

日本医科大学医学会雑誌

第7巻 2011年4月 第2号

目次

INDEX

- 橘桜だより
老人病研究所の近況報告：医学研究を楽しむ 南 史朗 44
- グラビア
急速凍結技法によるラット網膜視細胞外節の超微形態 瀧澤 俊広 46
- 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：
食道アカラシアに対する単孔式腹腔鏡下 Heller-Dor法（II） 野村 務 他 48
- 定年退職教授記念講演会講演要旨
COPDの臨床と研究 木田 厚瑞 50
食道癌手術侵襲と生体反応 笹島 耕二 57
私の研究歴 平岡 保紀 64
日本医大での自分史 黒川 顕 70
肩関節外科への足跡 伊藤 博元 77
- 綜 説
アトピー性皮膚炎病因論における諸問題 幸野 健 83
- 医学教育トピックス
日本医科大学における臨床実習とシミュレーション医学教育 横田 裕行 88
- 基礎研究から学ぶ
3. 遺伝子導入と発現シリーズ：遺伝子導入と発現（1） 折茂 英生 92
- 症例から学ぶ
くも膜下出血に対する脳血管内手術：
脳底動脈先端部破裂動脈瘤に対してコイル塞栓術を施行した1例 松本 学 他 97
- 症例報告
分娩後初回歩行時に起こった排尿失神の2例 平泉 良枝 他 103
- 話 題
自覚的健康度の規定要因 川田 智之 106
- JNMSのページ
Journal of Nippon Medical School Vol. 78, No. 2 Summary 107

日本医科大学医学会
第21回公開「シンポジウム」の開催について

平成23年4月15日

各位

日本医科大学医学会
会長 田尻 孝

日本医科大学医学会では、第21回公開「シンポジウム」を日本医科大学医師会・同窓会の協力を得て、社会的にも関心が高いテーマ「低侵襲手術の潮流」を主題として、下記のように開催いたします。

記

日時 平成23年6月18日(土) 14:00~17:00
会場 日本医科大学橋桜会館2階橋桜ホール
入場料 無料
共催 日本医科大学大学院
後援 日本医科大学医師会・日本医科大学同窓会
主題 「低侵襲手術の潮流」

司会 竹下 俊行 (本学・産婦人科学・教授)
高橋 秀実 (本学・微生物学・免疫学・教授)
片山 泰朗 (本学・内科学(神経・腎臓・膠原病リウマチ部門)・教授)

開会挨拶 日本医科大学医学会会長 田尻 孝

シンポジウム

1. 渡辺美千明 先生 (本学・産婦人科学・病院講師)
2. 濱崎 務 先生 (本学・泌尿器科学・准教授)
3. 喜多村孝幸 先生 (本学・脳神経外科学・准教授)
4. 五十嵐健人 先生 (本学・外科学(内分泌・心臓血管・呼吸器部門)・講師)
5. 中村 慶春 先生 (本学・外科学(消化器・一般・乳腺・移植)・病院講師)

招聘講演

1. 森 俊幸 先生 (杏林大学医学部・外科学(消化器・一般)・教授)
2. 安藤 正明 先生 (倉敷成人病センター・婦人科・副院長)

総合討論

本公開「シンポジウム」は、日本医師会生涯教育制度による講演会として認定されております。受講者には、東京都医師会認定の「生涯教育講座参加証(5単位)」を交付します。

会場までの交通機関：東京メトロ南北線東大前駅下車徒歩10分
東京メトロ千代田線千駄木駅・根津駅下車徒歩10分
都営地下鉄三田線白山駅下車徒歩10分

お問合せ：日本医科大学医学会事務局
〒113-8602 東京都文京区千駄木1丁目1番5号
TEL 03-3822-2131 (内線5314) FAX 03-3822-3759

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 4 月 15 日

会員各位

日本医科大学医学会
会長 田尻 孝

下記により日本医科大学医学会奨学賞候補者を公募します。

1. 応募規定

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

2. 申込方法

応募者は、本学の基礎科学・基礎医学・臨床医学および付置施設の専任の教授（臨床教授・診療教授を含む）からの推薦書を添え、所定の申請用紙²⁾に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)



老人病研究所の近況報告 医学研究を楽しむ

南 史朗


日本医科大学老人病研究所所長
大学院医学研究科/老人病研究所 教授（加齢科学系生体機能制御学）

1954年に設立された老人病研究所が、1990年に現在の武蔵小杉に移転して21年になる。その間に、メディカルサイエンスの世界は大いに発展を遂げ、分子生物学、ゲノム科学、再生医療と、社会の関心を集めつつ進歩してきた。老人病研究所は、老人病を研究する場として生まれたが、昨今では老化は一つの普遍的な生命現象として研究されるようになった。現在の本研究所での活動は、代謝研究と癌研究の二つの柱をもって進められている。最近、本研究所のオリジナル論文としてネイチャー誌に二報が掲載された。一つは水素研究で、一つは癌抑制遺伝子研究である。本稿では、老人病研究所の研究活動の一部をご紹介したいと思う。

生化学部門（細胞生物学分野）では、様々な機能をもち、多くの病気や老化現象に関わっているミトコンドリアを重視しながら、病気の原因と対策を開発しようとする。ミトコンドリアから発せられる電子と酸素が結びつくことで生まれる活性酸素は、その強い酸化力で生活習慣病や老化の原因となることは今や広く知られている。活性酸素のうち遺伝子を破壊する「ヒドロキシルラジカル」などの問題になる活性酸素だけを選択的に排除する抗酸化物質が「水素」であることを発見し、その水素の医療応用への可能性を示した（Ohsawa I, et al: Nature Medicine 2007; 13: 688）。これまでに、モデル動物を用いて、水素水による認知機能低下の改善、抗がん剤シスプラチンによる腎障害の改善、パーキンソン病の改善など、活性酸素種のスカベンジャーとしての働き以外にも水素分子の機能があることが推定された。

免疫部門（遺伝子制御学分野）では、癌抑制遺伝子 p53 を中心に研究が進められている。p53 は代表的な癌抑制因子であり、研究目的は、「どのようにして癌遺伝子が活性化した細胞が、p53 によって選択的に排除されるか」を明らかにすること、すなわち、p53 によるアポトーシスや細胞老化の誘導機構、および癌遺伝子による p53 活性化機構と p53 による転写誘導機構を明らかにすることにある。これらの解析を行うなかで、p53 が NF- κ B の制御を介してグルコース代謝を調節していること、p53 の機能がなくなるとグルコース代謝が上昇してエネルギーの産生が増えること、このことが癌化に重要であることを初めて示した（Kawauchi K, et al: Nature Cell Biology 2008; 10: 611）。これは、癌化の分子機構を考える上で極めて重要であり、新しい癌の治療法の開発につながると考えられる。





疫学部門（生体機能制御学分野）では、ホルモン・生理活性物質を対象として生理学的研究を行っている。糖・タンパク代謝において重要なインスリン・IGF-Iの細胞内シグナル伝達系の変動がどのように生体の恒常性維持に寄与しているのかを解析している。そして、低タンパク質栄養状態の動物では、タンパク質代謝が低下するためにエネルギー消費量も低下するが、余剰となった糖を主に肝臓が取り込んで脂質として蓄積する仕組みが稼働していることを示した（Toyoshima Y, et al.: J Mol Endocrinol 2010; 45: 329）。このような臓器間の連携において、脂肪細胞のホルモン分泌臓器としての病態への役割にも焦点をあてて研究をしている。肥満関連炎症性疾患の病態、特に粥状動脈硬化や急性冠症候群といった血管壁での炎症病態の進展において重要な役割を果たすマクロファージに対するアディポネクチンの抗炎症分子メカニズムを解明し、治療法の開発につなげることを目指している。

病理部門（分子細胞構造学分野）では、血管形成機序およびケロイド発生機序について分子レベルでの解析を行っている。血管は大動脈から毛細血管まで多様な口径サイズをもつ。その形成機構の違いを明らかにし、治療に必要な口径サイズの血管を薬剤によって誘導する新規治療法の開発を目指している。また、武蔵小杉病院形成外科と共同で無瘢痕創傷を目的としたケロイドの発症機構の解析を行っている。マイクロアレイ解析の結果から、IL-6を中心としたシグナルがケロイド発生に深く関与していることを明らかにしており、無瘢痕創傷を目的にその治療を目指した研究にも着手している。

このように、質の高い研究成果をあげるとともに、研究成果の実際の医療への還元こそが、老人病研究所設立当初からの変わらぬ目標である。病院内にある研究所として、医療の現場からの必要性を肌で感じながら研究を行い、単純な個人の興味から始まった研究であっても、いつかは医療に貢献できるように願っている。

（受付：2011年1月28日）

—グラビア—

急速凍結技法によるラット網膜視細胞外節の超微形態

瀧澤 俊広

日本医科大学大学院医学研究科分子解剖学

Ultrastructure of Rat Rod Outer Segments Demonstrated by Quick-freezing Techniques

Toshihiro Takizawa

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

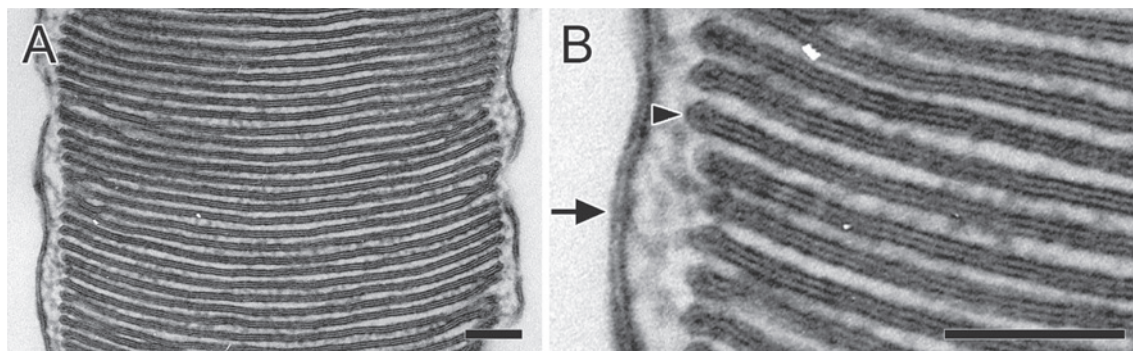


図 1

急速凍結固定法は、生物試料を急速凍結することにより、瞬時に細胞の分子運動を止めるため、秒単位で細胞を物理固定し、より生体に近い微細構造の観察が可能である。光情報は、網膜視細胞外節に存在する光受容膜（円板膜）で受け止められ、電気的（神経）信号に変換され、脳へ情報が伝えられる。外節は、密に積み重なった円板膜で構成されている。従来の化学固定法では、固定剤（グルタルアルデヒドや四酸化オスミウムなど）の組織・細胞中への浸透と分子の架橋に最低数十分を要するため、視細胞外

節円板膜の配列が乱れ、円板膜内腔が拡張したかたちで観察されていた。しかし、急速凍結固定法を用いた超微形態観察から、円板膜は、見事な平行配列を呈し、円板膜内腔は密接して閉じていることが明らかとなった¹。イギリスの詩人 John Keats の頌歌にある “Beauty is truth, truth beauty,” —that is all (Ode on a Grecian Urn) の言葉のごとく、美しい超微形態は解剖学者を魅了する真の対象である。

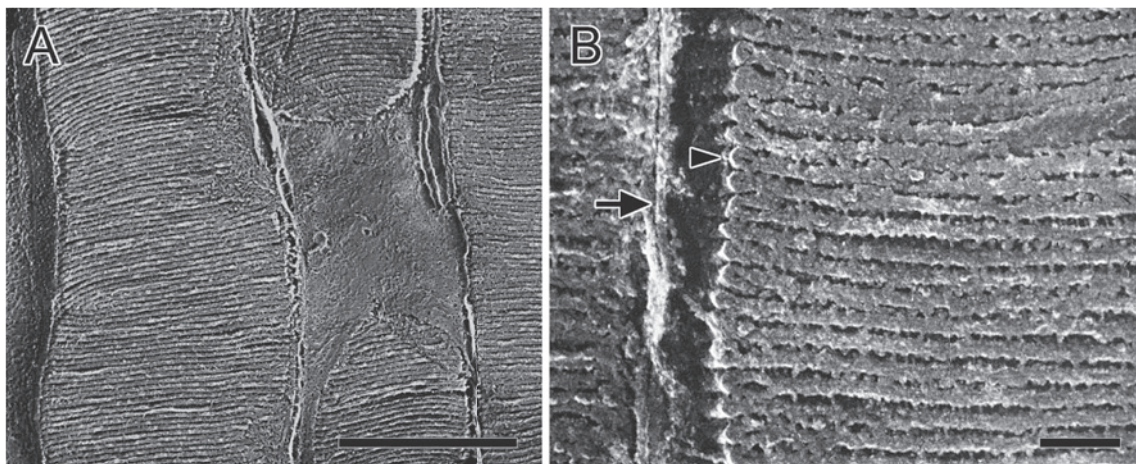


図2

図1 急速凍結置換固定法によるラット桿体視細胞外節の電子顕微鏡像。

ラット網膜を液体窒素温度 (-196°C) に予備冷却した純銅ブロックに圧着して急速凍結し (金属圧着法による急速凍結), -80°C の置換固定液 (グルタルアルデヒド-アセトン) 中に3日間浸漬して凍結置換固定 (ガラス状に凍結した試料内の水を, アセトンにより置換するとともに, グルタルアルデヒドで固定を同時に行う) を行った。四酸化オスmiumによる後固定を行い, エポン樹脂包埋後, 型のごとく超薄切片を作製し, 透過型電子顕微鏡で観察した。A: ラット桿体視細胞外節の低倍像。B: 高倍像。円板膜の内腔は閉じており円板縁ではループ状に反転している (矢尻)。矢印は視細胞の細胞膜を示している。スケールバー 0.1 μm。

図2 急速凍結ディープエッチングレプリカ法によるラット桿体視細胞外節の電子顕微鏡像。

急速凍結したラット網膜試料を, フリーズレプリカ作製装置の中で凍結切断し, 引き続きディープエッチング (冷却したままの真空中で, 切断面の氷を昇華させ, 切断面より下の三次元構造を露出) を行い, 白金-炭素の蒸着をし, レプリカ膜を作製した。蒸着した試料の細胞成分を次亜塩素酸処理で溶解させ, レプリカ膜を回収し, 透過型電子顕微鏡で観察した。A: 桿体視細胞外節の低倍像。B: 高倍像。ディープエッチングにより, 円板膜が密に積み重なった外節の微細構造が, 高解像力で立体観察されている。矢印は視細胞の細胞膜, 矢尻は円板を示している。スケールバー A = ; 1 μm, B = ; 0.1 μm。

文献

1. Yamada E : Morphology of vertebrate

photoreceptors. In *Methods in Enzymology* (Packer L, ed), vol. 81. 1982; pp 3-17, Academic Press, New York.

8. 消化器疾患に対する単孔式腹腔鏡下手術

食道アカラシアに対する単孔式腹腔鏡下 Heller-Dor 法 (II)

野村 務¹ 宮下 正夫¹ 牧野 浩司¹ 萩原 信敏¹ 赤城 一郎¹
 松本 智司¹ 藤田 逸郎¹ 中村 慶春¹ 岩切 勝彦² 内田 英二¹

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病態制御腫瘍内科学

8. Single Incision Laparoscopic Surgery for the Digestive Disease

Laparoscopic Single Port Heller-Dor Operation for Esophageal Achalasia (II)

Tsutomu Nomura¹, Masao Miyashita¹, Hiroshi Makino¹, Nobutoshi Hagiwara¹,
 Ichiro Akagi¹, Satoshi Matsumoto¹, Itsuro Fujita¹, Yoshiharu Nakamura¹,
 Katsuhiko Iwakiri² and Eiji Uchida¹

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

²Department of Pathophysiological Management/Medical Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

消化器疾患に対する腹腔鏡下手術は多くの施設で導入され、手術侵襲や術後疼痛の軽減に寄与してきた。一方で整容性においては腹腔鏡手術により満足度は上がってはいるものの、少しでも創を小さくしてほしいという患者の要求はさらに強まっている。単孔式内視鏡手術は術後にほとんど創が目立たない術式で、ここ1~2年の間にいくつかの疾患において急速に導入されてきた。本稿では食道アカラシアに対する単孔式腹腔鏡下 Heller-Dor 法を紹介する。

通常の腹腔鏡下 Heller-Dor 法は5ポートを挿入するが、本法では臍部に2.5 cmの切開を置き、ここから挿入する鉗子ですべての手術操作を行う。図1Aのように創に wound retractor と手術用の手袋を装着、指の部分を切って挿入したトロカールから鉗子やスコープ(5 mmのフレキシブル腹腔鏡)の操作を行う。肝左葉は心窩部からネイサンソンリトラクターをポートを介さず直接挿入して圧排、術野を確保する。

食道アカラシア手術のポイントは肥厚した腹部食道と胃噴門の筋層を切開して下部食道括約部(lower esophageal sphincter)の圧を低下させること(Heller法)と、術後の逆流性食道炎を予防するため胃を食道に巻きつける噴門形成(Dor法)の2点である。筋層切開はフック型電気メスにて腹部食道6 cm、胃噴門2 cm以上確実に行う(図2A, B)。またDor噴門形成は胃底部を腹部食道前面に貼り付けるように巻きつけ(前方180度の巻きつけ)、3-0非吸収糸にて左側、右側とも4針ずつ固定する(図3A, B, C)。手術終了時の創の写真を図1Bに示す。術後外来受診時には切開創は臍に隠れ、ネイサンソン挿入部もほとんど目立たない。

本手術の最大の利点は整容性にあり主に若い女性が対象となる。通常の5ポートの腹腔鏡下 Heller-Dor 法に比較して手術の難度は格段に高いが、患者側の希望に応えるために安全性を担保した上で本術式を選択することは今後さらに多くなると考えられる。

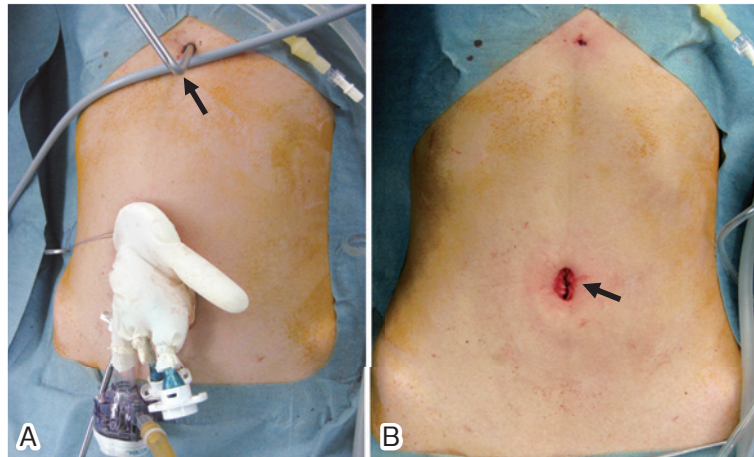


図1 A：臍部の2.5cmの創に手術用手袋を装着，その指の部分からトロカールを入れ気腹する．心窩部にはネイサンソンリトラクター（矢印）を入れ，肝臓左葉を圧排し，視野の確保を行う．
B：臍部の創（矢印）は臍の形に合わせて切開している．

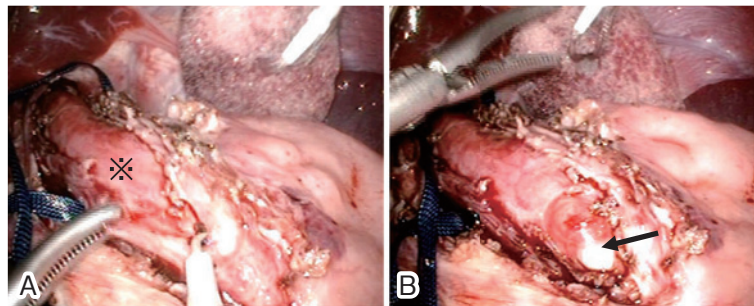


図2 A：粘膜（※）を残し食道筋層を十分に切開する．
B：筋層切開終了した状態．胃の粘膜（矢印）が確認できるまで，十分に切開を行う．

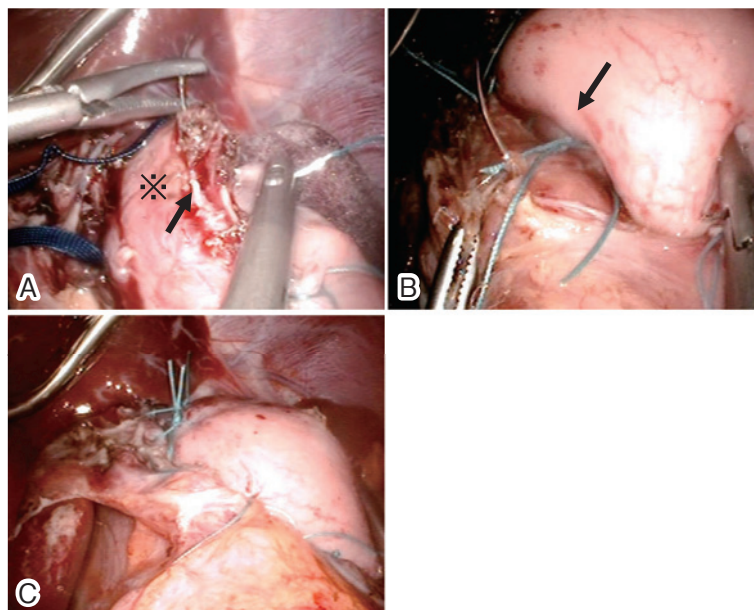


図3 A：切開した食道筋層の左側（矢印）に胃低部小弯側を縫着する．※は食道粘膜．
B：食道筋層の右側に胃低部大弯側前壁（矢印）を縫着し，露出した食道粘膜を覆うようにする．
C：前方180度の巻きつけが完成．



木田 厚瑞 教授

略 歴

- | | | | |
|---------|---|----------|--|
| 1970年3月 | 金沢大学医学部卒業 | 1982年4月 | 東京都老人医療センター呼吸器科医長 |
| 1975年3月 | 金沢大学大学院医学研究科修了（医学博士） | 1994年4月 | 東京都老人医療センター呼吸器科部長 |
| 1975年4月 | 東京都老人医療センター呼吸器科勤務 | 2001年4月 | 日本医科大学客員教授 |
| 1977年8月 | カナダ, Winnipeg, University of Manitoba 病理学教室, lecturer（～1980年3月） | 2003年8月 | 日本医科大学内科学第四講座（2006年4月より, 内科学講座呼吸器・感染・腫瘍内科部門）教授 |
| 1980年4月 | 東京都老人医療センター呼吸器科勤務 | 2003年11月 | 日本医科大学呼吸ケアクリニック所長 |
| | | 2011年3月 | 日本医科大学定年退職 |

所属学会

- | | |
|---|---|
| 日本内科学会 指導医, 認定医 | American College of Chest Physicians |
| 日本呼吸器学会 指導医, 専門医, 代議員 | Asian Pacific Society of Respiriology |
| 日本老年病学会 指導医, 専門医, 評議員 | European Respiratory Society |
| 日本呼吸ケアリハビリテーション学会 理事長 (2010～), 会長 (2008～9), 評議員 | American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation |
| American Thoracic Society | |

主な研究領域

- | | |
|-----------------------------|-----------------------|
| COPD, 気管支喘息, 慢性呼吸不全, 在宅呼吸ケア | 肺の成長, 発育, 加齢に関する基礎的研究 |
|-----------------------------|-----------------------|

受 賞

| | | | |
|----------|------------------|----------|------------------------------|
| 1994年4月 | 日本胸部疾患学会賞(熊谷賞) | 2002年6月 | 東京都板橋区長, 表彰 |
| 1997年10月 | 環境庁長官, 表彰 | 2005年11月 | 第14回ニューモフォーラム賞 |
| 1999年12月 | 東京都老人医療センター村上元孝賞 | 2006年8月 | 三菱財団, 「COPDの地域医療連携」, 表彰および助成 |
| 2001年9月 | 第9回ニューモフォーラム賞 | | |

研究班

| | | | |
|-------------|---|-------------|--|
| 1994年～1996年 | 環境庁委託研究「高齢・重症の慢性閉塞性肺疾患患者の日常生活及び保健指導の在り方に関する研究」班長 | 2006年～2008年 | 環境省委託研究「COPD患者の病期分類等に応じた健康管理支援, 保健指導の実践及び評価手法に関する調査研究」班長 |
| 1997年～1999年 | 厚生労働省科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)「高齢者閉塞性肺疾患における総合的ケアのあり方に関する研究」班長 | 2008年 | 厚生労働省科学特別研究事業「たばこ関連疾患の予防のための効果的な禁煙教育及び普及啓発活動に関する研究」班長 |
| 1997年～1999年 | 環境省委託研究「高齢・重症の患者の日常生活, 保健指導等のあり方に関する研究」班長 | 2010年～2012年 | 科学研究費補助金(基盤研究(C))「喫煙関連呼吸器疾患へのニコチン受容体遺伝子多型の関与の検討」主任研究者 |
| 2000年～2002年 | 環境省委託研究「高齢者の気管支ぜん息, 慢性気管支炎, 肺気腫の保健指導等に関する研究」班長 | 2010年～2014年 | 独立行政法人医薬基盤研究所委託研究「慢性閉塞性肺疾患(COPD)の増悪に対するグリコサミノグリカンを用いた新規治療法の開発」(班長 谷口直之) 班員 |
| 2003年～2005年 | 環境省委託研究「慢性閉塞性肺疾患(COPD)の早期診断, 早期治療を目的とした地域連携の進め方に関する研究」班長 | | |

雑誌編集委員

The Lung : Perspectives, 編集主幹
Geriatrics Gerontology International, Associate editor

日本呼吸器学会雑誌, 編集委員

記念講演会要旨

COPD の臨床と研究

木田 厚瑞

内科学講座（呼吸器・感染・腫瘍部門）

日本医科大学呼吸ケアクリニック

COPD は近年、患者数、死亡者ともに世界中で急増している。WHO によれば 1990 年に COPD は死亡原因の第 6 位、2008 年に第 4 位であったが 2020 年には 3 位になると推測されている。わが国では 1999 年の厚生労働省の調査によると COPD の患者数は約 21 万人、死亡者数は約 13,000 人であった。しかし 2001 年に実施された疫学研究では 40 歳以上の 8.6% に当たる 530 万人を超える人と推定されている。しかもこの調査で COPD は高齢者に多いことが判明した。社会の高齢化が進む中で患者数は今後、ますます増加すると予測されている。

COPD を中心とする専門性の高い外来診療と臨床研究を目指し 2003 年に日本医科大学呼吸ケアクリニックが開設され、所長を拝命し丸 7 年が経過した。呼吸ケアクリニックは、旧第 4 内科主任教授 工藤翔二先生（現名誉教授）の全面的なバックアップにより開設、以来、同教室の協力のもとに一体化して運営を行ってきた。予想を上回る経営と臨床研究を展開させることができたが、多くの関係各位のご協力に対し衷心よりお礼を申し上げたい。

1. 運営の経過

以下の 4 点を基本的な運営方針とした。1) 専門性の高い呼吸器診療の実施。主な対象疾患は COPD と喘息に加え睡眠時無呼吸症候群とした。いずれも呼吸器領域の慢性疾患であり生活習慣病であるという共通点がある。2) 患者サービスの向上。看護師、栄養士の協力を得て疾患の治療に必要な日常生活の指導を個別的に徹底してきた。また予約制とし待ち時間をできるだけ短くするようにした。3) 医療連携の重視。慢性疾患では合併症、併存症の種類が多い。また高齢患者が多いのでかかりつけ医との連携を推進してきた。4) 情報の発信源となる。Translational research としての臨床研究を推進し、メディアを通じた啓蒙活動を通じ広く社会に貢献していくことを目指してきた。

7 年間の受診者の総数は、約 8,500 人に達した。内訳では COPD と喘息が各 25%、睡眠時無呼吸症候群が約 40% であり、専門性の高い診療が実施されている。また受診患者の地域性では約 60% が都内全域、次いで埼玉、千葉、神奈川の順でありその他、少数例ではあるが外国を含む広範な地域からの受診がある。診療情報提供の発行による医療連携を推進しており毎月の発行枚数は平均、200 枚を超えている。在宅酸素療法患者は約 180 名、睡眠時無呼吸症候群に対する CPAP 治療実施は約 700 名に達した。この点からも専門性の高い診療が実施されているといえる。経営面では幸い一貫して黒字経営が維持されてきた。

2. COPD の臨床研究の推進

COPD はきわめて heterogeneous な疾患であるからまず厳密な診療を行い clinical phenotype を明らかにすること、十分な follow-up 体制を組むことを行ってきた。また患者サイドに立った QOL の改善のための研究などはそのまま臨床研究のテーマとしてきた。集客のための努力は啓発、啓蒙活動と一体化して進めてきた。

研究面では英国、Plymouth 大学、Peninsula Medical School との共同研究を進め、LINQ (The Lung Information Needs Questionnaire)、DOSE index の開発を行った。前者は患者の自己管理ツールとして使われ、後者は開業医が管理するための評価方法であり、オランダも加えた多施設調査として報告した。その他、呼吸ケアに関する臨床研究により 5 人が研究論文をまとめ学位を取得した。

また COPD の基礎研究として一塩基多型 (SNPs) に関する研究を進めてきた。厚労省科学研究費により基盤研究として共同研究を拡大し、大阪大学の生化学グループ、理化学研究所と COPD の増悪に対する治療薬としての創薬研究を実施を進めている。また東京医科歯科大学、東京都健康長寿医療センター (旧東京都老人医療センター) の剖検例約 1,500 例について肺気腫を伴う多臓器病変の併存という立場から SNPs の研究を進めている。

3. 社会的貢献

呼吸ケアは特にチーム医療の推進が必須であるがその体制は整備されていなかった。そこで日本呼吸ケア・リハビリテーション学会の理事長としてその活動を通じて慢性呼吸器疾患の認定看護師制度を軌道に乗せた。専門看護師だけでなく広くチーム医療の充実を図るため呼吸ケア指導士制度の推進を行っている。

日本医師会と協力し、平成 22 年 12 月 16 日、日本医師会、日本呼吸器学会、日本呼吸ケア・リハビリテーション学会、結核予防会の 4 団体が協力し日本 COPD 対策推進会議を設立するに至り同会議の副会長として今後 COPD の対策を国民運動として推進していくことになった。

主たる研究業績

単行書

- | | | | | |
|---|--|--|------|-----------|
| 1. Secretory leukoprotease inhibitor concentrations in serum as an indicator for pneumonia in the elderly | New Horizons in Aging Science | The Organizing Committee of Gerontology, University of Tokyo Press | 1992 | 176—177 |
| 2. The Japanese Perspective | Third Edition. Pulmonary Rehabilitation: Guidelines to Success | Lippincott Williams & Wilkins | 2000 | 655—659 |
| 3. Quality of Life Measures in Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Japanese Perspectives | Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures | Srpringer Co, NY | 2009 | 2759—2777 |
| 4. Progress and Perspectives of Home Oxygen Therapy in Japan | Adventures of an Oxy-Phile 2 | Snowdrift Pulmonary Conference, Inc | 2010 | 130—140 |
| 5. Comprehensive pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease | International Encyclopedia of Rehabilitation (http://cirrie.buffalo.edu/encyclopedia/article.php?id=295&language=en) | The Center for International Rehabilitation Research Information and Exchange (CIRRIE) | 2010 | 1025—1030 |

原 著

- | | | | | |
|--|--|------|-----|-----------|
| 1. Alterations in DNA synthesis and cellular constituents in mouse lung following bleomycin injections | Am J Respir Cell Mol Biol | 1992 | 6 | 190—196 |
| 2. Measurement of elastin peptides in urine by enzyme-linked immunosorbent assay: Comparison of determinations of elastin peptides levels using different antibodies | Jpn J Clin Chem | 1993 | 22 | 85—92 |
| 3. Quality of life measurements using a linear analog scale for elderly patients with chronic lung disease | Internal Medicine | 1993 | 32 | 832—836 |
| 4. Lung structure and elastic recoil properties hereditary diabetes mellitus in KK-mice, C57 black mice, and F1 hybrids | J Lab Clin Med | 1993 | 122 | 524—532 |
| 5. Changes in the activities of DNA polymerases in growing rat lungs | Scand J Clin Lab Invest | 1994 | 54 | 423—429 |
| 6. Morphological studies of growth and aging in the lungs of Fischer 344 male rats | Exp Gerontol | 1994 | 29 | 553—567 |
| 7. A morphologic study of lung secretory leukoprotease inhibitor in pneumonia | Am J Respir Crit Care Med | 1995 | 151 | 1576—1581 |
| 8. Induction of DNA polymerase β and γ in the lungs of age-related oxygen tolerant rat | Mech Ageing Dev | 1995 | 85 | 95—107 |
| 9. Importance of diffuse aspiration bronchiolitis caused by chronic occult aspiration in the elderly | Chest | 1996 | 110 | 1289—1293 |
| 10. Expression of immunoreactive activin A protein in remodeling lesions associated with interstitial pulmonary fibrosis | Am J Pathol | 1996 | 148 | 707—713 |
| 11. Detection of human T lymphotropic virus type I proviral DNA in patients with diffuse panbronchiolitis | Respirology | 1996 | 1 | 139—144 |
| 12. Changes in alveolar capillary formation in growing rat lung by repeated injections of a lathyrogen | Growth Dev Aging | 1996 | 60 | 153—162 |
| 13. Effects of cigarette smoking on the serum concentration of lung surfactant protein A (SP-A) | Eur Respir J | 1997 | 10 | 2124—2126 |
| 14. Pulmonary rehabilitation program survey in North America, Europe, and Tokyo | J Cardiopulmonary Rehabil | 1998 | 18 | 301—308 |
| 15. Extensive involvement of the myocardium and the cardiac conduction system in a case of Wegener's granulomatosis | Jpn Heart J | 1999 | 40 | 509—515 |
| 16. Guided self-care using daily recording of peak expiratory flow and diary description for chronic airflow obstruction in the elderly | Geriatrics and Gerontology International | 2001 | 1 | 18—24 |

- | | | | | |
|--|--|------|-----|------------|
| 17. Factors determining outcome in elderly patients with severe COPD on long-term domiciliary oxygen therapy | Monaldi Arch Chest Dis | 2001 | 56 | 195—201 |
| 18. Inverse association between daily and sleep activity and related factors in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma | Allergology International | 2002 | 51 | 39—45 |
| 19. Gender crossover of lung function | Geriatrics and Gerontology International | 2002 | 2 | 127—130 |
| 20. Protein malnutrition in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease | Geriatrics and Gerontology International | 2002 | 2 | 131—137 |
| 21. A comparison of bone mineral density in elderly female patients with COPD and bronchial asthma | Chest | 2002 | 122 | 1949—1955 |
| 22. A clinical study of idiopathic pulmonary fibrosis based on autopsy studies in elderly patients | Internal Medicine | 2003 | 42 | 483—489 |
| 23. Usefulness of a linear analog scale questionnaire to measure health-related quality of life in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease | J Am Geriatr Soc | 2003 | 51 | 1131—1135 |
| 24. Long-term effectiveness of an inpatient pulmonary rehabilitation program for elderly COPD patients: comparison between young-elderly and old-elderly groups | Respirology | 2004 | 9 | 230—236 |
| 25. Correlation between symptoms, chest radiographs, pulmonary function tests and severity of emphysema on autopsy lungs in elderly patients | Geriatrics and Gerontology International | 2005 | 5 | 29—36 |
| 26. Both generic and disease specific health-related quality of life are deteriorated in patients with underweight COPD | Respir Med | 2005 | 99 | 624—630 |
| 27. The impact of dyspnoea and leg fatigue during exercise on health-related quality of life in patients with COPD | Respirology | 2005 | 10 | 485—490 |
| 28. Screening for suspected chronic obstructive pulmonary disease with an eleven-item pre-interview questionnaire (11-Q) | Internal Medicine | 2006 | 45 | 1201—1207 |
| 29. The treatment of refractory pneumothorax in diffuse panbronchiolitis by intravenous administration of coagulation factor XIII concentrate | J Nippon Med Sch | 2006 | 73 | 89—92 |
| 30. Gender-associated differences in dyspnoea and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease | Respirology | 2007 | 12 | 427—432 |
| 31. Environmental influence on the measurement of exhaled nitric oxide concentration in school children: special reference to methodology | J Nippon Med Sch | 2007 | 74 | 30—36 |
| 32. Correlation between bronchodilator responsiveness and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease | Allergology International | 2007 | 56 | 15—22 |
| 33. Extent of emphysema on HRCT affects loss of fat-free mass and fat mass in COPD | Internal Medicine | 2009 | 48 | 41—48 |
| 34. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease—The DOSE index | Am J Respir Crit Care Med | 2009 | 180 | 1189—1195 |
| 35. Emphysema on imaging is associated with quality of life in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease | Geriatrics and Gerontology International | 2010 | 10 | 17—24 |
| 36. Polymorphism of SERPINE2 gene is associated with pulmonary emphysema in consecutive autopsy cases | BMC Medical Genetics | 2011 | | (in press) |
| 37. Presence of in-home caregiver and health outcomes of older adults with chronic obstructive pulmonary disease | J Am Geriatr Soc | 2011 | 59 | 44—49 |
| 38. Efficient integrated education for older patients with chronic obstructive pulmonary disease using the Lung Information Needs Questionnaire | Geriatrics and Gerontology International | 2011 | | (in press) |

総 説

- | | | | | |
|--|---|------|----|---------|
| 1. Home respiratory care—Domiciliary oxygen and ventilator therapies | Asian Med J | 1999 | 42 | 265—272 |
| 2. Home oxygen therapy for elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. Current problems and perspectives in Japan | Recent Res Devel Resp Critical Care Med | 2002 | 2 | 169—179 |

- | | | | | |
|--|------|------|----|-------|
| 3. Home respiratory care of the elderly with chronic respiratory failure | JMAJ | 2003 | 46 | 19—26 |
|--|------|------|----|-------|

著 書

- | | | |
|-------------------------------------|------------|------|
| 1. 包括的呼吸リハビリテーション—チーム医療のためのマニュアル | メディカルレビュー社 | 1998 |
| 2. 肺の話 | 岩波書店 | 1998 |
| 3. 在宅呼吸ケアのデザイン | 日本医事新報社 | 2001 |
| 4. 息切れを克服しよう：患者さんのための包括的呼吸リハビリテーション | メディカルレビュー社 | 2002 |
| 5. 「老い」に克つ | 東京新聞社刊 | 2003 |
| 6. 知られざる肺の病気 COPD | 講談社 | 2004 |
| 7. COPD の早期発見と治し方 | 主婦と生活社 | 2004 |
| 8. 在宅酸素療法—新しいチーム医療をめざして 第2版 | 医学書院 | 2006 |
| 9. LINQ による包括的呼吸ケア | 医学書院 | 2006 |
| 10. 慢性呼吸不全の包括的呼吸ケア | 南江堂 | 2007 |
| 11. 肺の生活習慣病 (COPD) | 中公新書 | 2008 |



笹島 耕二 教授

略 歴

- | | | | |
|---------|----------------------------------|----------|--|
| 1970年3月 | 日本医科大学卒業 | 1979年3月 | 医学博士を授与される |
| 1970年6月 | 日本医科大学研究生入籍 | 1983年7月 | Expert, 米国国立がん研究所へ留学 (1986年1月27日まで) |
| 1972年7月 | 国立横須賀病院派遣 | 1986年10月 | 日本医科大学講師 |
| 1973年4月 | 日本医科大学大学院医学研究科入学 (病理系第二病理学専攻) | 1990年8月 | 客員教授, ザールランド大学遺伝学研 究所 (1990年11月12日まで) |
| 1973年4月 | 国立がんセンター 研究所生化学部国内研修 | 1994年4月 | 日本医科大学助教授 |
| 1975年3月 | 同 国内研修帰校 | 2002年8月 | 付属多摩永山病院外科 |
| 1975年3月 | 日本医科大学大学院医学研究科退学 | 2005年10月 | 日本医科大学教授 |
| 1975年4月 | 日本医科大学医員助手代理 | 2006年4月 | 多摩永山病院外科部長 |
| 1977年4月 | 日本医科大学第一外科助手 | 2011年3月 | 日本医科大学定年退職 |

所属学会 (資格)

- | | |
|-----------|-----------|
| 日本医科大学医学会 | 日本消化器外科学会 |
| 日本外科学会 | 日本食道学会 |
| 日本臨床外科学会 | 日本癌学会 |

所属学会役員

- | | |
|----------------|-----------|
| 日本外科学会専門医, 指導医 | 日本食道学会評議員 |
|----------------|-----------|

賞 罰

1979 年度 日本医科大学同窓会賞医学研究助成金受賞

科学研究費

| | | | |
|---------------|--|---------------|--|
| 1978 年～1981 年 | 厚生省がん研究班, 実験食道がん と臨床との対比による治療法の研 究. (飯塚班) 班員 | | 領域 DNA コピー数の迅速定量法 の開発) 研究分担者 (課題番号: 16591362) |
| 1993 年～1994 年 | 文部省科学研究費, 一般研究 (C) (食道癌手術侵襲と脂質過酸化反 応) 研究代表者 (課題番号: 05671094) | 2005 年～2007 年 | 日本学術振興会科学研究費補助 金, 一般研究 (C) (外科手術にお ける免疫反応の性差と DHEA の関 連に関する研究) 研究分担者 (課 題番号: 17591356) |
| 1995 年～1996 年 | 文部省科学研究費, 一般研究 (C) (潰瘍性大腸炎における一酸化窒素 の変動と薬剤抵抗) 研究代表者 (課 題番号: 07671433) | 2007 年～2008 年 | 日本学術振興会科学研究費補助 金, 一般研究 (C) (手術侵襲後の 生体反応におけるアディポサイト カインの役割に関する研究) 研究 分担者 (課題番号: 19591518) |
| 1999 年～2000 年 | 文部省科学研究費, 基盤研究 (C) (可溶性 TNF レセプターによる敗 血症の病態解明と治療) 研究代表 者 (課題番号: 11671283) | 2008 年～2010 年 | 日本学術振興会科学研究費補助 金, 一般研究 (C) (手術侵襲後の 性差医療における脂肪細胞の役割 とピオグリタゾン投与の有効性) 研 究分担者 (課題番号: 20591537) |
| 2004 年～2006 年 | 日本学術振興会科学研究費補助 金, 一般研究 (C) (胃癌組織の定 量的 PCR 法を用いた特定分子標的 | | |

記念講演会要旨

食道癌手術侵襲と生体反応

笹島 耕二

外科学 (消化器・一般・乳腺・移植部門)

多摩永山病院消化器外科・乳腺外科・一般外科

はじめに

1970年卒業、第1外科学教室(故代田明郎教授)入局以来40年にわたり、診療、研究を継続できたこと大変感謝しています。当時、食道癌の治療は、切除不能例が多く、放射線療法に依存していました。切除可能例でも、開胸・開腹を伴い、術後合併症も高頻度で、在院死は30%を超えていました。そこで、この度の講演のきっかけとなる安全な手術や術後管理についての研究を始めました。手術侵襲(surgical stress)後の生体防御反応(host defense response)は、1932年、イギリスの病理学者のCuthbertsonが引き潮、満ち潮にたとえ術後のhypermetabolicな状態は満ち潮で、現在のSIRS(systemic inflammatory response syndrome)を示し、その遷延は感染から多臓器傷害(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)に進行する。非感染例では、約7日間で炎症反応は収束すると報告された。1980年代、サイトカインの研究が進み、手術侵襲についても、それまでの神経内分泌反応では説明が困難であった発熱、疼痛、c-reactive protein (CRP)の上昇がTNF- α 、Interleukin-1 (IL-1)、IL-6などによることが報告された。しかし、所属マクロファージがどのようなシグナルで活性化するのか? や好中球・単球の遊走、貪食などの機序の解明が望まれていた。その炎症反応はadaptive immunity(獲得免疫)に対しinnate immunity(自然免疫)と呼ばれている。

自然免疫(innate immunity)のしくみ

手術あるいは外傷(および感染)時、壊死を来した細胞が放出する、damage-associated molecular patterns (DAMPs)あるいはalarminsと呼ばれるシグナル(DNA, defensin, HMGB-1, IL-1, 尿酸など)と単球(patrolling monocytes)および所属のマクロファージ(resident macrophages)に発現するpattern recognizing receptors (Toll-like receptors; TLRs, RAGE)が結合し活性化する。産生、放出されたTNF- α 、IL-6、ケモカインが多核白血球(polymorphonuclear neutrophils, PMN)の遊走を促す。その後、炎症性単球(inflammatory monocytes)がPMNの指令で遊走する。PMNの顆粒(granules)は多くの抗菌物質、活性酸素、蛋白分解酵素とalarminsを含み細菌の貪食に働く。貪食が終りapoptosisを来したPMNは自己を知らせるシグナルを発しマクロファージに認識、貪食される。さらに、Lipoxinなどの指令は炎症性単球の遊走を終焉させ、創傷治癒に向かう。このとき、PMNはalarminsにより活性、成熟した樹状細胞と協調しadaptive immunityへの橋渡しをする。

食道癌術後のIL-6の推移と役割

IL-6はTNF- α 、IL-1に比べその働きの研究が遅れていた。1992年Baigrieらにより初めて術後の血中での推移が報告された。TNF- α 、IL-1は手術開始直後に、数pg/mLと微量検出され、速やかに低下する。それらの半減期は数分~20分である。IL-6は、術直後あるいは第1病日にピークを示し以後低下する。しかし、合併症群では第5病日以後再上昇する。そのピーク値は侵襲の大きさ(程度)と相関し、胆嚢摘出術で平均100 pg/mL、胃切除術、大腸癌手術で200 pg/mLに対し、食道癌手術では500 pg/mLと胆石手術の5倍、胃、大腸癌手術の2.5倍であった。最近のrecombinant human IL-6を静注投与した研究では、PMN、IL-1ra、cortisolおよび可溶性TNFレセプター(sTNFR)などの炎症性メジエーターの上昇、増加が示された。さらに、内皮細胞の活性化を介し単球の遊走促進に働く。術後合併症は、その80%が手術侵襲による急性肺障害に起因するventilator-associated pneumonia (VAP)と呼ばれる肺炎であり、第3~4病日に発症する。肺炎、ARDS発症時の重傷度とIL-6値の相関が報告されている。

PMN, 単球の遊走

innate immunityに重要な働きをするPMNと単球は、サイトカイン、ケモカインの刺激による活性化や血管透過性の亢進とともに、炎症の場に向かう。このとき、PMNはrollingとadhesionの過程をとる。まず、血小板、内皮細胞、PMNに発現するP-, E-, L-selectinと糖タンパク質のligandsが結合し内皮細胞上をrollingし、次に、integrinと内皮細胞に発現するligand (receptor)であるICAM-1が結合し、緩やかに接着し数時間で遊走の準備が終了し、次のシグナルまで内皮細胞上を数分～数10分間泳いで待機している。遊走の必要のない時、接着は解消される。1～2日後、炎症性単球は主にPMNの指令によりintegrin, VCAM-1を介し遊走する。遊走中、細胞上のligandsは切離、可溶化し血中で上昇する。しかし、血管内から間質(血管外)への遊走には多くの分子が関与し現在も研究が進んでいる。食道癌手術後では、PMN上のL-selectinの発現と、遊走の事実を示す血中可溶性P-selectinは上昇したが、可溶性L-selectinの変動は認められなかった。可溶性ICAM-1は両群で第3病日以後上昇し、合併症群で有意に高値を示した。可溶性VCAM-1は合併症群のみ上昇し、非合併症群では変動はみられなかった。以上の結果は、PMNおよび引き続き炎症性単球の遊走はマクロファージ、内皮細胞に制御され、感染の有無で異なることが明らかになった。非合併症例では、2次的なサイトカインの上昇は認められず、炎症性単球の動員は、術後比較的早期に抑制されることが示唆された。

PMNと単球/マクロファージの老化

術後合併症は高齢者、男性、もちろん喫煙者に高率である。術後のIL-6値の上昇ばかりでなく、術前値も高齢者で高いことが報告されている。PMNは老化に伴いchemokinesis(走行スピード)はあまり変化がみられないが、chemotaxis(到達までの時間)の延長として知られる。さらに、炎症の場では、通常数日の寿命がapoptosisにより短縮する。単球/マクロファージではTLR発現の減少による、alarmin刺激に対する活性化の低下である。機能そのものより制御能の異常であり、“inflamm-aging”あるいは“macroph-aging”と呼ばれている。

メジエーターと術後肺炎

以上、分子生物学的手法による成果について述べてきたが、現実の臨床の場に戻り、バイタルサイン、生化学検査、IL-6, sTNFR値と術後合併症(肺炎)発症との関連について検討した。第1病日(あるいは術直後)のIL-6値1000 pg/mL以上、顆粒球数5000/ μ L以下の群で合併症が有意に高率であった。このとき、IL-6, PMNエラストラーゼ, sTNFR値はたがいに正の、IL-6と顆粒球数は負の相関を示した。TNF- α のインヒビターで防御に働くsTNFRと攻撃因子であるIL-6との比(sTNFR/IL-6)は、合併症群で非合併症群の50%以下と有意に低値であった。リンパ球数は第3病日にapoptosisにより術前の約30%に減少し、以後回復するが合併症、非合併症群間に有意差は認められなかった。多変量解析でIL-6, sTNFRとその比は独立した予後規定因子であった。以上、術後合併症の発生は、攻撃(侵襲)が過大、あるいは防御能の低下がその一因であることが示された。

まとめ

現在では、侵襲軽減のため、麻酔導入時のメチルプレドニソロン投与、胸腔鏡下手術が広く普及し安全な手術が可能になったが、まだ術死亡率は5%弱である。最近、迷走神経が抗炎症性に働くことや好中球の顆粒に含まれる抗菌物質は耐性がなく、これまでの抗生物質に代わる薬剤として開発、研究が進んでいる。さらなる手術成績向上のためには、分子生物学による生体防御反応の機序の解明は不可欠であり、その理解は技術の進歩に相乗的效果を示すと考えられた(molecular-based surgery)。最後に、本日講演の成果は、旧第1外科および多摩永山病院外科の皆様の協力、支援によるもので深く感謝します。

主たる研究業績

| | | | | |
|---|-----------------------------|------|-----|-----------|
| 1. Purification and properties of α,α -trehalase from the rat small intestine | Biochem Biophys Acta | 1975 | 403 | 139—146 |
| 2. Changes in pepsinogen isozymes in stomach carcinogenesis induced in rats by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine | J Natl Cancer Inst | 1975 | 55 | 925—930 |
| 3. Carcinogenicity of a food additive, AF-2 in hamsters and mice | J Cancer Res Clin Oncol | 1977 | 89 | 61—68 |
| 4. Esophageal and gastric cancers with metastases induced in dogs by N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine | J Natl Cancer Inst | 1977 | 58 | 1789—1794 |
| 5. Induction of liver tumors in rats by sodium nitrite and methylguanidine | J Cancer Res Clin Oncol | 1977 | 90 | 89—94 |
| 6. Induction of intestinal metaplasia in the stomachs of rats by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine | J Natl Cancer Inst | 1978 | 61 | 141—143 |
| 7. Promoting action of croton oil on gastroduodenal carcinogenesis by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats | J Cancer Res Clin Oncol | 1979 | 93 | 323—327 |
| 8. Intestinal metaplasia and adenocarcinoma induced in the stomach of rats by N-propyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine | J Cancer Res Clin Oncol | 1979 | 94 | 201—206 |
| 9. Application of a percutaneous transhepatic cholangiofiberscope for endoscopic examination of the esophagus in rats | Gann | 1980 | 71 | 735—736 |
| 10. Cytochemical localization of alkaline phosphatase in intestinal metaplasia of the human stomach | Histochem J | 1981 | 13 | 57—63 |
| 11. Seedling leiomyoma of the esophagus and esophagogastric junction zone | Hum Pathol | 1981 | 12 | 1006—1010 |
| 12. Early changes of dog esophageal mucosa induced by N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine | Gann | 1981 | 72 | 880—885 |
| 13. Sequential morphological studies of the esophageal carcinoma of rats induced by N-methyl-N-aminonitrosamine | Eur J Cancer Res Clin Oncol | 1982 | 18 | 559—564 |
| 14. Junctions between intraepithelial carcinoma and non-neoplastic tissue of the esophagus | Acta Pathol Jpn | 1984 | 34 | 785—796 |
| 15. Light and electron microscopic studies of perineural invasion by esophageal carcinoma | J Natl Cancer Inst | 1985 | 74 | 987—993 |
| 16. Effects of tumor promoters and cocarcinogens on growth and differentiation of cultured human esophageal epithelial cells | J Natl Cancer Inst | 1987 | 78 | 419—423 |
| 17. Intraductal spread of esophageal squamous cell carcinoma | Cancer | 1987 | 59 | 1751—1757 |
| 18. Multiple organ failure following surgical treatment of advanced gastric carcinoma | Jpn J Surg | 1988 | 18 | 705—708 |
| 19. Polypoid squamous cell carcinoma of the esophagus | Cancer | 1989 | 64 | 94—97 |
| 20. Morphological heterogeneity of esophageal carcinoma | Acta Pathol Jpn | 1989 | 39 | 180—189 |
| 21. Differential effects of cigarette smoke condensate and its fraction on cultured normal and malignant bronchial cells | Exp Pathol | 1990 | 38 | 19—28 |
| 22. Preoperative assessment of the length of the stomach for esophageal substitution | Surg Gynecol Obstet | 1990 | 170 | 257—258 |
| 23. Prognostic significance of intramural metastasis in patients with esophageal carcinoma | Cancer | 1990 | 65 | 1916—1918 |
| 24. Serum neuron-specific enolase as a marker of small cell carcinoma of the esophagus | J Clin Gastroenterol | 1990 | 12 | 384—388 |
| 25. Assessment of adventitial involvement of esophageal carcinoma by endoscopic ultrasonography | Surg Endosc | 1990 | 4 | 195—197 |
| 26. Double lamina mucosae in Barrett's esophagus | Hum Pathol | 1991 | 22 | 1158—1161 |
| 27. Multiple polyps of esophagus, stomach, and rectum accompanying rectal cancer in a patient with constitutional chromosomal inversion | Cancer | 1993 | 71 | 672—676 |
| 28. Adenoma accompanied by superficial squamous cell carcinoma of the esophagus | Cancer | 1993 | 71 | 2435—2438 |
| 29. Increases in pulmonary artery pressure and cardiac output due to the inhibition of nitric oxide synthesis during operative stress | Surg Today | 1995 | 25 | 927—929 |

- | | | | | |
|---|---|------|-----|-----------|
| 30. Changes in urinary nitrate and nitrite during treatment of ulcerative colitis | Digestion | 1996 | 57 | 170—173 |
| 31. The effect of preoperative high-dose methylprednisolone administration attenuating the metabolic response following oesophageal resection | Eur J Surg | 1997 | 163 | 511—517 |
| 32. Telomerase activity in esophageal carcinoma | J Surg Oncol | 1997 | 66 | 88—92 |
| 33. Glucocorticoid attenuates a decrease of antithrombin III following major surgery | J Surg Res | 1998 | 79 | 158—163 |
| 34. Serum level of cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) indicates tumour stage and prognosis of squamous cell carcinoma of the oesophagus | Med Oncol | 1999 | 16 | 31—37 |
| 35. Primary undifferentiated small cell carcinoma of the esophagus | Hum Pathol | 1999 | 30 | 216—221 |
| 36. Detection of T cell apoptosis after major operations | Eur J Surg | 1999 | 165 | 1020—1023 |
| 37. Telomere shortening with aging in human esophageal mucosa | Age | 1999 | 22 | 95—99 |
| 38. Correlation of telomere lengths in normal and cancers tissue in the large bowel | Cancer Lett | 2000 | 158 | 179—184 |
| 39. Telomere shortening with aging in human liver | J Geront Biol Sci | 2000 | 55A | B533—B536 |
| 40. Inhibited serum phospholipase A ₂ activity in hyperbilirubinemia | Hepatogastroenterol | 2000 | 47 | 1223—1226 |
| 41. Multiple primary malignant neoplasms in patients with esophageal cancer | Dis Esophagus | 2000 | 13 | 226—230 |
| 42. Cyclin D1 over-expression as a prognostic factor in patients with esophageal carcinoma | J Surg Oncol | 2001 | 78 | 208—214 |
| 43. Oncocytic adenocarcinoma of the stomach: Parietal cell carcinoma | Am J Surg Pathol | 2002 | 26 | 458—465 |
| 44. Role of L-selectin in the development of ventilator-associated pneumonia in patients after major surgery | J Surg Res | 2002 | 105 | 123—127 |
| 45. Effects of preoperative chemotherapy for metastatic lymph nodes in esophageal squamous cell carcinoma | Dis Esophagus | 2002 | 15 | 226—231 |
| 46. Comparative analysis of telomere lengths and erosion with age in human epidermis and lingual epithelium | J Invest Dermatol | 2002 | 119 | 1014—1019 |
| 47. Effectiveness of preoperative chemotherapy using carboplatin (CBDCA) and surgery against an esophageal small cell carcinoma | Dis Esophagus | 2002 | 15 | 237—241 |
| 48. Detection of micrometastasis in esophageal carcinoma | Hepatogastroenterol | 2003 | 50 | 1407—1410 |
| 49. Response to preoperative chemotherapy affects prognosis in esophageal cancer | Dis Esophagus | 2003 | 16 | 99—101 |
| 50. Structures of the normal esophagus and Barrett's esophagus | Esophagus | 2003 | 1 | 37—47 |
| 51. Serum levels of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor and endostatin in human metastatic liver tumors | Hepatogastroenterol | 2003 | 50 | 308—309 |
| 52. Comparative study between DNA copy number aberrations determined by quantitative microsatellite analysis and clinical outcome in patients with stomach cancer | Clin Cancer Res | 2004 | 10 | 3013—3019 |
| 53. Differential expression of TCEAL1 in esophageal cancers by custom cDNA microarray analysis | Dis Esophagus | 2005 | 18 | 37—40 |
| 54. Quantitative detection of p53 mutations in plasma DNA from tobacco smokers | Cancer Res | 2006 | 66 | 8309—8317 |
| 55. Young and middle age-associated differences in cytokeratin expression after bone fracture, tissue trauma, and hemorrhage | Am J Surg | 2007 | 193 | 61—68 |
| 56. Liver cytokine production and ICAM-1 expression following bone fracture, tissue trauma, and hemorrhage in middle-aged mice | Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol | 2007 | 292 | G268—G274 |
| 57. MAGE-A protein and MAGE-A10 gene expressions in liver metastasis in patients with stomach cancer | Brit J Cancer | 2008 | 99 | 350—356 |
| 58. Circulating IGF-binding protein 7 (IGFBP7) levels are elevated in patients with endometriosis or undergoing diabetic hemodialysis | Reprod Biol Endocrin | 2008 | 6 | 54 |

- | | | | | |
|---|---------------------|------|-----|-----------|
| 59. Preoperative plasma adiponectin level is a risk factor for postoperative infection following colorectal cancer surgery | J Surg Res | 2009 | 157 | 227—234 |
| 60. Increases in soluble tumor necrosis factor receptors coincide with increases in interleukin-6 and proteinases after major surgery | Hepatogastroenterol | 2009 | 56 | 1377—1381 |



平岡 保紀 教授

略 歴

- | | | | |
|----------|---------------------------|-----------|---------------------------------------|
| 1970年 3月 | 日本医科大学医学部卒業 | 1984年 4月 | 米国オハイオ州立大学泌尿器科に客員教授として留学 |
| 1970年 4月 | 日本医科大学大学院医学研究科入学 | 1987年 7月 | 日本医科大学付属病院泌尿器科 |
| 1970年 5月 | 第49回医師国家試験合格 | 1987年 8月 | 米国南カルフォルニアメディカルセンターに fellowship として留学 |
| 1974年 3月 | 日本医科大学大学院医学研究科修了 | 1988年 12月 | 日本医科大学付属多摩永山病院泌尿器科部長代理 |
| 1974年 3月 | 医学博士を授与される | 1989年 4月 | 日本医科大学泌尿器科助教授 |
| 1974年 4月 | 日本医科大学医員助手(泌尿器科, 川井博教授主宰) | 1996年 4月 | 日本泌尿器科学会専門医 |
| 1975年 4月 | NTT 関東病院へ派遣 | 1996年 4月 | 日本泌尿器科学会指導医 |
| 1977年 2月 | 亀田総合病院泌尿器科医長で派遣 | 1999年 12月 | 日本医科大学泌尿器科学診療教授 |
| 1977年 6月 | 日本医科大学派遣講師 | 2003年 3月 | 中国南京医科大学客員教授 |
| 1981年 4月 | 日本医科大学医員助手(付属病院泌尿器科) | 2004年 4月 | 日本医科大学泌尿器科学教授 |
| 1982年 1月 | 日本医科大学付属第一病院泌尿器科 | 2011年 3月 | 日本医科大学定年退職 |
| 1982年 4月 | 日本医科大学泌尿器科講師 | | |

主な専門分野

前立腺肥大症など排尿障害, 前立腺癌・膀胱癌など尿路悪性腫瘍

所属学会

日本泌尿器科学会(評議員)
日本医科大学医学会

米国泌尿器科学会
国際泌尿器科学会

日本泌尿器科内視鏡・ESWL学会

指導医・専門医

日本泌尿器科学会専門医・指導医

賞 罰

1976年4月 日本泌尿器科学会坂口賞
1983年9月 大和ヘルス財団奨学賞
1986年2月 内視鏡振興財団奨学賞

1990年9月 日本医科大学医学会奨学賞・永井賞
2006年4月 日本泌尿器科学会総会賞

記念講演会要旨

私の研究歴

平岡 保紀

泌尿器科学

多摩永山病院泌尿器科

日本泌尿器科学会賞（坂口賞）受賞

1970年川井泌尿器科学教室に入局と同時に日本医科大学大学院医学研究科に入学した。1972年より週1回、2年間、国立癌センター泌尿器科で松本恵一先生の手術を見学させていただいた。この当時、大学ではまだ行っていなかった膀胱全摘後の尿路変更法として回腸導管造設術、経腹的根治的腎摘出術、経尿道的前立腺切除術等を見学できたことは大変有益であった。1972年より、第2病理学教室（福士勝成教授）に2年間お世話になった。福士教授に実験病理学のご指導を受けたことがその後の研究である膀胱癌の微小転移の発見と組織間隙性転移経路の提唱に役立ったと思っている。当時、組織学の参考書に膀胱粘膜の再生は粘膜最下層の基底細胞の増殖ではなく、最上層の被蓋細胞が増殖して再生が行われていると書かれていたが、私は基底細胞が増殖して、粘膜は再生するものと考えていたので、この説に疑問を抱き、家兎の膀胱粘膜に欠損を作成し、光顕、電顕、ラジオアイソトープを用いて膀胱粘膜の再生機序を明らかにした（1975年）。この学位論文が日本泌尿器科学会より坂口賞を受賞することになった。この論文を発表するにあたり福士教授、浅野教授、相原教授など多くの病理の先生方のご指導をいただいた。そのほかに福士教授のご指導のもとでウサギの耳に取り付ける器官培養器を製作し、膀胱粘膜の *in vivo* の培養に初めて成功した。1975年から2年間 NTT 関東病院に派遣され、小川秀弥先生にお世話になりながら、外科で消化器外科の勉強もさせていただいた。

前立腺肥大症に対する平岡式経尿道的前立腺核出術の開発

1977年、亀田総合病院に派遣になったときから前立腺肥大症に対する経尿道的前立腺切除術(TURP)を本格的に開始した。1981年付属病院に戻ってから、当時、TURPの第一人者であるといわれていた北里大学の小柴教授の手術を見学させていただいたのも新しい術式を考案するきっかけになった。当時のTURPは開腹手術に比べて、低侵襲であるが根治性では劣っていた。すなわち切り残しや切り過ぎが避けられず、再手術が多いなど不確実的要素が多いのが欠点であった。開腹手術は肥大腺腫をミカンの皮から実を剥がすように指で剥離して核出するが、これと同じように経尿道的に内視鏡を用いて肥大腺腫を剥離することにより、開腹法と同等以上に根治的に核出する方法を考えて、内視鏡用前立腺剥離子を製作し、平岡式経尿道的前立腺核出術の開発に成功した(1983年)。その後、患者さんの有志による「平岡式手術普及の会」が設立され、健康講演や交流のための懇親会など14年間に及ぶ普及活動、患者さんの機関誌「勢流」も16号まで発行された。この手術はすでに4千例以上経験しているが、この術式での再発による再手術は一例も経験していない。最近ではこの剥離子の代わりにホルミウムレーザーを用いて行う経尿道的前立腺核出術(HoLEP)も普及してきている。私が経尿道的前立腺核出術を開発して、27年になるが、根治性を重視している専門家たちにも従来のTURPに代わって、経尿道的前立腺核出術がようやく標準的術式として認められるようになってきた。この研究で日本泌尿器科学会総会賞、日本医科大学医学会奨学賞、内視鏡振興財団奨学賞、大和ヘルス財団奨学賞などを受賞した。現在、通電が可能な前立腺剥離子を開発中であり、この剥離子での剥離はむろんのこと切開、凝固による止血が可能で、この新しい剥離子の完成により、今後の発展に寄与できると考えている。

前立腺外腺から分泌されるPSA分泌量の測定

前立腺から分泌されるPSA値は、肥大症の内腺部分と外腺からそれぞれ分泌させるPSAの合計されたものである。PSA値は前立腺癌と肥大症、前立腺炎のいずれでも上昇するために前立腺癌の鑑別診断を困難にしている。外腺からのPSAの分泌量を知る方法が今までではなかったために、外腺からのPSA分泌量を予測することすらできなかった。われわれは前立腺肥大症患者において経尿道的前立腺核出術で内腺組織を完全摘出した後に、PSAを測定することにより、外腺からのPSA分泌量を測定することができ、この結果を初めて発表することができた。

(2003年). 外腺からのPSA分泌量はばらつきが少なく, 年齢による変動もなく, 0.9前後であることが判明した. したがって, 正常成人のPSAの正常値は1.0以下が妥当であると提唱している. 現在もPSAの正常値は4以下となっているが, これは肥大症によるPSAの分泌が加算された値であると考えらるべきである.

前立腺の解剖と肥大症の発生母地

経尿道的前立腺核出術を安全に施行するために前立腺の解剖について研究し, 前立腺の構造や血行についても研究した. 1984年留学したオハイオ州立大学の解剖学や日本医大第2解剖学, 第2病理学の各教室の協力で標本を提供していただき, プレパラートも作成していただいた. Lowsleyは胎児の前立腺を前葉, 側葉, 中葉, 頸部下葉, 後葉の5葉に分類した(1912年). これに対して, McNealは成人の前立腺の解剖から, 辺縁領域, 中心領域, 前方線維筋性間質, 移行領域の4領域を提唱した(1983年). そしてこの肥大症の発生母地である移行領域は胎児での側葉とは異なると発表された. 私が胎児の前立腺を研究してみた結果, Lowsleyは後葉の領域の線引きを間違えて, 事実より小さい領域を後葉として, 間違って発表したことを明らかにした(1985年). 胎児の後葉の分布と成人の辺縁領域は全く同じであり, Lowsleyの言う後葉の領域の線引きを修正すればそのまま5葉分類が使用できるということを発表した. その結果, 側葉肥大は側葉から, 中葉肥大は中葉から発生し, 前立腺癌は外腺の後葉から主に発生するとしても問題がなく, 今までの使い慣れた側葉, 中葉などの用語を用いたほうが泌尿器科医は便利であろうと提唱した. しかし, McNealの勢いが強く, いまでも, McNealの4領域分類が使用されている.

膀胱癌の微小転移と組織間隙性転移経路の提唱

進行性膀胱癌に対する膀胱全摘術の成績は必ずしも良くない. 私は摘出範囲を広げた根治術を行えばより成績が良くなると考え, 膀胱筋膜(膀胱側方筋膜)を徹底的に拡大して摘出するEn block radical cystectomyを考案して施行した(1987年). しかし, 拡大した根治手術でも根治に限界があることが解った. En block radical cystectomyで摘出した膀胱を病理組織学的に検討した結果, 膀胱筋膜内に膀胱癌の微小転移が存在することを初めて発表した(1989年). この微小転移の多くは層状構造を呈する結合組織層内の組織間隙内に存在することを予測した. 次に, 膀胱全摘時に膀胱筋層内に墨汁を注入し, この組織間隙の構造について検討した結果, 筋層から膀胱筋膜内に向かって層状構造を呈した運河のように広がる組織間隙性水路の存在を明らかにした. 進行性膀胱癌が粘膜固有層を貫通すると筋層内の水路に侵入し, 結合組織層内の組織間隙層内の水路に乗るために転移しやすいと考えられる. 転移経路として, 血管, リンパ管などの脈管系転移経路と播種性転移経路に加えて, 新たに組織間隙性転移の存在を提唱した(1991年). この研究から, 高い濃度の抗がん剤を注入することで直接微小転移病巣を治療する方法を考案し, 経皮的に腹壁から直接注射針で膀胱粘膜下または膀胱筋層内に, 組織壊死をきたさないメソトレキセートを注入する方法を開発した. 膀胱癌のウイルスヒョウ転移病巣にこの膀胱粘膜下抗癌剤局注療法と外照射の併用で完治させた経験がある.

新会陰式根治的前立腺全摘術の開発

前立腺癌に対する根治的前立腺全摘術は1984年, 私がオハイオ州立大学に留学していた時にオハイオ州立大学のウインター教授, メイヨクリニックのバレット教授, クリーブランドクリニックのモンティ教授から教わり帰国後, 日本でいち早く, 開始した. さらにその後, 低侵襲的で小切開術である会陰式根治的前立腺全摘術を本邦で最初に始めた. 会陰式根治的前立腺全摘術の欠点はサントリーニ静脈叢を残すために根治性に問題があるといわれ普及しなかった. その後, 私は会陰式でこのサントリーニ静脈叢を一緒に摘出するという, 根治性を改善した新会陰式根治的前立腺全摘術の開発に成功した(2004年).

尿失禁に対する尿道吊り上げ術の研究

尿失禁に対する従来の尿道吊り上げ術では陰壁に糸をかけて, 腹壁に引っ張り上げていたが, 引っ張り上げる方向を改良し, 恥骨結合の軟骨部に穴をあけて尿道を直角の角度に吊り上げる経恥骨結合尿道吊り上げ術を開発した(1998年).

日本医科大学卒業以来, 41年間母校にお世話になりました. この41年間で少しはオリジナルな研究ができ, 母校に対しても, 多少の恩返しができると思っております. この間, 多くの人たちにお世話になりましたことを心より御礼を申し上げます.

主たる研究業績

英文原著

- | | | | | |
|---|--|------|-----|-----------|
| 1. A comparative evaluation on nonspecific immunoparameters and CEA as a tumor maker in urogenital cancer patients | J Nippon Med Sch | 1983 | 50 | 292—294 |
| 2. Evaluation on multidisciplinary treatment in the carcinoma of urinary bladder | J Nippon Med Sch | 1983 | 50 | 295—296 |
| 3. Evaluation of maintenance therapy as applied to postoperative renal cell carcinoma patients | J Nippon Med Sch | 1983 | 50 | 451—452 |
| 4. Studies on prostatic carcinoma cell lines | J Nippon Med Sch | 1983 | 50 | 453—455 |
| 5. Evaluation of lymphocyte electrophoresis in patients with urogenital cancers | J Nippon Med Sch | 1983 | 50 | 766—768 |
| 6. Evaluation of multidisciplinary treatment of bladder cancer, especially in chemoimmunotherapy (ADM and OK-432) as a consolidation therapy | Cancer Chemother Pharmacol | 1983 | 11 | 47—50 |
| 7. A new method of prostatectomy transurethral detachment and resection of benign prostatic hyperplasia | J Nippon Med Sch | 1983 | 50 | 896—898 |
| 8. The origin of benign prostatic hyperplasia | J Nippon Med Sch | 1985 | 52 | 99—101 |
| 9. Transurethral enucleation of benign prostatic hyperplasia | J Nippon Med Sch | 1986 | 53 | 212—215 |
| 10. Distribution of the prostatic lobes and origin of the benign prostatic hyperplasia | J Nippon Med Sch | 1986 | 53 | 531—533 |
| 11. DNA amplification of the C-myc and c-erbB-1 Genes in a human stomach cancer | Jpn J Cancer Res | 1986 | 77 | 1188—1192 |
| 12. A new radical cyctectomy for advanced or multifocal urinary bladder cancer | J Nippon Med Sch | 1987 | 54 | 204—206 |
| 13. Intracavitary instillation o with Mitomycin C combined with Oral Administration of UFT for Treatment of Bladder Tumors. AhRecent Advances in ChemotherapyAh (Ishigami J. ed.) | University of Tokyo Press | 1986 | | 434—435 |
| 14. Anatomy of the prostate from fetus to adult-Origin of benign prostatic hyperplasia | Urol Res | 1987 | 15 | 177—180 |
| 15. Transurethral enucleation of benign prostatic hyperplasia | J Urol | 1989 | 142 | 1247—1250 |
| 16. Biopsy resection of the external gland of the prostate by transurethral enucleation of the prostate for early detection of prostate cancer | J Nippon Med Sch | 1991 | 58 | 96—97 |
| 17. Tuberculosis of the Prostate; MR Imaging | Radiation Medicine | 1995 | | 171—173 |
| 18. Preoperative Endcrine Therapy for Clinical Stage A2, B, and C Prostate Cancer: An Interim Report on Short-Term Effects | Int J Urol | 1997 | 4 | 144—151 |
| 19. Early results of radical prostatectomy and adjuvant endocrine therapy for prostate cancer with or without preoperative androgen deprivation | Int J Urol | 1999 | 6 | 229—237 |
| 20. Preoperative Endocrine Therapy for Clinical Stage A ₂ , B and C Prostate Cancer: An Interim Report on Short-Term Effects | Int J Urol | 1997 | 4 | 144—151 |
| 21. Biochemical diagnosis of benign prostatic hyperplasia (including differential diagnosis with prostatic carcinoma) | Nippon Rinsho | 2002 | 60 | 342—345 |
| 22. Clinical Comparative Evaluation of Radical Retropubic and Perineal Prostatectomy Approaches for Prostate Cancer | Acta Urol Jpn | 2003 | 49 | 11—16 |
| 23. Prostate-Specific Antigen Levels and Density in the Internal and External Glar Prostate in Benign Prostatic Hyperplasia Patients with Normal or Gray-Zone PSA levels | Urol Int | 2003 | 71 | 154—159 |
| 24. Endcrine therapy with or without radical prostatectomy for T1b-T ₃ N ₀ M ₀ prostate cancer | Int J Urol | 2004 | 11 | 218—224 |
| 25. Radical Perineal Prostatectomy: Development of a New Surgical Technique That Divides the Dorsal Vein Complex | Urol Int | 2004 | 73 | 113—116 |
| 26. Measurement of Residual Adenoma after Transurethral Resection of the Prostate Transurethral Enucleation Technique | Urol Int | 2005 | 74 | 102—107 |
| 27. New Modified Radical Perneal Prostatectomy: Dividing the Dorsal Vein Complex | The American Journal of Urology Review | 2005 | 3 | 179—181 |

- | | | | | |
|--|--------------------------|------|----|---------|
| 28. Is Complete Resection of Hypertrophic Adenoma of the Prostate Possible with TURP ? | J Nippon Med Sch | 2005 | 72 | 146—148 |
| 29. Trial of complete Detachment of the Whole Prostate Lobes in Benign Prostate Hyperplasia by Transurethral Enucleation of the Prostate | Urologia Internationalis | 2007 | 79 | 50—54 |
| 30. Transurethral Detachment Prostatectomy Using a Tissue Morcellator for Benign Prostatic Hyperplasia | J Nippon Med Sch | 2008 | 75 | 77—84 |

邦文原著

- | | | | | |
|---|-------------------|------|----|-----------|
| 1. 膀胱粘膜の再生機序に関する実験病理学的研究：特にオートラジオグラフィ及び電子顕微鏡的所見を中心として（学位論文） | 日泌尿会誌 | 1975 | 66 | 303—326 |
| 2. 腎手術についての臨床的検討：（第4報）腎結石に対する Fibrin coagulum の利用 | 臨 泌 | 1981 | 35 | 863—869 |
| 3. 腎手術の臨床的検討：（第5報）上部尿路結石に対する腎摘除術施行例についての Retrospective な検討 | 臨 泌 | 1982 | 36 | 39—43 |
| 4. 経尿道的直視下内尿道切開術 | 臨 泌 | 1982 | 36 | 545—550 |
| 5. 経尿道的前立腺切除術の手術成績 | 臨 泌 | 1982 | 36 | 765—768 |
| 6. 経尿道的前立腺剥離切除術：第1報 経尿道的前立腺剥離子の試作と手術経験について | 臨 泌 | 1983 | 37 | 1085—1088 |
| 7. 腎切開縫合法について | 日医大誌 | 1983 | 50 | 763—765 |
| 8. 尿路性器癌患者に対するリンパ球電気泳動パターンの解析に関する検討 | 日泌尿会誌 | 1983 | 74 | 1727—1733 |
| 9. 膀胱腫瘍に対する抗腫瘍剤の膀胱腔内注入療法：第5報 Mitomycin C の正常膀胱と膀胱腫瘍に対する作用の相違（基礎的，臨床的研究） | 日泌尿会誌 | 1983 | 74 | 596—607 |
| 10. ヒト前立腺癌樹立細胞株の酸性フォスファターゼ産生能と性ホルモン感受性に関する検討 | 癌と化学療法 | 1983 | 10 | 1993—1999 |
| 11. 腎切開縫合法について：Anatrophic Nephrolithotomy と腎盂二重縫合法について | 西日泌尿 | 1984 | 46 | 751—754 |
| 12. 泌尿器領域における組織縫合法 | 日外科系連合誌 | 1984 | 10 | 83—85 |
| 13. 経尿道的前立腺剥離切除用剥離子の改良 | 日泌尿会誌 | 1986 | 77 | 618—625 |
| 14. 手術のための前立腺の血行について | 西日泌尿 | 1987 | 49 | 1317—1320 |
| 15. 経尿道的前立腺切除術後の後部尿道狭窄について | 日泌尿会誌 | 1987 | 78 | 1606—1608 |
| 16. 進行性膀胱癌に対する New en bloc radical cystectomy | 西日泌尿 | 1987 | 49 | 1047—1049 |
| 17. 経尿道的前立腺剥離切除術 剥離と切除法 | 日泌尿会誌 | 1988 | 79 | 629—634 |
| 18. 経尿道的前立腺剥離切除術後の腺腫残存の有無：経直腸の超音波断層法と病理組織学的検査法による評価 | 西日泌尿 | 1988 | 50 | 537—540 |
| 19. 膀胱癌の膀胱傍組織内転移：頻度，存在部位，形態についての検討 | 日泌尿会誌 | 1989 | 80 | 185—191 |
| 20. 膀胱癌の転移経路に関する研究：膀胱壁内墨汁注射後の墨顆粒の分布 | 西日泌尿 | 1991 | 53 | 1111—1114 |
| 21. 経尿道的前立腺剥離切除術 672 例の経験 | 西日泌尿 | 1992 | 54 | 11—14 |
| 22. Kock 回腸膀胱および Indiana pouch の臨床的検討 | 泌尿紀要 | 1992 | 38 | 775—781 |
| 23. semi-radical TURP 施行時に誘発される前立腺被膜の反射性収縮：閉鎖神経ブロックによる反射性収縮の予防効果 | 西日泌尿 | 1992 | 54 | 1022—1024 |
| 24. 経尿道的前立腺剥離切除術および semi-radicalTURP 施行時に誘発される前立腺被膜の反射性収縮：頻度と発現部位 | 西日泌尿 | 1992 | 54 | 1000—1002 |
| 25. 小さい前立腺肥大症患者に対する経尿道的前立腺剥離切除術 | 泌尿紀要 | 1994 | 40 | 789—794 |
| 26. 前立腺肥大症に対する経尿道的前立腺剥離切除術後の MRI | 臨床放射線 | 1995 | 57 | 1455—1460 |
| 27. 剥離 TUR-P を用いての前立腺の内腺，外腺のスパルフロキサシン濃度測定を試み | 西日泌尿 | 1995 | 57 | 668—671 |
| 28. 前立腺肥大症に対する TURis のボール型電極使用に伴う尿道合併症について | Jpn Endourol ESWL | 2010 | 23 | 256—260 |

著 書

- | | | | | |
|-----------------------|----------|------|--|-------|
| 1. 前立腺肥大症を完全に治す本（第2版） | （株）マキノ出版 | 2005 | | 1—220 |
| 2. 前立腺 男なら覚悟したい病気 | 祥伝社 | 2006 | | 1—228 |



黒川 顕 教授

略 歴

- | | | | |
|----------|--|----------|--|
| 1970年3月 | 日本医科大学卒業 | 1990年10月 | 多摩永山病院救命救急センターに異動，副センター長 |
| 1970年5月 | 第49回医師国家試験合格 | 1992年7月 | 多摩永山病院救命救急センター，センター長 |
| 1970年6月 | 日本医科大学第1内科学（循環器）教室に入局 | 1996年4月 | 救急医学教授となり現在に至る |
| 1975年4月 | 日本医科大学附属病院に開設された救急医療センター（1977年1月，救命救急センターに指定）に出向 | 2003年5月 | 附属第二病院（2006年，武蔵小杉病院と改称）に異動，救命救急部（2006年，救命救急センターに指定）を立ち上げ，部長（2008年9月まで） |
| 1977年1月 | 救命救急センター医局長 | 2004年4月 | 附属第二病院院長，学校法人日本医科大学評議員となり現在に至る |
| 1981年9月 | 医学博士を授与される | 2007年12月 | 学校法人日本医科大学理事となり現在に至る |
| 1982年4月 | 内科・救命救急センター講師 | 2011年3月 | 日本医科大学定年退職 |
| 1984年1月 | 東京労災病院脳神経外科に国内留学 | | |
| 1986年5月 | 米国ミネソタ州MAYO Clinic 外科救急部に留学 | | |
| 1987年10月 | 救急医学科助教授 | | |

主な専門分野

救急医学，集中治療医学，臨床中毒学，熱傷，外傷学

所属学会と役員等

日本中毒学会：評議員，理事長，（編集委員長1999～2004年）
日本中毒学会東日本部会：幹事

日本救急医学会：指導医，専門医，評議員
日本救急医学会関東地方会：監事
日本臨床救急医学会：評議員，編集委員長，（理事

2005～2008年)

日本集中治療医学会：専門医，評議員

日本集中治療医学会関東甲信越地方会：評議員

日本外傷学会：専門医，評議員

日本熱傷学会：専門医，評議員

国際熱傷学会日本支部：監事

日本腹部救急医学会：評議員

日本救命医療学会：理事

日本集団災害医学会：評議員

主催学会

第52回日本救急医学会関東地方会（2002年）

第13回日本熱傷学会関東地方会（2005年）

第27回日本中毒学会総会・学術集会（2005年）

第24回日本救命医療学会総会（2009年）

厚生科学研究

1994年 化学中毒の情報ネットワークシステム構築に関する研究

分担研究項目 中毒患者の実態調査

1995年 分担研究項目 3次救急医療施設における急性中毒患者の実態

1996年 分担研究項目 3次救急医療施設における医薬品中毒の実態，およびコンピュータ通信を用いた中毒情報の収集や公開に対する意見

1997年 中毒情報の自動収集，自動提供システムの構築とそのパイロットスタディ

分担研究項目 症例の自動収集システムについて

1998年 分担研究項目 日本中毒情報センターへの電話による問い合わせ症例の追跡法—現行の調査用紙記入方式からインターネットを用いる方式への切り替えの可能性について—

1999年 分担研究項目 臨床例の自動収集システムに関するパイロットスタディ—追跡症例に関する研究—

2000年 分担研究項目 臨床例の自動収集システムに関するパイロットスタディ

2001～2003年 心臓，脳卒中の急性期における診療機能の向上およびその研修の在り方に関する研究

受賞

2008年9月9日 総務大臣表彰（救急功労者賞）

社会的活動

川崎市メディカルコントロール委員会委員（2004年4月～），委員長（2005年5月～）

川崎市医師会代議員（2005年4月～2009年3月）

川崎市地域医療審議会委員（2005年12月～）

川崎市救急告示医療機関協会理事（2006年4月～）

川崎市病院協会理事（2006年4月～），副会長（2008年4月～）

川崎市救急業務検討委員会委員（2006年4月～2009年3月）

神奈川県救急医療問題調査会三次救急部会委員（2006年12月～）

川崎市看護師養成確保事業団評議員（2007年5月～

2008年3月），理事（2008年4月～）

川崎市エイズ対策推進協議会委員（2007年6月～）

神奈川県緊急被ばく医療ネットワーク調査検討会委員（2007年8月～）

JPTEC（Japan prehospital trauma evaluation and care）協議会理事（2008年4月～），副会長（2010年2月～）

川崎市救急医療情報システム運営委員会委員（2008年5月～），副会長（2009年4月～）

川崎地域緊急被ばく医療ネットワーク調査検討会委員（2008年8月～）

記念講演会要旨

日本医大での自分史

黒川 顕

救急医学

武蔵小杉病院救命救急センター

1. 1970年（昭和45年）：千駄木の第一内科（木村栄一教授）に入局

印象に残る2人の患者さん

(1)「医師のあり方」を教えてくれた患者さんとその家族：肝硬変と糖尿病で入院していたが、ある朝、トイレでショックとなった。肝臓癌の腹腔内破裂と判明。ショックから回復したあとも一進一退が続いた。患者さんが、「今日は、辛いからバイトに行かないで」、「今日は大丈夫だから出掛けてもいい」などと言うので、留守にするときは患者さんに断るようになった。結局、肝不全で亡くなったが、患者さんや家族から大変感謝された。患者さんのそばに居ることの大切さと、患者さんや家族との心のつながりはそんな中から自然に生じるのだということを知った。

(2)「救急とは何か」のきっかけになった患者さん：医師になって2年目に第二病院（現、武蔵小杉病院）に異動になった。ある休日の当直の際、救急隊から、「小さな女の子が鼻の穴にネックレスの玉を入れてしまった。耳鼻科を探し、あちこち当たったが、どこも受けてくれなくて困っている。何とか診てもらえないか?」と連絡があった。「耳鼻科医ではないが、診てみましょう」と言って来てもらった。確かに鼻の奥にぴったりと丸い玉がはまり込んでいた。ネックレスの玉だということで、きっと糸を通す穴が開いているはずだと思い、先の細いピンセットで玉を回転させると、穴が見えた。穴にピンセットの一端を入れ、つまみ出した。救急隊にも母親にもえらく喜ばれた。救急医療とは診てあげることから始まるということを実感した。

2. 1975年（昭和50年）：救急医療センター（昭和52年から救命救急センター）に異動—自己完結型救命救急センター確立のための挑戦期—

(1) 憧れていた外科系へ

1) 各科から出向の医師で構成された寄せ集めだが新鮮な集団での医療の開始

2) 助手として手術に入る：入局に際して、外科系も考えたが、木村栄一教授に惹かれて第一内科に決めた。しかし、メスへの憧れがあったため、外科系の傷病者が多い救命救急センターでは多くの手術に入れてもらった。次第にメスを持たせてもらい、さらに東京労災病院脳神経外科に国内留学させていただいた。

(2) 未知の病態への挑戦のため、グループ同士の競争と、知恵の出し合い

当時の多くの傷病（病態）は誰も経験したことがない未知のものであった。しかし、センターの全員が、依頼があったらどんな患者でも断るな、どんなに状態が厳しくても決して諦めるな、をモットーとした。また、数名で構成されるグループ制をとったが、あのグループがあんなに重症の患者を助けたのだから、こっちも負けるな、という気持で張り合った。しかし一方で、「3人寄れば文殊の知恵」と知恵を出し合い協力もした。

1) 広範囲熱傷への挑戦：植皮術を待っているのは敗血症で失うため超早期手術を実現させた。また、術中の低体温防止には短時間手術が望まれるため、たくさんの人で分業的に行い、植皮片の固定は縫合からステープラーにし、圧迫には輪ゴムを使用するなどの工夫をした。

2) 重症骨盤骨折：骨盤骨折による出血性ショックに対し、放射線科と協力してTAEを導入した。

3) メトヘモグロビン血症：治療して診断を確かめようとするも、医用の治療薬（メチレンブルー）がないので、薬剤部に依頼して試薬を注射用製剤に作成してもらった一方、間に合わないで経口的に服用させ、救命させた。この例のように中毒の医療においては、今でいうドラッグラグが多いことを感じた。

4) 偶発性低体温症：心肺停止で発見されてからすでに1時間以上が経過していたが、低体温症は救命できると確信のもと、1時間以上に及ぶ諦めない蘇生術で社会復帰させた。

(3) 3次救急医療に特化した自己完結型救命救急センターの実践

個々の救命医が出向元の subspecialty に加え、科を超えた未知の患者の治療をするうちに、多くの subspecialty を持つようになった。そこで、何でもできる個人が小さな総合病院で、その救命医が集まる救命救急センター医局も総合病院のようであると自負（錯覚）した。そのため、自己完結型救急医療の実践を最上と考えた。

3. 1990年（平成2年）：多摩永山病院救命救急センターに異動—自己完結型から協調・協力型へ、三次特化から一次～三次までを総合診療的に診る救命救急センターへ—

多摩永山病院の救命救急センターは、開設以来、麻酔科あるいは第一外科が運営を行ってきたが、平成2年から救急医学教室が運営することとなり、異動となった。そして、平成4年からセンター長となった。

(1) 機能の充実を図って

1) 集中治療認定施設の認定（救命救急センターの中にCCUと院内の重症者を受けけるICUを作る）：救命救急センターの改修を行い、CCU、ICUを兼ねた運営をし、後年、集中治療認定施設の認定を受けることができた。さらに、PCIができる救急医の養成のため、東京医大八王子医療センターに研修に出した。

2) 熱傷センターの認定：広範囲熱傷患者を積極的に診療するとともに、平成5年3月から東京都の熱傷救急運営協議会に加えてもらうべく、オブザーバとして出席した。そして平成9年4月に都の熱傷救急医療事業参画医療機関に認められ、これを機に20床のセンターに2床の熱傷用ベッドを増設した。

3) エイズ診療協力病院の認定

(2) 多摩永山病院での後半は、自己完結型と三次に特化した運営法を改めようという想いが強くなっていった。

1) 自己完結型から協調・協力型へ：「救命救急医が少ない救命救急センターで、1人の救命医が多くの subspecialty をもったり、すべての患者に対して自己完結型を維持するのは不可能である。自己完結型を推し進めようとするほど救命救急センターが病院の中で孤立する。それより院内各科の力を引き出して、病院全体として患者に最良の医療を提供すべきである。以上の点から、自己完結型より協調・協力型にすべきだ。」と主張した。

2) 「三次救急医療に特化」から「総合診療的に一から三次救急患者のすべてを診る」：「救急患者や病院を一次・二次・三次に分けるのはおかしい。患者の重症度を明確に区別できない。三次病院といえども、その時の状況で三次救急患者に対応できないことだってあるし、疾患によっては二次の患者しか診れないことだってある。また、二次の患者だとしても、二次病院の医師に扱えない病態であれば三次の患者と言える。軽傷と思われていた傷病者が間もなくショックに陥ることだってある。二次の患者だ、三次の患者だと押し付けあってたらい回しにするのではなく、救命救急センターが一次から三次の患者まで総合診療的に診て、院内、時には院外も含めて、うまくトリアージをすべきである。すなわち、三次救急医療に特化することなく、総合診療的に救急患者を診ることが必要だ。」と主張した。

4. 2003年（平成15年）：第二病院（現・武蔵小杉病院）に異動—協調・協力型、総合診療的救命救急センターの実践と、「社会の歯車の一つとしての病院」の意識—

日本医大の付属病院の中で、第二病院にだけ救命救急センターがなかったため、救命救急センターを作るために異動となった。

(1) 三次救急医療に特化せず総合診療的に、かつ自己完結型でなく協調・協力型救命救急センターの実現に向け、救命救急部としてスタート

(2) 病院の社会的責任の痛感：救命救急センターの指定を受けようと、川崎市役所、神奈川県庁、医師会（市と県）、市消防局などへの働きかけを積極的に行った。多くの方々と接する中で、大学病院とはいえ、地域社会の歯車の一つとして認められる存在でなければならないことを痛感した。

(3) 病院の社会的責任を果たすため、地域とのパイプ役として：市や県とのパイプ作りのため、行政や消防局、医師会、病院協会など、種々の公的会議に委員として出席した。

(4) 2004年（平成16年）院長に就任。

(5) 2006年（平成18年）救命救急センターの指定を受けた。

(6) 2007年（平成19年）日本中毒学会の第4代理事長となり、現在に至る。

1) 平成20年には一般社団法人化を実現させた。

- 2) 硫化水素自殺事件に対し、学会としてのスタンスを表明した。
- 3) 熊本赤十字病院での事例：クロルピクリン自殺例の胃洗浄時に多数の医療従事者が二次災害にあったことから、二次災害防止を訴えた。
- (7) 2007年（平成19年）日本救急医学会の特別委員会「終末期のあり方を考える委員会」のメンバーとして、ガイドライン作成に関わった。
- (8) 2008年（平成20年）9月9日総務大臣表彰（救急功労者表彰）を受けた。
- (9) 2008年10月、救命救急センター長を畝本講師と交代。
- (10) 教育への関与
 - 1) 学内外の教育ワークショップでのタスクホース
 - 2) 平成21年から始めた1年生のためのゼミ：「救命センターの症例を通して医療・社会の現実を考える」として1, 2月の木曜日の午後に院長室などで行った。
 - 3) 1年生を対象とした特別講義：年1回だけであるが、「救命救急センターにおける生と死」のタイトルで講義を担当している。

5. まとめ

自分は、研究者ではなかったし、教育に少しは関わったが教育者でもなく、ただ普通の臨床家であったと思っています。しかし、諸先輩のお陰で教授という職位を与えられ、大変光栄に思っています。誠実に勤めることで、大学に恩返しをしようと思ってきましたが、十分な恩返しができなかったことを申し訳なく思っています。

今日までご指導ご鞭撻くださいました諸先輩、同僚、すべての関係諸氏に心から感謝申し上げます。

主たる研究業績

論文

(英文)

| | | | | |
|---|--|------|-----|-----------|
| 1. Persistent atrial standstill, report of cases | J Electrocardiol | 1975 | 8 | 357—362 |
| 2. Emergency treatment of CVD patients showing hypertensive crises | Acta Neurologica Scandinavica | 1979 | 60 | 474—475 |
| 3. The structure and activity of the critical care medical (CCM) center, Nippon Medical School, Tokyo | Asian Medical Journal | 1984 | 27 | 152—161 |
| 4. Significance of magnetic resonance in acute head injury | J Trauma | 1991 | 31 | 351—357 |
| 5. Significance of magnetic resonance in acute head injury | Year Book of Emerg Med | 1992 | | 55 |
| 6. Causes and treatment of desaturation of S _j O ₂ monitoring | Neurochemical Monitoring in the Intensive Care Unit (Springer) | 1995 | | 120—126 |
| 7. Acute drug poisoning at critical care department in Japan | 病院薬学 | 1998 | 24 | 340—348 |
| 8. Analysis of acute benzodiazepine poisoning cases in critical care departments and police agencies in Japan during 1996 | 日本救急医学会雑誌 | 1999 | 10 | 657—666 |
| 9. The ratio of interleukin-6 to interleukin-10 correlates with severity in patients with chest and abdominal trauma | Am J Emerg Med | 1999 | 17 | 548—551 |
| 10. Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome | Crit Care Med | 1999 | 27 | 1262—1264 |
| 11. Measurement of cortical cellular pH by intracranial tonometer in severe head injury | Crit Care Med | 2000 | 28 | 3275—3280 |
| 12. Cerebral endothelial injury in severe head injury: The significance of measurements of serum thrombomodulin and the von Willebrand factor | J Neurotrauma | 2002 | 19 | 1007—1015 |
| 13. Chlorhexidine glukonate ingestion resulting in fatal respiratory distress syndrome | Veterinary and Human Toxicology | 2002 | 44 | 89—91 |
| 14. Regional cerebral blood flow in delirium patients | Psychiatry and Clinical Neurosciences | 2003 | 57 | 337—339 |
| 15. Possibility of influence of Midazolam sedation on the diagnosis of brain death: concentrations of active metabolites after cessation of midazolam | 薬学雑誌 | 2003 | 123 | 811—815 |

(和文)

| | | | | |
|--|----------------------|------|----|-----------|
| 1. 熱傷患者の呼吸管理 | 熱傷 | 1978 | 4 | 88—94 |
| 2. PEEP の循環系に及ぼす影響 | 麻酔 | 1978 | 27 | 1549—1558 |
| 3. 術後呼吸器合併症 | 救急医学 | 1979 | 3 | 9—13 |
| 4. 塩素ガス中毒 | 救急医学 | 1979 | 3 | 1127—1129 |
| 5. Kinetocardiogram による心筋梗塞およびその他各種心疾患における胸壁収縮期運動異常の研究 | 日本医大誌 | 1982 | 49 | 2—16 |
| 6. DOA | 救急医学 | 1983 | 7 | 1617—1622 |
| 7. 代謝性昏睡初療後の諸問題 | 救急医学 | 1985 | 9 | 965—975 |
| 8. 急性感染症の primary care | 救急医学 | 1986 | 10 | 1403—1411 |
| 9. 救命救急センターからみた DOA | CCU 研究会誌 | 1987 | 6 | 38—43 |
| 10. シアン/シアン化物 | 中毒研究 | 1999 | 12 | 109—112 |
| 11. 心肺蘇生術と臨床工学 | Clinical Engineering | 1999 | 9 | 511—517 |
| 12. 広範な脳内病変をきたした脂肪塞栓症候群の 1 例 | Therapeutic Research | 1998 | 19 | 2795—2800 |
| 13. 迅速定量法 (FPIA 法) による急性ベンゾジアゼピン系薬物中毒における体内動態予測 | 病院薬学 | 1998 | 24 | 349—355 |

| | | | | |
|--|----------------------|------|----|-----------|
| 14. ヒト心房性利尿ホルモン (hANP) の動態からみたエンドトキシン吸着カラム (PMX) の効果 | エンドトキシン血症治療研究会誌 | 1999 | 3 | 79—84 |
| 15. Mupirocin 鼻腔用軟膏の三次救急医療施設における MRSA 感染症発症防止効果の検討 | 病院薬学 | 1999 | 25 | 627—633 |
| 16. 災害医学における感染症 | 救急医学 | 1999 | 23 | 470—472 |
| 17. 破傷風 | 救急医学 | 1999 | 23 | 1478—1480 |
| 18. 皮質下出血の診断と手術適応 | 救急医学 | 2000 | 24 | 185—188 |
| 19. 糖尿病性昏睡の輸液管理指標 | 救急医学 | 2000 | 24 | 490—491 |
| 20. 症状からみた緊急検査の進め方 めまい | 救急医学 | 2000 | 24 | 506—507 |
| 21. 急性中毒 | 救急医学 | 2001 | 25 | 125 |
| 22. クロルヘキシジン・グルコネート (マスクン) | 救急医学 | 2001 | 25 | 225—226 |
| 23. 医療事故発生時の対応—病院・病棟管理者の立場から— | Emergency Nursing | 2001 | 14 | 108—116 |
| 24. 症状・症候と鑑別診断 不安・不穏 | 救急医学 | 2001 | 25 | 399—401 |
| 25. ACE 阻害剤 | 中毒研究 | 2001 | 14 | 287—291 |
| 26. 心電図でどこまでわかるか | 救急医学 | 2002 | 26 | 333—338 |
| 27. 持続動注療法にて著効なく開腹ドレナージ術に至った重症急性膵炎の1例 | Therapeutic Research | 2002 | 23 | 192—198 |
| 28. 重篤な呼吸不全に対し ECLA を導入し、救命しえた胸腹部外傷の1症例 | Therapeutic Research | 2002 | 23 | 220—227 |
| 29. 腹膜刺激症状を主症状とし、まれな転帰をたどった特発性食道破裂の1例 | Therapeutic Research | 2002 | 23 | 2447—2452 |
| 30. 救急医療で直面する倫理的問題 | Emerg Nurs | 2004 | 17 | 713 |
| 31. 循環血液量減少性ショックの病態と治療 | 救急医学 | 2005 | 29 | 11—14 |
| 32. スティーブンス・ジョンソン症候群から長期経過をたどり診療に苦慮した血球貪食症候群の1例 | Therapeutic Research | 2005 | 26 | 417—422 |
| 33. 救急医の役割 | 日本救急医学会雑誌 | 2008 | 19 | 45—47 |
| 34. クリティカルケアにおける倫理的問題の調整 | 日本クリティカルケア看護学会雑誌 | 2008 | 4 | 11—13 |
| 35. 急性中毒治療時の二次災害防止のための防御体制の実態 | 中毒研究 | 2009 | 22 | 33—37 |
| 36. 本学会の30回記念鼎談の座長をして | 中毒研究 | 2009 | 22 | 109—112 |

著書

| | | |
|---|--------|------|
| 1. 低体温療法—病態から患者管理まで— 「全脳虚血 (来院時心肺停止を含む) における低体温療法」 | へるす出版 | 1998 |
| 2. 新女性医学大系 産婦人科救急 「救急診療のプリンシプル 初期対応」 | 中山書店 | 1999 |
| 3. 救急治療ハンドブック 薬の選び方, 使い方 「クモ膜下出血, シアン中毒, 不穏・不眠時の薬の使い方」 | 中外医学社 | 2000 |
| 4. 集中治療学 「周術期 脳外科」 | 秀潤社 | 2001 |
| 5. WIBA 「救急医療・ICU」 | 日本医療企画 | 2001 |
| 6. 救急救命士標準テキスト 「高齢者の救急疾患」 | へるす出版 | 2002 |
| 7. 最新 救急マニュアル 「代表的救急薬品とその使用法」 | 照林社 | 2002 |
| 8. 救急診療指針 (日本救急医学会監修) 「めまい」 | へるす出版 | 2003 |
| 9. 中毒症のすべて 「消化管除染, 血液浄化法, 強制利尿, 拮抗薬, 塩素ガス, シアンとシアン化合物」 | 永井書店 | 2006 |



伊藤 博元 教授

略 歴

- | | | | |
|---------|-------------------------------|----------|-------------------------|
| 1970年3月 | 日本医科大学医学部卒業 | 1982年4月 | 日本医科大学付属病院整形外科・病棟医長 |
| 1970年4月 | 日本医科大学整形外科学教室入局 | 1987年10月 | 日本医科大学助教授 |
| 1970年6月 | 第49回医師国家試験合格 | 2001年5月 | 日本医科大学整形外科学教授・付属病院部長 |
| 1971年4月 | 日本医科大学大学院医学研究科入学 | 2007年4月 | 日本医科大学付属病院副院長（～2008年9月） |
| 1975年3月 | 日本医科大学大学院医学研究科修了（医学博士） | 2007年12月 | 学校法人日本医科大学評議員（～2011年3月） |
| 1976年8月 | 日本医科大学医員助手 | 2008年10月 | 日本医科大学医学部長（～2011年3月） |
| 1978年8月 | 米国コロンビア大学整形外科学教室留学（～1980年10月） | 2011年3月 | 日本医科大学定年退職 |
| 1981年4月 | 日本医科大学講師 | | |

主な専門分野

整形外科学，肩関節外科学，外傷学，運動器リハビリテーション医学

学会役員等

- | | |
|-----------------------|---------------------------|
| 日本整形外科学会（評議員，代議員） | 日本運動療法学会（理事） |
| 日本運動器リハビリテーション学会（理事長） | 日本創外固定・骨延長学会（幹事） |
| 日本肩関節学会（幹事，監事） | 東日本整形災害外科学会（理事，評議員） |
| 日本腰痛学会（理事） | 関東整形災害外科学会（幹事） |
| 日本骨折治療学会（評議員） | 国際整形外科・災害外科学会（SICOT）（評議員） |

日本整形外科スポーツ医学会（評議員）
日本生体電気刺激研究会（幹事・監事）

整形外科セラミック・インプラント研究会（幹事）

主催学会

第 24 回 日本生体電気刺激研究会（1997 年）
第 33 回 日本肩関節学会（2006 年）
第 47 回 関東整形災害外科学会（2007 年）

第 16 回 日本・台湾整形外科シンポジウム（2008 年）
第 20 回 日本運動器リハビリテーション学会（2009 年）
第 24 回 日本整形外科学会基礎学術集会（2010 年）

資 格

厚生労働省・臨床修練指導医
日本整形外科学会・専門医
同 認定リウマチ医
同 認定スポーツ医

日本整形外科学会・認定脊椎脊髄病医
同 認定運動器リハビリテーション医
日本医師会認定産業医

社会的活動

厚生労働省・労働保険審査会委員
東京地方裁判所・専門委員
日本学術振興会・科学研究費委員会専門委員
日本学術振興会・科学研究費若手研究審査・評価部会
小委員会委員

日本私立学校振興・共済事業団学術研究振興資金選考
委員会委員
中富健康財団研究助成選考委員
日本リウマチ財団専門委員

記念講演会要旨

肩関節外科への足跡

伊藤 博元

整形外科学

研究の著端といえるのは、大学院生として旧第一生化学教室の研究室に入れて頂いた時である。宿谷教授のもとで、長野講師の直接指導により、肝臓における糖新生系の key enzyme である phosphoenolpyruvate carboxykinase 活性の変態における変化についての研究を開始した。ウシ蛙とその幼生の肝臓を摘出し、homogenize して遠沈し、上澄をカラムにかけて分離する。分離 fraction に RI を添加して incubate 後、scintillation counter にて測定し、その結果をプロットする生活が続いた。当時、生化学教室は蛙と幼生がヒトと胎児の関係にあることから、比較生化学的研究が行われており、この酵素でも両者に差があることが確かめられたが、研究の進行に伴って幼生が蛙に変態していく経過における変化と、PEP-CKinase の細胞内分布の変化、季節変動などについて報告した。

次に研究室に入る機会が得られたのは、1979 年からの約 1 年 6 カ月、研究室は Columbia Presbyterian Medical Center の整形外科学教室の Research Lab. である。当時の CAL Bassett 教授は、本人の発見した変動電磁場 (PEMFs) 刺激により骨形成における基礎、臨床的研究を行っていた。私に与えられた研究テーマは、PEMFs 刺激による末梢神経再生の有効性に関するもので、ラットの坐骨神経を切断したのち、顕微鏡下に再縫合して PEMFs 刺激の有効性を確認する研究であった。PEMFs 刺激周波数により末梢神経再生距離に有意差を認め、下腿三頭筋の筋力の機能的再建研究を行い、帰国後も引き続き再生神経の電気生理学的検討、電顕による組織学的検討と併せて、切断末梢神経再生における PEMFs 刺激の有効性を確認した。同時並行的に、本邦において PEMFs 刺激による骨折に対する臨床的研究を全国に先駆けて開始した。癒合機転が障害された 100 症例に及ぶ PEMFs 刺激治療において 86% に骨癒合が得られたが、骨移植術を併用せねばならない症例も 40% 程度は存在していた。このような臨床結果を総合的に検討すると、臨床的な偽関節分類のなかで、過剰仮骨型、骨硬化型は遷延治癒骨折に分類され、萎縮型、欠損型は骨形成能を有さない偽関節に、また無仮骨型は両者の中間型に属することを確認した。

米国 Columbia 大学 Neer 教授に指導を受けた肩関節は、un-forget joint とも称され四肢大関節のなかでも、研究が遅れていた分野であった。肩関節は可動域が大きく、下垂関節でありながら挙上位では要支持関節であり、当時は三次元的な検討が難しい等々の問題点が存在していた。X 線撮影の方向すら明確にされておらず、3 方向からの撮影方向の決定にも時間が必要なほどであった。肩関節疾患も外傷、変性、感染、腫瘍など多岐にわたるが、この講演では外傷に関する臨床、基礎的研究について述べる。

肩関節のバイオメカニクスに関する研究として、肩鎖関節脱臼の術中に摘出された鎖骨遠位端の関節軟骨の生体力学的研究を行った。鎖骨遠位端関節軟骨の前面における、dynamic stiffness 値が前方部分で有意に高いことが示され、肩関節の挙上運動時に発生する肩鎖関節の回旋運動は、関節面前方にその支点を有することが示唆された。肩関節周辺の運動解析と臨床評価の関連研究でもある神経分布の研究により、肩峰下滑液包には多くのメカノレセプターが存在し、肩関節運動時の位置感覚を司り、烏口肩峰靭帯の付近に集中して上腕骨と肩峰下面との impingement を防ぐ重要な生体防御機構であることを解明した。

臨床的には、肩関節は全関節中で最も可動域が大きいことなどから脱臼の頻度も高く、反復性に移行することも周知の事実であったが、脱臼位からの整復法をいかに低侵襲に行いうかを検討し、外転挙上整復法を開発した。さらに、脱臼時におこる傷害のなかで Hill-Sach 損傷は骨性の損傷であり、X 線上で安定した画像を得て、半定量的な計測法を考案して orthographic projection 法と命名し、反復性脱臼 (不安定性) 症例についての病態解析を行った。また、肩関節周辺の骨折の内では上腕骨近位端骨折は、骨脆弱化骨折として発症頻度も増加していることから、学外研究者とともに X 線分類と治療予後に関する横断的、多施設協同研究を行い、機能的な予後良好となる X 線上での判断指針作成の成果を提示するに至った。

主たる研究業績

| | | | | |
|---|---|------|-----|---------|
| 1. Changes in hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase activity and its intra-cellular distribution during metamorphosis | FEBS Letter | 1973 | 33 | 125—128 |
| 2. Seasonal variation in hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase activity of bullfrog, <i>Rana Catesbeiana</i> | Comp Biochem Physiol | 1975 | 51B | 255—257 |
| 3. Effect of weak, pulsing electromagnetic fields on neural regeneration in the rat | Clin. Orthop | 1983 | 181 | 245—252 |
| 4. The treatment of non-union of the tibia with a pulsing electromagnetic fields | Bioelectrical Repair and Growth (Nishimura Co.) | 1986 | | 230—233 |
| 5. Sensory nerve supply in the human subacromial bursa | J Shoulder and Elbow Surgery | 1996 | 5 | 371—382 |
| 6. A new radiographic projection for the posterolateral notch in cases of recurrent dislocation of the shoulder | J Nippon Med School | 1996 | 63 | 499—501 |
| 7. An electron microscopic study of peripheral nerve regeneration with pulsing electromagnetic fields | J Nippon Med School | 1997 | 64 | 37—39 |
| 8. Surgical treatment of a comminuted fracture on a distal clavicle using Wolter plate | J Nippon Med School | 2000 | 67 | 32—34 |
| 9. Subacromial bursitis mimicking a soft part tumor | J Shoulder and Elbow Surgery | 2000 | 9 | 72—75 |
| 10. A case of congenital pseudarthrosis of the tibia treated with pulsing electromagnetic fields: 17-year follow-up | J Nippon Med School | 2000 | 67 | 198—201 |
| 11. Posterior dislocation of the shoulder with a large fracture segment | J Shoulder and Elbow Surgery | 2000 | 9 | 238—241 |
| 12. Radiographic evaluation of the Hill-Sachs lesion in patients with recurrent anterior shoulder dislocation instability | J Shoulder and Elbow Surgery | 2000 | 9 | 495—497 |
| 13. An abduction and horizontal adduction technique for reduction of acute anterior shoulder dislocations—simple technique and evaluated with radiographs— | American J Orthopedics | 2001 | 30 | 201—204 |
| 14. The efficacy of treatment for ununited tibial fractures using pulsing electromagnetic fields—Relation to biological activity on the nonunion bone ends— | J Nippon Med School | 2001 | 68 | 149—153 |
| 15. Linkage disequilibrium and haplotype analysis among four novel single-nucleotide polymorphisms in the human leukemia inhibitory factor (LIF) gene | J Hum Genet | 2001 | 46 | 557—559 |
| 16. Percutaneous pinning for radial neck fractures | J Jpn Elbow Soc | 2001 | 8 | 109—110 |
| 17. Evaluation of orthodromic sensory nerve conduction test by inching method for carpal tunnel syndrome | J Jpn Soc Surg Hand | 2001 | 18 | 390—395 |
| 18. Significance of chondroitin sulfate isomers in the synovial fluid of osteoarthritis patients | J Orthop Sci | 2002 | 7 | 232—237 |
| 19. Association of a single nucleotide variant in the human tumor necrosis factor alpha promoter region with decreased bone mineral density | Annals of Human Biology | 2002 | 29 | 550—558 |
| 20. Clinical outcomes of lumbar disc herniation treated with microdiscectomy | J Jap Soc Lumbar Spine Disorders | 2002 | 8 | 141—145 |
| 21. Bone formation following transplantation of genetically modified primary bone marrow stromal cells | J Orthop Res | 2003 | 21 | 630—637 |
| 22. Association of a Haplotype (196Phe/532Ser) in the Interleukin-1-Receptor-Associated Kinase (IRAK1) Gene With Low Radial Bone Mineral Density in Two Independent Populations | J Bone Mineral Res | 2003 | 18 | 419—423 |
| 23. Association of a promoter haplotype (-1524G/-525C) in the tumor necrosis factor receptor associated factor-interacting protein gene with low bone mineral density in Japanese women | Bone | 2003 | 33 | 237—241 |
| 24. Vascularized second metacarpal bone graft in scaphoid | Microsurgery | 2003 | 18 | 99—106 |
| 25. Lengthening of the amputation stumps of the distal phalanges using modified Ilizarov method | Journal of Hand Surg Am | 2003 | 28A | 316—322 |

- | | | | | | |
|-----|---|-----------------------------------|------|-----|-----------|
| 26. | MR imaging for preoperative diagnosis and assessment of local tumor extent on localized giant cell tumor of tendon sheath | Skeletal Radiology | 2003 | 32 | 633—638 |
| 27. | Stabilized subcutaneous transposition of the ulnar nerve | Int Orthop | 2003 | 27 | 232—234 |
| 28. | Fine Needle aspiration cytology for soft tissue tumours of the hand | J Hand Surg Br | 2003 | 28B | 582—585 |
| 29. | Surgical technique for supracondylar fracture of the humerus with percutaneous leverage pinning | J Shoulder and Elbow Surgery | 2003 | 12 | 603—606 |
| 30. | Transduction of anti-apoptotic proteins into chondrocytes in cartilage slice culture | BBRC | 2004 | 313 | 522—527 |
| 31. | Orally administrated risedronate can commit V2V2 T cells to IFN-secreting effectors in patients with osteoporosis | Biomedical Research | 2004 | 25 | 1—8 |
| 32. | Osteogenic Differentiation of Human Bone marrow-derived Mesenchymal Cells cultured on alumina ceramics | Artif Organs | 2004 | 28 | 72—82 |
| 33. | Association of Single Nucleotide polymorphism in the Promoter Region of Leukemia Inhibitory Factor receptor Gene with Low Bone Mineral Density in Adult Women | Geriatrics and Gerontology Int | 2004 | 4 | 245—249 |
| 34. | Fine Needle aspiration cytology of Primary Epithelioid Sarcoma. A report of 2 cases | Acta Cytologia | 2004 | 48 | 391—396 |
| 35. | The effect of cellular proliferative activity on recurrence and local tumor extent of localized giant cell tumor of tendon sheath | J hand Surg Br | 2004 | 29B | 519—644 |
| 36. | Vascularised bone graft from the base of the second metacarpal for refractory nonunion of the scaphoid | J Bone Joint Surg | 2004 | 86B | 1007—1012 |
| 37. | Irreducible palmar dislocation of the proximal interphalangeal joint of a finger evaluated by magnetic resonance imaging: a case report | Hand Surgery | 2004 | 9 | 253—256 |
| 38. | Percutaneous leverage pinning in the treatment of Bennett's fracture | J Orthop Science | 2005 | 10 | 27—31 |
| 39. | Evaluation of the changes in the muscle sympathetic nerve activity and anterior tibial muscle blood flow caused by the Valsalva maneuver in patients with lumbago and healthy subject | J Nippon Med School | 2005 | 72 | 96—104 |
| 40. | The role of Bone Marrow-derived Cells in Bone Fracture Repair in a Green Fluorescent Protein Chimeric Mouse Model | BBRC | 2005 | 331 | 31—36 |
| 41. | The anti-cell death FNK protein protects cells from death induced by freezing and thawing | BBRC | 2005 | 330 | 850—856 |
| 42. | Association of single nucleotide polymorphisms in the promoter region of the pro-opiomelanocortin gene (POMC) with low bone mineral density in adult women | J Hum Genet | 2005 | 50 | 235—240 |
| 43. | Epithelioid hemangioendothelioma of the phalanx: a case report | J Hand Surg Am | 2005 | 30 | 615—619 |
| 44. | Intrasheath triamcinolone injection for the treatment of trigger digits in adult | Hand Surgery | 2005 | 10 | 37—42 |
| 45. | Percutaneous leverage pinning in the treatment of Bennett's fracture | Journal of Orthopaedic Science | 2006 | 10 | 27—31 |
| 46. | De Quervain's disease: efficacy of intra-sheath triamcinolone injection | Int Orthop | 2007 | 31 | 265—268 |
| 47. | Evaluation of parameters of serially monitored F-wave in acute cervical spinal cord injury | J Nippon Med School | 2007 | 74 | 106—113 |
| 48. | Management of the perioperative risks of venous thromboembolism in spinal surgery patients | J J S for Spinal Surg and Rel Res | 2007 | 18 | 646—650 |
| 49. | Calcification in a thoracic neurilemmoma | J Lumbar Spine Disord | 2007 | 13 | 204—207 |
| 50. | Dorsal fracture dislocations of the second and third carpometacarpal joints | J Hand Surg Eur | 2007 | 32 | 597—598 |
| 51. | Epidemiological study of low back pain and occupational risk factors among taxi drivers | Industrial Health | 2008 | 46 | 112—117 |
| 52. | Comparison of osteogenic ability of rat mesenchymal stem cells from bone marrow, periosteum, and adipose tissue | Calcif. Tissue Int | 2008 | 82 | 238—247 |
| 53. | New mathematical approach for approximating the baseline of F-waves using spreadsheet software | J Nippon Med School | 2008 | 75 | 274—279 |

- | | | | | |
|--|---------------------------|------|----|-----------|
| 54. Malignant glomus tumor arising among multiple glomus tumors | J Orthop Sci | 2008 | 13 | 472—475 |
| 55. Clinical usefulness of assessing lumbar somatosensory evoked potentials in lumbar spinal stenosis | J Neurosurg Spine | 2009 | 11 | 71—78 |
| 56. Clinical value of motor evoked potentials with transcranial magnetic stimulation in the assessment of lumbar spinal stenosis | Int Orthop | 2009 | 33 | 1069—1074 |
| 57. Four-segment classification of proximal humeral fractures revisited: A multicentere study on 509 cases | J Shoulder and Elbow Surg | 2009 | 18 | 845—850 |
| 58. Closing radial wedge osteotomy for Preiser's combined with Kienbock's disease: two case reports | Hand Surgery | 2009 | 14 | 57—62 |
| 59. Spontaneous Lumbar Epidural Hematoma associated with Spondylolysis | J Spine Res | 2010 | 1 | 1382—1386 |
| 60. Recurrence of fibrous hemartoma of infancy excised 14 years after the primary surgery | J Neurosurg Pediatrics | 2010 | 5 | 136—139 |

アトピー性皮膚炎病因論における諸問題

幸野 健

日本医科大学大学院医学研究科皮膚粘膜病態学

Recent Issues in the Etiology of Atopic Dermatitis

Takeshi Kono

Department of Cutaneous and Mucosal Pathophysiology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Despite extensive investigation of genes related to atopic dermatitis, the etiology of the disease has not been clarified. The results of epidemiological studies of atopic dermatitis suggest that it should be viewed as a multidimensional phenomenon and that various pathogenetic hypotheses should be evaluated. In this article, several noteworthy topics in the pathogenesis of atopic dermatitis are reviewed, namely, international epidemiological studies, migration studies, and family size or socioeconomic research. The so-called "old mother hypothesis" and the fetal programming theory are also discussed.

(日本医科大学医学会雑誌 2011; 7: 83-87)

Key words: atopic dermatitis, etiology, pathogenesis, epidemiology, migration study

緒 言

アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis; AD) が患者に与える病悩はきわめて大きい。アレルギー性鼻炎や気管支喘息などの免疫異常を併発し、時に眼病変も続発する。心身相関が大きく、不眠、引きこもり、家庭崩壊などの社会問題も惹起する重大疾患である^{1,2}。

Wise と Sulzberger により AD の概念が提唱されたのは 1933 年であるが³、以来、病因に関し様々な説が展開されてきた。

遺伝子解析が試みられてきたが、責任遺伝子は解明されていない。近年、AD における皮膚バリアー機能異常から、フィラグリン遺伝子異常が注目されたが⁴、異常を認めない患者も多く、病因のごく一部が説明できたと過ぎない。

双生児研究 (twin study) における AD 発症の一致率 (concordance rate) は 0.77 という報告もあるが研究によりバラツキがある⁵。この事実からも環境因子の重要性が想定される。AD が各国で増加している事実から、過度の衛生状態がアレルギー性疾患を増加させているとする衛生仮説 (hygiene hypothesis) が提唱されたが、喘息などに比較して、AD でのエビデンスには曖昧な点が多い⁶。

本稿では、わが国において、これまで語られることがなかった AD 病因論の諸問題について概説する。

疫学調査における問題

AD は先進国で多く開発途上国で少ないとされてきた。われわれも 2 度に渡り、チベット自治区で疫学調査を実施したが、中国沿岸部と異なり AD 患児を認

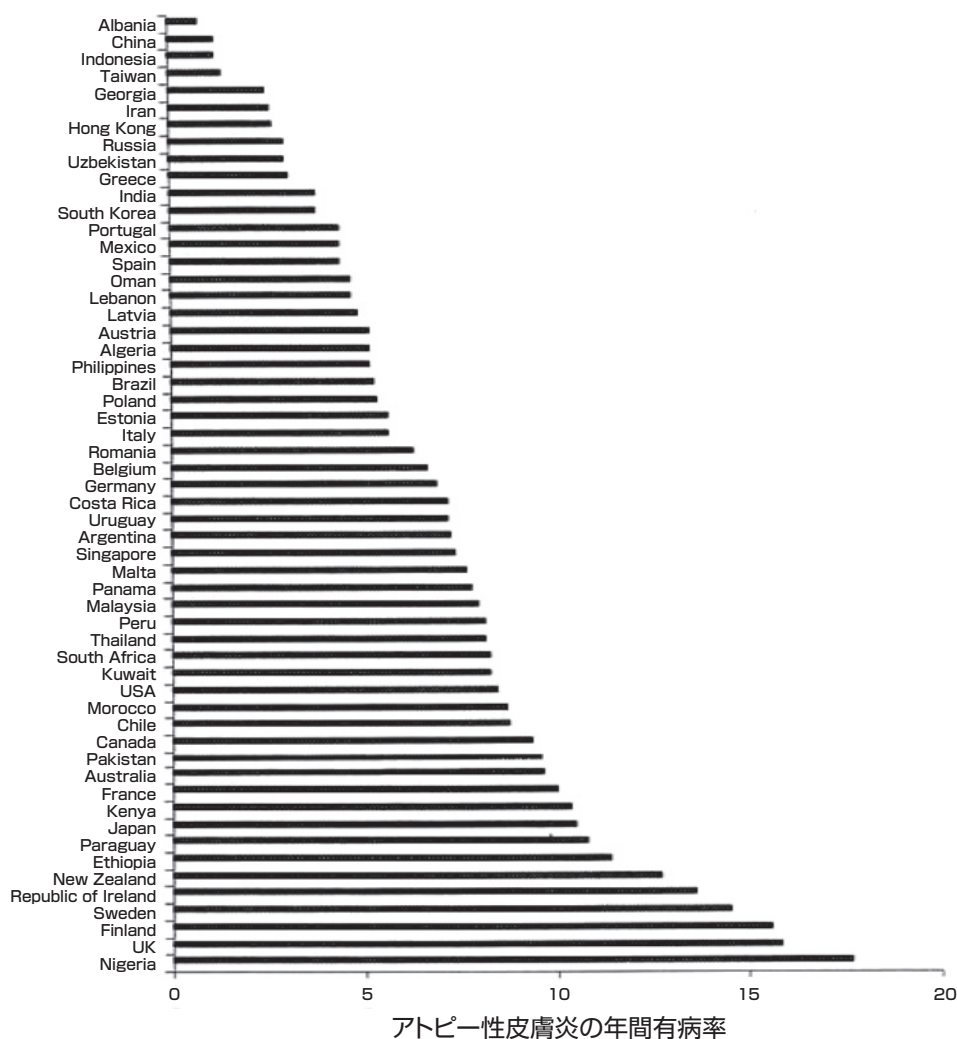


図1 各国の小児アトピー性皮膚炎の年間有病率 (文献9より改変引用)

表1 ロンドンにおけるカリビアン黒人小児のアトピー性皮膚炎有病率 (文献10より改変引用)

| 診断方法 | ジャマイカ (n=2087) | ロンドン (n=323) |
|--------------------|----------------|--------------|
| 英国基準 | 5.6% (117) | 14.9% (48) |
| 屈曲部湿疹 | 0.8% (17) | 8.6% (28) |
| 医師の診断 | 3.9% (81) | 13.0% (43) |
| 重症例 (睡眠障害: 週に2日以上) | 1.8% (39) | 5.6% (17) |

表2 ロンドンにおける各民族集団小児のアトピー性皮膚炎有病率 (文献11より改変引用)

| 民族集団 | % (n/N) | 95% 信頼区間 |
|------------|---------------|-----------|
| 白人 | 8.7 (26/300) | 5.7-12.4 |
| カリビアン (黒人) | 16.3 (23/141) | 10.6-23.5 |
| 黒白混血 | 14.9 (15/101) | 8.6-23.3 |
| アフリカ系黒人 | 4.7 (2/43) | 0.6-15.8 |
| 他の黒人 | 22.0 (9/41) | 10.6-37.6 |
| インド人 | 7.4 (2/27) | 0.9-24.3 |
| バングラデシュ人 | 9.1 (1/14) | 0.2-41.3 |
| パキスタン人 | 7.1 (1/14) | 0.2-33.9 |
| 中国人などアジア系 | 13.3 (2/15) | 1.7-40.5 |
| 総合値 | 11.7 (81/693) | 9.3-14.0 |

めなかった^{7,8}.

近年, 小児喘息・アレルギー国際研究 (International Study of Asthma and Allergy in Children; ISAAC) が実施され, 世界 100 万人以上のデータが集められた (図1). 先進諸国で有病率が高いことは事実だが, エチオピアやナイジェリアなど, 開発途上国でも AD 患児が増加していることが判明した⁹. 伝統的ライフ

スタイルから急激に西洋的ライフスタイルに変換したことが一因ではないかという仮説が立てられるようになった.

移民研究における問題

環境要因に関し、移民研究 (migration study) は強力な武器である。AD 有病率の少ない国から高い国に移住すると、移民集団内の AD 発症率が増加することが知られている。表 1 はロンドンにおけるカリビアン黒人小児の AD 有病率であるが、原居住国より増加していることが明らかである¹⁰。表 2 はロンドンの移民集団小児の AD 有病率であるが、原住民集団すなわち英国白人のそれを凌いでしまうことも判明した¹¹。

衛生学説で説明可能に思われるが、移民コロニーで衛生環境が急激に改善される訳でもなく、やはり伝統的なライフスタイルからの急変が関与している可能性が否定できない。

家族研究における問題点

英国とドイツにおいて、AD 有病率が家族の人数と逆相関すること、つまり、少人数家庭ほど AD 発症率が高いことが報告されている¹²⁻¹⁴。核家族化、少子化に伴い AD が増加することが予測できるデータで

表3 英国における社会階級分類 (文献15より改変引用)

| 社会階級 | 作業内容 |
|-----------|------------------|
| I | 高度専門職と管理職 |
| II | 一般専門職と中小工場・店主 |
| III (N-M) | 熟練を要する労働 (非肉体労働) |
| III (M) | 同上 (肉体労働) |
| IV | 一部熟練を要する肉体労働 |
| V | 単純肉体労働 |

ある。

家族の人数が少なければ、様々な感染症の罹患リスクが減少することが予想されるため、衛生仮説を強く支持するものと考えられたが、AD 発症と小児期における感染症罹患とに明確な関連は認められていない⁶。

経済研究における問題

英国では社会階級分類と各疾患との関連が研究されている (表 3)¹⁵。社会階級の高さと AD 有病率に相関が見られ、高階級つまり高収入と想定される家庭ほど AD 有病率が高いことが示唆された (図 2)。また、住宅所有状況にも反映されていることが示された (表 4)¹⁶。スイスでの研究でも同様の結果が得られている¹⁷。

オールドマザー仮説における問題

欧州での初出産年齢は高齢化しつつある。AD 患児増加の一因として、母親の高齢化が出生児の免疫異常を惹起するのではないかという仮説が立てられた (old mother hypothesis)。わが国でも、1993 年の厚生省班研究の疫学調査において、1 歳半児と 3 歳児ともに、第二子の AD 有病率が第一子より高いことが示されている (図 3)¹⁸。様々な解釈が可能であるが、この仮説からも説明可能であろう。

一方、デンマークの Olsen らは、7,862 児のコホート研究を実施した。彼らも第一子より第二子に AD 発症が多いことを確認したが、AD 発症リスクと母親の年齢に相関は認められず、本仮説を支持する結果とはならなかった (図 4)¹⁹。この仮説は興味深いですが、現時点では未確証の域に留まっている。

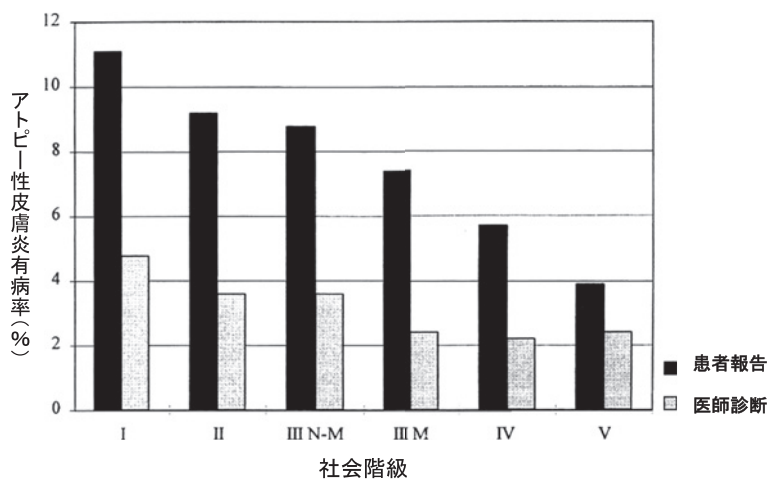


図2 英国における社会階級とアトピー性皮膚炎有病率 (7歳児) (文献16より改変引用)

表4 住宅所有状況とアトピー性皮膚炎有病率 (7, 11, 16 歳) (文献16より改変引用)

| 住宅所有状況 | % (n/N) |
|--------|-------------------------|
| 個人所有 | 6.1 (222/3622) |
| 個人的な賃貸 | 5.7 (52/907) |
| 公的賃貸 | 4.5 (146/3254) [P<0.05] |
| 無料住居 | 2.0 (4/201) [P<0.05] |

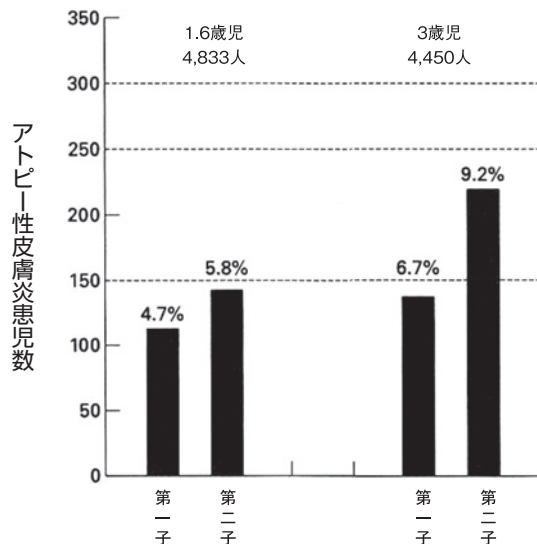


図3 日本における第一子と第二子のアトピー性皮膚炎有病率 (1歳半と3歳) (文献18より改変引用)

胎児環境における問題

出生時の低体重・低身長, 身体各部の比率不均等が心血管障害, 糖尿病などの成人後の疾患を規定するという説がある (疾患の胎児環境プログラミング説)²⁰.

この説では, 胎児期における各臓器発生の臨界期の栄養状態により, その後の臓器機能が「プログラミング」されると仮定される. 1卵性双生児は同一栄養血管で養われているため, 双生児研究から導かれた遺伝子機能は過大評価されている可能性があるとする.

ADに関して出生時の身体状況との関連を検討した疫学調査を表5に要約する. いずれの研究でもAD発症率と身体不均等とは相関が認められており, 今後, 検討されるべき課題であろう.

アトピー・ペットにおける問題

近年, AD様症状罹患ペットが増加していることが報告され, アトピー・ドッグ診断基準が作成されている²⁵.

Shawらは, ダニ抗原やハウス・ダストへの反応性

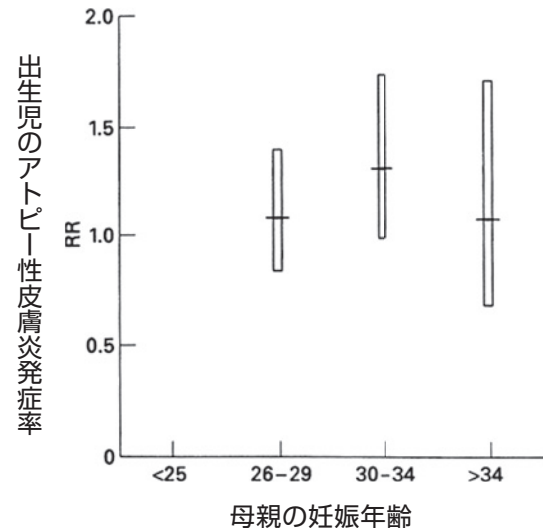


図4 英国におけるアトピー性皮膚炎発症リスクと母親の年齢 (文献19より改変引用)

表5 出生時体重・頭囲とアトピー性皮膚炎発症率に関する研究の要約

- ・英国での全国的出生コホート研究 [文献21]
 $\leq 2,500$ g, 8.8%; $2,500$ g<, 12.5% ($P < 0.01$) $n = 12,555$
- ・英国 Wight 島での出生コホート研究 [文献22]
 $\leq 2,500$ g, 7.9%; $2,500$ g<, 12.5% (2歳時, $P < 0.1$) $n = 1,174$
- ・デンマークでの出生コホート研究 [文献23]
 高体重とアトピー性皮膚炎発症率に相関あり ($P = 0.02$) $n = 7,862$
- ・50歳成人280名の出生時データ解析 [文献24]
 出生時頭囲: 13インチ (33 cm) 未満であった者に比べ, 14インチ (35.6 cm) 以上の者での高IgEのリスクは4倍以上 (身長は同程度)

はイヌとヒトとで同様であり, 35~70%のアトピー・ドッグはヒト・フケに反応することを示した²⁶. AD, 喘息, アレルギー性鼻炎に関し, 飼い主とペットでの罹患の相関が高いことから, アトピー・ペット問題がAD病因論研究において何らかのブレークスルーとなる可能性も否定できない.

結語

わが国ではあまり語られてこなかった諸問題を検討した. 詳細なメカニズムはいまだ不明であるが, データを見る限り, 西洋近代文化・社会のライフスタイルに無理やり身体を適応させた結果, ペットまで巻き込んで, ADが誘発されたと想定させるものが多い.

医療人類学に「文化結合症候群 (culture-bound

syndrome, 文化依存症候群)」という概念がある。「ある文化的, 社会的状況に即応して発症する疾患. 一般には心身症的症状を伴うことが多い」(例: わが国での引きこもり, イヌイットの極北ヒステリーなど)と定義されている²⁷. ADの病因論は多元的で複雑である. その病因に社会的・文化的意味を有するものも多いと思われる. ADは広義のあるいは高次元の文化結合症候群とも言いえるのではないであろうか, AD病因論研究が現代社会の諸問題を解決する糸口になるのではなかろうかと考える.

文 献

- Kim KH, Kono T: Overview of efficacy and safety of tacrolimus ointment in patients with atopic dermatitis in Asia and other areas. *Int J Dermatol* 2011; 50 (in press).
- 檜垣祐子: もっとよくなるアトピー性皮膚炎. 2008; 南山堂, 東京.
- Wise F, Sulzberger MB: Footnote on problem of eczema, neurodermatitis and the lichenification. In *The 1933 Yearbook of Dermatology and Syphilology*, 1933; pp 38-39.
- Osawa R, Akiyama M, Shimizu H: Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders. *Allergol Int* 2011; 60 (in press).
- Schultz Larsen F: Genetic epidemiology of atopic dermatitis. In *Atopic dermatitis—The epidemiology, causes and prevention of atopic eczema* (Williams HC, ed), 2000; pp 113-124, Cambridge University Press, Cambridge.
- 幸野 健: 衛生仮説とそのEBM. *皮膚の科学* 2008; 7 (Suppl. 10) : 10-15.
- 幸野 健, 青木敏之, 高岡正敏ほか: チベット自治区学童のアトピー性皮膚炎調査. *日皮アレルギー誌* 2002; 10: 176-179.
- 澄川靖之, 上木裕理子, 幸野 健ほか: 日本, 中国(江蘇省・チベット自治区)の学童におけるアトピー性皮膚炎・皮膚バリアー機能調査. *アレルギー* 2007; 56: 1270-1275.
- Charman CR, Williams HC: Epidemiology. In *Atopic Dermatitis* (Bieber T, Leung DYM, eds), 2002; pp 21-42, Marcel Dekker, New York.
- Burrell-Morris CE, LaGranade L, Williams HC, Hay R: The prevalence of atopic dermatitis in black Caribbean children in London and Kingston, Jamaica. *Br J Dermatol* 1997; 137 (Suppl. 50): 22.
- Williams HC, Pembroke AC, Forsdyke H et al: London-born black Caribbean children are at increased risk of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 212-217.
- Strachan DP: Hay fever, hygiene and household size. *Br Med J* 1989; 299: 1259-1260.
- Williams HC, Strachan DP, Hay RJ: Eczema and family size. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 601.
- von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH: Skin test reactivity and number of siblings. *Br Med J* 1994; 308: 692-695.
- Robinson J, Elkan R: *Health needs assessment: theory and practice*, 1996; Churchill Livingstone, London.
- Williams HC, Strachan DP, Hay RJ: Childhood eczema; disease of the advantaged? *Br Med J* 1994; 308: 1132-1135.
- Wuethrich B: Epidemiology and natural history of atopic dermatitis. *Allergy Clin Immunol Int* 1996; 8: 77-82.
- 厚生省班研究「アトピー性皮膚炎の全国調査」1993年度報告書, 1993.
- Olesen AB, Ellingsen AR, Larsen FS, Larsen PO, Veien NK, Thestrup-Pedersen K: Atopic dermatitis may be linked to whether a child is first or second born and/or the age of the mother. *Acta Dermatol Venereol* 1996; 76: 457-460.
- Barker DJP: Fetal origins of coronary heart disease. *Br Med J* 1995; 311: 171-174.
- Golding J, Peters TJ: Eczema and hay fever. In *From birth to five* (Butler NR, Golding J, eds), 1986; pp 171-186, Pergamon Press, Oxford.
- Arshad SH, Stevens M, Hide DW: The effect of genetic and environmental factors on the prevalence of allergic disorders at the age of two years. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 504-511.
- Olesen AB, Ellingsen AR, Olesen H, Juul S, Thestrup-Pedersen K: Atopic dermatitis and birth factors: historical follow up by record linkage. *Br Med J* 1997; 314: 1003-1008.
- Godfrey KM, Barker DJP, Osmond C: Disproportionate fetal growth and raised IgE concentration in adult life. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 641-648.
- Willemse A: Atopic skin disease: a review and reconsideration of diagnostic criteria. *J Small Anim Prac* 1986; 27: 771-778.
- Shaw SE, Day MJ: Recent developments in atopic dermatitis of companion animals. In *Atopic dermatitis — The epidemiology, causes and prevention of atopic eczema* (Williams HC, ed), 2000; pp 233-244, Cambridge University Press, Cambridge.
- 波平恵美子: 医療人類学入門, 1994; 124-147, 朝日新聞社, 東京.

(受付: 2011年1月20日)

(受理: 2011年2月1日)

—医学教育トピックス—

日本医科大学における臨床実習とシミュレーション医学教育

横田 裕行

日本医科大学大学院侵襲生体管理学 (救急医学)

BSL 実行委員会委員長

Bed Side Learning and Clinical Simulation for Medical Student in Nippon Medical School

Hiroyuki Yokota

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

Key words: bed side learning (BSL), clinical simulation

はじめに

医学教育の中で臨床実習における臨床技能教育の重要性が認識されている。また、臨床実習を行うに当たって、臨床実習前準備教育から臨床実習、臨床研修と繋がる一貫性・整合性のある臨床技能教育の重要性が示されている。そのような背景のもとに本論文では日本

医科大学臨床実習の実態を解説し、シミュレーション医学教育の重要性、さらには臨床実習前準備教育から臨床実習、および臨床研修における臨床技能教育の現状と課題を検討したので報告する。

本学臨床実習の実情

本学では臨床実習前準備教育プログラムとして第4

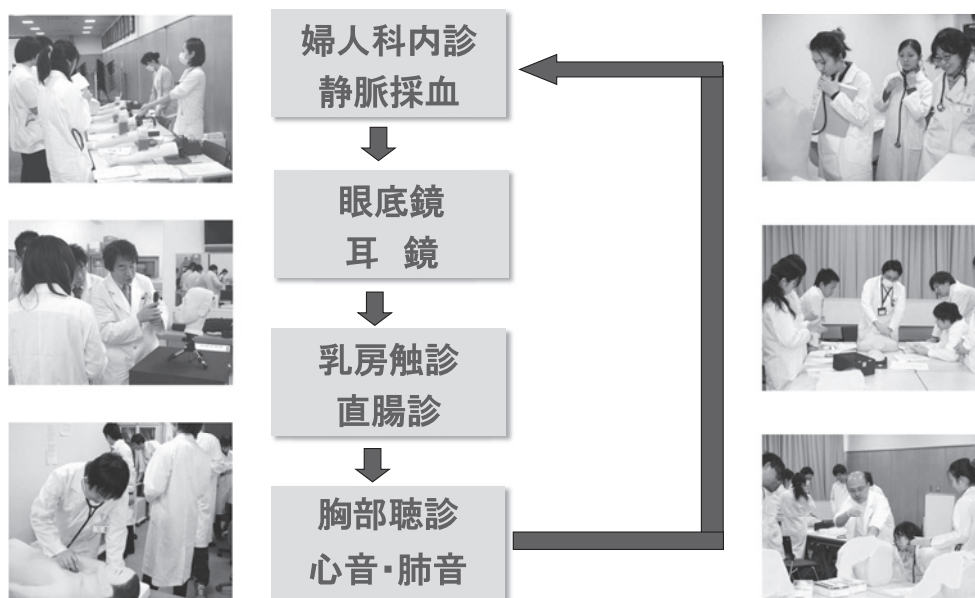
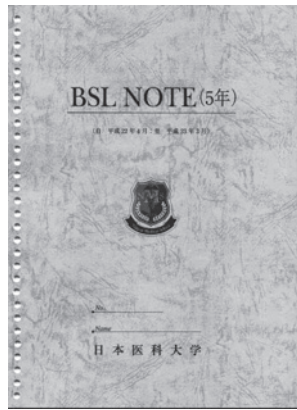


図1 臨床技能実習の実際

Correspondence to Hiroyuki Yokota, Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: yokota@nms.ac.jp

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



- 各配属科では診察、検査、治療・態度・その他の項目について到達目標を設定し、学生評価を実施
 - 臨床技能についても具体的に明記
- ↓
- 具体的には
- シミュレータ(Mr. Lung)を用いて肺音を聴取し、各種肺音を呈する
 - シミュレータ(採血・静脈シミュレータ)を用いて静脈穿刺・採血を行うなど

図2 BSLノート

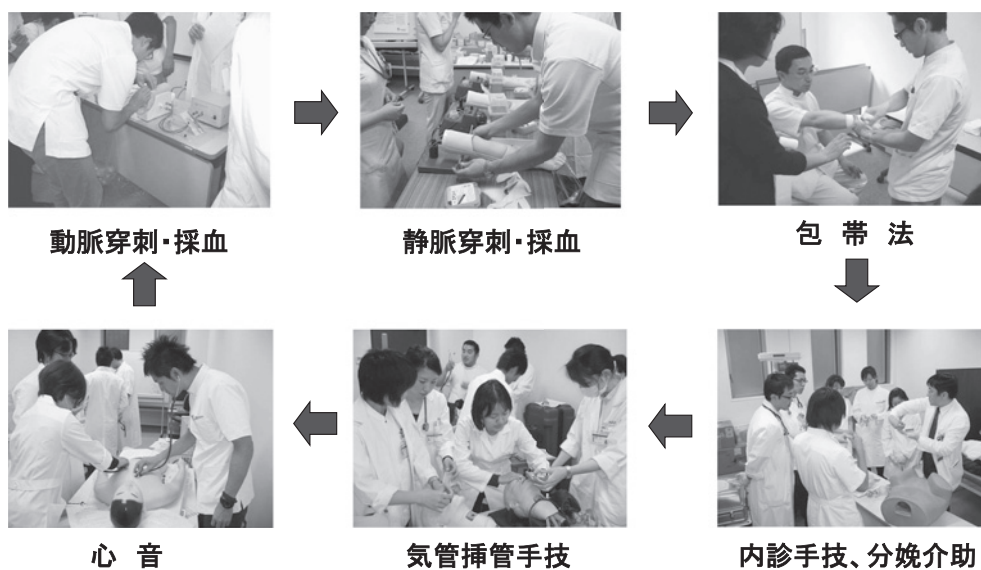


図3 シミュレータを使用した初期研修医臨床実習教育

学年3学期に7週間「基本臨床実習コース」を実施している。その内容は医療面接、臨床講義（症候から考える、総合病態を考える）、診察実習（バイタルサイン、胸部診察、腹部診察、神経系診察、頭頸部診察）、胸部レントゲン読影、心電図解析、肺機能検査・心電図検査実習、心肺蘇生法実習、外科系基本手技実習、シミュレーション医学教育講義、CSL臨床技能実習、外来見学実習、病棟実習と多岐にわたっている。

これらの中で医療面接、臨床講義、心肺蘇生法実習、外科系基本手技実習、clinical simulation laboratory (CSL) 臨床技能実習では模擬患者あるいは様々なシミュレータを用いて行われている。ちなみに、CSL臨床技能実習では、婦人科内診、眼底鏡、耳鏡、乳房触診、直腸診、胸部聴診（心音・肺音）、静脈採血をそれぞれのシミュレータを用いて行っている（図1）。

一方、臨床実習は第5学年時に3～4人のグループ

を単位として1学期から3学期にかけて計40週のプログラムで行われている（bed side learning：BSL）。臨床実習は千駄木地区の付属病院を主体に武蔵小杉病院、多摩永山病院、千葉北総病院の付属4病院で各々の診療科で行われている。各付属病院でBSL実習教育の内容に相違が生じないように、BSLノートを作成し、臨床科ごとの統一性を図ると同時に、各付属病院の独自性も考慮している（図2）。

さらに、第6学年は第一学期に選択BSLとして8週間の臨床実習が設けられている。実習機関は上記の本学付属4病院のほか、希望者は本学と関連の深い医療機関を主体に国内、国外でも臨床実習が可能である。

臨床実習における学生の評価方法は各診療科で診察、検査、治療・態度・その他について到達目標を設定し行っている。特に、臨床技能についても具体的に明記し、シミュレータを用いたものでは、静脈穿刺採

血、動脈穿刺採血、胸腔穿刺、腰椎穿刺、肺音聴診、内視鏡外科トレーニング、ICLSを実施している。

なお、付属病院においては初期研修医入職時に研修医オリエンテーションとして、再度ICLSを行うほか、静脈穿刺採血、動脈穿刺採血、心音聴診、エアウェイ・気管挿管、内診手技・分娩介助、包帯法を実施している(図3)。さらに初期研修1年次の中間である9月30日には、全員を対象としてシミュレータを用いて中心静脈路の確保を行い、体験的で継続的な臨床実習教育を行っている。

このように本学での臨床実習は第4学年3学期から初期研修医終了までを想定した内容となっている(図4)。さらに専修医(後期研修医)、専門医取得のためのプログラムは当該科それぞれに用意されている。

本学臨床実習教育の評価

医学教育においては教員が学生を評価することはもちろんであるが、学生自身が自己評価を行うことも重

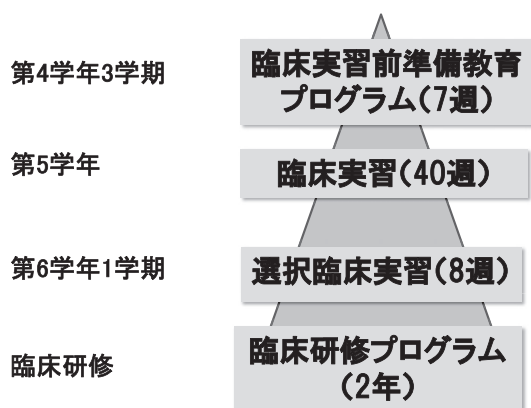


図4 臨床実習前準備教育から臨床研修まで

要である。特に、医学における実習教育に関しては教員による評価のみでは実技の達成度や教育手法の実態を把握することは困難である。そのような意味から学生自身が臨床実習に対して自らを評価する自己評価の意義は大きいと判断する。

そこで日本医科大学教育推進室と共同して平成22年BSL臨床実習終了をした本学5年生を対象にアンケートを行った。アンケート対象者は99名で内94名の回答(回答率94.9%)を得た。なお、アンケートは福島県立医科大学医療人育成・支援センター 石川和信先生が作成した項目ののって施行した。

全体の自己評価について

臨床実習教育の自己評価に関しては知識や技能の取得、医師となるための実習態度の取得に役に立ったと自己評価した学生が多数を占めた。すなわち、知識に関しては94名中86名(91.4%)、手技に関しては62名(65.9%)、態度に関しては89名(94.6%)が十分、あるいはある程度役に立ったと自己評価をした(図5)。

このように臨床実習養育が医学教育において大きな意味を有することが学生の自己評価からも明らかになったが、以下に記載するように、学生の自己評価から臨床実習の中で今後改善すべき課題も存在することが明らかになった。

自己評価の高い項目と低い項目

臨床実習項目として代表的な胸部、および腹部診察に関する結果は図6、図7のごとくであった。すなわち、胸部あるいは腹部視診、聴診、打診、触診の自己評価はおおむね60%以上で可能であると自己評価した一方で、乳房や直腸診、前立腺指診は自己評価が20%以下できわめて低値であった。患者から乳房、

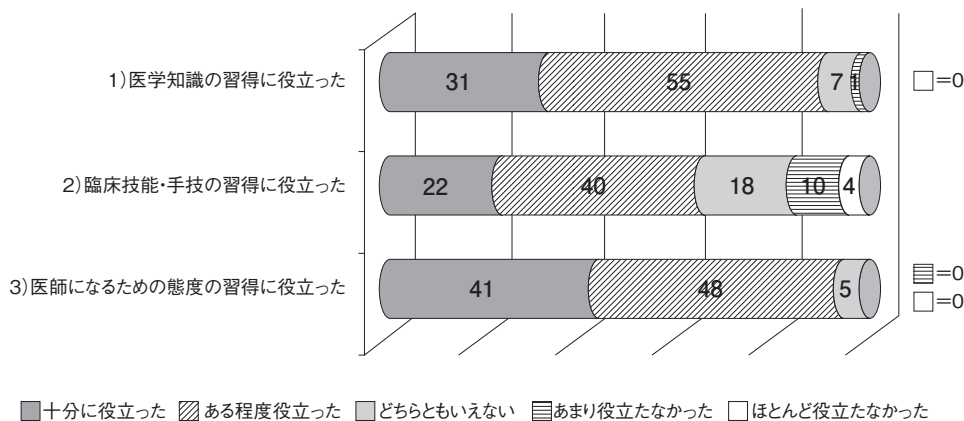


図5 臨床実習後の自己評価 (n=94)

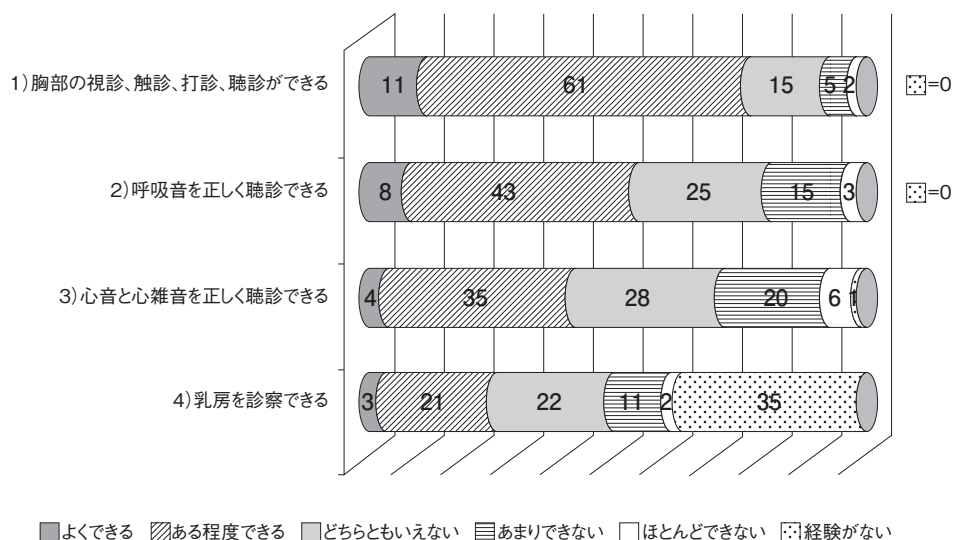


図6 臨床実習後胸部診察の自己評価 (n=94)

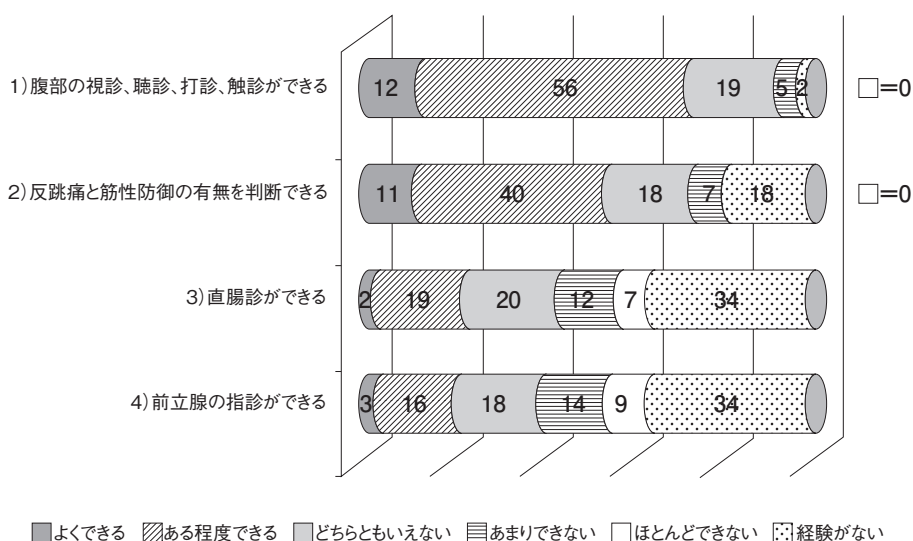


図7 臨床実習後腹部診察の自己評価 (n=94)

直腸、あるいは前立腺診断法の機会を提供することが困難な状況であることが背景の一つであると考えられるが、そのような意味からも前述のシミュレータの有効的活用が重要となる。また、CSLが付属病院にのみ設置されている本学の教育環境もその一因と考えられる。このような課題を解決するためにも、シミュレータ教育を有効活用できるような臨床実習プログラムを作成していくこと、本学付属4病院における実習教育のさらなる連携を構築していかなければならない。

まとめ

臨床技能教育の充実のためには、シミュレーション教育の臨床実習カリキュラムへの導入、学生の臨床技能の修得度の調査、臨床技能教育の効果の検証を行い、臨床実習における臨床技能教育の体系的かつ卒業前・卒後の教育プログラムを構築する必要がある。

(受付：2010年11月15日)

(受理：2010年11月24日)

3. 遺伝子導入と発現シリーズ

遺伝子導入と発現 (1)

折茂 英生

日本医科大学大学院医学研究科医科生物化学

3. Gene Delivery and Expression Series

Gene Delivery and Expression (1)

Hideo Orimo

Division of Medical and Biological Chemistry, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

The delivery of genes into cells is a basic procedure in molecular biology. The induction of genes into prokaryotic cells is referred to as transformation, which is a basic method in gene cloning, whereas that into eukaryotic cells is called transfection. Several transfection methods have been reported: physical, chemical, and biological. In this technical note, a transfection method using cationic lipids is described for studies of gene function and the expression of mutant proteins.

(日本医科大学医学会雑誌 2011; 7: 92-96)

Key words: transformation, transfection, vector, cationic lipids, luciferase

はじめに

外来の遺伝子を細胞に導入し、細胞内で発現させることは分子生物学の基本的な手技の一つであり、さまざまな目的で用いられる。対象とする細胞も前核細胞、真核細胞により手技が異なる。本シリーズでは、前核細胞である細菌への遺伝子導入による蛋白質の大量発現系、真核細胞である昆虫細胞を利用した蛋白質の大量発現系、ヒトを含む哺乳類細胞へのウイルスベクターを用いた遺伝子導入と発現について解説する予定である。第1回の今回は introduction として遺伝子導入の一般論と真核細胞への遺伝子導入法について解説する。細胞はもともと外来の核酸を取り込まないし、核酸も細胞膜も負に荷電しており、自然の状態では

結合、融合しない。そこで核酸の導入に際しては人工的手段が必要となる。前核細胞である大腸菌への遺伝子導入は transformation (形質転換) であり、コンピテントセルの状態にした大腸菌を用いる。真核細胞への遺伝子導入は transfection と称され、導入に際しては何らかの補助的因子を必要とする。また、導入する遺伝子はプラスミドなどに含まれた形で細胞へ送り込むのが一般的であり、このように遺伝子運搬手段として用いるものをベクターとよぶ。

細胞への遺伝子導入

大腸菌への遺伝子導入

大腸菌への遺伝子導入は分子生物学の最も基本的な手技である。遺伝子のクローニング、サブクローニン

表1 哺乳類細胞への遺伝子導入（トランスフェクション）法

| | 方法 | 特徴 | 事例 |
|----------|--|----------------------|---------------------------------------|
| a. 物理的方法 | 直接注入法 | 特定の細胞に導入可, 機器が必要 | マイクロインジェクション |
| | 粒子衝撃法 (biolistic particle delivery) | 金粒子と結合した核酸を高速度で注入 | 遺伝子銃 |
| | electroporation | ベクターを要しない, 機器が必要 | |
| | レーザー照射法 | レーザー顕微鏡が必要 | optoporation |
| | sonoporation magnetofection | 超音波を使用 磁場を使用 | |
| b. 化学的方法 | カチオン性ポリマー | 細胞毒性あり | DEAE-デキストラン, ポリエチレンイミン, ポリブレン, デンドリマー |
| | リン酸カルシウム カチオン性脂質 | 効率良 簡便, 多くの市販品がある | lipofectin, lipofectamine, FuGene |
| | c. 生物学的方法 | ウイルス | 効率良, <i>in vivo</i> にも使用可 |

グに際して適当なベクターを選び、大腸菌に導入 (transform) して増殖させる方法は、どのような分子生物学の実験書にも書かれていることであり、ここでは詳細は述べない⁴⁾。一般に用いられる大腸菌は K12 株に由来する JM109 や DH5 α であり、transform に際してはカルシウム処理により DNA を取り込みやすい状態にしたコンピテントセルを用いる。ベクターとして用いるプラスミドは pBR322 に由来するものであり、非常に多くの組換えプラスミドが市販されている。蛋白質を大量発現するために大腸菌へ遺伝子を導入する方法および発現蛋白質の精製法などは本シリーズの第 2 回で解説する。

昆虫細胞への遺伝子導入

蛋白質の大量発現の目的で用いられる。本シリーズの第 3 回で詳細を解説する。

哺乳類細胞への遺伝子導入⁵⁾

主に遺伝子の機能解析と哺乳類での蛋白質の発現とその機能解析に用いられる。遺伝子導入の方法には大きく分けて 3 種類の方法がある。a. 物理的方法, b. 化学的方法, c. 生物学的方法, である。それぞれに特徴があり、目的によって使い分ける必要がある(表1)。

a. 物理的方法

物理的方法には細胞への直接注入や electroporation

法などがある。特殊な機器を必要とするか、技術的習熟が必要なものがある。

b. 化学的方法

最もよく用いられ、簡便であるが、一般的には導入効率は低い。カチオン性ポリマー、リン酸カルシウム、カチオン性脂質などであり、プラス電荷をもつこれらの化学物質と負に荷電した核酸が全体としてプラス電荷をもつ複合体を形成し、負に荷電している細胞膜に接着し、endocytosis などにより細胞に取り込まれると説明されている。これらがどのようにして核に到達して発現されるかははっきり分かっていない。最も古くから用いられているのはカチオン性ポリマーである。リン酸カルシウム法は化学的方法としては導入効率が高いがカチオン性脂質に比べ手技が複雑である。カチオン性脂質は最も簡便な方法で多くの商品が市販されている。ただしターゲットとなる細胞によって導入しやすいものとしにくいものがあり、適切な組み合わせを選択する必要がある。

c. 生物学的方法

最も一般的に使用される生物学的方法はウイルスを使用した方法 (transduction) である。この方法は導入効率が高く、宿主ゲノムに組み込まれる性質をもつウイルス (レトロウイルスなど) を用いれば、導入遺伝子が宿主細胞のゲノム DNA に挿入され

(integrate), 発現される。しかしウイルス本来の生物学的性質から、細胞毒性や免疫原性が問題となることがある。また、ゲノムに integrate されるウイルスをベクターとして用いる際には、癌抑制遺伝子の破壊や癌遺伝子の活性化などの恐れがあり、治療用ベクターとしては克服されねばならない問題点である。ウイルスベクターは哺乳類細胞だけでなく、昆虫細胞への導入にも特有の感染性をもつバキュロウイルスが使用される。なおウイルスベクターを用いて哺乳類細胞に遺伝子を導入する方法については本シリーズの第4, 5回で解説する。

一過性発現と安定的発現

導入遺伝子の細胞内発現には一過性 transient 発現と安定的 stable 発現があり、研究の目的に応じて選択する。一過性発現とは導入遺伝子がホスト細胞の遺伝子に integrate されない場合で、導入された DNA が一旦導入細胞の核に到達し転写されるか、導入された mRNA が細胞質内で翻訳されて蛋白質が合成されるが、細胞が分裂すると、導入されている細胞数は相対的に減少するため、時間とともに発現量は減少する。一方、安定的発現ではホストゲノムに導入遺伝子が integrate されるので、細胞分裂に伴って子孫の細胞に受け渡され、細胞数の増加に伴って発現量が減少することはない。しかし、どのような導入法を用いてもすべての細胞に遺伝子が導入され integrate されることはないので、ゲノムに integrate された細胞を選択する過程が必要である。

トランスフェクションの目的

哺乳類細胞に哺乳類遺伝子を導入する目的は大別すれば遺伝子機能の解析と蛋白質の発現である。遺伝子機能の解析としては遺伝子調節領域の機能解析や siRNA の導入による遺伝子のノックダウンなどに用いられる。蛋白質の発現としては、変異蛋白質の発現による遺伝病などの病態解析、正常な蛋白質の発現による導入細胞の機能修復、組換え蛋白質の大量発現による生物学的薬剤の作製などがある。哺乳類蛋白質のもつ特有の糖鎖などの修飾が蛋白質機能に不可欠の場合は哺乳類細胞を用いて発現させる必要がある。例えば、ヒト tPA (tissue plasminogen activator) の CHO (Chinese hamster ovary) 細胞による生産などの生物学的薬剤の作製には哺乳類細胞が使用される。

本稿では広く行われている遺伝子調節領域の解析と

変異蛋白質の発現の2点に絞ってその実際を解説する。

遺伝子機能の解析：遺伝子調節領域の解析

レポーター・プラスミドベクターへの調節領域の挿入

解析したい遺伝子の調節領域をサブクローニングし、レポーター遺伝子を含むプラスミドベクターに挿入する。例えば転写調節活性をもつ配列を解析する場合、段階的な欠失変異体を作製し、それぞれレポーター遺伝子の上方に挿入して下記の方法で転写活性を比較する⁶。

レポーター遺伝子

レポーター遺伝子としてかつては CAT (chloramphenicol acetyl transferase) 遺伝子や β -ガラクトシダーゼ β -galactosidase 遺伝子がよく使われたが、今日ではルシフェラーゼ luciferase 遺伝子を用いるのが一般的である。ルシフェラーゼはルシフェリンを基質として発光反応を行うホタルの発光酵素であり、感度が高く短時間で測定できるが、発光測定用のルミノメーターが必要である。ルシフェラーゼ・レポーター遺伝子をもつプラスミドは多くの種類が市販されており、実験にもっともふさわしいものを選んで使用する。一般に、これらのベクターは大腸菌でのサブクローニング用に大腸菌の replication origin (ori) とアンピシリン耐性遺伝子 (β -lactamase), プロモーターやエンハンサーを挿入するための multiple cloning site, ルシフェラーゼ発現のための poly (A) シグナルなどを含んでいる。ルシフェラーゼ測定用のキットも市販されており、キットとルミノメーターがあれば測定は容易である。

内部標準 internal standard

細胞への導入効率が一定であることが実験の再現性を保証するので、トランスフェクション効率と発現が一定であることを示す内部標準を用いる。内部標準として、CAT や β -galactosidase に替わって近年ではウミシイタケ (seapansy; *Renilla reniformis*) ルシフェラーゼがよく用いられる。ホタル・ルシフェラーゼ・レポーターベクターとウミシイタケ・ルシフェラーゼ発現ベクターを細胞に cotransfection し、細胞を溶解後それぞれの発光試薬を加えて連続して発光を測定することにより (dual assay), レポーター遺伝子の活性と内部標準の活性を同時に測定し、アッセイごとの内部標準による補正が直ちに行える。

細胞へのレポーター遺伝子と内部標準のトランスフェクション

リポフェクション法による方法を解説する。レポーター遺伝子を含むベクターと内部標準を含むベクターを一定の割合で低血清培地 (Opti-MEM I など) により希釈し、カチオン性脂質 (lipofectamine など) も同様に低血清培地で希釈する。この両者を混合して一定時間置くことにより、DNA とカチオン性脂質が結合した状態となる。導入する細胞の培地は抗生物質を除いたものに換えておく。DNA とカチオン性脂質が結合した溶液を培地に加え、通常条件 (37°C, 5% CO₂) で培養する。エンハンサーの解析で *trans* の因子が必要な場合は培地に添加する。24 時間から数日で一過性の発現がピークとなるのでこの時間を決定し、細胞を採取してレポーター遺伝子と内部標準の活性を測定する。通常、ルシフェラーゼ測定キットには細胞溶解用緩衝液が含まれているので、解説書の指示に従って使用する。

変異蛋白質の発現と機能解析

蛋白質の機能解析や遺伝病の病態解析⁷のために変異蛋白質を哺乳類細胞で発現させ、解析することは広く行われている。

変異蛋白質発現プラスミドの構築

変異体発現の目的での cDNA への変異導入法は分子生物学実験法の成書に譲る。多くの変異導入用のキットが市販されている。一旦クローニングされた野生型の cDNA に変異を導入し、サブクローニングし発現ベクターに挿入する。哺乳類細胞内での発現を目的としたプラスミドベクターは多数市販されている。このような発現プラスミドは一般に大腸菌でのサブクローニングに利用される ori とアンピシリン耐性遺伝子をもつと同時に cDNA 挿入のための multiple cloning site、細胞内での強力な発現プロモーターである CMV プロモーター、poly(A) シグナルなどの他、neomycin 耐性遺伝子 (*neo*: neomycin phosphotransferase をコードする) などの安定的な発現のための選択マーカーを含んでいる。

発現ベクターのトランスフェクション

トランスフェクションそのものは前項で述べた方法と同一であり、リポフェクション法が簡便である。内部標準は用いた方が確実であるが、用いなくとも野生型の発現が一定であれば、その実験はほぼ一定の導入

効率であったと推測できる。

一過性の発現であれば前項で述べたように 24 時間から数日でピークに達するので、その時間を確定し、細胞を収集して目的とする蛋白質の機能解析 (例えば酵素活性の測定) を行う。安定的な発現をする細胞が必要な場合は、選択マーカー遺伝子 (*neo* など) を含むベクターを用いる。導入遺伝子が integrate された細胞は neomycin アナログである G418 に対し抵抗性をもつので、G418 を培地に加えることによりゲノムに組み込まれた細胞を選択する。この選択には数週間を要し、生き残ったコロニーを分離して以後 G418 を含む培地で培養を継続する。

機能解析

変異体の解析を行う場合、野生型との比較が重要である。例えば酵素の遺伝的欠損症をきたす変異を *in vitro* で再現する場合、野生型酵素の何%の活性があるかを示すのが一般的である。このような実験を行う場合は、野生型の発現ベクター、変異体の発現ベクター、空のベクター (遺伝子が挿入されていない発現ベクター: negative control として用いる) の 3 種のベクターを並行して細胞に導入し比較する。導入する細胞の選択も重要であり、COS-7 などの SV40 large T antigen を発現する細胞では、SV40 origin をもつベクターが episomal に複製されるため、導入細胞として選択されるケースが多いが、遺伝病の解析の場合であれば表現型に関係する細胞を選ぶべきである。また、CMV のような強力なプロモーターで強制発現するため、発現パターンが本来の組織内とは異なる可能性にも留意しなくてはならない。

機能解析に用いられるプロモーターには、上記のような強力な constitutive に下流の遺伝子を発現させる CMV immediate early promoter などが用いられることが多いが、組織特異的なプロモーターも使用される。また、Tet-on system のように、一定の条件下で導入遺伝子を発現させるものがある。テトラサイクリン抵抗性の細菌から得られた TetR を基に、その変異体の reverse tetracyclin-dependent transactivator を組み込んだ Tet-on system では、培地にテトラサイクリン誘導体を加えた時のみプロモーターが活性化されターゲット遺伝子を発現させることができるほか、組み合わせによりさまざまな発現調節が可能である⁸。

おわりに

ここで解説した内容は一般的なものであり、使用す

る遺伝子のサイズや細胞の種類により検討が必要である。量的な問題をほとんど述べなかったのは個々のケースで検討が必要になるからである。哺乳類細胞へのトランスフェクションに使用するベクターやカチオン性脂質、解析用のキットなど多くのものが市販されており、それらのメーカーの解説書は重要な資料である。頻用される株化細胞を使用した条件は記載されていることが多いが、自分で用いたい細胞や、特殊な条件下ではそれらの記載された実験条件がそのまま使用できないことも多いので、予備実験により決定しておく必要がある。

文 献

1. Sambrook J, Russell DW: Molecular Cloning: A Laboratory Manual (3 Vol.). 3rd ed, 2001; Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor.
2. 村松正實編：新ラボマニュアル遺伝子工学. 2003; 丸善出版 東京.
3. 田村隆明編：遺伝子工学実験ノート. 改訂第3版(上, 下), 2009; 羊土社 東京.
4. 村松正實, 山本 雅, 岡崎康司編：新遺伝子工学ハンドブック. 改訂第5版. 2010; 羊土社 東京.
5. Kim TK, Eberwine JH: Mammalian cell transfection: the present and the future. *Anal Bioanal Chem* 2010; 397: 3173-3178.
6. Orimo H, Shimada T: Regulation of the human tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene expression by all-*trans*-retinoic acid in SaOS-2 osteosarcoma cell line. *Bone* 2005; 36: 866-876.
7. Orimo H, Goseki-Sone M, Hosoi T, Shimada T: Functional assay of the mutant tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene using U₂OS osteoblast-like cells. *Mol Genet Metab* 2008; 94: 375-381.
8. Berens C, Hillen W: Gene regulation by tetracyclines: Constraints of resistance regulation in bacteria shape TetR for application in eukaryotes. *Eur J Biochem* 2003; 270: 3109-3121.

(受付：2011年2月21日)

(受理：2011年3月30日)

—症例から学ぶ—

くも膜下出血に対する脳血管内手術

脳底動脈先端部破裂動脈瘤に対してコイル塞栓術を施行した1例

松本 学 五十嵐 豊 渡邊 顕弘 和田 剛志
関 厚二郎 恩田 秀賢 布施 明 横田 裕行

日本医科大学大学院医学研究科侵襲生体管理学

Neuroendovascular Therapy for Subarachnoid Hemorrhage
Endovascular Coiling for a Ruptured Cerebral Aneurysm at the Tip of the Basilar Artery:
A Case Report

Gaku Matsumoto, Yutaka Igarashi, Akihiro Watanabe, Takeshi Wada,
Kojiro Seki, Hidetaka Onda, Akira Fuse and Hiroyuki Yokota

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

Abstract

A 71-year-old woman was admitted to our critical care center because of disturbance of consciousness of sudden onset. Computed tomography showed a subarachnoid hemorrhage. Angiography revealed a ruptured cerebral aneurysm at the tip of the basilar artery. We performed endovascular surgery to prevent rebleeding. The aneurysm was embolized with Guglielmi detachable coils, and complete occlusion was achieved. The patient regained consciousness. Angiography on the 12th day revealed no recurrence of the aneurysm and no vasospasm due to subarachnoid hemorrhage. The patient was disoriented but retained normal motor, sensory, and verbal functions. She was discharged from our critical care center and was transferred to another ward for rehabilitation. The efficacy of endovascular coiling for ruptured cerebral aneurysms was proven by the International Subarachnoid Aneurysms Trial. Thereafter, aneurysmal subarachnoid hemorrhage has often been managed with endovascular treatment rather than neurosurgical clipping. Advanced skills are needed to perform both endovascular treatment and neurosurgical clipping.

(日本医科大学医学会雑誌 2011; 7: 97-102)

Key words: subarachnoid hemorrhage, endovascular surgery, endovascular therapy, cerebral aneurysm

症 例

患者：71歳 女性

主訴：意識障害

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：路上で突然の頭痛を訴えて、そのまま卒倒した。通行人が最寄の消防署へと直接駆け込み、救急

表1 血液検査所見

| | | | | | |
|-------|------------------------------|-----|---------------|------------|----------------|
| WBC | 9,300 / μ L | TP | 6.9 g/dL | APTT | 37.0 秒 |
| RBC | 502×10^4 / μ L | Alb | 3.9 g/dL | (対照) | 24 ~ 37 |
| Hb | 14.9 g/dL | Cre | 0.46 mg/dL | PT | 75.8 % |
| Ht | 43.9 % | BUN | 12.6 mg/dL | PT-INR | 1.21 |
| Plt | 13.7×10^4 / μ L | Na | 142 mEq/L | Fibrinogen | 257 mg/dL |
| AST | 29 IU/L | K | 2.1 mEq/L | D-dimer | 5.0 μ g/mL |
| ALT | 22 IU/L | Cl | 99 mEq/L | | |
| T-Bil | 0.9 mg/dL | Glu | 187 mg/dL | | |
| CK | 83 IU/L | CRP | 0.35 mg/dL | | |
| AMY | 51 IU/L | NH3 | 31 μ g/dL | | |

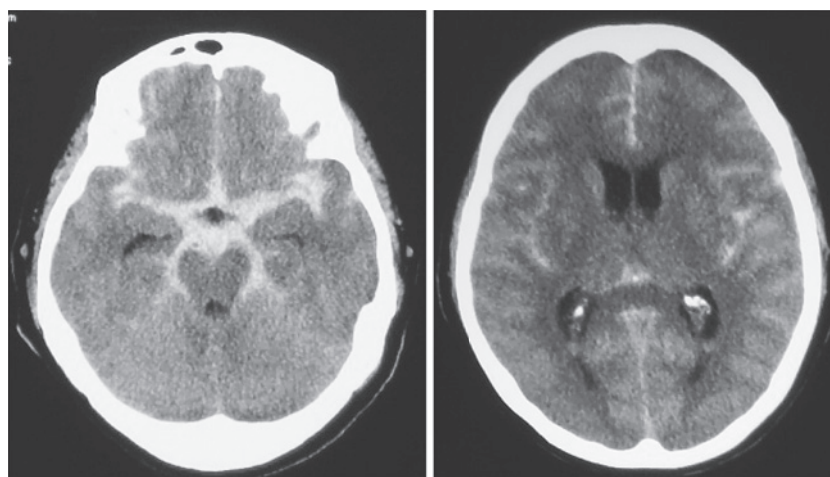


図1 来院時頭部単純CT
脳底槽およびシルビウス裂, 半球間裂にくも膜下出血を認める。

隊により当院高度救命救急センターへと搬送された。

入室時現症

血圧 140/70 mmHg, 心拍数 70 bpm, 呼吸数 6/min, 体温 36.2°C, JCS 200, GCS E1V1M2, 瞳孔 6 mm/6 mm, 対光反射 両側迅速, 眼球は正で固定し, 除脳硬直肢位を呈していた。脳卒中を疑い, 十分な鎮静・鎮痛下に気管挿管による気道確保を行った。引き続き, 意識障害の原因検索を行った。

血液検査所見 (表1): 血清カリウム低値を認める以外に特記すべき所見なかった。

心電図, 胸部単純 X 線写真: 特記すべき異常所見なし。

頭部単純 CT (図1): 脳底槽を中心にくも膜下出血を認めた。

脳血管撮影 (図2): 脳底動脈先端部に, 直径 2.6 mm の動脈瘤を認めた。

入院後経過

脳底動脈先端部動脈瘤の破裂によるくも膜下出血と

診断した (WFNS grade V, Fisher group 4)。動脈瘤再破裂を予防するため, 止血手術が必要であった。脳底動脈動脈瘤の場合, 開頭手術に比べて血管内手術の方が患者侵襲が少なく有利なため, 血管内手術・動脈瘤塞栓術を施行した。

手術所見

左椎骨動脈が太く発達しており, 左椎骨動脈から動脈瘤へとアプローチすることにした。左椎骨動脈第2頸椎の高さにガイディングカテーテル (5 Fr Launcher) を留置した。マイクロカテーテルとして Excelsior SL-10 Preshaped 45度を選択した。マイクロガイドワイヤーに Silverspeed-14 を使用した。動脈瘤の頸部, 動脈瘤全体像, アプローチルートが把握できる角度として, Cranial 20度と LAO 70度の2つの角度を Working Angle として設定した (図2)。マイクロガイドワイヤーにマイクロカテーテルを追随させて, 動脈瘤内にマイクロカテーテルの先端を留置した (図3)。この位置で, GDC によるコイル塞栓を開始した。2 mm 径のコイルで動脈瘤のフレームを作成

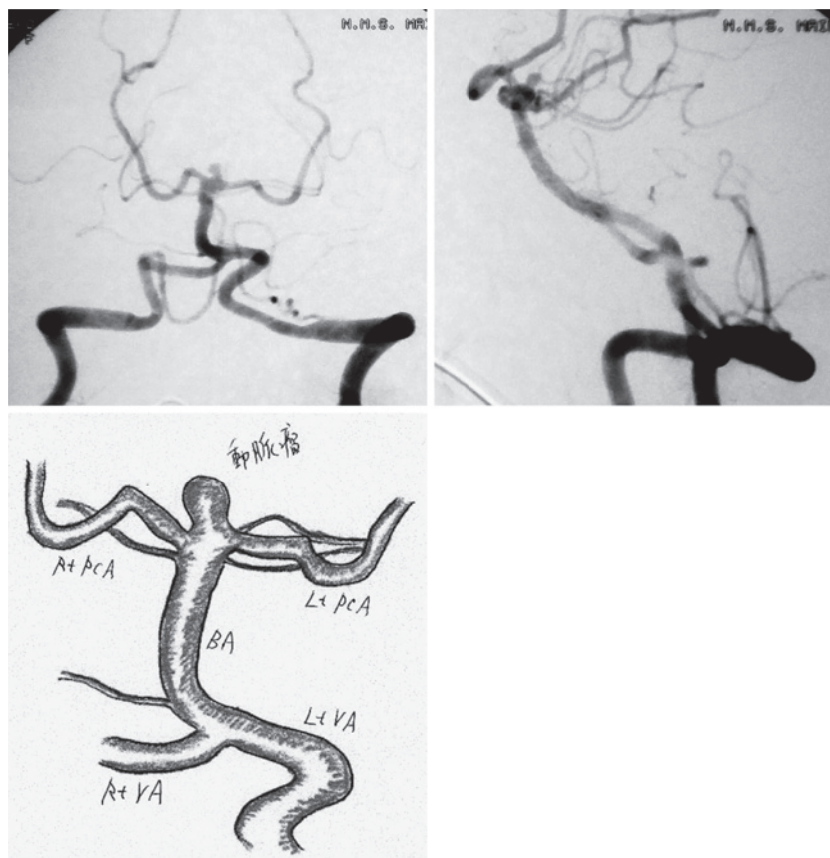


図2 脳血管撮影所見
 (各々 CRA 20 度撮影, LAO 70 度撮影, CRA 20 度模式図)
 脳底動脈先端部に小型動脈瘤を認める.
 Rt PCA: 右後大脳動脈 Lt PCA: 左後大脳動脈 BA: 脳底動脈
 Rt VA: 右椎骨動脈 Lt VA: 左椎骨動脈

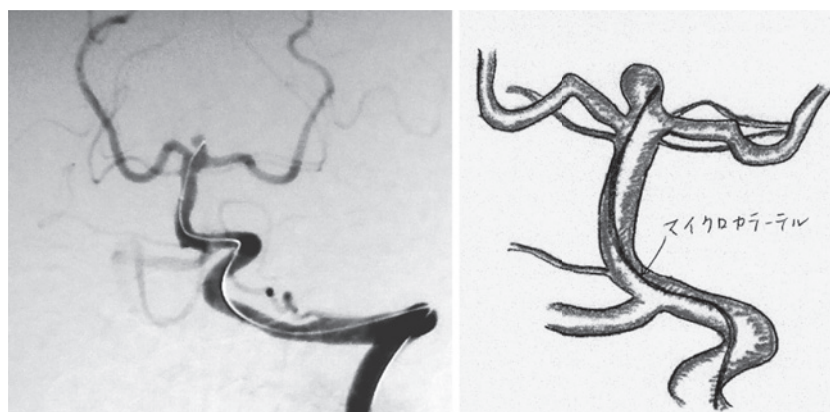


図3 術中血管撮影所見1
 動脈瘤内にマイクロカテーテルの先端を留置している.

し, その中をさらにコイルで充填していった(図4).
 最終的に, 瘤内はコイルで満たされて, 造影が消失した(図5).

手術後経過

くも膜下腔の血液を排出し, 交通性水頭症の予防をする目的で, 脊髓ドレナージを留置した. 1日100~150 mL/日程度の髄液をドレナージした. 術後3日目より意識は回復し, 指示動作に従えるようになった.



図4 術中血管撮影所見2

GDCによる塞栓を施行している。動脈瘤内にGDCが留置され、動脈瘤の描出が減弱している。

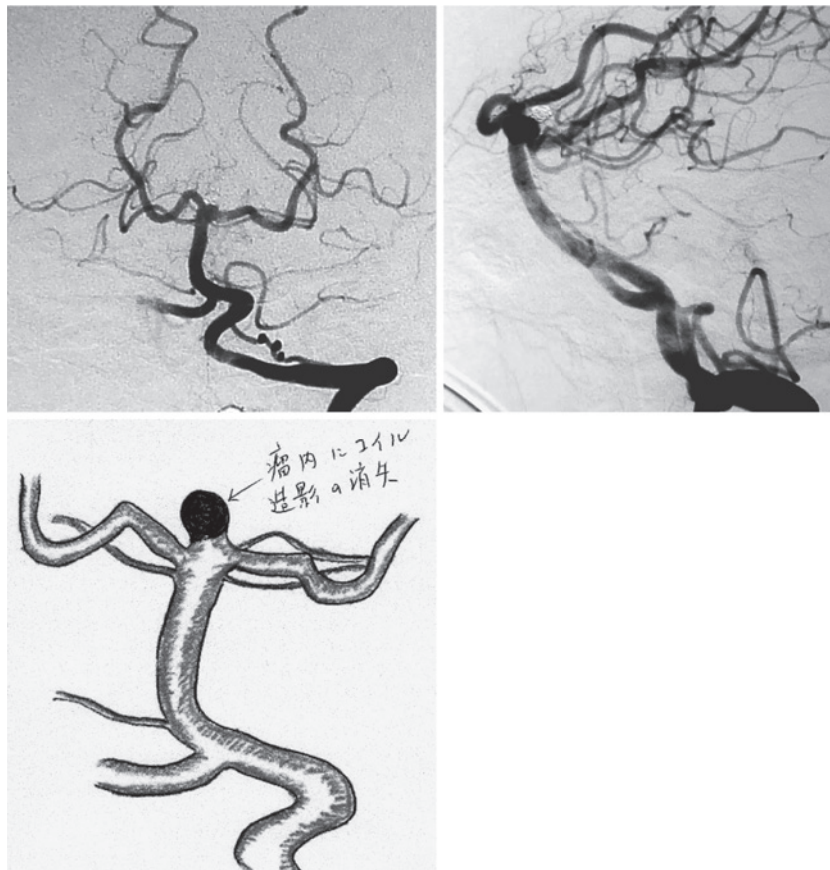


図5 術後血管撮影

GDCを塞栓後、動脈瘤の描出は消失した。

周術期管理は、PiCCO（連続心拍出量測定装置）を用いて行った。CO（心拍出量） 4.5 L/min/m^2 以上、ITBI（胸腔内水分量） 900 mL/m^2 以上を目標として循環・水分管理を行った。また、塩酸ファスジル $30 \text{ mg} \times 2$ 回/日を連日投与した。術後8日目に脳血管撮影を行い、脳血管攣縮と動脈瘤塞栓後再開通がないことを確

認した。術後12日目のCTではくも膜下腔の血腫はほぼ消失しており、脳実質には今回のくも膜下出血に伴う損傷は認めなかった（図6）。翌日抜管後に、当センターから一般病棟へと転出した。見当識障害を認めるものの、麻痺・感覚障害・失語といった神経脱落症状はなく、リハビリ病院へ転院予定である。

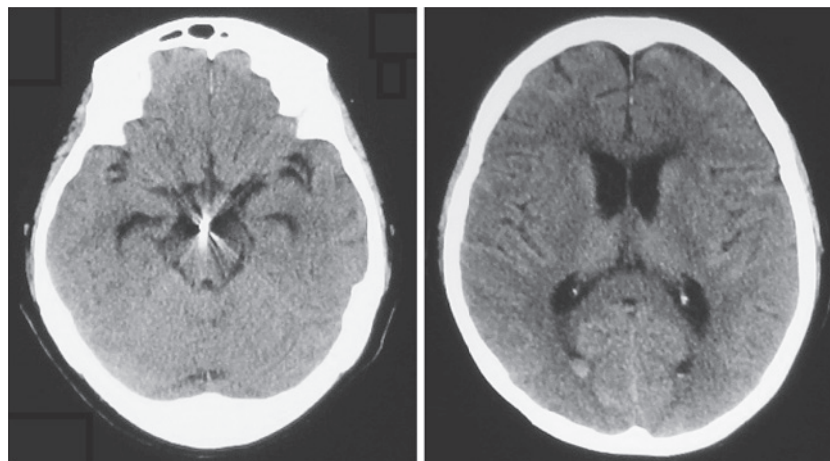


図6 術後12日目頭部単純CT

左写真中央にHDAとして光って見えるのが動脈瘤を塞栓しているGDCである。入院時に認めたくも膜下出血は洗い流されており、わずかに脳室内に認めるのみとなっている。

表2 当センターにおける止血手術の適応

開頭動脈瘤頸部クリッピングの適応

- ・前方循環の動脈瘤
 - 前交通動脈瘤
 - 中大脳動脈瘤
 - 内頸動脈瘤
- ・血腫を伴ったくも膜下出血
- ・減圧開頭を必要とする場合
- ・動脈瘤の頸部が広く血管内手術が困難

動脈瘤コイル塞栓術の適応

- ・後方循環の動脈瘤
 - 椎骨動脈瘤
 - 脳底動脈瘤
- ・開頭手術が高侵襲
 - 内頸動脈傍突起部動脈瘤
- ・脳血管攣縮を伴う場合
- ・高齢患者
- ・循環動態不安定
- ・内臓合併症を伴う場合

当センターにおけるくも膜下出血（破裂脳動脈瘤）の治療方針

日本医科大学付属病院高度救命救急センターにおける治療方針は以下の通りである。くも膜下出血を疑った時点で、嚴重な鎮痛・鎮静・血圧管理を行う。意識障害（GCS≤8）や気道閉塞の危険性がある場合は、全身麻酔下に気管挿管を行い、以降の検査を継続する。くも膜下出血が判明した場合、3D-CTA（コンピューター断層撮影血管造影法）もしくは脳血管撮影で直ちに出血源の確定を行う。出血源が破裂脳動脈瘤

の場合、原則として急性期止血手術を行う。止血手術には、開頭術（動脈瘤ネッククリッピング）と血管内手術（脳動脈瘤塞栓術）の2種類があり、患者の状態・動脈瘤の特徴からどちらを選択するか判断している。Molyneuxらは、1994年から2002年にかけて、開頭動脈瘤頸部クリッピング術と脳動脈瘤コイル塞栓術のどちらでも治療可能と判断された患者に対して、両治療の無作為割り付け試験を行った。その結果、コイル群の方が1年後の生命予後が優位に良好であった¹。その後の追跡でも、コイル群はクリップ群に比べ生命予後で勝っており、特に50歳以上で有利であった^{2,3}。ただし、再治療が必要な群がコイル治療群で有意に多いというデメリットもあり、治療は患者個々の状況に応じて判断すべきである。当施設における破裂脳動脈瘤に対する動脈瘤頸部クリッピング術と動脈瘤コイル塞栓術の手術適応を表2に示す。

血管内手術は開頭手術に比べて低侵襲であり、患者の全身状態に影響が少ない。当センターに搬送されるくも膜下出血患者は、約80%がWFNS grade IV~Vの重症くも膜下出血であり、その役割は大きい。2009年1月~12月は破裂脳動脈瘤に対し、開頭手術40件・血管内手術7件であったが、2010年1月~11月は開頭手術30件・血管内手術18件と血管内手術の割合は増えてきている。血管内手術は、動脈瘤の再開通を防ぐBioactive Coil⁴や、コイルの留置が困難な動脈瘤にも血管内治療を可能とする頭蓋内ステント⁵など、新たなデバイスが現在も開発され続けている。今後、破裂脳動脈瘤に対する治療戦略は、大きな変革期を迎える。当然その先には、患者の予後改善が期待さ

れているが、血管内治療の限界も理解する必要がある。これから必要とされるのは、患者個々の状況から適切な治療を選び出す、最新の技術に対する知識と判断力であろう。

診療のポイント：

1. 破裂脳動脈瘤の治療には、開頭脳動脈瘤頸部クリッピング術のほかに、血管内手術による脳動脈瘤コイル塞栓術がある。
2. どちらでも手術が可能な場合には、血管内手術は開頭術に比べて成績は同等である。
3. 再治療の必要性などデメリットを理解する必要があるが、今後治療対象は増えていくと考えられる。

文 献

1. Molyneux A, Kerr R, Stratton I et al: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1267-1274.
2. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM et al: International

subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005; 366: 809-817.

3. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J et al: Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol* 2009; 8: 427-433.
4. Ishi A et al: Immediate and midterm outcomes of patients with cerebral aneurysms treated with Matrix1 and Matrix2 coils: A comparative analysis based on a single-center experience in 250 consecutive cases. *Neurosurgery* 2008; 63: 1071-1079.
5. Mocco J, Snyder KV, Albuquerque Fc et al: Treatment of intracranial aneurysms with the Enterprise stent: a multicenter registry. *J Neurosurg* 2009; 110: 35-39.

(受付：2011年1月13日)

(受理：2011年2月22日)

—症例報告—

分娩後初回歩行時に起こった排尿失神の2例

平泉 良枝 里見 操緒 鈴木 俊治

葛飾赤十字産院産婦人科, 東京

Two Cases of Micturition Syncope after the First Postpartum Walk

Yoshie Hiraizumi, Misao Satomi and Shunji Suzuki

Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Katsushika Maternity Hospital, Tokyo

Abstract

We present here 2 cases of micturition syncope after the first postpartum walks. In these cases, the syncopal events were potentially serious medical errors. We should recognize that every woman is at risk of falling during the first walk after delivery.

(日本医科大学医学会雑誌 2011; 7: 103-105)

Key words: micturition syncope, first walking, postpartum

はじめに

経膈分娩後は、子宮復古の促進、自然排尿の促進、血栓の予防、健康感の自覚などのために早期離床が推奨されている¹⁻⁴。さらに、床上排泄などに対する褥婦の苦痛に関する報告も散見されている⁴。かつては、合併症や高度会陰裂傷などのない場合、初産婦では分娩8時間後、経産婦では分娩6時間後などが離床の目安とされていたが、現在では多くの施設が分娩約2時間後から初回歩行を開始する傾向にある¹⁻⁴。しかし、分娩後の早期離床、特に初回歩行の成立には様々な関連要因があり、分娩前や分娩の情報からアセスメントを行っても予測し得ない状況が発生することなどから慎重なケアが重要とされ、近年、分娩後初回歩行時の院内転倒事故の報告例なども散見されている⁵⁻⁸。

排尿失神は、排尿中または終了直後に突然生じる一過性の意識消失であり、多量のアルコール摂取後などに立位で排尿した時に起こることが多いと報告されている⁹⁻¹¹。男性に多く、短時間の意識消失で、後遺症は

なく、排尿時の迷走神経反射により血圧低下を来すとされている。すなわち、膀胱に尿が貯留すると末梢血管が収縮して血圧が上昇するのに対して、排尿によって急に血圧が低下することで意識消失が起こるとされている。

今回、経膈分娩後の初回歩行後に排尿失神を起こした2症例を経験したので報告する。

当院の産褥初回歩行管理方針

まず、当院における分娩後のトイレへの初回歩行時の管理方針を紹介する。

- ・初回歩行の時期は、最終排尿から6時間以内が望ましいが、分娩時の状態を考慮して症例ごとに検討する。
- ・分娩経過に異常なく、起立時に眩暈、ふらつき、気分不快などの訴えがなければ分娩後2~3時間後にトイレまで歩行介助する。(貧血症状などある場合は、初回歩行時期の延期、車椅子移動、ポータブルトイレの使用、あるいは床上排尿または導尿を考慮する。)
- ・気分不快や多量出血時および排尿終了時は、便器

Correspondence to Shunji Suzuki, MD, Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Katsushika Maternity Hospital, 5-11-12 Tateishi, Katsushika-ku, Tokyo 124-0012, Japan

E-mail: czg83542@mopera.ne.jp

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

に座ったままでナースコールのボタンを押してもらい、助産師が来るまで起立しないように説明する。また、緊急時に助産師がすぐトイレのなかに入れるようにドアの施錠は行わない。

・初回排尿時は、助産師が原則としてトイレ付近で待機する。(助産師が歩行介助あるいはトイレ付近での待機ができないときは、原則として初回歩行を延期する。)

症例 1

患者：26 歳，0 回経妊 0 回経産婦

主訴：気分不快（分娩 2 時間 30 分後）

家族歴・既往歴：特記すべきことなし

現病歴：妊娠経過に特記すべきことなし。妊娠 35 週 4 日の血液検査で、ヘモグロビン 11.5 g/dL であった。入院前 2～3 日間の睡眠は十分であった。

妊娠 41 週 0 日，陣痛発来のため入院した。入院時の身長，体重，血圧，脈拍数および体温は 156 cm，72.4 kg（妊娠中 10.4 kg 増加），102/59 mmHg，72 bpm および 37.1℃ であった。陣痛発来 14 時間 10 分後に女児，3,230 g，Apgar score 9 点（1 分後）および 9 点（5 分後）を仰臥位で正常分娩した。胎盤は 7 分後に自然娩出。Ⅱ度の会陰裂傷を認めた。分娩時出血量は 590 g（羊水込み）であった。

分娩 3 時間 10 分後の血圧，脈拍数および体温は，112/67 mmHg，80 bpm および 37.6℃（正常褥婦の平均：37.2±0.4℃，n=20，葛飾赤十字産院 unpublished data）であった。座位を試みたところ気分不快なく，脈拍数の増加もなかった。尿意の訴えがあったため，助産師が付き添ってトイレまで歩行した。排尿後に気分不快の訴えがあり，トイレの前で待機していた助産師が車椅子に移乗を試みたところ一過性の意識消失が認められた。直ちに水平臥位としたところ意識消失はすぐに改善し，血圧および脈拍数は 99/57 mmHg および 85 bpm であった。その後は格別変化なく，分娩 4 時間 30 分後に再度歩行および排尿を試みたところ気分不快などなく，血圧および脈拍数は 103/66 mmHg および 95 bpm であった。

症例 2

患者：27 歳，0 回経妊 0 回経産婦

主訴：気分不快（分娩 2 時間 30 分後）

家族歴・既往歴：特記すべきことなし

現病歴：妊娠経過に特記すべきことなし。妊娠 36 週 6 日の血液検査で，ヘモグロビン 12.0 g/dL であった。

妊娠 39 週 0 日，前期破水のため入院した。入院時

の身長，体重，血圧，脈拍数および体温は 154 cm，72.2 kg（妊娠中 14.2 kg 増加），128/74 mmHg，82 bpm および 35.9℃ であった。自然陣痛発来にて 8 時間 40 分後に男児，3,216 g，Apgar score 9 点（1 分後）および 10 点（5 分後）を仰臥位で正常分娩した。胎盤は 10 分後に自然娩出。Ⅱ度の会陰裂傷を認めた。出血量が 500 g（羊水込み）を超えたところで子宮弛緩症の診断でオキシトシン 5 単位（/グルコース 5% 液 500 mL）を使用し，総出血量は 800 g（羊水込み）であった。

分娩 2 時間 30 分後の血圧，脈拍数および体温は，109/63 mmHg，92 bpm および 37.1℃ であった。座位を試みたところ気分不快なく，脈拍数の増加もなかった。尿意の訴えがあったため，車椅子にてトイレへ移動した。排尿中に気分不快の訴えがあり，トイレの前で待機していた助産師が車椅子に移乗を試みたところ顔面蒼白で冷感がみられ，一過性の意識消失が認められた。直ちに水平臥位としたところ意識消失はすぐに改善し，血圧および脈拍数は 108/60 mmHg および 92 bpm であった。その後は格別変化なく，分娩 5 時間後に再度車椅子移動にてトイレで排尿したところ気分不快などなく，血圧および脈拍数は 118/72 mmHg および 90 bpm であった。

翌日の問診で，分娩前 2～3 日間の睡眠が十分でなかったことを聴取した。

考 察

当院で経験した経陰分娩後の初回歩行後に排尿失神を起こした 2 症例を提示した。

排尿失神は，主に平素健康な男性がアルコール摂取後就寝し，覚醒後に立位による排尿中または排尿直後に立ちくらみ感に続いて失神するものとされている^{9,11}。本症は，いくつかの要因（1）Valsalva 動作を伴う力み，2）起立性低血圧，3）排尿に伴う副交感神経系の過緊張状態，4）膀胱と心血管系とに介在する血管運動神経抑制性の増幅，5）アルコール摂取による中枢，6）末梢神経系の神経血管系の反応鈍麻など）が複合して起こるものとされているが，膀胱内に多量に貯留した尿が急に減少することによって生じる血管迷走神経反射による低血圧が主因と考えられている。分娩直後は膀胱が弛緩していることが多く，また，分娩時の輸液などによって膀胱内に尿が多量に貯留している可能性がある。女性の場合は座位による排尿となるが，その後，起立性低血圧を随伴した排尿失神を発症する可能性は高いものと推定される。

2008 年以降，病院内で発生した転倒に関するイン

シデント・アクシデントに関する報告は、院内に設置されているリスクマネジメント委員会ですべて集計されている。これまで、産褥初回歩行に関係した転倒に関するインシデント報告例は今回提示した2例のみで、アクシデント報告例はなかった。2例ともトイレまでの移動中は異常なかったが、初回排尿中～直後に気分不快を生じ、助産師が起立介助したところ意識消失した。明らかなバイタルサインなど変化がなく、短時間の意識消失で、後遺症や再発も認めなかったが、仮にトイレ内での助産師の介入がなければ有害事象に至っていた可能性が高かったと考えられる。症例2では、分娩前2～3日間の睡眠が十分でなかったことや総出血量800g(羊水込み)であったことから、車椅子での移動が尚早であったことは否定できないが、症例1については予期できない事例であった。

近年、医療安全の観点から、経陰分娩後の初回歩行時の転倒例を検討した報告も散見される⁶⁷。谷田⁶は、経験した10例の検討において、合併症のない褥婦の転倒例は分娩2時間後における初回歩行時に多く、また、出血量がやや多い傾向にあったが、分娩経過やバイタルサインなどに問題はなかったことを報告した。また、西畑⁷は、経験した4例の後方視的検討で、切迫早産のための長期安静入院既往褥婦が2例あったが、分娩経過、出血量、バイタルサインなどにおいて転倒を予知する危険因子は認められなかったことを報告した。以上より、'分娩がスムーズに進行して一般状態が安定している褥婦に対して、助産師が「まず転倒しないだろう」という先入観をもって介助を行っていることが問題である'と総括されている⁷。すなわち、あらゆる褥婦に転倒が起こりうることを前提とした産褥管理が必要で、近年、分娩2時間後の早期離床を見直している施設も散見されているのが実状である⁸。当院では、産褥早期離床による子宮復古促進などの利点¹⁴も考慮して、1)貧血症状が起こっても対応できるように、助産師は車椅子を用意してトイレの前で待機する、2)転倒時の患者移動の導線を確保し、フラットにしたベッドを空けておく、などによっ

て転倒を前提とした産褥管理を徹底することとした。

まとめ

分娩後の早期離床、特にトイレへの初回歩行時は、たとえ分娩経過などに異常が認められなかった褥婦に対しても、常に助産師(または看護師)が付き添い観察することが重要であり、また、仮にトイレまでの移動が問題なくても排尿失神などのリスクがあることを念頭に置くべきである。

文献

1. 島田勝子, 千坂 泰, 小篠隆広, 木村芳孝, 岡村州博: わが教室における産褥管理. 産婦人科治療 2001; 82: 88-93.
2. 木村好秀, 加藤サツキ: 早期離床・早期歩行へむけての指導. ペリネイタルケア 1989; 8 (冬季増刊): 1421-1427.
3. 北澤理恵: 分娩後24時間以内のケア. ペリネイタルケア 2004; 23: 16-20.
4. 中崎貴子, 原田 泉, 宮田さおりほか: 褥婦の初回歩行時間の検討, 分娩後2時間と8時間での歩行を試みて. 母性衛生 1994; 35: 89.
5. 大槻裕子, 鈴木裕子, 鈴木智子, 佐々木浩美, 山内代里子, 遠藤 敦: 初回歩行時の転倒により胸椎圧迫骨折を起こした産婦への援助. 母性衛生 2004; 45: 208.
6. 谷田扶美, 橋本優香: 分娩後における転倒・転落の危険因子の検討. 転倒群10例と非転倒群112例を分析して. 葦 2005; 36: 101-103.
7. 西畑康代, 藤田久子: 産科診療におけるリスク回避の工夫, 分娩後初回歩行時の転倒予防に関する検討. 安全医学 2009; 5S: 32.
8. 看護研究発表会: 分娩後第一歩行時の転倒予防対策. 創造 (NURSE 版) 2004; 137: 9.
9. 久澄太一, 松岡成明, 是石誠一: 排尿シンコープの一例. 昭和病院雑誌 2005; 2: 1-4.
10. Sumiyoshi M, Abe H, Kohno R et al: Age-dependent clinical characteristics of micturition syncope. Circ J 2009; 73: 1651-1654.
11. 塩田善朗: 排尿性失神. 日本臨床内科医会誌 2002; 17: 199.

(受付: 2010年12月20日)

(受理: 2011年1月14日)

— 話 題 —

自覚的健康度の規定要因

日本医科大学大学院医学研究科環境医学

川田 智之

自覚的健康度は、主観的健康状態の総合的評価指標として活用されてきました。現在は、厚生労働省が「国民生活基礎調査大規模調査」の中で、「あなたの現在の健康状態はいかがですか」という質問文に対する、「1. よい, 2. まあよい, 3. ふつう, 4. あまりよくない, 5. よくない」という回答選択肢で調査しています。上記1または2の割合は、45~54歳男(女)性で、1995年48.8(43.8)%, 2001年37.7(33.9)%, 2007年33.3(29.6)%, 65~74歳男(女)性で、1995年39.9(33.6)%, 2001年29.5(25.3)%, 2007年24.7(20.9)%で、1995年以降、男女とも、同一性・年齢階級で自覚的健康度は悪化しています。

自覚的健康度は、各人が設定する健康目標に対する相対的な健康状態であり、過去から現在までの時間的推移を加味した健康指標です。設問への回答には順序尺度の択一式、あるいは得点記入やVAS (Visual-Analogue Scale)などが用意され、性・年齢による差に加えて、民族・人種的違いがあるとされています。わが国や欧米での疫学調査では、この指標が生命予後や疾病発生の予測指標としても活用されています¹⁻³。

本稿では、地域疫学調査で得られたさまざまな情報を包括的に解析し、自覚的健康度を規定する要因の抽出を行った結果の概要を示します。詳細は原著論文⁴を参照してください。

群馬県1市1村在住40~69歳男女12,630人のうち、解析可能な10,268人(男性5,062人, 女性5,206人, 回収率81.3%)を調査対象としました。すべての対象者には事前に調査に関する十分な説明を行い、同意を得ました。解析項目として、性、年齢、自覚的健康度(5段階順序尺度で、非常によい, よい, ふつう, 悪い, 非常に悪い)、慢性疾患の有無、学歴、交友関係、婚姻状況(既婚, 未婚, 離婚, 死別, その他)に加え、多愁訴および抑うつ程度として、総括的健康調査票THI (Total Health Index, 旧 Todai Health Index)尺度得点を使用しました。この調査票は130項目の質問文から成り立ち、多愁訴は20項目、抑うつは10項目を用いて評価が可能です。得点が高いほど、訴えが多いことを意味します^{5,6}。データ解析は主に統計解析ソフトSPSS (16.1J)を使用したロジスティック回帰分析を用い、男性(対照は女性)、50歳代または60歳代(対照は40歳代)、友人なし、慢性疾患あり、義務教育のみ、THI多愁訴得点、THI抑うつ得点、婚姻状況(対照は既婚者)によって、自覚的不健康(「悪い」または「非常に悪い」)の予測をしました。

その結果、対象者の35.1%には慢性疾患があり、自覚的不健康者は7.9%でした。また、義務教育のみの人、友

人のいない人、および既婚者の割合はそれぞれ40.0%, 35.2%, 85.2%でした。次に、自覚的不健康を予測するオッズ比(95%信頼区間)を見たところ、男性1.41(1.18~1.69)、慢性疾患あり10.8(8.62~13.7)、義務教育のみ1.22(1.02~1.46)、離婚経験者1.53(1.01~2.31)、THI多愁訴得点1.11(1.09~1.12)、THI抑うつ得点1.11(1.08~1.13)が統計的に有意な指標として、抽出されました。

自覚的健康度は性・年齢階級による差異に加え、その社会的時代背景も反映されます。また、客観的な身体異常が検出されなくても、自覚的違和感を訴える場合が日常臨床でもありますが、そのギャップを考える上で、個人の時間軸を内包した自覚的健康度は臨床は無視できない場合があります。もちろん個人の感受性の大小が認知と実在の差異を生じさせる場合も勘案する必要があるでしょう。今回の結果では、男性、慢性疾患所有、総括的健康指標THIの悪化(得点増加)など、健康度の悪化と関連が予測される項目のみならず、学歴や婚姻状況も、自覚的健康度に有意に関連する指標として抽出されました。例えば、男性離婚経験者は、自覚的健康度に問題を抱えやすい「健康リスク集団」と考えられます。一方で、交友関係の希薄化や加齢などの指標は、自覚的健康度の低下との関連性が明瞭でない結果でした。今回の研究は断面調査によるものであり、因果関係を特定することはできません。自覚的健康度は民族・人種的差異が明らかであり、今回、日本の1地域で得られた知見をそのまま拡張することには注意が必要です。まずは国内都市部での検討が望まれます。

文 献

1. Kawada T: Self-rated health and life prognosis. Arch Med Res 2003; 34: 343-347.
2. Molarius A, Berglund K, Eriksson C, Lambe M, Nordström E, Eriksson HG, Feldman I: Socioeconomic conditions, lifestyle factors, and self-rated health among men and women in Sweden. Eur J Pub Health 2007; 17: 125-133.
3. Rohrer JE, Bernard ME, Zhang Y, Rasmussen NH, Woroncow H: Marital status, feeling depressed and self-rated health in rural female primary care patients. J Evaluation Clin Pract 2008; 14: 214-217.
4. Kawada T, Suzuki S: Marital status and self-rated health in rural inhabitants in Japan: a cross-sectional study. J Divorce Remarriage 2011; 52: 48-54.
5. Suzuki S, Roberts RE: Methods and Applications in Mental Health Surveys: The Todai Health Index. 1991; University of Tokyo Press, Tokyo.
6. Kawada T, Suzuki S, Kubota F, Ohnishi N, Satou K: Content and cross validity of the Todai Health Index depression scale in relation to the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale and the Zung Self-rating Depression Scale. J Occup Health 1999; 41: 154-159.

(受付: 2011年1月28日)

(受理: 2011年2月22日)

—JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School

Vol. 78, No. 2 (2011 年 4 月発行)

Summary

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

Utility of the Orbitocranial Approach for Clipping of Anterior Communicating Artery Aneurysms: Significance of Dissection of the Interhemispheric Fissure and the Sylvian Fissure

(J Nippon Med Sch 2011; 78: 77-83)

前交通動脈瘤クリッピングにおける orbitocranial approach の有用性

水成隆之^{1,2} 村井保夫¹ 小林士郎^{1,2} 星野 茂^{1,2}
寺本 明¹

¹日本医科大学大学院医学研究科神経病態解析学

²日本医科大学千葉北総病院脳神経センター脳神経外科

目的: 破裂前交通動脈瘤のクリッピングにおける orbitocranial approach の有用性を検討し、大脳縦裂とシルビウス裂の開放の意義を明らかに研究すること。

対象, 方法: 1998 年から 2009 年に経験した前交通動脈瘤破裂による、くも膜下出血 41 例 (平均年齢 58.4 歳, 37 から 84 歳)。WFNS grade は I から III が 32 例, IV から V が 9 例である。動脈瘤は上方向き 23 例, 前向き 14 例, 後方向き 4 例で、7 例は大型動脈瘤であった。

結果: 全例で発症から 2 日以内の急性期に手術を行った。基本的に右側からのアプローチを選択することとしたが、動脈瘤の形態と両側 A2 の位置関係をふまえ 9 例で左側からアプローチすることとした。12 例で外減圧術を行った。GOS は 24 例が GR で、8 例が MD, SD が 4 例, 5 例が dead であった。合併症として、一時的な視運動障害を 5 例に認めたが、2 カ月以内に消失した。嗅覚障害が出現した症例はなかった。

考察, 結語: orbitocranial approach を用いて、広範に大脳縦裂とシルビウス裂を解放することにより、動脈瘤近傍の広い術野、視野が得られ、安全な手術、しいては予後に寄与するものと思われた。

Determining Best Potential Predictor during High-dose Progestin Therapy for Early Staged and Well-differentiated Endometrial Adenocarcinoma Using Semiquantitative Analysis Based on Image Processing and Immunohistochemistry

(J Nippon Med Sch 2011; 78: 84-95)

早期高分化型子宮内膜癌患者における高用量黄体ホルモン療法の組織学的効果予知因子の半定量的画像解析

鴨井青龍¹ 大秋美治² 森 修² 山田 隆¹
福永眞治³ 竹下俊行¹

¹日本医科大学大学院医学研究科女性生殖発達病態学

²日本医科大学千葉北総病院病理部

³東京慈恵会医科大学第三病院病理部

背景: 子宮内膜癌患者の子宮温存を目的とした高用量黄体ホルモン療法において、治療早期に認められる形態的変化や、細胞増殖、アポトーシス、ホルモンレセプターといった指標の変化が効果予知因子として優れているかどうかを検討した。

対象および方法: MPA (酢酸プロゲステロン) 1 日量 600 mg で治療した暫定進行期 FIGO (国際産婦人科学会) Ia 期 7 例 (効果良好群 5 例と不良群 2 例) を対象とした。治療前、治療開始後 4 週, 8 週, 12 週, 16 週の時点で、子宮内膜を全面搔爬により採取した。HE 標本における癌上皮細胞の大きさ、間質の面積、さらに免疫組織化学染色標本における Ki-67 nuclear antigen や、single stranded DNA、さらに Estrogen および Progesterone 受容体の標識率を、光学顕微鏡で得られるデジタル画像からコンピューター解析ソフトを用いて半定量的に解析した。

結果: 腫瘍上皮細胞面積の治療前後比 (治療後/治療前の腫瘍細胞面積比) は効果良好群の平均値が 3.83 に対して、2 例の治療不良群は、それぞれ、1.08 と 0.98 であった。治療前の Ki-67 nuclear antigen 免疫染色標識率は効果良好群 5 例の平均値が 37.2% であるのに対して、不良群 2 例の平均値は 51% であった。また不良群 2 例の標識率は治療開始後 16 週の間、20%~77% と高値を推移しているにもかかわらず、良好例の標識率は、治療期間 0.4% から 7.3% と低値を維持していた。Single stranded DNA、さらに Estrogen および Progesterone 受容体の免疫染色標識率は、治療期間の長さや効果の良、不良で、統計学的に優位な差 ($p > 0.05$) は認められなかった。

結語: 腫瘍上皮細胞面積の治療前後比の高値と Ki-67 nuclear antigen 免疫染色標識率低値がホルモン療法の効果良好の予知因子となる可能性が示唆された。

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。
- 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を参考にしている。
- 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。

- 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箇所を明示する。

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）