# 日本医科大学医学会雑誌

# 第7巻 2011年10月 第4号

目次		/ND	EX
<ul><li>■ 橘桜だより</li></ul>			
基礎科学教育について思うこと	野村	俊明	144
● グラビア			
飛行機を利用した人工呼吸器管理下の重症高齢患者の遠隔地への搬送経験	三枝	英人 他	146
● 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:虫垂 ( VI )	松本	智司 他	148
<ul><li>◆ 綜</li><li>説</li></ul>			
関節軟骨細胞の老化とストレス応答を利用した変形性関節症治療	高橋	謙治 他	150
<ul><li>● 論</li><li>説</li></ul>			
がん治療と緩和ケア(1): 在宅緩和医療の推進に障壁となっていることは?〜薬剤師の視点から〜	伊勢	雄也 他	156
●原 著			
当院における「ご意見箱」の内容と医療の質からの分析	古川	清憲 他	162
● 医学教育トピックス			
基礎科学教育の今後	野村	俊明 他	166
● 基礎研究から学ぶ			
3. 遺伝子導入と発現シリーズ:バクテリアを利用した遺伝子導入とタンパク質の大量発現(2)	松村	智裕 他	169
● 症例から学ぶ			
椎骨動脈解離によるWallenberg症候群	須田	智 他	175
● 症例報告			
待機術直前に無症候性大動脈解離をきたしたと思われるMarfan症候群の1例	阿部	正徳 他	179
● 話   題			
高齢者総合的機能評価	松村	典昭	183
● JNMSのページ			
Journal of Nippon Medical School Vol. 78, No. 4 Summary			184
Journal of Nippon Medical School Vol. 78, No. 5 Summary			186
日本医科大学医学会特別講演会講演要旨			187
● 第79回日本医科大学医学会総会抄録 ※広教授院団講演(四級、素書、内社、成書、富士、信仰)			100
新任教授特別講演(明樂 重夫·中村 成夫·高井 信朗) 臨床教授特別講演(井川 修·松根 彰志)			188
题			191
優秀論文賞受賞記念講演(内田 直也·安藤 大·千原 直人)			194
丸山記念研究助成金受賞記念講演(松田 陽子・近藤 麻加・楢崎 秀彦)			197
同窓会医学研究助成金受賞記念講演(櫻澤 信行·二神 生爾)			200
海外留学者講演			202
展示発表			205
臨床配属研究報告			224
総会記事			227
Key Words Index			

- Key Words Index
- 著者名索引
- 日本医科大学医学会雑誌第7巻総目次



# 基礎科学教育について思うこと

野村俊明 日本医科大学新丸子主任 医学部 教授(心理学)

私事から始めて恐縮だが、私は他大学および大学院で臨床心理学を学び、短期間心理士としての病院勤務を経験してから日本医科大学に入学した。1992年(平成4年)に卒業して精神医学教室に入局し、今はない飯田橋の第一病院神経科で2年間研修した。すでに30代半ばになっており、生活上の必要があったので関連病院での勤務を希望し、都内の精神科病院の常勤医になった。その後、縁があって法務省の矯正施設で働き、2008年4月から母校にお世話になっている。

母校の教官になってまず驚いたのは、医学教育の内容と方法に大きな変化が起きていたことだった。CBT、OSCE、PBL、チュートリアル教育など聞いたことのない言葉が飛びかっていた。新丸子校舎のたたずまいは20年前と変わっていないが、6年一貫教育が進められ、1年次のカリキュラムにも early exposure として新しい科目が設置されていた。何とか単位をとってベッドサイドの実習にこぎつけ、6年生になったら卒業試験で必死に勉強し、その勢いで医師国家試験に合格する。という私が学生の頃のやり方が通用しなくなっていた。

こうした時代の趨勢の中で、私が所属する新丸子(基礎科学)の教育課程は何を目標とすべきなのか、この3年間あれこれ考えてきた。さしあたって求められているのは、2年次以降の基礎医学・臨床医学を学ぶために必要にして十分な基礎学力を養成することである。もっとも、医学は日進月歩であり、与えられた知識はすぐに古くなってしまう。医師の仕事が生涯にわたる勉強を必要とすることと併せて考えれば、基礎科学課程で重要なのは、受験勉強に別れを告げ、知的好奇心を持って広く深く学ぶこと、生涯にわたって学習するための勉強の仕方を学ぶこと(自己学習能力を養うこと)、などではないかと思う。ただし、これらの目標を達成するために特別なうまいやり方があるわけではなく、個々の学科・学問を教える過程で教官が地道に伝えていくしかない。新丸子での講義や実習で若者の知的好奇心が刺激され、学ぶことに面白さを感じてもらいたいと願う。既述のように、私ははじめの大学生活を他大学で過ごしたが、その1年目に強い刺激を受けた講義が幾つかあり、今もそのノートを大切に持っており、当時の教官の姿を思い出すことができる。大学の初年度にこのような経験をした私は幸運だったと思うが、今わが身を振り返って、それだけの内容が提供できているのかどうか、心もとない面をなしとしない。





もう一つ、医学部教育で今も昔も変わらず重要なのは、医師としての人間形成に関わる部分である。医学生も研修医も忙しくなり、知識や技術の習得に明け暮れる生活になりがちだが、一方で医療は高度化複雑化し、医師一患者関係が大きく変化している。医師の人間性・社会性やコミュニケーション能力がますます重要性を増していくだろう。こうした人間性の教育は、カリキュラムに明示された内容だけでなく、本学の特色の一つである活発なクラブ活動などで涵養されてきたものである。しかし、当然のことながら、こうした面の教育をすべてクラブ活動や学生の自主的活動に任せることはできず、医学部のカリキュラムにも取り込まれ反映されなければならないだろう。これまでも教育委員会や教育推進室で盛んに論議され、様々な取り組みが行われてきたが、私が属する人文科学系の教室もこの領域で何がしかの役割を果たしたいと考えている。

折しも、新丸子校舎が武蔵境の日本獣医生命科学大学のキャンパスに移転する計画が進みつつある. 基礎科学課程のあり方をカリキュラムも含め再検討する良い機会だと考えている. キャンパスを共有すれば、おのずと人の交流が生じてくるだろうから、これをどのように生かしていくのかも大きな課題である. 近年進んでいる他大学との交流を学生の教育に生かす可能性も追求されてよいだろう. 冒頭に述べたように、私は心理士というコメディカルとして病院に勤めたことがあるが、他職種との連携がきちんと出来る医師は、患者との関係が良好であるという印象をもった. 人間性・社会性という点からすれば当然のことだろうが、目下進行中のキャンパス移転は、学生の社会経験や人間関係の幅を広げる機会を増やすという点で積極的な意義をもちうる可能性がある.

6年一貫性の医学教育という理念を踏まえ、医学生にふさわしい基礎学力と自己学習能力を高めること、医師に求められる人間的な資質を養成する大切な第一歩をしっかりと始めること、この二つが基礎科学課程の目標の中心になるのであろう。これからの数年は、新丸子校舎―基礎科学課程にとって何かと課題が多いが、「良い医師を育てるためには何が大切なのか」「何が学生の役に立つのか」という視点を持ち続ければ、大きく間違えることはないだろうと考えている。

(受付:2011年5月31日)

#### ーグラビアー

#### 飛行機を利用した人工呼吸器管理下の重症高齢患者の遠隔地への搬送経験

三枝 英人 <sup>1,2</sup> 門園 修 <sup>1,2</sup> 山口 智 <sup>1,2</sup> 伊藤 裕之 <sup>1,2</sup> 粟屋 俊輔 <sup>3</sup> 藤井さくら <sup>4</sup> 小川 香野 <sup>4</sup> 安部 節美 <sup>5</sup> 杉本 泰彦 <sup>6</sup> 阿部 利雄 <sup>6</sup>

1日本医科大学大学院医学研究科頭頸部・感覚器科学

<sup>2</sup>日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科·頭頸部外科

3日本医科大学付属病院 ME 部

4日本医科大学付属病院 C 棟 6 階第 2 病棟

5日本医科大学付属病院在宅支援室

6日本医科大学付属病院ドクターカー

# Remote Distance Airfreight Transportation for an Aged-patient with Severe General Condition under the Control of the Artificial Ventilator System

Hideto Saigusa<sup>12</sup>, Osamu Kadosono<sup>12</sup>, Satoshi Yamaguchi<sup>12</sup>, Hiroyuki Itou<sup>12</sup>,

Shyunsuke Awaya<sup>3</sup>, Sakura Fujii<sup>4</sup>, Kano Ogawa<sup>4</sup>, Setsumi Abe<sup>5</sup>,

Yasuhiko Sugimoto<sup>6</sup> and Toshio Abe<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Head & Neck and Sensory Organ Science, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

<sup>2</sup>Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, Nippon Medical School Hospital

<sup>3</sup>The Section of Medical Engineering, Nippon Medical School Hospital

<sup>4</sup>The Second Office of the C-ward, Nippon Medical School Hospital

 $^{\scriptscriptstyle 5}\text{The}$  Section of Supporting for Medical Home Care, Nippon Medical School Hospital

<sup>6</sup>The Section of the Doctor Car, Nippon Medical School Hospital

症例は75歳男性.3カ月前に脳出血を発症し、その後、 重症胃食道逆流による誤嚥性肺炎、ARDS、敗血症を反復 していた. 嚥下障害治療のため当科へ転院時にはすでに両 肺は器質的変化へ移行しており、人工呼吸器離脱は困難な 状態であった. このため、胃廔から胃内排液チューブと空 腸への栄養チューブを挿入し、栄養管理を行った. 半年後、 全身状態改善したので、娘の住む札幌への遠隔地搬送を行 う予定となった. 羽田空港までは付属病院の誇る高機能型 ドクターカーで搬送したが (図1-①), ストレッチャーへ の移動, 車中の揺れにて容易に血圧, SPO₂値が低下する ため、その都度 DOA の点滴速度、酸素濃度の変更で対応 した. 搭乗前点検は,空港職員が車中で行った(図1-②). その後,飛行機にドクターカーを横付けし,リフトで機内 へ上がった. 機内へは、担架型ボードに患者を移し、3席 分の椅子の上にボードを設置した(図1-③). 搬入は一般 乗客搭乗前に行った. 機内では、機内酸素を使用したが、 チューブ先端径が合わず, 先端を切断し, 人工呼吸器と連 結しようとしたが、鋏やカッターを持ち込めず、旅客員も

#### 図1 ドクターカーから飛行機内搬入まで.

①:日本医科大学付属病院の誇る高機能型ドクターカーの内部.様々な医療器具が装着されているにもかかわらず,車内は広く,医療器具も余裕をもって搬送出来た.②:空港職員が車内に乗り込み,搭乗前点検を行った.③:機内での様子.④:ドクターカーを離れてからは,呼吸を患者の口唇色調と簡易型 SPO₂ モニターで,循環を橈骨動脈触診で,意識を頻回の呼び掛けでモニタリングした.

所持していないため、点滴セットの 18G針を利用した. その間の急激な  $SPO_2$  値の低下に、肝を冷した. ドクターカー下車後は、患者の口唇色調と簡易型  $SPO_2$ モニターで呼吸を、橈骨動脈触診で循環を、頻回の呼び掛けで意識をモニタリングした(図 1-④). 機内では、離着陸時も含めて全身状態は安定していた. 下車は乗客退出後に行った. タラップへ搬送後. ストレッチャーへ移動、貨物用リフトで下車し(図 2-⑤)、 待機していた民間救急車へ搬入の上(図 2-⑥), 目的地の札幌市内の病院へ搬送した(図 2-⑦,⑧). 2 カ月後、患者は希望通り在宅医療へと移行した.

謝辞:患者管理を御指導下さった集中治療室麻酔科の竹田晋浩先生,三井誠司先生,中里桂子先生,心臓血管外科の廣本敦之先生,札幌社会保険総合病院の小野雄二先生(本学平成11年卒),そして搬送を許可,支援して下さった当科大久保公裕主任教授,福永慶隆付属病院院長に深謝致します.

#### 図2 飛行機下車から、搬送先の病院まで.

⑤:貨物用リフトで機外へと退出した. 北海道の広大な地平が見える. ⑥:吹雪の中, 飛行機に横付けされた民間救急搬送車へと搬入した. ⑦:民間救急搬送車は, 非常に狭い上, モニタリング機器もなく, 乗り心地も良くない. 人工呼吸器を必死に把持している. ドクターカーの有難さを実感した. ⑧:搬送先の病院へ無事搬送出来た.

連絡先:三枝英人 〒113-8603 文京区千駄木1-1-5 日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

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

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



図 1



図 2

### **一シリーズ** カラーアトラスー

# 8. 消化器疾患に対する単孔式腹腔鏡下手術

# 虫垂 (VI)

松本 智司 野村 務 牧野 浩司 菅 隼人 中村 慶春 山田 岳史 小泉 岐博 佐々木順平 内田 英二

> 日本医科大学大学院医学研究科臓器病態制御外科学 日本医科大学外科学(消化器・一般・乳腺・移植部門)

#### 8. Single Incision Laparoscopic Surgery for the Digestive Disease

#### Appendix (VI)

Satoshi Matsumoto, Tsutomu Nomura, Hiroshi Makino, Hayato Kan, Yoshiharu Nakamura, Takeshi Yamada, Michihiro Koizumi, Junpei Sasaki and Eiji Uchida

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

近年外科手術において、機能を温存し低侵襲性を求める流れから腹腔鏡手術が発展し、さらに整容性の追求から 細径鉗子の利用やポート数を減らした鏡視下手術が導入されてきた。臍から approach する単孔式内視鏡手術はその最たる進化型であり、NOTES(Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery:口,肛門,腟などの人体に備わった自然孔から内視鏡を挿入し、管腔壁に小切開を加えて体腔内に到達して手術を行う究極の Scar less 手術)につながる新技術として急速な普及が見られている。日本では、2010年2月20日に第1回単孔式内視鏡手術研究会が催され、半年ごとの開催で活発な論議がなされており、当外科においても当初から本術式に積極的に取り組んできている。今回、消化器疾患に対する単孔式手術の一環として、本稿では虫垂切除術について述べたい。

ご存知のように急性虫垂炎は最も高頻度な外科的消化器疾患の1つであり、虫垂切除術は外科手技の基本を学ぶ開腹手術の導入として確立された歴史をもつ.しかし、小開腹創から行う高度炎症時の虫垂切除術は難易度が高く、基本手技の域を逸脱する例も少なくない.一方、腹腔鏡下虫垂切除術は高度炎症時においても、良好な視野のもとに術操作が可能で、開腹手術に比べ診断的、手技的に優位とする報告も多い.急性虫垂炎は若年発症が多いことからも、整容面での advantage が大きい単孔式腹腔鏡下手術(図1)はよい適応になると思われる.

単孔式手術では通常 3 本の trocar(腹腔鏡用および鉗子用×2)を用いるが,皮下を広範に剝離して trocar を直挿しする multi-trocar 法と,複数の trocar を装着できる platform を用いた multi-channel 法とがある.当科では,腹壁への低侵襲性と経済性を考慮し,ALEXIS wound retractor(Applied Medical)を利用した handmade の platform を用いている(図 2、3).

以下,実際にわれわれが行っている鏡視下操作を写真で供覧する(図 4~9)。 虫垂切除術では,虫垂間膜(虫垂動脈が走る)を切離し,虫垂根部を処理するが,繰り返して使用できる専用の超音波凝固切開装置(SonoSurg X, Olympus)を用い,また Endo GIA などの自動縫合器を使用せずに結紮による根部処理をするなど経済面に配慮した工夫をしている。

Correspondence to Satoshi Matsumoto, Department of Surgery, Nippon Medical School, 1–1–5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113–8603, Japan

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

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



図1 術直後の術創 症例:28歳,女性 他院にて急性虫垂炎,手術適応と診断されたが,整容 面で単孔式手術の希望があり,当科に紹介となった. 体温 37.1℃,白血球 11,500, CRP 4.53

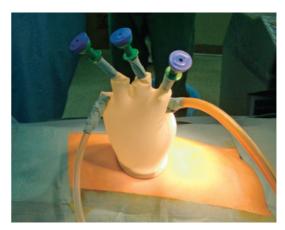


図2 Handmade multi-channel single port: Wound retractor (図3) XS size に non-powder の滅菌 手袋を被せ、3 指から頭部分の小さな Lina Port 3 本を挿入、送気(CO<sub>2</sub> ガス)tube と排煙用の tube も装着し、5 指全てを利用している.



図3 ALEXIS wound retractor (Applied Medical)



図4 超音波凝固切開装置 (LCS) を 用いて虫垂間膜を切離する.



図5 虫垂根部 (盲腸との境界)を十分に露出する.

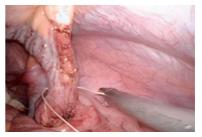


図6 虫垂根部に結紮糸を掛ける.

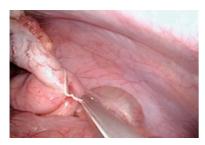


図7 体外結紮法 (Roeder's Knot) を用いて二重結紮する.



図8 LCSで虫垂を離断する.



図9 切除した虫垂は glove ごと回収 する.

#### 一線 説一

# 関節軟骨細胞の老化とストレス応答を利用した変形性関節症治療

#### 高橋 謙治

日本医科大学大学院医学研究科神経・腎臓・膠原病リウマチ学 日本医科大学付属病院リウマチ科

# Aging in Articular Chondrocytes and Treatment Strategy for Osteoarthritis by Utilizing Stress Response

#### Kenji Takahashi

Divisions of Neurology, Nephrology and Rheumatology, Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

Department of Rheumatology, Nippon Medical School

#### **Abstract**

Osteoarthritis (OA) is a frequent musculoskeletal disorder in the elderly population. OA is characterized by a gradual loss of extracellular matrix in the articular cartilage of joints. No medical agents have shown evidence that they are disease-modifying OA drugs, which attenuates progression of OA, nor has practical application of biological agents that are intended to alleviate symptoms been realized. Therefore, it is preferable to administer conservative therapy that is easy, simple, and effective in inhibiting OA progression at an early stage. Heat shock protein 70 (HSP70) has a protective effect on the cartilage and inhibits the apoptosis of chondrocytes. Hyperthermia to the joints can increase HSP70 expression in chondrocytes, and, at the same time, HSP70 expression partially enhances matrix metabolism of the cartilage. These findings suggest that hyperthermia can be applied to the treatment of OA. Hyperthermia is, therefore, expected to be an inexpensive and less-invasive conservative therapy for OA.

(日本医科大学医学会雑誌 2011; 7: 150-155)

**Key words:** osteoarthritis, chondrocyte, heat shock protein, aging, hyperthermia

#### はじめに

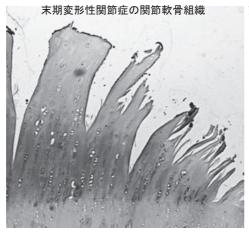
変形性関節症(osteoarthritis:OA)は、広範囲な関節軟骨の変性を病態の基盤としている。関節機能を著しく障害するため、日常生活動作や社会的活動が制限される。わが国のコフォート研究では、推定有症有病者数が約800万人と推測されている。

OA は関節軟骨の変性とその後の骨の新生増殖および二次性滑膜炎を生じる進行性の変性疾患である. OA は原因が明らかでない一次性 OA と外傷など原因が明らかである二次性 OA に分類されるが、いずれも発生および病態進行に最も重要な因子は関節軟骨に加わる非生理的な力学的ストレスである。このことは OA の軟骨変性が荷重部から生じること、動物 OA モデルの多くが力学的不安定性を関節に加えて作成され

Correspondence to Kenji Takahashi, Department of Rheumatology, Nippon Medical School, 1–1–5 Sendagi, Bunkyoku, Tokyo 113–8603, Japan

E-mail: kenji-am@nms.ac.jp

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



変形性関節症で生じる事象

- •軟骨細胞

マトリックスメタロプロテアーゼ/アグリカナーゼの産生 炎症性サイトカインの産生 アポトーシスによる細胞数減少 基質代謝の変調 形質変化

・軟骨基質 プロテオグリカン/ コラーゲンの変性・軟骨下骨 リモデリング

図1 変形性関節症 (OA) の病態

OA は関節軟骨の基質変性を病態の中心とし、軟骨下骨、滑膜など関節構成体すべての組織に変化が生じる疾患である。関節軟骨に加わる非生理的な力学的ストレスが発症・進行に最も重要で、炎症性サイトカインやそれらに誘導されるプロテアーゼなどの生物学的・化学的ストレスが進行を促進する。遺伝的素因、軟骨老化、環境因子(肥満、高い活動性)などが影響を与える。

ることから説明されている. さらに,発生・進行には 炎症性サイトカインやそれらに誘導されるプロテアー ゼなどの生物学的・化学的ストレスが関与していると 考えられている. 一方,わが国に多い臼蓋形成不全に 続発する二次性股関節 OA の自然経過をみると,関 節軟骨の力学的環境が悪いにもかかわらず多くの症例 で軟骨変性が生じる時期は青壮年期以降である. ま た,一次性 OA の多い膝 OA の発症のピークは老年 期である. これらの臨床的特徴から関節軟骨が老化に ともなって力学的ストレスあるいは化学的ストレスに 対する防御作用を失うことが,OA の発生および進行 に深く関与していると考えられる.

OAに対する保存的治療として、ヒアルロン酸製剤の関節内投与が行われているが<sup>2</sup>、進行した OA に対する効果には限界がある。関節破壊が重度になれば、人工関節置換術などの外科的治療が必要となるが、侵襲の大きさ、高いコストや長期予後に問題がある。これらの理由から、初期の段階で OA を阻止する有効で簡便な保存的治療法が切望されている。

本稿では OA の基盤となる関節軟骨の老化について概説し、関節軟骨の老化進行予防に役立つストレス 応答刺激を目的としたハイパーサーミア療法の可能性について考察する.

#### OA の病態

関節軟骨は2%程度の軟骨細胞と細胞外基質で構成されており、細胞外基質は約20%のコラーゲン(ほ

とんどが II 型コラーゲン),約 10% のプロテオグリカン,そして 70% の水分からなっている。コラーゲンは軟骨基質内で網目構造を形成してその形態を保持している。プロテオグリカンは陰性荷電し、大きな抱水能を有して、水分を軟骨基質内に保持し、軟骨がショックアブソーバーとして機能するための粘弾性に寄与している。軟骨細胞がコラーゲンやプロテオグリカンを産生し、軟骨基質の代謝を行っている。軟骨細胞は自ら成長因子やサイトカインを放出し、これらの因子で軟骨基質代謝を調節している。関節軟骨には血管が存在しないため修復細胞が動員されず、いったん損傷されると自己修復能力のきわめて乏しい組織である。

OA の病態はいまだ不明な点が多いが、発生・進行には非生理的な力学的ストレスに加え、軟骨細胞自身あるいは関節内の滑膜組織から産生される炎症性サイトカインおよびそれらに誘導されるプロテアーゼなどの生物学的あるいは化学的ストレスが関与していると考えられている<sup>34</sup>. したがって、OA の病態形成や進行に関与するこれらのストレスから軟骨細胞を保護することができれば、進行する軟骨変性を抑制できる可能性がある。OA において軟骨細胞のアポトーシスが増加することが報告されており、軟骨細胞数の減少が病態の進行に関連していることがわかっている<sup>5.6</sup> (図 1).

#### 関節軟骨細胞の老化

OA の危険因子として遺伝的要因、肥満および老化

が明らかにされている「一般に細胞の老化をきたす生物学的な機構には二つの経路が考えられている」一つはあらかじめ細胞が老化によって死ぬことをプログラムされているという説である。一般的に細胞は老化にともない DNA が不安定になるが、この際に DNA 末端に存在して分解酵素から DNA を保護する役目を担うテロメアが短縮する。テロメアは細胞分裂のたびに短くなり、ある程度まで短くなると細胞は分裂不可能となって細胞死がおとずれる。この細胞の状態をcellular senescence という。軟骨細胞は関節軟骨の基質代謝を担う唯一の細胞であるが、高齢者の軟骨細胞ではこのテロメアが短縮していることが報告されている。そして前述したように軟骨細胞は OA の病態進行中にアポトーシスを生じ細胞死にいたることが知られている。

一方、細胞は炎症、紫外線および酸化ストレスなど物理化学的ストレスを受けると細胞内の DNA、タンパク質および脂質などがダメージを受けて変化し劣化していくことによって生命活動を維持できなくなる.物理化学的ストレスの中で特に活性酸素が高齢者の様々な疾患(動脈硬化、脳変性疾患、筋肉萎縮など)で重要な役割を果たしていることが判明している.関節軟骨でも加齢にともなって酸化ストレスが大きくなり、これによって軟骨細胞の基質産生の低下、液性因子の反応性の低下、細胞死を引き起こす。軟骨細胞の抗酸化の働きが加齢とともに低下することと相まって、高齢者の軟骨細胞は酸化ストレスに傷害されやすい状態となっている10.

さらに、軟骨細胞は老化とともに成長因子やサイトカインに対する反応が変化する。高齢者の軟骨細胞はインターロイキン-1(IL-1)を多く産生している。この IL-1 刺激によって若年者の軟骨細胞に比べて多くのメタロプロテアーゼ(MMP)を産生する<sup>11</sup>. MMPは軟骨基質の変性に関与する。また、高齢者の関節軟骨で成長因子の産生は低下し、成長因子による基質代謝亢進などの反応も悪いと報告されている<sup>12</sup>.

#### OA における HSP70 の発現

熱ショックタンパク質(Heat shock protein; HSP)は、細胞にストレスが加わった際に細胞内に誘導されるタンパク質群の総称であり、様々なストレスから細胞を防御する役目を果たしている。この中で Heat shock protein 70 (HSP70) は主要な HSP のひとつであり、ストレス負荷時の誘導量が多い。自然発症 OAマウスを用いた研究で各種 HSP が OA の初期から関

節軟骨で発現亢進していることが示されている<sup>13</sup>. また臨床材料を用いた研究で OA の組織学的重症度と相関して HSP70 が軟骨細胞に誘導されることが報告されている<sup>14,15</sup>. OA 軟骨細胞に HSP70 を誘導している因子は不明であるが、病態に大きく関与している非生理的な力学的ストレスが軟骨細胞に HSP70 を誘導しうることが報告されている<sup>16</sup>.

#### 軟骨細胞における HSP70 の役割

関節軟骨細胞における HSP70 の役割を検討するた め、遺伝子導入で発現を誘導する研究がいくつか行わ れている. In vitro の研究で軟骨様細胞にアデノウイ ルスで HSP70 遺伝子を導入したところ軟骨代謝が促 進されい、細胞傷害性ストレスから軟骨細胞が保護さ れることが報告された18. また関節軟骨細胞に対する HSP70遺伝子の導入が一酸化窒素によって誘導され る軟骨細胞のアポトーシスを劇的に抑制することが示 された19. この機序は一酸化窒素の刺激によってミト コンドリアから放出されるチトクロームCのレベル に影響を与えるのではなく、カスパーゼ3の活性化を 阻害することによることが示された. HSP70 の誘導 剤である MG132 およびグルタミンは、培養軟骨細胞 に添加すると細胞傷害性ストレスから保護するこ と<sup>20,21</sup>. OA 動物モデルの関節内投与により関節軟骨変 性が軽減されること<sup>22</sup>が明らかにされている. MG132 およびグルタミンは HSP70 以外の効果を軟骨細胞に 及ぼしている可能性があるが、HSP70そのものの関 節軟骨に対する効果を in vivo で解析した研究が報告 された. Grossin らは HSP70 遺伝子をエレクトロポ レーションでラットの膝蓋軟骨に導入し、化学的に誘 導する軟骨変性を抑制した<sup>23</sup>. 薬剤誘導による軟骨変 性に対する HSP70 の軟骨保護作用のみならず、自然 発症OAモデルおよび外傷誘発性OAモデルでの HSP70 の効果の検討が期待される.

以上の研究結果から、HSP70が軟骨保護作用を持ち、軟骨細胞のアポトーシスを抑制することが判明した、軟骨細胞のアポトーシス増加はOAの病態進行に重要であることから、HSP70誘導がOAの進行抑制に有用である可能性がある。

ヒトの OA において HSP70 の発現が亢進している のにもかかわらず病態が進行する理由として OA 関節軟骨では、1. 軟骨細胞に加わる大きなストレスに 対し、HSP70 の発現量が不十分である、あるいは 2. HSP70 の細胞保護作用が正常に機能していないと いった可能性が考えられる.

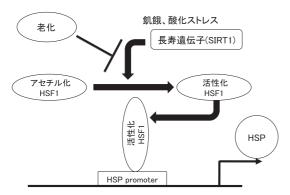


図2 老化とストレス応答

細胞が飢餓状態にあったり活性酸素に暴露されたりすると長寿遺伝子から脱アセチル化酵素が誘導される.これが HSP の転写因子(heat shock factor 1; HSF1)を脱アセチル化して活性化させる.これがプロモーターに作用して HSP が誘導されるが、老化では脱アセチル化酵素による HSF1 の活性化が低下し、ストレス応答が減弱していることが報告されている 24.

#### 老化とストレス応答

近年ストレス応答の低下が重要な老化現象であることが注目されている(図 2). 細胞が飢餓状態にあったり活性酸素に暴露されたりすると長寿遺伝子SIRT1から脱アセチル化酵素 Sirtuin 1が誘導される. これが HSP の転写因子である heat shock factor (HSF) 1を脱アセチル化して活性化させる. 老化ではこの部分が阻害され,ストレス応答が低下していることが報告されている<sup>24</sup>. またストレスによって損傷した細胞内小器官および変性タンパク質をライソソーム酵素で分解するシステムであるオートファジーが十分機能しないことが老化に関連することが知られ<sup>25</sup>,オートファジーの減少が OA の病態に関与しているという<sup>26</sup>. このオートファジーにも HSP70 は重要な役割を担う<sup>27</sup>.

### 関節に対するハイパーサーミア

関節軟骨に HSP70 を誘導する方法に薬剤や遺伝子導入を用いる研究が報告され、関節軟骨保護作用が示されている<sup>2021</sup>が、臨床的に関節軟骨に HSP70 を誘導するために最も簡便で実用的な方法はハイパーサーミアである。運動器疾患に対するハイパーサーミアは臨床において物理療法として広く行われている<sup>28</sup>. 特にOA や関節リウマチなどの関節疾患では、運動療法などの理学療法とともにホットパックや超短波による物理療法が汎用されている。軟部組織に対する温熱の効

果には、温熱による局所効果と遠隔効果がある. 遠隔 効果の主なものは、血流による温熱の移動や自律神経 系を介した生体反応である.一方、局所効果には、温 熱によるコラーゲン線維の易伸展性の亢進<sup>20</sup>, 疼痛閾値 の上昇による鎮痛効果30,筋紡錘の伸展感受性の低下 による筋緊張低下作用31、局所血流増加作用32、組織代 謝増加作用などがあるとされている. 一般に運動器に 対するリハビリテーション治療に応用されているハイ パーサーミアは、この局所効果を利用して患部局所の 鎮痛をはかりながら筋の緊張を取り、関節の可動域訓 練を行う補助療法と考えられてきた. しかし. 治療に 用いる温熱の刺激温度や刺激時間などの設定は経験的 なものによってなされていることが多く、その効果に 対する科学的根拠は明確にされていない。また、OA の病態の主体となる組織である関節軟骨の代謝や修復 に温熱そのものの及ぼす直接的な効果に対しての検討 は多くされていない.

#### 軟骨細胞に対する温熱の効果

Hojo らは培養軟骨細胞に温熱刺激を加え、プロテオグリカン代謝を評価した33. その結果 39℃ および 41℃ では軟骨細胞のプロテオグリカン代謝が上昇するのに対し、43℃ では代謝が低下した。43℃ での代謝の低下作用は温熱刺激時間が長くなればさらに大きくなった。温熱刺激は刺激温度だけでなく刺激時間をあわせて細胞に対する効果を考えなくてはならないことを示している。実際の治療に応用するには刺激温度と刺激時間の2つの要素を考慮する必要があるが、刺激温度が数℃違えば効果が全く異なるため、安全域が狭いことが問題となる。Tonomura らは 43℃ の温熱刺激による軟骨細胞の活性低下を HSP70 を誘導するグルタミンの添加で抑制できることを報告している21.

## 関節軟骨に対する温熱療法の効果

深部にある関節軟骨に温熱刺激を与えるためには、 生体内で熱エネルギーに変換されて深部まで温熱効果が到達される超音波や極超短波などの変換温熱を利用することになる。 Tonomura らは臨床で用いられている 2.45-GHz 極超短波照射器を用いて家兎の膝関節に20分の温熱刺激を与えた¾. 関節内の温度は極超短波による熱刺激は出力が大きくなるに伴い上昇した。40 W の出力で関節内温度が約 40℃ となり、その際に関節軟骨のプロテオグリカンおよび II 型コラーゲンの発現が強く亢進した。この際 HSP70 が軟骨細胞内に



図3 変形性膝関節症 (膝 OA) に対する電磁波ハイパーサーミア

Thermotron-RF8 は電極ではさまれた部分に8 MHzの電磁波を照射し加温する. アプリケーターが皮膚に接触する部分に冷却水があり、患者の熱感を軽減して体内深部の温度を上昇させることが可能である.

蓄積していることを確認した. ただし, 関節までの距離, 皮下脂肪および筋肉の量など家兎と人間では大きく異なるため, ヒトでの至適な熱刺激の条件を検討する必要がある.

# 電磁波を用いた変形性膝関節症(膝 OA)に対する ハイパーサーミア治療

これまでの基礎研究の結果から日本医科大学倫理委 員会の承認を得て、膝 OA 患者に対するハイパーサー ミア治療の予備研究を行った. まず 40℃ の入浴, 2.45 GHz 極超短波の OA 膝照射 (100 W, 10 分) および 8 MHz 電磁波の OA 膝照射 (200 W, 20 分) を行った 後にサーモグラフィーで膝周囲の皮膚温を経時的に 測定した. この中で電磁波照射膝の皮膚温上昇が最も 長く持続した. 電磁波照射機器として使用した Thermotron-RF8 (山本ビニタ) は対電極ではさまれ た部分のみが加温領域となり全身への負担が小さく, 電磁波の間欠発振により患者の熱感を軽減して体内深 部の温度を上昇させることが可能である. また強力な 表面冷却装置を併用し、脂肪の加熱を抑制し熱傷を生 じないように工夫されている (図3). 200 W の出力 で20分間関節に照射すると関節内は約40℃まで徐々 に上昇することを確認した. OA 患者に対する照射を 1週間隔で3回施行したところ疼痛が軽減し、関節機 能が改善した. ベースラインから3ポイント以上の低 下で臨床的に有意な改善を示すとされる臨床評価法で ある Lequesne Index (LI) は本研究期間 3 週間で 3.55 ポイント低下した. 日本整形外科学会膝 OA 治療判定 基準(JOA スコア)は同期間で67.5 点から86.25 点に有意に改善した. The osteoarthritis research society international (OARSI) responder criteria によるレスポンダーは67%であり、ほかの保存療法の報告と比べて高い割合であった<sup>35</sup>. 電磁波照射でOA 関節の腫張が増悪することはなく、照射前後に行った血液生化学検査で炎症反応が惹起されることはなかった.

#### まとめ

これまで数少ない研究結果ではあるが、HSP70とそれを誘導するハイパーサーミアは、関節軟骨に対して細胞障害の軽減、代謝亢進などの効果をもち、OAの治療に積極的に応用できる可能性が示されている。臨床研究ではハイパーサーミアによるOA治療効果のエビデンスは少なく³5、そのメカニズムの解析はされていない。関節軟骨へのハイパーサーミアを効果的に行うには、ヒトでの熱刺激の強度、時間の検討を行う必要がある。また、温熱刺激を加えたあとに熱耐性やHSP70の細胞内蓄積が生じることから³5、温熱刺激の間隔についても検討する必要がある。これらの検討が行われ、ハイパーサーミアが安価で低侵襲のOAの保存療法として広く普及されることが期待される。

#### 文 献

- Yoshimura N, Muraki S, Oka H et al.: Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. J Bone Miner Metab 2009; 27: 620– 628.
- 2. Jubb RW, Piva S, Beinat L, Dacre J, Gishen P: A oneyear, randomised, placebo (saline) controlled clinical trial of 500–730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) on the radiological change in osteoarthritis of the knee. Int J Clin Pract 2003; 57: 467–474.
- 3. Tetlow LC, Adlam DJ, Woolley DE: Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage: associations with degenerative changes. Arthritis Rheum 2001; 44: 585–594.
- 4. He W, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Laufer S, Di Battista JA: Synthesis of interleukin 1beta, tumor necrosis factor-alpha, and interstitial collagenase (MMP-1) is eicosanoid dependent in human osteoarthritis synovial membrane explants: interactions with antiinflammatory cytokines. J Rheumatol 2002; 29: 546–553.
- 5. Blanco FJ, Guitian R, Vazquez-Martul E, DeToro F, Galdo F: Osteoarthritis chondrocytes die by apoptosis. Arthritis Rheum 1998; 41: 284–289.
- Hashimoto S, Takahashi K, Amiel D, Coutts RD, Lotz M: Chondrocyte apoptosis and nitric oxide production during experimentally induced osteoarthritis. Arthritis Rheum 1998; 41: 1266–1274.
- 7. Goldring MB, Goldring SR: Osteoarthritis. J Cell

- Physiol 2007; 213: 626-634.
- Martin JA, Buckwalter JA: Telomere erosion and senescence in human articular cartilage chondrocytes. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56: 172–179.
- Henrotin Y, Kurz B, Aigner T: Oxygen and reactive oxygen species in cartilage degradation: friends or foes? Osteoarthritis Cartilage 2005; 13: 643–654.
- Jallali N, Ridha H, Thrasivoulou C, Underwood C, Butler PE, Cowen T: Vulnerability to ROS-induced cell death in ageing articular cartilage: the role of antioxidant enzyme activity. Osteoarthritis Cartilage 2005; 13: 614–622.
- 11. Forsyth CB, Cole A, Murphy G, Bienias JL, Im HJ, Loeser RF Jr: Increased matrix metalloproteinase-13 production with aging by human articular chondrocytes in response to catabolic stimuli. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2005; 60: 1118–1124.
- 12. Guerne PA, Blanco F, Kaelin A, Desgeorges A, Lotz M: Growth factor responsiveness of human articular chondrocytes in aging and development. Arthritis Rheum 1995; 38: 960–968.
- 13. Takahashi K, Kubo T, Goomer RS et al.: Analysis of heat shock proteins and cytokines expressed during early stages of osteoarthritis in a mouse model. Osteoarthritis Cart 1997; 5: 321–329.
- 14. Kubo T, Towle CA, Mankin HJ, Treadwell BV: Stress-induced proteins in chondrocytes from patients with osteoarthritis. Arthritis Rheum 1985; 28: 1140–1145.
- Takahashi K, Kubo T, Arai Y, Imanishi J, Kawata M, Hirasawa Y: Localization of heat shock protein in osteoarthritic cartilage. Scand J Rheumatol 1997; 26: 368–375
- Takahashi K, Kubo T, Kobayashi K et al.: Hydrostatic pressure influences mRNA expression of transforming growth factor-beta 1 and heat shock protein 70 in chondrocyte-like cell line. J Orthop Res 1997: 15: 150–158.
- 17. Arai Y, Kubo T, Kobayashi K et al.: Adenovirus vector-mediated gene transduction to chondrocytes: in vitro evaluation of therapeutic efficacy of transforming growth factor-beta 1 and heat shock protein 70 gene transduction. J Rheumatol 1997; 24: 1787–1795.
- 18. Kubo T, Arai Y, Takahashi K et al.: Expression of transduced HSP70 gene protects chondrocytes from stress. J Rheumatol 2001; 28: 330–335.
- Terauchi R, Takahashi KA, Arai Y et al.: Hsp70 prevents nitric oxide-induced apoptosis in articular chondrocytes. Arthritis Rheum 2003; 48: 1562–1568.
- Grossin L, Etienne S, Gaborit N et al.: Induction of heat shock protein 70 (Hsp70) by proteosome inhibitor MG 132 protects articular chondrocytes from cellular death in vitro and in vivo. Biorheology 2004; 41: 521–534.
- 21. Tonomura H, Takahashi KA, Mazda O et al.: Glutamine protects articular chondrocytes from heat stress and NO-induced apoptosis with HSP70 expression. Osteoarthritis Cartilage 2006; 14: 545–553.
- 22. Etienne S, Gaborit N, Henrionnet C et al.: Local induction of heat shock protein 70 (Hsp70) by proteosome inhibition confers chondroprotection during surgically induced osteoarthritis in the rat knee. Bio-medical Materials and Engineering 2008;

18: 253-260.

- Grossin L, Cournil-Henrionnet C, Pinzano A et al.: Gene transfer with HSP70 in rat chondrocytes confers cytoprotection in vitro and during experimental osteoarthritis. Faseb J 2006; 20: 65–75.
- Westerheide SD, Anckar J, Stevens SM Jr, Sistonen L, Morimoto RI: Stress-inducible regulation of heat shock factor 1 by the deacetylase SIRT1. Science 2009: 20: 323: 1063–1066.
- 25. Levine B, Kroemer G: Autophagy in the pathogenesis of disease. Cell 2008; 132: 27–42.
- Caramés B, Taniguchi N, Otsuki S, Blanco FJ, Lotz M: Autophagy is a protective mechanism in normal cartilage, and its aging-related loss is linked with cell death and osteoarthritis. Arthritis Rheum 2010; 62: 791–801.
- Kaushik S, Bandyopadhyay U, Sridhar S et al.: Chaperone-mediated autophagy at a glance. J Cell Sci 2011; 15: 124: 495–499.
- Sarzi-Puttini P, Cimmino MA, Scarpa R et al.:
   Osteoarthritis: an overview of the disease and its
   treatment strategies. Semin Arthritis Rheum 2005;
   35: 1–10.
- Lehmann JF, Masock AJ, Warren CG, Koblanski JN: Effect of therapeutic temperatures on tendon extensibility. Arch Phys Med Rehabil 1970; 51: 481– 487.
- 30. Lehmann JF, Brunner GD, Stow RW: Pain threshould measurements after therapeutic application of ultrasound, microwave, and infrared. Arch Phys Med Rehabil 1958; 39: 560–565.
- Mense S: Effects of temperature on the discharges of muscle spindles and tendon organs. Pflugers Arch 1978; 18: 159–166.
- 32. Abramson DI, Mitchell RE, Tuck S Jr, Bell Y, Zays AM: Changes in blood flow, oxygen uptake and tissue temperatures produced by therapeutic physical agents. III. Effect of indirect or reflex vasodilsatation. Am J Phys Med 1961; 40: 5–13.
- 33. Hojo T, Fujioka M, Otsuka G, Inoue S, Kim U, Kubo T: Effect of heat stimulation on viability and proteoglycan metabolism of cultured chondrocytes: preliminary report. J Orthop Sci 2003; 8: 396–399.
- 34. Tonomura H, Takahashi KA, Mazda O et al.: Effects of heat stiulation via microwave applicator on cartilage matrix gene and HSP70 expression in the rabbit knee joint. J Orthop Res 2008; 26: 34–41.
- 35. Takahashi K, Kurosaki M, Hashimoto M, Takenouchi M, Kamada T, Nakamura H: The effects of radiofrequency hyperthermia on pain and function in patients with knee osteoarthritis: A preliminary report. J Orthop Sci in press.
- 36. Takahashi KA, Tonomura H, Arai Y et al.: Hyperthermia for the treatment of articular cartilage with osteoarthritis. Int J Hyperthermia 2009; 11: 661–667.
- Li GC, Mivechi NF, Weitzel G: Heat shock proteins, thermotolerance, and their relevance to clinical hyperthermia. Int J Hyperthermia 1995; 11: 459–488.

(受付:2011年3月30日) (受理:2011年5月6日)

#### **一論** 説—

# がん治療と緩和ケア(1)

在宅緩和医療の推進に障壁となっていることは? ~薬剤師の視点から~

伊勢 雄也 片山 志郎 日本医科大学付属病院薬剤部

Treatment of Cancer and Palliative Care
What Are the Barriers to a home-based Palliative Care System? The Pharmacist's Viewpoint

Yuya Ise and Shirou Katayama

Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital

#### Abstract

Developing an effective home-based palliative care system in Japan has become more urgent following the addition of Home-Care Support Medical Clinics to the National Health Insurance scheme in 2006 and implementation of the Cancer Control Act in 2007. Additionally, shortening the number of days spent in acute-care hospitals and switching the provision of most anticancer therapies from a hospital setting to the home have increased this urgency. However, the number of cancer patients who choose to die at home remains low (5% to 6%) and indicates that a home-based palliative care system has not been adequately promoted. We discuss these issues from the pharmacist's viewpoint in this article.

(日本医科大学医学会雑誌 2011; 7: 156-161)

Key words: home-based palliative care system, barrier, pharmacist's viewpoint

#### はじめに

近年,2006年の在宅療養支援診療所の開始,2007年のがん対策基本法の施行,さらには入院日数の短縮化などに伴い,療養環境を在宅へ移行するスピードが速まっている。その結果,抗がん剤治療も大半が入院から外来医療へ移行しているため,在宅で緩和医療やがん治療を提供できる環境の整備が急務となっている。保険薬局(以下薬局)は,それゆえ在宅緩和医療における役割が今後ますます重要になると考える。薬局は,在宅患者の症状緩和に必要な医薬品(ex.医療

用麻薬(以下麻薬)やほかの鎮痛剤)の管理や在宅患者の自宅での服薬管理を行っており、さらに患者がアクセスしやすい場所に位置している。欧米では、在宅緩和医療分野において薬局薬剤師業務が一定の評価を受けている<sup>12</sup>. しかし、本邦では地域の薬剤師会がその所属する薬局の麻薬小売業免許の有無や麻薬の取り扱いについての情報を部分的に公開している程度であり、薬局の緩和ケアに関する業務の実態、意識や問題点などに関する調査はない、そこでわれわれは、全国の薬局にアンケート調査を行い現在の薬局の問題点や困難感について検討を行った。

Correspondence to Yuya Ise, Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital, 1–1–5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113–8603, Japan

E-mail: yuyaise@nms.ac.jp

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

表1 医療用麻薬に関する施設の状況

麻薬小売業者免許を有している施設	76.7%	(n = 795)
麻薬の在庫を有している施設	61.5%	(n = 637)
経口麻薬製剤の調剤	53.6%	(n = 555)
注射麻薬製剤の調剤	0.6%	(n = 6)
麻薬の配達について		
経口麻薬製剤の配達	15.1%	(n = 156)
注射麻薬製剤の配達	0.7%	(n = 7)
月平均麻薬処方せん枚数		
$0 \sim 0.9$	53.8%	(n = 557)
$1 \sim 1.9$	10.4%	(n = 108)
$2 \sim 2.9$	8.0%	(n = 83)
$3 \sim 3.9$	5.2%	(n = 54)
$4 \sim 4.9$	1.6%	(n = 17)
$5\sim5.9$	2.8%	(n = 29)
>6	8.9%	(n = 92)
在庫がない麻薬の処方せんが持ち込まれた場合の購入の可否		
不可能	0.8%	(n = 5)
数時間以内に可能	30.1%	(n = 192)
数時間~1日以内に可能	48.4%	(n = 308)
1日以上かければ可能	17.6%	(n = 112)

表2 薬局が今後、麻薬処方せんを取り扱いやすくするために必要なこと

	必要 % (n)	極めて必要 % (n)
卸業者への医療用麻薬の返品が可能になること	23.7 (246)	53.6 (555)
地域の備蓄薬局からの医療用麻薬の譲渡ができること	26.9 (279)	43.9 (455)
医療用麻薬の小売単位が小さくなること	28.3 (293)	43.5 (451)
卸業者から、医療用麻薬の迅速な供給体制が確立されること	29.8 (309)	40.4 (419)
医療用麻薬の譲受から払い出し、廃棄に至るまでの業務が簡素化されること	40.6 (421)	27.3 (283)
医療用麻薬の薬価が下がること	26.6 (222)	13.2 (110)
医療用麻薬の調剤に関する保険点数が上がること	35.8 (371)	12.9 (134)

#### 薬局における緩和医療の関わりに関する調査

全国 3,000 施設に対して調査票を配布し、1,036 施設より回答を得た. なお,本研究は日本医科大学付属病院倫理委員会の承認を経て行われた. 経口麻薬製剤の調剤/服薬指導を行っていると回答した施設は,全体の 53.6% であった. しかしながら,注射麻薬製剤の調剤/服薬指導を行っていると回答した施設は,全体の 1% 未満にすぎなかった<sup>3</sup>.

緩和ケアに関する設備と状況に関しては、約75% の施設が麻薬小売業者免許を有しており、約61%の 施設が麻薬の在庫を有していた。また、平均麻薬処方 せん枚数は2.6枚/月であった(表1).

勤務している薬局が、今後「これまで以上に麻薬処 方せんを取り扱いやすくするためにはどのようなこと が必要か」、という問いに対し、「卸業者から麻薬の迅速な供給体制が確立されること」、ならびに「卸業者への返品が可能となること」、「地域の備蓄薬局から麻薬の譲渡ができること」、「麻薬の小売単位が小さくなることが必要」と回答した施設が全体の7割以上を占めていた (表 2).

「麻薬が開始となったがん患者に対して服薬指導を行っている」と回答した施設は、全体の約5割であった。服薬指導を行えない理由としては、「正確に服薬指導を行う情報が足りない」、「麻薬と説明してよいか分からない」、「麻薬の服薬指導の知識を有していない」などの意見が挙げられていた。また、「がん患者に処方された麻薬の服薬指導を安全に行うためにはどのようなことが必要か」、という問いに対し、「医師の患者への告知状況や麻薬の説明状況」、「レスキューの選択」、「使用回数の指示状況」、「副作用対策の指示状

	現在の状況	現在の状況 必要性の度合い	
	そうである (%)	必要でない。 またはどちらでもない	ある程度必要, またはきわめて必要
	% (n)	% (n)	% (n)
患者の病名が分かる	19.7 (204)	5.6 (58)	74.5 (772)
患者への告知状況が分かる	23.3 (241)	2.1 (23)	77.8 (806)
医師が患者に麻薬と説明したか分かる	22.7 (235)	5.6 (58)	72.1 (747)
レスキュー(屯用)の選択,使用間隔,使用 回数が指示されている	31.4 (325)	2.7 (28)	77.1 (778)
副作用の対処について指示がある	16.3 (169)	5.2 (54)	73.3 (759)
院内で行われた治療内容が分かる	6.1 (63)	9.9 (102)	68.8 (712)
保険適応外の薬剤使用に関する情報が分かる	6.8 (70)	4.8 (50)	73.3 (760)
処方に疑問がある時医師に確認できる	33.2 (344)	3.0 (31)	75.3 (780)

表3 現在の状況ならびに安全な服薬指導を行う上での必要性の度合い

表4 がん患者への対応について、困っていること

	時々困る % (n)	常に困る % (n)
死を前にした患者への対応方法	27.7 (287)	24.5 (254)
患者への精神的サポート	32.1 (333)	14.3 (148)
家族への精神的サポート	30.6 (317)	11.2 (116)
痛み以外のからだの苦痛の緩和	34.7 (360)	9.3 (96)
患者の痛みの緩和	36.9 (382)	7.3 (76)
医師など他職種とのコミュニケーション	26.4 (274)	16.1 (167)
医師とすぐに連絡が取れないこと	27.4 (284)	14.1 (146)
患者のプライバシーの保護	20.8 (216)	8.8 (9.1)

況」、「保険適応外に関する情報」、「医師に迅速に確認できる状況」と回答した施設が全体の7割以上を占めていた(表3).

「麻薬を使用しているがん患者への対応について, どのようなことが困っているか」という質問に対し, 「死を前にしたがん患者への対応方法」など,知識的 なことよりコミュニケーションに関することについて 困っていることが明らかとなった(表4).

在宅における緩和ケアの推進が叫ばれている現在, 薬剤の供給や服薬指導/副作用のチェックを担う調剤 薬局の役割は重要なものとなってくる.しかし本調査 結果より,現在の調剤薬局はその役割を十分に発揮し ているとは言い難く,解決しなければならない多くの 問題点があることが分かった.これらの問題点を解決 していくことにより,在宅において疼痛治療を行って いるがん患者に有効かつ安全な薬物療法が提供でき, その結果として患者 Quality of Life (QOL) のさらな る向上が図れると考えられた.

#### 在宅緩和医療を円滑に推進するための方策

今回の調査結果より、円滑な在宅緩和医療の推進の ためには1) 麻薬の流通上のさらなる規制緩和,2) 患 者情報の共有化, 3) 麻薬の服薬指導を安全かつ適切 に行うための知識とコミュニケーションの習得が必要 であることが分かった. 1) に関しては行政の協力を 仰がなければできない事項と考えられたが、2)、3)に 関してはわれわれ自らが方策を立案できる事項と考え られた. そのため、まず2) 患者情報を共有するため の方策として、新規に麻薬を処方された患者のお薬手 帳に情報提供書(図1)を添付し、その実用性と有効 性に関するパイロット研究を行った。なお、調査用紙 の記載は個々の薬剤師の自由意志で決められること, 回答内容は個人ならびに施設が特定されない形で処理 することを文書にて報告した. また、麻薬に関する情 報提供書を添付する際、患者に薬局への手紙、調査票 ならびに返信用封筒が入った封筒を手渡し, 処方せ ん、お薬手帳とともに薬局の薬剤師へ渡すよう促し た. 薬局から返信されてきた調査票を回収. 集計し.

本情報提供書の有用性について評価を行った.9施設から回収され、回収率は45%であった.「医師が患者に麻薬と説明したか分かる」の項目について、9施設すべてが有用と回答した.また、「レスキュー(屯用)の選択、使用間隔、使用回数が指示されている」の項目については8施設(88.9%)、「副作用の対処について指示がある」の項目については7施設(77.8%)、また「鎮痛補助薬等、保険適応外の薬剤使用に関する情報が分かる」の項目については5施設(55.6%)が有用であると回答した(表5).さらに、9施設全ての施設がこの情報提供書が「安全で適正な服薬指導を行うことにつながる」と回答した.回答を得た施設数が

「痛み止め」に関する説明内容 1) 痛み止めについて :痛み止め(医療用麻薬) :痛み止め (NSAIDs) 2) レスキューの選択、使用回数の指示状況 疼痛時:薬剤名: 用量/用法: /回 以上あけて1日 |3) 医療用麻薬の副作用対策の薬剤 便秘対策: 吐き気/嘔吐対策: その他( ) 対策: 4) 鎮痛補助薬として使用している薬剤 5) その他の薬剤 この情報提供書/患者さんの痛みについてご相談 等ございましたら\_ )までご相談ください。 (電話:

図1 医療用麻薬に関する情報提供書

少ないため、さらなる検討が必要であるが、本結果より本情報提供書は患者情報の共有化につながると考え られた

次に3)安全で円滑な服薬指導を行うための技能, を取得することを目的として、 コミュニケーションス キルに関する研修会を開催し、その有用性について検 討を行った. 研修会は①研修会開催の経緯:このよう な研修会を開催するに至った経緯について説明, ②コ ミュニケーションスキルについての講義(講師は心理 士ならびに精神科医). ③服薬指導時のコミュニケー ションスキルを学ぶ (ロールプレイ):3人1組とな り、それぞれ患者役、薬剤師役、観察者となり、実際 にオピオイドが開始された患者に服薬指導するという 場面を想定してロールプレイ, という3部構成で行わ れた. 研修会の後, 参加者に質問紙を配布/回収し, 本研修会について評価を行った. 27 人より回収され、 調査票回収率は82%であった。すべての参加者が、 講義ならびにロールプレイが役に立ったと回答した (表6). また、今後もこのような研修会が開催されれ ば参加したいか、との問いにすべての参加者が「はい | と回答した. 以上の結果より、このような講義とロー ルプレイを交えたプログラムは麻薬の服薬指導を安全 かつ適切に行うための知識とコミュニケーションの習 得につながると考えられた. 今後も上記のような研修 会を開催していけば上記のような問題点はさらに解決 していくと考えられた.

表 5 情報提供書の有用性について

医師が患者に医療用麻薬と説明したか分かる	100% (n = 9)
レスキュー(屯用)の選択,使用間隔,使用回数が指示されている	88.9% (n=8)
副作用の対処について指示がある	77.8% (n=7)
保険適応外の薬剤使用に関する情報が分かる	55.6% (n=5)
処方に疑問がある時に医師に確認できる	66.7% (n=6)

表 6 研修会の有用性について

プログラムの有用性について(薬局)	すごく 役に立った	まあ 役に立った	あまり 役立たない	役立たない
本研究班の概要 n=27 薬剤師に求められるコミュニケー ションスキル(講義)n=27	14 (51.9%) 18 (66.7%)	11 (40.7%) 9 (33.3%)	2 (7.4%) 0 ( 0%)	0 (0%) 0 (0%)
コミュニケーションスキルを学ぶ (ロールプレイ) n=20	16 ( 80%)	4 ( 20%)	0 ( 0%)	0 (0%)

# ヨーロッパ各国におけるオピオイドの採用品目 ならびに規制の違いについて

ヨーロッパでは、モルヒネの消費量が西と東で大き な隔たりがある.この結果は、オピオイド使用に対す る規制や政策の違いによるものと考えられていたが、 この原因を詳細に調査した報告はこれまでなかった. そこで、European Society for Medical Oncology (ESMO) & European Association for Palliative Care (EAPC) はその原因を詳細に調査することを目的に オピオイドの使用に関して、それぞれの国でどのよう な法律上および流通上の規制があるかについて調査を 行った<sup>4</sup>. まず、オピオイドの利用は World Health Organization (WHO) や International association for hospice & palliative care (IAHPC) の標準薬リス トをもとに利用されているかについて評価を行った. ほとんどの西ヨーロッパ諸国は採用品目が多く、また IAHPC や WHO の標準薬リストに準じたオピオイド を揃えていた、ところが、東ヨーロッパ諸国の多くは このリストに準じてオピオイドを揃えていなかった. また、患者によるオピオイド処方(西ヨーロッパ諸国 では外来患者に麻薬を処方する際、許可が必要な国が ある), コスト (西ヨーロッパ諸国では約半数の国で オピオイドが無料で処方されるが、東ヨーロッパ諸国 ではほとんどの国でコストがかかっており、また保険 の適応なく、100% 患者が支払わなければならない製 剤もある), 医師のスペシャリティによる処方(東ヨー ロッパ諸国では外科医や家庭医は麻薬を処方できない 国がある), 処方日数 (西ヨーロッパ諸国では, 処方 日数が60日~無制限の国が多いが、東ヨーロッパ諸 国では1~7日の国が多い)および薬局の種類による 処方(東ヨーロッパ諸国では地域薬局では麻薬を処方 できない国がある) に制限をかけている国が多かっ た. 加えて緊急時における処方体制が未確立な国が多 かった(西ヨーロッパ諸国では, 緊急時は薬局にファッ クスや電話をすれば処方できる, また, 薬剤師が処方 できる国もあるが、東ヨーロッパ諸国ではこのような 緊急時における処方体制が未確立な国が多い). ESMO やEAPCでは、これらが東ヨーロッパ諸国でオピオ イド消費量が伸びない原因と結論づけている.

#### 日本において在宅緩和医療を推進するためには?

今回の調査結果より、円滑な在宅緩和医療の推進の ためには1)麻薬の流通上のさらなる規制緩和、2)患

- 〇医療用麻薬の流通の規制緩和
- ○患者情報共有体制の確立
- 〇適正な服薬指導を行うための教育体制の確立
- 〇保険負担範囲の拡大(医療用麻薬の無料化)
- ○医療用麻薬処方日数制限の撤廃
- 〇緊急処方体制 (薬剤師が処方できる等) の確立

図2 在宅緩和医療を推進するために必要なこと (ヨーロッパでの調査結果を踏まえた上での考 察)

者情報の共有化, 3) 麻薬の服薬指導を安全かつ適切 に行うための知識とコミュニケーションの習得が必要 であることが分かった. 2) に関しては、患者情報提 供書をお薬手帳に添付することにより、3)に関して は講義とロールプレイを交えた講習会を開催すること により解決できる事項であると考えられた。1) に関 しては行政に本調査結果を提示し、麻薬の規制を少し でも緩和してもらうような改善策を講じてもらうよ う、努めるべきと考える. 加えてヨーロッパにおける 調査結果で明らかとなったように、保険負担範囲の拡 大 (麻薬の無料化), 処方日数制限の撤廃, 緊急処方 体制の確立(ファックスや電話などの指示で処方でき る、また、医師以外の医療従事者 (ex. 薬剤師) が処 方できる)がされれば(図2),在宅緩和医療はさら に推進すると考えられ、これらの規制緩和に関しても 併せて国に対してお願いしていくべきと考える. だ が、麻薬に関する規制は緩和すればよいという訳では ない.アメリカは、麻薬に対する規制が緩やかであり、 その結果世界で最も多く麻薬を消費しているが、同時 に近年オピオイドによる副作用死が年々増加してお り、社会問題となっている。この報告の著者は医療 従事者や患者のオピオイドの適正使用に関する情報不 足が、副作用死の増加につながったと結論づけてい る. そのため. 日本において麻薬に対する規制緩和を 行う場合、今以上に患者に麻薬の適正使用や副作用に ついての情報を提供すべきであり、そのためにはオピ オイドを使用する医療従事者に対してさらなる教育を 行うべきであると考える.

#### おわりに

本稿では、在宅緩和医療を推進するための問題点や

その方策を薬剤師の観点から述べた.薬物乱用や犯罪の観点から本邦における麻薬の規制は厳しく,その緩和というものが今後在宅緩和医療の推進に重要になってくると考えられたが,今できることとして,薬剤師に対してしっかりとした教育を行い,いつでも患者に対し安全で円滑な服薬指導を行えるよう準備をすること,ならびに地域ごとに情報共有の方法を考えることが重要であると考えられた.

謝辞:本研究を遂行するに際し、ご協力賜りました日本医科大学内科学講座(呼吸器・感染症・腫瘍内科部門)弦間昭彦先生に心より御礼申し上げます。なお、本研究の一部はH19-21厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)緩和医療に携わる医療従事者の育成に関する研究(がん臨床――般-004:研究代表者 筑波大学大学院人間総合科学研究科 木澤義之)の成果によるものである。

#### 文 献

- Atayee RS, Best BM, Daniels CE: Development of an ambulatory palliative care pharmacist practice. J Palliat Med 2008; 11: 1077–1082.
- Needham DS, Wong IC, Campion PD: Evaluation of the effectiveness of UK community pharmacists' interventions in community palliative care. Palliat Med 2002; 16: 219–225.
- 3. Ise Y, Morita T, Maehori N, Kutsuwa M, Shiokawa M, Kizawa Y: Role of the community pharmacy in palliative care: A nationwide survey in Japan. J Palliat Med 2010; 13: 733–737.
- 4. Cherny NI, Baseiga J, de Conno F, Randbruch L: Formulary availability and regulatory barriers to accessibility of opioids for cancer pain in Europe: a report from the ESMO/EAPC opioid policy initiative. Ann Oncol 2010; 21: 615–626.
- 5. Okie S: A flood of opioids, a rising tide of deaths. N Engl J Med 2010; 363: 1981–1985.

(受付: 2011年5月20日) (受理: 2011年7月20日)

#### 一原 著一

# 当院における「ご意見箱」の内容と医療の質からの分析

古川 清憲<sup>13</sup> 下條 悦子<sup>3</sup> 大田 久子<sup>3</sup> 岡野 雄三<sup>3</sup> 佐藤 正巳<sup>3</sup> 高橋 浩<sup>23</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学付属病院外科 <sup>2</sup>日本医科大学付属病院眼科 <sup>3</sup>日本医科大学付属病院医療安全管理部

Analyzing the Contents of Opinion Box in Our Hospital from the Aspect of Medical Care Quality

Kiyonori Furukawa<sup>1,3</sup>, Etuko Simojoh<sup>3</sup>, Hisako Ohota<sup>3</sup>,
Yuzo Okano<sup>3</sup>, Masami Satoh<sup>3</sup> and Hiroshi Takahashi<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Nippon Medical School

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Nippon Medical School

<sup>3</sup>Department of Medical Safety Management, Nippon Medical School Hospital

#### Abstract

Gathering information in the forms of complaints from patients, reports from staff, and surveys conducted by the hospital is an essential element in providing safe, high-quality medical care. We have analyzed the contents of letters placed to the opinion box in 1 year from January 1, 2010, and examined them from the viewpoint of the quality of medical care. In total, 121 letters with 127 opinions were posted. Overall, 74.4% of the letters were anonymous. The largest percentage of opinions (44.9%; 57 of 127 opinions) were about the behaviors and attitudes of the hospital staff towards patients, followed by requests to the hospital (15%; 19 opinions), opinions about hospital facilities (12.6%; 16 opinions), and complaints about waiting time and other issues (9.4%; 12 opinions). Overall, 83.5% of all comments were complaints. From the viewpoint of the quality of medical care, 27.6% of the comments were about "structure," 66.9% were about "process," and 3.1% were about "results." A large part of the structural problems can be improved with the launch of the new hospital. The remaining structural problems and process problems might be addressed by conducting cross-sectional restructuring and by upgrading the organization of the existing hospital, thus improving both the patients' satisfaction rate and the quality of medical care. Letters in the opinion box should be regularly reviewed (Plan-Do-Check-Action Cycle) in the future to maintain and improve the quality of medical care.

(日本医科大学医学会雑誌 2011; 7: 162-165)

**Key words:** opinion box, contents of the opinion box, medical care quality, Plan-Do-Check-Action cycle

Correspondence to Kiyonori Furukawa, Department of Surgery, Nippon Medical School, 1–1–5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113–8603, Japan E-mail: seiken-f@nms.ac.jp

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

#### はじめに

安全で良質な医療を提供するためには、顧客からの苦情、職員からの報告、病院が行う調査などの情報収集が欠かせない<sup>1</sup>. 今回、アクションプラン 21 事業計画(以下 AP21)で病院建て替えを控えた日本医科大学付属病院(以下本院)において、「ご意見箱」の投書内容を分析し、その結果を医療サービスの向上につなげようと考え、医療の質の面から検討したので報告する.

#### 対象および方法

対象は、2010年1月1日から2010年12月31日までの1年間に、本院の外来および病棟に設置されている7カ所の「ご意見箱」に投函された投書すべてとその内容である。1通の投書に複数の意見が記載されている場合は、複数の意見として集計した。

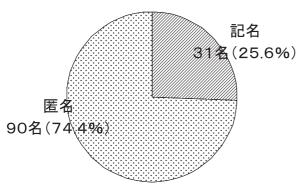


図1 記名と匿名の比率

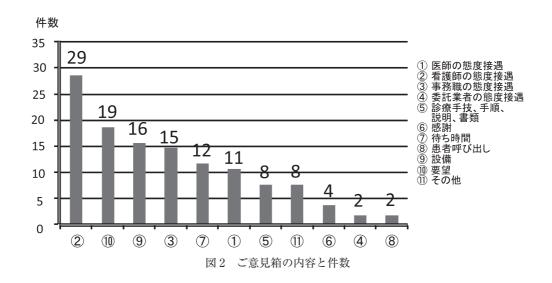
投書内容を①医師の態度・接遇,②看護師の態度・ 接遇,③事務職員の態度・接遇,④委託業者の態度・ 接遇,⑤診療の手技・手順・説明・書類,⑥感謝,⑦ 待ち時間,⑧患者呼び出し,⑨設備,⑩要望,⑪その 他,さらに苦情の有無によっても分類した.また,医 療の質の面から「構造」「過程」「結果」とこれらに当 てはまらない「分類不能」に分類した.

#### 結 果

投書件数は123件で、その内容から129件の意見が抽出された。この中で職員間同士の意見が2件含まれていたのでこれを除いた総投書件数121件、総意見数127件で検討を行った。匿名は90件、74.4%を占めた(図1).

最も多かった意見は看護師の態度・接遇に関するものが29件、病院への要望が19件、病院の設備に関するものが16件、事務職の態度・接遇に関するものが15件、外来での待ち時間に関するものが12件、医師の態度・接遇に対するものが11件、診療の手技・手順・説明・書類に関するものが8件、同じカテゴリーに当てはまらずその他に分類したものが8件、医療者への感謝が4件、委託業者の態度・接遇に関するものと患者呼び出しに関するものが各2件であった(図2)、ご意見箱の内容で苦情の範疇に入るものが83.5%を占めていた(図3).

ご意見箱の内容を医療の質の面からみると、院内掲示・表示が分かりにくい、エレベータが少ない、待合室が狭い、6人部屋の増室、狭い8人部屋、暖房調節不良、トイレ狭小、会計への不満(クレジットカード



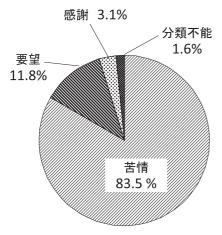


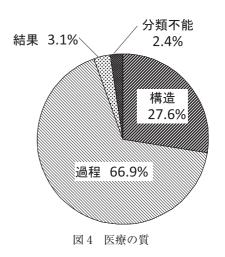
図3 ご意見箱の内容―苦情の有無から―

の使用), 駐車場料金が高い, 外来患者のポケット・ベル持参, 談話室・喫茶室・レストランが欲しい, などの「構造」が35件(27.6%), 職員の態度・接遇が悪い, 診療の手技・手順・説明が分かりにくい、待ち時間が長い, 外来患者の呼び出しが分かりにくいなどの「過程」が85件(66.9%), 「結果」に属する感謝の意見が4件(3.1%), 募金箱, 職員検診など分類不能が3件(2.4%)であった(図4).

#### 考 察

「ご意見箱」に関して、患者が問題ありと感じた時に「ご意見箱」に投書する人は少ない(5% 未満)が、不満が強いほど投書する傾向にあるため、例え1通でも氷山の一角と考え真摯に受け止めるべき²とされる。それゆえ、本院では従来から「ご意見箱」に関して、意見の内容に対応する部門の責任者から回答を得て、可能な限りその回答を院内掲示板に掲示してきた。今回、安全で良質な医療を提供するための一助として、「ご意見箱」を所轄する医療安全管理部で、「ご意見箱」を医療の質から分析した。

医療の質は構造(structure)、過程(process)、結果(outcome)の3要素(ドナペディアン)<sup>3</sup>から評価され、この3要素を充実させ、改善することにより、医療の質や患者サービスが向上する<sup>3-5</sup>と考えられている。構造は、施設・設備のほか人材や組織の適切な配置など医療監視の項目にあたる。過程は、医療を提供する過程そのもので、診断・医療行為が適切か、医療に思いやりがあるか、対応が迅速か、態度や接遇が適切かなどである。結果は、治療の生存率・死亡率、疾患の治癒率や改善率、手術成績、有害事象、患者満足度などである<sup>67</sup>.



「構造」は2つに大別された.一つは病室,エレベータ,待合室,空調,トイレ,レストラン・談話室・喫茶室,駐車場などの建築上の問題で,改善には多くの空間と多額の資金を要し,短期間での実現が困難なものである。幸いにこれらの問題を解消するためにAP21が進行中で,新病院において改善されるものと考える.ほかの一つは,クレジットカードの導入,院内掲示・表示の改善などである.クレジットカードの導入は収益性あるいは経済的側面を有するが,会計時における混雑の緩和や窓口業務での様々な改善,待合室の混雑緩和など,複合的に多くの問題を改善する可能性を有すると考える.

「経過 (process)」は3要素の中で最も多くを占め た. 特に「態度・接遇」は、医師、看護師、事務職、 委託業者を含めると総意見の44.9%,「経過」内で 67.1%を占める. 共通するところは患者に接する時 で, 医師には外来診察時の態度に, 看護師には外来受 付での応接態度に、事務職には会計時の対応に、それ ぞれ最も多くの苦情が寄せられている. 医師に対して わかりやすい言葉での説明と大柄でない態度を希望し ていた. 電子カルテ導入でさらに十分な配慮が必要で ある. 一方,「病院の顔」といわれる窓口業務では, 患者が円滑に気持ちよく受診できるように各窓口で配 慮することは当然であるが、患者の呼び出し声が聞こ えなかったり、待ち時間が長くなったり、座る場所が なかったり、診察順番が分かりにくかったりすると、 患者は担当窓口に相談することとなり必然的に各担当 窓口や会計窓口に苦情が多くなるものと推察される。 このような中で、マナー・接遇に関する標準的なマ ニュアルの整備や教育を行っても、 医療者と患者の論 理の違いによる「溝」があるため、「態度・接遇」の 改善が困難である場合も少なくない². これらの改善 には座学などではなくロール・プレイを行ったり、投

書内容を全職員に情報として周知させることが有用か も知れない. 外来での待ち時間が長いとの意見も多 い. また. 予約なしの新患が3時間以上も待たざるを 得ない診療科もあって、医療安全管理部に直接クレー ムが届くこともある. 厚労省も述べているように、予 約診療は30分以内、一般患者はせめて2時間以内に 診察を始めること<sup>8</sup>が必要である. 新患の待ち時間解 消には、新患担当医を置いたり、空いている医師に診 察を依頼したりして工夫を行っているが、診療科のみ ならず病院全体としてさらなる工夫が必要と思われ る. 待ち時間に関して、診察順の可視化やポケ・ベル の持参が、患者のイライラを解消し、マイクによる呼 び出しの不都合を解消し、個人情報保護にもつながる ことも知られている. また、診療の手技・手順などに 関しては、採血順番が不明確、採血時のゴム手袋が汚 染している、依頼した書類の作成が遅い、検査結果を 日本語で説明して欲しいなど、直ちに改善可能な項目 であった、以上の「構造」の一部や「過程」を迅速に 改善させるために, 既存の組織を横断した, 他職種に よる患者支援センター、入退院センター、前方連携と 後方連携を充実させ適切な場所で適切な医療を提供す るための地域医療連携センターなどが必要と考える.

「結果」は感謝の意見であった。夜間救急外来事務1件、外来担当看護師1件、外来担当医師2件と職種に偏りがなかったことからその件数はもっと多いに相違ない。この感謝の意見が増加することは、患者が期待以上の医療サービスを享受し、医療サービスの向上が図られていると考えられ、われわれ医療従事者にとっても大きな励みとなる。

ところで、「ご意見箱」の内容を見ると、そのほとんど(83.5%)が病院に対する苦情であった.このような否定的な「ご意見箱」の公表は、病院の印象を悪くするとの考えから躊躇する向きもないではない.しかし、患者の苦情やクレームは、医療の質の改善のためのアドバイスと前向きに捕えると、医療者が気付かなかったことを教えてもらっているとも考えられる.このような考えから、「ご意見箱」の意見と回答を情報として広く職員に公表し、病院の考え方を職員に理解して貰うことこそ、職員の医療サービスに対する問題意識が深化し、患者満足度の向上に繋がっていくも

のと考える. 一方,「ご意見箱」は, 患者側の主観的 判断によること, 医療者と患者の医療の論理に相違が あること, ほとんど (74.4%) が匿名であることなど を考慮すると, 特に「過程」においては批判的に評価 することも必要と考える.

#### 結 語

「ご意見箱」は、患者やその家族の本院の医療に対する苦情や要望を拾い上げるために有用であった.

本院の「ご意見箱」の内容は、苦情が全体の83.5%、医療の質から評価すると「過程」が2/3を占めていた.「構造」の大部分は新病院で、残りの「構造」部分と「過程」の大部分は老築化した現状の病院でも組織横断的な改革と努力で改善が可能と考えられる。今後も「ご意見箱」に対する評価を繰り返すこと(Plan-Do-Check-Action Cycle)が、本院の医療に対する患者満足度の向上や医療の質の向上につながるものと考えられる。

#### 文 献

- 長谷川敏彦:経営戦略としての医療安全. 医療安全管理辞典. 長谷川敏彦編, 2006; pp 122-126, 朝倉書店東京.
- 2. 佐伯みか: 苦情対応システムの実際とその評価―臨床 現場からの事例. 第3回「意見活用システム」の改善 機能の評価. 病院 2004; 63: 502-506.
- 3. Donabedian A: Twenty years of research on the quality of medical care: 1964-1984. Eval Health Prof 1985; 8: 243–265.
- 4. 阿部祥英, 海老名藍子, 瀧山 敦, 出川あゆみ: 当院 の意見箱に投函された投書の内容に関する検討. 病院 2008; 67: 50-53.
- 5. 長谷川敏彦, 岩崎 榮:わが国の診療の質をめぐって. 日医雑誌 2005: 133: 201-207.
- 6. 高柳和江: 医を測る一医療サービスの品質管理とは何か一. 岩崎 榮編, 1998; pp 19-30, 厚生科学研究所東京.
- 7. 今中雄一:診療の質をめぐって―医療の質に関わる調 査研究データー. 日医雑誌 2005; 133: 216-219.
- 8. 医科点数表の解釈. 平成 22 年 4 月版, pp 953, 社会保 險研究所 東京.

(受付: 2011 年 8 月 17 日) (受理: 2011 年 9 月 7 日)

#### 一医学教育トピックス一

# 基礎科学教育の今後

#### 野村 俊明

日本医科大学心理学教室

Future Tasks for Education of Basic Science in Nippon Medical School

Toshiaki Nomura

Department of Psychology, Nippon Medical School

Key words: medical education, basic science, liberal arts, academic ability, humanity

#### 1. 岐路に立つ基礎科学教育

医学教育は、いうまでもなく医師の養成を目標にし ており、医学知識の習得と医師としての資質の涵養と いう二面からなっている. 科学技術の体系としての医 学は日進月歩であり, 医療システムも時代により変化 していくので、医学教育の内容と方法もそれに対応し て変化していかざるをえない、近年、生命科学の知識 が爆発的に増加し、医療技術が飛躍的に進歩し、医学 生・医師が習得すべき知識と技能が急速に増大してい る. また、生殖医療や脳死と臓器移植の問題に代表さ れるように, 医療技術の進歩に伴ってこれまでは存在 しなかった医療倫理上の問題が生じている. また, 医 師―患者関係も大きく変わってきており、医師には社 会性や対人関係能力がますます求められるようになっ ている. 医師の養成は医学部在学中だけで完結するわ けではなく、研修医以降も含めた長い年月を要するこ とはいうまでもないが、医学部6年間の教育の重要性 が低下しているわけではなく、むしろ在学中から習得 すべきことが増えていると考えられる. 筆者は医学生 の時,「医学部6年間の不勉強は,研修医の1月で取 り返せる」という先輩の言葉を聞いたことがあるが、 今やそのような考え方は通用しないだろう.

こうした事情の変化にも関わらず、医学部入学から 国家試験を受けて資格を得るまでに与えられた年限は 6年間のままである. CBT や OSCE を受験するまで に相応の知識と技能を習得すべきことを考えると、医学部教育に与えられた時間は、むしろ相対的には短くなりつつある。こうした状況下で、医学生に医学と直接関係しない基礎科学科目や教養科目を教えることに時間を割くことへの疑問が生まれてくるのは当然の成り行きである。事実、1991年に文部省が大学設置基準を改訂し、カリキュラムの自由化を進めて以降、いわゆる教養教育は全国的に縮小の一途を辿っている。この過程で、多くの大学で教養課程・基礎科学課程のあり方をめぐって数々の論考がなされてきた1-5.

このような時代の流れの中で、本学の基礎科学教育も1年半の課程がおおむね1年間になり、1年時のカリキュラムに early exposure として新しい取り組みが取り入れられてきた. しかし、総じて言えば、本学の基礎科学課程はかつてのカリキュラムの原型をとどめたままで時間だけを短縮させてきたといえるだろう. これは、本学が基礎科学を重視してきた立場の表れであろうが、同時に本学が今や数少ない単科医科大学として存立してきたこと、新丸子に恵まれた空間と人材を有していたことも少なからず関係しているだろう. しかし、現在基礎科学課程は日本獣医生命科学大学のキャンパスへ移転する方向に向かって動き出している. 平成26年4月から本学の1年生は、これまでとは違った環境で医学生としての第一歩を踏み出すことになる予定である.

#### 2. 基礎科学教育の目的と現実の問題

基礎教育課程には、大別して二つの目的を考えるこ とができる.一つは基礎学力の養成であり、もう一つ は医師にふさわしい資質を形成する第一歩を正しい方 向に向かって踏み出させることである. 前者はいわば 基礎医学準備教育であって、基礎医学を理解するため の知識・学力の習得・養成を目的としている. 大学入 学者の学力低下が指摘される今日. 多くの大学で入学 後の学生に基礎学力を養成するための教育が必要に なっているとされる<sup>67</sup>. 後者は, early exposure とし て位置づけられる医学関連の科目や医学と直接関係の ない科学・学問を学ぶことにより、知性を磨き、思考 力を鍛え、医師としての問題意識や資質を養うことを 目指している. ただし, これらの一連の教育は相互に 無関係であるわけではない. 研究者でもある大学教員 から基礎学力を養成するために科学・学問を学ぶこと は、おのずと人間形成に影響を受けることになる筈で ある. また. いろいろな科目の学習を通して思考力や 自己学習能力を鍛えることは、その後の医学生生活の みならず、長い医師としての生活の基本になりうるだ ろう. つまり基礎学力の養成と early exposure 科目 や教養的な学問を学ぶことは理念としては連動してい る. いずれにせよ、このように考えていくと基礎科学 課程の重要性は明らかであって、大学入学時に、基礎 学力の養成と医師としての資質の形成に関わる教育を 行うことが無意味であると考える者は少ないだろう.

しかし、現実に基礎科学課程のあり方を具体的に考えていくと、すぐにいくつもの難題にぶつかる。まず、「基礎学力が大事だ」「教養を身に着けて人間の幅を広げて欲しい」というのは、教える側の論理であって、学ぶ側の学生は「高校の延長のような勉強でがっかりした」「医学部に入ったのだから早く医学を学びたい」と感じる者が少なくない。これは本学だけでなく、多くの大学で学生からの意見として語られているようである。入学直後から本格的な医学教育を始めたら本当にモチベーションが下がらず6年間勉強できるのかどうか、個人的には少なからず疑問があるが、このような意見が学生にも教員にも見られることは事実である4.

より切迫しているのは、冒頭に述べたような卒業までに習得すべき知識量の増加と CBT の施行に伴う実質的な修学年限の短縮である。基礎医学も臨床医学でも教えるべきことが増えているのに一般的な科学教育や教養教育を受けさせる時間はない、という主張がで

てきても不思議はない.基礎学力は必要だとしても, それは医学に密着した内容を精選し教えればよい.基 礎医学教育を行いながら不足分を補っていく方法もあ りうるのではないか.国家試験が病態生理学を重視し つつあり,基礎からの理解が必要とされるとはいえ, すべての臨床科目が個別科学の原理から理解しておか なければならないわけではない,等々.基礎的な学問 から知識を積み上げていくに越したことはないが,大 多数の医学生は臨床家になっていくわけであり,どこ まで基礎科学の学力を求めるのが現実的なのか,まさ しく現実的な議論が必要だろう.

こうして、今後、基礎科学課程が拡充されていくことは考えにくく、何らかの形で再編される方向へと向かうことは疑う余地がない、非常に残念なことだが、大学の財政という現実問題を考えるならなおさらのことである。日本獣医生命科学大学とキャンパスを共有することになれば、専門を異にする学生が相互に受講できる科目の設定が可能になる。本学(医学部)としては、6年一貫性医学教育の一部として構成するカリキュラムと基礎科学として一般性をもつカリキュラムを峻別し、再構成することになるであろう。

ちなみにアメリカのメディカルスクールはわが国の 医学教育における基礎課程を論ずる場合の参考にはし にくいが、ヨーロッパでは高校卒業後、医学部に入り、 5~6年の修業年限を経て、医師になるシステムをとっ ている国も多い. その中には、明確な教養課程を持っ て教養教育ないし基礎科学教育を行っている国は少な いようである. ただし, たとえば, イギリスでは, 前 期の課程 (pre-clinical years) に、基礎科学ないし基 礎医学類似のゼミナール形式の授業が行われており, 医師の役割や身体障害と社会に関する討論などのカリ キュラム Medicine in Society (MiS) や医師―患者関 係のロールプレイ、告知の仕方などを学ぶ少人数教育 personal and professional Development (PPD) が組 み込まれている. イギリスと日本では、学生と教員数 の比率など教育条件がかなり異なっており、また入学 してくる学生の資質にも相当の違いがあると思われ る。したがって、これをそのままわが国に持ち込める とは思えないが、欧米の医学教育には参考にすべき点 もあるだろう<sup>8-12</sup>.

## 3. まとめ一改革に関する私見

医学部の基礎科学教育は医師には幅広い教養と基礎 科学の学力が必要であるという一般論では立ち行かな いところにきている. 結果的に基礎科学課程を再編す る方向に向かわざるを得ないだろうことは先に述べたとおりである。ただし、この際、カリキュラム改訂が理念なき単なる量的縮小になることがあってはならない。そうした安易な改変は、医学・医療への問題意識を持たず、基礎学力も不足した学生を量産することにつながるだろう。良い医師を育てるために、基礎科学課程で何をどのように教えるべきであるかという議論を踏まえて、組織とカリキュラムの再編が行われていかなくてはならない。ここで躓くことは、本学の医学教育全体、ひいては本学全体の発展に取り返しのつかない負の影響を与え、暗い影を落とすことになるであろう。

基礎科学課程で習得すべき基礎学力については、医 学を学ぶうえでどうしても必要であるミニマムエッセ ンシャルズをカリキュラムとして提示し、これを重点 的に確実に習得させるべきである. 要するに、今後の 基礎科学教育は、2年以降の基礎医学・臨床医学との 連携がもっと意識されねばならず、医学との関係が濃 い内容と一般教養的な色彩が強い内容の区別がなされ ねばならない. 人文社会科学系の科目に関しては. 医 師になっていくうえで必要な医学概論・医療倫理・医 療心理学などをきちんとカリキュムラムに組み込む必 要がある.変化していく医師―患者関係やチーム医療 (inter professional works) を意識した教育や高度化 複雑化する医療において出現している新たな諸問題を 医療倫理と関連させながら考えていく習慣と問題意識 を医学生の時から繰り返し取り上げる必要性があ Z 13,14

こうしたプロセスを経て、武蔵境キャンパス移転後は、医学部の学生だけを対象として行われる医学との関連性が密な科目とそうでない一般科目の峻別を行い、6年一貫性教育の利点と専門を異にする学生が学びあう利点が共存する試みがなされなければならない。医学関連の科目についていっそうの充実を図るとともに、医学との関連性が薄い科目に関しては、日本獣医生命科学大学あるいは連携している他大学の講義の聴講や演習への参加の機会を与える可能性を探りたい。これが実現すれば、講義・演習の質が担保できると同時に、本学の学生に新たな刺激を与える絶好の機会になるだろう。

最後に、これは新丸子の教員というより、学生相談室の室長として出会った学生たちからの印象として、第一学年からぜひ始めたい事柄としてメンタルヘルス教育がある。広義狭義の精神保健上の問題に悩む学生が少なくない。今後の医療や医学教育の状況を考えると医師・医学生に心理的負荷がかかることは避けられない。自身のコンディションを把握し、必要とあればためらわず援助を求めることができるようなサポート体制作りと知識・理解の普及が必要不可欠である。

#### 文 献

- 1. 荒川正昭: 良医を育てる. 心身医学 2002; 42: 235-241.
- 2. 近藤 均: 医学部における人文系教養教育のあり方を めぐって. 旭川医大研究フォーラム 2004; 5: 2-14.
- 3. 大野 完: 医学教育における教養・基礎教育. 愛知医 科大学基礎科学紀要 2001; 28: 1-12.
- 4. 岡田隆夫, 新井康充, 池田黎太郎ほか:順天堂大学医 学部における一般教養の改革とその評価. 医学教育 1999; 30: 177-181.
- 5. 高橋 敬, 田中潜次郎, 佐藤洋一:新たな教養教育カリキュラムの構築. 岩手医科大学共通教育研究年報第42号, 2007; pp 19-29.
- 6. 全国医学部長病院長会議:学生の学力低下問題に対する WG(吉村博邦座長)アンケート結果. 2011.
- 7. 文部科学省: 医学教育カリキュラム検討会 (第5回) 議事録.
- 8. 馬場 恵: イギリスの医学教育. 医学会新聞 2523 号. 2003.
- Goldie J: Review of ethics curricula in undergraduate medical education. Medical Education 2003; 34: 108– 119
- Krackov SK, Levin RI, Catanese V et al.: Medical Humanities at New York University School of Medicine: An Array of Rich Programs in Diverse Setting. Academic Medicine 2003; 78: 977–981.
- 11. Perry M, Maffulli N, Willson S et al.: The effectiveness of arts-based interventions in medical education: a literature review. Medical Education 2011; 45: 141–148.
- 12. 杉田克生: 英国の医学校における医学教育. 千葉医学 2004; 80: 91-93.
- 13. 上野徳美, 林 智一: 医学教育における心理学の役割 に関する一考察. 研究論文集—教育系・文系の九州地 区国立大学間連携論文 2010; 4.
- Weatherall DJ: The inhumanity of medicine. BMJ 1994; 309: 1671–1672.

(受付: 2011年8月2日) (受理: 2011年8月17日)

#### ―基礎研究から学ぶ―

# 3. 遺伝子導入と発現シリーズ

# バクテリアを利用した遺伝子導入とタンパク質の大量発現(2)

#### 松村 智裕

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

Overexpression of Recombinant Protein in Bacterial Cells (2)

#### Tomohiro Matsumura

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

#### Abstract

The protein expression system in bacteria is widely used to overproduce recombinant proteins. Many established expression vectors are on the market. The *Escherichia coli* expression system is extremely useful for biochemical and biophysical analysis. Here, we describe the results of the expression of mammalian protein in *E. coli* and an experiment on the structural analysis of recombinant protein.

(日本医科大学医学会雑誌 2011; 7: 169-174)

Key words: expression vector, Escherichia coli, overexpression

#### はじめに

大腸菌をはじめとする原核生物を用いたタンパク質発現系は長い歴史を持ち、操作が簡便であることから広く用いられている。バクテリアでタンパク質を発現させるベクターには、多くの種類が作製され市販されている。なかでも大腸菌でタンパク質を大量に発現させる発現ベクターは、細胞内でのコピー数や発現させるプロモーターの強さなど、様々な改変がなされている。タンパク質を大量発現させる目的は、タンパク質を高純度かつ大量に得ることであり、タンパク質を高純度かつ大量に得ることであり、タンパク質を高純度かつ大量に得ることであり、タンパク質の持つ固有の機能を生化学的な手法で解析するためにある。例えば、ゲノム解析などによって見つかる遺伝子の一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism、SNP)において、その機能の違いを解析するには、タ

ンパク質に部位特異的な変異を導入して個別に物性や 構造変化を解析することで、一残基の差異について詳 細な検討が可能となる。このような遺伝子組換えタン パク質の調製に大腸菌を用いると、非常に簡便でかつ 迅速に研究できる。ここでは、特に大腸菌内でタンパ ク質を作らせるための発現ベクターを利用した研究に ついて、実際に哺乳類の遺伝子を用いて発現させた実 験の結果を例に挙げて、発現したタンパク質の解析結 果を示しながら、大腸菌発現系の有用性について述べる。

#### 大腸菌発現ベクターの構造

発現させたタンパク質をどのように利用するか,目 的に応じて利用可能な種々のベクターが開発されてい る.大腸菌内でタンパク質の発現誘導をするプロモー

Correspondence to Tomohiro Matsumura, Division of Metabolism and Nutrition, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Nippon Medical School, 1–1–5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113–8602, Japan E-mail: tm28@nms.ac.jp

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

ターとしてよく用いられているのは、lac オペロンを 応用した lac プロモーターおよびその派生のプロモー ターである. 培地にラクトースのアナログ化合物であ る IPTG(Isopropyl β-D-1-thiogalactopyranoside)を 添加することで遺伝子の発現を誘導でき、人為的に発 現をコントロールしやすい. これらのほか、実際によ く用いられる発現ベクターとして、pET vectorの例 を挙げる<sup>1-3</sup>. pET vector のシリーズには現在, 40種 類以上のベクターがあり、詳細はカタログなどを参照 されたい. pET vector で用いられている発現プロモー ターは T7 バクテリオファージ由来であるため、通常 の大腸菌内では遺伝子の発現は誘導されない. そのた め、大腸菌にとって有害な遺伝子であっても比較的、 安定にクローニングできるという長所がある. 構築し たベクターを用いてタンパク質を発現させるために は、T7 RNAポリメラーゼ遺伝子を持つ宿主大腸菌 を利用する. この T7 RNA ポリメラーゼの発現誘導 に lac プロモーターが使われているため、結果として pET vector 上の遺伝子も IPTG によってタンパク質 の発現誘導が可能となる. pET vector によるタンパ ク質の発現は非常に強力で、大腸菌の全タンパク質の 50% 以上を占めることもある.

このほかに、温度に依存して発現が誘導されるベクターも市販されている。このベクターでは大腸菌を低温下(15℃など)で培養することでタンパク質の発現が誘導される4. 低温誘導の発現系では、大腸菌自身が持つタンパク質の発現が抑制されることで、より高純度の発現タンパク質が得られることや、低温によりタンパク質のフォールディングが穏やかになることで、発現させたタンパク質の可溶性の向上が期待できる。実際、pET vectorで封入体を生じてしまうケースでも可溶性となる例が多くある。

また、細胞内は還元された状態にあるためシステイン残基のジスルフィド結合(S-S)を形成するタンパク質発現がうまくいかないことがある。これを改善するために、ペリプラズムにタンパク質を分泌させることでS-S 結合の形成を促進する発現ベクターもある。このような発現ベクターの発展系として、グラム陽性菌であるブレビバチルス(Bacillus brevis)で発現させ菌体外にタンパク質を分泌させる発現ベクターも市販されている。この系では発現させたタンパク質が菌体外に分泌されることで大量に蓄積し、発現効率の上昇も期待できる。

#### 融合タンパク質の発現

発現ベクターでは特別な配列(タグ配列)を本来の遺伝子配列に結合させた融合タンパク質として発現させるベクターも多用されている。よく使用されるタグ配列としてヒスチジン(His)残基を6残基程度、連続してつなげたヒスチジンタグ(His-Tag)配列がある。His-Tag を結合させて発現させると、金属イオンをカラムに固定させた金属アフィニティーカラムを利用して、比較的簡単な操作で純度の高いタンパク質を精製でき、非常に有用である。同様に、短いペプチド配列で構成されるタグ配列にT7-tag、S-Tag などがある。ほかには、myc、HA、FLAG などのペプチドタグ配列がある。基本的にこれらのペプチドタグ配列を持った融合タンパク質は、抗体を利用したアフィニティーカラムを用いた精製が可能である。

ペプチドタグ配列以外にも、チオレドキシン(Trx)やグルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)といったタンパク質を融合させて発現するベクター。も市販されている。これらのタンパク質は大腸菌細胞内の量が多く、発現ベクターによって大量発現させた時も安定して可溶性画分に回収されることから、融合させたタンパク質の可溶性を上昇させることがある。TrxやGSTが特異的に結合するアフィニティーカラムも市販されているので、精製も容易になる。ただし、ペプチドタグ配列に比べ分子量が大きい(Trxが約11,000、GSTが約26,000)ことから、タンパク質の高次構造や酵素活性などに影響を及ぼすことが考えられるため、発現タンパク質の解析結果の評価には注意を要する。

ペプチドタグ配列やタンパク質タグ配列を含む融合タンパク質発現ベクターは、融合させるタンパク質との間の長さ(スペーサー配列)や位置(N-末端、C-末端のどちらに融合させるか)を変えることで劇的に改良されることもあるので、様々な条件を検討するとよい。また、融合させたタグ配列部分を切り離せるように特異的なプロテアーゼの認識配列を含む発現ベクターも多い。このようなベクターは、タグ配列を利用してアフィニティーカラムで精製した後、プロテアーゼの部分分解によってタグを切断することで、より本来の構造に近いタンパク質として精製することも可能である。

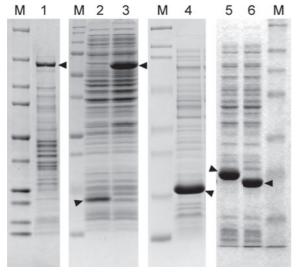


Fig. 1 種々の発現ベクターを用いたタンパク質発現 実験

ヒト cDNA を発現ベクターに組み込み, タンパク質を発現誘導させた大腸菌を SDS-PAGE で解析した. lane 1: pTrc99A vector, lane 2, 3: pET15B vector, lane 4, pET30a vector (N-末端 His-Tag), lane 5: pET28a vector (N-末端 His-Tag), lane 6: pET30a vector, M: 分子量マーカー

レーン5および6はペルオキシレドキシン (Prx I) の発現を確認した.

#### 大腸菌での大量発現実験

以下に哺乳類のタンパク質を大腸菌で発現させる場 合を例として実際の実験結果を示していく. タンパク 質を大腸菌で発現する際に成功する可能性が高いの は、もとの細胞で可溶性画分に分布しているようなタ ンパク質である. 可溶性タンパク質であっても、核に 遺伝子がコードされ細胞内のオルガネラ(ミトコンド リアなど) に輸送されるタンパク質の場合は、輸送の ためのシグナルペプチドが除去されて成熟型のタンパ ク質になることが多いため、大腸菌で発現させる際に はあらかじめこのシグナルペプチドを除いて発現させ るほうが成功する確率が上がる.一般に. 膜タンパク 質の大量発現は大腸菌には不適なことが多い. これは 大腸菌にはオルガネラが存在せず、膜タンパク質の蓄 積の場となる細胞膜が物理的に少ないため、 タンパク 質が安定に発現できないことが多いためである. さら に、例えば分泌タンパク質の多くは糖鎖による修飾を 受けているが、特殊な発現系を除いて大腸菌内で糖鎖 修飾することはできない.

Fig. 1 に実際にわれわれの研究室で行った大腸菌で

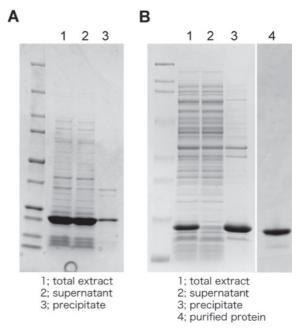


Fig. 2 大腸菌で発現させたタンパク質の可溶性タンパク質を発現誘導させた菌体を超音波破砕により抽出し、15,000 g の遠心で上清と沈殿に分離した。 A:タンパク質 (Prx I) は大部分が可溶性で発現 (lane2)。 B:プロテオーム解析で同定された機能未知の 12KDaタンパク質を、N末端に His-Tag 付きで発現させたところ、組換えタンパク質のほぼすべてが封入体を形成し沈殿した (lane3). 沈殿画分のタンパク質をリフォールディングさせ可溶性タンパク質として精製 (lane4)

発現したタンパク質を抽出して電気泳動によって解析 した実験の例を挙げる. いずれの場合でも SDS-ポリ アクリルアミドゲル電気泳動 (SDS-poly-acrylamide gel electrophoresis; SDS-PAGE) 上で目的のタンパ ク質が確認できるほど、大量に発現していることがわ かる. Fig. 2 では、大量発現させたタンパク質を抽出 し、可溶性で発現しているかどうかを確認した結果を 示した. いずれの場合も非常に大量のタンパク質が発 現しているが、大量に発現しても、可溶性画分に回収 されないケースもある(Fig. 2, B). このような場合, 多くは封入体 (inclusion body) を形成して大腸菌細 胞内でタンパク質が沈殿している. 封入体に回収され たタンパク質であっても、 尿素やグアニジン塩酸など の変性剤を用いて可溶化し、透析によって徐々に変性 剤の濃度を下げながらタンパク質のフォールディング を行って可溶化する方法もある. Fig. 2, B; lane 4 は封入体に回収されたタンパク質を8M尿素,10mM ジチオスレイトール (dithiothreitol; DTT) を含む Tris 緩衝液で可溶化した後,透析によって尿素の濃 度を徐々に低下させ、最終的に Tris 緩衝液のみの溶 液で可溶性のタンパク質として回収し、精製に成功し

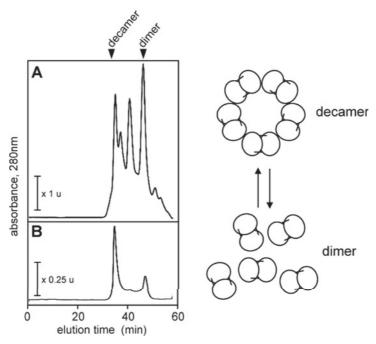


Fig. 3 Prx I 組換え蛋白質の HPLC によるゲルろ過解析 A: 精製した組換えタンパク質をゲルろ過カラムで分取. B:A で分取した 10 量体の画分を再度ゲルろ過カラムで分離すると 10 量体に加え 2 量体の分子が存在した

た例である.

タンパク質が封入体を形成してしまう理由として, 発現のためのプロモーターが強力であるため,短時間 にタンパク質が高濃度になることで凝集している可能 性もあるので,発現させる際の培養温度を低温にした り,シャペロンタンパク質を共発現させる,といった 手法で改善される場合もある.

#### 発現させたタンパク質の解析

われわれの研究室において大量発現に成功した例として、ペルオキシレドキシン(peroxiredoxin;Prx)を用いた研究を以下に示す。抗酸化タンパク質の一つPrx は、タンパク質ファミリーを形成して原核生物から真核生物まで幅広く分布し、哺乳類には、少なくとも局在の異なる6種類のPrx が知られている。そのうちの一つ、Prx I は、肝臓など種々の組織に存在し、細胞質で機能するタンパク質である。Prx の触媒する反応は、活性中心にあるジスルフィド(S-S)結合がチオレドキシンなどの還元型チオール基によって還元されることで活性型酵素としてペルオキシダーゼの反応を触媒する。

ラット Prx I は、肝臓からの粗抽出液のゲルろ過解析の結果、同一サブユニットが集合して多量体を形成

し、しかも多量体の形態に複数の状態(10量体と2 量体など)があることが示唆された、細胞内において も多量体の存在形態に複数の状態があり、これが Prx Iの機能に深く関わっていると考えられた<sup>8</sup>. この Prx IをpET vectorを用いて大腸菌内で発現させると、 大腸菌内で可溶性に回収された(Fig. 1, lane 5, 6). 発現量は非常に多く、大腸菌の全可溶性タンパク質の 20% 以上を占めているものと考えられる (Fig. 2, A). 発現させたタンパク質を精製し、高速液体クロ マトグラフィー (High performance liquid chromatography; HPLC) によるゲルろ過を行うと 10 量体と 2量体のほかにも複数のピークが見られ(Fig. 3, A), 肝臓の抽出物で見られた多量体構造の形成を示唆する 結果と一致していた。10量体のタンパク質画分を同 じゲルろ過カラムで再分画すると10量体に加え2量 体のピークが現れていることから、10量体から2量 体への構造変換が起こりうることが示された(Fig. 3, B).

Prx Iは一次構造上4カ所のシステイン残基 (Cys52, Cys71, Cys83, Cys173) を含んでおり、それらの中にペルオキシダーゼ活性に必要なシステイン 残基がある. これらの Cys 残基を部位特異的変異によりセリン残基に変えた変異型タンパク質を調製し解析した. その結果2つのシステイン残基(Cys52, Cys

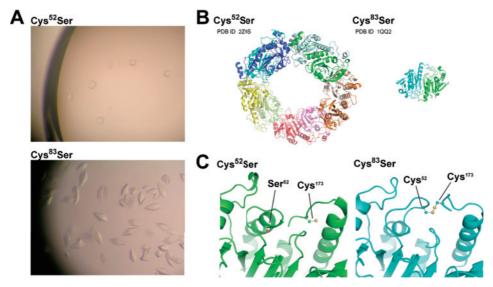


Fig. 4 変異型 Prx I の結晶構造解析

A:変異型タンパク質の結晶.

B, C:X線結晶構造解析により明らかになったPrxIの立体構造.

173)をセリン残基に変異させると、ペルオキシダーゼ活性は喪失し、これらが活性中心であることが明らかとなった<sup>89</sup>. 活性に重要な残基の機能解析にも大腸菌の発現系を利用した組換えタンパク質は非常に有用であることを示す一例である.

さらに、Cys52Ser変異体は、ゲルろ過解析の結果 から大部分が10量体で存在することが分かった。ま た Cys83 残基をセリンに変えた Cys83Ser 変異体は、 Cys52Ser 変異体とは逆に 10 量体はほとんど存在せず 2量体で安定的に存在することが分かった. これらの 変異体は野生型の Prx I で見られる多量体の構造変換 (10量体から2量体へ,または2量体から10量体へ) がおこらなくなった結果、それぞれ10量体、2量体 の形態をとるものと考えられる. 野生型の Prx I も含 め、いずれの組換えタンパク質も大量に精製できるた め、結晶化による X 線結晶構造解析を試みたところ、 野生型酵素の結晶化は成功しなかったが、Cys52Ser、 Cys83Ser 変異体の結晶化に成功し、それぞれ10量 体,2量体での立体構造が明らかになった(Fig. 4, A, B). Cys52Ser 変異体の10量体の構造は2量体 のタンパク質が5つリング状に連なった構造であっ た. また, この10量体構造において, それぞれの2 量体サブユニット同士が近接する領域に Cvs83 残基 が存在しており、5カ所の近接部位のうちの1つにサ ブユニット間で Cvs83 の S-S 結合が確認できた. こ のことから Cys83 残基が S-S 結合を介して Prx I の多 量体形成を安定化させる可能性が示唆された. また, Cys83Ser の2量体構造では、活性に重要なCys52、

Cys173 残基が2つのサブユニット間でジスルフィド (S-S) 結合を形成した酸化型の Prx であった. Cys52 Ser 変異体では変異によりこの S-S 結合は形成できないため、それぞれの構造は反応の中間体としての酸化型、還元型の立体構造を示しているものと考えられる (Fig. 4、C).

#### おわりに

近年, 多くの生物でゲノムの解読が終了し, 特定の 細胞でのタンパク質の発現変化などを調べる手段とし てトランスクリプトーム解析やプロテオーム解析に よって網羅的な解析が盛んに行われている. 新たに見 つかったタンパク質は、アミノ酸配列や対応する遺伝 子の塩基配列からその機能や構造を推測することが可 能なこともあるが、実際にその機能を明らかにするに は組換えタンパク質を調製して解析することが非常に 有効である. ここで示したペルオキシレドキシンの発 現系は非常に成功した例で、大腸菌で発現・精製する ことで、 タンパク質の結晶化に供することが可能なほ ど大量に調製でき、変異型酵素を作製することで動的 に高次構造が変化するタンパク質を特定の形態に偏ら せ安定な立体構造の解明に成功した. この成果はタン パク質の機能を分子レベルで議論し更なる研究の発展 につながるものである. 大腸菌での大量発現が可能で あるか否かについては、ある程度、予測可能な場合も あるが、とにかく発現ベクターを構築して発現を試み ることがよい. 基本的に大腸菌内でタンパク質の発現

を行うと、真核生物で見られるような翻訳後修飾はできないので、特別な修飾がおこるようなタンパク質、具体的にはリン酸化や糖鎖修飾された形で大量に発現させたい場合は、真核細胞を用いた発現系(バキュロウィルスを用いた昆虫細胞での発現系や酵母を用いた発現系)を検討する必要がある.

#### 文 献

- Studier FW, Rosenberg AH, Dunn JJ, Dubendorff JW: Use of T7 RNA polymerase to direct expression of cloned genes. Methods Enzymol 1990; 185: 60–89.
- Rosenberg AH, Lade BN, Chui DS, Lin SW, Dunn JJ, Studier FW: Vectors for selective expression of cloned DNAs by T7 RNA polymerase. Gene 1987; 56: 125–135.
- 3. Studier FW, Moffatt BA: Use of bacteriophage T7 RNA polymerase to direct selective high-level expression of cloned genes. J Mol Biol 1986; 189: 113–130.
- 4. Inouye M, Fu X, Shinde U: Substrate-induced activation of a trapped IMC-mediated protein folding intermediate. Nat Struct Biol 2001; 8: 321–325.

- Yamagata H, Nakahama K, Suzuki Y, Kakinuma A, Tsukagoshi N, Udaka S: Use of Bacillus brevis for efficient synthesis and secretion of human epidermal growth factor. Proc Natl Acad Sci U S A 1989; 86: 3589–3593.
- Kaelin WG Jr, Krek W, Sellers WR, et al.: Expression cloning of a cDNA encoding a retinoblastomabinding protein with E2F-like properties. Cell 1992; 70: 351–364.
- Hofmann B, Hecht HJ, Flohé L.: Peroxiredoxins. Biol Chem 2002; 383: 347–364. Review.
- Matsumura T, Okamoto K, Abe Y, et al.: Dimeroligomer interconversion of wild-type and mutant rat 2-Cys peroxiredoxin: disulfide formation at dimerdimer interfaces is not essential for decamerization. J Biol Chem 2008; 283: 284–293.
- Hirotsu S, Abe Y, Okada K, et al.: Crystal structure of a multifunctional 2-Cys peroxiredoxin hemebinding protein 23 kDa/proliferation-associated gene product. Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96: 12333– 12338

(受付:2011年9月1日) (受理:2011年9月7日)

#### 一症例から学ぶ一

# 椎骨動脈解離による Wallenberg 症候群

須田 智 大久保誠二 阿部 新 金丸 拓也 斉藤 智成 神谷 信雄 酒巻 雅典 三品 雅洋 雅之 上田 桂 研一郎 片山 泰朗 日本医科大学大学院医学研究科神経・腎臓・膠原病リウマチ学 日本医科大学内科学(神経・腎臓・膠原病リウマチ部門)

A Case of Wallenberg Syndrome due to Vertebral Artery Dissection

Satoshi Suda, Seiji Okubo, Arata Abe, Takuya Kanamaru, Tomonari Saito, Nobuo Kamiya, Masanori Sakamaki, Masahiro Mishina, Masayuki Ueda, Ken-ichiro Katsura and Yasuo Katayama

Department of Neurological, Nephrological and Rheumatological Science, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School Divisions of Neurology, Nephrology, and Rheumatology, Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

#### Abstract

Vertigo and nausea suddenly developed in a 33-year-old man without a relevant medical history. He reported that he had had throbbing headaches for 1 month. On admission, neurological examination revealed dysarthria, right Horner syndrome, and hypoesthesia of the left side of the face and of the left side of the body below the neck. Initial magnetic resonance imaging of the brain showed no areas of abnormal intensity on diffusion-weighted imaging, but magnetic resonance angiography showed a stringlike structure of the right vertebral artery. Acute infarction due to right vertebral artery dissection was diagnosed. Heparin sodium was immediately administered intravenously. Three days after symptom onset, magnetic resonance imaging-diffusion-weighted imaging of the brain clearly showed a high-intensity area in the right lateral medulla oblongata, a finding that confirmed the clinical diagnosis. This case emphasizes that vertebral artery dissection should be considered in patients with vertigo, especially young patients without risk factors for cerebrovascular disorders. The clinical history and neurological examination remain fundamental aspects of patient assessment in the era of advanced neuroimaging.

(日本医科大学医学会雑誌 2011: 7: 175-178)

Key words: vertebral artery dissection, Wallenberg syndrome, juvenile stroke, vertigo

主訴:回転性めまい、吐き気

症 例 家族歴:父 高血圧症

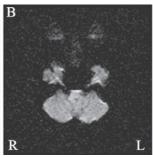
既往歴:特記事項なし 嗜好歴:特記事項なし

症例:33歳,男性

Correspondence to Satoshi Suda, MD, Divisions of Neurology, Nephrology, and Rheumatology, Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, 1–1–5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113–8603, Japan E-mail: suda-sa@nms.ac.jp

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





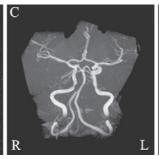
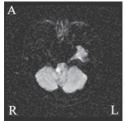
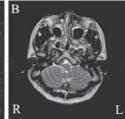




図1 入院時(発症約7時間後)の頭部CT, MRI, MRA

頭部 CT(A), MRI 拡散強調画像(B)では、明らかな異常所見を認めない。MRA では、正面像(C)では明らかではないが、側面像(D)で右椎骨動脈に string sign(矢印)を認めた。







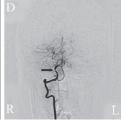




図2 第3病日の頭部 MRI および第8病日の脳血管造影検査

拡散強調画像 (A), T2 強調画像 (B), FLAIR 画像 (C) で延髄右側の背外側に高信号域を認めた. 脳血管造影検査 (D, E) では, 右椎骨動脈に string sign (矢印) を認めた.

現病歴:約1カ月前から,右後頭部を中心とする拍動性頭痛が出現し,鎮痛薬で様子を見ていた。3月某日20時頃,テレビを見ていたら突然,回転性めまいと吐き気が出現。6時間ほど,様子を見ていたが,改善ないため,救急車を要請。当院へ脳卒中疑いで搬送となる。

現症:意識は清明, 血圧 138/94 mmHg, 心拍数 68/分, 体温 36.8 度, 胸腹部に特記事項なし. 神経学的所見では, 右 Horner 症候群 (縮瞳, 眼裂狭小), 注視方向性眼振, 右カーテン徴候, 右上肢のバレー徴候陽性, 右上肢の小脳失調, 右顔面と左側の体幹・上下肢の温痛覚障害, 嚥下困難, 嗄声を認めた.

血液生化学, 尿一般検査:特記事項なし.

胸部レントゲン:特記事項なし.

心電図:洞調律

頭部 CT (図1. A):特記すべき異常所見なし.

頭部 MRI、MRA (図1. B~D): 拡散強調画像で、明らかな異常信号域を認めない。 MRA の側面像で右椎骨動脈に鋸歯状の狭窄像(string sign)を認める.

#### 入院後経過

入院時の CT、MRI からは脳梗塞の所見は、明らか

ではなかったが、頭痛および Wallenberg 症候群を認め、頭部 MRA にて、右椎骨動脈に string sign を認めたことから、右椎骨動脈解離による脳梗塞と診断した(図1). ヘパリンナトリウム持続投与(1万単位/日)による抗凝固療法と脳保護療法としてエダラボン投与(60 mg/日)を開始した. 第3病日に施行したMRI にて、延髄右側背外側に拡散強調画像、T2強調画像、FLAIR(Fluid attenuated inversion recovery)画像で高信号域を認めた(図2). 第8病日に脳血管造影を施行し、MRA 所見と同様、string sign を認めた(図2). その後、ヘパリンからワルファリンの内服へ切り替え PT(INR)2程度にコントロールをした. めまい、構音障害、失調症状は改善したが、嚥下障害は残存したため、第27病日に回復期リハビリテーション病院へ転院となった.

#### 考 察

これまで脳動脈解離の頻度は10万人に2~3人といわれていたが、近年の画像診断の進歩に伴い脳動脈解離の報告は増加している<sup>1</sup>. 特に若年性脳梗塞においては重要で、本邦で行われた「若年世代の脳卒中の診断、治療、予防戦略に関する全国多施設共同研究」で

#### 表1 脳動脈解離の診断基準

#### A. 画像診断基準

【確実例】下記のⅠ. Ⅱ. Ⅲ. のいずれかの基準を満たすもの

- I. 脳血管造影にて intimal flap または double lumen, pearl and string sign のいずれかの所見が認められる.
- II. MRI, MRA (断面像) にて intimal flap または double lumen が認められる. 3D-CTA や超音波検査でも解離血管の断面像が十分に描出され、明らかな intimal flap や double lumen が認められた場合も同様の扱いとする.
- III. 下記の IV. V. VI. いずれかの所見が認められ、経時的に繰り返した画像検査にて各所見に明らかな変化が認められる。ただし、解離以外の原因が否定的な場合のみに限る。

【疑い例】下記のIV. V. VI. のいずれかの基準を満たすもの

- IV. 脳血管造影にて上記 I. にあげた所見以外の動脈解離が示唆される非特異的所見 (pearl sign, tapered occlusion) が認められる.
- V. MRA 血管像にて脳血管造影上の pearl and string sign, string sign, pearl sign, tapered occlusion に相当すると考えられる所見が認められる.
- VI. MRI T1 強調画像にて壁内血腫が示唆される高信号が認められる.

#### B. 病理診断基準

#### 【確実例】

VII. 手術時の摘出標本または剖検により、病理学的に脳動脈解離と診断されたもの.

(「若年世代の脳卒中の診断,治療,予防戦略に関する全国多施設共同研究」」より引用)

- 表 2 脳卒中治療ガイドライン 2009 における頭蓋内・外動脈解離の内科的治療 (抗血栓療法) 指針
- 1. 虚血症状を発症した頭蓋外頸部動脈解離では,急性期に抗血栓療法(抗凝固療法または抗血小板療法)を考慮すべきである(グレード C1).
- 2. 虚血発症の頭蓋内動脈解離でも急性期に抗血栓療法(抗凝固療法または抗血小板療法)を考慮しても良い(グレード C1). しかし、頭蓋内解離ではクモ膜下出血発症の危険性もあるので、解離部に瘤形成が明らかな場合には抗血栓療法は控えるべきである(グレード C2).
- 3. 虚血発症の脳動脈解離における再発予防では、抗血栓療法(抗凝固療法または抗血小板療法)を考慮すべきである。解離部の所見は時間経過とともに変化するので、3か月毎に画像検査を行い、その所見をもとに抗血栓療法の変更や継続の必要性を考慮する(グレード C1).

(脳卒中合同ガイドライン委員会:脳卒中治療ガイドライン 20097 より引用)

は,50歳以下の脳卒中の3.8%が動脈解離であり,これは51歳以上群の約9倍の頻度であった<sup>2</sup>.解離部位は欧米では,頭蓋外頸動脈解離がほとんどであるが,本邦では,頭蓋内椎骨動脈の頻度が最も高い.

脳動脈解離の症状の特徴の一つに、突発する頭痛や 頸部痛がある. 頭痛、頸部痛の発生機序として、血管 壁の解離に伴って生じ、血管に分布する神経の関連痛 と考えられている. 椎骨脳底動脈系では、第2、3 脊 髄神経が分布しており、後頸部痛を呈することが多 い. 痛みは、虚血や出血とほぼ同時に起こることもあ れば、数日先行して起こる場合や、数週間から数カ月 先行する例も存在する. しかしながら, 梗塞発症例において, 頭痛, 後頸部痛を認めない症例も 10~40%存在するといわれており, 注意が必要である. 本症例においては, 1 カ月前からの新規発症の拍動性頭痛を認めていたが, 脳梗塞発症時は, 頭痛はほとんど認めなかった. 頭蓋内椎骨動脈解離において, 脳梗塞で発症する場合は, 頭痛とともに多くが Wallenberg 症候群または, その亜型を呈するため, Wallenberg 症候群の症状の理解が大切である. 典型的には, 患側の顔面の温痛覚と対側の体幹・上下肢の温痛覚が傷害され, さらに患側の小脳失調・Horner 徴候および軟口

蓋・咽頭麻痺による嚥下障害・嗄声が認められる。麻痺は通常、認めないことが多いが、本例では患側に軽度の麻痺を認めた。これは、虚血巣が錐体交差レベル以下の皮質脊髄路を障害したためと考えられる。 Wallenberg 症候群は、病変の広がり方により、症状の多様性を有していることにも注意が必要である。

脳動脈解離の診断には、脳血管造影がゴールドスタ ンダードであるが、最近では、脳血管造影を行わなく ても、非侵襲的に MRI、 MRA、 3D-CTA により診断 が可能である. また, 血管内腔の血流に左右されずに 血管外観を表示するBasi-Parallel Anatomical Scanning (BPAS)-MRI の有効性も報告されている<sup>4</sup>. 確立された画像診断基準はないが、「若年世代の脳卒 中の診断、治療、予防戦略に関する全国多施設共同研 究」で、用いられた脳動脈解離の診断基準を表1に示 す. 本症例では, 正面像でははっきりしないが, 側面 像で string sign が認められた. また, 本症例では, 入院時の発症7時間後のDWIでは、梗塞巣は検出で きず (図1, B), 第3病日に施行した MRI で梗塞巣 が検出できた (図2, A). 文献上, 延髄梗塞では発 症8時間未満では、初回 MRI 拡散強調画像で10% 程 度しか梗塞所見を認めなかったとされる5. その理由 として脳幹梗塞では、病変が小さいために拡散強調画 像の解像度では描出が困難なことや、脳幹部では磁化 率の異なる組織と接し、磁化率アーチファクトを受け やすいためと考えられている<sup>6</sup>. MRI だけで、梗塞か 否かの判断することは危険であり、やはり、問診と神 経学的所見の正確な評価が重要である.

治療は、脳卒中治療ガイドライン 2009 に準じた治療を行う (表2). 解離腔の拡張性変化やクモ膜下出血のないことを確認した症例に対し、抗凝固療法 (ヘパリン)を行う. その後、血管病変の経過に応じて抗凝固療法 (ワルファリン)・抗血小板療法 (アスピリン)を継続する. 高血圧は解離の進展をきたす危険性がある反面、過度の降圧は脳血流低下の可能性があり、症例ごとに適切に管理すべきである. 椎骨脳底動脈解離例に対する静脈内血栓溶解療法 (アルテプラーゼ静注療法)の是非については、十分なエビデンスが

なく、現時点では避けるべきであろう.

#### 診療のポイント:

- 1) 若年発症の脳卒中においては,動脈解離は必ず 鑑別すべき病態である.
- 2) 急性のめまい、後頸部痛患者の診察では、リスクファクターのない若年者であっても脳血管障害によるめまいを鑑別診断におき、神経学的異常所見に注意する必要がある.
- 3) 脳幹部の梗塞では、発症早期の MRI では梗塞 巣が描出されないことがあることに注意する必要 がある.

#### 文 献

- 1. 高木 誠:脳動脈解離 (Cerebral arterial dissection) の診断と治療の手引き. 若年脳卒中診療の手引き. 循環器病研究委託費 12 指-2 若年世代の脳卒中の診断,治療,予防戦略に関する全国多施設共同研究 (主任研究者 峰松一夫), 2003; pp 85-90, 国立循環器病センター 大阪.
- 2. 矢坂正弘, 峰松一夫: 若年性脳卒中全国調査における 脳動脈解離症例の検討. 若年脳卒中診療の手引き. 循 環器病研究委託費 12 指-2 若年世代の脳卒中の診断, 治療, 予防戦略に関する全国多施設共同研究(主任研 究者 峰松一夫), 2003; pp 91-95, 国立循環器病セン ター 大阪.
- 3. García-García J, Ayo-Martín O, Segura T: Lateral medullary syndrome and ipsilateral hemiplegia (Opalski syndrome) due to left vertebral artery dissection. Arch Neurol 2009; 66: 1574–1575.
- Nagahata M, Abe Y, Ono S, Hosoya T, Uno S: Surface appearance of the vertebrobasilar artery revealed on basiparallel anatomic scanning (BPAS)-MR imaging: its role for brain MR examination. Am J Neuroradiol 2005; 26: 2508–2513.
- Oppenheim C, Stanescu R, Dormont D et al.: Falsenegative diffusion-weighted MR findings in acute ischemic stroke. Am J Neuroradiol 2000; 21: 1434– 1440.
- 6. 成澤 綾, 社本 博, 清水宏明ほか: 脳幹梗塞急性期 の拡散強調 MRI. 脳神経 2001; 53: 1021-1026.
- 7. 篠原幸人,小川 彰,鈴木則宏,片山泰朗:脳卒中合 同ガイドライン委員会:脳卒中治療ガイドライン 2009, 2009; 共和企画 東京.

(受付: 2011年7月26日) (受理: 2011年8月25日)

#### 一症例報告一

## 待機術直前に無症候性大動脈解離をきたしたと思われる Marfan 症候群の1例

阿部 正徳<sup>12</sup> 渡辺 誠<sup>12</sup> 山内 仁紫<sup>3</sup> 落 雅美<sup>3</sup> 小川 俊一<sup>12</sup>

「日本医科大学大学院医学研究科小児医学

「日本医科大学付属病院小児科

3日本医科大学外科学(内分泌・心臓血管・呼吸器部門)

A Case of Marfan Syndrome with Asymptomatic Aortic Dissection
Diagnosed Just before Elective Surgery

Masanori Abe<sup>1,2</sup>, Makoto Watanabe<sup>1,2</sup>, Hitoshi Yamauchi<sup>3</sup>,

Masami Ochi<sup>3</sup> and Shunichi Ogawa<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Nippon Medical School Hospital

<sup>3</sup>Department of Surgery (Divisions of Endocrine, Cardiovascular and Thoracic Surgery),

Nippon Medical School

#### **Abstract**

A 19-year-old man was admitted to our hospital for elective surgery to replace the ascending aorta. The patient's father had died suddenly of aortic dissection associated with Marfan syndrome. Because of the patient's family history and physical findings, we suspected Marfan syndrome and began regular observations of aortic size when he was an infant. When he was 18 years old, magnetic resonance cardiography showed a marked increase in the size of the ascending aorta, replacement of which was indicated. Computed tomography performed before the planned elective surgery incidentally revealed dissection of the ascending aorta, although the patient was asymptomatic. Thus, we failed to prevent the aortic dissection in this patient, although we had regularly observed the aorta since he was an infant. Surgery should have been performed earlier than it was. Our experience suggests more frequent observation and stricter indications for aortic surgery should be considered in Marfan syndrome.

(日本医科大学医学会雑誌 2011; 7: 179-182)

**Key words:** Marfan syndrome, annulo-aortic ectasia, asymptomatic dissection of aorta, childhood

E-mail: masha@nms.ac.jp

#### 緒言

Marfan 症候群は常染色体優生遺伝の結合織疾患で、fibrillin-1蛋白遺伝子の変異により、結合組織異常が生じる。その臨床像は多臓器にわたり、特に心血管病変が生命予後に直結する。最重症の大動脈解離(AD)は健常人に比しリスクが高く、ADを回避すべく手術介入の時機を逸しないために、心血管系の精査を頻回に行うことが重要である。われわれは小児期より頻回にフォローアップしていた Marfan 症候群の患者で、待機手術直前の精査にて無症候性解離が認められた症例を経験した。

#### 症 例

症例:19歳 男性

<現病歷>患児の父が Marfan 症候群に伴う AD にて突然死した家族歴があり,Marfan 症候群が疑われ,1歳時より当院小児科で定期的に経過観察されていた.10歳頃より大動脈弁輪拡張(AAE)が進行し,骨格系,眼,心血管径,家族歴・遺伝歴などで診断基準¹を満たし,Marfan 症候群と診断した.18歳時のMRI 検査で起始部が55 mmと拡大,大動脈弁閉鎖不全Ⅱ度の合併も認め手術適応と考えられ,手術目的で入院となった.入院時に術前評価の胸部CT施行され,上行大動脈解離が認められた.自覚症状はなく,血圧,心拍数,解離による血行障害もなく,意識障害や神経学的異常も認められず,予定手術のまま手術施行となった.なお,入院4カ月前の心血管造影検査では解離を認めなかった.

<家族歴>父親: Marfan 症候群. AD で突然死.

<遺伝的背景>遺伝子検索未施行.

<入院時現症>

体重 67.6 kg 身長 189.7 cm 体温  $36.5 ^{\circ}$  脈拍  $80/分 \cdot$  整 呼吸数 20/分 血圧 右上肢 134/50 mmHg 左 126/46 mmHg

骨格所見:鳩胸様胸郭変形, くも状指およびそれに伴う Walker-Murdoch 手首徴候ならびに Steinberg 親指徴候陽性, 長頭, 眼球陥没.

眼所見:水晶体偏位

心聴診所見:心尖部において mid systolic click を 聴取. また, 第3肋間胸骨右縁に最強点を有する Levine 2/6 の拡張期雑音で心尖部に放散する.

その他:意識レベルは清明,精神発達遅滞なし <入院時検査所見>

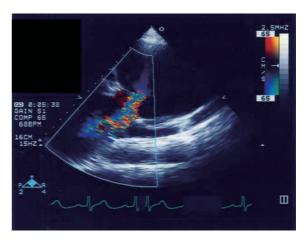


図1 カラードップラ断層心エコー図 Ⅱ度の大動脈弁逆流が認められる

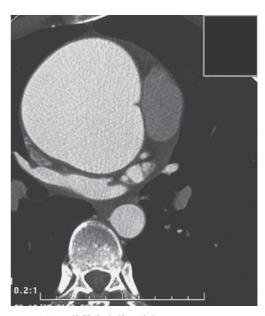


図2 待機術直前の胸部 CT スキャン バルサルバ洞最大拡張部約 8 cm

WBC 17,200 / $\mu$ L, RBC 486 × 10<sup>4</sup>/mm³ Hb 13.1 g/dL Ht 38.5% Plt 21.2 × 10<sup>4</sup>/mm³ AST 24 ALT 13 IU/L CK 17 IU/L BNP 18.4 (pg/dL) hANP 22 (pg/mL)

<胸部単純 X 線写真>

心胸郭比 0.58, 左室の拡大あり. 縦隔拡大なし, 肺 尖部ブレブなし, 気胸なし

<心電図所見>

心拍数 58 bpm, 洞調律, 正軸 58 度, 左室肥大あり (RV5 4.26 mV, SV1 2.14 mV)

<超音波断層心エコー・ドップラ所見>

左室長軸像・4 腔像:左室拡大,大動脈弁逆流(AR) II 度(図1),心室中隔の壁運動が軽度低下 僧帽弁 逸脱あり(前尖および後尖ともに逸脱),僧帽弁逆流

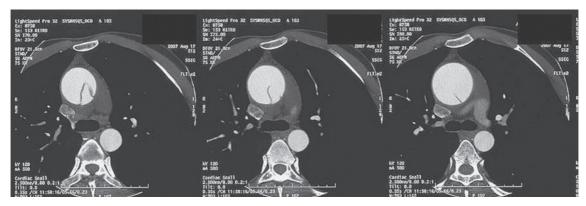


図3 上行大動脈解離部位

上行大動脈中部から entry があり、左総頸動脈起始部の対側へ re-entry がある偽腔開存型の解離が認められた。

#### (MR) I 度, バルサルバ径計測不能

左室短軸像: 拡張末期径 54.2 mm, 収縮期径 36.8 mm, 駆出率 60.0%, 短縮率 32.0%, 中隔壁厚 12.9 mm, 後壁厚 13 mm

<MRI 所見(手術 1 年前の撮影)>

上行大動脈は最大60 mm. 冠状断像の横径で62 mm. 前回撮影時(手術2年前)と比較し5 mm 拡大を認める.

#### <胸部 CT (入院時) 所見>

弁口部で拡張は最大であり、最大横径はバルサルバ洞で約8cm(図2). 上行大動脈中部から entry があり、左総頸動脈起始部の対側へ re-entry がある偽腔 開存型の解離であった. 内腔に血栓はなかった. その他の大動脈分枝、および下行大動脈に解離を認めなかった (図3).

#### <手術手技・手術所見・術後経過>

胸骨正中切開にてアプローチし、右近位腋窩動脈、右総大腿動脈および左遠位腋窩動脈より送血し、右房より脱血し体外循環開始した。上行大動脈遮断後、心筋保護は両方向性に還流させた。大動脈解離は Stanford 分類 type A、DeBakey 分類 type II、左頸動脈対側レベルで終わっていた。

Bentall 法による大動脈基部置換術(31 mm St-Jude Medical valve と 34 mm straight graft とのコンポジットグラフト)およびエレファントトランクを用いた大動脈弓部全置換手術施行された。術後経過良好で退院となった。神経学的異常の出現もなく、定期的に外来で経過観察中である。

#### <病理所見>

大動脈弁: 菲薄化し, 透明度が増加していた. また, mucoid degeneration あり, 微細な断片化された弾性 線維が認められた.

上行大動脈:内膜の中央部で解離している。平滑筋の減少,中膜の構造は高度に破壊されていた。断片化された弾性線維と線維化と mucoid degeneration が認められた。中膜は障害され内膜の肥厚と外膜の線維化で代償していた。

#### 考 察

本症例は幼少期より定期的に AAE をフォローして おり、AAE(心エコーによる計測)を時系列でとら えることができた(図4). 図4から以下のことが示 唆された. 7歳から17歳までのAo径の変化率はほ ぼ一定で、年齢の増加に比例して拡大していたが、17~ 18歳での Ao 径、およびその変化率は著明に高くなっ ていた. また 17~18 歳時にバルサルバ洞径が 50 mm 以上となっていること、さらに年間1cm以上の増加 も認めており<sup>2</sup>、その時点が手術適応の時期であった と考える. 同時に AD のリスクが経過観察中で最も 高まった時期であることも後方視的に指摘される. 以 上より、手術は18歳時、あるいはそれ以前の17歳時 に行うべきであったと判断される. 小児 Marfan 症候 群患児の AAE に対する手術介入に関してまとまった 研究はないが、賀藤によれば、140 cm 以上の症例は 成人の基準を用いていると報告している。家族歴を有 する症例は、手術介入の基準をより厳しくしている3. この基準を本症例に当てはめてみると、バルサルバ洞 径が50mmを超えない17歳時が根治術の時期として 妥当であったと考えられる. 17 歳時には growth spurt も終了し、術式を成長に配慮する必要性も低くなって いたこともそれを支持している. 外来受診の頻度も 40 mm を超えた時点から年2回から3~4回へ増やすべ きであったのではないかと考える.

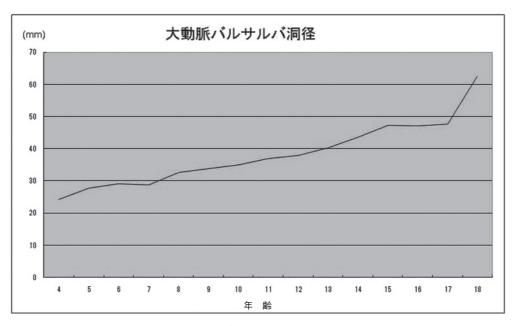


図4 年齢と大動脈拡張 経胸壁心エコーによる計測

無痛性 AD の報告は散見されるが、詳しい機序は明らかでない。大動脈中膜組織障害や血管径の増大に伴う組織進展により、痛み物質が放出される。神経遊離終末が痛み物質の受容体として働く。血管には C線維が Aδ線維より断然多く分布し、びまん性で局在性に乏しい疼痛となる。本症例には、意識障害や知覚障害もなく、痛みを覚知できないという機序も当てはまらない。 AAE の進行により機械的進展の程度が相対的に小さかったこと、2つ目に痛み物質の放出が徐々に行われ、神経遊離終末の痛み閾値の上昇していたことが可能性として考えられる。

無痛性の症例は文献的には 6.4%~17% との報告がある<sup>56</sup>. 無症候性となるとさらにその頻度は低くなる. Imamura らの報告<sup>6</sup>のように, 無痛性の症例も解離の局所的部位により意識障害や心筋梗塞などが診断の契機となっており, 無痛性でもその他の兆候が伴っていることがほとんどであるとしている. 本症例は解離の部位が冠動脈および頸動脈へ及ばず, その他の臓器への血行障害を合併しなかった.

本症例と同様に待機的に手術を施行された慢性のADを起こした Marfan 症候群の報告があり7、非 Marfan 症候群に比べてその頻度は多い. このことも Marfan 症候群では、ADを自覚症状から診断することが難しく、診断が遅れ破裂に至る症例もいるため.

頻回なフォローの必要性を支持する根拠となる.

#### 結 語

幼少期より長期に AAE を観察していたが、無症候性解離を認めた Marfan 症候群の1 例を経験した.

#### 文 献

- 1. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC et al.: Revised diagnostic criteria for Marfan syndrome. Am J Med Genet 1996; 62: 417–426.
- 2. Keune MG, Pyeritz RE: Medical management of Marfan syndrome. Circulation 117: 2802–2813.
- 3. 賀藤 均:呼吸と循環 2009; 57: 1133-1139.
- 4. 花岡一雄:痛み一基礎・診断・治療一. pp 146-148, 朝倉書店. 東京.
- Hagen P, Nienaber C, Isselbacher E et al.: The International Registry of Acute Aortic Dissection-New insights into an old disease. JAMA 2000; 283: 897–903.
- 6. Imamurara I, Sekiguchi Y, Iwashita T et al.: Painless Acute Aortic Dissection. Circ J 75: 59–66.
- Gott VL, Cameron DE, Pyeritz RE et al.: Composite graft repair of Marfan aneurysm of the ascending aorta: Results in 150 patients. J card Surg 1994; 9: 482–489.

(受付: 2011年4月27日) (受理: 2011年7月4日)

#### 一話 題一

#### 高齢者総合的機能評価

日本医科大学付属病院老年内科

松村 典昭

1936年、英国の外科医であった Majory Warren は、新たに担当した機能障害者を収容する施設に入所中の症例を、合併する障害の種類により分類し、治療を開始した、機能障害のある者はリハビリテーション施設へ、錯乱状態の症例は神経科へ、と治療可能な症例を治療病棟に送ることで、病棟の活気が生まれ、病床稼働率があがった。彼女は、この方法が高齢者に適した医療の方法ではないかと考え、発表したのである。これが高齢者総合的機能評価(CGA)の始まりであり、彼女は老年医学を始めた一人とされている。

その後、CGA の効果が報告されるようになり、高齢者の生命予後や機能予後の改善効果があるとの報告が、CGAの普及を後押しすることになった。本邦に CGA を紹介したのは、当時の高知医科大学(現高知大学医学部)の老年病科の小澤利男教授であった。CGA は 1990 年に高知医科大学で臨床研究の一つとしてとりあげられ、1993 年には東京都老人医療センター(現東京都健康長寿医療センター)で本邦初の総合的機能評価病棟が開設された。その後、東京大学医学部付属病院老年病科、国立療養所中部病院などが、入院症例に CGA の実施を始めた。その後徐々に本邦にも普及し、2003 年には長寿科学総合研究 CGA ガイドライン研究班によるガイドラインも出版された。

普及に拍車をかけたのは、2008年に新設された後期高齢者医療制度における生活機能評価が給付対象となったことである。これは、75歳以上の後期高齢者が入院した際に、日常生活動作、認知機能、意欲などを総合的に評価することで、50点の加算を得るものであった。加算要件に「総合的な機能評価に係わる適切な研修」を受けることが求められており、これに対応する研修を日本老年医学会では直ちに開始した。日本老年医学会の関東甲信越支部でも2008年3月に本学講堂で4回の研修会を実施し397名の参加があった。その後、後期高齢者医療制度は廃止されたが、総合的機能評価による加算は対象年齢を65歳以上に下げ、現在も実施されている。

さて、CGA は実際にはどのようなものか、どのように 実施するのか、が研修会でも質問の中心である。しかし厚 労省が求めた研修会には、CGA の方法は含まれていない ために、研修会では不満の声が出るのが毎回のことになっ ている. これに対応して、老年内科では、主要な CGA の 調査票と、アセスメント例を本学付属病院のホームページ の老年内科の紹介欄に掲載しているが. 「高齢者総合的機 能評価」で検索すると常に上位にヒットする人気ページに なっている. CGA の実際は、「医学的評価」と「日常生活 動作、認知機能、うつ状態、など」の両者を合わせ、これに 患者の生活特性を加味したアセスメントを行うことであ る. 日常生活動作は基本的な動作と交通や電話などを用い た手段的な ADL の両者を評価し、認知機能(本邦では改 訂長谷川式簡易知能スケール (HDS-R) を用いることが多 いが、世界的には mini-mental state examination (MMSE) が用いられる), うつ状態 (Geriatric depression scale を 用いることが多い)を評価し、これらの中で「問題あり」 とされた項目につき、さらに詳しい評価を加え対象症例の かかえる問題点を明らかにすることになる. たとえば、認 知症を有する高齢者が対象の場合は、当然のことながら HDS-R や MMSE の得点が低くなる. この際、問題行動の 有無をチェックしたい場合には「DBD スケール」が、家 族の介護負担をチェックしたい場合には「Zarit 介護負担 尺度」が、転倒リスクを評価したい場合には「転倒スコア」 があり、各々を用いて対象症例の問題点を明らかにしてゆ くこととなる. 個々の症例のかかえる問題点が明らかに なったら、症例のかかえる医学的問題、家庭環境なども考 慮し、「どのように症例に対応するのが良いか」、「短期的 なゴールをどこに置くか」を考え、具体的な治療方法、日 常生活指導、患者との接し方などを決めて、家族や介護者 にわかり易く説明することになる. CGA のポイントは, この治療と介護の両者を含むアセスメントであるが、もう 一つ肝要なのは、短期的なゴールを設定した時点で、再度 CGA を実施して、実施したアセスメントの効果を評価す ることである. 今度は、この評価をもとに、再度アセスメ ントを行い、対象症例の状態を少しずつ良いものにしてゆ くのが CGA の実際である.

CGA にも弱点はある.最大の弱点は、急性期には実施できないことである.様々な評価のすべては、病態が安定した時に実施するよう設計されているのがその理由である.しかし、高齢者は急性疾患でベッド上安静をしている間に筋力は低下し、栄養状態は悪化し、全身衰弱をきたすことが多い.今後は、急性期に実施し、入院中にも行える方法で、このような高齢者の全状態の悪化を予防する方法の開発が急務であると思われる.

(受付:2011年5月6日) (受理:2011年5月12日)

#### 一JNMS のページー

## Journal of Nippon Medical School

Vol. 78, No. 4 (2011年8月発行)

#### Summary

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

Characteristics of the Electrophysiological Activity of Muscles Attached to the Transverse Carpal Ligament in Carpal Tunnel Syndrome

(J Nippon Med Sch 2011; 78: 208-213)

手根管症候群での横手根靱帯に付着する筋の電気生理学的 活動特性

堀口 元 青木孝文 伊藤博元 日本医科大学大学院医学研究科感覚運動機能再建学

手根管症候群の成因に関し、横手根靱帯に付着する筋の 活動特性の変化について検討した. 運動障害はなく感覚障 害だけの初期手根管症候群患者を対象とし、母指対立筋、 短母指外転筋, 短母指屈筋(母指球筋群)と, 小指対立筋, 短小指屈筋、小指外転筋(小指球筋群)に相当する部位に 表面電極を装着し、母指と小指を対立させた時の最大随意 収縮時の筋活動電位を導出記録した. 得られた筋電波形か ら, 実効値(おおむね平均振幅に相当)と平均周波数を求 め、健常者のデータと比較検討した. 実効値の検討では、 母指対立筋において患者と健常者との有意差が認められ、 小指球筋群においても同様に患健差を認めた. 一方, 平均 周波数においては有意差は検出されなかった. 手根管症候 群において障害される正中神経は母指対立筋以外の母指球 筋も支配しているが、それらには変化がなく、また正中神 経支配とは無関係と考えられる小指球筋群に変化が現れて いることは、従来手根管内部の様々な変化についてなされ てきた研究の視点を見直すことも検討すべき結果と考えら れた.

# The Performance Evaluation of Endotoxin Retentive Filters in Haemodialysis

(J Nippon Med Sch 2011; 78: 214-223)

血液透析における各種微粒子除去フィルターの性能評価

柏木哲也<sup>1</sup> 佐藤和豊<sup>2</sup> 川上聖子<sup>2</sup> 清本正善<sup>2</sup> 武井寛之<sup>2</sup> 鈴木建也<sup>3</sup> 現影弘一<sup>3</sup> 中田悠皓<sup>3</sup>

飯野靖彦 片山泰朗

<sup>1</sup>日本医科大学内科学(神経・腎臓・膠原病リウマチ部門) <sup>2</sup>あだち入谷舎人クリニック

⁵北千住東口腎クリニック

背景:血液透析とは血液を体外に導いて循環させ、人工透析膜(以下ダイアライザ)を介して直接血中から尿毒素である各種溶質や水を透析液側へ除去する方法である.ダイアライザの性能は、年を追うごとに向上しており、逆拡散現象やダイアライザ内の逆濾過現象が確認され、エンドトキシン(以下ET)フラグメントをはじめとする生理活性物質の生体への侵入が危惧されるようになり、一層の水質管理が求められるようになってきた.2008年、日本透析医学会学術委員会で新たに提言された透析液水質基準を達成し、常に安定維持するためには微粒子除去フィルタ(以下ETRF)の設置なしでは困難と思われる。今回われわれは、各種ETRFの設置により超純粋透析液の水質基準値を達成、維持できるかの評価を行った.

**対象**:3種類のETRFを用い12カ月間の評価を行っ た

方法:透析液の水質評価として各ユースポイントでのET値と生菌数の測定を行った。またETRFの透水性能,ET阻止能,中空糸膜強度の測定を行い,さらにETRFの中空糸膜表面を分析走査電子顕微鏡にて観察し,付着物質についてエネルギー分散型 X 線分析にて元素の同定も併せて行った。

結果: ET 値については各ユースポイントにおいて目標値レベルであった. 生菌培養は ETRF 処理後 0.1 CFU/mLレベルとなった. 付着物質に関しては, 珪素や鉄などの多くの金属元素が確認された.

結語: ETRF の設置は超純粋透析液の水質基準値を達成,維持するための有用な一手段であるとともに ET,生 菌抑制のみならず,珪素や金属元素などほかの物質透過阻止の点においても有効であると考えられる.

Localization of Cytochrome P4502E1 Enzyme in Normal and Cancerous Gastric Mucosa and Association with Its Genetic Polymorphism in Unoperated and Remnant Stomach

(J Nippon Med Sch 2011; 78: 224-234)チトクローム p4502E1 の正常胃粘膜および癌部における 局在と、その遺伝子多型性が残胃発癌におよぼす影響

加藤俊二¹ 内藤善哉² 松倉則夫¹ 小野寺浩之¹ 樱澤信行¹ 山下直行¹ 金沢義一¹ 藤田逸郎¹

牧野浩司1 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

消化管の発癌に関与するニトロソ化合物を代謝活性化するチトクローム p4502E1 の胃内局在を免疫染色で確認するとともに、その遺伝子発現に関与すると考えられる部位の Rsal 制限酵素による遺伝子多型性 (RFLP) を判定、胃粘膜における酵素発現との関連や、発癌との関連を健常者 (553名)、胃癌患者 (466名) および胃切後の残胃発癌症例 (33名) で検討した。CYP2E1 酵素発現は胃の腸上皮化生部位や endocrine cell で強発現し、その強度は Rsal遺伝子多型の特定のタイプと有意に相関した。胃発癌リスクとは年齢性別をそろえたケースコントロールスタディでは関連は認められなかったが、残胃発癌症例では有意に関連があり (p<0.05)、そのオッズ比は健常者に対して 2.8倍、初発胃癌症例に対しても 2.6倍であった。残胃における 2 次発癌にこの遺伝子多型がもたらす酵素発現の強弱が関連している可能性が示唆された。

<sup>2</sup>日本医科大学大学院医学研究科統御機構病理学

#### ーJNMS のページー

## Journal of Nippon Medical School

Vol. 78, No. 5 (2011年10月発行)

#### Summary

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

Microinjection of Different Doses of Corticotropin-releasing Factor into the Medial Prefrontal Cortex Produces Effects Opposing Anxiety-related Behavior in Rats

(J Nippon Med Sch 2011; 78: 286–292)

副腎皮質刺激ホルモン放出因子の内側前頭前野への微量注 入は用量により不安様行動に正反対の効果を生じる

大畠久幸 芝﨑 保 日本医科大学生理学(生体統御学)

副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (CRF) は内側前頭前 野 (mPFC) では恐怖, 不安やうつに関して重要な役割を 担うことが示唆されている. しかしながら, 不安様行動に 関する mPFC の CRF の作用についての研究では相容れな い結果が示されている. CRFのmPFCへの微量注入に よって高架式十字迷路での不安様行動の増強を示す研究が ある一方,不安減弱効果を示した研究もある.異なる用量 の CRF が用いられていたことがこのような異なる結果を もたらした可能性を検証するため、われわれは高架式十字 迷路での不安様行動についてウィスター系雄ラットの両側 の mPFC に CRF を微量注入 (0.015, 0.05, 0.15, 0.5, 1.0 μg/0.5 μL/部位) し, CRF の用量依存効果を検討した. その結果, 0.05 μg の CRF 微量注入は有意にオープンアー ムへの進入回数を減少させるのに対し、1.0 μg の CRF 微 量注入は有意にオープンアームの滞在時間を延長させるこ とを見出した. 以上より高架式十字迷路の不安様行動に関 して CRF は正反対の効果、つまり、低用量では不安様行 動、高用量では不安減弱効果を示すことが明らかになっ た.

# Use of Ultrasonic Cleansing in Managing the Couplers of Dialyzer Systems

(J Nippon Med Sch 2011; 78: 293-304) 血液透析のカプラ部管理における超音波洗浄の有用性

柏木哲也<sup>1</sup> 遠藤みゆき<sup>2</sup> 佐藤和豊<sup>2</sup> 川上聖子<sup>2</sup> 清本正善<sup>2</sup> 現影弘一<sup>3</sup> 松信精一<sup>4</sup> 中田悠皓<sup>3</sup>

飯野靖彦 片山泰朗

<sup>1</sup>日本医科大学内科学(神経・腎臓・膠原病リウマチ部門) <sup>2</sup>あだち入谷舎人クリニック

⁵北千住東口腎クリニック

⁴千葉北総内科クリニック

長期透析患者の増加に伴い、透析合併症が大きな問題と なっている. 合併症を引き起こす因子の1つとして透析液 の汚染があげられる. 透析液の細菌やエンドトキシンによ る汚染が長期にわたると生体内でのサイトカインの産生が 亢進し、透析アミロイドーシスなどを引き起こすことが示 されている. 透析液が体内を還流する内部濾過促進型の高 性能透析器や透析液を置換液として使用する大量液置換血 液浄化法は、透析合併症を軽減するかも知れないが、それ と同時にエンドトキシンの体内への混入も増大すると考え られる. よって透析液の無菌化がさらに必要となり, 透析 液の汚染を軽減するために透析液の適切なライン管理が必 要である. 半開放されたラインには少なからず生菌が混入 する可能性があり、 デッドスペースや透析液が停留する部 位で汚染が増幅される可能性がある. 透析液末端の清浄化 対策として、カプラ部の管理は重要である。われわれは従 来カプラの管理方法として、超音波洗浄装置を用いたカプ ラ本体の単独定期洗浄を試みた. 評価期間中, 改善型カプ ラは単独洗浄実施なしでもカプラ通過前の水質を維持し た. 従来カプラは、週1回の単独定期洗浄で ET 値につい ては、ほぼ感度以下に維持できたが生菌数は不安定であっ た. 週2回の超音波洗浄で、生菌をほぼ抑制することが可 能となった. 各洗浄群間で ET 値や生菌数において明確な 差を認めず、超音波洗浄のみの実施でも十分な清浄効果が 認められた. 従来カプラの超音波洗浄による管理は、週2 回以上の実施でカプラ通過前の水質を維持することができ る有用な管理方法であると考える.

#### 一集会記事一

#### 日本医科大学医学会特別講演会講演要旨

第 455 回特別講演会

日 時:平成23年2月18日(金)午後6時

会 場:教育棟3階講義室3

担 当:病理学講座(統御機構・腫瘍学)

膵癌:転移でみられるゲノムの進化

谷内田真一

香川大学医学部消化器外科学講師

谷内田真一先生は2010年12月末にジョンズ・ホプキンス大学病理学講座の留学を終えて帰国されたばかりであり、その貴重な研究成果やご体験を今回特別講演でお話し頂きました。その内容は膵癌の特に転移巣で見られる遺伝子変化の蓄積の臨床病理学的な検討結果です。膵癌は早期から局所浸潤や遠隔転移をきたす予後不良の疾患であり、転移における遺伝子変化の解明は重要ですが、従来の手術材料を用いた研究では原発巣がその研究対象の中心であり、転移巣における分子病理学的変化については不明な点が多く残されています。そのため、谷内田先生らは、膵癌患者の迅速解剖検体を用い、膵臓の原発巣、および複数の転移巣における遺伝子の変化について、詳細な研究を行いました。その結果、膵癌は転移する前から多くの遺伝子変

異の蓄積があることが明らかとなりました. 転移巣にはい くつかの特徴的な遺伝子変異を有するクローンが認めら れ、さらに、このような転移巣で見られるクローンは原発 巣内にも存在していました. したがって. 転移で見られる 遺伝子の不均一性は、原発巣ですでに完成していること、 原発巣はたくさんのクローンの混合であることが証明され ました. さらに、腫瘍のイニシエーションから癌細胞が出 来るまでの期間は約11.7年、転移巣を作り出すことが出 来る細胞が出来上がるまでの期間が約6.8年、転移能を有 する細胞の播種から患者死亡までの期間が約2.7年という ことが推定されました. 本研究結果は, きわめて予後不良 の膵癌においても、臨床的に早期発見や予防、治療が可能 な期間が存在することを示唆しており、 膵癌の治療におい てきわめて重要な結果であり、講演会の出席者に多大な感 銘を与えました. 講演後には、遺伝子変異の蓄積の原因や 転移巣で見られる遺伝子変異の特徴およびアメリカにおけ る解剖プログラムについて、活発な質疑がなされました.

(文責:内藤善哉)

#### 一総会抄録—

## 第79回日本医科大学医学会総会抄録

平成23年9月3日(土)於 日本医科大学橘桜会館

### 新任教授特別講演(1)

## 女性を子宮内膜症から解放する: 低侵襲手術からオーダーメイド治療まで

明樂 重夫 日本医科大学産婦人科学

子宮内膜症は子宮内膜類似の組織が子宮外で増殖する,エストロゲン依存性の慢性炎症性疾患である.生殖年齢婦人の10~20%に発症するといわれ,その発生には多遺伝子性の素因のもと環境因子が関与しているといわれているが,詳細は未だ不明である.

子宮内膜症の臨床症状は主として疼痛と不妊であるが、病像は多彩であり、プロゲステロン療法などの薬物に不応のものや、卵巣にチョコレート嚢胞を出現させるもの、深部病巣を形成するもの、自然消退していく子宮内膜症病巣も少ないながらも知られている。一方、子宮内膜症はその2.5%が悪性化するといわれ、特に卵巣子宮内膜症は悪性化の相対危険率が対照の12倍以上といわれている。従って、子宮内膜症患者の管理にあたっては、臨床症状のみならず、患者年齢や社会的背景、悪性化リスクを勘案しつつ、治療戦略を決定していかなくてはならない。

子宮内膜症の治療には大別して手術療法と薬物療法 があり、これらをうまく組み合わせて治療戦略をたて ていく. 手術療法のうち, 腹腔鏡手術は低侵襲かつ整 容性に優れている上、病巣を拡大できるという点で子 宮内膜症の手術には開腹手術よりもメリットが多い. 子宮内膜症は良性で性成熟期の女性が対象であること から、手術の基本は卵巣チョコレート嚢胞の摘出、癒 着剝離、病巣の摘出・焼灼である. これらの操作は患 者 QOL を著しく下げる不妊や疼痛に極めて有効であ るが、術後に症状が 20~30% 再発するといわれ、何 らかの工夫が必要である. そこで, 当科における 2000 年以降の腹腔鏡下卵巣チョコレート嚢胞摘出術の術後 症例 377 例を検討し、再発リスクを高める因子や再発 予防をより強く勧めるべき症例の抽出を試みた.手術 時の平均年齢は 32.56 ± 5.97 歳であり、平均 ReASRM スコアは54.75 ± 29.94 点で, 再発の有無で有意差は認 めなかった. 術後の再発予防として, GnRH アゴニスト, 低用量ピル, ジエノゲストのいずれかを使用したところ, 薬剤なし群では23%で再発, GnRH アゴニストを術後6カ月使用した群では25%で再発していたが, 低用量ピル, ジエノゲストでは継続使用中の再発を認めなかった. 今後, 薬物の至適術後投与プロトコールの確立に向け, 検討を進めていきたい.

一方,深部子宮内膜症の術後の疼痛再発予防には,徹底した病巣摘出が重要である.しかし,深部病巣は尿管や直腸を巻き込んで発育することが多く,尿管・直腸損傷を避けるためには手技の熟達と工夫を要する.これまで,骨盤側壁から卵巣チョコレート囊胞を剝離し,仙骨子宮靱帯両側の直腸側腔を開放した後,自在鉤を後腟円蓋に挿入することで直腸と子宮・腟の境界面を浮き立たせ,剝離を安全に行えることを見出してきたが,今後はさらなる術式の標準化を図っていく予定である.

一方、子宮内膜症の多彩な病像や長期にわたる管理の必要性、強い遺伝傾向はオーダーメイド治療実現の可能性を示唆する。今回、東京大学医科学研究所における SNP 解析において、子宮内膜症関連遺伝子が同定された。そこで、東京大学医科学研究所と情報交換しつつ、それらの子宮内膜症関連遺伝子の生理・病理学意義を明らかにするため、Real-time PCR や micro dissection 法などを用いて関連遺伝子の発現パターン、発現局在の解析を行うとともに、当該遺伝子のSNP 検査の臨床応用に向けたシステムの構築を本学基礎医学教室と共同で進めている。

以上に述べたことを中心に、QOLを著しく落とす 子宮内膜症から性成熟期にある女性を一人でも多く解 放することを目指し、臨床的・基礎的研究をすすめて いく所存である.

#### 新任教授特別講演(2)

## 創薬を指向したフラーレン誘導体の構造展開

中村 成夫 日本医科大学化学

#### はじめに

フラーレンは1985年に発見された炭素第三の同素体であり、炭素60個からなるサッカーボール状の分子である。フラーレンは通常の芳香族有機化合物とは異なる化学的性質を有しているため、エレクトロニクスや材料科学の分野で新規素材として期待されている。一方、フラーレンは生体にとっても新規な構造であるため、これまでの化合物にない生物活性を有することが期待される。しかしながら、フラーレンは水溶性が著しく低いため、直接その生物活性を評価することは困難である。そこで筆者は、フラーレンに水溶性置換基を有機化学的に導入して、その生物活性を調べることにより、医薬品リード化合物としての創薬化学的研究を展開してきた。以下に、これまでに明らかにした生物活性について述べる。

#### フラーレン誘導体の HIV 逆転写酵素阻害活性

これまでにさまざまな作用機序の抗 HIV 薬が開発され、AIDS 死亡者数は抑えられつつあるが、抗 HIV 薬の長期使用に伴う毒性や副作用、また薬剤耐性ウイルスの出現などの問題を抱えている。フラーレン誘導体はかさ高い骨格を有するため、既存の抗 HIV 薬における耐性機構を生じにくいと思われる。

筆者は、プロリン型フラーレン誘導体が高い HIV 逆転写酵素阻害活性を有することを見出した(IC $_{50}$ =  $0.15\,\mu\text{M}$ ). これは現在、臨床で用いられている nevirapine(IC $_{50}$ =  $3.0\,\mu\text{M}$ )よりも高活性であった. ドッキングシミュレーションによりプロリン型フラーレン誘導体の結合様式を予測したところ、プロリンの 5位に相当する部分に適切な官能基を導入すれば、さらに結合が強くなることが予想された. そこで、プロリンの 5位にカルボキシル基やアルキル基、アリール 基などを導入したところ、HIV 逆転写酵素阻害活性は  $10\,\text{倍近く上昇した}(IC_{50}=0.01\sim0.03\,\mu\text{M})$ .

#### フラーレン誘導体の抗 HCV 活性

HCV 感染者数は世界に約1億7千万人,日本だけでも200万人以上と言われている.感染しても必ずC型肝炎を発症するとは限らないが,発症した場合には慢性肝炎から肝硬変,肝がんに進展する例が多い.治療薬としてはinterferonやribavirinが用いられるが、特効薬と言える治療薬はまだない.

抗 HCV 薬のターゲットのひとつである NS5B RNA ポリメラーゼ阻害活性を調べたところ、ピロリジニウム型およびスルホニウム型フラーレン誘導体が高い阻害活性を有していた、ピロリジニウム型フラーレン誘導体は細胞毒性を示したが、スルホニウム型フラーレン誘導体には細胞毒性がほとんどなく、新規抗HCV 薬として有望であった。また、レプリコンアッセイにより、細胞レベルでも HCV の産生を阻害することが示された。

#### フラーレン誘導体による細胞内活性酸素生成

ピロリジニウム型フラーレン誘導体による細胞毒性の作用機序を詳しく調べたところ、HL-60 細胞にアポトーシスを誘導することが明らかとなった。また、活性酸素感受性蛍光プローブにより、細胞内酸化ストレスの惹起を評価したところ、このフラーレン誘導体は細胞内で活性酸素を生成した。この細胞内酸化ストレスは、抗酸化剤である α-tocopherol の添加により軽減した。ピロリジニウム型フラーレン誘導体は細胞内で活性酸素を生成することにより、がん細胞の増殖を抑える可能性が示された。

#### まとめ

以上に述べたように、フラーレン誘導体は置換基の 種類を変えることにより、さまざまな生物活性を生み 出すことが明らかとなった.これらのフラーレン誘導 体を創薬リード化合物とすることにより、新たな医薬 品のシーズとなることが期待される.

#### 新任教授特別講演(3)

## 膝関節形成術の進歩と展望

高井 信朗 日本医科大学整形外科学

膝関節は身体で最大の関節であり、体重を全て支えることから、関節軟骨は損傷あるいは変性し易い環境にある。特に加齢変化は、軟骨の質的変化を引き起こし、徐々に膝関節を破壊し、歩行障害を引き起こす。薬物を含む保存的治療には限界があり、手術的治療が選択される。

関節固定術は大腿骨と脛骨の関節軟骨を除去し、骨癒合させることによって除痛を得るという観点からは良い方法であるが可動性を失うという欠点があり、現在は殆ど行われていない。若年者関節軟骨の初期損傷に対する治療法は、関節軟骨すなわち硝子軟骨の再生が目標だが、硝子様軟骨の再生に留まっており、新たな展開が必要である。

高齢者の社会参加を促すには単に疼痛をとるばかりでなく、広い可動域、手すりを必要としない階段昇降能、助けを必要としない床からの立ち上がり、職場への通勤、スポーツへの参加なども可能な治療法の開発が期待されている。

高位脛骨々切り術の中期成績は概ね良好だが、長期成績は経過と共に悪化し、10年以上の追跡調査では優および良は約60%程度となる。高位脛骨々切り術後の成績不良例の検討では、術後3年以内では矯正不足や矯正角度の戻りによる内反変形の再発が挙げられているが、これは綿密な術前計画とより優れた固定方法により回避することができる。しかし、術後5年以上での原因は全型変形性関節症への移行が主であり、残念ながら変形性関節症の自然経過として避けることのできないものであり、この術式の限界を意味する。しかし、消失した軟骨を組織工学的に再生することが可能になれば、アライメントの矯正を目的とした本術式の意義も見直されるだろう。

一方,人工膝関節の長期成績だが,15年成績においても95%以上の良好な成績を示している。また,55歳以下の比較的活動性の高い患者に対する人工膝関節の長期成績も安定している。

人工膝関節後の再手術あるいは再置換の原因として

は、術後早期では、感染、コンポーネントの設置不良や軟部組織バランス不良による非感染性弛みの二つが主な原因である。コンポーネントの設置については近年の器械やコンピュータ支援システムの活用によって精度は向上している。術前の骨の CT 画像から骨切りに使うガイドを前もって作成し、術中にはそのガイドに従って骨を切るという方法は今後の普及が見込まれている。

人工関節は過酷な使用に耐える材料の耐久性が最も問題で、一生涯、保証されなければならない. いくら優れた機種が考案されようとも手術中の靱帯バランスや軟部組織の処置は整形外科医の経験と腕前に委ねられていることを忘れてはならない. 人工関節の機械的水準に対して術者の水準が劣っていれば、決して良い結果は得られない. 特に軟部組織バランスはいかなる教科書にもその重要性が強調されているにもかかわらず、客観的指標については明らかにされていない. この点に着目されて術中に張力測定が行われている.

現在の人工膝関節の歩行能力や疼痛の改善については満足できるが、それはあくまでも目標を低く押さえているにすぎない。全く制限のない日常生活に戻りたいという願望は誰にでもある。人工股関節と人工膝関節の患者満足度に関する研究によれば、人工股関節患者では70%の人が、人工関節が体内にあるのを忘れることもあると答えたのに対して、人工膝関節では40%に過ぎなかった。要するに人工膝関節患者は歩行時の痛みからは逃れられているが、日常生活には支障があるということになる。

理想の関節形成術とは、関節表面が円滑に動き、インプラントと骨が強固に固定され、関節周囲の靱帯、腱、筋、関節包などが生理的緊張を担うことである. そして、制限の全くない機能とは広い可動域を回復し、効果的な筋力の作用によって日常生活に支障がないことである. これらを客観的に評価するために新たな機能評価表の作成が必要である.

#### 一総会抄録—

#### 臨床教授特別講演(1)

## 臨床不整脈領域における臨床心臓構造学の応用

井川 修

日本医科大学内科学 (循環器・肝臓・老年・総合病態部門) 日本医科大学多摩永山病院内科・循環器内科

解剖学は古くから存在する医学分野であり、その起源は紀元前にさかのぼる.心臓についてもその形態は詳細に調べられ、今や、心臓解剖はあたかも確立された分野であるかのように映っている.はたして本当にそうなのであろうか?従来の解剖学は3次元構造体を研究する形態学であったことは否めない.確かに、形態学で留まっていてよい部位(臓器)の解剖学もあるかもしれない.しかしながら、心臓は時々刻々、ダイナミックな変化を遂げている3次元構造体であることより、時間を加味した4次元構造体として捉えるべき臓器である.この意味で「心臓解剖学」は、単なる形態学に留まる学問ではなく、機能の情報が含まれる新しい学問として研究されていくべきものと考える.

近年,不整脈分野ではカテーテルアブレーションを始めとする侵襲的治療法が開発・確立され、さらなる発展を遂げようとしている.これまでの心臓解剖学が我々、循環器内科医とりわけ、カテーテルアブレーションをはじめとする侵襲的処置を行うがゆえに、精密な心臓構造認識が求められる不整脈専門医にとって、有用であったかと問われると残念ながら、「否」と答えざるを得ない.我々は心臓カテーテル検査・処置を行う場合、2次元透視像を頭の中で3次元構造にイメージ変換することで立体像を構築し、その仮想空間の中でカテーテルを操作している.この際、我々は正確に変換操作を行っているのであろうか?変換操作以前の問題として、正確に心臓構造を理解しているのであろうか?正確な構造理解なしに、正確な3次元構造への変換はあり得ないはずである.

この時代であるからこそ「原点」に立ち戻り、臨床に即した形、つまり機能を考慮した構造分析が求められている。この新しい臨床心臓解剖学を「臨床心臓構造学」と命名し、一つの学問領域として体系化する努力を20数年続けてきた。多摩永山病院赴任後の現在も、この学問確立に向けスタッフと共に研究を継続している。

臨床と照らし合わせて心臓を見ていると、これまで報告されていないにもかかわらず臨床的におさえておかなければならない新しい構造物に遭遇する。左房天井の左房天井静脈、左房前壁における Translucent area、右心耳内にある右心耳ポケット、右房内にある下大静脈三角などがそれである。ときに、カテーテルアブレーション後の心臓解剖を電気生理学的所見に照らしあわせて観察すると、想定外の焼灼部位の様相などにも遭遇し処置法の改善を求めることもある。このように、臨床心臓解剖に対する正確な理解は、電位解釈あるいは不整脈の機序推測にも有用であるばかりでなく、処置に伴う合併症の分析あるいは再発予防に欠かせないものである。

心房細動アブレーションが頻繁に行われるようになった現在,合併症の回避のためには,心房内電位の正確な評価とともに,3次元での心房およびその周辺構造の正確な理解が求められる.報告されている合併症の原因の多くは,心臓構造のロジックで説明が可能である.本会では,臨床を踏まえた新しい心臓構造の捉え方を紹介する.

#### 臨床教授特別講演(2)

## 鼻副鼻腔炎病態と血管内皮細胞増殖因子(VEGF)

松根 彰志 日本医科大学耳鼻咽喉科学 日本医科大学武蔵小杉病院耳鼻咽喉科

血管内皮細胞増殖因子(VEGF, vascular endothelial growth factor) は、血管透過性亢進、血管増殖の2大生理活性を有する.腫瘍増殖における VEGF 研究が炎症の分野での研究に先行し、抗 VEGF 抗体が既に癌治療の分野で臨床応用されている.炎症の分野では、関節リウマチや気管支喘息で病態上重要な役割をはたしているとの報告があるが、上気道の分野での報告は極めて少なく、病態上の意義、役割については未詳である.

まず、鼻汁中の VEGF を定量してみると、コント ロールと比べて、鼻汁中の VEGF は、慢性副鼻腔炎 では有意に上昇し、通年性アレルギー性鼻炎では更に 有意に亢進していた.また,抗原誘発にてその前後で, 鼻腔洗浄液中の VEGF は著明に亢進していた. これ らのことから、VEGF はアレルギー性鼻炎病態で産 生が亢進し、その病態に深く関与していることが示唆 された. アレルギー性鼻炎患者の手術症例で得られた 下鼻甲介粘膜の免疫染色で,鼻腺,特に奨液腺で(粘 液腺よりも)産生されていることが示された。また、 モルモットを用いた実験で、その鼻粘膜における血管 透過性亢進作用は、1モル当たりヒスタミンよりも遥 かに高いことがわかった. また, 文献的には, 鼻粘膜 の血管透過性亢進作用のみならず、血管増殖にも関与 している可能性が報告されている. VEGF は、アレ ルギー性鼻炎において、粘膜浮腫、症状的には頑固な 鼻閉に関与している可能性がある. 手術で得られたヒ ト鼻粘膜の培養細胞を用いた検討では、鼻粘膜上皮細 胞. 線維芽細胞, 血管内皮細胞にはそれぞれ VEGF 受容体1および2が発現している. (VEGFR1, VEGFR2), そして、上皮細胞や線維芽細胞は、VEGF の刺激により自らも VEGF 産生を行うことが実験的に示されており、鼻腺から鼻汁中に分泌された多量の VEGF が、さらに上皮細胞から直接または線維芽細胞を介して間接的に粘膜組織中の VEGF 濃度を亢進させ、血管内皮細胞に作用して血管透過性亢進や血管増殖を引き起こしていると考えられる。この VEGF 産生を抑制、制御することはアレルギー性鼻炎の頑固な鼻閉をはじめとする症状を治癒軽快させる有効な手段となりうる。従来の抗アレルギー薬に一定のこうした作用がないわけではないが、今後の更なる改善と進歩が望まれる。

VEGFの産生亢進を誘導する重要な因子の1つに低酸素刺激がある.慢性副鼻腔炎病態における VEGFについて考える時、この点は大変需要である.これまでに我々が手術中に炎症性上顎洞内の酸素分圧を測定した結果によると、明らかに正常側よりも有意な低酸素状態を確認することができた.また、この時、上顎洞内の貯留液あるいは分泌液中には TNF-aやエンドトキシンなどの炎症性サイトカイン、起炎物質を認めた.副鼻腔炎において換気排泄障害に陥った副鼻腔粘膜から鼻汁中に VEGF 産生がなされていると考えられる.こうした病態は、鼻内に強いアレルギー炎症を有する例での副鼻腔陰影の出現、つまり昨今問題となっているアレルギー性鼻副鼻腔炎の病態を解明するためにも重要な知見である.

以上のごとく、VEGF は耳鼻咽喉科の日常臨床でよく認められる鼻副鼻腔炎の病態にも深く関与していると考えられ、これを制することによって臨床上の多くの重要な問題が解決されることが期待できる。

#### 一総会抄録—

#### 奨学賞受賞記念講演(1)

## 頸椎疾患に対する低侵襲手術に関する研究

#### 金 景成 日本医科大学脳神経外科学

#### はじめに

頸椎疾患に対する手術は、前方からの頸椎除圧固定術と、後方からの後方除圧術とに大きく分けられるが、我々は低侵襲にこれら手術を行うべく、様々な工夫を行ってきた。今回我々は、それらの研究結果について報告する。

#### 自家椎体を用いた頸椎前方除圧固定術

頸椎前方除圧固定術は、固定材料に何を用いるか、 固定にどのような補強を加えるのかによって、様々な 方法が報告されている. 我々は、アプローチの際摘出 した自家椎体を用いて頸椎前方固定術を行っているが その利点は、広い視野で脊髄及び神経根を直接観察 し、安全に十分な減圧が行える点、腸骨からの骨採取 なしに自家骨で確実な固定が得られる点である. 更 に、移植骨がずれることによる合併症を減らすため、 吸収性スクリューで固定を補強し、幸いこのような合 併症を経験せず、頸椎前方固定術後の煩雑なカラー固 定期間を短縮することができている. 本法を行った平 均5年という中期成績及び、10年以上の長期成績で は、全身状態へ影響するような疾患の合併がない場合 には短期成績は術後10年後まで維持されたが、再手 術が8.1%で必要であった. 放射線学的には. 頸椎配 列は比較的維持され、頸椎可動域は加齢とともに減少 した. 固定椎角は約6度の悪化をみたが、再手術や隣 接椎間の可動域へは影響しなかった. 術後頸椎配列が 前屈位であったものは、術前頸椎配列が前屈位の全 例,及び直線位であったものの一部であった.術前直 線位であったものの内、術後前屈位へ悪化してしまう ものを術前に予測するため様々な検討を行った結果、 術前固定椎角の(前屈への)可動域が大きいものでは, 術後固定椎角が多く失われる可能性が高く. 術後頸椎 配列が前屈位となる可能性があるという結果に至っ た. 本法の問題点として. 技術的な難しさが指摘され ている. 椎体から十分な移植骨が採取されない場合も 予想されるが、そういった場合にはセラミックを移植 骨に挟む方法を採用している (sandwich 法). 本法を

用いた症例を放射線学的に検討したところ, sandwich 法を併用しなかった群と比較し, 固定椎角及び固定椎間高は有意に維持された. つまり, sandwich 法を併用した場合, 移植グラフト作成に関して有効のみならず, 術後固定椎角や固定椎間高に関しても有利であることが明らかとなり, 本結果から特別な理由がない限り sandwich 法併用が推奨されることが示された.

本法は術野が広く、安全確実に手術が行える利点を有する。一方、椎体経由の前方除圧術は、可動性を残す利点を有するが、術野が狭く、手術に高度の技術を要する。頸椎疾患が多椎間に及ぶことは珍しいことではないが、1つの病変がそれほど大きいものでなければ、両者を併用し(combined approach)、時に2椎間固定を回避することができる。本法を用いた結果では、固定レベルに関しては特別な躊躇は必要ないことが示され、椎体経由で除圧を行ったレベルでは椎体経由単独で行ったものより良好な結果であった。

#### 頸椎後方除圧術

頸椎疾患治療において,我々は必要に応じ後方除圧 術を行っている.頸椎後方除圧術の問題点として,術 後軸性疼痛が知られている.近年,頸椎後方手術にお ける後方要素温存の試みに関する報告が(主に日本で) 多くみられ,良好な成績が報告されている.我々も, 後方要素を出来る限り温存し,手術レベルを限局させ ることによって,脊柱起立筋への影響を少なくでき, 良好な手術成績が得られている.

#### 結 語

自家椎体を用いた頸椎前方除圧固定術は広い術野で良好な減圧を可能とする有用な方法であり、特にsandwich 法の併用は、グラフト作製に有効であるのみならず、固定椎角及び固定椎間高の維持に貢献する利点を有する。本法の広い術野を利用した combined approach は、時に多椎間固定を回避することができる。

#### 一総会抄録—

#### 平成 21 年度 優秀論文賞受賞記念講演 (1)

# Leukemogenesis of b2a2-type p210 BCR/ABL in a Bone Marrow Transplantation Mouse Model Using a Lentiviral Vector

#### 内田 直也

日本医科大学大学院医学研究科分子遺伝医学 日本医科大学大学院医学研究科病態制御腫瘍内科学

#### 背 黒

BCR/ABL遺伝子は、Philadelphia 染色体陽性白血病から発見された癌遺伝子である。このキメラ遺伝子はBCR遺伝子の切断部位の違いにより p190、p210、p230 の 3 種類に大別され、各々臨床病型が異なる。その中でも p210 には b3a2 と b2a2 のサブタイプがあり、病型に差があることが報告されている。しかし、これまで b3a2 型は研究されてきたが、b2a2 型を調べた報告は無い。

#### 目 的

レンチウイルスベクターを使用したマウス骨髄移植 モデルにて、b2a2型 p210 BCR/ABL 遺伝子が白血病 を引き起こす原因となるのか検証し、さらに、b3a2型とb2a2型の臨床病型を比較した.

#### 方 法

b3a2又は b2a2型 p210 BCR/ABL 遺伝子を、レンチウイルスベクターにより骨髄細胞へ遺伝子導入し、マウスに骨髄移植することで白血病マウスモデルを作成した.

#### 結 果

移植後 26~82 日後に、b3a2 群で 30% (6/20)、b2a2 群で 45% (9/20) のマウスが白血病を発症した(p>0.05)、b3a2 群 (n=6) と b2a2 群 (n=9) の 末 梢 血 白血球数  $(34\pm7\times10^3~{\rm vs.}~61\pm18\times10^3/{\rm mm}^3,~p>0.05)$ 、ヘモグロビン濃度( $13.5\pm0.6~{\rm vs.}~13.3\pm0.5~{\rm g/dL},~p>0.05)$ 、血 小 板 数  $(337\pm64\times10^3~{\rm vs.}~542\pm93\times10^3/{\rm mm}^3,~p>0.05)$  に有意差は認められなかった。末梢血における芽球の割合は、b3a2 群で 45±7%、b2a2

群で50±11%と、有意差は認められなかった(p>0.05).

白血病細胞の表面マーカー解析にて、GFP 陽性 B 細胞の単一な増生を認め(B220 $^+$ 、CD3e $^-$ 、Mac1 $^-$ 、GFP $^+$ )、B 細胞性急性リンパ性白血病(B-ALL)と分類された。GFP 陽性細胞のうち B220 陽性の細胞は b3a3 群で 91.6  $\pm$  1.3%(n=3)、b2a2 群で 82.8  $\pm$  6.9%(n=4)と有意差は認められなかった(p>0.05)、無白血病生存期間は b3a2 群で 82  $\pm$  5 日、b2a2 群で 56  $\pm$  3 日と、有意差は認められなかった(p>0.05).

白血病マウスの病理学的解析では、末梢血標本にて、N/C 比が高く、核小体が目立つ幼若な核をもった大型の芽球が認められた。また、骨髄の過形成、白血病芽球の浸潤、脾臓の濾胞構造の破壊、白血病芽球の浸潤、肝臓への浸潤を認めた。

白血病細胞へ遺伝子導入されたベクターのコピー数をサザンブロットにて解析したところ、1~2個のバンドを認め、単一または少数のクローナルな増生であることが示唆された。また、ベクターの導入部位をLAM-PCRにて評価したところ、既知の癌遺伝子に導入された箇所は同定されず、遺伝子導入による発癌が白血病発症に関与している可能性は否定的であった。

#### 結 論

今回初めて、b2a2型 p210 BCR/ABL 遺伝子の白血病原性が示された.このレンチウイルスベクターを使用した実験系では、b3a2型もb2a2型もB細胞性急性リンパ性白血病を引き起こした.b3a2型とb2a2型は、血算、芽球の割合、無白血病生存率、病理にて差を認めず、臨床病型の違いは示唆されなかった.

#### 平成 22 年度 優秀論文賞受賞記念講演 (1)

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

#### 安藤 大

日本医科大学大学院医学研究科遺伝子制御学

癌細胞の特徴として, エネルギー代謝機構の変化が 知られている. 正常細胞は取り込んだグルコースを解 糖系、ミトコンドリア電子伝達系の2つの経路により 代謝してエネルギーを産生しているが、癌細胞ではミ トコンドリアでの呼吸があまり行われずに、正常細胞 よりも解糖系を亢進させてエネルギーを産生している ことが知られている (Warburg 効果). 近年, 癌抑制 遺伝子 p53 の機能として解糖系の抑制やミトコンド リア呼吸に必須な分子の発現制御が明らかとなり, p53 変異と Warburg 効果誘導との因果関係が注目さ れている. これまでに当研究室では、p53 欠損マウス 胎児線維芽細胞 (*p53*<sup>-/-</sup>MEF) では NF-κB の制御因 子 IκB kinase (IKK) α, βの活性化を介して NF-κB の DNA 結合および転写活性が亢進していること, さ らに活性化した NF-κB によるグルコーストランス ポーター GLUT3 の発現誘導により解糖系が亢進する ことを明らかにした. IKK-NF-xB 経路は自然免疫や 適応免疫、炎症反応や癌の重要な制御因子であること が知られており、癌遺伝子 Ras の発現による p53<sup>-/-</sup> MEF の癌原性の形質転換には NF-xB の活性が必須で あることを示した.また, $p53^{-/-}$ MEF ではグルコー ス代謝の亢進が IKKβ のグルコシル化による活性化を 誘導し、IKK-NF-кB経路を更に活性化するポジティ ブフィードバック機構が存在すること, このことによ って癌細胞が膨大なエネルギーを作り出すことを明ら かにした. これらの結果からグルコース代謝の亢進は 癌細胞の生存および増殖だけでなく癌化全般に重要な 役割を担っていると考えられた.

炎症は炎症性サイトカインをはじめとした炎症制御

因子間の一連の複雑な相互作用によって生じると考え られており、炎症は感染からの回復や損傷治癒を誘導 することが知られている. 多くの臨床および疫学研究 の結果から慢性的な感染および炎症と癌との関連性が 指摘されており、近年の遺伝子改変マウスを用いた実 験から、炎症による癌化には炎症性サイトカインシグ ナル経路が関係していることが示されている. そこ で、我々は、癌化の分子機構を明らかにする目的で、 炎症とグルコース代謝の関係性について解析を行っ た. その結果, 本研究で用いた他の炎症制御因子と比 べて, 炎症性サイトカイン Interleukin 6 (IL-6) 処理 により顕著にグルコース消費が亢進することを見出し た. また、IL-6 処理により細胞外ラクテート濃度も亢 進していた. これらの結果から、IL-6 刺激によりグル コース代謝が亢進することが示された. また, 遺伝子 欠損細胞の解析から IL-6 処理によるグルコース消費 の亢進には癌抑制遺伝子 p53 および転写因子 NF-κB の関与は認められなかった. 更に, IL-6 処理により転 写因子 STAT3 を介して解糖系酵素 Hexokinase 2 (HK2) および 6-phosphofructo-2 kinase/fructose-2,6 bisphosphatase-3 (PFKFB3) の発現が誘導すること, PFKFB3 及び HK2 を一過性に細胞に発現させるとグ ルコース代謝が亢進することを見出した.

本研究から、IL-6-STAT3 経路がグルコース代謝を 亢進することが示された. これまでに Stat3 が癌細胞 の増殖, 生存, 転移および炎症を亢進させていること が示されていたが, 本研究により IL6-Stat3 経路がグ ルコース代謝を亢進させることにより癌化に寄与して いる可能性が示唆された.

#### 平成 22 年度 優秀論文賞受賞記念講演 (2)

#### Mitochondrial DNA alternations in colorectal cancer cell lines

#### 千原 直人

日本医科大学大学院医学研究科細胞生物学 日本医科大学大学院医学研究科臓器病態制御外科 日本医科大学武蔵小杉病院消化器病センター

ミトコンドリアは、細胞のさまざまな活動に必要な エネルギーの産生やアポトーシスの調節を行う重要な 細胞小器官であり、生活習慣病や老化に関与する活性 酸素種の主な発生源でもある. ミトコンドリアには独 自の DNA (mtDNA) があり、近年 mtDNA の体細 胞変異が、さまざまなタイプの癌で報告されている. さらに、mtDNAの体細胞変異が癌の進展や転移、抗 癌剤の感受性においても重要な役割を果たしているこ とが明らかにされている. 大腸癌は世界で最も多い死 因の1つであり、癌の発生や進展、予後、抗癌剤の感 受性についての予測因子は明らかとなっていない. そ こで我々は大腸癌に焦点をおき、大腸癌での mtDNA 変異の役割を明らかにするために11種類のヒト由来 大腸癌細胞株における mtDNA の全塩基配列解析を 行い. 標準的な配列The revised Cambridge Reference Sequence (rCRS) と比較し, 新規 mtDNA 変異の発見を試みた.

mtDNAでは異なる配列が混在している場合(ヘテロプラズミー状態)があり、経験的に様々な病因となる変異であることが推測されている。そこで、全塩基配列にわたり塩基配列プロファイルを個々に確認し、ヘテロプラズミーの可能性があるものは、ミスマッチPCR 法で異なる配列をもつ mtDNA の比を定量し

た. さらに、mtDNAでは、個人差が大きいので過去の報告と照らし合わせ個人差に起因する塩基置換を除外した.

その結果、今までに報告のない新規4つのホモプラズミー変異と6つのヘテロプラズミー変異を発見した。中でもホモプラズミー変異である MT-CO1(シトクロムc 酸化酵素サブユニット 1)遺伝子の G6709A と MT-CYB(シトクロム b)遺伝子の G14804A はすべての生物で完全に保存されている(coservation index が 1.0)部位のアミノ酸が置換していた。そこで、これらは CO I と Cyt b の構造変化を導き、活性を低下させると推測された。ヘテロプラズミー変異である MT-RNR1(リボソーム 1)遺伝子の G1576A と MT-RNR2(リボソーム 2)遺伝子の G2975A はミトコンドリアのリボソーム RNA のステムの領域に位置していることから、構造を不安定にし、翻訳活性を低下させ、癌の進展に関与している可能性が考えられた

本研究によって発見された新規の mtDNA 塩基変異は、従来の経験則より、癌において重要な役割を果たしていることが示唆され、癌の悪性化のメカニズム・治療法の決定・予後の判定に寄与する可能性のある有意義なものと考えられた。

#### 一総会抄録—

#### 丸山記念研究助成金受賞記念講演(1)

## 臨床応用に向けた nestinsiRNA 投与による 新たな膵癌治療法の有効性の検討

松田 陽子 日本医科大学病理学(統御機構·腫瘍学)

近年の医学の進歩にも関わらず、膵癌は極めて予後不良であり、5年生存率は5%以下である。その理由として、膵癌は早期から広範囲に局所浸潤や遠隔転移を来たし、診断時には既に手術不能例が多いこと、これら手術不能例に対する有効な治療法がないことが挙げられる。癌の増殖、浸潤、転移においては、新生血管形成が重要な役割を担っており、腫瘍新生血管を標的とした抗癌剤の有効性が報告されている。これまでに申請者らは、class VI中間径フィラメントの nestinが大腸癌の腫瘍新生血管マーカーとして有用であることを報告した。さらに、nestin は膵癌の腫瘍新生血管にも高発現し、血管内皮細胞の増殖に関与することを確認した。そこで、本研究では、nestin を標的とした分子標的治療を用いて、膵癌組織内の新生血管形成の阻害による膵癌治療の可能性について検討した。

まず、nestin に対する small interfering RNA (siRNA) の効果の確認を in vitro で検討した. Nestin に対する siRNA は、①ヒトの nestin mRNA 特異的な配列の siRNA、②マウスの nestin に対する siRNA を用意し、それぞれの nestinsiRNA と陰性対照 siRNA を, ヒトの膵癌培養細胞 KLM-1 とマウスの培養血管内皮細胞 TKD2 に投与した. ヒト siRNA はヒト癌細胞の nestin 発現を 30% 以下に抑制したがマウス血管内皮細胞の nestin 発現を抑制しなかった. また、マウスの siRNA も同様にマウス血管内皮細胞の nestin 抑制効果が見られたがヒト癌細胞の nestin を抑制し

なかった. さらに、マウス nestinsiRNA はマウス血管内皮細胞の細胞増殖を抑制し、その作用には Cyclin D1 が関与すると考えられた.

次に、ヌードマウスにヒト膵癌培養細胞を皮下移植し、形成される腫瘍に対する nestinsiRNA の効果をin vivo で検討した。siRNA の細胞内への導入効率を向上させ、生体内で分解されるのを防ぐ目的で、siRNA 投与時にアテロコラーゲンを用いた。その結果、マウス nestinsiRNA は、ヒト nestinsiRNA 及び陰性対照 siRNA と比べて、腫瘍体積の有意な抑制を示した。マウス nestinsiRNA 投与によって、微小血管密度の減少を認めた。また、酵素抗体法にて、腫瘍組織中の nestin の発現量を検討したところ、マウス nestinsiRNA は血管内皮細胞における nestin の発現を抑制した。

以上の結果より、膵癌組織の新生血管に発現する nestin を特異的に抑制することで、膵癌新生血管形成 を阻害し、抗腫瘍効果を発揮することを in vitro, in vivo で確認した. 今後は、同所移植モデルや転移 モデルを用いて、さらに nestinsiRNA の効果を検討 し、新たな膵癌治療開発へ向けた研究を進める予定で ある.

謝辞:本研究は、日本医科大学病理学講座(統御機構・腫瘍学)の先生方のご協力や Discussion の元、まとめたものであり、深謝致します。

#### 丸山記念研究助成金受賞記念講演(2)

骨髄異形成症候群における芽球上 B7-H1 発現と T 細胞免疫に及ぼす影響: B7-H1 経路遮断と制御性 T 細胞抑制を用いた免疫治療の開発

#### 近藤 麻加

日本医科大学内科学(血液・消化器・内分泌代謝部門)

#### 諸言

骨髄異形成症候群 (MDS) は造血幹細胞に由来す る腫瘍であり、血球減少、造血細胞のアポトーシス増 加, 急性骨髄性白血病への転化などを特徴とする. 病 勢進行に伴い、腫瘍細胞である芽球はアポトーシスを 回避し、増殖力を増すとともに、T細胞免疫の異常が 顕著となることも報告されている. 幹細胞移植が唯一 治癒可能な治療法であるが、高齢者など適応外となる 症例も多く、それらに対しては長期に有効な治療法は 確立していない。B7-H1 (CD274) は抗原提示細胞に 発現する補助刺激・抑制分子であり, その受容体 PD-1 を介して活性化T細胞を抑制する. B7-H1 は種々の 腫瘍細胞表面に発現しており、B7-H1 発現腫瘍は腫瘍 特異的細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) の抑制などに より抗腫瘍免疫の攻撃を回避する. 我々は、MDS患 者において、T細胞のアポトーシス亢進、T細胞抑制 分子 (PD-1 など) の発現亢進,血漿中可溶性 IL-2 レ セプターの増加, 腫瘍抗原 WT1 の発現亢進について 報告した. 本研究では、MDS 芽球上の B7-H1 発現、 T細胞免疫に及ぼす影響を解析し、MDS病態との関 連を解析, さらには B7-H1-PD-1 経路の遮断などよる 免疫治療について検討する.

#### 方 法

1) MDS 細胞株における B7-H1 mRNA・蛋白発現を RT-PCR 法・フローサイトメトリー(FCM)法で解析, MDS 患者 29 人, 白血病に進展した患者 32 人, 健常者 10 人における芽球上 B7-H1 発現を FCM 法で解析した。また, MDS 病態に関与するサイトカインによる B7-H1 発現誘導能, B7-H1 発現誘導時の, NF-кB 活性との関連を検討した。2) B7-H1 発現芽球の増殖能を検討するため, B7-H1 陽性と陰性分画の細胞周期を FCM で, コロニー形成能を methylcellulose 法で比較した。3) B7-H1 発現 MDS 芽球が T 細胞に与える影響を調べるため, 正常 T 細胞と放射線照射した B7-H1 陽性 F-36P 又は MDS 患者芽球を 5 日間共培養し, T 細胞アポトーシスを FCM 法で, T 細胞増殖を 3H-サイミジンの取り込みで測定した。4) B7-H1 陽性 MDS 白血病のモデルマウスを作成し, T 細胞の

腫瘍免疫回復療法 (B7-H1-PD-1 経路の遮断やサイクロフォスファミドによる制御性 T 細胞の抑制など), さらに WT1 ペプチドなど腫瘍ワクチンによる CTL 増強免疫療法との併用効果について検討する.

#### 結 果

1) MDS 細胞株に B7-H1 mRNA 発現を, F-36P に B7-H1 蛋白発現を認めた. 高リスク群または白血病に 進展した症例の一部で明確な B7-H1 発現を認めた. また、IFNγにより細胞株および MDS 患者芽球上の B7-H1 発現が誘導され、TNFαによりさらに増強さ れた. IFNyにより SKM-1 や MDS 患者芽球上に B7-H1 発現が誘導され、NF-xB活性化も確認された. PDTC 添加により NF-κB 活性化を阻害すると, B7-H1 発現も減少した. 2) 細胞株や MDS 患者芽球におい て、B7-H1 陽性芽球は陰性に比べて細胞周期が活性化 し、コロニー形成能も高く、高い増殖力を持つことが 示された. 3) T細胞と F-36P の共培養では B7-H1-PD-1経路を遮断により、T細胞の増殖亢進とアポトーシ ス抑制が認められた. 患者芽球との共培養でも同様の 結果であった. すなわち, B7-H1 は T 細胞を抑制す ることが示された. 4) B7-H1-PD-1 遮断などの免疫治 療の解析は現在進行中である.

#### 考 察

高リスク群の MDS 芽球は B7-H1 を高く発現することが判明し、発現にはサイトカインや NF-xB がかかわっていることが分かった。B7-H1 陽性芽球は増殖力を増し、抗腫瘍免疫から回避していることが示唆され、MDS 病態と関与している可能性がある。現在、海外において固形がんに対する抗 B7-H1 又は抗 PD-1 抗体療法の治験が行われているが、一部の症例のみでしか良好な成績は得られておらず、さらなる工夫が必要である。制御性 T 細胞の抑制や、腫瘍ワクチンの併用は、CTL を増強誘導することで抗 B7-H1/PD-1 抗体の治療効果を改善させる可能性がある。今後、抗 B7-H1/PD-1 抗体、腫瘍ワクチン、制御性 T 細胞抑制による免疫療法が MDS の新規治療となり得ると考え、今後研究をさらに進めていきたい。

#### 丸山記念研究助成金受賞記念講演(3)

## 川崎病における共刺激・抑制分子の動態解析と新規治療法の検討

**楢﨑 秀彦**日本医科大学小児科学
日本医科大学千葉北総病院小児科

川崎病は発熱、目の充血、口腔、咽頭の発赤、手足 の紅斑や硬性浮腫、体幹の発疹、頸部リンパ節腫脹な どの症状を呈し、時に冠動脈病変を合併する全身性中 小動脈血管炎が本態である. 東洋人の乳幼児に多く発 症し、罹患率は0~4歳児10万人当たり218.6人(2008 年). 患者数は近年増加傾向にあり、年間1万人を越 えている. 1967年の報告から40年余り経過している にも関わらず、原因ははっきりと特定されていない. しかし流行期が存在する事から、何らかの感染を契機 に異常免疫応答が誘発され、発症していると考えられ ている. 以前より溶連菌やエルシニアなどの感染の関 与が検討・研究されてきたが、最近では2009年に順 天堂大のグループより、グラム陰性菌 13種とグラム 陽性菌 18種が発症に寄与しているという報告があっ た. それ以外にも EB ウイルス感染症. マイコプラズ マ肺炎、Q熱などから川崎病を発症したという報告も ある.

川崎病の発症・冠動脈病変の合併は、遺伝的背景の重要性も検討されている。実際、西欧諸国と比較し日本では10~20倍の発症頻度であり、川崎病罹患児の同胞における発症率がそれ以外の場合と比較し約10倍高く、川崎病既往の両親から出生した児の発症頻度は約2倍である。その他もリスクファクターに関する研究は進んでおり、その一つとして、染色体19q13.2上のイノシトール1,4,5-三リン酸キナーゼC遺伝子(ITPKC)の機能的SNP(itpkc\_3)が発症・冠動脈病変合併に関与している事が2007年に報告された。ITPKC遺伝子発現低下によりT細胞の免疫応答にネガティブフィードバックがかからず、日本人において発症が1.89倍、冠動脈合併が2.05倍、米国人ではそれぞれ2.13倍、3.36倍と有意差が認められたと報告された

治療は、γグロブリン(IVIG (2 g/kg))・アスピリン大量療法が主流となってから、冠動脈病変合併例の総数は年々減少傾向にあり、後遺症として3.7%(冠

動脈拡張 2.3%, 瘤 1%, 巨大瘤 0.35%) 存在する. しかし, IVIG 不応例は約 15% 存在し, IVIG が普及しても巨大瘤の発症頻度は変化していない. さらに川崎病の本態が異常免疫応答に基づく血管炎であることから, 不応例に対して IVIG 追加投与やステロイドパルス療法, ウリナスタチン, 血漿交換などが行われ, 最近ではシクロスポリンやインフリキシマブ (抗TNF-α 抗体) が用いられることがある.

免疫応答には自然免疫と獲得免疫が存在するが、そ れぞれの免疫調節機構として、共刺激・抑制分子群の 存在が非常に重要である. 抗原提示細胞と T 細胞の 間では、抗原に関する情報のやりとりに MHC Class I と T 細胞受容体間のシグナル1だけではなく, CD28/ CD80, PD-1/B7H1 など共刺激・抑制分子群のシグナ ル2がT細胞の活性・抑制などに重要な役割を果た している. 近年、共刺激・抑制分子群の研究は非常に 活発になされており、腫瘍・自己免疫疾患の治療応用 の研究も進んでいる。2007年に米国癌研究所で行わ れた Immunotherapy Agent Workshop では、将来、 免疫療法における有望な分子のベスト 20 がランク付 けられ、実に7種の共刺激・抑制分子がランクインし た. 昨年, RA に対して認可が通ったアバタセプト (CTLA4-Ig) も共刺激・抑制分子群を調節する薬剤 である.

免疫の異常応答により発症・重症化してしまう川崎病における共刺激・抑制分子群の検討はこれまでにわずかしかなされていない。川崎病患児における共刺激・抑制分子群の動態を研究することで、発症・重症化の病態を解明し、重症度のバイオマーカーとしての活用や、新しい治療法(共刺激分子に対するブロッキングや共抑制分子へのシグナル入力など)によって巨大瘤発症をふくめた重症化を防ぐ事や、不要なIVIG投与を減らし、予防接種スケジュールなどへの影響を減らす事が期待できる。

#### 一総会抄録—

#### 同窓会医学研究助成金受賞記念講演(1)

## 大腸粘膜腫瘍に対する両端バルーン付きオーバーチューブの開発と 内視鏡的粘膜下層切開剝離術に対する有用性の検討

#### 櫻澤 信行

日本医科大学外科学(消化器・一般・乳腺・移植部門)

#### はじめに

消化器粘膜癌の治療は内視鏡的粘膜切除術(EMR)が主体であったが、近年より大きな病変を一括で切除できる内視鏡的粘膜下層切開剝離術(ESD)が開発された。しかしまだ出血や穿孔などの合併症も少なくない治療法で、様々な技術革新が行われている。ESDを難しくしている一つに粘膜下層剝離中でのカウンタートラクションがかけられないことがあるが、我々はいままでカウンタートラクションデバイスの開発を行ってきた。またESDの中でも最も難しい大腸のESDでも更なる技術革新が望まれる。

#### 目 的

ESD 施行時に開発したデバイスを用いて良好な視野のもと安全に施行すること.

#### 方 法

今までに開発したスプリングカウンタートラクション法はスプリングを用いて粘膜全周切開後に病変の端にループ付き細径スプリングの一端を医療用クリップで固定,対側端も対側粘膜に医療用クリップで固定することで,カウンタートラクションをかけることで粘膜下層を安定した視野で剝離する. 両端バルーン付き

オーバーチューブによる大腸のESDは、大腸の挿入中にスコープが途中でたわんでしまうのを防ぐ処置具である。大腸のたわみをとる処置具はダブルバルーン内視鏡でも施行できるが、ダブルバルーン内視鏡は小腸への深部挿入を目的としているゆえに外筒のチューブが長く、それゆえに大腸のESDなどの操作ではより短い外筒で、かつ大腸のたわみを無くし、安定してスコープの操作ができる新しい処置具が必要である。

#### 結 果

スプリングカウンタートラクション法は、消化管のどの場所でも設置できた。またこのスプリングはスコープと独立しているのでスコープの動きに影響を受けずに安定してカウンタートラクションをかけられ、良好な視野で ESD がより短時間で施行できた。また大腸のたわみをなくす両端バルーン付きオーバーチューブは現在開発、検討中である。

#### 結 語

スプリングカウンタートラクションにより ESD がより安全に施行できるようになった。また大腸 ESD では大腸のたわみを無くし、安定してスコープの操作ができる処置具の開発が必要と考えられた。

#### 同窓会医学研究助成金受賞記念講演(2)

## MCP-1 を介した胃癌幹細胞のホーミング機構の解析

二神 生爾

日本医科大学内科学(血液・消化器・内分泌代謝部門)

癌幹細胞は癌細胞集団の中でも、その細胞回転が遅 く、極く少数の細胞数であっても、免系不全動物に移 植することで、もとの癌組織を再現できることが知ら れている. 造血器腫瘍と異なり消化器癌のような固形 腫瘍では、heterogenecity があることや適切な癌幹細 胞のマーカーが見出されなかったこともあり、消化器 領域の癌幹細胞の研究は停滞していた. こうしたな か, Nature 誌 (O'Brien CA, et al. Nature 2007, 445, 106-110) に初めて、大腸癌幹細胞のマーカーとして CD133 が報告されて以来、癌幹細胞に対する消化器 領域の研究が脚光を浴びるようになった. しかしなが ら. 現在においても決定的な癌幹細胞のマーカーは同 定されておらず、おそらくは臓器により異なり、しか も幾つかのマーカーを掛け合わせることによって、こ うした immature な細胞集団を括ることができるもの と思われる. しかし、化学療法抵抗性を示している、 癌幹細胞の性格・動態・腫瘍組織へのホーミング機構 を明らかにすることが今後の医学研究において最も重 要なブレークスルーの一つになることは間違いないと 考えられる. こうした癌幹細胞を制御することが今後 癌患者の治療戦略を考えるうえで、極めて重要である と考えられている. 我々はこれまで、H. pylori 感染動 物モデルや胃癌組織中において C-C ケモカインであ る MCP-1 が誘導されることを報告してきた. 現在, この MCP-1 は多くの幹細胞の遊走に関与しているこ とが知られている. 我々は胃癌患者を対象にし, MCP-1 が胃癌幹細胞の遊走に関与しているのか, もし関与し

ているならその制御機構を明らかにすることにより胃 癌の治療戦略に役立てられないか検討するために、今 回の研究を行った. 我々はまず, H. pylori 感染胃癌モ デルであるスナネズミモデルを用いて、誘導された胃 癌組織中に CD133 陽性細胞が誘導されていることが 確認した. また, この CD133 陽性細胞は H. pylori 感 染期間が長期にわたるにつれて H. pylori 感染胃粘膜 中に有意に増加し選択的 Cyclooxgenase-2 (COX-2) 阻害剤を用いた群では有意に抑制された. また, この 胃癌組織中に誘導された CD133 陽性細胞には同時に MCP-1 のレセプターである CCR2 が発現しているこ とが判明した、そこで、我々はさらに胃癌患者の組織 中においても胃癌の幹細胞のマーカーである CD44 陽 性細胞および CD133 陽性細胞が浸潤していることが 確認した. さらに興味深いことには、胃癌患者の腹水 中にもCD133陽性細胞が遊走しており、これら CD133 陽性細胞は MCP-1 によって誘導され, 抗 MCP-1中和抗体によってその遊走が有意に抑制されること が判明した. また. 同一の患者胃癌組織中には CD133 陽性/CCR2 陽性細胞が認められた. これらのことか ら胃癌の幹細胞の一つと考えられる CD133 陽性細胞 の浸潤には MCP-1 が重要な役割を演じていると考え られた.加えて胃癌組織中にはCD133陽性CD44陽 性細胞が存在していることが二重染色によって確認さ れた. 現在これらの CD133 陽性 CD44 陽性細胞がど のような意義を持っているのか検討中である.

#### 一総会抄録—

#### 海外留学者講演

QT 延長症候群モデルにおける第3相早期後脱分極の発生機序: 膜電位・細胞内カルシウム同時光学的マッピングによる検討

日本医科大学内科学 (循環器・肝臓・老年・総合病態部門) カ山光紀

研究施設: Krannert Institute of Cardiology, Department

of Medicine, Indiana University School of

Medicine, USA

指 導 者: Peng-Sheng Chen

背景:QT 延長症候群は致死性不整脈をきたす症候群であり、先天的な膜イオンチャネルの異常の他、種々の薬剤や電解質異常により後天的にも発生し、心臓突然死の原因となるため、不整脈発生の機序を明らかにすることは重要な課題である。QT 延長症候群における不整脈は早期後脱分極(EAD)に伴う撃発活動により生じることが知られているが、EAD は活動電位第2相から発生するものと第3相から発生するものに分類され、それぞれ異なる細胞学的機序により起こるとされている。これまでの薬理学的検討から第3相EAD は心筋筋小胞体からの自発的カルシウム放出に伴い膜電位が変化することがその発生機序と考えられてきたが、直接的に第3相EAD 発生時に細胞内カルシウム(Cai)を測定した報告はなく詳細は分かっていない。

方法:膜電位 (Vm) および Cai 感受性色素である RH237 および Rhod-2AM で単離・ランゲンドルフ潅流をしたウサギ心 (n=16) を染色した.波長 532 nm の緑色レーザー光で蛍光励起を行い,Vm/Cai シグナルを分光フィルターで分離,2台の高速 CMOS カメラ(2 ms/flame)で心室前面の撮像を行った(空間解像度 <math>0.35  $mm \times 0.35$  mm). 心室は心外膜側を残して冷凍凝固を行い 2 次元標本を作製した.第 3 相 EAD は遅延整流 K チャネルブロッカーである E-4031(0.5  $\mu mol/L$ )の投与と細胞外  $K^*$ と  $Mg^{2*}$  濃度を 50% 減少することにより誘発した.

結果: E-4031 および低細胞外 K\*/Mg²\*により、徐脈ペーシング時(1,000~4,000 ms)に全例で第3相 EAD が観察された。第3相 EAD 発生時の Vm/Cai 同時マッピングの記録では、従来の報告から予想される結果と異なり、第3相 EAD は Cai の上昇を伴っていなかった。QT 延長時、活動電位持続時間(APD)は全例で不均一に延長したが、第2相 EAD は長い APD 領域に、最大の第3相 EAD は長い APD と短い APD の境界領域で観察された。第3相 EAD の大きさと電位勾配には良好な相関が認められた(r=0.898、p<0.001)、機序が同定可能だった47例の撃発活動のうち、35例(74%)は第3相 EAD より発生した。第3相 EAD より発生する撃発活動は最大の電位勾配を示す長い APD と短い APD の境界領域から発生し、同一の境界部位から連続して撃発活動が発生すると単形性心室頻拍を示したが、多くの例では心拍毎に異なる境界部位より

撃発活動が発生することにより多形性心室頻拍を呈した. 結語:QT 延長時に発生する第3相 EAD は Cai 非依存性だった. 不均一な再分極延長に伴う電位勾配が急峻な部位での電気緊張的興奮が第3相 EAD 発生の機序と考えら

れた.

Assessment of Relationship between Mechanical Left Ventricular Dyssynchrony and Coronary Artery Calcium in Patients with Normal Myocardial Perfusion SPECT

日本医科大学内科学(循環器・肝臓・老年・総合病態部門)

高橋直人

研究施設: Division of Nuclear Cardiology, Department of Nuclear Medicine, St. Luke's-Roosevelt Hospital Center, USA

> University Hospital of Columbia University College of Physicians & Surgeons, USA

指 導 者: E. Gordon DePuey

Objectives: We sought to investigate the association between mechanical left ventricular (LV) dyssynchrony with the presence, extent, and coronary artery calcium (CAC) in patients with normal myocardial perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT).

Background: The prognosis and management of patients with normal perfusion SPECT and high CAC score has not been fully clarified. Meanwhile, although mechanical LV dyssynchrony is of practical importance for prognostic stratification, its association with CAC score has not yet been demonstrated.

Methods: A total of consecutive 161 patients with suspected ischemic heart disease underwent both stress myocardial perfusion SPECT and CAC scoring on the same day. For the assessment of mechanical LV dyssynchrony, phase standard deviation (Phase SD) and histogram bandwidth (HBW), which are related to the onset of mechanical contraction, were determined by Emory Cardiac Toolbox<sup>®</sup> with the phase analysis. CAC was identified as a dense area in the coronary artery exceeding the threshold of 130 HU with commercially available software (SyngoCaScore, Siemens, Forchheim, Germany). The Agatston score, both global and per coronary artery, was recorded for each patient. CAC score were classified into 5 categories (0, 1~99, 100~399, 400~999, and ≥1,000).

Results: This study population consisted of 119 patients with normal perfusion SPECT. Among all patients with normal perfusion SPECT, the CAC score was normal (CAC score = 0) in 33 patients (27.7%). 86 of 119 patients (72.3%) had abnormal CAC score. Of those with CAC.

the CAC score was  $\geq$ 100,  $\geq$ 400, and  $\geq$ 1,000 in 44.3%, 23.0%, and 10.7% of patients, respectively. Of these, 45 patients (37.7%) had an abnormal phase SD and 47 patients (39.3%) had abnormal HBW. In the comparison of the prevalence of mechanical LV dyssynchrony between CAC score < 1,000 and  $\geq$  1,000, those with CAC score  $\geq$  1,000 were significantly greater than with CAC score < 1,000 on both phase SD and HBW (phase SD: 33.0% vs. 76.9%, p<0.01, respectively). In multivariate analysis, a very high CAC score  $\geq$  1,000 was the most potent predictor of mechanical LV dyssynchrony determined as an abnormal phase SD and HBW (odds ratio 5.91, p<0.05, and 5.93, p<0.05, respectively).

Conclusions: Mechanical LV dyssynchrony was presented in  $37{\sim}40\%$  of patients with normal perfusion SPECT. A very high CAC score  $\geq 1{,}000$  is most potent predictor of mechanical LV dyssynchrony in patients with normal perfusion SPECT.

#### カテコラミンと心筋細胞のオートファジー

日本医科大学小児科学

池上 英

研究施設: Myocardial Biology Unit, Cardiovascular Medicine Section, Boston University School of Medicine, USA

指導者: Wilson S. Colucci

私 は2008年12月 よ り2011年3月 ま で、Boston University School of MedicineのDr. Colucciの研究室に留学させていただきました。

Dr. Colucci の研究室は心筋における Catecholamine 刺激やその際の Reactive oxygen species の役割などの研究で実績のあるラボですが、特徴としては MD の比率が高く、それぞれのメンバーがそれぞれの立場で、思い思いに研究しているので、良い意味で伸び伸びした、ある意味放任主義であり楽しみも苦労も多い留学生活でした。

私は主に成熟ラットの初代分離培養細胞(以下 ARVM)を用い、種々の刺激に対する macro autophagy(以下 autophagy)の反応を見てきましたが、今回は特にβ adrenoceptor 刺激による心筋細胞の autophagy について発表したいと思います。今回私が autophagy の評価に使用したのは autophagosome の膜表面に存在する LC3b-II (microtubule associated protein light chain 3b-II) という物質です。本来、この物質は autophagosome が lysosome と結合し autophagolysosome となった時点で一部は分解され一部は遊離型の LC3b-I となりますが、ここに lysosome との結合以降の過程を阻害する Chloroquine を投与することにより、分解されない autophagosome が細胞内に蓄積され、それを定量することにより autophagy の flux を評価することができます。

これを利用し、ARVM に種々の inhibitor などを作用さ

せた上, norepinephrine 10 μM (通常 24 時間程度で ARVM に apoptosis を誘導する濃度) を培養液中に投与し 4 時間作用させ、細胞溶解液を作る 2 時間前より Chloroquine を投与し、β adrenoceptor 刺激後、2 時間から 4 時間までの autophagy の flux を評価しました.

結果、 $\beta$  adrenoceptor 刺激、特に $\beta$ 1 刺激により autophagy は有意に抑制され、 $\beta$ 2 刺激では有意ではないもののむしろ autophagy が促進されました.

この β1 刺激による autophagy 抑制は代表的な β1 刺激 経路にある JNKs, CaMKII, mitochondrial permeability transition pore の生化学的阻害剤をあらかじめ作用させても影響を受けませんでしたが、強力な antioxidant である MnTMPyP を先行投与することによりほぼ防ぐことができました.

一方,この autophagy の抑制には、mTOR や AKT のリン酸化を伴っており、PI3K 経路の関与が示唆されました。

さらに  $\beta$ 1 刺激経路の途中にある adenylate cyclase を活性化する forskolin 投与することにより  $\beta$ 1 刺激同様に autophagy は抑制されますが、その抑制は MnTMPyP 投与により防ぐことはできませんでした.

以上, β1 adrenoceptor 刺激 は PI3K 経路 を介して autophagy を抑制し、その過程には ROS が深く関与して いると考えられました.

以上,このたび留学の機会を与えていただいた日本医科 大学ならびに小児科学教室に感謝し,ここにご報告させて いただきます.

#### スイスバーゼル大学脊椎手術外科への留学報告

日本医科大学脳神経外科学

金 景成

研修施設: Department of Spinal Surgery, Basel

University, Switzerland

指導者:Bernhard Jeanneret

私は2010年4月から6月までの間、AOSpine fellowshipを利用して、スイスバーゼル大学脊椎手術外科へ脊椎手術の研修のため留学してきました。AO財団(Arbeitsgemeinschaft fur Osteosynthesefragen、英語名Assoiciation for the study of internal fixation)はスイスを本部とする非営利団体であり、その中のAOSpine Internationalは脊椎脊髄分野における研究・教育活動を積極的に行っている世界的な組織であります。年間若干名の脊椎脊髄外科医師がfellowsihipを利用して海外留学を行えるシステムがありますが、今回私が選出され、海外留学へ行く機会を得ることができました。留学に際しては、私自身が外科医であり、研究よりも手術研修を短期に集中して行うことを希望し、3カ月という期間を選択いたしました。

スイスバーゼル大学脊椎手術外科は、伝統的にヨーロッパでの脊椎手術を牽引し、現在も世界的に著名な施設として名を連ねております。スタッフは週1回の外来診療以外

は手術に没頭し、職人としてたんたんと数件の手術を毎日のようにこなしていくといった印象でありました。手術は 脊椎固定術を主に行っておりましたが、強固な固定だけではなく、最近世界的に行われ始めた可動性を少し残すような手術を積極的に行い、学術的な発表も行っておりました。また高齢化に伴い近年増加している骨粗鬆症の圧迫骨折に対する椎体形成術も積極的に行い、その効果、手術手技のみならず合併症に関しても多くの情報を得ることができました。

3カ月という短期でありましたが、緊急手術も含め100件以上の手術に直接参加し、毎日のカンファレンスにも参

加したことで、論文上でしか理解できなかった多くのことを学ぶことができました.この貴重な機会を無駄にすることのないよう、日本医科大学脳神経外科においても積極的に脊椎脊髄外科手術へ取り組んでいきたく思っております

最後に、このような貴重な機会を与えていただき、快く3カ月間を送り出していただいた日本医科大学脳神経外科寺本明主任教授、日本医科大学千葉北総病院脳神経センター小林士郎教授ならびに脳神経外科医師達に心より感謝申し上げます。

#### 展示発表

# P-1) Characterization of Wnt signaling pathway in keloid pathogenesis

医学部第3学年 武蔵小杉病院形成外科 老人病研究所病理部門 Seiko Egawa·Hajime Shimizu Mohammad Ghazizadeh

目的: Keloid is a fibroproliferative lesion which develops after wound healing. On the other hand, the wingless (Wnt) signaling pathway plays a key role in various cellular functions including proliferation, differentiation, survival, apoptosis and migration. The aim of this study was to characterize the Wnt signaling pathway in keloid pathogenesis.

対象および方法: Primary fibroblast cultures and tissue samples from keloid and normal appearing dermis were used. The expression of Wnt family members (1, 2, 3, 4, 5a, 6, 7a), frizzled4 receptor, receptor tyrosine kinase-like orphan receptor (ROR)2 and the downstream target, beta-catenin, were assessed using semi-quantitative RT-PCR, Western blot or immunohistochemical methods.

結果: Of the Wnt family members, Wnt5a mRNA was highly expressed and Wnt2 mRNA was sporadically expressed in keloid fibroblasts compared to normal fibroblasts. A higher expression of Wnt5a, beta-catenin and frizzled4 receptor was found in keloid fibroblasts. Western blot analysis confirmed the results. Normal dermal fibroblasts showed weak or no reaction.

考察: Our results highlight a potential role for Wnt5a which typically signals via a beta-catenin-independent pathway and thus a non-canonical Wnt signaling pathway in determining the fibroblast phenotype in keloid.

# P-2) ラット角膜アルカリ熱傷後の不完全創傷治癒による角膜混濁

病 理 学 内山昌明・益田幸成・清水 章 (解析人体病理学) 内山昌明・益田幸成・清水 章 永坂真也・福田 悠 付属病院眼科 高橋 浩

目的: ラット角膜アルカリ熱傷後の創傷治癒過程を検討し, 角膜混濁の原因の一つである角膜脈管新生について血管とリンパ管を区別し, その特徴を明らかにする. さらに, 増殖因子についても検討を行い. 病態の解明を試みる.

**対象**: Wistar Rat (♂, 8~10 週齡).

方法:ラットをエーテル麻酔し、1NNaOHに浸した直

径3.2 mmの円形濾紙を右角膜中央部に1分間のせ,角膜アルカリ熱傷を惹起した.傷害発生から15分,6時間,1日,2日,4日,1週間,2週間,3週間,4週間後に眼球を摘出し,組織学的および免疫組織学的に検討を行った.

結果:上皮は傷害後15分に剝離・消失した.その後,再生基底細胞で被覆され,重層化し,過増殖の後正常化していった.実質は傷害後,好中球およびマクロファージを主体とした細胞浸潤がおこり,角膜輪部から血管新生が見られ,続いてリンパ管新生が見られた.新生リンパ管は新生血管に比べ少なかった.炎症細胞の消失に続き新生脈管の消退が見られたが,実質中層の新生血管は残存した.炎症細胞浸潤が強かった一部の個体は実質が菲薄化し,角膜破裂を起こした.リンパ管新生の原因としてマクロファージから VEGF-C の分泌が見られた.

結論:角膜アルカリ熱傷の創傷治癒過程において、実質内では血管新生とともにリンパ管新生も起こっている。これらの新生脈管は傷害後4週間では消退はするが一部は消失せずに残存し、角膜混濁の原因の一つとなる。

#### P-3) MAGE-1 の免疫染色に関する基礎的検討:中皮腫 細胞と反応性中皮細胞における発現

多摩永山病院病理部 片山 博徳・丹野正隆・細根 勝東 敬子・礒部宏昭・益田 裕美 川野記代子・岩瀬裕美・日吾美栄子

鈴木 美紀・刘 愛民

多摩永山病院 呼吸器 外科 病 理 (統御機構・腫瘍学)

平田 知己・吉野直之・川島 徹生 内藤 善哉

目的:体腔液中において中皮腫は多彩な細胞像を呈する. 細胞診所見で中皮腫が強く疑われる場合は複数の抗体を用いた免疫細胞染色により診断が可能となる. 今回,特に中皮腫細胞と反応性中皮細胞における MAGE-1 (melanoma antigen gene-1) 抗体を用いその発現について検討した.

対象および方法: 当院において経験した中皮腫 7 症例 (胸膜 5 症例, 心膜 1 症例, 腹膜 1 症例) と反応性中皮細胞は非癌 9 症例(胸水 7 症例, 腹水 2 症例)を対象とした.パパニコロウ染色標本から細胞転写法を用い 3 症例はセルブロック法より標本を作製し免疫染色を行った. 中皮腫 3 症例は組織での発現についても検討した. 免疫染色は Autostainer (DAKO) を使用しエンビイジョン法で行った。

**結果**:1) 中皮腫の5症例(70%)に陽性でその発現は 核に認められた.

2) 反応性中皮細胞は全例陰性であった.

考察: MAGE-1 の発現は中皮腫と反応性中皮細胞の鑑別に有用であると考えられる.

#### P-4) ラテックス凝集法を用いたヒト心臓由来脂肪酸結 合蛋白測定試薬の検討

#### 多摩永山病院中央検査室 **島﨑麻衣・井上 淳・作間俊介** 池野廣幸・平田知己

目的:ヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白(H-FABP)は、急性心筋梗塞(AMI)発症後2時間以内からの検出が可能であり、早期診断マーカーとして優れているとされている。今回、抗ヒトH-FABPマウスモノクローナル抗体を用いたラテックス凝集法定量試薬「リブリアH-FABP」(DSファーマバイオメディカル)を検討する機会を得、若干の知見を得たので報告する。

対象および方法: 【対象】当院で H-FABP 定性試薬「ラピチェック H-FABP」の依頼があった患者血清(39 名)を用いた. 【方法】 TBA-c16000(東芝メディカル)を用い, 試薬量および検体量を減量した「減量パラメータ」を採用, その他の条件はメーカー指定とした.

結果:①同時再現性 (n=14): 低濃度 CV=4.73%, 高濃度 CV=2.36%, ②日差再現性 (6日間): 低濃度 CV=10.07%, 高濃度 CV=2.17%, ③直線性:113.1 ng/mLまで直線性を認めた. ④干渉物質の影響: BilC・BilF・溶血・乳び・RFにおいて影響は認められなかった. ⑤相関性:「ラピチェック H-FABP」との相関性は, 一致率90% (35/39 例)であった. ⑥腎機能の影響: クレアチニン1.3 mg/dL以上の検体とH-FABPの相関はy=4.948x-2.114, r=0.790と相関が認められた.

考察:同時再現性、日差再現性、直線性、干渉物質に関し良好な結果を得た。相関性における不一致は、定量法が臨床所見と一致した。以上より「リブリア H-FABP」による H-FABP 定量検査は、AMI の早期発見、経過観察に有用であると考えられた。

#### P-5) 鼡径部脂肪肉腫の1例

#### 付属病院 形成外科・美容外科 **杉本貴子・天海恵子・桑原大彰** 江浦重義・百束比古

目的: 鼡径部に発生した脂肪肉腫の本邦における報告は72 例と比較的まれである. 今回われわれは外観的に悪性所見の乏しい鼡径部脂肪肉腫の一例を経験したため,若干の文献的考察を加えて報告する.

対象および方法: 症例は38歳男性.2010年5月頃から 右鼡径部に腫瘤を自覚したが放置していた. 増大傾向であ り,2011年2月頃から疼痛も出現したため当科を受診し た.

結果: 初診時は直径60 mm 大, 有痛性, 可動性のある 弾性軟の腫瘤を触知した. 術前画像所見では境界明瞭, 楕円形, 内部不均一な腫瘤であった. T1WI は低信号, T2 WI は高信号であった. 2011 年 4 月被膜に覆われた腫瘤を一塊に摘出した. 組織学的には小型の核を持つ成熟脂肪細胞で構成されており, 散在性に地図上の線維化病変を認めた. 線維化部の内部や周辺の脂肪組織内では腫大または多

核の異型脂肪細胞が散在していた.壊死・石灰化・明らかな炎症細胞浸潤は認めなかった.被膜に覆われており,断端は陰性であった.免疫染色は積極的に悪性を示唆するパターンではなかったが,atypical lipomatous tumor/well differentiated liposarcoma と考えられた.文献では拡大切除の可否に関して諸説あるが患者の希望が強かったため拡大切除を行った.軟部腫瘍取扱い規約のとおりmargin 2 cm,筋膜を含めた拡大切除とした.組織学的には悪性を示唆する所見は認めなかった.

考察:本症例は臨床所見から診断することが困難であり、摘出標本の肉眼所見でも積極的に悪性を疑うことはできなかった。今後も定期的な画像フォローが必要と考える

#### P-6) クリッペルウェーバー症候群の1例

付属病院形成外科·美容外科 渡邊真泉

**目的**: クリッペルウェーバー症候群による動静脈奇形と 難治性潰瘍からの出血により、出血性ショックを繰り返し ていた症例に対し、皮膚潰瘍と動静脈奇形を可能なかぎり 摘出し、術後良好な結果を得たので若干の考察とともに報 告する.

対象および方法:46歳男性.15歳の時より右第1趾の 潰瘍が出現し、18歳で下腿切断、27歳で右大腿切断術を 施行.当院放射線科にて複数回塞栓術、当科にて皮弁術、 植皮術を施行されたが、創部からの出血により、度々出血 性ショックになり、救急搬送されていた.

今回可能な限り、皮膚潰瘍と動静脈奇形を摘出し、一部 大腿骨も切除した.

結果: 術後, 創部離解を認め, ベッドサイドで洗浄・軟膏処置を継続した. 経過中に創部培養より MRSA が検出され抗生剤投与を行った. 創部は周囲より徐々に上皮化を認め, 経過良好であり外来通院となった. 退院後, 創部からの大量出血や明らかな炎症所見は認めていない.

考察: クリッペルウェーバー症候群の治療には難渋することが多く, 症例によった適切な治療方法の選択が予後を左右することがある. 本症例では術前の塞栓術による出血のコントロールが困難であったが, 術後の画像検査にて動静脈奇形の摘出により, 出血を認めた場合の責任血管の同定が比較的容易となり, 出血性ショックのリスクを軽減できた.

#### P-7) 注入による豊胸術後遺症:無菌性膿瘍をきたした 1 例

付属病院形成外科·美容外科 若林奈緒

目的・対象: 40歳女性. 患者申告では 2001 年に両側乳房に大量のポリアクリルアミドゲルを1回で注入した. 3年後に第1子を出産し,授乳後から乳腺症を発症し抗生剤・授乳中止で軽快した. 2011年2月になり微熱・両側乳房腫脹・発赤・左右差を主訴に摘出術希望で当科受診し

た. 術中所見は線維性被膜内に右乳房からは黄色膿性の液体, 左乳房からは黄色膿性泥状物の流出を認めた. 両側に触れた硬結は病理診断の結果, 異物肉芽腫と診断された. 両側とも被膜内容物の細菌培養は陰性であり, 術後微熱は改善し軽快した.

考察: 今回われわれは異物注入後, 10 年という長い経過を経て無菌性膿瘍を形成した症例を経験した. シリコンインプラント挿入術後 25 年経過し無菌性膿瘍を呈した症例は 2005 年に当科で報告済みだが, 非吸収性ハイドロジェル注入による膿瘍形成はわれわれが経験した中ではまだない. 2 症例とも無菌性膿瘍を有するものの症状は微熱, 圧痛などの比較的軽度な局所症状に留まり, 自覚症状出現まで長期間経過したことを踏まえると異物挿入後に膿瘍を形成したまま長期間無症状で経過している症例が多数潜在する可能性が危惧される.

結果:無菌性膿瘍を有し軽度症状または無症状で経過していても二次的な感染を引き起こせば激しい全身症状が起きる可能性も否定できない. 現段階で安全性が提唱されている異物でも10年近く経過した後も画像などでフォローしていく必要は十分にある.

# P-8) 3次元 CT 像および立体モデルを用いて良好な機能的および整容性の回復が見られた頬骨骨折変形治癒の1例

付属病院形成外科・ 美容外科 **朝日林太郎・大木更一郎・渡邉真泉** 百束 比古

目的: 顔面骨骨折変形治癒においては、骨折線の不明瞭化、術野の制限、立体構造の複雑性のため、適切な整復による整容性の回復はしばしば困難である。2次元画像である X 線、CT 画像のみを参考にした治療では、医師の経験や勘による部分が大きく、治療成績は安定しない。今回 3次元 CT 像および立体モデルの作成により、術後良好な機能的および整容性の回復が見られた1例を経験したので報告する。

対象および方法: 症例は21歳男性で、10年前の左頬骨骨折および左眼窩底骨折の変形治癒による顔面の変形を主訴に当科外来を受診した. 来院時 CT 検査データをもとに、画像解析ソフト Onis および Realia を用いて偏移の評価を行い、立体モデルを作成して手術シミュレーションを行った.

結果: 術後 CT 検査にて眼窩下縁部および頬骨体部の偏移は改善され, 複視症状, 眼球運動障害に関しても著明な改善を認めた.

考察:多発顔面骨骨折においては、受傷時の合併症の存在による治療の遅れなど様々な要因で、変形治癒を来してしまうことがある。また、顎顔面外傷のほとんどが若年層で起こることを考えると、術後の整容性の回復はきわめて重要な課題である。本症例において、CT解析および立体モデル作成により術前の十分なシミュレーションを行うことで、より良好な手術結果を得られることが示唆された。

#### P-9) Bowen 病との鑑別を要した背部悪性黒色腫の1例

付属病院形成外科・美容外科 渋谷 偉織・高見佳宏・百束比古 付属病院皮膚科 野呂佐知子・岡﨑 静・高山良子 二神 綾子

病 理 学 福田 悠 (解析人体病理学) 福田 悠 病 要 学 石渡 俊行・内藤善哉

**目的**: Bowen 病との鑑別を要した背部悪性黒色腫の1 例を経験したので報告する.

対象および方法: 症例は79歳女性,数年前より背部正中 (Th10 近傍) に赤褐色の皮疹を自覚するようになり,受診3カ月前頃より同部から出血を認めるようになったため近医皮膚科クリニックを受診した.Bowen 病疑いで,手術を含めた治療目的に当科紹介となった.

結果: 当科初診時に、確定診断目的に incisional biopsy を行った. 病理診断の結果は悪性黒色腫であったため、速 やかに全身麻酔下で全摘術を行う方針となった. 術前の病期診断 (Stage Ia or Ib) から、センチネルリンパ節生検も施行した. 術後の病理診断では、切除検体の断端、リンパ節ともに陰性であった. 術後8カ月を経過して、局所再発・転移を認めていない.

考察: (1) 今回演者らは、術前臨床診断では Bowen 病と考えられたが、生検により悪性黒色腫と診断された症 例を経験した、形成外科では、今回の症例のように他院・他科からの依頼により皮膚腫瘍の手術を行うことが多い、その際、依頼医の診断を前提として診察をすすめてしまうことが時としてある。しかし術前診断の確定のためには、先入観を排し、生検を含めて慎重に検査を進める必要があると考えられた。

(2) 本症例は病理診断に苦慮した症例であったため、診断が確定するのに生検後約3週間を要したが、悪性黒色腫の確定診断が得られていたため、術式の決定などを慎重に行うことができた。また、手術検体の病理所見からも、生検から手術までの期間によって予後に影響を及ぼした可能性も否定的であった。

#### P-10) 大量服薬による偶発性多発褥瘡の1例

付属病院形成外科・ 美容外科 有馬樹里・小川 令・飯村剛史 東 秀子・百束比古

**目的**:偶発性褥瘡では個々の症例の特性を考慮して加療することの必要性について考察する.

対象および方法:症例は39歳女性. 大量薬による急性薬物中毒で当院救急搬送され入院となった. 12時間ほど昏睡状態だったため多発褥瘡を形成しており,受傷11日目で当科コンサルトとなった. 当科初診時,下肢を中心に多発する皮膚びらん・潰瘍,壊死を認めた.

結果: 受傷後13日に両足デブリードマン施行, その後 局所陰圧閉鎖療法を開始. 肉芽形成を認めたもののフォーム交換時の出血・疼痛を認めた. その後外用治療, 被覆材 治療行い. 創縮小を認め、その後分層植皮術施行し. 創閉

鎖した.

208

考察:本症例は正座を崩し前屈した状態で発症した可能性が高く、下肢中心の褥瘡であった.足は皮膚が薄く皮下組織に乏しい部分が多く、創傷形成した際、血管や神経の露出がされやすいと考える.今回、局所陰圧閉鎖療法の処置時に出血や疼痛が見られたが、この特性が関連していた可能性がある.また、本症例は腓骨神経麻痺に伴う関節拘縮・感覚鈍麻を認め、創の安静維持が困難であったことも特徴的であった.

今回の症例は治療に関して褥瘡の特性を考える必要性が 高かった. 偶発性多発褥瘡においてはその成因や特性を考 慮し治療することが重要である.

#### P-11) 植皮をせずに行った合趾症手術

武蔵小杉病院形成外科 **藪野雄大・田嶋 繭子・桑原大彰** 岩切 致・土佐眞美子・村上正洋

**目的**:植皮を用いない合趾症手術を経験したので報告する

対象および方法:2歳9カ月の男児、出生時より左右の 第二趾間に合趾を認めていた。両側とも第二趾間に三角弁 を用いた皮切デザインをおき、足底の矩形皮弁を皮下茎皮 弁として足背に向け前進させ第二趾間を作成した。足趾側 面、および足底は縫縮し終了とした。

結果: 術後一カ月の時点では皮弁は完全生着しており瘢痕拘縮は認められなかった. 三カ月後には若干の拘縮傾向は認められるものの十分な趾間があり, ドナーにも角質肥厚は認められなかった.

考察:従来は趾間形成術として背側矩形皮弁を用い趾間 部を形成する丸毛法が用いられていた. この方法は基本的 には植皮が前提となっており、足趾の趾間形成術の目的は 整容的な問題を解決することであることを鑑みると、植皮 を用いない方法が最適と考えられる。植皮を用いないもの の適応としては合趾症が軽度のもの、皮膚に余裕のあるも のなどが挙げられる. 具体例をあげると、林らによる3つ の矩形皮弁を用いた3 square flap 法や、本症例で用いた 伊藤らの報告した方法がある. 本症例では背側の最も中枢 側に中足指節関節の軸と平行な皮弁を作成することで趾間 底部のテンションを保つことが可能となり、皮下茎皮弁で ある足底側矩形皮弁を足背に向け前進させ、趾間底部を形 成する.また,その他の三角弁により足趾側面を形成する. これにより安定した深い趾間を得て、足背面への皮弁の露 出を防ぐことが出来、また植皮を避けることができた。本 症例のように趾間部の皮膚に余裕のある症例には全例に適 応できると考えられる.

#### P-12) 尋常性乾癬に合併した水疱性類天疱瘡の1例

付属病院皮膚科 岡崎 静

**目的**:尋常性乾癬に合併した水疱性類天疱瘡の一例を経験したので報告する.

対象および方法: 76 歳男性. 2004 年頃より尋常性乾癬と診断され、紫外線照射 (PUVA 総照射量 85.67 J/cm², ナローバンド UVB 総照射量 20.47 J/cm²), エトレチナート 20 mg 内服などで治療中であった. コントロールは比較的不良であった. 2010 年 8 月 7 日より瘙痒が強くなり、16 日から緊満性水疱が出現、急速に増数したため 18 日に当科を受診した. この時点で尋常性乾癬の皮疹は以前より軽快し、ほぼ全身の滲出性紅斑上に緊満性水疱が多発、一部はびらんを伴っていた. 皮膚生検にて表皮下水疱があり、水疱内部には多数の好酸球が浸潤していた. 蛍光抗体直接法では表皮基底膜部に線状に IgG、C3 が沈着、IM食塩水剝離ヒト皮膚を用いた蛍光抗体間接法では表皮側に IgG が陽性. 抗 BP180 抗体 (ELISA) 1344, 抗 BP230 抗体 65 であり、尋常性乾癬に合併した水疱性類天疱瘡と診断した

結果:プレドニゾロン (PSL) 30 mg/日の内服で乾癬, 類天疱瘡の皮疹はともに消退した. 現在エトレチナートを併用しながら PSL を漸減中である. 水疱性類天疱瘡の再燃はないが, PSL 11 mg/日へ減量したところで, 乾癬の皮疹が再燃した. ステロイド外用にてコントロールは良好である.

考察: 抗 p200 類天疱瘡が 1996 年に Chenらによって報告された後、尋常性乾癬に合併する水疱症の報告は抗 p200 類天疱瘡が増加している。本症例のように、水疱性類天疱瘡を合併した症例と抗 p200 類天疱瘡を合併した症例について、文献的に考察した。

P-13) 大動脈炎症候群に対する人工血管吻合部-心外膜 ペースメーカーリードポケット瘻から左乳癌近 傍への難治性出血に対し集学的治療により治療 し得た1例

医学部第5学年 **角田那由香・三石達也・山根 彩** 付属病院集中治療室 **宮地 秀樹・青景聡之・澤井啓介** 

> 山本 剛・田中啓治 村田 智・中澤 賢

付属病院放射線科 外(內分泌·心臟血管·呼吸器部門学 (內分泌·心臟血科 (消化器·一般·利腺·移植部門) (消化器·一般·利腺·移植部門) (循環器·肝臟·若年·総合病態部門)

大森 裕也 柳原 恵子

丹羽 直哉・安武正弘・水野杏一

70歳、女性. 既往に大動脈炎症候群 (35歳), 大動脈—両側大腿動脈バイパス術, 心外膜ペースメーカ植え込み術 (42歳), 冠動脈バイパス術 (47歳), 左腎動脈バイパス術 (50歳), 右腎動脈ステント留置 (60歳), 左乳癌 (69歳)がある. 発熱, 左前胸部の乳癌皮膚浸潤付近からの排膿, 出血にて循環器内科へ入院. 頻回の出血で出血性ショックに陥るため集中治療室へ転室. 大動脈造影では上行大動脈からの心外膜ペースメーカリード部に向けて造影剤の漏出を, 胸部 CT では同部位の造影剤の漏出に加え, リード周囲を伝わる造影剤の進展を認めた. これらの所見より大動脈と人工血管の吻合部から心外膜リード周囲のリードポケットへ瘻孔が形成され, そのリードポケットを血液が伝って左前胸部へ出血したものと診断した. また左前胸部

にはペースメーカ感染も認めた. ハイリスク患者であり、開胸手術は施行せずに侵襲の少ないハイブリッド治療を施行. まず吻合部出血に対して血管内治療によるコイル塞栓術を施行. 次にペースメーカ感染には皮膚切開によりジェネレータと一部リードの抜去を行い, さらに乳癌には腫瘍を含む左乳房摘出術を施行した. 術後 CT では瘻孔への造影剤の漏出は消失, 抗生剤継続により炎症は改善した. 難治性左前胸部出血に対し計 40 単位の赤血球輸血を要したが、循環器内科、集中治療室、放射線科、心臓血管外科、乳腺科の集学的治療により救命し得た. 貴重な一例と考え報告する.

#### P-14) キシリトールによる難治性潰瘍の治療

付属病院形成外科・美容外科 東 秀子・百束比古

**目的**:バイオフィルムが関与したと思われるキシリトールによる難治性潰瘍の治療

対象および方法:受診時手術が適応ではなく,かつ既存の保存的治療法では治癒困難であった難治性慢性創傷に対し,生理食塩水にて10%に希釈したキシリトール溶液を,デブリードマンの上十分に洗浄した創の上に綿棒にて塗布し,追加的に従来の手法で既存の外用剤を用いた治療法を適宜行った

その臨床経過を適宜写真撮影を行い経過観察した. (なお,慢性創傷とは,3週間の通常の治療に反応しない創傷をさす.)

**結果**:今回対象となった3症例いずれにおいても良好な 治療経過を得て上皮化に至った.

考察:慢性潰瘍においては程度の差はあれ、細菌が産生する創上のバイオフィルムの存在がその創傷治癒を遅延する原因の一つとされている。キシリトールは、細菌に特異的であるPTS 回路において、キシリトールに化学構造の似たフルクトース(ともに5単糖)と誤認され菌体内に輸送される。その際、キシリトールはキシリトール5リン酸として輸送され、それが細菌解糖系の中間代謝物として必ず経由するフルクトース6リン酸の代謝を阻害する。その結果、キシリトールは代謝されずに菌体外へ排出され(=無益回路)、キシリトール感受型細菌は「餓死」してしまう。キシリトール感受型細菌の多くがバイオフィルム産生菌であることから、キシリトール塗布によりバイオフィルムが減少し、創傷治癒が促進されると考えられる。

今回の3症例において,難治性慢性潰瘍の治療法として,キシリトールを用いた治療法は,副作用がなく安全・安価・簡便かつ有用であった.

#### P-15) MDCT による前胸部・上腹部穿通枝の血管解剖 学的検討:傍胸骨穿通枝皮弁の有用性

付属病院形成外科・ 美容外科 **飯村剛史・小野真平・中尾淳一** 土肥輝之・小川 令・百束比古

付属病院放射線科 林 宏光

**目的**:前胸部・上腹部穿通枝の解剖学的詳細を把握するとともに、同部穿通枝を茎にした穿通枝茎プロペラ皮弁の前胸部の皮膚軟部組織皮膚欠損創に対する有用性を提示することを目的とした.

対象および方法:前胸部・上腹部の穿通枝造影検査を施行した7症例を対象とした.

調査項目は穿通枝の(1)起源血管・分布・走行,(2)筋膜穿通部位と同部位での内径,(3)深筋膜上穿通枝方向(Suprafascial perforator directionality: SPD)とした.

結果:前胸部・上腹部穿通枝は、3主要血管(内胸動脈(IMA)・筋横隔動脈(MPA)・上腹壁動脈(SEA))のいずれかから分岐していた。IMAP は各肋間に存在しており、いずれも胸骨外側縁から1~3 cm で穿通していた。第2肋間穿通枝が最も優位であり血管径は1.5±0.5 mm であった。SEAP は正中外側2~5 cm、胸骨剣状突起関節下5~10 cm での穿通が多く、血管径は0.8 mm±0.5 であった。MPAP は第6肋間で、正中外側から4~6 cm で穿通することが多く、血管茎は1.2±0.5 cm であった。各穿通枝のSPDは、IMAP および MPAP では胸骨から離れ肋骨に沿い、一方 SEAP では外側・下方であった。

考察:前胸部・上腹部周囲の穿通枝は3血管領域に支配されており、胸骨周囲に優位穿通枝が集中していた。これらを茎にした"傍胸骨穿通枝皮弁"は前胸部皮膚軟部組織欠損創の位置・大きさにあわせた再建の自由度が高く、同時に皮膚の色・質感の観点から整容的再建が可能であると考えられた。また、側胸部や腹部の再建にも使用可能な皮弁であると考えられる。

# P-16) 皮膚難治性潰瘍に対する人工真皮を用いた開放療法の試み

付属病院形成外科・ 美容外科 長嶋有紀・秋山 豪・土肥輝之 高見佳宏・百束比古

目的:コラーゲンスポンジとシリコン膜を基本構造とする人工真皮は失われた真皮再生の足場として作用し、皮膚潰瘍に対する治療上、重要な選択肢の一つである.人工真皮自体は細胞成分を有しないため、人工真皮を利用した創閉鎖には二期的な自家植皮を行うことが標準的手順である.しかし二回の手術を要することは、超高齢者や重度の基礎疾患を有する症例においては、治療のリスクという観点から大きなデメリットと考えられる.今回こうした欠点を改善するために、潰瘍部に人工真皮を貼付し創収縮と上皮化による自然閉鎖を促進する治療を試みた.

対象および方法:5例の皮膚難治性潰瘍に対し、人工真皮を貼付し開放療法を施行した.

結果:5 例中4 例で創の完全閉鎖を認めた.これらは平均年齢75歳,平均サイズは径35 mm,平均創収縮期間は18日,平均治癒期間は28日であった.内3 例は,糖尿病や心房細動など,二期的手術の回避が望ましい基礎疾患を有していた.

考察と結論:高齢者の皮膚潰瘍に対して、人工真皮を用い早期に創の自然閉鎖を得ることが出来た. その結果、人

工真皮の欠点である二期的な自家植皮手術を回避することが可能となった。このメカニズムとしては、真皮マトリックス成分の付加によって、不良肉芽のような不活化しているマトリックスを新鮮なものに置き換え、治癒活力を促進することが考えられた。人工真皮を用いた開放療法は、皮膚潰瘍の治癒を促進する wound bed preparationの一手段として広く試みられてよい治療法と考えられた。

#### P-17) 牽引筋腱膜縫着術と眼輪筋短縮術を併用した退 行性下眼瞼内反症手術

武蔵小杉病院形成外科 村上正洋・奈良慎平・桑原大彰 田嶋繭子

**目的**:演者が現在行っている牽引筋腱膜縫着術と眼輪筋 短縮術を併用した術式とその利点を報告する.

対象: 23 人 26 眼瞼 (男性 13 人 15 眼瞼, 女性 10 人 11 眼瞼) に対し上記の手術を行った. 平均年齢は約74歳であった.

方法:局所麻酔下で下眼瞼縁を皮膚切開し,牽引筋腱膜 縫着術を行う. ついで眼輪筋短縮術を追加する. 皮膚の余 剰が多い場合は閉創の際に除皺術のごとく皮膚切除を追加 する.

考察:退行性下眼瞼内反症の原因は、加齢による下眼瞼の垂直方向と水平方向の弛緩およびそれに起因する隔膜前 眼輪筋の瞼縁方向への異常な上方移動とされる.

演者は眼瞼下垂症手術のミラーイメージとしてとらえられる牽引筋腱膜縫着術を主体に手術してきたが、術後短期的には良好な成績であっても長期観察では再発することをしばしば経験した。そこで、垂直方向の弛緩を修正する牽引筋腱膜縫着術に加え眼輪筋の異常な上方移動を抑制しながら水平方向の弛緩も修正できる眼輪筋短縮術と余剰皮膚の切除も追加するようにした。牽引筋腱膜縫着術を終了した時点で眼輪筋を剝離することは容易であることに加え、下眼瞼の余剰皮膚を切除することもすでに眼輪筋と皮膚が剝離されており、きわめて容易で実践的な組み合わせといえる。また、同一術野で施行可能であるため、患者の負担も大きくならない。複数の原因で生じる本疾患に対して、複数の手術を組み合わせることは、長期成績の向上につながると考える。

#### P-18) ケロイド・肥厚性瘢痕の集学的治療

付属病院形成外科・ 美容外科 小川 令・赤石諭史・土肥輝之 飯村剛史・小池幸子・黄 晨昱 百束比古

付属病院放射線治療科 栗林茂彦・宮下次廣

目的:ケロイドや肥厚性瘢痕の治療に関する文献は数多く存在するが、治療の流れを系統立てて記述した論文は数少ない。そこで Evidence-based medicine (EBM) に基づいて質の高い研究のみを抽出し、治療アルゴリズムを考案

した. さらにわれわれ独自の工夫を実践してきたため報告 する.

方法: ランダム化比較試験を行っている論文を抽出し, EBM に基づいた治療指針の作成を試みた. さらに当院で 治療して18カ月以上が経過した症例を検討した.

結果:ケロイドや肥厚性瘢痕の治療では、瘢痕拘縮が存 在するかしないかで手術適応を考え、また関節部位にある かないかで Z 形成術や皮弁術などによる手術方法を決定 すべきであることが示唆された. またケロイドでは、対症 療法が中心となる多発性もしくは大きなケロイドか、根治 治療が可能となる単発性もしくは小さなケロイドかどうか で治療指針を決定すべきであると考えられた. 単発性・小 さなケロイドは, 外科治療と放射線治療や副腎皮質ホルモ ン剤の注射を含む補助療法の組み合わせ、もしくはNd: YAG レーザーなどの単独治療でも根治治療ができると考 えられた. 多発性・大きなケロイドの場合は、部分切除術 (瘢痕の減量手術) や皮弁を用いた手術, 放射線の一次照 射などが考えられ、また集学的保存療法として、安静・固 定・ジェルシート・Nd:YAGレーザー・外用薬・内服 薬、また時としてメイクアップ治療などが有効であること が示唆された.

結論:種々の治療を系統立てて用いる集学的治療の重要性が再認識された.

#### P-19) ケロイドにおける上皮間葉転換関連遺伝子の発 現解析

付属病院形成外科·美容外科 **桑原大彰** 

目的: Epithelial Mesenchymal Transition (EMT; 上皮間葉転換)は、上皮が間葉系細胞様に形態変化する現象である。EMT の獲得が、腫瘍の浸潤性や転移能の獲得、線維化や組織修復などに深く関与し、様々なサイトカインの関与も解明されつつある。しかし、どのようにして EMT が誘導されるのかは明らかになっていない。ケロイド発生において、EMT が関与しているのかどうかを明らかにするために、以下の研究を計画した。

対象および方法:正常皮膚およびケロイド組織を用いた (N=10). 上皮マーカーおよび間葉系マーカーを用い免疫 組織学的染色を施行. 正常皮膚, ケロイド組織における, 表皮内, 真皮内マーカー陽性細胞数をカウントした.

結果:ケロイド表皮内において間葉系マーカー陽性細胞が認められた. 高倍率像では細胞形態の変化した間葉系陽性細胞を認めた. その細胞は表皮系マーカー陰性であった. 表皮内間葉系陽性細胞は優位にケロイドで増加していた.

考察: EMT とは上皮が間葉系の形質を獲得する現象である. 近年はがん細胞の浸潤, 転移や臓器の線維化に関与していることが判明し注目されている. さらに, 細胞外基質の一つであるコラーゲンが EMT に深く関与していることも報告されケロイド浸潤に関与している可能性が考えられる.

# P-20) 他院美容外科での後遺症患者における社会的問題点に関する検討

武蔵小杉病院形成外科 **野本俊一・村上正洋** 付属病院形成外科・美容外科 **百束比古** 

**目的**: 当科においては他院美容外科で施術を受けた後の 後遺症患者が数多く来診する. その症状や主訴は様々であ るが, 今回は特に顔面へのフィラー注入後の後遺症患者に ついて. 社会的問題点を指摘し検討していきたい.

対象および方法:過去に当科を訪れた美容外科後遺症患者の問題点について最近よく見られるものを中心に提示し、検討する.

結果:他院美容外科だけでなく,医療機関以外での違法なアンダーグラウンド施術により注入された物質がわからない患者も少なくないため,診断には苦慮することが多かった.また吸収性物質の少量注入以外では肉芽腫を形成して摘出のために皮膚切開を避けられないこともあり,治療に難渋することが多い.さらに最近になって見られる問題点としては,注入物質の違法入手による素人施術や,注入物質そのものの安全基準の曖昧さによるものなどがあり,手技と材料につきそれぞれの問題点が浮き彫りとなった.

考察: 顔面へのフィラー注入に関して安全な施術法を確立すべく、違法施術の取り締まりや罰則の強化、材料の安全性に関するガイドラインの作成などを提言し、当科が中心になって学会活動などを通じて引き続き啓蒙活動をしていきたいと考える。

#### P-21) 重度感染性足趾壊疽に対する治療戦略と形成外 科の役割

付属病院形成外科・ 美容外科 土肥輝之・百束比古

付属病院再生医療科 宮本正章

目的:糖尿病患者の増加に伴い,感染性足趾壊疽の症例も近年増加傾向にある.その中で,細菌感染が急速に拡大しSIRSに進展する重症例も経験される.以前こうした症例に対しては早期の膝下切断が行われることが多かったが,近年では集学的治療によって救肢が期待できるようになってきた.当院では第1内科・再生医療科が中心となり集学的な救肢治療が進められており,形成外科も患者の状態に応じた適切な創治療を提供することで,こうした治療に参加することがある.今回形成外科が行っている重度感染性足趾壊疽の治療につき報告する.

対象および方法:治療は3段階からなる. 第 I 段階は感染創の開放である. 内科による厳格な全身管理のもと, 患趾の必要最小限度の切断を行う. 通常は Guillotine 切断とし人工真皮を利用した開放療法を行う. 第 II 段階はWound Bed Preparationである. 壊死組織を除去しマトリックスの新鮮化を促進する. その方法は一般的な創傷治療と, 増殖因子治療, マゴットセラピー, 陰圧療法などを

組み合わせたものである. 第 III 段階は創閉鎖である. 断端形成術, 植皮術, 皮弁術, 開放療法などによって創を閉鎖する. 第 II 段階以降は高圧酸素療法を併用することが多い.

結果と考察:以上のような治療戦略によって糖尿病性・ 重度感染性足趾壊疽の2症例を救肢し得た. 今後も形成外 科の立場から, 集学的な救肢治療の一翼を担えるよう努力 して参りたい.

#### P-22) 当院における緑膿菌の耐性率について

千葉北総病院 中央検査室 海老沢有介・永井敬子・岡本直人 野本 剛史・清野精彦

目的:近年、MRSA以外の薬剤耐性菌が増加傾向にある中で、耐性菌の発生状況を把握しておくことは病院内における感染対策を確立する上で重要となる。今回、われわれは当院における薬剤耐性菌の中で多剤耐性緑膿菌(MDRP)に注目し、緑膿菌の耐性率について検討を行ったので報告する。

対象および方法: 2006 年 4 月から 2010 年 3 月の 5 年間に検出された緑膿菌 (初回株) 1,413 株を対象とし、同定・感受性検査は WalkAway96Si (シーメンス社)を用い、薬剤感受性の判定は CLSI 法に基づき、ペニシリン系 (PIPC)、セフェム系 (CAZ)、カルバペネム系 (IPM)、アミノグリコシド系 (AMK)、フルオロキノロン系 (CPFX)の系統の異なる代表的な抗緑膿菌薬の耐性率、MDRP の分離頻度について調査した。

結果: MDRP の分離頻度は2006年・44%,2007年・7.7%,2008年・6.3%,2009年・3.7%,2010年・3.4%となった。各抗菌薬の耐性率は各年度において大きな差は認められなかった。また、AMK の耐性率はほかの抗菌薬と比較し、低い傾向にあった。

考察: MDRP の分離頻度においては2006年・2007年と増加傾向にあったが、2008年からは減少傾向にある.これは感染対策委員会を中心とした耐性菌に対する感染対策の効果の現われだと思われる。また、各薬剤の耐性率は各年度において大きな差は認められず、耐性化は進んでいないように思われる。今回の調査により当院の傾向を知ることができ、この結果を臨床側に提供していくとともに、ほかの耐性菌のデータも蓄積検討していくことで検査室も病院感染対策により一層貢献を図って行きたい。

#### P-23) Candida dubliniensis の鑑別におけるタバコ培 地の有用性

付 属 病 院 中央検査部細菌室 **渡部明子・篠山明宏・園部一成** 中村祐三・飯野幸永・本間 博

**目的**: Candida dubliniensis は Candida albicans との鑑別が難しくその報告数は多くない. 遺伝子配列以外に本菌と C. albicans との鑑別点は①42℃ での発育が不良であること ②カンジダ因子血清凝集反応は C. albicans と一致し、炭素

原資化プロファイルでは一致しないことがあげられる. しかし, ①は 42℃ のインキュベーターが必要であり, ②はコストがかかるとの問題がある. そこでわれわれは, タバコ培地を用いた鑑別を試み, その有用性を検討したので報告する.

**対象および方法**: 真菌検査依頼の検体を CROMagar Candida (関東化学) で分離培養し *C. albican* と同定された 1,916 株を対象とした. この菌株を用いてタバコ培地より鑑別された *C. dubliniensis* 69 株と任意で抜き出した *C. albicans* 100 株を ID32C (シスメックス) で同定し両法の一致率を確認した. またコストの比較も行った.

結果: ID32C とタバコ培地の一致率は100% であった. コスト面ではタバコ培地を用いたほうが安価であった

考察: タバコ培地は室温培養で良好な成績が得られ、コストは高くない. このことから日常的に C. dubliniensis と C. albicans を鑑別するのに有用であると考える.

#### P-24) 救命救急センターにおけるアクティブサーベイ ランスによる MRSA 感染制御への有用性

多摩永山病院 ICT **菅谷量俊,成定朋美,丸山 弘** 

目的:感染症サーベイランスは、感染症症例発生がいつどこで発生するかは不明であるため、施設内での感染症発生をサーベイランスによって可能な限り早期に探知し、感染拡大防止対策として有用である。そこで、当院救命救急センターでは患者の入院時および入院中において、定期的に鼻腔内の MRSA の保菌検査を行い、その患者背景およびサーベイランス以外での MRSA 検出状況について検討したので報告する。

対象および方法: 平成 21 年 7 月~平成 22 年 1 月において、入院された救急患者を対象に、入院時および入院後の鼻腔内 MRSA 保菌検査を行った。また、入院時血液検査データ(白血球数、C 反応性蛋白、ヘモグロビン、総蛋白、アルブミン、血糖値、電解質など) およびカテーテルの使用状況、手術施行の有無について調査した。また、細菌検査データより MRSA 検出状況を調査した。

結果・考察: 入院後に鼻腔より検出された MRSA 患者は、6.8% であった. 入院後に MRSA が検出された患者と未検出の患者を比較すると、気管内挿管、中心静脈カテーテル、手術施行による影響があると示唆された. 今回の結果より、患者個々の病態と MRSA 保菌に関連性があることが推察され、感染防止対策としてもアクティブサーベイランス実施の有用性が示唆された. また、サーベイランスにより MRSA 感染症の発生も減少傾向にあり、保菌患者への早期対応の徹底が可能となり感染症アウトブレイク対策として有用な手段であることが示唆された.

#### P-25) 意識障害を主訴とした HHV6 関連辺縁系脳炎と 考えられた 1 例

内 (神経・腎臓・膠原病リウマチ部門) 大田智大・滝沢まどか・上田雅之 山崎峰雄・片山 泰朗

乳児における突発性発疹の原因となる HHV6 は、再活 性化により成人においても様々な病態を形成することが知 られている. 今回はHHV6 感染により発症した辺縁系脳 炎の成人例を経験したので報告する. 症例は37歳男性. 意識障害を主訴として当院に救急搬送された. 採血, 画像 検査にて明らかな異常所見認めず、髄液所見では単核球優 位の細胞数増多と蛋白軽度上昇を認めた. 入院後発熱も認 められたためヘルペス性脳炎を疑い抗ウィルス治療を開 始, 第4病日には意識レベルは改善し始め第5病日意識清 明となった. その後、特に後遺症を残さず第15病日、退 院となった. 脳脊髄液検査では HHV6の DNA (variant A) が同定され、HHV6 による辺縁系脳炎と診断した. こ れまでの報告では、HHV6の直接的影響と免疫介在性の 可能性が示唆されている. 中枢神経障害は、初発症状とし て見当識障害, 短期記憶障害が挙げられ, 脳脊髄液中の HHV6DNA の証明により診断される. 本症例も意識障害 を呈し、基礎疾患を認めず、HHV6DNA が証明されたの で HHV6 関連性辺縁系脳炎と考えた. しかし血清 HHV-6 IgM 上昇は認めておらず、免疫介在性の可能性も示唆さ れる. 本脳炎は免疫抑制状態の患者だけでなく健常成人で も自己免疫学的機序に脳炎を発症する可能性があり、髄液 検査, 頭部 MRI, ウィルス DNA 量を組み合わせること が補助診断として重要と思われる.

#### P-26) 抜歯後リンパ節腫脹を伴う発熱を来たし、菊池 病と診断した1例

内 学 (循環器・肝臓・老年・総合病態部門) **西郡綾子・高橋 啓・久保田芳明** 池田 健・水野杏一

**目的**: 抜歯後にリンパ節腫脹を伴う発熱を来たし、最終的に菊池病と診断した一例を経験したので報告する.

現病歴:2011年3月25日抜歯後より38℃を越える発熱を生じ近医受診. その際両側頸部のリンパ節腫脹を指摘され、解熱剤と抗生物質を投与されるも症状改善しないため、当院紹介となる. 抜歯後の発熱より感染性心内膜炎が疑われたが、血液培養は陰性、また経胸壁心臓超音波検査にて疣贅を認めず、発熱原因精査目的で入院となった.

**入院時現症**: 意識清明. BP 111/58 mmHg. 発赤, 圧痛を伴う両側頸部リンパ節腫脹あり. 肺音, 心音異常なし. WBC 2,600/uL, RBC 445 万/uL, Hb 12.9 g/dL, Hct 38.0%, Plt 25.2 万/uL GOT 53 IU/L, GPT 56 IU/L LDH 504 IU/L. 発熱および圧痛を伴う頸部リンパ節腫脹, 白血球減少, GOT, GPT, LDH 上昇より菊池病を第一に疑い, プレドニゾロン 30 mg 投与を開始した. 開始後, 症状および血液生化学所見の改善も認めた. プレドニゾロン

を 3 日ごとに 5 mg づつ減量し、最終的に 5 mg で退院となった。

考察: 菊池病の病因として先行する上気道感染症状を認める場合が多いが、本症例では上気道感染症状を認めず、 抜歯後に発熱とリンパ節腫脹を来たしている. 抜歯後に菊 池病を来たしたという報告は過去にはなく、抜歯後来たし うる感染症の一つとして今後考慮する必要がある.

#### P-27) 血液培養陽性のグラム染色での推定同定と培養 同定の一致率~第2報~

付属病院中央検査部 細 菌 検 査 室 鷺尾洋平・大川咲奈・渡部明子 篠山明宏・園部一成・中村祐三 飯野幸永・本間 博

**目的**:われわれは第1報において血液培養におけるグラム染色での推定同定で属レベルでは良好な結果を得た.今回,第2報としてグラム陽性球菌において Staphylococcus 属と Enterococcus 属に限り菌種レベルでの同定が可能であるか検討した.

対象および方法: 2010 年 6 月から 2011 年 3 月までに血液培養陽性となった 1,252 検体を対象とした. 方法は血液培養陽性となった培養液のグラム染色を行い, グラム陽性球菌は Staphylococcus 属, Enterococcus 属, Streptococcus 属に分類した. Staphylococcus 属に推定したものは大きさ,立体性,重積性などから MRSA, MSSA, CNSに, Enterococcus 属に推定したものは形状から E. faecium と E. faecalis に菌種レベルで詳しく分類した. また, グラム陰性桿菌は腸内細菌科およびブドウ糖非発酵菌に分類した.

結果:推定同定と培養同定の一致率はグラム陽性球菌では Staphylococcus 属全体で 53.3%, MRSA・MSSA・CNS はそれぞれ 62.7%・17.6%・56.4% であり, Enterococcus 属については全体で 43.6%, E. faecium・E. faecalis はそれぞれ 30.6%・50.8%, Streptococcus 属で 48.7% であった. グラム陰性桿菌は腸内細菌科で 84.7%, ブドウ糖非発酵菌で 57.8% であった.

考察:今回の検討でStaphylococcus属およびEnterococcus属の菌種レベルでの同定はいずれも低い一致率となった。このことから血液培養陽性時におけるグラム陽性球菌の菌種レベルでの臨床への報告は難しいと考えられた。グラム陰性桿菌は腸内細菌科で前回同様、高い一致率となった。ブドウ糖非発酵菌は前回に比べ一致率が高くなった。これはさらに経験を積むことで一致率を高めることが可能であると示唆される。

#### P-28) 市販の検査装置を組み合わせて作製した総合発 声機能検査装置の開発とその有用性

付 属 病 院 野原秀明・緒方たつ子・齋藤 公一 生理機能センター 本間 博

付属病院耳鼻咽喉科・ 永積 渉・三枝 英人・大久保公裕 頭 頸 部 外 科

目的:音声機能の評価には聴覚的印象評価,音域や話声

位の測定,最長発声持続時間の測定を行うが、測定には経験を要し、主観的要因も入るため、音声障害の治療効果判定,経過観察のためには、測定が容易でかつ、客観的な評価が行える検査が必要である。特に、呼気流が声帯振動へ変換される効率を調べる空気力学的検査、音声の音響学的検査が重要であるが、市販されている発声機能検査装置は主に空気力学的検査を行うもので、高額であるため、一般には普及していない、今回私たちは、市販の機器を組み合わせて低コストに抑えつつ、上記の両者の評価を可能とした総合発声機能検査装置を作製した。

方法: 空気力学的検査は小型呼吸機能検査装置と,ストップウオッチ,ノーズクリップを,音響学的検査は音響分析ソフトと,小型マイク,電子オルガンを用いた.マイクスタンドは点滴スタンドを加工し,ノートPC および周辺機器を載せるラックは,病棟で不要になったものを再利用した.

結果:測定は聴力検査室内で行った. 取り込まれた音声信号にはノイズの混入がほとんどなく, 目的とする検査項目につき良好な解析が行えた.

考察: 今回作製した総合音声機能検査装置により, 声帯振動を観察するストロボスコピーとともに質の高い音声機能評価を行うことが可能となった. 高いコストパフォーマンスが得られる本検査装置の開発は, アクションプラン 21を推進する上でも好ましいと思われた.

#### P-29) 経頭蓋高電圧刺激による運動誘発電位の術中変 動とその問題点

付属病院生理機能センター 宗方祐美子

**目的**: 脊椎脊髄手術に伴う神経合併症を予防するため術中モニタリングを行っている. 今回は経頭蓋高電圧刺激による運動誘発電位の術中変動とその問題点とを検討した.

対象および方法: 2010年10月から2011年8月までに 脊椎脊髄手術時にモニタリングを行った症例を対象とした。高電圧刺激装置(Digitimer社 D185)を使用し、執 刀後早期と、脊髄に影響を及ぼしうる操作時、および閉創時に大脳皮質運動野を頭皮上に設置した皿電極を用い刺激 を行った。記録筋は、両側の前脛骨筋、腓腹筋、母趾外転筋、肛門括約筋、右短母指外転筋で誘発筋電図を記録した。 麻酔はプロポフォールによる静脈麻酔にフェンタニルの持 続投与を行った。

結果:記録した波形のうち,1例の一部の筋で,初めの振幅の70~80%程度の低下が見られた.このとき,手術部位とは関与しない上肢の筋では、振幅低下は見られなかった.

また、この症例に限らず振幅の変化があっても潜時には 大きな変化は見られなかった.

全症例で術後に神経症状が悪化したものはなかった.

考察:運動誘発電位は同じ刺激条件でも刺激のごとに振幅が変化し変動が大きい. 麻酔や筋弛緩剤などにも影響されるがわれわれは腰椎疾患では手術操作に影響されない上肢筋でも運動誘発電位を記録し、その影響を除外してい

る. 今回対象とした症例のうち1例で,一部の筋で除圧後,振幅が80%近く低下したが,術後に神経症状の悪化はなかった. どの程度の振幅変化で神経症状が出現するか今後症例数を増やし検討していきたい.

#### P-30) 睡眠時無呼吸症候群における昼夜血圧変動の検討

千葉北総病院中央検査室 生理機能検査センター **千葉ゆうき・野本剛史** 

目的:睡眠時無呼吸症候群(SAS)は、様々な要因、特に成人病、循環器疾患と深い関わりがある。SAS患者の50~90%は高血圧を合併しているともいわれており、なかでも日中と比べ睡眠時の血圧下降が10%未満となるnon-dipper型が特徴的といわれている。今回われわれは、SAS患者の昼夜の血圧変動と AHI 重症度との比較検討を行ったので報告する。

対象および方法: 2010 年 4 月から 2011 年 4 月までの期間で、当院検査室において取り付けを行った、簡易 SAS 検査および ABPM 検査をほぼ同時期に実施した患者 10 名を対象とした. SAS 検査は帝人ファーマ社製モルフェウス、ABPM 検査は A&D 社製 TM-2431 を使用し、6 時~22 時の間は 30 分ごと・22 時~6 時までは 1 時間ごとの測定とした.

結果: SAS 検査において、閉塞性睡眠時無呼吸は8名、中枢性睡眠時無呼吸は2名、AHIの重症度分類により重症1名、中等度4名、軽度5名であった。ABPM 検査においては、non-dipper型が8名に見られた。dipper型の2名はAHI中等度と軽度であり重症度での違いは見られなかった。覚醒時高血圧は4名に対し、睡眠時高血圧は7名となった。

考察:今回、AHI 重症度との関連性は見られなかったが、覚醒時高血圧患者 4 名すべてに non-dipper 型が見られたため、高血圧 SAS 患者は non-dipper 型となるリスクが高いと思われる. ABPM 検査は自由行動下であるため、カフのずれや測定体位の違いにより誤差が生じやすい. 正しい測定を行うには機械取り付けにあたって患者様に十分説明し協力を得ることが必要である.

#### P-31) 当院における不規則抗体の検出状況

付属病院中央検査部 寺田 紀・園部晴代・小川早恵子 植田貴子・亀山澄子・福田 高久 橋本政子・飯野幸永・本間 博

付属病院輸血部 緒方清行

**目的**:2010年の輸血検査における不規則抗体の検出状況について集計した.

対象および方法: 2010年の不規則抗体検査記録より① 検査実施人数と不規則抗体保有者数②検出された不規則抗 体の種類③検出方法別の陽性数, について調査した.

結果: ①3,269 人中, 不規則抗体保有者は80人(2.4%)であった. ②Rh系27例, Kidd式5例, Lewis式19例, MNS式10例, 抗Di<sup>2</sup>2例, その他4例, 複合抗体13例

が検出された. ③のべ 5,690 検体を検査し、179 件は間接クームス (IAT) 法および酵素法の両者が陽性、64 件は IAT 法のみ陽性、112 件は酵素法のみ陽性であった. このうち、それぞれ 89%、84%、29% で特異性が同定された. 酵素法のみで検出された不規則抗体は Rh 系 21 件、Lewis 式 12 件であった.

考察:酵素法は産生初期のRh系抗体の検出に適し,抗原によって酵素感受性が異なることから複合抗体の同定にも有用であるが,非特異反応も多く,これに費やされる検査時間などが問題とされている。今回の集計でも、酵素法のみ陽性の検体では非特異反応が71%と高率であることがわかった。今後も、さらに集計を進め、不規則抗体検査法の意義を検討したい。

#### P-32) Clostridium difficile 院内感染時における遺伝 子解析の基礎的検討

目的: C. difficile は芽胞を形成する偏性嫌気性菌で、毒素産生能を有し、時に抗菌薬使用後にデイフィシル菌関連下痢症(疾患)(C. difficile-associated diarrhea/disease: CDAD)を起こすことが知られている。また芽胞を形成することから熱・乾燥・消毒薬・抗菌薬に抵抗性が強く、しばしば院内感染を引き起こすことが報告されている。今回われわれは疫学調査に必要である遺伝子解析(毒素型、DNA型)法を確立するために本院で分離された臨床株を用いて検討したので報告する。

対象および方法: 臨床分離株は本院で分離・保存されていた 13 株を遺伝子解析は毒素型(toxin A, toxin B, binary toxin)が PCR 法. DNA 型別解析は PFGE 法および RAPD-PCR 法で行った.

考察: C. difficile は抵抗性の強い細菌であり、CDAD は 再燃・再感染を繰り返すことが多く、また院内感染を起こ しやすいことから感染管理が重要と思われる. C. difficile の検査では毒度検出法に加えて培養法も併用して、分離菌 株を得ることは毒素型の診断が可能であり、院内感染が疑 われた際も DNA 型別解析が可能である. DNA 型別解析 では RAPD-PCR 法が菌株間の識別に有用であった.

# P-33) めまいを主訴として来院した患者と SDS (うつの自己評価尺度) の有用性

千 葉 北 総 病 院 中央検査室生理機能 **吉岡友子・野本剛史** 検 査 セ ン タ ー

目的: 厚生労働省は2011年7月6日「4大疾病」と位置付けて重点的に対策に取り組んできたがん・脳卒中・心臓病・糖尿病に新たに精神疾患を加えて「5大疾病」とする方針を決めた. うつ病や統合失調症などの精神疾患の患者は年々増え、従来の4大疾病をはるかに上回っているのが現状で重点対策が不可欠と判断した. (2011年7月7日読売新聞) 当院耳鼻咽喉科外来では、ENG(電気眼振図)検査を実施する患者を対象にSDS(self-rating depression scale:うつ自己評価尺度)を実施している. そこで、今回私たちはめまいを主訴として来院した患者とSDSの有用性について調査することとした.

対象および方法:①過去7年間に当院耳鼻咽喉科にめまいを主訴として来院した患者数を月別に集計し、その有意差を検定する.

②また、ENG 検査を実施した患者および診断名と SDS 得点の有意差を検定する.

**結果**:①めまいを主訴とする患者は3~6月(春)および9~10月(秋)の季節の変わり目に増加傾向を示した.

②過去1年間386名の患者について調べたところ、SDS48点以上の高値を示したものは17.4%で、その約3分の2で平衡障害の原因となる何らかの器質性疾患を認めた.

考察:めまいで耳鼻咽喉科を受診し器質性疾患がなく原因不明とされることもあるが、精神面に強い不安があるなどの心因性めまいや、器質性疾患により引き起こされためまいから精神的異常を続発し器質性疾患に悪影響を与えめまいが増悪されるなどの精神症状を伴うめまいに対し、その判定の一助として SDS が有用であることが示唆される

#### P-34) IgA 腎症の電顕的組織障害所見

医学部第4学年 **臼田香織・伊藤祐輔** 病 理 学 (解析人体病理学) **益田幸成・清水 章・福田 悠** 

**目的**: IgA 腎症は光顕, 蛍光抗体法で発見されるが, 電子顕微鏡による観察は十分に行われているとはいえない. その所見の特徴を明らかにする.

対象および方法:光顕ならびに蛍光抗体法で IgA 腎症と診断され、電子顕微鏡所見の得られた 150 例を用いて、糸球体の超微形態学的特徴を検討した.

結果: IgA 腎症の全例で、沈着程度は異なるものの高電子密度免疫沈着物を糸球体の傍メサンギウム領域を主体に、一部では係蹄壁の上皮下や内皮下に認めた。また多くの沈着物内に不均一な構造を認めた。糸球体上皮細胞は、約75%の症例に足突起の effacement が存在し、その程度の高い症例に高度蛋白尿を伴う傾向を認めた。約半数の症例に糸球体上皮細胞の腫大や微絨毛形成を認めた。糸球体上皮細胞の剝離像も確認された。糸球体基底膜は、約70%

の症例にその一部で厚さが 200 µm 以下の菲薄化を認めた. さらに傍メサンギウム領域の基底膜の不明瞭化, 断裂, 肥厚像など多彩な傷害像も見られた. 糸球体内皮細胞には, 有窓構造の消失, 細胞質の腫大, 係蹄基底膜からの解離像, 浸潤細胞や血小板の内皮細胞もしくは係蹄基底膜への接着像を認めた.

考察: 電顕観察は、高電子密度免疫沈着物や糸球体の上 皮細胞、基底膜および内皮細胞の超微形態的な傷害像を確 認することができ、診断や疾患活動性に重要な情報を提供 する.

#### P-35) ラット一過性脳虚血モデルにおける他家骨髄単 核球細胞移植による脳保護効果の検討

内 科 学 (神経・腎臓・膠原病リウマチ学部門)

神谷文雄・上田雅之・仁藤智香子 稲葉俊東・須田 智・神谷 信雄 齊藤智成・片山泰朗

目的:近年、脳虚血に対する骨髄細胞移植による神経保護効果が注目されている。われわれは、ラット一過性脳虚血モデルを用いて「自家」骨髄単核球細胞(BMMC: bone marrow mononuclear cells)移植が神経保護効果を示すことを確認したが、急性期における自家移植では十分な骨髄細胞数を確保することが困難であった。そこで今回の実験では、「他家」BMMC 移植の治療効果の検討を行った。

対象および方法: 雄性 SD ラットを用い、ハロセン麻酔下で塞栓子を用いて中大脳動脈を 90 分間閉塞し、再灌流を行うことにより一過性局所脳虚血モデルを作成した. 治療 群は、Vehicle 群、自家 BMMC 投与群、他家 BMMC 投与群に分けた(n=8). BMMC は自己または同種個体の大腿骨より採取した骨髄液から密度勾配遠心法により分離し、虚血再灌流直後に BMMC 10<sup>7</sup> 個を大腿静脈から投与した. 再灌流 24 時間後に神経徴候および TTC 染色による梗塞体積を評価した.

結果: Vehicle 群に比べ、自家 BMMC 投与群、他家 BMMC 投与群ともに有意な梗塞体積の縮小および神経徴 候の改善を認めた。自家 BMMC 投与群と他家 BMMC 投与群間では梗塞体積および神経徴候に有意差を認めなかった。

考察:ラット一過性局所脳虚血モデルにおける虚血再灌 流直後のBMMC移植では、他家移植は自家移植と同等の 有効性を示すと考えられた.

# P-36) 抗血小板薬併用による脳保護効果のメカニズムーラット:過性脳虚血モデルを用いた検討

内 科 学 戸田諭補・桂研一郎・桜澤 誠 金丸拓也・稲葉俊東・斎藤萌子 片山泰朗

目的: 脳梗塞再発予防に用いられる cilostazol は抗血小板作用以外にも様々な作用を持つとされるが、今回は急性脳虚血に対する脳保護作用について検討を行った. 脳梗塞

慢性期を想定し、抗血小板薬をあらかじめ投与した状態で 脳虚血を作成し、各種薬物が脳梗塞体積・神経徴候に及ぼ す影響を評価し、免疫染色によりメカニズムを検討した.

方法: 雄SD ラットを用い, 抗血小板薬を7日間連続で経口投与した後, 90 分間の一過性中大脳動脈閉塞・再潅流モデルを作成し24時間後の神経徴候, 梗塞体積を評価した. 薬物投与量はaspirin (30 mg/kg/day), cilostazol (50 mg/kg/day), Vehicle: 0.5% CMC (carboxymethlcellulose)とした. Bcl-2, Bax, TUNEL, 8-OHDG, 4-HNE, COX-2を免疫染色した.

結果: aspirin・cilostazol 併 用 群 は vehicle 群, aspirin 群に比較して有意に梗塞体積の低下を認めた。免疫染色では Bcl-2, COX-2 発現は併用群で有意に高値を示し、Bax, TUNEL、8-OHDG、4-HNE は単剤群に比較して併用群で有意の発現の低下を認めた。

考察: 脳卒中再発予防においては抗血小板薬単剤療法が基本となっている. しかし、併用療法を行いたい危険度の高い患者も存在する. 大規模臨床試験の結果より cilostazolの出血合併症率の少なさが明らかとなり、cilostazolとaspirinの併用効果、出血合併症率が注目されるところである. 今回はラット急性期脳梗塞に対し aspirin・cilostazol併用群において aspirin 単独群、cilostazol 単独群より脳保護効果が高いデータを示すことができたと考える.

#### P-37) 日本医科大学付属病院と千葉北総病院における 入院患者の虚血性脳卒中病型の違い

内 科 学 (神経・腎臓・膠原病リウマチ部門)

三品雅洋・大久保誠二・上田雅之 酒巻雅典・須田 智・神谷信雄 阿部 新・金丸 拓也・齊藤智成 片山泰朗

千葉北総病院脳神経外科 妹尾麻代・白銀 一貴・纐纈健太

**目的**:日本医科大学付属病院と日本医科大学千葉北総病院に入院する虚血性脳卒中患者の病型分類の違いを明らかにする.

対象および方法:入院患者データベースを使用し,2005年1月~2010年12月の2病院の急性期虚血性脳卒中の入院患者連続3,549例を調査した.

結果:付属病院はアテローム血栓性脳梗塞 31.2%・心原性脳塞栓 29.1%・ラクナ脳梗塞 15.9%・脳梗塞その他 13.9%・一過性脳虚血発作 9.8%, 千葉北総病院は順に, 31.8%・22.0%・30.9%・8.7%・6.7% であり, 有意に病型分布が異なった (p<0.0001, Pearson 0  $\gamma^2$  検定).

考察:全国調査の脳卒中データバンクの病型でも、アテローム血栓性脳梗塞・心原性脳塞栓・ラクナ脳梗塞の頻度はほぼ同等であり、付属病院の病型分布が特殊であるといえる。東京都は脳卒中の救急搬送システムが完成、医療圏内に病院が多数あり、3次救急の付属病院には重度の脳卒中が搬送される。一方千葉北総病院も3次救急を担うが、

急性期リハビリテーションが充実し、脳卒中地域連携パス・脳卒中ホットライン・高い逆紹介率など医療連携に力を入れているため、ラクナ梗塞のような軽症の脳卒中も紹介される。医師会との連携・リハビリテーション強化・迅速な画像診断体制・ベッドコントロール一元化など、付属病院の診療体制を改善すると、脳卒中診療の中核としての役割が増すであろう。

#### P-38) 蛋白尿の有無と急性期脳梗塞患者の病態

内 科 学 (神経・腎臓・膠原病リウマチ部門) 渡辺容子・上田佳恵・須田 智 金子朋広・内海甲一・勝又俊弥 飯野靖彦・片山泰朗

目的:微量アルブミン尿や顕性蛋白尿は脳梗塞や心血管疾患の危険因子であると報告されている。今回微量アルブミン尿、尿蛋白を評価し、急性期脳梗塞患者の病態を検討した.【結語】蛋白尿のない群と比較すると、微量アルブミン尿、顕性蛋白尿を有する群では脳梗塞の臨床症状が強く、高感度 CRP が高かった.

対象および方法: 当科に脳梗塞で入院した連続 166名のうち、微量アルブミン尿も顕性蛋白尿も有さない患者(蛋白尿のない群)76名、微量アルブミン尿を有する患者 43名、顕性蛋白尿を有する患者 47名の3群における脳梗塞の病型、入院時・退院時のNIHSS(National Institutes of Health Stroke Scale)、脳梗塞各種危険因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症、脳梗塞の既往、喫煙)、高感度 CRP、頭部MRI 上の PVH (Periventricular Hyperintensity)、DSWMH (Deep Subcortical White Matter Hyperintensity)との関連性を検討した。

結果:微量アルブミン尿、顕性蛋白尿を有する群では蛋白尿のない群と比べ、入院時、退院時のNIHSS、高感度CRPが有意に高かった。脳梗塞各種危険因子の割合は、3群間で差はなかった。頭部MRI上のPVHについては、蛋白尿を有する群でPVHの強い傾向を認めた。

#### P-39) 司法解剖で見出された病死:高度脂肪肝による 突然死

医学部第3学年深田 賢吾法 医 学 富田ゆかり・崔 范来・大野曜吉

28歳男性. 自転車とともに転倒しているのを発見され 救急車が呼ばれたが、本人が搬送拒否し帰宅. 3日後に自 宅で死亡していたため、業務上過失致死および道路交通法 違反被疑事件として司法解剖された. 多数の外傷が存在し たがそれ自体は死因とはなりえず、肝臓は 2,480 g で高度 脂肪肝、ほかの諸臓器に異常はなく、死因は高度脂肪肝と 判断された. 11カ月前にアルコール性肝障害による入院 歴があり、本事例と alcoholic ketoacidosis (AKA) や大 酒家突然死症候群との関連性について検討した. AKA は、恒常的なアルコール依存状態でわずかな糖質供給をア ルコールに依存していた患者がアルコールすら摂取できな

くなった際に発症し、脂肪肝以外に異常所見がないとされる (Dillon, 1940). 大酒家突然死症候群は食事を摂らずに飲酒を続け、代謝性アシドーシス、低血糖、高度脂肪肝などを呈して急死に至り (杠, 1995)、重症化した AKAの終末像と考えられている (伊藤, 2003). 本事例では生前の生活歴に不明な点が多いが、血中・尿中からエタノールは検出されず、アセトンはともに高値であった.

本邦において AKA は十分に認識されていないが、AKA とその前段階の alcoholic ketosis は救急搬送されたアルコール関連患者の 43% と高頻度で見られるとの報告もあり (横山、2002)、今後 AKA への理解がより重要になると考えられる。

#### P-40) Fournier 症候群に対して VAC 療法が奏効した 1 例

付 属 病 院 **池田 司・後藤由也・太田好紀** 高度救命救急センター **尾本健一郎・川井 真・横田裕行** 

はじめに: Fournier 症候群の治療に際し, VAC 療法: Vacuum Assisted Closure Therapy (持続陰圧吸引療法)を行い, 奏効した1例を経験したので報告する.

症例:症例は70歳代,男性.約1年前からの血便と下 痢を主訴に近医を受診し、精査したところ、直腸癌、肺転 移、肝転移と診断された、診断の2週間後に発熱と陰囊腫 大をきたし、当院を受診した. 受診時のバイタルサインは 意識清明で心拍数 111/分, 血圧 96/52 mmHg, 呼吸は促 迫し、体温は38.6℃であった、臀部に炎症兆候とともに 握雪感を認め、腹部 CT では直腸周囲から肛門周囲、右大 腿皮下から下腿皮下、陰囊内、腹壁皮下に気腫性の病変を 認めたため、Fournier 症候群と診断された. 経過中に心 拍数 101/分. 収縮期血圧 56 mmHg とショックになり. 当センターコンサルトとなった. 同日, Fournier 症候群 に対して緊急ドレナージ術を施行した. その後, 人工呼吸 管理, PMX, 抗菌薬投与, 昇圧薬投与, 輸血などの集学 的治療を行い、術後2日目からVAC療法を開始した. 頻 回の洗浄と VAC システムの交換を続け、術後7日目には 昇圧剤から離脱し、術後17日目に人工呼吸器管理を離脱 した. 全身状態の改善と陰部の完治, 肛門部の良好な肉芽 の新生を認め、術後53日目に転科した.

結語: Fournier 症候群に対して VAC 療法が創傷治癒の期間を短縮する可能性が示唆された.

#### P-41) 肺癌術前 CT ガイド下マーキング施行時に生じ た脳空気塞栓に対して高圧酸素療法が著効した1例

付 属 病 院 有馬大輔・鈴木 剛・佐藤 慎 渡邊顕弘・橘 五月・河野 陽介 小野雄一・田中俊尚・尾本健一郎 横田裕行

早期小型肺腫瘍に対する術前 CT ガイド下マーキングは 一般的に行われている.合併症としては気胸.肺出血,空 気塞栓などが知られている. 中でも空気塞栓はきわめてま れではあるものの、脳梗塞、心筋梗塞などを合併しうる. われわれは CT ガイド下マーキング時に空気塞栓を発症 し、その後高圧酸素療法が著効した1例を経験したので報 告する. 症例は79歳男性, 左上葉のスリガラス陰影に対 して手術予定であった. 術前 CT ガイド下マーキング施行 時に突然意識消失, 血圧低下, 徐脈を認めた. 頭部 CT で 右頭頂葉に血管内空気塞栓と心電図でST上昇を確認し た. 緊急心臓カテーテル検査を行ったが、冠血管の閉塞は 認めなかった. 脳空気塞栓に対して高圧酸素療法を目的に 当院救命救急センターに搬送. 搬送時に意識状態は清明に 戻っていたが、左半身に不全麻痺を認めた. 高圧酸素療法 を開始したところ、気泡は著明に減少し、合計4回の高圧 酸素療法により麻痺は完全に消失した. CT ガイド下マー キングに限らず、胸腔内操作を行う場合には常に空気塞栓 の発症を考慮して、迅速な診断と適切な治療が必要にな

# P-42) 慢性膀胱炎に起因する膀胱自然破裂が原因と考えられた汎発性腹膜炎の1例

付 属 病 院 高度救命救急センター 石井浩統・朝山敏夫・和田剛志 新井正徳・川井 真・横田裕行

**緒言**: 今回われわれは、ショックを伴う急性腹症で発症 した、膀胱自然破裂が原因と考えられた汎発性腹膜炎の1 例を経験したので報告する。

症例:70代男性. 腹痛およびショックにて当院へ搬送された. 来院時 BP 83/47 mmHg, HR 143 回/分, RR 24 回/分, BT 36.7℃, 腹部は板状硬, 尿は混濁し, 血液検査上 WBC 8,100/μL, BUN 88.9 mg/dL, Cre 9.09 mg/dL, CRP 33.48 mg/dL, CT 上腸管のびまん性拡張および膀胱壁のびまん性肥厚, その周囲のフリーエアーを認めた. 汎発性腹膜炎と診断し緊急手術を施行, 術中所見上腹水は混濁, 膀胱頂部に破裂部位と尿の漏出を認めた. 腸管は高度に拡張していたがそれ以外の異常所見は認めなかった. 膀胱修復術を施行, イレウス管を挿入留置したものの腸管の拡張が著明であったため閉腹術は困難と判断し, 陰圧閉鎖法 (VAC) を施行し手術を終了した. 術後は呼吸・循環の安定化を含めた集中治療を行い, open abdomen managementを継続, 術後42日目に閉腹, 術後54日目にリハビリ目的に他医へ転院となった.

結語:慢性膀胱炎に起因する膀胱自然破裂は比較的まれとされ、ドレナージなどの保存的加療も選択されるが、本症例は重篤な汎発性腹膜炎を発症し、手術および集中治療を要した。高齢者の増加とともに、同様の症例の増加が考えられた。以上、若干の文献的考察を加えて報告する。

#### P-43) 多発骨折を契機に発見された被虐待児症候群の1 例

武蔵小杉病院周産期・ 小児医療センター 小 児 界

松川昇平・小林史子・花岡 央泰 大塚雅美・西脇レイ・藤松真理子 柳原 剛・上砂光裕・藤田 武久 勝部康弘

**目的**:全身多発骨折で見つかり,早期に児童相談所の介入をしえた被虐待児症候群の乳児例を経験したので文献的考察を含めて報告する.

対象および方法:4カ月の男児. 入院1カ月前に両頬, 左鎖骨, 左脛骨, 臀部などの出血斑を主訴に母に連れられ 当科外来を受診. その後右上腕の腫脹のため再診し, エッ クス線撮影により右上腕骨に骨折を認めたため入院となっ た.

結果:入院後全身骨エックス線撮影を行ったところ、多発性の骨折痕(新旧計6カ所)を認めた。被虐待児症候群が疑われたが、症例経験時には、院内に虐待対策委員会が設置されておらず、医局内ならびに看護部との検討ののち直ちに児童相談所に通告した。児童相談所・保健所職員との3回にわたる話し合いを行い患児を保護することが望ましいとの結論を得て、退院当日児童相談所職員により初めて両親への説明が行われた。まず、主治医から両親に出血傾向を示すような血液疾患や骨系統疾患などについて検査を行い、それらの疾患の可能性は否定的であること、原因不明の多発性骨折のため児童相談所に通告していることを説明した。続いて、児童相談所職員から、虐待の可能性があり、患児の退院後の安全を図るために家族から一時的に隔離するという説明があり、家族の同意のもと、乳児院で保護することとなった。

考察:虐待対策委員会や児童相談所などとの連携を密にとり、児童の安全確保やその後の家族の心理的サポートを行うことが肝要であると考える.

#### P-44) 小児シェーグレン症候群の臨床像

付属病院小児科 伊藤保彦・重盛朋子・五十嵐徹 福永慶隆

千葉北総病院小児科 海津聖彦・楢﨑秀彦・藤野 修

目的:シェーグレン症候群(SS)は口腔や眼の乾燥症状で知られる膠原病類縁疾患であるが、好発年齢は中年女性とされ、これまで小児にはほとんど認められない疾患と考えられてきた。われわれは抗核抗体陽性患者に対して、その疾患特異的自己抗体である抗Ro抗体を積極的に測定することにより、小児にも本疾患患者が少なからず存在することを明らかにしてきた。本研究の目的は、これまで経験した小児SS患者についてその臨床像を明らかにすることである.

対象および方法: これまで経験した小児SS 患者 19 例 (男子 3 例, 女子 16 例, 診断時平均年齢 12.4 歳) について、その臨床像を診療録から調査した.

結果:初診時の症状は疲労,微熱,頭痛,不登校,腹痛, 軽度の関節痛などの非特異的症状が上位を占め,乾燥症状 は1例も認められなかった.1例は早期から血管炎を繰り 返し,紫斑なども認めた.抗核抗体,抗Ro抗体は全例に 陽性であった.合併症としては約半数にアトピー性皮膚炎 を認めた.

考察: 小児SS はほとんどの場合乾燥症状を伴わず,これまで subclinical SS と呼ばれていた状態と考えられる.しかし, 患児はみなそれぞれの症状を訴えており, subclinical という表現は不適切といえる. SS=sicca という固定観念にとらわれず,速やかに診断されるべき疾患である.

## P-45) 重症心身障害者におけるカルバマゼピン(CBZ) 内服者の低 Na 血症および抗利尿ホルモン分泌不 均衡症候群(SIADH)の検討

東京都立東大和療育センター 平山恒憲

目的:カルバマゼピン (CBZ) の副作用として,低 Na 血症および抗利尿ホルモン分泌不均衡症候群 (SIADH) はよく知られているが,その機序は不明な点が多い.容易に電解質異常を来しやすい重症心身障害児(者)では,その管理上注意すべき点が多いと考え,検討を加えてみた.

対象および方法:都立東大和療育センター長期入所者92名のうち、調査時(平成22年1月)CBZ内服者43名(男性31名,女性12名:最少年齢30歳,最高年齢68歳,平均47歳)のうち血清NaとCBZ血中濃度を同時に計測している38名において、その相関を検討し、定期検診採血などで常に低Na血症(<135 mEq/L)である14名(男性11名,女性3名)については血液および尿の浸透圧・腎機能・各種ホルモン検査などを追加施行した。

結果:CBZ 血中濃度と血清 Na とは相関を認めなかった。追加調査で 14 例中低 Na 血症であったのは 9 例であった。この 9 例で SIADH の診断基準に適合するものは,2 例のみであった。しかし,全例で ADH は測定可能濃度であり,尿中 Na 排泄量は 9 例すべてにおいて 66.6 mEq/day から 194.5 mEq/day と低 Na 血症でありながら Na 排泄亢進を認めた。なお,14 例のうち ACTH,アルドステロン,コルチゾール,BUN,クレアチニンの異常,浮腫を示したものを認めなかった.

考察: CBZ 内服者における低 Na 血症は、CBZ 血中濃度とは関係なくおこりえる. 重症心身障害児(者)では、水分管理は重要であり CBZ 内服者のみならず、低 Na 血症の危険が高いことを認識すべきだと考えられた.

#### P-46) 慢性特発性血小板減少性紫斑病と診断されてい た抗リン脂質抗体症候群の1例

千葉北総病院小児科 **楢﨑秀彦・宮武千晴・小泉慎也** 海津聖彦・浅野 健・藤野 修 付属病院小児科 伊藤保彦

21歳男性.6歳時に他院で特発性血小板減少性紫斑病と診断され,9歳時より当院にて慢性特発性血小板減少性紫斑病として経口ステロイド薬の内服にて血小板数は6~8万/μLで外来フォローされていた.経過中,15歳0カ月時に脳梗塞のエピソードがあり,抗リン脂質抗体症候群を疑われたものの有意な血液検査所見が認められなかった.経過中抗カルジオリピン抗体弱陽性の時期があったものの,ループス・アンチコアグラントや抗β2-GPI 抗体が陰性であったため,確定診断には至らなかった.その後も15歳4カ月時に2度目の脳梗塞を発症した.

今回,経口ステロイド薬・ワーファリンが処方されていたにもかかわらず,3度目の脳梗塞発症し,これを契機に改めて精査を行った.入院時の血小板数は $6.5\, {\rm F}/\mu {\rm L}$ ,凝固能検査では ${\rm APTT}$  の軽度延長を認める以外,著明な異常所見を認めず.血清総コレステロール値は正常であったものの, ${\rm HDL}$  は低値.アポリポ蛋白分画では, ${\rm Apo}\ {\rm A-I}$ , ${\rm Apo}\ {\rm A-II}$ , ${\rm Apo}\ {\rm B}$ , ${\rm Apo}\ {\rm C-III}$  低値, ${\rm Apo-E}\$ が高値であった.抗核抗体は ${\rm 80}\$ 倍.これまで通り抗カルジオリピン抗体,ループス・アンチコアグラント,抗 ${\rm 32-GPI}$  抗体陰性であった.骨 髄 は 巨 核 芽 球 の 増 加 は 認 め ず,Lipophagocytosis 像を認めるといった典型的な ITP とは異なる所見を認めた.キニノーゲン付加時の抗Phosphatidylethanolamine 抗体の陽性所見を認め,抗リン脂質抗体症候群と診断した.

#### P-47) 悪性黒色腫との鑑別を要した Spitz 母斑の幼児例

付属病院形成外科・ 美 容 外 科 土肥 輝之・高見佳宏・奈良慎平 百束 比古

付属病院皮膚科 **野呂佐知子・安齋眞一** 

目的: Spitz 母斑は時に細胞の異型性も見られ,悪性黒色腫との病理学的鑑別を含めて,診断に苦慮する場合がある.今回悪性黒色腫との鑑別を要した Spitz 母斑の幼児例を経験したため,若干の文献的考察を含めて報告する.

症例:1歳10カ月の女児. 出生時より左頬部に色素斑を認め、経過を見ていたが、生後6カ月頃より部分的に隆起を認めたため当科受診となった。初診時、青黒色調の多発丘疹を認めた. 色素性母斑、あるいは青色母斑を疑って、serial excisionを施行したが、病理診断の第1報では悪性黒色腫と診断された。その後、皮膚病理医による慎重な検討の結果、最終的に Spitz 母斑と診断された。とはいえ悪性黒色腫の可能性を完全には否定できないため、早期に辺縁3mmでの全切除術を施行し、バルーンカテーテルによる Intra-operative expansion を利用し一期的に縫縮した。

結果: 術後1年経過しているが、再発兆候は認められていない。

考察: Spitz 母斑は、幼児では顔面、特に頬部、頭部に好発し、病理学的に大型の紡錘形ないし卵円形あるいは大型で円形のメラノサイトによる良性増殖性病変である。本症例のように悪性黒色腫との鑑別を要することも少なくないので、臨床像および病理組織像を詳細に検討し、治療を

速やかに行っていくことが肝要で、術後の十分な経過観察 も合わせて重要と考えられた.

#### P-48) 日本医科大学武蔵小杉病院 NICU の拡張について

武蔵小杉病院新生児内科 **矢代健太郎・松村好克** 武蔵小杉病院小児科 **右田** 真・勝部康弘

目的: 平成23年9月に日本医科大学武蔵小杉病院 NICUを拡張する. 川崎市の新生児医療とNICU拡張の意 義について考察する.

概要: 平成23年7月現在,川崎市の新生児医療体制は基幹病院1施設と中核病院2施設からなり,NICU病床数は全体で21床である.川崎市医療圏における必要NICU病床数は39床と考えられ,NICU病床数は圧倒的に不足している.また,川崎市は再開発などに伴い人口が増加し,さらなる出生数の増加とNICU入室が必要な病的新生児の増加が予想される.

実際には、平成23年1月から3月末まで、中核病院である当院NICU病床は、GCUと併せた定床9に対して、平均10床以上で運用され、満床により新生児・母体搬送依頼を拒否せざるを得ない状況がある。特に、30週未満の早産児では長期にNICUを占拠するため受け入れていない。

以上より、平成23年7月より神奈川県と川崎市の補助を受けてNICUの拡張工事を行うこととなった。拡張後病床数はNICU6床、GCU12床となり、NICU専属医師も0人から2人となる。拡張後のNICUでは中等症以上の病的新生児の管理および重症児の基幹病院への振り分け、バックトランスファーの受け入れなどの中核病院としての役割を積極的に果たし、新たに設置された小児外科とも協力した上で、これまで母体搬送や新生児搬送していた疾患、症例に対しても対応可能となることが予想される。

#### P-49) 卵巣腫瘍との鑑別に苦慮した虫垂粘液腺腫の1例

付 属 病 院 女性診療科・産科 山本晃人・鴨井青龍・明樂重夫 竹下俊行

緒言:女性骨盤内に発生した腫瘍性病変は婦人科臓器由来が多いが、消化器・泌尿器など、多臓器腫瘍との鑑別を有することも少なくない、今回われわれは、術前に右卵巣腫瘍との鑑別が困難であった虫垂粘液腺腫の1例を経験したので報告する.

症例:68歳女性,4経妊3経産.既往歴に子宮筋腫と糖尿病あり.近医での子宮癌検診にて右卵巣腫瘍を指摘され紹介となった.診察上,右付属器領域に60×30 mm 大の緊満した腫瘤を触知,超音波にて腫瘤内部は高輝度と低輝度が混在していた.腹部造影 CT では,右卵巣に54×30 mm 大の単房性嚢胞性病変を認め,嚢胞壁は薄く,内部均一,壁在結節は不明瞭であり悪性を疑う所見ではなかった.MRIでは,嚢胞壁には壁在結節が数カ所認められ,

卵巣癌を否定できない所見であった. また腫瘍マーカーは CA 125;10, CA 19-9;14, CEA;7.2 と陰性であり, 開腹手術の方針となった. 術中所見では, 両側卵巣は正常大であり, 腫瘍は虫垂からの発生であった. 腫瘍は未破裂で腹膜偽粘液腫を疑う所見も認められなかった. 虫垂切除術を行い術中迅速病理診断に提出したところ, 虫垂粘液腺腫との診断であり悪性を示唆する所見を認めなかった. 術後7日目に退院となり, 現在外来にて経過観察中である.

考察: 術前の評価にて卵巣腫瘍と診断されても,特に右 卵巣腫瘍に関しては,虫垂腫瘍の可能性も念頭に置き診療 に望む必要があると考えられた.

#### P-50) 卵管双胎妊娠の1例

武 蔵 小 杉 病 院 女性診療科・産科

加藤 雅彦・立山尚子・間瀬有里 山口 道子・松島 隆・土居大祐 可世木久幸・朝倉啓文

**目的**:自然卵管双胎妊娠は大変まれで妊娠 125,000 例に 1 例の頻度との報告がある. 今回われわれは左卵管に発生した卵管双胎妊娠を経験したので報告する.

対象および方法: 症例は30歳初産婦. 最終月経より(以下同)4週6日で近医を受診し妊娠の診断となった. しかし6週5日の時点でも子宮内に胎囊(GS)が確認されず,翌日子宮内容除去術を施行された. しかし子宮内容に絨毛は確認されず8週2日に当科紹介となった.

結果:初診時下腹痛はなく腹壁は平、軟であった.内診では褐色帯下少量、子宮は正常大、左付属器に軟性の腫瘤を触知しダグラス窩に圧痛はなかった.経腟超音波で左付属器に5 cm大の腫瘤が認められ、中にGS 様エコー像が3つ観察された.そのうち2つには胎児エコー像も確認されたが、胎児心拍は見られなかった.血中hCG値は25,753 mIU/mLであった.同日開腹手術を施行した.骨盤内に広汎な癒着が見られ、左卵管は腫大し120gの腹腔内出血があった.左卵管を切除し、腫大した卵管内に絨毛とGS、胎児×2を認めた.術後4,7日目の血中hCG値はそれぞれ827 mIU/mL,290 mIU/mLと順調に下降し術後8日目に退院した.術後21日目の血中hCG値は6.6 mIU/mLであった.

考察: 卵管双胎妊娠は非常にまれで, その治療には外科 的治療が行われてきたが, 近年薬物療法の報告もあり, 文 献的考察を報告する.

P-51) 双角単頸子宮に合併した胎盤遺残に対する保存 的治療に抵抗する子宮内感染のため子宮全摘出 術を施行した1例

多 摩 永 山 病 院 女性診療科・産科

滝本佳世子・川端伊久乃・尾崎景子中尾 仁彦・桑原 知仁・山岸絵美阿部 裕子・印出 佑介・林 昌子奥田 直貴・関口 敦子・中井章人

症例は32歳初妊婦. 他院でIVF-ET を施行し双角単頸

子宮右側に妊娠成立, 分娩目的で当院紹介, 妊娠 32~36 週まで切迫早産のため入院管理を行った. 妊娠38週4日 前期破水にて入院、翌日に胎児機能不全の適応で吸引分 娩, 3,136 g の男児を娩出したが、その後胎盤剝離兆候を 認めず出血少量のため子宮収縮剤投与し胎盤娩出を期待し た. しかし分娩後1日目の経腹超音波断層法で胎盤は子宮 底部に付着、付着部位の筋層は2 mm に菲薄化しドップ ラ法で筋層から胎盤に流入する豊富な血流を認めた. 骨盤 MRI でも胎盤と子宮筋層の境界は不明瞭で癒着胎盤と診 断,子宮温存希望が強くMTX 50 mg/m²/週による保存療 法を選択した. MTX 療法中, 分娩後 36 日目より 38℃ の 発熱を認め、子宮内に残留した胎盤の感染と考え抗菌剤投 与・子宮腔内洗浄を施行し約3週間で軽快,血中HCGは 0.9 mIU/mL に低下し胎盤への血流も消失. MTX 5 コー スで終了とした. しかしこの時点でまだ胎盤剝離兆候はな く子宮筋層には4mmと菲薄化部分があり待機的方針と した. その後分娩後67日目より陣痛様腹痛を認めたが胎 盤娩出はなく、75日目より再度38℃台の発熱があり腟分 泌物の悪臭著明で、全身状態を考慮し産褥 78 日目に腹式 単純子宮全摘出術を施行、出血量は200 g であった。病理 診断では胎盤は広範囲に壊死し癒着胎盤の所見は明らかで はなく、子宮筋層全層に好中球浸潤があり重度の感染を認 めた. 癒着胎盤の保存的治療における胎盤除去術の試行可 否や時期につき考察を加え発表する.

P-52) HELLP 症候群に合併した可逆性後部白室脳症 reversible posterior leukoencephalophathy syndrome (RPLS) の3症例

武 蔵 小 杉 病 院 女性診療科・産科 ---

森 瑛子・糸井 博美・柿栖睦実 西田直子・深見 武彦・松島 隆 土居大祐・可世木久幸・朝倉啓文

**目的**: HELLP 症候群と RPLS の関連性について明らか にする

**対象および方法**:過去5年間に経験したHELLP 症候群 (n=18) と RPLS 合併例 (n=3) について検討した.

結果:症例①:29歳初産婦. 妊娠30週より高血圧あり経過観察中であった. 妊娠32週4日上腹部痛を主訴に来院した, 血圧222/118 mmHg, 血液検査よりHELLP症候群と診断し緊急帝王切開を施行した. 術後20時間後に突如四肢痙攣発作が出現し, 傾眠傾向となった. CT, MRI撮影でRPLSと診断した.

症例②:35歳初産婦.妊娠33週6日,上腹部痛と悪心,嘔吐を主訴に外来受診し胃薬を処方された.4時間後に自宅で強い頭痛とともに痙攣発作を発症し救急搬送された.来院時意識混濁し,血圧140/80 mmHg,尿蛋白85 mg/dL.血液検査よりHELLP症候群と診断し緊急帝王切開施行した.手術当日のCT, MRIでRPLSを診断した.

症例③:36歳初産婦.38週1日,妊娠高血圧症候群の 適応で分娩誘発し経腟分娩となった.産褥1日目に血圧は 192/98 mmHg に上昇し,意識喪失発作を発症した.CT, MRI で RPLS と診断,また同日の血液検査で HELLP 症

候群が確定された.3症例とも意識障害は一過性で,後遺症もなかった.

考察: RPLS は HELLP 症候群の診断と同時に発症し, より重症な HELLP 症候群例に合併することが判明した.

#### P-53) 骨の健康維持に役立つとされている特定保健用 食品の効果について

医学部第3学年 **濱岡 巧** 衛生学・公衆衛生学 **稲垣弘文・李 英姫・川田智之** 付属病院老年内科 **大庭建三** 

**目的**:特定保健用食品である錠菓「キューピー カル  $K_2$ 」(関与成分ビタミン  $K_2$ ) はカルシウムが骨になるのを助ける骨たんぱく質(オステオカルシン)の働きを高める効果があるとされている。本研究ではその効果および骨密度の変化に関する調査を行った。

対象および方法:日本医科大学の学生および教職員 7名 (男性 3名、女性 4名、平均年齢 29.3)を対象に、「キューピー カル  $K_2$ 」を 1 日あたり 1 錠、2 週間摂取してもらい、摂取期間前後における骨密度、血清オステオカルシン濃度、血清低カルボキシル化オステオカルシン濃度を測定した。 骨密度測定には ALOKA DCS-600 EX-III を使用し、左手橈骨で行った。

結果:血清低カルボキシル化オステオカルシン濃度は全被験者において低下し、その低下は統計学的に有意であった.一方、オステオカルシン濃度、骨密度には有意な変化は見られなかった.

考察:低カルボキシル化オステオカルシン濃度の低下は、摂取したビタミン $K_2$ の作用を示していると考えられた。一方、骨密度の変化は見られなかったが、骨密度の変化には長期の経過観察期間が必要とされること、被験者の骨密度が正常範囲であること、ビタミン $K_2$ の用量が少ないことなどによると考えられた。なお、ビタミン $K_2$ を有効成分とした骨粗鬆症治療薬(エーザイ社製:グラケー)に副作用として挙げられているような症状は確認されず、安全性が確認できた。

# P-54) 医療用麻薬の嘔気・嘔吐に対する第1選択薬, 第2選択薬としてのヒスタミン受容体拮抗薬の 有用性

付属病院薬剤部 加藤あゆみ・伊勢雄也・片山志郎

目的:医療用麻薬による嘔気・嘔吐 (N/V) にはドパミン受容体拮抗薬 (抗 D 薬) が第1選択とされることが多いが, 錐体外路症状が問題となる. われわれは第1選択ヒスタミン受容体拮抗薬 (抗 H 薬) の著効例を経験しているが, これまで抗 H 薬を第1選択薬とする有用性の報告はない. 第1選択薬, 第2選択薬としてのヒスタミン受容体拮抗薬の有用性を検討する.

対象および方法: 当院緩和ケアチームが介入した 62 例 の入院患者 (01/2006~09/2010) を対象に, 第1選択抗 H薬(H群)と抗D薬(D群)投与前後の、Support Team Assessment Schedule スコア(STAS)を比較した。また、抗D薬無効例で抗日薬の効果を検討した。なお、研究対象者の氏名が特定できぬようコード化して解析し、得られた結果は統計学的処理に使用されるもので、個人のプライバシーは守られるものとする。

結果: H 群の有効率は80% (n=10), D 群の有効率は29% (n=52) で (p<0.01) STAS の変化は H 群が高かった (p<0.05). 両群の N/V 重症度に差はなかったが,D 群無効例は重症例が多かった.抗 D 薬無効例中,第2 選択抗 H 薬の有効率 73% は (n=37) で N/V の重症度に差はなかった.

考察: N/V 軽症例では抗 H 薬単独で有効であり,抗 D 薬無効例では抗 H 薬の効果が認められた。今回抗 H 薬単独での効果が有意に認められたが,今後,抗 H 薬と抗 D 薬のどちらを第 1 選択とするかの選択基準を明確にするためには,前向き試験が必要と考える。また,併せて,今後は,非定型抗精神病薬を使用の症例に対しても,効果を評価していきたいと考える。

# P-55) 低血糖出現と血糖コントロールおよび年齢の関連:血糖日内変動を用いた検討

昼夜開講制大学院内科系 小林 俊介

付属病院老年内科 渡邉健太郎・小原 信・鈴木一成 鈴木 達也・中野博司・大庭建三

目的: 年齢群別の低血糖出現の危険因子を検討.

対象および方法: 当科に入院中の糖尿病患者 365 例の各食前,食後 2 時間血糖値および夜間 (0 時,3 時,6 時)の各時間血糖値を記録し血糖値 80 mg/dL未満 (PG<80)の有無を記録.対象を 8 時の血糖値により 1 群 (80 mg/dL以上 110 mg/dL未満),2 群 (110 mg/dL以上 130 mg/dL未満),3 群 (130 mg/dL以上 160 mg/dL未満)および 4 群 (160 mg/dL以上)に分類.さらに年齢により壮年群,前期高齢群,後期高齢群に分類.PG<80 の出現と血糖コントロールおよび糖尿病治療薬との関連性を年齢群別に検討.

結果:前期および後期高齢群の10時,12時,14時および20時血糖値が壮年群と比し有意に高値になるが,そのほかの血糖値では有意な差は認めず。目的変数をPG<80出現頻度,説明変数を背景因子で補正した血糖コントロール群とした線形回帰分析では全例および壮年群では血糖コントロール群とPG<80に有意な関連性を示したが,前期および後期高齢群では有意な関連性は示さず。説明変数を背景因子で補正した糖尿病治療薬とした同様の検討では、全例ではインスリン、後期高齢群ではインスリンがPG<80に有意な正の関連性を示し、全例のピオグリタゾンおよび後期高齢群のαグルコシダーゼ阻害薬がPG<80に有意な負の関連性を示したがそのほかの各年齢群での糖尿病治療薬とPG<80に有意な関連性は示さず。

考察: 低血糖発現頻度が高くなる危険度は加齢で差は認めず、 さらにインスリン投与が低血糖出現に有意に関連す

ることが示された.

P-56) アルブミン製剤の適正使用に向けた積極的な介 入がアルブミン製剤使用量ならびに患者アウト カムに及ぼす影響

付属病院薬剤部 伊勢 雄也・片山志郎 横浜南共済病院血液内科 田近 賢二 東北大学病院高度救命救急センター 久志本成樹 付属病院輸血部 緒方 清行

目的: 当院では輸血療法委員会を通してアルブミン製剤 (ALB) の適正使用に関する啓発を行っていたが、全国平均と比較して使用量が多い状態が続いていた。そのため「ALB適正使用評価委員会(以下、ALB委員会)」を設置し、積極的な介入を行うことでアルブミン使用状況の改善を試みた。

対象および方法:患者1人当たりのALB使用が100g 以上となった段階で主治医に対し、「ALB適正使用評価シート」にて、投与理由および投与中止・継続の判断を求め、委員会で使用の適性を検討した後、結果を主治医に連絡した。ALB委員会設置後の「ALB適正使用評価シート」提出状況、病院全体、各診療部でのアルブミン使用状況、さらに、高度救命救急センターにおけるALB使用量ならびに使用患者の転帰について検討を行った。

結果:積極的介入前後での「ALB 適正使用評価シート」提出状況は月平均 14 症例が 7 症例に、特に 150 g以上の使用症例は 2.3 例まで著減した。また、院内における ALB 使用量は年間 55,668 g の減少(164,025 g $\rightarrow$ 108,357 g)が認められた。高度救命救急センターでも使用量が大幅に減少したが、この減少による患者転帰の悪化は認めなかった

考察:以上より、ALB委員会の設置と積極的介入により、ALBの使用量は有意に減少し、しかも患者の予後には影響しないことが明らかとなった。今後はALB使用症例数および使用量の減少を長期にわたり維持するためのさらなる取り組みが必要と考える。

P-57) 付属病院における医薬品情報室業務に関する検討

付属病院薬剤部 萩原 研・須賀理絵・中嶋基広 伊勢雄也・片山志郎

目的:平成22年度の薬品情報室の業務内容について過去5年間と比較検討し、報告する.また、平成23年3月11日に発生した東日本大震災における、当院の医薬品供給および対応について調査を行ったので報告する.

対象および方法:平成18~22年度における薬品情報室の業務内容について、「問い合わせ記録表」「医薬品情報」などを用いて調査した.調査項目は薬物療法などを含む17項目、薬剤部ニュースについては安全性情報など7項目、電子カルテシステム関連の3項目、持参薬の製品識別依頼件数とした.また、震災により供給などに影響を受けた医

薬品は当院採用品目数を調査した.

結果:①職種別質疑件数は、各年とも医師が最も多かった.②質疑の件数は減少傾向にあったが、包装・規格の質問は増加した.③入院患者の持参薬識別数は増加傾向にあり、平成22年度では未採用品が23%、抗凝固薬は5.2%であった。④薬剤部ニュース発行件数は、昨年度と比べて減少したが、電子カルテシステムの入力方法や注意事項などが増加した。また、震災により供給などに影響を受けた採用医薬品は62成分77製剤であった。

考察:薬剤の多様化,後発品の導入により,包装・規格,安定性・配合変化の質疑が増加傾向にあったため,正確で迅速な情報提供を行い,医療の質の向上に貢献していきたい。また,災害で医薬品の供給が遅延・停止した場合にそなえ,代替となる医薬品を手配できるような手筈を整えていきたいと考える.

#### P-58) 当院における夜間の輸血依頼状況

付属病院中央検査部 植田 貴子・寺田 紀・園部晴代 小川早恵子・亀山澄子・福田高久 橋本 政子・飯野幸永・本間 博

付属病院輸血部 緒方 清行

**目的**: 当院における夜間の輸血依頼状況を調査したので報告する.

対象および方法: 2010年1月1日から12月31日まで の夜間の輸血依頼について、患者数、診療科、依頼単位数 について調査した

結果: 2010年の夜間の輸血依頼は、1,348人、赤血球濃厚液8,016単位(年間総依頼単位数の26.2%)新鮮凍結血漿6,203単位(32.0%)血小板5,570単位(19.1%)であった. 診療科別の患者数は、救命センターが43.1%と最も多く、続いて第一内科、心臓外科の順であった. また、53.2%の患者で、過去一週間以内に輸血の依頼が行われていた. 患者一人あたりの赤血球濃厚液の依頼単位数は、4単位以下が54.1%、5~9単位が20.9%、10~19単位が17.3%、20~39単位が5.4%、40単位以上が2.3%であった. また、未交差赤血球の依頼(超緊急時)が45人あった.

考察:輸血依頼の25%が夜間に行われていた。また、夜間依頼の半数は小単位の依頼であり、緊急性に疑問が残った。一方、救命センターや心臓外科などでは、緊急、大量の依頼も少なくなかった。夜間の輸血部業務は血液製剤の発注、入庫、検査までを一人で行っているが、このような緊急、大量の依頼においても、安全な血液を速やかに供給することが重要である。そのためにも、緊急性が少ない輸血の依頼は、可能な限り日中に行うことが必要である。

#### P-59) 日本医科大学付属病院の「薬薬連携」への取り 組みとその課題

付属病院薬剤部 輪湖哲也・宮田広樹・岸田悦子 片山志郎

目的: 医薬分業が進み当院の院外処方せん発行率が90%を超えている現在,病院薬局と保険薬局の連携(以下,薬薬連携)の推進は薬剤師にとっての重要課題である.特にがん薬物療法の領域では,昨今分子標的薬を始めとする経口抗がん剤が多数登場し,複雑な内服スケジュールや副作用管理といった面から,保険薬局との連携は必須といえる.今回,薬薬連携の第一歩として,保険薬局を対象に始めた千駄木がん薬物療法勉強会について,その成果および課題を報告する.

対象および方法:日本医科大学付属病院の近隣薬局 17 施設を対象とし、がん(病態、薬物治療、副作用管理など) に関する勉強会を行った.また,勉強会を開催するにあたっての事前アンケートおよびその評価のための事後アンケー

トも実施した.

結果:計5回の勉強会を実施し、延べ153名(約30名/回)の薬局薬剤師が参加した。勉強会の内容については90%以上の薬局薬剤師に「良かった」との評価を受け、「処方せんだけではわからない治療方針がわかった」、「レジメンの意義が理解できた」などの回答を得た。一方、今後は「どのような方法を用いて情報を共有していくのか」などの検討課題が明らかとなった。

考察:勉強会を通してがん薬物療法に関する知識向上と現状把握ができ、一定の成果が得られたと考える。今後は薬薬連携の目的をしっかり見据えた上で、お薬手帳といった共通ツールを有効活用するなど具体的な活動を進めていきたい。

#### 臨床配属研究報告

1) アルツハイマー病における脳萎縮の左右差: MRI VSRAD を用いた解析

目的:アルツハイマー病(AD)では、大脳半球の萎縮の左右差は目立たないとされてきた. しかし AD と考えられるにもかかわらず左右差が目立つ例もあり、左右差の有無については意見の一致をみていない. そこで今回 AD の脳部位による萎縮左右差について検討した.

対象および方法:対象は臨床診断基準から ADと診断した 43 例. 対象例の脳 MRI データを VSRAD で解析. (1) 海馬傍回, (2) 辺縁系を除いた側頭葉, (3) 側頭葉を除いた大脳半球の 3 領域を左右に分けて pixel ごとの萎縮を Z-score として定量化した後 asymmetry index を算出. 各領域の左右の Z-score の平均の有意差および, 多変量解析により各領域間の関連を調べた.

結果: 3 領域における左右 Z-score の平均値に有意差は認めなかった。領域間の多変量解析では海馬傍回と側頭葉の比較では有意差はみられなかったが。海馬傍回と大脳半球(p<0.01)および側頭葉と大脳半球(p=0.01)の間に有意差を認めた。

考察:海馬傍回や側頭葉などADで選択的に障害される部位で萎縮の程度に左右の偏りが生じうるも、優位側は一定しなかった。AD自体にもともと萎縮の左右差が存在し、それが特に病期によって顕著となる可能性や、臨床的にADと診断した症例の中に左右差を有するほかの認知症性疾患が含まれている可能性も考えられた。

2) IDH遺伝子異常を伴う急性骨髄性白血病の臨床的特徴

医学部第5学年 **大森郁子** 内 学 学 山口博樹

目的:近年急性骨髄性白血病 (AML) において IDH1/2 遺伝子変異が報告された.本研究は、本邦の AML における IDH 変異の臨床的特徴について解析した.

対象および方法: de novo AML 175 例を対象に、direct sequence 法にて IDH1/2 の変異を解析した.

結果: IDH 変異は 17 例 (9.7%) に認められ、IDH1 変異が 4 例 (R132G/L/H/C)、IDH 2 変異が 14 例 (R 140 Q、12 例、R172K、2 例)であった。IDH 変異を有する AMLでは、FAB 分類 M1  $(n=10\ (62.5\%):p<0.001)$  と正常核型  $(n=10\ (76.9\%):p=0.044)$  の頻度が有意に高かった。また FLT3ITD(37.5%)や NPM1 変異(37.5%)を伴うことが多かった。5 年無再発生存率(RFS)や全生存率(OS)は、IDH 変異の有無で有意差は認められなかった。しかし正常核型 FLT3ITD 陰性群で層別解析を行う

と、IDH 変異陽性群の 5 年 RFS は有意に予後不良であった(0% vs 43.3%, p=0.033)。また AML 予後良好群である FLT3ITD 陰性 NPM1 変異陽性群や CEBPA 変異陽性群の 9.7% (n=3) の症例で IDH 変異が認められ、これらは全例再発もしくは寛解導入不全であった。

考察:正常核型 FLT3ITD 陰性群や予後良好群の AML において, IDH 変異は予後不良因子であると考えられた.

3) 精神疾患の臨床病態評価に向けた音声感情認知評価 法の開発

医学部第5学年 **長濱健一郎・戸田由美子・原 真由美** 野々垣香織・園木健太郎

精神医学 肥田 道彦・舘野 周・大久保善朗

目的:うつ病や統合失調症においては、感情認識の障害が生じることが知られている。ヒトは意思疎通を図る上で、言葉を言語・非言語(感情)の両面から理解するが、今回われわれは、精神疾患における非言語性の認知障害のメカニズムを明らかにするため、ヒトの声に含まれる感情認識をしているときの脳機能画像解析を行うための評価法の開発を行った。

対象および方法:日本医大倫理委員会によって承諾の得られたプロトコールに基づき説明と同意の得られた大学生17人(男子9人,女子8人)を対象に、happiness、anger、fear、sadness、neutralの感情を込めた日本人の声を聴取してもらい、その際の感情価の判断をしたときの脳機能変化をfMRIにて撮像した。

結果: neutral を聴取したときに比べ、happiness、anger、fear、sadness を聴取したとき、両側上側頭回・中側頭回を中心とした聴覚皮質に加え、扁桃体・視床を含む大脳辺縁系で賦活が確かめられた。

考察:近年の海外の報告では言語の影響を統制した非言語性の認知課題によって扁桃体を含む大脳辺縁系の脳活動が報告されている。今回の結果から、日本人における非言語性の情動認知においても大脳皮質・大脳辺縁系を含む脳内システムが賦活されることが確かめられた。今後、今回開発した解析法をもとに精神疾患の病態評価につなげていきたい。

4) Double Potential Mapping: A Novel Technique for Locating the Site of Incomplete Ablation

医学部第5学年 **脇田真希** 外 科 学 (内分泌・心臓血管・呼吸器部門) **新田 隆・坂本俊一郎** 

**Objectives**: In atrial fibrillation (AF) surgery, whereas pulmonary vein isolation can be easily tested by pacing and sensing across the ablation line, verification of linear

ablation on the atrial free wall requires activation mapping and considerable time to draw isochronal maps. Double potentials recorded by bipolar electrodes straddling the ablation line should identify the site of incomplete ablation without analyzing the activation maps. The purpose of the study is to examine the feasibility and efficacy of the double potential mapping for locating the site of an incomplete ablation in AF surgery.

Methods: To examine if double potential mapping locates the site of incomplete ablation, bipolar electrograms were recorded using 11 custom-made bipolar electrodes (intra-electrode distance = 10 mm, inter-electrode distance = 3 mm) straddling the ablation line created by a bipolar radiofrequency ablation device on the right and left atria in 5 canines. A linear ablation was made with the ablation device, of which one jaw was inserted into the atrium through a purse string suture. A 3 mm width tape was placed on both jaws 10 mm from the tip of the ablation electrode to intentionally create an incomplete ablation lesion. The electrograms were recorded during continuous pacing 5, 10, 20, and 30 minutes after ablation. The activation times at each dipole across the ablation line were determined as the times of the maximum positive and negative derivative of the double potentials. The site of incomplete ablation was determined as the site of the earliest activation across the linear ablation.

**Results**: The double potential mapping located the site of incomplete ablation within one minute without displaying any activation maps. The mapping method is quick and the result is shown on a real-time basis with fewer electrodes.

Conclusions: The double potential mapping quickly

and precisely locates the site of incomplete ablation on a real-time basis, with fewer electrodes and sufficient accuracy, without drawing any activation maps.

#### 5) 64 列 MDCT を用いた結腸動脈の検討

医学部第5学年 新**妻美紗** 放射線医学 **町田 幹・林 宏光・汲田伸一郎** 

目的:腫瘍の輸出入脈管や血管奇形の把握は手術方法の決定要素として重要である. 術前 mapping として 3D-CTA があるが、3D 作成には熟練と時間を要するため、すべての患者に行うのは困難である. そこで、通常スライス厚の横断像での脈管同定において簡便な指標構造がないか、結腸動静脈について検討した.

対象および方法:対象は上下腹部造影 CT を施行した大量腹水症例 24 例,腹部術前症例 16 例.動脈相・門脈相を撮影し,得られた volume data より,スライス厚 1.25 mm,5 mm の横断面を作成し,1.25 mm 厚画像を 3 次元再構築および詳細観察に使用した.大量腹水症例では各腸間膜を,術前症例では結腸動静脈の同定および分枝の観察を行った

結果・考察: 3次元的に腸間膜付着部および位置関係を同定し得た. 上行・下行結腸領域の脈管は両側腎前縁の腹膜部を走行しており, 同部を指標構造とした. 右結腸動脈は上腸間膜動脈より直接, または中結腸動脈や回結腸動脈の一部として分枝した. 横行結腸領域の脈管は胃と小腸の境界部を走行した. しかし, 中結腸動静脈の同定にあたり5 mm 厚画像では指標構造を決定できなかった. 中結腸動静脈は胃大網動静脈と近接蛇行し, さらにスライス面とおおむね平行に走行するほか, ヘンレ静脈幹形成のケースがあるためと考えられ, 今後さらに検討を進めていきたい.

#### あとがき

## 第4回臨床配属成果発表会を終えて

# 桂研一郎 臨床配属運営副委員長

臨床配属は、第4学年から第5学年の秋までの約1年半の期間にわたり、臨床の指導教官とともに臨床研究を行う日本医科大学独自の医学教育プログラムです。講義などでは学ぶことができない未知で答えのない課題を、自分自身で解決する能力、そして、日本医科大学の教育理念にもある「研究心」を育成することを目的に行われており、他学にない特色の一つになっています。今年で成果発表会は4回目になりますが、昨年から9月の日本医科大学医学会総会での口演セッションとして催す機会をいただき、今年がその2回目となりました。日本医科大学医学会総会のプログラムの一部としての成果発表会は、聴衆も多く、活発な議論が行われ、通常の学会プログラムとして不足のないものとなっていました。研究内容は学生のレベルを超えた高度な研究を行っているものが多く、学生たち

のポテンシャルには驚かされます。臨床配属は基礎配属とは異なり、カリキュラムの中に入っていないために、授業時間内に行う形がとれていません。指導教官が臨床で多忙であることもあり、平日の夕方から夜、土曜、日曜、夏休みなどを使って研究が行われます。今回の成果発表会は、10名の学生により5課題の発表が行われました。どの研究も臨床的意義の大きな内容で、プレゼンテーションも素晴らしく、昨年度よりも、さらに洗練されてきていると感じました。参加したすべての学生には修了証が授与され、研究内容だけでなくプレゼンテーションも含めた総合的評価を聴衆の投票により集計し、「Double Potential Mapping: A Novel Technique for Locating the Site of Incomplete Abalation」を発表した脇田真希さんに優秀賞が授与されました。臨床配属は2007年度より開始された全く新しい試みで、今回で第4期生の成果発表会が終了しましたが、毎年8~17人の学生が自主的に参加を希望してきており、徐々に軌道に乗ってきているのを実感します。臨床配属を通して研究心をもった若い医師・医学者が増えれば大学の発展にもつながるものと大いに期待しています。

#### 一総会記事一

#### 第79回日本医科大学医学会総会次第

平成 23 年 9 月 3 日(土) 13 時~13 時 30 分 司会 清水 庶務担当理事

 1. 会長挨拶
 田尻 孝 会長

 2. 議 長
 田尻 孝 会長

3. 業務報告

(清水 庶務担当理事) (竹下 学術担当理事) (内田 編集担当理事)

#### 4. 議 事

- (1) 平成 22 年度医学会収支決算承認の件 (古川 会計担当理事)
- (2) 平成 22 年度医学会収支決算監査報告の件 (檀 監 事)
- (3) 平成24年度医学会予算案承認の件 (古川 会計担当理事)
- 5. 平成 23 年度医学会奨学賞授賞式 平成 21 年度, 22 年度日本医科大学医学会優秀論 文賞授賞式

平成23年度医学会総会優秀演題賞授賞式

以上

#### 業務報告

自 平成22年10月 至 平成23年9月

#### 庶務関係 (清水庶務担当理事)

#### 1. 医学会役員会人事異動について

下記表のとおり平成23年4月1日人事異動が行われた.

記

職名	異動後	異動前	医学会会則
副会長	水野杏一	伊藤博元	第6条の3
理事	草間芳樹	水野杏一	第6条の5
監事	岡 敦子	草間芳樹	第6条の6
武蔵小杉 施設幹事	佐藤直樹	宗像一雄	第6条の4 細則 第5条

# 2. 平成 22 年度定年退職教授記念講演会および記念パーティーについて

本年3月末で定年退職された木田厚瑞, 笹島耕二, 平岡保紀, 黒川 顯, 伊藤博元各教授の記念講演会お よび記念パーティーが3月5日(土), 橘桜会館橘桜 ホールおよび教育棟講堂において行われた.

#### 学術関係 (竹下学術担当理事)

#### 1. 第78回総会「優秀演題賞」について

第78回総会において優秀演題賞3題を選出し、下記受賞者に賞状と副賞(5万円)を本総会にて贈呈した。内容については、Journal of Nippon Medical School Vol. 77 No. 6 に掲載した。

記

受賞者:杉野健太·久保村憲·木村徳宏(医学部第 3学年)

受賞者:園部一成(付属病院中央検査部)

受賞者:福田久美子(内科学(神経・腎臓・膠原病 リウマチ部門))

#### 2. 第21回公開「シンポジウム」について

第21回公開「シンポジウム」(主題:低侵襲手術の潮流)は、本学医師会および同窓会の後援と日本医師会生涯教育制度の認定講演会として、学内から5名、学外から杏林大学医学部森 俊幸先生、倉敷成人病センター安藤正明先生の7名の演者により、6月18日(土)橘桜会館橘桜ホールにおいて別紙1のとおり開催した.

#### 3. 平成 23 年度日本医科大学医学会奨学賞について

平成23年度の日本医科大学医学会奨学賞には2件の応募があり、奨学賞選考委員会の厳正かつ慎重な選考の後、本会理事会の議を経て、次の1名が授賞することが決定した。

記

受賞者:金 景成(脳神経外科学)

研究課題:頸椎疾患に対する低侵襲手術に関する研究

#### 4. 平成22年度優秀論文賞について

平成22年度は、対象論文14篇の中から優秀論文賞 選考委員会の厳正かつ慎重な選考の後、本会理事会の 議を経て、次の2名が授賞することが決定した。

記

受賞者:安藤 大(遺伝子制御学分野)

論文名: Interleukin 6 Enhances Glycolysis through Expression of the Glycolytic Enzymes Hexokinase 2 and 6-Phosphofructo-2-kinase / Fructose-2,6-bisphosphatase-3 (2010;77:97-105)

受賞者: 千原 直人 (細胞生物学分野)

論文名: Mitochondrial DNA Alterations in Colorectal Cancer Cell Lines (2011;78: 13-21)

## 5. 第79回日本医科大学医学会総会および講演会に ついて

昨年10月の役員会において,第79回日本医科大学 医学会総会および講演会を平成23年9月3日(土)開催することが決定した.今回は,奨学賞受賞記念講演 1題,優秀論文賞受賞記念講演3題,同窓会医学研究 助成金受賞記念講演3題,丸山記念研究助成金受賞記 念講演3題,新任教授特別講演3題,臨床教授特別講演2題,海外留学者講演4題,臨床配属記念講演5題,展示発表59題で総計83題である.

なお,丸山記念研究助成金受賞記念講演者,同窓会 医学研究助成金受賞記念講演者および海外留学者講演 者は次のとおりである.

記

平成 22 年度丸山記念研究助成金受賞記念講演者:

(1) 松田 陽子 (病理学 (統御機構・腫瘍学)) (2) 近藤 麻加 (内科学 (血液・消化器・内分泌代謝 部門)) (3) 楢崎 秀彦 (小児科学)

同窓会医学研究助成金受賞記念講演者:

(1) 櫻澤 信行(外科学(消化器·一般·乳腺· 移植部門))(2) 二神 生爾(内科学(血液·消 化器·内分泌代謝部門))(3) 坂本俊一郎(外科 学(内分泌·心臟血管·呼吸器部門))

#### 海外留学者講演者:

(1) 丸山 光紀 (内科学 (循環器・肝臓・老年・総合病態部門)) (2) 高橋 直人 (内科学 (循環器・肝臓・老年・総合病態部門)) (3) 池上英 (小児科学) (4) 金 景成 (脳神経外科学)

#### 6. 日本医科大学医学会特別講演会について

平成22年度医学会特別講演会は4回開催した. 講演会の要旨は,日本医科大学医学会雑誌に掲載している.最近の特別講演会開催数は別表1のとおりである.

## 7. 大学院委員会と共同開催している医学会学術集 会について

平成14年5月より大学院委員会と共同開催している学術集会は、平成23年度も引き続き共同で開催している。また、平日の午後6時以降開催の特別講演は昼夜開講の本学大学院の認定講義の対象となり、認定された場合、聴講者は単位認定となる。

編集関係(内田編集担当理事)(J Nippon Med Sch· 日医大医会誌)

1. "Journal of Nippon Medical School (以下 JNMS)" のインパクトファクターの付与について

私立医科系大学雑誌で初めて(全国医科系大学雑誌では3番目)となるインパクトファクター付与対象雑誌に採用された. 2011 年発行の JNMS から対象となり、2011・2012 年の論文の被引用回数から 2013 年のインパクトファクター値が 2014 年初夏にトムソン・ロイターの Journal Citation Reports (JCR) で公表されることになった. (J Nippon Med Sch)

- 2. 科学技術振興機構の J-STAGEII を利用している 現 在 の 投 稿・審 査 シ ス テ ム を ScholarOne Manuscripts に変更する. (J Nippon Med Sch, 日医 大医会誌)
- 3. 第7巻第4号に「東日本大震災 日本医科大学 の対応」の特集号を作成する. (日医大医会誌)
- 4. 第7巻第4号より「薬剤師のページ」, 第8巻第1号より「基礎科学シリーズ」, 「看護師のページ」のシリーズを掲載する. (日医大医会誌)
  - 5. 機関誌の発行状況について

Journal of Nippon Medical School Vol. 78 No. 1 の発行状況は、2,160 部である。その配付先は名誉会員60 部、A 会員1,857 部、講読会員4部、交換164部(外国32部)、寄贈57部(外国16部)、その他18部である。

日本医科大学医学会雑誌第7巻第1号の発行状況は,2,280部で,B会員は171名である.その配布先は、上記と同様である.

なお, 英文誌 Vol. 68 以降の掲載内容と和文誌第1 巻以降の掲載状況は別表 2-1・2-2 のとおりである.

以上

別紙1



# 日本医科大学医学会 第21回 公開「シンポジウム」

開催日時 : 平成23年6月18日 (上) 14:00~17:00

会 場: 橘桜会館橘桜ホール (2階)

会 費:無料

主題

# 「低侵襲手術の潮流」

総合司会 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

総合司会 高橋 秀実 教授

最新の産婦人科手術は低侵襲・機能温存・整容性の頂点をめざす 14:05~14:20 変及手明 先生 本学産婦人科学 病院講師 座長 明寒 東夫 産婦人科学 教授

② 泌尿器科領域における腹腔鏡下手術の現状 14:20~14:35 源筒 務 先生 本学泌尿器科学 准教授 磨長 近藤 幸尋 泌尿器科学教授

 
 3
 脳神経外科における神経内視鏡手術の発展 直多村孝幸 先生 本学脳神経外科学 准教授
 14:35~14:50

 産長 寺本 明 脳神経外科学 教授

当科における内分泌疾患低侵襲手術の現況 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 座長 清水 一雄 外科学 教授

復腔鏡下膵切除術の標準化を目指して:腫瘍核出から膵頭十二指腸切除まで 15:05~15:20 中村 慶春 先生 本学外科学(消化器一般 孔脈・移植部門) 病院講師 座長 野村 務 外科学 准数度

休 憩 10分 (15:20~15:30)

#### 招聘講演

総合司会 片山 泰朗 教授

Reduced Port Surgery 15:30~16:10 森 俊幸 先生 杏林大学医学部-外科学(消化器一般) 教授 座長 内田 英二 外科学 教授

型 更なる低侵襲化を求めて 安藤 正明 先生 倉敷成人病センター・婦人科 副院長 座

 $16:10\!\sim\!16:50$  座長 竹下 俊行 産婦人科学 教授

総合討論 10分 (16:50~17:00)

■主催:日本医科大学医学会 ■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

\*講演会終了後、教育棟講堂にて 演者との懇親会を開催します。



■交通のご案内

地下鉄 千代田線 千駄木駅 又は根津駅下車 徒歩8分 南北線 東大前駅下車 徒歩7分

■お問い合せ

#### 日本医科大学医学会

〒113-8602 文京区千駄木1-1-5 TEL 03-5814-6183 FAX 03-3822-3759

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。

別表1 医学会特別講演会年度別開催数

年度別	総計数	国外	国内	備考
昭和 62 年度	9	8	1	
63 年度	16	15	1	
平成元年度	21	17	4	
2年度	31	28	3	
3年度	13	13	0	後援:1件
4年度	32	29	3	
5年度	23	18	5	
6年度	16	15	1	
7年度	15	11	4	後援:1件
8年度	23	14	9	
9年度	25	23	2	後援:2件
10 年度	39	23	16	後援:1件
11 年度	21	17	4	
12 年度	23	19	4	
13 年度	24	13	11	
14 年度	19	15	4	
15 年度	19	10	9	
16 年度	12	9	3	
17 年度	12	12	_	共催:2件
18 年度	13	13	_	共催:4件
19 年度	13	10	3*	共催:3件
20 年度	8	8	_	共催:1件
21 年度	14	14	_	
22 年度	4	3	1	共催:2件
総 計	445	357	88	

<sup>\*</sup>学術シンポジウム演者謝礼の一部を負担

別表 2-1 Journal of Nippon Medical School

							/333	ις Δ-1	jou	riiai oi	Mppon	mean	ar c	.01100	•							
発行年	1号の 発行部数	頁	グラビア	追悼文	巻頭 言	記念講演	綜説 論説	原著	特集 記事	臨床お よび実 験報告	臨床医 のため に	症例 から 学ぶ	速報	集会記事	話題	解説	海外 研究 紹介	総会 抄録 議事	総目次	著者 名索 引	Key words index	後 記
第 67 巻	2,840	303	6	2	1		5	26	10	16	6	3	3	9	13	12	12					
(2000年)			[2]				[3]	[22]		[14]			[3]									
			(12)	(5)	(1)	(8)	(49)	(124)	(32)	(33)	(36)	(15)	(3)	(30)	(12)	(12)	(23)	(77)	(11)	(5)	(3)	(6)
第68巻	2,870	636	6	4	1	5	5	29	6	15	9	5	2	10	8	12	8					
(2001年)			[4]				[3]	[22]		[12]			[2]									
			(12)	(8)	(1)	(39)	(30)	(218)	(24)	(61)	(40)	(18)	(4)	(37)	(8)	(12)	(16)	(83)	(11)	(5)	(3)	(6)
第 69 巻	2,720	683	6	2	1	9	6	36	6	16	12	4		7	11	11	1					
(2002年)							[2]	[30]		[11]												
			(12)	(4)	(1)	(59)	(37)	(249)	(24)	(76)	(55)	(26)		(37)	(14)	(9)	(2)	(82)	(11)	(5)	(3)	(6)
第70巻(2003年)	2,720	633	6	2	1	5	6	34	6	12	9	5		7	9	8	4					
(2005 4)			[3]				[2]	[28]		[9]	[1]						[2]	, .	, ,			
66 = 1 V		=	(12)	(4)	(1)	(36)	(36)	(240)	(25)	(44)	(34)	(23)		(32)	(12)	(8)	(9)	(92)	(12)	(4)	(4)	(6)
第 71 巻 (2004 年)	2,650	503	6	1	1	1	5	29		21	3		1	6								
(2001   )			[6]	[1]	(1)	(0.1)	[4]	[26]		[16]	(10)		[1]	(00)				(co)	(10)	(4)	(4)	
			(12)	(2)	(1)	(24)	(37)	(202)		(100)	(13)	T	(5)	(23)	Λ 1			(60)	(10)	(4)	(4)	
											Case Reports	Letter to the Editor			Abstracts							
第 72 巻 (2005 年)	2,650	406	6				10	22		22			1	1	3							
			(11)				(74)	(176)		(117)			(4)	(4)	(6)				(4)	(3)	(3)	
第 73 巻 (2006 年)	2,580	371	6				6	18		6	21		1	1	7							
			(12)				(55)	(126)		(33)	(94)		(3)	(6)	(21)				(4)	(3)	(3)	
第 74 巻 (2007 年)	2,530	447	6				8	19		9	23	1	1	1	6							
			(12)				(72)	(159)		(44)	(109)	(2)	(3)	(8)	(18)				(4)	(3)	(4)	
第 75 巻 (2008 年)	2,460	376	6				6	10		8	34		1	1	9							
			(12)				(46)	(69)		(40)	(151)		(3)	(7)	(25)				(4)	(3)	(3)	
第 76 巻 (2009 年)	2,410	340	6				5	11		1	26		2	1	10							
			(11)				(43)	(97)		(6)	(126)		(7)	(7)	(26)				(3)	(3)	(3)	
第 77 巻 (2010 年)	2,330	360	6				4	14		9	23		1	1	10							
			(10)				(27)	(105)		(50)	(102)		(5)	(9)	(29)				(3)	(3)	(3)	
第78卷 (1~3号)	2,160	204	3				3	5		2	14		1	1	8							
(2011年)			(6)				(26)	(64)		(9)	(68)		(2)	(7)	(19)							
	( ) 11																					

<sup>( )</sup> は頁数, [ ] は英文篇数 \*集会記事は, 例会・シンポジウム・特別講演会・外国人留学生研究会です.

別表 2-2 日本医科大学医学会雑誌

発行年	1号 の 発新	頁	巻頭言	橘桜だより	グラビア	追悼文	シリーズ	記念講演	綜說論說	原著	臨おび験告	臨床 医のめ に	基礎究らぶ	症例 から 学ぶ	特集記事	症例 報告	その他 (試案)	医学 教育 トピッ クス	話題	JNMS の ページ	集会記事	会報	総会 抄録 議事	Key words index	著者名索引	総目次
第 1 巻 (2005 年)	2,600	262	1	1	4	1	1	4	6		4	6		4			1		4	4	7		1	1	1	1
(2005年)			(1)	(2)	(8)	(2)	(3)	(26)	(25)		(18)	(34)		(20)	(17)		(7)		(5)	(8)	(24)		(42)	(2)	(3)	(6)
第2巻 (2006年)	2,530	282		5	4	4	4	4	5	1	2	7		4		6	1		6	5	7	1	1	1	1	1
(2006年)				(9)	(8)	(5)	(10)	(22)	(36)	(7)	(7)	(34)		(18)		(22)	(3)		(10)	(6)	(20)	(1)	(54)	(2)	(2)	(6)
第3巻 (2007年)	2,480	266		4	4	2	4	3	3	2	2	5	1	4		5	1		5	7	4	2	1	1	1	1
(2007年)				(6)	(8)	(4)	(12)	(21)	(23)	(16)	(9)	(20)	(5)	(16)		(24)	(4)		(6)	(12)	(15)	(3)	(50)	(2)	(2)	(6)
第 4 巻 (2008 年)	2,410	269		4	4	2	4	2	2	3	2	5	4	5		5	動物実 験規定		3	5	4	2	1	1	1	1
				(7)	(7)	(4)	(13)	(16)	(13)	(26)	(8)	(24)	(20)	(21)		(21)	(7)		(4)	(6)	(14)	(4)	(47)	(2)	(2)	(6)
第5巻 (2009年)	2,360	284		4	3	2	4	6	5			6	4	3	4	3			3	5	3	2	1	1	1	1
(2009 4)				(6)	(5)	(4)	(11)	(40)	(38)			(29)	(26)	(13)	(19)	(11)			(5)	(5)	(11)	(5)	(47)	(2)	(2)	(6)
第6巻 (2010年)	2,290	245		4	3		7	3	4		1	6	3	4					6	6	5	1	1	1	1	1
(2010 年)				(7)	(6)		(20)	(20)	(29)		(4)	(27)	(21)	(20)					(7)	(7)	(10)	(3)	(46)	(2)	(2)	(6)
第7巻 1~3号	2,280	141		3	2	2	3	5	3		1	1	2	2		2		3	4	4	3	2				
(2011年)				(4)	(4)	(2)	(7)	(33)	(19)		(4)	(5)	(8)	(10)		(7)		(13)	(7)	(5)	(6)	(4)				

( ) …ページ数

(単位:円)

#### 日本医科大学医学会平成22年度収支決算

支出の部

(単位:円)

自 平成22年4月1日 至 平成23年3月31日

収入の部

科 目	平成 22 年度 予算額	平成 22 年度 決算額	増減 (減▲)
前年度繰越金	5,696,000	6,673,219	977,219
会 費	8,887,000	9,218,500	331,500
会誌掲載料	6,129,000	5,181,849	<b>▲</b> 947,151
論文掲載料	4,769,000	4,091,849	<b>▲</b> 677,151
広告掲載料	1,360,000	1,090,000	<b>270,000</b>
雑 収 入	38,000	65,884	27,884
雑収入	20,000	59,725	39,725
利 息	18,000	6,159	<b>▲</b> 11,841
助 成 金	3,680,000	3,680,000	0
当該年度			
事業費計	18,734,000	18,146,233	▲ 587,767
合 計	24,430,000	24,819,452	389,452

備考

注 1. 会員数 1,961 名のうち, 会費納入者 1,768 名で会費納入率は, 90.2% である.

注 2. 22 年度の Journal of Nippon Medical School の発行は年 6 回 (第 77 巻第 2 号〜第 78 巻第 1 号), 発行部数は, 12,920 部であった. 日医大医会誌の発行は, 年 4 回 (第 6 巻第 2 号〜第 7 巻第 1 号), 発行部数は, 8,980 部である.

平成 22 年度,収入の部・当該年度事業費計 – 支出の部・当該年度 事業費計 = 18,146,233 – 20,068,436 = ▲ 1,922,203(円)

7CH - 11			(11=== 13)
科 目	平成 22 年度 予算額	平成 22 年度 決算額	増減 (減▲)
総会費	500,000	404,534	<b>▲</b> 95,466
会誌出版費	13,237,000	11,876,925	<b>▲</b> 1,360,075
印刷費	10,936,000	9,730,281	<b>▲</b> 1,205,719
原 稿 料	272,000	93,173	<b>▲</b> 178,827
郵 送 料	1,137,000	1,123,471	<b>▲</b> 13,529
查読謝礼費	232,000	290,000	58,000
英文查読費	660,000	640,000	▲ 20,000
電子ジャーナル費	1,409,000	1,257,375	<b>▲</b> 151,625
奨学賞費	1,450,000	1,201,645	<b>▲</b> 248,355
会 合 費	100,000	0	▲ 100,000
交 通 費	50,000	29,900	▲ 20,100
特別講演会費	1,300,000	257,495	<b>▲</b> 1,042,505
記念講演会費	343,000	230,597	<b>▲</b> 112,403
シンポジウム費	675,000	675,000	0
一般事務費	566,000	1,008,594	442,594
人 件 費	2,800,000	3,126,371	326,371
予 備 費	2,000,000	0	<b>2</b> ,000,000
当該年度			
事業費計	24,430,000	20,068,436	<b>▲</b> 4,361,564
次年度繰越金	0	4,751,016	4,751,016
合 計	24,430,000	24,819,452	389,452

#### 平成24年度日本医科大学医学会予算

自 平成24年4月1日 至 平成25年3月31日

収入の部		支出の部	(単位:円)
科目	平成24年度予算額	科 目	平成 24 年度予算額
前年度繰越金	4,001,000	総 会 費	405,000
会 費	9,097,000	会誌出版費	13,442,000
会誌掲載料	5,102,000	印刷費	10,681,000
論文掲載料	4,092,000	原稿料	594,000
広告掲載料	1,010,000	郵 送 料	1,147,000
雑 収 入	71,000	查読謝礼費	380,000
雑収入	65,000	英文査読費	640,000
利 息	6,000	電子ジャーナル費	1,258,000
助 成 金	3,680,000	奨学賞費	1,300,000
		会 合 費	0
		交 通 費	30,000
		特別講演会費	540,000
		記念講演会費	550,000
		シンポジウム費	516,000
		一般事務費	508,000
		人 件 費	3,272,000
		予 備 費	130,000
		当該年度	
当該年度		事業費計	21,951,000
事業費計	17,950,000	次年度繰越金	0
合 計	21,951,000	合 計	21,951,000

# 財 産 目 録

平成 23 年 3 月 31 日現在

(単位:円)

科目		金額	
<ul><li>I 資産の部</li><li>1. 流動資産</li><li>普通預金 みずほ銀行根津支店</li><li>郵便振替 本郷郵便局</li></ul>	586,287 64,729		
小口現金次年度繰越支払い資金	100,000		
流動資産合計 2. 固定資産		751,016	
みずほ銀行根津支店(定期預金) 基本財産合計	4,000,000	4,000,000	
正味財産			4,751,016

# 監査報告

平成 22 年度日本医科大学医学会帳簿、その他照合書類により調査の結果、収支決算は、収入および支出項目につき、正しく表示し、その内容は、公正妥当なものであることを認めます。

平成 23 年 7 月 15 日

日本医科大学医学会監事 岡 敦子 即

日本医科大学医学会監事 檀 和夫 即

# **Key Words Index**

Vol 7 2011

Α			G		
academic ability	(4)	166	giant hiatal hernia ······	(3)	119
adenosquamous carcinoma······	(3)	129			
aging	(4)	150	Н		
annulo-aortic ectasia	(4)	179	heat shock protein	(4)	150
asymptomatic dissection of aorta	(4)	179	Heinz body ·····	(1)	16
atopic dermatitis	(2)	83	hemolytic anemia ······	(1)	16
n			home-based palliative care system	(4)	156
В			humanity	(4)	166
barrier ·····	(4)	156	hyperbilirubinemia ·····	(1)	16
basic science ·····	(4)	166	hyperthermia	(4)	150
bed side learning (BSL)	(2)	88	Ţ		
benzodiazepines ·····	(1)	8	J		
С			juvenile stroke ·····	(4)	175
cationic lipids	(2)	92	L		
cerebral aneurysm ······	(-/	97	laparoscopic operation·····	(3)	110
childhood ······			learning		20
chondrocyte ·····			liberal arts ······		
clinical simulation ······		88	liquid chromatography/mass spectrometry		8
clinicopathological features		24	luciferase		92
colon cancer ·····				` ′	
compromised host ·····		27	M		
computed tomography guided puncture		27	magnetic resonance imaging	(1)	27
contents of the opinion box ······		162	Marfan syndrome·····		
			mediastinal tumor	(3)	113
E			mediastinum ·····	(3)	113
early diagnosis ·····	(1)	27	medical care quality	(4)	162
endoscopic puncture	(1)	27	medical education	(4)	166
endovascular surgery ·····	(2)	97	medical professionalism ······	(3)	124
endovascular therapy ······	(2)	97	micturition syncope ·····	(2)	103
epidemiology	(2)	83	migration study	(2)	83
Escherichia coli ·····	(4)	169	N		
etiology ·····	(2)	83	14		
expression vector ·····	(4)	169	newborn·····	(1)	16
F			0		
feedback ·····	(1)	20	opinion box	(4)	162
first walking ·····	(2)	103	osteoarthritis·····	(4)	150
forensic toxicology	(1)	8	overexpression ·····	(4)	169

P		Т		
-		1		
$pathogenesis \cdots \cdots (2)$	83	TBL ·····	(1)	20
$peer  \cdots \qquad (1)$	20	team ·····	(1)	20
$pharmacist's\ viewpoint \ \cdots\cdots\cdots \ (4)$	156	transfection ·····	(2)	92
physician-ship(3)	124	transformation ·····	(2)	92
P-Mex · · · · · (3)	124			
Plan-Do-Check-Action cycle (4)	162	V		
$postpartum  \cdots \qquad \qquad (2)$	103	vector·····	(2)	92
profession ····· (3)	124	vertebral artery dissection ·····	(4)	175
C		vertigo ·····	(4)	175
S		very low birth weight ·····	(1)	16
screening $\cdots \cdots \cdots$	8	video-assisted thoracic surgery ·····	(3)	113
$\operatorname{serum} \cdots \cdots$	8			
social contract	124	W		
$statistics \cdots \cdots$	24	Wallenberg syndrome · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	(4)	175
subarachnoid hemorrhage (2)	97			

# 著者名索引

# 第7巻 2011 年

A	Ghazizadeh Mohammad ··· (1)2	加藤あゆみ ······· (4)221, (S)39
阿部 新(4)175	Н	加藤 雅彦
阿部   新	萩原 純(S)43	加藤 俊二 ······· (3)119 桂 研一郎 ····· (4)175
阿部 利雄 (4)179	萩原 研 (4)222	桂 研一郎 ······ (4)175 川田 智之 ····· (2)106
安部 節美	萩原 信敏 (2)48, (3)119	川井 真 ············ (S)43
赤城 一郎	浜野 愛理 ········ (4)219	河嶌 譲 ···································
(2)48, (3)119	濱岡 巧 (4)221	木田 厚瑞 (2)52
明樂 重夫 (4)188	早川 弘一	菊池 広子 ············ (S)53
秋山 豪	早坂百合子 ············ (S)35	金 景成 (4)193,203
安藤 大 (4)195	林 俊行	小林 俊介
新井 正徳 (S)43	林田眞喜子	小林 義紀 (S)42
有馬 大輔 (4)217	早津 絹子 (S)35	小泉 岐博 (1)4, (4)148
有馬 樹里 (4)207	平井 恭二	近藤 麻加 (4)198
有馬 保生 (3)110	平泉 良枝 (2)103	今野 俊介 (1)27
朝日林太郎 (4)207	平岡 保紀 (2)66	幸野 健 (2)83
新 博次 (S)18	平山 恒憲 (4)218	熊坂 栄 (1)16
粟屋 俊輔		汲田伸一郎 (3)135
東 秀子	I	久野 将宗 ············ (S)57
	五十嵐 豊 (2)97, (S)43	倉品 隆平 ······ (S)67
C	井川 修 (4)191	黒川 顯 (2)72, (S)14,53
千葉ゆうき (4)214	飯村 剛史	桑原 大彰 (4)210
千原 直人 (4)196	池田 司	
	1 12 1 1	
	池上 英	M
D		M 牧 真彦(S)53
	池上 英	
<b>D</b> 土肥 輝之 ······ (4)219	池上 英	牧 真彦 (S)53
D	池上     英     (4)203       稲垣     栄次     (S)53       犬飼     惇     (S)33	牧 真彦 (S)53 牧野 浩司 (2)48, (3)110,
<b>D</b> 土肥 輝之 ······ (4)219	池上     英     (4)203       稲垣     栄次     (S)53       犬飼     惇     (S)33       伊勢     雄也     (4)156,222	牧 真彦 ······· (S)53 牧野 浩司 ····· (2)48, (3)110, 119, (4)148
<b>D</b> 土肥 輝之(4)219 <b>E</b>	池上     英     (4)203       稲垣     栄次     (S)53       犬飼     惇     (S)33       伊勢     雄也     (4)156,222       石井     肇     (S)76	牧       真彦       (S)53         牧野       浩司       (2)48, (3)110,         119, (4)148       真々田裕宏       (3)110
D 土肥 輝之 ······ (4)219 E 海老沢有介 ····· (4)211 遠藤 広史 ···· (S)53	池上     英     (4)203       稲垣     栄次     (S)53       犬飼     惇     (S)33       伊勢     雄也     (4)156,222       石井     肇     (S)76       石井     浩統     (4)217	牧     真彦     (S)53       牧野     浩司     (2)48, (3)110, 119, (4)148       真々田裕宏     (3)110       丸山     弘     (3)129
D 土肥 輝之 ······· (4)219 E 海老沢有介 ····· (4)211	池上     英     (4)203       稲垣     栄次     (S)53       犬飼     惇     (S)33       伊勢     雄也     (4)156,222       石井     肇     (S)76       石井     浩統     (4)217       伊藤     博元     (1)27, (2)79	牧       真彦       (S)53         牧野       浩司       (2)48, (3)110, 119, (4)148         真々田裕宏       (3)110         丸山       弘       (3)129         丸山       光紀       (4)202         益子       邦洋       (1)2, (S)62         增野       智彦       (S)43
D 土肥 輝之 ······ (4)219 E 海老沢有介 ····· (4)211 遠藤 広史 ···· (S)53	池上     英     (4)203       稲垣     栄次     (S)53       犬飼     惇     (S)33       伊勢     雄也     (4)156,222       石井     肇     (S)76       石井     浩統     (4)217       伊藤     博元     (1)27, (2)79       伊藤     裕之     (4)146	牧     真彦     (S)53       牧野     浩司     (2)48, (3)110,       119, (4)148       真々田裕宏     (3)110       丸山     弘     (3)129       丸山     光紀     (4)202       益子     邦洋     (1)2, (S)62       增野     智彦     (S)43       松田     陽子     (4)197
D         土肥 輝之       (4)219         E       海老沢有介       (4)211         遠藤 広史       (S)53         F       藤井さくら       (4)146         藤田 逸郎       (2)48, (3)119	池上       英       (4)203         稲垣       栄次       (S)53         犬飼       惇       (S)33         伊勢       雄也       (4)156,222         石井       肇       (S)76         石井       浩統       (4)217         伊藤       博元       (1)27, (2)79         伊藤       裕之       (4)146         伊藤       保彦       (4)218         岩切       勝彦       (2)48, (3)119	牧     真彦     (S)53       牧野     浩司     (2)48, (3)110, 119, (4)148       真々田裕宏     (3)110       丸山     弘     (3)129       丸山     光紀     (4)202       益子     邦洋     (1)2, (S)62       增野     (S)43       松田     陽子     (4)197       松川     昇平     (4)218
D       土肥 輝之     (4)219       E       海老沢有介     (4)211       遠藤 広史     (S)53       F       藤井さくら     (4)146       藤田 逸郎     (2)48, (3)119       藤田 昌久     (4)214	池上       英       (4)203         稲垣       栄次       (S)53         犬飼       惇       (S)33         伊勢       雄也       (4)156,222         石井       肇       (S)76         石井       浩統       (4)217         伊藤       博元       (1)27, (2)79         伊藤       裕之       (4)146         伊藤       保彦       (4)218         岩切       勝彦       (2)48, (3)119	牧野 真彦       (S)53         牧野 浩司       (2)48, (3)110,         119, (4)148         真々田裕宏       (3)110         丸山 弘       (3)129         丸山 光紀       (4)202         益子 邦洋       (1)2, (S)62         増野 智彦       (S)43         松田 陽子       (4)197         松川 昇平       (4)218         松本 学       (2)97
D       土肥 輝之     (4)219       E       海老沢有介     (4)211       遠藤 広史     (S)53       F       藤井さくら     (4)146       藤田 逸郎     (2)48, (3)119       藤田 昌久     (4)214       深田 賢吾 …     (4)216	池上       英       (4)203         稲垣       栄次       (S)53         犬飼       惇       (S)33         伊勢       雄也       (4)156,222         石井       肇       (S)76         石井       浩統       (4)217         伊藤       博元       (1)27, (2)79         伊藤       裕之       (4)146         伊藤       保彦       (4)218         岩切       勝彦       (2)48, (3)119         K         門園       修       (4)146	牧野 真彦       (S)53         牧野 浩司       (2)48, (3)110, 119, (4)148         真々田裕宏       (3)110         丸山 弘       (3)129         丸山 光紀       (4)202         益子 邦洋       (1)2, (S)62         增野 智彦       (S)43         松田 陽子       (4)197         松川 昇平       (4)218         松本 学       (2)97         松本 尚       (1)2, (S)62
D         土肥 輝之       (4)219         E       海老沢有介       (4)211         遠藤 広史       (S)53         F       藤井さくら       (4)146         藤田 逸郎       (2)48, (3)119         藤田 昌久 …       (4)214         深田 賢吾 …       (4)216         福田 慶一       (1)27	池上       英       (4)203         稲垣       栄次       (S)53         犬飼       惇       (S)33         伊勢       雄也       (4)156,222         石井       肇       (S)76         石井       浩統       (4)217         伊藤       博元       (1)27, (2)79         伊藤       裕之       (4)146         伊藤       保彦       (4)218         岩切       勝彦       (2)48, (3)119         K         門園       修       (4)146         上笹       宙       (S)53	牧       真彦       (S)53         牧野       浩司       (2)48, (3)110, 119, (4)148         真々田裕宏       (3)110         丸山       弘       (3)129         丸山       光紀       (4)202         益子       邦洋       (1)2, (S)62         增野       智彦       (S)43         松田       陽子       (4)197         松川       昇平       (4)218         松本       学       (2)97         松本       智司       (1)2, (S)62         松本       智司       (1)4, (2)48,
D       土肥 輝之	池上       英       (4)203         稲垣       栄次       (S)53         犬飼       惇       (S)33         伊勢       雄也       (4)156,222         石井       肇       (S)76         石井       浩統       (4)217         伊藤       博元       (1)27, (2)79         伊藤       裕之       (4)146         伊藤       保彦       (4)218         岩切       勝彦       (2)48, (3)119         K       門園       修       (4)146         上笹       宙       (S)53         神谷       文雄       (4)215	牧野 真彦       (S)53         牧野 浩司       (2)48, (3)110, 119, (4)148         真々田裕宏       (3)110         丸山 弘       (3)129         丸山 光紀       (4)202         益子 邦洋       (1)2, (S)62         増野 智彦       (S)43         松田 陽子       (4)197         松川 昇平       (4)218         松本 学       (2)97         松本 間       (1)2, (S)62         松本 智司       (1)4, (2)48, (3)110, (4)148
D         土肥 輝之       (4)219         E         海老沢有介       (4)211         遠藤 広史       (S)53         F         藤井さくら       (4)146         藤田 逸郎       (2)48, (3)119         藤田 昌久       (4)214         深田 賢吾       (4)216         福田 慶一       (1)27         福永 慶隆       (S)6         古川 清憲       (4)162	池上       英       (4)203         稲垣       栄次       (S)53         犬飼       惇       (S)33         伊勢       雄也       (4)156,222         石井       肇       (S)76         石井       浩統       (4)217         伊藤       博元       (1)27, (2)79         伊藤       裕之       (4)146         伊藤       保彦       (4)218         岩切       勝彦       (2)48, (3)119         K         門園       修       (4)146         上笹       宙       (S)53         神谷       文雄       (4)215         神谷       信雄       (4)175	牧       真彦       (S)53         牧野       浩司       (2)48, (3)110, 119, (4)148         真々田裕宏       (3)110         丸山       弘       (3)129         丸山       光紀       (4)202         益子       邦洋       (1)2, (S)62         增野       智彦       (S)43         松田       陽子       (4)197         松川       昇平       (4)218         松本       学       (2)97         松本       尚       (1)2, (S)62         松本       智司       (1)4, (2)48, (3)110, (4)148         松村       典昭       (4)183
D       土肥 輝之	池上       英       (4)203         稲垣       栄次       (S)53         犬飼       惇       (S)33         伊勢       雄也       (4)156,222         石井       肇       (S)76         石井       浩統       (4)217         伊藤       博元       (1)27, (2)79         伊藤       裕之       (4)146         伊藤       保彦       (4)218         岩切       勝彦       (2)48, (3)119         K       門園       修       (4)146         上笹       宙       (S)53         神谷       文雄       (4)215         神谷       信雄       (4)175         菅       隼人       (1)4, (4)148	牧野 真彦       (S)53         牧野 浩司       (2)48, (3)110, 119, (4)148         真々田裕宏       (3)110         丸山 弘       (3)129         丸山 光紀       (4)202         益子 邦洋       (1)2, (S)62         增野 智彦       (S)43         松田 陽子       (4)197         松川 昇平       (4)218         松本 学       (2)97         松本 智司       (1)2, (S)62         松本 智司       (1)4, (2)48, (3)110, (4)148         松村 典昭       (4)183         松村 智裕       (4)169
D         土肥 輝之       (4)219         E         海老沢有介       (4)211         遠藤 広史       (S)53         F         藤井さくら       (4)146         藤田 逸郎       (2)48, (3)119         藤田 昌久       (4)214         深田 賢吾       (4)216         福田 慶一       (1)27         福永 慶隆       (S)6         古川 清憲       (4)162	池上       英       (4)203         稲垣       栄次       (S)53         犬飼       惇       (S)33         伊勢       雄也       (4)156,222         石井       肇       (S)76         石井       浩統       (4)217         伊藤       博元       (1)27, (2)79         伊藤       裕之       (4)146         伊藤       保彦       (4)218         岩切       勝彦       (2)48, (3)119         K       門園       修       (4)146         上笹       宙       (S)53         神谷       文雄       (4)215         神谷       信雄       (4)175         菅       隼人       (1)4, (4)148         金丸       折也       (4)175	牧野 真彦       (S)53         牧野 浩司       (2)48, (3)110, 119, (4)148         真々田裕宏       (3)110         丸山 弘       (3)129         丸山 光紀       (4)202         益子 邦洋       (1)2, (S)62         増野 智彦       (S)43         松田 陽子       (4)197         松川 昇平       (4)218         松本 学       (2)97         松本 尚       (1)2, (S)62         松本 智司       (1)4, (2)48, (3)110, (4)148         松村 典昭       (4)183         松村 智裕       (4)169         松根 彰志       (4)192
D         土肥 輝之       (4)219         E         海老沢有介       (4)211         遠藤 広史       (S)53         F         藤井さくら       (4)146         藤田 逸郎       (2)48, (3)119         藤田 昌久       (4)214         深田 賢吾       (4)216         福田 慶一       (1)27         福永 慶隆 …       (S)6         古川 清憲 …       (4)162         布施 明 …       (2)97, (S)43         二神 生爾 …       (4)201	池上       英       (4)203         稲垣       栄次       (S)53         犬飼       惇       (S)33         伊勢       雄也       (4)156,222         石井       肇       (S)76         石井       浩統       (4)217         伊藤       博元       (1)27, (2)79         伊藤       裕之       (4)146         伊藤       保彦       (4)218         岩切       勝彦       (2)48, (3)119         K         門園       修       (4)146         上笹       宙       (S)53         神谷       京雄       (4)215         神谷       信雄       (4)175         菅       隼人       (1)4, (4)148         金丸       栃也       (4)175         金丸       勝弘       (1)2	牧野 真彦       (S)53         牧野 浩司       (2)48, (3)110, 119, (4)148         真々田裕宏       (3)110         丸山 弘       (3)129         丸山 光紀       (4)202         益子 邦洋       (1)2, (S)62         増野 智彦       (S)43         松田 陽子       (4)197         松川 昇平       (4)218         松本 学       (2)97         松本 間       (1)2, (S)62         松本 智司       (1)4, (2)48, (3)110, (4)148         松村 典昭       (4)183         松村 智裕       (4)169         松根 彰志       (4)192         松谷 毅       (3)129
D         土肥 輝之       (4)219         E         海老沢有介       (4)211         遠藤 広史       (S)53         F         藤井さくら       (4)146         藤田 逸郎       (2)48, (3)119         藤田 昌久       (4)214         深田 賢吾       (4)216         福田 慶一       (5)6         古川 清憲       (4)162         布施 明       (2)97, (S)43         二神 生爾         G	池上       英       (4)203         稲垣       栄次       (S)53         犬飼       惇       (S)33         伊勢       雄也       (4)156,222         石井       肇       (S)76         石井       浩統       (4)217         伊藤       博元       (1)27, (2)79         伊藤       裕之       (4)146         伊藤       保彦       (4)218         岩切       勝彦       (2)48, (3)119         K       門園       修       (4)146         上笹       宙       (S)53         神谷       文雄       (4)215         神谷       信雄       (4)175         营       隼人       (1)4, (4)148         金丸       勝弘       (1)2         片山       博徳       (4)205	牧野 真彦       (S)53         牧野 浩司       (2)48, (3)110, 119, (4)148         真々田裕宏       (3)110         丸山 弘       (3)129         丸山 光紀       (4)202         益子 邦洋       (1)2, (S)62         增野 智彦       (S)43         松田 陽子       (4)197         松川 昇平       (4)218         松本 学       (2)97         松本 智司       (1)2, (S)62         松本 智司       (1)4, (2)48, (3)110, (4)148         松村 典昭       (4)183         松村 智裕       (4)169         松根 彰志       (4)192         松谷 毅       (3)129         目原 久美       (S)53
D         土肥 輝之       (4)219         E         海老沢有介       (4)211         遠藤 広史       (S)53         F         藤井さくら       (4)146         藤田 逸郎       (2)48, (3)119         藤田 昌久       (4)214         深田 賢吾       (4)216         福田 慶一       (1)27         福永 慶隆 …       (S)6         古川 清憲 …       (4)162         布施 明 …       (2)97, (S)43         二神 生爾 …       (4)201	池上       英       (4)203         稲垣       栄次       (S)53         犬飼       惇       (S)33         伊勢       雄也       (4)156,222         石井       肇       (S)76         石井       浩統       (4)217         伊藤       博元       (1)27, (2)79         伊藤       裕之       (4)146         伊藤       保彦       (4)218         岩切       勝彦       (2)48, (3)119         K         門園       修       (4)146         上笹       宙       (S)53         神谷       京雄       (4)215         神谷       信雄       (4)175         菅       隼人       (1)4, (4)148         金丸       栃也       (4)175         金丸       勝弘       (1)2	牧野 真彦       (S)53         牧野 浩司       (2)48, (3)110, 119, (4)148         真々田裕宏       (3)110         丸山 弘       (3)129         丸山 光紀       (4)202         益子 邦洋       (1)2, (S)62         増野 智彦       (S)43         松田 陽子       (4)197         松川 昇平       (4)218         松本 学       (2)97         松本 間       (1)2, (S)62         松本 智司       (1)4, (2)48, (3)110, (4)148         松村 典昭       (4)183         松村 智裕       (4)169         松根 彰志       (4)192         松谷 毅       (3)129

南 史朗(2)44	大野 曜吉 (1)8, (S)26	瀧澤 俊広 (1)24, (2)46
三品 雅洋 (4)175,216	折茂 英生 (2)92	田邊 智英 ·········· (S)30
宮本 正章	押谷 仁	田中 宣威 (S)23
宮本 雅史	大田 久子 (4)162	谷 杏彌
宮下 正夫 (1)24,	小澤 明子	寺田 紀 (4)214
(2) 48, (3) 119		寺本 明 (1)36
宮内 雅人(S)43	S	戸田 論補(4)215
水口 義昭(3)110	三枝 英人 (4)146	辻井 厚子 (S)43
水野 杏一 (3)109	斉藤 智成(4)175	
望月 徹(S)53	酒巻 雅典(4)175	${f U}$
森 瑛子(4)220	櫻澤 信行(4)200	内田 英二 (1)1,4,24,
森野 一英(S)70	山王 直子(S)76	(2) 48, (3) 110, 119,
本村 友一 (S)62	笹島 耕二 (2)59, (3)129	129, 133, (4) 148
宗方祐美子 (4)213	佐々木順平 (1)4, (4)148	内田 直也(4)194
村上 正洋 (4)210	佐藤 英尊(3)135	内山 昌明(4)205
<b>N</b> T	佐藤 正巳(4)162	上田 雅之(4)175
N	里見 操緒(2)103	植田 貴子(4)222
長濱健一郎(4)224	関 厚二郎(2)97	Ueno Tomoyo (4) 205
長嶋 有紀(4)209	瀬尾 宏美 (1)20	畝本 恭子(S)53
中島 瑞恵(1)16	渋谷 偉織(4)207	臼田 香織(4)215
中村 成夫 (4)189	重原 健吾(3)110	W.
中村 慶春 (2)48, (3)110,	島 義雄(1)16	W
(4) 148	島﨑 麻衣(4)206	和田 剛志(2)97
楢﨑 秀彦 (4)199,218	清水 —	若林 奈緒(4)206
二宮 宣文(S)18,57	清水 一雄(3)135	脇田 真希(4)224
西郡 綾子(4)212	塩田 吉宣(3)119	輪湖 哲也(4)222
西川 慈人(S)30	周藤 和美(S)35	鷺尾 洋平(4)213
新妻 美紗	下條 悦子(4)162	渡邊 顕弘 (2)97, (S)43
野原 秀明(4)213	須田 智(4)175	渡部 明子(4)211
野本 俊一	須藤賢太郎 (1)27	渡邉 真泉(4)206
野村 俊明 (4)144,166	菅谷 量俊(4)212	渡辺 誠(4)179
野村 務 (2)48, (3)110,	杉本 貴子	渡辺 容子(4)216
119 (4)148	杉本 泰彦(4)146	Y
0	杉浦 篤	
	角田那由香(4)208	藪野 雄大
大生 定義 (3)124	鈴木 成治(3)129	山田 岳史 (1)4, (3)133,
落 雅美(4)179	鈴木 俊治(2)103	(4) 148
小川 香野(4)146	T	山口 智
小川 令 (4)210		山内 仁紫(4)179
小川 俊一 (4)179	田尻 孝(S)4	矢代健太郎(4)219
岡野 雄三 (4)162	高橋 秀実 (1)34	横田 裕行 (2)88,97,
岡崎 静	高橋 浩(4)162	(S) 43, 53, 80
大久保誠二(4)175	高橋 謙治(4)150	横山 正 (3)129
大國 壽	高橋 直人 (4)202	吉田 寛 (3)129
恩田 秀賢 (2)97, (S)43	高井 信朗 (4)190	吉岡 正人 (3)110
大森 郁子		吉岡 友子 (4)215

# 日本医科大学医学会雑誌

# 第7巻(平成23年)総目次

(第1号-第4号)

## 橘桜だより

Journal of Nippon Medical School と Impact Factor内田老人病研究所の近況報告: 医学研究を楽しむ南「医学を選んだ君に問う」を読んで水野基礎科学教育について思うこと野村	史朗… 44
グラビア	
新トリアージタグの有用性 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
遠隔地への搬送経験 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
シリーズ カラーアトラス	
	智司 英二··· 4
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)       ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	智司
藤田 逸郎・中村 慶春・岩切 勝彦・内田 8. 消化器疾患に対する単孔式腹腔鏡下手術 胆嚢:単孔式腹腔鏡下胆嚢摘出術 (III) ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
野村       務・牧野       浩司・松本         吉岡       正人・水口       義昭・重原       健吾・内田         8. 消化器疾患に対する単孔式腹腔鏡下手術       虫垂(VI)       一級本       智司・野村       務・牧野	英二…110
菅 隼人・中村 慶春・山田 小泉 岐博・佐々木順平・内田	岳史
追悼文	
故 仁井谷久暢名誉教授を偲ぶ       ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
定年退職教授記念講演会講演要旨	
COPD の臨床と研究       木田         食道癌手術侵襲と生体反応       笹島         私の研究歴       平岡         日本医大での自分史       黒川         肩関節外科への足跡       伊藤	耕二… 59 保紀… 66 顯… 72

## 綜 説

法医中毒学における質量分析研究の新展開 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			
がられて、			健… 83 共一…113
関節軟骨細胞の老化とストレス応答を利用した変形性関節症治療			謙治…150
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			
がん治療と緩和ケア(1):在宅緩和医療の推進に障壁となっていることは?			
~薬剤師の視点から~	伊勢	雄也・片山	志郎…156
原著			
当院における「ご意見箱」の内容と医療の質からの分析古川 清 岡野 雄		悦子・大田 正巳・高橋	
臨床および実験報告			
Heinz 小体の出現を伴う一過性溶血発作を呈した			
	た雄・中島 .	喘恵・右田	真… 16
臨床医のために			
巨大食道裂孔ヘルニアに対する腹腔鏡下手術 …野村 務・宮下 正夫・牧野 浩 塩田 吉宣・加藤 俊二・藤田 逸			
	『い・石切 )	から・ 内田	夹119
医学教育トピックス			
新しい医学教育技法「チーム基盤型学習(TBL)」			
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 医学教育とプロフェッショナリズム			
基礎科学教育の今後・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・			
基礎研究から学ぶ			
2. 組織細胞化学シリーズ (若手研究者へのヒント) 病理標本と			
臨床因子解析の基礎(7) ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・			
3. 遺伝子導入と発現シリーズ 遺伝子導入と発現 (1) 3. 遺伝子導入と発現シリーズ:バクテリアを利用した遺伝子導入とタンパク質の大			
症例から学ぶ			
化膿性脊椎炎 ・・・・・・・・・・・一元文 芳和・宮本 雅史・今野 俊介・須藤賢太	に郎・福田	慶一・伊藤	博元… 27
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			裕行… 97
椎骨動脈解離による Wallenberg 症候群       ・・・・・・・・須田         金丸 拓也・斉藤 智			新雅典
三品雅洋・上田雅			

III

## 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…103
盲腸腺扁平上皮癌の1例	杉浦	篤・内田	英二・松谷	毅・丸山	弘
	横山	正・鈴木	成治・吉田	寛・笹島	耕二…129
待機術直前に無症候性大動脈解離をきたしたと思われ					
Marfan 症候群の1例 ·····阿部	正徳・渡辺	誠・山内	仁紫・落	雅美・小川	俊一…179
	話題				
末梢動脈疾患 (PAD) に対する低出力体外衝撃波によ					
自覚的健康度の規定要因 地域がん診療連携拠点病院におけるがん診療に必要な	『連携』とは	?:			智之…106
特に大腸癌診療に関して 東日本大震災により発生した福島原発事故の実際と風			山田	岳史・内田	英二…133
―チェルノブイリ原発事故後の甲状腺癌発症の現況		· ······清水	一雄・佐藤	英尊・汲田	伸一郎…135
高齢者総合的機能評価					典昭…183
JY	NMS のページ				
,					
Journal of Nippon Medical School Vol. 77, No. 6 (2010)				•••••	_
Journal of Nippon Medical School Vol. 78, No. 1 (2011)				•••••	
Journal of Nippon Medical School Vol. 78, No. 2 (2011					
Journal of Nippon Medical School Vol. 78, No. 3 (2011)				•••••	
Journal of Nippon Medical School Vol. 78, No. 4 (2011)				•••••	
Journal of Nippon Medical School Vol. 78, No. 5 (2011	年 10 月発行)				186
	集会記事				
日本医科大学大学院設置 50 周年記念行事					
第一部 日本医科大学医学会第 20 回公開「シンポジ	ウム」			高橋	秀実… 34
日本医科大学大学院設置 50 周年記念行事	_				
第一部 日本医科大学医学会第 20 回公開「シンポジ	ウム]			押谷	仁… 35
日本医科大学大学院設置 50 周年記念行事 第二部 [					
	日本医科大学プ				
	日本医科大学プ				
日本医科大学医学会特別講演会講演要旨(第 453 · 45-					
日本医科大学医学会特別講演会講演要旨(第 455 回)					
笋 70 同日大	医科大学医学	<b>会総会</b> 协録			
<i>7.13</i> E14	应作人于应于:	ムルロムリンツ			
新任教授特別講演					
1. 女性を子宮内膜症から解放する:低侵襲手術から					重夫…188
2. 創薬を指向したフラーレン誘導体の構造展開・					成夫…189
3. 膝関節形成術の進歩と展望	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •		高井	信朗…190
臨床教授特別講演					
1. 臨床不整脈領域における臨床心臓構造学の応用					修…191
2. 鼻副鼻腔炎病態と血管内皮細胞増殖因子(VEGI 経営型の費品の建筑	ਜ਼ੋ)	•••••		松根	彰志…192
奨学賞受賞記念講演 1. 頸椎疾患に対する低侵襲手術に関する研究					景成…193
平成 21 年度 優秀論文賞受賞記念講演				立	<b>宋</b> , 八 173
1. Leukemogenesis of b2a2-type p210 BCR/ABL in	a Bone Marro	ow			
Transplantation Mouse Model Using a Lentivira				内田	直也…194

平成 22 年度 優秀論文賞受賞記念講演	
1. Interleukin 6 Enhances Glycolysis through Expression of the Glycolytic	
Enzymes Hexokinase 2 and 6-Phosphofructo-2-kinase/Fructose-2, 6-bisphosphatase-3 ·····安藤	大…195
2. Mitochondrial DNA alternations in colorectal cancer cell lines · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	直人…196
丸山記念研究助成金受賞記念講演	
1. 臨床応用に向けた nestinsiRNA 投与による新たな膵癌治療法の有効性の検討松田	陽子…197
2. 骨髄異形成症候群における芽球上 B7-H1 発現と T 細胞免疫に及ぼす影響:	
B7-H1 経路遮断と制御性 T 細胞抑制を用いた免疫治療の開発近藤	麻加…198
3. 川崎病における共刺激・抑制分子の動態解析と新規治療法の検討	秀彦…199
同窓会医学研究助成金受賞記念講演	
1. 大腸粘膜腫瘍に対する両端バルーン付きオーバーチューブの開発と	
内視鏡的粘膜下層切開剝離術に対する有用性の検討機澤	信行…200
2. MCP-1 を介した胃癌幹細胞のホーミング機構の解析	生爾…201
海外留学者講演	
QT 延長症候群モデルにおける第3相早期後脱分極の発生機序:	
膜電位・細胞内カルシウム同時光学的マッピングによる検討丸山	光紀…202
Assessment of Relationship between Mechanical Left Ventricular Dyssynchrony and	
Coronary Artery Calcium in Patients with Normal Myocardial Perfusion SPECT高橋	直人…202
カテコラミンと心筋細胞のオートファジー	英…203
スイスバーゼル大学脊椎手術外科への留学報告	景成…203
展示発表	205
臨床配属研究報告	224
総会記事	227
会報	
定例(4月)日本医科大学医学会役員会議事録	40
定例(7月)日本医科大学医学会役員会議事録	
定例(10月)日本医科大学医学会役員会議事録 ······	
定例(1月)日本医科大学医学会役員会議事録	
Key Words Index	235
著者名索引	237
日本医科大学医学会雑誌 第7巻総目次(第1号一第4号)	····I—VIII

# (特集号)

グラビア		
グラビア		2
巻頭言		
日本医科大学としての対応田尻	孝…	4
対応報告		
東日本大震災における付属病院の対応福永	慶降…	6
東日本大震災における武蔵小杉病院の対応	顯…	-
東日本大震災における多摩永山病院の対応二宮 宣文・新	博次…	
東日本大震災における千葉北総病院の対応田中		
活動報告		
東日本大震災における検案活動大野	曜吉…	26
医学生からみた医療支援活動田邊 智英・西川	慈人…	30
日本医科大学学生の募金活動について大飼	惇…	
東日本大震災に対する対応:看護師の立場から問藤 和美・早津 絹子・早坂		
災害医療再考・薬剤師の立場から加藤あゆみ・片山		39
震災対応と付属病院	義紀…	42
東日本大震災に対する日本医科大学救急医学教室の取り組み:		
われわれはどう行動したのか増野 智彦・渡邊 顕弘・五十嵐 豊・萩原 純・恩田	秀賢	
新井 正徳・辻井 厚子・宮内 雅人・布施 明・川井 真・横田	裕行…	43
日本医科大学武蔵小杉病院における震災支援活動報告:		
何ができたか、何ができるはずか畝本 恭子・黒川 顯・望月 徹・上笹 宙・牧	真彦	
稲垣 栄次・菊池 広子・目原 久美・遠藤 広史・横田	裕行…	
日本医科大学多摩永山病院 DMAT および震災支援活動二宮 宣文・久野	将宗…	
東日本大震災における福島県立医大での複数ヘリ統制ミッション本村 友一・松本 尚・益子	邦洋…	62
石巻赤十字病院への被災地派遣	隆平…	
東北地方太平洋沖地震に対する三郷市医師会の対応:死体検案に従事して森野	一英…	70
東日本大震災の支援活動を行って河嶌	譲…	73
津波で崩壊した町に「雄勝まごのて診療所」を開設山王 直子・石井	肇…	76

あとがき

克己殉公の継承 ……横田 裕行… 80

VI 日医大医会誌 2011; 7(4)

#### NIHON IKA DAIGAKU IGAKKAI ZASSHI

Vol 7 (No 1—4) (2011)

#### **CONTENTS**

#### Photogravures

Mohammad Ghazizadeh, Hisashi Matsumoto, Kunihiro Mashiko··· 2 Ultrastructure of Rat Rod Outer Segments Demonstrated by Quick-freezing Techniques ······Toshihiro Takizawa··· 46 Remote Distance Airfreight Transportation for an Aged-patient with Severe General Condition under the Control of the Artificial Ventilator System ......Hideto Saigusa, Osamu Kadosono, Satoshi Yamaguchi, Hiroyuki Itou, Shyunsuke Awaya, Sakura Fujii, Kano Ogawa, Setsumi Abe, Yasuhiko Sugimoto, Toshio Abe…146 Series: Color Atlas 8. Single Incision Laparoscopic Surgery for the Digestive Disease Colon (I) ......Michihiro Koizumi, Hayato Kan, Satoshi Matsumoto, Takeshi Yamada, Junpei Sasaki, Aya Tani, Eiji Uchida… 4 Laparoscopic Single Port Heller-Dor Operation for Esophageal Achalasia (II) ......Tsutomu Nomura, Masao Miyashita, Hiroshi Makino, Nobutoshi Hagiwara, Ichiro Akagi, Satoshi Matsumoto, Itsuro Fujita, Yoshiharu Nakamura, Katsuhiko Iwakiri, Eiji Uchida… 48 Gall Bladder: Single Incision Laparoscopic Tsutomu Nomura, Hiroshi Makino, Satoshi Matsumoto, Masato Yoshioka, Yoshiaki Mizuguchi, Kengo Shigehara, Eiji Uchida…110 Appendix (VI) .....Satoshi Matsumoto, Tsutomu Nomura, Hiroshi Makino, Hayato Kan, Yoshiharu Nakamura, Takeshi Yamada, Michihiro Koizumi, Junpei Sasaki, Eiji Uchida…148 Reviews New Developments in Mass Chromatography-spectrometry Recent Issues in the Etiology of Atopic Dermatitis · · · · Takeshi Kono · · · 83 Aging in Articular Chondrocytes and Treatment Strategy for Osteoarthritis by Utilizing Stress Response ·······Kenji Takahashi···150 Article Treatment of Cancer and Palliative Care What Are the Barriers to a home-based Palliative Care System? **Original** Analyzing the Contents of Opinion Box in Our Hospital from the Aspect of Medical Care Quality ......Kiyonori Furukawa, Etuko Simojoh, Hisako Ohota, Yuzo Okano, Masami Satoh, Hiroshi Takahashi…162 日医大医会誌 2011;7(4) VII

# Reports on Experiments and Clinical Cases

Acute Hemolytic Anemia in Very Low Birth Weight Infants: A Series of Cases ······Sakae Kumasaka, Yoshio Shima, Mizue Nakajima, Makoto Migita ··· 16
Notes for Clinical Doctors
Laparoscopic Operation for Giant Hiatal Hernia ·······Tsutomu Nomura, Masao Miyashita, Hiroshi Makino, Nobutoshi Hagiwara, Ichiro Akagi, Yoshinobu Shioda, Shunji Kato, Itsuro Fujita, Katsuhiko Iwakiri, Eiji Uchida···119
Topics in Medical Education
Innovation in Medical Education: Team-Based Learning (TBL)
Lessons from Basic Research
2. Histocytochemistry Series  The Basic Knowledge for the Analysis of Clinicopathological Features (7) ······Ichiro Akagi, Masao Miyashita,  Eiji Uchida, Toshihiro Takizawa··· 24  3. Gene Delivery and Expression Series
Gene Delivery and Expression (1)
Lessons from Clinical Practice
Pyogenic Spondylitis ······Yoshikazu Gembun, Masabumi Miyamoto, Shunsuke Konno, Kentaro Sudo, Keiichi Fukuda, Hiromoto Ito··· 27
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, Hiroyuki Yokota··· 97
A Case of Wallenberg Syndrome due to Vertebral Artery Dissection ·········Satoshi Suda, Seiji Okubo, Arata Abe, Takuya Kanamaru, Tomonari Saito, Nobuo Kamiya, Masanori Sakamaki, Masahiro Mishina, Masayuki Ueda, Ken-ichiro Katsura, Yasuo Katayama···175
Case Reports
Two Cases of Micturition Syncope after the First Postpartum Walk ······Yoshie Hiraizumi, Misao Satomi, Shunji Suzuki···103 A Case of Adenosquamous
Carcinoma of the Cecum ·······Atsushi Sugiura, Eiji Uchida, Takeshi Matsutani, Hiroshi Maruyama, Tadashi Yokoyama, Seiji Suzuki, Hiroshi Yoshida, Koji Sasajima···129
A Case of Marfan Syndrome with Asymptomatic Aortic Dissection Diagnosed Just before Elective Surgery

VIII 日医大医会誌 2011; 7(4)

# Suppl. 1

# Photogravure

Photogravure	2
Preface	
Our Response and Dedication to the Devastating Disaster ·········Takashi Tajiri···	4
Responce Reports	
The Nippon Medical School Hospital's Response to the Great East Japan Earthquake ········Yoshitaka Fukunaga··· The Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital's	
Response to the Great East Japan Earthquake ············Akira Kurokawa···· The Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital's	14
Response to the Great East Japan Earthquake	18
Response to the Great East Japan Earthquake	23
Activity Reports	
Postmortem Examination in the Great East Japan Earthquake Disaster	30
by Nippon Medical School Student Charity Network	
Prospective	
Reconsideration of Pharmacist in Disaster Medical Support	42
Masato Miyauchi, Akira Fuse, Makoto Kawai, Hiroyuki Yokota… A Report of Medical Support for the Great East Japan Earthquake by Musashi Kosugi Hospital: What We Had Done, and What	43
We Are Going to Do for the Future ·······Kyoko Unemoto, Akira Kurokawa, Tohru Mochizuki, Hiroshi Kamisasa, Masahiko Maki, Eiji Inagaki,	<b>50</b>
Hiroko Kikuchi, Kumi Mehara, Hirofumi Endo, Hiroyuki Yokota  Dispatch of Tama Nagayama Hospital Disaster Medical Assistance Team,  Nippon Medical School for the Great East Japan EarthquakeNorifumi Ninomiya, Masamune Kuno	
The Mission to Control Plural Doctor Helicopters at Fukushima Medical University Hospital for the 2011 of the Great East Japan Earthquake ··· Tomokazu Motomura, Hisashi Matsumoto, Kunihiro Mashiko···	
Visit to Ishinomaki Red Cross Hospital, in the Disaster Area of the  Great East Japan Earthquake	
How Did We Behave at the North-east Coast Earthquake and Tsunami as	
Misato City Medical Association: Experience of Postmortem Inspection ··········Kazuhide Morino····Report on Medical Support after the Great East Japan Earthquake ····································	70 72
Why We Opened 'OGATSU Magonote Clinic' in Ogatsu, TSUNAMI Destroyed Town ···Naoko Sanno, Hajime Ishii···	

#### 査読をお願いした先生方へ

Journal of Nippon Medical School では、1987年11月より査読制度を改正し、また、日本医科大学医学会雑誌は2005年2月創刊以来、査読制度を導入し、ご専門の先生方に編集委員会から査読をお願いしております。審査にあたられた先生方のご協力によって、論文の質的向上は目覚しいものがあります。この1年間に本誌編集委員会より査読をお願いいたしました諸先生方のご氏名を誌上に掲載し、謝辞に代えさせていただきます。

平成 23 年 10 月 JNMS/日医大医会誌編集委員会 編集主幹 内田 英二

#### 担当者一覧(Journal of Nippon Medical School)

阿部	信二	秋元	正宇	浅野	健	吾妻安良太	別所 竜龍	蔵 藤本	和久	福田	悠
儀我真:	理子	後藤	穣	林	瑞成	平井 恭二	飯島 典	トラシャ 池田	全良	(東海大学	芝医学部)
池上 †	博泰	(慶應義皇	<b>塾大学</b> 医	医学部)		石原 圭一	加藤 昌東	包 川本	智章	丸	栄一
松久	威史	松島	隆	松谷	毅	三宅 一昌	宮本 雅5	电 宮下	正夫	村澤	恒男
中溝	宗永	中村	慶春	中塚	雄久	小川 俊一	大須賀 朋	券 小澤	一史	三枝	英人
眞々田	裕宏	澤(	倫太郎	澤泉	卓哉	清家 正博	清水	新谷 新谷	英滋	高木	亮
高橋	秀実	高野	仁司	玉井	健介	玉置 智規	戸田 茂橋	財 坪井	成美	渡邉	昌則
山口	文雄	山木非	邓比古	山崎	峰雄	横室 茂樹	横山 ī	E 吉田	寛		

#### 担当者一覧(日本医科大学医学会雑誌)

足立	好司	藤倉 輝道	原口 秀司	東	直行	井川	肇	稲垣	弘文	石渡	俊行
川井	真	河路 秀巳	喜多村孝幸	牧野	浩司	丸山	弘	松谷	毅	右田	真
佐藤	茂	澤 倫太郎	鈴木 英之	玉井	健介	渡邉	淳	渡邉	昌則	吉田	實
									(AI	BC 順敬利	「略)

# 日医大医会誌論文投稿チェック表

種	目:	投稿日:平成	年	月	H

著者名: 所属:

表 題:

□ 1	日本医科士学	医学会会目	で会費が納入	されている
□ 1.	口平区代入司	-	して貝が附入	.されししいる.

- □ 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。

(7) 与具は4前とも肝明しめる

□ 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,⑥ CPC・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2.5 cmずつ、左右を約3 cm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、③ Key words (英語) 5 語以内、④本文(緒言、研究材料および 方法、結果(成績)、考察、結論、文献)、⑤図・表・ 写真とその説明、⑥その他とする.

#### 8. 原稿の内容は,

1) 表紙: 表題, 所属名, 著者名, 連絡先 (所属機関, 勤務先または自宅の住所, 電話番号, Fax 番号, または e-mail address). 表題には略語を使用しない. 著者は原則として 10 名以内とする.

- 2) 文献:本論文の内容に直接関係のあるものにと どめ、本文引用順に、文献番号を1.2.3,…と つける.文献には著者名(6名以下は全員、7名 以上は3名を記載し、4名からはほか、英文は et al.で記載する.)と論文の表題を入れ、以下の ように記載する.なお、雑誌の省略名は和文の場 合は医学中央雑誌・収載誌目録、欧文誌では Index Medicus による.
- i. 雑誌の記載例

田尻 孝, 恩田昌彦, 秋丸琥甫ほか:成人に対する生体肝移植. J Nippon Med Sch 2002; 69(1): 83. Katoh T, Saitoh H, Ohno N et al.: Drug Interaction Between Mosapride and Erythromycin Without Electrocardiographic Changes. Japanese Heart Journal 44 (2003), 225–234.

ii. 単行書の記載例

荒木 勤:最新産科学—正常編. 改訂第21版, 2002; pp 225-232, 文光堂 東京.

Mohr JP, Gautier JC: Internal carotid artery disease. *In* Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management (Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA, eds), 2004; pp 75–100, Churchill Livingstone, Edinburgh.

3) 図・表, 写真:

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

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

- 4) 見出し符号:
  - 1, (1), 1), i, (i), i) を基本順位とする. ただし, 緒言, 研究材料および方法, 結果 (成績), 考察, 結論など論文項目の各項目には見出し符号は必要でない.
- 5) 原則として国際単位系 (SI) を用いる. 記号の あとにはピリオドを用いない. 数字は算用数字を 用いる.
- 9. 原稿採択後は、受理が決定した最終稿を入力した電子データを印字原稿と共に提出する.
- 10. 論文の採否は、編集委員会が決定する.
- 11. 投稿前に英文校閲を希望する場合は, 事務局にご 連絡下さい. (有料)
- 12. 投稿原稿は原則として返却しない.
- 13. 著者校正は原則として初校のみとし、指定期限以内に返却するものとする、校正は脱字、誤植のみとし、原文の変更、削除、挿入は認めない。
- 14. 投稿原稿は原則として、その印刷に要する実費の 全額を著者が負担する.
- 15. 別刷を必要とする場合は、所要部数を原稿の表紙 に明記する. 別刷の費用は著者負担とする. ただし、 依頼原稿は別刷 50 部を無料贈呈する.
- 16. 投稿論文の提出先

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

(平成22年9月2日)