

日本医科大学医学雑誌

第5巻 2009年2月 第1号

目次

INDEX

橘桜だより

日本医科大学千葉北総病院 これまでの歩みと現況

田中 宣威 2

グラビア

アフリカツメガエル初期胚を用いた遺伝子の機能解析

長谷部 孝 他 4

シリーズ カラーアトラス

4. 冠動脈先端画像診断：血管内視鏡を用いた急性冠症候群の洞察（II）

岡松健太郎 他 6

追悼文

故 奥富敬之名誉教授（歴史学）を偲ぶ

伊藤 未博 9

故 遠藤俊吉名誉教授を偲んで

木村 真人 11

綜説

本邦における生体肝移植

谷合 信彦 他 13

特集 第18回公開「シンポジウム」（再生医療の現状と将来展望）

重症心不全の治療戦略：自己筋芽細胞シートによる心筋再生治療

澤 芳樹 22

肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法の現状と今後の展望

寺井 崇二 他 27

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 他 33

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 38

臨床医のために

骨粗鬆症の診断と治療

河路 秀巳 他 41

基礎研究から学ぶ

1. 神経科学シリーズ：脳梗塞モデルに対する骨髄細胞移植（6）

上田 雅之 他 47

症例から学ぶ

出血性胃潰瘍（吐血）を契機に発見された同時性多発早期胃癌の1例

坊 英樹 他 53

症例報告

術前に診断しえた胆 捻転症の1例

山初 和也 他 57

話題

スギ花粉症に対する舌下免疫療法

大久保公裕 61

JNMSのページ

Journal of Nippon Medical School Vol. 76, No. 1 Summary

63

集会記事

2007年度第4学年臨床配属成果発表会

64

会報

70

平成 21 年度日本医科大学医学会奨学賞候補者募集

平成 21 年 2 月 15 日

会員各位

日本医科大学医学会
会長 田尻 孝

下記により日本医科大学医学会奨学賞候補者を公募します。

1. 応募規定

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

2. 申込方法

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

3. 締切期日：平成 21 年 5 月 15 日

4. 申込先：〒113-8602 東京都文京区千駄木 1 丁目 1 番 5 号 日本医科大学医学会事務局*

5. 賞の選考は、本医学会内に選考委員会を設けて行います。

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

6. 授賞内定期日：平成 21 年 7 月下旬の予定

7. 授賞式は、第 77 回日本医科大学医学会総会において行います。受賞者には、賞状、副賞および記念品が贈られます。また、当日、受賞研究内容を講演していただきます。

8. 平成 21 年度に同様の内容での学内の他の賞へ応募されている方はご遠慮ください。

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

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

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

³⁾研究協力者も提出して下さい。

⁴⁾最近の数年に発表した研究課題に関する論文。

*持参の場合は日本医科大学大学院棟 2 階医学会事務局（2B03）へお越しください。

お問い合わせ先：医学会事務局 五箇（直通電話：03-5814-6183 内線：5314
Fax：03-3822-3759 E-mail：jnms@nms.ac.jp）



日本医科大学千葉北総病院 —これまでの歩みと現況—

田中宣威

日本医科大学千葉北総病院院長
学校法人日本医科大学 常任理事
日本医科大学 名誉教授

当院は成田国際空港に近い千葉県・印旛の地に「21世紀の医療学園都市を目指して国際性に対応しつつ、地域医療の中核病院を目指す」という基本構想のもと、平成6年1月25日に日本医科大学付属千葉北総病院として開院、同時に診療を開始しました。患者さんのアメニティーとヒーリングアートを取り入れた癒しを重視したスペース配分、患者さんとスタッフの動線を区別した設計等、病院としての機能を十分に発揮できるように配慮された施設です。

許可病床数600床ですが、開院当初は60床でスタートし、3年後の平成9年5月には480床を開床し、平成11年6月に現在の全床開床となりました。

診療科目は内科・外科・胸部血管呼吸器外科・脳神経外科・整形外科・小児科・眼科・女性診療科産科・耳鼻咽喉科・皮膚科・泌尿器科・放射線科・メンタルヘルス科・麻酔科・形成外科・リハビリテーション科・歯科・救命救急センターの18科で、外来患者数も徐々に増加し現在平均1,200名になっています。また開院と同時に臨床研修指定病院に指定され、平成8年8月には千葉県基幹災害医療センターに認定、同年9月にはヘリポートを開設するとともに、災害時に備えて平成10年4月に敷地内に千葉県および印旛村の援助を得て災害備蓄倉庫を設置しました。現在この倉庫内には医薬・医療品、食料、水、簡易ベッド、簡易トイレ、テント等が備蓄されています。平成11年4月には救命救急センターの指定を受け、高度救命医療センター開設の端緒を築き、平成12年4月には脳神経・循環器・消化器・呼吸器の臓器別センターを開設し高度医療の整備充実を図りました。同時に脳神経センターのなかに病床数12床のstroke care unit(SCU)を開設し、脳卒中患者の急性期治療を専門的に行うとともに、脳外科手術後の集中治療室として管理運営されています。

平成13年10月には当院のヘリポートを利用したドクターヘリ事業が開始されました。3ヶ月間の試行期間を経て、平成14年1月から本格的な事業が開始され重症救急患者の救命に貢献して、飛行回数はずでに4,000回を超え、全国14県15施設で運行されているドクターヘリの中でも最も活躍しています。現在千葉県には君津中央病院を基地とした2機目のドクターヘリ導入が決定しており千葉県内の救急業務のさらなる充実が図られているところです。

教育面ではBSLによる学生教育が行われていますが、当院が遠距離であるため平成11年3月に大学により学生用宿舎が建設されました。これにより実習にきた学生は宿舎で寝泊まりをして実習に打ち込める環境が出来上がりました。さらに新臨床研修制度の発足とともに、当院でも研修医が臨床研修を行っていますが、開院当初より併設されている職員宿舎の一部を研修医に開放し対応しています。





平成13年3月には病院敷地内に臨床研究棟が完成しました。延面積約800㎡で分子生物学研究室、組織培養室、病理研究室などがあり、また小・中動物室も設置されています。管理は研究棟委員会のもとで行われ、各科が共同で使用しており多くの研究成果が出ております。

当院の外部環境を見ますと平成12年7月にはそれまで「印西牧の原」駅までであった北総公団線が延伸され「印旛日本医大」駅が開業しました。これを契機として病院周辺の再開発もすすめられ、高齢者・障害者にやさしいバリアフリーの町並みが整いつつあり、当初の基本構想にあげた医療学園都市としての条件が揃いつつあるものと考えています。

さらに2010年開業を目指して北総公団線が成田国際空港まで延伸されます。この延伸により都心から印旛日本医大駅までの所要時間が短縮され交通の利便性が高まることが予測されます。また成田空港を終着とする公団線では印旛日本医大との間に一駅（仮称：成田北駅）できる予定であり空港周辺および成田北駅周辺の住民の皆さんの健康管理に貢献できるよう今から準備中であります。

また当地域に密着した基幹病院としての役割を果たすという目的とともに、地域における医療連携を確固たるものにするため、千葉県に先駆けて地域医療連携パスを作成しました。現在心筋梗塞、脳卒中、糖尿病、乳がんのパスを作成し地域の医療機関と連携を図るよう研究会を数回にわたって開き、理解を求め動き出したところです。さらにこの医療連携パスを通じて本院の近隣の先生方と連携登録医の制度を発足させました。すでに300を超える医療機関と連携登録をしており医療間の連携強化に一役かってくれるものと期待しております。

当病院は開院より15年を経過し、病院として成長から成熟の時期に入ってきたものと思います。混迷した医療の世界でより安全で良質な医療を提供すること、また診療の質のさらなる向上に院内全員で取り組み、さらには人間性豊かな医療の担い手を育成していく努力をつづけていかなければならないと考えております。

—グラビアー—

アフリカツメガエル初期胚を用いた遺伝子の機能解析

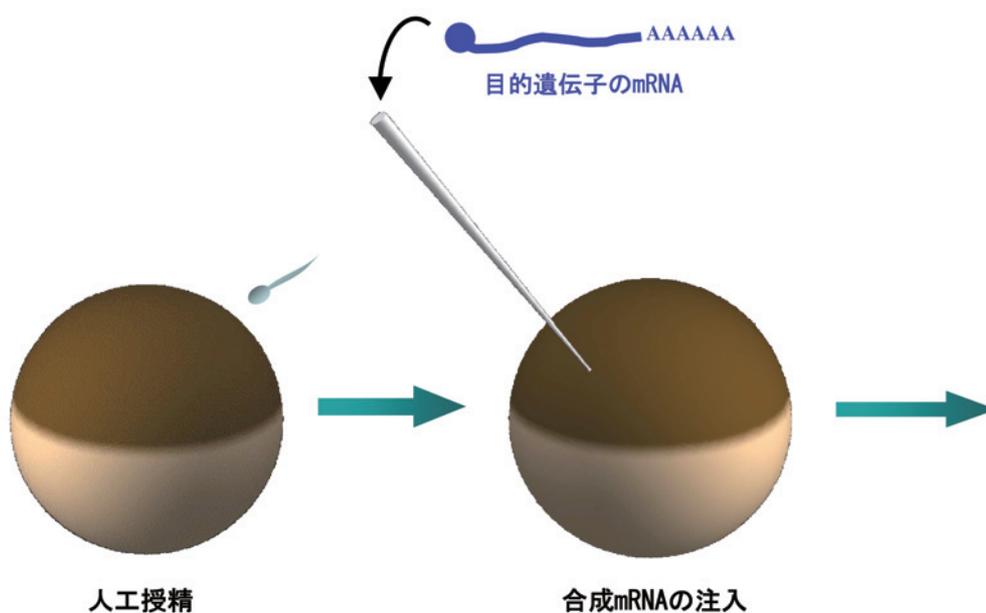
長谷部 孝¹ 藤原 正和² 川並 汪一² 岡 敦子¹¹日本医科大学生物学²日本医科大学老人病研究所病理学部門*Xenopus laevis* Embryo as a Tool for *in vivo* Analysis of Gene FunctionTakashi Hasebe¹, Masakazu Fujiwara², Oichi Kawanami² and Atsuko Ishizuya-Oka¹¹Department of Biology, Nippon Medical School²Department of Molecular Pathology, Institute of Development and Aging Sciences,
Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

図 1

遺伝子の異常による疾患は数多く報告されているが、原因遺伝子の機能解析を *in vivo* で行うには一般に多くの時間と労力が必要である。そこで、遺伝子の機能解析を迅速に行うための1つのアプローチとして、われわれが行っているアフリカツメガエル初期胚を用いた遺伝子の機能解析法を紹介する。

この実験動物では、人工授精により得られた受精卵に、合成した mRNA を注入することで (図 1)、簡便に遺伝子

の機能を *in vivo* で解析することができる。注入後数日で表現型の異常を検出することが可能であり (図 2, 3)、さらに、一度に大量の受精卵に注入することができるため、得られるデータの信頼性も高い。消化管や血管など多くの器官での基本的な器官形成・維持の分子メカニズムは、脊椎動物に共通して保存されていることが知られてきており、本法はヒト疾患の原因究明のための解析法としても有用である。

連絡先：長谷部孝 〒211-0063 川崎市中原区小杉町 2-297-2 日本医科大学生物学教室

E-mail: hasebet@nms.ac.jp

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

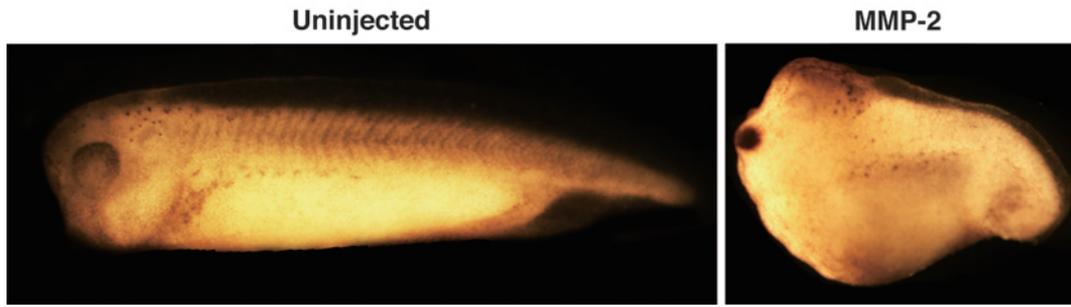


図2

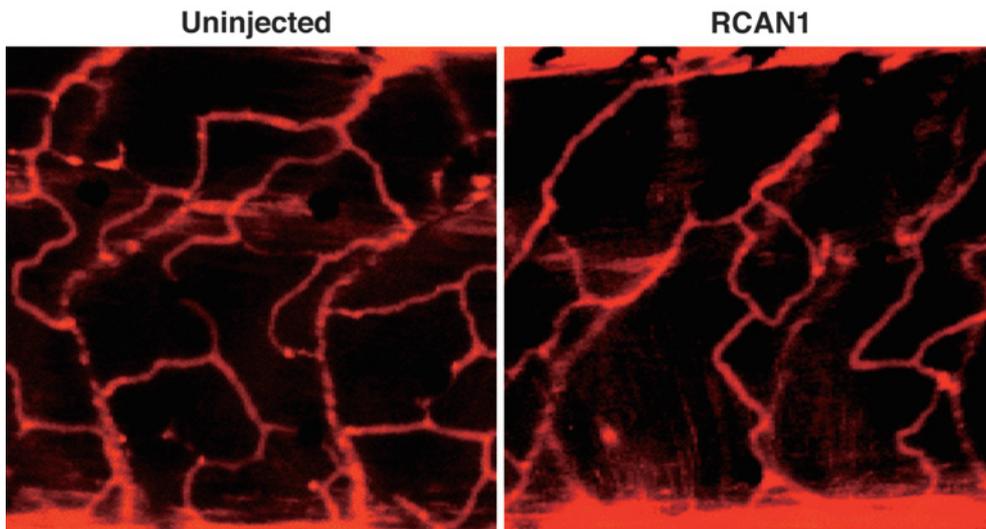
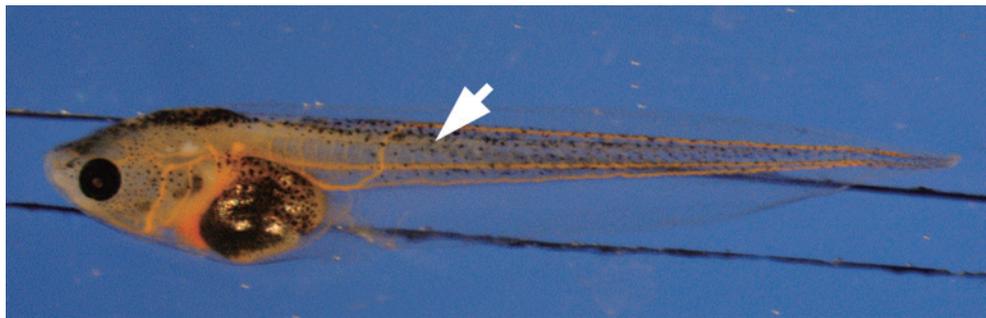


図3

図1 アフリカツメガエル受精卵への mRNA の注入. 人工授精後, マイクロキャピラリーを用いて, 合成した mRNA を注入する.

図2 Matrix metalloproteinase (MMP)-2 の過剰発現による奇形の誘発

MMP-2 の mRNA を注入して3日後の尾芽胚を, 正常胚 (Uninjected) と比較観察した. MMP-2 の過剰発現により奇形が生じることがわかる.

図3 Regulator of Calcineurin (RCAN) 1 による血管形成の異常

ダウン症候群に関わることが知られている RCAN1 の mRNA を注入して5日後の幼生の血管を朱墨にて可視化し, 矢印で示した部位の血管を蛍光顕微鏡下で観察した. 正常な幼生の血管 (Uninjected) と比べ, RCAN1 の過剰発現により血管の分岐が抑制されていることがわかる.

4. 冠動脈先端画像診断

血管内視鏡を用いた急性冠症候群の洞察 (II)

岡松健太郎¹ 清野 精彦¹ 水野 杏一²

¹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

Insight into the Acute Coronary Syndromes from Angioscopic Studies (II)

Kentaro Okamatsu¹, Yoshihiko Seino¹ and Kyoichi Mizuno²

¹Department of Cardiology, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

²Department of Internal Medicine, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

「冠動脈血管内視鏡とは」

血管内視鏡の開発は1980年代初頭に始まり、1984年には水野らにより現在の原型となる血管内視鏡が開発され、臨床的に人の冠動脈内腔を観察することが可能となった。日本では世界に先駆けて2000年に保険適応となっており、日本が世界をリードしている数少ない分野の一つである。当教室では血流遮断型内視鏡を用いている。これは一時的に血液を遮断し透明な液で置換することによって、より鮮明な血管内腔の観察が可能となる(図1)。具体的には、経皮的冠動脈インターベンション(PCI)の際に使用するガイドワイヤーに沿って、直径1mm程度の内視鏡カテーテルを血管内に挿入し、内視鏡カテーテル先端や後方に付いたバルーンを膨らませ血流を遮断する(図2)。そしてバルーンの前から観察したい血管内腔に向けてヘパリン加生理食塩水を流しながら、内視鏡カテーテル先端にあるレンズ部のみをさらに前方に進めたり戻したりしながら観察を行う。1回の血管内腔の観察時間は5~60秒である。現在では、血管内視鏡は冠動脈疾患の病因の解明・診断のみならず、PCIを行う際の治療戦略のガイドとして、あるいは抗動脈硬化剤などによる治療効果の判定にも活用されている。

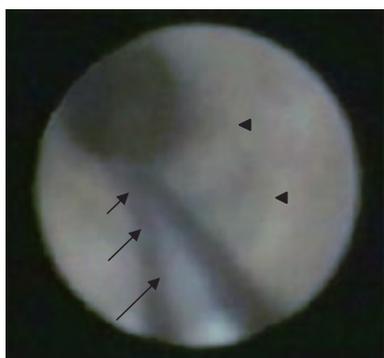


図1 血管内視鏡像

ガイドワイヤー(黒矢印)に沿ってトンネル状に血管内腔が観察される。血管壁(黒三角印)は通常、白く平滑である。

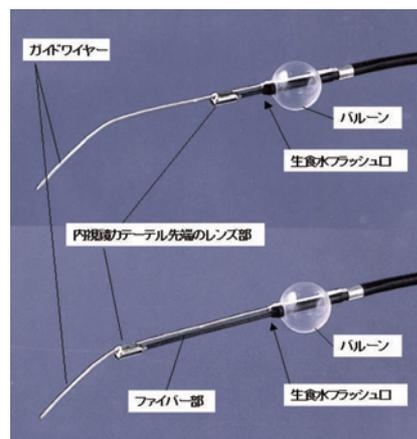


図2 内視鏡カテーテルの先端部分

Correspondence to Yoshihiko Seino, Department of Cardiology, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital, 1715 Kamagari, Imba-mura, Imba-gun, Chiba 270-1694, Japan

E-mail: y-seino@nms.ac.jp

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

「急性冠症候群の血管内視鏡画像」

1990年代になって不安定狭心症と急性心筋梗塞および心臓突然死は、動脈硬化によって形成される血管内腔に隆起した粥腫（プラーク）が破綻し、そこに血栓が形成され冠動脈を急激に閉塞あるいは狭小化させるために生じる連続した病態であることが明らかとなり、これらの病態を総称して急性冠症候群と呼ぶようになった（図3）。血管内視鏡による観察から、ST上昇型急性冠症候群の症例ではフィブリンと赤血球主体の赤色血栓（図4）が認められ、非ST上昇型急性冠症候群で心筋トロポニンが上昇した症例では血小板主体の白色血栓（図5）が存在していることが明らかとなり、前者には血栓溶解剤（t-PA など）が治療として有効であり、後者には強力な抗血小板作用を持つ GPIIb/IIIa 受容体阻害薬などが有効であることの機序が解明された。

このように急性冠症候群には血栓の性状によっても様々な病態があり、それぞれに則した治療戦略が必要であることが血管内視鏡によって明らかにされている。また、破綻しやすい危険な粥腫のことを不安定プラーク（vulnerable plaque）と呼び、組織学的に薄い線維性被膜に覆われた脂質の蓄積（lipid-pool）を有するのが特徴である。血管内膜内に沈着した脂質はβカロチンによって黄色く染められるため、このような粥腫は血管内視鏡で観察すると黄色プラークとして認めることができる。図6は、60歳男性が前壁中隔の心筋梗塞を起こしたため、急性期に血栓溶解療法を施行し16日後に血管内視鏡にて責任血管である左前下行枝を観察した時のものである。クレーター状に穴が空き、破綻した黄色プラークを認め、血栓溶解療法後に残ったわずかの赤色血栓を認める。最近では、内視鏡で観察した黄色プラークの黄色度を定量的に測定することが可能となり、黄色度の強いものほどより破綻の危険性が高いことが証明され、急性冠症候群発症の予知と治療の指標に役立てられている。

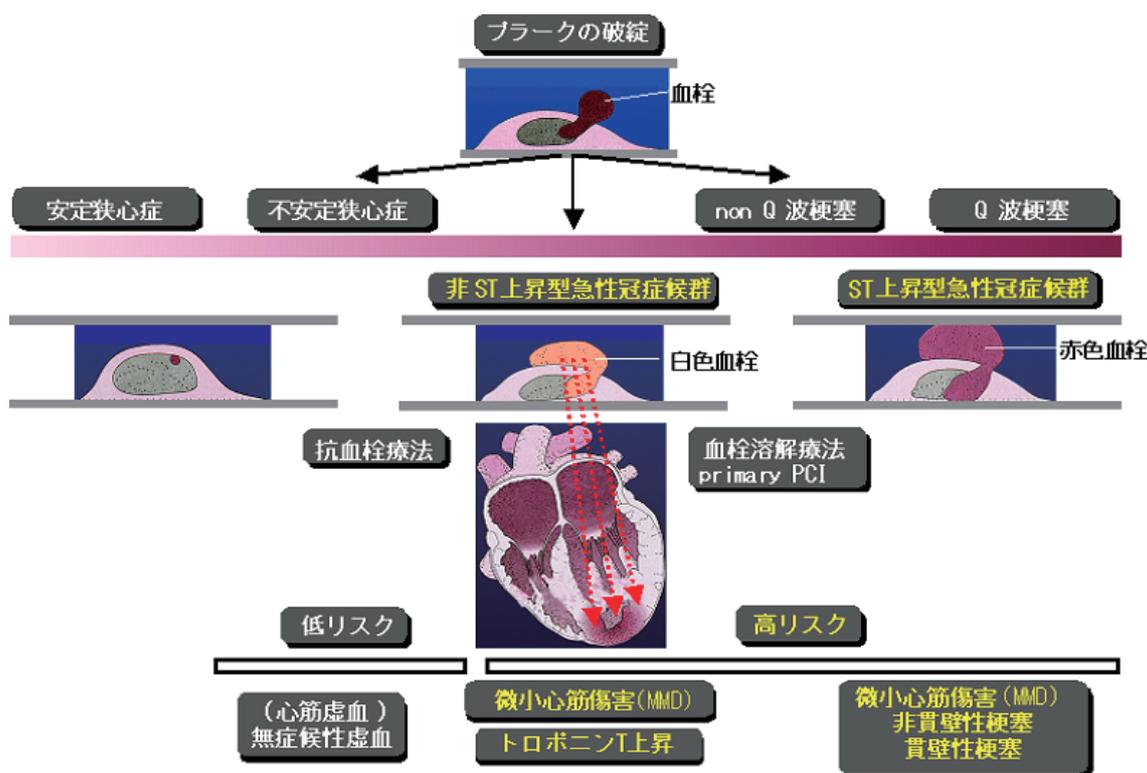


図3 急性冠症候群の病態（清野精彦編著：心筋傷害と心筋・血管マーカー，Medical View社，2002より）

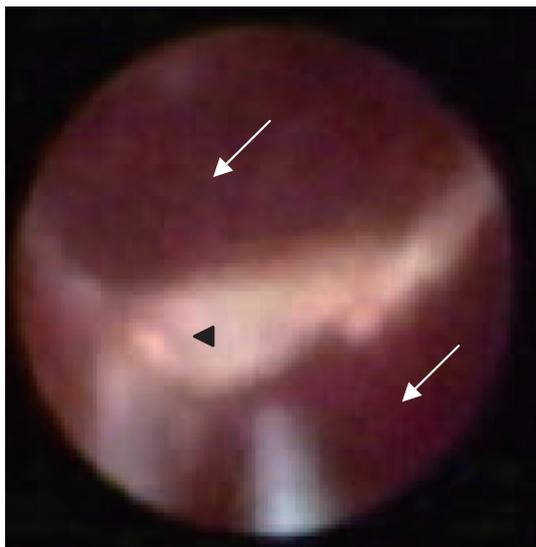


図4 赤色血栓
血管内腔を埋め尽くす赤色血栓（白矢印）と血管壁の一部（黒三角印）を認める。

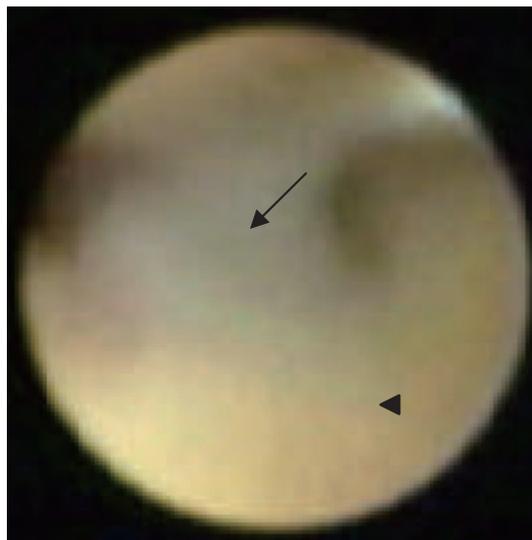


図5 白色血栓
雲状の白色血栓（矢印）と黄色プラーク（三角印）を認める。



図6 破綻した黄色プラーク
黄色プラークにクレーター状に空いた穴（矢印）が認められる。また、残留した少量の赤色血栓（三角印）を認める。

—追悼文—

故 奥富敬之名誉教授（歴史学）を偲ぶ

伊藤 未博*



奥富敬之、いざ出陣！

告別式の、あの武者震いがするような情景を思い起こすことから始めたいと思います。「奥富敬之、いざ出陣！」という、告別式にはおよそ似つかわしくない出陣の鋭い一声。これは出棺時に、奥富先生のご嫡男から発せられたものでした。これに応ずる関の声こそ唱和されませんでした。平成のこの世から鎌倉のあの世への、鳥肌が立つような出陣の一コマでした。

あの光景こそ奥富先生の生前のすべてを象徴するものだったのだということ、今にして強く思います。「奥富敬之、いざ出陣！」という声は、単なる告別式の演出などではなく、奥富先生の今までの人生の結末と、これからの人生への野心とが交錯する、まさに劇的な一瞬だったのです。この式を境にして、私の奥富敬之像はかなり変わりました。昭和から平成にかけての鎌倉時代の一研究者という認識から、時空を超えて、この世とあの世とを駆け巡る、一つの大きな魂という認識へと変容したのであります。

さて、「源頼朝に会い、話し合ってみよう」という悲願は叶いましたか？頼朝はかなり用心深い頭目だったと聞いておりますが、劇的な出会いがあったと私は確信します。頼朝は何の警戒もなく笑顔で迎えてくれたはず。あまりの歓迎に、奥富先生は拍子抜けされたことでしょう。

頼朝は、己の使者をこの世に送り、奥富先生の行状の一部始終を報告させていたのではありませんか？先生の鎌倉時代に対する惚れ込みようは、誰が見ても尋常ではありませんでした。どう考えても、鎌倉人の魂が乗り移っていたとしか思えません。このような一途な者を捨て置く頼朝ではありますまい。

日本医大新入生の親御さんとの鎌倉歴史散歩

奥富先生は、第1学年担任の時、日本医大新入生の親御さんを誘って、鎌倉歴史散歩を企画されました。数十人もの方々が参加され（中には夫婦で来られた方もあった）、にぎやかな会となりました。私もこの年の副担任として参加しました。はるか昔のことで、どこをどのように回ったのか思い出せませんが、先生の喜々とした至福の表情だけは鮮明に浮かんできます。神社仏閣、道路、遺跡などについての解説が次々と繰り広げられました。まるで自分の愛しい故郷のすべてを知ってもらいたいという熱意に満ちたものでした。

その解説の一つひとつが専門知識に裏付けられており、目から鱗が落ちるような驚きと学びの連続でした。ユーモアの絶えることのない解説に、親御さんたちは、あたかも自分たちが日本医大の新入生であるかのような様相で、ある時は大笑いし、ある時は目を輝かせ、ある時はうっとりとして聞き入っておられました。

すべての日程が終了すると、大広間に集まったの食事会でした。奥富先生を親御さんたちがぐるりと囲むようにして座りました。数時間前に知り合ったばかりの親御さんたちは、今や親しい仲間同士のような感じとなり、その日の散歩のことや、それぞれのお子さんのことについて、時が経つのも忘れて談笑されたのでした。私には、戦国に出た奥富軍団の戦勝会のような様子にも見えました。何とも面白い企画でした。

*日本医科大学文化人類学教室 准教授

大河ドラマ『北条時宗』

奥富先生を通して楽しみを様々に頂きましたが、その一つがNHK（日本放送協会）の大河ドラマです。タイトルは確か『北条時宗』だったと思います。私の記憶によれば、先生は、このドラマの時代考証を担当しておられました。画面に、時代考証：奥富敬之という文字が出ると、自分の職場の代表が大役を担っているという思いで、自ずと気分が高揚し、誇り高い気持ちになったものです。

『北条時宗』の放映期間は、奥富先生を囲んで、番組についての会話で花盛りとなりました。撮影に関する誰も知らないような裏話が、次から次へと紹介され、あたかも自分たちが撮影現場にいるような熱い雰囲気でした。時には、「あのような槍は当時は使われていなかった」とか、「門扉に使用されていた鉄製品はあの時代には有り得ない」などと、自分の意見が反映されなかった悔しい思いを熱弁されていたのを思い出します。

ますますのご活躍を！

奥富先生が定年で退職される間際に、「これからは、余生をのんびりと過ごされるのですか」と尋ねたことがあります。この時の答えは驚きでした。「とんでもない。やりたいことは山ほどある。優先順位を付けて、やれるところまでやり抜きたい」というご返事でした。生涯現役、まさにそのような言葉を地で行く活力に満ちた人生だったと思います。

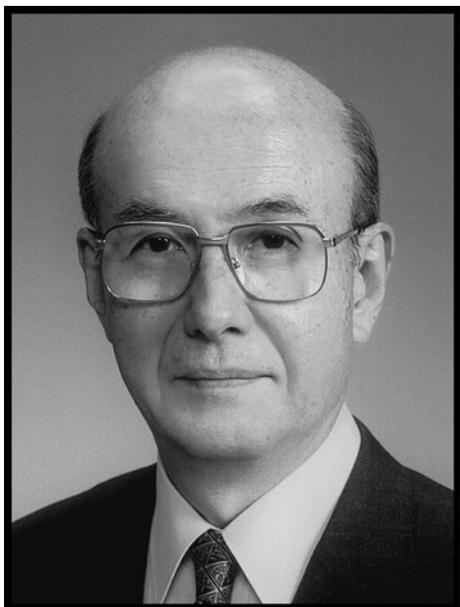
奥富先生は現代人が忘れ去ってしまった「時空を超えた世界」を生きることに徹しておられました。私がかような先生と二十年余り、日本医大という職場で、同じ時を過ごせたことを誇りに思います。有難うございました。

「安らかにお休みください」などとは言えません。「あの世でのますますのご活躍をお祈り申し上げます」という言葉で、この追悼の文を終えることと致します。

—追悼文—

故 遠藤俊吉名誉教授を偲んで

木村 真人*



遠藤俊吉名誉教授は、千駄木の付属病院にて病氣療養中のところ呼吸不全にて平成 20 年 8 月 26 日逝去された。葬儀・告別式はご親族のみで済まされた後、同年 10 月 24 日、日本医科大学教育棟にて「お別れの会」が執り行われ、多数の参列者から献花が手向けられた。

先生は、昭和 12 年 6 月 13 日東京都港区のお生まれで、享年 71 歳。昭和 38 年日本医科大学を卒業後、インターン 1 年を経て、一時産婦人科に籍を置いた後、精神医学教室に入局された。昭和 40 年代の精神科紛争や医局改革運動では、教室も巻き込まれ、大変な時期があったとお聞きした。昭和 47 年講師、昭和 50 年助教授を経て昭和 58 年 4 月第 5 代の主任教授に就任され、翌昭和 59 年付属病院の病棟の移転にあたっては、脳波検査室を備え、明るく開放的な環境で近代的な精神科病床を整備し、全国でいち早くコンサルテーション・リエゾンサービスを取り入れ、日本医科大学のみならず総合病院精神医学の充実および発展に貢献された。また平成 3 年第一病院に東洋医学センターの開設、平成 6 年千葉北総病院外来診療開始、平成 9 年第一病院の診療停止、東洋医学センターを東洋医学科として付属へ移転、さらに同年多摩永山病院の診療開始などご苦労

が絶えなかったと思う。

研究面では、当初から脳波を用いた臨床生理学的研究に興味を持たれ、当時未開発であった長時間テレメーターによる連続脳波記録のシステムを構築し、てんかん発作の動態を詳細にとらえ、昭和 44 年「てんかんの棘徐波結合発来の動態に関する臨床脳波学的研究」で医学博士の学位を授与された。また大脳誘発電位から精神疾患に関連した病態を捉えられる可能性にいち早く注目し、視覚誘発電位を用いてうつ病などの気分障害の病態や抗うつ薬の作用についての研究を行い、昭和 55 年同窓会研究助成金を受賞されたが、その後の精神科領域における事象関連電位研究の先鞭をなした業績だと思う。また新たな脳波グループを創設して、脳波解析プログラムを用いた脳波の定量分析でも先駆をなし、精神疾患と大脳半球機能についての検討、特にうつ病者の大脳半球機能の前後関係の左右差を見だし、この研究結果は国内外の研究者に注目された。

主任教授就任後は、多くの人材を海外留学に導き、米国アイオワ大学の Robert Robinson 教授のもとでは脳卒中後うつ病に対する臨床研究、米国ニューヨーク州立大学の Henry Begleiter 教授のもとではアルコール症の遺伝子タイプ別の事象関連電位の研究が行われ、退官時には両教授より退職を惜しむ寄稿文が寄せられた。また睡眠に関連する時間生物学的研究や、救命救急センターにおける自殺者の精神医学的検討など、社会的関心をもって受け入れられる分野の研究にも尽力された。

学会活動では、日本臨床生理学会、日本心身医学会、日本神経精神医学会、日本精神科救急医学会、日本生物学的精神医学会、日本犯罪学会、日本アルコール精神医学会、日本催眠学会、国際催眠学会など多数の学会の理事・評議員としてそれぞれの学会の運営に関わり、第 5 回日本総合病院精神医学会総会、第 10 回日本アルコール精神医学会、第 37 回日本犯罪医学会、第 7 回日本神経精神医学会など 13 の学会を会長として主催しその発展に寄与された。さらに精神科七者懇談会における精神医学講座担当者会議の代表世話人として、大学病院における精神医学の現状やあり方について意見するなど、教育機関としての大学病院の立場を鑑みつつ、今後あるべき精神科医療について明確なビジョンを持っておられた。

*日本医科大学千葉北総病院メンタルヘルス科 部長・准教授

臨床面では、患者から学ぶことの大切さや記述精神医学の重要性を強調され、教室の伝統である生物学的精神医学の立場に立った臨床を重視する姿勢を一貫して堅持されていた。教室員が臨床面で行き詰まると、いつの間にか、先生の左利きを右利きに直した特徴のある万年筆の文字が、カルテにぎっしりと書き込んであり、それを読んで問題解決の糸口をつかんだ者も少なくなかったと思う。先生は、常に威厳を保ちながら柔和で上品な面持ちを崩さず、普段は教室員にも優しく接していただけだったが、新患診察や回診のときは一種独特の厳しい雰囲気があり、ドイツ語を交えた一言一言に耳を傾け、次に何を質問されるのか、いつも緊張の連続であったのがつい先日のように思い出される。

医局旅行での「君恋し」の歌声、毎年教室員を自宅に招いた奥様の手料理のご馳走など思い出は尽きない。心よりご冥福をお祈りしたい。

本邦における生体肝移植

谷合 信彦 秋丸 琥甫 吉田 寛 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

Living Donor Liver Transplantation in Japan

Nobuhiko Taniai, Koho Akimaru, Hiroshi Yoshida and Takashi Tajiri

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

Abstract

Twenty years have passed since the first case of living donor liver transplantation (LDLT) in Japan. The recipients of LDLT have rapidly changed from children to adults through the use of right lobe grafts. The number of LDLTs in Japan has increased since January 2004 because of indication for LDLT changed widely in an insurance application. (UNCLEAR) A total of 4,292 LDLTs have been performed as of December 31, 2006, and 2,621 (61.1%) of these have been adult-to-adult LDLTs. Patients who have hepatocellular disease or hepatocellular carcinoma or both account for more than 50% of all recipients in Japan. The overall 3-, 5- and 10-year survival rates were 73.8%, 70.4%, and 66.3%, respectively. There were no significant differences in survival rates between LDLT in Japan and cadaveric transplantation in America or Europe. The survival rates will improve to clarify the timing and indications for LDLT and the optimal operative procedures. However, because of the number of patients requiring transplant will increase, it is important that cadaveric donor liver transplant is promoted in addition to LDLT in Japan.

(日本医科大学医学会雑誌 2009; 5: 13-21)

Key words: living donor liver transplantation, hepatocellular carcinoma, hepatitis B or C cirrhosis, indication and timing of liver transplantation, hepatic vein reconstruction

はじめに

本邦において1989年に島根医科大学の永末ら¹により胆道閉鎖症の男児に初めての生体肝移植が行われてから20年がたった。当初生体肝移植は、胆道閉鎖症などの小児に対しての治療であったが²、右葉グラフトの利用などからその適応は急速に成人例に拡大し

た²。症例数は年々増加し、2006年末までに4,292例の移植が行われている³。2004年1月に生体肝移植に対して健康保険適用となる疾患が大幅に拡大されたことも症例数の増加に大きく寄与していると考えられる。その適応疾患を、表1に示す。

一方、1997年10月に「臓器の移植に関する法律」が施行され、脳死での臓器提供による移植が可能になった。しかし、2008年7月末までに54例の脳死肝

Correspondence to Nobuhiko Taniai, MD, Department of Surgery, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: Taniain@nms.ac.jp

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

移植が行われたに過ぎない。

本邦の肝移植は、脳死ドナーからの移植が進まない反面、生体ドナーからの生体肝移植が中心となり進んできている。今後もこの傾向が続くと思われ、末期肝疾患に対する究極の治療法として生体肝移植例は増加するものと思われる。

生体肝移植の適応疾患

本邦の2006年までの集計結果では、4,292例中、成人例(18歳以上)は2,621例(61.1%)、小児例(18歳未満)は1,671例(38.9%)であった(表2)。成人例の原因疾患は肝細胞癌が802例(30.6%)で最も多く、次いで原発性胆汁性肝硬変388例(14.8%)、劇症肝不全313例(11.9%)である。ここ数年、C型、B型肝炎が増加しており、それぞれ292例(11.1%)、175例(6.7%)となっている。肝細胞癌802例中C型、B型肝炎によるものがそれぞれ479例、263例であり、これらを含めると、C型771例(29.4%)、B型438例(16.7%)と成人例全体の45%以上がBまたはC型のウイルス性肝炎による肝細胞

性疾患が占めている(表3)³。

2006年の成人生体肝移植384例のうち、C型肝炎は肝細胞癌も含め、142例(37.0%)、B型肝炎は79例(20.6%)と全体の57.6%を占めていた⁴。さらに、肝移植適応患者数は概算で年間、胆道閉鎖症が100例、原発性胆汁性肝硬変25例、劇症肝炎100例に対して、肝硬変1,000例、肝細胞癌1,000例とされている⁵。この数字から今後も、ウイルス性肝硬変や肝細胞癌症例に対する肝移植は確実に増加することが予測できる。

世界的にもC型肝炎に対する肝移植症例数は増加しており、米国でも成人症例の門脈圧亢進症は40%を占めている⁶。しかし、C型肝炎ウイルス陽性症例では、生存率、グラフト生着率ともに不良であることが明らかになった⁷。生体肝移植ではさらに予後不良の可能性もあり、また、血清学および組織学的にも肝移植1年後には約半数に再発がみられる。長期予後の観点からも移植後あるいは前からの抗ウイルス療法が必要である。

長期成績

本邦の生体肝移植全症例2006年の統計によると3年、5年、10年生存率は78.2%、76.0%、72.4%であった³。米国OPTN(The Organ Procurement and Transplantation Network)の報告によると脳死肝移植の累積生存率は5年74%であり⁸、またELTR(The European Liver Transplant Registry)からは5年72%と報告されている⁹。このように本邦の肝移植の成績は、海外の脳死肝移植の成績と遜色ないものである。しかし、成人例の3年、5年、10年生存率は73.8%、70.4%、66.3%と小児例の84.9%、83.8%、80.3%に比較し、有意にその成績は劣っている(図1)。疾患別では原発性胆汁性肝硬変の3年、5年生存率は80.1%、76.2%であった。B型肝炎はそれぞれ

表1 生体肝移植に健康保険の適応される疾患

1. 先天性胆道閉鎖症
2. 進行性胆汁鬱滞症(原発性胆汁性肝硬変, 原発性硬化性肝炎を含む)
3. アラジール症候群
4. バッドキアリ症候群
5. 先天性代謝疾患(家族性アミロイドポリニューロパチーを含む)
6. 多発性のう胞肝
7. カロリ病
8. 肝硬変(非代償期)
9. 劇症肝炎(ウイルス性, 自己免疫性, 薬剤性, 原因不明を含む)
10. 肝細胞癌(肝硬変に合併する場合で, 遠隔転移と血管侵襲を認めず, 径5cm以下1個または径3cm以下3個以内)

表2 本邦における肝移植数の推移(1964~2006年)(文献3参照)

Year	1964	1968	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Total
Living-donor	0	0	1	10	30	31	51	82	111	120	157	208	251	327	417	434	440	551	566	505	4,292
				(2)	(2)	(6)	(10)	(22)	(48)	(90)	(142)	(188)	(264)	(292)	(330)	(426)	(446)	(383)	(2,621)		
Cadaveric	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	6	6	7	2	3	4	5	38
							(1)						(1)	(4)	(3)	(4)	(1)	(3)	(4)	(5)	(26)
Total	1	1	1	10	30	31	52	82	111	120	157	208	253	333	423	441	442	554	570	510	4,330
				(2)	(3)	(6)	(10)	(22)	(48)	(90)	(143)	(192)	(267)	(296)	(331)	(429)	(450)	(388)	(2,647)		

(Adults : ≥ 18 years)

Japanese Liver Transplantation Society

表3 レシピエントの原疾患（生体肝移植，初回移植）（文献3参照）

	Age of The Recipient		Total
	< 18 y.o.	≥ 18 y.o.	
Cholestatic Diseases	1,238	618	1,856
Biliary Atresia	1,141	101	1,242
Primary Biliary Cirrhosis	0	388	388
Primary Sclerosing Cholangitis	13	99	112
Alagille Syndrome	49	2	51
Byler's Disease	27	2	29
Others	8	26	34
Hepatocellular Diseases	42	635	677
HCV	1	292	293
HBV	0	175	175
Alcoholic	0	60	60
Autoimmune hepatitis	3	36	39
Cryptogenic cirrhosis	30	64	94
Others	8	8	16
Vascular Diseases	18	15	33
Budd-Chiari Syndrome	5	13	18
Others	13	2	15
Neoplastic Diseases	40	829	869
Hepatocellular Carcinoma	3	802	805
HCV	0	479	479
HBV	0	263	263
Alcoholic	0	22	22
Others	3	38	41
Hepatoblastoma	31	0	31
Liver Metastasis	1	15	16
Others	5	12	17
Acute Liver Failure	138	313	451
HBV	6	95	101
Drug-induced	1	22	23
Autoimmune hepatitis	2	17	19
Viral (≠ HBV)	6	10	16
Unknown	121	168	289
Others	2	1	3
Metabolic Diseases	128	142	270
Wilson Diseases	53	42	95
Familial Amyloid Polyneuropathy	0	53	53
Citrullinemia	4	33	37
OTC Deficiency	20	1	21
Glycogen Storage Disease	8	6	14
Tyrosinemia	12	0	12
Primary hyperoxaluria	7	3	10
Others	24	4	28
Others	8	19	27
Total	1,612	2,571	4,183

Japanese Liver Transplantation Society

79.2%，79.1%，C型肝硬変は69.4%，65.8%，肝細胞癌は72.3%，65.8%とウイルス性肝細胞疾患や肝細胞癌は胆汁鬱滞性疾患より予後は有意に不良であった(図2, 3)³。

移植後のB, C型肝炎の再燃や肝細胞癌の再発をい

かに予防するかが長期成績を向上させる鍵となっている。B型肝硬変症例には術前のラミブジン，術後の免疫グロブリンの単独投与またはラミブジンとの併用療法で，ほぼ再燃を抑えることができる¹⁰。さらに，2008年4月から免疫グロブリンの投与が健康保険適応とな

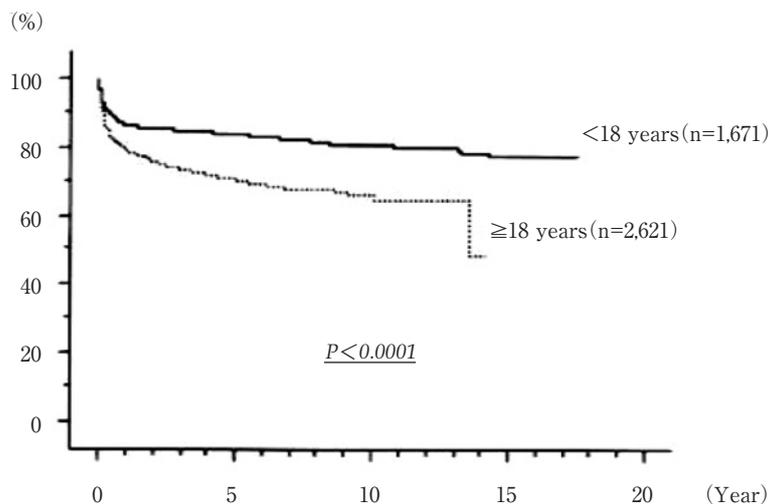


図1 生体肝移植における年齢別累積生存率（文献3参照）

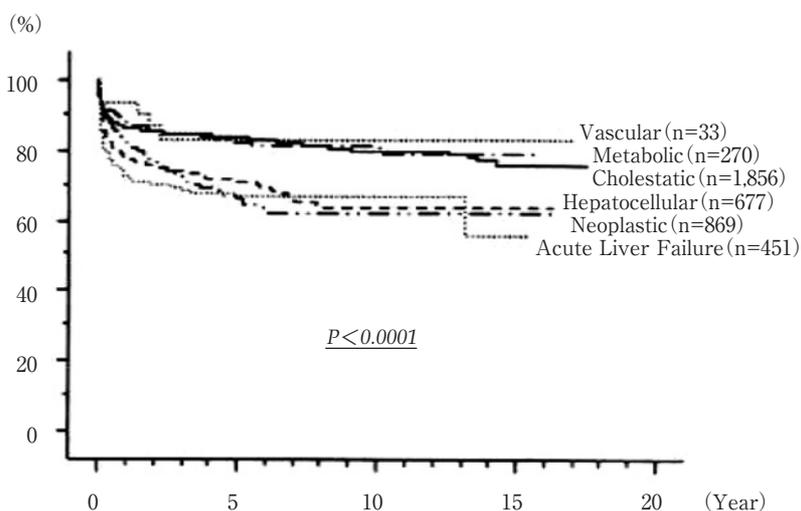


図2 生体肝移植における疾患群別の累積生存率（文献3参照）

り、経済的負担も軽減された。これらの手段を講じれば、たとえ HBe 抗原陽性、HBV DNA 高値の B 型肝炎でも十分に肝移植の適応と考えられる。しかし、C 型肝炎では移植後再燃率は高く、術後 5 年以内に 20~40% が肝硬変に至るとされている。移植後再燃例は 3 年生存率が 10% 未満で、非再燃例の 60% に比較し有意に予後不良であった¹¹。再燃に対する治療はペグインターフェロンとリビリンの併用療法以外に確立されたものはない。しかし、副作用が強く治療を中止せざるをえない症例も多い。そこで、C 型肝炎グロブリンや、プロテアーゼインヒビターなどの新たな抗ウイルス製剤が試みられている¹²。

原発性胆汁性肝硬変の移植成績は他疾患に比較し良好である。それは、肥大型肝硬変であり、黄疸が進行する割に末期まで肝機能全般が比較的保たれていること。自己免疫性疾患であり、ウイルスの再発や腫瘍の

再発などの合併症も少なく、肝移植後の免疫抑制剤の作用は原疾患の再発抑制にも論理的であることからである。

肝癌に対する生体肝移植

肝癌診療ガイドラインによると肝移植の適応基準は、肝障害度の進行した背景（肝障害度 C、Child-Pugh 分類 C）を有する単発で腫瘍径 5 cm 以下、もしくは多発では 1 個の最大径 3 cm 以下、3 個以内の肝細胞癌が適応と推奨されている¹³。

一方、肝移植の適応基準としてはリンパ節転移、胆管・脈管に浸潤、肝外転移例がなく、腫瘍径が 5 cm 以下/腫瘍数 1 個または腫瘍径が 3 cm 以下/腫瘍数 3 個以下とするミラノ基準が挙げられている¹⁴。しかし、肝障害が軽度の症例に対しては、種々の治療法が可能であり、現実では生体肝移植が肝細胞癌治療法選択の

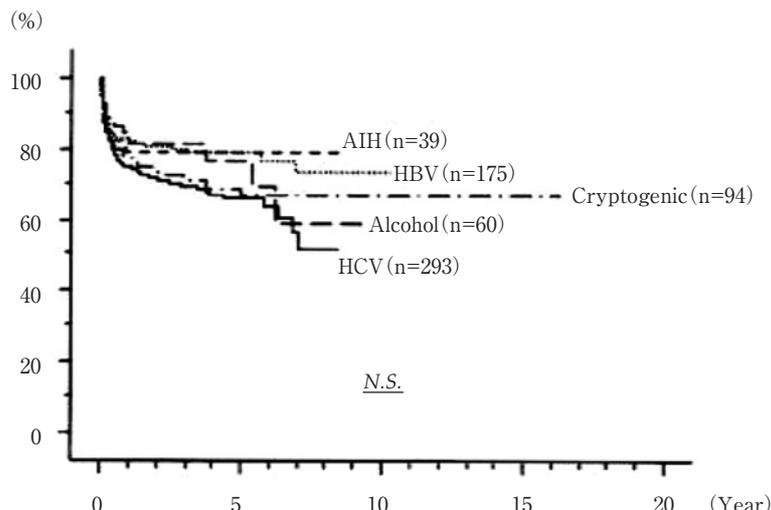


図3 生体肝移植における肝細胞性疾患の累積生存率 (文献3参照)

表4 ドナーの年齢・性別 (文献3参照)

Age	0～9	10～19	20～29	30～39	40～49	50～59	60～69	70～79	Total
Male	0	33	682	769	456	300	94	1	2,335
Female	0	17	442	709	433	300	58	0	1,959
Total	0	50	1,124	1,478	889	600	152	1	4,294

Japanese Liver Transplantation Society

第一選択と考えにくい。あくまでも肝細胞癌は肝硬変に合併した段階でミラノ基準という制約がある。

肝細胞癌に対する生体肝移植の成績はミラノ基準がおおよその基準となり、3年、5年、10年生存率でそれぞれ72.3%、65.8%、62.4%と肝切除や局所療法に比して良好な成績である³。東京大学では最大径5cm以下、個数5個以内¹⁵、九州大学では腫瘍径5cm未満もしくはPIVKA-II 300 AU/mL未満¹⁶、さらに京都大学でも最大径5cm以下かつ個数10個以下かつPIVKA-II 400 AU/mL以下¹⁷の基準で良好な成績を示している。このように、健康保険適応にあるミラノ基準を超えた基準での成績をみると、生体肝移植であるからこそその適応を考える必要もあると思われる。

しかし、肝癌の再発が確認された場合の生存期間は、中央値は9カ月で、再発は予後に大きな影響を与える¹⁸。再発予防のためには、画像上もしくは血中micrometastasisの的確な術前診断能の向上と肝移植術中の腫瘍細胞播種の予防努力と手術技術の向上、さらに必要に応じた適切な化学療法のプロトコルの確立が求められる¹⁹。

生体肝移植の適応時期

慢性肝疾患の場合、保存的治療にて見込まれる予後よりも肝移植後の生存率が上回ると判断された場合が、適応時期の目安となる。

食道胃静脈瘤が内視鏡治療で治療不能の場合、胸腹水が利尿剤やアルブミン製剤でコントロール不能の場合、高アンモニア血症が各種薬剤でも容易に脳症が出現する場合、さらにChild Cで肝細胞癌が局所療法困難な場合などに移植を考慮する。Child-Pughスコアは予後の簡便な指標として利用できる^{20,21}。米国ではModel for Endstage Liver Disease (MELD)が脳死肝移植待機患者の優先順位決定に利用されている。MELDは非代償性肝硬変患者における保存的治療の死亡率を予測するものである^{22,23}。米国ではChild-Pughスコア7点以上、またはMELDスコア15点以上が脳死肝移植待機リスト登録の一応の目安とされている^{24,25}。生体肝移植においてはMELDスコア20点以内での肝移植実施が望ましいと考えられている²⁶。

原発性胆汁性肝硬変や原発性硬化性胆管炎ではMayo clinicから報告されている予測式の有用性が報告されている²⁷⁻²⁹。本邦の移植適応基準はこうした欧米の適応基準をもとに評価されるほか、原発性胆汁性

表5 ドナーの続柄 (文献3参照)

	Age of The Recipient		Total
	< 18 y.o.	≥ 18 y.o.	
Mother	877	158	1,035
Father	720	156	876
Son	0	769	769
Daughter	0	305	305
Brother	8	296	304
Sister	4	207	211
Nephew	0	34	34
Grandmother	25	0	25
Cousin	1 (Male)	16 (Male 15, Female 1)	17
Grandfather	14	0	14
Aunt	9	4	13
Uncle	8	5	13
Niece	0	8	8
Father's cousin	2 (Male 1, Female 1)	0	2
Grandson	0	1	1
Cousin's son	0	1	1
Wife	0	340	340
Husband	0	263	263
Brother-in-law	0	11	11
Son-in-law	0	7	7
Father-in-law	1	2	3
Sister-in-law	0	3	3
Nephew-in-law	0	3	3
Daughter-in-law	0	2	2
Mother-in-law	0	1	1
Uncle-in-law	0	1	1
Grandfather-in-law	1	0	1
Common-law wife	0	1	1
Common-law husband	0	1	1
Friend	0	1 (Female)	1
Domino	1 (Male)	27 (Male 15, Female 12)	28
	1,671	2,623	4,294

Japanese Liver Transplantation Society

肝硬変の予後予測モデル、日本肝不全研究会による劇症肝炎のガイドラインなど、独自の適応基準も用いられている。

生体肝移植適応禁忌

通常、肝外の悪性新生物の合併、活動性の薬物依存症、重度の肺高血圧症、コントロール不能の感染症、抗ウイルス療法に不応性のHIV感染症、解剖学的異常などは絶対的禁忌とされる。また、冠動脈疾患の合併、高度肥満、肝肺症候群なども相対的禁忌と考えられる^{22,23,30}。

高齢者については相対的な禁忌とされており、60歳以上のレシピエントにおける脳死肝移植後の生存率は低く報告されている。術後短期の感染症や心血管系の合併症、また術後長期の悪性新生物による死亡率が

高いことが原因である^{31,32}。生体肝移植においても65歳を適応の上限としている施設が多いが、妥当な年齢と思われる。

アルコール性肝障害の場合は、一定期間の禁酒期間を設けることが望ましいとされている。米国では6カ月の禁酒期間を設けている施設が多いようである²⁵。本邦でも同様な期間を設けている施設が多く、アルコール性肝硬変患者における移植評価は慎重にされる必要がある。

生体ドナーの評価

ドナーは血縁のある6親等、血縁のない3親等以内を条件とされている。ドナーとレシピエントのABO式血液型は、一致または適合を原則としている。しかし、マッチしたドナーがなく、ABO不適合移植が成

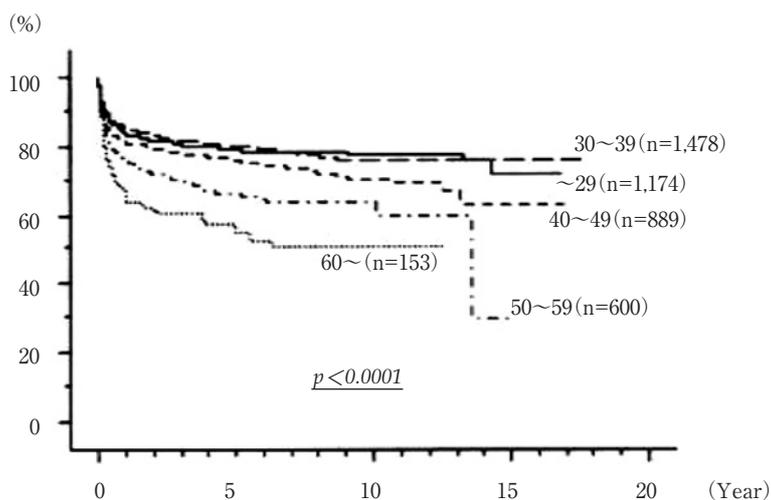


図4 生体肝移植におけるドナーの年齢別の累積生存率 (文献3 参照)

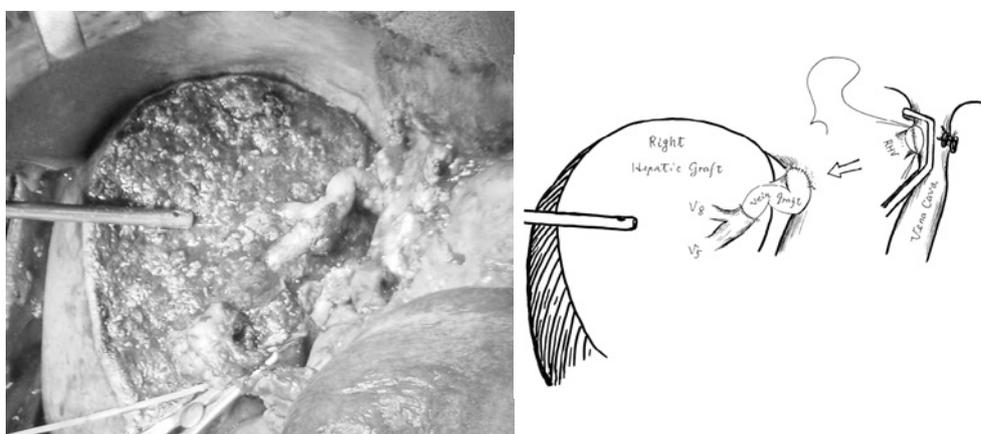


図5 Middle hepatic vein reconstruction: After the posterior wall of right hepatic vein was anastomosed with IVC, the proximal end of the vein graft was sutured to the anterior wall of right hepatic vein and the inferior vena cava. (文献43 参照)

人で7%, 小児では12%に行われている³。グラフト容量はレシピエントの標準肝容積の30~35%以上が必要であるが、ドナーの安全性を考慮し、残肝容量が35%以上を残してグラフトを摘出している。ドナーの性別と年齢分布では30歳台が最も多く、20歳台がこれに次いでいる(表4)。最年少は17歳(息子1, 母1, 妹1)、最高齢は70歳(夫1)であった。また、1人のレシピエントが2人のドナーから肝臓の提供を受けるいわゆる dual graft が2例あり、生体肝移植の総数が4,292例であるが、ドナー総数は4,294例となっている³。生体ドナーの続柄は小児(18歳未満)では、両親が96%と大半を占めていた。一方、成人(18歳以上)では子供(41%), 配偶者(23%), 兄弟姉妹(19%), 両親(12%)の順に多かった(表5)。

ドナーの年齢は原則的には60歳以下とされている。ドナーの年齢を、30歳未満、30歳台、40歳台、

50歳台、60歳以上の5群に分けて生存率を比較すると、有意な差があった($p < 0.0001$) (図4)³。この結果からも高齢者のグラフトはレシピエントの予後を不良としている。この結果と、成人症例の増加により、今後若年者がドナーとなる頻度は増加すると思われる。40歳以上のレシピエントでは、子が提供する頻度が増加している³³。現時点では、部分肝移植手術を受けたドナーの長期経過、つまり20年、30年経過後の合併症についてはまだデータがないため、今後も全国的な合併症や予後調査が継続的に行われる必要があると思われる。

生体肝移植における血管再建の工夫

成人生体肝移植例の増加に伴い、左葉グラフトでは small for size graft が問題となった。右葉グラフトが用いられるようになり、現在では成人例の約60%に

まで増加した³。その右葉グラフトの最大の問題は肝静脈における流出路障害である³⁴⁻³⁷。中肝静脈をつけない右葉グラフトは前区域領域に広範囲な鬱血を引き起こし、致命的に障害をもたらすこともある³⁵。現在、中肝静脈の大きな分枝 V5, V8 を再建が一般的になってきている³⁵⁻³⁷。この再建には自家門脈³⁸、下腸間膜静脈³⁹、大伏在静脈⁴⁰さらには外腸骨静脈、自家肝静脈、卵巣静脈、臍静脈⁴¹、cryopreserved graft^{42,43}などを interposition graft として用いている (図 5)。

一方、中肝静脈付き右葉グラフトはこのような再建の手間は省けるが、ドナー側の S4 領域の鬱血を招きドナーを危険にさらす可能性がある³⁴。生体肝移植では最もドナーの安全性を優先するべきであり、右葉グラフトを用いざるをえない成人例には積極的な中肝静脈の再建を心がけるべきである。

おわりに

本邦においては末期肝疾患の症例に対して移植医療は生体肝移植しかないのが現状である。今後、ウイルス性肝硬変、肝細胞癌症例に対する肝移植はますます増加すると予測されるが、生体肝移植のみならず脳死体肝移植が本邦においても推進されることが重要である。

文 献

- Nagasue N, Kohno H, Matsuo S, Yamanori A, Uchida M, Takemoto Y, Nakamura T: Segment (partial) liver transplantation from a living donor. *Transplant Proc* 1992; 40: 518-526.
- Inomata Y, Uemoto S, Asonema K, Egawa H: Right lobe graft in living donor liver transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 258-264.
- 日本肝移植研究会：肝移植症例登録報告 (第 2 報). *移植* 2008; 43: 45-55.
- 日本肝移植研究会：肝移植症例登録報告 (第 1 報). *移植* 2007; 42: 423-426.
- 浪久利彦：肝移植適応基準 一般事項 基本的事項. *肝移植適応基準 日本肝移植適応研究会記録* (市田文弘, 谷川久一編), 1991; pp 75-80, アークメディア東京.
- Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F: International Transplantation Society Expert Panel: Report of the first International Liver Transplantation Society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver Transpl* 2003; 9: S1-9.
- Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucy MR: The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122: 889-896.
- Based on OPTN date as of August 28, 2008, available at <http://www.optn.org/latestData/viewDataReports.asp>
- Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castain D, Klempanauer JL, Jamieson N, Neuhaus P, Lerut J, Salizzoni M, Pollard S, Muhlbacher F, Rogiers X, Garcia Valdecasas JC, Berenguer J, Jaeck D, Moreno Gonzalez E: European Transplant Association: Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2003; 9: 1231-1243.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Akamatu N, Imamura H, Kokudo N: Living donor liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Liver Transpl* 2003; 9: 1181-1184.
- Gane E: The natural history and outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected recipients. *Liver Transpl* 2003; 9: S28-34.
- Biggins SW, Terrault NA: Should HCV-related cirrhosis is a contraindication for transplantation? *Liver Transpl* 2003; 9: 236-238.
- 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究班：肝細胞癌治療アルゴリズム. 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン, 2005; pp 10-11, 金原出版 東京.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Genncri L: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-699.
- Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M: Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Did Dis* 2007; 25: 310-312.
- Soejima Y, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H, Aishima S, Terashi T, Shimada M, Maehara Y: Extended indication for living donor liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2007; 15: 839-839.
- Ito T, Takada Y, Ueda H, Haga H, Maetani Y, Oike F, Ogawa K: Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 1637-1644.
- Schwartz M, Roayaie S, Llovet J: How should patients with hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation is treated? *J Hepatol* 2005; 43: 584-589.
- 市田隆文：肝細胞癌に対する肝移植 肝細胞癌に対する生体肝移植. *日消誌* 2006; 103: 149-155.
- Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietrni MC, Williams R: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-648.
- Oellerich M, Burdelski M, Lautz H-U, Binder L, Pichlmayr R: Predictors of one-year pretransplant survival in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14: 1029-1034.
- Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, terBorg PC: A model to predict poor survival in patients undergoing trasjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864-871.
- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR: A model to predict survival in patients with end stage liver disease. *Hepatology* 2001; 31: 864-871.
- Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keeffe EB, Kneteman NM, Lake JR, Matin P,

- McDiarmid SV, Rakela J, Shiffman ML, So SK, Wiesner RH: Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl Surg* 1997; 3: 628-637.
25. Murray KF, Caruthers RL: AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1207-1232.
 26. 市田隆文: 主要な肝疾患に対する生体肝移植のインフォームド・コンセント (IC) と実施時期. 肝移植診療ガイドブック (清澤研道, 市田隆文編), 2007; pp 23-29, アークメディア 東京.
 27. Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Fisher LD, Langworthy A: Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology* 1989; 10: 1-7.
 28. Murtaugh PA, Dickson ER, Van Dam GM, Malinchoc M, Grambsch PM, Langworthy AL, Gips CH: Primary biliary cirrhosis: prediction of shortterm survival based on repeated patients visits. *Hepatology* 1994; 20: 126-134.
 29. Dickson ER, Murtaugh PA, Wiesner RH, Grambsch PM, Fleming TR, Ludwig J, LaRusso NF, Malinchoc M, Chapman RW, Kaplan MM, Maddrey WC, Williams R, Farrant M, Langworthy A: Primary sclerosing cholangitis: refinement and validation of survival models. *Gastroenterology* 1992; 103: 1893-1901.
 30. Devlin J, O'Grady J: Indications for referral and assessment in adult liver transplantation: a clinical guideline. *Gut* 1999; 45(supp VI): V11-V22.
 31. Zetterman RK, Belle SH, Hoofnagle JH, Lawlor S, Wei Y, Everlart J, Wiesner RH, Lake JR: Age and liver transplantation: a report of the Liver Transplantation Database. *Transplantation* 1998; 66: 500-506.
 32. Herrero JI, Lucena JF, Quiroga J, Samgro B, Pardo F, Rotellor F, Alvarez-cienfuegos J, Prieto J: Liver transplant recipients older than 60 years have lower survival and higher incidence of malignancy. *Am J Transpl* 2003; 3: 1407-1412.
 33. 山敷宣代, 菅原寧彦, 田村純人, 幕内雅敏, 小俣政男: 日本の肝移植医療における移植肝臓内科医の役割と展望. *肝臓* 2008; 49: 28-38.
 34. Fan ST, Lo CK, Liu CL, Wang WX, Wong J: Safety and necessity of including the middle hepatic vein in the right lobe graft in adult-to-adult live donor liver transplantation. *Ann Surg* 2003; 238: 137-148.
 35. Lee S, Park K, Hwang S, Kim K, Ahn C, Moon D, Joo J, Cho S, Oh K, Ha T, Yomg H, Choi K, Hwang K, Lee F, Lee Y, Lee H, Chung Y, Kim M, Lee S, Suh D, Sung K: Anterior segment congestion of a right liver lobe graft in living-donor liver transplantation and strategy to prevent congestion. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10: 16-25.
 36. Sugawara Y, Makuuchi M, Sano K, Imamura H, Kaneko J, Ohkubo T, Matsui Y, Kokudo N: Vein reconstruction in modified right liver graft for living donor liver transplantation. *Ann Surg* 2003; 237: 180-185.
 37. Kinkhabwala MM, Guarrera JV, Leno R, Brown RS, Prowda J, Kapur S, Emond JC: Outflow reconstruction in right hepatic live donor liver transplantation. *Surgery* 2003; 133: 243-250.
 38. Cattral MS, Greig PD, Muradali D, Grant D: Reconstruction of middle hepatic vein of a living-donor right lobe liver graft with recipient left portal vein. *Transplantation* 2001; 24: 377-382.
 39. Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isogai M, Hori A: Hepatic vein reconstruction by external iliac vein graft using vascular clips. *World J Surg* 2000; 24: 377-382.
 40. Kornberg A, Heyne J, Schotte U, Hommann M, Scheele J: Hepatic venous outflow reconstruction in right lobe living-donor liver graft using recipient's superficial femoral vein. *Am J Transplant* 2003; 3: 1444-1447.
 41. Lee KW, Lee DS, Joh SH, Lee HH, Jooh JW, Choi SH, Hee JS, Lee SK, Kim SJ: Interposition vein graft in living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 2261-2262.
 42. Sugawara Y, Makuuchi M, Imamura H, Kaneko J, Kokudo N: Outflow reconstruction in extended right liver grafts from living donors. *Liver Transpl* 2003; 9: 306-309.
 43. Taniai N, Tajiri T, Akimaru K, Yoshida H, Mamada Y, Kawano Y, Mizuguchi Y, Makuuchi M: Middle hepatic vein reconstruction of graft for a patient with intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatogastroenterol* 2004; 51: 589-591.

(受付: 2008年9月1日)

(受理: 2008年10月17日)

—特集 [再生医療の現状と将来展望] —

第18回公開「シンポジウム」

再生医療の現状と将来展望

The Present State and Future Prospects of Regenerative Medicine

重症心不全の治療戦略

自己筋芽細胞シートによる心筋再生治療

澤 芳樹

大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科

Regeneration Therapy for Severe Heart Failure

Yoshiki Sawa

Department of Cardiovascular Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine

はじめに

重症心不全に対する治療としては、薬物療法、外科治療に加えて、最終段階の治療としては心臓移植や補助人工心臓の置換型治療である。これらの治療は、世界的にその有用性が証明されているが、医療費の問題や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、普遍的な治療法とは言い難い。

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。最近分子生物学の進歩とともに、新たな知見が得られ、ほかの臓器のように心筋幹細胞の存在も報告され、心筋再生治療は循環器領域のトピックスとなっている。一方、その応用として再生治療とくに心筋への細胞移植は心機能を改善する事が実験的に報告され、自己骨髄細胞や筋芽細胞による細胞移植の臨床応用も開始されている。

そこで、本稿では循環器領域において、自己細胞を用いた心不全に対する心筋再生治療（図1）について自験例を中心に概説する。

1. Resident cardiac stem cell ; RCSC 心臓幹細胞

近年、分子生物学・幹細胞研究の目覚ましい進歩に伴

い、心臓源性の心筋前駆細胞 (resident cardiac stem cell) の存在が報告されている。これらの細胞はヒトを含めた多様な動物において報告されており、その細胞に対するマーカーも多様である。現在までに、その細胞を判別するためのマーカーとしては c-kit, Sca-1, isl-1 などが用いられている。これらによって抽出される細胞は、各々が完全に独立した細胞で、別のマーカーで同定された細胞間に互換性がないようである。2003年 Beltrami らは c-kit (stem cell factor) を有する細胞をラット心から抽出し、無限の自己再生能、多様な細胞に分化できる multipotency および複製能を有すると報告した¹。Schneider らは Sca-1+細胞の存在を報告し、これが RCSC であり、心筋虚血、再灌流障害において障害部位に認められるが、拍動する心筋細胞への分化のためにはオキシトシンを要したと報告している²。これらの RCSC は、万能細胞としての能力を有し、心筋細胞への分化が確認されている。したがって、現在のところ従来再生しないと考えられていた心臓には心筋分化可能な前駆細胞が存在していることになる。これらの報告と、心筋梗塞や心不全病態との関与については、今後のさらなる研究報告が待たれるところである。

2. 骨髄細胞 (bone marrow stem cell ; BMSC)

骨髄細胞は、今日の細胞移植治療において最も注目

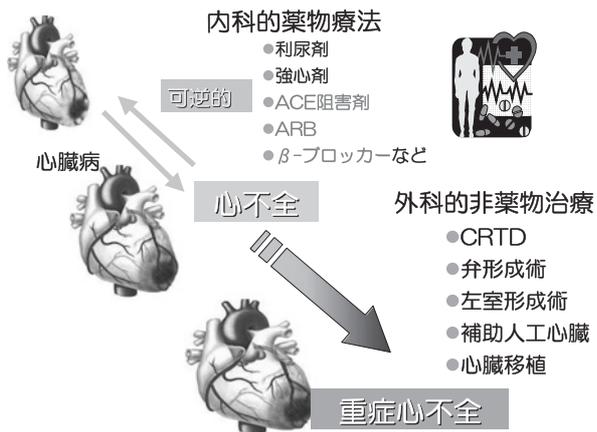


図1 重症心不全に対する現行の治療法

され、心筋細胞ほか多彩な細胞に分化することが期待されている。しかしながら、幹細胞である定義付けが確固されておらず、その名称に関しても“mesenchymal stem cell”, “marrow stromal cell”, “marrow mononuclear cell”など多彩である。ES細胞と同様な特徴を持つこの細胞は、患者から採取（自家細胞移植治療）が可能であることから理想的な細胞と考えられている。BMSCの移植後筋形成への効果に関しては、いまだ明確にされていないが、急性・慢性心筋梗塞モデルにおけるほとんどの動物実験結果は、移植後の心機能向上を認め、血管新生については明らかであろう。

BMSCを利用した細胞移植治療は、利便性から早期の臨床応用が開始され、現在までに多くの報告がなされている。これら臨床試験では治療としての安全性とともに、可能性には一定の評価が得られ、効果としては症状の改善、心筋組織への血液灌流改善が認められている。特に、初期の報告ではコントロール群を持たず、治療患者は少数かつ作為的抽出で精度も高くない研究がほとんどであったが、近年、BOOST trial³, TOPCARE-AMIやASTAMIなどのコントロール群を持った多施設臨床試験の結果が報告された。たとえばBOOST trialによると、BMSC移植直後のEFはコントロール群（0.7%の改善）に比較し、6.7%の有意の改善を認めたが、18カ月後にはコントロール群との間に有意差を認めなかったと報告している。最近、REPAIR-AMIと呼ばれるドイツの多施設臨床試験で、急性心筋梗塞患者に対する、骨髄細胞冠動脈注入が、有意に術後心機能を改善させることを明らかにし、ようやく、骨髄細胞の有用性がEBMとして証明された。しかし、Jacksonらは、骨髄から採取した細胞中、心筋細胞に分化しうる細胞は0.02%程度であ

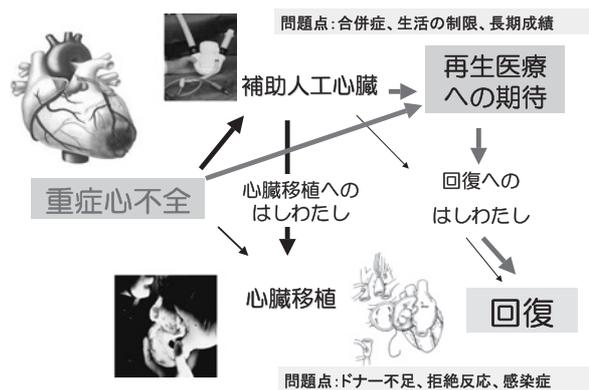


図2 重症心不全の治療：補助人工心臓と心臓移植

り、明らかに心筋梗塞で失われた機能を修復するには不十分であると報告している。この点からみても、現段階ではBMSCの移植による治療効果は、細胞からの血管新生因子などの分泌（paracrine effect）における局所部位の血液灌流改善が本体であると考えるのが妥当と思われる。

3. 心臓に対する自己骨格筋芽細胞移植

近年、骨格筋由来細胞を細胞移植に用いる研究が盛んに行われて、細胞移植において臨床応用可能な細胞源として注目を集めている。

骨格筋に存在する筋芽細胞からなる衛星細胞は、骨格筋が障害を受けたときに、分裂、分化を開始し、障害された部分の筋肉を補填する。このような筋芽細胞の幹細胞様の性質に着目し、Marelliらは筋芽細胞を犬の心筋梗塞巣に移植し、その生着を確認した。またMurryらは自己筋芽細胞を梗塞心に移植したところ、myotubeの形成を認めたが、レシピエント心筋との結合を認めなかったと報告した。一方、Taylorらは、凍結障害を加えたウサギの心臓に自己筋芽細胞を移植したところ、心機能の改善が得られたことを報告している。

実際、このような状況の中で、Menascheらはフランスで10例の心筋梗塞患者において、自己骨格筋より分離培養した筋芽細胞移植を開心術中に施行した。しかし、このうち4例に致死的な不整脈が発生し、ICDの埋め込みを余儀なくされた。一方、Diacrine社の試験としてアリヅナハートセンターのDr. Dibが行った臨床試験では、26例のCABG単独例に比して心機能の回復が示唆され、何より致死的不整脈の発生は2/26例とMenascheの報告に比べ少なかったことが示されている。実際適応患者は重篤なICMの患者であり、果たして筋芽細胞がVFなどの発生原因かどうかもし

●自己骨髄細胞移植による血管新生 EBM?

これまでに行われた臨床試験

- BOOST
- TOPCARE-AMI
- ASTAMI
- REPAIR-AMI



●間葉系幹細胞移植

●筋芽細胞移植

MAGIC試験



図3 循環器領域での自己細胞治療

くは針による障害組織の瘢痕が不整脈を誘発しないかどうか、長期遠隔成績も含めて、検討を要するものと思われる。

最近、ヨーロッパでは Menache の臨床試験の流れを汲んで Genzyme 社とメドトロニック社が 100 例以上の大規模試験を行った。これが MAGIC (Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy) とよばれる臨床試験で、ランダム割付け、プラセボ対照、二重盲検、多施設 (欧州の 24 施設) で 97 例を対象に行われた。心筋梗塞後の CABG を必要とする症例に対し、全例 ICD を植え込み、高用量群 (30 例) : 30 回注入により 800×10^6 の筋芽細胞を移植、低用量群 (33 例) : 400×10^6 を注入、プラセボ群 (34 例) に自己筋芽細胞を投与した。6 カ月後の結果は、左室拡張終末期容積、左室収縮終末期容積は 6 カ月後に高用量群でプラセボ群に比べ有意に減少、低用量群も有意ではないが減少したが、EF は 3 群間に有意差はなく、局所および全般の収縮機能の有意な改善は見られなかった (図 2)。一次エンドポイントである心臓の局所壁運動 (細胞注入場所)、心臓全般の機能において細胞移植群のプラセボ群を凌ぐ有効性が認められなかったため試験は早期に終了し、見直しの段階のようである。一方、Dr. Dib らは FDA の承認の元、Phase II 臨床試験を開始しつつあり、その結果も期待されている。

本邦においては、テルモ社が、日本における臨床試験を開始しようとしており、適応はやはり CABG に対する併用療法であり、申請から 3 年以上を経てようやく厚生労働省の長期にわたる厳しい審査が終了し、いよいよ多施設治験が行われる予定である。一方、大阪大学では、世界的にも初めてとなる自己筋芽細胞と骨髄細胞を併用する再生治療法を 4 例の虚血性心筋症の患者さんに補助人工心臓下に施行したが、この内容

- ヨーロッパ多施設臨床試験 100 例以上の大規模試験。心筋梗塞後の CABG 症例に対し、全例 ICD を植え込み
- ランダム割付け、プラセボ対照、二重盲検、多施設 (欧州の 24 施設) で 97 例を対象に実施
- 方法: 30 箇所注入 高用量群 (30 例) : 800×10^6 , 低用量群 (33 例) : 400×10^6 , プラセボ群 (34 例)



に自己筋芽細胞を投与

- 心筋の肥大化を食い止める効果あり。心機能は改善せず。
- ICD の作動に有意差はなし。

→Myoblast は細胞源として有効? 安全? 適さない?

図4 MAGIC: Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy

については次項で詳細に述べる。

4. 大阪大学における自己細胞を用いた心筋再生治療

重症心筋梗塞などにおいては、心筋細胞が機能不全に陥り、さらに線維芽細胞の増殖、間質の線維化が進行し、心不全を呈するようになる。心不全の進行に伴い心筋細胞は傷害され apoptosis に陥るが、心筋細胞はほとんど細胞分裂をおこなわないため、心筋細胞数はどんどん減少し、心機能もさらに低下していく。前述のごとく最近、このような重症心不全患者に対する心機能回復戦略として、細胞移植法が有用であることが報告されており、すでに自己骨格筋芽細胞による臨床応用が欧米で開始されている。しかし、実際に細胞移植法により臨床的に心機能を十分に向上させるためには、直接心筋内注入による細胞移植方法では、移植細胞の 70~80% の細胞が失われ、その効果が十分に発揮できない点や、不整脈などの副作用、大量かつ安全な細胞源の確保、細胞外環境整備による移植細胞の定着など細胞移植による種々の問題の解決が不可欠である。細胞治療において現状での心筋内への直接注入法を用いれば、注入局所に炎症を惹起するとともに、局所的な細胞移植しかおこなえず、拡張型心筋症のように心臓全体の心機能が低下した場合には限界がある。

このような心筋細胞移植の臨床応用のために、移植細胞への血液供給および移植後の細胞の機能維持、すなわち細胞外環境の整備がきわめて重要であり、心筋における血管構築が不可欠であると思われる⁴。一方、骨髄単核球細胞には、血管新生効果による心筋再生機能が備わっており、骨格筋芽移植細胞の生着にきわめて重要と思われる。そこで、われわれは骨格筋芽細胞および骨髄単核球細胞移植による心筋再生に関する研究に取り組み、心筋梗塞ラット心に両細胞を移植したところ、両細胞移植群では、それぞれの単独群に比し、心機能および壁厚が有意に回復するととも

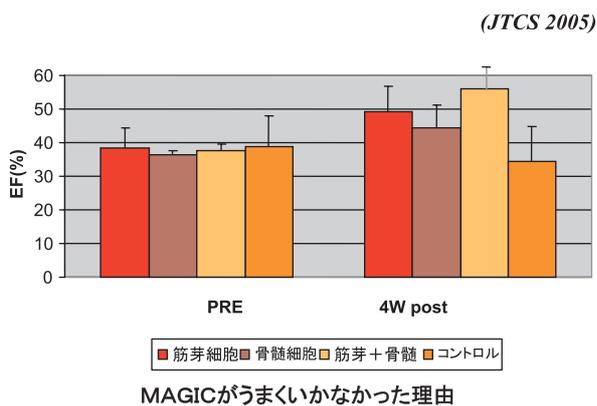


図5 筋芽細胞+骨髄単核球細胞移植による心筋再生

に、リモデリング抑制効果も認められた (図3)。このように、単独でも血管新生作用を有する骨髄単核球細胞による治療を、減少した細胞を補填するための骨格筋芽細胞による細胞治療法と組み合わせることにより、血管新生や移植細胞の生着向上効果を併せた心筋再生が期待される。現在、自己骨格筋芽細胞による治療法は細胞源としても最も倫理的にも供給量としても臨床応用に適していると思われる。

そこで、大阪大学では、すでにGMPに準拠した細胞培養施設を附属病院内に設置し、自己筋芽細胞の培養法を確立し、学内のトランスレーショナルリサーチのプロジェクトとして、倫理委員会の承認を得て臨床試験を実施し、心機能の回復とBNP値の低下を確認した。一方、経過中、致死的な不整脈の発生は認めていない。今後さらに症例を重ね、慎重にその安全性と有効性を確認していく予定である。

5. 細胞シート工学を用いた心筋再生治療

一方、より広範囲な心筋への有効な心筋再生治療の開発をめざし、東京女子医科大学岡野光夫教授の開発された、組織工学応用による温度感応性培養皿を用いて筋芽細胞シートを作成し、ラット心筋梗塞モデルに移植し、その心機能の改善を検討し (図4) その結果、心筋壁厚の有意の改善と心機能の改善が見られた⁵。さらに、当科では、東京女子医科大学岡野教授と共同研究で筋芽細胞シートによる細胞移植をグローバルな心筋変性疾患であるDCMモデルに応用し、DCMに対する新たな治療法となりうるかを検討した⁶。27週令BIOTO-2 DCM hamsterを対象とし、温度応答性培養皿を用いて作成した筋芽細胞シートを移植した。その結果LVDdの拡大は有意に抑制され、EFも有意に長期にわたって改善し生存率の延長が見られた (図5)。組織所見でも有意な左室壁厚の増大が認められ、

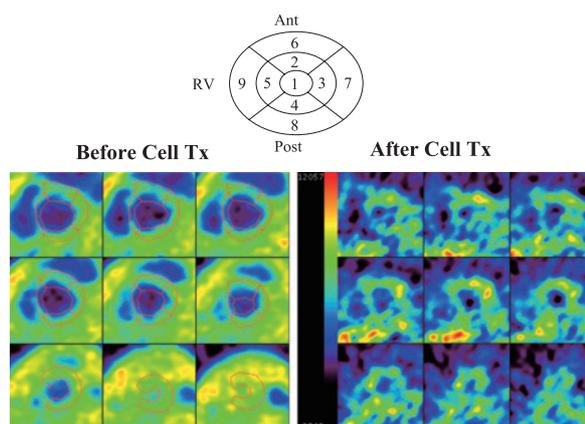


図6 Case 2 : H₂O PET

多数の新生血管が認められた (図6)。免疫組織染色では、 α -DGと α -、 β -SGの発現が回復した。以上よりDCM hamsterに対し、筋芽細胞シート移植により心筋組織および心機能が改善し、生存が延長されたことより、筋芽細胞シート移植によりDCMの組織再生の可能性が示唆された。

さらに、前述のラット心筋梗塞モデル⁵や心筋症ハムスター⁶の実験結果を元に、現在、豚心筋梗塞モデルおよび犬拡張型心筋症様モデルを用いた大動物前臨床試験を行い有効性を確認しており、その成果により学内倫理委員会の承認を経て、臨床応用を開始した。

6. 重症拡張型心筋症患者に対する自己筋芽細胞シート移植

以上のような研究成果をもとに、2006年7月に倫理委員会の承認を得て、左室補助人工心臓を必要とするような末期的拡張型心筋症患者に対する自己筋芽細胞シート移植を計画し、2007年5月に第1例目に対しての臨床試験を開始した (図6)。患者は55歳の男性。2004年より心拡大を指摘されていたが、2006年に心不全が増悪し、左室補助人工心臓 (LVAS) を装着した。しかし、自己心機能の回復がLVASを離脱するほどには及ばず、本人の同意のもと、臨床試験に登録し治療を開始するに至った。2007年3月に大腿部より筋肉を採取し約1カ月間の培養後、凍結。同年5月に再培養・シート化して、開胸下に細胞移植を行った。その後の患者の心機能はLVASを離脱できるほどに回復し、同年9月にLVASから離脱、12月には退院となった。細胞シート移植後において、致死的不整脈をふくむ合併症は発生しなかった。退院後半年が経過したが、現在のところ心不全の再発を認めていない。今後、症例を重ねてさらに安全性、有効性を

検討する予定である。

7. iPS 細胞への期待

マウス胚盤胞期の受精卵から ES 細胞が樹立されてから 25 年, ヒト ES 細胞が樹立されてから 8 年, 2006 年にマウス induced pluripotent stem cells (iPS) 細胞が樹立され⁷, そして 2007 年のヒト iPS 細胞の樹立に成功したニュースは世界中を駆け巡り, 再生医療実現化に対する期待は大いに高まっている。元来, ES 細胞の作製と利用にあたっては, 2つの問題点が存在していた。1つは作製にあたって初期胚を破壊することによる倫理的な問題である。さらにもう1つは, HLA の不一致による移植後の免疫拒絶の問題である。iPS 細胞は生殖系細胞を用いず線維芽細胞, 上皮細胞などの体細胞を初期化するので, 自己細胞から iPS 細胞を作製すれば倫理的, 免疫的問題を解決することができる。

心筋再生については, iPS から拍動する治療用ヒト心筋細胞様細胞の分化誘導に成功すれば, 細胞シートによる治療も大きく変わると考えている。われわれはすでに, 心筋細胞シートの移植のほうが, 筋が細胞シート移植より, さらに有効性が高いことを証明している。iPS 由来細胞シートは機序的に, 心筋細胞シートと同様に電気的につながって, 直接は駆動を伝え, 新機能改善をもたらさうる可能性がある。しかし, iPS 細胞も ES 細胞と同様, 目的の細胞へ分化・誘導する技術の確立は必須であり, iPS 細胞による実用化は, まだ遠い。

まとめ

以上のように, 心機能の低下した不全心筋も, 骨格筋芽細胞や骨髄細胞などの自己細胞移植や遺伝子治療により, また組織工学的技術を駆使することにより, そして, 病態に応じて再生治療が可能になると思われる。特に拡張型心筋症のような広範囲の心筋障害を呈する心不全においては, 細胞移植や遺伝子治療による

局所的治療よりも, 組織工学により心筋組織片ともいえる細胞シートを移植することにより, 治療は可能になると思われる。

文献

1. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, Kasahara H, Rota M, Musso E, Urbanek K, Leri A, Kajstura J, Nadal-Ginard B, Anversa P: Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 2003; 114: 763-776.
2. Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD, Nakamura T, Gaussin V, Mishina Y, Pocius J, Michael LH, Behringer RR, Garry DJ, Entman ML, Schneider MD: Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 12313-12318.
3. Meyer GM, Wollert KC, Lotz J, Steffens J, Lippolt P, Fichtner S, Hecker H, Schaefer A, Arseniev L, Hertenstein B, Ganser A, Drexler H: Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction Eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circulation* 2006; 113: 1287-1294.
4. Miyagawa S, Sawa Y, Taketani S, Kawaguchi N, Nakamura T, Matsuura N, Matsuda H: Myocardial regeneration therapy for heart failure: hepatocyte growth factor enhances the effect of cellular cardiomyoplasty. *Circulation* 2002; 105: 2556-2561.
5. Memon IA, Sawa Y, Miyagawa S, Taketani S, Matsuda H: A combined autologous cellular cardiomyoplasty with skeletal myoblasts and bone marrow cells in the canine hearts for ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 646-653.
6. Kondo H, Sawa Y, Fukushima N, Matsumiya G, Miyagawa S, Kitagawa-Sakakida S, Memon IA, Kawaguchi N, Matsuura N, Matsuda H: Reorganization of cytoskeletal proteins and prolonged life expectancy caused by hepatocyte growth factor in a hamster model of late-phase dilated cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 295-302.
7. Takahashi K, Yamanaka S: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-676.

肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法の現状と今後の展望

寺井 崇二 坂井田 功

山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学

Current Status and Future Perspective for Autologous Bone Marrow Cell Infusion Therapy for Liver Cirrhosis Patients

Shuji Terai and Isao Sakaida

Department of Gastroenterology & Hepatology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

はじめに

非代償性肝硬変をはじめとした重症肝疾患の根治療法は肝移植（生体肝移植・脳死肝移植）であるが、ドナー不足や手術侵襲・免疫拒絶といった問題がつきまとうため、現状では対症療法のみでの対応を余儀なくされるケースが多い。これを補う新たな肝臓再生療法の開発が急務である。2000年に血液疾患患者に対する骨髄移植および末梢血幹細胞移植施行例（女性患者（XX）に男性（XY）より移植した症例の剖検において、FISHによる解析の結果、慢性炎症環境下にあった肝臓および消化管組織内にY染色体の存在が確認され、骨髄細胞中に多分化能を有する幹細胞の存在が示唆された¹²（図3）。そこでわれわれは、肝臓再生療法に使用する細胞源として骨髄細胞に注目し、基礎・臨床研究すなわち橋渡し研究を進めてきた（図1）³。最初に骨髄細胞から肝細胞への分化・増殖評価モデル（green fluorescent protein (GFP)/carbon tetrachloride (CCl₄) モデル）を確立し、本モデルを用いての様々な解析・検討結果を報告してきた⁴（図2）。慢性炎症という特殊環境下（分化Niche）において、ある程度の効率で骨髄細胞がアルブミン陽性の肝細胞へと分化し、さらにその過程で肝合成能・肝線維化・生命予後が有意に改善するという動物実験の結果を得た^{5,6}（図3）。これらの基礎研究成果を基盤にして、平成15年11月より、臨床研究「肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法（Autologous bone marrow cell infusion therapy）」を開始した⁷（図4）。さらに平成17年度は山口大学で施行した臨床研究のプロト

コールを山形大に導入し、多施設臨床研究（Liver regeneration with cell transplantation study）を開始しており、現状ではさらに、韓国、インド、ブラジル、ドイツなどでも同様な治療は現在行われている。一方、イギリスのグループでは同時期にG-CSFにより誘導されたCD34陽性細胞を用いた細胞療法^{8,9}、またドイツのグループはCD133陽性単核球細胞の門脈内投与療法など新たな肝臓病に対する細胞療法の開発が行われてきた^{10,11}。今回は現在までの肝臓病に対する自己骨髄細胞投与（ABMI）療法の開発状況、そして今後の展望について報告する。

基礎研究成果：骨髄細胞から肝細胞への分化・増殖モデル（GFP/CCl₄モデル）

われわれは、四塩化炭素（CCl₄）による肝細胞直接障害モデルを用いて基礎研究を進めてきた。われわれが開発し報告してきたGFP/CCl₄モデルの特徴は以下の通りである^{4,5}（図2）。

- 1) 四塩化炭素の持続投与により慢性肝障害環境下にあること
- 2) 骨髄移植後も四塩化炭素投与を継続し、この炎症環境を維持すること
- 3) 自家骨髄移植を想定して、レシピエントと同種同系のGFP transgenic mouseをドナーとしたことである。

本モデルでは、6週齢のC57 BL/6マウス（雌）に四塩化炭素（0.5 mL/kg）を週2回、4週間（計8回）腹腔内投与し、慢性肝障害モデルを作製する（レシピエント）。これに同種同系GFP transgenic mouse（雄；ドナー）の大腿骨より採取した全骨髄細胞を、尾静脈より投与した。この後も四塩化炭素投与は同様に継続した上で、経時的変化を追った。

トランスレーショナル研究(ABMI療法の開発)

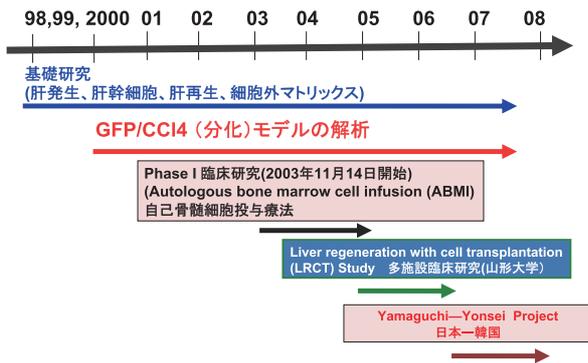
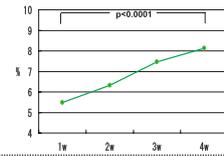
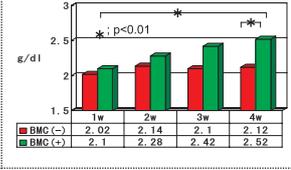


図1 ABMI療法開発への橋渡し研究

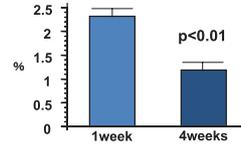
GFP-陽性細胞の肝臓への定着



肝機能の改善



肝線維化の改善



生存率の改善

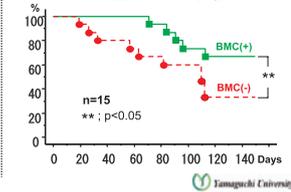


図3 基礎研究の成果1

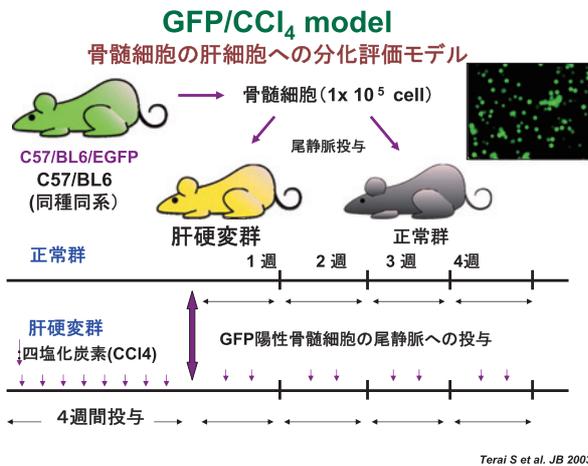


図2 GFP/CCI4モデル

GFP/CCI4 modelから明らかになったこと

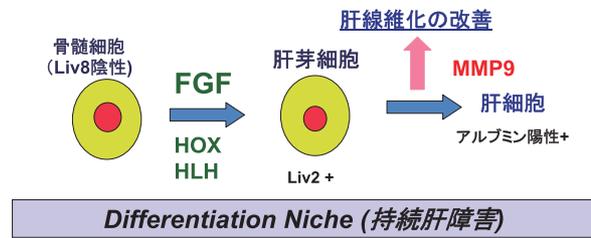


図4 基礎研究の成果2

骨髄細胞の投与により血清アルブミン値の経時的改善および、累積生存率の有意な上昇 ($p<0.05$), さらには Sirius Red 染色における線維の減少が認められた⁶. この過程で骨髄由来GFP陽性細胞が matrix metalloproteinase (MMP) 2および9などのコラゲナーゼを産生していることを確認した. 以上の基礎研究より, 慢性肝障害環境下において, 移植された骨髄細胞が肝細胞へと分化し, 肝合成能・肝線維化の改善, さらにはこれらに起因すると考えられる生命予後の有意な改善をもたらすことが示唆された (図3). また, 骨髄細胞中の肝再生に有用な分画は, 分化・成熟した血球細胞を以外の間葉系細胞群であること¹², 本過程に関与する因子として線維芽細胞増殖因子 (FGF) が重要な働きをすることが, 基礎研究から明らかになっている¹³. また基礎研究からは分化過程の早期では, HOX, HLH型の転写因子が誘導され¹⁴, また血清マーカーとして Apo蛋白の血清中の誘導が確認された¹⁵ (図4).

臨床研究「肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法」

これら基礎研究を基盤として, 平成15年11月より国内初の臨床研究「肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法」を開始した. この臨床研究の適応条件は以下に示す.

(対象) (図5)

- 1) 総ビリルビン値: 3.0 mg/dL 以下
- 2) 血小板数: $5.0 \times 10^{10}/L$ 以上
- 3) 食道胃静脈瘤および肝細胞癌のコントロールが良好である
- 4) 心肺機能が良好で, その他に重篤な併存疾患が認められない
- 5) CT, MRIなどの画像診断にて viableな肝細胞癌が存在しないこと.

(プロトコル)

実際のプロトコル (図6) は, 全身麻酔下にて, 自己骨髄細胞を 400mL 採取する (図7). 採取した骨髄液を濃縮洗浄し, その骨髄液を GMP グレード設備

ABMI(Autologous Bone Marrow Cells Infusion)
自己骨髄細胞投与療法の対象

肝硬変症 患者
 総ビリルビン値<3.0 mg/dl, 血小板>5 (10¹⁰/l),
 肝細胞癌がない(CT, MRI.)
 心肺機能良好
 (全身麻酔可能)

図5 ABMI療法の適応

臨床研究のプロトコール

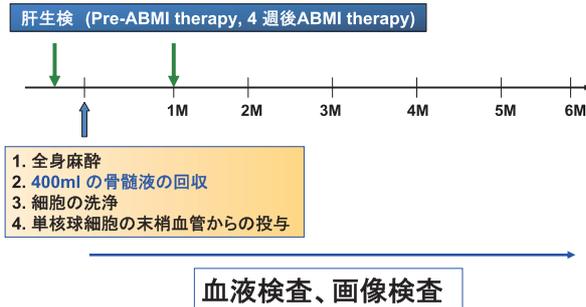


図6 臨床研究のプロトコール

骨髄液の患者腸骨から採取(400ml)

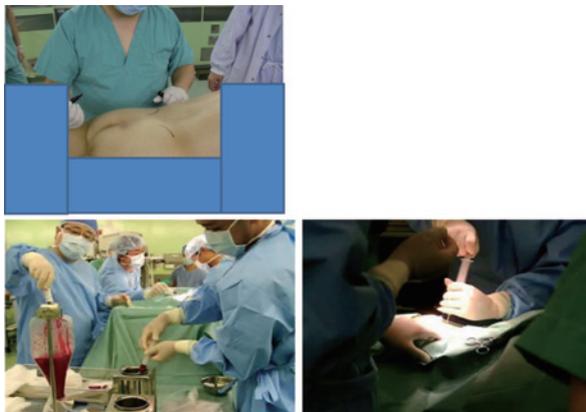


図7 実際の ABMI 療法

が完備された再生・細胞療法センターで SOP に順次洗浄し、単核球細胞を精製し患者本人の末梢静脈より投与する (図8)。細胞投与後は6カ月まで経過観察を続け、血液生化学検査・肝生検組織検査・腹部超音波検査、腹部 CT 検査を行い、安全性および有効性の評価を行った。現在までにわれわれが実施した23症例では、肝機能・Child-Pugh 値の改善が得られ、また合併症や重篤な副作用を認めず安全に治療が行われてきた (図8, 9)。また肝生検組織の前後の比較にて骨髄細胞投与後、肝再生のマーカーである PCNA 細

自己骨髄細胞投与療法(ABMI療法)

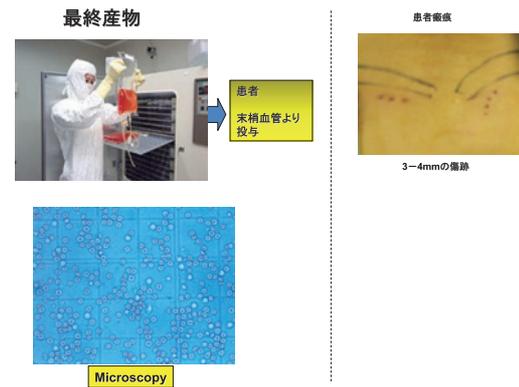


図8 山口大学医学部附属病院再生細胞療法センター

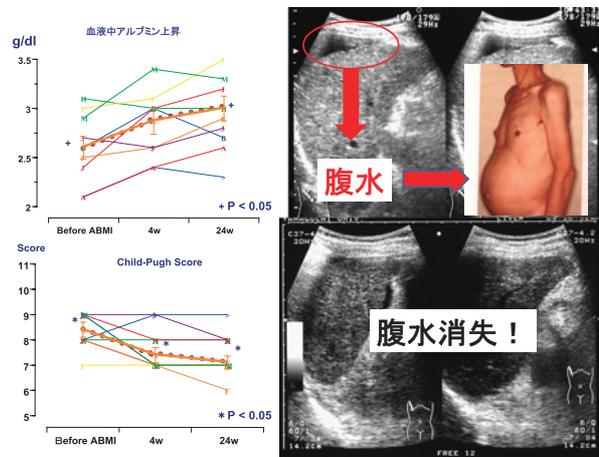


図9 ABMI療法の効果

PCNAの発現(肝生検組織)

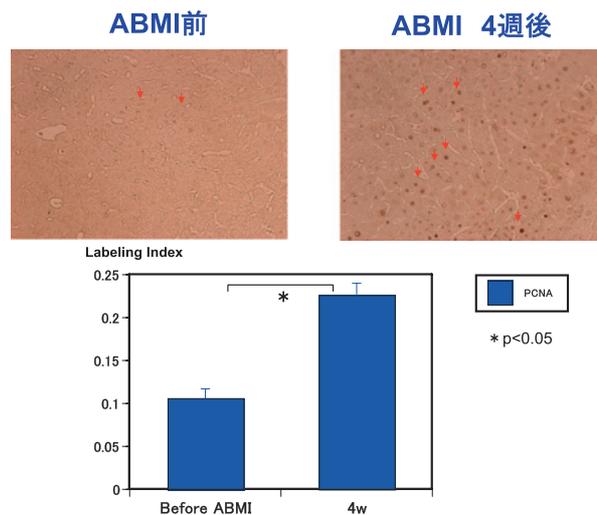


図10 ABMI療法後の肝生検組織におけるPCNA陽性細胞

胞の増加を確認した (図10) また経過観察中において、内服剤、抗ウイルス剤などの使用については変化

させない状態で行った。

結果：6カ月以上長期観察可能であった症例経過

施行症例のうち長期に経過観察可能であった症例については、骨髄細胞投与後、血清アルブミン値、総蛋白値、Child-Pugh Scoreの改善効果が明らかになってきており、平成20年8月現在までに23症例を経験したが問題になる有害事象の発生はなかった⁷。また我々が開発したこのABMI療法は、山形大学で3例（山口大学チームと共同実施）、韓国の延世大学で8例（論文投稿中）、インドの日印再生医療センター関連施設で30例、ブラジルで10例の追試が行われた¹⁶（ただしブラジルのグループの場合は肝動脈からの投与）。このように多施設臨床研究の結果、徐々にそのABMI療法および自己骨髄細胞を用いた治療の安全性、また効果が明らかになってきた。

ABMI療法の意味とは、基礎研究および臨床研究の結果を踏まえ

ABMI療法の開発のきっかけは骨髄中の肝細胞に分化する細胞の発見であった¹²。この結果は、肝臓自体が再生不全状態になっている肝硬変症患者の治療の新たな細胞源として骨髄細胞を使える可能性を示唆するものであった³。そこで、われわれはABMI療法の開発にあたり、われわれは骨髄細胞の肝細胞への分化増殖評価モデルとして、GFP/CCl4モデルを開発した⁴。骨髄細胞の投与により、肝硬変状態にしたレシピエントマウスには血清アルブミン値の改善や生存率の上昇が認められた。また投与した骨髄細胞からはMatrix metalloproteinase (MMP) 2およびMMP9などのコラゲナーゼ産生も確認され、組織学的検討でも肝線維化の改善が認められた⁶。これらの結果から、骨髄細胞投与により肝合成能・肝線維化・生命予後の改善をもたらすことが明らかになった⁵。一方で骨髄幹細胞の肝細胞への分化については細胞融合がより重要であるという報告もあり、骨髄細胞が肝細胞になるのは細胞融合の関与も忘れてはならない問題である^{17,18}。肝臓自体マウスにおいて核型は2N, 4N, 8N, 16Nの核型の細胞が混在していることがわかっており、その生物学意味は以前結論がでていない状況である。肝臓に存在する肝幹細胞についても依然として明確な抗原はなく、最近になりEPCAMなどのマーカーがようやく分子をしてわかってきており¹⁹、細胞の分化については非常に注意し、検討して行く必要がある。一方で、われわれの最初の報告と同様に骨髄細胞投与²⁰および間葉系幹細胞の投与²¹が肝線維化に有用

であるとの報告があり、少なくとも現状の理解では、投与した骨髄細胞は肝硬変症の肝臓の肝線維化などを改善しその結果、肝硬変状態の肝臓の微小環境を改善すると考えられている。これらの結果をまとめると、骨髄細胞投与により肝硬変症の“修復機構”の誘導が起こりその結果肝機能が改善したと考える。今後は、さらに基礎研究においては、このメカニズムの解明が重要と考えている。

今後の課題

全く新しい治療法については、最初の段階は、ランダム化したコントロールスタディができない状況である。ABMI療法についてもその開発においては、安全性およびフィージビリティそして効果について検討がなされ、まず我々の施設で安全性、有効性が明らかになった^{7,22}。その後、国内の山形大学および韓国延世大学（論文投稿中）においても有効性が明らかになってきており、データの集積がなされてきている。またインド、ブラジルなどでも同様の追試の臨床研究が行われ、その有効性が徐々に明らかになっている。一方、イランでは末梢から投与した骨髄幹細胞の有用性を報告した^{23,24}。基礎研究成果より予測された結果が、臨床現場において証明されたことは非常に重要なことであると考えている。今後の検討すべき課題として我々は過去の解析より、間葉系幹細胞が肝硬変症治療に有効と考えているが^{12,21}、人については依然としてどの細胞が有用か明らかになっていない。血管内皮前駆細胞が有効とする報告もある^{25,26}。今後はさらに患者の侵襲を少なくするため、培養した脂肪由来幹細胞²⁷、間葉系幹細胞²¹を用いた治療の基礎研究成果の臨床研究への展開が進むと考える。しかしながら、実際にそれら培養した細胞を使う場合は、厚生労働省の定めた（ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針）を遵守しながら、慎重に治療開発のための臨床研究を進めていくことが重要になる。またその施行においては、GMP基準 Cell processing centerでSOP準拠し細胞の加工、医薬品を使うことが必要になる。慢性肝疾患に対する細胞を用いた治療は、われわれの臨床研究を契機に世界的に広がってきており、生体肝移植までのブリッジの治療になることが期待されており、基礎、臨床をつなぐ橋渡しに研究として行う必要がある。

謝辞：本臨床研究は厚生労働省科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業、平成14年～16年度）の助成により遂行されたが、平成17年度より厚生労働省

科学研究特別研究事業として同一プロトコールによる多施設研究を推進された。また文部科学省の科学研究費補助金、知的クラスター創出事業のサポートを得て研究を行った。

文 献

1. Alison MR, Poulosom R, Jeffery R, Dhillon AP, Quaglia A, Jacob J, Novelli M, Prentice G, Williamson J, Wright NA: Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells. *Nature* 2000; 406: 257.
2. Theise ND, Nimmakayalu M, Gardner R, Illei PB, Morgan G, Teperman L, Henegariu O, Krause DS: Liver from bone marrow in humans. *Hepatology* 2000; 32: 11-16.
3. Terai S, Yamaoto N, Omori K, Sakaida I, Okita K: A new cell therapy using bone marrow cells to repair damaged liver. *J Gastroenterology* 2002; 37 (Suppl XIV): 162-163.
4. Terai S, Sakaida I, Yamamoto N, Omori K, Watanabe T, Ohata S, Katada T, Miyamoto K, Shinoda K, Nishina H, Okita K: An in vivo model for monitoring trans-differentiation of bone marrow cells into functional hepatocytes. *J Biochem (Tokyo)* 2003; 134: 551-558.
5. Terai S, Sakaida I, Nishina H, Okita K: Lesson from the GFP/CCl4 model—Translational Research Project: the development of cell therapy using autologous bone marrow cells in patients with liver cirrhosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 203-207.
6. Sakaida I, Terai S, Yamamoto N, Aoyama K, Ishikawa T, Nishina H, Okita K: Transplantation of bone marrow cells reduces CCl4-induced liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2004; 40: 1304-1311.
7. 寺井崇二, 浦田洋平, 丸本芳雄, 石川 剛, 青山浩司, 大森 薫, 山本直樹, 仁科博史, 奥本和夫, 齊藤貴史, 河田純男, 沖田 極: 多施設臨床研究: 肝硬変症に対する ABMI 療法の開発. *日本再生医療学会誌* 2006; 5: 79-87.
8. Gordon MY, Levcicar N, Pai M, Bachellier P, Dimarakis I, Al-Allaf F, M'Hamdi H, Thalji T, Welsh JP, Marley SB, Davies J, Dazzi F, Marelli-Berg F, Tait P, Playford R, Jiao L, Jensen S, Nicholls JP, Ayav A, Nohandani M, Farzaneh F, Gaken J, Dodge R, Alison M, Apperley JF, Lechler R, Habib NA: Characterisation and Clinical Application of Human Cd34+ Stem/Progenitor Cell Populations Mobilised into the Blood by G-Csf. *Stem Cells* 2006; 24: 1822-1830.
9. Levcicar N, Pai M, Habib NA, Tait P, Jiao LR, Marley SB, Davis J, Dazzi F, Smadja C, Jensen SL, Nicholls JP, Apperley JF, Gordon MY: Long-term clinical results of autologous infusion of mobilized adult bone marrow derived CD34+ cells in patients with chronic liver disease. *Cell Prolif* 2008; 41 Suppl 1: 115-125.
10. Jan Schulte am Esch JS, 2nd Knoefel WT, Klein M, Ghodsizad A, Fuerst G, Poll LW, Piechaczek C, Burchardt ER, Feifel N, Stoldt V, Stockschräder M, Stoecklein N, Tustas RY, Eisenberger CF, Peiper M, Häussinger D, Hosch SB: Portal application of autologous CD133+ bone marrow cells to the liver: a novel concept to support hepatic regeneration. *Stem Cells* 2005; 23: 463-470.
11. Furst G, Schulte am Esch J, Poll LW, Hosch SB, Fritz LB, Klein M, Godehardt E, Krieg A, Wecker B, Stoldt V, Stockschräder M, Eisenberger CF, Modder U, Knoefel WT: Portal vein embolization and autologous CD133+ bone marrow stem cells for liver regeneration: initial experience. *Radiology* 2007; 243: 171-179.
12. Yamamoto N, Terai S, Ohata S, Watanabe T, Omori K, Shinoda K, Miyamoto K, Katada T, Sakaida I, Nishina H, Okita K: A subpopulation of bone marrow cells depleted by a novel antibody, anti-Liv8, is useful for cell therapy to repair damaged liver. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 313: 1110-1118.
13. Ishikawa T, Terai S, Urata Y, Marumoto Y, Aoyama K, Sakaida I, Murata T, Nishina H, Shinoda K, Uchimura S, Hamamoto Y, Okita K: Fibroblast growth factor 2 facilitates the differentiation of transplanted bone marrow cells into hepatocytes. *Cell Tissue Res* 2006; 323: 221-231.
14. Omori K, Terai S, Ishikawa T, Aoyama K, Sakaida I, Nishina H, Shinoda K, Uchimura S, Hamamoto Y, Okita K: Molecular signature associated with plasticity of bone marrow cell under persistent liver damage by self-organizing-map-based gene expression. *FEBS Lett* 2004; 578: 10-20.
15. Yokoyama Y, Terai S, Ishikawa T, Aoyama K, Urata Y, Marumoto Y, Nishina H, Nakamura K, Okita K, Sakaida I: Proteomic analysis of serum marker proteins in recipient mice with liver cirrhosis after bone marrow cell transplantation. *Proteomics* 2006; 6: 2564-2570.
16. Lyra AC, Soares MB, da Silva LF, Fortes MF, Silva AG, Mota AC, Oliveira SA, Braga EL, de Carvalho WA, Genser B, dos Santos RR, Lyra LG: Feasibility and safety of autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients with advanced chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1067-1073.
17. Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, Reitsma M, Dohse M, Osborne L, Wang X, Finegold M, Weissman IL, Grompe M: Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nat Med* 2000; 6: 1229-1234.
18. Vassilopoulos G, Wang PR, Russell DW: Transplanted bone marrow regenerates liver by cell fusion. *Nature* 2003; 422: 901-904.
19. Yovchev MI, Grozdanov PN, Zhou H, Racherla H, Guha C, Dabeva MD: Identification of adult hepatic progenitor cells capable of repopulating injured rat liver. *Hepatology* 2008; 47: 636-647.
20. Higashiyama R, Inagaki Y, Hong YY, Kushida M, Nakao S, Niioka M, Watanabe T, Okano H, Matsuzaki Y, Shiota G, Okazaki I: Bone marrow-derived cells express matrix metalloproteinases and contribute to regression of liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2007; 45: 213-222.
21. Oyagi S, Hirose M, Kojima M, Okuyama M, Kawase M, Nakamura T, Ohgushi H, Yagi K: Therapeutic effect of transplanting HGF-treated bone marrow mesenchymal cells into CCl4-injured rats. *J Hepatol* 2006; 44: 742-748.
22. Terai S, Ishikawa T, Omori K, Aoyama K, Marumoto Y, Urata Y, Yokoyama Y, Uchida K, Yamasaki T, Fujii Y, Okita K, Sakaida I: Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone

- marrow cell infusion therapy. *Stem Cells* 2006; 24: 2292-2298.
23. Mohamadnejad M, Alimoghaddam K, Mohyeddin-Bonab M, Bagheri M, Bashtar M, Ghanaati H, Baharvand H, Ghavamzadeh A, Malekzadeh R: Phase 1 trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis. *Arch Iran Med* 2007; 10: 459-466.
 24. Mohamadnejad M, Namiri M, Bagheri M, Hashemi SM, Ghanaati H, Zare Mehrjardi N, Kazemi Ashtiani S, Malekzadeh R, Baharvand H: Phase 1 human trial of autologous bone marrow-hematopoietic stem cell transplantation in patients with decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3359-3363.
 25. Taniguchi E, Kin M, Torimura T, Nakamura T, Kumemura H, Hanada S, Hisamoto T, Yoshida T, Kawaguchi T, Baba S, Maeyama M, Koga H, Harada M, Kumashiro R, Ueno T, Mizuno S, Ikeda H, Imaizumi T, Murohara T, Sata M: Endothelial progenitor cell transplantation improves the survival following liver injury in mice. *Gastroenterology* 2006; 130: 521-531.
 26. Nakamura T, Torimura T, Sakamoto M, Hashimoto O, Taniguchi E, Inoue K, Sakata R, Kumashiro R, Murohara T, Ueno T, Sata M: Significance and therapeutic potential of endothelial progenitor cell transplantation in a cirrhotic liver rat model. *Gastroenterology* 2007; 133: 91-107 e101.
 27. Banas A, Teratani T, Yamamoto Y, Tokuhara M, Takeshita F, Quinn G, Okochi H, Ochiya T: Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a source of human hepatocytes. *Hepatology* 2007; 46: 219-228.
-

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^{1,2} 高木 元² 太良 修平² 高野 仁司²
高木 郁代² 安武 正弘² 水野 杏一²

¹日本医科大学付属病院再生医療科

²日本医科大学大学院医学研究科器官機能病態内科学

Advanced Combination Therapy Using Regenerative Medicine for No Optional Peripheral Arterial Disease (PAD)

Masaaki Miyamoto, Gen Takagi, Shuhei Tara, Hitoshi Takano,
Ikuyo Takagi, Masahiro Yasutake and Kyoichi Mizuno

¹Department of Regenerative Medicine, Nippon Medical School

²Division of Cardiology, Hepatology, Geriatrics, and Integrated Medicine, Department of Internal Medicine,
Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

はじめに

人口の高齢化, 生活習慣病などにより末梢動脈疾患 (PAD) は増加し, その結果, 現行の治療法に抵抗性の難治性足潰瘍・壊疽患者も急増している. この病態の特徴としては多因子が関与しており, 糖尿病による易感染性, 創傷治癒遅延や, 長期間の抗生剤治療によるメチシリン耐性ブドウ球菌 (Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*; MRSA), 多剤耐性緑膿菌 (Multiple-Drug-Resistant *Pseudomonas Aeruginosa*; MDRP) などの多剤耐性菌の繁殖合併による, 足趾潰瘍・壊疽から蜂窩織炎, 筋膜炎, 骨髄炎が進行し, さらに下肢血流の悪化が合併すると特に予後が悪く, 患肢大切断へと至る症例が増加してきている. よってこれら最重症症例の治療には, 血流改善, 感染制御, 創傷治癒の3要因を同時に総合的に治療することが必須となる. この包括的治療のために1) 自己骨髄幹細胞による血管新生療法¹ (先進医療承認), 2) 自己骨髄幹細胞浸透人工真皮による新しい組織再生法²などを開発してきた. しかし, これら新治療法の有効性が明らかになるにつれ, 患肢大切断の原因のほとんどは感染増悪であり, 感染制御の重要性を認識した. このため著者らは, 壊死組織除去, 感染制御, 健康肉芽増生

効果を有する医療用無菌ウジによるマゴットセラピーを導入し, さらに東京都内においては現在3台しか稼動していない第2種高気圧酸素治療装置を使用した高気圧酸素療法 (Hyperbaric Oxygen Therapy: HBO) を併用する再生医療を応用した先進併用療法を開発した. これら1) マゴットセラピー, 2) HBO, 3) 自己骨髄幹細胞による血管新生療法の内いずれか2つ以上を併用した先進併用療法により, 前医で患肢大切断と診断されたりあるいは治療法がないと診断された治療抵抗性症例 (no optional patients) 118例中104例 (88.1%)が自立歩行により退院し, 有効性を確認した.

本稿では, 中でも重症下肢虚血 (CLI) に対する自己骨髄幹細胞を用いた血管新生療法の実際について述べる.

自己骨髄幹細胞による血管新生療法

1997年に成人末梢血中にも Endothelial Progenitor Cells (EPCs: 血管内皮前駆細胞) が存在することが発見され¹, 血管発生に関する従来の Angiogenesis (血管新生) に加え, Vasculogenesis (脈管発生) という新しい概念が生まれた². これを活用し末梢血よりもさらに豊富なEPCsを含み, 各種サイトカイン (cytokine cocktail) の豊富な骨髄より自己骨髄細胞を採取し, 骨髄液分離装置を使用して単核球・血小板層を分離・濃縮し, 患者自身の虚血患肢の筋肉内に注射する新治療法が, わが国で開発された. 2000年よ

E-mail: miyamoto-m@nms.ac.jp

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

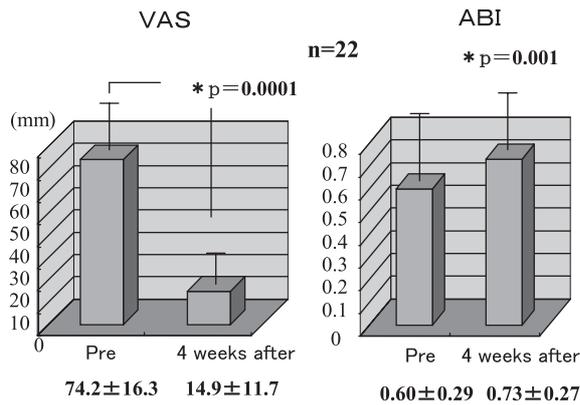


図1 VAS法による最大疼痛値, ABIの変化

りPADであるBuerger病, 閉塞性動脈硬化症(ASO)に対する臨床研究の有効性が報告された(TACT trial)³. その後実施施設の増加により, 安全性・有効性が確認され, わが国の再生医療分野初の高度先進医療に承認された(現在は先進医療に名称変更).

2002年4月より当院でもこの臨床研究に参加し, 現行のいかなる内科的・外科的治療でも治癒しない最重症の治療抵抗性PADに対して本療法を現在まで47例実施し, その42例(89.4%)に有効性を確認している⁴(現在東京都内病院で先進医療下実施中は当院のみ).

症例選択

20歳から80歳まででFontaine分類III~IV度, 内科的・外科的治療法いずれにおいても治癒しないBuerger病, ASO, 糖尿病性潰瘍・壊疽症例に対し, 5年以内の悪性腫瘍の既往および増殖型糖尿病性網膜症の存在が無いことを確認し, 同意の上実施している.

必須術前検査

一般血液検査に加え, 悪性腫瘍チェック(腫瘍マーカー: CEA, CA19-9, AFP, 上部消化管内視鏡検査等), 心臓・脳虚血検査(心臓冠動脈造影, 運動負荷検査, 頭部MRI, 負荷RIなど)

臨床評価

治療前, および4週後にVAS (visual analog scale)を用いた痛み測定, DSA (digital subtraction angiography), ABI (ankle-brachial pressure index), 経皮的酸素分圧 (TcPO₂: transcutaneous oxygen pressure), サーモグラフィー, treadmillでの無痛歩行距離および時間, ^{99m}Tc-Tetrofosmin (TF) perfusion Scintigraphyを施行.

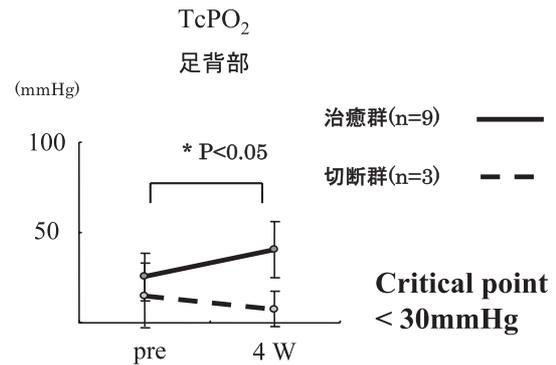


図2 経皮酸素分圧測定 (TcPO₂) の変化

自己骨髄細胞採取および移植法

全身麻酔下, 腹臥位にて両側腸骨より骨髄細胞液500mLを採取. 血液分離装置AS TEC 204 (Fresenius)を使用して, 骨髄単核球と血小板の細胞層を採取し, 最終量を60~80mLに濃縮し, ただちに24~26G シリンジで虚血下肢およびデブリードマン後の潰瘍周辺に筋注した.

結果

Buerger病12例, ASO26例, 膠原病9例の計47例に対して施行した. 平均年齢は, 63.2 ± 3.4歳(男性32名, 女性15名)で, Fontaine分類では, 89.4%がIV度(42/47例)を占め, 糖尿病は51.1%(24/47例)に合併しており, 血液透析症例は23.4%(11/47例). すべての症例が他院および他科よりの紹介であった.

初期の22例における痛みの程度は, 視覚的アナログVASにて, 術前74.2 ± 16.3 (mm)より術後4週で14.9 ± 11.7 (mm)と著明に改善していた (p=0.0001, 図1). 患肢虚血状態のうち, ABIは術前0.60 ± 0.29から術後4週で0.73 ± 0.27 (p=0.001, 図1)と改善した. 術前歩行可能で測定可能であった症例での無痛歩行時間は, 術前140 ± 53秒から術後4週で451 ± 74秒と大幅に改善した. (p=0.034). 経皮酸素分圧 (TcPO₂) は, 100%O₂5分間吸入後, 最大経皮酸素分圧 (Max · TcPO₂) 検査により, 骨髄幹細胞による血管新生治療後の予後予測が可能であり, 30mmHgにクリティカルポイントが存在した (図2).

本血管再生治療の客観的血流評価として, 定量的であり最も有効であると考えられる^{99m}Tc-TF perfusion scintigraphy, では, 患肢膝関節より下部から足関節までの近位部と足関節から趾末端までの遠位部とした検討では, 近位部は術前1.18 ± 0.39 pixelから術後4週では1.35 ± 0.50 pixel, (p=0.005 図3)と有意に

^{99m}Tc-tetrofosmin (TH) Perfusion Scintigraphy

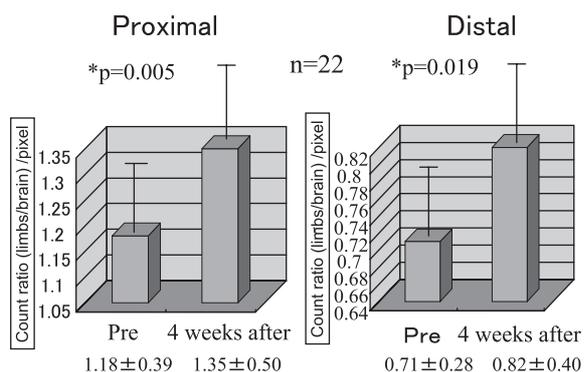


図3 ^{99m}Tc-Tetrofosmin (TF) perfusion Scintigraphy 近位部 (膝関節から足関節部まで) と遠位部 (足関節部から足先端まで) の量的変化

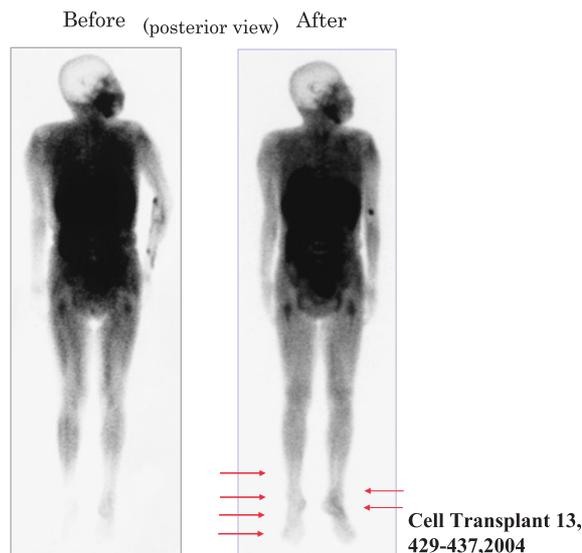


図4 ^{99m}Tc-Tetrofosmin (TF) perfusion Scintigraphy (Miyamoto M et al: Cell Transplant 2004; 13: 429-437)

DSA



図5 DSA (digital subtraction angiography)

上昇した。遠位部では 0.71 ± 0.28 pixel から 0.82 ± 0.40 へと上昇した ($p=0.019$, 図3, 4)。また、4週後の DSA において新しい側副血行路が確認された症例もあった (図5)。71歳糖尿病壊疽症例を図6に提示した。前大学病院で膝下切断と診断され、当科に転院となったが、自己骨髄幹細胞による血管新生療法と共に欠損部が広範囲に渡ったため自己骨髄幹細胞浸透人工真皮による組織再生法を併用して、自立歩行により退院した。

採取された自己骨髄細胞数は 2.4×10^9 から 6.1×10^9

細胞 (平均 $4.03 \pm 0.31 \times 10^9$ 細胞) であり、採取率は $46.2 \pm 7.1\%$ であった。Fluorescence activated cell sorting analyses では、endothelial lineage cells の機能を持つとされる $CD34^+$ cells は、 $1.93 \pm 0.26\%$ ($CD34^+$ cells/Total Events) であった。

考 察

現行のいかなる内科的および外科的治療法でも治癒しない治療抵抗性 PAD に対して本療法を施行し、有

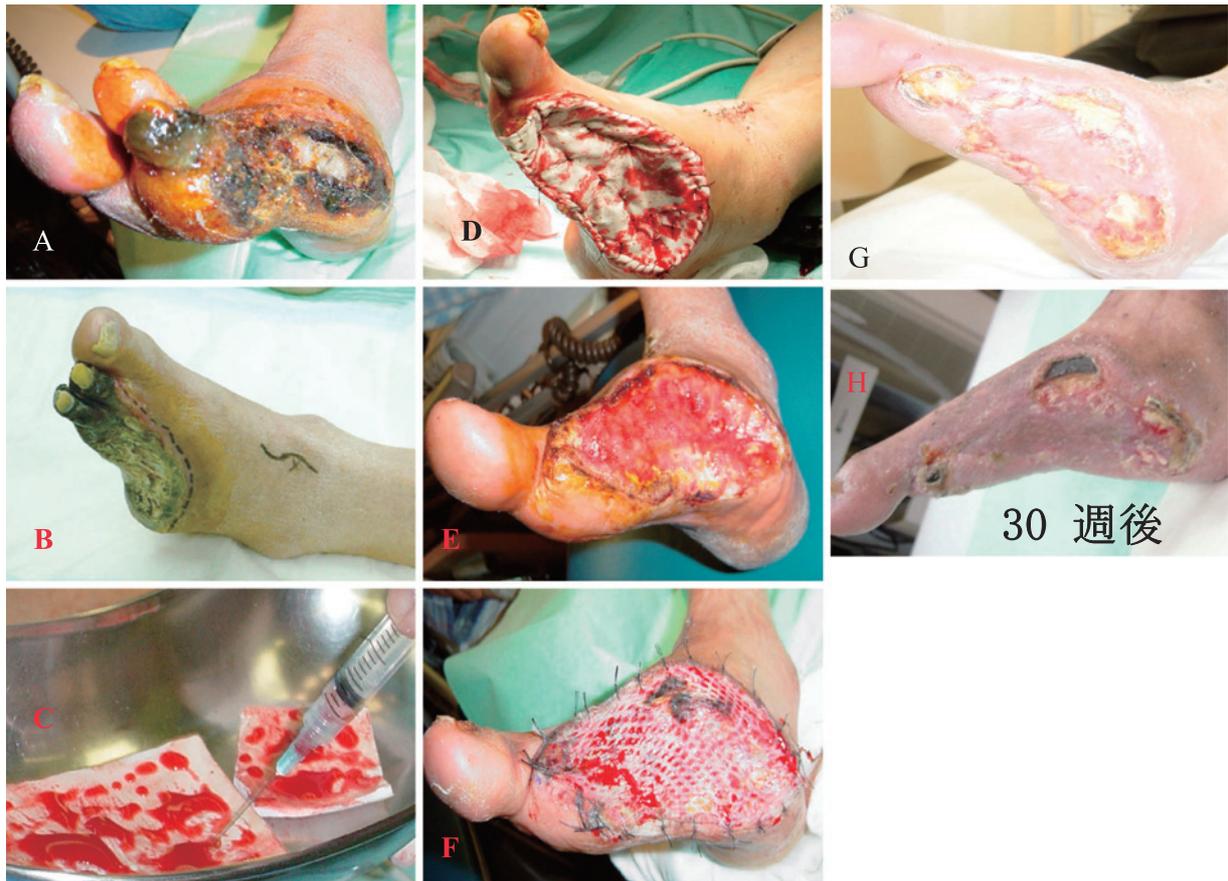


図6 71歳糖尿病壊疽症例, 自己骨髄幹細胞浸透人工真皮による組織再生法併用自己骨髄幹細胞による血管新生療法

効性を証明した⁴。

本治療法は、痛みに対しては極めて有効であり、安静時痛はほとんどの症例で消失した。特に Buerger 病に対しては有効であり、2カ月後にはすべての症例(12例)で疼痛は消失した。この理由として虚血部位での側副血行の増加による局所血流の増加のみではなく、未知の鎮痛因子の可能性を示唆した。これは、自己骨髄細胞の採取にあたり、EPCs 分離による CD34 陽性細胞のみの選択的分離・濃縮ではなく、骨髄に豊富な VEGF, b-FGF などの増殖因子の cytokine cocktail 層の同時投与が寄与していると考えられる。すべての症例で患者は満足され、Fontaine IV 度症例では前医で膝下切断術を診断されていたが、本療法の結果、痛みが除去され全例が切断せず、患肢温存され自力歩行で退院した。

有効性および新生血管の客観的、定量的評価法は確立していない。Yuyama ら³は、angiogenesis の客観的評価法として、ABI, treadmill test における無痛歩行時間および TcPO₂ が有効であったと述べているが、著者らの検討でも、ABI, treadmill test における無痛歩行時間では有効であった。^{99m}Tc-TF perfusion

scintigraphy は、^{99m}Tc-methoxyisobutylisonitrile (MIBI)^{5,6} あるいは ²⁰¹TlCl perfusion scintigraphy⁷ に比し虚血肢への集積性への不均一性が少なく、動的小および静的イメージに優れている。著者らの検討では、近位部で血流は血管新生療法後約 14% 増加しており、血管再生治療評価の有効な方法と考えられた。本療法の副作用は、47 例中 4 例で筋注部位の疼痛があったが、5 日以内に消失した。

まとめ

著者らは、治療抵抗性 PAD 47 症例に対して自己骨髄幹細胞による血管新生療法を施行し、その有効性と安全性を示した。そして、血流増加の客観的かつ定量的に評価法として TF perfusion scintigraphy の有用性を報告した。自己骨髄幹細胞による血管新生療法は、limb salvage のための新しい戦略となりうると考えた。

現在著者らは、本成績を応用し、難治性糖尿病性潰瘍・壊疽に対する骨髄幹細胞浸透人工真皮による新しい組織再生法や、心臓移植以外治療法のない重症難治

性虚血性心疾患（重症狭心症，陳旧性心筋梗塞）に対する心臓血管新生療法 10 例を実施し，良好な結果を確認している。また，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」に分担研究者として参加し，膠原病（強皮症）に対する適応拡大を図り，先進医療申請を予定している。

謝辞：本研究の一部は，文部科学省科学研究費基盤研究 C（#12671153 and #15590695）および平成 14 年度東京都医師会グループ研究賞によって実施された。

文 献

1. Asahara T, Murohara T, Sullivan A: Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275: 964-967.
2. Asahara T, Masuda H, Takahashi T: Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res* 1999; 85: 221-228.
3. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T: Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 427-435.
4. Miyamoto M, Yasutake M, Takano H, Takane T: Therapeutic angiogenesis by autologous bone marrow cell implantation for refractory chronic peripheral arterial disease using assessment of neovascularization by ^{99m}Tc -tetrofosmin (TF) perfusion scintigraphy. *Cell Transplant* 2004; 13: 429-437.
5. Celen YZ, Zincirkeser S, Akdemir I: Investigation of perfusion reserve using $^{99\text{Tc}}(\text{m})$ -MIBI in the lower limbs of diabetic patients. *Nucl Med Commun* 2000; 21: 817-822.
6. Miles KA, Barber RW, Wraight EP: Leg muscle scintigraphy with $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MIBI in the assessment of peripheral vascular (arterial) disease. *Nucl Med Commun* 1992; 13: 593-603.
7. Segall GM, Lang EV, Lennon SE: Functional imaging of peripheral vascular disease: a comparison between exercise whole-body thallium perfusion imaging and contrast arteriography. *J Nucl Med* 1992; 33: 1797-1800.

骨髓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循環動態機能部 (脳血管内科)

Novel Therapeutic Strategy Against Stroke by Bone Marrow Cell Transplantation

Akihiko Taguchi

National Cardiovascular Center Research Institute

概要

わが国においては、急速な高齢化社会を迎えており、脳血管障害や認知症などの中枢神経障害などによる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。国立循環器病センターでは、自己幹細胞を用いた脳梗塞・脳血管性認知症予防、および脳梗塞治療の開発を行っており、わが国における要介護者の減少を目標とした普遍的な治療法開発に取り組んでいる。

はじめに

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。特に要介護者発生原因の40%以上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髓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ともに、ほか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、難治性虚血性疾患である Buerger 病患者に対する自己骨髓単核球移植および患者会の支援、活動協力などを通じて、自己骨髓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、脳血管障害予防法・治療法の開発を行っており、われわれの研究の現状およびその方法性に関して紹介する。

細胞治療による脳梗塞予防法の開発

脳血管など全身の血管網の恒常性維持には、末梢血中に存在する骨髓由来血管血球系幹細胞 (CD34 陽性細胞など) の関与が示唆されている。われわれは国立循環器病センターや兵庫医科大学病院などにおいて、末梢血中血管血球系幹細胞の動態と、患者病態の関連について検討を行ってきた。その結果、①脳梗塞急性期において全身的な組織修復反応として末梢血中へ骨髓由来血管血球系幹細胞の動員が行われること、②慢性期における末梢血中血管血球系幹細胞が脳循環代謝と関連していること、③血管血球系幹細胞の減少が認知機能の異常と関連していること、④前向き検討においても血管血球系幹細胞の減少が認知機能の経時的な低下と関連していること、⑤脳血管障害の関与が弱いアルツハイマー型認知症においては末梢血中血管血球系幹細胞の減少は見られないこと、さらに⑥脳血管再生が促進されている病態では末梢血中血管血球系幹細胞の増加が見られること、また脳血管障害以外の病態においても⑦糖尿病性心筋障害と末梢血中血管血球系幹細胞の減少が関連していること、など、末梢血中血管血球系幹細胞と微小循環障害・再生機転に関する非常に重要な様々な知見を発見・報告している¹⁻⁴⁾。

またわれわれは Buerger 病患者に対する自己骨髓単核球移植においては、慢性微小循環障害に対する血管血球系幹細胞を含む骨髓単核球の治療を行い、その治療効果を明らかにするとともに⁵⁾、脳血管障害動物モデルにおいて血管血球系幹細胞移植の血管再生効果を明らかにしており⁶⁾、これらの臨床的観察研究、介入試験および基礎研究による知見をもとに、自己血管血球系幹細胞や iPS 細胞を用いた脳血管障害・脳血管性認知症の予防の開発に向けた研究を行っている。

細胞治療による脳梗塞治療法の開発

1. 再現性の高い脳梗塞モデルの確立

脳梗塞に対する治療効果の判定には再現性の高い動物モデルが必須であるが、既存の脳梗塞動物モデルは、すべてその再現性や脳梗塞後の生存率に大きな問題を抱えていた。そこでわれわれは、中大脳動脈(M1 distal portion)を直視下で結紮し、中大脳動脈灌流領域の皮質部位に常に一定の脳梗塞を生じる非常に再現性の高い脳梗塞動物モデルを開発した⁶。本手法は比較的容易に形態学的にも常に同一の脳梗塞を作成することが可能であり、今後の新しい脳卒中治療法の開発に必要な実験モデルとして、広く普及させていきたいと考えている。

2. マウス脳梗塞モデルを用いた骨髄系血管血球系幹細胞の投与効果

脳梗塞作成 48 時間後のマウスに対し、骨髄系血管血球系幹細胞を尾静脈より単回投与し、血管再生の促進効果、内因性の神経再生促進効果、脳組織再生効果および神経機能再生効果に関して検討を行った。その結果、①脳梗塞後の血管血球系幹細胞投与は梗塞周囲における血管再生を促進し、血流の再建を誘導すること、②脳梗塞後の血管再生は内因性の神経再生を誘導するだけでなく、その生着に必須であること、③血管血球系幹細胞投与による脳梗塞後の血管再生は、脳神経組織の再生を誘導すること、④脳梗塞後の血管再生による脳組織再生は脳機能の再生をもたらすことなどを明らかにした⁶。ほかの細胞群の治療効果における検討では骨髄由来間葉系幹細胞投与では一定の治療効果を認めるものの、血管血球系幹細胞を骨髄から動員する作用のある G-CSF の投与においては、逆に脳萎縮や神経機能が低下することを明らかにしている。これらの知見は、骨髄単核球など血管血球系幹細胞の血管内移植による血管再生(あるいは微小循環保護)が、内因性の神経再生に必要な不可欠であることを示唆するとともに、脳梗塞亜急性期患者に対する新しい細胞治療の可能性を示すものであると考えている。

さらに治療時期に関する検討では、マウス骨髄単核球細胞を脳梗塞 1, 2, 4, 7, 10, 14 日および 21 日後に投与し、その効果を検討した。その結果、脳梗塞後 2, 4, 7, 10 日および 14 日後の投与において、脳梗塞巣の減少および行動の改善を認めたが、脳梗塞後 1 日および 21 日後においてはこれらの改善効果を認めなかった。これらの結果は内因性の神経幹細胞の動員

など組織修復機構が活性化されている時期においては細胞投与による効果が期待できるものの、脳梗塞発生直後や脳梗塞慢性期においては骨髄単核球細胞移植による効果が期待できないことを示している。

3. 霊長類における脳梗塞後の自己骨髄単核球細胞投与

脳梗塞患者に対する自己骨髄単核球移植に関する前臨床試験として、霊長類における脳梗塞後の骨髄採取およびその静脈内投与に関する検討を行った。ヒトにおける臨床試験では対象疾患を心原性脳塞栓症患者としているため、当動物実験モデルにおいてもヒト病態に近い自己血栓によるカニクイザル塞栓モデルを国立循環器病センター研究所放射線医学部とともに作成した。カニクイザルを用い、全身麻酔下において血管撮像装置を使用し、超選択的カテーテル法により自己血栓を中大脳動脈遠位部より投与し、PET による血流評価を併用して中大脳動脈領域の脳梗塞を作成した。脳梗塞の確認は MRI を用いて行い、脳梗塞後には主に左上肢を中心とした機能障害を認めた。脳梗塞作成後 7 日後に腸骨骨髄より骨髄液の採取 (10 mL) を採取し、臨床プロトコールに基づき Ficoll を使った単核球細胞の精製を行い、静脈より自己骨髄由来単核球細胞の投与を行った。

投与骨髄単核球の体内分布の検討においては、骨髄単核球細胞の FDG ラベルを行い、細胞投与 3 時間目における FDG 陽性細胞の分布を観察した。投与された細胞群は脾臓に多くの集積が見られるものの、肺にはほとんど集積が見られなかった。また一部は頭部における集積も観察された。さらに、骨髄単核球投与前後における末梢血中血管血球系幹細胞の定量的評価を行ったところ、細胞投与 1 時間後においても末梢血中 CD34 陽性細胞数の約 2.5 倍の増加が観察された。現在のところ、再現性の十分高い霊長類の心原性脳塞栓症モデルは存在せず、われわれのモデルにおいても個体間の神経機能および脳梗塞領域に関するバラつきが非常に大きいため、統計学的な検討は行うことはできないが、脳梗塞後の経時的神経学的評価においては、細胞投与後に順調な機能回復が観察された。また、細胞投与に伴う神経症状の悪化や脳出血は認められなかった。

4. 脳梗塞患者における神経再生に関する病理的検討

脳損傷後において、マウスなどげっ歯類だけでなく、脳梗塞患者においても神経再生機構が活性化されることが報告されている。われわれは脳梗塞患者にお

ける神経再生に関する病理的検討を行い、血管再生および神経再生のピークはそれぞれ脳梗塞数日後、および2~3週間後であり、マウスにおける脳梗塞後の再生過程と類似していることを明らかにしている。これらの所見は、ヒトにおいても脳梗塞急性期—亜急性期において内因性神経幹細胞誘導が起こることを示しており、ヒトにおける血管再生療法の可能性を示す重要な所見であると考えている。

5. 心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球移植

自己骨髄単核球を用いた血管再生あるいは組織修復促進を目的とした治療法は、四肢虚血性疾患や虚血性心疾患だけでなく、肝硬変患者に対しても開始されており、それぞれその効果が報告されている。

われわれが行う脳梗塞患者を対象とする自己骨髄細胞を用いた臨床試験では、対象患者群を重症心原性脳塞栓患者（NIHSS 10点以上かつ入院時からの回復が5点以下）とし、脳梗塞発症7~10日後に局所麻酔下において自己骨髄細胞を採取し、骨髄単核球分画を精製後に静脈内への投与を行う。一次エンドポイントは、①投与1カ月後のNIHSSの改善度（有効性）、②NIHSS悪化症例の頻度（安全性）であり、平成19年10月「厚生労働省ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」による認可を経て、エントリー患者の募集を開始している。予定症例数は低用量群（骨髄採取25 mL）6名と高用量群（骨髄採取50 mL）6名であり、過去に国立循環器病センターに重度心原性脳塞栓症で入院した患者群をコントロールとして用いる。

脳梗塞に対する今後の再生医療

脳梗塞においては、神経細胞だけでなく脳脊髄閥門を形成する細胞群などが障害されるため、脳の組織修復および脳神経機能の改善にはこれらの支持細胞群を含む神経組織全体の再構築が望まれている。われわれは脳梗塞後の神経再生には血管の再生が必要不可欠であることを明らかにしてきたが、神経幹細胞の生着、成熟のための新生血管床の形成、その血管床への神経幹細胞移植、および薬剤などを用いた移植神経幹細胞の分化、成熟、機能の促進、さらにはこれらの再生機転にたいする内因性阻害因子の抑制、など生理的なメ

カニズムに基づいた、治療法の発展・開発を現在進めており、血管新生を基盤としたより効果的かつ安全な治療法の開発にむけた成果を上げつつある。

また、脳血管障害・脳血管性認知症の予防に関しても、末梢血中のCD34陽性細胞などの血管血球系幹細胞の減少が脳梗塞の発症や神経組織の代謝や機能にまで影響を与え高次神経機能の低下や痴呆症の発症とも関連していることをわれわれは示してきたが、血管血球系幹細胞を用いた治療法の開発は急性期脳梗塞など急性虚血性疾患患者に対する有効な治療法となるだけでなく、脳血管性認知症や糖尿病性腎症微小循環障害、糖尿病性心不全患者など、生活習慣病に伴う幅広い疾病群に対する根治的・普遍的な予防法として発展させるための研究を行っている。

文 献

1. Taguchi A, Matsuyama T, Moriwaki H, Hayashi T, Hayashida K, Nagatsuka K, Todo K, Mori K, Stern DM, Soma T, Naritomi H: Circulating CD34-positive cells provide an index of cerebrovascular function. *Circulation* 2004; 109: 2972-2975.
2. Taguchi A, Matsuyama T, Nakagomi T, Shimizu Y, Fukunaga R, Tatsumi Y, Yoshikawa H, Kikuchi-Taura A, Soma T, Moriwaki H, Nagatsuka K, Stern DM, Naritomi H: Circulating CD34-positive cells provide a marker of vascular risk associated with cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008; 28: 445-449.
3. Taguchi A, Nakagomi N, Matsuyama T, Kikuchi-Taura A, Yoshikawa H, Kasahara Y, Hirose H, Moriwaki H, Nakagomi T, Soma T, Stern DM, Naritomi H: Circulating CD-34 positive cells have prognostic value for neurologic function in patients with past cerebral infarction. *J Cereb Blood Flow Metab In press*.
4. Okada S, Makino H, Nagumo A, Sugisawa T, Fujimoto M, Kishimoto I, Miyamoto Y, Kikuchi-Taura A, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y: Circulating CD34-positive cell number is associated with brain natriuretic peptide level in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2008; 31: 157-158.
5. Taguchi A, Ohtani M, Soma T, Watanabe M, Kinoshita N: Therapeutic angiogenesis by autologous bone-marrow transplantation in a general hospital setting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 276-278.
6. Taguchi A, Soma T, Tanaka H, Kanda T, Nishimura H, Yoshikawa H, Tsukamoto Y, Iso H, Fujimori Y, Stern DM, Naritomi H, Matsuyama T: Administration of CD34+ cells after stroke enhances neurogenesis via angiogenesis in a mouse model. *J Clin Invest* 2004; 114: 330-338.

—臨床医のために—

骨粗鬆症の診断と治療

河路 秀巳 伊藤 博元

日本医科大学大学院医学研究科感覚運動機能再建学

Diagnosis and Treatment of Osteoporosis

Hidemi Kawaji and Hiromoto Ito

Division for Restorative medicine of neuro-muscurokeletal system, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

In Japan, since the number of patients with osteoporosis totals more than 10 million, we have numerous chances to examine such patients.

In this review, I would like to describe the diagnosis and treatment of osteoporosis based on up-to-date knowledge.

Patients with osteoporosis usually complain of chronic back or lower back pain.

Pain in patients with osteoporosis is brought about by fractures due to osteoporotic (fragile) bone. Common fractures seen in osteoporosis are those of the proximal femur, proximal humerus, vertebral body, and distal end of the radius.

Diagnosis should be established based on the findings of X-ray images of the lumbar spine or proximal femur and bone mineral density (BMD) in accordance with the diagnostic criteria proposed in 2000 by the Japanese Society for Bone and Mineral Research.

The aim of osteoporosis treatment is to prevent fractures complicated with compromised bone strength. Preventing the loss of activities in daily life, the quality of life of patients with osteoporosis must be maintained.

Now, we are able to prescribe two kinds of drug to increase the BMD and prevent fractures: bisphosphonates and SERM (selective estrogen receptor modulator). Sufficient evidence for the efficacy of both drugs has been accumulated, and they are strongly recommended.

(日本医科大学医学会雑誌 2009; 5: 41-46)

Key words: osteoporosis, fracture, bisphosphonate, SERM

はじめに

骨粗鬆症は、本邦での患者数がすでに1,000万人を超える、日常診療において頻繁に遭遇する疾患であ

る。骨粗鬆症に起因すると考えられる大腿骨近位部骨折の国内での年間発症数が12万人を超え、その10%が一年以内に死亡し、30%に日常生活動作の低下を生ずるとされている¹など、今後の高齢化社会の進行とともに、介護の問題と相まって、社会問題化してい

Correspondence to Hidemi Kawaji, Department of Orthopaedic Surgery, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: nyao@nms.ac.jp

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

ることを忘れてはならない。

本稿では、疫学から診断・治療まで体系的に説明することで、決して単なる加齢変化ではなく、骨粗鬆症、特に原発性骨粗鬆症が一つの独立した疾患概念であることを明確にする。

骨粗鬆症の定義

2000年のNIHコンセンサス会議において、骨粗鬆症とは、「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」と定義された²。ここでいう「骨強度」とは、骨密度(BMD: bone mineral density)と骨質(微細構造, 骨代謝回転, 微小骨折, 石灰化)の両者を併せた概念である。すなわち、低骨密度以外の骨折危険因子の存在をより明確にする必要が示されている。

疫学

藤原は、日本人の有病率は50歳以上の女性で24%、同じく男性で4%であると報告している³。山本は、2000年の人口で換算し、患者数は男性が226万人、女性が783万人と報告している⁴。これを元に、現在の人口で換算すると、骨粗鬆症患者(有症状者)は780~1,100万人と推定されている。しかし、無症状者も多数存在しているわけで、実際の骨粗鬆症の罹患者数はこれをはるかに上回ることが確実である。

分類

原発性骨粗鬆症(退行期骨粗鬆症)は女性において、閉経に伴う女性ホルモン(estrogen)の急激な減少による骨量の減少と骨微細構造の劣化による骨強度の低下である閉経後骨粗鬆症と、男性において、加齢に伴う骨形成能の低下などによる骨脆弱性をきたす男性骨粗鬆症に分類される。そのほかに続発性骨粗鬆症が存在する。

また、骨形成と骨吸収のバランスより見た分類では、骨吸収の亢進が第一義的に病態形成に関与する高(代謝)回転型骨粗鬆症と、骨吸収の亢進はなく、骨形成が低下することによる低(代謝)回転型骨粗鬆症に分類される。一般に閉経後骨粗鬆症は前者であり、男性における骨粗鬆症は後者の低(代謝)回転型骨粗鬆症に分類される。原発性骨粗鬆症の発症危険因子はすでによく知られており、除去しえない危険因子として、加齢・性(年齢)・人種(白人>黄色人種・黒人)・

家族歴・遅い初経・早期閉経・過去の骨折があげられている。また除去しうる危険因子としてはカルシウムやビタミンD, Kの不足・リン, 食塩の過剰摂取・極端な食事制限(ダイエット)・運動不足・日照不足・喫煙・過度の飲酒・多量のコーヒーがある。

症状

一般に、骨粗鬆症患者は慢性の腰背痛を訴えることが多い。しかしながら、本来、骨粗鬆症自体には症状はなく、患者の訴える疼痛は何らかの骨折に伴って生ずるものと考えられる。

すなわち、腰背痛は椎体骨折が原因で始まるとされるが、単純X線写真で確認できる圧潰を生ずるような骨折だけでなく、骨梁の微小骨折によると考えられる疼痛も少なくない。椎体の圧潰を伴う骨折の程度が高度であったり、あるいは複数の椎体に骨折を生ずることにより、脊柱の変形をきたす(図1)。また、個々の椎体の高さが減少することにより、身長を来す。最大身長より6cm以上の身長の低下があった場合には、骨粗鬆症、特に脊椎圧迫骨折の存在する可能性が高いとされている⁵。

また、骨粗鬆症による骨折が高頻度に合併する箇所がいくつか知られている。すなわち、脊椎、大腿骨近位部、橈骨遠位端、上腕骨近位部が代表的であり、そのほか肋骨、恥骨・坐骨なども好発部位である。

検査所見

血液検査において、血清カルシウム、血清リンはともに正常範囲内である。血清アルカリ・フォスファターゼも正常であり、これらが正常範囲を逸脱している場合には、ほかの疾患(続発性骨粗鬆症)を考慮する必要がある。骨代謝マーカーが、最近臨床で広く応用されるようになったが、通常用いられるのは骨吸収マーカーの一つである尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(以下NTx)である。ここで、注意が必要なのは、このNTxを治療効果の判定に用いる場合、薬剤の効果が反映されるのは強力な骨吸収抑制剤であるbisphosphonateとSERM(後述)のみである。

骨代謝マーカーの測定意義としては、治療前の骨吸収亢進状態を客観的数値として示し、患者に治療の必要性を認識してもらう場合や、治療開始前後に測定し、薬物の治療効果判定の客観的証拠の一つとして利用するなどが考えられる。

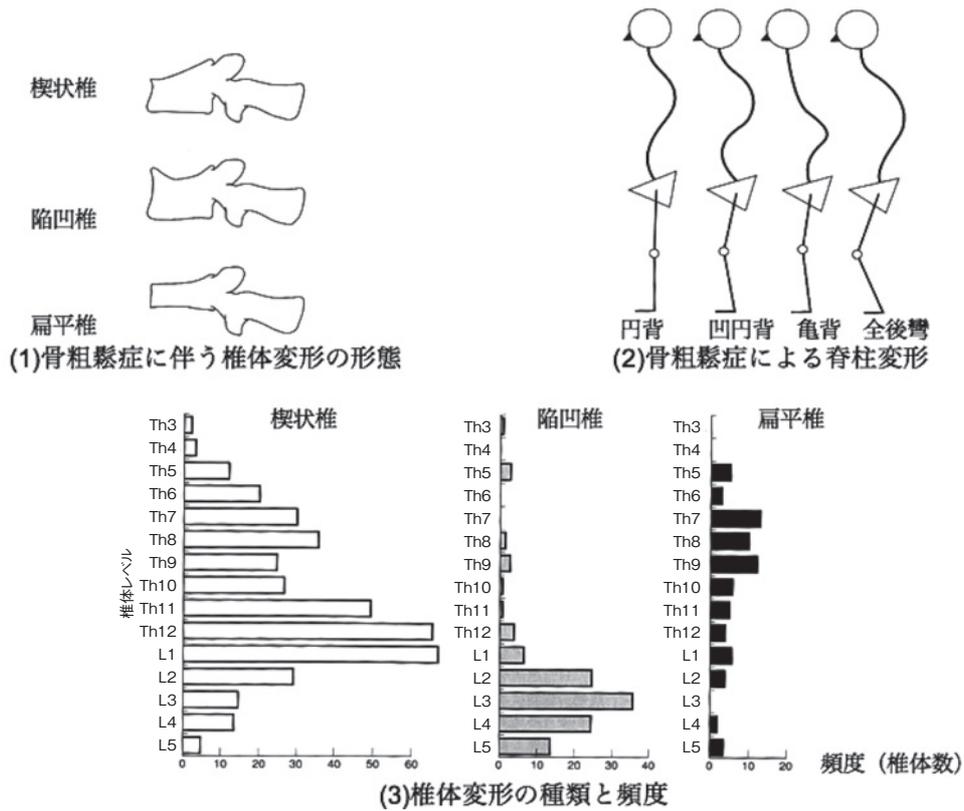


図1 骨粗鬆症に合併する脊柱の変形

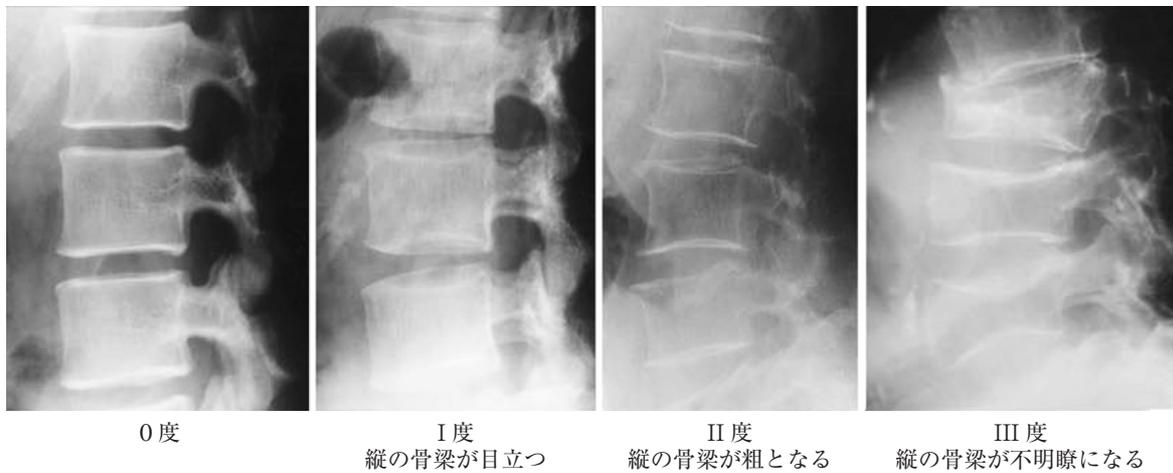


図2 単純X線写真による腰椎骨萎縮度分類 (慈大式分類)

画像診断

1. 単純X線写真による診断

腰椎単純X線写真による骨萎縮度分類 (慈大式分類) を用いる (図2).

2. 骨密度測定

骨密度測定の方法および部位は表1のごとくである。理想的には、腰椎・大腿骨近位部の骨密度をDXA法によって測定することが望ましいが、測定機器が大がかりで、一般の診療所には設置困難であること、また測定・解析に時間が掛かることなどから、すべての患者にこの方法を用いるのは現実的ではない。

治療に伴う経時変化を調べるのであれば、通常行わ

表1 骨密度測定

骨密度測定部位の組成と主なる測定法		
対象骨部位	海綿骨の比率	測定法
第2中手骨	2～3%	CXD法・DIP法・DXA法
脊椎・腰椎	60%	DXA法・QCT法
大腿骨頸部	25%	DXA法・pQCT法
橈骨遠位	5%～60%	DXA法
踵骨	95%	DXA法・SXA法・QUS法
全身骨	20%	

CXD: Computed X-ray Densitometry DIP: Digital Image Processing
 DXA: Dual X-ray Absorptiometry QCT: Quantitative CT
 pQCT: Peripheral QCT SXA: Single X-ray Absorptiometry
 QUS: Quantitative Ultrasound

表2 診断基準

原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000年度改訂版)

(低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患または続発性骨粗鬆症を認めず、骨評価の結果が下記の条件を満たす場合、原発性骨粗鬆症と診断する)

I. 脆弱性骨折あり (注1)		
II. 脆弱性骨折なし		
	骨密度値 (注2)	脊椎 X 線像での骨粗鬆化 (注3)
正常	YAM の 80% 以上	なし
骨量減少	YAM の 70% 以上 80% 未満	疑いあり
骨粗鬆症	YAM の 70% 未満	あり

YAM: young adult mean 若年成人平均値 (20～44歳)

注1 脆弱性骨折: 低骨量 (骨密度がYAMの80%未満, あるいは脊椎 X 線像で骨粗鬆化がある場合) が原因で, 軽微な外力によって発生した非外傷性骨折. 骨折部位は脊椎, 大腿骨頸部, 橈骨遠位端など

注2 骨密度は原則として腰椎骨密度とする. 但し, 高齢者において, 脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が適当でないとは判断される場合には大腿骨頸部骨密度とする. これらの測定が困難な場合には, 橈骨, 第2中手骨, 踵骨の骨密度を用いる.

注3 脊椎 X 線像での骨粗鬆化の評価は, 骨萎縮度判定基準を参考に行う. (日本骨代謝学会雑誌 2001年1月号より)

れている前腕骨や中手骨などの簡便な測定法であっても, 同一の測定法を用い, その数値を比較することで, その目的は十分に達せられる. また, スクリーニングの目的でも, まずは簡便な測定方法を用いることが実際には有用である.

診断

以上の各種検査の結果より, 診断は表2の診断基準に沿って確定される.

治療

骨粗鬆症の治療の目標は, 骨粗鬆症自体に症状が存

在せず, その合併症である骨折により日常生活動作の低下が問題であることから, あくまでも骨強度が低下したことにより生ずる骨折の予防であることを忘れてはならない.

1. 食事療法

成長期においては, 適切なカルシウム摂取が健全な骨格を作るために不可欠であるのは言うまでもない. 一方, 高齢者においては, すでに骨強度が低下している場合, カルシウムの摂取だけでは骨格機能の維持と言う目標を達成することは困難である. あくまでも骨の材料の供給と考えるべきではあるが, 治療の基本でもあり, 推奨カルシウム量を摂取するように食事内容に注意が必要である. また, 骨粗鬆症治療のためのビ

タミンD, Kの摂取目標量も参考とすべきである(表3).

骨折の予防効果も期待される.

2. 運動療法

運動の励行により, 閉経後女性の骨量低下を防止することが可能である. ウォーキング, ランニング, エアロビクスなどの中等度の運動が, 特に腰椎の骨量低下を防止するとの報告がある⁶. また, 活発な日常生活活動が大腿骨頸部骨折の予防に効果的であるとの報告もある⁷. これは, 階段の昇降や散歩程度でも十分に効果が示されている.

これらの運動により, 転倒の予防を介して二次的に

表3-1 カルシウムの摂取基準

年齢 (歳)	男性		女性	
	目安量	目標量	目安量	目標量
18-29	900	650	700	600
30-49	650	600	600	600
50-69	700	600	700	600
> 70	750	600	650	550

上限量は男女ともに 2,300mg/日
厚生労働省: 日本人の食事摂取基準 2005 年版より

表3-2 骨粗鬆症治療のためのカルシウム, ビタミンD, ビタミンK 摂取目標量

カルシウム	800mg 以上, 食事で十分に摂取できない場合には, 1,000mg のサプリメントを用いる.
ビタミンD	400 ~ 800IU (10 ~ 20µg)
ビタミンK	250 ~ 350µg

3. 理学療法

温熱療法等の物理療法は, 一般の慢性の腰痛に有効であるのと同様に, 骨粗鬆症の慢性期の腰痛に有効である.

4. 薬物療法

骨粗鬆症における脆弱性骨折予防のための薬物治療開始基準は, 表4に示すとおりである⁸.

現在, 本邦においては骨粗鬆症の治療に用いることのできる薬剤は多数存在するが, 骨量の増加, 骨折の予防に明らかなエビデンスを有し, 強く推奨されるもの(推奨グレードA)は bisphosphonate と SERM の二種類だけである(後述). その他, 特異なものとして, 骨粗鬆症による腰背痛に対するカルシトニン製剤の有効性が認められている.

その他の薬剤については, ある程度効果があるとする報告も見られるが, エビデンスが十分なものはほとんどなく, その推奨度は高くはない. 現実には, 単独使用よりは bisphosphonate や SERM との併用が考えられ, すでにこれらの併用療法が有効であるとの報告が散見されており, 今後のさらなる研究が待たれるところである.

(1) bisphosphonate 製剤

Bisphosphonate 製剤は, 椎体・非椎体骨折, さらに大腿骨頸部骨折のすべてにおいて, 有意に骨折発生率を抑制することが証明されており⁹⁻¹¹, 骨粗鬆症の治

表4 骨粗鬆症の薬物治療

骨粗鬆症治療についての基本的な考え方

1. 骨粗鬆症治療は骨折危険性を抑制し, QOL の維持改善をはかることを目的とする
2. 脆弱性骨折予防のための薬物治療開始基準は, 骨粗鬆症診断基準とは別に定める
3. 我が国では骨折危険因子として, 低骨密度, 既存骨折, 年齢に関するエビデンスがあり, WHO のメタアナリシスでは過渡のアルコール摂取 (1日2単位以上), 現在の喫煙, 大腿骨頸部骨折の家族歴が確定している.
4. 骨粗鬆症の薬物治療開始は上記の骨折危険因子を考慮して決定する.

脆弱性骨折予防のための薬物治療開始基準

- I. 脆弱性既存骨折がない場合
 - 1) 腰椎, 大腿骨, 橈骨または中手骨 BMD が YAM70% 未満
 - 2) YAM70% 以上 80% 未満の閉経後女性および 50 歳以上の男性で, 過渡のアルコール摂取 (1日2単位以上), 現在の喫煙, 大腿骨頸部骨折の家族歴のいずれか一つを有する場合*.
- II. 脆弱性骨折がある場合 (男女とも 50 歳以上)

*過渡のアルコール摂取 (1日2単位以上), 現在の喫煙, 大腿骨頸部骨折の家族歴は骨折のリスクを約2倍に上昇させる.

療の中心となる薬剤である。

現在、本邦ではアレンドロネートとリセドロネートの二種類が使用可能であり、従来の一日一回製剤のほか、コンプライアンスの向上と副作用の軽減を目的とした週一回製剤も処方することができる。

Bisphosphonate 製剤の重大な合併症として、顎骨壊死が知られているが、これらの例は悪性腫瘍の骨転移に対する点滴による大量投与例であり、骨粗鬆症の治療を目的とした少量投与の際の発生頻度はきわめて低く¹²、むしろ bisphosphonate 投与を中止するべきでないとする報告もある。

(2) SERM (selective estrogen receptor modulator)

SERM は、その作用機序からも、閉経後骨粗鬆症が適応であり、椎体骨折については骨折抑制作用が証明されているが、非椎体骨折については十分なエビデンスがまだない¹³。女性ホルモン特有の乳ガンや子宮癌などの副作用はないが、使用に当たっては、深部静脈血栓症などの既往がないことを確認の上で投与することが重要である。

おわりに

骨粗鬆症は、発症してからの治療も勿論重要であるが、若年期に十分な骨量を蓄えておくことが、その予防においても最も大切とされている。すなわち、若いうちから骨粗鬆症の予防に留意し、年齢とともに転倒の予防や、早期診断による骨量低下の予防などの積極的な治療を行うことにより、最大の問題点である骨折を回避することで QOL の高い生活を維持できるものと考えている。

文 献

1. Committee for Osteoporosis Treatment of The Japanese Orthopaedic Association. Nationwide survey of hip fractures in Japan. *J Orthop Sci* 2004; 9: 1-5.
2. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement 2000; 17: 1-45.
3. 藤原佐枝子, 増成直美, 児玉和紀, 福永仁夫: 腰椎・大腿骨骨塩量カットオフ値を使った骨粗鬆症有病率の検討. *Osteoporosis Jpn* 1997; 5: 223-226.
4. 山本逸雄: 骨粗鬆症人口の推定. *Osteoporosis Jpn* 1999; 7: 10-11.

5. Siminoski K, Warshawski RS, Jen H, Lee K: The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006; 17: 290-296.
6. Bérard A, Bravo G, Gauthier P: Meta-analysis of the Effectiveness of Physical Activity for the Prevention of Bone Loss in Postmenopausal Women. *Osteoporos Int* 1997; 7: 331-337.
7. Joakimsen RM, Magnus JH, Fønnebo V: Physical Activity and Predisposition for Hip Fracture: A Review. *Osteoporos Int* 1997; 7: 503-513.
8. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編: 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006年版, ライフサイエンス出版 東京.
9. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR, for the FIT research group: Fracture Risk Reduction with Alendronate in Women with Osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118-4124.
10. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Keller M, Chesnut CH III, Brown J, Eriksen EF, Hoeslyni MS, Axelrod DW, Miller PD: Vertebral Efficacy with Resedronate Therapy (VERT) Study Group: Effects of Risedronate Treatment on Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women With Postmenopausal Osteoporosis; A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 1999; 282: 1344-1352.
11. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY: for the Hip Intervention Program Study Group: Effect of Risedronate on the Risk of Hip Fracture in Elderly Women. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-340.
12. Khan AA, Sandor GKB, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, Peters E, Hanley DA, Chaudry SR, Dempster DW, Glorieux FH, Neville AJ, Talwar RM, Clokie CM, Mardini MA, Paul T, Khosla S, Josse RG, Sutherland S, Lam DK, Carmichael RP, Blanas N, Kendler D, Petak S, St-Marie LG, Brown J, Evans AW, Rios L, Compston JE: Canadian Consensus Practice Guidelines for Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw. *J Rheumatol* 2008; 35: 1391-1397.
13. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cumming SR: for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators: Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Raloxifene: Results From a 3-year Randomized Clinical Trial. *JAMA* 1999; 282: 637-645.

(受付: 2008年12月15日)

(受理: 2009年1月9日)

1. 神経科学シリーズ

脳梗塞モデルに対する骨髄細胞移植 (6)

上田 雅之 神谷 信雄 須田 智 片山 泰朗

日本医科大学大学院医学研究科神経・腎臓・膠原病リウマチ学

1. Neuroscience Series

Transplantation of Bone Marrow Cells in a Focal Ischemia Model (6)

Masayuki Ueda, Nobuo Kamiya, Satoshi Suda and Yasuo Katayama

Department of Neurological, Nephrological and Rheumatological Science,

Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

We describe cell transplantation for experimental brain infarction. Pluripotent embryonic stem (ES) cells, fetal and adult neural stem cells, and bone marrow cells are considered to be possible donor cells for transplantation. In addition, recently established inducible pluripotent stem (iPS) cells are also candidate donor cells. Because an embryo or fetus is required to obtain ES and fetal neural stem cells, obtaining such cells is ethically problematic. Adult neural stem cells are difficult to obtain, because these cells are present in the subventricular zone and the hippocampus. Although iPS cells can be used for autologous transplantation, gene transfection is necessary to produce these cells. Bone marrow cell transplantation has been established as a hematologic treatment. Bone marrow contains pluripotent bone marrow stromal cells (BMSCs) that can be used for autologous transplantation. BMSC transplantation reportedly results in good functional recovery and infarct volume reduction in an experimental stroke model. BMSCs produce various trophic factors, such as vascular endothelial growth factor, hepatocyte growth factor, and nerve growth factor, which decrease apoptosis in the ischemic boundary zone. BMSCs require a period of cell culture before transplantation, whereas bone marrow mononuclear cells (BMMCs) can be collected autologously just before administration. This ease of collection may provide a clinical advantage, although BMSCs may have a greater protective potential than do BMMCs. We examined the effects of BMMC transplantation in an experimental stroke model. Autologous BMMCs were obtained from each rat, and animals were subjected to 90 minutes of focal ischemia followed by BMMC administration via the ipsilateral carotid artery or the femoral vein immediately after reperfusion. Infarct volume and motor function were assessed at 24 hours and at 7 days after reperfusion. Infarct volume reduction and good motor function were observed in animals that had undergone intra-arterial BMMC transplantation. BMMCs were labeled with PKH26 before administration, and many PKH26-positive cells were observed within the ischemic hemispheres of rats that had

undergone intra-arterial BMMC transplantation. The larger number of transplanted BMSCs in the brain during the early stage of reperfusion may be important for the protective effect. Further investigations are necessary to establish cell transplantation therapy for ischemic stroke.

(日本医科大学医学会雑誌 2009; 5: 47-52)

Key words: bone marrow mononuclear cells, bone marrow stromal cells, transplantation, ischemic stroke, neuroprotection

はじめに

従来、脳組織には再生能力がないと考えられていたが、脳虚血後の海馬歯状回において神経幹細胞が増殖して最終的に神経細胞に分化すること¹、さらには神経栄養因子である上皮成長因子 (epidermal growth factor: EGF) と線維芽細胞増殖因子-2 (fibroblast growth factor-2: FGF-2) を投与することで内在性神経幹細胞による神経新生を賦活できること²が証明され、脳梗塞再生療法の可能性が脚光を浴びることとなった。しかし、内在性神経幹細胞からの神経新生は脳神経細胞全体からみるとごくわずかであり、臨床応用に際しては“数少ない内在性神経幹細胞を効率よく動員して神経新生を制御する”という大きなハードルを超えなければならない。このような観点から脳梗塞再生療法のもうひとつの可能性である細胞移植も注目されている。本稿では、脳梗塞再生医療に対する細胞移植療法における骨髄細胞移植の基礎的知見について脳梗塞モデルに対する骨髄細胞移植を中心に概説する。

移植細胞

移植に用いるドナー細胞としては、胚性幹細胞 (embryonic stem cell: ES 細胞)、胎児および成人由来神経幹細胞、そして骨髄細胞などがあるが、最近樹立された人工多能性幹細胞 (inducible pluripotent stem cell: iPS 細胞) もその候補となり得る。

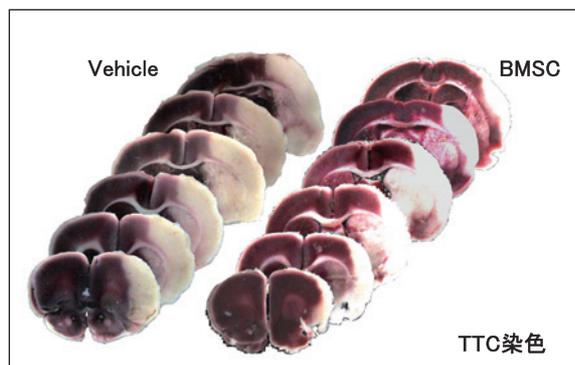
万能細胞として知られる ES 細胞は、きわめて高い増殖能・分化能を有する魅力的な細胞である。ES 細胞の脳梗塞モデルに対する移植については、神経幹細胞まで分化させた細胞をマウス脳内に移植した実験が報告されており、移植後にそれらの細胞が虚血半球に広範に分布したうえで神経細胞・グリア細胞に分化することが確認されている³⁴。しかし、ES 細胞ではその高い増殖能・分化能の制御が問題で神経系組織以外への分化や腫瘍化が知られており、また受精卵からし

か得ることができないため、倫理的問題を抱えていることは周知の事実である。胎児由来神経幹細胞移植は、パーキンソン病における細胞移植療法としてすでに臨床応用されているが^{5,6}、移植に必要な細胞数の確保に多くの胎児を必要とすることが倫理的に問題となっている。なお ES 細胞も胎児由来神経幹細胞も自家移植は不可能であり、移植後の拒絶反応への対応も必要である。成人由来神経幹細胞は理論的には自家移植が可能であるが、側脳室周囲や海馬からの採取が必要であり、現実問題として臨床応用には困難をきわめられると思われる。ES 細胞類似の増殖能・分化能を有する iPS 細胞は、体細胞由来であることから ES 細胞の抱える倫理的問題を回避することが可能であるが、その樹立に癌関連遺伝子 c-Myc を含む 4 因子を導入する必要があったことから^{7,8}、移植後の腫瘍化が懸念された。その後、c-Myc を除いた 3 因子の導入でも iPS 細胞を得ることができると報告されたが、作成効率がきわめて悪いことが問題である⁹。

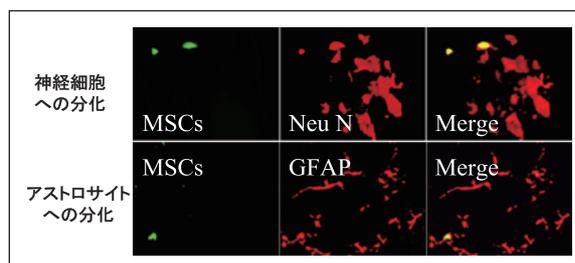
これらの細胞移植における倫理的・方法論的問題に対するひとつの解決策が骨髄細胞移植である。骨髄中に存在する細胞が血液細胞以外に分化することはよく知られており、再生医療におけるドナー細胞として期待されている。骨髄移植は血液疾患領域において臨床的に確立した方法であることと自家移植が可能であることから、脳梗塞に対する細胞療法としての臨床応用に最も近いと考えられ、実際に本邦においても臨床研究が進行している。

脳梗塞モデルに対する骨髄細胞移植

骨髄には大部分を占める造血細胞に加え、少数の細胞網構造を示す骨髄間質細胞 (bone marrow stromal cell: BMSC) も含まれる。骨髄細胞の初期培養において培養容器底に付着する BMSC は、造血細胞から分離して培養することができる。BMSC はサイトカインを産生することで骨髄造血機能を支えるための微小環境を維持しているが、これらには神経栄養因子と



A: 骨髄間質細胞(BMSC)移植による脳梗塞縮小効果



B: 移植骨髄間質細胞(BMSC)の分化

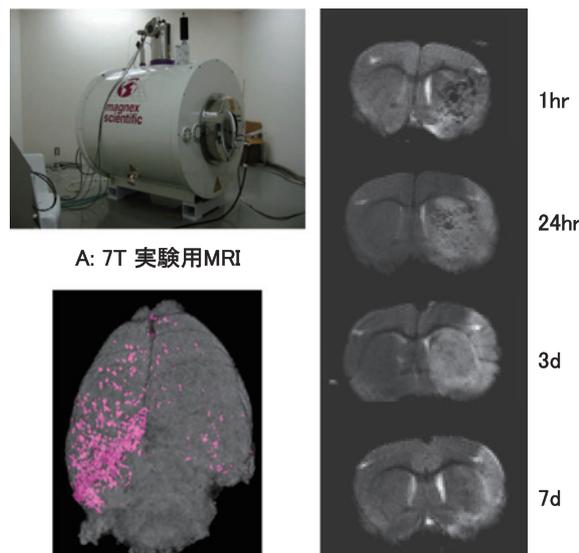
図1 ラット脳梗塞モデルにおける骨髄間質細胞移植の効果

ラット90分中大脳動脈閉塞モデルにおいて、再灌流3時間後に Vehicle または GFP ラット由来骨髄間質細胞 (BMSC) を経静脈的に移植し、再灌流24時間後にラット脳の冠状切片 (2mm厚) を2,3,5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) 染色したものを示す (A: 上段)。TTC 染色で染色されない梗塞巣 (白い部分) は、Vehicle 移植と比べ BMSC 移植で縮小していた。

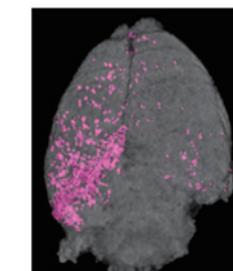
また同モデルにおいて移植1カ月後の凍結脳切片を用いた免疫組織化学を示す (B: 下段)。GFP ラット由来の移植細胞の一部が NeuN 陽性神経細胞および GFAP 陽性アストロサイトへ分化することが確認された。

して知られるものも含まれる。さらに BMSC には多分化能を有する多能性幹細胞が含まれ、中胚葉由来細胞のみならず神経細胞やグリア細胞などの外胚葉由来細胞へも分化し得ることが知られている¹⁰。

脳梗塞に対する骨髄細胞移植は、Chenらがラット脳梗塞モデルにおけるラット由来 BMSC の脳内移植の有効性を報告したことに始まる¹¹。その後もラット由来 BMSC の脳内移植、経静脈的投与および経動脈的投与の効果がラット脳梗塞モデルにおいて検証され、梗塞が完成した後 (虚血導入24時間後) の移植においても機能改善をもたらすことが報告された¹²⁻¹⁴。さらにはヒト由来 BMSC も同様のラット脳梗塞モデルにおいて有効性を示すことが明らかとなった¹⁵。移植された BMSC は脳内で増殖して梗塞周辺部



A: 7T 実験用MRI



B: 移植細胞の分布 (再灌流1時間後: 3D表示)

C: 移植細胞の経時的動態 (T2強調画像)

図3 ラット脳梗塞モデルにおける移植骨髄単核球細胞の動態

ラット90分中大脳動脈閉塞モデルにおいて、超磁性体鉄で標識した自己骨髄由来 BMMC を再灌流直後に同側総頸動脈内に移植し、移植細胞の動態を実験用7T MRI (A) を用いて再灌流1時間後から7日後まで観察した。標識移植細胞は再灌流1時間後には虚血半球に広範に分布し (B)、T2 強調画像において低信号を示す移植細胞は経時的にその数を減らすことが観察された (C)。

に遊走することがマウス脳梗塞モデルで明らかとなり¹⁶、障害部位周辺で産生される monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) などのサイトカインが BMSC 遊走に関与することも示唆された¹⁷。さらにラット脳梗塞モデルに BMSC を移植すると神経細胞のアポトーシスが抑制されることが報告され¹⁸、BMSC 移植には神経保護作用があることも示唆された。われわれもラット90分中大脳動脈閉塞モデルにおいて再灌流3時間後の GFP ラット由来の BMSC 移植の脳梗塞縮小効果 (図 1A: 上段) および移植された BMSC の NeuN 陽性神経細胞・GFAP 陽性アストロサイトへの分化 (図 1B: 下段) を確認している。BMSC が産生するサイトカインとして血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF)、肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor: HGF)、神経成長因子 (nerve growth factor: NGF)、グリア細胞株由来神経栄養因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor: GDNF)、FGF-2 などが明らかとされ^{19,20}、脳梗塞モデルにおける神経保護作用として BMSC がサイトカインソースとして働く機序が示された²¹。実際に神経保護活性を有するサイトカイン

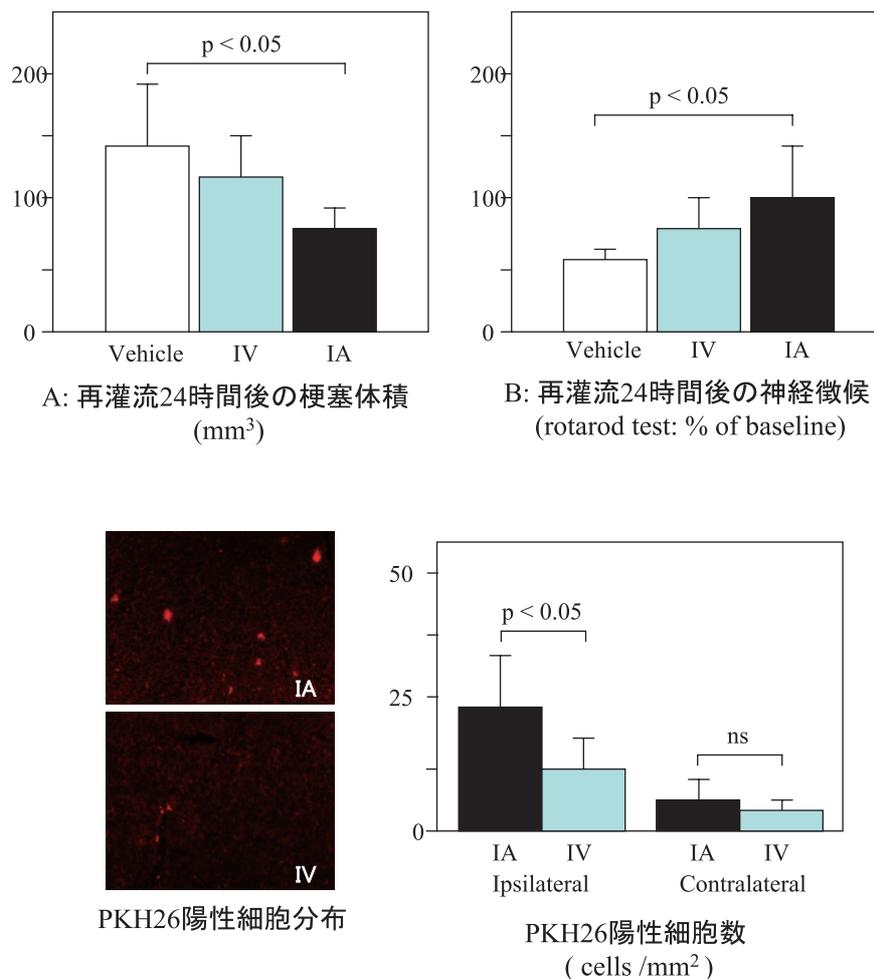


図2 ラット脳梗塞モデルにおける骨髄単核球細胞移植の効果 (文献25より改変)
 ラット90分中大脳動脈閉塞モデルにおいて、再灌流直後のVehicle移植、自己骨髄由来骨髄単核球細胞(BMMC)の経静脈的移植(IV)または同側総頸動脈内移植(IA)の再灌流24時間後の梗塞体積(TTC染色)および神経徴候(ロタロッドテスト)に及ぼす影響を示す。Vehicle群と比較して、BMMC総頸動脈内移植群において梗塞体積の有意な縮小(A)と神経徴候の有意な改善(B)を認め、BMMC経静脈的移植においては梗塞体積も神経徴候も有意な変化は認めなかった。
 またPKH26で標識したBMMCを用い、総頸動脈内移植では経静脈的移植と比較してより多くの標識細胞が虚血半球に存在すること(再灌流1時間後)を確認した(C)。

遺伝子を導入したBMSCは、ラット脳梗塞モデルにおいてより強力な脳梗塞縮小効果と機能改善効果を示すことが報告されている^{22,23}。

このように脳梗塞モデルに対する魅力的な効果を有するBMSCではあるが、移植に必要な細胞数を確保するためには培養期間を要することから神経保護効果を期待して急性期脳梗塞の治療に自家移植として応用するには困難が予想される。一方、密度勾配遠心法を用いて骨髄細胞から得る単核球分画(bone marrow mononuclear cell: BMMC)には造血幹細胞、血管前駆細胞、MSCなどが含まれ、サイトカインソースとしての機能が期待できる。ラット脳梗塞モデルに対す

るBMMCの移植実験では、移植細胞が脳梗塞周囲に分布・生着して一部が神経細胞・グリア細胞に分化することと脳梗塞縮小効果・機能改善効果が認められることが確認され、より早期の投与の方が効果的であることも示唆された²⁴。

われわれもBMMCの神経保護効果に注目しており、臨床応用を視野に入れた基礎実験を行っている²⁵。雄性SDラットの自己骨髄細胞を大腿骨より採取し、密度勾配遠心法を用いてBMMCを分離した。90分間の一過性左中大脳動脈閉塞を行い、得られたBMMC(1×10⁷)を虚血再灌流直後に同側総頸動脈あるいは大腿静脈より投与、24時間後および7日後に梗塞体

積と神経徴候の評価を行った。この実験条件では、BMMC 静脈投与では認められなかった梗塞縮小・機能回復効果が BMMC 総頸動脈投与では認められた(図 2A, B)。さらに PKH26 で標識した BMMC を用いて総頸動脈投与ではより多くの標識細胞が虚血半球に存在することも確認し(図 2C)、脳梗塞周囲に導入する移植細胞数を多くする手段として総頸動脈投与も考慮すべきことが示唆された。さらに超磁性体鉄(super paramagnetic iron oxide : SPIO) で標識した BMMC を脳梗塞ラットに総頸動脈経路で移植し、移植細胞の動態を実験用 7T MRI (図 3A : Varian Technology Japan, UNITY INOVA 300 型) を用いて観察することも可能であり、SPIO で標識された移植細胞は再灌流直後には虚血半球に広範に分布し(図 3B)、その後は T2 強調画像において低信号のスポットとして認められる移植細胞は経時的にその数を減らすことが明らかとなった(図 3C)。

おわりに

発症 3 時間以内の超急性期脳梗塞に対する rt-PA 静注の承認を受け、脳梗塞の治療は Brain attack キャンペーンに代表されるように超急性期にいかに対応するかという時代に入ってきた。一方で大半の脳梗塞患者は rt-PA 静注の適応外であり、後遺症として重篤な神経脱落症状を呈していることも避けることのできない現実である。本稿で紹介した脳梗塞に対する細胞移植療法は、今後の脳梗塞の臨床において治療オプションとなり得るものである。この分野の研究のさらなる進展を願ってやまない。

文 献

- Liu J, Solway K, Messing RO, Sharp FR: Increased neurogenesis in the dentate gyrus after transient global ischemia in gerbils. *J Neurosci* 1998; 18: 7768-7778.
- Nakatomi H, Kuriu T, Okabe S, Yamamoto S, Hatano O, Kawahara N, Tamura A, Kirino T, Nakafuku M: Regeneration of hippocampal pyramidal neurons by recruitment of endogenous neural progenitors: An animal model for a neuronal replacement therapy for ischemic brain injury. *Cell* 2002; 110: 429-441.
- Takagi Y, Nishimura M, Morizane A, Takahashi J, Nozaki K, Hayashi J, Hashimoto N: Survival and differentiation of neural progenitor cells derived from embryonic stem cells and transplanted into ischemic brain. *J Neurosurg* 2005; 103: 304-310.
- Hayashi J, Takagi Y, Fukuda H, Imazato T, Nishimura M, Fujimoto M, Takahashi J, Hashimoto N, Nozaki K: Primate embryonic stem cell-derived neuronal progenitors transplanted into ischemic brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26: 906-914.
- Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, DuMouchel W, Kao R, Dillon S, Winfield H, Culver S, Trojanowski JQ, Eidelberg D, Fahn S: Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 710-719.
- Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessl AJ, Sossi V, Brin MF, Shannon KM, Nauert GM, Perl DP, Godbold J, Freeman TB: A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 54: 403-414.
- Takahashi K, Yamanaka S: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-676.
- Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007; 131: 861-872.
- Nakagawa M, Koyanagi M, Tanabe K, Takahashi K, Ichisaka T, Aoi T, Okita K, Mochiduki Y, Takizawa N, Yamanaka S: Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts. *Nat Biotechnol* 2008; 26: 101-106.
- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR: Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143-147.
- Chen J, Li Y, Chopp M: Intracerebral transplantation of bone marrow with BDNF after MCAo in rat. *Neuropharmacology* 2000; 39: 711-716.
- Chen J, Li Y, Wang L, Zhang Z, Lu D, Lu M, Chopp M: Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats. *Stroke* 2001; 32: 1005-1011.
- Li Y, Chen J, Wang L, Lu M, Chopp M: Treatment of stroke in rat with intracarotid administration of marrow stromal cells. *Neurology* 2001; 56: 1666-1672.
- Chen J, Li Y, Wang L, Lu M, Zhang X, Chopp M: Therapeutic benefit of intracerebral transplantation of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats. *J Neurol Sci* 2001; 189: 49-57.
- Li Y, Chen J, Chen XG, Wang L, Gautam SC, Xu YX, Katakowski M, Zhang LJ, Lu M, Janakiraman N, Chopp M: Human marrow stromal cell therapy for stroke in rat: Neurotrophins and functional recovery. *Neurology* 2002; 59: 514-523.
- Yano S, Kuroda S, Shichinohe H, Hida K, Iwasaki Y: Do bone marrow stromal cells proliferate after transplantation into mice cerebral infarct? -a double labeling study. *Brain Res* 2005; 1065: 60-67.
- Wang L, Li Y, Chen J, Gautam SC, Zhang Z, Lu M, Chopp M: Ischemic cerebral tissue and MCP-1 enhance rat bone marrow stromal cell migration in interface culture. *Exp Hematol* 2002; 30: 831-836.
- Chen J, Li Y, Katakowski M, Wang L, Lu D, Lu M, Gautam SC, Chopp M: Intravenous bone marrow stromal cell therapy reduces apoptosis and promotes endogenous cell proliferation after stroke in female rat. *J Neurosci Res* 2003; 73: 778-786.
- Garcia R, Aguiar J, Alberti E, de la Cuetara K, Pavon N: Bone marrow stromal cells produce nerve growth factor and glial cell line-derived neurotrophic factors.

- Biochem Biophys Res Commun 2004; 316: 753-754.
20. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Lee CW, Barr S, Fuchs S, Epstein SE: Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote in vitro and in vivo arteriogenesis through paracrine mechanisms. *Circ Res* 2004; 94: 678-685.
 21. Kurozumi K, Nakamura K, Tamiya T, Kawano Y, Ishii K, Kobune M, Hirai S, Uchida H, Sasaki K, Ito Y, Kato K, Honmou O, Houkin K, Date I, Hamada H: Mesenchymal stem cells that produce neurotrophic factors reduce ischemic damage in the rat. *Mol Ther* 2005; 11: 96-104.
 22. Ikeda N, Nonoguchi N, Zhao MZ, Watanabe T, Kajimoto Y, Furutama D, Kimura F, Dezawa M, Coffin RS, Otsuki Y, Kuroiwa T, Miyatake S: Bone marrow stromal cells that enhanced fibroblast growth factor-2 secretion by herpes simplex virus vector improve neurological outcome after transient focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 2005; 36: 2725-2730.
 23. Zhao MZ, Nonoguchi N, Ikeda N, Watanabe T, Furutama D, Miyazawa D, Funakoshi H, Kajimoto Y, Nakamura T, Dezawa M, Shibata M, Otsuki Y, Coffin RS, Liu WD, Kuroiwa T, Miyatake S: Novel therapeutic strategy for stroke in rats by bone marrow stromal cells and *ex vivo* HGF gene transfer with HSV-1 vector. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26: 1176-1188.
 24. Iihoshi S, Honmou O, Houkin K, Hashi K, Kocsis JD: A therapeutic window for intravenous administration of autologous bone marrow after cerebral ischemia in adult rats. *Brain Res* 2004; 1007: 1-9.
 25. Kamiya N, Ueda M, Igarashi H, Nishiyama Y, Suda S, Inaba T, Katayama Y: Intra-arterial transplantation of bone marrow mononuclear cells immediately after reperfusion decreases brain injury after focal ischemia in rats. *Life Sci* 2008; 83: 433-437.

(受付 : 2008 年 9 月 1 日)

(受理 : 2008 年 9 月 18 日)

—症例から学ぶ—

出血性胃潰瘍（吐血）を契機に発見された同時性多発早期胃癌の1例

坊 英樹¹ 豊田 哲鎬¹ 近藤 恭司¹
 渡辺 昌則¹ 徳永 昭¹ 田尻 孝²

¹日本医科大学武蔵小杉病院消化器病センター

²日本医科大学大学院医学研究科臓器病態制御外科学

A Case of Gastric Cancer Diagnosed by Endoscopy Performed for Bleeding
 from a Coexisting Gastric Ulcer

Hideki Bou¹, Tetsutaka Toyoda¹, Kyouji Kondou¹,

Masanori Watanabe¹, Akira Tokunaga¹ and Takashi Tajiri²

¹Institute of Gastroenterology, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

²Surgery for Organ Function and Biological Regulation, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

A 65-year-old man visited our hospital because of hematemesis. Endoscopic examination revealed a hemorrhagic gastric ulcer in the upper body of the stomach and also type IIc and type II a early gastric cancer. We performed total gastrectomy with a Roux-en-Y reconstruction. Thus, in cases of hematemesis originating from a stomach lesion, it is extremely important to closely examine not only the lesion itself, but also regions other than the lesion, especially in the anal aspect of the stomach, during endoscopy¹.

(日本医科大学医学会雑誌 2009; 5: 53-56)

Key words: early gastric cancer, gastric ulcer, hematemesis, gastroscope

症例供覧

(1) 患者背景

68歳男性，仕事は会社員．既往歴：40年前右鼠径ヘルニアにて根治術，3年前痔瘻にて根治術施行，1年前より前立腺肥大にてハルナール内服中，難聴であるが治療通院歴なし．家族歴：15年前に妻が心臓病にて他界，その後独り暮らしである．生活歴は20歳より1日タバコ20～30本，飲酒は1日3合程度である．

(2) 現病歴

2,3日前より心窩部痛あり．平成20年5月夜間赤褐色調の吐血を認めたため救急車にて当院へ搬送となる．

(3) 初診時現症

身長158.5 cm，体重58.5 kg，BMI 23.3．意識清明．血圧128/72 mmHg．脈拍数84/分 整．呼吸数20/分．結膜に貧血・黄疸なし．胸部は心音・呼吸音ともに異常を認めない．腹部は上腹部に軽度圧痛認めるが反跳痛・筋性防御認めず．浮腫なし．

Correspondence to Hideki Bou, Institute of Gastroenterology, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital, 1-396 Kosugi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki, Kanagawa 211-8533, Japan

E-mail: bou@nms.ac.jp

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

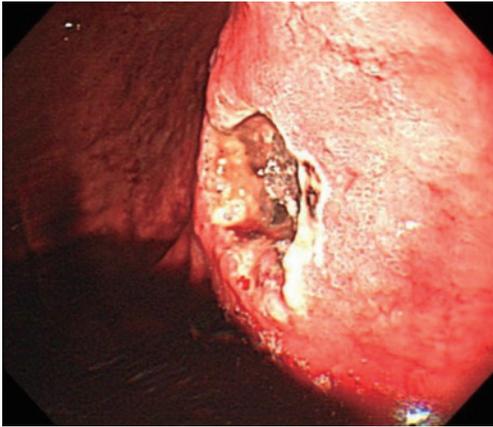


写真 1-① 初診時 GS；胃体上部後壁 Forrest IIb



写真 2-① 入院翌日 GS；胃体上部後壁 Forrest IIa
病理組織診；Group II
その近傍 Kissing ulcer

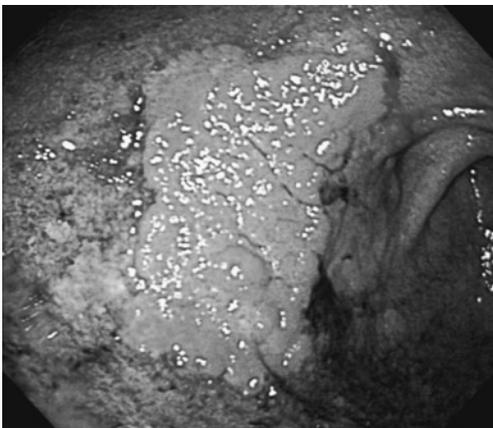


写真 1-② 初診時；胃角部小弯前壁扁平隆起性病変

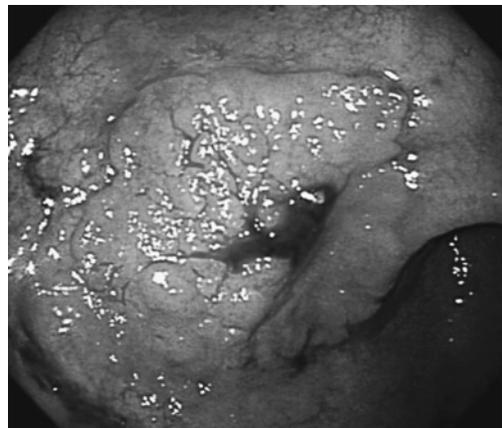


写真 2-② 入院翌日；胃角部小弯前壁扁平隆起性病変
病理組織診；Group III (Tubular adenoma
with sever atypia)

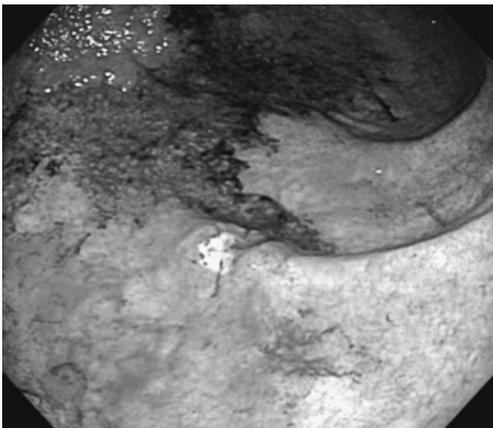


写真 1-③ 初診時；胃体下部大弯潰瘍 (A2 stage)
その肛側に潰瘍癒痕

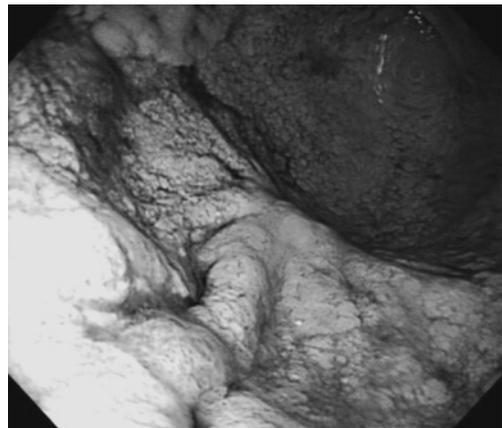


写真 2-③ 入院翌日；胃体下部大弯 IIc 様病変
病理組織診；Group II
その口側潰瘍性病変 (H1 stage)
病理組織診；Group III (Atypical gastric
mucosa)

(4) 初診時検査所見

初診時採血は表 1 に示す。特に貧血を認めず、血液生化学所見では尿にてケトン体±、また軽度の BUN, T-Bil, BS, CRP の上昇認める以外異常所見なし。緊

急上部内視鏡所見では、胃内に凝血塊の貯留あり、写真 1-① に示すように胃体中上部後壁に約 1.5 cm 大、

表1 検査成績 (入院時)

末梢血		血液生化学	
白血球数 (μL)	9,400	ALP (IU/L)	181
赤血球数 (×10 ⁴ /μL)	425	GOT (IU/L)	19
Hb (g/dL)	14.4	GPT (IU/L)	15
Ht (%)	40.7	LDH (IU/L)	140
血小板数 (×10 ³ /μL)	185	AMY (IU/L)	47
		TP (g/dL)	6.0
尿		ALB (g/dL)	3.7
蛋白	-	BUN (mg/dL)	36.5
糖	-	Cr (mg/dL)	0.61
潜血	-	Na (mEq/L)	141
ケトン体	±	K (mEq/L)	4.0
		Cl (mEq/L)	108
		T-Bil (mg/dL)	1.37
		FBS (mg/dL)	154
		CRP (mg/dL)	0.9

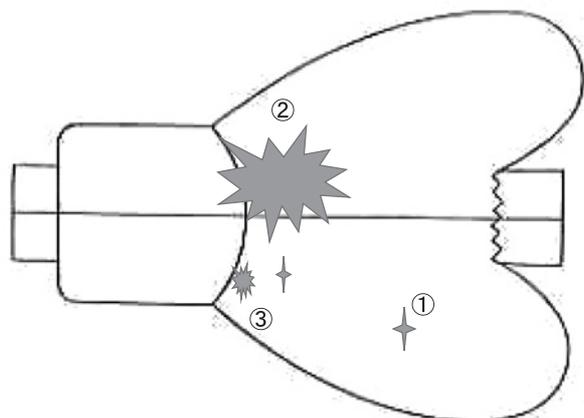


図1

- ①：胃体上部後壁出血性潰瘍 (Forrest IIb)
- ②：胃角部小弯前壁扁平隆起性病変
- ③：胃体下部・胃角部大弯潰瘍 (A2 stage)
その肛門側に潰瘍瘢痕

潰瘍底に凝血塊付着した (Forrest IIb) の出血性胃潰瘍を認めた。写真1-②に示すように胃角部前壁に4~5 cm 大扁平隆起性病変、写真1-③に示すように胃体下部大弯に1 cm 大露出血管伴わない A2 stage の胃潰瘍を認めた。検査中、活動性出血はみられず内視鏡的止血術は施行しなかった。病変の位置関係は図1参照。

診断と治療経過

出血性胃潰瘍の診断にて入院加療となった。絶食にて経静脈的酸分泌抑制剤 (H2RA; ファモチジン 40 mg/day) にて治療開始。翌日 (入院2日目) 再出血の有無の確認、生検精査目的にて上部内視鏡検査施

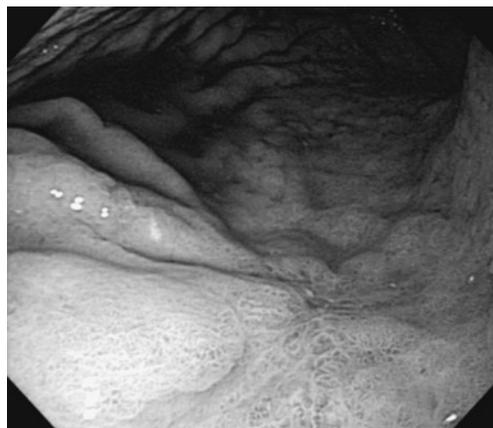


写真3-① 入院13日目; 胃体上部後壁潰瘍瘢痕
病理組織診: Group I



写真3-② 入院13日目; 胃角部小弯前壁扁平隆起性病変
病理組織診: Group V

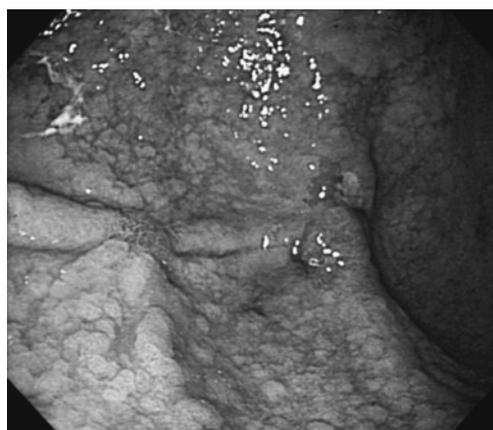


写真3-③ 入院13日目; 胃体下部大弯潰瘍性病変
病理組織診: Group V
その口側に IIc 様病変
病理組織診: Group I

行。写真2-①に示すように、今回は潰瘍底に露出血管 (Forrest IIa) を認めたため HSE 局注にて予防的

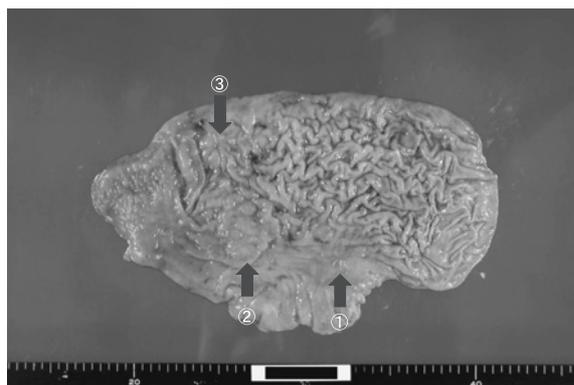


写真4 切除標本（小弯切開）

- ① : Gastric ulcer
- ② : Tubular adenocarcinoma, well differentiated type, IIa, 5×4.5 cm, m, int, INF α , ly0, v0, n0, pm-, dm-, stage IA
- ③ : Tubular adenocarcinoma, well differentiated type, IIc, 0.6×0.7 cm, sm1, int, INF β , ly0, v0, n0, pm-, dm-, stage IA

止血術施行。さらに、潰瘍辺縁の不整所見認めため、同部より2カ所生検。写真2-②に示す胃角部前壁の5×4 cm大、やや白色調の扁平隆起性病変に対し生検2カ所。写真2-③に示す胃体下部大弯のひだ集中を伴うIIc様病変に対し2カ所生検、その口側にA2~H1 stageの胃潰瘍より生検1カ所。また、迅速ウレアーゼテストは陽性。入院7日目より経口摂取開始。入院13日目に上部内視鏡検査再検とした。写真3-①, ②, ③に示すように、胃角部小弯前壁の扁平隆起性病変(②)と胃体下部大弯のひだ集中をともなうIIc様病変に新たな潰瘍形成を認め(③)、同部よりGroup V, ①はGroup Iであった。

以上より胃潰瘍からの出血を契機として上部内視鏡

検査にて発見された同時多発性胃癌と診断し、術前検査の上、平成20年6月外科的治療を行った。

cStage IA. 胃全摘術 D1+ α 施行。

切除標本：写真4

組織所見：写真4①：Gastric ulcer scar. 写真4②：Tubular adenocarcinoma, well differentiated type, 0-IIa, 5×4.5 cm, m, int, INF α , ly0, v0, n0, pm-, dm-, stage IA. 写真4③：Tubular adenocarcinoma, well differentiated type, 0-IIc, 0.6×0.7 cm, sm1, int, INF β , ly0, v0, n0, pm-, dm-, stage IA.

術後経過順調にて術後12日目に退院。現在外来通院中である。

診療のポイント：出血性胃潰瘍の診断治療は緊急を要し内視鏡的止血術は重要な治療手段である。しかしながら、止血術だけにとらわれるのではなく、胃癌との鑑別や出血性潰瘍以外の部位における、癌の併存を考慮するとともに、今回のような慎重な経過観察が重要であることを忘れてはならない。

文献

1. 坊 英樹, 駒崎敏昭, 前島顕太郎, 松信哲朗, 鈴木洋一, 山田雄介, 重光剛志, 渡辺昌則, 徳永 昭：胃潰瘍併存胃癌の検討. Progress of Digestive Endoscopy 2004; 65: 34-37.

(受付：2008年12月5日)

(受理：2009年1月9日)

—症例報告—

術前に診断しえた胆嚢捻転症の1例

山初 和也 吉田 寛 真々田裕宏 谷合 信彦 有馬 保生
横室 茂樹 相本 隆幸 中村 慶春 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

A Case Report of Acute Torsion of the Gallbladder Diagnosed Preoperatively

Kazuya Yamahatsu, Hiroshi Yoshida, Yasuhiro Mamada,

Nobuhiko Taniai, Yasuo Arima, Shigeki Yokomuro,

Takayuki Aimoto, Yoshiharu Nakamura and Takashi Tajiri

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

Abstract

Torsion of the gallbladder is a rare condition that most commonly affects the elderly. This condition is rarely diagnosed preoperatively despite advances in diagnostic imaging. We report a case of torsion of the gall bladder diagnosed preoperatively. An 81-year-old woman presented with right upper quadrant pain. Initial laboratory tests revealed elevation of the white blood cell count to 15,900 / μ L (normal, 4,000 to 8,000 / μ L) and mild liver dysfunction. Ultrasonography and computed tomography revealed swelling of the gall bladder with increased wall thickness, but neither examination showed any gallstones. Percutaneous transhepatic gall bladder drainage was performed, and bloody bile juice was obtained. Cholangiography via the drainage catheter of the gall bladder and endoscopic retrograde cholangiography revealed smooth tapering of the neck of the gall bladder. We diagnosed acute torsion of gallbladder and brought the patient to the operating theatre for laparoscopic cholecystectomy. Intraoperatively, we observed that the gallbladder had undergone complete torsion and appeared gangrenous. Routine cholecystectomy was then performed, and the patient recovered without incident.

(日本医科大学医学会雑誌 2009; 5: 57-60)

Key words: gall bladder, torsion, preoperative diagnosis, laparoscopic cholecystectomy

緒言

胆嚢捻転症は1898年にWendel¹により初めて報告され、本邦では1932年に横山²により報告された比較的まれな疾患である。本症は、まず先天性要因として

浮遊胆嚢と呼ばれる異常な可動性を有する胆嚢が存在し、これに捻じれをきたす種々の後天性要因が加わり捻転をきたすものである。今回われわれは術前に画像診断にて本症と診断し、腹腔鏡下胆嚢摘出術にて治癒しえた1例を経験したので報告する。

Correspondence to Kazuya Yamahatsu, Department of Surgery, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: yama-8@nms.ac.jp

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

表1 入院時検査所見

WBC	15,900 / μ L	T-bil	2.0 mg/dL
RBC	370×10^4 / μ L	T-Cho	182 mg/dL
Hb	12.3 g/dL	TG	39 mg/dL
Ht	38.8 %	Na	136 mEq/L
Plt	17.5×10^4 / μ L	K	4.0 mEq/L
GOT	56 IU/L	Cl	101 mEq/L
GPT	35 IU/L	BUN	11.1 mg/dL
LDH	601 IU/L	Cre	0.77 mg/dL
ALP	190 IU/L	TP	7.3 g/dL
γ -GPT	22 IU/L	Alb	4.1 g/dL
CPK	334 IU/L	CRP	17.0 mg/dL

症 例

患者：81歳，女性

主訴：右季肋部痛

家族歴，既往歴：特記すべき事なし（常用薬なし）

現病歴：朝食後，座位にて右季肋部に痙痛発作が出現し近医を受診し，翌日当科紹介された。

入院時現症：身長 148 cm，体重 43 kg. やや痩せ型で老人性亀背を呈していた。血圧 118/75 mmHg，脈拍 80/分不整，顔面は苦悶状で結膜に貧血，黄疸は認めず，腹部所見は右季肋部を中心に圧痛を認め，腫瘤を触知した。

入院時血液検査：白血球 15,900 / μ L と増加しており，軽度肝機能障害を認めた（表1）。

腹部超音波所見：胆嚢は著明に腫大し，壁は軽度肥厚していたが，結石は認められなかった。

腹部 CT 所見：胆嚢の著明な腫大と壁の軽度肥厚を認め，結石は認められなかった。また頸部に胆嚢壁の肥厚と思われる high density な構造物を認めた（図1）。

経皮経肝胆嚢ドレナージ（PTGBD）造影所見：胆嚢穿刺にて凝血塊を伴う血性胆汁を約 60 cc 吸引した。造影では胆嚢は頸部で先細り，胆嚢管は描出されなかった。また造影剤の肝床部への漏出を認めた（図2a）。しかし胆嚢内容は十分に吸引できたので経過観察とした。

内視鏡的逆行性胆道造影（ERCP）所見：全身状態改善後，総胆管の情報を得るために ERCP を施行した。胆嚢管は一部描出されるが，胆嚢は描出されず，PTGBD 造影も同時に施行し，胆嚢頸部の先細りと胆嚢管の狭窄を認めた（図2b）。

以上より胆嚢捻転症と診断し，腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した。

手術所見：胆嚢は腸管と強固に癒着していた。癒着

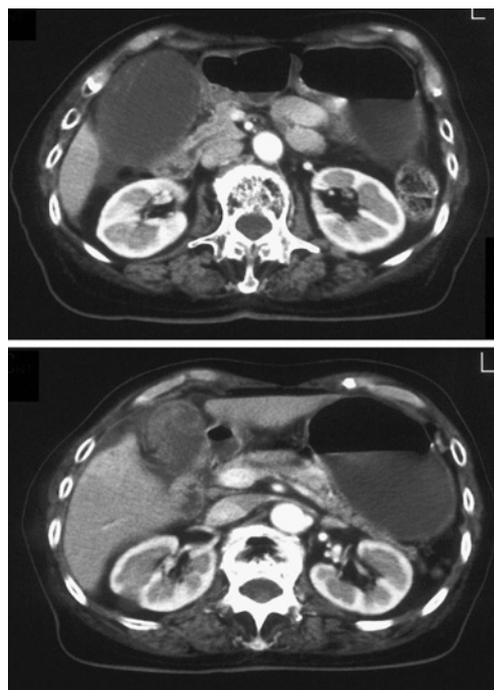


図1 入院時 CT 所見
高度に腫大した胆嚢と，頸部の胆嚢壁の肥厚を認める。

を剝離して胆嚢管の時計回り 270 度の捻転を解除し胆嚢を摘出した。胆嚢は肝下面とわずかに付着するだけでほとんど遊離した状態であった（図3）。

摘出標本：胆嚢壁全体は壊死に陥り，組織学的には一部胆嚢形成を伴うが炎症細胞浸潤は目立たず，全般に虚血性変化が著明であった（図4）。

術後経過は良好で術後10日目に軽快退院となった。

考 察

胆嚢捻転症は，その発生機序として，まず浮遊胆嚢と呼ばれる可動性の大きい胆嚢を有していることが必須条件である。Gross³は浮遊胆嚢を，I型：胆嚢管および胆嚢が間膜で肝下面と連結しているもの，II型：胆嚢管のみが間膜で連結しているものの2つに分けている。解剖学的関係のためI型では180度以下の不完全型が，II型では180度以上の完全型が多いといわれている。また捻転方向では，時計回りには十二指腸，反時計回りには横行結腸の蠕動運動の関与が指摘されている。先天性要因である浮遊胆嚢に加え，後天性要因として老人性亀背，内臓下垂，脊椎側彎，るい瘦（加齢による腹腔内脂肪組織の減少，支持組織の弾力低下）などが併存し，さらに腹腔内圧急変（体位変換，排便，出産など），隣接消化管の蠕動亢進，胆嚢内胆汁うっ滞，外傷などの物理的要因が加わって発症すると考え

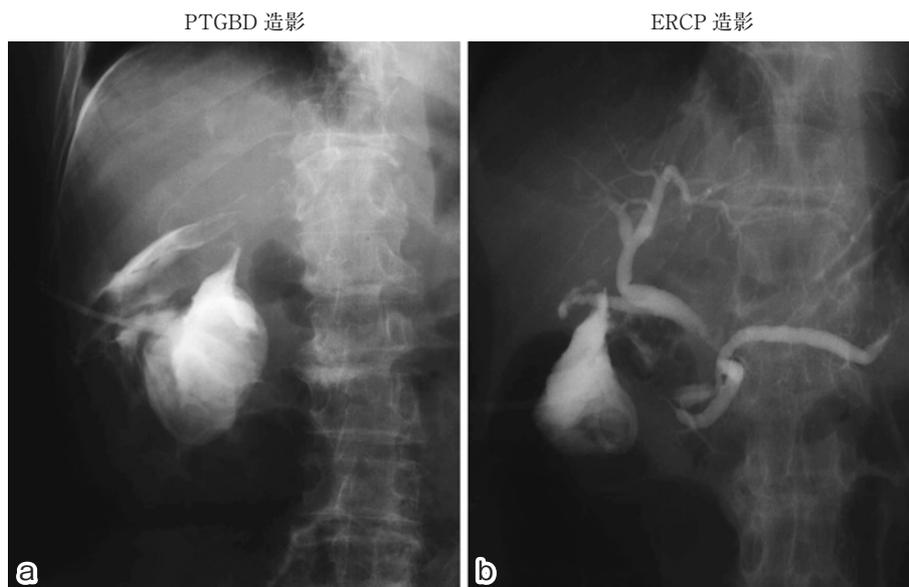


図2 術前胆嚢造影

経皮経肝胆嚢ドレナージ (PTGBD) 造影所見：胆嚢穿刺にて凝血塊を伴う血性胆汁を約 60cc 吸引した。造影では胆嚢は頸部で先細り、胆嚢管は描出されなかった。また造影剤の肝床部への漏出を認めた (a)。内視鏡的逆行性胆道造影 (ERCP) 所見：胆嚢管は一部描出されるが、胆嚢は描出されず、PTGBD 造影も同時に施行し、胆嚢頸部の先細りと胆嚢管の狭窄を認めた (b)。

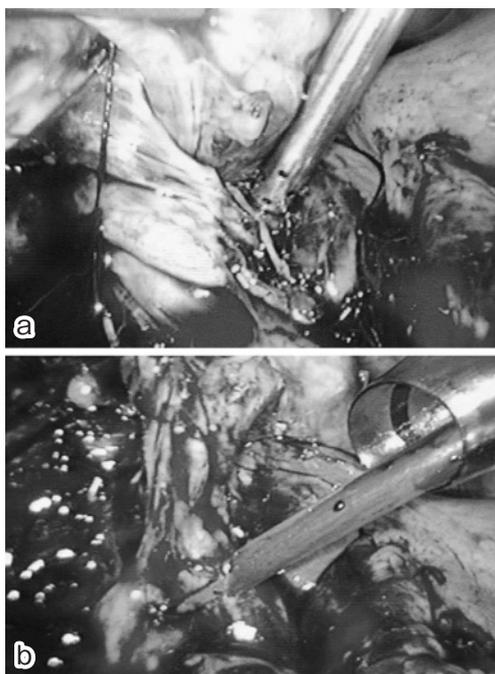


図3 術中所見

捻転した胆嚢管 (a) と捻転解除後の胆嚢管 (b)

られる⁴⁵。本症例は Gross I 型で、回転方向は時計回り、後天性要因は老人性亀背、るい瘦が大きく関与しているものと考えられる。画像診断において、今回われわれは PTGBD 造影を施行したが、本症特有である浮遊胆嚢のため肝臓と胆嚢の間から腹腔への造影剤漏出

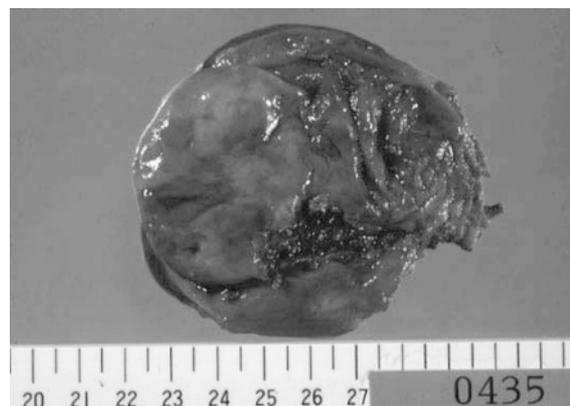


図4 摘出胆嚢

胆嚢壁全体は壊死に陥り、組織学的には一部膿瘍形成を伴うが炎症細胞浸潤は目立たず、全般に虚血性変化が著明であった

を認めた。しかし胆嚢頸部の先細りを確認し、ERCP 所見と合わせて胆嚢管の捻転を描出することができた。画像所見にて結石のない腫大した胆嚢が肝床部より離れている場合⁶には本症を念頭におく必要がある。

本症は時間の経過とともに病態が急速に悪化するため、治療法としては時期を逃さず速やかに胆嚢摘出術を行うことが重要である⁷。本症の解剖学的特徴から、捻転を解除すれば胆嚢床および胆嚢管の剝離操作はほとんど必要とせず比較的容易に胆嚢摘出術を行うことができる。腹腔鏡下胆嚢摘出術^{8,9}が普及している今

日, 本症が疑わしい症例には緊急腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行すべきと考える.

まとめ

術前診断が可能であった胆嚢捻転症の1例を経験した. 診断と治療に対し, 自験例を含め文献的考察を加え報告した.

文献

1. Wendel AV: A case of floating gallbladder and kidney complicated by cholelithiasis with perforation of gallbladder. *Ann Surg* 1898; 27: 199-202.
2. 横山成治: 捻転症 (睾丸, 盲腸, 胆嚢) 三題. *日外会誌* 1932; 33: 719.
3. Gross RE: Congenital anomalies of the gallbladder. *Arch Surg* 1986; 32: 131-162.
4. 金城正桂, 国分茂博, 根本 譜, 大宮東生, 阿曾弘一: 胆嚢捻転症の超音波診断—その超音波所見について. *北里医* 1998; 18: 496-502.
5. 原 聡, 加納宣康, 山田直樹, 足立俊之, 和田英一, 稲田 潔, 松波英一: 胆嚢捻転症の1例. *胆と脾* 1989; 10: 661-665.
6. Haines FX, Kane JT: Acute torsion of gallbladder. *Ann Surg* 1948; 128: 253-256.
7. 加納宣康: 緊急腹腔鏡, 腹腔鏡下外科手術, 1992; pp 113-117, 診断と治療社.
8. 加納宣康, 山川達郎: 腹腔鏡下胆嚢摘出術の手技と成績, 将来展望. *消化器内視鏡* 1992; 4: 179-185.
9. 西村隆通, 西川正博, 福崎隆明, 黒田耕平: 腹腔鏡検査における遊走胆嚢GrossA B兩型の鑑別. *Gastroenterol Endosc* 1989; 31: 2491-2495.

(受付: 2008年7月31日)

(受理: 2008年8月29日)

— 話 題 —

スギ花粉症に対する舌下免疫療法

日本医科大学大学院医学研究科頭頸部・感覚器科学
大久保公裕

はじめに

抗原特異的免疫療法 (sub-cutaneous allergen specific immunotherapy ; SCIT) は 1911 年に Noon が皮下注射ではじめて行って以来¹, 続いている治療法である。本邦では通年性アレルギー性鼻炎に対し, その高い治療効果が認められているが, スギ花粉症に対しての効果が低い。これは花粉症の症状が飛散する花粉量に依存し, また近年ではその飛散量が増加しているため SCIT の効果が相対的に低下している, あるいは SCIT の投与抗原量が少ないためである。有効性が確認されつつも SCIT が一般的な治療にならない原因にこのスギ花粉症に対する効果とアナフィラキシーの問題がある²。頻度は必ずしも高くないが, 致死的な副作用の出現の可能性を考えると一般的にならない大きな理由となる。この SCIT の副作用を減少させるため欧米では抗原投与ルートを変更させた代替免疫療法がかなり以前より行われている。その方法には経鼻, 舌下, 経口があり, それぞれ二重盲検比較試験でも有効性が証明されているが日本では開発が行われていない。このため製薬会社の援助なしに日本医科大学耳鼻咽喉科で行っている舌下免疫療法 (sub-lingual immunotherapy SLIT) を中心に解説する。

舌下免疫療法 (SLIT) の実際

SLIT は欧州で高い有効性を示し, これを評価した二重盲検比較試験のどれをとってもアナフィラキシーの報告はない³⁻⁵。エビデンスレベルの高い 3 つの論文での SLIT 115 症例で喘息 1 症例, 下痢 1 症例であった。喘息発作の詳細な記載はないが, アナフィラキシーではないことが記されている。また最近の報告で 1 症例のアナフィラキシー様の反応が観察されたが, 大事には至っていない⁶。

これら数々の報告を受け, 世界の花粉症の中で最も飛散花粉量の多いと考えられるスギ花粉症に対して SLIT を適応させるべく研究を始めた。まず初めのヒト口腔粘膜の培養実験から皮下注射による SCIT での注射量の倍量をアレルギーとして口腔粘膜に接種すれば, 皮下注射の場合とほぼ同じ効果が得られる事が推測された⁷。この基礎実験を含むいくつかの検討より, SLIT をスギ花粉症患者に対して日本医科大学倫理委員会の承認を受け行った。実際の舌下では抗原が流れ出ないようにパンの小片を用いて舌下に抗原を置き, 2 分間保持させ, 口腔内のリンパ組織に十分に抗原を提示できるようにして行った。

投与スケジュールは 1 週間目から 4 週目までは毎日で 5 週間目では最高濃度 20 滴を 1 週間のうち 2 回, 6 週目以降は季節を通じて 1 週間に 1 回, 抗原エキス 2,000 JAU/mL を 20 滴舌下に投与した。2005 年にはスギ・ヒノキ花粉飛散は約 12,000 個と大量飛散の年であった。ランダム化されていない比較研究ではなく, 高いレベルのエビデンスの作成として 60 症例でのプラセボ対照の二重盲検比較試験 (RCT) を行った。今までの薬物療法との比較研究では症状スコアでは SLIT は薬物療法と有意差がなかったが, 症状薬物スコアでは SLIT 群が有意に低く, 薬物療法より効果を示していた。2005 年の RCT では国際的な評価を得ている SLIT がスギ花粉症においてもプラセボより有意に症状スコアを下げたことが示された⁸。

また副作用は少数であるが, 確認された。もちろんアナフィラキシーや喘息発作はないが, 抗原投与時の舌や口腔の痒み, しびれ感, 鼻汁増加, 皮膚の痒み, 蕁麻疹が合わせて 10% 程度の頻度で認められた。今回の症例数は少なく, 完全なる安全性の根拠にはならないが過去の報告を併せ, 注射との実際的な関係を考えても副作用は少ない事が示唆される。

SLIT の効果発現機序では局所の免疫誘導が最も考えやすいが, 現在まで効果発現機序の検討は少ない⁴。1999 年の SLIT 開始早期での PBMC の SI の増加は少なくとも舌下した抗原の免疫誘導が全身に生じたことを示している。SLIT では従来の SCIT と比較し, 全身への影響を少なくすることによって副作用を少なくしようとしたものである。しかし今回の結果は全身性の免疫誘導をも生じることが分かった。ここは今までの鼻内や経口の局所免疫療法と大きく異なる部分である。しかし結局は局所免疫誘導の方が全身性への影響より大きいと考えられる。今後症例数を増加させた同様の検討あるいは詳細な動物実験での局所リンパ節などの検討から SLIT の効果発現機序をさらに明らかにしなければならない。

考 察

SCIT の最もその行く手を阻むのはアナフィラキシーを含む副作用である。大西らは 1979~90 年の 1,642 例中 17 例で生じ, うち 5 例はカルテの表記ミス, 読み取りミスであると報告している。これを除くと発疹, 呼吸症状, 循環器症状の出現率は症例ベースで 1% 以下であり, 注射の回数ベースではもっと低率である。しかしアナフィラキシー 1 症例も経験し, これを報告している⁹。このことから SCIT を一般医家にこれを無理に勧めることはできず, 非アナフィラキシー免疫療法が重要になってくる。この方法論の最も早く実現可能な治療が SLIT である。最終的な臨床での使用までには医薬品としての認可を受けてゆくのか, また先進医療としてまず専門施設で施行してから, 一般医家の先生方へ広げてゆくのかは, 現在模索中である。

文 献

1. Noon L: Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1: 1572-1574.
2. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, Creticos PJ, Dayer JM, Durham SR, Demoly P, Goldstein RJ, Ishikawa T, Ito K, Kraft D, Lambert PH, Lowenstein H, Muller U, Norman PS, Reisman RE, Valenta R, Valovirta E, Yssel H: Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 401-405.
3. Tari MG, Mancino M, Monti G: Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol Immunopathol* 1990; 18: 277-284.
4. Sabbah A, Hassoun S, Sellin J, Andre C, Sicard H: A double-blind, placebo-controlled trial by the sublingual route of immunotherapy with a standardized grass pollen extract. *Allergy* 1994; 49: 309-313.
5. Horak F, Stubner P, Berger UE, Marks B, Toth J, Jager S: Immunotherapy with sublingual birch pollen extract. A short-term double-blind placebo study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998; 8: 165-171.
6. Rodríguez-Pérez N, Ambriz-Moreno Mde J, Canonica GW, Penagos M: Frequency of acute systemic reactions in patients with allergic rhinitis and asthma treated with sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 304-310.
7. 大久保公裕, 秋元利香, 奥田 稔, 八木聡明, 阪口雅弘, 井上 栄: スギ花粉症に対する舌下免疫療法の基礎: ヒト口腔粘膜でのスギ major allergen 吸収率. *耳鼻免疫アレルギー* 1997; 15: 21-26.
8. Okubo K, Gotoh M, Fujieda S, Okano M, Yoshida H, Morikawa H, Masuyama K, Okamoto Y, Kobayashi M: A randomized double-blind comparative study of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis. *Allergology International* 2008; 57: 265-275.
9. 大西正樹, 池田雅一, 大塚博邦, 藤倉輝道, 奥田 稔: 当教室における特異的減感作療法の副作用. *耳鼻* 1991; 37: 1073-1078.

(受付: 2008年12月8日)

(受理: 2009年1月7日)

—JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School

Vol. 76, No. 1 (2009年2月発行)

Summary

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

Effect of Lidocaine Tape on Pain during Intralesional Injection of Triamcinolone Acetonide for the Treatment of Keloid

(J Nippon Med Sch 2009; 76: 9-12)

ケロイドに対するトリアムシロン局所注射治療に伴う疼痛軽減を目的とした研究：60% リドカインテープを用いた前処置の有効性について

土佐眞美子^{1,2} 村上正洋^{1,2} 百東比古¹¹日本医科大学大学院医学研究科形態機能再生再建医学²日本医科大学武蔵小杉病院形成外科

はじめに：ケロイドに対するトリアムシロンアセトニ

ド(TA)局所注射治療は、一般的に行われている効果的な治療のひとつであるが、その疼痛は強く、治療を継続できず中断してしまうケースが少なくない。今回われわれは、その疼痛について評価し、さらに、60% リドカインテープを用いた疼痛軽減効果について検討した。

対象と方法：当科初診したケロイド患者のうち、TA局所注射治療の経験があり、その疼痛のために治療を中断した症例を対象とした。まず、治療中断の原因となった疼痛について患者に評価してもらい、次に、60% リドカインテープをケロイド上に治療2時間以上前に貼り、その後、TA局所治療を施行した。治療直後に再度、疼痛評価を行った。疼痛評価はVisual Analog Scale (VAS)を使用した。最後に、リドカインテープによる前処置を行った場合、TA局所注射治療を継続できるかどうかを確認した。

結果：前処置なしのTA局所注射治療の疼痛のVASスコアは 82.6 ± 14.4 mm、前処置後のVASスコアは 18.9 ± 11.3 mmであり、明らかな疼痛軽減効果が得られていた。7割以上の患者は、60% リドカインテープ前処置をすれば、ケロイドに対するTA治療が継続可能と答えた。

結論：60% リドカインテープによる前処置を行えば、ケロイドに対するTA局所注射治療に伴う疼痛を軽減することができ、その結果治療継続につながる可能性が示唆された。

—集会記事—

2007年度第4学年臨床配属成果発表会

2008年9月19日(金)16時40分 於 日本医科大学教育棟2階 講義室2

【第一群】治療研究

座長：桂研一郎（内科学（神経・腎臓・
膠原病リウマチ部門））

演題1) 急性期脳梗塞患者の自律神経機能の予後に及ぼす影響

演 者：大橋美和子・土屋綾子・小林 俊介
長峯 朋子

指導教員：桂 研一郎・西山康裕・大久保誠二
大鳥 達雄・片山泰朗
内科学(神経・腎臓・膠原病リウマチ部門)

背景：脳梗塞急性期に自律神経機能障害や心機能障害が存在した場合、循環動態や脳血流に悪影響を及ぼし、梗塞が悪化する可能性がある。

目的：脳梗塞急性期に自律神経機能と心機能を評価し、さらに、血中バイオマーカーも測定し、脳梗塞の病型による差異、梗塞体積、予後への影響につき検討した。

方法：対象は発症72時間以内の脳梗塞患者であり、10分間の45度ベッドアップにより梗塞悪化の危険が予想される症例や、心房細動などの絶対性不整脈を持つ症例は除外した。治療は通常と同様の治療を行った。脳梗塞発症後72時間以内と2週間後に心機能血圧心拍測定装置(TFM-3040)を用いて、心機能と自律神経機能(心拍出量CO、心係数CI、一回拍出量SV、一回拍出係数SI、全末梢血管抵抗TPRI、圧受容体感受性BRS、血圧とRR間隔のスペクトル解析による自律神経機能の指標LF-dBP、HF-RRI、LF-RRIなど)を測定した。また10分間の上半身のみのtilt up試験を行い、前後の各パラメーターの変化、起立性低血圧の有無を比較した。血中ノルアドレナリン、アドレナリン、ドーパミン、CRPを測定した。

結果：退院時NIHSS, modified Rankin Scale (mRS)とtilt up後の心拍数の上昇数(Δ HR)が有意に相関しており、 Δ HRが小さいほど退院時の予後は悪かった。Tilt up前後の Δ CIは心原性脳塞栓症の患者はそれ以外の脳梗塞患者と比較して有意に高かった。

考察：ヘッドアップ時に心拍数(HR)が低下する症例ほど重症化しやすいことが示唆され、治療に際して注意が必要であると考えられた。CIはtilt up後に

通常は低下することが報告されており、心原性脳塞栓症患者で上昇していることは、たとえ洞調律であっても心機能の異常が存在していることを示唆していると考えられた。

(本演題は2008年11月6~7日に東京で開かれる第20回日本脳循環代謝学会総会にて口演にて発表予定である。)

演題2) 急性期心原性脳塞栓症に対する軽度脳低温療法を試み

演 者：長峯 朋子・小林俊介・大橋美和子
土屋 綾子

指導教員：桂 研一郎・水越元気・西山 康裕
大久保誠二・大鳥達雄・駒場 裕一
片山 泰朗
内科学(神経・腎臓・膠原病リウマチ部門)

背景：心肺蘇生後、頭部外傷後、脳梗塞においては32~33度の全身低体温療法により改善効果があることが報告されている。しかしながら、全身低体温療法では、生体の免疫力の低下、不整脈の惹起、復温の困難さなどの問題が存在する。

目的：今回、頭頸部のみを選択的に冷却する機器を使用し、脳のみを2度低下させることにより、脳保護効果が得られるかどうかを検討した。

方法：対象はrtPA静注療法適応外の発症24時間以内の中等度以上の心原性脳塞栓症とした。マックエイト社製ヘルメット型の頭頸部冷却装置を用いて、脳温(鼓膜温)を3日間35度に保った後自然に復温させた。NIHSS、脳梗塞体積、血中S100 beta、血中8-OHdGを測定し、脳低温療法の効果を検討した。症例数が現時点で少ないため、比較対象として、過去1年間の当科SCU入院患者の中より心原性脳塞栓症の患者を抽出し、比較した。また、以前に報告した、水越らの心原性脳塞栓症とS100 betaの値との関連についてのデータとも比較した。

結果：当科過去1年間の心原性脳塞栓症の患者と比較したところ、脳低温療法により退院時のmRSが有意に改善された。水越らのデータをもとに、脳梗塞体積と血中S100 betaの値との相関をみたところ、脳梗塞体積と血中S100 betaの値には相関が示された。ま

た脳低温療法により、水越らの結果と比較して同程度の脳梗塞重症度であっても脳梗塞体積が小さくなる傾向があった。

結論と考察：脳低温療法により退院時の mRS が有意に改善され、脳低温療法の効果が示された。また脳低温療法により、同程度の NIHSS であっても脳梗塞体積が小さくなる傾向があり、脳浮腫を抑制することにより脳梗塞体積を小さくしている可能性が示唆され、それに伴い S100 beta の放出も抑制されていた可能性がある。

(本演題は 2008 年 11 月 6～7 日に東京で開かれる第 20 回日本脳循環代謝学会総会にて口演にて発表予定である。)

演題 3) ラット重症虚血肢モデルに対する豚皮ゼラチンハイドロゲルを用いた徐放化多血小板血漿 (PRP) の血管新生効果の検討

演 者：青山純也

指導教員：栗田二郎¹・石井庸介¹・新田 隆¹

清水一雄¹・太良修平²・高木 元²

宮本正章²

¹ 外科学 (内分泌・心臓血管・呼吸器部門)

² 内科学 (循環器・肝臓・老年・総合病態部門)

背景：閉塞性動脈硬化症 (PAD) の重症例では、血行再建術 (PTA, バイパス術など) が選択されるが、血管床に乏しい非常に虚血が重篤である症例においては、患肢切断となることがある。それに対する新たな治療法として、再生医療によって患肢を切断せずに治療が可能な血管新生療法が注目されている。血管新生を促す因子の一つには、主に歯科再生治療の分野に用いられている多血小板血漿 (platelet-rich plasma; PRP) がある。血小板には創傷治癒に必要な PDGF や TGF- β , VEGF などの成長因子が存在し、これらの成長因子は組織再生に重要な役割を果たし、この効果が歯科領域のインプラント療法において血管や骨、軟部組織の再生に応用されている。血小板の役割に注目し、PAD に対する血管新生にも応用できないかと考えた。

目的：末梢血から低侵襲かつ簡便に作成可能な多血小板血漿 (platelet-rich plasma; PRP) は、いまだ PAD に対する治療法としては臨床応用されておらず、本研究により、その効果を評価し、閉塞性動脈硬化症の重症例に臨床応用できるかどうか検証する。

方法：wister (10 週齢：300～320 g) ラットを用い、開腹下に左側総腸骨動脈から左下肢末梢に直径約 175 μ m のマイクロスフィアを塞栓物として投与し、総腸骨動脈から末梢の分枝を閉塞させることで安定した重症下肢虚血モデルを作成した。同種ラットより採血を行い、2 回の遠心分離法で PRP を作成。そして対照群と PRP 投与群を作成し、4 週間を観察期間として術後の虚血改善経過を血流ドップラーで測定し、PRP の血管新生の効果を評価した。

結果：重症下肢虚血モデルは術後 4 週間経過後も壊死・脱落することなく虚血状態を安定して維持することが可能となった。それらに対する PRP 投与群は対照群と比較して、術後 2 週以降には血流ドップラーにおいて、患肢に有意な血流増加があり、良好な血流の改善が認められた。

結語：今後は、血管新生に最も効果的な PRP 濃度について追究し、さらに血管新生に伴う血流量増加の評価のために、血管造影やシンチグラフィなどの評価方法を用いて、血管新生を可視的にも評価していく。

【第二群】形態研究

座長：三枝英人 (耳鼻咽喉科学)

演題 4) 64 列/32 列 MDCT データを用いた CT 三次元再構成画像での肝区域理解の試み

演 者：金子貴久・喜友名一・富山 毅

指導教員：町田 幹

放射線医学

目的：肝臓の区域解剖は門脈分枝による Couinaud 分類が用いられる。64 列/32 列 MDCT のデータを用いて肝門脈・肝静脈を追跡・同定して区域を含めた画像解析し、特に肝左葉について三次元画像解剖を行う。門脈分枝とドレナージ肝静脈に従う新たな Cho 分類は、Couinaud 分類の右前区域を腹側と背側に分類する。画像的にこの領域が分類可能か 64 列/32 列 MDCT のデータを用いて検討する。

方法：3 症例の腹部造影 CT 0.625 mm 厚再構成画像にて門脈と肝静脈の分枝を同定し、門脈および区域ごとに作成した三次元画像を fusion し、区域境界の位置関係を同定した。5 症例の腹部造影 CT 0.625 mm 厚再構成画像にて右葉前区域の門脈腹側枝 Anterior ventral portal vein (AVP), 門脈背側枝 Anterior dorsal portal vein (ADP), Anterior fissure vein (AFV) を追跡・同定、fusion した画像を作成し、腹

側区域と背側区域に分類可能か検討した。さらに32症例の腹部造影CTの5mm厚画像から、AVPとADPの有無、AFVの有無・起始・走行について解析した。

結果・考察：機能的右葉/左葉の境界線やS2/S3の三次元的な位置関係は、成書の模式図の位置関係とは異なっていた。三次元再構成画像は肝区域の立体的把握に有用と考えられた。

23例でAVP/ADPが、25例でAFVが同定可能であった。AFVは起始部の分岐形態や走行の個人差が大きく、S5区域まで同定可能な症例は1例のみであった。さらに、AFVの同定にAVS/ADSの同定が必要であり、Couinaud分類における肝静脈のようなランドマークとしての有用性は低いと考えられた。また、CT検索の性質上、Cho分類の根拠となるAFVのドレナージ静脈の是非は特定不能であった。

演題5) 医学部学生における腹部超音波診断法の習得

演 者：森末 遼

指導教員：吉田 寛

外科学（消化器・一般・乳腺・移植部門）

背景：日本医科大学で2007年度より臨床配属が開始され「腹部超音波に関する研究」を希望した。当初は腹部超音波にて肝臓の形態や血流の研究を計画したが、腹部超音波診断法が未習得の場合は研究遂行が困難であることが判明し、テーマを「医学部学生における腹部超音波診断法の習得」に変更した。今回は、超音波検査施行は未経験であった私が、腹部超音波、特に肝区域診断を習得した成果をポータブルエコーによる実技にて発表する。

目的と方法：2007年4月（4年生）より2008年9月（5年生）まで計28回、吉田寛准教授（外科）が主催する超音波教室を受講した。場所は日本医科大学付属病院超音波室で、授業が終了した16～17時から開始した。1回の受講時間は約90分で、受講人数は2～8人であった。方法は超音波教室を受講した男子学生や外科医師に被験者としての協力を依頼し、10回目の超音波教室からは、男子学生のほかに3名の肝疾患患者に被験者としての協力を依頼し、腹部超音波検査を施行した。

結果：4回目の超音波教室から、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓の描出が可能となった。7回目からは右中左肝静脈、左右門脈の描出が可能となり、10回目からは肝臓の各区域診断と腹部血管の診断がほぼ的確に行える

ようになった。15回目からはほかの受講生への指導ができるようになった。胆嚢ポリープ2例（男子学生、医師）を診断できた。肝疾患では脂肪肝1例（男子学生）、肝血管腫2例（男子学生、医師）、肝細胞癌2例（肝疾患患者）を区域も含めて診断できたが、萎縮高度の肝硬変合併肝細胞癌1例の病変部は指摘しえなかった。

考察：医学部学生が腹部超音波診断法を習得する初めての試みであったが、予想以上の短期間で正常人の腹部超音波診断が可能となった。しかし病変部診断の経験が少なく、今後は症例を重ねて習熟していきたい。

【第三群】 遺伝子研究

座長：町田 幹（放射線医学）

演題6) 難聴診断・治療のトランスレーショナル・スタディ

演 者：丸木雄太

指導教員：池園哲郎

耳鼻咽喉科学

背景：日本医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科では世界で初めて難聴・めまい診断のバイオマーカー蛋白（CTP）を発見し、国内国際特許を出願し、日本、中国で特許が成立した。三菱化学メディエンスと共同で、国内外の検体検査を行い、マルチスタディーを展開中である。また、迅速診断キットを開発中で年内には「先進医療」を申請し将来は保険収載を目指している。

このバイオマーカー蛋白を用いることで、手術で改善する唯一の感音難聴「外リンパ瘻」の確定診断が可能となった。外リンパ瘻の確定診断は今まではほぼ不可能に近かった。この研究は、2006、2007年度 厚生労働省感覚器障害研究事業「最も実り多い研究」に選ばれている。

実習内容：2007年4月～6月：論文や資料を読み、外リンパ瘻に対しての理解を深めた。資料は日本語・英語の両方を精読した。

2007年6月18日：日本医科大学で「産学連携・外リンパ瘻診断法開発会議」に参加

2007年9月19日：三菱化学メディエンスにて診断プロセスの見学

2007年10月29日：診療内容の把握・手術の見学

2008年1月～：症例報告を学会発表するために、抄録とは何かを理解し、抄録の作成

2008年4月1日：神経耳科学の国際学会 Barany 学

会（京都）にて症例報告をポスター発表

演題7) 急性骨髄性白血病（AML）における予後因子としての Flt3・NPM1 遺伝子変異の検討

演 者：上田太一朗・寺田 和樹

指導教員：猪口 孝一・山口 博樹・黒沢さらら

眞鍋恵理子・三田村佳勇・小坂 文子

檀 和夫

内科学（血液・消化器・内分泌代謝部門）

目的：急性骨髄性白血病（AML）について様々な予後因子が解析されている。これまで白血球数や年齢、染色体分析以外に、Fms-like tyrosine kinase 3 (Flt3) の変異も予後不良因子として報告されている。また近年 Flt3 と nucleophosmin, member 1 (NPM1) の両者の変異を解析することで、Flt3 wild+NPM1 変異の症例は予後良好であるとの報告もある。しかし本邦の AML におけるこれらの遺伝子の検討はまだ少ない。われわれは Flt3 と NPM1 の変異が AML の予後因子になりえるかを検討した。

方法：対象は 1986 年から 2008 年までに日本医科大学付属病院またはその関連施設における AML 163 症例を後方視的に解析した。FLT3/ITD は PCR 法にて判定し、Flt3 tyrosine kinase domain の D835 の変異 (Flt3 TKD) は EcoRV 制限酵素を用いた PCR-RFLP 法にて、NPM1 の変異は direct sequence 法にて判別した。

結果：染色体分析による予後良好群は 29 症例 (17.7%)、予後中間群は 119 症例 (73%)、予後不良群は 15 症例 (9.2%) に認められた。また Flt3/ITD は 31 症例 (19%) に、Flt3/TKD は 11 症例 (6.7%) に、NPM1 変異は 34 症例 (26%) に認められた。Flt3 の変異を認めた症例の中で、3 症例 (1.8%) は Flt3/ITD と Flt3/TKD の両方の異常が認められた。Flt3、NPM の異常は、ほとんどが染色体予後中間群に認められ (93.6%, 97.0%)、FAB 分類では M0, 6, 7 には認められなかった。初発時白血球数は Flt3 ITD (145,571/ μ L) と TKD (115,850/ μ L) は、Flt3 wild (33,797/ μ L) と比較して多い傾向があった。また NPM1 変異 (102,932/ μ L) も NPM1 wild (53,114/ μ L) と比較して多い傾向があった。

予後解析に関しては、これまでの報告と同様に年齢 (5 年 Overall Survival (OS) : 60 歳以上 30.4% vs 60 歳未満 13.2%, $p=0.0001$)、染色体 (5 年 OS : 良好群 53.7%, 中間群 16.8%, 不良群 0%, $p=0.0005$) は予後因子として考えられたが、初診時白血球数 (5 年

OS : 20,000 未満 28.3% vs 20,000 以上 20.5%, $p=0.2306$) は有意差が得られなかった。次に遺伝子変異解析では、Flt3 wild に対して、Flt3/TKD は予後不良ではなかったが、Flt3/ITD は Event Free Survival (EFS) (5 年 EFS : wild 24.1% vs ITD 0%, $p<0.001$)、OS (5 年 OS : wild 27.4% vs ITD 0%, $p=0.003$) とともに有意に予後不良であった。さらに年齢、染色体中間群での層別解析でも、Flt3 ITD は有意に予後不良であった (60 歳以下染色体予後中間群 : 5 年 OS : wild 30.1% vs ITD 0%, $p=0.02$)。NPM1 変異は、OS、EFS とともに NPM1 wild に対して有意差が認められなかったが、Flt3 ITD と NPM1 変異の 4 群比較では、Flt3 wild+NPM1 変異はほかの 3 群に比べて OS、EFS とともに有意に予後良好を示した (5 年 EFS : $p<0.01$, 5 年 OS : $p<0.01$)。また、染色体予後中間群においても同様の結果であった (5 年 EFS : $p<0.01$, 5 年 OS : $p<0.01$)。

考察：年齢、染色体、Flt3/ITD が予後不良因子であるといった結果が得られた。また NPM1 変異においては Flt3 wild の場合、予後良好因子になると考えられた。

(なお、本研究は、第 70 回日本血液学会総会で発表し、優秀演題賞を受賞した。)

【第四群】生理研究

座長：新田 隆 (外科学 (内分泌・心臓血管・呼吸器部門))

演題8) 嚥下時の舌骨上/下筋群の体位および頭位の変化による筋活動の変化

演 者：重見大介・大塚英恵・志摩綾香

指導教員：三枝英人

耳鼻咽喉科学

背景：嚥下は、水分・栄養摂取という生命現象における根源的機能かつ、延髄の嚥下中枢により制御される強固な反射運動であり、延髄の嚥下中枢の指令により食品の性状や温度、体位によらず、常に一定の運動が再現されると言われている。しかし、中枢神経系や末梢器官に何の障害を受けていないにもかかわらず嚥下障害を発症する場合がある。そこで、われわれは体位や頭位が嚥下行動にどのような影響を与えるかについて研究を行った。

目的：体位や頭位が嚥下運動にどのような影響を与えるかについて、嚥下に関わる筋群であり、頸部の支持筋である舌骨上筋群 (SH) と舌骨下筋群 (IH) の

筋活動に注目して実験を行った。また、姿勢が病的に乱れた時（例えば片麻痺）のSH、IHの筋活動に差が生じるのかについても実験を行った。その上で、医療現場で行われている嚙下時の頭位の工夫などの効果発現機序についても考察を試みた。

実験方法：6名の正常ボランティアを対象とした。SHとして顎二腹筋前腹を、IHとして胸骨甲状筋を対象とし、空嚙下時、水10 mL嚙下時の積分筋電図値を計測した。

[実験1.] 体位による嚙下時のSH、IHの筋活動の違いについて、直立座位を0度として、30度前傾姿勢、30度後傾姿勢、60度後傾姿勢、水平臥位の値を比較した。

[実験2.] 頭位による嚙下時のSH、IHの筋活動の違いについて、直立座位の上、直立頭位を0度として、30度前屈、30度後屈の値を比較した。

結果：[実験1.] 体位による影響は認めなかったが、水10 mL嚙下時には空嚙下時よりも両者の筋活動は増加した。

[実験2.] 後屈時に、IHの筋活動が有意に増加した。

考察：後屈時にIHの筋活動が変化した理由には、後屈によりIHが伸長され、IHの筋紡錘の活動により筋活動が増強したものと思われる。IHの活動性の増強は、嚙下時の舌骨挙上運動に対して不利に働くことが予想される。このことから、IHの筋活動に影響を与えるか、筋緊張が高まるような状況、例えば体幹失調や長期臥床後の姿勢保持困難、呼吸不全時などでは嚙下運動に不利がもたらされる可能性が高いと考える。また、頸部前屈位は、IHの過緊張状態による舌骨挙上制限を緩和する効果のあることが推察された。

（なお、本研究は2007年10月に第52回日本音声言語医学会で発表した。2009年2月、日本嚙下医学会にも発表予定）

演題9) 健常人における自尊心の神経基盤の探索：機能的MRIによる検討

演 者：増岡孝浩・森田健太郎

指導教員：館野 周¹・八幡 憲明²

¹精神医学

²薬理学

目的：自尊心 (self-esteem) とは、自己の価値感に関連した自己認識の一つであり、われわれの認知活動にも影響を及ぼす。特に精神医学においては、患者の心理状態や治療効果とも深い関わりを持つため、自尊心の程度を客観的に把握することは重要である。精神

科臨床においては、質問紙を用いた自尊心の評価が一般的であるが、そのような心理活動を支える神経基盤については未解明な部分が多い。今回、われわれは機能的磁気共鳴撮像法 (functional magnetic resonance imaging, 以下 fMRI) を用い、被験者が自尊心に関連した判断を行う時の脳活動について検討を行った。

方法：20人の健常男女が研究に参加した (平均年齢: 29.1 ± 8.3)。MR画像の撮影中、被験者には短文が視覚呈示され (例: 最初から間違いとわかっていることをやると、自尊心が傷つくと私自身は思う)、その内容に関する判断を行わせた。呈示文は、自尊心の評価尺度の一つであるCSW (Contingencies of Self-worth) スケールに基づいて作成された。これらの文を一方では「自分」にあてはまるかどうかを (S: Self 条件)、他方では呈示された文章に当てはまる「他人」が存在するかどうかを (O: Other 条件)、1 (全くそう思わない) から4 (完全にそう思う) までの4段階で評価させた。この2つの条件 (S条件とO条件) をランダムなタイミングで呈示し、被験者がそれぞれについて評価を行う間の脳活動を fMRI によって記録した。MRI装置は Philips 社製 Achieva (1.5T)、fMRIデータの解析には Statistical Parametric Mapping 5 ソフトウェアを使用した。

結果：安静時と比較して、O条件では、前頭皮質、基底核そして視覚野において著明な脳活動の亢進がみられた。これに加えS条件では、内側前頭前皮質 (MPFC Brodmann areas 8/9) と前部帯状回 (ACC Brodmann areas 24/32) においてさらなる脳活動の増加がみられた。

結論：先行研究では、MPFCが「自己参照」 (自己に関する情報処理) の過程で重要な役割を担っていることが示唆されている (D'Argembeau et al. 2007)。また、ACCが評価対象に「感情価」 (自分にとってどれだけ「好き」なものか) を付加する過程を通し、自己参照過程における補足的な役割を担っていることも示唆されている (Moran et al. 2006)。これらの見解を踏まえると、今回われわれが得た結果については、自尊心に関する判断に「自己参照」と「価値評価」双方の過程が関わっていることを示している。これらの領域での脳活動を精査することが、患者のQOLを評価する上で有用である可能性が示唆された。

小児のうつ病

演 者：松本早栄子*

指導教員：斎藤 卓弥

精神医学

近年、心の病が注目される流れの中で、小児の領域も例外ではなく、実際にうつ病の診断を受ける例も増加傾向にある。

うつ病の原因を器質的にとらえられたならば、よりよい治療を提供できるだろう。しかし現状は、世界的に一致した見解は得られていない。確かに脳の扁桃体、海馬、前頭葉白質、下垂体などの容量の低下を指摘する論文がある。しかし同時に、それに反する結果を示す論文もあるという状態である。その理由のひとつに、小児への検査の困難さが挙げられる。発達段階にある小児では脳に対する侵襲的な検査は望ましくないため、一致した傾向を確認するだけの症例数が得難いのである。

そこで、小児のうつ病と脳の器質的な変化について実際に私たち自身で検証し、見解を得る目的で、平成19年5月より齊藤卓弥先生のご指導のもと、臨床配属を開始した。健常群、ハイリスク群、うつ病群にカテゴリーを分け、各々MRI撮影をし、解析するという方法でアプローチしていくこととした。ハイリスク

群とは、うつ病の遺伝的負因を持つ群のことである。

その前段階として、平成19年5月から平成20年3月まで、大うつ病の症例1例についてDSM-IV用の診断基準CHIPSを用いて実際に診断し、その後外来とカウンセリングのフォローアップを行った。その治療効果については心理検査を用いて確認することができた。

しかし実際の研究に関しては、前述したように症例の少なさが最大の壁であり、予定していたように進行できなかったというのが現在の状態である。いよいよこの秋から健常群についてのMRI撮影をできることが決まり、これから始まる段階と言ってもよいだろう。それでもここまでこの研究をすすめる齊藤先生に直接ご指導いただく中で、研究を進めていく上での困難さを知ることができたことは私にとって糧となった。また、これから始まる研究に関しても参加していく予定である。

*発表会は都合により欠席

あとがき

日本医科大学学生の素晴らしい可能性

新田 隆

臨床配属運営委員長

臨床配属は2007年度から開始された日本医科大学の新しい教育プログラムで、未知の課題を自分自身で解決する能力を養い、将来の日本医科大学を担って独創的な国際レベルの研究を行い、その研究成果や臨床成績を世界に発信するような人材を育成することが目的である。学生は臨床科の各研究グループから提示された課題を自由に選択し、担当教員の指導下に研究の手伝いを行なうとともに個別のテーマを研究する。得られた研究成果を国内外の学会で発表し、原著論文としても発表する。対象は第4学年で、第5学年の秋までの約1年半にわたって指導教員の下に研究を行なう。基礎配属と異なり自由参加型のプログラムであり、研究の時間も指導教員と相談して独自に行う。

2007年度には臨床科の各研究グループから合計30もの研究課題の提示をいただき、19名の学生が10の研究課題に取り組んだ。9月19日に開催された研究成果発表会では、1年半にわたって取り組んできた研究成果が発表された。いずれの研究成果も学生が行なった研究とはとても思えない高度な内容で、プレゼンテーションも素晴らしく、学生諸君の能力の高さに驚かされた。研究成果の多くは国内外の学会において学生自身によってすでに発表されていることも明らかになり、ほとんど基礎知識もない状態から短い期間に専門学会で発表出来るまでに学生をご指導頂いた各指導教員の指導手腕と熱意に脱帽した。ここに厚く御礼申し上げる。臨床配属に参加したすべての学生には田尻学長から修了証が授与され、急性骨髄性白血病の遺伝子変異と予後との関連を検討した上田太一朗君と寺田和樹君には優秀賞が授与された。

臨床配属の成果発表会を聞くと、日本医科大学の学生のポテンシャルが極めて高いことが分かる。学生諸君には、今後もこの臨床配属を通して生命の不思議を驚きと感動をもって実感してもらい、医学に対するより熱い情熱をたぎらせて欲しいものである。

— 会 報 —

定例（4月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 平成 20 年 4 月 18 日（金）15 時～16 時 10 分
 場 所 橋桜会館（1 階）第一会議室
 出席者 荒木会長，田尻副会長，水野，片山，高橋（秀），
 清水，加藤，弦間，内田各理事，古川監事，武田，
 平井，稲垣，福岡，池園，松久，野中，ガジザデ，
 大澤各施設幹事 以上 19 名
 欠席者 寺本副会長，竹下理事，内藤監事，三上，宗像，
 高橋（弘），清野，小林各施設幹事 以上 8 名
 事務局 大学院課（八木，金子，五箇） 以上 3 名

議事に先立ち，荒木会長より理事・監事・施設幹事に委
 嘱状を交付された。

確認事項

1. 前回（1 月）定例医学会役員会議事録が荒木会長より報告され，了承された。

報告事項

1. 前回（1 月）定例医学会役員会開催後の庶務・学術・編集関係の報告が，水野庶務担当，清水学術担当，加藤編集担当の各理事よりそれぞれ説明され，了承された。また，清水学術担当理事より公開「シンポジウム」に参加して欲しい旨，要請された。

審議事項

1. 平成 20・21 年度医学会理事の会務分担について
 平成 20・21 年度医学会理事の会務について会則第 6 条第 4 項に基づき協議し，下記のとりの分担が決定された。
 また，編集主幹について検討した結果，Journal of Nippon Medical School および日本医科大学医学会雑誌の両誌編集主幹は，加藤編集担当理事が担当することです承された。
 庶務担当 水野杏一・竹下俊行 両理事
 学術担当 高橋秀実・片山泰朗・清水一雄 各理事
 会計担当 弦間昭彦 理事

編集担当 加藤貴雄・内田英二 両理事

2. 平成 20・21 年度日本医科大学医学会機関誌編集委員の委嘱について
 荒木会長より平成 20・21 年度編集委員会委員の推薦を加藤・内田両編集担当理事に一任された。
 また，荒木会長より，査読を依頼しても断られる場合が多いので，査読委員を委嘱してはどうか提案され，編集委員会で検討することにした。
3. 平成 20・21 年度会務幹事（庶務・学術・会計および編集）の委嘱について
 荒木会長より，平成 20・21 年の庶務・学術・会計および編集担当の会務幹事の推薦について，各担当理事に一任された。
4. 第 76 回医学会総会一般演題募集要項（案）について
 清水学術担当理事から，9 月 6 日（土）に開催の第 76 回医学会総会の一般演題の募集要項（案）について説明があり，検討の結果，募集案内に記載されている提出用紙（抄録）とフロッピーディスクの提出は時代にそぐわないので，E-mail・オンライン等で申請できるように検討し，募集することです承された。
5. その他
 - 1) 荒木会長より，高齢者の会費について検討して欲しい旨の要望が出され，検討の結果，庶務担当理事と会計担当理事で予算を考慮し，検討することとした。
 - 2) 清水庶務担当理事より，現在，奨学賞候補者募集を行っており，候補者として相応しい方がいたら推薦して欲しい旨要請された。
 また，推薦者が教授以上なので教授宛に募集案内を送付してはどうか意見が出され，検討の結果，教授宛に送付することとした。

以上

議事録署名 水野 杏一

定例（7月）日本医科大学医学会役員会議事録

日時 平成20年7月18日（金）15時～16時20分
 場所 橋桜会館（1階）第一会議室
 出席者 荒木会長、水野、高橋（秀）、片山、清水、弦間、
 加藤（貴）各理事、稲垣、池園、ガジザデ、大澤
 各施設幹事、新谷、桂、臼杵各会務幹事
 欠席者 田尻、寺本両副会長、竹下、内田各理事、古川、
 内藤両監事、武田、三上、福間、宗像、高橋、松
 久、野中、清野、小林（士）各施設幹事、小林（義）、
 黒瀬、新田、平山各会務幹事
 事務局 大学院課（金子、五箇）

議事に先立ち、荒木会長より、本会機関誌の編集委員を
 長期間担当された片山泰朗理事へ記念品が贈呈され、桂学
 術担当会務幹事へ委嘱状が交付された。

また、定例（7月）役員会の議事録署名人として、水野庶
 務担当理事、ガジザデ施設幹事が荒木会長より指名された。

確認事項

1. 前回（4月）定例医学会役員会議事録が荒木会長より報告され、確認の結果、一部文言が追加され、了承された。

報告事項

1. 前回（4月）定例医学会役員会開催後の報告事項が、水野庶務担当理事、高橋学術担当理事、加藤編集担当理事より報告された。Journal of Nippon Medical SchoolのInternational Advisory Boardの任期が無いことから、種々検討の結果、本会理事と同様に2年を任期とすることになった。今後、依頼する際は任期を明記することとした。

また、荒木会長より、歴史学の故奥富敬之名誉教授の「追悼文」を執筆依頼する場合は、文化人類学伊藤末博先生が適任である旨、助言があった。

審議事項

1. 第76回医学会総会次第・業務報告（案）について
 水野庶務担当理事から、第76回医学会総会について別紙資料により説明がなされ、検討した結果、総会次第（案）のとおり実施することで了承された。
 引き続き、総会における担当者が決定されたが、業務報告の編集関係と審議事項の監査報告については、事務局にて調整することになった。
 また、高橋委員より優秀演題賞選考について協力要請があり、検討した結果、学術担当会務幹事も参加することで了承された。

2. 平成19年度医学会収支決算報告について

弦間会計担当理事から、平成19年度医学会収支決算について別紙資料により説明がなされた。

また、内藤・古川両監事が欠席のため、紙面での監査報告が会長よりされ、検討の結果、総会に提出

することで了承された。

3. 平成21年度医学会予算（案）について

弦間会計担当理事から、平成21年度医学会予算（案）について資料により説明がなされ、検討した結果、総会に報告することで了承されたが、荒木会長より医学会会員が年々減少し、収入に影響があることから、会員を増やすための対策について、意見が求められ、意見交換した結果、

①大学院に入学する際に医学会の入会も義務付けたらどうか、②任意団体で本会には強制力がないので、大学として教員選考委員会等で医学会の会員であることを義務付けてもらう、③主任教授に医局員の入会について後押しをしてもらう、④本学入学時に6年分の会費9,000円払って入会してもらう、⑤教授会において教室員等の入会を依頼する、等の意見が出された。会長より④については、初年度の入学時における納付金が上がってしまうので本学入学時に入会するのは、難しいのではという回答があった。

今後の会費については、雑誌印刷経費や送料等を考慮した方が良く、会費を値上げするとさらに会員の減少につながるという意見もあった。また、会員に利点が必要である、本会と文機関誌の日本医科大学医学会雑誌に研修医や大学院生に役立つ記事を掲載していく必要があるのではという意見も出され、今後は考慮しながら編集委員会で検討していくことになった。

4. 医学会費免除について

弦間会計担当理事より、「医学会会員数年齢別人数一覧」に基づき、説明がなされた。なお、年々会員が減少していることから会費を免除していくことは厳しい旨、説明がなされ、今回、80歳以上の調査が無かったことから、再度検討することとした。

また、医学会会則第4条、第5条「名誉会員」についての記載について、本会では慣例で名誉学長、名誉教授が名誉会員との位置付けとなっているが、本会に功績がない人も含まれていることから、荒木会長より、理事・監事・幹事等の役員の就任年数を基準に本会に貢献し、功績のある人を名誉会員にするよう、庶務担当理事に改正案の作成を要請された。

水野庶務担当理事より、医学会の財政が厳しいおり、名誉会員が必ずしも会費免除ということでないことが確認され、了承された。

5. その他

荒木会長より、今後も会員の獲得については、継続審議とすることで再度確認された。

以上

議事録署名人 水野 杏一

議事録署名人 ガジザデモハammad

日本医科大学医学会雑誌（和文誌）論文投稿規程

1. 日本医科大学医学会雑誌（和文誌）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、実験動物の飼養および保管等に関する基準（『日本医科大学動物実験規程』日医大医学会誌2008;4:161-166参照）、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・基礎研究から学ぶ、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	図表写真の点数
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点以内	
臨床医のために	10枚以内	400語以内	6点以内	
臨床および 実験報告	8枚以内	400語以内	6点以内	
症例報告	8枚以内	400語以内	6点以内	
CPC・症例 から学ぶ・ 基礎研究 から学ぶ	16枚以内*	400語以内		
話題	6枚以内			

- *ただし、図・表・写真に関しては、400字に相当する。
(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. 所定の論文投稿チェック表・誓約書・著作権委譲書を添付する。
 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。ただし、症例報告は6名以内とする。
- 2) 文献：本論文の内容に直接関係のあるものにとどめ、本文引用順に、文献番号を1. 2. 3. …とつける。文献には著者名全員と論文の表題を入れ、以下のように記載する。なお、雑誌の省略名は和文の場合は『医学中央雑誌・収載誌目録』、欧文誌では『Index Medicus』による。
 - i. 雑誌の記載例
片山泰朗, 大坪孝一：脳梗塞治療のTime Window. J Nippon Med Sch 2000; 67: 139-142.
Hiroyuki Takei, Yuichi Komaba, Toshihiko Araki, Yasuhiko Iino, Yasuo Katayama: Plasma Immunoabsorption Therapy for Guillain-Barré Syndrome: Critical Day for Initiation. J Nippon Med Sch 2002; 69: 557-563.
 - ii. 単行書の記載例
荒木 勤：最新産科学—正常編。改訂第21版, 2002; pp 225-232, 文光堂 東京。
Mohr JP, Gautier JC: Internal carotid artery disease. In Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management (Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA, eds), 2004; pp 75-100, Churchill Livingstone, Edinburgh.
 - 3) 図・表、写真：
表題、説明を含め英文で作製する。表はTable 1（表1）、Table 2（表2）…、図はFig. 1（図1）、Fig. 2（図2）…とし本文の欄外に挿入個所を明示する。
表の上には必ず表題、図には図題をつける。また、本文を併読しなくともそれだけでわかるよう実験条件を表の下に簡単に記載することが望ましい。
 - 4) 見出し符号：
1, (1), 1), i, (i), i) を基本順位とする。ただし、緒言、研究対象および方法、結果（成績）、考察、結論など論文項目の各項目には見出し符号は必要でない。
 - 5) 原則として国際単位系（SI）を用いる。記号のあとにはピリオドを用いない。数字は算用数字を用いる。
 9. 原稿採択後は、受理が決定した最終稿を入力した電子データを印字原稿と共に提出する。
 10. 論文の採否は、編集委員会が決定する。
 11. 投稿原稿は原則として返却しない。
 12. 著者校正は原則として初校のみとし、指定期限以内に返却するものとする。校正は脱字、誤植のみとし、原文の変更、削除、挿入は認めない。
 13. 投稿原稿は原則として、その印刷に要する実費の全額を著者が負担する。
 14. 別刷を必要とする場合は、所要部数を原稿の表紙に明記する。別刷の費用は著者負担とする。ただし、依頼原稿は別刷50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
日本医科大学事務局学事部大学院課内
日医大医学会誌編集委員会
(平成20年10月2日)

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。