

# 日本医科大学医学会雑誌

第8巻 2012年4月 第2号

目次

INDEX

- 橘桜だより  
最近の学生たち 田尻 孝 70
- グラビア  
有限要素法による人体の力学シミュレーション 秋元 正宇 72
- 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：肺癌と遺伝子診断（II） 野呂林太郎 他 74
- 退職教授記念講演要旨  
私の研究歴—筋肉収縮の生物物理— 香川 浩 77  
本学の新しい医学・医療教育の黎明期を担って 志村 俊郎 81  
心電図の進歩とその臨床応用 加藤 貴雄 87  
私の研究と臨床医としての歩み 古川 清憲 95  
邂逅の肺癌外科治療 小泉 潔 103  
性ホルモンと脳 佐久間康夫 110  
原発性免疫不全症患者から学んだこと 福永 慶隆 120  
Quo Vadis, Pituitary Surgery? 寺本 明 127
- 綜 説  
緑内障治療薬としてのプロスタグランジンF<sub>2</sub>α誘導体制剤（プロストン系およびプロスト系）の特性について 小林 茂樹 134
- 臨床および実験報告  
80歳以上の高齢者進行食道癌に対するDocetaxel/Nedaplatin/5-FU併用化学放射線療法 松谷 毅 他 143
- 医学教育トピックス  
本学の臨床医学カリキュラムの見直し  
6年一貫の充実した医学教育カリキュラムを目指して 小澤 一史 147
- 基礎研究から学ぶ  
3. 遺伝子導入と発現シリーズ：ウイルスベクターによる遺伝子導入と発現（4） 三宅 弘一 他 150
- 症例報告  
術前診断が困難であった黄色肉芽腫性胆嚢炎の1症例 石田 隆志 他 157
- 症例から学ぶ  
頸部リンパ節転移、縦隔リンパ節転移を初発症状とし、原発巣の同定が困難であったneuroendocrine carcinomaの1例 三浦由記子 他 162
- 基礎科学から医学・医療を見る  
記憶力低下とうつ病の予防に対する運動の効果を海馬の神経新生から考察する 三上 俊夫 168
- 論 説  
がん治療と緩和ケア（2）：医療現場で期待されるプロバイオティクスの役割  
～化学療法中の小児に対する臨床応用例を中心に～ 鶴川 百合 他 174
- 速 報  
アニサキス症のユニークで簡便な治療法 山本 馨 他 179
- 話 題  
法医学の最近の話題～司法解剖の増加と近未来～ 大野 曜吉 181
- 集会記事  
日本医科大学医学会特別講演会講演要旨 182
- JNMSのページ  
Journal of Nippon Medical School Vol. 79, No. 2 Summary 183



## 最近の学生たち

田尻 孝

日本医科大学学長

「最近の学生は何を考えているのか理解に苦しむ」これは教職員の間でしばしば耳にするフレーズです。実はこのフレーズは巷で用いられるあの言葉、『今時の若い連中ときたら』あるいは『われわれの若いころは良かった』につながるものかもしれません。ユング心理学の大家である故河合隼雄氏はその著作の中で、『昔はよかった』とは進歩についてゆけぬ人の言葉であると述べています。驚くべきことに約3000年前に書かれた古代バビロニアの粘土書板にも『今日の若者は根本から退廃しきっており、立ち直りは不可能と考えられる』と記されているのだそうです。「昔の学生はクラブ活動に没頭しつつ、しかも授業はそれなりに？こなし、綱渡りではあるが国家試験も皆クリアしていた。ところが今の学生ときたら、部活もやらず、下手すれば現役時代から予備校の助けを借り、それでも…」と言う方もおられるでしょう。しかし、改めて申すまでもありませんが、時代はどんどん変わっている訳です。

まず、医師国家試験は昔のような資格試験ではなくなりました。一定のレベルをクリアすれば誰でも合格するわけではなく、競争試験になっています。毎年、全国で一定数の学生が不合格となるよう設定されます。ですから、その不合格者の中に入る学生を一人でも減らそうと各大学は必死になるわけです。また、学生たちが学ばなければならない医学知識は著しく増え続け、かつ更新されています。授業に出て、講義を聴き、きちんとノートをとっていても十分とは言えなくなりました。知識は重要ですが、それを使いこなすことができなければ医者にはなれない、すなわち国家試験にも通らないように今後なってきます。国家試験で学生の知識のみならず、コミュニケーション能力なども含めた技能が試験される時代が来るかもしれません。すでにお隣の韓国ではそのようなトライアルがなされています。医療のグローバル化が進み、いずれ医学部の国際基準に基づく認証評価が行われるようになり、これをクリアしない大学の卒業生は海外では診療できないという時代がやってきます。これはすでに決定事項となっています。まさに卒前教育は驚くべきスピードで変貌をとげているのです。

授業中に携帯電話をいじる学生を目にする教員も多いでしょう。われわれの学生時代では考えられなかった光景ですが、これも当然で、そんな文明の利器は昔は無かったわけです。医学の領域のみならず、すべての領域でIT





化が進み、今の学生たちはこれを使いこなすことに長けています。もしかしたら、近未来では学生は教室ではなくモバイルツールを用いて好きなところで好きな時間に授業を受ける時代が来るのかもしれませんが。

それでは現代の学生はわれわれの学生時代に比べて本当に退廃してしまったと言えるのでしょうか？そうではないのでしょうか。学生たちは今を生き、明日を生きる存在であり、われわれは過去も生きた経験があるというだけのことです。その違いがあるだけです。そしてわれわれも進歩について行かねばなりません。しかし、一方で時代を経ても変わらないものもあります。医者は人が育てるということです。もちろんこれにはわれわれ教職員も入るわけですが、何より患者さんです。人として人に接する。相手の気持ちを慮ることができる。この医者に求められる資質に変わりはありません。またわれわれ日本医科大学の根幹をなす「克己殉公」の精神も永久に受け継がれるものです。私が昨年、学長選挙に際して掲げた「真の医のプロフェッショナルの育成」とはこの時代を経ても変わらぬ部分を強く意識したものです。しかし、冒頭に述べましたように、時代は急速に変貌を遂げています。改革なくしては先に進むどころかその場に留まることすら危ういのだということを強く認識しなければ、これからの世界で活躍する真のプロフェッショナルは育成できないでしょう。情報化社会、グローバル化社会に順応できるよう日々研鑽しなければならぬのです。学生に媚びるわけではありません。学生の生きていく現代社会に順応しなければならぬのだと思います。「愛と研究心を有する質の高い医師、医学者の育成」これが本学の教育理念ですが、その育成方法も時代とともに変化します。卒前教育から卒後、そして生涯教育へとつながる多様な教育方法を柔軟に取り入れつつ、かつ一貫した本学ならではの先進的教育プログラムを構築してゆきたいと思います。さらに本学は大学院専攻分野を拡充し、最先端の高度な専門性を担保し、本格的な大学院重点化が歩み始めます。日本獣生命科学大学との本格的な連携も武蔵境から始まります。国内外の協定校ともますます手を携えグローバル化に対応します。アクションプラン21とも連動し、臨床現場での学生、研修医指導体制強化にも取り組みます。

さて、ここまで述べてきて大変矛盾するのですが、これから数十年後、「あの頃の日本医大は良かった」とやはり言われてみたいものです。

(受付：2012年2月17日)

—グラフィア—

## 有限要素法による人体の力学シミュレーション

秋元 正宇

日本医科大学大学院医学研究科形態機能再生再建医学

日本医科大学千葉北総病院形成外科

## Mechanical Simulation of Human Using Finite Element Method

Masataka Akimoto

Department of Plastic, Reconstructive and Regenerative Surgery, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Plastic and Reconstructive Surgery, Nippon Medical School Chiba Hokusō Hospital

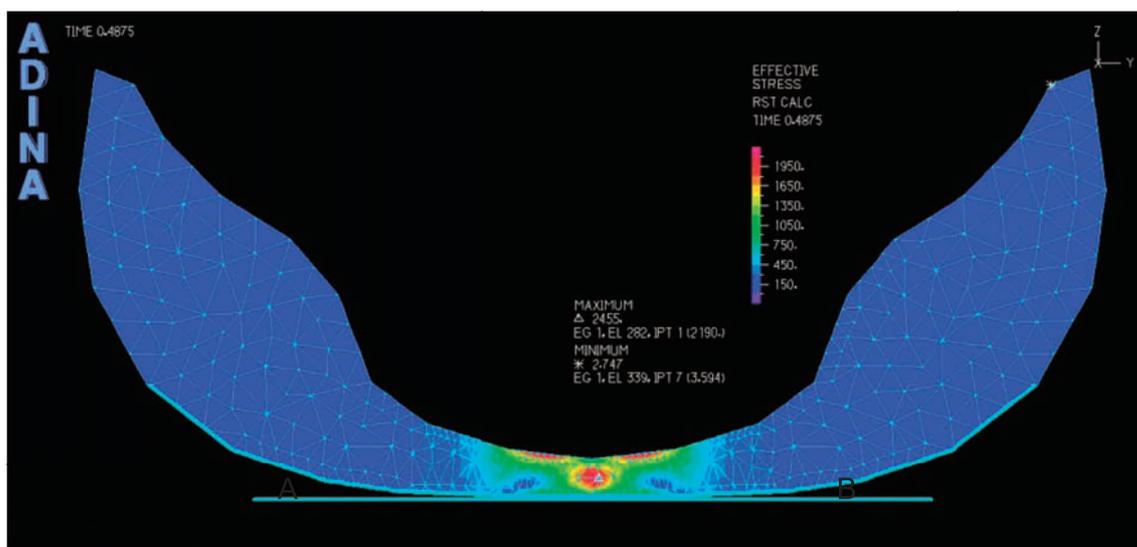


図 1

有限要素法とは物体を非常に細かい小部分に分割し、それぞれ小部分に成立する物理法則を組み上げ、全体を巨大な方程式としてコンピュータでこれを解く解析法である。構造、熱力学、流体など数式で表現できるあらゆる物理現象を解析できる。近年は医学領域へも応用され、人工関節、人工血管などの解析に応用されている。私は、この技法が人体の力学的なシミュレーションに応用できないかと考え、特に皮膚軟部組織の様々な現象に対して有限要素法に

よる解析を試みてきた<sup>1,2</sup>。数値計算により組織深部に働いている力の可視化や手術前後での形態変化の予測を行うことができる。本稿ではその一部を紹介する。この解析法はコンピュータの性能が上がれば上がるほど、高精度かつ広範囲の解析を行うことができる。いずれ人体の構造、血流、生体反応といったあらゆる生命現象を計算によって明らかにすることができるであろう。

連絡先：秋元正宇 〒270-1694 千葉県印西市鎌苅 1715 日本医科大学千葉北総病院形成外科

E-mail: akimoto@nms.ac.jp

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

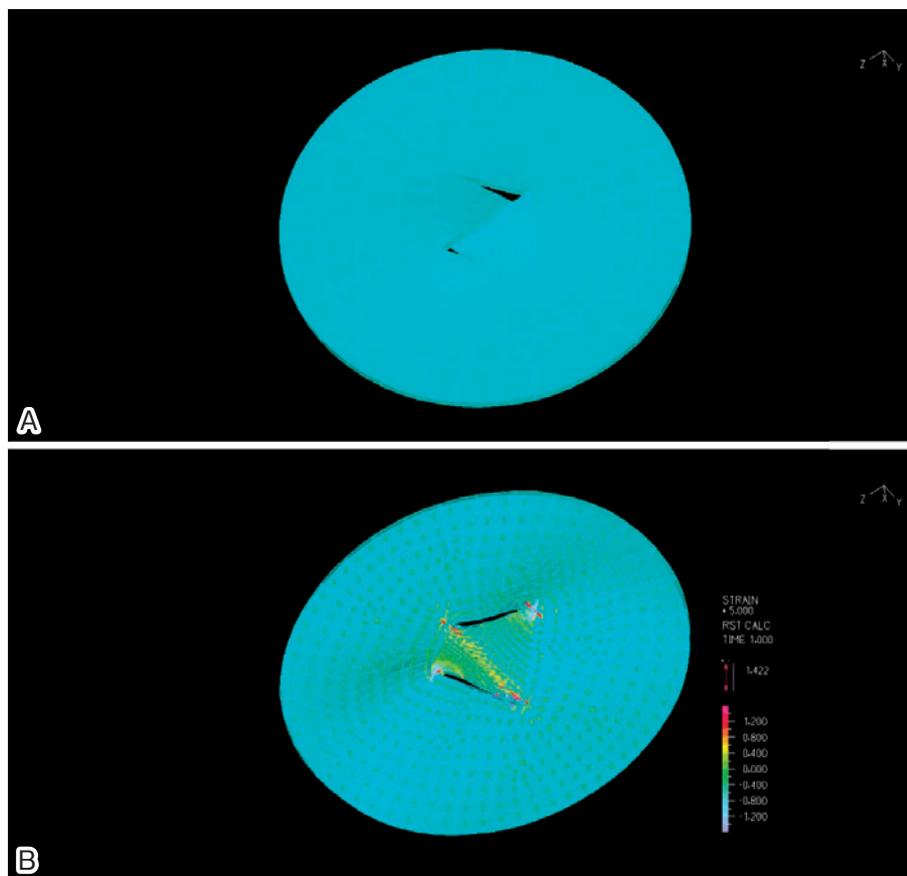


図 2

図1 褥瘡における DTI 発生のシミュレーション

褥瘡は、しばしば表層の軽微な損傷とともに深部の壊死を伴って発祥することが観察される。この現象は近年 Deep Tissue Injury (DTI) として注目されている。本シミュレーションは DTI の発生過程をシミュレーションしたものである。仙骨部 CT から骨、軟部組織形態を取り込んだモデルに臥床状態に対応する過重負荷をかけた状態を想定し、軟部組織における応力の発生状況を計算した。表層よりむしろ深部と、骨軟部組織の境界面に大きな応力集中が発生していることが分かる。これはまさに、臨床上観察される DTI の発祥部位に一致している。

図2 皮膚形成術のシミュレーション(A：術前 B：術後)

形成外科における基本的な手技である Z 形成術は、皮膚に切開を入れ 2 枚の三角弁を回転、交換することで 2 点間の延長、瘢痕の分断、位置の交換、山を谷にするなどの効果が得られることが知られている。このシミュレーションではこれらの効果が一目瞭然に理解できるとともに、皮膚の部分のひずみを知ることができる。Z 形成術では 2 枚の皮弁が入れ替わり、両三角弁の基部にドッグイヤーを形成しながら皮膚を延長していることが分かる。また中央部に深い谷が形成され延長軸と直行する軸方向には短縮が生じていることが分かる。

文 献

1. Akimoto M: Analysis of human pressure ulcer and cushion pads for its prevention. In Finite Element

Analysis (Moratal D, eds), 2010; pp 237-250, Sciyo, Rijeka. (ISBN 978-953-307-123-7).  
 2. 秋元正宇: Z 形成術とそのバリエーション. PEPARS 2011; 58: 1-9.

## 9. 気管支鏡検査による呼吸器疾患へのアプローチ

### 肺癌と遺伝子診断 (II)

野呂林太郎 清家 正博 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

#### 9. Approach to Respiratory Disease with Bronchofiberscopy

##### Lung Cancer and Genetic Diagnosis

Rintaro Noro, Masahiro Seike and Akihiko Genma

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

#### 遺伝子診断における肺癌個別化治療

昨今の著しい分子生物学の進歩により、肺癌個別化治療が実現した。

2004年、*Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)* 遺伝子変異を有する肺癌はEGFRチロシンキナーゼインヒビター (EGFR-TKI) に薬剤感受性を有することが報告された。その後のEGFR-TKIとプラチナ併用化学療法との第III相比較試験において、初期治療におけるEGFR-TKIの有用性が認められ、EGFR遺伝子変異の有無に基づいた治療が推奨される方向で、進行非小細胞肺癌 (NSCLC) の診療ガイドラインが改定になった。

EGFR遺伝子変異肺癌におけるEGFR-TKIの奏効率は約80%である。しかし、**図1**のように著しく癌の縮小を認めた症例でも10~14カ月ほどで耐性化し腫瘍の再燃を来す。その耐性化のメカニズムとしてEGFR遺伝子2次変異 (T790M変異) やMET遺伝子増幅の関与が考えられている。耐性化確認のための再検査 (re-biopsy) のニーズは高いが、合併症のリスクや患者の苦痛を考えると、治療前に耐性化を予測することが求められる。

2007年、日本人NSCLCの約5%に*anaplastic lymphoma kinase (ALK)* 融合遺伝子が認められることが報告された。このALK融合遺伝子同定のための検査手法も確立されつつあり、これらを有する症例はALK阻害薬に著効することが報告されている。海外では2011年にFDA (米国食品医薬局) に承認されており、本邦での承認が待たれるところである。

MET遺伝子増幅によるEGFR-TKIの耐性化を来す症例では、投与前にMET遺伝子増幅を有するpopulationがあらかじめ存在していることが報告されている。このことから、治療前にfluorescence *in situ* hybridization (FISH) を用いて、MET遺伝子増幅やコピー数を調べることはEGFR-TKIの耐性化予測につながることを期待されている。またMET阻害薬はMET遺伝子増幅症例に対して有用であるという報告がなされており、EGFR-TKI耐性化の克服への臨床応用が期待されている。

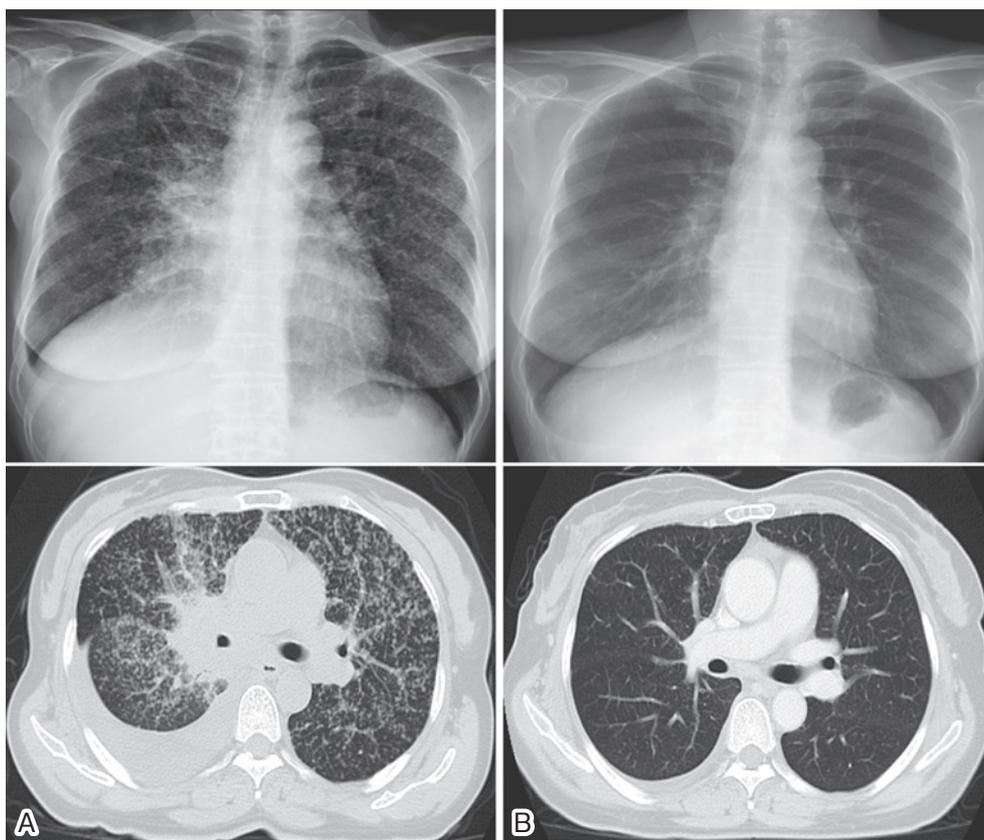


図1 (A) EGFR チロシンキナーゼインヒビター 治療前 (胸部単純レントゲン画像およびCT画像) (B) EGFR チロシンキナーゼインヒビター 治療後三カ月目 (胸部単純レントゲン画像およびCT画像)  
EGFR チロシンキナーゼインヒビター 投与により, 無数の肺内転移病巣および胸水が消失している.

#### 気管支鏡検体を使った遺伝子診断

これらの標的因子の検索には, 手術検体や胸水検体に加え, 肺癌の確定診断時における気管支鏡検査検体を利用した検索が可能である. 気管支鏡検査による経気管支肺生検, 気管支洗浄液および超音波ガイド下リンパ節生検 (EBUS-TBNA) により検体を採取する.

まず, 採取した検体は病理検査用に一部分け, 肺癌の確定診断を行う. それ以外の検体はEGFR 遺伝子検査およびMET 遺伝子検査用の2つに分注し, 研究室内に保管する (図2). 肺癌細胞が確認された段階で (図3), ストックされている採取検体またはパラフィン標本より, PNA-LNA PCR clamp 法にてEGFR 遺伝子変異を検索する. この手法では正常細胞100~1,000個に対して1個の遺伝子異常のある細胞を検出することが可能である. また耐性変異であるT790Mも検出可能である. ALK融合型癌遺伝子は, パラフィン包埋切片を用いての免疫染色法およびFISH法により検出可能である. MET 遺伝子解析に関しては, パラフィン包埋切片や保管されている気管支洗浄液を用いてFISH法によるMET 遺伝子増幅やコピー数を検出する (図4).

EGFR-TKIに加え, CrizotinibやMET阻害薬など新しい分子標的薬の開発に伴い, 図3のシステムのような個別化治療のアルゴリズムを想定することができる. 治療前の検体からMET 遺伝子増幅やコピー数を解析することによりEGFR-TKIの耐性化の予測も将来的に可能になるかもしれない.

このように1回の気管支鏡検査で得られた検体から複数の薬剤感受性マーカーの検出を行うことで, 個別化治療への道が広がってくると思われる.

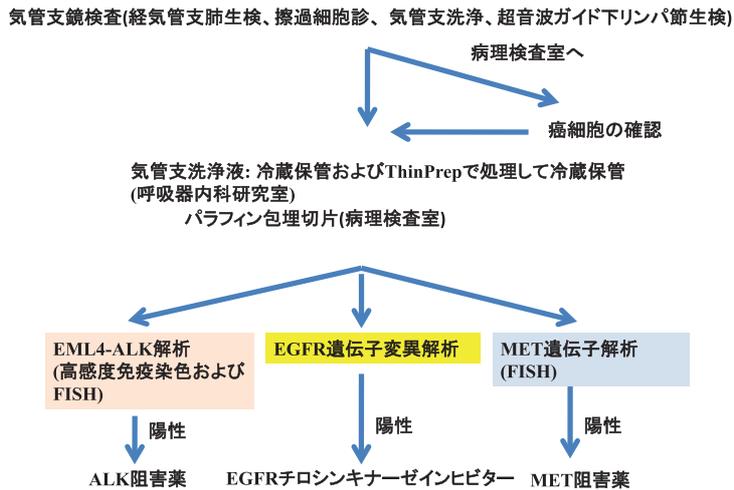


図2 肺癌個別化治療のアルゴリズム

病理診断が確定した段階で、EGFR 遺伝子変異、ALK 融合型癌遺伝子およびMET 遺伝子増幅の解析を進める。将来的には個々の分子標的薬の適応が決定されるであろう。

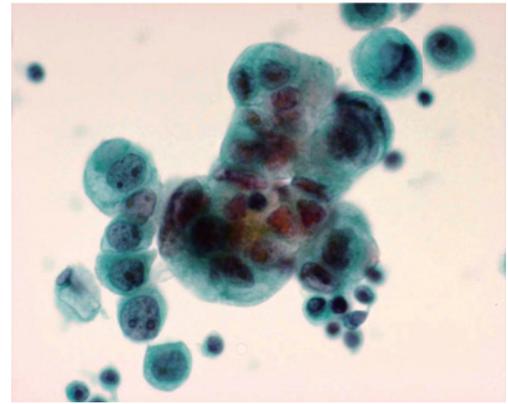


図3 細胞診  
細胞質は泡沫状で、ライトグリーンに淡染した重積性を示す肺腺癌細胞を認める。

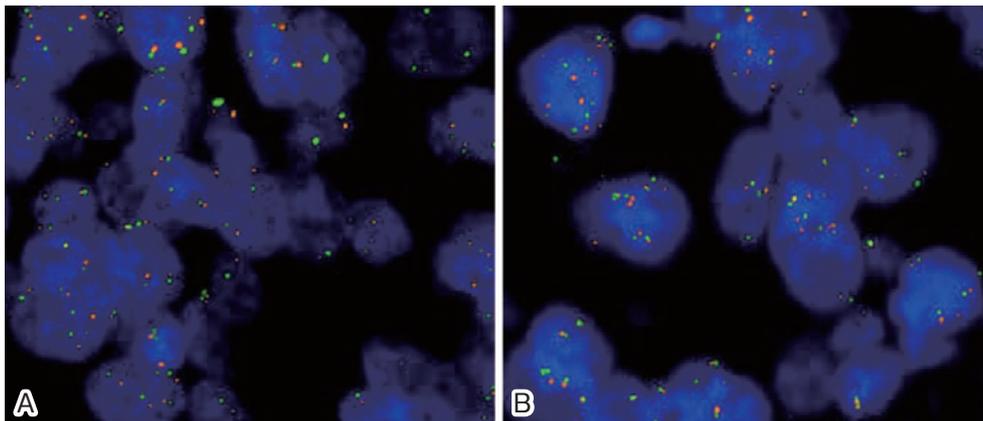


図4 MET 遺伝子の FISH 画像

(A) Low copy number

(B) High copy number

(Genetic Lab 社より提供)

red : MET 遺伝子プローブ

green : CEP7 プローブ

FISH positive : High copy number : red signal  $\geq 4$  および Amplification : red signal/green signal  $\geq 2$ .



香川 浩 教授

#### 略 歴

1969年3月	早稲田大学工学部応用物理学科卒業 (工学士)	1976年4月	日本医科大学助手
1971年3月	早稲田大学大学院理工学研究科 修士課程修了(理学修士)	1978年6月	カリフォルニア大学サンフランシスコ校 心臓血管研究所留学(～1980年5月)
1974年3月	同大学院理工学研究科博士課程 単位取得修了	1978年10月	理学博士(早稲田大学)
1975年4月	早稲田大学理工学研究所奨励研究生 (～1975年9月)	1988年4月	日本医科大学講師
1975年9月	早稲田大学大学院退学	1991年4月	日本医科大学助教授
1975年10月	日本学術振興会奨励研究員 (～1976年3月)	2006年4月	日本医科大学教授
		2009年4月	日本医科大学新丸子主任・学校法人 日本医科大学評議員(～2011年3月)
		2012年3月	日本医科大学定年退職

#### 主な専門分野

生物物理学, 物理化学

#### 所属学会

日本生物物理学会  
日本物理学会  
日本物理教育学会

日本コンピュータ化学会  
日本医学教育学会

#### 受 賞

2000年7月 第5回日本医科大学助教授講師会  
High Impact Factor 賞

## 記念講演会要旨

# 私の研究歴—筋肉収縮の生物物理—

香川 浩

日本医科大学物理学教室

私の研究は早稲田大学理工学部4年生の卒業研究から始まった。卒業研究で物理学科の浅井博研究室（生物物理学）に入って、そこで行っていた多くのテーマの中から筋肉収縮を選んだ。生命現象に興味があったので生物物理学を選び、その中でもダイナミックな現象である筋肉収縮の研究を選んだ。以来、早稲田大学大学院に進み、日本医科大学に就職した後も、生物の高効率なエネルギー変換機構について興味をもち、主に筋肉収縮の分子機構についての研究を行ってきた。その他にも様々な研究を行ったが、ここでは筋肉収縮に絞って簡単に述べる。

### 1. ミオシン分子の能動拡散

学部4年生、大学院、さらには本学に勤めてからしばらくの間の研究である。骨格筋ではミオシンフィラメントとアクチンフィラメントがATPの加水分解による化学エネルギーを使って互いに滑り合って収縮している。その滑りの分子機構を研究するため、ミオシン分子のミクロな滑りを検出する物理的な方法として、われわれは拡散係数に着目した。ミオシン分子がアクチンフィラメント溶液中を拡散するとき部分的にはアクチンフィラメント上をATPの加水分解のエネルギーを使って滑ることが考えられる。そして、アクチンフィラメントはランダムな方向を向いているため一種の拡散とみなせるので、能動拡散と名付けた。全体として自由拡散より速い拡散をするのではないかと考えて、能動拡散を検出する実験を考案した。その過程で、拡散測定用セル内において特異な濃度勾配分布が得られ(Hyper-Sharp現象)、その解析にコンピュータを用いて非線形の拡散方程式を解いて説明を試みた。能動拡散を検出するのは難しく、検出できたのは、大学院を終えて、本学に勤めてから後であった。ミクロな分子レベルで滑りを検出したのはわれわれが最初であり、蛍光性ラベルを用いて顕微鏡下で分子の動きや力を検出する研究が盛んになる前のことであった。

### 2. アクチンのフラグメンテーション

本学物理学教室に勤めてから2年ほどして、カリフォルニア大学サンフランシスコ校に留学する機会を得た。1年目はカリフォルニア大学に雇われ、2年目はカリフォルニア心臓協会のフェローシップを得ることができて、2年間滞在した。心臓血管研究所の生物物理学部門のM. F. Morales教授は、アメリカ科学アカデミー会員で筋肉研究の世界的権威であった。彼の下で、筋肉タンパク質の収縮時におけるミクロな構造変化を調べるための研究として、アクチンのフラグメンテーション（断片化）に挑戦した。ミオシンのフラグメンテーションでは、ATP加水分解の酵素活性とアクチンとの相互作用機能をもつ部分、ミオシン同士で結合してフィラメントを形成する機能をもつ部分、その間のジョイント部分などのフラグメント（断片）に分けられ、すでに大きな成果が得られていた。それに対してアクチンは小さなタンパク質で、機能をもったフラグメントに分けることは大変困難であった。その研究の一環として、グループで開発したプラス電荷をもつ化学修飾剤を特異的にアクチンやミオシンに結合させて、結合の特異性やATP加水分解活性に対する影響を調べ、フラグメントにせよアクチンの各部分のミオシンとの相互作用に関する役割を探る研究の基礎を築くのに貢献した。

### 3. Hyper-Sharp現象のコンピュータ・シミュレーション

帰国して物理学教室に復帰してからしばらくは筋肉の実験研究を行っていたが、後で述べるように、物理的な理解のためにはコンピュータを用いた理論研究が必要であると考え、計算科学に移っていった。まず、手始めに、上記のHyper-Sharp現象について、大学院時代とは別の手法のコンピュータ・シミュレーションによる解析を行い、説明に成功した。ATPの加水分解に伴うミオシンとアクチンとの相互作用の変化と拡散との複合的な現象であることを示した。

当時はパソコンの性能が高くなかったので、東京大学の大型計算機を用いた。新丸子校舎から電話回線を介して東京大学弥生キャンパスの大型計算機を使うために、富士通パソコン用の端末プログラムを開発した。当時メジャーであった NEC パソコン用に提供されていたプログラムより使い勝手の良いものができ、研究は捗った。このプログラムを東京大学大型計算機センターニュースに発表したところ、本学研究者を含め全国の研究者に使っていただけた。

#### 4. ミオシン ATPase の量子化学研究 (分子軌道法)

筋収縮の分子機構については、多くの実験研究や理論研究がなされて、解明は進んできていたが、真の理解のためには、分子軌道法などによる量子化学研究が必要であると考え、量子化学の専門家の WCSC (早稲田計算科学コンソーシアム) の森和英先生に教わりながら共同研究を行った。ATP 加水分解の初期状態を表していると考えられている、ある種の ATP アナログを含んだミオシンのモータードメインの結晶構造を Protein Data Bank (PDB) から得て、ATP アナログ、Mg イオン、周りの数個のアミノ酸と数個の水を取り出し、ATP アナログを ATP に換えて、モデルを作った。そして、そのモデルを2つの部分に分け、各々と全体の量子化学計算を行った。この研究はパソコンで行った。パソコンの性能に合わせて分子構造の小部分の切り出しを行ったが、この頃にはパソコンの性能が上がっていて研究に十分なサイズにすることができた。その結果、MgATP との反応に関わるフロンティア分子軌道 (電子に占有されている分子軌道のうち最もエネルギーの高い軌道や電子に占有されていない分子軌道のうち最もエネルギーの低い軌道) が、ミオシンの加水分解の反応中心に現れることを発見し、それらの分子軌道や電荷の変化の解析から ATP 加水分解の初期過程について、仮説を得て、考察することができた。筋肉収縮における量子化学研究の走りであった。

#### 5. ミオシン ATPase の量子化学研究 (QM/MM 法)

現在は、より大きな部分を切り出し、QM/MM 法による研究を行っている。QM/MM 法とは反応中心部分は化学反応を扱うため量子力学 (Quantum Mechanics) による分子軌道法を用い、周りの大部分は計算機に負担の少ない古典力学による分子力学法 (Molecular Mechanics) を用いるハイブリッド手法で、全体を QM で計算する分子軌道法よりずっと大きな系を扱うことができる。その上、パソコンの代わりに、新しく設置した物理学教室の高性能コンピュータを用いて、パソコンを用いるよりも大きな系を対象にしている。現在、加水分解の過程を追いつつあるところである。具体的には、PDB データから切り出した構造から反応前の構造と反応後の構造を最適化などによって得て、その間の反応経路を求める。ATP の化学エネルギーがいかんにしてミオシンの構造変化を引き起こし、アクチンとの滑り運動に繋がっていくのかについての分子機構の解明に向けての研究である。

目標までは道が遠いが、パソコンでも行える計算科学研究に移っているので、定年後自宅でも研究を続けられることは幸いである。

私の研究生活は、多くの人に支えられてきた。恩師、浅井研究室の仲間、友人、学内外の共同研究者、本学の教員・職員の方々、父母、妻である。深く感謝申し上げます。

## 主たる研究業績

## 論文

## (英文)

- |   |                            |      |     |           |
|---|----------------------------|------|-----|-----------|
| 1. Direct Fluorimetric Measurement on the Hydrolysis of $\beta$ -Naphthyl Triphosphate, a Fluorescent ATP Analog, by Heavy Meromyosin   | Biochim Biophys Acta       | 1974 | 338 | 496—504   |
| 2. Change in the Ultraviolet Absorption of an Adenosine Triphosphate Analog, $\beta$ -Naphthyl Triphosphate, during Its Hydrolysis by Heavy Meromyosin                        | J Biochem                  | 1975 | 78  | 1021—1029 |
| 3. Local Migration of Myosin in F-Actin plus ATP Solution on the Boundary of a Diffusion Cell   | J Biochem                  | 1978 | 84  | 957—963   |
| 4. Diffusion of H-Meromyosin in F-Actin plus ATP Solution at a Very Low Electrolyte Concentration   | J Biol Chem                | 1980 | 255 | 7106—7107 |
| 5. The Reaction of a Positively-Charged N-Ethylmaleimide Derivative with Actin and Myosin Subfragment-1   | Int J Biochem              | 1981 | 13  | 871—873   |
| 6. An Analysis of the Hyper-Sharp Phenomenon of Myosin Diffusion in an F-Actin/ATP Solution by Computer Simulation  | Biophys Chem               | 1988 | 29  | 327—339   |
| 7. Measurement of Concentration of Calcium-45 in Aqueous Solutions with a Silicon Photodiode as a Beta-Ray Detector   | J Radioanal Nucl Chem Lett | 1991 | 154 | 185—196   |
| 8. Molecular Orbital Study of the Interaction between MgATP and the Myosin Motor Domain: The Highest Occupied Molecular Orbitals Indicate the Reaction Site of ATP Hydrolysis | J Phys Chem B              | 1999 | 103 | 7346—7352 |
| 9. Parameters of Average Molecular Polarizability in the MNDO, AM1 and PM3 Methods  | J Mol Struct Theochem      | 2001 | 546 | 127—141   |
| 10. Simulations to Demonstrate Flexibility of Full Variational Molecular Orbital Method by Fictitious Change in the Electron Mass   | JCPE Journal               | 2001 | 13  | 235—240   |
| 11. Study of Tunneling Splitting with Symmetrically-Combined Morse Potential Model Using Associated Laguerre Basis Functions  | J Mol Struct Theochem      | 2002 | 581 | 31—36     |
| 12. Quantum Chemical Studies of the Myosin ATPase Mechanism   | J Nippon Med Sch           | 2007 | 74  | 4—10      |
| 13. Molecular Orbital Study of the Interaction between MgATP and the Myosin Motor Domain Using the PM6 Method   | J Comput Chem Jpn          | 2010 | 9   | 37—42     |
| 14. A Study of the Molecular Structure of Phospholipids and the Aggregation of Liposomes Using the Molecular Orbital Method   | J Comput Chem Jpn          | 2010 | 9   | 43—46     |

## (和文)

- |   |            |      |    |       |
|---|------------|------|----|-------|
| 1. F-アクチン溶液中のミオシン分子の能動拡散を記述する方程式とその計算機シミュレーションによる解析 | 早大理工学研究所報告 | 1979 | 84 | 50—55 |
|---|------------|------|----|-------|

## 著書

- |                 |       |      |  |  |
|-----------------|-------|------|--|--|
| 1. 新編物理学実験 (分担) | 東京教学社 | 1984 |  |  |
|-----------------|-------|------|--|--|



志村 俊郎 教授

#### 略 歴

1971年 3月	日本医科大学卒業		医科大学 Montefiore Medical Center
1971年 4月	日本医科大学大学院医学研究科入学 第二外科学専攻		神経病理部門に国外留学(～1984年12月)
1971年 5月	第51回医師国家試験合格	1989年 1月	日本医科大学多摩永山病院助教授, 脳神経外科部長
1972年 4月	日本医科大学大学院医学研究科 脳神経外科学専攻に移籍	1994年 5月	中国沈陽医学院名誉教授(中華人民 共和国)
1973年 1月	新潟大学脳研究所神経病理部門に国内 留学(～1976年6月)	2002年 4月	日本医科大学教育推進室に移籍 副室長, 助教授
1976年 6月	日本医科大学大学院医学研究科修了 (医学博士)	2003年 4月	聖学院大学人間福祉学科非常勤講師 (～2005年3月)
1976年 7月	日本医科大学医員助手に任命され, 付属病院脳神経外科勤務	2003年 6月	共用試験実施機構 CBT 医学系ワーキ ンググループ委員を委嘱
1977年 3月	日本医科大学付属病院救命救急セン ターへ出向(～同年10月)	2004年 4月	日本医科大学教育推進室 室長・教授 に昇任, 脳神経外科教授を兼務
1981年 4月	日本医科大学脳神経外科講師	2012年 3月	日本医科大学定年退職
1983年 10月	米国アルバート・アインシュタイン		

#### 主な専門分野

医学教育学 医学教育史 脳神経外科学

### 所属学会と役員等

日本医学教育学会（第15期，第16期理事，第17期監事）（第16期教材開発・SP委員会 委員長，国家試験委員会 委員）	日本医療教授システム学会（理事 2007年～2010年）
日本医史学会	日本脳神経外科学会（代議員 2005年～2009年）
日本M&S医学教育研究会（旧モデル&シミュレーション医学教育研究会）（会長）	日本神経病理学会（評議員）
医療教育スキルスラボ研究会（旧臨床医学看護教育スキルスラボ研究会）（副会長）	日本臨床分子形態学会（評議員）
	日本脳腫瘍病理学会
	日本間脳下垂体腫瘍学会
	癒しの環境研究会（理事）

### 主催と関連学会

第42回日本医学教育学会大会（大会実行委員長）	第5回モデル&シミュレーション医学教育研究会
第30回医学教育セミナーとワークショップ	第3回臨床医学看護教育スキルスラボ研究会

### 資 格

文部科学省・厚生労働省主催医学教育者のためのワークショップ修了者	日本脳神経外科学会・専門医
	日本医師会認定産業医

### 受 賞

平成22年度東京都医師会グループ研究賞

### 社会的活動

1993年 東京消防庁より救急行政への貢献により感謝状	2011年 厚生労働省平成23年医師国家試験に係る日本語診療能力調査調査員
2010年 厚生労働省平成22年医師国家試験に係る日本語診療能力調査調査員	2011年 厚生労働省平成23年医師国家試験に係る日本語診療能力評価班 班員
2011年 第105回医師国家試験試験委員(厚生労働省)	2012年 第106回医師国家試験試験委員(厚生労働省)

## 記念講演会要旨

## 本学の新しい医学・医療教育の黎明期を担って

志村 俊郎

日本医科大学 教育推進室

## はじめに

私は、今日まで脳神経外科の教育・研究・診療と医学教育学の二つの学問を行ってまいりました。本講演では、特色ある臨床医学教育入門につき講演を行います。

## 特色ある臨床医学教育入門

本学では、医学生に良医となる動機付けの教育として、医療コミュニケーション教育、医師の使命とプロフェッショナルリズム教育、パンデミックドリルを利用した医療安全教育、医学実地演習である臨床看護業務実習を行っています。本講演では、これらの概要を紹介致します。

## ①Novel Medical Science (NMS) 医学教育カリキュラム総論

NMSでは、理想の医師像と医学とプロフェッショナルリズムの2つのワークショップから、医学生に自ら考える医師像と目標から医師のキャリア・デザイン、医師の一生についてグループで考えます。また、患者の福利優先、自律性と公正性の原則を守ることおよび医師という専門職の責務を考えることを学びます。その他授業や実習などで、学生の体験学習の相手として患者役を演じる日本人や外国人模擬患者とのロールプレーにより、医療現場でのコミュニケーションの重要性を知る実習を行っています。

この実習では、学生は、病める患者さんとのインタビューである医療面接において、情報収集、親和的・共感的関係の形成、情報提供の3つの役割をグループ学習の中から学びます。さらに、創立135年の歴史を有する大学ならではの医史学教育として、貧しい人々を病から救済することを実践しようとする「済生救民」の建学精神と本学の前身である済生学舎卒業生である世界的細菌学者「野口英世」の歩みに学ぶ講義を行い、新入生に、昔から本学はいつも庶民の医療を守ってきた伝統と誇り、そして愛と研究心を有することを話します。

また、新入生に対し、10年前より医学生必修のBLS（一次救命処置）とAED（自動体外式除細動器）の実習が、心臓突然死の防止と社会復帰率の向上を目的に、医学生だからこそできる社会貢献を目指し行われています。

これらの取り組みは、文部科学省の平成18年度特色ある大学教育支援プログラムに採択された「学年や学部を超え互いに教えて学ぶ医学教育」の7つのプログラムのうち救急蘇生講習会へのインストラクターとして参加と相教的な臨床技能実習室の中核をなし、本学のシミュレーション医学におけるチーム基盤型教育の柱ともなっています。

## ②パンデミックドリルを利用した医療安全教育

未来の医学教育カリキュラムとなるパンデミック（世界的流行）ドリルを利用した、インフルエンザなどの感染症危機管理における多職種連携による新しい演習型の医療危機管理教育を教育推進室が後援し行っています。この演習は、医療のグローバル化に対応できる医師育成の改革にもつながると思います。

## ③Medical Student Internship（医学実地演習）

医学実地演習である臨床看護業務実習の学習目標は、病棟において医学生が医療業務現場の実務体験をすることにより、患者や家族の心や体の痛みを実感するとともに、病める人とのコミュニケーションの大切さと医療従事者の業務実態を理解することにあります。この行動目標としては、医学生は、ただ単に看護の内容を見学型に学ぶのではなく、全人的なチームワーク医療を自ら体験し、患者への共感と医療安全の大切さを理解することにあります。

## おわりに

私の前半期の30年間は、脳神経外科学の教育と臨床神経病理学の研究でありました。また後半期の10年間は、本学に初めて創設された医学教育開発組織である教育推進室の医学教育専任教官でありました。私は、その黎明期を担った教員として、本学の理念でもある社会に貢献する愛ある良医育成の礎になればと思います。

## 主たる研究業績

(英文原著)

1. Usefulness of transplanted glioma cells in the subcutaneous tissue of the nude mice, for assessment of therapeutic effect of the antitumor chemotherapy	J Nippon Med Sch	1983	50	142—144
2. Ultrastructure of cerebellar Hemangioblastoma; Some new obserbations on the stromal cells	Acta Neuropathol (Berl)	1985	67	6—12
3. Evaluation of postoperative intratumoral injection of bleomycin for craniopharyngioma in children	J Neurosurg	1987	62	120—127
4. Incidental meningiomas in Autopsy study	Surg Neurol	1987	27	319—322
5. Metabolic studies of the edematous cerebral cortex of the pyrithiamine-treated thiamine deficient rat	Brain Research	1987	441	202—208
6. Intracranial fibromyxoma in a Four-year-old child	Surg Neurol	1993	39	191—195
7. Melanotic neuroectodermal of infancy in the skull associated with high serum levels of catecholamine	J Neurosurg	1994	80	919—924
8. A clinicopathological study of malignant glioma done after local administration of chemotherapeutic agents	Clinical Neuropathology	1996	15	119—124
9. Cavernous hemangioma of the skull in a neonate: A case report	Childs Nervous System	1998	15	351—353
10. An adult case of cerebral primitive Neuroectoderma tumor	Acta Neurochirur (Wien)	1998	140	445—446
11. Treatement of ventriculoperitoneal shunt dysfunction during rehabilitation therapy in patients with normal pressure hydrocephalus	Neuro Rehabilitation	1999	12	205—210
12. Intracranial malignant meningioma with abdominal metastases associated with hypoglycemic shock: a case report	J of Neuro-oncol	2000	47	51—58
13. Drug-induced apoptosis by anti-microtubule agent, estramustine phosphate on human malignant glioma cell line, U87MG; in vitro study	J of Neuro-oncol	2000	47	133—140
14. Recovery of Stroke hemiplegia through neurosurgical intervention in the chronic stage	Neuro Rehabilitation	2000	15	157—166
15. A case of chondroblastoma of temporal bone	Neuropathology	2000	20	59
16. A case of solitary fibrous tumor of the meninges	Brain Tumor Pathol	2001	18	43—47
17. Detection of Epstein-Barr virus DNA and expression of CD30 antigen in primary anaplastic diffuse large B-cell lymphoma of the brain	Brain Tumor Pathol	2001	18	161—165
18. Chondroblastoma of the temporal bone	Skeletal Radiology	2001	30	714—718
19. Primary intracranial solitary leptomenigeal glioma: a report of 3 cases	Clinical Neuropathology	2002	21	206—213
20. Central Neurocytoma expressing characteristics of ependymal differentiation: electron microscopic findings of two cases	Med Electron Microsc	2003	36	98—105
21. Implementation of Integrated Medical Curriculum in Japanese Medical School	J Nippon Med Sch	2004	71	11—16
22. Series introduction: Recent topics in neurological disease	Med Electron Microsc	2004	37	199
23. Nutrition education in medical schools in Japan: results from a questionnaire survey	Asia Pac J Clin Nutr	2006	15	323—328
24. Special Training Course for Simulated Patients Who Participated in the Advanced OSCE at Nippon Medical School	J Nippon Med Sch	2008	75	46—47
25. Unique Medical Education Programs at Nippon Medical School	J Nippon Med Sch	2008	75	196—201
26. A Training Session in a Clinical Simulation Laboratory for the Acquisition of Clinical Skills by Newly-Recruited Medical Interns	J Nippon Med Sch	2008	75	361—363

- |  |                  |      |    |         |
|--|------------------|------|----|---------|
| 27. Can interview prior to laparoscopic simulator training predict a trainee's skills ?  | J Surg Educ      | 2008 | 65 | 335—339 |
| 28. Laughter education for the healthcare professionals at postgraduate course   | Japan Hospitals  | 2009 | 28 | 66—70   |
| 29. A training session in a clinical simulation laboratory for the acquisition of clinical skills by newly recruited medical interns                       | J Nippon Med Sch | 2010 | 77 | 209—213 |
| 30. An introduction of simulation-based influenza education drill for medical students in Japan—Effective “learn-by-doing” method for team-based medicine— | 医学教育             | 2011 | 42 | 217—224 |

## (邦文原著)

- |   |                                  |      |    |           |
|---|----------------------------------|------|----|-----------|
| 1. アデノウイルス 12 型誘発ハムスター腫瘍の電子顕微鏡的研究—特に腫瘍細胞と血管の発生部位別比較について                 | 新潟医学会雑誌                          | 1976 | 90 | 229—236   |
| 2. 卒前医学教育の新しい流れ   | J Nippon Med Sch                 | 2002 | 69 | 403       |
| 3. 日本医科大学における学生による授業評価の実態と教員の意識：アンケート調査報告                               | J Nippon Med Sch                 | 2003 | 70 | 469—474   |
| 4. 医学部在学中の試験と医師国家試験の成績比較  | 医学教育                             | 2004 | 35 | 281—285   |
| 5. 共用試験 CBT との比較による第 4 学年総合試験の評価  | 医学教育                             | 2004 | 35 | 331—336   |
| 6. 日本医科大学教育推進室  | 医学教育                             | 2006 | 37 | 62—63     |
| 7. 「野口英世」と済生学舎で同級であった石川東悦医師の残した写真と試験問題について                              | 日本医史学雑誌                          | 2006 | 52 | 82—83     |
| 8. 日本医科大学における分子解剖学の学生による授業評価—アンケート調査から—                                 | 解剖誌                              | 2006 | 81 | 89—94     |
| 9. 野口英世の左手の「わが国初の有茎皮弁移植術」   | 日本医史学雑誌                          | 2007 | 53 | 112—113   |
| 10. 医学部における臨床遺伝教育—日本医科大学の試み—  | 医学教育                             | 2007 | 38 | 245—250   |
| 11. 本邦初の頭部単純レントゲン撮影を行った済生学舎教師の丸茂文良医学士                                   | 日本医史学雑誌                          | 2008 | 54 | 145       |
| 12. 新生児および乳児期のシミュレーション医学教育カリキュラム  | 小児科                              | 2008 | 49 | 1259—1270 |
| 13. 第 28 回国内医科大学視察と討論の会 当番校日本医科大学報告書                                    | 医学教育振興財団<br>編集                   | 2008 |    | 166       |
| 14. 臨床実習前準備教育におけるシミュレータを使用した効率的な臨床技能実習                                  | 医学教育                             | 2009 | 40 | 185—189   |
| 15. 教育用情報環境の改善報告  | 情報教育研究集会<br>講演論文集                | 2009 |    | 483—484   |
| 16. 医学教育領域におけるランダム化比較試験の実施上の課題  | 医学教育                             | 2010 | 41 | 65—71     |
| 17. 日本医科大学における学生による授業評価の実施状況と意義の検討                                      | 日本医科大学医学会<br>雑誌                  | 2010 | 6  | 169—173   |
| 18. 第 42 回日本医学教育学会大会の運営報告   | 医学教育                             | 2010 | 41 | 453—456   |
| 19. 第 1 部 現状と振り返り 4 卒前教育技法 2. シミュレータ                                    | 医学教育白書                           | 2010 | 別冊 | 44—46     |
| 20. 第 3 部 日本医学教育学会の活動 2. 委員会報告 8. 教材開発・SP 委員会報告                         | 医学教育白書                           | 2010 | 別冊 | 275       |
| 21. 医学部・医科大学における模擬患者・標準模擬患者養成および参加型教育に関する実態調査 第 16 期日本医学教育学会教材開発・SP 委員会 | 医学教育                             | 2011 | 42 | 29—35     |
| 22. 医師国家試験に対する医学教育者と初期研修医へのアンケート調査報告                                    | 医学教育                             | 2011 | 42 | 295—302   |
| 23. 動き出した法曹養成と医師養成の連携   | 臨床法学セミナー<br>(早稲田大学<br>臨床法学教育研究所) | 2011 | 10 | 印刷中       |

## (著書)

- |   |      |      |  |         |
|---|------|------|--|---------|
| 1. 脳神経外科学大系 脳腫瘍 I 5 章 神経上皮由来腫瘍 発生起源不明の神経こう腫 | 中山書店 | 2004 |  | 364—372 |
|---|------|------|--|---------|

- |   |                  |      |         |
|---|------------------|------|---------|
| 2. スキルラボハンドブック 2010-2011 (志村俊郎/高橋優三監修) 第1章スキルラボ管理運営の基礎. スキルラボにおけるシミュレーション教育 | 日本 M&S 医学教育研究会発行 | 2010 | 8—9     |
| 3. 話せる医学英語 (荒木勤, 田尻孝, 矢沢珪二郎監修). 4 頭痛  | 金原出版             | 2010 | 22—32   |
| 4. 医学教育の理論と実践 (鈴木康之/錦織 宏監修). 医療情報   | 篠原出版新社           | 2010 | 310—318 |
| 5. シミュレーション医学教育入門 (日本医学教育学会教材開発・SP 小委員会編集) シミュレーションによる教育効果                  | 篠原出版新社           | 2011 | 45—53   |
| 6. 日本医学教育史 第4章 明治期における私立医学校の教育  | 東北大学出版会          | 2012 | 印刷中     |
| 7. シリーズ生命倫理学 第19巻 医療倫理教育 模擬患者の参加による医療者教育                                    | 丸善出版             | 2012 | 印刷中     |



加藤 貴雄 教授

#### 略 歴

1972年3月	日本医科大学卒業	(現在に至る)
1972年4月	第51回医師国家試験合格	2001年4月 日本医科大学教授(内科学第一)
1980年3月	医学博士(日本医科大学)	2006年10月 日本医科大学教授(内科学:循環器・ 肝臓・老年・総合病態部門)(現在に 至る)
1979年11月	米国 California 大学 Los Angeles 校 (UCLA) Cedars-Sinai Medical Center 循環器 科研究員(～1982年3月)	2008年4月 日本医科大学付属病院総合診療セン ター長兼務(現在に至る)
1983年4月	日本医科大学講師(内科学第一)	2009年4月 日本医科大学付属病院総合診療科部長 兼務(現在に至る)
1990年10月	日本医科大学助教授(内科学第一)	
1995年10月	日本医科大学付属病院一般内科部長	2012年3月 日本医科大学定年退職

#### 主な研究領域

循環器病学, 不整脈学, 心電学, 臨床薬理学, 生体医  
工学

#### 所属学会(役員・資格)

日本内科学会 認定内科医	より)
日本循環器学会 評議員・循環器専門医	日本心臓病学会 評議員・FJCC
日本循環器学会関東甲信越地方会 評議員・第202回 会長	国際心臓研究学会(ISHR)日本部会 評議員
日本心電学会 理事・評議員・第28回学術集會会長	日本生体医工学会 評議員
日本不整脈学会 理事・評議員・名誉会員(2012年	日本臨床薬理学会 評議員・認定医・指導医・功労会 員(2012年より)

日本ホルター・ノンインバイシブ心電学研究会 常任  
幹事 (2006 年会長)  
American Heart Association  
Int'l Society on Holter and Noninvasive  
Electrocardiology (2009 年副会長)

Asia-Pacific Heart Rhythm Society  
Int'l Conference of Far-Distance Electrocardiographic  
Monitoring and Arrhythmia (2011 年会長)  
Int'l Society for Computerized Electrocardiology

#### 主催学会

第 18 回心電情報処理ワークショップ (2002 年)  
第 31 回比較心電図研究会 (2004 年)  
第 26 回ホルター心電図研究会 (2006 年)  
第 202 回日本循環器学会関東甲信越地方会 (2006 年)  
Int'l Society on Holter and Noninvasive Electrocardiology:  
ISHNE2009 (2009 年)  
第 5 回 TTECG 日中国際シンポジウム (2009 年)

第 43 回理論心電図研究会 (2009 年)  
第 37 回比較心電図研究会 (2010 年)  
第 28 回日本心電学会学術集会 (2011 年)  
第 7 回 TTECG 日中国際シンポジウム (2011 年)  
4th Int'l conference of Far-Distance Electrocardiographic  
Monitoring and Arrhythmia (2011 年)

#### 医学雑誌編集委員等

日本医科大学医学会雑誌 前編集主幹  
Journal of Nippon Medical School: Former Editor-in-  
Chief

Journal of Arrhythmia: Former Editor-in-Chief  
日本心電学会誌「心電図」 副編集委員長  
日本心臓財団「心臓」 編集委員

#### 賞 罰

1972 年 日本医科大学同窓会賞  
1985 年 Best Presentation Award at 3<sup>rd</sup> Asia-Pacific  
Symposium on Cardiac Pacing and  
Electrophysiology  
1993 年 Best Poster Award at 20<sup>th</sup> Int'l Congress of  
Electrocardiology

フクダ記念財団  
医科学応用財団  
車両競技公益事業財団  
トヨタ自動車「いのちを守る車プロジェクト」受賞・  
助成  
日本心臓財団「携帯型心電計普及事業」助成

## 記念講演会要旨

### 心電図の進歩とその臨床応用

加藤 貴雄

内科学（循環器・肝臓・老年・総合病態部門）  
付属病院一般内科，総合診療科，総合診療センター

#### はじめに

20世紀初頭に Einthoven が初めてヒトの心電図を記録して以来，心電図は臨床現場における最もポピュラーな検査として瞬く間に世界中に広まった．100年後の今，その進歩・発展の軌跡を辿ってみると幾つかのエポックがあるが，わが日本医科大学がその多くの研究を先頭に立ってリードしてきたことが分かる．故木村栄一先生の心電図解析に魅せられて旧第1内科に入局後，40年間ほぼ毎日のように心電図と格闘してきた中で，心電学発展の転換点になったと思われる研究に小生自身も多少なりとも寄与することができたとすれば，望外の喜びである．定年退職に際し，その中からいくつかの研究結果をご紹介しますとともに，最先端の心電図臨床応用の実情と今後の展望，加えてこの分野で日本医科大学がこれからどのように貢献できるかをお話しし，次代を担う若い医師・研究者にその役目を引き継いで頂きたいと願うものである．

#### 1. 時間的展開

一般に用いられている12誘導心電図は，ほんの数秒から数十秒間の記録に過ぎない．この短い時間の情報から病態のすべてを考察するのは自ら限界がある．記録時間が長ければ長いほど含まれる情報量が多くなるのは自明の理であり，日常生活下での長時間の心電図を短時間で正確に解析できる Holter 心電図法が臨床医の最大の武器になったのも頷ける．1970年代から今日に至るまで，ハード・ソフト両面で急速に進化した Holter 心電図を応用した数多くの研究が行われ，医学・医療の進歩に大いに寄与している．ちなみに30数年前の小生の学位論文（日医大誌1980；47：245）も Holter 心電図を利用した臨床研究であった．

その後，さらに長時間・長期間の心電図情報を効率的に得る目的で小型軽量のイベント心電計が次々と開発され，最近では皮下植込み型の Holter 心電計も臨床で用いられている．これまで診断の困難であった持続の短い過性の病態も，確実に心電図としてとらえ分析・診断することが可能になってきた．昨今のIT技術進化のスピードを考えると，ヒトの一生分の心電図を体内に埋め込まれた小さなICチップにすべて記録し，必要な部分の心電図を瞬時に取り出して確認できるばかりでなく，不整脈や虚血性変化などの異常を自動的に感知して本人に注意を促したり，心電図データを医療機関に瞬時に転送したりすることのできるようなシステムの臨床応用も，あながち夢ではないであろう．

#### 2. 空間的展開

12誘導心電図は10個の電極を組み合わせることで記録するのであるが，電極数を増やせば心臓を様々な角度から観察することができ，3次元での評価も可能になる．ベクトル心電図に始まり，多電極による体表面マッピング，カテーテル電極による心内心電図記録さらにはコンピューターを駆使した最近の CARTO や EnSite システムに至るまで，心臓の電気現象を立体的に観察して病態をより精確に把握しようという試みも急速に進歩している．

40年前，小生の入局直後にアメリカ留学から帰国された早川弘一先生のご指導で，カテーテルを心内に挿入し日本医科大学で初めて His 束電位が記録された時の感動を忘れることがないが，この分野は心臓電気生理検査として目覚ましく発展し，カテーテルアブレーション治療の登場と相俟って多くの難治性不整脈を根治し得る最先端治療へと進化した．まさに心臓の中を直接見るように，ピンポイントに治療を進められる画期的な技術で，その恩恵を被っている患者さんも増加の一途を辿っている．突然死に結び付く致死性不整脈の治療はもちろん，21世紀の国民病ともいわれ，超高齢化社会を迎えたわが国においてじわじわと増加しつつある心房細動に関しても，このシステムを用いた肺静脈隔離法によつて的確な治療が行われるようになり，QOLを悪化させる心原性脳梗塞の発症を大幅に抑制することができるようになってきた．

### 3. 隠れた情報の抽出

心電図は心臓で起こっている電気現象とその時間的変化を目に見える波形として表現したもので、波形に現れない微細な変化や、それらに影響を及ぼしている環境の変化などは、通常的心電図では読み取ることができない。そこで、臨床上重要な隠れた情報を何とか取り出して評価しようという工夫が様々になされてきた。われわれの教室でも、数学的手法を応用したいくつかのアプローチで世界に先駆けてこの分野に取り組んできた。

その1つが加算平均心電図法で、数百心拍の心電図を数学的に重ね合わせてノイズを低減させたのち、ベクトルマグニチュードとしての変化を立体的に観察・評価するものである。数 $\mu\text{V}$ というきわめて微細な心室遅延電位を検出することができ、心筋梗塞など各種器質的心疾患における心室頻拍発生のリスク評価が可能になった。さらにこの方法を応用し、日本医科大学で独自に設計・開発した加算平均心電図解析システムを用いることによって、潜在性WPW症候群でも目に見えない潜伏伝導があること、前壁心筋梗塞では早期微小電位が存在すること、発作性心房細動では心房にも遅延電位があること、サルコイドーシスの心病変を早期に発見できること、などが次々と解明された。

微細な電位変化を抽出する手法として、ウェーブレット変換法の応用も特筆すべきである。QRS波内に微小電位があったり $\mu\text{V}$ レベルのごく小さな電位変化が起こっていたりしても、通常に加算平均法では強大な信号強度を持つQRS波に埋没して全く検出することができないが、ウェーブレット変換という特殊な数学的処理を施すことによってその抽出が可能になった。心電図の二次解析にこの方法を応用したのはわれわれのグループが世界で初めてで、特に最近注目されている若年男性において突然死を来すBrugada症候群の不整脈基質の検出、不整脈原性右室異形成症とBrugada症候群の鑑別、陳旧性前壁心筋梗塞における致死性不整脈の発生子知などに大いに威力を発揮している。

洞調律心拍は自律神経調節を受けており、それが心電図のRR間隔の変動として反映されている。そこでHolter心電図を含む長時間の心電図を用いて、RR間隔の変動を時間領域および周波数領域で数学的に解析することによって、心臓より上位の調節機構である交感神経および副交感神経活性を評価することができる。特に近年周波数領域解析が注目されており、高周波成分(HF)が迷走神経活性、低周波成分と高周波成分の比(LF/HF)が交感神経活性を表すことが薬理学的方法を用いて証明されている。心臓を支配する自律神経系の変動が客観的数値の変化としてとらえられるようになったことから、それらの指標の推移と種々の病態や心イベント発生との関連性を評価することが可能になってきた。

### 4. 臨床薬理への応用

心電図は、循環器内科ばかりでなく多くの診療科において様々な形で日常診療の中で利用されており、各種疾患の治療前後の心電図を比較することによって、治療効果判定や循環器系副作用出現のリスク評価が行われている。最近特に重要視されているのが薬物治療中のQT間隔の変化で、その異常延長は、突発する心室性不整脈による突然死に結びつく薬剤の催不整脈作用発現のサロゲイトマーカーとして位置付けられている。

近年、不整脈や心不全など心疾患に用いる薬剤のみならず、非心臓薬でもこのような心電図変化が起こりうるものが次々と報告され、わが国の厚生労働省を含む世界中の規制当局から、あらゆる領域の新薬開発に際して、心電図QT間隔への影響の有無を臨床例による客観的試験によって詳細に証明すること(ICH-E14)が義務付けられるようになった。当教室でも早くからこの問題に取り組み、QT間隔の精細な計測法およびその客観的評価法を新たに開発し、すでにいくつかの新薬開発における臨床試験に組み込まれている。

### 5. 日常生活の中へ

一般的に心電図を記録するのは、胸痛や動悸など心臓に関連すると思われる症状があり、患者が医療機関を受診した場合である。後はせいぜい健康診断の時に記録する程度であろう。すなわち心電図は、何らかの特殊な状況でのみ記録されるといえよう。Holter心電計やイベント心電計が医療機関から貸し出されて、日常生活下の心電図がある程度記録されるようになったが、あくまで不整脈や虚血性心疾患の診療に用いられるもので、様々な保険診療上の制約・制限がある。

ヒトが活着している限り、心臓には電気現象が絶えず起こっているのであるから、いつでも、どこでも、だれでも簡単に心電図を記録することができたら、その情報がきわめて重要な内容を含んでいるであろうことは想像に難

くない。そのような観点から、いま家庭用血圧計と同様の位置付けとして家庭用心電計が用いられるようになってきた。小型・軽量で操作が簡単な携帯型心電計で、日常生活での自覚症状出現時に自分で心電図を記録することができる。これが診療上有用な情報をもたらすのはもちろんであるが、疾患とは無関係に個人の日常健康管理に用いたり、運動前後に心電図を気軽にチェックしたりするなどその応用範囲は広く、予防医学的観点からも日本心臓財団や日本心電学会が中心になってその普及活動が行われている。

また、人々の生活の場での心電図の応用として数年前小生のアイデアからスタートした日本医科大学・トヨタ自動車・デンソーの共同研究（J-PACE）も、全世界から注目されている。自動車運転中に突発する重症不整脈などの心イベント発生を早期に把握・予知し、それによる重大な交通事故を未然に防止するための試みで、ステアリングに埋め込んだ特殊センサーを用いて運転中の心電図と血圧を連続モニターするものである。すでにこのシステムを搭載した実験車両が完成しており、実証実験を経て一般に適用される日も近い。

#### おわりに

医学生時代から数えるとはほぼ半世紀、多くの先輩・同僚・後輩と苦楽をともにして参りましたわが日本医科大学が、名実ともに世界に冠たる大学としてますます発展し続けることを心から願って已みません。

## 主たる研究業績

- |  |   |      |     |           |
|--|---|------|-----|-----------|
| 1. Suppression of ventricular arrhythmias by propafenone, a new antiarrhythmic agent, during acute myocardial infarction in the conscious dog. A comparative study with lidocaine  | Circulation                             | 1982 | 66  | 1190—1198 |
| 2. The cellular electrophysiologic mechanism of the dual actions of disopyramide on rabbit sinus node function   | Circulation                             | 1982 | 66  | 1216—1224 |
| 3. Electrophysiologic and hemodynamic effects of propafenone, a new antiarrhythmic agent, on the anesthetized, closed-chest dog. Comparative study with lidocaine  | Am Heart J                              | 1984 | 107 | 418—424   |
| 4. The relationship between ventricular arrhythmias and ischemia-induced conduction delay in closed-chest animals within 24 hours of myocardial infarction   | Am Heart J                              | 1984 | 107 | 201—209   |
| 5. Ventricular tachycardia associated with acute myocardial infarction. Features, therapeutic effect and prognosis   | Jpn Circ J                              | 1985 | 49  | 362—369   |
| 6. Effects of propafenone on sinus nodal and ventricular automaticity. In vivo and in vitro correlation  | Am Heart J                              | 1987 | 113 | 941—952   |
| 7. Paroxysmal atrial fibrillation and flutter associated with acute myocardial infarction. Hemodynamic evaluation in relation to the development of arrhythmias and prognosis  | Jpn Circ J                              | 1992 | 56  | 1—11      |
| 8. Changes in autonomic activity preceding onset of nonsustained ventricular tachycardia   | Annals<br>Noninvasive<br>Electrocardiol | 1996 | 1   | 3—11      |
| 9. Curative percutaneous catheter ablation for various supraventricular and ventricular tachyarrhythmias   | J Nippon Med Sch                        | 1997 | 64  | 546—565   |
| 10. Detection of a local slow potential preceding the surface QRS complex during non-preexcited impulse propagation. A phenomenon reflecting anterograde concealed conduction through the accessory pathway?                     | Jpn Circ J                              | 1998 | 62  | 760—764   |
| 11. Long-term treatment with antipsychotic drugs in conventional doses prolonged QTc dispersion, but did not increase ventricular tachyarrhythmias in patients with schizophrenia in the absence of cardiac disease              | Eur J Clin<br>Pharmacol                 | 1999 | 55  | 259—262   |
| 12. Profiles of aprindine, cibenzoline, pilsicainide and pirmenol in the framework of the Sicilian Gambit  | Jpn Circ J                              | 1999 | 63  | 1—12      |
| 13. Population pharmacokinetics, protein binding and antiarrhythmic effects of disopyramide enantiomers in arrhythmic patients   | Int J Clin<br>Pharmacol Res             | 2001 | 21  | 137—146   |
| 14. Comparison and prediction of class I antiarrhythmic effects in patients with ventricular arrhythmias using signal-averaged electrocardiography   | J Arrhythmia                            | 2001 | 17  | 572—578   |
| 15. Plasma natriuretic peptide levels and daily physical activity in patients with pacemaker implantation  | Jpn Heart J                             | 2001 | 42  | 471—482   |
| 16. Brain natriuretic peptide reflects the severity of ventricular arrhythmia  | J Arrhythmia                            | 2001 | 17  | 479—482   |
| 17. Non-Invasive Diagnosis of concealed Wolff-Parkinson-White syndrome by detection of concealed anterograde pre-excitation  | Jpn Circ J                              | 2001 | 65  | 367—370   |
| 18. Multicenter prospective nonrandomized study of long-term antiarrhythmic drug therapy in patients with tachyarrhythmias-Japanese Antiarrhythmics Long-Term Study-2 (JALT-2 Study)   | Jpn Circ J                              | 2001 | 65  | 275—278   |
| 19. Pronounced effect of procainamide on clockwise right atrial isthmus conduction compared with counterclockwise conduction: Possible mechanism of the greater incidence of common atrial flutter during antiarrhythmic therapy | J Cardiovasc<br>Electrophysiol          | 2002 | 13  | 212—222   |
| 20. Clinical significance and contributing factors on long-term variability in induced ventricular tachyarrhythmias  | J Cardiovasc<br>Electrophysiol          | 2003 | 14  | 1049—1056 |
| 21. Investigation of the optimal treatment strategy for atrial fibrillation in Japan: The J-RHYTHM (Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation) Study Design   | Circ J                                  | 2003 | 67  | 738—741   |
| 22. Electrocardiographic and electrophysiological characteristics of atrial fibrillation organized into atrial flutter by oral administration of class I antiarrhythmic agents   | Pacing Clin<br>Electrophysiol           | 2003 | 26  | 692—702   |

- |  |                             |      |    |           |
|--|-----------------------------|------|----|-----------|
| 23. Drug interaction between mosapride and erythromycin without electrocardiographic changes   | Jpn Heart J                 | 2003 | 44 | 225—234   |
| 24. Improvement of the diagnostic accuracy in computer-assisted differential diagnosis for wide QRS premature complexes  | Circ J                      | 2003 | 67 | 1036—1040 |
| 25. Successful radiofrequency catheter ablation of an anteroseptal (superoparaseptal) atrioventricular accessory pathway from the left ventricular outflow tract   | Pacing Clin Electrophysiol  | 2004 | 27 | 668—670   |
| 26. Relationship between brain natriuretic peptide, myocardial wall stress, and ventricular arrhythmia severity  | Jpn Heart J                 | 2004 | 45 | 771—777   |
| 27. Anatomic and electrophysiologic evaluation of a right lateral atrioventricular Mahaim fiber  | Pacing Clin Electrophysiol  | 2005 | 28 | 1138—1141 |
| 28. Adenosine-sensitive atrial tachycardia originating from the coronary sinus   | Heart Rhythm                | 2005 | 2  | 1301—1308 |
| 29. Efficacy of electroanatomical mapping for radiofrequency ablation of right-sided accessory pathways  | J Arrhythmia                | 2005 | 21 | 459—464   |
| 30. Enhancing electrical cardioversion and preventing immediate reinitiation of hemodynamically deleterious atrial fibrillation with class III drug pretreatment   | J Cardiovasc Electrophysiol | 2005 | 16 | 740—747   |
| 31. Sluggish upstroke of signal-averaged QRS complex. An arrhythmogenic sign in patients with anteroseptal myocardial infarction   | J Arrhythmia                | 2005 | 21 | 407—413   |
| 32. Electrical excitation of the pulmonary venous musculature may contribute to the formation of the last component of the high frequency signal of the P wave   | J Arrhythmia                | 2005 | 21 | 398—406   |
| 33. Clinical implication of T-wave morphology analysis as a new repolarization descriptor  | Circ J                      | 2005 | 69 | 666—670   |
| 34. Multicenter survey on the validity of the CD-ROM guideline for antiarrhythmic drug therapy produced by the Japanese Circulation Society and the Japanese Society on Electrocardiology: Preliminary report of the survey of the Japanese Guideline for Arrhythmia Management By Individual Therapy (J-GAMBIT) | Circ J                      | 2005 | 69 | 1357—1360 |
| 35. Emergency treatment with nifekalant, a novel class III antiarrhythmic agent, for life-threatening refractory ventricular tachyarrhythmias. Post-marketing special investigation  | Circ J                      | 2005 | 69 | 1237—1243 |
| 36. Acute effects on signal-averaged electrogram parameters and suppressing premature ventricular contractions in single or combined use of class I antiarrhythmic drugs   | J Arrhythmia                | 2006 | 22 | 155—160   |
| 37. A method for the simultaneous analysis of mRNA levels of multiple cardiac ion channels with a multi-probe RNase protection assay   | Europace                    | 2006 | 8  | 1011—1015 |
| 38. Characteristics of a new repolarization descriptor substituted for T-wave morphology analysis in patients with cardiomyopathy and myocardial infarction  | Circ J                      | 2006 | 70 | 1322—1326 |
| 39. High frequency potentials developed in wavelet-transformed electrocardiogram as a novel indicator for detecting Brugada syndrome   | Heart Rhythm                | 2006 | 3  | 1436—1444 |
| 40. Novel mechanism of postinfarction ventricular tachycardia originating in surviving left posterior Purkinje fibers  | Heart Rhythm                | 2006 | 3  | 908—918   |
| 41. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: Results of a collaborative cohort study   | J Am Coll Cardiol           | 2006 | 48 | 2268—2274 |
| 42. A novel simplified approach to radiofrequency catheter ablation of isthmus-dependent atrial flutter  | Heart Rhythm                | 2006 | 3  | 665—673   |
| 43. Evaluation of arrhythmogenic substrate in patients with hypertrophic cardiomyopathy using wavelet transform analysis   | Circ J                      | 2006 | 70 | 69—74     |
| 44. Non-invasive detection of latent cardiac conduction abnormalities in patients with pulmonary sarcoidosis. Application of signal-averaged electrocardiogram   | Circ J                      | 2007 | 71 | 540—545   |
| 45. A prospective study on the risk-stratification for patients with non-sustained ventricular tachycardia using a novel algorithm   | Circ J                      | 2007 | 71 | 1107—1114 |

- |   |                                |      |    |           |
|---|--------------------------------|------|----|-----------|
| 46. Efficacy and safety of intravenous amiodarone infusion in Japanese patients with hemodynamically compromised ventricular tachycardia or ventricular fibrillation  | J Arrhythmia                   | 2007 | 23 | 131—139   |
| 47. The VA relationship after differential atrial overdrive pacing: a novel tool for the diagnosis of atrial tachycardia in the electrophysiological laboratory   | J Cardiovasc Electrophysiol    | 2007 | 18 | 1127—1133 |
| 48. Application of heart rate variability analysis to electrocardiogram recorded outside the driver's awareness from an automobile steering wheel   | Circ J                         | 2008 | 72 | 1867—1873 |
| 49. Characterization of transient atrial rhythm occurring between typical atrial flutter and its termination with class III drugs   | Pacing Clin Electrophysiol     | 2008 | 31 | 943—954   |
| 50. Long-term effects of upstream therapy on paroxysmal atrial fibrillation in patients without overt heart diseases  | Int'l Heart J                  | 2009 | 50 | 141—151   |
| 51. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation. J-RHYTHM study   | Circ J                         | 2009 | 73 | 242—248   |
| 52. Short-term amiodarone treatment attenuates the production of monocyte cytokines and chemokines by C-reactive protein and improves cardiac function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and ventricular tachycardia | Circ J                         | 2009 | 73 | 639—646   |
| 53. The undetermined geometrical factors contributing to the transverse conduction block of the crista terminalis   | Pacing Clin Electrophysiol     | 2009 | 32 | 868—878   |
| 54. Detection of arrhythmogenic substrates in prior myocardial infarction patients with complete right bundle branch block QRS using wavelet-transformed ECG  | J Nippon Med Sch               | 2009 | 76 | 291—299   |
| 55. Nifekalant versus lidocaine for in-hospital shock-resistant ventricular fibrillation or tachycardia   | Resuscitation                  | 2010 | 81 | 47—52     |
| 56. V-shaped trough in autonomic activity is a possible precursor of life-threatening cardiac events  | Circ J                         | 2010 | 74 | 1906—1915 |
| 57. Effect of corticosteroid therapy on ventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis  | Ann Noninvasive Electrocardiol | 2011 | 16 | 140—147   |
| 58. Clinical significance of synthesized posterior/right-sided chest lead electrocardiograms in patients with acute chest pain  | J Nippon Med Sch               | 2011 | 78 | 22—29     |
| 59. A new approach for the comparison of conduction abnormality between arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and Brugada syndrome  | Ann Noninvasive Electrocardiol | 2011 | 16 | 263—269   |
| 60. Detection of prior-myocardial infarction patients prone to malignant ventricular arrhythmias using wavelet transform analysis   | Int'l Heart J                  | 2011 | 52 | 286—289   |



古川 清憲 教授

#### 略 歴

1973年 8月	日本医科大学卒業		国立横須賀病院外科，多摩永山病院， 付属病院麻酔科
1973年 12月	第56回医師国家試験合格		
1973年 12月	日本医科大学外科学第一教室入局	1982年 1月	日本医科大学外科学第一講座助手
1974年 4月	日本医科大学大学院医学研究科入学 (外科系第一外科学専攻)	1984年 7月	下館市民病院外科医長
1975年 4月	東海大学医学部無菌動物研究室国内留 学 (佐々木正五教授，小澤 敦教授に師 事)	1992年 4月	日本医科大学第1外科講師
1978年 7月	日本医科大学大学院医学研究科修了 (医学博士)	1999年 10月	日本医科大学第1外科助教授
1978年 1月	私学共済下谷病院外科，北村山公立病 院外科，付属病院救命救急センター，	2005年 10月	日本医科大学第一外科学講座教授
		2007年 4月	千葉北総病院外科部長
		2009年 10月	付属病院一般外科部長
		2010年 10月	付属病院医療安全管理部室長兼部長 付属病院医療安全管理委員会委員長 付属病院副院長
		2012年 3月	日本医科大学定年退職

#### 主な専門分野

外科感染症制御，大腸肛門病疾患の集学的治療，乳癌  
の集学的治療

#### 所属学会（資格）と役員

日本無菌生物ノートバイオート学会評議員（1984）  
日本消化器病学会認定医（1989）  
日本大腸肛門病学会評議員（1994）

日本ショック学会評議員（1994年）  
日本外科学会指導医（1995）  
日本消化器外科学会指導医（1995）

日本大腸肛門病学会専門医・指導医 (1996)  
日本化学療法学会術後感染防止対策委員会委員(1997)  
乳癌学会認定医・専門医 (1998)  
日本乳癌学会評議員 (1998)  
エンドトキシン研究会幹事 (1998)  
日本臨床腸内微生物学会評議員 (2000)  
日本外科感染症研究会世話人・評議員 (2001)  
ICD 認定医 (2002)

検診マンモグラフィ読影医師 (2003)  
日本腹部救急医学会 (2004)  
日本手術医学会評議員 (2006)  
日本外科感染症学会理事 (2007)  
日本医科大学医学会理事 (2010)  
日本外科感染症学会暫定指導医 (2012)  
日本臨床外科学会

#### 主催学会

第 23 回 日本外科感染症学会 (2010 年)

## 記念講演会要旨

## 私の研究と臨床医としての歩み

古川 清憲

外科学（消化器・一般・乳腺・移植部門）

## 代田明朗主任教授時代

60年安保闘争の吹き荒れていた頃の1967年4月に入学した（入学と同時に、五月の連休明けまで学校封鎖が続いた）。その影響もあって1973年8月に卒業した。国試合格後、第一外科学教室（故恩師代田明朗教授）に入局、以来39年が過ぎた。当時の教室のテーマの一つに、胆道感染症の重篤化因子、その病態把握と治療法の確立があった。私の研究はその一環で、一年先輩で慶応大学病院の研究室にいた故八田重男先生のお手伝いから始まる予定であった。しかし、慶応大学医学部の佐々木正五教授が東海大学医学部設立と同時に医学部長として赴任し、小澤敦教授とともに“無菌動物研究室”を開設することになった。代田教授は伊勢原に向き、両教授に“胆石症を中心とした研究をさせたい。宜しく”と頭を下げた。この時の心熱く身震いした感動、深い感謝の念に包まれたことを今でも鮮明に記憶している。これを機に私のテーマは“無菌動物、胆石”となった。両教授は、腸内細菌叢が病原菌を排除する機構を備えていることを、無菌マウスを用いて証明していた。“フローラは壮大で面白い”“腸内細菌叢の解析は曾孫の代でも難しいかもしれない”と自問自答しながら研究を続けていた。当たり前であるが“胆石”と“無菌動物”が結びつかない研究室であったが、嫌気性菌の同定、プロバイオテイク、フローラの形成過程やその働き、腸内細菌による免疫の成立過程など多くのものを学ばせて頂いた。200匹以上の無菌マウスをビニール・アイソレータ内で飼育し、その世話に常に4~5時間を費やしていた時期もあった。胆石の生成過程は、胆汁中のコレステリンが析出し結石形成されることが知られるようになった（Lithogenic bile）。これをヒントに飼料組成を変化させながら無菌マウスにchallengeしたところ胆石の生成に成功した。本邦で初、世界でも2番目のことであった。この胆石モデルマウスを用いて腸内細菌叢の果たす役割を検討することで、“無菌動物研究室へのお礼”が多少はできたかな？と思っている。

## 恩田昌彦主任教授時代

臨床医にならんと燃えたぎって医長派遣に出ていた下館市民病院外科医長時代に、第一外科の主任教授が代田教授から恩田教授に交代した。しかるに、恩田教授から半分研究生活をするようにと言われ、渋谷大学に復帰した。

学位論文について：エンドトキシンショック時や重症感染症時の肝細胞機能や白血球機能の変化や薬物による修飾、宿主免疫能の変化などをテーマに学位論文を完成できたことに安堵している（鈴木英之、斎藤忠生、石川紀行、小林丈泰、丸山 弘、秋谷行宏、芦荻正幸、松田明久）。

乳癌について：1990年当院で初めて乳房温存術（Bp+Ax）を行った。その後、乳腺グループ全員が超音波診断、MMG読影を行い、学会認定医・専門医を取得した。2003年には飯田先生、柳原先生とともにいち早くRIと色素を用いたセンチネルリンパ節生検を取り入れた乳房温存術（Bp+SLN）を行い、St. Gallen recommendationなどを参考にホルモン/化学療法を積極的に行っていた。

外科感染症制御について：1980年代後半から、消化器外科手術後のMRSA腸炎が日本中を嵐のように吹き荒れた。当科でも、術後1~3日目に急激な下痢とショックの後に多臓器不全で死亡するという不幸な転機をたどった患者さんが出現した。当時は、予防的抗菌薬がbroad spectrumでかつ腸内細菌（GNR）に有効であればあるほど良いとの考え方から、第三世代Cefem系抗菌薬を1週間から10日使用していた時期であり、これが正に細菌の反逆で、優れた抗菌薬で腸内細菌が攪乱され、耐性菌であるMRSAが選択された結果であったが、この素晴らしい抗菌薬がMRSAの出現を直接誘導したと考えて第三世代Cefem系薬を使用しなくなった。ちょうど、抗菌薬の適正使用という考え方が芽吹き始めた頃であった。私の受け持ち患者もこのMRSA腸炎を発症した。隈崎教授から田中助教授に紹介され、私と丸山先生が受け持った早期胃癌の中年男性患者である。胃切除術後2日目朝7時過ぎ病室に行き、淡緑白色調の下痢と低血圧に気付き、MRSA腸炎と確信し、真っ青になった。MRSAはMINOに感

受性があったが VAM は未承認薬で使用不可であった。下痢による hypovolemic shock などからの離脱に、in/out の補液バランスに最大の注意を払い 1,000 mL/h 以上を 4~5 時間続け、気が付くと約 8,000 mL/日を要していた。この症例は教室で最初に救命しえた MRSA 腸炎例で、本邦でも救命できた数少ない症例であり、雑誌（腹部救急診療の進歩）に報告した。この症例を医局で共有し、予防的抗菌薬は GPC を対象とすることで、当科での MRSA 腸炎のアウトブレイクが終焉していった。これを契機に、各臓器別手術における予防的抗菌薬について、術中汚染菌を中心に検討した。特に、SSI が多い大腸癌手術において、予防的抗菌薬は術前投与が必須であるが、術前経口抗菌薬においては結腸癌では不必要、直腸手術では何らかの形で必要との結果を得て、1995 年消化器外科学会 WS で報告し、以降われわれの考え方がわが国の基本となり現在に至っている。他方、大腸癌の術後感染症を減少させるために免疫賦活剤投与の試みを、丸山ワクチンを用いて検討したところ、丸山ワクチンは術後 T1/T2 バランスの不均衡を是正し、転移や術後感染を防止する可能性を有することが示唆された。しかし、“免疫”薬はどのような患者に有効かが不明で、現在も解決されていない。

鏡視下手術について：日本における鏡視下手術は、本学 OB の山川教授の鏡視下胆嚢摘出術に始まり、当科でもその指導のもと早期に Lapa-chole を実施した。下部消化管グループと乳腺グループの責任者であった私は、2003 年高崎先生を中心として、“大腸癌手術は Lapa. 手術を原則とし、Lapa. 手術ができない症例のみ open 手術とす”という大方針を立てた。径部ヘルニアは従来の Bassini 変法から iliopubic tract repair 法→mesch repair 法へと変更し、Lapa. ヘルニア手術（4 例施行）は再発例などに限定する方針とした。これら方針を全面的に支持し見守って頂いた恩田教授に感謝申し上げます。

#### 田尻 孝主任教授時代

1999 年 CDC の SSI 防止ガイドラインが発表された。Evidence に基づいたこのガイドラインは、その後の日本の術後感染予防対策を一変させることとなった。

術後感染防止対策について：当院手術室において、1 外科、手術部看護師、微生物学教室、麻酔科の共同研究として、手術時手洗いの変更（ブラシ洗い→もみ洗い；J Nippon Med Sch 2004; 71:190-197）、手術時手洗い水を滅菌水から水道水への変更の可否（手洗い後の手指付着常在菌数に変化をもたらさない）を行った。この研究で、田尻教授と麻酔科小川教授はもちろんのこと、無菌手術で異物挿入などを行い術後感染予防に心血を注いでいた心・血管外科落教授とリウマチ科吉野教授の心強い賛同を得たこと、多忙な中での Op.室看護師さん、微免教室野呂瀬先生の協力があったればこそ、本研究が成し遂げられたものと改めて感謝いたします。このような水道水のデータの集積を持って、厚労省が手術時手洗い水に水道水の使用を許可したことは初めての出来事であり、以後感染症制御に携わるものにとって大きな励みとなった。その他、手術野消毒を手術時手洗い前に行うこと、予防的抗菌薬投与は Op.開始 30 分前に投与し、3 時間後に再投与すること、術中保温、病棟では、手術創は術後 48 時間まで被覆し、以降消毒せず開放とすることで、SSI の増加を見ることなく大幅な医療材料の削減ができたこと、など多くの術後感染防止対策を実践した。

#### 内田英二主任教授時代

2009 年 10 月千葉北総病院から付属病院に復帰した。2010 年 10 月医療安全管理部長に就任した。部署内の組織や内部コミュニケーションが不十分であることから、1 回/週のミーティングを始めた。研修医の医療安全管理委員会へ参加、ご意見箱の医療の質からの分析（日医大医会誌 2011; 7:162-165）し、これを 4 病院へと広げている最中です。昨年の外科カルテレビューでは入院患者 4 人に 1 人が治療を要する有害事象を発生していた（投稿中）。病院全体でこのような状況であろうことが予想され、有害事象の測定方法とその対策が必要と思われる。また、医療安全管理部門から医療を見ると、医療は患者中心ではあるが、患者を含めた人間中心の医療であるべきであると感じている。

院外活動では、将来的に日本外科学会の横糸になることを目指すのですが、日本外科感染症学会の担当理事として、標準的な外科周術期感染管理が全国隅々まで実践されるようにとの思いから、3 年間かけて認定医・教育医、施設認定制度を作った。この制度が多くのお科系各科に浸透し広がることを願って止まない。

#### おわりに

私は代田明朗名誉教授，佐々木正五名誉教授，小澤 敦名誉教授の恩師の先生方のほかに，恩田昌彦名誉教授，田尻 孝学長，多くの先輩・同僚，外科感染症制御や乳癌治療を通しての他大学・他施設の先生方から，多くのことを学び教わってきました。そして最近の後輩からも教わるようになってきました。翻って，私を育ててくれた日本医科大学に，そして先輩，同僚，後輩にお返しのできたのか……。

最後に，私と関わった多くの患者さんに深く感謝申し上げます。

## 主たる研究業績

## 英文 (原著)

1. Soluble adhesion molecules and cytokines on the development of complications following major surgery	International congress on the immune consequences of trauma, shock and sepsis	1997	4	443—447
2. The usefulness of conducting investigations on intra-abdominal bacterial contamination in digestive tract operations	Surg Today	1999	29	701—706
3. Somatic Mutation of the PTEN/MMAC1 gene in Breast Cancer with Microsatellite Instability	Cancer Letters	1999	144	1—16
4. Loss of heterozygosity at 3 p24-p25 as a prognostic factor in breast cancer	Cancer Letters	2000	152	63—69
5. Breast-conserving therapy in the management of early stage breast cancer: Our experience in 103 cases	J Nippon Med Sch	2002	69	24—30
6. A new surgical handwashing and hand antisepsis from scrubbing to rubbing	J Nippon Med Sch	2004	71	190—197
7. The role of transanal endoscopic microsurgery for rectal tumors	J Nippon Med Sch	2005	72	278—284
8. Dehydroepiandrosterone modulates toll-like receptor expression on splenic macrophages of mice after severe polymicrobial sepsis	Shock	2005	24	364—369
9. Are sterile water and brushes necessary for hand washing before surgery in Japan ?	J Nippon Med Sch	2005	72	149—154
10. Cyclooxygenase-2 expression correlates with membrane-type-1 matrix metalloproteinase expression in colorectal cancer tissue	Dis Colon Rectum	2006	49	1184—1192
11. Preoperative oral immune-enhancing nutritional supplementation corrects TH1/TH2 imbalance in patients undergoing elective surgery for colorectal cancer	Dis Colon Rectum	2006	49	507—516
12. Efficacy and safety of combined trastuzumab and Paclitaxel therapy as a second-line treatment in women with metastatic breast cancer: a single institutional experience	Breast Cancer	2006	13	329—333
13. Clinical and biological significance of lymph node micrometastasis in colorectal cancer	J Nippon Med Sch	2007	74	77—80
14. Identification of neovasculature using nestin in colorectal cancer	Int J Oncol	2007	30	593—603
15. Does impaired TH1/TH2 balance cause postoperative infectious complications in colorectal cancer surgery ?	J Surg Res	2007	139	15—21
16. An analysis of factors that influence the duration of suction drainage in breast cancer surgery	J Nippon Med Sch	2008	75	332—336
17. Preoperative plasma adiponectin level is a risk factor for postoperative infection following colorectal cancer surgery	J Surg Res	2009	157	227—234
18. HPV infection in an HIV-positive patient with primary squamous cell carcinoma of rectum	Int J Clin Oncol	2009	14	551—554

## 和文 (原著)

1. 胆石生成に関する研究、とくに無菌動物を用いて (学位論文)	日外会誌	1978	79	597—609
2. 胆道感染症の重篤化因子	救急医学	1989	13	409—415
3. エンドトキシンショック時の肝細胞障害に対するアラキドン酸カスケード阻害剤の影響—とくに多核白血球を中心に	日医大誌	1994	61	200—208
4. エンドトキシンショック時の肝細胞障害に対する coenzyme Q10 の有用性について—とくにエンドトキシン活性化多核白血球を中心に	日医大誌	1995	62	271—282
5. 血清総コレステロール値を用いた術後感染症の早期診断—多変量解析による検討	日本消化器外科学会雑誌	1998	31	1781—1787

6. レウス全国集計 21,899 例の概要	日本腹部救急医学会雑誌	2000	20	629—636
7. 結腸癌におけるリンパ節転移個数と予後との関係	日本臨床外科学会雑誌	2004	65	1171—1176
8. 重症急性膵炎における腸管および腸内細菌の意義	日本臨床腸内微生物学会誌	2004	6	17—21
9. 新しい手術時手指消毒法 ブラッシングから手揉み洗いへ	J Nippon Med Sch	2004	71	190—197
10. stage IV 大腸癌における予後因子の臨床病理学的検討	日本消化器外科学会雑誌	2006	39	529—535
11. 大腸切除術後に生じた吻合部狭窄に対する内視鏡的拡張術の検討	日本大腸検査学会雑誌	2006	3	21—23
12. 結腸右半切除術 当科における標準手術手技	日医大医会誌	2007	3	136—140
13. ラビング法による効果的な手術時手指消毒の検討 消毒手順と消毒効果	日本手術医学会誌	2008	29	255—262
14. 当科における進行大腸癌に対する腹腔鏡手術の現況—適応と除外因子の検討	日医大医会誌	2008	4	181—188
15. 荒川区における乳癌検診 15 年間の成績	日本乳癌検診学会誌	2008	17	261—266
16. 消化器癌患者における癌疼痛治療に対するオキシコドン導入パスの有用性	日本消化器外科学会雑誌	2009	42	1448—1453
17. 大腸癌における Irinotecan の効果と Thymidylate synthase の関係	日本大腸肛門病学会雑誌	2010	63	1—5
18. 当院における「ご意見箱」の内容と医療の質からの分析	日本医科大学医学会雑誌	2011	7	162—165
19. 重症腹腔内感染症に対する doripenem の有効性・安全性の検討	日本化学療法学会雑誌	2011	59	293—230

### 総説・解説

1. 抗生物質腸炎における Clostridium difficile toxin の簡易同定法	最新医学	1983	38	2475—2480
2. 術後感染治療薬の選択理論と実際 上部消化管手術	臨床外科	2000	55	847—851
3. 腸内細菌と大腸疾患	外科治療	2000	83	235—236
4. 消化器外科における耐性菌感染症の対策	外科治療	2001	84	317—322
5. 外科侵襲学における難治性病態と治療—深在性真菌症の早期診断と治療	Surgery Frontier	2001	8	259—263
6. 消化器外科術前・術後に必要な処置—イレウス管による腸管内減圧	消化器外科	2003	26	841—850
7. イレウス	消化器の臨床	2005	8	257—265
8. 重症腹膜炎周術期の病態—免疫能の変化とその制御	日本腹部救急医学会雑誌	2005	25	701—706
9. グラム陰性菌によるセプシス	治療学	2006	40	517—520
10. 腹膜炎の病態—腹膜炎における Th1/Th2 反応の意義	医学のあゆみ	2006	3	206—210
11. 乳癌診断における MD-CT の有用性	日本臨床	2007	65	344—347
12. 重症患者における感染症発症の病態とその対策—Catheter-related sepsis の病態とその予防対策	救急医学	2007	31	1144—1148
13. 脂肪細胞機能からみた手術侵襲後の生体防御反応と術後感染症	成人病と生活習慣病	2008	38	521—524
14. 外科における深在性真菌症の診断と治療指針—ガイドラインを中心に	日本外科感染症学会雑誌	2008	5	255—259
15. 外科における深在性真菌症の診断と治療指針	深在性真菌症：SFI Forum	2008	4	18—21
16. がん・肥満・糖尿病との関係—脂肪細胞機能からみた術後感染症発症予測とは？	Q&A でわかる肥満と糖尿病	2009	8	339—341
17. 消化管症候群—大腸悪性線維性組織球腫	日本臨床	2009	2	283—285
18. 消化管症候群—直腸皮膚瘻	日本臨床	2009	2	482—484
19. 最新のイレウスの診断と治療—イレウスの原因、分類、疫学、病態生理	消化器外科	2011	37	2125—2129

## 分担

1. 手術と術後感染—下部消化管手術	消化器外科周術期 感染症 (南山堂)	1998	1	95—101
2. 憩室炎, 自然排便, 十二指腸憩室, 洗腸, 大腸前処置, 虫垂粘 液瘤, 虫垂膿瘍, 虫垂放線菌症, 虫垂瘻造設, 治癒性虫垂炎, 腸管憩室症, 腸管結節形成, バロン徴候, マックバーニー点, 慢性虫垂炎, リビングストーン症状, レーン屈曲, レンツマン点 ローゼンシュタイン徴候	医学大辞典 (医学 書院)	2003	1 版	
3. 急性腹症	内科学 (朝倉書店)	2007	9 版	218—223
4. 嫌気性菌感染症—無芽胞嫌気性菌感染症	感染症専門医テキ スト (日本感染症 学会)	2011	1	1021—1023



小泉 潔 教授

#### 略 歴

- |          |   |           |   |
|----------|---|-----------|---|
| 1974年 8月 | 日本医科大学卒業                                | 1982年 6月  | 日本医科大学第2外科学教室, 胸部外科助手                             |
| 1975年 1月 | 第58回医師国家試験合格                            | 1993年 9月  | 米国 Chapman General Hospital, カリフォルニア州立大学アーヴァイン校留学 |
| 1975年 1月 | 日本医科大学第3外科学教室入局 (現外科学講座 内分泌・心臓血管・呼吸器部門) | 1994年 10月 | 日本医科大学講師  |
| 1975年 4月 | 日本医科大学大学院医学研究科入学                        | 1997年 4月  | 日本医科大学助教授   |
| 1979年 3月 | 日本医科大学大学院医学研究科修了 (医学博士)                 | 2003年 6月  | 日本医科大学付属病院呼吸器外科部長                                 |
| 1980年 3月 | 国立がんセンター胸部外科国内留学                        | 2005年 4月  | 日本医科大学教授  |
|          |   | 2012年 3月  | 日本医科大学定年退職  |

#### 主な専門分野

呼吸器外科学, 肺・縦隔悪性腫瘍, 胸腔鏡下手術

#### 所属学会 (役員)

- |  |                  |
|--|------------------|
| 日本医科大学医学会  | 日本内視鏡外科学会 (評議員)  |
| 日本外科学会   | 日本肺癌学会 (評議員)     |
| 日本呼吸器外科学会 (理事, 評議員)                                    | 日本呼吸器内視鏡学会 (評議員) |
| 日本胸部外科学会 (評議員)   | 日本外科系連合学会 (評議員)  |
| INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LUNG CANCER |                  |

**所属学会 (資格)**

日本外科学会指導医  
日本胸部外科学会指導医

日本呼吸器外科学会指導医  
呼吸器外科専門医

**主催学会**

第 121 回日本呼吸器内視鏡学会関東支部会  
第 151 回日本胸部外科学会関東甲信越地方会

第 151 回日本肺癌学会関東部会

**研究費**

2003～2004 年 大学院整備重点化経費：非小細胞肺癌  
に於ける転移および予後に関連する遺  
伝子の解析

## 記念講演会要旨

## 邂逅の肺癌外科治療

小泉 潔

外科学 (内分泌・心臓血管・呼吸器部門)

私は入局後、一般外科・消化器外科・心臓血管外科研修ののち1981年に国立がんセンターで胸部悪性腫瘍外科の薫陶を受け肺癌を中心とする呼吸器外科学の世界に足を踏み入れました。この時代に肺癌外科治療に巡り合わせたこととその後の人生を考えると、明治・大正を生きた患者さんたちとの触れあいのなかで日本人の原点に触れる感動のなかで日々精進させて頂いた感がございます。

時代背景は1930年代に始まった肺癌外科治療が数多の論争の末、1960年の“Radical lobectomy with systemic lymphadenectomy”が標準手術として認知されてから20年ほど経過したまさに肺癌外科治療の黎明期から創生期といえる時代でした。1987年の老人保健法による肺癌検診以前の時代であり手術が可能な肺癌症例の7割以上がIII期以上の進行癌でした。当時は外科治療が唯一肺癌患者の生命予後を担保し得る治療法と考えられていた時代で挑戦的な拡大合併切除術が施行されていました。明治年間から大正生まれの患者さんがほとんどで、時代を背景にした慢性肺疾患合併例が多く、当然のことながらこれらの低心肺機能症例の周術期管理は手術成績に大きく影響し、急性期のみならず慢性期でのADL、QOLへの影響はもちろん予後を左右する重大問題でありました。そこで、限られた環境でいかに手術症例の身体的予備力を評価し手術の限界を見極めるかが喫緊の課題でありました。

1) 1980年代は肺癌治療のなかで記念すべき年代で肺癌検診が始まっております。まさにわが国は高齢者社会に突入していました。いまだ重度喫煙・工場・鉱山・造船業など様々な大気汚染を背景に高齢者肺癌が大半を占め約7割が進行癌でした。まず、最初に取り組みましたのはかなり遅れて肺癌外科治療に取り組んだ施設として、本学の肺癌外科治療が本邦の水準に達しているかどうかを検証することでした。

1982年6月に肺癌外科診療に従事せよとの医局命令で会津中央病院より大学復帰したのち、症例集積のため土日を利用して関東一円の本学出身の先生方を訪問し患者紹介をお願いしてまわったのが懐かしい思い出であります。これらの手術症例に基づき病期III期以上の外科治療成績を発表し、“機能温存と治癒度の追求”という相反する命題をいかにバランスよく遂行しうるかに取り組みました。1988年から1990年にかけては、高齢者、心肺機能低下例の術後周術期での急性右心不全、呼吸不全、慢性期肺性心の予防とADL低下の対策と検証に従事しました。肺切除術での機能を有する肺容積の減少(肺血管床の減少)に起因する心肺循環への負荷増大に関し、あらゆる症例での肺血管外水分量(肺水腫の目安)と術前・術後血行動態の測定を患者さんにお願ひし解析しました。さらに肺切除術後の右心後負荷亢進に関し右室駆出率と血行動態の推移に関して研究し臨床に反映させてきました。肺血管外水分量の臨床的検討から得た術後肺血管外水分量予測式を術後肺機能予測に応用し、胸部単純X線写真のみで予定術式の予測術後肺機能を高い相関で得られるようになり、患者の相対的予備力を総合的に評価し、いかなる術式選択が患者にとって最大利益かの推測が可能となり、低肺機能症例・高度進行癌例に対する拡大合併切除に対する周術期管理の指針作成において有用でありました。

一方で高齢者、低身体的条件を有する肺癌症例への治癒度を期待した機能温存(縮小手術)が同時に追求されてきました。低侵襲性手術として気管支形成術、縮小肺切除術などが盛んに施行されたのもこのころであります。

2) 呼吸器外科の革命：そして1990年代初頭、ある意味で呼吸器外科の革命と見なしてもよい技術的革新が図られ以後燎原の火のごとく普及してまいりました。1980年代に再開発された光学機器と左右分離肺換気法の導入によって臨床応用された胸腔鏡下手術の出現であります。私にとってはいまだ胸腔内全面癒着症例と戦っている最中の出現でありました。1990年当時、いまだ進行癌例が多く体外循環下に拡大合併切除を施行しても長期生存を得られず、かつ低肺機能症例への外科的介入にも限界があり、これまでかなと考えていた時でありました。1992年晩秋、雨のそぼ降る明治記念館で現University of California, Irvineの名誉教授であるProf. Akio Wakabayashiによる小規模な講習会に招待されました。わずか1~2cm程度の皮膚切開創から胸腔内に挿入された胸腔鏡を介し

たテレビモニター下での大胆な胸腔内手術操作を目にしたとき、いまだに多くの制約のあった呼吸器外科学の将来への鍵を見たような衝撃を覚えました。即刻、Prof. Akio Wakabayashi の元への留学を決め、胸腔鏡下手術の実際と可能性に関して勉強する機会を持てたことは外科医として新たな生命を与えられたような感動でした。肺癌外科治療の中で様々の出会いがありました。1990年代初頭においても、肺癌外科治療は後側方開胸下に肺葉切除術+縦隔リンパ節郭清を施行することが標準手術でありましたが、予測術後肺機能からの検討で低肺機能が予測された70歳以上の高齢者では病理病期I期でありながらIII期相当の生存率しか得られず、標準手術で期待された結果が得られていないことを知りました。原因を後ろ向きに解析したところ、これらの低肺機能、高齢者例では後側方開胸は最早過大侵襲であり、予後不良の原因は正に併存疾患の術後増悪にあることを知りました。あの当時、かかる症例に胸腔鏡下手術の低侵襲性を最大限に応用できるのではないかと思いついた次第であります。正に胸腔鏡下手術は私にとって究極の肺癌外科治療との邂逅でありました。

一方で、当然に、①胸腔鏡下手術は真に低侵襲性であるのか？ ②胸腔鏡下手術は肺癌外科治療の腫瘍学的効果を担保しうるのか？の検証が必須であります。以後、この検証のために評価と反省を繰り返してきました。最初のステップは①②を踏まえた適応条件をいかにするかの問題でありました。2011年現在においても肺癌治療ガイドラインで胸腔鏡下手術は推奨度Cであります。すなわち、機能温存に関しても no evidence, 治癒度の達成に関しても no evidence であり、EBM 最優先の時代においてその適応は学会での大論争に発展しておりました。私は“技術の向上が治癒度を担保する”を目標に、1994年に帰国後、まず余病を有する症例（間質性肺炎・肺気腫・虚血性心疾患など）を対象とした暫定的適応基準を作成して肺癌への低侵襲的胸腔鏡下手術を日本医科大学付属病院第II外科に導入しました。爾来、17年が経過し、肺癌に対する胸腔鏡下手術は先進施設では標準手術となってきています。これは、肺癌検診による肺野型小型肺癌検出率の増加と左右分離肺換気法の導入、周辺管理の向上に担保されての結果であることは言うまでもありません。周術期から予後に関してみまると、胸腔鏡下手術例での術後在院期間は後側方開胸下手術のその約3分の1に短縮し、より早期の社会復帰を可能にし、予後も同等もしくは後側方開胸下手術症例を上回る傾向さえ見られております。生存率の向上は胸腔鏡下手術による低侵襲性が患者の予備力温存を可能とし、結果として良好な ADL, QOL などの総合的体力維持に貢献し、生命予後の延長をもたらしたと考えております。それと併行して1960年にCahanにより提唱され一定の成果を挙げた定型的後側方開胸による肺葉切除術+縦隔リンパ節郭清が低肺機能症例・高齢者症例に及ぼす負の影響を報告し、解決策としての胸腔鏡下手術の妥当性の検証と導入に全力を注いでまいりました。

3) 医療安全への関わり：日本呼吸器外科学会理事に4年間従事しましたが、この間、総合医療安全委員会委員長として呼吸器外科関連領域の医療安全教育に携わってまいりました。呼吸器外科の現場での human error, system error について医療に携わるものの倫理の三原則にもとづき学会としてよりよい医療の提供に心掛けてまいりました。就任当時はいまだわが国における呼吸器外科領域での医療安全の実態は把握されておませんでした。特に、肺癌外科治療は胸腔鏡下手術の導入もあり、周術期管理を含めた医療安全の実態が明らかでなく、2007年に全国呼吸器外科基幹施設を対象に「呼吸器外科領域における周術期管理」に関するアンケート調査を行い会員全員が共有する医療安全の認識を喚起してまいりました。定型的開胸下手術ならびに胸腔鏡下手術での肺癌外科治療での周術期管理、特に術中事故例の原因・問題点を抽出し、術前インフォームドコンセントはいかにあるべきかを呈示し正確な情報提供を行うよう学会として指導してまいりました。以後、三年間継続して抽出した問題点につき安全教育セミナーを開催し学会全体で事故の予防と対策が進められてきました。またこの事業と併行して、手術解説書「カラーアトラス胸腔鏡下肺癌外科治療」を執筆し、基本手術手技に則った安全な胸腔鏡下肺癌手術の啓蒙に努めて参りました。

以上のごとく、肺癌外科治療の歩みとともに外科医としての修練、後進の指導、術式の開発、そして「いかに安全にそして患者にとっての最大利益を担保しうるか」を究極の目標として精進してまいりました。

最後に、このような機会を与えてくださいました日本医科大学の皆様衷心より感謝と御礼を申し上げます。有り難うございました。

## 主たる研究業績

## 英文原著

- |   |                                    |      |    |           |
|---|------------------------------------|------|----|-----------|
| 1. Anatomic Segmental Resection of The Lung by Thoracoscopy: An Experimental Study  | Surgery Today                      | 1997 | 27 | 1051—1055 |
| 2. VATS Lobectomy for Primary Lung Cancer—Experiences based on Provisional Indications—   | Surgery Today                      | 1998 | 28 | 36—40     |
| 3. Thoracoscopic Enucleation of Sub mucosal Bronchogenic Cyst of the Esophagus—Report of Two Cases—   | Surgery Today                      | 1998 | 28 | 446—450   |
| 4. Chromosome 8 Copy Numbers and the c-myc Gene Amplification in Non-small cell Lung Cancer. Analysis by interphase cytogenetics                      | J Nippon Medical Sch               | 1999 | 66 | 107—112   |
| 5. Down-regulation in Multiple Human Cancers of a Novel Gene, DMHC, from 17q25.1 That Encodes an Integral Membrane Protein                            | Jpn J Cancer Research              | 2001 | 92 | 417—422   |
| 6. High Survival Rate of 6 Cases of Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma Formerly Classified as Small Cell Carcinoma                         | J Nippon Med Sch                   | 2001 | 68 | 335—339   |
| 7. Comparison of Changes in Hemodynamics between Unilateral and Bilateral Lung Volume Reduction for Pulmonary Emphysema                               | Ann Thorac Cardiovasc Surg         | 2001 | 7  | 266—272   |
| 8. Changes in Right Ventricular Performance in Elderly Patients who underwent Lobectomy using Video-Assisted Thoracic Surgery for Primary Lung Cancer | Jap J of Thorac Cardiovasc Surg    | 2001 | 49 | 153—159   |
| 9. Relation of the c-myc gene and chromosome 8 in non-small cell lung cancer: analysis by fluorescence in situ hybridization                          | Ann Thorac Cardiovasc Surg         | 2001 | 7  | 197—203   |
| 10. Aberrations in the fragile histidine triad (FHIT) gene in idiopathic pulmonary fibrosis   | Cancer Research                    | 2001 | 61 | 8527—8533 |
| 11. Prediction of postoperative pulmonary function and complication rate in elderly patients; Postoperative complications in the elderly              | Surgery Today                      | 2001 | 31 | 860—865   |
| 12. Video-Assisted Lobectomy in Elderly Lung Cancer Patients  | Jap J of Thorac Cardiovasc         | 2002 | 50 | 15—22     |
| 13. Pneumothorax Manifesting Primary Lung Cancer  | Jap J Thorac Cardiovasc Surg       | 2002 | 50 | 133—136   |
| 14. Changes in Hemodynamics in Patients who underwent Extended Mediastinal Lymph-adenectomy through Median Sternotomy for Primary Lung Cancer         | Jap J of Thorac Cardiovasc Surg    | 2003 | 51 | 178—185   |
| 15. Lobectomy by Video-Assisted Surgery for Lung Cancer Patients Aged 80years or more   | Ann Thorac Cardiovasc Surg         | 2003 | 9  | 14—21     |
| 16. Immunohistochemical Study of the Expression of Drug-resistant Proteins in Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung                         | Jap J of Thorac Cardiovasc Surg    | 2003 | 51 | 272—276   |
| 17. Video-assisted Lobectomy for a Lung Cancer Patient with Chronic Obstructive Pulmonary Disease   | Jap J of Thorac Cardiovasc Surg    | 2003 | 51 | 569—576   |
| 18. Somatic mutation of the Caspase-5 gene in human lung cancer   | International J Molecular Medicine | 2003 | 12 | 443—446   |
| 19. Prognostic Suggestion in the Evaluation of Solid Component in Poorly Differentiated Adenocarcinoma of the Lung                                    | J Nippon Med Sch                   | 2003 | 70 | 28—33     |
| 20. Postoperative respiratory complications of video-assisted thoracic surgery for lung cancer  | J Nippon Med Sch                   | 2004 | 71 | 30—34     |
| 21. Amplification, upregulation and over-expression of C3G (CRK SH3 domain-binding guanine nucleotide-releasing factor) in non-small cell lung cancer | J Hum Genet                        | 2004 | 49 | 290—295   |
| 22. Experiences of Surgical Treatment for Lung Cancer Patients with Vertebral Invasion  | Ann Thorac Cardiovasc Surg         | 2004 | 10 | 229—234   |
| 23. Surgical Treatment of Lung Cancer combined with Interstitial Pneumonia: Surgical Approach on Post-operative Acute Exacerbation                    | Ann Thorac Cardiovasc Surg         | 2004 | 10 | 340—346   |
| 24. Surgical Treatment for Superior Sulcus Tumor  | Surgery Today                      | 2005 | 35 | 357—363   |

25. Video-assisted Thoracic Surgery for Ewing's Sarcoma of the Mediastinum in a 3-Year-Old Girl	Ann Thorac Cardiovasc Surg	2005	11	117—120
26. Surgical Treatment for Lung Cancer Patient with Poor Pulmonary Function	Ann Thorac Cardiovasc Surg	2006	11	87—92
27. Thoracoscopic Surgery in Children	J Nippon Med Sch	2005	72	34—42
28. Assesment of the Perioperative Hemo-dynamics and Right Ventricular Performance of Lung Cancer Patients Using a Continuous Cardiac Outoput Monitoring System : Comparison between Video-Assisted Thoracic Surgery and Muscle-Sparing Thoracotomy	Ann Thorac Cardiovasc Surg	2006	12	166—173
29. Resection of sternal tumors and reconstruction of the thorax : a review of 15 patients	Surg Today	2006	36	225—229
30. Analysis of risk factors for postpneumonectomy bronchopleural fistulas in patients with lung cancer	J Nippon Med Sch	2006	73	314—319
31. Surgical results of lung cancer associated with postobstructive pneumonia	Ann Thorac Cardiovasc Surg	2009	15	297—303
32. Characteristics by gender in multiple primary malignancies associated with lung cancer	Respiration	2007	74	192—195
33. Hereditary factors in multiple primary malignancies associated with lung cancer	Surg Today	2007	37	375—378
34. Surgical treatment of metachronous non-small cell lung cancer	Ann Thorac Cardiovasc Surg	2010	16	319—325
35. An accurate diagnosis of Noguchi classification is possible after the modification of preoperative biopsy-induced fibrosis	Ann Thorac Cardiovasc Surg	2009	16	221—226
36. Surgical results of completion pneumonectomy	Ann Thorac Cardiovasc Surg	2011	17	24—28
37. Inhibition of activated phoshatidylninositol 6-kinase/AKT pathway in malignant mesothelioma lead to G1 cell cycle arrest	Oncol Rep	2010	24	1677—1681
38. Downregulation of EMX2 is associated with clinical outcomes in lung adenocarcinoma patient	Clin Lung Cancer	2011	12	237—244

### 和文原著

1. 先天性心疾患における刺激伝導系灌流動脈の病理形態学的研究—心室中隔欠損症, フェロー四徴症を中心に—	日胸外会誌	1979	27	1425—1442
2. 進行肺癌に対する外科治療の臨床的検討	日胸外会誌	1987	35	1705—1711
3. 原発性肺癌切除例の肺血管外水分量に関する研究	日胸外会誌	1988	36	339—346
4. 肺癌切除例の血行動態と肺血管外水分量の推移—急性期から慢性期管理の指標として—	日胸外会誌	1989	37	938—940
5. T4 肺癌の心, 大血管, 食道に対する拡大合併切除の評価と反省	日胸外会誌	1991	39	619—621
6. 胸部単純写真による肺癌患者の簡便な術後肺機能予測—術後肺合併症との関連において—	日胸外会誌	1991	39	1758—1764
7. 肺癌の気管支形成術のかく痰増加に関して—血行動態と肺血管外水分量からの検討—	日胸外会誌	1991	39	1027—1029
8. 肺癌外科治療における右心機能の検討—術前, 術後急性期の右室駆出率の推移—	日胸外会誌	1991	39	1839—1845
9. 予測術後肺機能からみた1期肺癌治療切除例の評価と反省	日胸外会誌	1996	44	162—168
10. 間質性肺疾患の診断における胸腔鏡下肺生検	日医大学会誌	1996	63	409—413
11. 肺癌に対する肺切除後気管支断端瘻の危険因子に関する検討	日本胸部外科学会雑誌	1996	44	1835—1839
12. 胸腔鏡下肺生検後に急性増悪した特発性肺線維症例の検討	日本呼吸器学会誌	2002	40	806—811
13. 特発性間質性肺炎合併肺癌における術後急性期増悪の臨床病理学的検討	肺癌	2002	42	567—572

## 著 書

- |                                     |                     |      |
|-------------------------------------|---------------------|------|
| 1. 分担：胸腔鏡手術アトラス第1版                  | 金原出版 東京都            | 1997 |
| 2. 分担：低肺機能合併肺癌に対する治療戦略—機能温存と治癒度に関して | 日本胸部外科学会<br>卒後教育委員会 | 2003 |
| 3. 単著：カラーアトラス「胸腔鏡下肺癌手術」             | 南江堂 東京              | 2009 |

## 総 説

- |   |                               |      |    |         |
|---|-------------------------------|------|----|---------|
| 1. 胸部外傷に対する胸腔鏡下手術   | 日内視外会誌                        | 1998 | 2  | 550—556 |
| 2. 肺癌における胸腔鏡補助下縦隔リンパ節郭清   | 日内視外会誌                        | 2001 | 6  | 152—157 |
| 3. 良性肺疾患に対する胸腔鏡下手術  | 日内視外会誌                        | 2006 | 11 | 703—708 |
| 4. Current surgical strategies for lung cancer with a focus on open thoracotomy and video-assisted thoracic surgery | J Nippon Med Sch              | 2006 | 73 | 116—121 |
| 5. The Revolution of Thoracotomy for Lung Cancer  | Ann Thorac<br>Cardiovasc Surg | 2007 | 13 | 228—235 |



佐久間康夫 教授

略 歴

- |          |                                    |         |   |
|----------|------------------------------------|---------|---|
| 1971年3月  | 横浜市立大学医学部卒業                        | 1986年4月 | 新潟大学大学院自然科学研究科生命システム科学専攻兼任(至1988年1月)    |
| 1975年3月  | 横浜市立大学大学院医学研究科修了・医学博士(横浜市立大学甲103号) | 1988年2月 | 弘前大学教授・医学部生理学第一講座                       |
| 1975年4月  | 横浜市立大学助手・医学部第二生理学講座                | 1988年4月 | 横浜市立大学非常勤講師・医学部(至2005年3月)               |
| 1976年4月  | 群馬大学講師・医学部附属行動医学研究施設行動生理学部門        | 1993年5月 | 日本医科大学教授・医学部生理学第一講座                     |
| 1976年8月  | 群馬大学助教授・同上                         | 2002年4月 | 日本医科大学実験動物管理室長(至2005年9月・2009年4月から現在に至る) |
| 1976年9月  | 米国ロックフェラー大学・博士研究員                  | 2003年4月 | 日本医科大学大学院教授・医学研究科システム生理学分野(組織変更による)     |
| 1978年9月  | ロックフェラー大学准教授・神経生物学部門               | 2003年4月 | 日本医科大学図書館長(至2007年3月)                    |
| 1981年4月  | 新潟大学助教授・医学部生理学第二講座                 | 2003年4月 | 東京大学非常勤講師・大学院農学生命科学研究科(現在に至る)           |
| 1985年11月 | 東京都老人総合研究所客員研究員(至1987年3月)          | 2008年9月 | ロックフェラー大学連携教授(現在に至る)                    |
| 1986年4月  | 日本医科大学非常勤講師・生理学第二講座(至1993年4月)      | 2012年3月 | 日本医科大学定年退職                              |

主な専門分野

生殖生理学, 神経内分泌学, 行動生理学

## 所属学会

日本内分泌学会 (1971 年)	日本神経内分泌学会 (1981 年)
日本生理学会 (1971 年)	日本病態生理学会 (1992 年)
International Federation of Neuroendocrinology (1976 年)	American Physiological Society (1994 年)
Society for Neuroscience (1978 年)	The Physiological Society (1994 年)
日本神経科学学会 (1980 年)	Society for Behavioral Neuroendocrinology (1996 年)
International Brain Research Organization (1981 年)	日本生殖内分泌学会 (1998 年)
	日本下垂体研究会 (2003 年)

## 学会活動

1980 年 6 月	日本内分泌学会代議員 (現在に至る), 第 34 回国際内分泌学会国内プログラム委員 (2007~2008)	Editorial Board : 1998~2002 <i>Hormones and Behavior</i> 2000(現在に至る) <i>The Journal of Physiological Sciences</i> (formerly <i>Japanese Journal of Physiology</i> ) 2007(現在に至る) Editor-in-Chief, <i>The Journal of Physiological Sciences</i>
1992 年 4 月	日本病態生理学会理事 (現在に至る), 学術集会長 (2004)	
1998 年 6 月	Society for Behavioral Neuroendocrinology, Advisor, Editorial board (1998~2002)	Peer Review Participation :
1998 年 11 月	日本生殖内分泌学会 (理事, 2011 まで; 監事, 2011 から)	2003 年 <i>Ad Hoc</i> reviewer for National Science Foundation, U.S.A.
2000 年 11 月	日本神経内分泌学会 (理事, 2011 まで; 監事, 2011 から), 学術集会長 (2005)	2003 年~ <i>Ad Hoc</i> Assessor, Monash University Intramural Grants, Malaysia
2003 年 4 月	日本生理学会常任幹事 (現在に至る), 英文誌編集委員長 (2007 から現在), 第 85 回日本生理学会大会長 (東京, 2008 年 3 月 25~27 日)	2003 年 4 月~ 日本学術振興会日米科学技術協力事業「脳研究分野」研究計画委員会委員 (現在に至る)
2006 年 10 月	国際神経内分泌学会 (INF) 国際プログラム委員 (2007 年 8 月まで)	2003・2005 年度 日本学術振興会科学研究費補助金学術創成研究費評価協力者
2006 年 10 月	国際生理科学連合 (IUPS) 国際プログラム委員 (2008 年 8 月まで)	2003・2005 年度 文部科学省科学研究費補助金基盤研究 (S) 中間・事後評価協力者
Journal Reviews :		2003~2009 年度 日本学術振興会・科学研究費委員会専門委員
1998 年以降随時	<i>Ad Hoc</i> reviewer for <i>Brain Research; Cerebellum; Endocrinology; European Journal of Neuroscience; Hormones and Behavior; Journal of Sexual Medicine; Journal of Neuroendocrinology; Journal of Neuroscience; Neuroendocrinology; Journal of Sexual Medicine; Neuroscience; Neuroscience Letters; Neuroscience Research; Physiology &amp; Behavior; Proceedings of the National Academy of Sciences of The United States of America</i>	2007 年度 文部科学省科学研究費補助金審査部会・特定領域研究専門委員会委員 2007・2008 年度 文部科学省グローバル COE プログラムレフェリー 2008 年 4 月~ 大学共同利用機関法人・自然科学研究機構生理学研究所運営委員会委員 (現在に至る) 2009 年 4 月~ 大学共同利用機関法人・自然科学研究機構生理学研究所運営委員会副議長 (現在に至る) 2009 年度 Referee, 国際オリンピック委員会世界アンチドーピング機構

過去 10 年間に研究代表者として配分を受けた文部科学省 (文部省)・日本学術振興会科学研究費補助金			
2000~2001 年度	萌芽的研究 12878155「トランスジェニックラットにおけるエストロゲン受容体陽性ニューロンの選択的破壊」2,100 千円 申請領域: 神経科学一般	2000~2002 年度	私学振興・共済事業団 大学院重点特別経費・研究科特別研究経費 (研究科分)「エストロゲン受容体陽性ニューロンによる脳機能の調節機序」26,000 千円
2002~2004 年度	基盤研究 (B) 14370025「エストロゲン反応性に見られる脳の性差の細胞生理学基盤の解明」11,600 千円 申請領域: 環境生理学	2008~2010 年度	私学振興・共済事業団 大学院重点特別経費・研究科特別研究経費 (研究科分)「性腺刺激ホルモン放出ホルモン産生ニューロンの興奮性調節機序」3,722 千円 (2008 年度分)
2004~2005 年度	萌芽研究 16659061「逆行性標識タンパク質特異的発現を利用した GnRH 分泌調節回路の可視化」3,200 千円 申請領域: 環境生理学	2008~2012 年度	私学振興・共済事業団 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 (事業番号 S0801035)「中枢神経系疾患の診断・治療技術の創出を指向した基礎・臨床融合型研究の基盤形成」36,000 千円 (2008~2011 年度分担分)
2004~2008 年度	特定領域研究「性分化機構」(512) 計画研究 16086210「ラット脳の性分化の際にエストロゲンにより駆動される制御分子の同定と機能解析」120,000 千円		
2006~2007 年度	萌芽研究 18659061「神経活動依存的逆行性標識による性腺刺激ホルモン排卵性大量分泌中枢の特定」3,200 千円 申請領域: 環境生理学	公的助成による学会・シンポジウムの開催 (2005 年以降)	
2006~2009 年度	基盤研究 (B) 18390070「個体発生の途上における細胞内イオン環境の変化を介する脳の性分化」14,300 千円 (+ 間接経費 4,200 千円) 申請領域: 環境生理学	2005 年 4 月	日本科学未来館主催特別展示「恋愛物語展」— どうして一人ではいけないの? 2005 年 4 月 23 日 (土)~8 月 15 日 (月) 会場: 日本科学未来館 (サイエンスアドバイザー)
2010~2012 年度	基盤研究 (B) 22390043「性ホルモンによる脳内神経回路の再構成が思春期に固有の社会行動を発現する機序の解明」10,800 千円 (+ 間接経費 3,240 千円) (2010~2011 年度分) 申請領域: 環境生理学	2005 年 6 月	日本科学未来館主催特別シンポジウム「運命? 本能? 意志? テクニク?— 4 つの恋愛物語」2005 年 6 月 5 日 (日) 会場: 日本科学未来館 (シンポジスト)
文部省私立大学助成金など (1998 年以降)		2005 年 8 月	文部科学省特定領域研究「性分化機構」市民公開シンポジウム「性の不思議」2005 年 8 月 6 日 (協力: 日本科学未来館) 会場: 日本科学未来館 (オーガナイザー)
1998~2002 年	生理学研究所計画共同研究「個体レベルの遺伝子操作を用いた生理学的研究」	2006 年 10 月	第 33 回日本神経内分泌学会学術集会 会期: 2006 年 10 月 27~28 日 会場: パシフィコ横浜会議センター (学術集会長)
2000 年	財団法人豊田理化学研究所短期特別研究「ガス性化合物 NO の生体機能」(指導者, 伊藤正男) 1,000 千円	2008 年 3 月	第 85 回日本生理学会大会 会期: 2008 年 3 月 25 日~27 日 会場: 京王プラザホテル東京 (学会大会長)
2000~2003 年	日本学術振興会日米科学技術協力事業「脳研究」分野「性成熟と情動	2008 年 9 月	日本学術振興会日米科学技術協力

- 事業「脳分野」情報交換セミナー  
「脳機能における性差とステロイド  
ホルモン作用」会期：2008年9月  
8日～11日 会場：岐阜市長良川  
国際会議場（オーガナイザー）
- 2008年9月 文部科学省特定領域研究「性分化  
機構の解明」国際シンポジウム  
“International Symposium on Gonad  
and Brain Sex Differentiation” 会期：  
2008年9月14日～16日 会場：  
JALリゾート・シーホークホテル  
福岡（オーガナイザー）
- 2008年10月 日本学術振興会二国間交流事業・  
中国とのセミナー「都市化に代表  
される社会変容が脳の健全な成育  
におよぼす影響についての二国間  
研究」会期：2008年10月23日～25  
日 会場：筑波大学大学会館（主  
催者）
- 2009年8月 第36回国際生理学会議全日シンポ  
ジウム“Systems biology of hypothalamic  
gonadotropin releasing hormone  
neurons” 会期：2009年8月1日  
会場：国立京都国際会議場（オー  
ガナイザー）
- 2009年8月 The 2nd International School of  
Neuroendocrinology, supported by  
International Federation of  
Neuroendocrinology and Japan  
Neuroendocrine Society, August 2～  
4, 2009, Yufuin（オーガナイザー）
- 2009年9月 第32回日本神経科学学会公募シン  
ポジウム“How Are Neuroendocrine  
Hypothalamic Structures Sculpted?”  
会期：2009年9月16～18日 会  
場：名古屋国際会議場（オーガナ  
イザー）
- 2009年11月 IBRO-APRC Neuroscience Associate  
School, “Hormones, Brain & Behaviour”  
会期：2009年11月30～12月4日  
会場：Park Royal Hotel, Penang,  
Malaysia（シンポジスト）
- 2009年12月 文部科学省平成20年度科学技術振  
興調整費女性研究者支援モデル育  
成事業第4回性差医学・医療セミ  
ナー「脳は性によってどう違うか？  
脳の性差研究の目指しているもの」  
会期：2012年12月17日 会場：  
東京医科歯科大学（シンポジスト）
- 2010年10月 IBRO School of Neuroscience 2010  
“Neuroscience Symposium” 会期：  
2010年10月13～14日 会場：  
Sunway Resort, Kuala Lumpur,  
Malaysia（シンポジスト）
- 2011年7月 日本学術振興会二国間交流事業・  
中国とのセミナー “Sino-Japanese  
Joint Seminar on Neurobiological  
Basis of Social Behavior/The First  
Asia-Pacific Conference on Integrative  
Behavioral Science”, 会期：2011  
年7月24～26日 会場：西安師範  
大学 Xi'an, China（オーガナイ  
ザー）
- 2011年10月 日本学術振興会日米科学技術協力  
事業「脳分野」情報交換セミナー  
“US-JAPAN Brain Research Cooperative  
Program Workshop on the Biology of  
Prosocial Behavior at Emory  
University” 会期：2011年10月24日～  
25日 会場：Emory Conference  
Center, Atlanta, GA（オーガナイ  
ザー）

## 記念講演会要旨

## 性ホルモンと脳

佐久間康夫

生理学 (システム生理学)

脊椎動物の行動一般を理解するために、動機付けと報酬の双方を含む生殖行動は格好のモデルである。都合の良いことに、ラットの生殖行動には明らかな性差があり、雌雄の比較ができる。また、雌雄双方で性ホルモンの存在が行動発現の必要十分条件であって、数量化の容易な行動要素に注目することで再現性のある実験系の構築が比較的容易でもある。当初生殖行動に限定的と考えられてきたこれらの特徴のいくつかは、今日、遺伝情報の発現から神経回路の興奮調節、ひいては行動発現にいたる一般的な原理と共通点が多いことが判明し、生殖行動の研究を通じてヒトの行動の理解、特に内分泌環境が激変する思春期、更年期などに起こる問題行動や気分変動の分子過程を解明する途が拓けた。日本医科大学に招いていただいた以来、性ホルモン受容体の発現調節、エストロゲン作用の直接・間接のターゲットである神経細胞の興奮調節、行動調節に関わる神経回路の同定などについて、電気生理学、行動学はもとより、分子生物学やの生理学的・形態学的手法を一元的に駆使できる研究チームを構築することができた。実験動物としてもラット、マウスはもとより、ティラピア、メダカといった硬骨魚類も使用するに至ったが、中心となったのはなんといってもラットである。2系統のトランスジェニックラットの作成を含め、多くの実験をこの種で行った。ラットの生殖行動は雄の攻撃行動・マウンティング、雌のロードーシス反射や出産後の母性行動など雌雄個別の研究が進んできたが、近年では社会行動の一環として雌雄のつがい形成、親子の絆形成に関わる分子過程の解明も進んでいる。

周知のように雌ラットのロードーシス反射にはエストロゲン受容体 (ER) の活性化が不可欠である。ERには異なった遺伝子にコードされる ER $\alpha$  と ER $\beta$ 、転写の際に生じるスプライシングバリエント由来の多数の変異体が存在するが、ノックアウトマウスの作成から、ロードーシス反射や生殖内分泌の多くの現象が ER $\alpha$  を介して起こることが示されている。一方、母性行動ではこの行動の鍵を握るオキシトシンの合成が ER $\beta$  により促進される一方で、オキシトシン受容体の合成は ER $\alpha$  を介して起こる。排卵時のゴナドトロピンサージに関わるとされるラットの前室周囲核では多くのニューロンが ER $\alpha$  と ER $\beta$  を共発現しており、エストロゲンの存在のもとで2量体として遺伝子活性化を起こすことから、2つの ER の相互作用の可能性や、スプライシングバリエント由来の変異体の機能、多数のプロモータにより、時期特異的・部位特異的に調節される ER $\alpha$  の発現調節など、研究の過程であらたに見えてきた未知の課題も多い。エストロゲンが内側視索前野ではロードーシス反射の脱抑制・腹内側核では促進を起こすことは、電気刺激、破壊、麻酔下の急性実験、最終的には自由行動雌雄ラットからの単一放電活動の記録によってほぼ実証することができた。腹内側核の低周波刺激効果が遷延する現象については、攻撃行動に関わる神経細胞がロードーシス反射に関わる神経細胞とは別個に、腹内側核内の同一部位に分布するというごく最近の報告が関係するかも知れない。なお、内側視索前野、腹内側核の出力には内側前脳束を通る直接投射と第三脳室周囲を下行する継シナプス性投射がある。麻酔下の急性実験では、双方の部位で中脳へ直接投射する神経細胞の数には雌雄差がなく、雌雄におけるロードーシス反射の有無はこれら投射ニューロンのエストロゲン感受性に依存するとの結果を得ている。行動と同じくエストロゲン感受性に見られる性差も、遺伝的性別ではなく出生直後の生殖内分泌環境で決まることが示された。

電気生理学的・行動学的観察から、行動に関わる脳の性差はエストロゲン感受性を始めとする生理学的なものであって、神経細胞の数を始めとする回路の形態学的な性差だけに依存しない。しかしながら、雌雄ラットの脳には著明な形態学的性差を示す構造もあり、形態的解明も重要と考えて内側視索前野の性的二型核や前室周囲核と呼ばれる部位の大きさに見られる性差とその機能について一連の研究を行った。雄が雌の5倍大きいラットの内側視索前野の性的二型核については、受精卵に ER $\alpha$  プロモータ 0/B に蛍光タンパク遺伝子を結合したトランスジーンを導入し、この核のニューロンが特異的に標識されることを発見し、蛍光顕微鏡映画の画像でこの核の形成に細胞移動が重要な役割を果たしていることを示した。雌の方が大きい前室周囲核でも、細胞移動が形成に関わっている所

見を得ている。視床下部の細胞移動には $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) が大きな役割を果たしていることがノックアウトマウスで示されている。脳の形態形成の途上では細胞内外の塩素イオン濃度を規定する塩素イオン輸送体の発現パターンにより、細胞内塩素イオン濃度が高く、GABA作用により興奮が起こることが提唱されている。脳による生殖内分泌調節の最終調節路である性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) 産生ニューロンをトランスジーンの導入により蛍光標識したラットを作成し、発生途上のみならず成熟ラットでもGABAが興奮と細胞内カルシウムイオン濃度の上昇とGnRH分泌が起こることを示した。

一連の成果は教室のスタッフ、ポスドク、院生はもとより、本学の臨床諸科から派遣していただいた院生、国内外からの留学生、あるいは国際基督教大学、日本獣医生命科学大学、日本女子大学、横浜市立大学、東京大学など他学の院生諸君、基礎配属で研究に参加してくれた学部学生諸君の努力が実ったものである。この間日本医大における研究で博士の学位を取得した者は22名、前任の弘前大学で指導にあたった5名を加え、生殖内分泌学、行動生理学領域で学位を取得した者は計27名となった。すでに各地の大学・研究機関で要職に就いている方もおられ、今後を期待している。特にモナーシュ大学マレーシアキャンパスには、創立にあたり4名の大学院・ポスドクなどの出身者が渡航、すでに5年にわたり彼の地で活躍している。また、日本学術振興会の短期派遣事業による米国からの研究者受け入れ、中国との二国間交流、日米科学技術協力事業「脳分野」などで、各国の研究者と議論を戦わせることができた。特に戸塚武彦本教室初代教授が開催された生理学会から50年の節目の年に主催の運びとなった2008年の第85回生理学会大会では、大学・同窓会から多額の援助をいただき、2009年の第36回国際生理学会議の成功につなげることができた。研究資金については文部科学省・日本学術振興会などの外部資金による援助もむろん大きかったが、なんといっても本学の教育研究経費や私学振興・共済事業団からの助成に対するマッチングファンド支援などに恵まれて、研究・教育を進めることができた。教育面では特に生理学実習について、経費・スタッフともこれほど充実している大学はないと生理学会教育委員会で高く評価された。過日の第19回目の生理学実習では終了にあたり学生諸君から花束をいただいた。この間共に学んだ2,000人近い学生諸君に思いをはせながらこの稿を終わる。

## 主たる研究業績

## Reviews and Textbook Chapters

1	Mechanisms of behaviors related to reproduction	Pfaff DW, ed, Neuroscience in the 21st Century, Springer, New York	2011	—	—
2	Hormonal, neural and genomic mechanisms for female reproductive behaviors, motivation, and arousal	Pfaff DW et al, ed, Hormones, Brain and Behavior, Academic Press, San Diego	2009	—	—
3	Gonadal steroid action and brain sex differentiation in the rat	J Neuroendocrinol	2009	21	410—414
4	Neural substrates for sexual preference and motivation in the female and male rat	Ann New York Acad Sci	2008	1129	55—60
5	Sex- and region-specific regulation of oestrogen receptor $\beta$ in the rat hypothalamus	J Neuroendocrinol	2004	16	964—969
6	Estrogen-induced changes in the neural impulse flow from the female rat preoptic region	Horm Behav	1994	28	438—444

## Original Contributions

(\*学位取得者)

1	Somatostatin inhibition of GnRH neuronal activity and the morphological relationship between GnRH and somatostatin neurons in rats(*Koyama)	Endocrinology, doi: 10.1210/en.	E-pub, 2011	—	2011—1374
2	Identification of novel splicing events and post-transcriptional regulation of human estrogen receptor $\alpha$ F isoforms(*Kobayashi)	Mol Cell Endocrinol	2011	333	55—61
3	Olfactory preference in the male rat depends on multiple chemosensory inputs converging on the preoptic area (*Dhungel)	Horm Behav	2011	59	193—199
4	Estrogen receptor $\alpha$ gene promoter 0/B usage in the rat sexually dimorphic nucleus of the preoptic area	Endocrinology	2010	151	1923—1928
5	GABA <sub>A</sub> receptors mediate excitation in adult rat GnRH neurons	Biol Reprod	2009	81	327—332
6	Activation of A-type $\gamma$ -amino butyric acid receptors excites gonadotrophin-releasing hormone neurones isolated from adult rats (*Yin)	J Neuroendocrinol	2008	20	566—575
7	17 $\beta$ -Estradiol at physiological concentrations augments Ca <sup>2+</sup> -activated K <sup>+</sup> currents via estrogen receptor $\beta$ in the gonadotropin-releasing hormone neuronal cell line GT1-7 (*Nishimura)	Endocrinology	2008	149	774—782
8	Transient transcription of the somatostatin gene at the time of estrogen-dependent organization of the sexually dimorphic nucleus of the rat preoptic area	Endocrinology	2007	148	1144—1149
9	The SK channel blocker apamin inhibits slow afterhyperpolarization currents in rat gonadotropin-releasing hormone neurones	J Physiol(Lond)	2006	574	431—442
10	Three GnRH receptor types in laser-captured single cells of the cichlid pituitary display cellular and functional heterogeneity	Proc Natl Acad Sci USA	2005	102	2204—2209
11	Localization of the three GnRH types and GnRH receptors in the brain of a cichlid fish: Insights into their neuroendocrine and neuromodulator functions	J Comp Neurol	2005	487	28—41

- |    |   |                          |      |     |           |
|----|---|--------------------------|------|-----|-----------|
| 12 | Nonmammalian forms of gonadotropin-releasing hormone molecules in the brain of promoter transgenic rats   | Proc Natl Acad Sci USA   | 2005 | 102 | 5880—5885 |
| 13 | Differential regulation of female rat olfactory preference and copulatory pacing by the lateral septum and medial preoptic area   | Neuroendocrinology       | 2005 | 81  | 56—62     |
| 14 | Visualizing forebrain-specific usage of an estrogen receptor $\alpha$ promoter for receptor downregulation in the rat   | Brain Res Mol Brain Res  | 2005 | 139 | 42—51     |
| 15 | Cloning and functional analysis of promoters of three GnRH genes in a cichlid   | Biochem Biophys Res Comm | 2005 | 336 | 536—543   |
| 16 | Laser-captured single digoxigenin-labeled neurons of gonadotropin-releasing hormone types reveal a novel G protein-coupled receptor (Gpr54) during maturation in cichlid fish                                   | Endocrinology            | 2004 | 145 | 3613—3618 |
| 17 | Using a customized DNA microarray for expression profiling of the estrogen-responsive genes to evaluate estrogen activity among natural estrogens and industrial chemicals.                                     | Environ Health Perspect  | 2004 | 112 | 773—781   |
| 18 | High expression of the R-type voltage-gated $Ca^{2+}$ channel and its involvement in $Ca^{2+}$ -dependent gonadotropin-releasing hormone release in GT1-7 cells(*Watanabe)                                      | Endocrinology            | 2004 | 145 | 2375—2383 |
| 19 | Sex-specific effects of gonadal steroids on conspecific odor preference in the rat(*Xiao)   | Horm Behav               | 2004 | 46  | 356—361   |
| 20 | Ghrelin gene in cichlid fish is modulated by sex and development  | Biochem Biophys Res Comm | 2003 | 305 | 169—175   |
| 21 | Characterization of voltage-gated calcium currents in gonadotropin-releasing hormone neurons tagged with green fluorescent protein in rats  | Endocrinology            | 2003 | 144 | 5118—5125 |
| 22 | FSH- and LH- $\beta$ subunits in the preoptic nucleus: Ontogenic expression in teleost  | Gen Comp Endocrinol      | 2003 | 132 | 369—378   |
| 23 | Single-cell real-time quantitative polymerase chain reaction of immunofluorescently identified neurons of gonadotropin-releasing hormone subtypes in cichlid fish   | Endocrinology            | 2003 | 144 | 3297—3300 |
| 24 | Sexually dimorphic expression of estrogen receptor $\beta$ in the anteroventral periventricular nucleus of the rat preoptic area: implication in luteinizing hormone surge                                      | Proc Natl Acad Sci USA   | 2002 | 99  | 3306—3311 |
| 25 | Spatio-temporal expression of gonadotropin-releasing hormone receptor subtypes in gonadotropes, somatotropes and lactotropes in the cichlid fish  | J Neuroendocrinol        | 2002 | 14  | 657—665   |
| 26 | Sex difference in the expression and regulation of nitric oxide synthase gene in the rat preoptic area(*Ishihara)   | Neurosci Res             | 2002 | 43  | 147—154   |
| 27 | 3', 5'-Cyclic adenosine monophosphate augments intracellular $Ca^{2+}$ concentration and gonadotropin-releasing hormone (GnRH) release in immortalized GnRH neurons in an $Na^{+}$ -dependent manner(*Kaneishi) | Endocrinology            | 2002 | 143 | 4210—4217 |
| 28 | Sex differences in the brain of goldfish: Gonadotropin-releasing hormone and vasotocinergic neurons   | Neuroscience             | 2001 | 104 | 1099—1110 |
| 29 | Purinergic regulation of intracellular $Ca^{2+}$ concentration of rat pituitary folliculostellate cells in primary culture(*Uchiyama)   | J Neuroendocrinol        | 2001 | 13  | 378—385   |
| 30 | Neuronal activity in female rat preoptic area associated with sexually motivated behavior   | Brain Res                | 2000 | 862 | 90—102    |

- |    |  |                         |      |     |           |
|----|--|-------------------------|------|-----|-----------|
| 31 | Thyroid hormone and estrogen regulate brain region-specific messenger ribonucleic acids encoding three gonadotropin-releasing hormone genes in sexually immature male fish, <i>Oreochromis niloticus</i> | Endocrinology           | 2000 | 141 | 1618—1626 |
| 32 | Estrogen receptor $\alpha$ , but not $\beta$ , is expressed in the interneurons of the hippocampus in prepubertal rats: An <i>in situ</i> hybridization study  | Brain Res Dev Brain Res | 2000 | 120 | 245—254   |
| 33 | Localization of curved DNA and its association with nucleosome phasing in the promoter region of the human estrogen receptor $\alpha$ gene   | FEBS Lett               | 1999 | 444 | 117—124   |
| 34 | Development and differentiation of gonadotropin hormone-releasing hormone neuronal systems and testes in the Japanese eel ( <i>Anguilla japonica</i> )   | Gen Comp Endocrinol     | 1999 | 114 | 449—459   |
| 35 | Neurons synthesizing gonadotropin-releasing hormone mRNA subtypes have multiple developmental origins in the medaka  | J Comp Neurol           | 1998 | 401 | 217—226   |
| 36 | Testosterone differentially regulates expression of GnRH messenger RNAs in the terminal nerve, preoptic and midbrain of male tilapia (*Soga)   | Brain Res Mol Brain Res | 1998 | 60  | 13—20     |
| 37 | Quantitative <i>in situ</i> hybridization of three gonadotropin-releasing hormone-encoding mRNAs in castrated and progesterone-treated male tilapia  | Gen Comp Endocrinol     | 1998 | 112 | 406—414   |
| 38 | Importance of the medial amygdala in rat penile erection evoked by remote stimuli from estrous females   | Behav Brain Res         | 1997 | 88  | 153—160   |
| 39 | Estrogen alleviates cognitive dysfunction following transient brain ischemia in ovariectomized gerbils   | Neurosci Lett           | 1997 | 238 | 45—48     |
| 40 | Axon-sparing lesion of the preoptic area enhances receptivity and diminishes proceptivity among components of female rat sexual behavior   | Behav Brain Res         | 1994 | 61  | 197—204   |
| 41 | Suppression of the lordosis reflex of female rats by efferents of the medial preoptic area   | Physiol Behav           | 1993 | 53  | 831—838   |
| 42 | Neural inputs from the uterus to the paraventricular magnocellular neurons in the rat  | Neurosci Lett           | 1988 | 84  | 57—62     |
| 43 | Projections of oestrogen-sensitive neurones from the ventromedial hypothalamic nucleus of the female rat   | J Physiol(Lond)         | 1986 | 372 | 207—220   |
| 44 | Influences of neonatal gonadectomy or androgen exposure on the sexual differentiation of the rat ventromedial hypothalamus   | J Physiol(Lond)         | 1984 | 349 | 273—286   |
| 45 | Modulation of the lordosis reflex of female rats by LHRH, its antiserum and analogs in the mesencephalic central gray  | Neuroendocrinology      | 1983 | 36  | 218—224   |
| 46 | Properties of ventromedial hypothalamic neurons with axons to midbrain central gray  | Exptl Brain Res         | 1982 | 46  | 292—300   |
| 47 | Electrophysiologic determination of projections from ventromedial hypothalamus to midbrain central gray: Differences between female and male rats  | Brain Res               | 1981 | 225 | 184—188   |
| 48 | LH-RH in the mesencephalic central grey can potentiate lordosis reflex of female rats  | Nature                  | 1980 | 283 | 566—567   |
| 49 | Excitability of female rat central gray cells with medullary projections: Changes produced by hypothalamic stimulation and estrogen treatment  | J Neurophysiol          | 1980 | 44  | 1012—1023 |

- |    |   |                 |      |     |           |
|----|---|-----------------|------|-----|-----------|
| 50 | Covergent effects of lordosis-relevant somatosensory and hypothalamic influences on central gray cells in the rat mesencephalon | Exptl Neurol    | 1980 | 70  | 269—281   |
| 51 | Facilitation of the lordosis reflex of female rats from the ventromedial nucleus of the hypothalamus                            | J Physiol(Lond) | 1979 | 288 | 189—202   |
| 52 | Deficit in the lordosis reflex of female rats caused by lesions in the ventromedial nucleus of the hypothalamus                 | J Physiol(Lond) | 1979 | 288 | 203—210   |
| 53 | Mesencephalic mechanisms for integration of female reproductive behavior in the rat   | Am J Physiol    | 1979 | 237 | R285—R290 |
| 54 | Facilitation of female reproductive behavior from mesencephalic central gray in the rat   | Am J Physiol    | 1979 | 237 | R278—R284 |



福永 慶隆 教授

#### 略 歴

1972年 8月	日本医科大学医学部卒業				日本医科大学附属第一病院小児科部長兼務
1972年 11月	日本医科大学研究生（小児科学）				
1975年 3月	日本医科大学医員・助手（小児科学）	1997年 8月			日本医科大学附属第一病院小児科部長兼務解除
1980年 7月	米国 ニューヨーク州スロンケタリング癌研究所に留学	1998年 9月～			日本医科大学附属病院小児科部長
1981年 12月	日本医科大学医員・助手に復帰	1999年 4月～			日本医科大学小児科学主任教授
1985年 4月	日本医科大学講師（小児科学）				日本医科大学大学院医学研究科教授（小児医学分野）
1994年 10月	日本医科大学助教授（小児科学）	2004年 4月～			日本医科大学附属病院副院長
1996年 4月	日本医科大学附属第一病院小児科部長	2007年 4月～			日本医科大学附属病院院長
1997年 4月	日本医科大学附属病院に異動	2012年 3月			日本医科大学定年退職

#### 学会役員

理事：日本小児保健協会，日本小児科学会，日本小児耳鼻咽喉科学会  
評議員：日本小児血液学会，日本小児がん学会，日本

未病システム学会  
監事：日本小児呼吸器学会

#### 主催学会

2005年 12月 第53回日本小児耳鼻咽喉科研究会  
会長

2008年 4月 第111回日本小児科学会総会・学術集会会頭

## 委員委嘱

- |                   |                                     |           |                                    |
|-------------------|-------------------------------------|-----------|------------------------------------|
| 2007年7月～          | 東京都福祉保健局 東京都特定機能病院医療連携推進協議会委員       | 2008年4月～  | 厚生労働省医薬食品局 家庭用品危害情報制度小児科モニター病院連絡委員 |
| 2007年10月～         | 全国医学部長病院長会議 医学部(医科大学)の基本問題に関する委員会委員 | 2009年6月～  | 文京区地域医療連携推進協議会 小児初期救急医療検討委員会       |
| 2007年12月～2008年12月 | 文部科学省初等中等教育局 高等学校の看護教育に関する検討委員会     | 2009年7月～  | 文京区地域医療連携推進協議会委員                   |
|                   |                                     | 2012年10月～ | 日本医学会法人化準備委員会委員                    |

## 記念講演会要旨

## 原発性免疫不全症患者から学んだこと

福永 慶隆

小児科学

原発性免疫不全症候群とは、自然免疫系（好中球、単球、NK細胞など）、獲得免疫系（T細胞、B細胞）の発達・成熟の段階において、先天性異常・欠陥が生じた結果、免疫系異常を伴う症候群である。International Union of Immunology Society 委員会の分類では、①T細胞とB細胞の両細胞系に異常を示す複合免疫不全症、②抗体系の欠陥を示す免疫不全症、③その他のよく解析された免疫不全症、④免疫系の調節異常による疾患、⑤貪食細胞の数、機能、あるいは両方の欠陥を示す疾患、⑥自然免疫系の欠陥を示す疾患、⑦自己炎症性疾患、⑧補体系の異常を示す疾患、に分類されている。その中には、140以上の遺伝子異常と200以上の異なった病型が知られている。

今回、私どもが経験した原発性免疫不全症候群のなかで、補体系異常免疫不全症のC1q欠損症、複合免疫不全症のX連鎖型複合型免疫不全症、抗体系免疫不全症のX連鎖型無ガンマグロブリン血症の3症例を提示して、これらの症例から学んだことを述べてみたい。

**症例 1. 補体 C1q 欠損症**

1歳頃から頬部に蝶形紅斑、四肢末端のレイノー現象が出現した。1歳2カ月時に頸部リンパ節炎に罹患、病理診断は壊死性リンパ節炎であった。この時の血液検査でCH50が測定感度以下であった。諸検査の結果、補体C1q完全欠損症と診断した。3歳6カ月時に発熱、皮疹の増悪、口内炎のために入院して、皮疹生検を行った。この時に、頸部皮下膿瘍を併発し、抗菌薬と $\gamma$ グロブリン製剤で治療したが改善しないため、新鮮凍結血漿を併用したところ劇的に治癒した。その後、ステロイド薬の経口投与を開始して1週間後に皮疹の軽快がみられた。しかし四肢硬直性けいれん、意識障害を認め、種々の薬剤治療で改善した。4歳頃、腹痛、下血の持続、左末梢神経麻痺、両下肢痙攣性麻痺が出現した。大腸ファイバー検査で、直腸、下行および横行結腸に白苔の付着した潰瘍を認めた。輸液療法と食事療法を行い症状は改善した。5歳時に頭痛、視力障害が出現し、両側視神経炎と診断され、ステロイド剤の増量とアシクロビルで治療を行ったが視力はほとんど改善しなかった。10歳時に、心筋梗塞で他院において死亡した。本症例は、補体系の果たす役割を考えるうえで示唆に富み、また予期せぬ多彩な症状を呈し、それらの対応が困難であった。

**症例 2. X連鎖型複合型免疫不全症**

生後1カ月から咳嗽が出現し、近医を受診するも改善なく、3カ月時に呼吸困難のために入院した。陥没呼吸、顔面蒼白、口唇チアノーゼ、肺聴診で右側にわずかにラ音を聴取した。胸部エックス線写真で両肺野に異常陰影を認めた。入院後、血液学的検査、免疫学的検査、細菌・ウイルス検査などを行うとともに抗菌薬などによる治療を行った。末梢血T細胞8%、B細胞88%、血清IgG 28.7 mg/dLでありT細胞陰性B細胞陽性複合型免疫不全症と診断、さらにサイトカイン共通受容体 $\gamma$ 鎖遺伝子変異を確認しX連鎖型複合型免疫不全症と確定した。9カ月時に近畿臍帯血バンクのHLA座不一致の非血縁の臍帯血移植を行い、急性期GVHD1度が短期間にみられたが、現在10歳になるが無病生存中である。X連鎖型複合型免疫不全症に対する治療である造血幹細胞移植そして遺伝子治療の問題点などについて述べる。

**症例 3. X連鎖型無ガンマグロブリン血症**

1歳6カ月にX連鎖型無ガンマグロブリン血症と診断され、筋注用 $\gamma$ グロブリン製剤によるグロブリン補充療法を開始し、感染症コントロール・予防は順調であった。8歳時からは静注用 $\gamma$ グロブリンが使用できるようになり、感染症コントロール・予防はさらに順調になった。18歳時にバイクによる交通事故で左下腿を損傷し、その部位は潰瘍化、壊死、蜂窩織炎となり、その後は左下腿部位は寛解・増悪を繰り返し、植皮術を受けた。20歳時に再

び交通事故を起こし、大腿骨骨折そして左下腿部位は寛解・増悪を繰り返した。30歳時に3回目の左下腿部位植皮術を受ける。35歳時に血清アルカリホスファターゼの上昇を認め、肝内に腫瘍病変が出現し、肝膿瘍、悪性腫瘍の疑いで治療・経過観察を行ったが、36歳10カ月時に敗血症、肝不全、DICを合併して死亡した。長期生存した患者であるが、種々の治療を行ったが左下腿部位の感染が完全に制御できず、胆管痛を合併するなど、本疾患の長期生存患者の治療・対応に多くの示唆を与えられた症例であった。

医学・医療の進歩に伴い、原発性免疫不全症患者においても、診断が正確になりそして治療法も進歩・改善されて、これらの疾患児（者）は、生存が可能になり、また長期生存ができるようになってきている。しかし、患者のQOLをいかに向上させるかなどへの対応が今後の重要な課題になってきている。

## 主たる研究業績

- |  |                                     |      |               |           |
|--|-------------------------------------|------|---------------|-----------|
| 1. CD3-negative lymphoproliferative disease of granular lymphocytes in a girl with an unusual pattern of anti-Epstein virus antibodies   | Eur J Pediatric                     | 1994 | 153           | 894—897   |
| 2. Amplification of N-myc gene and increase of urinary VMA and HVA in patients with neuroblastic tumors  | J Nippon Med Sch                    | 1994 | 61            | 148—153   |
| 3. Stress-induced cell surface expression and antigenic of the Ro/SSA antigen  | Autoimmunity                        | 1995 | 22            | 33—42     |
| 4. Improvement of bone disease with increased dose of glucocerebrosidase in a Gaucher disease patient who had a bone lesion present during low-dose enzyme replacement therapy | Acta Pediatrica Japonica            | 1996 | 38            | 260—264   |
| 5. Infantile acute monocytic leukemia with tumor formation expressing adhesion molecules   | Leuk Lymph                          | 1996 | 23            | 173—179   |
| 6. Glucocorticoids inhibit the CD18 and L-selectin in human myeloid THP-1 cells during monocytic differentiation   | Atherosclerosis                     | 1997 | 134(nos 1, 2) | 235       |
| 7. Antinuclear antibodies in children with chronic nonspecific complaints  | Autoimmunity                        | 1997 | 25            | 243—250   |
| 8. Autoimmunity in chronic fatigue syndrome in children  | Jpn J Rheumatol                     | 1998 | 8             | 429—437   |
| 9. Clinical and immunological significance of neopterin measurement in cerebrospinal fluid in patients with febrile convulsions  | Brain & Development                 | 1999 | 21            | 458—460   |
| 10. High rate of TTV Infection in multitransfused patients with pediatric malignancy and hematological disorders   | Am J Hematol                        | 2000 | 65            | 41—44     |
| 11. Immunogenetic background of patients with autoimmune fatigue syndrome  | Autoimmunity                        | 2000 | 32            | 193—197   |
| 12. Two cases of influenza with impaired ocular movement   | Eur J Paed Neurol                   | 2001 | 5             | 83—85     |
| 13. Zanamivir is an effective treatment for influenza in children undergoing therapy for acute lymphoblastic leukemia  | Scand J Infect Dis                  | 2002 | 34            | 632—633   |
| 14. Analysis of resistance-related gene expression in doxorubicin resistant leukemia cell line by DNA microarray   | Jpn J Pediatr Hematol               | 2003 | 17            | 348—353   |
| 15. Generation of a chimeric mouse reconstituted with GFP(+) bone marrow cells: The useful model for studying the behavior of bone marrow cells in regeneration in vivo        | International journal of hematology | 2003 | 77            | 456—462   |
| 16. Perforin-dependent killing of tumor cells by VgVd1-bearing T-cells   | Immunology Letters                  | 2003 | 86            | 113—119   |
| 17. Glucocerebrosidase level in the cerebrospinal fluid during enzyme replacement therapy—unsuccessful treatment to the neurological abnormality of type 2 Gaucher disease     | Eur J Paed                          | 2003 | 162           | 524—525   |
| 18. Oxidized Neopterin Enhances Apoptosis Induced by Hydrogen Peroxide in Mouse Macrophage Cells   | Pteridines                          | 2003 | 14            | 126—128   |
| 19. Home treatment with enzyme replacement therapy for Gaucher disease   | Pediatr Int                         | 2003 | 45            | 363—365   |
| 20. Genetic diagnosis of Werdnig-Hoffmann disease—A problem for application to prenatal diagnosis  | J Nippon Med Sch                    | 2003 | 70            | 45—48     |
| 21. Correlation between Neopterin, Biopterin and Nitrite/Nitrate in Cerebrospinal Fluid in Child Patients with Neurological Diseases   | Pteridines                          | 2003 | 14            | 5—8       |
| 22. Establishment of Modified Retroviral Vector Targeting X-Linked Severe Combined Immunodeficiency  | J Nippon Med Sch                    | 2004 | 71            | 51—56     |
| 23. Marked elevation of soluble Fas ligand and cytokine secretion after splenectomy in aggressive natural killer cell leukemia/lymphoma  | Leukemia & Lymphoma                 | 2004 | 45            | 2291—2294 |
| 24. Multiple fungal splenic abscesses in a patient with T-acute lymphoblastic leukemia undergoing chemotherapy   | Pediatrics International            | 2004 | 46            | 733—735   |
| 25. Neural differentiation of adipose-derived stem cells isolated from GFP transgenic mice   | Biochem Biophys Res Commun          | 2005 | 333           | 116—121   |
| 26. Adenovirus-mediated human topoisomerase II $\alpha$ increases the sensitivity of etoposide-resistant cancer cell   | Acta Oncologica                     | 2005 | 44            | 240—247   |

- |   |                                   |      |      |           |
|---|-----------------------------------|------|------|-----------|
| 27. Brain white matter changes during treatment of a child for acute lymphoblastic leukemia   | J Nippon Med Sch                  | 2005 | 72   | 252—253   |
| 28. Role of bone marrow cells in the healing process of mouse experimental glomerulonephritis   | Ped Research                      | 2005 | 58   | 323—328   |
| 29. Long-term follow-up of diffuse membranoproliferative glomerulonephritis type I  | Pediatric Nephrology              | 2005 | 20   | 585—590   |
| 30. Electron microscopic studies on the occurrence of activated neutrophils in peripheral blood of children with acute leukemias  | J Submicrosc Cytol Pathol         | 2005 | 37   | 13—18     |
| 31. Altered expression of topoisomerase II contributes to etoposide cross-resistant K562/MX2 cell line by aberrant methylation  | Brit J Cancer                     | 2005 | 92   | 1486—1492 |
| 32. Indomethacin overcomes doxorubicin resistance by inhibiting Multi-drug resistance protein 1 (MRP1)  | Cancer Chemother Pharmacol        | 2006 | 58   | 348—353   |
| 33. Ex vivo cell-mediated gene therapy for metachromatic leukodystrophy using neurospheres  | Brain Res                         | 2006 | 1904 | 13—23     |
| 34. Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells by <i>Helicobacter pylori</i> urease   | Infect Immun                      | 2006 | 74   | 248—256   |
| 35. A comparative study of nitric oxide, glutathione, and glutathione peroxidase activities in cerebrospinal fluid from children with convulsive diseases/children with aseptic meningitis      | Brain Dev                         | 2006 | 28   | 243—246   |
| 36. Unusual findings in single-photon emission computed tomography in a 1-year-old boy with acute necrotizing encephalopathy  | Pediatric International           | 2007 | 49   | 94—96     |
| 37. Massive periosteal reaction a presenting feature of acute megakaryocytic leukemia   | Pediatrics international          | 2007 | 49   | 1015—1017 |
| 38. Epidemiology of school urinary screening over a 30 year period in Tokyo   | Pediatrics International          | 2007 | 49   | 570—576   |
| 39. Factors affecting final height and growth hormone provocation tests in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia who underwent cranial irradiation                                | Jpn J Pediatr Hematol             | 2008 | 22   | 119—125   |
| 40. Ewing Sarcoma/Primitive Neuroectodermal Tumor of the kidney in a Child  | Pediatr Blood Cancer              | 2008 | 50   | 180—183   |
| 41. Serial renal biopsies in three girls with tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome   | Pediatr Nephrol                   | 2009 | 24   | 1159—1164 |
| 42. Long-term inhibition of glycosphingolipid accumulation in Fabry model mice by a single systemic injection of AAV1 vector in the neonatal period   | Molecular Genetics and Metabolism | 2009 | 96   | 91—96     |
| 43. Analysis of Clarithromycin Resistance and CagA Status in <i>Helicobacter pylori</i> Using Feces from Children in Thailand   | J Clin Microbiol                  | 2009 | 30   | 4144—4145 |
| 44. Hematopoietic capacity of preterm cord blood hematopoietic stem/progenitor cells  | Biochem Biophys Res Commun        | 2009 | 389  | 290—294   |
| 45. Correlation of autophagy type in podocytes with histopathological diagnosis of IgA nephropathy  | Pathobiology                      | 2009 | 76   | 221—226   |
| 46. Dextran Sulfate and Stromal Cell Derived Factor-1 Promote CXCR4 Expression and Improve Bone Marrow Homing Efficiency of Infused Hematopoietic Stem Cells                                    | J Nippon Med Sch                  | 2009 | 76   | 198—208   |
| 47. Autoantibodies to lens epithelium-derived growth factor/transcription co-activator P75 (LEDGF/P75) in children with chronic nonspecific complaints and with positive antinuclear antibodies | Autoimmunity                      | 2009 | 42   | 492—496   |
| 48. Transformation of breast milk macrophages by HTLV-1: implications for HTLV-1 transmission via breastfeeding   | Biomedical Res                    | 2010 | 31   | 53—61     |
| 49. ANG II receptor blockade enhances anti-inflammatory macrophages in anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis   | Am J Physiol Renal Physiol        | 2010 | 298  | 870—882   |
| 50. Hematopoiesis in regenerated bone marrow within hydroxyapatite scaffold   | Pediatr Res                       | 2010 | 68   | 35—49     |
| 51. <i>Pichia anomala</i> pneumonia in a patient with acute lymphoblastic leukemia on maintenance therapy   | Leukemia Lymphoma                 | 2010 | 51   | 1574—1576 |
| 52. IL-17 is increased in cerebrospinal fluids in bacterial meningitis in children  | Cytokine                          | 2010 | 51   | 101—106   |

- |  |                  |      |     |         |
|--|------------------|------|-----|---------|
| 53. IL-8 in cerebrospinal fluids in acute encephalopathy was increased compared in febrile seizure in children | Scand J Immunol  | 2010 | 71  | 447—451 |
| 54. High mobility group box 1 in cerebrospinal fluid from several neurological diseases at early time points   | Int J Neurosci   | 2011 | 121 | 480—484 |
| 55. An Infantile Csw of Early Manifestation of SLE-like Symptoms in Complete Clq Deficiency                    | J Nippon Med Sch | 2011 | 78  | 322—327 |



寺本 明 教授

#### 略 歴

1973年3月	東京大学医学部医学科 卒業	1980年1月1日	文部教官 東京大学助手
1981年3月11日	博士(医学)(東京大学)		医学部付属病院
1973年6月9日	東京大学医学部付属病院 研修医	1983年12月1日	東京警察病院 脳神経外科 医長
1974年1月1日	都立墨東病院 脳神経外科 医員	1990年9月1日	文部教官 東京大学講師
1975年7月1日	茨城県立中央病院 脳神経外科 医員		医学部脳神経外科
1976年11月1日	都立大塚病院 脳神経外科 医員	1993年4月1日	虎の門病院 脳神経外科 部長
1978年4月1日	水戸済生会病院 脳神経外科 部長	1995年5月1日	日本医科大学 脳神経外科 主任教授
1978年9月1日	三井記念病院 脳神経外科 医員	2006年8月1日	同大学 大学院医学研究科長 同大学 学校法人 評議員
1979年9月1日	東京大学医学部付属病院 脳神経外科 医員	2012年3月31日	日本医科大学 教授 退職

#### 現在の所属学会名

(社)日本脳神経外科学会(理事長 2009年9月～現在), (社)日本内分泌学会(理事 2001年5月～現在), (社)日本神経病理学会(評議員 2008年4月～現在), 日本間脳下垂体腫瘍学会(理事長 2006年2月～現在), 日本脳神経CI学会(代表世話人 2009年2月～現在), 日本脳腫瘍病理学会理事, 日本内分泌病理学会理事, 日本脳神経外傷学会理事, 日本脳卒中の外科学会理事, 日本脳卒中学会評議員, 日本脳ドッ

ク学会理事, 日本脳腫瘍外科学会理事, 日本脳神経外科光線力学研究会運営委員, 日本老年脳神経外科学会世話人, 日本神経内視鏡学会運営委員, 日本脳神経モニタリング学会理事, 日本分子脳神経外科学会理事, 日本脳神経外科手術機器学会運営委員, 日本医学教育学会評議員, 日本臨床分子形態学会評議員, 日本整容脳神経外科学会代表世話人, 日本脳神経救急学会理事など。

日中友好脳神経外科会議代表世話人, 日独友好脳神経外科会議代表世話人 World Federation of Neurological Surgeons (Chair of Neuroendocrine Committee), 米

国内内分泌学会正会員, Eurasian Academy 正会員, Asia-Pacific Endocrine Conference 理事, 日本脳神経外科学会 専門医 (No. 997)

#### 賞 罰

1993 年 日本脳神経財団 研究奨励賞

2005 年 日本内分泌学会 Best Endocrine Surgeon of the Year

2006 年 日本医師会 優功賞

2007 年 日本脳神経外科学会 斎藤 眞賞 (学術賞)

2010 年 関東脳神経外科懇話会 年次功労賞

## 記念講演会要旨

## Quo Vadis, Pituitary Surgery?

寺本 明

脳神経外科学

下垂体手術の歴史上の動機としては、1886年 Pierre Marie が2例の四肢先端肥大例を‘acromegalie’と呼び、同時に下垂体の腫大を認めたことに求められる。後年、彼はその報告の時点では、下垂体の腫大を全身の肥大の一環と考えたと述べているが、その翌年以降、先端巨大症 acromegaly に関する報告が相次ぎ、ついに下垂体腫瘍がその原因であるとの認識に至っている。先端巨大症を呈する下垂体腫瘍に最初の手術を行ったのは Sir Victor Horsley である。1889年、彼は前頭下到達法で初めて下垂体腫瘍に到達し、計10例に同様の手術をしているが、その後は側頭下到達法に転向している。

一方、経蝶形骨手術 (transsphenoidal surgery TSS) に関しては、19世紀末から cadaver を用いて様々なアプローチが検討されてきたが、実際に臨床例に応用したのは1907年の Schloffer H である。しかし、当初は鼻の上部と外側の外表に皮膚切開を加え、これを翻転し鼻内構造を除去しながら進入するという侵襲の高い手術であり、現代の上口唇下法を実行したのは1909年 Halstead AE が最初である。そして、歴史上記念すべき1910年6月4日には、Baltimore の Harvey Cushing は上口唇下から、Wien の Oscar Hirsch は鼻腔内から、それぞれ粘膜下に蝶形骨洞経由で下垂体腫瘍に到達している。偶然の一致であるが、これが現在の経蝶形骨下垂体手術の原点である。

その後約10年間は盛んにこの経蝶形骨手術が行われたが、進歩してきた開頭手術と成績などを比較すると、髄膜炎などの感染症が多いこと、視力視野の改善率が勝っていないこと、術野が狭く暗いためトルコ鞍部腫瘍の同定に劣ること、などの理由から、次第に開頭手術へと移行していった。すなわち、1930年頃には下垂体腫瘍は基本的に開頭手術で治療するようになっていた。一方、1960年代にこの手術に手術用顕微鏡とX線透視装置を導入したのが Montreal の脳神経外科医である Jules Hardy である。60年代から70年代にかけての間脳下垂体内分泌学の飛躍的発展と相まって、彼は microadenoma や腺腫の選択的摘出という概念を導入するとともに、腺腫の進展に関する分類を提唱し、下垂体外科の理論的基礎を構築した。これが経蝶形骨手術を Hardy の手術とも呼ぶゆえんである。

わが国でも1970年前後から TSS を行い出したが、安定した手技になったのは1980年頃からである。著者は1973年の卒業であり、脳神経外科の研修時代、先輩たちがこの手術を何とか定着させようと努力していたことを覚えている。論文からだけでは患者の体位とX線透視の位置、術者の立ち位置などが良く分からず、患者に馬乗りになって手術していたこともあった。その後CTスキャンが登場して画像診断が飛躍的に発展したこと、プロラクチンをはじめ多くのホルモンの同定と計測が可能となったこと、画期的な治療薬であるプロモクリプチンが開発されたことなどから、1980年にわが国において第1回の‘下垂体腫瘍ワークショップ’が開催された。以後、TSS の変法は多数考案されたが、基本は上口唇下法と直接鼻腔到達法であった。さらに80年代の後半にMRIが登場し、精緻な正中矢状断が得られたことは間脳下垂体の臨床にとってきわめて有利な背景因子であった。

このように顕微鏡下の TSS (microscopic TSS: mTSS) は、腫瘍を直接観察しながら選択的に摘出できること、脳を直接触らないこと、頭部の外表に手術の創痕を残さないことなどが、主として開頭手術と比較しての大きな利点であった。しかし、9cmほどの長さの鼻鏡の奥を外部から観察するために、どうしても術野が狭く深いという欠点だけは残った。そのため大きな腫瘍や不規則な形態をした腫瘍は直視下に十分な摘出ができず、二期に分けて摘出する (staged TSS) 方法などが考案された。それでも硬い腺腫 (fibrous adenoma) の摘出は困難な課題とされてきた。著者が日本医科大学に赴任してきた1995年時点では、この mTSS が全世界を席卷しており、著者自身1,500例余の執刀をしてきた。上記のような理由で、時に腫瘍の取り残しという不十分さはあったが、1,553例中、手術死亡なし、合併症率は2.6%であり、重篤な後遺症を残すことなくすべての手術を完遂することができた。

一方、内視鏡下の TSS (endoscopic TSS: eTSS) は1990年代の半ばから登場し、わが国では2000年ころから散発的に利用経験の報告が見られた。eTSS は、術野が明るく広いため術中のオリエンテーションが良好であるこ

と、mTSSの死角部分である海綿静脈洞内(側方部分)や鞍上部の腫瘍も観察しながら摘出できることが大きな利点である。しかし、ほかの部位の内視鏡手術と同様、特殊な機器の導入とともに、その実施にはかなりの修練が必要であった。著者はmTSSの経験から、この利点をよく理解しており、今後のTSSは間違いなく内視鏡下の手術になると信ずるようになった。自らこれを習得することも考えたが、近い将来、後進に手術を譲っていくという流れを思うと、著者自身は手慣れたmTSSを行いながら中堅医師にeTSSを徐々に経験させていくのが、患者にとっても安全で確実な手段ではないかと判断するようになった。

そこで、教室員を神経内視鏡手術の権威であるGreifswaldのGaab MR教授のもとに研修に出すとともに、鼻内の内視鏡操作に慣れている耳鼻咽喉科の医師にも基本的な手技を指導してもらった。そして、著者に紹介されてくる患者の中で、手術操作が易しそうな症例を選んでeTSSを実施させた。これが2001年であり、その年mTSSは54例、eTSSは2例であった。その後、eTSSの比率をすこしずつ高めていって、2003年には61例対51例、2004年には48例対72例と逆転し、ついに2006年mTSSの2例を最後に、全例eTSSを採用することになった。そして、昨年2011年秋にeTSSの症例数が1,000例を越えた。これは目下、わが国ではeTSSとして最多の症例数である。その合併症率は、1,026例中39例、3.8%である。これはmTSSの2.6%よりやや高いが、いわゆるLearning curveを考慮に入れると、この後に続く500例程度の経験でほぼ同率になるものと予想される。その一方で、患者の特に鼻腔関連の身体的負担はeTSSにおいて格段に少ないこと、また腫瘍の摘出範囲が大きく拡大したことを考慮に入れると、大きな進歩であると評価できる。ちなみに、治療基準が明確であり、十分な症例数が存在する先端巨大症においてmTSSとeTSSの術後治療率を比較すると、前者で156例中81例、52%、後者で158例中105例、67%と有意な向上が見られた。特に、鞍内型の腺腫は、前者で44%、後者で71%と差があるとともに、従来は治療の望みにくかった海綿静脈洞への軽度～中等度浸潤例もeTSSでは47%の治療率を得ている。これらの好成績は、eTSS自体の技術の向上とともに、腺腫の被膜外摘出法という古くて新しい外科技法が内視鏡下に確立してきたからであると考えられる。

近年、eTSSの技術の成熟とともに、拡大eTSS、言い換えれば内視鏡下頭蓋底手術による鞍上部腫瘍の摘出がトピックとなっている。われわれの教室でもすでに20例以上鞍上部の髄膜腫や頭蓋咽頭腫などの摘出を行い、良好な成績を取めている。しかし、摘出範囲が広がればそれだけ技術は困難になり、手術のリスクも高まってくる。外科医にはさらなる修練が求められるとともに、高度な機能を有する機器の開発が求められる。また、ごく最近3Dの内視鏡の使用経験も報告されているが、現時点ではなおその解像力は不満足なものである。

このような過程を経てTSSは発展してきたが、近い将来おそらく3Dの内視鏡によるTSSが主流になってくるものと思われる。また、止血操作や硬い腫瘍摘出のための機器や髄液漏防止の新しい手技も開発されるであろう。しかし、最も重要なことは個々の術者の技術向上とその安定化であり、さらには下垂体腫瘍の病態や間脳下垂体内分泌学に関する洞察力の涵養であると考えられる。

以上、下垂体外科は、20世紀初頭にそのプロトタイプが完成して約100年、Hardyがこれを近代的手術として確立して約50年が過ぎた。著者は、その後半の発展史の大半を一脳神経外科医として身をもって体験してきた。mTSSを1,500例以上、eTSSを1,000例以上体験できたことは、著者の喜びであり誇りでもある。この度、下垂体外科の第一線を引くことになるが、今後、下垂体外科がどのような発展を遂げるのか、期待と不安をもって見届けたいと思う。

最後に、日本医科大学脳神経外科の教室員、同門会各位、ならびに永年下垂体腫瘍学を共同研究してきた学外のすべての皆様に感謝の意を表し結びにしたい。

## 主たる研究業績

- |  |                         |      |                |                                   |
|--|-------------------------|------|----------------|-----------------------------------|
| 1. Pituitary apoplexy: its incidence and clinical significance   | J Neurosurg             | 1981 | 55             | 187—193                           |
| 2. Hyperprolactinemia in Cushing's disease and Nelson's syndrome   | J Clin Endocrinol Metab | 1984 | 58             | 790—795                           |
| 3. The efficacy of radiotherapy for craniopharyngioma  | J Neurosurg             | 1985 | 62             | 648—656                           |
| 4. Secretion of glycoprotein hormone alpha-subunit by pituitary tumors   | J Clin Endocrinol Metab | 1987 | 64             | 1187—1193                         |
| 5. Two types of calcium channels and hormone release in human pituitary tumor cells  | Am J Physiol            | 1988 | 255<br>(2Pt 1) | E137—145                          |
| 6. Atrial natriuretic peptide in human cerebrospinal fluid   | J Lab Clin Med          | 1989 | 114            | 426—430                           |
| 7. Prepubescent pituitary null cell macroadenoma with silent macroscopic apoplexy: case report   | Neurosurgery            | 1993 | 33             | 907—909;<br>discussion<br>909—910 |
| 8. Subclinical functions and management of clinically non-functioning pituitary adenomas   | Crit Rev Neurosurg      | 1993 | 3              | 1—6                               |
| 9. Selective venous sampling directly from cavernous sinus in Cushing's syndrome   | J Clin Endocrinol Metab | 1993 | 76             | 637—641                           |
| 10. Gigantism in sibling unrelated to multiple endocrine neoplasia: case report  | Neurosurgery            | 1994 | 35             | 952—955;<br>discussion<br>955—956 |
| 11. Selective venous sampling in Cushing's syndrome  | The Endocrinologist     | 1994 | 4              |                                   |
| 12. Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens   | Radiology               | 1994 | 193            | 161—164                           |
| 13. Current concept of lymphocytic hypophysitis  | Crit Rev Neurosurg      | 1995 | 5              | 57—62                             |
| 14. GH and PRL gene expression by nonradioisotopic in situ hybridization in TSH-secreting pituitary adenomas   | J Clin Endocrinol Metab | 1995 | 80             | 2518—2522                         |
| 15. Mechanisms of action of somatostatin on human TSH-secreting adenoma cells  | Am J Physiol            | 1995 | 268<br>(4Pt 1) | E558—564                          |
| 16. In vitro inhibition of cell proliferation, viability, and invasiveness in U87MG human glioblastoma cells by estramustine phosphate   | Neurosurgery            | 1996 | 39             | 360—366                           |
| 17. Corticotropin-releasing hormone excites adrenocorticotropin-secreting human pituitary adenoma cells by activating a nonselective cation current  | J Clin Invest           | 1996 | 98             | 2033—2041                         |
| 18. GHRH activates a nonselective cation current in human GH-secreting adenoma cells   | Am J Physiol            | 1996 | 270<br>(6Pt 1) | E1050—1057                        |
| 19. Application of catalyzed signal amplification in immunodetection of gonadotropin subunits in clinically nonfunctioning pituitary adenomas  | Am J Clin Pathol        | 1996 | 106            | 16—21                             |
| 20. Recent management of pituitary adenomas  | J Nippon Med Sch        | 1996 | 63             | 255—258                           |
| 21. Immunohistochemical expression of retinoid X receptor isoforms in human pituitaries and pituitary adenomas   | Neuroendocrinology      | 1997 | 65             | 299—306                           |
| 22. Inactivation of the tumor suppressor gene on 11q13 in brothers with familial acrogigantism without multiple endocrine neoplasia type 1   | J Clin Endocrinol Metab | 1997 | 82             | 239—242                           |
| 23. Gi3 mediates somatostatin-induced activation of an inwardly rectifying K <sup>+</sup> current in human growth hormone-secreting adenoma cells  | Endocrinology           | 1997 | 138            | 2405—2409                         |
| 24. Localization of prohormone convertases 1/3 and 2 in the human pituitary gland and pituitary adenomas: analysis by immunohistochemistry, immunoelectron microscopy, and laser scanning microscopy | Mod Pathol              | 1998 | 11             | 232—238                           |
| 25. Quantitative analysis of pro- and anti-inflammatory cytokine mRNA in neural graft rejection  | J Neuroimmunol          | 1998 | 87             | 114—120                           |
| 26. Cavernous sinus sampling in patients with adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome with emphasis on inter- and intracavernous adrenocorticotrophic hormone gradients            | J Neurosurg             | 1998 | 89             | 762—768                           |

- |   |                         |      |              |                             |
|---|-------------------------|------|--------------|-----------------------------|
| 27. Mutations of the MEN1 tumor suppressor gene in sporadic pituitary tumors  | Cancer Lett             | 1999 | 142          | 43—47                       |
| 28. Serum concentration of 20K human growth hormone (20K hGH) measured by a specific enzyme-linked immunosorbent assay. Study Group of 20K hGH  | J Clin Endocrinol Metab | 1999 | 84           | 317—322                     |
| 29. Analysis of the MEN1 gene in sporadic pituitary adenomas from Japanese patients   | Cancer Lett             | 1999 | 144          | 85—92                       |
| 30. Three-dimensional computerized tomography angiography in patients with hyperacute intracerebral hemorrhage  | J Neurosurg             | 1999 | 91           | 424—431                     |
| 31. Neurohypophyseal germinoma with prolactinoma. Case illustration   | J Neurosurg             | 1999 | 90           | 170                         |
| 32. Ectopic corticotroph adenoma in the cavernous sinus: case report  | Neurosurgery            | 1999 | 45           | 914—917                     |
| 33. Ependymal cyst producing alpha-fetoprotein. Case report   | J Neurosurg             | 2000 | 93           | 682—685                     |
| 34. Multiple pituitary hormone gradients from cavernous sinus sampling in patients with Cushing's disease   | Acta Neurochir (Wien)   | 2000 | 142          | 1339—1344                   |
| 35. Long-term surgical outcome in 16 patients with thyrotropin pituitary adenoma  | J Neurosurg             | 2000 | 93           | 194—200                     |
| 36. Contributions of immunohistochemistry and in situ hybridization to the functional analysis of pituitary adenomas  | J Histochem Cytochem    | 2000 | 48           | 445—458                     |
| 37. Expression of neuro D1 in human normal pituitaries and pituitary adenomas   | Mod Pathol              | 2001 | 14           | 892—899                     |
| 38. Aneurysm of the distal posteroinferior cerebellar artery of extracranial origin: case report  | Neurosurgery            | 2001 | 49           | 996—998; discussion 998—999 |
| 39. Expression of GATA-2 in human pituitary adenomas  | Mod Pathol              | 2002 | 15           | 11—17                       |
| 40. A case of Cushing's disease caused by pituitary adenoma producing adrenocorticotrophic hormone and growth hormone concomitantly: aberrant expression of transcription factors NeuroD1 and Pit-1 as a proposed mechanism | Mod Pathol              | 2002 | 15           | 1102—1105                   |
| 41. Highly reproducible rat model of reversible forebrain ischemia-modified four-vessel occlusion model and its metabolic feature   | Acta Neurochir (Wien)   | 2002 | 144          | 1297—1304; discussion 1304  |
| 42. SI-27, a novel inhibitor of matrix metalloproteinases with antiangiogenic activity: detection with a variable-pressure scanning electron microscope   | Neurosurgery            | 2002 | 50           | 578—586                     |
| 43. The current state of neurosurgery in Japan  | Neurosurgery            | 2002 | 51           | 864—870                     |
| 44. Contemporary transsphenoidal surgery for pituitary adenomas with emphasis on complications  | Biomed Pharmacother     | 2002 | 56 (Suppl 1) | 154s—157s                   |
| 45. Anti-invasive effect of an anti-matrix metalloproteinase agent in a murine brain slice model using the serial monitoring of green fluorescent protein-labeled glioma cells  | Neurosurgery            | 2003 | 52           | 187—196; discussion 196—197 |
| 46. Radio-guided brain tumorectomy using a gamma detecting probe and a mobile solid-state gamma camera  | Surg Neurol             | 2004 | 61           | 229—238                     |
| 47. Cardiopulmonary haemodynamic changes after severe head injury   | Br J Neurosurg          | 2004 | 18           | 158—163                     |
| 48. Inhibition of glioma angiogenesis and invasion by SI-27, an anti-matrix metalloproteinase agent in a rat brain tumor model  | Neurosurgery            | 2004 | 54           | 1213—1220                   |
| 49. Pathological study of thyrotropin-secreting pituitary adenoma: plurihormonality and medical treatment   | Acta Neuropathol        | 2004 | 108          | 147—153                     |
| 50. Method for measuring sinus and vein pressure during surgery: technical note   | Surg Neurol             | 2005 | 63           | 569—570                     |
| 51. The long-term effects of transluminal balloon angioplasty for vasospasms after subarachnoid hemorrhage: analyses of cerebral blood flow and reactivity  | Surg Neurol             | 2005 | 64           | 122—126                     |
| 52. Long-term outcome and reconsideration of intracystic chemotherapy with bleomycin for craniopharyngioma in children  | Childs Nerv Syst        | 2005 | 21           | 701—704                     |
| 53. Phosphorylation of cAMP response element binding protein (CREB) as a marker of hypoxia in pituitary adenoma   | J Neurooncol            | 2006 | 79           | 143—150                     |

- |   |                    |      |    |         |
|---|--------------------|------|----|---------|
| 54. Convenience of the computed tomography perfusion method for cerebral vasospasm detection after subarachnoid hemorrhage  | Surgical Neurology | 2007 | 67 | 604—611 |
| 55. Enhancement of pituitary adenoma cell line invasion and adhesion is mediated by discoidin domain receptor-1   | J Neurooncol       | 2007 | 82 | 29—40   |
| 56. Navigation-assisted subcortical mapping: intraoperative motor tract detection by bipolar needle electrode in combination with neuronavigation system  | J Neurooncol       | 2009 | 93 | 121—125 |
| 57. Transcranial Doppler ultrasonography for diagnosis of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: mean blood flow velocity ratio of the ipsilateral and contralateral middle cerebral arteries | Neurosurgery       | 2011 | 69 | 876—883 |

## 著 書

- |   |  |      |  |         |
|---|--|------|--|---------|
| 1. Immunohistochemical classification of pituitary adenomas. Modern Neurosurgery  | Springer-Verlag (Berlin)                   | 1982 |  | 160—172 |
| 2. Bromocriptine resistant prolactinomas. Prolactin Gene Family and Its Receptors   | Elsevier Science Publishers BV (Ams)       | 1988 |  | 451—459 |
| 3. Medical and/or surgical management of pituitary macro- and microadenomas in hyperprolactinaemic women. Hyperprolactinaemia: Current Status | Elsevier Science Publishers BV (Amsterdam) | 1990 |  | 14—21   |

## — 綜 説 —

緑内障治療薬としてのプロスタグランジン F2 $\alpha$  誘導体制剤  
(プロストン系およびプロスト系) の特性について

小林 茂樹

小林眼科医院, 仙台

Characterization of Drugs for Treating Glaucoma Which are Prostaglandin Analogs  
with a Stem Name of “-Proston” or “-Prost”

Shigeki Kobayashi

Kobayashi Eye Clinic, Sendai

## Abstract

Many drugs for glaucoma treatment have recently been developed, but prostaglandin (PG) analogs, which are PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  derivatives, are used most frequently. In particular, PG analogs with a stem name of “-prost” have become first-line therapies. When using PG analogs, it is important to understand their chemical structures and characteristics. These PG analogs are biologically active in carboxylate forms and are formulated as prodrugs by esterifying the terminal carboxyl to reduce side effects. The effect of PG analogs on glaucoma is determined by the degree of affinity to prostaglandin FP receptors, the structural formulae of PG analogs and our experimental results suggest that a 15-difluoro PG analog (tafluprost), which has a 13, 14 double bond, would have greater affinity for prostaglandin FP receptors and greater stability than 15-hydroxy PG analogs. Furthermore, 15-difluoro PG analogs containing a 13, 14 double bond were effective in clinical studies. Experimental results have shown that 15-difluoro PG analogs could help improve blood flow in the eye and might reduce the side effect of pigmentation. Tafluprost has been considered the best PG analog for first-line therapy, but a series of new glaucoma eye drops containing 2 active ingredients were launched in Japan in 2010. Each eye drop has advantages and disadvantages, and further studies are necessary to evaluate their clinical usefulness.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 134-142)

**Key words:** glaucoma, prostanoid FP receptor, tafluprost, latanoprost, travoprost

## はじめに

近年, 数多くの緑内障治療薬が開発され緑内障治療の選択肢が広がったのは事実であるが多数出現した薬

剤をどのように使用するかがわれわれ, 眼科医の課題となる。

2006年, 日本眼科学会が示した緑内障診療ガイドライン(第2版)によれば「緑内障は, 視神経と視野に特徴的変化を有し, 通常, 眼圧を十分に下降させる

Correspondence to Shigeki Kobayashi, MD, Kobayashi Eye Clinic, 1-28 Showa-machi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 981-0913, Japan

E-mail: kame42@herd.ocn.ne.jp

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

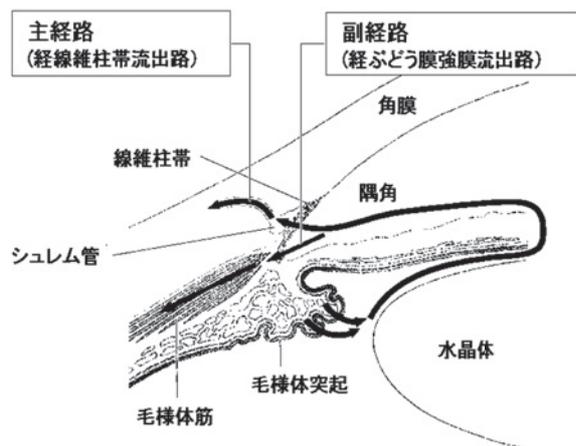


図1 房水流出路

房水流出路には主経路（経線維柱帯流出路）と副経路（経ぶどう膜強膜流出路）がある。PG製剤は経ぶどう膜強膜流出路からの房水量を増加させる。

ことにより視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患である<sup>1)</sup>と定義している。つまり、根拠のある緑内障の治療とは現在のところ、十分に眼圧を下降させること以外に治療法はないということである。

眼圧を下降させるためには薬物（点眼、内服、点滴）、レーザー、手術の3つの選択肢があるが、原則的には点眼治療が第一選択となる。

製剤としての緑内障治療点眼液の歴史は1967年、副交感神経作動薬であるピロカルピン（サンピロ<sup>®</sup>：参天製薬社製）の登場に始まる。その後、交感神経作動薬、そして、1981年に非選択性β遮断薬が発売されて以来、非選択性β遮断薬は長い間、緑内障治療の第一選択薬であった。しかし、1994年にプロトン系プロスタグランジン（PG）製剤が登場し、1999年にプロトン系PG製剤が発売され、非選択性β遮断薬に代わり、現在、第一選択薬になってきている。第一選択薬になっている理由は、1) 緑内障の病型に関係なく最大の眼圧下降効果が得られること、2) 終日の眼圧下降効果が得られること、3) 日内変動抑制効果があること、4) 副作用が局所的であること、5) 1日1回の点眼で十分であることがあげられる<sup>2)</sup>。また、PG製剤は単剤で正常眼圧緑内障の初期目標眼圧である-20%を達成できるという報告もある<sup>3)</sup>。

眼圧下降機序において非選択性β遮断薬は毛様体のβ受容体に作用し、房水産生を抑制することで眼圧を下降させる。一方、PG製剤は非選択性β遮断薬と異なり、房水産生量や線維柱帯流出量に影響されことなくぶどう膜強膜流出路からの房水量を増大させることで眼圧を下降させる（図1）。

PG製剤のうち現在最も使用されているプロスタノイドFP受容体アゴニスト（PGF<sub>2α</sub>）の化学的構造を理解し、その特性を知ることがこの薬剤を使用するために重要である。

### プロスタノイドFP受容体アゴニスト（PGF<sub>2α</sub>誘導体）

PG作用は細胞膜受容体であるプロスタノイド受容体を介して生じ、現在のところプロスタノイド受容体は8種類（FP、EP1～EP4、DP、IP、TP）が同定されている<sup>4)</sup>。

PGF<sub>2α</sub>誘導体は代謝型PG製剤であるプロストン系とプロスト系に分類される。プロストン系はイソプロピルウノプロストン（レスキュラ<sup>®</sup>：現在は参天製薬社製）があり、プロスト系にはラタノプロスト（キサラタン<sup>®</sup>：ファイザー社製）、トラボプロスト（トラバタンズ<sup>®</sup>：日本アルコン社製）、タフルプロスト（タプロス<sup>®</sup>：参天製薬社製）がある。イソプロピルウノプロストンとタフルプロストはわが国で初めて、創製された。これらのPG誘導体はカルボン酸体として生理活性を有しているが末端のカルボキシル基をイソプロピルエステル化することでプロドラックとして製剤化されている（図2）。本来のカルボン酸体のままでは眼表面で生理活性化し、球結膜充血や眼痛などの眼刺激症状が強い。このような副作用を引き起こす可能性を回避するため、薬剤が角膜を透過する際、角膜内のエステラーゼによりカルボン酸体に加水分解され、本来持つ生理活性を発揮するプロドラックとなっている。ぶどう膜強膜流出路からの房水量を増大させ、眼圧下降効果を有するためにはプロスタノイド受容体であるFP受容体との親和性が重要となる。つまり、緑内障治療としてのPG製剤の効果はFP受容体との親和性の強さによって決まると言っても過言ではない。

プロスタノイド受容体と各PG製剤との親和性はプロストン系であるイソプロピルウノプロストンのカルボン酸体はプロスタノイド受容体に対する特異性はなく、すべてのプロスタノイド受容体において親和性は同等である。プロスト系製剤のカルボン酸体ではFP受容体に対する親和性はタフルプロストがラタノプロストやトラボプロストと比較すると最大の親和性を示している<sup>5)</sup>。

### PGF<sub>2α</sub>誘導体のカルボン酸体におけるぶどう膜強膜流出路に対する作用機序

PGF<sub>2α</sub>誘導体のカルボン酸体はFP受容体を介して

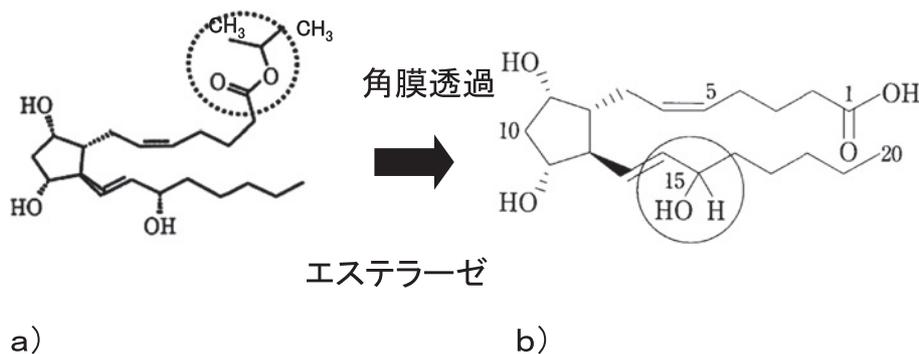


図2 天然型 PGF<sub>2α</sub> とイソプロピルエステル化 PGF<sub>2α</sub> 誘導体  
イソプロピルエステル化 PGF<sub>2α</sub> 誘導体 (a) は角膜を透過することでエステラーゼにより加水分解され、天然型 PGF<sub>2α</sub> (b) となり、生体内で生理活性を示す。

細胞外マトリックス (ECM: extracellular matrix) メタロプロテアーゼ (MMP) の産生を促進する。その結果、ECM の代謝が亢進し、ぶどう膜強膜間隙のコラーゲンなどが分解され、ぶどう膜強膜からの房水流出量が増加し、眼圧が下降するという説とヒト毛様体平滑筋には多くの FP 受容体が発現しているため PGF<sub>2α</sub> 誘導体のカルボン酸体が毛様体平滑筋に作用して毛様体平滑筋が弛緩し、細胞間隙の拡大によるという説がある<sup>4</sup>。

#### PGF<sub>2α</sub> 誘導体の FP 受容体親和性に対する 化学構造式の特徴

図2の天然型 PGF<sub>2α</sub> の化学的構造式で説明すると15位の水酸基—水素基は生理活性にとって必須なものであり<sup>5</sup>、17位にフェニル基に置換することで PGF<sub>2α</sub> 誘導体の FP 受容体に対する選択性が向上し、房水のぶどう膜強膜流出のみを増加させ眼圧を下降させる<sup>6</sup>。また、後述するが PGF<sub>2α</sub> 誘導体の13~14位が一重結合であるか、二重結合であるかで FP 受容体に対する親和性に影響を与える。

#### プロスタノイド FP 受容体アゴニスト (PGF<sub>2α</sub> 誘導体) の化学的構造とその薬理的特性

##### 1) ドコサノイド系プロストン

・イソプロピルウノプロストン (代謝型 PG) 1994年発売

PGF<sub>2α</sub> を2段階の生体内代謝を行うことで生理的活性を安定させ、副作用を抑制させたと考えられるが、代謝を繰り返すことでイソプロピルウノプロストンの15位は酸素基となり FP 受容体には結合しない。このように重要な化学基を失い、眼圧下降効果が低下し

たとえられる。化学構造式においては13~14位は一重結合、15位は酸素基、17位にはフェニル基に置換されていないが、イソプロピルウノプロストンにも眼圧下降効果があることも事実である。典型的なドコサノイドは6つの二重結合を含む22個の炭素鎖を持ち、4, 7, 10, 13, 16, 19位にすべてシス型二重結合がある。代表的なドコサノイドは最近、評判のサプリメントで有名なマグロに含有しているドコサヘキサエン酸 (DHA) である。ウノプロストンは基本骨格の炭素数が22個 (C22構造) のドコサノイドではあるがシス型二重結合はなく、DHA に代表される不飽和脂肪酸の脂溶性代謝物である。20位に2つの炭素鎖を導入することで眼圧下降効果を獲得した (図3)。

##### 2) プロスト系

・ラタノプロスト (15位ヒドロキシ型 PG 誘導体) 1999年発売

化学構造式において13~14位は一重結合、15位は水酸基、水素基、17位にはフェニル基に置換されている (図4a)。13~14位を一重結合にすることで15-ケトン体への代謝を抑制し、生理的活性を持続させている。

・トラボプロスト (15位ヒドロキシ型 PG 誘導体) 2007年発売

化学構造式において13~14位は二重結合、15位は水酸基、水素基、17位にはフェニル基に置換されているがフェニル基に3つのフッ素を有し、トリフルオロメチル (CF<sub>3</sub>) 基が結合している (図4b)。もともと、トラボプロストは PG 誘導体であるクロプロステノールの17位フェニル基の塩素基が CF<sub>3</sub> 基に置換され、フルプロステノールとなる。フルプロステノールは馬などの家畜用分娩誘発剤として使用されており、その光学活性体をイソプロピルエステル化したのがト

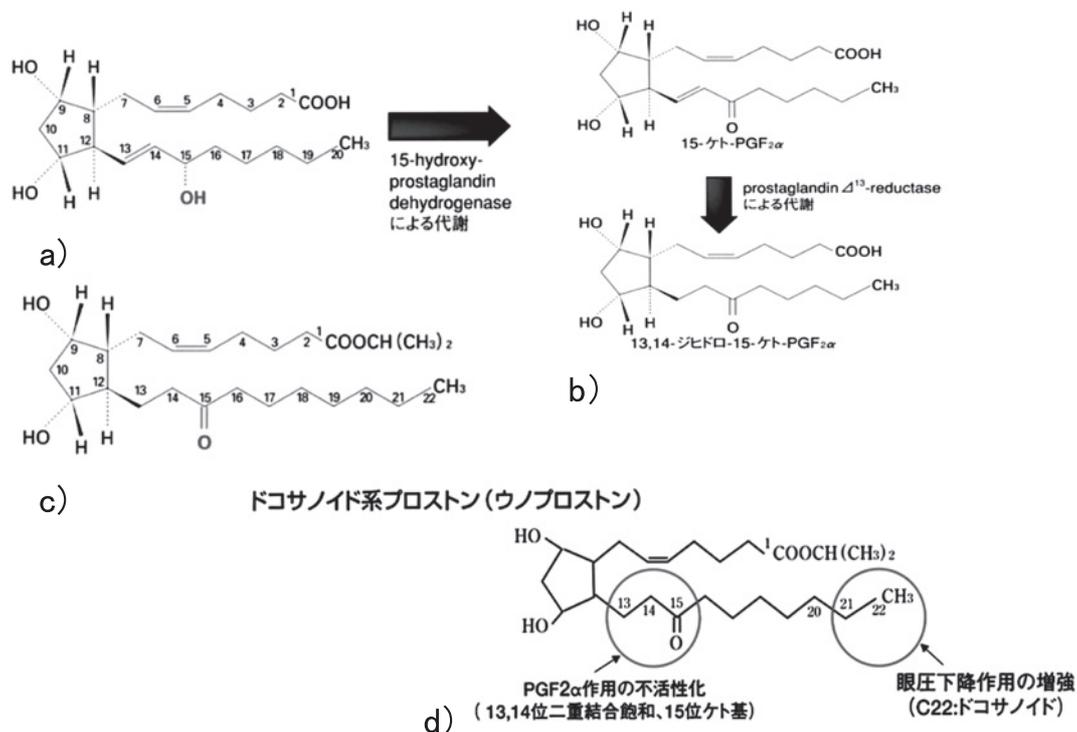


図3 イソプロピルウノプロストン (レスキュラ®)

a) 天然型 PGF<sub>2α</sub>が第1段階の代謝で15位の水酸基、水素基が酸素基に置換され、b) 第2段階の代謝で13~14位の二重結合が一重結合となり、c) イソプロピルウノプロストンとなるが、薬物としての安定性は向上したが生理的活性は低下した。しかし、d) イソプロピルウノプロストンの眼圧下降効果はC22の炭素鎖によって獲得された。

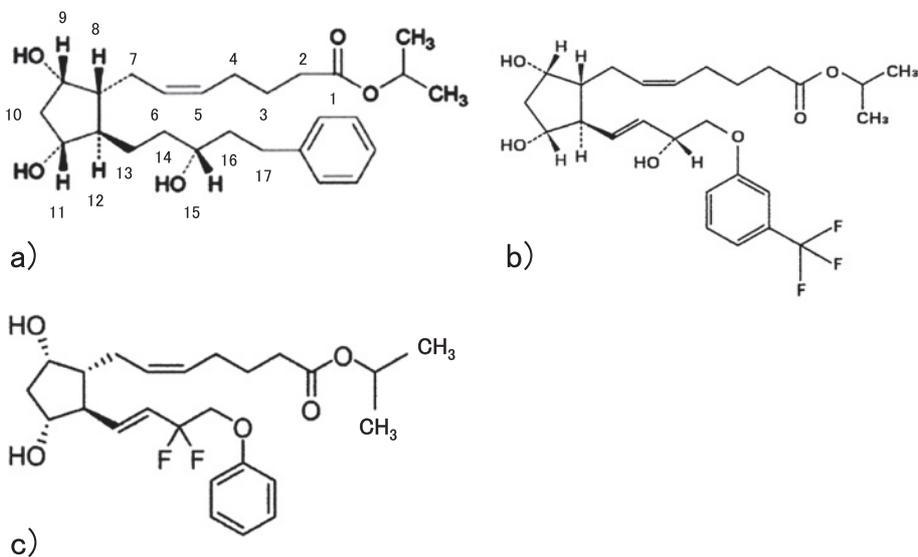


図4 プロスト系PG製剤

- a) ラタノプロスト (キサラタン®)
- b) トラボプロスト (トラバタンズ®)
- c) タフルプロスト (タブロス®)

ラボプロストである (図5)。後述するが15位ジフルオロ型PG誘導体とは異なり、15位ヒドロキシ型PG誘導体における17位フェニル基のCF<sub>3</sub>基のフッ素は

薬物の安定性に関与している可能性はあるが眼圧下降効果には関与していないと考える。

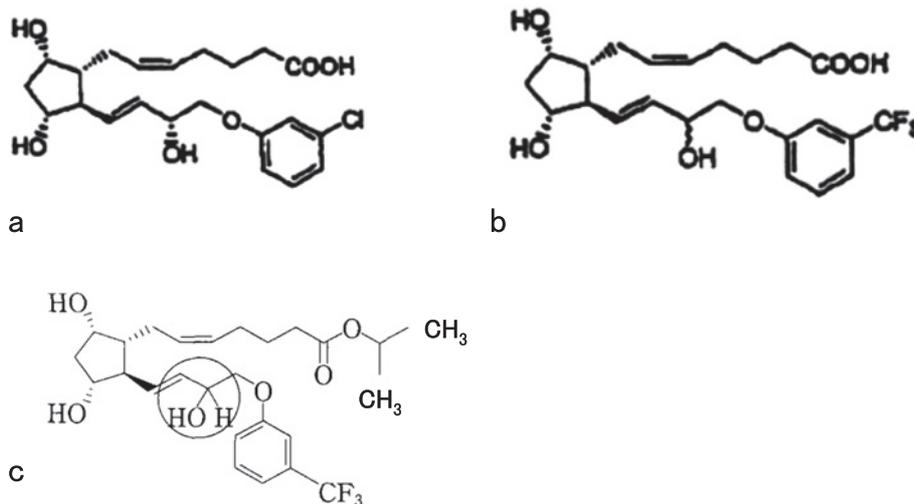


図5 トラボプロストの生成

クロプロステノール (a) の17位の塩素基をCF<sub>3</sub>基に置換することでフルプロステノール (b) となり、家畜用分娩誘発剤として使用されている。トラボプロスト (c) はこのフルプロステノール (b) の光学活性体であるが、点眼液製剤としてはイソプロピルエステル化されている。

PGF <sub>2α</sub> 誘導体	13-14位	15位	17位
ウノプロストン	一重結合	酸素基	なし
ラタプロスト	一重結合	水酸基-水素基	フェニル基
トラボプロスト	二重結合	水酸基-水素基	フェニル基
タフルプロスト	二重結合	フッ素基-フッ素基	フェニル基

図6 PGF<sub>2α</sub> 誘導体の構造の特性  
13～14位の結合型、つまり、13～14位が一重結合、二重結合であるかどうか、もしくは15位の結合基および17位のフェニル基の有無によってFP受容体への結合力が異なる。

・タフルプロスト (15位ジフルオロ型PG誘導体)  
2008年発売

化学構造式において13～14位は二重結合、15位はフッ素基、フッ素基、17位にはフェニル基に置換されている (図4c)。

PGF<sub>2α</sub> 誘導体の化学構造式のまとめを図6に示す。

#### 15位ヒドロキシ型PG誘導体と15位ジフルオロ型PG誘導体のFP受容体親和性

FP受容体とPGF<sub>2α</sub> 誘導体の親和性は15位の置換に影響される。前述したように15位の水酸基-水素基はPGF<sub>2α</sub> 誘導体の生理活性にとって必須のものであり、その機序は15位の水酸基-水素基がFP受容体

と結合することでその活性が出現する。タフルプロストは15位の水酸基-水素基をフッ素基-フッ素基に置換した。フッ素基-フッ素基に置換した理由はフッ素の物理化学特性にある。フッ素の物理化学的特性を以下に示す。

1) フッ素 (F) 原子は立体的に水素 (H) 原子に次いで小さい原子である。

2) フッ素原子は電気陰性度が最も大きく、次が酸素 (O) 原子であり、しかも両原子は結合距離がきわめて近い。

3) フッ素原子は結合解離エネルギーが最も大きく、炭素、フッ素 (C-F) 結合は非常に切れにくい、炭素、酸素 (C-O) 結合は切れ易いため代謝や反応を受け易いと考えられる。したがって、フッ素は水素のように作用し、酸素のようにも作用する<sup>7</sup> (図7)。このような物理化学的特性のためフッ素は水素と酸素の両方の代わりとなると同時に水素や酸素のように化学変化 (分解) や生体変化 (代謝) をほとんど受けない。

15位のフッ素基-フッ素基に置換することで水酸基-水素基よりも強力にFP受容体に結合し、生物活性の増強、薬物動態の改善、薬剤としての安定性を向上させると考えられる。しかし、トラボプロストの17位のフェニル基に結合しているトリフルオロメチル (CF<sub>3</sub>) 基は15位の2つのフッ素基とは違い、FP受容体と結合するわけではないのでFP受容体の親和性とは関わりないと考えられる。つまり、トラボプロストの眼圧下降効果にトリフルオロメチル (CF<sub>3</sub>) 基は

元素 (X)	電気陰性度	結合距離 (CH <sub>3</sub> -X, Å)	v. d. Waals (半径, Å)	結合解離エネルギー (CH <sub>3</sub> -X, kcal/mol)
H	2.2	1.09	1.20	99
F	4.0	1.39	1.35	116
O	3.5	1.43	1.40	86
C	2.5	1.54	1.85	83

図7 フッ素の物理化学的特性 (文献7より引用)

- a) フッ素 (F) は、電気陰性度が最も大きく、次が酸素 (O) であり、結合距離も近い。  
 b) フッ素 (F) は立体的には水素 (H) について小さな原子である。  
 c) フッ素 (F) は、結合解離エネルギーが最も大きく、C-F 結合は非常に切れにくい。C-O 結合は切れ易い (反応を受け易い)。

関与していないと思われる。

### PGF<sub>2α</sub>誘導体のFP受容体活性には13~14位は一重結合が良いのかそれとも二重結合の方が良いのか?

新規に様々なPGF<sub>2α</sub>誘導体を合成し、FP受容体に対する作用を摘出ネコ瞳孔括約筋の収縮作用において評価した報告がある。それによれば13~14位一重結合である15位ジフルオロ型PGF<sub>2α</sub>誘導体はラタノプロスト (カルボン酸体) の6倍、また13~14位二重結合である15位ジフルオロ型PGF<sub>2α</sub>誘導体はラタノプロスト (カルボン酸体) の23倍の強い収縮作用を示した。この結果より、13~14位が二重結合であるPGF<sub>2α</sub>誘導体がFP受容体活性向上に関与していると考えられる<sup>8</sup>。しかし、二重結合に共役した水酸基は空気酸化を受けやすいため、13~14位二重結合15位ヒドロキシ型PGF<sub>2α</sub>誘導体の場合、15位の水酸基は空気酸化を受け、水溶液中で不安定化する可能性がある。このように現在のところFP受容体活性向上にとって13~14位の結合に関しては意見の分かれるところである。

### タフルプロストおよびトラボプロストとラタノプロストとのFP受容体に対する親和性の比較

#### 1) タフルプロストとラタノプロストとの比較

ヒトFP受容体に対する親和性 (in vitro) の結果タフルプロストの親和性はイソプロピルウノプロストの1,700倍、ラタノプロストの12倍である<sup>9</sup>。

#### 2) トラボプロストとラタノプロストとの比較

FP受容体発現組織であるウシ黄体に対する親和性 (in vitro) の結果においてトラボプロストの親和性は

ラタノプロストの2.8倍である<sup>10</sup>。

プロスト系PG製剤のFP受容体に対する親和性を比較するとタフルプロスト>トラボプロスト>ラタノプロスト>イソプロピルウノプロストの順になると考えられ<sup>11</sup>、眼圧下降効果と相関があると思われる。

### 15位ジフルオロ型PG誘導体 (タフルプロスト) の眼血流改善作用におけるフッ素の関与

Kurashimaらはウサギの硝子体内にエンドセリン-1を投与することで眼血流障害を惹起し、実験的に15位ジフルオロ型PG誘導体 (タフルプロスト) が眼血流量の改善作用に関与している可能性を示唆している<sup>12</sup>。臨床的には八百枝らは健常眼に対して、タフルプロストを点眼することでヒト成人の眼圧が有意に低下し、視神経乳頭微小循環も増加したと報告している<sup>13</sup>。また、石垣らはタフルプロストを点眼により脈絡膜微小循環を増加させると報告している<sup>14</sup>。さらに、八百枝らは緑内障眼に対し、ラタノプロスト点眼からタフルプロスト点眼に変更することで神経乳頭微小循環が有意に増加したとも報告している<sup>15</sup>。

### PG製剤の副作用について

PG製剤の点眼の代表的な副作用は虹彩色素沈着と睫毛に対する影響、そして最近では眼球陥凹症が注目されている。

#### 1) 色素沈着について

培養メラノーマ細胞におけるメラニン産生への影響に対する報告がある。前述したように新規に様々なPGF<sub>2α</sub>誘導体を合成し、培養メラノーマ細胞に作用させ、メラニン量を測定した。その結果、ラタノプロス

ト（カルボン酸体）は有意にメラニン量を増加させ、また、13～14位が二重結合であるヒドロキシ型PGF<sub>2α</sub>誘導体も有意にメラニン量を増加させたが15位ジフルオロ型PGF<sub>2α</sub>誘導体はメラニン産生量に対し、明らかな作用はなかった<sup>8</sup>。ラタノプロストに誘発される虹彩色素沈着の機序に対する報告もある。カニクイザルにラタノプロストを点眼すると虹彩色素沈着の程度が増加するがメラノサイト数は増加しない。メラニンはメラノサイト内のメラノソームによってチロシナーゼを介して合成される。つまり、ラタノプロスト点眼により虹彩メラノサイトのメラニン産生能を刺激し、チロシナーゼ遺伝子の転写が活性化され、結果的にメラニン産生量が増加する<sup>16</sup>。久保田らはラタノプロスト点眼治療中、眼圧コントロールが不良になった症例にトラバクレクトミーを施行した緑内障症例から採取した虹彩組織でラタノプロストの虹彩色素沈着のメカニズムを検討した。その結果、やはり、メラノサイトは増加せず、メラノサイト内のメラニン顆粒が増加することを示唆した。また、ラタノプロスト点眼使用早期よりメラノサイト内のメラニン顆粒の増生が起きることも示唆している<sup>17</sup>。

## 2) 睫毛に対する影響について

勝村らによれば以下の機序によることを示唆している。

### ・睫毛の増加の機序

ヒトの睫毛の成長期は30～45日、休止期は3カ月であるため、毛周期は約4～5カ月となる。睫毛の休止期の毛包は約50%であるが休止期の毛包にPG製剤が投与されると毛包を成長期に転化し、睫毛量が増加する<sup>18</sup>。

### ・睫毛の太く伸長させる機序

成長期の毛乳頭細胞はPG製剤を投与されることで毛包が肥大化し、睫毛が太くなると同時に成長期の毛包にも作用して、睫毛が伸長する<sup>18</sup>。

## 3) PG製剤による色素沈着と多毛に対する発症機序のまとめ

ラタノプロストおよびウノプロストンでは両薬剤ともPGE<sub>2</sub>の分泌が促進し、このPGE<sub>2</sub>がメラノサイトに作用することでメラニンが増加する。また、PGE<sub>2</sub>が毛根細胞に作用し、多毛が生じると推定されている。PG作用を不活性化するためにはPGトランスポーターを通してPGが細胞内に取り込まれる必要がある。ラタノプロストはPGトランスポーターのPGの細胞取り込みを抑制することで、PGが持続的にメラ

ノサイトや毛根細胞を活性化し、色素沈着や多毛を引き起こすと推定される<sup>19</sup>。このPG製剤の副作用はすべてのPG製剤に共通する副作用と考える。

## 4) 眼球陥凹について

PG製剤により、細胞マトリックスであるコラーゲンI, III, IV, フィブロネクチン, ヒアルノナン（ヒアルロン酸）が分解することでリモデリングが進行する。その結果、眼周囲のコラーゲンが分解し、眼球陥凹が発症する可能性がある<sup>20,21</sup>。

## プロスタノイドFP受容体アゴニスト （プロスタグランジンF2α誘導体）の特性まとめ

1) 15位ジフルオロ型PG誘導体（タフルプロスト）は15位ヒドロキシ型PG誘導体よりFP受容体に対する親和性が高いため高い眼圧下降が期待できる。

2) 13～14位の結合について一重結合、二重結合どちらがFP受容体に対する親和性が向上するかは現在のところ不明であるが少なくともラタノプロストよりも13～14位二重結合ジフルオロ型PG誘導体（タフルプロスト）はFP受容体に対する親和性が強く、安定性も高い。

3) 15位ジフルオロ型PG誘導体（タフルプロスト）は15位ヒドロキシ型PG誘導体と比較し、培養メラノーマ細胞においてメラニン産生を増加させないことが実験的に（in vitro）示唆されたため副作用である色素沈着を軽減する可能性がある。

4) 睫毛に対する影響について15位ジフルオロ型PG誘導体（タフルプロスト）は15位ヒドロキシ型PG誘導体と同様と思われる。

5) 眼球陥凹はPG製剤の新しい副作用として注目され始めた。その原因はPG製剤が眼周囲のコラーゲンが分解し、眼球陥凹が発症すると推定されている。

## 当院でのタフルプロストの使用経験

タフルプロストの強力な眼圧下降効果に期待し、ラタノプロストもしくはトラボプロストとプリンゾラミド（エイゾプト<sup>®</sup>：日本アルコン社製）との2剤併用点眼していた症例をタフルプロストの単独投与に変更した場合の眼圧下降効果を比較検討した。

対象は当院においてラタノプロストもしくはトラボプロストとプリンゾラミドの2剤を併用した広義の開放隅角緑内障および高眼圧症の症例（23例42眼）である。

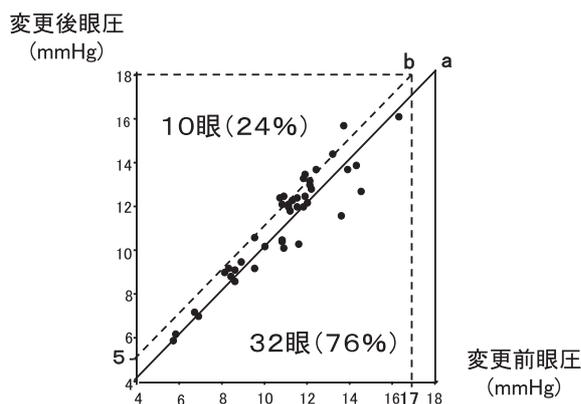


図8 2剤併用時(変更前)とタフルプロスト単独点眼に変更後の眼圧下降変化(文献7より引用)

a: 変更前眼圧と変更後の眼圧が同値のライン

b: 変更後1 mmHg 以内の眼圧上昇を变更前眼圧と同等の眼圧とした値ラインbの対角線以下(眼圧上昇がタフルプロスト単独点眼後1 mmHg 以内)の眼圧下降変化値を变更前と同等と考えると32眼(76%)が同等の眼圧下降を示し, 眼圧が変更後1 mmHg を越えた眼数は10眼(24%)であった。

その結果, ラタノプロストもしくはトラボプロストとプリンゾラミドの2剤の併用点眼時の平均眼圧は10.9 mmHg, タフルプロスト単独点眼後の平均眼圧は11.3 mmHgと有意に0.4 mmHgの上昇を認めた( $p=0.0013$ , Wilcoxon 符号付順位検定)。しかし, 変更前と比較して, 変更後1 mmHg 以内の眼圧変動を臨床的に不変と定義すると, 32眼(76%)の変更後の眼圧は不変であり, 1 mmHg を越えた眼数は10眼(24%)であった(図8)。眼圧は変更前, 変更後において同等と考えられる<sup>7</sup>。

### 最後に

プロスタノイドFP受容体アゴニスト(PGF<sub>2α</sub>誘導体)について化学構造式を中心にその特性を述べてきた。タフルプロストの眼圧下降効果の有効性はタフルプロストがヒドロキシ型PG製剤と違い, ジフルオロ型PG製剤であるため, プロスタノイドFP受容体に高い親和性を示すことで活性が増強され, フッ素の物理化学的特性により生体内でも化学的においても代謝, 分解されにくく, 薬剤としての安定性に優れている。また, タフルプロスト点眼液はほかのプロスト系PG製剤と同様, 1日1回の点眼投与で十分であるが, ほかのプロスト系PG製剤と違い室温保存が可能であり, 遮光の必要もないことから当院のタフルプロスト単独点眼投与変更後の患者の評価は全例で点眼の簡便性において好評であった。このように点眼遵守(コン

プライアンス)や自発的点眼(アドヒアランス)<sup>22</sup>においてもタフルプロスト単独点眼投与の有効性が示唆された。

現在のところプロスト系PG製剤ではタフルプロストが第一選択として最良と考えるがほかのプロスト系PG製剤同様, ノンレスポonderが存在する。また, 副作用としての虹彩色素沈着は実験的にはほかのプロスト系PG製剤と比較してメラニン産生されないとの結果も得ているが臨床的には虹彩色素沈着も生じ, 睫毛に対する影響はほかのプロスト系PG製剤と同様に出現するのも事実ある。

2010年になり, 次々と新しい2剤配合薬の緑内障治療点眼液がわが国で発売された。それは非選択性β遮断薬とプロスタノイドPG製剤もしくは非選択性β遮断薬と炭酸脱水酵素阻害剤である。臨床的にはそれぞれ一長一短はあるようだが臨床的評価は今後の研究に委ねたい。

この論文の要旨は第2回宮城県眼科医学会学術奨励賞受賞記念講演(平成23年4月23日 仙台)にて発表した。

### 文献

1. 日本緑内障学会: 緑内障診療ガイドライン第2版. 日眼会誌 2006; 110: 777-809.
2. 相原 一: プロスタグランジン関連物質. あたらしい眼科 2010; 27: 1347-1356.
3. 丸山勝彦: 正常眼圧緑内障に対する薬剤選択. あたらしい眼科 2008; 25: 795-798.
4. 佐伯忠賜, 相原 一: プロスタグランジン関連薬の特徴—増える選択肢. あたらしい眼科 2008; 25: 755-763.
5. Resul B, Stjernschantz J: Structure-activity relationships of prostaglandin analogues as ocular hypotensive agents. Curr Opin Ther Pat 1993; 82: 781-795.
6. 野村俊治, 橋本宗弘: 新規緑内障治療薬ラタノプロスト(キサラタン<sup>®</sup>)の薬理作用. 薬理誌 2000; 115: 280-286.
7. 小林茂樹, 小林守治: 2剤併用投与をタフルプロスト単独投与に変更した場合の眼圧下降効果. あたらしい眼科 2010; 27: 1573-1575.
8. 松木 雄, 高木泰孝, 中島 正ほか: 15, 15-ジフルオロプロスタグランジンPGF<sub>2α</sub>誘導体のFP受容体アンタゴニスト活性と眼圧下降作用. 眼薬理 2004; 18: 74-76.
9. Takagi Y, Nakajima T, Shimazaki A et al: Pharmacological characteristics of AFP-168 (tafluprost), a new prostanoid FP receptor agonist, as an ocular hypotensive drug. Exp Eye Res 2004; 78: 767-776.
10. Sherif NA, Kelly CR, Crider JY, Williams GW, Xu SXXU: Ocular hypotensive FP prostaglandin (PG) analogs: PG receptor subtype binding affinities and selectivities, and agonist potencies at FP and other PG receptors in cultured cells. J Ocul Pharmacol Ther 2003; 19: 501-515.
11. Ota T, Murata H, Sugimoto E, Aibara M, Araie M:

- Prostaglandin analogues and mouse intraocular pressure: Effects of tafuprost, latanoprost, travoprost, and unoprostone, considering 24-hour variation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 2006-2011.
12. Kurashima H, Watabe H, Sato N, Abe S, Ishida N, Yoshitomi T: Effect of prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  analogues on endothelin-1-induced impairment of rabbit ocular blood flow: Comparison among tafuprost, travoprost and latanoprost. *Experimental Eye Research* 2010; 91: 853-859.
  13. 八百枝潔, 白柏基宏, 阿部春樹: 健常眼におけるタフルプロスト点眼前後の視神経乳頭微小循環. *臨眼* 2010; 64: 455-458.
  14. 石垣純子, 三宅三平, 張野正誉, 三宅謙作: タフルプロスト点眼液の緑内障患者脈絡膜血流への影響の検討. *あたらしい眼科* 2010; 27: 1115-1118.
  15. 八百枝潔, 白柏基宏, 田中隆之, 阿部春樹: 緑内障のラタノプロスト点眼からタフルプロスト点眼への切替えによる乳頭血流変化. *臨眼* 2011; 65: 319-323.
  16. Johan W.S, Daniel M.A, Dan-Ning H: Mechanism and clinical significance of prostaglandin-induced iris pigmentation. *Survey of Ophthalmology* 2002; 47/ Supplement 1: S162-S175.
  17. 久保田久世, 小早川信一郎, 田中康一郎, 朽久保哲男: ラタノプロスト使用後の虹彩病理像. *あたらしい眼科* 2002; 19: 809-814.
  18. 勝村宇博, 野田実香: 眼のサイエンス (視覚の不思議). 2010; pp 14-15, 文光堂, 東京.
  19. 久我紘子, 宮内 修, 藤本尚也ほか: 緑内障のラタノプロストの副作用発現例のウノプロストンへの切り換えにおける有効性と安全性. *臨眼* 2004; 58: 1187-1191.
  20. 中倉俊祐, 田淵仁志: プロスタグランジン系点眼薬による新しい副作用: 眼球陥凹症 (Sunken eye). *Frontiers in Glaucoma* 2011; 41: 71-74.
  21. 渡邊逸郎, 圓尾浩久, 渡邊一郎: トラボプロスト点眼によって上眼陥凹をきたした1例. *臨眼* 2011; 65: 679-682.
  22. Tsai JC: Medication adherence in glaucoma: approaches for optimizing patient compliance. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 190-195.

(受付: 2012年2月9日)

(受理: 2012年2月16日)

---

—臨床および実験報告—

## 80歳以上の高齢者進行食道癌に対する Docetaxel/Nedaplatin/5-FU 併用化学放射線療法

松谷 毅<sup>1</sup> 野村 務<sup>1</sup> 萩原 信敏<sup>1</sup>  
吉田 寛<sup>1,2</sup> 宮下 正夫<sup>1</sup> 内田 英二<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学大学院医学研究科臓器病態制御外科学

<sup>2</sup>日本医科大学多摩永山病院外科

Chemoradiation Therapy with Docetaxel/Nedaplatin and Fluorouracil for Patients Older than  
80 Years with Advanced Esophageal Cancer

Takeshi Matsutani<sup>1</sup>, Tsutomu Nomura<sup>1</sup>, Nobutoshi Hagiwara<sup>1</sup>,  
Hiroshi Yoshida<sup>1,2</sup>, Masao Miyashita<sup>1</sup> and Eiji Uchida<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Surgery for Organ Function and Biological Regulation, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

<sup>2</sup>Department of Surgery, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

### Abstract

The purpose of this study was to evaluate the safety and efficacy of chemoradiation therapy with docetaxel, nedaplatin and fluorouracil (5-FU) for patients older than 80 years with advanced esophageal cancer. Three patients were enrolled and received the combination of docetaxel (30 mg/m<sup>2</sup> on day 1), nedaplatin (10 mg/body on days 1~5), and 5-FU (250 mg/m<sup>2</sup> on days 1~5) with radiation (50.4 to 60 Gy in 1.8 to 2-Gy fractions over 6 weeks). Macroscopic and pathologic examinations after treatment showed no esophageal cancers; therefore complete responses were achieved in all patients, and the overall response rate was 100%. Myelosuppressions with grade 2 leukopenia occurred in 2 patients (66%), and grade 3 leukopenia occurred in 1 patient (33%). This chemoradiation therapy is effective and well tolerated by patients older than 80 years with advanced esophageal cancer.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 143-146)

**Key words:** esophageal carcinoma, elderly patient, chemoradiation therapy

### 緒言

近年、進行食道癌に対する化学放射線療法 (chemoradiation therapy; 以下CRT) の進歩や治療効果の向上から、高齢者であっても食道を温存でき、治療によって生活の質の改善が可能なCRTを積極的に選択する機会が増加することが予想される<sup>1,2</sup>。今回われわれは80歳以上の高齢者進行食道癌に対し

docetaxel (TXT)/nedaplatin (CDGP)/5-fluorouracil (5-FU) 併用CRTを行った症例における抗腫瘍効果と有害事象の程度を報告する。

### 対象

症例1: 85歳の男性。嚥下困難を主訴に来院し、胸部下部食道の中分化型扁平上皮癌 (cT2cN0cM0, cStage II) と診断した<sup>3</sup>。症例2: 81歳の男性で、嚥

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

E-mail: matsutani@nms.ac.jp

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

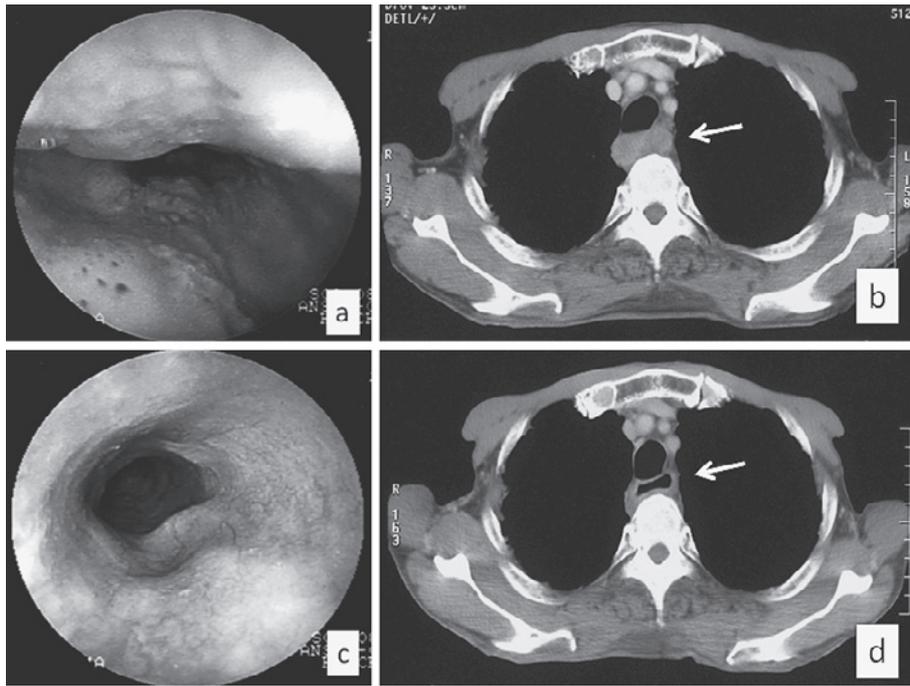


Fig. 1 Case 2. Upper gastrointestinal endoscopic examination showing an advanced esophageal carcinoma (a). Computed tomography of the chest showing a thickening of the esophageal wall at the upper third of the esophagus which was suspected to have invaded the trachea (arrow) (b). After chemoradiation therapy with docetaxel, nedaplatin and fluorouracil, follow-up endoscopic examination revealing disappearance of the advanced esophageal carcinoma (c). After chemoradiation therapy, follow-up computed tomography revealing that the size of the esophageal mass has significantly decreased, which was defined as complete response (arrow) (d)

下困難を主訴に来院した。精査にて、頸部リンパ節転移を伴った胸部上部進行食道扁平上皮癌 (cT3cN2cM0, cStage III) と診断した (Fig. 1a, b)。症例3: 82歳の男性。他院の上部消化管内視鏡検査で、胸部中部食道の中分化型扁平上皮癌 (cT3cN0cM0, cStage II) と診断された (Fig. 2a, b, c)。

### 方法

5-FU (250 mg/m<sup>2</sup>, 24時間持続静脈内投与), CDGP (10 mg/body, 1時間点滴静注) を Day1~5 の5日間投与, Day 1 に TXT (30 mg/m<sup>2</sup>, 3時間点滴静注) を投与する化学療法と、食道癌とリンパ節転移巣への放射線根治照射 50.4~60 Gy (外照射 1.8~2 Gy×5回/週×6週) を Day 1 から同時に施行した。血液生化学検査とクレアチニン・クリアランスを臓器機能の指標として経時的に測定した。抗腫瘍効果は、食道癌取り扱い規約<sup>4</sup>と RECIST ガイドライン<sup>5</sup>に準じて行い、完全寛解率 CR+部分寛解率 PR を奏効率とした。さらに有害事象は Common Terminology Criteria for

Adverse Events v3.0 (CTCAEv3.0)<sup>6</sup>で判定した。

### 結果

治療計画は、症例1は TXT 30 mg/m<sup>2</sup>, CDGP 10 mg/body, 5-FU 250 mg/m<sup>2</sup>, 2 Gy/day×30, 症例2と症例3は TXT 30 mg/m<sup>2</sup>, CDGP 10 mg/body, 5-FU 250 mg/m<sup>2</sup>, 1.8 Gy/day×30 とし、これらの治療計画を中断することなく全例完遂した。

抗腫瘍効果は、症例1は肉眼的、組織学的に腫瘍は消失し CR と判定した。症例2は、上部消化管内視鏡検査では、腫瘍は消失したが軽度の癒痕は認め、組織学的にも癌細胞を検出できなかった (Fig. 1c, d)。さらに頸部リンパ節転移巣も消失したため CR と判定した。症例3では、肉眼的に腫瘍は消失したものの食道粘膜の癒痕・収縮は認めた。癌細胞は組織学的に認めず、CR と判定した (Fig. 3a, b, c)。以上から奏効率 100%, CR 率 100% であった。

有害事象は、症例1は Grade2 の白血球減少, 症例2は Grade3 の白血球・好中球減少を認めたため G-

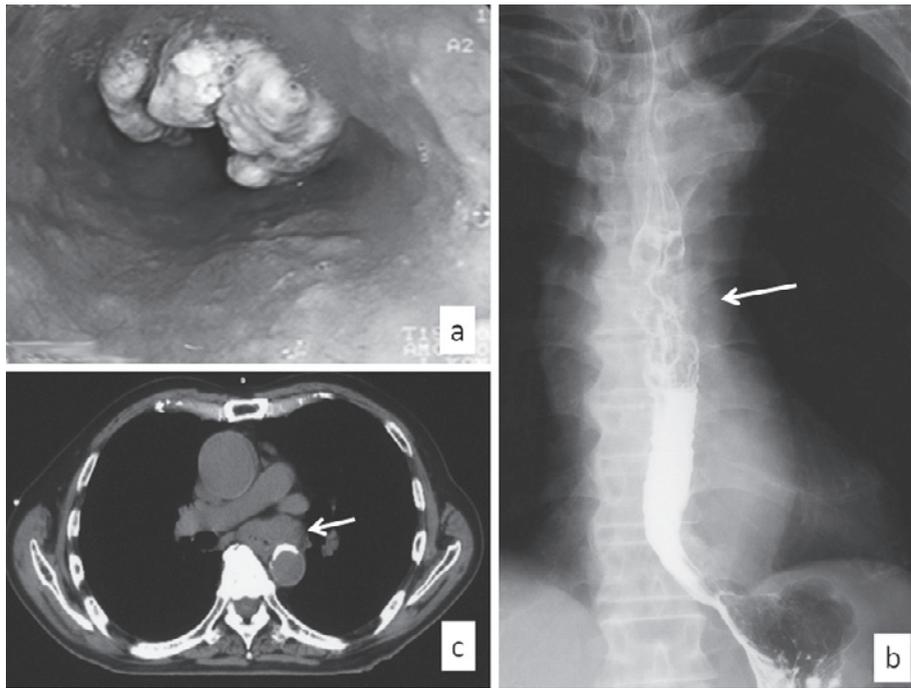


Fig. 2 Case 3 (on admission). Upper gastrointestinal endoscopic examination showing an advanced, elevated tumor of the esophagus (a). A barium swallow esophagogram demonstrates a spiral type of esophageal cancer in the middle third of the esophagus (**arrow**) (b). Computed tomography of the chest showing a thickened esophageal wall at the middle third of the esophagus which was suspected to have invaded the aorta (**arrow**) (c).

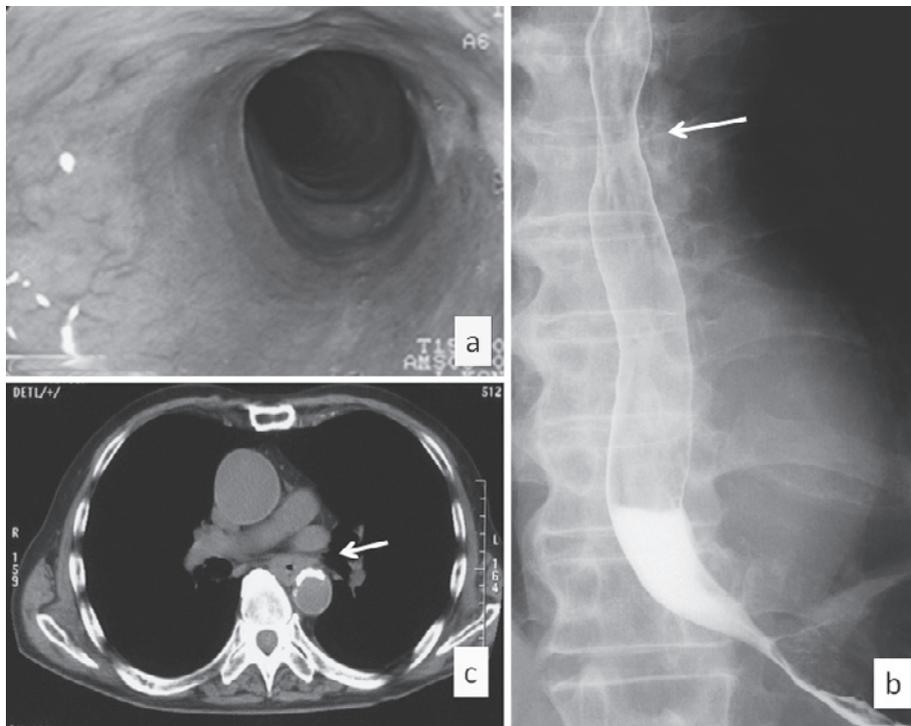


Fig. 3 Case 3 (after chemoradiation therapy) Follow-up endoscopic examinations after chemoradiation therapy shows that the esophageal tumor had significantly decreased in size (a). A barium swallow esophagogram demonstrates a mild stricture with consolidation of the middle third of the esophagus (**arrow**) (b). Follow-up computed tomography shows a significantly decreased in the size of the esophageal mass, which was defined as a partial response (**arrow**) (c).

CSF 製剤を使用した。症例1のみ Grad 2の消化器症状を認めた。

予後・転帰は、症例1ではCRT終了後42カ月を経過したが腫瘍の再発・再燃あるいは放射線治療の晩期障害等も認めていない。症例2は、CRT終了5カ月目に照射野外のリンパ節転移を認め全身化学を行ったが、肺転移も出現しCRT終了10カ月目に死亡した。症例3は治療終了後CRを約6カ月間持続したが、局所再発したため内視鏡的アルゴンプラズマ凝固療法を繰り返し行っていたが、CRT終了から22カ月目に死亡した。

### 考 察

進行食道癌では集学的治療法の成績が向上し、以前では外科治療の補助として用いられたCRTが標準的治療の一つとして確立し、高齢者症例に対してもその効果が期待される。現在、進行食道癌化学療法法の標準的治療は5-FU/cisplatin (CDDP) 併用療法であるが<sup>7-9</sup>、TXTの出現により食道癌の化学療法レジメンも、従来の5-FU/CDDP併用療法にTXTを加えた療法が導入され、その有効性が報告されている<sup>10</sup>。当科における進行食道癌に対するCRTの適応は、年齢を問わずに①治療の必要性和方法、期間、副作用などについて理解できる、②PSが2以下、③重篤な合併症がない、④各臓器機能が保たれている（白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$ 、血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、血清総ビリルビン $\leq 3 \text{ mg/dL}$ 、AST、ALT、BUN、Crが基準値以内、クレアチニン・クリアランス $\geq 60 \text{ mL/min}$ ）としている<sup>3</sup>。しかし、高齢者に対する抗癌剤投与量についての統一された基準はない。標準投与量で問題ないとする報告もあるが、一般的には肝、腎、心機能などの障害時における休薬、減量基準を参考とすることが多いと思われる。今回の化学療法法の投与量は、われわれが切除不能・再発食道癌に対する5-FU/CDDP併用化学療法後の2nd line therapyとして有害事象の発生頻度が比較的少ないが有効な抗腫瘍効果を示したTXT/5-FU/CDDP併用化学療法法の投与量から高齢者の臓器機能低下を考慮して設定した<sup>11</sup>。さらに有害事象の発生を考慮しCDDPの代わりに消化器・腎毒性の発生が少ないCDGPを用いた。本治療は、症例数はいまだ3例と少ないが奏効率は100%と良好な抗腫瘍効果を認めた。早期の有害事象はGrade 3の白血球・好中球減少を認めたがG-CSF製剤を使用し重症

化することはなく、安全性に問題はなかった。

進行食道癌に対する根治的放射線単独治療は、長期間の生存が得られないため現在では行われなくなった。抗癌剤には細胞周期を放射線感受性のある周期に誘導する働きがあり、さらに放射線増感作用を有するため、高齢者症例で放射線治療を行う場合は、非高齢者のCRTで用いる用量より少ない量であっても抗癌剤を併用した方が有効な抗腫瘍効果が得られると考えている。また進行食道癌に対するCRTの利点は、治療効果が得られた場合に食道機能を温存できることであるが、とくに心肺施行が低下した高齢者においては放射線照射野の肺臓炎、胸水・心嚢液貯留などの晩期有害事象への予防および対策はこれからの問題であると考えている。

### 文 献

1. Yamakawa M, Shiojima K, Takahashi M et al: Radiation therapy for esophageal cancer in patients over 80 years old. *Int J Radat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 1225-1232.
2. Uno T, Kawakami H, Funami Y et al: Chemoradiation for patients with esophageal cancer aged 80 and over. *Anticancer Res* 2001; 21: 4095-4097.
3. 松谷 毅, 笹島耕二, 丸山 弘ほか: Docetaxel/5-fluorouracil/Nedaplatin 併用化学放射線療法にてCRが得られた超高齢者食道癌の1例. *日消病会誌* 2009; 106: 1026-1030.
4. 日本食道学会編: 臨床・病理 食道癌取扱い規約. 第10版補訂版, 2008; 金原出版 東京.
5. Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA et al: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216.
6. 日本臨床腫瘍研究グループ: 有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版. *日本癌治療学会誌 (Int J Clin Oncol)* 2004; 9 SuppIII: 1-82.
7. Kies MS, Rosen ST, Tsang TK et al: Cisplatin and 5-fluorouracil in the primary management of squamous esophageal cancer. *Cancer* 1987; 60: 2156-2160.
8. Ajani JA, Ryan B, Rich TA et al: Prolonged chemotherapy for localized squamous carcinoma of the esophagus. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 880-884.
9. Bleiberg H, Conroy T, Paillot B et al: Randomized phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophagus. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1216-1220.
10. Osaka Y, Shinohara M, Hoshino S et al: Phase II study of combined chemotherapy with docetaxel, CDDP and 5-FU for highly advanced esophageal cancer. *Anticancer Res* 2011; 31: 633-638.
11. 松谷 毅, 笹島耕二, 丸山 弘ほか: 切除不能・再発食道扁平上皮癌に対する second-line chemotherapy としての Docetaxel/5-fluorouracil/Cisplatin 併用療法法の検討. *日消外会誌* 2008; 41: 458-463.

(受付: 2011年11月25日)

(受理: 2012年1月6日)

## —医学教育トピックス—

本学の臨床医学カリキュラムの見直し  
6年一貫の充実した医学教育カリキュラムを目指して

小澤 一史

日本医科大学教育委員会委員長

日本医科大学大学院医学研究科解剖学・神経生物学分野

## Reconsideration of the Curriculum for Clinical Medicine in Nippon Medical School

Hitoshi Ozawa

Head of the Committee for Education, Nippon Medical School

Department of Anatomy and Neurobiology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

**Key words:** curriculum for clinical medicine, new course study for clinical medicine, BSL (bedside learning)

臨床医学カリキュラムを考える場合に、3つの観点から考える必要があります。その1は、いわゆる講義形式のカリキュラム（本学ではコース講義）、その2は臨床実習（基礎臨床実習およびBed Side Learning: BSL）、そしてその3はこれらのカリキュラムと現状の医師国家試験との整合性の検討であろうと思います。

2011年（平成23年）4月、私が教育委員会委員長に就任する以前より、前教育委員長 内藤善哉教授をはじめとする前教育委員会において、現在の第3学年3学期から始まる臨床医学コース講義の見直しに関する小委員会（委員長 坂本篤裕教授）が設置され、審議を続けてきました。その主な検討課題は、1) 現行の1コマ45分の細切れた講義時間を考え直すこと、2) 現在の横断的なコース講義を少し見直し、必要に応じて従来の学科目を独立させる（-ologyの明確化）、3) 臨床基礎実習と引き続く基本臨床実習およびBSLの充実への方策です。私が教育委員長に就任し、私としての役割は、これらの実践への道が課題と認識し、「decision and action」を目標として動き始めています。

まず、コース講義の見直しですが、新3年生は来年の1月からのコース講義の一コマの時間が45分から

60分になります。この15分の延長は、たった15分となるか、それとも15分は大きかったとなるか、ひとえにこの教育にあたる教員とそれを受ける学生の意識に係ってきます。15分の重みを十分に理解して臨んで頂きたいと期待しています。この「15分」を生み出すために、従来の水曜日の午後の「自習」時間を廃止、また、秋休みの縮小化を行いました。「自習」を有効に利用している学生諸君には不満もあろうかと思いますが、現状では、期待された「自習」の利用に至っている学生はほんの一握りであり、クラブ活動やそのほかの「自由時間」になってしまっています。それであるならば、有効性を別に求めようとするに至ったわけです。なお、60分1コマとしても、各コースの講義回数は45分1コマの時に比べて減少することはありませんので、実質的には各コースの時間増加という形に収めることができました。また、横断的に組み込まれていたコース内容を少し、もとの科目的コースに変更もしました。例えば「感覚器」として、眼科と耳鼻咽喉科が同じコース内に組み込まれていましたが、それぞれの科目の独自性と重要性を鑑み、それぞれを独立したコースにしました。同様に、皮膚科と形成外科が「皮膚・形成・再建」として1つのコースで構築されていましたが、これもそれぞれが独立した

Correspondence to Hitoshi Ozawa, Department of Anatomy and Neurobiology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: hozawa@nms.ac.jp

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

コースとなります。また、基幹科目の一つと言っても過言でない小児科の内容は様々なコースに分配された形になっていましたが、これを集約し、「小児・思春期学」としてきちんと独立したコースとなります。逆に、これまでのコース講義から改変によってコースの構築からはなくなるものに、リハビリテーション、感染症、臨床腫瘍学、臨床遺伝学があります。リハビリテーションは神経コースと合体し、感染症については、様々なコース内に各コース独自の感染疾患が取り上げられているので、ここで少し充実した時間を取って頂くようにしました。また、臨床腫瘍学、臨床遺伝学については、後述する第4学年3学期の基本臨床実習の改変（仮称 統合臨床コースの創設）、第6学年1学期の臨床病態学（仮称）の創設と関連して対応することで検討が進んでおります。

次に、BSL (bedside learning) についてです。教育委員会として検討とそれに基づく行動の平成24年度の大きなテーマがBSLの見直しと充実化であるとしております。BSLの充実なくして、本学の臨床医学カリキュラムの見直しの意味は全くありません。そのためには、本学の全教員の意識改革が大きなテーマになってきます。本年3月に卒業した学生諸君には、卒業におけるアンケートの項目の中にあえてBSLを大きく取り上げ、本人の参加姿勢などに加え、教員側のBSLに取り組む姿勢などにも踏み込んだ意見を真摯に述べてもらうようにしました。また、現在、学生教育委員会とも連携して、BSLの実際、実情の解析も始めており、BSL実行委員会（大久保公裕委員長）と密な連携を取りながら、BSLの充実に向けての方策を検討開始しております。臨床各科の病棟においては、通常の臨床業務に加えて、綿密な学生のBSLにおける指導を行うことは、かなり窮屈な作業であり、ある意味では、“余分な仕事”ととらえる現場もあると聞き及ぶことがあります。実際に、学生より状況説明を聞くところ、単なるカルテ整理の手伝い、雑用係、完全自習時間といった場合のところもあるようで、あながち学生諸君の誤った認識ととらえるわけにも行かないところがあることも確認しつつあります。「とんでもない部署だ」と怒ることは簡単ですが、現状のマンパワーにおいて、あれもこれも100点満点にこなしてほしいということも、現実問題として厳しいものがあります。しかし、だからといって、特に臨床の学生教育を適当にするわけにはいきません。したがって、現場のBSL担当の教員には、相当の覚悟でその任に当たっていただかなければなりません。また、その労に報いる仕組みも必要であろうと

感じています。現在、教育委員会とはまた異なった場において、教員の評価方法に関する議論が始まっております。論文や症例、手術実績といった数字として明らかになる業績に対して、「教育」への取り組みを数値化することは難しいことではありますが、これをきちんと評価する確固たる方向性を確立することが、BSL教育の現場充実にもかなり重要な課題であろうと考えています。いずれにせよ、近い将来を見越して、学生のBSLに取り組む姿勢と実施の評価を厳格化するとともに、それにあたる教員も評価されることになると思います。双方の努力が成り立たないと、互いの信頼関係も成り立ちません。きわめて重要な課題であります。個人的なことで恐縮ですが、私は学生時代、いまのBSLに相当するポリクリで臨床医学の各科を回っているときに、かなり真面目にその実習をこなしました。すでに、臨床医学実習に回るときには、将来、基礎医学の道を選ぼうという気持ちが固まっておりましたので、逆に臨床医学を学ぶ貴重な機会であろうと考えたからです。今と異なり、卒後研修の義務化がない時代でしたし、私は実際に卒業と同時に基礎医学、解剖学の道に進みましたので、その時の実習は貴重なものでした。したがって、そのころも「忙しいし、判子は押してあげるから、あとは適当に図書館かどこかで自習をして」という教員にあたることもあり、そんな際に自分の将来の方向性を語り、無理矢理に実習まがいのことをさせてもらうこともありました。したがって、臨床医にならなかつたからこそ感じるBSLの重要性、重大性があります。この時期の実習は、終生、忘れないものがあります。この実習がきっかけとなって、師の背中を追い、将来の選択が決まることもあります。また、近年のマッチング制度を考える際に、自分たちの経験したBSLの充実度が研修先の選択に大きな影響を与えることは議論の余地がないことです。この点を深く考え、是非、本学のBSLが全国に誇れる充実した内容にグレードアップする必要があることを、本学の全教員に理解して頂きたいと思えます。

このコース講義とBSLの見直しに伴い、当然、基本臨床実習、また第6学年時の教育の在り方が連動した課題となってきます。教育委員会では第4学年3学期の「基本臨床実習の見直し」と「第6学年カリキュラムの見直し」をリンクした課題ととらえ、前者については吾妻教授を中心に、後者については新田教授を中心にワーキンググループを作って鋭意検討を重ねて頂いております。ほぼ、その方向性は固まりつつあると思いますが、現在、最後の検討段階に入っております。

すので、詳細については別の機会にご紹介することにしたと思いますが、方向性としては現在の基本臨床実習の内容について現行の「pre-BSL」, 「外来見学実習」を見直しし、「BSLに先だって行われるべき実習」を中心にとらえ、臨床栄養学、臨床遺伝学、医療安全学などを組み込んだ統合臨床コースも組み込むことを視野に検討しています。さらに第6学年の1学期を中心に、臨床各分野の代表的疾患を中心にcase study的な形で、症候や臨床所見、病態生理を考え、疾患の鑑別能力を高めるカリキュラム（臨床病態学 仮称）の構築を検討しています。結果としてこの学びが国家試験対策の内容にも役立つようにとの配慮も加える方向です。現在、第6学年においては、ごく一部の科目を除いて、ほとんど、大学としてのきちんとしたカリキュラムがないに等しい状況で、学生もその時間は医師国家試験予備校に行く時間ととらえがちのところもあります。これが、当たり前になったとしたら、それは大学の敗北以外の何者でもありません。こんな悔しい、恥ずかしい話は、130年を超える誇り高き伝統校であるわが日本医科大学において、あってはならないことです。「予備校通い」、「予備校任せ」に慣れてしまった現状から、この新しい仕組みへ転換することは容易なことではないと思います。事実、学生、教員の両方面より「余計なことはしないでほしい」と言った

声もすでに聞こえつつあります。しかし、これは、わが日本医科大学の「心意気」を共有できるか否かの大きな転機です。疑心暗鬼の現役学生諸君に「あれっ？これ、結構使えるぞ」、「6年間の最後に、やはり日本医大の学生であったこととその誇りを、日本医大の教授の熱のこもった講義を通して改めて感じた」という思いを与え、澁刺と本学を巣立ってもらう仕組みを真剣に考え、是非、共有してほしいと願っています。

終わりに、本稿では臨床医学カリキュラムに焦点をおいてまとめましたが、当然、6年一貫教育を掲げている本学では、基礎科学、基礎医学のカリキュラムも連動して考えなければなりません。すでに、その作業も開始されつつあり、この1年間で6年一貫医学カリキュラムをすっかりとしたものに仕上げ、私の任を果たしたいと考えております。現実には、山あり谷ありの作業で、正直なところかなり厳しい作業であります。さすがに私自身も虚脱感に襲われることも多々ありますが、投げ出すことなく、きちっと最後まで何とかやり遂げたいと思うこのごろです。本学全関係者のご理解とご協力が必要な作業です。なにとぞよろしくお願いいたします。

(受付：2012年3月4日)

(受理：2012年3月21日)

### 3. 遺伝子導入と発現シリーズ

#### ウイルスベクターによる遺伝子導入と発現 (4)

三宅 弘一 島田 隆

日本医科大学 化学・分子生物学 (分子遺伝学)

#### 3. Gene Delivery and Expression Series

##### Viral Vector Mediated Gene Delivery and Expression (4)

Koichi Miyake and Takashi Shimada

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Nippon Medical School

#### Abstract

Viral vectors are powerful tools for gene delivery and expression both in vitro and in vivo. Recently, many types of viral vectors have become commercially available and are easily used. It is important to choose appropriate viral vectors according to target cells and organs. In this technical note, we describe the characteristics of viral vectors and how to choose the appropriate viral vector to transduce target cells in vitro.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 150-156)

**Key words:** retroviral vector, lentiviral vector, adenoviral vector, adeno-associated viral vector

#### はじめに

ウイルスベクターは細胞への遺伝子導入、蛋白発現の有用なツールであり、物理的、化学的遺伝子導入法と比較して遺伝子導入効率は高く、なおかつ長期間発現させることもできる利点を持つ。Fig. 1はGFP遺伝子を各種導入法にてヒト子宮頸癌細胞であるHeLa細胞に導入したものであるが、ウイルスベクターを用いることにより遺伝子導入効率、発現効率ともに高いのが分かる。またほかの遺伝子導入法では導入困難な血球系細胞や初代培養細胞にも効率よく遺伝子導入が可能である。さらにウイルスベクターの最大の利点としては、ヒトをはじめとして、サル、ラット、マウスなど多くの動物を対象としてin vivo導入が可能ということである。このことよりウイルスベクターは遺伝

子機能解析のツールとしてだけでなく、病気を治療する遺伝子治療用ツールとしても使用されている。

このようなウイルスベクターは現在では簡単に購入し、使用が可能となってきた。購入可能なウイルスベクターとして、レトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター、レンチウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクターなど様々なウイルスベクターが存在するが、問題はどのウイルスベクターを使用したらよいのか？ということである。ウイルスベクターはそれぞれのウイルスに由来した特徴を持っており、発現させたい遺伝子、標的細胞、発現期間、発現効率などによりどのウイルスベクターを選択するのが一番よいのか決定されてくる。本稿では上記4種類のウイルスベクターを中心に、それぞれのウイルスベクターの長所、短所を理解し、最近の改良を紹介しながら、どのようなときにどのウイルスベクターを選択すれば

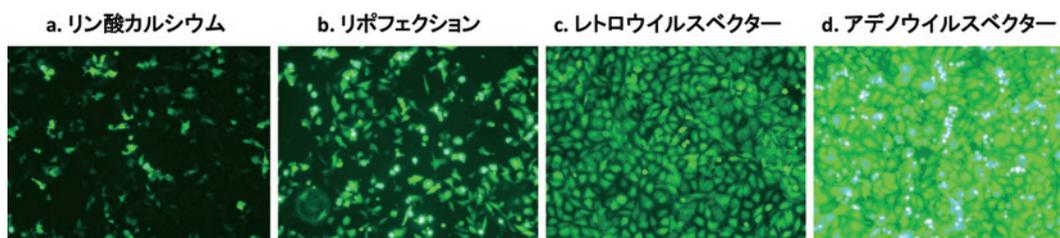


Fig. 1 各種遺伝子導入法の比較

GFP 発現プラスミドをリン酸カルシウム法 (a), リポフェクション法 (b) および GFP 発現レトロウイルスベクター (c), アデノウイルスベクター (d) で HeLa 細胞に遺伝子導入を行い, 3 日後に蛍光顕微鏡にて GFP の発現を観察した. ウイルスベクターの使用により遺伝子導入効率, 発現効率ともに上昇させることが可能である.

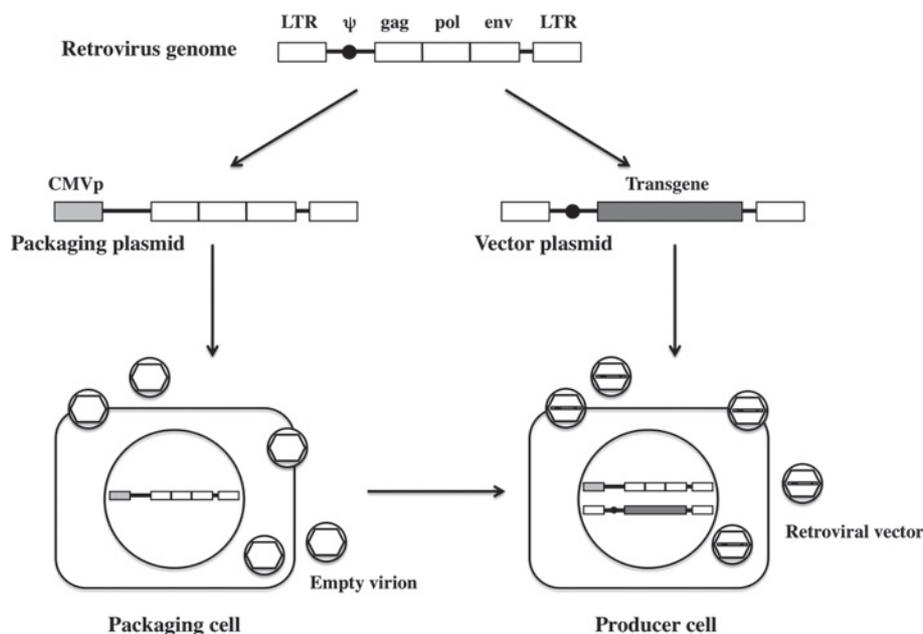


Fig. 2 レトロウイルスベクター作製プラスミドと産生細胞

レトロウイルスベクターはパッケージングプラスミドとベクタープラスミドを同時に細胞にトランスフェクションするか, パッケージング細胞にベクタープラスミドをトランスフェクションすることによって作製される. また, パッケージング細胞にベクタープラスミドも持続的に発現している細胞 (プロデュース細胞) により高力価なレトロウイルスベクターを大量に容易に調製することが可能である. LTR: Long Terminal Repeat, CMVp: サイトメガロウイルスプロモーター

よいのかを考えていきたい.

### レトロウイルスベクター

レトロウイルスはエンベロープを持つ一本鎖 RNA ウイルスであり, そのウイルスゲノムは, 両端にプロモーター活性を有する反復配列 (LTR: Long Terminal Repeat) と構造遺伝子 gag (構造タンパク質), pol (プロテアーゼ, 逆転写酵素, インテグラーゼ), env (エンベロープ), RNA ゲノムが粒子内に取り込まれるのに必要なパッケージングシグナル ( $\psi$ )

から成る. レトロウイルスベクターの作製は gag, pol, env を発現し, パッケージングシグナルを除いたパッケージングプラスミドと gag, pol, env の代わりに発現させたい遺伝子を挿入したベクタープラスミドを同時に Cos 細胞や 293T 細胞などにトランスフェクションすることによって作製される (Fig. 2). また, 空のレトロウイルスを持続的に産生する, gag, pol, env を発現している細胞 (パッケージング細胞) や, さらに, パッケージング細胞にベクタープラスミドも持続的に発現している細胞 (プロデュース細胞) などの使用により簡便で高力価なレトロウイルス

スペクターを大量に調製することが可能である。

一般的に入手可能なレトロウイルスベクターには齧歯類の CAT1 (cationic amino acid transporter 1) を感染受容体とするエコトロピック (同種指向性) レトロウイルスベクターと, PiT2 (inorganic phosphate transporter 2) を感染受容体とするマウスにもヒトにも感染性があるアンフォトロピック (両種指向性) レトロウイルスベクターが存在する。ヒトの細胞に遺伝子導入するにはアンフォトロピックレトロウイルスベクターを選択するしかないが, マウスなどの齧歯類の細胞を標的とする場合はアンフォトロピックレトロウイルスベクターよりエコトロピックレトロウイルスベクターのほうが断然感染効率が高いのでエコトロピックレトロウイルスベクターの使用を薦める。

レトロウイルスベクターは, 外来遺伝子を安定に染色体 DNA に組み込み, 長期間目的遺伝子を発現させることができるため造血幹細胞などの長期に持続的に発現させたい場合などに有用である。一方, 染色体 DNA の組み込みはランダムに行われるため, 細胞染色体上の遺伝子導入位置によっては細胞の生存・増殖に必須な遺伝子の発現が抑制されたり, 癌遺伝子や癌抑制遺伝子の活性化, 不活化により (挿入変異), 細胞が死に至ることや癌化することがありうるため注意を要する。しかしながら, このような細胞の割合は少ないと考えられる。また, レトロウイルスベクターは, レトロウイルスの特徴上分裂細胞しか遺伝子導入ができず, 神経, 筋などの分裂増殖していない細胞への遺伝子導入に向いていないという重大な欠点がある。

### レンチウイルスベクター

上述のとおりマウスの白血病ウイルス由来のレトロウイルスベクターはパッケージング細胞により簡単に作製でき, 標的細胞の染色体に安定に組み込まれるという重要な特徴をもつが, 分裂期の細胞にしか遺伝子導入できないという欠点がある。それゆえ, 非分裂細胞である神経細胞をはじめとし, 通常は分裂していない末梢血リンパ球や肝細胞などへのレトロウイルスベクターによる遺伝子導入は難しい。マウスのレトロウイルスはオンコウイルスに属し, 非分裂細胞へは感染できないのに対して, ヒトのレトロウイルスである human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) はレンチウイルスに属し, 非分裂細胞においても増殖が可能であるといわれている。よってこの HIV をもとにしたウイルスベクターを用いることによりマウスのレトロウイルスベクターでは不可能であった非分裂細胞

への安定な遺伝子導入が可能となる。

HIV ベクターの作製は基本的にはマウスのレトロウイルスベクターと同様にパッケージングプラスミドとベクタープラスミドを 293T 細胞または Cos 細胞に同時にトランスフェクションし作製する。Fig. 3 に HIV ベクターの作製プラスミドを示す。パッケージングプラスミドは, 安全性を高め, 相同組換えによる野生型ウイルス発生の可能性を少なくするために HIV のアクセサリ遺伝子の tat, rev, nef, などを取り除いた gag, pol 発現プラスミド, rev 発現プラスミド, env 発現プラスミドに分割されている。ベクタープラスミドはパッケージングシグナルを含んだ両端の HIV-LTR の間に内部プロモーターと目的とする遺伝子が組み込まれている。さらに 5'LTR の U3 を CMV プロモーターに置換し, 3'LTR のプロモーター, エンハンサー領域を削除することにより, SIN (self inactivating) ベクター<sup>1</sup>としている。そしてこれらの基本となるプラスミドベクターには SV40 の複製起点を挿入し 293T 細胞, Cos 細胞内にて効率よく増殖できるようになっている。最近 cPPT (central polypurine tract) がブレインテグレーション複合体の核移行の効率を高めるという報告があり, これをベクタープラスミドに挿入することにより遺伝子導入効率の上昇が認められている<sup>2</sup>。また, 発現効率を上昇させるために, WPRE (woodchuck hepatitis virus posttranscriptional regulatory element) が組み込まれている<sup>3</sup>。

HIV のエンベロープを持つ HIV ベクターは HIV と同じ機構により細胞に感染するため, ヒト CD4 陽性細胞に特異的に遺伝子導入可能な組織特異的遺伝子導入ベクターである。また, 非分裂細胞への遺伝子導入が可能であり, ヒト CD4 陽性リンパ球に高率に遺伝子導入が可能である<sup>4</sup>。しかしながら HIV 自体は病原性があり注意を要する。レトロウイルスベクターのように有用なパッケージング細胞が存在しないため毎回作製にはプラスミドのトランスフェクションが必要である。ヒト CD4 陽性細胞以外への遺伝子導入にはシュードタイプ HIV ベクターが使用されている。シュードタイプとは 1 つの細胞に 2 つのウイルスが感染した場合, 一方のウイルスのエンベロープに囲まれてもう片方のウイルスゲノムが発芽してくる現象をいい, このように 2 種類のウイルスベクターを用いたものをシュードタイプベクターという。HIV のエンベロープは CD4 陽性細胞特異的に遺伝子導入が可能となるが, それ以外の細胞には遺伝子導入ができない。そこで HIV のエンベロープをほかのウイルスのエン

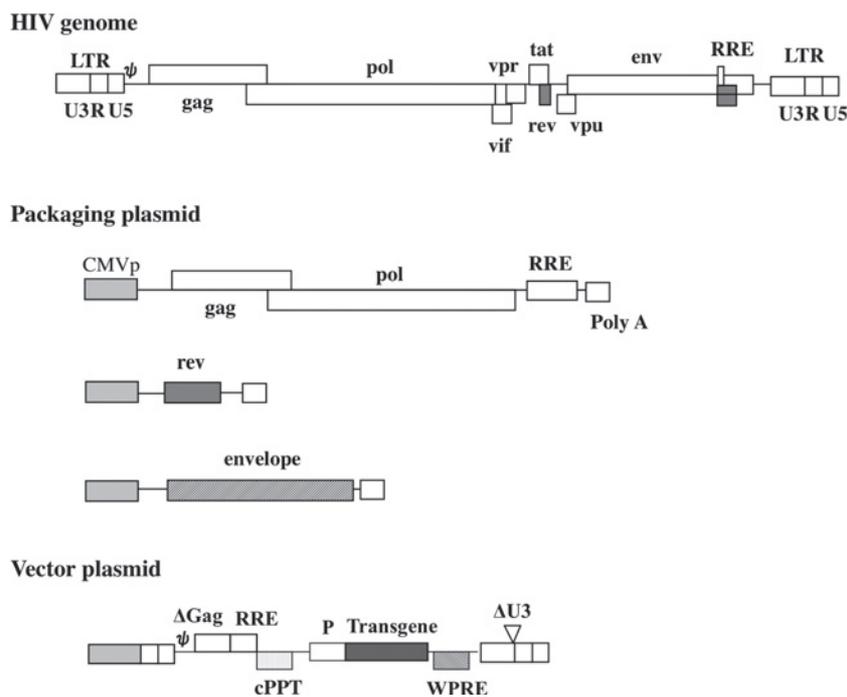


Fig. 3 レンチウイルスベクター作製プラスミド  
レトロウイルスベクターは3種類のパッケージングプラスミドとベクタープラスミドを同時に細胞にトランスフェクションすることによって作製される. RRE : Rev Response Element, cPPT : Central Polypurine Tract, WPRE : Woodchuk hepatitis virus Posttranscriptional Regulatory Element

ベローブに置き換え、HIV とほかのウイルスとのシュードタイプベクターにより標的細胞を広げ、非分裂細胞へ遺伝子導入を可能とする。現在最も頻繁に使用されているエンベローブはラブドウイルス科の VSV-G (G glycoprotein of vesicular stomatitis virus) である。VSV-G は広範囲な宿主域を持ち、また、レトロウイルスや HIV のエンベローブより物理的に強く、超遠心により容易に濃縮することが可能である。VSV-G と HIV とのシュードタイプベクターは神経細胞、肝細胞、筋肉細胞やマクロファージ、樹状細胞などの非分裂細胞や、通常はほとんど分裂していない造血幹細胞への遺伝子導入が可能である。VSV-G 以外にも murine leukemia virus (MLV) や gibbon ape leukemia virus (GaLV), feline endogenous retrovirus (RD114) の envelop とのシュードタイプ HIV ベクターも使用されており、マウスの細胞や、造血幹細胞の遺伝子導入に有用である。今後、標的細胞により適したシュードタイプ HIV ベクターを使用することが必要となってくると思われる。

#### アデノウイルスベクター

アデノウイルスは直径約 80 nm の正二十面体構造

をしており、内部に直鎖状約 35~36 kb の二本鎖 DNA をゲノムに持つエンベローブを持たないウイルスである。ウイルス粒子から突出するファイバータンパク質の先端が細胞表面のレセプター (CAR : coxsackie-adenovirus receptor) に結合して吸着・感染する。これまでにヒトをはじめとして、様々な動物を宿主とする多くの血清型が報告されているが、現在一般的に汎用されているアデノウイルスベクターは 5 型アデノウイルスを基本骨格とし、ウイルス増殖に必須な E1A, E1B 領域を目的の遺伝子と置換して作られている (Fig. 4)。このような組換えウイルスベクターを E1A, E1B を持続発現する 293 細胞に導入すると、野生型ウイルスと同様にウイルス粒子を増殖させることができる。

アデノウイルスベクターは高力価で、発現効率が高く、非分裂細胞にも感染可能なため様々な細胞に高率に遺伝子導入が可能であるが、染色体に組み込まれないためにその発現は一過性である。また、細胞毒性や免疫的傷害性が高いという欠点を持つ。近年ウイルス由来の遺伝子をほとんど除き複製およびパッケージングのために必要な DNA 配列のみを含んだガットレスアデノウイルスベクターが開発されている<sup>5)</sup>。このベクターは最大 36 kb までの配列を収容することがで

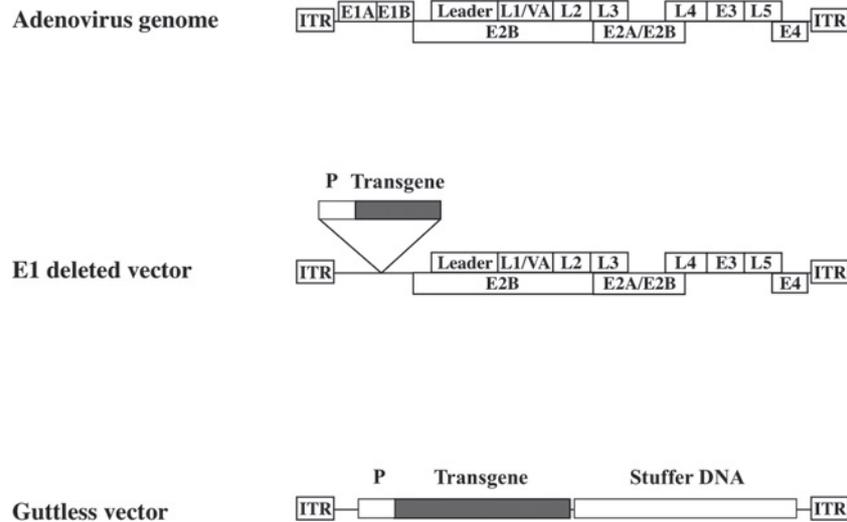


Fig. 4 アデノウイルスベクターの進化

アデノウイルスベクターはウイルス増殖に必須な E1A, E1B 領域を目的の遺伝子と置換して作られている。このような組換えウイルスベクターを E1A, E1B を持続発現する 293 細胞に導入すると、野生型ウイルスと同様にウイルス粒子を増殖させることができる。ガットレスアデノウイルスベクターは最大 36 kb までの配列を収容することができ、ウイルス由来のタンパク質がほとんど産生されないために免疫的傷害性についても抑制する。ITR : Inverted Terminal Repeat

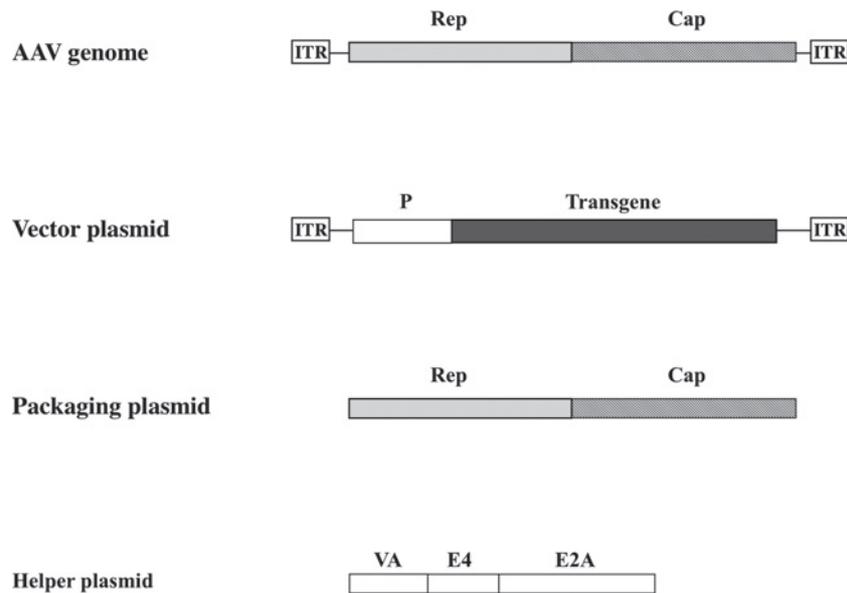


Fig. 5 アデノ随伴ウイルスベクター作製プラスミド

アデノ随伴ウイルスベクターは ITR の間に目的遺伝子と置換したベクタープラスミド, Rep, Cap を発現するパッケージングプラスミド, E2A, E4, VA を発現するヘルパープラスミドをともに 293 細胞 (E1A, E1B を発現) にトランスフェクションして作製する。

き、ウイルス由来のタンパク質がほとんど産生されないために免疫的傷害性についても抑制することができる利点を持つ。ただし高タイトーのベクターを高純度で調整することが困難なため、汎用されるには至って

いない。

従来のアデノウイルスベクターは CAR 陽性細胞へは効率良く遺伝子導入できるが、CAR の発現が低い細胞 (血液系細胞, 間葉系幹細胞, 血管内皮細胞, 滑

Table 1 各種ウイルスベクターの特徴

	レトロウイルス	レンチウイルス	アデノウイルス	アデノ随伴ウイルス
ゲノム	ssRNA	ssRNA	dsDNA	ssDNA
遺伝子挿入サイズ	約 8 kb	約 8 kb	約 8 kb	約 4.7 kb
非分裂細胞への導入	不可	可	可	可
長期発現(染色体への組み込み)	可	可	不可	不可(一部可)
病原性	なし	あり	あり	なし
細胞障害	なし	なし	あり	なし

膜細胞など)への遺伝子導入効率は低いことが課題であった。これを克服するためにファイバータンパク質のHIループやC末端領域にRGD(Arg-Gly-Asp)ペプチドやポリリジンペプチドを挿入し、多くの細胞で発現している $\alpha$ vインテグリンやヘパラン硫酸を認識して効率良く遺伝子導入するアデノウイルスベクターが開発されている<sup>6</sup>。また、ファイバータンパク質を、ヒト由来の細胞ではほとんどの細胞で発現しているCD46を受容体とする35型アデノウイルス由来のものに置換したベクターも開発されている<sup>7</sup>。

#### アデノ随伴ウイルスベクター

アデノ随伴ウイルス(AAV: Adeno-associated virus)はパルボウイルス科に属する約4.7 kbの一本鎖DNAウイルスであり、エンベロープを持たず直径20~30 nmの正二十面体構造のキャプシドを有しており、細胞膜の普遍的成分であるヘパラン硫酸プロテオグリカン(heparan sulfate proteoglycan)を認識して感染するため、宿主域は広い。AAVのゲノム構造は両端のITR(Inverted Terminal Repeat)にRep(複製や転写を司る調節蛋白質)とCap(VP1, VP2, VP3の三つのキャプシドタンパク質)を持つ。AAVの複製にはアデノウイルスのヘルパー機能に依存し、アデノウイルスのE1A, E1B, E2A, E4, VA遺伝子が必要であることが知られている。AAVベクターの作製はITRの間に目的遺伝子と置換したベクタープラスミド, Rep, Capを発現するパッケージングプラスミド, E2A, E4, VAを発現するヘルパープラスミドとともに293細胞(E1A, E1Bを発現)にトランスフェクションして作製する(Fig. 5)。

AAVベクターは、病原性がなく神経などの終末分化した非分裂細胞にも遺伝子導入でき、ウイルス粒子が物理化学的に安定であり、精製・濃縮が可能であるが、導入できるサイズが4.7 kb前後と小さく、ベクターの調整が困難という欠点を持つ。従来AAVベクターは血清型2が使用されていたが、近年様々な血清

型のAAV(1~12型)が使用可能となり<sup>8</sup>、標的細胞に応じて使い分けようになっている。ただしin vivoとin vitroでは導入高率が一致せず、in vitroでは1型, 2型以外は導入効率が低いので注意を要する<sup>9</sup>。また、最近注目されているものとしてself-complementary AAV(scAAV)<sup>10</sup>がある。これはAAVの一本鎖DNAのプラス鎖とマイナス鎖が繋がった状態で存在し、標的細胞内で速やかに二本鎖になるため、従来の1本鎖AAVベクターより遺伝子発現が早く高率も良い。しかし、AAVベクタープラスミドに挿入できるサイズが従来法の半分になるため使用可能な目的遺伝子は限られてくる。

#### おわりに

代用的な4種類のウイルスベクターの特徴をTable 1にまとめた。長期的な安定した発現を目的とするならレトロウイルスベクターかレンチウイルスベクターを、一過性に高発現を望むならアデノウイルスベクターを、というように、その目的や標的細胞の種類、状態(分裂細胞か否か)によって適したウイルスベクターを選択する必要がある。今回はin vitroの培養細胞への遺伝子導入について述べた。次回はマウスなどを標的としたin vivo遺伝子導入時のウイルスベクターの有用性について検討していく。

#### 文献

1. Iwakuma T, Cui Y, Chang LJ: Self-inactivating lentiviral vectors with U3 and U5 modifications. *Virology* 1999; 261: 120-132.
2. Sirven A, Pflumio F, Zennou V, et al: The human immunodeficiency virus type-1 central DNA flap is a crucial determinant for lentiviral vector nuclear import and gene transduction of human hematopoietic stem cells. *Blood* 2000; 96: 4103-4110.
3. Zufferey R, Donello JE, Trono D, Hope TJ: Woodchuck hepatitis virus posttranscriptional regulatory element enhances expression of transgenes delivered by retroviral vectors. *J Virol* 1999; 73: 2886-2892.
4. Miyake K, Miyake N, Shimada T: Development of

- targeted gene transfer into human primary T lymphocytes and macrophages using high-titer recombinant HIV vectors. *J Biotechnol* 2007; 129: 532-538.
5. Sakhuja K, Reddy PS, Ganesh S, et al: Optimization of the generation and propagation of gutless adenoviral vectors. *Hum Gene Ther* 2003; 14: 243-254.
  6. Dmitriev I, Krasnykh V, Miller CR, et al: An adenovirus vector with genetically modified fibers demonstrates expanded tropism via utilization of a coxsackievirus and adenovirus receptor-independent cell entry mechanism. *J Virol* 1998; 72: 9706-9713.
  7. Mizuguchi H, Hayakawa T: Adenovirus vectors containing chimeric type 5 and type 35 fiber proteins exhibit altered and expanded tropism and increase the size limit of foreign genes. *Gene* 2002; 285: 69-77.
  8. Gao G, Vandenberghe LH, Wilson JM: New recombinant serotypes of AAV vectors. *Curr Gene Ther* 2005; 5: 285-297.
  9. Isotani M, Miyake K, Miyake N, Hirai Y, Shimada T: Direct comparison of four adeno-associated virus serotypes in mediating the production of antiangiogenic proteins in mouse muscle. *Cancer Invest* 2011; 29: 353-359.
  10. McCarty DM: Self-complementary AAV vectors; advances and applications. *Mol Ther* 2008; 16: 1648-1656.

(受付 : 2012 年 2 月 13 日)

(受理 : 2012 年 3 月 12 日)

---

## —症例報告—

## 術前診断が困難であった黄色肉芽腫性胆嚢炎の1症例

石田 隆志<sup>1</sup> 橋本 大定<sup>1</sup> 赤松 延久<sup>1</sup> 小澤 文明<sup>1</sup> 田丸 淳一<sup>2</sup><sup>1</sup>埼玉医科大学総合医療センター肝胆膵・小児外科, 埼玉<sup>2</sup>埼玉医科大学総合医療センター病理部, 埼玉

## A Case of Xanthogranulomatous Cholecystitis with Difficulty in Preoperative Diagnosis

Takashi Ishida<sup>1</sup>, Daijo Hashimoto<sup>1</sup>, Nobuhisa Akamatsu<sup>1</sup>,  
Fumiaki Ozawa<sup>1</sup> and Junichi Tamaru<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Hepato-Biliary-Pancreatic and Pediatric Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical University<sup>2</sup>Department of Diagnostic Pathology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

## Abstract

A 72-year-old woman was referred to our hospital with jaundice, right hypochondrial pain, and fever. Enhanced computed tomography revealed a greatly thickened gallbladder wall, a large gallstone (Φ33 mm), and encasement of the right hepatic artery. Percutaneous transhepatic cholangiography revealed severe stenosis extending from the hilar bifurcation of the bile ducts to the common bile duct. Pathological examination of the gallbladder wall during surgery for gallstone ileus carried out 4 days after percutaneous transhepatic portal vein embolization led to a final diagnosis of xanthogranulomatous cholecystitis. Physicians need to be alert to the possibility of xanthogranulomatous cholecystitis, which is difficult to differentiate from advanced gallbladder cancer.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 157-161)

**Key words:** xanthogranulomatous cholecystitis, gallbladder cancer, percutaneous transhepatic portal vein embolization, gallstone ileus

## 緒言

黄色肉芽腫性胆嚢炎(xanthogranulomatous cholecystitis; 以下XGC)は胆嚢壁の著明な肥厚を伴うまれな胆嚢炎で、画像診断上、悪性腫瘍に類似し胆嚢癌との鑑別診断が困難な疾患である。われわれは、術前、胆嚢癌の肝門部浸潤の診断にて、拡大右肝切除を予定し経皮経肝門脈塞栓術(Percutaneous transhepatic portal vein embolization, 以下PTPE)

まで施行したが、PTPE後4日目に発症した胆石イレウスの緊急手術の際に施行した病理診断にてXGCであることが判明し、拡大手術を回避できた症例を経験したので報告する。

## 症例

患者: 72歳 女性  
主訴: 右季肋部痛, 発熱  
家族歴: 特記すべきことなし

既往歴：55歳時より，高血圧，めまいを指摘され服薬中。

現病歴：2週間前に，発熱と腹痛にて前医に入院。

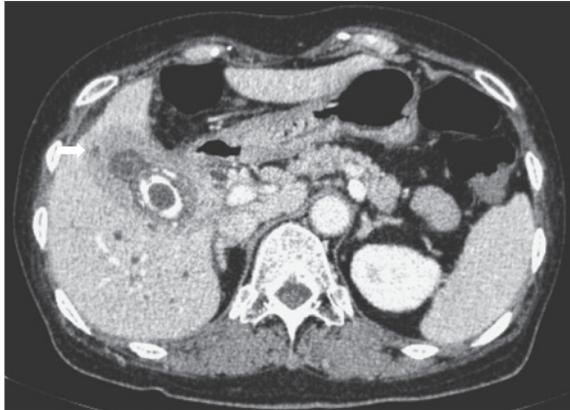


図1 腹部CT（門脈層）：胆嚢壁は全周性に10 mmの肥厚を認め，胆嚢内に径33 mm大の胆石を認めた。胆嚢壁内には，一部微小な低吸収域を認めた（矢印）。

前医にて胆石，胆嚢炎の診断となったが胆嚢壁の肥厚が著明で胆嚢癌も否定できず，T.Bil値も7.4 mg/dLと黄疸も認めたため当科に転院した。

入院時現症：身長149 cm，体重44.6 kg，血圧100/53，体温37.3℃，眼瞼結膜に黄疸を認めた。腹部は，平坦，軟で右季肋部に軽度の圧痛を認めた。

入院時血液検査：AST 59 U/L，ALT 44 U/L，ALP 797 U/L， $\gamma$ GTP 111 U/L，T.Bil 4.4 mg/dL，CRP 3.4 mg/dLと高値であった。腫瘍マーカーはいずれも基準値以下であった。

腹部CT所見：胆嚢壁は全周性に約10 mmと肥厚を認め，胆嚢内に径33 mm大の胆石を認めた。胆嚢壁内には，一部微小な低吸収域を数個認めた。胆嚢頸部病変による総胆管の圧排または浸潤による肝内胆管の拡張を認めた（図1）。

Multi planar reconstruction（以下MPR）では，胆管の狭窄は滑らかで拡大した胆嚢頸部の圧排によるものにも見えたが胆嚢癌も否定できなかった（図2A）。

Maximum intensity projection（以下MIP）では，

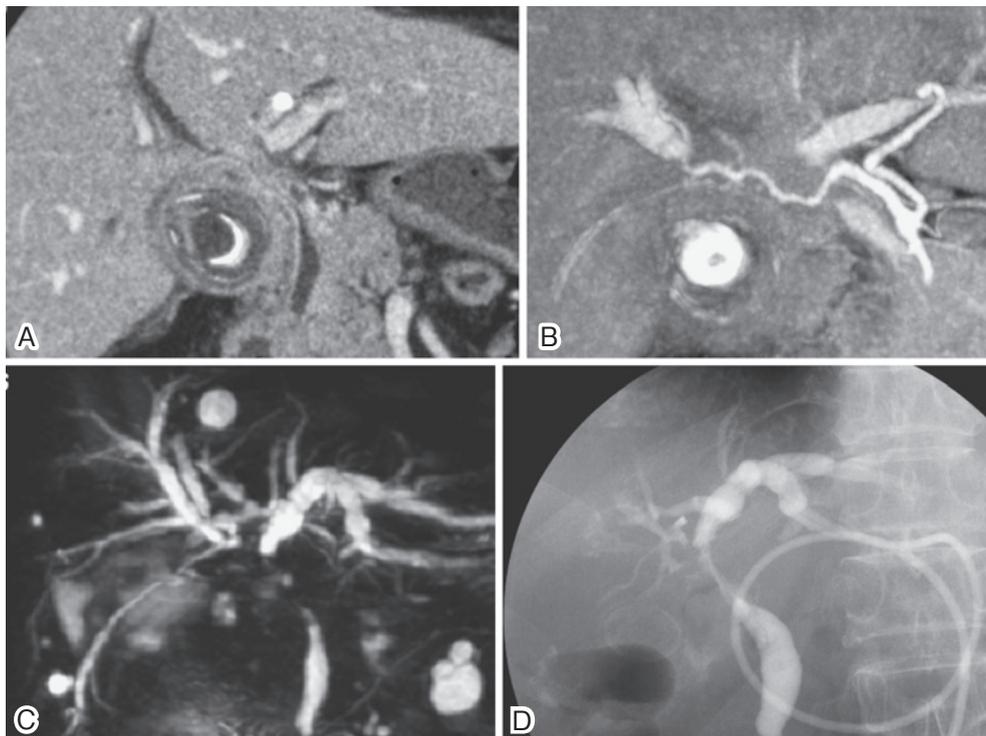


図2

- A CT（MPR）：胆管の狭窄は滑らかで胆嚢頸部からの圧排によるものにも見えたが胆嚢癌は否定できなかった
- B CT（MIP）：右肝動脈は口径不同があり，胆嚢癌の浸潤を強く疑った
- C MRCP：上部胆管から左右肝管分岐部までの狭窄を認めた
- D PTBD造影：右肝管はほとんど造影されず，右肝管，左肝管根部の壁は不整に狭窄し，肝門部での“泣き別れ”に近い胆管狭窄を認めた

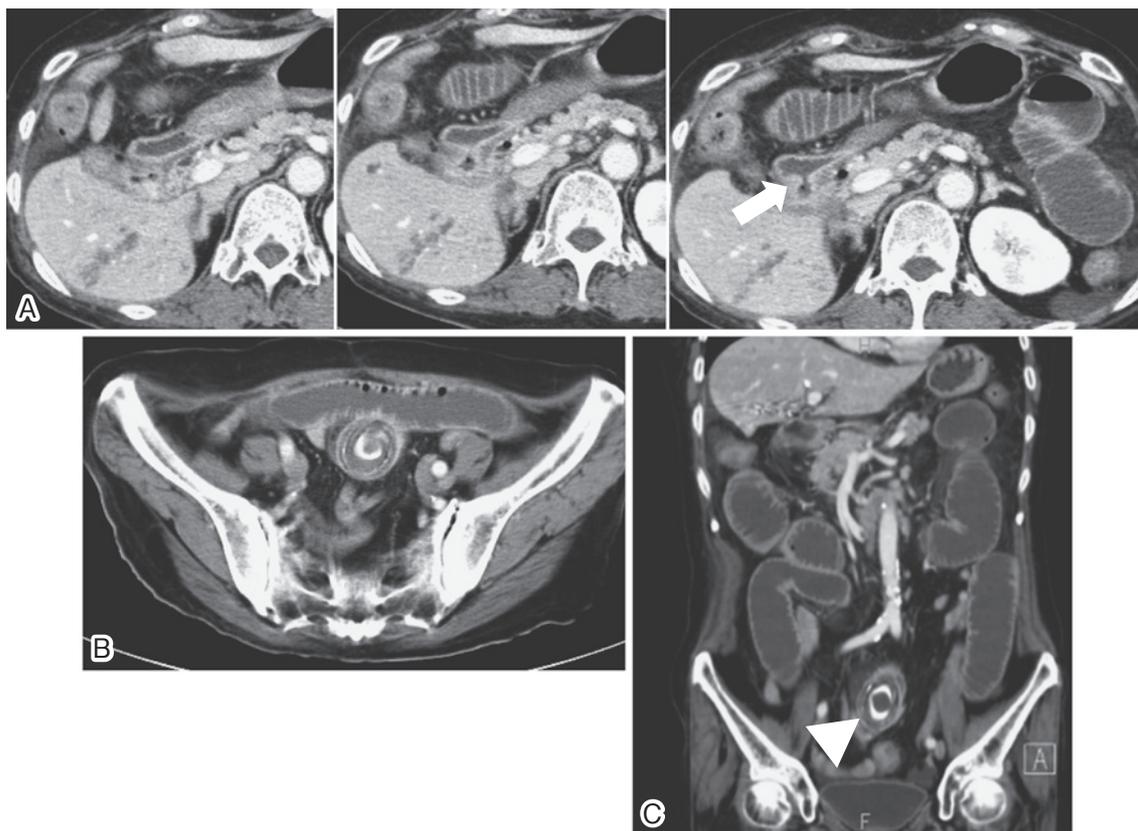


図3 腹部造影CT

- A 胆嚢内には air を認め、胆嚢と十二指腸下降脚に瘻孔を認めた (矢印)  
 B, C 回腸に胆石が落石し (矢頭)、口側の小腸が著明に拡張していた

病変のすぐ頭側を右肝動脈が走行しており、口径不同を認め、胆嚢癌の右肝動脈への浸潤を強く疑った (図 2B)。

MRCP 所見：上部胆管から左右肝管分岐部までの狭窄を認めた (図 2C)。

入院後、塞性黄疸に対し、PTBD を留置した。

PTBD 所見：PTBD から造影してみると右肝管はほとんど造影されず、右肝管、左肝管根部の壁は不整に狭窄し、肝門部での“泣き別れ”に近い胆管狭窄であることより、胆嚢癌の浸潤を疑った。胆汁細胞診は、2 回とも class 1 であった (図 2D)。

以上より、判断には難渋したが、総合的にみて、胆嚢癌の肝門浸潤と診断した。

また、胆嚢炎だとしても胆管狭窄の根治のためには、右肝切除が必要と判断し、CT volumetry にて右肝：左肝 = 64% : 36%、ICG-R15 13% であったので、術前に PTPE を施行した。

ところが、PTPE 後 4 日目で突然イレウスを発症。CT 検査を施行したところ、胆嚢と十二指腸下降脚に瘻孔が形成され、回腸に胆石が落石し、口側の小腸の著明な拡張が認められた (図 3)。

胆石イレウスの診断にて、緊急で開腹手術を施行した。

施行手術：胆嚢十二指腸瘻剥離、十二指腸瘻孔縫合閉鎖、腹腔側胆嚢壁部分切除術

緊急手術時の所見：上腹部正中切開にて開腹。回腸末端から 100 cm の回腸に胆石を触知した。回腸を切開し、術前に、胆嚢内に存在していた 33 mm 大の結石を摘出した。上腹部胆嚢周囲は特に広範な租密癒着で手もつけられない状態であり、肝切除を緊急で施行するのは無理だと判断した。十二指腸下行脚と胆嚢底部は瘻孔を形成していたので、切り離して縫合した。次に、胆嚢底部の壁の一部を切除し、術中迅速病理診断に提出した。結果は、切除された組織では、悪性所見なしであった。残存した頸部は、縫合閉鎖した (図 4A, B)。

病理組織学的検査：粘膜のビロード状の構造が消失し、粘膜から粘膜下層にかけて広範な出血が観察され、筋層は過形成性に、漿膜下は線維性に、肥厚していた (HE 対物×20) (図 4C)。

肥厚した胆嚢壁内に、コレステリンの針状結晶を貪食した多核巨細胞と泡沫細胞を認め、背景にはリンパ

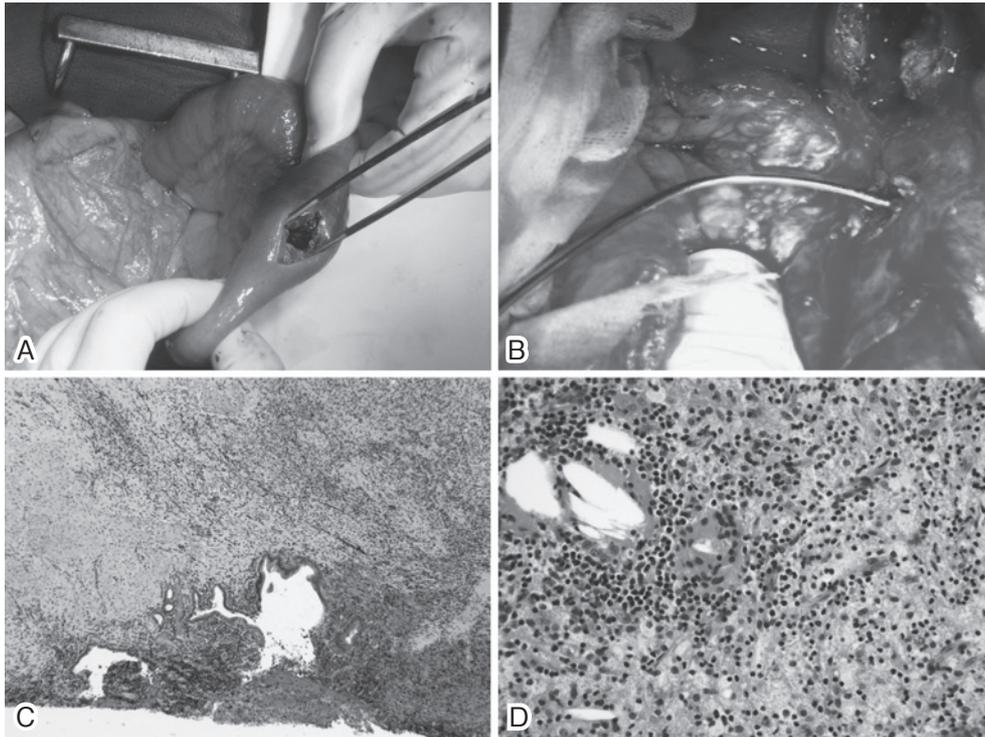


図4

術中写真：

A 胆石を取り出した

B 十二指腸下行脚に瘻孔を認めた

病理組織学的所見：

C 粘膜のピロド状の構造が消失し、粘膜から粘膜下層にかけて出血も見られ、筋層は過形成性に、漿膜下は線維性に、肥厚していた

D 肥厚した胆嚢壁内に、コレステリンの針状結晶を貪食した多核巨細胞と泡沫細胞を認め、背景にはリンパ球の浸潤も認めた

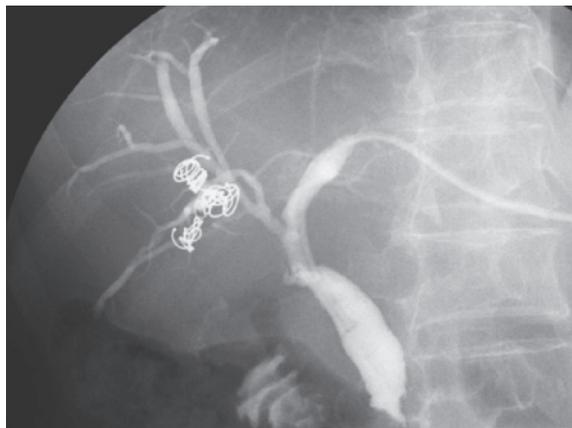


図5 術後4週目のPTBD造影所見：胆管狭窄の著明な改善を認めた

球の浸潤も認め、XGCと診断した。悪性所見は認められなかった(HE対物×200)(図4D)。

術後経過：正中創の創感染を合併したが術後経過はおおむね良好であった。また、術後4週目の胆管造影では胆管狭窄は著明に軽快しており、術後5週で

PTBDチューブを抜去し、外来通院とした(図5)。

術前には、胆嚢癌と診断したが、結果的には臨床経過からすると、良性であるXGCであった。残った胆嚢頸部に癌がある可能性もあり、また、XGCから発癌の可能性を考慮し残存胆嚢の切除手術をすすめたが、希望しなかったため、慎重に経過を観察することとした。2年後の現在、肝右葉の軽度萎縮はあるものの、発癌を疑う所見もなく、肝機能はほぼ正常範囲内にて特段の愁訴なく経過している。

## 考 察

XGCは胆嚢壁内脂肪沈着を伴う胆嚢炎であり、胆嚢癌の合併率が高いことと、進行胆嚢癌との鑑別が困難であることで注目されている疾患である。1948年にWeismmらにより初めて報告されて以来<sup>1</sup>、数多く報告されているが、胆嚢癌との合併率は、6.0~8.0%と指摘されている<sup>23</sup>。また、全胆嚢摘出例の1.8~4.7%に、XGCを認めると報告されている<sup>3</sup>。発生機序は、

胆石の胆嚢管の閉塞などにより、内圧の上昇とともに、Rokitansky-Ashoff sinus (以下:RAS) から胆嚢壁内に胆汁が流入し、これを組織球が貪食し、次いで xanthoma cells よりなる肉芽腫が形成され、異物性炎症、線維化へと進んでいくものと考えられている。このため XGC のほとんどの症例で嵌頓の原因となる胆石を認める。

XGC に特異的な画像所見はなく<sup>4</sup>、胆嚢癌との鑑別は困難であるが、画像診断では造影 CT が有用であるとの報告が多い。北川らは、① contrast enhancement CT における胆嚢粘膜面の一様な濃染像 ② 壁内の low density mass の存在が癌との鑑別に有用であると報告している。壁内の low density mass は、RAS 内のたまりであると指摘されており、自験例においても、CT で確認されている。

本症例では、胆汁細胞診が2回とも class 1 であり、CT 所見より「胆嚢癌か?胆石胆嚢炎か?」の鑑別診断は困難であったが①胆嚢頸部を中心として胆嚢壁の肥厚が著明で、右肝動脈に encasement を認めたこと ②肝門部での“泣き別れ”に近い胆管狭窄をみとめたことより、胆嚢癌の可能性が高いと考えた。胆嚢部分切除の標本からは、悪性所見はなく、また、術後、胆管狭窄も急速に改善してはいるが、同一胆嚢内に XGC と胆嚢癌が併存するという報告もあり<sup>5</sup>、術前、癌と診断され切除標本で初めて XGC と診断される症例も少なくなく、本邦だけでも 10 例以上であることも考慮すると<sup>6,7</sup>、今後、本症例でも残存頸部に悪性腫瘍が発生する可能性もあり、慎重な経過観察が必要である。

## 結 論

胆嚢癌との鑑別診断に苦慮したが、胆石イレウスの緊急手術の際の術中病理組織診で黄色肉芽腫性胆嚢炎と診断した一例を経験したので報告した。XGC では、癌が併存する可能性も十分念頭に入れ慎重に判断することが望まれる。

## 文 献

1. Weismann RE, McDonald JR: Cholecystitis. A study of intramural deposits of lipids in twenty three cases. Arch Pathol 1948; 45: 639-657.
2. 柴田 高, 高見元敏, 藤本高義ほか: 臨床病型から見た Xanthogranulomatous cholecystitis (黄色肉芽腫性胆嚢炎). 日臨調医学会誌 1993; 54: 2009-2013.
3. 北川 晋, 中川正昭, 山田哲司ほか: 黄色肉芽腫性胆嚢炎の臨床病理学的検討. 日外会誌 1990; 91: 1001-1011.
4. Goshima S, Chang S, Wang JH, Kanematsu M, Bae KT, Federle MP: Xanthogranulomatous cholecystitis: diagnostic performance of CT to differentiate from gallbladder cancer. Eur J Radiol 2010; 74: 79-83.
5. 門野 潤, 浜田信男, 海江田衛ほか: 黄色肉芽腫性胆嚢炎と胆嚢癌が併存した1例. 日消外会誌 2001; 34: 605-609.
6. 播本憲史, 足立英輔, 藤也寸志, 池田 貯, 坂口善久, 岡村 健: 胆嚢癌との鑑別が困難であった炎症が他臓器へ波及した黄色肉芽腫性胆嚢炎の1例. 日臨外会誌 2009; 70: 179-183.
7. 二川康郎, 恩田真二, 藤岡秀一, 岡本友好, 矢永勝彦: 広範な肝内グリソン鞘への炎症を伴い進行胆嚢癌との鑑別に難渋した黄色肉芽腫性胆嚢炎の1例. 胆道 2008; 22: 544-550.

(受付: 2012年1月27日)

(受理: 2012年2月24日)

—症例から学ぶ—

## 頸部リンパ節転移, 縦隔リンパ節転移を初発症状とし, 原発巣の同定が困難であった neuroendocrine carcinoma の 1 例

三浦由記子<sup>1,2</sup> 峯岸 裕司<sup>2</sup> 齋藤 好信<sup>2</sup>  
寺崎 美佳<sup>3</sup> 福田 悠<sup>3</sup> 弦間 昭彦<sup>2</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学大学院医学研究科呼吸器感染腫瘍内科学

<sup>2</sup>日本医科大学内科学 (呼吸器・感染・腫瘍部門)

<sup>3</sup>日本医科大学病理学 (解析人体病理学)

### A Neuroendocrine Carcinoma from a Difficult-to-detect Primary Site Presenting as Neck and Mediastinal Lymphadenopathy

Yukiko Miura<sup>1,2</sup>, Yuji Minegishi<sup>2</sup>, Yoshinobu Saito<sup>2</sup>,  
Mika Terasaki<sup>3</sup>, Yu Fukuda<sup>3</sup> and Akihiko Gemma<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Pulmonary Medicine, Infection Diseases and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Division of Pulmonary Medicine, Infection, and Oncology, Nippon Medical School

<sup>3</sup>Department of Pathology, Nippon Medical School

#### Abstract

An 83-year-old man presented with supraclavicular and mediastinal lymph nodes swelling and elevated serum levels of neuron-specific enolase (NSE), pro-gastrin-releasing peptide (pro-GRP), and cytokeratin fragment (CYFRA). He underwent supraclavicular lymph node dissection. The pathological diagnosis was metastatic lymph node neuroendocrine carcinoma. The initial diagnosis was small cell lung carcinoma c-TxN3M0 III B with an unknown primary site, because fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) had revealed increased uptake in the neck and mediastinal lymphadenopathy, but no significant intrapulmonary uptake. However, computed tomography (CT) of the chest had detected a lesion, which was assumed to be a vessel, in the right lower lung. The patient underwent radiotherapy, and CT of the chest 1 month later revealed a partial response of the lymph nodes. However, at the same time, disease recurred in the skin adjacent to the site of supraclavicular lymph node dissection, and the lesion in the right lower lung enlarged. We suspected that this intrapulmonary lesion was the primary site. Metastasis to cervical and mediastinal lymph nodes from an unknown primary carcinoma is rare, and the primary site should be determined so that appropriate treatment can be performed. If the primary site cannot be determined with the initial examination, regular follow-up examinations with CT, magnetic resonance imaging, and FDG-PET should be performed.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 162-167)

**Key words:** unknown primary tumor, metastatic cervical cancer, metastatic mediastinal cancer, fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography

---

Correspondence to Yukiko Miura, Department of Internal Medicine, Division of Pulmonary Medicine, Infection, and Oncology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: s7081@nms.ac.jp

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

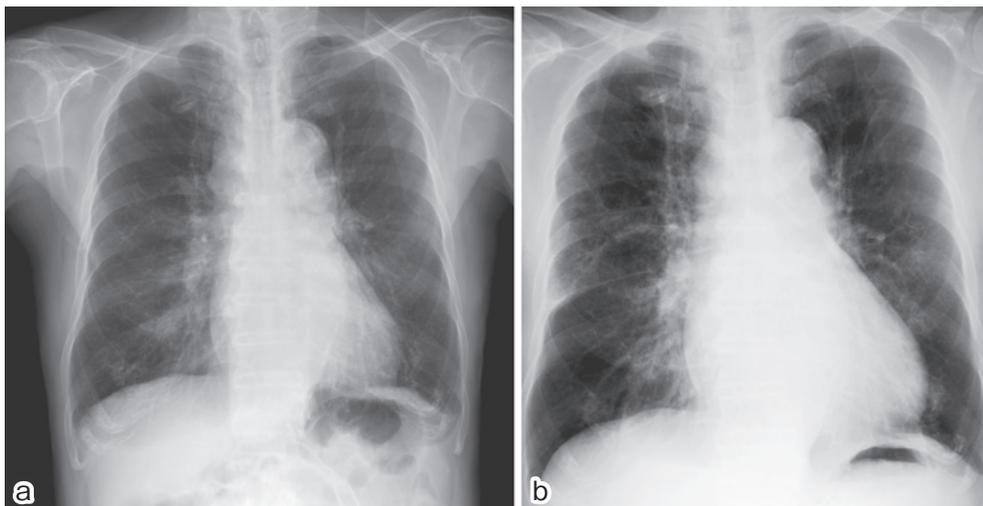


図1 (a) '11年6月(初診時)の胸部X線写真:右側上縦隔の拡大を認める。(b) '10年6月(前医で肺炎で入院時)の胸部X線写真:右中下肺野に浸潤影,心拡大を認め,すでに右側上縦隔の拡大を認めていた。

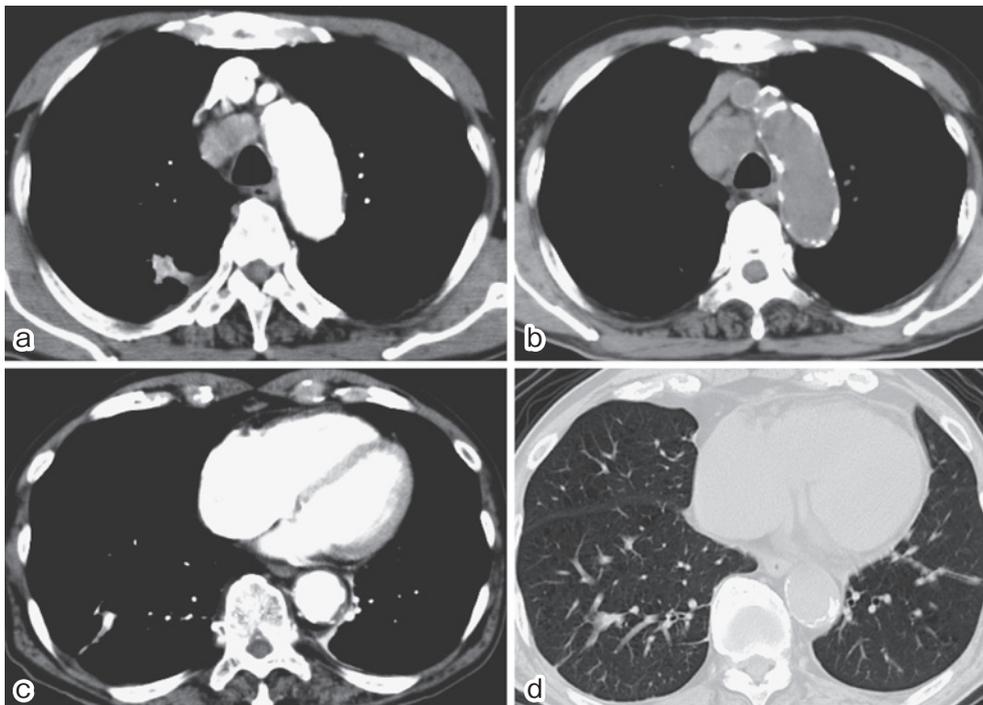


図2 '10年6月(前医で肺炎で入院時)と'11年6月今回入院時の胸部CT  
 (a) (b) #4RのLN腫大を認め,1年の経過で増大した。右上葉に造影される不整形な陰影は,1年後には消失しており,炎症性変化と考えられた。  
 (c) '10年6月のCT上,右下葉に造影効果を伴う陰影を認めており,形態から血管と判断した。  
 (d) 今回入院時に認めた右下葉の不整形な陰影も,血管と考えられた。

緒言

頸部,縦隔リンパ節転移を呈する悪性腫瘍症例において,詳細な全身検索が施行されても,原発巣の同定

が困難なことがある。しかし,原発巣を同定することは,患者に適切な治療を提供する上で重要であり,外科療法においては完全切除により良好な予後が期待でき,放射線療法においては,照射部位を特定することで,有害事象の軽減を図ることができる。今回われわ



図3 初診時の FDG-PET

縦隔リンパ節には FDG の高集積を認めるのに対し右下肺野の集積は非常に淡い。

れは、下頸部リンパ節に含まれる鎖骨上窩リンパ節、また、縦隔リンパ節腫大を来とし、初診時に原発巣を同定することができず、後に原発巣の可能性のある病変を認めた小細胞肺癌症例を経験した。原発巣を検索する上で、十分な経時的観察が重要であることを認識したので、ここに呈示する。

### 症例

症例：83歳，男性

主訴：湿性咳嗽

既往歴：肺結核（18歳，無治療），肺気腫（50歳），高血圧，脂質異常症（55歳），脊柱管狭窄症（65歳），心房細動（70歳代），気管支喘息，アレルギー性鼻炎（81歳），脳梗塞，閉塞性動脈硬化症（82歳），前立腺肥大症，高尿酸血症（83歳）

喫煙歴：20本/日，57年（18～65歳）

現病歴：'10年5月，細菌性肺炎，慢性閉塞性肺疾

患増悪にて近医入院，その後も同院にて通院加療されていた。'11年5月胸部X線，CT上縦隔リンパ節腫大を指摘され，当科紹介となった。初診時，労作時呼吸困難（MRC grade3），湿性咳嗽を自覚していたが，発熱，盗汗，体重減少は認めなかった。身体学的所見上，右鎖骨上窩に1.5cm大のリンパ節を触知し，弾性硬，可動性は不良で，圧痛は認めなかった。腫瘍マーカーは，Pro-GRP 116.2 pg/mL（ $\leq 80.0$ ），NSE 38.7 ng/mL（ $\leq 12.0$ ），CYFRA 7.5 ng/mL（ $\leq 3.5$ ），可溶性インターロイキン2受容体 soluble interleukin 2-receptor（sIL2-R）877 U/mL（150～505）と異常を認めた。なお，pro-GRPについては，腎機能障害による上昇も否定できなかった。癌胎児性抗原 carcino-embryonic antigen（CEA）， $\alpha$ -フェトプロテイン  $\alpha$ -fetoprotein（AFP），迅速ヒト絨毛性ゴナドトロピン human chorionic gonadotropin（HCG+ $\beta$ ），squamous carcinoma related antigen（SCC），シアリル Lex-i 抗原 sialyl Lewis X（SLX）は正常範囲内，アセチルコ

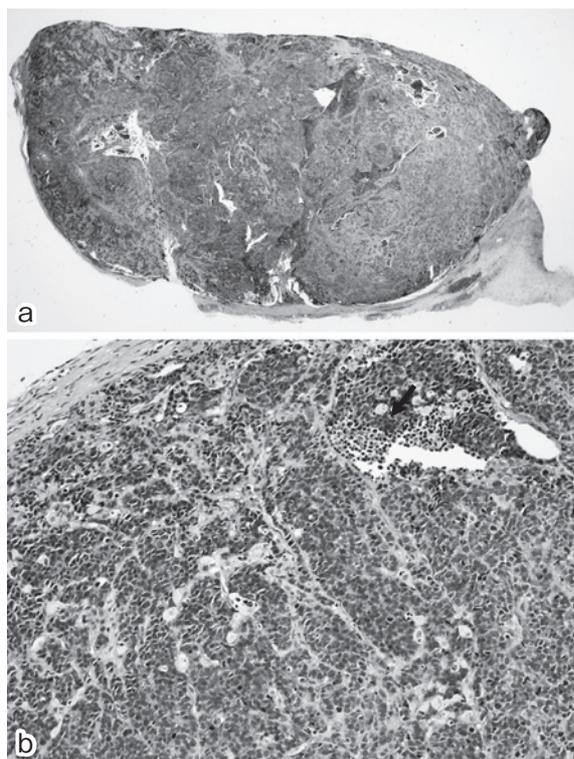


図4 (a) HE染色，弱拡大：リンパ節を置換するように増殖する腫瘍が見られる。(b) 腫瘍は充実胞巣，索状構造を呈しており，一部に壊死がみられる(矢印)。

リン受容体結合体は陰性であった。前医で約1年前に肺炎で入院した際の胸部CTにて右鎖骨上窩，縦隔，気管分岐部リンパ節腫大をすでに認めていた。今回，胸部X線上，右側上縦隔の拡大は増大し，胸部CT上右鎖骨上窩，縦隔，気管分岐部リンパ節腫大も増大していた(図1, 2a, b)。Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET)上，右鎖骨上窩から縦隔リンパ節にかけて，FDGの集積亢進を伴う多発性リンパ節腫大を認め，SUV値は最大で早期像17.01，後期像20.7と上昇し(図3)，肺野を含め，ほかに原発巣を疑うような腫瘍性病変は指摘できず，悪性リンパ腫が疑われた。胸部CT上，右下葉に結節影をみとめたが，1年前の造影CT所見から拡張した血管と思われた(図2c, d)。FDG-PETにおいて同部位の集積が淡かったことより(図3)，肺動脈瘤と判断した。確定診断目的のため，右鎖骨上窩リンパ節生検を施行した。病理学的所見上，リンパ節を置換するように増殖する腫瘍が見られ(図4a)，腫瘍は充実胞巣，索状構造を呈しており，一部に壊死がみられ(図4b)，N/C比が高く，木目込み様の配列を一部に認めた(図5a)。免疫組織化学では，腫瘍細胞はAE1/AE3(図5b)，CD56に陽性を示し(図5c)，

Ki-67 (MIB-1) 陽性率は70~80%であった(図5d)。また，TTF-1，クロモグラニンA，シナプトフィジン，CD3，CD20には陰性であった(図5e, f)。以上より，high grade neuroendocrine carcinomaと診断した。臨床的には，小細胞肺癌cTxN3M0 stageIIIBと診断した。高齢，腎機能障害，貧血，心房細動を考慮し，根治的放射線単独療法(60 Gy/30fr 前後非対向二門法)を7月22日より開始し，9月1日に終了した。右鎖骨上窩，縦隔リンパ節腫大は縮小し(図6)，腫瘍マーカーは，Pro-GRP 69.0 pg/mL，NSE 17.4 ng/mL，CYFRA 5.4 ng/mLと改善した。9月下旬より，右鎖骨上窩リンパ節生検部位に，皮膚浸潤を認め，局所再発と判断し，当院形成外科にて切除目的のため再入院となった。一方，縦隔リンパ節腫大の縮小は持続しているが，血管と判断した右下葉の結節影は増大しており，この病変が原発巣，もしくは肺内転移である可能性が示唆された。

## 考 察

原発不明縦隔リンパ節転移癌症例について，三好ら<sup>1</sup>は，70例の報告例をまとめて，男性が57例(81%)と多く，発生部位は縦隔30例(43%)，肺門22例(31%)，肺門縦隔18例(26%)の順に多く，組織型の内訳は，腺癌29例(41%)，小細胞癌13例(19%)，大細胞癌12例(17%)，扁平上皮癌11例(16%)であった。また，全例が低分化癌と診断されているにも関わらず，予後が良好で，解析した67例では，1年生存率89.4%，2年生存率80.0%であったと報告されている。また，原発不明の頭頸部の転移性リンパ節腫瘍においては，約3~6%の症例が原発不明で，約40%の原発巣は肺であったという報告がある<sup>2</sup>。

FDG-PETの有用性は，身体所見上，画像上では発見できないほど微小な，代謝活性の高い癌を検出できる点にある。肺結節におけるFDG-PETの診断能は，CTより優れており，感度89~100%，特異度67~100%とされている<sup>3</sup>。原発不明の頸部リンパ節転移が認められた302症例において，CTやMRIで検索し得なかった原発巣をFDG-PETにより特定できた症例は74例(24.5%)で，感度88.3%，特異度74.9%，正診率78.8%と報告されている<sup>4</sup>。しかし，集積の弱い病変でも悪性である場合があり，このような病変は，糖代謝が低い肺癌で，予後が良好で浸潤性が低いと考えられている<sup>3</sup>。一般的に，神経内分泌腫瘍はリンパ節転移が多く，予後が悪いと報告されているが，本例においては，1年前から病変を認めており，進行

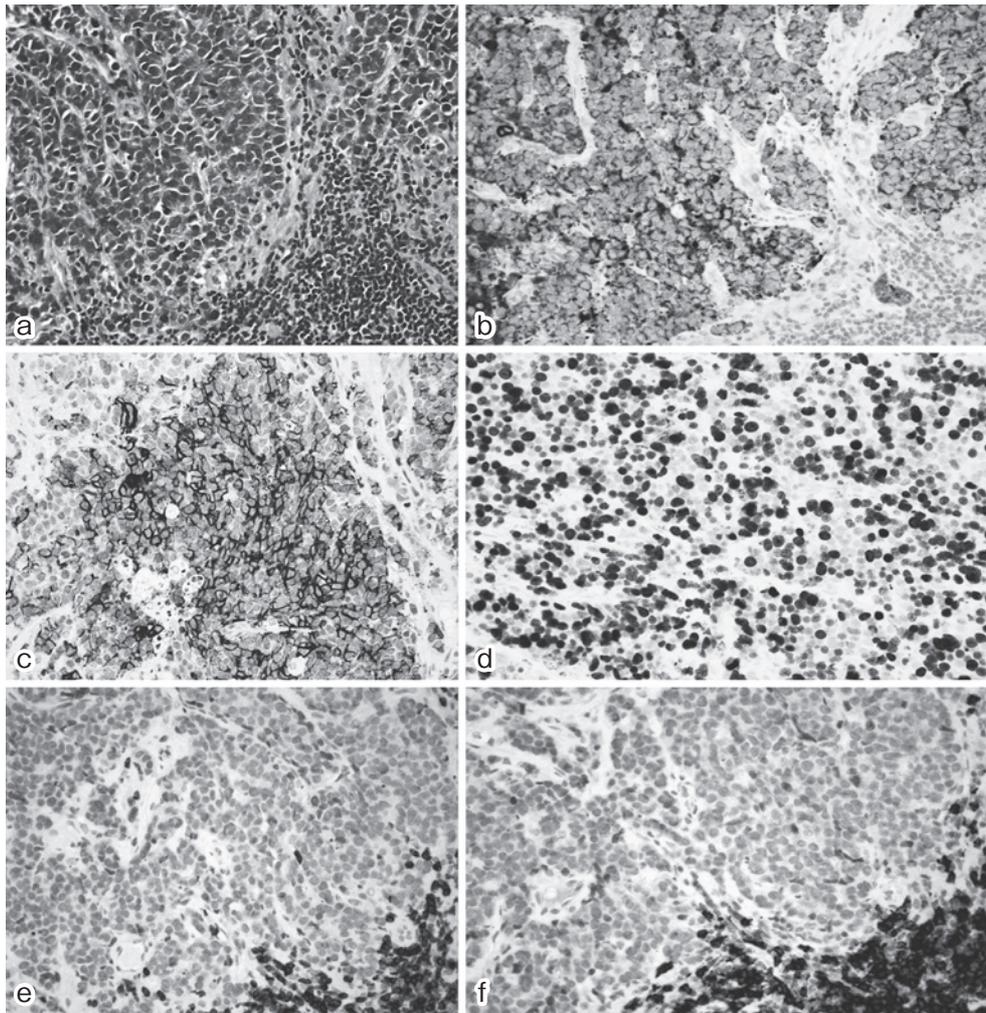


図5

- (a) HE 強拡大, 腫瘍細胞は N/C 比が高く, 木目込み様の配列を一部に認める。(図右下は残存する正常リンパ球)  
 (b) AE1/AE3 腫瘍細胞は上皮性マーカーに陽性を示す。  
 (c) CD56 (NCAM) 腫瘍細胞は CD56 に陽性を示す。(クロモグラニン A, シナプトフィジンは陰性)  
 (d) Ki-67 (MIB-1) 腫瘍細胞の 60 ~ 70% に陽性像を認める。  
 (e) CD3  
 (f) CD20 残存する小型リンパ球に陽性像を認めるが, 腫瘍細胞はいずれも陰性を示す。

は緩徐で, 縦隔リンパ節腫大は増大しているのに対し, 右下葉の陰影の大きさは著変なく, 両者の FDG-PET の集積に相違が生じた可能性が考えられる。右下葉の陰影が原発巣であったとしても, 代謝が低いために有意な集積が認められず, 初診時は原発部位として特定できなかった可能性がある。ただし, 肺癌の縦隔リンパ節転移が先行し, 後に原発巣が顕在化したのか, あるいは縦隔が原発で, 肺内転移を生じたのかは, 確定できない。本邦では, 原発不明縦隔肺門リンパ節癌として, リンパ節郭清術施行後 34 カ月目に右上葉に肺癌が発見され, 右肺全摘術を施行し, 病理組織学的に同様の所見を呈していることから, 縦隔肺門リン

パ節転移が先行し, 後に原発巣が発見された可能性のある症例が報告されている<sup>5</sup>。

原発巣が顕在化しない病因に関しては, ①微小病変説, ②病変消失説, ③リンパ節発癌説などの仮説が考えられている。①は, 画像診断, 視触診で原発巣がきわめて小さく同定できない場合である。②は, 経過観察で自然消退した原発性肺癌の報告例があることから考えられている。③については, 肺門縦隔の鯉弓原性腫瘍でリンパ組織と上皮が混在するものがあるように, リンパ節内に正常の上皮組織が迷入し, 癌化した可能性を述べている報告があるが, 現段階では仮説である<sup>6</sup>。

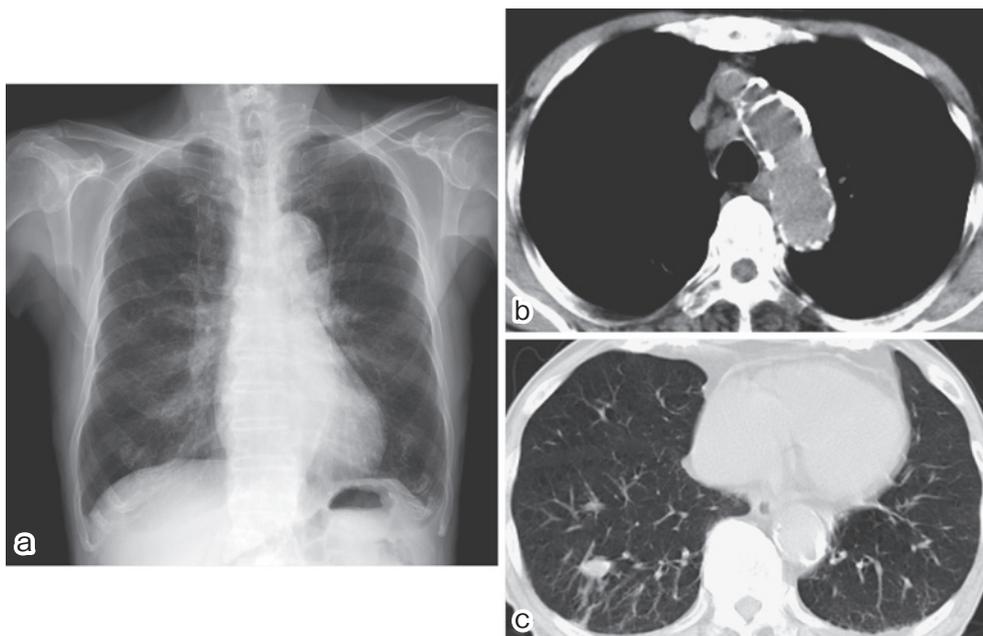


図6 放射線照射終了後の'11.9月の胸部X線, 10月の胸部CT  
 (a) 右側上縦隔の拡大が改善した。  
 (b) #4Rリンパ節腫脹が著明に縮小している。  
 (c) 5カ月前と比較し, 右下葉の陰影は増大している。

原発巣を同定することは, 治療方針を決定する上で重要なことである。放射線療法においては, 照射部位を特定することができ, 口内乾燥症, 軟部組織や骨の放射線壊死, 放射線肺臓炎といった有害事象を軽減ないしは回避することができる。また, 前述した縦隔肺門リンパ節郭清術施行後に肺癌が発見され, 右肺全摘術を施行した症例は, 良好な予後を得ている<sup>5</sup>。頸部, 縦隔リンパ節転移癌を認める症例において, 初診時に原発巣を同定できなくても, 経時的に注意深く観察し, 原発巣の検索を継続することが重要であると考えられた。

診断のポイント: 原発不明な頸部, 縦隔リンパ節転移癌を認めた場合, CT, FDG-PETなどの画像所見を総合して判断し, 初診時に原発巣が特定できなくても, 経時的に定期観察し, 原発巣の検索を継続することが, 患者に適切な治療を提供するために重要である。

## 文 献

1. 三好健太郎, 奥村典仁, 古角祐司郎: 原発不明肺門縦隔リンパ節癌の検討. 肺癌 2007; 347: 245-250.
2. Didolkar MS, Fanous N, Elias EG et al: Metastatic Carcinomas from Occult primary Tumors. Am Surg 1977; 186: 625-630.
3. 村上康二: PETの上手な使い方. 日本胸部臨床 2006; 65: 65-71.
4. Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC: The Role of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Cervical Lymph Node Metastases from an Unknown Primary Tumor. Cancer 2004; 101: 2641-2649.
5. 櫻庭 幹, 前 昌宏, 大貫恭正ほか: 原発不明肺門縦隔リンパ節癌の3症例. 日本呼吸器学会雑誌 1999; 37: 72-77.
6. 大成亮次, 木村厚雄, 奥道恒夫ほか: 原発不明肺門リンパ節癌の1例. 気管支学 2009; 31: 72-78.

(受付: 2011年11月14日)

(受理: 2012年1月6日)

—基礎科学から医学・医療を見る—

## 記憶力低下とうつ病の予防に対する運動の効果を 海馬の神経新生から考察する

三上 俊夫

日本医科大学スポーツ科学

### Exercise Prevents Cognitive Deficit and Depression via Improvement of Adult Hippocampal Neurogenesis

Toshio Mikami

Department of Health and Sports Science, Nippon Medical School

#### Abstract

Regular exercise plays an important role in preventing metabolic diseases, the impairment of cognitive function, and the onset of depression. Regular exercise enhances adult neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus, and the exercise-derived prevention of cognitive deficits and depression is closely related to adult hippocampal neurogenesis. Both blood-derived factors and brain-derived factors are thought to contribute to the exercise-induced enhancement of adult hippocampal neurogenesis. Blood-derived factors include insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF). Exercise increases the transport of these substances from the blood to the brain and increases adult hippocampal neurogenesis. In contrast the exercise-induced enhancement of adult hippocampal neurogenesis can be blocked by inhibiting the binding of IGF-1 or VEGF to its receptor. On the other hand, brain-derived factors include brain-derived neurotrophic factor (BDNF) or Wnt3. In particular, BDNF plays a wide range of roles in neuronal development and survival, and the exercise-induced enhancement of hippocampal BDNF contributes to the increase in hippocampal neurogenesis. Aging and chronic stress impairs cognitive function, whereas regular exercise prevents age- or stress-induced impairment of cognitive function, the improvement of which is attributed to the action of IGF-1 or BDNF. In addition, the preventive effect of exercise on the onset of depression is also dependent on the improvement of hippocampal neurogenesis via BDNF or VEGF. These findings demonstrate that regular exercise helps maintain cognitive function and prevents depression in the elderly and the stressed; however, the mechanism of the exercise-induced improvement of cognition or depression remains unclear. Clarifying the mechanism via neuroscientific and molecular biological studies is needed to promote the usefulness of exercise for preventing cognitive deficits and depression.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 168-173)

**Key words:** exercise, neurogenesis, cognition, depression, brain-derived neurotrophic factor

---

Correspondence to Toshio Mikami, Department of Health and Sports Science, Nippon Medical School, 2-297-2  
Kosugi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki, Kanagawa 211-0063, Japan

E-mail: mikami@nms.ac.jp

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

## はじめに

健康の維持・増進、さらにはメタボリックシンドローム、糖尿病、高血圧症、動脈硬化などの代謝疾患の予防に対して運動が有効であることが認識され、そのメカニズムについても解明されてきている。一方、これらの代謝疾患のみならず脳機能の維持・改善に関しても運動は効果があるが、そのメカニズムについてはいまだに不明な点が多い。本稿では学習記憶能力の低下を抑えうつ病の発症を予防する運動の効果について海馬の神経新生との関係から考察し、「脳の健康維持」のための重要な手段である運動の有用性と運動についての基礎的研究の必要性について論じる。

## 1. 神経新生

神経新生とは新しく神経細胞が生まれる現象である。20世紀初頭にノーベル生理学・医学賞を受賞したサンティアゴ・ラモニ・カハールが、「成体の脳では新たな神経細胞は生まれない」と提唱して以来、その考えが広く支持されていた。しかし、1990年代に成体の脳でも神経新生が起こることが相次いで発表され、1990年代後半までにはヒトも含めたすべての哺乳類で神経新生が起こることが証明された。

マウスやラットなど齧歯類の成体脳における神経新生は、主として側脳室の側壁に面した脳室下帯と海馬の歯状回に限定して起こる。側脳室周囲の脳室下帯で生まれたニューロンは嗅球へと細胞移動し、インターニューロンに分化し、既存の神経回路に取り込まれる。一方、海馬では顆粒細胞層と歯状回門の間に位置する顆粒細胞下帯と呼ばれる帯状の領域に神経幹細胞が存在し、顆粒細胞下帯で新生したニューロンは近接した顆粒細胞層に組み込まれる<sup>1</sup>。特に海馬歯状回での神経新生は学習記憶能力やうつ病の発症・改善と関係し、数多くの研究がなされている。

## 2. 神経新生に対する運動の影響

1999年にvan Praagらにより運動により海馬の神経新生が増加する<sup>2</sup>ことが発表されて以来、運動と神経新生に関する数多くの研究が発表されている。運動による海馬神経新生の増加は、実験動物が回転滑車を自主的に回転させて行う自由運動のみならず<sup>2,3</sup>、実験動物をトレッドミル上で強制的に走らせるトレッドミル走でも増加する<sup>4</sup>。トレッドミル走の場合、中強度

の運動でも運動後にストレスホルモンであるコルチコステロンの血中濃度が上昇することから<sup>5</sup>、強制的に走らされるトレッドミル走は動物にとってはストレスである。本来、ストレスは神経新生を低下させるが<sup>6,7</sup>、ストレスであっても運動が神経新生を増加させることは非常に興味深い。さらに、トレッドミル走を用いた研究のほとんどは一定期間、継続的に運動を行わせた場合の神経新生を調べた研究であるが、1回のトレッドミル走が神経新生に与える影響を調べると、低～中強度のトレッドミル走では1回だけの運動は海馬の神経新生を有意に増加させないが、疲労困憊に至る高強度のトレッドミル走では1回の運動が海馬の神経新生を運動12時間後から有意に増加させる（現在投稿中）。このことは、運動は生体にとってストレスとなり成りうるが、そのストレスは他のストレスとは異なることを示唆している。

## 3. 運動時の神経新生の増加に関係する因子

運動が海馬の神経新生を増加させる要因は大きく二つに分類される。一つは血液由来因子 (blood-derived factor) であり、もう一つは脳由来因子 (brain-derived factor) である。

主要な血液由来因子の一つはインスリン様成長因子1 (insulin-like growth factor-1 : IGF-1) である。IGF-1は主に肝臓と骨格筋で産生されるホルモン様物質で、体内のIGF-1量は加齢に伴い低下し<sup>8</sup>、それに伴い海馬の神経新生も低下する<sup>9</sup>。加齢マウスへのIGF-1投与は加齢による神経新生の低下を抑制し<sup>10</sup>、運動は循環血から脳内に取り込まれるIGF-1量を増加させて神経新生の増加をもたらす (図1)<sup>4</sup>。

血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) は血管新生を増加させる因子として知られているが、VEGFは海馬の神経新生を促進させる作用も持つ<sup>11</sup>。VEGF受容体の阻害剤であるSU1498投与により運動による神経新生の増加が消失することから、運動による神経新生の増加にもVEGFが関与していることが示されている<sup>12</sup>。

一方、脳由来因子としては脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor : BDNF) がある。BDNFは神経細胞で産生される液性蛋白質で、神経細胞の生存や成長、シナプスの発達、海馬の神経新生の促進などの神経細胞の成長に重要な働きを持つ。運動は海馬のBDNF mRNA発現を増加させ<sup>5</sup>、BDNF受容体 (TrkB) の変異により運動による神経新生の増加が消失することから<sup>13</sup>、運動による神経新生の増加

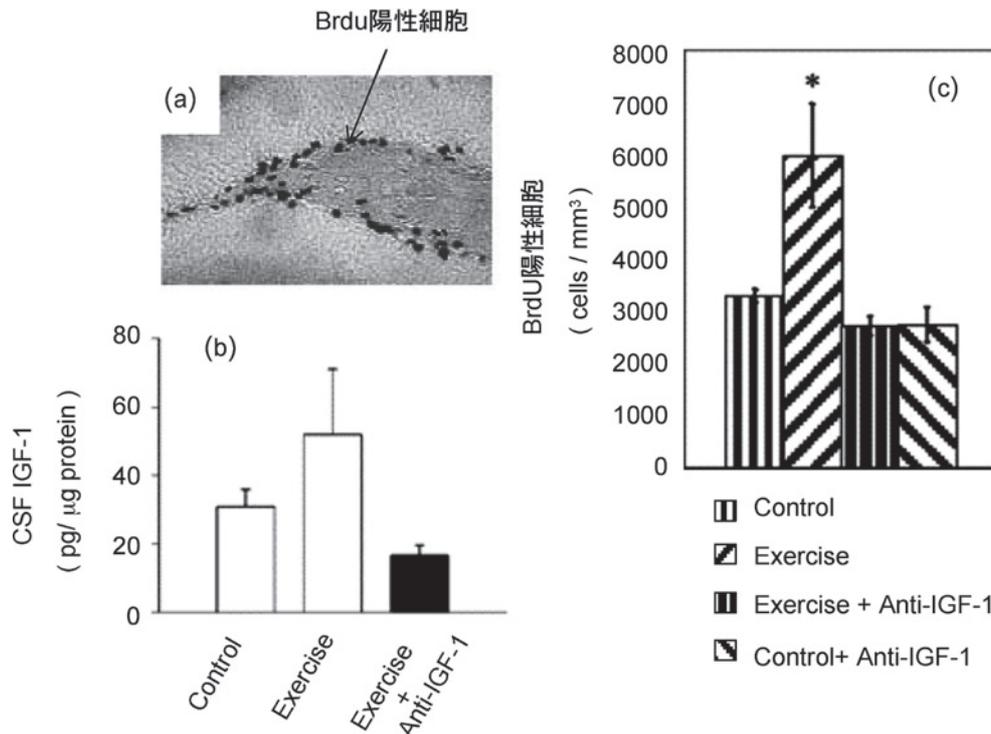


図1 運動による海馬の神経新生の増加に対するIGF-1の影響

(a) マウスにBrdUを腹腔内投与し、海馬歯状回のBrdU陽性細胞数を測定して神経新生の指標とする。(b) トレッドミル走を14日間続けることにより循環血から脳脊髄液(CSF)中に取り込まれるIGF-1量が増加する(Exercise)。この増加はIGF-1中和抗体(Anti-IGF-1)を投与することにより消失する(Exercise + Anti-IGF-1)。(c) 14日間トレッドミル走を行うことにより非運動群(Control)に対して神経新生が有意に増加する(Exercise)。IGF-1中和抗体を投与して運動を行うと運動による海馬の神経新生の増加が消失する(Anti-IGF-1 + Exercise)。非運動群にIGF-1抗体を投与しても神経新生は変化しない。\* $P < 0.01$  vs. Control (参考文献4より改変)

にBDNFが関与していることが明らかとなっている。また、脳のBDNF発現の調節は、クロマチンを構成するヒストンやDNAの修飾(アセチル化、メチル化など)によるエピジェネティックな遺伝子調節を介して行われており、運動による海馬BDNFの増加もエピジェネティックな調節を受けている<sup>14</sup>。

別の脳由来因子にはWnt3がある。海馬の神経新生がWnt3遺伝子のノックアウトマウスで減少し、Wnt3の過剰発現マウスで増加することから、Wnt3が神経新生を調整する重要な生体因子であることが示されている<sup>15</sup>。神経新生は神経幹細胞が神経細胞に分化して起こるが、その分化にはグリア細胞の働きが関係する<sup>16</sup>。加齢による神経新生の低下に関してもWnt3は関与しており、加齢による神経新生の低下は加齢による神経幹細胞数の減少によるものではなく、アストロサイトによるWnt3分泌が低下するためであることが示されている<sup>17</sup>。そして、運動は海馬アストロサイトのWnt3産生能を増加させ加齢動物の神経新生を増加させる<sup>17</sup>。

前述のIGF-1やVEGFのような生体内物質とは異なるが、運動による脳血流量の増加も運動による神経新生の増加に関係する。以前の研究では運動時の脳血流量は変化しないとされていたが<sup>18</sup>、最近の研究から運動時の脳血流量は増加して、さらに神経新生の起こる部位である海馬歯状回の血流量が増加することが明らかとなった<sup>19</sup>。海馬歯状回の血流量の増加はIGF-1やVEGFが血流を介して歯状回に運ばれる量を増加させ、結果的に神経新生の増加に貢献すると考えられている。

また、前述のBDNF発現量を調節するヒストンのエピジェネティックな修飾の変化はMAPキナーゼ系やAkt系の反応経路により調節されており、これらの反応経路はIGF-1やVEGFにより制御されていることから、脳由来因子は運動による血液由来因子により影響を受けており、両因子は密接に影響している。

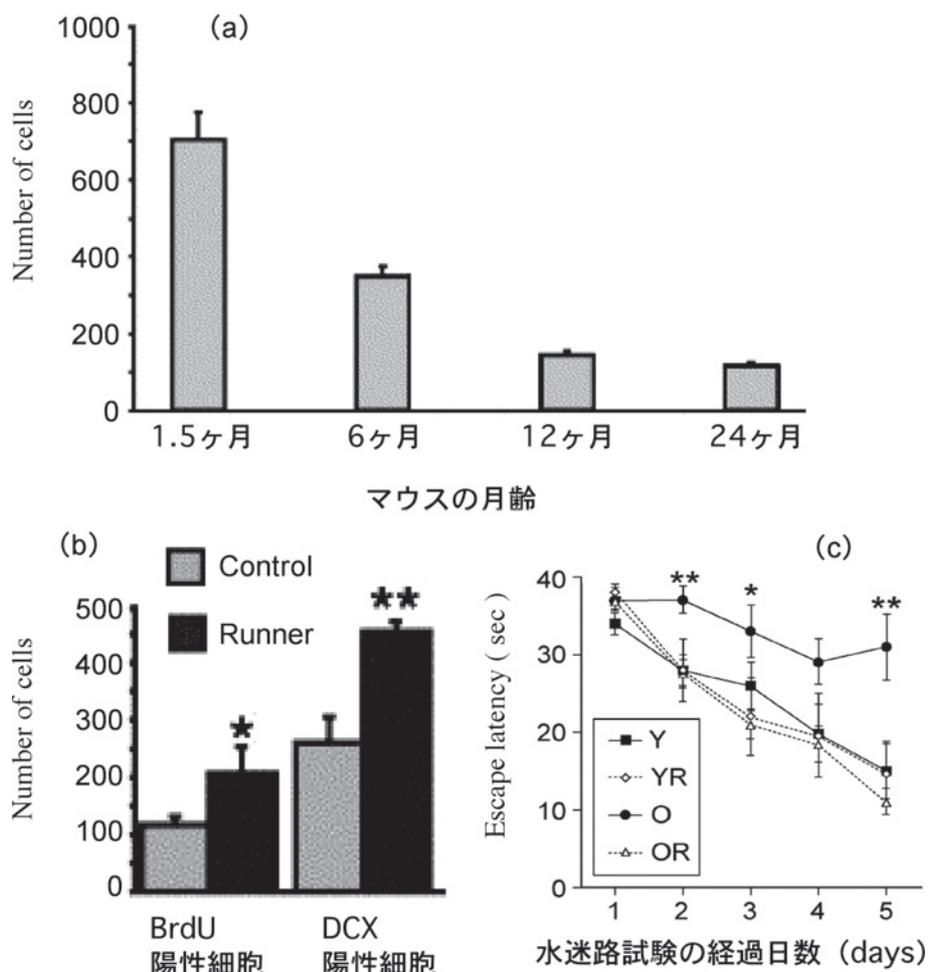


図2 海馬の神経新生と学習記憶能力に与える加齢と運動の影響

(a) 加齢の進行に伴い海馬の神経新生は低下し続ける。(b) 2歳齢の加齢マウスに自由運動を行わせると、自由運動を行ったマウス (Runner) は運動を行わない同年齢のマウス (Control) より海馬歯状回の BrdU 陽性細胞数、即ち神経新生が有意に増加する。このことは、幼若神経細胞の指標である Doblecortin (DCX) 陽性細胞が増加した結果からも実証される。\* $P < 0.05$  vs. Control, \*\* $P < 0.01$  vs. Control (c) モーリス水迷路試験で測定した加齢マウス (O) の学習記憶能力は若いマウス (Y) より低下する。しかし、自由運動を行った加齢マウス (OR) の学習記憶能力は若いマウスのレベルまで改善する。運動を行った若いマウス (YR) では運動を行わないマウス (Y) と有意な差は認められない。この水迷路試験ではマウスをプールに入れ、水面下に隠されたプラットフォームに到達するまでの水泳時間 (Escape latency) を測定し、この時間の経日的変化を観察して学習記憶能力の良し悪しを判定する。\* $P < 0.05$  vs. Y, YR, OR; \*\* $P < 0.01$  vs. Y, YR, OR (文献 23 より改変)

#### 4. 神経新生と記憶力の関係

海馬での神経新生は記憶の獲得と関係する<sup>20</sup>。すなわち、加齢により学習記憶能力は低下するが、加齢に伴い海馬の神経新生も低下する<sup>21</sup>。そして、放射線照射により海馬の神経新生を阻害すると、若いマウスでも学習記憶能力の著しい低下が起こる<sup>22</sup>。これらの結果より、海馬の神経新生は学習記憶能力に影響を及ぼす重要な因子と考えられている。そして、運動は加齢

による神経新生の低下を抑制し、加齢による学習記憶能力の低下を抑制する (図2)<sup>23</sup>。さらに、継続的なストレス負荷は実験動物の学習記憶能力を低下させるが、運動はこのストレス由来の学習記憶能力の低下を防ぐ<sup>6</sup>。また、運動による学習記憶能力の改善効果は IGF-1 作用の阻害により消失する<sup>24</sup>。また、海馬の神経新生は記憶の獲得のみならず記憶の消去にも関連していることも明らかになっている<sup>25</sup>。このように、運動は海馬の神経新生を増加させ、その結果として加齢やストレスによる学習記憶能力の低下を防ぐ。また、

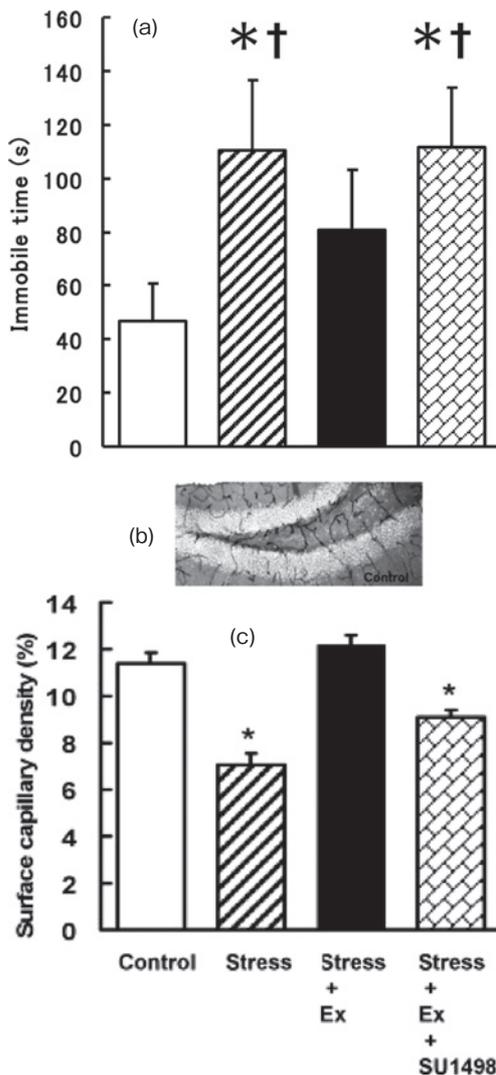


図3 ストレス時のうつ様行動と海馬の神経新生に与える運動とVEGFの影響  
 (a) マウスに長期的なストレス (chronic unpredictable stress: CUS) を負荷して、強制水泳試験を行った際の結果を示している。この試験でマウスが泳がずに無動状態で浮いている時間 (immobile time) を測定しうつ様行動の指標とする。ストレス負荷したマウス (Stress) はコントロールマウスより無動時間が増加する。しかし、ストレスと同時に運動を行わせたマウスでは無動時間の低下が起こる (Stress+Ex)。しかし、VEGF 受容体の阻害剤 SU1498 を投与してストレスと運動を負荷すると、運動による無動時間の低下が消失する (Stress+Ex+SU1498)。\* $P < 0.05$  vs. Control, † $P < 0.05$  vs. Stress+Ex (b) 海馬歯状回の血管密度を測定するために、血管内皮細胞の指標である CD31 の抗体を用いて免疫染色した脳切片。この画像の CD31 陽性細胞の面積を海馬歯状回の面積で除して血管密度を求めた。(c) 上記の実験での海馬の血管密度を調べると、ストレスで低下し (Stress)、ストレス+運動で改善し (Stress+Ex)、SU1498 で再度低下する (Stress+Ex+SU1498)。これらの結果から、運動による抗うつ効果には VEGF 反応系に関連した血管新生が関与することが示唆される。\* $P < 0.05$  vs. Control (文献 12 より改変)

運動の効果は脳疾患モデル動物でも検証され、アルツハイマー病モデルマウスでも運動の学習記憶能力低下を軽減することが示されている<sup>26</sup>。

## 5. 神経新生とうつ病の関係

ヒトのうつ病治療において、特に軽度のうつ病では運動がうつ病治療に効果があることは広く知られている。抗うつ薬投与がうつ様行動の改善とともに神経新生を増加させ<sup>27</sup>、神経新生を阻害すると抗うつ薬の効果が消失することから<sup>28</sup>、うつ様行動の発症・改善には海馬の神経新生が関係する。そして、運動による抗うつ効果には海馬の神経新生とともに海馬の血管新生も関係することが明らかとなっている (図3)<sup>12</sup>。また、運動による脳内 BDNF の増加も運動由来の抗うつ作用には大きな影響を持つ<sup>13</sup>。

## 6. 運動に関する研究の今後

これまで述べたように運動は海馬での神経新生を増加させて加齢、ストレス、脳疾患による学習記憶能力の低下を防ぐ効果がある。さらに、うつ病の改善に対しても有効性が示されている。ますます高齢化が進むと同時に、ストレスに起因するうつ病患者が急増している現代社会において、人々が「脳の健康維持」のために運動を実践することは、今後より重要になるであろう。より多くの人たちが運動を実践するようになるためには、運動が脳に与える有用性についての科学的根拠が解明されていく必要がある。しかし、運動による「脳の健康維持」についての研究はまだ始まったばかりで、今後の解明すべきことは無限にあるといえる。

今回は運動による記憶力低下やうつ病の予防についての研究のみを紹介したが、ほかの臓器においても運動が健康の維持・改善に役立つ手段であることを示した研究は膨大な数になる。高齢化社会において、年をとっても健康な生活を送ることは、QOL の面から、または医療費を軽減する面からも重要である。そのため有用な手段である運動についての医学的な研究は非常に重要である。生理学、生化学、分子生物学、神経科学の研究手法を用いた運動についての研究、すなわち「運動医科学」の研究を医学の一分野として医学の中に確立させて、積極的に研究を行っていくことは、今後の医学研究の重要な課題であると考えている。

## 文 献

1. van Praag H, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer TD, Gage FH: Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature* 2002; 415: 1030-1034.
2. van Praag H, Kempermann G, Gage FH: Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 1999; 2: 266-270.
3. van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH: Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 13427-13431.
4. Trejo JL, Carro E, Torres-Aleman I: Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci* 2001; 21: 1628-1634.
5. Soya H, Nakamura T, Deocaris CC et al: BDNF induction with mild exercise in the rat hippocampus. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 358: 961-967.
6. Nakajima S, Ohsawa I, Ohta S, Ohno M, Mikami T: Regular voluntary exercise cures stress-induced impairment of cognitive function and cell proliferation accompanied by increases in cerebral IGF-I and GST activity in mice. *Behav Brain Res* 2010; 211: 178-184.
7. Pham K, Nacher J, Hof PR, McEwen BS: Repeated restraint stress suppresses neurogenesis and induces biphasic PSA-NCAM expression in the adult rat dentate gyrus. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 879-886.
8. Arvat E, Broglio F, Ghigo E: Insulin-Like growth factor I: implications in aging. *Drugs Aging* 2000; 16: 29-40.
9. Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH: Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci* 1996; 16: 2027-2033.
10. Lichtenwalner RJ, Forbes ME, Bennett SA, Lynch CD, Sonntag WE, Riddle DR: Intracerebroventricular infusion of insulin-like growth factor-I ameliorates the age-related decline in hippocampal neurogenesis. *Neuroscience* 2001; 107: 603-613.
11. Jin K, Zhu Y, Sun Y, Mao XO, Xie L, Greenberg DA: Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 11946-11950.
12. Kiuchi T, Lee H, Mikami T: Regular exercise cures depression-like behavior via VEGF-Flk-1 signaling in chronically stressed mice. *Neuroscience* 2012; 207: 208-217.
13. Li Y, Luikart BW, Birnbaum S et al: TrkB regulates hippocampal neurogenesis and governs sensitivity to antidepressant treatment. *Neuron* 2008; 59: 399-412.
14. Gomez-Pinilla F, Zhuang Y, Feng J, Ying Z, Fan G: Exercise impacts brain-derived neurotrophic factor plasticity by engaging mechanisms of epigenetic regulation. *Eur J Neurosci* 2010; 33: 383-390.
15. Lie DC, Colamarino SA, Song HJ et al: Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. *Nature* 2005; 437: 1370-1375.
16. Song H, Stevens CF, Gage FH: Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells. *Nature* 2002; 417: 39-44.
17. Okamoto M, Inoue K, Iwamura H et al: Reduction in paracrine Wnt3 factors during aging causes impaired adult neurogenesis. *FASEB J* 2011; 25: 3570-3582.
18. Foreman DL, Sanders M, Bloor CM: Total and regional cerebral blood flow during moderate and severe exercise in miniature swine. *J Appl Physiol* 1976; 40: 191-195.
19. Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM et al: An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 5638-5643.
20. Sahay A, Scobie KN, Hill AS et al: Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature* 2011; 472: 466-470.
21. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH: Experience-induced neurogenesis in the senescent dentate gyrus. *J Neurosci* 1998; 18: 3206-3212.
22. Rola R, Raber J, Rizk A et al: Radiation-induced impairment of hippocampal neurogenesis is associated with cognitive deficits in young mice. *Exp Neurol* 2004; 188: 316-330.
23. Kronenberg G, Bick-Sander A, Bunk E, Wolf C, Ehninger D, Kempermann G: Physical exercise prevents age-related decline in precursor cell activity in the mouse dentate gyrus. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 1505-1513.
24. Trejo JL, Llorens-Martin MV, Torres-Aleman I: The effects of exercise on spatial learning and anxiety-like behavior are mediated by an IGF-I-dependent mechanism related to hippocampal neurogenesis. *Mol Cell Neurosci* 2008; 37: 402-411.
25. Kitamura T, Saitoh Y, Takashima N et al: Adult neurogenesis modulates the hippocampus-dependent period of associative fear memory. *Cell* 2009; 139: 814-827.
26. Hoveida R, Alaei H, Oryan S, Parivar K, Reisi P: Treadmill running improves spatial memory in an animal model of Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 2011; 216: 270-274.
27. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS: Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20: 9104-9110.
28. Zhu XH, Yan HC, Zhang J et al: Intermittent hypoxia promotes hippocampal neurogenesis and produces antidepressant-like effects in adult rats. *J Neurosci* 2010; 30: 12653-12663.

(受付 : 2012年3月7日)

(受理 : 2012年3月22日)

## がん治療と緩和ケア (2)

医療現場で期待されるプロバイオティクスの役割  
～化学療法中の小児に対する臨床応用例を中心に～

鶴川 百合 伊勢 雄也 殿塚早百合 片山 志郎

日本医科大学付属病院薬剤部

Treatment of Cancer and Palliative Care (2)

Expected Role of Probiotics in Clinical Practice, Especially in Children Undergoing Chemotherapy

Yuri Tsurukawa, Yuya Ise, Sayuri Tonozuka and Shirou Katayama

Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School

### Abstract

Leukemias and sarcomas account for many of the pediatric cases of malignancy; indeed leukemia accounts for approximately 40% of cases. The basic treatment for pediatric malignancy is chemotherapy; however, the use of anticancer drugs may also damage normal cells in the body. This creates a problem of increased susceptibility to infection because of a weakened immune system. The use of antibiotics is therefore essential to prevent and treat infections. However, antibiotics can kill both pathogenic bacteria and useful bacteria. By disturbing the balance of intestinal bacteria, antibiotics may disrupt intestinal barrier function, thus, perversely increasing the risk of infection.

In the present paper, we focus on the use of probiotics to improve the balance of intestinal bacteria. In particular, we examine the effectiveness of probiotics in children undergoing chemotherapy.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 174-178)

**Key words:** probiotics, infection prevention

### はじめに

近年、高齢化が進みがん患者数が増加するに伴い、以前と比べて抗がん剤を使用する機会が増えてきている。そのため白血球数が著しく減少することで感染症が引き起こされるリスクが非常に高い。その結果、感染症治療や予防のために抗菌薬の使用が不可欠であるが、抗菌薬は病原菌だけでなく腸内の有用菌も殺菌し

てしまうために腸のバリア機能が低下し、逆に感染症のリスクを高めてしまう危険性がある。

プロバイオティクスとは、「経口摂取することで生きたまま腸に到達して人体に有益な影響を及ぼす微生物」と定義されている<sup>1)</sup>。プロバイオティクスはすでに一般でもなじみの深い言葉であり、医療の現場においても実践的な臨床応用が積極的に試みられている。近年、腸内細菌叢の異常による下痢などの諸症状の改善作用だけでなく、炎症性腸疾患・過敏性腸炎の改

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

E-mail: yuri721@nms.ac.jp

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

表1 主なプロバイオティクス

乳酸桿菌： <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i>
ビフィズス菌： <i>Bifidobacterium difidum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i>
その他, 酵母, 芽胞産生菌

善, 発癌抑制, アトピー性皮膚炎・花粉症などのアレルギー性疾患の予防・改善, 脂質異常症・高血圧・糖尿病など生活習慣病の予防, さらに胃内 *Helicobacter pylori* の抑制や, 虫菌や菌周病の予防などについても有用性が検討されている<sup>2</sup>. また, プロバイオティクスには腸管免疫に関連した感染予防効果も期待できることが知られている<sup>3</sup>.

本稿では, 化学療法中の小児がん患者に対するプロバイオティクスの感染予防効果について検討した論文を中心に紹介し, その役割や有用性について概説する.

### プロバイオティクスとは

プロバイオティクスの定義は上述したとおりであるが, さらにプロバイオティクスと呼ばれるためには, 1) 生きて腸まで届く: 胃液や十二指腸に分泌される胆汁などの関門を突破する, 2) 確かな効果を発揮する: 腸内細菌叢異常の改善による整腸作用, 便秘異常の改善など, 3) 安全である, の3点を満たしていることが必要である.

表1に主なプロバイオティクスを挙げる. *Lactobacillus* (乳酸桿菌) と *Bifidobacterium* (ビフィズス菌) の2グループが知られており, これらは嫌気性の腸内細菌群に属している. ほかに, 酵母, 芽胞産生菌などもあるが, 臨床応用の面では一般的とはいえない<sup>4</sup>.

### 腸内細菌叢と感染症

人間の消化管粘膜はテニスコート1.5面分に相当する広大な面積を有しており, 食物の消化・吸収などを非常に効率的に行っている. 一方でその両端は口腔と肛門を介して外界と接しており, 細菌やウイルス, 寄生虫や化学物質などさまざまな異物に絶えず曝露を受けている. これらの異物から身を守るため, 消化管には様々な免疫機能が備わっている. 特に重要な役割を果たすのが腸内細菌叢(フローラ)である.

腸内細菌叢はビフィズス菌, 乳酸菌などの有用菌のほかに, ウェルシュ菌や大腸菌など約100種, 100兆

個の菌からなり, 腸内環境のバランスを保っている. 胎児期の腸内は無菌だが, 生後に嚥下した細菌群が腸内に生着し, 2~3日で腸内細菌叢を形成する<sup>5</sup>. 一度成立した腸内細菌叢はおおむね安定しているが, 加齢や食事, ストレス, また特に抗菌薬などの薬剤で変化することが知られている.

### プロバイオティクスの作用

プロバイオティクスは, 抗菌薬(アンチバイオティクス)に対比して生まれた言葉であり, 抗菌薬の使用が広まるにつれて腸内環境の乱れや耐性菌出現などが問題化してきたことで, 逆に良い菌と共存していこうという考え方が広がってきたことがその根底にある.

腸管内の有用菌に期待される効果としては1) 腸管バリア機能の亢進, 2) 病原菌増殖抑制作用, 3) 免疫力亢進作用が挙げられる. すなわち, 有用菌が増殖し腸管表面上の優勢菌となることで, 腸粘膜表面に付着する外来性病原菌の接触を抑制するバリア機能, 酢酸や乳酸などの短鎖脂肪酸を産生し近傍環境のpHを低下させることで病原性大腸菌 O157 や *H. pylori* などの病原菌の増殖を抑制する作用, 腸管内における高栄養要求性や嫌気状態保持による病原菌増殖抑制作用, ナチュラルキラー(Natural Killer: NK)細胞活性増強作用などのさまざまな機序を介し病原菌からの攻撃を防御しているものと考えられている<sup>4</sup>. プロバイオティクスには, これら腸内有用菌の機能を高めることによる感染症抑制効果が期待されている.

### 化学療法中の小児がん患者に対する プロバイオティクスの感染症抑制効果

小児悪性腫瘍の多くは白血病や肉腫で, 白血病はそのうち約40%を占める. 小児悪性腫瘍治療の基本は化学療法(抗がん剤治療)であるが, 抗がん剤は正常細胞にもダメージを与えるため, 宿主免疫力が低下し感染症のリスクが高まることが知られている. 近年, 小児がん患者の感染症がプロバイオティクスにより予防できることが報告されており, 紹介する.

和田ら<sup>6</sup>は化学療法中の小児白血病およびその他の

表2 被験者のプロフィール

	B 菌投与群 (n=18)	プラセボ投与群 (n=22)
男：女	7：11	9：13
年齢	平均6歳6か月（1歳2か月—13歳2か月）	平均7歳3か月（1歳11か月—13歳4か月）
基礎疾患	急性リンパ性白血病：6例 非ホジキンリンパ腫：6例 卵黄嚢腫：4例 ユーイング肉腫：2例	急性リンパ性白血病：11例 急性骨髄性白血病：2例 非ホジキンリンパ腫：4例 ホジキン病：4例 原始神経外胚葉性腫瘍：2例 平滑筋肉腫：1例

文献6より一部改変

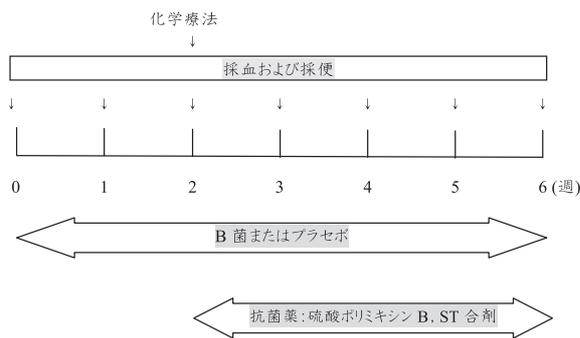


図1 試験スケジュール

小児がん患児 42 人を 2 つのグループに分け (表 2)、一方を B. プレーベ・ヤケルト株 (B 菌) 投与群 (1 包あたり 10 億個の生菌を含有)、他方をプラセボ投与群とし、それぞれ 1 日 3 回、1 回 1 包、6 週間服用し (図 1)、感染症の罹患時に認められる発熱 (38.5℃ 以上もしくは 1 時間以上持続する 38℃ 以上の発熱が 2 回以上)、抗菌薬の使用頻度、免疫パラメータ (白血球、NK 細胞数など)、腸内環境 (腸内細菌叢、便中有機酸濃度、便の pH など) に対する B 菌の投与効果について検討を行った。その結果は表 3 に示すように、発熱回数や日数において B 菌投与群は有意にプラセボ投与群を下回った。また、抗菌薬 (経静脈投与) の平均投与日数も有意に短縮された (プラセボ群：6.9 日、B 菌投与群：3.2 日)。なお、経口抗菌薬の投与日数においては両群間に差は認められなかった。また、化学療法を施行すると白血球数や NK 細胞数は一時的に減少しその後回復することが知られているが、両群間で差を認めなかった。

一方、化学療法中に抗菌薬を使用していたため、腸内環境の乱れ (腸内細菌叢の乱れ、便中有機酸濃度の低下、便 pH の上昇) が発現している可能性がある。そこで、次に試験期間中の腸内環境変動について検討を行った。その結果、プラセボ投与群では有害菌である大腸菌群の増加がみられたのに対し、B 菌投与群で

は腸内最優勢菌群であるクロストリジウムが増加し、有害菌の腸球菌やバチルスが減少するなど、腸内細菌叢の改善が認められた (表 4)。この結果は、腸内でプロバイオティクス菌が優勢になることによる高栄養要求性、嫌気状態の維持、有害菌の消化管粘膜への接着阻害作用などが関与して有害菌の増殖が抑制されたためと考えられる。また、腸内細菌により産生される便中の有機酸濃度について検討を行ったところ、B 菌投与群において特に短鎖脂肪酸濃度が高く維持 (100  $\mu\text{mol/g}$  糞便) されており (表 5)、両群間で腸内環境に違いが生じていることが明らかになった。先の腸内細菌叢の改善は、プロバイオティクスの投与により短鎖脂肪酸が産生され腸管内 pH が低下することで有害菌の増殖が抑制されたことも一因と考えられる。このように、プロバイオティクス菌が腸管内で優位な状態を保つことで、結果として有害菌のバクテリアルトランスロケーションが抑制され、感染症予防に役立つものと推察される。

以上の結果より、免疫力の低下する化学療法中の小児がん患児に対してプロバイオティクスを投与することは、腸内細菌叢や有機酸濃度などの腸内環境を改善し、感染症を予防する可能性が示唆された。また、B 菌投与群において特筆すべき副作用は認められておらず、その安全性も確認された。しかしながら、症例数が限られていること、施行した化学療法が異なること、作用メカニズムに不明な点が多いことなどは今後の検討課題であると考えられ、実際に使用するにあたってはこれらの事項について考慮する必要がある。

#### 安全なプロバイオティクスの使用

従来から生菌を大量に投与する治療法についてはその安全性が問題視されてきた。投与したプロバイオティクスが血中から検出されたという報告もいくつかみられる<sup>7</sup>。こうした場合、菌の臓器付着性が高けれ

表3 試験期間中における発熱頻度, 抗生剤投与日数とその他パラメータ

	プラセボ投与群	B 菌投与群	p
発熱回数	0.95 ± 0.79	0.5 ± 0.62	0.02
発熱日数	3.00 ± 3.84	1.06 ± 1.80	0.02
下痢回数	0.55 ± 0.80	0.39 ± 0.50	0.23
下痢日数	2.45 ± 4.40	1.06 ± 1.73	0.09
抗生剤使用日数			
経静脈	6.90 ± 8.13	3.22 ± 4.28	0.04
経口	1.10 ± 3.25	0.67 ± 2.83	0.33
白血球 < 1000/μl	5.62 ± 6.45	6.56 ± 5.28	0.31
G-CSF 投与日数	5.90 ± 7.45	4.39 ± 4.70	0.22
CRP			
最高値	4.70 ± 8.19	3.13 ± 5.25	0.24
CRP > 2 mg/dl の回数	0.45 ± 0.6	0.33 ± 0.49	0.24

平均値 ± 標準偏差

G-CSF : granulocyte colony stimulating factor

CRP : C-reactive protein

文献6より一部改変

表4 腸内環境の違い

	B 菌投与群 (n=18)	プラセボ投与群 (n=22)
腸内細菌叢	最優勢菌群 嫌気性 有用菌 有害菌 通性嫌気性 好気性	クロストリジウムレプタムサブグループ (プラセボ投与群に比べ有意に多い(2週目)) B. プレーベ・ヤクルト株 (試験期間を通じて検出) 腸球菌 (2週目で有意に減少) バチルス属 (5週目の菌数が2週目と比べ有意に減少)
		大腸菌群 (3, 4週目の菌数が2週目に比べ有意に増加)

文献6より一部改変

表5 糞便中の有機酸濃度と pH

B 菌投与群 (n=18)	
便中有機酸濃度	総短鎖脂肪酸濃度を高濃度で維持 (100 μmol/g 糞便)
便の pH	介入期間中 pH7.0 以下を維持

文献6より一部改変

ば, 菌による臓器障害を引き起こす可能性もないとはいえない。また近年, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌治療薬であるバンコマイシンに対して, 伝達性のプラスミドにより耐性化した腸球菌による全身感染症が問題になっており, そうした背景からも, プロバイオティクスに使用する菌株を選択する際には, 遺伝的に安定でプラスミドを伝達しない点を十分に考慮する必要がある。さらに, 重症膵炎患者に対するプロバイオティクス使用のスタディにおいてプロバイオティクスを使

用した群の方が, 死亡率が高かったとする報告もある<sup>8</sup>。これらの報告を無視することはできず, 臨床応用の際には常に安全なプロバイオティクスの使用を目指す必要がある。なお, 現在日本で広く臨床応用されている菌種については, 長年の使用経験があり, かつ毒性試験なども行い安全性が担保されているものがほとんどである。

表6に代表的なプロバイオティクス医薬品とその特徴を挙げた。これらはいずれも医薬品としての有効

表6 医療用医薬品 (一部抜粋)

製品名	成分・分量	菌種	生菌数	注意・特徴
ビオフィェルミン	ラクトミン：6 mg/1 g	<i>Streptococcus faecalis</i>	$1.0 \times 10^8/1 \text{ g}$	
	糖化菌：4 mg/1 g	<i>Bacillus subtilis</i>	$1.0 \times 10^8/1 \text{ g}$	
ビオフィェルミン錠剤	ビフィズス菌：12 mg/1 錠	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	$1.0 \times 10^8/1 \text{ 錠}$	調整時：アミノフィリン，イソニアジドとの配合により着色
ビオスミン	ビフィズス菌：4 mg/1 g	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	$1.0 \times 10^8/1 \text{ g}$	
	ラクトミン：2 mg/1 g	<i>Streptococcus faecalis</i>	$1.0 \times 10^8/1 \text{ g}$	
ラックビー微粒 N	ビフィズス菌：10 mg/1 g	<i>Bifidobacterium longum</i> <i>Bifidobacterium infantis</i>	$7.0 \times 10^{10}/1 \text{ g}$	
レベニン S	ラクトミン：2 mg/1 g	<i>Streptococcus faecalis</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i>	$1.2 \times 10^7 \sim$ $9 \times 10^9/1 \text{ g}$	
	ビフィズス菌：4 mg/1 g	<i>Bifidobacterium longum</i>		
ビオラクチス散	カゼイ菌：500 mg/1 g	<i>Lactobacillus casei</i>	$1.5 \times 10^9 \sim$ $2.1 \times 10^{10}/1 \text{ g}$	冷所保存 胃酸・胆汁酸などに対する高い消化液耐性有り
ビオスリー錠	ラクトミン：2 mg/1 錠	<i>Streptococcus faecalis</i>	$2.0 \times 10^8/2 \text{ 錠}$	調整時：アミノフィリン，イソニアジドとの配合により着色 3種の菌の共生により増殖性向上
	酪酸菌：10 mg/1 錠	<i>Clostridium butyricum</i>	$5.0 \times 10^7/2 \text{ 錠}$	
	糖化菌：10 mg/1 錠	<i>Bacillus mesentericus</i>	$5.0 \times 10^7/2 \text{ 錠}$	
ビオスリー散	ラクトミン：10 mg/1 g	<i>Streptococcus faecalis</i>	$2.0 \times 10^8/1 \text{ g}$	調整時：アミノフィリン，イソニアジドとの配合により着色 ミヤ BM 錠 2 錠と散 1 g がほぼ同等の生菌数
	酪酸菌：50 mg/1 g	<i>Clostridium butyricum</i>	$5.0 \times 10^7/1 \text{ g}$	
	糖化菌：50 mg/1 g	<i>Bacillus mesentericus</i>	$5.0 \times 10^7/1 \text{ g}$	
ミヤ BM 細粒	宮入菌：40 mg/1 g	<i>Clostridium butyricum</i>	$1.0 \times 10^7 \sim$ $1.0 \times 10^8/1 \text{ g}$	調整時：アミノフィリン，イソニアジドとの配合により着色
ミヤ BM 錠	宮入菌：20 mg/1 錠	<i>Clostridium butyricum</i>	$1.0 \times 10^7 \sim$ $1.0 \times 10^8/2 \text{ 錠}$	ミヤ BM 錠 2 錠と細粒 1 g がほぼ同等の生菌数
ビオフィェルミン R 散	耐性乳酸菌：6 mg/1 g	<i>Streptococcus faecalis</i>	$1.0 \times 10^8/1 \text{ g}$	調整時：アミノフィリン，イソニアジドとの配合により着色
ビオフィェルミン R 錠	耐性乳酸菌：6 mg/1 錠	<i>Streptococcus faecalis</i>	$1.0 \times 10^8/1 \text{ 錠}$	

性，安全性が担保されたものと考える。

### おわりに

プロバイオティクスは腸内環境を改善し，感染症を抑制する可能性がある。しかし，従来のプロバイオティクスの有用性を検討した報告は限られた対象数の限られたパイロット・スタディに留まり，臨床応用している施設もまだ限られているのが現状である。プロバイオティクス治療が従来の抗菌薬治療に比べ安価であることから，その有用性と安全性に関するエビデンスが得られれば，副作用のきわめて少ない，低コストの病院感染制御の実現に寄与できる可能性があり，今後さらなる詳細な検討が望まれる。

### 文献

1. Dunne C, Murphy L, Flynn S et al.: Demonstration of functionality in animal models of disease and in human clinical trials. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1999; 76: 279-292.

2. Jia W, Li H, Zhao L et al.: Gut microbiota: a potential new territory for drug targeting. *Nature Rev* 2008; 7: 123-129.
3. 細野 朗, 上野川修一: 医学のあゆみ. 腸管免疫の発達・維持と腸内共生菌・プロバイオティクス. 228. 2009; pp 203-207, 医歯薬出版, 東京.
4. 永田 智: 小児領域におけるプロバイオティクス治療. *順天堂医学* 2005; 51: 509-518.
5. Mitsuoka T: Intestinal Flora and Aging. *Nutrition Reviews* 1992; 50: 438-446.
6. Wada M et al.: Effects of the enteral administration of *Bifidobacterium breve* on patients undergoing chemotherapy for pediatric malignancies. *Support Care Cancer* 2010; 18: 751-759.
7. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR et al.: *Lactobacillus sepsis* associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005; 115: 178-181.
8. Besselink MGH, van Santvoort H, Buskens E et al.: Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 10: 651-659.

(受付：2011年12月6日)

(受理：2012年3月17日)

## アニサキス症のユニークで簡便な治療法

山本 馨<sup>1</sup> 栗原 毅<sup>2</sup> 福生 吉裕<sup>3</sup><sup>1</sup>大島医院, 宮城<sup>2</sup>栗原クリニック東京・日本橋, 東京<sup>3</sup>財団法人博慈会老人病研究所, 東京

## A Unique and Simple Treatment Method for Anisakiasis

Kaoru Yamamoto<sup>1</sup>, Tsuyoshi Kurihara<sup>2</sup> and Yoshihiro Fukuo<sup>3</sup><sup>1</sup>Ohshima Hospital, Miyagi<sup>2</sup>Kurihara Clinic, Tokyo<sup>3</sup>Hakujikai Institute of Gerontology, Tokyo

## Abstract

Anisakiasis is a disease characterized by the abrupt onset of sharp epigastric pain, typically a few hours after eating raw or undercooked seafood. At present, the most common effective treatment is endoscopic removal. However, over 23 years Yamamoto has used an antiallergic drug (Stronger Neo-Minophagen C) and prednisolone to treat more than 190 patients with anisakiasis diagnosed on the basis of symptoms and without endoscopy. In this report, Kurihara reconfirms the effectiveness of this unique treatment for patients with endoscopically diagnosed anisakiasis. On the basis of these findings, we propose that the combination therapy of an antiallergic drug and a corticosteroid is a reasonable, inexpensive, and safe method for treating anisakiasis.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 179-180)

**Key words:** anisakiasis, treatment, allergy, Stronger Neo-Minophagen C, prednisolone

アニサキス症は1960年、オランダのvanTheilらが小腸にアニサキスを確認したのが始まりである<sup>1</sup>。アニサキスの成虫は終宿主であるイルカ、クジラ、オットセイなどの胃壁に頭部を刺入した状態で寄生している。その虫卵が糞便とともに海中に排泄され、孵化した第2期幼虫は中間宿主オキアミに摂取されて第3期幼虫となる。待機宿主のサバ、イカ、イワシ、タラ、アジなどに寄生し、体長20~30mmに成長する。そして、第3期幼虫の生息する生魚をヒトが摂食することで発症する。胃アニサキス症と腸アニサキス症があり、感作の有無により緩和型と激症型がある。症状の

特徴は、初感染では無症状であるが、再感染で感作されている場合は、6時間前後で1型アレルギー反応に起因する激しい心窩部痛が発生する<sup>2,3</sup>。多くは胃アニサキス症であるが、虫体が小腸まで到達すると腹痛のみならずイレウスを惹起することがある。

筆者の一人である山本は、気仙沼市にある離島の一つである大島で診療していて、腹痛の救急患者には、漁港という地域柄アニサキス症が多く、そして即時治療が求められることが多い。胃アニサキス症は、サバ、イカなどの生鮮魚介類を摂取した後の、急激に発症する間歇性の腹痛であることが多く、病歴聴取から診断

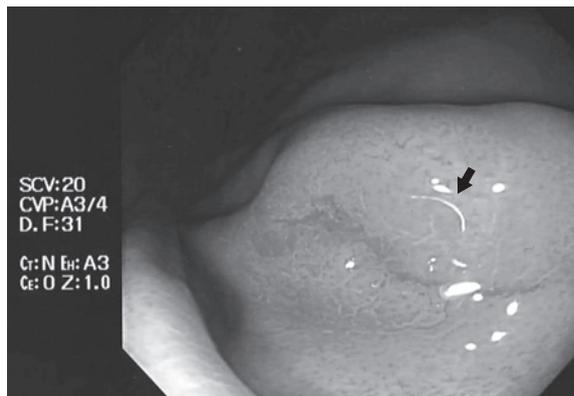


写真1 胃体中部粘膜に刺入しているアニサキス虫体(→)

をすることが比較的容易な疾患である。

胃アニサキス症の基本的治療は、上部消化管内視鏡にて胃壁に刺入している虫体を摘出する方法であり、これで実際速やかに激痛は軽快する。しかし、離島であるため十分な医療設備は整っていない、また医師不足で上部消化管内視鏡にて胃壁にある虫体の摘出術を施行することは困難である。

山本は臨床経験から「アニサキス症での激しい腹痛はアニサキス虫体からの分泌物が原因のアレルギー症状」と考え、平成元年から平成23年の期間で、190例(年齢:50歳から70歳)の胃アニサキス症の症例に対して、抗アレルギー剤(Stronger Neo-Minopharen C:SNMC)40mLを1回静注するとともにprednisolone 5mg/日を4日間経口投与することにより、胃アニサキス症の腹痛(心窩部痛)が速やかに軽快するという良好な結果を得た<sup>4,5</sup>。

共著者の栗原も、激しい間歇性の心窩部痛で来院した51歳の男性を診察した。6時間前にサバを摂取しており、胃アニサキス症を疑いSNMCを40mL静注したところ、速やかに疼痛は消失した。Prednisoloneを5mg服用させ、24時間後に上部内視鏡を施行したところ、胃体中部前壁にアニサキスが刺入しているも

心窩部痛は認めていない(写真1)。このように、SNMCとステロイド剤が胃アニサキス症に有用であることを経験した。

SNMCは、甘草の主要な成分であるglycyrrhizinを含む注射剤である。日本においては、1948年以来、即効性が特徴のアレルギー性疾患の治療薬として使用されている。そして、寄生虫感染はIgEを介したアレルギー反応であり、それに対するSNMCの効果が確認されている<sup>6</sup>。

今回、胃アニサキス症に対しては、上部内視鏡による虫体摘出術ではなくても、SNMCの単回投与とステロイドの併用で治療が可能であると考えられる。

## 文 献

1. Van PH, Kuippers FS, Roskam RT: A nematodeparasitic toherring, causing acute abdominal syndromes in man. *Trop Geogr Mrd* 1960; 12: 97-113.
2. Monroe LS: Gastrointestinal parasites. *Bockus Gastroenterology*In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk Jk (eds). (5th ed). 1995; pp 4288-4292, WB Saunders, Philadelphia.
3. 栗原 毅, 中井呈子, 前田 淳ほか: 急性胃症状を呈した胃アニサキス症の2例—特に発症機序の免疫学的検討—. *Progress of Digestive Endoscopy* 1981; 19: 151-154.
4. 山本 馨: アニサキス症に対する新しい治療. *日本消化器病学会東北支部会誌(第188回例会プログラム・抄録集)* 2010年第1号.
5. 山本 馨: 腸型アニサキス症に著効のあったジンマシン療法. 第10回日本臨床寄生虫学会プログラム集 1999年.
6. Shimoyama Y, Sakamoto R, Akaboshi T et al: Characterization of secretory type IIA Phospholipase A2 (sPLA2-IIA) as aGlycyrrhizin (GL)-binding protein and the GL-induced inhibition of the CK-IIAactivity in vitro. *Biol Pharm Bul* 2001; 24: 1004-1008.

(受付: 2011年12月13日)

(受理: 2012年2月6日)

## 一話 題一

## 法医学の最近の話題～司法解剖の増加と近未来～

法医学教室  
大野 曜吉

私が大学院生として東北大学法医学教室に入った1978年頃、年間の司法解剖数はおよそ50体程度であった。また、4年後の大学院修了当時では約100体となっていた。当時の宮城県の人口は約200万人で、現在(2010年10月現在234万余人)とさほど変わってはいない。しかしながら、現在の東北大学(舟山真人教授)の司法解剖数は約300体と5倍以上となっている。特に治安が大きく悪化したとか、犯罪が著しく増加したという社会情勢ではなく、また、この傾向は全国的で、琉球大学では私のいた1986年頃では司法解剖約100体、承諾解剖約50体であったのが、2010年では司法解剖約250体、承諾解剖約90体と激増している。全国の司法解剖の概数は1980年で2,600体余りで、その後次第に増加し、2000年～05年頃は5,000体前後で推移したが、時津風部屋力士暴行死事件のあった2007年から増加傾向となり、2010年では約6,700体以上に及んでいる。これらの増加の理由は種々あるであろうが、高齢化による独居死や異状死の増加、市民の権利意識の変化など以外に、司法解剖の必要だった事例が行われず社会問題化したこと(愛知県力士暴行死事件、新潟での依頼解剖により表面化)以降、警察の司法解剖の積極的依頼が背景にあるものと考えられる。

1986年5月、承諾解剖として行った沖縄の1剖検例は、その後1990年にトリカブト事件として衆目を集めることとなり、隠れた犯罪の解明という点で行政解剖の重要性があらためて認識されたが、社会的には犯罪行為そのものについての興味に偏り、剖検システムや薬物分析の重要性と、それらの現状における貧弱さにまで世論が熟成することはなかった。むしろ、専門家の間では、そういったきっかけになればと期待されたし、多くの法医学者には重大な教訓として受け止められてはいた。実際、いくつかの機関では血液などの剖検資料の取り扱いを見直したとのことであるが、ついに行政を動かすまでには至らなかったのである。

2003年頃から、司法解剖の検査・鑑定に関わる抜本の見直し警察庁と日本法医学会との間で本格的に議論されるようになり、時期を一にして新進気鋭の某大学教授が国会議員やマスコミなどに解剖に関する法医学の諸問題をアピール、国会でも取り上げられ、以降2006年に至り、司法解剖の検査・鑑定料について大改定が行われた。これにより、病理組織学的検査や薬毒物分析などに必要十分な費用が認められ、司法解剖の「質」も向上することとなった。

一方、日本医大では従来、救命救急センターの入室患者の薬毒物分析を手がけてきたが、司法解剖は全く行われていなかった。私が赴任した1992年、当時の菊地吾郎学長は早速司法解剖施設の整備を目指したが、場所と費用の点で早々に頓挫、以後、千駄木地区・北総地区と何度か建設の方向が見られたこともあったが、すべて白紙となり、アクションプラン21にも具体的なものは盛り込まれていない。学生当時、司法解剖について見学の機会もなく、その意義も教育されなかったであろう大学執行部・法人理事会には、法医学解剖の重要性が真には理解できないのかもしれ

ない。そんな中で2003年6月から千葉県警の依頼による司法解剖を、週1回の当番で日本大学法医学教室解剖室を賃借して行うこととなった。年間20体前後、2011年末まで約160体の司法解剖を行っている。

ところで、最近、警察庁は今までの誤認検視事例を踏まえて、検視機能の強化と司法解剖率の増加方針を打ち出したようである。検視機能の強化については警察の検視担当官の質的・量的増強ということであり、また検視において種々の医療関連機器(携帯型超音波診断装置、CT、種々薬物スクリーニングキット、血液簡易検査キットなど)の利用も薦められ、大変結構なことではあるが、これは警察内部の問題である。

しかしながら、司法解剖率の増加については、1大学あたりの解剖可能数に限界がある以上、特にもともと剖検数の多い(人口の多い)大学には実現不可能な数値となっている。

たしかに、剖検率を監察医務院のある東京都23区並みの25%程度(全異状死体中)に引き上げることは望ましいし、いずれ欧米並みの50%以上になることが理想であろう。しかし、そうであれば、もはや大学法医学教室の行う司法解剖のみによって剖検率を上げることは到底不可能である(一部の大学ですでに限界を超えている)といわざるを得ない。この点について、2009年1月、日本法医学会では「死因究明医療センター」構想を発表しているが、実現には国の予算措置が必要である。

そこで、最近政府部内で「法医学研究所」を全国に展開し、司法解剖以外の強制的な解剖制度を新たに創設しようという案が煮詰まってきたようである。また、検視・検案に死後画像診断を積極的に利用することも盛り込まれている。

しかしながら、これらのボトルネックは実際に解剖を行うことのできる人材の確保・育成だけでなく、周辺のスタッフ、特に法医学薬毒物分析分野の専門家の確保・育成にあることは明らかである。

従来薬毒物分析者の供給源であった薬学部の分析化学、中毒学分野は近年衰退の一途をたどり、創薬や薬物生化学などの先端分野に取って代わられてきた。そこで本教室では、財団法人材料科学技術振興財団(MST)と協力して法医学的薬毒物分析の専門家を養成しつつあるが、このような取り組みは全国でもまれであろう。

一方、法医学を目指す医師は1大学でおおよそ4年に1人程度といわれているが、これはコンスタントに若手法医を輩出している教室での数値である。中には数十年も後継者がいない大学がいくつも存在する。実際、日本医大も私が赴任する以前は、渡邊日章教授以降日本医大出身の法医は1人もいなかった。現在は卒業生2名が法医として活動している(早川秀幸筑波剖検センター長・1997年卒、金涌佳雅防衛医大助教・2001年卒)が、法医実務にはマニュアル化できない難しさがあり、これほど適性を問われる分野はないのではないかとも思われるのである。

従って、本教室にとって、更に新たな人材の育成に努めていくことは、日本の法医学のために極めて重要な使命である。しかしながらそのためには、専用の解剖施設を持ち、臨機応変に解剖の要請に答えられることが必須の条件である。そしてまた、そのために残された時間は、私にはもはやそう長くはないのが現実である。

(受付:2012年1月20日)

(受理:2012年2月15日)

## —集会記事—

## 日本医科大学医学会特別講演会講演要旨

## 第 458 回特別講演会

日 時：平成 23 年 11 月 9 日（水）午後 5 時 30 分

会 場：日本医科大学図書館視聴覚室

担 当：病理学講座（統御機構・腫瘍学）

**Roles of Fibroblast Growth Factor Receptors in Pancreatic Cancer****Marko Kornmann**

Professor

Clinic of General, Visceral, and Transplantation Surgery,  
University of Ulm, Germany

膵癌は 5 年生存率が 5% ときわめて予後の悪い消化器腫瘍で、原因として早期発見が困難で手術不能症例が多いこと、易転移性、化学療法や放射線治療に抵抗性であることが知られている。膵癌では、K-ras, p53, Smad4, p16 遺伝子に高率に変異が起こり、これにより細胞増殖の亢進、アポトーシスの抑制が惹起され、癌の浸潤、転移が亢進する。さらに、膵癌では、過剰に発現している増殖因子と増殖因子受容体が autocrine, paracrine 機構を介して、癌細胞の増殖、転移を促進している。

膵癌組織においては、線維芽細胞増殖因子受容体-1 (FGFR-1) が、ほかの FGFR と比べて最も多く発現していた。FGFR-1 には細胞外ドメインの選択的スプライシングにより IIIb と IIIc のアイソフォームが存在し、IIIb は上皮細胞に IIIc は間葉系細胞に発現している。膵癌において、IIIb と IIIc には全く逆の機能があることが明らかとなった。FGFR1-IIIc は、膵癌の ERK の活性化を介して癌細胞の増殖亢進に関与していたが、IIIb は ERK の活性を抑制し、p38 と JNK 経路を活性化することで癌の増殖と遊走を著明に減少した。膵癌に発現する細胞増殖因子 (IGF-1, EGF, FGF1, FGF2, FGF5) の投与により、膵癌細胞の FGFR1-IIIb の発現が減少し IIIc が増加することから、これらの増殖因子が FGFR-1 の選択的スプライシングに関与していると考えられた。

膵癌では FGFR1-IIIc が増加し、IIIb が減少しており、その調節には増殖因子が関与していた。FGFR1-IIIb から IIIc への変化は、上皮間葉転換 (epithelial mesenchymal transition/EMT) に関連するものと考えられる。今後さらに、ほかの FGFR family との関連や FGFR-1 の翻訳後修飾が解明され、FGFR-1 を標的とした膵癌治療法が確立されていくものと期待される。

(文責：石渡俊行)

## 第 459 回特別講演会

日 時：平成 24 年 2 月 21 日（火）午後 6 時

会 場：日本医科大学大学院第 3 演習室

担 当：生化学・分子生物学（分子遺伝学）

附属病院女性診療科・産科

附属病院遺伝診療科

## 胎児治療の現状について

室月 淳

宮城県立こども病院産科部長

東北大学大学院医学系研究科

先進発達医学講座胎児医学分野（連携講座）教授

最近の分子遺伝学の進歩により、遺伝性疾患は診断だけでなく、治療へのアプローチが見いだされ臨床応用例も散見されている。しかし、これまで早期、特に胎児期発症の疾患においては治療へのアプローチが難しいとされてきた。室月先生（第 10 回日本胎児治療学会学術集会会長）のご講演では、まず胎児心疾患、双胎間輸血症候群 (TTTS)、胎児胸水、横隔膜ヘルニアなどのご経験を通して、胎児治療の現状についてお話しいただいた。これまでの対象は外科的な疾患が多いが、採血、輸血、胎児鏡挿入といった胎児に向けた侵襲的な手技も大きく発達していることをご紹介いただいた。今後、これらの技術と遺伝子治療や幹細胞移植を組み合わせることで、対象の疾患群の幅を広げることが期待される。胎児治療を成功するには、疾患に関連する診療科は多岐にわたることから、産科だけでなく複数の診療科（外科、小児科、循環器科など）や先端医療に関わる研究機関との連携、看護職などの患児に関わる職種とのチーム医療が必須であることを強調されていた。さらに、ご自身の遺伝診療のご経験から、遺伝性疾患へのアプローチを可能とするために、上記に加え医療機関における遺伝医療の基盤の重要性についても示された。日本医科大学では周産期型低フォスファターゼ症をはじめとした胎児期に発症する遺伝性疾患の研究を先駆けて進めており、本講演を通して胎児遺伝子治療の臨床応用に向けた今後の課題も明確になってきた。最後に、東日本大震災における宮城県での産科における医療活動についてご紹介いただいた。当日は、学内外から医師、看護師だけでなく医学部や遺伝カウンセラー研修中の学生も出席し活発な討論が行われ、胎児治療への興味や期待が高いことが伺われた。

(文責：渡邊 淳)

—JNMS のページ—

**Journal of Nippon Medical School**

Vol. 79, No. 2 (2012年4月発行)

**Summary**

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

**Inducible nitric oxide synthase participates in cochlear damage after acoustic stimulation in guinea pigs**

(J Nippon Med Sch 2012; 79: 121-128)

**強大音響負荷による聴覚障害と誘導型一酸化窒素合成酵素の発現**

稲井俊太 渡邊健一 大久保公裕

日本医科大学大学院医学研究科頭頸部・感覚器科学

誘導型一酸化窒素合成酵素 (inducible Nitric Oxide Synthase: iNOS/NOS II) は病的状態下では細胞障害を来すことが知られている。本研究の目的は強大音響負荷が蝸牛内に iNOS の発現を誘導するか、また、NOS 阻害剤投与が音響負荷による聴覚障害を軽減できるかを示すことにある。

モルモットを (1) 音響負荷群, (2) 音響負荷+NOS 阻害剤 (N<sup>6</sup>-nitro-L-arginine methyl ester: L-NAME) 群, (3) L-NAME 群, および (4) 対照群の4つのグループに分けた。(1) 群では2 kHzの純音, 120 dBの音圧で5時間音響負荷を行った。(2) 群では音響負荷1時間前にL-NAME 50 mg/kgを腹腔内に投与した。(3) 群では(2) 群と同量のL-NAMEのみを腹腔内に投与した。また,(4) 群では生理食塩水を腹腔内に投与した。

Auditory brain stem response (ABR) は音響負荷前, 負荷直後, 1日後および7日後に測定した。(1) 群および(2) 群では負荷直後に有意な聴覚閾値上昇を認めたが, 負荷1日後に閾値上昇は軽減し, 負荷7日後には閾値上昇はさらに軽減した。また,(2) 群の負荷7日後の聴覚閾値は(1) 群に比べ軽減される傾向にあった。(3) 群および(4) 群では聴覚閾値に変化を認めなかった。

免疫組織学的に(1) 群および(2) 群では血管条, コルチ器支持細胞およびらせん神経節にiNOSの免疫活性を認

めたが, 有毛細胞には免疫活性を認めなかった。(1) 群のiNOSの免疫活性は経時的に徐々に軽減しており, 音響負荷7日後には消失していた。(2) 群では(1) 群より弱い免疫活性を認め, 同様の傾向を呈していた。(3) 群および(4) 群では蝸牛側壁, コルチ器, およびらせん神経節にiNOSの免疫活性を認めなかった。

以上より強大音響負荷が蝸牛内にiNOSの発現を誘導することが明らかになった。iNOSはフリーラジカルである大量のNOを産生し, 血管条, 支持細胞およびらせん神経節に障害を与え, その結果, 感音難聴を生じたものと推測された。また, NOS阻害剤投与が音響負荷による聴覚障害を軽減しており, 臨床的にNOS阻害剤は音響外傷による聴覚障害の治療に応用できる可能性が示唆された。

**Involvement of Tachykinins and NK<sub>1</sub> Receptor in the Joint Inflammation with Collagen Type II-specific monoclonal Antibody-Induced Arthritis in Mice**

(J Nippon Med Sch 2012; 79: 129-138)

**II型コラーゲン特異的モノクローナル抗体により誘導されるマウス関節炎の関節炎症におけるタキキニンおよびNK<sub>1</sub>受容体の関与**牧野 晃<sup>1</sup> 坂井 敦<sup>2</sup> 伊藤博元<sup>1</sup> 鈴木秀典<sup>2</sup><sup>1</sup>日本医科大学大学院医学研究科感覚運動機能再建学<sup>2</sup>日本医科大学大学院医学研究科神経情報科学

関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) は激痛を伴う持続的な関節炎症を特徴とする慢性全身疾患である。RAは免疫が関与する関節疾患で, II型コラーゲンは自己抗原の一つとされていることから, II型コラーゲンに対する特異的モノクローナル抗体を使ったげっ歯類関節炎 (collagen antibody-induced arthritis: CAIA) モデルは, 自己免疫性関節炎の病因および治療戦略を研究する上で有用である。タキキニンファミリーに属するサブスタンスP (substance P: SP) とヘモキニン-1 (hemokinin-1: HK-1) は, 神経系だけでなく多くの末梢組織と免疫細胞に発現しており, 両ペプチドともNK<sub>1</sub>受容体を活性化する。また, NK<sub>1</sub>受容体は様々な炎症性疾患に伴う炎症や疼痛に関与している。今回, われわれはマウスCAIAモデルを用いて, 関節炎症および疼痛におけるSPとHK-1の関与について検討した。SPおよびHK-1をそれぞれコードするTAC1, TAC4遺伝子のmRNA発現量はCAIAの炎症最盛期(7日目)に後根神経節と脊髄背部で減少した。NK<sub>1</sub>受容体拮抗薬WIN51708の腹腔内投与は同時期の関節腫脹を有

意に抑制したが、機械的異痛症は改善しなかった。また、後根神経節と脊髄背側における TAC1 および TAC4 の mRNA 発現量も WIN51708 の投与に影響されなかった。これらの結果から、CAIA においてタキキニンおよび NK<sub>1</sub> 受容体は、侵害受容の感作よりもむしろ関節炎症に関して主要な役割を果たすと考えられた。

### Staple line coverage with a polyglycolic acid sheet plus pleural abrasion by thoracoscopic surgery for primary spontaneous pneumothorax in young patients

(J Nippon Med Sch 2012; 79: 139-142)

若年者の原発性自然気胸における胸腔鏡下ポリグルコン酸シートによるステープルライン被覆術と壁側胸膜擦過術

原口秀司<sup>1</sup> 小泉 潔<sup>1</sup> 三上 巖<sup>1</sup> 岡本淳一<sup>1</sup>  
飯島慶仁<sup>1</sup> 揖斐孝之<sup>2</sup> 清水一雄<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学大学院医学研究科機能制御再生外科学

<sup>2</sup>日本医科大学千葉北総病院胸部・心臓血管・呼吸器外科

**対象と方法**：2007年5月から2010年8月までに40歳未満の原発性自然気胸の47例48側において、胸腔鏡下に自動縫合器により肺部分切除術した後に、ポリグルコン酸シート(10×10 cm)によりステープルラインを被覆し、最後にガーゼツッベルにより肺尖部から第7肋間まで壁側胸膜を点状出血するまで擦過した。

**結果**：術死や自動縫合器周囲からの空気漏れや胸膜擦過術による出血などの合併症はなかった。術後3例に再発を認めた。2例は、胸腔内癒着により肺の虚脱は部分的であり、再手術や胸腔ドレーンの挿入を必要としなかった。1例は、術後2日目に再手術し、横隔膜下に遺残ブラを認め切除した。術後4年の術後気胸無再発率は94%であった。

**結論**：若年者の原発性自然気胸において胸腔鏡下肺部分切除術後ポリグルコン酸シートによるステープルライン被覆術と壁側胸膜擦過術は、術後気胸再発を予防する有用な方法であった。



## 誓約書・著作権委譲書

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

論文名

---

---

---

---

---

氏名（自署）

日付

No. 1

No. 2

No. 3

No. 4

No. 5

No. 6

No. 7

No. 8

No. 9

No. 10

注：著者は必ず全員署名して下さい。

## 日本医科大学医学会雑誌（和文誌）論文投稿規程

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

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

\*ただし、図・表・写真に関しては、400字に相当し、原稿用紙一枚と数える。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

（平成22年9月2日）