を

持っていることも近年判明した。私たちは最初に自己免疫反応の対象となっている抗原の検索を開始した。この結果 melanocyte 特異的に発現している tyrosinase family protein (TFP) が実験動物に VKH 類似の自己免疫性ぶどう膜炎を惹起することができること、VKH 患者さんの血清および病局所である眼内液に浸潤している T cell が TEP に対して反応性を有していることを見いだした。以上から私たちは TFP が VKH 特異抗原の一つであることを提唱した。これに加え、VKH 患者眼内液から樹立した T cell は HLA DRB1 : 040 と複合体形成可能な TFP 由来 peptide に対して反応性を持っていた。VKH 患者 HLA 遺伝子型がこれと複合体を形成する peptide が限られていることから VKH 発症に関与する T cell receptor (TCR) のバリエーションも限られていると推測された。現在これら TCR の解析を行っているが、バリエーションは驚くほど少なく、これらの T cell を対象とした治療に応用できる可能性も考えられる。

さらに特異的 T cell よりも上流の抗原提示過程の段階で免疫反応を頓挫させるために眼内での抗原提示過程について検索を行っている。これまで眼内での抗原提示の詳細については全く不明のままであった。私たちは眼内で抗原提示を行っている可能性のある細胞集団を特定することから開始した。この解析には CSFE 標識 peptide を眼内に注入、peptide 取り込み細胞と抗原提示細胞に共通する細胞表面抗原を解析した。その結果眼内で peptide 抗原取り込み能を持つ細胞には複数の細胞集団があることが判明した。これらの細胞集団はそれぞれ機能的に異なる抗原提示を行っている可能性が示唆された。

新任教授特別講演 (4)

ポストゲノム時代の肺癌薬物療法

弦間 昭彦

日本医科大学内科学 (呼吸器・感染・腫瘍部門)

癌は、日本人の死亡原因の第1位となり、疾病対策において最重要課題と考えられているが、特に肺癌は、部位別で最も多い死亡原因となっている。これは、この腫瘍に対する手術や既存治療の限界を示すものと考えられ、早期診断技術や全身療法の進歩が期待されている。肺癌に対する現在までの化学療法は、生存期間を延長させることが明らかになったが、依然その効果は充分ではない。新しい診断治療法の開発が望まれている。この状況の中、ポストヒトゲノム時代の果実として、いろいろな期待される試みがなされている。肺癌は、heterogeneousな腫瘍であり、個々に性格が異なる。その中で、腫瘍の本質である増殖制御メカニズムの異常は、個々の腫瘍で異なる事が明らかになっている。一方、創薬の分野において、標的分子に対する薬剤開発が進み、より作用が限定され副作用の少ない薬剤が開発されつつある。この現状から、肺癌においても、副作用の少ない薬剤を長期間投与する治療が可能になりつつ有る。今後、分子生物学の進歩と知見の蓄積を利用し、より良い分子標的薬剤の開発促進や個々の腫瘍の解析による治療法選択の実現が期待されている。

薬剤耐性や薬物動態に関する因子の解析により感受性や副作用を予測しようという報告が多数為されている。プラチナ製剤は、現在、肺癌治療の中心的な薬剤であり、近年に開発された有効性の高い薬剤とプラチナ製剤との2剤併用が標準的治療と考えられている。このプラチナ製剤の感受性予測に関わる研究は多く報告されており、その中で、ERCC1の発現量は、現在、シスプラチン感受性判断に最も用いられているマーカーといえる。また、未知の因子も含む遺伝子発現プロファイルパターンから予測しようとする方法も試みられている。特に、cDNA arrayを用いた研究については各臓器腫瘍で行われ、予測因子が報告されてきている。プロテオームを用いた解析も技術的進歩とともに試みられつつある。しかし、このような解析においては、同定された因子が各研究で必ずしも一致せず、

本質的な発現量変化をどう絞り込むかという問題点がクローズアップされている。この問題点に対するわれわれの取り組みについても報告する。分子標的薬の開発では、腫瘍各々にとり、何が重要な増殖メカニズムであるのか、についての解析と把握が重要になってくる。ヒトゲノムプロジェクトにより、多くのキナーゼの解析が可能になり、腫瘍の弱点を簡便に把握することが期待されている。このように開発される分子標的薬剤は、理論上、比較的感受性を予測しやすいと考えられている。ゲフィチニブについても、EGFR遺伝子変異が注目され、日本においては、臨床上参考にしていく施設が増えつつ有る。

薬物療法全般として、投与前に薬剤の副作用を予測し、副作用を回避することが期待されているが、特に、最大耐用量に近い投与量が用いられることの多い抗癌剤においては、その予測が重要と考えられる。最近肺癌に広く用いられているCPT-11は、Topoisomerase I inhibitorであるSN-38のプロドラッグである。SN-38は、Uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT)により、SN-38Gにグルクロン酸化し不活化される。特に、UGT1A1がこの解毒代謝過程に関係する。これらの過程は個人により差違を認める。この個人差により、作用、副作用を予測しようとする試みが始まっている。UGT1A1については、プロモーター領域のTATA boxの多型など多数の多型が報告され、そのうち、UGT1A1*28は活性の低い多型であるが、日本人において無視できないpopulationで存在し、この多型を有する患者に高度の副作用を認める率が高いと報告された。

その他、薬剤性肺障害のような低頻度ではあるが重篤な副作用の予測についても新たな局面を迎えている。蓄積された臨床症例情報の解析、薬物動態との関係の検討、ゲノムワイドのSNIP解析、血清のプロテオーム解析などの最新の生物学的研究を行い多くの知見が得られる事が期待される。

新任教授特別講演 (5)

最新の乳癌治療

芳賀 駿介

日本医科大学外科学 (消化器・一般・乳腺・移植部門)

乳癌ががん対策基本法の重要課題の悪性腫瘍の一つとされた背景には、乳癌が女性の悪性腫瘍の罹患数の第一位であることにあります。2002年の乳癌罹患数は4万人以上で、2010年には5万人を超えることが予想されています。一方、乳癌は比較的治癒しやすい癌とされていますが、死亡者数は年間1万人を超え、乳癌死の撲滅に対して早急な対策が急務となっています。乳癌の一次予防は有効な手立てはなく、二次予防すなわち早期発見が重要です。乳癌の多い欧米では検診率は70%以上で、罹患数に変化はないものの死亡率は減少しています。これに対し、わが国の検診率は4~5%であり、いまだ病期の進んだものも多く、死亡率の低下には検診の啓蒙、検診体制の整備が急がれています。

近年、乳癌に対する治療はその生物学的特性が明らかとなるにつれ、外科的にも内科的にも著しい変化がみられます。乳癌の手術は現在も基本的には乳房内の原発巣を完全に切除すること、腋窩リンパ節を郭清することにあります。従来は大胸筋とともに乳房を切除する手術法が定型的手術とされてきました。しかし、19世紀後半には胸筋を残しての乳房切除術が標準術式となり、1980年には乳房を残して癌巣を切除する方法は乳房温存療法が開発され、今では乳癌の約半数に行われるようになってきました。

一方、腋窩リンパ節郭清に関しては、治療的意味とともに病期を知る手段として腋窩リンパ節転移の有無にかかわらず、標準的に行われていました。しかし、腋窩リンパ節郭清は患側上肢のリンパ浮腫、上腕内側の知覚障害などの後遺症をきたすことから、がん細胞が最初に到達するリンパ節 (センチネルリンパ節) を同定し、その転移の有無をみることにより、不必要な腋窩リンパ節郭清を回避する手技が開発されました。この手技は欧米ではすでに標準術式として行われるようになってきました。一方、わが国では日本乳癌学会認

定施設174施設での2006年8月からの1年間の21,432件の乳癌手術例中1,130件、52.6%にセンチネルリンパ節生検が行われていました (日本乳癌学会保険診療委員会調査による)。しかし、センチネルリンパ節生検の同定の方法はRI法や色素法があり、また転移の判定には迅速凍結標本、捺印細胞診などその手技、診断方法が標準化されていないこと、色素の安全性に問題があることなどの理由により、保険収載されていないのが現状です。現在、多施設による臨床試験中ですが、いずれ近い将来、センチネルリンパ節生検が保険収載され、標準術式となると考えられます。

このように乳癌に対する外科治療は縮小の一途ですが、それを可能にしているのが、放射線治療、内科的治療の進歩があります。放射線治療は乳房温存療法を可能としました。また、内科的治療をみますと、術前化学療法は乳房温存療法の適応拡大のみならず抗がん薬の感受性を知る有用な手立てとして大きな役割を担っています。さらに新しい薬剤の開発、とくに分子標的薬剤の開発は乳癌の個別化治療へと向かう方向性を示してくれています。

しかし、いまだ解決しなければならない問題も山積しています。その一つとして、整容性の劣る乳房温存療法、乳房切除後の乳房再建など患者のQOLを伴うものです。外科手術の縮小化は乳腺外科医の役割が少なくなったのではなく、むしろより高度な技術が求められていると思います。

最後に日本乳癌学会について簡単に紹介したいと思います。昨年、単独臓器の癌専門分野として初めて108番目の日本医学会加盟学会となりました。現在、正会員8,185名 (基礎医学系305名、外科6,707名、外科以外の臨床医学系540名)、準会員430名で構成されています。認定医は1,293名、専門医は741名で、患者総数からみてもまだ不足していると考えています。乳癌診療を目指す若い力を養成するためにも、日本乳癌学会のさらなる発展に尽力したいと思います。

奨学賞受賞記念講演 (1)

脂肪組織由来幹細胞を用いた組織再生医学および創傷治癒学研究

水野 博司

日本医科大学形成外科学

生体が潜在的に備えている自己再生能力をうまく引き出し、細胞が適切に増殖するための足場や増殖因子を適宜組み込むことにより、現行の治療では不可能であった疾病を治癒せしめる可能性を秘めた再生医療は、世界中で最も期待されている医療分野である。この再生医療の一番の担い手である幹細胞には多くの種類があり、昨今京都大学の山中教授らにより作成されたiPS細胞もそのひとつである。しかしながらいまだ倫理的制約や免疫拒絶の問題を抱えるES細胞同様、これらの問題をクリアしたiPS細胞でさえも別の問題、すなわち作成時の癌遺伝子導入やレンチウイルスベクターの使用など、安全面での諸問題は残ったままである。そのため現実の再生医療応用においては依然として自己由来の体性幹細胞が最も有用である。

この体性幹細胞が、生体内において最も巨大な組織ともいえる脂肪組織中に存在することを申請者らは世界で初めて証明した。現代人にとって過剰の脂肪組織は「不要な組織」であり、幹細胞採取時のドナーの犠牲もほとんどないため、臨床応用を考える上で最も利用しやすい幹細胞といわれている。

脂肪組織由来幹細胞と生体材料、増殖因子の組み合わせによる3次元組織再生医学研究

各種実験動物(ICRマウス, F344ラット, Wistar系ラット, 日本白色家兎, ビーグル犬)の鼠径部皮下脂肪より脂肪組織由来幹細胞を抽出し生体外で培養増幅し、その後一定期間分化誘導培地内で培養を継続したものを、必要に応じて各種生体吸収性バイオマテリアル(細胞の足場)に播種し、増殖因子とともに自家移植した。

その結果、(1)移植後2週目にラット皮下組織(I型コラーゲンスポンジを足場として利用)が、(2)4週目にラット軟骨組織(合成ポリペプチドを足場として利用)が、(3)6週目にラット骨組織(ハイドロキシアパタイトを足場として利用)およびマウス、ウサギ毛細血管組織(虚血状態にある組織中に

脂肪組織由来幹細胞を直接注入移植)が、(4)6~8週目にマウス脂肪組織(フィブリン糊ないしI型コラーゲンスポンジを足場として利用)が、(5)8週目にラット、ビーグル犬歯周組織(血小板由来増殖因子を含んだ多血小板血漿を利用)がそれぞれ良好に再生可能であった。

また*in vitro*環境下において培養条件を変えることにより、本来中胚葉系譜である脂肪組織由来幹細胞から外胚葉系譜である神経細胞への分化が確認され、体性幹細胞の可塑性(Plasticity)が脂肪組織由来幹細胞にも存在することが証明された。

脂肪組織幹細胞移植による各種組織(骨格筋、腱、皮膚、末梢神経)の急性損傷モデルに対する創傷治癒学研究

F344ラットおよび日本白色家兎に対しそれぞれ骨格筋およびアキレス腱腱断裂モデルを作成、1次的に縫合修復する際にあらかじめ用意しておいた自己由来脂肪組織由来幹細胞を局所に注入移植したところ、(1)創傷治癒過程における瘢痕形成の抑制、(2)腱縫合後の抗張力の増強効果が認められた。

またF344ラット坐骨神経を切断後直ちに神経縫合するとともに自己由来脂肪組織由来幹細胞を神経外膜周辺に注入移植し、術後の歩行分析や神経伝達速度の測定を実施したところ、移植群において良好な歩行機能回復と伝達速度の回復が確認され、良好な神経再生が起こっていることが認められた。

さらにはF344ラットおよび糖尿病ラット皮膚欠損創の周辺に脂肪組織由来幹細胞を局所に注入移植したところ、(1)早期創閉鎖の達成、(2)創収縮の抑制、(3)組織学的に移植細胞の表皮角化細胞への分化が認められた。

以上の研究成果より、脂肪組織由来幹細胞は種々の組織再生や創傷治癒を促進するための細胞治療に有用なソースとなりうると考えられた。

奨学賞受賞記念講演 (2)

心房細動の電気生理学的・解剖学的基質の解明

宮内 靖史

日本医科大学内科学 (循環器・肝臓・老年・総合病態部門)

心房細動は最も頻度の高い不整脈の一つであり、脳梗塞などの血栓塞栓症や心不全を合併し、生活の質や生命予後に著しく影響する重要な不整脈であるため、その機序を解明し予防・治療に結びつけることが重要である。心房細動の心不全モデルにおいては心房線維化増加による伝導速度の低下、高血圧モデルにおいては心房圧上昇に伴う心房不応期の低下を認め、それらが心房細動の不規則なリエントリーを開始・維持しやすい“基質”として重要であると認識されている。

まず疫学的に心房細動発生率が高い心筋梗塞後心に着目し、どのような機序で心房細動が発生するかを検討した。雑種犬を用い、全身麻酔開胸下、冠動脈前下行枝を結紮し心筋梗塞を作成。慢性期 (8週間後) に電気生理学的検査および病理組織学的検討をした。心筋梗塞後心では心房細動が誘発されやすく、心房細動中の興奮伝導パターンは心房内での伝導ブロックの多発、肺静脈領域からの高頻度興奮を認めた。心房や肺静脈の交感神経密度が有意に高く、その空間的ばらつきも大きかった。心房各所の活動電位持続時間 (MAPD90) および、先行拡張時間に対する MAPD90 の関係を表す曲線 (MAPD restitution curve) の最大傾斜が有意に大きく (ブロックをきたしやすい)、その空間的ばらつきも大きかった。このように心筋梗塞後心では交感神経の不均一な増生によって一連の電気生理学的変化をもたらし心房細動が発生すると考えられた。

一方、心房細動の開始には心房細動基質が存在した上で開始の“トリガー”が必要である。人における心房細動のトリガーは肺静脈を起源とする期外収縮であることが多い。なぜ肺静脈にトリガーとなる期外収縮が発生しやすいか解明するため、ラットの心肺を一体として摘出、大動脈と心肺表面を同時に灌流することにより心房および肺静脈から心筋細胞の活動電位を安定して記録する実験系を確立し in situ での肺静脈心

筋細胞の特性を評価した。正常ラットの心筋細胞活動電位時間を左房および肺静脈近位・中位・遠位より微小電極で記録したところ、肺静脈中部において活動電位持続時間の restitution curve の傾きが大きく伝導ブロックが好発すること、イソプロテレノール投与により早期後脱分極による期外収縮が誘発されることが判明し、正常心においても肺静脈心筋細胞には心房細動開始に必要なトリガーや伝導ブロックを引き起こしやすい特性のあることが示された。また、上記実験中に心房および肺静脈の電気刺激により局所の副交感神経末端からアセチルコリンが分泌し心筋細胞活動電位時間が著明に短縮し局所のリエントリーが誘発されることを偶然発見した。

このように、心筋梗塞後心における心房細動の機序 (不均一な交感神経増生に伴う様々な電気生理学的変化) を解明したことにより、交感神経遮断薬の有効性を予測し、後になされた大規模試験での β 遮断薬有効性の基礎的裏づけとなった。また、正常心における肺静脈心筋細胞の検討から心房細動のトリガーとなる肺静脈期外収縮の機序を解明し、トリガーの発生予防に有効な薬物 (β 遮断薬・Ca拮抗薬など) の作用機序を解明した。

現在、同様な方法により喫煙による心房細動の機序について検討しているが、高血圧ラットではニコチンの持続投与により心房の線維化が増加し心房細動誘発性の亢進を認め、これらの変化はアンジオテンシン II 阻害薬の同時投与で減弱したことからレニン・アンジオテンシン系が関与していると考えられた。今後は機序をさらに詳細に検討したい。また、糖尿病・肥満などでも心房細動を発生するが、それらの疾患・病態における発生機序はいまだ不明である。今後、これらの病態においても機序を解明したい。

同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (1)

肺癌の分子標的治療剤感受性に関与するマイクロ RNA の同定

清家 正博

日本医科大学内科学 (呼吸器・感染・腫瘍部門)

肺癌は、日本人の部位別癌死亡原因の第1位を占める難治性癌の1つで、特に非小細胞肺癌は、化学療法、放射線療法に抵抗性の腫瘍である。しかしながら、1990年代に登場した新規抗癌剤や2002年以降に承認発売されたEGFR遺伝子チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)であるGefitinib(イレッサ)やErlotinib(タルセバ)などの分子標的治療剤により、治療の選択肢が広がった。今後、個別化治療の実現が切に望まれているが、抗癌剤および分子標的治療剤の感受性および副作用予測は、そのような意味でも臨床的意義が大きくなり、国内国外を問わず研究が急速に進展している。

近年、低分子RNA(microRNA, piRNA, siRNA, shRNA等)の存在が注目を浴び、2006年のノーベル医学生理学賞はRNA干渉の発見者に授与されたことは記憶に新しい。このうち、マイクロRNA(miRNA)は、約22塩基配列からなるnon-coding RNAで、標的とする遺伝子のmRNAに結合し、転写後翻訳調節の役割を担うことが明らかになっている。miRNAは、ヒト器官系の発生・分化や臓器疾患へ関与に加え、癌の腫瘍形成や薬剤耐性などの生物学的なプロセスへの関与が報告されている。miRNAは、癌関連遺伝子や癌抑制遺伝子の発現により発現調節され、またそれらの発現を制御することによって直接的および間接的に細胞周期、細胞増殖やアポトーシスなどに関与し、癌の腫瘍形成および進展メカニズムに関与していると考えられている。われわれは、肺癌の発癌や予後に関与するmiRNAの同定に成功し、2006年の

Cancer Cell誌に報告した。

今回われわれは、非喫煙者肺癌の発癌に関与するmiRNAプロファイリングを計画し、さらに肺癌の分子標的治療剤の1つであるEGFR-TKI感受性に関わるmiRNAの同定を試みた。現在までに、EGFR遺伝子変異がEGFR-TKI感受性に相関することや、その薬剤耐性の機序(T790M変異やMET増幅)の一部が明らかになってはいるが、EGFRシグナル伝達経路や薬剤感受性メカニズムは複雑で、さらなる解明が臨床の現場から切望されている。われわれが行った28の非喫煙者肺癌組織を用いたmiRNAマイクロアレイ解析にて、数十のmiRNAが非喫煙者肺癌の発癌およびEGFR遺伝子変異に関与する候補として挙げられた。このうち、miR-21は、EGFR変異陰性群に比べEGFR変異陽性群で最も高く発現が上昇していた。肺癌細胞株を用いた検討でも、miR-21の発現は、EGFR遺伝子変異を有する細胞株で有意に高く、かつEGFR-TKI感受性とも相関していた。さらに、EGFR-TKI中間感受性細胞株(H441, H1650)において、アンチセンスを用いたmiR-21の発現抑制は、EGFR-TKI誘導アポトーシス効果に対し相乗効果を認めた。以上より、miR-21は、非喫煙者肺癌の発癌およびEGFR-TKI感受性に関与し、EGFR-TKIの治療標的となり得る可能性が示唆された。今後miR-21の標的遺伝子同定や詳細な機能解析および臨床応用への検証を計画している。

同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (2)

外科侵襲による脂肪細胞の活性化と
Gender difference (性差) に関する研究

松谷 毅

日本医科大学外科学 (消化器・一般・乳腺・移植部門)

はじめに

過大な手術侵襲後の生体防御反応が合目的に働く時には、生体の恒常性を保つことができる。しかし、非合目的な場合は、全身性炎症反応症候群を惹起し、炎症性メディエーターを介して誘導された活性化好中球などの炎症性細胞により各組織が傷害され多臓器不全へと進展する。これまでわれわれは、マウスを用いた外傷出血モデル後の免疫能には、性差、遺伝子ならびに年齢などの因子が関連し、重要であることを報告してきた (Matsutani T, et al. Cytokine 2005; 30: 168-176. Am J Surg 2007; 193: 61-68. Am J Physiol Gastrointest and Liver Physiol 2007; 292: G268-274.)。性差による侵襲後の生体防御反応の特徴は、♂では著明な免疫抑制を示すのに対し、♀では免疫能が保持されることであるが、その機序はいまだ解明されていない。

これまでの研究結果

胸部食道癌症例に対する右開胸開腹食道切除術は過大侵襲を伴う。術後合併症の発生頻度と炎症性メディエーターの変動に性差があるかを検討した。女性患者症例は術後経過が良好なのに対し、男性患者症例では術後肺炎などの治療を要する合併症が高頻度に発症した。とくに多臓器不全へと進展した症例は男性患者で16%であったのに対し、女性患者では8%と有意に少なかった。術後経時的に測定した末梢血中のC-reactive protein や TNF- α , IL-6 などの炎症性サイトカイン値は、女性患者に対し男性患者の値が有意に高値で推移した。炎症性サイトカインで誘導される可溶性接着分子である ICAM-1, E-selectin, VCAM-1 の発現も同様の傾向だった。抗炎症性サイトカインである IL-10 値には性差がなかった。以上の結果から、術後合併症の発症に炎症性サイトカインや可溶性接着分子の発現が関与していると考えられた。さらに性ホルモンである末梢血中のエストロゲンとテストステロン値の比が、女性患者では術後に変動しなかった。男性患者の非合併症症例では術前値から第1病日に最低値を示し第7病日までに徐々に回復するのに対し、術後合

併症群では第7病日まで有意に低値を持続するなど、性ホルモンは術後合併症の病態に関連することが示唆された。

目的と展望

近年、栄養代謝と免疫との相互作用が侵襲後の生体防御反応に重要な役割を担っていることが注目されている。内臓脂肪蓄積によるメタボリックシンドロームは循環器ならびに内分泌疾患との関連が示され、さらに脂肪細胞が単なるエネルギー貯蔵庫ではなくアディポサイトカインと呼ばれる生理活性物質を分泌する機能が明らかにされてきた。メタボリックシンドロームでは、アディポサイトカインの分泌調節異常が生じ、インスリン抵抗性などの多彩な病態が形成される。代表的なアディポサイトカインであるレプチンやアディポネクチンは脂肪組織に特異的に分泌されるペプチドホルモンであり、エストロゲンやアンドロゲンによって制御され、脂肪細胞自身も性ホルモン様の物質を分泌することがわかってきた。チアゾリジン誘導体のインスリン抵抗性改善薬 (塩酸ピオグリタゾン) は核内受容体である peroxisome proliferator activated receptor- γ (PPAR γ) を活性化し、転写促進を介してアディポネクチン産生を増加させるが、その薬効・副作用においても性差が知られてきている。以上から、本研究は、(1) 術前後の血中アディポサイトカイン濃度の変動と免疫能が性ホルモン値と関連し、術後合併症の発症に関与するか、(2) 性差による脂肪分布 (内臓脂肪と皮下脂肪) と働きの違いが、術前後の血中アディポサイトカイン濃度の変動と関連するか、(3) PPAR γ アゴニストの術前投与が血中アディポサイトカイン値を上昇させ、術後合併症の頻度を軽減するか、と仮定した。これまで、外科侵襲学における脂肪細胞の役割と性差を検討した報告はない。よって本研究は外科侵襲学において、全く新しいアプローチであり、アディポサイトカインの免疫能の関与、手術侵襲後の内分泌・生体防御反応の制御機構などの解明が期待される。

同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (3)

腰椎黄色靱帯における血管新生に関する研究

金 景成

日本医科大学脳神経外科学

私は現在、脳神経外科に属しておりますが、脊椎脊髄外科を専門としております。日常臨床においては、脊椎脊髄疾患に関する低侵襲手術についての研究を行ってまいりました。頸椎変性疾患に関して、椎間板ヘルニアや片側に限局した病変に関しては、椎間板機能を温存した経椎体手術を行うことによって、頸椎前方固定術の欠点である長期の隣接椎間の問題を解決するよう心がけております。一方、後縦靱帯骨化症や高度な頸椎症に対しては、自家椎体を用いた前方固定術を行っております。本法は、広い視野を得られ確実な除圧が可能であることに加え、自家椎体を用いることによって高い癒合率を得られるとともに、骨盤などからの骨採取を行わないことにより比較的low侵襲であると考えております。腰椎疾患に関しては、顕微鏡下で十分な除圧を心がけることによって、可能な限り固定術を行わず、椎間可動性を残すような後方除圧術を基本的に手術を行っております。各種アプローチに伴う筋肉損傷を検討し、最も侵襲が少ない方法を選択して現在手術を行っております。また時に経験する再手術症例に対しても、可能な限り固定術を行わない除圧術のみで対応し、良好な結果を得ております。

腰椎支持組織の1つである黄色靱帯は、脊柱管の後面に位置し、上下の椎弓をつなぐ元来薄くて、血管にきわめて乏しい弾性組織であります。加齢などによっておこる腰部脊柱管狭窄症では、腰椎の変性や椎間板の変性ととともに、黄色靱帯の肥厚がおこり、さらなる狭窄の増悪をもたらしますが、黄色靱帯は肥厚するとともに、靱帯内に血管の増生が起こってまいります。私は、日常診療において（元来血管に乏しいはずの）黄色靱帯内に出血を起こし、深刻な神経症状を呈した

症例を経験し、症例報告をする機会を得ましたが、血管に乏しいはずの黄色靱帯内に変性とともになぜ、どのように血管が増生し、まれではありますが出血してくるのかということに関して興味を持つようになりました。変性した黄色靱帯内には病理学的にみますと、若年症例と比較し血管の新生が起こっております。結果としての血管の増生に関する報告は散見されますが、黄色靱帯内でおこる血管増生の機序に関する報告はそれほど多いものではありませんでした。

私どもの教室では、下垂体腺腫に関する臨床的、基礎的研究が盛んで、私も下垂体腺腫に関する基礎的研究を行ってまいりました。その1つとして、下垂体腺腫内の血管新生、血管増生に関し、HIFという転写因子に着目した基礎的研究を行ってまいりました。生体にとって低酸素状態に陥ることは、きわめて重篤かつ根源的な危機的状況であります。HIFは正常細胞が低酸素状態に応答する機構としての転写因子であり、HIFが活性化されることにより様々な血管増生因子の遺伝子をencodeすることができます。

脊柱管という閉鎖された空間で強い圧迫によって黄色靱帯が変性・肥厚するとともに血管の増生が起こってくる機序に、虚血が関与するかどうか、また虚血状態における黄色靱帯の病態についても現在は言及されおらず、肥厚した黄色靱帯内におけるHIFを中心とした虚血関連因子の発現調節に関する研究を進めることで、黄色靱帯の肥厚、血管増生の機序の一部を明らかにできる可能性があると考え、本研究を行うことといたしました。研究内容をさらに発展させ、全く新しい治療の方向性がつけられればと思っております。

—総会抄録—

平成 19 年度丸山記念研究助成金受賞記念講演 (1)

microRNA 発現プロファイルによる新規食道癌診断ツールの開発研究

三嶋 拓也

日本医科大学大学院医学研究科分子解剖学

ゲノム DNA 上にコードされ、メッセンジャー RNA (mRNA) を介して作られるタンパク質、すなわち遺伝子の解明が、多くの医学生物学的研究において行われてきました。そして、多くの分子レベル、細胞レベル、個体レベルにおける生命現象が解明されてきました。以前より、生命誕生時には、まず RNA があり、遺伝情報の保存と生理活性の両方を担っており、その後、より強固な遺伝情報を保存のためにゲノム DNA、より強固な生理活性物質としてタンパク質がつくられ、進化してきたとされる RNA ワールド仮説より、メッセンジャー、トランスファー、リボゾーム以外に、生理活性作用を有する RNA の存在が予測されていました。2006 年ノーベル医学生理学賞の対象となった RNA 干渉は、哺乳動物において外因性 21 塩基の二重鎖 RNA が特定の mRNA を分解することで、遺伝子発現を抑制するという発見につながりました。哺乳動物における RNA 干渉の報告以降、それまで、ジャンクとみなされていたゲノム DNA から転写される短鎖の低分子 RNA (microRNA, snRNA, snoRNA, piRNA など) が注目されるようになりました。中でも microRNA (miRNA) は、ヘアピン型の二次構造を有する 60~120 塩基の miRNA 前駆体が修飾を受け、22 塩基前後の成熟 miRNA となり、機能上も遺伝子翻訳抑制的に働くことが報告されており、内因性 RNAi 機構として、生命誕生時に近いより原始的な機構として、最も注目されており現在多くの報告がなされています。われわれは、2001 年に哺乳動物培養細胞において RNAi が報告されて以降、低分子 RNA に注目し、胎盤、卵巣、精巣などにおけるクローニング・シーケンズ解析による発現プロファイ

ル研究を進めてきています。

今回われわれが、miRNA 発現プロファイル研究の対象とした食道癌は、直近の部位別がん粗死亡率（がん研究振興財団）にて、男性で 6 位（全癌の 4.8%、人口 10 万人当たり 15.4 人）、女性で 12 位（全癌の 1.3%、人口 10 万人当たり 4.17 人）であり、年間 1 万人ほどが命を落としている計算になります。外科手術をはじめ、化学療法、放射線療法など年々進歩する包括的治療により治療成績は向上の傾向にあるものの、依然として死亡率の高い癌のひとつでもあります。また、日本では食道癌の 90% 以上が扁平上皮癌であり、約半数を腺癌が占めるアメリカと異なる大きな特色となっています。われわれは、食道扁平上皮癌の分子生物学的機構の解明に少しでも近づくための miRNA 研究が、この日本においてこそ必要と考え、以下の研究概要を現在進行中です。1) 食道扁平上皮癌症例における miRNA 発現プロファイルを明らかにする。2) 癌部・非癌部において発現有意差を認める miRNA をスクリーニングする。3) スクリーニングした miRNA がより多くの検体において有意差のあることを定量的解析（例：real-time PCR）にて確認する。この食道癌における miRNA 研究の結果から得られる成果は、今後の食道扁平上皮癌の病態生理の解明、ひいては診断法、治療法の開発において大きな礎になることが期待できます。

最後に、丸山記念研究助成金を賜りましたこと、関係者の皆様に深く感謝申し上げますとともに、研究結果をさらに発展できるよう日々努力したいと考えております。

平成 19 年度丸山記念研究助成金受賞記念講演 (2)

肺癌細胞における SAHA(ヒストン脱アセチル化阻害薬) の 抗腫瘍効果とフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍製剤との 併用効果とそれらのメカニズムの解析および臨床応用の検討

野呂林太郎

日本医科大学内科学 (呼吸器・感染・腫瘍部門)

SAHA (ヒストン脱アセチル化阻害薬) は海外において、皮膚 T 細胞リンパ腫をはじめとする血液腫瘍、固形癌における臨床試験で低容量での単剤において高い奏功性、軽微な副作用で高く評価されつつある。しかし肺癌における報告は少なく、抗腫瘍効果のメカニズムも明らかにされていない。癌抑制遺伝子をはじめとする様々な遺伝子に対する Epigenetic な作用が推測される。われわれは肺癌細胞におけるそのメカニズムを明らかにするとともに、現在本邦の肺癌治療で使用されているフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤との併用効果を検討し、同時にそのメカニズムを検討し、新たな臨床応用の可能性を模索する。

1. cDNA アレイ解析

16 種類の肺癌細胞株を用いて、二種類のヒストン脱アセチル化阻害薬 Trichostatin A (TSA), Suberoylanilid hydroxamic acid (SAHA) による細胞毒性試験を行い IC50 を評価した。ともに両薬剤の感受性は強い相関を認め、肺癌細胞に対する強い殺細胞効果を認めた。Trichostatin A による感受性結果と Affymetrix HG-U 133A expression array を用いた発現解析から、感受性に係わる 19 種の因子を同定した。

2. Pathway 解析

さらに Pathway Architect software を用いた、HDAC に係わる Pathway analysis にて本剤感受性に関連 9 因子が同定された。その中にはアポトーシスに係わる因子やユビキチン-プロテソーム系に係わる因子が含まれていた。さらに validate sample を用いた support vector machine algorithm model でも同様の結果が得られた。

3. 肺癌治療への応用—フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤との併用効果—

得られた感受性因子を用いて新たな肺癌治療戦略を模索した。フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤はその代謝因子により感受性が左右されるといわれている。PC9 および PC9/f14 高転移株を含む肺癌細胞株 6 種と 5-FU 高感受性である MCF 7 株を用いて 5-FU/S-1 および SAHA による細胞毒性試験を行った。5-FU/S-1 感受性はその代謝因子である Thymidylate Synthase (TS) の蛋白, mRNA 発現と逆相関した。また低容量 SAHA と 5-FU/S-1 の併用療法では、すべての肺癌細胞株において SAHA は 5-FU の感受性を増加させ、また相乗効果が認められた。そのメカニズムを検索するため、5-FU/S-1 耐性である PC9/f14 株において SAHA 曝露を行ったところ濃度依存的に TS 活性が抑制された。低容量の SAHA 曝露により 5-FU 投与に惹起された TS-FdUMP-ternary tetrahydrofolate covalent complex を抑制し 5-FU の耐性化を軽減させた。SAHA による TS 活性の制御により 5-FU/S-1 の感受性が増強されることが示された。

p21^{waf1/cip1} の蛋白発現は SAHA 曝露後著しく上昇し、続いて Rb-E2F1 pathway は制御されることにより、TS 活性が抑えられた。Chip Assay の結果、SAHA による p21^{waf1/cip1} の活性化はその promotor acetylation に関与していることが示された。以上より低容量の SAHA は p21^{waf1/cip1}, Rb-E2F1 pathway を制御し、その結果 TS 活性を抑えることにより 5-FU の耐性化を軽減させることが示された。今後肺癌治療においてフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤とヒストン脱アセチル化阻害薬との併用療法は期待される。

平成 19 年度丸山記念研究助成金受賞記念講演 (3)

PPAR γ agonist (ピオグリタゾン) を用いた大腸癌術後感染症
および微小癌転移の抑制効果に関する検討

松田 明久

日本医科大学外科学 (消化器・一般・乳腺・移植部門)

I. 手術侵襲と生体防御反応

手術侵襲が加わった生体には、呼吸、循環、代謝、免疫などを変化させ恒常性を維持しようとする合目的な生体防御反応が起こるが、過剰な手術侵襲の場合には、恒常性を維持できずに術後合併症から臓器障害を引き起こし、時には患者を死に至らしめる。したがって、手術侵襲後の生体防御反応の解明および制御は、術後合併症の予防・治療の点から重要である。さらに、消化器癌術後の代謝・内分泌・免疫反応の変動とその機序は、微小転移癌細胞の遊走・増殖・浸潤に関与すると報告されている。

II. 生体防御反応における脂肪細胞の関与

近年の研究により脂肪細胞は、多彩な内分泌機能を有する免疫細胞としての役割が明らかになった。脂肪細胞が産生するアディポサイトカンと総称される分泌蛋白は、現在では数多く同定され、とくに代表的なアディポネクチンとレプチンが注目され、その機能解析が進められている。アディポネクチンは、免疫担当細胞における nuclear factor- κ B の核内移行を阻害し、tumor necrosis factor- α や Interleukin-6 の産生を抑制することで抗炎症作用を示し、レプチンは、急性相反応蛋白として免疫細胞数の増加、Th 1 型サイトカイン産生能の亢進から炎症・免疫反応を制御していることが報告されている。これまで、侵襲後の生体防御反応はマクロファージ、リンパ球などの免疫担当細胞を中心に研究されてきたが、脂肪細胞の免疫細胞としての役割があきらかにされたことより、脂肪細胞が侵襲後の生体防御反応へ関与する可能性が示唆された。

これまでの研究では、末梢血中アディポサイトカン値と術後感染症発症との関与を明らかにする目的で、大腸癌手術症例を対象とし周術期のアディポネクチン値とレプチン値を測定した。アディポネクチンは、術後第 1 病日に最低値を示し、その後、徐々に上昇し術後 5 日目には術前値に回復した。レプチンは、術後第

1 病日に最高値を示し、第 3 病日には術前値に回復した。また、術前アディポネクチン低値群における白血球数、CRP 値は、アディポネクチン高値群に比べ有意に高値であった。この結果から、アディポネクチン産生の低下が、術後の過剰な炎症性反応を引き起こし、術後のレプチン産生の亢進から免疫細胞を賦活化した可能性があると考えられた。さらに、術後感染症発症への関与では、感染症群と非感染症群で末梢血中アディポサイトカン値を比較検討した。アディポネクチンは、両群とも術後一過性の低下した後に回復するが、感染症群では非感染症群に比し術前から第 7 病日まで有意に低値であった。レプチンは、術前において感染症群では非発生群に比し有意に低値を示し、術後は差がなかった。多変量解析では術前アディポネクチン値のみが術後感染症発症の独立した予測因子であった。以上から、術前のアディポネクチンやレプチン産生能の低下が術後感染症の発症に関与している可能性が示唆された。

III. 術後感染症抑制から癌再発抑制への可能性

今後、脂肪細胞に着目した手術侵襲後の生体防御反応の解明とその制御は、術後感染症の予防に有力なアプローチになると思われる。アディポネクチンは、炎症性サイトカインで誘導された単球の血管への接着分子、増殖因子の発現を抑制、細胞外マトリックス分解など細胞の遊走・増殖・浸潤にも関与していることから、術後アディポネクチン値の低下は、癌細胞の再発・増殖・浸潤を促進する可能性がある。さらに、チアゾリジン誘導体のピオグリタゾンは核内受容体である peroxisome proliferator activated receptor- γ (PPAR γ) を活性化し、転写促進を介してアディポネクチン産生を増加させることが報告されていることから、周術期における塩酸ピオグリタゾンの投与は、術後感染症の抑制から癌の再発抑制にも寄与する可能性があると思われる。

—総会抄録—

海外留学生講演

心筋細胞のエタノール曝露時のミトコンドリア ROS 産生と細胞肥大に関するタンパク質のプロテオミクス解析

日本医科大学法医学

真下啓子

研究施設：Biochemistry and Molecular Biology, School of Biomedical, Biomolecular and Chemical Sciences, Faculty of Life and Physical Sciences, The University of Western, Australia

指導者：Peter G. Arthur

留学先では、ラット新生仔の心室から単離した培養心筋細胞を用いました。研究課題は、日本医科大学で用いていたマウスの培養心筋細胞のエタノールに対する反応をもとに設定しましたが、以下に述べますように、ラット心筋細胞は予想に反し、エタノールに曝露しても ROS 産生増大と細胞肥大を起こしませんでした。始めに、ラット心筋細胞に対するエタノール (0, 10, 50, 100, 200 mM) の効果を確認する目的で、96 穴プレートに 5×10^4 cells/well の細胞濃度で播種して、主に 24 時間曝露後の諸生理機能 (細胞当たりのタンパク量、ミトコンドリア膜電位 ($\Delta\Psi_m$) など) について、主に 2 機種 (それぞれ蛍光と吸光度を測定するプレート用光度計 (FLUOstar OPTIMA と Spectra MAX 340)) で解析しました。細胞当たりのタンパク量は、96 穴プレートの同じ穴の DNA 量とタンパク量の両方を測定する方法を新しく開発して求めました。細胞肥大の正のコントロールとして endothelin-1 (ET-1) 曝露も行いました。ラット心筋細胞の細胞当たりのタンパク量は当初の予想に反し、エタノール濃度・時間依存的に減少しました。次に、ミトコンドリアの機能を調べるために JC-1 で染色して $\Delta\Psi_m$ を測定しました。50 mM 以下の低濃度群では、曝露直後と 24 時間後のいずれでも $\Delta\Psi_m$ に変化がありませんでしたが、100 mM 以上の高濃度群では、曝露直後の $\Delta\Psi_m$ は曝露直前と比べて有意に増加 (過分極) し、24 時間後には逆に減少 (脱分極) しました。ET-1 曝露群の $\Delta\Psi_m$ は、曝露直後は変化がありませんでしたが 24 時間後には有意に減少しました。解糖系が亢進しているか調べるために、細胞から培養液中に放出された lactate の量を測定しましたが、全エタノール曝露群で 3 時間後と 24 時間後のいずれでもコントロールと変わりませんでした。細胞傷害性を調べるために LDH の培養液中への放出量を測定したところ、高濃度エタノール群では 24 時間後に増加しましたが、この時点で DNA 量に変化がなかったことから、細胞死が増えたのではなく、細胞膜の透過性が增大したものと考えられました。ROS は dihydroethidium を用いて superoxide 産生量を測定したところ、高濃度エタノール群で 24 時間後に増加する傾向はありましたが、コントロール群との間に有意差はなく、これもマウス心筋細胞と異なった結果でした。なお、10 mM 群の superoxide

産生量は減少して 200 mM 群との間に有意差があり、適量飲酒者が冠動脈疾患に罹患しにくいという疫学的調査結果との関連が示唆されました。以上のことから、ラット心筋細胞を高濃度のエタノールに曝露すると、蛋白合成が抑制されて細胞当たりのタンパク量は減少し、また、ミトコンドリアにおける ATP 産生能も抑制されて、それによるエネルギー不足が解糖系の亢進によって補われないことも原因と考えられました。留学期間が短かったためにプロテオミクス解析に割く時間がほとんどありませんでしたが、諸機能の変化が認められた 100 mM のエタノールに曝露した心筋細胞のタンパク質を TCA/acetone で固定し、界面活性剤の存在下で Urea によりタンパク質を抽出しました。細胞抽出液を Immobiline DryStrip に載せて等電点電気泳動を行い、次に DryStrip を SDS/アクリルアミドゲルに載せて二次元電気泳動し、SYPRO Ruby で染色しました。その蛍光画像ファイルを、帰日後に専用ソフトで解析したところ、ミトコンドリアの ATPase の有意な増加が示唆されました。今後、二次元電気泳動ゲルの増加したスポットを自動ゲル切り出し機で切り出し、液体クロマトグラフィー質量分析計でタンパク質を同定したうえで、Western Blotting を行って、増減を確認する予定です。

血管内皮細胞に特異的に発現する Flt-1 の発現制御機構の解析

日本医科大学老人病研究所分子病理部門

金 恩京 (Enjing Jin)

研究施設：Division of Molecular and Vascular Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, USA

指導者：William C. Aird

血管内皮細胞は生体において様々な遺伝子の特異的に発現する。しかし、これらの遺伝子の生体における発現制御機構について不明である。これまでに、私の留学先のラボで近年推進している Hprt ターゲティング・トランスジェニックマウスを作製し、内皮細胞に特異的に発現する Tie2 遺伝子や Robo4 遺伝子について *in vivo* の解析を実施してきた。その研究結果はすでに *Arterioscler Thromb Vascu Biol.* (23: 2041; 2003), *Circ Res.* (100: 1712; 2007), *Blood* (2008, printing) に掲載済みである。

そこで本稿ではとくに Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) の受容体の一つである Flt-1 (血管内皮細胞に特異的に発現し内皮の遊走、血管透過性亢進、血管新生に関与する) の生体における発現制御機構について報告したい。

まずヒト Flt-1 遺伝子の上流領域 1.2 kb のプロモーターの中で転写調節に関与すると思われる ETS3 と ETS4 サイトにそれぞれのミュータントを導入したプロモーターをクローニングした。ヒトの内皮細胞株 HUVEC (human umbilical vein endothelial cell), HCAEC (human coronary

artery endothelial cell) とマウスの内皮細胞株を用いて、ルシフェラーゼアッセイ法、ゲルシフトアッセイ法、siRNA法やチップアッセイ法などにより *in vitro* 実験系でプロモーターの調節機構を調べた。一方、Hprt ターゲティング法 (マウスの X-染色体に位置する Hprt locus に遺伝子相同組換えにより 1 コピーのトランスジーンを挿入する手法) を用いてトランスジェニックマウスを作製した。Flt-1 遺伝子の 5' 上流 1.2 kb の Flt-1 プロモーター (Flt-1-WT/wild type) と、ETS3 サイトにミュータントを導入した Flt-1 プロモーター (Flt-1-ETS3 mut), ETS4 サイトにミュータントを導入した Flt-1 プロモーター (Flt-1-ETS4 mut) それぞれに LacZ レポータージーンを連結した。得られたトランスジーンを Hprt 上流に組み込み、Hprt-Flt-1-WT と Hprt-Flt-1-ETS3 mut, Hprt-Flt-1-ETS4 mut トランスジェニックマウスを作製した。ジーンターゲティング・トランスジェニックマウス実験系と Embryoid body を用いて、生体、胎児および Embryoid body におけるこれらのプロモーターの発現を X-gal の染色、免疫染色法、Real time PCR 法により検討し、生体におけるプロモーターの機能や調節機構について解析した。さらに、Hprt-Flt-1-WT マウスにより作成した Xenograft モデルを用いて Flt-1 の調節機能について解析した。

その結果、HUVEC と HCAEC などの培養系において、ETS3 配列にミュータントを導入すると、Flt-1-WT プロモーターに比べて Flt-1 の活性が大きく低下した。しかし、ETS4 配列にミュータントを導入しても、その活性が Flt-1-WT のプロモーター活性と優位差を示さなかった。またゲルシフトアッセイやチップアッセイ法の解析結果によると、ETS 転写因子ファミリーである E1f1 と Sp1 は ETS3 領域に結合して、Flt-1 の発現制御に関与することが明らかとなった。一方、X-gal の染色を行った結果、Flt-1-WT と ETS4 ミュータントを持つ Embryoid body の血管様構造に LacZ が強く発現するのに対し、ETS3 mutant を持つ Embryoid body では LacZ の発現がほとんど消失していた。これらの結果は *in vitro* の結果とほぼ一致することが分かった。また、Hprt-Flt-1-WT のトランスジェニックマウスの胎児期および成体マウスの血管においては LacZ の強い発現が見られた。

これらの結果から、ヒト Flt-1 プロモーターの上流領域 1.2-kb が生体の血管内皮細胞特異的な遺伝子発現に十分な領域であることが明らかとなった。また、ETS3 サイトに ETS ファミリー転写因子 E1f1 と Sp1 が結合して、Flt-1 遺伝子の転写を活性化し、ETS3 領域は *in vivo* においてもプロモーター活性に必要な不可欠であることが分かった。Hprt-ジーンターゲティング・トランスジェニックシステムは *in vivo* での転写制御を検討する上で有用なツールとなることが明らかとなった。

現在これらのトランスジェニックマウスを用いて腫瘍を含む血管新生モデルを作製して、病的状態や血管新生における内皮細胞の遊走における Flt-1 遺伝子の役割と、E1f1, Sp1 転写因子による Flt-1 遺伝子調節機構について解析しつつある。

The Salivary Gland: a Novel Depot Organ for the Expression of FIX and Treatment of Hemophilia B

日本医科大学内科学 (循環器・肝臓・老年・総合病態部門)

高橋 啓

研究施設: Gene Therapy and Therapeutic Branch,
National Institute of Dental and Craniofacial
Research, National Institute of Health,
Department of Health and Human Services,
USA

指導者: John A. Chiorini

Hemophilia B is an X-linked disorder caused by the deficiency of coagulant factor IX (FIX). The introduction of protein replacement therapy (PRT) has dramatically increased the life expectancy of hemophilia patients. However patients need repeated PRTs due to the short half life of the FIX protein, and still suffer from long term cumulative tissue damage in their joints. Gene therapy offers the possibility of long term stable expression of therapeutic proteins that would address the transient expression currently possible with PRT. We reported before that salivary gland (SG) is an ideal organ for the gene therapy because of its high secretion activity. We administrated 10^{10} particles of an AAV serotype 2 vectors (AAV2) with different promoters encoding human FIX (hFIX) directly to individual NOD mouse submandibular SGs (SMGs). Plasma hFIX treated with AAV2 having RSV promoter (AAV2-RSV) reached 7% of healthy control at 8 weeks after the administration, which is enough for the therapeutic level for severe hemophilia B patients and it lasted up to 26 weeks. No significant antibodies against AAV and hFIX were detected during these periods. We also constructed AAV2RSV with codon-optimized hFIX (hFIXco) which was reported to have higher protein expression, and hFIX reached 13% at 8 weeks after the administration. We tried 2nd administration of AAVs to SGs and hFIX in plasma increased more than twice compared to before the 2nd administration. The activated partial thromboplastin time (APTT) showed significant decrease after the therapy in all groups, which means hFIX functionally works in mice after the administration of the vector. These results show that SGs are promising target for the gene therapy of hemophilia B patients.

Electrocardiography Screening for Cardiotoxicity after Modified Vaccinia Ankara Vaccination

日本医科大学内科学 (循環器・肝臓・老年・総合病態部門)

佐野純子

研究施設: Core ECG Laboratory, Divisions of Cardiology, Department of Medicine, Saint Louis University School of Medicine, USA

指導者: Bernard R. Chaitman

2001年のアメリカ同時多発テロ事件以降、世界中でテロが問題とされる中、天然痘がバイオテロに使用される可能性が示唆されている。アメリカでは2002年より軍隊に、2003年より軍関連の医療関係者に大規模な天然痘ワクチン接種を行っているが、その副作用に心筋心外膜炎の発症が報告された。これをうけ、より副作用の少ないワクチンの開発が現在アメリカのみならず各国で行われている。

ワクチン治験にあたり、心筋心外膜炎の副作用を検査する手段のひとつとして、心電図が行われている。心筋心外膜炎に特徴的な心電図としては、ST上昇があるが、これと似た波形で正常人に認められるものとして、早期再分極型ST上昇がある。ワクチンの治験対象者となる若年者では、正常でも胸部誘導のSTは基線より上昇しており、また、早期再分極型ST上昇も多い。加えて、これらのST上昇は正常でも日時により変動することが報告されており、さらに心筋心外膜炎の心電図判定を難しくしている。

私の留学していたセントルイス ECG Core lab は、大規模臨床研究ならびに治験のうちの心電図解析を行う解析センターである。私の指導医であり ECG Core lab ならびに Cardiovascular Research 部門の Director でもある Chaitman 先生は、数々の循環器ガイドラインの作成メンバーの一人でもあり、その関係もありラボでは NIH 関係の解析を多く扱っている。

新しい天然痘ワクチン (IMVAMUNE) の治験は NIH の Sponsor のもと、同大学の感染症科を中心に行われた。その治験の経過において、ワクチン治験における心副作用を検討するとともに、治験対象群における心電図診断につき心電図自動診断も含め検討した。

対象は、天然痘ワクチン接種の既往のない健康成人 90 名、年齢 18~32 歳、不整脈、心室内伝導障害、T 波異常などのあるものは除外した。IMVAMUNE またはプラセボを 0 週、4 週目に接種し、16 週目に現行のワクチン (Dryvax) またはプラセボを投与した。26 週の経過を通じて、9 回の心電図が施行され、自覚症状が確認され、循環器医が必要と診断されれば、適宜検査が追加された。Troponin I の測定が前、2 週、6 週、18 週で行われた。早期再分極型 ST 上昇は、基線からの J 点と ST 部分の上昇が、連続 2 心拍以上、2 誘導にわたり、V1 または V3 では 0.2 mV 以上、V2 では 0.3 mV 以上、その他の誘導では 0.1 mV 以上上昇し、かつ、V1 から V3 では QRS にひきつづくノッチまたはスラーのあるものとした。

結果: 89 名 (男 57 名, 女 32 名) が治験に参加、合計 803 枚の心電図が施行された。経過中 2 名 (2.2%) で ST 異常

が出現し、14 名 (15.7%) で T 波異常の出現を認めたが、治験終了時にはその 71.4% で正常化していた。投薬前より不完全右脚ブロックと診断されていた 1 例で、経過中一過性にブロックが消失した。新規の早期再分極型 ST 上昇が、7 名 (8.2%) に出現した。心電図自動診断で、2 例が ST 異常と診断されたが医師診断では T 波変化のみ、21 例で不整脈と診断されたが、そのすべてにおいて、不整脈は認められなかった。経過中 17 名が非特異的な胸部症状または心電図変化のため循環器医師受診を要した。そのうち、12 名が心エコーを施行され、うち 1 名で Dryvax 後の心筋心膜炎の可能性が考えられた。

結論: 若年者を対象としたワクチン治験において、心電図の変動は一般的に認められ、そのみでの判定は困難と考えられ、頻回の心電図施行はむしろ不要と考えられた。また、心電図自動解析診断は必ずしも循環器医の診断とは一致せず、循環器以外の医師が施行する治験においても、不要な検査を防ぐためにも、心電図の循環器医による診断が必要と考えられた。

Use of a Cytokine Gene Expression Signature in Lung Adenocarcinoma and the Surrounding Tissue as a Prognostic Classifier

日本医科大学内科学 (呼吸器・感染・腫瘍部門)

清家正博

研究施設: Laboratory of Human Carcinogenesis, National Cancer Institute, National Institutes of Health, USA

指導者: Curtis C. Harris

Background:

Lung cancer is the leading cause of cancer death both in the United States and worldwide. Patients with early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC) who undergo curative resection still have a substantial the risk of developing metastases. The 5-year survival rates for patients with stage IA and IB NSCLC are only 67% and 57%, respectively. The identification of sensitive and specific biomarkers predictive of unfavorable prognosis could have clinically significant impact on NSCLC treatment strategies to aid in the selection of patients for further therapy. We recently identified a unique 17-gene expression signature in noncancerous hepatic tissue from patients with metastatic hepatocellular carcinoma (HCC) that predicts HCC metastasis and recurrence. We examined whether a previously reported cytokine gene expression profile of noncancerous lung tissue could predict the metastatic capability of adjacent lung adenocarcinoma.

Methods:

We analyzed the cytokine gene expression profile in noncancerous lung tissue and corresponding lung tumor tissue from U.S. 80 lung adenocarcinoma patients using

real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction. We then used unsupervised hierarchical clustering and Prediction Analysis of Microarray classification to test the prognostic ability in the U.S. patients and an independent validation set comprising 50 patients with stage I disease. Survival was analyzed by the Kaplan-Meier method using the log-rank test and both univariate and multivariable Cox proportional hazards modeling were used to analyze the effect of clinical variables on patient survival.

Results:

A cytokine gene signature of noncancerous lung tissue primarily reflected the lymph node status of 80 lung adenocarcinoma patients, whereas the gene signature of the corresponding lung tumor tissue was associated with prognosis independent of lymph node status. Cytokine Lung Adenocarcinoma Survival Signature of 11 genes (CLASS-11), a refined signature, accurately classified patients according to risk of death from adenocarcinoma, including stage I disease. CLASS-11 prognostic classification was statistically significantly associated with survival and was an independent prognostic factor for stage I patients. CLASS-11 also classified patients in the test set according to risk of recurrence.

Conclusion :

CLASS-11, which consists of pro- and anti-inflammatory cytokines, identifies stage I lung adenocarcinoma patients who have poor prognosis.

Does Ischemic Postconditioning Improve Myocardial Protection after St Thomas' Hospital Cardioplegia?

日本医科大学外科学 (内分泌・心臓血管・呼吸器部門)

丸山雄二

研究施設 : Cardiac Surgical Research, The Rayne Institute (King's College London), St Thomas' Hospital, UK

指導者 : David J Chambers

Objective: Ischemic postconditioning (POC: repeated brief episodes of reperfusion and ischemia at the onset of reperfusion after an index ischemia) has been shown to improve cardioprotection after regional and global ischemia. In addition, POC was effective after long-term preservation involving profound hypothermia. This study investigated the efficacy of POC after different ischemic durations and whether POC is additive after cardioplegic (St Thomas' Hospital cardioplegic solution No. 2: STH2) arrest. **Methods:** Isolated Langendorff-perfused rat hearts were subjected to 37°C global ischemia for varying durations (30, 45 and 60 min). Recovery (%) of function (at 60 min reperfusion) and infarct size (TTC staining; %

of LV at 120 min reperfusion) were assessed in 4 groups: (i) ischemia alone, (ii) POC (6 cycles of 10 sec reperfusion and 10 sec ischemia), (iii) STH2 before ischemia, (iv) STH2+POC. **Results:** Increasing durations of ischemia reduced recovery of LVDP and increased infarct size in all groups; POC improved recovery and reduced infarct size after ischemia alone at 30 min (*p<0.05 vs. (i)), but not at other ischemic durations. POC was not additive after STH2 arrest. STH2 significantly (p<0.05) improved recovery and reduced infarct size compared to (i) ischemia alone or (ii) POC. **Conclusions:** There was an ischemia window for POC efficacy; however, this window did not apply after cardioplegic protection, even when recovery was similar. Cardioplegic protection was not enhanced by POC.

| | Group | (i) | (ii) | (iii) | (iv) |
|------------------|--------|------|-------|-------|------|
| LVDP (%) | 30-min | 34±1 | 45±2* | 71±1 | 66±2 |
| | 45-min | 22±4 | 19±3 | 47±3 | 46±2 |
| | 60-min | 13±3 | 13±3 | 33±1 | 30±3 |
| Infarct size (%) | 30-min | 21±4 | 11±1* | 3±1 | 4±1 |
| | 45-min | 48±6 | 50±6 | 13±4 | 17±4 |
| | 60-min | 64±5 | 65±5 | 54±5 | 49±6 |

心筋細胞における細胞間結合タンパク発現調節のメカニズム

日本医科大学外科学 (内分泌・心臓血管・呼吸器部門)

Hames 規予美

研究施設 : Department of Pathology and Immunology, Washington University, USA

Department of Pathology, Beth Israel Deaconess Medical Center/Harvard Medical School, USA

指導者 : Jeffrey E. Saffitz

心筋細胞には絶えず張力が働いているため、細胞間には介在板がある。介在板には細胞間結合であるギャップ結合、接着結合、デスモゾームが発達する場である。ギャップ結合はイオンや小さい分子を細胞間で交通させている。心筋細胞間の興奮伝播はこのギャップ結合を介して行われており、それゆえギャップ結合は電気的結合といわれている。肥大大心筋、虚血心筋、不全心筋ではギャップ結合にリモデリングが見られ、このリモデリングが回帰性不整脈を引き起こすと考えられる。また、介在板内には機械的結合である接着結合とデスモゾームがギャップ結合を取り囲むようにして存在している。ギャップ結合は機械的刺激に対し脆弱であるため、機械的結合により支持されているのだろう。

われわれは機械的結合構成蛋白の遺伝子変異により生じる大変まれな心筋症である Naxos 病や Carvajal 症候群な

どの患者の心筋標本を得る機会に恵まれた。Naxos 病は接着結合およびデスモゾームに存在し、膜貫通型細胞間結合蛋白と細胞骨格を連結させるリンカー蛋白であるプラコグロビンの遺伝子変異により生じる疾患である。また、Carvajal 症候群はデスモゾームのリンカー蛋白である。これらの患者では心筋症のほかに Palmoplantar keratoderma と呼ばれる手掌、足底の皮膚の著明な角化、および縮れ毛が見られる。心筋細胞間結合蛋白を免疫組織学的に観察したところ、機械的結合構成蛋白の欠如に加え、ギャップ結合のリモデリングが認められた。これらの心筋では、Cx43 の脱リン酸化も見られた。

細胞間結合蛋白の発現機序を解明するため、われわれは急性期心肥大の *in vitro* モデルをベルン大学との共同研究で発明した。新生ラットの心筋細胞を遊離し、コラーゲンでコーティングした薄いシリコン膜状に遊離細胞を一層性に培養し、シリコン膜を伸張することで心筋にストレッチ刺激を均一に加えることができる。一時間の反復ストレッチ後、細胞間結合蛋白はどれも発現を増加させていた。またストレッチされた心筋細胞からは VEGF が分泌されることが分かった。この VEGF がギャップ結合構成蛋白であるコネキシン 43 (Cx43) の発現を増加させ、一方で機械的結合構成蛋白のストレッチによる増加はこの VEGF に関与しなかった。

ここで注目したのが細胞の mechanosensor として知られるインテグリンである。インテグリンは細胞外からの情報を科学的信号に変換し、細胞内へ伝える役割をしている。インテグリンからのシグナルは FAK, Src, PI3K など、様々な kinase を活性化させる。様々な方法を用いてそれぞれの kinase を阻害した条件で細胞にストレッチ刺激を加えたところ、FAK は電氣的結合、機械的結合のすべての蛋白の増加に作用することが分かった。また、FAK を阻害することでストレッチ刺激による心筋からの VEGF 分泌は阻害されるものの、外因的 VEGF には FAK が阻害された心筋に作用し、Cx43 の発現を増加させた。一方、Src の阻害は機械的結合蛋白のストレッチ刺激による増加のみ阻害した。

われわれは長年、機械的結合の構成蛋白のノックアウトマウスを作成しようと試みていたが、胎生期に死亡してしまっていた。ところが、Mer-Cre-Mer マウスを用い Floxed マウスと掛け合わせることで心筋特異的な機械的結合蛋白欠如マウスモデルを完成させた。このマウスでは目的の機械的結合蛋白の発現欠如に加え、Cx43 の発現が減少していることが分かってきた。今後、このモデルでの電気生理学的研究および外因的に VEGF が与えるギャップ結合のリモデリングの変化などを研究することで、不整脈治療の新たな道が開けることを筆者は期待している。

展示発表

P-1) 研修医の臨床技能教育のためのクリニカル・シミュレーション・ラボ (C. S. Lab) 講習会の開設

教育推進室 吉村明修・志村俊郎・阿曾 亮子
足立好司
クリニカル・シミュレーション・ラボ
運営委員会 吉村明修・志村俊郎・阿曾 亮子
足立好司・金 徹・森本 泰介
附属病院研修管理委員会 明樂重夫・新田 隆
附属病院看護部 高岡雅子・竹原典子・早坂百合子

目的: 研修医にとって臨床技能の向上を図れるプログラムは魅力的であるとともに、病院にとっては医療安全の観点からも研修医の臨床技能教育は重要である。C. S. Lab 運営委員会は、附属病院研修管理委員会、看護部と協力して研修医を対象としたC. S. Lab 講習会を開設したので、その概要を報告する。

対象および方法: 2007年10月から研修医を対象としたC. S. Lab 講習会を開始し原則として隔月で開催した。また、平成20年度新研修医オリエンテーションの一環として新研修医を対象としたC. S. Lab 講習会(静脈穿刺・採血、動脈穿刺・採血、気管挿管手技、心音、肺音、内診手技)を実施した。参加者には前もってテキストを配布し、講義の後に実習を行った。アンケート調査を実施し受講者の意見を聴取した。

結果: 気管挿管、腰椎穿刺、胸腔穿刺・胸腔ドレナージ講習会にはそれぞれ7名、6名、12名が参加した。新研修医を対象としたC. S. Lab 講習会には、附属病院臨床研修医36名、多摩永山病院特別研究生1名、計37名が参加した。多くの研修医が技能を修得することができ、自由意見を多くよせられ、満足度も良好であった。

考察: C. S. Labにおける臨床技能教育は、研修医からおおむね良好な評価を受けた。臨床技能の獲得の点から有用と考えられるが、より有効な教育方法とするためには、到達目標の明確化、評価法の確立、臨床現場との連携などが必要と考えられる。

P-2) 授業評価実施のための携帯電話を利用した新しい回答システムおよびPCによる閲覧システムの運用

教育推進室 阿曾亮子・吉村明修・八木正敏
志村俊郎
情報科学センター 滋野恭子・伊藤高司
授業評価委員会 瀧澤俊広・明樂重夫・儀我真理子

目的: 本学では従来マークシートまたは出席管理アナライザーシステムを用いて授業評価を行ってきたが、教員の負担の軽減、集計の自動化による結果送付の迅速化などのために、携帯電話(PCも可能)を用いた授業評価システム(Jenzabarシステムを利用)を2008年4月から開始した。

対象および方法: 教員へは封書(またはメール)で授業時の学生への回答の声かけと結果の閲覧を依頼する。講堂教卓にも実施方法と実施日一覧を配置。学生への実施日・科目・教員名の通知は掲示板と講堂内に掲示。授業当日教員から学生への声かけがあり、また学生は携帯(またはPC)でサイトに接続すると現在回答可能な授業評価が表示される。担当教員およびその科目/コースの責任者は、PCで評価と自由意見の閲覧が可能である。

結果と考察: 従来の方法と比較し、本方法では教員はマークシートの配布、回収の負担がなく出席管理アナライザーの操作も不要である。結果は即時に確認できるため、学生にとっては教員に評価や自分の意見を直ぐに知らせる教員からフィードバックを直ぐに受けられる利点がある。回答時間も従来授業後の数分から当日中に延びて、回答しやすい。さらに身近なツールである携帯電話からの回答が可能である。1学期の集計では、実施率は100%であるが、学生の回答率の低さ、教員の閲覧率の低さなどが認められたため、さらにこのシステムの普及に力を入れたい。

P-3) 骨髄異形成症候群(MDS)末梢血T細胞のPD-1発現の検討

医学部第4学年 中島壮崇
内科 田村秀人・山下泰史・近藤麻加
(血液・消化器・内分泌代謝部門) 趙 万紅・檀 和夫・緒方清行

目的: PD-1は活性化したT細胞表面に発現し、B7-H1などのリガンドと結合しT細胞自身の増殖を抑制する。これまでに、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、慢性C型・B型肝炎などの疾患において、末梢血T細胞上にPD-1が発現することが報告されている。今回われわれは、MDS患者の末梢血T細胞のPD-1の発現について検討した。

対象および方法: MDS患者27例(RA 21例, RARS 1例, RAEB 4例, MDS/AL 1例)および健常者26例の末梢血を採取し、CD3⁺, CD4⁺, およびCD8⁺T細胞上のPD-1発現をフローサイトメトリー法で解析した。またPHA刺激で活性化した健常者7例のT細胞についても解析した。

結果: MDS患者の末梢血CD4⁺, CD8⁺T細胞上のPD-1発現強度は、健常者細胞と比較し有意に強かった(それぞれp=0.004, 0.001)。症例数は少ないが病型などとの関連は認めなかった。またPHA刺激により、健常者T細胞上のPD-1発現は顕著に誘導された。

考察: MDSのT細胞でPD-1発現が増強されていた。その機序、病勢進行との関連については現在検討中である。われわれはMDS芽球がB7-H1を発現することを報告したが、MDSにおいてB7-H1-PD-1径路が、T細胞アポトーシスや細胞性免疫低下に関与している可能性についても検討中である。

P-4) The effect of nartograstim on induction of ENA-78 and IL-8 in the patients with malignant lymphoma

Division of Hematology,
Department of Medicine,
Nippon Medical School

Wanhong Zhao ·
Hideto Tamura ·
Taishi Yamashita ·
Asaka Kondo ·
Kiyoyuki Ogata · Kazuo Dan

Purpose: Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) restores neutrophil count in patients with chemotherapy-induced neutropenia. G-CSF induces production of epithelial derived neutrophil attractant-78 (ENA-78) and interleukin-8 (IL-8), chemotactic factors, from neutrophils in vitro. We investigated whether this effect is also observed in vivo.

Design: Subjects were 10 lymphoma patients who received chemotherapy and G-CSF (nartograstim) administration. Blood was obtained before chemotherapy (Time Point 1 [TP1]), at neutropenic phase before G-CSF administration (TP2), and at neutrophil recovery phase after G-CSF (TP3). ENA-78 and IL-8 mRNA in neutrophils were quantified by real-time PCR. Phagocytosis and reactive oxygen species (ROS) generation were examined by flow cytometry. The study was approved by the institutional review board and the informed consent was obtained from all patients.

Results: At the TP2, ENA-78 and IL-8 mRNA expression was increased in 5 and 8 patients, respectively. At the TP3, ENA-78 mRNA expression was increased in 3 and decreased in 5 patients, and IL-8 mRNA expression was decreased in 6 patients. G-CSF did not affect phagocytosis and normalized ROS generation in one patient.

Conclusions: Increased ENA-78 and IL-8 expression in neutrophils is common in chemotherapy-induced neutropenic patients. G-CSF administration does not significantly augment that.

P-5) ストレス由来のうつ様行動に対する身体運動の抑制効果には脳での血管新生が関係する

医学部第2学年 木内 拓・秋山 輝
スポーツ科学 三上俊夫

目的: 長期的なストレスは実験動物にうつ様行動を引き起こさせる。うつ様行動の発症には海馬の神経新生の低下が関係する。さらに、神経新生の低下には脳での血管新生の低下が関与する。一方、身体運動は神経新生を増加させ、脳の血管新生を増加させる可能性がある。これら先行研究結果を踏まえて、本研究では、ストレス負荷によるうつ様行動に対し身体運動が抑制効果を持つか否かについて、脳

での血管新生と関係させて検討した。

対象および方法: 8週齢の雄ICRマウスを無作為に対照群、CUS (Chronic Unpredictable Stress) 群、Ex群、SU群の4群に分けた。SU群にはVEGF受容体の阻害剤SU1498を投与した。CUS、Ex群、SU群には21日間のCUSを負荷した。この間、Ex群とSU群には1時間のトレッドミル走を毎日負荷した。その後、強制水泳試験を行いマウスのうつ様行動について測定した。試験終了後に脳を採取し、固定後に脳切片を作製し、BrdU抗体を用いた免疫組織染色を行い、海馬の歯状回におけるBrdU陽性細胞数を測定した。

結果: 強制水泳試験における不活動時間は、対照群に対してCUS群とSU群は有意な増加を示したが、Ex群では増加を示さなかった。海馬歯状回のBrdU陽性細胞数は、CUS群とSU群は対照群とEx群に対して有意な低下を示した。

考察: 本研究の結果より、ストレスによるうつ様行動の発症には神経新生の低下が関係し、運動によるうつ様行動の抑制効果には脳での神経新生と血管新生が関係することが示唆された。

P-6) 当院で見つかった血液型キメラの1例

付属病院中央検査部 金子幸江・橋本政子・堤 章江
式田竜司・中村祐三・飯野幸永
里村克章

目的: 血液型キメラには、2種類の遺伝的背景の異なる血球が体内に混在する状態をいい、双生児キメラと2精子性キメラがある。今回、術前検査のABO式血液型おもて試験で部分凝集(mf)を認めたため、精査を行い、血液型キメラと考えられる症例を経験したので報告する。

症例: 24歳、男性。輸血歴・移植歴なし。下顎骨骨折手術のため美容形成外科に入院。父親O型、母親AB型、姉と弟の血液型は不明。患者は双生児ではなかった。

方法および結果: 1) カラム凝集法 (AutoVue: Ortho): 抗A (4+), 抗B (2+^m), A₁血球 (0), B血球 (0).
2) 試験管法: 抗A (4+^m), 抗B (2+^m), A₁レクチン (4+^m), Hレクチン (3+), A₁血球 (0), B血球 (0), O血球 (0).
3) 血液型転移酵素 A型; 128倍, B型; 8倍.
4) 血清中型物質; A型 (+), B型 (+).
5) 分離された赤血球型; MNSs式, Lewis式, Kidd式は一致, Rh式は不一致.
6) 混合比率; A:B=84:16.
7) FCM法 (血液センター): 2峰性.
8) 唾液検査; A, B, H型物質を検出.

考察: 試験管法抗A (4+^m) に対してAutoVueは(4+)と判定したが、目視ではわずかな非凝集を確認できた。今回の症例は、ABO式血液型おもて試験で部分凝集を認め、輸血歴・移植歴がなく、A型とB型の2種類の赤血球が存在したため、キメラ(A~B型)の可能性が高いと考えられた。下顎骨骨折により唾液には血液混在の可能性があ

るため、本人の血液型を特定できず、双生児キメラか2精子性キメラかを確認することもできなかった。血液型検査における部分凝集の重要性を再認識した症例だった。

P-7) 輸血検査における不規則抗体の検出状況

付属病院中央検査部 植田貴子・小川早恵子・亀山澄子
福田高久・飯野 幸永・里村克章
付属病院輸血部 田近賢二

目的：輸血検査における不規則抗体の検出状況について集計・解析を行ったので報告する。

対象および方法：2002年から2007年の不規則抗体の検査記録を元に、1) 不規則抗体検査の実施人数および陽性者数 2) 検出された不規則抗体の種類 3) 検出方法について集計を行った。

結果：1) 2002年の不規則抗体検査の実施人数は2,777(陽性者122)人、03年3,051(136)人、04年3,106(144)人、05年3,115(118)人、06年3,193(120)人、07年3,398(112)人であった。2) 2002年から2007年の6年間に検出された不規則抗体は、Rh系152例、Lewis式171例、Duffy式23例、Kidd式19例、SsMN式29例、Diego式6例、複合抗体74例、特異性不明133例、その他32例の計639例であった。3) 2007年検出の不規則抗体108例のうち84例は間接クームス法で陽性となったが、24例は酵素法のみ陽性であった。

考察：不規則抗体検査の実施人数は年々増加していたが、陽性者数に著変はなかった。検出された不規則抗体は、抗E抗体、抗Le^a抗体が多く半数を占めた。また、輸血に際し適合率の低い複合抗体や、抗Fy^a抗体、抗Jr^a抗体などのまれな血液が必要となる抗体も検出されており、安全な輸血のために、時間的な余裕をもって不規則抗体検査を実施しておくことが重要である。

P-8) 当院における即時型輸血副作用の状況について

付属病院中央検査部 亀山澄子・小川早恵子・植田貴子
福田高久・飯野 幸永・里村克章
付属病院輸血部 田近賢二

目的：輸血部では、輸血に伴う即時型副作用の現状を把握するため、副作用を報告する体制をとり、年次集計している。2007年の副作用の状況についてまとめたので報告する。

対象および方法：2007年1月～12月に輸血部に次のいずれかで即時型副作用が報告された製剤を対象に集計を行った。1) 輸血用紙の副作用欄の有にチェック、2) 「出来事報告書」の提出、3) 日赤に副作用調査を依頼

結果：輸血用紙の副作用欄の有無へのチェックは、9割以上にされていた。報告された即時型副作用は167件であった。このうち「出来事報告書」の提出などで副作用の内容が判明したものは140件で、蕁麻疹・掻痒感などの皮膚症状104件、熱感・発熱12件、アナフィラキシー様

ショックと思われる報告が6件あった。使用製剤に対する副作用発生率は、血小板4.07%、赤血球製剤0.18%、新鮮凍結血漿1.55%であった。

考察：輸血用紙の副作用のチェック欄は以前1カ所であったが、2006年6月に輸血開始5分後、15分後、終了時の3時点とし、さらに脈拍とSpO₂も記入するように変更された。以前は7割程度であったチェックは、9割以上に改善され、「出来事報告書」の提出などで副作用の内容が判明したのも前年の110件から140件に増加し、実情に近い副作用の集計が行えたと思われる。今後も報告方法の改善などを行い、即時型輸血副作用の現状把握に努め、安全で適正な輸血を推進したい。

P-9) 川崎赤十字血液センター閉鎖統合に伴う輸血療法委員会の役割

武蔵小杉病院 井梅和美・井上雅則・花出 豊
中央検査室 森本 進・勝部康弘

武蔵小杉病院麻酔科 尾藤博保

はじめに：輸血療法委員会の主たる目的は、施設内における安全かつ適正な輸血療法の推進にある。当院は神奈川県川崎赤十字血液センターより血液製剤を供給されていたが、川崎市新総合計画に伴い平成20年3月31日に閉鎖統合され供給先の変更を余儀なくされた。これにより緊急時の血液製剤搬送時間延長(15～20分→40～60分)に対する対策を輸血療法委員会で構築するとともに神奈川県横浜赤十字血液センターに供給先が変更されてからの現状について報告する。

対策と結果：対策1. 赤血球濃厚液-LR(以下RCC-LR)製剤の在庫単位数をA, B, O, AB型の6, 6, 6, 2単位よりそれぞれ10, 8, 10, 6単位に増加した。対策2. 輸血療法委員会による救命処置としての異型適合輸血の承認とこれに伴う「血液製剤の使用に関する説明と同意書」の改訂。対策3. 中央検査室当日直者に救命処置としての異型適合輸血準備を主体とするトレーニングの実施要請。供給先変更後3カ月のRCC-LR製剤緊急発注は合計138単位15回で搬送時間(依頼FAX送付より納品)は平均46分(最長68分, 最短35分)であった。またRCC-LR製剤の有効期限切れによる廃棄は合計46単位であった。

考察：供給先変更に対する対策を輸血療法委員会の主導で実施し、施設内への周知を行った結果変更後の混乱はなかった。RCC-LR製剤の在庫単位数増加の見直し時に廃棄数を試算した結果、有効期限切れ廃棄が増大することが懸念されたが、輸血療法の安全を優先し現行の在庫単位数に変更した。これにより緊急発注回数も減るとともに救命処置としての異型適合輸血の依頼はなかった。しかし、この3カ月でRCC-LR製剤廃棄が46単位となり廃棄率も6.4%に増大し製剤の有効利用とはいえないため、供給先変更後6カ月をめどに大量出血時の安全性を踏まえ再度輸血療法委員会において在庫単位数を協議することとした。このように当院の輸血療法委員会の活動は、施設内での安全かつ適正な輸血療法の実施に大きく関与している。

P-10) 全自動尿中有形成分分析装置の導入による日当直業務の改善に関する検討

武蔵小杉病院
中央検査室 中島由美子・成定昌昭・臼井一城
加藤 理絵・菅原 通・森本 進
勝部 康弘

目的: 尿検査は今日初診・再診に関わらず診察前検査が一般的となっている。しかし当院の時間外検査では、基本的に沈渣は対応していない。臨床からの要望も有り、必要な場合のみ白血球・赤血球に限り鏡検を実施している。しかし、定性検査との一致率・病態を知る上での重要性を考慮すると白血球・赤血球・細菌については、沈渣での対応が望ましいと考えられる。しかしながら、この3項目に絞っても尿中有形成分の出現が多様多様にわたることから個人間差の是正は、担当部門以外の当日直者においては非常に困難である。今回われわれは、当日直者の負担を軽減し、なお、臨床の要望にも答えるべく、全自動尿中有形成分分析装置を使用し、時間外の沈渣もルーチン帯と同等に結果報告することが可能であるかを検討した。

対象および方法: 全自動尿中有形成分分析装置2機種、UF-1000 i (sysmex 社)・オーション IQ-5210 (アークレイ社)を使用し、目視法との相関を当院患者検体 300 件を対象とし赤血球・白血球・細菌について検討した。

結果: UF-1000 i・オーション IQ-5210 と目視法での白血球・赤血球の完全一致率は 50% 前後であったが、 ± 1 ランク内一致率では 90% 以上、細菌では 1000 i とオーション IQ の一致率に測定原理によると思われる差があったが目視法との相関は良好であった。

考察: いずれの項目も当日直者による沈渣鏡検の代わりとしては十分な結果であり、2機種に操作性などの差は多少あるが、時間外での導入は結果報告の迅速化、精度向上に十分貢献すると思われる。

P-11) 乳腺超音波検査が有用であった乳腺炎の 1 症例

武蔵小杉病院
中央検査室 高久 貴子・西島美輝子・山賀節子
越谷美由紀・井出 尚子・井上雅則
森本 進・勝部 康弘
武蔵小杉病院外科
(外科・心臓血管外科) 天神 敏博

目的: 乳腺超音波検査が診断と迅速な処置に有用であった 1 例を経験したので報告する。

症例: 33 歳、女性

経過: 産後一週間より発熱と左乳房の腫脹・疼痛を認め、解熱・鎮痛薬の服用と、乳房マッサージを施行していたが改善がみられず、37℃ 台の発熱が継続。産後一カ月健診にて左乳房内側の硬結増大により乳管の閉塞が疑われ、当院女性診療科・産科と心臓血管・呼吸器・乳腺内分泌外科の連携により、緊急で乳腺超音波を実施した。

乳腺超音波所見: 左乳房 A~B 領域の該当部位が皮膚の発赤・硬結部分に一致し、辺縁および形状不整で内部に strong echo を伴った不均一な低エコー腫瘤を認めた。パ

ワードブラ法において血流シグナル(-)、膿瘍形成を疑う所見を確認し、また皮膚の肥厚が著明で、炎症が高度であることを示唆する所見であった。

考察: 超音波検査で多量の膿瘍貯留を確認したことにより急性乳腺炎に伴う膿瘍形成と診断がなされた。ただちに外科外来にて切開・排膿処置を施し、また排出された膿を検査した結果、後日培養検査により MRSA が同定された。今回の症例は超音波検査によって病変部を明瞭に描出することができ、触診ではわかりえなかった炎症程度の病変を明確に評価することができた。乳腺超音波検査による診断と迅速な処置が、その後の乳腺炎の治療に大変有用であった 1 例である。

P-12) 血液培養から検出される Coagulase negative Staphylococcus (CNS) に関する検討

多摩永山病院
中央検査室 杉原 秀人・成定朋美・鈴木美子
高須佳奈子・池野廣幸・草間芳樹

目的: 血液培養から検出される CNS は血流感染起因菌として重要な菌種であるが、皮膚常在菌であるため、採血時の汚染が避けられず、汚染菌との鑑別は困難である。われわれは、CNS が有意菌として推定できる生体因子と培養条件について検討した。

対象および方法: 2004 年 4 月から 2008 年 3 月までに血液培養の依頼された 3,772 例中 CNS が単独に分離された 166 例を対象とした。大城らの臨床的有意性判定を参考に、有意菌・中間菌・汚染菌の 3 群に区分した。また、同症例について、体温、HR、呼吸数、WBC、CRP、PLT、BIL、CRE、と血液培養陽性までの時間を調査した。統計はクラスカル・ワーリス検定 ($p < 0.01$) を行った。

結果: 血液培養陽性 817 件 (21.7%) のうち CNS は 30.7% を占めた。調査対象の 166 株のうちメチシリン耐性は 126 株 (76.0%) であった。3 群間において培養時間と体温の 2 項目に有意差を認めた。3 群の培養 20 時間以内の陽性率は順に、66.7%・19.7%・5.4% であった。

考察: 年次別の分離頻度に変動はなく、メチシリン耐性株は高率で推移していた。採取時の体温 39.0℃ 以上、培養陽性 20 時間以内の症例では有意菌の陽性率は 79.2% と最も高率であった。血液培養で CNS が検出された場合の有意性において、体温および培養陽性時間は重要な推定因子と考える。

P-13) 血糖 POCT 機器の細菌汚染度調査

付 属 病 院 ICT
(Infection Control Team) 園部 一成・篠山 明宏・青砥泰二
菅谷 量俊・渡邊 里奈・藤田昌久
服部久弥子・野呂瀬嘉彦

目的: POCT (point of care testing) 機器である血糖測定機器 (血糖 POCT 機器) の細菌培養を行い、細菌汚染度の調査を行った。

対象および方法: 各病棟に配備してある血糖 POCT 機

器の測定ボタン部分をスタンプ培養した。汚染度の比較対照として各病棟のオーダーエントリーシステム端末の Enter ボタン、および MRSA 検出率の高い病棟の環境をスタンプ培養した。スタンプ培養は2日間培養して、1 cm² あたりのコロニー数を算定した。また、発育したすべてのコロニーに対して黄色ブドウ球菌の検索を行い、付着率および MSSA : MRSA を算出した。

結果：血糖 POCT 機器は Enter ボタン、病棟環境に比べて有意に細菌で汚染されていた ($p < 0.01$)。黄色ブドウ球菌の付着率は、血糖 POCT 機器で約 25% (18/71)、Enter ボタンで約 8% (2/26)、病棟環境で約 15% (5/33) であった。MSSA : MRSA は血糖 POCT 機器で 10 : 8、Enter ボタンで 0 : 2、病棟環境で 4 : 1 であった。

考察：血糖 POCT 機器は複数人で使用するため、交差感染の温床と成りうる。今回の調査結果より血糖 POCT 機器は細菌に汚染されやすいという認識を強く持ち、使用ごとにアルコールによる清拭の徹底に努めるべきである。

P-14) 当院における耐性菌検出状況

千葉北総病院
中央検査室 海老沢有介・柳下照子・岡本直人
木村 裕子・野本剛史・清野精彦

目的：近年、MRSA 以外の薬剤耐性菌が増加傾向にあり、臨床株から耐性菌の発生状況を把握しておくことは、病院内における感染対策を確立する上で重要となる。今回、われわれは当院における薬剤耐性菌の分離状況の検討を行ったので報告する。

対象および方法：平成 17 年 4 月から平成 20 年 3 月の間に提出された臨床材料より分離した 25,393 株より各種薬剤耐性菌のうち、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、基質拡張型 β ラクターマーゼ産生菌 (ESBL)、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)、 β ラクターマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ桿菌 (BLNAR)、薬剤耐性緑膿菌 (MDRP) を対象とし検討した。なお、薬剤耐性菌の検出法は CLSI 法に基づき判定した。

結果・考察：今回検討した中で、MRSA (7.9%) が最も多く検出され、次いで BLNAR (1.0%)、PRSP (0.9%)、MDRP (0.5%)、ESBL (0.3%) の順となっている。BLNAR や PRSP は、外来患者からの検出が主で病院感染の問題は少ないと思われる。また、問題になってくる MRSA は減少傾向にあるが、MDRP が近年増加傾向にあるため、病棟ラウンドなどで感染対策を徹底して注意していく必要がある。

まとめ：今後、検査室も感染予防により一層の貢献をしていくため、上記以外の薬剤耐性菌も含めたデータを蓄積し、引き続き得られた情報をさらに詳細なものとし、臨床へと提供していくことが重要であると再認識した。

P-15) 敗血症診断と重症度判定におけるプロカルシトニン、Endotoxin Activity Assay, CRP の比較

付属病院高度
救命救急センター 久志本成樹・柴田泰史・横田裕行
増野 智彦・佐藤格夫

カプトガニ抽出成分を用いた血中エンドトキシン (ET) レベルの評価では病態を正確に反映しない。Endotoxin Activity Assay (EAA) は循環する ET によって、好中球がプライミングを受けることに基づく測定法で、サンプル血液中の好中球が産生する oxyradicals を、a : ET が全く存在しない、b : 大過剰の ET が存在する、c : 対象血の 3 点で測定し、c-a/b-a で表す。

目的：敗血症診断と重症度判定において、PCT, EAA, CRP の有用性を比較すること。

対象および方法：感染症が確認、または疑われた 40 例。エントリー時より原則として 3 日間連続して上記指標を測定した。

結果：1) 敗血症診断：エントリー時における敗血症診断能を ROC により検討すると、曲線下面積は PCT : 0.920, EAA : 0.688, CRP : 0.747 であった。グラム陰性桿菌 (GNR) 敗血症の鑑別においても、PCT は 0.893 ともっとも高値であった。2) 重症度判定：エントリー時における各指標と SOFA スコアの最大値との相関を検討すると、PCT のみが有意な相関を示し、SOFA スコアとの相関も PCT のみで認められた。3) EAA の評価：0.39 以下、0.40~0.59, 0.60 以上の 3 段階で GNR 敗血症と重症化が予測されるが、0.39 以下で 7 例中 5 例が severe sepsis となり、0.60 以上でも 13 例中 9 例が重症化し、非 GNR 感染例が 5 例認められた。

考察：敗血症の診断と重症度判定には PCT がすぐれる。EAA はさらに症例を重ねて評価が必要である。

P-16) 麦角系ドパミン作動薬による心臓弁膜症：日常検査における弁膜障害の検討

付属病院生理
機能センター 田尾清一・松崎つや子・関野玲子
見友優子・水瀬 学・中村利枝
齋藤公一・本間 博
藤本啓志・大野 忠明・水野杏一
永山 寛・片山泰朗

目的：麦角系ドパミン作動薬による弁膜症では、重症心不全をおこす症例が報告されている。弁の病理学的所見は fibroblast を含むプラーク状の組織増殖で、それによる弁機能障害であるが、弁組織自体の破壊はない。しかし、臨床報告ではどのような心エコーの画像が特徴的であることを示しているものは少ない。今までの報告による心エコーの定義をまとめると、1) 新しい弁逆流、弁狭窄、2) 弁尖の肥厚 5 mm 以上、3) 弁のドーミング (機能障害) である。実際に当院の症例の中でこの心エコーの定義に合致するものがあるかどうか調査した。

対象および方法：対象は当院神経内科で麦角系ドパミン作動薬を投与された症例 148 例。男性 77 例、女性 71 例。平均年齢 69.7 ± 7.9 。日常検査で記録された画像をオフラインで検討した。

結果：大動脈弁 43 例、僧帽弁 36 例、三尖弁 42 例、肺動脈弁 2 例に弁逆流があり、重度 4 例、中等度 27 例。上記心エコーの定義に合致したのは 3 例であった。その中

で、検査を2回施行している(13±3カ月)のは34例であるが弁膜障害が進行していた例はなかった。

考察: 麦角系ドパミン作動薬による弁膜障害と心不全に至る重症例は少なくその診断は、逆流の有無だけではなく心エコーの定義に従い、1例1例の弁膜形態を慎重に比較検討することが重要であると考えられた。

P-17) ストレインレートをを用いた左房機能評価

多摩永山病院
中央検査室 酒井貴史・水谷行伸・林 綾子
佐藤寛之・池野廣幸
多摩永山病院
内科・循環器内科 草間芳樹・新 博次

目的: 組織ドブラ法を用いた strain rate imaging (SRI) 法により、局所の心筋機能が評価可能である。われわれは SRI 法を用い、心房壁から得られるストレインレート波形により、心房機能が評価可能か検討を行った。

対象および方法: 最高血圧 140 以下、経胸壁心エコーにおいて明らかな異常を認めない正常群 50 例。有意な弁膜症を認めず、最高血圧が 140 以上の HT 群 20 例を対象とした。GE 社製 VIVID 7 を用い、基本断面および心尖 2 腔像のカラー組織ドブラ画像を保存し、オフライン操作で各計測項目を求めた。左房壁ストレインレート波形に認められる収縮期の正ピークを SRs、拡張早期の負ピークを SRe、心房収縮期の負ピークを SRa とした。

結果: 正常群: LAD 32.9 mm, LAarea 16.7 cm², SRs 3.46s⁻¹, SRe -2.95s⁻¹, SRa -3.17 s⁻¹。HT 群: LAD 35.9 mm (p<0.01), LAarea 18.1 cm² (p<0.05), SRs 2.45s⁻¹ (p<0.01), SRe -2.70s⁻¹ (p=NS), SRa -3.76s⁻¹ (p<0.05)。さらに HT 群で左房拡大を認めない (LAD<40 mm, LAarea<18 cm²) 10 例において SRs は、正常群と有意差を認めた (p<0.05)。

考察: SRs は心房の伸展を、SRe は心房の収縮を表す指標と考えられ、左房機能を定量的に評価することが可能であった。

P-18) 上腕動脈血流依存性血管拡張反応 (Flow-mediated dilation: FMD) の経時的变化に関する検討

付属病院老人科 山本 直史・渡邊健太郎・岡崎 優
小原 信・吉松 寛臣・安岡比呂子
小野寺直子・鈴木 達也・中野 博司
大庭 建三

目的: 現在、FMD は駆血開放 60 秒後で計測されることが一般的である。しかし、FMD は連続した血管拡張反応であり、従来の FMD 評価法と実際の FMD に差異を認める可能性がある。今回 FMD を経時的に測定し駆血開放 60 秒後および最大拡張時の FMD の差につき検討する。

対象および方法: 対象は当科加療中の 138 例 (平均年齢 68.7 歳)。FMD は UNEXEF 18G で経時的に計測。最大拡張時間 (PT)、駆血開放 60 秒後の FMD (FMD60) およ

び最大拡張時の FMD (MaxFMD) を記録。65 歳未満の壮年群 (45 例)、65 歳以上 75 歳未満の前期高齢群 (52 例) および 75 歳以上の後期高齢群 (41 例) の 3 群に分類し、PT、FMD60 および MaxFMD につき検討。

結果: 全対象の PT 平均値は 63.1 秒であった。年齢群間では後期高齢群の FMD60 が壮年群および前期高齢群に比し有意に低値であった (P=0.019) が、3 群間の PT および MaxFMD に差は認めず。全年齢および各年齢群別の MaxFMD と FMD60 の比較では、全年齢 (P<0.001)、壮年群 (P<0.001)、前期高齢群 (P<0.001) および後期高齢群 (P<0.001) の全群で MaxFMD が FMD60 と比し有意に高値であった。

考察: 従来の FMD 評価法と実際の FMD に差異を認め、時間的因子を考慮した FMD の評価法の確立のための検討の必要性が示唆された。

P-19) オーダリングシステム接続に伴う生理部門システムの構築

武蔵小杉病院
中央検査室 荒井誠一・越谷美由紀・坂倉剛志
井上雅則・森本 進・勝部康弘

はじめに: 当院では従来から生理検査は伝票運用を行っていたが、2008 年 3 月 10 日の生理検査オーダリングシステム稼動に伴い、以前からの問題である臨床側への迅速な検査結果の提供や、人為的ミス (心電図結果の貼り違い、紛失・患者の取り違いなど) の発生防止を目的とし、生理部門システムを導入した。その成果について導入までの経緯と合わせて報告する。

構築方針: 1) 臨床側への迅速な検査結果の提供を目的とし、心電図検査・血圧脈波検査・ホルター心電図 (ファイナルレポート/STトレンド) 結果の項目を即時 WEB 参照が可能となるように対応し、心電図記録紙などのコスト削減でペーパーレスを実現した。オンライン対応していないポータブル心電図はコンパクトフラッシュカードにてオフライン登録対応とし心電図検査結果を一元管理できるように構築した。2) 各種検査ごとの検査受診票を医師、看護師と協議し作成、検査受付・実施までをバーコード対応にし、患者情報の確認をバーコードおよび当院入院患者に採用のリストバンドで検査機器ごとにマッチング操作を行うことで管理が可能となるよう構築を行った。

まとめ: 生理部門システムの稼動後、検査依頼の受付・実施をバーコードで対応することにより心電図結果の貼り違いや患者の取違いなどが未然に防止でき、心電図検査項目結果の一元管理および検査オーダーから結果配信までの迅速かつ効率的な情報提供が可能となり、業務上での有用性を得られた。

P-20) RION AA-71, RION AA-78 における純音標準聴力検査の比較

千葉北総病院中央検査室 生理機能検査センター 永井佑一・野本剛史
千葉北総病院耳鼻咽喉科 馬場俊吉

目的: 千葉北総病院耳鼻咽喉科では RION AA-71 (以下 AA-71), RION AA-78 (以下 AA-78) の 2 機種にて純音標準聴力検査を行っている。国際規格との整合を目的とした JIS 規格の変更に伴い、骨導受話器の出力レベル基準が規定された。これにより、上記 2 機種において骨導低音部で最大 11.9 dB の音圧差があることがメーカーより報告された。この音圧差が実際のルーチン検査に与える影響について検証したので報告する。

対象および方法: 当院生理機能検査センターに勤務する技師 10 人を対象に、上記 2 機種で同一検査により純音標準聴力検査を実施した。各周波数における平均を算出し、4 分法、6 分法により平均聴力レベルを求めて結果を比較、検討した。

結果: 平均聴力レベルでは AA-78 で骨導閾値が低下した。各周波数では、2 kHz, 250 Hz を除き、すべてにおいて AA-78 で骨導閾値の低下が認められた。その中でも 4 kHz で最大 5.5 dB の差が 2 機種間に認められた。骨導低音部では、250 Hz で 1.5 dB, 500 Hz で 3.5 dB の差が認められ、わずかながら AA-78 で閾値が低下した。

考察: メーカーより指摘されたほどの変化は認められなかった。このことについては以下の要因が挙げられる。当検査室では検査の迅速化を目的として、AA-78 で推奨されている分離型ヘッドバンドから一体型のヘッドバンドへと付け替えを行っている。このことで、ヘッドバンドにより得られるはずの 5.4N の静的な力が得られず、設定された音圧が伝導されていないことが考えられる。なお、詳細については当日報告する。

P-21) 特定健診調査報告 LDL-C の有用性

武蔵小杉病院 中央検査室 因泥弘之・吉田美和・小伊藤保雄
森本 進・勝部康弘

目的: 生活習慣病の早期発見と進行、発症の予防を主目的とした特定健診の血液成績比較

対象および方法:

- 1) 40 歳以上の職員を対象とし特定健診を実施した。対象者 253 名(男性 137 名, 女性 116 名)平均年齢 49.0 歳
- 2) 40 歳未満の新入職員を対象とし一般健診を実施した。対象者 274 名(男性 17 名, 女性 257 名)平均年齢 28.0 歳

結果: 特定健診受診者

LDL-C

1) 高値異常率 (当院基準範囲上限 140 mg/dL 以上) 40.3%

TG

1) 高値異常率 (当院基準範囲上限 131 mg/dL 以上) 42.7%

2) 平均値 145.7 mg/dL (当院基準範囲上限 130 mg/dL)

考察: 40 歳以上の特定健診受診者の LDL 高値異常率は 40.3% で 40 歳未満の一般健診者の 8.4%, TG 高値異常率は 42.7%, 同 6.6%, また 40 歳以上では TG 値当院基準範囲上限 130 mg/dL を超え平均値 145.7 mg/dL で加齢による差が大きく現れた。調査範囲は限局的であるが多数の異

常者の存在が確認でき発見と予防の観点から LDL-C の測定は有用といえる。健診実施にあたり朝食前採血実施の旨、広報が成されたが、TG 高値異常率、基準範囲を超える平均値比率から推察すると健診定義理解者の割合が気になるところではある。

本年より継続実施される特定健診は早期発見と進行、発症の予防を主な目的としており今その第一歩を踏み出した。今後は、身体的データなどを組み合わせ調査したく考える。

P-22) 2Dトラッキング法によるストレインレートをを用いた左室拡張機能の評価: 特に高血圧症、糖尿病について

多摩永山病院 中央検査室 水谷行伸・酒井貴史・林 綾子
多摩永山病院 内科・循環器内科 佐藤寛之・池野廣幸
草間芳樹・新 博次

目的: 高血圧症や糖尿病患者では早期に左室拡張障害をきたすことが知られている。今回、われわれは高血圧症および糖尿病患者において 2Dトラッキング法によりストレインレートを計測し、左室拡張機能について検討したので報告する。

対象および方法: 当院で心エコー図検査を受け、左室収縮機能が正常であった 122 名 (健常者: 48 名, 高血圧症患者: 46 名, 糖尿病患者: 15 名, 高血圧症かつ糖尿病患者: 13 名) を対象とした。GE 社製 Vivid-7 にて心尖部四腔、二腔および長軸像を image 保存し、EchoPAC-PC にて 2D ストレイン解析を行った。

結果: 1) 健常者のストレインレート値: peak E $1.372 S^{-1} \pm 0.342$, peak A $0.951 S^{-1} \pm 0.232$, peak E/A $1.592 S^{-1} \pm 0.753$ であった。2) 各疾患との比較: 高血圧症では peak E, peak A, peak E/A と高血圧症と糖尿病の合併例では, peak E, peak E/A いずれも有意に低値を示した。 ($p < 0.001$) 3) 相関関係: peak E では $r = 0.6514$, peak A では $r = -0.5224$, peak E/A では $r = 0.7963$ などと有意な相関関係が得られた。 ($p < 0.0001$)

考察: 2Dトラッキング法によるストレインレートは、高血圧および糖尿病患者において左室拡張機能低下の指標になると考えられる。

P-23) 前期および後期高齢者において高血圧症および糖尿病合併の有無で動脈硬化進行に差はあるか: 頸動脈超音波指標を用いた断面調査による検討

付属病院老人科 矢野宏行・渡邊健太郎・宮脇佳代
大西哲郎・山下 英俊・野呂瀬準
二見章子・松村 典昭・鈴木達也
中野博司・大庭 建三

目的: 前期、後期高齢者の高血圧症、糖尿病合併の有無の

動脈硬化進展差を各頸動脈超音波指標で比較検討。

対象および方法：対象は65歳以上の275例。75歳未満の前期群(155例)、75歳以上の後期群(120例)に分類。糖尿病・高血圧症非合併群(第1群)、高血圧症単独合併群(第2群)、糖尿病単独合併群(第3群)、高血圧症合併糖尿病群(第4群)に分類。頸動脈超音波指標は総頸動脈IMT、プラークスコア(PLQ-S)、総頸動脈(C)・分岐部(B)・内頸動脈(I)のPulsatility index (PI)とし年齢群別に4群間の頸動脈超音波指標を検討。

結果：前期群では第4群のIMT最大値、CPI平均値・最大値、PLQ-S、BPI平均値ほかの群に比し高値の傾向を認めたが有意ではなかった。後期群は第4群のPLQ-S、BPI最大値、CPI平均値がほかの群に比し有意に高値であった。目的変数を各頸動脈超音波指標、説明変数を性別、年齢、BMI、収縮期血圧、スタチン内服、総コレステロールおよびHbA1cで補正した各群とした多変量解析では後期群のIMT平均値・最大値、PLQ-S、C・BPI最大値が高血圧症および糖尿病合併の程度と有意な関連性を示したが、前期群では有意な関連性を示さなかった。

考察：前期高齢群に比し後期高齢群の高血圧症、糖尿病の合併は動脈硬化進展により強く関与しており、その背景の解明が課題と考えられる。

P-24) 尿中 N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) と加齢変化：尿細管上皮細胞との関連よりの検討

付属病院老人科 本山正幸・大内 基司・林真理子
橋本雅夫・角田美佐子・関水憲一
鈴木一成・猪狩 吉雅・鈴木達也
中野博司・大庭 建三

目的：尿中 N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) は腎尿細管障害の指標とされ、加齢とともに高値となる。尿中 NAG の変動は、尿細管の機能障害と器質的変化の両者の影響を受けると考えられている。尿沈渣における尿細管上皮細胞の存在は、尿細管間質病変の存在を示す指標の一つである。本検討では両者の関連を年齢面より検討した。

対象および方法：対象は当科外来通院中で、既知糖尿病を除いた HbA_{1c} 5.8% 以下の 143 名 (男性 41 名、女性 102 名、平均年齢 67.7 ± 13.9 歳) である。肝硬変、妊娠、血清 Cr 値 1.2 mg/dL 以上、顕性蛋白尿、腎性糖尿、漢方薬・ステロイドの服薬中の症例は除外した。尿沈渣成分の尿細管上皮の出現有無別に 2 群に分け、その尿中 NAG 指数 (NAG・I) を比較検討した。

結果：1) 尿細管上皮・硝子円柱・顆粒円柱・上皮円柱のいずれかの出現頻度は NAG・I 値 5.0 (U/g・Cr) 未満の 15.2% に比し、NAG・I 値 5.0 以上で 39.0% と高頻度であった。2) NAG・I 値 5.0 以上の頻度は、尿細管上皮陰性群の 48.6% に対し、尿細管上皮陽性群で 71.9% と有意に高率であった (p < 0.05)。3) NAG・I 値と年齢との相関係数は、尿細管上皮陰性群において r = 0.38, p < 0.001, 尿細管上皮陽性群において r = 0.47, p < 0.01 であった。4) 尿細管上皮の出現有無別に 65 歳未満、65 歳以上の 4 群で

分け、NAG・I 平均値を比較すると、65 歳未満で陰性群 3.26 ± 1.53, 陽性群 4.87 ± 1.67 (p < 0.05), 65 歳以上で陰性群 6.78 ± 4.26, 陽性群 8.53 ± 4.41 (n.s.) であった。

考察：尿中 NAG 値の変動に対する尿細管の器質的変化の影響は加齢とともに減弱することが示唆された。

P-25) グリコアルブミン測定の有用性

多摩永山病院 榎本純子・井上 淳・佐藤 知枝
中央検査室 下村由紀・澤柳妙子・佐々木友里
池野廣幸
多摩永山病院 草間芳樹・新 博次
内科・循環器内科

目的：グリコアルブミン (GA) は、グルコースがアルブミン (Alb) と非酵素的に結合した糖化蛋白質であり、約 2 週間の平均血糖値を反映する。GA 測定に酵素法が開発され、生化学自動分析機が可能になったが、保険請求上の問題によりヘモグロビン A_{1c} (HbA_{1c}) に比べ測定されていない。われわれは、ヘモグロビン濃度 (Hb)、Alb なども考慮し GA の有用性を検討したので報告する。

対象および方法：機器には東芝 TBA-200 FR (東芝メディカル)、試薬には「ルシカ GA-L」を使用し、比較対照の HbA_{1c} は、測定機器に「DM-JACK」、試薬には「デタミナー HbA_{1c} DM」(共に協和メデックス) を使用した。対象は、当検査室に検査依頼があった 116 件とした。

結果：HbA_{1c} と GA (%) の相関は r = 0.882, 補正式 y = 3.28x - 1.71 であった。相関性の低い 30 件に対し検討を行った結果、Hb が低値の 5 検体中、3 検体は HbA_{1c} < GA であるが、2 検体は HbA_{1c} > GA であり、明確な差は得られなかった。また、Hb とともに Alb が低い 4 検体においては、HbA_{1c} < GA (3 検体)、HbA_{1c} > GA (1 検体) であり差が認められた。糖尿病性腎症の 6 検体では、HbA_{1c} < GA が 5 検体認められた。その他の検体では、関連性が確認できなかった。

考察：一般的に HbA_{1c} は Hb の影響があるとされているが、今回の検討では GA との差はあまり認められなかった。ただし糖尿病性腎症の検体で、Hb と Alb がともに低い場合、HbA_{1c} < GA の傾向が認められ、測定法の選択を注意する必要があると思われた。

P-26) 頸動脈内中膜複合体厚と生化学検査の相関について

千葉北総病院医学検査部中央検査室 神谷敬子・野本剛史・清野精彦
生理機能センター

目的：動脈硬化の指標となる生化学検査および年齢と、頸動脈内中膜複合体厚 (以下 IMT) との関係性を調査し、頸動脈エコーを実施する上で、生化学データが有用であるかを検討したので報告する。

対象および方法：当院通院患者 161 例 (男性 93 例：平均年齢 67.9 歳、女性 68 例：平均年齢 69.0 歳) について頸動脈における IMT を測定し、血糖、HbA_{1c}、HDL-C、LDL-C、年齢、それぞれの項目との関係を比較検討した。

IMT の計測は、頸動脈球部 (bulbus) を含まない左右の総頸動脈の 3 点の平均値で測定した。

結果: IMT は、年齢のみに正の相関が得られ (男性 $r=0.379$, 女性 $r=0.388$), ほかの生化学検査の項目については相関が得られなかった。

考察: 今回の検討では、IMT と生化学データは必ずしも相関するとは言いきれず、生化学データから IMT 肥厚を予測することは困難であると考えられる。

一方、IMT と年齢については、以前より加齢とともに IMT が肥厚することが報告されており、当院においても同様な結果が得られた。よって、高齢者では、冠動脈疾患、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症 (ASO) などの疾患が、よりハイリスクになるため、定期的な頸動脈エコーの実施が望まれる。

P-27) ヨーグルト摂取が女子学生の排便状況に及ぼす影響

医学部第 3 学年 宮國知世・奈古利恵
衛生学・公衆衛生学 稲垣弘文・川田智之

目的: 特定保健用食品は、体調の改善の目的で摂取される食品であり、その中でもヨーグルトは便通を改善することにより大腸がんの予防に効果があると考えられる。本研究では、特定保健用食品として市販されているヨーグルトについて、便通に与える影響について調査を行った。

対象および方法: 医科大学に在籍する 10 名の健康な女子学生 (20~27 歳) を対象に、書面による同意を得た後、1 日あたり 100 mL の明治ブルガリア飲むヨーグルトを摂取してもらい、排便状況に与える影響を検討した。1 週目を非摂取コントロール期間、2, 3 週目を摂取期間、4, 5 週目を再度非摂取期間とした。排便回数、および各排便ごとの便量、便の形状、便の色、におい、排便後のスッキリ感について全 5 週間を通じアンケートを実施した。

結果: 便量については増加する傾向が、形状については適正状態の出現率の増加傾向が、ヨーグルト摂取期間の 2, 3 週目ではなく 1 週間遅れて 3, 4 週目にみられたが、いずれも統計学的に有意ではなかった。ほかの項目については変化がみられなかった。

考察: 本研究の被験者は、1 名を除いて全員が週 5 回以上排便する正常者であったことから、排便状態に大きな改善がなかったのではないかと考えられる。ただ、この結果は、ヨーグルトの投与が、正常者の排便状況に悪影響を及ぼすこともなかったということを示しており、当該食品の安全性について確認できたと考えられた。

P-28) 小葉中心性肺気腫における肺胞構造改変

病理学 (解析人体病理学) 山元 滋樹・高橋美紀子・功刀しのぶ
石川吾利美・福田 悠

目的: 肺気腫において、末梢気腔の拡大機序を検討する。

対象および方法: 病理学的に肺気腫と診断された剖検例

(16 例)、手術例 (4 例) の肺組織

1. 実体顕微鏡による観察
2. 光顕的観察: HE, El-Masson 染色
3. 免疫組織学的検討: $\alpha 1$ -アンチトリプシン
4. 電子顕微鏡による観察

結果: 実体顕微鏡で、気腫部の拡大末梢気腔内に多数の柱状構造が観察された。柱状構造は、中央部に肺動脈を含むものと含まないものに分けられ、両者の基本構造は異なっていた。含むものは、光顕的に肺胞上皮としばしば気道上皮に覆われ内部は正常構造を示した。含まないものは、肺胞上皮に被覆され毛細血管、平滑筋に加え、膠原線維増加、弾性線維凝集、炭粉沈着がみられた。凝集弾性線維は $\alpha 1$ アンチトリプシンに陽性を示した。柱状構造の各種項目について統計的検討を加えると、肺気腫病変の進行と相関して、柱状構造はその数や太さを増す傾向が示された。また、微小病変では、肺胞囊の Kohn の孔の開大が観察された。

考察: 肺気腫病変に特徴的に観察される肺動脈を含まない柱状構造は、肺気腫形成過程の終末像と考えられる。破壊は Kohn の孔の開大に始まり、進行とともに肺胞壁弾性線維の集簇およびその周囲の反応性線維化が起こり柱状構造を形成し、さらに集簇して太い柱状構造を形成すると考えられる。凝集弾性線維に $\alpha 1$ アンチトリプシンが陽性であることから、好中球エラスターゼなどのセリンプロテアーゼが障害の原因と考えられる。

P-29) 腎臓発生過程におけるリンパ管形成と分布

医学部第 3 学年 田辺真樹
病理学 (解析人体病理学) 清水 章・益田幸成・福田 悠

目的: 循環系は、動脈から毛細血管、静脈に連なる閉鎖循環系と間質組織液がリンパ管へと流れる開放循環系から構成されている。今回は、腎臓におけるリンパ管系の発達の様子や成体でのリンパ管の分布を明らかにする。

対象および方法: ラット (胎生 15 日目, 17 日目, 19 日目, 生後 1 日目, ならびに成体) の腎臓を用いて、リンパ管内皮細胞に発現しているポドプラニン免疫組織学的に同定し、リンパ管の経時的な発達と成体腎臓での分布を組織学的に検討した。

結果: 成体腎臓のリンパ管は、腎動脈、葉間動脈、腎皮髄境界部の弓状動脈周囲に動静脈とともに管状に認められた。さらに腎皮質内の小葉間動脈にそって、一部では糸球体に比較的接近した部位にまでリンパ管は認められたが、その部位には静脈の存在はみられなかった。腎皮質や腎乳頭部にはポドプラニン陽性リンパ管の存在は認められなかった。腎発生過程では、胎生 17 日目には腎門部において腎動脈周囲に管状のポドプラニン陽性リンパ管の存在を認めた。生後 1 日目では、リンパ管は腎動脈、葉間動脈や弓状動脈周囲に、静脈とともに並走し管状構造を呈していた。

考察: 腎臓内ではポドプラニン陽性リンパ管はすべて管状構造を呈しており、発生段階では腎門部から腎組織の発達

とともに広範囲に存在するようになることから、腎門部から腎動脈に並走して発達すると考えられる。また腎臓内では、腎皮質には動静脈もしくは動脈に沿って広範囲に存在しているが、尿濃縮に関与する腎髄質や乳頭部では動静脈は存在しているにも関わらず、リンパ管の形成は認めない。今後、リンパ管新生に働く VEGF-C やその受容体の VEGF-R3 の存在を確認する予定です。

P-30) 司法解剖で見出された病死：心疾患例について

医学部第3学年 杉之原 崇・継松太河
法医学 富田ゆかり・崔 范来・大野曜吉

目的：司法解剖は一般的に事件性の疑われる遺体に対して行われるが、その中には病死によるものが含まれている場合がある。それらについて司法解剖となった経緯と解剖所見をまとめ、紹介する。

対象および方法：本学法医学教室において2003年6月1日より2008年6月30日までに司法解剖を行った91例のうち死因が心疾患と考えられた4例を対象に、遺体発見時の状況、解剖所見を基にその特徴を整理した。

結果および考察：症例1は発見時の状況から業務上過失致死・道路交通法違反が疑われたが、生前の健診において右脚ブロックが指摘されており、左回旋枝と右冠状動脈口が細く、死因は急性心機能不全と推測された。

症例2は外国人で、第一発見者が逃亡したため殺人事件の可能性が疑われたが、解剖の結果、心筋中隔部に心筋の錯綜配列がみられ、ほかに特記すべき異常が認められなかったことから、死因は急性心機能不全と推測された。

症例3は顔面損傷がみられ、以前発生した傷害事件の被害者でもあったことから司法解剖となった。死後約3カ月で発見されたが、左室内膜から外膜に至る心筋断裂がみられ、死因は心筋梗塞破裂による心嚢血腫と判断された。

症例4は所持品の紛失、顔面の変色から傷害致死被疑事件が疑われたが、左室の拡張、左回旋枝の狭窄、左室壁と中隔壁の線維化がみられ、死因は急性虚血性心不全と判断された。

P-31) 眉下切開法による上眼瞼皮膚弛緩症の治療

武蔵小杉病院形成外科 村上正洋
付属病院形成外科・美容外科 百束比古

目的：加齢により生じた上眼瞼皮膚弛緩症に対し眉下切開法を用いて再建したところ、良好な結果を得たので報告する。

対象：加齢による上眼瞼皮膚弛緩症のため主に上方視で障害があり眼瞼が重いと訴えるが、眼瞼挙筋機能はほぼ正常のいわゆる三角目を呈する患者を対象とした。症例は、武蔵小杉病院、付属病院、その他の関連施設で本法を行った男性6人、女性16人の計22人であり、年齢は50歳～87歳、平均68.4歳であった。

方法：座位にて上眼瞼の皮膚を指でつまむことで皮膚切

除量を決定する。局所麻酔下で、眉毛下縁に沿って紡錘形に皮膚を切除する。最小限の皮下剥離を眉毛が存在しない部位に行った後、丁寧に止血し、密に5-0ポリディオキサノン糸による真皮縫合と、6-0ポリプロピレン糸による皮膚結節縫合を行う。座位に戻した後、最終確認として患者とともに眼瞼形態を観察し、了承を得られたならば手術を終了する。

結果：全例で症状の改善を認めた。術後早期に瘢痕が目立つことや、ドッグイヤーが気になることはあったが修正を要するものではなく、整容的にも満足いく結果であった。

考察：従来の重瞼線切開法と比較し、手術時間が短く手技も容易であり、術後の腫脹も軽度であった。また、患者が過去に有した眼瞼を再現することが可能であった。以上より、高齢者や過度の外観変化を望まない患者にとって適する方法との印象を持った。

P-32) ケロイドの形態に対する感染・手術の影響

付属病院形成外科・美容外科 土肥輝之・赤石諭史・小川 令
百束比古

目的：以前われわれは、ケロイドの形態は周囲にかかる張力のみで説明がつくことをコンピューターシミュレーションで解明した。しかし、有茎性や不整形を示すケロイドに関しては説明ができなかった。また、張力以外にケロイドを悪化させる要因としては、「感染」「放射線照射を行わないケロイドの切除」があげられる。したがって、「感染」「放射線照射を行わないケロイドの切除」がケロイドの形態に与える影響を検討した。

対象および方法：1988年6月から2007年5月までに当科において切除を行ったケロイド患者において、「術前のケロイドの形態が写真で明らか」、「術後の病理組織検査の結果が明らか」である220症例、220部位を対象とした。ケロイドを「Regular group (R group)」「Irregular shape (IR group)」に分け、それぞれの「感染」「放射線照射を行わないケロイドの切除の履歴」を retrospective に比較した。

結果：R group においては感染や手術はわずか2.5% (4部位/156部位) に認められ、IR group においては71.9% (46部位/64部位) に認められた。

考察：ケロイドの形態は張力に一致しないものにおいては「感染」「放射線照射を行わないケロイドの切除の履歴」が深く関与している可能性が示された。したがって、張力がケロイドの形態・原因解明の主体になる可能性があると思われた。

P-33) ケロイドの発生に関する張力による神経原性炎症仮説

付属病院形成外科・美容外科 赤石諭史・小川 令・百束比古

緒言：ケロイドとは瘢痕組織が過剰に増殖した病変であり、以前われわれは一旦発生したケロイドは張力のみでそ

の形態が決定されることを解明した。そこで今回われわれは、張力とケロイドの関係から新しい仮説を考案し、その妥当性を検討した。

仮説：張力を含めた種々の刺激を受けたC線維は求心性にインパルスを発生し、SPを神経末端より放出する。放出されたSPは細胞膜上にあるレセプター(NK-1R)に結合して作用を発揮している。放出されたSPはNK-1Rに結合し、肥満細胞からはヒスタミン、TNF α などが遊離され、神経線維上のヒスタミンレセプター(H1R)などを介してかゆみを誘発する。また、血管内皮細胞上のH1Rに結合すると、ヒスタミンは血管拡張、透過性の亢進を起こす。SPはまた、単球に作用してTNF α 、IL-1、IL-6などの炎症性サイトカインを分泌させる作用があり、さらに炎症を拡大させることになる。さらにSPは線維芽細胞膜上のNK-1Rに結合して、TGF- β の放出・線維芽細胞の活性化をきたす。

根拠：皮膚知覚麻痺を起こす癩病はケロイドが起こらないことが知られている。このことが、今回の仮説を指示する臨床的事実と考えられた。

考察：今まではケロイドの治療として、神経原性炎症のカスケードの下位に焦点を当てて加療を行っていたが、今後はより上位をブロックすることにより有効な治療が行える可能性がある。

P-34) 遊離 SCAP 皮弁：世界でわれわれだけが報告してきた皮弁

付属病院形成外科・美容外科 大木更一郎・天海恵子・香西達一
百束 比古

目的：今回、遊離 SCAP (superficial cervical artery perforator) flap を用い、頸部熱傷瘢痕拘縮および足底皮膚欠損創の再建を行った。

対象および方法：浅頸動脈が僧帽筋を穿通する部位より尾側外方にデザインし末梢より挙上した。穿通枝が数本確認できた後に、僧帽筋下を検索し浅頸動脈の本幹を見つけ、少量の筋体をつけ皮弁を挙上した。血管茎は約 5 cm 採取可能であった。症例 1 では、頸部瘢痕拘縮の再建に用い、吻合した血管は顔面動静脈であった。症例 2 では、交通外傷後の右足底の皮膚欠損創に用い、吻合した血管は後脛骨動静脈であった。

結果：皮弁は、2 例とも問題なく生着した。

考察：SCAP flap は、僧帽筋上縁部を茎として比較的大きく、約 30 cm 程度の長い皮弁として挙上可能でありわれわれは、今まで主に頸部の熱傷瘢痕拘縮の再建に用いてきた。幅 15 cm 程までは、皮弁採取部の縫縮が可能であり、皮弁採取部に植皮を要するもののさらに、幅広い皮弁も作成可能である。今回、SCAP flap が遊離皮弁として挙上され、また下肢の再建に用いられ、その血行の安定性も問題なかった。本皮弁の特徴である薄く大きな皮弁として挙上できることを踏まえると、今後、free SCAP flap の有用性がさらに増していくものと考えられる。

P-35) 筋肉茎プロペラ皮弁による坐骨部褥瘡の再建

北村山公立病院形成外科 石井暢明
付属病院形成外科・美容外科 江浦重義・久保一人・百束比古

坐骨部褥瘡は車椅子生活を送る患者で多くみられる。褥瘡は多くの場合、まず保存的治療が試みられるが、脊髄損傷によって車椅子生活を余儀なくされている若い患者においては、早期社会生活復帰を考慮し外科的治療が選択される場合がある。今回われわれは脊髄損傷のある坐骨部褥瘡患者 2 例に対し筋肉茎プロペラ皮弁を施術し、良好な結果を得たので考察をまじえて報告する。

考察：坐骨部再建の手技として、大腿筋膜張筋皮弁・大腿二頭筋皮弁を用いた島状皮弁や VY advancement flap などの局所皮弁などが挙げられる。

筋肉茎プロペラ皮弁は局所皮弁と比べると筋体が折り返されるため pivot point がやや bulky になる点が欠点として挙げられる。

しかしながら利点として以下の点が挙げられる。

- 1) 筋肉による良好な血行が保証される。
- 2) 褥瘡部位に褥瘡部と離れた部位からの健常皮膚、筋肉を充填することができる。
- 3) 島状皮弁は褥瘡の再発時、新しい皮弁での再建を考慮する必要があるが筋肉茎プロペラ皮弁では再発時、プロペラ皮弁を前進させることが考慮できる。坐骨部褥瘡の再発率の高さを考えると一枚の皮弁が何度か使えるということがメリットとなりうる。

- 4) 手技が簡便であり、特別な設備や器具を必要としない。
- 以上の点から本法の流布が、特に地域医療において、保存的治療で治癒が得られない坐骨部褥瘡患者の早期日常生活への復帰を促すことができると考えられる。

P-36) 帝王切開術における高齢妊婦と出血量との関係

武蔵小杉病院 女性診療科・産科 高橋恵理佳・島田 博美・小野修一
品川 寿弥・深見 武彦・松島 隆
土居 大祐・可世木久幸・朝倉啓文

目的：近年、帝王切開が増加しているが、この傾向は高齢妊婦の増加と関係していると考えられる。

今回の目的は、高齢妊婦が帝王切開時の出血量を増加させる因子か否かを検討することである。

対象および方法：平成 18 年 1 月から 19 年 12 月までの 2 年間に武蔵小杉病院で帝王切開を施行した 429 例を対象とし、retrospective に年齢と帝王切開時の出血量との関係を調べた。さらに、妊婦年齢が大量出血を予知しうる因子であるか否かを検討した。統計学的検討は、カイ二乗検定、multivariate logistic regression を用い、 $p < 0.05$ を優位とした。

結果：1) 総分娩数は 1,807 例で、内 23% が帝王切開で、41 歳以上の妊婦は 38 例 (2.1%) あり、内 28.9% が帝王切開であった。2) 出血量は初産婦で 925 ± 493 mL、経産婦で $1,008 \pm 624$ mL ($n = 201$) と経産数による差はなかつ

た。41歳以上の帝王切開例の54.5%が1,500 mL以上出血し、40歳以下と比較すると多量であった ($p < 0.05$)。3) 帝王切開時1,500 mL以上の出血量を予知するため、年齢、経産、緊急帝王切開、さらに各種適応を因子として adjusted odds ratio を計算した。その結果、1) 41歳以上、2) 前置胎盤、3) 双胎妊娠の3つが独立した有意な因子として抽出され ($p < 0.005$)、オッズ比と95%信頼区間はそれぞれ、7.46 (1.6~33.55)、4.92 (1.65~14.77)、4.47 (1.76~11.35) であった。

考察: 41歳以上の妊娠例は少ないが、帝王切開が多く、その際の出血量は1,500 mL以上が多く、帝王切開のリスクを上昇させると考えられた。

P-37) 前置癒着胎盤の術前診断：超音波診断による後方視的検討

多摩永山病院
女性診療科・産科

川端伊久乃・大屋敦子・林 昌子
中井 晶子・桑原知仁・山下恵理子
阿部 崇・奥田直貴・高橋 肇
三田 俊二・中井章人

目的: 当科で経験した前置癒着胎盤について、超音波所見を中心に後方視的検討を行った。

対象および方法: 対象症例は、帝王切開術既往のある前置胎盤7例である。これらの症例で癒着胎盤を疑う超音波所見である、sonolucent zone の消失、頸管内の spong 様エコーの有無、lacunar vascular space の有無について検討した。lacunar vascular space の評価には Finberg らによる grade 分類を用いた。

結果: 7例中5例は、上記超音波所見のすべてが認められ、癒着胎盤を強く疑った。ほかの2例では、sonolucent zone は比較的保たれており、lacunar blood flow も明らかかなものは認められず、術前に癒着胎盤の可能性が低いと診断した。

癒着胎盤を疑った5例では、帝王切開術時に胎盤を剝離せずそのまま子宮全摘術を行った。病理診断は全例癒着胎盤であった。所見の乏しかった2例は、帝王切開術時に胎盤剝離を行った。しかし、1例は癒着胎盤であったため、子宮全摘となり、術中出血量は約12,000gに及んだ。この症例は2回の帝王切開および1回VBACの既往があり、既往歴からは癒着の可能性は高かったと考えられた。

考察: 癒着胎盤の術前診断が難しいことはよく知られている。今後症例を重ねていくなかで、帝王切開の既往歴、超音波所見などをスコアリングした評価方法の検討が必要と考えられた。

P-38) 妊産婦健康診査未受診症例の周産期予後の検討

多摩永山病院産婦人科

林 昌子・三宅 秀彦・山本晃人
中井晶子・奥田 直貴・稲川智子
阿部 崇・川端伊久乃・横田明重
中井章人

目的: 妊産婦健康診査(以下、妊婦健診)体制が確立されたにも関わらず、医療機関をほとんど受診することなく分娩に至る妊産婦に時折遭遇する。そこで、当院における未受診症例について検討した。

対象および方法: 1997年1月から2007年5月に当院で分娩を取り扱った症例のうち、妊娠管理が不十分であった41例について、後方視的に検討した。

結果: 対象は15歳から44歳までの42例であった。経産婦は27例で、前回分娩時も未受診であった4例が含まれた。初産年齢が19歳未満であった例は14例(33%)に上った。未入籍の症例は27例(64%)、うち8例は離婚歴を持つ。妊婦健診未受診の理由として、経済的問題が12例(28%)と最も多く、妊娠に気付かなかった症例が8例(19%)、その他妊娠と知りつつ放置した例も認められた。分娩場所には自宅が7例、救急車内が1例含まれていた。低出生体重児は13例で、本邦における低出生体重児の頻度の約3倍であった。うち3例が超低出生体重児であり、IUIDを含めて4例が児死亡に至った。周産期死亡率は出生1,000対71であり、本邦の周産期死亡率と比較し、約15倍のリスクであった。

考察: 当院の妊婦健診未受診の症例では低出生体重児や周産期死亡のリスクが高かった。様々な背景により未受診分娩に至るため、今後、さらなる啓発活動とともに、妊婦健診の受診を促進する体制整備も肝要と考えた。

P-39) Clostridium perfringens 感染による敗血症性ショックを生じた子宮体癌の子宮穿孔の1例

武蔵小杉病院
女性診療科・産科

島田博美・柿栖睦美・倉品隆平
西田直子・立山尚子・松島 隆
土居大祐・朝倉啓文

目的: Clostridium perfringens の感染による子宮穿孔から敗血症性ショック、多臓器不全を呈した子宮体癌の1例を経験したので報告する。

症例: 46歳0経妊0経産。3日前から腹痛が出現。近医から市販の鎮痛剤内服で様子を見るように指示されたが、症状増悪し自制不可となり尿尿も出現し、当院救急外来を受診となった。意識清明、血圧127/37 mmHg、脈拍81/分、体温38.4℃、腹部は全体的に圧痛と反跳痛、筋性防御著明であった。内診では悪臭を伴う血性陰分泌物を認め、圧痛のため子宮・付属器は触知困難であった。血液検査にてWBC 26,680/ μ L、CRP 10.8 mg/dLと炎症反応を認めた。腹部CTにて子宮は腫大し、子宮周囲、肝周囲に free air を認め、消化器外科にコンサルトし、下部消化管穿孔の疑いで緊急手術を施行した。子宮底に穿孔部位を認め、子宮筋層の壊死を診断し単純子宮全摘術、両側付属器切除術を施行した。腹水、子宮内容から Clostridium perfringens が検出された。病理では類内膜腺癌G3、FIGO IIIc 期の診断となった。術後急性腎不全、敗血症性ショック、多臓器不全のためICU入室、25日目に抜管、37日目一般病棟へ転出した。81日目よりTC療法施行し現在経過観察中である。

考察：婦人科領域で free gas を認める急逝腹症では *Clostridium perfringens* 感染を念頭にいた診療が望まれる。

P-40) 乳房異物症例における PET 検査の意義

付 属 病 院 形 成 外 科 ・ 美 容 外 科 河 邊 京 子 ・ 百 束 比 古

目的：豊胸術後には種々の合併症を起こすことが指摘されているが、そのひとつとして乳癌の早期発見が困難になることが挙げられる。Positron Emission Tomography (陽電子断層撮影装置, 以下 PET) は癌の発見のための新たなツールとして注目を集めている。豊胸術後何らかの合併症を主訴に来院した患者に対し PET 施行し、その意義について検討した。

対象および方法：他院で豊胸手術を施行された後に腫瘍触知、乳癌検診での異常指摘などのあった 11 例を対象とした。PET 検査に先立ち全例マンモグラフィ、CT, MRI, 自己抗体検査、腫瘍マーカー検査を実施し PET 検査所見と比較検討した。異物摘出術の希望があった症例においては異物周囲組織の部分生検を実施した。

結果：1 症例で乳癌を疑う集積を認めたが、生検で悪性腫瘍が否定された。また画像で特に悪性を示唆する所見のなかった症例における組織生検で、乳癌の存在は認められなかった。

考察：人工物や自家脂肪注入による豊胸術後に石灰化を呈することがしばしばあり、これらが触診、マンモグラフィ、超音波検査上でも乳癌の早期発見を困難とする問題点が指摘されている。昨今、美容目的の豊胸術施行例の増加のみならず乳癌症例の増加および術後のシリコンインプラントなどによる乳房再建希望の増加に伴い、PET 検査によるスクリーニングが今後意義を持つ可能性があると思われた。

P-41) 秋葉原無差別大量殺人事件における東京 DMAT の活動概要

付 属 病 院 高 度 救 命 救 急 セ ン タ ー 荒 木 尚 ・ 横 堀 将 司 ・ 布 施 明
近 藤 久 禎 ・ 増 野 智 彦 ・ 久 志 本 成 樹
川 井 真 ・ 横 田 裕 行

東京消防庁委託研修生 田村益己

目的：“秋葉原殺傷事件”は平成 20 年 6 月 8 日曜日午後 12 時 30 分頃、歩行者天国の秋葉原最大の交差点内という群集の中で発生した。高速走行のトラックと殺傷能力の強い“ダガーナイフ”を使用、17 名の被災者、総計 8 名の犠牲者を出すに至った。単独犯による大量殺傷事件としては過去 30 年間で最大の犯罪であり、今回の活動概要を記録しておくことは将来の東京 DMAT の救護活動あるいは災害医療の発展に重要であり記憶を正確に記述することとした。

事件概要：現場は千代田区外神田四丁目 1 番先路上、中央通りソフマップ本店前交差点であった。中央通りを直進し事件現場交差点に北方より接近、12 時 55 分現場到着。

現場交差点付近にはすでに複数の救急車が到着しており、救護活動を開始していた。正確な傷病者数、重症度、救急隊数などの情報は不明であった。DMAT 連携隊の誘導にて指揮本部へと向かい、トリアージ評価および搬送順位の決定を行う様指示を受けた。まず任務遂行に遅滞なく取り掛かり、個々の傷病者を巡回した。拠点は分散し、民間人の協力を得つつ、個々に初期救護活動が展開されていた。横堀医師と二手に分かれ、荒木医師・田村救急救命士の 2 名は交差点東側より、横堀医師は交差点内から西側のトリアージ確認作業に入った。現場は衆人環視の状況であり、迅速かつ正確な患者の病状および重症度評価、傷病者数の確認を要していたために、緊張度は計り知れないものがあつた。横堀医師は指揮本部にて情報統括および搬送指示を担当、荒木・田村が各拠点の傷病者の車内収容状況の確認を担当した。全傷病者が車内収容を確信し、本部帰還の際、東京医大 DMAT が到着した。この時点で赤傷病者はすでに搬送先決定し出場されていた。

指揮所を始めとして、多くの情報が錯綜し、整合性の確認作業に多くの時間が割かれた。消防庁指導医の布施医師に現状報告の電話を行った。同時に広尾病院と白鬚橋病院からの DMAT が到着した。Super Ambulance が到着したが、しばし横堀医師と現場北側の交差点より警察による現場確保を眺めながら、言葉なく立ち尽くすばかりであった。情報の統合と全搬送が終了したことが確認された後、指揮本部において撤収の報告を行ったが、この時午後 1 時 58 分であった。

P-42) ミャンマー連邦サイクロン被害に対する国際緊急援助隊医療チーム活動報告

付 属 病 院 高 度 救 命 救 急 セ ン タ ー 増 野 智 彦 ・ 志 村 知 子 ・ 近 藤 久 禎
横 堀 将 司 ・ 布 施 明 ・ 横 田 裕 行

はじめに：ミャンマー史上最大の被害を出したサイクロン「Nargis」による被災者救援のため日本国政府より派遣された国際緊急援助隊医療チームに参加し診療活動を行う機会を得たので報告する。

被災概要：サイクロン「Nargis」は 2008 年 5 月 2・3 日にかけてミャンマー西部に上陸し、死者 77,000 人、行方不明者 56,000 人、被災者 240,000 人の甚大なる被害を出した。

活動概要：5 月 29 日医師 4 名、看護師 7 名、薬剤師 1 名、臨床検査技師 2 名、レントゲン技師 1 名を含む計 23 名で構成される医療チームが 2 週間の日程で被災地に派遣された。最も被害の大きかったミャンマー西部エーヤワディ管区ラプタ市 3 マイルキャンプにフィールドクリニックを設営し、5 月 31 日～6 月 8 日の 9 日間診療活動を行い、合計 1,202 名の患者を診察した。今回の医療活動は被災から約 1 カ月が経過しての派遣であり、災害患者の治療のみならず、流行の予想される感染症疾患に対する疫学調査を一つの目的とした。診療患者では、災害急性期に多く見られる外傷患者は 17% 程度であり、災害をきっかけに広がったマラリア、インフルエンザ、デング熱などの発熱性感染症、小児ではロタウイルス感染による下痢症が多く

見られ、携行した検査機材、迅速診断キットを使用し診断・治療した。またサイクロンの恐怖、近親者の喪失などによる急性ストレス障害の患者も多く見られた。

まとめ：被災地では、マラリア、インフルエンザ、デング熱など様々な感染症が確認され、これまで情報の少ない地域での感染症流行状況を現地医療機関へフィードバックし、医療活動を引き継ぐことができた。今後精神的ケアの手法を含め、医療チームの機能拡充が必要と考えられた。

P-43) 岩手・宮城内陸地震における日本医大チームの活動

付属病院高度救命救急センター 飯島真理子・嘉村 洋志・布施 明
近藤 久禎・久志本成樹・川井 真
横田 裕之
多摩永山病院救命救急センター 二宮 宣文

背景：災害による被災者の救命には一刻も早い医療支援が必要であり、時間的要素が重要である。日本医大チームは東京DMATとして活動をしているとともに、DA (Doctor Ambulance) にて迅速に現地へ向かえる体制をとっている。2008年6月14日午前8時43分に岩手県内陸南部で発生した岩手・宮城内陸地震へ災害医療チームとして派遣され、医療救助の活動をした。この経験をもとにDAによる早期の出動体制の有用性について、新潟県中越沖地震と比較し検討をした。

活動内容：日本医大チームは、地震発生から1時間後の9時34分にDAにて出発し、地震発生から約5時間30分後には現地に着した。到着時すでに東北圏内のDMATを中心とする12チームが参集していたが、関東圏では千葉北総病院のドクターヘリに次ぎ2番目の到着であった。また東北地方から出動した22チームのうち日本医大チームよりも遅く10チームが到着した。早期からの情報収集により、よりニーズのある地域へと向かうことができ、孤立した集落のメディカルチェックや搬送を行うことができた。

考察：前回の新潟中越沖地震では派遣の判断の遅れにより被災後11時間後の到着となった。その反省点を踏まえ今回は迅速な派遣の判断により素早く到着することができ、現地での活動が大変有意義なものとなった。現場からいかに早くとも早期に出動することにより、近隣の県のチームよりも早く現場に到着できることが示唆された。

P-44) 秋葉原無差別殺傷事件における被害者の患者対応

付属病院高度救命救急センター 尾崎 景子・渡邊顕弘・大嶽 康介
苛原 隆之・林 励治・白石振一郎
横掘 将司・山本昌督・近藤 久禎
久志本成樹・横田裕行

目的：集団災害においては、患者のトリアージ、精神的症状に対するケア、マスコミ対応などが必要であるといわ

れている。今回、秋葉原無差別殺傷事件における被害者への対応を通して、これらの事項を検討した。

症例：患者（54歳男性）は秋葉原無差別殺傷事件において、車にはねられた被害者の一人を助けようと近づき、犯人に背部から刺され受傷した。現場では、血圧62 mmHg、トリアージは赤であった。入室時所見は、血圧測定不能、右側胸部に刺創あり、創部より多量出血がみられた。胸部X線写真にて右大量血胸、腹部エコーにて腹腔内への出血を認め、胸腔および腹腔内への出血を考え、緊急開胸止血術（肝縫合、横隔膜修復および肺の部分切除）を行った。術後の全身状態は良好であったが、後に精神面において、せん妄、不眠、多弁、高揚などの精神症状が出現したため、精神科コンサルトして対応した。また、マスコミの取材多く、患者への直接面会を求められるケースもあり、患者保護のため対応窓口を一本化し、病棟においては病室への訪問者のチェックを徹底し、実名表記を控えるなどの対応を行った。

考察：トリアージについては、病院搬送時ショックバイタルであり、搬送が遅れていた場合には救命困難であったと予想される。迅速に手術を行うことができ、無事に救命できたことから現場でのトリアージについては正しい判断がなされたと考えられる。また、続発した精神症状はAcute Stress Disorderによるものと考えられる。マスコミに対しても、入院後すぐに組織的な対応をした結果、患者の安全が確保できたと考えられる。

P-45) 岩手・宮城内陸地震における被災者の健康状況

付属病院高度救命救急センター 鈴木麻也・嘉村 洋志・布施 明
近藤久禎・久志本成樹・川井 真
横田裕行
多摩永山病院救命救急センター 二宮宣文

目的：岩手・宮城内陸地震における医療のニーズと被災者の健康状態について、現地での医療活動を通じて明らかにする。

対象および方法：岩手・宮城内陸地震において、日本医科大学のドクターアンビュランス2台は地震当日に栗原市花山地区に出動し2日間の医療救援を実施した。山間部では、集落が山崩れのため孤立しており、小豆町の寝たきり高齢者の救助、中村・熊倉地区、寒湯・温湯地区での住民の診察と自衛隊ヘリコプターによる搬送援助を実施した。寒湯・温湯地区の4名はヘリ搬送後、避難所にてフォローアップの診察を行った。

結果：3地区にて小児1名、成人30名の合計31名の診察を実施した。そのうち16名が不眠、5名が腰痛を訴え、4名が軽度外傷者であった。11名が高血圧症であり、うち10名が降圧剤を内服中、1名は慢性腎不全で透析中であった。寒湯・温湯地区で診察した4名のうち2名は現場にて収縮期血圧175 mmHg以上であったが、避難所では150 mmHg前後となった。

考察：山間部の被災地では、外傷などの急性期の医療ニーズはすでに収束傾向であり、高血圧や慢性腎不全など

慢性疾患が多かった。また、高血圧に関して、避難後の方が現場診察時よりも改善したことから、被災者のケアをすると同時に、安全で快適な環境を提供することがストレスの軽減につながり、そして慢性疾患の予防につながるということが示唆される。

P-46) 2008年北海道洞爺湖サミットでの救急医療体制におけるモバイルICUの役割

付属病院高度救命救急センター 苛原 隆之・近藤久禎・布施 明
久志本成樹・横田裕行
看護部 内海 清乃・木野毅彦

はじめに：当センター災害班は国内外の自然災害のみならず大規模イベントに対する医療活動にも積極的に取り組んでいる。2008年北海道洞爺湖サミットにおいても7名の医局員・看護師が派遣され、演者は会場近くのモバイルICUに参加する機会を得たのでその概要につき報告するとともに大規模イベントにおけるモバイルICUの役割につき考察する。

概要：2008年北海道洞爺湖サミットは7/7～9にザ・ウインザーホテル洞爺にて開催された。厚生労働省は救急医療体制として会場近くに現地医療対策本部を設置し、救護所や周囲医療機関に道内外より派遣された医師などチームを配置、ドクターヘリによる患者搬送体制も整備した。演者は会場近くに設置されたモバイルICU（熊本赤十字病院所有の特殊医療救護車両）において主として首脳が重症外傷を負った際に手術を含めた初期治療を行うことを想定し外科医として待機する任務を負った。既存の医療設備に加え各施設から手術機材を持ち寄り備えた。幸い実際に稼動することはなく任務終了したが、本活動を通じて大規模イベントにおける救急医療体制の実際を体験することができた。

考察：大規模イベントでの救急医療体制においては現地医療機関も活用した適切な医療資源の配置、患者搬送体制の整備などが重要であるが、その際モバイルICUはその機動性や充実した医療設備から重症患者への初期治療において重要な役割を果たしうると思われた。

P-47) 小児重症頭部外傷に対する減圧開頭術と治療戦略

付属病院高度救命救急センター 荒木 尚・北菌雅敏・渡邊顕弘
恩田秀賢・横堀将司・布施 明
増野智彦・横田裕行

目的：小児重症頭部外傷における減圧開頭術の適応と有効性について当センター7年間の経験をもとに総括する。また低体温療法の成績と合わせ当施設における小児重症頭部外傷に基づく頭蓋内圧（以下ICP）亢進に対するSecond Tier Therapyの選択について述べる。

対象および方法：2000年1月1日より2007年12月31日までの7年間に於いて当センターに入院したGCS 8以

下の重症頭部外傷小児例45例（男児28例、女児17例）中、減圧開頭術を必要とした16例（男児7例、女児9例）を対象としretrospective chart reviewを行った。来院時mGCS、他部位損傷、開頭までの所用時間、CT所見などを検討した。血腫除去目的の開頭後、術中に減圧が必要と判断した6例、First Tier Therapyが無効なため開頭した10例を対象とした。予後評価にはGOSおよび患者予後評価スケールを用いた。

結果：減圧開頭術を施行した16例の平均年齢は12.9歳（3～17歳）であった。全患者に対して術前CTが施行され、硬膜下血腫7例、脳挫傷6例、外傷性くも膜下出血3例が診断された。瀰漫性脳腫脹は全例に見られた。来院時mGCSの平均値は 3.8 ± 1.2 、であり、また7/16例（43.8%）が全身性他部位損傷を負った。3例が術後頭蓋内圧亢進により死亡した。術後10/16（62.5%）の症例で頭蓋内圧低下を明らかに認めた。一方来院時意識レベルGCS 6以下で術後ICPが30 mmHg以上に到達した症例は100%が死亡し、予後不良因子であると考えられた。低体温療法を併用した症例は9/16例（56.3%）であり、平均低体温期間は 48.25 ± 10.5 時間であり、退院時のGOSはGR 7例（43.8%）、MD 5例（31.3%）、SD 1例（6.3%）、D 3例（18.8%）であった。生存例11/16例中（68.8%）が復学し、2/16（12.5%）が施設入所中である。

考察：小児重症頭部外傷の死亡率は依然高いが、外科的減圧開頭術は強い頭蓋内圧降下作用を有しており、予後改善に有用であると考えられた。低体温治療との組み合わせにより有効な予後を導くためのSecond Tier Therapyを展開できると考えられた。

P-48) 頸動脈超音波検査における右総頸動脈完全閉塞の1症例

武蔵小杉病院 中央検査室 隠岐 和美・西島美輝子・山賀節子
越谷美由紀・井出 尚子・荒木久美
森本 進・勝部 康弘

はじめに：頸動脈超音波は、一過性虚血性脳症候群や脳梗塞の原因としての血管病変や動脈硬化性変化の観察に有用である。今回、片麻痺や失語、知覚障害の症状を認めず、頸動脈超音波検査で右頸動脈血流が抽出されない1症例を経験したので報告する。

症例：81歳、男性。2008年6月17日に、一過性意識消失、ふらふら感にて当院内科を受診した。既往歴として、一過性意識消失、心房細動、高血圧症がある。今回、それらの精査目的にて7月4日入院となる。入院時、片麻痺・知覚障害・失語・視野障害・神経脱落症認めず、血液生化学検査でも異常所見は認められなかった。また、ABIは1.18であった。経胸壁心臓超音波検査では、動脈閉塞に関する所見を認めなかった。

頸動脈超音波所見：左総頸動脈直径：8.6 mm、左内頸動脈直径：8.6 mm、左外頸動脈直径：7.3 mmと各々拡張を認めたが、血流速度は、健常者参考値内であった。左右の椎骨動脈の直径・流速は優位差が無く、健常者参考値内

であった。右総頸動脈の位置には、静脈に並行して動脈と思われる血管構造物が見られるものの、血流速度は確認できず、血管拍動の消失、血管音の聴取もできないため閉塞病変が強く疑われた。

考察：動脈硬化・閉塞因子の喫煙、高血圧症はあるが、糖尿病、異常脂質症、肥満、左頸動脈に重大なプラーク所見は認められず、閉塞性動脈硬化症と相関するABIは正常値内であった。片麻痺や失語、知覚障害が見受けられないため、閉塞は非常に緩慢に進行したと推測され、右脳血流は、椎骨・ウィリス輪にて供給されていると示唆された。後日、MRAにて、右総頸動脈の完全閉塞の確認を得た。

P-49) 日本医科大学における心大血管疾患に対する心臓リハビリテーション

付属病院生理機能センター
吉田由紀子・菅谷寿理・會田智弘
加藤 政利・竹田裕子・佐藤淳子
平野 美子・齋藤公一
内 科 学 (循環器・肝臓・老年・総合病態部門)
福岡 長知・林 寛子・牛島明子
加藤 祐子・愛須紀子・高橋 啓
佐藤 直樹・本間 博・岸田 浩
水野 杏一

目的：心臓リハビリテーション(心リハ)が、心血管疾患患者のQOL改善と二次予防に有用であること、また入院期間短縮効果もあることが明らかにされ、全国の循環器診療を行っている施設において実施されるようになっていく。当院でも、平成12年より急性心筋梗塞患者に対して心リハを開始して以来、数多くの心疾患患者に施行しており、これまでの推移と今後の問題点について報告する。

対象および方法：当院入院の急性心筋梗塞患者を対象に、心リハ導入数、導入率、導入時期、入院期間、外来リハへの移行率を検討した。これらに対する、集中治療室との連携など心リハに対して行った様々な試みの効果を調べ、今後の問題点について検討する。

結果：1)心リハ導入数、導入率、導入時期、入院期間、外来リハへの移行率は、それぞれ徐々に改善する傾向にある。2)心リハ実施の阻害因子としては、病棟医への認知不足、合併症、高齢化、心リハに対する理解不足などが挙げられる。これらに対し、集中治療室との連携、専門のトレーナーによるフィットネス運動、心臓病教室開催などの試みを行い、効果を挙げている。3)現在新たに、包括的心リハの一環として、循環器疾患に影響を与える様々な因子、例えば抑うつやTypeA行動パターンなどの精神・社会心理的要因や睡眠時無呼吸症候群合併などに対する介入を開始した。

考察：すでに、心リハの導入率は全国平均レベルには到達しているが、さらなる入院期間短縮や患者満足度の改善、そして心疾患の包括的管理のため、当院心リハに関するシステムに対する検討を引き続き行う必要がある。

P-50) 当院における椎骨脳底動脈解離の検討

内 科 学 (神経・腎臓・膠原病リウマチ部門)
金丸拓也・大鳥 達雄・福地孝明
西山 穰・大久保誠二・西山康裕
齊藤智成・村賀香名子・片山泰朗

目的：疫学的にみると椎骨脳底動脈解離は欧米と比較して、わが国に多く、先行する後頭部痛や項部痛の合併頻度が高いことが知られている。今回、当院における椎骨脳底動脈解離症例の頭痛の頻度、神経症状、予後などについて検討した。

対象および方法：当院SCU開設以降3年間(2005年5月6日~2008年5月5日)の全入院756例に対して、画像所見などによる入院時診断から椎骨脳底動脈解離による虚血性脳卒中が疑われた症例を後方視的に検索し、20例を抽出した。多施設共同研究SASSY-Japanの診断基準を満たした11例を確診群、診断基準を満たさなかった9例を疑診群とした。これら2群に対し頭痛の頻度、神経症状などについて比較・検討した。

結果：確診群および疑診群の平均年齢は各々47.5歳(28~71歳)、71.7歳(56~86歳)と確診群にて有意に低かった($p=0.0006$)。また、先行頭痛も各々10例(90.9%)、5例(55.6%)と確診群に多い傾向であった($p=0.20$)。確診群および疑診群の入院時NIHSSは各々中央値5.0(1~7)、4.0(1~35)であったが、退院時予後良好症例(mRS:0/1)は各々7例(66.7%)、3例(33.3%)と確診群に多い傾向であった($p=0.08$)。

考察：当院における椎骨脳底動脈解離の確診群では、過去の報告と同様、若年発症かつ先行頭痛を呈する症例が多かった。また、疑診群との比較では、入院時NIHSSの差は両群間で認めないものの、確診群での退院予後良好例が多かった。上記報告に加え、各種リスクファクターの比較、治療法についての検討を加えて報告する。

P-51) 当院におけるTop of the basilar syndromeの検討

内 科 学 (神経・腎臓・膠原病リウマチ部門)
村賀香名子・福地 孝明・大鳥達雄
西山 穰・大久保誠二・西山康裕
金丸 拓也・齊藤 智成・片山泰朗

目的：Top of the basilar syndrome(以下TOB)は、脳底動脈先端の閉塞により、1980年にCaplanらによって報告された症候群である。TOBの頻度や特徴についてまとめた報告は少なく、今回当院SCU開設後に入院した症例を対象として検討を行った。

対象および方法：開設(平成17年5月)以降の全788例から、入院時診断でTOBを疑われた症例について、臨床経過および画像的所見より後方視的に検索した。

結果：全入院患者のうち、脳梗塞(TIA除く)の診断は624例であった。これらのうち、TOBは14例(2.2%)であった。性別は男性9例、女性5例であり、平均年齢は70.8歳であった。主な症状は、意識障害13例(92.9%)、

片麻痺 8 例 (57.1%), 眼球運動障害 7 例 (50.0%), 四肢麻痺 4 例 (28.6%) であった。発症から入院までの時間は、3 時間以内 5 例 (うち rt-PA 使用 1 例), 3~12 時間 6 例, 12 時間以降 3 例, と 12 時間以内に入院となった症例が全体の 78.6% を占めた。発症機序はアテローム血栓性 9 例, 心原性血栓症 4 例, その他 1 例であった。退院時 mRS3 以上は 78.6%, mRS5/6 は 50.0% であり, 予後不良であった。

考察: TOB はまれな頻度であるが, 意識障害が主体となり多彩かつ重篤な臨床症状を呈する。われわれの検討では, 病型によらず予後不良であった。上記報告に加え, 代表的症例の経過を含めて報告する。

P-52) 当院 SCU における内頸動脈閉塞症の検討

内 科 学
(神経・腎臓・膠原病リウマチ部門)

齊藤智成・大久保誠二・西山康裕
金丸拓也・村賀香名子・西山 稷
大島達雄・福地 孝明・片山泰朗

目的: 内頸動脈閉塞症 (ICAO) は病態により治療方法や予後が異なる。今回当院 SCU 入院症例において, ICAO 症例について検討した。

対象および方法: 当院 SCU (平成 17 年 5 月開設) の全 756 症例において, 入院時の拡散強調画像 (DWI) にて急性期病巣を認め, MRA, 頸動脈エコー, 血管撮影などで ICAO を認めた 29 症例を対象とした。病型分類にて心原性血栓群 (C 群: n=13) とアテローム血栓性群 (A 群: n=16) に分類し, 症状, DWI 所見, 予後について検討した。

結果: C 群は全例に意識障害と片麻痺を認め, 大脳皮質を含む広範な病巣を認めた。退院時 mRS は全例が mRS 5~6, mRS5: 10 例 (76.9%), mRS6: 3 例 (23.1%) であり, 予後不良であった。A 群では, 13 例 (81.2%) で片麻痺, 7 例 (43.7%) で意識障害, 4 例 (25.0%) で失語, 失認, 視野障害などの皮質症状を認め, 古典的ラクナ症候群のみを呈したのは 7 例 (43.7%) であった。梗塞の病巣において, A 群の 13 例 (81.2%) は borderzone infarction (BZI) であった。このうち, 6 例 (37.5%) (3 例は両側, 3 例は反対側のみ) は対側に梗塞を認め, うち 2 例は ICAO と対側の血管に狭窄を認めなかった。A 群の退院時 mRS は, mRS6 は 0 例で, mRS0~1 は 8 例 (50.0%) で, C 群より有意に予後良好例が多かった。

考察: A 群で, ラクナ症候群のみを認めたものは 43.7% であり, 早期の血管評価が必要と考えられた。同群で ICAO と対側に梗塞を起こした症例が約 1/3 存在し, その中对側内頸動脈に狭窄を認めないにもかかわらず, BZI を認めた症例が存在した。

P-53) 急性中毒症例における入院時服毒情報と薬毒物分析結果について

付属病院薬剤部 森 洵子・平田清貴・大下順子
片山 志郎

付属病院高度救命救急センター
法医学 宮内 雅人・大泉 旭・横田裕行
林田眞喜子・仁平 信・大野曜吉

目的: 急性中毒症例において, 入院時の患者申告や薬包などの状況証拠は以後の中毒治療計画の重要な要素となる。しかし, 時としてその情報は実際とは異なる場合がある。そこで, 今回われわれは今後の急性中毒治療の向上を目的とし, 入院時服毒情報と薬毒物分析結果を比較・検討したので報告する。

対象および方法: 2005 年 1 月から 2007 年 12 月までに当院高度救命救急センターに搬送された急性中毒患者のうち, 機器分析結果の得られた症例を対象とした。患者背景, 入院時服毒情報, 薬物分析結果などをポイズンシートから retrospective に集計し解析検討した。なお, 血中薬毒物濃度測定には GCMS, LCMS を用い, 検定は Student's t-test および Chisquare test を用いた。

結果: 対象患者は 393 人, 男女比は約 1:3 であった。入院時服毒状況と薬毒物分析結果がすべて一致した症例群は 10%, 全く不一致の症例群は 24% であった。また, 入院日数および軽快退院率では, 両群間に有意差は認められなかった。

考察: 今回の調査より, 入院時情報にはない薬毒物が高濃度に検出された例や, 多くの服毒情報が有りながらその薬毒物が全く検出されない例があった。急性中毒症例において, 薬毒物分析は真の情報を得るための重要な手段であり, 正しい中毒治療を決定する際の重要なポイントとなり得ると考えられた。

P-54) 後発医薬品の使用拡大による薬剤購入費削減効果について

付属病院薬剤部 菅谷 量俊・中嶋基広・奈良弘恵
島崎麻智子・片山志郎

薬事委員会 喜多村孝幸

目的: 入院医療費の診断群分類包括評価制度 (以下, DPC) は, 2003 年 4 月より全国 82 の特定機能病院などにおいて開始された。当院においても, DPC 導入に伴い薬剤購入費削減を目的として, 同時期に薬事委員会の下部組織として「後発医薬品評価小委員会」を設立し, 後発医薬品 (注射薬) の導入について検討を開始した。そこで, 当院における後発医薬品の採用への取り組みについて報告する。

対象および方法: 当小委員会は, 医師, 薬剤部, 看護部, 事務部 (医事課) より構成しており, 多方面より医薬品採用について検討し, より安全性の高い, 信頼性があると評価した後発医薬品について採用している。

《主な調査項目》1. 製薬企業について (情報提供体制, 製品供給体制などについて)

2. 製品について (適応症, 品質 (原料および添加物), 有効性および安全性などについて)

結果: 2003 年より後発医薬品: 注射薬 40 品目, 外用薬 2 品目を採用しており, 2007 年度においては, 平均月間 700 万円程度の薬剤購入費を削減することが可能となった。

考察: DPC 導入に伴い, 医療経費を削減することに注目され, 特に医薬品購入費削減として後発医薬品の採用が多く医療機関において検討されている。そのために, 今

後も医療の質の維持と経費削減のため、後発医薬品の使用状況および安全性について議論を重ねることで、安全・安心な医療を達成できるよう継続することが重要であると考える。

P-55) フェンタニル貼付剤から持続静注へのオピオイドローテーション方法の検討

付属病院薬剤部・緩和ケアチーム 輪湖哲也・宮田広樹・片山志郎

目的：がん性疼痛緩和を進めていく上で、オピオイドローテーション（以下、OR）は様々な場面で必要となる。その中でもフェンタニル貼付剤を介したORはよく経験する例の1つである。しかしながら、鎮痛効果の個人差が大きい点などから、ORに苦慮する場面も多い。今回はフェンタニル貼付剤から持続注射へのOR時に疼痛コントロール不良に陥った症例をもとにORの方法を検討する。

症例：70代男性。原発は多発性肝細胞癌で癌性腹膜炎を呈している患者。癌性疼痛に対して、フェンタニル貼付剤20mgにてコントロールしていたが、消化管閉塞が原因と思われる嘔気・嘔吐の訴えが強くなり消化管バイパス術が必要となった。そこで、手術時の疼痛コントロールのために一時的にフェンタニル持続静注への変更を実施した。添付文書に示された半減期に従い、貼付剤剥離17時間後に持続静注を開始する予定であったが、剥離6時間後には疼痛が発現し、レスキューが頻回に必要となり、一時的ではあるが患者を苦しめてしまった。その後は速やかに持続注射への変更を進め、手術を行うことができた。

考察：様々な要因が考えられたが、疼痛が早期より発現した原因は特定できなかった。フェンタニル貼付剤から注射剤への変更方法については、数例の報告はあるが確立した方法は示されていない。今後は、新しいORの方法が妥当かどうか検討していきたい。

P-56) 付属病院における医薬品情報室業務の検討

付属病院薬剤部 奈良弘恵・島崎麻智子・中嶋基広
片山志郎

目的：平成19年度の薬品情報室の業務内容について過去4年間と比較検討し、報告する。

対象および方法：平成15～19年度における薬品情報室の業務内容（質疑応答の内容、持参薬識別業務、薬剤部ニュース発行件数および内容など）について、「問い合わせ記録表」、「医薬品情報」などを用いて調査した。調査項目は、質疑応答の内容については薬物療法、副作用・相互作用などを含む17項目、薬剤部ニュースについては安全性情報、包装・剤形変更など7項目、限定使用医薬品については申請件数、薬価ベースでの購入金額とした。

結果：1) 職種別質疑件数は、各年とも医師が最も多かった。増加傾向にあった看護師からの件数は、昨年とほぼ同様であった。2) 質疑応答の件数は減少傾向にある。内訳としては、安定性・配合変化に関する質問が増加し、用法・用

量、副作用・相互作用、包装・規格に関する質問が減少した。そのほかの項目については、例年と同様の比率であった。3) 入院患者の持参薬識別業務は平成17年度より薬剤部において実施することとなったため、3年間の比較であるが、増加傾向にあった。4) 増加傾向にあった薬剤部ニュース発行件数は、リスクマネージメントの観点から製品の包装や販売名変更による増加が認められた。5) 限定使用医薬品の件数、購入金額は増加の一途をたどっており、特に19年度は18年度の倍の件数に増加していた。6) 注射薬の廃棄については、件数は減っていたが廃棄金額は増加していた。

考察：全体的に質問件数は減少していた。これは、薬剤師の一般病棟や高度救命救急センター、集中治療室、中央手術室での活動、緩和ケア・ICT・褥瘡委員会・NSTなどへの参加により、コメディカルスタッフとの連携が円滑に行われていることが考えられる。

今後も薬剤師間での情報交換の充実をはかり、現場で迅速に正確な情報の提供が行えるようにバックアップし、医療の質の向上に貢献していきたい。

また、限定使用医薬品の件数増加は、治療選択の拡大を意味しており、情報提供の面からもきちんと情報管理することが重要である。

P-57) 輸液療法室における複数規格採用抗悪性腫瘍剤の適正使用

付属病院輸液療法室 百瀬未来・宮田広樹・弦間昭彦
付属病院薬剤部 輪湖哲也・青木 優・高瀬麻美
片山志郎

目的：抗がん剤など注射薬の調製を正確かつ安全に行い、患者へ提供することは薬剤師の義務であり、そのためにも薬剤師の事前の処方監査・疑義照会は非常に重要である。そして疑義照会の中で、複数規格採用薬剤の適切な選択も医薬品適正使用において重要であると考えられる。今回、日本医科大学付属病院外来がん化学療法室（輸液療法室）における薬剤師の疑義照会業務について検討し、その中で薬剤費節減効果について評価した。

対象および方法：2007年4月～2008年3月に輸液療法室へ提出された注射処方せん5,319枚を対象とし、抗悪性腫瘍剤処方の適切な規格選択のために疑義照会をした注射処方せんを抽出し、処方変更前後での薬剤費の差を算出した。

結果：輸液療法室に提出された注射処方せんのうち抗悪性腫瘍剤処方件数は6,838件、うち2,957件が複数規格採用薬剤を含む処方件数であった。この中で疑義照会による規格変更は75件あり、処方変更前後の薬剤費の差は27万円であった。

考察：薬剤師が事前の処方監査・疑義照会を行うことにより薬剤費が節減でき、患者負担の軽減に貢献できたと考える。

P-58) 進行再発非小細胞肺癌における Carboplatin and Weekly Paclitaxel 併用療法と Docetaxel 単剤療法の薬剤経済学的比較検討

付属病院薬剤部 伊勢 雄也・片山志郎
慶應義塾大学薬学部 佐藤亜由美・望月眞弓
医薬品情報学講座

目的: 進行再発非小細胞肺癌に対して、Docetaxel 単剤療法 (DTX 療法) は second-line における世界的標準療法となっている。しかしその奏効率は低く、新たな治療法の確立が待たれる。そこで本研究では、当院において用いられている治療法である Carboplatin and Weekly Paclitaxel 併用療法 (PTX/CBDCA 療法) と DTX 療法のどちらが費用対効果において優れているのかについて検討を行った。

対象および方法: 1) モデル集団の設定: 進行再発非小細胞肺癌患者で、診断を受けた後に入院し、second-line として PTX/CBDCA 療法あるいは DTX 療法のどちらかを 1 サイクル行い、さらに 2 サイクル目の day 1 に投与を行い翌日に退院すると設定した。退院後は外来にて化学療法を行い、3 サイクルで化学療法を終了とし効果判定を行うとした。2) 費用データ: 化学療法時の費用は、入院の場合は診断群分類別包括評価による包括費用 (DPC 費用) および食事療養費を、外来の場合は投薬料、注射料、検査料および外来診療料をそれぞれ算定した。3) 分析: DTX 療法を対照として、PTX/CBDCA 療法の費用対効果分析を行った。分析の視点は社会の立場とした。

結果: 費用対効果比は、1 人あたり PTX/CBDCA 療法で 3,172,980 円、DTX 療法で 3,620,305 円となり、PTX/CBDCA 療法の方が費用対効果に優れる結果となった。増分費用対効果比においては、DTX 療法に代わって PTX/CBDCA 療法を行う場合、1 年生存者を 1 人追加で得るために発生する追加費用は 2,725,655 円にとどまった。

考察: 以上の結果より、PTX/CBDCA 療法は DTX 療法と比較して費用対効果の面から優れた化学療法であると考えられた。

P-59) ブスルフェクス®注のプレフィルドシリンジ化の検討

付属病院薬剤部 瀬尾 誠・片山志郎

目的: 2007 年 7 月、静注用ブスルフェクス注射液、ブスルフェクス®注が当院において採用となり用いられている。ブスルフェクス®注は、1 日 4 回、薬液量の 10 倍量の生理食塩水に混合して、6 時間ごとに点滴静注を 4 日間行うことが規定されており、導入に際しその投与方法の煩雑さと、勤務体系の問題を解決する必要がある。われわれはこの問題に対し、日勤帯に必要な量のブスルフェクス薬液を注射器に充填し、また必要量に調製した溶解液と合わせて 1 セットのキットとするプレフィルドシリンジ化法を考案した。これにより病棟にて投与直前に安全かつ簡便に混合出来るようになった。本研究ではこの方法を評価するために

ブスルフェクスの安定性と、プラスチック製注射器との相互作用について検討した。

対象および方法: ブスルフェクス®注の組成に従い薬液を調製し、ポリプロピレン製シリンジに充填し密栓した。これを 4℃ で保存し、薬液の透明度を分光学的に、ブスルフェクス含有量を HPLC 法で分析した。さらに日本工業規格の滅菌注射器規格を考慮し、溶媒の充填前と後の質量の差を調査した。

結果: 調製 48 時間経過後、薬液の透明度と薬液中のブスルフェクスの含有量に変化は見られなかった。またポリプロピレン製注射器の溶出による質量の減少は、確認されなかった。

考察: ブスルフェクス®注は混合後の安定性や煩雑さのために添付文書通りの使用が難しいものと考えられたが、われわれが今回提案する方法で導入が容易となった。

P-60) 中央手術部専任薬剤師業務による薬品管理および医薬品安全管理

付属病院薬剤部 萩原 研・大西賢一・赤羽伸一
片山志郎
付属病院看護部中央手術室 金子栄子
付属病院麻酔科 坂本篤裕

目的: 日本医科大学付属病院薬剤部では平成 19 年 4 月より中央手術部へ専任薬剤師を配置した。薬剤師が管理を行うことで、医薬品の適正在庫、医師や看護師への情報提供などを適時行うことが可能となった。そこで中央手術部における医薬品安全管理ならびに病院経営への貢献について報告する。

対象および方法: 中央手術部における厳重な管理が必要とされている麻薬、毒薬、劇薬を中心にほぼすべての医薬品の管理、供給、保管、廃棄を行っている。また、医薬品に関する様々な情報を手術部スタッフに伝え、情報の共有を行うことや各科医師からの医薬品に関する要望や質問に対しての対応を行っている。

結果: 手術部へ薬剤師の配置を行ったことで、以前では不明確であった医薬品の使用・管理状況を知ることが可能となった。特に麻薬および筋弛緩薬の管理では、術前の持ち出しから術後の返却まで通してチェックすることができるため、処方せんや管理表の記載ミスや麻薬施用残液の有無などをその場で確認し、問題のある場合には即時麻酔科医師などに確認することが可能となった。

考察: 今後はオーダリングシステムの導入が予定されているために、現在の管理方法からさらに発展した患者個別のセットの導入が可能となる。それらを活用することで患者への医薬品の安全管理および供給、保管などがさらに向上すると考える。

P-61) 付属病院における抗菌薬の使用動向

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

目的: 近年、感染症治療は、強い抗菌力・広い抗菌スペクトルを有する抗菌薬の開発により、著しく進歩してきた。しかし、MRSA・緑膿菌をはじめ多剤耐性菌の出現が問題となり、抗菌薬の適正な使用が求められている。抗菌薬の使用動向は、細菌の耐性化と密接な関係があることから、われわれは継続して調査を行ってきた。今回は、当院における1998～2007年度の10年間における抗菌薬使用動向、主要菌種の分離菌頻度推移および耐性化について検討したので報告する。

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

結果: 過去10年間の病院全体における、抗菌薬の年間使用量は、アミノグリコシド系、カルバペネム系は減少傾向、ニューキノロン系は上昇傾向、セフェム系は減少傾向であったが、近年は横ばい傾向を示していた。

考察: 今回の調査結果より、2006年度、2007年度におけるMRSAおよび、緑膿菌の薬剤感受性推移と抗菌薬の使用量推移の比較では、その使用量との明確な関連は得られなかったが、今後とも高度耐性化を避けるためにも、抗菌薬の適正使用に関する情報提供を積極的に進めていく必要があると考える。

P-62) 超音波造影剤ペルフルブタンマイクロバブル製剤 (ソナゾイド) の使用経験

付 属 病 院
生理機能センター

中村 利枝・見友優子・田尾 清一
関野 玲子・水瀬 学・松崎つや子
斉藤 公一・本間 博

内 科 学
(循環・肝臓・老年・総合病態部門)

古明地弘和・宮元亮子・清水 秀治
勝田 悌実・水野杏一

背景: ソナゾイドは肝腫瘍性病変の造影を目的した超音波造影剤である。本剤懸濁液を静脈内投与すると肺血管床を通過して肝臓に至り、肝臓のクッパー細胞に取り込まれるので正常肝組織と腫瘍性病変の判別や癌の栄養血管を知る有効な手段となる。2007年に「超音波検査における肝腫瘍性病変の造影」を適応として承認された。

目的: 当施設における使用経験をもとにソナゾイドの有用性と安全性を検討した。

対象および方法: 2007年7月から2008年6月までに肝腫瘍性病変の診断目的で造影検査が施行された50例(男性23名、女性27名)を対象とした。

結果: 基礎疾患は肝硬変29例、慢性肝炎13例、アルコー

ル性肝炎4例、脂肪肝1例、その他6例であった。肝臓癌の精査・診断目的が36例、治療効果判定に6例、スクリーニング7例、造影超音波ガイド下ラジオ波焼灼術1例であった。血管イメージングで40例(80%)、クッパーイメージングで45例(90%)が造影CTおよび血管造影と一致した。early HCC(5例)や転移性肝癌(1例)の判別に有用であった。有害事象発現はなかった。

考察: 血管イメージング後にクッパーイメージングを観察するなど、両イメージングを使い分け、造影CTや血管造影などの所見と併せることにより診断精度が向上すると考えられた。診断の不一致例については病変位置、背景肝の状況、肥満などが原因として考えられた。

P-63) 60% リドカインテープ前処置によるケロイドに対するトリアムシノロンアセトニド局所注射治療の疼痛軽減効果に関する検討

武蔵小杉病院形成外科 奈良慎平・土佐真美子・岩切 致村上正洋

目的: ケロイドは原因不明で、特効薬の開発には至っていない。様々な治療があり、その中で、トリアムシノロンアセトニドのケロイド内注射治療は、簡便で有効性も高く、一般的に行われている。しかし、局所注射時の疼痛は大変強く、その痛さに耐え切れずに治療を中断するケースが少なくない。そこで、今回われわれは、60% リドカインテープを用いて、ケロイド内注射時の疼痛軽減効果について検討したので報告する。

対象および方法: 当科初診以前に、トリアムシノロンアセトニドのケロイド内注射治療を受け、その疼痛のために治療を断念した例を対象とした。疼痛の評価はVisual Analogue Scaleを用いて行った。1) 当科初診前に受けた治療時の疼痛と2) 治療の2時間前に60% リドカインテープを治療部位に使用後、局所注射を行いその疼痛をVisual Analogue Scaleを用いて評価し比較検討した。

結果: 60% リドカインテープの前処置後に治療した場合の疼痛は、明らかに軽減しており、全対象例に受け入れられる程度の痛みであった。

考察: ケロイドに対するトリアムシノロンアセトニドの局所注射治療の場合、60% リドカインテープを用いることで、疼痛の軽減効果を得られることが示された。ケロイドに対する治療を完治するまで継続していくためにも、60% リドカインテープの併用は有効と考える。

—總會記事—

第76回日本医科大学医学会總會次第

平成20年9月6日(土)

午後13時—13時20分

司会 水野 庶務担当理事

1. 会長挨拶 荒木 勤 会長
2. 議長 荒木 勤 会長
3. 業務報告

(水野 庶務担当理事)

(高橋 学術担当理事)

(平山 編集担当会務幹事)

4. 議事
 - (1) 平成19年度医学会収支決算承認の件
(弦間 会計担当理事)
 - (2) 平成19年度医学会収支決算監査報告の件
(古川 監事)
 - (3) 平成21年度医学会予算案承認の件
(弦間 会計担当理事)
5. 平成20年度日本医科大学医学会優秀論文賞授賞式
平成20年度医学会奨学賞授賞式
平成20年度医学会総会優秀演題賞授賞式

以上

業務報告

〔自 平成19年10月〕
〔至 平成20年9月〕

庶務関係(水野庶務担当理事)

1. 平成20・21年度の医学会役員および編集委員会委員について

平成20・21年度の医学会理事選挙が会則第6条第4項に基づいて3月に行われ、医学会役員および編集委員会委員が次のように決定した。

会長：荒木 勤 学長

副会長：田尻 孝 医学部長・寺本 明 研究科長

理事：庶務担当 水野杏一・竹下俊行 両評議員

学術担当 高橋秀実・片山泰朗・清水一雄

各評議員

会計担当 弦間昭彦 評議員

編集担当 加藤貴雄・内田英二 両評議員

監事：内藤善哉・古川清憲 両評議員

施設幹事：

基礎科学 武田洋一・三上俊夫 両評議員

基礎医学 平井幸彦・稲垣弘文 両評議員

付属病院 福岡長知・池園哲郎 両評議員

武蔵小杉病院 宗像一雄・高橋 弘 両評議員

多摩永山病院 松久威史・野中 学 両評議員

千葉北総病院 清野精彦・小林士郎 両評議員

老人病研究所 Mohammad Ghazizadeh・

大澤郁朗 両評議員

会務幹事：

庶務担当 小林義典・黒瀬圭輔 両評議員

学術担当 新谷英滋・桂研一郎・新田 隆

各評議員

会計担当 白杵二郎 評議員

編集担当 平山悦之 評議員

JNMS 編集委員会委員

(Journal of Nippon Medical School)

編集主幹：加藤貴雄 編集担当理事

編集委員：内田英二 編集担当理事

足立好司・朝倉啓文・麻生定光

弦間昭彦・Mohammad Ghazizadeh

平山悦之・堀内和孝・猪口孝一

伊藤高司・桂研一郎・小林義典

熊谷善博・汲田伸一郎・前田美穂

Timothy Minton・内藤善哉・大庭建三

折茂英生・齊藤卓弥・清野精彦

清水一雄・鈴木秀典・高橋 浩

瀧澤俊広・田中信之・徳永 昭

日医大医学会誌編集委員会委員

(日本医科大学医学会雑誌)

編集主幹：加藤貴雄 編集担当理事

編集委員：内田英二 編集担当理事

明樂重夫・青木見佳子・弦間昭彦

平山悦之・桂研一郎・木村真人

小林義典・熊谷善博・汲田伸一郎

前田美穂・松久威史・内藤善哉

中村哲子・中野博司・成田哲也

新田 隆・折茂英生・清野精彦

鈴木秀典・高橋 浩・瀧澤俊広

徳永 昭・内海甲一・山口文雄

横田裕行

2. 平成19年度定年退職教授記念講演会および記念パーティーについて

平成20年3月末をもって教授を定年退職された工

藤翔二・山本保博両教授の記念講演会・記念パーティーを本学橋桜会館橋桜ホール・教育棟講堂において3月1日(土)開催した。

学術関係(高橋学術担当理事)

1. 第75回総会「優秀演題賞」について

第75回総会において優秀演題賞3題を選出し、下記受賞者3氏に賞状と副賞(5万円)を本総会にて贈呈した。内容については、Journal of Nippon Medical School Vol. 75 No. 1にポイントとなる図表とともに英文にて掲載した。

教育推進室 阿曾 亮子
病理学(解析人体病理学) 高橋美紀子
形成外科学 小野 真平

2. 第18回公開「シンポジウム」について

第18回公開「シンポジウム」(主題:再生医療の現状と将来展望)は、本学医師会および同窓会の後援と日本医師会生涯教育制度の認定講演会として、下記のように6月7日(土)、橋桜会館橋桜ホールにおいて開催した。

記

総合司会:福永 慶隆 教授(本学・小児科学教授)

開会挨拶:日本医科大学医学会会長 荒木 勤

基調講演

15:05~16:05 (60分)

「重症心不全に対する治療戦略」

大阪大学大学院医学系研究科外科学講座

(心臓血管外科) 教授

澤 芳樹 先生

座長 新田 隆 教授(本学・外科学

(内分泌・心臓血管・呼吸器部門))

シンポジウム

16:05~16:50 (45分)

1. 「肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法」

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

座長 田尻 孝 教授(本学・外科学

(消化器・一般・乳腺・移植部門))

16:50~17:35 (45分)

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」

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

座長 百束 比古 教授(本学・形成外科学)

17:35~18:20 (45分)

3. 「骨髄細胞を用いた脳血管障害に対する治療法の開発」

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

座長 桂 研一郎 准教授(本学・内科学(神経・

腎臓・膠原病リウマチ部門))

3. 平成20年度日本医科大学医学会奨学賞について

平成20年度の日本医科大学医学会奨学賞には6件の応募があり、奨学賞選考委員会の厳正かつ慎重な選考の後、本理事会の議を経て、次の2名が受賞することが決定した。

受賞者:水野 博司(形成外科学)

研究課題:脂肪組織由来幹細胞を用いた組織

再生医学および創傷治療学研究

宮内 靖史(内科学(循環器・肝臓・老年・

総合病態部門))

研究課題:心房細動の電気生理学的・解剖学

的基質の解明

4. 平成19年度優秀論文賞について

平成19年9月の総会において、本会に「優秀論文賞」を設立することとなった。平成19年度は、対象論文18篇の中から、優秀論文賞選考委員会の厳正かつ慎重な選考の後、本理事会の議を経て、次の2名が受賞することが決定した。

受賞者:中嶋 亘(老人病研究所 免疫部門)

論文名:Synergistic Induction of Apoptosis

by p53-inducible Bcl-2 Family

Proteins Noxa and Puma (2007;

74:148-157)

今泉 孝敬(内科学(循環器・肝臓・老年・

総合病態部門))

論文名:Dynamics and Source of Endothelin-

1 and Interleukin-6 Following

Coronary Reperfusion in Patients

with Acute Myocardial Infarction

(2007;74:131-147)

5. 第76回日本医科大学医学会総会および講演会について

平成19年10月の役員会において、第76回日本医科大学医学会総会および講演会を平成20年9月6日

(土)開催することが決定した。今回は、奨学賞受賞記念講演2題、同窓会医学研究助成金受賞記念講演3題、丸山記念研究助成金受賞記念講演3題、新任教授特別講演5題、海外留学者講演9題、展示発表63題で総計85題である。

なお、海外留学者講演者、同窓会医学研究助成金受賞記念講演者および丸山記念研究助成金受賞記念講演者は次のとおりである。

海外留学者講演者：

- (1) 真下啓子(法医学)
- (2) 金 恩京(老人病研究所病理部門)
- (3) 永田智香子(内科学(神経・腎臓・膠原病リウマチ部門))
- (4) 佐野純子(内科学(循環器・肝臓・老年・総合病態部門))
- (5) 清家正博(内科学(呼吸器・感染・腫瘍部門))
- (6) 高橋 啓(内科学(循環器・肝臓・老年・総合病態部門))
- (7) 丸山雄二((外科学(内分泌・心臓血管・呼吸器部門))
- (8) 坂本俊一郎((外科学(内分泌・心臓血管・呼吸器部門))
- (9) ヘイムス規子美((外科学(内分泌・心臓血管・呼吸器部門))

同窓会医学研究助成金受賞記念講演者：

- (1) 清家正博(内科学(呼吸器・感染・腫瘍部門))
- (2) 松谷 毅(外科学(消化器・一般・乳腺・移植部門))
- (3) 金 景成(脳神経外科学)

平成19年度丸山記念研究助成金受賞記念講演者：

- (1) 三嶋拓也(解剖学(分子解剖学))
- (2) 野呂林太郎(内科学(呼吸器・感染・腫瘍部門))
- (3) 松田明久(外科学(消化器・一般・乳腺・移植部門))

6. 日本医科大学医学会特別講演会について

平成20年度医学会特別講演会は13回開催した。講演会の要旨は、日本医科大学医学会雑誌に掲載している。最近の特別講演会開催数は別表1のとおりである。

また、学外から講師を招聘し教室との共催で講演会を3回開催した。

7. 大学院委員会と共同開催している医学会学術集会について

平成14年5月より大学院委員会と共同開催している学術集会は、平成20年度も引き続き共同で開催している。

編集関係(平山編集担当会務幹事)(J Nippon Med Sch・日医大医会誌)

1. Vol. 74 No. 5(平成19年10月15日発行)より

電子ジャーナルの早期公開を開始した。(J Nippon Med Sch)

2. 75周年記念誌として、Vol. 66—Vol. 75までの10年分のPhotogravureをまとめた“Photogravure Collection”を発行する。(J Nippon Med Sch)

3. Author Check ListをVol. 74 No. 5. 投稿論文チェック表を第4巻第1号より掲載した。(J Nippon Med Sch)(日医大医会誌)

4. Case Reports, 症例報告の著者数を10名以内から6名以内に変更し、Vol. 75 No. 1, 第4巻第1号よりそれぞれ投稿規程を変更した。(J Nippon Med Sch)(日医大医会誌)

5. 電子ジャーナル解像度の仕様を4月版より100 ppiから150 ppiに変更した。(J Nippon Med Sch)(日医大医会誌)

6. 編集委員へ年度末に査読経費として1万円支払っていたが、査読者全員に1篇に対して2,000円の図書カードを進呈することになった。ただし、ネイティブチェックや英文文書・手紙等の作成を担当している委員へは、従来どおりとすることになった。(J Nippon Med Sch)(日医大医会誌)

7. 現在本学で現役として活躍されている編集主幹経験者に本誌へのアドバイスを賜るためにHonorary Advisory Boardを新設し、福永慶隆、片山泰朗両教授に依頼した結果、両氏が承諾された。(J Nippon Med Sch)

8. 5月19日に米国NIH国立癌センターヒト発癌研究施設カーティスC. ハリス所長が本会特別講演のため来校され、本会会長を表敬訪問された際、本誌International Advisory Boardの継続を依頼し、ハリス先生が承諾された。(J Nippon Med Sch)

9. 新たに本会評議員になられた講師以上の先生方に会長名で、査読委員を委嘱することとなった。

10. 機関誌の発行状況について

Journal of Nippon Medical School Vol. 75 No. 1の発行状況は、2,460部である。その配付先は名誉会員57部、一般会員2,160部、講読会員6部、交換166部(外国32部)、寄贈60部(外国17部)、その他11部である。

日本医科大学医学会雑誌第4巻第1号の発行状況は、2,410部である。その配布先は、上記と同様である。(ただし、海外には、送付していない)。

なお、Vol. 66以降の掲載内容と和文誌第1巻以降の掲載状況は別表2のとおりである。

別表1 医学会特別講演会年度別開催数

| 年度別 | 総計数 | 国 外 | 国 内 | 備 考 |
|----------|-----|-----|-----|--------|
| 昭和 62 年度 | 9 | 8 | 1 | |
| 63 年度 | 16 | 15 | 1 | |
| 平成 元 年度 | 21 | 17 | 4 | |
| 2 年度 | 31 | 28 | 3 | |
| 3 年度 | 13 | 13 | 0 | 後援：1 件 |
| 4 年度 | 32 | 29 | 3 | |
| 5 年度 | 23 | 18 | 5 | |
| 6 年度 | 16 | 15 | 1 | |
| 7 年度 | 15 | 11 | 4 | 後援：1 件 |
| 8 年度 | 23 | 14 | 9 | |
| 9 年度 | 25 | 23 | 2 | 後援：2 件 |
| 10 年度 | 39 | 23 | 16 | 後援：1 件 |
| 11 年度 | 21 | 17 | 4 | |
| 12 年度 | 23 | 19 | 4 | |
| 13 年度 | 24 | 13 | 11 | |
| 14 年度 | 19 | 15 | 4 | |
| 15 年度 | 19 | 10 | 9 | |
| 16 年度 | 12 | 9 | 3 | |
| 17 年度 | 12 | 12 | — | 共催：2 件 |
| 18 年度 | 13 | 13 | — | 共催：4 件 |
| 19 年度 | 13 | 10 | 3 * | 共催：3 件 |
| 総 計 | 419 | 332 | 84 | |

* 学術シンポジウム演者謝礼の一部を負担

別表 2-1 Journal of Nippon Medical School

| 発行年 | 1号の 発行部数 | 頁 | グラ ビア | 追 悼 文 | 巻 頭 言 | 記 念 講 演 | 綜 説 論 説 | 原 著 | 特 集 記 事 | 臨 床 お よ び 実 験 報 告 | 臨 床 医 の た め に | 症 例 か ら 学 ぶ | 速 報 | 集 会 記 事 | 話 題 | 解 説 | 海 外 研 究 紹 介 | 総 会 抄 録 議 事 | 総 目 次 | 著 者 名 索 引 | Key words index | 後 記 | |
|---------------------------|-------------|-----|----------|-------------|-------------|------------------|------------------|--------|------------------|---|---------------------------------|----------------------------|--------|------------------|-----------|--------|----------------------------|----------------------------|-------------|-----------------------|-----------------------|--------|--|
| 第66巻 (1999年) | 2810 | 490 | 6 | 3 | 1 | 6 | 19 | 10 | 7 | 10 | 4 | 1 | 9 | 14 | 11 | 12 | | | | | | | |
| | | | (12) | (5) | (1) | (8) | (49) | (124) | (32) | (33) | (36) | (15) | (3) | (30) | (12) | (6) | (23) | (68) | (9) | (5) | (2) | (6) | |
| 第67巻 (2000年) | 2840 | 303 | 6 | 2 | 1 | 5 | 26 | 10 | 16 | 6 | 3 | 3 | 9 | 13 | 12 | 12 | | | | | | | |
| | | | [2] | (5) | (1) | (8) | (49) | (124) | (32) | (33) | (36) | (15) | (3) | (30) | (12) | (12) | (23) | (77) | (11) | (5) | (3) | (6) | |
| 第68巻 (2001年) | 2870 | 636 | 6 | 4 | 1 | 5 | 29 | 6 | 15 | 9 | 5 | 2 | 10 | 8 | 12 | 8 | | | | | | | |
| | | | [4] | (8) | (1) | (39) | (30) | (218) | (24) | (61) | (40) | (18) | (4) | (37) | (8) | (12) | (16) | (83) | (11) | (5) | (3) | (6) | |
| 第69巻 (2002年) | 2720 | 683 | 6 | 2 | 1 | 9 | 6 | 36 | 6 | 16 | 12 | 4 | | 7 | 11 | 1 | | | | | | | |
| | | | (12) | (4) | (1) | (59) | (37) | (249) | (24) | (76) | (55) | (26) | | (37) | (14) | (9) | (2) | (82) | (11) | (5) | (3) | (6) | |
| 第70巻 (2003年) | 2720 | 633 | 6 | 2 | 1 | 5 | 6 | 34 | 6 | 12 | 9 | 5 | | 7 | 9 | 8 | 4 | | | | | | |
| | | | [3] | (4) | (1) | (36) | (36) | (240) | (25) | (44) | (34) | (23) | | (32) | (12) | (8) | (9) | (92) | (12) | (4) | (4) | (6) | |
| 第71巻 (2004年) | 2650 | 503 | 6 | 1 | 1 | 1 | 5 | 29 | | 21 | 3 | | 1 | 6 | | | | | | | | | |
| | | | [6] | [1] | | [4] | [26] | | | [16] | | | [1] | | | | | | | | | | |
| | | | (12) | (2) | (1) | (24) | (37) | (202) | | (100) | (13) | | (5) | (23) | | | | (60) | (10) | (4) | (4) | | |
| | | | | | | | | | | | Case Reports | Letter to the Editor | | | Abstracts | | | | | | | | |
| 第72巻 (2005年) | 2650 | 406 | 6 | | | 10 | 22 | | 22 | | | | 1 | 1 | 3 | | | | | | | | |
| | | | (11) | | | (74) | (176) | | (117) | | | | (4) | (4) | (6) | | | | | (4) | (3) | (3) | |
| 第73巻 (2006年) | 2580 | 371 | 6 | | | 6 | 18 | | 6 | 21 | | | 1 | 1 | 7 | | | | | | | | |
| | | | (12) | | | (55) | (126) | | (33) | (94) | | | (3) | (6) | (21) | | | | | (4) | (3) | (3) | |
| 第74巻 (2007年) | 2530 | 447 | 6 | | | 8 | 19 | | 9 | 23 | 1 | 1 | 1 | 6 | | | | | | | | | |
| | | | (12) | | | (72) | (159) | | (44) | (109) | (2) | (3) | (8) | (18) | | | | | | (4) | (3) | (4) | |
| 第75巻 (1~3号) (2008年) | 2460 | 191 | 3 | | | 2 | 8 | | 4 | 12 | | | | 7 | | | | | | | | | |
| | | | (6) | | | (20) | (56) | | (19) | (60) | | | | (7) | (19) | | | | | | | | |

() は頁数, [] は英文篇数

*集会記事は、例会・シンポジウム・特別講演会・外国人留学生研究会です。

別表 2-2 日本医科大学医学会雑誌

| 発行年 | 第1号の 発行部数 | 頁 | 巻 頭 言 | 橘 桜 だ よ り | グ ラ ビ ア | 追 悼 文 | シ リ ー ズ | 記 念 講 演 | 綜 説 論 説 | 原 著 | 臨 床 お よ び 実 験 報 告 | 臨 床 医 の た め に | 基 礎 研 究 か ら 学 ぶ | 症 例 か ら 学 ぶ | 特 集 記 事 | 症 例 報 告 | 其 他 (試 案) | 話 題 | JNMS の ペ ー ジ | 集 会 記 事 | 会 報 | 総 会 抄 録 議 事 | Key words index | 著 者 名 索 引 | 総 目 次 | |
|--------------------------|--------------|-----|-------------|-----------------------|------------------|-------------|------------------|------------------|------------------|--------|---|---------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|------------------|------------------|--------------------|------------|--------------------------|------------------|--------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------|---|
| 第1巻 (2005年) | 2,600 | 262 | 1 | 1 | 4 | 1 | 1 | 4 | 6 | | 4 | 6 | | 4 | | 1 | 4 | 4 | 4 | 7 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | | (1) | (2) | (8) | (2) | (3) | (26) | (25) | | (18) | (34) | | (20) | (17) | (7) | (5) | (8) | (24) | (42) | | (2) | (2) | (3) | (6) | |
| 第2巻 (2006年) | 2,530 | 282 | | 5 | 4 | 4 | 4 | 4 | 5 | 1 | 2 | 7 | | 4 | | 6 | 1 | 6 | 5 | 7 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | | | (9) | (8) | (5) | (10) | (22) | (36) | (7) | (7) | (34) | | (18) | | (22) | (3) | (10) | (6) | (20) | (1) | (54) | (2) | (2) | (6) | |
| 第3巻 (2007年) | 2,480 | 266 | | 4 | 4 | 2 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 5 | 1 | 4 | | 5 | 1 | 5 | 7 | 4 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | | | (6) | (8) | (4) | (12) | (21) | (23) | (16) | (9) | (20) | (5) | (16) | | (24) | (4) | (6) | (12) | (15) | (3) | (50) | (2) | (2) | (6) | |
| 第4巻 (1~3号) (2008年) | 2,410 | | | 3 | 3 | 2 | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 | 3 | 3 | 4 | | 5 | | 動物実 験規程 | 2 | 4 | 2 | 2 | | | | |
| | | | | (5) | (5) | (4) | (10) | (16) | (7) | (18) | (4) | (16) | (16) | (16) | | (21) | | (7) | (3) | (5) | (7) | (4) | | | | |

日本医科大学医学会平成19年度収支決算

自 平成19年4月1日

至 平成20年3月31日

収入の部

(単位:円)

| 科 目 | 平成19年度 予算額 | 平成19年度 決算額 | 増減(減▲) |
|--------------|---------------|---------------|-------------|
| 前年度繰越金 | 8,502,000 | 10,003,649 | 1,501,649 |
| 会 費 | 10,936,000 | 10,536,000 | ▲ 400,000 |
| 会誌掲載料 | 6,863,000 | 6,733,093 | ▲ 129,907 |
| 論文掲載料 | 4,780,000 | 5,147,093 | 367,093 |
| 広告掲載料 | 2,083,000 | 1,586,000 | ▲ 497,000 |
| 雑 収 入 | 101,000 | 96,596 | ▲ 4,404 |
| 雑収入 | 100,000 | 78,562 | ▲ 21,438 |
| 利 息 | 1,000 | 18,034 | 17,034 |
| 助 成 金 | 3,680,000 | 3,042,000 | ▲ 638,000 |
| 当該年度 事業費計 | 21,580,000 | 20,407,689 | ▲ 1,172,311 |
| 合 計 | 30,082,000 | 30,411,338 | 329,338 |

備考

注1. 会員数2,100名のうち、会費納入者1,883名で会費納入率は、89.7%である。

注2. 19年度のJournal of Nippon Medical Schoolの発行は年6回(第74巻第2号～第75巻第1号)、発行部数は、14,685部であった。日医大医会誌の発行は、年4回(第3巻第2号～第4巻第1号)、発行部数は、9,585部である。

平成19年度、収入の部・当該年度事業費計 - 支出の部・当該年度事業費計 = 20,407,689 - 21,451,133 = ▲ 1,043,444 (円)

支出の部

(単位:円)

| 科 目 | 平成19年度 予算額 | 平成19年度 決算額 | 増減(減▲) |
|--------------|---------------|---------------|-------------|
| 総 会 費 | 628,000 | 435,069 | ▲ 192,931 |
| 会誌出版費 | 12,831,000 | 13,738,231 | 907,231 |
| 印 刷 費 | 10,441,000 | 11,546,427 | 1,105,427 |
| 原 稿 料 | 140,000 | 75,000 | ▲ 65,000 |
| 郵 送 料 | 1,200,000 | 1,106,804 | ▲ 93,196 |
| 査 読 料 | 1,050,000 | 1,010,000 | ▲ 40,000 |
| 電子ジャーナル費 | 970,000 | 1,073,730 | 103,730 |
| 奨学賞費 | 1,678,000 | 1,104,852 | ▲ 573,148 |
| 会 合 費 | 50,000 | 67,760 | 17,760 |
| 特別講演会費 | 1,046,000 | 806,647 | ▲ 239,353 |
| 記念講演会費 | 300,000 | 102,905 | ▲ 197,095 |
| シンポジウム費 | 443,000 | 564,016 | 121,016 |
| 一般事務費 | 800,000 | 511,755 | ▲ 288,245 |
| 人 件 費 | 2,650,000 | 3,046,168 | 396,168 |
| 予 備 費 | 1,500,000 | 0 | ▲ 1,500,000 |
| 当該年度 事業費計 | 22,896,000 | 21,451,133 | ▲ 1,444,867 |
| 次年度繰越金 | 7,186,000 | 8,960,205 | 1,774,205 |
| 合 計 | 30,082,000 | 30,411,338 | 329,338 |

平成21年度日本医科大学医学会予算

自 平成21年4月1日

至 平成22年3月31日

収入の部

支出の部

(単位:円)

| 科 目 | 金 額 | 科 目 | 金 額 |
|--------------|------------|--------------|------------|
| 前年度繰越金 | 7,916,000 | 総 会 費 | 500,000 |
| 会 費 | 9,203,000 | 会誌出版費 | 15,112,000 |
| 会誌掲載料 | 5,886,000 | 印 刷 費 | 12,109,000 |
| 論文掲載料 | 4,473,000 | 原 稿 料 | 700,000 |
| 広告掲載料 | 1,416,000 | 郵 送 料 | 1,329,000 |
| 雑 収 入 | 95,000 | 査読謝礼費 | 314,000 |
| 雑収入 | 78,000 | 英文査読費 | 660,000 |
| 利 息 | 17,000 | 編集委員経費 | 0 |
| 助 成 金 | 3,680,000 | 電子ジャーナル費 | 1,159,000 |
| | | 奨学賞費 | 1,450,000 |
| | | 会 合 費 | 100,000 |
| | | 交 通 費 | 50,000 |
| | | 特別講演会費 | 1,600,000 |
| | | 記念講演会費 | 320,000 |
| | | シンポジウム費 | 565,000 |
| | | 一般事務費 | 924,000 |
| | | 人 件 費 | 3,000,000 |
| | | 予 備 費 | 2,000,000 |
| 当該年度 事業費計 | 18,864,000 | 当該年度 事業費計 | 26,780,000 |
| 合 計 | 26,780,000 | 次年度繰越金 | 0 |
| | | 合 計 | 26,780,000 |

財 産 目 録

平成 20 年 3 月 31 日現在

(単位：円)

| 科 目 | 金 額 | | |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|
| I 資産の部 | | | |
| 1. 流動資産 | | | |
| 普通預金 みずほ銀行根津支店 | 3,624,453 | | |
| 郵便振替 本郷郵便局 | 1,322,677 | | |
| 小口現金次年度繰越支払い資金 | 13,075 | | |
| 流動資産合計 | | 4,960,205 | |
| 2. 固定資産 | | | |
| みずほ銀行根津支店（定期預金） | 4,000,000 | | |
| 基本財産合計 | | 4,000,000 | |
| 正 味 財 産 | | | 8,960,205 |

監 査 報 告

平成 19 年度日本医科大学医学会帳簿、その他照合書類により調査の結果、収支決算は、収入および支出項目につき、正しく表示し、その内容は、公正妥当なものであることを認めます。

平成 20 年 7 月 14 日

日本医科大学医学会監事 内藤 善哉

日本医科大学医学会監事 古川 清憲

Key Words Index

Vol 4 2008

- A**
- aberrant artery (2) 118
 ACTH therapy (2) 123
 acute aortic dissection (1) 45
 advanced colon cancer (4) 181
 afterload mismatch (1) 15
 allopurinol (4) 205
 anorexia nervosa (3) 148
 antigen presentation (1) 8
 antigen presenting cells (1) 8
 antigen uptake (1) 8
 atherosclerosis (3) 153
- B**
- brain resuscitation (3) 143
- C**
- cardiac computed tomography (1) 19
 cardio-pulmonary resuscitation (3) 143
 celiac axis occlusion (2) 127
 chemoradiation therapy (4) 197
 chest computed tomography scan (2) 118
 chronic subdural hematoma (1) 36
 clinical experience (4) 193
 computed tomography angiography (1) 19
 consultation-liaison psychiatry (4) 175
 conventional chest tubes (2) 88
 coronary computed tomography (1) 19
 corticotropion-releasing factor (3) 148
 cytomegalovirus (4) 205
- D**
- differential diagnosis (1) 32
 dorsal pancreatic artery aneurysm (2) 127
 double primary cancer (4) 197
 drug-induced hypersensitivity
 syndrome (4) 205
- E**
- endoscopic drainage via
 the papilla of Vater (1) 41
- epidural blood patch (1) 36
 esophageal carcinoma (4) 197
- F**
- FDG-PET (2) 106
 feeding (1) 25
 focal seizure (2) 123
 frontotemporal dementia (3) 153
- G**
- general hospital psychiatry (4) 175
 ghrelin (3) 148
 gloves (4) 189
 Grave's disease (2) 115
 growth hormone releasing
 hormone receptor (4) 201
 guideline 2005 (3) 143
- H**
- heart failure (1) 15
 hippocampus (2) 111
 human herpes virus 6 (4) 205
 hypothermia (3) 143
- I**
- infection control (4) 189
 insulin resistance (3) 153
 intraocular tissue (1) 8
- L**
- labor (1) 45
 laparoscopic colectomy (4) 181
 lissencephaly (2) 123
- M**
- magnetic resonance imaging (2) 96
 matrix metalloproteinase (4) 201
 Mental Health Services/organization &
 administration/utilization (4) 175
 metabolic syndrome (3) 153
 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (4) 189
 mossy fiber (2) 111

multidetector-row computed tomography ... (1) 19
 multislice computed tomography ... (1) 19
 myocardial SPECT ... (2) 106

N

neck mass ... (1) 32
 neck metastasis ... (1) 32
 neuroendocrine regulation ... (1) 25
 neurogenesis ... (2) 111
 normal bronchial tree ... (2) 118

O

obesity ... (4) 181
 oropharyngeal cancer ... (1) 32

P

pancreatic duct stent ... (1) 41
 pancreatic pseudocyst ... (1) 41
 patent ductus arteriosus ... (1) 45
 patient care team ... (4) 175
 pelvic organ prolapse ... (4) 193
 pericardial drainage ... (2) 88
 PET/CT ... (2) 106
 pituitary adenoma ... (4) 201
 pregnancy ... (1) 45
 primary care ... (1) 32
 psychiatric disorder ... (2) 111

puberty ... (1) 25

R

reversion-inducing cysteine-rich protein
 with kazal motifs ... (4) 201

S

sexual behavior ... (1) 25
 simple coarctation of the aorta ... (1) 15
 small silicone drains ... (2) 88
 SPECT/CT ... (2) 106
 spontaneous intracranial hypotension ... (1) 36
 stress ... (1) 25, (3) 148
 surgical indication ... (4) 181
 synaptic facilitation ... (2) 111
 systemic arterial supply to the lung ... (2) 118

T

tension-free vaginal mesh ... (4) 193
 thymic hyperplasia ... (2) 115
 thyroid crisis ... (2) 115
 transcatheter arterial embolization ... (2) 127
 transcatheter arterial remobilization ... (1) 41

W

West syndrome ... (2) 123

著者名索引

第4巻 2008年

A

阿部 正徳 (1)15
 相本 隆幸 (2)127
 赤石 諭史 (4)248
 明樂 重夫 (4)193
 秋谷 行宏 (4)181
 荒井 誠一 (4)244
 荒木 尚 (4)251, 253
 有井 一正 (2)96
 浅井 牧子 (2)123
 阿曾 亮子 (4)239
 新 博次 (4)168

D

土肥 輝之 (4)248

E

海老沢有介 (4)243
 遠藤 俊吉 (3)138
 榎本 純子 (4)246

F

藤松真理子 (2)123
 藤野 修 (1)50
 藤田 敦士 (3)136
 藤田 武久 (2)123
 福永 慶隆 (1)1, (3)136
 古川 清憲 (1)41, (4)181

G

弦間 昭彦 (2)66, 130,
 (4)224
 後藤 忠 (4)170

H

芳賀 駿介 (4)225
 萩原 研 (4)257
 初鹿野見春 (2)123
 Hames 規子美 (4)237
 林 宏光 (1)19
 林 昌子 (4)250
 東 直行 (4)205
 日野 光紀 (2)118
 平田 知己 (2)115

廣瀬 肇 (1)57
 誉田 雅彰 (1)57

I

市丸 愛 (1)45
 飯島真理子 (4)252
 因泥 弘之 (4)245
 伊勢 雄也 (4)257
 石橋 幸 (4)170
 石原 楷輔 (2)70
 石井 暢明 (4)249
 石川 源 (4)170
 石川 朋子 (4)170
 井梅 和美 (4)241
 岩上 正明 (4)257

J

金 恩京 (4)234

K

苛原 隆之 (4)253
 龜山 澄子 (4)241
 上砂 光裕 (2)123
 神谷 敬子 (4)246
 菅 隼人 (4)181
 金丸 拓也 (4)254
 金子 幸江 (4)240
 狩野 律子 (4)205
 粕谷 英樹 (1)58
 片山 泰朗 (2)96
 加藤 浩司 (1)45
 勝部 康弘 (2)123
 桂 研一郎 (2)96
 川端伊久乃 (4)250
 河邊 京子 (4)251
 金 景成 (4)230
 木村 真人 (4)210
 岸 泰宏 (4)175
 喜多村孝幸 (1)36
 木内 拓 (4)240
 小林 克典 (2)111
 小林 士郎 (1)50
 小林 由子 (4)197
 小橋 啓一 (1)2
 小泉 潔 (2)115, 118

小泉 慎也 (1)50
 駒場 祐一 (2)96
 窪倉 浩俊 (2)115, 118
 工藤 翔二 (2)72
 熊坂 栄 (1)15, (4)189
 汲田伸一郎 (2)106
 黒川 顯 (3)134
 久志本成樹 (4)243

L

羅 善順 (4)170

M

前田昭太郎 (4)222
 真々田裕宏 (1)41
 丸山 弘 (4)197
 丸山 雄二 (4)237
 真下 啓子 (4)234
 増野 智彦 (4)251
 松田 明久 (4)181,
 197, 233
 松本 智司 (4)181
 松下 晃 (2)127, (4)197
 松谷 毅 (4)197, 229
 右田 真 (3)136, (4)189
 三上 巖 (2)115
 三嶋 拓也 (4)231
 宮國 知世 (4)247
 宮本 正章 (4)214
 宮本 昌之 (4)197
 宮内 靖史 (4)227
 水越 元気 (2)96
 水野 博司 (4)226
 水野 杏一 (1)2, (4)172
 水谷 行伸 (4)245
 百瀬 未来 (4)256
 森 洵子 (4)255
 森 美貴 (4)170
 本山 正幸 (4)246
 村賀香名子 (4)254
 村上 正洋 (4)248
 村田 智 (2)127

N

永井 佑一 (4)244

中川 誉之 (1)45
 中島 瑞恵 (1)15, (4)189
 中嶋 信人 (2)96
 中島 壮崇 (4)239
 中島由美子 (4)242
 中溝 宗永 (1)32, 58
 中村 利枝 (4)258
 中野 博司 (3)153
 中田 淳 (1)45
 奈良 弘恵 (4)256
 奈良 道哉 (2)66
 奈良 慎平 (4)258
 新美 典子 (1)59
 西山 穰 (2)96
 西澤 善樹 (2)123
 野村 浩一 (2)96
 野村 俊明 (4)219
 野呂林太郎 (4)232

O

大秋 美治 (2)118
 落 雅美 (2)88
 小川 俊一 (1)15
 岡田 大輔 (2)115
 岡本 麻美 (1)45
 隠岐 和美 (4)253
 大木更一郎 (4)249
 大久保善朗 (4)210
 大鳥 達雄 (2)96
 尾崎 景子 (4)252
 小澤 一史 (1)25

S

三枝 英人 (1)59
 齊藤 智成 (4)255
 酒井 貴史 (4)244
 佐野 純子 (4)236
 笹島 耕二 (4)197
 佐々木順平 (4)181
 澤 芳樹 (4)212
 清家 正博 (4)228, 236

清野 精彦 (4)172
 瀬尾 誠 (4)257
 芝崎 保 (3)148
 島 義雄 (1)15, (4)189
 島田 博美 (4)250
 島田 隆 (3)136
 清水 一雄 (2)64, 88,
 115, 118
 下田 健吾 (4)210
 進士 誠一 (4)181
 園部 一成 (4)242
 菅谷 量俊 (4)255
 杉原 秀人 (4)242
 杉之原 崇 (4)248
 角南 英子 (2)96
 鈴木 麻也 (4)252
 鈴木 大悟 (1)45
 鈴木 英之 (4)181
 鈴木 成治 (4)197

T

田畑美弥子 (2)88
 田口 明彦 (4)215
 田近研一郎 (4)172
 田島 廣之 (2)127
 田尻 孝 (1)41, (2)127,
 (4)181, 197
 高橋恵理佳 (4)249
 高橋 啓 (4)235
 高久 貴子 (4)242
 高野 仁志 (1)2
 高野 雅充 (1)2
 竹下 俊行 (1)45, (4)170
 瀧澤 敬美 (4)170
 瀧澤 俊広 (4)170
 太組 一朗 (1)50
 田辺 真樹 (4)247
 田中 啓治 (1)45
 田中 宣威 (1)41
 田尾 清一 (4)243
 寺井 崇二 (4)213

寺本 明 (1)36, (4)201
 戸田 茂樹 (1)36
 鶴田 宏之 (4)181

U

内田 英二 (2)127
 植田 高弘 (3)136
 植田 貴子 (4)241
 梅津 光生 (2)88

W

輪湖 哲也 (4)256
 Wanhong Zhao (4)240

Y

八木 聰明 (1)32
 山岸 茂樹 (2)115
 山本邦比古 (1)8, (4)223
 山本 真功 (1)2
 山本 直史 (4)244
 山元 滋樹 (4)247
 山本 保博 (2)80
 山本 良也 (1)45
 山崎 峰雄 (1)4,
 (2)67, (3)140
 柳原 剛 (2)123
 矢野 宏行 (4)245
 矢代健太郎 (2)123
 横島 一彦 (1)32
 横田 裕行 (3)143
 横山 正 (4)197
 吉田 大蔵 (4)201
 吉田由紀子 (4)254
 吉村 明修 (4)239
 吉野 直之 (2)115, 118
 吉岡 正人 (1)41

日本医科大学医学会雑誌

第4巻(平成20年)総目次

(第1号—第4号)

橋桜だより

| | | |
|--------------------------|-------|-----|
| 医療におけるコミュニケーション | 福永 慶隆 | 1 |
| 本学における前期、後期研修医の動向をみて感じる事 | 清水 一雄 | 64 |
| 武蔵小杉病院の今後の展望 | 黒川 顯 | 134 |
| 受け継がれない伝統 | 新 博次 | 168 |

グラビア

| | | |
|---|---|-----|
| Drug eluting stent (薬剤溶出性ステント) 後の血管内視鏡所見 | 小橋 啓一・高野 仁志 高野 雅充・山本 真功・水野 杏一 | 2 |
| 肺癌 xenograft のイメージング解析 | 奈良 道哉・弦間 昭彦 | 66 |
| 人工骨髄による血液産生 | 右田 真・藤田 敦士・植田 高弘・福永 慶隆・島田 隆 | 136 |
| バーチャルスライドシステムによるヒト満期胎盤の高精細デジタル画像： 新しい解剖学教育のツール | 瀧澤 敬美・後藤 忠・石橋 宰・羅 善順 石川 朋子・森 美貴・石川 源・竹下 俊行・瀧澤 俊広 | 170 |

シリーズ カラーアトラス

| | | |
|-------------------------------------|-------------------|-----|
| 3. 神経疾患の画像アトラス | | |
| ミオパチーの画像診断と病理 (II) | 山崎 峰雄 | 4 |
| 特異な神経疾患の画像と病理 (III) | 山崎 峰雄 | 67 |
| 変性性認知症の神経病理 (IV) | 山崎 峰雄 | 140 |
| 4. 冠動脈先端画像診断 | | |
| 冠動脈 MDCT (multidetector-row CT) (I) | 田近研一郎・清野 精彦・水野 杏一 | 172 |

追悼文

| | | |
|--------------------|-------|-----|
| 故 菊池三郎名誉教授を偲ぶ | 石原 楷輔 | 70 |
| 廣瀬貞雄先生の精神医学：先生を偲んで | 遠藤 俊吉 | 138 |

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 | 工藤 翔二 | 74 |
| 救急災害医学の確立と展望 | 山本 保博 | 82 |

綜 説

| | | |
|---|-------|-----|
| 眼内炎症反応の成立と抗原提示過程 | 山木邦比古 | 8 |
| 精神疾患と身体疾患の合併：臨床的・医療経済的インパクトならびにその治療システム | 岸 泰宏 | 175 |

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・梅津 光生・落 雅美・清水 一雄 | 88 |
|---|------------------------|----|

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 | 96 |

当科における進行大腸癌に対する腹腔鏡手術の現況：

| | | |
|------------|------------------------|-----|
| 適応と除外因子の検討 | 鈴木 英之・古川 清憲 | |
| | 菅 隼人・鶴田 宏之・松本 智司・秋谷 行宏 | |
| | 松田 明久・進士 誠一・佐々木順平・田尻 孝 | 181 |

臨床および実験報告

| | | |
|---|----------------------|-----|
| 新生児期早期から経時的に血行動態を観察し得た単純型大動脈縮窄症の1例 | 熊坂 栄・中島 瑞恵 | |
| | 島 義雄・阿部 正徳・小川 俊一 | 15 |
| 新生児集中治療室におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌定着防止対策としての 手袋着用の効果 | 中島 瑞恵・島 義雄・熊坂 栄・右田 真 | 189 |

臨床医のために

| | | |
|---|------------------------|-----|
| マルチスライス CT による冠動脈 CT の現状と展望 | 林 宏光 | 19 |
| 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 |
| 標準的蘇生法と脳蘇生 | 横田 裕行 | 143 |
| 骨盤臓器脱の新しい手術：メッシュ手術（TVM 法）はオールマイティーである | 明樂 重夫 | 193 |
| 同時重複癌を合併した食道癌に対する Docetaxel/5-fluorouracil/Nedaplatin を 用いた化学放射線療法 | 松谷 毅・笹島 耕二 | |
| | 鈴木 成治・小林 由子・丸山 弘・宮本 昌之 | |
| | 横山 正・松下 晃・松田 明久・田尻 孝 | 197 |

基礎研究から学ぶ

| | | |
|---|------------|-----|
| 1. 神経科学シリーズ | | |
| ストレス、摂食、性の制御機構に関する中枢神経ネットワーク (2) | 小澤 一史 | 25 |
| 海馬シナプスから精神疾患に迫る (3) | 小林 克典 | 111 |
| 神経性食欲不振症の神経内分泌学的病態 (4) | 芝崎 保 | 148 |
| cDNA full-length clone の導入及び siRNA 法を用いた解析による 培養下垂体腺腫細胞におけるシグナル伝達経路の研究 (5) | 吉田 大蔵・寺本 明 | 201 |

症例から学ぶ

頸部腫瘍のみを訴えた中咽頭癌症例：

| | | |
|--|-------------------------|-----|
| 頸部腫瘍に対する初期対応を考える | 横島 一彦・中溝 宗永・八木 聰明 | 32 |
| 両側慢性硬膜下血腫を伴った特発性低髄液圧症候群（脳脊髄液減少症） | 戸田 茂樹・喜多村孝幸・寺本 明 | 36 |
| 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 | 115 |
| 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 |
| 薬剤性過敏症症候群（drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS）の1例 | 東 直行・狩野 律子 | 205 |

症例報告

| | | |
|---------------------------------|------------------------------|-----|
| 動脈塞栓術と経乳頭の膈管ステントが有効であった隣仮性嚢胞の1例 | 吉岡 正人・真々田裕宏 | |
| | 田中 宣威・古川 清憲・田尻 孝 | 41 |
| 動脈管開存を有し、分娩後に大動脈解離を来した1例 | 山本 良也・市丸 愛・岡本 麻美・中川 誉之 | |
| | 鈴木 大悟・中田 淳・加藤 浩司・田中 啓治・竹下 俊行 | 45 |
| 左肺底区動脈大動脈起始症の2例 | 窪倉 浩俊・小泉 潔・吉野 直之 | |
| | 日野 光紀・大秋 義治・清水 一雄 | 118 |

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...123
 腹腔動脈起始部閉塞を伴う背側膝動脈瘤の 1 例松下 晃・相本 隆幸・内田 英二
 村田 智・田島 廣之・田尻 孝...127

話 題

てんかん診療における長時間デジタル脳波ビデオモニタリングシステムの導入太組 一郎・小泉 慎也
 小林 士郎・藤野 修... 50
 わが国における薬剤性肺障害弦間 昭彦...130
 拡散テンソル MRI—精神・神経疾患への応用—下田 健吾・木村 真人・大久保善朗...210

JNMS のページ

Journal of Nippon Medical School Vol. 74, No. 6 (2007 年 12 月発行) 52
 Journal of Nippon Medical School Vol. 75, No. 1 (2008 年 2 月発行) 53
 Journal of Nippon Medical School Vol. 75, No. 2 (2008 年 4 月発行)131
 Journal of Nippon Medical School Vol. 75, No. 3 (2008 年 6 月発行)157
 Journal of Nippon Medical School Vol. 75, No. 4 (2008 年 8 月発行)211
 Journal of Nippon Medical School Vol. 75, No. 5 (2008 年 10 月発行)211

集会記事

日本医科大学医学会特別講演会講演要旨 (第 424・425 回) 54
 日本医科大学医学会特別講演会講演要旨 (第 426・427・428 回) 55
 日本医科大学医学会特別講演会講演要旨 (第 429・430 回) 56
 日本医科大学医学会第 18 回公開「シンポジウム」212
 日本医科大学医学会特別講演会講演要旨 (第 431・433 回)216
 日本医科大学医学会特別講演会講演要旨 (第 432・434 回)217
 日本医科大学医学会特別講演会講演要旨 (第 435・436 回)218

学術シンポジウム 主題「医学と工学の協力をめざして：喉頭がんと音声リハビリテーション」 57

第 76 回日本医科大学医学会総会抄録

新任教授特別講演

1. 矯正施設の被収容者を対象とする精神医学的治療と処遇について野村 俊明...219
 2. 臨床に呼応した病理診断前田昭太郎...222
 3. 眼内炎症反応と自己免疫疾患山木邦比古...223
 4. ポストゲノム時代の肺癌薬物療法弦間 昭彦...224
 5. 最新の乳癌治療芳賀 駿介...225

奨学賞受賞記念講演

1. 脂肪組織由来幹細胞を用いた組織再生医学および創傷治癒学研究水野 博司...226
 2. 心房細動の電気生理学的・解剖学的基質の解明宮内 靖史...227

同窓会医学研究助成金受賞記念講演

1. 肺癌の分子標的治療剤感受性に関与するマイクロ RNA の同定清家 正博...228
 2. 外科侵襲による脂肪細胞の活性化と Gender difference (性差) に関する研究松谷 毅...229
 3. 腰椎黄色靭帯における血管新生に関する研究金 景成...230

平成 19 年度丸山記念研究助成金受賞記念講演

1. microRNA 発現プロファイルによる新規食道癌診断ツールの開発研究三嶋 拓也...231
 2. 肺癌細胞における SAHA (ヒストン脱アセチル化阻害薬) の抗腫瘍効果と
 フック化ピリミジン系抗悪性腫瘍製剤との併用効果とそれらのメカニズムの解析
 および臨床応用の検討野呂林太郎...232

3. PPAR γ agonist (ピオグリタゾン) を用いた大腸癌術後感染症
 および微小癌転移の抑制効果に関する検討松田 明久...233

海外留学生講演

心筋細胞のエタノール曝露時のミトコンドリア ROS 産生と細胞肥大に関与する
 タンパク質のプロテオミクス解析真下 啓子...234

血管内皮細胞に特異的に発現する Flt-1 の発現制御機構の解析金 恩京...234

The Salivary Gland: a Novel Depot Organ for the Expression of FIX
 and Treatment of Hemophilia B高橋 啓...235

Electrocardiography Screening for Cardiotoxicity after Modified Vaccinia Ankara Vaccination佐野 純子...236

Use of a Cytokine Gene Expression Signature in Lung Adenocarcinoma
 and the Surrounding Tissue as a Prognostic Classifier清家 正博...236

Does Ischemic Postconditioning Improve Myocardial Protection after
 St Thomas' Hospital Cardioplegia?丸山 雄二...237

心筋細胞における細胞間結合タンパク発現調節のメカニズムHames 規子美...237

会 報

定例 (4 月) 日本医科大学医学会役員会議事録 61

定例 (7 月) 日本医科大学医学会役員会議事録 62

定例 (10 月) 日本医科大学医学会役員会議事録158

定例 (1 月) 日本医科大学医学会役員会議事録159

展示発表239

総会記事259

日本医科大学動物実験規定について160

Key Words Index266

著者名索引268

日本医科大学医学会雑誌 第 4 巻総目次 (第 1 号—第 4 号)I—VI

NIHON IKA DAIGAKU IGAKKAI ZASSHI

Vol 4 (No 1—4)

(2008)

CONTENTS

Photogravures

- Angioscopic Findings after Drug Eluting StentKeiichi Kohashi, Hitoshi Takano,
Masamitsu Takano, Masanori Yamamoto, Kyoichi Mizuno··· 2
- Imaging Analysis of Lung Cancer XenograftMichiya Nara, Akihiko Gemma··· 66
- Hematopoiesis in Regenerated Bone Marrow on the Hydroxyapatite Scaffold.....Makoto Migita, Atsushi Fujita,
Takahiro Ueda, Yoshitaka Fukunaga, Takashi Shimada···136
- Virtual Microscopy of Human Full-term Placenta:
A New Teaching Tool for Anatomy EducationTakami Takizawa, Tadashi Goto, Osamu Ishibashi,
Shan-shun Luo, Tomoko Ishikawa, Miki Mori,
Gen Ishikawa, Toshiyuki Takeshita, Toshihiro Takizawa···170

Series: Color Atlas

3. Neuroimaging and Clinical Pictures of Neurological Disorders
Imaging and Muscle Pathology of Myopathy (II)Mineo Yamazaki··· 4
- Imaging and Neuropathology of Unique Neurological Disorders (III)Mineo Yamazaki··· 67
- Neuropathology of Degenerative Dementia (IV)Mineo Yamazaki···140
4. Novel Coronary Imaging
Coronary MDCT (I)Kenichiro Tajika, Yoshihiko Seino, Kyoichi Mizuno···172

Reviews

- Intraocular Inflammation and Antigen PresentationKunihiko Yamaki··· 8
- Comobid Medical and Psychiatric Disorders: Clinical and Economic Impact and Systems of Care ···Yasuhiro Kishi···175

Originals

- Experimental Assessment of the Drainage Capacity of Small Fluted Silastic Drains in Cardiovascular Surgery:
Comparison with the Conventional Chest TubesMimiko Tabata, Mitsuo Umezu,
Masami Ochi, Kazuo Shimizu··· 88
- Outcome of Patients with Acute Ischemic Stroke in the First Year after
the Establishment of a Stroke Care UnitYuichi Komaba, Nobuto Nakajima,
Kouichi Nomura, Genki Mizukoshi, Eiko Sunami, Kazumasa Ariei,
Yutaka Nishiyama, Tatsuo Otori, Ken-ichiro Katsura, Yasuo Katayama··· 96
- Laparoscopic Surgery for Advanced Colorectal Cancer:
Selection Criteria and Exclusion Factors in our departmentHideyuki Suzuki, Kiyonori Furukawa,
Hayato Kan, Hiroyuki Tsuruta, Satoshi Matsumoto, Yukihiro Akiya,
Akihisa Matsuda, Seiichi Shinji, Junpei Sasaki, Takashi Tajiri···181

Reports on Experiments and Clinical Cases

- A Case of Simple Coarctation of the Aorta Manifesting
in Early InfancySakae Kumasaka, Mizue Nakajima,
Yoshio Shima, Masanori Abe, Shunichi Ogawa··· 15
- Effect of Routine Glove Use on the Colonization Rate of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
in the Neonatal Intensive Care Unit.....Mizue Nakajima, Yoshio Shima, Sakae Kumasaka, Makoto Migita···189

Notes for Clinical Doctors

Noninvasive Assessment of Coronary Artery Disease with Multidetector-Row Computed Tomography:

| | | |
|--|---|-----|
| Current Status and Future Perspective | Hiromitsu Hayashi··· | 19 |
| Clinical Utility of Functional Imaging: Including Image Fusion with Structural Image | Shin-ichiro Kumita··· | 106 |
| Cerebral Resuscitation by Advanced Cardiac Life Support | Hiroyuki Yokota··· | 143 |
| New Surgical Procedures for Pelvic Organ Prolapse: Tension-free Vaginal Mesh | Shigeo Akira··· | 193 |
| Chemoradiation Therapy with Docetaxel/Fluorouracil/Nedaplatin for the Patients with Esophageal Cancer and Simultaneous Double Primary Malignancy | Takeshi Matsutani, Koji Sasajima, Seiji Suzuki, Yuko Kobayashi, Hiroshi Maruyama, Masayuki Miyamoto, Tadashi Yokoyama, Akira Matsushita, Akihisa Matsuda, Takashi Tajiri··· | 197 |

Lessons from Basic Research

1. Neuroscience Series

| | | |
|---|----------------------------------|-----|
| Neuronal Network for the Regulation System of Stress, Feeding and Sexual Behavior (2) | Hitoshi Ozawa··· | 25 |
| From Hippocampal Synapse to Psychiatric Disorder (3) | Katsunori Kobayashi··· | 111 |
| Neuroendocrinological Pathophysiology of Anorexia Nervosa (4) | Tamotsu Shibasaki··· | 148 |
| Investigation of Signaling Pathways in Cultured Pituitary Adenoma Cell by Full-length Clone Transfection and Gene Silencing with the Small Interfering RNA Method (5) | Daizo Yoshida, Akira Teramoto··· | 201 |

Lessons from Clinical Practice

Oropharyngeal Cancer: Report of Two Patients Complaining of

| | | |
|--|--|-----|
| Only a Neck Mass | Kazuhiko Yokoshima, Munenaga Nakamizo, Toshiaki Yagi··· | 32 |
| A Case of Bilateral Chronic Subdural Hematomas Due to Spontaneous Intracranial Hypotension | Shigeki Toda, Takayuki Kitamura, Akira Teramoto··· | 36 |
| Grave's Disease Which Was Diagnosed after Thymectomy | Naoyuki Yoshino, Shigeki Yamagishi, Daisuke Okada, Hirotoshi Kubokura, Iwao Mikami, Tomomi Hirata, Kiyoshi Koizumi, Kazuo Shimizu··· | 115 |
| Significant Cerebral Atherosclerosis in an Elderly Patient with Metabolic Syndrome | Hiroshi Nakano··· | 153 |
| A Case of Drug-induced Hypersensitivity Syndrome | Naoyuki Higashi, Ritsuko Kano··· | 205 |

Case Reports

A Case of Pancretic Pseudocyst Successfully Treated with Transcatheter Arterial Embolization

| | | |
|--|---|-----|
| and Endoscopic Pancreatic Drainage via the Papilla of Vater | Masato Yoshioka, Yoshihiro Mamada, Noritake Tanaka, Kiyonori Furukawa, Takashi Tajiri··· | 41 |
| A Case of Acute Aortic Dissection with Patent Ductus Arteriosus after the Labor | Yoshiya Yamamoto, Ai Ichimaru, Asami Okamoto, Takayuki Nakagawa, Daigo Suzuki, Jun Nakata, Koji Katoh, Keiji Tanaka, Toshiyuki Takeshita··· | 45 |
| Anomalous Systemic Arterial Supply to the Basal Segment of the Left Lung: A Report of Two Cases | Hirotoshi Kubokura, Kiyoshi Koizumi, Naoyuki Yoshino, Mitsunori Hino, Yoshiharu Oaki, Kazuo Shimizu··· | 118 |
| 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, Yasuhiro Katsube··· | 123 |
| A Case of Dorsal Pancreatic Artery Aneurysm with Celiac Axis Occlusion | Akira Matsushita, Takayuki Aimoto, Eiji Uchida, Satoshi Murata, Hiroyuki Tajima, Takashi Tajiri··· | 127 |

査読をお願いした先生方へ

日本医科大学医学会雑誌では、2005年2月日本医科大学医学会の和文機関誌として創刊され本年第4巻を迎えました。論文の査読制度を導入し、最適と考えられる先生方に編集委員会から査読をお願いしております。審査にあられた先生方のご協力によって、論文の質的向上には目覚しいものがあります。この1年間に本誌編集委員会より査読をお願いいたしました諸先生方のご氏名を誌上に掲載し、謝辞に代えさせていただきます。

平成20年10月

日医大医学会誌編集委員会

編集主幹 加藤 貴雄

担当者一覧

| | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 足立 好司 | 朝倉 啓文 | 馬場 俊吉 | 江本 直也 | 藤野 修 | 藤森 俊二 | 日置 正文 |
| 猪口 孝一 | 石渡 俊行 | 片山 泰朗 | 岸田 浩 | 工藤 翔二 | 黒川 顯 | 宮下 次廣 |
| 中井 章人 | 大久保善朗 | 小澤 一史 | 新谷 英滋 | 竹田 晋浩 | 吉田 寛 | |

(ABC 順敬称略)

査読をお願いした先生方へ

Journal of Nippon Medical School では、1987 年 11 月より査読制度を改正し、最適と考えられる先生方に編集委員会から査読をお願いしております。審査にあられた先生方のご協力によって、論文の質的向上には目覚ましいものがあります。この 1 年間に、本誌編集委員会より査読をお願いいたしました諸先生方のご氏名を誌上に掲載し、謝辞に代えさせていただきます。

平成 20 年 10 月

JNMS 編集委員会

編集主幹 加藤 貴雄

担当者一覧

| | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 秋元 正宇 | 明樂 重夫 | 青木 律 | 浅野 健 | 吾妻安良太 | 藤森 俊二 | 濱崎 務 |
| 原 行弘 | 平井 恭二 | 石原 圭一 | 可世木久幸 | 加藤 俊二 | 勝田 悌実 | 川井 真 |
| 川並 汪一 | 岸田 浩 | 木山 輝郎 | 駒場 祐一 | 古明地弘和 | 近藤 幸尋 | 真々田裕宏 |
| 益田 律子 | 三宅 一昌 | 宮下 正夫 | 永山 寛 | 中井 章人 | 中西 一浩 | 成田 哲也 |
| 新見やよい | 新田 隆 | 緒方 清行 | 太田 眞夫 | 大鳥 達雄 | 坂本 長逸 | 佐藤 直樹 |
| 鈴木 英之 | 田近 賢二 | 高橋 秀実 | 天神 敏博 | 白杵 二郎 | 山田 隆 | 山崎 峰雄 |
| 吉田 寛 | 吉田 和弘 | | | | | |

(ABC 順敬称略)

誓約書・著作権委譲書

日本医科大学医学会雑誌に投稿した下記の論文は他誌に未発表であり、また投稿中でもありません。また、採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：

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. 著者校正是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。校正是脱字、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）