

日本医科大学医学雑誌

第6巻 2010年4月 第2号

目次

INDEX

- 橘桜だより
大学図書館の現状と雑感 芝崎 保 54
- グラビア
乳房増大術後遺症：シリコンと炭化水素系物質の重複注入例の画像診断 百束 比古 他 56
- シリーズ カラーアトラス
6. High Resolution Manometryによる食道運動の評価：アカラシア（Ⅱ） 岩切 勝彦 他 58
7. 頭頸部癌の治療：頭頸部癌切除後の遊離組織移植による再建術（Ⅰ） 横島 一彦 他 61
- 定年退職教授記念講演会講演要旨
臨床に呼応した病理診断のあり方 前田昭太郎 64
消化器癌治療と創傷治癒研究を目指した—外科医の感慨 徳永 昭 70
私と研究 八木 聰明 78
- 臨床医のために
食道癌手術における腹腔鏡下胃管作製と再建術 松谷 毅 他 84
- 話 題
新型インフルエンザパンデミックの本質 熊谷 善博 88
日本医科大学における医学生を対象にしたパンデミックドリル 秋山 健一 他 89
- JNMSのページ
Journal of Nippon Medical School Vol. 77, No. 2 Summary 90
- 集会記事
日本医科大学医学会特別講演会講演要旨 92

平成 22 年度日本医科大学医学会奨学賞候補者募集

平成 22 年 4 月 15 日

会員各位

日本医科大学医学会
会長 田尻 孝

下記により日本医科大学医学会奨学賞候補者を公募します。

1. 応募規定

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

2. 申込方法

応募者は、本学の基礎科学・基礎医学・臨床医学および付置施設の専任の教授（臨床教授・診療教授を含む）からの推薦書を添え、所定の申請用紙²⁾に記入のうえ、お申し込み下さい。なお、申請書、推薦書、履歴書³⁾、主要論文⁴⁾（3 篇以内）を本書 1 部（押印必要）と電子データ（PDF）を併せてご送付下さい。

3. 締切期日：平成 22 年 5 月 14 日

4. 申込先：〒113-8602 東京都文京区千駄木 1 丁目 1 番 5 号

日本医科大学医学会事務局（日本医科大学事務局学事部大学院課内*）

5. 賞の選考は、本医学会内に選考委員会を設けて行います。

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

6. 授賞内定期日：平成 22 年 7 月下旬の予定

7. 授賞式は、第 78 回日本医科大学医学会総会において行います。受賞者には、賞状、副賞および記念品が贈られます。また、当日、受賞研究内容を講演していただきます。

8. 平成 22 年度に同様の内容での学内の他の賞へ応募されている方はご遠慮下さい。

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

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

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

³⁾研究協力者も提出して下さい。

⁴⁾最近の数年間に発表した研究課題に関する論文。

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

お問い合わせ先：医学会事務局 五箇（直通電話：03-5814-6183 内線：5314 番

Fax：03-3822-3759 E-mail：manms@nms.ac.jp)



大学図書館の現状と雑感

芝崎 保

日本医科大学図書館長
大学院医学研究科/医学部 教授（生体統御科学）

本学図書館長として寄稿の機会を頂きましたので、図書館が直面している現状について紹介させていただきます。本学図書館は現在電子ジャーナルも含めて約7000誌の洋雑誌を揃えています。その多くは本学教職員の教育、研究に必要なものですが、なかには利用頻度の極めて少ないものもあります。なぜ、利用頻度の少ない、あるいはほとんど利用されていない雑誌を契約しているのかとお思いの方がいらっしゃると思います。私もかつてそう思っておりましたが、国外の大手出版社や代理店の経営戦略のしたたかさを知ると納得できます。彼らは利用頻度の高い雑誌を中心に多くの雑誌をパッケージにして売り込むために、本学で利用頻度が低いと思われる雑誌でもパッケージの中に含まれていると契約せざるを得ません。すなわち必要な雑誌だけを契約することができないようになっていくのです。その上雑誌の価格を毎年約7%ずつ上げています。このため同じ雑誌を継続購入していても年々雑誌購入経費は増え続けます。これに対応するために一昨年から活動が再開した図書委員会で、電子ジャーナルと冊子体の両者を契約している雑誌に関しては冊子体の契約を中止するという方針が決まりました。出版社が電子媒体の値段を高く設定しているため、冊子体を止めてもその分の節減金額はわずかなものですが、何とか経費削減に努めています。

このように、一部の大手外国出版社が世界的な規模で大学図書館を思うがままにコントロールしているのが現状です。科学雑誌を扱う出版社は科学情報の速やかな国際的伝達、普及、文化の継承、発展を企業使命としてその活動を展開していると思っておりました。もちろん、われわれがそうであると信じている企業倫理に基づいて活動している出版社は多く存在するでしょう。しかしながら、恐らく経営戦略上でしょうが武器産業にも関与し、多くの批判を浴びたためにそれから撤退せざるをえなかった、とんでもない外国の出版社もあります。こんな出版社の企業戦略に従わざるを得ない現状には憤りさえ覚えます。このような状況を打破するにはわが国の大学図書館間の団結が不可欠であり、しばらくの間電子ジャーナルの継続契約を一齐に打ち切るくらいの覚悟が必要ですが、利用者にとってこれだけ高まった電子ジャーナルの利便性を考えますとそこまでは踏み切れず、ジレンマ状態にあるといえます。

私達の研究には多額の税金が補助金として使われています。わが国でも多くの学会が英文雑誌を発行していますが、大多数の研究者はその補助金を基に遂行された研究の成果を国外のより評価の高い雑誌に投稿しています。そして、それら論文の掲載雑誌を上述のごとく外国出版社から購入させられているのです。すなわち、税金を使って得られたわが国の多くの研究成果に関する情報を、再び高額な契約料（税金が含まれています）を払って国外の雑





誌社から買い取っているのです。何ともおかしな構造ではないでしょうか。海外の大手出版社とわが国の大学図書館との力関係を少しでも改善するためにも、科学立国を目指す国策の一つとしても、国内学会の個々の英文雑誌の領域を超えた、海外からの論文が掲載論文の大部分を占めて国際的に一流と認められるような英文科学雑誌をわが国に育てるべきであると強く思います。

他の予算と同様に図書館の予算も減額の方角に進んでいます。前述のように図書委員会はこの厳しい現実への対応を図るべく、限られた予算で最良の方法を選択するために活動していますが、その対応も次第に限界に近づきつつあるのではないかと考えられます。幸い電子ジャーナルの契約料の一部は国に申請し、その補助金を受け取ることができます。例えば、昨年度は8,470万円を申請し、4,154万円程の補助金を取得しています。これは本学予算の経費削減に大いに役立っていますが、補助対象最高申請額が1億円のため、そろそろ電子ジャーナル契約料の増額を抑えなければならなくなってきていますので、今後ますます厳しい対応が必要とされます。

電子ジャーナル化が進んだ現在でも、単行書、雑誌類の閲覧、自習、論文作成等のために、年間延べ76000人余りの方が中央図書館に入館されています。ここ数年間は年に1.4—1.5億円が本学の図書館予算に使われています。これら図書館の資産を最大限に有効利用して頂きたいと図書館職員は願っています。研修医や学生諸君の教育に必要な図書のアンケート調査を図書委員会で行っており、可能な限り今後も図書の充実を計っていきたいと考えています。限りある予算の中で図書館をさらに良いものにしていきたいと望んでおりますので、利用者の皆様のご意見を図書館や、利用者の代表である図書委員会に是非お寄せ下さい。

(受付：2009年10月30日)

—グラビアー—

乳房増大術後遺症

シリコンと炭化水素系物質の重複注入例の画像診断

百東 比古¹ 水野 博司¹ 汲田伸一郎²¹日本医科大学大学院医学研究科形態機能再生再建医学²日本医科大学大学院医学研究科臨床放射線医学

Picture Diagnosis of a Case with Silicone and Hydrocarbon Injection into the Breasts for the Purpose of Augmentation Mammoplasty

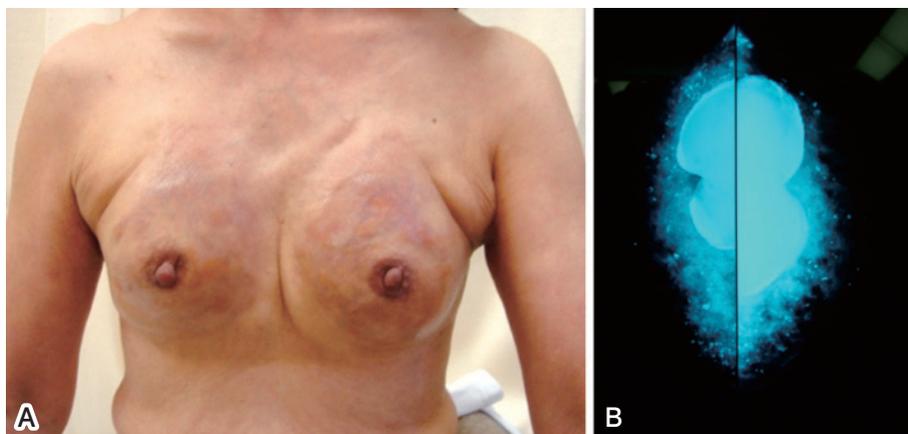
Hiko Hyakusoku¹, Hiroshi Mizuno¹ and Shinichiro Kumita²¹Department of Plastic, Reconstructive and Regenerative Surgery, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School²Department of Clinical Radiology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Fig. 1A, B

異物の埋入あるいは注入による乳房増大術（豊胸術）は本邦では1950年頃より一部のいわゆる美容整形施設（現在は美容整形という文言は使わない。美容外科が正しい）で行われ、爾来様々な物質が登場し方法も注入からバッグの埋入、そして近年またハイドロジェル系物質の注入の復活、と変遷してきた。しかしそれらの結果には問題があり、多くの患者はしこりの発生、それによる乳癌発見の阻害、ヒト・アジュバント病罹患の不安などに悩まされている。本グラビアーでは古い注入法において1回目で炭化水素系異物を、2回目でシリコン系異物を注入されたと見られる極めて珍しい症例の画像を提示する。

症 例

74歳女性

主訴：両側乳房の硬結

現病歴：22歳時（1960年頃）に豊胸目的で注入物による両側乳房増大術施行。その後35歳時（1970年代）に再度豊胸目的で注入物による乳房増大術を受ける。45歳頃より、両側乳房の搔痒感、硬結出現し、近年では表層皮膚

の色調の変化も出現し、受診。

考 察

1950年代から1970年代中心に施行されたと思われる注入法による乳房増大術では、注入剤として前期にはパラフィンやワセリンなどの炭化水素系物質が使用され、後期にはシリコン系の液やジェルの使用が報告されている¹。しかし、これらが使用された期間には重複する部分があるので、画像による診断が必要である。その骨子は、X線画像で炭化水素系物質自体は透亮像を呈し、シリコン系物質は陰影を呈するということである²。ただし、異物を取り込んだ異物肉芽腫は炭化水素系物質でも陰影を呈するのでその中に存在する異物自体の画像で診断する。また、われわれは摘出した異物をNMR（核磁気共鳴）解析によって同定し画像と照合して診断表を作成し初めて世界に発表した。それによると、MRI画像では炭化水素系物質はT1強調像で周囲組織とほぼ等信号、T2強調像で低信号、シリコン系物質ではそれぞれ低～等信号、高信号になることがわかっている³。

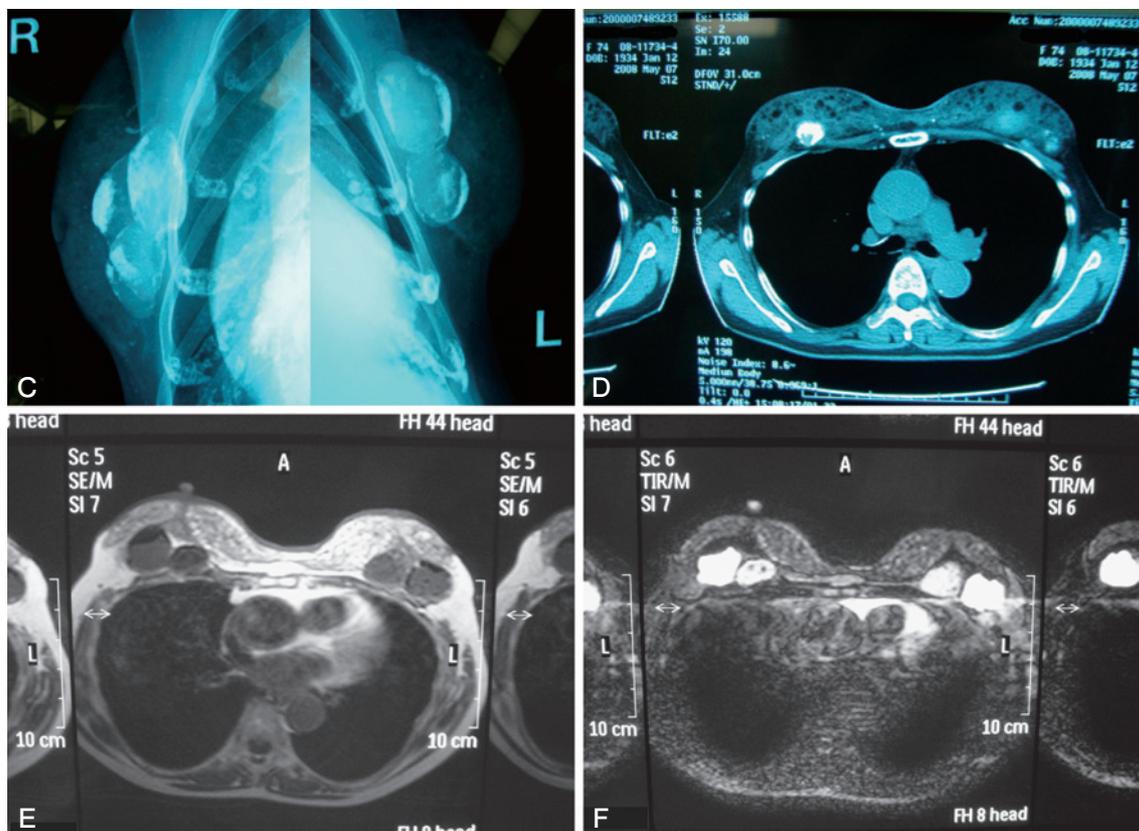


Fig. 1C, D, E, F

Fig. 1A 初診時の臨床像。両側乳房の皮膚と癒着した硬結を有した。

Fig. 1B マンモグラフィ像。シリコンによる辺縁平滑な腫瘤影を形成している。周囲の雲状陰影は異物肉芽腫であり、その中に炭化水素系異物による粒子状の透亮像が見られる。

Fig. 1C X線軟部撮影像。異物の位置がよくわかる。異物は肋骨に接するほど深く注入されている。

Fig. 1D CT像。シリコン系異物による高吸収域を示す腫瘤像と炭化水素系異物による透亮像がより明瞭に描出されている。

Fig. 1E MRIによるT1強調像。シリコン系異物、炭化水素系異物ともに低信号域を呈している。

Fig. 1F MRIによるT2強調像。シリコン系異物は高信号、炭化水素系異物は低信号を呈している。

文献

1. 文入正敏：異物注入法—豊胸術術後障害。日美外報 1980; 2: 122-139.
2. 百束比古：マンモグラフィーによる乳房埋入異物の識

別に関する研究。日形会誌 1984; 4: 886-898.

3. Kawahara S, Hyakusoku H, Ogawa R, Ohkubo S, Igarashi H, Hirakawa K: Clinical Imaging Diagnosis of Implant Materials for Breast Augmentation. Ann Plast Surg 2006; 57: 6-12.

6. High Resolution Manometry による食道運動の評価

アカラシア (II)

岩切 勝彦 川見 典之

日本医科大学大学院医学研究科病態制御腫瘍内科学

6. The Evaluation of Esophageal Motility Using High Resolution Manometry

Achalasia (II)

Katsuhiko Iwakiri and Noriyuki Kawami

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

アカラシアは下部食道括約筋 (LES) の弛緩不全に加え食道の蠕動障害により、液体、固形物の食道から胃への通過障害を来す原因不明な一次性食道運動機能障害である。発症年齢は成人に多くみられるが小児から高齢者の幅広い年齢層にみられ、発症率は1人/10万人/年であると報告されている。中等症以上のアカラシア症例では、食道造影検査 (食道の拡張、残渣・液体貯留、下部食道のスムーズな狭窄)、内視鏡検査 (食道内の拡張、食物残渣・液体の貯留) により容易に診断されるが、軽症例ではこれらの所見がないため、長期間にわたりアカラシアの診断がつかず放置されていることがある。これらの軽症例もアカラシアの病態の本質である LES 弛緩不全の有無を食道内圧検査により評価することによりアカラシアの診断は可能である。つかえ感を有する症例では常にアカラシアの存在を念頭に入れ診療することが重要である。

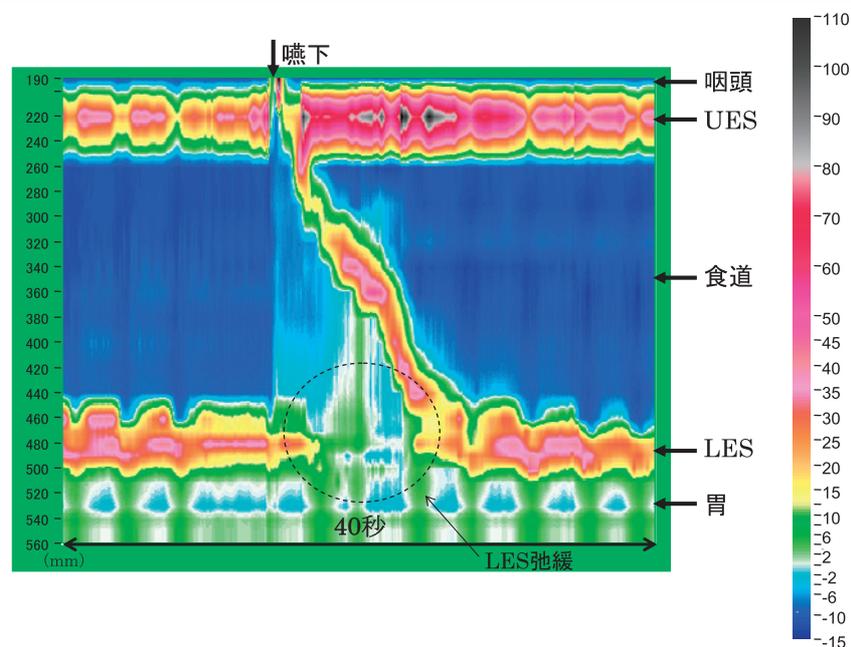


図1 健常者の水嚥下後の食道運動。

UES = upper esophageal sphincter, LES = lower esophageal sphincter

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/>)

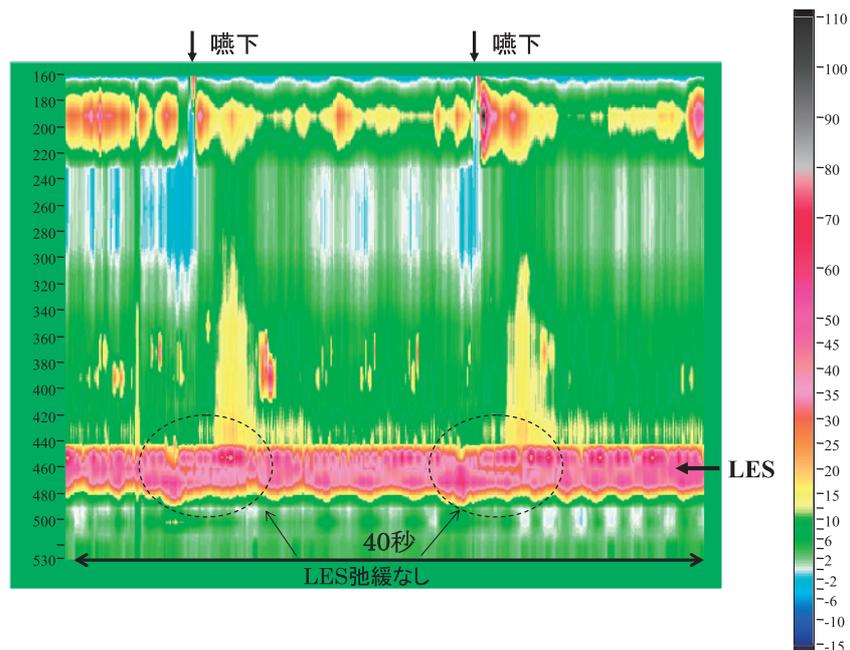


図2 アカラシア (classic type) の食道内圧所見. 嚥下後も下部食道括約部の弛緩はみられない. また一次蠕動波の出現もない. 食道静止内圧は胃内圧よりも高値であり, 典型的なアカラシアの食道内圧所見である.
LES = lower esophageal sphincter

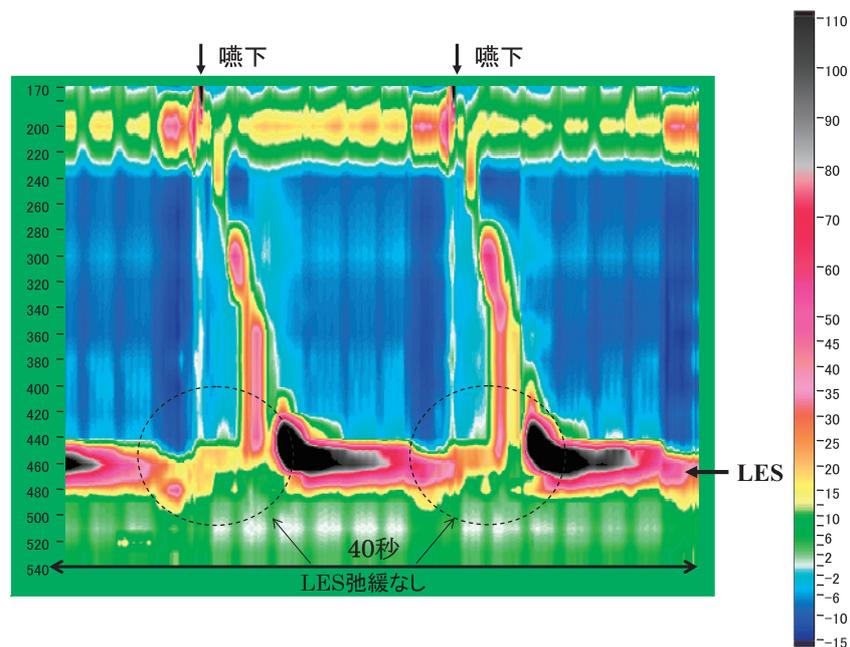


図3 アカラシア (vigorous type) の食道内圧所見. 嚥下後も下部食道括約部の弛緩はみられない. 嚥下後に同期性の約50~70mmHgの収縮波高を有する同期性収縮波が観察されるが, 食道静止内圧は健常者と同様に陰圧である.
LES = lower esophageal sphincter

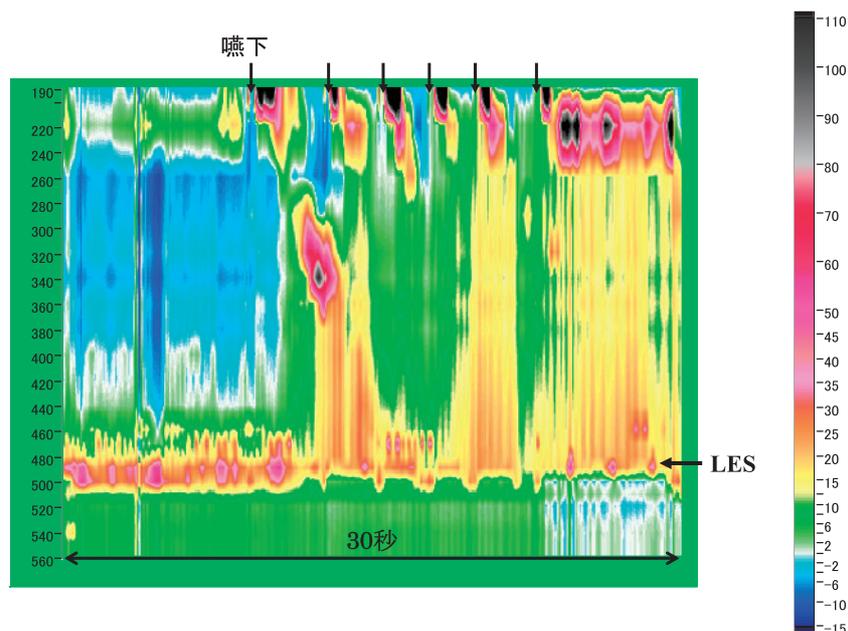


図4 軽度アカラシア患者における少量の水連続嚥下後の食道静止内圧の上昇. 水嚥下前の食道内圧は健常者と同様に陰圧（青色）であるが、少量の水を連続嚥下することにより、食道静止内圧は胃内圧よりも高値になっている。健常者では水連続嚥下を行った場合にも嚥下後に下部食道括約部（LES）の弛緩が起るため食道静止内圧の上昇は起らない。少量の連続する水嚥下は軽度アカラシア患者の診断に有用である。

健常者とアカラシア患者の食道内圧所見

健常者の水嚥下後の食道内圧所見を図1に示す。大気圧をゼロ点とし、胃内圧を基準に表示している。図右に示すカラーバーはカラーの圧を示している。白がゼロ、青は陰圧を示し濃くなるに従い陰圧が増加し、逆に黄、緑、黒になるに従い陽圧が増加する。図内に解剖学的部位を示している。水嚥下後、食道上部より一次蠕動波が出現、また同時にLESの弛緩が始まる。蠕動波がLESに伝播しLESの弛緩が終了する。通常嚥下後のLES弛緩時間は5～8秒である。

アカラシア症例での食道内圧検査による必須所見は、1) LES弛緩不全（弛緩残圧4 mmHg以上）、2) 一次蠕動波の消失である。また食道内圧の上昇（>胃内圧）、LES静止圧の上昇も頻回にみられるが必須所見ではない。アカラシアを疑う場合には、食道内圧検査前に食道内の食物残渣の貯留を防ぐため、少なくとも12時間以上の食事摂取を禁止し、また水分も3時間以上禁止しておく必要がある。

アカラシアは内圧検査所見により2つのタイプに分類される。一つは食道体部に収縮波が出現しないかまたは低波高の同期性収縮波を有する classic type（図2）、そしてアカラシアのLES弛緩不全に加え、びまん性食道痙攣の性質を有する高波高（50～60 mmHg以上）の同期性収縮波がみられる vigorous type である（図3）。

食道内圧の上昇は食道内の液体貯留の結果であるが、軽度アカラシア症例では食道静止内圧が健常者と同様に陰圧であることもある。しかし、この場合においても頻回な水嚥下を繰り返すことにより、嚥下した水が食道内に貯留する結果、食道内圧は徐々に増加し、胃内圧よりも高値を示すことが多く、短時間での頻回な水嚥下もアカラシア診断に有用である（図4）。

アカラシア取り扱い規約内圧分類では、アカラシアをA型、B型に分類している。LESの弛緩不全に加え、A型は嚥下により食道体部に収縮波を認め、食道静止圧がわずかに上昇またはほぼ正常に近いもの、B型は嚥下により食道体部に収縮波を認めず、食道静止内圧が著明に亢進しているものとしているが、実際に内圧検査を行うと必ずしも2つのパターンに分類はできない。

7. 頭頸部癌の治療

頭頸部癌切除後の遊離組織移植による再建術(I)

横島 一彦 中溝 宗永 稲井 俊太 酒主 敦子 八木 聡明

日本医科大学大学院医学研究科頭頸部・感覚器科学

7. Management of the Head and Neck Cancers

Free Tissue Transfer in Head and Neck Cancer Surgery (I)

Kazuhiko Yokoshima, Munenaga Nakamizo, Shunta Inai,
Atsuko Sakanushi and Toshiaki Yagi

Department of Head & Neck and Sensory Organ Science, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

頭頸部は咀嚼・嚥下や発声・構音に関わる臓器であるため、そこに生じた癌腫を切除する際には機能障害を最低限にし、術後 QOL をできるだけ維持する努力が必要である。また衣服に覆えない顔貌の変化を整容する必要がある場合もある。それらの問題の解決には、遊離組織移植による再建術が最適である。局所皮弁や有茎皮弁では制約されていたことが、遊離皮弁では皮弁を自由に配置できるので、比較的容易に行える。以前は微小血管吻合が必要であることの問題点が強調されていたが、われわれの経験でも皮弁全壊死は 2.5% の症例に生じているのみであり、適切な手技で行えば安全な術式である¹⁾。以下に代表的な症例を提示する。

図 1 では舌進行癌に対して舌垂全摘出、下顎骨辺縁切除、頸部郭清術を行った症例 (45 歳女性) を示した。口腔再建は遊離前腕皮弁を用いて行った。術後 2 週間で経口摂取が、退院時には常食の摂取が可能になり、構音障害も軽度であった。

図 2 では下咽頭進行癌に対して下咽頭・喉頭全摘出、頸部郭清術を行った症例 (61 歳男性) を示した。下咽頭再建は遊離空腸を用いて行った。同一血管を茎とするモニター部を術後の血流確認のため創外に留置した。術後 2 週間で経口摂取が可能になった。肉声を失ったが、安定した常食の摂取が可能になっている。

図 3 は上顎進行癌に対して顔面皮膚合併切除を含む上顎全摘術を行った症例 (58 歳男性) を示した。欠損は遊離腹直筋皮弁の皮島が顔面皮膚側にも、口腔側にも出るように再建した。眼窩底欠損による眼位のずれを最小限にすることができた。硬口蓋の欠損には義顎を装着することで咀嚼が可能になり、構音障害もなくなった。

文 献

1. Nakamizo M, Yokoshima K, Yagi T: Use of free flaps for reconstruction in head and neck surgery. *Auris Nasus Larynx* 2004; 31: 269-273.

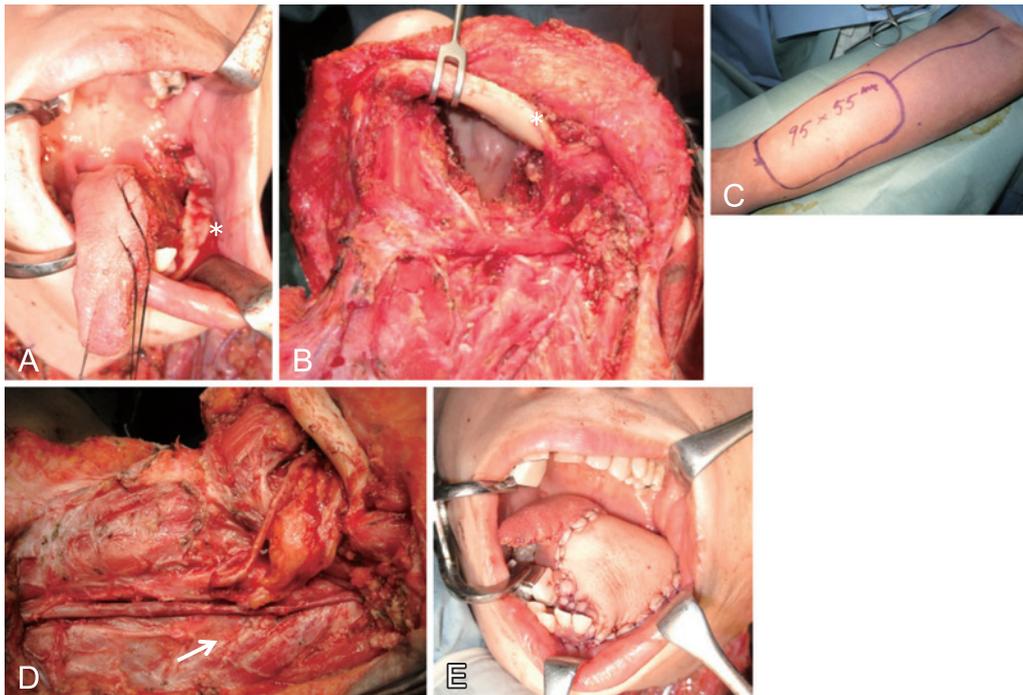


図1 舌癌の前腕亜全摘出後の遊離前腕皮弁による再建術
 A, B: 舌は亜全摘され、頸部に大きく交通. *は下顎骨. C: 前腕皮弁のデザイン. D: 上甲状腺動脈, 内頸静脈と血管吻合 (矢印). E: 手術終了時.

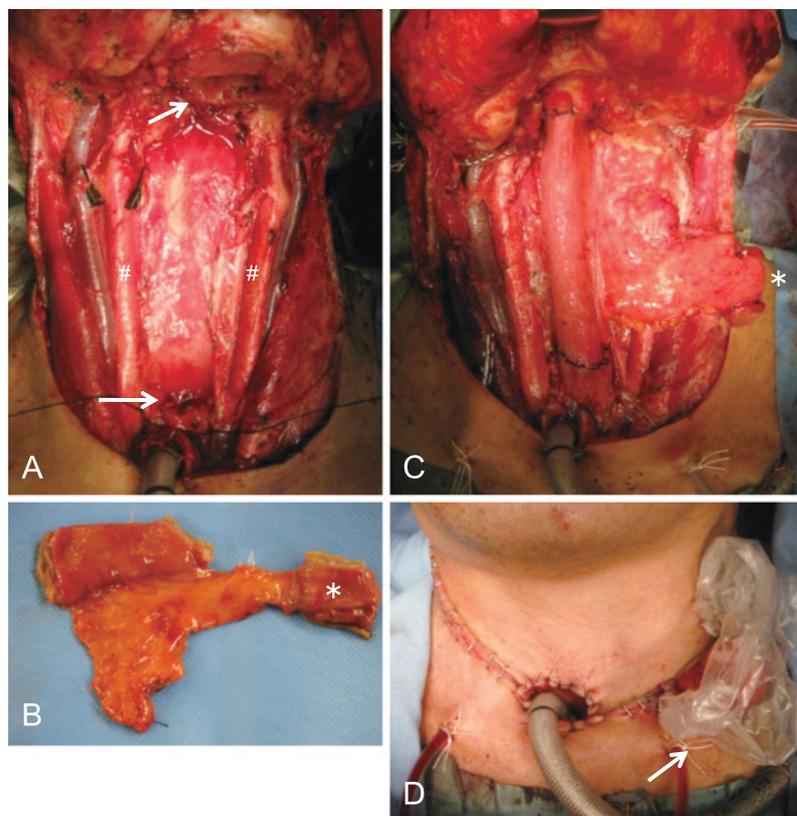


図2 下咽頭・喉頭全摘出後の遊離空腸による再建術
 A: 摘出終了時. 矢印は中咽頭, 頸部食道の断端. #は総頸動脈. B: 同一血管で栄養される二つに分割された遊離空腸を作製. C: 上甲状腺動脈, 内頸静脈と血管吻合. *はモニター. D: 手術終了時. 矢印は腸液を貯める袋.

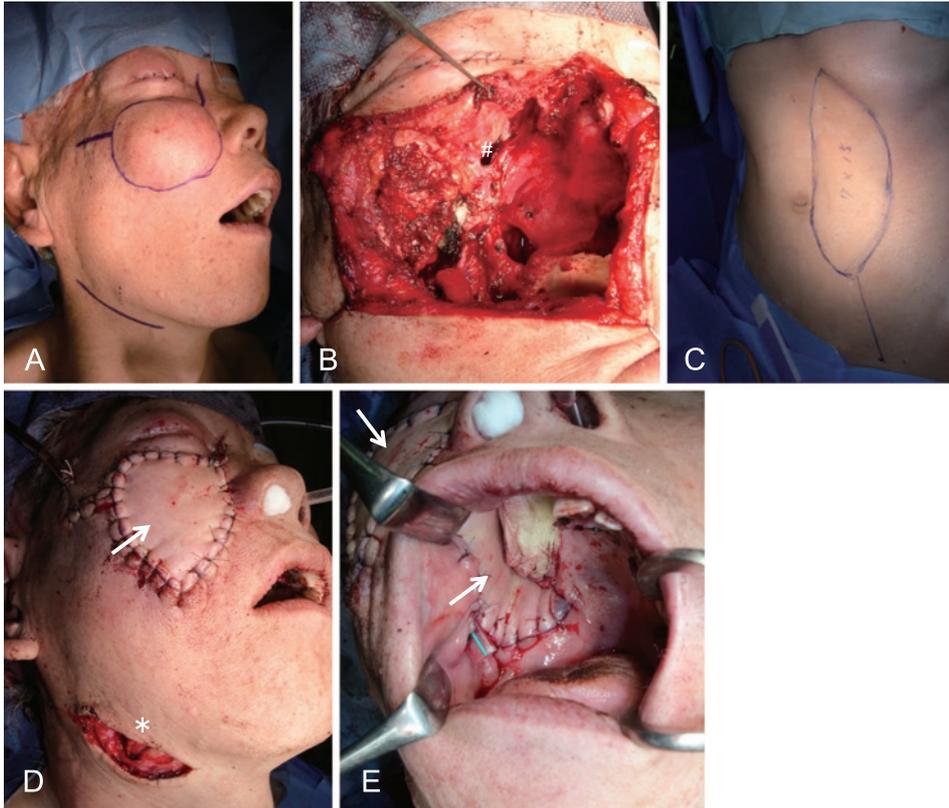


図3 上顎全摘術後の遊離腹直筋皮弁による再建術

A, B: 顔面皮膚浸潤を合併切除し, 上顎骨を全摘. 硬口蓋, 眼窩底 (#) も骨欠損が生じている. C: 腹直筋皮弁のデザイン. D, E: 再建終了時. 顎下部で顔面動静脈と血管吻合 (*). 矢印は皮弁.



前田昭太郎 教授

略 歴

- | | |
|---------------------------------------|--------------------------------------|
| 1972年 3月 信州大学医学部卒業 | 1988年 10月 日本医科大学助教授
(多摩永山病院病理部部長) |
| 1972年 4月 杏林大学病理学教室助手 | |
| 1978年 7月 杏林大学病院病理部助手 | 2004年 4月 日本医科大学診療教授 |
| 1981年 4月 日本国有鉄道中央鉄道病院中央検査室
医長 | 2008年 4月 日本医科大学教授 |
| 1985年 10月 日本医科大学講師
(多摩永山病院病理検査室室長) | 2010年 3月 日本医科大学定年退職 |

主な学会活動等

- | | |
|-------------------------------------|--|
| 日本臨床細胞学会細胞診専門医 | 日本病理学会専門医 |
| 日本臨床細胞学会評議員 | 日本乳癌学会評議員 |
| 日本臨床細胞学会理事 | 日本臨床検査同学院常務理事 |
| 日本臨床細胞学会副理事長 | Organizer of Thai-Japanese Workshop in Diagnostic
Cytopathology |
| 日本臨床細胞学会国際交流委員会委員長 | Committee member of ABDA (Asian Breast Disease
Association) |
| 日本臨床細胞学会学会賞受賞 (2009年) | Honorary Membership of the Society of Cytology of
Thailand 受賞 (2002年) |
| 日本臨床細胞学会東京都支部会支部長 | Honorary Fellow of the Royal College of Pathologists
of Thailand 受賞 (2009年) |
| 第21回日本臨床細胞学会東京都支部会学術集会会長
(2003年) | |
| 第47回日本臨床細胞学会秋期大会会長 (2007年) | |
| 日本病理学会評議員 | |

記念講演会要旨

臨床に呼応した病理診断のあり方

前田昭太郎

病理学 (統御機構・腫瘍学)

多摩永山病院病理部

はじめに

病院病理部の責務は臨床に呼応した病理診断、すなわち臨床医が治療に必要としている病理診断をいかに正確に、かつ速やかに行うか、ということにある。

当病理部では、臨床に呼応した病理診断のために、病理開設の1986年以来、外来・ベッドサイド迅速細胞診、術中迅速細胞診・組織診を積極的に施行してきた。その際、可能な限り患者にとって侵襲の少ない診断方法として、最初に細胞診、次いで針生検、生検(切開・切除生検)を併用するよう、努力している。また、より詳細な診断のために、必要に応じて複数の抗体を用いた免疫細胞・組織化学染色を行い、さらには治療上必要な詳細な情報を得るために分子生物学的検索を用いた診断も併用している。これらの有用性について言及したい。

I 外来・ベッドサイド迅速細胞診の有用性

臨床から迅速細胞診の依頼があれば、病理部のスタッフが直ちに外来・ベッドサイドに赴き、現場で検体処理を行い、病理部で染色(パバニコロウ染色、ギムザ染色、必要に応じてDiff-Quick法)、迅速診断を行い、その結果を速やかに臨床医に報告する(おおむね30分以内)。その目的は、患者の精神的苦痛を一刻も早く和らげ、早期診断・早期治療、さらには今日的なオーダーメイド治療に役立てることにある。乳腺、甲状腺、リンパ節、唾液腺、軟部腫瘍など表在性腫瘍が主なものであるが、そのうち頻度の高い乳腺腫瘍について述べる。

乳腺腫瘍

乳腺外来を訪れる患者は年々増加の一途を辿っており、現在では週一日乳腺外来日を設け、集中的に迅速診断を行っている。1986年から2009年までに5,874例に及び、正診率:99.5%、感度:96.7%、特異度:99.9%であった。これまでに乳癌と診断し、乳房切除術(温存療法を含む)を施行した734症例は全例悪性であり、誤陽性例はない。誤判定例をなくすために、画像を中心とした臨床診断(マンモグラフィー・超音波によるカテゴリー分類・組織型推定など)を十分参考にして迅速細胞診断を行い、臨床診断と細胞診断が不一致である、などの問題例に対しては積極的に臨床・病理症例検討を行い、再検、生検(主に針生検)の必要性などについて検討することが肝要である。

II 術中迅速細胞診・組織診の有用性および免疫細胞化学的染色の応用

術中迅速診断では通常凍結組織切片による迅速組織診が施行され、必要に応じて迅速細胞診を併用するのが基本である。対象臓器は肺臓、脳、卵巣、軟部組織などである。しかし当病理部では临床上の都合により細胞診のみが施行された場合でも、積極的に細胞診だけで迅速診断を行っている。また、必要に応じて、術中に迅速免疫染色(所要時間、約10分)を行い、迅速診断に役立てている。体腔液、肺腫瘍、脳腫瘍、卵巣腫瘍、膵臓腫瘍について簡単に述べる。

体腔液

体腔液の術中迅速診断では、組織による診断ができないため、細胞診が迅速診断に用いられる。悪性腫瘍と診断され、術中に原発巣の推定診断が必要な症例には、表1、表2のごとき抗体を用い、原発巣の推定を行っている。

卵巣腫瘍取り扱い規約(1997年)、胃癌取り扱い規約(1999年)では、術中に貯留腹水、腹腔内洗浄液中の癌細胞の有無を検索することによる進行期決定が求められており、体腔液の術中迅速診断は必須となっている。

体腔液細胞診で中皮腫が疑われた場合、一枚の細胞診標本から多数の細胞診標本を作製する細胞転写法、また多数の標本を作成するためのセルブロック法を行い、複数の抗体を用いた免疫染色を併用することにより、過去4年間に7例の中皮腫を体腔液細胞診で確定診断し得た。中皮腫では患者の保障、救済の立場から早急な確定診断が必

表1 CK7, CK20 の組み合わせによる原発巣の推定

CK7 (+), CK20 (+)	膵腺癌, 卵巣腺癌 (粘液型), 移行上皮癌
CK7 (+), CK20 (-)	肺腺癌, 肺大細胞癌, 乳管癌, 卵巣癌 (非粘液型), 子宮内膜癌, 中皮腫, 胸腺腫
CK7 (-), CK20 (+)	大腸癌
CK7 (-), CK20 (-)	肝細胞癌, 腎細胞癌, 前立腺癌, 扁平上皮癌, 小細胞癌

表2 迅速免疫染色に有用な主な抗体

抗体	陽性となる悪性腫瘍
Keratin	癌腫
CEA	腺癌
Ca125	卵巣漿液嚢胞腺癌
NapsinA	肺腺癌
Villin	大腸癌, 胃癌
PSA	前立腺癌
TTF-1, Thyroglobulin	甲状腺癌
AFP	肝細胞癌, 卵黄嚢腫
ER, PgR	乳癌, 子宮体癌
ChromograninA, NSE, CD56	神経内分泌癌
Calretinin, CK5/6, D2-40, Mesothelin, Thrombomodulin	中皮腫
Vimentin	肉腫
S100 蛋白	悪性末梢神経鞘腫, 軟骨肉腫, 脂肪肉腫
HMB45	悪性黒色腫
Desmin, HHF35, Caldesmon	平滑筋肉腫
Myoglobin	横紋筋肉腫
CD31, CD34, FactorVIII	血管肉腫
GFAP	グリオーマ
CD45 (LCA)	悪性リンパ腫
CD20 (L26), CD79a	B細胞性悪性リンパ腫
CD3, CD45 (UCHL1)	T細胞性悪性リンパ腫
CD117 (C-kit), CD34	消化管間質腫瘍 (GIST)
CD30 (Ki-1)	ホジキン病
CD99 (MIC2)	ユーイング肉腫, PNET, 白血病

要であるが、組織診断し得ない症例でも、しかるべき免疫細胞染色を施行して細胞診で診断した中皮腫患者に関しては、救済が可能となった。近年、中皮腫に対して積極的に外科療法（胸膜肺全摘出術）が施行され、中でも早期（Stage I）の中皮腫の長期生存率が改善されつつあり、それに伴って現在細胞診判定基準改訂委員会（中皮腫細胞診評価ワーキンググループ）〔日本肺癌学会〕で、細胞診による中皮腫の診断基準が検討されており、近い将来その成果が世界に向けても発信される予定である。

肺腫瘍

2004～2009年に、術前に確定診断が成されていない肺腫瘍40症例に対して胸腔鏡下術中迅速穿刺吸引細胞診が施行され、必要に応じて迅速免疫細胞染色を行ってきた。悪性35例、良性5例であったが、誤判定例はなく、悪性35例に関しては肺原発性か、転移性か（腎癌、直腸癌、膵臓癌）、また組織型（腺癌、扁平上皮癌）の診断にも誤診例はなく、適切な術式（葉切除術、部分切除術）を選択し得た。その理由として、①全例、術中迅速診断が施行される前に臨床・病理間で症例検討を行い、臨床診断、鑑別診断などについて十分理解した上で迅速診断に望んでいること。②診断困難例に対しては、迅速免疫染色を行い（表1, 2）、組織型診断、原発巣推定を行っていること、などが挙げられる。

さらに近年肉眼的に結核と診断されたときは、凍結切片をクリオスタットで薄切する際に結核菌を経気道的に吸引する恐れがあるとして術中迅速診断が施行されない傾向にある。このような場合には、病巣から捺印塗抹標本を

作製し、殺菌を兼ねて95%アルコールで湿固定を行い、パバニコロウ染色による迅速細胞診を行うことがその診断上有用である。

脳腫瘍

脳腫瘍の術中迅速診断では、提出される組織片が小さいこと、組織凍結時にできる氷の結晶のためにHE標本にartifactがみられること、組織発生的に組織型の種類が多いこと、などのために、術中迅速診断の中でも特に診断困難な臓器の一つとされている。したがって、圧挫細胞診・捺印細胞診による術中迅速細胞診の併用は不可欠である。圧挫細胞診では、グリア細胞の細胞質突起、間質の血管の所見が明瞭であり、組織型診断、悪性度の判定に有用である。捺印細胞診では悪性リンパ腫、転移性癌（腺癌・扁平上皮癌・小細胞癌など）の診断が容易である。

さらに術前に臨床・病理症例検討を行い、臨床診断、鑑別診断などについて検討しておくことも重要である。当院では例外なく、全例において術前に症例検討を行っている。組織発生的な診断が困難な場合は、術中迅速免疫細胞・組織化学染色を施行し、グリア細胞由来の腫瘍か、転移性癌か、リンパ腫か、などの鑑別診断を行っている。

卵巣腫瘍

卵巣腫瘍では術前の細胞診、組織診が困難なために、術中迅速診断が施行される頻度が高い。

卵巣では胚細胞由来の腫瘍など、部位によりその所見が異なる場合もあり、迅速診断では広範な検索が容易である細胞診の併用が特に有用である。

睪腫瘍

睪は後腹膜臓器であり、睪腫瘍の摘出術の際、開腹時に術中迅速診断のために速やかに組織片を摘出することが容易ではなく、そのため術中穿刺吸引細胞診での迅速診断を行っている。その際、腫瘍本体と正常部位（切除予定部位）の2点から穿刺吸引し（2点穿刺法）、その細胞所見を比較検討し、迅速診断を行ってきた。現在までに47症例の睪腫瘍に対して行われたが、細胞所見の読みの間違いによる誤判定例はなく、有用な診断方法として施行されている。

III 細胞診・組織診標本を用いた分子生物学的検索の病理診断への応用

乳腺腫瘍

2005年にザンクトガレンで開催された国際学会（ザンクトガレン2005）で、①HER2/neuの過剰発現（HER2:3+）、②HER2/neu遺伝子増幅が危険因子として正式に取り上げられ、その結果トラスツズマブ（ハーセプチン）による治療上、HER2:2+の症例に対するHER2/neu遺伝子増幅の有無の検索が必須となった。そこで当病理部では、CISH（Chromogenic In Situ Hybridization）法を用い、HER2/neu遺伝子増幅の有無についての検索を行っている。

HER2:2+の13症例に対して、細胞診標本に対して細胞転写法を用い、CISH法でHER2/neu遺伝子増幅を検索したところ、7症例において遺伝子増幅が確認された。したがって生検による検索ができない症例に対して、この細胞診材料を用いたHER2/neu遺伝子増幅の検索が有用であり、実際に治療に応用し、良好な結果が得られている。

おわりに

本記念講演「臨床に呼応した病理診断のあり方」の内容は、多摩永山病院の病理部スタッフと臨床各位の協力のもとに永年にわたって成し遂げたものである。今後病理部が中心となって、臨床に呼応した、すなわち患者の立場に立った病理診断が成されることを期待して止まない。

主たる研究業績

論文 (英文)

1. Widespread eczema vaccinatum aquired by contrasts: A report of an autopsy case	Acta Pathol Jpn	1979	29	435—455
2. Pathology of experimental radiation pancarditis. I. Observation on radiation-induced heart injuries following a single dose of x-ray irradiation to rabbit heart with special reference to its pathogenesis	Acta Pathol Jpn	1980	30	59—78
3. Primary hemangiopericytoma of the heart: A case report	Jpn Circul J	1981	45	62—68
4. Pathology of experimental radiation pancarditis. II. Correlation between ultrastructural changes of the myocardial mitochondria and succinic dehydrogenase activity in rabbit heart receiving a single dose of x-ray irradiation	Acta Pathol Jpn	1982	32	199—218
5. Tuberculosis of the prostate: MR Imaging	Radiation Medicine	1995	13	171—173
6. Anterior mediastinal schwannoma: A case report	Radiation Medicine	1995	13	175—177
7. Rapid diagnosis at the outpatient clinic for breast tumors by fine needle aspiration cytology	J Nippon Med Sch	1998	65	66—70
8. Cytodiagnosis by static electronic images: Telecytology of cerical smears and breast aspirates	J Jpn Soc Clin Cytol	1999	38	517—521
9. Intracortical osteoblastic osteosarcoma with oncogenic rickets	Skeletal Radiol	1999	28	41—45
10. Primary leiomyoma of the pancreas	International Journal of Pancreatology	2000	28	235—238
11. Triple-staining to apoptosis of hepatic cells in situ carcinoma	J Nippon Med Sch	2000	67	280—283
12. Expression and localization of basic fibroblast growth factor and its mRNA in solitary fibrous tumor	J Nippon Med Sch	2001	68	384—392
13. A case of solitary fibrous tumor of the meninges	Brain Tumor Pathol	2001	18	43—47
14. Solid and papillary tumor of the pancreas complicating agenesis of the dorsal pancreas	J Hepatobiliary pancreat Surg	2001	8	485—489
15. Dermatomyositis/polymyositis and lung cancer: Report of three cases	Jpn Lung Cancer	2001	41	347—351
16. Use of electron microscopic evaluation for the diagnosis of adrenal cortical carcinoma in fine needle aspiration cytology: A case report and review of the literature	Med Electron Microsc	2001	34	190—197
17. Complete cure of malignant lymphoma of the stomach with a huge adrenal lesion achieved by preoperative chemotherapy and surgery	Surgery Today	2001	31	62—67
18. A clinical evaluation of lymphangioma of the large intestine: A case presentation of lymphangioma of the descending colon and a review of 279 Japanese cases	J Nippon Med Sch	2001	68	262—265
19. Amelanotic melanoma of the anterior mediastinum	J Jpn Soc Clin Cytol	2002	41	106—111
20. Immunohistochemical localization of endothelial cell markers in solitary fibrous tumor	Pathology International	2002	52	769—776
21. Basic FGF and Ki-67 proteins useful for immunohistological diagnostic evaluations in malignant solitary fibrous tumor	Pathology International	2003	53	284—290
22. Fine needle aspiration cytology of primary epithelioid sarcoma: A report of 2 cases	Acta Cytol	2004	48	391—396
23. Deciduoid mesothelioma in the pelvic cavity	Pathology International	2004	54	67—72
24. Intracranial osteosarcoma after radiosurgery	Neurol Med Chir	2004	44	29—32
25. The effect of cellular proliferative activity on recurrence and local tumour extent of localized giant cell tumour of tendon sheath	The Journal of Hand Surgery	2004	29B	604—607
26. Prognostic significance of Ki-67 antigen immunostaining (MIB-1 monoclonal antibody) in ovarian cancer	J Nippon Med Sch	2004	71	384—391
27. Cytological interface of diffusely infiltrating astrocytoma and its marginal tissue	Brain Tumor Pathol	2005	22	59—74

28. Epithelioid hemangioendothelioma of the phalanx: A case report	J Hand Surg	2005	30A	615—619
29. Basic examination of HER2/neu in breast carcinoma by chromogenic in situ hybridization: Application to fine-needle aspiration cytology specimens	J Nippon Med Sch	2006	73	357—359
30. Preventive effects of sivelestat sodium hydrate on lipopolysaccharide-induced Intestinal paralysis in conscious guinea pigs	J Jap Assoc Acute Medicine	2006	17	845—853
31. A case report on pleural mesothelioma: Effective application of the cell block method to body cavity fluid cytological analysis	J Jpn Soc Clin Cytol	2007	46	386—390
32. Nodular fasciitis of breast diagnosed by fine needle aspiration cytology: A case report	J Jpn Soc Clin Cytol	2008	47	137—141
33. Definitive diagnosis of mesothelioma by effusion cytology: Use of the cell transfer method or cell bloc method for immunochemical staining	J Jpn Soc Clin Cytol	2008	47	103—110
34. Pleomorphic rhabdomyosarcoma diagnosed by fine needle aspiration cytology using the cell transfer technique	J Jpn Soc Clin Cytol	2008	47	216—219
35. Pathologic complete response confirmed by surgical resection for liver metastases of gastrointestinal stromal tumor after treatment with imatinib mesylate	World Journal of Gastroenterology	2008	14	3763—3767
36. MAGE-A protein and MAGE-A 10 gene expressions in liver metastasis in patients with stomach cancer	British Journal of Cancer	2008	99	350—356

論文 (和文)

1. 放射線汎心炎の病理：心臓に放射線治療を受けた悪性腫瘍 34 剖検例の心臓病変	杏林医学会雑誌	1977	8	239—251
2. 甲状腺乳頭癌における核内封入体の本態ならびに出現意義に関する検討 II	交通医学	1985	39	322—332
3. 軟部腫瘍に対する迅速細胞診	病理と臨床	1991	9	503—504
4. 中枢神経の細胞診：腫瘍性疾患の細胞診：転移性腫瘍	病理と臨床	1996	14	1041—1050
5. 運動器—軟部組織の細胞診	癌の臨床	1996	42	1050—1059
6. 軟部腫瘍細胞診	病理と臨床	1998	16	954—964
7. 穿刺吸引細胞診の役割	病理と臨床	1999	17	886—893
8. 細胞診：現状の問題点と今後の方向性：9. 国際交流	臨床検査	2000	44	1202—1204
9. 検体処理と標本作製：1. 穿刺吸引細胞診/非吸引細胞診	臨床検査	2000	44	1242—1246
10. 境界病変の細胞像：病理側からの提言	日本臨床細胞学会雑誌	2002	41	209—215
11. 各種臓器における境界病変（異形成）の細胞像	Medical Technology	2002	30	393—397
12. 脳原発小細胞肉腫の 1 例	日本臨床細胞学会雑誌	2003	42	224—229
13. 脳腫瘍の術中迅速細胞診	Medical Technology	2003	31	320—324
14. 穿刺吸引材料の塗沫法とそれらが細胞診に与える影響	病理と臨床	2005	23	611—614
15. 臨床に呼応した迅速細胞診	日医大医会誌	2005	1	102—109
16. 中皮腫の臨床病理：体腔液細胞診によるびまん性悪性中皮腫の確定診断方法を中心に	診断病理	2006	23	167—176
17. 乳腺細胞診の検体処理法（吹き出し法，剥がし法，すり合わせ法，圧挫法，オートスミア法）の検討	臨床検査	2007	51	61—69
18. 体腔液細胞診による胸膜中皮腫の確定診断法	病理と臨床	2007	26	738—740
19. 東南アジア（タイ王国・ラオス人民民主共和国）における診断病理	病理と臨床	2007	25	573—579
20. 体腔液細胞診での悪性中皮腫の診断に対する信頼性	Medical Technology	2008	36	786—788
21. 中皮腫の診断：細胞・組織構築所見による診断	臨床検査	2008	52	995—1002
22. ナブシン A：原発性肺癌と転移性肺癌の鑑別	検査と技術	2008	36	1244—1246
23. がん診療 update 中皮腫	日本医師会雑誌	2009	138	S124—S125
24. 中皮腫の細胞学的判定と進歩：細胞診材料による中皮腫の確定診断方法	病理と臨床	2009	27	1171—1182



徳永 昭 教授

略 歴

- | | | |
|---------|--|---|
| 1970年3月 | 日本医科大学卒業 | 代田明郎 教授) 医員助手 |
| 1970年5月 | 第49回医師国家試験合格 | 1986年10月 日本医科大学講師 (外科学第1) |
| 1970年6月 | 医師免許証医籍登録 | 1989年7月 Visiting Surgeon, Department of Surgery (Chief Professor T. K. Hunt), University of California, School of Medicine, San Francisco, USA 留学 |
| 1970年6月 | 日本医科大学外科学第一講座入局 | |
| 1971年4月 | 日本医科大学大学院医学研究科入学(病理学第二専攻) | |
| 1972年1月 | 国立がんセンター研究所生化学部(国内留学) 研究員(部長 杉村 隆 現名誉総長) | 1994年4月 日本医科大学助教授 (外科学第1) |
| 1975年3月 | 日本医科大学大学院医学研究科修了 医学博士(日本医科大学) | 2003年4月 日本医科大学教授 (外科学第1, 大学院医学研究科臓器病態制御外科学) |
| 1976年5月 | 日本医科大学外科学第一講座(主任 故 | 2004年4月 日本医科大学附属第二病院(現 武蔵小杉病院) 消化器病センター部長 |
| | | 2010年3月 日本医科大学定年退職 |

主な専門分野

外科学, 消化器外科学, 消化器癌治療, 創傷治癒学

所属学会

日本外科学会, 日本消化器外科学会, 日本癌治療学会, 日本癌学会, 日本高気圧環境・潜水医学会, 日本消化器病学会, 日本救急医学会, 日本大腸肛門病学会, 日本消化器内視鏡学会, 日本臨床外科医学会, 日本創傷治癒学会, 日本胃癌学会, 日本腹部救急医学会, 日本

消化器癌発生学会, 日本外科代謝栄養学会, 米国癌学会 (American Association for Cancer Research), 米国創傷治癒学会 (The Wound Healing Society), 米国消化器外科学会 (Society for Surgery of Alimentary Tract)

学会役員等

理事長代行

理事 日本創傷治癒学会
日本高気圧環境・潜水医学会, 日本創傷治癒学会, 日本医科大学医学会

評議員 日本外科学会, 日本消化器外科学会, 日本消化器病学会, 日本臨床外科学会, 日本腹部救急医学会, 日本胃癌学会, 日本創傷治癒学会, 日本消化器癌発生学会, 日本高気圧環境・潜水医学会, 日本外科代謝栄養学会

学会誌編集委員

J Nippon Med Sch, 日医大医会誌, 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌, Wound Repair & Regeneration (米国創傷治癒学会機関誌)

指導医・専門医

日本外科学会, 日本消化器外科学会, 日本消化器病学会, 日本大腸肛門病学会, 日本消化器内視鏡学会, 日本高気圧環境・潜水医学会, 日本癌治療学会癌治療暫定教育医

主宰学会

2007年12月 第120回神奈川県臨床外科医学会当番世話人

2009年11月 第44回日本高気圧環境・潜水医学会

学術総会会長

2009年12月 第39回日本創傷治癒学会会長

研究班・研究助成金

厚生省

1991年7月 厚生省がん研究助成金による総合研究「3—5, 胃がんの発生要因解析と治療応用に関する研究」(寺田班)

1992年7月 厚生省がん研究助成金による総合研究(同上)の分担研究

1993年7月 厚生省がん研究助成金による総合研究(同上)の分担研究

1994年6月 厚生省がん研究助成金による総合研究「胃がんの発生要因解析とその臨床応用に関する研究」(吉田班)

1995年7月 厚生省がん研究助成金による総合研究(同上)の分担研究

1996年8月 厚生省がん研究助成金による総合研究(同上)の分担研究

1997年7月 厚生省がん研究助成金による指定研究「7指-1, ヒト発がん要因の相互作用の科学的解明に基づくがん制御に関する研究」(広橋班)の分担研究

文部省

1996年 文部省科学研究費補助金基盤研究(C) 課題番号 08671393

1997年 文部省科学研究費補助金基盤研究(C) 課題番号 08671393

研究助成金

1985年 日本医科大学同窓会医学研究賞

記念講演会要旨

消化器癌治療と創傷治癒研究を目指した一外科医の感慨

徳永 昭

外科学（消化器・一般・乳腺・移植部門）

武蔵小杉病院消化器病センター

はじめに

消化管粘膜において増殖のポテンシャルを有する細胞はほぼ一定の場所に存在し、一定の方向に移動しながら特異な機能発現する。消化管粘膜の恒常性を維持するために上皮細胞および線維芽細胞、血管内皮細胞、炎症細胞などが損傷に対応して増殖因子・サイトカインを産生、放出し、細胞外マトリックスの生成を通じて組織修復を行う。演者は、これまで、消化器外科医として外科臨床の傍ら、主に消化管細胞の増殖と機能発現に焦点をあて研究を続けてきた。本項では、特に胃における細胞分化の異常として「腸上皮化生」から講演の端緒とし、これまで学んできた足跡を述べる。

I. 消化管分化の研究

1) 胃の腸上皮化生

胃に腸粘膜が発現する現象については古くから認められていた。この現象は慢性胃炎に付随しておこる化生として認識され、加齢に伴う変化と考えられてきた。当時、腸上皮化生は前癌病変か否かで、議論が沸騰し、病理学的解析がすすむ中、演者が最初に研究活動を始めた国立がんセンター生化学部（部長 杉村 隆博士）のグループは生化学的なアプローチを続け、1970年、ついに腸上皮化生粘膜には小腸上皮細胞の表現形質を示す事実を発見、腸上皮化生が消化管における異常な分化の代表例として考えられることとなった。杉村らは腸上皮ならば腸にあって胃にはない酵素があるはずと考え、外科から切除した胃を研究室に運び実験した。胃を切り開き、表面を生理的食塩水で洗い、その後、シヨ糖溶液をかけ、2~3分後に尿糖検出用のテストテープ片で覆うと、腸上皮のある所は緑に、ない所のテープは黄色のままで、数分以内に腸上皮化生の分布がわかった。シヨ糖を分解するシヨ糖分解酵素とトレハロースを分解するトレハロース分解酵素の分布から完全型腸上皮化生と不完全型腸上皮化生が簡単に分けられた。腸上皮化生粘膜が胃癌の前癌病変であるか否かについては、病理学者との詳細な研究から、腸上皮化生を経由して胃癌になる経路、すなわち前癌病変と、腸上皮化生が起こりつつある胃粘膜から同時に胃癌と腸上皮化生が発生するいわゆる傍癌病変の可能性が示唆されている。

1975年、国立がんセンターから日本医大にもどり、大学院生たちと、浅野伍朗教授（病理学第二）の指導を受けながら、腸上皮化生の超微形態学的研究や、オートラジオグラフィーによる増殖細胞の同定とアルカリフォスファターゼ酵素組織化学を組み合わせた機能発現の研究で、新しい知見を次々に発見し、英文専門誌に掲載された。

2) 実験胃癌研究

1967年、杉村・藤村らはN-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (MNNG) 水溶液をラットに飲用させ、腺胃に癌を作ること成功した。演者は、1972年よりチームに加わり、主に犬の胃癌発生実験に参画した。犬の胃癌発生実験から得られた事実を要約すると、癌は胃粘膜の著明な萎縮部位および潰瘍辺縁の再生上皮から発生する所見で、人間の胃癌発生について考えられている仮説と矛盾しないことがわかり、あらためて病理学の先人の見識に敬服した。

一方、実験胃癌では腸上皮化生の発生頻度は低く、両者の関係を明らかにすることはできなかった。

発癌を遺伝子の構造上の変化すなわち突然変異で説明する立場と、遺伝情報発現の乱れすなわち分化の異常で説明されるが、MNNGがDNAの塩基以外に蛋白質、とくにヒストンをメチル化することから、ジェネティックまたはエピジェネティックともに胃癌発生を説明することに都合がよいことを知った。

3) 正常な胃・小腸における細胞増殖と分化の研究

ラットを用いて胃・小腸粘膜上皮細胞の成熟的分化の様相を細胞の増殖と特異な機能発現との関連から検索し

た。その結果、緒言に述べたように胃・小腸粘膜上皮細胞は増殖帯から粘膜層内を移動する過程で成熟的分化を遂げることが示唆された。

II. 胃癌治療成績向上にむけて

1) 日本医科大学外科学第一講座における治療成績

1975年、本学第一外科学教室で再び外科医として、外科学の研修を始めた。当初は各臓器別のグループをローテートし、さらに、国立横須賀病院（現横須賀市立うまち病院）、日本医大多摩永山病院、北村山公立病院などにおいて、先輩から多くの外科技術、コメディカル・患者さんとの接し方・説明などについて学び、きわめて有益な時期を過ごした。専門を選ぶにあたり、それまでの研究領域を続け、広げたい希望があり、故代田明郎教授および故恩田昌彦教授に無理を言って「胃の班」に入れてもらった。

教室としての胃癌治療成績をまとめ現状を把握したかったので、手術はもちろん術後成績の解析にエネルギーを傾注した。幸い、グループ内の仲間と協力の元、成績をまとめることができ、英文で専門誌に発表した。全国のがん専門施設、有名大学の医学部、医科大学の成績に引けを取らないことが確認され、一同安堵した。一方で、ステージIII胃癌患者の成績が決して劣るものではないことを自覚し、手術法の改良をかさねた。同時に術前・術後補助化学療法の実施をはかり、患者さんの手術後のQOLを向上させる目的で、胃切除後の再建法についても工夫を重ねた。しかし、進行癌に対する治療が、これまでの手術と抗癌剤を主体とした治療だけでは現状を打破するには限界のあることを知ったことが後に述べる分子標的治療の研究にもつながったものと思われる。

2) 胃癌関連病変の研究

1994年、WHOがヘリコバクター・ピロリ（*H.P.*）と胃癌との関連について*H.P.*が発癌と深い関わりをもつと報告し、広範な研究を展開したその成績を内外の専門誌に多くの論文を報告した。とくに胃切除後の残胃炎における炎症性細胞浸潤は*H.P.*感染と深く相関し、発赤の程度は胆汁逆流のそれと密接に関連する事実を明らかにした。さらに、若年者の胃癌を対象とした研究から、若い女性の胃癌では高率に*H.P.*感染が確認され、P-450系酵素の遺伝子多型よりも*H.P.*との関連が深く、若年者における*H.P.*除菌の必要性が示唆された。

3) 胃癌における細胞増殖因子（受容体）発現と患者の予後

細胞増殖因子（受容体）の役割はきわめて多岐にわたる。血管新生、線維化、上皮化、など組織の損傷・修復過程に不可欠のみならず、動脈硬化や細胞の癌化、癌細胞の自律性増殖、癌の転移過程にも深く関与している。手術で切除された胃癌組織を用いて、細胞増殖因子のうち上皮成長因子（EGF）その受容体（EGFR）の免疫組織化学的に発現と患者さんの予後を調査した。その結果、癌細胞に染色される頻度の高い癌は、染色されない癌よりも予後不良であることが判明した。一方で、ヒト胃癌をヌードマウスに可移植性腫瘍として樹立し、組織EGF高発現量と腫瘍の可移植率が相関することを見出した。これらの研究は、後に述べる増殖因子（受容体）研究の端緒となった。

4) 抗癌剤感受性試験による予後予測

2003年日本医科大学附属第二病院（現武蔵小杉病院）消化器病センターに移った。癌診療において、抗癌剤感受性試験の結果によって、患者さんにとって無用な抗癌剤投与を避けることが可能であることを知った。重要なテーマとしてプロジェクトを立ちあげた。忙しい臨床の合間を縫って仲間が、膵臓癌、胃癌、大腸癌研究に奮闘した。その結果、2009年には大学から研究助成金をいただけることとなり、大変な激励と感じ、同時に臨床応用のためインフラ整備の必要性を痛感している。

III. 胃癌・大腸癌における細胞増殖因子（受容体）の発現と分子標的治療の基礎と臨床

1) 基礎研究

癌細胞では上皮細胞増殖因子受容体（EGFR）が自己リン酸化し、細胞が増殖するとされる。私たちはヒト胃癌からEGFR陽性の胃癌株をヌードマウスに樹立し、腫瘍の倍加時間とEGFR含量が相関する事実を見出した。NMS-12と名づけられたこの腫瘍を培養細胞株化した。この癌細胞の増殖は*in vitro*においても*in vivo*（ヌードマウス移植系）においても抗EGFR抗体添加により阻止される事実を見出し、分子標的治療の基礎実験として内外からきわめて高い評価を受けた。同時並行的に、EGFR陽性ヌードマウス胃癌の増殖が、EGF添加で促進され、耳下腺摘出で退縮し、アポトーシスが増加する現象を報告、筆頭著者がそれぞれ日本外科学会、日本消化器病学会から研究奨励賞を受けた。

c-erbB-2 (HER2) 遺伝子は、当初乳癌で高発現が報告されたが、その後、消化器癌においても発現することを報告した。この遺伝子発現は胃癌の10~15%にみられ、胃癌のうちとくにリンパ節転移のある分化型腺癌に特徴的にみられた。遺伝子変化は蛋白質のレベルのみならずDNAレベルでも確認された。この時期、HER2陽性のヌードマウス移植腫瘍に対して抗体療法を計画したが、諸般の事情で断念することになったのは痛恨であった。

現在、分子標的治療の現場では、血管新生阻害薬は最も進んでいる分野の一つである。標的分子の代表としてvascular endothelial growth factor (VEGF) があげられる。VEGFの発現を、肝転移を有する胃癌・大腸癌手術例を集め、免疫組織学的に詳細に調べた。その結果、肝転移を有する癌では高頻度にVEGFが強陽性であるのに対し、転移のない例では染色されない事実が判明し報告した。癌転移形成における血管新生促進因子の関与が示唆され、血管新生抑制が転移抑制の一つの鍵であることを確信した。

2) 臨床

分子標的治療の分子標的として最初、増殖因子や受容体を取り上げられ、その後、細胞内シグナル伝達機構解明とともにこれらを標的とした多くの阻害薬が開発されて、研究が行われ、現在では臨床応用の段階に進んでいる。

EGFR阻害薬であるcetuximabは、現在EGFR陽性大腸癌治療薬として臨床で汎用されている。私たちも再発大腸癌の二次治療として使用しているが、さらに、このcetuximabの効果について、EGFRシグナル下流に位置する遺伝子K-rasの変異との関連について調べている。

VEGFに対する中和抗体であるbevacizumabは、進行または再発大腸癌に使用されているが、VEGFは癌の血管新生に関与し癌の増殖・進展に重要な因子であり、このため本抗体はほかの多くの癌腫に対する効果が期待されている。

抗HER2モノクローナル抗体製剤のtrastuzumabは、進行胃癌に対する標準治療への上乗せ効果を目的とした国際的な臨床試験の結果が報告された。標準治療に対してtrastuzumab群では有意に上乗せ効果が認められた。しかもHER2発現程度が高いほどより生存期間に反映した。

IV. 創傷治癒研究

長年、外科手術に携わり創傷の治癒過程・メカニズムの解明に興味を覚えて、故恩田昌彦教授にお許しをいただき、1989年、米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校(UCSF)外科学教室(トマス・ハント教授)に留学した。ハント教授は厳しさとやさしさが同居した紳士で、その態度に尊敬の念を抱くとともに、UCSFで学ぶことは毎日が新鮮であった。

帰国後、外科手術後の創傷治癒・修復の過程を増殖因子・サイトカインの推移から検討する研究を立ち上げた。開腹手術後の腹腔滲出液のなかに種々のサイトカインが存在することを突き止め、修復過程が増殖因子・サイトカインの測定によりモニターできることがわかった。また、手術の内容によってマクロファージからの免疫抑制物質産生の程度が異なることを発見した。

消化管吻合創治癒に関しても、ブタやラットを用いて実験を行った。その結果、吻合創治癒に対する増殖因子の関与を明らかにし、治癒形式についても新しい概念を報告した。さらに、吻合創の強度は分解されるコラーゲンの量と新生コラーゲンとのバランスで、決定される。その結果、吻合創の強度は、マトリックスメタロプロテナーゼ(MMP)阻害剤群では、対象群に比して有意に高いことを示し、内外から注目された。

異常な創傷治癒の代表例として難治性潰瘍がある。これには下肢にみられる糖尿病性潰瘍、虚血性潰瘍、静脈鬱滞生潰瘍があり、このうち高気圧酸素治療が、補助的ではあるが糖尿病性潰瘍の治癒を促進し、有用な手段であることを明らかにした。

おわりに

長い間、日本医科大学にお世話になり改めて深く感謝申し上げます。本講演の内容の大部分は、共同研究者として名前を掲げさせていただいた先生方が筆頭著者として研究・発表したものです。改めて、衷心より御礼申し上げます。これまで、臨床・教育・研究の三本柱に全力で歩んできたつもりです。臨床の仕事で激務の先生方がリサーチマインドを忘れずに研究できるような環境が作られることをお祈りします。

主たる研究業績

(英文論文)

1. Induction of tumors in the stomach and duodenum of hamster by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine	Z Krebsforsch	1974	81	29—36
2. Studies of intestinal metaplasia in the gastric mucosa by detection of disaccharidases with Tes-Tape	J Natl Cancer Inst	1974	53	19—30
3. Further studies on induction of stomach cancer in hamster by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine	Brit J Cancer	1974	29	132—142
4. Spontaneous colon cancer in rats	J Natl Cancer Inst	1976	56	615—621
5. Cytochemical localization of alkaline phosphatase in intestinal metaplasia of the human stomach	Histochem J	1981	13	57—62
6. (³ H) Thymidine autographic and alkaline phosphatase histochemistry on intestinal metaplasia of the human stomach		1983	15	953—959
7. Hormone receptors in gastric cancer	Eur J Clin Oncol	1983	19	687—689
8. Estrogen and progesterone receptors in gastric cancer	Cancer	1986	57	1376—1379
9. Induction of intestinal metaplasia in rats by N-ethyl-N'-nitro-N-nitroso-guanidine but not by sodiumhydroxide		1987	78	126—133
10. Immunohistochemical study of intracellular estradiol in human gastric cancer	Cancer	1987	59	1328—1332
11. Non-simultaneous primary cancers in five different organs in a case of cancer family syndrome	Jpn J Cancer Res (Gann)	1987	78	242—250
12. Simultaneous gastric cancer in monozygotic twins	Cancer	1988	62	2430—2435
13. Multiple organ failure without sepsis following surgical treatment of advanced gastric carcinoma	Jpn J Surg	1988	18	705—708
14. Contrasting actions of estradiol on growth of human gastric cancer xenograft in nude mice	Jpn J Cancer Res (Gann)	1989	18	1153—1155
15. Immunohistochemical demonstration of epidermal growth factor in human gastric cancer xenografts of nude mice	Cancer	1990	65	953—957
16. Changes in serum and tissue carcinoembryonic antigen with growth of a human gastric cancer xenograft in nude mice	Jpn J Cancer Res (Gann)	1990	81	58—62
17. The correlation of epidermal growth factor with invasion and metastasis in human gastric cancer	Jpn J Surg	1990	20	269—274
18. Serum CEA levels in gastric carcinoma correlate with the tumorigenicity of their xenografts in nude mice	Jpn J Surg	1991	22	2132—2137
19. Correlation between epidermal growth factor receptor concentration and the growth of human gastric cancer xenografts in nude mice	Gastroenterol Jpn	1992	27	459—465
20. Correlation of c-erbB-2 with invasion and metastasis in human gastric cancer	Gastroenterol Jpn	1992	27	424—424
21. Insulin-like growth factor binding protein-3 is present in the alpha-granule of platelets	Endocrinol	1993	132	996—1001
22. Sequential changes in the cell mediators of peritoneal and wound fluids after surgery	Surgery Today	1993	23	841—844
23. Significance of serum makers pepsinogen I and II for chronic atrophic gastritis, peptic ulcer, and gastric cancer	J Clin Gastroenterology	1993	17	146—150
24. Relationship of c-erbB-2 protein expression and gene amplification to invasion and metastasis in human gastric cancer	Cancer	1994	72	2083—2088
25. Expression of fibroblast growth factor gene family and its receptor gene family in the human upper gastrointestinal tract	Biochem Biophys Res Commun	1994	119	1113—1119
26. The effect of insulin-like growth factor I on wound healing variables and macrophages in rats	Arch Surg	1994	129	262—265
27. Stimulatory effect of EGF and inhibitory effect of sialoadenectomy on growth of an EGF receptor-hyperproducing human gastric cancer xenograft in nude mice	Surger Today	1994	24	725—733
28. Chrome P4502E1 (CYP2E1) genetic polymorphism in a case-control study of gastric cancer and liver disease	Pharmacogenetics	1995	5	141—144

29. Clinical significance of growth factor (EGF), EGF receptor, and c-erbB-2 in human gastric cancer	Cancer	1995	75	1418—1425
30. Expression of interleukin-6 and tumor necrosis factor in peritoneal mononuclear cells after gastrectomy	Wound Rep Reg	1995	3	168—175
31. Detection of <i>Helicobacter pylori</i> DNA in gastric juice by polymerase chain reaction; Comparison with findings in bacterial culture and the detection of tissue IgG and serum IgG antibodies against <i>Helicobacter pylori</i>	J Gastroenterol	1995	30	689—695
32. Inhibitory effect of anti-epidermal growth factor receptor antibody on an a human gastric cancer	Cancer	1996	77	1639—1645
33. Immunohistochemical demonstration of angiogenic growth factors and EGF receptor in hepatic metastases and primary human gastric cancer	J Nippon Med Sch	1998	65	358—366
34. Release of immunosuppressive substances after gastric resection is more prolonged than after mastectomy in humans	Internatl Surgery	1998	83	210—214
35. Effect of early postoperative feeding on the healing of colonic anastomoses in the presence of intraabdominal sepsis in rats	Dis Colon Rectum	2000	43	54—58
36. Effect of matrix metalloproteinase inhibition on colonic anastomotic healing in rats	J Gastroenterolo Surg	2001	5	303—311
37. Biochemical assessment of cardiac function in patients undergoing surgery for gastric cancer	J Nippon Med Sch	2001	68	351—352
38. Tacrolimus enhances colon anastomotic healing in rats	Wound Rep Reg	2002	10	308—310
39. Surgical treatment of gastric remnant-stump cancer	J Nippon Med Sch	2002	69	489—493
40. Intraoperative lymphatic mapping by dye and/or radioactive tracer in early gastric cancer	J Nippon Med Sch	2002	69	216—217
41. <i>Helicobacter pylori</i> eradication therapy for the remnant stomach after gastrectomy	Gastric Cancer	2003	6	100—107
42. Surgical outcome of 483 patients with early gastric cancer: prognosis, postoperative morbidity and mortality, and gastric remnant cancer	Heapatogastroenterol	2004	51	82—85
43. Inflammation of the gastric remnant after gastrectomy: mucosal erythema is associated with bile reflux and inflammatory cellular infiltration is associated with <i>Helicobacter</i> infection	J Gastroenterol	2004	39	520—526
44. Diagnostic value of culture, histology and PCR for <i>Helicobacter pylori</i> in the remnant stomach after surgery	Aliment Phamacol Ther	2004	20	33—38
45. Postoperative changes in body composition after gastrectomy	J Gastroenterol Surg	2005	9	313—319
46. <i>Helicobacter pylori</i> infection, but not genetic polymorphism of CYP2E1, is highly prevalent in gastric cancer patients younger than 40 years	Gastric Cancer	2007	10	98—103
47. Mutation in the mitochondrial genome confer resitance of cancer cells to anticancer drugs	Cancer Sci	2009	100	1680—1687

(邦文論文)

1. 実験胃癌の諸問題	日消会誌	1974	71	161—167
2. 生化学的にみた消化管の分化の研究—ラット胃体部および小腸粘膜上皮細胞の増殖と成熟的分化について	日消会誌	1975	72	501—513
3. 胃癌組織における生物学的特性の検討—Estrogen receptor (ER), Estradiol (E ₂), Epidermal growth factor (EGF) を指標として	日外科会誌	1987	88	1113—1116
4. 胃癌における Neoadjuvant chemotherapy	日医大誌	1993	60	270—271
5. 創傷治癒研究の進歩と臨床応用	日医大誌	1994	61	171—179
6. 増殖因子と癌転移	外科	1996	58	575—580
7. 胃癌における trefoil グループ細胞増殖因子 pS2 発現の意義	日消会誌	1996	93	707—716
8. 消化管創傷治癒—消化性潰瘍修復および吻合創治癒—	Connective Tissue	2000	32	351—359
9. 創傷治癒と高気圧酸素療法	外科治療	2004	90	343—344
10. 効果的な高気圧酸素治療を目指して—高気圧酸素治療の原理	クリニカルエンジニアリング	2005	16	121—125

(邦文著書)

- | | | |
|---------------------------------------|------------------|------|
| 1. 多重がんの基礎と臨床 (胃がん) | ライフサイエンス
センター | 1983 |
| 2. ビジュアル消化器外科外科マニュアル「イレウス (腸閉塞)」 | 日本臨床社 | 1994 |
| 3. イラストレイテッド外科ベーシックサイエンス「創傷治癒とその分子機構」 | 医学書院 | 1996 |
| 4. 臨床侵襲学「創傷治癒」 | へるす出版 | 1997 |
| 5. 外科分子病態学「創傷治癒の分子機構」 | 医学書院 | 1999 |
| 6. 新臨床栄養学「創傷治癒と栄養」 | 医学書院 | 2007 |



八木 聰明 教授

略 歴

- | | | | |
|---------|-----------------------------------|----------|-----------------------------------|
| 1969年3月 | 日本医科大学医学部卒業 | 1985年4月 | 日本医科大学助教授（耳鼻咽喉科） |
| 1969年4月 | 第47回医師国家試験合格 | 1992年4月 | 日本医科大学主任教授（耳鼻咽喉科学）
附属病院耳鼻咽喉科部長 |
| 1969年4月 | 日本医科大学大学院医学研究科入学 | 1998年4月 | 学校法人日本医科大学評議員 |
| 1973年3月 | 日本医科大学大学院医学研究科卒業（医学博士） | 1999年12月 | |
| 1973年4月 | 帝京大学助手（医学部耳鼻咽喉科） | 2000年10月 | 日本医科大学大学院医学研究科科长 |
| 1974年4月 | 帝京大学講師（医学部耳鼻咽喉科） | 2007年7月 | 学校法人日本医科大学評議員 |
| 1975年9月 | カリフォルニア大学ロスアンゼルス校
～
神経学教室留学 | 2010年3月 | 日本医科大学定年退職 |
| 1977年3月 | | | |
| 1979年9月 | 日本医科大学講師（耳鼻咽喉科） | | |

主な専門分野

耳鼻咽喉科学，耳科学，神経耳科学，感覚器医学

学会役員等

- | | |
|--|---|
| 国際耳鼻咽喉科学会連合（International Federation of Otorhinolaryngological Societies）（理事；Executive Board Member） | （Asia Oceania ORL-HNS Society）（理事；Executive Board Member） |
| 日本耳鼻咽喉科学会（理事長，副理事長，理事，顧問，評議員） | 日本めまい平衡医学会（理事長，理事，評議員，専門会員） |
| 日本医学会（幹事，臨床部会運営委員） | 日本耳科学会（理事，評議員） |
| アジア・オセアニア耳鼻咽喉科・頭頸部外科学会 | 日本聴覚医学会（評議員） |
| | 日本鼻科学会（評議員） |

日本気管食道科学会 (評議員)
 日本頭頸部腫瘍学会 (評議員)
 日本音声言語医学会 (評議員)
 耳鼻咽喉科臨床学会 (評議員)

日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 (評議員)
 日本口腔・咽頭科学会 (評議員)
 日本喉頭科学会 (評議員)
 日本頭頸部外科学会 (評議員)

主催学会

第 60 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会 会長 (2001 年)
 第13回日本耳科学会総会・学術講演会 会長 (2003年)

第10回日韓耳鼻咽喉科・頭頸部外科学会 会長 (2004年)
 第 107 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 会長 (2006 年)

受賞

Hallpike-Nylen Medal (Barany 学会より授与) 2004 年

Robert Barany Gold Medal(Uppsala大学より授与)2006年

社会的活動

東京都医師会学術委員会委員
 厚生省医師国家試験委員
 厚生省医療関係者審議会専門委員
 東京都医師会学術委員会副委員長
 日本学術振興会科学研究費委員会専門委員
 日本学術会議第 7 部会感覚器医学研究連絡委員会委員
 大学評価・学位授与機構医学系 (医学) 研究評価専門委員会委員
 日本私立学校振興・共催事業団私立大学等経常費補助金特別補助検討委員会委員

文部科学省私立大学教育研究高度化推進専門委員会委員
 日本学術振興会特別研究等審査委員会専門委員及び国際事業委員会書面審査委員
 日本高等教育評価機構評価員
 日本学術会議連携会員
 日本専門医制評価・認定機構副理事長
 国際耳鼻咽喉科学振興会常務理事
 厚生労働省社会・援護局感覚器障害戦略研究研究リーダー選考委員

記念講演会要旨

私と研究

八木 聰明

耳鼻咽喉科学

昭和38年、学部3年の時にめまいに興味を持ったことがきっかけで、耳鼻咽喉科の先生の仲間に入れてもらい、めまいの臨床的研究に携わったことが私のその後の研究方向を決めることになった。学部3年と4年（今の5年、6年）のときにめまいの臨床研究として、視運動性眼振（optokinetic nystagmus）に関する仕事を行い、日本平衡神経科学会（現在の日本めまい平衡医学会）で発表した。その後、卒業、医師国家試験を受けて医師になったが、臨床を行ううえで壁にぶつかることが出てくるだろうという漠然とした思いから、基礎的考えや手段を持つべきであるとの考えに至った。もともと、機能的なことが好きだったこともあって、何も分からぬまま無謀にも生理学の大学院で神経生理学を学ぼうと思うに至った。昭和44年に卒業し、直ちに第二生理学の大学院に入学した。当時の第二生理学の教授は高橋恵教授であったが、教室で行っている尿管に関する研究をやるように言われた。その頃は、テーマを与えてくれるということを全く知らなかった小生は、教授に尿管の生理でなく眼球運動の生理を行いたいと申し出た。先生は、特に怒った様子もなく「それなら藤田安一郎助教授に助言をもらいなさい」と指示してくれた。今思えば、冷や汗ものなのかも知れない。それやこれやで色々勉強したり経験したりし、試行錯誤のうへ、ウサギの動眼神経核ニューロンの前庭刺激に対する応用に関する博士論文を作成し日本耳鼻咽喉科学会会報に投稿し掲載された。その後、その内容に新たな実験結果を加え、当時は比較的質の高かった日本の生理学英文誌である Japanese Journal of Physiology, 1974 に投稿し、採用された。

大学院を卒業して、他流試合をするために当時新設された帝京大学医学部の鈴木淳一教授の教室に入った。一生懸命臨床をする傍ら、臨床に直結した研究活動も同時に行った。鈴木教授は、東大の生え抜きで、眼球運動に関する生理学に関しても造詣が深かった。まず、取り組んだのは、教授から言われた「蝸電図」に関するものであったが、それには飽きたらず、当時ようやく英文論文が発表された聴性脳幹反応（1974）に興味を持った。その記録法や電極位置、音刺激頻度など試行錯誤を重ねながら記録に成功し、日本では2番目（残念ながら1番目でなく）の論文を作成することができた（1975）。この研究はその後も続け、帝京大学での集大成として単行本「ABR マニュアル（篠原出版、1984）」を著すことができた。また、本学に戻ってきてからも研究を持続し、救命センターに入りして意識レベルと聴性脳幹反応および温度眼振の関係として英文誌（Arch Otorhinolaryngol, 1983）に発表した。この研究結果は、その後の脳死判定への聴性脳幹反応の導入に貢献した。また、聴性脳幹反応の研究を通して、この反応を世界に広めた Robert Galambos 先生（当時は UCSD 教授）と知り合うことができたことも小生にとっては大きなプラスであった。

帝京大学在職中に、鈴木先生の推薦で UCLA の神経学教室へ留学した（1975～77）。UCLA では、Charles H Markham 教授の研究室で、前庭の一次ニューロン（Exp Brain Res 1977）、二次ニューロン（Brain Res 1977, Exp Neurol 1984）の研究を行った。Markham 教授は、前庭神経核間の交連抑制に関する研究を、ドイツの Max-planck 研究所で Precht 教授、東大脳研生理の島津教授とともに行った経歴を持つ先生で、小生の留学のあと日本から4人の研究者がこの研究室に在籍することになる。これらの研究を基盤に、本学でもモルモットのの前庭一次ニューロンの研究を行うことができた。この前庭、あるいは聴覚に関する基礎研究は、藤田教授、芝崎教授のご厚意で、本学第二生理学の実習室を使用させていただいた結果、継続して行うことができた（Exp Neurol 1988, Neurosci Lett 2000）。

これらの基礎的研究を行いながら、その応用による臨床的研究を開始することができた。先に述べた聴性脳幹反応に関する研究に加え、小脳の視覚入力に対する可塑性に関する研究である。この研究は、小脳障害の診断のために視覚入力による前庭眼反射の利得の可塑的変化を神経耳科学的検査として応用しようとするもので、興味深い結果が得られた（Ann NY Acad Sci 1981, Ann Oto-Rhino-Laryngol 1981）。また、1990年頃からは、現在も研修継続中の眼球運動のビデオ記録、解析による人の内耳内病巣局在診断に関する研究が開始された。この研究に関して

は、幸い、厚労省科研費補助金（特定疾患調査研究，感覚器障害研究事業），文科省研究費補助金（基盤研究（B）3件，萌芽研究2件），私立大学教育研究高度化推進特別補助などの補助金を約4億円受けることができた。また，文研設，文施設の援助も受けた。これらの研究費補助金のおかげもあって，研究実績（Arch Otolaryngol Head Neck Surgery 1990, Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1992, Acta Otolaryngol 1999, Acta Otolaryngol 2003, Clin Exp Otorhinolaryngol 2008）に示したような研究を遂行することができた。これらの研究の成果は世界的にも認められ，2004年にはBarany学会から前庭の基礎的研究に対して贈られるHallpike-Nylen Medalを受賞することができた。また，2006年にはBarany学会の中で6年に1度開催されるUppsalaでの学会のメイン・イベントとして，過去6年間にその業績が国際的に高い評価を得た研究者に授与されるRobert Barany Jubilee Medal（Barany Gold Medal）をUppsala大学から授かることができ，これらの研究の集大成とすることができたのは幸せなことである。

主たる研究業績

1. Spontaneous and evoked behavior of single units in the oculomotor nucleus of the rabbit	Jap J Physiol	1974	24	305—316
2. Clinical evaluation of the auditory evoked brain-stem response	Auris Nasus Larynx	1975	2	97—105
3. Fiber analysis of efferent nerve bundle with acetylcholinesterase activity in the cat eighth nerve	Acta Histochem Cytochem	1977	10	80—87
4. The contribution of the contralateral labyrinth to second order vestibular neuronal activity in the cat	Brain Res	1977	138	99—109
5. The relationship of conduction velocity to other physiological properties of the cat's horizontal canal neurons	Exp Brain Res	1977	30	587—600
6. Responses of first order vestibular neurons to lidocaine hydrochloride	Ann Oto-Rhino-Laryngol	1978	87	109—116
7. Cat primary canal neurons: Relationship of conduction velocity to resting and dynamic firing characteristics	Adv Otorhinolaryngol	1979	25	61—65
8. A study of cases with partial disappearance of the waves in the auditory brainstem response	Arch Otorhinolaryngol	1980	226	251—258
9. A new neurotological test for detecting cerebellar dysfunction	Ann NY Acad Sci	1981	374	526—531
10. A new neurotological test for detecting cerebellar dysfunction; Vestibulo-ocular reflex changes with horizontal vision reversal prisms	Ann Oto-Rhino-Laryngol	1981	90	276—280
11. Evaluation of the brain-stem function by the auditory brain-stem response and the caloric vestibular reaction in comatose patients	Arch Otorhinolaryngol	1983	238	33—43
12. Neural correlate of compensation after hemilabyrinthectomy	Exp Neurol	1984	84	98—108
13. Brain stem changes in vestibular compensation	Acta Otolaryngol	1984	406 (Suppl)	83—86
14. Pure-tone audiometry of patients with auditory brainstem response abnormalities	ORL	1986	48	326—331
15. Behavior of primary horizontal canal neurons in alert and anesthetized guinea pigs	Exp Neurol	1988	101	356—365
16. Neurotological findings in Bell's palsy and Hunt's syndrome	Acta Otolaryngol	1988	446 (Suppl)	97—100
17. Physiological characteristics of the primary horizontal canal neurons in guinea pigs: Response difference between alert and anesthetized animals	Adv Oto-Rhino-Laryngol	1988	41	20—24
18. Eye movement analysis system using computerized image recognition	Arch Otolaryngol Head Neck Surgery	1990	116	338—341
19. Relationship between auditory brainstem response waveform and head size	ORL	1991	53	94—99
20. Three components analysis of eye movements using computerized image recognition	Acta Otolaryngol Suppl	1991	481	460—462
21. Three-component analysis of caloric nystagmus in humans	Arch Otolaryngol Head Neck Surg	1992	118	1077—1080
22. Three-dimensional Hi-Vision video imaging in ear surgery	ORL	1995	57	18—21
23. Nystagmus in benign paroxysmal positional vertigo; A three-component analysis	Acta Otolaryngol	1995	520 (Suppl)	238—240
24. Three-dimensional analysis of nystagmus induced by neck vibration	Acta Otolaryngol	1996	116	167—169
25. 3D analysis of nystagmus in peripheral vertigo	Acta Otolaryngol	1997	117	135—138
26. Electrocochleographic analysis of the suppression of tinnitus by electric promontory stimulation	Audiol	1997	36	147—154
27. Role of dorsal neck proprioceptive inputs to vestibular compensation in humans	J Nippon Med Sch	1998	65	291—297
28. Three-dimensional analysis of pressure nystagmus in labyrinthine fistulae	Acta Otolaryngol	1999	119	150—153
29. Three dimensional eye movement analysis during off vertical axis rotation in human subjects	Arch Ital Biol	2000	38	39—47
30. Influence of vibration to the neck, trunk and lower extremity muscles on equilibrium in normal subjects and patients with unilateral labyrinthine dysfunction	Acta Otolaryngol	2000	120	182—186

- | | | | | |
|--|---------------------------|------|------|----------|
| 31. Detection of single-stranded DNA in the hydropic vestibule after the direct injection of antigen into the endolymphatic sac of guinea pigs | Neurosci Lett | 2000 | 293 | 57—60 |
| 32. Identification of the protein product of the <i>Coch</i> gene (hereditary deafness gene) as the major component of bovine inner ear protein | Bioch Biophys Acta | 2001 | 1535 | 258—265 |
| 33. Three-dimensional analysis of eye movements during off vertical axis rotation in patients with unilateral labyrinthine loss | Acta Otolaryngol | 2001 | 121 | 225—228 |
| 34. Expression of inducible nitric oxide synthase in the cochlear following immune response in the endolymphatic sac of guinea pigs | ORL | 2001 | 63 | 155—159 |
| 35. Detection of apoptotic change in the lipopolysaccharide (LPS)-treated cochlea of guinea pigs | Hearing Res | 2001 | 158 | 116—122 |
| 36. Apoptosis in the hydropic cochlea of guinea pigs following immune reaction of the endolymphatic sac: immunohistochemical analysis | Eur Arch Otorhinolaryngol | 2001 | 258 | 296—299 |
| 37. The stability of human eye orientation during visual fixation and imagined fixation in three dimensions | Auris Nasus Larynx | 2001 | 28 | 301—304 |
| 38. Is the pathology of horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo rally in the horizontal semicircular canal | Acta Otolaryngol | 2001 | 121 | 930—934 |
| 39. Local injection of OK-432 in the treatment of ranula: A case report | ENT Journal | 2002 | 81 | 97—98 |
| 40. Expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS/NOS II) in the hydropic vestibule after injection of keyhole limpet hemocyanin into the endolymphatic sac of guinea pigs | J Vest Res | 2001 | 11 | 67—71 |
| 41. Carboplatin induces less apoptosis in the cochlea of guinea pigs than Cisplatin | Chemotherapy | 2002 | 48 | 82—87 |
| 42. Immunoreactivity for myeloperoxidase (MPO) in the vestibule after the injection of bacterial lipopolysaccharide into the middle ear | Auris Nasus Larynx | 2002 | 29 | 241—245 |
| 43. Incidence and characteristics of otosclerosis in the Japanese population | Auris Nasus Larynx | 2002 | 29 | 257—260 |
| 44. 3D eye movement analysis during sinusoidal off vertical axis rotation in human subjects | Acta Otolaryngol | 2003 | 123 | 121—128 |
| 45. Vertigo caused by semicircular canal and otolith lesions | JMAJ | 2003 | 46 | 291—295 |
| 46. Expression of caspase-activated deoxyribonuclease (CAD) and caspase 3 (CPP32) in the cochlea of cisplatin (CDDP)-treated guinea pigs | Auris Nasus Larynx | 2003 | 30 | 219—225 |
| 47. The effect of gravity on the stability of human eye orientation | Auris Nasus Larynx | 2003 | 30 | 363—367 |
| 48. A comparative study on the observation of spontaneous nystagmus with Frenzel glasses and an infrared CCD camera | J Nippon Med Sch | 2004 | 71 | 25—29 |
| 49. Identification of a novel <i>Cochlin</i> isoform in the perilymph: insights to <i>Cochlin</i> function and the pathogenesis of DFNA9 | BBRC | 2004 | 314 | 440—446 |
| 50. Congenital malformation of the middle ear with an intact external ear: A review of 38 cases | ORL | 2004 | 66 | 70—73 |
| 51. Acoustic stimulation promotes the expression of inducible nitric oxide synthase in the vestibule of guinea pigs | Acta Otolaryngol Suppl | 2004 | 553 | 54—57 |
| 52. A head-mounted visual stimulator for neurotological examination | Auris Nasus Larynx | 2004 | 31 | 379—382 |
| 53. Three dimensional analysis of eye movements using four times high-speed video camera | Auris Nasus Larynx | 2005 | 32 | 107—112 |
| 54. Expression of full-length <i>Cochlin</i> p63s is inner ear specific | Auris Nasus Larynx | 2005 | 32 | 219—223 |
| 55. Expression of <i>cochlin</i> in the vestibular organ of rats | ORL | 2006 | 67 | 252—258 |
| 56. Pathological localization of so-called posterior canal BPPV | Auris Nasus Larynx | 2006 | 33 | 391—395 |
| 57. Current status of otorhinolaryngology and head and neck surgery in Japan | JAMA | 2008 | 51 | 125—127 |
| 58. Nystagmus as a sign of labyrinthine disorders. Three-dimensional analysis of nystagmus | Clin Exp Otorhinolaryngol | 2008 | 1 | 63—74 |
| 59. 3D analysis of cough-induced nystagmus in a patient with superior semicircular canal dehiscence | Auris Nasus Larynx | 2009 | 36 | 590—593 |
| 60. 3D Analysis of spontaneous nystagmus in early stage of vestibular neuritis | Auris Nasus Larynx | | | in press |

—臨床医のために—

食道癌手術における腹腔鏡下胃管作製と再建術

松谷 毅^{1,2} 内田 英二¹ 丸山 弘^{1,2} 松田 明久^{1,2} 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

Laparoscopy-assisted Gastric Tube Reconstruction after Esophagectomy for Esophageal Cancer

Takeshi Matsutani^{1,2}, Eiji Uchida¹, Hiroshi Maruyama^{1,2},
Akihisa Matsuda^{1,2} 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

Abstract

We introduce a new technique of laparoscopy-assisted gastric tube reconstruction after esophagectomy for esophageal cancer. 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 realized by left cervicotomy. This technique could reduce postoperative pain and morbidity.

(日本医科大学医学会雑誌 2010; 6: 84-87)

Key words: esophageal cancer, gastric tube reconstruction, laparoscopic surgery

はじめに

これまでの右開胸開腹食道癌根治術は、胸壁、腹壁の損傷が大きく、疼痛や呼吸筋力の低下により術後肺合併症の頻度が高いことを報告してきた¹。術前メチルプレドニゾロン投与は炎症性メディエータを制御し術後生体防御反応を軽減し²、さらに開胸操作での肋骨切離を修復するために吸収性ポリ乳酸製骨固定ピンを用いた肋骨内固定が術後疼痛や呼吸筋力の低下を軽減させることなど、術後管理および術式の工夫から肺合併症の減少を試みてきた³。また最近当科では、胸壁とくに筋肉の損傷が少ない腹臥位胸腔鏡下食道切除術を導入し、その有用性を報告してきた⁴。腹部操作でも、腹腔鏡下手術は腹壁損傷が少ないため術後疼痛

が軽微であり呼吸機能が保たれ、肺合併症の頻度低下に有用であると報告されている⁵。本稿ではわれわれの行っている食道切除術での腹腔鏡下胃管作製と再建術の手技・工夫について述べる。

腹腔鏡下胃管作製術の適応

当科における本術式の適応は、1) 上腹部に胆嚢摘出術後などで上腹部に開腹創がある症例でも、腹腔鏡下癒着剝離術後に胃管再建を安全に行えると判断した症例、2) 進行胃癌の合併がない症例、3) 腹腔内のbulky なリンパ節転移がない症例としている。また、胃切除後で結腸再建や空腸再建を必要とする症例は適応外としている。

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

E-mail: matsutani@nms.ac.jp

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

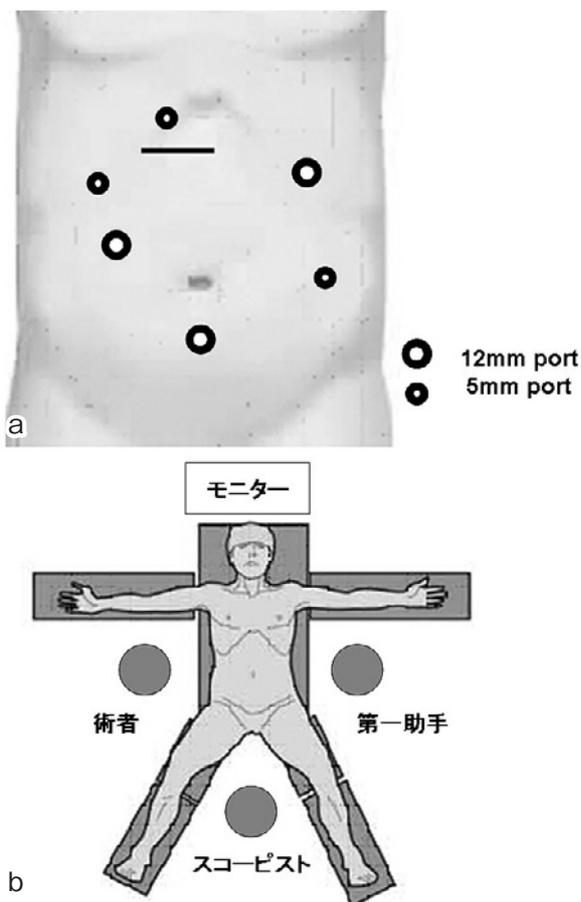


図1 小開腹創とポート挿入位置 (a). 手術体位とモニター位置 (b).

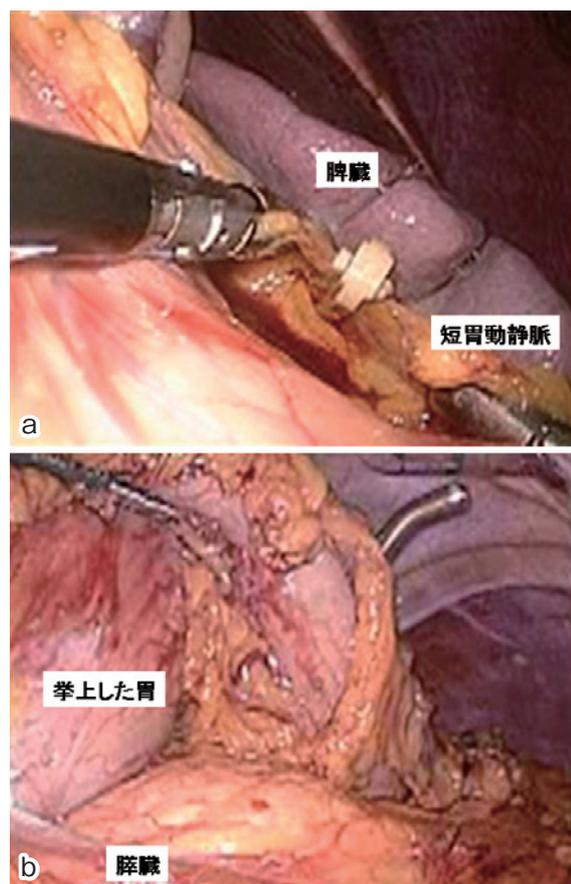


図2 短胃動静脈の切離 (a). 胃を挙上し脾臓との生理的な癒着を切離 (b).

手術手順

体位, 使用する器具とその配置

腹臥位での胸部操作後⁴, 仰臥開脚位とする. ポートの位置は, 剣状突起から約 20 cm 下方の臍下部に open method で腹腔鏡用ポートを挿入し, 鏡視下に観察しながら術者用に右季肋部に 5 mm, 右側腹部に 12 mm, さらに助手用に左季肋部に 12 mm, 左側腹部に 5 mm ポートを挿入する (図 1a). また剣状突起下に 5 mm ポートを挿入し, 鉗子で食道裂孔部の左側横隔膜を把持することによって肝外側区域を腹側に圧排する. 術者は主として患者の右側, 第一助手は左側, スコーピストは脚間に立ち, モニターは患者の頭側に置いている. カメラは軟性鏡を使用している (図 1b). 全身麻酔下, CO₂ ガスを使用し 8~10 mmHg 圧で気腹する.

大網の切離

温存する右胃大網動静脈を同定し, 約 3~4 cm 末

梢側で大網を切開し網嚢腔へ入る. 結腸に注意しながら大網の切開を脾下極さらに脾門部まで進める. 左胃大網動静脈および短胃動静脈を中枢側のみクリップし, Liga Sure (COVIDIEN 社) あるいは超音波凝固切開装置 (Harmonic ACE, ジョンソン・エンド・ジョンソン社) で切離する (図 2a). 左胃大網動静脈から分枝する大網枝は温存する. 胃を反転し, 胃後壁と脾臓との生理的な癒着を切離する (図 2b).

小弯の切離と左胃動静脈の切離

右胃動静脈は温存し, 肝胃間膜, 小網を右噴門に向かって切開する. 右横隔膜脚縁に沿って切開し食道壁背側を露出し, ガーゼを挿入する. 左胃動静脈を剝離同定後にクリップし切離する. 胃後面の剝離を脾動脈および後胃動脈に注意しながら左横隔膜脚へ進め, 食道背側に挿入したガーゼに連続させる. 食道裂孔腹側から噴門左側へ, さらに脾上極に残っている胃脾間膜を剝離し, 下横隔膜動脈の噴門枝をクリップした後に切離する. これで No. 1, 2, 3, 7 リンパ節郭清が終了する.

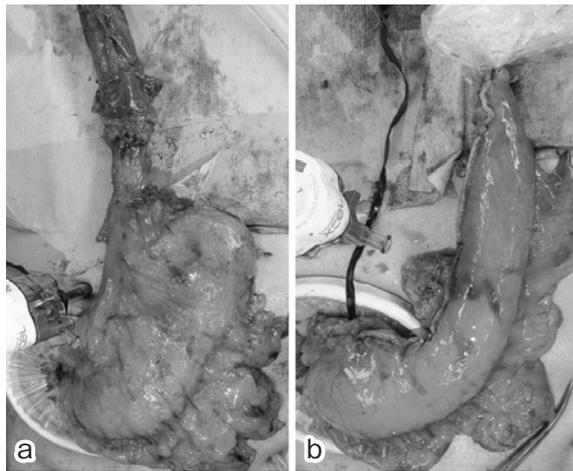


図3 食道・胃を小開腹創から腹腔外に引き出す (a).
胃管を作製 (b).

胃管作製

胸部操作で切離した食道を腹腔内に引き出す(図3a). 食道裂孔は再建胃管が通るため横隔膜脚の筋層を露出し,十分に開大する(図4a). 上腹部に約5cmの皮膚切開をおき,再気腹も可能なApplied Alexis™ wound retractor(メディカルリーダー社)を装着し,ここから遊離した胃と食道を創外に引き出す.比較的容易に胃の幽門部付近まで体外に引き出すことが可能である.小弯側の血管処理を行い,リニアステープラー(60mm Blue)を用いて幅4cmの細径胃管を作製する(図3b).胃管を挙上するため上端に糸針で3針かけ,頸部食道とつながる胃管挙上用のテープと連結する.引き抜き操作を容易にするため胃管に約20cm長のビニール袋(傘袋)を被せて,腹腔内に還納する.幽門形成は行っていない.

頸部操作と再建術

左頸部に斜切開を加え,前頸筋群は切離するが胸鎖乳突筋は切離しない.反回神経を同定し,周囲リンパ節郭清する.反回神経を損傷しないようにテーピングし,頸部食道を引き出す.腹腔鏡下に胃管が食道裂孔を通して捻れなく挙上されることを確認し,胃管を胸腔内に押し込む操作と頸部からの胃管挙上用テープの牽引を協調させ,胃管を頸部まで後縦隔経路で挙上する.頸部食道にアンビルヘッドを装着し,口径25mm PROXIMATE® ILS(ジョンソン・エンド・ジョンソン社)で胃管後壁側と端側吻合する.本体を挿入した胃管先端部はリニアステープラー(60mm Blue)を用いて閉鎖する.吻合後,腹腔鏡下に挙上胃管が直線

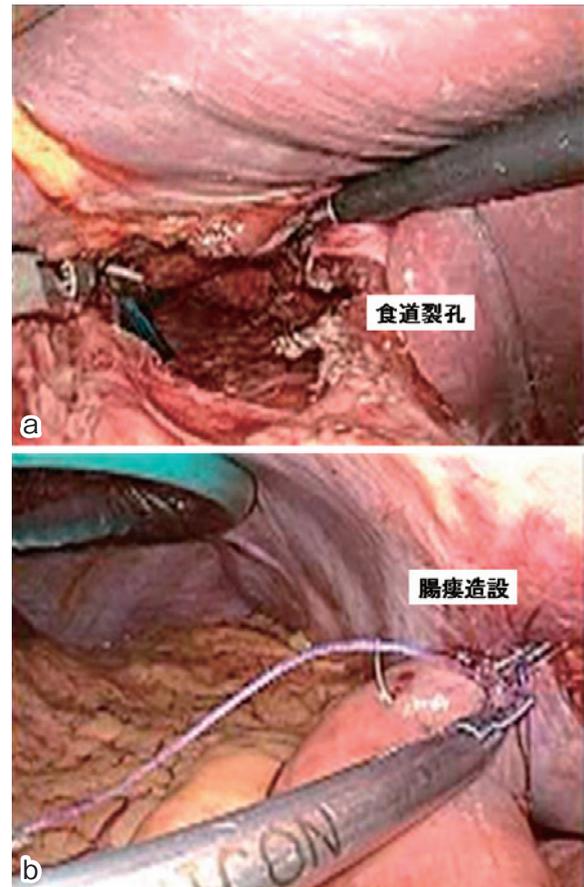


図4 食道裂孔の剥離(a). 腹腔鏡下腸瘻造設術(b).

化するように腹腔内に胃管を引き下げると,吻合部は縦隔内に戻る.

腹腔鏡下腸瘻造設術

トライツ靱帯から約20cmの空腸を上腹部正中創から引き出す.直視下で外径9Frの空腸瘻造設用カテーテル(Argule社)を肛門側へ約20cm挿入し,3-0吸収糸で固定する.腸瘻カテーテルすべてを腹腔内に入れ,腹腔鏡下に先端を左側腹部の5mmポートから体外へ誘導し,カテーテル挿入部と腹壁を3-0吸収糸で2カ所固定する(図4b).腹腔内出血のないことを確認し,原則として腹部にはドレーンを留置せずに手術を終了する.

おわりに

食道癌手術における完全腹腔鏡下胃管作製術は,開腹手術と比べて動きに制限がある鉗子のみでの操作であることから,困難であると報告されている⁵⁶.腹腔鏡下でのリンパ節郭清は開腹手術とほぼ同等に行えるが,体格とくに内臓脂肪の多い症例での手術手技の難

易度が上昇することを実感する。東野ら⁶は、完全腹腔鏡下では把持鉗子などで胃管に粘膜下血腫および粘膜損傷を来したが、用手補助下腹腔鏡手術 (hand-assisted laparoscopic surgery : HALS) による胃管作製術は胃管を愛護的に扱え、手技も容易であるため有効であると報告している。しかし近年の腹腔鏡下胃癌手術の普及による手術技術および器械の進歩と、多くの症例経験から、当科では腹腔鏡下胃管作製術を導入し試みた。HALSは、術者の左手で胃を直接把持し右手のみで鉗子操作を行うため、微細な解剖構造を意識しない術式であるが、本術式は、助手が腸管把持鉗子で胃を挙上して良好な視野を確保し、術者は両手で鉗子操作を行えるため剝離層を的確に展開・確保して精度の高い安全な手術が可能であると思われる。さらに胃壁の損傷を最小限にするために、先端が無傷な鉗子を愛護的に強く把持することなく使用している。

食道癌術後の呼吸機能は胸式呼吸から腹式呼吸へ早期に移行するほど術後の回復が早いことが知られている⁷。腹臥位胸腔鏡下食道切除術に加え、本術式は腹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。能城ら⁸は腹腔鏡下胃管作製術の方が従来の開腹手術に比して呼吸器合併症発症率が低く、手術翌日に歩行する患者もみられ早期回復が可能であると報告している。胃管作製術における腹腔鏡下手術と開腹術の術後肺機能を比較した報告はないが、Kitanoら⁹は早期胃癌における腹腔鏡下幽門側胃切除術 (LADG) と開腹術の術後呼吸機能を比較し、第3病日におけるFEV_{1.0} (1秒量) は差がなかったが、FVC (努力肺活量) はLADGに比して開腹術は有意に低値を示し、LADGの方が術後肺機能の低下が軽度で術後肺合併症の発症頻度が少なかったと報告している。

以上、当科で行っている食道癌根治術における腹腔鏡下胃管作製術について報告した。今後は症例を集積し、さらなる術式の改良による治療成績の評価と向上が課題である。

文 献

1. Sasajima K, Onda M, Miyashita M, et al: Role of L-selectin in the development of ventilator-associated pneumonia in patients after major surgery. *J Surg Res* 2002; 105: 123-127.
2. 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.
3. 松谷 毅, 内田英二, 丸山 弘, 松田明久, 笹島耕二: 食道癌手術における吸収性ポリ乳酸製骨固定ピンを用いた肋骨内固定法. 外科 (印刷中).
4. 松谷 毅, 内田英二, 丸山 弘, 西川晃司, 山田光輝, 笹島耕二: 腹臥位胸腔鏡下食道切除術. *日医大医会誌* 2009; 5: 211-214.
5. 東野正幸, 谷村慎哉, 福長洋介: 胸部食道癌—胸腔鏡下食道切除, 腹腔鏡下胃管作製術の成績—。外科治療 2000; 83: 405-410.
6. 東野正幸, 谷村慎哉, 福長洋介, 他: 食道癌—腹腔鏡下胃管作製術(用手補助下)。外科 2005; 67: 1688-1692.
7. Ochiai R, Shimada M, Takeda J, Iwao Y, Fukushima K: Contribution of rib cage and abdominal movement to ventilation for successful weaning from mechanical ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 131-136.
8. 能城浩和, 永井英司, 内山明彦, 清水周次, 田中雅夫: 胸部食道癌に対する鏡視下食道切除・再建術. 手術 2004; 58: 369-374.
9. Kitano S, Shiraishi N, Fujii K, Yasuda K, Inomata M, Adachi Y: A randomized controlled trial comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: An interim report. *Surgery* 2002; 131: S306-S311.

(受付: 2009年11月26日)

(受理: 2009年12月29日)

一話 題一

新型インフルエンザパンデミックの本質

日本医科大学大学院医学研究科生体防御医学
熊谷 善博

2009年5月2日から5月5日のゴールデンウィーク中、筆者は分子医学のシンポジウムに招聘され、アメリカ合衆国テキサス州オースティン市に滞在した。現地に到着した時期には、ブタインフルエンザによる死者第1号が国境を接するメキシコで報告され、ホテルの客室に毎朝配られる新聞の第1面は、インフルエンザのパンデミック（大流行）に関する憶測や新しい感染者の報告に関するもので占められていた。6日早朝に帰国し、成田空港に到着すると、機内検疫により、着陸後の飛行機客室に2時間ほど監禁され、サーモグラフィー検査や問診を受けた。1週間は、千葉県市川市保健所から頻繁に体調について感染の兆候がないかについての問い合わせの電話を頻繁に受け、かつてない緊急事態を経験することになった。厚生労働省や世界保健機構（WHO）を含めた行政的な対応の具体策は別として、ここでは、新型インフルエンザパンデミックの本質に関わることについて、考察してみたい。

1985年にRogerらは、ヒトインフルエンザウイルス赤血球凝集素（HA）スパイクの226番目のアミノ酸変異（ロイシンからグルタミン酸）が、感染細胞表面糖鎖の末端シアル酸への結合特異性をSA α 2, 6GalからSA α 2, 3Galに変化させることを報告した。これが意味することは、HAの変異が、感染宿主動物特異性を変化させることである。シアル酸転位酵素活性の腫特異性を反映して、ヒト粘膜細胞表面ではSA α 2, 6Galが、トリ粘膜細胞表面ではSA α 2, 3Galが主要な末端シアル酸構造である。ブタ粘膜細胞表面にはSA α 2, 6GalとSA α 2, 3Galの両方が発現され、もし、病原性の高いトリインフルエンザウイルスがブタ体内で増殖する過程の変異で、SA α 2, 6Gal結合特異性を獲得すると、トリインフルエンザの病原性を保ったヒト感染性のインフルエンザが生成されることになる。

1997年に香港でH5N1型のトリインフルエンザウイルスが感染した例では、ブタのような中間宿主を介さず、直接トリからヒトに感染したことが想定されている。患者から分離されたウイルスのHAは典型的なSA α 2, 3Gal特異性を示すものであり、ヒトからヒトへの伝播はまれであった。その理由として、ヒト気道粘膜には、SA α 2, 6Galが多量に発現しているが、SA α 2, 3Galの発現が低いことである。通常ではありえない、超多量のトリインフルエン

ザウイルス感染性粒子の侵入によりヒト粘膜細胞では低発現のSA α 2, 3Galを介した感染があったまれなケースなのかもしれないが、HAだけではなく、ウイルスの複製システムを含めた病原性と感染性の両者に係わる他の因子が関係している可能性も高い。

新型H1N1インフルエンザは、2009年3月からメキシコを基点に世界的な流行をきたしてきたインフルエンザウイルスによるものである。原因は、北米大陸の養豚場でみられたブタ由来のA型インフルエンザが変異し、ヒトへヒト感染するようになったものである。当初は、医療体制の不備な地域での症例が報告の先鞭をきったため、季節性インフルエンザと比較して高い重症化率と死亡率が算定され、WHO（世界保健機関）から警戒が発信されたが、その後の治療経験により、適切な管理を行えば、季節性インフルエンザとおおむね同等に扱ってさしつかえないと判断されるに至っている。

新型インフルエンザは、近年流行してきた季節性インフルエンザと抗原性が大きく異なり、若年層を中心とした母集団に獲得免疫が成立していないことから、全国的かつ急速なまん延により国民の生命および健康に重大な影響を与えるおそれがあるものとして扱われている。現在、感染症法第6条第7号はメキシコや米国等で確認された新しいインフルエンザ（H1N1）を規定して、新型インフルエンザ等感染症と位置づけ、感染の拡大を防止する様々な対応が国際的な連携のもとに始められている。国立感染症研究所は2010年1月25日～1月31日の週（2010年第4週）での全国約5,000の定点医療機関あたりのインフルエンザ患者報告数の公表を行っている。それによると2010年第4週のインフルエンザ患者報告数は31,049人、1定点医療機関あたりのインフルエンザ患者報告数は全国平均6.46人となり、前週の定点当たり報告数9.03人よりも減少し、感染の拡大は収まりつつある。

インフルエンザウイルスの病原性が低ければ、他の不顕性な感染症同様パンデミックになること自体は危機的な問題とならないが、インフルエンザウイルスの感染動物種特異性に関しては、HAと末端シアル酸構造との関係だけでは説明しきれていない以上、病原性の高いトリインフルエンザウイルスのような感染がパンデミックになることを想定した防疫や有効なワクチンの準備は必要である。それに加え、想定される感染母集団のインフルエンザウイルスに対する免疫記憶の精査も必要で、そのデータが、ワクチンの分子デザインや投与方法と対象集団の選別、防疫の具体的な適用方法を決定することは言うまでもない。

（受付：2010年2月12日）

（受理：2010年2月22日）

一話 題一

日本医科大学における医学生を対象にした
パンデミックドリル

¹日本医科大学大学院医学研究科医療管理学

²日本医科大学附属病院医療安全管理部感染制御室

³日本医科大学大学院医学研究科器官機能病態内科学

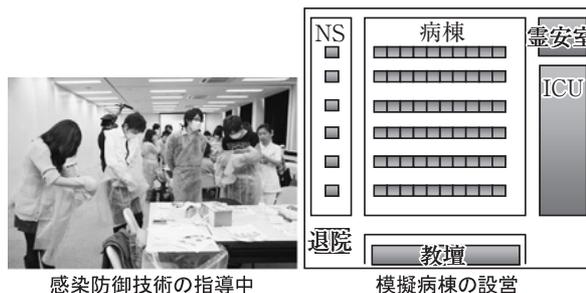
秋山 健一¹, 藤田 昌久², 加藤 貴雄³, 長谷川敏彦¹

米国のピッツバーグ大学医学部では、4年前より感染症危機管理教育として新型インフルエンザ対策を医学生に教える演習型のシミュレーション教育が行われている。本教育パッケージの特筆すべき点は、受け身になりがちな院内感染対策研修とは異なり、パンデミックでは患者の命はもとより医療従事者自身にも命の危険性があるので、医学生はきわめて熱心に取り組み、学習効果も高いとされる。このたび、医療管理学教室では附属病院感染制御室や高度救命救急センター関係者の協力を受け、同大学をモデルとしたパンデミックドリルを開発した。今年1月に3年次臨床医学総論（科目責任者：加藤貴雄教授）の授業にて本ドリルを実施する機会を得たため、その報告をする。

ドリルは3部構成となっており、学生はまず座学による講義でパンデミックと院内感染の一般的な知識を学ぶ（90分）。その後、感染制御室の感染管理認定看護師により感染防御の技術指導を受け、実習にて正しい手洗手順やPPEの正しい着脱方法について学ぶ（45分）。その後、シミュレーション型のドリルを行う。学生は緊急したパンデミックの状況で、いかに患者を適切に治療するか等について体験できる構成となっている（90分）。

ドリルでは学生は4人1組の医療チームとなり、医師1名、看護師2名、看護助手1名で疑似病院内の1つの病棟を担当する。紙製の患者の左胸にはポケットがあり、スタッフが患者の状態を示したフラッグを入れていく。フラッグには例えば「医師の診察」「発熱」「点滴」など患者の状態や必要な処置が記されている。学生は患者のフラッグと同じフラッグをナースステーションに取りに行き、患者のもとに戻りフラッグを患者のポケットで重ねて、ゴミ箱に捨てることで処置が終了する。1つの処置が終わると、スタッフは新たなフラッグを入れるため、患者の状態は刻々と変化する。学生は職種によって実施できる診療行為が決まられており、例えば「死亡診断」は医師しかできないので、学生は自分が可能な行為に縛られながら、パンデミック状態の病棟で、患者の処置に追われることになる。また実際のパンデミックを想定して、「ICU」行きや「死亡」で空床になった病床にはすぐに新たな患者が運ばれて満床となったり、ナースステーションの資源が枯渇したり、学生自身が感染して入院することで人員不足になったりと、次々に変化する状況に学生は戸惑うことになる。

ドリルでは15分間の演習の後にいったん10分程度のチームミーティングを行わせるが、学生はここで1回目の反省点など対策について熱心に話し合う。その後、再度15分の演習を行い終了となる。2回目は1回目と比べるとスムーズに行われることが多く、医療チームは声掛けなどのコ



感染防御技術の指導中

模擬病棟の設営



パンデミックに対応中!



ミーティング中です



患者になってしまいました



患者をICUに!

ミュニケーションや様々な工夫を取るようになっていた。

今回、学生に理解して欲しい項目として、以下を考えた。

- 1) パンデミックがもたらす医療現場へのインパクト、
 - 2) 患者の優先順位付けの重要性、
 - 3) 他職種とのチームワークの重要性、
 - 4) 医療資源が有限である事の認識、
 - 5) 良いコミュニケーションの価値について、
 - 6) リーダーシップの重要性について。
- 以上に関しては学生の理解度を検証したが、すべての項目で9割以上の学生が「良く」、あるいは、「ある程度」イメージできた、と答えた。これらと自由記述式のアンケート結果から、3部構成の本ドリルは非常に教育効果の高い手法であることが考えられた。また日頃から効果的な感染症危機管理訓練を受けることで、院内感染対策に限らずその他の医療安全に対する安全文化も醸成できると思われた。

本ドリルでは事前準備や15名のスタッフ、スタッフ教育に費やす時間などのコストがかかった。しかし学生は上記項目を文字通り「体で覚える」ことができ、その後の学習にも良い波及効果があると思われた。その意味でも本ドリルを実施した意義はあり、新しいタイプの医学教育ツールとして、今後もぜひ続けていければと思う。

*本ドリルは厚生科研費「健康安全・危機管理対策総合研究事業」における「感染症危機管理シミュレーション訓練の研究」（研究代表者：秋山健一）の一環として行われた。

(受付：2010年2月15日)

(受理：2010年2月23日)

—JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School

Vol. 77, No. 2 (2010年4月発行)

Summary

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

Effect of Urinary Trypsin Inhibitor on Preterm Labor with High Granulocyte Elastase Concentration in Cervical Secretions

(J Nippon Med Sch 2010; 77: 80-85)

子宮頸管分泌物中エラスターゼ高値の切迫早産治療における urinary trypsin inhibitor の有用性

林 昌子 大屋敦子 三宅秀彦 中井章人
竹下俊行

日本医科大学大学院医学研究科女性生殖発達病態学

目的：切迫早産の患者のうち、子宮頸管分泌物中エラスターゼ濃度の高い患者において、urinary trypsin inhibitor (UTI) 腔内投与の早産予防に対する有用性を検討する。

方法：妊娠16週から33週間に切迫早産で入院した妊婦で、子宮頸管分泌物中エラスターゼが高値であった妊婦について調査した。対象患者をUTIを使用するUTI群 (n=33) とUTIを使用しない対照群 (n=40) に分け、それぞれの分娩転機、母児の転帰について比較した。

結果：UTI群では、対照群に比べて有意に妊娠期間が長かった。(37.8 vs. 35.6週, p=0.003)。同様に34週、37週未満の早産率についても、UTI群で少なかった(3% vs. 20%, p=0.028; 18% vs. 47%, p=0.008)。新生児体重が2,500g以上の割合はUTI使用群で有意に高く、またUTI群では1,500g未満の児がいなかった。新生児入院率もUTI使用群で低かった(9% vs. 42%, p=0.001)。

結論：切迫早産の患者のうち、子宮頸管分泌物中エラスターゼ濃度の高い患者において、尿性トリプシンインヒビター urinary trypsin inhibitor (UTI) 腔内投与が早産予防に効果があり、さらに児の転帰を改善し得ることが示唆された。

Microbicidal Efficacy of Povidone-Iodine in a Noncontact Manner Applied to a Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Connection System

(J Nippon Med Sch 2010; 77: 86-92)

ポビドンヨード非接触殺菌能の腹膜透析接続システムへの応用

柏木哲也¹ 飯野靖彦¹ 宮原英靖² 片山泰朗¹

¹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ジェイ・エム・エス中央研究所

目的：腹膜透析 (PD) 療法は、通常患者自身で透析液交換を行うため、不潔操作による腹膜炎のリスクを伴う。このため、交換後は腹部側の接続チューブ先端コネクタにポビドンヨード (PVP-I) 液が入った保護キャップを装着し接触殺菌を行うが、この方式ではPVP-Iが腹腔内に混入し甲状腺や腹膜に対して副作用を及ぼすリスクがある。これを解決するため、新しいPD接続システム (Zero System, JMS Co., Ltd) は、PVP-I液が非接触で殺菌を行う新方式となっている。これについて、PVP-Iが腹腔内へ混入せず、さらに次の透析液交換までに十分な殺菌能を発揮するかどうか評価する。

方法と結果：1) PVP-I混入試験 接続コネクタに保護キャップを装着し4hr静置後、透析液側コネクタを接続し超純水を通液した。この液中のPVP-I混入量を評価した結果、従来システムではPVP-Iの混入を認めたが、新システムでは認めなかった (n=5)。2) 殺菌試験 試験菌種は、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* および *C. albicans* とした。コネクタ先端に各菌液 (10³ CFU) を分注し保護キャップを装着後、30~35℃ または10℃ で3hr静置し、生菌数を確認した結果、すべての温度条件・菌種で死滅を確認した (n=5)。

結論：PVP-Iは、試験菌に対して非接触でも十分な殺菌能を有することが証明された。またこの特性を新PD接続システムに応用することによって、腹腔内へのPVP-I混入を防止することができ、様々なリスクを回避する可能性が示唆された。

Increased Rate of Elective Cesarean Delivery and Neonatal Respiratory Disorders in Twin Pregnancies

(J Nippon Med Sch 2010; 77: 93-96)

双胎妊娠における選択的帝王切開率の上昇と新生児呼吸障害

鈴木俊治 山下恵理子 印出佑介 平泉良枝
里見操緒
葛飾赤十字産院産婦人科, 東京

目的: 双胎妊娠における近年の選択的帝王切開率の上昇によって, 新生児呼吸障害の罹患が増加しているのかを検討した。

方法: 葛飾赤十字産院で2000~2008年に分娩管理した妊娠37週以降で先進児が頭位である双胎妊娠292例を対象とした。第1期(2000~2002年, n=76), 第2期(2003~2005年, n=104) および第3期(2006~2008年, n=112)に分け, 選択的帝王切開率と新生児一過性多呼吸の罹患率を検討した。

結果: この数年で有意に双胎妊娠の選択的帝王切開率は上昇しており(第1期:18%, 第2期:25%, 第3期:48%), この原因は, 患者の希望による選択的帝王切開率の上昇であった。一方, 双胎児における新生児一過性多呼吸の罹患率には, 有意な変化が認められなかった(第1期:7.2%, 第2期:6.7%, 第3期:8.0%)。

結論: 双胎妊娠における近年の選択的帝王切開率の上昇は, 新生児呼吸障害罹患率の上昇をもたらしていないことが明らかになった。

Interleukin 6 Enhances Glycolysis through Expression of the Glycolytic Enzymes Hexokinase 2 and 6-Phosphofructo-2-kinase / Fructose-2,6-bisphosphatase-3

(J Nippon Med Sch 2010; 77: 97-105)

Interleukin-6は解糖系酵素 Hexokinase 2 と 6-Phosphofructo-2-kinase/Fructose-2,6-bisphosphatase-3 の発現誘導を介して解糖系を亢進させる

安藤 大 上原郁野 小暮佳代 浅野由ミ
中嶋 亘 阿部芳憲 川内敬子 田中信之
日本医科大学大学院医学研究科遺伝子制御学

目的: われわれは, 癌抑制因子 p53 の機能が欠損するとグルコース代謝を亢進し, そのことが癌化に重要であることを見出している。また, 多くの解析の結果から, 慢性的な炎症と発癌との関連性が指摘されており, 実際に炎症誘発腫瘍のモデル実験からもその関連性が証明されている。本研究では, 癌化の分子機構を明らかにする目的で, 炎症とグルコース代謝の関係性について解析を行った。

方法: マウス胎児線維芽細胞 (MEFs), ヒト肺線維芽細胞 (TIG3) および肝臓癌細胞 (HepG2) を様々な炎症制御因子で処理し, グルコース消費量の変化およびグルコーストランスポーター, 解糖系酵素の発現量の変化を解析した。

結果: 本研究で用いたほかの炎症制御因子と比べて, 炎症性サイトカイン Interleukin-6 (IL-6) 処理により顕著にグルコース消費が亢進した。また, 遺伝子欠損細胞の解析から IL-6 処理によるグルコース消費の亢進には癌抑制遺伝子 p53 および転写因子 NFκB の関与は認められなかった。更に, IL-6 処理により転写因子 STAT3 を介して解糖系酵素 Hexokinase 2 (HK2) および 6-phosphofructo-2 kinase/fructose-2,6 bisphosphatase-3 (PFKFB3) の発現が誘導すること, PFKFB3 および HK2 を一過性に細胞に発現させるとグルコース代謝が亢進することを見出した。

考察: 本研究から, IL6-STAT3 経路がグルコース代謝を亢進することが示された。この結果から, 慢性的な炎症反応は IL-6-STAT3 経路などを介してグルコース代謝を亢進することにより, 細胞の癌化に寄与しているのではないかと考えられた。

—集会記事—

日本医科大学医学会特別講演会講演要旨

第 450 回特別講演会

日 時：平成 21 年 11 月 24 日（火）午後 5 時 30 分

会 場：武蔵小杉キャンパス南館講堂

担 当：老人病研究所生化学部門

Can Deadly Gas Save Life?

治療的医学ガス（水素および一酸化炭素）の外科領域への応用について

中尾 篤典

米国ピッツバーグ大学移植外科
スターツル移植研究所准教授

外科手術後の合併症、および重篤な臓器障害は外科領域の患者の予後を大きく左右している。近年、Medical gases（治療的医学ガス）の研究が進んでおり、その抗炎症効果、抗アポトーシス効果が注目されている。医学ガスは効果が強く、生理的で、呼吸管理下の患者に容易に与えることができるため、臨床応用が比較的容易であると考えられる。すでに一酸化窒素（NO）は臨床の現場で用いられ、一定の効果があると認められているが、われわれの研究室では、最近注目されている治療的医学ガスである一酸化炭素（CO）、および水素について研究を行っており、これらの医学ガスの臨床応用にむけて努力している。なかでも、世界にさきがけて日本医大から始まった水素の研究の進歩はめざましく、われわれも水素水を含め、精力的に研究を行っている。今回はわれわれの外科領域における治療的医学ガスの効果について、最近の知見をご紹介します。

第 452 回特別講演会

日 時：平成 22 年 3 月 25 日（木）午後 4 時

会 場：橘桜会館橘桜ホール

担 当：生理学（システム生理学）

Sex Differences in the Human Brain, Their Underpinnings and Significance

Ivanka Savic-Berglund

Associate Professor,
Department of Clinical Neuroscience,
Division of Neurology,
Karolinska Institutet, Sweden

Sex differences have been reported in structural volumes, grey/white matter partitions, functional connectivity and patterns of cerebral activation. These observations are important, as they suggest that the skewed sex distribution in several common neuropsychiatric conditions (affective, autistic disorders, ADHD, schizophrenia) may be attributed to sexual dimorphism of the brain. The underlying mechanisms are unknown. Tentative effects of fetal programming will be discussed, along with a systematic survey of the current information from various brain imaging studies.

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		16,000字以内	400語以内	制限なし
綜説（論説）		16,000字以内	400語以内	12点以内
臨床医のために		4,000字以内	400語以内	6点以内
臨床および実験報告		3,200字以内	400語以内	6点以内
症例報告		3,200字以内	400語以内	6点以内
CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ		6,400字以内*	400語以内	原稿枚数に含む
話題		2,200字以内		

*ただし、図・表・写真に関しては、400字に相当し、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語以内、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（6名以下は全員、7名以上は3名を記載し、4名からはほか、英文はet al.で記載する。）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
田尻 孝, 恩田昌彦, 秋丸琥甫ほか：成人に対する生体肝移植. J Nippon Med Sch 2002; 69(1): 83.
Katoh T, Saitoh H, Ohno N et al: Drug Interaction Between Mosapride and Erythromycin Without Electrocardiographic Changes. Japanese Heart Journal 44 (2003), 225-234.
- 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、研究材料および方法、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. 投稿前に英文校閲を希望する場合は、事務局にご連絡下さい。（有料）
12. 投稿原稿は原則として返却しない。
13. 著者校正は原則として初校のみとし、指定期限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。
14. 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。
15. 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。
16. 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
日医大医会誌編集委員会

（平成21年10月9日）