

日本医科大学医学雑誌

第5巻 2009年10月 第4号

目次

INDEX

橋桜だより

基礎科学の役割—主に物理学について—

香川 浩 183

シリーズ カラーアトラス

5. 生殖補助医療：高度生殖補助医療の動向（1）

阿部 崇他 184

綜説

病院前救急診療からみる救急・災害医療体制の将来像

松本 尚 187

臍頭十二指腸切除術と術後臍液瘻：臍液瘻の完全克服をめざして

相本 隆幸他 193

臨床医のために

食道運動障害の診断

岩切 勝彦他 202

後期高齢者の臨床的特徴と高血圧治療

中野 博司 207

腹臥位胸腔鏡下食道切除術

松谷 毅他 211

基礎研究から学ぶ

2. 組織細胞化学シリーズ（若手研究者へのヒント）：免疫電子顕微鏡法の基礎（3）

小澤 一史他 215

症例から学ぶ

繰り返す小腸出血に対して複数回のカプセル内視鏡をガイドにダブルバルーン内視鏡で治療した1例

藤森 俊二他 221

症例報告

サウナによる顔面重症熱傷の1再建例

小野 真平他 225

JNMSのページ

Journal of Nippon Medical School Vol. 76, No. 4 Summary

228

Journal of Nippon Medical School Vol. 76, No. 5 Summary

229

集会記事

日本医科大学医学会特別講演会講演要旨

230

第77回日本医科大学医学会総会抄録

新任教授特別講演（久志本成樹・吾妻安良太・宮下 正夫・折茂 英生・近藤 幸尋）

234

臨床教授特別講演（宮 敏路）

240

同窓会医学研究助成金受賞記念講演（上田 雅之・渡邊健太郎・張 一光）

241

平成20年度丸山記念研究助成金受賞記念講演（川内 敬子・若林あや子・松下 晃）

244

海外留学者講演

247

展示発表

254

総会記事

275

Key Words Index

著者名索引

日本医科大学医学会雑誌第5巻総目次



基礎科学の役割 —主に物理学について—

香川 浩

日本医科大学新丸子主任
医学部 教授 (物理学)

基礎科学における教育について、ここではあえて物理学に焦点を当てて書かせていただく。

基礎科学は、医学の基礎としての面と一般教養としての面の両方をもっている。前者としては、基礎医学、臨床医学を学ぶのに直接土台として必要であるということである。一方、医師は患者さんに信頼されるためにも、立派な医師である前に立派な人間でなければならない。この点で教養は医師にとって大変重要である。私が担当している物理学でも教養の側面がある。物の考え方や科学の方法、さらには人類が自然を理解してきた科学史の一部も、物理の教養に入る。専門科目を学ぶに当たっても科学的思考方法の勉強を欠かすことはできない。

近年の高校以下のゆとり教育を目指した教育改革により、入学してくる学生の学力は随分低下してきている。例えば生物と化学で受験した学生は高校で物理をほとんど勉強していないことが多く、物理の学力が一般的に非常に劣っている。1年次の物理学は限られた必修科目以外は選択科目であるため、物理が不得意な学生は物理を十分勉強しないまま進級してしまうことがままある。その結果、基礎医学の勉強に支障があるのではないかと危惧される。もちろん、物理学を十分習得する学生も多くいるが、ここでは学力の底上げを主眼に考察してみる。

受験で選択しなかった理科科目の能力を底上げするため1年次の最初に「自然科学基礎」をおいている。しかし、物理学は医学に必要なとの認識が薄い学生が少なくない。専門でいかに必要なのか例示して認識を変えてもらおうとしている。また、必要性は認めながらも、敷居が高いようで、はじめから理解を諦めている学生や、記号が多くて理解できないという学生がいる。抽象的に考えることが苦痛らしい。抽象的ということは、数学がよい例であるが、適用範囲が広いということである。物理学も理科科目の中では抽象度が高い科目である。物理学を教えることで抽象思考力の訓練にもなると考えている。理解する努力を放棄して丸暗記でその場をしのごうとする学生や、物理学とは公式を憶えてそれを当てはめる学問だと思っている学生もいる。物理学では暗記することは少なく理解することが主であることを強調しているが、十分な成果は出ていない。授業の工夫がなおいっそう必要である。数学、化学、生物学の教員とともに科学の基礎学力の涵養についてさらに議論していく必要がある。

(受付：2009年7月9日)



5. 生殖補助医療

高度生殖補助医療の動向 (I)

阿部 崇 富山 僚子 市川 智子
 峯 克也 明樂 重夫 竹下 俊行

日本医科大学大学院医学研究科女性生殖発達病態学

5. Assisted Reproductive Technology

A Trend of Assisted Reproductive Technology (I)

Takashi Abe, Ryoko Tomiyama, Tomoko Ichikawa,
 Katsuya Mine, Shigeo Akira and Toshiyuki Takeshita

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

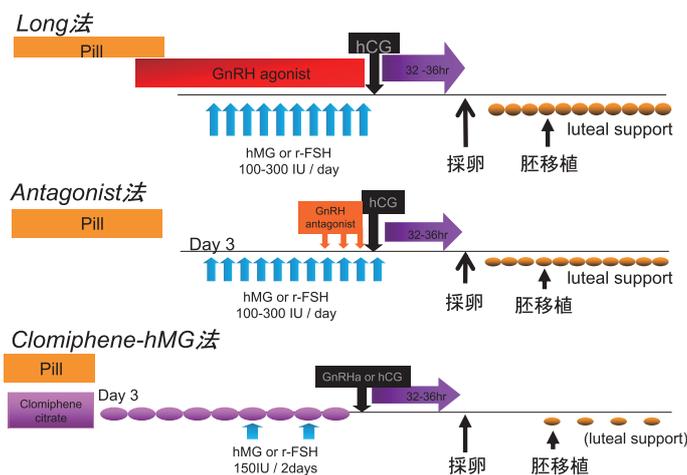


図1 排卵誘発法

当院では主に以下3つの方法で排卵誘発を行っている。

Long法：

前周期にピルを内服し、途中からGnRHagonist（スプレキュア®）点鼻を開始し下垂体を抑制する。消退出血後よりhMG100～300IU/日の連日注射にて卵巣刺激を開始する。主席卵胞径18mm以上になったらhCG注射により卵成熟を図り32～36時間後に採卵する。採卵後2～5日のうちに胚移植を行う。下垂体は抑制されているため採卵後は黄体ホルモン補充が必須となる。

Antagonist法：

前周期にピルを内服し、消退出血3日目よりhMG100～300IU/日の連日注射を開始する。主席卵胞径が14mmとなったらGnRHantagonist（セトロタイド®）を開始し下垂体からのLHsurgeを抑制する。卵胞径18mm以上でhCG注射もしくはGnRHagonistの点鼻により卵成熟を図り32～36時間後に採卵する。採卵後2～5日のうちに胚移植を行う。下垂体は抑制されているため採卵後は黄体ホルモン補充が必須となる。

Clomiphene-hMG法：

前周期にピルを内服し、消退出血3日目より採卵決定までclomiphene citrate 50mg/日を連日内服する。消退出血8日目より隔日でhMG100～150IUを注射し卵胞径18mm以上でhCG注射もしくはGnRHagonistの点鼻により卵の成熟を図り32～36時間後に採卵する。採卵後2～5日のうちに胚移植を行う。下垂体は抑制されていないため採卵後の黄体ホルモン補充は低用量で十分となる。

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

E-mail: Takashi360@nms.ac.jp

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

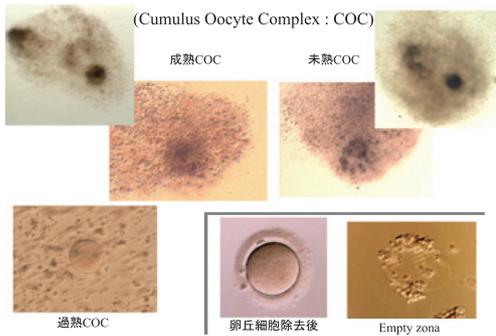


図2 採卵時の卵丘細胞-卵子塊

卵丘細胞が十分あり、広がり、粘着性に富み、卵実質内は細胞顆粒が均一で卵細胞膜に萎縮や変形がなく、第一極体のあるものは成熟と判断する。卵丘細胞が少なく、卵実質は粗で小さく、卵核胞の存在するものを未熟と判断する。

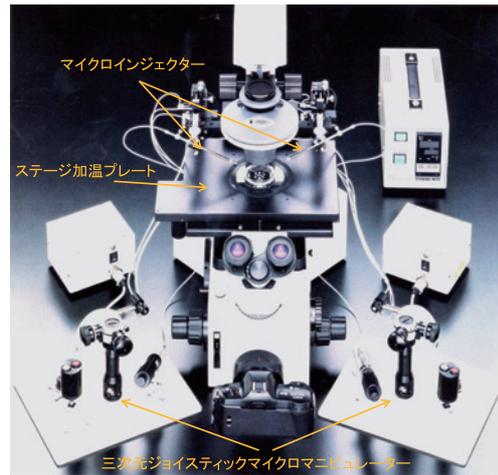


図4 倒立顕微鏡

ステージ加温プレートにチャンバーを置きマイクロインジェクターに装着したピペットをマイクロマニピュレーターにて操作し卵の保持、精子の不動化、吸引、卵への刺入を行う。

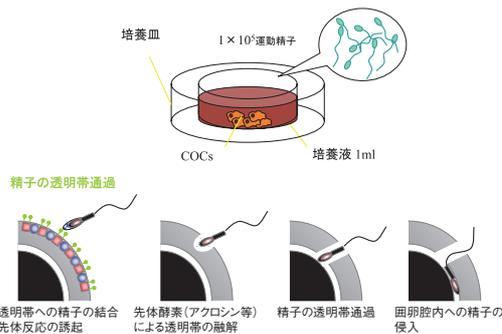


図3 媒精

培養液中の卵丘細胞-卵細胞塊 (COCs) に 1×10^5 に調整した運動精子を注入し媒精する。培養液中の精子は透明帯と精子の先体で結合しアクロシンなどの先体酵素により透明帯を融解し透明帯を通過、卵卵腔内へ精子が侵入し受精する。

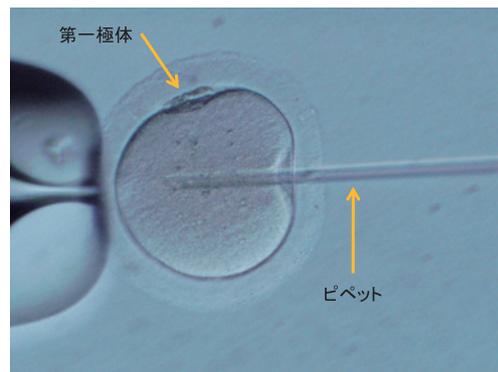


図5 ICSI

ピペットにて第一極体が12時方向になるよう卵を保持、不動化した精子を先端に吸引したピペットを卵へ刺入し精子を注入する。

近年の晩婚化傾向に伴い不妊で悩むカップルは増加傾向にあり、日本における出生児の100人に1人は高度生殖補助医療 (Assisted Reproductive Technology : ART) によって生まれている。そこで、現在当院で行っているARTについて紹介する。

まず、卵子を得るため排卵誘発 (図1) を行い卵胞が発育、成熟し排卵する前に経膈超音波ガイド下に卵胞を穿刺し卵子を得る。獲得した卵子の成熟度 (図2) は、実体顕微鏡下に確認する。

精子所見が正常で受精障害のない症例には、媒精 (図3) を行い、精子所見が不良な症例や受精障害をみとめる症例に対しては、倒立顕微鏡下 (図4) に顕微授精 (intraplatic sperm injection : ICSI) (図5) を行う。

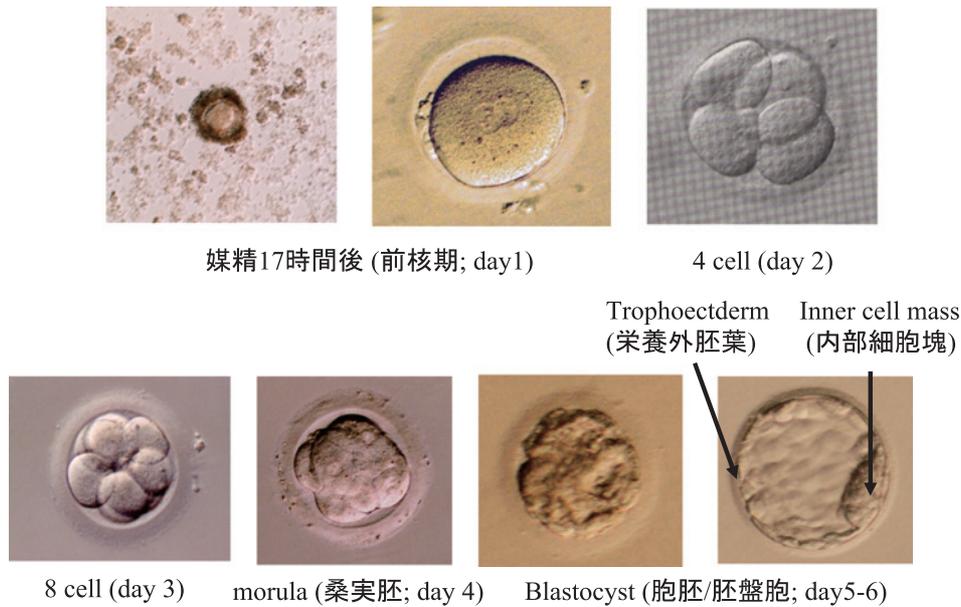


図6 胚発生

媒精 17 時間後に前核 2 個を確認し、2 日目に 4 細胞期胚、3 日目に 8 細胞期胚、4 日目に桑実胚、5～6 日目に胚盤胞に発生してゆく。

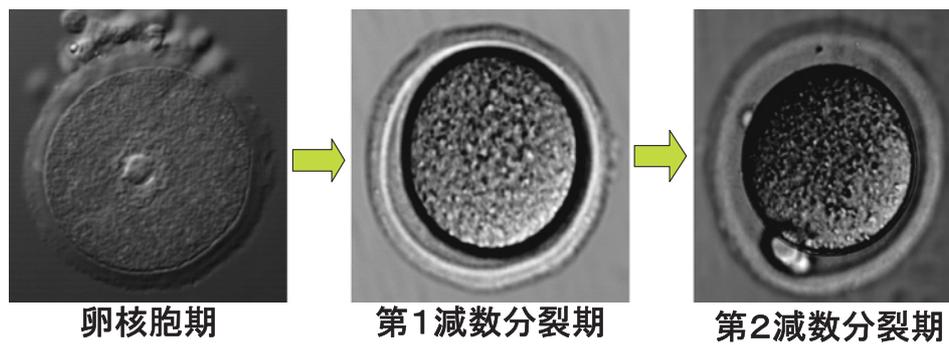


図7 体外成熟培養 (In vitro maturation : IVM)

卵核胞期卵子および第一減数分裂期の未成熟卵子を受精可能な第2減数分裂中期まで、体外で培養する。

媒精もしくは ICSI から 16～17 時間後に受精確認し、2 細胞、4 細胞、8 細胞、桑実胚、胚盤胞への胚発生を確認する (図 6)。

未成熟卵子に対しては、体外成熟培養 (In vitro maturation : IVM) (図 7) を行い卵の成熟を図り、成熟した後に顕微授精を行う。

胚移植は、子宮内にカテーテルを挿入し経陰超音波もしくは経腹超音波ガイド下に行い、胚移植の約 2 週間後に血中 human chorionic gonadotropin 値を測定し妊娠判定を行っている。

— 綜 説 —

病院前救急診療からみる救急・災害医療体制の将来像

松本 尚

日本医科大学大学院医学研究科侵襲生体管理学

日本医科大学千葉北総病院救命救急センター

The Future of Emergency Medical Service System Based on Prehospital Emergency Medical Care

Hisashi Matsumoto

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Graduate of School of Medicine, Nippon Medical School

Shock and Trauma Center, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

Abstract

Prehospital emergency medical care (PEMC) refers to events in which a medical crew, including emergency physicians and nurses, is dispatched to a prehospital scene to provide early treatment for patients. The Japanese HEMS (Helicopter Emergency Medical Service) system, also known "Doctor-Helicopter," has enabled the establishment of a PEMC system. The Hokusoh HEMS has been dispatched on 587 missions, representing 15.6% of all Japanese HEMS dispatches to emergency sites in 2008. Among 151 trauma patients with an Injury Severity Score greater than 15, the Revised Trauma Score at the time of arrival at the emergency department was significantly higher than that before the prehospital treatment provided by HEMS (6.57 ± 1.63 vs. 6.16 ± 1.65 ; $p < 0.001$). The coronary angiography time was also significantly shorter in the HEMS group than in the ground ambulance group (98.8 ± 29.2 minutes vs. 126.6 ± 48.7 minutes; $p < 0.05$). These results show that the Japanese HEMS system can help improve the emergency medical system, as have similar helicopter services in the United States and Europe. However, a rapid response ground-based system is also needed to compensate for limitations of the HEMS, such those arising from weather and night-time conditions. Furthermore, the PEMC system requires an "early alert" and "over-triage" of the helicopter or ground ambulance dispatch (THESE TERMS ARE STILL UNCLEAR). The HEMS should also be available to transport Disaster Medical Assistance Teams to disaster sites, such as major accidents or earthquakes. Thus, the efficient deployment and networking of the HEMS are needed for the practical use of Doctor Helicopters in disaster situations. The education and training of young physicians dispatched to the scenes of accidents is also essential for establishing the PEMC system. Such physicians must not only be able to treat patients but must also have the discretion and talent to control the accident site and assume a leadership position. Such skills should be fostered through on-the-job training involving actual missions onboard a helicopter or a ground ambulance while accompanied by a senior physician, rather than through lectures or simulations. The PEMC represents proactive, not reactive, medical care and may offer a solution to the present insufficiencies in emergency health care. The Hokusoh HEMS wishes to propose a new model for emergency medical services through the use of a PEMC system incorporating both helicopter and ground-based ambulances.

(日本医科大学医学会雑誌 2009; 5: 187-192)

Key words: emergency medical service, prehospital care, helicopter, DMAT

はじめに

平成3年の救急救命士法施行以前の救急医療体制は、救急隊が業務を行う病院前救護（プレホスピタルケア）と、医師による医療機関での救急診療とが互いに関係を持つことなく存在していたが、メディカルコントロール体制の整備に伴い、両者の距離は縮まり、相互に深い関わりをもって存在するようになった。

このような背景の中で導入されたドクターヘリシステム（以後、ドクターヘリと略す）は、「医師が救急現場に出動し、可及的速やかに診療を開始する」体制を日常化させることに成功した。他方で、広域災害や局所災害の急性期に医療を提供するDMAT（Disaster Medical Assistant Team）は、実災害時の活動において現場救急隊との協働を行いつつ、成果を上げている。すなわち、日常の救急医療や突発的な災害医療を問わず、従来のプレホスピタルケアと救急診療を統合した新しい救急医療体制、「病院前救急診療」という概念が市民権を得つつある。

本稿では、この病院前救急診療について詳述し、わが国の救急・災害医療体制の将来について考察する。

「攻めの医療」への転換

ドクターヘリは、平成20年度末の時点で全国16道府県18カ所に配備され、昨年度の年間出動件数は5,635件、このうち救急現場への出動は3,752件に上っている。この中で、日本医科大学千葉北総病院に常駐する北総HEMS（Helicopter Emergency Medical Service）の現場出動は587件で、2位以下を圧倒的に引き離している（Fig. 1）。この数字は、わが国においても欧米と同様、日常の救急医療の中にヘリコプター救急が浸透することが十分に可能であることを示している。

また、平成19年7月の新潟県中越沖地震と平成20年6月の宮城・岩手内陸地震では、北総HEMSが発災からそれぞれ1時間45分後、1時間30分後にドクターヘリによるDMATの現地出動を行い、前者では3名の患者搬送を、後者ではDMATの局所災害現場への投入を実施した。これらの経験から、DMATをドクターヘリによって災害の急性期に現地投入することが現実的に可能であることも示された。

このような実績は、患者の病院到着後から診療を開始する「守りの医療」から、病院前の時点で治療を始める「攻めの医療」への転換が始まったことを示すも

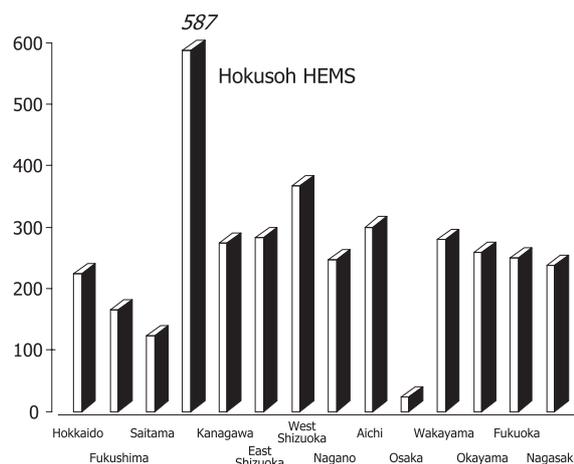


Fig. 1 The number of missions dispatched to the scene according to the district (2008 business year)

のといえる。

ドクターヘリの効果と弱点

ドクターヘリ導入の効果を評価する方法は単純ではない。いかに迅速な医師による診療が開始されたとしても、病院前救急診療の是非が必ずしも患者の転帰に直結するわけではなく、最終的には医療機関における診療の是非が患者の転帰を決定するもっとも大きな因子であるからである。したがって、ドクターヘリに限らずドクターカーで医師が現場に出動する体制であっても、病院前救急診療の評価は、「現場で患者に接触してから医療機関に収容するまでの間に患者に対して何が提供できたのか」を評価することが適切であると判断する。

北総HEMSにおけるISS（Injury severity score）が16以上の重症外傷151例を対象に、ドクターヘリが出動して診療した時間内で、生理学的指標であるRTS（Revised trauma score）がどの程度変化したかを評価したところ、救急現場での医師接触時のRTSと救急室入室時のRTSの比較では、後者で有意な改善がみられた（ 6.16 ± 1.65 vs 6.57 ± 1.63 , $p < 0.001$ ）。また、対象を収縮期血圧90 mmHg未満の出血性ショック32例に限り同様の検討を行っても、同じ結果であった（ 5.10 ± 1.96 vs 5.88 ± 2.41 , $p = 0.002$ ）¹。このことは、現場での気道確保、胸腔ドレーン挿入、急速輸液、骨盤安定化などが、気道・呼吸・循環の生理学的所見を改善した結果と考察できる（Fig. 2）。

同様に急性心筋梗塞患者に対して、ドクターヘリが出動した20例と通常の救急車搬送された56例で

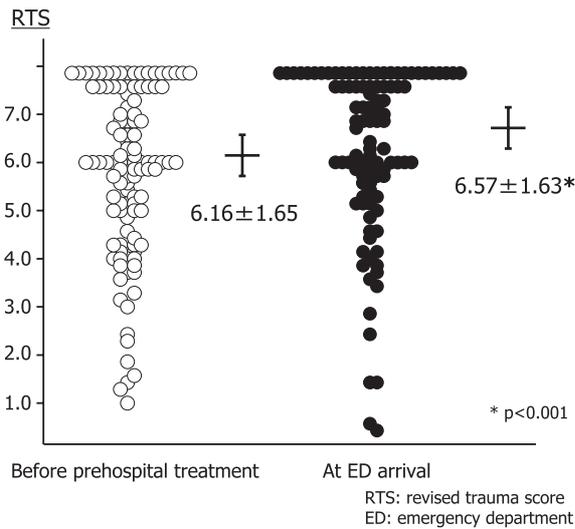


Fig. 2 The alteration of RTS in severe trauma patients (ISS ≥ 16)

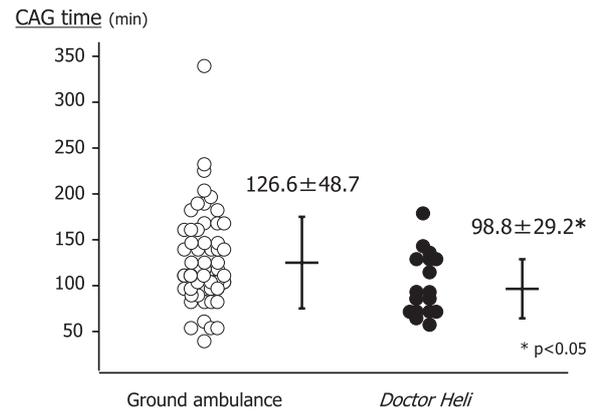


Fig. 3 The time from the emergency call to coronary angiography (CAG time)

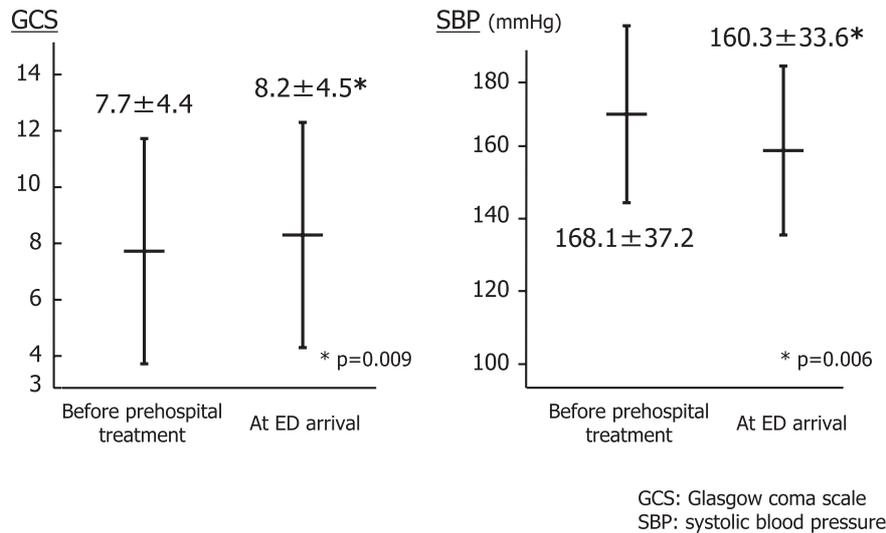


Fig. 4 The alteration of GCS and SBP in the cerebrovascular disease patients

CAG (Coronary angiography), PCI (Percutaneous coronary intervention) 開始までの時間を比較したところ、両時間ともにドクターヘリ群で有意に短いことが明らかとなった (CAG: 98.8 ± 29.2 min vs 126.6 ± 48.7 min, $p < 0.05$, PCI: 169.6 ± 57.4 min vs 203.2 ± 57.0 min, $p < 0.05$)²。現場においていち早く急性冠症候群の診断を行い得たことが、その後の迅速な治療に繋がったと考えられる (Fig. 3)。

さらに、脳血管疾患における GCS (Glasgow coma scale) と収縮期血圧を現場での医師接触時と救急室入室時でそれぞれ比較すると、GCS では 7.7 ± 4.4 から 8.2 ± 4.5 と有意に改善し ($p = 0.009$)、収縮期血圧は 168.1 ± 37.2 mmHg から 160.3 ± 33.6 mmHg と有意

に低下 ($p = 0.006$) していた³。これは、現場から医師の迅速で適切な対応が、神経学的徴候悪化の防止や血圧のコントロールに有効であったことを示すものである (Fig. 4)。

一方、このような効果がある反面、ドクターヘリによる現場出動体制の最大の「弱点」は運航時間と天候である。現在、わが国で稼働しているドクターヘリの平均的な運航時間は 8:30~17:00 であり、夜間の運航は行われていない。平成 21 年度には厚生労働省が夜間運航のための実験的事業予算を確保したものの、当面は昼間の運航に限定されると考えられる。また、悪天候時に運航不可能となることはドクターヘリにとっていかんともし難い「壁」である。この問題を解



Fig. 5 Rapid Response Car of the London Air Ambulance

決しない限り、ドクターヘリは“特別なもの”としての位置づけから抜け出すことができないかも知れない。

ドクターカー運用の意義

このように、ドクターヘリシステムは運航時間内には救急医療の“絶対的存在”に成り得たとしても、夜間や昼間でも悪天候時には従来の救急医療体制と同じレベルに後退せざるを得ず、ドクターヘリの有効性を真に住民に提供しているとは言い切れない。その解決策の一つとして、ヘリコプターの機動力を代替するものではないが、医師の現場派遣を恒常的に実施できるシステムとしてドクターカーの運用がある。もちろん、すでに全国各地でドクターカーの運用が行われているが（東京・本学付属病院、大阪・大阪府済生会千里病院、船橋・船橋医療センター、会津若松・総合会津中央病院、など）、ドクターヘリの基地病院は、提供できる医療レベルを維持したまま上記の弱点を補完する目的に、ドクターカーシステムも導入すべきであると考えている。

従来、ドクターカーには「患者搬送のための仕様」が義務付けられていた（いわゆる「救急車」でなければならない）が、平成20年度の道路交通法の改正により（道路交通法施行令第3章第13条）、「患者搬送のための仕様」を持たなくても医師が救急現場に急行するための車輜には緊急走行が認められた。これにより、ようやく医師が救急現場への出勤するためのハードルは低くなったものと考えられる。（以後、ここでの「ドクターカー」とは、従来の救急車仕様ではない緊急走行用乗用車とする）。

著者が留学した英国ロンドン市はこの体制を敷いている代表的な地域である。London Air Ambulanceが、本邦のドクターヘリと同様の医師現場派遣型の救

急ヘリコプターを運用すると同時に、Rapid Response Carの運用も行っている（Fig. 5）。これをモデルとして、また、本学付属病院の経験を踏まえて、北総HEMSにおいてもドクターヘリを補完するドクターカーの導入を図る予定である。

ディスパッチ

このようなドクターヘリ/ドクターカーによって可能となる、医師の救急現場出勤を軸とした病院前救急診療体制の正否は、どの時点でこの体制に“alert”をかけるかによって大きく影響される。現場からの迅速な診療を可能にするこのシステムには、「できる限り早く医師の出勤を要請する」こと、すなわち、医師派遣のためのディスパッチの質を高めることが重要である。

ドクターヘリの運用には、出勤要請に関するオーバートリージや出勤途上の“キャンセル”の容認が前提である。しかしながら、出勤全体に対するオーバートリージの率（患者が結果的に軽症・中等症であった率）やキャンセル数は現状では低いまま推移している。ちなみに、北総HEMSのオーバートリージ率は25～28%程度であり、この数字は一見、適正利用されているようにも思えるが、一方で、多くの三次対応、もしくはその可能性のある症例に対して積極的な出勤要請が行われていないことの証左であるかも知れない。

ドクターヘリ/ドクターカーを問わず、病院前救急診療体制の構築と確立には、消防指令室レベルでの迅速でオーバートリージを厭わないディスパッチが絶対的に必要である。ロンドン市ではHEMSスタッフ（パラメディック）自らが救急指令室から要請を行えるシステムが確立しているため、きわめて迅速な医師の現場派遣が行われている。わが国の病院前救急診療においても参考にすべきと考えている。

救急救命士制度との関係

医師が救急現場に出勤する体制は、一方で、救急救命士制度と両立しないのではないかという議論を起こすかも知れない。しかしながら、救急救命士の活躍やメディカルコントロール体制の整備を考えると、この議論は意味をなさないであろうと思われる。

医師の現場出勤の判断、現場での消防組織との協働、診療の補助には救急救命士の存在は欠かせない。救急救命士の業務拡大もまた、「攻めの医療」の一翼を担うものであり、両方の体制がわが国の病院前救急

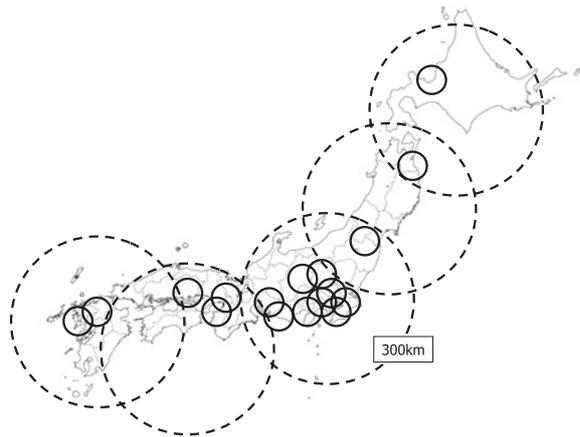


Fig. 6 The deployment of "Doctor-Helicopter"
(The end of 2008 business year)

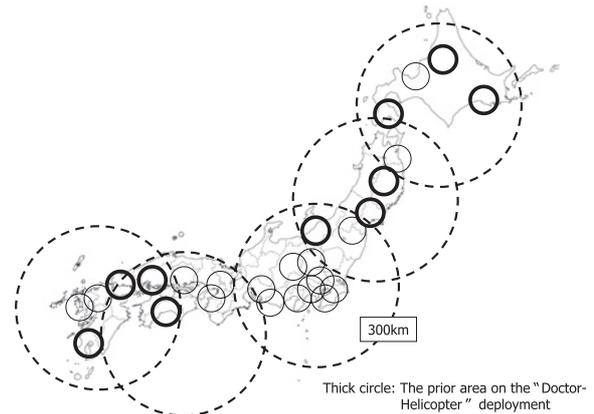


Fig. 7 The "Doctor-Helicopter" deployment plan
under the consideration of the disaster
situation

診療の根幹となるに違いないと考えるからである。

北総 HEMS の計画するドクターカー導入では、病院研修中の救急救命士が車輛を運転するとともに、救急現場では医師の診療補助を同時に行うことを検討している。この方法により、救急救命士の生涯教育の格段の充実を図り、また、緊急走行に慣熟した救急救命士が運転することによる出動時の安全を担保できると考えている。

災害時の早期 DMAT 投入

平成 19 年度厚生労働科学研究「健康危機・大規模災害に対する初動医療体制のあり方に関する研究」の分担研究「災害時におけるドクターヘリ・民間ヘリの活用に関する研究」では、ドクターヘリによる広域災害時の出動可能範囲は半径 300km であると結論づけられているが⁴、その後の新潟県中越沖地震、および岩手・宮城内陸地震におけるドクターヘリによる DMAT 出動はこの数字の妥当性を証明することとなった。特に、岩手・宮城内陸地震では、局所の現場に DMAT を空輸派遣することができ（結果として医療ニーズはなかったが）、従来の避難所の巡回診療のみに終始していた災害時医療とは大きく異なる活動を展開できたことは画期的であった。

このことを基礎として、平成 20 年度の同分担研究「災害時のドクターヘリ活用のための具体的戦略の策定」では、被災地への迅速な DMAT 派遣と現場活動を可能にする体制作りを目指すため、災害時のドクターヘリネットワークを考慮した配備デザインを検討した。その結果、特定地域の優先的な配備を行うことによって、北海道、本州、四国、九州の何処の広域災

害に対しても、5~6 機のドクターヘリの参集が可能になることを予測できた (Fig. 6, 7)⁵。この体制が成立すれば、条件が整えば発災から約 2~3 時間程度で少なくとも 5~6 隊の DMAT を現地投入できることになり、広域災害時においても「攻めの医療」を提供することが可能になるであろう。

出動する医師の資質と育成

救急患者への初期対応は、病因が何であれ、A (気道)、B (呼吸)、C (循環) の蘇生と維持が目的である。したがって、病院前であろうと初療室内であろうと、診療の内容に大きな変化はない。ただ、その活動環境には大きな相違点が存在する。救急車内を含む救急現場では、資器材は不十分であり、人手も足りず、気温も一定ではなく、医療スタッフ間、医師と患者や家族、ときには救急隊員との意思の疎通すら困難であることもある。このような中でも適切な判断と処置ができる医師でなければ、現場へ出動することは適わない。また、救急現場では医療従事者だけを相手するわけではなく、消防や警察といったほかの組織とともに活動しなければならないこともしばしばである。救急現場に出動できる医師には、(時として混乱している)現場を的確にコントロールし、患者に対する診療の提供のためのリーダーシップを執ることのできる“才気や度量”、“裁量”が求められるのである。

現場出動する体制を整備するためには、それに従事する医師を育成しなければならない。しかしながら、上記のような医師を育てるためには、座学やシミュレーターによる教育では不十分であり、指導医とともにドクターヘリ/ドクターカーに同乗し、実際の現場

を経験しながら学ぶ on-the-job training (OJT) 以外に効果的な方法はないと思われる。救急現場という非日常的な状況の中での診療は、初療室内で重症患者を診療する以上の能力が求められる。「病院前に出動する医師の育成」とは、すなわち「救急医を育成すること」にほかならない。

北総 HEMS では、そのための短期カリキュラムや評価方法も検討中である。将来は、北総 HEMS でのプログラム修了が、全国の若い医師のステータスになることを目指している。

病院前救急診療の持つ意味

さて、病院前救急診療は、わが国の医療体制の中でどのような位置づけとなるのであろうか？

今や、全国どこでも「安価」で、「フリーアクセス」で、「高レベル（専門性）」の医療を享受できる環境を整えることが困難になっている。これら3つのうちのどれか一つを「我慢」しなければ、医療はますます崩壊の一途を辿ることになる（「オレゴン・ルール」⁶⁾）。

少なくとも、約 34 兆円という国民医療費に対する財源が圧倒的に増額されるなどの drastic な政策が実行されない限り、疲弊した今の医療制度・医療体制は護りきれないであろう。ならばむしろ、「オレゴン・ルール」を適用して、今ある「リソース」を上手く利用する方策を考えるべきである。上記の3つを永きにわたり維持してきたわが国の医療体制が容易にこの考え方を受容できるとも思えないのであるが、最低限、「重症、もしくはその可能性のある症例」だけには、「安価」「フリーアクセス」「高レベル」の医療を保障する「日本版オレゴン・ルール」ともいえる概念が、今日の救急医療崩壊を食い止める方策となるかも知れない。病院前救急診療は、まさにこの「重症、もしくは

その可能性のある症例」への医療提供を支えることになるのである。

おわりに

北総 HEMS では、このような病院前救急診療を恒常的に展開し、救急医を育成し、「攻めの医療」を軸とした新しい救急医療体制のモデルを発信していきたいと考えている。

文献

1. Matsumoto H, Mashiko K, Hara Y, Sakamoto Y, Kutsukata N, Takei K, Tomita Y, Ueno Y, Yamamoto Y: Effectiveness of a "Doctor-Helicopter" System in Japan. IMAJ 2006; 8: 8-11.
2. Hata N, Kobayashi N, Imaizumi T, Yokoyama S, Shinada T, Tanabe J, Shiiba K, Suzuki Y, Matsumoto H, Mashiko K: Use of an Air Ambulance System Improves Time to Treatment of Patients with Acute Myocardial Infarction. Internal Medicine 2006; 45: 45-50.
3. 益子邦洋：ドクターヘリの実態と評価に関する研究。平成 17 年度厚生労働科学研究「新たな救急医療施設のあり方と病院前救護体制の評価に関する研究」報告書 2005 年 3 月。
4. 松本 尚：災害時におけるドクターヘリ・民間ヘリの活用に関する研究。平成 19 年度厚生労働科学研究「健康危機管理・大規模災害に対する初動医療体制のあり方に関する研究」報告書 2008 年 3 月。
5. 松本 尚：災害時のドクターヘリ活用のための具体的戦略の策定。平成 20 年度厚生労働科学研究「健康危機管理・大規模災害に対する初動医療体制のあり方に関する研究」報告書 2009 年 3 月。
6. 島崎修次：日本の救急医療の崩壊と再生。財団法人医療関連サービス振興会 第 162 回セミナー <http://www.ikss.net/enterprise/images/162.pdf>.

(受付：2009 年 5 月 8 日)

(受理：2009 年 6 月 26 日)

— 綜 説 —

膵頭十二指腸切除術と術後膵液瘻

膵液瘻の完全克服をめざして

相本 隆幸 内田 英二

日本医科大学大学院医学研究科臓器病態制御外科学

Postoperative Pancreatic Fistula after Pancreaticoduodenectomy: Toward “Zero Pancreatic Fistulas”

Takayuki Aimoto and Eiji Uchida

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

Abstract

Pancreaticoduodenectomy (PD) is the procedure of choice for malignant disorders and certain benign disorders in the pancreaticoduodenal region. Several modifications of the surgical procedure have been proposed for accomplishing radical resection and for improving of quality of life. Pancreatic fistula (PF) is a common, potentially life-threatening postoperative complication of PD. An International Study Group on Pancreatic Fistula defined PF as drain output of any measurable volume of fluid on or after postoperative day 3 with amylase content greater than 3 times the serum amylase activity. This definition grades the severity of PF according to its effect on the clinical course. According to this criterion, about 20% of patients have PF after PD. Of these patients, 10% have grade B or C PF. Soft pancreatic parenchyma, intraoperative blood transfusion, and postoperative bleeding are significant risk factors for PF after PD. Conservative treatment is the treatment of first choice for PF after PD and is extremely effective. However, some patients require additional percutaneous drainage or surgical treatment or both. Uncontrolled sepsis and massive hemorrhage are the main causes of death. Early aggressive interventional embolization allows later conservative management of most patients with intraabdominal hemorrhage and prevents death. Therefore, early recognition of a PF and prompt and appropriate treatment are critical for preventing potentially devastating consequences. On the other hand, little has been done to evaluate the efficacy of tissue engineering for anastomotic healing of pancreaticojejunostomy toward the goal of “Zero PF.” We examined the effects of basic fibroblast growth factor incorporated in gelatin hydrogel (bFGF-GH) microspheres on anastomotic healing. Basic FGF-GH administration can promote the rapid completion of pancreaticojejeunal anastomosis and may help improve the quality of healing in granulation tissue by conferring potent angiogenesis and accelerating apoptosis. Basic FGF-GH shows promise as a new technique for preventing PF.

(日本医科大学医学会雑誌 2009; 5: 193–201)

Key words: pancreaticoduodenectomy, basic fibroblast growth factor,
postoperative pancreatic fistula, tissue engineering,
International Study Group on Pancreatic Fistula definition

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

E-mail: aimoto@nms.ac.jp

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

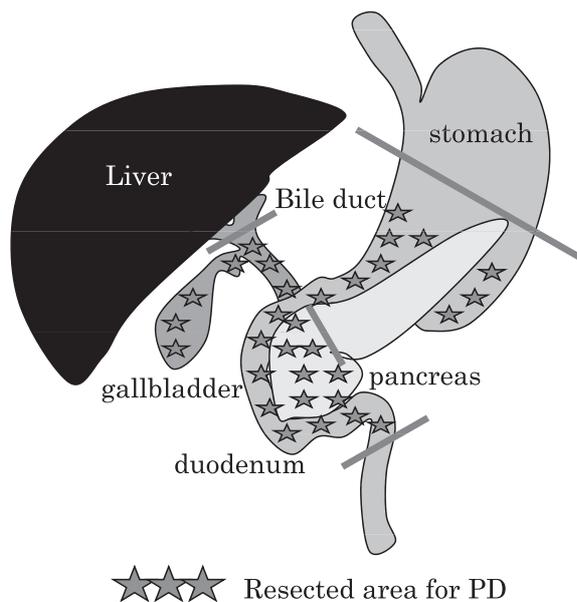


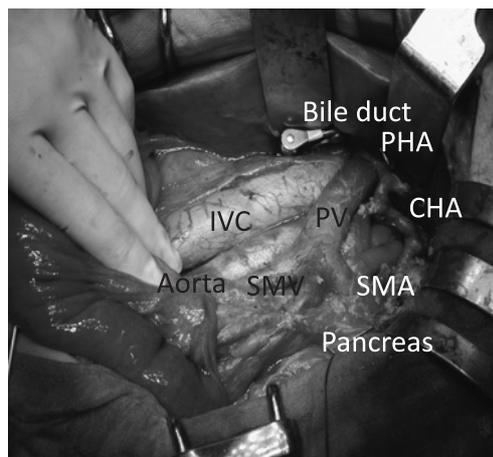
Fig. 1a Resected area for standard pancreaticoduodenectomy

はじめに

1898年 Coldivilla が初めて膵頭切除を施行し¹, 1935年 Whipple ら²が二期的な膵頭十二指腸全切除に成功して以来, 膵頭十二指腸切除 (pancreaticoduodenectomy : PD) は膵頭領域の悪性疾患に対し広く用いられるようになった. 1940年代に入り Whipple³, Child⁴, Cattell⁵らが切除後の様々な消化管再建術式を考案し, 現行の術式の原型が完成されたが, その後も多くの改良が加えられている. 今日までの術式の変遷は, 安全性から根治性や機能温存へと進歩を重ねた本術式の歴史そのものといえる.

PDの術後合併症の中で最も重篤かつ重要なものは術後の膵液瘻 (PF : pancreatic fistula) で, 時に腹腔内出血や腹腔内膿瘍の原因となり致命的な結果につながることもある^{6,7}. すなわち, PD成否のカギは膵消化管吻合術の成否にかかっていると看做すのではない. 多くの膵臓外科医にとってPFをいかに制御するかは大きな関心事であり, その完全克服は究極の目標といえる.

本論文では, まず今日の標準的なPDの術式について文献を中心に言及する. 次にPFの診断や治療に関する様々な最近の知見を提示し, 合わせ当教室における治療成績やPFに関する実験的検討を紹介する.



PHA : proper hepatic artery
CHA : common hepatic artery
P V : portal vein
SMV : supper mesentric vein
SMA : supper mesentric artery
IVC : inferior vena cava

Fig. 1b Intraoperative view after pancreaticoduodenectomy with standard lymphadenectomy

適応疾患と標準的術式

本術式の主な適応疾患は, 浸潤性膵管癌をはじめとする膵頭領域の悪性腫瘍 (乳頭部癌, 中・下部胆管癌, 十二指腸癌, 転移性膵腫瘍, ほかの膵悪性腫瘍) である⁸. 最近では, 膵頭部の膵管内乳頭腫瘍, 嚢胞性膵腫瘍や慢性膵炎など, 様々な膵疾患にも適応が拡大されるようになった^{8,9}.

まず, 今日の標準的PDの切除術について言及するが, 手術手順の詳細については成書に譲ることとする. 通常, 腫瘍を含む膵頭部のほかに胃の一部, 十二指腸, 胆嚢および中・下部胆管を切除範囲とし (Fig. 1a), 悪性腫瘍に対するPDであればリンパ節郭清術を併施する⁸. 切除後の術中所見は Fig. 1b に示すとおりである.

膵頭部癌はほかの膵頭領域癌に比べリンパ節や後腹膜結合組織へ早期より進展するため, 拡大郭清を伴うPDが時に必要となる. 1973年 Fortner¹⁰が膵頭部癌に対し regional pancreatectomy を提唱し, 本邦でも永川ら¹¹, 中尾ら¹²が拡大PDを報告して以来, 膵癌に対し拡大手術が積極的に導入されるようになった. まず膵外神経浸潤に対し, 腹腔神経叢・膵頭神経叢・上腸間膜動脈神経叢を徹底的に切除し, さらに大動脈周囲リンパ節を十分に郭清する. 門脈・上腸間膜静脈

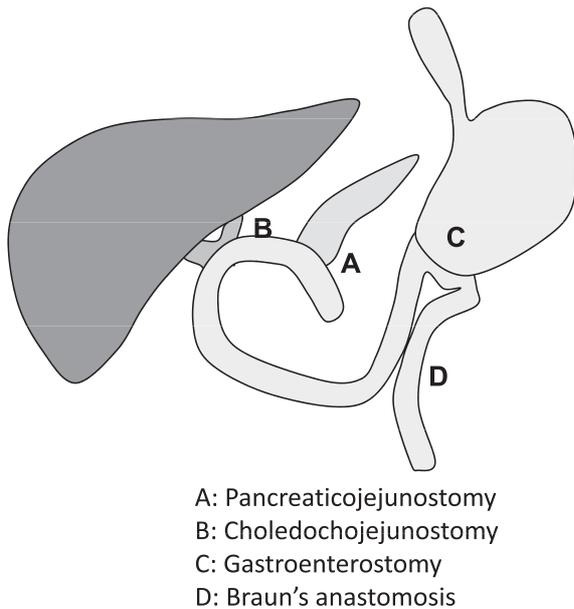


Fig. 2a The institutional standard reconstruction (Child's modified method)

系や動脈系に腫瘍浸潤があれば血管合併切除・再建術を施行する。拡大手術の導入により膵癌の治癒切除率は向上したが、遠隔成績や術後 QOL の観点からその有効性を疑問視する意見が多い。大動脈周囲リンパ節郭清や神経叢郭清については、多くのランダム比較試験 (RCT) で生存率向上に寄与しないと報告されている¹³⁻¹⁵。さらに、上腸間膜動脈神経叢の全周切除後は難治性下痢が必発で QOL の著しい低下を招くため、明らかな浸潤を認めない場合は右半周か全周を温存する傾向にある¹⁶。一方、門脈合併切除については、切除断端および剝離面の癌浸潤を陰性にできる症例に限り現在でも適応と考えられている¹⁷。

術後の消化吸収機能を重視する立場から、胃温存を考慮した機能温存術式が近年急速に普及している。1978年 Traverso & Longmire¹⁸が、全胃幽門輪温存膵頭十二指腸切除術 (pylorus preserving pancreaticoduodenectomy; PPPD) を提唱した。当初、PPPD は術後栄養状態の改善が良好であるが、胃内容排出遅延を高率に合併すると報告されていた¹⁹。近年では、胃内容排出遅延の頻度も PD との間に差がないとする報告が多い^{20,21}。膵癌でも、胃温存による生存率の低下を認めず¹⁷、PPPD が適応されるようになった。最近では、幽門輪より 2~3 cm 口側で胃を切除し幽門輪を温存しない亜全胃温存膵頭十二指腸切除術 (subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy; SSPPD) が考案された。Akizuki²²や Hayashibe²³らは、SSPPD 群と PPPD 群

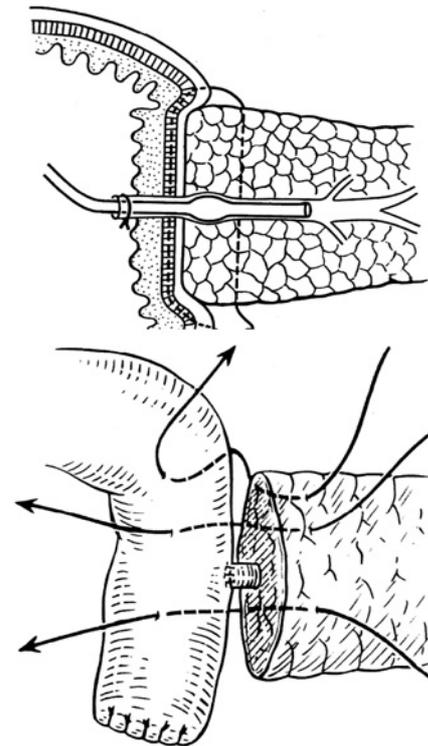


Fig. 2b Pancreaticojejunostomy (Kakita's modified method)

の間で胃内容排出遅延の頻度や術後栄養指数に差がないことから幽門輪温存は必ずしも必要ではないと考察している。

再建術式の中で膵消化管吻合の吻合法や手術手技については、今日もなお多くの議論がある。膵消化管吻合には膵腸吻合と膵胃吻合があり、さらに膵断端ごと消化管内に陥入する陥入法と、膵管と消化管粘膜を縫合する膵管粘膜吻合法がある。Mckay ら²⁴は膵胃吻合のほうが膵液瘻は低率で安全であったが、その evidence の多くはコホート研究であったとしたのに対し、Wente ら²⁵はすべての RCT で両者間に術後成績の差はないと報告している。一方、膵管粘膜吻合はほかの吻合法に比べ膵液瘻の合併率が低率で術後の膵管開存性が良好とする報告が多く²⁶⁻²⁸、膵管粘膜吻合が最近の主流といえる。

われわれの教室では、Fig. 2a, b のような Child 変法による膵空腸端側吻合を行っている。膵腸吻合は柿田式吻合とし、膵管径に合わせて膵管空腸粘膜吻合法と膵管完全外瘻法を使い分けている²⁹。

PD 術後早期の合併症

膵頭十二指腸切除術後は、膵の広範囲切除や後腹膜組織への組織損傷により生体防御機能の低下を招きや

すい³⁰。PD 術後の合併症は術後早期と術後6カ月以降に大別されるが、今回は早期合併症のみに触れる。

1. 膵液瘻 (PF)

早期合併症の中で重篤かつ重要なものである。腹腔内へ膵液が漏出し、活性化された膵消化酵素が自己消化を引き起こす⁶⁷。リンパ節郭清により露出した動脈は膵液に曝されることで容易に動脈瘤を形成し、術後早期に動脈瘤破裂による腹腔内出血をきたす³¹。術後出血例の死亡率は30~58%と高率で予後不良である³¹。一方、PD 術後は易感染状態であり、ドレナージ不良があれば腹腔内膿瘍へと進展し、時に敗血症へ至る場合もある⁶⁷。PFは致死的な続発性合併症の原因となりうる重要な合併症である。

2. 胃内容排出遅延

PPPDが導入された当初は、経口摂取までに6~8週を要する胃内容排出遅延が高率にみられ最大の課題であったが、最近では術式間で発生率に差はなく²⁰⁻²³、発生そのものもかなり減少している。胃内容排出遅延の発生機序については諸説があるが解明されていない。平田ら³⁰は、胃内容排出遅延を防止する再建手技として1) Child変法に準じた再建配列、2) 再建後の食物通過ルートを体軸に合致させる、ことが重要としており、近年この再建手技に賛同する意見が多い。現在でも胃内容排出遅延は皆無ではないが、通常は保存的な治療で改善がみられ再吻合を要することはまれである。

3. その他

PDの術後早期合併症は、ほかに膵炎、胆管炎、創部感染、胆管空腸縫合不全などがあるが、詳細は成書に譲る。

術後PFの定義と危険因子

術後PFの定義に関する世界共通のコンセンサスはこれまで存在せず、PFの頻度や治療成績の比較検討を行う上でその重要性が指摘されていた^{32,33}。2005年 International Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF)がPFの定義と重症度分類を提唱した³²。すなわち、術後3日目以降に血清アミラーゼ正常値上限の3倍以上のアミラーゼ活性を示す膵周囲浸出液を認めるものを術後PFと定義した。さらに3段階のGrade分類が示され、重症度が評価できるようになっている (Table 1)。Grade Aは“transient fistula”で

特別な処置を必要としない。Grade B・CはPFによる症候を有し処置を必要とする。とくにGrade Cは重症で手術関連死亡につながる症例もある。

2005年以降、ISGPFの定義とGrade分類に沿った臨床研究が散見され、国際的コンセンサスが得られつつある³³⁻³⁷。最近の報告でPFの合併率は16~32%でほぼ20%前後と考えられ、さらにGrade B・Cについては11~15%と10%前後の報告が多い³³⁻³⁷。

PF発症の危険因子に関する臨床研究は数多くあり、主に患者因子、疾病因子、手術関連因子との関連性から検討されている。最も重要な危険因子は、膵実質障害の少ないsoft pancreasである³³⁻³⁷。Prattら³⁶は、soft pancreasはhard pancreasに比べPFの合併が有意に高率であったと報告し、ほかの報告³³⁻³⁵でも同様の結果であったと考察している。当教室の検討³⁸でも、胆管癌やVater乳頭部癌などのsoft pancreasではPFが高率であったが、膵癌などのhard pancreasでは低率であった。さらに術後に膵管チューブ排液の一日排液量とアミラーゼ活性を測定し両者を掛け合わせたものを残膵活性として算出したところ、膵切離断端の線維化の程度と逆相関し、 10^7 以下ではPFが皆無であった³⁸。その他の因子として、膵管径(3mm以下)、乳頭部腫瘍・十二指腸腫瘍などの背景疾患、そして術中出血量(1,000 mL以上)がある³³⁻³⁸。Prattら³⁶はこれらがGrade B, Cの有意な因子であり、2因子以上が揃えばPF合併の危険率がさらに高まると報告している。soft pancreas症例では周術期管理に注意するとともに、術中の愛護的な操作や術中出血量の減少に努めることが肝要である。

術後PFの診断と治療

術後PFの診断は、発熱(38℃以上)や腹部所見(腹痛や腹部膨満感)に始まり、炎症反応の上昇(白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ 以上、C-reactive proteinの上昇)やドレナの性状・アミラーゼ値を参考にしてISGPFの定義に沿い行う³²。また、腹部超音波検査や腹部CT検査で膵腸吻合周囲の液体貯留の有無を確認する³²。

膵液瘻治療の原則は保存的な治療である。ISGPF分類のGrade B・Cであれば、有効なドレナージとともに禁食、十分な栄養管理(高カロリー輸液や経腸栄養)、抗菌剤投与が基本である^{32,39}。この中で最も重要なことは、有効なドレナージを行うことである^{32,39}。ドレナージ不良例やPFに起因する膵周囲浸出液貯留例では経皮的ドレナージや再開腹によるドレナージ留置

Table 1 Postoperative pancreatic fistula (POPF) grading

Grade	A	B	C
Clinical condition	Well	Often well	Ill appearing/bad
Specific treatment	No	Yes/No	Yes
US/CT (if obtained)	Negative	Negative/Positive	Positive
Persistent drainage (after 3weeks)	No	Usually Yes	Yes
Reoperation	No	No	Yes
Death related to POPF	No	No	Possibly yes
Signs of infections	No	Yes	Yes
Sepsis	No	No	Yes
Readmission	No	Yes/No	Yes/No

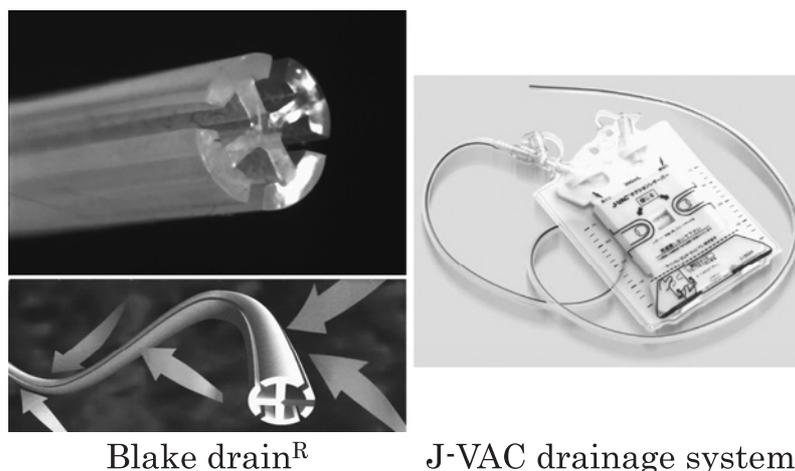


Fig. 3 The Blake silicone drain has continuous channels along the sides instead of holes. This channeled design with continuous suction extends the drainage effect over a larger surface area.

が必要となる^{32,39}。また、ドレナージに加え大量生理食塩水や蛋白分解酵素阻害剤による持続洗浄が有効との報告もある⁴⁰。当科では、ドレナージ効率の高く持続吸引が可能な Blake drain[®]を用いている (Fig. 3)。ビーグル犬を用いた膵空腸吻合モデルで Blake drain[®]のドレナージ効率や瘻孔形成の有無を検討したわれわれの基礎的実験では、縫合不全例で優れたドレナージ効果が示され、早期の瘻孔形成に寄与することが示唆された⁴¹。さらに臨床例の検討でも、Blake drain[®]群では経皮的ドレナージや再手術の施行例がなく、腹腔内出血が低率で死亡例も認めないことから、Blake drain[®]は PF の治療に適したドレナージと考えている⁴¹ (Table 2)。近年、ドレナージの早期抜去 (術後 3 日以内) が術後感染を低下させ PF の発生を減少させるとの報告⁴²もあるが、PF の治療にドレナージが重要であることは論をまたない。

Somatostatin とその類似化合物は術後 PF の予防効果を期待され、これまで多くの RCT が施行されてきた⁴³⁻⁴⁵。しかし、PF の合併率はプラセボ群とほぼ同等

であり予防的投与は推奨されていない⁴³⁻⁴⁵。また、PF に対する Somatostatin の治療効果についてもその有効性を疑問視する報告が多い⁴⁶。

敗血症や臓器障害を伴う Grade C では、時に再手術を余儀なくされる。外科的治療として、1) 膵周囲の十分なドレナージ、2) 膵腸吻合から膵胃吻合への変更、3) 残膵全摘術などがあるが、全身状態が悪化しておりその予後は不良である^{32,39}。とくに PF 症例における残膵全摘術は、侵襲が大きく難易度も高いことからその選択にあたっては議論が多いところである⁴⁷。

続発性合併症の中で最も重篤なものが腹腔内出血である。一般に予兆出血の段階で造影 CT 検査や血管造影検査を速やかに施行し、血管外漏出や動脈瘤があれば即座に塞栓術を施行する³¹。外科的止血術も塞栓術困難例に対し施行されるが、現在では塞栓術が第一選択である³¹。当教室では過去 10 年間の術後出血は 7.1%であったが、多くの症例に塞栓術が有効で止血不能例にのみ緊急手術が施行された³¹。腹腔内出血の治療は時間との勝負であり、救命を第一に迅速に対処するこ

Table 2 Treatment, complication and mortality for PF

	Blake drain (n=19)	Duple drain (n=14)	
Treatment			
Conservative therapy alone	19	9	P < 0.01
Percutaneous drainage	0	4	P < 0.05
IVR (embolization)	2	5	N.S.
Reoperation	0	5	P < 0.05
Complication			
Intraabdominal bleeding	2	5	P < 0.05
Intraabdominal abscess/sepsis	0	4	P < 0.05
Mortality	0	1	N.S.

N.S.: Not Significant

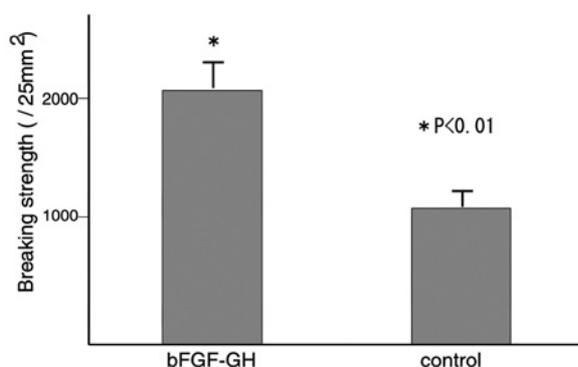


Fig. 4a The breaking strength was significantly higher in the bFGF-GH group than in the GH group.

とが重要である。

PF の治療をめぐる新しい試み

臍頭十二指腸切除術の成否のカギは、術後臍液瘻の克服にあると言っても過言ではない。臍臓外科医にとって臍液瘻ゼロを達成することが理想であるが、手術手技や周術期管理の向上のみでは限界があり、新しい発想が不可欠と思われる。

われわれの教室では、臍液瘻ゼロを達成する方法として二つの仮説を立てた。すなわち、1) 臍空腸吻合の創傷治癒を促進し早期に PF のない強固な吻合を完成する、2) 臍液分泌を術後一定期間完全に抑制する、の2説である。まず、創傷治癒の促進効果を期待し、再生医療における成長因子の徐放化システムを臍腸吻合部へ応用する基礎的実験を行った。

ビーグル犬を用いた臍腸吻合モデルに basic fibroblast growth factor (bFGF) 徐放化システム (bFGF 含浸コラーゲンハイドロゲル: bFGF-GH) を

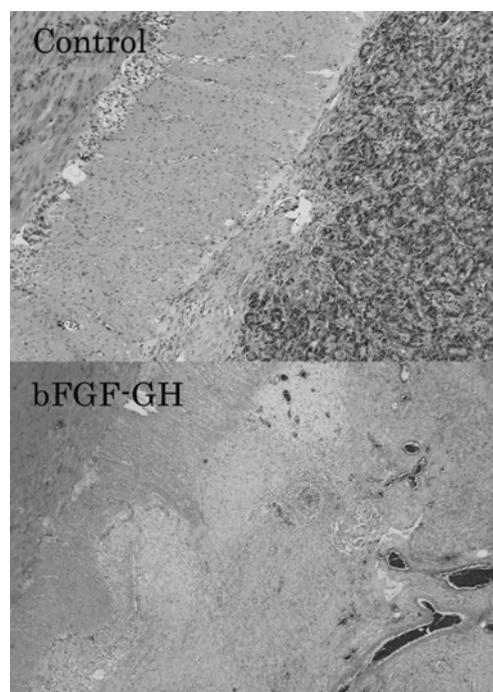


Fig. 4b The border zone of the anastomotic site in the GH group consisted of smaller amounts of granulation tissue than in the bFGF-GH group.

投与し、担体 (ハイドロゲル: GH) 単独との間で術後7日目の吻合部を比較検討した⁴⁸。bFGF-GH 群は GH 群に比べ、有意に吻合強度が高値で組織学的に肉芽組織の増生が顕著であったことから (Fig. 4a, b), 術後早期に強固な吻合が完成されることが示された⁴⁸。さらに詳細な経時的検討では、術後21日目の GH 群は術後7日目の bFGF-GH 群に類似し、術後28日目には両群とも吻合強度、組織像に差を認めなかった (Fig. 5)⁴⁹。すなわち、bFGF-GH の投与は、創傷治癒過程の肉芽期を早期に誘導し短縮させるものと推測された⁴⁹。次に、両群間の創傷治癒過程に質的な差がな

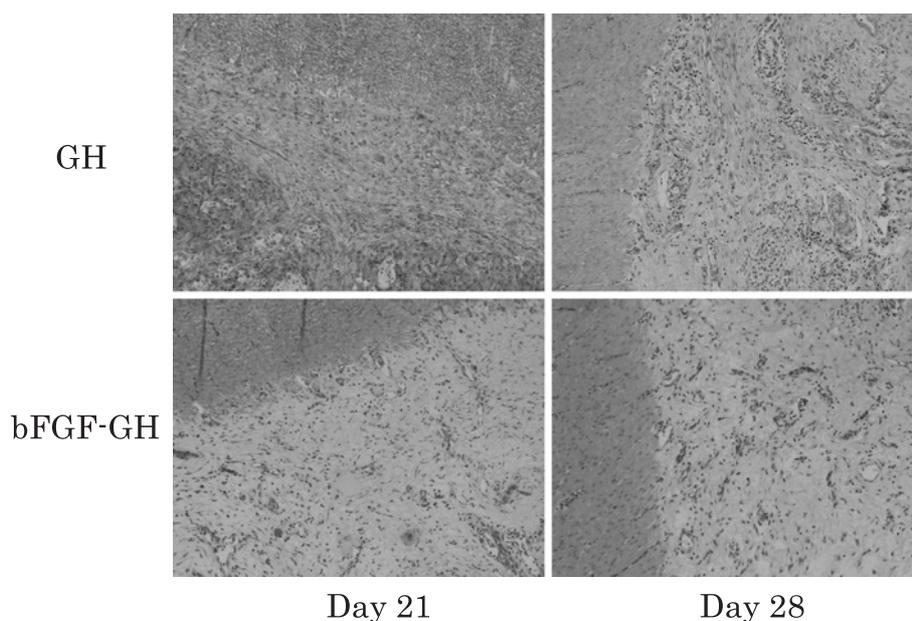


Fig. 5 The GH group on day 21 showed abundant granulation tissue with migrating fibroblasts, inflammatory cells, and capillaries. Marked neovascularization and dense collagen deposition were detected in both groups on day 28.

いかを血管新生や線維芽細胞の apoptosis の観点から検討した⁴⁹。bFGF-GH 群では、創傷治癒の全過程で微小血管密度が有意に高く、さらに術早期より線維芽細胞の誘導が促進される一方で TUNEL Index は高値であった⁴⁹。bFGF-GH 群の吻合部は、豊富な新生血管を有する肉芽組織であると同時にその後の過剰な線維化反応の抑制を期待できる組織であり、bFGF-GH 投与が肉芽組織の血流や線維化の観点から quality of healing の向上に寄与する可能性も期待される⁴⁹。

今後の臨床応用についてはさらなる検討を要するが、このような新たな分野の導入が PF の克服につながるものと期待している。

まとめ

PD は侵襲が大きく危険な術後合併症を伴う術式であるが、今日では安全性が格段に向上した。しかし、Grade B・C の PF は時に重篤となるため、迅速な診断・治療が必要である。今後は PF の完全克服が達成されるよう新たな試みに期待したい。

文献

1. Howard JM: Development and progress in resective surgery for pancreatic cancer. *World J Surg* 1999; 23: 901-906.
2. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR: TREATMENT OF CARCINOMA OF THE

AMPULLA OF VATER. *Ann Surg* 1935; 102: 763-779.

3. Whipple AO: Pancreaticoduodenectomy for Islet Carcinoma: A Five-Year Follow-Up. *Ann Surg* 1945; 121: 847-852.
4. Child CG: Pancreaticojejunostomy and Other Problems Associated With the Surgical Management of Carcinoma Involving the Head of the Pancreas: Report of Five Additional Cases of Radical Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1944; 119: 845-855.
5. Cattell RB: A technic for pancreaticoduodenal resection. *Surg Clin North Am* 1948; 28: 761.
6. Pedrazzoli S, Liessi G, Pasquali C, Ragazzi R, Berselli M, Sperti C: Postoperative pancreatic fistulas: preventing severe complications and reducing reoperation and mortality rate. *Ann Surg* 2009; 249: 97-104.
7. Veillette G, Dominguez I, Ferrone C, Thayer SP, McGrath D, Warshaw AL, Fernandez del Castillo C: Implications and management of pancreatic fistulas following pancreaticoduodenectomy: the Massachusetts General Hospital experience. *Arch Surg* 2008; 143: 476-481.
8. 松野正紀, 渋谷和彦, 砂村真琴, 島村弘宗, 江川新一, 武田和憲: 標準的膵頭十二指腸切除術. *消化器外科* 1999; 22: 1473-1478.
9. Schafer M, Mullhaupt B, Clavien PA: Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2002; 236: 137-148.
10. Fortner JG: Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery* 1973; 73: 307-320.
11. 永川宅和, 小西孝司, 倉知 圓, 宮崎逸夫: 膵癌手術における後腹膜郭清法: Translateral retroperitoneal approach. *医学のあゆみ* 1979; 111: 339-341.

12. 中尾昭公, 堀沢増雄, 近藤達平, 安藤久実, 岸本若彦, 市原 透, 酒向 猛, 滝本 一, 伊藤信彦: 腸間膜静脈大腿静脈カテーテルバイパス法による門脈合併併全摘術. 手術 1983; 38: 1-6.
13. 柳野正人: 共通プロトコールに基づく膵がんの外科的療法の評価に関する研究. 厚生労働省がん研究助成金による研究報告集 平成 15 年度版, 2003; pp 288-292.
14. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, Mosca F, Pederzoli P, Pasquali C, Kloepfel G, Dhaene K, Michelassi F: Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg* 1998; 228: 508-517.
15. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemore KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J, Abrams RA, Hruban RH: Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 2002; 236: 355-366.
16. 川原田嘉文, 長沼達史, 東口高志, 伊佐地秀司: 膵癌治療の変遷と将来: 膵癌取扱い規約の国際化に向けて. *消化器外科* 1998; 21: 1025-1037.
17. 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン作成小委員会編: 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2006 年版. 2006; pp65-68, 金原出版 東京.
18. Traverso LW, Longmire WP Jr: Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146: 959-962.
19. Ogata Y, Hishinuma S: The impact of pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy on surgical treatment for cancer of the pancreatic head. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 223-232.
20. Diener MK, Knaebel HP, Heukauffer C, Antes G, Buchler MW, Seiler CM: A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 2007; 245: 187-200.
21. Karanicolas PJ, Davies E, Kunz R, Briel M, Koka HP, Payne DM, Smith SE, Hsu HP, Lin PW, Bloechle C, Paquet KJ, Guyatt GH: The pylorus: take it or leave it? Systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus standard whipple pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1825-1834.
22. Akizuki E, Kimura Y, Nobuoka T, Imamura M, Nishidate T, Mizuguchi T, Furuhashi T, Hirata K: Prospective nonrandomized comparison between pylorus-preserving and subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy from the perspectives of DGE occurrence and postoperative digestive functions. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1185-1192.
23. Hayashibe A, Kameyama M, Shinbo M, Makimoto S: The surgical procedure and clinical results of subtotal stomach preserving pancreaticoduodenectomy (SSPPD) in comparison with pylorus preserving pancreaticoduodenectomy (PPPD). *J Surg Oncol* 2007; 95: 106-109.
24. McKay A, Mackenzie S, Sutherland FR, Bathe OF, Doig C, Dort J, Vollmer CM Jr, Dixon E: Meta-analysis of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2006; 93: 929-936.
25. Wente MN, Shrikhande SV, Muller MW, Diener MK, Seiler CM, Friess H, Buchler MW: Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* 2007; 193: 171-183.
26. Kim JH, Yoo BM, Kim JH, Kim WH: Which method should we select for pancreatic anastomosis after pancreaticoduodenectomy? *World J Surg* 2009; 33: 326-332.
27. Ohwada S, Ogawa T, Kawate S, Tanahashi Y, Iwazaki S, Tomizawa N, Yamada T, Ohya T, Morishita Y: Results of duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy for pancreaticoduodenectomy Billroth I type reconstruction in 100 consecutive patients. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 29-35.
28. Tsuji M, Kimura H, Konishi K, Yabushita K, Maeda K, Kuroda Y: Management of continuous anastomosis of pancreatic duct and jejunal mucosa after pancreaticoduodenectomy: historical study of 300 patients. *Surgery* 1998; 123: 617-621.
29. 相本隆幸, 田尻 孝, 内田英二: 膵頭十二指腸切除術. *消化器外科 NURSING* 2007; 12: 36-39.
30. 平田公一, 本間敏男, 木村康利, 山口洋志, 水口 徹, 山口浩司, 古畑智久, 向谷充宏, 桂卷 正: 膵癌術後の QOL の維持および合併症対策. *消化器外科* 2005; 28: 177-187.
31. 谷合信彦, 川野陽一, 高橋 翼, 柿沼大輔, 水口義昭, 清水哲也, 吉田 寛, 真々田裕宏, 内田英二, 相本隆幸, 中村慶春, 秋丸琥甫, 村田 智, 田島廣之, 隅崎達夫, 田尻 孝: 消化器外科領域における消化管・腹腔内動脈出血に対する IVR. *日腹部救急医学会誌* 2005; 25: 815-820.
32. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M: Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005; 138: 8-13.
33. Pratt WB, Maitzel SK, Vanounou T, Huang ZS, Callery MP, Vollmer CM Jr: Clinical and economic validation of the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) classification scheme. *Ann Surg* 2007; 245: 443-451.
34. Liang TB, Bai XL, Zheng SS: Pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: diagnosed according to International Study Group Pancreatic Fistula (ISGPF) definition. *Pancreatol* 2007; 7: 325-331.
35. Reid Lombardo KM, Farnell MB, Crippa S, Barnett M, Maupin G, Bassi C, Traverso LW: Pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy in 1,507 patients: a report from the Pancreatic Anastomotic Leak Study Group. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1451-1458, discussion 1459.
36. Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM Jr: Risk prediction for development of pancreatic fistula using the ISGPF classification scheme. *World J Surg* 2008; 32: 419-428.
37. Fuks D, Piessen G, Huet E, Tavernier M, Zerbib P, Michot F, Scotte M, Triboulet JP, Mariette C, Chiche L, Salame E, Segol P, Pruvot FR, Mauvais F, Roman

- H, Verhaeghe P, Regimbeau JM: Life-threatening postoperative pancreatic fistula (grade C) after pancreaticoduodenectomy: incidence, prognosis, and risk factors. *Am J Surg* 2009; 197: 702-709.
38. Uchida E, Tajiri T, Nakamura Y, Aimoto T, Naito Z: Relationship between grade of fibrosis in pancreatic stump and postoperative pancreatic exocrine activity after pancreaticoduodenectomy: with special reference to insufficiency of pancreaticointestinal anastomosis. *J Nippon Med Sch* 2002; 69: 549-556.
39. Yeo CJ: Management of complications following pancreaticoduodenectomy. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 913-924.
40. Nakano H, Asakura T, Sakurai J, Koizumi S, Asano T, Watanabe T, Otsubo T: Prophylactic irrigation around a pancreaticojejunostomy for the treatment of a pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy in patients with a risky pancreatic remnant. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 717-721.
41. Aimoto T, Uchida E, Nakamura Y, Matsushita A, Katsuno A, Chou K, Kawamoto M, Taniai N, Yoshida H, Tajiri T: Efficacy of a Blake drain[®] on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1796-1800.
42. Kawai M, Tani M, Terasawa H, Ina S, Hirono S, Nishioka R, Miyazawa M, Uchiyama K, Yamaue H: Early removal of prophylactic drains reduces the risk of intra-abdominal infections in patients with pancreatic head resection: prospective study for 104 consecutive patients. *Ann Surg* 2006; 244: 1-7.
43. Zeng Q, Zhang Q, Han S, Yu Z, Zheng M, Zhou M, Bai J, Jin R: Efficacy of somatostatin and its analogues in prevention of postoperative complications after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreas* 2008; 36: 18-25.
44. Poon RT, Lo SH, Fong D, Fan ST, Wong J: Prevention of pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2002; 183: 42-52.
45. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sauter PK, Coleman J, Sohn TA, Campbell KA, Choti MA: Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2000; 232: 419-429.
46. Dorta G: Role of octreotide and somatostatin in the treatment of intestinal fistulae. *Digestion* 1999; 60 Suppl 2: 53-56.
47. Buchler MW, Wagner M, Schmied BM, Uhl W, Friess H, Z'graggen K: Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy. *Arch Surg* 2003; 138: 1310-1314, discussion 1315.
48. Aimoto T, Uchida E, Matsushita A, Tabata Y, Takano T, Miyamoto M, Tajiri T: Controlled release of basic fibroblast growth factor promotes healing of the pancreaticojejunal anastomosis: a novel approach toward zero pancreatic fistula. *Surgery* 2007; 142: 734-740.
49. Katsuno A, Aimoto T, Uchida E, Tabata Y, Miyamoto M, Tajiri T: The controlled release of basic fibroblast growth promotes a rapid healing of pancreaticojejunal anastomosis with potent angiogenesis and accelerates apoptosis in granulation tissue. *J Surg Res* 2009; in press.

(受付：2009年6月29日)

(受理：2009年7月15日)

—臨床医のために—

食道運動障害の診断

岩切 勝彦 川見 典之 梅澤まり子 佐野 弘仁
 田中由理子 琴寄 誠 星原 芳雄 坂本 長逸

日本医科大学大学院医学研究科病態制御腫瘍内科学

Achalasia and Nonachalasia Esophageal Motility Disorders

Katsuhiko Iwakiri, Noriyuki Kawami, Mariko Umezawa, Hirohito Sano,
 Yuriko Tanaka, Makoto Kotoyori, Yoshio Hoshihara and Choitsu Sakamoto

Department of Pathophysiological Management/Medical Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Dysphagia and chest pain often occur in adults, and most patients with persistent symptoms initially undergo evaluation to rule out reflux esophagitis, esophageal cancer, and cardiovascular disease. When the findings of these evaluations are normal, esophageal manometry is performed. Esophageal motility disorders, which include achalasia, diffuse esophageal spasm, nutcracker esophagus, hypertensive lower esophageal sphincter, and nonspecific esophageal motility disorder, are often identified in these patients. In our series, 78% of patients with nonobstructive dysphagia or unexplained (noncardiac) chest pain or both have an esophageal motility disorder (achalasia, 44%; diffuse esophageal spasm, 5%; nutcracker esophagus, 2%; and nonspecific esophageal motility disorder, 27%). Therefore, in patients who present with dysphagia or chest pain or both, an esophageal motility disorder should be suspected.

(日本医科大学医学会雑誌 2009; 5: 202-206)

Key words: achalasia, esophageal motility disorder, esophageal manometry

はじめに

「つかえ感」, 「胸痛」を訴えるにもかかわらず, 上部消化管内視鏡検査, 食道造影検査, 循環器系の検査において明らかな異常が認められない場合には「気のせい」として経過観察されていることが多い。しかし, これらの患者に対し食道運動機能検査である食道内圧検査を施行すると, 約75%の患者に何らかの食道運動障害が認められることから, 食道運動障害は決してまれな疾患ではない¹²。

正常な食道運動機能

食道運動障害を理解する上でまず重要なことは, 正常な食道運動を理解することである。健常者では, 嚥下に伴い食道上部より一次蠕動波が出現し, また同時に下部食道括約筋 (LES) の弛緩が起こる。一次蠕動波がLESに到達すると, LES弛緩が終了する。その後, LESは15~20 mmHgの収縮圧で胃内容物の逆流を防止している。すなわち, 食道運動は食道体部運動とLES運動に分類される。食道体部運動は, 食道収

Correspondence to Katsuhiko Iwakiri, Department of Pathophysiological Management/Medical Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: k-iwa@nms.ac.jp

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

Table 1 一次性食道運動障害の食道内圧検査所見 (文献4)

	必須項目	付記項目
Achalasia	一次蠕動波の消失 LES 不完全弛緩	LESP 上昇 (> 45 mmHg) 食道体部静止圧の上昇
Diffuse esophageal Spasm (DES)	同期性収縮 (水嚥下時> 10%) 間欠的な正常蠕動波	反復性収縮 (> 2 ピーク) 振幅または蠕動波高の上昇 自発性収縮, LES の不完全弛緩
Nutcracker esophagus (NE)	下部食道の蠕動波高の増加 (> 180 mmHg) 蠕動波正常	蠕動波の振幅の延長 (> 6 秒)
Hypertensive LES	LES 圧の上昇 (> 45 mmHg)	正常蠕動波 LES 弛緩正常
Nonspecific esophageal motility disorder (NEMD)	正常な食道運動ではないが, 上記一次性食道運動障害の定義をみたさないもの (右項目のいずれの組み合わせ)	非蠕動波の増加 (水嚥下> 20%) 振幅の延長 (> 6 秒), 3 相波 蠕動波高の低下 (< 30 mmHg) LES の不完全弛緩, 逆行性蠕動

LES = lower esophageal sphincter

縮波の波高と蠕動性により評価され, また LES 運動は, LES の収縮能 (LES 圧) と LES 弛緩能により評価される³.

食道運動障害の分類

食道運動障害としては, 食道体部の運動障害を示すものと LES 運動障害を示すものがある. 食道体部障害としては, 蠕動波高の障害 (高値または低値) と蠕動性の障害 (同期性収縮, 非伝達性収縮波) を示すものがある. LES の運動障害としては, LES 弛緩の障害と LES 圧の障害 (高値または低値) を示すものがある. 临床上問題となるのは蠕動性の障害 (特に頻回な同期性収縮波), 蠕動波高の著しい高値, LES 弛緩障害を示す場合である. 蠕動波高の低値, 非伝達性収縮波, LES 圧低値などの内圧所見は胃食道逆流症 (GERD: gastroesophageal reflux disease) 患者でしばしばみられる所見であるが, GERD 患者では, 生活指導, 薬物治療により临床上問題となることはまれである.

食道運動障害には, 一次性食道運動障害と糖尿病, 膠原病などによる二次性の食道運動障害がある. 一次性食道運動障害の食道内圧検査所見を **Table 1** に示す⁴. **Fig. 1** は, 当科での内視鏡検査において, 明らかな異常所見がみられないにもかかわらず, 「つかえ感」, 「胸痛」を有する連続する 100 人の患者に対する食道内圧検査の結果であるが, 78% に何らかの食道運動障害がみられている. 症状と内圧異常の関連を, 長時間の食道内圧測定により検討した結果では, 症状と内圧異常は必ずしも一致せず, 症状出現にほかの要因 (逆流, 知覚, 平滑筋の虚血など) の関与も考えら

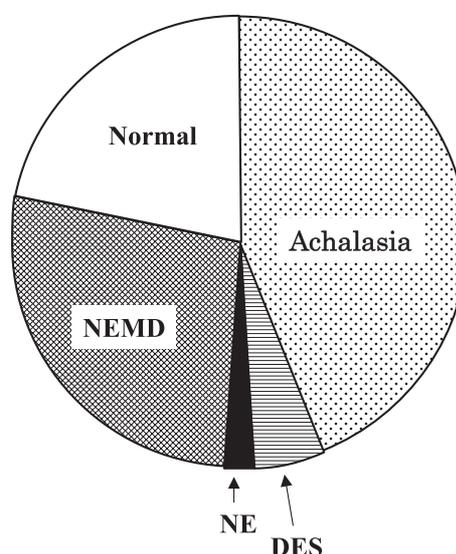


Fig. 1 内視鏡検査にて明らかな異常所見を認めない「つかえ感」, 「胸痛」を有する患者 (100 例) の食道内圧検査の結果. DES: diffuse esophageal spasm, NE: nutcracker esophagus, NEMD: nonspecific esophageal motility disorder.

れている.

食道運動障害の確定診断は食道内圧検査であるが, 食道造影検査, 上部消化管内視鏡検査も有用である場合がある. アカラシアの診断に関しては後述するが, 食道造影検査にて数珠状 (**Fig. 2**), コルクスクリー状の所見がみられた場合や, 内視鏡検査において食道のらせん状の所見 (**Fig. 3**) がみられた場合には食道運動障害が存在する可能性がある. 内視鏡検査でみられるらせん状の所見は nutcracker esophagus (NE) 症例でみられることが多いが, diffuse esophageal spasm (DES) 症例でもみられることがあると報告さ



Fig. 2 Diffuse Esophageal Spasm でみられた数珠状の食道造影所見

れている。アカラシアを除く食道運動障害では、患者に症状出現のメカニズムを説明し、ゆっくりとした食事摂取を指導することで、症状の軽減がみられ、臨床問題となることはまれである。また、収縮波高値、同期性収縮波に対して平滑筋を弛緩させる薬剤の有効性も指摘されているが、当科ではこれらの薬剤を継続使用している患者はいない。一方、アカラシアに対しては、バルーン拡張や外科的治療を行わないかぎり、症状の改善はみられない。

アカラシア

一次性食道運動障害の中で最も重要な疾患はアカラシアである。食道内の拡張、液体・残渣がみられる場合には、食道造影検査、上部消化管内視鏡検査により診断をすることは容易である。しかし、これら検査の所見が乏しい場合には、長期にわたりアカラシアの診断が行われず、放置される場合もまれではない。

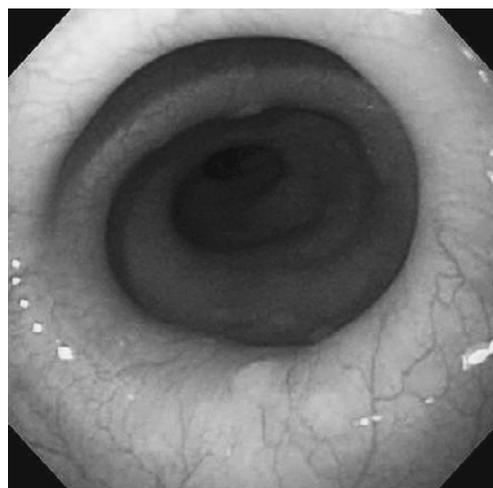


Fig. 3 Nutcracker esophagus でみられたらせん状の食道内視鏡所見

食道造影所見、内視鏡所見で明らかにアカラシアと診断できない場合には、アカラシアの病態の本質である LES 弛緩不全の有無を評価する必要がある。LES 弛緩を評価するためには、スリープセンサーまたは、近位胃部、LES、下部食道を 1 cm 間隔の圧センサーにより評価する high resolution manometry による評価が必要である³。実際に、当科において経験した食道造影検査で食道拡張がなく high resolution manometry により診断されたアカラシア症例の食道造影所見 (Fig. 4a)、内圧所見 (Fig. 4b) を示す。食道内圧検査では LES 弛緩不全に加え、食道体部の同期性収縮波、食道静止内圧の上昇がみられアカラシアと診断できる。しかし、このような機器を有する施設は一部の医療機関に限られるのが現状である。

食道拡張が明らかでないアカラシアの診断

通常使用されている 4 チャンネル圧センサーでの LES 弛緩の評価は困難であるが、間接的に LES 弛緩不全の有無を評価することはできる。LES 弛緩が正常である健常者では、嚥下を短時間で繰り返した場合、LES は弛緩した状態が持続し、食道体部の運動も抑制され、最後の嚥下後に一次蠕動波が出現し、蠕動波が LES に到達して LES 弛緩が終了する。一方、アカラシア患者に対して、ストローで少量の水を短時間 (1~2 秒間隔) に連続嚥下させると、LES 弛緩不全が存在するため、食道内に水が貯留し、食道内圧の上昇が起こる。この食道内圧の上昇は間接的に LES 弛緩不全を示す所見である。また、4 チャンネルの圧センサーでも一次蠕動波の評価は可能である。4 チャ

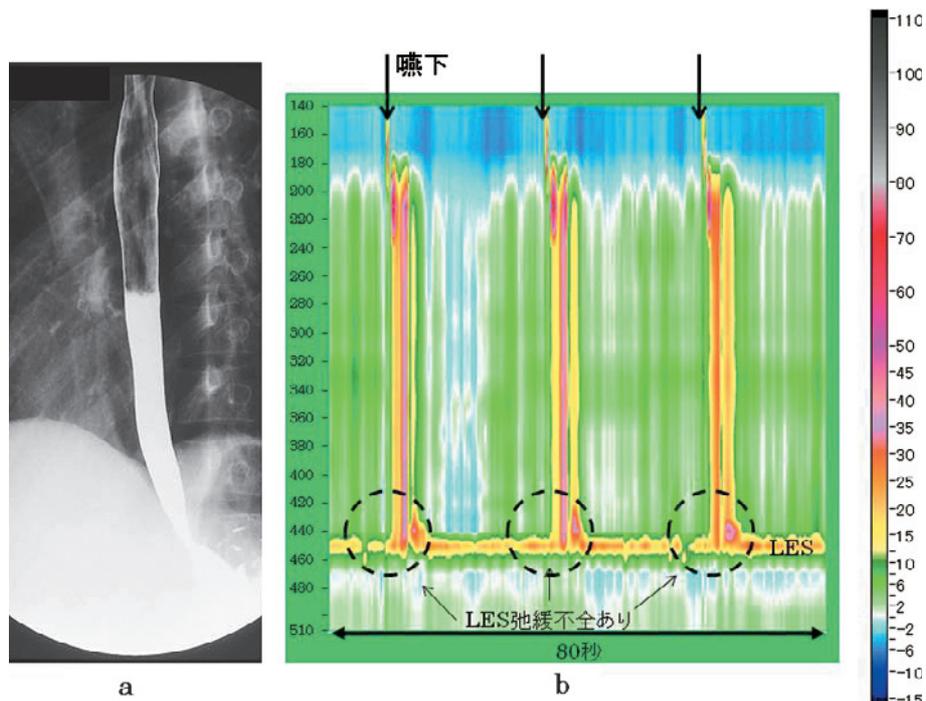


Fig. 4 high resolution manometry により診断された食道拡張のないアカラシア
 a: 食道造影所見. b: high resolution manometry による食道内圧所見. 縦軸は鼻翼からの距離, 横軸は時間軸, 右側のバーは圧の色を示す.

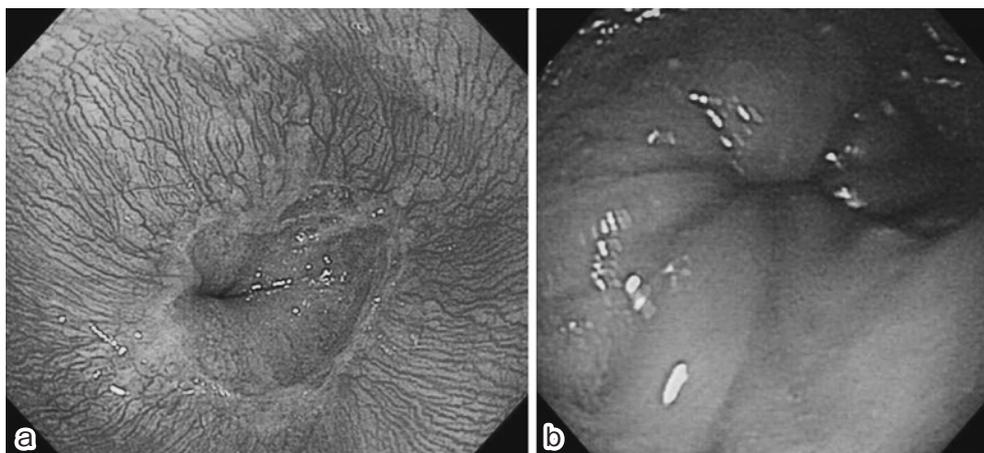


Fig. 5 健常者, アカラシア患者における深吸気時の下部食道内視鏡像
 a: 健常者では深吸気時に下部食道縦走柵状血管像が観察される. b: アカラシア患者では, 深吸気時にも下部食道縦走柵状血管の全体像は観察されず, 食道のfoldが残存し, 狭小部に集中する像が観察される. この所見は食道拡張を認めない症例においてもみられる.

ンネルの圧センサーでの水嚥下後の食道内圧の上昇, 一次蠕動波の欠如を証明できればアカラシアを診断することができる.

4チャンネルの圧センサーでも, アカラシアの診断はできるが, 内圧機器自体を有していない医療機関も多い. 本邦の「つかえ感」を有する患者の診療を考えると, まず, 上部消化管内視鏡検査が行われることが多いと思われる. 食道造影検査にて拡張, 液体・残渣の貯留のないアカラシア患者の内視鏡所見について検

討したところ, アカラシアに特徴的と考えられる所見を見いだした.

健常者の下部食道を深吸気時に観察すると下部食道縦走柵状血管をみることができる (Fig. 5a). 胃食道接合部の定義に関しては, 本邦では下部食道縦走柵状血管の下端を胃食道接合部とする意見が多いが, 下部食道縦走柵状血管下端を胃食道接合部と考えると, 下部食道縦走柵状血管の部位はLESそのものである. アカラシアではLES弛緩不全が存在するため, 深吸

気時に下部食道縦走柵血管は観察できないか、もしくは観察される場合もその一部のみである。また、アカラシアではLESの弛緩不全が存在するため、LES口側のfoldが残存し、狹小部にfoldの集中する所見が観察される (Fig. 5b)。深吸気時にこのような所見が得られた場合には、アカラシアである可能性が高い⁵⁾。深吸気時の下部食道縦走柵状血管の評価は、逆流性食道炎、バレット粘膜の診断のみならず食道拡張を認めないアカラシアの診断にも有用である。

おわりに

「つかえ感」、「胸痛」を有するにもかかわらず、上部消化管内視鏡検査、食道造影検査で明らかな異常を見出せない場合には、常に食道運動障害の存在を念頭に置き診療をすることが重要である。

文 献

1. 琴寄 誠, 岩切勝彦, 杉浦敏昭, 小林正文: 食事中につかえ感を訴える患者の食道運動異常について. *Journal of smooth muscle research Japanese section*. 2000; 4: J-45-51.
2. 草野元康, 前田正毅, 下山康之, 栗林志行, 森 昌朋: 食道運動機能とアカラシア関連疾患. *日消誌* 2003; 100: 1095-1105.
3. 岩切勝彦, 坂本長逸: 食道運動機能からみた胃食道逆流症の病態. *日消誌* 2003; 100: 1084-1094.
4. Katz PO, Dalton CB, Richter JE, Wu WC, Castell DO: Esophageal testing of patients with noncardiac chest pain or dysphagia. Results of three years' experience with 1161 patients. *Ann Intern Med* 1987; 106: 593-597.
5. 岩切勝彦, 田中由理子, 川見典之, 佐野弘仁, 飯泉 匡, 琴寄 誠, 星原芳雄, 坂本長逸: アカラシアの病態と診断. *臨床消化器内科* 2008; 23: 848-853.

(受付: 2009年5月21日)

(受理: 2009年6月23日)

—臨床医のために—

後期高齢者の臨床的特徴と高血圧治療

中野 博司

日本医科大学大学院医学研究科器官機能病態内科学
日本医科大学内科学（循環器・肝臓・老年・総合病態部門）

Clinical Feature and Treatment of Hypertension in Patients 75 Years or Older

Hiroshi Nakano

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

Abstract

People 65 years and older can be divided into 2 groups: the young old (those aged 65 to 74 years) and the old old (those 75 years or older). The old old are at greater risk for several common geriatric syndromes, such as depression, cognitive impairment, urinary incontinence, injurious falls, and persistent pain. Comprehensive geriatric assessment programs linking geriatric evaluation with strong long-term management are effective for improving survival and function in older persons. Diastolic blood pressure decreases after 60 years in association with a continual rise in systolic blood pressure. Whether treatment of hypertension for patients 80 years or older is beneficial is still unclear. Epidemiologic population studies have suggested that blood pressure and the risk of death are negatively correlated in people 80 years or older. The Hypertension in the Very Elderly Trial, suggests that antihypertensive treatment in persons 80 years or older is beneficial.

(日本医科大学医学会雑誌 2009; 5: 207-210)

Key words: old old, comprehensive geriatric assessment, treatment of hypertension

1. 高齢者の加齢変化

1) 人口構成の変化

1950年の年齢別、性別人数（人口ピラミッド）は年齢の上昇とともに漸減しており、高齢者をそれ以下の世代が支えるのに理想的な構成であった。しかし、以後の急激な少子高齢化により2015年には人口の4分の一が65歳以上、その半数が75歳以上となり、高

齢者の特徴を念頭においた医療がますます重要になってゆく。

2) 高齢者の年代区分

現在、65歳以上を高齢者と呼ぶが、退職直後の65歳過ぎの世代の多くはなお就労可能で、医学的にも60歳前後の壮年期と大きな差異はない。「後期高齢者」の呼称は、高齢者を75歳で2分し、75歳未満を“young old”，75歳以上を“old old”とする英語表記に対応

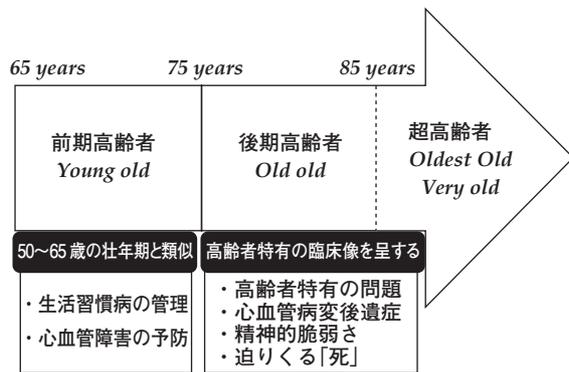


図1 高齢者の年代区分と臨床的特徴

した名称であるが(図1)、以下に後期高齢者の臨床的意義を栄養面から概述する。

加齢とともに体脂肪率は増加し、これと関連してメタボリックシンドロームの頻度も上昇する。同時にその構成要因である、耐糖能異常、高血圧、肥満や脂質異常症の合併頻度も増加する。これら動脈硬化の危険因子の合併率の増加が関与し、高齢になるにつれ冠動脈疾患や脳梗塞などの心血管疾患の発症も高率となり、その管理・予防の重要性が増すこととなる。杉山は¹⁾、福井県内の高齢者を外来および訪問に分類し、栄養状態を比較検討している。外来患者の低栄養の頻度は女性6.7%、男性10.4%であったのに対し、在宅例では女性31.6%、男性34.7%と高率となり、体重、皮脂厚ともに在宅例が有意に低値である。対象の平均年齢は、外来患者は男性73.4歳、女性74.9歳、在宅例は男性79.5歳、女性81.3歳であり、障害を有する後期高齢者では低栄養の合併率が増加することを示す成績である。すなわち、高齢者を栄養面からみると、75歳未満の前期高齢者の臨床的課題は、壮年者と同様の過栄養と関連するメタボリックシンドロームであるのと対照的に、75歳以上の後期高齢者では低栄養の管理、対策が大きな課題となる。

3) 後期高齢者の臨床的特徴

後期高齢者は、加齢に伴う機能障害、心血管病変の後遺症、仕事や人間関係などの様々な喪失体験の関与による精神的脆弱さ、経済的問題や社会的地位の変化などを背景に高齢者特有の症候を呈することが多い。このような症候を総称して老年症候群と呼ぶ。鳥羽は²⁾、老年症候群をめまい、息切れ、頭痛、意識障害など急性疾患と関連し年代別に発症頻度は同じだが後期高齢者では対処法が異なるもの、認知症、脱水、麻痺、骨関節変形、視力低下などの慢性疾患と関連し前期高齢者から頻度が増加するもの、日常生活動作の低

下、骨粗鬆症、椎体骨折、嚥下困難などの介護と関連し後期高齢者で頻度が増加するものに分類している(図2)。老年症候群の合併頻度は加齢とともに増加し、後期高齢者で高率となる。脳梗塞で軽度の麻痺を認めるだけの軽症例でも、高齢になるほど、転倒、認知症、筋力低下などの老年症候群を併発しやすく、そのために起こる日常生活動作の障害が新たな老年症候群を誘発し、徐々に全身状態が悪化してゆく。

4) 後期高齢者への対応

現在、目の前にしている高齢者にどのような問題があり、どのような対応をすることで、老年症候群の連鎖を食い止めることができるかは、臨床的にきわめて重要な問題である。現時点での対処法は高齢者総合的機能評価(comprehensive geriatric assessment: CGA)である。CGAは英国の女医Majority Warrenにより始められ、様々なメタ解析により、高齢者における有用性が示されている³⁻⁵⁾。後期高齢者では、日常生活動作・精神心理機能・QOLなどの日々の生活に密接に関連する事項を総合的に評価して治療や生活指導を含むケアに反映させることが重要であり、これらのいずれかに問題がある場合にはさらに追加の評価を行い、症例が有している老年学的問題点を洗い出し、対策をたてることになる。詳しくはCGAガイドライン研究班によるガイドライン⁶⁾、当科における実施方法を紹介したHP(<http://hosp.nms.ac.jp/topics/detail.php?id=649>)を参照されたい。

2. 高齢者の高血圧症

1) 高齢者における高血圧の臨床的重要性

介護保険の要介護度別の原因疾患分析では、介護度が重症化するにつれ脳卒中の頻度が増加することが示されている(<http://www.mhlw.go.jp/topics/kaigo/topics/0603/dl/>)。すなわち、後期高齢者の要介護状態の予防には脳卒中の予防がきわめて重要で、後期高齢者では、後遺症が比較的軽症であっても老年症候群を合併しやすく、緩やかに機能障害が進行する例が増えることを考えると、ラクナ梗塞の予防の重要性が増す。ラクナ梗塞と高血圧との密接な関連性はよく知られている。本邦では、健康診断や医学的啓蒙が行き届き、生活習慣病をはじめとする多くの疾病の早期発見と治療がなされているが、高血圧症のコントロールはいまだ十分とは言えず⁷⁾、後期高齢者の管理に際しての課題でもある。

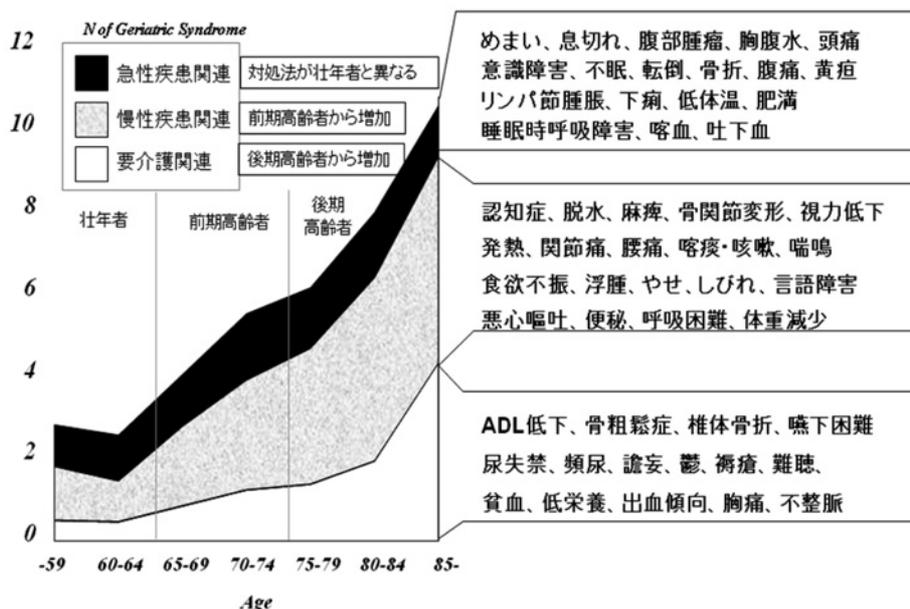


図2 疾患構造からみた老年症候群 (文献2) より引用

2) 高齢者高血圧の特徴と治療

収縮期血圧は加齢とともに上昇するが、拡張期血圧は60歳前後をピークとし、それ以降は低下し⁸、その結果、収縮期血圧の上昇、脈圧の増加と、ともに動脈硬化に促進的な変化をする⁹。加えて、高齢者の血圧に関する最大の特徴はその調節能の低下である。血圧は、神経性および体液性調節機構により調節されるが、自律神経機能および内分泌反応のいずれも加齢とともに低下する結果、体位変換時や食後の血圧低下例が増加する。

高齢者の血圧コントロールについては様々な意見があるが、「高齢者といえども壮年者と同様の基準で治療すべき」立場と「基礎に動脈硬化を有する高齢者では壮年者よりコントロール基準を高くすべき」立場に集約される。血圧の層別に生命予後をみると収縮期200 mmHg以上、拡張期110 mmHg以上の最も血圧が高値群の生存率が高いこと¹⁰、収縮期血圧が150 mmHg以下になるとラクナ梗塞が減少するが140 mmHg以下になるとこの有意性がなくなること¹¹、メタ解析では血圧コントロールにより死亡率はむしろ上昇すること¹²などが、高齢者の血圧コントロールに否定的な成績である。この論争に終止符を打つべく、80歳以上の高血圧例を対象に、降圧療法の有用性を検討する試験(Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET))が実施され、高齢者においても降圧療法により心血管病変、死亡率ともに減少することが示された¹³。

本年、日本高血圧学会により示された「高血圧治療ガイドライン2009」における「高齢者高血圧」の項には、このような高齢者高血圧の特徴につき記述されているが、治療に関しては、2004年度のものとは変化はない。高齢者に対する降圧療法は従来どおりに行い、良好な血圧コントロールを得ることにより脳梗塞の予防に努めるのが、現時点における高齢者の高血圧治療であると思われる。

文 献

1. 杉山みち子, 清水留美子, 若木陽子, 中本典子, 小山和作, 三橋扶佐子, 小山秀夫: 高齢者の栄養状態の実態—nation-wide study—. 栄養—評価と治療 2000; 17: 553-562.
2. 日本老年医学会編: 老年医学テキスト. 2008; pp 66-71, メジカルビュー社, 東京.
3. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ: Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. Lancet 1993; 342: 1032-1036.
4. Reuben DB, Borok GM, Wolde-Tsadik G, Ershoff DH, Fishman LK, Ambrosini VL, Liu Y, Rubenstein LZ, Beck JC: A randomized trial of comprehensive geriatric assessment in the care of hospitalized patients. N Engl J Med 1995; 332: 1345-1350.
5. Stuck AE, Egger M, Hammer A, Minder CE, Beck JC: Home visits to prevent nursing home admission and functional decline in elderly people. JAMA 2002; 287: 1022-1028.
6. 長寿科学総合研究CGAガイドライン研究班: 高齢者総合的機能評価ガイドライン. 2004, 厚生科学研究所, 東京.
7. Ohkubo T, Obara T, Funahashi J, Kikuya M, Asayama K, Metoki H, Oikawa T, Takahashi H,

- Hashimoto J, Totsune K, Imai Y, J-HOME study group: Control of Blood Pressure as Measured at Home and Office, and Comparison with Physicians' Assessment of Control among Treated Hypertensive Patients in Japan: First Report of the Japan Home *versus* Office Blood Pressure Measurement Evaluation (J-HOME) Study. *Hypertens Res* 2004; 27: 755-763.
8. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D: Hemodynamic Patterns of Age-Related Changes in Blood Pressure: The Framingham Heart Stud. *Circulation* 1997; 96: 308-315.
 9. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D: Is Pulse Pressure Useful in Predicting Risk for Coronary Heart Disease?: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354-360.
 10. Mattila K, Haavisto M, Rajala S, Heikinheimi R: Blood pressure and five year survival in the very old. *Br Med J* 1988; 296: 887-889.
 11. Perry HM, Davis BR, Price TR, Applegate WB, Fields WS, Guralnik JM, Kuller L, Pressel S, Stamler J, Probstfield JL: Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke. The systolic hypertension in the elderly program (SHEP). *JAMA* 2000; 284: 465-471.
 12. Gueyffler F, Bulpitt C, Boissel J, Schron E, Ekblom T, Fagard R, Casiglia E, Kerlikowske K, Cooper J: Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 1999; 353: 793-796.
 13. Beckett NS, Peters RB, Fletcher A, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ: Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *NEJM* 2008; 358: 1887-1898.

(受付 : 2009 年 5 月 29 日)

(受理 : 2009 年 6 月 23 日)

腹臥位胸腔鏡下食道切除術

松谷 毅^{1,2} 内田 英二¹ 丸山 弘^{1,2}
西川 晃司³ 山田 光輝³ 笹島 耕二^{1,2}

¹日本医科大学大学院医学研究科臓器病態制御外科学

²日本医科大学多摩永山病院外科

³日本医科大学多摩永山病院麻酔科

Thoracoscopic Esophagectomy with the Patient in the Prone Position

Takeshi Matsutani^{1,2}, Eiji Uchida¹, Hiroshi Maruyama^{1,2},
Koji Nishikawa³, Koki Yamada³ and Koji Sasajima^{1,2}

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

²Department of Surgery, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

³Department of Anesthesiology, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

Abstract

We introduce a new technique of thoracoscopic esophagectomy with the patient in the prone position. The prone position allows mobilization of the esophagus and lymphadenectomy with only 5 trocars because the deflated lung does not block access. Stomach mobilization and gastric tube creation are performed by means of laparoscopy with the patient in the supine position. The esophagogastric anastomosis is an end-to-side anastomosis performed through a left cervical incision. This technique could reduce postoperative pain and morbidity.

(日本医科大学医学会誌 2009; 5: 211-214)

Key words: esophageal carcinoma, prone position, thoracoscopic surgery

はじめに

従来法である開胸開腹食道癌手術は、手術侵襲が大きく、過剰な生体防御反応から術後合併症の頻度が高いと報告してきた^{1,2}。従来法による胸壁、腹壁の大きな損傷は、術後疼痛や社会復帰後のQOLの低下をきたすことが報告されている³。胸腔鏡・腹腔鏡下手術は、手術侵襲を軽減し、根治性を損なうことなく従来法と同等のリンパ節郭清が可能である^{4,5}。左側臥位での胸腔鏡下食道切除術は、手術手技のみならず縦隔の

視野展開と確保にも習熟した操作が要求されるが、腹臥位での胸腔鏡下食道切除術は、容易な縦隔の視野展開のもとに手術が可能であることから、われわれは腹臥位胸腔鏡下食道切除術を導入した。本稿ではわれわれの行っている腹臥位胸腔鏡下食道切除術の手技・工夫について述べる。

腹臥位胸腔鏡下食道切除術の適応

当科における本術式の適応は、1) 分離肺換気で麻酔の維持が可能な肺機能低下がない症例、2) 高度な

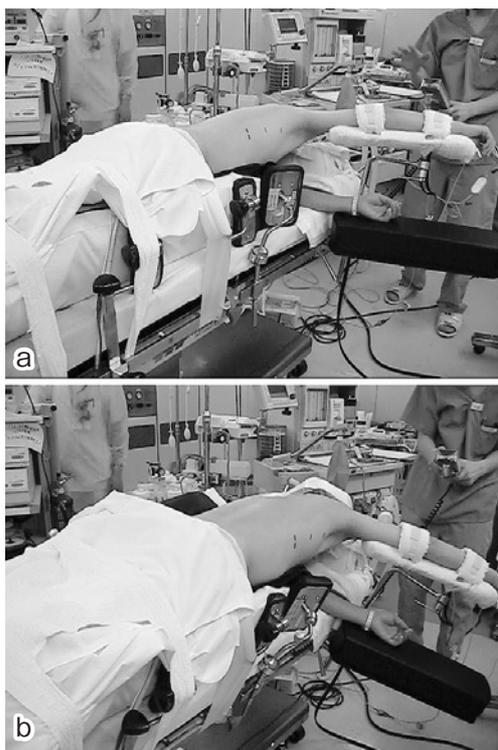


図1 手術体位. 半腹臥位 (a). 手術台を回転させて腹臥位へ (b).

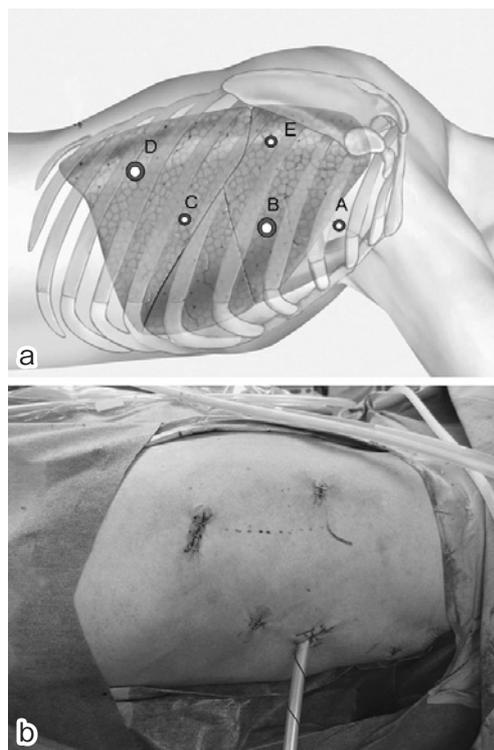


図2 ポート挿入位置 (a). 創の閉鎖と胸腔ドレーン留置部位 (b).

胸膜癒着がない症例, 3) 壁深達度が T1b から T3 までの症例としている. また, 最近増加している放射線化学療法を施行した後の壁深達度が T3 までの症例も適応としている.

手術手順

体位, 使用する器具とその配置

体重と体温で柔らかく変形し効果的に体圧を分散できる特殊ウレタンを使用したソフトナース (オペ台用, 190×50×6.5 cm, クラシエ薬品株式会社) とマジックベットを手術台に設置し, 患者右上肢は体幹から約 100 度で挙上・固定, 左上肢は腹側に伸ばした状態で半腹臥位とした (図 1a). 手術時には, 手術台を回転させて完全腹臥位とした (図 1b). 術者, 第一助手ならびにスコーピストは患者の右側に立ち, モニターは患者の左側に置いている. カメラは軟性鏡を使用している. ポートの位置は, 後腋窩線上の第 5 肋間から 12 mm のポート, 後腋窩線上の第 3, 7 肋間から 5 mm のポート, 後腋窩やや背側の第 9 肋間に 12 mm カメラポート, 肩甲骨下の第 6 肋間から 5 mm ポートとしている (図 2a). 分離片肺換気下右肺虚脱で, CO₂ ガスを使用し 6~8 mmHg 圧で気胸する.

縦隔の術野展開

第 9 肋間から挿入した胸腔鏡を胸壁沿いに進める. 気胸と重力によって虚脱した右肺が腹側に位置し, 肺鉗子や気管圧排鉤を使用することなく良好な縦隔の視野が得られる. 術者が主に使用する第 5, 7 肋間ポートの間で, 胸腔鏡の先端を 9 時方向に屈曲させると, 縦隔全体に良好な eye-hand coordination が得られる.

右上縦隔の郭清

奇静脈弓上縁から右迷走神経を同定し, 右迷走神経に沿って胸膜を頭側に切開し, 右鎖骨下動脈の近傍で右反回神経を確認する. 右反回神経から分枝する食道枝を数本切離し, 頭側に向かって鋭的に小剪刀を用いて右反回神経周囲リンパ節を郭清する (図 3a). 上縦隔背側の胸膜は右鎖骨下動脈から背側に切開を延長し, さらに椎体に沿って奇静脈弓頭側に向けて短冊状に切開する. 対側の左縦隔胸膜を露出するように食道の背側の剝離を進め, 胸管を同定する. さらに剝離層を気管近傍まで進めると, 左反回神経を損傷する可能性があるため, ここで止めておく. この際, 腫瘍浸潤が疑われない場合には原則として胸管は温存している.

中縦隔, 下縦隔の郭清

椎体静脈の前方の胸膜を奇静脈弓から下行大動脈に

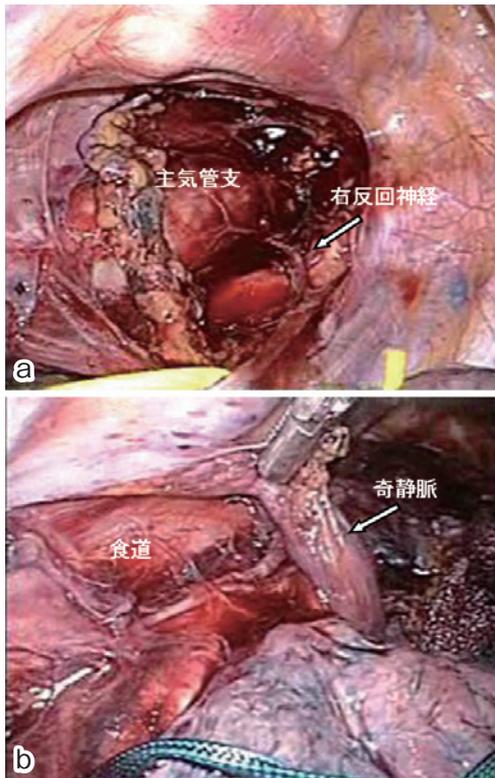


図3 上縦隔リンパ節郭清 (a). 中縦隔リンパ節郭清と奇静脈の剝離 (b).

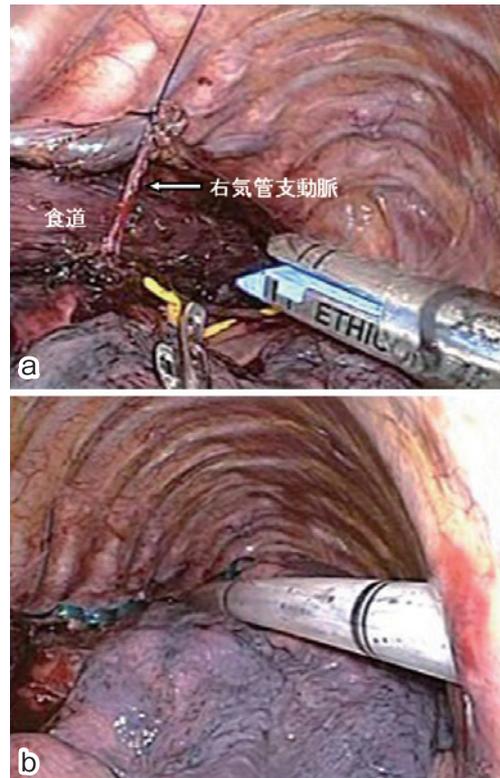


図4 食道切離 (a) と胸腔ドレーン留置 (b).

沿って横隔膜まで切離し、食道裂孔脚を露出する。対側左縦隔胸膜を露出する層で剝離を進め、下行大動脈を露出する。食道を把持鉗子で手前に引くようにすると下行大動脈から分枝する食道固有動脈が容易に同定できるので、エンドクリップを使用し切離する。この剝離層を左主気管支尾側まで行っておく。腹側は横隔膜上のリンパ節郭清を行い、右下肺靱帯を切離した後心嚢を露出する層で剝離を頭側に進める。右下肺静脈を同定し、その高さで腹側から背側への剝離を進めて、食道をテーピングする。さらに剝離を頭側に進め、気管分岐部リンパ節、左右主気管支下リンパ節を一塊にして食道につけたまま郭清する。次に、奇静脈弓の頭側に存在する右気管支動脈を損傷しないように奇静脈壁に沿って剝離を行う (図 3b)。第5肋間ポートから挿入したリニアステープラー (45 mm white) をほぼ直角に奇静脈弓に挿入し、これを切離する。奇静脈背側部の断端をエンドループで結紮し、この結紮糸をエンドクローズ (COVIDIEN 社) で体外に誘導する。通常、胸管は温存しており、腹側で剝離するため右気管支動脈と右第3肋間動脈の共通幹は露出しない。

食道の切離

腫瘍の部位により奇静脈弓頭側の上部食道で、ある

いは下部食道でリニアステープラー (45 mm Blue) を用いて切離する (図 4a)。

左上縦隔の郭清

ガーゼを把持した鉗子で気管分岐部の膜様部を腹側に牽引すると気管左側軟骨縁が確認でき、これに沿って左反回神経とリンパ節を含んだ脂肪組織を剝離しておく。剪刀を用いて左反回神経のみを鋭的に剝離し温存する。胸管が左反回神経の背側で交叉する高さまで郭清を行う。末梢側の胸管はここでクリップする。大動脈弓下では、左主気管支頭側と気管左側の軟骨に沿って剝離後、左反回神経と左気管支動脈を損傷しないように郭清する。頸胸境界部の食道に近接する左反回神経に注意しながら、食道を頸部方向に十分剝離する。

最後に横隔膜上で下行大動脈と椎体の間に存在する胸管を確認し、二重にクリップする。さらに食道離断端の近位側と遠位側に後縦隔に誘導用のテープを結紮固定しておき、第5肋間ポート孔から胸腔鏡ドレーンを留置し胸部操作を終了する (図 4b)。ポート孔は2層に閉鎖する (図 2b)。

腹部操作は、仰臥位にて腹腔鏡下に胃管作成し、後縦隔経路で胃管を挙上する。頸部にて残食道・胃管吻合を行っている。

おわりに

食道癌手術に対する鏡視下手術の導入には、左側臥位より腹臥位胸腔鏡下食道切除術を導入する方が容易である。左側臥位での胸腔鏡下食道切除術は術者の縦隔リンパ節郭清の手技ばかりではなく、第一助手およびスコピストによる縦隔の視野展開とその確保にも習熟した操作が要求され、手技習熟が容易でない^{4,5}。

腹臥位では、容易な縦隔の視野展開のもとに術者および助手の負担が少ない手技で手術が可能であること、左側臥位では手術操作部位が最も低い縦隔深部であるため術野に血液が溜まっていたが、腹臥位では前縦隔に溜まるため術野が常に良好である、などが短時間で手術を終了できる要因と報告されている⁶⁻⁸。本術式は小開胸創を置かない完全鏡視下手術であり、胸壁、とくに筋の損傷が軽度で、呼吸機能の保持から術後肺合併症の発症を軽減・減少できる可能性があると思われる。

腹臥位での問題は、1) 術中片肺喚起時でCO₂ガスを使用し気胸を行うため容易に高CO₂血症となり呼吸状態が悪化しやすい、2) 緊急開胸が必要な場合には対応が困難、などが考えられた。術中の呼吸状態は、PaO₂ 100 mmHg 前後、PaCO₂ 45 mmHg 未満を維持するように、酸素濃度、片肺換気量、呼吸回数、気道内圧の各条件を麻酔科医が細やかに調整することによって呼吸管理を行った。また手術台のローテーションを解除することによって、緊急に後側方開胸で対応できると考えている。

以上、当科における腹臥位による腹臥位胸腔鏡下食道手術の胸部操作について報告した。今後は症例の集積を行い、治療成績の評価と更なる改良による術式の確立が課題である。

文献

1. Matsutani T, Onda M, Sasajima K, Miyashita M: Glucocorticoid attenuates a decrease of antithrombin III following major surgery. *J Surg Res* 1998; 79: 158-163.
2. Sasajima K, Onda M, Miyashita M, Nomura T, Makino H, Maruyama H, Matsutani T, Futami R, Ikezaki H, Takeda S, Takai K, Ogawa R: Role of L-selectin in the development of ventilator-associated pneumonia in patients after major surgery. *J Surg Res* 2002; 105: 123-127.
3. Taguchi S, Osugi H, Higashino M, Tokuhara T, Takada N, Takemura M, Lee S, Kinoshita H: Comparison of three-field esophagectomy for esophageal cancer incorporating open or thoracoscopic thoracotomy. *Surg Endosc* 2003; 17: 1445-1450.
4. Akaishi T, Kaneda I, Higuchi N, Kuriya Y, Kuramoto J, Toyoda T, Wakabayashi A: Thoracoscopic en bloc total esophagectomy with radical mediastinal lymphadenectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1533-1541.
5. Osugi H, Takemura M, Higashino M, Takada N, Lee S, Ueno M, Tanaka Y, Fukuhara K, Hashimoto Y, Fujiwara Y, Kinoshita H: Video-assisted thoracoscopic esophagectomy and radical lymph node dissection for esophageal cancer. *Surg Endosc* 2002; 16: 1588-1593.
6. Cuschieri A, Shimi S, Banting S: Endoscopic oesophagectomy through a right thoracoscopic approach. *J R Coll Surg Edinb* 1992; 37: 7-11.
7. Palanivelu C, Prakash A, Senthilkumar R, Senthilnathan P, Parthasarathi R, Rajan PS, Venkatachlam S: Minimally invasive esophagectomy: thoracoscopic mobilization of the esophagus and mediastinal lymphadenectomy in prone position—experience of 130 patients. *J Am Coll Surg* 2006; 203: 7-16.
8. Fabian T, McKelvey AA, Kent MS, Federico JA: Prone thoracoscopic esophageal mobilization for minimally invasive esophagectomy. *Surg Endosc* 2007; 21: 1667-1670.

(受付：2009年7月6日)

(受理：2009年8月3日)

2. 組織細胞化学シリーズ (若手研究者へのヒント)

免疫電子顕微鏡法の基礎 (3)

小澤 一史 松崎 利行

日本医科大学大学院医学研究科生体制御形態科学

2. Histochemistry Series

The Fundamentals of Immunoelectron Microscopy (3)

Hitoshi Ozawa and Toshiyuki Matsuzaki

Department of Anatomy and Neurobiology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Immunohistochemistry is concerned with the detection of specific biological substances at the light and electron microscopic levels with antibodies labeled with visible markers, such as horseradish peroxidase and colloidal gold. In particular, the immunohistochemistry of electron microscopy has provided much morphological and biological information. Immunoelectron microscopy can be classified into three methods, i.e., pre-embedding, postembedding, and nonembedding methods, on the basis of the step during which the immunoreaction is applied to the biological specimens. Each method has both advantages and disadvantages, so we should select the method according to the biological purpose. An overview of immunoelectron microscopy is given, and several electron micrographs using immunohistochemical techniques are shown.

(日本医科大学医学会雑誌 2009; 5: 215-220)

Key words: immunoelectron microscopy, pre-embedding method, nanogold method, post-embedding method, non-embedding method

はじめに

ホルモンや神経伝達物質, その他の細胞や組織を構成する成分の局在を, 生命の重要な機能の一つである「免疫反応」, すなわち抗原と抗体の特異的な結合反応を利用してとらえ, これを目で確かめられるようにする(可視化)方法(図1)のうち, その反応を電子顕微鏡レベルで観察しようというのが, 免疫電子顕微鏡法 immunoelectron microscopy である。免疫電子顕

微鏡法は, 免疫細胞化学の反応をどの段階で行うかによって, 次の3つの方法に大別される。

- (1) 包埋前免疫反応法 Pre-embedding method
- (2) 包埋後免疫反応法 Post-embedding method
- (3) 無包埋免疫反応法 Non-embedding method
(凍結超薄切片法 Cryo-ultramicrotomy)

これらの方法には, それぞれの長所と短所があり, それぞれの特徴を持っている。したがって, その特徴を理解した上で, 目的に応じた, 適当な方法を選択することが重要である。

Correspondence to Hitoshi Ozawa, Department of Anatomy and Neurobiology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: hozawa@nms.ac.jp

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

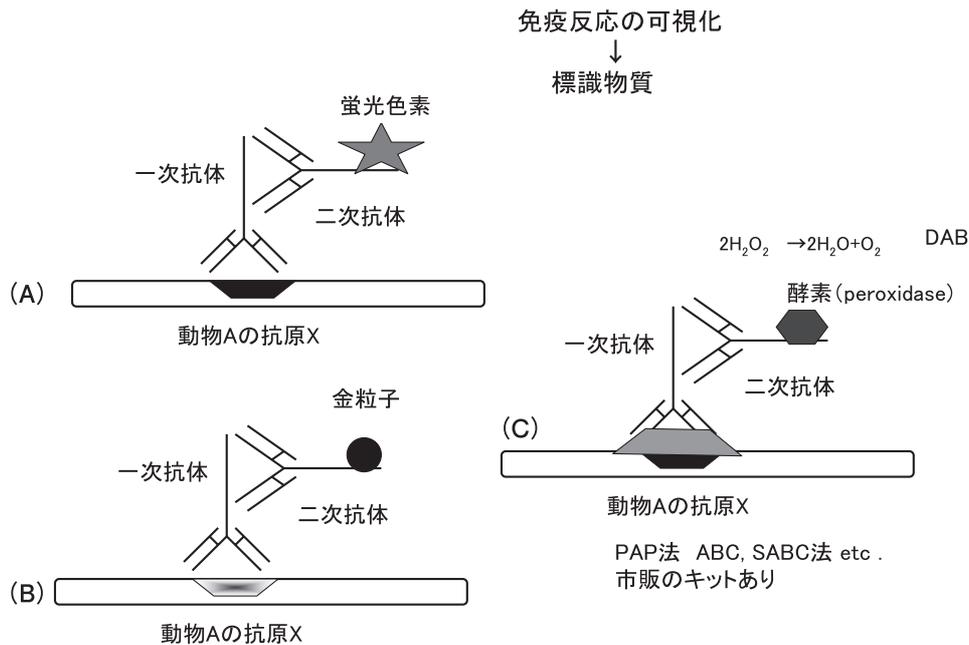


図1 免疫反応の可視化方法を示した模式図。このうち、電子顕微鏡レベルでは (B) の金コロイド標識、(C) の酵素反応沈殿物標識による可視化が一般的である。

包埋前反応法は小胞体、ゴルジ装置内腔などの小器官内の抗原もよく検出するが、逆に分泌果粒などの、本来、抗原密度が高いところがかえって染まりにくいということが生じることもある。包埋前反応法は、組織内、細胞内に抗体分子が浸透しやすいように、サポニン、Titon X-100などの界面活性剤で、膜に微小の孔を開ける操作をするために、時として自然状態では膜に包まれて存在する抗原が細胞基質中に漏れ出し、抗原が局限している場所以外の領域が反応してしまうようなことがある。すなわち、偽の陽性反応 (false positive) が起こる可能性があるが、試薬のうまい使い方で、この短所を抑え、非常によく抗原の局在を示すことができる。なお、界面活性剤の影響で、微細構造にやや乱れが生じ、包埋後反応法に比べると、超微細構造像が若干劣る傾向がある。

包埋後反応法は、通常の電子顕微鏡観察のための固定、包埋した材料を用いて、超薄切片作製の後に、その切片上で免疫反応を行うものである。この方法では、非常にきれいな超微細構造とともに免疫反応を得ることができるが、抗原によっては、通常の固定、特にグルタルアルデヒドやオスミウム酸によってかなり抗原性が失われ、あるべき反応が出ないという結果を示すこともある (false negative)。したがって、ホルムアルデヒドの単独、あるいはグルタルアルデヒドの濃度を下げ、ホルムアルデヒドの混合で補うなどの工夫が必要なことがある。この方法は、超薄切片上で免

疫反応を行うので、包埋剤の内部まで抗体が浸み込むことができず、切片の表面に表出している抗原のみが抗体と結合するので、反応感度の面では、免疫前抗体法に比べると劣る。例えば、ペプチドホルモン産生細胞や神経ペプチド産生ニューロンなどでは、当然、これらのペプチド分子が粗面小胞体やゴルジ装置の内腔に存在するはずであるが、これらの部分の反応はかなり低い。この欠点は、重合性のプラスチック樹脂包埋剤に変わり、LR Whiteなどの親水性包埋剤を用いることにより、ある程度改良することができるが、これらの樹脂は、オスミウム酸固定をした試料ではうまく重合ができないので、膜成分の描出に難点があり、像のコントラストが低下するといった欠点もある。一方、包埋後免疫反応法の利点的応用として、同一切片で2種類、3種類といった抗原に対する反応を同時に検出することができる。また、包埋前反応法と包埋後反応法の組み合わせによる多重標識もできる。

免疫細胞化学の感度と精度を上げ、かつ十分な超微細構造も保存する方法として、無包埋免疫反応がある。これは凍結切片法の免疫細胞化学への応用である。低濃度のグルタルアルデヒドで短時間固定した試料を瞬間凍結して、凍結超薄切片を作製する。この切片を用いて免疫細胞化学を行う。この場合、包埋していない試料で免疫反応を行うので、抗体は切片内部まで容易に浸透し、抗原のあるべき場所で十分な免疫反応が起こる。この反応後に、オスミウム酸固定を行い、

親水性の樹脂で軽く包埋することで、電子線に対する切片強度を高め、超微細構造の保存、特に単位膜 unit membrane の像が保たれ、明瞭に観察することができる。ただし、装置のセッティング、切片作製技術の習得に修練などの問題があり、汎用されるまでには至っていない。

免疫電子顕微鏡法の原理とポイント

免疫電子顕微鏡法は探索物質を抗体が探し出して、特異的に結合し、抗体に結合した標識物質（あるいは標識物質を介して生じた化学現象）を電子顕微鏡によって見出すということである。このために必要なステップは、以下のようなことである。

a) 局在を求める物質に対して特異的な1次抗体の準備

b) 組織あるいは細胞と1次抗体との反応

c) 1次抗体に対して特異的な2次抗体の反応。この場合に、2次抗体にはこの反応（まとめて免疫反応という）を可視化するための標識物質がついていることが必要

d) 上記の反応が終わった試料を電子顕微鏡で観察する。

免疫電子顕微鏡法を効率よく、的確に行うためには(1) 組織あるいは細胞内の抗原を保存すること、(2) よい抗体を使うこと、(3) 微細構造を十分に保つよう工夫することの3点が重要なポイントとなる。

抗体が目的抗原を正確に認識し、抗原のある場所を、微細構造の上で正確に同定することが免疫電子顕微鏡法のねらいである。したがって、抗原は抗体と反応しやすい状態、つまり、抗原が十分に保持されていることになっていることが重要なわけである。抗原をとらえる抗体は、十分に抗原と結合する力を有する、反応性のよい、高質の抗体であることが望まれる。一方、その反応した部位がよくわかるように構造が保持されなければならない。この抗原、抗体、構造といった3つの要素が常に揃うことが理想である。しかし、特に抗原性の保持と、微細構造の維持は相反する課題であり、一方を優先すると他方が好ましくない状態となる。結局、この妥協点をいかに求めるかが免疫電子顕微鏡法のもっとも難しい点である。

包埋前免疫反応法 pre-embedding method

電子顕微鏡観察試料作成の経過において、固定、脱水、包埋と進むにつれて抗原性の失活が起こる。した

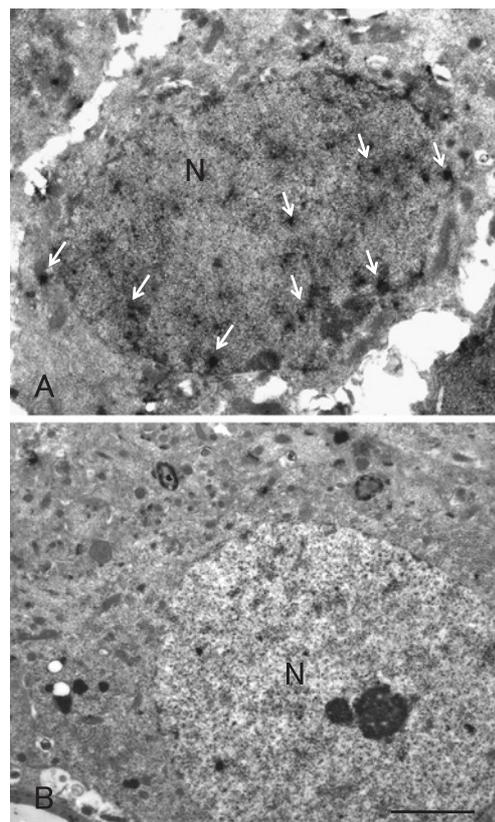


図2 (A) ラット海馬歯状回細胞におけるグルココルチコイド受容体の細胞内局在を包埋前免疫反応法で観察した電子顕微鏡像。矢印で示す、DAB反応の沈着物質が、歯状回細胞の核内に免疫反応として観察される。(B) 免疫反応コントロール群。(A) で観察されるDABの反応沈着物は観察されない。N; nucleus. Bar = 1 μ m

がって、包埋する前に免疫染色を行う包埋前免疫反応法は、包埋後に免疫染色を行う包埋後免疫反応法に比べて、抗原性の保存がよく、免疫反応は良好であることが多い。また、オスミウム酸による後固定も行われ、微細構造の保持も比較的よい。ただ、抗体が高分子蛋白であるために組織への浸透が難しく、そのためにはサポニン、Triton 100-Xなどの界面活性剤を用いて、浸透を高める作業が必要である。この作業は、若干、細胞構造に影響を与えることがあるので、やや“粗い”像を観察することがある。また、場合によっては自然状態では膜に包まれて存在する抗原が細胞基質中に流れ出し、拡散による偽の免疫陽性反応 (false positive) が起こりやすい。このため、免疫反応産物が抗原の周囲に拡散して沈着することがあり、微小領域における局在検出には不向きの場合がある。しかし、試薬の使い方をうまくすれば、この短所を抑えて、非常によく抗原の局在を示すことができる。PAP法¹やStreptoavidin-biotin法²を用い、diaminobenzidine

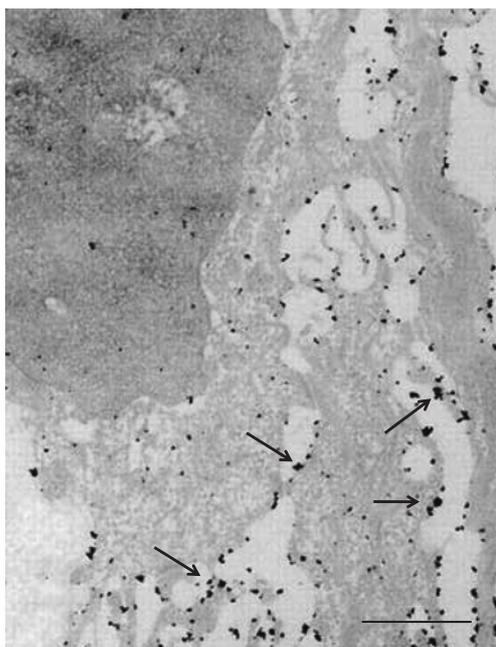


図3 ナノゴールド法（銀増感を行っている）によって同定された、皮膚における Aquaporin-3 (AQP3) の免疫反応（矢印）。Bar = 1 μ m

(DAB) の沈着標識によって可視化する酵素抗体法が、一般的に用いられる包埋前免疫反応法の可視化の方法である（図2）。

包埋前免疫反応法と包埋後免疫反応法の中間的位置に置いて考えることができる方法が、直径1.4nmの金粒子を二次抗体に結合させて用いるナノゴールド Nanogold 法である。これは抗体に極小の金粒子をラベルし、これを方法的には包埋前反応法のステップで反応させ、さらに銀増感することによってコントラストを強め、明瞭にそのラベルを電子顕微鏡下で観察することができることを利用する方法である³。包埋前反応法の反応しやすさと包埋後反応法の明瞭な反応のラベリングを合体させた方法といえよう（図3）。

包埋後免疫反応法 post-embedding method

包埋後免疫反応法は樹脂包埋後、超薄切片を作製し、その超薄切片上で免疫反応を行うものである。通常、コロイド金を標識物質として用いる（図4）。抗体の組み合わせ、コロイド金の大きさを変えることにより、二重、三重の免疫染色ができ、一度に複数の異なる抗原の探索もできる⁴⁵。オスミウム酸を用いる固定を組み合わせることにより、膜構造がシャープに観察され、微細構造を美しく描出することもできる。また、切片処理の段階で、抗原の流出が起きにくく、偽の陽性反応 false positive が起きづらい。しかし、

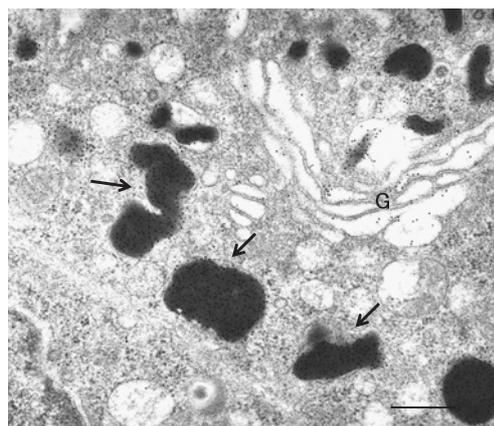


図4 包埋後免疫反応法によって観察した、ラット下垂体前葉プロラクチン (PRL) 細胞。矢印で示す顆粒に、免疫陽性反応を示す金粒子が多数観察される。G：ゴルジ装置 Bar = 1 μ m

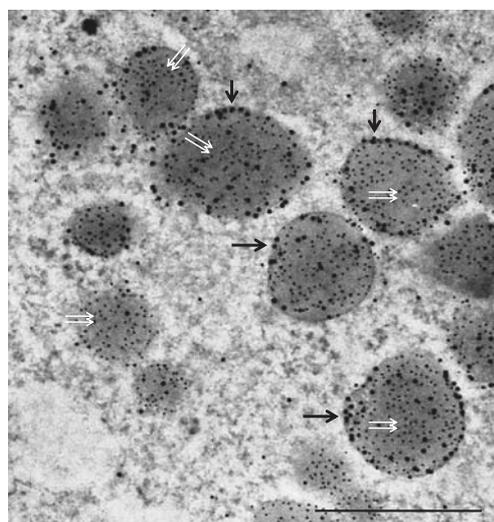


図5 LR White 包埋した試料を使って超薄切片を作製し、裏表を用いて、二重免疫組織化学を行った電顕像。5 nm の金粒子で標識されたプロラクチン (PRL) (白矢印) と 15 nm の金粒子で標識されたセクレトグラニン I (SgI) (黒矢印) が一つの分泌顆粒に共存している様子が観察される。特に、SgIは顆粒膜に沿って、PRLはその内部に存在する様子がわかる。Bar = 200 nm

オスミウム酸固定、脱水、包埋過程は抗原性を著しく失活させる。これらを防ぐために、特に抗原性の失活に影響を与えるオスミウム酸固定を除いて、グルタルアルデヒド単独、あるいはグルタルアルデヒドの濃度を下げて、パラホルムアルデヒドで補うなど、固定液の諸条件設定に工夫が必要な場合が多い。包埋後免疫反応法は、超薄切片上で反応させるため、切片の表面に表出している抗原のみが抗体と反応するので、どうしても免疫反応の感度が落ちるわけである。した

グリッドの両面を用いた二重免疫標識

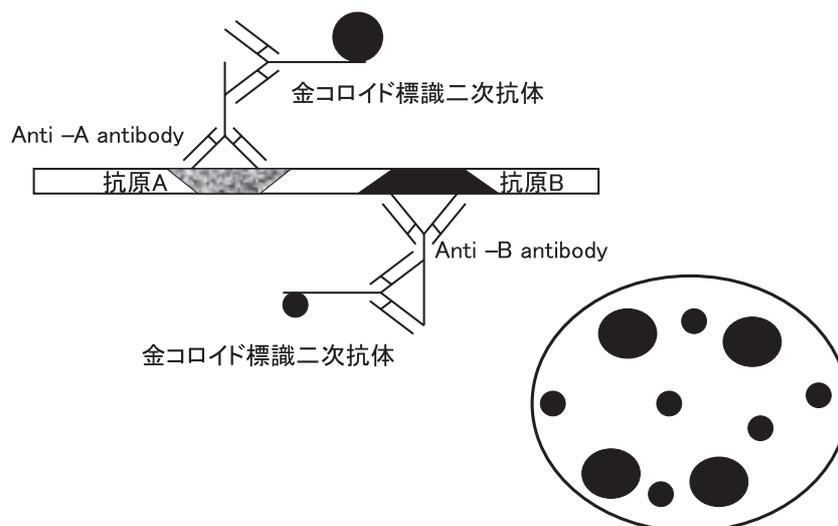


図6 グリッドの両面を用いて行う二重標識免疫電子顕微鏡法の模式図. 大きさの異なった金粒子を標識することによって, 別々の免疫反応を区別する.

がって, ホルモン分泌細胞の分泌顆粒や, 神経伝達物質を含む神経分泌小胞などに含有される密度の高い抗原を同定するような場合には, 非常によく微細構造と抗原同定が同時に得られるが, 抗原性の低い, びまん性に存在する物質の場合には, 本来あるべき反応が, 逆で出ないという偽の免疫陰性反応 false negative が生じることがある. 超薄切片上の抗原をより露出し, 反応性を高める目的で, 切片のエッチングが推奨される. これは, 電顕観察用グリッド (メッシュ) に採取した超薄切片を1~3%のメタ過ヨウ素酸ナトリウム溶液, あるいは5~10%程度の過酸化水素溶液に反応させ, 抗原をより露出させる操作である. 包埋後免疫反応法の感度と精度を高めるために, 低温脱水, 親水性樹脂 (LR White, Lowicry K4M など) を用いた包埋を行うこともある⁶ (図5, 6).

無包埋免疫反応法 Non-embedding method :

凍結超薄切片法

凍結超薄切片法は, 軽く固定した試料, あるいは無固定の試料を急速に凍結し, 包埋剤を用いずに専用の低温装置を付けた電顕用マイクロームを用いて凍結超薄切片を作製し, その切片上で免疫反応を行うものであり, 微細構造の保持, 抗原性の保持ともに最も優れている. その反応過程から無包埋免疫反応法 Non-embedding method と呼ばれる. しかし, 専用機器が高額であること, 凍結超薄切片の作製が技術的に熟

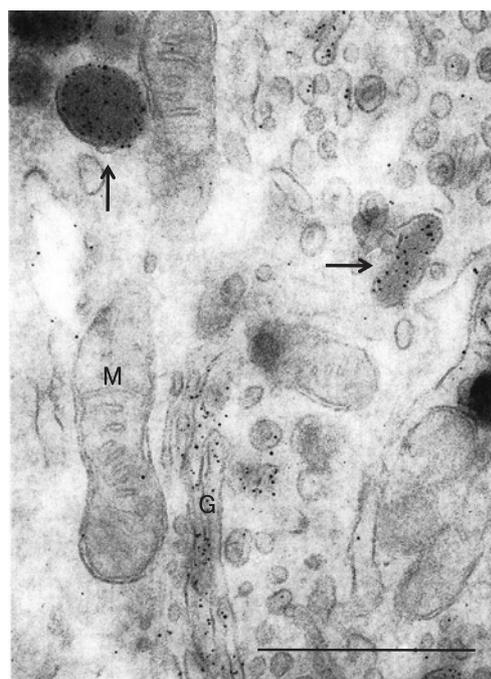


図7 凍結超薄切片を用いた下垂体前葉のプロラクチン細胞におけるプロラクチン免疫反応像. 分泌顆粒 (矢印) のみならずゴルジ装置 (G) 上にも反応が認められる. M;ミトコンドリア Bar = 500 nm

練を要すること, 観察範囲が限定されることなどから広く汎用されるとは言い難いが, 微少な抗原の同定には優れた力を発揮する. また, 免疫反応の終わった超薄切片をさらに樹脂包埋する方法により, コントラス

トのよい超微細構造も得られる (図7)⁷⁻⁹。

凍結超薄切片法では、固定も強固なものというよりも、軽い固定で十分に対応でき、筆者らは先に紹介したピクリン酸も加わった固定液 (4% パラフォルムアルデヒド-0.5~1% グルタルアルデヒド-0.2% ピクリン酸を含む0.1M リン酸緩衝液) で細切した試料を2時間ほど固定している。また、水分を多く含む組織や遊離細胞の場合には、固定後、ウシ血清アルブミン、ゼラチンなどの包埋すると、免疫反応にも影響を与えず、薄切も容易になることが多い。

おわりに

かつては免疫電子顕微鏡法は「名人芸」的な要素が強かったが、現在では、ごく普通の手技として応用されている。生命現象が生じる場において、しかも微細構造上で物質の発現をとらえるという意味で、非常に意味深い観察結果を与えてくれる。これらの手技をマスターすることにより、より多くの情報を得ることができるので、電子顕微鏡技術の中でも是非、身につけて頂きたい方法である。ただし、いろいろな成書や講習会を利用するだけでなく、正しい、効率的な技術を身につけるために、必ず熟練者の指導を直接受けることを強く勧める。今後、免疫電子顕微鏡法がより普及し、多くの研究者の研究発展に、生命科学の進展に貢献することを心から願う次第である。

文 献

1. Steinberger LA: Immunocytochemistry. 1979; Wiley Medical Pub, New York.
2. Ozawa H, Miyachi M, Tsuchiya S, Morris JF, Kawata M: Annexin-1 (Lipocortin-1)-immunoreactivity in the folliculo-stellate cells of rat anterior pituitary: The effect of adrenalectomy and corticosterone treatment on its subcellular distribution. *J Neuroendocrinol* 2002; 14: 621-628.
3. Danscher G: Histochemical demonstration of heavy metals. *Histochemistry* 1981; 71: 1-16.
4. Roth J: The protein A-gold technique—a quantitative approach for antigen localization on thin sections. In *Techniques in immunocytochemistry*. Vol. 1. 1982; pp 108-133, Academic Press.
5. Roth J: The colloidal gold marker system for light and electron microscopic cytochemistry. In *Techniques in immunocytochemistry*. Vol. 2. 1983; pp 218-284, Academic Press.
6. Ozawa H, Picart R, Barret A, Tougard C: Heterogeneity in the pattern of distribution of the specific hormonal product and secretogranins within the secretory granules of rat prolactin cells. *J Histochem Cytochem* 1994; 42: 1097-1107.
7. Tokuyasu KT: Application of cryoultramicrotomy to immunocytochemistry. *J Microscopy* 1986; 143: 139-149.
8. Tanaka S, Kurosumi K: Application of ultracyromicrotomy to immunocytochemical studies of subcellular localization of pituitary hormones. *J Clin Electron Microscopy* 1987; 20: 5-6.
9. Keller GA, Tokuyasu KT, Dutton AH, Singer SJ: An improved procedure for immunoelectron microscopy; ultrathin plastic embedding of immunolabeled frozen sections. *Proc Nat Acad Sci USA* 1984; 81: 5744-5747.

(受付: 2009年8月14日)

(受理: 2009年9月9日)

—症例から学ぶ—

繰り返す小腸出血に対して複数回のカプセル内視鏡をガイドに ダブルバルーン内視鏡で治療した1例

藤森 俊二 山田祐希江 高橋 陽子 江原 彰仁 小林 剛
三井 啓吾 米澤 真興 田中 周 辰口 篤志 坂本 長逸

日本医科大学大学院医学研究科病態制御腫瘍内科学

Usefulness of Plural Capsule Endoscopies and Double Balloon Endoscopies for Treatment of Obscure Gastrointestinal Bleeding

Shunji Fujimori, Yukie Yamada, Yoko Takahashi, Akihito Ehara,
Tsuyoshi Kobayashi, Keigo Mitsui, Masaoki Yonezawa, Shu Tanaka,
Atsushi Tatsuguchi and Choitsu Sakamoto

Department of Pathophysiological Management/Medical Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

We report on a 70-year-old man with recurrent bloody bowel discharge. We detected angiectasia at the distal ileum at initial capsule endoscopy. The angiectasia was treated with double balloon endoscopy. After treatment, bloody bowel discharge recurred. At a second capsule endoscopy after treatment of the distal ileum with double balloon endoscopy, another angiectasia and a bleeding ulcer were detected on the proximal jejunum. The bleeding ulcer was re-treated with double balloon endoscopy. After re-treatment, bloody bowel discharge again recurred. At a third capsule endoscopy, active bleeding was detected at the proximal jejunum. We were then able to diagnose the angiectasia on the proximal jejunum detected at the second capsule endoscopy and to determine that it was the source of bleeding. The angiectasia was detected and was treated with double balloon endoscopy. After treatment, the bloody bowel discharge has not recurred. We should carefully treat patients with multiple angiectasias, because most angiectasias can be sources of bleeding.

(日本医科大学医学会雑誌 2009; 5: 221-224)

Key words: capsule endoscopy, double balloon endoscopy, angiectasia,
obscure gastrointestinal bleeding

症例供覧

患者背景

症例は70歳代男性。元会社員、定年を迎え現在仕

事はしていない。30年前に他院で内痔核の手術を受けているが、その後特記すべき既往歴がなく常用薬はない。20歳から現在に至るまで、たばこ1日30本、日本酒2合の嗜好歴がある。

Correspondence to Shunji Fujimori, Department of Pathophysiological Management/Medical Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

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

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

Table 1 入院時検査所見

WBC	5,800 / μ L	Na	138 mEq/L
RBC	299×10^4 / μ L	K	3.9 mEq/L
Hb	7.0 g/dL	Cl	105 mEq/L
Ht	22.5 %	Fe	30 μ g/dL
Plt	24.8×10^4 / μ L	UIBC	225 μ g/dL
GOT	19 IU/L	Ferritin	41.0 ng/mL
GPT	15 IU/L	BUN	18.8 mg/dL
LDH	164 IU/L	Cre	0.74 mg/dL
γ GTP	21 IU/L	Glu	107 mg/dL
T-Bil	0.2 mg/dL	CRP	0.10 mg/dL
TP	5.1 g/dL	PT	100.0 %
Alb	3.5 g/dL	CEA	0.5 ng/mL
		CA19-9	5 U/mL

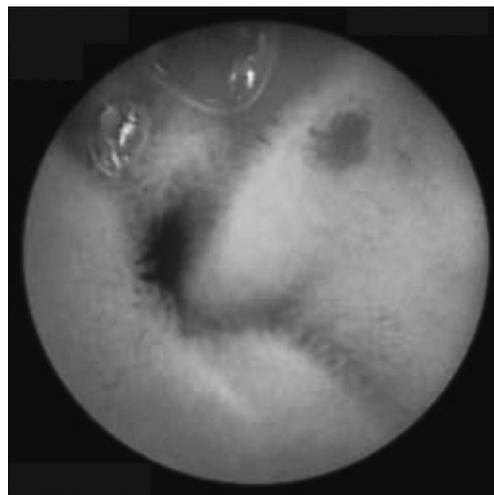


Fig. 1 1st カプセル内視鏡で認めた回腸肛門側の angioectasia

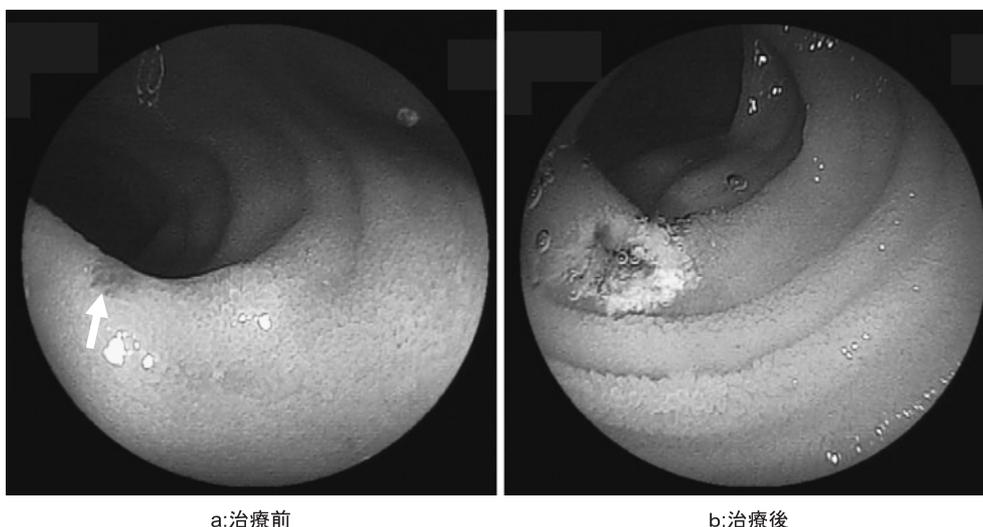


Fig. 2 ダブルバルーン内視鏡で確認した回腸肛門側の angioectasia

現病歴

平成 17 年 7 月、黒色便を自覚して前医を受診し、ヘモグロビン 5.4 g/dL と高度の貧血を指摘された。上部および下部内視鏡検査で十二指腸潰瘍癒痕と大腸憩室を指摘されたが出血源は明らかではなかった。その後明らかな消化管出血症状を認めず貧血は鉄剤の投与で回復していたが、平成 18 年 5 月、再度黒色便を自覚して前医を再受診した。ヘモグロビンは 4.8 g/dL まで低下し再度上部・下部内視鏡・腹部 CT 検査を施行したが出血源が特定できなかったため、小腸精査目的で当科紹介入院となった。

初診時現症

身長 165 cm, 体重 55 kg. 意識清明. 血圧 90/60

mmHg, 脈拍 86/分 整. 体温 36.6 度. 眼瞼結膜に貧血有り. 眼球結膜に黄疸. 表在リンパ節を触知せず. 胸部は心音, 呼吸音ともに異常を認めない. 腹部は平坦, 軟で圧痛なく肝脾を触知しない. 下腿に浮腫を認めない.

初診時検査所見と初回治療

初診時血液生化学的検査所見を Table 1 に示す。ヘモグロビン 7.0 g/dL と貧血を認め、軽度の鉄欠乏を伴っている。そのほかに血液検査上異常を認めなかった。入院後カプセル内視鏡検査を施行し、回腸肛門側に angioectasia を認め (Fig. 1), 精査治療目的で経肛門的にダブルバルーン内視鏡検査を行い angioectasia を同定 (Fig. 2a), 入院 9 日目に内視鏡

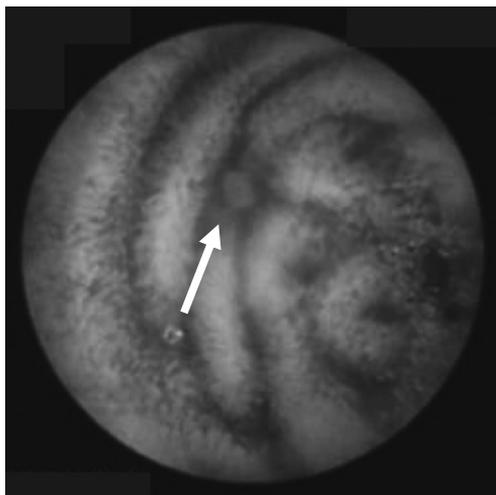
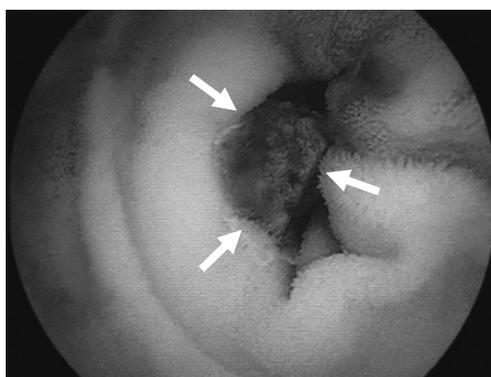


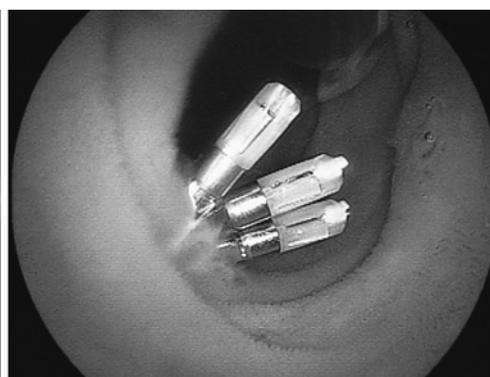
Fig. 3 2nd カプセル内視鏡で認めた回腸肛門側の治療後出血(濃色部は血液, 矢印部は治療後潰瘍)



Fig. 4 2nd カプセル内視鏡で認めた上部空腸の angioectasia



a: 潰瘍に認めた凝血塊



b: 縫縮治療後

Fig. 5 ダブルバルーン内視鏡で確認した回腸肛門側の angioectasia 治療部位

的焼灼術で治療した (Fig. 2b). さらに経口的ダブルバルーン内視鏡検査を施行したが出血性病変を上記病変より口側に認めず, 治療した angioectasia を出血源と判断した.

診断と治療経過

入院 11 日目に再出血したため 2 回目のカプセル内視鏡検査を施行したところ焼灼治療部からの出血を認め (Fig. 3), 同時に上部空腸に別の angioectasia を指摘した (Fig. 4). 治療後の病変から再出血していることが明らかであるため直ちに経肛門的にダブルバルーン内視鏡検査を行い, 焼灼治療部に凝血塊を伴う潰瘍を認め (Fig. 5a) クリップによる縫縮止血術を行った (Fig. 5b). 入院 17 日目に再々度血便を認め, 再度経肛門的にダブルバルーン内視鏡を施行した. 治療部潰瘍には活動性出血および血管断端を指摘できな

かったが (Fig. 6), 潰瘍より肛門側のみ残留血液を認めたため, 治療後潰瘍からの再出血と判断して同部にクリップによる縫縮治療を追加した. 入院 36 日目に 3 回目の黒色便が認められたため 3 回目のカプセル内視鏡検査を施行したところ, 上部空腸に活動性出血を認めた (Fig. 7). 上部空腸からの出血であるため 2 回目のカプセル内視鏡検査で指摘されていた angioectasia からの出血と判断し, 経口的なダブルバルーン内視鏡検査を施行し angioectasia を同定し内視鏡的焼灼術で治療した (Fig. 8a, b). 以後再出血は認められず退院. 現在に至るまで消化管出血は再発していない.



Fig. 6 ダブルバルーン内視鏡で再度確認した回腸肛門側の angioectasia 治療部位

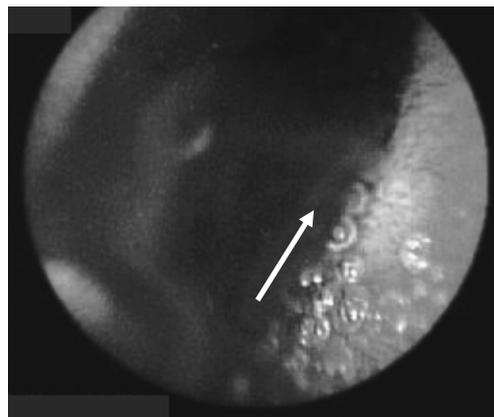
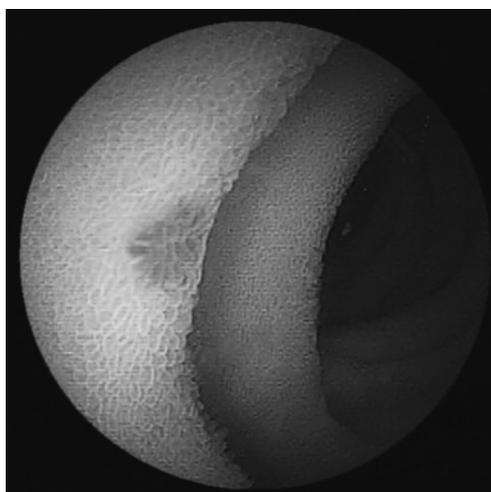
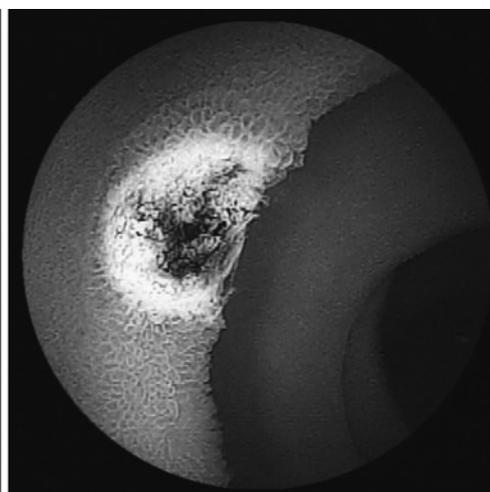


Fig. 7 3rd カプセル内視鏡で認めた上部空腸の活動性出血 (矢印は血液の噴出)



a:治療前



b:治療後

Fig. 8 ダブルバルーン内視鏡で確認した上部空腸の angioectasia

診療のポイント：angioectasia は多発する傾向にあるが、多くは無症候性であり出血を確認しない限り、出血源として同定することは容易ではない¹。小腸消化管出血が認められた場合、確認し得た小腸 angioectasia は可能な限りすべて治療することが望ましいと考えられる。angioectasia などの微小病変はダブルバルーン内視鏡であっても検出するのが困難な場合がありカプセル内視鏡によるガイドが有用である^{2,3}。カプセル内視鏡検査は前処置良好でもカプセルの通過速度の速い部分で死角が生じるため、カプセル内視鏡検査陰性結果であっても慎重に対応し、必要に応じて再検すべきである⁴。

文献

1. Fujimori S, Seo T, Gudis K, Tanaka S, Mitsui K, Kobayashi T, Ehara A, Yonezawa M, Tatsuguchi A, Sakamoto C: Diagnosis and treatment of obscure gastrointestinal bleeding using combined capsule endoscopy and double balloon endoscopy: 1-year follow-up study. *Endoscopy* 2007; 39: 1053-1054.
2. 藤森俊二, 坂本長逸: カプセル内視鏡とダブルバルーン内視鏡を併用した小腸内視鏡診断, 治療の現況と将来. *医学のあゆみ* 2007; 220: 243-247.
3. Tanaka S, Mitsui K, Yamada Y, Ehara A, Kobayashi T, Seo T, Tatsuguchi A, Fujimori S, Gudis K, Sakamoto C: Diagnostic yield of double balloon endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 683-691.
4. 田中 周, 藤森俊二, 坂本長逸: 小腸疾患—内視鏡診断の進歩. *日本消化器病学会誌* 2009; 106: 9-18.

(受付：2009年4月22日)

(受理：2009年5月18日)

—症例報告—

サウナによる顔面重症熱傷の1再建例

小野 真平 小川 令 百束 比古

日本医科大学大学院医学研究科形態機能再生再建医学

A Case of Severe Moderate-temperature Facial Burn Due to a Heated Floor in a Japanese Sauna

Shimpei Ono, Rei Ogawa and Hiko Hyakusoku

Department of Plastic, Reconstructive and Regenerative Surgery, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

We describe a case of severe facial burn caused by a heated floor. A 63-year-old man with a history of diabetes mellitus fell asleep on a heated floor in a Japanese sauna after drinking a large quantity of alcohol. He sustained a severe moderate-temperature burn of the nose, upper lip, left cheek, and left earlobe. After the patient's general condition had improved, the affected areas were debrided and reconstructed with flaps. The skin and subcutaneous defect of the upper lip were reconstructed with a submental artery perforator flap. The flap survived completely, and the aesthetic result was good because of a simultaneously reconstructed mustache. The pathogenesis of the moderate-temperature burn is explained by the temperature-time curve and is due mainly to a disorder of blood circulation and the individual's condition. We believe that the number of persons sustaining such burns in saunas will increase because of recent health trends in Japan. Therefore, the danger of such burns should be publicized.

(日本医科大学医学会雑誌 2009; 5: 225-227)

Key words: moderate-temperature burn, sauna, facial burn, submental artery perforator flap, reconstruction

はじめに

近年の健康志向により大型温泉施設で人々が手軽にサウナを利用するようになった一方で、サウナで熱傷を受傷し病院を受診する患者が増加している^{1,2}。われわれは大量飲酒後にサウナで意識消失し、顔面重症熱傷を受傷した症例を経験したため、サウナ熱傷の機序に関する考察を含めて報告する。

症 例

患者：63歳，男性

主訴：意識障害，顔面熱傷

既往歴：糖尿病，舌癌（手術歴あり）

現病歴：大量飲酒後にサウナに入室し，うつ伏せの状態意識消失した。目撃者によると少なくとも1時間はうつ伏せの状態意識消失しており，巡回中の従業員が発見し，当院救命救急センターに搬送となった。入室時，意識レベル（JCSIII-200），全身硬直状態，体温39℃，血糖260 mg/dL，重度の脱水所見を認めた。また搬送直後は，顔面（上口唇，左頬部，左耳，鼻）に発赤・小水疱を認めるのみであったが，翌日より同部に境界明瞭な紅斑様病変を認め，徐々に赤みが強くなった（Fig. 1）。救命救急センターで熱中症の治療後，顔面のIII度熱傷に対する治療目的で受

Correspondence to Shimpei Ono, Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

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

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



Fig. 1 Post burn injury 2 days view

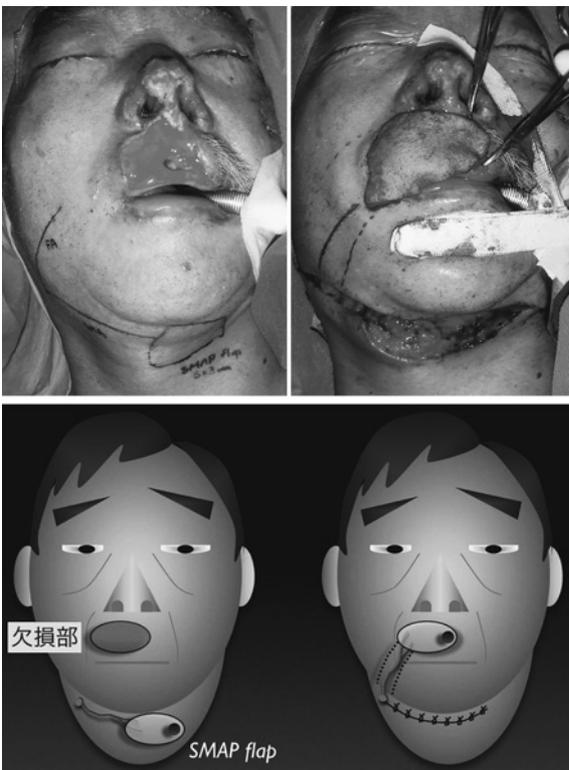


Fig. 2 Intraoperative view

The submental artery perforator flap was elevated and transferred to the upper lip defect.

傷後18日目に形成外科転科となった。

転科時現症：鼻（鼻尖～鼻翼）、上口唇、左頬部、左耳介に境界明瞭な黒色壊死病変を認めた。黒色壊死周囲には軽度発赤を認めた。

治療経過：受傷後21日目にデブリードマンを施行した。黒色壊死部はいずれもIII度熱傷であり、皮膚は全層壊死の状態であった。特に上口唇、左耳介は受傷深度が深く、上口唇は一部口腔内と貫通し、左耳介は軟骨の露出を認めた。鼻、上口唇は人工真皮にて一

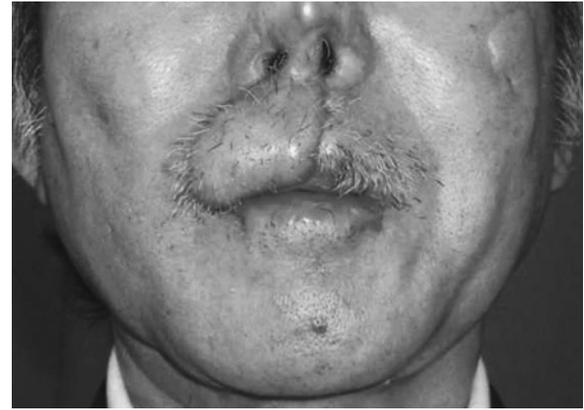


Fig. 3 Postoperative view

The flap was survived completely and aesthetic result was good due to simultaneously reconstructed mustache.

時的に創閉鎖を行い、左頬部は局所皮弁（Hatchet flap）で閉創、左耳介の露出した軟骨は後頭部皮弁で皮下に埋め込んだ。さらに受傷後42日目に上口唇の4×2 cm大の皮膚・軟部組織欠損に対し、頤下動脈穿通枝皮弁（Submental Artery Perforator (SMAP) Flap）による上口唇再建を行った。頤下に6×4 cmの皮弁をデザインし、頤下動静脈を血管茎として挙上し、皮下トンネルを通して皮弁を上口唇へ移動した（Fig. 2）。皮弁は下方側から挙上し、頤下動脈から分岐する頤下動脈穿通枝を同定し、顎二腹筋を温存した。また頤下動静脈は皮弁側（末梢側）から顔面動静脈からの分岐部まで剝離し、分岐部付近をピボットポイントとして皮弁を欠損部へ移動した。ドナーは一期的に縫縮し、瘢痕は頤部に隠れるため整容的にも満足のいく結果となった。本再建では口髭の再建を同時に行い、創部が髭で隠れるようにした（Fig. 3）。その後、皮弁のdefattingを含めた上口唇修正、鼻再建も計画していたが、患者の脳血管障害の罹患などで、十分なフォローアップはできていない。

考 察

本症例のサウナ熱傷受傷部は、受傷直後は発赤・小水疱だけであったが、徐々に病変が深部に及んだことを考慮すると低温熱傷にきわめて近い機序であったと推測される。

Moritzら³⁴は「温度」と「時間」の2つのベクトルを用いて低温熱傷の機序を検討し、「表皮に不可逆的な障害を及ぼすには44℃で6時間要する」という結論を出している。また44℃～51℃では温度が1℃上昇するごとに表皮に不可逆な変化を及ぼす時間は約半分になるとしている。この反比例状の「温度（X軸）—

時間 (Y 軸) 曲線」は常に固定されているものではなく、以下に述べる種々の因子により移動すると考えられている。

Suzuki ら⁵は皮膚接触部の血流低下に注目し、圧迫による循環不全モデル (ラット) を用いた実験で皮膚血流低下による熱蓄積能の低下は「温度—時間曲線」の左方移動 (臨界点の低温側への移動) を来たと述べている。つまり、圧迫による血流の低下はより低温、より短時間で低温熱傷を来すことになる。

また低温熱傷はその環境だけでなく個体側の要因も重要であると考えられる。低温熱傷を生じやすい個体条件としては、(1) 活動性の低下 (自分の意志では動けない)、(2) 知覚低下、(3) 血流低下の3つが挙げられ、そのうち2つもしくは3つの複合した病態も考えられる。具体的には、熟睡・泥酔時^{6,7}、全身麻酔中⁸、糖尿病⁷、脳梗塞後麻痺⁶、高齢者⁹・乳児¹⁰などが指摘されている。本症例は「熟睡・泥酔時」、「糖尿病」が低温熱傷のリスクとして挙げられ、(1)、(2)、(3)の複合した病態であると考えられた。

以上を総合すると低温熱傷は「温度—時間曲線」に「血流障害」「個体条件」が組み合わさって重症度が決定すると考えられる。本症例のサウナ熱傷は熱傷受傷環境の観点から特殊であるが、その発生機序、病態は低温熱傷のそれとわけて類似していると考えられる。現在日本で使用されているサウナの設定温度は80~100℃のものが多い。渡部ら¹¹の報告によると皮膚温は入浴直後に急激に上昇し、3分後に44.6℃でプラトーに達するとされている。大量の発汗による気化熱で皮膚が冷却されることで体表面の温度がほぼ一定に保たれ、熱傷を生じないとされている。一方で、日本のサウナの床温度は、インターネットによる検索、サウナ業者への問い合わせの結果、40℃~50℃に設定されていることが多い。本症例のサウナの床温度も同様であった。この温度はちょうどMoritzらの44℃~51℃と一致し、低温熱傷を生じうる危険な温度であると考えられた。また、サウナ熱傷は通常の低温熱傷と比較すると高度脱水下で受傷することが多く、危険因子の1つである血流障害をさらに悪化させることが考えられる。結果として通常の低温熱傷に比較して、病変部がより深部に重症化することが予想され、そのことを念頭においた治療方針の決定、再建計画が必要と考えられた。本症例においても上口唇の熱傷深達度は当初予想していたよりも深かった。

最後に、近年の健康志向により大型温泉施設で人々が手軽にサウナを利用するようになった一方で、今後もサウナ熱傷を受傷し病院を受診する患者が増加すると考えられる。また最近流行している岩盤浴でも同様

の報告¹²がされていることから、今後一般利用者への啓発、温浴施設に対する泥酔者対策を喚起する必要があると考え報告した。

まとめ

今回われわれは大量飲酒後にサウナで意識消失し、顔面重症熱傷を受傷した症例を経験したため、サウナ熱傷の機序に関する考察を中心に報告した。今後同様の症例が増えることが予想され、一般利用者、業者へ注意喚起する必要があると考えられたため報告した。

本論文の要旨は第33回日本熱傷学会総会・学術集会(2007年6月8日於金沢)において発表した。

文 献

1. 田崎 公, 迎 伸彦, 近藤加代子, 堤 英博, 松井恒太郎, 岩野 歩, 村山良太: 乾式サウナで生じた contact burn の2例. 熱傷 2002; 28: 349-355.
2. 力丸英明, 田井良明, 清川兼輔, 井上要二郎: サウナによって再建耳介に熱傷を生じた1例. 日形会誌 2000; 20: 191-195.
3. Moritz AR: Studies of thermal injury, the pathology and pathogenesis of cutaneous burns, an experimental study. Am J Pathol 1947; 23: 915-941.
4. Moritz AR, Henriques FC: Studies of thermal injury II, The relative importance of time and surface temperature in the causation of cutaneous burns. Am J Pathol 1947; 23: 695-720.
5. Suzuki T, Hirayama T, Aihara K, Hirohata Y: Experimental studies of moderate temperature burns. Burns 1991; 17: 443-451.
6. 森野一真, 太田勝哉, 藤盛成裕, 穴戸昌広, 金子 勉: 暖房補助器具による熱傷. 熱傷 2002; 28: 181-185.
7. 木村 中, 内山英祐, 村尾尚規, 畠 真也: 床暖房が原因と考えられた低温熱傷の1例. 熱傷 2001; 27: 154-157.
8. 浅井真太郎, 蛭沢克己, 鳥居修平: 術中の阻血と加温によって組織障害をきたした2症例. 熱傷 2001; 27: 262-266.
9. 菅又 章, 鳴海篤志, 興津 寛: 老人における広範囲な低温熱傷の検討. 形成外科 1989; 32: 781-786.
10. 中島正幸, 岩元二郎, 山内健嗣, 水谷和毅, 野明俊裕, 西村 寛, 井上陽二郎, 黒瀬浩一郎: セラミックファンヒーターで重度の低温熱傷 (低温やけど) をきたした乳児の1例. 日本小児科学会誌 2002; 106: 541.
11. 渡部一郎, 阿岸祐幸, 野呂浩史: 乾式サウナと湿式サウナによる体温反応の差異. Biomedical Thermology 1993; 13: 146-150.
12. 福屋安彦, 星野恭子, 松本昭憲, 小川智子, 村松英之, 網倉良安, 山本真理子, 安倍徳寿, 塚原真吾: 岩盤浴による深達性熱傷の3例. 熱傷 2006; 32: 280-285.

(受付: 2009年4月30日)

(受理: 2009年6月2日)

—JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School

Vol. 76, No. 4 (2009年8月発行)

Summary

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

MicroRNA Profiling of Human Intrahepatic Cholangiocarcinoma Cell Lines Reveals Biliary Epithelial Cell-specific MicroRNAs

(J Nippon Med Sch 2009; 76: 188-197)

ヒト肝内胆管癌細胞株のマイクロRNA プロファイリングによる胆管上皮細胞に特徴的なマイクロRNA の同定

川東 豊^{1,2} 三嶋拓也¹ 水口義昭^{1,2} 有馬保生²
横室茂樹² 神田知洋^{1,2} 石橋 宰¹ 吉田 寛²
田尻 孝² 瀧澤俊広¹

¹日本医科大学大学院医学研究科分子解剖学²日本医科大学大学院医学研究科臓器病態制御外科学

肝内胆管癌の microRNA (miRNA) を用いた新しい診断ツールの開発, 肝内胆管癌における miRNA の役割を解明するための肝内胆管癌および胆管上皮細胞に特徴的な miRNA の同定を目的として, 細胞株 [正常胆管上皮細胞 (HIBEpiC) と肝内胆管癌細胞株 (HuCCCT1, MEC)] を用いて, small RNA ライブラリーを作製し, miRNA の発現プロファイリング解析をおこなった. 培養細胞の small RNA ライブラリーから, 総数 35,759 個 (各細胞につき 10,000 個以上) のクローンのシーケンス解析に成功し, うち目的とする miRNA は 30,543 個の配列を解析した. プロファイル解析から 27 種類の特徴的な miRNA を同定した. これらの miRNA の発現に関して real-time PCR 法でその定量的発現を調べたところ, 肝内胆管癌細胞株と比較して, 正常胆管上皮細胞で 8 個の miRNA (miR-22, miR-125a, miR-127, miR-199a, miR-199a*, miR-214, miR-376a, miR-424) が優位に発現していること, 肝内胆管癌細胞株の HuCCCT1 においては miR-200c が, MEC においては miR-192 が特異的に発現していることが明らかとなった. 肝内胆管癌で発現が抑制されている胆管上皮細胞に特徴的な miRNA プロファイルをはじめて明らかにする

ことができた. 今回の基盤解析により新たに見出された胆管上皮細胞に特徴的な miRNA は, 肝内胆管癌の新しい診断ツールとして役立つことが期待される.

Dextran Sulfate and Stromal Cell Derived Factor-1 Promote CXCR4 Expression and Improve Bone Marrow Homing Efficiency of Infused Hematopoietic Stem Cells

(J Nippon Med Sch 2009; 76: 198-208)

ドナーに対する Dextran sulfate および SDF-1 投与の骨髄生着への効果

早川 潤¹ 右田 真^{1,2} 植田高弘¹ 深沢隆治¹
足立久美² 大上由貴² 早川真理¹ 島田 隆²
福永慶隆¹

¹日本医科大学大学院医学研究科小児医学²日本医科大学大学院医学研究科分子遺伝医学

造血幹細胞移植において, 造血幹細胞が効率よく骨髄に生着することが重要である. 近年, 造血幹細胞の骨髄生着に種々のケモカインが関与することがわかってきた. 本研究ではケモカインのうち SDF-1 と受容体 CXCR4 に着目し, マウス骨髄移植実験系 (ドナー; GFP マウス, レシピエント; BL/6 マウス) を用いて検討した. 移植前処置として SDF-1 分泌因子である Dextran sulfate (Dex), SDF-1 を各々ドナーマウスに投与した後に採取した 4×10^6 個の骨髄単核球を移植した群と, 前処置なしのコントロール群を比較したところ, 移植 10 日目に DEX, SDF-1 投与群では末梢白血球数の早期回復とキメラリズムの上昇を認め, 1 カ月後の骨髄生着率は有意に上昇した. RT-PCR 解析により SDF-1 投与群では MCP1, LPS 受容体, DEX 投与群では CXCR4/SDF-1, P-selectin, MCT1 などの細胞接着に関連する遺伝子発現が増強されていた. 以上のことより, 移植時のドナーに対する Dex, SDF-1 投与が骨髄生着を向上することを示すものである.

—JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School

Vol. 76, No. 5 (2009年10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。

Systemic Endotoxin Induces Gene Expression of Inducible Nitric Oxide Synthase in Fetal Rat Brain

(J Nippon Med Sch 2009; 76: 232-239)

ラット胎仔脳におけるエンドトキシン負荷に対するiNOSmRNAの発現様式

五十嵐健治¹ 明樂重夫¹ 今城純子² 竹下俊行¹¹日本医科大学大学院医学研究科女性生殖発達病態学²防衛医科大学校再生発生学講座

目的：母体が感染などのストレス下におかれた時の胎児のストレスに対する応答については報告が少ない。近年Nitric Oxide (NO)はストレスに対する視床下部CRH分泌を修飾していると考えられているが、胎児における働きの詳細はいまだ不明である。今回われわれはラット胎仔感染モデルを用いてiNOSmRNAの発現およびLipopolysaccharide (LPS)負荷に対する応答様式を検討した。

方法：妊娠20日において胎仔を帝王切開にて娩出させ、直ちに37℃、湿度100%のチャンバー内においた。LPS群(n=12)にはLPS(400µg/100g体重)を、生食群(n=12)には生食を投与し、さらに3時間保育をした。帝王切開直後、および保育3時間後に胎仔を断頭し、胎仔脳をグルタルアルデヒドにて固定し凍結保存をした。脳の冠状断凍結切片作製後、iNOSについて³⁵S-UTP標識 antisense RNA Probeを作製し、in situ hybridization法を施行、その発現をOptical Densityを用い半定量した。さらに両群において血中コルチコステロン値をRIA法にて測定をした。

成績：iNOSmRNAは生食群(娩出直後および3時間後)では発現が認められなかった。一方LPS群では投与3時間後には脳弓下器官に発現が認められたが、室傍核には発現がみられなかった。一方で、血中コルチコステロン値は

LPS群で投与3時間後にはすでに有意に上昇していた。

結論：胎齢20日ラット胎仔では、LPS負荷ストレスに対して視床下部-下垂体-副腎系はすでに作動していた。胎齢20日ラット胎仔においては、iNOSmRNAはLPS負荷に対する視床下部-下垂体-副腎系の急性応答には関与していないことが示唆された。

Long-term Results of Ankle Arthrodesis Using an Intramedullary Nail with Fins in Patients with Rheumatoid Arthritis Hindfoot Deformity

(J Nippon Med Sch 2009; 76: 240-246)

後足部障害がみられる関節リウマチ患者に対しフィン付髄内釘を使用した足関節固定術の長期成績

竹之内研二^{1,2} 森下 実^{1,2} 斎藤公久³ 和宇慶晃一³
高橋 央³ 永島正一³¹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²日本医科大学付属病院リウマチ科³東京都立墨東病院リウマチ科

目的：われわれは、関節リウマチ(RA)患者の変形をきたした足関節に対し行った、髄内釘を使用した足関節固定術の有用性を検討した。

方法：1994～2001年にRA患者27例30関節に対しフィン付髄内釘を使用し足関節固定術を行った。10年以上の追跡調査期間で、日本整形外科学会の足関節スコア(JOAスコア)を使用し評価した。

結果：総JOAスコアは手術前35.4±10.4点から手術後64.3±9.3点、追跡終了時55.2±10.1点と改善を認めた。創傷治癒遷延は9関節にみられた。感染症または神経障害などほかの合併症は、みられなかった。

考察：10年の追跡調査期間にわたる臨床結果は良好であった。フィン付髄内釘を用いた関節固定術がRA患者における重篤な後足部障害に対し、有効な手術療法であると結論する。

—集会記事—

日本医科大学医学会特別講演会講演要旨

第 439 回特別講演会

日 時：平成 21 年 5 月 29 日（金）午後 1 時

会 場：橘桜会館橘桜ホール

担 当：生理学（システム生理学）

Brain Circuits Regulating Maternal Motivation in Mammals**Michael Numan**

Professor,

Department of Psychology, Boston College, USA

ラットの母性行動は内側視索前野と側座核被殻といった前脳底部と中脳辺縁系と不確体視床下部系の 2 つのドーパミン作動性投射によって調節されている。液性調節としてはエストロゲン、プロゲステロン、プロラクチンとオキシトシンといったホルモンや神経活動修飾物質が順次作用することで、母性行動が起こる。エストロゲンとプロゲステロンは中脳辺縁系ドーパミン作動ニューロンの前脳への投射を活性化し、母性行動を動機付けする。不確体視床下部系のドーパミン作動ニューロンは内側視索前野を介して、最終的には上行性の中脳辺縁系ドーパミン作動ニューロンの興奮を起こす。母性行動の開始に必要なエストロゲン作用が、前脳底部のニューロンに発現しているドーパミン D1 受容体の活性化の効果と共通であることから、エストロゲンはドーパミン作動ニューロンを介して作用を発揮していると推論できる。母性行動の開始に関わる記憶や、新生仔期における母親の子育て行動が成育後の行動におよぼす効果にも、ドーパミン作動ニューロンの情報伝達における可塑性が関わっている。

(文責：佐久間康夫)

第 440 回特別講演会

日 時：平成 21 年 5 月 23 日（土）午後 5 時

会 場：千葉北総病院大会議室

担 当：女性診療科・産科

Glandular Lesion of the Uterine Cervix**Steven G. Silverberg**

Professor Emeritus,

Department of Pathology, University of Maryland, USA

Histopathological diagnosis of glandular lesions of the uterine cervix was described with the microscopic photographs by Dr. Silverberg. Firstly, the clinical points about how to make a diagnosis of adenocarcinoma in situ were presented comparing the histology about glandular dysplasia and tubal metaplasia. Then, the differences of histology among invasive adenocarcinoma of endocervical type, invasive adenocarcinoma of endometrioid type, clear cell adenocarcinoma, and papillary serous carcinoma were described with several photographs of histology. Next, histological characteristics about minimal deviation adenocarcinoma (MDA: adenoma malignum) were demonstrated comparing with benign endocervical lesion such as lobular glandular hyperplasia. The immunohistochemistry using HIK1073 seemed useful to make a diagnosis of MDA. It is also described about ovarian lesions which are called sex cord tumors with annual tubules (SCTAT) in Peutz-Jeghers syndrome. Finally the lecture was closed describing histological features about mesonephritic adenocarcinoma, glassy cell carcinoma, adenoid basal carcinoma, and adenoid cystic carcinoma.

(文責：鴨井青龍)

第 441 回・442 回・443 回・444 回特別講演会
日 時：平成 21 年 7 月 27 日（月）午前 10 時
会 場：大学院棟第 3 演習室
担 当：生理学（システム生理学）

第 441 回 Dynamic Dendrites of Gonadotropin-releasing Hormone (GnRH) Neurons

Kelly J. Suter

Assistant Professor,

Department of Biology, University of Texas at San Antonio,
San Antonio, Texas, USA

In the last decade, dendrites have emerged as engaged participants in neuronal processing. The earliest perspectives viewed dendrites as passive elements whose role was limited to collecting information arising from activation of synaptic inputs and conveying the resulting post-synaptic potentials to somata. This view of dendrites has changed. First, dendrite morphology can substantially influence passive properties of neurons. Secondly, dendrites of some neurons are not passive. Instead, dendrites express ionic conductances that endow them with active properties. Our work has focused on understanding the contribution of active conductances and morphology of dendrites of gonadotropin releasing hormone (GnRH) neurons to neuronal activity. GnRH neurons are generally described as possessing a simple bipolar morphology and assuming a vertical orientation in the hypothalamus (Silverman et al. 1994). Transgenic animal models where GnRH neurons express GFP made it possible to fill GnRH neurons in brain slices with cellular markers such as biocytin (Spergel et al. 1999, Suter et al. 2000). This has increased our ability to obtain high fidelity anatomical reconstructions since the biocytin reaches regions of neurons where peptide may be limited for immunohistochemical-based detection. A direct comparison of the two approaches indicated that while GnRH somata were roughly comparable between immuno- and biocytin detection methods, significantly longer dendrites were identified with biocytin-filling (Suter et al. 2000).

The above initial study with biocytin-filled GnRH neurons concluded that the primary dendrites of GnRH neurons were about 125 μm , and exhibited modest branching (Suter et al. 2000). Recent studies of (Campbell et al. 2005; Roberts et al. 2006) have provided additional insight regarding the morphology of GnRH neurons. Campbell et al. (2005) studied biocytin-filled GnRH neurons in coronal sections and found lengths of about 300 μm . We used hemisagittal slices and found average

dendrite lengths of 500 μm (Roberts et al. 2006). In both studies, some biocytin-filled dendrites exceeded 1,200 μm in length and some dendrites exited the plane of slices thereby preventing measurement of their total length. Thus, dendrites of GnRH neurons are much longer than previously appreciated. The long length of the dendrite coupled with its characteristic thinness begged the question of how synaptic inputs placed on distal dendrites contributed to control of action potential output, which is usually generated by the axon emanating at or close to the soma. This was an important issue to resolve because our multicompartmental models of GnRH neurons predicted that any voltage change induced by distal synaptic inputs would passively decay along the length of the dendrite before reaching somata (Roberts et al. 2006).

Using direct recordings, we demonstrated that dendrites of GnRH neurons function as more than passive conduits for voltage changes induced by synaptic inputs on the dendrite. Instead, GnRH dendrites *initiate* action potentials (Roberts et al. 2008). Surprisingly, some GnRH neurons appear to have exclusively dendritic sites of action potential initiation. These dendritic action potentials actively propagate to the soma and axon without decay. Additionally, other GnRH neurons have dual sites of action potential initiation: in the *same* GnRH neuron some action potentials are initiated in the soma while other action potentials are initiated in the dendrite. The site of action potential initiation depends on the location of synapses on the GnRH dendrite. Thus, functional microdomains exist within single GnRH neurons. This allows for novel modes of synaptic integration that can significantly influence network processing and thus, the control of GnRH secretion.

The shift from non-lactating to lactating in females represents a major physiological transition as well as a transition in hormone secretion from the oxytocin-containing neurons. During lactation, there is an increase in action potential frequency which is dependent, in part, of the higher incidence of ADPs in oxytocin neurons from lactating animals (Stern and Armstrong, 1996; Teruyama and Armstrong, 2002). Interestingly, total dendrite length decreases during lactation in oxytocin-releasing neurons (but not in vasopressin-releasing neurons) due to decreased dendritic branching (Stern and Armstrong 1998). Thus, dendritic “pruning” during lactation alters the structure of the neuron such that ADPs increase and repetitive firing increases. We systematically explored the effects of truncating the dendrites of model and living GnRH neurons in adult animals (Roberts, Hemond and Suter 2008). We found that changes in dendrite length profoundly alter ADP

amplitude and repetitive firing in GnRH neurons. Therefore, structural alterations in the GnRH dendrite such as observed by Cottrell et al. (2006) are likely to have functional implications for GnRH neurons and by extension, hormone secretion at the time of puberty.

Each of the above observations with regard to the morphology and function has contributed to a new, emerging view of the importance of dendrites in the output of GnRH neurons. Additionally, they raise tantalizing issues in neuronal processing with direct implications for generation of action potentials in GnRH neurons and by extension, control of reproductive hormone secretion.

第 442 回 Ionic Mechanisms by Which Kisspeptin Excites GnRH Neurons

Chunguang Zhang

Research Associate,

Department of Physiology & Pharmacology, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, USA

Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) neurons in the hypothalamus serve as the final common pathway through which the brain regulates the secretion of the gonadotropins, LH and FSH, and therefore control reproduction. Recently it was discovered that kisspeptin (KP), a peptide encoded by Kiss1 gene and its cognate receptor, GPR54, are critical for the regulation of pubertal and adulthood GnRH secretion. Mutations or deletions of GPR54 or Kiss1 gene cause hypogonadotropic hypogonadism in humans and mice. Also, KP neurons in the hypothalamus have been implicated in mediating the feedback actions of estrogen. It is well known that KP depolarizes GnRH neurons, but the underlying mechanisms have not been elucidated. We explored these mechanisms using whole-cell recording of EGFP-GnRH neurons. We found that KP, which is Gq-coupled, potently depolarizes GnRH neurons through a combination of inhibiting an inwardly rectifying potassium (Kir) conductance and activating a nonselective cationic-conductance. Although GnRH neurons express nearly all of the Canonical Transient Receptor Potential (TRPC) channel subunits, TRPC 4, 5 appear to be the most important in mediating the effects of KP based on the I~V relationship and pharmacology. Furthermore, we have identified a robust inhibitory effect of GABA on GnRH neurons via activation of the Gi_o-coupled GABA_B receptors that activate GIRK (Kir 3) channels, which may provide inhibitory tone during estrogen negative feedback. However, KP inhibits the GABA_B-mediated hyperpolarization in addition to

activating TRPC channels, thereby leading to a robust excitation of GnRH neurons during the estrogen positive feedback. *Supported by PHS grants NS43330, NS38809, DK 68098.*

第 443 回 Conductances Underlying Burst Firing in GnRH Neurons

Oline K. Rønnekleiv

Professor,

Department of Physiology & Pharmacology, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, USA

GnRH is secreted in a pulsatile manner, and it is widely believed that the pulsatility is the result of burst firing in GnRH neurons. However, the mechanism by which bursting activity is induced in GnRH neurons is an area of intense investigation. We have described a cellular model of burst firing based on our guinea pig recordings (Rønnekleiv and Kelly, *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2005). Therefore, we sought to validate the model by recording from EGFP-GnRH neurons from ovariectomized female mice. Indeed, we found that mouse GnRH neurons, similar to guinea pig neurons, express a pacemaker-like (h-) current in fifty percent of the neurons (Zhang et al., *J. Neurosci.* 2006). More recently, we have found that mouse GnRH neurons express T-type calcium current similar to what has been described in rat (Kato et al., *Endocrinology* 2006). Also, we have measured the mRNA expression of T-type calcium subunits, Cav3.1, Cav3.2 and Cav3.3 in GnRH neurons. These neurons also express HCN, GIRK (Kir 3) and K_{ATP} (Kir 6.2) channel subunits. Kir channels are regulated by E2 and closely linked to the de-inactivation and recruitment of more T-type calcium channels. Finally, the inhibition of the Kir channels and activation of TRPC channels by kisspeptin would facilitate the continued burst firing during the preovulatory surge of GnRH. Therefore, the expression of Kir, HCN and T-type calcium channels may all play a significant role in GnRH excitability and burst firing. *Supported by US Public Health Service grants NS43330, NS38809, DK 68098.*

第 444 回 Estrogen Rapidly Increases K-ATP Channel Activity in GnRH Neurons

Martin J. Kelly

Professor,

Department of Physiology & Pharmacology, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, USA

Previously, we have documented a rapid effect of 17β-

estradiol (E2) to hyperpolarized guinea pig GnRH neurons via activation of inwardly-rectifying K⁺ (Kir) current (Lagrange *et al.*, *Endocrinology*, 1995). Also, we have found that long term (24 h) *in vivo* treatment with E2 augments Kir 6.2 (K-ATP channel) whole-cell current in mouse GnRH neurons (Zhang *et al.*, *J. Neurosci* 2007). This augmentation was not due to an increase in K-ATP channel (Kir 6.2 and SUR1) mRNA expression. Therefore, we were interested in elucidating the underlying mechanisms of the effects of E2 and exploring if mouse GnRH neurons, similar to guinea pig GnRH neurons, respond acutely to E2. Whole-cell voltage clamp recordings were made in EGFP-GnRH neurons from ovariectomized female mice, and the effects of E2 on the diazoxide (50 μM) -induced current were measured. Our preliminary results show that *in vitro* treatment of brain slices with E2 (100 nM for 15 min) increased the K-ATP channel amplitude by two fold, indicative of non-genomic effects. Furthermore, forskolin (5 μM) potentiated the K-ATP channel activity of GnRH neurons from long-term E2-treated (5 days *in vivo*) but not from oil-treated animals. Also, the PKA inhibitor H89 blocked the rapid effect of E2, which indicates that cAMP and PKA are involved in the rapid actions of E2. Therefore, the effects of E2 are complex and appear to involve multiple signaling pathways (*e.g.*, PLC, PKC, PI3K) as found in other hypothalamic (POMC and dopamine) neurons. Future studies will be aimed at dissecting the multiple mechanisms underlying the potentiating effects of E2 on K-ATP channel activity, but clearly these effects of E2 may be involved in the negative feedback of E2 on GnRH neurons. *Supported by PHS grants NS43330, NS38809, DK 68098.*

第 445 回特別講演会

日 時：平成 21 年 9 月 11 日 (金) 午後 2 時

会 場：橘桜会館橘桜ホール

担 当：微生物学・免疫学

小児科学

The Role of *Helicobacter pylori* in the Regulation of Human Physiology

Martin J. Blaser, M.D.

Frederick H. King Professor,

Departments of Medicine and Microbiology,

New York University Langone Medical Center,

New York, NY, USA

Helicobacter pylori has been the dominant bacterium in the gastric microbiome since time immemorial, and has been present in all human populations studied. *H. pylori* strains are highly interactive with host cells and tissues. Most surprisingly, *H. pylori* has been disappearing from its gastric niche since early in the 20th century and continuing to the present. The disappearance has been most rapid in developed countries, and in part may be related to antibiotic exposure. Because of this phenomenon, we now can measure the consequences of carrying *H. pylori* or not.

The earliest work (1979~1995) focused on the disease consequences of *H. pylori* carriage and showed causative relationships with peptic ulcer disease, adenocarcinoma of the stomach, and gastric lymphoma, the first two of which are declining in incidence as *H. pylori* is disappearing. Since 1996, there also has been data accumulated on inverse associations with esophageal diseases [reflux (GERD), Barrett's esophagus, and adenocarcinoma], all of which have been increasing as *H. pylori* has been disappearing. A substantial body of work provides evidence for a protective role of *H. pylori* for the esophagus. Similarly, asthma has been increasing and there also are inverse associations with *H. pylori* for childhood-onset disease with the most highly interactive (*cagA*⁺) strains.

In total, it is predictable that the disappearance of this ancient, dominant, intimate organism should have physiological and pathological consequences, and studies now are focusing on the underlying mechanisms.

第 77 回日本医科大学医学会総会抄録

平成 21 年 9 月 5 日 (土) 於 日本医科大学橋桜会館

新任教授特別講演 (1)

重症外傷へのわれわれの挑戦

外傷急性期凝固異常の病態把握,

multidisciplinary damage control と open abdominal management

久志本成樹

日本医科大学救急医学

外傷診療は、(1) 防ぎ得る外傷死をいかに回避するか、(2) 致死的重症外傷をいかに救命するか、という 2 つの視点で捉えることができ、外傷診療をリードする当教室では、“通常の治療を行っていても救命することが困難な患者”をいかに救命するかを大きなテーマとして取り組んできた。

外傷受傷早期の死亡原因は、頭部外傷、大量出血がそれぞれ約 40% であり、頭部外傷例でも出血性病態

の合併が二次性脳損傷を来す。致死的外傷救命のためには外傷による出血の病態を理解し、適切な対応が必要である。

外傷急性期凝固異常の捉え方とわれわれの知見

外傷に伴う凝固線溶異常は、(1) 生理的凝固線溶反応と、(2) 病的反応 (DIC) に分けられ、後者は線溶亢進期：出血傾向が前面に認められるもの、線溶抑制期：臓器不全が前面に認められるものとして捉えられる (図 1)。従来、単なる希釈性凝固障害とされてきた、出血傾向が前面にみられる受傷直後の線溶亢進期 DIC は、希釈によらない、組織損傷と末梢循環不全に惹起される Acute Coagulopathy of Trauma-Shock として認識された。われわれは先行する大量出血などの希釈性要素が除外しうる頭部単独外傷を対象として、生理的線溶阻止物質である α_2 -プラスミンインヒビター (α_2 -PI) に注目して解析した。頭部外傷による組織損傷は爆発的な凝固亢進と、これに引き続く線溶亢進を惹起する。その結果、 α_2 -PI の欠乏が生じ、線溶制御不全から過剰線溶、フィブリン、フィブリノゲン分解を来すことを示し、急性期出血傾向のメカニズムを明らかにした。

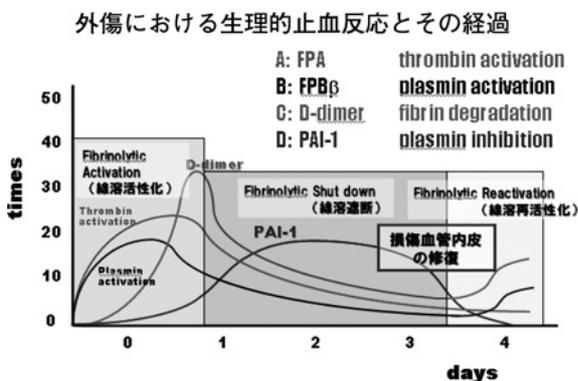


図 1 外傷における生理的止血反応とその経過は 3 つの phase に分けることができる。組織損傷に伴い凝固外因系の活性化が生じフィブリン形成が行われる。同時に、二次線溶が起こり、D-dimer の上昇が見られる。この時期を線溶亢進期としてとらえることができる。しかし、二次線溶亢進が持続すると、過剰線溶状態となり再出血の危険性が生じるため、線溶を抑制する PAI-1 の発現が増加する。線溶遮断 (fibrinolytic shutdown) である。その結果、上昇していた D-dimer の低下が認められる。そして、損傷血管内皮の修復が完成すると、フィブリン血栓は不要であり、PAI-1 の活性は低下し、二次線溶の再活性化状態となる。再度の D-dimer の再上昇が認められる。

大量出血を伴う重症外傷に対しての

Multidisciplinary Damage Control Surgery

大量出血を伴う重症外傷患者の術中・術後の最大の死亡原因はアシドーシス、低体温、血液凝固異常の lethal triad である。主要な出血源を制御しても、これらの生理学的破綻を来すと、(1) 止血のための外科的処置に難渋している間に増悪する、(2) 術中に復温を試みても困難である、(3) 凝固異常を呈し低体温と

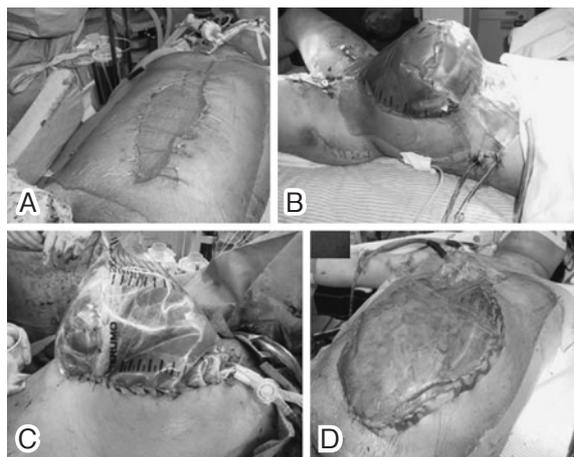


図2 Opne abdominal managementにおける一時的閉腹法

A: Vacuum pack closure, B-D: 高カロリー輸液バッグを用いた silo closure

なった患者を復温するには一旦手術を中止する必要がある。この生理学的破綻を回避するためには、初回手術においては損傷の速やかな“control”のみを行い、根本治療を行うことなく、手術操作を最小限度に抑える必要がある。“Damage control (DC)”は、米海軍の“味方の被害を最小限に食い止め、いかに戦闘の継続を可能にするか”という考えに基づく方策である。DCは、(1) 出血と腹腔内汚染の“control”のための初回手術、(2) 生理学的異常補正のためのICUにおける集中治療、(3) 根本治療のための予定再手術から構成されるものであり、単なる外科手技ではない。われわれは、この最重症例に対するDCに、従来、比較的循環動態の安定した症例に対する低侵襲治療とされてきたinterventional radiology (IVR)を明確なコンセプトをもとに組み合わせることを提唱した。腹腔内出血・後腹膜出血合併例、重症肝損傷、DC後の持続性出血などにおいて、外科的止血をIVRが補完するmultimodality approachを行うことにより最重症例の

救命につながるものと考えられる。

開腹創の開放管理 (Open abdominal management: OAM) における新たな提唱

DC後、短期間で腹腔内容の浮腫が改善しない場合、比較的長期に亘るOAMが必要である(図2)。近年、持続陰圧療法が中心となっているものの、定型的閉腹が行えないときには肉芽で一塊となった腹腔内容を植皮にて覆うplanned ventral herniaが一般的なシナリオであり、腸瘻の危険を常に伴い、複雑な腹壁再建を要する。

われわれは、定型的筋膜閉鎖不能例に対して、両側腹直筋鞘前葉反転法による早期筋膜閉鎖を外傷後急性期に行うことの有効性を世界ではじめて報告した。適応を明確にすることにより、OAMに伴う問題を解決する一法となりうるものである。

致死的最重症外傷の救命につなげるべく、新たな展開を求め続けるものである。

文 献

1. Kushimoto S, Yamamoto Y, Shibata Y, Sato H, Koido Y: Implications of excessive fibrinolysis and α_2 -plasmin inhibitor deficiency in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 2001; 49: 1084-1090.
2. Kushimoto S, Shibata Y, Yamamoto Y: Implications of fibrinogenolysis in patients with closed head injury. *J Neurotrauma* 2003; 20: 357-363.
3. Kushimoto S, Arai M, Aiboshi J, Harada N, Tosaka N, Koido Y, Yoshida R, Yamamoto Y, Kumasaki T: The role of interventional radiology in patients requiring damage control laparotomy. *J Trauma* 2003; 54: 171-176.
4. Kushimoto S, Yamamoto Y, Aiboshi J, Ogawa F, Koido Y, Yoshida R, Kawai M: Usefulness of the bilateral anterior rectus abdominis sheath turnover flap method for early fascial closure in patients requiring open abdominal management. *World J Surg* 2007; 31: 2-8.

新任教授特別講演 (2)

世界に先駆けることの難しさと重要性

間質性肺炎の新薬開発

吾妻安良太

日本医科大学内科学 (呼吸器・感染・腫瘍部門)

特発性肺線維症 (IPF) は肺癌に匹敵するほど予後不良の難病であるが、いまだに有効な治療法が確立していない。欧米と争うようにわが国でも治療薬の開発に労力が費やされているが、真の原因が不明であることや病態が進行に伴って複雑になることなどから、これまでのステロイドや免疫抑制剤による治療法では短期的な自覚症状の改善が望めたとしても、長期的予後の改善には結びついていない。ピルフェニドン (ピレスパ錠) は IPF の呼吸障害を改善し、初めて適応症を取得した薬剤である。

しかし、有効性の評価法を巡っては、国際的に固定した指標がなく、生命予後を反映するサロゲートマーカーの検証が続けられている。評価指標を探りながら薬剤の有効性を評価することの難しさは、前例のない探索の連続であり、欧米との整合性をとりながら日本独自の手法を駆使してきた。

西暦 2000 年以降は欧米を中心として大規模な臨床試験が実施されてきた。欧米では N-アセチルシステインや IFN- γ が、わが国ではピルフェニドンの臨床試験が展開され、その試験結果を通して病態や治療法に対する新たな理解が深まってきた。しかし、大規模臨床試験の先駆けとなった IFN- γ 療法は、330 例を対象とした臨床試験の層別解析の結果から、非進行病期の症例で有効性が期待され、軽症例を対象として有効性の再検証が試みられた。しかし、全体解析では有意差が確認されずに開発が中止された経緯があった。

一方、並行して日本で行われたピルフェニドンの臨床試験は、第 2 相、第 3 相臨床試験と有効性の再現性

が確認され、世界で初めて IPF 治療薬として適応症を取得した。ピルフェニドンの臨床試験は安静時、運動時の呼吸機能検査を経時的に評価し、また急性増悪に対する認識など、世界的な議論を巻き起こした。わが国の治療研究が疾患本体の病態研究発展に、より一層寄与したと考えられる。しかし、生命予後の改善を証明するには至らず、まだまだ治療研究の余地が残されている。

昨年末の製造承認、薬価収載を経て医療現場での治療が始まった。同時に全例調査による追跡が開始された。欧米では使用が認可されていない現状に対し、世界中の IPF 患者からの治療希望が殺到している。これまで欧米の製造・販売承認に先駆けたわが国初の承認薬は経験がなく、製薬企業、監督官庁、医療現場のいずれを見ても、対応にとまどいを感じられる。未承認薬は個人の責任において個人輸入され、使用される場合がある。ピルフェニドンの場合は逆の事例に該当するが、販売権のエリアを巡っては諸外国での個人輸入が認められていない。このため、治療を求めて患者本人が来日するケースが続発した。しかし、IPF は致死的な疾患であり、保険制度が国際的に網羅されていない現状においては、来日する患者を最期まで診療することは困難である。グローバル化する医薬品開発の現代にあって、安全の確保と国際的な許認可制度の思索が急がれる。

本講演では世界に先駆けてわが国で展開してきたピルフェニドン臨床開発の過程で遭遇した難題にどう対処してきたか、後悔と反省と、そして希望を紹介したい。

新任教授特別講演 (3)

食道癌治療の最近の進歩

宮下 正夫

日本医科大学外科学 (消化器・一般・乳腺・移植部門)

私が食道外科の道を歩み始めてすでに17年の歳月が過ぎた。教室の先輩方が食道外科を導入し、日々努力を重ね発展させて築いてきた領域である。消化器外科の中でも最も難解な手術であり、術後合併症の頻度も高く、長期予後の成績も当時は満足できる状況ではなかった。しかしながら、幸いにも私が従事したこの期間に多くの発展を見ることができた。

食道切除後の再建法は胸壁前経路、胸骨後経路から後縦隔または胸腔内吻合に変更したことにより縫合不全の発症頻度が激減した。結果的にこのことが手術成功の鍵となった。経口摂取が術後早期から可能であるため回復が良好となった。リンパ節郭清においては、頸部、胸部、腹部に及ぶ広範囲三領域を安全に行うことにより、また、反回神経周囲リンパ節など転移頻度の高い領域のリンパ節郭清を重点的に行うことにより、リンパ節再発の軽減を得ることができた。

食道癌手術は侵襲が大き過ぎるゆえにしばしば重症敗血症、多臓器不全などの致死的合併症を誘発することがある。この問題を克服する目的で手術侵襲の軽減

と生体反応の制御に関する研究に力を注ぎ、TNF- α 、IL-6、IL-8などをはじめとする種々のサイトカインの術後における変動を検討した。その結果、手術直前のステロイド投与が生体反応を軽減し合併症の低下につながることを解明し、実際の臨床に活かすことが可能となった。

最近では、食道癌治療の領域でも低侵襲治療が大きな関心を呼ぶようになってきた。教室においても癌の進行度に応じて、内視鏡的粘膜下層切開剥離術、胸腔鏡または縦隔鏡を用いた鏡視下手術、さらには化学放射線治療などを組み合わせることにより治療成績の改善をみるようになった。このような多様な治療法の選択あるいはこれらの集学的治療こそが食道癌の今後の治療戦略上の大きな焦点である。これまで、発癌機序、癌の悪性度に関する癌関連遺伝子の基礎的な研究を行ってきたが、今後は研究成果から得られた分子マーカーを治療計画に組み入れ、成績のさらなる向上を目指していきたい。

新任教授特別講演 (4)

硬い組織はどうしてできるのか？

石灰化のメカニズムとアルカリホスファターゼ

折茂 英生

日本医科大学 生化学・分子生物学 (構造生物学・代謝学)

石灰化のメカニズム

石灰化とは細胞外マトリックスへの hydroxyapatite の沈着であり、その過程でコラーゲンなどの有機成分と結合して硬組織が形成される。石灰化には生理的な硬組織石灰化と、血管壁などの異所性石灰化があるが、そのメカニズムは共通と考えられる。

骨化は骨のリモデリングに伴い生涯にわたり起こる基本的な生命現象である。成長期の内軟骨性骨化では、骨幹端成長板の肥大軟骨層で肥大軟骨細胞と骨芽細胞が石灰化を担う。細胞レベルで石灰化は2段階で起こる。第1段階は細胞からの基質小胞の芽出と小胞内での hydroxyapatite の形成であり、第2段階は hydroxyapatite の膜を貫通しての細胞外マトリックスへの伸展と沈着である。基質小胞の芽出のシグナルについてはよくわかっていない。基質小胞膜は親細胞の膜とは膜脂質や膜蛋白質の組成に違いがあり、アネキシン、アルカリホスファターゼ (ALP)、NPP1、III型ナトリウム-リン酸共輸送体などに富む。アネキシンが集合したカルシウムチャネル、リン酸輸送体、基質小胞内の PHOSPHO1 による膜のリン脂質の分解によりカルシウムとリン酸が供給される。

第2段階では、ALP は hydroxyapatite 形成の阻害物質である細胞外無機ピロリン酸を分解してリン酸を提供する。ピロリン酸は NPP1 による産生と、細胞本体の膜輸送体 ANKH により供給され、ALP、NPP1、ANKH の3者の機能的協調が石灰化の伸展に必要である。NPP1、ANKH の遺伝的欠損やノックアウトマウスで、異常石灰化が報告されている。

アルカリホスファターゼ

ヒト ALP には数種のアイソザイムが存在し、石灰化に関与するのは組織非特異型アルカリホスファターゼ (TNAP) で、肝、骨、腎を中心に全身に発現する。TNAP 遺伝子は1番染色体上に12 exon からなり、調節領域には TATA box, Sp1 結合領域に加えレチ

ノイン酸応答配列があり、骨形成に必要なビタミン A により調節される。骨形成を調節する他のビタミンやミネラルでは、ビタミン D は mRNA の安定性の増大により、リン酸は間接的機序により TNAP 発現を増加させる。

TNAP の遺伝的欠損は低ホスファターゼ症 (hypophosphatasia) であり、全身の石灰化障害を来す常染色体劣性遺伝の稀な骨系統疾患である。低ホスファターゼ症は臨床的に少なくとも5型に分類され、最も重症で予後不良の周産期型から、歯牙のみに異常を来す odontohypophosphatasia まで幅の広い表現形を示す。現在までに200以上の変異が報告され、日本人家系では活性のない c. 1559delT の頻度が高い。モデルマウスとして、TNAP のノックアウトマウスが作られ、NPP1 とのダブルノックアウトでは正常な石灰化が認められることから、ピロリン酸の蓄積が化骨不全の原因と考えられる。現在低ホスファターゼ症に対し酵素補充療法の試験が北米で開始されている。モデルマウスを用いた遺伝子治療の研究も開始された。

生活習慣病としての石灰化の異常

加齢に伴う生活習慣病として、正常な石灰化が減弱する骨粗鬆症と、血管壁や心臓弁への異所性石灰化が知られる。骨リモデリングの障害に伴う骨密度や骨強度の低下には栄養、ホルモン動態、遺伝的素因などが複雑に関与する。TNAP も骨密度と相関があり、ある遺伝子多型は高齢女性で骨密度が低下する。異所性石灰化も基質小胞内の hydroxyapatite 形成に始まるとされるが、血管壁平滑筋細胞からの基質小胞の芽出のシグナルは、十分解明されていない。異所性石灰化の治療として、TNAP の抑制や NPP1 活性を促進する薬剤の開発が試みられている。今後ますます増加が予想される石灰化異常の予防と治療のために、石灰化のメカニズムの解明は重要な課題である。

新任教授特別講演 (5)

泌尿器科腫瘍における低酸素応答因子とその制御に関して

近藤 幸尋

日本医科大学泌尿器科学

抗癌剤に対して効果のある癌および、ない癌が存在すると同時に、人体も化学療法による副作用の強く出る人と出ない人が存在する。われわれは重金属結合蛋白であるメタロチオネインに着目し、マウスにおいて硝酸ビスマスを前投与し癌細胞の制癌効果を損なうことなくシスプラチンの副作用を軽減することを示した。またメタロチオネインが高い癌細胞、特に核組織中のメタロチオネインが抗癌剤の耐性に関与していることをつきとめた。その後メタロチオネインノックアウトマウスの胎芽の線維芽細胞を用いて、メタロチオネインの抗癌剤耐性因子であることを裏付けた。これらの癌細胞内のメタロチオネインばかりでなく、メタロチオネインノックアウトマウスは膀胱癌発癌誘導剤に対しても感受性が高いことが明らかとなった。しかしいったん発癌した膀胱癌はメタロチオネインがある癌のほうが浸潤および進展が激しいことが明らかとなった。これによりメタロチオネインは生体内においては解毒因子および癌予防因子として働くが、癌組織中では抗癌剤耐性因子および進展因子として働くことが示唆された。

一方癌は常に成長し続けており成長のためには酸素

および栄養の確保が大切である。癌組織においては成長速度が速いため中心壊死を起こすことが知られているが中心になるほど酸素濃度が低下することが知られている。癌細胞はこのように低酸素に対してその応答因子を駆使し、血管新生や糖輸送を効率的に行っている。そこで尿路生殖器癌における低酸素応答因子の働きを検討してみると、膀胱癌細胞においても低酸素因子を遺伝子導入することにより血管新生因子である VEGF や GLUT-2 が誘導されていた。ヒト腎細胞癌に低酸素因子を遺伝子導入すると低酸素下の細胞増殖ばかりでなく浸潤能も増加することが明らかとなり低酸素応答因子は癌増殖浸潤の重要な因子であることが示された。現在前立腺癌における前立腺特種抗原 (PSA) とクロストークしていることや、膀胱癌における浸潤因子としてプロスタグランジンとともに重要な因子であることの検討を行っている。

以上尿路生殖器癌に対する基礎検討を現在まで行っているが今後もこれらを展開し、臨床により結びつく研究およびそれを実践する泌尿器科学教室を展開したいと考えている。

臨床教授特別講演 (1)

固形癌の個別化治療

薬物動態学の立場から

宮 敏路

日本医科大学内科学 (呼吸器・感染・腫瘍部門)

今日の臨床腫瘍学のキーワードは「個別化治療」である。個別化治療とは畢竟、(1) 適切な症例の選択方法 (How to select the patients), および (2) 適切な治療法の決定 (How to treat the patients) の2つのコンセプトからなると考えられる。一般に個別化治療と言った場合, biomarker や遺伝子情報を指標にして good response group を特定してゆく症例選択法をさすことが多い。近年開発された分子標的薬剤において, 乳癌の Her2 の発現によって trastuzumab の適応を決定したり, 非小細胞肺癌の上皮増殖因子受容体 (EGFR) の遺伝子変異の有無によって, EGFR の tyrosin kinase inhibitor である gefitinib や erlotinib の治療対象を選択しているのがその例である。

一方, 抗癌剤化学療法における治療法の決定とはすなわち, 薬物の選択, 投与量・投与方法の決定方法であり, その際に重要な役割を果たすのは薬物動態学/遺伝子薬理学である。

胃癌をはじめ固形癌に広く使用されている S-1 は, 5FU のプロドラッグである tegafur (FT) と 5-chloro-2,4-dihydropyridine (CDHP) および potassium oxonate, (Oxo) をモル比 1:0, 4:1 で配合した経口抗癌剤で, CDHP は 5FU の律速異化代謝酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) を可逆的に阻害し 5FU 濃度を上昇させることによって抗腫瘍効果を増強し, Oxo は消化管組織に分布し orotate phosphoribosyltransferase (OPRT) を選択的に阻害

することによって消化器毒性を軽減する。本邦の添付文書に記載された用量決定法は体表面積 (BSA) による用量補正であり, 体表面積 1.5 m^2 以上では 120 mg/day の fixed dose と規定されている。また S1 の最大耐用量は日本人に比し欧米人で低いことが報告されている。FT から 5FU への変換はチトクローム系酵素である CYP2A6 によって触媒されるが, CYP2A6 には高度な genetic polymorphism が存在し, これが有害事象と治療効果の個人差や人種差と関係している可能性がある。自研究で明らかにしたところによると, FT の clearance は CYP2A6 の変異と有意に相関したが, 5FU の area under the time-concentration curve (AUC) とは相関しなかった。また, 5FU の AUC は CDHP の AUC と相関し, CDHP の AUC は creatinine clearance と相関した。すなわち S1 の投与量決定に際しては体表面積よりも CDHP の AUC がより肝要な決定因子であり腎機能に応じた投与決定法の開発が望まれる。さらに, BSA が 1.75 m^2 を超える症例では 5FU の exposure が低下することも示し, 本邦での認可適応文書における用量決定法が不十分である可能性を指摘した。

今後の癌化学療法の個別化治療においては, 薬物動態学, 遺伝子薬理学の手法を用いた personalized dosing の手法が重要な役割を果たしてゆくと考えられる。

—総会抄録—

同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (1)

神経疾患における遅発性神経細胞障害に対する脳保護・再生療法

上田 雅之

日本医科大学内科学 (神経・腎臓・膠原病リウマチ部門)

ラット前脳虚血モデルにおいて、非致命的脳虚血をあらかじめ負荷することで致命的脳虚血後の海馬の遅発性神経細胞死が抑制されることが観察され、虚血耐性現象と呼ばれる。従来のラット前脳虚血モデルにおいては、虚血侵襲を総頸動脈閉塞時間で評価することが一般的であったが、同モデルのひとつである4血管閉塞モデルを用いて両側海馬における脱分極時間による虚血侵襲の評価を行ったところ、8~9分以上の脱分極で海馬における遅発性神経細胞死が誘導され(致命的虚血)、2~3分の脱分極で十分な虚血耐性が獲得されること(非致命的虚血)が明らかとなった。脳虚血が発生すると神経細胞膜の脱分極が生じることを虚血侵襲の評価に応用したもののだが、総頸動脈閉塞時間と脱分極時間は必ずしも一致しないため、脱分極時間を用いた方が信頼性の高い実験ができると考えられ、高精度ラット4血管閉塞モデルが確立された。なお、従来の虚血耐性現象の検討では、致命的虚血7日後に海馬神経細胞の評価をすることが多く、虚血耐性による保護効果が長期間持続するか否かについての一定した見解はなかった。われわれは、虚血耐性獲得後の神経保護効果の持続について明らかとするため、この高精度モデルを用いて虚血耐性を獲得させた後に様々な侵襲の虚血を負荷、虚血後1週のみならず、2週、4週、12週に及ぶ長期生存動物の海馬を詳細に検討した。その結果、8~9分の脱分極負荷では耐性獲得海馬の神経細胞は長期的に保護されること、12分以上の脱分極負荷においてはいったん保護された海馬神経細胞は2週以降で徐々に脱落すること、さらに耐性獲得海馬においては総頸動脈閉塞からの脱分極遅延が認められることが観察され、虚血耐性現象が、“長期間持続する保護効果”、“短期的には認められるが長期的には失われる保護効果”そして“脱分極遅延からの虚血侵襲軽減による保護効果”の3つの成分からなるこ

とが明らかとなった。

近年、成熟哺乳類の中枢神経系における持続的な神経新生、および脳虚血後の海馬における神経栄養因子投与による内在性神経新生の賦活が証明され、神経再生療法が現実味を帯びてきた。また、骨髄細胞の多彩な能力も注目されている。骨髄には大部分を占める造血細胞に加え、少数の細網構造を示す骨髄間質細胞も含まれるが、骨髄間質細胞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。多分化能を有する多能性幹細胞を含む骨髄間質細胞が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、移植された骨髄間質細胞が脳内で増殖して障害部位周辺部に遊走して神経保護作用を示すことが知られている。われわれもラット一過性局所脳虚血モデルにおいて再灌流後早期に骨髄間質細胞移植を行う検討を行ったところ、移植された細胞が梗塞周辺に集積すること、梗塞体積が縮小することが明らかとなった。一方で、骨髄間質細胞を得るためには培養期間を必要とすることから、密度勾配法を用いて簡単に得ることができる骨髄単核球細胞も注目されている。われわれもラット一過性局所脳虚血モデルにおいて再灌流直後に骨髄単核球細胞移植を行う検討を行ったところ、梗塞体積縮小効果は頸動脈内移植で認められるが、経静脈的移植では不十分であることを確認した。

脳梗塞や神経変性疾患では神経細胞の脱落が起こるが、認知障害と関連する海馬における神経細胞脱落は高齢化社会を迎えるわが国において特に重要な問題であることから、本研究では、われわれが明らかとした“きわめてゆっくりとした海馬神経細胞の脱落”を骨髄細胞移植で阻止し得るか、さらには海馬における神経新生を賦活し得るかについて検討する予定である。

同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (2)

血流依存性血管拡張反応 (FMD) の経時的評価法の確立

渡邊健太郎

日本医科大学付属病院老年内科

超音波診断装置を用いた画像診断法で得られる動脈硬化評価指標は粥状硬化等を評価する形態的指標と血管弾性力および拡張能を評価する機能的指標に大別される。総頸動脈内膜中膜複合体厚は形態的指標の代表である。しかし粥状動脈硬化以前の早期動脈硬化性変化を評価するには機能的評価が有用である。われわれは老年内科にて生活習慣病で加療中のハイリスク高齢者における頸動脈超音波所見で総頸動脈拍動係数とアテローム血栓性脳梗塞の有意な関連性を断面調査で示し、総頸動脈の機能的指標が脳卒中と関連する可能性を示した。

その後われわれは機能的指標として上腕動脈の血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated dilation; FMD) に着目した。FMD は一定時間で前腕あるいは上腕動脈を駆血、開放した後の上腕動脈の血管拡張率であり、JACC のガイドラインで収縮期血圧より 50 mmHg 以上の高圧で前腕動脈を 5 分間駆血し開放、開放後 60 秒の血管拡張率を測定することが推奨されている。FMD は主に血管内皮の NO 産生能を評価しており、NO は動脈硬化初期の抗動脈硬化作用を有するとされている。このガイドラインに基づき測定された FMD は健常群における前向きコホート研究で心血管病発症の予測因子であると報告されている。われわれも同様の測定法で糖尿病患者における FMD と糖尿病性網膜症の有意な関連性を断面調査で示した。しかし JACC のガイドラインは若壮年健常人の計測結果を基にした計測方法であり、加齢の影響や生活習慣病等の動脈硬化危険因子を有する群での FMD 測定に有用であるか否かの検討が必要と考えられる。さらに FMD は連続した血管拡張反応であり、経時的にその変化を評価することも重要である。

そこでわれわれは経時的に FMD を測定できる UNEXEF18G (株式会社ユネクス製) を用い、従来の駆血開放 60 秒後の測定される血管拡張率を FMD60、経時的に測定して得られた最大拡張率を

MaxFMD、および駆血開放後より最大拡張率を示すまでに要した時間を peak time (PT) とし、加齢性変化や生活習慣病合併有無とこれらの指標の関連性につき検討した。

加齢変化についての検討では、生活習慣病を有する群を若壮年群、前期および後期高齢群に群分けし、断面調査で比較した検討で、各群共に FMD60 に比し、MaxFMD が有意に高値であることが示され、経時的に測定した MaxFMD が正確な血管拡張反応を表している可能性が示唆された。さらに PT は有意ではないが、加齢に伴い延長する傾向を認めた。同様の検討で加齢性変化を性別で比較した検討では、MaxFMD は男性に比し女性で加齢の影響を強く受け、PT は女性に比し男性で加齢の影響を強く受ける事が示され、加齢に伴う FMD の反応性の変化に性差がある可能性が示唆された。

生活習慣病と FMD の関連性の検討では、断面調査で生活習慣病の合併数が多いほど FMD60 に比し MaxFMD が有意に高値であることが示された。また脂質異常症に対し平均 4 カ月のスタチン投与を行った介入試験では、介入前に比し MaxFMD の有意な改善と同時に PT も有意な延長を示し、FMD の反応性が変化していることが示された。

さらにわれわれは、新たにコンピュータソフト解析を導入、血管拡張最大度、FMD 反応曲線下面積等を算出し、反応性の指標として検討した。この指標を用い入院中の糖尿病患者の血糖日内変動の改善度と FMD 反応性の変化を検討した結果では、平均 12 日での血糖コントロール改善で MaxFMD は有意に増加するが、血管拡張反応の持続性は短期の血糖改善では改善されないことが示された。

今後、われわれはこれらの研究結果より優れた血管内皮機能改善の介入方法を検討し、生活習慣病合併例を含めた心血管病発症予防に寄与することを目指すことを最終目標としている。

同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (3)

難治性膵臓癌の新たな治療戦略とその基礎的研究

張 一光

日本医科大学大学院医学研究科臓器病態制御外科学・会津中央病院外科

膵癌は肝転移、肺転移等の血行性転移が多い予後不良な疾患ですが、転移の詳細な機序は不明で、有効な治療法もいまだ確立されていません。癌細胞は自らが増殖因子を過剰に産生し、それらが癌細胞の細胞膜表面に存在する受容体と結合することで癌の増殖、浸潤、転移が促進されることが知られています。増殖因子受容体の一つである線維芽細胞増殖因子受容体 (Fibroblast growth factor receptor 2 IIIb, 別名 Keratinocyte growth factor receptor, KGFR) は、食道癌、胃癌、大腸癌、子宮癌等で過剰に発現し、癌の増殖、組織学的分化度、細胞外基質との接着性に関与していることが、現在までに報告されています。

私達は、膵癌細胞の細胞膜に局在する KGFR に、増殖因子の FGF-7 別名 KGF が結合することにより、癌の血管侵襲に関連する増殖因子の発現が誘導され、肝転移の増加、予後の増悪が惹起されることを明らかにしました。現在までに検討したすべてのヒト膵癌培養細胞 (8 種類) において KGFR が過剰発現しており、7 種類の膵癌細胞においては KGF も同時に過剰発現していることを確認しました。ヒト膵癌手術組織 (53 症例) においては 42% の症例で癌細胞に KGFR が、34% で KGF が強発現していました。KGFR と KGF が癌細胞に共発現している症例は静脈侵襲と血管侵襲関連因子 (VEGF-A, MMP-9) の発現が統計学的に有意に多く、予後不良であることが明らかとなりました。さらに、KGF と MMP-9 の発現している膵癌症例には肝転移を多く認めました。In vitro の実験では、recombinant human KGF (rhKGF) の投与により、膵癌培養細胞の MIA PaCa-2 の VEGF-A と MMP-9 の産生および分泌が亢進しました。また KGF の遺伝子導入により作成した、KGF 安定過剰発現膵

癌細胞の PANC-1 は、対照群と比べ VEGF-A の産生が亢進しました。一方で KGFR の発現を抑制する shRNA は MIA PaCa-2 細胞における KGFR の発現を抑制し、rhKGF を添加しても VEGF-A タンパクの発現が有意に抑制され、さらに KGF の発現を抑制する shRNA は膵癌培養細胞 KLM-1 の VEGF-A および MMP-9 の発現を有意に抑制しました。また、MIA PaCa-2 細胞に rhKGF を添加することにより、癌細胞の遊走能、浸潤能が有意に亢進しました。以上の結果より、ヒト膵癌において KGF/KGFR 系は癌細胞の遊走、浸潤を促進、VEGF-A, MMP-9 の産生を誘導し、静脈侵襲とそれに続く肝転移に深く関与していることが明らかとなりました。

今後は動物実験を行い KGF/KGFR 系の制御による、膵癌治療の研究を進めていきたいと考えております。KGF shRNA を遺伝子導入した KLM-1 細胞と、KGFR shRNA を導入した MIA PaCa-2 細胞を、ヌードマウス皮下、膵臓、脾臓、尾静脈に移植し、肝転移、肺転移能の抑制効果について対照群と比較検討を行います。また、遺伝子操作していない KLM-1 細胞および Mia PaCa-2 細胞を同様にヌードマウスに移植し、抗ヒト KGF 抗体および KGFR 抗体を投与し、KGF/KGFR 系の制御を行い、ヒト型モノクローナル抗体による臨床治療の可能性を検討致します。さらに受容体結合型の Inhibitor を用い、KGF/KGFR 系シグナル制御による膵癌の転移抑制効果についても研究を行い、新たな Inhibitor 創薬についても検討する予定です。これらの最新の研究方法を用いて、膵癌の KGF/KGFR 系の制御による静脈侵襲および血行性転移の抑制効果を検討し、新たな分子標的としての可能性を明らかにしたいと考えています。

平成 20 年度丸山記念研究助成金受賞記念講演 (1)

p53 の機能欠損に伴う Warburg 効果と
これに惹起されるシグナルネットワークの解明

川内 敬子

日本医科大学老人病研究所免疫部門

癌抑制遺伝子 p53 は、紫外線・化学物質などによって DNA が障害を受けたとき、標的遺伝子の発現を誘導することで細胞周期を停止し損傷 DNA を修復したり、アポトーシスや細胞老化を誘導することで個体を発癌から守っている。p53 の欠失や変異による機能喪失は発癌の原因になることに加え、癌の悪性度における重要なパラメーターになることが知られている。p53 の機能損失は 50% 以上のヒトの癌で見られる一方で、転写因子 NF- κ B は多くの癌細胞で恒常的に活性化していることが報告されている。NF- κ B は炎症反応において中心的な役割を果たしているが、癌細胞の増殖や生存にも深く関与している。p53 と NF- κ B は、癌細胞において相反する機能をもっているものの、そのクロストーク機構についてはほとんど明らかにされていなかった。そこで、p53 ノックアウトマウス (p53^{-/-}) の胎児由来線維芽細胞 (MEF) を用いて NF- κ B の活性化状態の解析を行った。その結果、p53^{-/-} MEF では NF- κ B およびその活性化因子 IKK α/β が恒常的に活性化していることを見出した。これら IKK—NF- κ B 経路の活性化は、高頻度に癌で検出される p53 の変異体を発現させた野生型の MEF においても同様にみられることから、p53 が機能欠損することが IKK—NF- κ B 経路を恒常的に活性化させる原因となっていることが示唆された。癌遺伝子 Ha-Ras を野生型の MEF に導入した場合、細胞老化が誘導されるが、p53 が機能欠損した MEF では活性化型 Ha-Ras の導入によりトランスフォームし、軟寒天培地中でコロニーを形成することができる。このコロニー形成能は、NF- κ B 構成因子 p65 の発現を抑制することで顕著に低くなることから、p53 が機能欠損した細胞の癌化に NF- κ B が不可欠な分子であることが推測された。

正常細胞では、グルコースをグルコーストランス

ポーター (GLUT) により細胞内に取り込み、解糖系—TCA 回路—電子伝達系を介して最終的に酸化的リン酸化によりエネルギー源の ATP が合成される。一方、癌細胞 (トランスフォームした細胞) は、有酸素下でも低酸素下と同様に、主に解糖系でエネルギーの産生を行うこと (Warburg 効果) が知られており、これは癌の生存や増殖に必要な条件である。p53 が機能欠損した細胞において p65 の発現を抑制しても、細胞増殖速度や DNA 損傷による細胞の生存率に影響がみられないことから、トランスフォームに伴うグルコース代謝の上昇における NF- κ B の役割を解析した。その結果、p53 が機能欠損した細胞において NF- κ B がグルコーストランスporterファミリーのひとつである GLUT3 の遺伝子発現誘導を介して解糖系を亢進させること、p65 の発現を抑制することで阻害された Ha-Ras によるトランスフォームは GLUT3 を発現させることによって回復できることを明らかにした。さらに興味深いことに、p53 機能喪失によって誘導された解糖系の亢進が、IKK β の O 型糖鎖 (O-GlcNAc) 修飾を通して IKK α/β の恒常的な活性化を誘導することも見出した。したがって、p53 機能喪失による癌化には、p53 機能喪失によって亢進した解糖系が IKK—NF- κ B 経路を活性化し、この活性化した IKK—NF- κ B 経路が GLUT3 の発現を通して解糖系を亢進させるというポジティブフィードバック機構が必要であることが示唆された。

NF- κ B は癌治療の標的分子として多くの研究者が研究している。われわれが明らかにした p53 による解糖系と IKK—NF- κ B 経路の抑制の破綻が、癌細胞における NF- κ B の恒常的な活性化機構の一つと考えられ、NF- κ B を標的とした癌治療を考える上でも非常に重要な発見であるといえる。

平成 20 年度丸山記念研究助成金受賞記念講演 (2)

経口ワクチンによる抗腫瘍免疫誘導法の開発

若林あや子

日本医科大学微生物学・免疫学

悪性腫瘍は上皮性のものと非上皮性のものに大別され、その中では上皮性の悪性腫瘍である癌が大半を占める。これら癌は、胃、大腸、子宮、肺などの粘膜上皮や皮膚といった体表面組織を原発巣とするため、抗腫瘍免疫を粘膜や皮膚組織において誘導することは、腫瘍を制御する鍵となり得る。また、免疫担当細胞の中でも、CD8 陽性の細胞障害性 T 細胞 (CTL) は、抗腫瘍免疫反応において特に重要であると考えられている。腫瘍化した細胞は、細胞内に異常な遺伝子産物であるタンパク質を産生し、異常なタンパク質由来のペプチドは、クラス I MHC 分子により癌細胞の表面に提示される。CD8 陽性 CTL は、このクラス I MHC 分子により提示された異常な情報を認識し、癌細胞を破壊・排除することができる。この CD8 陽性 CTL の誘導には樹状細胞 (DC) が必須であることが明らかとなってきた。DC は、癌細胞の産生物質や死滅した癌細胞自体を取り込み、細胞内で断片化した後、MHC 分子上にその断片ペプチドを情報提示するが、DC がクラス I MHC 分子上へ抗原を効果的に提示 (クロスプレゼンテーション) するよう導くことが、CTL を誘導・活性化する鍵となる。

卵白アルブミン (OVA) とコレラトキシン (CT) の経口投与による消化管粘膜における OVA 特異的 CTL の誘導と OVA 発現腫瘍の成長抑制

こうした中われわれは、OVA タンパクを CT アジュバントと共に経口投与した場合、マウスの小腸上皮間リンパ球 (IEL) に、脾臓細胞よりも優位に、OVA 特異的 CTL が誘導されることを見出した。そこで、OVA 発現腫瘍である E. G7-OVA を胃壁や皮内に移植し生着させたマウスに、前述の経口免疫を施して特異的 CTL を消化管粘膜において誘導し、これらのマウスにおける腫瘍の成長を観察したところ、腫瘍由来抗原である OVA と CT アジュバントの経口投与により、消化管の一部である胃壁のみならず皮内に移植した腫瘍の成長が有意に抑制された。また、経口処置により縮小した腫瘍組織においては、抗原特異的な CD8 陽性 CTL の浸潤が観察された。したがって、経口免

疫によって誘導される腫瘍抗原特異的 CTL が粘膜や皮膚における腫瘍を効果的に制御する可能性が示唆された。

OVA と CT の経口投与による消化管粘膜における 33D1 陽性 DC の減少と DEC-205 陽性 DC の増加

最近、マウス個体内の DC は 33D1 発現型と DEC-205 発現型の 2 つに大別されることが明らかとなった。33D1 陽性 DC はクラス II MHC 分子による抗原提示に関与するのに対し、DEC-205 陽性 DC はクラス I MHC 分子による抗原のクロスプレゼンテーションにおいて重要であることが報告された。そこでわれわれは、OVA と CT アジュバントを経口投与した場合の 33D1 陽性 DC と DEC-205 陽性 DC について、消化管粘膜を中心に解析した。OVA と CT の経口免疫を施すと、消化管粘膜の 33D1 陽性 CD11c 陽性 DC の減少が観察された後、脾臓の 33D1 陽性 DC が増加した。また、経口免疫により、消化管粘膜の DEC-205 陽性 CD11c 陽性 DC は、粘膜 CTL 誘導の時期に一致し、有意に増加していた。これらより、経口免疫によって活性化された消化管粘膜の 33D1 陽性 DC は、脾臓などのリンパ組織にマイグレーションし、クラス II MHC 分子からの抗原提示により粘膜と全身性のヘルパー T 細胞の活性化を誘導する一方、粘膜において活性化された DEC-205 陽性 DC は、粘膜局所において増加し、クラス I MHC 分子からのクロスプレゼンテーションにより粘膜 CTL を効果的に誘導する可能性が示された。

以上より、腫瘍抗原と粘膜アジュバントを用いた経口免疫法は、体表面の DC を効果的に活性化し、腫瘍抗原特異的 CTL を誘導することで、粘膜局所や皮膚の腫瘍成長を抑制することが示唆された。この経口免疫法が抗腫瘍ワクチンの有効な方法のひとつに発展することを期待し、現在さらに研究を進めている。

最後に、丸山記念研究助成金を賜りましたことを、関係者の皆様に深く感謝申し上げます。今後も精進し、研究の遂行に努める所存でございます。

平成 20 年度丸山記念研究助成金受賞記念講演 (3)

Neuropilin-1 を標的とした膵癌に対する新たな治療法の開発

松下 晃

日本医科大学外科学 (消化器・一般・乳腺・移植部門)

膵癌の予後は不良であり、その治療は非常に困難である。膵癌では多くの増殖因子レセプターやそのリガンドの発現が認められ、その悪性度との関連が報告されている。Neuropilin-1 (Np-1) は増殖因子である vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) と軸索の伸長阻害因子である semaphorin3A の co-receptor として働く膜蛋白である。Np-1 は膵癌において過剰発現が報告されているが、その生物学的役割は明らかでない。

Np-1 を高発現するヒト膵癌細胞株 PANC-1 において Np-1 の発現を antisense strategy にて低下させたところ、Np-1 antisense clone (Np-1AS) では sham に比しその細胞外基質 fibronectin, laminin, collagen IV に対する接着が低下し、さらに integrin β 1 functional blocking antibody の投与により PANC-1 の接着は Np-1AS に類似して減少した。また immunoprecipitation と Western blot により Np-1 はその extracellular domain で integrin β 1 と関連があることが明らかとなった。Invasion assay においては Np-1AS で sham に比し細胞浸潤が低下したが、PANC-1 において VEGF は浸潤を誘導せず、Np-1 に結合することが知られる増殖因子 hepatocyte growth factor (HGF) が Np-1 による細胞浸潤に関与する可能性が示唆された。

そこで、Np-1 を低発現株のヒト膵癌細胞 COLO-357 を用い Np-1 を高発現するクローンを作成したところ、HGF により誘導される細胞浸潤は sham に比し Np-1 高発現株で有意に増加し、その細胞浸潤は c-Met siRNA の投与により抑制され、HGF による c-Met, p-38MAPK のチロシンリン酸化は Np-1 高発現株で増加した。さらに immunoprecipitation と Western blot により Np-1 は c-Met と複合体を形成していること、confocal microscopy によってその複合体は細胞膜に局在し、HGF により internalization が誘導されることが明らかとなった。

また HGF と Np-1 の結合を阻害する抗 Np-1 抗体を用いて行った invasion assay では PANC-1 の HGF により誘導される細胞浸潤が抗 Np-1 抗体により有意に抑制された。

以上より Np-1 は細胞接着分子である integrin β 1 と結合して接着を促進すること、さらに増殖因子受容体 c-Met の co-receptor として働き、HGF を介した細胞浸潤に関与していることが明らかとなった。Np-1 は VEGF receptor のみではなく、integrin β 1, c-Met などの co-receptor として働く多機能膜蛋白であり膵癌の新たな治療標的と成りうると考えられる。また抗 Np-1 抗体を用いた新たな膵癌治療の可能性が示され、今後のさらなる研究の進展が期待される。

—総会抄録—

海外留学学者講演

Prostaglandin (PG) E₂の肺線維芽細胞の遊走, および Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT) における気道上皮細胞の遊走に対する作用

The Effects of Prostaglandin (PG) E₂ on Migration of Human Lung Fibroblast and Bronchial Epithelial Cells with Special Reference to the Role of Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT)

衛生学・公衆衛生学

李 英姫

研究施設: Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Nebraska Medical Center (UNMC), USA

指導者: Stephen I. Rennard

Migration of fibroblasts is believed to play a key role in both normal wound repair and in abnormal tissue remodeling. PGE₂ is a mediator that can inhibit many fibroblast functions including chemotaxis, which has been reported to be mediated by the EP2 receptor. PGE₂, however, can act on four receptors. The first study, therefore, was designed to determine if EP receptors in addition to EP2 can modulate fibroblast chemotaxis. Using human fetal lung fibroblasts (HFL-1), EP2- and EP4-selective agonists inhibited both chemotaxis toward fibronectin and migration in a wound closure assay. In contrast, EP1- and EP3-selective agonists stimulated in both assay systems. These results were confirmed using EP-selective antagonists. The role of both EP2 and EP4 receptors in mediating PGE₂ inhibition of chemotaxis was also confirmed with siRNA suppression. Finally, the role of the EP receptors was further confirmed by blocking the expected signaling pathways. Taken together, these results demonstrate that PGE₂ can act on multiple EP receptors in human lung fibroblasts that can have disparate effects. PGE₂ signaling through specific EP receptors could be a therapeutic target to augment impaired healing or to block the development of excessive fibrotic lung disease.

EMT is critical for appropriate embryonic development, and this process is re-engaged in adults during wound healing, tissue regeneration, organ fibrosis, and cancer progression. The second study, therefore, was designed to explore the role of PGE₂ in modulating of airway epithelial migration during EMT using the blindwell chemotaxis assay and the wound closure assay. The EMT induced by TGF-β₁ and cytokine mix (IL-1β, TNF-α, and IFN-γ) in human bronchial epithelial cells (HBECs). EP2- and EP4-selective agonists stimulated both

chemotaxis toward fibronectin and migration in a wound closure assay in HBECs. In contrast, EP2- and EP4-selective agonists inhibited in both assay systems in the EMT cells. Finally, the role of the EP receptors was further confirmed by blocking the expected signaling pathways. Taken together, these results demonstrate that PGE₂ switches from a stimulator to an inhibitor of chemotaxis changes with EMT of airway epithelial cells. These observations are expected to PGE₂ is an essential lipid mediators to augment impaired healing or to block the abnormal tissue repair and remodeling.

血流増加における外側方向の血管リモデリングで, マトリックスメタロプロテインアーゼが果たす役割

日本医科大学麻酔科学

太田 亮

研究施設: Cerebrovascular Research Center, Department of Anesthesia and Perioperative Care, University of California, San Francisco, USA

指導者: Tomoki Hashimoto

血行動態による血管壁へのストレスの継続, 特に血流増加の継続は, 血管径が増加する方向に血管リモデリング(外側方向の血管リモデリング)が生じる。これは, 血管がストレスに適応し, ストレスを正常化していく過程である。

外側方向の血管リモデリングは, 血管内径の増加に対して, 比較的血管壁肥厚が少ない事で特徴付けられる。

多様なサイトカインや蛋白分解酵素がまとまった役割を果たす事で, 様々な組織リモデリングを調節しているように思える。この内, MMP (matrix metalloproteinase) が組織リモデリングで重要な役割を果たしているようである。以前にラットを用いて, マクロファージが血流増加における外側方向の血管リモデリングにおいて重要な役割を果たしている事を示した。さらに, この血管リモデリングにおいて, MMP-9の更新が, マクロファージの浸潤に一致する事が示された。これらの発見は, マクロファージによって産生されたMMP-9が外側方向の血管リモデリングにおいて重要な役割を果たしている可能性を示している。さらに, 血流の増加による外側方向の血管リモデリングでは, 動脈壁のエラティックラミナの組織再構築が伴われる。このため, MMP-9に加えて, MMP-12 (マクロファージエラストラーゼ) が, エラティックラミナの構造を変えることによって血管リモデリングを増進しているとも考えられる。

そこで, マクロファージなどの炎症細胞が産生するMMPが, 血流増加に応じて生じる外側方向の血管リモデリングで重要な役割を果たしていると仮説を立てた。

この仮説を証明していくにあたり, まず, マウスにお

る動物モデルを確証した。マウスの左総頸動脈を結紮することにより、右総頸動脈の血流と血管径が増加し、外側方向の血管リモデリングが生じること。この時、有意な血圧変化は認めなかったことを示した。

マウスにおける外側方向の血管リモデリング評価は、超音波イメージを用いて行った。右総頸動脈の超音波 M-mode イメージより、右総頸動脈の血管内径が測定された。測定された右総頸動脈収縮期血管内径を、外側方向の血管リモデリングの評価の指標とした。血管内径が太くなるほど、外側方向の血管リモデリングがより大きいとして評価した。

次にこのモデルを用いて、外側方向血管リモデリングにおける MMP の役割を評価した。

まず、広範囲スペクトラム MMP 阻害薬であるドキシサイクリンを投与して、外側方向の血管リモデリングに与える影響を評価した。さらに、選択的 MMP-9, MMP-2 阻害薬である SB-3CT が外側方向の血管リモデリングに与える影響を評価した。

ドキシサイクリンを投与したマウスでは、血管リモデリングが減少する傾向が認められたが、有意ではなかった。一方、SB-3CT を投与したマウスでは、血管リモデリングが有意 ($P < 0.05$) に減少した。以前のラットを用いた研究結果と兼ね合わせ、外側方向の血管リモデリングでは MMP, 特に MMP-9 が重要な役割を果たしていると考えられた。

最後に、MMP-9 と MMP-12 が外側方向の血管リモデリングで果たす役割を、それぞれ MMP-9 と MMP-12 ノックアウト (KO) マウスを用いて評価した。

MMP-12KO マウスでは、同じ種のワイルドタイプマウスと比較して、血流増加における血管リモデリングの減少は見られなかった。一方で、MMP-9KO マウスでは、同じ種のワイルドタイプマウスと比較して、血流増加における血管リモデリングは有意に減少した。

以上の結果から、血流増加における外側方向の血管リモデリングでは、MMP, 特に MMP-9 が重要な役割を果たしている事が証明された。

(Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 5/15/2009 受理, 6/10/2009 オンライン発行)

細胞はいかに力を感じるか：細胞力学と組織工学・創傷治癒学

日本医科大学形成外科学

小川 令

研究施設：Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

指導者：Dennis P. Orgill

Shuichi Mizuno (水野修一)

George F. Murphy

背景：三次元構造である人体は、地球の重力をはじめとする様々な物理的な力に影響を受けて成り立っている。体の骨格を形成する骨や軟骨は、体重を支えて成長し、関節

の軟骨は関節液による水圧(静水圧)の影響を受けている。皮膚は日常生活による運動で絶えず伸張・収縮を繰り返し、血管は血液の流れで常に物理的な刺激を受けている。細胞レベルでは細胞自体も物理的な力を受けて形態学的に変化し、細胞内外での物質の移動が生じている。これによって細胞の遺伝子発現が調節され、さまざまな役割を担っていることがわかってきた。これを利用して、組織を再生したり、創傷治癒を促進させることを研究した。

静水圧を用いた組織工学：三次元組織再生において、静水圧の負荷は細胞の分化・増殖に有用であることが示唆されている。また軟骨組織修復の臨床においては軟骨細胞が広く用いられているが、ドナーの犠牲および限られた増殖能が問題である。今回われわれは幹細胞を用いた軟骨の三次元再生を目的とし、静水圧を負荷するバイオプロセッサを用い、コラーゲンスポンジに播種した脂肪組織由来幹細胞の灌流培養を試みた。1×10⁶個のヒト脂肪組織由来幹細胞の懸濁液を、コラーゲンスポンジに吸収させ、細胞増殖培地にて24時間培養した後、バイオプロセッサでの灌流培養を行った。バイオプロセッサ内ではTGFβを含む軟骨分化誘導培地を用いた。静水圧は0~0.5 MPa, 0.5 Hzの周期的負荷とし、灌流速度は0.1 mL/min, 37°C, 3%O₂, 5%CO₂と設定した。実験対照群として、同じバイオプロセッサ内で静水圧負荷を行わない大気圧群を設定した。計4週間培養し、1週ごとに組織学的解析・定量解析を行った。培養を開始してから2週間後より、両群ともにII型コラーゲンをはじめとする軟骨組織特異的な細胞外マトリックスの蓄積を認めたが、静水圧負荷群は大気圧群に比べて優位にその蓄積量が多かった。また、静水圧負荷群では細胞数の減少が認められなかったが、大気圧群では、培養開始後2週間で細胞数がピークに達し、その後減少した。

皮膚張力を用いた創傷治癒の促進：妊娠や肥満、またティッシュ・エキスパンダー法など、皮膚が伸展されることにより、表皮や真皮に種々の変化が生じることが知られてきた。そこでマウスの背部皮膚をコンピューター制御によって伸展する装置を用い、生体における細胞増殖および血管増生、血流の変化、また神経伝達物質の解析を行った。60匹のマウス(B57BL/6)を用い、50 g/cm²の強さで1時間ないし4時間持続的に皮膚に伸展刺激を与える群と、同じ強さで1時間ないし4時間周期的(1分間隔で2分伸展)に伸展刺激を与える群を作成した。対照群としては、装置を装着させ皮膚を伸展しないものを準備した。伸展刺激付加後2日目と10日目で伸展部皮膚と、隣接する非伸展部位の皮膚を採取し、各種免疫染色、遺伝子発現の解析をリアルタイム RT-PCRにて行った。また皮膚伸展による皮膚血流量の変化をハイパースペクトル画像にて解析した。表皮において、皮膚を伸展したものは伸展しないものに比べて優位な細胞増殖が確認され、周期的な皮膚伸展は、持続的皮膚伸展に比べて優位に血管増生作用があることが認められた。またハイパースペクトル画像では、4時間周期的に皮膚伸展したグループで、その1時間後に50%近い血流の上昇を認めた。また表皮および真皮内で、

持続刺激群および周期的刺激群ともに、非伸展部位に対して著明に神経伝達物質や成長因子の蓄積を認めた。

結論：ヒト脂肪組織由来幹細胞を用いた軟骨再生においても、静水圧負荷が有用であることが示唆された。また皮膚を伸展することにより、細胞増殖や血管新生が促進されることが判明した。細胞力学への理解は、組織工学や創傷治療の促進に有用であると考えられた。

Why does Health care-associated Pneumonia Lead to Worse Outcomes than Community-acquired Pneumonia?

日本医科大学内科学 (呼吸器・感染・腫瘍部門)

服部久弥子

研究施設：Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Winthrop-University Hospital, USA

指導者：Micheal S. Niederman

背景：療養施設の入所者や維持透析患者など、医療環境との接触がある者の数は近年の高齢化や医療体系の変化に伴い年々増加傾向にある。そのような中、近年、従来からの市中肺炎とは独立した一つの疾患概念として療養施設関連肺炎を取り扱う向きとなっており、2005年に米国胸部疾患学会 (American Thoracic Society: ATS) と米国感染症学会 (Infectious Disease Society of America: IDSA) の合同委員会により出されたガイドラインにおいても、「成人院内肺炎 (hospital-acquired pneumonia: HAP)、人工呼吸器関連肺炎 (ventilator-associated pneumonia: VAP)、および療養施設関連肺炎 (healthcare-associated pneumonia: HCAP) のためのガイドライン」として、療養施設関連肺炎との名称が新しいカテゴリーとして盛り込まれている。

目的および方法：市中肺炎 (以下 CAP) と療養施設関連 (以下 HCAP) との臨床像および臨床経過を比較検討し、HCAPの臨床的特徴を明らかにすることを目的とし、2005年1月1日から12月31日の間にWinthrop-University Hospitalに肺炎との診断にて入院した患者を対象とし、retrospective chart reviewにより検討した。統計解析は、解析ソフト SAS9.1を用い、2群間の有意差の検討には Fisher's exact testあるいはrank sum testを行った。また、致死の予測因子の検討には stepwise multiple logistic regressionを行った。

結果：HCAPは40例 (男性16例, 女性24例), CAPは110例 (男性50例, 女性60例)であり、HCAPの内訳は、療養施設入所20例, 最近の入院歴12例, 維持透析3例, その他5例 (胃瘻増設1例, 中心静脈カテーテル挿入1例, 化学療法中3例)であった。入院時の臨床像の比較では、HCAPとCAPで、意識障害がそれぞれ9例 (8.3%), 9例 (23.7%), 胸水貯留がそれぞれ24例 (21.8%), 18例 (45.0%), ガイドラインの遵守度がそれぞれ90例 (81.8%), 22例 (55.0%), 致死率がそれぞれ9例 (8.3%), 11例 (27.5%), 年齢がそれぞれ 71.1 ± 15.0 , 78.1 ± 13.8 , 呼吸回数がそれぞれ 22.2 ± 5.2 , 25.2 ± 7.6 , ヘマトクリット

がそれぞれ 37.6 ± 6.3 , 35.4 ± 6.4 と、有意差が認められた。また、HCAPとCAPで、入院日数がそれぞれ 7.9 ± 5.4 , 9.9 ± 5.0 , 入院時のCURB-65がそれぞれ 1.7 ± 1.0 , 2.3 ± 1.2 , PSI scoreがそれぞれ 95.9 ± 31.8 , 120.2 ± 36.9 , PSI classがそれぞれ 3.4 ± 1.1 , 4.0 ± 1.0 と有意差が認められ、HCAPでより肺炎の重症度が重く、長い入院日数を要した。致死の予測因子としては、意識障害, ICUへの入院, 療養施設関連, 悪性腫瘍の合併, ショック, うっ血性心不全の合併, BUNが有意な因子として挙げられた。

結語：今後、HCAPの臨床的特徴や頻度の高い起原因菌がさらに明らかとなり、ガイドラインの整備がすすんで適正なエンピリックセラピーがなされるようになれば、HCAPの予後の改善につながるものと考えられる。また、院内感染対策と同様、様々な療養施設においても感染予防に留意することが重要であり、医療従事者全般への感染コントロールの啓蒙が必要である。

CD137 Agonistic Antibody Prevent Cancer through Antigen-Specific Memory T Cells

日本医科大学小児科学

樫崎秀彦

研究施設：Department of Oncology, Johns Hopkins University, USA

指導者：Liping Chen

ヒトには自己と非自己を区別し後者を排除しようとする免疫監視機構が備わっており、腫瘍細胞は自己の細胞が起源でありながらも、通常はその変異を免疫監視機構が認識し、非自己として排除されている。しかし、ひとたび腫瘍細胞が免疫監視機構の網の目をくぐり、コントロールを失うと、悪性腫瘍として成長する。

免疫療法は、個体本来の免疫機能を活性化することで、悪性腫瘍のコントロールを取り戻し、治療するという考えに基づいており、1970年代後半頃より研究が活発に行われるようになった。当初、非特異的な免疫活性物質 (丸山ワクチンやBCG-CSWなど) が注目され、その後、免疫学のみざましい発展とともにその手法も変化し、サイトカイン療法・養子細胞免疫療法・癌抗原療法・樹状細胞療法・分子標的療法・抗体療法などへと進化してきた。しかし、それらの効果はいわゆる三大療法 (外科的治療・化学療法・放射線療法) と比較していまだ不十分であり、免疫療法が悪性腫瘍治療の第一選択となることは極めてまれである。

そして、つい最近、従来の免疫療法の効果が思わしくない原因を説明しようと考えられる現象が報告された。慢性ウイルス感染モデル (LCMV 慢性感染モデル) において、抗原特異的な T 細胞レセプターを持っていながらも、個体内に反応性を失った T 細胞が数多く存在している事が明らかにされた。それらは Exhausted T 細胞と呼ばれている。そこで、われわれはマウス腫瘍モデル (B16OVA) においても同様の Exhausted T 細胞が数多く存在する事を確認した。これは慢性ウイルス感染症と同様に、個体内

に腫瘍抗原刺激が慢性的に存在するため、誘導された腫瘍特異的 CTL が Exhausted T 細胞となってしまう、結果として制御不能となり腫瘍が成長してしまうと考えられた。加えて、以前より腫瘍細胞表面にあるいくつかの分子が、抗腫瘍免疫で最も攻撃力のある CTL (細胞傷害性 T 細胞) へ抑制シグナルを入れ、アナジーと呼ばれる機能不全状態になる事も証明されてきた。そして、従来の免疫療法はマクロファージや NK 細胞といった自然免疫系を活性化し腫瘍細胞を攻撃する方法や、抗原提示細胞から効率よく腫瘍抗原を CTL に認識させ誘導するという方法であった。つまり、自然免疫系の活性化と、腫瘍特異的 CTL の誘導に留まっており、いかに抗原刺激を加えても、最終的にアナジーや Exhaustion という機序によって、腫瘍特異的 CTL が腫瘍細胞に対して不応状態となってしまうため、期待される効果が十分に得られなかったと考えられる。

次に、これまでの研究でわれわれは TNFRSF (TNF-Receptor Super Family) の一つである CD137 (4-1BB; TNFRSF9) に対するモノクロナルアゴニスト抗体が抗原非存在下でメモリー T 細胞を増殖させることを発見していた。

そこでわれわれは、新たにこれらの現象を応用したモデルを作成した。マウス腫瘍モデルにおいて、まず腫瘍を外科的に完全切除した。これは慢性的な抗原刺激を減らす事により、腫瘍特異的エフェクター T 細胞が Exhausted T 細胞になることを防ぎ、腫瘍特異的メモリー T 細胞を誘導する事が目的であり、実際メモリー T 細胞の誘導を確認した。その後、抗 CD137 抗体を投与し、腫瘍抗原ワクチンなどの抗原刺激非存在下でもメモリー T 細胞の絶対数が増加していることを証明した。そして転移や再発モデルを用いて、特定の抗原刺激を必要とせず転移再発の予防に期待できることを証明した。

抗 CD137 抗体療法は、アメリカでは既に単独治療による臨床治験第二相も始まっている。目立った有害事象もなく、ある程度の臨床効果が認められているようである。さらにわれわれのこのモデルでは、三大療法などとの併用により、特定の癌抗原ワクチンを必要とせず、ポリクロナル特異的メモリー T 細胞を増やすことを期待できるという事。また従来の免疫療法などと併用することで、その足りない部分を補い、より高い効果が期待できる事など、この抗 CD137 抗体による治療が、単独療法のみならず併用療法にもさらなる期待が持てることを示唆している。

ヘモグロビン異常症に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療の実現に向けて

日本医科大学小児科学
早川 潤

研究施設: John F Tisdale Lab, Molecular and Clinical Hematology Branch, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), National Institutes of Health, USA

指導者: John F. Tisdale

ヘモグロビン異常症 (サラセミア, 鎌状赤血球症など) はヘモグロビン遺伝子の異常により正常な赤血球を産生することができず、その重傷例では溶血症状と無効造血の亢進により頻繁な輸血が必要となることがあり、生命予後の改善が急務となっている。おもに african-american に多くみられ、とりわけ米国では症例が多く、重症例では造血幹細胞移植が必要になることもある。しかし造血幹細胞移植はドナーの問題や治療上のリスクなど不確定な要素が多く、将来的には遺伝子治療も検討されている。John Tisdale Lab は臨床では世界各国から紹介されるヘモグロビン異常症の患者の診断/治療、また重傷例に対しては造血幹細胞移植を実践し、特に移植前処置のプロトコルを改良することで移植成績の向上を目指している。その一方、ラボでは現在様々な問題点のある遺伝子治療の安全性の評価、新型ベクターの開発、さらに pre-clinical trial として FDA と共同で、実際にヒトへの使用を考慮されているヒト β -グロビン遺伝子を組み込んだ治療用レトロウイルスベクターでアカゲザルへ遺伝子治療を行い、最終段階の評価を行なっている。

2004 年 7 月からの留学では、前半ではその治療用ベクターを用いたヘモグロビン異常症のアカゲザルへの Preclinical trial とすでに行われた他の疾患に対する遺伝子治療の患者の検体を用いてその安全性の評価を担当した。2 匹のアカゲザルの CD34 陽性細胞に治療用ベクターを用いて *in vitro* で遺伝子導入し 10 Gy の致死量の放射線照射を施行したのちにサルに移植した。移植後 8 週までは 2% 以上の Human β -Globin の発現をレシピエントの末梢血と骨髄で確認したものの、その後は測定感度以下になった。2 年間のフォローアップの期間中 PCR 法で導入遺伝子は確認でき、癌化などの目立った有害事象を認めなかった。また以前遺伝子治療の行われた患者の臨床検体の解析では LAM-PCR でその integration site を確認したが MDS1-EBV1 をはじめとしたいくつかの oncogene 近傍への遺伝子の挿入を確認したものの遺伝子の増幅はなかったことが判明した。

後半ではヒト造血幹細胞をマウスに移植することによって得られるヒト化免疫不全マウスを用いた赤血球異常症の評価系の確立を目指した。NOG マウスを用いた humanized mice は造血幹細胞および遺伝子治療の領域の研究を飛躍的に進歩させてきたが、赤血球系の造血に関してはキメラマウスで確認することができず、原因も解明されていなかった。このたびの研究で NOG マウスの体内でヒト Erythroid の分化を促進するには human transferrin が必要であることが判明し、わずかながら初めてヒト化マウスの体内でヒト赤血球の分化を確認した。また異常ヘモグロビンの患者の異常赤血球の分化を同マウスで再現できること、ヒト臍帯血を移植して長期にフォローすることでヒト化マウスでも HbF から HbA へのクラススイッチが生体内と同様の期間で再現されていること、さらにわれわれの治療ベクターは Erythroid 系に分化する細胞にも長期にわたって遺伝子導入が可能であることを確認した。今回開発したわれわれの技法を用いることでヘモグロビン異常

症の個々の患者特異的ヒト化マウスを容易に作製することができ、新薬の効果判定、遺伝子治療の安全性の評価などのテーラーメイド医療の実現が可能となり、ヘモグロビン異常症の患者の生命予後の向上に貢献することが期待できる。

New Mechanisms of Regulation of Mast Cell Activation and Modulation of S100A8 Gene Expression

日本医科大学内科学 (循環器・肝臓・老年・総合病態部門)
遠藤康実

研究施設: Cytokine Research Unit, Department of Pathology, School of Medical Sciences, Medicine, University of New South Wales, Australia

指導者: Kenneth Hsu
Carolyn L Geczy

日本医科大学内科学 (循環器・肝臓・老年・総合病態部門)
遠藤育子

研究施設: Cytokine Research Unit, Department of Pathology, School of Medical Sciences, Medicine, University of New South Wales, Australia

指導者: Nicodemus Tedla
Carolyn L Geczy

S100A8 is a highly-expressed calcium-binding protein in neutrophils and activated macrophages, and has proposed roles in myeloid cell differentiation and host defense. Mast cells (MCs) play a central role in inflammation by releasing mediators following activation. S100A8 are abundantly expressed in inflammatory sites such as asthmatic lung, sunburnt skin and atherosclerosis where MCs are involved in pathogenesis; roles of S100A8 in MC function are undetermined. The ability of recombinant S100A8 to modulate IgE/antigen (DNP/anti-DNP)-mediated activation of a murine mast cell (MC) line, and of bone marrow-derived (mBM) MC activation was determined. The S100A8 did not directly induce degranulation. S100A8 significantly inhibited DNP/anti-DNP-provoked degranulation, and IL-6 and TNF mRNA and protein induction. S100A8 did not alter FcεRIα expression. Mutation of Cys41 in S100A8 negated its suppressive activity. Because S100A8 scavenges oxidants via this reactive Cys residue, we propose that this may mediate its ability to downmodulate IgE-dependent MC responses. Murine S100A8 may have anti-inflammatory properties by regulating MC activation in an activator-specific manner, at least partially by scavenging ROS to suppress intracellular signalling.

Functions of S100A8 are not fully understood, partly because of difficulties in generating S100A8 knockout mice. Attempts to silence S100A8 gene expression in

activated macrophages and fibroblasts using RNA interference (RNAi) technology were unsuccessful. Despite establishing validated small interfering RNA (siRNA) systems, enzymatically synthesized siRNA targeted to S100A8 suppressed mRNA levels by only 40% in fibroblasts activated with FGF-2+heparin. This indicated that S100A8 may be upregulated by double-stranded RNA. Poly (I:C), a synthetic dsRNA, directly induced S100A8 through IL-10 and IFN-dependent pathways. Induction by dsRNA was dependent on RNA-dependent protein kinase (PKR), but not cyclooxygenase-2, suggesting divergent pathways in LPS- and dsRNA-induced responses. New mechanisms of S100A8 gene regulation are presented, that suggest functions in antiviral defense. S100A8 expression was confirmed in lungs from influenza virus-infected mice and from a patient with severe acute respiratory syndrome (SARS).

A breast tumor cell line (MCF-7) in which the S100A8 gene was silenced, was established using micro RNA technology; S100A8 induction by oncostatin M was reduced by >90% in stably-transfected cells. This did not alter MCF-7 growth. The new approach to investigate the role of S100A8 in a human tumor cell line may assist in exploring its functions and lead to new studies concerning its role in cancer.

光干渉断層法 (OCT) による冠動脈ステント留置後の新生内膜に関する研究

日本医科大学内科学 (循環器・肝臓・老年・総合病態部門)
稲見茂信

研究施設: Skirball Center for Cardiovascular Research
Cardiovascular Research Foundation, USA

指導者: Juan F Granada

血管内光干渉断層法 (OCT) は血管内超音波の約 10 倍 (10 μm) の解像度を有し、冠動脈の動脈硬化病変やステント留置後の内膜治癒過程を詳細に観察することができる。OCT で血管断層像を描出するためには、光の散乱を防ぐために血管内の血液を透明な液体で置換する必要がある。現在臨床応用されている OCT はオートフルバック機能を有するワイヤータイプの M2 システムである。M2 システムは冠動脈を観察する際に専用の閉塞バルーン付きカテーテルを用い、カテーテルの先端からリング液のフラッシュとバルーンによる一時的な血流遮断を行う必要があるため、やや手技が煩雑となる。そこで、バルーンによる血流遮断を必要とせず良好な画像を得ることができる M4 システムが開発された。M4 システムはオートフルバックシステムを有するモノレールタイプのカテーテルである。M2 システムに比べ画像キャプチャー速度が速く (Frame rate M2: 15.6 f/sec, M4: 100 f/sec) 高速フルバックが可能となりガイディングカテーテルからの造影剤と生理食塩水の混合液の数秒のフラッシュのみで冠動脈を

観察することができる。しかし M4 システムはプローブの外側にガイドワイヤーが存在するためガイドワイヤーの後方が死角となり血管壁の一部が描出できないこと、また冠動脈内の血液除去が不十分になる可能性があることなど得られる画像に対する影響が考えられる。このためわれわれの研究施設では豚に留置した冠動脈ステントの評価を M4 システムと M2 システムで行い比較検討を行った。ステント長、観察されたステントストラット数、計測に適さない描出不良なストラット数、OCT プローブの冠動脈内の位置、Sew up アーチファクトを評価項目とした。結果として M4 システムは M2 システムとステントストラットの描出や Sew up アーチファクトに関しては同等であったが、ステント長の計測に関しては劣っていた。M4 システムはモノレールタイプのカテーテルのためガイドワイヤー上でカテーテルが移動してしまうことが原因と考えられた。

冠動脈インターベンションはステントの進歩によりその適応が拡大した。さらにステント再狭窄や血栓症を予防するためにステントにコーティングする様々な薬物の開発が進められている。薬剤溶出性ステントに生じる内膜被覆遅延は、頻度は少ないものの重篤な合併症であるステント血栓症を引き起こすことが知られている。そこで薬剤溶出性ステントの内膜被覆遅延を予防するために血液中に存在する血管内皮前駆細胞を捕捉する抗 CD34 抗体をコーティングした薬剤溶出性ステントが開発された。われわれの施設でこのステントを豚に留置し新生内膜の評価を行った。一部のステントは新生内膜の評価を M4 システムで施行したので紹介する。

カテコラミン誘発性多形性心室頻拍の予後と心事故危険因子

Incidence and Risk Factors of Arrhythmic Events in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia

日本医科大学内科学 (循環器・肝臓・老年・総合病態部門)

林 明聡

研究施設: Service de Cardiologie, Hôpital Lariboisière

Université Paris Diderot, Paris, France

指導者: Antoin Leenhardt

Background- The pathophysiologic background of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) is well understood, but the clinical features of this stress-induced arrhythmic disorder, especially the incidence and risk factors of arrhythmic events, have not been fully ascertained.

Methods and Results- The outcome in 101 CPVT patients, including 50 probands, was analyzed. During a mean follow-up of 7.9 years, cardiac events defined as syncope, aborted cardiac arrest (ACA) including appropriate discharges from implantable defibrillators, or sudden cardiac death (SCD) occurred in 27 patients

including in two mutation carriers with normal exercise tests. The estimated 8-year event rate was 32% in the total population, and 27% and 58% in the patients with and without beta-blockers, respectively. Absence of beta-blockers (hazard ratio [HR], 5.48; 95% CI, 1.80 to 16.68) and younger age at diagnosis (HR, 0.54 per decade; 95% CI, 0.33 to 0.89) were independent predictors. Fatal or near-fatal event defined as ACA or SCD occurred in 13 patients, resulting in an estimated 8-year event rate of 13%. Absence of beta-blockers (HR, 5.54; 95% CI, 1.17 to 26.15) and history of ACA (HR, 13.01; 95% CI, 2.48 to 68.21) were independent predictors. No difference was observed in cardiac and fatal or near-fatal event rates between probands and family members.

Conclusions- Cardiac and fatal or near-fatal events were not rare in both CPVT probands and affected family members during the long-term follow-up, even while taking beta-blockers, which was associated with a lower event rate. Further studies evaluating concomitant therapies are necessary to improve the outcome in these patients.

双生児における卵性による脳内神経伝達機能差に関する PET 研究

日本医科大学精神医学

一宮哲哉

研究施設: Karolinska Institutet, Department of Clinical Neuroscience, Section of Psychiatry, Sweden

指導者: Lars Farde

はじめに: ポジトロン CT (PET) は標的とする脳内神経伝達系を生体において定量的に測定できる技術であり、精神神経疾患における脳内神経伝達機能の異常の評価や向精神薬の薬効評価に用いられている。最近、MRI や PET による脳機能あるいは脳構造と遺伝子との関係を調べた研究が行なわれるようになっており、Imaging Genetics などと呼ばれている。遺伝子からニューロン、神経ネットワーク、脳、認知機能や人格という流れをみた場合、ばらつきがあり評価しにくい認知機能や人格といった表現型と遺伝子の関連を調査するよりも、認知機能の上流に位置する脳の構造や機能との関連を調査するほうが遺伝子の影響をより直接的にとらえることができる。このなかで双生児研究は、同じ遺伝子型をもつ一卵性双生児とそうではない二卵性双生児を比較することで、脳機能や脳の構造に遺伝がどのように影響を及ぼしているのか検討することが可能である。双生児研究ではこれまで MRI を用いた研究が主流であり、脳神経伝達機能を比較検討した研究は少ない。今回われわれは脳内セロトニン 1A 受容体 (5-HT_{1A} 受容体) に対する遺伝の影響を明らかにすることを目的とし、PET を用いて一卵性および二卵性双生児における 5-HT_{1A} 受容体結合能を測定し、5-HT_{1A} 受容体への遺伝の影響を検討した。

対象および方法：平均年齢 30.1 ± 0.5 歳の一卵性双生児 (MZ) 11 組 22 人と平均年齢 30.3 ± 2.7 歳の二卵性双生児 (DZ) を対象とした。参加者はすべて健康な右利き男性であり、群間での年齢は一致していた。カロリンスカ研究所において PET を施行した。[^{11}C] WAY100635 を PET トレーサーとして用い、5-HT_{1A} 受容体が多く集積している前頭葉、側頭葉、眼窩回、島、前部帯状回、海馬、扁桃体、縫線核に関心領域を設定し、小脳を参照領域として Simplified Reference Tissue Method によって各部位の結合能を測定した。

測定した結合能への遺伝の影響を推定するため、1) MZ 群、DZ 群、ランダムなペア (RAN 群) においてペア間の差 (%Difference) を算出し 3 群で比較し、2) 遺伝率モデル (Falconer's Formula) に従い遺伝の影響を各部位で推定するという方法を用いた。

遺伝率モデル式においては、ペア間での結合能の級内相関係数を用いて遺伝率や環境因子の影響が 0 から 1 までの数値で推定され、数値が高いほど因子の影響が強いことを意味する。

結果：%Difference については、各部位において MZ と

DZ の双生児群では RAN 群より小さかったが、有意差があったのは前頭葉と側頭葉、島においてのみであった。MZ 群と DZ 群では差はなかった。次いで、双生児研究で用いられることが多い遺伝率モデル式による検討を行い、MZ 群と DZ 群を比較した。すべての部位で MZ 群はペア間の相似性が高かった。特に海馬と扁桃体において MZ 群と DZ 群の差が大きく、修正遺伝率がそれぞれ 0.86 と 0.83 と非常に高い値であり、環境からの影響はともにきわめて低値であった。

考察：双生児においてペア内で 5-HT_{1A} 受容体結合能が類似した値を示した。MZ と DZ の差は予想よりも小さかったが、MZ 群で結合能の相似性がより高いことが分かった。一卵性と二卵性の比較から、海馬と扁桃体の 5-HT_{1A} 受容体は強く遺伝の影響を受けることが明らかになった。

海馬や扁桃体は記憶や情動に関与する脳部位であり、これまでの研究から 5-HT_{1A} 受容体はこうした機能に重要な役割を果たしていることが明らかになっている。したがって、情動反応の強さなど 5-HT_{1A} 受容体が関与する機能はある程度生来的に規定されている可能性が考えられた。

展示発表

P-1) 日本医科大学 Advanced OSCE の模擬患者 (SP) 参加型課題における SP の身体診察とメイキャップの取組み

教育推進室 阿曾亮子・井上千鹿子・吉村 明修
志村俊郎

救急医学 布施 明

OSCE 実行委員会 本間 博・小川 俊一・吾妻安良太

目的: 本学では、2005 年度から SP 参加型課題 (症例提示型) の Advanced OSCE のトライアルを開始した。今年初めて日本医科大学養成の SP に対する身体診察 (神経診察) を取り入れた。また腎臓病のメイキャップも行った。SP の評価は SP の自己評価および教員評価者により行ったので、概要を報告する。

対象および方法: SP 参加型課題はシナリオ (労作時の動悸・息切れ) とシナリオ (頭痛) の 2 種類作成した。前者は腎臓透析中の腎不全患者のため顔を黒っぽくするメイキャップを取り入れた。後者は受験者から頭頸部の神経診察を受けた。どちらも 3 回の Advanced OSCE の練習会にてトレーニングした。今回初めて、SP として身体診察 (神経診察) を受けることを、依頼した 14 名全員から了承が得られた。

結果: 本番では、予定した神経診察と、予定外の診察をする学生も見られたが、SP は患者役を務めることができた。腎臓病のメイキャップは、腎臓専門医から、腎臓病らしいとのコメントが、内科専門医からも、受診を勧めようかと思ったほどだとのコメントが得られた。SP の 10 段階評価は、SP の自己評価が 7.8 に対し、教員評価者による評価は 9.3 であった。

考察: Advanced OSCE は、卒業前到達目標に基づき実施される。臨床の場に近いものにするためには、SP が本物の患者に近い演技ができること、臨場感を高めることが非常に重要である。SP や教員評価者から評価を得られた。今後も SP 間でのシナリオの理解や演技の統一などに一層力を入れて行きたい。

P-2) 日本医科大学における Advanced OSCE 2009 の経験

教育推進室 吉村明修・志村俊郎・阿曾 亮子

OSCE 実行委員会 本間 博・小川俊一・吾妻安良太

目的: 本学では、総括的評価を目的に、2007 年度から臨床実習を終了した第 6 学年全員を対象に Advanced OSCE を実施している。2009 年度に実施された Advanced OSCE について概要を報告する。

対象・方法・結果: 2009 年度 Advanced OSCE は、2009 年 6 月に実施された。模擬患者参加型課題 2, 診察・手技

課題 6, 計 8 ステーションとし、学生は SP 参加型課題 1, 診察・手技課題 3 に任意に割りつけられた。模擬患者参加型課題では 2 つのシナリオ、診察・手技課題では 6 つのテーマ (眼底診察, 耳鏡診察, 乳房診察, 静脈採血, 心電図記録診断, 心音) を行った。模擬患者参加型課題は試験時間 15 分、模擬患者および評価者のフィードバックはそれぞれ 1 分、2 分とし、計 18 分とした。シナリオ (労作時の動悸・息切れ) では 10 分間の医療面接の後、5 分間の胸部診察と診断を行った。シナリオ (頭痛) では 8 分間の医療面接の後、7 分間の神経診察と診断を行った。診察・手技課題は試験時間 5 分、評価者のフィードバックは 1 分、計 6 分とした。すべてのステーションは評価表を用い評価し、不合格者には再試験を実施することとした。

考察: 今後の課題としては、課題の整備、試験日数、ステーション数を増やすなど Advanced OSCE の妥当性、信頼性を担保する必要があるとともに、臨床実習の充実が重要と考えられた。

P-3) 日本医科大学付属病院周辺の喫煙場所: 灰皿を探しているあなたへ

医学部第 3 学年 濱崎義成・高井佑輔

衛生学・公衆衛生学 勝又聖夫・川田智之

目的: 日本医大は平成 19 年 6 月 1 日に敷地内全面禁煙となり、教職員、学生および患者さんの喫煙場所は周辺地域に移った。そこで、健康増進法と文京区安全・安心まちづくり条例の観点から日本医大周辺の喫煙環境を調査した。

対象および方法: 調査方法: 灰皿の確認、自販機の設置状況、インタビュー

調査範囲: 日本医大、付属病院周囲、本郷通りおよび不忍通り沿い

調査日時: 平成 21 年 6 月 20 日 (土)

結果: 1) 灰皿の設置場所

院外薬局: 2/12 カ所 (虎薬局, 健生堂薬局)

路上: 解剖坂の階段下

その他: 本郷通り沿いのチャイナクイック前

2) タバコ自販機の設置場所

弥生調剤薬局の隣 (灰皿なし), 虎薬局入口付近 (灰皿あり), 千駄木二丁目バス停前 (灰皿あり)

3) その他

病院坂の中腹 (消防署の向かい側付近) や図書館前の路上、千駄木薬局のベンチでは灰皿はなかったが、喫煙者を見ることができた。

考察: 本学敷地内全面禁煙の結果、大学敷地外にある喫煙場所での喫煙者が多く見られ、特に灰皿が設置してある自販機前や薬局前に集中していた。

したがって、今後以下のような追加調査を行い、日本医大や付属病院とその近隣が、適切なタバコ環境になるよう

な考えを提示していく予定である。

- ・文京区の喫煙に対する条例などの推移を調査する。
- ・他医学部の喫煙に対する姿勢，環境整備を調査する。
- ・院外薬局における喫煙環境を調査する。

P-4) ファイブミニが男子・女子学生の便通に及ぼす影響

医学部第3学年 築野香苗・丸毛淳史
衛生学・公衆衛生学 稲垣弘文・李 英姫・川田智之

目的：特定保健用食品は体調改善の目的で摂取される食品であり，今回実験の対象としたファイブミニは便通の改善に効果があると考えられる．本研究では特定保健用食品として市販されているファイブミニについて便通に与える影響に関する調査を行った．

対象および方法：日本医科大学に在籍する8名の男子および7名の女子を対象に，書面による同意を得た後，1日当たり100 mLのファイブミニを摂取してもらい排便状況に与える影響を検討した．1週目を非摂取コントロール期間，2週目をファイブミニ摂取期間，3週目をコントロール飲料摂取期間とした．ほかの食習慣については，制限は設けなかった．排便回数および各排便ごとの便量，便の形状，便の色，におい，排便後のスッキリ感について全3週間を通じアンケートを実施した．

結果：排便回数については，男子は増加傾向を示したが，女子はほとんど変わらなかった．便量に関しては，男子では増加傾向，女子では若干の増加傾向が見られた．形状に関しては，男子において若干の便の軟化傾向が認められ，女子はほとんど変化が見られなかった．

考察：本研究の被験者は，男女15名のうち11名が週7回以上排便をする健常者であったことから，排便状態に大きな改善が見られなかったと考えられた．しかし，スッキリ感の上昇など若干の改善の一方で体調の悪化などは見られないことから，効果と安全性について確認できたと考えられる．

P-5) 都合により取り下げ

P-6) 司法解剖で見出された病死：肺血栓塞栓症について

医学部第3学年 久保田麻紗美・塩田沙織
法医学 富田 ゆかり・崔 范来・大野曜吉

はじめに：日本における肺血栓塞栓症（PTE）は欧米と比べて少ない疾患といわれてきたが，近年増加傾向にあるとされている．そしてエコノミークラス症候群や院内突然死など，わが国でも注目されるようになった．PTEは時に突然死の原因となることから，犯罪の関与が否定できずに司法解剖されることもある．本学法医学教室での司法解剖例からPTEが死因と考えられた1例について報告する．

事例：40歳男性，午前6時頃自宅の庭で仰向けに倒れていた．病院搬送後，死亡が確認された．その16日前に原動機付き自転車を運転中大型貨物車と接触・転倒，右膝

内側側副靭帯損傷と診断されギブスを足首から膝上にかけて装着．死亡前日に取り外し可能なギブスに交換（発見時は未装着）．交通事故と死因との因果関係究明のため，自動車運転過失致死，道路交通法違反被疑事件として司法解剖が行われた．右肺動脈起始部および左右肺動脈枝に血栓塞栓，右ヒラメ筋静脈および後脛骨静脈内に血栓形成が見られ，いずれもほぼ新鮮で器質化は認められなかった．

考察：肺動脈の血栓は下腿深部静脈にできた比較的新しい血栓に由来すると考えられた．下肢のギブス固定によって血栓が形成されたと考えられたが，PTEの危険因子として肥満や精神疾患治療が知られており，本例も肥満気味で統合失調症の投薬を受けていた．整形外科領域においてギブス固定に伴う血栓形成と本症発症には十分注意を要すると考えられた．

P-7) 脳腫瘍における電顕的検索（報告1）

医学部第3学年 戸田由美子・原真由美
形態解析共同研究施設 劉 愛民・内藤善哉

目的：脳腫瘍4症例のうち2症例について光顕，免染および電顕的検索をしたので報告する．

対象および方法：症例1：下垂体ACTH産生腺腫，73歳，女性，視野障害で発症．臨床上ホルモン高値の症状は認めないものの，内分泌検査ではACTH，コルチゾールが高値であった．MRI検査では，腫瘍は鞍内から鞍上部に伸展し視神経を圧迫していた．症例2：星細胞腫，31歳，女性，けいれん発作にて発症．MRI検査にて左前頭葉腫瘍が指摘された．これらの2症例は手術時に摘出した腫瘍組織を用い，常法に従い，光顕（HE染色，免染）診断が行われ，さらに電顕標本が作製され検討された．

結果：症例1，光顕：好塩基性の腫瘍細胞がびまん性に増殖し，sinusoid patternが見られた．免染：Keratin(+)，ACTH(+)．電顕：核周囲に束状の中間径filamentと多数の内分泌顆粒が見られた．症例2，光顕：星細胞様の腫瘍細胞がびまん性に増殖し，細胞密度は比較的低いが，退形成性変化を伴っていた．電顕：細胞質と突起内に豊富なglial filamentが認められた．

考察：脳腫瘍2症例について各症例の超微構造の特徴から，腫瘍発生母地（下垂体細胞，星細胞系）・分化度を理解し，電顕検索が実際どのように腫瘍の診断に役立つかをまとめ，病理診断には電顕検索の併用は不可欠な手段であることを体験した．

P-8) 脳腫瘍における電顕的検索（報告2）

医学部第3学年 原真由美・戸田由美子
形態解析共同研究施設 劉 愛民・内藤 善哉

目的：脳腫瘍4症例のうち2症例について光顕，免染および電顕的検索をしたので報告する．

対象および方法：症例3：中枢性神経細胞腫，40歳，女性，頭痛，嘔吐で発症．MRI検査にて右側脳室内に明瞭

な腫瘍を認めた。症例4:嗅神経芽細胞腫。13歳, 男性, 鼻閉のため来院, 左上咽頭から左後鼻腔に至る腫瘍が発見された。これらの2症例は手術時に摘出した腫瘍組織を用い, 常法に従い, 光顕 (HE染色, 免染) 診断が行われ, さらに電顕標本が作製され検討された。

結果: 症例3, 光顕: 小さな腫瘍細胞が敷石状に配列し, 均一類円形の核の周囲に明暈が見られた。免染: NSE (+), Synaptophysin (+)。電顕: synapse 様構造, 神経微小管, 神経内分泌顆粒が観察された。症例4, 光顕: 腫瘍細胞は小型で充実性に増殖しており, Homer-Wright 型ロゼットも見られた。免染: NSE (+), keratin (-)。電顕: 細胞突起内に少数の神経微小管と神経内分泌顆粒が認められた。

考察: 脳腫瘍2症例について各症例の超微構造の特徴から, 腫瘍発生母地 (神経細胞系)・分化度を理解し, 電顕検索が実際どのように腫瘍の診断に役立つかをまとめ, 病理診断には電顕検索の併用は不可欠な手段であることを体験した。併せて, 脳腫瘍4症例について, 比較検討を行う。

P-9) 閉塞性黄疸で発症した膵胆道疾患の1症例: 細胞診の重要性と鑑別すべき疾患

医学部第3学年 秋山 輝・田代昌久・長柄孝孝
病理学 河本陽子・許田典男・彭 為霞
(統御機構・腫瘍学) 松田陽子・内藤善哉

目的: 閉塞性黄疸で発症した膵胆道疾患1症例について, 画像診断とともにPTCD (経皮経肝胆道ドレナージ) やERCP (内視鏡的逆行性胆管膵管造影) 施行時の細胞診が診断に有用であったのでここに報告する。

対象および方法: 症例: 78歳, 男性, 無職, 家族歴, 既往歴: なし, 主訴・症状: 黄疸

臨床経過: 第1病日, 黄疸に気づき当院来院。入院となる。

入院後, 腹部CT検査, 腹部MRI検査, 腹部超音波検査が行われ, 総胆管下部の狭窄, および中上部総胆管の拡張, 体尾部の主膵管の著明な拡張を認めた。黄疸は, T-Bil.; 14.4, D-Bil.; 11.8と高度であったため, PTCD (経皮経肝胆道ドレナージ) 施行し, 同時に胆汁塗抹細胞診が行われ, 腺癌相当の悪性細胞が見られ, Class V, 悪性と診断された。

また, ERCP (内視鏡的逆行性胆管膵管造影) 施行時に採取された膵液の塗抹細胞診も行われ, こちらでも腺癌相当の悪性細胞が見られ, Class V, 悪性と診断された。

第53病日, 原疾患に対して膵頭十二指腸切除術が行われた。

結果: 病理診断は, 総胆管細胞癌および膵管内乳頭状粘液性腫瘍 (高度異型から上皮内癌を伴う腺腫) の重複腫瘍の診断であった。

考察: 今回, 術前の細胞診が, 手術の決定に重要な役割をはたしたが, さらに最近, 導入された特殊染色を用いた総胆管細胞癌および膵管腫瘍の鑑別を追加し, 文献的考察を加え報告する。

P-10) 男性化徴候を呈した副腎 black adenoma の1例

外 科 学 鈴木美希・五十嵐健人・赤須東樹
(内分泌・心臓血管・呼吸器部門) 岡村律子・宮脇 佳世・軸菌智雄
原田寛子・清水 一雄

男性化徴候を機に発見されたクッシング症候群でその要因である副腎腫瘍が black adenoma であったまれな1例を経験したので報告する。

対象および方法: 症例: 65歳の女性, 家族歴, 既往歴: 特記すべきことなし, 現病歴: 2009年3月, 頭部脱毛を主訴に皮膚科を受診, 男性型脱毛などの男性化徴候が見られたため某大学病院へ紹介受診となった。副腎機能検査にて血中コルチゾールの日内変動消失, ACTHは5 pg/mL以下と抑制されており, 尿中コルチゾール, 17-KSはいずれも高値を示した。またデキサメサゾン1 mg, 2 mg, 8 mg 抑制試験にてACTH, コルチゾール分泌はいずれも抑制されなかった。また, 腹部CTにて右副腎にφ4.0 cm×5.5 cmの内部均一で造影されない腫瘤を認めた。以上より右副腎腫瘍によるクッシング症候群と診断され, 手術目的で同年5月に当科入院となった。

入院時所見: 身長161 cm, 体重57 kg, 血圧は150/82 mmHg。男性化徴候を認めたが, 中心性肥満, 野牛様肩隆, 皮膚線状などの本疾患に特徴的な理学所見は見られなかった。

手術: 5月, 本疾患に対し腹腔鏡下右副腎摘出術を施行した。摘出した腫瘍は50×45 mm, 断面は充実性で, 黒褐色調を呈しており, 病理診断は black adenoma であった。

結論: クッシング症候群が脱毛を契機に発見され, black adenoma であったまれな症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

P-11) 日本医科大学付属病院におけるオーダーメイド医療への取り組み: イリノテカン投与に向けた UGT1A1 遺伝子多型検査を院内で開始して

付属病院ゲノム先端医療部 渡邊 淳・折茂英生・島田 隆
生化学・分子生物学
日本医科大学ハイテクリサーチセンター
老人病研究所 南 史朗
(疫学部門)
付属病院薬剤部 宮田広樹・片山志郎
外 科 学 宮下正夫・松本智司・内田英二
(消化器・一般・乳腺・移植部門)
内 科 学 峯岸裕司・弦間昭彦
(呼吸器・感染・腫瘍部門)
付属病院化学療法科
付属病院女性診療科・産科 米山剛一
内 科 学 山口博樹・猪口孝一
(血液・消化器・内分泌代謝部門)

目的: 日本医科大学付属病院は「個人の遺伝情報に応じた医療の実現化プロジェクト」に参加し, 約600名の医療従事者が関わった。平成20年4月オーダーメイド遺伝子医療を実現するため「ゲノム先端医療部」が開設された。最初に, 抗がん剤であるイリノテカン (付属病院年間使用70名) による副作用関連の UGT1A1 遺伝子多型検査を担当臨床各科, 薬剤部とも連携をし, 院内で検査施行し結果

報告するシステムを構築した。

対象および方法：院内に working group を発足し、付属病院倫理委員会における承認を得、平成 20 年 9 月より検査を開始した。インフォームド・コンセント (IC) の後、採血、連結可能匿名化を行い、ゲノム DNA 抽出後、UGT1A1 遺伝子 2 多型を PCR direct sequence で確認し、担当医に報告した。同時に、精度管理として検体を外部検査会社に提出し同一検査を施行した。

結果：IC は治療にあたる担当医が主に受けるシステムとした。これまでに IC を受けた 31 検体について遺伝子解析を行った。検査結果は院内、院外ですべて一致し、院内検査は 3 日以内に、院外検査 (平均 7.5 5~10) より迅速に報告対応できた。

考察：今回構築したシステムは、オーダーメイド医療において有用と考えられた。平成 20 年 6 月にはイリノテカン代謝と遺伝子多型の関係が薬剤添付文書に掲載され、平成 20 年 11 月には保険適応となった。診断薬は平成 21 年 5 月から販売され、「ゲノム先端医療部」では 7 月より保険診療として UGT1A1 の遺伝子検査を開始し迅速な対応を期待している。付属病院はオーダーメイド医療を院内で開始した本邦での数少ない施設であり、実現に向けてさらなる検討を行う。

P-12) Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) を用いた肝硬度と肝線維化マーカーとの比較

付 属 病 院
生理機能センター
内 科 学
(循環器・肝臓・老年・総合病態部門)

中村 利枝・横山和之・水瀬 学
斉藤 公一・本間 博
古明地弘和・宮元亮子・清水秀治
勝田 悌実・水野杏一

目的：肝硬度を非侵襲的に計測する方法として、機械的振動波を用いたフィブrosキャンが開発されている。今回、収束超音波パルスの音響放射圧を生体内組織に加え、その微小な変位の程度から組織の硬さを非侵襲的に計測する新技術 ARFI が開発された。肝臓の ARFI 値を測定し、肝線維化マーカー値との関係を検討した。

対象および方法：当院肝臓内科受診中の計 157 名、年齢 59±14 歳、男：女=69：88、肝硬変 LC 29 例、慢性 B 型肝炎 CH-B 11 例、慢性 C 型肝炎 CH-C 57 例、アルコール性肝障害 5 例、原発性胆汁性肝炎 PBC 4 例、自己免疫性肝炎 AIH 10 例、脂肪肝 12 例、高脂血症 13 例、非肝疾患 16 例。右側肋間を音響窓とし、肝表面からの深さ 5.5 cm の肝右葉 ARFI 値を 8~10 回測定し平均値を求めた。また肝線維化マーカー値 (IV 型コラーゲン、IV 型コラーゲン 7S、PIIIP、ヒアルロン酸) との関係と比較検討した。

結果：肝右葉 ARFI 値は脂肪肝 1.25±0.44 m/s、CH 1.34±0.40 m/s、LC 1.95±0.54 m/s の順で上昇し CH と LC 間で P<0.05 と有意差を認めた。ARFI 値と有意な相関関係 (p<0.05) を示した各線維化マーカーの平均値とその相関係数を示すと、IV 型コラーゲンで LC 277.0±233.8 ng/mL、(r=0.597)、CH 168.8±127.8 ng/mL、(r=0.604)、IV 型コラーゲン 7S では LC 6.19±4.32 ng/mL (r=0.707) CH

3.86±2.86 ng/mL (r=0.659)、PIIIP では LC 1.07±0.72 U/mL (r=0.474) CH 0.87±0.52 U/mL (r=0.503)、CH 115.1±262.2 ng/mL (r=0.564) であった。

考察：肝右葉深さ 5.5 cm の ARFI 値は肝線維化マーカー値と相関関係があり、肝硬度評価に有効である可能性が示唆された。

P-13) 大動脈弁石灰化と上行大動脈近位部の stiffness : strain rate を用いて

付 属 病 院
生理機能センター
内 科 学
(循環器・肝臓・老年・総合病態部門)

松崎つや子・関野玲子・見友優子
田尾 清一・塚田亜希・水瀬 学
中村 利枝・斉藤公一・本間 博
藤本 啓志・大野忠明・水野杏一

目的：大動脈弁石灰化と上行大動脈近位部の壁 stiffness と相関するかどうかを経胸壁心エコー (TTE) と strain rate imaging (SRI) を用いて検討した。

対象および方法：TTE を実施し血圧、心拍数の安定している連続 46 例を対象に傍胸骨より大動脈短軸像とその SRI を同時に記録。オフラインで大動脈短軸像から壁厚 (AoT, mm) を測定し、動脈壁の strain rate (SR) 波形を描出し伸展後短縮波のピーク値 (-SR, 1/s)、心電図 R 波から -SR ピークまでの時間 (SRT, msec)、strain (S) 波形から最大伸展波のピーク値 (+S, %) を求めた。

結果：46 例の平均年齢 65±12 歳、平均血圧 134±12 mmHg、平均心拍数 66±18/分。大動脈弁石灰化の程度から石灰化がない A 群 13 例、軽度 B 群 8 例、中等度 C 群 14 例、高度 D 群 11 例に分類。AoT は A 群 (1.5±0.5) vs B 群 (2.3±0.5, p=0.01)、C 群 (2.5±0.5, p<0.001)、D 群 (2.8±0.8, p=0.001) で有意差あり。+S と -SR は各群間で有意差はなかった。SRT は A 群 (144±38) vs B 群 (220±74, p<0.05)、C 群 (282±86, p<0.001)、D 群 (255±98, p<0.01) で有意差あり。46 例の SRT と AoT との間に R=0.617, p<0.001 で有意に相関があり、AoT と年齢、-SR と AoT との間にそれぞれ R=0.393, p<0.01, R=0.345, p<0.05 と軽度な相関あり。左室駆出率はそれぞれの指標と相関はなかった。

考察：上行大動脈近位部壁局所の SRT は TTE で評価可能であり同部位の AoT と相関し、大動脈弁石灰化と一致して高値であることから、動脈硬化性病変の簡便な定量的指標となりうる可能性が示唆された。

P-14) コントラストエコー法を用いた急性期脳塞栓症の塞栓源検索について

内 科 学
(神経・腎臓・膠原病リウマチ部門)

原田 未那・西山 康裕・大鳥達雄
大久保誠二・角南 英子・阿部 新
斉藤 智成・鈴木健太郎・高山洋平
戸田 諭補・片山 泰朗

目的：マイクロバブルを用いたコントラストエコー法に

よる右左シャント (Right-to-Left Shunt; 以下 RLS) の診断は、多くの施設で経食道心エコーを用いて行われているが、意識覚醒下で行うことが多く、このため患者への負担が少なくない。当科では経胸壁心エコーを用いてコントラストエコー法による RLS の検索を行い、従来の経食道心エコーでの結果との比較検討を行った。

対象および方法: 2009 年 2 月 17 日から 7 月 7 日までに当院 SCU に入院した急性期脳梗塞の連続 115 症例に対し、コントラストエコー法を用いて経胸壁心エコーで RLS を検索した。また、RLS 陽性例のサブ解析を行い、その傾向を調べた。

結果: 全 115 症例のうち、30 症例 (26.1%) において RLS が認められた。TOAST 分類を用いた臨床病型別の陽性率は others/unknown 29 症例のうち 12 例 (41.4%)、TIA 18 症例のうち 8 例 (44.4%) で RLS が認められた。

考察: 文献的には原因不明である脳梗塞症例は全体の 30~40% といわれている。また脳梗塞のうち 10~44% に PFO が認められるとの報告がある。当院での RLS 陽性率も 26.1% と同等であった。また、TOAST 分類で others/unknown に分類される症例や TIA 症例の多くに RLS を認めたことから、RLS 検索は脳梗塞の原因検索に有用であると考えられた。

P-15) *Escherichia coli* における LVFX 耐性の年次変化

付属病院中央検査部 大川 咲奈・園部一成・中村祐三
小坂田直美・篠山明宏・飯野幸永
里村 克章

目的: 単純性膀胱炎の第一選択薬としてキノロン系の抗菌薬が推奨されている。しかし近年 *Escherichia coli* のキノロン耐性化が問題となっている。そこで、当院で分離された *E. coli* のキノロン系抗菌薬 LVFX の耐性率について検討した。

対象と方法: 対象は 2000 年から 2008 年に当院で分離された *E. coli* であり、同一人物同一検体は省いて算出した。方法は WalkAway 96 (シーメンス) を用い、微量液体希釈法により MIC 値を測定し、CSLI に準じた判定基準で LVFX 耐性率の年次変化を検討した。

結果: *E. coli* の LVFX 耐性率は 2000 年から 2002 年は 5~6% であったが、2003 年から徐々に増加し、2008 年には 21% となった。尿由来株では 2000 年から 2002 年は 7~8%、2008 年には 23% であった。入院患者由来株と外来患者由来株では、同様の増加傾向を示したが差は見られなかった。また、2000 年から 2008 年に分離された *E. coli* の分離頻度は、泌尿器・生殖器が最も多く 3,424 株で全体の 52% を示した。

まとめ: *E. coli* の LVFX 耐性率は年次増加傾向を示していた。*E. coli* は尿からの分離頻度が高く、さらにキノロン耐性化が進めば臨床で大きな問題となる。今後も *E. coli* の LVFX 耐性率の動向に注目し、観察していく必要があると思われる。

P-16) 当院における ESBL (Extended-spectrum β -lactamase) 産生菌の耐性遺伝子型の解析

付属病院中央検査部 篠山 明宏・園部 一成・中村祐三
飯野 幸永・里村 克章
微生物学・免疫学 野呂瀬嘉彦・高橋 秀実
付属病院 ICT 三浦 義彦・藤田 昌久・新城靖子
角田 隆・前田 美穂

目的: β -ラクタム薬に耐性を獲得した ESBL 耐性遺伝子はプラスミド上にあり、Class A β -lactamase であるにもかかわらず、第 3、4 世代セファロsporin 系抗菌薬をも分解し問題視されている。

今回われわれは、当院で分離され増加傾向にある ESBL 産生菌の耐性遺伝子型を解析したので報告する。

対象および方法: 2008 年 1 月から 2009 年 6 月まで、Microscan WalkAway 96 SI で ESBL 産生が確定した臨床分離株 *E. coli* 56 株 *K. pneumoniae* 49 株を、PCR (polymerase chain reaction) 法により、CTX M-1, CTX M-2, CTX M-9, TEM, SHV 型耐性遺伝子を調べた。

結果: ESBL 産生が認められた臨床分離株のうち、*E. coli* で TEM 型 58.9%、CTX M-9 型 53.6%、SHV 型 0%、*K. pneumoniae* では TEM 型 73.4%、CTX M-1 型 63.3%、SHV 型を 55.1% 認めた。

また、多くの株が 2 種類以上の耐性遺伝子を保有していたが詳細については現在検討中である。

考察: 欧米で多いとされる TEM 型が高頻度に検出されたが、SHV 型は *E. coli* では検出されなかった。

このタイプの耐性遺伝子は種を超えてほかの菌種に伝播する。以上のことから遺伝子型を解析することは検出傾向の調査や拡散経路の同定など、感染対策を実践する上で有用であると思われる。

P-17) 細胞診材料を用いた電顕検索の有用性

形態解析共同研究施設 劉 愛民・内藤 善哉
多摩永山病院病理部 東 敬子・前田昭太郎・細根 勝
片山博徳

目的: 外科病理診断に際して積極的に電顕検索を行い、診断に役立てている。今回、細胞診材料を用いた電顕検索が診断に有用であった 4 症例について報告する。

対象および方法: 症例 1. 84 歳女性、外陰部腫瘤を認められた。穿刺吸引細胞診を行い、同時に穿刺吸引材料から電顕標本を作製した。症例 2. 60 歳男性、腹水貯留、ヒアルロン酸高値であった。体腔液細胞診を行い、腹水のセルブロック材料から電顕標本を作製した。症例 3. 48 歳男性、既往歴：高血圧。腹部 CT で、左副腎腫瘍が指摘され、腹腔鏡下左副腎摘出術を施行した。新鮮な腫瘍断面の捺印細胞診材料から電顕標本を作製した。症例 4. 3 歳男児の剖検例。悪性黒色腫の確定診断のために、アルコール固定した腹水細胞診材料から電顕標本を作製した。

電顕検索の結果: 症例 1. 腫瘍細胞質内に神経内分泌型

顆粒を認め、小細胞・神経内分泌癌と診断した。症例2. 腫瘍細胞には発達した豊富な細長い微絨毛, 中間 filament, glycogen 顆粒が認められ, 中皮腫と診断した。症例3. 腫瘍細胞質内にはカテコールアミン産生顆粒—エピネフリン (E) 型が主に認められ, 褐色細胞腫と診断した。症例4. 腫瘍細胞質内に pre-melanosome を認め, 悪性黒色腫と診断した。

考察: 診断困難な症例に対して, 細胞診材料を用いた電顕検索が確定診断に有用であることを紹介した。細胞診との併用における迅速電顕診断 (約2日) についても言及したい。

P-18) 子宮内膜細胞診断時におけるセルブロック法併用の有用性

多摩永山病院病理部 片山 博徳・前田昭太郎・細根 勝
東 敬子・磯部 宏昭・柳田 裕美
川野記代子・岩瀬 裕美・日吾美栄子
鈴木 美紀
病 理 学
(統御機構・腫瘍学) 内藤 善哉

目的: 子宮内膜細胞診は良性, 境界病変, 悪性の診断に苦慮することが多い。そこで今回, 子宮内膜細胞診におけるセルブロック法 (CB 法) 併用の有用性について, また細胞像と組織像の整合性についても検討した。

対象および方法: 子宮内膜の検体は当院産婦人科において1994年~2008年にセルブロック法を併用した子宮内膜細胞診15,851例を用いた。子宮内膜はエンドサイト法で採取し, 直ちに塗抹細胞診標本を作製した。その後ブラシを滅菌生理食塩水の入ったスピッツ内で洗浄, 浮遊物を1,500回転, 5分間遠心し, 沈渣に20%ホルマリンを加え, 翌日まで固定した。小塊状になった沈渣をピンセットを用いバイオプシーマットで挟み, 赤インクでマークし包埋カセットに入れ小組織生検材料と同様に型のごとくパラフィン切片を作製し, 組織標本 (HE) を作製した。

結果: 子宮内膜細胞診15,851例中, 約89.3% (14,153例) において診断可能な組織標本 (セルブロック) が作製できた。その中でも, 特に細胞診で子宮内膜増殖症が推定された77例, 内膜癌が推定された123例でCB法の併用が診断上有用であった。

考察: 1) セルブロック法を併用することにより, よりの確な診断が可能になった。

2) 組織標本 (セルブロック) を用い, 複数の抗体に対する免疫染色が可能である。

P-19) 体腔液細胞診材料における原発巣確定のための免疫細胞化学的検索

多摩永山病院病理部 鈴木 美紀・前田昭太郎・細根 勝
片山 博徳・東 敬子・磯部宏昭
柳田 裕美・川野記代子・岩瀬裕美
日吾美栄子
病 理 学
(統御機構・腫瘍学) 内藤 善哉

目的: 体腔液 (胸水・腹水) の細胞診において一般染色 (Pap, Giemsa 染色) のみでは臨床情報を加味しても原発臓器の推定をすることが困難な場合がある。

今回, 細胞転写法を用いた免疫細胞化学的染色で原発巣確定を行った。

対象および方法: 当病理部の胸水, 腹水細胞診で, 原発巣および組織型が判明した101例 (肺癌22例, 胃癌25例, 大腸癌5例, 卵巣癌21例, 乳癌9例, 中皮腫6例, 反応性中皮13例) を用いた。まずCK7, CK20を用い大まかに原発巣の推定を行い必要に応じてNapsin A, Villin, Calretinin, CEA, EMA, E-cadherin, P53 proteinのほかそれぞれの組織型に対する抗体を用い原発巣を確定した。

結果: 肺癌ではCK7 (+)・CK20 (-) が95% (20/22), Napsin A (+) が71% (15/21)。胃癌ではCK7 (+)・CK20 (-) が62% (13/21)。大腸癌ではCK7 (-)・CK20 (+) が40% (2/5) であるがVillin (+) が100% (5/5)。卵巣癌ではCK7 (+)・CK20 (-) が95% (20/21)。中皮腫では, EMA 100% (6/6), E-cadherin 83% (5/6), P53 protein 100% (6/6) が特に反応性中皮細胞との鑑別に有用であった。

考察: 体腔液細胞診で原発巣推定が困難な場合でも細胞転写法による免疫化学染色と臨床所見を加え総合的に判断すれば体腔液細胞診材料のみでも確定診断は可能である。

P-20) 臍術中迅速細胞診2ポイント採取法

多摩永山病院病理部 磯部 宏昭・細根 勝・前田昭太郎
片山 博徳・東 敬子・柳田 裕美
川野記代子・岩瀬裕美・日吾美恵子
鈴木 美紀
病 理 学
(統御機構・腫瘍学) 内藤 善哉

目的: 臍腫瘍に対する術中迅速診断に2ポイント採取法 (腫瘍部および非腫瘍部からの採取) による穿刺吸引細胞診を用いることにより良好な成績が得られたので報告する。

対象および方法: 1995年5月から2009年4月までの約14年間に, 術前に確定診断し得なかった臍腫瘍に対し, 穿刺吸引による術中迅速細胞診を行った45症例について検討した。術中開腹後直ちに腫瘍部, 非腫瘍部の2カ所からそれぞれ穿刺吸引し術中迅速細胞診を行った。

結果: 組織診断した42例中 (3例が切除中止 classV: 2例 classII: 1例), 悪性腫瘍34例 (腺癌32例, 腺扁平上皮癌1例, Solid-pseudopapillary tumor 1例), 良性8例 (仮性嚢胞3例, 漿液性嚢胞腺腫1例, 粘液性嚢胞腺腫2

例、慢性肺炎2例)であったうち、悪性腫瘍では classV : 16例 classIV : 3例, classIIIb : 4例, classIII : 4例, classII : 4例, 判定不能3例であった。また、良性腫瘍は全例 classII で誤陽性はなかった。

考察: 1) 腫瘍に対する穿刺吸引による術中迅速細胞診は凍結切片による術中迅速組織診断に比べその手技が容易であり、術中早期に腫瘍から細胞を採取でき速やかに報告できる。2) 腫瘍部および非腫瘍部の細胞所見を比較することができる2ポイント採取法は、腫瘍に対する術中迅速細胞診断上きわめて有用であった。3) 非腫瘍部の穿刺吸引細胞診による切除範囲決定にも応用可能と考えられる。

P-21) 呼吸器外科領域における術中迅速穿刺吸引細胞診 (FNAC) の有用性について

多摩永山病院
呼吸器外科
榎本 豊・川島徹生・齋藤 祐二
谷村繁雄
多摩永山病院病理部
外科
細根 勝・片山博徳・前田昭太郎
小泉 潔・清水一雄
(内分泌・心臓血管・呼吸器部門)

目的: 経気管支鏡肺生検やCTガイド下肺生検による術前診断は腫瘍径、腫瘍周囲の肺の状態、臨床上の状況により必ずしも容易でない場合がある。

当院では胸腔鏡下術中迅速穿刺吸引細胞診(FNAC)を積極的に活用しているため、その有用性について報告する。

対象および方法: 日本医科大学多摩永山病院 33症例(2004年10月~2009年6月)

術前診断未確定の肺腫瘍に対して胸腔鏡下術中迅速穿刺吸引細胞診(FNAC)を行い、その結果をもとに術式選択を行った。

結果: 33症例に対して胸腔鏡下術中迅速穿刺吸引細胞診を施行した。33症例中、悪性は29例、良性病変は4症例であった。迅速免疫染色により17例(腺癌15例、扁平上皮癌2例)は肺原発で4例は転移性腺癌(腎臓癌2例、直腸癌1例、膵臓癌1例)であることが確認でき、適切な術式を選択し得た。

考察: 術中穿刺吸引細胞診の有用性としては直視、または鏡視下で穿刺部位を確認でき、部分切除や摘出が困難な中枢病変などにおいても施行しうる点にあるといえる。また、必要に応じて免疫染色を術中に行える体制が整っており、このために手術時間の大幅な延長もなく、正確な診断を得ることが可能となっている。従来、細胞診は組織診の補助にすぎないという考えのもとに組織診が多用されてきた傾向にあるが、病理医、外科医との間で術前に症例の検討を行い、十分な事前準備があれば、術中迅速穿刺吸引細胞診は正確で有用な診断方法といえる。

P-22) 当院における交差試験未実施緊急輸血の現状

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

目的: 当院において、血液型検査のみで交差適合試験を実施しない(未交差)緊急輸血依頼症例について調査したので報告する。

対象および方法: 2008年1月から12月の間に未交差で赤血球濃厚液(RCC-LR)の出庫依頼のあった症例を対象とした。

結果: 未交差出庫件数は88件あり、出庫単位数は1,272単位だった。後追い交差適合試験を実施できたのは682単位(53.6%)、1件あたりの平均出庫単位数は14.5単位だった。診療科では高度救命救急センターが75件(85.2%)を占め、出庫単位数も998単位(78.5%)と多かった。出庫時間帯は、日勤時29件(33.0%)、日当直時59件(67.0%)だった。日当直時の総依頼単位数8,729単位のうち894単位(10.2%)が未交差の依頼だった。未交差製剤の投与による重篤な副作用の発現はなかった。

考察: 今回の調査の結果、時間帯では日当直時の依頼が多いことが判明した。今回の集計期間以外も含めて、現在までのところ当院ではすべて患者と同型の輸血をしており、緊急O型輸血や異型適合輸血について院内マニュアルで明文化されているものの実施症例はない。しかし、他院で異型適合輸血を受けた患者の搬送、血液型の確定が困難な症例、移植患者の搬送などが予想されることから、今後は緊急O型輸血、異型適合輸血の対応について周知徹底を計っていく必要があると実感した。

P-23) 2008年当院における即時型輸血副作用の発生状況

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

目的: 輸血に伴う即時型副作用の発生状況を把握するため、2008年の副作用報告の集計をおこなった。

対象および方法: 2008年1月~12月に輸血部に次のいずれかで即時型副作用が報告された製剤を対象に集計した。1) 輸血用紙の副作用欄の有にチェックされている。2) 「出来事報告書」などの提出で内容が判明した。3) 日赤に副作用調査を依頼した。

結果: 輸血用紙の副作用欄の有無へのチェックは、9割以上にされていた。報告された即時型副作用は、139件であった。このうち副作用の内容が判明したのは125件で、蕁麻疹・掻痒感などの皮膚症状100件、熱感・発熱2件、アナフィラキシー様ショックと思われる報告は1件であった。使用製剤に対する副作用の発生率は、血小板2.81%、赤血球製剤0.21%、新鮮凍結血漿0.39%であった。輸血用紙の副作用欄の有無のチェックや「出来事報告書」の提出状況は前年とほぼ同様であるにもかかわらず、即時型副作用の報告は139件、前年比83%と減少していた。個別の副作用の内容では熱感・発熱前年12件→2件、アナフィラキシー様ショックと思われる報告前年6件→1件であった。

考察: 当院での輸血に伴う即時型副作用の発生頻度は減少傾向が認められた。2007年8月より日赤製剤は保存前白血球除去製剤の供給となり、輸血副作用の減少が期待さ

れている。当院の副作用報告の減少の原因との関連については今後も集計を重ね評価を行いたい。

P-24) 輸液療法室のインシデント・アクシデントの傾向を知る：安全管理の取り組みと今後の課題

付属病院化学療法科 (輸液療法室) 腹子あきこ・宮田広樹・岸田悦子
弦間 昭彦

目的：輸液療法室では、月間約400件のがん化学療法(膠原病疾患の一部を含む)を実施している。治療は登録されたレジメンに基づき、その数は122件であるが、分子標的薬などの新規薬剤の登場や、既存薬剤の適応疾患の拡大により、今後も増えることが予想される。そのためわれわれは、多様化している治療の安全管理方法に十分な知識と技能を持たなければならない。今回われわれは安全管理の向上を目指し、インシデント・アクシデント報告の集計とその結果を分析した。

対象および方法：平成16~20年度のインシデント・アクシデント報告を集計・分析する。

結果：インシデント・アクシデント総数は16年が11件、17年19件、18年16件、19年30件、20年33件であった。その内訳は、投与管理に関連したヒューマンエラーによるものが16年の7件でそれ以降は年々減少しており、20年は3件だった。増加したものは、薬剤による過敏症が、16~18年が合計3件だったのに対し、19年は15件、20年は17件だった。中でも分子標的薬による過敏症は、19年が5件、20年は10件であった。

考察：輸液療法室のインシデント・アクシデント報告の約半数は薬剤過敏症であり、今後さらに抗体型の分子標的薬の使用が増加すると、その件数も多くなることが予想される。インフュージョンリアクションを含めた薬剤過敏症は、薬剤の副作用として発生を完全に防ぐことは難しい。そのため、出現したときの対応をシステム化することで、早期発見と処置が重症化を防ぐことにつながると考える。

P-25) 尿中hCG検出試薬による血清中hCG半定量法の試み

付属病院中央検査部 小相澤美香・橋本政子・堤 章江
式田 竜司・田島克美・青砥泰二
飯野 幸永・里村克章

はじめに：当検査部における尿中・血清中hCG測定は、自動分析装置エクルーシス2010を用いて『HCG II STAT』(ロッシュ・ダイアグノスティックス社)試薬により24時間体制で行っている。hCG測定機器は1台のため、機器故障時やメンテナンス時は緊急対応が不可能となる。そこで尿中hCG検出試薬により血清hCG半定量法を試みたところ、緊急時の対応に有用と考えられたので報告する。

試薬および方法：尿中hCG検出試薬(IC法)は、1)『hCGテストエイゾー』(協和メディックス)2)『クリアビュー

EASY HCG』(インバネス・メディカル・ジャパン)3)『ゴナスティックW』(持田製薬)を用い、方法は使用説明書に従った。hCG検査依頼のあった血清を原液、10倍、20倍、40倍、80倍、160倍、320倍に希釈して尿中hCG検出試薬で測定し、それぞれの試薬の感度を求めた。その感度を基に半定量法を行いエクルーシス2010(ECLIA法)の結果と比較した。

結果・考察：供試薬は、尿検査用試薬であるが血清検体でも測定が可能であった。それぞれの試薬の感度は1)10 IU/L、2)10 IU/L、3)20 IU/Lであった。求めた感度により半定量法を行い、その結果はエクルーシス2010と比較し良好な結果が得られた。血清は尿に比べて浸透性が低いことから、3)の試薬は原血清で長めに浸す必要があった。また、3)の試薬については対照ラインが1,000 IU/Lを示し、ラインの濃さで濃度を予測できるため有用であった。

P-26) 甲状腺疾患における甲状腺血流速度測定の有用性について：特にバセドウ氏病について

多摩永山病院中央検査室 林 綾子・手塚尚美・水谷行伸
佐藤寛之・池野廣幸・草間芳樹

目的：従来から超音波検査におけるバセドウ氏病の評価は、大きさ、結節の有無、カラードプラ法を用いた視覚的な血流の評価などである。今回、われわれはバルストプラ法を用いて甲状腺内動脈の血流速度を測定することにより、若干の知見を得たので報告する。

対象および方法：2009年1月から6月の間に当院を受診したバセドウ氏病患者10名、腺腫様甲状腺腫患者12名、比較対照として健常者6名を対象とした。GE社製超音波診断装置Logiq-7、12 MHzリニアプローブを用いて測定した。

結果：1)健常者の血流速度値：収縮期最大血流(PS)16.33±2.24 cm/sec、拡張期血流(ED)7.55±2.19 cm/sec、RI 0.55±0.06であった。2)疾患別の血流速度値：バセドウ氏病患者はPS 43.2±21.30 cm/sec、ED 18.9±8.39 cm/sec、RI 0.55±0.07とPS、EDが正常者と比較して有意に高値を示した(P<0.01)。また、腺腫様甲状腺腫患者はPS 19.72±4.72 cm/sec、ED 9.20±3.15 cm/sec、RI 0.55±0.10と正常者と比較して有意な差は見られなかった。3)相関関係：バセドウ氏病患者、腺腫様甲状腺腫患者ともにPS、EDは甲状腺サイズ、甲状腺ホルモンと有意な相関関係は見られなかった。

考察：バセドウ氏病患者の甲状腺内動脈血流をバルストプラ法により測定し客観的な評価が可能になった。また、PS、ED、RIは甲状腺疾患の診断および治療効果の判定の一助になると考えられる。

P-27) 2型糖尿病患者と酸化ストレス：血清 Reactive Oxygen Metabolites (ROMs) を用いた検討

付属病院老年内科 小原 信・渡邊健太郎・大内基司
野呂瀬準・角田美佐子・本山正幸
矢野宏之・鈴木 達也・中野博司
大庭建三

目的：簡便に酸化ストレスを評価できるROMsを用いて、2型糖尿病患者における酸化ストレスにつき検討。

対象および方法：対象は当科にて入院中の2型糖尿病8例。血糖日内変動(8時, 10時, 12時, 14時, 18時, 20時, 0時, 3時, 6時および翌朝8時)を測定。さらに(株)ウイスマー製活性酸素・フリーラジカル自動分析装置FRAS 4を用いて上記測定点の血清ROMsを測定。これらより血糖曲線下面積(AUC-PG)およびROMs曲線下面積(AUC-ROMs)を算出。対象の血糖, 背景因子および早朝空腹時生化学データとROMsの関連性を検討。

結果：背景因子とROMsの関連性の検討では, 8時のROMsとGOT, HbA1c, NAG index, およびAUC-ROMsとGOT, LDL, HbA1c, NAG indexが有意な正相関を示したが, その他の背景因子と有意な相関は示さず。血糖とROMsは, 有意な相関は示さず。ROMsの変動の検討では, 8時と比べ0時および3時のROMsが有意に低値になり, ROMsに日内変動を認めた。

考察：2型糖尿病患者におけるROMsとHbA1cに有意な関連性を示し, 血糖とROMsの関連性は示さないことより, 2型糖尿病患者における酸化ストレスは比較的長期の血糖コントロールと関連することが示唆された。さらに, 2型糖尿病患者において, 酸化ストレスの日内変動が存在する可能性が示唆された。

P-28) 糖尿病腎症患者へのRAS系薬剤使用とアディポネクチンおよびP-セクレチンの関係

内 科 学
(神経・腎臓・膠原病リウマチ部門) 平間章郎・内海甲一・石原 力
有馬留志・上田佳恵・三井亜希子
金子朋広・飯野靖彦・片山 泰朗

目的：RAS (renin angiotensin system) 系薬剤は, 蛋白尿減少作用をはじめ, インスリン感受性の改善, 抗動脈硬化作用などを有することが, 近年の大規模臨床試験などにより示唆されている。糖尿病性腎症患者に対して, オルメサルタンおよびイミダプリルを併用し, これらの作用に対する効果を検討した。

対象および方法：8週間以内にRAS系薬剤を投与されていない糖尿病性腎症患者18例を対象とした。オルメサルタン投与し, 12週間後イミダプリルを併用した。オルメサルタン投与前, 投与12週間後, イミダプリル併用後12週間後に, 蛋白尿減少効果, アディポネクチン, 血漿可溶性P-セクレチンの評価を行った。

結果：オルメサルタン投与12週間後に有意に蛋白尿減少, アディポネクチン上昇, 血漿可溶性P-セクレチンの

低下が見られた。イミダプリル併用後12週間後ではさらに有意なアディポネクチン上昇, 血漿可溶性P-セクレチンの低下を認めた。

考察：オルメサルタンおよびイミダプリルの併用は, 有意にアディポネクチン上昇, 血漿可溶性P-セクレチンの低下をもたらした。糖尿病性腎症患者のインスリン感受性の改善, 抗動脈硬化作用などを改善する可能性が示唆された。

P-29) IgA腎症に対する扁桃摘出後ステロイドパルス+ミゾリビン療法の短期治療効果

内 科 学
(神経・腎臓・膠原病リウマチ部門) 金子 朋広・福井めぐみ・安田文彦
福田久美子・平間 章郎・有馬留志
上田 佳恵・三井亜希子・内海甲一
飯野 靖彦・片山 泰朗

目的：病巣感染の観点から, IgA腎症に対する扁桃摘出後ステロイドパルス療法が, わが国を中心に積極的に施行されている。ステロイドの使用量を極力抑える目的から, われわれはステロイドパルスを1クールとし, 後療法としてミゾリビンをステロイド内服と併用しているが, その効果につき報告する。

対象および方法：腎生検にて活動性変化を伴うIgA腎症と診断され, 顕微鏡的血尿, 蛋白尿を認める症例。治療開始後1年以上経過を追った43例(男17, 女26)を対象とし, CKD stageごとに治療効果を比較した。

結果：1年後に尿所見の完全寛解が得られた症例は全症例で70.0%, CKD stage 3では44.4% (どちらも2年以降でさらに増加)で, その後も寛解を維持している。また, CKD stage 3の全症例で推算糸球体濾過量(eGFR)の改善を認めた(46.0±8.7→57.8±12.3 mL/min/1.73 m²)。糖尿病や骨病変などの副作用は認めていない。

考察：扁桃摘出後ステロイドパルス+ミゾリビン療法は早期IgA腎症の寛解のみならず進行例に対する腎機能保持効果が高いと考えられた。ステロイド薬使用量の少なさをミゾリビンが補うとともに, 同薬剤による間質線維化の抑制効果が示唆された。

P-30) 上腕動脈血流依存性血管拡張反応(Flow-mediated dilation: FMD)の性差と加齢の影響：断面調査による検討

付属病院老年内科 澤井啓介・渡邊健太郎・鈴木一成
二見章子・関水 憲一・岡崎 優
山本直史・鈴木 達也・中野博司
大庭建三

目的：FMDの反応性の性差につき, 加齢の影響の有無を検討する。

対象および方法：対象は当科にて各種疾患で加療中の165例(男性67例, 女性98例)。FMDはUNEXEF18Gを用いて経時的に計測, 最大拡張率をMaxFMD, 駆血開放後より最大拡張を示すまでに要する時間をpeak time

(PT) とし記録。対象を 65 歳未満の壮年群, 65 歳以上 75 歳未満の前期高齢群および 75 歳以上の後期高齢群に分類。MaxFMD および PT の性差を年齢群で検討。

結果: 全例の性別の MaxFMD および PT は有意な差は認めず。年齢群間での MaxFMD の検討では女性で加齢に伴い有意に低下したが, 男性では差は認めず。同様の検討で PT は男性および女性共に加齢に伴い有意に延長した。年齢群別の MaxFMD および PT の検討では, 壮年群女性の MaxFMD は壮年群男性と比し有意に高値であったが, 壮年群の PT, 前期高齢群および後期高齢群の MaxFMD および PT に有意な差は認めず。目的変数を MaxFMD あるいは PT, 説明変数を背景因子とした線形回帰分析では, 女性での MaxFMD は加齢と有意な負の相関, PT は有意な正の相関を示した。男性での同様の検討では有意な関連性は示さず。

考察: 女性において加齢による FMD の反応性の変化を認め, FMD の反応性の加齢変化に性差が存在する可能性が示唆された。

P-31) 当院 SCU における活動性癌を合併した脳梗塞症例の検討

内 科 学
(神経・腎臓・膠原病リウマチ部門)

戸田諭補・大久保誠二・斉藤 智成
角南英子・鈴木健太郎・高山 洋平
原田未那・金丸 拓也・村賀香名子
阿部 新・西山 康裕・西山 穣
大鳥達雄・片山 泰朗

目的: 癌患者は過凝固状態を示し, 脳梗塞の発症率が高いことが指摘されている。癌患者における過凝固状態が引き起こす様々な塞栓症をトルソー症候群と呼ぶが, 血液凝固線溶マーカーを含め詳細に検討した多数例の報告は少ないため, 当院 SCU における活動性癌を合併した脳梗塞症例を後ろ向き解析した。

対象および方法: 2006 年 7 月~2009 年 4 月まで当院 SCU に入院した急性期脳梗塞症例 651 症例のうち活動性癌を合併した症例を対象とした。

結果: 活動性癌を合併した脳梗塞症例を 35 例認めた。そのうち原因不明な脳梗塞は 15 例ですべて塞栓性であった。そのうち 3 例は入院中脳梗塞再発, 7 例に多発性病変, 2 例に DVT の合併を認め, 6 例は死亡した。

Warfarin を継続使用できた 4 症例のうち 3 例は Heparin から Warfarin に変更した後 D-dimer の増加を認めた。また脳梗塞の原因が不明な群では臨床病型が確定した群と比較して有意に D-dimer, TAT の高値を認めた。

癌種としては消化器系癌, 泌尿器系が多く認められた。そのほかに婦人科系癌, リンパ腫, 肺癌が認められた。

考察: トルソー症候群が疑われる癌を合併した原因不明の脳梗塞では, 凝固線溶亢進を認め, 再発率が高く, 多発しやすい傾向を認めた。

P-32) T2 声門癌の放射線治療成績の検討

放射線医学 栗林茂彦・宮下次廣

目的: 当院における声門癌 T2N0M0 に対する放射線治療の成績につき検討した。

対象および方法: 1996 年 11 月~2008 年 11 月に当院にて根治的放射線照射を行った T2 声門癌 40 例を対象とした。患者の内訳は年齢 50~83 歳 (中央値 64 歳), 性別は男性 34 人, 女性 6 人。4 例に化学療法を併用した。照射法に関しては声門を中心とした 5×5 cm ないし 5×6 cm の領域に左右対向二門照射を施行した。1 回線量は 1~2.5 Gy, 総線量は 60~73.6 Gy (中央値 66 Gy)。8 名には 1 日 2 回の過分割照射を施行した。照射期間は 39~63 日 (中央値 45 日) であった。経過観察期間は 7~106 カ月 (中央値 33 カ月)。腫瘍の進展部位 (前交連・声門上・声門下) および進展部位の合計数, 総線量, 総治療期間に関して統計学的解析を施行。単変量解析は Kaplan-Meier 法および log-rank 検定, 多変量解析は Cox 比例ハザードモデルを用いた。

結果: 5 年非再発生存率/局所制御率はそれぞれ 100%/75.6% だった。他施設の報告と比較して同等の成績が得られていた。単変量/多変量解析とも各因子における明らかな統計学的有意差は認められなかった。

考察: T2 声門癌の放射線治療成績を検討した。総線量, 総治療期間と局所再発の関連性は確認できなかった。今後も症例を追跡し, 局所制御を規定する因子につき検討する必要があると思われた。

P-33) 切除不能非小細胞肺癌における Carboplatin and Weekly Paclitaxel 併用療法と Cisplatin and Docetaxel 併用療法の費用—効果分析

付属病院薬剤部 稲毛俊介・伊勢雄也・片山志郎

目的: 切除不能非小細胞肺癌に対して, Carboplatin and Weekly Paclitaxel 併用療法 (以下 CBDCA/wPTX 療法) と Cisplatin and Docetaxel 併用療法 (以下 CDDP/DTX 療法) のどちらのレジメンが費用対効果において優れているのか検討を行った。

対象および方法: モデル集団は切除不能の進行非小細胞肺癌患者で, 初回治療として CBDCA/wPTX 療法もしくは CDDP/DTX 療法を 3 サイクルずつ行うことと設定した。副作用は, 費用に与える影響が大きいと考えられる抗がん剤による好中球減少症と悪心・嘔吐を考慮した。文献の統合により求めた 1 年生存率, 副作用発現率の結果と算出した費用データより費用—効果分析を行った。効果は 1 年生存率とし, 分析の視点は社会の立場で行った。

結果: 期待費用は CBDCA/wPTX 療法で 2,344,546 円/人, CDDP/DTX 療法で 1,827,217 円/人であった。文献の統合によって求めた 1 年生存率は CBDCA/wPTX 療法で 38.6%, CDDP/DTX 療法で 42.5% であった。費用対効果比は CBDCA/wPTX 療法で 6,072,381 円/人, CDDP/DTX

療法で4,302,371円/人となり、CDDP/DTX療法のほうが費用対効果に優れるという結果となった。

考察：CDDP/DTX療法はCBDCA/wPTX療法に比べ、経済的なレジメンであることが示唆された。

P-34) 付属病院における医薬品情報室業務の検討

付属病院薬剤部 高尾麻子・島崎麻智子・中嶋基広
片山志郎

目的：平成20年度の薬品情報室の業務内容について過去5年間と比較検討し、報告する。

対象および方法：平成15～20年度における薬品情報室の業務内容について、「問い合わせ記録表」、「医薬品情報」などを用いて調査した。調査項目は、質疑応答の内容については薬物療法、副作用・相互作用などを含む17項目、薬剤部ニュースについては安全性情報、包装・剤形変更など7項目、限定使用医薬品については申請件数、薬価ベースでの購入金額とした。

結果：1)職種別質疑件数は、各年とも医師が最も多かった。2)質疑応答の件数は増加傾向にある。内訳としては、安定性・配合変化、副作用・相互作用に関する質問が増加した。3)入院患者の持参薬識別業務は未採用品が約2割を占めていた。4)薬剤部ニュース発行件数は、リスクマネージメントの観点から製品の包装や販売名変更による増加が認められた。5)限定使用医薬品の件数・購入金額は増加の一途をたどっている。

考察：薬剤の多様化により、安定性・配合変化の問題や副作用・相互作用の質疑が増加傾向にあったため、正確で迅速な情報提供を行い、医療の質の向上に貢献していきたい。

また、限定使用医薬品の件数が増加していることは、分子標的薬など限定された患者に対する医薬品の増加も背景にあると考えられる。それらの薬剤は高額なため、ほかに代替薬がなく、本当に必要な薬剤のみが申請されるように、医療経済の面からも医師への情報提供を行っていきたい。

P-35) 各社塩酸バンコマイシン製剤の溶解性の比較検討

付属病院薬剤部 三浦義彦・岩上正明・輪湖哲也
伊勢雄也・片山志郎

目的：現在、DPCを用いた包括支払い制度の導入により、医薬品のコストについても関心が高まり、後発医薬品の利用が目ざされている。一方、塩酸バンコマイシン（以下、VCMと略す）は臨床現場で汎用されているが、先発医薬品と後発医薬品の溶解性に差があるとの報告もあり、さらに、その未溶物による臨床効果への影響や安全性が危惧されるとしている。今回、われわれはVCM製剤のうちの4製品について臨床現場での溶解方法に基づいた振とう試験を考案実施し、一定の知見を得たので報告する。

対象および方法：6名の試験者がVCMの4製剤（試料A～D）について日局生理食塩液のキット製剤を用いて3種類の溶解方法（溶解方法I：薬液2往復、II：3往復、III：

10往復）で計6回の試験を行い、その平均値を算出した。

結果：IIIによって得られた試料の濃度を100%溶解とした場合、各溶解方法での溶解率は、Iで平均98.1%となり、IIでは平均99.6%となった。また、Statcel for Windowsの多重比較法のFisher's PLSD検定の結果、Iでは試料Aにおいてほかの試料B・C・Dに対し有意に劣っていた。IIでは各試料間に有意差は認められなかった。

考察：Iで試料Aはほかの試料に対し有意に劣っていたが、実際の臨床現場での溶解後から投与までの時間を考慮した場合、その影響はほとんどないと考えられた。今回の結果により、VCM製剤を生理食塩水で溶解する場合には、薬液2往復以上での溶解を現場スタッフに周知する必要性があると考えられた。

P-36) 高度救命救急センターにおける新薬剤管理業務の検証

付属病院薬剤部 大下順子

目的：急性期医療への診療報酬重点化に伴い、2008年4月から意識障害などにより直接服薬指導不可の救急患者にも薬剤管理指導料の算定が可能となった。その算定要件として救急患者個々の薬物治療の効果、副作用などに関する状況把握を行うことが必須となっている。そこで、当院高度救命救急センター（以下、当センター）ではその新業務を新たに開始した。この業務が救急医療を受ける患者に直接的・間接的にどのような利点となっているかを検証し、当センターにおける薬学的管理システムを報告する。

対象および方法：2007年9月～2008年10月に当センターに搬送された救急患者を対象に業務実施前後の死亡率などを調査した。

結果・考察：新業務が軌道に乗り始めた頃より、ICU入院日数が減少傾向を認めること、新業務開始前後における死亡率に有意差が認められたことから、新業務は救急治療を受ける患者にとって何らかの直接的・間接的メリットにつながっている可能性があると考えられた。一方、新業務実施によりハイリスク管理が必要な薬剤などの情報を文書にして診療録に保存し、モニタリングすることで、救急・集中治療管理が必要な患者における迅速な安全で有効な薬物療法の提供が明確になった。症状を訴えることが難しい患者の適切な薬物治療確保の点からも、より良い薬物療法への関与を可能にするために、業務を継続し問題点の見直しなど、救命救急領域における薬剤管理システムのさらなる向上に向け、今後も検証を続けていく必要があると考えられた。

P-37) 付属病院における抗菌薬の使用動向

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

目的：近年、感染症治療は、強い抗菌力・広い抗菌スペクトルを有する抗菌薬の開発により、著しく進歩してき

た。しかし、MRSA・緑膿菌をはじめ多剤耐性菌の出現が問題となり、抗菌薬の適正な使用が求められている。抗菌薬の使用動向は、細菌の耐性化と密接な関係があることから、われわれは継続して調査を行ってきた。今回は当院における1999～2008年度の10年間における抗菌薬使用動向、主要菌種の分離菌頻度推移および耐性化について検討したので報告する。

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

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

考察：今回の調査結果より、2007年度、2008年度におけるMRSAおよび、緑膿菌の薬剤感受性推移と抗菌薬の使用量推移との比較では、その使用量との明確な関連は得られなかったが、今後とも高度耐性化を避けるためにも、抗菌薬の適正使用に関する情報提供を積極的に進めていく必要があると考える。

P-38) Henoch-Schönlein purpura の重症度と血液凝固第 XIII 因子との関連性

付属病院皮膚科 又吉武光・堺 則康・川名誠司

目的：Henoch-Schönlein purpura (HSP) における血漿凝固第 XIII 因子 (FXIII) 活性の臨床的意義

対象および方法：2006年EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitidesをもとに診断した8症例(男5, 女3), 8歳から18歳, 平均年齢13歳を対象とした。方法は、HSPに特徴的な臨床症状をスコア化した。紫斑, 関節症状(関節痛, 関節の腫脹), 腹部症状(腹痛, 血便), 腎症状(尿蛋白, 尿潜血)の症状の程度によって4段階にわけ0点から3点の点数を与えた。すべての臨床スコアの合計をClinical severity scores(C. S. S.)とし、C. S. S.が1～5点を軽症, 6～10点を中等症, 11点以上を重症とした。また紫斑のスコアを除いた臨床スコアの合計を臓器障害のスコアとした。血漿FXIII活性の測定は、ラテックス凝集免疫比濁法にて行った。抗ヒトFXIIIヒツジポリクローナル抗体を感作したラテックス粒子 (HEXAMATE Factor XIII, Roche Diagnostics GmbH, Swiss) に患者血漿を反応させ、生じたラテックス粒子の凝集を波長540 nmにおいて吸光度を測定し、FXIII活性を測定した。同時測定した健康者106名のFXIII活性平均を100%とし、70%以上を正常とした。測定範囲は2.3%～140%で140%を超えるものに関しては希釈を行い420%まで測定した。次に、以下9項目の相互関係について統計学的検討を行った。

1) C. S. S. と FXIII 活性, 2) 臓器障害のスコアと FXIII 活性, 3) 紫斑のスコアと FXIII 活性, 4) 関節症状のスコアと FXIII 活性, 5) 腹部症状のスコアと FXIII 活性, 6) 腎症状のスコアと FXIII 活性, 7) 紫斑のスコアと臓

器障害のスコア, 8) CRP と臓器障害のスコア, 9) 血清 IgA 値と臓器障害のスコア

結果：Spearman の順位相関にて P 値と相関係数 r を求めたところ, 1) $P=0.0075$, $r=-0.850$, 2) $P=0.0014$, $r=-0.827$, 3) $P=0.7985$, $r=-0.198$, 4) $P=0.2341$, $r=-0.475$, 5) $P=0.1193$, $r=-0.596$, 6) $P=0.0311$, $r=-0.753$, 7) $P=0.5908$, $r=-0.226$, 8) $P=0.6881$, $r=-0.170$, 9) $P=0.1285$, $R=0.871$ であった。以上より FXIII 活性は、C. S. S., 臓器障害のスコア, 腎症状のスコアと相関を認めたが、紫斑のスコアとは相関を認めなかった。また、紫斑のスコアと臓器障害のスコア, CRP と臓器障害のスコアとも相関を認めなかった。

考察：HSP において血漿 FXIII 活性を測定することは、疾患重症度および腎障害の程度を推測することを可能にする。しかし、紫斑の範囲, CRP では疾患重症度を推測できない。これまでのほかの報告では、FXIII 活性は関節障害の程度, 腹部障害の程度とも相関を認めており、症例をさらに増やし再検討する必要があると考えた。

P-39) Malignant melanoma of the nasal vestibule

Department of Dermatology, Nippon Medical School

Sachiko Noro
Seiji Kawana

Department of Head and Neck Surgery, Nippon Medical School

Munenaga Nakamizo

Department of Plastic Reconstructive Surgery, Nippon Medical School

Keiko Amagai

Objectives: This report describes a rare clinical case of malignant melanoma in the nasal vestibule.

Case Report: A 77-year-old woman consulted a physician at our hospital, reporting dizziness. When her nasal cavity was examined, a pigmented lesion was found by chance in the left nasal vestibule. Malignant melanoma was diagnosed by incisional biopsy based on histopathology.

Sentinel lymph node biopsy was performed using lymphoscintigraphy, gamma probe, and blue dye. During the operation, one SN was excised on left submandibular nodes. We performed resection of the nasal area. The nasal defect was restored using the forehead skin flap and nasolabial flap during the same operation. Routine hematoxylin and eosin (H&E) examination showed the SN as negative.

The malignant melanoma tumor thickness was 0.6 mm. One SN was found in a left submandibular node. Metastasis of the melanoma cell was not indicated by analyses of the SN.

Conclusion: Melanomas that occur in the nasal cavity or paranasal sinuses are rare and have poor prognosis. Malignant melanomas of the nasal vestibule are exceedingly rare. Most local recurrence, regional recurrence, and distant metastases occur during the first year after surgery, but this case involves rare discovery

and treatment of such a melanoma at an early stage. We predict long survival for this patient.

P-40) 小児に発症した Pseudolymphomatous folliculitis の 1 例

付属病院皮膚科 高山良子・二神綾子・川名誠司

目的: Pseudolymphomatous folliculitis は、毛包に関連した皮膚偽リンパ腫の一型であり、一般に広く認識されていない疾患である。今回われわれは小児に発症した Pseudolymphomatous folliculitis を経験したので報告する。

対象および方法: 13 歳女児。初診の 2 カ月前より左鼻翼に皮疹が出現し、拡大。前医での皮膚生検で Pseudolymphoma を疑われ、当科に紹介された。初診時、同部に直径 11 mm の紅色結節を認めた。

結果: 病理組織学的所見では、真皮全層にリンパ球様細胞が密に浸潤し、一部毛包上皮内にも高度な浸潤を示すが、破壊像は認めず、毛包組織は多様な形態を示した。CD1a, S-100 蛋白は毛包上皮内、周囲間質の dendritic cell に陽性。抗生剤の内服、外用で生検の 2 カ月後に結節は平坦化した。

考察: Pseudolymphomatous folliculitis の小児例は、68 例中 6 例であった。過去に Pseudolymphoma と診断された 55 症例を再検討したところ、19 例が Pseudolymphomatous folliculitis であったとの報告もあり、本疾患が一般に認識されていないため実際の症例数は多い可能性がある。また悪性リンパ腫や DLE と誤診されている可能性もあるために報告した。

P-41) 色素失調症の成人例

付属病院皮膚科 堺 則康・川名誠司
付属病院遺伝診療科 渡邊 淳・島田 隆
東京医科大学皮膚科 三橋善比古

色素失調症は、特徴的皮膚症状と、眼、歯、骨格異常などを合併する X 連鎖性優性遺伝性疾患（責任遺伝子 Xq 28; NEMO 遺伝, OMIM #308300）である。本疾患では、通常の場合、成人までに皮膚症状は消失するが、まれに、成人期にも皮膚症状がみられることがある。われわれは、成人期の色素失調症の症例を経験したので報告する。

症例: 29 歳女性。患者は母親から「色素失調症？」と言われたが、詳細は不明である。幼小児期に関する病歴は聴取できなかった。

現症: 顔を除くほぼ全身に、細長い一部融合する浸潤のない紅斑と、毛孔一致性の点状の丘疹が多発していた。皮疹には一定の流れが有り、ブラシコラインに一致している。歯牙は永久歯の形成が認められず、右眼が義眼である。大腿部の紅斑・丘疹より施行した皮膚生検では、表皮に軽度の角化の亢進、毛孔では毛孔性角化が認められ、真皮上層の血管周囲にリンパ球主体の細胞浸潤が軽度みられた。遺伝子解析により、NEMO 遺伝子の exon 4~10 までの欠

損が判明したため、色素失調症と診断した。幼小児期の情報が得られなかったために、診断にやや難渋したが、最終的に遺伝子診断が決め手となり、診断に至った。

P-42) 皮膚 MRSA 感染既往者に Tissue Expander を挿入後感染の再燃が疑われた 1 例

付属病院形成外科・美容外科 中尾淳一・水野博司・野本俊一
百束比古
西部総合病院皮膚科・形成外科 橋本 聡

目的: 形成外科領域では Tissue Expander (以後 TE) を用い、組織を拡張させ瘢痕を摘出することがある。今回われわれは、外傷後肥厚性瘢痕を摘出するため、TE を挿入し組織の拡張を試みたが、挿入後感染を起こし TE を抜去しなければならなかった症例を経験したので、若干の文献的考察を含め報告する。

対象および方法: 症例は 23 歳女性。車と車による交通外傷を受傷し、ドクターヘリで日本医大千葉北総病院に搬送され左大腿切断術、植皮術を施行された。その後左大腿創部より排膿と MRSA が検出されたが感染コントロール行い、感染は鎮静化した。今回創部肥厚性瘢痕を摘出目的で、当科へ紹介となった。TE 法による瘢痕摘出術を計画し、TE 挿入術を施行した。術後第 1 病日より挿入部に発赤認め、徐々に疼痛・浸出液が出現、血液検査上炎症所見も上昇したため第 7 病日 TE を摘出した。

結果: 今回の症例は、TE 挿入部より MRSA が検出されており、MRSA による感染を起こしたと考えられる。

考察: 下肢の TE 挿入の合併症発生率は 5~85.7% と文献で差はあるものの、上肢と比較して高いとされる。外傷創では TE 適応注意とされており、通常起こりうる術後感染の確率以上に、このような症例では感染を起こす確率が高いと推測される。今回の症例も既往歴などを考慮し適応・手術手技につき改善すべき点があったと思われる。

P-43) ヒト脂肪組織由来幹細胞のヒト血清添加培地における培養の検討

付属病院形成外科・美容外科 河邊京子・百束比古・水野博司

目的: 脂肪組織由来幹細胞 (以下 ASCs) は将来の再生医療における細胞源として注目を集めている。一般的に細胞を培養する際には培養液中に血清を添加する必要があるが、基礎研究においてはウシ胎児由来の血清 (以下 FBS) が用いられている。しかしながらヒトに対して将来安全な細胞治療を実践するうえでは、自己由来、つまりヒト由来の血清を使用することが未知の感染症発症のリスクを減じる上でも重要であり、今回われわれは、ヒト由来 ASCs がヒト血清 (以下 HS) 添加培地環境においても良好に増殖するかどうかを検討した。

対象および方法: 健常ボランティアより JMS 社製閉鎖系血清調整デバイスを用いて末梢血 200 mL を採取した後、遠心分離により HS を調整した (n=8)。手術時の余

剰ヒト皮下脂肪組織より酵素処理にて抽出した ASCs をヒト血清添加培地 (DMEM, 10% HS) で培養を開始し、各実験群において増殖曲線および細胞倍加時間を計測した。コントロール群としてウシ胎児血清添加培地内 (DMEM, 10% FBS) を用いた。

結果: すべての実験群においてコントロール群と比較した場合、良好な細胞増殖が確認され、細胞倍加時間は短縮傾向が認められた。

考察: ASCs の体外増幅の際には FBS を使用することなく、自家由来血清添加培地により安全かつ FBS と比較しても遜色のない効果が得られた。

P-44) パーキンソン病を基礎疾患に持ち、治療戦略とリハビリに苦慮しながら口角形成を行った顔面熱傷の1例

付属病院形成外科・美容外科 梅澤裕己・天海恵子・百束比古

目的: パーキンソン病など、リハビリテーション自体が良好に行われない疾患を基礎に持つ顔面熱傷患者について、経口摂取を目的として治療戦略を立てたため、これを報告する。

対象および方法: 症例は 82 歳男性。基礎疾患としてパーキンソン病をもち、内服コントロール中であったが、平成 20 年 4 月、野焼き中に火の回りに比して逃げ足が遅く顔面、四肢、背部に広範熱傷を迫った。Y 大学救命センターおよび皮膚科にて加療されるも全身の瘢痕拘縮強く、瘢痕拘縮加療目的で平成 20 年 10 月 K 公立病院転院となった。口角の瘢痕拘縮形成術を目的とし、リハビリテーションおよび 2 期的な再建を行った。

結果: 口角の瘢痕拘縮は明らかに改善し、誤嚥などに注意しつつ経口摂取にむけてリハビリ中である。

考察: 瘢痕拘縮形成目的の入院であるが、手術を 2 回に分けた上に、十分なリハビリを行いつつ加療することが必要と考えられた。

P-45) 新しい切開線の提唱

付属病院形成外科・美容外科 赤石諭史・大森康高・小川 令 百束比古

目的: ケロイドは張力のかかる方向に伸展する。したがって、ケロイドの長軸は力のかかる方向を示し、短軸は力のかかりにくい方向を示す。つまりは傷口がきれいになる切開線は、ケロイドの伸展方向と同一ベクトルである。今回われわれは微細な原因で発生したケロイド (いわゆる真性ケロイド) を抽出し、全身のケロイド伸展方向の分析を行い、若干の文献的考察を加え新しい切開線の提唱を行った。

対象および方法: 対象症例は 362 例 (男性 135 例・女性 227 例、平均年齢 32.4 歳)・1,034 部位であった。それらの臨床写真から判断し、ケロイドの全身の分布図の各中心点からのベクトルを挿入し、全身の伸展方向の分析を施行した。

結果: ケロイド 1,034 部位の伸展のベクトルは、顔面・前胸部・肩甲部・上下肢に関しては明らかな方向性を認め、その他の部位のベクトルに関しては、患者の体型によりややばらつきを認めた。

考察: Langer 割線などに従い皮膚切開線を行った後、創部の肥厚に悩まされることがある。多くの切開線の基準は cadaver を用いた研究結果であり、日常動作で全身にかかる力を示したものではないため、部位によっては創部が肥厚しやすいことがある。したがって、今回われわれの作成した「伸展方向ベクトル図」がケロイド体質患者の皮膚切開の新たな基準になりうると考えられた。

P-46) 脂肪注入による豊胸術後後遺症を発症した患者の検討

付属病院形成外科・美容外科 香西達一・小川 令・百束比古 小野真平

目的: 脂肪注入術は世界中で多く施行され、現在では少量ずつ注入する方法が主流になったものの、いまだ多くの問題が存在する。最も大きな問題は、注入された脂肪が形成する石灰化が、乳がん初期の微小石灰化の発見を遅らせる可能性である。その後も患者の来診は絶えないため、今回平成 20 年以降に当科を受診した乳房への脂肪注入術による後遺症症例を検討した。

対象および方法: 乳房への脂肪注入を受けて合併症・後遺症を生じ、平成 20 年以降の 1 年半に当科を受診した症例は 3 症例であった。

結果: 全症例で皮下に触れる硬結を認め、2 症例で疼痛を訴えていた。マンモグラフィー上、3 症例中 2 症例は 1 カ所への大量注入ではなく、少量の複数カ所への注入であったと考えられた。

考察: 脂肪注入術は、顔面などへの少量の複数カ所への注入が主流となったが、いまだに乳房への 1 カ所大量注入が行われていることが判明した。また、少量の複数カ所への注入を施行された患者も、マンモグラフィー上で多数の石灰化を認め、少量ずつ複数カ所に注入しても石灰化は予防できない可能性が示唆された。現時点では医学的に正常な乳房への美容的な目的での脂肪注入は倫理的にも問題であり、症例を責任持ってフォローアップするシステムの確立、学会レベルさらには国家・国際レベルでの検討を要すると考えられた。

P-47) 当院における重症虚血肢の治療: 地域医療連携による集学的医療チーム [J. WALK] について

武蔵小杉病院形成外科 奈良 慎平・村上正洋・岩切 致 土佐真美子・桑原大彰

目的: 近年生活習慣病など内科的慢性疾患が増加するにつれ、形成外科でもそれらに伴う疾患を診療する機会が増加した。その代表として末梢動脈疾患 (peripheral arterial disease: PAD) に伴う下腿潰瘍や壊疽が挙げられる。そこ

で今回当院で治療した症例の供覧とともに、PAD に対する地域病院連携を利用した集学的治療と救肢の試みについて報告・検討する。

対象および方法：過去2年間病院連携を利用して当院に紹介になったPAD患者について検討を行う。

結果：過去2年間に経験した症例は7例9肢で、全例男性であった。また、基礎疾患は糖尿病6例、透析導入5例、ASO1例であった。

施行された血行再建術はバルーン拡張7例、ステント留置4例であり、すべて他院で行われた。その結果、6例で救肢できたが、1例で敗血症のため膝上切断を行った。

考察：PADの治療には血行再建術、創傷治療、血管新生療法などがあり、これらを組み合わせる集学的治療が有効である。しかし、神奈川県内ではすべての治療を行える医療機関が少なく、各治療法の専門病院が連携し病院間での集学的治療を行うことが必要である。そこで、重症下肢虚血の救肢のための医療チーム「J. WALK (Wound-care And Limb-salvage coalition in Keihin)」を立ち上げた。

本邦では本疾患に対するゲートキーパーが不在であり、様々な科で患者が加療されているが、当チームの活動は単一施設では救肢できない症例のQOL向上につながると考えた。

P-48) プロペラ皮弁法

付属病院形成外科・
美容外科

百束比古・大木更一郎・水野博司
赤石論史・梅沢 裕己・小野真平

武蔵小杉病院形成外科 村上正洋

会津中央病院形成外科 石井暢明

目的：プロペラ皮弁法は1991年Hyakusokuらが考案し発表した。その後血管軸を偏位することによって、再建外科を変えるような手術法となった。われわれの症例を供覧するとともに、現在世界各国で新しい応用が開発されつつあるので、現状と可能性について報告したい。

対象および方法：中央軸による90度前後の皮弁回転で癒痕拘縮などを解除する方法は、その後共同発表者のMurakamiらにより、Multilobed propeller Flap Method, Scar-band Rotation Flap Methodなどの応用がなされ、多くの症例がある。軸を偏位させて90度から180度まで回転し、潰瘍や皮膚欠損を修復する方法はすでに全身で10例の適用を行ってきた。

結果：ほぼすべてで満足できる結果を得た。

考察：プロペラ皮弁法の発展は遊離皮弁のような浸襲の大きな再建方法より短時間かつ低浸襲で同等の結果が出せることもあり、世界的に流行しつつある。このことは本年6月に1st Tokyo Meeting on Perforator and Propeller Flap Methodをわれわれが主催して世界中から100名の参加者を得たことでも明らかとなった。また、本法はきわめて形成外科的なアイデア勝負の感があり、発展性のある優れた方法として認知されつつある。われわれとしては今後考えられる本法の展開について考案する。

P-49) われわれの行ってきた熱傷耳介再建

武蔵小杉病院形成外科 村上 正洋・桑原 大彰・岩切 致
土佐真美子・奈良 慎平
付属病院形成外科・
美容外科 大木更一郎・水野 博司・百束比古

目的：われわれが行ってきた熱傷耳介における再建法を、新鮮熱傷例と陳旧例に分けて報告するとともに、新鮮熱傷時における再建の必要性について言及する。

対象および方法：新鮮熱傷例は3例で、全例に植皮を行った。陳旧例では、残存耳介を利用した再建症例が1例、肋軟骨移植による再建症例が2例、筒状皮弁による再建症例が1例、二次皮弁による再建症例が2例であった。

結果：新鮮熱傷時に植皮術を行った3症例については、その後に追加手術を要しなかった。一方で、陳旧例に対し行った耳介再建術では、残存耳介を利用して再建した1例を除き、複数回の全身麻酔下手術が必要であった。また、植皮術に比べ、はるかに難易度の高い手術を要した。

考察：広範囲熱傷患者の治療初期では、医療器具による様々な外力が耳介に加わることなどで、軟骨炎を容易に起こす。加えて、救命が優先されるため耳介熱傷の治療は十分に行われない傾向がある。このようなことから、広範囲熱傷患者の耳介熱傷は高度の変形を来すことが多い。しかし、いったん高度の耳介変形を生じると、その再建は困難をきわめる。

救命目的の植皮時に耳介にも同時に植皮することが高度耳介変形の予防に非常に有効で、かつ、手技も陳旧例の再建に比べ容易であったことは、耳介熱傷では変形を最小限に留めるために早期から積極的に植皮を行うべきという方向性を示唆する結果と考えた。

P-50) 大腿内側プロペラ皮弁による放射線潰瘍の被覆

付属病院形成外科・
美容外科

大森康高・久保一人・陳 貴史
百束比古

目的：大腿部は皮弁の栄養血管が豊富にあることから多くの皮弁が採取可能である。

一方、プロペラ皮弁法は、1991年百束らが方法論の報告を行ったが近年新しく穿通枝皮弁の利用法として注目を浴びている。今回、われわれは大腿部の放射線潰瘍に対し、穿通枝皮弁を軸としたプロペラ皮弁を用いて再建した1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

対象および方法：患者は44歳男性。約18年前、右大腿部に直径約10cmの硬結があることに気づき近医外科受診。肉腫の診断にて根治的切除術および術後放射線治療を施行された。約1年前より同部に搔痒感が出現し、搔破していたところ潰瘍化したため再び近医受診。治療困難とのことで平成20年4月3日当科外来紹介受診となり、放射線潰瘍の診断にて4月21日穿通枝局所皮弁(プロペラ皮弁)による再建術を施行した。なお、前医および当科の生検にて悪性所見は認められなかった。

結果：皮弁の生着は良好で、術後も潰瘍の再発は認めて

いない。

考察：プロペラ皮弁は、最近では、穿通枝のみを軸とする PPP (Perforator Pedicle Propeller) 皮弁としての有用性が世界的に注目されている。遊離皮弁に比較して低侵襲で皮弁採取後の癒痕も目立ちにくく、大腿部の再建においては優位性の高い選択肢であると思われた。

P-51) 動静脈吻合により再接着しえた指尖部完全切断の1例

付属病院形成外科・
美容外科 飯村剛史・小野真平・百束比古

目的：左示指指尖部完全切断に対し、動静脈吻合による再接着術を行い、良好な結果を得たので血行動態に関する考察とともに報告する。

対象および方法：症例は34歳男性作業員で、電気ノコギリに巻き込まれて左示指指尖部を石川分類 subzoneII レベルで完全切断した。当科救急搬送され、再接着術を施行した。術中に、遠位切断指に吻合可能な動脈を認めず、末梢の静脈と中枢側の指動脈を1本吻合した。

結果：動静脈吻合直後より皮膚色はピンクとなった。術後、創縁から持続的に出血を認めたが、術後48~72時間で完全に止血し、以後切断端のうっ血は認めなかった。術後10日目にMDCTにより、動静脈シャントの開存と、切断面の新生血管を確認している。

考察：指尖部切断の再接着術において、動脈吻合・静脈吻合をそれぞれ行うことが基本であるが、症例によっては切断指側の動脈を同定できないことがあり、その場合、動静脈吻合が選択されることがある。動静脈吻合を施行した場合、血液の流出経路が存在しないため、創縁からの出血を促し、切断指のうっ血を予防することが重要であり、今回のわれわれの症例では新生血管により静脈還流が確保されたのは術後48~72時間であった。指尖部再接着において正常の解剖学的再建が困難な場合、動静脈吻合は1つの有用な方法であるが、特殊な血行動態となるため術直後の注意深い観察が必須と考えられた。

P-52) フラクショナルレーザーによる癒痕治療効果

付属病院形成外科・
美容外科 小池幸子・河邊京子・香西達一
百束比古

目的：今回、癒痕治療としてフラクショナルレーザーを施行し、満足いく効果を得られたので症例を供覧し、今後のフラクショナルレーザーによる癒痕治療についての、症例の適応と効果について検討した。

対象および方法：症例は顔面、四肢の癒痕。癒痕の原因は、にきび、水痘、熱傷、外傷、自傷であった。使用したレーザーは Affim™ (cynosure 社) Fraxel refine™ (realant 社) を使用し、治療間隔は4週間、治療回数は5~20回であった。

結果：顔面の癒痕症例においては癒痕の凹凸の軽減、周囲正常組織との境界がぼやけたり、癒痕が柔らかくなる効

果を認めた。四肢の癒痕症例においては副作用である炎症後色素沈着を起こさないために、低めの照射エネルギーでの施行の結果、治療効果が出るまでには時間を要した。また、炎症後色素沈着といった副作用も認めた。

考察：フラクショナルレーザーは、従来から存在していたアブレイティブなリサーフェシング治療の副作用を最小限にするために開発されたが、特にアジア人にとって炎症後色素沈着は最も注意しなければならない副作用である。皮膚付属器が多い顔面に対する治療はダウンタイムも早く比較的治療しやすいが、顔面以外の四肢や体幹に対する治療はより一層、副作用には十分に留意する必要がある。効果を得るために照射エネルギーを高く設定することにより、合併症や副作用のリスクが高くなるため、症例に応じて、設定エネルギーや治療の間隔、照射前療法など考慮する必要がある。

P-53) 血管腫に対する複合レーザー照射の経験

付属病院形成外科・
美容外科 久保一人・青木 律・天海恵子
河邊京子・百束比古

目的：単純性血管腫とは出生時から顔面や四肢に存在する、平坦な赤色斑である。

いちご状血管腫とは出生時または生後まもなく発症し6カ月頃まで急速に大きくなり、暗赤色の軟らかい半球状の腫瘤となる。大半が学童期までに自然消退するため、経過観察することが多かった。しかし近年では腫脹予防目的で新生児期から色素レーザー照射を行う施設が多い。

当院では色素レーザー単独照射に対して難治性を示す血管腫に対してロングパルス YAG レーザーの同時併用照射を行っており、症例を供覧し報告する。

対象および方法：単純性血管腫およびいちご状血管腫のうち色素レーザー単独での治療に対して抵抗性を示すものに対して色素レーザーとロングパルス YAG レーザーの同時併用照射を行った。

結果：複合照射前と照射後をデジタルカメラで撮影比較し、色調の消失の割合に応じて4つのカテゴリに分類し評価を行った。1) 80%以上の消失改善 2例。2) 50%~80%の消失改善 3例。3) 1%~50%の消失改善 1例。4) 不変または悪化 0例。

考察：色素レーザーとロングパルス YAG レーザーの同時併用照射は色素レーザー単独での治療に対し抵抗性を示す血管腫において良い選択肢になりえる。

P-54) 足底疣贅における炭酸ガスレーザー治療の工夫

付属病院皮膚科 三石 剛・川名誠司

目的：足底に生じた疣贅は難治性であり、治療の選択に苦慮することがある。炭酸ガスレーザーは吸光の標的が水分であることから、照射部位を瞬時に加熱、蒸散し焼灼する。切開能に優れ、止血も可能なため創傷治療が早いことが知られている。そこでわれわれは足底疣贅を対象に炭酸

ガスレーザー治療を試みた。

対象および方法：男 14 例, 女 17 例に生じた足底疣贅 35 例を対象とし, 疣贅病変の周囲から 1~3 mm 離して炭酸ガスレーザーで切開し, 真皮深層から皮下組織まで十分に疣贅病変を切除した。その後, 欠損部を人工真皮で補填し, 創傷治癒させた。治療後, 3 カ月後に癒痕治癒部の表皮の一部を剃刀で採取し, PCR 法により, HPV DNA の有無を確認した。

結果：1 回のレーザー治療後, 最長 12 カ月の経過観察を行っている現在, 再発は 4 例 (11.4%) であった。また再発のみられた症例のみに PCR 法の解析で陽性所見を認めた。

考察：これまでの炭酸ガスレーザー治療は疣贅を標的とし, 蒸散させる方法が一般的であった。しかし, 組織破壊に伴うウイルスの飛散によって再感染する可能性から再発率がかなり高く, 繰り返し治療を行う欠点や深部まで蒸散しすぎると癒痕を残す欠点があった。今回われわれの治療の工夫では, 1 回のレーザー治療後, 比較的高い治癒率が得られた。また人工真皮を使用することから病変部は軽い癒痕を残すのみであり, 有用な治療法と考えられた。

P-55) 肥厚性癒痕・ケロイドにおける治療アルゴリズムの提唱

付属病院形成外科・美容外科 小川 令・赤石諭史・百束比古

目的：肥厚性癒痕およびケロイドの治療に関する文献は数多く存在するが, 治療の流れを系統立てて記述した論文は数少ない。そこで Evidence-based medicine (EBM) に基づいて質の高い研究のみを抽出し, 治療アルゴリズムを考案したため報告する。

方法：ランダム化比較試験を行っている論文を抽出し, EBM に基づいた治療指針の作成を試みた。

結果：MedLine にて肥厚性癒痕やケロイド治療に関するランダム化比較試験を抽出すると 83 件の論文が確認できた。これらを吟味した結果, 肥厚性癒痕の治療では, 癒痕拘縮が存在するかしないかで手術適応を決定すべきであることが示唆された。またケロイドでは, 対症療法が中心となる多発性もしくは大きなケロイドか, 根治治療が可能となる単発性もしくは小さなケロイドかどうかで治療指針を決定すべきであることが示唆された。単発性・小さなケロイドは, 外科治療と放射線治療やステロイド注射を含む補助療法の組み合わせ, もしくは 5-FU の局所注射やレーザーなどの単独治療でも根治治療ができると考えられた。多発性・大きなケロイドの場合は, 部分切除術 (癒痕の減量手術) などが考えられ, また集学的対症療法として, 固定・圧迫・ジェルシート・外用薬・内服薬, また時としてメイクアップ治療などが有効であることが示唆された。

結論：種々の治療を系統立てて用いる集学的治療の重要性が再認識された。

P-56) 広範囲ケロイドに対する皮弁術の有用性：5 症例の検討

付属病院形成外科・美容外科 青木雅代・赤石諭史・小野真平
水野博司・小川 令・百束比古
武蔵小杉病院形成外科 岩切 致

目的：ケロイドに対する外科的治療は, 切除縫縮後, 放射線照射を行うのが有効とされている。しかし, ケロイドが広範囲の場合, 皮弁術や植皮術を選択せざるをえない場合がある。今回われわれは, ケロイドに対する皮弁術と放射線照射の効果につき検討を行ったため, 若干の文献的考察を加え報告する。

対象および方法：ケロイドに対し, 皮弁術を行った 5 症例の術後経過につき検討した。

結果：年齢は 27~62 (平均 43) 歳, フォローアップ期間は 2~62 (平均 22.25) カ月であった。部位および術式は, 前胸部：内胸動脈穿通枝皮弁, 恥骨部：浅腸骨回旋動脈穿通枝皮弁, 上腕~腋窩：胸背動脈穿通枝皮弁, 恥骨部：局所皮弁, 前胸部：遊離鼠径皮弁であった。全例術後放射線照射を行った。そのうち皮弁術を行った 5 例のうち 1 例に再発を認めた。

考察：ケロイドに対する皮弁術は, 移植した皮弁の辺縁および皮弁採取部のケロイドの発生をいかに抑制するかが重要となる。緊張が生じない十分な大きさの皮弁が必要である一方, 採取部も縫縮時に張力をかけず, ケロイド好発部位は避けるなどの, 十分な検討が必要である。

P-57) 多発顔面骨骨折の術後変形と蝶頬骨縫合固定の検討

付属病院形成外科・美容外科 江浦重義

目的：多発顔面骨骨折においては buttress 再建の重要であるが, 頬骨弓や頬骨基部の固定を積極的にを行い buttress を重視した再建を行っても術後の頬部の陥凹と幅の拡大が残存する症例がある。中顔面の粉碎骨折例では, 通常は頬骨の固定点を頬骨前頭縫合部と頬骨弓の 2 点に求めるしかなく, 何らかの三次元的な固定が必要とされる。

対象および方法：新たな固定点として蝶頬骨縫合での固定を試み, その固定を行った場合どの程度固定力が増加するかを検討した。またその固定を行わなかった場合どのような変形が起こりやすいかを片側頬骨術後変形症例の CT を解析し検討した。

結果：頬骨前頭骨縫合固定, 頬骨弓~頬骨弓基部固定のほかに, 蝶頬骨縫合の整復固定を追加することで三次元的な強固な固定が得られた。片側頬骨術後変形の症例では頬部の扁平化, 顔面幅の増大, 蝶頬骨縫合の拡大が見られた。CT を健側の鏡像と患側と比較すると, 骨の移動は頬骨下稜での後方への力が主たるものと考えられた。

考察：多発顔面骨骨折の再建手順としては, 解剖学的に正しい基準となる点からいかに正確に骨片を組み立てていくかに尽きる。特に LeFort II~III 型の粉碎骨折の症例で

は基準となる固定点は前頭骨、側頭骨頬骨突起基部、下顎窩などに限られる。蝶頬骨縫合固定の追加は、多発顔面骨折での術後変形治療予防に有効であると考えられた。

P-58) 救命しえた外傷性椎骨動脈解離の1症例

付属病院研修医 山本良也・原 敬介・渋谷偉織
付属病院高度救命救急センター 横堀将司・白石振一郎・恩田秀賢
中江竜太・渡邊 顕弘・横田裕行

症例: 21歳、男性。オートバイ走行中に乗用車と接触し、頭部を強打。意識障害を主訴に当施設に救急車で来院した。来院時GCS12でバイタルサインは安定していた。初回CTで脳底部にクモ膜下出血を認め、出血源検索のために3D-CT angiを施行したが、明らかな出血源は同定できず経過観察とした。受傷翌日突然の意識障害(GCS3)、および対光反射の消失が認められ、気管挿管後に施行したCTにてクモ膜下出血の増大と水頭症を認めた。直ちに脳室ドレナージを施行し脳血管造影を施行した結果、右椎骨動脈後下小脳動脈に解離が確認され、後下小脳動脈のtrappingを行った。その後、意識レベルは改善したが、第14病日に再び意識レベルの低下(GCS3)を来しCTの結果、小脳内血腫とクモ膜下出血が確認された。脳血管造影を施行し、trappingの近位側に前回認められなかった解離所見が確認され、同時にGDC-coilにて椎骨動脈塞栓術を施行した。その後、意識は徐々に回復し会話可能となり、第85病日にリハビリ目的で転院した。

考察: 外傷性椎骨動脈解離はきわめてまれであり、予後不良の病態である。われわれが渉猟しえた過去6例の報告ではいずれも受傷後短時間の間に死亡している。本症例が救命することができ、かつ機能予後も良好であったのは出血と頭蓋内圧亢進への迅速、適切な対応ができたからと考えている。

P-59) 三環系抗うつ薬大量服用に対し血漿交換を行い救命しえた1例

付属病院研修医 山田章善
付属病院高度救命救急センター 宮内雅人・白石振一郎
中江竜太・内川 健・岸野亜紀子
田中知恵・原田 将太・横田 裕行

背景: 三環系抗うつ薬の大量服用は致死性の心室性不整脈を起こし予後が悪いことが知られている。今回、致死量の約10倍量に及ぶ大量の三環系薬剤を服用した症例に対し血漿交換、動脈血液ガスのpH管理を行い救命しえた症例を経験したので、ここに報告する。

症例: 27歳女性。来院2時間前に2,185錠の医薬品を服用、意識障害となり当科へ救急搬送となった。服薬内容に三環系抗うつ薬のアモキササン(25)460錠とノリトレン(10)16錠が含まれていた。

1) 入室時バイタル所見: GCS 10点(E4V1M5)。BP 132/88 mmHg, HR 122/min, RR 21/min, BT 36.6°C 瞳孔・対

光反射 4+/4+。痙攣様の症状が見られていた。

2) 入室後経過: 気管挿管を行い、上部消化管内視鏡にて胃内部に薬物残渣を確認。その後、胃洗浄し活性炭と下剤を投与した。服用したアモキササンは致死量を超えていたため血漿交換施行し、さらに動脈血液ガスを呼吸性アルカローシス(pH 7.45~7.50)に保ち心筋保護したところ、三環系薬剤の中毒によるQRS幅の延長などの心電図変化は一度も起こらず経過良好であった。第3病日、心電図変化が起こらないことを確認した後、pH管理を終了。一時誤嚥性肺炎を併発したが、第12病日に抜管し第20病日、自宅退院された。

考察: 三環系抗うつ薬は蛋白結合率が高く血液透析・血液吸着は無効といわれる。今後、致死量を超える大量服薬に対しては、動脈血液ガスのpH管理だけでなく血漿交換が有効であると考えられる。

P-60) 院外心原性心肺停止患者に対しPCPSと脳低温療法の早期導入にて良好な経過を得た1例

付属病院研修医 羽田朋人
付属病院高度救命救急センター 福田令雄・横堀 将司
宮内雅人・田中 俊尚・萩原 純
辻本雄太・竹ノ下尚子・横田裕行

はじめに: 心原性心肺蘇生への経皮的心肺補助(PCPS)の迅速な導入により低灌流および低酸素に弱い脳を保護することが可能となった。また、PCPSの回路冷却は速やかな脳低温療法を効率的に行うことを可能とし、良好な脳機能回復が期待できるようになった。今回、院外心原性心肺停止患者に対しPCPSを用いたCPRと脳低温療法を行い良好な経過を得た症例を経験したので報告する。

症例: 48歳女性。胸痛にて搬送中にVF、心肺停止となった。救急車内で除細動を用いたCPRを行うもVFは継続したまま当院搬送となった。来院前よりPCPSの準備を行い、入室時VFを確認、PCPSを導入しつつ従来のCPRを行った。蘇生中VF出現あり除細動を行い自己心拍再開となった。PCPS回路冷却により脳低温療法を開始し、心臓カテーテル検査を行った。有意な狭窄は認めず、multiple spasmがVFの原因と考えられた。ICUでの呼吸、循環管理を行い、徐々に心機能は回復し第2病日にはPCPSを離脱した。第13病日にはGCS E4V5M6まで改善を得られた。

考察: 通常のACLSでは心拍再開困難な心原性心肺停止においては、できる限り早期に脳循環を改善することにより脳蘇生を行える可能性がある。そのため、その後心拍再開を得られたとしても、意識回復、社会復帰が期待できる。

P-61) 救急外来における痙攣性疾患の実態調査

東邦大学薬学部 浦 裕之・定本清美
臨床病態学研究室 太組 一朗
武蔵小杉病院脳神経外科 渡邊 暁洋・福田恵子
千葉北総病院薬剤部 小林 士郎
千葉北総病院脳神経外科 寺本 明
附属病院脳神経外科 千葉北総病院
救命救急センター 阪本雄一郎・益子邦洋

目的: 本研究では、救急外来における痙攣性疾患の実態調査を行うことによりてんかん患者がてんかん発作に至る背景を明らかにし、てんかん診療における pitfall を探索することを目的とした。また、てんかん診療における薬学的介入の有用性についても重ねて検討した。

対象および方法: 平成 18 年 1 月から平成 20 年 12 月の 3 年間に千葉北総病院救急救命センターに搬送された救急患者のうち、1) 痙攣を主訴とする患者、2) てんかんあるいは熱性痙攣の既往を有する患者、3) 意識障害で搬送されててんかんと診断された患者、についてレトロスペクティブに調査を行った。

結果: 搬送件数 6,924 件 (6,688 名) の内訳は、外因性疾患が 3,379 件 (43.1±23.6 歳)、内因性疾患が 3,545 件 (61.6±20.0 歳) であった。搬送後新たにてんかんと診断された患者 130 名のうち、症候性局在関連てんかんは 87 名であった。個別には服薬アドヒアランス不良による再発例が散見された。退院後にカルバマゼピンの肝代謝酵素誘導に起因すると思われる血中濃度低下による再発例も存在した。

考察: 当院の救急搬送患者は症候性局在関連てんかんが大部分を占めていた。部分発作に対する第一選択薬であるカルバマゼピンを含む併用療法の場合、酵素誘導が完了する約 1 カ月間は血中濃度モニタリングに基づく薬剤調節が必要不可欠であると考えられる。薬剤師は血中濃度モニタリングや患者服薬指導により、投与量不足による「見かけの難治てんかん」治療に貢献すべきである。

P-62) 芍薬甘草湯長期服用により低カリウム血症と横紋筋融解症を来した 1 例

附属病院研修医 成田 宏介
附属病院高度救命救急センター 渡邊 顕弘・島本 実
恩田 秀賢・佐藤格夫・宮内雅人
辻井 厚子・布施 明・川井 真
久志本成樹・横田裕行
内 科 学 中塚 雄久・小杉友紀
(血液・消化器・内分泌代謝部門)

はじめに: 芍薬甘草湯長期服用の副作用として偽アルドステロン血症を呈し、その結果、低カリウム血症を来すことは広く知られている。今回、われわれは低カリウム血症と横紋筋融解症を併発した芍薬甘草湯長期服用の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症例: 74 歳、男性。全身倦怠感、食欲不振を自覚し、歩行困難が出現したため本院第三内科外来を受診。受診時、血清 K 値 1.5 mEq/L と著明な低 K 血症、および CK 22、

202 IU/L、Mb 8,673 ng/mL と異常高値を示し、横紋筋融解症と診断された。同日入院となったが、症状および検査値は改善せず、さらに心電図上、ST 低下および心室性期外収縮の頻発が出現したため翌日、当科へ転科となった。KCl の輸液とスピロラクトン 50 mg/day 内服を開始。その後、徐々に血清 K 値が上昇し、転科 5 日後 KCl 内服に変更した。当科入院後 6 日目には血清 K 値は正常化し、再度内科へ転科となった。

考察: 漢方薬は診療科を問わず服用されており、特に芍薬甘草湯はこむら返りを呈する高齢の整形外科領域の患者に対して高頻度に処方されている。また、患者の健康意識の高まりに応じて自主的に内服していることも多い。原因が明らかでない低 K 血症を認めた場合、服薬歴の聴取は原因診断に有用となるとともに、漢方薬の長期内服中の患者に対する定期的な血液検査の施行が重要である。

P-63) 無症候性高 CK 血症で発症し、筋生検にて成人型ネマリンミオパチーと診断された 58 歳女性例

内 科 学 滝沢まどか・野上 茜・梶本雄介
(神経・腎臓・膠原病リウマチ部門) 塚本 和久・熊谷智昭・酒巻雅典
永山 寛・山崎峰雄・片山泰朗

無症候性高 CK 血症を呈する症例に遭遇した際、しばしば診断に苦慮し筋生検の施行を躊躇するが、今回きわめて軽微な臨床症状にもかかわらず筋生検で確定診断を得た成人型先天性ミオパチーの 1 例を経験したので報告する。

症例: 58 歳、女性。発育・発達正常。家族歴として、次男に筋疾患の疑いを指摘されたが、未精査のまま生後 10 カ月で死亡。56 歳時、無症候性心筋虚血にて CAG 施行後より、高 CK 血症を指摘された。内服中のスタチン中止も CK 500~800 IU/L に推移し、筋痛・筋力低下・筋萎縮は認めないが、右上腕二頭筋の針筋電図で軽度の筋原性変化、MRI・T2 強調 STIR 画像で軽度高信号を認め、筋炎が疑われた。同部位にて筋生検を施行し、病理学的に、ネマリン小体 (Gomori-トリクローム染色) および type 1 線維の萎縮を認め、ネマリンミオパチーと診断した。

考察: ネマリンミオパチーは先天性ミオパチーのうち最も頻度が高く、遺伝形式、病型ともに多彩である。本症例では、発育・発達に異常なく、ミオパチーに特徴的な身体所見・症状を認めないことから、成人型と考えられた。成人型には、ごく軽症の良性先天型の急性増悪と、成人発症 (炎症・中毒が原因) の 2 型が知られているが、本例では家族歴があることから、きわめて軽症の遺伝性ネマリンミオパチーが存在し、50 代になり顕在化した可能性が考えられた。

結論: 無症候性高 CK 血症では、鑑別疾患として成人型先天性ミオパチーの可能性を考慮すべきである。

P-64) MTX 療法が奏功した子宮角部妊娠の1例

武蔵小杉病院
女性診療科・産科
深見武彦・野口 唯・島田博美
米澤美令・佐藤 杏月・中川道子
倉品隆平・坊 裕美・奥田直貴
立山尚子・西田 直子・松島 隆
土居大祐・可世木久幸・朝倉啓文

子宮角部妊娠（以下角部妊娠）は妊卵が子宮角部に着床し、当該部位で限局性に発育するものである。今回われわれは経陰超音波およびMRI画像より角部妊娠を疑い、MTX投与により良好な経過を辿った1例を経験したので、文献的考察も含めて報告する。

症例は28歳、1回経妊0回経産。他院にて最終月経より6週で妊娠の診断となるがGSは確認できなかった。同8週にてもGSを同定できず尿中hCG半定量にて1,000 IU/L陽性、性器出血もあり子宮外妊娠を疑われ当科紹介となった。初診時経陰超音波にて肥厚した子宮内膜とともに子宮底部左側に3 mmのGS様エコー像が認められ、血中hCG値は7,887 mIU/mLであった。翌日子宮内容除去術を施行したが肉眼的に絨毛を確認できず、術直後もGS様エコー像は同部位に確認でき、術後翌日の血中hCG値は8,325 mIU/mLであった。術後2日目の経陰超音波にて左子宮角付近の腫大が見られ、周囲に筋層の菲薄化のないGS様エコー像を周囲に認めた。同日に施行したMRIでは、T2強調画像にて左子宮角部に内膜とは異なる高信号領域が描出され、絨毛の存在が示唆された。角部妊娠を想定し術後3日目（血中hCG値11,918 mIU/mL）よりMTXを投与（50 mg/m²）した。その後hCG値は順調に低下し、投与後16日目には血中hCG値は13 mIU/mLとなり、超音波画像上も左子宮角部分は正常となっていた。

P-65) バセドウ病の手術後に急性心不全を来した1例

外 科 学
(内分泌・心臓血管・呼吸器部門)
山脇博士・清水一雄・五十嵐健人
赤須東樹・岡村律子・宮脇 佳世
原田寛子・鈴木美希

患者：30歳、女性。平成19年に頸部腫瘍を指摘され精査の結果、バセドウ病と診断された。メルカゾール(MMI) 15 mg内服で治療していたが、薬剤の減量ができず甲状腺腫の増大傾向があり、挙児の希望もあることから手術目的で当科を紹介受診した。

入院後経過：本年6月に甲状腺全摘術を施行した。術後1時間を経過したところで呼吸苦が出現し、SpO₂が80台に低下、心拍数の増加を認めた。バッグによる補助換気でSpO₂の改善がなく、喘鳴様呼吸を伴い両側胸部にstriderを認めた。喘息の治療を開始するとともに後出血による気管の狭窄を疑い直ちに創を開放した。気管周囲に血腫は認められず、呼吸状態が改善されないため手術室で緊急気管切開を施行した。胸部X線写真にて両側に網状陰影を認めた。原因不明の急性心不全、肺水腫と診断し集中治療室(ICU)管理となった。駆出率(EF)が25%の

ため大動脈バルーンパンピング(IABP)を挿入、持続的気道内陽圧呼吸(CPAP)で管理となった。入室翌日から急速に循環動態が安定し心血管作動薬からの離脱が可能となった。入室2日目で急速に肺水腫が改善した。IABPや人工呼吸器からの離脱が可能となり一般病棟へ転棟した。その後全身状態が安定し退院となった。逆タコツボ型心筋症として現在原因検索中である。今回われわれは、バセドウ病の甲状腺全摘術後に急性心不全を来し救命した1例を経験したので報告する。

P-66) オピオイドローテーションにより良好な鎮痛が得られた症例

付属病院薬剤部 須賀理絵

目的：オピオイドローテーション(OR)は鎮痛効果が不十分である場合や、副作用の対策を十分に行っているが調整が困難な場合に有用な方法である。今回疼痛コントロールが不良であり、患者が服薬に負担を感じていたため、オキシコドン錠からフェンタニルパッチ(FP)へORを行い良好な鎮痛が得られたので報告する。

症例：60代女性。右肺癌にて化学療法を施行していた。体動時右股関節の痛みを訴え、精査の結果右恥骨転移あり。転移部位に対して放射線治療を開始し、その間オキシコドン、ジクロフェナクNaにて疼痛軽減するも、急激な疼痛の悪化を訴え歩行不能となったため、緩和ケアチームに依頼となった。オキシコドン、体動時使用のオキノームの増量、ジクロフェナクNaからアセトアミノフェンへの変更、増量を行うもNumeric Rating Scale(NRS)は8/10と変化なし。その頃から薬での疼痛改善しないことや服薬が煩雑になったことで気分の落ち込み、治療に対する意欲の低下が見られたため、オキシコドン40 mgからFP 2.5 mgにORを行ったところNRSが2/10まで低下した。その後リハビリを開始し、歩行可能となり無事退院となった。患者は入院中嘔気・嘔吐があり、薬を服用するのも辛い状況であったが、オピオイドを変更することで鎮痛効果の改善だけでなく、患者の服薬によるストレスも解消できたと思われる。

考察：疼痛治療において薬剤の効果や副作用にばかり着目しがちであるが、患者によって服薬コンプライアンスや投与方法の希望、現在の症状に伴う苦痛などを考慮して、個人個人に合わせた薬剤選択が必要である。

P-67) 比較的軽症で非典型的経過を辿った急性散在性脳脊髄炎の診断に至った1例

内 科 学
(神経・腎臓・膠原病リウマチ部門)
梶本 雄介・熊谷智昭・塚本和久
滝沢まどか・野上 茜・酒巻雅典
永山 寛・山崎峰雄・片山泰朗

目的：ADEMは自己免疫性脱髄疾患および血管炎・膠原病などの全身疾患に伴う中枢神経障害との鑑別が重要となる。今回は典型的な症状を示さず、除外診断でADEM

の診断に至った経緯について文献的考察を含めて考察する。

症例：36歳，男性。感冒症状出現し近医にて follow up されていた。その後，体の痺れ・ふらつき，複視出現し，次第に増悪神経疾患の精査・加療目的で当科紹介受診，入院となった。入院時は髄液検査にて単核優位の細胞数増多・蛋白正常を認め，小脳症状・下肢錐体路徴候/温痛覚障害/痺れなどを主徴としていた。ウイルス性脳炎も鑑別診断として考え，抗ウイルス薬の点滴静注療法を開始，症状は緩徐な改善傾向であった。その後頭部/脊髄 MRI では，橋左外側～左中小脳脚・左側頭葉後部・左内包後脚・頸髄内右側に淡い高信号域を認めた。加えて臨床経過・血

液検査所見などから ADEM と診断した。残存していた下肢錐体路徴候/感覚障害に対し，ステロイド投与の方針とした。ステロイドパルスを3日施行，その後数日で感覚障害はほぼ消失し退院，さらに1カ月後の外来受診時下肢の錐体路徴候はほぼ消失し頭部 MRI の T2 高信号域は明瞭に改善していた。

考察および結論：今回は MS などとの鑑別診断で重要な意識障害・精神症状を始めとした脳症などの典型的な症状は示しておらず，前駆症状/白質主体の画像病変の存在や血液/髄液検査などからの感染症・膠原病などの疾患を除外診断し，ADEM の最終診断となった。

—総会記事—

第 77 回日本医科大学医学会総会次第

平成 21 年 9 月 5 日(土)
13 時—13 時 30 分

司会 水野 庶務担当理事

1. 会長挨拶 田尻 孝 会長
 2. 議長 田尻 孝 会長
 3. 業務報告
(水野 庶務担当理事)
(片山 学術担当理事)
(内田 編集担当理事)
 4. 議 事
 - (1) 平成 20 年度医学会収支決算承認の件
(弦間 会計担当理事)
 - (2) 平成 20 年度医学会収支決算監査報告の件
(内藤 監 事)
 - (3) 平成 22 年度医学会予算案承認の件
(弦間 会計担当理事)
 5. 平成 21 年度医学会奨学賞授賞式
平成 20 年度日本医科大学医学会優秀論文賞授賞式
平成 21 年度医学会総会優秀演題賞授賞式
- 以上

業務報告

〔自 平成 20 年 10 月〕
〔至 平成 21 年 9 月〕

庶務関係 (水野庶務担当理事)

1. 医学会役員会人事異動について
 - 1) 田尻 孝前副会長が、平成 20 年 10 月 1 日付けをもって本会会長に就任された。
 - 2) 伊藤博元教授の医学部長就任 (平成 20 年 10 月 1 日付け) に伴い、医学会会則第 6 条の 3 により医学会副会長に就任された。
 - 3) 本年 3 月 31 日付けで本学を退職された小林義典先生の代わりに安武正弘准教授が、医学会会則第 6 条の 4 により庶務担当会務幹事に委嘱された。
2. 平成 20 年度定年退職教授記念講演会および記念パーティーについて

平成 21 年 3 月末をもって教授を定年退職された田尻 孝, 西野武士, 西村泰司, 川並汪一, 岸田 浩, 吉田和弘各教授の記念講演会・記念パーティーを本学橋桜会館橋桜ホール・教育棟講堂において, 3 月 7 日(土) 開催した。

3. 医学会名誉会員について

医学会役員経験者で下記表の年数を満たし, 満 65 歳になった次の年度から医学会名誉会員とすることになった。名誉教授が定年退職され名誉会員になった時と同様に, 会費は免除する。経験年数は通年で算定する。ただし, 経験年数は, 平成 22 年 4 月から算定する。

記

- (1) 名 称 日本医科大学医学会名誉会員
- (2) 該当者 1) 名誉教授, 2) 医学会役員経験者
- (3) 年会費 免除

職 名	経験年数
会長・副会長・理事	4 年以上
監事	6 年以上
会務幹事	6 年以上
施設幹事	6 年以上
編集委員 (JNMS, 日医大医会誌)	6 年以上

- (4) 実施時期 平成 22 年 4 月

4. 医学会会員について

医学会会員区分について現在, 検討中である。

学術関係 (片山学術担当理事)

1. 第 76 回総会「優秀演題賞」について

第 76 回総会において優秀演題賞 3 題を選出し, 下記受賞者 3 氏に賞状と副賞 (5 万円) を本総会にて贈呈した。内容については, Journal of Nippon Medical School Vol. 75 No. 6 および Vol. 76 No. 1 に掲載した。

記

教育推進室 吉村 明修 准教授
形成外科学 村上 正洋 准教授
救急医学 尾崎 景子 研修医

2. 第 19 回公開「シンポジウム」について

第 19 回公開「シンポジウム」(主題: 増加する動脈硬化性疾患の予防と対策) は, 本学医師会および同窓会の後援と日本医師会生涯教育制度の認定講演会として, 下記の 5 名の演者により 6 月 13 日(土), 橋桜会

館橋桜ホールにおいて開催した。

記

1. 後藤 信哉先生（東海大学医学部内科学系（循環器内科領域）教授）
2. 北川 一夫先生（大阪大学大学院医学系研究科神経内科学・准教授）
3. 水野 杏一先生（本学・内科学（循環器・肝臓・老年・総合病態部門）・教授）
4. 桂 研一郎先生（本学・内科学（神経・腎臓・膠原病リウマチ部門）・准教授）
5. 金子 朋広先生（本学・内科学（神経・腎臓・膠原病リウマチ部門）・講師）

3. 平成 21 年度日本医科大学医学会奨学賞について

平成 21 年度の日本医科大学医学会奨学賞には 2 件の応募があり、奨学賞選考委員会の厳正かつ慎重な選考の後、本会理事会の議を経て、次の 1 名が授賞することが決定した。

記

受賞者：田村 秀人（内科学（血液・消化器・内分泌代謝部門））

研究課題：骨髄異形成症候群および骨髄腫の腫瘍細胞に発現する B7 分子群の病態への関与

4. 平成 20 年度優秀論文賞について

平成 20 年度は、対象論文 9 篇の中から優秀論文賞選考委員会の厳正かつ慎重な選考の後、本会理事会の議を経て、次の 2 名が授賞することが決定した。

記

受賞者：荻原 春（内科学（呼吸器・感染・腫瘍部門））

論文名：Effects of Gefitinib on Radiation-induced Lung Injury in Mice (2008; 75: 96-105)

受賞者：富樫真由子（病理学（解析人体病理学））

論文名：Comparative Study of Calcified Changes in Aortic Valvular Diseases (2008; 75: 138-145)

5. 第 77 回日本医科大学医学会総会および講演会について

昨年 10 月の役員会において、第 77 回日本医科大学医学会総会および講演会を平成 21 年 9 月 5 日（土）開催することが決定した。今回は、奨学賞受賞記念講演 1 題、同窓会医学研究助成金受賞記念講演 3 題、丸山

記念研究助成金受賞記念講演 3 題、新任教授特別講演 5 題、臨床教授特別講演 1 題、海外留学者講演 10 題、展示発表 67 題で総計 90 題である。

なお、丸山記念研究助成金受賞記念講演者、同窓会医学研究助成金受賞記念講演者および海外留学者講演者は次のとおりである。

記

平成 20 年度丸山記念研究助成金受賞記念講演者：

- (1) 川内 敬子（老人病研究所免疫部門）
- (2) 若林あや子（微生物学・免疫学）
- (3) 松下 晃（外科学（消化器・一般・乳腺・移植部門））

同窓会医学研究助成金受賞記念講演者：

- (1) 上田 雅之（内科学（神経・腎臓・膠原病リウマチ部門））
- (2) 渡邊健太郎（付属病院老年内科）
- (3) 張 一光（臓器病態制御外科学，会津中央病院外科）

海外留学者講演者：

- (1) 李 英姫（衛生学・公衆衛生学）
- (2) 太田 亮（麻酔科学）
- (3) 小川 令（形成外科学）
- (4) 服部久弥子（内科学（呼吸器・感染・腫瘍部門））
- (5) 植崎 秀彦（小児科学）
- (6) 早川 潤（小児科学）
- (7) 遠藤 康実（内科学（循環器・肝臓・老年・総合病態部門））
- (8) 稲見 茂信（内科学（循環器・肝臓・老年・総合病態部門））
- (9) 林 明聡（内科学（循環器・肝臓・老年・総合病態部門））
- (10) 一宮 哲哉（精神医学）

6. 日本医科大学医学会特別講演会について

平成 20 年度医学会特別講演会は 8 回開催した。講演会の要旨は、日本医科大学医学会雑誌に掲載している。最近の特別講演会開催数は別表 1 のとおりである。

7. 大学院委員会と共同開催している医学会学術集会について

平成 14 年 5 月より大学院委員会と共同開催している学術集会は、平成 21 年度も引き続き共同で開催している。また、平日の午後 5 時以降開催の特別講演は昼夜開講の本学大学院の認定講義の対象となり、認定された場合、聴講者は単位認定となる。

編集関係（内田編集担当理事）（J Nippon Med Sch・日医大医学会誌）

1. 平成 20 年 11 月より J-STAGE のシステムを利用して電子投稿を開始した。（J Nippon Med Sch・日

医大医会誌)

2. 国立国会図書館デジタルアーカイブ (PORTA) へのコンテンツ提供許諾について4月17日開催の医学会役員会にて検討した結果, 本誌コンテンツを提供することになった. (J Nippon Med Sch・日医大医会誌)

3. 第75巻発刊記念誌“Photogravure Collection”を平成20年12月15日に発行した. (J Nippon Med Sch)

4. 電子アーカイブの公開用ISSN下記登録予定番号が5月27日下記の通り決定した. (J Nippon Med Sch)

記

日本医科大学雑誌 online : ISSN 1884-0108

5. Aims and Scopeをホームページに掲載することになった. (J Nippon Med Sch)

6. 機関誌の発行状況について

Journal of Nippon Medical School Vol. 76 No. 1の発行状況は, 2,410部である. その配付先は名誉会員57部, 一般会員2,100部, 講読会員6部, 交換166部(外国32部), 寄贈60部(外国17部), その他21部である.

日本医科大学医学会雑誌第5巻第1号の発行状況は, 2,360部である. その配布先は, 上記と同様である.

なお, Vol. 66以降の掲載内容と和文誌第1巻以降の掲載状況は別表2のとおりである.

以上

別表1 医学会特別講演会年度別開催数

年度別	総計数	国 外	国 内	備 考
昭和62年度	9	8	1	
63年度	16	15	1	
平成元年度	21	17	4	
2年度	31	28	3	
3年度	13	13	0	後援: 1件
4年度	32	29	3	
5年度	23	18	5	
6年度	16	15	1	
7年度	15	11	4	後援: 1件
8年度	23	14	9	
9年度	25	23	2	後援: 2件
10年度	39	23	16	後援: 1件
11年度	21	17	4	
12年度	23	19	4	
13年度	24	13	11	
14年度	19	15	4	
15年度	19	10	9	
16年度	12	9	3	
17年度	12	12	—	共催: 2件
18年度	13	13	—	共催: 4件
19年度	13	10	3*	共催: 3件
20年度	8	8	—	共催: 1件
総 計	427	340	87	

*学術シンポジウム演者謝礼の一部を負担

別表 2-1 Journal of Nippon Medical School

発行年	1号の発行部数	頁	グラビア	追悼文	巻頭言	記念講演	綜説論説	原著	特集記事	臨床および実験報告	臨床医のために	症例から学ぶ	速報	集会記事	話題	解説	海外研究紹介	総会抄録議事	総目次	著者名索引	Key words index	後記	
第66巻 (1999年)	2,810	490	6	3	1	6	19	10	7	10	4	1	9	14	11	12							
			(12)	(5)	(1)	(8)	(49)	(124)	(32)	(33)	(15)	(3)	(30)	(12)	(6)	(23)	(68)	(9)	(5)	(2)	(6)		
第67巻 (2000年)	2,840	303	6	2	1	5	26	10	16	6	3	3	9	13	12	12							
			[2]	(12)	(5)	(1)	(8)	(49)	(124)	(32)	(33)	(36)	(15)	(3)	(30)	(12)	(12)	(23)	(77)	(11)	(5)	(3)	(6)
第68巻 (2001年)	2,870	636	6	4	1	5	29	6	15	9	5	2	10	8	12	8							
			[4]	(12)	(8)	(1)	(39)	(30)	(218)	(24)	(61)	(40)	(18)	(4)	(37)	(8)	(12)	(16)	(83)	(11)	(5)	(3)	(6)
第69巻 (2002年)	2,720	683	6	2	1	9	6	36	6	16	12	4		7	11	11	1						
			(12)	(4)	(1)	(59)	(37)	(249)	(24)	(76)	(55)	(26)		(37)	(14)	(9)	(2)	(82)	(11)	(5)	(3)	(6)	
第70巻 (2003年)	2,720	633	6	2	1	5	6	34	6	12	9	5		7	9	8	4						
			[3]	(12)	(4)	(1)	(36)	(36)	(240)	(25)	(44)	(34)	(23)	(32)	(12)	(8)	(9)	(92)	(12)	(4)	(4)	(6)	
第71巻 (2004年)	2,650	503	6	1	1	1	5	29		21	3		1	6									
			[6]	[1]	(1)	(24)	(37)	(202)		(100)	(13)		(5)	(23)				(60)	(10)	(4)	(4)		
			(12)	(2)	(1)	(24)	(37)	(202)		(100)	(13)		(5)	(23)				(60)	(10)	(4)	(4)		
											Case Reports	Letter to the Editor			Abstracts								
第72巻 (2005年)	2,650	406	6			10	22		22				1	1	3								
			(11)			(74)	(176)		(117)				(4)	(4)	(6)					(4)	(3)	(3)	
第73巻 (2006年)	2,580	371	6			6	18		6	21			1	1	7								
			(12)			(55)	(126)		(33)	(94)			(3)	(6)	(21)					(4)	(3)	(3)	
第74巻 (2007年)	2,530	447	6			8	19		9	23	1	1	1	6									
			(12)			(72)	(159)		(44)	(109)	(2)	(3)	(8)	(18)						(4)	(3)	(4)	
第75巻 (2008年)	2,460	376	6			6	10		8	34			1	1	9								
			(12)			(46)	(69)		(40)	(151)			(3)	(7)	(25)					(4)	(3)	(3)	
第76巻 (1~3号) (2009年)	2,410	178	3			3	5		1	13				6									
			(6)			(26)	(44)		(6)	(66)				(7)	(15)								

() は頁数, [] は英文篇数

*集会記事は, 例会・シンポジウム・特別講演会・外国人留学生研究会です。

別表 2-2 日本医科大学医学会雑誌

発行年	第1号の発行部数	頁	巻頭言	橘桜だより	グラビア	追悼文	シリーズ	記念講演	綜説論説	原著	臨床および実験報告	臨床医のために	基礎研究から学ぶ	症例から学ぶ	特集記事	症例報告	その他(試案)	話題	JNMSのページ	集会記事	会報	総会抄録議事	Key words index	著者名索引	総目次
第1巻 (2005年)	2,600	262	1	1	4	1	1	4	6		4	6		4			1	4	4	7	1	1	1	1	1
			(1)	(2)	(8)	(2)	(3)	(26)	(25)		(18)	(34)		(20)	(17)		(7)	(5)	(8)	(24)	(42)	(2)	(2)	(3)	(6)
第2巻 (2006年)	2,530	282		5	4	4	4	4	5	1	2	7		4		6	1	6	5	7	1	1	1	1	1
				(9)	(8)	(5)	(10)	(22)	(36)	(7)	(7)	(34)		(18)		(22)	(3)	(10)	(6)	(20)	(1)	(54)	(2)	(2)	(6)
第3巻 (2007年)	2,480	266		4	4	2	4	3	3	2	2	5	1	4		5	1	5	7	4	2	1	1	1	1
				(6)	(8)	(4)	(12)	(21)	(23)	(16)	(9)	(20)	(5)	(16)		(24)	(4)	(6)	(12)	(15)	(3)	(50)	(2)	(2)	(6)
第4巻 (2008年)	2,410	269		4	4	2	4	2	2	3	2	5	4	5		5		動物実験規定	3	5	4	2	1	1	1
				(7)	(7)	(4)	(13)	(16)	(13)	(26)	(8)	(24)	(20)	(21)		(21)	(7)	(4)	(6)	(14)	(4)	(47)	(2)	(2)	(6)
第5巻 (1~3号) (2009年)	2,360	181		3	3	2	3	6	3	0	0	3	4	4	4	2		3	3	2	2				
				(5)	(5)	(4)	(8)	(40)	(23)	(0)	(0)	(16)	(20)	(16)	(19)	(8)		(5)	(4)	(7)	(5)				

日本医科大学医学会平成 20 年度収支決算

自 平成 20 年 4 月 1 日
至 平成 21 年 3 月 31 日
(単位：円)

収入の部 (単位：円)

科 目	平成 20 年度 予算額	平成 20 年度 決算額	増減 (減▲)
前年度繰越金	8,504,000	8,960,205	456,205
会 費	9,552,000	10,137,000	585,000
会誌掲載料	5,592,000	6,109,815	517,815
論文掲載料	4,165,000	4,769,815	604,815
広告掲載料	1,427,000	1,340,000	▲ 87,000
雑 収 入	103,000	38,048	▲ 64,952
雑収入	100,000	19,895	▲ 80,105
利 息	3,000	18,153	15,153
助 成 金	3,448,000	3,680,000	232,000
当該年度 事業費計	18,695,000	19,964,863	1,269,863
合 計	27,199,000	28,925,068	1,726,068

支出の部 (単位：円)

科 目	平成 20 年度 予算額	平成 20 年度 決算額	増減 (減▲)
総 会 費	500,000	411,962	▲ 88,038
会誌出版費	16,050,000	14,504,157	▲ 1,545,843
印 刷 費	13,000,000	12,629,756	▲ 370,244
原 稿 料	700,000	171,000	▲ 529,000
郵 送 料	1,300,000	947,401	▲ 352,599
査読編集費	1,050,000	756,000	▲ 294,000
{ 英文査読費	{ 435,000	{ 580,000	145,000
{ 編集委員経費	{ 615,000	{ 176,000	▲ 439,000
電子ジャーナル費	1,159,000	1,184,715	25,715
奨学賞費	1,800,000	1,316,780	▲ 483,220
会 合 費	100,000	0	▲ 100,000
交 通 費	0	20,960	20,960
特別講演会費	1,335,000	505,500	▲ 829,500
記念講演会費	500,000	341,380	▲ 158,620
シンポジウム費	468,000	674,963	206,963
一般事務費	787,000	535,475	▲ 251,525
人 件 費	3,000,000	2,682,344	▲ 317,656
予 備 費	1,500,000	50,000	▲ 1,450,000
当該年度 事業費計	27,199,000	22,228,236	▲ 4,970,764
次年度繰越金	0	6,696,832	6,696,832
合 計	27,199,000	28,925,068	1,726,068

備考

注 1. 会員数 2,048 名のうち、会費納入者 1,835 名で会費納入率は、89.6%である。

注 2. 20 年度の Journal of Nippon Medical School の発行は年 6 回 (第 75 巻第 2 号～第 76 巻第 1 号)、発行部数は、14,290 部であった。日医大医学会誌の発行は、年 4 回 (第 4 巻第 2 号～第 5 巻第 1 号)、発行部数は、9,320 部である。

平成 20 年度、収入の部・当該年度事業費計 - 支出の部・当該年度事業費計 = 19,964,863 - 22,228,236 = ▲ 2,263,373 (円)

平成 22 年度日本医科大学医学会予算

自 平成 22 年 4 月 1 日
至 平成 23 年 3 月 31 日
(単位：円)

収入の部		支出の部	
科 目	金 額	科 目	金 額
前年度繰越金	5,696,000	総 会 費	500,000
会 費	8,887,000	会誌出版費	13,237,000
会誌掲載料	6,129,000	印 刷 費	10,936,000
論文掲載料	4,769,000	原 稿 料	272,000
広告掲載料	1,360,000	郵 送 料	1,137,000
雑 収 入	38,000	査読謝礼費	232,000
雑収入	20,000	英文査読費	660,000
利 息	18,000	電子ジャーナル費	1,409,000
助 成 金	3,680,000	奨学賞費	1,450,000
		会 合 費	100,000
		交 通 費	50,000
		特別講演会費	1,300,000
		記念講演会費	343,000
		シンポジウム費	675,000
		一般事務費	566,000
		人 件 費	2,800,000
		予 備 費	2,000,000
当該年度 事業費計	18,734,000	当該年度 事業費計	24,430,000
合 計	24,430,000	次年度繰越金	0
		合 計	24,430,000

財 産 目 録

平成 21 年 3 月 31 日現在

(単位：円)

科 目	金 額		
I 資産の部			
1. 流動資産			
普通預金 みずほ銀行根津支店	1,859,691		
郵便振替 本郷郵便局	737,141		
小口現金次年度繰越支払い資金	100,000		
流動資産合計		2,696,832	
2. 固定資産			
みずほ銀行根津支店（定期預金）	4,000,000		
基本財産合計		4,000,000	
正 味 財 産			6,696,832

監 査 報 告

平成 20 年度日本医科大学医学会帳簿、その他照合書類により調査の結果、収支決算は、収入および支出項目につき、正しく表示し、その内容は、公正妥当なものであることを認めます。

平成 21 年 7 月 14 日

日本医科大学医学会監事 内藤 善哉

日本医科大学医学会監事 古川 清憲

Key Words Index

Vol 5 2009

- A**
- achalasia (4) 202
 angioectasia (4) 221
 aortic dissection (3) 167
 aquaporin (2) 118
 atypical mycobacteriosis (3) 172
- B**
- basic fibroblast growth factor (4) 193
 bisphosphonate (1) 41, 47
 bone marrow stromal cells (1) 47
- C**
- cancer (3) 159
 capsule endoscopy (2) 130, (4) 221
 cerebellum (3) 152
 chronic consumption coagulopathy (3) 167
 comprehensive geriatric assessment (4) 207
 confocal laser scanning microscopy (3) 159
- D**
- diagnosis (2) 125
 differential interference contrast (3) 159
 DMAT (4) 187
 double balloon endoscopy (2) 130, (4) 221
- E**
- early gastric cancer (1) 53
 emergency medical service (4) 187
 esophageal carcinoma (4) 211
 esophageal manometry (4) 202
 esophageal motility disorder (4) 202
- F**
- facial burn (4) 225
 fixation (2) 136
 fracture (1) 41
- G**
- GABAergic synapses (3) 152
 gall bladder (1) 57
 gastric ulcer (1) 53
 gastroscopie (1) 53
- H**
- helicopter (4) 187
 hematemesis (1) 53
 hepatic vein reconstruction (1) 13
 hepatitis B or C cirrhosis (1) 13
 hepatocellular carcinoma (1) 13
- I**
- immunoelectron microscopy (4) 215
 immunofluorescence (3) 159
 immunofluorescence microscopy (2) 136
 immunohistochemistry (2) 136
 indication and timing of liver
 transplantation (1) 13
 International Study Group on Pancreatic
 Fistula definition (4) 193
 ischemic stroke (1) 47
- K**
- kidney (2) 118
- L**
- laparoscopic cholecystectomy (1) 57
 living donor liver transplantation (1) 13
- M**
- moderate-temperature burn (4) 225
 modulation (3) 152
- N**
- nanogold method (4) 215
 neuroprotection (1) 47
 non-embedding method (4) 215
 non-steroidal anti-inflammatory drugs (2) 130
- O**
- obscure gastrointestinal bleeding ... (2) 130, (4) 221
 old old (4) 207
 osteoporosis (1) 41, (2) 125

P

pancreaticoduodenectomy	(4)	193
plasticity	(3)	152
post-embedding method	(4)	215
postoperative pancreatic fistula.....	(4)	193
pre-embedding method	(4)	215
prehospital care	(4)	187
preoperative diagnosis	(1)	57
prone position	(4)	211

R

reconstruction	(4)	225
rheumatic arthritis	(3)	172

S

sauna	(4)	225
SERM.....	(1)	41
small intestinal disease	(2)	130

spinal fracture	(2)	125
submental artery perforator flap	(4)	225
synovitis.....	(3)	172

T

thoracoscopic surgery	(4)	211
three-dimensional image	(3)	159
tissue engineering	(4)	193
torsion	(1)	57
tranexamic acid	(3)	167
transplantation	(1)	47
treatment of hypertension	(4)	207

V

vasopressin	(2)	118
-------------------	-----	-----

W

water channel	(2)	118
---------------------	-----	-----

著者名索引

第5巻 2009年

A

阿部 崇 (4)184
 相本 隆幸 (1)57, (4)193
 赤石 諭史 (4)267
 秋丸 琥甫 (1)13
 明樂 重夫 (4)184
 秋山 輝 (4)256
 青木 雅代 (4)270
 青木見佳子 (3)148
 青山 純也 (1)65
 有馬 保生 (1)57
 阿曾 亮子 (4)254
 吾妻安良太 (4)236

B

坊 英樹 (1)53

C

張 一光 (4)243

E

江原 彰仁 (2)130, (4)221
 遠藤 康実 (4)251
 榎本 豊 (4)260
 江浦 重義 (4)270

F

藤森 俊二 (2)130, (4)221
 藤原 正和 (1)4
 深見 武彦 (4)273
 布施 明 (2)141
 二神 綾子 (3)148

G

元文 芳和 (2)125

H

濱崎 義成 (4)254
 原 真由美 (4)255
 原田 未那 (4)257
 腹子あきこ (4)261
 長谷部 孝 (1)4
 羽田 朋人 (4)271
 服部久弥子 (4)249

早川 潤 (4)250
 林 綾子 (4)261
 林 明聡 (4)252
 平井 博 (3)172
 平間 章郎 (4)262
 平山 悦之 (2)74, (3)167
 星原 芳雄 (4)202
 百束 比古 (4)225, 268

I

市川 智子 (4)184
 一宮 哲哉 (4)252
 飯村 剛史 (4)269
 稲毛 俊介 (4)263
 稲見 茂信 (4)251
 磯部 宏昭 (4)259
 伊藤 博元 (1)41, (2)73
 伊藤 末博 (1)9
 岩上 正明 (4)264
 岩切 勝彦 (4)202

K

香川 浩 (4)183
 梶本 雄介 (4)273
 亀山 澄子 (4)260
 神谷 信雄 (1)47
 金子 貴久 (1)65
 金子 朋広 (4)262
 片山 博徳 (4)259
 片山 泰朗 (1)47
 加藤 貴雄 (2)74, (3)146
 河邊 京子 (4)266
 川田 智之 (3)176
 河路 秀巳 (1)41
 川見 典之 (4)202
 川名 誠司 (3)148
 川並 汪一 (1)4, (2)95
 川内 敬子 (4)244
 木村 真人 (1)11
 岸田 浩 (2)80
 小相澤美香 (4)261
 小林 剛 (2)130, (4)221
 小池 幸子 (4)269
 近藤 恭司 (1)53
 近藤 幸尋 (4)239

琴寄 誠 (4)202
 香西 達一 (4)267
 久保 一人 (4)269
 久保田麻紗美 (4)255
 汲田伸一郎 (3)167
 栗林 茂彦 (4)263
 久志本成樹 (4)234

M

真々田裕宏 (1)57
 丸木 雄太 (1)66
 丸山 弘 (4)211
 増岡 孝浩 (1)68
 又吉 武光 (4)265
 松本 尚 (4)187
 松本早栄子 (1)68
 松下 晃 (4)246
 松谷 毅 (4)211
 松崎 利行 (2)118, (4)215
 松崎つや子 (4)257
 峯 克也 (4)184
 三井 啓吾 (2)130, (4)221
 三石 剛 (4)269
 三浦 義彦 (4)264
 宮 敏路 (4)240
 宮本 正章 (1)33
 宮下 正夫 (4)237
 水野 杏一 (1)6, 33,
 (2)74, 75, (3)150, 167
 森下 実 (3)172
 森末 遼 (1)66
 村上 大介 (3)150
 村上 正洋 (4)268
 村田 広茂 (3)167

N

長峯 朋子 (1)64
 内藤 善哉 (3)159
 中村 洋 (3)172
 中村 利枝 (4)257
 中村 慶春 (1)57
 中野 博司 (4)207
 中尾 淳一 (4)266
 奈良 慎平 (4)267
 檜崎 秀彦 (4)249

成田 宏介 (4)272
 西川 晃司 (4)211
 西村 泰司 (2)109
 西野 武士 (2)102
 Noro Sachiko (4)265

O

小川 令 (4)225, 248, 270
 小川早恵子 (4)260
 小原 信 (4)262
 小原 俊彦 (2)74
 大橋美和子 (1)64
 岡 敦子 (1)4
 岡松健太郎 (1)6
 大川 咲奈 (4)258
 大久保公裕 (1)61
 大森 康高 (4)268
 小野 真平 (4)225
 折茂 英生 (4)238
 大下 順子 (4)264
 太田 亮 (4)247
 小澤 一史 (4)215

R

李 英姫 (4)247
 劉 愛民 (4)258

S

齋藤 文仁 (3)152
 堺 則康 (4)266
 坂井田 功 (1)27
 坂本 長逸 (2)130, (4)202,
 221
 佐野 弘仁 (4)202
 笹島 耕二 (4)211
 澤 芳樹 (1)22
 澤井 啓介 (4)262

清野 精彦 (1)6, (2)75,
 (3)150
 瀬尾 継彦 (2)130
 重見 大介 (1)67
 篠山 明宏 (4)258
 須田 智 (1)47
 須賀 理絵 (4)273
 鈴木 美希 (4)256
 鈴木 美紀 (4)259

T

立原 章年 (3)172
 田口 明彦 (1)38
 田尻 孝 (1)13, 53, 57,
 (2)113
 高木 元 (1)33, (3)167
 高木 郁代 (1)33
 高橋 陽子 (2)130, (4)221
 高野 仁司 (1)33, (3)167
 高尾 麻子 (4)264
 高山 良子 (4)266
 竹之内研二 (3)172
 竹下 俊行 (4)184
 滝沢まどか (4)272
 瀧澤 俊広 (2)135, 136
 田中 啓治 (3)167
 田中 宣威 (1)2
 田中 周 (2)130, (4)221
 田中由理子 (4)202
 谷合 信彦 (1)13, 57
 太良 修平 (1)33
 辰口 篤志 (2)130, (4)221
 寺井 崇二 (1)27
 戸田由美子 (4)255
 戸田 諭補 (4)263
 時田 祐吉 (3)167
 徳永 昭 (1)53

富山 僚子 (4)184
 豊田 哲鎬 (1)53
 坪井 一平 (3)167
 築野 香苗 (4)255

U

内田 英二 (4)193, 211
 上田 雅之 (1)47, (4)241
 上田太一郎 (1)67
 梅澤 裕己 (4)267
 梅澤まり子 (4)202
 浦 裕之 (4)272

W

若林あや子 (4)245
 渡邊 淳 (4)256
 渡邊健太郎 (4)242
 渡辺 昌則 (1)53

Y

山田 章善 (4)271
 山田 光輝 (4)211
 山田祐希江 (4)221
 山初 和也 (1)57
 山本 真功 (2)75
 山本 良也 (4)271
 山脇 博士 (4)273
 八島 正明 (2)74
 安武 正弘 (1)33
 横室 茂樹 (1)57
 横田 裕行 (2)141
 米澤 真興 (2)130, (4)221
 吉田 寛 (1)13, 57
 吉田 和弘 (2)88
 吉村 明修 (4)254
 吉岡 太郎 (3)172

日本医科大学医学会雑誌

第5巻(平成21年)総目次

(第1号—第4号)

橋桜日より

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
医師不足に、想う	伊藤 博元	73
日本医科大学付属病院に新設された総合診療センターの紹介	加藤 貴雄	146
基礎科学の役割—主に物理学について—	香川 浩	183

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・藤原 正和・川並 汪一・岡 敦子	4
心室細動中に認められた Spiral Wave	八島 正明・小原 俊彦・平山 悦之・加藤 貴雄・水野 杏一	74
皮膚疾患の臨床診断におけるダーモスコピーの有用性	二神 綾子・青木見佳子・川名 誠司	148

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・清野 精彦・水野 杏一	6
冠動脈血管内超音波 (IVUS: intravascular ultrasound と Virtual Histology-IVUS: VH-IVUS) について (III)	山本 真功・清野 精彦・水野 杏一	75
光干渉断層法 (Optical Coherence Tomography; OCT) (IV)	村上 大介・清野 精彦・水野 杏一	150
5. 生殖補助医療		
高度生殖補助医療の動向 (I)	阿部 崇・富山 僚子・市川 智子・峯 克也・明樂 重夫・竹下 俊行	184

追悼文

故 奥富敬之名誉教授 (歴史学) を偲ぶ	伊藤 末博	9
故 遠藤俊吉名誉教授を偲んで	木村 真人	11

定年退職教授記念講演会講演要旨

循環器疾患における病態把握の重要性とその臨床的意義	岸田 浩	80
前立腺について“昔と今”	吉田 和弘	88
血液—組織関門 (Blood-Tissue Barrier) の病理学	川並 汪一	95
生物は蛋白分子を上手に使わける: 哺乳類動物による蛋白工学と蛋白質の精緻さと柔らかさ	西野 武士	102
基礎研究と臨床研究の一部の紹介	西村 泰司	109
私の歩んだ肝臓病学と内視鏡外科学	田尻 孝	113

綜 説

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	13
細胞膜水チャネル, アクアポリン: 腎臓を中心にして	松崎 利行	118
小脳 GABA 作動性シナプス伝達の修飾作用	齋藤 文仁	152
病院前救急診療からみる救急・災害医療体制の将来像	松本 尚	187
膝頭十二指腸切除術と術後膝液瘻 膝液瘻の完全克服をめざして	相本 隆幸・内田 英二	193

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・坂井田 功	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・高木 元・太良 修平 高野 仁司・高木 郁代・安武 正弘・水野 杏一	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・伊藤 博元	41
骨粗鬆症性脊椎椎体骨折	元文 芳和	125
小腸疾患診療の進歩	藤森 俊二・高橋 陽子 江原 彰仁・小林 剛・瀬尾 継彦・三井 啓吾 米澤 真興・田中 周・辰口 篤志・坂本 長逸	130
食道運動障害の診断	岩切 勝彦・川見 典之・梅澤まり子・佐野 弘仁 田中由理子・琴寄 誠・星原 芳雄・坂本 長逸	202
後期高齢者の臨床的特徴と高血圧治療	中野 博司	207
腹臥位胸腔鏡下食道切除術	松谷 毅・内田 英二・丸山 弘・西川 晃司・山田 光輝・笹島 耕二	211

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・神谷 信雄・須田 智・片山 泰朗	47
新シリーズ「組織細胞化学シリーズ (若手研究者へのヒント)」に向けての序言	瀧澤 俊広	135
2. 組織細胞化学シリーズ (若手研究者へのヒント)		
光学免疫組織化学の基礎：固定と凍結切片を用いた蛍光免疫組織化学 (1)	瀧澤 俊広	136
共焦点レーザー顕微鏡による形態、機能解析： マルチモード顕微鏡による癌細胞の形態、機能解析の実際 (2)	内藤 善哉	159
免疫電子顕微鏡法の基礎 (3)	小澤 一史・松崎 利行	215

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・豊田 哲鎬・近藤 恭司 渡辺 昌則・徳永 昭・田尻 孝	53
偽腔開存型急性大動脈解離に伴う慢性消費性凝固障害に対し 抗線溶療法が著効した1例	坪井 一平・平山 悦之・村田 広茂 高野 仁司・高木 元・水野 杏一 時田 祐吉・田中 啓治・汲田伸一郎	167
繰り返し小腸出血に対して複数回のカプセル内視鏡をガイドに ダブルバルーン内視鏡で治療した1例	藤森 俊二・山田祐希江・高橋 陽子 江原 彰仁・小林 剛・三井 啓吾・米澤 真興 田中 周・辰口 篤志・坂本 長逸	221

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	57
関節リウマチに合併した非定型抗酸菌感染による手関節腱鞘滑膜炎の1例	森下 実・平井 博 吉岡 太郎・立原 章年・竹之内研二・中村 洋	172

サウナによる顔面重症熱傷の1再建例	小野 真平・小川 令・百東 比古	225
-------------------------	------------------	-----

話 題

スギ花粉症に対する舌下免疫療法	大久保公裕	61
日本医科大学が行っている DA (Doctor Ambulance) 制度の運用について	布施 明・横田 裕行	141
メタボを予防する：生活習慣を見直そう	川田 智之	176

JNMS のページ

Journal of Nippon Medical School Vol. 76, No. 1 (2009年2月発行)	63
Journal of Nippon Medical School Vol. 76, No. 2 (2009年4月発行)	142
Journal of Nippon Medical School Vol. 76, No. 3 (2009年6月発行)	178
Journal of Nippon Medical School Vol. 76, No. 4 (2009年8月発行)	228
Journal of Nippon Medical School Vol. 76, No. 5 (2009年10月発行)	229

集会記事

日本医科大学医学会特別講演会講演要旨 (第437・438回)	144
日本医科大学医学会特別講演会講演要旨 (第439・440回)	230
日本医科大学医学会特別講演会講演要旨 (第441・442・443・444回)	231
日本医科大学医学会特別講演会講演要旨 (第445回)	233
2007年度第4学年臨床配属成果発表会	64

第77回日本医科大学医学会総会抄録

新任教授特別講演

1. 重症外傷へのわれわれの挑戦：外傷急性期凝固異常の病態把握, multidisciplinary damage control と open abdominal management
2. 世界に先駆けることの難しさと重要性：間質性肺炎の新薬開発
3. 食道癌治療の最近の進歩
4. 硬い組織はどうしてできるのか？：石灰化のメカニズムとアルカリホスファターゼ
5. 泌尿器科腫瘍における低酸素応答因子とその制御に関して

臨床教授特別講演

1. 固形癌の個別化治療：薬物動態学の立場から

同窓会医学研究助成金受賞記念講演

1. 神経疾患における遅発性神経細胞障害に対する脳保護・再生療法
2. 血流依存性血管拡張反応 (FMD) の経時的評価法の確立
3. 難治性膵臓癌の新たな治療戦略とその基礎的研究

平成20年度丸山記念研究助成金受賞記念講演

1. p53の機能欠損に伴う Warburg 効果とこれに惹起されるシグナルネットワークの解明
2. 経口ワクチンによる抗腫瘍免疫誘導法の開発
3. Neuropilin-1 を標的とした膵癌に対する新たな治療法の開発

海外留学生講演

- Prostaglandin (PG) E₂ の肺線維芽細胞の遊走, および Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT) における気道上皮細胞の遊走に対する作用 The Effects of Prostaglandin (PG) E₂ on Migration of Human Lung Fibroblast and Bronchial Epithelial Cells with Special Reference to the Role of Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT)
- 血流増加における外側方向の血管リモデリングで、マトリックスメタロプロテインアーゼが果たす役割
- 細胞はいかに力を感じるか：細胞力学と組織工学・創傷治癒学
- Why does Health care associated Pneumonia Lead to Worse Outcomes than Community-acquired Pneumonia ?

CD137 Agonistic Antibody Prevent Cancer through Antigen-Specific Memory T Cells	植崎 秀彦	249
ヘモグロビン異常症に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療の実現に向けて	早川 潤	250
New Mechanisms of Regulation of Mast Cell Activation and Modulation of S100A8 Gene Expression	遠藤 康実	251
光干涉断層法 (OCT) による冠動脈ステント留置後の新生内膜に関する研究	稲見 茂信	251
カテコラミン誘発性多形性心室頻拍の予後と心事故危険因子 Incidence and Risk Factors of Arrhythmic Events in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia	林 明聡	252
双生児における卵性による脳内神経伝達機能差に関する PET 研究	一宮 哲哉	252

会 報

定例 (4 月) 日本医科大学医学会役員会議事録	70
定例 (7 月) 日本医科大学医学会役員会議事録	71
定例 (10 月) 日本医科大学医学会役員会議事録	179
定例 (1 月) 日本医科大学医学会役員会議事録	180
展示発表	254
総会記事	275
Key Words Index	281
著者名索引	283
日本医科大学医学会雑誌 第 5 巻総目次 (第 1 号—第 4 号)	I—VI

NIHON IKA DAIGAKU IGAKKAI ZASSHI

Vol 5 (No 1—4)

(2009)

CONTENTS

Photogravures

- Xenopus laevis* Embryo as a Tool for *in vivo* Analysis of
Gene Function.....Takashi Hasebe, Masakazu Fujiwara, Oichi Kawanami, Atsuko Ishizuya-Oka... 4
- Spiral Wave during Ventricular FibrillationMasaaki Yashima, Toshihiko Ohara,
Yoshiyuki Hirayama, Takao Katoh, Kyoichi Mizuno... 74
- Efficiency of Dermoscopy for the Clinical Diagnosis of Skin Disease...Ayako Futagami, Mikako Aoki, Seiji Kawana...148

Series: Color Atlas

4. Novel Coronary Imaging
Insight into the Acute Coronary Syndromes
from Angioscopic Studies (II)Kentarō Okamoto, Yoshihiko Seino, Kyoichi Mizuno... 6
- Coronary Intravascular Ultrasound Imaging: Application of Intravascular Ultrasound (IVUS)
and Virtual Histology IVUS (VH-IVUS) (III)Masanori Yamamoto, Yoshihiko Seino, Kyoichi Mizuno... 75
- Optical Coherence Tomography (IV)Daisuke Murakami, Yoshihiko Seino, Kyoichi Mizuno...150
5. Assisted Reproductive Technology
A Trend of Assisted Reproductive Technology (I)Takashi Abe, Ryoko Tomiyama, Tomoko Ichikawa,
Katsuya Mine, Shigeo Akira, Toshiyuki Takeshita...184

Reviews

- Living Donor Liver Transplantation in Japan ...Nobuhiko Taniai, Koho Akimaru, Hiroshi Yoshida, Takashi Tajiri... 13
- Water Channel Aquaporins with a Special Focus on the KidneyToshiyuki Matsuzaki...118
- Modulation of Cerebellar GABAergic Synaptic TransmissionFumihito Saitow...152
- The Future of Emergency Medical Service System Based
on Prehospital Emergency Medical Care.....Hisashi Matsumoto...187
- Postoperative Pancreatic Fistula after Pancreaticoduodenectomy:
Toward "Zero Pancreatic Fistulas"Takayuki Aimoto, Eiji Uchida...193

Special Features (The Present State and Future Prospects of Regenerative Medicine)

- Regeneration Therapy for Severe Heart FailureYoshiki Sawa... 22
- Current Status and Future Perspective for Autologous Bone Marrow Cell Infusion
Therapy for Liver Cirrhosis PatientsShuji Terai, Isao Sakaida... 27
- 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, Kyoichi Mizuno... 33
- Novel Therapeutic Strategy Against Stroke by Bone Marrow Cell TransplantationAkihiko Taguchi... 38

Notes for Clinical Doctors

- Diagnosis and Treatment of OsteoporosisHidemi Kawaji, Hiromoto Ito... 41
- Osteoporotic Vertebral FractureYoshikazu Gembun...125
- Progress of Diagnoses and Treatments for Small Intestinal DiseasesShunji Fujimori,
Yoko Takahashi, Akihito Ehara, Tsuyoshi Kobayashi,
Tsuguhiko Seo, Keigo Mitsui, Masaoki Yonezawa,
Shu Tanaka, Atsushi Tatsuguchi, Choitsu Sakamoto...130

- Achalasia and Nonachalasia Esophageal Motility DisordersKatsuhiko Iwakiri, Noriyuki Kawami,
Mariko Umezawa, Hirohito Sano, Yuriko Tanaka,
Makoto Kotoyori, Yoshio Hoshihara, Choitsu Sakamoto...202
- Clinical Feature and Treatment of Hypertension in Patients 75 Years or OlderHiroshi Nakano...207
- Thoracoscopic Esophagectomy with the Patient in the Prone PositionTakeshi Matsutani, Eiji Uchida,
Hiroshi Maruyama, Koji Nishikawa, Koki Yamada, Koji Sasajima...211

Lessons from Basic Research

1. Neuroscience Series

- Transplantation of Bone Marrow Cells
in a Focal Ischemia Model (6)Masayuki Ueda, Nobuo Kamiya, Satoshi Suda, Yasuo Katayama... 47

2. Histochemistry Series

- Light Microscopic Immunohistochemistry:
Fixation and Immunofluorescence Microscopy Using Cryostat-sections (1)Toshihiro Takizawa...136
- Morphological and Functional Analyses of Cells, Using Confocal Laser Scanning Microscopy System:
Example for Morphological and Functional Analyses of Cancer Cells,
Using Multi-mode Microscopy System (2)Zenya Naito...159
- The Fundamentals of Immunoelectron Microscopy (3)Hitoshi Ozawa, Toshiyuki Matsuzaki...215

Lessons from Clinical Practice

- A Case of Gastric Cancer Diagnosed by Endoscopy Performed for Bleeding
from a Coexisting Gastric UlcerHideki Bou, Tetsutaka Toyoda, Kyouji Kondou,
Masanori Watanabe, Akira Tokunaga, Takashi Tajiri... 53
- A Case of Acute Aortic Dissection with Chronic Consumption Coagulopathy Successfully
Treated with Antifibrinolytic Therapy.....Ipei Tsuboi, Yoshiyuki Hirayama, Hirosige Murata, Hitoshi Takano,
Gen Takagi, Kyoichi Mizuno, Yukichi Tokita, Keiji Tanaka, Shinichiro Kumita...167
- Usefulness of Plural Capsule Endoscopies and Double Balloon Endoscopies for Treatment of
Obscure Gastrointestinal BleedingShunji Fujimori, Yukie Yamada, Yoko Takahashi, Akihito Ehara,
Tsuyoshi Kobayashi, Keigo Mitsui, Masaoki Yonezawa, Shu Tanaka, Atsushi Tatsuguchi, Choitsu Sakamoto...221

Case Reports

- A Case Report of Acute Torsion of the Gallbladder Diagnosed PreoperativelyKazuya Yamahatsu,
Hiroshi Yoshida, Yasuhiro Mamada, Nobuhiko Taniai, Yasuo Arima,
Shigeki Yokomuro, Takayuki Aimoto, Yoshiharu Nakamura, Takashi Tajiri... 57
- A Case of Tenosynovitis Due to *Mycobacterium abium* Complex in a Patient
with Rheumatoid ArthritisMinoru Morishita, Hiroshi Hirai, Taro Yoshioka,
Akitoshi Tachihara, Kenji Takenouchi, Hiroshi Nakamura...172
- A Case of Severe Moderate-temperature Facial Burn Due to a Heated Floor
in a Japanese SaunaShimpei Ono, Rei Ogawa, Hiko Hyakusoku...225

査読をお願いした先生方へ

日本医科大学医学会雑誌は、2005年2月創刊以来、査読制度を導入し最適と考えられる先生方に編集委員会から査読をお願いしております。

審査にあられた先生方のご協力によって、論文の質的向上は目覚ましいものがあります。この1年間に本誌編集委員会より査読をお願いいたしました諸先生方のご氏名を誌上に掲載し、謝辞に代えさせていただきます。

平成21年10月

日医大医会誌編集委員会

編集主幹 加藤 貴雄

担当者一覧

藤井 信人	藤森 俊二	藤本 和久	福田 悠	福永 慶隆	原田 嘉夫	雪吹 周生
飯野 靖彦	川井 真	北川 泰之	牧野 浩司	益子 邦洋	三宅 一昌	宗像 一雄
野村 務	里村 克章	新谷 英滋	鈴木 英之	高橋 秀実	安武 正弘	横井 公良

(ABC 順敬称略)

査読をお願いした先生方へ

Journal of Nippon Medical School では、1987 年 11 月より査読制度を改正し、ご専門の先生方に編集委員会から査読をお願いしております。審査にあられた先生方のご協力によって、論文の質的向上には目覚しいものがあります。この 1 年間に、本誌編集委員会より査読をお願いいたしました諸先生方のご氏名を誌上に掲載し、謝辞に代えさせていただきます。

平成 21 年 10 月

JNMS 編集委員会

編集主幹 加藤 貴雄

担当者一覧

秋元 正宇	明樂 重夫	青木 律	青木 孝文	有馬 保生	浅野 健	壇 和夫
江本 直也	藤倉 輝道	藤森 俊二	深澤 隆治	福田 悠	芳賀 駿介	葉山 修陽
平岡 美紀	石渡 俊行	伊藤 保彦	勝部 康弘	勝田 悌実	川井 真	川上 康彦
北村 伸	駒場 祐一	古明地弘和	久志本成樹	三宅 一昌	三宅 弘一	宮本 正章
宮下 正夫	宗像 一雄	村澤 恒男	中塚 雄久	小原 俊彦	大久保善朗	ルビーパワーカー
佐藤 直樹	澤泉 卓哉	澤 倫太郎	清家 正博	清水 秀治	杉原 仁	高瀬 真人
竹田 晋浩	植田 高弘	臼杵 二郎	渡邊 淳	渡邊 浩	山口 文雄	山口 朋禎
安武 正弘	米山 剛一	吉田 寛				

(ABC 順敬称略)

誓約書・著作権委譲書

日本医科大学医学会雑誌に投稿した下記の論文は他誌に未発表であり、また投稿中でもありません。また、採択された場合にはこの論文の著作権を日本医科大学医学会に委譲することに同意いたします。なお、本論文の内容に関しては、著者（ら）が一切の責任を負います。

論文名

氏名（自署）

日付

No. 1

No. 2

No. 3

No. 4

No. 5

No. 6

No. 7

No. 8

No. 9

No. 10

注：著者は必ず全員署名して下さい。

日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)