

第 78 回日本医科大学医学会総会 一般演題募集について

時下、ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、第 78 回日本医科大学医学会総会を下記の要領により開催いたしますので、演題をご提出くださいますようお願い申し上げます。

記

日 時 平成 22 年 9 月 4 日（土）午前 9 時 00 分から

会 場 日本医科大学橘桜会館

講演会 1. 新任教授特別講演 2. 臨床教授特別講演 3. 一般演題発表（ポスター・展示）
4. 奨学賞受賞記念講演 5. 同窓会医学研究助成金受賞記念講演
6. 丸山記念助成金受賞記念講演 7. 海外留学者講演

総 会 昼休み終了後、会務ならびに会計報告

一般演題の申し込みについて

- (1) 発表内容は、原則として他の学会等で未発表のものに限ります。
- (2) 一般演題は、ポスター展示で筆頭発表者 1 名につき 1 題とします。なお、筆頭発表者は説明（2 分）・討論（1 分）のため、当日 11：30～12：50 の間、展示場所にお立ち会ください。
- (3) 演題申し込み希望者は、ホームページ http://college.nms.ac.jp/individual/ma_nms/ より演題・抄録申込用紙(Windows Word)をダウンロードし、目的・対象および方法・結果・考察の順に本文 600 字以内を入力後、7 月 16 日（金）までに jnms@nms.ac.jp宛メールに添付してお申し込みください。
- (4) 演題の採否は、医学会役員会にご一任ください。採択演題の抄録原稿は、日本医科大学医学会雑誌（第 6 巻第 4 号）に掲載いたします。
- (5) 筆頭発表者（共同発表者も含む）が医学会に入会されていない場合には、演題申し込みと同時に、平成 22 年度会費 A 会員 5,000 円、B 会員 3,000 円を添えて、入会の手続きをしてください。
- (6) 一般演題の中から優秀なものに対して「優秀演題賞」を 3 題選出し、賞状ならびに副賞をもって表彰いたします。「優秀演題賞」に選出された演題は、Journal of Nippon Medical School に掲載いたしますので英文での抄録とポイントとなる図表を後日、提出してください。「優秀演題賞」に応募される方は、演題申込用紙の所定欄にチェックしてください。

平成 22 年 6 月

日本医科大学医学会

会 長 田 尻 孝

日本医科大学医学雑誌

第6巻 2010年6月 第3号

目次

INDEX

● 橘桜だより 付属病院臨床研修センターの設置とその役割	横田 裕行	94
● グラビア ラット視索前野性の二型核の可視化	濱田 知宏 他	96
● 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：アカラシア以外の食道運動障害（Ⅲ） 7. 頭頸部癌の治療：喉頭温存手術（Ⅱ）	岩切 勝彦 他 横島 一彦 他	98 101
● 綜 説 乳腺内視鏡手術と3D-CT乳腺リンパ管造影〈その1〉乳腺内視鏡手術の整容性と根治性 乳腺内視鏡手術と3D-CT乳腺リンパ管造影〈その2〉3D-CT乳腺リンパ管造影による センチネルリンパ節生検 人工心肺後肺障害の研究：人工心肺中低頻度呼吸の肺保護効果	山下 浩二 山下 浩二 井村 肇 他	104 111 118
● 臨床医のために 消化器病領域における漢方療法：大建中湯に注目して 高齢男性における下部尿路症状LUTSとは？ 認知症の周辺症状（BPSD）への対応	菅 隼人 他 鈴木 康友 他 鈴木 達也 他	127 130 135
● 基礎研究から学ぶ 2. 組織細胞科学シリーズ（若手研究者へのヒント）：病理標本における免疫組織化学の基礎（5）	清水 草 他	140
● 症例から学ぶ 腹腔鏡下手術を施行した膀胱子宮内膜症：診断と治療のポイント	峯 克也 他	147
● 話 題 脳卒中地域連携パス 緩和医療で用いる薬剤の注意すべき相互作用	三品 雅洋 他 片山 志郎	152 153
● JNMSのページ Journal of Nippon Medical School Vol. 77, No. 3 Summary		155
● 集会記事 日本医科大学医学会特別講演会講演要旨		156
● 会 報		157



付属病院臨床研修センターの 設置とその役割

横田 裕行

日本医科大学付属病院臨床研修センター長
大学院医学研究科/医学部 教授（侵襲生体管理学）

平成 21 年 4 月、付属病院に臨床研修センターが新たに設置されたことに伴い、私は初代の臨床研修センター長を拝命いたしました。私は付属病院臨床研修センターの役割には三つの大きな柱があると考えています。一つ目は大学病院の財産であり、将来的に本学、そして日本の医療を支える優秀な医師となるべき初期研修医や専修医の採用や教育に積極的に関与することです。二つ目は付属病院に勤務するすべての職種、例えば看護部、薬剤部、事務部に対して医療人としての教育、三つ目が付属病院に勤務する医師への生涯教育です。

これらの柱の中で最優先課題として考え活動したのが、初期研修医、専修医に対する対応です。新しい臨床研修医制度が構築されて以来 6 年が経過しますが、毎年少しずつ変更があります。大学の付属病院としても、それらの変更にも柔軟に対応し、将来を先取りした魅力ある研修プログラムを提示することが、優秀な研修医を確保する上でも極めて重要と考えたからです。付属病院臨床研修センターは大学の卒後研修委員会（委員長、飯野靖彦教授）、および付属 3 病院の研修管理委員会と密接に連絡を取り合い、この一年間積極的に活動してきました。初期研修医採用に対しては付属病院、武蔵小杉病院、多摩永山病院と共通のカリキュラムを作成し、従来からの研修協力病院群に加え、武蔵野赤十字病院や総合会津中央病院、神栖済生会病院、あるいは足利赤十字病院など初期研修医に人気があり、しかも特徴ある総合病院に協力病院（協力施設）として加わっていただきました。その結果、臨床研修指定病院の中で最も魅力のあるプログラムを提示することができ、平成 22 年度の初期研修医の応募状況は前年を大きく上回るようになりました。また、平成 21 年 12 月に特定非営利活動法人 卒後臨床研修評価機構から全国の大学付属病院としては 4 施設目となる認定を頂きました（図参照）。今後は千葉北総病院を含め付属 4 病院や特徴のある協力病院とさらに連携を強め、より魅力のある教育プログラムを作成していこうと考えています。

また、残りの 2 つの柱、すなわち医師だけでなく、付属病院に勤務するすべての職種を対象とした医療人としての生涯教育に関しても、様々なアイデアを出しながら進めていきたいと思っています。具体的には留学帰国後や大学院修了後の医師、出産後の女性医師が勤務医として安心して職場に復帰できるような生涯教育システムを構築することも大きな使命であると考え、カリキュラムを作成し、各科の協力をお願いしているところです。同時に医師だけでなく、病院に勤務する全ての職種の医療人を対象とした継続的な教育の支援も行って参りたいと思います。



幸いにも本学は、平成 21 年度の国と都の事業の中で全国 2 カ所に設置された救急医療トレーニングセンターの一つに認定されました。また付属病院は、平成 20 年度から大学病院連携型高度医療人養成推進事業として地方大学からの医療人教育も行っております。付属病院臨床研修センターはこれら国や自治体事業の窓口としての機能も果たしていきたいと思えます。

付属病院臨床研修センターは、設立間もない新しい組織ではありますが、日本医科大学の学是である「克己殉公」、教育理念である「愛と研究心を有する質の高い医師と医学者の育成」の実践を支援する拠点として頑張っていきたいと思えます。どうかご支援のほど、お願い申し上げます。

(受付：2010 年 1 月 12 日)



—グラビアー—

ラット視索前野性的二型核の可視化

濱田 知宏 佐久間康夫

日本医科大学大学院医学研究科システム生理学

In vivo Visualization of the Rat Sexually Dimorphic Nucleus of the Preoptic Area

Tomohiro Hamada and Yasuo Sakuma

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

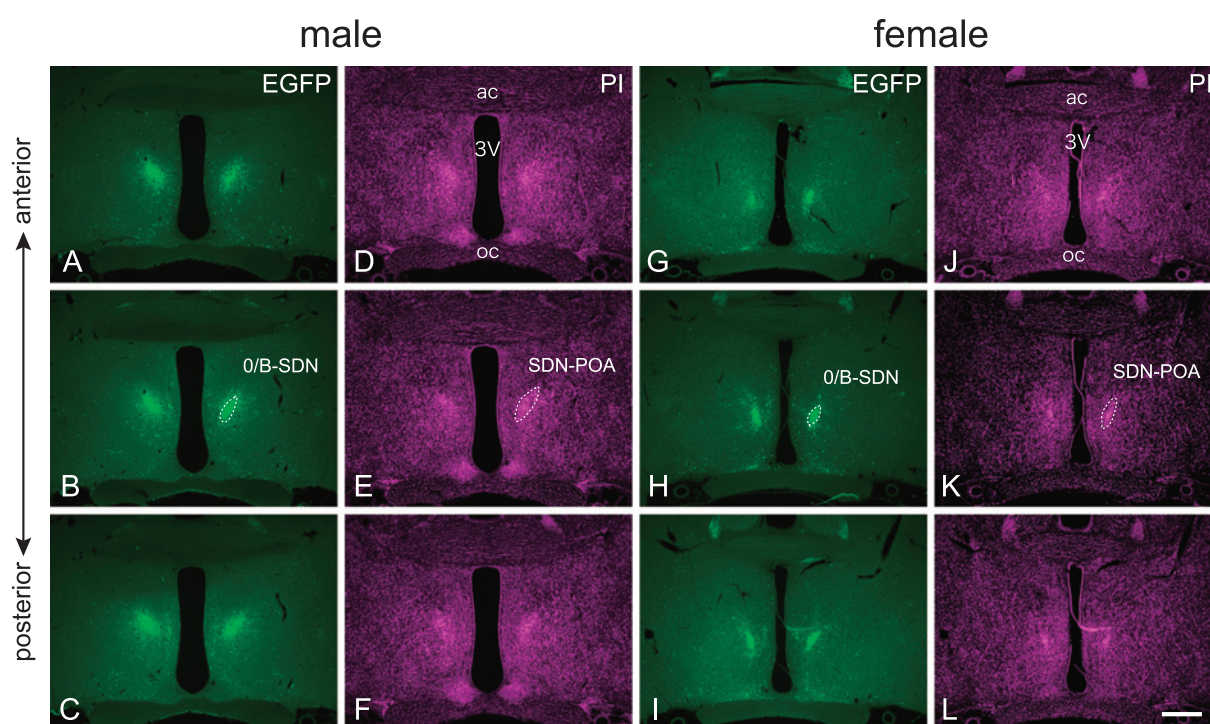


Fig. 1

ラット視索前野性的二型核 (SDN-POA) はその大きさに性差がある神経核として知られており、雌に比べ雄で有意に大きい。ヒトでも相同の神経核の存在が報告され、性同一性障害との関係が最近注目されている。SDN-POAの雄性化は、周生期の雄仔精巣から産生分泌されるテストステロンが芳香化され、エストロゲンとして α 型エストロゲン受容体 ($ER\alpha$) に作用することで引き起こされることがわかっているが、その詳細な性分化機構についてはいまだ定説を得ていない。この最大の原因は *in vivo* で SDN-POA を可視化できないことにあり、この隘路を解決すべ

く、 $ER\alpha$ 遺伝子プロモーター O/B トランスジェニックラット¹の解析を行ったところ、SDN-POA ニューロンがプロモーター活性依存的に発現する緑色蛍光タンパク (EGFP) によって特異的にラベルされ、その領域の大きさに SDN-POA 同様の性差が存在することが明らかとなった²。われわれはこれを O/B-SDN と定義した。この結果により *in vivo* における SDN-POA の可視化が実現し、今後 O/B-SDN 形成過程の可視化などを通して、性分化機構解明に向けた研究進展が期待される。

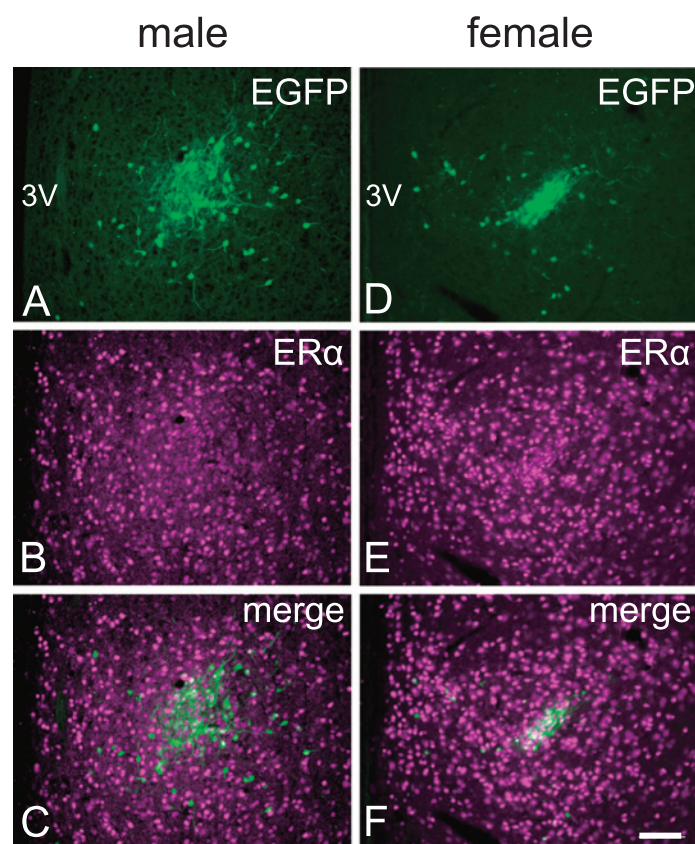


Fig. 2

Fig. 1 SDN-POA 特異的 EGFP 発現

8週齢トランスジェニックラットを灌流固定後、厚さ30 μ mの凍結切片を作成し、propidium iodide (PI)による核染色(マゼンタ)を行った。写真はSDN-POAの中心を含む連続切片の蛍光像を示す。左が雄(A~C: EGFP, D~F: PI) 右が雌(G~I: EGFP, J~L: PI)である。EGFP発現細胞は核染色により定義されたSDN-POAの中心部に集中して存在しており、O/B-SDNの領域はSDN-POAの60%を占めていた。O/B-SDNは雌に比べ雄で大きく、SDN-POAと同様に性差が観察された。3V: third ventricle, ac: anterior commissure, oc: optic chiasm. Scale bar, 500 μ m.

文 献

1. Hamada T, Wada-Kiyama Y, Sakuma Y: Visualizing forebrain-specific usage of an estrogen receptor α promoter for receptor downregulation in the rat.

Fig. 2 視索前野におけるO/B-SDNとER α 免疫陽性細胞の関係

視索前野では雌雄ともに多くのER α 免疫陽性細胞が存在している(BとE, マゼンタ)が、EGFPでラベルされる細胞はO/B-SDNに集中(AとD, 緑)している。またO/B-SDNニューロンの95%はER α 免疫陽性である(CとF, 白)。ER α 遺伝子プロモーターは複数存在することが知られており、それらの部位および時期特異的な機能は良くわかっていない。本研究は視索前野では複数のER α 遺伝子プロモーターが機能し、SDN-POAにおいてはプロモーターO/Bが特異的に機能していることを示唆するものである。3V: third ventricle. Scale bar, 200 μ m.

Mol Brain Res 2005; 139: 42-51.

2. Hamada T, Sakuma Y: Estrogen receptor α gene promoter O/B usage in the rat sexually dimorphic nucleus of the preoptic area. Endocrinology 2010; 151: 1923-1928.

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

アカラシア以外の食道運動障害 (III)

岩切 勝彦 佐野 弘仁

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

Nonachalasia Motility Disorders (III)

Katsuhiko Iwakiri and Hirohito Sano

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

アカラシア以外の一次性食道運動障害としては diffuse esophageal spasm, nutcracker esophagus, hypertensive LES および正常な食道運動ではないが一次性食道運動障害の定義を満たさない nonspecific esophageal motility disorder がある。これらの食道運動障害の症状はつかえ感、胸痛、前胸部の不快感などである。われわれの検討では一次性食道運動障害の 56.4% がアカラシア, 6.4% が diffuse esophageal spasm, 2.6% が nutcracker esophagus, 34.6% が nonspecific esophageal motility disorder であった。内視鏡所見で明らかな所見がみられない症例においては食道運動障害の可能性を常に念頭に置き診療する必要がある。

diffuse esophageal spasm 患者の食道内圧所見

diffuse esophageal spasm の食道内圧検査による必須所見は、①水嚥下時の同期性収縮波 (>10%), ②間欠的な正常蠕動波の出現である。付記項目として反復性収縮 (>2 ピーク), 振幅延長または蠕動波高の上昇, 自発性収縮, LES の不完全弛緩などがみられることがある。同期性収縮波の定義は収縮波の立ち上がりでの伝達速度が 6 cm/sec 以上である。図 1 に健常者の水嚥下後の一次蠕動波を、図 2 に diffuse esophageal spasm 患者の水嚥下後の同期性収縮波を示す。diffuse esophageal spasm 患者においてみられる収縮波は 3 回とも図 1 の一次蠕動波に比べ収縮波の立ち上がりがほぼ垂直状であり、すべて同期性収縮波であることがわかる。この患者では 10 回中 8 回が同様な同期性収縮波であり、2 回が蠕動波であったことから diffuse esophageal spasm と診断した。嚥下後に同期性収縮波が出現する場合には、嚥下と同時に収縮波が LES に達するため LES 弛緩の有無は判定できない。嚥下後の収縮波がすべて同期性収縮波である場合にはアカラシア (同期性収縮波の平均波高が 50~60 mmHg 以上であれば vigorous type のアカラシア) である。図 3 には嚥下後に反復性の同期収縮波がみられる。このような収縮波を有する患者では高度な症状 (つかえ感、前胸部不快感) を有することが多い。

nutcracker esophagus 患者の食道内圧所見

nutcracker esophagus の食道内圧所見の必須項目は、正常な蠕動波を認めるが平均の下部食道蠕動波高が 180 mmHg 以上であることである。付記項目として蠕動波の振幅延長 (>6 秒) がみられることがある。図 4 に nutcracker esophagus 症例の嚥下後の内圧所見を示す。蠕動性はみられるが図内点線部の下部食道収縮波高は約 200 mmHg である。この症例の嚥下後の平均の下部食道収縮波高は約 200 mmHg であった。

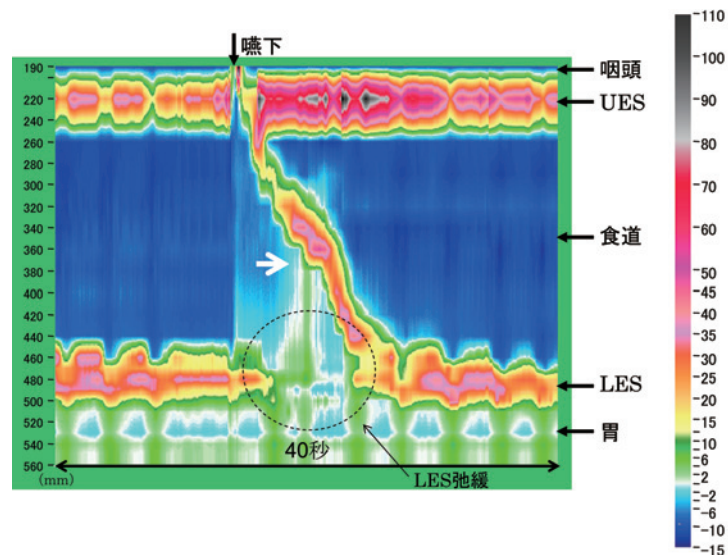


図1 健常者の水嚥下後の食道運動。大気圧をゼロ点とし、胃内圧を基準に表示している。図右に示すカラーバーはカラーの圧を示している。白がゼロ、青は陰圧を示し濃くなるに従い陰圧が増加し、逆に黄、緑、黒になるに従い陽圧が増加する。図内に解剖学的部位を示している。水嚥下後、食道上部より一次蠕動波(矢印)が出現、また同時に下部食道括約部(lower esophageal sphincter: LES)の弛緩が始まる。蠕動波がLESに伝播しLESの弛緩が終了する。通常嚥下後のLES弛緩時間は5～8秒である。UES = upper esophageal sphincter

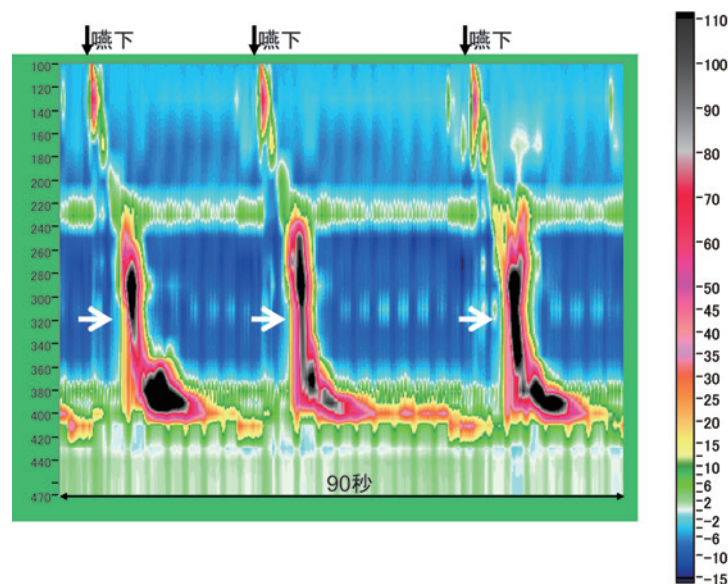


図2 diffuse esophageal spasm 患者の食道内圧所見(1)。嚥下後に同期性収縮波(伝達速度が6 cm/sec 以上)(矢印)が3回観察される。この患者では10回の嚥下後8回の収縮波が同期性収縮波であった。

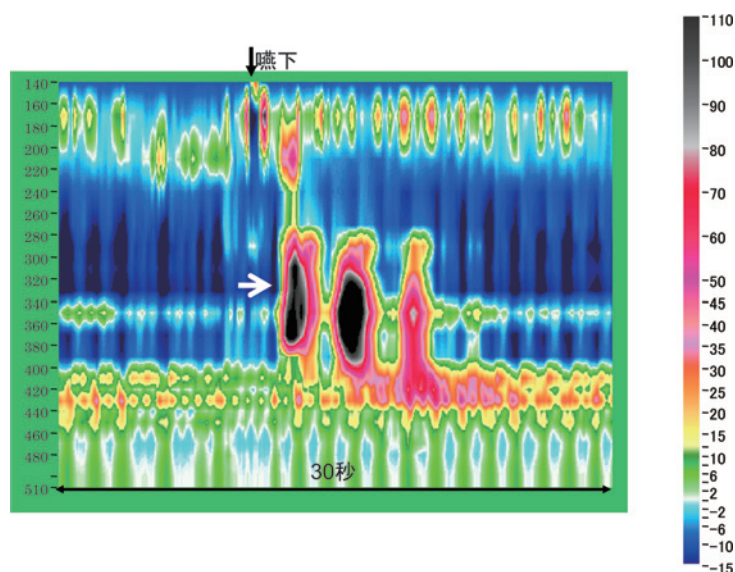


図3 diffuse esophageal spasm 患者の食道内圧所見(2). 嚥下後に反復性の同期性収縮波(矢印)がみられる. このような反復性の同期性収縮波を有する患者では症状(つかえ感, 胸痛, 前胸部症状)が高度であることが多い.

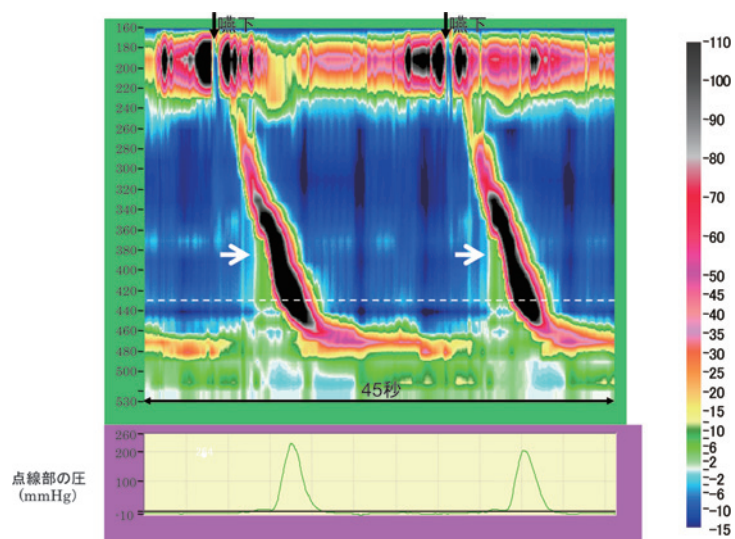


図4 nutcracker esophagus 患者の食道内圧所見. 嚥下後に蠕動性を有する収縮波(矢印)が出現しているが, 下部食道の収縮波高は 200 mmHg 以上ときわめて高値である. 10 回の水嚥下後の下部食道の平均波高は約 200 mmHg であった. 嚥下後の下部食道括約部(lower esophageal sphincter: LES)弛緩は正常である.

hypertensive LES 患者の食道内圧所見

hypertensive LES の食道内圧所見は LES 静止圧が 45 mmHg 以上であるが, 一次蠕動波や LES 弛緩に異常を認めないことである.

スリープセンサーまたは high resolution manometry により LES 圧を持続的に測定すると, LES 圧は胃の空腹期運動と連動し LES 圧が 45 mmHg 以上の高値を示すことがあること, また胃酸逆流の主なメカニズムである一過性 LES 弛緩後にも LES 圧が 45 mmHg 以上を示すことがあるが症状を有することはなく, 一次蠕動波, LES 弛緩が正常である場合には, LES 圧が高値であっても問題ないのではないかとする考えもあり, hypertensive LES の疾患概念自体を疑問視する意見もある.

7. 頭頸部癌の治療

喉頭温存手術 (II)

横島 一彦 中溝 宗永 稲井 俊太
酒主 敦子 三枝 英人 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

Laryngeal Preservation in Head and Neck Cancer Surgery (II)

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

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

頭頸部癌に対する手術で喉頭全摘が避けられず失声となる症例は、術後の QOL が強調される現在でも決して少なくない。発声機能を犠牲にして癌の根治性を高めようとする考え方である。しかし、癌の根治性を低下させることなく発声機能を温存できるのであればその意義は大きく、それらの術式の一般化が重要である。このような術式の適応になるのは現状では限られた症例であるが、今後さらなる検討を行うことで適応の拡大も期待されている。今回はその代表例として、喉頭癌に対する喉頭部分切除術と下咽頭癌に対する喉頭温存・下咽頭部分切除術を提示する。

図 1 は早期喉頭癌の放射線治療後に原発巣再発した 79 歳男性に対する喉頭垂直部分切除術を示した。“喉頭の右半分を切除する”イメージである。喉頭を截開して声門を明視し、浸潤範囲を確認した上で切除した。欠損部分は頸部皮膚弁を欠損部に落とし込んで喉頭皮膚瘻を作成して手術を終了し、5 カ月後に二期的に瘻孔を閉鎖することで発声が可能になった。嚥下障害は認めなかった。

図 2 は喉頭蓋に生じた早期癌の 59 歳男性に対する喉頭水平部分切除術を示した。“喉頭の上半分を切除する”イメージである。舌骨下から喉頭蓋谷にアプローチし、喉頭蓋を翻転して腫瘍を明視下に切除した。残存した甲状軟骨を挙上し、舌骨に固定することで、誤嚥防止を図った。術後音声・嚥下機能は良好であった。

図 3 は梨状陥凹癌の 67 歳男性に対して施行した喉頭温存・下咽頭部分切除術を示した。舌骨右側を切除し、甲状軟骨外側を切除した上で、喉頭蓋谷にアプローチし、喉頭を正中側に翻転して腫瘍の明視下切除を行った。下咽頭の欠損は遊離前腕皮弁を用いて再建を行い、誤嚥を防止するために咽頭喉頭蓋ヒダを形成した。術後 2 週間で嚥下リハビリテーションを開始し、術後 3 週間で気管孔の閉鎖が可能になった。嚥下機能、発声機能ともに良好であった。

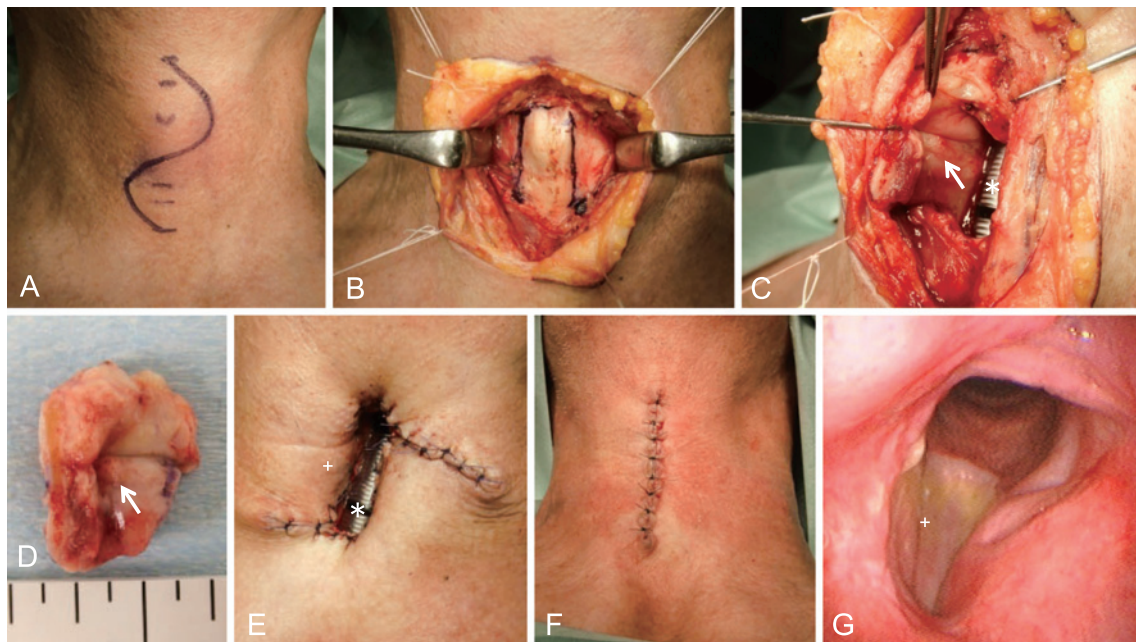


図1 喉頭癌に対する喉頭垂直部分切除術

A: 頸部皮弁が利用できるように皮膚切開をデザインした. B: 甲状軟骨を切開して, 喉頭内腔へアプローチ. C: 喉頭を截開し, 右声帯に存在する腫瘍を明視下に切除した. D: 摘出物. 右声帯全長, 左声帯前1/4を切除. E: 頸部皮弁で喉頭瘻を作製した. F: 5カ月後に喉頭瘻を閉鎖した. G: 喉頭瘻閉鎖後1年の内視鏡所見. 頸部皮弁で欠損部が再建されている. (A～Fの上方が頭側, Gは下方が前方. 矢印は腫瘍, *は挿管チューブ, +は頸部皮弁を示す.)

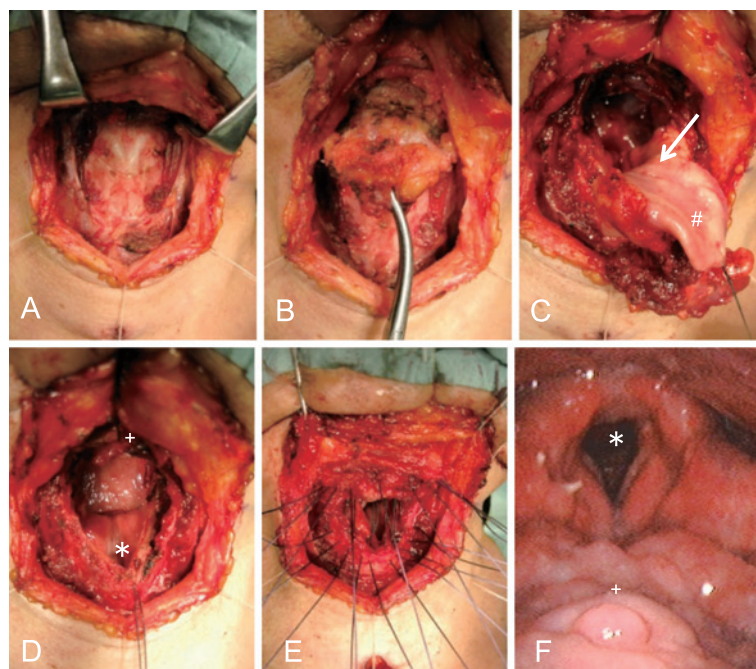


図2 喉頭癌に対する喉頭水平部分切除術

A: 頸部横切開で, 甲状軟骨, 舌骨を露出. B: 舌骨下から喉頭蓋谷にアプローチ. C: 喉頭蓋を下前方に翻転し, 喉頭蓋喉頭面の腫瘍を明視しながら切除した. D: 喉頭蓋は仮声帯直上で切除され, 下方に声門, 上方に舌根が見える. E: 残存した輪状軟骨と舌骨に糸をかけ, 喉頭を挙上位で固定した. F: 術後2カ月の内視鏡所見. 下咽頭の唾液貯留, 誤嚥は少量であった. (A～E写真の上方が頭側, Fは下方が前方. 矢印は腫瘍, #は喉頭蓋, *は声門, +は舌根を示す.)

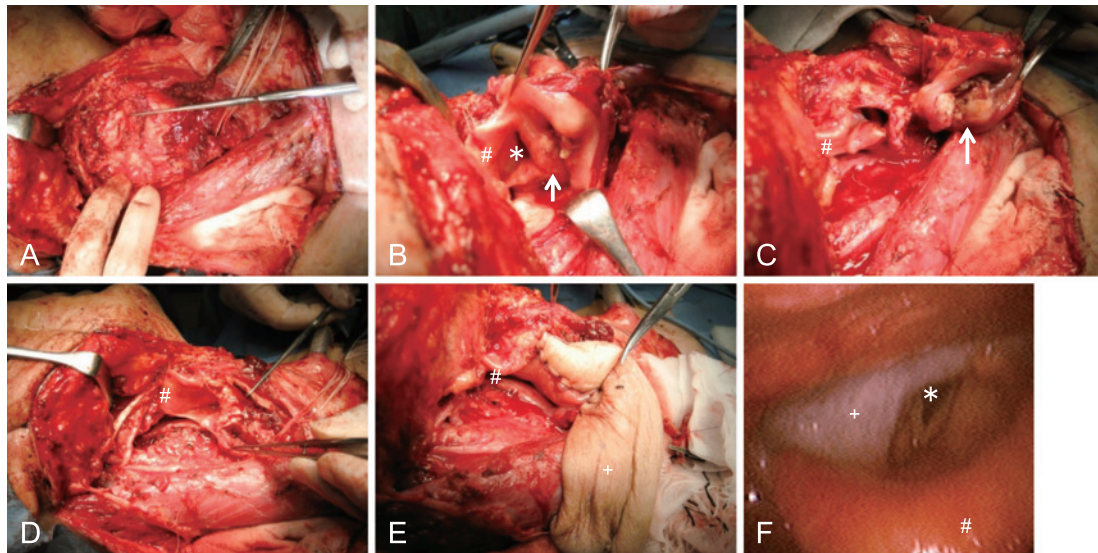


図3 下咽頭癌に対する喉頭温存・下咽頭部分切除術

A: 舌骨右側を切除し、喉頭蓋谷にアプローチした。B, C: 喉頭を内下方に翻転し梨状陥凹の腫瘍を明視下に切除した。D: 梨状陥凹を切除した。E: 欠損部は遊離前腕皮弁で再建した。F: 術後3カ月の内視鏡所見。嚥声は軽度で、誤嚥は認められなかった。(A～E: 写真の左側が頭側, Fは下方が前方。矢印は腫瘍, #は喉頭蓋, *は声門, +は前腕皮弁を示す。)

— 綜 説 —

乳腺内視鏡手術と 3D-CT 乳腺リンパ管造影〈その 1〉

乳腺内視鏡手術の整容性と根治性

山下 浩二

日本医科大学大学院医学研究科機能制御再生外科学

Video-Assisted Breast Surgery and 3-Dimensional Computed Tomographic Mammary Lymphography 〈1〉
Aesthetic Results and Curability of Video-assisted Breast Surgery

Koji Yamashita

Department of Biological Regulation and Regenerative Surgery, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Background: I have studied endoscopic surgery for breast diseases and have studied 3-dimensional computed tomographic lymphography for sentinel node biopsy. In this chapter, I introduced my works of the endoscopic breast surgery. I devised a new endoscopic operation for breast diseases: video-assisted breast surgery. The goal of endoscopic breast surgery is to obtain better cosmetic outcomes.

Methods: A 2.5-cm axillary or periareolar skin incision was made. Under video assistance, the mammary gland was partially or totally resected with a gasless method. A transaxillary retromammary route approach was used even for tumors of the medial aspect of the breast. For malignant tumors, sentinel node biopsy was performed, and axillary nodes were dissected. Breast reconstruction was performed simultaneously.

Cosmetic results: Cosmetic results were assessed with a standard 4-step method and the method described in the Japanese guidelines for breast-conserving therapy. More-objective quantitative methods are breast retraction assessment, the method reported by the research group of Sawai, and ABNSW, a 5-item, 4-step method that evaluates asymmetry (A), breast shape (B), nipple deformation (N), skin condition (S), and wound scar (W). The cosmetic results in endoscopic breast surgery showed that almost 90% of patients received a total score greater than 11 points, which indicates that this video-assisted breast surgery achieves better cosmetic results. The reconstruction methods in breast-conserving therapy are mammary gland translocation, the lateral tissue flap filling method, and absorbable thread mesh filling. The filling methods are superior to the translocation at the point of less deformation of the breast shape. Reconstruction with filling methods will allow wider excision of the mammary gland while achieving better cosmetic results.

Results: Video-assisted breast surgery is less invasive, produces no scars on the breast skin, and achieves better aesthetic outcomes for patients with breast cancer. It also improves quality of life. The long-term results of this surgery in regards to morbidity have proven good

after a maximum follow-up period of 8 years.

Conclusions: Video-assisted breast surgery achieves good locoregional control and provides aesthetic advantages. It can be used to treat multiple breast diseases and advanced disease after preoperative systemic treatment.

(日本医科大学医学会雑誌 2010; 6: 104-110)

Key words: breast cancer, endoscopic surgery, sentinel node biopsy, aesthetic results, reconstruction

はじめに

乳癌の手術療法は、近年の優れた効果の高い全身療法（ホルモン療法、化学療法、分子標的薬など）の進歩に後押しされ、さらに縮小手術の方向へと向かい続けている。それには、二つの方向性があり、一つは乳房切除の縮小で、もう一つは腋窩リンパ節郭清の縮小である。前者には乳房温存手術を、後者にはセンチネルリンパ節生検を行うことが一般的になってきている。われわれは、さらに術後 QOL の向上を目指し両者を乳腺内視鏡手術で行うことと、後者の精度を上げるために 3D-CT リンパ管造影を行っている。乳腺内視鏡手術は、乳房の皮膚には傷を付けず腋窩の小切開創のみで、手術することを可能にした。また、3D-CT リンパ管造影は、乳腺腫瘍からセンチネルリンパ節までのリンパ管を詳細に描出でき、色素やアイソトープよりも正確なセンチネルリンパ節の同定を実現した。以下にこの二つの研究内容について、2 回に分けて紹介する。

乳腺内視鏡手術の特徴は、皮膚切開を目立たない位置に移動し、乳房再建を行うことによって、より整容性の高い手術を実施することにある。従来は腫瘍直上の皮膚を切除し、大きな切開創を作っていたが、皮膚切除により乳房の引きつれや変形を起こし、体表が目立つところに醜いケロイドを生じる可能性がある¹²。乳腺内視鏡手術は、腫瘍直上の皮膚を切除せず、乳房上の皮膚に傷を付けない。すべての操作を腋窩か乳輪縁の小さな創孔より行い、皮下腔内で乳腺の部分切除もしくは全切除を行う。これにより乳房の本来の形状を保つことができ、さらに乳腺欠損部分を側胸部脂肪組織や吸収性線維網で充填することで、より整容性を高めることが可能となった。

約 10 年前に始められた乳腺内視鏡手術は、当初は種々の方法が考案されていたが、症例を重ねるごとに手術手技はほぼ現在の形に固定し標準化されてきた。それに伴い、各施設の長期成績も報告されている。そ

こで、当施設における乳腺内視鏡手術の方法、整容性の評価とその根治性について紹介する。

対 象

適応

1) 基本的には、標準的な乳房温存術と同じで、腫瘍が限局性で、乳腺部分切除により完全切除が可能であることが必要である。広範囲進展の場合には皮下乳腺全摘も可能である。

2) 腫瘍の大きさは問わないが、乳腺切除量に応じた再建法が必要である。

3) 皮膚・筋肉への浸潤、乳頭・乳頭下への進展がない。

4) 腋窩リンパ節転移の有無は問わないが、転移がある場合には術前化学療法による縮小を行うことが望ましい。

5) センチネルリンパ節生検は、アイソトープや 3D-CT 乳腺リンパ管造影などによる位置情報を得ておくことが望ましい。

6) 出血傾向、心血管・臓器障害などの重篤な合併症を伴わない。

7) 患者本人が本手術法を希望する。

上記項目を基本として、適応を検討する。なお、多発病変や術前化学療法後などについては、正確な進展範囲の評価により、完全切除可能であれば、適応に入る。

患者背景 (表 1)

2001 年 12 月より 2009 年 9 月までに、乳腺内視鏡手術を 250 例に施行した。良性 36 例、悪性 214 例で、腫瘍経平均 1.9 cm、最大 10 cm、リンパ節転移 49 例であった。術式は、腫瘍切除 17 例、広範囲乳腺切除 19 例、乳房温存術 (Bp, Bq) 204 例、皮下乳腺全摘 10 例、内視鏡的センチネルリンパ節生検 200 例であった。同時期の従来法による手術 40 例では、患者背景に大きな違いはなかった。

表1 患者背景

Characteristics		VABS		Conventional		p
		number	%	number	%	
Age, (years)	mean	53.7		50.7		0.893
	range	19 ~ 87		33 ~ 77		
Tumor Size, (cm)	mean	1.9		1.7		0.737
	range	0.1 ~ 10		1.5 ~ 4.0		
Benign		36	14	0	0	0.007
Malignant		214	86	40	100	
Stage	0	8	4	1	3	0.468
	I	114	53	15	38	
	IIA	60	28	13	32	
	IIB	14	7	5	12	
	III	15	7	5	12	
	IV	3	1	1	3	
ER	+	164	77	30	75	0.198
	-	50	23	10	25	
PgR	+	167	78	31	78	0.558
	-	47	22	9	22	
HER2	0	87	40	7	18	0.001
	1 +	90	42	7	18	
	2 +	27	13	26	64	
	3 +	10	5	0	0	

ER: Estrogen Receptor, PgR: Progesteron Receptor,
HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor, type 2

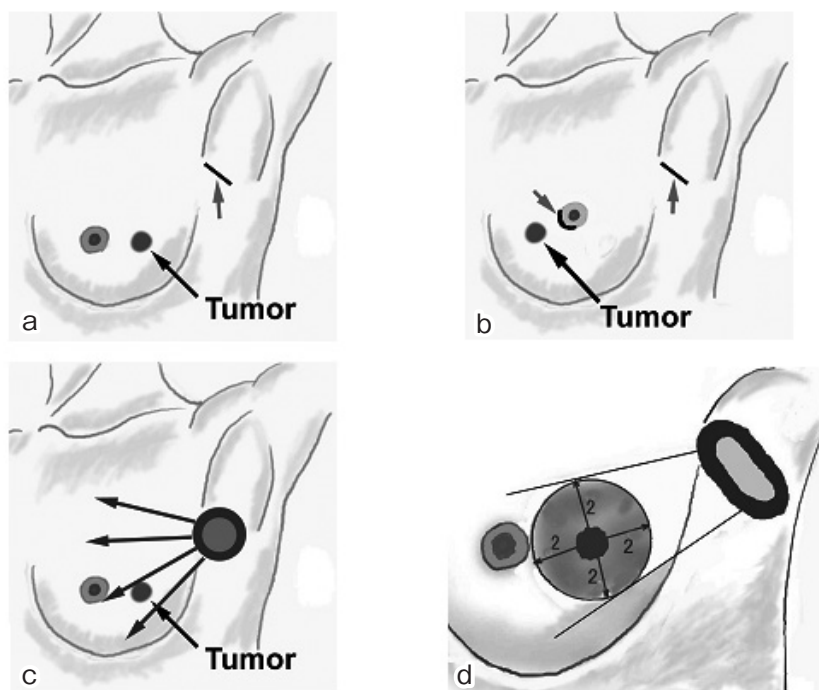


図1 乳腺内視鏡手術 Video-assisted Breast Surgery

- a: 腋窩皮膚切開
- b: 傍乳輪縁と腋窩皮膚切開
- c: オプティビューによる皮下貫通創作成 (トンネル法)
- d: 腋窩創からの乳腺部分切除

手術方法 (図1)³

体位は仰臥位で、患側上肢を90°外転伸展し、腋窩からの操作の妨げにならないようにする。モニターを両側の頭側2カ所に設置し、術者と助手から観るようにする。皮膚切開は、腋窩に約2.5 cm 施すが、乳頭近くや乳頭への進展が疑われる場合には乳輪縁切開2.5 cm を追加する。創縁保護は、乳腺用 Lap Protector (ハ光 S φ 2.5 cm) を挿入する。皮弁作成には、トンネル法⁴を用い、ビジポート (Covidien Japan Co.) またはエクセル (Johnson & Johnson KK) で内視鏡下に皮下脂肪組織を1 cm 間隔で貫通させ、隔壁内に圧排集束された血管などをハーモニックスカルペル (Johnson & Johnson KK) で切開することにより、容易に均一な厚さで皮弁を作成することができる。皮下操作腔を維持するためには、気嚢法も以前は行われていたが、最近では主に吊り上げ法が用いられている。乳腺裏面の大胸筋筋膜剥離には、腋窩よりウルトラレトラクター (Johnson & Johnson KK) を使用して鈍的に剥離し、血管を焼灼止血する。また、乳輪縁より直接剥離する方法もある。乳腺切開は腫瘍外縁より1~2 cm free margin をとって鋭的に垂直に切離することにより摘出できる。最近では、腋窩創からのみのアプローチで乳腺背側より切除を行う Trans-axillary retromammary approach (TARM) を積極的に行い、腫瘍が乳房内のどの位置にあっても腋窩創のみから切除が可能となった。センチネルリンパ節生検は、色素法とアイソトープ法にて、1 cm の腋窩創からビジポートで内視鏡下に実施することができる。われわれは、さらに精度を高めるために3D-CT 乳腺リンパ管造影⁵を行い、術前にマーキングしている。センチネルリンパ節転移陽性の場合は、さらに鏡視下腋窩リンパ節郭清を level I+II まで行う。同時に乳房再建術を行い、乳房の形状を整える。再建法には、乳腺授動法、側胸

部脂肪組織移植 (LTF)、吸収性線維網充填法⁶、広背筋皮弁移植などがあるが、主に前3者を使用している。腫瘍占拠部位、乳腺切除量によってこれらのうち最良の再建法を選択する。限局性で直径5 mm 以下の微小腫瘍以外の悪性腫瘍には、原則的に手術後、温存乳房に対して放射線治療50 Gy を行う。

整容性の評価方法⁷

- 1) Winchedster D.P.らによる4段階法⁸: 全体で大まかにExcellent, Good, Fair, Poor の4段階に分ける。
 - 2) 乳房温存療法ガイドライン「乳房のかたち、かたさ、色、きずについての4段階評価」⁹
 - 3) BRA (Breast Retraction Assessment)¹⁰: 乳房を正面視し平面的に計測する方法である。
 - 4) 乳房温存療法の術後乳房の整容性評価 (沢井班研究報告)¹¹
 - 5) 5項目4段階法 (ABNSW) (表2)
- われわれは、形成外科領域での客観的整容性評価方法のStrasserによるMDACS grading system¹²を参考にして、表3のような5項目4段階法ABNSWを考案し乳腺内視鏡手術後の整容性評価を6カ月ごとに行っている。つまり、乳房の位置 (A)、乳房の形状 (B)、乳頭の変形 (N)、皮膚の状態 (S)、創痕 (W)

表2 乳腺内視鏡手術5項目
4段階整容性評価法
(ABNSW)

評価因子	Point
乳房位置 (A)	0~3
乳房形状 (B)	0~3
乳頭変形 (N)	0~3
皮膚状態 (S)	0~3
創痕 (W)	0~3
合計	15

表3 乳腺切除量と再建後の整容性評価

ABNSW score	Resection Volume				Total
	< 20%	20 ~ 30%	31 ~ 50%	50% <	
10	0	0	1	0	1
11	0	1	2	0	3
12	0	6	3	0	9
13	1	11	4	1	17
14	2	23	11	1	37
15	7	17	18	1	43
Total	10	58	39	3	110

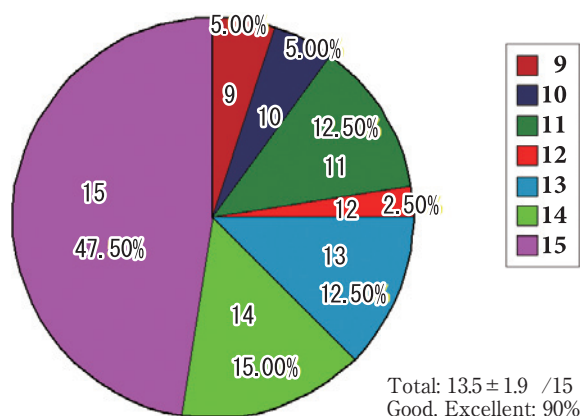


図2 整容性評価法 ABNSW 結果 (合計) 術後6カ月後

の5項目をそれぞれ0～3の4段階で評価する。これらを合計して総合評価とした。乳房の位置 (A: Asymmetry) とは、乳房の左右対称性を評価する。乳頭の位置と乳房最下垂線を考慮に入れて、乳房の引きつれやゆがみがないかをみる。乳房の形状 (B: Breast Shape) とは、乳房の変形を評価する。乳腺欠損や腫脹・硬化に伴う変形を観察する。乳頭の変形 (N: Nipple Deformation) とは、乳頭と乳輪部分の陥没・引きつれなどの変形を評価する。皮膚の状態 (S: Skin Condition) とは、乳房表面上の皮膚を観察し、発赤や色素沈着、皮疹、壊死などの有無を評価する。創痕 (W: Wound Scar) とは、手術創の長さとケロイド形成の有無を評価する。目立つ傷がないかどうかを判定する。それぞれを3: Excellent (ほぼ左右対称), 2: Good (近視で差が分かる), 1: Fair (遠視で差が分かる), 0: Poor (醜く目立つ) の4段階で判定し、合計することで総合評価する。この5項目4段階法 ABNSW と沢井班の評価法との相関係数は0.75と非常に相関性があり、より簡便に客観的に評価できると考える。15点を excellent, 11～14点を good とすると術後1年で90%以上の患者が good 以上の評価を得ることができた (図2, 図3)。

6) 再建方法による整容性の違い

再建方法は、乳腺授動法と側胸部脂肪組織充填法と合成線維網充填法がある。乳腺授動法とは、乳腺周囲広範囲の剝離を行い残存乳房を授動・縫合する方法である。側胸部脂肪組織充填法とは、腋窩リンパ節郭清の範囲外となる側胸部脂肪組織 (LTF: lateral thoracic fat tissue) を採取し外側胸動静脈を温存して乳腺欠損部分に移植補填する方法である。合成線維網充填法 (FMS法) とは、福岡らにより考案された方法で、ポリグリコール酸メッシュ (デキソンメッシュ) など吸収性線維網を乳腺欠損部分に充填する方法である¹³。



図3 術後の整容性

腫瘍は、右 DE 領域で、大きさ 2.3×1.8 cm, p-T2N0M0, stage IIA, 腋窩切開で施行した。

これらの方法による術後乳房の整容性の評価を比較すると、乳腺の切除部分にかかわらず、切除量が乳腺全体の約 1/4 以上になると乳腺授動法だけでは乳房の位置と形状が悪化し、醜い変形を残す。そのため、整容性を改善するためには乳腺欠損部を何らかの補填物で充填する必要がある。側胸部脂肪組織充填法と合成線維網充填法があり、整容性評価は良好である。側胸部脂肪組織充填法は腋窩リンパ節郭清の範囲外に当たる側胸部の脂肪組織を採取して、外側胸動静脈を温存して乳腺欠損部分に補填するが、患者の体型によって乳腺欠損部分を補填するのに十分な側胸部の脂肪組織を採取できない場合がある。その場合には合成線維網を使った充填法が有効で、体型を選ばず、乳腺切除量が多くなっても十分に対応できる良い方法といえる。この方法の原理は次のとおりである。畳んだ合成線維網によって作られた乳房内の空隙に組織液を蓄え、充填物は吸収され、周囲には肉芽のカプセルを形成するので、自家性プロテーゼを作成することになる (図4)。唯一の欠点は、組織反応が強いため、手術創の腫脹・疼痛が起こることである。術後早期に多量に組織液を貯留するが、時間とともに減少し、安定した嚢胞となった時に理想の大きさにすることが難しい。ただ、広範囲の

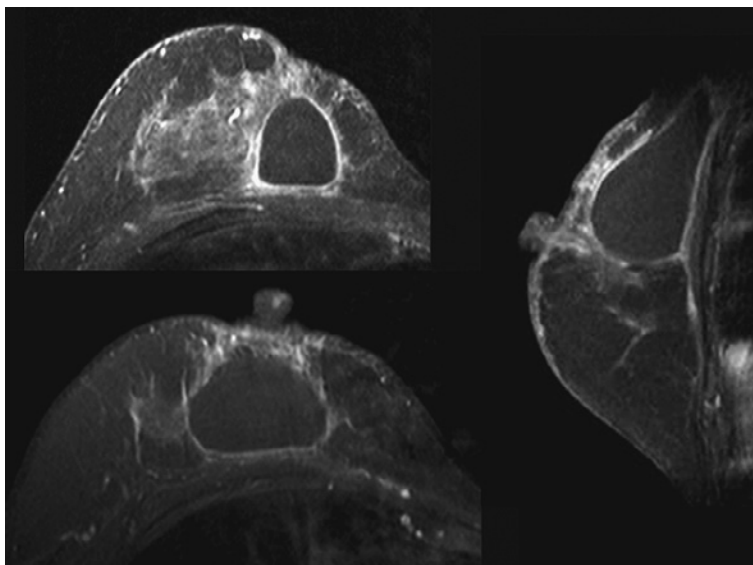


図4 合成線維素充填後1年のMRI像
線維素充填部分は均一性の非造影であるが、その周囲を被包するように造影効果の高い肉芽が取り囲んでいる。

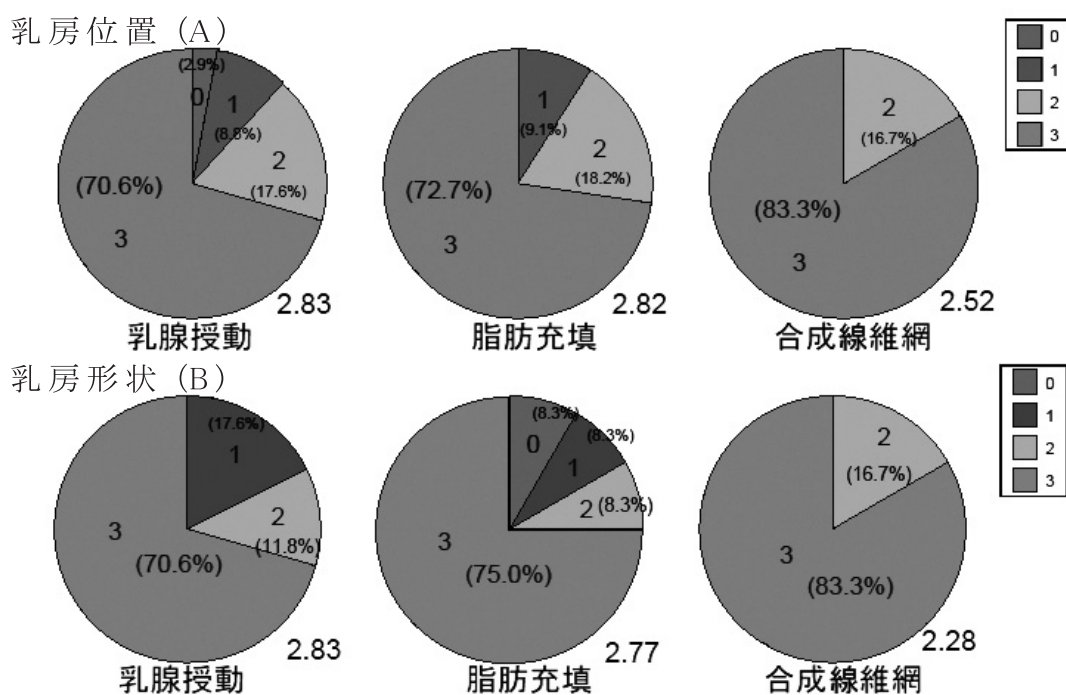


図5 再建法による整容性評価の比較
乳房の位置 (A) と乳房の形状 (B) において、側胸部脂肪組織充填と合成線維網充填が勝っていた。

乳腺切除にも対応できるため、乳腺全体の2/3までの切除でも良好な整容性を得ることができた(表3)¹⁴。乳房再建方法としては広背筋や腹直筋を移植充填することも可能だが、筋肉を採取することによる他臓器へのさらなる侵襲は無視することができず、必ずしも望ましいものとは考えない。

これら3者の再建方法による整容性の評価を

ABNSW法で行った。乳腺授動法は乳腺切除量が少ないほうが多いにも関わらず、側胸部脂肪組織充填法と合成線維網充填法が乳房位置と乳房形状において勝っていた(図5)。このことから積極的に乳房再建のため何らかの充填法が必要であることが分かった。今後はごく切除範囲が小さい症例を除いて、できる限り充填法を伴った再建を試みる事が望まれる。

乳腺内視鏡手術の治療成績

手術時間は平均 134 分，出血量 113 g，乳腺切離断端は管内少数陽性 2 例（追加照射施行），後出血なし，250 例中に一過性皮膚発赤 10 名，皮膚壊死 2 名，漿液流出 3 名，創哆開なし，感染なし，重篤な臓器障害なし．従来法の乳房温存術と比較しても遜色ない手術侵襲で，安全に乳腺内視鏡手術が施行できた．また，手術開始後 8 年を経過し，250 例を施行したが，最長追跡期間 96 カ月（平均 60 カ月）で，今までに局所乳房内再発と所属リンパ節転移再発はみられていない．遠隔転移は，脳転移 4 名（癌死 1 名），肺転移 1 名，肝転移 1 名，骨転移 4 名である．乳腺内視鏡手術は局所コントロールが良好で，手術時進行病期と比較しても，特に遠隔転移は多くはなく，乳癌治療として十分に根治性の高い手術であるといえる．

まとめ

乳腺内視鏡手術は，このように整容性が高く，術後 QOL の向上に貢献する．また，乳癌治療としての根治性に優れた手術療法であることが分かった．整容性については，今後，加齢や肥満，痩せに伴う変化に対応できるかどうかを検討していく必要がある．また，50% 以上に及ぶ乳腺広範囲切除でも良好な整容性を保てることから，多発病巣，広範囲伸展病巣，進行乳癌の術前化学療法後にも適応させていくことが可能と考える．

おわりに

以上，乳腺内視鏡手術について概説した．乳癌治療の QOL 向上には非常に重要な手段であると考えて，今後さらに研究を進め，より多くの乳癌患者に利益をもたらすよう励みます．＜その 2＞では，乳癌治療の縮小に重要なセンチネルリンパ節生検の精度向上が期待できる 3D-CT 乳腺リンパ管造影について，ご紹介します．

文 献

1. Penzer RD, Patterson MP, Lipsett JA: Factors affecting cosmetic outcome in breast conserving cancer treatment-objective quantitative assessment. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 20: 85-92.
2. Bajaj AK, Kon PS, Oberg KC, Miles DA: Aesthetic outcomes in patients undergoing breast conservation therapy for the treatment of localized breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114: 1442-1449.
3. Yamashita K, Shimizu K: Endoscopic video-assisted breast surgery: procedures and short-term results. *J Nippon Med Sch* 2006; 73: 193-202.
4. 山形基夫：内視鏡下手術のすべて H. 甲状腺・乳腺の手術 傍乳輪切開による乳腺部分切除術. *外科治療* 2002; 86: 932-940.
5. Suga K, Ogasawara N, Okada M et al: Interstitial CT lymphography-guided localization of breast sentinel lymph node: preliminary results. *Surgery* 2003; 133: 170-179.
6. Sanuki J, Fukuma E, Wadamori K et al: Volume Replacement with Polyglycolic Acid Mesh for Correcting Breast Deformity After Endoscopic Conservative Surgery. *Clin Breast Cancer* 2005; 6: 175.
7. 山下浩二：乳腺内視鏡外科手術の適応とその限界 整容性の評価. *日本内視鏡外科学会雑誌* 2005; 10: 165-170.
8. Winchardster DP, Cox JD: Standards for breast-conservation treatment. *CA Cancer Journal for Clinicians* 1992; 42: 134-162.
9. 日本乳癌学会学術委，ガイドライン作成小委：乳房温存療法ガイドライン（1999）. *乳癌の臨床* 2000; 15: 147-156.
10. Penzer RD, Patterson MP, Hill LR et al: Breast retraction assessment: an objective evaluation of cosmetic results of patients treated conservatively for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 575-578.
11. 沢井清司ほか：乳房温存療法の術後乳房の整容性評価. 第 12 回日本乳癌学会総会抄録, 2004; pp 107-109.
12. Strasser EJ: An objective grading system for the evaluation of cosmetic surgical results. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104: 2282-2285.
13. 佐貫潤一，福岡英祐，和田守憲ほか：乳房温存手術後の整容性向上のための工夫. *乳癌の臨床* 2003; 18: 486-487.
14. Yamashita K, Shimizu K: Video-Assisted Breast Surgery: Reconstruction after More than 33% of the Breast. *J Nippon Med Sch* 2006; 73: 300-308.

（受付：2009 年 11 月 30 日）

（受理：2010 年 4 月 23 日）

— 綜 説 —

乳腺内視鏡手術と 3D-CT 乳腺リンパ管造影〈その 2〉 3D-CT 乳腺リンパ管造影によるセンチネルリンパ節生検

山下 浩二

日本医科大学大学院医学研究科機能制御再生外科学

Video-Assisted Breast Surgery and 3-Dimensional Computed Tomographic Mammary Lymphography 〈2〉 Sentinel Node Biopsy with 3D-CT Mammary Lymphography

Koji Yamashita

Department of Biological Regulation and Regenerative Surgery, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Background: I have studied endoscopic surgery for breast diseases and 3-dimensional (3D) computed tomographic (CT) lymphography for sentinel node (SN) biopsy. In this second in a series of reports, I explain the techniques of 3D-CT lymphography. 3D-CT lymphography can show the detailed lymphatic flow from the breast tumor toward the SNs and the exact local relation between axillary lymph nodes. I have developed this 3D image-processing system to more precisely depict the anatomical structures of the mammary lymphovascular system. This system allows us to systematically collect axillary lymph nodes, including SNs.

Methods: 3D-CT lymphography was performed to mark SNs on the skin on the day before surgery. Above the tumor and near the areola, 2 ml of Iopamiron 300 was injected subcutaneously. Sixteen-channel multidetector-row helical CT scan images were obtained 1 minute after injection to detect SNs, and after 3 and 5 minutes to observe lymph flow into the venous angle. The scan images were reconstructed to produce 3D images. SN biopsy was performed with the dye-staining method and endoscopy.

Results: 3D-CT lymphography accurately showed lymphatic flow from the tumor to SNs. We classified the relationship between the lymph ducts and the drained SNs into 4 patterns. Following up 3 and 5 minutes after injection of the contrast agent, we can follow the lymph ducts beyond the SN into the second and third nodes toward the venous angle with the complex plexus. The figure of the axillary nodes shows 5 beads-like grouped nodes. 3D-CT lymphography can also recognize the metastatic patterns of the enhanced lymph node. These patterns will predict the metastasis before SN biopsy. 3D-CT lymphography can also be used to detect lymph flow from the arm to avoid harming the arm lymph channel during axillary node dissection and SN biopsy.

Conclusions: With 3D-CT lymphography, we can more accurately and precisely recognize lymph flow and the positional relations of SN and axillary nodes to surrounding anatomical structures.

(日本医科大学医学会雑誌 2010; 6: 111-117)

Key words: breast cancer, endoscopic surgery, sentinel node biopsy, 3-dimensional computed tomographic lymphography, aesthetic results

Correspondence to Koji Yamashita, Department of Biological Regulation and Regenerative Surgery, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: yamasita@nms.ac.jp

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

はじめに

乳癌の縮小手術に貢献するため、われわれが開発・実施してきた二つの研究のうち、前回は乳腺内視鏡手術について紹介したが、2回目の今回は、センチネルリンパ節生検の精度向上を目的として開発した3D-CTリンパ管造影について紹介する。3D-CTリンパ管造影は、乳腺腫瘍からセンチネルリンパ節までのリンパ管を詳細に描出でき、色素やアイソトープよりも正確なセンチネルリンパ節の同定を実現した。

早期乳癌において、腋窩リンパ節転移の有無は、予後を規定する因子であり、今後の治療を決定するのに重要である。しかし、腋窩リンパ節郭清は、肩関節拘縮・上肢浮腫・麻痺などの合併症を起しQOLを悪化させる。センチネルリンパ節(SN)は、腫瘍からのリンパ流を受ける最初のリンパ節と定義され^{1,2}、SN生検によって、腋窩リンパ節の転移を判断し、腋窩郭清を省略するための情報を得ることができる。SNを検出する一般的な方法は色素法^{3,4}とアイソトープ法^{5,6}である。マルチディテクタ3次元CT乳腺リンパ管造影(3D-CT LG)では、より正確にセンチネルリンパ節を同定することができ^{7,8}、術前に体表にマーキングすることにより確実なSNBが可能となる⁹。

3D-CT LGは、リンパ流とリンパ節との詳細な関係を描出することができ¹⁰、後期相では、SNから静脈角までの腋窩リンパ路構造を描出できる^{11,12}。3D-CT LGをもとに系統的にリンパ節を採取することにより、たとえSNに転移があっても、不要なリンパ節郭清を減らすことができ、合併症を減らすことができる。

3D-CT LGの撮影方法

MDCTは、16列マルチディテクタ3D-CTスキャナ(Toshiba Aquilion 16; Toshiba Medical Systems Corporation, Tochigi, Japan)、造影剤はイオパミロン300(Iopamidol 300 mg/mL; Nihon Shering, Osaka, Japan)を使用した。体位は、手術時の体位に近づけて、仰臥位、上肢を90°外転位に保持する。腫瘍直上と乳輪縁の2カ所に、1%キシロカイン各0.5 mLを注射して局所麻酔を行い、造影剤各2 mLを皮下に注射する。内胸リンパ節を観察する場合には腫瘍の背側にも注射する。造影剤注入後、1分、3分(腋窩リンパ節を追跡する際には5分)に、3 mm スライス厚でCT像を撮影する。SNは横断面CT像で容易に観察することができ、その位置をCTのレーザーポイン



図1 CTレーザーポインターによるセンチネルリンパ節位置の体表マーキング

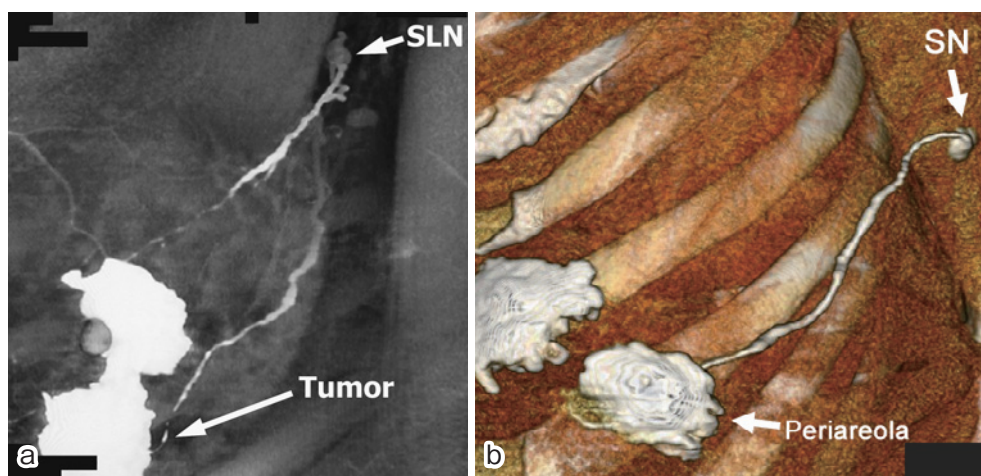


図2 3D-CT 乳腺リンパ管造影 (文献10より)

造影剤を乳輪縁と腫瘍直上の皮内に注射し、センチネルリンパ節(SLN)への正確なリンパ流を描出できる。

ターを使用して体表に術前マーキングをする(図1). さらに, 横断像から Volume Rendering 法により 3D-CT 像を再構成することにより, より精細なリンパ管とリンパ節との関係を観察できる(図2).

手術は, SNB を色素法で行う. 1% インドシアニングリーン各 2 mL を造影剤と同部位に注入し, 20 分後に採取を行う. 10 mm 硬性内視鏡にオプティカルトロカーのビジポート (Tyco Healthcare Japan, Tokyo, Japan, 図3) を使用し, 腋窩の体表マーキングに 1 cm の皮膚切開を施し, ビジポートを挿入して内視鏡下に緑色に染色されたリンパ管とリンパ節を観察する(図4). SN および第2群, 第3群の腋窩リンパ節を内視鏡下に採取することができる. 術中迅速病理診断を行い, SN 転移の有無を判断し, 陰性は腋窩温存し, 陽性は皮切 2.5 cm に広げ内視鏡下に腋窩郭清 (level I+II) を行う³. 乳房温存手術も乳腺内視鏡手術により実施している¹³. 内視鏡的センチネルリンパ節生検後の整容性は良好で, 腋窩のわずか 1 cm の傷はほとんど目立たない(図5).



図3 オプティカルトロカーのビジポート (Tyco Healthcare Japan, Tokyo, Japan)

乳房内リンパ経路 (乳房～腋窩)

乳房内のリンパ流は, 乳房のほぼ全体から乳輪周囲のリンパ叢へ求心的に流れ, 乳頭乳輪周囲を環状に周回し, その後腋窩方向へ3~4本の主幹リンパ管により流出し, 最初に腋窩SNへと辿り着く(図6). このリンパ経路は, 各個人によって偏倚が著しく, 一様に腫瘍から腋窩へのリンパ流を規定することは危険である. 3D-CT LGでは, このリンパ流の様子を各個人で明快到描出することが可能であり, より正確なSNを同定することができる. 主幹リンパ管の数とSNの数との関係を4分類したものが, 図7である. 一管対一節が約60%, 一管対多節が2%, 多管対一節が

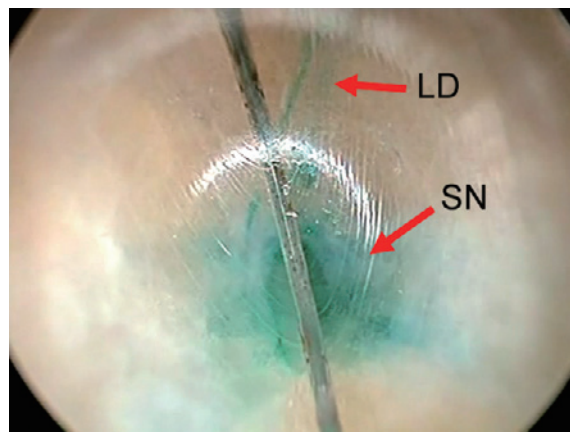


図4 センチネルリンパ節 (SN) と流入するリンパ管 (LD) のビジポートを通した内視鏡像(文献12より) 矢印は, 緑染したSNとLDを指している. 立体的位置関係は3D-CT LGで把握しているので, リンパ管内の緑色素を追跡していけば, 容易にSNを発見できる.

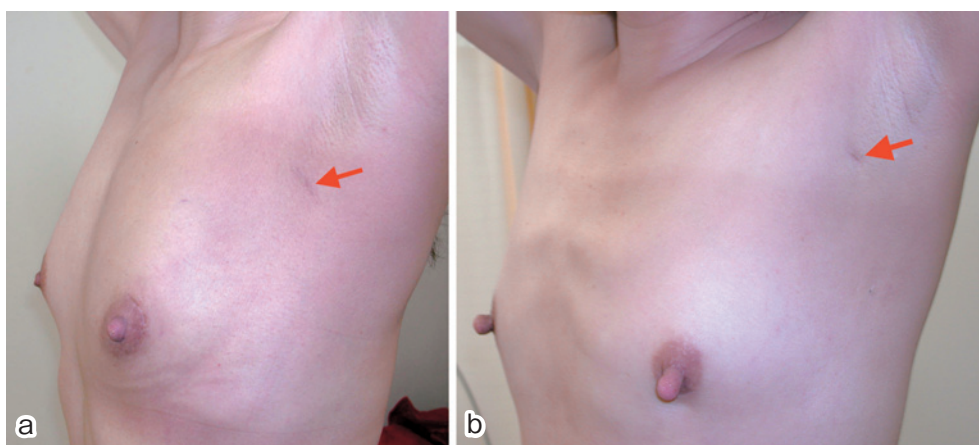


図5 乳腺内視鏡手術 (Video-assisted breast surgery : VABS) によるセンチネルリンパ節生検 (SNB) の整容性. 矢印は, SNBの腋窩創瘢痕を指す. (文献10より)

a : 35歳女性, 180° 左扇状乳腺部分切除術後1年 + SNB by VABS.

b : 37歳女性, 左円柱状乳腺部分切除術後1年 + SNB by VABS.

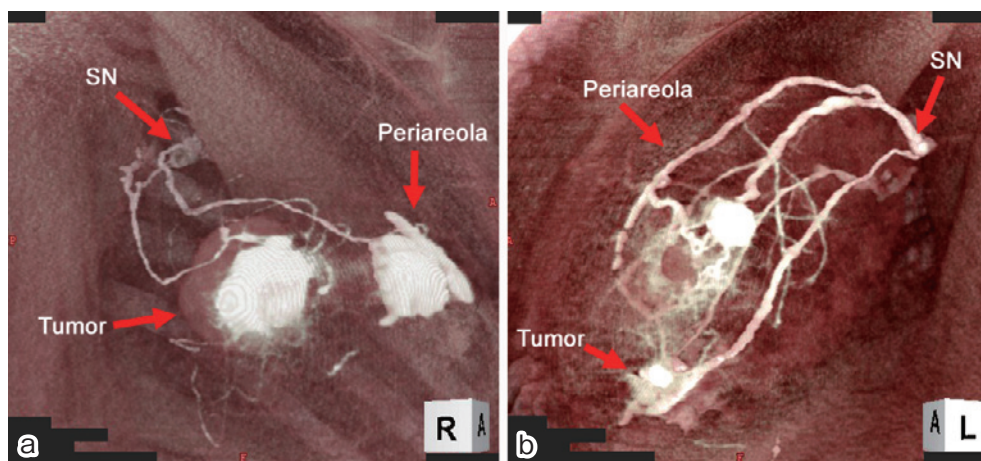


図6 3D-CT LGによるセンチネルリンパ節 (SN) とリンパ管 (LD) の描出 (文献12より)
造影剤を乳輪縁と腫瘍直上の皮内に注射することにより、3D-CT LGは、腫瘍からSNへの正確なリンパ流を描出できる。腫瘍からのリンパ流は、乳輪縁方向と腋窩方向へと分かれる。乳輪縁のリンパ流は腫瘍から注ぎ込み、乳頭周囲を周回し、後に腋窩へと流れていく。この腋窩へのリンパ管は、腫瘍から直接腋窩に流れるリンパ管とは別のものであった。

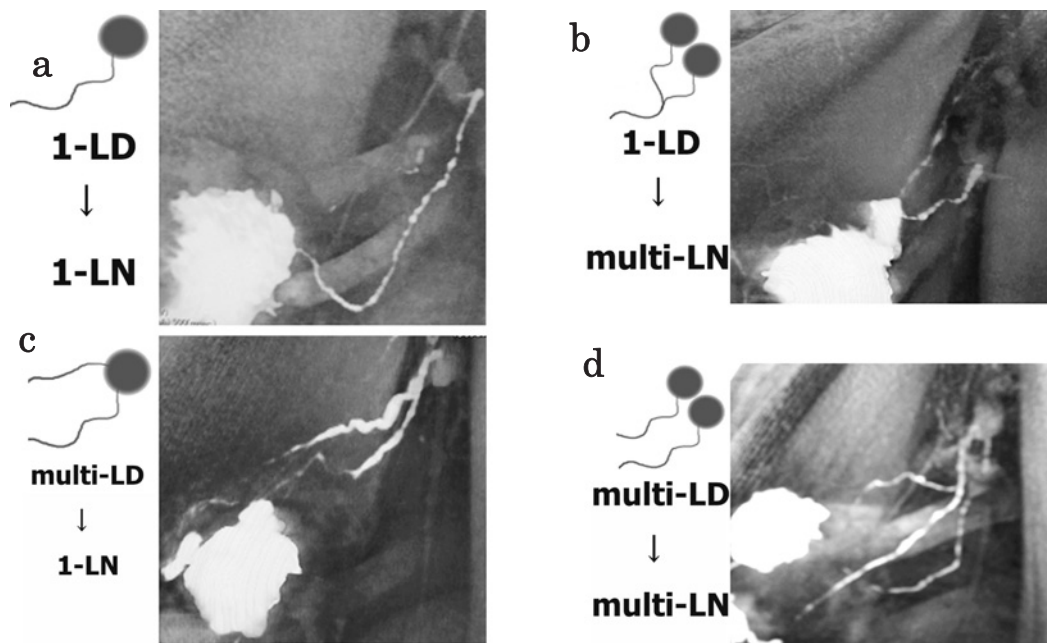


図7 リンパ管 (LD) とセンチネルリンパ節 (SN) との4型の関係 (文献10より)
リンパ流のパターンは、これらの4型に分類できる。矢印はSNを指す。各型に含まれる患者数は、a. 40名, b. 1名, c. 13名, d. 12名であった。

20%、多管対多節が18%であった¹⁰。SNが複数ある場合に、偽陰性の発生する可能性が高くなると考えられ、3D-CT LGはより正確なSNの同定を可能にすることができる。

腋窩内リンパ経路

3D-CT LGにおいて、造影剤注射後わずか1分でSNに到達するが、さらに3分、5分と観察を続けると、

造影剤は腋窩リンパ節群を流れ、静脈角まで到達することを描出することが可能である^{11,12} (図8)。また、この腋窩リンパ節群を5群に分類することができ、3群まで80%、5群までは30%で描出できた。この5群における転移状況を検討すると、SN転移陽性40例のうち、SNのみ転移は21例であり、第2・3群転移陰性例にほかの腋窩リンパ節に転移は観察されなかった。SNに転移があっても、第2群・第3群に転移がなければ、ほかの腋窩リンパ節に転移がないと判

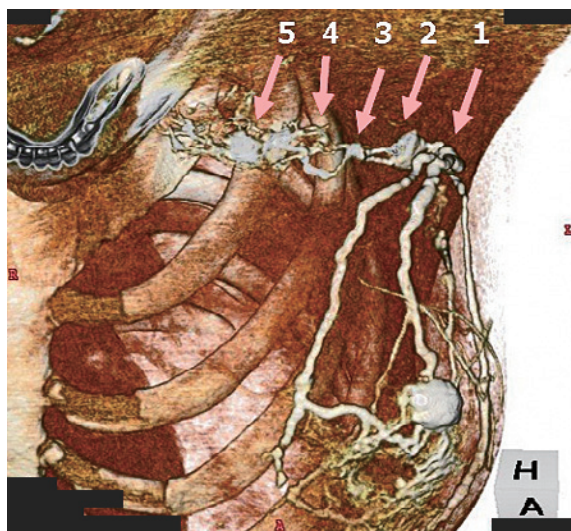


図8 3D-CT LGのイオパミドール注射後1, 3, 5分後の経時的観察 (文献 11 より)

造影剤はセンチネルリンパ節 (SN) を越えて、次のリンパ節に流れていく。3D レンダリング画面で大小胸筋を部分的に除去していくと、3D 腋窩には、5つの数珠状に連なったリンパ節の集簇を観察することができる。これらは、リンパ節転移の順序を表していると考えられる。矢印は、SNを含めて腋窩リンパ節群を1～5まで番号を付けて示している。

断でき、腋窩温存の可能性が示唆された。われわれは、内視鏡的にSN生検および第2・3群生検を行うことができるので、より低侵襲に腋窩温存の指標とすることができると考える。

リンパ節転移パターン

腋窩リンパ節転移が微小である場合には、造影剤はリンパ節を容易に造影し通過してしまうため、微小転移の有無を3D-CT LGで判断することは難しいが、リンパ節内のリンパ流を障害するほどの転移があれば、リンパ節の斑状、蟹爪状、杯状染色をもたらし、リンパ流が途絶すると、リンパ管の肥大、棍棒状、迂回リンパ管を観察することができる¹⁴ (図9)。非造影非染色リンパ節であっても3D-CT LGでは判別可能であり、より転移が疑われる。これにより、リンパ節の大きさだけでなく、転移の有無を判断する目安とすることができる。

上肢由来リンパ流

SN生検で転移陽性の患者には、従来どおり腋窩リンパ節郭清を実施することになっているが、その際には乳房からだけでなく、上肢からのリンパ流も傷害

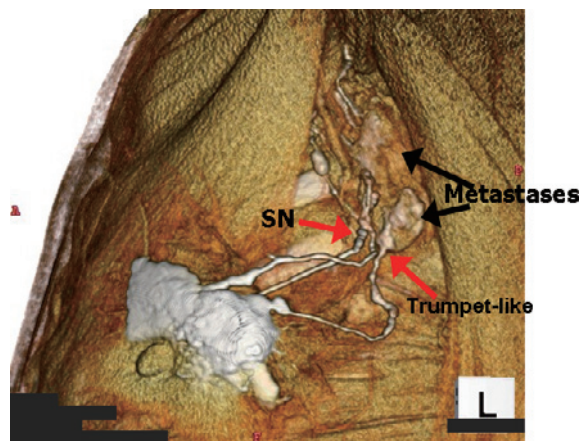


図9 3D-CT LGによるリンパ節転移の評価 (文献14より)
3D-CT LGは、センチネルリンパ節 (SN) が転移しているか否かを予測できるかもしれない。癌細胞で占拠されていると、3D-CT LGで造影剤はリンパ節の流入部分を杯状に流れるのが分かるが、リンパ節自身は認識できる。ある症例では、リンパ管は転移したリンパ節の周りを迂回する。しかし、リンパ節への部分的な転移 (微小転移) の場合には、3D-CT LGで正常とは区別がつかない。転移を予想するには、リンパ管ルートやリンパ節の造影パターンをより注意深く検証することが必要である。

するために、上肢浮腫などの術後QOLを悪化させる重大な合併症を引き起こす可能性が起こる。上肢に造影剤を注入することにより、3D-CT LGで上肢からのリンパ路を描出することができる¹⁵ (図10)。上肢由来リンパ路は腋窩静脈周囲を走行し、乳房由来リンパ路と数カ所で結合する。その合流する部分は腋窩静脈上へ架橋のように伸びるリンパ管として観察されるので、その部分を術前に判断することにより、上肢由来リンパ流を傷害することを回避できると考える。また、SNに上肢由来リンパ流が直接流入する症例2例があり、いずれもSN生検のみで腋窩温存したにも関わらず、上肢浮腫を引き起こしており、腋窩郭清症例と同様の術後リハビリを実施する必要があることが判断できる。

内胸リンパ節

造影剤を腫瘍背側に注入することにより、内側方向へのリンパ流を観察しやすくなり、約20%の症例で内胸リンパ節 (胸骨傍リンパ節) を描出することができた¹⁶ (図11)。アイソトープ法による報告では10%～15%の検出率であり、少ない症例ながら、より高率に描出することが可能となり、見逃されていた内胸センチネルリンパ節生検を見直すきっかけになることを期待する。将来、内視鏡的に腋窩アプローチでの内胸

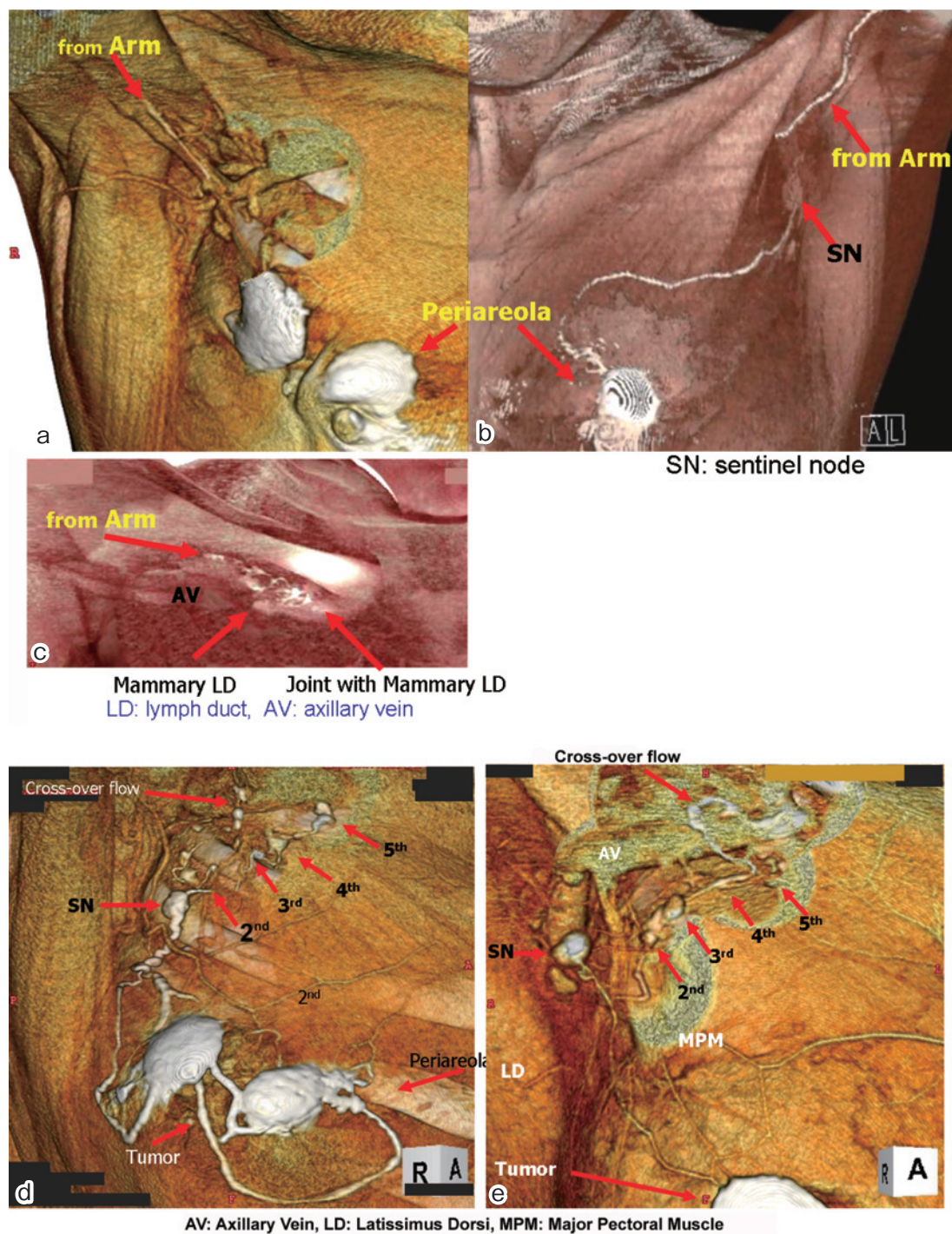


図10 上肢からのリンパ流は、上腕に造影剤を注射することにより3D-CT LGで観察できる。この上肢由来リンパ流は、腋窩静脈に沿って走行して腋窩に入り、種々の位置で乳房由来リンパ流と合流する。これは、腋窩静脈上を交差していくリンパ管と合致する。(文献15より)

リンパ節生検を計画している。

まとめ

3D-CT LGは、正確で詳細なリンパ流を認識でき、リンパ節マッピングは転移ルートを識別でき、選択的腋窩郭清の実現に有用である。

おわりに

以上、2回に分けて、乳腺内視鏡手術と3D-CTリンパ管造影について概説した。乳癌の縮小手術にはとても非常に重要な手段であると考えられ、今後さらに研究を進めていく必要がある。より多くの乳癌患者に

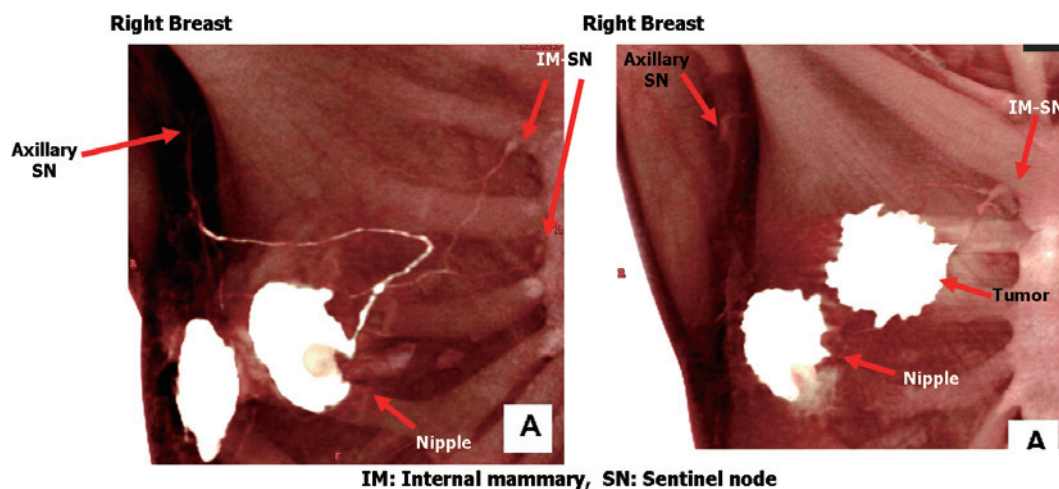


図 11 造影剤を腫瘍の上方と背側に注入すると、リンパ管に流入する。大半は外側方向に流れ、センチネルリンパ節を含む腋窩リンパ節へと流入する。しかし、一部分は内側方向に流れ、胸骨に隣接する内胸リンパ節へと流入する。これが内胸センチネルリンパ節と考えられる。左図では、乳輪縁からの内側リンパ流が一つのリンパ管から分岐し、第3・第4肋間の二つのリンパ節へと流れる。右図では、乳房の頭内側(A)領域の腫瘍から内側リンパ流が二つのリンパ管から第2肋間の一つのリンパ節へと流れる。(文献16より)

利益をもたらすよう励んでいく予定です。

文 献

1. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U: Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19 to 22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002; 94: 2542-2551.
2. Kuehn T, Bembenek A, Decker T: A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005; 103: 451-461.
3. Giuliano AE, Kirgan DM, Guether V: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-398.
4. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R: Intradermal blue dye to identify sentinel lymph-node in breast cancer. *Lancet* 1997; 384: 149-157.
5. Krag DN, Weaver DL, Alex JC: Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-339.
6. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-398.
7. Suga K, Ogasawara N, Okada M: Interstitial CT lymphography-guided localization of breast sentinel lymph node: preliminary results. *Surgery* 2003; 133: 170-179.
8. Minato M, Hirose C, Sasa M: 3-Dimensional computed tomography lymphography-guided identification of sentinel lymph node in breast cancer patients using subcutaneous injection of nonionic contrast medium: a clinical trial. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28: 46-51.
9. Tangoku A, Yamamoto S, Suga K: Sentinel lymph node biopsy using computed tomography-

lymphography in patients with breast cancer. *Surgery* 2004; 135: 258-265.

10. Yamashita K, Shimizu K: Video-assisted breast surgery and sentinel lymph node biopsy guided by 3D-CT lymphography. *Surg Endosc* 2008; 22: 392-397.
11. Yamashita K, Shimizu K: Evaluation of sentinel lymph node metastasis alone guided by three-dimensional computed tomographic lymphography in video-assisted breast surgery. *Surg Endosc* 2009; 23: 633-640.
12. Yamashita K, Shimizu K: Video-assisted breast surgery can sample the second and third sentinel nodes to omit axillary node dissection for sentinel-node positive patients. *Surg Endosc* 2009; 23: 1574-1580.
13. Yamashita K, Shimizu K: Transaxillary retromammary route approach of video-assisted breast surgery enables the innerside breast cancer to be resected for breast-conserving surgery. *Am J Surg* 2008; 196: 578-581.
14. Yamashita K, Shimizu K: Five axillary node groups beyond sentinel node observed by 3D-CT lymphography, evaluated for avoiding axillary dissection with sentinel node metastasis. Annual Meeting 2008 of American Society of Clinical Oncology, 2008; Abstract #595.
15. Yamashita K, Shimizu K, Haga S: 3D-CT Mammary Lymphography Can Help Selective Axillary Dissection of Breast Lymph Flow Deferred From the Arm. *World J Surg* 2010, in print.
16. Yamashita K, Shimizu K, Haga S: Video-assisted breast surgery and internal mammary sentinel node biopsy guided by 3D-CT lymphography. *Surg Endosc* 2010, in print.

(受付: 2009年11月30日)

(受理: 2010年4月23日)

— 綜 説 —

人工心肺後肺障害の研究
人工心肺中低頻度呼吸の肺保護効果井村 肇¹ Raimondo Ascione² Saadeh Suleiman²
落 雅美¹ Gianni D. Angelini² 清水 一雄¹¹日本医科大学大学院医学研究科機能制御再生外科学²Bristol Heart Institute Bristol University, UKPulmonary Abnormalities after Cardiopulmonary Bypass: Beneficial Effects of Low Frequency
Mechanical Ventilation during BypassHajime Imura¹, Raimondo Ascione², Saadeh Suleiman²,
Masami Ochi¹, Gianni D. Angelini² and Kazuo Shimizu¹¹Department of Biological Regulation and Regenerative Surgery, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School²Bristol Heart Institute Bristol University, UK

Abstract

Pulmonary injury is a common complication of cardiac surgery. Numerous studies have been shown that cardiopulmonary bypass (CPB) is associated with significant inflammatory response, ischemia and reperfusion injury, histopathological changes such as pulmonary edema and atelectasis, and endothelial dysfunction of the pulmonary vessels. However, current surgical practice includes no strategy for active lung protection, because after the start of CPB, the lungs are disconnected from the mechanical ventilator and are left collapsed for the entire duration of CPB. We investigated the efficacy of low-frequency ventilation (LFV) and continuous positive airway pressure (CPAP) during CPB to reduce post-CPB lung injury.

Our experimental study was performed in 18 Yorkshire pigs subjected to 120 minutes of CPB (1 hour of cardioplegic arrest) followed by 90 minutes of recovery. Six pigs served as controls with the endotracheal tube open to the atmosphere during CPB. The remaining 12 pigs were divided into 2 groups of 6: during CPB 1 pig in each group received CPAP of 5 cm H₂O, and the other 5 pigs received LFV (5 breaths/minute) with air (21% oxygen) at a tidal volume of 8 to 10 mL/kg. Lung tissue biopsy and bronchoalveolar lavage samples were obtained serially for measurement of adenine nucleotides (ATP, ADP, AMP), lactate, DNA levels, and histology. Hemodynamic data and arterial blood gases were also collected throughout the study.

In LFV pigs improvements in PO₂ and A-aDO₂ after CPB were significantly greater than in the no protection group. The CPAP pigs did not show significant deterioration in PCO₂ after CPB ($p=0.08$), although the PO₂ level was similar to that in the no protection group.

Lung injury was observed as atelectasis and pulmonary edema on light microscopy and

type I cell edema and microvilli diminutions of type II cells on electronic microscopy. In LFV pigs, there was significantly less derangement on all pathological examinations during and after CPB than in the no protection pigs. CPAP also brought improvements in pathological changes to some extent, although the benefits were less than with LFV.

Ischemic changes appeared as increased DNA levels in bronchoalveolar lavage fluid, decreased total adenine nucleotide levels, and increased lactate levels in lung tissue. The LFV pigs showed less derangement in these variables than did the control group. CPAP seemed to provide some benefits for these changes during CPB, but these benefits did not reach the level of statistical significance.

In summary LFV during CPB reduces tissue metabolic and histopathological damage in the lungs and is associated with improved postoperative gas exchange in an experimental pig model. The mode of action of this technique is probably a reduction in ischemic changes and the prevention of atelectasis.

(日本医科大学医学会雑誌 2010; 6: 118-126)

Key words: cardiopulmonary bypass, lung injury, ventilation, continuous positive airway pressure

人工心肺後肺障害とは

開心術など人工心肺を使用する手術では術後の肺障害が問題となる。本障害は血液ガスや胸部 X 線写真の異常として出現し術後血行動態異常を引き起こす¹⁻³。さらに Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) と呼ばれる死亡率 50% 以上の病態にまで進行することもありその頻度は約 2% と言われている⁴。かつて人工心肺による炎症反応⁵⁻⁷が肺に障害を及ぼす主要原因として考えられ、肺血管内皮の機能障害がその機序の中心とされた⁸。こうした研究結果を踏まえてこれまで様々な肺保護法も研究されてきた。当初最も注目されたのは炎症反応によるサイトカインを初めとする chemical mediator の上昇でありこれを抑制・制御することが肺障害を抑制すると考えられてきた。しかしながら、薬理的抑制など基礎実験レベルでは様々な方法がその効果を証明されたものの臨床では有意な効果を確認するには至っていない。

体外循環下では上下大静脈の血液は人工心肺へ脱血され次に酸素化を受け、上行大動脈へ送血される。この結果肺動脈の血流はほとんどなくなるが、気管支動脈が肺組織への血流源として十分でないため人工心肺中肺は虚血に曝されることになる。このように虚血・再灌流障害が人工心肺後肺障害の原因として考えられるが⁹⁻¹²、この機序には当然 chemical mediator の上昇なども関与し炎症反応と切り離すことはできない。

もう一つ注目されるべき原因は無気肺である。人工

心肺下では呼吸は止められ気管内チューブが大気へ開放されるが、この操作はほかの手術にはない重大な無気肺の原因となる。近年、開心術後肺障害の多くは無気肺の程度で説明されるとする研究結果が報告された¹³⁻¹⁵。

何が最も人工心肺後肺機能に影響を与えるのか？

近年、人工心肺後肺障害には炎症反応以外の要素の関連が深いと推測する報告が多くなっている^{16,17}。これを裏付ける報告として冠動脈バイパス術 (CABG) を人工心肺使用グループと非使用グループ (off-pump CABG) で比較した結果、術後呼吸機能に有意な差はなかったというものがある¹⁸⁻²⁰。その一方で、炎症反応を制御すべく好中球フィルターやサイトカイン除去を行ってもその臨床上的効果は有意とは言えず、通常みられる比較的軽度の肺障害と ARDS などの病態では別の機序を想定する必要があるものと思われる。虚血・再灌流障害も同じ考え方から人工心肺後肺障害への関与は大きなものではない可能性があるが、近年人工心肺後の肺静脈中の乳酸値と術後肺機能や臨床経過との有意な相関が報告され²¹、さらに肺血流維持にてその後の肺障害が抑制されることが臨床実験で証明された²²ことから今後も検討の必要がある²³。

人工心肺後であっても通常みられる重篤でない肺障害ではもっと別な原因を考える必要があると考えられる。われわれは以前人工心肺中 mucin が経時的に肺胞内に蓄積され術後の肺機能障害や肺合併症と有意な関係をもつことを報告した²⁴。肺胞内での mucin の蓄

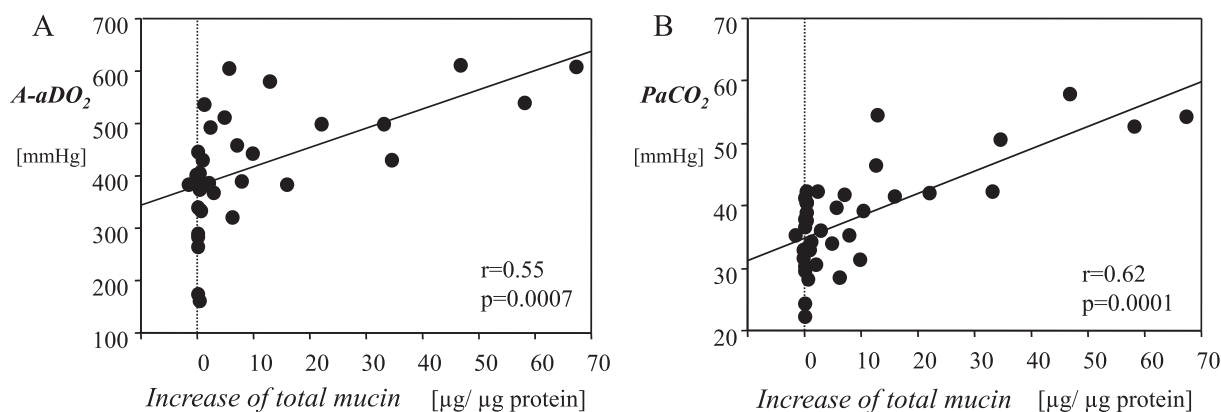


Fig. 1

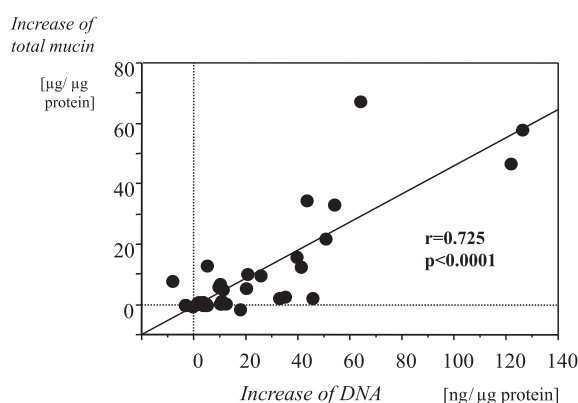


Fig. 2

積が無気肺を引き起こすことでガス交換を妨げることがその機序として考えられ^{25,26}、実際同研究では mucin 増加量は術後の A-aDO₂ や PCO₂ の上昇と有意な相関を示した (Fig. 1)。また、人工心肺中の mucin 増加は気管支肺胞洗浄液中の DNA 増加量とよく相関し、虚血変化との関りも示唆された²⁴ことは無気肺と虚血変化の関連をも考えさせる (Fig. 2)。こうした中、体外循環中の CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)²⁷⁻³⁰ や人工呼吸維持³¹ の肺障害予防効果を示唆する結果が報告された。本効果の機序は不明であるが無気肺の予防効果によるところが大きい可能性がある。

人工心肺中低頻度人工呼吸による肺障害の予防効果： われわれの研究

本研究に至る背景と方法

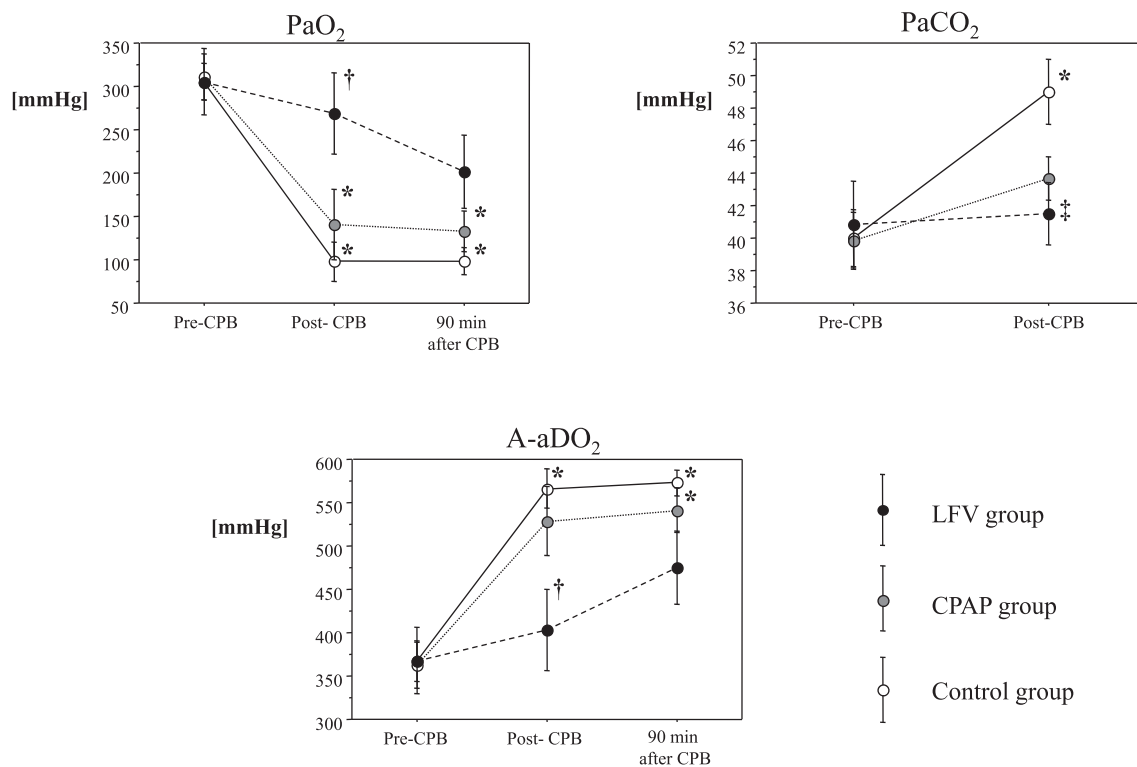
人工心肺中に人工呼吸器を作動させ続けることが無気肺の予防につながることは容易に想像される。さらに人工呼吸によって肺胞内に空気（酸素）を維持する

ことは肺組織の虚血性変化を予防することが肺組織の代謝や病理組織学的変化から証明されている³²⁻³⁵。このように人工呼吸は人工心肺後肺障害の軽減に役立つ可能性があるがこれまでほとんどその効果については検証されてこなかった。人工呼吸の維持は手術手技を妨げ実際の臨床の間では難しいと考えられたことがその要因の一つかもしれない。これに対して人工心肺中気道内の陽圧維持の効果 (Continuous Positive Airway Pressure : CPAP) については比較的多くの研究がなされているのは人工呼吸維持よりは実際のとの判断に基づいているものと思われる³⁶⁻³⁸。近年、CABG 症例において人工心肺中の人工呼吸維持が術後のガス交換の改善、肺血管外水分量の軽減、人工呼吸時間の短縮につながったとする研究結果が報告され注目されている¹⁷。われわれはちょうど時を同じくして人工心肺中に呼吸回数を 5/分に落として、できるだけ手術手技の妨げにならないように工夫した方法 (Low Frequency Ventilation 法 : LFV) の効果を、ブタを用いた基礎実験にて検証した。本研究では常温 120 分の人工心肺において 3 群に分け、肺を LFV、CPAP (5 cmH₂O)、大気圧開放 (Control) の条件におき、各群における肺障害の程度を様々な角度から調査した¹⁸。

研究結果

(1) 血液ガス分析結果からみた LFV の効果 (Fig. 3)

血液ガスを人工心肺前、人工心肺直後、90 分後で比較した結果を Fig. 1 に示した。動脈血の酸素化の指標として PO₂ および A-aDO₂ の変化をみると LFV を行ったブタでは人工心肺後でも有意な変化 (悪化) を示さず、有意な障害を示した CPAP および Control 群よりも明らかに良好な結果であった。さらに重要なのはこの有意なアドバンテージが本実験の最終段階で



*: $p < 0.05$ in Friedman test and $P < 0.1$ vs pre-CPB value, †: $p < 0.05$ vs control group, ‡: $p < 0.05$ in Kruskal-Wallis test and $P < 0.1$ vs control

Fig. 3

Table 1 病理組織所見

		atelectasis	pulmonary edema	edema of type-I cell	disappearance of microvilli in type-II cell
(before CPB)	LFV	+/-	+/-	-	-
	CPAP	+/-	-	-	-
	Control	+/-	+/-	-	-
(end of CPB)	LFV	+/- †	+/- †	- †	- †
	CPAP	+ * ‡	- †	+	- †
	Control	++ *	+	+	+
(90 min after CPB)	LFV	+/- †	+/- †	- †	- †
	CPAP	+ *	+/- *	- ‡	-
	Control	++ *	+	+	+/-

CPB: cardiopulmonary bypass, LFV: low frequency ventilation, CPAP: continuous positive airway pressure.

Control group showed significant atelectasis and pulmonary edema 90 minutes after cardiopulmonary bypass. Control group also showed edema of type-I cell and disappearance of micro-villi of type-II cell. LFV and CPAP groups showed less damage, however, CPAP group showed findings of proteinosis 90 minutes after cardiopulmonary bypass.

Statistical analysis was applied by converting the grading to ordinal numbers (grade (-) = 0, (+/-) = 1, (+) = 2, (++) = 3). The final grading results were determined from the median value of all observations in each respective group.

*: $p < 0.05$ in Friedman test and $P < 0.1$ vs pre-CPB value, †: $p < 0.05$ vs control group, ‡: $p < 0.05$ in Kruskal-Wallis test and $P < 0.1$ vs control

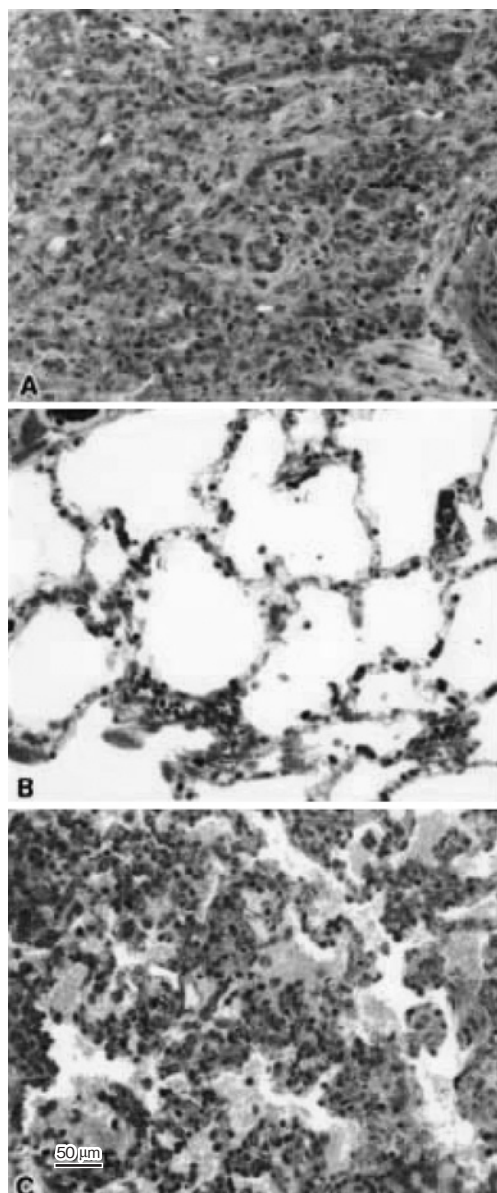


Fig. 4

- A: Control group showing many atelectasis and tissue pulmonary edema.
 B: LFV group showing normal lung tissue.
 C: CPAP group showing amorphous materials field in alveolar space.

ある 90 分後においてもみられたことである。実験中、人工呼吸器の設定は PCO_2 の変化に応じて換気量を調節したため、実験を通して CO_2 排出能を各群で比較することは困難であるが、設定を同一とした人工心肺直前と直後では比較が可能であった。この比較では LFV では PCO_2 に有意な変化を示さないのに対して Control 群では有意な上昇を示した。CPAP 群の結果はその中間であり、上昇傾向を示したが有意には至らなかった ($P=0.08$)。このように CO_2 排出においても LFV が有意に良好であった。

(2) 病理組織学的検討 (Table 1, Fig. 4, 5)

肺組織を人工心肺開始前、同終了時、終了後 90 分の 3 回採取し光学顕微鏡および電子顕微鏡にて病理組織学的変化を調べた。結果は Table 1 に示すが、人工心肺による肺組織における変化は光学顕微鏡検査では無気肺と浮腫 (Fig. 4)、電子顕微鏡検査では type-I 肺胞上皮の浮腫、type-II 肺胞上皮における Microvilli の消失であり、ARDS を思わせる重篤な変化は認めなかった。LFV 群では明らかに control 群よりも変化が少なく保護効果が認められた (Fig. 5)。一方 CPAP 群ではある程度の効果を示したものの明らかに LFV 群よりは病理学的変化が強かった (Fig. 3)。Table 1 に示すとおり病理組織学的には無気肺が最も目立った変化であり、この点において LFV が最も予防効果に優れていた。

(3) 虚血・再灌流障害の軽減効果

虚血・再灌流障害を評価するため人工心肺開始前、同終了時、終了後 90 分において気管支肺胞洗浄液および肺組織を採取した。

1) 気管支肺胞洗浄液中の DNA 値の変化 (Fig. 6)

かつてわれわれは人工心肺後に気管支肺胞洗浄液中における DNA 値が上昇し、人工心肺時間 (肺虚血時間) と相関したことからこの値が肺組織の虚血・再灌流障害の指標となり得ることを報告した²⁸。今回の研究でも同様に調べてみると結果は図のごとくであった。DNA 値は CPAP および Control 群で人工心肺中に有意に上昇したのに対して、LFV 群では有意な上昇は認めなかった。この結果は LFV が肺虚血・再灌流障害の軽減に役立つことを示唆した。

2) 肺組織における adenine nucleotide 値の変化 (Fig. 7)

組織に虚血が生じると adenine nucleotide (ATP, ADP, AMP) が減少し、特に ATP の減少が大きいことから ATP/ADP 比が低下することはよく知られている。この変化を 3 群で比較すると、control 群で ATP+ADP+AMP および ATP/ADP 比が有意に低下したのに対し、LFV 群では有意な低下は認めなかった。図に示すとおり LFV 群では有意に control 群よりも虚血性変化が抑えられていた。一方 CPAP 群ではやはりある程度の効果は推測されるものの、有意な虚血予防効果を示すには至らなかった。

3) 肺組織における乳酸値の変化 (Fig. 8)

虚血による代謝変化によって肺組織においても乳酸値が上昇する。結果は図に示した通り 3 群いずれにおいても人工心肺中乳酸値は有意に上昇した。LFV 群における上昇は control 群に比して有意に低いのに対

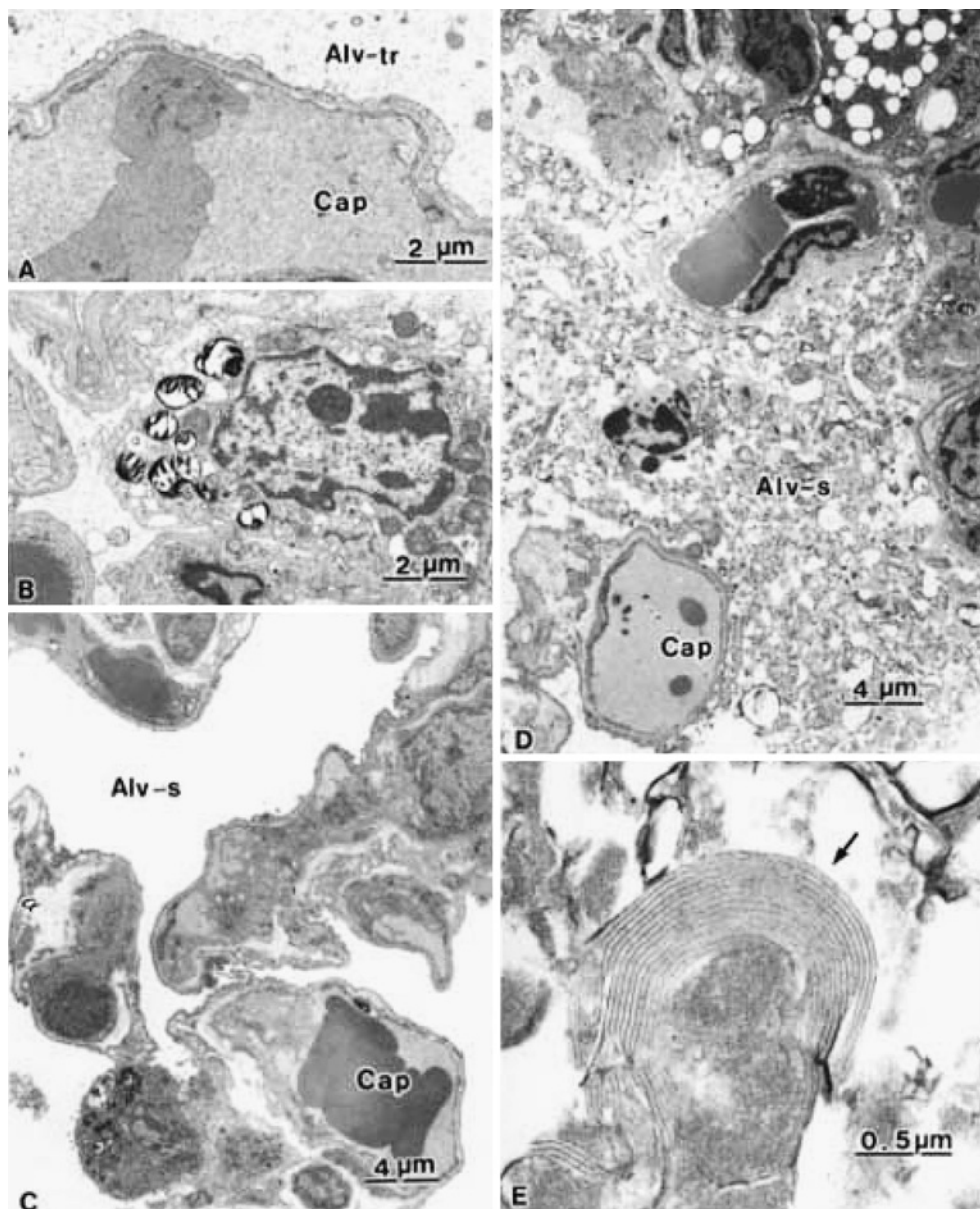


Fig. 5

A: Cell edema are seen in type-I alveolar epithelial cells (Control group).

B: Degenerated microvilli are seen in type-II alveolar epithelial cells (Control group).

C: LFV showing no damages. (LFV group).

D: Surfactant materials filed in alveolar space (CPAP group).

E: Lamellar structures and onion-like surfactant materials structures (shown by arrow) (CPAP group).

Alv-s = alveolar space, Cap = capillary.

してCPAP群では、その傾向はあるものの有意ではなかった。

まとめ

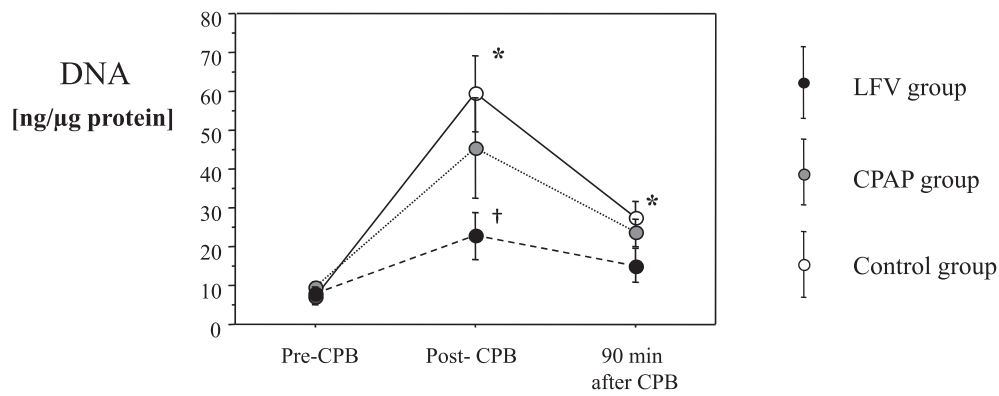
(1) LFVの有効性

人工心肺中に人工呼吸を低頻度で維持する本方法は人工心肺後の血液ガス所見の悪化を防ぎ、術後肺障害を軽減する効果が期待できると考えられた。そしてこ

の効果は無気肺の予防と虚血・再灌流障害の軽減作用に基づくと予想される。本方法は例えばDrew-Anderson法のような大がかりな方法ではなく、また手術中の肺から心臓への血液還流の増大効果も比較的少なく抑えることができ、外科医への負担が少ない方法と考えられる。

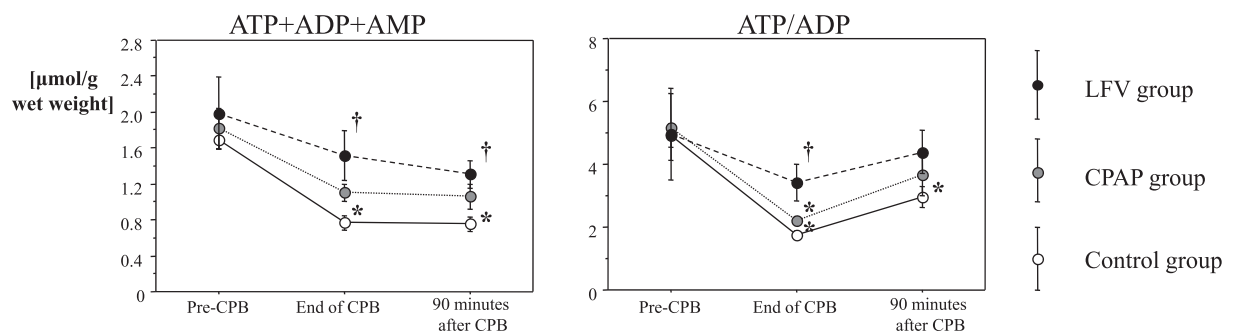
(2) CPAPの効果

CPAPの有効性についてはこれまで多くの報告がな



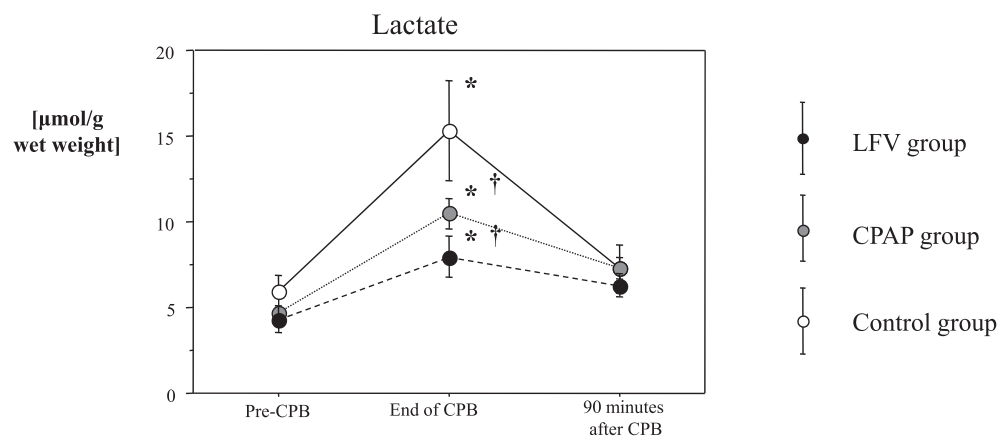
*: $p < 0.05$ in Friedman test and $P < 0.1$ vs pre-CPB value, $†$: $p < 0.05$ vs control group

Fig. 6



*: $p < 0.05$ in Friedman test and $P < 0.1$ vs pre-CPB value, $†$: $p < 0.05$ vs control group

Fig. 7



*: $p < 0.05$ in Friedman test and $P < 0.1$ vs pre-CPB value, $†$: $p < 0.05$ vs control group

Fig. 8

されているが、いまだ決着がついていない問題である。肺胞腔を拡張させ酸素を送り込むという効果を考えればLFVでみられた利点（無気肺と虚血の予防）が得られる可能性がある。本研究における結果ではその片鱗はみられたものと考えられ、いずれの評価でもLFV

群には劣るがControl群よりは良い結果がみられている。

CPAPは有効なのか？

これまでの報告をみても有効性は示唆されるが有意には至らないことが多い¹³⁻¹⁶。人工心肺直後には動脈

血の酸素化が改善されている報告が多いがその効果は長く続かず人工呼吸時間の短縮など臨床成績の改善にはなっていない点で人工呼吸維持の効果には及ばないと考えられる。CPAPを10 cmH₂Oにすると有意に人工心肺後のPO₂が改善しA-aDO₂が低下したという報告¹⁵がありCPAPという方法は有効だがその圧の高さが5 cmH₂Oでは不十分という可能性が考えられる。本研究で5 cmH₂Oを採用したのは10 cmH₂Oでは余りに肺が拡張して手術手技を明らかに妨害するからである。われわれの経験ではCPAP10 cmH₂OよりもLFVの方が手術手技への影響は少なかった。この他CPAPにおける研究で、100%酸素を使用すると逆に肺障害を助長したとする報告も存在し投与する酸素濃度にも注意が必要である³⁹。

本研究の現時点での限界と将来

人工心肺中の人工呼吸器維持が無効であったという論文が存在する⁴⁰。これは生後間もないブタを使った実験結果に基づく報告で、人工呼吸の維持は肺組織代謝の虚血性変化を軽減せず人工心肺後の血液酸素化にも利点はなかったという。われわれの結果との違いが何によるのか現時点では不明であるが最も考えやすいのは年齢による差、未熟と成熟の違いである。その中には人工心肺中の気管支動脈の血流動態の差も含まれる。成熟したブタでは気管支動脈は人工心肺中も有意な血流を肺組織に供給しこの血流を遮断すると人工心肺後の肺機能が有意に悪くなったという研究結果が存在するが⁴¹、一方未熟なブタでは、人工心肺によって気管支動脈血流は著明に低下し人工心肺後60分経っても改善はなかったと報告されている⁴²。われわれはかつて乳児を中心とした小児心臓手術症例において人工心肺中、気管支肺胞洗浄液中のmucinが著明に上昇していることを報告し、この上昇が術後の肺機能や虚血障害と相関していることを報告した²⁸。成人症例におけるmucinの変化についての報告はなく比較することはできないが、未熟・成熟例における違いは今後の重要な検討課題である。

現時点では人工呼吸維持による人工心肺後肺機能の改善は基礎実験では人工心肺後1~2時間程度の観察期間であり、臨床例における成果も限られている。本方法は有望な肺障害予防法として注目されるが、その機序の解明も不十分であり、今後の研究によるところが大きい。

文 献

1. Gale GD, Teasdale SJ, Sanders DE et al: Pulmonary atelectasis and other respiratory complications after cardiopulmonary bypass and investigation of aetiological factors. *Can Anaesth Soc J* 1979; 26: 15-21.
2. Hammermeister KE, Burchfiel C, Johnson R, Grover FL: Identification of patients at greatest risk for developing major complications at cardiac surgery. *Circulation* 1990; 82: IV380-389.
3. Chang AC: Pediatric cardiac intensive care: current state of the art and beyond the millennium. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 238-246.
4. Asimakopoulos G, Smith PLC, Ratnatunga CP, Taylor KM: Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1107-1115.
5. Nakanishi K, Takeda S, Sakamoto A, Kitamura A: Effects of ulinastatin treatment on the cardiopulmonary bypass-induced hemodynamic stability and pulmonary dysfunction. *Crit Care Med* 2006; 34: 1351-1357.
6. Xiangming F, Yinglong L, Qiang W, Cuntao Y, Bo W, Yingmao R: Lung perfusion with Clarithromycin ameliorates lung function after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 896-901.
7. Johnson D, Thomson D, Hurst TBM et al: Neutrophil-mediated acute lung injury after extracorporeal perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1193-1202.
8. Ovechkin AV, Lominadze D, Sedoris KC, Robinson TW, Tyagi SC, Roberts AM: Lung ischemia-reperfusion injury: implication of oxidative stress and platelet-arteriolar wall interactions. *Arch Physiol Biochem* 2007; 113: 1-12.
9. Suzuki T, Ito T, Kashima I, Teruya K, Fukuda T: Continuous perfusion of pulmonary arteries during total cardiopulmonary bypass favorably affects levels of circulating adhesion molecules and lung function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 242-248.
10. Schelensak C, Doenst T, Preußner S, Wunderlich M, Kleinschmidt M, Beyersdorf F: Cardiopulmonary bypass reduction of bronchial blood flow: A potential mechanism for lung injury in a neonatal pig model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 1199-1205.
11. Dodd-o JM, Welsh LE, Salazar JD et al: Effect of bronchial artery blood flow on cardiopulmonary bypass-induced lung injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H693-700.
12. Shoji T, Omasa M, Nakamura T et al: Mild hypothermia ameliorates lung ischemia reperfusion injury in an ex vivo rat lung model. *Eur Surg Res* 2005; 37: 348-353.
13. Imura H, Caputo M, Lim K et al: Pulmonary injury after cardiopulmonary bypass: beneficial effects of low frequency mechanical ventilation. *J Thorac Cardiovasc Surg* (in press).
14. Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S, Tyden H, Thelin S, Hedenstierna G: Atelectasis is a major cause of hypoxemia and shunt after cardiopulmonary bypass. *An experimental study. Anesthesiology* 1996; 87: 1153-1163.
15. Verheij J, van Lingen A, Raijmakers PG et al: Pulmonary abnormalities after cardiac surgery are better explained by atelectasis than increased

- permeability oedema. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1302-1310.
16. Warren O, Alexiou C, Massey R et al: The effect of various leukocyte filtration strategies in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 665-676.
 17. Warren OJ, Tunnicliffe CR, Massey RM et al: Systemic leukofiltration does not attenuate pulmonary injury after cardiopulmonary bypass. *ASAIO J* 2008; 54: 78-88.
 18. Syed A, Fawzy H, Farag A, Nemlander A: Comparison of pulmonary gas exchange in OPCAB versus conventional CABG. *Heart Lung and Circulation* 2004; 13: 168-172.
 19. Heijmans JH, Liem KSAE, Damoiseaux GMC, Maessen JG, Roekaerts PMHJ: Pulmonary function and inflammatory markers in patients undergoing coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Anesthesia* 2007; 62: 1233-1240.
 20. Groeneveld ABJ, Jansen EK, Verheij J: Mechanism of pulmonary dysfunction after on-pump and off-pump cardiac surgery: a prospective cohort study. *J Cardiothorac Surg* 2007; 2: 11-17.
 21. Gasparovic H, Plestina S, Sutlic Z et al: Pulmonary lactate release following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 882-887.
 22. Richter JA, Meisner H, Tassani P, Barankay A, Dietrich W, Braun SL: Drew-Anderson technique attenuates systemic inflammatory response syndrome and improves respiratory function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 69: 77-83.
 23. Chai PJ, Williamson JA, Lodge AJ et al: Effects of ischemia on pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 731-735.
 24. Imura H, Duncan P, Corfield P et al: Increased airway mucin after cardiopulmonary bypass associated with postoperative respiratory complications in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 963-969.
 25. Aikawa T, Shimura H, Sasaki H, Ebina M, Takishima T: Marked goblet cell hyperplasia with mucus accumulation in the airway of patients who died of severe acute asthmatic attacks. *Chest* 1992; 101: 916-921.
 26. Bernstein JM, Reddy M: Bacteria-mucin interaction in the upper aerodigestive tract shows striking heterogeneity: Implications in otitis media, rhinosinusitis, and pneumonia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 514-520.
 27. Berry CB, Butler PJ, Myles PS: Lung management during cardiopulmonary bypass: Is continuous positive airway pressure beneficial? *Br J Anaesth* 1993; 71: 864-868.
 28. Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S, Tyden H, Hedenstierna G: Effect of CPAP during cardiopulmonary bypass on postoperative lung function. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 1133-1138.
 29. Loeckinger A, Kleinsasser A, Lindner KH, Margreiter J, Keller C, Hoermann C: Continuous positive airway pressure at 10 cm H₂O during cardiopulmonary bypass improves postoperative gas exchange. *Anesth Analg* 2000; 91: 522-527.
 30. Hewson JR, Shaw M: Continuous airway pressure with oxygen minimizes the metabolic lesion of 'pump lung'. *Can Anaesth Soc J* 1983; 30: 37-47.
 31. John LCH, Ervine IM: A study assessing the potential benefit of continued ventilation during cardiopulmonary bypass. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2008; 7: 14-17.
 32. Mordy DL, Chiu C-J, Hinchey EJ: The roles of ventilation and perfusion in lung metabolism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 74: 275-285.
 33. Hamvas A, Park C-K, Palazzo R, Liptay M, Cooper J, Schuster DP: Modified pulmonary ischemia-reperfusion injury by altering ventilatory strategies during ischemia. *J Appl Physiol* 1992; 73: 2112-2119.
 34. De Leyn PRJ, Lerut TE, Schreinemakers HHJ, Van Raemdonck DEM, Mubagwa K, Flameng W: Effect of inflation on adenosine triphosphate catabolism and lactate production during normothermic lung ischemia. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1073-1079.
 35. Bishop MJ, Holman RG, Guidotti SM, Alberts MK, Chi EY: Pulmonary artery occlusion and lung collapse depletes rabbit lung adenosine triphosphate. *Anesthesiology* 1994; 80: 611-617.
 36. Zabeeda D, Gefen R, Medalion B, Khazin V, Shachner A, Ezri T: The effect of high-frequency ventilation of the lungs on postbypass oxygenation: A comparison with other ventilation methods applied during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 40-44.
 37. Svennevig JL, Lindberg H, Geiran O et al: Should the lungs be ventilated during cardiopulmonary bypass? Clinical, hemodynamic, and metabolic changes in patients undergoing elective coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg* 1984; 37: 295-300.
 38. Sasson L, Sherman A, Ezri T et al: Mode of ventilation during cardiopulmonary bypass does not affect immediate postbypass oxygenation in pediatric cardiac patients. *J Clin Anesth* 2007; 19: 429-433.
 39. Pizov R, Weiss YG, Oppenheim-Eden A et al: High oxygen concentration exacerbates cardiopulmonary bypass-induced lung injury. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14: 519-523.
 40. Serraf A, Robotin M, Bonnet N et al: Alteration of the neonatal pulmonary physiology after total cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 1061-1069.
 41. Dodd-o JM, Welsh LE, Salazar JD et al: Effect of bronchial artery blood flow on cardiopulmonary bypass-induced lung injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H693-700.
 42. Schlensak C, Doenst T, Preußner S, Wunderlich M, Kleinschmidt M, Beyersdorf F: Cardiopulmonary bypass reduction of bronchial blood flow: A potential mechanism for lung injury in a neonatal pig model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 1199-1205.

(受付 : 2010 年 3 月 23 日)

(受理 : 2010 年 4 月 5 日)

—臨床医のために—

消化器病領域における漢方療法

大建中湯に注目して

菅 隼人 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

Herbal Medicine Therapies for Digestive Disease: A Special Focus on Dai-kenchu-to

Hayato Kan and Eiji Uchida

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

Abstract

Dai-kenchu-to, a traditional Japanese herbal medicine (Kampo), has been used for the treatment of postoperative ileus after abdominal surgery. However, its efficacy and mechanisms remain to be fully elucidated. For nearly a decade, the efficacy and mechanisms of Dai-kenchu-to have been reported on and well established. Several studies have shown Dai-kenchu-to to accelerate gastrointestinal transit. Moreover, some recent reports have also indicated that it may also increase the intestinal blood flow. A Japanese nationwide multicenter, doubleblind, placebo-controlled study of Dai-kenchu-to following a colonic cancer resection was launched in 2009. The results of this study are therefore highly anticipated.

(日本医科大学医学会雑誌 2010; 6: 127-129)

Key words: herbal medicine, Dai-kenchu-to, postoperative ileus

はじめに

漢方療法は、作用機序が不明、質の高い臨床研究の報告がない、国際的評価がないなどの理由から、これまで標準的な治療としてあげられることが少なかった¹。しかし近年は漢方の効果や作用機序についての様々な研究が進み、国内のみならず海外での評価も徐々に高まりつつある。本稿では消化器外科領域で頻用されている漢方製剤の大建中湯に対する近年の基礎的・臨床的研究につき概説する。

大建中湯の効果と作用機序

1. 構成成分と日常臨床での効用

大建中湯の構成成分は山椒(サンショウ, *Zanthoxylum piperitum*), 乾姜(カンキョウ, *Zingiber officinale*), 人參(ニンジン, *Panax ginseng*), 膠飴(コウイ, *Saccharum granorum*)の4成分からなる。中国の古典によれば蜀椒(シヨクショウ, *Zanthoxylum bungeanum*, 別名: 花椒)が大建中湯の構成生薬の一つとして記載されているが³, 日本では生薬の輸入量が減少した江戸時代中期以降に日本原産である山椒が蜀椒の代用に当てられてきた²。適応は「腹が冷えて痛み、腹部膨満感のあるもの」とされ、腹部膨満、下腹

Correspondence to Hayato Kan, 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: hkan@nms.ac.jp

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

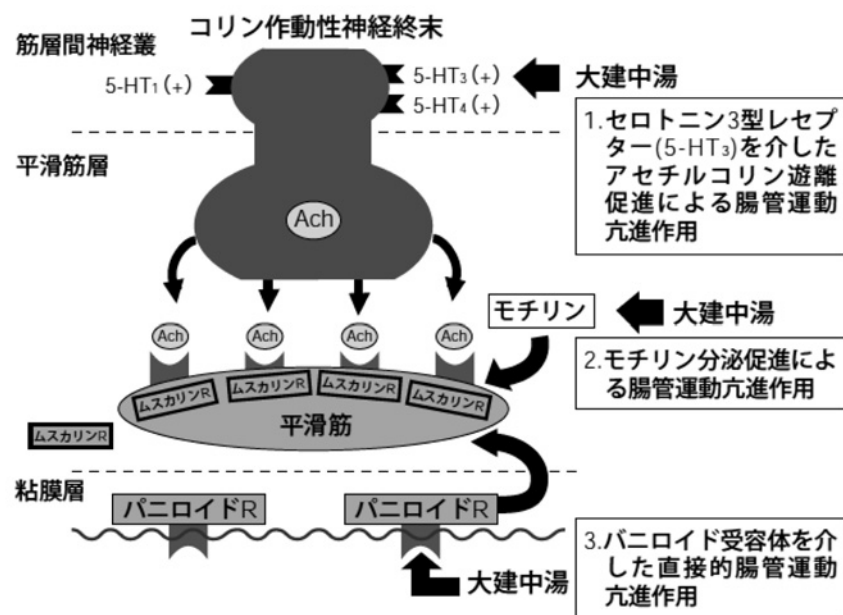


図1 大建中湯の消化管運動亢進のメカニズム（文献14より）

痛といった診断名で1日7.5～15gの処方が可能である。大建中湯は約20年前から消化器外科領域で幅広く使用され³、術後イレウスの改善^{4,5}、腸管癒着防止⁶を期待して使用されている。

2. 開腹術後の腸管運動麻痺などに対する効果

当科で直腸癌に対し低位前方切除術（鏡視下手術を除く）を行った治癒切除症例に対し、術後大建中湯を7.5g/日で経口投与した群（n=8）と対照群（n=10）とに分けてX線不透過マーカーを用いた消化管通過時間の検討を行ったところ、胃から回腸終末までの通過時間が大建中湯投与群において有意に短縮していた（大建中湯投与群：61.8±71.1hr、対照群：91.5±17.7hr、 $p<0.05$, t検定）。また、大腸を含めた全腸管の通過時間の検討では有意差はないものの、大建中湯投与群において短縮の傾向がみられ（大建中湯投与群：284.1±135.4hr、対照群：341.3±74.7hr）、大建中湯は低位前方切除術後の腸管通過時間を、特に小腸において、短縮させる作用があることが示された⁷。本研究の対象となった症例においては明らかに大建中湯が原因と判断された副作用は認めなかった。壁島ら⁵は開腹の大腸癌手術症例において術後の初回排ガスまでの日数、術後入院日数が大建中湯投与により短縮し、在院期間中の腸閉塞発生の予防にも有用であったと報告した。特に術後第1～2日目に大建中湯を投与した群でのみ有意に入院期間の短縮を示したことから、彼らは大建中湯の術後早期からの投与の重要性を強調し

ている。今津ら⁸は大建中湯により大腸癌術後の入院日数短縮効果が開腹、鏡視下手術のいずれでも認められ、医療費節減効果も認めたと報告している。一方では、肝切除術後の検討においても大建中湯による腸管通過時間の短縮効果が報告されている⁹。

3. 作用機序

これまでの基礎的研究により大建中湯のアセチルコリン分泌促進作用^{10,11}、モチリン分泌促進作用¹²、バニロイド受容体を介した作用¹³が解明され大建中湯の腸管運動亢進作用の機序が示された（図1）¹⁴。

一方、河野ら³は大建中湯を内服した患者からしばしばお腹が温くなるという経験談を聞くことに注目して、大建中湯の腸管血流改善作用について基礎実験を行った。ラットを全身麻酔下に開腹した後、盲腸内腔に薬液注入チューブから直接大建中湯を投与し、遠位大腸において腸管血流を非接触型レーザー組織血流計で腸管の血流を測定した。対照群と比較して大建中湯投与群では有意に腸管血流の増加が認められた。続いてこの機序について検討を行い、腸管粘膜に存在する感覚神経末端に合成・蓄積され強力な血管拡張作用を有する神経ペプチドの一種であるCGRP（calcitonin gene-related peptide, カルシトニン遺伝子関連ペプチド）が大建中湯の血流増加作用に関連していることを報告した³。さらに彼らは、大建中湯が腸管上皮細胞などの非神経細胞から産生される多機能性ペプチドであるadrenomedullin（ADM）も産生を促し、ADM

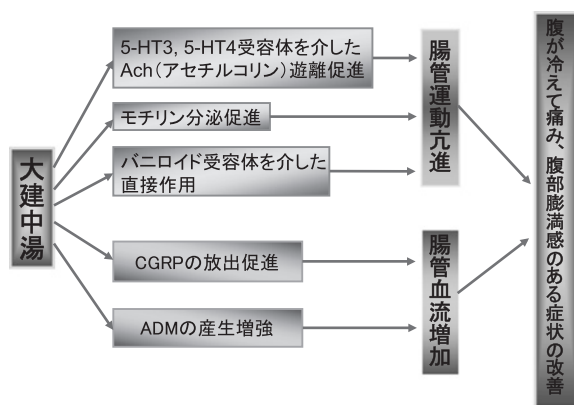


図2 大建中湯の作用機序 (文献 15, 16 より)

と CGRP の共通の受容体を介して腸管の血管拡張作用に関与していることを最近報告した¹⁵。このように大建中湯の術後イレウスの予防効果は腸管運動亢進作用と腸管血流増加作用の2つの作用が関与していることが明らかとなってきた (図2)^{15,16}。

まとめ

大建中湯の効果, 作用機序について最近の話題を含めて概説した。紙面の都合でその一部しか紹介できなかったが漢方のエビデンスは着実に構築されつつある。2009年に本邦において、結腸癌治療切除が行われた症例を対象とした術後の腸管運動機能低下に伴う腹痛症状や腹部膨満感に対する大建中湯の効果を検討する目的で多施設共同、プラセボを用いた二重盲検法による治験が開始された。このような漢方療法にかかわる大規模で質の高い研究成果がエビデンスとなれば、漢方薬が正当な医療として世界中に認知され普及する日はそれほど遠くないと思われる。

文 献

1. 北島政樹: 特集 消化器外科と漢方 特集にあたって. 臨外 2008; 63: 461-462.
2. 布目慎勇, 佐々木博: 大建中湯および構成生薬の来

歴. 日東洋医誌 1999; 50: 413-437.

3. 河野 透, 葛西真一: 特集 消化器外科と漢方 漢方と消化管血流. 臨外 2008; 63: 463-471.
4. Itoh T, Yamakawa J, Mai M, Yamaguchi N, Kanda T: The effect of the herbal medicine dai-kenchu-to on post-operative ileus. J Int Med Res 2002; 30: 428-432.
5. 壁島康郎, 高橋洋子, 亀山哲章, 戸泉 篤, 田村洋一郎, 影山隆久: 大腸癌手術症例における大建中湯を用いた術後リハビリテーションの検討. 日消外会誌 2005; 38: 592-597.
6. Tokita Y, Satoh K, Sakaguchi M et al: The preventive effect of Daikenchuto on postoperative adhesion-induced intestinal obstruction in rats. Inflammopharmacology 2007; 15: 65-66.
7. 永嶋裕司, 田中宣威, 古川清憲ほか: 大腸癌術後腸管麻痺に対する大建中湯 (TJ-100) の効果. Prog Med 1998; 18: 903-905.
8. 今津嘉宏, 渡辺賢治: 特集 消化器外科と漢方 漢方の消化管手術における臨床成績. 臨外 2008; 63: 479-486.
9. 石川義典, 水口義昭, 田尻 孝: 特集 消化器外科と漢方 肝臓手術と漢方. 臨外 2008; 63: 497-500.
10. Shibata C, Sasaki I, Naito H, Ueno T, Matsuno S: The herbal medicine Dai-Kenchu-Tou stimulates upper gut motility through cholinergic and 5-hydroxytryptamine 3 receptors in conscious dogs. Surgery 1999; 126: 918-924.
11. Satoh K, Hayakawa T, Kase Y et al: Mechanisms for contractile effect of Dai-kenchu-to in isolated guinea pig ileum. Dig Dis Sci 2001; 46: 250-256.
12. Nagano T, Ito H, Takeyama M: Effect of Dai-kenchu-to on levels of 3 brain-gut peptides (motilin, gastrin and somatostatin) in human plasma. Biol Pharm Bull 1999; 22: 1131-1133.
13. Satoh K, Hashimoto K, Hayakawa T et al: Mechanism of atropine-resistant contraction induced by Dai-kenchu-to in guinea pig ileum. Jpn J Pharmacol 2001; 86: 32-37.
14. 佐々木巖: 解明されつつある大建中湯のメカニズム. MMJ 2006; 2 (付録): 10-13.
15. Kono T, Kanematsu T, Kitajima M: Exodus of Kampo, traditional Japanese medicine, from the complementary and alternative medicines: is it time yet? Surgery 2009; 146: 837-840.
16. 飯合恒夫, 谷 達夫, 丸山 聡, 畠山勝義: 特集 消化器外科と漢方 大腸手術と漢方. 臨外 2008; 63: 491-495.

(受付: 2010年1月20日)

(受理: 2010年4月5日)

—臨床医のために—

高齢男性における下部尿路症状 LUTS とは？

鈴木 康友 齋藤 友香 近藤 幸尋

日本医科大学大学院医学研究科外科治療学（泌尿器外科学）

Commentary on Lower Urinary Tract Symptoms in Elderly Men

Yasutomo Suzuki, Yuka Saito and Yukihiro Kondo

Department of Urologic Surgery, Graduate of School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

The lower urinary tract symptoms in elderly men are composed of from voiding symptoms and storage symptoms. The representative disease with voiding symptoms is benign prostatic hyperplasia, and the representative syndrome with storage symptoms is overactive bladder and nocturia. Diagnosis by asking questions that use International Prostate Symptom Score and the overactive bladder symptom score is important. The first-line drugs for the treatment of the lower urinary tract symptoms are α 1-blockers. Behavior therapy and anticholinergic drugs are also useful for treating storage symptoms.

(日本医科大学医学会雑誌 2010; 6: 130-134)

Key words: lower urinary tract symptoms, elderly men,
International Prostate Symptom Score, overactive bladder symptom score,
 α 1-blocker

緒 言

高齢化社会に伴い排尿の悩みで泌尿器科を受診する患者が増加している。しかし患者は排尿の悩みを持っていても、生死に関わる疾患が少ないことや泌尿器科に受診することへの羞恥心があるなどの理由で、最初に泌尿器科受診をすることは少なく、むしろ一般臨床医にこの悩みを訴えることのほうが多い。

それでは、高齢男性における排尿の悩みとはいったいどういうことなのか？この悩みこそが下部尿路症状 Lower Urinary Tract Symptoms ; LUTS と呼ばれるものである。高齢男性では様々な原因によって下部尿路機能障害を来し、その結果下部尿路症状 LUTS を

来す。よって患者の下部尿路症状 LUTS を整理し、下部尿路機能障害の病態を理解することが高齢男性における排尿の悩み（LUTS）を改善することにつながるため、本稿では一般臨床医の診療に役立つよう下部尿路症状 LUTS を中心に解説する。

LUTS とは？

下部尿路とは？下部尿路機能とは？

尿路とは腎臓から尿管までの上部尿路と膀胱から尿道までの下部尿路に分類されるが、排尿症状の原因になるのは下部尿路が主である。

さらに腎臓で作られた尿は尿管を通過し膀胱で蓄積され、ある程度膀胱に尿が蓄積されたのち排泄され

表1 下部尿路症状 (LUTS)

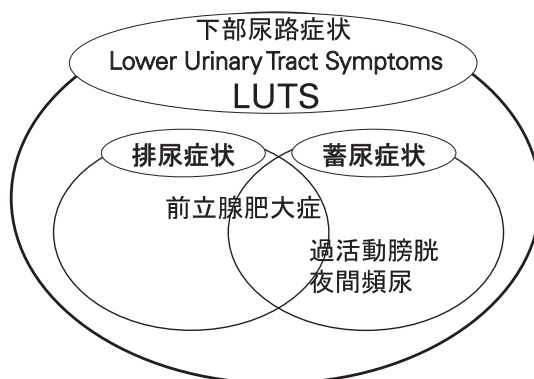
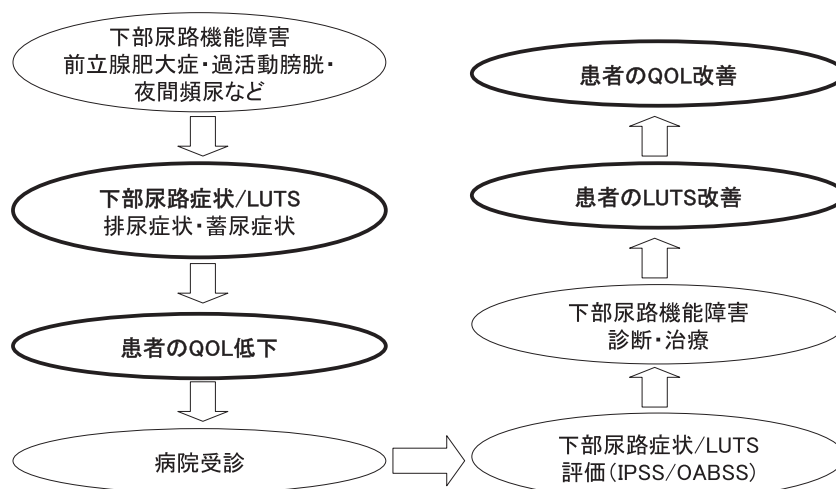


表2 LUTS の重要性



る。よって下部尿路機能は、尿を蓄積する蓄尿機能と尿を排出する排尿機能に分かれる。

下部尿路機能障害とは？

下部尿路機能障害とは、下部尿路機能が障害されることなので、排尿障害・蓄尿障害に分類される。

排尿症状って何？下部尿路症状とは？

下部尿路機能障害による排尿障害からの排尿症状と蓄尿障害からの蓄尿症状をあわせて下部尿路症状 Lower Urinary Tract Symptoms ; LUTS と定義されている¹⁾ (表1)。しばしば使われる排尿障害はあくまでも LUTS の一部分を示す言葉であることを理解する必要がある。排尿症状とは尿をスムーズに出せない症状なので、排尿困難・排尿開始遅延・腹圧性排尿などの症状を来す。一方蓄尿症状は尿をうまく溜められない症状なので、頻尿・尿意切迫感・尿失禁などの症状を認める。

LUTS は重要！

患者は LUTS なくして病院を受診することはないため、LUTS は必須である。さらにこの LUTS によって患者の QOL が低下するので、われわれ医療者は患者の LUTS を軽減させ QOL を上げることが最も重要である (表2)。

LUTS の評価をどうするか？

高齢者の LUTS は様々であり、さらにその訴えもまた千差万別であるため、患者の LUTS を理解することは難しい。そこで LUTS を定量化することによって、LUTS を整理することが重要である。最も代表的なものに国際前立腺症状スコア (International Prostate Symptom Score ; IPSS) がある (表3)。このスコアは前立腺肥大症患者に対して作られたものだが、蓄尿症状・排尿症状の項目があり LUTS を整理するうえでは非常に優れている。IPSS はスコア別に重症度が定義されており、8 点以上の場合は前立腺肥大症の可能性が示唆される。蓄尿症状に限定すると過活動膀胱症状スコア (Overactive Bladder Symptom

表 3 国際前立腺症状スコア ; IPSS

どれくらいの割合で次のような症状がありましたか	全くない	5回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合くらい	2回に1回の割合より多い	ほとんどいつも	
この1カ月の間に、尿をしたあとにまだ尿が残っている感じがありましたか	0	1	2	3	4	5	
この1カ月の間に、尿をしてから2時間以内にもう一度しなくてはならないことがありましたか	0	1	2	3	4	5	
この1カ月の間に、尿をしている間に尿が何度もとぎれることがありましたか	0	1	2	3	4	5	
この1カ月の間に、尿を我慢するのが難しいことがありましたか	0	1	2	3	4	5	
この1カ月の間に、尿の勢いが弱いことがありましたか	0	1	2	3	4	5	
この1カ月の間に、尿をし始めるためにお腹に力を入れることがありましたか	0	1	2	3	4	5	
	0回	1回	2回	3回	4回	5回以上	
この1カ月の間に、夜寝てから朝起きるまでに、ふつう何回尿をするために起きましたか	0	1	2	3	4	5	
	とても満足	満足	ほぼ満足	なんともいえない	やや不満	いやだ	とてもいやだ
現在の尿の状態がこのまま変わらずに続くとしたら、どう思いますか	0	1	2	3	4	5	6

Score ; OABSS) も頻用される (表 4)。このスコアは日本オリジナルの問診表で過活動膀胱や夜間頻尿などの蓄尿症状の評価に役立つ。質問 3 の尿意切迫感が 2 点以上であると過活動膀胱を疑う。

LUTS を来す疾患とは？

排尿症状がメインの疾患としては前立腺肥大症があげられ、蓄尿症状の代表的な症状症候群としては過活動膀胱や夜間頻尿の患者が多い (表 1)。

前立腺肥大症 (Benign Prostatic Hyperplasia ; BPH) とは？

前立腺は 20~30 歳ごろより少しずつ大きくなり、50~70 歳代になると 50% 以上の男性に前立腺肥大を認めるといわれている。よって高齢男性の LUTS を訴える患者の大半は前立腺肥大があると考えることが重要である。BPH はただ単に前立腺が肥大していれば BPH であると診断されがちであるが、BPH は LUTS と前立腺腫大と膀胱出口部閉塞の 3 要素から構成されているので、これらの要素すべてが満たされて

初めて狭義の BPH と診断される²。主な LUTS は排尿症状であるが、蓄尿症状も 50~70% の確率で合併するといわれている。

過活動膀胱 (Overactive Bladder ; OAB) とは？

尿意切迫感を有する症状症候群を OAB と定義している、いわゆる蓄尿症状の代表的な疾患である。原因は特発性のことが多いが、罹患率は高齢者の約 1/4 といわれており、国内では 800 万人以上存在すると報告されている³。

夜間頻尿 (Nocturia) とは？

夜間に 1 回以上排尿のために起きてしまう症状を夜間頻尿と定義されているが、臨床的には 2 回以上を問題としている⁴。さらに夜間頻尿には夜間多尿も含まれているが、夜間多尿とは高齢者の場合 1 日尿量の約 1/3 以上を夜間に排尿することとされている。夜間頻尿は、様々な LUTS の中で最も QOL を低下させる症状であり、さらに高齢者の 80% 以上は夜間頻尿を認めるので重要な LUTS であるといえる。

LUTS 診療

LUTS 診療のフローチャートを表 5 に示す。LUTS を診断するためには問診がもっとも重要である。一般的な問診に加え、IPSS や OABSS を用いた LUTS の正確な把握をする必要がある¹⁾。

検査としては、尿沈渣や腹部超音波検査が大切である。尿沈渣により血尿や尿路感染の有無を確認するこ

表 4 過活動膀胱症状スコア：OABSS

質問	症状	点数	頻度
1	朝起きたときから寝るときまでに、何回くらい尿をしましたか	0	7 回以上
		1	8 ～ 14 回
		2	15 回以上
2	夜寝てから朝起きるまでに、何回くらい尿をするために起きましたか	0	0 回
		1	1 回
		2	2 回
		3	3 回以上
3	急に尿がしたくなり、我慢が難しいことがありましたか	0	なし
		1	週に 1 回より少ない
		2	週に 1 回以上
		3	1 日 1 回くらい
		4	1 日 2 ～ 4 回
		5	1 日 5 回以上
4	急に尿がしたくなり、我慢できずに尿をもらすことがありましたか	0	なし
		1	週に 1 回より少ない
		2	週に 1 回以上
		3	1 日 1 回くらい
		4	1 日 2 ～ 4 回
		5	1 日 5 回以上
	合計点数	点	

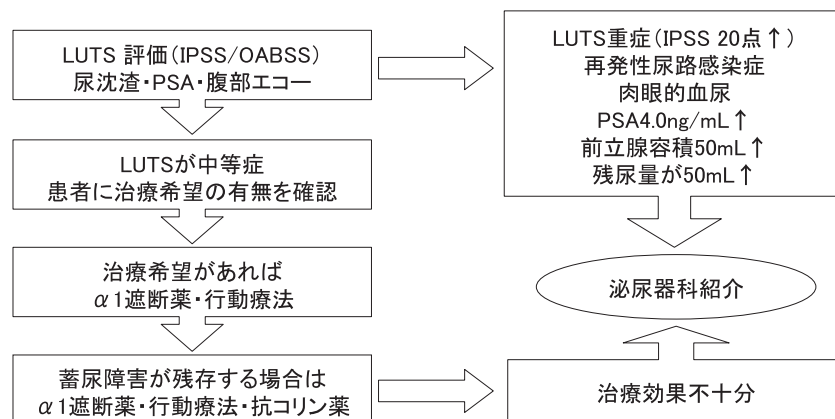
とはほかの疾患を鑑別するうえで必須である。腹部超音波検査では、前立腺体積や残尿量を測定することで前立腺肥大の有無や排尿障害の評価ができる。直腸診は、前立腺肥大の程度や前立腺癌の鑑別に有用であるが、ある程度の経験が必要である。さらに直腸診時の直腸括約筋の弛緩は神経因性膀胱の存在を疑わせる所見の一つである。一方、前立腺癌は男性における癌罹患率の 6 番目に多い疾患であるため、前立腺特異抗原 (Prostate Specific Antigen ; PSA) を用いた前立腺癌鑑別は重要である。PSA 4.0 ng/mL 以上の症例では前立腺癌の可能性があるので、泌尿器科にコンサルトする。

以上の問診と検査により多くの症例では治療を行うが、治療しても LUTS が軽快しない場合や侵襲的治療を考慮する場合は、泌尿器科にコンサルトする。初期治療で LUTS が改善しない症例に対しては、排尿日誌や尿流動態検査を行う。排尿日誌は、主に蓄尿症状の原因検索のために行う。過度な飲水の有無や多尿の有無などを把握することによって日常生活の問題点を見出せるので排尿日誌は有用である¹⁴⁾。尿流動態検査には、排尿状態を測定する尿流量測定や膀胱機能を調べる膀胱内圧測定さらにはこれらを組み合わせた内圧尿流測定を行い下部尿路機能障害の原因をより深く追求する。ただし膀胱内圧測定や内圧尿流量測定は侵襲や羞恥心を伴うことがあるため症例を選択する必要がある。

LUTS 治療

LUTS により患者の QOL は低下するが、特に排尿症状は増悪すると尿閉や腎後性腎不全などの生命に関わる状態になる。よって LUTS の治療方針は、排尿症状を軽快させることを優先とする。

表 5 LUTS 診療のフローチャート



前立腺肥大症を中心とする排尿症状に対する治療は、軽症から中等症で $\alpha 1$ -遮断薬が第一選択薬である²。 $\alpha 1$ -遮断薬の副作用として起立性低血圧が知られているが、最近のトピックスとして術中虹彩緊張低下症候群が注目されている。この症候群は、 $\alpha 1$ -遮断薬服用中に白内障手術を施行すると水流による虹彩のうねり、虹彩の脱出・嵌頓、進行性の縮瞳の三徴を来すと定義されている⁵。約半数程度認められ、 $\alpha 1$ -遮断薬を服用中止しても軽快しないため、白内障手術を予定している症例では、術前に眼科医に $\alpha 1$ -遮断薬服用を認識してもらい手術を施行することが重要である。さらに前立腺容積が50 mL以上の症例では、抗男性ホルモン薬や5 α 還元酵素阻害薬投与により前立腺容積が約20~30%低下するため、 $\alpha 1$ -遮断薬との併用療法も有用である。薬物療法で効果不十分な症例では経尿道的前立腺切除術がスタンダードである。

過活動膀胱や夜間頻尿などの蓄尿症状に対する治療は、飲水制限や膀胱訓練などの行動療法と $\alpha 1$ -遮断薬、抗コリン薬が有用である。飲水制限は、1日水分量を体重の2~2.5%程度とし、さらに夜間（特に夕食以降）の水分摂取制限、アルコール・カフェインの摂取制限も指導する。膀胱訓練は特に過活動膀胱に有効であると報告されている。短時間から始めて徐々に排尿間隔を延長し、最終的には2~3時間を目標とする³。

蓄尿症状に対する薬物療法は、高齢男性に前立腺肥大症を有していることが多いので、まずは $\alpha 1$ -遮断薬を投与し、それでも蓄尿症状を認める場合に抗コリン薬を併用する。抗コリン薬の副作用では便秘や口渴がよく知られているが、前立腺肥大症などの排尿症状の

悪化が有害事象でもっとも問題になる。よって高齢男性に抗コリン薬単独投与は一般的には行わない。さらに抗コリン薬を投与する場合は、エコーなどで残尿量を調べ、残尿量が100 mL以上認める場合は抗コリン薬投与を避けたほうがよい。

まとめ

高齢男性の下部尿路症状(LUTS)の診断には、IPSSなどの問診票を用い診断することが重要である。高齢男性LUTSの治療は常に前立腺肥大症が存在すると考え、蓄尿症状よりも排尿症状を優先に改善することを目的とする。LUTSに対する薬物療法としては $\alpha 1$ -遮断薬が中心であるが、蓄尿症状に関しては行動療法や抗コリン薬も重要なオプションである。

文 献

1. 男性下部尿路症状診療ガイドライン. 2009, ブラックウェルパブリッシング.
2. EBMに基づく前立腺肥大症診療ガイドライン. 2001, じほう.
3. 過活動膀胱診療ガイドライン改訂 ダイジェスト版. 2008, ブラックウェルパブリッシング.
4. 夜間頻尿診療ガイドライン. 2009, ブラックウェルパブリッシング.
5. Oshika T, Ohasi Y, Inamura M et al: Incidence of intraoperative floppy iris syndrome in patients on either systemic or topical $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonist. Am J Ophthalmol 2007; 143: 150-151.

(受付: 2010年2月8日)

(受理: 2010年3月23日)

—臨床医のために—

認知症の周辺症状 (BPSD) への対応

鈴木 達也 野呂瀬 準 須田(二見)章子 鈴木 一成 関水 憲一
大内 基司 猪狩 吉雅 渡邊健太郎 中野 博司 大庭 建三

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)

Management of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Elderly Patients with Dementia

Tatsuya Suzuki, Jun Norose, Shoko Futami-Suda, Kazunari Suzuki,
Kenichi Sekimizu, Motoshi Ouchi, Yoshimasa Igari,
Kentaro Watanabe, Hiroshi Nakano and Kenzo Oba

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

Abstract

In recent years, elderly patients with dementia have been increasing in Japan. It is currently estimated that behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) occur in approximately 80% of the elderly patients with dementia. As BPSD occur more frequently in elderly patients with dementia, the caregivers burden increases. Although non-pharmacological interventions can reduce BPSD in patients with dementia, antipsychotic medications have been used to treat severe BPSD. Physicians should be particularly careful in the use of antipsychotic medications in the elderly, which have been associated with dangerous adverse effects. Donepezil not only improves the cognitive dysfunction of Alzheimer disease patients, but may also relieve BPSD in these patients. Moreover, the effects on BPSD of *yokukan-san*, Kampo medicine, have been reported in elderly patients with dementia. A multicenter randomized crossover study, which we participated in, confirmed that *yokukan-san* is effective in the treatment of BPSD and that no rebound related deterioration occur after withdrawal of *yokukan-san*. The effects of *yokukan-san* on BPSD have been reported to influence gamma-amino-n-butyric acid and serotonin receptors.

(日本医科大学医学会雑誌 2010; 6: 135-139)

Key words: dementia, behavioral and psychological symptoms of dementia, elderly

わが国において、高齢化は着実に進み、2020年代には65歳以上の老年人口が全人口の20%に達すると

いわれている。また、認知症は、現在でもすでに大きな社会問題になっており、今後ますます深刻になるこ

Correspondence to Tatsuya Suzuki, Department of Internal Medicine (Divisions of Cardiology, Hepatology, Geriatrics, and Integrated Medicine), Division of Geriatric Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

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

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

とが予想される。現在の65歳以上の高齢認知症者数210万人ほどから、2020年代には300万人を超え、今後高齢認知症患者の問題はますます大きくなると考えられる。また、認知症患者において記憶障害も大きな問題であるが、介護者への負担や生活の質を低下させる問題行動も現場では問題となっている。

周辺症状（BPSD）とは

認知症では、記憶障害、認知機能障害などの中核症状に加えて、幻覚、妄想などの精神症状や徘徊、暴力などの行動異常といった周辺症状が出現することが多い。特に、認知症の実際の診療、介護の現場において、これら周辺症状に対する対処が重要と考えられる。周辺症状についての記載としては、かのAlzheimer(1906年)が自らの著書でアルツハイマー病(AD)の顕著な症状として、パラノイア、性的虐待の妄想、幻覚、大声で叫ぶ、などの行動症状を挙げている。1995年に米国で開催された国際老年医学会においてこれらの行動障害は“認知症患者にしばしば出現する知覚や思考内容、気分あるいは行動障害”と定義され、以後BPSD(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia)と呼ばれている(図1)。

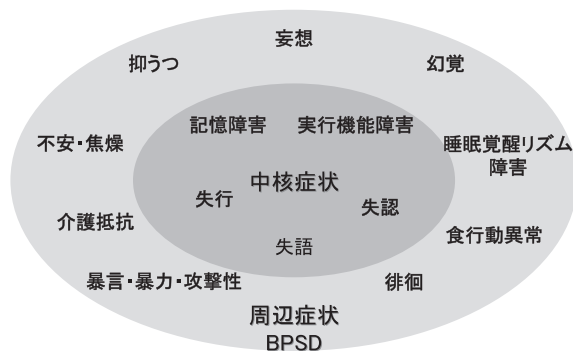


図1 中核症状と周辺症状

(1) BPSD の特徴的症状

工藤らはBPSDの特徴的症状を、対応が困難な症状をグループI、対応がやや困難な症状をグループII、対応しやすい症状をグループIIIの3つに分類し、さらに心理症状と行動症状に分けている¹。BPSDとして特に問題となるのはグループIで、心理症状としては、妄想、幻覚、抑うつ、不眠、不安を、行動症状としては身体的攻撃性、徘徊、不穏をあげている。

(2) BPSD の現状と問題点

高齢認知症患者がおおよそ200万人とすると、うち約80%がBPSDを有しているといわれ、在宅で約80万人、入所などで約80万人と推測される。認知症では、軽症から中等症に進行するとBPSDが多く出現し、在宅介護が困難になり、介護者と患者のQOL(Quality of Life)が低下し、介護者のストレスが増大するなど様々な問題が生じてくる。

BPSD の治療

BPSDに対する治療は、患者本人や家族に負担を強いる場合に必要であり、比較的軽度のBPSDであれば、非薬物治療で対応可能な場合もある。中等度から重度、患者もしくは介護者のQOLに影響を及ぼすBPSDであれば薬物治療が必要となる場合が多い。しかし、BPSDに対して適応症のある薬剤は現在のところない。

(1) 非薬物療法

アメリカ精神医学会の治療ガイドラインでは、非薬物療法は、行動、感情、認識、刺激の4つに分類されている。表1に主な非薬物療法とその内容を示す。非薬物療法の目標は、和やかな人間関係と生活の場をもたらすことであり、非薬物療法の大きなメリットとして薬物療法のような副作用の可能性がほとんどないことがあげられる。その効果は、長期的よりもむしろ短

表1 代表的非薬物療法

非薬物療法	内容
音楽療法	音楽を媒介にして行動、態度などを望ましい方向へ誘う治療法。たとえ認知症が進行しても残っている感情に働きかけ効果があるとされる。
Reality Orientation	現実見当識の強化、活動性の向上および現在と過去の違いを明確にする目的で行われる治療法。
回想法	見当識の向上・強化に効果を示す。
芸術療法	集団になって過去を思い出し、回想を通して自信獲得や心理的安定を計る治療法。
	絵や粘土細工などの表現手段を利用し、精神状態に働きかける治療法。不安の解消や、感情の解放に効果を示す。

表2 行動異常とその対応

代表的行動異常	その対応
暴言・暴力	最も耐え難い行動異常として暴言・暴力があげられる。対応としては、「だめ」とストレートに言わずに、婉曲的に話す巧妙さが必要で、妄想がある場合には、専門医に相談し適切な薬物治療も必要な場合がある。
もの盗られ妄想	女性に多く、認知症の初期から中期にみられ、家族や介護者が疑われることが多い。第3者に依頼し、患者さんの味方として一緒に探すことで解決する場合や隠し場所が、思いがけない所で見つかることもある。
徘徊	視覚的な記憶障害や目的地を忘れたり、方向感覚の障害も背景に考えられる。ハイテク徘徊探知システムとして携帯電話のサービスなどを利用する方法もある。
替え玉妄想	突然家族に対して「どなたですか？勝手に人の家に上がりこんで、人を呼びますよ」などと攻撃的になる状況。まずは一旦出て、外から電話で「帰るよ」と電話した上で「ただいま」と帰ることでとスムーズに迎え入れてもらえることも少なくありません。
帰宅欲求	自宅に居ながら夕方荷物をまとめて、出て行こうとする現象。たとえば、一緒に家を出て、帰宅するとかなり成功率は高い。

期、中期的な語想起の改善や場所の見当識における効果および心理面での効果などが報告されている。

また、BPSDがおこる背景には介護者の負担やそれに伴う介護者のQOL低下も考えられるため、サービスの利用や行動異常に対する適切な対応が望まれる。

1) サービスの利用

介護者にかかる負担を最小限にするには、様々なサービスを利用することもすすめられる。訪問活動、介護機器の支給、ショートステイ、デイサービスなどの在宅サービスや支援サービスの利用、また、家族会への参加などで認知症の知識や介護技術を学び介護者の心のケアを行うことも必要である。

2) 行動異常に対する対応

行動異常が起こるには、ある程度おこりやすい状況や誘因がある。例えば、「だめ」と言う禁止、否定や介護疲れなどで苛立ち口調や早口で話す場合、入浴や更衣などの着衣・着脱に対する抵抗、あるいは夕方から夜にかけておこる夕暮れ症候群などが行動異常を引き起こす誘引となることが多い。それぞれ行動異常に対する代表的対応について、別表に示す(表2)。

(2) 薬物療法

1) BPSDに対する治療原則

BPSDに対する治療は、本当に治療が必要であるかを十分検討し、その原因を見つけ、まずは非薬物療法で対応し、それでも治療困難な場合には薬物療法を試みる。特に、BPSDは、抗コリン作用のある薬剤や抗かいかよう薬など比較的高齢者が服用機会の多い薬剤によっても引き起こされる場合があり、どのような薬を服用しているかを確認する。BPSDに対する薬物治療

の原則として、まず、初期からの多量使用は避ける。そして、多剤併用をできる限り避け、増量や薬剤変更については慎重にする。また、副作用が出現した場合は基本的に薬剤減量か中止を行い、薬剤の減量時は基本的に漸減する。表3にBPSDの諸症状に対する代表的薬剤を示す。

2) 高齢者の特徴

薬物療法開始するにあたり、注意すべき高齢者の特徴を十分に理解する。まず、高齢者では障害が多臓器にわたり、若年者に比し回復が遅れ、合併症を併発しやすい特徴がある。また、薬物に対する反応に個人差があり、治療域が狭いため副作用の発現頻度が高い。さらに、治療が家庭環境、社会環境に左右されることが多いなどの点を考慮した治療が望まれる。

3) BPSDに対する非定型抗精神病薬投与の問題

2005年、米国食品医薬品局(FDA)がオランザピン、クエチアピン、リスペリドンなどの非定型抗精神病薬を高年齢認知症患者に投与した場合、プラセボに比較し死亡率が1.6~1.7倍高いことを警告し、その結果代替案などがなく、混乱をきたす結果となった。さらに、定型抗精神病薬の危険性も報告されており、BPSDに対し抗精神病薬は慎重に投与する必要がある。

本稿では、抗精神病薬などの詳細な投与方法などについては他書に譲ることにし、中核症状に対する薬剤として知られているドネペジルと特に漢方薬の抑肝散について認知症のBPSDに対する治療効果を以下に解説する。

4) ドネペジル

Tanakaらは、幻覚・妄想、徘徊、攻撃性の症状のうち1つ以上を有する軽度および中等度のAD患者

表3 BPSDに用いられる治療薬

薬剤分類	薬剤名
抗精神病薬（非定型的神経遮断薬）	リスペリドン，オランザピン，クエチアピン，ペロスピロン，アリピプラゾール
抗精神病薬（定型的神経遮断薬）	ハロペリドール，スルピリド
ジスキネジア治療薬	チアプリド
抗不安薬（睡眠薬）	タンドスピロン，ベンゾジアゼピン系抗不安薬，プロチゾラム
抗うつ薬	セルトラリン，トラゾドン，フルボキサミン，パロキセチン
気分安定薬	カルバマゼピン
コリンエステラーゼ阻害薬	ドネベジル
漢方薬	抑肝散 抑肝散加陳皮半夏

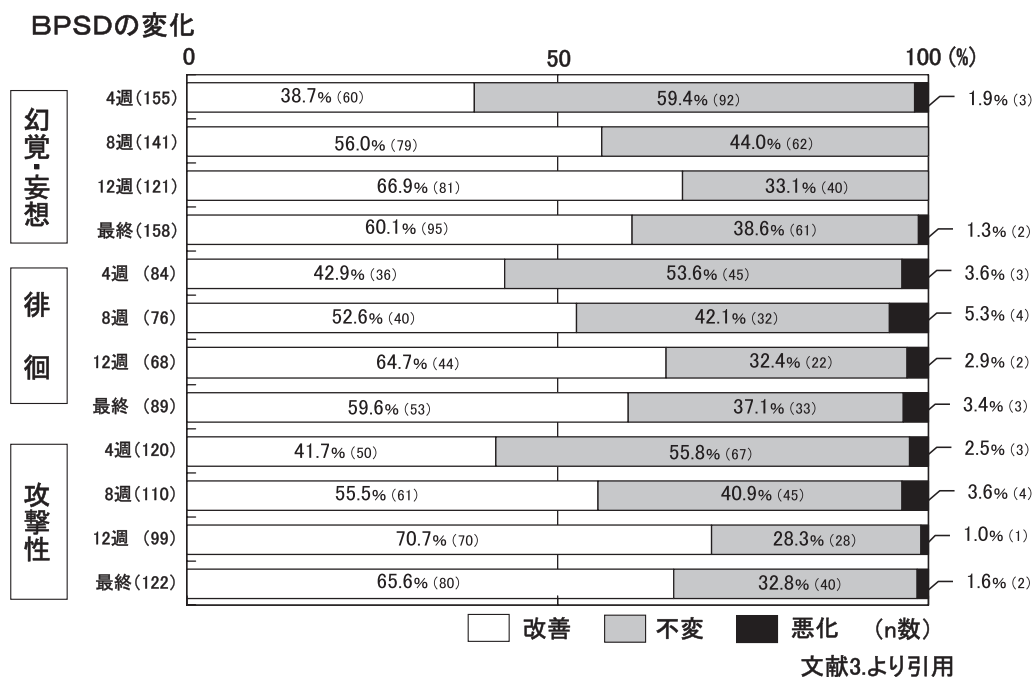


図2 ドネベジルの行動心理症候（BPSD）改善効果

252例に対し、ドネベジルを1日1回12週間経口投与した結果、最終評価時に幻覚・妄想60.1%、徘徊59.6%、攻撃性65.6%が改善したと報告している²（図2）。その後、介護者の負担感について調査した結果でも、ドネベジル服用後に介護者の負担感が減少している。海外からも同様の報告もなされており、その機序については不明な点が多いが、BPSDの改善に対してドネベジルによる認知機能の改善が関与した可能性が考えられる。

5) 抑肝散

抑肝散は、もともと小児夜なき、小児瘡症に使用され、成人では神経症、不眠症などの精神神経症状を訴える場合に用いられる。抑肝散は日本薬局方収載の“ソウジュツ”，“ブクリョウ”，“センキュウ”，“チョウトウコウ”，“トウキ”，“サイコ”“カンゾウ”の7つの

生薬から構成されている。

わが国においては原が、48例の情緒障害を認めた高齢者に対し、抑肝散および抑肝散の加味方を用いその有効性を報告したのが最初である³。特に不眠、易怒性、興奮、せん妄などの症状に有効であったとしている。その後、東北大学岩崎らが、認知症患者におけるBPSDに対し抑肝散を用い、ランダム化観察者盲検比較試験を行った⁴。対象は、軽症から重症のAD、脳血管性認知症およびレビー小体型認知症（DLB）を含む認知症患者52例で抑肝散投与群27例、コントロール群（非投与群）25例の2群に無作為に分けた。4週間観察した結果、BPSDの指標であるNPI（neuro-psychiatric inventory）スコアが有意に改善し、NPIスコアのサブスケールでは特に、幻覚、興奮/攻撃性、焦燥感/被刺激性が有意に改善した。

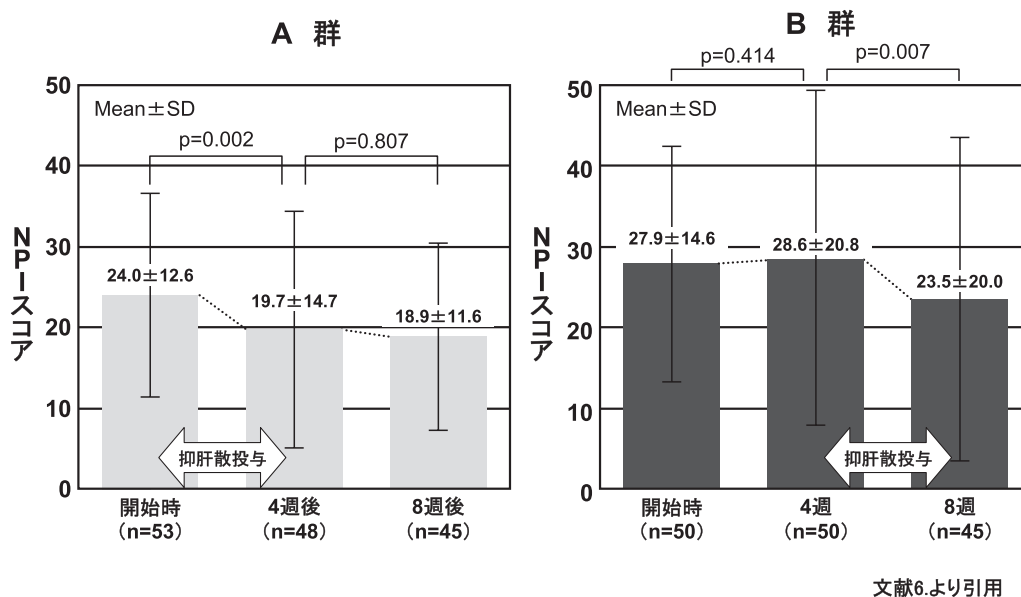


図3 抑肝散によるBPSD改善効果

これまでの抑肝散のBPSDに対する報告は、いずれも症例数が少なかったが、ここで私たちも参加した関東ブロック20施設における認知症のBPSDに対する抑肝散の無作為化クロスオーバー試験を紹介する⁵ (図3)。対象は、外来および入院・入所においてAD、ADに脳血管障害を合併した混合型、あるいはDLBと診断され、NPIスコアが6点以上の計103例であった。オープンラベルのクロスオーバー法を用い、中央登録方式によりA群53例、B群50例の2群に無作為に振り分けた。試験期間8週間のうち、A群は抑肝散を4週間服用し、その後4週間休薬し、B群は最初の4週間抑肝散は服薬せず、その後の4週間服薬し、投与開始時、開始4週間後、開始8週間後にNPI, mini-mental state examination (MMSE), Instrumental ADL, および Barthel index を評価した。結果として、認知症患者のADLと認知機能に影響を与えることなく、NPIスコアは、A群で24.0 ± 12.6 から 19.7 ± 14.7 (P=0.002)、B群で28.6 ± 20.8 から 23.5 ± 20.0 (P=0.007)と4週間で両群とも有意に改善した。NPIスコアのサブスケールの中では、特に妄想、幻覚、興奮、うつ、不安、易刺激性に効果を認めた。また、服用終了後1カ月の時点でもNPIスコアは増悪なく、改善効果を維持し、重篤な副作用は認めなかった。この結果から、抗精神薬を用いる必要のあるBPSDは依然としてあるものの抑肝散の有効性も示された。また、現在のところ抑肝散の薬理作用として、GABA系の調節⁶や5HT_{2A}受容体の阻害作用などのセロトニン伝達系の調節⁷などが考えられる。

文 献

1. 工藤 喬, 武田雅俊: BPSDの総論. 老年精神医学雑誌 2005; 16: 9-15.
2. Tanaka T, Kazui H, Morihara T, Sadik G, Kudo T, Takeda M: Post-marketing survey of donepezil hydrochloride in Japanese patients with Alzheimer's disease with behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). Psychogeriatrics 2008; 8: 114-123.
3. 原敬二郎: 老人患者の精神障害に対する抑肝散およびその加味方の効果について. 日本東洋医学会雑誌 1984; 35: 49-54.
4. Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M et al: randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. J Clin Psychiatry 2005; 66: 248-252.
5. Mizukami K, Asada T, Kinoshita T et al: A randomized cross-over study of a traditional Japanese medicine (kampo), yokukansan, in the treatment of the behavioural and psychological symptoms of dementia. International Journal of Neuropsychopharmacology 2008; 12: 191-199.
6. Liao JF, Jan YM, Huang SY, Wang HH, Yu LL, Chen CF: Evaluation with receptor binding assay on the water extracts of ten CNS-active Chinese herbal drugs. Proceedings of the National Science Council, Republic of China B 1995; 19: 151-158.
7. Egashira N, Iwasaki K, Ishibashi A et al: Repeated administration of Yokukansan inhibits DOI-induced head-twitch response and decreases expression of 5-hydroxytryptamine (5-HT) 2A receptors in the prefrontal cortex. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2008; 32: 1516-1520.

(受付: 2010年3月31日)

(受理: 2010年4月20日)

—基礎研究から学ぶ—

2. 組織細胞科学シリーズ（若手研究者へのヒント）

病理標本における免疫組織化学の基礎（5）

清水 章 若松 恭子 益田 幸成 福田 悠

日本医科大学大学院医学研究科解析人体病理学

2. Histocytochemistry Series

Immunohistochemistry in Pathology (5)

Akira Shimizu, Kyoko Wakamatsu, Yukinari Masuda and Yuh Fukuda

Department of Analytic Human Pathology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Immunohistochemistry is a technique to examine the expression and distribution of biomolecules in situ using antibodies labeled with enzymes, such as horseradish peroxidase. Generally, both immunohistochemistry and immunofluorescence are termed as immunostaining, because localized biomolecules in situ are detected with antigen-antibody immunoreactions producing color signals. Immunostaining techniques are divided into 3 types: direct, indirect, and amplification methods (peroxidase-antiperoxidase, avidin-biotin complex, and polymer). Because each method has advantages and disadvantages, the method should be selected according to the biological purpose. In this technical note, we describe mechanisms and procedures for immunostaining, including immunohistochemistry and immunofluorescence. (日本医科大学医学会雑誌 2010; 6: 140-146)

Key words: immunohistochemistry, immunofluorescence, immunostaining, double staining

はじめに

免疫組織化学（immunohistochemistry）は、今や日常の病理学研究の現場にとって欠くことができない技術である。病理分野の免疫組織化学は、主に標識抗体を用い、抗原抗体反応により病理組織内の特異抗原（主にタンパク分子）を高感度で同定する、いわゆる免疫染色のことを指す。免疫染色の原理はほぼ確立されているが、その手技や技術は現在でもさまざまな工夫が施されている。光学顕微鏡（光顕）による病理形態観察は HE 染色標本をはじめ、種々の特殊染色標本

での観察が基本である^{1,2}。光顕ばかりではなく電顕による観察や、その特殊染色も行われている^{3,4}。しかし、細胞の起源、細胞の質的な性格やその変化、産生タンパク質の同定など、本来の特殊染色では同定が困難な特異なタンパク分子の動態は免疫染色による観察が必須である。病理研究の分野ばかりではなく、日常の病理診断においても免疫組織化学の助けがなくては診断が困難な場合や分子標的薬の治療適応の決定に免疫組織化学が必須な場合など、多くの場面で免疫染色は活躍している。免疫染色に用いる抗体は、生命活動に活躍するタンパク分子に対して幅広く網羅されており、またパラフィン切片に用いるための抗原賦活法の確立

免疫組織化学と免疫染色

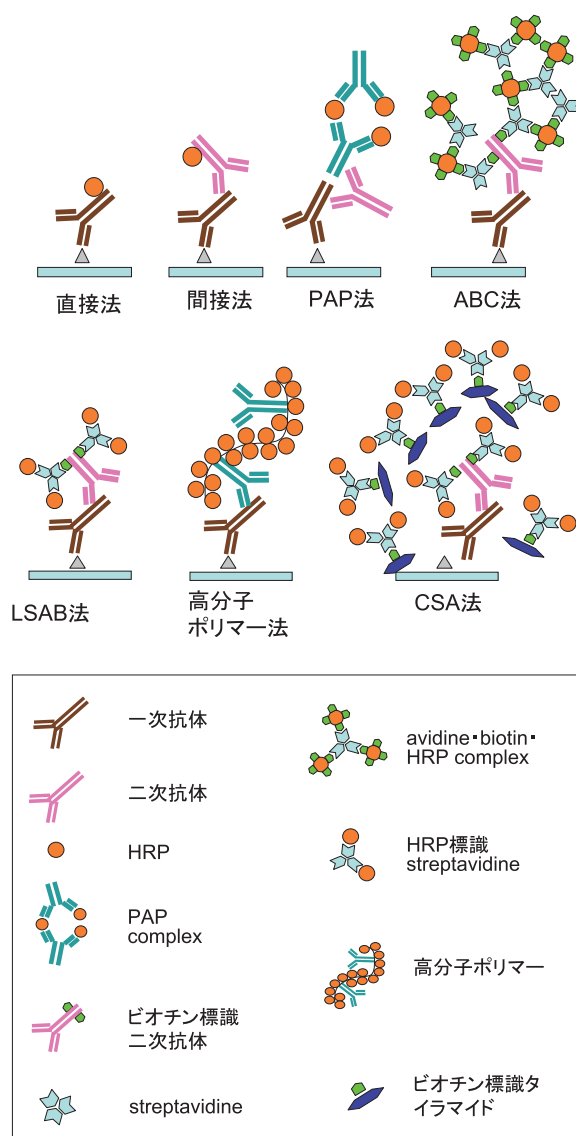


図1 免疫染色の原理

免疫染色の、直接法、間接法、PAP (peroxidase-antiperoxidase) 法、ABC (avidin-biotin complex) 法、LSAB (labeled streptavidin-biotin) 法、高分子ポリマー法、CSA (catalyzed signal amplification) 法の原理

や、高分子ポリマー法など高感度染色法の開発も加わり、免疫染色は比較的簡便に行うことが可能な日常の研究に欠かすことができない研究手法になっている。今回の組織細胞科学シリーズ(若手研究者へのヒント)は、免疫染色の基礎とその応用について、日常行っている免疫染色の原理と手技の実際について、その応用も含め概説する。このシリーズの第1回目の固定に続く免疫組織化学の実際編である。

免疫組織化学は、抗原抗体反応により組織・細胞内の抗原(主にタンパク分子)を検出する方法である。1940～1950年代のCoonsらによる蛍光色素を標識した抗体を用いた蛍光抗体法の確立に始まり、1966年の中根一穂とPierceによる酵素抗体法の開発により広く応用されるに至っている。有機化学反応を用いて組織標本中の酵素を検出する方法として組織化学(histochemistry)という名称が用いられていたため、抗体に標識した酵素を組織切片中で検出することで抗原抗体法により同定された抗原の局在を検出する酵素抗体法のことを免疫組織化学と呼ぶようになった。抗原抗体反応を可視化する方法として、オートラジオグラフィ法、金コロイド法、蛍光抗体法、酵素抗体法があるが、いずれも抗原と反応する特異抗体に何を標識して、抗原抗体反応を可視化するかにより名称が異なる。放射性同位元素により可視化する方法がオートラジオグラフィであり、このシリーズの第3回目に提示された免疫電顕で用いられていた方法が金コロイド法である。シリーズの第1回目と第2回目に説明のあった蛍光色素を標識した蛍光抗体法と、今回説明する酵素抗体法は、組織標本中の抗原の局在が色として認識されるため免疫染色と呼ぶことが多い。

免疫染色法は技術の進歩により感度や特異性の向上が確立され、手技の簡略化や多種類の特異抗体の開発により、実に多くの抗原を病理標本上で同定することが可能になった。実際の組織の免疫染色には、凍結組織とホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いる場合があり、また免疫染色法も蛍光抗体法と酵素抗体法がある。はじめに、それぞれの利点と欠点を理解して、目的に応じてどちらが適しているのかを決める必要がある。

凍結組織とホルマリン固定パラフィン包埋組織

凍結標本はこのシリーズの第1回目にその詳細が記されている。凍結前に固定をする場合もあるが、一般的に組織を薄切面を下にしてそのままOCT compound内に埋め、ドライアイスで冷やしたアセトンもしくは液体窒素内で急速凍結する。この際にドライアイス・アセトンで冷やしたヘキサン内にOCT compoundに埋めた組織を入れる場合もある。凍結組織は抗原の保持には優れているが、扱いが大変である。組織を素早く凍結する必要がある、凍結するため

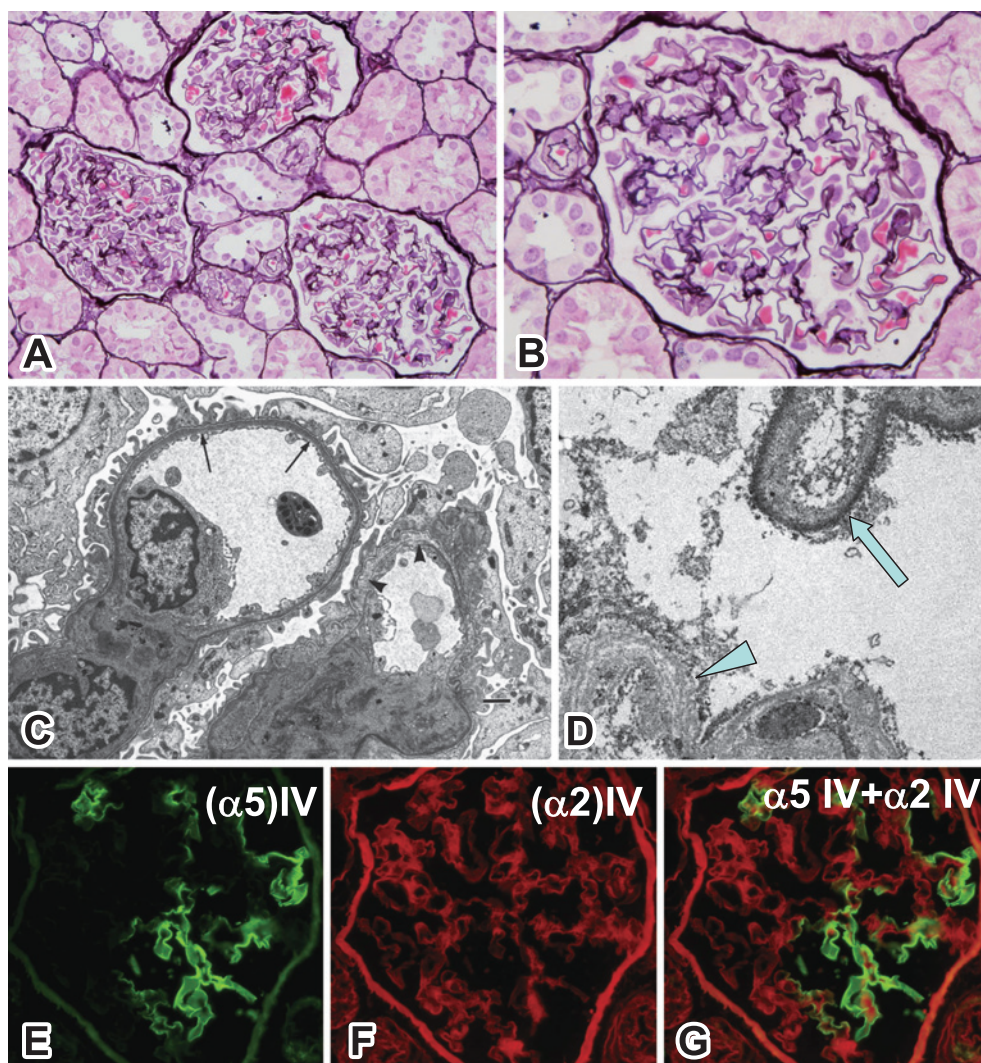


図2 電顕所見から明らかになった Alport 症候群 (解析人体病理学客員教授石崎正通博士より供与)⁸.

光顕 PAM 染色 (A, B) では、糸球体病変は明らかではなかった。電顕 (C) により Alport 症候群の存在が疑われた。矢印は正常係蹄基底膜、矢頭は異常基底膜を示す。DAB を用いた凍結材料からの免疫電顕 (D) では、形態的に健常部の糸球体基底膜 (矢印) には $\alpha 5$ 鎖が染まっているのに対し、lamina densa の lamination を認める基底膜部位 (矢頭) では、 $\alpha 5$ 鎖が欠損していることが確認された。IV 型コラーゲンの α 鎖の免疫染色で $\alpha 5$ 鎖が緑色と $\alpha 2$ 鎖が赤色の単染色 (E, F) と二重染色 (重ね合わせ像 G) により、 $\alpha 5$ 鎖のモザイク状の欠損と同部位の $\alpha 2$ 鎖の増強が認められ、女性の Alport 症候群に矛盾しないと診断された。

の準備、凍結した組織の保存や整理、管理も大変である。一方、ホルマリン固定パラフィン包埋組織は、室温でホルマリンに入れ固定を開始するため、準備が容易で、パラフィン包埋ブロックを作製してしまえば、室温での長期間の保存が可能になるため、整理や扱いが簡単である。しかし、固定による抗原の失活が大きな問題となる。実験材料の場合は、凍結組織とホルマリン固定パラフィン包埋組織の両方を作製し、組織検索に備えるのが一般的である。

蛍光抗体法と酵素抗体法

蛍光色素を用いて抗原抗体反応を可視化する方法を蛍光抗体法といい、酵素を用いて可視化する方法を酵素抗体法という。蛍光抗体法と酵素抗体法は、ともに、凍結組織とホルマリン固定パラフィン包埋組織の両方から行うことが可能である。凍結検体はクリオスタットで約 $4 \mu\text{m}$ で薄切し、その切片を 10 分間のアセトン固定を行い、蛍光抗体法や酵素抗体法に用いること

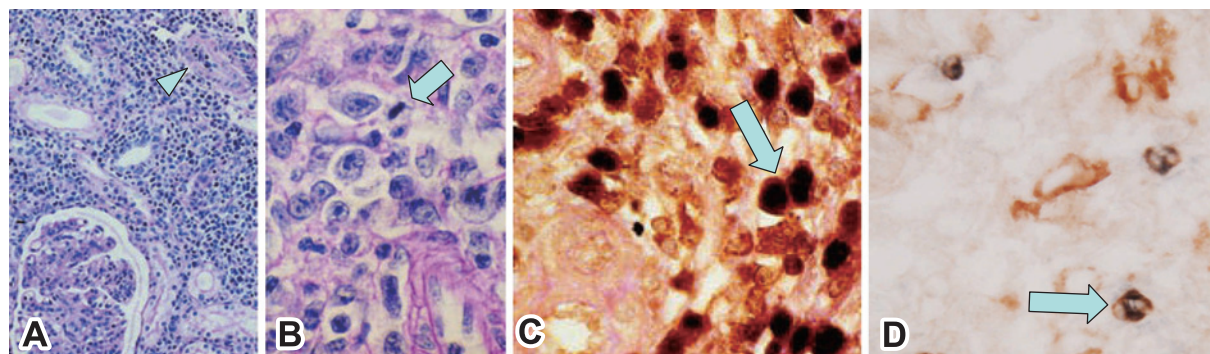


図3 移植腎の拒絶反応

光顕PAS染色(A, B)では、腎間質を主体にびまん性の炎症細胞浸潤を認める。(A)の矢頭は小動脈内に炎症細胞浸潤を認める動脈内膜炎を示している。糸球体にも糸球体炎を伴っている。(B)の拡大像では、浸潤細胞は大型の核を有し、核小体が明瞭な活性化している炎症細胞であることがわかる。矢印は核分裂像で、浸潤した炎症細胞は局所で細胞分裂していることが確認できる。(C)は核分裂関連タンパクである proliferating cell nuclear antigen (PCNA) (黒色)と T cell receptor (CD3) (茶色)のホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いた酵素抗体二重染色である。拒絶反応にみられる浸潤細胞は主に CD3 陽性の T 細胞であり、拒絶している局所で PCNA を発現しており(矢印)、細胞分裂サイクルに入っていることが確認できる。(D)は CD3 (茶色)と、細胞傷害顆粒として知られる TIA-1 (青色)のホルマリン固定パラフィン包埋切片酵素抗体二重染色である。拒絶反応時に浸潤している CD3 陽性 T 細胞は細胞傷害顆粒を持つ細胞傷害性 T 細胞(矢印)であることが確認できる。

が多い。ホルマリン固定は組織への浸透性と抗原性の保持を考慮し、中性緩衝 20% ホルマリンを用いて固定を行い、パラフィンに包埋して組織ブロックを作製する¹。ミクロトームで 2~3 μm で薄切し免疫染色を行う。蛍光抗体法では、蛍光顕微鏡や共焦点レーザー顕微鏡による観察が必要であり、暗視野で見ることから組織の同定が難しく、染色した標本の保存も効かない欠点がある。しかし、抗原性の保持が良好で、多重染色での抗原の同定が容易である利点がある。一方、酵素抗体法は通常の光学顕微鏡での観察が可能で、観察範囲が大きく、染色標本の長期保存が可能である。しかし、多重染色後の細かい抗原の同定に適さず、抗原の賦活化や増感法による非特異的な染色が出るなどの欠点もある。それぞれの利点と欠点を理解して、研究の目的に応じて使い分ける。

免疫染色の実際

蛍光抗体法と酵素抗体法は、内因性 peroxidase や biotin の不活化や抗原の賦活化などの詳細は異なるものの、免疫染色の原理や基本的な手技は同じである⁵⁶。直接法、間接法、増感法に分けてその原理と手順について概説する(図1)。

1) 直接法：目的とする抗体に蛍光物質もしくは酵素を直接標識した一次抗体を用いて1回の反応で検出する方法である。操作の簡易性と迅速性を有し、シグナルの増幅反応がないため非特異的反応が少ない利点

がある。しかし、感度が低く少量の抗原に対しての抗原の検討には不向きである。それぞれの抗原に対応する標識抗体が必要となる欠点もある。最近、酵素抗体法では直接法に対する増感法としてDako社製のEPOS (enhanced polymer one-step staining) 試薬が開発されている。デキストランポリマーを骨格とし、一次抗体と horseradish peroxidase (HRP) を多数標識しており、一つの抗体に対して数十個の HRP が反応し感度の増幅が可能になる。

2) 間接法：目的の抗原に対する一次抗体には蛍光物質や酵素が標識されておらず、一次抗体に対する標識された二次抗体を用いて染色する方法である。間接法は抗原抗体反応を2回繰り返すことから操作には時間がかかるものの、反応性は増強される利点がある。非特異的な染色も増強される可能性もある。シリーズ第1回目に凍結検体を用いた間接法の実際が説明されている。蛍光抗体法では直接法と間接法による観察がほとんどであるが、酵素抗体法では、以下のような抗原抗体反応の可視化のさらなる増感法が開発されている。

3-1) PAP (peroxidase-antiperoxidase) 法：HRP を直接抗体に標識することなく、すべての反応を抗原抗体反応のみで行う。原理は、一次抗体反応後、過剰量の非標識二次抗体を反応させる。過剰量の二次抗体の片方の Fab 側が free の状態となる。そこへあらかじめ作製した HRP 抗 HRP 抗体複合物 (PAP; 抗体 2 分子 + HRP 3 分子の複合物) を反応させ、この HRP を検出する。原理的には間接法の3倍の感度になる

表 パラフィン切片の酵素抗体法 (ABC 法)

1. 脱パラフィン→水洗
2. 0.3% H ₂ O ₂ メタノール溶液 30 分 (内因性ペロキシダーゼ活性の阻止)
3. 水洗→PBS
4. 前処置→PBS (前処置はホルマリンなどの固定液による抗原性の失活を取り戻し, 非特異的反応も消化する. しかし, 時間や濃度の条件が厳しく必要以上の処理は組織の構造が不明瞭となるので注意する)
5. 10% 正常血清 (ビオチン化二次抗体と同じ正常免疫動物血清を用いる) 10 分 (background staining の除去: 抗体が非特異的に組織に結合するのを防ぐ. その後洗浄せず, 次の一次抗体を反応させる)
6. 特異抗体 室温 or 37℃ 45 分から 90 分. または 4℃ overnight
7. PBS 洗浄 10 分 3 回
8. ビオチン化二次抗体 この間に次に使用する ABC を調整し, よく攪拌後に 30 分以上室温で静置する.
9. PBS 洗浄 10 分 3 回
10. ストレプトアビジン・ビオチン・ペルオキシダーゼ複合体 (ABC) 室温 30 分から 1 時間 ストレプトアビジン (A) 2 μL ビオチン・ペルオキシダーゼ (B) 2 μL PBS 1 mL } 混合し作成する
11. PBS 洗浄 10 分 3 回
12. DAB-H ₂ O ₂ 溶液 顕微鏡で 1 枚ずつ見ながら行う. 固定状態や抗体によっても時間は異なる. デアミノベンチジン (DAB) 20 mg (8 mg) 0.05M Tris Buffer 100 mL (40 mL) 30% H₂O₂ (反応直前に加える) 17 μL (7 μL) } 混合し作成する
13. 水洗 (DAB を完全に取り除く)
14. マイヤーのヘマトキシリン核染色 マイヤーのヘマトキシリンの他, ライトグリーン, メチルグリーンでもよい. マイヤーのヘマトキシリンの場合は PBS で色出し 2~3 分 水洗後脱水, 透徹, 封入

が, 実際には感度が上がりやすく, 非特異的な反応が高いことから, 最近ではあまり用いられていない.

3-2) ABC 法 と LSAB 法: Avidin-biotin complex (ABC) 法は avidin (現在では streptavidin が使用されることが多い) と biotin の間に形成される非常に強固で特異的な結合を利用した免疫染色法である. 複数の反応基を持つ avidin と複数カ所で biotin 化された HRP をあらかじめ適当な割合で混合し, 多数の HRP を含み, 一方で avidin の未反応基を残す格子状の ABC が形成される. 二次抗体に標識された biotin とこの ABC を反応させる方法である. この方法は, 抗原抗体反応と avidin-biotin 反応を組み合わせたものであり, 非常に感度の良い方法として知られている. Biotin 化二次抗体を反応させた後, ABC の代わりに HRP 標識 streptavidin (labeled streptavidin: LSA) との反応を行うものが LSAB 法である. LSAB 法は浸透性に優れ染色感度も良く, 非特異的反応が少ないことから広く用いられている方法である. これらの方法は二次抗体に標識されている biotin の特異的な結合を利用するため, 組織中に内在している内因性

biotin のブロックが必要である. ABC 法は汎用されることが多く, 酵素抗体法の基本となるためその手順を表に示す.

3-3) 高分子ポリマー試薬を用いた免疫染色法: 直接法の EPOS と同様に, 高分子ポリマーに HRP と今度は, 一次抗体ではなく二次抗体を多数結合させた試薬であり, 間接法を応用した高感度な免疫染色法である. 染色法は, 基本的には従来の間接法と同様であり, 一次抗体反応後に二次抗体としてこれらの高分子ポリマー試薬を反応させる. 染色感度は従来の LSAB 法より高い. また, avidin-biotin 反応を利用しないため内因性 biotin を block する必要がない. DAKO 社からの EnVision (デキストランポリマーを使用) やニチレイ社からのシンプルステイン (アミノ酸ポリマーを使用) が開発され, 組織浸透性を考慮し, 高分子ポリマーの分子量を小さくした Envision+ (DAKO 社), ImmPRESS Regent (Vector 社) やシンプルステイン MAX (ニチレイ社) も市販されている.

3-4) タイラミドを用いた免疫染色法: Biotin 標識タイラミドを ABC 法と組み合わせる超高感度な CSA

(catalyzed signal amplification) 法が開発されている。ABC 法と同様に一次抗体, biotin 標識二次抗体との反応後に ABC との反応を行い複合体を形成させる。次に biotin 標識タイラミドを過酸化水素存在下で反応させることで peroxidase との触媒作用によって多数のタイラミドを抗原の周囲に付着させる。これらの多数のタイラミドに標識されている biotin に再び HRP 標識 streptavidin を反応させることで増幅する。免疫染色のキットとして DAKO 社からは CSA キットが, NEN Life Science 社からは TSA キットが市販されている。この方法は間接法に比して 500~1,000 倍, ABC 法とは 100 倍の検出感度の増幅が期待され, 微量な抗原に対して威力を発揮し, ほかの方法では検出困難な微量な抗原の検出に優れている。しかし, 非特異的な反応も強くなるため, 内因性 peroxidase 活性や内因性 biotin 活性の十分な不活化処理が必要となる。

現在ではラットで作製されたモノクローナル抗体も市販されるようになったが, 一般的にはモノクローナル抗体はマウスで作製されている。動物実験でマウスを用いている場合は, 血清中のマウス IgG が二次抗体で用いる抗マウス IgG と反応し, 非特異的反応が強くなることが多い。マウス血清との交差反応を阻止するためのキットも発売されている。以上の直接法, 間接法, 増感法ともにすべての免疫染色法には特徴があり, 全ての抗体に通用する万能な免疫染色法というものはない。個々の抗体の最適な方法や条件を前もって設定し, 使用に備えることが重要である。

多重染色法

複数の抗原の局在を同一切片上で染色する多重染色法は多種類のタンパク分子の関連を同一切片上で確認することが可能で, 情報量が格段に増える。多重染色は, 異なる抗原の局在を異なる抗体で同定し, 異なる色彩に染色する必要がある (図 2, 3)。

蛍光抗体法と酵素抗体法による多重染色にはそれぞれ特徴がある。蛍光抗体法の直接法が最も特異性に優れた方法である。しかし, 蛍光色素が標識されている抗体には限りがあり, また, 直接法で満足いく蛍光強度が得られない場合も多いことから, 実際には間接法により蛍光強度を増幅した二重染色が行われることが多い。フローサイトメトリー用に調整された標識抗体は蛍光顕微鏡で十分な蛍光強度が得られないことも多い。酵素抗体法では蛍光抗体法を用いた多重染色とは異なり, 標本の全体像の観察が光学顕微鏡で行うこと

が可能で, 長期間の保存もできる。しかし, 詳細な抗原の同定には適していない。多重染色においても蛍光抗体法と酵素抗体法の特徴を良く理解して, 使い分けをする必要がある。

多重染色で重要なことは, 異なる抗原を交差反応なく異なる色調に明瞭に染め分けることである。特に, 間接法や増感法で行う場合は, 異なる一次抗体を認識する際に交差反応が起こらないように注意をする。一次抗体は標識された二次抗体の関係から IgG のサブクラスの異なるモノクローナル抗体, モノクローナル抗体とポリクローナル抗体の組み合わせ, 動物種の異なるポリクローナル抗体とポリクローナル抗体の組み合わせで行うことが望ましい。しかし, 特異抗体が同じ動物種で作られているものしか手に入らない場合もある。この場合は第一の抗原染色後に 0.1M グリシン塩酸緩衝液 (pH2.2) や 0.1N 塩酸で 1~2 時間洗浄し, 反応した抗体を遊離, 溶出する⁶。しかし, 反応産物を完全に遊離することは困難なことにも注意する必要がある。ホルマリン固定を用いた酵素抗体法の場合に最初の抗原染色の後に加熱処理を施すことで抗体分子の抗原性と酵素の不活化が同時に行える方法も報告されている⁷。

多重染色では, 抗原ごとに異なる色調に染色する必要がある。蛍光抗体法の場合には緑色に発色する FITC と赤色に発色する Rhodamine, PE, Texas-red, Cy3 を標識した抗体を用いることが多く, 必要に応じて青色に細胞核を染色する DAPI または Hoechst を用いて三重染色を行う。研究分野で多重染色を行う場合は, 蛍光抗体法で染色し, 共焦点レーザー顕微鏡で観察する方法がよく用いられる。酵素抗体法の場合の可視化には, 同一酵素を組み合わせる方法と複数の酵素を組み合わせる方法がある。同一酵素を用いても発色剤を変えることにより二重染色が可能であるが, 交差反応を避ける意味で, 異なった酵素を用いる方が無難である。標識酵素としては一般的に HRP と alkaline phosphatase (AP) が用いられることが多い。多くの発色剤が各社から簡便なキットとして発売されている。一般に HRP の発色剤として 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB) の茶色と AP の発色剤として青色の 5'-bromo-4-chloro-3-indoxyl phosphate/nitro blue tetrazolium chloride (BCIP/NBT) や赤色を呈する New fuchsin や Fast red の組み合わせがよく用いられる。最近では, 二重染色用の二次抗体のポリマーカクテル (HRP 標識抗マウス免疫グロブリンポリマー+AP 標識抗ウサギ免疫グロブリンポリマー) も市販され, 操作の煩雑さも解消されてきている。

連続切片を応用した切片の鏡面切片法(ミラー切片法)

前処置が異なる場合や同じ動物種で作製された異なる一次抗体が交差反応を起こしてしまう場合など一枚の切片での2重染色ができない場合には、連続切片による染色で同一部位での染色性を確認する。同一細胞の観察など薄切の厚さの数 μm の差で場所が変わってしまう場合は、切片を鏡面(初めの薄切切片は裏面にしてガラススライドに乗せ、次の薄切切片は表面をガラススライドに乗せることで鏡面になる)でガラススライドに乗せることで、理論的には同一薄切面を染色することが可能になる。鏡面切片法の場合は画像の取得にコツがいるが、バーチャルスライドで得られたデジタル画像を反転することで容易に同一部位の観察が可能となる。

おわりに

特異性および高感度な免疫組織化学染色は、形態研究の分野において欠くことができない手法になっている。今回はそれぞれの抗体については触れていないが、同一の抗原に対する抗体であっても、ポリクローナルやモノクローナルの抗体があり、また製造会社やモノクローナルのクローンも異なり、それぞれの抗体によって染色態度も異なることも多い。ホルマリン固定によって使用できなくなる抗体も数多く存在し、前処置や染色法も個々の抗体で異なる。文献に報告されているからといって、同一の結果が得られないこともしばしば経験する。すべての抗体、抗原に対して万能

な染色法は現在のところ存在しない。常に安定した再現性のある成績を得るためには、確実に染色可能な抗体の選択、固定法や最適な染色条件を、前もって個々の抗体について設定しておく準備が重要である。今回は酵素抗体法の原理と手技を中心に概説した。若手研究者における今後の研究の発展に役立つことを期待する。実際の研究での詳細やコツは文章では伝え難い。大切なことは、直接、研究室に尋ねて頂くのが一番である。

文 献

1. 新井孝司, 片岡光枝, 桑原尚美, 益田幸成, 清水 章: 腎生検の光顕観察: 光学顕微鏡標本の作製. *Nephrology Frontier* 2009; 8: 375-380.
2. 新井孝司, 片岡光枝, 桑原尚美, 益田幸成, 清水 章: 腎生検の光顕観察: 光学顕微鏡標本の各種染色. *Nephrology Frontier* 2010; 9: 75-84.
3. 益田幸成, 石川吾利美, 清水 章: Essential Pathology: 電子顕微鏡による腎生検組織の観察: 特殊電子染色の有用性とその用法. *Nephrology Frontier* 2009; 8: 176-185.
4. 益田幸成, 石川吾利美, 清水 章: Essential Pathology: 電子顕微鏡による腎生検組織の観察: 正常構造. *Nephrology Frontier* 2009; 8: 302-309.
5. Colvin RB, Bhan AK, McCluskey RT: Diagnostic immunopathology (Colvin RB, Bhan AK, McCluskey RT eds), 2nd edition, 1995; Reven Press, New York.
6. 渡辺慶一, 中根一穂: 酵素抗体法. 第4版, 2002; 学際企画 東京.
7. 青木 潤, 難波紘二, 山本津由子: 熱湯処理による多重免疫染色法. *病理と臨床* 1996; 14: 1533-1536.
8. Ishizaki M: An absence of the collagen type IV $\alpha 5$ chain in Alport syndrome. *J Nippon Med Sch* 2002; 69: 40-41.

(受付: 2010年4月28日)

(受理: 2010年5月21日)

—症例から学ぶ—

腹腔鏡下手術を施行した膀胱子宮内膜症
診断と治療のポイント峯 克也¹ 明樂 重夫¹ 近藤 幸尋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日本医科大学大学院医学研究科外科治療学（泌尿器外科学）

Laparoscopic Surgery for Bladder Endometriosis: A Case Report

Katsuya Mine¹, Shigeo Akira¹, Yukihiro Kondo² and Toshiyuki Takeshita¹¹Division of Reproductive Medicine, Perinatology and Gynecologic Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School²Department of Urologic Surgery, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

A 33-year-old woman was referred to us by the department of urology because of cyclic bladder pain during menstruation. Cystoscopy showed a 3.5-cm-diameter tumor in the bladder mucosa, and a biopsy showed chronic cystitis. Transvaginal ultrasound and pelvic magnetic resonance imaging revealed a left endometrial ovarian cyst. Although a biopsy did not prove bladder endometriosis, we diagnosed bladder endometriosis on the basis of the characteristic clinical findings. Laparoscopic partial cystectomy for bladder endometriosis and left ovarian endometrial cyst resection were performed. The bladder was closed in one layer using Z sutures with #3-0 polyglactin 910. Indigo carmine dye was then used to check for any leakage. The procedure lasted 4 hours, and the estimated blood loss was 10 mL. There were no technique problems or complications. The Foley catheter was removed after 7 days. The symptoms had resolved by 4 weeks after surgery, and the patient was released to routine follow-up. The patient had complete resolution of bladder symptoms and cyclic pelvic pain and was delighted with the absence of pain and the cosmetic result.

(日本医科大学医学会雑誌 2010; 6: 147-151)

Key words: bladder endometriosis, laparoscopic surgery, laparoscopic partial cystectomy

症例供覧

患者背景：33歳，未婚妊。
主訴：月経周期に一致した排尿痛。
家族歴：特記所見なし。
月経歴：初経13歳，周期30日，整。

身体所見：身長164.4 cm，体重48.6 kg。
既往歴：25歳，左卵巣子宮内膜症性嚢胞にて腹腔鏡下嚢胞摘出。
現病歴：30歳頃より月経困難が出現し，排便時痛，性交時痛，さらに月経時の排尿時痛も伴ってきたため当院泌尿器科を受診した。肉眼的血尿は認めなかったが，潜血は3+であった。膀胱鏡にて膀胱内に突出す

表1 血液検査所見

血算		生化学		腫瘍マーカー	
WBC	4,400 /mm ³	GOT	15 IU/L	CA125	141.1 U/mL
RBC	436×10 ⁴ /mm ³	GPT	12 IU/L	CA19-9	76.0 U/mL
Hb	13.0 g/dL	LDH	155 IU/L		
Ht	42.1 %	T-Bil	0.6 mg/dL		
MCV	96.6 fL	TP	6.7 g/dL		
MCH	29.8 pg	BUN	8.5 mg/dL		
MCHC	30.9 %	Cre	0.57 mg/dL		
PLT	17.3×10 ⁴ /mm ³	Na	143 mEq/L		
		K	3.9 mEq/L		
		Cl	105 mEq/L		



図1 経膣超音波像。膀胱内に突出する腫瘍を認め、内診上同部位に一致した疼痛を認めた。

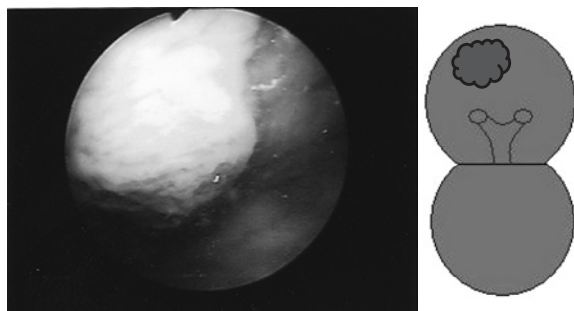


図2 膀胱鏡画像

膀胱内に突出する腫瘍を認め、表面に発赤を伴っていた。膀胱生検では、chronic cystitisであり、子宮内膜症および悪性所見は認めなかった。病変部と尿管口との距離は十分に保たれていた。

る腫瘍を認めたため膀胱生検を施行したところ chronic cystitisであり、子宮内膜症および悪性所見は認めなかった。月経時のみに発症する臨床症状から当科紹介となった。

内診所見：外陰、膣に異常を認めず、膣分泌物は白色少量。子宮口は閉鎖しており子宮は正常大で前傾前

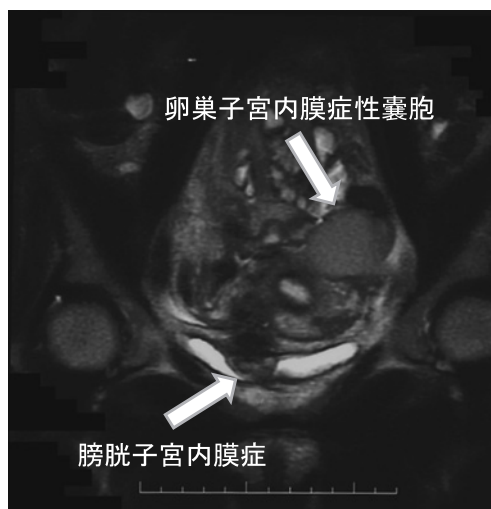


図3 骨盤MRI像。子宮前壁から連続するように膀胱後方に20×29×13 mm大の結節性病変を認め、左卵巣に52×34×35 mm大の内膜症性嚢胞を認めた。

屈であった。左付属器に5 cm大の腫瘍を触知し、ダグラス窩に硬結を認めた。

血液検査所見(表1)：CA125 141.1 U/mL、CA19-9 76.0 U/mLと上昇を認めた。

経膣超音波(図1)：膀胱筋層内に結節陰影を認め、同部の圧痛が著明であった。

子宮頸部細胞診：NILM

膀胱鏡(図2)：表面に発赤を伴う腫瘍を膀胱後壁～頂部に認め、同部は膀胱腔内に突出していた。

骨盤MRI所見(図3)：子宮前壁から連続するように膀胱後方に20×29×13 mmの結節性病変を認め、左卵巣に52×34×35 mmの内膜症性嚢胞を認めた。

診断と治療

以上より膀胱子宮内膜症、左卵巣子宮内膜症性嚢胞

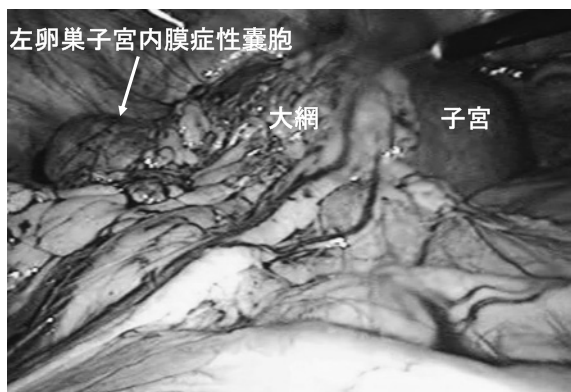


図4 手術所見. 臍部に12 mmの縦切開を加えオープン法にて腹腔内に到達, 気腹法にて視野を確保した.



図7 手術所見. 腫瘤を組織回収袋で取り出した.



図5 手術所見. 膀胱後面に発赤を伴う子宮内膜症病変を認め子宮・大網が癒着していた.

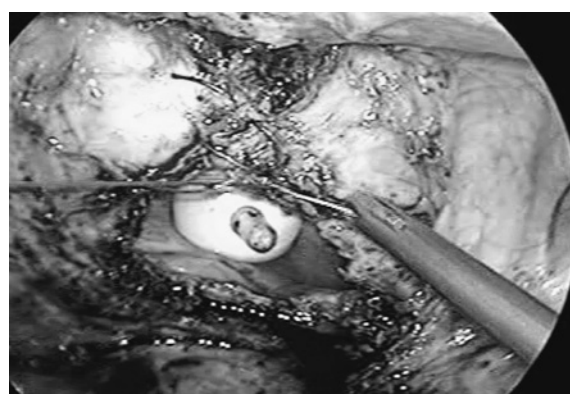


図8 手術所見. 膀胱部分切除後の欠損部を合成吸収糸を用いて全層Z縫合で閉鎖した.

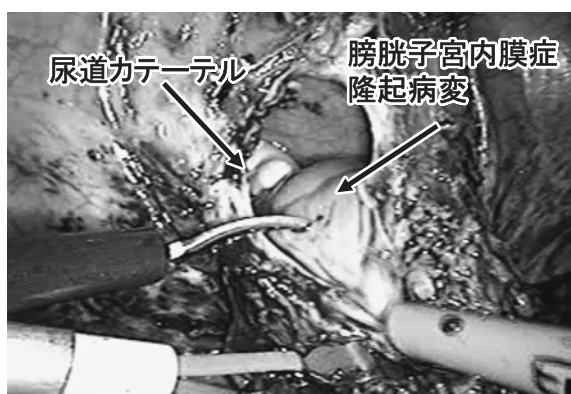


図6 手術所見. 腹腔内と膀胱内腔が交通し, 膀胱内腔に尿道カテーテルが, 手前に膀胱子宮内膜症の隆起病変が確認できる. モノポーラ, バイポーラを適宜用いて膀胱部分切除を施行した.



図9 手術所見. 左卵巣子宮内膜症性嚢胞摘出術を施行.

の術前診断にて泌尿器科と合同で腹腔鏡下手術を施行した. 臍部に12 mmの縦切開を加えオープン法にて腹腔内に到達, 気腹法にて視野を確保した. 左卵巣は内膜症性嚢胞にて腫大し, 膀胱後面に発赤を伴う子宮

内膜症病変を認め子宮・大網が癒着していた(図4, 5). 癒着を剥離したのち膀胱部分切除を施行し病変部を摘出した(図6, 7). 膀胱壁は合成吸収糸を用いて全層Z縫合を行い欠損部を閉鎖した(図8). 次いで左卵巣子宮内膜症性嚢胞摘出を行い(図9), 表在性の子宮内膜症病変を十分に焼灼し手術終了とした(図10). r-ASRM分類ではIII期に相当した. 術後尿流

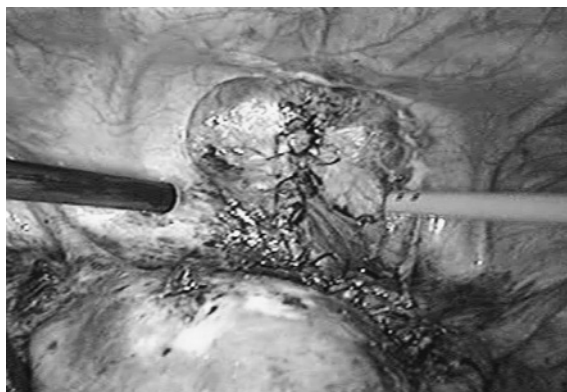


図10 手術所見. フィブリン糊を縫合部および癒着剥離部に噴霧して終了. 手術時間は4時間28分で出血は少量. R-ASRM stage III.

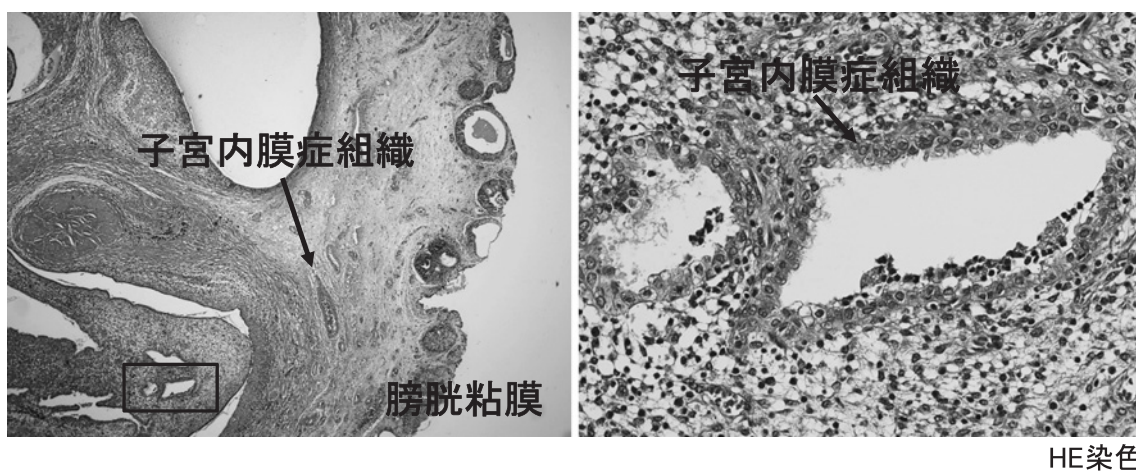


図11 病理所見. 膀胱固有筋層内に内膜間質を伴う子宮内膜症組織を嚢胞状に認めた. 膀胱粘膜面は保たれていたが、ごく近傍まで子宮内膜症組織は存在した.

出は良好であり、術後7日目で尿道カテーテルを抜去した。

病理診断では、膀胱筋層内に内膜間質を伴う子宮内膜腺を認め、膀胱粘膜面は保たれていたが、ごく近傍まで子宮内膜症組織は存在した（図11）。左卵巣嚢胞は腺上皮を伴う内膜間質様組織を認め、ヘモジデリン沈着も多く認められ、内膜症性嚢胞の所見であった。

術後約3年が経過しているが、排尿痛、月経困難症、慢性骨盤痛などなく、順調に経過しており、血液検査所見上もCA125が19.9 U/mL、CA19-9は7.9 U/mLと正常化している。

月経に随伴する特徴的な臨床症状から本疾患を疑うことは十分に可能である¹。膀胱外から膀胱内に浸潤する性格上、経尿道的膀胱生検は確実な診断法ではないとの意見が多い²。本症例でも術前の膀胱生検では、chronic cystitisとの結果であった。摘出標本においても、膀胱の粘膜面は保たれており、病変部は膀胱筋

層に存在していた。経尿道的膀胱生検は膀胱子宮内膜症の確定診断には不向きな検査であると考えられたが、膀胱悪性腫瘍との鑑別のため悪性疾患の否定のためには術前にすべき検査と思われた。

外科的治療は病変切除が基本となり、腹腔からと膀胱からの2種類のアプローチ法がある。経尿道的手術に関しては膀胱外層に病巣が存在するため膀胱穿孔の危険が高いとされている³。また本症例のように腹腔内にはほかの子宮内膜症病変を合併することが多いことから腹腔からのアプローチが適しており、低侵襲の観点からも腹腔鏡下手術が最適であると考えられた。

今回は根治的に比較的広範に膀胱壁を切除したが、これは腫瘍のみの摘出では膀胱憩室を術後合併する可能性があること、また病理学的にも粘膜組織近傍に子宮内膜症組織が存在しており、腫瘍のみの摘出は不可能であったからである。文献報告においても病巣の切除は膀胱部分切除が第一選択であり、80%以上の症

例において膀胱部分切除が選択されていた⁴。膀胱壁は伸展性が十分あり、比較的広範に切除しても膀胱容量は代償されうる。

膀胱壁の縫合は、創部全層を一括して縫合する全層縫合と、粘膜面と筋層を別々に縫合する二層縫合があるが、全層縫合で十分であるとされており、開腹術においても近年全層縫合が選択されている⁵。今回も尿道カテーテルを7日間留置することで、術後経過は問題なく経過した。腹腔鏡下手術を施行するにあたって、平易に縫合できる全層縫合は最適であると思われた。ただしこの際、膀胱三角部の解剖学的位置関係を損なわないよう修復することが大切である。

診療のポイント：(1) 月経時に増悪する特徴的臨床症状より本疾患を疑い、超音波・MRIなどの画像診断を行う。(2) 膀胱鏡により観察される病変部の出血斑 (blueberry spot) は膀胱子宮内膜症の特徴的所見であり、膀胱生検にて子宮内膜症組織が確認されずともその存在を疑うに足る所見である。(3) 膀胱子宮内膜症は膀胱部分切除が基本術式であり、低侵襲の観点からも腹腔鏡下手術が最適である。膀胱壁の縫合は全層縫合で十分である。

文 献

1. Donnez J, Spada F, Squifflet J, Nisolle M: Bladder endometriosis must be considered as bladder adenomyosis. *Fertil Steril* 2000; 74: 1175-1181.
2. 安藤忠助, 緒方俊一, 三股浩光: 女性不妊治療中に発見された膀胱子宮内膜症. *臨床泌尿器* 2006; 60: 417-419.
3. 山崎 章, 澤田耕治, 山崎一郎: 閉経後期みられた膀胱エンドメトリオーシスの1例. *西日本泌尿器科* 1996; 58: 564-567.
4. 咲間隆裕, 矢ヶ崎宏紀, 蜂矢隆彦, 石田 肇, 滝本至得: 膀胱エンドメトリオーシスの1例. *泌尿器外科* 2004; 17: 261-264.
5. 上田陽彦: 私の行っている縫合と吻合の手技 3 膀胱切開法と膀胱縫合法. *臨床泌尿器* 2002; 56: 1109-1115.

(受付: 2010 年 3 月 8 日)

(受理: 2010 年 4 月 20 日)

一話 題一

脳卒中地域連携パス

日本医科大学千葉北総病院脳神経センター
三品 雅洋, 金 景成, 小林 士郎

パスとは

1950年代の米国軍事産業で、各工程の順番や時間の経過をフローチャートで示すことで、作業開始から終了までの時間的効率性を追及し、経費削減と工期短縮を目的とした工程管理技法が考案された¹。これがクリティカルパス(critical pathway)法である。1983年、米国は診断群分類による医療費定額支払い制度を導入、これに対応するために、ボストンの看護師 Karen Zanderがこのクリティカルパスを医療現場に応用した。1990年代、本邦の医療現場でもこの手法が導入された。最近では、クリニカルパス(clinical pathway)、あるいはパスという名称も使用される。

パスは、良質な医療を効率的かつ安全、適正に提供するための手段として開発された診療計画書であり、医療の標準化を目指す。しかし、脳卒中の治療パスを有効に実行するには、単に診断・治療を手順どおりに実施するだけでは不十分で、医師・看護師・リハビリテーションスタッフ・栄養士・薬剤師・医療ソーシャルワーカー(medical social worker, MSW)など、業種を超えた脳卒中プロフェッショナル集団である stroke care unit (SCU) あるいは stroke unit (SU) が必須である^{2,3}。

脳卒中の治療の中心はリハビリテーション

脳卒中診療の施設間格差は、リハビリテーションであろう。一部の急性期病院ではリハビリテーションが不十分で、入院中に廃用が進行する⁴。脳卒中後遺症だけでなく、この「廃用」の分の回復も要するため、回復期リハビリテーション病院でのリハビリテーションは長期化、後遺症が軽快しないこともありうる。特に軽症患者では、急性期リハビリテーションの有無が社会復帰と要介護の差になる可能性がある。そして、急性期病院のリハビリテーションは、マンパワーと設備において回復期リハビリテーション病院に劣る。廃用を予防し早期に回復期リハビリテーション病院に転院することが、脳卒中患者の予後に大きく影響するのである。

回復期リハビリテーション病院退院後も、リハビリテーションを怠ると、廃用が進行する。脳卒中のあらゆる病期

において、リハビリテーションを継続可能な体制が要求される。医療機関の機能分化が進んだ今、地域内でリハビリテーションをシームレスに継続させるシステムが⁵、脳卒中地域連携パス(liaison critical pathway for stroke)なのである。

脳卒中地域連携パスの意義

急性期病院の診療情報書には、最新の診断方法と薬物治療・手術を中心に「自慢話」が書かれる。一方、回復期施設が求める情報は、患者と家族の目標や認識、介助の状態、食形態、禁忌動作・食品・薬品など、転院日より診療に必要な具体的事項である⁴。急性期は「疾病」、回復期は「障害」、維持期は「生活」を対象にしており、視点が異なるのである¹。情報を共有するには、情報伝達フォーマットの導入など、施設間で協議する必要がある。脳卒中地域連携パスの診療報酬認可には年3回以上のパス会議が義務づけられているが、この会議で地域全体の脳卒中診療の実態が明確となり、医療資源の質・量・配置など、医療行政にも重要なデータが共有できる⁵。脳卒中地域連携パスは、パスシートによる情報伝達だけでなく、地域全体の脳卒中診療の改善にも寄与するのである。

日本医科大学千葉北総病院脳神経センターでは、2008年3月に印旛脳卒中地域連携パス(Inba Clinical Pathway for local Stroke network, InCliPS)を完成させた。詳細はウェブサイト(<http://www.nms.ac.jp/ni/inclips/>)を参照されたい。

文 献

1. 橋本洋一郎：脳卒中地域連携クリティカルパス作成とその応用。柳澤信夫、篠原幸人、岩田 誠、清水輝夫、寺本 明編。Annual Review 神経 2009。2009; pp 112-120, 中外医学社 東京。
2. Kalra L, Evans A, Perez I, Knapp M, Donaldson N, Swift CG: Alternative strategies for stroke care: a prospective randomised controlled trial. Lancet 2000; 356: 894-899.
3. Kwan J, Sandercock P: In-Hospital Care Pathways for Stroke An Updated Systematic Review. Stroke 2005; 36: 1348-1349.
4. 三品雅洋, 近藤国嗣：【最新・脳血管疾患 Update—研究と臨床の最前線】脳卒中地域連携パスの現状と今後の課題。週刊医学のあゆみ 2009; 231: 570-575.
5. 三品雅洋, 松本 尚：【脳卒中医療連携の現状と問題点】ドクターヘリを駆使した印旛脳卒中地域連携パス。日本医師会雑誌 2009; 138: 1353-1357.

(受付：2010年2月4日)

(受理：2010年2月18日)

一話 題一

緩和医療で用いる薬剤の注意すべき相互作用

日本医科大学付属病院薬剤部長

片山 志郎

近年、がん治療と緩和医療が並行して行われることが多くなり、早期からの緩和医療が一般化しつつある。このため、オピオイドと抗がん剤（緩和医療で用いられる薬剤とがん治療で用いられる薬剤）の相互作用の有無は、緩和医療やがん治療に携わる医師にとって重要な情報となっている。また、がん治療や緩和医療の在宅化が急速に進む中、オピオイドと食品の相互作用もこれまで以上に注意を要する事項である。相互作用の結果もたらされる薬理作用の増強や減弱は、治療に大きな影響を与えるばかりでなく、副作用として患者のQOLにも多大な影響を及ぼす。このため、投与するすべての医薬品の代謝や排泄経路を把握し、薬物相互作用とそれに関連する食品の摂取に関して患者に十分説明しておく必要がある¹。

オピオイドと抗がん剤の相互作用

例えば、分子標的薬のイマチニブやダサチニブはCYP3A4阻害作用を有するため、オキシコドンやフェンタニルを用いている患者に投与した場合、代謝が遅延し鎮静などの過量による反応が予測される。このため、オキシコドン、フェンタニルの用量設定には注意が必要である。また、鎮痛補助薬としてカルバマゼピンを使用している場合、そのCYP3A4誘導作用により多くの併用する抗がん剤の代謝を促進するため、抗がん剤の効果を減弱する恐れがある。モルヒネに関しては、グルクロン酸抱合を抑制するシスプラチンやメソトレキサートなどの併用は、モルヒネの代謝を遅らせるため過鎮静の発症に注意が必要である。

さらに、オピオイドを使用する際や化学療法を行う際に併用する、副作用対策薬同士の相互作用にも注意を払いたい。冒頭でも述べたように、がん治療と緩和医療が並行して行われることが多くなってきたことから、相互作用はお互いの治療内容にとって大きくかわってくるようになっている。

緩和医療で用いる薬剤と食品の相互作用

1. オピオイドと食品

オピオイド自身は食品との相互作用は比較的少ない。しかし、その徐放性製剤の中には食品との組み合わせに注意の必要なものがある。

(1) カディアン²

カディアンはモルヒネの放出機構がpH依存性であり、

胃と腸の2段階でモルヒネが放出される。このため、pHの高い食品と長時間接触させた場合、影響を受ける恐れがある。食品と混ぜるなどの投与上の工夫が必要な場合は、混合後30分以内に服用させるように指導する必要がある。

(2) ビーガード³

ビーガードは硫酸モルヒネを含む速放性の顆粒を、水溶性微粒子を分散させた水不溶性高分子でコーティングすることにより、pH非依存的にモルヒネを長時間にわたり一定の速度で放出する製剤である。しかし、高脂肪食の摂取と同時に服用した場合、空腹時に比べ最高血中濃度が大きく低下し、かつその到達時間も延長する。低脂肪食の摂取時の服用においてもその傾向が見られるため、食間の投与としなければならない。

(3) パシーフ⁴

パシーフは速放性粒子と徐放性粒子を組み合わせた製剤で、血中濃度ピークが2段に分かれた放出特性を持つ。徐放性粒子部分はpH依存性放出機構のため、pHの変動の影響を受ける。このため、食後投与では絶食下投与に比べ、速放部の最高血中濃度は低下するが、徐放部の最高血中濃度は増加し、最高血中濃度到達時間は速放部・徐放部ともに遅延するため注意が必要である。

2. 鎮痛補助薬、神経障害性疼痛治療剤と食品

(1) グレープフルーツジュース⁵

薬物代謝酵素であるチトクロームP450のサブタイプCYP3A4により代謝されることが知られている薬剤は、グレープフルーツジュース中の物質がCYP3A4を阻害するため、代謝を遅らせ血中濃度を上昇させる。このためCYP3A4により代謝される薬剤で、初回通過効果の大きいベンゾジアゼピン系薬剤では相互作用を起こし、作用が増強する可能性がある。

(2) 健康食品としてのセント・ジョーンズ・ワート含有食品⁶

これらを摂取することによりCYP3A4およびCYP1A2が誘導されるため、医薬品との相互作用が起こることがある。このため、神経障害性疼痛の緩和目的で使用されるフェニトインやカルバマゼピン、リドカインやアミオダロンなどはその効果が減弱する可能性がある。

(3) その他の健康食品

健康食品は通常の食品と異なり、ある程度の薬効を期待させる食品のため、緩和ケアを受ける患者の中にもその愛用者は多い。それらの健康食品の中には緩和ケアで用いる医薬品との相互作用が知られている食品があり、主作用を減弱させたり増強させたりするものも少なくない。

おわりに

本稿では取り上げなかったが、痛みの治療は良好であったにもかかわらず痛み以外の症状のために QOL の低下をきたす症例の中には、ノバミン[®]やプリンペラン[®]によるアカシジアなどの副作用対策薬の二次的な副作用に陥っている例がある。このため、副作用をコントロールするために用いる薬剤に関しても、あらかじめ予測されるその薬剤自身の副作用にも注目する必要がある。

文 献

1. 「飲食物・嗜好品と医薬品の相互作用」研究班編. 飲食物・嗜好品と医薬品の相互作用. 1998; じほう 東京.
2. カディアン添付文書より.
3. ピーガード添付文書より.
4. パシーフ添付文書より.
5. PMID: 10741622 [PubMed-indexed for MEDLINE].
6. Ernst E: Second thoughts about safety of St John's wort. Lancet 1999; 354: 2014-2015.

(受付：2010 年 2 月 12 日)

(受理：2010 年 2 月 23 日)

—JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School

Vol. 77, No. 3 (2010 年 6 月発行)

Summary

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

Systemic Inflammatory Response Syndrome Score at Admission Predicts Injury Severity, Organ Damage and Serum Neutrophil Elastase Production in Trauma Patients

(J Nippon Med Sch 2010; 77: 138-144)

外傷症例の来院時 SIRS 判定と重症度・臓器不全予測および好中球エラストーゼ値の関連性

阪本雄一郎^{1,2} 益子邦洋^{1,2} 松本 尚^{1,2} 原 義明^{1,2}
朽方規喜^{1,2} 横田裕行¹

¹日本医科大学大学院医学研究科侵襲生体管理学²日本医科大学千葉北総病院救命救急センター

背景：SIRS 判定は簡便な判定基準であり，主に腹膜炎症例に対する early warning sign としての有用性が報告されている。

対象と方法：Japan Trauma Data Bank (JTDB) に登録した Abbreviated Injury Scale (AIS) 3 以上の損傷部を含む外傷症例 212 例を対象として来院時の SIRS 項目と Revised Trauma Score (RTS), Injury Severity Score (ISS), probability of survival (Ps), 臓器障害の合併率および転帰との関連を検討した。また，47 例に対して好中球エラストーゼ値を測定した。

結果：来院時 SIRS 症例は有意に ISS が高く，RTS が低かった。入院後に臓器障害を認めた症例は 22 例で，臓器障害の発生は来院時 SIRS 判定と有意な相関を認めた (86.4% ; 19 cases/22 cases, $p=0.0007$)。好中球エラストーゼ値は，SIRS4 項目を満たした症例がほかの症例より有意に高値であった ($p=0.0301$)。

結語：外傷症例において来院時 SIRS の程度は外傷の重症度を反映し，入院後に発症する臓器障害の early warning sign として有用である可能性が示唆された。

Evaluation of the Elastic Properties of the Thoracic Descending Aorta with Strain-Rate Measurement with Transesophageal Echocardiography: Its correlation with the Left Ventricular Diastolic Function Assessed with Transthoracic Echocardiography

(J Nippon Med Sch 2010; 77: 145-154)

経食道心エコー図の strain rate 解析による胸部下行大動脈壁の弾性特性の評価：経胸壁心エコーによる左心室拡張能との関連性

本間 博¹ 大野忠明¹ 藤本啓志¹ 松崎つや子²
村田広重¹ 水野杏一¹

¹日本医科大学大学院医学研究科器官機能病態内科学²日本医科大学付属病院生理機能センター

動脈硬化による大動脈壁硬化が左心室拡張能に何らかの影響を及ぼすのではないかという仮説を基に，本研究は経食道心エコー (TEE) 施行時に胸部下行大動脈壁の硬さをドプラによる strain rate で解析をし，同時に経胸壁心エコー (TTE) で左心室収縮および拡張能を評価した。動脈硬化を来す危険因子を持たない 8 例 (group I)，危険因子を多く持つ 52 例 (group II) に対して TTE, TEE の検査を行った。大動脈壁硬化を伸展と反跳の低下と定義し，それぞれ大動脈壁 strain rate 曲線の収縮後期のピーク値 (−SR)，収縮早期のピーク値 (+SR) を計測した。Group I と II において −SR (伸展) はそれぞれ -11.7 ± 2.4 vs -4.6 ± 2.5 ($p < 0.001$)，+SR (反跳) はそれぞれ 20.5 ± 8.2 vs 6.8 ± 5.0 ($p < 0.01$) で両群間に有意差を認めた。Group II では左心室駆出率と −SR，+SR とは相関が得られなかったが，左心室拡張能の指標である e' および E/e' と +SR との間にそれぞれ $p=0.002$ ， $p=0.046$ の相関が得られた。TEE はやや侵襲的な検査法であるが大動脈壁硬化の定量的評価が可能であり，特に左心室駆出率が保たれていて拡張機能不全が優位である心不全の場合ではその病態解明に役立つと考えられた。

—集会記事—

日本医科大学医学会特別講演会講演要旨

第 451 回特別講演会

日 時：平成 22 年 2 月 19 日（金）午後 7 時

会 場：橘桜会館橘桜ホール

担 当：内科学（循環器・肝臓・老年・総合病態部門）

Biomarker Guided Therapy for Heart Failure

G. Michael Felker

Associate Professor of Medicine,
Division of Cardiovascular Medicine
Director of Heart Failure Research
Duke University School of Medicine, USA

B-type natriuretic peptide (BNP) と N-terminal pro-BNP (NTproBNP) の測定は、急性および慢性心不全患者の診断・予後判定の面で重要な役割を果たしている。これらナトリウム利尿ペプチドの治療による変化はその予後と関連しており、これまでの観察研究の結果からも、ナトリウム利尿ペプチドをガイドにした心不全治療の有用性が示唆されている。

しかしながら、そうした “Biomarker guided therapy” の有用性を検討した研究はパイロット的な小さな研究が幾つかあるだけである。その中の一つ STARS-BNP では、BNP ガイドにて治療することにより、主な心不全薬の使用は有意に増加し、その結果イベントの有意な減少が認められた。TIME-CHF では、NTproBNP ガイドでの治療は特に若い年齢層で有用であるが、一方で 75 歳以上の高齢ではその有用性がなかったことが示された。これらを含めた 6 研究、計 1,627 人のデータのメタ解析の結果としては、Biomarker guided therapy はコントロールに比べて有意に死亡を減らすことが示された (hazard ratio 0.69)。

ナトリウム利尿ペプチド以外の数多くあるバイオマーカーの中から、最近注目されている新規のバイオマーカーである ST2 と Galectin-3 を最後に提示。

インターロイキン 1 レセプターファミリーに属する ST2 が急性心不全患者の予後判定に有用であり、さらに慢性心不全患者と心機能低下例の突然死予測因子と成り得ること、その予測能は NTproBNP と組み合わせるとさらに高くなることを示した。

また Galectin-3 に関しては基礎実験のデータから、これが心筋線維化のマーカーであり、心不全の進展や予後の予測因子に成り得る、新しい biomarker として期待されていることが示された。

(文責：浅井邦也)

— 会 報 —

定例（10月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 平成 21 年 10 月 9 日（金）午後 4 時～4 時 55 分
 場 所 橋桜会館（1 階）第一会議室
 出席者 田尻会長，寺本副会長，水野，竹下，高橋（秀），
 片山，内田，加藤各理事，古川監事，平井，宗像，
 高橋（弘），松久，野中，清野各施設幹事，安武，
 黒瀬，新谷，桂，新田，白杵各会務幹事
 以上 21 名
 委任出席者 伊藤副会長，清水，弦間兩理事，内藤監事，
 武田，稲垣，福岡，池園，小林，ガジザデ，大澤
 各施設幹事 以上 11 名
 欠席者 三上施設幹事，平山会務幹事 以上 2 名
 事務局 大学院課（金子，五箇） 以上 2 名

議事に先立ち，田尻会長より定例（10月）医学会役員
 会の議事録署名人として，高橋（弘）・松久両施設幹事が
 指名された。

確認事項

1. 前回（7月）医学会理事会議事録確認
 標記医学会理事会議事録が確認され，了承された。
2. 前回（7月）定例医学会役員会議事録確認
 標記医学会役員会議事録が確認され，了承された。

報告事項

1. 前回（7月）定例医学会役員会開催後の報告事項確認
 高橋学術担当理事，加藤編集担当理事，白杵会計
 担当理事より前回（7月）定例医学会役員会開催以
 降の内容について，報告された。
 編集関係報告「Journal of Nippon Medical School
 の電子アーカイブ」については，View，学報，同窓
 会新聞，本学ホームページなどでお知らせすること
 になり，また，英文校正者（ネイティブ・スピーカー）
 の紹介を医学会が行うかについて，検討した結果，
 提案どおり了承され，電子アーカイブ同様に広報活
 動することになった。

審議事項

1. 平成 21 年度定年退職教授記念講演会・記念パー
 ティーについて
 水野庶務担当理事より平成 21 年度末をもって定年
 退職される前田昭太郎教授（多摩永山病院病理部），
 徳永 昭教授（外科学（消化器・一般・乳腺・移植
 部門）），八木聰明教授（耳鼻咽喉科学）の記念講演
 会・記念パーティーについて説明があり，検討の結
 果，講演時間 35 分，紹介 5 分（合計 40 分）で実施
 し，座長に質疑応答時間はない旨，事前に知らせる
 ことになった。
 なお，記念品については，庶務担当理事に検討し
 てもらうことになった。

記

開催日：平成 22 年 3 月 6 日（土）
 開催時間 講演会：午後 3 時 00 分～午後 5 時 10 分
 パーティー：午後 5 時 30 分～午後 7 時
 会 場 講演会：橋桜会館 2 階橋桜ホール
 パーティー：教育棟 2 階講堂

前田昭太郎 教授（多摩永山病院病理部）
 徳永 昭 教授（外科学（消化器・一般・乳腺・移植部
 門））
 八木 聰明 教授（耳鼻咽喉科学）

2. 第 20 回公開「シンポジウム」について

高橋学術担当理事より本シンポジウムが，日本医
 科大学大学院開設 50 周年記念行事と合同で開催する
 ことになった経緯が報告され，寺本副会長（大学院
 医学研究科長）から，本学にゆかりのある演者の記
 念講演を行う予定としている旨述べられた。

なお，開催内容についても検討され，種々検討の
 結果，下記のとおり了承され，外部演者は，高橋学
 術担当理事に一任することになった。

記

日本医科大学医学会第 20 回公開「シンポジウム」（案）

日時 平成 22 年 6 月 12 日（土）

会場 ホテルグランドパレス

主題 「感染症の up-to-date：現況と対策」

I. 新型インフルエンザについて（演者未定）

座長 清水 一雄 本学・外科学（内分泌・心臓血管・呼
 吸器部門）・教授

II. エイズの現況と対策

高橋 秀実 教授（本学・微生物学・免疫学）

座長 片山 泰朗 本学・内科学（神経・腎臓・膠原病リ
 ウマチ部門）・教授

3. 平成 22 年度第 78 回日本医科大学医学会総会について
 水野庶務担当理事より同総会について説明され，
 日程，会場について了承された。

また，田尻会長より 9 月に開催された総会の反省
 点について質問があり，講演会場の聴講者が少なく，
 ポスター，プログラム配布，ホームページ，学内一
 斉メールなどで告知はしているが，講演会の集客に
 繋がっていない旨，報告された。今後の対策につい
 て意見交換され，1) 演者の医局関係者の集客に努力
 をする必要がある，公に所属長に依頼する必要がある，
 2) 臨床配属の発表会を 9 月中旬に開催している
 が，基礎配属も含め，総会とジョイント開催するこ
 とにより学生の出席が期待できるなどの意見が出さ
 れた。

2) について，講演会は朝 9 時から 1 日がかりとな
 り，臨床配属の講演を追加するのは難しく，展示で
 も可能か質問がされ，新田教授より学生がパワーポ
 イントでスライド作成することは有意義なので，時
 間が短くても講演にして欲しい旨要請されたが，結
 論に至らず，次回の役員会に庶務担当理事が案を提
 出することになった。

記

開催日：平成 22 年 9 月 4 日（土）

会 場：橋桜会館

4. 医学会細則の変更について

水野庶務担当理事より配布資料により説明があり，
 検討の結果，下記のように改定することになった。

記

改 定 後	改 定 前
(評議員の資格) 第5条 本会会則第8条1号で規定している講師とは、専任講師、非常勤講師および<u>連携講師</u>とする。 本会会則第8条1号で規定している基礎医学には、社会医学を含むものとする。 付置研究施設に所属している講師以上も同等の資格を有することとする。 但し、基礎科学に属する非常勤講師は除く。 【中 略】 付 則 この細則は、平成2年4月1日から施行する。 【中 略】 この細則は、平成21年9月5日から施行する。 この細則は、平成21年10月9日から施行する。	(評議員の資格) 第5条 本会会則第8条1号で規定している講師とは、専任講師、非常勤講師および<u>客員講師(待遇)</u>とする。 本会会則第8条1号で規定している基礎医学には、社会医学を含むものとする。 付置研究施設に所属している講師以上も同等の資格を有することとする。 但し、基礎科学に属する非常勤講師は除く。 【中 略】 付 則 この細則は、平成2年4月1日から施行する。 【中 略】 この細則は、平成21年9月5日から施行する。

記

日本医科大学医学会会員区分

	A 会員	B 会員
学 内	学校法人 日本医科大学 (日本医科大学・日本獣医生命科学大学) ・教育職 ・ポストドクター ・大学院生 ・研究生、特別研究生 ・研修医、専修医 ・A 会員を希望する者	学校法人 日本医科大学 (日本医科大学・日本獣医生命科学大学) ・技能職 ・技術職 ・事務職
学 外	・医師、研究者 ・医師、研究者以外で A 会員を希望する者	・本法人の上記職を退職した後も会員の継続を希望する者

5. 医学会会員区分について

水野庶務担当理事より同区分について説明され、種々検討の結果、一部修正のうえ、下記のとおり決定した。また、周知を各所属長に依頼するにあたり、所属によって所属長が医学会未入会の場合があるので、まず、未入会の所属長に入会を促すことになった。

6. その他

- 1) 次回、医学会役員会は1月15日(金)午後4時から開催することになった。

以上

議事録署名人 松 久 威 史

議事録署名人 高 橋 弘

定例（1月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 平成 22 年 1 月 22 日（金）午後 4 時～午後 5 時 5 分
 場 所 大学院棟（地下 2 階）第 1 演習室
 出席者 田尻会長、伊藤副会長、高橋（秀）、片山、清水、
 弦間、内田、加藤各理事、古川監事、稲垣、平井、
 福岡、高橋（弘）、松久、清野、ガジザデ各施設
 幹事、安武、新谷、桂、新田、臼杵各会務幹事
 以上 21 名
 委任出席者 寺本副会長、水野、竹下両理事、内藤監事、
 武田、池園、宗像、小林（士）、大澤各施設幹事
 以上 9 名
 欠席者 三上、野中両施設幹事、黒瀬、平山両会務幹事
 以上 4 名
 事務局 大学院課（八木、金子、五箇） 以上 3 名

議事に先立ち、田尻会長より定例（1月）医学会役員会
 の議事録署名人として、清野・ガジザデ両施設幹事が指名
 された。

確認事項

1. 前回（10月）の医学会理事会議事録確認
 標記医学会役員会議事録が一部修正のうえ、了承
 された。

報告事項

1. 前回（10月）定例医学会役員会開催後の報告事項確認
 安武庶務担当会務幹事、高橋学術、加藤編集両担
 当理事より前回（10月）定例医学会役員会開催以降
 の内容について、報告された。
 庶務関係報告について、1）定年退職教授に贈る記
 念品はミキモトなどの置時計とすることで了承さ
 れ、2）第 78 回医学会総会における講演は、橘桜会
 館橘桜ホールと第一会議室を使用し、臨床配属の学
 生の発表は、講演にて行うことになった。

審議事項

1. 医学会理事選挙について
 安武幹事より医学会会則第 6 条第 4 号に基づき、
 平成 22・23 年度の理事選挙を下記により実施したい
 旨提案され、了承された。
 選挙の詳細は、選挙管理委員会で決定することにな
 った。

記

1. 投票期間 平成 22 年 3 月 10 日～3 月 24 日
2. 開 票 日 平成 22 年 3 月〇日（未定）
3. 選挙管理委員会 庶務担当理事・庶務担当会務幹事
4. 立 会 人 監事

2. 平成 21 年度定年退職教授記念講演会・記念パティーについて

高橋理事より記念講演会・記念パーティー案内状
 および式次第が提案され、検討の結果、記念パティー
 次第を一部修正のうえ、了承された。

記

開催日：平成 22 年 3 月 6 日（土）
 開催時間・会場
 講演会：午後 3 時～午後 5 時 10 分
 橘桜会館橘桜ホール（2 階）
 パティー：午後 5 時 30 分～午後 7 時
 教育棟講堂（2 階）

該当者

前田昭太郎（病理学（統御機構・腫瘍学））
 徳永 昭（外科学（消化器・一般・乳腺・移植部門））
 八木 聡明（耳鼻咽喉科学））

3. 平成 22 年度医学会奨学賞候補者募集（案）について
 高橋理事より本年度より奨学賞申請者の提出書類
 を本書 1 部と電子データ（PDF）としたい旨、提案
 され了承された。

また、受賞者に贈る記念品について検討した結果、
 従来どおり腕時計を贈呈することになった。

4. 第 78 回日本医科大学医学会総会について

高橋理事より海外留学者講演を総会とは別に実施
 することが提案され、検討の結果、聴講者が集まら
 ない可能性があるため、従来どおりとすることにな
 った。

また、聴講者を増やすため総会での講演会は、午
 後から開始することになった。

5. 慣例事項運用の申し合わせについて

安武幹事より慣例事項を申し合わせとして整理し
 たい旨、提案され了承された。

6. その他

- 1) 医学会会則について

安武幹事より定例 1 月役員会の審議結果を踏ま
 え、医学会会則の細則を変更した旨報告され、了
 承された。

- 2) 今期役員による医学会役員会が最後になることか
 ら、田尻会長より労いの挨拶があった。

以上

議事録署名人 清 野 精 彦

議事録署名人 ガジザデ モハammad

日医大医会誌論文投稿チェック表

種 目： 投稿日：平成 年 月 日
 著者名： 所 属：
 表 題：

- ☐ 1. 日本医科大学医学会会員で会費が納入されている。
☐ 2. 著者数は 10 名以内である。（ただし、症例報告は 6 名以内）
☐ 3. 投稿論文は 4 部で、原稿枚数は規程どおりである。

種 目	文字数	英文抄録	図表写真の点数
グラビア	700 字以内		
カラーアトラス	1,000 字以内		
原 著	16,000 字以内	400 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		

- ☐ 4. 原稿（文献も含む）にページを記載している。
☐ 5. 体裁が次の順に構成されている。
 ①表題 ②Title・著者名・所属（英文） ③Abstract（英文） ④Key Words（英文） ⑤緒言
 ⑥研究材料および方法 ⑦結果（成績） ⑧考察 ⑨結論 ⑩文献 ⑪Figure Legend
☐ 6. Abstract はネイティブチェックを受けている。
☐ 7. Abstract は double space で 400 語以内である。
☐ 8. Key Words は英語 5 語以内である。また、選択に際し、医学用語辞典（南山堂）・Medical Subject Heading を参考になっている。
☐ 9. 文献の記載が正しくされている。（投稿規程記載見本参照）
☐ 10. 文献の引用が本文中順番に引用されている。
☐ 11. (1) 表・図は英文で作成されている。
 (2) 表・図および写真は各 1 枚ずつ（A4）にされている。
 (3) 表・図および写真の数は規定内である。
 (4) 図表を電子媒体で作成する場合は、300dpi 以上で作成されている。また、査読者用に JPG で作成されているものを付加する。
 (5) 本文中の表・図の挿入位置が明示され、順番に出ている。
 (6) 表・図は査読しやすい大きさである。
 (7) 写真は 4 部とも鮮明である。
☐ 12. 誓約書・著作権委譲書がある。
☐ 13. 投稿者は、印刷経費の実費を負担する。

連絡先 希望する連絡先
 E-mail @

メモ：

誓約書・著作権委譲書

日本医科大学医学会雑誌に投稿した下記の論文は他誌に未発表であり、また投稿中でもありません。また、採択された場合にはこの論文の著作権を日本医科大学医学会に委譲することに同意いたします。なお、本論文の内容に関しては、著者（ら）が一切の責任を負います。

論文名

氏名（自署）

日付

No. 1

No. 2

No. 3

No. 4

No. 5

No. 6

No. 7

No. 8

No. 9

No. 10

注：著者は必ず全員署名して下さい。

日本医科大学医学会雑誌（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。

種目	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。
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）