

日本医科大学医学雑誌

第7巻 2011年2月 第1号

目次

INDEX

- 橘桜だより
Journal of Nippon Medical SchoolとImpact Factor 内田 英二 1
- グラビア
新トリアーシタグの有用性 金丸 勝弘 他 2
- シリーズ カラーアトラス
8. 消化器疾患に対する単孔式腹腔鏡下手術：大腸（1） 小泉 岐博 他 4
- 追悼文
故 仁井谷久暢名誉教授を偲ぶ 弦間 昭彦 6
故 山地幸雄先生を偲んで 大國 壽 7
- 綜説
法医中毒学における質量分析研究の新展開 林田真喜子 他 8
- 臨床および実験報告
Heinz小体の出現を伴う一過性溶血発作を呈した極低出生体重児10例の経験 熊坂 栄 他 16
- 医学教育トピックス
新しい医学教育技法「チーム基盤型学習（TBL）」 三木洋一郎 他 20
- 基礎研究から学ぶ
2. 組織細胞化学シリーズ（若手研究者へのヒント）：病理標本と臨床因子解析の基礎（7） 赤城 一郎 他 24
- 症例から学ぶ
化膿性脊椎炎 元文 芳和 他 27
- 話題
末梢動脈疾患（PAD）に対する低出力体外衝撃波による非侵襲的血管再生療法 宮本 正章 31
- JNMSのページ
Journal of Nippon Medical School Vol. 77, No. 6 Summary 32
Journal of Nippon Medical School Vol. 78, No. 1 Summary 33
- 集会記事
日本医科大学医学会第20回公開「シンポジウム」 34
日本医科大学大学院設置50周年記念講演 36
日本医科大学医学会特別講演会講演要旨 39
- 会報 40

平成 23 年度日本医科大学医学会奨学賞候補者募集

平成 23 年 2 月 15 日

会員各位

日本医科大学医学会
会長 田尻 孝

下記により日本医科大学医学会奨学賞候補者を公募します。

1. 応募規定

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

2. 申込方法

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

3. 締切期日：平成 23 年 5 月 13 日

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

日本医科大学医学会事務局（日本医科大学事務局学事部大学院課内*）

5. 賞の選考は、本医学会内に選考委員会を設けて行います。

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

6. 授賞内定期日：平成 23 年 7 月下旬の予定

7. 授賞式は、第 79 回日本医科大学医学会総会において行います。受賞者には、賞状、副賞および記念品が贈られます。また、当日、受賞研究内容を講演していただきます。

8. 平成 23 年度に同様の内容での学内の他の賞へ応募されている方はご遠慮下さい。

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

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

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

³⁾研究協力者も提出して下さい。

⁴⁾最近の数年間に発表した研究課題に関する論文。

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

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

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



Journal of Nippon Medical School と Impact Factor

内田英二

Journal of Nippon Medical School 編集主幹
大学院医学研究科/医学部 教授 (臓器病態制御外科学)

医科大学を含め各大学・教育機関はそれぞれに研究を発表する雑誌等を発行しています。日本医科大学では、その前身の私立日本醫學校の「日本醫學」,「日本醫學専門学校校友雑誌」を経て、大正12年(1923年)の「日本醫學専門学校雑誌」を現在の“Journal of Nippon Medical School”の第1巻第1号として、紆余曲折を経ながら継続発行しています。そして、平成11年(2000年)には英文論文の増加に伴い、「日本医科大学雑誌」から正式に“Journal of Nippon Medical School”へ改題されました。平成17年(2005年)には、完全英文誌となり、同時に発刊されました和文の「日本医科大学医学会雑誌」とともに着実に発展してきました。

そして、2011年は“Journal of Nippon Medical School”にとって、新たな幕開けとなるようとしています。それは2010年夏に“Journal of Nippon Medical School”が雑誌のImpact Factor(IF)の算定に使われるThomson Reutersの“Science Citation Index Expanded(SCIE)”に採用との知らせが来たことから始まります。このリストに掲載されることによって将来(3年以後)、“Journal Citation Reports”のIFを“Journal of Nippon Medical School”が得ることができるようになります。“SCIE”への採用は“Journal of Nippon Medical School”が、本邦私立医科系大学雑誌で初めてで、全国医科系雑誌としても東北大学、岡山大学に続き、全国でも3番目の快挙です。日本の学術雑誌がなかなか採用されない現状にもかかわらず、実現したのは歴代編集委員の先生方、そして今回Thomson Reuters社との交渉を重ねた老人病研究所のガジザデ准教授の努力の賜で、あらためて感謝する次第です。

87年(77巻:戦時中の中断があるため)という誇るべき“Journal of Nippon Medical School”の歴史は本学の歴史であるとともに、本学アカデミズムの象徴です。先人たちが培ってきたこの雑誌がいよいよ世界に羽ばたくことができるようになりました。

さまざまな問題を抱えている本学において、“Journal of Nippon Medical School”の発展は長き伝統に新しい風を吹き込む契機になると信じています。困難に負けず、希望をもって前進していく日本医科大学の象徴とすべく努力したいと考えています。あらためて皆様のご支援をお願い申し上げます。

(受付:2011年1月14日)



新トリアージタグの有用性

金丸 勝弘^{1,2} 清水 一² Mohammad Ghazizadeh²
 松本 尚¹ 益子 邦洋¹

¹日本医科大学千葉北総病院救命救急センター

²日本医科大学老人病研究所病理部門

Usability of Original Triage Tag

Katsuhiko Kanemaru^{1,2}, Hajime Shimizu², Mohammad Ghazizadeh²,
 Hisashi Matsumoto¹ and Kunihiko Mashiko¹

¹Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nippon Medical School Chiba Hokusou Hospital

²Department of Molecular Pathology, Institute of Development and Aging Sciences, Nippon Medical School

表面 | 裏面

図 1

災害時に傷病者のカルテとして運用されるトリアージタグを大幅に改変した。この独自の新トリアージタグ(図1)を大規模災害訓練で使用し、その有用性を検証したので報告する。

これまで使用していたトリアージタグは広く全国で使用されている一般的なタグ(図2)で、多くの医療従事者に馴染み深いものである。

このタグの改変に至る動機となった事故が、2009年2月20日に発生した。マニラ発成田行きのノースウエスト航空機乱気流事故である(乗員乗客422人。うち負傷者47人)。成田空港では、航空機事故に備えて消火救難訓練(実機を使用し、医師会や近隣消防を含め約1,000人の参加がある)を毎年行っているにもかかわらず、この時にトリアージされた負傷者のタグには記載不備が非常に目立つもので

表面 | 裏面

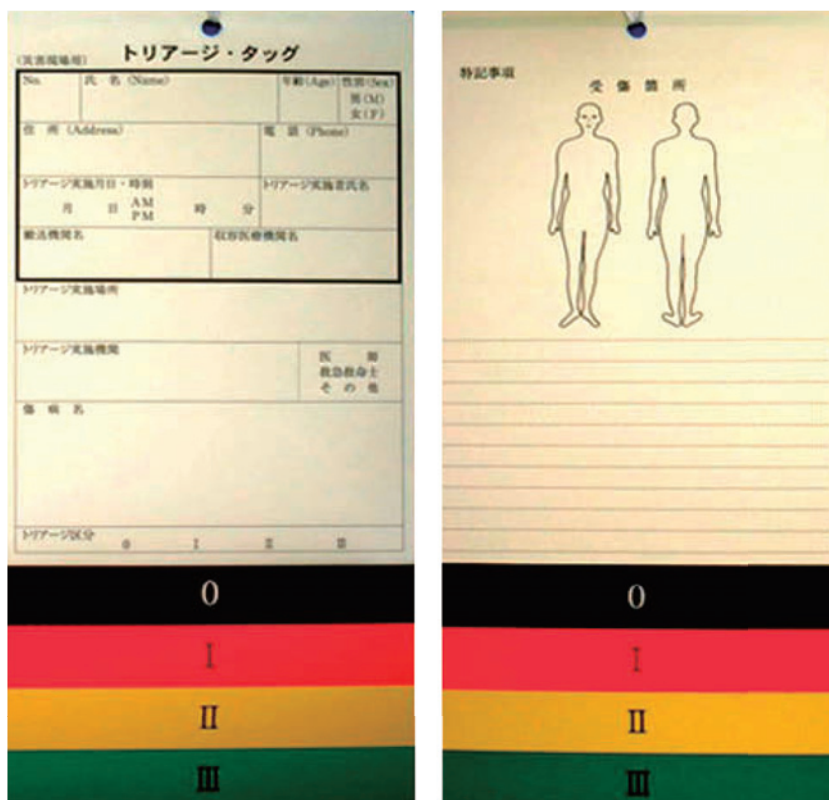


図2

あった。

これまでの訓練でも、タグの記載に空欄が多くみられたことや訓練に際してトリアージの事前勉強を要することなどの問題点があった。これらを解決し、かつ必要な情報を過不足なく、迅速に記載できることをコンセプトに変更されたのが新トリアージタグ（図1）である。表面には、START式トリアージの判断基準を記載し、裏面には時間経過で傷病者情報を記載することを可能にし、全身観察結

図1 新トリアージタグ

表面には、START式トリアージの判断基準を記載した。裏面には、時間経過で傷病者情報を記載を可能にした。

果から緊急性のある疾患群を表記したタグを作成した。

この新トリアージタグを、成田空港での消火救難訓練で使用しその実用性を検証したところ高い有用性が示唆された。今後は、裏面の記入状況および傷病者の病態とトリアージ結果の整合性などの検討を行うとともに、多数傷病者の事故や実災害における新トリアージタグの真の実力を検証する必要があると考えている。

図2 従来のトリアージタグ

全国でも広く採用されている標準的なトリアージタグ。

8. 消化器疾患に対する単孔式腹腔鏡下手術

大腸 (I)

小泉 岐博 菅 隼人 松本 智司 山田 岳史
佐々木順平 谷 杏彌 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

8. Single Incision Laparoscopic Surgery for the Digestive Disease

Colon (I)

Michihiro Koizumi, Hayato Kan, Satoshi Matsumoto, Takeshi Yamada,
Junpei Sasaki, Aya Tani and Eiji Uchida

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

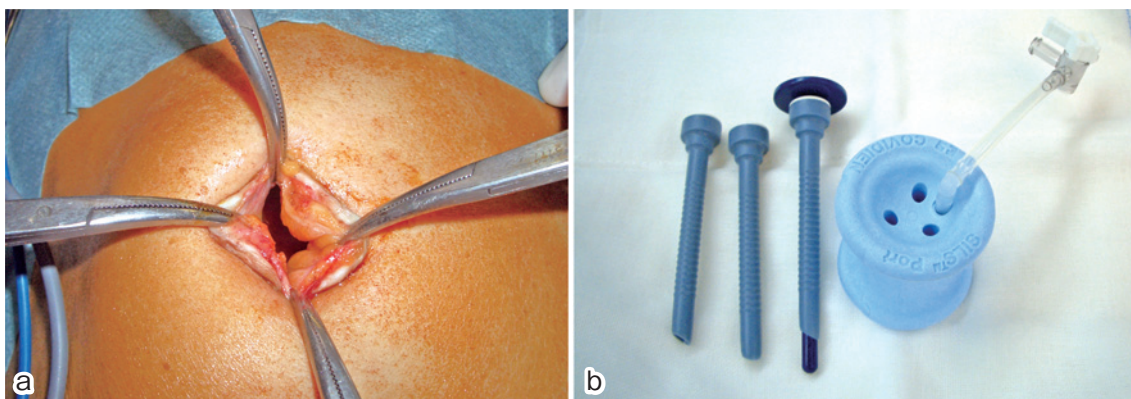


図1 単孔式手術における腹腔へのアクセス

a: 臍を中心とした3cmの小開腹創で手術を行う。

b: 気密を保った上で、創部から操作鉗子と腹腔鏡を腹腔内に挿入するために単孔式手術専用のポート single incision laparoscopic surgery (SILS) port (COVIDIEN 社) を使用している。

腹腔鏡下手術は開腹手術に比べ傷が小さいため、整容性に優れている。近年導入された、一カ所の創だけで行う単孔式腹腔鏡下手術は、従来のマルチポート腹腔鏡下手術を上回る美容上のメリットを有している。この手術は臍部の3~4cmの皮切から、ポートを数本入れて行う鏡視下手術であり、傷の数が少ないだけでなく、傷は臍に隠れるため、あたかも手術創がないように治るのが特徴である。現在当科では虫垂炎、胆石症、大腸良性腫瘍と早期癌、食道良性疾患に対し単孔式手術を行っている。今回は単孔式手術による結腸切除術について報告する。

単孔式腹腔鏡下手術は小さな創からすべての手術器具を腹腔内へ挿入するため、操作性に制限があり、従来のマルチポート腹腔鏡下手術より難しい手術と言わざるを得ない。しかし、手術創はあたかもなくなってしまうように治癒するため整容面での恩恵が大きい。腹腔鏡下大腸手術のオプションとして有用な手術法である。

Correspondence to Michihiro Koizumi, Department of Surgery, Divisions of Gastroenterology, General, Breast, Transplant, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

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

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

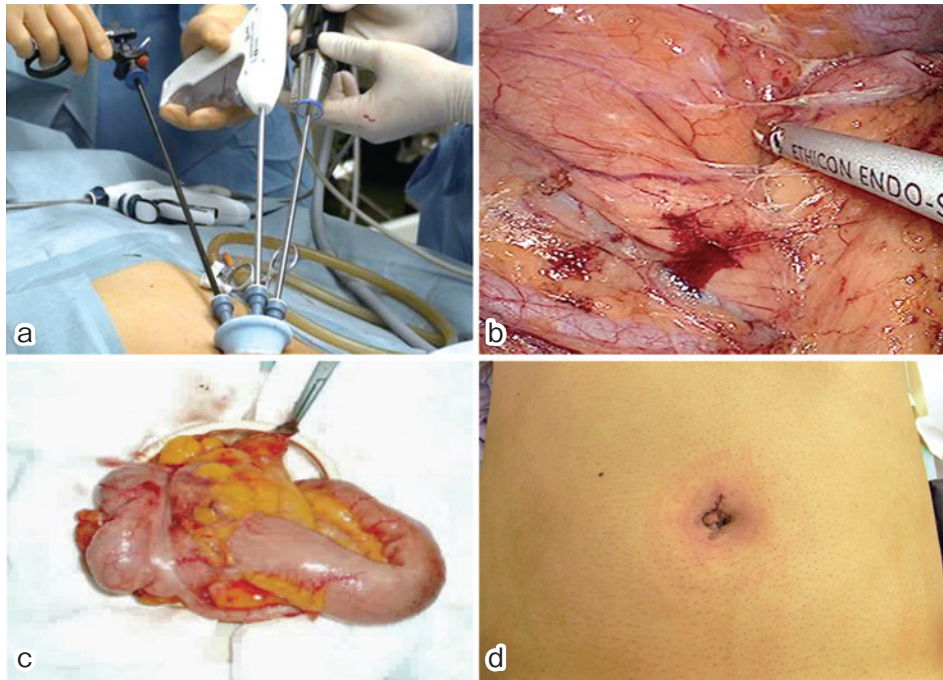


図2 単孔式手術による回盲部切除術

- a: ポートより腹腔鏡と2本の操作鉗子を挿入し、手術を行う。
- b: 鏡視下における腸管の授動操作. 通常の腹腔鏡下手術と同様に腹腔鏡の拡大視効果により、精緻で出血の少ない手術が可能である。
- c: 回盲部を臍の小開腹創から体外へ出し、腸管の切除・再建は体外で行う。
- d: 閉創後、創の大部分は臍に隠れるため、目立たない。

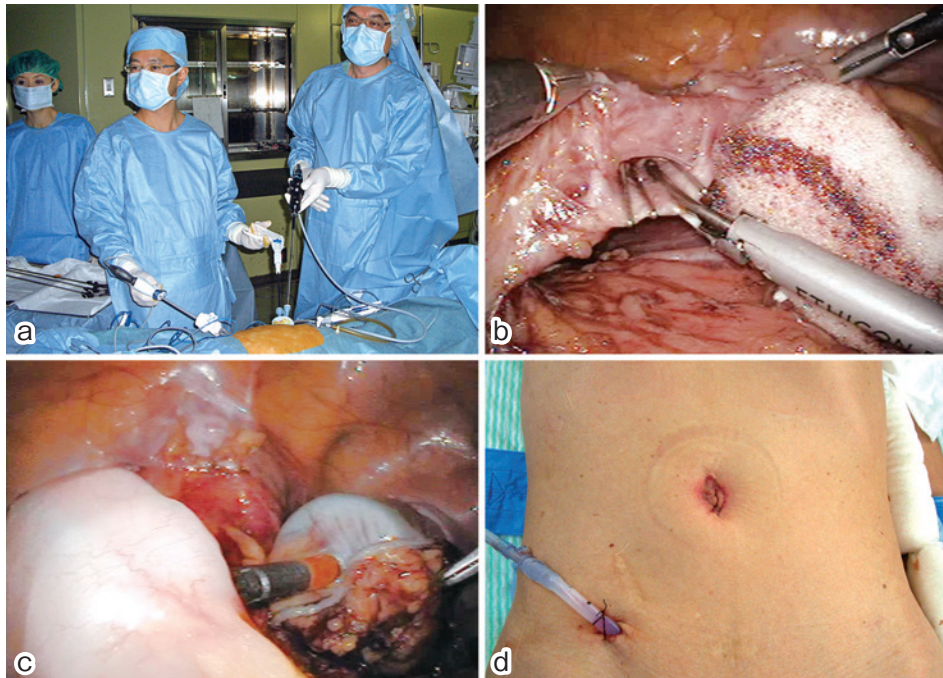


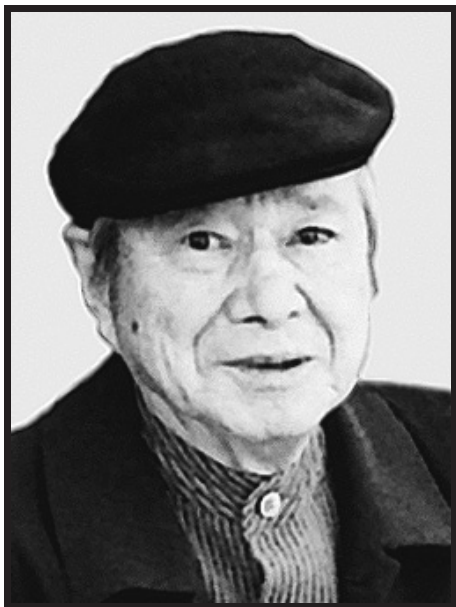
図3 単孔式手術によるS状結腸切除術

- a: 臍部のポートのほかに右下腹部のドレーン留置予定部にポートを1本追加し手術を行う。
- b: 通常の開腹手術と同等に郭清操作が可能である。症例は早期癌であるため左結腸動脈を温存し、D2郭清を行っている。
- c: 腸管切除後の再建は鏡視下に吻合器を用いて行う。
- d: 右下腹部のポートが入っていた部分よりドレーンを挿入する。

—追悼文—

故 仁井谷久暢名誉教授を偲ぶ

弦間 昭彦*



仁井谷久暢名誉教授・元日本医科大学常務理事・元付属病院長は、平成22年7月23日に、日本医科大学付属病院においてご逝去されました。葬儀は、7月25日に築地本願寺で密葬にて執り行われました。10月24日には、日本医科大学内科学講座（呼吸器・感染・腫瘍部門）同門会および教室主催でホテルオークラにおいて「仁井谷久暢先生を偲ぶ会」が開催され、隈崎常務理事、田尻学長をはじめとする本学関係者、学会関係者、同門会関係者など学内外の多くの方々にご参加いただきました。先生のお人柄を偲ぶ味わいのある会を開催できたことは、皆様の暖かいご厚情の賜物であり、ここに紙上をお借りして厚く御礼申し上げます。

仁井谷久暢名誉教授は、1953年名古屋大学を卒業、同大学内科第一講座に入局されました。その後、1962年に設立された国立がんセンターに移られ、1974年同センター臨床検査部長に昇進、わが国を代表する腫瘍専門医としてご活躍されました。1981年日本医科大学臨床病理科主任教授に就任、1990年付属病院呼吸器科部長、副院長、1992年付属病院院長、法人常務理事となられ、日本医科大学の発展に寄与されました。

先生は、日本癌治療学会常任理事、日本胸部疾患学会理事、日本肺癌学会会長などを務められ、一貫して臨床腫瘍学に携わってこられ、わが国のがん化学療法のパイオニアとして活躍されました。現在用いられている抗癌剤の多く（シスプラチン、エトポシド、イリノテカン、ティーエスワン、タキソテル、ゲムシタピン、ナバルピンなど）は、先生が中心的役割を果たし臨床開発されたものです。特に、1990年代は、日本の製薬会社の開発力が強く世界に先駆ける研究が数多くなされた時代で、いろいろな臨床試験上の試行錯誤と客観性確立への工夫をされていたのが思い出されます。そのご苦勞の末、わが国開発の抗癌剤（イリノテカン、ティーエスワンなど）や支持療法剤（G-CSFや制吐剤）が世に出て現在も用いられていることを思うと、改めて感慨を覚えます。

教室においては、「cheroot（葉巻）」に「hat」の似合う風貌どおりの厳しい指導者であられました。同時に人間味のあるお人柄で、常に多くの人に慕われておられました。当初は数人であった教室員も、その人柄に惹かれ増加し、現在わが国屈指の規模である「呼吸器内科」の礎を作られました。私の入局当時は、まだ、その創成期であり、先生のご苦勞を直に感じましたが、同時に先生の人間的魅力に深く接することができたことは幸運であったと感じています。そのご指導は、先生が学生時代に経験された「海軍ばりの礼儀」から「臨床研究」「腫瘍生物学研究」まで幅広く、教室員の多くは、その薫陶を受け、人間的に成長できたと思います。現在、多くの教室員がそれぞれの分野で社会の中核として活躍できているのも、そのご指導の果実であると思います。私自身もかなりのお叱りを頂きました。特に、記憶しているのは、「自分を消して、消して、消したところに個性が生まれる。弦間は、自分を消しきれていない。」というお言葉です。自分なりに咀嚼し折あるごとに思い出しています。

先生の嗜好への拘りも懐かしく思い出されます。cheroot, hatばかりでなく、自ら水彩画を書かれ、嗜まれる酒も独特であり、「スタイル」が感じられました。海外の学会で、ヨーロッパの山河に向い筆をとるお姿は、正に「仁井谷久暢」先生であり、そのような立ち振る舞いが、先生の人間性と相まり、強い個性を放っておられました。

これから、このような先生の教えやリーダーとしての在り様を、どう次世代に伝えるか、先生に教えていただいたもの一人一人が、日々考えていくことと思います。そして、先生のご遺志を受け継ぎ、同門、教室員一同、教室のさらなる発展に努めて参ります。より良い形で、次世代にバトンタッチすることをお約束申し上げます。

長い間本当にお疲れさまでした。どうぞ安らかにお休み下さい。先生のご冥福を心よりお祈り申し上げます。

*日本医科大学大学院医学研究科呼吸器感染腫瘍内科学教授

—追悼文—

故 山地幸雄先生を偲んで

大國 壽*



名誉教授山地幸雄先生は昨年9月9日、午前6時2分、ご家族に看取られながら、本学付属病院にて肺がんのため逝去されました。享年87。

先生は1947年、日本医科大学をご卒業、医師国家試験に合格後、小島三郎先生（本学衛生学・公衆衛生学教授）のご推薦により厚生技官として国立予防衛生研究所リケッチャ部（現国立感染症研究所）に勤務、北見正見部長の指導の下、発疹チフスワクチンの仕事に従事し、更に国立衛生試験所、衛生微生物部（現国立医薬品食品衛生研究所）の部長をされていた八田貞義先生（昭和8年本学卒業、本学衛生学・公衆衛生学教授）のお誘いにより同細菌部に移られ、13年間にわたり同部に勤務し、医薬品の衛生細菌学的な業務に従事、薬局方の改正、腸球菌の感染実験、レプトスピラの培養や薬剤効果などの研究をされておりましたが、1960年、日本医科大学細菌学教室（主任：木村義民教授）の助教授として招請されました。

当初は教室の仕事でもあったニトロフラン系の抗菌作用、レンサ球菌の研究をされ、更には麻疹ウイルス、ポリオウイルスに対する各種薬剤の効果などにつき検討されておりましたが、特に麻疹生ワクチンに対する効果に関し、第一病院小児科（主任：村上勝美教授）の赤松先生らと共同研究をされ、その効果に関し、いち早く報告し、今日の同ワクチンの実施の上で貴重なデータを提供されました。1968年、エール大学のDr. F. L. Blackの下に研究員として留学され、ここでは麻疹ウイルスの温度感受性に関する基礎的な研究をされ、この研究が後の、先生の研究面のライフワークとなるインフルエンザウイルスの研究へと発展してまいりました。特に日本医大東南アジア医学研究会の団長として数回にわたり学生とともにタイ国チェンマイに渡り、そこで採取したインフルエンザウイルス、ロタウイルスの性状ならびに血清疫学的な研究をされました。特に、国立予防衛生研究所のグループと教室員とともに、インフルエンザウイルスの性状とその流行パターンの解析を中心に多くの業績を上げられ、また、日本とタイ国の親善に尽くされました。

米国より帰国した1971年、微生物学免疫学教室教授（講座担当外）に就任され、その後、学内にあっては基礎放射線同位元素研究室長、組換えDNA実験安全委員会委員長、日本医大医師会会長、同窓会副会長などを歴任され、1988年、定年退職とともに、日本医大名誉教授の称号が授与されました。

先生は、母校をこよなく愛し、寮歌祭では高らかに歌い、他人の過失に対しいつも寛大であり、人を許し、常に好意をもって接する、優しい心をお持ちでした。先生と幽明境を異にすることは、まことに哀切極まりないものがあります。

山地先生、どうか安らかにお眠り下さい。

合掌

*日本医科大学名誉教授

法医学中毒学における質量分析研究の新展開

林田眞喜子 大野 曜吉

日本医科大学大学院医学研究科法医学

New Developments in Mass Chromatography-spectrometry Research for Forensic Toxicology

Makiko Hayashida and Youkichi Ohno

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

Abstract

Toxicological analysis with mass chromatography-spectrometry has spread widely and quickly with the progress in ionizing methods.

This review describes new developments in mass chromatography-spectrometry research for forensic toxicology. Time-of-flight (TOF) mass spectrometry (MS) coupled with liquid chromatography (LC) has been developed for screening and for determining benzodiazepines with an exact mass database. All benzodiazepines have similar chemical structures and molecular weights, and, thus, show similar mass spectra and protonated molecule ions. Discrimination of mass spectrometry at low resolving power with LC-MS is usually difficult.

Benzodiazepines are widely used in medical practice in Japan, and data acquired from LC/TOF-MS measurements of 130 drugs, including benzodiazepines, were used to create an exact mass database. This database comprises molecular formulae, calculated exact masses, retention times and calibrations. In the analysis of samples from patients who had taken many drugs, selectivity was improved when the LC/TOF-MS exact mass database was used.

Comprehensive screening with LC/quadrupole TOF is the most effective method in forensic toxicology for analyzing the samples from cases of multidrug overdose. New developmental mass chromatography-spectrometry equipment is required because of the more precise and exact analyses in forensic toxicology.

(日本医科大学医学会雑誌 2011; 7: 8-15)

Key words: forensic toxicology, liquid chromatography/mass spectrometry, screening, benzodiazepines, serum

はじめに

近年のイオン化法の進歩に伴って質量分析を用いた薬毒物分析が急速に普及しつつあり、熱に不安定な化

合物や難揮発性化合物の分析には、試料前処理が比較的容易で分子構造の情報が得られる液体クロマトグラフィ質量分析 (LC/MS) が用いられることが多い。催眠薬・抗精神病薬など向精神薬は臨床現場で繁用されており、法医学中毒学でも多種類の薬物による多剤併

Correspondence to Makiko Hayashida, Department of Legal Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: mh@nms.ac.jp

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

用薬物中毒が注目を集めている。致死濃度を示し中毒が死因であった中毒事例の報告は散見されるが、殺害の補助的手段として使用されたような場合は比較的濃度であることが多く、分析は困難である。

法医中毒学分析の資料は剖検資料あるいは救命救急センター (CCMC) 収容の薬物中毒患者の試料などで、血清・尿・胃内容をはじめ、心臓血、大腿血、心のう液、胸腔内液、気管内液、腹腔内液、胆汁、肝臓、腎臓、肺臓、筋肉、脳、脂肪などを用いて行うことになる。また、法医中毒学分析を迅速かつ正確に行うためには、わが国における中毒事故の発生状況から、中毒起因物質を正確に把握した上で、体系的な分析方法を構築していく必要がある¹。これらの多種多様な中毒起因物質に対して LC/MS²³、ガスクロマトグラフィ質量分析 (GC/MS)⁴⁵ といった選択的スクリーニングが最適だが、複雑なマトリックスが多い法医中毒学分析の資料への実施や、20~30 種類の処方薬物を大量に服用する“多剤併用薬物中毒”への対応に関して様々な問題点が指摘されている^{6,9}。そこで、これらを解決するために、多くの質量分析の最新技法を取り上げ、法医中毒学分析への応用を検討し、効果的であれば積極的に分析に組み込んでいくといった姿勢が必須となることは言うまでもない。

ベンゾジアゼピン系薬物タイムプログラミング モニタリング

法医中毒学分析で分析困難な薬物の代表的なものとしてベンゾジアゼピン系薬物群がある。ベンゾジアゼピン系薬物に対する選択的イオンモニター法 (SIM)/タイムプログラムモニタリングスクリーニング法 (BZTPM) を用いて、向精神薬処方薬の中からベンゾジアゼピン系薬物のみを殺害時に用いたことが明らかとなった剖検事例を紹介する。

一般的な法医中毒分析では、エタノール測定ならびにイムノアッセイ Triage を初期スクリーニングとして行い、イムノアッセイの結果を GC/MS で確認する。GC/MS で分析が困難な不揮発性薬物などを LC/MS で分析する¹⁰。BZTPM は LC/MS を用いた、ベンゾジアゼピン系薬物の保持時間における分子量関連イオン $[M+H]^+$ の SIM クロマトグラムをスクリーニングする方法で、陽性であればクロマトグラム上の明瞭なピークとして検出される。

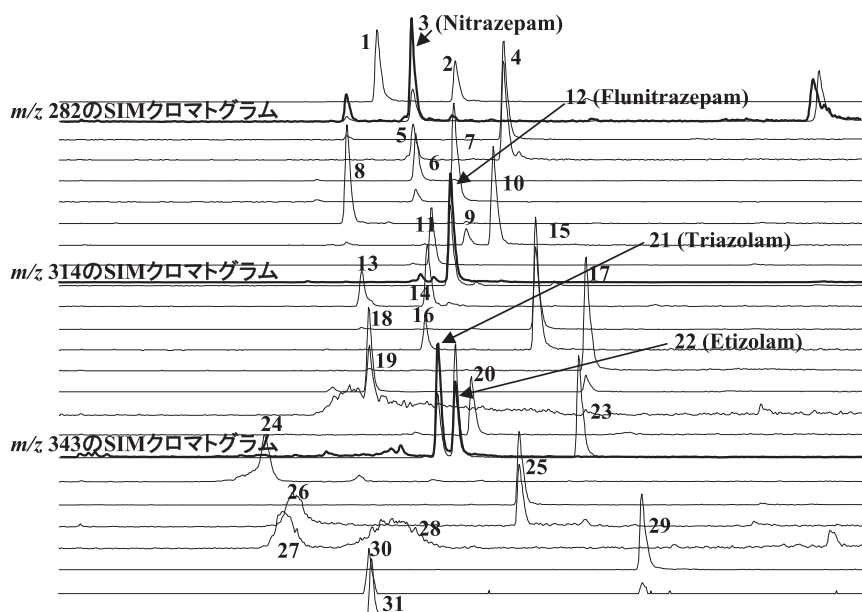
<case 1>ではいずれの資料からもエタノールは検出されず、GC/MS 薬毒物スクリーニングでは、バルビツル酸系薬物・サリチル酸などの酸性薬物ならびに

覚醒剤・フェノチアジン系薬物・三環系抗うつ薬・麻薬類などの塩基性薬物は検出されなかった。BZTPM の結果、Nitrazepam, Flunitrazepam, Triazolam, Etizolam が検出された (Fig. 1)。胃内容抽出物から、これらの標準品溶液と同様の保持時間において、それぞれの $[M+H]^+$ イオンを含むスペクトルを確認した後、Nitrazepam, Flunitrazepam, Triazolam, Etizolam の SIM 定量を行った。薬物陰性の健常人血漿ならびに尿抽出物では、これらの $[M+H]^+$ イオンの保持時間において妨害となるようなピークは見当たらなかった。健常人尿ならびに血漿に一定量の Nitrazepam, Flunitrazepam, Triazolam, Etizolam を添加して回収率、検量線、再現性などを検討した結果良好な成績であった。これらのベンゾジアゼピン系薬物が胃内容で高濃度に検出され、 $[M+H]^+$ イオンが確認できたことから、処方薬リストのなかでサイレース[®]、デパス[®]、ベンザリン[®]、ハルシオン[®] の服用が確認された。これらの血中薬物濃度を文献値と比較すると、単独で致死濃度となるものはないが、4 種類のベンゾジアゼピン系薬物の複合作用による重篤な薬理学的影響下にあったことが示唆された。以上が剖検資料を用いた法中毒学的質量分析手法の手順である。

エチゾラムとトリアゾラムおよび代謝物の LC/TOF-MS 分析

Etizolam および Triazolam の水酸化体代謝物は質量数が近似しているため、低分解能 LC/MS による識別は難しい。そこで、分解能が高く精密質量による識別が可能となる飛行時間型質量分析計 (LC/TOF-MS) を用いて、Etizolam, Triazolam および代謝物の分析法を検討した。LC/TOF-MS はデュアルスプレー方式の ESI イオン源を装着した Agilent 1100TOF。プリンおよびフッ素系化合物溶液を常時イオン源に導入し、リアルタイム質量校正を行った。

Etizolam (m/z 343.07787) と Triazolam (m/z 343.05117) の精密質量差は 0.027Da、各代謝物についても観察されるプロトン化分子の精密質量差は 0.028 Da であった (Fig. 2)。これらは分子量からは全く区別がつかないということを示している。それぞれの水酸化体は LC 条件を最適化することによりピーク頂点が識別され、各ピークの精密質量で代謝物の正確な同定が可能となった。各化合物のプロトン化分子の理論値からの相対質量誤差は 10ppb 濃度で -3.02~2.12 ppm と良好であった。定量には window 幅 0.02Da のマスクロマトグラムを用いて、標準溶液での検出限界



	name	RT(min)	ion (m/z)		name	RT(min)	ion (m/z)
1	Medazepam	7.88	271	17	Prazepam	13.03	325
2	Nordiazepam	9.81	271	18	Midazolam	7.68	326
3	Nitrazepam	8.45	282	19	Oxazolam	7.69	329
4	Diazepam	11.00	285	20	Lormetazepam	10.21	335
5	Oxazepam	8.77	287	21	Triazolam	9.38	343
6	Estazolam	8.84	295	22	Etizolam	9.81	343
7	Nimetazepam	9.78	296	23	Flutoprazepam	12.86	343
8	Flumazenil	7.15	300	24	Cloazolam	5.11	349
9	Clobazam	10.08	303	25	Ethyl lofrazepate	11.37	361
10	Fludiazepam	10.75	303	26	Mexazolam	5.79	363
11	Alprazolam	9.22	309	27	Haloxazolam	5.55	377
12	Flunitrazepam	9.68	314	28	Flutazolam	8.25	377
13	Bromazepam	7.51	316	29	Quazepam	14.41	387
14	Clonazepam	9.12	316	30	Flurazepam	7.70	388
15	Clotiazepam	11.79	319	31	Rilmazafone	7.74	475
16	Lorazepam	9.07	321	IS	d5-Diazepam	12.20	290

Fig. 1 ベンゾジアゼピン系薬物に対する選択的イオンモニター法 (SIM)/タイムプログラムモニタリングスクリーニング法 (BZTPM) を用いて、向精神薬処方薬の中からベンゾジアゼピン系薬物のみを殺害時に用いたことが明らかとなった剖検事例。

は 0.19~1.07ppb であった。Etizolam, Triazolam の常用量を服用している精神科外来患者尿を用いた分析では、LC/TOF-MS を使用することで選択性が向上し、妨害成分の影響なく、数 ppb レベルでの定量および精密質量スペクトルによる確認が可能であった。

Etizolam, Triazolam の常用量を服用している健常人の血清濃度はそれぞれ、Etizolam 0.5 mg を服用後 0.9 時間で 8.3 ng/mL, Triazolam 0.25 mg を服用後 0.75~1.5 時間で 3.0 ng/mL, である^{11,12}。

精密質量データベース

前項で述べたように LC/TOF-MS を用いて、ベン

ゾジアゼピン系薬物の未変化体および代謝物の精密質量データベースを作成した (Table 1)。この方法では、近似した質量数で類似のクロマト溶出挙動を示すような、従来の低分解能 LC/MS で同定が困難であったものについても識別できることが確認された¹³。精密質量データベースは必ずしも実測値を必要とするものではなく、Table 1 の精密質量に * を付したものは文献からの計算値である。これらには活性代謝物も多く、すべての標準品を入手することは不可能だが、このような精密質量データベースを作成することによって、従来は未知ピークとして処理されていたものを検索することが可能である。

しかしながら、CCMC で多い“多剤併用薬物中毒”

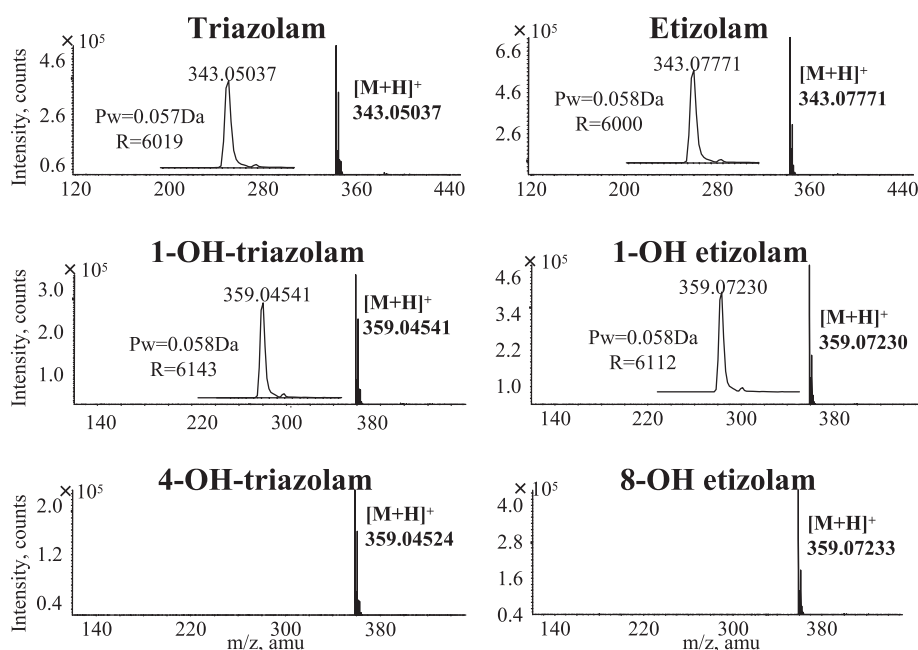


Fig. 2 飛行時間型質量分析計 (LC/TOF-MS) を用いた Triazolam, Etizolam および代謝物の分析法. Etizolam (m/z 343.07787) と Triazolam (m/z 343.05117) の精密質量差は 0.027Da, 各代謝物の観察されたプロトン化分子の精密質量差は 0.028Da.

には、ベンゾジアゼピン系薬物以外の薬物が多く、これらの高濃度を示す薬物の影響についても見直す必要があった。そこで、法中毒学的薬物分析に重要と思われる薬物を追加し、さらに合計 220 種類の精密質量データベースを作成し、CCMC 収容の多剤併用薬物中毒症例へ TOF-MS 薬物スクリーニングを応用した。

対象とした薬物は、バルピツール酸系催眠・鎮静・抗てんかん薬、ベンゾジアゼピン系抗不安薬、ベンゾジアゼピン系薬物代謝物、ベンゾジアゼピン拮抗薬、解熱鎮痛薬、筋弛緩薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 Serotonin & Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRI) を含む抗うつ薬、抗精神病薬、非ベンゾジアゼピン系抗不安薬、抗てんかん薬、抗不整脈薬、降圧薬、催眠・鎮静薬、自律神経系作用薬、昇圧薬、精神刺激薬、Ca 拮抗薬、アルツハイマー治療薬、パーキンソン病治療薬、筋弛緩薬、麻酔薬、経口糖尿病薬その他代謝物などで、保持時間と精密質量を測定し、定量性、検出限界、再現性、添加回収実験などについて検討し分離識別の評価を行った。

対象とした薬物のうち、観察されるプロトン化分子が近似した質量数を示すものを Table 2 に示した。これらの精密質量差はいずれも 0.02 Da 以下であったが、LC 条件を最適化することによりピーク頂点の識別は可能となった。各化合物のプロトン化分子の理論

値からの相対質量差は -3.02~2.12 ppm (10 ng/mL 濃度) と良好で、定量には window 幅 0.01 Da のマスククロマトグラムを用いた。<case 2>では、リボトリール[®]、ヒルナミン[®]、レンドルミン[®]、ソラナックス[®]、サイレース[®]、ベゲタミン[®]、ジプレキサ[®]を服用の疑いであったが、Clonazepam, Alprazolam, Phenobarbital, Promethazine, Chlorpromazine, Flunitrazepam, Levomepromazine, Clomipramine, Oranzapine が検出された。<case 3>では、セロクエル[®]、デパス[®]、ハルシオン[®]を服用の疑いであったが、Quetiapine, Etizolam, Triazolam, Bromazepam, Clonazepam, Zolpidem, Amoxapine が検出された。このような試料では、ng/mL とレベルのベンゾジアゼピン系薬物と μ g/mL レベルを示す薬物とを同時に、互いに干渉することなく、精密質量スペクトルによる確認・定量が可能であった。精密質量データベースを用いた薬物スクリーニングは、ベンゾジアゼピン系薬物を含む“多剤併用薬物中毒”症例の一斉分析に有用な分析方法であることが示された。現在の状況では、GC/MS や低分解能 LC/MS ではこのような分析は困難であると言わざるをえない。

LC/Q-TOF 包括的薬物スクリーニング

LC/TOF-MS は分解能の高い包括的な測定が可能であることから精密質量—保持時間データベースを併

Table 1 LC/TOF-MS を用いたベンゾジアゼピン系薬物の未変化体および代謝物の精密質量データベース

compound	formula	exact mass	Rt (min)	mass window (Da)	LOD (ng/mL)	Linearity (1 ~ 100ng/mL)
2-Amino-5-nitrobenzophenone	C15H10N2O3	242.0691*	-	-	-	-
7-Aminonitrazepam	C15H11N3O	251.1059	2.73	252.10 ~ 252.14	2.16	0.9998
3-Hydroxy-2-amino-5-nitrobenzophenone	C15H10N2O4	258.0641*	-	-	-	-
Nordiazepam	C15H11CIN2O	270.0560	22.41	271.05 ~ 271.09	0.18	0.9991
Medazepam	C16H15CIN2	270.0924	16.94	271.08 ~ 271.12	0.62	0.9992
Nitrazepam	C15H11N3O3	281.0800	19.54	282.07 ~ 282.11	0.24	0.9995
7-Aminoflunitrazepam	C16H14FN3O	283.1121*	-	-	-	-
Diazepam	C16H13CIN2O	284.0716	25.71	285.06 ~ 285.10	0.19	0.9985
Desmethylchlordiazepoxide	C16H14CIN3O	285.0669*	-	-	-	-
7-Aminoclonazepam	C15H12CIN3O	285.0669	7.09	286.06 ~ 286.10	1.91	0.9995
Oxazepam	C15H11CIN2O2	286.0509	19.67	287.04 ~ 287.08	1.14	0.9999
N-1-Desalkylflurazepam	C15H9CIN2O	287.0387*	-	-	-	-
Demoxepam	C16H14CIN3O	288.0666*	-	-	-	-
7-Acetamidonitrazepam	C17H13N3O2	291.1008*	-	-	-	-
Estazolam	C16H11CIN4	294.0672	19.89	295.06 ~ 295.10	0.75	0.9998
Nimetazepam	C16H13N3O3	295.0957	22.36	296.09 ~ 296.13	0.16	0.9994
Desmethylflunitrazepam	C15H10FN3O3	299.0706	19.24	300.06 ~ 300.10	0.64	0.9997
Chlordiazepoxide	C16H14CIN3O	299.0825	18.01	300.07 ~ 300.11	0.43	0.9999
Clobazam	C16H13CIN2O2	300.0666	22.93	301.06 ~ 301.10	0.33	0.9994
Temazepam	C16H13CIN2O2	300.0666	22.61	301.06 ~ 301.10	0.51	0.9995
Fludiazepam	C16H12CIN2O	302.0622	24.78	303.05 ~ 303.09	0.32	0.9987
N-1-Desalkyl-3-hydroxyflurazepam	C21H23CIN3O	303.0337*	-	-	-	-
Flumazenil	C15H14FN3O3	303.1019	13.58	304.09 ~ 304.13	0.23	0.9982
Alprazolam	C17H13CIN4	308.0829	20.49	309.07 ~ 309.11	0.18	0.9984
4-Hydroxyestazolam	C16H11CIN4O	310.0621*	-	-	-	-
1-Oxoestazolam	C16H11CIN4O	310.0621*	-	-	-	-
Flunitrazepam	C16H12FN3O3	313.0863	24.78	314.08 ~ 314.12	0.2	0.9995
Bromazepam	C14H10BrN3O	315.0007	15.75	315.99 ~ 316.03	2.04	0.9998
Clonazepam	C15H10CIN3O3	315.0411	20.62	316.03 ~ 316.07	0.6	0.9993
Clotiazepam	C16H15CIN2OS	318.0594	27.47	319.05 ~ 319.09	0.2	0.9983
Lorazepam	C15H10CIN2O2	320.0119	20.54	321.00 ~ 321.04	1.01	0.9987
4-Hydroxyalprazolam	C17H13CIN4O	324.0778	19.11	325.07 ~ 325.11	0.75	0.9994
α -Hydroxyalprazolam	C17H13CIN4O	324.0778	18.54	325.07 ~ 325.11	0.47	0.9999
7-Acetamidoclonazepam	C15H10CIN3O3	325.0618*	-	-	-	-
Midazolam	C18H13CIN3	325.0782	16.47	326.07 ~ 326.11	0.17	0.9982
7-Acetamido flunitrazepam	C18H16FN3O2	325.1227*	-	-	-	-
Oxazolam	C18H17CIN2O2	328.0979	15.18	329.09 ~ 329.19	24.3	0.9988
3-Hydroxyflunitrazepam	C16H12FN3O4	329.0812*	-	-	-	-
3-Hydroxybromazepam	C14H10BrN3O2	330.9956	15.10	331.99 ~ 332.03	5.12	0.9992
N-1-Hydroxyethylflurazepam	C17H14CIN2O2	332.0728	20.86	333.06 ~ 333.10	0.19	0.9987
Lormetazepam	C16H12CIN2O2	334.0276	18.86	335.02 ~ 335.06	0.6	0.9994
1,4-Dihydroxyalprazolam	C17H13CIN4O2	340.0727*	-	-	-	-
1-Hydroxymidazolam	C18H13CIN3O	341.0731*	-	-	-	-
4-Hydroxymidazolam	C18H13CIN3O	341.0731*	-	-	-	-
Triazolam	C17H12CIN4	342.0439	21.02	343.03 ~ 343.07	0.22	0.9999
Etizolam	C17H15CIN4S	342.0706	22.68	343.06 ~ 343.10	0.18	0.9982
Cloxacolam	C17H14CIN2N2O2	348.0432	7.80	349.03 ~ 349.06	0.34	0.9994
1,4-Dihydroxymidazolam	C18H13CIN3O2	357.068*	-	-	-	-
1-Hydroxytriazolam	C17H12CIN4O	358.0388	19.09	359.03 ~ 359.07	0.71	0.9998
4-Hydroxytriazolam	C17H12CIN4O	358.0388	19.35	359.03 ~ 359.07	0.62	0.9992
8-Ethylhydroxyetizolam	C17H15CIN4SO	358.0655	13.96	359.06 ~ 359.10	0.28	0.9994
1-Methylhydroxyetizolam	C17H15CIN4SO	358.0655	19.32	359.06 ~ 359.10	0.57	0.9982
Ethyl loflazepate	C18H14CIN2O3	360.0677	26.91	361.06 ~ 361.10	0.24	0.9991
1-Hydroxymethyl-4-hydroxytriazolam	C17H12CIN4O2	374.0337*	-	-	-	-
Haloxazolam	C17H14BrFN2O2	376.0223	9.04	377.01 ~ 377.05	32.1	0.9932
Flurazepam	C21H23CIN3O	387.1514	15.79	388.14 ~ 388.18	0.18	0.9988
Brotizolam	C15H10BrCIN4S	391.9498	22.40	392.94 ~ 392.98	1.12	0.9993
9-Hydroxymethylbrotizolam	C15H10BrCIN4OS	407.9447	19.87	408.93 ~ 408.97	23.2	0.9962
3-Hydroxybrotizolam	C15H10BrCIN4OS	407.9447	19.43	408.93 ~ 408.97	1.22	0.9994
Rilmazafone	C21H20CIN2N6O3	474.0974	15.45	474.09 ~ 475.13	3.21	0.9997

Table 2 精密質量データベースのうち、観察されたプロトン化分子が近似した質量数を示すもの

m/z 237	Carbamazepine (236.09496), Cyclobarbital (236.11609)
m/z 271	Nordiazepam (270.05599), Medazepam (270.09238)
m/z 278	Maprotyline (277.18305), Amitriptyline (277.18305)
m/z 287	Desmethylclobazam (286.05091), Demoxepam (286.05091),
m/z 300	Chlordiazepoxide (299.08254), Desmethylflunitrazepam (299.07062)
m/z 301	Clobazam (300.06656), Temazepam (300.06656)
m/z 314	Azelnidipine (313.07324), Amezinium (313.07324), Flunitrazepam (313.08627), Amoxapine (313.09819)
m/z 316	Bromazepam (315.00072), Clonazepam (315.04107)
m/z 319	Clotiazepam (318.05936), Chlorpromazine (318.09575), Fluvoxamine (318.05551)
m/z 325	1-Hydroxyalprazolam (324.07779), 4-Hydroxyalprazolam (324.07779)
m/z 343	Triazolam (342.04390), Etizolam (342.07059)
m/z 359	1-Hydroxytriazolam (358.03882), 4-Hydroxytriazolam (358.03882), 8-Ethylhydroxyetizolam (358.06551), 1-Hydroxyetizolam (358.06551)
m/z 375	Desmethylzopiclone (374.08942), Hydroxyzine (374.17611), Haloperidol (375.14013)
m/z 380	Donepezil (379.21474), Droperidol (379.16961)
m/z 408	9-Hydroxymethylbrotizolam (270.05599), 3-Hydroxybrotizolam (270.05599)

用したスクリーニング法として有効である。最近では、“多剤併用薬物中毒”を呈する剖検事例もあり、資料には多種多様の薬物が複数含まれていることが多い。これらに対応するためには、大規模な精密質量データベースと併用した包括的スクリーニング法の開発が必要と考えられる。そこで130薬物の保持時間—精密質量データベースの構築とともに6643薬物の精密質量データベースを用いてCCMC収容の“多剤併用薬物中毒”症例へ応用し、包括的薬物スクリーニング法の検討を行った。さらに確認手法としてQ-TOFによる精密質量MS/MSスペクトルのライブラリを構築し、MS/MSスペクトルによるライブラリ検索手法も検討した。

デュアルスプレーESIイオン源付Agilent 6520 LC/Q-TOFを使用した。大規模データベースによる包括的スクリーニングには、測定結果をMolecular Feature Extraction(MFE)法を用いてデータ処理後、Agilent G6855AA Forensic databaseを用いた精密質量検索を行った。

大規模な精密質量データベースを用いた包括的スクリーニングの場合、測定対象の決まったターゲット分析とは異なり測定データから検出された化合物を取りこぼしなく取り出す必要がある。そこでコントロール尿および血漿に130種薬物を100 ng/mL相当添加した試料をLC/Q-TOFで測定後、MFE/6643薬物精密質量データベースによるスクリーニングを行った。その結果、MFE法のパラメータを最適化することで、全薬物の検出が可能であった。“多剤併用薬物中毒”症例の血漿、尿、胃内容物について包括的スクリーニングを実施した。まず、胃内容物全データポイントから

MFE法を用いて405化合物が抽出され(Fig. 3-A)、130薬物保持時間—精密質量データベースで24薬物に絞込みが行われ(Fig. 3-B)、さらに6薬物が新たに検索された(Fig. 3-C)。LC/Q-TOFおよびMFE/大規模精密質量データベースが包括的スクリーニング法として有効であることが確認できた。“多剤併用薬物中毒”症例の場合は、このような複雑な手法も採用せざるをえない。

法医中毒分析と今後の課題

法医中毒分析の結果として重要なのは、測定値の意義付けをすることである。医薬品であれば測定値が常用量のレベルなのか致死的なレベルなのかを可能な限り多くの文献値と比較して判断する。したがって、分析の結果得られた測定値の妥当性や正当性を評価するために、定量性、検出限界、再現性、添加回収実験等分析バリデーションは必須である。

日本医科大学法医学教室は2003年から司法解剖を開始した。剖検例の全例について、血中アルコール、GC/MS薬物スクリーニングなど薬毒物の関与を検索している。血液や尿以外に肝臓・腎臓・心臓・筋肉・脳などの臓器内濃度を測定することにより、中毒死だけでなく、薬物の影響下における犯罪の解明にも寄与してきた。

自然毒であるテトロドトキシンやアコニチン類の検出も法医中毒分析では重要である。われわれはアコニチンへの腐敗の影響¹⁴、アコニチン長期投与による心機能への影響¹⁵や、LC/MSを用いたフグ毒分析法として、C9分解物ではなくテトロドトキシン本体を分

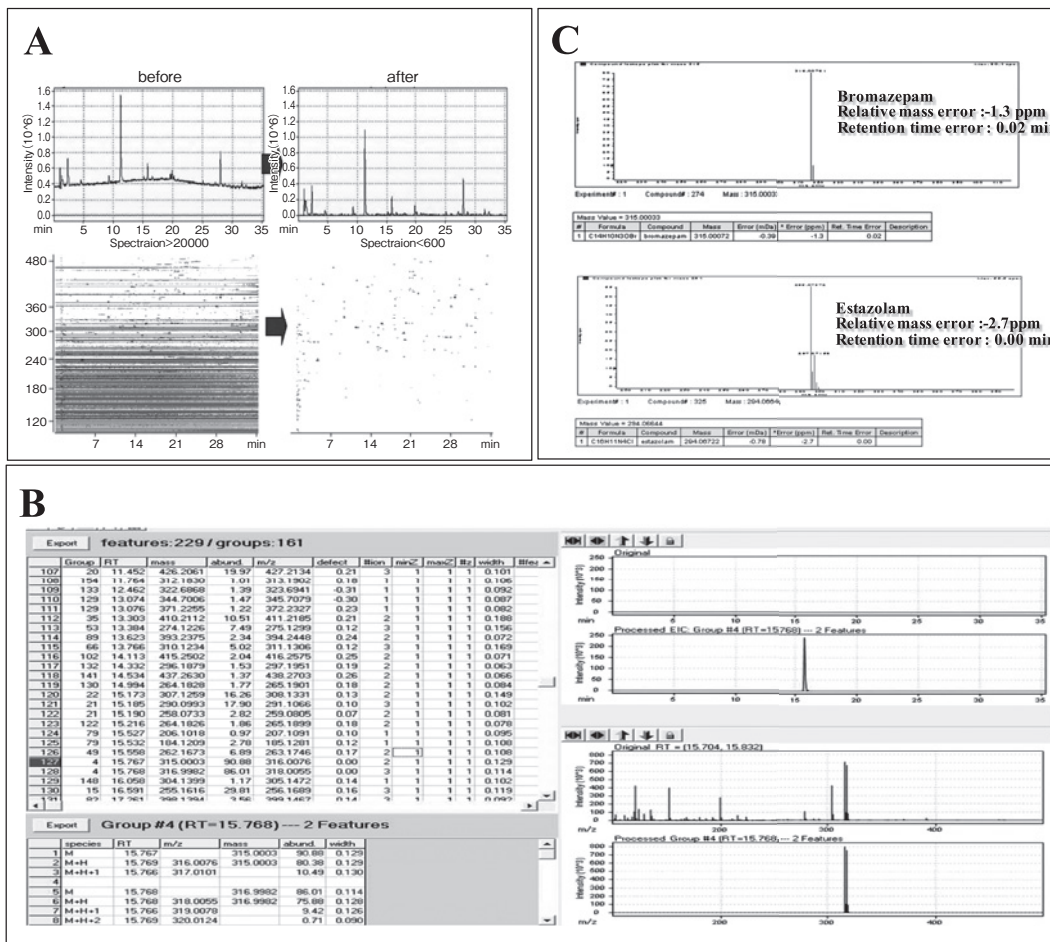


Fig. 3 “多剤併用薬物中毒”症例の包括的スクリーニング。A：Molecular Feature Extraction (MFE)法を用いたデータ処理，B：Forensic database (Agilent G6855AA)を用いて検索，C：精密質量検索からサーチされた化合物。

析するカラムスイッチング法を確立した^{16,17}。アコニチンとテトロドトキシン分析を確立することができたことから、これら毒物の同時投与における生体への作用機序を解明することも可能となった。また、最近では、“多剤併用薬物中毒”症例でも消炎鎮痛剤としてアコニチン製剤が処方されている場合もあり、ますます分析が複雑化している¹⁸。アコニチン系アルカロイドも Aconitine, Mesaconitine, Hypaconichine, Jesaconitine といったジテルペノイドならびにこれらの代謝物の一斉分析をする場合 BZTPM と同様の SIM タイムプログラムモニタリングスクリーニング法 (ACTPM) が有効である。BZTPM と ACTPM は異なるメソッドになるので、取りこぼしの可能性をなくすためには包括的スクリーニングの実施が望ましい。

最近の分析機器の開発・発展はすさまじく、1年前には最先端の分析機器であった LC/MS/MS はすでに分析の必需機器となりつつある。これは 2007 年から 2008 年にかけて、全国警察機関、高度救命救急セン

ター、救命救急センターなどに複数の補助金が拠出され、最新分析機器の導入が進められたことに端を発している。しかし、残念ながら大学法医学教室はこれらの対象ではないのが現状である。一方、処方医薬品も開発競争が繰り広げられており、分析するためにはこれらの標準品の入手が必要となるが、個々の施設で対応することには限界がある。薬毒物分析の今後を考えると、分析センターの拠点化も考えていかなければならないが、同時に、分析レベルの向上、すなわちこの施設で行われようと同じ成績が得られるような分析法の評価を含めた体制の確立も重要な課題であり、これらは先進国にならって国家的規模の支援ならびに指導が必要なものだということが言えよう。

謝辞：LC/TOF-MS, LC/Q-TOF 測定をしていただきましたアジレント・テクノロジー（株）、アプリケーションセンター滝埜雅彦氏に深謝いたします。また、質量分析標準品として貴重な薬物ならびに代謝物を供与していただ

いた製薬会社各位に深謝いたします。本研究の一部は文部科学省科学研究費補助基盤研究 (C) 課題番号 19590682「質量分析の新技术を用いたベンゾジアゼピン系薬物分析法の再構築 (H19-H22)」の成果によるものである。

文 献

1. Kudo K, Ishida T, Hikiji W et al.: Pattern of poisoning in Japan: selection of drugs and poisons for systematic toxicological analysis. *Forensic Toxicol* 2010; 28: 25-32.
2. Gregov M, Ojanpera I, Vuori E: Simultaneous screening for 238 drugs in blood by liquid chromatography-ionspray tandem mass spectrometry with multiple-reaction monitoring. *J of Chromatogr B* 2003; 795: 41-53.
3. Ishida T, Kudo K, Hayashida M, Ikeda N: Rapid and quantitative screening method for 43 benzodiazepines and their metabolites, zolpidem and zopiclone in human plasma by liquid chromatography/mass spectrometry with a small particle column. *J of Chromatogr B* 2009; 877: 2652-2657.
4. 犬塚 祥, 林田眞喜子, 仁平 信: 救急医療施設における薬物使用の実態と迅速薬物スクリーニングの有用性についての研究. *J Nippon Med Sch* 1997; 64: 58-66.
5. Kudo K, Ishida T, Hikiji W et al.: Construction of calibration-locking databases for rapid and reliable drug screening by gas chromatography-mass spectrometry. *Forensic Toxicol* 2009; 27: 21-31.
6. Moffat AC, Osselton MD, Widdop B: Forensic toxicology. In *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons* 3rd. edition (Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, eds), 2004; pp 80-93, Pharmaceutical Press, London.
7. Quintela O, Sauvage FL, Charvier F, Gaulier JM, Lachatre G, Marquet P: Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for detection of low concentrations of 21 benzodiazepines, metabolites, and analogs in urines: method with forensic applications. *Clin Chem* 2006; 52: 1346-1355.
8. Sauvage FL, Gaulier JM, Lachatre G, Marquet P: Pitfalls and prevention strategies for liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the selected reaction monitoring mode for drug analysis. *Clin Chem* 2008; 54: 1519-1527.
9. Butzbach DM: The influence of putrefaction and sample storage on post-mortem toxicology results. *Forensic Sci Med Pathol* 2010; 6: 35-45.
10. Kurisaki E, Hayashida M, Nihira M et al.: Diagnostic performance of Triage for benzodiazepines: urine analysis of the dose of therapeutic cases. *J Anal Toxicol* 2005; 29: 539-543.
11. Baselt RC: Triazolam. In *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man* (Baselt RC, ed), 2008; pp 1585-1588, Biomedical Publications, Foster city, California.
12. Baselt RC: Etizolam. In *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man* (Baselt RC, ed), 2008; pp 586-588, Biomedical Publications, Foster city, California.
13. Hayashida M, Takino M, Uekusa K, Terada M, Kurisaki E, Kudo K: TOF-MS accurate mass database for benzodiazepine screening. *Legal Med* 2009; 11: S423-S425.
14. Hayakawa H, Nihira M, Tomita Y, Hayashida M, Ohno Y: Influence of putrefaction on concentrations of aconitum alkaloids in tissues. *Jpn J Forensic Toxicol* 2003; 21: 235-244.
15. Wada K, Nihira M, Hayakawa H, Tomita Y, Hayashida M, Ohno Y: Effects of long-term administration of aconitine on electrocardiogram and tissue concentrations of aconitine and its metabolites in mice. *Forensic Science International* 2005; 148: 21-29.
16. Hayashida M, Hayakawa H, Wada K, Yamada T, Nihira M, Ohno Y: A column-switching LC/MS/ESI method for detecting tetrodotoxin and Aconitum alkaloids in serum. *Legal Medicine* 2003; 5: 101-104.
17. Hayashida M, Hayakawa H, Wada K, Nihira M, Ohno Y: Sensitive determination of tetrodotoxin using column-switching liquid chromatography-mass spectrometry with electrospray ionization in mouse serum. *J Anal Toxicol* 2004; 28: 46-49.
18. Ono T, Hayashida M, Uekusa K et al.: An accidental case of acute poisoning due to Kampo herbal medicine ingestion. *Legal Med* 2009; 11: 132-135.

(受付: 2010年8月30日)

(受理: 2010年11月5日)

—臨床および実験報告—

Heinz 小体の出現を伴う一過性溶血発作を呈した 極低出生体重児 10 例の経験

熊坂 栄¹ 島 義雄¹ 中島 瑞恵¹ 右田 真²¹葛飾赤十字産院新生児科, 東京²日本医科大学大学院医学研究科小児医学

Acute Hemolytic Anemia in Very Low Birth Weight Infants: A Series of Cases

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

Abstract

We report on 10 premature infants with acute hemolytic anemia and Heinz bodies treated from 1999 to 2007 and discuss their clinical characteristics. All patients were very low birth weight infants (mean gestational age, 27 weeks; range, 24~30 weeks; mean birth weight, 889 g; range, 598~1,412 g), and hemolytic anemia developed after cardiopulmonary adaptation had been achieved. Heinz body appeared an average of 20 days after birth (range, 11~25 days), and hemolysis persisted for an average of 9 days (range, 4~16 days) and spontaneously resolved. Hemolytic anemia and jaundice developed suddenly, during which time Heinz bodies were observed on hematologic examination. The affected infants showed refractory apnea just before the onset of hemolytic anemia.

The exact cause of these hemolytic episodes remains unclear. However, the immature antioxidant function of the red blood cell membrane against oxygen radicals was a suspected cause, because most of the infants required ventilatory managements with high concentration of supplemental oxygen.

(日本医科大学医学会雑誌 2011; 7: 16-19)

Key words: very low birth weight, Heinz body, hemolytic anemia, hyperbilirubinemia, newborn

緒言

新生児期に見られる一過性溶血発作は、血液型不適合、遺伝性球状赤血球症、赤血球酵素異常症、異常ヘモグロビン症を原因とすることが多い¹。しかし、近

年、低出生体重児を中心に、これらの明らかな原因がないにもかかわらず、生後2~3週前後で一過性溶血発作を来たす症例が報告されるようになった。これらの症例の特徴としては、発症時の赤血球内に、酸化されたヘモグロビン変性物であるHeinz小体の出現を認める。われわれは、過去9年間に当院へ入院し、

Correspondence to Sakae Kumasaka, Department of Neonatology, Japanese Red Cross Katsushika Maternity Hospital, 5-11-12 Tateishi, Katsushika-ku, Tokyo 124-0012, Japan

E-mail: kumasaka@nms.ac.jp

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

表1 各症例の背景

症例	在胎週数(週)	性別	出生体重(g)	基礎疾患	発症時の投与薬	発症時の呼吸管理
1	25	F	724	—	aminophylline	IMV
2	24	M	598	—	—	IMV
3	26	M	918	—	—	—
4	30	F	1,412	—	—	—
5	29	M	1,412	—	—	—
6	27	F	978	PDA	—	—
7	29	F	1,248	RDS, PDA	aminophylline	n-DPAP
8	27	M	860	RDS, PDA	aminophylline	—
9	25	M	853	RDS	doxapram	—
10	25	F	652	RDS	doxapram	n-DPAP

PDA : patent ductus arteriosus, RDS : respiratory distress syndrome, IMV : intermittent mandatory ventilation, n-DPAP : nasal directional positive airway pressure

Heinz 小体の出現とともに一過性溶血発作が進行した極低出生体重児を 10 例経験したので報告する。

方 法

1999 年 1 月から 2007 年 7 月の 8 年 7 カ月の間に当院新生児科に入院した、一過性溶血発作を呈し、末梢血で Heinz 小体を認めた全 10 例を対象とした。これらの性別、在胎週数、出生体重、発症前の基礎疾患、人工呼吸管理の有無、発症時の投与薬、Heinz 小体が出現した日齢、Heinz 小体を認めた期間、その時の臨床症状、全赤血球に対する Heinz 小体が出現した赤血球の割合とその最高値、Coombs test の結果、治療経過について検討した。

結 果

対象例は男児 5 例、女児 5 例で、全例早産・極低出生体重児であった。平均在胎週数 27 (24~30) 週、平均出生体重 967 (598~1,412) g で、家族歴・既往妊娠分娩歴に異常は認めなかった。発症前の基礎疾患は、呼吸窮迫症候群 4 例、無呼吸発作 4 例、動脈管開存症 3 例、一過性多呼吸 2 例であった。発症時、2 例は人工呼吸管理中で、2 例は doxapram、3 例は aminophylline が投与されていたが、抗菌薬やビタミン K および酸化作用のある鉄剤、メフェナム酸は投与されていなかった (表 1)。

Heinz 小体が出現したのは平均日齢 19 (11~25) で、平均 9 (4~16) 日間持続した (図 1)。溶血発作中の最低ヘモグロビン値は平均 6.7 (5.0~8.5) g/dL で、最高総ビリルビン値は平均 15.0 (12.5~17.4) mg/dL であった。溶血発作は、全例急性期の管理を離脱

した後の、呼吸循環動態が安定していた時期に発症し、比較的短期間で終息、その後の再発は認めなかった。10 例中 5 例では、発症と同時に数日前より頻回の無呼吸発作が見られ、精査の過程で Heinz 小体の出現に気付かれた。経過中、10 例中 3 例で、Heinz 小体の出現に合わせて低 Na 血症が見られたが、血圧の低下、尿量の低下を認めた症例はなかった。

なお 10 例中 7 例で、全赤血球に対する、Heinz 小体の出現した赤血球の割合を調べることができた。各症例ごとの最高値は平均 $53 \pm 25\%$ で、このうち 4 例では、一過性溶血発作を発症した 2 日以内に最高値を示し、その後 5~10 日の経過で徐々に低下した。治療は、全例で光線療法を施行し、治療期間は 10 (6~16) 日間であった。症状の重症度と治療期間は相関しなかった。また、10 例中 7 例で濃厚赤血球輸血を要したが、交換輸血を行った症例はなかった (表 2)。

考 察

新生児における一過性溶血発作は、血液型不適合、遺伝性球状赤血球症、G6PD 欠損症などの赤血球酵素異常症、異常ヘモグロビン症を原因とすることが多い¹。また、水溶性ビタミン K などの酸化剤の投与²⁻⁴、消毒剤への曝露^{5,6}などの特殊な原因によるものも知られている。しかし近年、これらの明らかな原因がないにもかかわらず、特に未熟児において、生後 3 週前後で発症する一過性溶血発作の報告が散見されるようになった^{1,2,4,7-14}。これらの症例では、発症と同時に Heinz 小体の出現や、メトヘモグロビン、CO ヘモグロビンの上昇を認め、症状の軽快とともにこれらの減少または消失が見られることが特徴的である。

未熟児において、一過性溶血発作を発症する機序

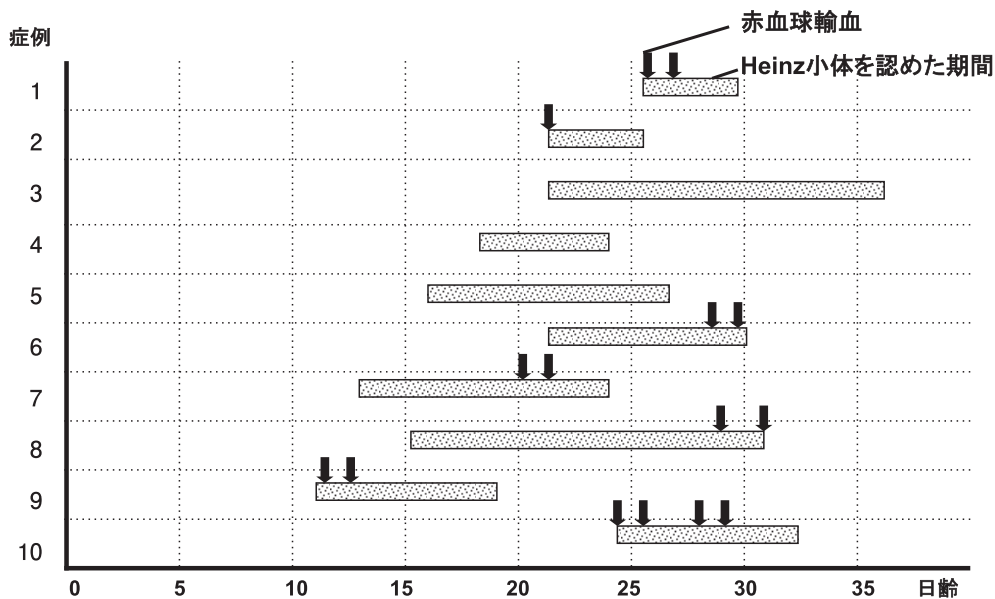


図1 溶血発作の発症時期

表2 溶血発作発症時の状態

症例	溶血発作の発症日齢(日)	Heinz 小体を認めた期間(日)	ヘモグロビンの最低値 (g/dL)	総ビリルビン値の最高値 (mg/dL)	治療
1	25	4	7.6	16.2	赤血球輸血 光線療法
2	21	4	5.0	15.3	赤血球輸血 光線療法
3	21	15	6.0	12.5	光線療法
4	18	6	6.0	15.1	光線療法
5	16	11	8.0	15.1	光線療法
6	22	8	5.3	14.8	赤血球輸血 光線療法
7	13	11	5.5	15.6	赤血球輸血 光線療法
8	15	16	7.0	17.4	赤血球輸血 光線療法
9	11	8	8.3	12.8	赤血球輸血 光線療法
10	25	8	8.5	15.5	赤血球輸血 光線療法

は、以下のように考えられる。未熟児の赤血球は、グルタチオンペルオキシダーゼ、カタラーゼ、メトヘモグロビンレダクターゼ、ビタミンEなどの抗酸化酵素活性が低いため^{1,2,11-15}、酸化ストレスの影響を受けやすい^{6,7}。その上、未熟児は呼吸障害の治療のため高濃度酸素へ暴露されることがあり、このほかにも何らかの原因により活性酸素種の過剰産生が生じる可能性がある^{1,11,13,15}。このような過程でヘモグロビンが過剰に酸化されてHeinz小体が生じ、赤血球が球状に変化して、血管内溶血が進行すると考えられる。このほかにも、脾機能の未熟性¹、免疫機序による赤血球の貪

食¹や、皮膚のバリア機能の未熟性により経皮的に予期せぬ化学物質へ暴露されている可能性も指摘されている¹²。

しかし、生直後ではなく、生後3週前後の比較的呼吸循環動態の安定した時期に、溶血発作が突然発症する原因は、現在のところ不明な点が多い。自験例でも、過去の報告例と同様の臨床経過をたどったが、明らかな先行因子を指摘し得なかった。

特にこの時期は、未熟児に見られる晚期循環不全の好発時期と一致しており、2つの病態の関連性が示唆される。われわれの検討では、10例中3例で、血圧

の低下は認めなかったものの、Heinz小体の出現に合わせて低Na血症を認めた。生後3週前後で、未熟児の生体環境に何らかの変化が生じている可能性が考えられる。

一過性溶血発作の発症時の臨床症状は不定のことが多く、自験例では無呼吸発作を認めたのみであった。このため、本病態が鑑別疾患に含まれていなければ、診断が遅れる可能性がある。自験例の臨床経過から、診断の契機として、以下の2つが重要であると考えられる。

1つ目は、投与酸素濃度を増加させても、パルスオキシメーターによる経皮酸素飽和度 (SpO₂) が上昇しない一方、同時に測定した血液ガス分析による動脈血酸素飽和度 (SaO₂) は100%を示し、測定上の不一致が認められることである。文献例においても、発症時に急激にSpO₂値が悪化し、無呼吸発作の増悪が見られた症例が報告されている^{2,12}。このようなSpO₂値とSaO₂値の解離は、本病態の診断契機として重要な所見であると考えられた。

2つ目は、Heinz小体は、通常のギムザ染色では染まらないが、brilliant cresyl blueや、crystal violetによって青色に染色され、円形・楕円形の顆粒として観察されることである。われわれは、血算検査時にbrilliant cresyl blueによる網状赤血球の算定を通常検査として行っている。今回の症例では、この検査にてHeinz小体の存在が判明しており、特殊染色の有用性が示唆された。

結 論

われわれが経験した症例は、急激に溶血発作と黄疸が進行したにもかかわらず、幸い交換輸血を要した症例はなかった。極低出生体重児においては、呼吸循環動態が安定していても、生後3週前後で一過性溶血発作を来すことがある。その特徴であるHeinz小体の出現と、SpO₂値とSaO₂値の解離には、十分注意する必要があると考えられた。

本論文の要旨は第52回日本未熟児新生児学会・学術集会 (2007年11月, 香川) にて発表した。

文 献

1. 松本多絵, 島 義雄, 武智信幸, 川畑 建, 藤村樹里: 原因不明の急激な溶血性貧血を呈した極低出生体重児の4症例. 日本新生児学会雑誌 2002; 38: 713-717.
2. 宮園弥生, 新井順一, 宮本泰行: Heinz小体出現を伴う急激な溶血性貧血を呈した超低出生体重児の検討. 日本新生児学会雑誌 1996; 32: 442-447.
3. 中山健太郎, 伊勢 泰: Heinz小体, および, ビタミンKによる新生児赤血球障害について. 日本小児科学会雑誌 1965; 69: 1-9.
4. Ballin A, Brown EJ, Koren G, Zipursky A: Vitamin C-induced erythrocyte damage in premature infants. J Pediatr 1988; 113: 114-120.
5. Gasser C: Heinz Body Anemia and Related Phenomena. J Pediatr 1959; 54: 673-690.
6. Vitkun SA, Smith RP, French EE, Edwards WH, Watkins N: Heinz Body Hemolytic Anemia in Newborns and Failure of Laboratory Studies to Implicate a Phenolic Disinfectant. Pediatrics 1983; 71: 352-358.
7. Hurworth E, Varadi S: Heinz-Body Anemia in The Newborn. Br Med J 1957; 9: 315-318.
8. Gross RT, Bracci R, Rudolph N, Schroeder E, Kochen JA: Hydrogen Peroxide Toxicity and Detoxification in the Erythrocytes of Newborn Infants. Blood 1967; 29: 481-493.
9. Miyazono Y, Hirono A, Miyamoto Y, Miwa S: Erythrocyte Enzyme Activities in Cord Blood of Extremely Low-Birth-Weight infants. Am J Hematol 1999; 62: 88-92.
10. Gallagber PG: Disorders of Erythrocyte Metabolism and Shape. Hematologic Problems of The Neonate. In: Christensen RD (ed). 2000; pp 217-218, 381-382, W. B. Saunders, Philadelphia.
11. 大庭千明, 城所博之, 長澤真由美ほか: Heinz小体陽性新生児溶血性疾患の臨床的検討. 日本未熟児新生児学会雑誌 2003; 15: 494.
12. 江頭智子, 岩永 学, 小形 勉, 松尾幸司, 高柳俊光: 生後2週目に急激な溶血性黄疸をきたした超低出生体重児の4例. 日本未熟児新生児学会雑誌 2009; 21: 213-238.
13. 佐藤 敬, 土田 悦, 竹田津原野ほか: 生後2週目に急激な溶血性貧血をきたした超低出生体重児の1例. 日本未熟児新生児学会雑誌 2009; 21: 700.
14. 神農英雄, 西 大介, 廣瀬悦子ほか: 急性期以後に急激な溶血性貧血を呈した極低出生体重児の2例. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2009; 45: 508.
15. Ballin A, Brown EJ, Zipursky A: Idiopathic Heinz Body Hemolytic Anemia in Newborn Infants. Am J Pediatr Hematol Oncol 1989; 11: 3-7.

(受付: 2010年11月4日)

(受理: 2010年12月17日)

新しい医学教育技法 「チーム基盤型学習 (TBL)」

三木洋一郎 瀬尾 宏美
高知大学教育研究部医療学系医学教育部門

Innovation in Medical Education: Team-Based Learning (TBL)

Yoichiro Miki and Hiromi Seo

Medical Education Unit, Medical Sciences Cluster, Research and Education Faculty, Kochi University

Key words: TBL, team, learning, peer, feedback

TBL とは

チーム基盤型学習 (team-based learning, TBL) は、1970 年代後半、オクラホマ大学ビジネススクール教員の Larry K. Michaelsen 博士が 40 人のクラスを 120 人に拡大する必要に迫られて編み出した教育方略で、30 年以上にわたり経営学や自然科学の教育課程で用いられてきた¹。TBL には理論と経験に裏打ちされたさまざまな教育方略のエッセンスが集約されており、教員一人当たりの学生数が多いクラス (例えば 1:200) で少人数グループ学習をさせる効率のよさと、比率の低いクラス (例えば 1:7) で教員主導により少人数グループ学習をさせる高い教育効果とを合わせもっている。TBL の有効性は、学習グループのメンバー間に強いまとまりと信頼が育まれることによって生み出される。TBL にはそのためのしかけがいくつも組み込まれており、それらがうまく機能するための Tips も蓄積されている。

TBL は医療専門職教育分野にも急速に広がっており、2007 年時点で全米の 77 校、米国以外の 6 カ国以上の医学部で実施されている。近年、日本でも TBL への関心が高まっており、いくつかの医学部でワークショップ開催や学部教育への導入が始まっている。

TBL 学習活動のプロセス

TBL 形式で実施するコース (授業科目) の 1 つのユニット (学習単位) には 6 つのステップがあり

(図 1)、この一連のプロセスがコース全体で複数回繰り返される²。

・予習 (ステップ 1)。教員が事前に指定した資料 (教科書や文献、予習課題など) に基づいて、各ユニット初回授業の前に学生は個々に基礎知識を習得する。

・準備確認 (ステップ 2~5)。十分に予習をして授業に臨んでいるか、最終ステップ 6 に進む準備ができているかを確認するプロセス (Readiness Assurance Process, RAP) である。まず学生一人ひとりに多肢選択テスト (個人テスト, IRAT) を実施し、引き続き同じテストに学習グループで取り組ませる (グループテスト, GRAT)。それぞれのチームがその場で回答の正誤を知り、正答に到達するまで自分たちのペースで議論することができるようにするため、GRAT にはスクラッチカードを用いることが望ましい。GRAT 終了後、誤りとされた自分たちの回答を弁護するチャンスがチームに与えられる (アピール)。最後に、IRAT/GRAT/アピールの状況に合わせて、教員がピンポイントで補足説明を行う (フィードバック)。

・応用 (ステップ 6)。ステップ 5 までで得た基礎知識を使って解決すべき応用課題にチームで取り組ませる。このステップが TBL を実施するうえで最も重要で工夫を要する部分であり、効果的な課題のための明確な指針が 4 つ示されている (後述の「4 つの S」)。メンバーが等しく参加することを促すため、グループ課題はすべて授業時間内に取り組ませる。

TBL 学習活動のプロセス

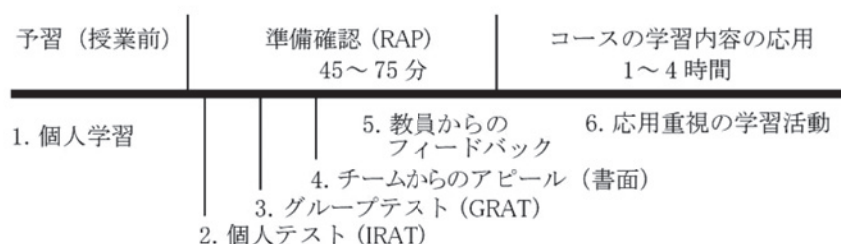


図1

TBL に不可欠な4つの要素

TBL を用いて有益な学習成果を得るためには、討論ができるよう準備をして授業に臨む意欲を学生に起こさせる状況を作り出さなければならない。次の4つの要素が整って初めて、グループは同じ目標を持った、まとまりのあるチームへと成長し始める²⁾。

- (1) 学習グループが機能するよう適切にグループ分けを行う
- (2) 学習者に個人学習とグループ学習に対する責任性 (アカウントビリティ) を持たせる
- (3) 学習者に頻繁でタイムリーなフィードバックを与える
- (4) 学習とチーム成長の両者を促進する課題を用いる

第1の要素：グループ

学習グループが機能するためには、学生が自由にグループを組めるようにするのではなく、以下のポイントに注意をはらって教員がグループ分けを行わなければならない。

- ・多様なメンバーのグループを作る

学生がさまざまな新しい考え方に触れ、さまざまな視点からの討論ができるようにするためには、グループが小さすぎず (5～7人)、メンバーができるだけ多様なことが必要である。そのためには、1) コースの内容に応じて、どのような個人的資質 (専攻分野や、学習履歴、関連する職歴など) が学生のパフォーマンスに差異を与えうるかを十分に検討し、2) グループ間でこれらの資質 (メンバーの長所と短所) ができるだけ均等になるようグループを分ける³⁾。

- ・小派閥ができないように配慮する

グループ内に小派閥ができることは、チームのまとまりが醸成されるうえで最大の障害となりうる。これを避けるには、特別な人間関係 (恋人同士、同じサークル、同じ出身地など) や性別が偏らないようシャッフルする工夫が必要である。

- ・メンバーを固定する

新しく組んだばかりのグループに活発な討論を期待することはできない。チームのまとまりや信頼関係の醸成にはある程度以上の時間が必要である。TBL では、コース (学期) を通してメンバーを固定にすることが強く推奨されている。チームの結束が強くなり信頼感と助け合いの精神が培われてくると、口数の少ない学生でさえ自ら進んで討論に参加するようになる⁴⁾。自分の働きがチームの成功につながる事がわかってくると、かなりの個人エネルギーをグループワークにつき込む意欲がわいてくる。

第2の要素：責任性

- ・個人学習に対する責任性

十分な予習をしてこないメンバーがいると、チームが十分な成果をあげられないばかりか、チームのまとまりにも悪影響を与えうる。そうならないためには、個々のメンバーが個人学習に対して責任を負うことが必要であり、それを促す最も有効な手段が準備確認 (RAP) である³⁾。IRAT の得点が成績の一部となるので、学生は自分の行動に直接責任を負うことになる。その次の GRAT では、メンバー一人ひとりがすべての設問について自分なりの答えと根拠をほかのメンバーに説明しなければならないので、予習をしてきたかどうかは一目了然である。

- ・チーム学習への貢献に対する責任性

チームとしての学習のパフォーマンスを高めるためには、各メンバーがチームによる学習活動に責任をもって貢献する必要がある。これを促し、公平性を保つため、TBL ではコースの最後にピア評価を実施して貢献度を成績に反映させることが必須である。十分な予習をしてこない学生は、ほぼ確実にメンバーから低い評価を受けることになる。

- ・質の高いパフォーマンスに対する、チームとしての責任性

自分たちのパフォーマンスを高く保つことがチームとしての責任であることをチームに意識させなければならない。これを促すには、チームによる学習活動の

良し悪しについて即座にフィードバックが与えられ、他チームのプロダクトや専門家の意見と直接比較ができるようになっていなければならない。

第3の要素：フィードバック

教育理論でよく知られているように、学習と記憶の定着にはフィードバックが不可欠であり、頻繁で即座に与えられるほどフィードバックの効果は大きい。また、グループダイナミクスに関する研究によれば、チームの成長にもフィードバックがとても重要である。すでに述べたようにGRATにスクラッチカードが用いられるのも、その場でフィードバックを与えるためである。RAPの最後に行われる教員の補足説明は、焦点を絞ってIRAT/GRAT/アピールの直後に与えられるので、当然のことながら通常の講義よりもはるかに効果が高い。応用課題においても、チーム内の討論を通してメンバーから、そしてクラス全体討論ではクラスメートや教員から、さまざまなフィードバックを得る機会がある。

第4の要素：課題

TBLの学習プロセスにおける3つの局面（個人学習、少人数グループ討論、クラス全体討論）のすべてで、「4つのS」の特質が備わった課題を用いなければならない²。

- (1) Significant (重要な問題)
- (2) Same (同じ問題)
- (3) Specific (根拠に基づいた選択)
- (4) Simultaneous (一斉の発表)

・ Significant (重要な問題)

学生は（成人学習者であればなおさらのこと）、自分の興味あることを学習するのを好むものである。したがって、学生にとって重要で、将来直面するであろう現実味を帯びた課題を用いなければ、学習意欲を起こさせることは難しい。

・ Same (同じ問題)

チーム内とチーム間で活発な討論が起こるためには、クラス全員が同じ課題に対峙しなければならない。通常のグループ学習でときおり見られるような、グループごとに異なる課題を与えて発表させ合うことで広い領域をカバーしようというやり方では、最大限の活発な討論は引き出せない。

・ Specific (根拠に基づいた選択)

1人の学生が一手に引き受けてしまえるほど簡単すぎる課題、列挙や単なる選択をさせる想起レベルの課題では、チームの活発な討論を引き起こすことは困難である。複雑な情報を与えて分析させ、なぜそれではないかという根拠に基づいて、複数の可能な選択肢から特定の一つに絞り込む決断を迫るよう

な、より高い認知レベルの課題を用いることが必要である⁶。

・ Simultaneous (一斉の発表)

可能な限り全チームが一斉に自分たちの答えを発表しなければならない。このことを理解するには、その対極にある手法の問題点を考えてみるとよい。すなわち、通常のグループ学習で行われるような、同じ課題について順番にグループ発表をさせる場合、よく似た内容の発表が続くため、1) 発表する側も聴く側も集中力を持続させることは困難であり、2) グループ間の比較も難しい。また、3) 往々にして発表順が発表内容に影響を与え、討論も偏ったものとなりがちである。

・ 課題は授業時間内に取り組みさせる

グループ課題は授業時間内に取り組みせなければならぬ。授業時間外に集まって作業することは時間や労力の代価がとても大きいため、分担した作業を個別に仕上げ、最後に寄せ集めるだけで終わらせてしまいがちである。この場合、チームのまとまりが醸成されることも、互いに学び合うことも期待できない。

ピア評価について

TBLにはピア評価の実施が必須である（上述）。さまざまな方式が開発されているが、著者らが採用している方式を紹介する（表1）。自分以外のメンバーに対し、学習活動への貢献度に応じた点数を合計が100となるように割り当てた数量的評価と、優れている点と改善すべき点の記述（質的評価）を、エクセルファイルで提出させる。これをチームごとに集計して相対的な貢献度を求め、グループ学習に対する評価に乗じて個人成績に反映させる。ピア評価になじませる目的と形成的評価の観点から、学期半ばに中間ピア評価を実施して本人にフィードバックしている。

TBLの利益

以上で述べたポイントを守って実施するならば、TBLは学生と教員の両者に利益をもたらす。まず、学生は単なる知識の習得に留まらず、一人では容易に解決できない複雑な課題をチームで解決しながら知識の使い方を学ぶことができる。この過程で学生はチームの有益性を学ぶ。メンバーからフィードバックを受けることで、一人の学習者としての、またチームの一員としての強みと弱みを自覚できるようになる。一方、教員にとっては、通常の講義で見られる学生の無関心（出席率の低さや受け身の学習態度など）が一掃されて、学生の議論に耳を傾け観察することに多くの時間を割くことができ、学生との人間的な結びつきを実感できるようになる。

表 1

チーム:

学生番号	氏名	貢献度	すばらしい点 (チームにとって最も役にたった点)	改善するとよい点 (チームの一員として)
合計		100		

上げる TBL は極めて有望な方略と考えられる。

PBL チュートリアルとの比較

第一に、PBL チュートリアル (以下、PBL) ではシナリオ (症例) から学生が自ら抽出した「問題」を学習の出発点とするのが基本であるのに対し、TBL では教員が予習資料などと RAP を通して基本的な知識を学生に明示的に与え、教室での学習活動の多くを基礎知識の応用課題に充てる。すなわち TBL では、基本的な知識を使って何かができるようになることに重きをおいている。

第二に、PBL がグループごとにチューター 1 人を必要とするのに対し、TBL では基本的に 1 人の教員が授業 (最小単位としてユニット) のすべてを担当する。したがって、個別のグループ学習室も必要としない。このため、TBL は人的資源と設備の両面で PBL よりも有利である。

TBL のこれから

TBL が生まれた米国では、TBL を実践する教員や導入を検討している教員がノウハウや教材を共有し発展させることを目的として NPO「Team-Based Learning Collaborative, TBLC」が結成され、Web 上の情報交換の場 (<http://teambasedlearning.apsc.ubc.ca/tblc/>) が整備されているほか、カンファレンスが毎年開催されている。TBLC の主要メンバーによる医療人教育のための TBL 開発は目覚しく、2007 年 12 月、その成果がテキストにまとめられ²、邦訳版も出版された⁷。日本の医学教育は、医学部の定員増にともない十分な教員数の確保が困難になりつつある問題に直面している。少ない教員で効果的に学習成果を

文 献

1. Team-Based Learning: A Transformative Use of Small Groups in College Teaching. In : Michaelsen LK, Knight AB, Fink LD (eds), 2004; Stylus Publishing, Virginia.
2. Team-Based Learning for Health Professions Education: A Guide to Using Small Groups for Improving Learning. In : Michaelsen LK, Parmelee DX, McMahon KK, Billings DM, Levine RE (eds), 2007; Stylus Publishing, Virginia.
3. Michaelsen LK, Black RH: Building learning teams: The key to harnessing the power of small groups in higher education. Collaborative Learning: A Sourcebook for Higher Education. In : Kadel S, Keehner J (eds). Vol. 2. 1994; pp 65-81, National Center for Teaching, Learning and Assessment, State College, PA.
4. Michaelsen LK, Black RH, Fink LD: What every faculty developer needs to know about learning groups. To improve the Academy: Resources for Faculty, Instructional and Organizational Development. In : Richlin L (ed). 1999; pp 31-58, New Forums Press, Stillwater OK.
5. Watson WE, Michaelsen LK, Sharp W: Member competence, group interaction and group decision making longitudinal study. J Applied Psychol 1991; 76: 801-809.
6. Michaelsen LK, Fink LD, Knight A: Designing Effective Group Activities: Lessons for Classroom Teaching and Faculty Development. To Improve the Academy: Resources for Faculty, Instructional and Organizational Development. In : DeZure D (ed). 1997; pp 373-397, New Forums Press, Stillwater OK.
7. TBL—医療人を育てるチーム基盤型学習. 瀬尾宏美 監修: 2009; バイオメディスインターナショナル, 東京.

(受付: 2010 年 11 月 30 日)

(受理: 2010 年 12 月 20 日)

2. 組織細胞化学シリーズ (若手研究者へのヒント)

病理標本と臨床因子解析の基礎 (7)

赤城 一郎¹ 宮下 正夫¹ 内田 英二¹ 瀧澤 俊広²

¹日本医科大学大学院医学研究科臓器病態制御外科学

²日本医科大学大学院医学研究科分子解剖学

2. Histocytochemistry Series

The Basic Knowledge for the Analysis of Clinicopathological Features (7)

Ichiro Akagi¹, Masao Miyashita¹, Eiji Uchida¹ and Toshihiro Takizawa²

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

²Division of Molecular Medicine and Anatomy, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

The basic knowledge of treating clinicopathological features is essential for analysis. In this note, we describe procedures for the analysis of clinicopathological features, with a focus on statistics.

(日本医科大学医学会雑誌 2011; 7: 24-26)

Key words: clinicopathological features, statistics

はじめに

本シリーズの最終回は、実験によって得られたデータを実際にどのように臨床統計解析をするかということに焦点を絞って解説する。

臨床症例のデータベース化

研究を行う場合、必ずといってよいほど実験データをコンピュータに入力する必要がある。コンピュータによるデータベース化は、データ収集と分析の確実性とスピードを上げ、ミスの検出を容易にし、またデータをグラフ化したり、新たな変数を作成するうえで非常に有用である。しかしながらどのような研究においても、測定、収集、転写、コンピュータへの入力の際

にデータセットにミスが生じる可能性がある。これらすべてのミスを排除することは難しい。しかし、そのことを念頭において慎重にデータをチェックすることによって、入力時、転写時のミスを減らすことができる。

入力誤差

データ入力時のミスが誤差の最も多い原因である。誤差がカテゴリーデータ内に存在した場合、そのカテゴリー内に定められた範囲から外れた値は誤差に違いないので判別が比較的容易である。しかしながら、誤差が数値データの場合はしばしば判別が難しい。それぞれの変数に上限、下限が指定されている場合はその範囲内かどうかでチェックできる。誤差のチェックにおいては、ミスがあったという根拠があった場合は数値を修正すべきであるが、単にそれらが異常に見えるからといって安易に数値を変更してはならない。

Correspondence to Toshihiro Takizawa, Division of Molecular Medicine and Anatomy, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

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

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

欠損値の処理

若干のデータが欠ける可能性は常に存在する。データが非常に広範囲に欠けているなら結果は信頼できそうにない。欠損値が特定の変数や個体群の特定のサブグループの集団に偏っているなら、なぜデータが欠けているかを必ず調べるべきである。それは変数がその個体群に不適切であったか、あるいはその個体群を測定したことがないことを示しているのかもしれない。このような場合は、その変数もしくはその個体群を分析から除外する必要がある。

免疫組織染色の判定法

免疫組織染色で得られた結果を陽性、陰性と判断するためには必ず事前に陽性コントロールと陰性コントロールを用意し、これらと常に比較しながら慎重に判定することが必要である。一般的に判定法は二種類に分類され、染色される部位にも注意が必要である。

染色率による判定

目的とする細胞群（例えば癌細胞）を同定し、そのうち何パーセントの細胞が染色されているか (rate)、ある一定の割合以上染色されていれば陽性と判定する方法である。いわゆる cut-off 値をいくつに設定するかに関する規定はないため比較的自由に設定することができる。もし自分が使用した抗体と同じ抗体を使用した論文がすでに公表されている場合はそれを参考にすることができる。

染色強度による判定

目的とする細胞群の染色の強さ (intensity) で判定する方法である。染色強度をスコア化して(例えば 0, 1+, 2+, 3+) 群分けするのが一般的である。染色強度の判定は独自の基準で行うのではなく病理専門医と相談しながら慎重に行う必要がある。

染色部位

目的とする抗原が、細胞質にあるのか、核にあるのか、存在する部位を想定しながら判定することが大切である。例えば本来、核に染まるべき抗体が細胞質に強く染まっているときは、偽陽性 (false positive) の可能性があるため染色条件を変更したり、同様の抗体を使用している文献を検索するなど慎重に判定する必要がある。また、標本が癌の検体であった場合、腫瘍のどの部分に強く発現しているかも検討する必要がある。例えばある抗原が腫瘍の先進部で強く発現してい

れば、腫瘍の進展と関係があるかもしれない。いずれの場合も病理専門医と協議しながら注意深く判定するのが望ましい。

統計解析

ここでは、病理標本と臨床因子を解析するために必要な統計学の基礎と、どのような場合にどのような統計学的手法を選択すべきかに焦点を絞って説明する。

統計学の基礎

量的データの大きさを表す最も分かりやすい代表値は平均値 (mean) であろう。標本の平均はサンプル全体を一つの数で代表する役割があり、平均以外の代表値として中央値 (median) がある。中央値とは、有限個のデータを小さい順に並べたとき中央に位置する値のことである。同じ平均値をもつデータでも、その散らばり方が異なると意味も違ってくる。例えば、3人の年齢が39歳、40歳、41歳でも、30歳、40歳、50歳でも平均年齢は同じ40歳である。平均値はすべてのデータ値を対象に均等に配分した値なので、個々のデータはその周りに分布する。平均値だけでは、データの様子はつかみきれたとは言えない。この点を克服するために観測値と標本平均の差を2乗した値を足し合わせてばらつきの目安とする。この値を偏差平方和 (sum of squares) という。さらに対象の数の異なるものも比較できるように偏差平方和を対象数で割ったものを分散といい、この平方根を標準偏差 (standard deviation) という。この標準偏差はデータのばらつきを表現する上できわめて重要な値であり平均値と共に解析した図表やグラフに記載されることが一般的である。一方、標準誤差 (standard error) とは母集団からある数の標本を選ぶ時、選ぶ組み合わせによって統計量がどの程度ばらつくかをすべての標準偏差で表したものをいう。標準偏差と標準誤差の区別は、標本平均をサンプルの代表値と見るか、母平均の推定値と見るかの違いに対応している。n数が多いと見かけ上、このエラーバーは小さく見えてしまうので、必ずn数を明記することが誤解を招かないようにするために重要である。なお、図表のエラーバーを標準偏差で表示しようが標準誤差で表示しようが検定結果は同じである。

検定法には大きく分けて2種類 (パラメトリックとノンパラメトリック) がある。パラメトリックな検定法では、母集団の分布を一定の形 (正規分布など) であると仮定し解析する手法である。また、臨床病理学

表1 クロス集計表

	A (+)	A (-)
B (+)	a	b
B (-)	c	d

的因子などの解析の際は、母集団の分布を仮定しないノンパラメトリックな検定法を選択するのが無難である。この方法は母集団が正規分布している必要がない反面、検出力はパラメトリックな手法に比べやや劣る。

免疫組織染色による有意差検定の仕方

免疫組織染色の判定が完了したら、それぞれの群(例えば陽性群と陰性群)と臨床病理学的因子との関係を解析する。癌細胞を染色したとすれば、腫瘍の深達度(T factor)、リンパ節転移の有無(N factor)、遠隔転移の有無(M factor)、病期(Stage)、腫瘍の分化度、脈管侵襲やリンパ管侵襲の有無などと、免疫組織染色の結果との間に有意差があるかどうか解析するのが一般的である。

次にさらに具体的に解説する。例えばある抗体による免疫組織染色で陽性、陰性に分けるとしよう。そこである要因によって群分けし(例えばリンパ節転移の有無など)陽性群と陰性群の間に有意差があるかどうかを調べるときは要因別に出現頻度を集計したクロス集計表を用いて検定する(表1)。この表は2つの要因が各個体において独立に出現しているかどうか(有意差の有無)を検定するためのものである。ここで注意しなくてはならないのは、どのセル(a, b, c, dの欄)も6以上の場合は全体数、要因別の出現率から各セルの理論値を推定し、実際の値とかけ離れているかどうか検定する、カイ2乗検定(chi-square test for independence)を用いて検定する。一方、どれかのセルに5以下のものが含まれる場合にはカイ2乗検定では誤差が大きくなるため、フィッシャーの直接確率計算法(Fisher's exact probability test)を用いて検定する。この方法は実際の集計表よりも極端に偏る確率を直接計算して検定する方法である。

免疫組織染色以外の手法による有意差検定の仕方

免疫組織染色法以外の手法で(例えば定量的RT-PCRなど)、ある要因によって2群に分け量(value)を比較する場合にはMann-Whitney U検定法を用いる。この検定法は2群間の中央値が等しいか否かの検定に用いられるノンパラメトリックな手法の中で最も使われる検定法である。ただし3群以上の中央値を比較する場合に、この検定法を2群ごとに繰り返しては

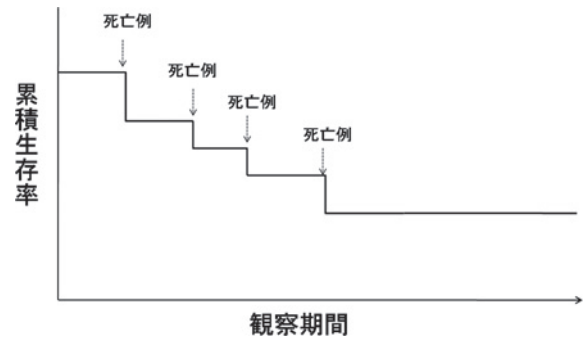


図1 累積生存率曲線

ならない。また、ある要因によって3群以上に分け量(value)を比較する場合にはKruskal-Wallis検定法を用いる。この検定法では、すべての群の中央値が等しいかどうか、つまり全体としての有意性を検出するのであり、個々の群間での有意差検定はできないため、多重比較と組み合わせて使用するのが望ましい。

Kaplan-Meier 法による生存曲線

Kaplan-Meier法は、データを観察期間の順に並び替え、事象(死亡)が発生するたびに累積生存率を逐次計算する方法である。この解析方法では累積生存率が段階的に減少するため、累積生存率曲線は階段状のグラフで表示される(図1)。また、ある要因で群分けをして、それぞれの群における生存率を比較するときは、Log-rank検定やWilcoxon検定を用いることが多い。

おわりに

以上、臨床データ解析を中心に解説した。末節ながら本文が若手研究者の医学研究に少しでも役に立てれば幸いである。

文献

1. 吉田勝美監訳：一目でわかる医科統計学。第2版。2006; pp1-155, メディカル・サイエンス・インターナショナル 東京。
2. 三宅由子：臨床データのまとめかた。改訂第2版。2001; pp 1-162, 杏林書院 東京。
3. Byrne DW：国際誌にアクセプトされる医学論文 研究の質を高めるPowerの原則(木原正博, 木原雅子訳)。第1版, 2000; pp 1-233, メディカル・サイエンス・インターナショナル 東京。
4. 長田 理：StatView 医学統計マニュアル。改訂第2版第5刷, 1999; pp 1-248, 真興交易医書出版部 東京。
5. 長田 理：StatView 多変量解析入門。第1版第6刷, 2001; pp 1-133, オーエムエス出版 埼玉。

(受付：2010年5月28日)

(受理：2010年9月30日)

—症例から学ぶ—

化膿性脊椎炎

元文 芳和 宮本 雅史 今野 俊介
須藤賢太郎 福田 慶一 伊藤 博元

日本医科大学大学院医学研究科感覚運動機能再建学

Pyogenic Spondylitis

Yoshikazu Gembun, Masabumi Miyamoto, Shunsuke Konno,
Kentaro Sudo, Keiichi Fukuda and Hiromoto Ito

Division for Restorative Medicine of Neuro-musculoskeletal System, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Pyogenic spondylitis most often presents with fever and low back pain, and delayed treatment increases the risk of nerve paralysis and vertebral destruction. We report the conditions and treatment plans of 58 patients with pyogenic spondylitis who were admitted to and treated in our department from 1989 through 2005. The patients were 42 men and 16 women with a mean age of 57 years. Most patients had been referred by other departments. The mean time to diagnosis was 48 days, and the mean hospital stay was 106 days. Pyogenic spondylitis most often involved the lumbar spine (36 of 58 patients, 62%). Motor paralysis was frequently observed in patients with cervical or thoracic disease (7 patients [70%] and 6 patients [50%], respectively) but rarely in patients with lumbar disease (1 patient, 3%). About half of the patients underwent surgical procedures, including computed tomography guided puncture, endoscopic puncture, and anterior spinal fusion. Causative organisms were identified with blood culture in 53% of cases and with specimen culture in 68% of cases. Thirteen patients had antecedent infections, and 60% of patients had underlying diseases, such as diabetes mellitus and cancer. It is important for pyogenic spondylitis to be diagnosed and treated early. We feel the need to enlighten orthopedic surgeons and all other physicians about the concept of pyogenic spondylitis.

(日本医科大学医学会雑誌 2011; 7: 27-30)

Key words: compromised host, early diagnosis, magnetic resonance imaging, computed tomography guided puncture, endoscopic puncture

はじめに

化膿性脊椎炎は先行感染巣から直接あるいは血行性

に椎体終板付近に初期感染を起こし発症する^{1,2}。主な症状は熱発、腰背部痛で、脊柱管に膿瘍が波及し硬膜管を圧迫すれば知覚障害や運動麻痺などの神経障害を生じる。また椎間板の融解、椎体破壊を生じると脊椎

Correspondence to Yoshikazu Gembun, Division of Restorative Medicine of Neuro-musculoskeletal System, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: ortho@nms.ac.jp

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

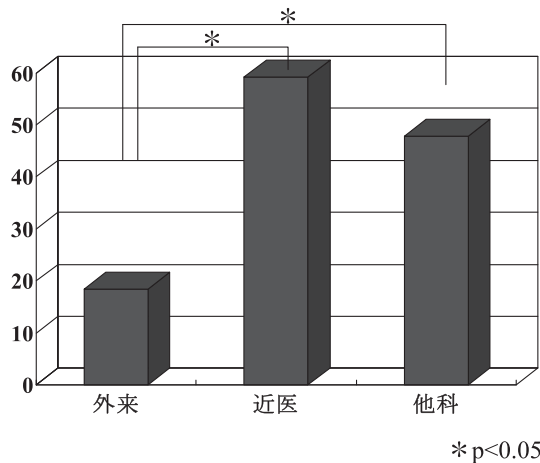


図1 診断期間：47.7 (2～208) 日
問診を参考に発症日を定め、化膿性脊椎炎と診断した日までを診断期間とした。整形外科外来初診例の18.4日に比べ紹介されたものは59.3日、47.9日と診断が遅れていた。

変形や脊柱の支持性がそこなわれる。発症頻度が高い疾患ではないが、近年 Compromised host や耐性菌の増加に伴い増加傾向にある³。適切な治療が行われないと、脊椎変形や麻痺が進行し、患者にも苦痛を強いることになる。治療原則は適切な抗生剤投与と局所安静であるため、漫然と抗生剤を投与するだけでは十分な効果は得られない。ゆえに早期診断、早期治療が重要であるが、診断が遅れる症例が少なくないのが現状である。当院で入院治療を行った感染性脊椎炎症例を対象とし、その病態および治療方針について述べる。

対象および方法

1989年～2005年に当院で入院治療を行った化膿性脊椎炎58例を対象とした。症例の内訳は、男性42例、女性16例、平均年齢57(20～83)歳であった。調査項目は、入院経路、発症から診断までの期間、入院期間、罹患高位、神経症状の有無、先行感染と基礎疾患の有無、外科的処置、起炎菌、炎症終息期間とした。

結果

入院経路

整形外科外来より直接入院したものが7例、近医より紹介されたものが17例、院内の他科より紹介されたものが34例であった。整形外科外来を初診したものはわずか12%で、ほとんどが紹介によるもので半数以上は院内他科からの症例であった。この原因として、患者自身も熱発のため最初に内科を受診することや、

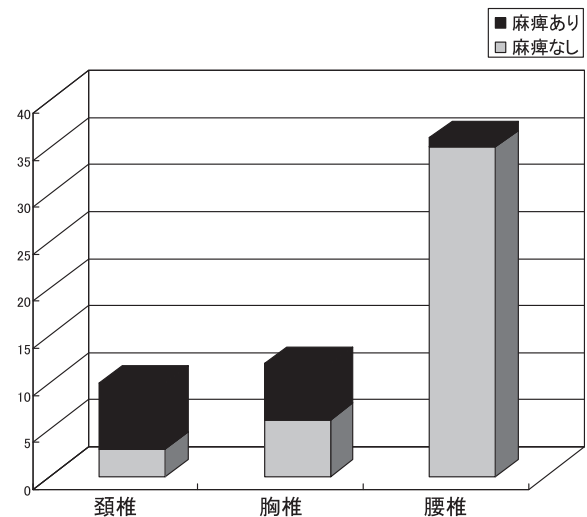


図2 罹患高位による麻痺症例の割合
頸椎7例(70%：10例中7例)、胸椎6例(50%：12例中6例)、腰椎1例(3%：36例中1例)と、頸・胸椎では神経障害を起こす頻度が高かった。

ほかの感染症疾患に併発して発症するものが多いためと考えられる。

診断期間

問診を参考に、炎症を伴う腰背部痛が出現した日を発症日と定め、その日から診断確定までの期間を診断期間とすると、診断期間は平均47.7(3～208)日であった。入院経路別に見ると整形外科外来初診が18.4日、近医より紹介が59.3日、院内紹介が47.9日と、紹介患者で診断期間が長かった(図1)。他科で不明熱の原因検索を行っていて診断が遅れた症例が多くみられた。

入院期間

平均106(26～293)日と長期を要した。

罹患高位

頸椎10例、胸椎12例、腰椎36例と腰椎の罹患が62%と多かった。

神経障害

運動麻痺は14例に認めた。高位別にみると頸椎7例(70%：10例中7例)、胸椎6例(50%：12例中6例)、腰椎1例(3%：36例中1例)と、頸・胸椎では神経障害を起こす頻度が高かった(図2)。

先行感染

胸・腹部術後感染4例、上気道炎3例、細菌性髄膜炎、中耳炎、真菌性眼内炎、腹腔内膿瘍、下腹部もう

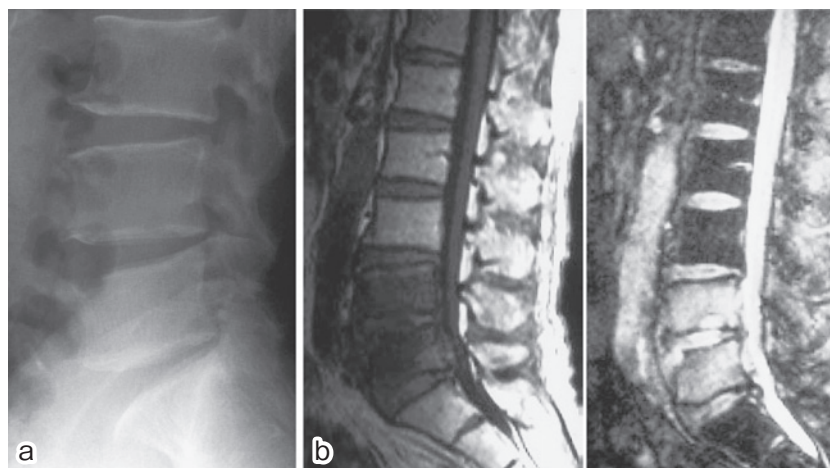


図3 病症初期の画像診断

a: 単純エックス線像では診断は困難. b: MRI: T1 強調画像で低輝度, T2 強調画像で高輝度と異常所見は明らかである.

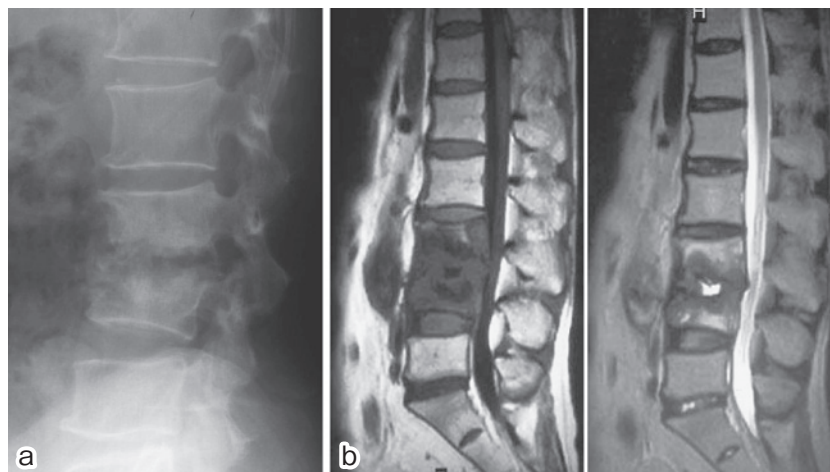


図4 病症末期の画像診断

a: 単純エックス線像で椎間板は消失し, 椎体の骨破壊がみられる. b: MRI: T1, T2 強調画像で低輝度で骨硬化の所見と椎間板の一部に液体の貯留を認める.

膿炎, 前立腺炎各1例と計13例・22%に認められた.

基礎疾患

糖尿病 17 例, 癌 8 例, 腎不全 6 例, 肝炎 6 例, 掌蹠膿疱症 3 例, 胆のう炎 2 例, 骨髄異形成症, クッシング症候群, 心内膜炎各 1 例と計 34 例 (59%) にみられた. DM 17 例中 5 例に脊椎炎の再燃があり, 再燃 11 例中 7 例になんらかの基礎疾患を有していた.

外科的処置

なんらかの外科的処置を, 半数の症例に施行した. CT 下穿刺・ドレナージは腰椎で 10 例施行した. 鏡

視下生検・ドレナージは胸椎, 腰椎でそれぞれ 3 例, 計 6 例施行した. 観血的手術として, 切開排膿は腸腰筋膿瘍に 2 例, 椎弓切除術は胸椎硬膜外膿瘍 3 例に, 脊椎前方固定術は頸椎 5 例, 胸椎 3 例, 腰椎 2 例, 計 10 例で施行した. 脊椎固定術は主に破綻した脊柱機能再建のために行った.

起炎菌

血液培養を 32 例に行い, MRSA 5 例, 黄色ブドウ球菌 4 例, CNS 3 例, 大腸菌 2 例, 肺炎球菌, 緑膿菌, Gram (-) 桿菌各 1 例, 計 17 例 53% で菌の同定が可能であった. 生検あるいは手術時の検体培養は 28

例に行い、MRSA 6例、黄色ブドウ球菌3例、真菌3例、大腸菌2例、肺炎球菌2例、CNS、クラブシエラ、Tb各1例、計19例68%で起炎菌の同定が可能であった。検体培養のそれぞれの同定率はCT下穿刺9例中5例55.6%、鏡視下生検6例中5例83.3%、手術時標本15例中10例66.7%と、鏡視下生検が最も高かった。鏡視下生検は直接患部を観察できることと十分な量の検体を採取できることが優れている。手術時の同定率が低いのは、炎症が沈静化してから手術を行った例が含まれているためと考えられる。

炎症終息期間

保存的治療を行った症例を対象に、CRP値の陰性化を炎症終息の指標とし、診断日からCRP値が陰性化した日までを計算すると、炎症終息までに要した期間は平均45日であった。炎症終息期間は早期診断がなされた診断期間2週未満群では25日(N=4)、2週以上群では49.6日(N=20)と前者が短く、早期診断の有効性が示唆された。

診断・治療方針

化膿性脊椎炎の治療原則は進行性の麻痺や、脊柱機能破綻などの手術適応を除き、適切な抗生剤投与と局所安静の保存療法である。血液培養で起炎菌が同定できれば適した薬剤を投与し、不明の場合は広範囲スペクトルの抗生剤を用いるが、無効であれば躊躇せずにCT下穿刺や鏡視下生検を行い起炎菌の同定を行うべきである。安静臥床や硬性コルセット装着などの安静治療も重要なファクターであり、脊椎炎の診断がつかないため、抗生剤投与はしても安静の処置がとられずに治療が長引くケースを目にする。

化膿性脊椎炎の画像診断は、発症初期では単純エックス線像では異常を見出せないことが多いが、MRI像では椎体の輝度変化が明瞭で診断は比較的容易である(図3)。病期が進行し骨破壊が起きてしまえば単純エックス線像でも明らかとなる(図4)。重要な

は、発熱やCRP値の上昇など炎症を伴う腰背部痛をみたときに、本疾患を念頭に置くことである。多くの症例では急性期には強い腰背部痛を訴えるが、起炎菌や病期によっても疼痛の程度が異なるため、軽度の疼痛の場合もあり注意を要する。今回の調査からも不明熱として他科で原因検索を行っている間に診断にいたるまでに多くの時間を要した例が多くみられた。化膿性脊椎炎という概念を整形外科医はもちろん、他科の医師にも啓蒙する必要性を感じた。

まとめ

1. 化膿性脊椎炎58例について調査した。
2. 診断期間は平均47.7日であった。
3. 罹患部位は腰椎が多かったが、頸椎、胸椎では神経麻痺を来す頻度が高かった。
4. DMなど基礎疾患を有する症例が60%にみられ、再燃率が高かった。
5. 穿刺・手術などの外科的処置を50%に施行し、検体培養での起炎菌同定率は68%であった。
6. 診断期間2週未満群ではCRP値陰性化までの期間が短かった。

診療のポイント：発熱・炎症を伴う腰背部痛に遭遇したときには、化膿性脊椎炎を念頭に置き、MRI撮影をする。

文献

1. Batson OV: The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg* 1940; 112: 138-149.
2. Wiley AM, Trueta J: The vascular anatomy of the spine and its relationship to pyogenic vertebral osteomyelitis. *J Bone Joint Surg* 1959; 41-B: 796-809.
3. Carragee EJ: Pyogenic vertebral osteomyelitis. *J Bone Joint Surg* 1997; 79-A: 874-880.

(受付：2010年11月30日)

(受理：2011年1月11日)

— 話 題 —

末梢動脈疾患 (PAD) に対する低出力体外衝撃波による非侵襲的血管再生療法

日本医科大学付属病院再生医療科
宮本 正章

現在日本医科大学付属病院再生医療科では、自己骨髄液中の体性幹細胞 (血管内皮前駆細胞) とサイトカインカクテルを用いた血管再生療法 (全国3施設目として先進医療承認、先進医療承認下で東京都内にて自己骨髄液での実施は当科のみ) および2008年内閣府スーパー医療特区に採択された「難治性疾患を標的とした細胞間シグナル伝達制御による創薬」の分担研究としての「DDS (Drug Delivery System) 徐放化蛋白ハイドロゲルによる血管新生療法」を臨床応用し、13例において安全性・有効性を確認しており、厚生労働省に高度医療協力病院として申請協議中である。

これらの新治療法は、PADの中でもFontaine III, IV度の重症例で、しかも現行の内科的・外科的治療法のない治療抵抗性症例 (no optional patients) が実施要件となっている。しかし、現在全国の各施設から種々の合併症を有するPAD症例の紹介増加に従い、Fontaine II度症例での治療抵抗性症例も増加してきている。また、高齢で重度の心血管腎合併症を有する症例では、さらにより侵襲性の少ない治療法の開発が望まれていた。私どもは、これらの要望に応えるため、現在泌尿器科で実施されている結石破碎術の約10分1の低出力 (約0.09 mJ/mm²) の衝撃波 (shock wave) を虚血患肢に当てるだけで血管再生を可能にする新治療法を日本医科大学付属病院倫理委員会の承認を得てすでに8例臨床応用し、安全性および有意な下肢血流増加効果を確認している。

衝撃波 (shock wave) とは音速を超えて伝達される圧力波であり、音響的特性が同一な媒体内を直線的に伝播するため、体外で発生させた衝撃波を体表面に接触させることにより脂肪・筋肉等の組織に伝播することが可能である。すでにわが国では衝撃波を使用した治療法としては、尿路・腎結石治療などの結石破碎療法が20年以上前より確立しているが、本法では、麻酔など前処置は一切なく、

Medispec社製VASCUSPEC衝撃波発生装置で0.09 mJ/mm²の低出力衝撃波を1spotにつき200発当て、計30spots施行し、1日おきに1週間3回施行し、これを1クールとする。これを2クール実施後、前後での種々の結果を比較している。

このメカニズムとして、低出力衝撃波を受けた虚血部血管内皮局所には、細胞内に多数のマイクロバブルが生じては消える「キャビテーション (空泡) 効果」が生じ、このキャビテーション効果が血管内皮細胞に対して一種のずり応力として作用し、NO (Nitric Oxide) の発現亢進を通じて、VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) およびその受容体であるFlt-1の発現を亢進させ、さらにSDF-1 (Stromal cell-Derived Factor 1) の発現をも亢進するためと考えられている。

私どもは、「自己骨髄幹細胞による血管再生療法」および「DDS (Drug Delivery System) 徐放化蛋白ハイドロゲルによる血管新生療法」において、治療法の有効性評価、予後評価において、本学放射線科汲田伸一郎教授グループとの共同研究により「^{99m}Tc-TF 心筋血流シンチグラフィーを利用した血管新生療法による新しい血流半定量的評価法」を提唱しており (Miyamoto M, et al: Cell Transplant 2004), さらに^{99m}Tc-TF 血流シンチグラフィーと経皮酸素分圧測定 (TcPO₂) を組み合わせた新しい重症PAD症例の予後予測法を提唱しているが (Tara S, et al: Ann Vascula dis. in press), 現在「低出力体外衝撃波による非侵襲的血管再生療法」にもこれら^{99m}Tc-TF 血流シンチグラフィーと経皮酸素分圧測定 (TcPO₂) を用いて有効性評価を実施している (2011年日本循環器学会総会学術集会にて発表予定)。

低出力体外衝撃波による非侵襲的血管再生療法は、わが国においてもすでに東北大学医学部附属病院において重症虚血性心疾患に対して「高度医療」の承認を受けており、さらに低出力体外衝撃波治療は、フランスにおいても急性足底腱膜炎に対する疼痛緩和効果が実証され、種々の臨床領域にも実用可能となっている。私どもの「中等症から重症PADに対する低出力体外衝撃波による非侵襲的血管再生療法」は、今後低出力体外衝撃波治療の新しい治療領域となる可能性がある。

(受付: 2011年1月5日)

(受理: 2011年1月19日)

—JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School

Vol. 77, No. 6 (2010年12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。

Factors Influencing the Accuracy of Digital Examination for Determining Fetal Head Position during the First Stage of Labor

(J Nippon Med Sch 2010; 77: 290-295)

内診所見による児頭回旋評価の正確性と診断精度に関する検討

川端伊久乃 永瀬亜希子 大屋敦子 林 昌子

三宅秀彦 中井章人 竹下俊行

日本医科大学大学院医学研究科女性生殖発達病態学

目的：この研究の目的は、分娩第一期の児頭回旋を診断するために行われる内診所見の正確性と診断精度に影響を与える因子を検討することである。

対象と方法：対象は、正期産の頭位・単胎妊娠で、分娩第一期に入院した産婦87例である。内診は、指導的立場にある助産師が行い、その後速やかに経腹超音波断層法を用いて児頭の回旋を評価した。超音波断層法の診断は、一人の産科医が行った。内診ごとに内診所見と超音波断層法による児頭回旋の評価を行い、内診所見の精度を検討した。また、multivariate logistic regression analysisを用いて、内診の精度に影響と与える因子を検討した。

結果：内診所見と超音波断層法の児頭回旋の診断が一致していたのは、全87例中35例(40.3%)にすぎなかった。multivariate logistic regression analysisの結果、内診所見の精度が有意に増すのは、子宮口7cm以上開大(odds ratio, 3.01; 95%CI, 1.03~9.4)、児の推定体重2,500g未満(odds ratio, 8.68; 95%CI, 1.08~86.28)、前方後頭位(odds ratio, 4.73; 95%CI, 1.76~13.49)の3つの因子であった。

結語：本研究では、分娩第一期の内診所見は児頭の回旋を診断する際の診断精度が40%程度であったことを示した。子宮口開大7cm未満、推定体重2,500g以上、前方後頭位以外の回旋である場合、内診と併用して経腹超音波断層法を用いた児頭回旋の評価をするべきである。

Atrial Natriuretic Peptide Alleviates Cardiovascular and Metabolic Disorders in a Rat Endotoxemia Model: A Possible Role for Its Anti-inflammatory Properties

(J Nippon Med Sch 2010; 77: 296-305)

ラットエンドトキセミアモデルにおける心臓血管、代謝異常に対する心房性ナトリウム利尿ペプチドの抗炎症作用の研究

守 真輝 山梨義高 小林克也 坂本篤裕

日本医科大学大学院医学研究科疼痛制御麻酔科学

目的：心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)は生体の心血管性、腎性ホメオスタシスに対して重要な役割を担うホルモンであり、血管拡張作用とナトリウム利尿作用を有する。さらには多くの研究が、ANPの抗炎症作用の有効性を示唆している。今回われわれは、そのANPの抗炎症作用に着目し、lipopolysaccharide(LPS)にて誘導されたラットのエンドトキセミアモデルに対しての心臓血管、代謝異常におけるANPの効果を研究評価した。

方法：ペントバルビタールを用いて麻酔管理下としたラットにLPSを投与してエンドトキセミアモデルを作成し、ANPを0.15 μg/kg/minにて6時間投与した。ANP投与後毎時間ごとに平均血圧と脈拍数を記録し、LPS投与前とANP投与後1, 4, 6時間後に動脈血液ガス分析を行った。またリアルタイムPCR法を用いてANP投与後6時間後の左心室におけるサイトカイン(TNFα, IL-1β)、ガス状メディエーターである一酸化窒素、一酸化炭素の内因性調節因子(iNOS, eNOS, HO-1, 2)のmRNA発現量を測定した。

結果：ANP投与群においてLPSにて誘導されるTNFα, IL-1β, iNOS, HO-1の左心室における過剰な発現が抑制された。さらにはLPSによる血圧低下もANP投与により軽減され、血液ガス分析においても酸塩基平衡異常、ラクテート濃度の上昇が改善された。

結語：ANPの持続投与はエンドトキシンによる心臓血管、代謝異常に対して抗炎症的に作用し、有用となり得ることが示唆された。

—JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School

Vol. 78, No. 1 (2011 年 2 月発行)

Summary

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

Mitochondrial DNA Alternations in Colorectal Cancer Cell Lines

(J Nippon Med Sch 2011; 78: 13-21)

大腸癌細胞株におけるミトコンドリア DNA 変異千原直人^{1,2,3} 天羽 拓¹ 徳永 昭^{2,3} 杠葉 良¹Alexander M. Wolf¹ 麻生定光¹ 鈴木英之^{2,3}内田英二² 太田成男¹¹日本医科大学大学院医学研究科細胞生物学²日本医科大学大学院医学研究科臓器病態制御外科³日本医科大学武蔵小杉病院消化器病センター

ミトコンドリアは細胞のさまざまな活動に必要なエネルギーや ROS の産生, apoptosis の調節を行う重要な細胞小器官であり, 独自の DNA を持つ。近年, ミトコンドリア DNA (mtDNA) 体細胞変異は, さまざまなタイプの癌で報告されてきており, 癌の転移や進展, 抗癌剤の感受性においても重要な役割を果たしている。大腸癌は世界で最も多い死因の 1 つであり, 癌の発生や進展, 予後, 抗癌剤の感受性についての予測因子は明らかとなっていない。そこでわれわれは大腸癌に焦点をおき, 大腸癌での mtDNA 変異の役割を明らかにするために 11 種類のヒト由来大腸癌細胞株における mtDNA の全塩基配列解析を行い, the revised Cambridge Reference Sequence (rCRS) と比較し, 変異の有無を検討した。その結果, 今までに報告のない新規な 4 つのホモプラスミー変異と 6 つのヘテロプラスミー変異を発見した。中でもホモプラスミー変異である *MT-CO1* 遺伝子の G6709A と *MT-CYB* 遺伝子の G14804A はたんぱく質のアミノ酸置換を引き起こし, ヘテロプラスミー変異である *MT-RNR1* 遺伝子の G1576A (Heteroplasmic) と *MT-RNR2* 遺伝子の G2975A はミトコンドリアのリボソーム RNA の構造を不安定にすると考えられた。本研究により, これら新規の mtDNA 変異が癌において重要な役割を果たしていることが示唆された。

Clinical Significance of Synthesized Posterior/Right-Sided Chest Lead Electrocardiograms in Patients with Acute Chest Pain

(J Nippon Med Sch 2011; 78: 22-29)

胸痛患者における合成背部/右側胸部誘導心電図の臨床的意義加藤貴雄¹ 上野 亮² 田中啓治² 須藤二朗³魏 大名⁴¹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集中治療室³日本光電工業株式会社⁴会津大学大学院情報システム学部門生体情報学講座

後壁および右室の急性心筋梗塞を正確に診断するためには, 従来の 12 誘導心電図の情報のみでは不十分である。しばしば背部誘導 (V₇-V₉) や右側胸部誘導 (V_{3R}-V_{5R}) がこれらの特殊な領域からの重要な情報をもたらすが, 電極の装着が面倒で時間を要し患者に負担をかけることから, 慌しい臨床の現場ではルーチンに記録することは少ない。そこで本研究では, 新たに開発された標準 12 誘導のみを用いてこれらの付加 6 誘導を数学的に合成するシステムの臨床的評価を試みた。急激な胸痛を主訴に集中治療室を受診した 30 例で, 標準 12 誘導に加え V_{3R}, V_{4R}, V_{5R}, V₇, V₈, V₉ 誘導を実際に記録し, 数学的に合成されたそれぞれのデジタル心電図と比較したところ, 両者の波形はきわめて類似しており, 30 例の相関係数の平均は V_{3R} で 0.97, V_{4R} で 0.93, V_{5R} で 0.88, V₇ で 0.98, V₈ で 0.92, V₉ で 0.88 と強い相関を示した。急性心筋梗塞例や付加誘導で ST 上昇を示す例のみを取り出して検討しても, いずれも相関係数は 0.88 を超えており, ST 部分の波形の再現性もきわめて良好であった。数学的手法による付加 6 誘導合成波形は実際の心電図を正確に反映しており, 急性心筋梗塞特に後壁や右室病変の非侵襲的で迅速な診断に有用であると結論された。

—集会記事—

日本医科大学大学院設置 50 周年記念行事

平成 22 年 6 月 12 日 (土) 15 時~17 時 50 分 於 ホテル グランドパレス 白樺の間

第一部

日本医科大学医学会第 20 回公開「シンポジウム」

主題「感染症の up-to-date : 現況と対策」

エイズの現況と対策

高橋 秀実

日本医科大学学生体防御医学大学院教授

1980 年代前半に忽然と姿を現したヒト免疫不全ウイルス (HIV) は, RNA とそれを鋳型とした DNA を誘発する逆転写酵素を備えた一種のレトロウイルスであることが明らかとなり, 逆転写酵素阻害剤にウイルス蛋白の合成を抑制する蛋白分解酵素阻害剤を併用することによってその増殖が著明に抑制されることから, これら 2 つの薬剤を併用した HAART (highly active anti-retrovirus therapy) の有用性が指摘された. その後, この HAART 療法が普及した結果, それまで致死的なウイルスと恐れられていた HIV に感染した患者群における血液中のウイルス量は検出感度以下となり, CD4 陽性 T 細胞数ならびに免疫不全状態も改善が認められるケースが増加し, 現在では「もはやエイズは致死的な疾患ではない」ものと考えられるに至っている.

しかしながら, この HAART 療法を中断した場合, 数カ月の間に検出感度以下であった血液中のウイルス量は増大するにつれ, CD4 陽性 T 細胞数は再び減少への道を辿り, 最終的にはもとの免疫不全状態が再燃することが判明した. この事実は, 一端 HIV に感染し免疫不全状態に陥った者は, 現在の HAART 療法を長期間続けたとしてもウイルスは体内から完全に排除されることはなく, どこかに生き残っていたものが治療の中断によって復活する可能性を強く示唆しており, この高価な治療薬剤を可能な限り長期に継続服用しなければならないことを物語っている. また最近, HAART 療法を長期にわたって実施した患者において様々な悪性腫瘍の発生が散見されるようになり, エイズ制圧に向けた新たな道を模索しなければならない状況に至っている.

このような中, 演者らは HAART 療法を実施し HIV が末梢血から完全に消失した患者の粘膜組織を調べたところ, 粘膜内に棲息する CD4 分子を発現した樹状細胞や NKT 細胞などの自然免疫を担う細胞の中にウイルス粒子が多数生存していることを見いだした. このことは, HIV 粒子が従来想定されていたような末梢血を循環する獲得免疫の中核を担う CD4 陽性 T 細胞群だけでなく, 粘膜局所に棲息する自然免疫系細胞をも標的としたものであり, これらの細胞内に存在するウイルスも制圧しなければならないことを示している. 本講演では, このような現況を提示し, 新たな HIV 攻略への方策に関して考えてみたい.

新型インフルエンザへの対応とその課題

押谷 仁

東北大学大学院医学系研究科微生物学分野教授

歴史を振り返ると、新型インフルエンザによるパンデミックは数十年に一度起きてきている。1968年の香港インフルエンザの発生以降、40年以上新型インフルエンザの発生が見られなかったために、新型インフルエンザの発生は時間の問題と考えられてきた。さらに2003年以降高病原性鳥インフルエンザA(H5N1)の流行が世界規模で起きており、このウイルスがパンデミックを起こす危険性が指摘されてきた。特にこのウイルスはトリに対してだけでなくヒトに対しても高い病原性を持っているために、このウイルスがパンデミックを起こした場合には莫大な被害が起こる可能性があった。しかし、実際に2009年にパンデミックを起こしたのはブタインフルエンザ由来のA(H1N1)であった。このウイルスはもともと北米に存在したブタインフルエンザウイルスが複雑な遺伝子の変化を経て、人から人への感染性を獲得したものであることがわかっている。2009年4月にアメリカ・メキシコで感染が確認された後、急速に世界中にウイルスが広がり、世界中で大きな流行を起こしてきている。当初考えられていたほどには致死率は高くなく、想定されていたほどの被害は起きていない。しかし、現在も感染の拡大は一部の地域で続いており、来シーズンの再流行も懸念されている。

新型インフルエンザに対する準備は過去十数年の間に世界各国で急速に充実してきており、今回の新型インフルエンザへの対応も世界規模で迅速に行われた。一方で、これまで想定されてきた新型インフルエンザとは異なる特徴があったこと、ワクチン生産などまだ十分に対応できない面があったこと、流行の展開を予測することが非常に難しかったことなどからいろいろな問題点も浮き彫りになった。ただし、日本の2009年の流行では諸外国に比べても死亡率は低かった。その理由としては、日本では医療のアクセスがよいこと、さまざまな対策により特にハイリスクグループへの感染が少なかったことなどが考えられているが、実際には多くの要素が複雑に絡みあってこのような状況になったものと考えられる。今後、起きる可能性がある新型インフルエンザA(H1N1)の第2波の流行でも同じように低い致死率が維持できるという保証はなく、さらには全く新しい新型インフルエンザの流行が近い将来起こる可能もある。これらの流行に対応する体制を構築するためにも今回の新型インフルエンザの対応に関する検証をきちんと行っておく必要がある。そのためには対応の一部だけを取り上げた、批判をするのではなく、流行の全体像を把握した上で様々な側面からの検証が必要である。

第二部

日本医科大学大学院設置 50 周年記念講演

日本医科大学大学院の歩み

寺本 明

日本医科大学大学院医学研究科長

旧制日本医科大学時代の 1936 年 5 月に、医学部の附属機関として研究科が認可され、学位規定や学位審査権を持つことになった。すなわち、大学卒業後、研究科において 2 年以上研究に従事し、その在学中あるいは修了後 1 年以内に論文を学長に提出すれば学位を得ることができた。

1958 年頃から、それまで学部所属していた研究科を大学院医学研究科として再編成していくという機運が生まれ、1960 年（昭和 35 年）3 月 21 日付で当時の文部大臣から大学院の設置が認可された。昭和 30 年代に私立大学医学部で大学院を設置したのは、本学以外では、久留米大学、東京女子医科大学、大阪医科大学、岩手医科大学の計 5 大学であった。設置段階では、生理系、病理系、社会医学系、内科系および外科系の 5 専攻系、24 分野が置かれた。定員は各分野 1 名ずつの計 24 名であり、初年度は 18 名が入学を許可され、1960 年 5 月 6 日に第 1 回の入学式を挙行了。この入学式において河野勝齋理事長兼学長（事務取扱）は、‘他の大学はどうであれ、本学においては安易な妥協は絶対に排して、理想的な大学院を営みたい’とその決意を述べている。しかし、一方では、附属病院にはなお多数の無給助手が勤務しており、その学位取得の道を残す目的で、大学院規則に研究生規定を設けいわゆる論文博士を認定することにした。研究生の所属は曖昧なままであったが、1991 年大学院規則が改訂され、従来の研究生を大学院に取り込んで大学院研究生とし整合性が図られた。（以上の事実は主に‘日本医科大学の歴史’ 2001 年、三友社（東京）から引用した）

2002 年（平成 14 年）、私立医科大学としては初めて大学院重点化宣言を行い、加齢科学系を新設するとともに新たに TLO センターを設けた。すなわち、良医の育成に留まらず、研究心豊かな臨床医、指導的な立場の研究者を養成することを大学の方針として打ち出したわけである。現在では、6 専攻系、37 分野を有し、これまでに博士（医学）の学位を、甲 1,300 名、乙 1,920 名の計 3,220 名に授与してきている。

2008 年には、緑豊かな根津神社に近接して基礎医学・大学院棟を新設し、ハード面における研究環境も充実させた。さらに、大学院の大型研究費に関しては、1998 年にハイテクリサーチセンター整備事業および学術フロンティア推進事業（2003 年度両事業継続）、2007 年度社会連携研究推進事業、2008 年度戦略的研究基盤形成支援事業（2 件）など、次々と獲得してきている。2009 年度より、昼夜開講型の大学院を設置し、意欲ある研修医の受け皿とした。同年より、大学院の入学金は免除とし、年間の学費は 25 万円と大幅に減額した。同時に、大学院のアドミッションポリシーの制定をはじめ、シラバスの充実、学位取得規則の厳格化などを次々と実現しながら、大学院教育の実質化、高度化、国際化を図ってきている。

日本医科大学大学院生とこれからの入学を希望する学生諸君に

大國 壽

日本医科大学名誉教授

1960年3月、文部省（現文部科学省）認可のもと、従来の学位授与制度と異なり、自己の研究のみでなく、研究の指導をもできる高度な知識を持つ人材の育成を目的として日本医科大学大学院が創設された。この目的は基本的には変わることなく、現在の日本医科大学大学院アドミッションポリシーにも謳われ、今日では、独創的な研究とその成果を世界に向けて発信することが強く望まれている。

医学研究における優れた研究成果の多くは、あらかじめ目的として開始した研究から得られることは意外に少なく、その研究過程における失敗から、あるいは意図しなかった結果から、予想外の研究の展開や発見があることが多いように思われる。それゆえ、本人の知的好奇心から、あるいは指導者からの研究課題がたとえ思惑通りに成功しなくとも、期待どおりの結果でなくとも、その結果を自分の研究と関係ないものとして捨てることなく、そこから新たな好奇心と創造力で研究を展開して行くことができれば、予想外の成果が得られ、大きなブレークスルーが生まれるチャンスがある。優れた医学上の発見は、偶然によることが多い。偶然をチャンスとしてとらえるためには、幸運もあろうが、研究領域とは別な文献に絶えず目を通し、幅の広い知識を持つことが研究者のセレンディビティーにとって必要だろう。

行われた実験の失敗のデータやその予測される原因についての自分の考えは必ず実験ノートに、あるいは活字として残しておくことが重要であろう。関連した研究が他人によってブレークスルーでもすると、「自分はあるときそう思った」とか「自分も同じに考えた」などという研究者を目にすることがある。しかし、証拠がなければ如何ともし難い。どのようなことであっても、兎にも角にもその時の自分の思いは残しておかねばならない。その残した思いが失敗のデータを擁護することがある。自分の実験がもとで、たとえ他人によりブレークスルーされたにしても、自分の名はその発見の中に生涯残ることになる。

知的好奇心により、あるいは指導者からの指示による実験が、どんなに些細な研究であっても、似た研究なり同じ研究が世界のどこかで、誰かが必ずやっているはずである。それゆえ、自分の研究は世界に伍してやっていると、その思いを常に強く持ち、いかに早く研究を仕上げ、論文にしていくかもまた重要となろう。日本の多くの研究者がわずかな違いで、多くのプライオリティーを失っている。

失敗もまた、一つの発見である（トーマス・エジソン）と思い、失敗を恐れず、その原因を考え、既知の概念にとらわれることなく、研究を進め、できるだけ早くに論文を書き上げ、さらには、将来の研究指導者としての気概をもって大学院生活を送って頂きたいと思う。

医学部・大学院と将来

早川 弘一

日本医科大学名誉教授

本年3月の大学卒業式に卒業後50年生として参加し大学から盛大な祝福を受け感激したところであったが、この度は大学院も設立50周年を迎えたということで、大学院卒業生の一人として心よりうれしく思っている。この半世紀の間に大学院で勉強した者たちと彼らの研究論文は膨大な数にのぼり、社会に大きく貢献していることは間違いない。

私事になるが、私は大学院設立2年目に入学し、内科学を専攻した。当時の指導教授は心電図学の先駆者である木村栄一先生であり、“判別関数による左室肥大心電図の鑑別”という研究課題をいただいた。当時の大学院では判別関数を理解できる者は皆無に近く、そのため統計数理研究所に留学した。所長は数量化理論を創案された林知己夫先生で、彼の隣の机をいただいて毎日相関図などを作成し、その意義を教えられた。約2年の留学を終え、臨床についたが、あまりの多忙のため、なかなか学位論文を執筆できず、卒業の4年目ぎりぎりにやっと作成した。

以上の大学院の経験が理想的だったか、どうかはよく分からないが、大学院生は自ら学ぶ者であるべきで、研究課題も自分で選ぶべきであろう。さらに恩師は研究の発端となる原典論文類を徹底的に読むこと、すなわち“原典に帰れ”が学問の新しい飛躍に繋がることを強調されていた。私もまったく同感であるが、さらに努力して“原典を作れ”という言葉に諸君におくりたい。引用される独創的研究を大学院から世界にどんどん発信していただきたい。

—集会記事—

日本医科大学医学会特別講演会講演要旨

第 453 回特別講演会

日 時：平成 22 年 5 月 17 日（月）午後 6 時

会 場：橘桜会館橘桜ホール

担 当：外科学（内分泌・心臓血管・呼吸器部門）

Esmolol Cardioplegia: the Nippon Medical School Influence**David J Chambers**

Consultant Clinical Scientist/Research Director

Cardiac Surgical Research,

The Rayne Institute (King's College London),

Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust,

St Thomas' Hospital, London, U.K.

Although potassium-based cardioplegia (that induces a depolarized arrest) is the standard technique for myocardial protection of the ischemic myocardium during cardiac surgery, it has changed little over the past 35 years. In contrast, the type of patient that is now offered cardiac surgery tends to be older, sicker and with more diffuse and severe disease. These patients have reduced ischemia/reperfusion tolerance and it is likely that the current potassium-based cardioplegic solutions are inadequate for optimum protection in these patients. Alternative solutions have been developed in the experimental laboratory over the past few years, and these depend either on inducing a polarized arrest (using agents such as sodium channel blockers like tetrodotoxin, lidocaine or procaine) or influencing calcium mechanisms (such as high magnesium or calcium-channel blockers). However, some of these agents are either toxic or have prolonged effects that are unsuitable for the acute reversible effects required during cardiac surgery. Since 1998, surgeons from the Nippon Medical School have worked at St Thomas' Hospital looking at the effect of esmolol (an ultra-short-acting β -blocker, with a half-life around 9 minutes) that induces arrest at high (mmolar) concentrations. We have shown that esmolol provides equivalent or better protection than the St Thomas' Hospital cardioplegic solution and can protect for prolonged periods at normothermic ischemia. Esmolol is also effective when used as the arresting agent in a blood-based cardioplegic solution, but did not provide enhanced protection when combined with the St Thomas' solution. It was also effective during hypothermic ischemia, allowing the interval between multiple infusions to be extended to around 30 minutes. Characterisation studies demonstrated that esmolol acted by inhibiting both the L-type calcium channel and the fast sodium channel (which should induce a polarized arrest). For a clinical cardioplegia (with criteria that include rapid reversibility and non-toxicity at high concentrations), esmolol plus adenosine cardioplegia was effective and may have potential in the surgical arena.

第 454 回特別講演会

日 時：平成 22 年 9 月 22 日（水）午後 6 時 30 分

会 場：教育棟 2 階講義室 2

担 当：小児科学

Mechanism of Iron Regulation by Stress Cytokine GDF15**Toshihiko Tanno**

Research fellow in Department of Oncology,

Division of Hematologic Malignancies,

The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center,

Johns Hopkins University School of Medicine,

Baltimore, Maryland, USA

鉄代謝の研究において、生体内への鉄吸収を制御する分子 Hpcidin とその取り込みを担う ferroportin の発見は新たな展開をもたらした。Hpcidin は肝臓で産生されるペプチドであり、腸管細胞で internalization する ferroportin の機能を制御する事で鉄吸収を調整している。生体内での過剰な鉄の蓄積は活性酸素を産生し細胞臓器障害を引き起こすため、相応なレベルに生体内の鉄は保たれる必要がある。

サラセミアや骨髄異形成症候群などの二次性鉄過剰症における無効造血による鉄レベルの上昇の原因は不明であった。この度、健常者の骨髄細胞から誘導した成熟赤芽球での遺伝子発現とサラセミアの患者からのものの差をマイクロアレイで網羅的に解析することで、TWSG1 (encoding transforming growth factor 1) と GDF15 (growth differentiation factor 15) が有意にサラセミアの検体で発現することを発見した。とくに GDF15 の差が著明であったことで、GDF15 に注目したところ、その骨髄内で産生亢進した赤芽球から GDF15 が血中に分泌され、肝臓でのヘプシジンの発現を抑制して生体内での鉄レベルの上昇に関与することが示された。

しかし無効造血における GDF15 の発現機序は明らかにされていない。そこで ex vivo 無効赤血球造血モデルを構築し、GDF15 の転写メカニズムを検討した。ヒト末梢血由来 CD34 陽性細胞をエリスロポエチンとともに培養し、赤血球分化を誘導したのち Phenylhydrazine (PHZ) を添加してヘモグロビンを変成沈着させることにより無効造血をおこした。PHZ はヘモグロビン合成後その分化過程で濃度依存的に ROS を産生し、Caspase-3、P53 シグナルを活性化したのちアポトーシスを誘起した。また PHZ は GDF15 を発現分泌させ、活性化された P53 は GDF15 のプロモーターに結合した。一方、脱核後の成熟赤血球では PHZ による ROS 産生がみられたが GDF15 の産生分泌は確認されなかった。これらの結果から、無効造血における鉄過剰症の一因子である GDF15 の発現上昇は、骨髄において有核の赤芽球内で過剰に産生された ROS に起因するアポトーシスシグナルが P53 を介して GDF15 の転写を促進するためと考えられた。赤血球異常症において GDF15 レベルは有核赤芽球と成熟赤血球の溶血により値が異なることが予想され、新しいバイオマーカーになる可能性が示唆された。

(文責：早川 潤)

— 会 報 —

定例（4月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 平成22年4月16日（金）午後4時～午後4時55分
 場 所 橋桜会館（1階）第一会議室
 出席者 田尻会長、伊藤副会長、清水、高橋、古川、内田
 各理事、檀監事、永井、石橋、植田、宗像、鈴木、
 松久、小林、ガジザデ、上村各施設幹事

以上16名

委任出席者 寺本副会長、水野、片山、弦間各理事、草間
 監事、儀我、飯島、相本、清野各施設幹事

以上9名

欠席者 竹下理事、玉井施設幹事

以上2名

事務局 大学院課（五箇）

以上1名

議事に先立ち、新メンバーによる初の役員会にあたり、
 田尻会長より挨拶があり、引き続き、役員の自己紹介が行
 われた。

確認事項

1. 前回（1月）の医学会役員会議事録確認
 標記医学会役員会議事録が了承された。

報告事項

1. 前回（1月）定例医学会役員会開催後の報告事項確認
 清水、古川、高橋、内田各理事より、標記につい
 て報告された。また、平成22・23年度医学会理事選
 挙開票の立会人だった古川理事より開票状況につい
 て詳細説明があり、問題なしとの報告がなされた。

審議事項

1. 編集委員会委員の委嘱について
 内田・弦間両編集担当理事に一任することが了承
 された。
2. 会務幹事（庶務・学術・会計および編集担当）の委
 嘱について
 それぞれの会務分担の担当理事に推薦いただくこ
 とが了承された。

3. 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、標記シンポジウムの運営
 について説明され、了承された。また、清水庶務担
 当理事より、会務担当変更に伴い、本シンポジウム
 の座長変更の申し出があり、検討の結果、講演者で
 ある押谷 仁先生の座長を竹下学術担当理事に依頼
 することになった。

4. 第78回総会一般演題募集について

高橋学術担当理事より演題募集・運営について説
 明され、検討した結果、開始時間については学術理
 事に一任し、決定後役員にメールにて周知すること
 になった。また、特別講演の依頼に関し、臨床教授
 については学事の教員採用とは異なることから、来
 週開催される臨時の教員選考委員会の結果を踏まえ
 て、判断することになった。

5. 医学会ホームページについて

清水庶務理事より学校法人日本医科大学全体にお
 いてホームページを一新することに伴い、担当の
 豊島氏から本会についても依頼があった旨、報告さ
 れた。検討の結果、平成23年度予算に計上し、ホ
 ムページを一新することになった。

6. その他

- 1) 議事録署名人に清水・高橋両理事が指名された。
- 2) 次回の医学会役員会は7月16日（金）午後4時か
 ら開催することになった。
- 3) 医学会役員会に、より多くの委員が出席できるよ
 うにアンケートを実施することになった。

以上

議事録署名人 高橋 秀実

議事録署名人 清水 一雄

定例（7月）日本医科大学医学会役員会議事録

日時 平成22年7月16日（金）午後4時～午後4時50分
 場所 橘桜会館（1階）第一会議室
 出席者 田尻会長，伊藤副会長，清水，高橋，竹下，古川，
 内田各理事，草間監事，永井，儀我，石橋，相本，
 植田，宗像，松久，清野，ガジザデ，上村各施設
 幹事，安武，原口，新谷，桂，黒瀬各会務幹事
 以上23名
 委任出席者 寺本副会長，水野，片山，弦間各理事，檀監
 事，飯島，鈴木，玉井，小林各施設幹事，吾妻会
 務幹事 以上10名
 事務局 大学院課（八木，金子，五箇） 以上3名

議事に先立ち，田尻会長より会務幹事に委嘱状が交付さ
 れた。また，議事録署名人として竹下，古川両理事が指名
 された。

確認事項

1. 前回（4月）の医学会役員会議事録確認
 標記医学会役員会議事録が了承された。

報告事項

1. 前回（4月）定例医学会役員会開催後の報告事項確認
 清水，高橋，内田各理事より，標記について確認
 された。

審議事項

1. 第78回医学会総会次第・業務報告（案）について
 清水庶務担当理事から第78回医学会総会の運営に
 ついて説明され，検討した結果，総会次第（案）の
 とおり実施することが了承された。
 また，業務報告の記載内容について審議した結果，
 編集関係の1. に native check の具体的費用が記載

されているが，削除することとし，さらに，庶務関
 係は水野理事が委任出席のため改めて総会での担当
 者を決めることとした。

2. 平成21年度医学会収支決算報告について
 古川会計担当理事から平成21年度医学会収支決算
 の報告があり，草間監事より監査した結果，問題な
 しとの報告がなされ，審議した結果，総会に提出す
 ることが了承された。
3. 平成23年度医学会予算（案）について
 古川会計担当理事から平成23年度医学会予算（案）
 について説明があり，審議した結果，本年4月に開
 催された役員会にて決定された本会ホームページの
 リニューアルについての予算を総会に提出すること
 が，了承された。
4. その他
 - 1) 医学会役員会開催日について
 清水庶務担当理事から4月に実施した医学会役
 員会開催日に関するアンケートの結果が報告さ
 れ，審議した結果，第4金曜日に開催することにな
 った。
 また，役員会の開催月については継続して検討
 することとした。
 - 2) 次回の役員会は，平成22年10月22日（金）に開
 催することになった。

以上

議事録署名人 竹下 俊行議事録署名人 古川 清憲

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。

- 2) 文献：本論文の内容に直接関係のあるものにとどめ、本文引用順に、文献番号を1. 2. 3. …とつける。文献には著者名（6名以下は全員、7名以上は3名を記載し、4名からはほか、英文はet al.で記載する。）と論文の表題を入れ、以下のように記載する。なお、雑誌の省略名は和文の場合は医学中央雑誌・収載誌目録、欧文誌ではIndex Medicusによる。

- i. 雑誌の記載例
田尻 孝, 恩田昌彦, 秋丸琥甫ほか：成人に対する生体肝移植. J Nippon Med Sch 2002; 69(1): 83.
Katoh T, Saitoh H, Ohno N et al: Drug Interaction Between Mosapride and Erythromycin Without Electrocardiographic Changes. Japanese Heart Journal 44 (2003), 225-234.
- ii. 単行書の記載例
荒木 勤：最新産科学—正常編。改訂第21版, 2002; pp 225-232, 文光堂 東京。
Mohr JP, Gautier JC: Internal carotid artery disease. In Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management (Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA, eds), 2004; pp 75-100, Churchill Livingstone, Edinburgh.

- 3) 図・表、写真：
表題、説明を含め英文で作製する。表はTable 1（表1）、Table 2（表2）…、図はFig. 1（図1）、Fig. 2（図2）…とし本文の欄外に挿入個所を明示する。

表の上には必ず表題、図には図題をつける。また、本文を併読しなくともそれだけでわかるよう実験条件を表の下に簡単に記載することが望ましい。

- 4) 見出し符号：
1, (1), 1), i, (i), i) を基本順位とする。ただし、緒言、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論など論文項目の各項目には見出し符号は必要でない。

- 5) 原則として国際単位系（SI）を用いる。記号のあとにはピリオドを用いない。数字は算用数字を用いる。

9. 原稿採択後は、受理が決定した最終稿を入力した電子データを印字原稿と共に提出する。
10. 論文の採否は、編集委員会が決定する。
11. 投稿前に英文校閲を希望する場合は、事務局にご連絡下さい。（有料）
12. 投稿原稿は原則として返却しない。
13. 著者校正は原則として初校のみとし、指定期限内に返却するものとする。校正は脱字、誤植のみとし、原文の変更、削除、挿入は認めない。
14. 投稿原稿は原則として、その印刷に要する実費の全額を著者が負担する。
15. 別刷を必要とする場合は、所要部数を原稿の表紙に明記する。別刷の費用は著者負担とする。ただし、依頼原稿は別刷50部を無料贈呈する。
16. 投稿論文の提出先

〒113-8602 東京都文京区千駄木1丁目1番5号
日本医科大学事務局学事部大学院課内
日医大医会誌編集委員会

（平成22年9月2日）