

日本医科大学医学雑誌

第8巻 2012年2月 第1号

目次

INDEX

- 橘桜だより
学問に向かう姿勢 小澤 一史 2
- グラビア
変態現象をモデルとした、小腸上皮幹細胞の発生 長谷部 孝 他 4
- シリーズ カラーアトラス
9. 気管支鏡検査による呼吸器疾患へのアプローチ：肺胞蛋白症（1） 白杵 二郎 6
- 綜 説
ファーマコゲノミクス（PGx）とオーダーメイド医療 渡邊 淳 9
- 医学教育トピックス
わが国の医学教育改革の流れとモデル・コア・カリキュラムの変遷 吉村 明修 18
- 基礎科学から医学・医療を見る
トラウマと物語：トレヴァーの『ルーシー・ゴールトの物語』（2002年）をめぐって 中村 哲子 22
- 基礎研究から学ぶ
3. 遺伝子導入と発現シリーズ：昆虫細胞を利用した蛋白質の大量発現と解析：
キサンチン酸化還元酵素を例に（3） 川口 裕子 他 26
- 看護師シリーズ
不育症患者の心理・社会的状況 横田 美穂 31
- 症例から学ぶ
甲状腺クリーゼの治療中に、甲状腺中毒性ミオパチーと思われる筋力低下が顕在化した1例 武市奈緒美 他 38
- 症例報告
完全嚢胞型を呈した膵内分泌腫瘍に対して腹腔鏡下膵体尾部切除を施行した2例 山本 一仁 他 44
- 特集〔低侵襲手術の潮流〕 第21回公開「シンポジウム」（低侵襲手術の潮流）
腹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
内分泌外科領域における低侵襲手術の現状 中村 慶春 他 50
五十嵐健人 他 54
- 話 題
チクングニア熱 赤沼 雅彦 58
- 集会記事
日本医科大学医学会第21回公開「シンポジウム」 59
- JNMSのページ
Journal of Nippon Medical School Vol. 78, No. 6 Summary 64
Journal of Nippon Medical School Vol. 79, No. 1 Summary 66
- 会 報 67

平成 24 年度日本医科大学医学会奨学賞候補者募集

平成 24 年 2 月 15 日

会員各位

日本医科大学医学会
会長 田尻 孝

下記により日本医科大学医学会奨学賞候補者を公募します。

1. 応募規定

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

2. 申込方法

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

3. 締切期日：平成 24 年 5 月 15 日

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

日本医科大学医学会事務局（日本医科大学事務局学事部大学院課内*）

5. 賞の選考は、本医学会内に選考委員会を設けて行います。

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

6. 授賞内定期日：平成 24 年 7 月下旬の予定

7. 授賞式は、第 80 回日本医科大学医学会総会において行います。受賞者には、賞状、副賞および記念品が贈られます。また、当日、受賞研究内容を講演していただきます。

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

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

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

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

³⁾研究協力者も提出して下さい。

⁴⁾最近の数年間に発表した研究課題に関する論文。

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

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

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



学問に向かう姿勢

小澤一史

日本医科大学教育委員会委員長
大学院医学研究科/医学部教授（生体制御形態科学）

平成23年（2011）4月より、教育委員会委員長という重職を担うことになりました。教育に関する様々な問題が山積している時期ですので、その責任の重さを強く感じております。平成17年（2005）4月に本学に着任してから丸6年が過ぎ、7年目に入っております。平成18年に実験動物管理室長の任を拝命した際に、赫理事長、荒木前学長から「先生はしがらみがない立場なので、それを最大の武器として思い切って仕事をしてください」とのお言葉を頂きました。それから時間が経ち、多くの学内関係者との友好関係も増え、「しがらみ」は増えたかもしれませんが、一方で「しがらみ」にとらわれない私の感性も良く理解して頂きつつあるので、今回の教育委員会においても、ただ一点、「本学にとって一番よい方向性を得るには」という立場でこの重責を全うしたいと考えております。

医の世界を考えると、基本となる概念が4つあると常々思っています。それは「医学」、「医術」、「医道」、そして「医心」、つまり「学、術、道、心」であります。この意味をともに考え、共有することが医学教育の基本であろうと思います。これらを身につけるには生半可な気持ちではうまくいきませんし、それなりの覚悟が必要です。大学入試の際の面接で、「どんな辛いことでも努力して頑張ります」と答えた学生たちにはその言動の責任を実行してもらわなければなりません。それが、医療の世界に臨むものの責任であるからです。「学、術、道、心」のどれもが重要で、どれもが手を抜けない課題です。医療の世界はそういうものです。適当な妥協ができません。その厳しさを大人の感性として身につけることが極めて重要なことであり、その為には、教育をする側もより高い、厳しい決心がなければなりません。私は1992年～1994年にフランス国立科学研究所（CNRS、パリ）に留学し、恩師にいつも「エリートであれ」との教育を受けました。日本で「エリートであれ」というと、時として鼻持ちならないと誤解されることがあります。フランスでの「エリートであれ」は有名な「noblesse oblige」の概念「高い地位、責任ある地位であるからこそ、国家、人々のために尽くす」で、これは本学の「克己殉公」に繋がる精神でもあり、日本でも古来の「武士道」精神の本質であろうと思います。このことを本学の学生に強く意識してもらい、自分の置かれた立場、求められる質、背負った重責をしっかりと見つめた上で、自分の学問に自信を持って向かう





姿勢を構築してほしいと心から願っています。

平成 14 年 (2002) 4 月 16 日に朝日新聞「私の視点」に掲載された金沢大学医学部名誉教授 河崎一夫先生の「医学を選んだ君に問う」は、思わず襟を正して、姿勢を正して拝読する峻烈な内容でした。この中で河崎先生は「医師の知識不足は許されない。知識不足のまま医師になると、罪のない患者を死なす。知らない病名の診断は不可能だ。知らない治療をできるはずがない。そして自責の念がないままに“あらゆる手を尽くしましたが、残念でした”とって恥じない。こんな医師になりたくないのであれば“よく学び、よく遊び”は許されない。医学生には“よく学び、よく遊び”しかないと覚悟せねばならない。…医師になることは、身震いするほど怖いことだ」と記しています。私はこれほど真摯で峻烈な医療人の言葉に出会ったことがなく、衝撃を受けたことを今でもよく覚えています。

もう一つ、研究者としての母教室である前任の京都府立医大解剖学講座の同門一同が、大切にしている言葉があります。それは「少而学即壮而有為 壮而学即老而不衰 老而学即死而不朽」(佐藤一斎, 言志晩録)であります。これも厳しい言葉ですが、しかし多くの同門の先輩がこの言葉を実践し研究生活をされており、私たちが決して無視出来ない言葉なのであります。同門の長である佐野 豊名誉教授は太平洋戦争中に日本医大に入学し、昭和 20 年、戦争の混乱、東京大空襲により東京を離れ、実家の神戸に戻り、やむを得ず途中から京都府立医大に編入され卒業され、府立医大学長も通算で 4 期 12 年務められた神経解剖学の大家で、85 才になる現在でもご健在、定年後に執筆を開始した 1 巻あたり 1000 ページになる神経解剖学、神経科学の著書をすでに 4 巻書き上げ、現在、5 巻目の執筆に勤しんでいます。その佐野先生は当たり前のように「今でも毎日 10 時間以上は勉強し、研究しとるで」といい、これまでの実際を知っている弟子、孫弟子たちはそれが本当であることを熟知し、自分の努力の足りなさを省みるのです。その佐野名誉教授から、本学赴任時に「小澤君、日本医大はわしの幻の母校や。よろしく頼むで」との言葉を頂き送り出された私が、本学の発展のために全力を尽くすのは宿命であると決心しております。日本医科大学が名実共に日本有数の医科大学としてさらに発展するよう、全力で努力したいと思います。

(受付：2011 年 8 月 11 日)

変態現象をモデルとした、小腸上皮幹細胞の発生

長谷部 孝 岡 敦子

日本医科大学生物学教室

Stem Cell Development in the Small Intestinal Epithelium during
Xenopus laevis Metamorphosis

Takashi Hasebe and Atsuko Ishizuya-Oka

Department of Biology, Nippon Medical School

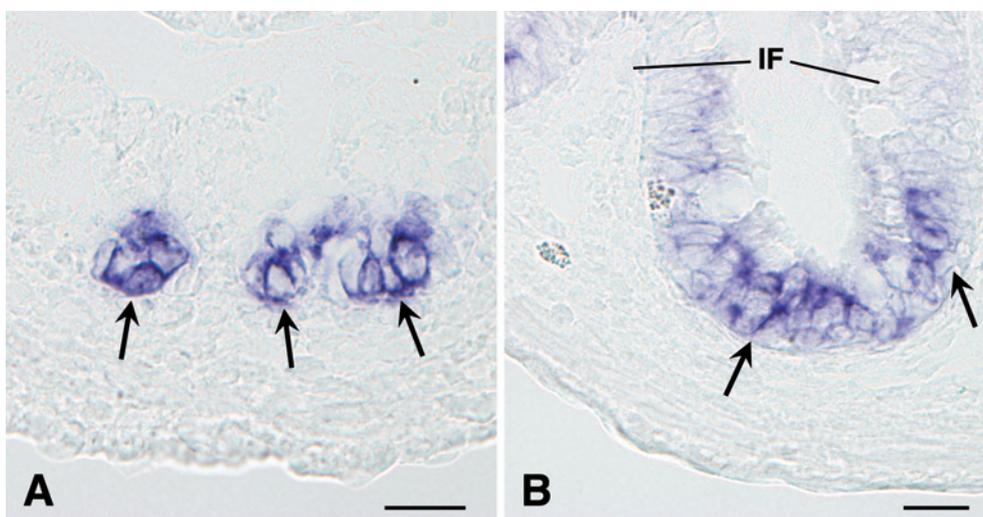


図 1

アフリカツメガエルは、卵のサイズが大きく実験操作が容易であることから胚発生の研究に盛んに使われ、増殖因子を中心とする神経誘導因子の解明など、その成果は枚挙にいとまがない。この動物でもう1つ、忘れてならないのが“変態”というユニークな現象の研究である。変態期には甲状腺ホルモンを引き金として全身の造り替えが起き、大部分の器官は陸上に適した構造へと再構築される。小腸では幹細胞が出現し（図1）、この幹細胞から、哺乳類に相同な細胞再生系をもつ成体型上皮が新たに形成される。最近、筆者らは、幼生期に分化した吸収上皮が脱分化することにより幹細胞が生じることを明らかにした¹。さらに、脱分化から成体型上皮形成に至る過程では、周囲の間

葉（ニッチ）との相互作用が不可欠であり²、甲状腺ホルモンによって Wnt や Sonic hedgehog など、ヒト小腸上皮の細胞再生への関与が知られているシグナル伝達経路が一気に活性化され、がん関連遺伝子やリプログラミングに関連した遺伝子の発現が一過性に変動することも明らかになってきた（図2）³。海で誕生した脊椎動物はどのようにして幹細胞を制御し、陸上という過酷な環境への適応を可能にしたのであろうか。また、その分子機構はどこまで種を超えて保存され、ヒトの疾患にまで関連しているのであろうか。器官再生のモデル動物が語りかける生命現象のしくみを最新の技術を使って捉え、医学の基礎研究として役立たせていきたいと考えている。

連絡先：岡 敦子 〒211-0063 神奈川県川崎市中原区小杉町 2-297-2 日本医科大学生物学教室

E-mail: a-oka@nms.ac.jp

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

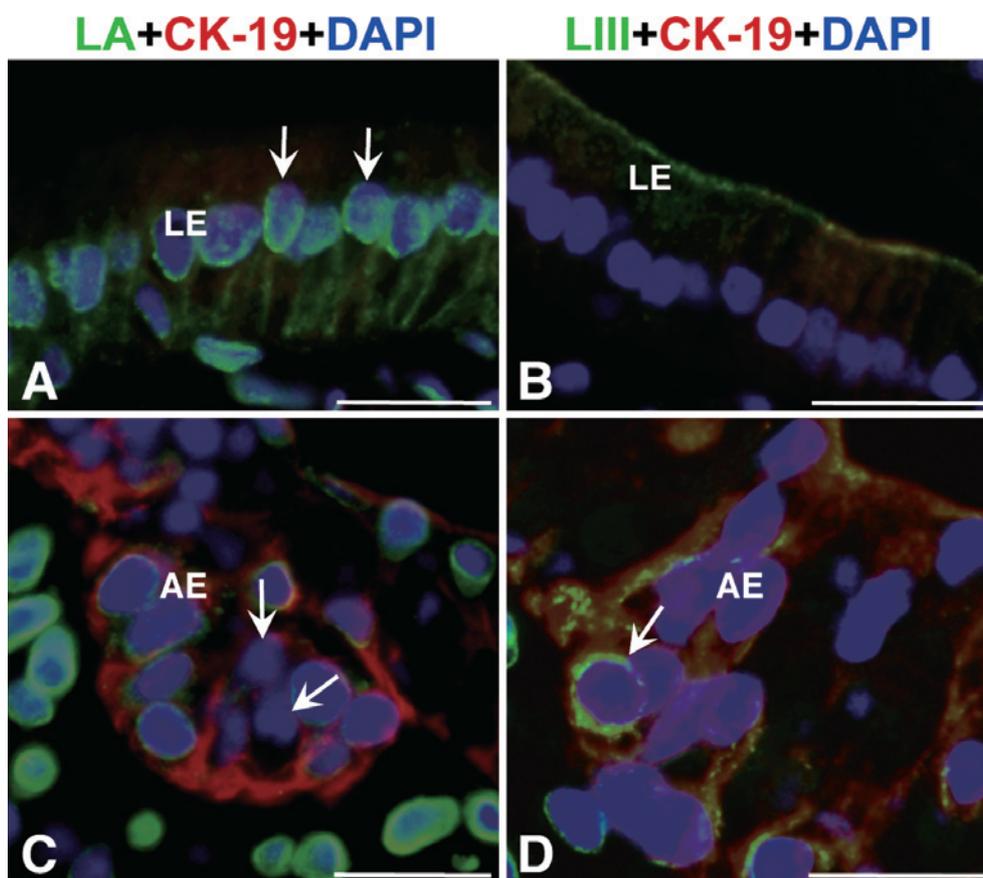


図 2

図1 leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5 (LGR5) mRNA を発現する小腸上皮幹細胞の出現

DIG 標識を用いた *in situ* hybridization により解析すると、小腸上皮幹細胞マーカー LGR5 の mRNA を発現する細胞は、ツメガエルでは変態期に甲状腺ホルモンにより誘導され (A, 矢印)、その後、絨毛に相同な腸ヒダ (IF) が形成されると、ヒダ底部へと局在していく (B, 矢印)。Scale bar : 20 μm.

図2 小腸上皮幹細胞の発生とラミン蛋白質の発現パターンとの関連

ラミン A (LA) またはラミン LIII (LIII) (いずれも緑)、サイトケラチン 19 (CK-19; 赤) の免疫組織化学と DAPI (青) の三重染色による蛍光像。分化した幼生型小腸上皮 (LE) では、CK-19 の発現は弱く、ほとんどすべての細胞が核膜周辺で LA 陽性 (A, 矢印)、LIII 陰性である (B)。変態期に幹細胞が出現すると、幹細胞から派生した成体型未分化上皮 (AE; CK-19 強陽性) 内に限って、LA 陰性 (C, 矢印)、LIII 陽性 (D, 矢印) の細胞が検出される。ツメガエル卵抽出物により哺乳類体細胞のリプログラミングが起こる際にも、体細胞核から LA が除かれ、代わりに

LIII が取り込まれることが報告されており、ラミンを介した幹細胞への脱分化機構が示唆される。Scale bar : 20 μm.

文 献

1. Ishizuya-Oka A, Hasebe T, Buchholz DR, Kajita M, Fu L, Shi Y-B: The origin of the adult intestinal stem cells induced by thyroid hormone in *Xenopus laevis*. FASEB J 2009; 23: 2568-2575.
2. Hasebe T, Buchholz DR, Shi Y-B, Ishizuya-Oka A: Epithelial-connective tissue interactions induced by thyroid hormone receptor are essential for adult stem cell development in the *Xenopus laevis* intestine. Stem Cells 2010; 29: 154-161.
3. Hasebe T, Kajita M, Iwabuchi M, Ohsumi K, Ishizuya-Oka A: Thyroid hormone-regulated expression of nuclear lamins correlates with dedifferentiation of intestinal epithelial cells during *Xenopus laevis* metamorphosis. Dev Genes Evol 2011; (in press).

9. 気管支鏡検査による呼吸器疾患へのアプローチ

肺胞蛋白症 (I)

臼杵 二郎

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器感染腫瘍内科学

9. Approach to Respiratory Diseases with Bronchofiberscopy

Pulmonary Alveolar Proteinosis (I)

Jiro Usuki

Division of Pulmonary Medicine, Infection Diseases and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

肺胞蛋白症 (pulmonary alveolar proteinosis, PAP) は、肺胞腔内に無構造で PAS (periodic acid-Schiff) 染色陽性のリポタンパクが貯留する稀少疾患である。先天性のものと後天性に分けられ、後天性のものはさらに原発性 (特発性) PAP と二次性 (続発性) PAP に分類されている。二次性 PAP の原因としては、血液悪性腫瘍、珪肺などの塵肺症、感染症 (ノカルジア症、ニューモシスチス肺炎など) が主なものである。原発性 PAP の発症に、抗 GM-CSF 中和抗体 (自己抗体) の関与が明らかとなっており、自己免疫性 PAP ともいわれる。本疾患は、GM-CSF のシグナル異常のため、肺胞マクロファージにおけるサーファクタント代謝障害が生じることがその主たる病態と考えられている。

本疾患の診断には気管支鏡検査が非常に有用であり、ここに紹介する。

気管支鏡検査は、PAP の診断に非常に重要である。臨床所見、画像所見 (図 1, 2) が PAP に合致し、気管支肺胞洗浄 (BAL) を行い米の研ぎ汁様の白濁した BAL 液 (図 3) を得られれば診断的価値が非常に高い。この BAL 液も PAS 染色陽性を示す。さらに、経気管支肺生検 (TBLB) にて PAP の病理所見 (図 4, 5, 6) が得られれば、確定診断としてよい。また気管支鏡検査は、二次性 PAP の原因となる感染症などの鑑別にも役立つ。

気管支鏡の治療応用

本疾患では、経過を観察し増悪する症例には治療を考慮する。治療は全身麻酔・分離換気下でのダブルルーメンチューブを用いた片側全肺洗浄が標準的であるが、局所麻酔下に気管支鏡を用いた選択的肺葉洗浄の報告もみられる。気管支鏡を区域気管支から亜区域気管支に楔入し、生理食塩水で洗浄を繰り返す。片側全肺洗浄に比し低侵襲であるため、全身状態の不良な症例などが適応となる。ただし、洗浄液の回収率は片側全肺洗浄に比し低く、洗浄効率は劣る。



図1 胸部単純 X 線写真
両側下肺野を中心に、広範なすりガラス陰影や浸潤影を認める。肺容積の減少はみられない。



図3 気管支肺胞洗浄液外観
気管支肺胞洗浄液は、肉眼上米の研ぎ汁様の白濁を呈する。

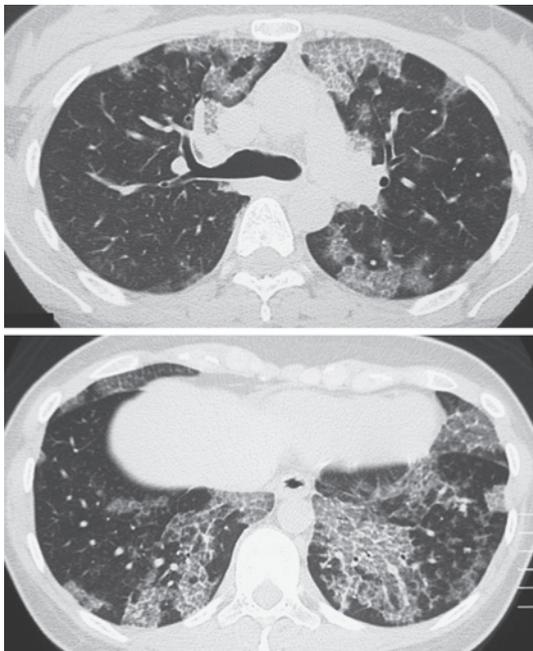


図2 胸部高分解能 CT 写真
病変は両側肺に斑状に分布している。病変部では、すりガラス様高吸収域の内部に肥厚した小葉間隔壁や小葉内網状影を認め、いわゆる crazy-paving appearance を呈している。メロンの皮様と表現されることもある。

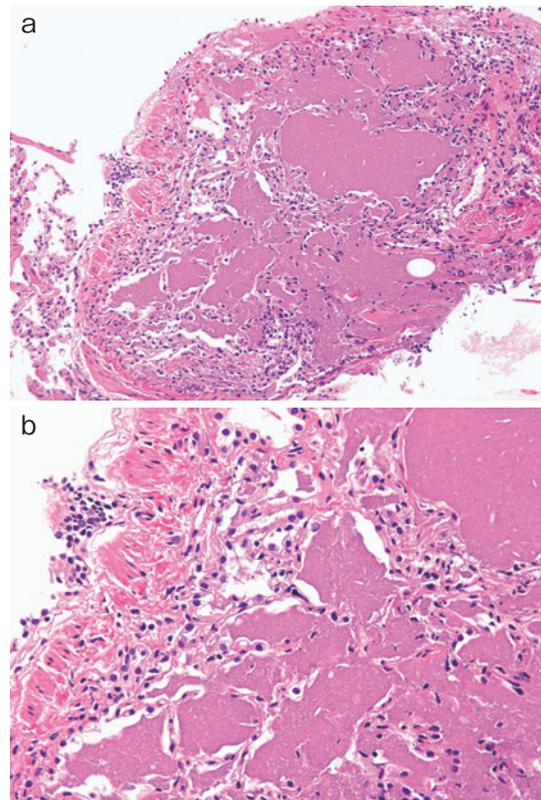


図4 経気管支肺生検 (TBLB) 像 (HE 染色)
(a) 肺胞腔内には、好酸性の無構造物質が充満している。(b) 拡大像では、肺胞壁の一部に軽度の炎症細胞浸潤やII型肺胞上皮細胞の過形成をみる。線維化は乏しい。

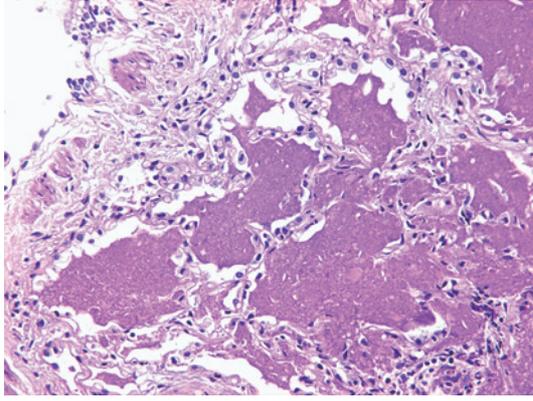


図5 経気管支肺生検 (TBLB) 像 (Alcian blue-PAS 染色)
肺胞腔内に充満する物質は、顆粒状に PAS 染色陽性を示している。

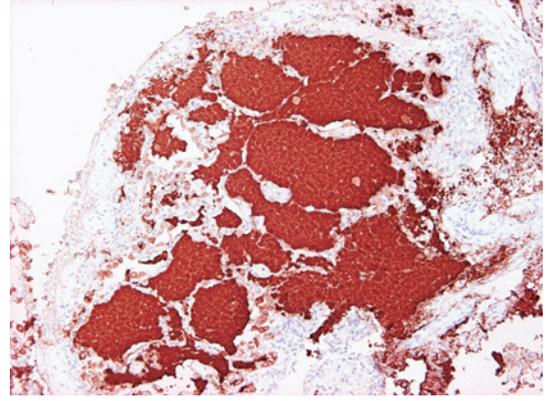


図6 経気管支肺生検 (TBLB) 像 (サーファクタント蛋白 A に対する免疫染色)
肺胞腔内に充満する物質は陽性であり、肺サーファクタント成分を含むことを示している。

— 綜 説 —

ファーマコゲノミクス (PGx) とオーダーメイド医療

渡邊 淳

日本医科大学大学院医学研究科分子遺伝医学

日本医科大学付属病院ゲノム先端医療部

Pharmacogenomics and Personalized Medicine

Atsushi Watanabe

Department of Molecular and Medical Genetics, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Division of Personalized Genetic Medicine, Nippon Medical School Hospital

Abstract

Great advances in genomic research on the susceptibility to multifactorial genetic diseases and drug sensitivities have broadened the use of genetic information in clinical practice. In the United States, pharmacogenomic information is included in drug package inserts (labels). The United States Food and Drug Administration releases a list of drugs and valid genomic biomarkers for public use. Also in Japan in June 2008 information on the relationship between *UGT1A1* variants and the anticancer drug irinotecan was included in the drug label, followed by insurance coverage of genetic testing for *UGT1A1* in November of the same year. Such developments signal the start of the age of personalized medicine. Appropriate application of genetic information to personalized medicine in Japan requires different approaches to genetic information, as the current way of handling genetic information regarding single gene disorders in research and clinical practice is based solely on genetic exceptionalism. However, specific issues in introducing pharmacogenomics (PGx) to clinical practices remain unclear. Large differences exist in the implementation of personalized medicine among institutions. The number of genes related to personalized medicine will surely increase in the coming years. The issues that surround personalized medicine will need to be specified and clarified.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 9-17)

Key words: personalized medicine, pharmacogenetics, genetic information

はじめに

同じ疾患や病期に同じ治療（薬剤・投与量）を適用する従来の「標準医療」が必ずしも該当するすべての方に合わないことがあり、疾患の状態（病状、治療効

果、副作用）や疾患のなりやすさは個人差があることが知られていた。近年、個々人の多様性に基づき最適な医療を行う「オーダーメイド医療」が提唱されている。オーダーメイド医療は和製英語であり、欧米では、テーラーメイド医療 (tailor-made medicine)、個別化医療 (personalized medicine) とも表現される。

Correspondence to Atsushi Watanabe, Division of Personalized Genetic Medicine, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: aw3703@nms.ac.jp

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

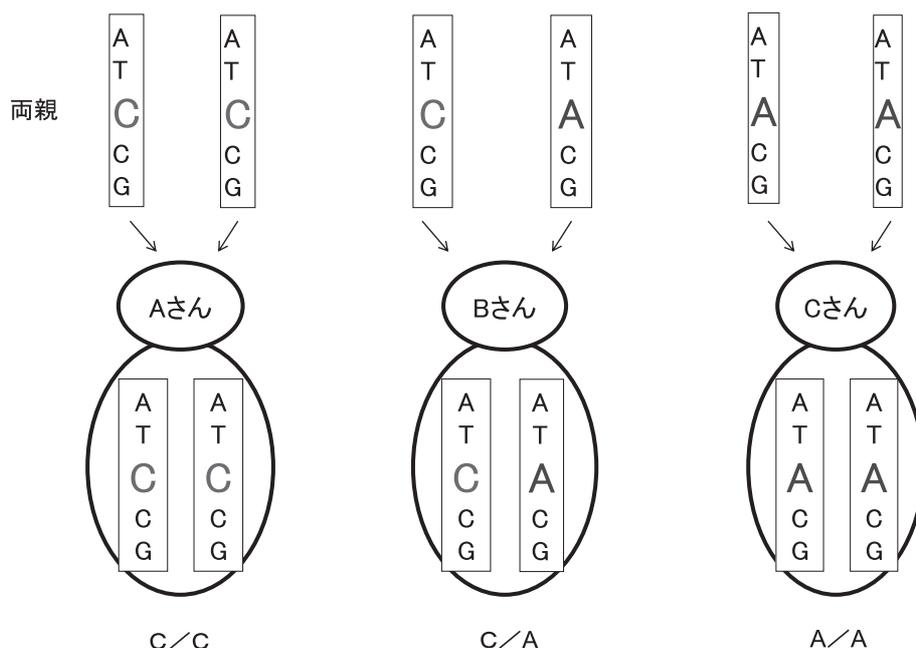


図1 遺伝子の個人差 (多様性) : 一塩基多型 (SNP スニップ) とは

多様性を引き起こす原因の1つとして、「個人により異なる遺伝子情報」が挙げられる。DNA配列の解読技術が進み、遺伝子情報の個人差と「病気のなりやすさ (疾患易罹性) の違い」や「薬に対する応答性 (効き方, 副作用) の違い (薬剤感受性)」との関連性が判り、「オーダーメイド医療」は実現の可能性を帯びてきた。「オーダーメイド医療」の実現は、患者が無用の副作用によって苦しむことが減り、不適切な投薬を減らし、また疾患の予防にも関わることから医療費削減への効果も期待されている。

個人によって違う遺伝子情報とは： 遺伝子多型

「個人により異なる遺伝子情報」とはどのようなものだろうか¹。

ヒトのゲノムの全塩基配列を解析するヒトゲノム計画 (Human Genome Project) は、1953年のDNAの二重らせん構造の発見から50周年となる2003年に完了した。ヒトゲノム計画では、ヒトゲノムの約30億塩基を構成するA (アデニン), G (グアニン), C (シトシン), T (チミン) の4種類の塩基が、染色体上にどのような順番で並んでいるかを明らかにした。塩基配列を比べると、約1,000塩基に1塩基 (0.1%) で個人間に異なる配列の違いが存在し、「一塩基多型 single nucleotide polymorphisms : SNPs, スニップス」と命名された。例えば常染色体上にある1つのC

とAによるSNPでは、CC, CA, AAの3種類のパターン (遺伝型) に分かれ、SNPは遺伝情報でもあるのでそれぞれの塩基は両親から受け継ぐ (図1)。SNPパターンの頻度は人種により異なる。

これらのSNPsの一部は、さまざまな個人の多様性すなわち疾患易罹性や薬剤感受性との関連が予測され、活発に進められた研究の成果はこれまでに数多く公表され医療の現場へ還元されつつあり、本稿では薬剤感受性を中心にオーダーメイド医療の現状と課題について報告する。

ファーマコゲノミクス (PGx) とは²⁻⁴ 薬物治療の個別適正化 (オーダーメイド投薬) に向けて

薬物応答と関連する遺伝子 (DNA および RNA) の変化に関する研究は、Pharmacology (薬理学) と Genomics (ゲノム学) から「ファーマコゲノミクス (Pharmacogenomics, PGx)」が作語され、「薬理ゲノム学」ともいわれている。ファーマコゲノミクスは、ゲノム情報に基づいた「個の医療 (投薬)」と「創薬研究開発」を目指し、特定の疾患群に対して有効かつ安全な医薬品を探索・開発するために、患者のゲノム情報 (遺伝的特徴) の解析を行いアプローチする手法でもある。「個の医療 (投薬)」では、もし、薬剤の効果 (または副作用) の程度が遺伝子の多様性によってコントロールされており、薬剤投与を開始する前の遺伝子診断により知ることができれば、薬の効き方 (効

表1 PGx の具体例 (2011年4月現在)

薬剤	効果 (効き方) の違い		副作用の違い
	ペグインターフェロン+ リバビリン	セツキシマブ	イリノテカン
対象疾患	C型肝炎	大腸癌	大腸癌, 胃癌, 肺癌, 卵巣癌
対象遺伝子	<i>IL28B</i>	<i>KRAS</i>	<i>UGT1A1</i>
遺伝子変化	生殖細胞	体細胞	生殖細胞
報告年	2009		1998
米国	添付文書	—	2009. 7
	添付文書	—	2010. 3
日本	ガイドライン	—	—
	検査	先進医療 2010. 8	保険適用 2010. 4
			保険適用 2008. 11

く量や効くヒトと効かないヒトを区別し)や副作用(出現する量や副作用の出るヒトと出ないヒトを区別し)を予測し, 薬剤の種類や投与量を変えることが可能となる。

PGx の現状

近年, PGx 遺伝子研究の成果が診療へ結びつく薬剤-遺伝子が増えてきている²⁻⁶。しかし, 薬剤により用途や活用法が異なり, ここでは診療に結びつつある2薬剤, すなわち1) 薬剤による副作用の違い(イリノテカン), 2) 薬剤の効果(効き方)の違い(ペグインターフェロン+リバビリン併用療法)を例としてこれまでの動向を紹介する(表1)。

1) 薬剤による副作用の違い

—*UGT1A1* 遺伝子多型とイリノテカン: 日本で最初に保険適用になったPGx

イリノテカン(CPT-11)は日本で開発された抗がん剤で, 1994年日本で, 1996年米国で発売された。肺がん, 乳がん, 子宮頸がん, 卵巣がん, 胃がん, 大腸がん, 悪性リンパ腫などの広範ながんに用いられ有効性が確認される一方で, 副作用も強く, 重篤な下痢, 骨髄抑制による白血球減少は致命的になるケースもある。イリノテカンは体内で活性分子「SN-38」に変換され, はじめて抗腫瘍活性を表す。SN-38は, 体質性黄疸を来すGilbert症候群の原因遺伝子でもあるUDP-グルクロン酸転移酵素(*UGT*)によって解毒され, 排出される。この*UGT*の活性が低い患者にイリノテカンを通常量を投与すると, SN-38が過剰となり重い副作用につながる。*UGT*遺伝子のプロモーター領域の多型の一つである*UGT1A1**28では, *UGT*遺伝子の発現量が低下, 酵素活性が下がるために,

*UGT1A1**28をもつ患者では, 重篤な副作用が発現するリスクが上昇することが見出された。

米国ではイリノテカン添付文書への*UGT*遺伝子に関する記載追加はFDAにより2005年6月に行われた。改訂された添付文書では, 処方の際には患者の*UGT1A1*遺伝子多型を調べ*UGT1A1**28をホモ接合でもつ場合には好中球減少のリスクが高くなることから, その基準は明らかではないものの初回投与量を減量するよう推奨している。日本においても2008年6月にはイリノテカン添付文書が改訂され, [使用上の注意]に「*UGT1A1*における2つの遺伝子多型(*UGT1A1**28, *6)をホモ接合体またはいずれもヘテロ接合体としてもつ患者では代謝が遅延することにより, 重篤な副作用発現の可能性が高くなることが報告されているため, 十分注意すること」と追記された。同年6月*UGT1A1**28*6検出用KITが2008年6月体外診断薬として製造承認され, 2009年3月に販売された。2008年11月にUDP-グルクロン酸転移酵素遺伝子多型検査が保険適用となった。しかしながら, 日本において現在のところ, ハイリスク群の方に対する対処方法(減量など)について定説はなく, 現在市販後調査等の臨床研究が進められている。

2) 薬剤の効果(効き方)の違い

—*IL28B* 遺伝子多型とペグインターフェロン+リバビリン併用療法

C型肝炎ウイルス(HCV)の感染によって起こるC型肝炎の治療として, 1992年に抗ウイルス療法としてインターフェロンが認可された。インターフェロン治療の有効率は感染ウイルス(HCV)の遺伝子型(ジェノタイプ)や血中ウイルス量により差があった。インターフェロン単独療法から, インターフェロン+リバビリン併用療法, さらに体内停滞時間が持続する

表2 PGx 遺伝子検査の対象となる遺伝情報の比較

	生殖細胞系列情報の多様性 (遺伝子多型: SNP)	体細胞変異	遺伝子発現情報
遺伝子変化を認める細胞	すべての細胞	一部の (主としてがん) 細胞	一部 (がん) 細胞
解析対象 (ヒト検体)	血液 (白血球) で可能	(主として) がん細胞	(主として) がん細胞
解析対象 (核酸)	ゲノム DNA	ゲノム DNA	RNA
変化持続期間	一生変化しない	その対象細胞のみ	その対象細胞のみ
次世代との情報共有	共有する	共有しない	共有しない
対象遺伝子変化	質 (変異・多型)	質 (変異)・量	量
解析対象遺伝子数	1つのことが多い	1つのことが多い	複数のことが多い
例	UGT1A1 HLA-B*5801 IL28B	K-ras EGFR Bcr-abl	OncotypeDX Mammaprint
PGx の運用指針	適用 (保険適用あるいは 先進医療であれば)	適用外	適用外

ポリエチレングリコールを付加したペグインターフェロン+リバビリンの併用療法が開発された。しかし、ペグインターフェロン+リバビリンの併用療法においても約20%はペグインターフェロン+リバビリン併用療法が全く効かない。

2009年にペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療効果に関与する遺伝子多型の同定に成功した⁷。インターフェロンの関連遺伝子であるIL28B遺伝子のSNP (rs809991) に対して、そのリスク遺伝子多型パターン (マイナーアレル; TG, GG) を持つHCV患者群はリスク遺伝子多型パターンを持たない (メジャーアレル; TT) 患者群に比較しペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療効果が低いことが明らかになった。厚生労働省治療標準化研究班による「C型慢性肝炎の治療ガイドライン2011」⁸では、IL28B遺伝子多型 (rs809991) パターンと治療選択肢の関連性との関連を明確にした。

わが国では、IL28B遺伝子は2010年8月に「IL28Bの遺伝子診断によるインターフェロン治療効果の予測評価」という名称で先進医療に承認され、2011年4月現在7施設が登録し実施している。

PGxにおける遺伝情報の特徴⁹

PGxは医療情報の中で遺伝情報を扱うが、従来遺伝子診断として想定される単一遺伝子病の遺伝情報とは質が異なる。以下にPGxにおける遺伝子検査の特徴を臨床検査、単一遺伝子病の遺伝子診断と比べながら検討したい。

1) 遺伝情報であるが、扱い方には違いがある

PGxでは遺伝情報を扱うが、対象により (1) 生殖

細胞系列情報の検査、(2) 体細胞変異の検査、(3) 遺伝子発現情報の検査に分類される (表2)。ヒトゲノム・遺伝子特有の倫理問題などが存在する可能性があるのは、世代を超えて伝えられる情報である (1) の生殖細胞系列情報であり、オーダーメイド (テーラーメイド) 医療に関わる遺伝情報も、単一遺伝子病の遺伝情報と同じく遺伝子の変化は生涯変わらず、家系内で情報を共有する。(1) 以外の検査については通常の臨床検査と同様の取り扱いが適当である。

2) 表現型の出現は遺伝情報だけでは決まらない

PGxにおいて表現型の出現は、単一遺伝性疾患とは異なり、1つの遺伝情報だけでは決まらない。すなわち、遺伝子情報とともにほかの遺伝子情報、遺伝子外情報 (年齢、性別、投与量、ほかの併用薬剤、嗜好品など) などの多因子で構成される (図2)。このような遺伝情報は、誰もが持っている遺伝子の多様性である。

3) 遺伝情報は薬剤を投与するときに初めて関わる

リスクのある遺伝型を持っていても、特定の薬物の服用や生活習慣により初めて表現型が生じるのであり、その薬を避けたり、生活習慣を改善することにより表現型を回避できる。

4) 同じ遺伝情報はさまざまな薬剤に影響することがある

薬剤の代謝経路は、異なる薬剤でも同じ経路を共有することが多い。例えば、PGxの解析対象となっている代表的な遺伝子である薬物代謝酵素遺伝子群CYP (チトクロームP450) では複数の薬剤の代謝に関わっている。例えば、CYP2C19はプロトンポンプ

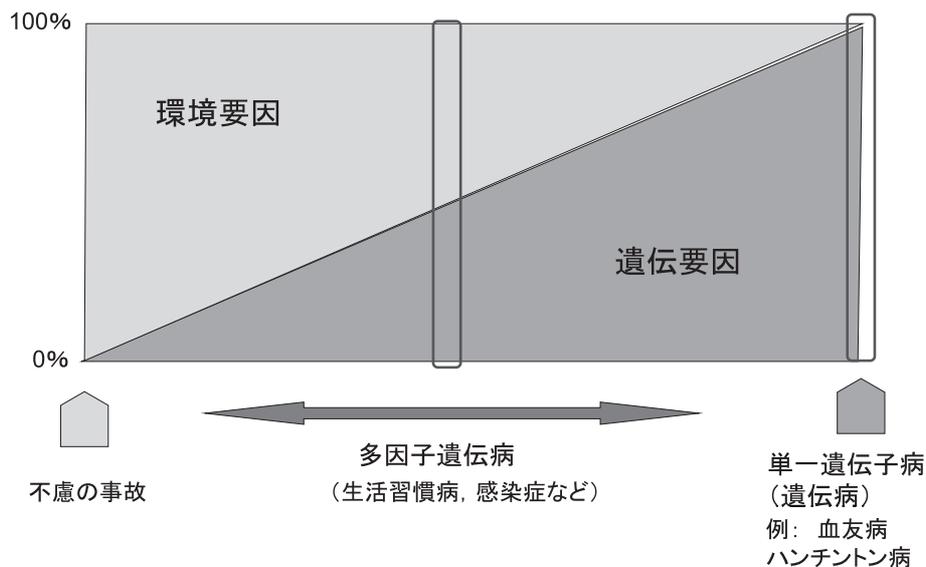


図2 疾患発症における遺伝要因と環境要因の関わり
PGx は多因子疾患 (遺伝要因+環境要因) となり, 単一遺伝子病とは異なる

阻害剤 (PPI) のオメプラゾール, 催眠鎮痛薬のジアゼパム, 抗てんかん薬のフェニトインなどに関連している。

5) 日本人での知見が重要となる

遺伝子多型の頻度は人種によっても異なり, また生活習慣や投与する薬剤量も異なる場合もあるため, 欧米の情報が役立たないことがある。

6) ときに, 遺伝性疾患との連続性がある場合がある

PGx の対象となる遺伝子において, 部位や質が異なる遺伝子変化 (遺伝子変異) を来すことで症状を呈する遺伝性疾患を来すことがある。

7) 家族への影響は少ない

ある薬物による重篤な副作用の原因が遺伝子にあると確定し, 親族も同様の可能性があるると判定されても, 親族はその特定の薬物の服用を避けることが出来るし, 実際にその対象薬物を一生の間に服用しなければならぬ場合はそれほど多くはない。

オーダーメイド医療では, 「遺伝情報」を扱うが, その情報はほかの親族への影響は小さく, 「個の医療」と考えてよいのではないだろうか。オーダーメイド医療で扱う遺伝情報の倫理的問題の程度は, 単一遺伝子疾患の場合より相当に低く, 血液型に近い医療情報ともいえる (表3)。

PGx を診療へ活用するための課題

<情報管理の点から>

PGx 情報は遺伝情報であるため, 倫理的, 法的, 社会的課題 (ELSI: Ethical, Legal, Social Issues) を有している。上述した内容を踏まえ, PGx の実現に向け得られた情報を診療へ活用するための課題を情報管理の面から考えてみたい。

1) 遺伝情報をどのように扱うか 2つの遺伝情報⁹

PGx 検査を行う過程での遺伝情報には, 採血から結果報告までに, 血液から抽出する「ゲノム DNA」と「検査結果 (遺伝子配列・多型パターン)」の2種類あり, それぞれを区別して対応する必要がある (図3)。

個々の遺伝情報の扱いは, 「究極のプライバシー」に代表されるように遺伝情報のもつ“個体固有性”, “予測性”, “世代共有性”, “有害性”の特性のゆえに「個人遺伝情報は特殊であり, 保護すべき」(遺伝子例外主義, genetic exceptionalism)¹⁰という考えと, それらの特性はほかの医療情報でも同様に有することがあり, 遺伝情報とほかの医療情報を実質的に区別することはできないという反遺伝子例外主義という考えもある。特に, 前項で示したように PGx 検査の結果は, 単一遺伝子病とは遺伝情報の質は異なり, 一般の臨床検査と同様に対応してもよいかもしれない。しかしながら, PGx 検査で扱うゲノム DNA は単一遺伝子疾患

表3 生殖細胞系列遺伝子情報の用途による比較

	遺伝子研究	遺伝病の診断	オーダーメイド医療		血液型検査
対象疾患	すべて	単一遺伝子病	すべて (多因子疾患)		様々
検査目的	研究	確定診断	疾患感受性	薬剤反応性	輸血療法
検査依頼者	研究者	本人, 家族	本人	本人, 担当医	担当医
結果開示	原則しない	本人	本人, 担当医	担当医, 本人	担当医, 本人
本人の利益	-	+	+(予防)	+(治療)	+(治療)
本人の不利益	-	時に+	小	小	小
家系内への影響	-	+	?	小	小
ガイドライン	3省指針	厚労省 日本医学会 (前10学会)	日本医学会 (前10学会)	PGx 運用指針 日本医学会 (前10学会)	

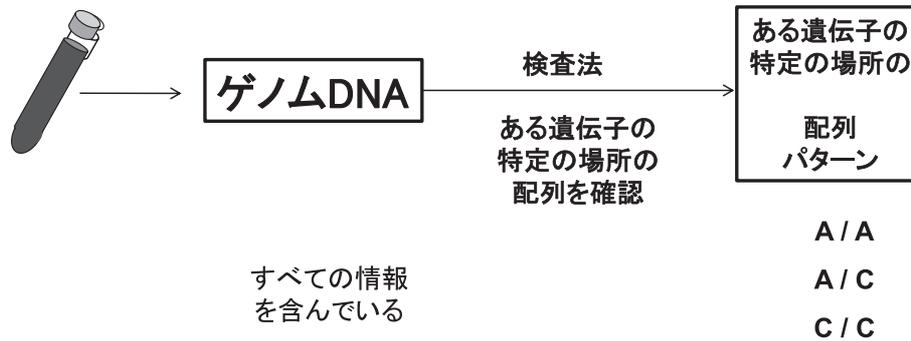


図3 PGx 検査に関わる2つの遺伝情報

と同様で、すべての遺伝情報が含まれているため、ゲノムDNAは単一遺伝子疾患と同様な取り扱いが必要である。

2) 個人情報の管理をどうするか 「匿名化」と「検査結果へのアクセス」

1)に密接に関連するのは個人情報の管理であり、「匿名化」と「検査結果へのアクセス」の2つに分けられる。「匿名化」は遺伝子研究の場合検体採取後に行うが、PGx検査の場合も同様に匿名化を行うかどうかである。検査結果へのアクセスを限定するかも大きな課題である。PGx検査で得られた情報は薬剤を使用しなければ必要ないが、使用時には薬剤に関わる職種(担当医以外に薬剤師、看護師など)と情報を共有することは治療への有効度が増すと想定される。さらに一つの遺伝子情報が複数の薬剤へ影響もあることから、検査結果が将来活用できる場合を想定し結果の保存など継続性への対応が必要である。オーダーリングシステムや電子カルテへの導入にあたっては、PGx検査結果へのアクセス範囲を広げる検討が求められる。

PGx 遺伝情報に対する日本での状況

PGxに関わる遺伝情報は、2004年8月に遺伝医学関連10学会より制定された「遺伝学的検査に関するガイドライン」¹¹では、単一遺伝子疾患と同様に扱うように記載されていた。

その後、上述した日本で初めてのPGx遺伝子多型検査であるUGT1A1多型検査が2008年11月保険収載され、UGT1A1 *28 *6検出用KITが2009年3月24日発売されるに伴い、発売同日に遺伝子検査に関わる3学会(日本臨床検査医学会、日本人類遺伝学会、日本臨床検査標準協議会)により「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」¹²(以下指針)が策定された。本指針の適用範囲は診療(保険診療、先進医療)においてPGx検査として実施する遺伝学的検査(生殖細胞系列遺伝子検査)とし、K-ras遺伝子検査のような体細胞遺伝子検査(主としてがん細胞のみにみられる遺伝子変化に基づいたPGx検査)(表1, 2)やヒトゲノム・遺伝子解析研究および薬事法に従い実施される治験(市販後調査を含む)は対象外としている。

本指針では、PGx検査は単一遺伝子疾患における診断と異なる遺伝学的検査(生殖細胞系列遺伝子検査)

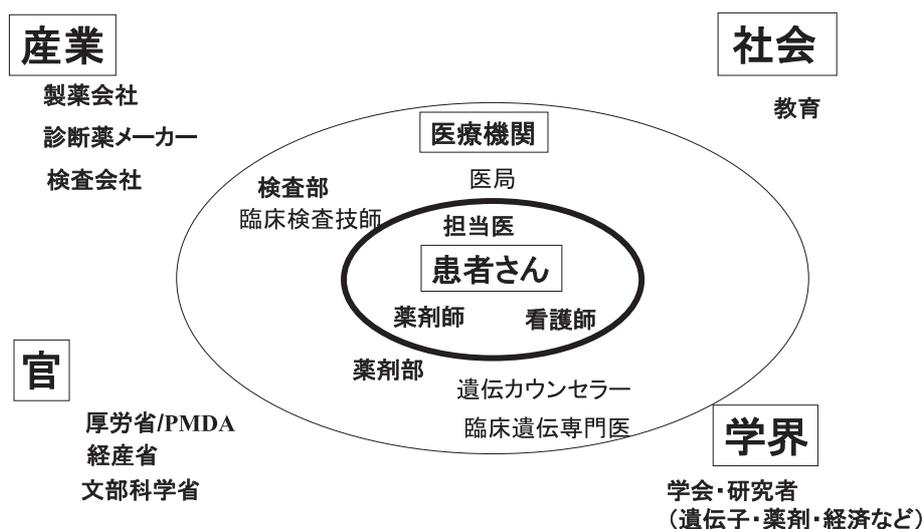


図4 オーダーメイドに関わる様々な立場

であることを明確にした。PGx 検査実施に際し、1. 検査実施時のインフォームド・コンセント、2. 検査前後の説明、3. 個人の遺伝情報の保護、4. 検査に用いた生体試料（検体）の取扱いの4項を要件として定めた。PGx 検査を取巻く環境や技術的進歩が非常に早いことから、本指針はすでに2009年11月、2010年12月に2回改定され、PGxの進展を物語っている。

2004年8月に制定された遺伝学的検査を取り扱う際のガイドラインは、2011年2月日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」¹³に改訂され、薬理遺伝学検査は「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」に準ずるとされた。

PGx 実現に向けて

医療機関で起きている課題を解決するには^{9,14}

PGx 実現に向けてこれまでの医療と異なる枠組みが求められる。医療機関で起きている課題に対する解決への道筋を考えてみたい（図4）。

1) PGx における Key person は誰か？

PGx では、遺伝情報を診療に活用することになる。患者個人にとり最適な治療法を提案するには、得られた遺伝子情報とともにその他の検査データ、患者の容態を総合的に判断され、ときに結果によっては、減量や他薬剤への変更など治療内容が変わることがある。したがって、PGx 情報を有効に活用するには治療に直接関わる「主治医」が扱いを理解して対応することが重要である。一方で、「主治医」の多くは遺伝情報

の扱いには慣れておらず、「主治医」をサポートできるシステムが求められる。

2) 医療機関でのサポート

PGx は、単に検査を行うだけでなく、主治医や患者へのサポートを医療機関内の様々な領域が協力し合って病院全体としての取り組みが必要となる。医療機関での課題について以下に述べる。

1) PGx 検査は遺伝情報を取り扱うため、「どのように扱えば」がわからない場合がある。ときに、説明内容などで不明な点、現場での倫理面での対応や遺伝カウンセリングへのアクセスも求められ、臨床遺伝専門医・認定遺伝カウンセラーとの連携などが想定される。

2) 一方で、PGx 検査は他の遺伝学的検査とは扱いが異なり、臨床検査と同様に「匿名化をしなくてもよい」検査であることを施設内で周知する。遺伝情報ではあるが、特定の薬物を使用しなければ実際上の影響はなく、今後件数が多くなると、匿名化・匿名化解除というステップは返ってヒューマンエラーを惹起する可能性がある。

3) 主治医が検査結果を解釈する際に懸念されるのは、得られた情報をどのように主治医に提供されるかという点である。検査結果による減量の程度などの薬剤の投与方針はまだ決まっていないこともあり（case by case）、報告書への付加情報の記載¹⁵や最新の情報へのアクセスが必要となる場合があるため薬剤部・製薬会社との連携が必要である。

4) 検査結果情報の扱いについては、2) から、ほかの臨床検査と同じく、「カルテに」貼付・記載できる

情報として扱い、主治医に返却した後の、他医療者、特に関連職種（薬剤師・検査部）との院内での情報共有（特に薬剤師は服薬指導という面からも重要な役割を担うと期待される）やささらに不変であるため、将来に渡る有用な活用を目指した情報共有ができるよう電子カルテへの対応や患者本人が情報を持つ等の方策の検討が必要である。

5) ほかの遺伝学的検査と異なる検査であることを施設内で周知（教育）する機会を設けることが重要である。医療施設内に導入する際に、主治医だけでなく医療者間・一般市民への教育、倫理委員会への働きかけなどに向けて、PGxを含めた遺伝情報の幅（生殖細胞系列、体細胞変異）に詳しい遺伝子医療部門担当者が関わるのが望ましい。

6) 近年、医療現場を通さず直接消費者に提供される遺伝学的検査であるDTC遺伝学的検査（Direct-to-Consumer Genetic Testing）としてオーダーメイド医療の遺伝子が対象となっている。結果解釈に様々な要因があるため、直接消費者に提供されるにはさらなる検討が必要であり、困惑している被検者への対応も必要である。

上記すべてを「主治医」が行うことは難しく、薬剤により異なる複数の診療科が関わることから、医療機関では先進医療として扱うことも考慮すると、施設内でPGxに関わる部署（例えば、検査部、遺伝診療科、薬剤部）が求められる。

3) 医療機関外からのサポート

施設間でPGxへの対応に幅を生じており、一施設内での検討は難しい場合も多い。医療機関へのサポートはどのようにすれば良いだろうか。教育コンテンツ、ガイドラインやインフォームド・コンセントの共通フォームをダウンロードできる信頼できる情報源の構築が早急に求められる。臨床研究が進み、エビデンスが集積することで、PGxの意義や費用対効果が明確になり¹⁶、添付文書やガイドラインへの記載やPGx検査が保険診療になることもオーダーメイド医療の進展する要因になる。どの医療機関でも検査を行う者が異なっても常に同じような結果が得られるように、検査の標準化、自動化（診断薬メーカーによるキットや専用機器の開発など）が求められる。医薬品開発時にゲノム情報が利用されるように、製薬会社と診断薬メーカーが連携して医薬品と診断薬の同時開発を目指すコンパニオンダイアグノスティックス¹⁷という動きもみられている。

4) 人に関する遺伝教育の充実

PGxで扱う遺伝情報は遺伝子の多様性であり、まただれもが検査を受ける可能性があることから臨床検査と同じように扱われる場面も多く見られている。また、単一遺伝子病の遺伝学的検査結果も臨床現場で活用され、主治医が扱う機会が増えてきた。しかしながら、日本における医療者のみならず、一般国民の遺伝リテラシー（認知度）には幅がある¹⁸。今後PGxの普及によりわれわれ誰もが有するゲノムを臨床現場で扱う機会が増え、PGx情報を有効に活用するためにも人に関する遺伝教育の充実が求められる。

PGx 実現に向けて

日本医科大学付属病院の試み²⁰

遺伝子研究の成果が臨床に反映できることになる一方で、遺伝情報を含んでいるPGx情報を臨床に活用するためには上記に挙げた課題を検討する必要がある。同じ薬剤でも複数の診療科が関わり、一つの診療科で対応するには難しい場合がある。2008年4月オーダーメイド遺伝子医療を実現するため、付属病院に「ゲノム先端医療部」が開設された。臨床医・遺伝診療・解析部門・薬剤部のメンバーからなるworking groupを発足し、候補薬剤を含め検討を行った。最初に、抗がん剤であるイリノテカンによる副作用関連のUGT1A1遺伝子多型検査を検討し、担当臨床各科（呼吸器内科、消化器外科、女性診療科、消化器内科）、薬剤部とも連携をし、付属病院倫理委員会における承認を得た後、院内で検査施行し結果報告するシステムを構築し、2008年9月より検査を開始した。2009年5月からは保険適用となった診断薬が販売され、「ゲノム先端医療部」でも保険診療としてUGT1A1の遺伝子検査を行い迅速な結果報告とともに最新の情報を提供できることを可能とした。ペグインターフェロン+リバビリン併用療法に対するIL28B遺伝子多型を担当臨床各科（肝臓内科、消化器内科）と連携し、2011年11月から開始した。PGxの対象となる薬剤は増えつつあり、関連臨床科とともに臨床応用の候補につき検討を進めている。

病気のなりやすさ（疾患易罹患性）に関する研究成果 日本からの発信

病気のなりやすさ（疾患易罹患性）に関する研究も近年大きく進展している。日本においても、「個人の遺伝情報に応じた医療の実現化プロジェクト」が行わ

れている。2003年度に開始されたオーダーメイド医療実現化プロジェクト²⁰では、東京大学医科学研究所・理化学研究所ゲノム医科学研究センターが47疾患を対象とし日本医科大学を含む66協力医療機関病院で収集された約30万症例(約20万人)のDNA・血清試料・臨床情報のバイオバンクを構築した。バイオバンクを特定の個人が全ゲノム中にどのようなSNPパターンをもつのかを網羅的に関連する多因子の検出を容易にしたゲノムワイド関連解析(genome-wide association study; GWAS)手法を用いて解析が進められた。これまでに、医薬品の副作用だけではなく、心筋梗塞、川崎病、関節リウマチ、変形性関節症、気管支喘息、2型糖尿病、大腸がん、子宮内膜症、ケロイドなどの関連SNPsが同定されている。発見された候補SNPについて、臨床応用に向けて疾患との関連の再現性や疾患の病期(重症度)・病型との関連性について、さらに検討が行われている。

おわりに

PGxを中心としたオーダーメイド医療実現に向けた現状ならびに課題を示した。この数年の状況をみると、PGxが現実味を帯び、身近になりつつある²¹。近年、単一遺伝子病も含めた遺伝学的検査結果の臨床での活用機会も増えてきている。今後、オーダーメイド医療を実現するには、基礎医学研究の成果を臨床へと潤滑に橋渡しする道筋の構築とともに、医療に関わる様々の立場による産・学(医療機関)・官間における連携(図4)が推進され、課題を解決し、医療現場に還元されることが期待される。

謝辞：日本医科大学付属病院におけるオーダーメイド医療実現に向けて、先駆的にご指導いただいております日本医科大学付属病院ゲノム先端医療部・大学院分子遺伝医学主任教授 島田隆先生、日本医科大学老人病研究所所長 南史朗先生に心よりお礼申し上げます。

文献

- Nussbaum R et al: Thompson & Thompson Genetics in Medicine (7th ed). 2007; Saunders (福嶋義光監訳『トンプソン&トンプソン遺伝医学』メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2009).
- CIOMS: Pharmacogenetics—Towards Improving Treatment with Medicines. 2005; CIOMS (津谷喜一郎監訳『ファーマコジェネティクス—薬物治療の改善を目指して』テクノミック, 2005).
- OECD: Pharmacogenetics: Opportunities and Challenges for Health Innovation. 2009; OECD.
- Nebert DW, Zhang G, Vesell ES: From human genetics and genomics to pharmacogenetics and pharmacogenomics: past lessons, future directions. Drug Metab Rev 2008; 40: 187-224.
- 澤田純一: ゲノム薬理学の医薬品安全性予測への応用. 国立衛生研究所報告 2008; 126: 34-50.
- Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM: Genomics and drug response. N Engl J Med 2011; 364: 1144-1153.
- Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M et al: Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat Genet 2009; 41: 1105-1109.
- 厚生労働省治療標準化研究班: C型慢性肝炎の治療ガイドライン2011. 2011.3 <http://www.jsh.or.jp/medical/documents/HVC1-7.pdf>
- 渡辺 淳, 島田 隆: オーダーメイド遺伝子医療の現状・課題と展望 医療の現場では 問題提起 オーダーメイド医療で遺伝情報を適切に利用するための課題. 日本遺伝カウンセリング学会誌 2009; 30: 69-72.
- 額賀淑郎, 津谷喜一郎: 「遺伝子例外主義」問題の動向. 日本医師会雑誌 2006; 134: 2385-2390.
- 遺伝学的検査に関するガイドライン. 2004; 遺伝関連10学会.
- 「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」. 2010 <http://www.jslm.org/others/news/genomics101201.pdf>
- 日本医学会: 「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」. 2011 <http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.html>
- 渡邊 淳: ファーマコジェネティクスへの対応. 第8回全国遺伝子医療部門連絡会議報告書. 2010; pp 92-97.
- 鈴木洋史, 山本武人, 辻 省次: 病院診療システムへのファーマコゲノミクスの導入. 日本医師会雑誌 2010; 1391: 609-613.
- 成 倫慶, 津谷喜一郎: ファーマコジェネティクスと経済. ゲノム医学 2007; 7: 187-191.
- 中谷 中, 登 勉: ファーマコゲノミクス検査によるオーダーメイド医療の動向. 臨床検査 2010; 54: 1607-1613.
- 渡邊 淳, 島田 隆: 遺伝医学教育の現状と課題. 遺伝子診療学—遺伝子診断の進歩とゲノム治療の展望—. 日本臨床 2010; 68 (Suppl 8): 335-339.
- 渡邊 淳, 島田 隆: ゲノム情報を医療現場で適切に利用するための課題—日本医科大学付属病院での試み. ファルマシア 2010; 46: 415-420.
- オーダーメイド医療実現化プロジェクト <http://www.biobankjp.org/work/result.html>
- Hamburg MA, Collins FS: The path to personalized medicine. New Engl J Med 2010; 363: 301-304.

(受付: 2011年12月8日)

(受理: 2012年1月11日)

—医学教育トピックス—

わが国の医学教育改革の流れとモデル・コア・カリキュラムの変遷

吉村 明修

日本医科大学教育推進室

The Trends of the Innovation and the Changes of the Model Core Curriculum
in Undergraduate Medical Education in Japan

Akinobu Yoshimura

Academic Quality and Development Office, Nippon Medical School

Key words: Model Core Curriculum, Undergraduate Medical Education, Innovation, Social Needs

はじめに

近年の生命科学と科学技術などの著しい進歩によって医学の知識と技術の量は膨大となり、細分化や新たな学問領域、診療分野も生まれつつある。また、医学・医療に対する社会のニーズは多様化して、学際的な生命科学のみならず多くの分野での医師の一層の活躍が求められている。このため、医学教育の質を向上させ、一定水準の質を確保するとともに、教育内容を再編成して多様化を図る必要性が指摘された。このような状況から、すべての医学生が履修すべきコア・カリキュラムが確立されるとともに、将来の進路、社会的需要に多様化に対応した選択性カリキュラムを導入し、各医科大学・医学部の教育理念、特色に基づいたカリキュラムの必要性が示され、平成13年3月に医学教育の抜本的改善を目指して教育内容を精選した「医学教育モデル・コア・カリキュラム—教育内容ガイドライン（以下、コア・カリキュラム）」が文部科学省から公表された¹。このコア・カリキュラムは新しい医学教育の内容を、教員だけでなく医学生や社会一般にも分かりやすい形で提示した点で画期的なものである。また、各大学からの意見を反映させ、国家試験出題基準との整合性も考慮して作成され、具体的教育内容を包括的に提示したものであり、広く活用されることを

希望すると謳われている。

コア・カリキュラムは社会的ニーズ、医学・医療の進歩、卒後臨床研修等を勘案しながら継続して内容を改善していくものであり、平成13年版に続いて平成19年、平成22年と改定されたものが公表された。

以下に、わが国の医学教育改革の流れとそれに対応したコア・カリキュラムの変遷について解説する。

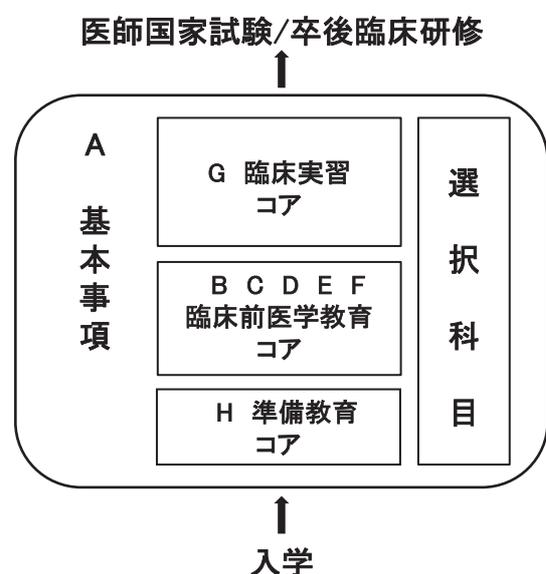
1. 平成13年版コア・カリキュラム—医の原則、問題解決能力、症候・病態からのアプローチ、診療参加型臨床実習、共用試験

平成13年版コア・カリキュラムは表1に示すような背景と考え方によって作成され、基本事項(A)、臨床前医学教育(BCDEF)、臨床実習(G)、準備教育(H)および選択科目から構成されている(図1)¹。コア・カリキュラムの設定に当たっては、①卒業までに修得すべき基本的な知識を整理し、態度および技能教育の充実を図る、②課題学習型学習を促進し、課題探究能力、分析評価能力を向上させる、③臨床医として必要な態度を身に付けさせる、④卒後臨床研修を円滑に開始するための基本的臨床能力を身に付けさせることが具体的な目標となった²。

平成13年版コア・カリキュラムの特徴として以下の3点が挙げられる。

表1 医学教育モデル・コア・カリキュラム作成の背景と考え方¹⁾

- 近年の医学の著しい進歩や医学・医療をとりまく社会的変化に対応した医学教育の抜本的改善を目的に作成
- 21世紀における我が国の医学・医療の担い手となる医学生が身につけるべきコアとなる基本的学習内容を提示
- 各医科大学（医学部）が医学教育改革を進める上でのモデル
- 新しい医学教育の内容を、教員だけでなく医学生や社会一般にも分かりやすい形で表示
- 選択制カリキュラムの重要性についても強調

図1 平成13年版医学教育モデル・コア・カリキュラムの構成¹⁾

基本事項（A）では、医療の現場と社会一般から強く求められている医師としての素養に関わる最も重要な事項として、「医の原則」、「医療における安全性への配慮と危機管理」、「コミュニケーションとチーム医療」、「課題探求・解決と論理的思考」が示された。

診察の基本（F）では、「症候・病態からのアプローチ」、「基本的診察知識」、「基本的診察技能」が示され、診療参加型臨床実習（クリニカル・クラークシップ）に臨むために必要な教育内容が明示された。

臨床実習（G）では、全期間を通じて身に付ける事項として「診察の基本」、「身体診察」、「基本的臨床手技」が示され、「内科系臨床実習」、「外科系臨床実習」、「救急医療臨床実習」では一般目標、到達目標、経験すべき疾患が提示され、診療参加型臨床実習の実施が明記してある。この当時臨床実習は患者と直接かわらない見学型あるいは模擬参加型の実習が主体であった。診療参加型臨床実習では、学生は診療チームに参加し、その一員として診療業務を分担しながら、医師の職業的な知識・思考法・技能・態度の基本的な能力を実践的に修得することが目標として掲げられている。なお、「21世紀における医学・歯学教育の改善方

策について」では併せて、「診療参加型臨床実習の実施のためのガイドライン」が示された¹⁾。

平成17年12月からは、臨床実習開始前に医学生が臨床実習に進むに足る能力があるかどうかを厳格に評価する、コア・カリキュラムの到達目標に準拠した共用試験が正式実施されている。なお、共用試験では知識の総合的理解度を評価するコンピューターを用いた客観試験（Computer Based Testing, CBT）および態度・基本的臨床技能を評価する客観的臨床能力試験（Objective Structured Clinical Examination, OSCE）が行われている。

2. 平成19年改定版コア・カリキュラム—地域医療、腫瘍学教育、研究の視点

平成13年版コア・カリキュラムが公表された後、平成16年度には新臨床研修制度が開始されるなど、医学・医療の内容や取り巻く環境は大きく変化し、平成19年度改定版コア・カリキュラムが公表された³⁾。

この間地域の医師不足が問題となり、平成18年の「新医師確保総合対策」および平成19年の「緊急医師確保対策」により全都道府県について入学定員が増員され、また地域医療に従事する意欲のある学生を対象とした入学者選抜枠の推進が図られるようになった。平成19年改定版コア・カリキュラムでは、これら社会状況の変化に対応し、「医学・医療と社会（F）」に「地域医療」の項目が新たに設けられ、地域医療の在り方と現状および課題を理解し、地域医療に貢献するための能力を身に付けることが、一般目標として示された。

また、がんが国民の疾病による死亡の最大の原因となり国民の生命および健康にとって重大な問題となっていることから平成18年「がん対策基本法」が制定された。平成19年改定版ではこれを受けて、「全身におよぶ生理的变化、病態、診断、治療」に「腫瘍」が新たに設けられ、腫瘍の病理・病態、発生病因・疫学・予防、症候、診断・治療と診療の基本的事項を学ぶことが、一般目標として提示された。

なお、このコア・カリキュラムでは、「医師として

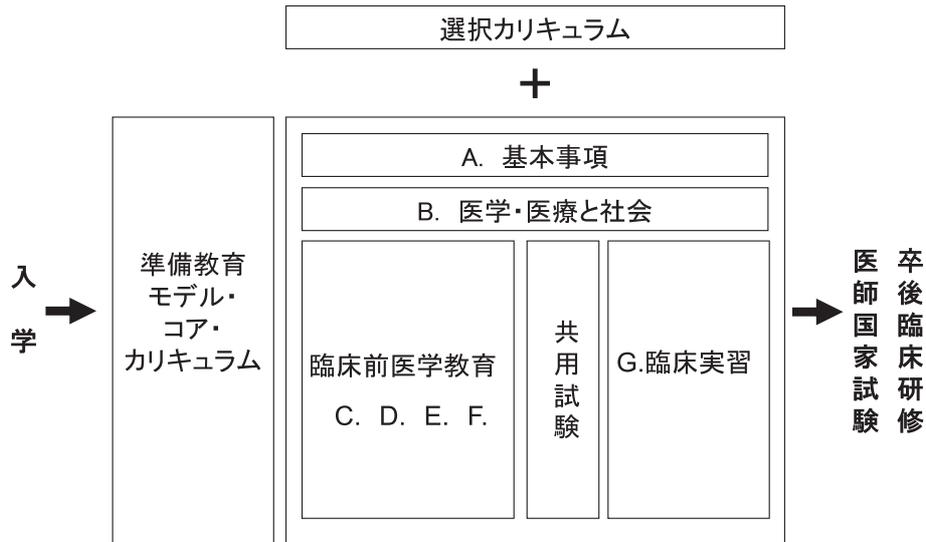


図2 平成22年改訂版医学教育モデル・コア・カリキュラムの構成⁴

表2 医師として求められる基本的な資質

医学教育モデル・コア・カリキュラム—教育内容ガイドライン—平成22年度改訂版⁴

(医師としての職責)

豊かな人間性と生命の尊厳についての深い認識を有し、人の命と健康を守る医師としての職責を自覚する。

(患者中心の視点)

患者およびその家族の秘密を守り、医師の義務や医療倫理を遵守するとともに、患者の安全を最優先し、常に患者中心の立場に立つ。

(コミュニケーション能力)

医療内容を分かりやすく説明する等、患者やその家族との対話を通じて、良好な人間関係を築くためのコミュニケーション能力を有する。

(チーム医療)

医療チームの構成員として、相互の尊重のもとに適切な行動をとるとともに、後輩等に対する指導を行う。

(総合的診療能力)

統合された知識、技能、態度に基づき、全身を総合的に診療するための実践的能力を有する。

(地域医療)

医療を巡る社会経済的動向を把握し、地域医療の向上に貢献するとともに、地域の保健・医療・福祉・介護および行政等と連携協力する。

(医学研究への志向)

医学・医療の進歩と改善に資するために研究を遂行する意欲と基礎的素養を有する。

(自己研鑽)

男女を問わずキャリアを継続させて、生涯にわたり自己研鑽を続ける意欲と態度を有する。

求められる基本的な資質」が初めて提示された。

3. 平成22年版改訂版コア・カリキュラム—基本的診療能力、地域医療、研究マインド

平成22年版改訂版コア・カリキュラムは、平成21年5月に示された「臨床研修制度の見直し等を踏まえた医学教育の改善について」や、近年整備されつつある欧米諸国の医学教育カリキュラムの現状を踏まえ、

①基本的診療能力の確実な習得、②地域の医療を担う

意欲・使命感の向上、③基礎と臨床の有機的連携による研究マインドの涵養の3つの観点および社会的ニーズへの対応に基づき改定された⁴⁵。その構成を図2に示す。

「基本的診療能力の確実な習得」については、総合的診療能力として統合された知識、技能、態度に基づき、全身を総合的に診療するための実践的能力を有することが「医師として求められる基本的な資質」に記載された(表2)。臨床実習終了時まで、到達すべき総合的な診療能力の基礎としての知識・技能・態度

に関する目標を明確にし、卒業時までの到達目標が臨床実習 (G) に明記された。また、侵襲的あるいは患者の羞恥心を惹起させる診療技能の習得については、シミュレータを積極的に利用する必要性が謳われている。

「地域の医療を担う意欲・使命感の向上」については、医療を巡る社会経済的動向を把握し、地域医療の向上に貢献するとともに、地域の保健・医療・福祉・介護および行政などと連携協力することが「医師として求められる基本的な資質」に記載され (表 2)、地域医療のプログラムとして具体的に入学早期から実施されている地域の保健・医療・福祉・介護などの機関における「早期体験学習」、主として3~4学年時に実施される「社会医学実習」、臨床実習時における「地域医療臨床実習」が示された。

「研究マインドの涵養」については、進歩する生命科学や医療技術の成果を生涯に渡って学び、常に自らの診療能力を検証し、磨き続けるとともに、日々の診療の中で患者の状態や疾患の分析から病因や病態、その背景となる基礎的課題を解明するなどの医学研究への志向の涵養に資するよう提言された。

「社会的ニーズ」についても、医師として普遍的に求められる資質の観点、医療安全の観点、患者中心のチーム医療の観点、少子高齢化への対応の観点、男女共同参画の促進の観点から改定された。

おわりに

本学ではこれらの医学教育改革の流れあるいはモデル・コア・カリキュラムの改定に先んじて改革を進め

てきた。2010年9月に米国 ECFMG より、2023年から国際的な認証を受けた医学部以外の卒業生の受験を認めないという通告がなされた。わが国でもこれに対応し、医学教育が国際標準を満たしているか否かの認証評価が実施される可能性が高い。当然、モデル・コア・カリキュラムの大幅な改定が予想され、本学としても迅速なカリキュラム改訂が必要となる。

文 献

1. 21世紀における医学・歯学教育の改善方策について—学部教育の再構築のために— (別冊). 医学・歯学教育の在り方に関する調査研究協力者会議報告. 2001年3月.
2. 福田康一郎: 特集 医師教育の現状と今後の課題 コア・カリキュラムのめざすもの. 日医雑誌 2006; 135: 557-559.
3. 医学教育モデル・コア・カリキュラム—教育内容ガイドライン—平成19年度改訂版. モデル・コア・カリキュラム改定に関する連絡調整委員会, モデル・コア・カリキュラム改定に関する専門研究委員会. 平成19年12月. (www.mext.go.jp/b_menu/shingi/chousa/koutou/033/toushin/1217987_1703.html).
4. 医学教育モデル・コア・カリキュラム—教育内容ガイドライン—平成22年度改訂版. モデル・コア・カリキュラム改定に関する連絡調整委員会, モデル・コア・カリキュラム改定に関する専門研究委員会. 平成23年3月. (www.mext.go.jp/component/b_menu/shingi/toushin/_icsFiles/afieldfile/2011/06/03/1304433_1.pdf).
5. 臨床研修制度の見直し等を踏まえた医学教育の改善について. 医学教育カリキュラム検討会意見の取りまとめ. 平成21年5月1日. (www.mext.go.jp/b_menu/shingi/chousa/koutou/038/toushin/1263119.htm).

(受付: 2011年12月12日)

(受理: 2011年12月27日)

—基礎科学から医学・医療を見る—

トラウマと物語

トレヴァーの『ルーシー・ゴルトの物語』(2002年)をめぐって

中村 哲子

日本医科大学外国語教室

Narrative Production by Trauma Sufferers: With Particular Reference to
William Trevor's *The Story of Lucy Gault* (2002)

Tetsuko Nakamura

Department of Foreign Languages, Nippon Medical School

Abstract

Trauma studies, as consolidated in the 1990s from a trans-disciplinary perspective, have come to attach fresh significance to narrative production by trauma sufferers. William Trevor's *The Story of Lucy Gault*, a novel featuring a girl injured during the Irish War of Independence, describes the difficulties trauma sufferers have to face in constructing their own narrative for recovery and appraises the reader of their long suffering from a medical point of view.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 22-25)

Key words: trauma, narrative, William Trevor, The Story of Lucy Gault, Ireland

トラウマ

2011年夏、ベルギーで開催された国際アイルランド文学研究協会(IASIL)の大会では、「対立と和解」(Conflict and Resolution)という大会テーマのもとに多くの議論が交わされた。そこで繰り返し言及されていた言葉に、記憶(memory)とトラウマ(trauma)がある。アイルランドにおける宗教的、政治的対立に関わる記憶とトラウマは、この国に深く根を降ろした文学テーマ(トポス)となっている。

アイルランド文学に限らず、トラウマを扱った20世紀文学に関する研究は、今世紀に入ってますます勢いを増している。その背景には、9.11に始まるテロとの闘いが続く社会情勢があらうが、理論的基盤として、1990年代に入りカルースが中心となって展開し

た学際的なトラウマ・スタディーズの功績が大きい¹。精神医学、臨床心理学、哲学、社会学、文学などの分野の専門家が、出来事の衝撃によって思考に破綻が生じるこの特異な現象を多角的に論じ、その重要性を世に訴えた。そこでは、ホロコースト、ヒロシマ、エイズといった具体的な事象への洞察も展開された。

トラウマはシャルコー、ジャネ、フロイトらによって明らかにされた現象だが、1980年の『精神疾患の分類と診断の手引』第3版(DSM-III)刊行に際して改めて真っ向から検証され、外傷後ストレス障害(PTSD)の診断名で記載されることになる。診断基準として示されたのは、外傷的な出来事の再体験となる苦痛を伴う想起や夢の反復のほか、外界への無関心、不眠、覚醒亢進、出来事を想起させる行動の回避といった諸症状である²。これらを軽減する方策としてカルースが掲げるのが、薬物療法とともに「自己の

Correspondence to Tetsuko Nakamura, Department of Foreign Languages, Nippon Medical School, 2-297-2 Kosugicho, Nakahara-ku, Kawasaki, Kanagawa 211-0063, Japan
E-mail: tetsuko@nms.ac.jp
Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

物語を語ること」なのである³。

ナラティヴ

興味深いことに、1990年代末に向けて、医学・医療の分野で語りの意義に注目したナラティヴ・メディスン（ナラティヴ・ベイスト・メディスンとも言う）と呼ばれる概念が提唱されるようになる。ポストモダニズムのコンテクストで、患者やその家族、そして医療関係者の語りをとらえ直し、語りの意義を再認識する動きだととらえられよう。一般的にこの手法は、客観的に実証された根拠に基づくエヴィデンス・ベイスト・メディスンとは対照的、相互補完的なものと考えられ、要は主観的な患者の語りを医療者が受け止め、共同作業として病の語りを紡ぎながら、ホリスティックに患者個人の病をとらえることにある⁴。そもそも患者の語りは診断のための情報源として鍵となるものであり、語りの重要性は長く認識されてきた。しかし、患者と医療者の立場を対等なものとするパラダイムのもとで、病の語りのありようを新たな視点でとらえる方向性が明確に打ち出されたと言える。病のナラティヴは1つではなく、特定のナラティヴが真実の証言であるか否かという視点も意味を持たない。ナラティヴが生み出されるプロセスや語られる文体こそが関心事となってきたのである。

ナラティヴを重視することは、語り手が個性を持つ個人として認識されることを意味している。1990年代は、人文系のナラティヴ研究が社会学、心理学、医学医療系の分野で意識的に取り込まれていった時期にあたる。自己の存在に向き合う臨床心理学では、ナラティヴ心理学と銘打つ研究が1990年代に進展し、トラウマに苦しむ患者のナラティヴの記述と分析についての研究が今に続いている⁵。日本の精神医学の世界でも、2003年に古川・神庭がエヴィデンス・ベイスト・メディスンとナラティヴ・メディスンが車輪の両輪のように展開されるべきだとする姿勢を明確に打ち出した⁶。ナラティヴをさらに重視する研究も展開されており、そのものずばり『ナラティヴ精神医学』と題する初の英語による研究書が2011年に刊行されてもいる⁷。

トラウマに関するナラティヴをめぐっては、次のヴァン・デア・コークらの議論に説得力があろう。トラウマとは、既存の心的枠組みに同化できなくなった「圧倒的体験の破片群」（「トラウマ記憶」と呼ぶ）を抱えている状況であり、それを同化させるべく「語りの言語に変形」させ、「物語記憶」を当人に取り戻さ

せることが必要だと言う。これはトラウマを「人格の全体の中に納める場所をつくること」であり、それが寛解、回復につながるとしている。しかしトラウマの収束に向けて語りの言語を獲得するためには、当事者がトラウマ記憶に対する恐怖を乗り越えて、それに向き合わなければならない。実は、これが自己破壊的な事態を引き起こしかねない、厄介なことなのである⁸。

文学からの視座

自己破壊的にもなろうかという、「物語記憶」を取り戻す経験とはいかなるものなのであろうか。医療者は、こうした患者に対応する術を徐々に経験を積む中で身につけていくのであろうが、ある種の疑似体験をとおして学ぶことも多くあろう。様々な症例を知り、過去のトラウマ現象を引き起こした出来事に関する情報を得ることは必須と言えようが、加えて、文学作品をとおしてトラウマに苦悩する人物に触れることも意義のあることではなからうか。医学と文学の関係性についての研究推進に大きな役割を果たしてきた学術誌、ジョンズ・ホプキンス大学発の『文学と医学』（*Literature and Medicine*）も30巻を数えるまでになっている。この雑誌は医学部における文学教育の必要性についても訴えてきたが、その編集にも携わったことのあるリタ・シャロンは、ナラティヴ・メディスンの提唱者として最前線に立っている。

文学作品における病の描写の信憑性については、作品次第で一律には語れないが、そこに描かれる病を得た人物の心の動きはフィクションだからと一蹴はできない。ここでは1例として、2002年刊行のウィリアム・トレヴァー著『ルーシー・ゴルトの物語』におけるトラウマのありように目を向け、ナラティヴを生み出すプロセスで苦悩する2人の登場人物を追ってみたい。1人は小説のタイトルでもある主人公、南アイルランドの地主の1人娘ルーシー・ゴルト。もう1人は地元の貧しいカトリックの家庭に育ったアイルランド人の男性、ホーラハンである⁹。

物語ることのできない思い

この小説は、アイルランド独立戦争末期の1921年夏、イギリス系の地主である支配者層と地元のカトリック住民との軋轢が激しさを増す中で、ある夜ルーシーの父親が敷地内をうろつく地元の青年たちに向けて威嚇射撃を行うところから始まる¹⁰。不運にもその弾丸は若者の1人、ホーラハンに当たり彼は肩に重傷を負う。

事の成り行きに身の危険を感じたゴルト一家はアイルランドを離れることにするが、8歳のルーシーは生まれ育った土地を離れることを嫌い、出立の前日に忽然と姿をくらましてしまう。娘が亡くなったと判断したゴルト夫妻はイギリスへと旅立つが、1週間あまり後に、森の中でルーシーが一方のくるぶしを痛めて動けなくなっているところを発見される。携えていた食べ物で命をつないでいたルーシーだが、その精神的打撃は大きく、言葉を発することのできない状態が続くことになる。

ルーシー発見の情報は音信不通の両親に届かぬまま、彼女は長く屋敷で働いてきた使用人夫婦によって献身的に育てられ、やがて立派に成人する。そこに登場するのが、ひと夏を南アイルランドで過ごそうとイギリスからやってきた青年ラルフであり、2人はたがいに惹かれあい心を通わせていく。周囲は足が不自由で閉じこもりがちなルーシーの先々を心配し、彼女がラルフと新たな人生を歩むことを期待する。

しかし、ルーシーがラルフのプロポーズを頑なに断る場面で、彼女がいかに8歳のときの過去の呪縛にとらわれているかが読者に知らされる。彼女は両親の意思に反して行方をくらましたという罪の意識を拭いきれず、両親が連絡を寄こさぬままであることから、見捨てられたという気持ちと自身がまだ赦されていないという思いに取り付かれている。「過去の記憶を何とかしなくてはならないのよ」(“we must make do with memories.”)という彼女の台詞は意味深長だ¹¹。

ルーシーは当時の自分の行動について淡々とラルフに語ってはいるが、そのトラウマの深刻さは、30年近くを経て帰郷した父親に過去の出来事を話すことができない姿に示される。父親の目には、長年にわたる精神的なストレスによって、娘がまるで冷たい霧の向こうにいるかのように映っている¹²。娘に外部との交流の機会を与えようと、父親は乗用車を買って与えるなど環境を整えるが、ルーシーの精神的な傷の深さは、ホーラハンが突然屋敷を訪ねてくることで鮮明となる。

ホーラハンの目的は、帰還したゴルト氏に、自身が彼の銃弾を受けた夜、実は仲間とともに屋敷に火を掛けようとしていた事実を告白することにあつた。彼はゴルト氏の過失による犠牲者と見なされ、この地主一家を地元から追い出すことに貢献したと称えられることに耐えられず、PTSDと呼べる症状に悩まされていたのである。彼は暗闇の中で燃え盛るカーテンと子どもの遺体が現れる夢によって長年にわたり安眠を奪われ、精神を病んでいた。ホーラハンが生きるよす

がとしていたのは、自身の罪深い行動の一部始終をゴルト氏に語って謝罪し、トラウマから解放されることであつた。その機会がついに訪れ、彼は堰を切ったようにあの夜の真実と自身の半生について語ることになる。ここにいたるホーラハンの苦悩の人生を考えると、この語りへの重みは推察できよう。

この出来事は、皮肉なことにルーシーにとっては自身の人生を狂わせた張本人との遭遇を意味し、衝撃的な打撃となる。自身について語るホーラハンとは対照的に、彼女は言葉を失い、憤怒に身悶え、涙する。

残念ながら、ホーラハンは切望していた告白の後にも精神的に立ち直ることが叶わず、精神病院で言葉を発することができぬ日々を送ることになる。その彼をいつしかルーシーが訪ねるようになり、無言のホーラハンと双六遊びでひとときを楽しむ間柄となる。

ホーラハンが自身をかけて語った行為は自己破滅的なものとなった。一方ルーシーは、外傷的過去を想起させる出来事を経験しながらも、「物語記憶」を構築する手がかりを得たのであろう。どのように彼女が自身の語りを獲得したのかは明かされないが、小説の終盤で、彼女は自ら屋敷を出て、同じ独立戦争の被害者としてホーラハンとの交流を求めるまでになるのである。ルーシーのたどった長い道のりは、ハーマンが提示したトラウマからの「回復の諸段階」にほぼ沿ったもので、最終的に彼女が社会との絆を取り戻し、「共世界」に再加入しはじめたのだと判断できそうである¹³。

心の内を知る術—医療者への示唆

トレヴァーはこの小説で作品世界のすべてを知る「全知の語り手」を設定し、3人称の視点で物語を綴っている。ルーシーについては一定の距離をとってその姿を淡々と描き、基本的に彼女の内面を読者に語ってはいない。一方ホーラハンについては、当人にしかわからないトラウマに苦しむ心の内を断片的ながらも時に赤裸々に綴り、病状の変化も明確に示している。ホーラハンの心象描写がルーシーの人生の物語に割り込むように挿入され、このヒロインの抱えるトラウマの描写は相対化され、読者はまさに彼女の父親と同様、ルーシーが霧の向こうにいるかのように感じるようになる。読者が彼女に親近感を抱くことはできず、このヒロインに自身を重ねて読み進めることも、彼女を深く理解し支える立場で読み進めることもむずかしい。

それにもかかわらず、ルーシーが自身の語りを紡ぎ出せずにいる苦悩が、ひしひしと感ぜられるのはなぜ

であろうか。それは、彼女の心の内が語られないゆえに、読者の方がその発言や行動を拠り所として、彼女本人に近づく道筋を懸命に探るからではなかろうか。読者は彼女をじっと観察することを強いられ、時間の経過に伴うその精神の変容を追っていかざるを得ない。読者はいつのまにかルーシーの混沌とした苦悩に付き合わされ、その心の内を感じ取ることになるのである。

このルーシーに対する読者の姿勢は、患者の思いを理解することが期待される医療者に求められるものであろう。読者が孤独なルーシーの心の内を探る姿勢は、医療者が心を閉ざした患者の内面を知ろうとするそれと類比されよう。柳田邦男は、医療者は冷静で客観的な3人称の視点で患者に向かうだけでなく、家族が持つような患者への共感を忘れてはならないとして、2.5人称の医療を長く提唱している¹⁴。その共感とはどのようなものであるのかは、ルーシーに付き合い、彼女の語りにならない声に耳を澄ませながらこの小説世界を経験することで、体得できるように思う。病む者の世界を知る術とは何かを考えながら、一筋縄ではいかない人間理解のありようを知ることができよう。

プロテスタント作家のトレヴァーは、アイルランドで相対する立場にある2人の人物の苦悩をとおして、アイルランド自体の抱えるトラウマとそこからの脱却を模索する1つの物語を語ったと言える。この小説が提供する時間と空間は、物語を書く、そして読むという経験が現実社会に深く関わっていることを改めて教えてくれる。3.11からほぼ7カ月という時期に本稿の執筆を終えようとしている。被災者の語りになりにくい声をどのように受けとめることができるのか。ただただ、思いを深くするばかりである。

本論考は、科学研究費補助金基盤研究(C), No. 20520251 および No. 23520330 に関わる研究の一部である。論考の一部は、身体医文化論研究会 2009 年度ワークショップ(於慶應義塾大学, 2010 年 3 月 27 日)における口頭発表、「ビッグ・ハウス小説における病のナラティブ」で発表したものである。

文 献

1. Caruth C, ed: Trauma; Explorations in Memory. 1995; Johns Hopkins University Press, Baltimore [邦

訳: ト라우マへの探求. 2000, 作品社]. この論集に収められた論考は、1991年の *American Imago*, 第1号と第4号で2度にわたって組まれた特集, *Psychoanalysis, Culture and Trauma* に掲載されたものである。

2. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3th ed, 1980; American Psychiatric Association, Washington, D.C., pp. 236-238. なお, PTSDとは異なる症状を見せるとされる複雑外傷後ストレス障害 (C-PTSD) については, 現行の DSM-IV-TR でも記載がない。
3. Caruth C: Preface. In *Trauma*, p. vii [邦訳, p. 6].
4. 1990年頃よりナラティブに注目した研究が発表されるようになるが, ナラティブ・メディスンを提唱した研究書は次のとおり。Greenhalgh T, Hurwitz B, eds: *Narrative Based Medicine; Dialogue and Discourse in Clinical Practice*. 1998, BMJ Books, London [邦訳: ナラティブ・ベイスト・メディスン. 2001, 金剛出版]. Charon R, Montello M, eds: *Stories Matter; The Role of Narrative in Medical Ethics*. 2002, Routledge, New York. Hurwitz B, Greenhalgh T, Skultans V, eds: *Narrative Research in Health and Illness*. 2004, BMJ Books, London [邦訳: ナラティブ・ベイスト・メディスンの臨床研究. 2009, 金剛出版].
5. Crossley ML: *Introducing Narrative Psychology; Self, Trauma and the Construction of Meaning*. 2000; Open University Press, Buckingham [邦訳: ナラティブ心理学セミナー. 2009, 金剛出版].
6. 古川壽亮, 神庭重信編: *精神科診察診断学—エビデンスからナラティブへ*. 2003; 医学書院 東京.
7. Lewis B: *Narrative Psychiatry; How Stories Can Shape Clinical Practice*. 2011; Johns Hopkins University Press, Baltimore.
8. van der Kolk BA, van der Hart O: *The Intrusive Past; The Flexibility of Memory and the Engraving of Trauma*. In *Trauma*, p. 176 [邦訳, pp. 260-261].
9. Trevor W: *The Story of Lucy Gault*. 2002; Penguin, London.
10. 16世紀半ば以降, 断続的にイギリスから移住してアイルランドに土地を得た支配者層は, アングロ・アイリッシュと呼ばれるプロテスタント信徒である。
11. Trevor, p. 119.
12. Trevor, p. 156.
13. Herman JL: *Trauma and Recovery*. 2nd ed, 1997; Basic Books, New York [邦訳: 心的外傷と回復. 増補版, 1999, みすず書房].
14. 日本医科大学の基礎科学課程において, 「特別プログラム」と称する生と死について考える科目が第1学年に設置されている。平成19年度に本授業の講師の1人として招聘された柳田邦男は, 「死の人称性と医療者のかかわり方」というタイトルで授業を展開し, 2.5人称の医療についても多くを語った(平成20年2月20日)。

(受付: 2011年10月24日)

(受理: 2011年11月28日)

3. 遺伝子導入と発現シリーズ

昆虫細胞を利用した蛋白質の大量発現と解析： キサンチン酸化還元酵素を例に (3)

川口 裕子 岡本 研
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 Large-scale Culture Using a Baculovirus-insect Cell Expression System: Based on the Study of Xanthine Oxidoreductase (3)

Yuko Kawaguchi and Ken Okamoto
Division of Medical and Biological Chemistry, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

The baculovirus-insect cell system is widely used to express recombinant proteins. Posttranslational modifications of proteins, such as glycosylation and the phosphorylation and incorporation of cofactors, in *Escherichia coli* are less sufficient than those in mammalian cells. Unfortunately, mammalian cells are not appropriate for large-scale culture. However, insect cells are eukaryotic cells and are suitable for large-scale culture; they can be used to produce recombinant proteins that cannot be expressed in *E. coli*. We established a baculovirus-insect cell system to express xanthine oxidoreductase and obtained about ~4 mg of purified enzyme from 2 to 4 L of culture medium. This amount of enzyme was sufficient for X-ray crystal structure analysis. Here, we describe of the outline of our methods for culturing insect cells, producing recombinant baculoviruses, and expressing recombinant proteins in large-scale culture.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 26-30)

Key words: insect cells, sf9, baculovirus, xanthine oxidoreductase

はじめに

蛋白質の発現系において、最も良く使用されているのは大腸菌を用いた発現系であるが、原核細胞である大腸菌では、複雑な哺乳類の蛋白質を発現する際に、糖鎖、リン酸基などの修飾、補酵素の構築などがうまくいかないこともある。哺乳類の細胞を用いた発現系

は、これらの問題を解決することができるが、哺乳類細胞の培養はコストなどの難しさがあり、大量発現系には今のところ向かない。特にX線結晶構造解析には比較的少量の蛋白質試料が必要であり、哺乳類細胞の発現系で結晶化に必要な量の蛋白質を得ることは非常に困難である。そこで、酵母や昆虫細胞を用いた発現系が使われるが、これらの発現系の利点は、哺乳類細胞よりも培養が簡便で、大腸菌よりも糖鎖やリン酸

基の修飾などが有利で、複雑な蛋白質の発現に向いていることである。

当研究室で長年研究してきたキサンチン酸化還元酵素 (XOR) は、尿酸生成酵素であり、そのため XOR の阻害剤は痛風や高尿酸結晶の治療薬として使用される。また、活性酸素生成酵素でもあることから、その生理的作用が非常に注目されている。XOR は2つのサブユニットからなる分子量 30 万の巨大金属複合体酵素であり、補欠分子族として、サブユニット当り1つのモリブドプテリン、2つの鉄硫黄クラスター、1つの FAD を持つ。哺乳類 XOR の発現を大腸菌で試した所、封入体を形成し可溶化できなかつたり、複雑な補酵素であるモリブドプテリンをはじめ多種の補酵素を含むため、活性が全くなかつたり、安定した結果を得られなかつた。そこで、Sf9-バキュロウイルスを用いた発現系を樹立したところ、活性のある酵素を発現することができた¹。ここでは、この XOR の発現を例にとりながら、昆虫細胞を用いた大量発現について説明する。

1. バキュロウイルス

バキュロウイルスとは、核多核体病ウイルス (NPV) と呼ばれ、約 120 kb の環状二本鎖 DNA で悍状カプシドをもつ²⁴。蛋白質の発現系で用いるバキュロウイルスは主に、カイコを宿主とする BmNPV とヨトウ虫近縁種の *Spodoptera frugiperda* の樹立細胞 Sf9 を宿主とする AcNPV との二種類がある。バキュロウイルスは感染後期に、ポリヘドリン蛋白質からなる結晶構造物である核封入体を作り、その中に多数のウイルス粒子を埋め込み、宿主細胞から外に放出する。核封入体は自然界でウイルス粒子を保護する役割を持つ。この核封入体の主成分であるポリヘドリンは、感染末期において全細胞蛋白質の半分を占め、そのため非常に強力なプロモーターを持つ。また、ポリヘドリン自体は細胞内のウイルスの増殖に必須でないために、このプロモーターを利用して、そこに目的遺伝子を組み込むことにより、異種蛋白質の大量発現が可能となった。

2. 昆虫細胞の培養

当研究室では、発現系に *Spodoptera frugiperda* の卵巣由来の樹立細胞 Sf9 を使用しているが²、ほかに Sf21, High Five, Ea4, mimic Sf9, Sf9plus など様々な種類のものが販売されている。どの細胞種が適して

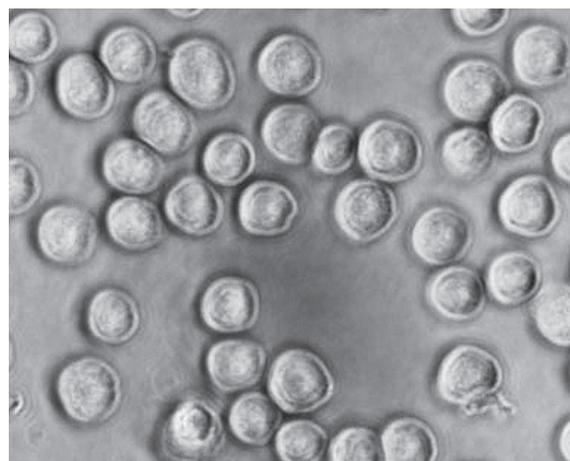


Fig. 1 Sf9 Cells

いるかは、発現したい蛋白質の性質によって異なるので、試してみるほかはない。昆虫細胞培養の利点として、哺乳類細胞培養時のように、CO₂ガスを必要とせず、室温に近い温度 (最適温度は 27°C) で培養でき、また、ほぼ無制限に継代できることがある。われわれの経験上、一年以上継代すると、増殖は何ら問題がないにもかかわらず、なぜかウイルスに感染しにくくなることもあり、そのため蛋白質の発現量が落ちるので、発現量が減少してきたのを目安に凍結保存しておいた細胞に切り替えている。培養は、静置、浮遊とどちらでも可であるが、大量に蛋白質を発現したい場合、浮遊細胞の方が効率が良い。静置培養の場合、使用するアングルネックフラスコやシャーレの種類にもよるが、ピペッティングで容易にはがれるので細胞の回収が簡単である。浮遊細胞で培養する際は、スピナーフラスコと呼ばれる内部に磁力で回転するスターラーのついた容器を用いるのが一般的であったが、最近では培地の改善などにより、三角フラスコを用いて、大腸菌と同様にインキュベーター内で攪拌して培養することも可能である。どのような方法をとるにせよ、エアレーションは非常に重要な問題で、液量はフラスコの容量のおよそ三分の一以下にすることが望ましい。

細胞の状態は、鏡検による形状、増殖の程度などから判断するが、われわれの研究室では浮遊細胞は 5×10^5 cells/mL で撒き、3~4 日で 5×10^6 cells/mL くらいまで増殖した後に継代している。顕微鏡下で判断できるようにするには、経験を要するが、細胞の周りがはっきりとしていて、ころっと丸いと良い (Fig. 1)。昆虫細胞発現系において、細胞の状態を良好に保つことが何よりも重要である。

培地は、メーカーから様々な種類のものが発売されているが、無血清培地と、血清の添加を必要とする培

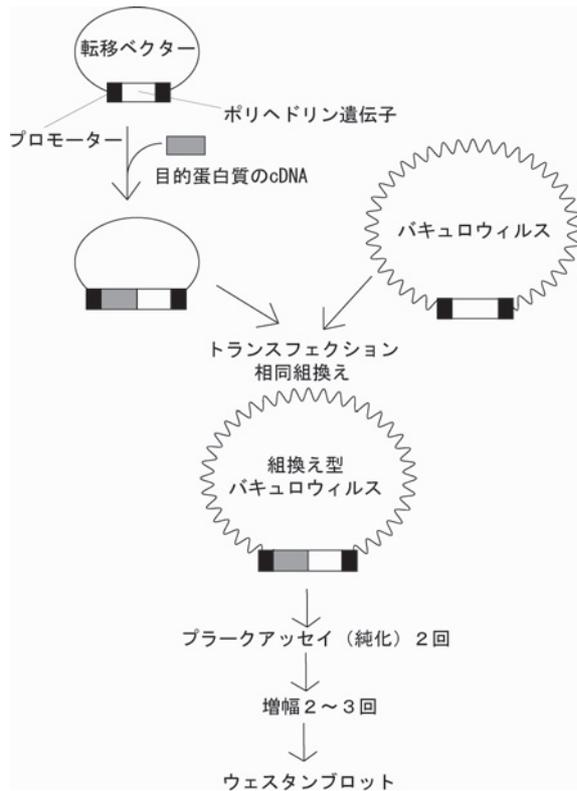


Fig. 2 相同組換えを用いたバキュロウイルスの作製法

地と2種類ある。無血清培地で培養できる事は昆虫細胞の利点の一つである。当研究室では、無血清培地 Sf-900II を使用している。継代培養の際は血清無添加培地で細胞の生育は良好であったが、ウイルスに感染させると、細胞の育成状態が悪くなり、その結果タンパク発現量は減ってしまった。そこで Sf900II に 2% FBS を加えた所、安定的にタンパク量を得ることができた。このように培養条件は発現する蛋白質によって異なる場合があるので、詳細な条件検討が必要である。

3. 組換えウイルスの作製方法

組換えウイルスの作製方法については、各メーカーが種々のキットを販売しており、詳細なプロトコルが添付されているので、実験を始めた方はそれらを熟読されることをお勧めする。ここでは、XOR の発現に用いた、Sf9 細胞内での相同組換えを用いる方法を例としてやや詳しく説明する。

トランスファーベクターの選択は非常に重要である。XDH の場合、pJVP10Z というオリジナルベクターを使用しているが^{5,6}、ほかのトランスファーベクターだと pJVP10Z の 1/10 ほどしか XOR が発現しなかったこともあった。どのベクターが適しているかは実際に試してみるほかはない。

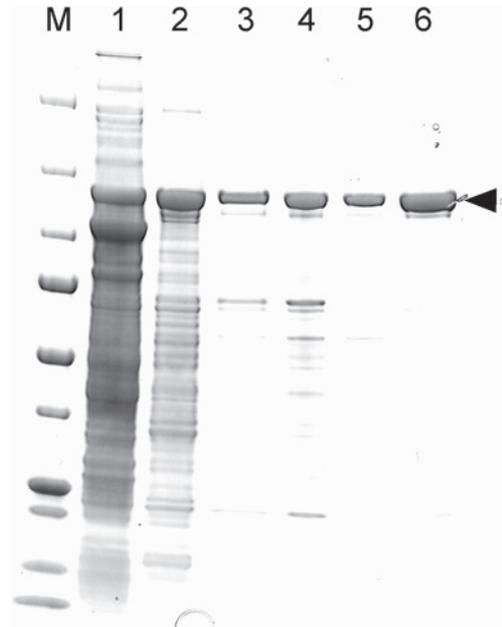


Fig. 3 XOR の精製

M: 分子量マーカー 1: 超遠心後上清 2: DE52 溶出画分 3: リン酸カルシウムカラム溶出画分 4: 葉酸アフィニティカラム洗浄画分 5: 4 をゲル濾過 6: 葉酸アフィニティカラム溶出画分 XOR は矢印で示した。

目的の XOR 遺伝子は、ポリヘドリンプロモーターを有するトランスファーベクター pJVP10Z に組み込み、Novagen の BacVec2000 を用いて相同組換えを行った (Fig. 2)。回収したウイルス液は、プラークアッセイを 2 回行い、純化精製した。トランスファーベクター pJVP10Z は β ガラクトシダーゼ遺伝子を有するため、相同組換えが成功したウイルスのみ青いプラークになり分別が容易である。その後、増幅を二、三回繰り返した後、細胞を回収し、SDS-PAGE、ウェスタンブロットで目的蛋白質を確認することができた。この時点で、ウイルスの力価はおよそ $1 \times 10^7 \sim 10^8$ PFU/mL にはなっている。トランスフェクションから、増幅が終わるまで最短で三週間ほどかかる。

4. 大量発現

酵素を大量発現する際、1L 用のスピナーフラスコを 8~12 個使用している。1L のスピナーフラスコに 300 mL の培地を入れるので、2~3.6L の培養規模となる。Sf9 細胞は 5×10^5 cells/mL で培養を始め、2 日目におよそ 2×10^6 cells/mL になるので、ここでウイルスを感染させる。われわれの研究室では、細胞を一度回収して遠心し、培地を除いた後、細胞ペレットとウイルスを一時間接触させ、濃厚感染させることに

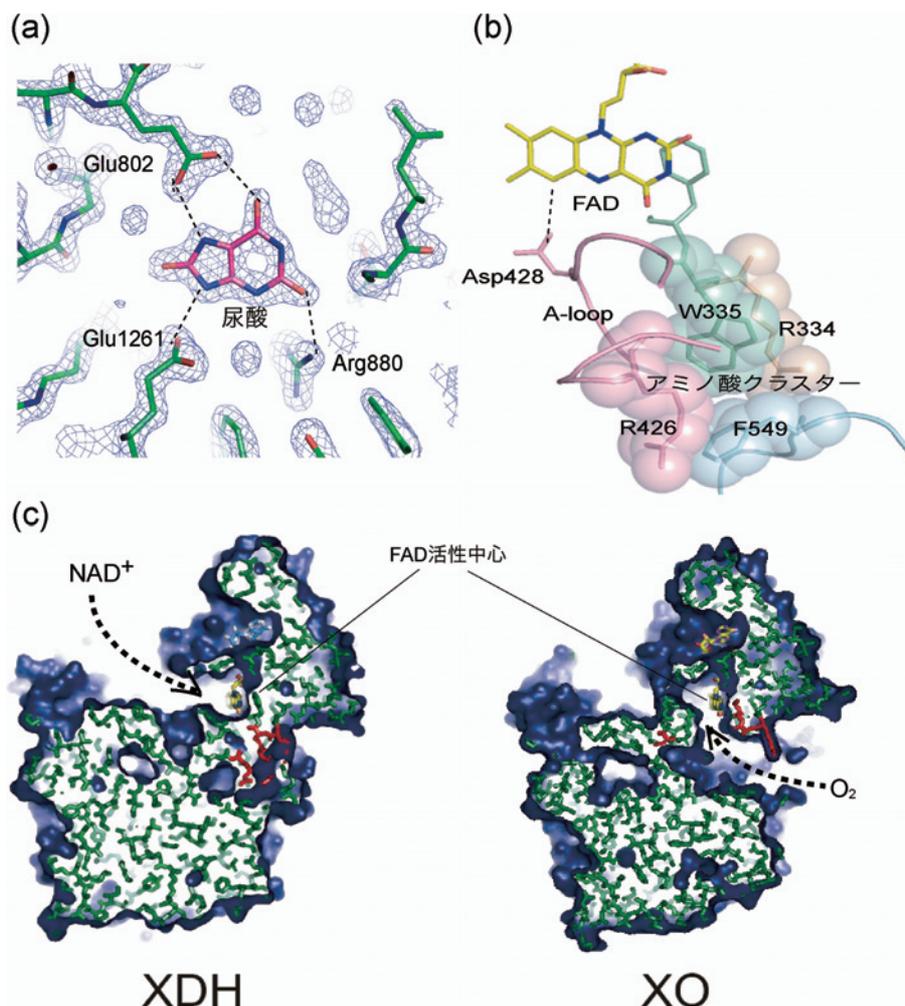


Fig. 4 (a) ラット XOR の尿酸結合部位: ラットデモリブド酵素にはモリブドプテリン補酵素の代わりに、生成物である尿酸が結合した形で精製された。尿酸の結合様式を検討することで、基質キサンチンの反応機構がわかった。(b) ラット XDH の FAD 周囲の構造: FAD 近傍にあるアミノ酸クラスターが FAD 周囲の XDH/XO 変換におけるコンフォメーション変化の中心的役割を果たしていることがわかった。クラスターを構成するアミノ酸を変異させると、アミノ酸クラスターは崩壊し、XO 型に発現する。(c) XDH, XO の FAD 周囲の構造変化: XDH において、基質である NAD⁺ は矢印で示す方向から FAD 活性中心に接近し、結合する。しかし、部分限定分解やジスルフィド結合の形成により、コンフォメーション変化が起こり、XO では NAD⁺ 結合部位が塞がれてしまう。代わりに、酸素が接近できる新たなチャネルが生じる。

よって発現量を増やしている¹。一時間反応後、培地を加え、40~48時間 27℃ で培養する。XOR の場合、補酵素もしくは補酵素の前駆物質である、リボフラビン、FeSO₄、モリブデン酸ナトリウムをそれぞれ所定の濃度加えている。ウイルスに感染した細胞は、増殖は抑えられ、バルーンを示し(風船のように大きく膨らみ)細長い異形の細胞も観察できる。

5. XOR の精製

活性のある XOR 酵素を発現できたものの、補酵素

の取り込みが必ずしも均一ではなく、アポ酵素も混在するため、均一なホロ酵素のみを精製する必要がある。以下に XOR の精製について説明する¹。

遠心し回収した細胞は、ホモジナイズ後、超遠心にて上清画分を回収する (Fig. 3 lane 1)。SDS-PAGE を見ると、XOR が非常に多く発現しているのがわかる。超遠心での上清を DE52 カラム (Fig. 3 lane 2)、カルシウムリン酸カラム (Fig. 3 lane 3)、さらに、葉酸アフィニティカラム⁷にかけて、モリブドプテリンを含む活性型酵素 (モリブド酵素, Fig. 3 lane 6) と、モリブドプテリンを欠いた不活性型酵素 (デモリ

ブド酵素, Fig. 3 lane 4) とを分別する. モリブド酵素は全体の 10% ほどで, デモリブド酵素の方が多 (2~4L の培養で約 4 mg). 活性型モリブド酵素は反応速度論などの機能解析に使用し, デモリブド酵素は, さらにゲル濾過して精製した後 (Fig. 3 lane 5), 結晶化し, X 線構造解析を行った⁸⁻¹⁰.

6. 変異酵素の解析により判明した XOR 酵素の性質

XOR はプリン分解経路の最終 2 段階を触媒し, ヒポキサンチンをキサンチンに, キサンチンを尿酸に酸化する. 哺乳類の XOR は, 生体内では NAD^+ を電子受容体とするキサンチン脱水素酵素 (XDH) として存在するが, 部分限定分解もしくは酵素内ジスルフィド結合の生成により, 酵素を基質とし過酸化水素, または O_2^- を生成するキサンチン酸化酵素 (XO) に変換することが知られている. XO によって生成されるこれらの活性酸素種が, 虚血性再還流障害を初めとする種々の病態の原因という報告¹¹ もあり, XDH/XO 変換メカニズムは医学的にも非常に興味深く注目されている.

昆虫細胞発現系で得られた酵素の X 線結晶構造解析によって Fig. 4 (a), (b), (c) のように活性中心の詳細な情報がわかり, 酵素の反応機構の解明や阻害剤の開発などに非常に有用である. これらの酵素解析の結果を元に, 遺伝子改変マウスを作製し, 活性酸素が生理的にどのような影響を持つのか研究中である.

文 献

- Nishino T, Amaya Y, Kawamoto S, et al: Purification and characterization of multiple forms of rat liver xanthine oxidoreductase expressed in baculovirus-insect cell system. *J Biochem* 2002; 132: 597-606.
- 宮本 力: バキュロウイルス-昆虫細胞系を用いた異種蛋白質の生産. *蛋白質核酸酵素* 1990; 35: 2598-2612.
- Summers MD, Smith GE: A manual of methods for baculovirus vectors and insect cell culture procedures. Texas Agricultural Experiment Station Bulletin No. 1555. 1987.
- 黒田和道: バキュロウイルスによる組換え蛋白質の生産. *蛋白質核酸酵素* 1990; 35: 957-965.
- Ueda A, Kawamoto S, Igarashi T, et al: Human monocyte chemoattractant protein-1 expressed in a baculovirus system. *Gene* 1994; 140: 267-272.
- Vialard J, Lalumiere M, Vernet T, et al: Synthesis of the membrane fusion and hemagglutinin proteins of measles virus, using a novel baculovirus vector containing the beta-galactosidase gene. *J Virol* 1990; 64: 37-50.
- Nishino T, Nishino T, Tsushima K: Purification of highly active milk xanthine oxidase by affinity chromatography on Sepharose 4B/folate gel. *FEBS Lett* 1981; 131: 369-372.
- Kuwabara Y, Nishino T, Okamoto K, et al: Unique amino acids cluster for switching from the dehydrogenase to oxidase form of xanthine oxidoreductase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 8170-8175.
- Asai R, Nishino T, Matsumura T, et al: Two mutations convert mammalian xanthine oxidoreductase to highly superoxide-productive xanthine oxidase. *J Biochem* 2007; 141: 525-534.
- Nishino T, Okamoto K, Kawaguchi Y, et al: Mechanism of the conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase: identification of the two cysteine disulfide bonds and crystal structure of a non-convertible rat liver xanthine dehydrogenase mutant. *J Biol Chem* 2005; 280: 24888-24894.
- McCord JM: Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159-163.

(受付: 2011 年 11 月 14 日)

(受理: 2011 年 12 月 19 日)

不育症患者の心理・社会的状況

横田 美穂

日本医科大学付属病院看護部

The Psychosocial Situation of the Recurrent Pregnancy Loss Patients

Miho Yokota

Department of Nursing Service, Nippon Medical School Hospital

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 31-37)

Key words: recurrent pregnancy losses, psychosocial situation

はじめに

不育症とは、成立した妊娠を流産・死産などで完遂できず、健康な生児に恵まれない症例を指す。近年、マスメディアでも注目されるようになり、一般の人々にも少しずつ認知されるようになってきている。当院でも、不育症専門外来があり、抗リン脂質抗体症候群や凝固系の異常に対して、低用量アスピリン・ヘパリン併用療法を行い、多くの不育症患者が出産している。しかし、患者は妊娠前から病院に通院しているが、その時期に看護師が関わることはほとんどなく、不妊症看護認定看護師が行っている不妊症・不育症相談室を利用する患者も少ない。妊娠し、ヘパリン療法を行うようになってから、自己注射の手技を習得するための教育入院期間中に看護が介入することが多くなった。平山ら¹は、不育症を一言で表すと、「子どもを失うことを繰り返す」体験であり、対象喪失である。患者にとっての喪失の意味や重要性を認め、患者がその悲しみに向き合い、そして乗り越えていけるように援助することが重要であると述べている。杉浦²は、抑鬱、不安、敵意、恐怖症性不安、妄想様観念、精神病性症状、身体化症状、強迫症状、対人過敏の精神症状が流産帰結に与える影響を調べたところ、抑鬱のみが流産の危険因子であったと報告している。以上のことか

ら、不育症患者が健康な心の回復過程をたどり、心理・精神的に安定した状態で日常生活を過ごすことは、次の妊娠のためにも重要である。したがって、患者の悲しみを乗り越え、悲嘆からの回復過程を促すことが必要であると考え、今回の研究を通して、不育症患者の心理・社会的状況を明らかにし、外来においてどのような看護の提供が重要であるのかを考えていきたい。

研究目的：不育症患者の心理、社会的状況について明らかにすることを目的とした。

研究デザイン：記述的探索的デザイン

研究方法

1. 調査時期：平成 21 年 10 月～平成 22 年 1 月
2. 対象：付属病院で不育症治療をし、出産後 1 カ月以上たった褥婦 4 名
3. 調査方法：対象者のプライバシーが保てるような個室で半構成的面接を行った。面接内容は本人の承諾を得て録音し、逐語録に起こした。録音内容は、研究終了後に完全に消去した。
4. 分析方法：質的帰納的分析を行った。
5. 倫理的配慮：研究の目的、方法、面接時の録音について説明し、文書による同意を得られた褥婦のみを対象とした。また、途中辞退の権利、守秘義務につ

いて説明し、同意を得た。

低用量アスピリン・ヘパリン併用療法の概要：排卵後、高温期に入った時点で低用量アスピリンの連日服用を開始し、妊娠35週まで継続する。あわせて、妊娠判定後より、ヘパリンの皮下注射を1日2回、12時間ごとに分娩まで継続する。皮下注射開始時、2泊3日の教育入院にて自己注射手技を習得する。

結 果

1. 対象背景：(1) 対象者の年齢は32歳から44歳であり、平均37歳であった。(2) 流産歴は妊娠4週～妊娠13週間の流産を2回～4回経験しており、平均2.5回であった。(3) 治療方法は4人の対象者すべて、低用量アスピリン・ヘパリン併用療法を行っていた。

2. 心理・社会的状況：面接で得た結果を(1) 不育症が分かる前(2) 不育症の検査・治療中(3) 妊娠・治療中に分類し、カテゴリー化した。面接結果を表1に示す。

考 察

1. 不育症が分かる前

「容易な妊娠とあっけない流産」、「仕方がない流産」、「流産の原因探索」といった内容からなる『妊娠と流産の繰り返し』、『流産手術の恐怖』、『周囲への気遣い』、『泣くこと』、『夫婦での話し合い・人生設計』、『仕事による気の紛らわし』、『同じ経験をした仲間探索』、『外出による気の紛らわし』からなる『悲しみの慰め』、『子どもがいないことへの周囲からの気遣い』、『突然の感情のあふれ』、『自分の行動に対する自責』が抽出された。対象は、結婚してすぐ妊娠したのという容易な妊娠とあっけない流産を繰り返しながら、これ以上傷つきたくないという流産手術に対する恐怖を感じ、次の妊娠に対する不安を抱えていた。そして、悲しみを慰めるために、泣き、夫婦で人生について話し合い、仕事や外出などで気を紛らわしながら、同じ経験をした人をホームページなどで探し、共感し、慰めていた。悲しみを表出する際は、心配させたくないため特に両親には話ができず、夫婦2人で問題解決に取り組んでいた。しかし家族からの2人が仲良かったらそれでいいからという子どもがいないことへの気遣いに気持ちが救われており、家族に自分の気持ちを分かってくれたいという気持ちがあると考えられる。様々な方法で悲しみを慰めていたが、外で妊婦や赤ちゃんを目

にすることで流産体験を思い出し、感情のコントロールができず涙があふれ、何がいけなかったのかと自分の行動や就業環境を責めるような感情が出てきていた。

平山¹⁾は悲嘆や喪の過程の現れ方は個人によって様々であるが、その経験自体は健康な心の働きであり、決して病的なものではないと述べている。悲しみを表出し、感情がコントロールできなくなることは当然のことであると対象、家族へ説明し、その人なりの回復の過程がおくれるように見守っていくことが大切である。また、同じ経験をした仲間を探していることから、対象は孤立や孤独を感じていたと考える。心配をかけたくないため家族ではなく第三者に話をしたいと思っていることから、いつでも相談できる、話しができる不妊症・不育症相談室の存在を、その対象者だけでなく妊娠を考えているすべての人にインフォメーションしていくことが重要と考える。

2. 不育症の検査・治療中

『妊娠から仕事への価値のすり替えによる気持ちの維持』、『専門治療へのこだわり』、『成功体験から安心感を得たい』、『治療への物足りなさ』といった『専門治療へのこだわり』、『正しい知識・教育不足』が抽出された。流産を繰り返すうちに妊娠しにくい年齢となったことで、妊娠をあきらめ、仕事に価値をすり替え自分の気持ちを保とうとしたり、専門治療へのこだわりからホームページなどで専門の病院を調べ、その治療に期待を持っていた。しかし、この治療は妊娠しなければ始まらない治療のため、今の自分にできることが何もないもどかしさから、治療への物足りなさを感じ、染色体検査など十分な知識を持たないまま検査を行っていることも窺えた。

不育症で流産を繰り返すうちに不妊症となり、不妊症治療を始める患者を外来で経験する。妊娠に関しては年齢要素が大きく、治療にも限界がある。また、検査に関して、専門治療へのこだわりから、できる検査はすべてしたいと、実際に内容をよく理解せずに行うこともある。このことから検査・治療に関する正しい情報提供と治療の限界について説明することが大切であると考えられる。そして、治療の成功体験として無事に出産した人たちの実際の声と、治療による苦痛や負担・辛かったことなどの体験談などが治療中の対象に届くような方法の検討が必要と考える。また、必要時不妊症の情報提供もし、タイミング法や妊娠へ向けての身体作りなどの指導も必要であると考えられる。

3. 妊娠・治療中の時期

「治療に対する期待」, 「自己注射の不安と負担」からなる『専門治療への期待と不安』, 『看護師への相談欲求』, 『同じ経験者との接触願望』が抽出された。治療により, 流産をしないという期待と, 毎日同じ時間に注射を行う自己注射への負担と不安があり, その思いを看護師に聴いて欲しい, 相談したいという欲求や, 同じ治療をして無事に出産をした患者から話を聞き安心したいという欲求があった。

自己注射は日常生活の時間の制限となり大きな負担とその副作用である皮下出血や疼痛などに不安を与えていた。2泊3日の教育入院で手技を習得しそれ以降は外来通院となる。そのため, 病棟と外来の連携をとり, 助産師外来, 不妊症・不育症相談室, 母親学級などを通して対象の不安を軽減できるようなかかわりが今後も重要である。また, 同じ治療をしている対象同士が話をできるような場の提供も必要である。

研究の限界

本研究は, 対象者が治療により出産した4名と少なく, 年齢, 流産回数2回の対象が3名であったため, また, 拳児を得られなかった対象がないため, データの偏りがある。

結論

不育症患者の心理・社会的状況を抽出し, それぞれの時期の特徴が明らかになった。その特徴を踏まえそれぞれの時期に応じた正しい情報提供と, 保健指導, 悲しみや不安を表出できるような看護師のかかわりが必要である。

表1 不育症患者の面接結果

(1) 不育症が分かる前

妊娠と流産の繰り返し	容易な妊娠とあつけない流産	<ul style="list-style-type: none"> ・結婚したらすぐできたんですよ。妊娠が, 籍入れて, 12月に入れて4月にはもう妊娠したので, あ, 何だっという感じだったんですけど。最初の子。でも結局流産でだめだったんですけど。 ・そろそろと思っていたら, 1回目がすぐできたんです。高温期がずっと続いている, でも出血してる, 何でだろう, と思って, 病院行ったら, 妊娠したんですが, だめでしたと言われました。体温表つけてなかったら自分でも気づかないくらいで, 5週目ぐらいでした。 ・1回目の妊娠は, ちょっと体調が悪くて, 付き合っている期間は徹底して避妊をしていたので, 結婚してもういいと思っていたら2回目妊娠した。2回目の受診の前に出血して, 止血剤とかうって, 次に受診した時にはもういませぬって言われて, 私の知らないうちにおトイレに行ってる時にそのまま。 ・結婚して1年ぐらいは別に何も特に基礎体温を測るとかはなにもしなくて, 自然にできればといった感じだったんですが, (中略) 排卵チェッカーで排卵チェックをして, その時にタイミングをみていたら, 1回目で妊娠して, ちゃんとしたらすぐできるんだっていうのが1回目にあっただんですけど。ただ, すぐ流産しちゃったんで, 5週ぐらいだったと思います。
	仕方がない流産	<ul style="list-style-type: none"> ・流産した時, そういう風になると思っていなかったんで, 子どもができたならもう無事生まれるみたいな感じだったので, あ, そういうこともあるんだな, その時は悲しいというよりも, そういう事実もあるんだ途中でだめになるんだ。初めてだったのでふ〜んという感じでしたけど。 ・1回目の時, 病院の帰りに泣きながら帰ったんですね。でも, あまり実感はなかったんです。5週目だったので。だから, 2回目の方が辛かったです。1回目の方は泣いたりしましたが, そんなに引きずったりはしなくて, ま, しょうがないなっていう感じで。 ・前かかっていた病院で, その先生が書いていた本を読んでいて, 病院でパンフレットもいただいたので, それに流産に対する現実というのが書いてあって, それを事前に読んでいたので, 年齢的なものとか, 確率的なものを。ま, (流産する確率が) 2割前後とか聞いていたので, しかたないかなと。 ・1回目の時はよくあるというとおかしいですけど, そんなに珍しいことではないっていうふう聞いていたので, そうだなっていう感じでした。
	流産の原因探索	<ul style="list-style-type: none"> ・2回も続いたので, 心配になって検査してもらったんです。そしたら数値が大きいので, 大学病院に行って調べてもらったほうがいいです, と言われて, インターネットで調べて, 有名な先生のところに行き着いたんです。 ・流産4月にして, その秋にまた妊娠はしたんですよ。それで, あ, できるんだと思って。そしたら, またそれもだめで, あ, それで, ちょっと考えないといけないかなと思って, でもその時は, 3回流産したら習慣性っていうって書いてあったので, その時はまだいけるかなと思ったんですよ。2回目時。

妊娠と流産の繰り返り	流産の原因探索	<ul style="list-style-type: none"> ・3回目(妊娠)の時はさすがに年齢が38か9歳になっていたの、ちょっと病院に行こうと思って、不育ではなくて、タイミング見てもらいたくて、(中略)、一応不育と不妊という普通の個人病院みたいなところへ行っただけなんですけど、そこでタイミング計ったのかな。で、排卵の注射して、何時間後っていうやつをやって、それで妊娠して、それでいけるかなと思ったら、12週ぐらいでだめになって、そこでその病院で改めて調べましようとなつて。 ・3回目はさすがに堪えましたよね、もうだめかなみたいな。でも一応調べようかと彼が言ってくれたので、原因がもし分かたらね、とそこで初めて調べたんです。 ・2回目も辛かったね、待って待ってだったからかな。前のときは原因が分からなかったからよくあることかと思っただけど、2回も続くとうしてだろうって。(中略)2回目の流産のあと、本格的に検査して。
	流産手術の恐怖	<ul style="list-style-type: none"> ・約1年後なんですけど、今度は同じ病院だったんですけど、成長とか、胎嚢とかも前回より大きかったりだとか、心音も確認できたので、先生も順調だとおっしゃっていたので、あとは、心音が確認できれば流産の確率もかなり減るっていうのはなんかで読んだり、聞いたりしていたので、自分の中では全然心配してなかったんですね。(中略)先生がその後内診して膈からのエコーをしたら、やっぱり残念ですけど、8週ぐらい、もう忘れちゃったんですけど、それで、手術をするか、自然に出てくるのを待つかということで、なるべく手術をしたくなかったの、じゃ、待ちますということで、もし生まれていれば12週ぐらいの時に、1カ月後ぐらいに自然に出てくるカタチで。 ・普通掻爬の手術とか、なくなった赤ちゃんを出すっていう操作が一般のみたいなんですけど、それを強制的にされなかったことにすごく感謝して、昔の人ってそういうことしてなかったと思うんですね、あと、外国も、自然流産させることが多いって聞いていたので、なるべくだったら、体が納得して出すまで、私はそうしたいと思ってたので、手術って怖い、肉体的にも精神的にも傷つくのもいやだし、台って基本的にいやですよ、みんなそうだと思うんですけど、そういうのがあったんで、これ以上自分の心も身体も傷つけたくない、っていう気持ちがあったんで、人工的な手術をしなかったことにすごく感謝しています。 1回目の手術を受けてからなかなか妊娠しなかったの、手術が悪かったんじゃないかって思ってたので、手術で、傷がついて、妊娠できなかつたらどうしようと思って、やりたくなかつたんですよ。
	泣くこと	<ul style="list-style-type: none"> ・とりあえず泣けば、泣く、泣くしかない、どうだろう、受け入れるしかない。 ・妊婦さん見たら、うらやましいんです、でも、それはしょうがない、割り切らないと外に出れないので、それはちょっと辛いところあるんですけど、あ～妊婦さんだ～とか、赤ちゃん抱いてる人とか見ると、うちの子もあのぐらいなのかな～とか、最初の子はあのぐらいなのかなとか、そういうのはありましたけど、そういう時は家に帰って泣くか、あたるか、泣きたいときは泣く、スカッとしますよね、とりあえず、涙も出なくなれば、次、お腹空いたってね。
悲しみの慰め	夫婦での話し合い・人生設計	<ul style="list-style-type: none"> ・話を聞いてもらったこと、話を聞いてもらって、これからのことどうしようって相談したり、2人でもういいじゃんって言ってきて、子どもがいない人もたくさんいるんだからその時は言ってくれて、そういう人生もあるんだからいいじゃんみたいな、そしたらそうかと思っ、それが一番乗り切れたのかなと思います。 ・やっぱりいろいろなことに意味付けをしていくことで、自分の中で処理していくしかないんで例えば突然私に不幸が来たというわけではなくて、やっぱりそうなるべくして言うたらおかしいんですけど、起きる意味とか、起こってしまったことは仕方がないので、今後どういうふうにするか自分の中に受け入れていこうか、お互い、夫婦間で、夫婦の距離感は大分縮まったと思います。同じ課題じゃないけど、そういう出来事があるって、結局、それを共感できる人って、旦那さんしかいないですよ。 ・2人で話を、言い合いとかもあるけど、話して解決する。仲いいもんじゃないですよ、とりあえず心の内を見せ合って、知り合ってすぐ結婚したので、言い合うとか真剣に物事を相談する機会がなかったので、結婚してからですね、話して、当たって、お互いに我慢しないで、とりあえず思っていることを言うみたいにして解決する。 ・もしできなくて子どもが生まれなかったら2人でどういう生活をしていこうかなというのは話したことはあった。
	仕事による気の紛らわし	<ul style="list-style-type: none"> ・仕事は常勤ではなかったの、体の負担はなかった。1カ月は休んだ。あの一年は図書館の仕事があったよかったです。資格を取ろうと思ってたとき妊娠して、今回も、もし本当に妊娠できなかったらということ考えると、次へのステップとして何かできることと思って資格をとろうと思って調整しようとしたら、妊娠しました。 ・流産したときも仕事してました。考えなくていいじゃないですか、没頭すると、それが一番じゃないかな。 ・1カ月したら仕事に復帰したので、気がまぎれるというか、すごい仕事をしていて良かったと思いました。家にいたらもっと落ち込んでいたと思って。
	同じ経験をした仲間探索	<ul style="list-style-type: none"> ・2回あった時、同じような環境の人いないかなとインターネットでさがして、芸能人の人で、○○ちゃんという人の本を買ってたんですよ。で、読んで、症状が違うから、同じ病気じゃないよなと思ってたんですけど、一応検査したほうがいいと書いてあったので、検査したので、あの本を読んでなかったら、分からなかったと思います。 ・一番は同じ境遇の人に逢いたかった、同じ人が知り合いにいないかなと思いました。(中略)芸能人の本とか、同じ環境の人の本を読んで、あ、この人もそうだったんだと思うようにして、後、インターネットで探して、あ、同じだ～と思って慰めていたかもしれないです。 ・1週間後に入院だったんですよ。その時に、同じ病気の人が入院したんですよ、同じ日に入院して、注射の練習も一緒にして、その方もすごい苦労されていて、最初の入院は暇じゃないですか、3、4時間ずつとしゃべっていて、同じ境遇だったんで、わかるわかるって。

<p>悲しみの 慰めの 気 の 紛 ら わ し</p>	<p>・外に出るようにして、本を読んだり、気晴らしをして、買い物とか、公園とか、化粧品屋さん遊びに行ったり、とかしてました。</p>
<p>周囲への 気遣い</p>	<p>・親にも心配をかけるので言えなかったの、彼に当たっていたのかも知らない。たぶん、友達にも別に言わなかった。言わないっていうか言えない。みんなうまくいっている友達には言えないですね、なんとなく。 ・母親には（流産の話）していないですね。離れているし、心配かけるのもいやだったので、1回目の流産のときは、もう言ったんですけど、2回3回になると、ますます心配するんで、妊娠したっていうのも言わない、安定期になったら言おうかなと思って、安定期になる前に全部だめだったんで、たぶん母親は知らない。その時はね。 ・友達とかにも全然言わなかったですし、やっぱり絶対なってみないと気持ちなんてわかんないと思ったので、友達とかにも言えなかったですし、両親に言うのを遣っちゃうんで言えなかったですし、芸能人の本とか、同じ環境の人の本を読んで、あ、この人もそうだったんだと思うようにして、後、インターネットで探して、あ、同じだーと思って慰めていたかもしれないです。 ・2回目のときは、(中略)人工的に産道を通した方が、私の体的にたぶん楽になるからって、陣痛やって出したんで、そのあと1カ月ぐらい仕事も休んだんですよ。その時のほうがしんどかったです。実家に帰っていて、回りの人が気を遣ってたんで、あんまり気を遣わせたらいけないなというのがあって、あんまり考えないようにしてました。寝てました。泣いてたのは最初の1日2日で、もう考えるのやめようと思って。思い出すと辛くなってきますね。まわりも気にしてるから、自分の気持ちは言えなかったです。</p>
<p>子どもの 周囲から の 気遣い</p>	<p>・主人のお父さんがその時すぐにお見舞いに来てくれて、二人が仲良かったらそれでいいからと言われたことが印象的で救われた。だらだら引きずってはいたけれど(以下略)。</p>
<p>突然の 感情の あふれ</p>	<p>・2回目だったので、ずっと順調だったので、凄くショックはショックだったのと、あと、全然こう気持ちのコントロールができなくなるんですよ。短い期間だったんですけど。あと、歩いててわーっと涙が出てきたりとか、そういう不安定な期間が1カ月くらいあって。 ・悲しくなったり、切なくなるのって人のいる時じゃなくて一人の時なんですよ。ほんとに一人になるとそのことばかり考えて泣いて過ごした。なにかのきっかけで涙が出てきた。地下鉄で赤ちゃんをみて、しばらくしたらぼろぼろ涙が出たり。</p>
<p>自分の 行動に 対する 自責</p>	<p>・分かってて手術をしたのと違って、分からないうちにいなくなっちゃって、トイレに行っちゃったのかな、どこ行っちゃったんだろう、治療でまだお腹にいられるだろうと思ってたので、自分を責めるっていうか何でだろうって切なかったです。この時は仕事をしてたので、寒かったのかなとか何がいけなかったのかとか考えましたね。どんな風だったかな。泣いてたね。もう思い出せないや。悲しかったことは悲しかったし、辛かったし、友達にも話していたので、駄目になっちゃったと言わなければならぬことも辛かった。それは乗り越えられなかった、だからぐずぐずと過ごしてたし、何かにつけては思い出していたような気がするし、何が悪かったんだろうって思ったし、その病院じゃなければよかったんじゃないかと思ったし。</p>
<p>(2) 不育症検査・治療中</p>	
<p>妊娠への きざめと 仕事への 価値の 置き換え</p>	<p>・もう妊娠しない歳になったかと思ったんですけど、ずっと基礎体温つけていたので、分かるじゃないですか。タイミングが。タイミングが合う時はなるべく合わせてたんですけど。妊娠しなくて、で、転職になって、パファリン飲むのもやめたんです。それで仕事に生きようと思ったんです。人工授精とかするのもしやだったんで、結局また受精しても、どうなるか分からないじゃないですか。</p>
<p>専門治療への 期待と不安</p>	<p>・バリバリ仕事をしていたら、突然妊娠が分かって、あわてて彼が調べて、ここに行きなさいって。全部やれることはとりあえずやりなさい。パファリンだけじゃだめだから、ヘパリンも。分かってたんです。私も。さすがに5回も流産とかすると、一応ちょっと調べるじゃないですか。病院も。 ・ここ来た時は、もう6週だったんですが、検査は一応したんです。最初は違う病院に行ってパファリンをもらって飲んで。この病院はヘパリンをやらない病院だったので、彼的にはヘパリンをやって欲しいと、だからここに来たんです。その結果で、ヘパリンをやりましょうということになって。 ・不育症、習慣性流産とか言われて、調べるんだしたら〇〇大がいいと紹介されて行きました。 ・事前に、こちらのHPを見ていたので、アスピリンだけで40%ぐらい、併用で、70~80%ぐらいと知っていたので、個人的なことであれば飲み薬だけで済ませたいって言うのはあったんですけど、私が注射をすることで赤ちゃんが順調ならば、しょうがない。選択の余地がない。 ・自分の意思で調べに行きました。なんか、これ以上繰り返すのいやだなと思ったんで。とりあえず、調べて安心しておこうと思ったら、大学病院に行ってくださいと言われてたんで。で、再検査してもらって、薬を飲み続けなければいけないと、しばらく通っていて、そうこうしているうちに、ホルモンバランスがおかしくなっちゃったみたいで、生理周期がすごいまちまちになっちゃったんですよ。(中略)不妊治療専門の病院に通ってました。友達の紹介で。で、妊娠したら、すぐ来てくださいと言われていたので、すぐ行って。</p>

期待と不安 専門治療への	安心感を得たい 成功体験から	<ul style="list-style-type: none"> ・同じ境遇の人と会いたいというのがあって、(中略)分かったときに無事に生んだ人の話を聞きたい。こういう病気でもちゃんとできるんだよというのを一番最初の段階で知っておきたかったので、一番最初の3日間の入院で、もし、隣の病室で無事に生んだ人がいたら、話とかすごい聞きたいなと今となれば思いますね。 ・経験談とかもっと聞けてたら不安とかなかったかもしれませんね。費用とか、こんな経過をたどっていくっていうのを聞けてたら、よかったかも。
	物足りなさ 治療への	<ul style="list-style-type: none"> ・今思えば、タイミング指導をしてもらえると書いていたんです。生理も順調だったし、タイミングが合っていないだけじゃないかと思っていたから、カウンセリングじゃないけど、もっと自分たちの性生活の相談をして、それから検査と思っていたから、ほんとにこれでいいのかと物足りなかったです。体はなんともないし、自分たちでできることを教えてもらえると書いて期待していたのにという気持ちがありました。 ・アスピリンの期間が長かったら、辛かったと思うけど、それが短かったからよかった。その期間に自分たちができることが、それしかなかったから、もっと何かできることを教えて欲しかったって思うと思います。
教育不足 知識・正しい		<ul style="list-style-type: none"> ・前の病院で、パファリンで大丈夫じゃないって言われたんです。3回目の流産の後、パファリンで治療しながらとっている時に転動になって、違う病院でもう1回検査をしたんです。遺伝子とか全部、そしたら、やっぱりパファリンでいいでしょうと言われて。
(3) 妊娠・治療中		
	流産への不安	<ul style="list-style-type: none"> ・血液検査を受けている時に、看護師さんに妊娠したのはいいんですけど、やっぱり怖いというのがあって、話しているうちに、涙が出てきて(以下略)。 ・超音波検査のたびに、だめって言われたらどうしよう。超音波をするのがいやだった。お腹の上から超音波を見れるようになって、ここまで来れたかと、次に胎動を感じた時に安心しましたね。妊娠中は不安なことはあまり話さず、いいことだけ主人に言っていました。心配かけたくなくて、不安なことを言うと、そうやってしまいそうで。 ・2回目が染色体異常って言われて、原因が分かってほっとしたよね。でも、次もそうなるんじゃないかっていう不安はありました。 ・(ヘパリンを)やり始める前は、この子がまただめになったらどうしようという不安が一番強かった。
期待と不安 専門治療への	自己注射の不安と負担	<ul style="list-style-type: none"> ・今でもこの治療がプラスになっているのかわからないというのがあります。たまたまこのタイミングだったのかって思うこともあるし。(中略)注射が始まってからは、時間を気にして、青ざめていく足を見たり、朝起きたら血だらけだったりして、不安に思った。何度も病棟に電話しました。私だけですよ、こんな。飲み薬は思わなかったけど、注射は負担にならなかったといたらうそになるね。お産が終わって、注射終わったねって言われてほんとにほっとしました。 ・彼的には一刻も早く、という感じだったんですが、私的には、ヘパリンで注射するじゃないですか。それがいやで、自分で注射、え〜、という感じで、パファリンだけでいけるだろと思って、でも、担当してくださった先生が、ヘパリンをしたほうがいいといたので、即、決めました。この結果を見て、注射への期待よりは不安のほうが強かった。
	治療に対する期待	<ul style="list-style-type: none"> ・前は駄目かなってというのが分かったんですけど、なんとなく。今回はなんとなく、大丈夫って思いました。医学的なバックアップもありましたし。 ・治療はうけてほんとによかったね。信じるしかなかったから。 ・注射怖かったけど、やるしかないと思いましたね。医学の力でできるっていうので、ありがたいと思いました。
	看護師への相談欲求	<ul style="list-style-type: none"> ・専門の人を知っていたら、もっと話していたし、話したいと思いますね。 ・やっぱり看護師さんと話ができてたら、先生から聞いたあとすぐに疑問に思ったことを聞けるところがあれば、あの短時間では聞けない時もあるし、いっぱい待ってるし。こんなこと聞いていいんだらうかとかいうことでも看護師さんになら聞けるので。カプロシンを受けると決まった時、〇〇さんが私が担当ですよ、一緒にがんばりましょうと言われて、お顔もしっかり覚えて、私は何か困ったことがあったら、この人に聞けばいいんだって思っていたのに、結局会えなくて。何度か探したんですけど、そのうちそういうものだってあきらめて。 ・血液検査を受けている時に、看護師さんに妊娠したのはいいんですけど、やっぱり怖いというのがあって、話しているうちに、涙が出てきて、その看護師さんに1時間ぐらい話を聞いてもらったんです。で、その後に専門の看護師さんがいるんですけど、〇〇さんと呼んでくれて、そこでまた1時間ぐらい話を聞いてもらって、その時に、人に話を聞いてもらえてすっきりしたんです。うれしいよりも不安のほうが大きくて、また、だめになるんじゃないかって、それを話し聞いてもらえただけですごく楽になって、2時間泣きながらしゃべっただけで、すごいすっきりして、(中略)誰かに話を聞いて欲しいというのがあって、話を聞いて欲しいのは赤の他人のほうがいいですよ。
	同じ経験者との接触願望	<ul style="list-style-type: none"> ・できるんだったら、同じカプロシン治療を受けている人同士で、そういう話ができるとか、そういう機会があれば参加したかもしれない。先生や看護師さんはこの人カプロシン治療しているって分かるけど、来ている患者さんはみんな正常じゃないかって思っているんですね。(中略)同じ経験をした人がいれば、あ、この人もがんばっているんだ、ほかの人もがんばっているんだと、すごく気持ちの中では勇気づけられることもあるんで。そういう場があればもうちょっと安心っていうのがあったかも。

同じ経験者との 接触願望	<ul style="list-style-type: none"> ・同じ境遇の人と会いたいというのがあるが、後半になると、母親学級があつて、同じ病気の人がすごく多くてびっくりして、みなさん同じ回数苦労されていて、年齢も同じくらいなので、もうちょっと早い段階でそういうのがあればよかったなというのがあるが、後半じゃなくて、分かった時に無事に生んだ人の話を聞きたい。こういう病気でもちゃんとできるんだよというのを一番最初の段階で知っておきたかったので、一番最初の3日間の入院で、もし、隣の病室で無事に生んだ人がいたら、話とかすごい聞きたいなと今となれば思いますね。 ・やっぱり同じ経験した人じゃないとわからないっていうのはありますから、不安な気持ちとか話せる人がいなかった。
-----------------	---

文 献

引き起こす。産婦人科の実際 2003; 52: 233-237.

1. 平山史朗ほか：不育症の心理的ケア。産婦人科治療 2001; 82: 567-572. (受付：2011年11月30日)
2. 杉浦真弓：反復流産において抑鬱状態はさらに流産を (受理：2012年1月27日)

—症例から学ぶ—

甲状腺クリーゼの治療中に、甲状腺中毒性ミオパチーと思われる筋力低下が顕在化した1例

武市奈緒美^{1,2} 杉原 仁² 若栗 稔子² 石崎 晃² 中島 泰²
 田村 秀樹² 熊谷 智昭³ 坪 宏一⁴ 田中 啓治⁴ 及川 眞一²

¹日本医科大学大学院医学研究科病態制御腫瘍内科学

²日本医科大学内科学（血液・消化器・内分泌代謝内科部門）

³日本医科大学内科学（神経・腎臓・膠原病リウマチ部門）

⁴日本医科大学付属病院集中治療室

A Case of Thyrotoxic Myopathy during Treatment of Thyrotoxic Crisis

Naomi Takeichi^{1,2}, Hitoshi Sugihara², Toshiko Wakakuri², Akira Ishizaki²,
 Yasushi Nakajima², Hideki Tamura², Tomoaki Kumagai³, Kouichi Akutsu⁴,
 Keiji Tanaka⁴ and Shinichi Oikawa²

¹Department of Pathophysiological Management/Medical Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

²Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

³Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

⁴Intensive and Cardiac Care Units, Nippon Medical School

Abstract

A 30-year-old Japanese woman had received a diagnosis of Graves' disease 3 years earlier and was treated with thiamazole. However, she discontinued treatment by herself 6 months later. She became aware of emaciation, bilateral leg edema, and dyspnea 4 days before admission. Because of a fever of 39 degrees, she walked to a nearby hospital's emergency room. Physical examination on admission showed a clear consciousness, fever, tachycardia, and enlargement of the thyroid gland. Electrocardiography revealed atrial fibrillation. A chest X-ray film revealed bilateral pleural effusions, pulmonary congestion, and cardiac enlargement. Because thyrotoxic crisis was suspected, she received ventilatory support and was given thiamazole, a potassium iodide preparation, and glucocorticoids. However urinary volume was decreased and serum levels of creatinine, creatinine kinase, and myoglobin were elevated. Acute renal failure due to rhabdomyolysis was suspected. The next day she was transferred to our hospital to undergo hemodialysis. Although her condition improved with intensive care, severe weakness of the proximal limb muscles (manual muscle test 0~1/5) was shown. The serum potassium level was normal, but electromyography revealed myogenic change suggesting thyrotoxic myopathy. Muscle strength improved through normalization of thyroid function and rehabilitation, and she was discharged on foot. This case suggests that prompt diagnosis and treatment of thyrotoxic crisis are extremely important because the prognosis of thyrotoxic crisis is extremely poor. Moreover, thyrotoxic myopathy should be suspected when limb muscle weakness appears in Graves' disease.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 38-43)

Key words: thyrotoxic crisis, thyrotoxic myopathy

Correspondence to Naomi Takeichi, Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: kukipomemokamahi@nms.ac.jp

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

はじめに

甲状腺クリーゼとは、甲状腺ホルモン作用過剰に対する生命の代償機構の破綻により複数臓器が機能不全に陥った結果、生命の危機に直面した緊急治療を要する病態をいう。発症すると予後不良で致死率20%以上といわれている。また、バセドウ病にはしばしば筋力低下を伴うことが多く、鑑別診断が重要である。

症 例

30歳女性。3年前にバセドウ病の診断を受けチアマゾール内服加療を開始されたが半年後より自己中断し

ていた。入院3カ月前より体重減少、1カ月前より両下腿浮腫、2週間前より呼吸困難が出現し、4日前より39度の発熱も伴ったため、独歩で近医救急外来を受診した。受診時は意識清明であるも、体温39℃、脈拍120回/分、心房細動(図1)、両側胸水貯留、肺うっ血、心拡大(図2)、甲状腺腫大(図3)を認めた。甲状腺クリーゼに伴ううっ血性心不全を疑われ、人工呼吸器管理および、チアマゾール、ヨウ化カリウムの投与を開始された。しかし乏尿、Crの増加、およびCK、Mbの上昇を認めたため、横紋筋融解症に伴う急性腎障害の合併が疑われた(表1)。集中管理の必要性から第2病日に当院集中治療室へ搬送され、血液透析を含めた全身管理を開始された。

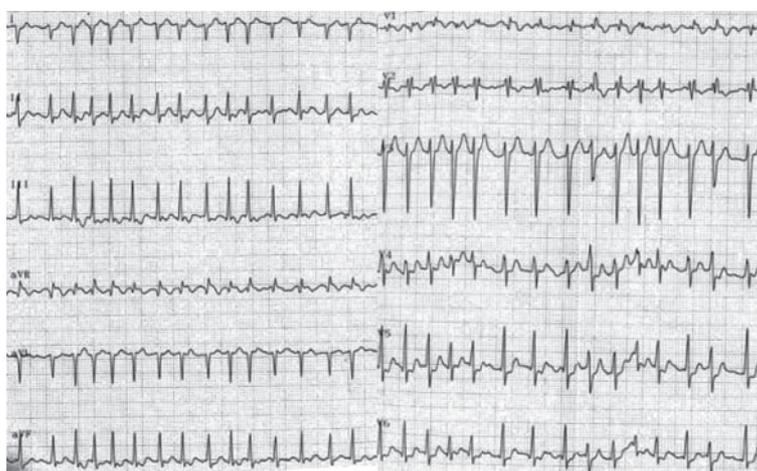


図1 心電図
Tachycardic Afを認める



図2 胸部単純X線写真
両側胸水貯留、肺うっ血、心拡大を認める



図3 甲状腺エコー
びまん性甲状腺腫大、火焰上血流増加を認める

表1 血液検査所見

血算		生化学		甲状腺関連検査	
WBC	19,900 / μ L	LDH	578 IU/L	TSH	<0.005 μ IU/mL
Neu	93.2 %	TP	6.5 g/dL	F-T4	7.36 ng/dL
Ly	3.3 %	Alb	3.2 g/dL	F-T3	25.01 pg/mL
Mono	3.3 %	BUN	42.6 mg/dL	TPOAb	600 μ IU/mL
Eos	0.1 %	Cre	2.56 mg/dL	TgAb	41.6 μ IU/mL
Baso	0.1 %	Na	139 mEq/L	Tg	>800 ng/mL
RBC	368 \times 10 ⁴ / μ L	K	5.1 mEq/L	TRAb (+)	80.8 %
Hb	9.9 g/dL	Cl	102 mEq/L	TSAb	92.2 %
Ht	31.3 %	Ca	6.5 mg/dL		
Plt	13.3 \times 10 ⁴ / μ L	FPG	151 mg/dL		
		FDP	18.9 μ g/mL		
		FIB	345 mg/dL		
生化学		PT/INR	3.40		
T-Bil	3.4 mg/dL	CRP	10.72 mg/dL		
D-Bil	2.9 mg/dL	CPK	7,122 IU/L		
GOT	200 IU/L	Mb	8,599 ng/mL		
GPT	33 IU/L	CK-Mb	23.1 ng/mL		
γ -GTP	33 IU/L	BNP	806.2 pg/mL		
ALP	311 IU/L				

表2 日本甲状腺学会の甲状腺クリーゼ診断基準（第一版/2008年1月25日作成）（文献1より）

〈定義〉

甲状腺クリーゼとは、甲状腺中毒症の原因となる未治療ないしコントロール不良の甲状腺基礎疾患が存在し、これらに何らかの強いストレスが加わった時に、甲状腺ホルモン作用過剰に対する生体の代償機構の破綻により複数臓器が機能不全に陥った結果、生命の危機に直面した緊急治療を要する病態をいう。

〈必須項目〉

甲状腺中毒症の存在（遊離 T3 および遊離 T4 症状の少なくともいずれか一方が高値）

症状

1. 中枢神経症状
2. 発熱（38℃ 以上）
3. 頻脈（130 回/分以上）
4. 心不全症状
5. 消化器症状

〈確実例〉

必須項目および以下を満たす

- a. 中枢神経症状 + 他の症状項目 1 つ以上、または、
- b. 中枢神経症状以外の症状項目 3 つ以上

〈疑い例〉

- a. 必須項目 + 中枢神経症状以外の症状項目 2 つ、または
- b. 必須項目を確認できないが、甲状腺疾患の既往・眼球突出・甲状腺腫の存在があって、確実例条件の a, b を満たす

表3 甲状腺クリーゼの治療法（文献1より）

- ①チアマゾール（メルカゾール[®]）：60～90mg/日 分3
甲状腺ホルモンの合成抑制のため
- ②無機ヨード：ヨードとして100～200mg/日 分3
甲状腺ホルモン放出抑制のため（甲状腺ホルモン投与1時間後に）
- ③ステロイド（ヒドロコルチゾン）：100mgを8時間ごと
末梢での T4 → T3 への変換抑制・相対的副腎不全予防
- ④頻脈コントロール（プロプラノロール[®]）：40～160mg/日
- ⑤その他全身管理としてクーリング、輸液、感染対策を行う

表4 臨床経過

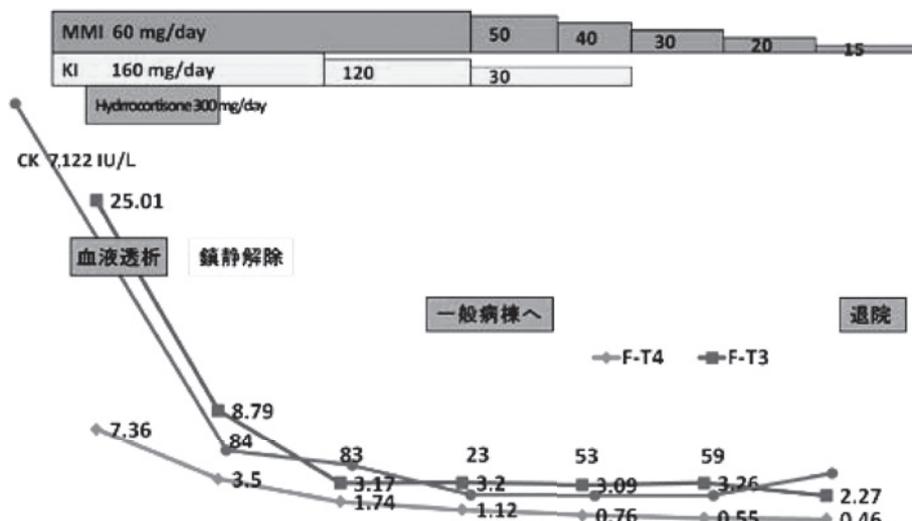
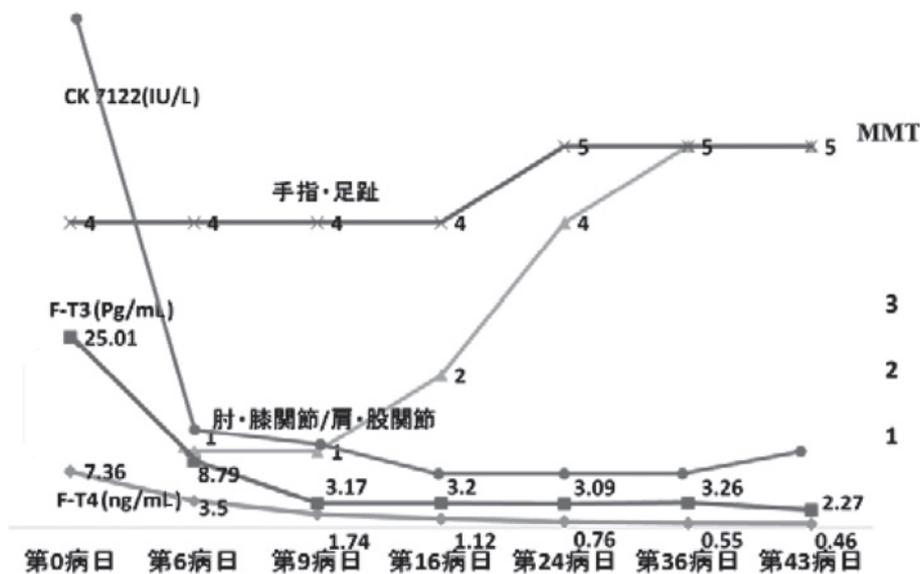


表5 甲状腺ホルモン値と筋力の推移



診断と治療

当院集中治療室入室時、甲状腺クリーゼの診断基準(表2)にて確実例の診断基準を満たしたため、チアマゾール(メルカゾール®)60 mg/日分3、ヨウ化カリウム(ヨードとして)160 mg/日分4に加え、ステロイド(ヒドロコルチゾン)100 mg 8時間ごとの投与を開始した(表3)。治療により意識清明となっ

たが、鎮静薬を中止した第8病日に著明な近位筋優位の四肢筋力低下(MMT 0~1/5)を認め、上下肢の挙上は不能であった。甲状腺機能は第9病日にほぼ正常化した。MMTの改善は2~3/5程度に留まっていた。筋電図により筋原性変化を認め、甲状腺中毒性ミオパチーが考えられた。リハビリテーションにより徐々に筋力は改善し第53病日に自力歩行で退院した(表4、表5)。

症例検討

甲状腺クリーゼは、コントロール不良のバセドウ病患者が感染、手術、ストレスなどを誘因に発症するが、本症例は内服中断によるコントロール不良なバセドウ病に何らかの感染症が加わり発症したと思われる。発症機序は、持続する甲状腺ホルモンの過剰により各種ホルモンへの応答性が変化した状態に感染、外傷などの負荷が加わることでホメオスタシスが破綻するためと考えられているが、詳細は不明で臨床症状に基づいて定義される症候群である。以前は本邦での明確な診断基準は存在しなかったが、日本内分泌学会および日本甲状腺学会の共同により2008年に甲状腺クリーゼの診断基準(表2)¹が作成され、この診断基準を利用して本症例が甲状腺クリーゼであることを診断し、治療(表3)を開始した。甲状腺クリーゼは発症すると予後不良であるため、この診断基準を利用した早期の診断、加療が重要である。

また、本症例では、鎮静薬を中止した第8病日に著明な四肢筋力低下(MMT 0~1/5)を認め、甲状腺機能は第9病日にほぼ正常化した。筋力低下の原因として、表6の疾患を鑑別した。甲状腺ミオパチーの明確な診断基準は存在しないが、バセドウ病の存在に加えて、近位筋優位の持続性脱力があり、血清CK正常な場合可能性は高いといわれている²。発症は緩徐で数週から数カ月に及び、筋電図にて筋原性変化を認め、

甲状腺ホルモン値の正常化に伴い症状は軽快する³。本症例では、第16病日に筋電図(図4)を施行し筋原性変化を認め、甲状腺機能の正常化の後、徐々に筋力は改善したことから、慢性のミオパチーと診断した²。その他、バセドウ病に合併する症候性の周期性四肢麻痺は、アジア人の男性に多いとされ、数時間で回復するものから2~3日間体動できないものまでであるが、本症例では低K血症を認めず、甲状腺機能が正常化した後も遷延したことを考えると可能性は低いと思われる。また、本症例では原因となるようなスタチンなどの内服歴はなく、頭部CTにて特に異常を認めず、入院中にCPKの再上昇を認めなかったことから、薬剤性筋障害、中枢神経障害、筋炎は否定的と思われる。本症例では症状に日内変動もなく特に疑わなかったが、バセドウ病の1%に重症筋無力症が合併(重症筋無力症の6~15%にバセドウ病合併)することを知っておくと今後の治療に役立つかもしれない。

表6 四肢筋力低下の鑑別

- ①周期性四肢麻痺
- ②甲状腺中毒性ミオパチー
- ③重症筋無力症
- ④薬剤性筋障害
- ⑤筋炎
- ⑥中枢神経障害
- ⑦廃用症候群

	At REST		MUP									Max. contraction Interference	early recruitment
			general				1 or 2 samples				normal MUP		
	ins.pot.	spont. act.	high amp.	low amp.	short dur.	poly phasic	Duration (mSec)	Amplitude (μV)	phase	notch			
上腕二頭筋	increase	E.S.	-	-	+	+	4.95 8.45	550 520	1 4	-	+3	full IP	+
短母指外転筋	increase	E.S.	-	-	+	+	4.70 7.90	498 1797	2 3	-	+3	full IP	+
大腿直筋	n.p.	E.S.	-	-	+	-	7.00 5.15	1266 856	4 3	-	+3	full IP	+
前頸骨筋	n.p.	E.S.	-	-	+	+	4.80 6.00	480 2467	4 6	-	+3	full IP	+

図4 筋電図所見

全筋で持続短縮したMUPを認める、MUPは保たれている、早期補充現象あり

診療のポイント：

1. 甲状腺クリーゼの可能性を疑った場合には、診断基準を利用して早期診断、早期加療を行うことが重要である。
2. バセドウ病に四肢筋力低下を来した場合の鑑別疾患の1つにミオパチーを上げる必要がある。

文 献

1. 赤水尚史：甲状腺クリーゼの診断基準と治療. 日本医事新報 2009; 49-53.
2. 田上哲也：甲状腺中毒性ミオパチー. 日本臨床 2006; 319-320.
3. Boyages SC: The Neuromusclar system and brain. In: Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, Lewis E Brarerman, Robert D Utiger (eds). (Eighth Edition). 2000; pp 631-633, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

(受付：2011年10月24日)

(受理：2011年11月16日)

—症例報告—

完全嚢胞型を呈した膵内分泌腫瘍に対して
腹腔鏡下膵体尾部切除を施行した2例山本 一仁¹ 福原 宗久¹ 二見 良平¹ 柏原 元¹ 柿沼 大輔¹
寺西 宣央¹ 張 一光¹ 中村 慶春² 内田 英二²¹北村山公立病院外科, 山形²日本医科大学大学院医学研究科臓器病態制御外科学Two Cases of Pancreatic Pure Cystic Endocrine Tumors Treated
by Laparoscopic Distal PancreatectomyKazuhiro Yamamoto¹, Munehisa Fukuhara¹, Ryouhei Futami¹,
Moto Kashiwabara¹, Daisuke Kakinuma¹, Nobuhisa Teranishi¹,
Kazumitsu Cho¹, Yoshiharu Nakamura² and Eiji Uchida²¹Department of Surgery, Kitamura Public Hospital, Yamagata²Surgery for Organ Function and Biological Regulation, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School**Abstract**

We report two cases of pancreatic cystic endocrine tumors treated by laparoscopic distal pancreatectomy.

Case 1: A 33-year-old woman was found with computer tomography to have a 4 cm cystic tumor and a partially thickened septum in the body of the pancreas. The thickened septum showed enhancement with contrast medium.

We suspected an intraductal papillary mucinous neoplasm or a mucinous cystic neoplasm, and performed laparoscopic distal pancreatectomy and splenectomy. Pathological examination of the resected specimen indicated a well differentiated endocrine tumor of uncertain nature.

Case 2: A 62-year-old woman was found with computer tomography to have a 4 cm cystic tumor and a partially thickened and hypervascular septum in the body of the pancreas.

Suspecting a mucinous cystic neoplasm, a solid pseudopapillary tumor, or a cystic endocrine tumor, we performed laparoscopic distal pancreatectomy and splenectomy. Pathological examination of the resected specimen indicated glucagonoma. Neither woman has had recurrence as of this writing.

We conclude that pancreatic cystic endocrine tumor is characterized by partial thickening and contrast enhancement of the septum. Laparoscopic surgery is a viable treatment for endocrine tumor of the pancreas.

(日本医科大学医学会誌 2012; 8: 44-49)

Key words: cystic endocrine tumor, pancreas, laparoscopic surgery

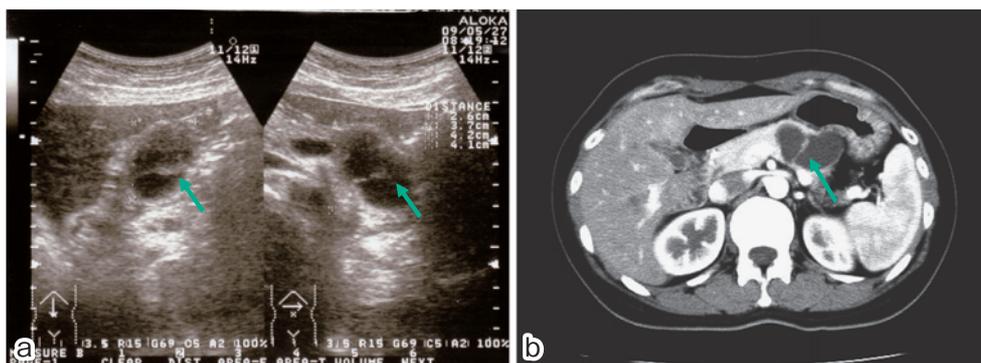


図 1

a : 腹部超音波検査所見

膵体部に約 4 cm 大の嚢胞性腫瘍を認めた。嚢胞壁はやや厚く不均一であった。嚢胞内には部分的に肥厚した隔壁を認めた。

b : 腹部造影 CT 検査所見

膵体部に 4 cm 大の膵嚢胞性疾患を認めた。内部にやや厚い隔壁が存在しその部分には造影効果を認めたが、嚢胞壁の造影効果の有無は壁が薄く不明確であった。さらに主膵管の拡張(約 1 cm)を認めた。

はじめに

膵内分泌腫瘍は全膵臓腫瘍の 1~2% といわれており¹⁾、さらに嚢胞性の形態を呈することはまれである。今回嚢胞性膵内分泌腫瘍に対して腹腔鏡下切除を施行しえた 2 症例を経験したのでここに報告する。

症例 1

患者は 33 歳、女性。主訴は腹痛で当院来院した。腹痛は急性胃腸炎が原因で保存的に軽快したが、原因精査のため施行した腹部単純 CT 検査にて膵体部に 4 cm 大の嚢胞性病変を認めたため精査加療目的で入院した。既往歴・家族歴に特記事項を認めなかった。近親者に内分泌腫瘍の治療既往者も認めなかった。嗜好歴としてアルコールは機会飲酒で、喫煙歴はなかった。

入院時現症：身長 157 cm、体重 57 Kg、BMI 23.1 であった。眼球・眼瞼結膜に貧血・黄疸なし。腹部は平坦・軟で腫瘤を触知せず。神経学的所見も認めなかった。

入院時血液検査所見：血算・生化学検査などにて異常所見を認めなかった。その他各腫瘍マーカー (CEA, CA19-9, DUPAN-2, Span-1) にも異常を認めなかった。

各種画像所見：

腹部超音波検査所見：膵体部に長径 4 cm の嚢胞性

腫瘍を認めた。嚢胞壁は厚く不均一であった。嚢胞内には部分的に肥厚した隔壁を認めた (図 1a)。

腹部造影 CT 検査所見：膵体部に 4 cm 大の膵嚢胞性疾患を認めた。内部にやや厚い隔壁が存在し、その部分には造影効果を認めたが、嚢胞壁の造影効果の有無は壁が薄く不明確であった。さらに抹消の主膵管の拡張を認めた (図 1b)。

隔壁のある膵嚢胞性腫瘍で膵尾側の主膵管の拡張を呈することから Intraductal papillary mucinous neoplasm (以下 IPMN) の混合型または Mucinous cystic neoplasm (以下 MCN) が疑われた。嚢胞内に結節性の病変はなかったが、主膵管が拡張し、若年であることから、今後悪性化する可能性が高いと考えられたため、腹腔鏡下膵体尾部切除術を施行した。

術中所見：体位は仰臥位で固定し、トロッカーは 4 本使用した。腫瘍の右縁は上腸間膜静脈の近傍にまで及んでいたため、膵臓は膵頸部で自動縫合器を用いて切離した。腫瘍は脾動静脈と密に接していたことから、脾動静脈と脾臓を合併切除する方針とした。腫瘍および膵体尾部を右側から周囲より遊離し、最後に脾臓の支持靭帯を切離して切除を終了した。切除臓器は surgical bag に入れて、その中で脾臓を破碎して、臍部のトロッカー挿入創から体外に摘出した。手術時間 5 時間 57 分で出血量は少量であった。

摘出標本の肉眼的所見：嚢胞内は内部に襞状の厚い隔壁を有していたが、結節性腫瘍は認めなかった。嚢胞内容液の性状は黄色であった (図 2)。

摘出標本の病理組織所見：線維性隔壁の内面に薄い

層をなして小型の多角形の内分泌細胞の増殖が認められた (図 3a). 免疫組織染色では, Synaptophysin (3+), ChromograninA (2+), insulin(-), Glucagon (-), somatostatin (-), PP (-), gastrin (-), VIP (-), serotonin (-), ACTH (-), calcitonin (-) で, 高分化型無機能性膵内分泌腫瘍と診断された (図 3b). Ki-67 (+) LI は 1.3% で腫瘍の増殖能は高くなかった.

術後経過: 第 4 病日に経口摂取を開始し, 術後合併症は認められず第 10 病日に退院した. 術後頭頸部の CT を施行したが, 下垂体・副甲状腺に腫瘍を認めず多発性内分泌腫瘍症 1 型の合併は否定された. 現在術後 2 年 1 カ月を経過したところであるが, 再発や転移は認められない.

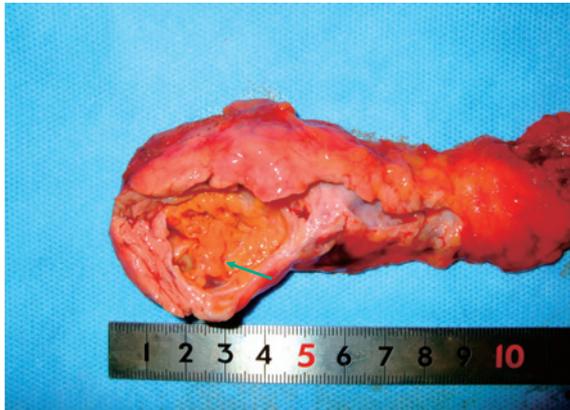


図 2 手術摘出標本のマクロ所見
腫瘍は肉眼的には黄色の腫瘍で, 嚢胞内液は黄色漿液性であった. 嚢胞内壁は不均一で凹凸不正で, 隔壁を有していた.

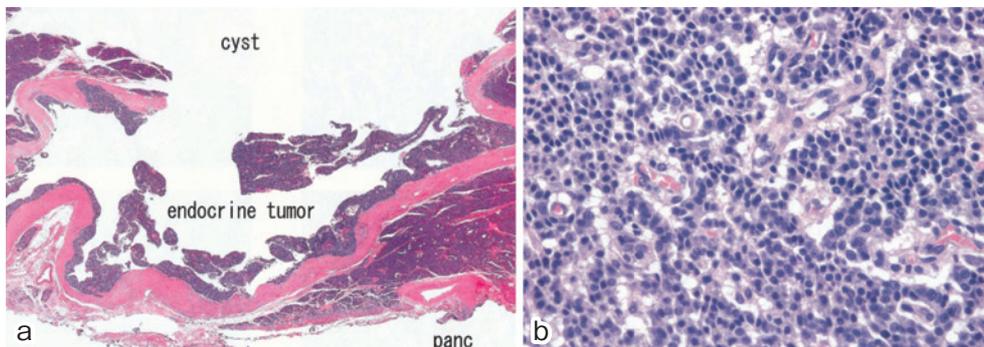


図 3

- a: 病理検査所見 (弱拡大)
繊維性隔壁の内面に薄い層をなして小型細胞増殖を認めた.
b: 病理検査所見: HE 染色強拡大および染色検査
小型の多角形の内分泌細胞増殖が認められた.

症例 2

患者は 62 歳, 女性で主訴はなく, 7 年前から近医で膵尾部の嚢胞性病変を指摘されていたが経過観察されていた. 1 年前には 3.0 cm 大であったが今回 4.0 cm 大に増大したため, 精査加療目的で紹介された. 既往歴として 59 歳より糖尿病があり近医にて投薬治療中であったが, 家族歴は特記事項なし. 近親者に内分泌腫瘍の治療既往者を認めなかった.

嗜好歴としては, アルコールは機会飲酒で喫煙歴はなかった.

入院時現症: 身長 148.5 cm, 体重 46 Kg, BMI 21.0 であった. 眼球・眼瞼結膜に貧血や黄疸はなく, 腹部は平坦・軟で腫瘤を触知しなかった. 神経学的所見はなかった.

入院時血液検査所見: 血算・生化学的検査異常なし. HbA1c 6.3% と軽度上昇. 各腫瘍マーカー (CEA, CA19-9) に異常を認めなかった.

各種画像所見:

腹部超音波検査所見: 膵尾部に長径 4 cm の嚢胞性病変を認めた.

腹部造影 CT 検査所見: 膵尾部に 4 cm 大の膵嚢胞性病変を認め, 薄い隔壁を有しており明らかな造影効果を認めたが, 嚢胞壁自体の造影効果は壁が薄く不明瞭であった (図 4).

MRI 検査所見: 嚢胞内部は T1 強調画像で Low intensity, T2 強調画像で High intensity を呈する嚢胞性病変を認めた. 膵管に異常なし. CT で判明していた嚢胞内の隔壁は不明瞭であった. 隔壁の造影効果も描出不能であった.

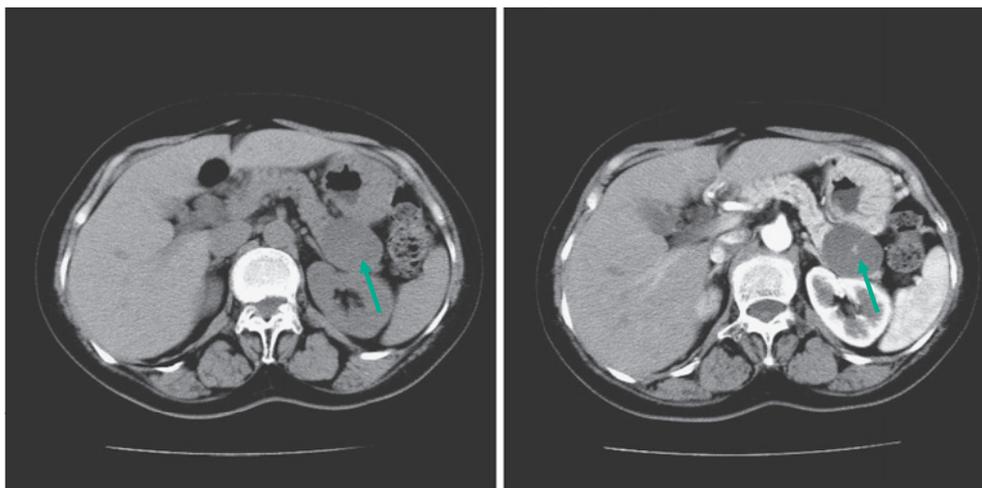


図4 腹部造影CT 検査所見

膵尾部に4 cm 大の膵嚢胞性疾患を認め、薄い隔壁を有していたが、一部の隔壁が肥厚して明らかな造影効果を認めた。



図5 手術摘出標本のマクロ所見

腫瘍は肉眼的には黄色の腫瘍であった。嚢胞壁は薄く切開すると嚢胞内は血性液が充満していた。嚢胞壁内腔は凹凸を呈しており、一部にやや厚い隔壁を有していた(矢印)。

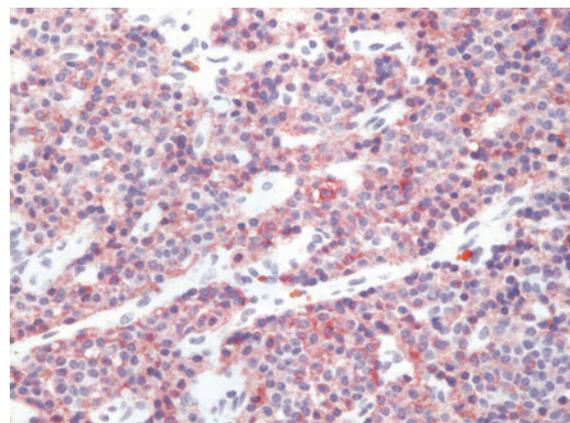


図6 病理所見(グルカゴン染色)

グルカゴン染色にて小型の多角形の内分泌細胞が充実細胞巢状の構造を形成している。内分泌細胞はGlucagonで染色されている。

ERCP 検査所見：主膵管に拡張はなく、膵管と嚢胞に交通はなかった。

以上の画像所見から MCN, 充実成分の乏しい Solid pseudopapillary tumor (以下 SPT) または内分泌腫瘍を疑った。頭頸部の CT を施行したが、下垂体・副甲状腺に腫瘍は認められなかった。上記診断のいずれでも腹腔鏡手術の適応になると判断して腹腔鏡下膵体尾部切除術を施行した。

術中所見：体位は仰臥位でトロッカーは同様に4本で行った。腫瘍は膵尾部に局限していたため、膵臓は膵体部で自動縫合器にて切離した。症例1と同様に、腫瘍は脾動静脈と密に接していたため、脾臓を合併切除した。手術時間3時間50分で出血量は少量であっ

た。

摘出標本の肉眼的所見：嚢胞内は血性液が充満していた。嚢胞内腔に充実性の部分は認めなかった。やや厚い襞状の隔壁を有していた(図5)。

摘出標本の病理組織所見：線維性隔壁の内面に薄い層をなして小型の多角形の内分泌細胞が充実細胞巢状の構造を形成していた。CD56 (3+), Synaptophysin (3+), ChromograninA (3+), insulin (-), Glucagon (2+), somatostatin (-), PP (-), gastrin (-), VIP (-), serotonin (-), ACTH (-), calcitonin (-) で WHO の組織学的分類の well differentiated endocrine neoplasma, benign behavior に該当し、Glucagonoma の診断であった(図6)。Ki-67 (+) の

核はほとんど見当たらなかったため腫瘍の増殖能は高くないと思われた。

術後経過：経口摂取は第4病日に開始し、術後の合併症は認められず第11病日に退院した。現在術後5カ月を経過したところであるが経過良好である。

考 察

近年超音波診断・CTの発達にて膵腫瘍の発見頻度が高まっている。それに伴い膵嚢胞性腫瘍の適切な診断と治療が求められているが、その確定診断は必ずしも容易ではない。もともと膵内分泌腫瘍は膵全体の腫瘍の1~3%といわれており¹、充実性で境界明瞭な血管に富んだ腫瘍であるとされているが、嚢胞性の形態をとる認識はあまりない。しかし、Gohら²によると内分泌腫瘍38例のうち6例に嚢胞形態(16%)を認めており、Bordeianouら³も内分泌腫瘍170例の検討で嚢胞型は29例(17%)を報告しており、全内分泌腫瘍のおよそ15~20%に嚢胞型形態を呈することが示唆される。さらに、多くの嚢胞型内分泌腫瘍は充実性部分を有しているが、今回われわれが経験したようなPure cystic型の形態を呈するものも全嚢胞型内分泌腫瘍の約34%(10例/29例)、全内分泌腫瘍の約5~6%(10例/170例)に存在することをBordeianouら³は報告している。まれではあるが膵嚢胞性腫瘍の鑑別疾患として内分泌腫瘍を考慮する必要があると考えられた。

嚢胞型内分泌腫瘍の特徴は充実型内分泌腫瘍に比してやや大きいこと、有症状例が多いこと、無機能性の内分泌腫瘍が多いこと、非インスリノーマが多いこと、MEN1型の多発性内分泌腫瘍に合併することが多いことが、Bordeianouら³、Buetowら⁴によって報告されている。嚢胞型内分泌腫瘍はVIPoma以外のすべての機能性の内分泌腫瘍に認められており⁴、内分泌腫瘍の種類が嚢胞の成因ではないことが推測された。嚢胞型形態を形成する原因としてTakeshitaら⁵やAbrendtら⁶は腫瘍のCentral necrosisと腫瘍内出血による2つの成因を考えている。そしてDavtyanら⁷、Kimuraら⁸はPure cystic型に近いものでは、嚢胞内部に壊死像がなく淡血性の嚢胞液が貯留していたことを報告している。本症例は2例ともPure cystic型の嚢胞を呈しており腫瘍内腔に壊死性病変を認めず、腫瘍内出血が主な原因であることが推測された。

Pure cystic型の嚢胞を形成するメカニズムについては不明であるが、腫瘍出血によりまず腫瘍近傍に仮性嚢胞が形成され、出血が自然止血後その内腔に腫瘍の

増勢をきたし、薄い線維性嚢胞壁内に腫瘍組織が広がるような像が形成されるのではないかと考察された。

嚢胞型の膵内分泌腫瘍の診断方法についてはLigneauら⁹はほかの嚢胞性疾患(IPMNやMCN)との鑑別がつきにくい、CTで壁の造影効果・嚢胞内嚢胞変化・壁の部分肥厚・多房性が多いことを報告しており、Takeshitaら⁵やAbrendtら⁶は隔壁が血管造影で判明しやすいことを報告している。当院の報告の検討も含めると隔壁のある嚢胞性疾患で、造影CTにて隔壁に造影効果のあるものはPure cystic型の膵内分泌腫瘍を疑い内分泌ホルモン精査をする必要があると思われた。また、Kongkamら¹⁰はEUSガイド下穿刺細胞診にて全例の嚢胞型内分泌腫瘍の診断が可能であったことを報告しており、確定診断の方法として最も期待される。特に小さなサイズの腫瘍の診断法としてはかなり有用であると考えられる。しかし、全例の嚢胞性疾患に対して穿刺をするべきかどうかは、穿孔・出血・播種などのリスクについて検討がさらに必要と思われた。

嚢胞型形態を呈する内分泌腫瘍の予後について、Gohら²は5年生存率87%、Abrendtら⁶は5年生存率96%と良好な予後を報告している。Bordeianouら³も肝・リンパ節の転移の割合は約5~10%でほかの膵充実性内分泌腫瘍と同様に低く、比較的良好な予後であることを報告している。治療法としては、ほぼ報告の全例に外科的切除が施行されており、化学療法や放射線治療を施行された症例は認められなかった。以上の報告から、本疾患の生物学的悪性度は全体に低く、切除が可能であれば比較的良好な予後が期待できると考えられた。

近年膵腫瘍に対する腹腔鏡下手術について、術中の出血量を減少させ、早期の退院を可能にする低侵襲性を示唆した報告が国内外で認められるようになった¹¹⁻¹³。中でも膵内分泌腫瘍に対しては、前述のごとく悪性度が比較的低いことや比較的若年で発症することが多いため、整容性の観点から腹腔鏡下切除のとても良い適応と報告されている^{12,13}。われわれの経験した2例でも、術中出血量はともに少量で、合併症なく術後早期に退院することができた。今後本術式が膵疾患に対する標準的な術式のひとつとして普及していくことが推測された。

文 献

1. Heitz PU, Komminoth P, Perran A et al: Tumor of the endocrine pancreas. In World Health Organization classification of tumors: Pathology and Genetics of tumors of endocrine organs (Delellis RA,

- Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, eds), 2004; pp 117-205, IARC, Lyon.
2. Goh BK, Ooi LL, Tan YM et al: Clinico-pathological Features of cystic pancreatic endocrine neoplasms and a comparison with their solid counterparts. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 553-556.
 3. Bordeianou L, Vagefi PA, Sahani D et al: Cystic pancreatic endocrine neoplasms: A direct tumor type? *J Am Coll Surg* 2008; 206: 1154-1158.
 4. Buetow PC, Parrino TV, Buck JL et al: Islet cell tumors of the pancreas: pathologic imaging correlation among size, necrosis and cysts, calcification, malignant behavior, and functional status. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 165: 1175-1179.
 5. Takeshita K, Furui S, Makita K et al: Cystic islet cell tumors: radiologic findings in three cases. *Abdom imaging* 1994; 19: 225-228.
 6. Abrendt SA, Komorowski RA, Demeure MJ et al: Cystic pancreatic neuroendocrine tumors: Is preoperative diagnosis possible? *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 66-74.
 7. Davtyan H, Niebeg R, Reber HA: Pancreatic cystic endocrine neoplasms. *Pancreas* 1990; 5: 230-233.
 8. Kimura N, Komuro K, Ishizaka M: Multiple endocrine neoplasia type 1-associated cystic pancreatic endocrine neoplasia and multifocal cholesterol granulomas. *Pathology international* 2010; 60: 321-325.
 9. Ligneau B, Lombart-Bohas C, Parteensky C et al: Cystic pancreatic endocrine tumors of the pancreas: Clinical, radiologic, and histopathologic features in 13 case. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 752-760.
 10. Kongkam P, Al-Haddad M, Attasaranya S et al: EUS and clinical characteristics of cystic pancreatic neuroendocrine tumors. *Endoscopy* 2008; 40: 602-605.
 11. Nakamura Y, Uchida E, Nomura T et al: Laparoscopic pancreatic resection: Some benefits of evolving surgical techniques. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 741-748.
 12. Mabrut J-Y, Fernandez-Cruz L, Azagra JS et al: Laparoscopic pancreatic resection: Results of a multicenter European study of 127 patients. *Surgery* 2005; 137: 597-605.
 13. Fernández-Cruz L, Blanco L, Cosa R, Rendon H: Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors? *World J Surg* 2008; 32: 904-917.

(受付 : 2011 年 10 月 4 日)

(受理 : 2011 年 10 月 31 日)

—特集 [低侵襲手術の潮流] —

第21回公開「シンポジウム」

低侵襲手術の潮流

Strive for minimally invasive surgery

腹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

中村 慶春 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

Laparoscopic Pancreatic Resections:
Evolution of Techniques for Standardization

Yoshiharu Nakamura and Eiji Uchida

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

はじめに

内視鏡外科手術は膵臓領域にまで浸透し、諸外国からその有用性を示したものが多くの症例とともに報告されている¹⁻⁴⁾。わが国でも1992年より腹腔鏡下膵切除術の報告があるが、世界的な情勢から2005年以降急速に症例数は増加し、2008年は140例、2009年は190例に行われ、現時点では年間200例を優に超えていることが容易に推測される⁵⁾。それは患者のニーズに応えるためだけではなく、本邦の外科医が腹腔鏡下膵切除術の真の有益性を実感してきていることの表れだと考えられる。

教室では、当院倫理委員会承認後の2004年1月より腹腔鏡下膵切除術を導入し、現在まで腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術、腹腔鏡下膵体尾部切除術、腹腔鏡下膵中央切除術、腹腔鏡下膵腫瘍核出術を合わせて87例に施行し、有用性の高い膵臓の低侵襲手術としてその普及に努めてきた⁶⁻⁸⁾。今回術式の標準化を目指したわれわれの考え方および手術手技の工夫点についてビデオを供覧しながら解説する。

1. 腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術 (Lap-PD)

本術式は、他領域の腹腔鏡下手術と同様に、術中の出血を大幅に軽減することが可能などとも魅力的な術式である^{3,4,7)}。しかし膵頭十二指腸切除術 (PD) は少なくとも3カ所の吻合 (膵空腸吻合、肝管空腸吻合、胃空腸吻合) が必要で、中でも膵液瘻に直結する膵消化管吻合の存在が、PDを腹腔鏡下に施行する際に外科医の技術的・心理的な負担になっていることは明らかである。また開腹のPDと比べ手術時間がやや長くなるLap-PDの術中に、腫瘍細胞が浮遊している可能性のある膵管内の膵液が、切除操作の間に腹腔内に飛散し続けることも、膵管内乳頭粘液性腫瘍などの膵管内に影響を及ぼすタイプの腫瘍性病変ではとても気になる問題である。以上の点を解決できなければ本術式が標準化していくことは難しいと考えている。

【手術手技の工夫】

体位は仰臥位・開脚位で固定する。カメラ助手は患者の脚間に立ち、術者は局面に応じ左側、右側に移動

Correspondence to Yoshiharu Nakamura, Department of Surgery, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: keishun@nms.ac.jp

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

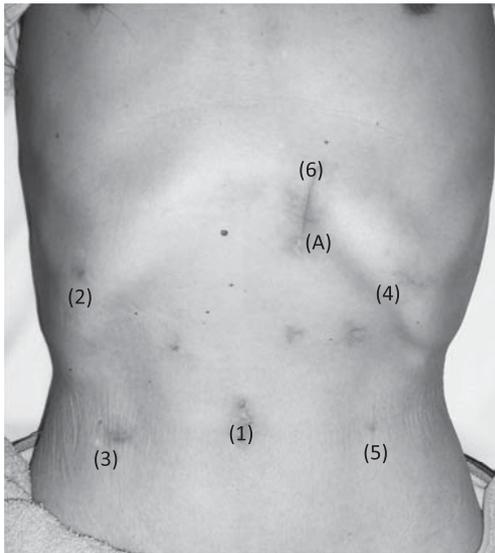


図1 腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術 (Lap-PD) 後の創部写真とトロッカー留置部位
 臍部に open 法で腹腔鏡と自動縫合器を挿入できる 12 ~ 15 mm 径対応のトロッカーを留置する (1)。続いて右鎖骨中線から右前腋窩線上の間で、右肋弓下に 5 mm (2)、臍部の高さに 12 mm (3) を挿入する。左側は鎖骨中線上で、左肋弓下に 12 mm (4)、臍部の高さに 5 mm (5) のトロッカーを留置する。切除臓器は膵切除部の直上に作製する 4 ~ 5 cm の切開創 (A) から取り出し、またその切開創は膵臓、胃、小腸の吻合に利用する。肝管空腸吻合は完全腹腔鏡下に施行する。切開創 (A) には 12 mm 径のトロッカー (6) を装着した手袋を被せ、(6) のトロッカーは肝臓の圧排や、肝管空腸吻合に利用する。

して手術を進めていく。図1に術後の創部所見とトロッカーの留置部位を示した (図1)。

切除操作はすべて腹腔鏡下で施行する。膵頸部と膵体部の背側を切離予定部位より約 3 cm 左側まで、上腸間膜静脈、門脈、総肝動脈、脾動静脈から広く剝離し tunneling を完了する。膵切離は、膵管内の膵液の飛散と膵実質からの出血を防止するために、自動縫合器 (endoscopic linear stapler ; 以下 ELS) を用いて行う。膵切離後すぐに気腹を止め、膵切離断端の直上に 4 ~ 5 cm の小切開創を作製し、創縁保護のため wound protector を装着する。膵断端の両側に 1 針ずつ支持糸を掛け、糸を引き上げると、膵断端は簡単に創部まで引き出される (図 2a)。主膵管に掛っているステープルをモスキートペアンで除去し、主膵管切離部を開口する。そして膵管チューブを主膵管内に留置し、膵液を体外に誘導するため完全に外瘻とする (図 2b)。チューブの反対側は手袋を通し体外に誘導する。手袋法 (glove method) を用いて再び気腹し、完全腹腔鏡下に以降の切除操作を行う。

再建術は、教室における開腹 PD と同様に II 型 (child 法) 再建で、肝管空腸吻合→膵空腸吻合→胃空腸吻合・Braun 吻合の順に吻合していく。肝管空腸吻合は腹腔鏡下に施行し (図 3)、膵空腸吻合と胃空腸吻合・Braun 吻合は、膵切離部直上の小切開創から直視下に行う (図 4)。

以上の手術手技の工夫にて、開腹 PD と同様の手術操作を Lap-PD においても確実に施行することができるのである。

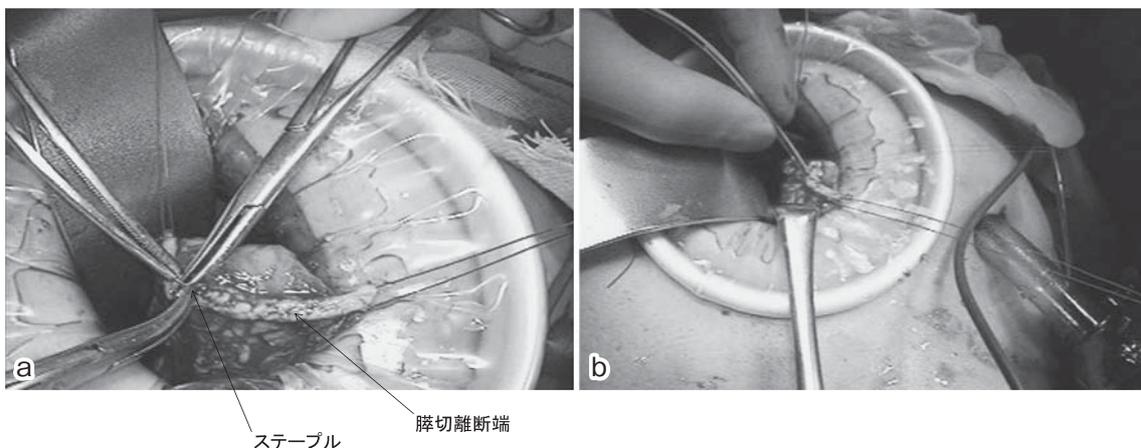


図2 膵切離は膵管内の膵液の漏出と膵実質からの出血を防止するために、自動縫合器を用いて施行する。膵切離後すぐに気腹を止め、膵切離断端の直上に 4 cm の小切開創を作製し、創縁保護のため wound protector を装着する。膵断端の両側に 1 針ずつ支持糸を掛け糸を引き上げると、膵断端は簡単に創部に引き出されてくる。主膵管に掛っているステープルをモスキートペアンで除去し、主膵管切離部を開口する (図 2a)。そして膵管チューブを主膵管内に留置し、膵液を体外に誘導するため完全に外瘻とする (図 2b)。

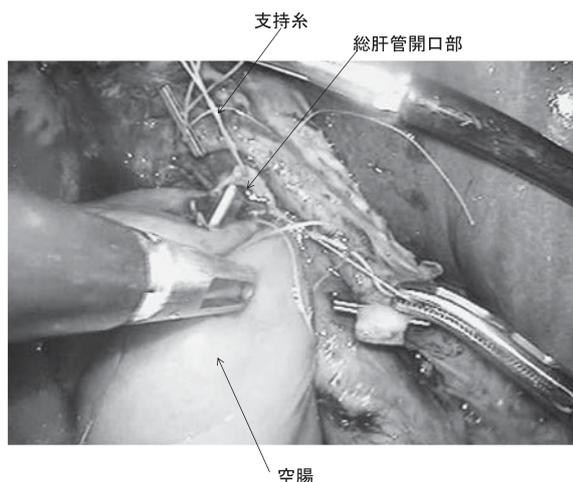


図3 腹腔鏡下肝管空腸吻合

肝管空腸吻合は膵切離断端直上の小切開創からではアプローチしにくいいため、腹腔鏡下に行っている。胆管前壁の中央に支持糸を1針掛け助手にその糸を前方に引かせると、運針の際に胆管口をよく展開させることができる。左側の後壁から4-0 polygalactinにて連続縫合していく。

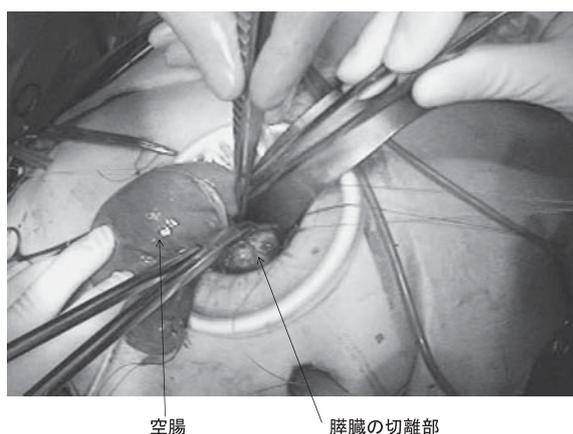


図4 膵空腸吻合

膵切離断端の直上に、切除臓器を体外へ取り出すための小切開創を作製することで、膵臓・消化管への運針を通常の開腹術と同じように直視下で行うことが可能となる。患者の右側に立って小切開創を利用して行う。開腹膵頭十二指腸切除術と同様に膵空腸吻合は柿田変法で、3-0 polygalactin 曲針を用いて結節縫合で end to side に施行する。膵切離断端、主膵管開口部は小切開創まで引き出すことができるため、膵臓への運針は直視下に膵管粘膜吻合を含め無理なく行うことができる。また縫合糸の結紮も直接指で行うことができるため、安心感を持って吻合を遂行していくことが可能である。小切開創を膵切離断端の直上に作製することが、この吻合法の重要なポイントである。

2. 腹腔鏡下膵体尾部切除術 (Lap-DP)

開腹術と比較した成績が、われわれの施設以外からも数多く報告されている術式であり、有意に術中出血



図5 腹腔鏡下膵体尾部切除術後の創部写真
切除臓器は臍部のトロッカー挿入創から、切開創の延長は行わずに脾臓は破碎して取り出している。

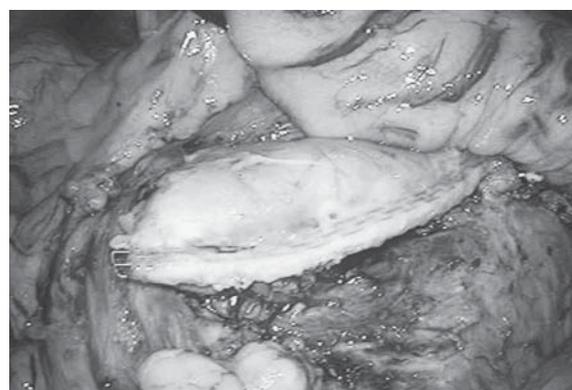


図6 すべての腹腔鏡下膵切除術式において、膵切離には自動縫合器を使用している。切離断端からの出血に対しては、クリッピングと fibrin glue の塗布で対処している。

を軽減し術後在院日数を短縮することができる^{1,26}。またLap-PDとは異なり煩雑な再建術を必要とせず、さらに本術式の良い適応疾患である膵嚢胞性疾患は若年でしかも女性に多く、また膵内分泌腫瘍も比較的若年での発症が多いことから、簡便性と整容性(図5)を兼ね備えた本術式のニーズが全世界的に高まっている。

【手術手技】

トロッカーは4~5本使用する(図5)。切除臓器は臍部のトロッカー挿入創から、切開創の延長は行わずに脾臓は破碎して取り出している。膵切離にはELSを使用し(図6)、膵臓の遊離は、腹腔鏡の視野の軸に逆らうことなく右側から脾門部に向かって行っていく。

3. 腹腔鏡下膵中央切除術 (Lap-CP)

本術式と腹腔鏡下膵腫瘍核出術(Lap-EN)は、低



図7 腹腔鏡下膵中央切除術後の創部写真
Lap-PDの手法と同様に、切除後に左側の膵切離断端の直上に4 cmの小切開創(矢印)を作製することで、開腹術で施行するのと同様の膵消化管吻合を施行することが可能となる。

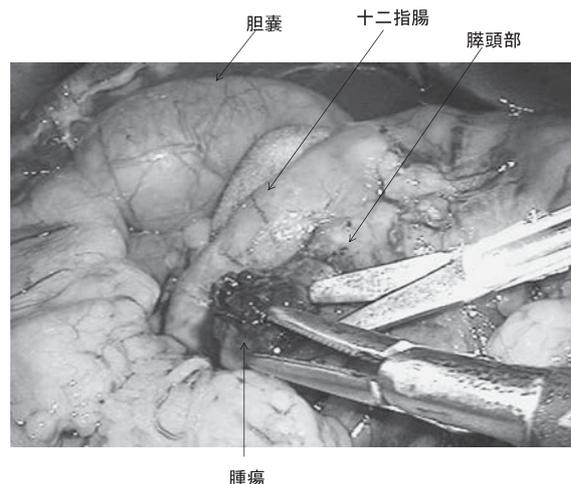


図8 膵外に突出した膵内分泌腫瘍などの低悪性度腫瘍は、腹腔鏡下膵腫瘍核出術のよい適応である。特に膵頭部の腫瘍に対しては、膵頭十二指腸切除術を回避できることから大幅に手術侵襲を低下させることができる

侵襲術式であるだけでなく、膵機能温存効果も併せ持っている。膵頭部から膵体部右側に存在する核出術の適応とならない低悪性度腫瘍(膵内分泌腫瘍や嚢胞性疾患など)に施行する。残存する左側膵と消化管との吻合操作が必要である。Lap-PDの手法と同様に、切除後に左側の膵切離断端の直上に4 cmの小切開創を作製することで、開腹術で施行するのと同様の膵消化管吻合を施行することが可能となる(図7)。

4. Lap-EN

本術式の適応は、膵外に突出した膵内分泌腫瘍などの低悪性度腫瘍で主膵管と接していない場合としている。特に膵頭部の腫瘍に対しては、PDを回避できることから大幅に手術侵襲を低下させることができる(図8)。

おわりに

腹腔鏡下膵切除術の標準化に対するわれわれの考え方および手術手技の工夫について報告した。すべての腹腔鏡下膵切除術式において、内視鏡手術の低侵襲性を損なうことなく外科医が安心して手術を遂行していくためには、常に各術式の特徴と、適応となる疾患の特性に配慮した手術手法の工夫を施すことが必要である。

文献

1. Mabrut J-Y, Fernandez-Cruz L, Azagra JS et al: Laparoscopic pancreatic resection: Results of a multicenter European study of 127 patients. *Surgery* 2005; 137: 597-605.
2. Kooby DA, Gillespie T, Bentrem D et al: Left-sided pancreatectomy: A multicenter comparison of laparoscopic and open approaches. *Ann Surg* 2008; 248: 438-446.
3. Palanivelu C, Jani K, Senthilnathan P, Parthasarathi R, Rajapandian S, Madhankumar MV: Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: technique and outcomes. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 222-230.
4. Kendrick ML, Cusati D: Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg* 2010; 145: 19-23.
5. 内視鏡外科手術に関するアンケート調査—第10回集計結果報告— 12 膵疾患に対する内視鏡下手術について. *日鏡外会誌* 2010; 15: 607-609.
6. Nakamura Y, Uchida E, Aimoto T, Matsumoto S, Yoshida H, Tajiri T: Clinical outcome of laparoscopic distal pancreatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 35-41.
7. Nakamura Y, Uchida E, Nomura T, Aimoto T, Matsumoto S, Tajiri T: Laparoscopic pancreatic resection: some benefits of evolving surgical techniques. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 741-748.
8. Nakamura Y, Matsumoto S, Tajiri T, Uchida E: A safe technique for laparoscopic distal pancreatectomy involving a large cystic tumor. *J Nippon Med Sch* 2011; 78: 374-378.

(受付: 2011年12月12日)
(受理: 2011年12月19日)

内分泌外科領域における低侵襲手術の現状

五十嵐健人 清水 一雄

日本医科大学大学院医学研究科機能制御再生外科学

Current Status of Minimally-invasive Technique in Endocrine Surgery

Takehito Igarashi, Kazuo Shimizu

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

はじめに

内分泌外科が取り扱う臓器は甲状腺、副甲状腺そして副腎である。その領域において手術適応となるものは、腫瘍性病変が主なものであるが、その中には悪性と良性のものが含まれ、良性腫瘍の割合は比較的高く、それらの多くが機能性腫瘍である。外科的な治療で根治する可能性が高く、手術時の合併症を避けることは勿論のこと、低侵襲性に手術をおこなうことは重要である。当科においては3臓器すべてに対して内視鏡手術による低侵襲性手術を試みて治療にあたっている。甲状腺や副甲状腺は1998年より清水¹らが開発した吊り上げ法による内視鏡補助下頸部手術 (Video assisted neck surgery : VANS) にて手術を行っている。また、副甲状腺に関しては局在診断が明確な症例に対し、ラジオガイド下による小切開法による手術も導入している。副腎腫瘍に対する腹腔鏡下副腎摘除術に関しては2002年より本格的に導入し現在のところ、治療法の第一選択肢となっている。それぞれの臓器における手術適応から治療成果につき現状を報告する。

甲状腺疾患

甲状腺内視鏡手術は、1996年、Gagner²により報告された内視鏡下副甲状腺手術の一年後、1997年にYeung³やHuscher⁴によって最初の内視鏡下甲状腺手術が報告された。1998年国内において、初め

て、清水らは吊り上げ法による内視鏡下甲状腺切除術 (VANS法) を、また、石井⁵は前胸壁アプローチ法による内視鏡下甲状腺切除術を報告した。それ以降、国内の各施設から独自の工夫された方法が報告され現在に至っている。当初VANS法は甲状腺良性疾患を対象として始まったが、術式の確立や習熟度の向上により、副甲状腺疾患や甲状腺悪性疾患に対しても適応を拡大している。

VANS法の手術適応

(1) 良性腫瘍

術前穿刺吸引細胞診 (FNA) にて良性から鑑別困難までで片側性の単発性結節性甲状腺腫を適応としている。本術式は視野と手術操作腔の確保が重要なポイントであるために、安全な手術遂行のためには腫瘍径が制限されてしまう。当科でいままで行った良性腫瘍の最大腫瘍径は7.4 cmである。手術時間と腫瘍径の関係を検討して見ると、腫瘍径が5 cmを越えると手術時間や出血量が増える傾向にあることが分かった。技術的には7 cm程度まで可能であるが、低侵襲の観点から腫瘍径は5 cmとしている。

(2) 悪性腫瘍

術式の確立とともに適応を拡大した悪性腫瘍に対しては、治癒切除の観点からリンパ節廓清範囲が問題となる。当初外側区域リンパ節 (D2a) まで予防的廓清を施行したが、通常手術の時間よりやや時間を要すること、通常手術と比較して出血量が多いことなどから



図1 VANS法における切開創とつり上げ法による手術操作腔，側頸部に内視鏡を挿入し視野を確保する。

表1 当科におけるVANS法による手術内訳

甲状腺疾患		540
良性	425	
悪性	87	
パセドウ病	28	
橋本病	1	
副甲状腺疾患		17
原発性	16	
2次性	1	
その他		1

手技的には可能であるが，低侵襲の観点から現在では標準術式としては行っていない。術前診断において甲状腺乳頭癌と診断された場合，腫瘍径が1センチ未満で単発であること，画像診断上リンパ節転移を疑わせるリンパ節腫脹がない症例を適応とし，片葉切除+D1を標準術式としている。また，RET遺伝子異常の遺伝性甲状腺髄様癌に対しては発症前における甲状腺全摘術+D1も適応としている。

(3) バセドウ病

抗甲状腺薬が副作用のために使用できない場合，若年者で抗甲状腺薬が中止できない場合，抗甲状腺薬によってTRAb値が低下しない場合，甲状腺に悪性腫瘍が合併する場合，大きな甲状腺腫，早期に確実な寛解を望む場合，さらに比較的甲状腺腫の小さい，推定重量80g以下の症例を手術適応としている。手術方法としては，術後の再発を完全に抑えるために，甲状腺全摘術，超亜全摘術などがあるが，当科では再発を避けるため甲状腺の残置量は可及的に少なくし，術後甲状腺機能を低下することを目的としている。

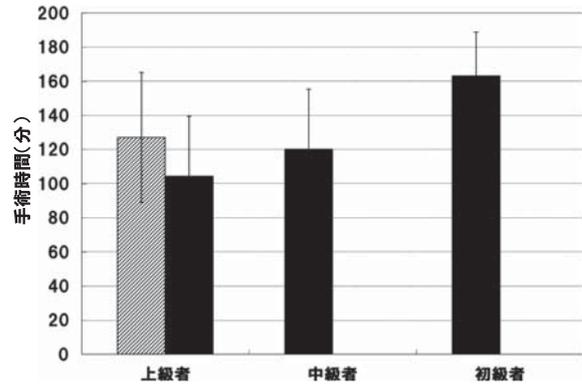


図2 VANS法手術経験と手術時間の関係

上級者は100例以上の手術経験者，“斜線のバー”は初回から30例までの平均手術時間で“塗りつぶしのバー”は31例から100例まで，中級者は38例経験，初心者は17例，それぞれの平均手術時間を示す

VANS法の術式：手技とポイント

(1) 皮膚切開と手術操作腔

皮切は腫瘍側，鎖骨下前胸壁に腫瘍径に応じた斜切開を置く。ここから皮下を剥がしつつ，鎖骨を超えた後前頸部広頸筋下層に入り，前頸部を十分に剝離する。前頸部皮下に1.2mmのKirschner鋼線を2本水平方向に挿入し，これをチェーン付きハンドルで前方へ牽引し，手術操作腔を確保する。次に側頸部に光学視管用5mm切開創を置く。この操作腔作成および光学視管挿入創がその後の手術操作上大変重要である(図1)。

(2) 甲状腺へのアプローチと甲状腺切除

当科での通常手術と同様で胸鎖乳突筋内側縁を頭尾側に切開，肩甲骨と胸骨舌骨筋の間を切離し，甲状舌骨筋を剝離して甲状腺に到達する。最近は胸骨舌骨筋の正中を切離する正中アプローチも行っている。ここでの手技は通常手術とまったく同じであり直視下か鏡視下の違いのみである。この術式の特徴は開放された主切開創から甲状腺まで指が届くところにある。そのため用指操作が可能で通常手術に使用する手術器具を多用することができる。甲状腺の脱転，圧迫・止血，結紮操作，腫瘍の触診，周囲組織との状況把握などはあくまでも通常手術の感覚で行う。反回神経，副甲状腺の確認は必須である。上極の処理は上甲状腺動脈が分岐し甲状腺実質内に分布した後の正常甲状腺組織をわずかに残すよう行う。この操作は上喉頭神経外枝の損傷を防ぐためである。ここが直視下に上喉頭神経外枝を確認し血管処理を行う通常手術と異なる点であ

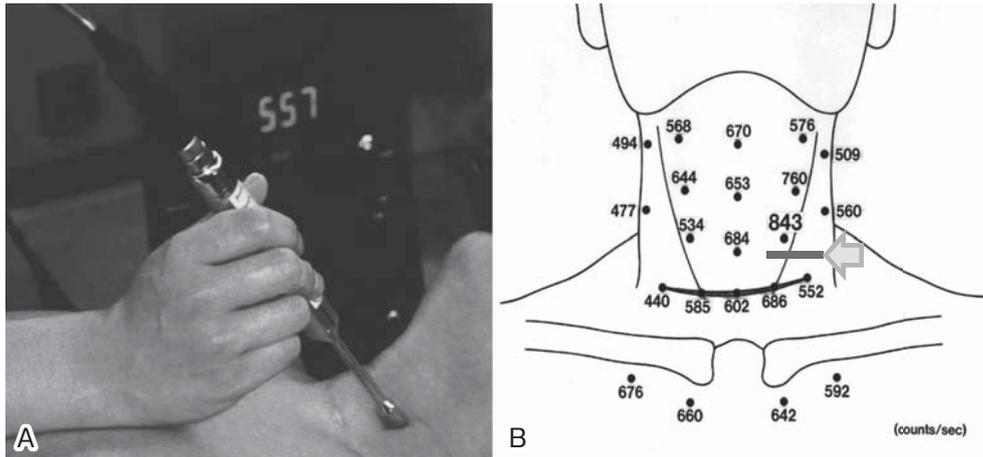


図3 ラジオガイド下副甲状腺手術の術前サーベイの状況
 Aは挿管後体位確保後に頸部をガンマプローブによるサーベイの状況。
 Bは頸部のカウント数を示し、矢印の最高数値の部位の皮膚切開位置。

表2 当科における内視鏡副腎摘除症例の内訳

原発性アルドステロン症	24
クッシング症候群	22
褐色細胞腫	15
非機能性副腎皮質腫瘍	13
ACTH非依存性両側副腎皮質大結節過形成 (AIMAH)	2
リンパ管腫	1
骨髄脂肪腫	1
平滑筋肉腫	1
神経節細胞腫	1

る。甲状腺をペリー靭帯から剝離、峡部で縦断し切除を終了する。止血を十分確認後、切開、切離した筋肉を修復する。皮膚は皮下を吸収糸で埋没縫合後テープ固定のみとしている。十分な止血の下、ドレーンは通常留置しない。

VANS法の結果と成績

2011年9月末までに本術式で経験した症例(表1)は558例でその内訳は甲状腺良性腫瘍425例、甲状腺悪性腫瘍87例、バセドウ病28例、橋本病1例、副甲状腺疾患17例である。当科での甲状腺良性腫瘍に対する手術の45%程度をVANS法で行っている。悪性腫瘍は適応を厳格にしているために約1割程度の施行率である。悪性疾患の取り扱いの場合、患者の整容性要求のあまり、治療効果を低下させてはならない。術後病理診断に基づき適切に通常手術にて追加手術を行うことを術前に十分に説明し納得を得ることが必要である。副甲状腺疾患は後述する小切開法で十分対処で

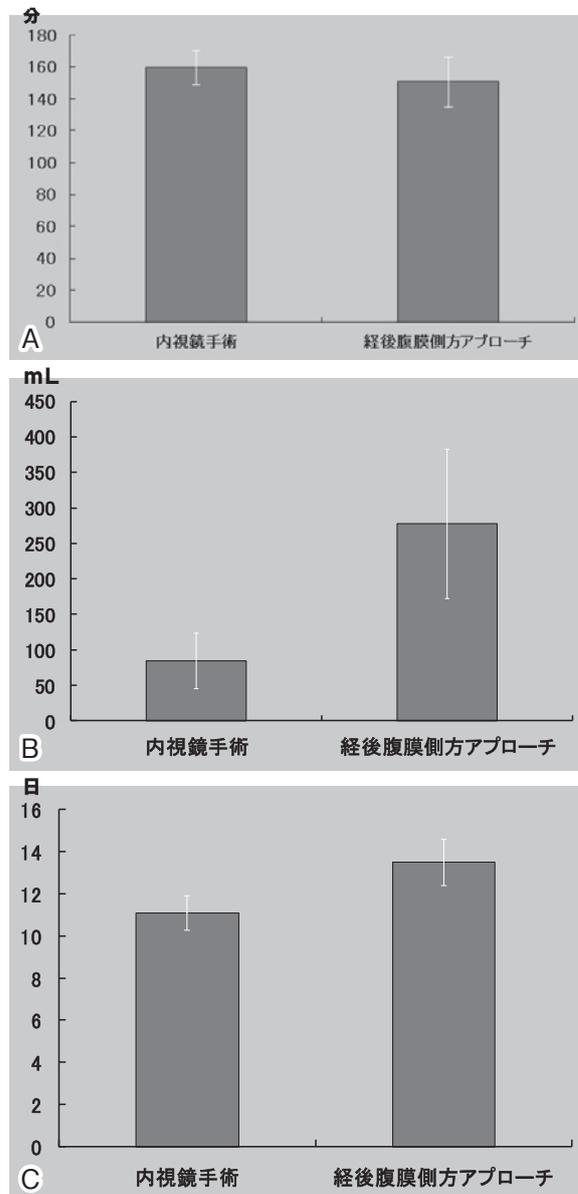


図4 副腎手術における内視鏡手術と通常手術の比較
 Aは手術時間、Bは出血量、Cは術後在院日数を示す。

きるために症例数は限定的である。次に、本術式の習得であるが、通常手術を十分に経験したものであれば容易である。約 30 例の VANS 手術の経験を経ると手術時間は短縮される傾向にある (図 2)。最後に、甲状腺疾患は女性に多く、比較的高頻度で他者の視線が及ぶ前頸部に手術創が入る通常甲状腺手術は整容性の配慮が重要な課題であった。また、頸部の手術は元来手術侵襲の少なく出血量も少ないため、内視鏡甲状腺手術の低侵襲性のメリットは腹部や胸部の手術に比べ少ない。しかし、手術創が V ネットシャツなどの衣類で隠すことができる内視鏡下甲状腺手術は整容性の面より有用性が高く、術後の頸部のひきつれ感の訴えも少なく、手術を受けた患者の満足度は非常に高い。本方法は甲状腺疾患が女性に多い疾患であることより整容性に配慮した方法であり、良悪性を問わず、術後の整容性に関する満足度は大変高い結果を得ている。

副甲状腺疾患

副甲状腺に関しては VANS 法以外にも低侵襲の観点から、責任病変の局在診断がついている症例に対してラジオガイド下手術の試みも行っている。^{99m}Tc-methoxyisobutyl nitrile (MIBI) を術直前に投与し、挿管後体位を取った後に図 3 に示すガンマー線検出プローブにて前頸部を検索し、カウントの高い位置を探し、皮切部位を決める。約 2 センチの小切開にて術中もガンマー線検出プローブを利用しながら皮切から最少到達距離で腫瘍を摘出する。極端に頸部に手術創を気にかける症例以外はラジオガイド下手術を勧めている。

副腎疾患

最後に副腎疾患に関しては、現在、内視鏡手術が外科治療における第一選択となっている。当科では 2002 年より腹腔鏡下副腎摘除術を開始した。導入当初消化器外科医が手術手技の確立を行い、その後に内分泌外

科医が術者として経験を開始した。現在は安定した術式と治療成績となっている。2010 年までの当科における内視鏡副腎摘除術の症例内訳を表 2 に示す。AIMAH や両側副腎褐色細胞腫などの両側性病変では一期的な手術を行っている。図 4 は当科での通常手術の標準術式である後腹膜アプローチと内視鏡手術の比較を示す。内視鏡手術では手術時間はやや伸びるものの、出血量の低下や術後在院期間の短縮、また腹壁癒着ヘルニアなどの合併症の低下、などの有用性が認められている。

まとめ

内分泌外科領域において、甲状腺や副甲状腺に関しては主に整容性の観点から、副腎に関しては低侵襲性の観点から内視鏡手術は大変重要な治療手段である。内分泌外科が取り扱う疾患は適切な手術がなされれば薬物療法より解放され、治癒する可能性が高い。適切な外科的適応を踏まえた内視鏡手術は今後とも大きな役割を果たしていく。当科においてはより安全で確実な手術手技の向上と確立に向けて今後も努力していきたい。

文献

1. Shimizu K, Akira S, Tanaka S: Video-assisted neck surgery: endoscopic resection of benign thyroid tumor aiming at scarless surgery on the neck. *J Surg Oncol* 1998; 69: 178-180.
2. Gagner M: Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1996; 83: 875.
3. Yeung HC, Ng WT, Kong CK: Endoscopic thyroid and parathyroid surgery. *Surg Endosc* 1997; 11: 1135.
4. Hüscher CS, Chiodini S, Napolitano C, Recher A: Endoscopic right thyroid lobectomy. *Surg Endosc* 1997; 11: 877.
5. 石井誠一郎, 大上正裕, 有澤淑人ほか: 前胸壁アプローチ法による内視鏡甲状腺切除術. *日鏡外会誌* 1998; 3: 159-163.

(受付: 2011 年 12 月 15 日)

(受理: 2011 年 12 月 19 日)

一話 題一

チクングニア熱

日本医科大学成田国際空港クリニック

赤沼 雅彦

日本医科大学成田国際空港クリニックでは成田空港検疫所から委託を受け、平成22年5月から黄熱ワクチン接種を実施している。さらに平成22年12月1日からマラリア、デング熱及びチクングニア熱（平成23年2月1日から検疫法改正により追加）の流行地域からの帰国者又は入国者で、発熱のあるこれら検疫感染症疑い患者の採血とマラリア迅速診断キットによる判定を実施している。今回はチクングニア熱について概説し、当クリニックで経験した症例を提示する。

疾患の経緯と疫学

チクングニア熱は蚊に吸血されることによってチクングニアウイルスがヒトへ感染する急性熱性疾患であり、ヒト→蚊→ヒトの感染環を形成する。1952～1953年の流行時にタンザニアで熱性疾患患者から初めてチクングニアウイルスが分離されて以来、チクングニア熱はサハラ以南のアフリカ、南アジア、東南アジアで地域的に流行してきた。2004年以降ケニア沿岸およびインド洋南西諸島でチクングニア熱が再興し、推定500,000人の患者が報告された。さらにチクングニア熱の流行はインドに波及し、2005年以来140万人の症例が報告されている。現在スリランカ、シンガポール、マレーシア、タイ、インドネシア、ミャンマー等に流行が拡大し、現在も継続している¹⁾。イタリア北東部では2007年7～9月の間に205人（死者1人）の患者が報告され、フランス南東部では2010年9月に相次いで2例の国内発生例が報告されている。イタリアの流行ではヒトスジシマカからチクングニアウイルス遺伝子が検出されたため、この蚊によって媒介されたことが証明されている。日本国内にはデングウイルス、チクングニアウイルス両方を媒介するヒトスジシマカが生息しており、その分布北限は東北北部であるためチクングニア熱が流行する可能性は否定できない²⁾。

臨床症状、診断、治療等

潜伏期間は2～12日で、患者の大多数はチクングニア熱と呼ばれる急性熱性疾患の症状を示す。発症すると発熱、関節痛は必発であり、発疹は八割程度に認められる。関節痛は四肢遠位に強く対称性である。その他の症状として全身倦怠、リンパ節腫脹、頭痛、筋肉痛がある。また出血傾向（鼻出血・歯肉出血）や悪心・嘔吐、末梢リンパ節症、羞明、無力症をきたすこともある¹⁾。主な検査所見はリンパ球減少と血小板減少であり、AST、ALTの上昇もみられる。チクングニア熱はデング熱と臨床的に鑑別が難しく、アフリカ、アジアにおける分布域もほぼ一致するため、

確定診断にはRT-PCRによるウイルス遺伝子の検出と血清学的検査（IgM抗体の検出）等が必要となる。特異的治療法は存在せず対症療法のみである。急性期は血中ウイルス濃度が非常に高く吸血した蚊が感染蚊となる可能性は高いので、感染環を成立させないために患者が媒介蚊に刺されないように注意する必要がある。これらをふまえ平成23年2月1日付けで「感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律」で4類感染症全数把握疾患に指定され、同時に検疫法においても検疫対象疾患として指定された。

症 例

当クリニックで経験した症例は、平成21年9月11日インドネシアの農村部に約2カ月間滞在後帰国した35歳NPO職員の男性であった。帰国前夜から発熱と頭痛があり、成田到着後検疫所で申告し、マラリア及びデング熱の迅速検査は陰性で、白血球7,500/ μ L、血小板17.2万/ μ L、CRP 0.4 mg/dL。当クリニックを紹介され受診した。来院時、熱感、食思不振、頭痛を訴えた。マラリア罹患治療歴があった（平成21年3月）。体温39.4℃、その他身体所見に明らかな異常はなく、補液と解熱剤投与で経過観察した。迅速インフルエンザ診断検査は陰性。1,000 mLの補液終了直前に再度血液検査実施し、白血球6,000/ μ L、血小板18.8万/ μ L、CRP 1.4 mg/dL、AST 21 U/L、ALT 30 U/L、LDH 212 U/L、Na/K/Cl 135/3.3/101 mEq/Lであった。この間発汗解熱があり体幹に直径2から5 mmの不整形の発疹が認められたため感染性熱性疾患を疑った。解熱剤（アミノアセトフェン400 mg頓用）を処方するとともに、自宅近郊の感染症科受診を勧め帰宅とした。翌日9月12日東京都立墨東病院感染症科を受診し入院となり、血液からチクングニアウイルス遺伝子が検出されチクングニア熱と診断された。経過良好で9月16日退院となった（都立墨東病院担当医よりの経過報告による）。以上、当クリニックでのチクングニア熱症例である。日本においては平成18年末～平成23年1月までに19例のチクングニア熱輸入症例が報告されている。

ま と め

国内流行を危惧して検疫感染症に本年2月に新たに指定されたチクングニア熱について概説と当クリニックでの経験症例を提示した。

文 献

1. 国立感染症研究所感染症情報センター：病原微生物検出情報月報 2011; 32: 161-162.
2. 国立感染症研究所感染症情報センター：病原微生物検出情報月報 2011; 32: 159-160.

(受付：2011年9月9日)

(受理：2011年9月20日)

—集会記事—

日本医科大学医学会第 21 回公開「シンポジウム」

平成 23 年 6 月 18 日 (土) 14 時～17 時 於 日本医科大学橋桜会館橋桜ホール (2 階)

主題：「低侵襲手術の潮流」

シンポジウム

1. 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

渡辺美千明

日本医科大学産婦人科学

古来、日本人の美德に「忍耐」がある。苦痛を表情に出さず「大丈夫」と答え、手術創部の醜い瘢痕を恥じらい隠す動作が日常的に行われる。そんな時代が日本では長く続いた。

産婦人科の手術患者の年齢は、ほかの外科系診療科に比して概して若い。若年ゆえに手術創部に瘢痕を形成しやすく（特に妊娠中の手術は瘢痕形成が著明となる）、術後、腹腔内癒着が生殖機能に与える影響は無視できない。分娩時の会陰切開や帝王切開手術では同様の手術手技が反復される。激増する若年発症の子宮頸癌は大きな社会問題であるが、根治手術による女性としての生殖機能の廃絶、排尿困難や下肢リンパ浮腫の発症はその後の社会生活を脅かす。手術が有効であるとしても、結果的に患者にとっては強大な手術侵襲となり、術後の生活の質（QOL）を低下させ、女性患者本人の一生を左右しかねない重要なファクタとなる。

すなわち本来、現代の産婦人科手術にこそ、さらに低侵襲・機能温存・整容性が強く求められるであろうことには疑う余地がない。

さて本学の歴代産婦人科学教室には連綿と続く腹腔鏡手技の歴史がある。その潮流を受け継ぎ、従来の開腹術式に対し、より「低侵襲・機能温存・整容性」を目標とする腹腔鏡手技を確立すべく、医局員たちは日々研鑽を積んでいる。

2002年に他科にさがけ導入された、産婦人科内視鏡手術の技術認定制度がある。本年までに全国に200余名、本学からは8名（現存7名）が技術認定を取得した。この制度により、産婦人科手術には「低侵襲・機能温存・整容性」に加えて、「より安全に」という新たな目標が設定された。

本学千葉北総病院では開院以来、細々と腹腔鏡下手術が行われてきた。2003年より麻酔科や手術室スタッフの理解のもと腹腔鏡下手術および子宮鏡下手術の本格導入が行われた。現在までに内視鏡手術技術認定資格を有する医師計3名が交替で勤務し、腹腔鏡下手術および子宮鏡下手術を積極的に導入し普及に努めた。その結果、予定手術のほか緊急手術も含めて対応可能となった。年々手術症例数は増加し、2009年の腹腔鏡下手術128件、子宮鏡下手術11件を最高に、2010年にはそれぞれ112件、10件を数え、近年では婦人科良性疾患手術のおよそ半数を鏡視下に実施している。

千葉北総病院で行われた婦人科腹腔鏡下手術のうち、最も高度なテクニックを必要とする術式は、全腹腔鏡下子宮全摘術（Total laparoscopic hysterectomy, TLH）である。開腹手術のほか腔式手術により子宮全摘は行われるが、TLHでは骨盤内癒着の強い症例であっても十分な観察のもと安全に子宮の摘出が可能となる。

二酸化炭素ガスで腹腔内を満たす気腹法にかわり、ガスをを用いず腹壁吊り上げ法という手法があり、特に妊娠中や呼吸循環動態の不良な高齢者、手指の触診が重要な子宮筋腫核出術あるいは子宮腺筋症の切除術ではきわめて有用である。腹腔鏡下手術の鉗子操作孔の数は通常3ないし4ポート式であるのにかわって、臍底部から単孔式（Single port）腹腔鏡下手術がある。

本シンポジウムでは産婦人科における低侵襲手術の潮流として、おもに千葉北総病院における腹腔鏡下手術への取り組みについて述べる。

2. 泌尿器科領域における腹腔鏡下手術の現状

濱崎 務

日本医科大学泌尿器科学

1994年より当科において精索静脈結紮術・腎摘術など積極的に腹腔鏡下手術に取り組んできた。腹腔鏡の利点は、低侵襲・出血量の少なさ・拡大視野による解剖の理解・モニターによる術者全員の意識統一のしやすさなどが挙げられる。

昨年の当科の実績は、全手術519件のうち腹腔鏡下前立腺全摘術75件、腹腔鏡下腎摘術19件、腹腔鏡下腎尿管全摘術11件、腹腔鏡下副腎摘出術6件、腹腔鏡下腎部分切除術5件、腹腔鏡下精巣静脈結紮術7件、腹腔鏡下後腹膜腫瘍摘出術1件、腹腔鏡下膀胱部分切除術1件、計125件と約25%を腹腔鏡下手術が占めている。

今回紹介させていただく腹腔鏡下前立腺全摘術は、癌の制御のみならず、機能の温存（勃起、尿禁制）、尿路再建を必要とする手術である。

ビデオにて癌の制御・勃起機能温存のための神経血管束の温存法・尿禁制のための膀胱頸部温存、内骨盤筋膜の温存、内骨盤筋膜への膀胱の固定・尿路再建における膀胱尿道吻合などわれわれの工夫を供覧する予定である。

3. 脳神経外科における神経内視鏡手術の発展

喜多村孝幸

日本医科大学脳神経外科学

神経内視鏡手術の歴史

脳神経外科領域における内視鏡手術は、世界的には1910年に泌尿器科医のL'Espinasseにより世界初の脳内の内視鏡手術が行われた。また1922年には米国の脳神経外科のパイオニアであるW. Dandyが脳神経外科医として最初の内視鏡手術を行った。

日本で内視鏡手術が始まったのは1970年頃からで、「脳室鏡」と呼ばれて水頭症や脳室内の脳腫瘍の観察に用いられた。当時は脳の深部に最小限の損傷でアプローチすることが可能で、脳室の観察が容易にできるという点で大変注目された。しかし「光学的な問題できわめてpoorな画像しか得られなかったこと」、「内視鏡手術器具の滅菌処理が不十分で、重篤な髄膜炎を合併することがまれではなかったこと」から、当時発展途上であった顕微鏡手術に脳神経外科手術の潮流が移っていった。その後「新たな内視鏡手術機器の開発」、「滅菌消毒法の改良」が達成され、1990年代になってようやく「安全かつ低侵襲で優れた画像が得られる神経内視鏡手術」が可能となった。またそれと同時に1994年に「日本神経内視鏡研究会」が発足し、2002年から「日本神経内視鏡学会（日本医科大学寺本会長）」に発展改組して、本年11月に「第18回日本神経内視鏡学会」が開催されるまでになっている。

神経内視鏡手術の現状

1) endoscopic neurosurgery：「内視鏡単独手術」といわれるもので、内視鏡の中の操作チャンネルに手術器具を挿入して行う方法である。脳深部の脳室内や脳室周囲の病変、水頭症、先天奇形などの手術の際に行われる方法で、きわめて低侵襲な手術として知られ、いわゆる「Key hole surgery（鍵穴手術）」の代表である。

2) endoscope-controlled surgery：「内視鏡下手術」といわれるもので、顕微鏡手術と同様、内視鏡は見るための道具として用いられ、内視鏡と手術器具を別々に術野に挿入して手術を行う方法である。「内視鏡下手術」は鼻腔からアプローチする脳下垂体腫瘍、頭蓋底腫瘍の手術や、脳内出血に対する血腫吸引術で用いられる方法である。

3) endoscope-assisted surgery：「内視鏡支援手術」といわれるもので、この手術は従来行われてきた顕微鏡手術で術野の死角となる部分を内視鏡で確認することによって、顕微鏡手術の不十分な点を補う目的で内視鏡が使用される。この「内視鏡支援手術」は、脳動脈瘤のクリッピング手術、脳腫瘍（特に聴神経腫瘍）、三叉神経痛・顔面痙攣に対する微小血管減圧術の際に、有用性が高いと評価されている。

講演では、これらの内視鏡手術の代表例を手術ビデオを含めて供覧する。

神経内視鏡手術における当教室の役割

当教室はendoscopic neurosurgery（内視鏡単独手術）、endoscope-controlled surgery（内視鏡下手術）において、症例数、手術レベルにおいて国内をリードする立場にあり、他大学からの手術指導の依頼や手術見学者も少なくない。当教室では、「神経内視鏡や周辺機器」の開発や「新たな神経内視鏡手術」の開発と応用に尽力してきた。また「神経内視鏡手術技術認定制度」の導入および制度改革に深く関わってきた。今後神経内視鏡手術は手術機器およびシステムの飛躍的な発展が期待されており、この分野の研究と臨床の発展を担っていくことがわれわれの使命と考えている。

招聘講演

1. Reduced Port Surgery

森 俊幸

杏林大学医学部外科学（消化器・一般）

手術侵襲そのものを減らす試みは、現在の開腹手術の多くが一般化した19世紀末以来多くの外科医の関心を集めることはなかった。悪性腫瘍に対する拡大切除、臓器移植などが研究推進された時代には Big Surgeon, Big Incision ともいわれ、創の最小化という思想は全くなかった。

内視鏡を体壁経由で体腔内に挿入し観察・処置を行おうとする発想は100年に余る歴史があり、すでに1960年代にドイツでは子宮外妊娠手術が行われている。これらの手術は術者が腹腔鏡を直接のぞき込む必要があり、ほかの手術スタッフが腹腔内画像を共有することは難しかった。1986年に滅菌可能な小型のテレビカメラ（CCD）が開発され、1987年に初めてこれを腹腔鏡に装着しモニターを観察下の胆摘術が行われ状況が一変した。腹腔鏡手術により達成される創の最小化により、手術侵襲が劇的に低減され、早期退院、早期の社会復帰が可能となった。当初手術手技や機器が未完成であったことも一因ではあるが、このアプローチ自体が Small Incision, Small Brain と批判されることも少なくなかった。おおよそ4年の歳月を経て、鏡視下胆摘術は多くの施設で第一選択の治療法として認知されるようになった。また多くの疾患にも内視鏡下手術が応用され、逆流性食道炎治療などでは、パラダイムシフトとも呼べる変化を引き起こした。

内視鏡下外科手術の低侵襲性は、基本的には正常体壁損傷を低減によるところが大きい。現在の形の内視鏡下手術が始まった直後から、ポートの細径化や減数によりさらに術式を低侵襲化しようとする試みの報告は多い。一つのゴールは、正常体壁を全く損傷しない NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) であり、機器や手技の開発が進み、臨床例も報告されている。しかし NOTES の手術器械やテクニックは未熟であり一般の外科医にとり臨床施行のハードルは高い。ポート減数のほかのアプローチは、手術器械挿入経路を1カ所に集中させる単孔式手術であり、1997年の Navarra の報告を嚆矢とする。またスコープや鉗子を細径化する試みも1990年代末より Needlescopic Surgery として発展してきた。2008年から急速に単孔式手術が広まったが、機器も手術手技も現在でも制約が多い。こういった状況の下 Needlescopic Surgery や NOTES などの体壁損傷低減の試みは単孔式手術と相補的であることが再認識された。これらのツールを組み合わせ、体壁損傷を最大限低減化する試みを Reduced Port Surgery と呼ぶ。Small Incision, Big Surgeon の時代が近づいている。

2. さらなる低侵襲化を求めて

安藤 正明

倉敷成人病センター婦人科

「背景」腹腔鏡が臨床応用されて20年以上が経過し、当初検査として始まった腹腔鏡も、この間の光学機器や操作器具の発達と手術技術の向上により、複雑な手術手技を行うのが可能となってきています。適用は拡大されつつあり、当初不可能と思われた婦人科癌の手術や深部あるいは非特異部位の子宮内膜症などの radical excision への適用も可能となりつつあります。また一方では、さらなる低侵襲化をめざした単孔式腹腔鏡手術や NOTES などの新たなアプローチ法、また master-slave 型ロボット da Vinci を用いた robotic surgery など新たな潮流も現れつつあります。本会においてはこれらの流れに視点を置いて、われわれが行ってきた腹腔鏡手術と、新たに導入した低侵襲アプローチ法などを紹介し内視鏡手術の今後の展望を示したいと思います。われわれの腹腔鏡手術の導入は機器が充実してきた比較的最近(1997年)であるため、従来から言われていた鏡視下手術の限界をあまり意識することなく、また周囲からの制約を受けることなく、腹腔鏡手術を開始できました。従来の開腹手術がどこまでこの低侵襲な腹腔鏡下に再現ができるか、また深部への到達能や拡大能などの利点を活かした内視鏡ならではの手術手技が確立できないかなどを課題として、これまで手術に取り組んできました。今、13年が経過し8,000例余りに腹腔鏡手術を施行しましたが、現在では良性疾患手術のほとんどは鏡視下に行うことが可能と考えています。例をあげれば、最も高頻度の子宮全摘術(年間400例以上)は、ほとんどが腹腔鏡下(total laparoscopic hysterectomy)あるいは腔式であり、ここ5年間開腹で行われたのは1.7%となっています。また、この低侵襲手術で最も恩恵を受けるのは最も radical な手術を受ける症例であると考え、良性疾患のみならず、婦人科悪性腫瘍手術にも積極的に内視鏡手術を導入してきました。術後の回復はきわめて早く、痛みが軽度で、社会復帰も早く、また悪性疾患では特に術後治療が必要な際、その遅れを防ぐことにもつながります。さらに、直腸子宮内膜症や尿路子宮内膜症など良性ではあっても広範囲の剝離や切除再建術を必要とする場合にも適応を拡げ、腸管子宮内膜症では double stapling technique や functional end-to-end anastomosis, 尿路子宮内膜症では Boari flap 法, psoas hitch 法などの再建法を腹腔鏡下に再現しました。また最近は minimal access surgery の新たな潮流として注目を集めつつある単孔式腹腔鏡手術や NOTES(経管腔的内視鏡手術)も導入しており、これについても触れたいと思います。腹腔鏡下手術はその拡大能と深部到達能などの優位性から骨盤深部で繊細な操作が要求される骨盤内手術には合理的な手法です。困難な作業環境のもとに複雑な手術を可能とするのは骨盤局所解剖の知識と正確な鉗子操作や腔内縫合であると考えています。効果的なトレーニング、電気機器の知識、新たなエネルギーデバイスの導入、新たな低侵襲アプローチ法やロボット手術の導入などにより、さらに低侵襲手術の適応が拡大され、またさらなる低侵襲手術が開発されることが期待されます。

—JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School

Vol. 78, No. 6 (2011年12月発行)

Summary

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

Tumor Necrosis Factor- α -induced Mononuclear Cell Death May Contribute to Polymorphonuclear Cell Predominance in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Bacterial Meningitis

(J Nippon Med Sch 2011; 78: 360–366)

腫瘍壊死因子- α (TNF- α) による単核球の細胞死が細菌性髄膜炎における脳脊髄液中の多核球優位性発現に寄与する

川上康彦^{1,2} 月本光俊³ 桑原健太郎^{1,4} 藤田武久^{1,5}
藤野 修^{1,6} 小島周二³ 福永慶隆^{1,4}

¹日本医科大学大学院医学研究科小児科学²日本医科大学多摩永山病院小児科³東京理科大学薬学部放射線生命科学教室⁴日本医科大学付属病院小児科⁵日本医科大学武蔵小杉病院小児科⁶日本医科大学千葉北総病院小児科

目的：細菌性髄膜炎 (BM) 急性期における、脳脊髄液中炎症細胞が多核球優位性を発現する機序を、腫瘍壊死因子- α (TNF- α) の作用の面から検討し興味ある知見を得た。

方法：BM 6 症例を対象とし、非 BM 4 症例を対照とした。本研究実施は倫理委員会で承認され書面により保護者から同意を得た。髄液サンプルの TNF- α 濃度を測定し、これらの髄液に、ボランティアから採取した末梢血白血球を単核球 (MN) と多核球 (PMN) とに分離して各々浮遊させ、37°C 10 時間のインキュベート後、生存細胞数 (率) を MTT assay により測定、別途 propidium iodide 取り込みによるアポトーシスをフローサイトメトリー (FACS) により検討した。

結果：BM 6 例の髄液中 TNF- α は、対照 4 例に比較して著明に高値であった。BM 各患児の症例間比較で MN は TNF- α 高値ほど細胞死比率は高 (生存率は低) かった。PMN の生存率は TNF- α 値に依らずほぼ 100% であつた。

た。対照 4 例では MN・PMN ともに生存率はほぼ 100% であった。しかし FACS 解析では BM の髄液中で MN・PMN ともにアポトーシスを検出した。

考察：PMN 比率優位の機序は、白血球が血液脳関門を越えて中枢神経系内に流入の際、接着因子の作用で選択を受けるという仮説が有力であるがこの説に否定的臨床研究もある。TNF 高濃度の髄液に暴露された MN は高率に細胞死し、PMN は残存する今回の実験結果は、PMN 優位の機序のひとつになり得ると考えられた。

Diagnosis of Vertebral Artery Dissection with Basiparallel Anatomical Scanning Magnetic Resonance Imaging

(J Nippon Med Sch 2011; 78: 367-373)

Basiparallel Anatomical Scanning-Magnetic Resonance Imaging を用いた椎骨動脈解離の診断

勝野 亮¹ 小林士郎²

¹網走脳神経外科・リハビリテーション病院

²日本医科大学千葉北総病院脳神経外科

背景・目的：脳梗塞の原因の一つである脳動脈解離に対する適切な診断法に関しては様々な議論がなされている。近年、椎骨脳底動脈の血管外観を評価する Basiparallel Anatomical Scanning-Magnetic Resonance Imaging (BPAS-MRI) が血管病変の把握に有用であるとの報告がある。そこで、われわれは椎骨動脈解離の急性期診断に BPAS-MRI を含めてどのような検査が有用か検討した。

方法：後頸部痛や椎骨脳底動脈領域の脳虚血症状を呈した患者に対して diffusion-weighted, T2-weighted, BPAS-MRI を行い、椎骨脳底動脈の血管や支配領域に異常所見が確認された場合は発症後 3 時間以内に脳血管撮影を施行した。BPAS-MRI に異常所見がなかった場合はラクナ梗塞またはアテローム性血栓性脳梗塞とし、それ以外を動脈解離の疑いと初期診断した。追跡検査の MRI で異常所見に経時的な変化が認められた場合は動脈解離と確定診断した。確定診断した後に急性期に施行された MRI と脳血管撮影を retrospective に検討し、動脈解離の診断に有用な検査を検討した。

結果：22 症例に対して検討し得た。T2-weighted MRI と脳血管撮影の所見での初期診断は 17 例で椎骨動脈解離、3 例でラクナ梗塞、2 例でアテローム血栓性脳梗塞としたが、7 例で確定診断を変更し sensitivity は 85.7% で specificity は 37.5% であった。T2-weighted MRI と BPAS-MRI の所見での初期診断は 13 例で椎骨動脈解離、6 例でアテローム血栓性脳梗塞、3 例でラクナ梗塞としたが、3 例で確定診断を変更し sensitivity は 85.7% で specificity は 87.5% であった。

考察・結果：脳動脈解離の診断には血管内腔だけでなく血管外観を合わせて評価することが重要であり、その方法として BPAS-MRI は短時間で行え非常に有用である。脳血管撮影の代わりに BPAS-MRI を含めた検査での初期診断では specificity の上昇が得られたが、小病変の描出は困難で完全な検査方法でない。したがってさらなる検査方法の検討が必要である。

—JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School

Vol. 79, No. 1 (2012年2月発行)

Summary

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

Sequential Analysis of Myofibroblast Differentiation and Transforming Growth Factor- β 1/Smad Pathway Activation in Murine Pulmonary Fibrosis

(J Nippon Med Sch 2012; 79: 46-59)

マウス肺線維症における筋線維芽細胞分化とTGF- β 1/Smad経路の活性化に関する経時的解析

白杵二郎 松田久仁子 吾妻安良太 工藤翔二
 弦間昭彦

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器感染腫瘍内科学

筋線維芽細胞は組織の線維化において決定的な役割を担っている。しかしながら、筋線維芽細胞分化における細胞内シグナルについては十分に解明されていない。今回われわれは、TGF- β /Smad経路の活性化と筋線維芽細胞分化の関係について *in vivo* および *in vitro* の実験系で検討を行った。マウスのプレオマイシン肺線維症において、プレオマイシン投与後7日目にリン酸化Smad2/3 (p-Smad2/3) は核内に局在したが、 α -平滑筋アクチン (ASMA) 陽性筋線維芽細胞の出現は14日目であった。この14日目には、p-Smad2/3は細胞質に局在していた。

次にマウス肺線維芽細胞株 (MLg2908) を用い、筋線維芽細胞分化とI型コラーゲン発現に与えるTGF- β 1の効果について比較を行った。TGF- β 1処理によりp-Smad2/3は直ちに核内に発現したが、その後になりASMAの細胞質における構造化が見られた。

しかし、Smad2/3がリン酸化された後においても、TGF- β 1はASMAの発現量に対しmRNAレベルでもタンパクレベルでも影響を与えなかった。一方、TGF- β 1はI型コラーゲンmRNAの発現を増加させた。これらの所見より、肺線維症における筋線維芽細胞分化に関する分子メカニズムは複雑であり、TGF- β /SmadによるASMAとI型

コラーゲン発現には違いがあることが示唆された。

Fetal Heart Rate Classification Proposed by the Perinatology Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology: Reproducibility and Clinical Usefulness

(J Nippon Med Sch 2012; 79: 60-68)

日本産科婦人科学会周産期委員会が提唱する胎児心拍数陣痛図の波形分類の再現性と臨床的有用性

林 昌子 中井章人 関口敦子 竹下俊行

日本医科大学大学院医学研究科女性生殖発達病態学

目的：日本産科婦人科学会 (JSOG) 周産期委員会により、分娩中の胎児心拍数波形が5段階 (Level 1~5) に分類され (JSOG分類)、分娩時胎児管理の指針が提唱された。この心拍数波形の分類の再現性と有用性について検討した。

方法：2人の産科医師がJSOG分類と3段階の主観的判断に基づき247の胎児心拍数図を判読し、胎児心拍数図の判読者間・判読者内の再現性を検討した。さらに、96分娩について、JSOG分類と分娩様式や臍帯血pH、アプガースコアとの関連を検討した。

成績：JSOG分類を用いた場合の判読者内の重み付け κ 係数 ($w\kappa$) は0.73と0.77であり、判読者間の $w\kappa$ は0.70であった。主観的分類では判読者内の $w\kappa$ は0.69と0.72であり、判読者間の $w\kappa$ は0.59であった。JSOG分類のレベルは急速遂娩率と有意に関連していたが ($p < .0001$)、レベル5を除くと、各レベルの臍帯動脈血pHに有意差はなく正常範囲に保たれていた。

結論：JSOG分類では判読者内、判読者間とも臨床使用に耐えうる再現性が確認された。また、JSOG分類に基づく分娩時医療介入は児の短期的予後の改善に役立つものと推察された。

— 会 報 —

定例（4月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 平成 23 年 4 月 22 日（金）午後 4 時～午後 5 時 5 分
 場 所 橘桜会館 1 階第一会議室
 出席者 田尻会長，水野副会長，草間，高橋，竹下，古川，
 内田各理事，岡監事，松久，清野，ガジザデ，
 上村各施設幹事，安武，原口，新谷，桂各会務幹事
 以上 16 名
 委任出席者 寺本副会長，清水，片山両理事，檀監事，
 永井，儀我，石橋，飯島，相本，佐藤，鈴木，
 小林各施設幹事，吾妻会務幹事 以上 13 名
 欠席者 弦間理事，植田，玉井両施設幹事，黒瀬会務幹事
 以上 4 名

確認事項

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

報告事項

1. 前回（1月）定例医学会役員会開催後の活動報告確認
 草間庶務担当理事，高橋学術担当理事，古川会計
 担当理事，内田編集担当理事より標記定例医学会役
 員会開催後の活動報告がなされた。
 水野副会長より B 会員制度ができて 1 年経過する
 ので，事務局で会員増加のためにアナウンスして欲
 しい旨，要望された。

審議事項

1. 監事の委嘱について
 田尻会長より，医学会理事・監事に基礎科学の教
 職員が委嘱されていないことから，生物学・岡 敦
 子教授を監事として医学会会則第 6 条 6 項により選
 出されたことが報告され，了承された。
2. 第 79 回総会一般演題募集要項（運営）について
 高橋学術担当理事より，演題募集・運営について説

明がなされ，検討した結果，提案どおり了承された。

3. 平成 23 年度医学会奨学賞候補者募集（案）について
 高橋学術担当理事より，候補者募集（案）が提示
 され，文言を一部修正のうえ，了承された。
4. 医学会細則について
 水野副会長より，医学会細則の一部改正について
 提案され，了承された。
 また，田尻会長より今後の検討事項として，1) 研
 究技術員，放射線技師等細分化されている点，2) 付
 属 4 病院にまたがっている点から，どのようにして
 代表者を決定するか，案を考えて欲しい旨，要望さ
 れた。
5. その他
 1) 田尻会長より，シンポジウム・総会における係員
 を従来本学の山岳部学生に依頼していたが，人員
 確保が困難であるため，本学学生全員を対象とし
 て募集することについて提案され，了承された。
 なお，役員から本学以外の学生を雇用した場合に
 ついて質問が有り，移動距離の問題，開催内容の
 充実度について事務局より説明がなされ，本学の
 学生を対象とすることとした。
- 2) 田尻会長より，定年退職教授記念講演会・同記念
 パーティーの対象者が平成 23 年度・24 年度とも
 7 名おり，従来どおり橘桜ホール及び講堂での開
 催が収容人員の関係で困難であることの報告がな
 された。予算や本学からの利便さを考慮した上で
 何か良い案があれば，田尻会長又は事務局に連絡
 して欲しい旨，要望された。

以上

議事録署名人 松久 威史

議事録署名人 清野 精彦

定例（7月）日本医科大学医学会役員会議事録

日時 平成23年7月22日(金)午後4時～午後5時20分
 場所 橘桜会館1階第一会議室
 出席者 田尻会長, 清水, 高橋, 片山, 竹下, 古川各理事,
 岡, 檀両監事, 儀我, 石橋, 飯島, 植田, 鈴木,
 松久, 清野, ガジザデ, 上村各施設幹事, 原口,
 新谷, 桂各会務幹事 以上20名
 委任出席者 水野, 寺本両副会長, 草間, 内田, 弦間各理
 事, 永井, 相本, 佐藤, 小林各施設幹事, 安武,
 黒瀬, 吾妻各会務幹事 以上12名
 欠席者 玉井施設幹事 以上1名

議事に先立ち, 議事録署名人としてガジザデ・上村両施設幹事が指名された。

確認事項

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

報告事項

1. 前回（4月）定例医学会役員会開催後の報告事項確認
 清水庶務担当理事, 高橋学術担当理事, 古川会計担当理事, 編集担当理事が欠席のため竹下学術担当理事より標記定例医学会役員会開催後の活動報告がなされた。

審議事項

1. 第79回医学会総会・業務報告（案）について
 清水庶務担当理事から第78回医学会総会の運営について説明され, 検討の結果, 総会次第のとおり実施することが了承された。また, 業務報告の2. 第21回公開「シンポジウム」の倉敷成人病医療センター副院長の安藤正明先生の名前が漏れていたため, 記載することになった。

2. 平成22年度収支決算報告について

古川会計担当理事から平成22年度医学会収支決算報告があり, 檀監事より監査の結果, 問題なかった旨, 報告がされた。収支決算報告について, 審議した結果, 総会に提出することが了承された。

3. 平成24年度医学会予算（案）について

古川会計担当理事から平成24年度医学会予算（案）について説明があり, 審議した結果, 会合費は数年実績がないので計上しないこととし, その分の30,000円は予備費に計上することになり, 予算（案）を修正のうえ, 総会に提出することになった。

4. 定年退職教授記念講演会・記念パーティー会場について

定年退職教授が平成23年度7名, 平成24年度11名と対象者が多く, 本学の施設で開催するのが収容人数の関係で大変厳しいことから, 本学近隣の施設なども含め審議した結果, 平成24年度は11名の対応があることを踏まえて, 平成23年度は東京ガーデンパレスで開催することになった。

5. その他

- 1) 総会展示発表における基礎配属学生年会費について
 基礎配属の指導教員より学生が総会で発表する場合の年会費（1,500円）の免除要請があった旨, 報告された。種々検討した結果, 従来どおり, 徴収することとなった。また, 臨床配属研究報告の学生も同様に徴収することとなった。
- 2) 次回の医学会役員会は10月28日（金）午後4時から開催することになった。

以上

議事録署名人 モハマッド ガジザデ

議事録署名人 上村 尚美

誓約書・著作権委譲書

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

論文名

氏名（自署）

日付

No.1

No.2

No.3

No.4

No.5

No.6

No.7

No.8

No.9

No.10

注：著者は必ず全員署名して下さい。

日本医科大学医学会雑誌（和文誌）論文投稿規程

1. 日本医科大学医学会雑誌（和文誌）は基礎、臨床分野における医学上の業績を紹介することを目的とし、他誌に未投稿のものでなければならない。
2. 本誌への投稿者は原則的に日本医科大学医学会会員に限る。ただし、依頼原稿についてはこの限りではない。
3. 投稿論文の研究は「ヘルシンキ宣言、実験動物の飼養および保管等に関する基準（「日本医科大学動物実験規程」日医大医会誌2008;4:161-166参照）」、あるいは各専門分野で定められた実験指針および基準等を遵守して行われたものであること。
また、平成17年4月1日に施行された個人情報保護法を遵守したものであること。
4. 本誌には次のものを掲載する。
①原著、②綜説（論説）、③臨床医のために、④臨床および実験報告、⑤症例報告、⑥CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ、⑦話題、⑧その他編集委員会が認めたもの。

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

*ただし、図・表・写真に関しては、400字に相当し、原稿用紙一枚と数える。

5. 投稿は原稿および図・表・写真ともにオリジナルに加え各3部が必要である。
6. 所定の論文投稿チェック表・誓約書・著作権委譲書を添付する。
7. 文章は現代かなづかいに従い、A4判の白紙に横書き（20字×20行の400字）で、上下を約2.5cmずつ、左右を約3cmずつあける。外国語の原語綴は行末で切れないようにする。
原稿の構成は、①表紙、②抄録、③Key words（英語）5語以内、④本文（緒言、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論、文献）、⑤図・表・写真とその説明、⑥その他とする。
8. 原稿の内容は、
1) 表紙：表題、所属名、著者名、連絡先（所属機関、勤務先または自宅の住所、電話番号、Fax番号、またはe-mail address）。表題には略語を使用しない。著者は原則として10名以内とする。

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

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

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

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

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

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

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

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

（平成22年9月2日）