

日本医科大学医学雑誌

第9巻 2013年2月 第1号

目次

INDEX

- 橘桜だより
同窓会会長に就任して
越野 立夫 3
- グラビア
日帰り下肢静脈瘤根治術
柳 健 他 4
- 綜 説
角質増殖型足白癬の治療と治療上の問題点
菊地伊豆実 他 6
- 原 著
街ぐるみ認知症相談センターの4年間の活動状況
石渡 明子 他 14
- 症例報告
チーム医療で喉頭温存食道切除が可能であった頸胸部進行食道癌の1例
萩原 信敏 他 20
- 基礎科学から医学・医療を見る
薬物代謝の化学反応：シトクロムP450反応を中心として
中村 成夫 25
- 看護師シリーズ
がん看護専門看護師の活動報告
深田 陽子 31
- 話 題
日本医科大学てんかん診療の歴史・現況・そして未来
「日本医科大学包括てんかん診療ミーティング」結成報告
川上 康彦 他 33
- 集会記事
日本医科大学医学会特別講演会講演要旨 35
- 会 報 36

平成 25 年度日本医科大学医学会奨学賞候補者募集

平成 25 年 2 月 15 日

会 員 各 位

日本医科大学医学会
会 長 田 尻 孝

下記により日本医科大学医学会奨学賞候補者を公募します。

1. 応募規定

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

2. 申込方法

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

3. 締切期日：平成 25 年 5 月 15 日

4. 申込先：〒113-8602 東京都文京区千駄木 1 丁目 1 番 5 号 日本医科大学医学会事務局（日本医科大学事務局学事部大学院課内*）

5. 賞の選考は、本医学会内に選考委員会を設けて行います。

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

6. 授賞内定期日：平成 25 年 7 月下旬の予定

7. 授賞式は、第 81 回日本医科大学医学会総会において行います。受賞者には、賞状、副賞および記念品が贈られます。また、当日、受賞研究内容を講演していただきます。
8. 平成 25 年度に同様の内容で学内の他の賞へ応募されている方はご遠慮下さい。
9. 奨学賞を受賞された場合は、Journal of Nippon Medical School に掲載いたします。医学会総会での記念講演の英文抄録と、ポイントとなる図表を後日提出して下さい。

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

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

³⁾研究協力者も提出して下さい。

⁴⁾最近の数年間に発表した研究課題に関する論文。

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

お問い合わせ先：医学会事務局 五箇（直通電話：03-5814-6183 内線：5111 番

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



同窓会会長に就任して

越野立夫

日本医科大学同窓会会長（12代会長）

この度、馬越前会長のご勇退をうけ、平成24年5月から新執行部の協力のもと、同窓会会長を務めさせて頂いております。本会は大正15年に発足した長い歴史と伝統ある同窓会であり、その責任の重大さを痛感し、身の引き締まる思いでございます。その間、歴代の会長先生をはじめ、多くの先輩の先生方が母校日本医科大学を愛する心と克己殉公の精神を持って幾多の困難を乗り越えて今日まで引き継がれてきております。

現在、同窓会の目的達成のため様々な事業を行っており、それぞれ重要な事業ばかりです。したがって、まず現在行われている事業を確実に実行することが大切と基本的に考えております。しかし、世の中の変革は早く、医学の世界も例外ではありません。特に大学間の競争はますます激しく、その変化のスピードに対応していかなければなりません。それに伴い、いくつかの事業の見直しや新しい事業の展開も必要になってくるでしょう。そのためには同窓会の経済的基盤の充実が絶対に必要です。同窓会事業の原資はその80%以上が会費によりますので、会費納入率向上のための対策は最重要課題と考えております。日本医科大学医学会会員の先生方の多くは同時に同窓会会員でもあると存じます。大変恐縮ですが同窓会費納入もよろしくお願いする次第です。

日本医科大学は2006年に創学130周年を迎え、法人は記念事業としてアクションプラン21を計画し、本学の基幹施設である千駄木地区の未来を展望した再開発に着手しております。この事業は本学にとって必要不可欠であり、同窓生すべての悲願です。完成の暁には他に引けを取らない最新の病院となり、後輩達が新施設を十分に活用し、医学界でさらに飛躍されることを願って止みません。その成功のためには、大学法人だけではなく、学生、教職員、同窓生一致団結してさらなる奮起、応援が必要です。同窓会としてはこの募金活動にさらなる尽力をいたしますが会員の先生方には同窓会の活動をご理解頂き、母校の発展のためにさらなるご協力を頂きたくお願い申し上げます。

同窓会館（橘桜会館）は平成14年に全国の同窓生の協力で完成し、大学法人、事務、各医局、教室、学生、医学会などに有意義に活用されています。これぞまさに大学を支援する同窓会事業の一つとして大変喜ばしいことと思っております。これからも日本医科大学医学会の活動に大いに利用して頂ければと思うとともに、貴会のますますの発展を祈念しております。

（受付：2012年10月16日）

—グラフィア—

日帰り下肢静脈瘤根治術

柳 健¹ 吉田 寛² 内田 英二³¹東京血管外科クリニック²日本医科大学多摩永山病院外科³日本医科大学大学院医学研究科臓器病態制御外科学

Radical Treatment of Varicose Veins by the Day Surgery

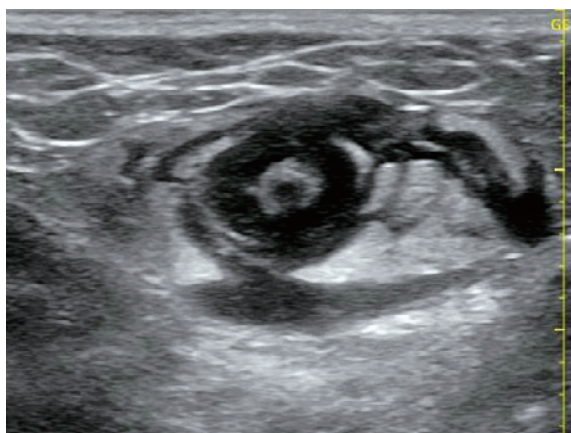
Ken Yanagi¹, Hiroshi Yoshida² and Eiji Uchida³¹Tokyo Vein and Vascular Clinic²Department of Surgery, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital³Surgery for Organ Function and Biological Regulation, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

図 1



図 2

従来、下肢静脈瘤根治術は腰椎麻酔もしくは全身麻酔下のストリッピング術が標準手術であり数日の入院を必要とした。しかし近年、TLA麻酔 (Tumescent Local Anesthesia)¹の応用により (図 1) 日帰りストリッピング術が可能となってきた。また、血管内レーザー焼灼術 (EVLA: Endovenous Laser Ablation) の登場によりさらに低侵襲化され、その治療成績はストリッピング術を凌駕するものとなりつつある。当院では TLA 麻酔下ストリッピング術と EVLA により日帰り下肢静脈瘤根治術を施行しており、2012 年 4 月までの 5 年間に約 6,000 肢の治療を経験した。ストリッピング術は内翻式ストリッパーを用いるため、従来の Babcock 式よりも周囲組織への損傷が少ない。EVLA は米国での治療成績が良好な 1,320 nm パル

スレーザー²を用いて、手術方法は「下肢静脈瘤に対する血管内治療のガイドライン³」に準じて施行しており (図 2)。ストリッピング術よりも術後合併症が著明に少ない。全例日帰りが可能であり、良好な治療成績を得ている。特に Stab Avulsion と呼ばれる 2 mm 以下の創から瘤切除をする特殊な手技を付加する EVLA は、静脈鬱滞症の症状軽快のみならず術後の整容性が優れており患者から高い評価を得ている (図 3)。女性が 8 割を占める下肢静脈瘤治療において術後の整容性は大きな利点となる。米国では 2002 年より EVLA が普及し始め、現在では下肢静脈瘤に対する標準手術となっている。日本は 10 年遅れをとったが、ストリッピング術に代わり EVLA が第一選択となる時代がそう遠くない将来に訪れると思われる。

連絡先: 柳 健 〒101-0061 東京都千代田区三崎町 2-9-12 弥栄ビル 3F 東京血管外科クリニック

E-mail: naggy@nms.ac.jp

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



図3

図1 TLA 麻酔 (Tumescent Local Anesthesia) の術中超音波所見

TLA 麻酔液は生理食塩水 500 mL, 10 万倍エピネフリン含有 1% キシロカイン 40 mL, 7% 炭酸水素ナトリウム 20 mL を混合し作製する。合計 560 mL でキシロカイン濃度は約 0.07% となる。これを超音波ガイド下で伏在静脈周囲の筋膜間 (Saphenous Compartment) に注入することにより、鎮痛・止血・剝離効果が得られる。伏在筋膜と大腿筋膜にはさまれた大伏在静脈の超音波所見はまるで“眼”のように見えるため、“Saphenous Eye” と呼ばれる。

図2 EVLA (Endovenous Laser Ablation)

16 G CV カテーテルにて確保した大伏在静脈に直径 600 μ m のレーザーファイバーを挿入する。皮膚を透過したガイド光にて肉眼でファイバー先端の位置を把握できる。焼灼は大伏在静脈—大腿静脈接合部から 2 cm 末梢側より開始し、0.5~1.0 mm/秒の速度で自動けん引にて行う。ストリップング術に比較して術後の皮下出血・疼痛・神経障害が有意に少なく、創も 16 G の針穴のみである。

図3 術前後写真

A：一次性下肢静脈瘤術前写真。大伏在静脈が膝下で瘤を形成する伏在型静脈瘤で強い下肢静脈鬱滞症状を伴う。瘤の最大径は 25 mm に及ぶ。
B：EVLA 術後 1 カ月。下肢静脈鬱滞症状の軽快のみでなく、Stab Avulsion の付加により術後の整容性が非常に優れている。

文 献

1. Klein JA: The tumescent technique for liposuction surgery. *Am J Cosmet Surg* 1987; 4: 263-267.
2. Goldman MP: Intravascular lasers in the treatment of varicose veins. *J Cosmet Dermatol* 2004; 3: 162-166.
3. 佐戸川弘之, 杉山 悟, 広川雅之ほか：下肢静脈瘤に対する血管内治療のガイドライン. *静脈学* 2010; 21: 289-309.

角質増殖型足白癬の治療と治療上の問題点

菊地伊豆実 田沼 弘之 川名 誠司

日本医科大学大学院医学研究科皮膚粘膜病態学

The Treatment of Hyperkeratotic Type Tinea Pedis and Current Problems

Izumi Kikuchi, Hiroyuki Tanuma and Seiji Kawana

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

Abstract

In hyperkeratotic type tinea pedis, a sufficient curative effect is generally not obtained with topical antimycotic agents alone, because the main symptom is plantar keratosis. Oral antifungal drugs, such as itraconazole and terbinafine, are useful for treating hyperkeratotic tinea pedis in patients who can orally ingest drugs. In patients who do not respond to oral antifungal agents, we recommend the combination of an oral antifungal agent (such as itraconazole or terbinafine) and a topical antifungal agent, although problems may be encountered in obtaining reimbursement under the Japanese health insurance system. If oral administration is impossible, various topical application methods, such as concurrent use of urea ointments and the use of occlusive dressing technique, can be tried. In any case, it is important to continue treatment without losing hope. Combination therapy with oral and topical antimycotics is considered the most effective treatment. I generalized including domestic and foreign reports, and I pointed out problems, mainly regarding the cure for disease in consideration of the pharmacokinetics in the stratum corneum. In the future, we hope to see the development of more oral and topical antifungal agents that have fewer systemic adverse effects (in particular, hepatic disorders), have interactions with other drugs, and are transferred to the skin at higher concentrations. Treatment regimens (including dosage and treatment period) for existing drugs will also have to be reviewed in multicentre clinical trials.

(日本医科大学医学会雑誌 2013; 9: 6-13)

Key words: tinea pedis, hyperkeratotic type, antimycotic

緒 言

足白癬は通常、趾間型、小水疱型、角質増殖型の3つの病型に分類されるが¹⁾、その大部分^{1,2)}は趾間型と小

水疱型が占め、抗真菌薬の外用療法に比較的反応しやすく、1~3カ月の加療で治癒することが多い。しかし、角質増殖型足白癬では著明な角質増殖が生じるため、外用抗真菌薬は、角層表層すなわち3層目位までしか浸透せず、角層深部までは十分に浸透しない。し

Correspondence to Izumi Kikuchi, MD, PhD, Department of Dermatology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: ogy@nms.ac.jp

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

たがって、外用抗真菌薬だけでは治療は不十分なことが多い³⁻⁵。従来から、本症の治療の第一選択として、グリセオフルビン (GRF) をはじめとする経口抗真菌薬が使用されてきた⁵。近年、テルビナフィン (TBF)、イトラコナゾール (ITCZ) が発売されてから治療法の選択の幅が広がり、より高い治療効果が認められるようになった。

われわれは、TBF と ITCZ の 2 剤について様々な用法・用量の内服療法を行いその効果について報告した⁶⁻¹¹。また、種々の外用抗真菌薬の有用性についても報告した^{4,6,12-18}。今回はこれらを中心に角質増殖型足白癬の治療法とその問題点について言及した。

概念

角質増殖型足白癬は、日本では足蹠の角質増殖を主体とする足白癬に対し、漠然と使用されており、また、海外においては moccasin type あるいは hyperkeratotic type^{13,19} として取り扱われるなど定義があいまいであるが、本稿では、本症 (真性型) の特徴を次のようにまとめた^{12,20,21}。

1. 足底全面の著明な角質増殖。
2. 足蹠の皮溝に一致した著しい鱗屑。
3. 症状に季節的変動がほとんどない。
4. 痒痒が少なく、小水疱を認めない。
5. 爪白癬を合併することが多い。
6. 原因菌の大部分は *Trichophyton rubrum* である。

すなわち、足蹠全面に著明な角質増殖と皮溝に一致して鱗屑を認め、季節的消長がないことを必須条件と考えた。

また、小水疱型、趾間型足白癬と比較して

1. 高齢者が罹患することが多い。
2. 原因菌の大部分が *T. rubrum* である。
3. 炎症症状が乏しく、角質増殖が主症状である。
4. 罹患期間が長く、爪白癬の合併率が高い。
5. ほとんどの症例の前治療には、イミダゾール系の抗真菌薬の外用が行われており約 2/3 は無効²⁰。

のような特徴が挙げられる。

病型分類

日常診療においては真の角質増殖型足白癬を経験することは少なく、足白癬の 2~8%¹² にすぎない。しかし、本症が治療上問題になるのは、“ヒビ” や “アカギレ” として見過ごされやすいためである。そこで本稿では、本症を便宜上、真性型、部分型、準角質増殖

型の 3 病型に分類した^{5,6,13,14,20,21}。

1. 真性型：季節を問わず、著明な角質の増殖を足底全面に認める。足の皸に鱗屑があり、痒痒は少なく、小水疱を認めない。原因菌の大部分は *T. rubrum* である。

2. 部分型：踵または足底の側面に、真性型に類似した症状を認める。

3. 準角質増殖型：小水疱を認めにくく、真性型ほどではないが足底全面に角質増殖が顕著である。

病因

本症の病因についてはいまだ不明の点が多いが、トリコフィチン抗原に対する IL-2, IFN- γ , GM-CSF などのサイトカインの発現の低下などから、免疫学的な機序の破綻が推定される^{5,15}。

治療

1. 外用療法

以前は本症に対する外用療法はほとんど無効と考えられていたが、抗真菌活性が高く、浸透性や貯留性に優れた薬剤の開発や、角質溶解薬の併用、密封療法 (ODT) などの工夫により、最近ではかなり有用な成績も挙げられてきている。われわれは、表 1 のように抗真菌薬外用単独、抗真菌薬と尿素軟膏の併用、前 2 者の密封療法、抗真菌薬と尿素軟膏の混合剤外用を行いそれぞれの治療効果を比較した。

(1) 外用単独療法 (表 1)

外用抗真菌剤単擦でもある程度の治療効果は認められるが、本症は著明な角質増殖があるため角層深部まで十分に浸透せず、十分満足な治療効果が得られるとは言い難い。従来のイミダゾール系抗真菌薬 (チオコナゾール、ピフオナゾール、ネチコナゾールなど) と比較して、より抗真菌活性が高く、角層への移行性および貯留性に優れたブテナフィン、テルビナフィン、ラノコナゾール、ルリコナゾールなどを使用した方がよい。また、1 日 1 回の塗布よりも 2~3 回外用することを推奨したい。

(2) 抗真菌薬と尿素軟膏との併用療法 (表 1)

尿素軟膏には、角質層の水分保持作用および角質溶解剝離作用があり、各種の炎症を伴った角化症にステロイド薬とともに用いると、その経皮吸収を助けることも知られており³⁵、抗真菌薬と尿素軟膏を併用することによって、尿素軟膏は角化を減少させるとともに抗真菌薬の角質への浸透性をより高めているのではな

表1 抗真菌剤外用療法の有効率の比較

抗真菌剤	単独外用			10% 尿素軟膏併用			20% 尿素軟膏併用			尿素軟膏 + ODT			尿素軟膏との混合剤				
	病型	外用期間	有効率 (%)	文献	病型	外用期間	有効率 (%)	文献	病型	外用期間	有効率 (%)	文献	病型	外用期間	有効率 (%)	文献	
アゾール系 イミダゾール系	クロトリマゾール									単擦	◆ 4例/13例 excellent	33					
	硝酸エコナゾール																
	チオコナゾール	真性型を除く	4W	◎ 90	22												
	ピフオナゾール	真性型	12W	△ 47	23					2W 4W 8W 12W	◆ 53 ◆ 79 ◆ 89 ◆ 97 (菌陰性化率)	12 18					
	硝酸オキコナゾール																
	ケトコナゾール	真性型を除く	4W	◎ 80以上	24												
	塩酸ネチコナゾール	真性型	4W	△ 52	25												
	ラノコナゾール	角質増殖型	4W	× 10													
		角質増殖型	8W	△ 52													
		角質増殖型	12W	○ 72	20												
角質増殖型 部分型 準角質増殖型		12W	◎ 80 △ 55														
ラノコナゾール	真性型	12W	◆ 0														
	部分型	12W	◆ 0	4													
	準角質増殖型	12W	◆ 0 (著効率)														
ルリコナゾール	角質増殖型	2W	△ 40	17													
	角質増殖型	4W	○ 60														
	角質増殖型	8W	◎ 85														
	角質増殖型	12W	◎ 90														
ベンジルアミン系	角質増殖型	4W	△ 41	26													
	角質増殖型	8W	◎ 60	27													
	角質増殖型	12W	◎ 82	27													
アリルアミン系	角質増殖型	4W	○ 70	28													
	角質増殖型		◎ 89														
	真性型	12W	○ 75	14													
	部分型		◎ 100														
モルフロリン系	準角質増殖型		◎ 89														
	角質増殖型	2W	◆ 79 (改善率)	14													
モルフロリン系	小水疱型		◎ 85														
	角質増殖型		○ 70	29													

凡例：
 有効率
 ◎ 80%以上
 ○ 60～80%
 △ 40～60%
 × 40%未満
 ◆ 比較できないもの

いかと考えられ²³, 田沼は併用療法を好んで用いている. 健常人と角質増殖型足白癬の患者とで, 塩酸ブテナフィンの単擦群と尿素軟膏併用群とを比較すると, 健常人の単擦群では併用群の1/2から1/3の濃度を示すが, 角質増殖型足白癬患者の病巣部角層では抗真菌薬濃度は1/5から1/10ときわめて低値にとどまったと報告している³⁶. このことより, 尿素軟膏併用療法ではある程度の限界があることが推測された. また, Tanumaら⁴はラノコナゾールと尿素軟膏との併用について, いずれの型でも単擦群と比べて, 尿素軟膏併用群の方が著効率が高い傾向があったと報告している. 坪井らは, 塩酸アモロルフィンと尿素軟膏²⁹, また, テルビナフィンと尿素軟膏との併用療法²⁸についても検討し, アモロルフィンと尿素併用群で有効率は, 単擦群より低かったとしており, 併用方法によっては逆に有効率が低下する可能性も考えられる. 一方, テルビナフィンと尿素軟膏併用療法では単擦群より, 併用療法が高い有効率を示したと報告している. ルリコナゾールと10%尿素軟膏の重層外用については田沼¹⁷が, 2週から12週で50%から90%の有効率があったと報告している.

さらに最近では, 抗真菌薬と尿素軟膏との混合剤を作製し, 有効性について検討が進められている. 現在, 著者らはビフォナゾール, 塩酸ブテナフィン, 塩酸テルビナフィン, ラノコナゾールと尿素軟膏との1:1あるいは2:1の混合剤を作製し, 12週での有効率が90%前後と良好な成績を得ている. 田沼¹⁷は, ルリコナゾールと10%尿素軟膏との1:1混合薬で2週から12週で50%から90%の有効率があったと報告している. さらにトルナフテート2%, サリチル酸10%を含有する外用抗真菌剤ZM-589³⁷の治療効果をみると³⁸, トルナフテートのみの外用薬や, ほかの抗真菌薬と比較して有意に優れており, 今後, 混合剤の開発がますます進展することが切に望まれる.

(3) 密封療法 (ODT) (表1)

クリーム基剤によるODT療法は, 角層の浸軟および二次的な角質剝離作用を有するため, 抗真菌薬の単擦と比較してきわめて有用な治療法と考えられる. しかし, 欠点として不快感が挙げられ, 夏季や多汗症の人は, 小水疱の新生あるいは掻痒感を訴えることがあるので十分に注意が必要である. 西本³³は, 1%クロトリマゾール (エンペシド[®]クリーム) によるODT療法を, 小川ら²⁵は塩酸ネチコナゾール (アトラント[®]) のODT療法を行い単純塗布群と比し高い有効性を報告している. さらにTsuboiら³⁹は, ODT療法は, 単純塗布群と比し高い菌陰性率を示したと報告してい

る. また, 田沼もビフォナゾールと10%尿素軟膏とによるODTを施行し良好な成績^{12,18}を得ている. すなわち, 著明改善度が有意に高く, より早期に臨床症状の改善が認められるのが特徴である. さらに菌陰性化率でも高率を示しており, きわめて有用な外用療法であると思われる.

2. 内服単独療法

(1) イトラコナゾール (ITCZ) (イトリゾール[®])

トリアゾール系の経口抗真菌薬で, 真菌のチトクロームP450に対して作用し, 膜のステロール合成を阻害して真菌の発育を抑制する. 血中における半減期が比較的長く, 1日1回の投与で治療に十分な血漿中および角層中濃度を維持できるが^{40,41}, 食事による影響を受けやすく, 血漿中濃度をより高くするためには必ず食直後に内服する必要がある. S. Jaruratanasirikulら⁴², David Langeら⁴³は, コーラ (コココーラ[®]) を併用などする効果について述べており, 齋藤ら⁴⁴, 田沼ら⁷⁻⁹は, コーラの併用で胃酸のpHを下げ, 薬剤の吸収を増加させると報告している. 副作用の主なものには胃部不快感などの消化器症状であるが, まれに肝機能障害の報告もあり, 投与前および投与中は定期的に血液検査を行う必要がある. また, 2010年12月31日現在, トリアゾラム (ハルシオン[®]), シンバスタチン (リポバス[®]) をはじめとする14種類の薬剤との併用は, 重篤な副作用を生じる可能性がきわめて高いので絶対禁忌であり, その他にも塩酸エバスタチンなどの⁴⁵⁻⁴⁸チトクロームP450 3A4に関する薬剤など, 併用に注意を要する薬剤が多数あり, 原則として本剤の単独投与が望ましい.

Morimotoら⁶は, ITCZを200mg/日×1週間内服投与した場合の足趾病巣部の角層中濃度は, 内服3~4週後に最高濃度に達し, 原因菌の最小発育阻止濃度は, 投与終了後2週で2.1倍, 3週で2.7倍, 4週で2.4倍, 6週で0.4倍であったとしており, ITCZの真菌に対する発育抑制効果は, 投与終了後2週より現れはじめ, 投与終了後3~4週に最大となり, 投与終了後8週にほぼ消失すると報告している⁴⁰. さらに森本ら¹⁰は, ITCZを200mg/日×1週間内服投与した20例について次のように報告している. 投与終了後8週の有効率は, 75%, 菌陰性化率は85%であり, 角質内ITCZ濃度は, 内服中は未検出であったが, 内服終了後3~4週後に最高値を呈し, 内服終了後8週以降にも残存例を認めたとしている. しかし, 一部の症例では内服終了後に再発が見られ, 必ずしも満足いく結果とは言えない. したがって, ITCZ 200mg/日×1週間投与

表2 イトラコナゾール 内服投与方法の有効率・菌陰性化率・改善率の比較

ITCZ	投与期間	①有効率	②菌陰性化率	③改善率	文献
50 mg/日	×4 週間	60% (6/10 例)	60% (6/10 例)	40% (4/10 例)	7, 8
100 mg/日	×4 週間	100% (10/10 例)	90% (9/10 例)	100% (10/10 例)	
100 mg/日	×8 週間	100% (10/10 例)	100% (10/10 例)	100% (10/10 例)	
200 mg/日	×1 週間	75% (15/20 例)	80% (16/20 例)	85% (17/20 例)	

法は、2~3クールを施行することも考慮すべきと考えている。田沼らは、ITCZ 100 mg/日×2 週間内服させた20例^{7,49}について検討しており、病巣部角層内の ITCZ は投与中よりも投与終了後2~3週に最高濃度に達し、その後臨床症状が改善していると報告している。その他にもわれわれは、表2のように、様々な投与方法（投与終了後8週目）の①有効率、②菌陰性化率、③改善率などについて報告した。

また、土井ら⁹は100 mg/日×8 週間投与を6症例で検討し、投与開始8週間後には5症例で改善、1例がやや改善し、投与開始後10~13週には全例で治癒したとしている。さらに角層部 ITCZ 濃度は、内服開始1~4週で ITCZ は100~300 ng/g、代謝産物である OH-ITCZ は100~350 ng/g を呈し、投与終了後6~8 週頃まで、皮膚糸状菌の最小発育阻止濃度を上回ったとしている。以上の結果から100 mg/日×8 週間という投与方法は、過剰投与の可能性が考えられた。小林ら⁵⁰は、足白癬33例に、ITCZ 200 mg/日の1週内服3週休薬を1サイクルとして1~4サイクル内服させ、有効率は、それぞれ90%、78.6%、100%、66.7%であったと報告している。また、Decroix⁵¹は20人の moccasin type の足白癬患者に ITCZ400 mg/日を1週間内服させ、内服終了2週後、4週後の臨床の有効率はそれぞれ90%、95%・菌陰性化率はそれぞれ45%、85%であったと報告している。

一方で、後発（ジェネリック）医薬品は、血中濃度が50%未滿しか検出されない^{52,53}ものもあり、爪白癬においては有用性について疑問視されている⁵⁴。

(2) テルビナフィン（ラミシール[®]、TBF）

本剤はアリルアミン系の抗真菌薬で、アゾール系抗真菌薬とは異なり、スクアレンエポキシダーゼを阻害することで、エルゴステロールの合成を阻害する。さらに、スクアレンが蓄積することにより、白癬菌に対して殺真菌に作用するため⁵⁵、グリセオフルビン（GRF）より角質増殖型足白癬に対して有用と考えられている⁵⁶。TBF の最小発育阻止濃度（MIC）⁵⁷は、他剤と比較してきわめて低く、ほぼ最小殺菌濃度に匹敵している。GRF による治療では、最低8~12週の投

与期間を要したが^{55,58}本剤による治療では、より短い投与期間で治癒を期待できる。

現在、経口 TBF 錠は抗真菌薬として足白癬、爪白癬に広く使用されており、諸外国においては250 mg/日により、ITCZ と比較して、角質増殖型足白癬に有効であるといわれている^{59,60}。また、Savinらは moccasin type tinea pedis 患者に TBF 250 mg/日、6 週間内服させ、GRF と比較検討し、moccasin type tinea pedis に対する TBF の有効性を示している。

しかし、現在日本では TBF の内服量は125 mg/日しか、健康保険上認可されていない。Matsumoto⁶¹は、125 mg/日内服と、Finlay⁶²らの報告した250 mg/日内服の症例と比較し、血漿中や、爪甲中の TBF 濃度は、同等以上に保たれると報告している。

皮膚角層中の濃度について、Faergemannらは、健康人背部で角層内の TBF 濃度を検討し、TBF の250 mg/日の、7日投与群と14日投与群では、いずれの群でも投与終了時に最高濃度であったと報告している^{62,63}。さらに、250 mg/日×4 週間投与群でも角層内の TBF 濃度は、内服終了後の翌日に最高濃度を示し、内服終了後44日に、1/7まで低下している⁶⁵。

われわれ¹¹は、爪白癬を合併しない角質増殖型足白癬患者に TBF 125 mg/日を、4 週間内服させ、病巣部の TBF の濃度を測定したが、投与終了後1週遅れて MIC の約50倍の最高濃度を示し、投与終了した後6週でも MIC を超える濃度であったことを報告した。

したがって、病巣の角層内における TBF 濃度は、健康人と比較すると、最高濃度に達するまでの期間は長くなり、また、最高濃度も健康人の場合より低い。

健康人の角層内の TBF 濃度は、250 mg/日×7 日投与群の投与終了後48日でも0.10 µg/g 残存しており、14日投与群の投与終了後54日に1.03 µg/g⁶⁴、4 週間投与群の投与終了後55日に0.69 µg/g⁶⁵と高濃度に残存していた。

病巣の角層中での濃度は、投与終了後6週で健康人の1/10~1/20の50.73 ng/g¹¹しか残存していなかった。この値でも MIC を超えていたが、健康人よりも

表3 テルビナフィン内服と塩酸ブテナフィンの外用併用療法の2群

	塩酸テルビナフィン内服	塩酸ブテナフィン外用	内服終了後, 24週間有効率(%)
①経過観察群	125 mg/日×4週間	内服終了後, 無治療	70% (14/20例)
②追加外用群	125 mg/日×4週間	内服終了後, 8週間, 塩酸ブテナフィン(メンタックス®) クリーム追加外用	90% (18/20例)

病巣部に到達しにくい傾向があり、投与方法については今後十分検討を要するものと思われた。

また、TBF 125 mg/日×2週間投与した場合の角層内最高濃度は4週間投与とほぼ同等であったことから、ITCZとは明らかに異なる薬物動態が考えられた。

さらに、TBF 250 mg/日×1週間、TBF 250 mg/日×2週間投与した場合、有効率には有意差は認められていない。

TBFの後発(ジェネリック)医薬品であるネドリール®は、爪白癬では、ラミシール®とほぼ同等の爪中薬物濃度、有効性が認められており⁶⁶、本症においても同等の有効性があると思われるが、他剤についての有効性は不明である。

(3) その他

フルコナゾール(ジフルカン®, FCZ)は、トリアゾール系の静注および経口抗真菌剤で、真菌の膜成分であるエルゴステロール生合成を阻害し、チトクロームP450を阻害することにより、真菌の発育を抑制する⁶⁷。日本では深在性の真菌症において適応がある。本剤は、経口投与でも十分な血中濃度が得られ、半減期も長いことから1日1回の投与による治療が可能である。田沼ら⁶⁸によれば、FCZ 100 mg/日、8週間投与した際の有効率は、6症例の報告ではあるが100%であった。また、足蹠病巣部の角層中濃度は、投与開始4週には定常状態にあり、平均濃度は12.8 µg/gでMICの13倍以上である。投与終了後1週で7.2 µg/g、投与終了後5週で3.0 µg/gに低下していた¹³と報告している。しかし、ITCZに劣る可能性があり日本では適応症を取得していない⁶⁸。

GRFは、日本では約50年前から使用されているが、2010年4月1日より薬価削除され、事実上販売はされていない。本剤は、白癬菌に対して静菌的に働くため、長期間の投与が必要である。通常375~500 mg、3~6カ月間内服するが、治療することは難しく、再発率も高く、本剤の単独療法よりは外用併用療法が推奨された。さらに、胃腸障害、肝障害、光線過敏などの副作用で内服を中止せざるを得ないこともあつ

た。また、海外ではケトコナゾールの内服が行われているが、GRFとほぼ同程度の有効率で再発率が高く、ほとんど使用されていない⁶⁹。

3. 内服外用併用療法

TBF単独内服療法の項で述べた通り、TBF 125 mg/日、4週間の内服単独療法で臨床的に治癒した症例はあったが、病巣部角層のTBF濃度は内服終了後8週以降には検出されないことから、8週以降に再発する可能性が考えられた¹¹。そこで、われわれは、TBF 125 mg/日を4週間内服させた40症例を、内服終了後、①無治療で経過をみた経過観察群と、②外用治療を行った群の2つの群に分け、TBF投与終了24週間後の効果を比較し外用群の方が高い有効性を認めた⁷⁰(表3)。

以上より、外用抗真菌薬の追加もしくは併用療法は、角化傾向の強い足白癬に対する治療効果を上げ、より好ましい治療法と考える。抗真菌薬の経口剤と外用剤の併用は、本邦では健康保険上認められていない地域があるが、積極的に試みるべき治療法と思われる。

さらに、われわれは、ITCZ 100 mg/日×4週間内服+塩酸ブテナフィン外用、TBF125 mg/日×4週間内服+ルリコナゾール外用、TBF125 mg/日×2週間内服+ルリコナゾール外用などを施行し、さらに有効な成績を得ている。

おわりに

角質増殖型足白癬の治療は、内服可能な場合にはイトラコナゾールもしくはテルビナフィン内服と、抗真菌薬の外用を併用することが最良であり、内服中止後も約2~3カ月の外用を継続することで再発率が低下すると考える。また、何らかの理由で内服が不可能な場合には、尿素軟膏の併用やODTなどひと工夫をした外用療法が奏効することがあるので、諦めずに、根気強く治療を継続することが必要である。

文 献

1. 高橋吉定, 高橋伸也: 日本皮膚科全書. X-3. 1968; pp 84-120. 金原出版 東京.
2. 岩津都希雄, 柳田真理子, 刈谷英郎, 岡本昭三: 千葉大学皮膚科最近 10 年間の皮膚真菌症の統計. 西日皮 1976; 38: 96-102.
3. Tanuma H, Nishiyama S: Clinical evaluation of bifonazole for moccasin-type tinea pedis. *Mycoses* 1997; 40: 223-228.
4. Tanuma H, Tanuma M, Abe M, Kume H: Usefulness of Lanocanazole (Astat[®]) cream in the treatment of Hyperkeratotic-type tinea pedis. Comparative study monotherapy and combination therapy with 10% urea ointment (Pastaron[®]). *Mycoses* 2001; 44: 181-199.
5. Tanuma H: Pathogenesis and treatment of hyperkeratotic tinea pedis in Japan. *Mycoses* 1999; 42: 21-28.
6. Morimoto K, Tanuma H, Kikuchi I, Kusunoki T, Kawana S: Pharmacokinetic Investigation of Oral Itraconazole in Stratum Corneum Level of Tinea Pedis. *Mycoses* 2004; 47: 104-114.
7. 田沼弘之, 田沼美和, 中村和哉, 土井希文, 勝岡憲生: 薬物動態的観点による経口抗真菌剤の至適投与法の検討. 第 54 回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 2002.
8. 田沼弘之, 田沼美和, 中村和哉, 土井希文, 勝岡憲生: 難治性足白癬に対するイトラコナゾール短期療法の有用性及び角層への移行性の検討. 第 18 回日本臨床皮膚科医会総会. 学術大会, 2002.
9. 土井希文, 田沼弘之, 勝岡憲生, 阿部美知子: 角質増殖型足白癬に対するイトラコナゾールの有用性及び角層への移行性の検討. 日皮会誌 2000; 110: 666.
10. 森本健介, 田沼弘之, 川名誠司: 角質増殖型足白癬に対するイトラコナゾール短期療法の有用性および角層への移行性の検討. 第 59 回神奈川医真菌研究会プログラム, 2010.
11. Kikuchi I, Tanuma H, Morimoto K, Kawana S: Usefulness and pharmacokinetic study of oral terbinafine for hyperkeratotic type tinea pedis. *Mycoses* 2008; 51: 7-13.
12. 田沼弘之: 角質増殖型足白癬の治療. 日皮会誌 1995; 105: 532.
13. Tanuma H, Doi M, Yaguchi A, et al.: Efficacy of oral fluconazole in tinea pedis of the hyperkeratotic type. Stratum corneum levels. *Mycoses* 1998; 41: 153-162.
14. Tanuma H, Doi M, Ohta Y, et al.: Usefulness of 1% terbinafine HCL (Lamisil[®]) cream for hyperkeratotic-type tinea pedis and its transfer into the horny layer. *Mycoses* 2000; 43: 417-432.
15. 田沼弘之: 角質増殖型足白癬の治療. 皮膚臨床 1995; 37: 1939-1946.
16. Tanuma H, Doi M, Ohta Y, et al.: Butenafine hydrochloride (Mentax[®]) cream for the treatment of hyperkeratotic type tinea pedis and its transfer into the horny layer, with or without concomitant application of 20% urea ointment (Keratinamin[®]). *Mycoses* 2001; 44: 287-299.
17. 田沼弘之: 角質増殖型足白癬に対するルリコンクリームの有用性の検討. 第 30 回埼玉県皮膚科治療学会, 2009.
18. Tanuma H, Doi M, Sato N, et al.: Bifonazole (Mycospor cream) in the treatment of moccasin-type tinea pedis. Comparison between combination therapy of bifonazole cream + 10% urea ointment (Urepearl) and occlusive dressing therapy with the same agents. *Mycoses* 2000; 43: 129-137.
19. 田沼弘之: 難治性皮膚真菌症の外用療法. 角質増殖型足白癬. 日皮会誌 1995; 10: 484.
20. 高橋 久, 齊藤 明, 西山茂夫ほか: 角質増殖型足白癬に対するラノコナゾールクリームの有効性ならびに安全性の検討. 西日皮 1993; 55: 961-971.
21. テルビナフィン研究班: 角質増殖型手・足白癬, 生毛部白癬に対する Terbinafine と Griseofulvin との二重盲検比較試験. 西日皮 1994; 56: 844-861.
22. 梅澤 明, 田沼弘之, 近江正人: 角化型白癬における Tioconazole クリームの使用経験. 診療と新薬 1985; 22: 1603-1605.
23. 田沼弘之, 中村健一, 岩崎 雅ほか: ビフォナゾール (マイコスポール液) による角質増殖型足白癬に対する臨床効果の検討—10% 尿素軟膏 (ウレパール) 併用群との比較検討を加えて—. 西日皮膚 1989; 51: 1207-1210.
24. Greer DL: Topical treatment for moccasin-type tinea pedis. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 554-558.
25. 小川秀興, 坪井良治, 西山千秋ほか: 角質増殖型足白癬に対するアトラント[®]クリーム密封療法の臨床効果—電話法による無作為化比較試験—. 西日皮 1995; 57: 1078-1088.
26. 松本忠彦, 石崎 宏, 笠井達也ほか: 角質増殖型足白癬に対する塩酸ブテナフィンと尿素軟膏の併用療法. 西日皮 1995; 57: 613-621.
27. 太田幸則, 土井希文, 田沼弘之ほか: 角質増殖型足白癬に対する塩酸ブテナフィン (メントックス[®]) クリーム単独及び尿素軟膏併用による治療の検討. 西日皮 1996; 58: 1033-1037.
28. 坪井良治, 河井正晶, 海野公成ほか: 角質増殖型足白癬に対する塩酸テルビナフィンクリーム単独療法と尿素軟膏との併用療法の比較検討. 西日皮 1997; 59: 895-900.
29. 坪井良治, 小川秀興, 古賀道之ほか: 小水疱と角質増殖型の足白癬に対するベキロンクリームの単独療法と尿素軟膏との併用療法の比較検討. 西日皮 1997; 59: 115-122.
30. 山口全一, 東谷峰子: 汗疱様白癬 (角質増殖型) に対する Econazole クリームと Urepearl の併用治療ならびに 2 次感染を伴った皮膚真菌症に対する Econazole クリームの治療経験. 医学と薬学 1981; 6: 1783-1789.
31. 土井 聖, 梅澤 明: 10% 尿素軟膏 (Urepearl) と硝酸 Econazole (Palavele cream) 併用による角質増殖型白癬の治療経験. 新薬と臨床 1984; 33: 127-130.
32. 西川武二, 原田敬之, 増田光喜ほか: 角化型足白癬に対する KP-363 クリーム剤と尿素軟膏 (ウレパール) の併用の治療経験. 新薬と臨床 1990; 39: 689-698.
33. 西本勝太郎, 中浦 優: 抗真菌剤閉鎖包帯法 (ODT) による角化型白癬の治療. 西日皮 1983; 45: 454-455.
34. 中村健一, 沈 国雄, 川名誠司: Oxiconazole Nitrate (オキナゾール[®]クリーム) と 20% 尿素軟膏の併用による角質増殖型足白癬の治療効果. 基礎と臨床 1993; 33: 4509-4516.
35. Feldman RJ, Maibach H: Percutaneous penetration of hydrocortisone with urea. *Arch Dermatol* 1974; 109: 58-59.
36. 田沼弘之: 角質増殖型足白癬の外用・内服療法. 日本臨床皮膚科医学会誌 2001; 68: 44-49.
37. 中島辰巳, 佐藤 宏, 飯島昌夫ほか: トルナフナート製剤 ZM-589 の抗白癬効果におけるサリチル酸の配合効果. 真菌誌 1993; 34: 27-34.
38. 中島辰巳, 中沢修一, 赤津 栄ほか: トルナフナートの皮膚内挙動および皮膚の組織学的変化に及ぼすサリ

- チル酸の影響. 薬剤学: 生命とくすり 1992; 52: 160-165.
39. Tsuboi R, Matsumoto T, Ogawa H: Hyperkeratotic chronic tinea pedis treated with neticonazole cream. Neticonazole Study Group. *Int J Dermatol* 1996; 35: 371-373.
 40. Cauwenbergh G, Degreef H, Heykants J, Woestenborghs R, Van Rooy P, Haeverans K: Pharmacokinetic profile of orally administered itraconazole in human skin. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 263-268.
 41. 小口勝司, 小林真一, 安原 一ほか: 経口抗真菌剤 Itraconazole の臨床第1相試験 (第2報) 健康人における経口単回および連続投与後の薬物動態の検討. 基礎と臨床 1991; 25: 21-30.
 42. Jaruratanasirikul S, Kleepkaew A: Influence of an acidic beverage (Coca-Cola) on the absorption of itraconazole. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 235-237.
 43. Lange D, Pavao JH, Jacqmin P, et al: The effect of coadministration of a cola beverage the bioavailability of itraconazole in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Current Therapeutic Research* 1997; 58: 202-212.
 44. 齋藤卓也: 胃全摘患者の手指爪白癬に対する, コカコーラを用いたイトラコナゾール内服療法が有効であった1例. *臨床皮膚* 2001; 55 (特): S69-S70.
 45. Roberts DJ: Assessing the cardiac safety of ebastine. *Prologue. Drug Saf* 1999; 21 Suppl 1: 1-3.
 46. Roberts DJ: Assessing the cardiac safety of ebastine. *Epilogue. Drug Saf* 1999; 21 Suppl 1: 89-92.
 47. Hey JA, del Prado M, Kreutner W, Egan RW: Cardiotoxic and drug interaction profile of the second generation antihistamines ebastine and terfenadine in an experimental animal model of torsade de pointes. *Arzneimittelforschung* 1996; 46: 159-163.
 48. 田沼弘之: イトラコナゾール, テルビナフィンの適正使用—薬物動態からみた有用性と副作用の軽減を目指して. *皮膚科診療のコツと落とし穴* (西岡 清編), 2006; pp 116-117, 中山書店 東京.
 49. 田沼弘之, 土井希文, 中村和哉: いわゆる角質増殖型足白癬に対するイトラコナゾールの有用性の検討. *臨床皮膚科* 2001; 55: S75-76.
 50. 小林裕美, 水野信之, 中西健史, 深井和吉, 石井正光, 森本健介: 足白癬に対するイトラコナゾール間歇内服療法. *真菌誌* 2002; 43: 73-77.
 51. Decroix J: Tinea pedis (moccasin type) treat with itraconazole. *Int J Dermatol* 1995; 34: 122-124.
 52. 豊口禎子, 細谷 順, 海老原光孝ほか: イトラコナゾール製剤の比較検討 (1) 製剤学的比較試験. *新薬と臨床* 2005; 54: 1401-1407.
 53. 豊口禎子, 細谷 順, 海老原光孝ほか: イトラコナゾール製剤の比較検討 (2) イヌ体内薬物動態比較試験. *新薬と臨床* 2005; 54: 1408-1412.
 54. 仲 弥: 特集 ジェネリックガイド 抗真菌内服薬. *MB Derma* 2006; 113: 27-32.
 55. Ryder NS: Terbinafine: mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. *Br J Dermatol* 1992; 126 Suppl 39: 2-7.
 56. Savin R: Successful treatment of chronic tinea pedis (moccasin type) with terbinafine (lamisil). *Clin Exp Dermatol* 1989; 14: 116-119.
 57. Petranyi G, Meingassner JG, Miethe H: Activity of Terbinafine in Experimental Fungal Infections of Laboratory Animals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1987; 31: 1365-1368.
 58. テルビナフィン研究班: 角質増殖型手足白癬, 生毛部白癬に対する Terbinafine と Griseofulvin との二重盲検比較試験. *西日皮* 1994; 56: 844-861.
 59. Tausch I, Decroix J, Gwiedzinski Z, et al: Short-term Itraconazole versus terbinafine in the treatment of tinea pedis or manus. *Int J Dermatol* 1998; 37: 140-142.
 60. White JE, Perkins PJ, Evans EGV: Successful 2-week treatment with terbinafine (Lamisil®) for moccasin tinea pedis and tinea manus. *Br J Dermatol* 1991; 125: 260-262.
 61. Matsumoto T, Tanuma H, Kaneko S, Takasu H, Nishiyama S: Clinical and pharmacokinetic investigation of oral terbinafine in patients with tinea unguium. *Mycoses* 1995; 38: 135-144.
 62. Finlay AY, Lever L, Thomas R, Dykes PJ: Nail matrix kinetics of oral terbinafine in onychomycosis and normal nails. *J Dermatol Treat* 1990; 1 suppl. 2: 51-53.
 63. Faergemann J, Zehender H, Jones T, Maibach I: Terbinafine levels in Serum, Stratum Corneum, Dermis-Epidermis (without Stratum Corneum), Hair, Sebum and Eccrine Sweat. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1991; 71: 322-326.
 64. Faergemann J, Zehender H, Denouël J, Millerioux L: Levels of terbinafine in plasma, stratum corneum, dermis-epidermis (without stratum corneum), Sebum, Hair, and nails during and after 250mg terbinafine orally once daily for 7 and 14 days. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 121-126.
 65. Faergemann J, Zehender H, Denouël J, Millerioux L: Levels of Terbinafine in Plasma, Stratum Corneum, Dermis-Epidermis (without Stratum corneum), Sebum, Hair and Nails during and after 250mg Terbinafine Orally Once per Day for Four Weeks. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1993; 73: 305-309.
 66. 渡辺晋一: テルビナフィン製剤の爪白癬治療における爪中薬物濃度および臨床効果に関する検討. *臨床皮膚* 2008; 62: 339-343.
 67. 森田達也, 野沢義則: ビストリアゾール系抗真菌剤・フルコナゾールのステロール代謝における 14C 脱メチル化阻害作用. *Jpn J Med Mycol* 1986; 27: 190-197.
 68. 田沼弘之, 土井希文, 矢口 厚ほか: フルコナゾール経口投与による角質増殖型足白癬に対する有用性および角質への移行性の検討. *西日皮* 1996; 58: 668-675.
 69. Lambert DR, Siegle RJ, Camisa C: Griseofulvin and ketoconazole in the treatment of dermatophyte infections. *Int J Dermatol* 1989; 28: 300-304.
 70. 菊地伊豆実, 田沼弘之, 森本健介, 川名誠司: 角質増殖型足白癬に対する経口抗真菌剤テルビナフィン内服後の塩酸ブテナフィンクリーム追加外用群と無治療群との比較検討. *皮膚臨床* 2011; 53: 1123-1129.

(受付: 2012年3月26日)

(受理: 2012年6月26日)

—原 著—

街ぐるみ認知症相談センターの4年間の活動状況

石渡 明子¹ 北村 伸² 野村 俊明³ 根本 留美⁴
 石井 知香⁴ 若松 直樹⁵ 片山 泰朗¹ 川並 汪一⁴

¹日本医科大学大学院医学研究科神経内科学

²日本医科大学武蔵小杉病院内科

³日本医科大学基礎科学心理学

⁴日本医科大学街ぐるみ認知症相談センター

⁵新潟リハビリテーション大学医療学部リハビリテーション学科

4-year Activities of the Community Consultation Center

Akiko Ishiwata¹, Shin Kitamura², Toshiaki Nomura³, Rumi Nemoto⁴,
 Chika Ishii⁴, Naoki Wakamatsu⁵, Yasuo Katayama¹ and Ouichi Kawanami⁴

¹Department of Neurology, Nippon Medical School

²Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

³Department of Psychology, Nippon Medical School

⁴The Community Consultation Center for Citizens with MCI and Dementia, Nippon Medical School

⁵Department of Rehabilitation, Niigata University of Rehabilitation

Abstract

Aim: Community Consultation Center was established in 2007 as a core facility of a project entitled “Community Support Network for Citizens with Mild Cognitive Impairment and Dementia” subsidized by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology. This study reports the activity within the facility and users’ outcome.

Methods: At the facility, users consulted their memory problem, and a screening tool with a touch-panel type computer (TP) was used to check their memory loss. Dementia was suspected when the TP score was 12 or less points, and clinical psychotherapist implemented Mini-Mental state examination. All the results were summarized in reports, and we prompted users to see their primary doctors, or nearby medical institutes that we offered. In this study, we asked these medical institutes of their outcome. Informed consent was obtained from all users.

Results: A total of 2,802 people visited the Center, and 1,565 people registered (male/female = 519/1,046; mean age, 74 years). 561 people used the center twice or more. Among 1,354 who had TP, 722 users got a score under 12 (46.1%). A total of 409 responses from medical institutes were collected. The data revealed that Mild cognitive impairment (MCI) was 11.2%, Alzheimer’s disease was 37.1%, and vascular dementia was 8.00%.

Conclusion: These results indicate that approximately half of the users of the Center was

Correspondence to Akiko Ishiwata, Department of Neurology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: akiko081@nms.ac.jp

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

suspected dementia, and a prevalence of both MCI and dementia reached to about 60%. This Center has proven to be useful for early detection and diagnosis.

(日本医科大学医学会雑誌 2013; 9: 14-19)

Key words: dementia, Mild Cognitive Impairment, early detection of dementia, Community Consultation Center, social network

緒言

日本医科大学では、2007年4月に文部科学省の私立大学学術研究高度化推進事業（社会連携部門）の助成を受け、「認知症街ぐるみプロジェクト」を開始した。街ぐるみ認知症相談センターはこのプロジェクトの中核として、認知症の早期発見と地域連携の促進を目的として2007年12月に開設された（Fig. 1）。

認知症を早期に発見、診断し、その後認知症の方が継続した治療とケアを住み慣れたところで受けるためには、医療機関だけでなく、介護者や地域住民、地域包括支援センター、社会福祉協議会、介護事業所などの行政、これらの協力が必要であり、さらにこれらを結ぶネットワークが非常に重要となる¹⁾。つまり、認知症は多職種の方々がお互いに円滑に連携して対応し

なければならない疾患といえる。

街ぐるみ認知症相談センター（以後センターと略す）は、川崎市中原区にある日本医科大学武蔵小杉病院の敷地の一角にあるが、医療機関とは完全に独立した施設であり、物忘れに関する相談をするために気軽に利用できるような体制を整備している。センターは最寄りの新丸子駅、武蔵小杉駅から徒歩4分の位置にありアクセスがよい。スタッフは神経内科医1名、精神科医1名、臨床心理士3名、受付・事務3名で構成されている。医師はセンターの運営に携わっており、センターでの相談内容の聞き取りなど相談者やその家族の窓口になるのは医師以外のスタッフであり、予約は不要、無料で利用可能で、認知症に関するすべての相談を受け付けている。特に、これまで物忘れに関して相談事項があっても医療機関を受診しなかった方、あるいは本人が医療機関の受診を拒否していたような方は

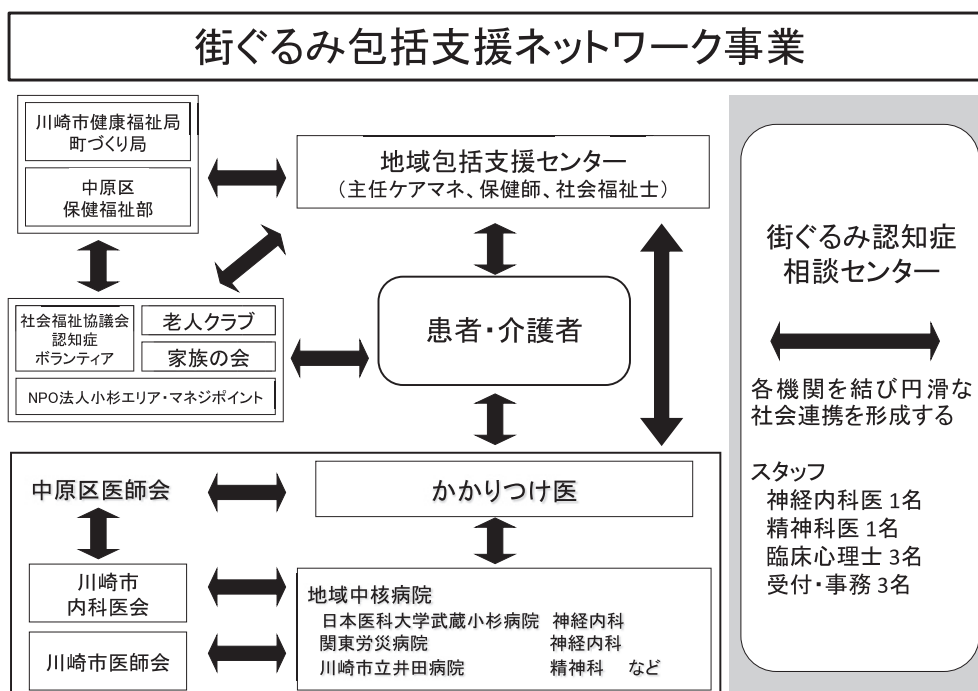


Fig. 1 Community Support Network for Citizens with Mild Cognitive Impairment and Dementia

Community Consultation Center, the core facility of the project, aims at fostering a close coordination of medical treatment, nursing care, and government, so that dementia patients can live their lives in a familiar environment.



Fig. 2 Scene of a screening inspection with a touch-panel type computer
With audio assistance from a headset, users answer to questions displayed on a computer screen by touching the selected reply. They can complete an inspection by themselves.

介護者の方が、センターを相談所として簡単に利用できるようにしている。

センターは相談者の中から認知症の可能性のある方を早期に発見することを目的としており、センターの利用により認知症が疑われた場合には、かかりつけ医を主体とした早期発見・診断が速やかに行われるように医療との連携をとっている。かかりつけ医がいる方には相談内容報告書を送付し、かかりつけ医のいない方はご自宅近くの医療機関をみつけ事前に連絡をした上で受診していただく流れをとっている。

今回、センター開設から4年が経過し、これまでの利用状況をまとめ、かかりつけ医からのフィードバックを元に相談者の転帰を調査した。センターを中心として実践されているネットワークによる、認知症や軽度認知障害の早期発見の取り組みを検討した。

研究対象および方法

1) センター利用の流れ

センターの利用には予約も可能であるが、直接来所した方のすべてに対応をしている。ご本人がこれまで医療機関の受診を拒否していたような方では介護者の方の相談のみも受け付けている。

まず、相談者から個人情報の取り扱いに関する同意書を取得したうえで、臨床心理士が相談内容をインタビューする。同時に3名以上の相談者が来所した場合には、特定非営利活動法人 高齢者医療研究機構により作られた、かかりつけ医向けの認知症診療の研修教材を用いた講習を受けたスタッフが対応する。さら

に、生活状況、既往歴、かかりつけ医の有無、内服薬、介護者の有無、趣味や習い事の有無、自動車免許の有無、センターを利用したきっかけなども聴取し、同伴者がいる場合には同伴者とも面接をする。

その後、タッチパネル式認知症スクリーニング（以後TPと略す）^{2,4}を使用して物忘れの程度をチェックする。これはFig. 2の写真のように、ヘッドセットの音声案内に従ってコンピューター画面に表示される質問に答えて、選択した回答を画面で触れるもので、相談者は自分一人でこのスクリーニング検査を施行することが可能である（Fig. 2）。実施時間は約5分程度である。質問の内容は、3単語の即時再生3点、日時の見当識4点、3単語の遅延再生6点、空間認知2点で総得点は15点である。TPのスコアが12点以下は認知症が疑われる（感度96%、特異度97%）⁵。TPは前述のように被験者が一人だけで検査を受けられるため、対面式の検査の質問者間による差がない、精神的・身体的ストレスが少なく、どこでも簡単に施行することができる検査である。TPのスコアが12点以下の場合、すなわち認知症が疑われた場合または相談者が希望した場合には、臨床心理士がMini-Mental State Examination（以後MMSEと略す）を施行し、さらに詳しい生活状況のインタビューを行い、その所見をまとめた相談結果報告書を臨床心理士が作成する。相談結果報告書には詳細に聴取した相談内容とともにTPとMMSEスコアも記載し、情報提供を行う。

相談者にかかりつけ医がいる場合には次回受診日にそれを持参してもらい、かかりつけ医のいない場合には自宅近くの医療機関を調べ、事前に電話連絡のうえ持参し受診してもらう（Fig. 3）。さらに、相談結果報告書を持参して医療機関を受診した時点で、その後もその施設でフォローするのか、専門施設に紹介するのかをFaxで返信してもらう。

また、TPが13点以上であった場合は経過観察として6カ月後の来所を口頭で促し、その時期には手紙で知らせている。

2) 相談者のプロフィール

センター開設時（2007年11月）から2012年1月までにセンターに来所した延べ2,802名のプロフィール（性別、年齢、利用回数）、TPおよびMMSE施行者数とその平均点、相談結果報告書作成数、ファックスによる返信内容について調査した。

3) 転帰調査

さらにセンターを訪問した相談者の転帰調査を行っ

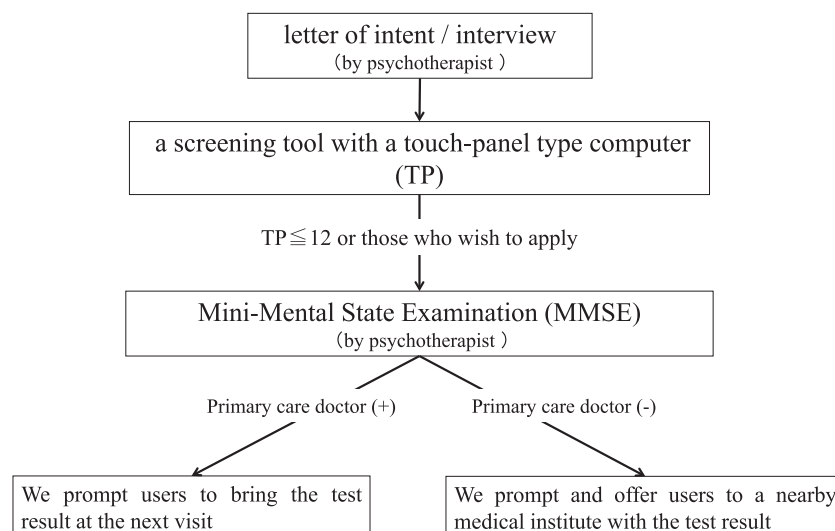


Fig. 3 Flow chart of consultation

た。相談内容報告書に対してファックスによる返信があった場合、すなわち報告書を医療機関が受け取ったと確認できた場合は、その医療機関に対して以下の質問を行った。Q1. 現時点での診断名は何か (A. 認知症, B. 軽度認知障害, C. その他), Q2. Q1で認知症と答えた方は次のどの診断か (A. アルツハイマー病, B. 脳血管性認知症, C. レビー小体病, D. 前頭側頭葉変性症, E. その他), Q3. 現在も受診を継続しているか。また、ファックスによる返信がなかった場合、受診を予定していた医療機関に対して受診したかどうかを質問し、上記の Q1 から 3 を行った。

なお、この研究は日本医科大学武蔵小杉病院の倫理委員会の承認を受けた。

結 果

1) 相談者プロフィール

延べ相談人数は2,802名で、相談者数 (ID取得者数) は1,565名、このうち2回以上来訪したのは561名 (35.8%) であった。1,565名の相談者 (平均年齢74.0±9.64歳) の内訳は男性519名 (平均年齢74.0±9.64歳)、女性1,046名 (平均年齢71.8±11.5歳) だった。このうちかかりつけ医がいたのは1,358名 (86.8%) だった (Table 1)。

センター利用のきっかけは、知人からの紹介495名、通りがかり260名、マスメディアで知った256名、かかりつけ医からの紹介170名、センターの小冊子を見て20名、その他364名であった。その他の内訳としては、家族のすすめ、タウンニュースや町内会の回覧板で知った、区役所、市役所、地域包括支援センター、デイサービスですすすめられた、区民祭や認知症

センター主催の講演会などの広報活動で知ったなどであった。

一人で来所した相談者は延べ相談人数のうち2,271名、同伴者がいた方は531名で、この内訳は配偶者が88名、子供 (義理の子供も含む) が443名であった。

2) TP 施行者

1,565名のうちTPを1回以上施行したのは1,354名で、211名は相談のみでTPは施行しなかった。初回のTPの平均点は11±3.8点だった。初回のTPスコアが12点以下は622名 (TP施行者の46.0%) であり、これらの相談者は認知症が疑われ⁵、臨床心理士がMMSEを施行し相談内容報告書を作成した。相談者が複数回TPを施行した場合には、その結果が12点以下の時点で相談内容報告書を作成した。

3) 相談内容報告書

相談内容報告書は延べ828通作成したが、対象となったのは722名 (全ID取得者の46.1%) であった。作成時の平均TPスコアは8.79点、平均MMSEスコアは23.2点だった。相談者が報告書を持参し医療機関を受診した場合、これに対してファックスでの返信を依頼しているが、返信があったのは456名であった。返信内容は、今後専門医へ紹介するとの返答は120名 (26.3%)、自施設で診察するは331名 (72.6%)、不明は5名 (1.00%) だった。

4) 転帰調査結果

今回、これまでに相談内容報告書を作成した722名の相談者が受診したあるいは受診する予定であった医療機関に対して、その相談者の転帰調査を行った。409

Table 1 Profile of users

Total number of consultations	2,802
The total number of visitors	1,565
Male	519 (33.2%)
Female	1,046 (66.8%)
Users visiting twice or more	561 (35.8%)
Users who have primary care doctors	1,358 (86.8%)

Table 2 Result of outcome

Outcome	N	Average score of TP at the first visit	Average score of MMSE at the first visit
Normal	105	10.9	26.1
Mild cognitive impairment	56	9.32	23.8
Alzheimer's disease	152	7.18	20.7
Vascular dementia	34	7.00	19.6
Lewy body disease	1		
Frontotemporal lobar degeneration	1		
Others	60		
total	409		

TP: a screening tool with a touch-panel type computer
MMSE: Mini-Mental State Examination

名の相談者に対して返答があり、その内訳と初回時のTPおよびMMSEスコアをTable 2に示した。軽度認知障害は56名、何らかの認知症と診断されていたのは188名で、両者の合計は244名であり、この中でかかりつけ医がいなかった相談者は17名(6.20%)であった。その他の内容としては、うつ病が最も多く、脳腫瘍、正常圧水頭症、硬膜下血腫などの転帰もあった。

考 察

センター開設から4年1カ月の街ぐるみ認知症相談センターの活動および相談者の利用状況およびその転帰を報告した。認知症の相談は、認知症疾患医療センターの相談部門、ボランティアで行っている相談グループ、地域包括支援センターなどでも受け付けているが、当センターのようなスタッフ構成で日常的に相談業務を行うという内容の活動は行っておらず、日本で唯一の相談センターであると考えている。調査期間には延べ2,802名の相談者がセンターを利用しており、現在1日に平均3名が利用していることになる。相談者の約9割にかかりつけ医がいること、また3割以上が当センターを2回以上利用している、通りがかりに利用した方が260名いるという結果をあわせて考えると、物忘れに関してより気軽に相談できる場としてセンターが活用されていると考えられた。

相談者のセンター利用のきっかけは、マスメディア

をはじめとして、タウンニュースや町内会の回覧板、区役所、市役所、地域包括支援センター、区民祭や認知症センター主催の講演会で知ったという、センターの広報活動の結果と考えられる利用状況であった。当センターでは、2011年4月末までの約3年半の間に、自治体や地域諸団体が主催した研修会への講師派遣(56回)、専門家向け公開講座などの啓発活動(15回)やイベント開催16回、地域福祉イベントへの参加(12回)、学会での研究発表や活動報告(15回)、地域との連絡会議への参加(43回)、かかりつけ医へもの忘れチェックシステムの貸出(20件)などを行い、地域に根ざした社会連携活動を積み重ねてきており、今後もこうした活動の継続が必要であると考えられた。

1,565名の相談者のうち、問診やタッチパネル式認知症スクリーニング検査、MMSE結果から約半数の722名に認知症が疑われた。今回の調査によりこのうちの一部の転帰が判明したが、この中には認知症へ移行する高リスク群である軽度認知障害⁶および何らかの認知症が計244名含まれていることが明らかとなった。

転帰調査の結果では、認知症と診断された188名のうちアルツハイマー病は152名(81%)、脳血管性認知症は34名(18%)、レビー小体病1名(0.005%)、前頭側頭葉変性症1名(0.005%)という内訳であった。この頻度は、最近の本邦の疫学調査^{7,8}と比べるとレビー小体病や前頭側頭葉変性症の割合が少ないことがわかる。これは、レビー小体病や前頭側頭葉変性症

は、物忘れの症状よりもパーキンソニズムなどの運動障害や、幻視、性格変化、言語性の障害などの症状が前景となり、医療機関を受診しやすい疾患であることが原因であると推察された。

来所時に同伴者がいた相談者は延べ相談人数2,802名のうち531名(18.9%)であり、同伴者からも情報を得ることができた。認知症の診断には家族や周囲からの情報が非常に重要と考えられるが、2割弱の方からしか他覚的な情報が得られなかったにもかかわらず、244名の軽度認知障害あるいは認知症を発見することができた。

センターの目的の一つは認知症の早期発見である。早期に発見し診断できれば、患者にとってはまだ理解力や判断能力のある時期に診断されることになり、将来のことを自分で決める時間が持てることになる。介護者にとっては余裕をもった介護の準備をすることができるというメリットもある。また治療に関しては、現在認可されているアルツハイマー病に対する薬剤であるコリンエステラーゼ阻害薬は投与開始が早期である方が進行をより抑制できることが報告されており⁹⁻¹¹、また早期に診断されていれば今後認可される可能性のある新しい治療法に備えることも可能である。

昨今の認知症に対する様々な啓蒙活動により、認知症の早期発見の重要性が認識されつつあるが、これまでの医療システムでは医療機関を受診しなければ診断や治療を開始することはできなかった。疾患の特性上、患者が医療機関を受診をためらう場合も多いが、より気軽に利用できる認知症相談センターを訪問すれば、認知症が疑われる場合にはセンターがかかりつけ医を中心とした医療機関との連携をとり、住み慣れた場所での認知症のより早期の発見、診断および治療を開始できるものと考えられた。

結 論

街ぐるみ認知症相談センターの開設から4年間の活動内容および相談者の利用状況をまとめ、認知症が疑われ医療機関受診を促した相談者の転帰調査結果を報告した。全相談者の約半数に認知症が疑われ、その一部の転帰が判明した。医療機関の受診により軽度認知障害および認知症の診断がなされた相談者は転帰結果の6割だったことが明らかとなった。センター利用により医療との連携をより早期の段階でとることができ、センターは認知症の早期発見に寄与できたものと

考えられた。

本研究は、平成19年度～平成23年度、文部科学省の「私立大学学術研究高度化推進事業」(社会連携研究推進事業)の助成を受けた。

謝辞：文部科学省私立大学学術研究高度化推進事業社会助成金による本研究のデータ管理、集計などを取りまとめた日本医科大学街ぐるみ認知症相談センターの並木香奈子女史に感謝いたします。

文 献

1. World Health Organization: The World Health Report 2008; Primary Health Care—Now More Than Ever. 2008; WHO, Geneva.
2. 浦上克哉：タッチパネル式コンピューターを用いた認知症検診と予防教室の取り組み. *Modern Physician* 2008; 28: 1515.
3. 井上 仁, 河月 稔, 岡崎 舞, 神保太樹：タッチパネル式コンピューターを用いた認知症スクリーニング法と評価法の検討—認知症の早期発見への取り組みとその意義—. *老年精神医学雑誌* 2010; 21: 189.
4. Inoue M, Jinbo D, Nakamura Y, Taniguchi M: Development of a Computerized Test Battery for Alzheimer's Disease Screening in Community-based Settings. *American J of Alzheimer's Disease & Other Dementia* 2009; 24: 129-135.
5. 浦上克哉, 谷口美也子, 佐久間研司ほか：アルツハイマー型痴呆の遺伝子多型と簡易スクリーニング法. *老年精神医学雑誌* 2002; 13: 5-10.
6. Landau SM, Harvey D, Madison CM, et al: Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Neurology* 2010; 75: 230-238.
7. Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, et al: Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 366-370.
8. Wada-Isoe K, Uemura Y, Suto Y, et al: Prevalence of dementia in the rural island town of Ama-cho, Japan. *Neuroepidemiology* 2009; 32: 101-106.
9. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W: Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000; 54: 2261-2268.
10. Winblad B, Wimo A, Engedal K, et al: 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21: 353-363.
11. Doraiswamy PM, Krishnan KR, Anand R, et al: Long-term effects of rivastigmine in moderately severe Alzheimer's disease: does early initiation of therapy offer sustained benefits? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 705-712.

(受付：2012年6月21日)

(受理：2012年7月31日)

—症例報告—

チーム医療で喉頭温存食道切除が可能であった頸胸部進行食道癌の1例

萩原 信敏¹ 松谷 毅¹ 野村 務¹ 中溝 宗永² 横島 一彦²
河越 哲郎³ 川見 典之³ 宮下 次廣⁴ 宮下 正夫¹ 内田 英二¹

¹日本医科大学消化器外科学

²日本医科大学耳鼻咽喉科学

³日本医科大学内科学（消化器内科学）

⁴日本医科大学放射線医学

A Successfully Treated Case of Cervico-thoracic Esophageal Cancer by Larynx-preserving
Esophagectomy in Team Medication

Nobutoshi Hagiwara¹, Takeshi Matsutani¹, Tsutomu Nomura¹, Munenaga Nakamizo²,
Kazuhiko Yokoshima², Tetsuro Kawagoe³, Noriyuki Kawami³, Tsugihiko Miyashita⁴,
Masao Miyashita¹ and Eiji Uchida¹

¹Department of Gastrointestinal Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Nippon Medical School

²Department of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery, Nippon Medical School

³Department of Gastroenterology, Nippon Medical School

⁴Department of Radiation Oncology, Nippon Medical School

Abstract

A 54-year-old male with a chief complaint of dysphagia was admitted to our hospital. Upper gastrointestinal endoscopy and esophagogram revealed a submucosal tumor in the cervico-thoracic esophagus, and pathological examination of the biopsy specimens revealed a squamous cell carcinoma. Computed tomography of the neck and chest showed cT4N0M0, cStage III. The patient received neoadjuvant chemotherapy (NAC) with cisplatin and 5-FU. Follow-up examinations after NAC evaluated a stable disease. The patient underwent larynx-preserving thoracoscopic esophagectomy. Reconstruction was done using a gastric tube through the retrosternal route and free jejunum graft with micro-vascular anastomosis. The postoperative course was uneventful and the patient had been able to eat most foods without aspiration. We herein describe the importance of team management for a cervico-thoracic esophageal cancer.

(日本医科大学医学会雑誌 2013; 9: 20-24)

Key words: cervico-thoracic esophageal cancer, larynx-preserving esophagectomy, team medication

Correspondence to Nobutoshi Hagiwara, Department of Gastrointestinal Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: hagi@nms.ac.jp

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

はじめに

頸胸部食道癌治療後の QOL (Quality of Life) を保つために、癌の根治性を低下させることなく、喉頭機能を温存する治療法が求められている¹²。

われわれは、頸胸部食道癌に対して消化器外科、頭頸部外科の 2 科共同で手術を行い、消化器内科による術前後化学療法や放射線治療科による術後放射線治療を含めたチーム医療をすすめている。今回、チーム医療の取り組みで喉頭温存食道切除が可能であった頸胸部進行食道癌の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：54 歳，男性

主訴：嚥下困難

家族歴，既往歴：特記すべきことなし

嗜好：タバコ 30 本/日を 30 年間，習慣性飲酒(ビール 500 mL，ウイスキー水割り 4~5 杯)。

現病歴：約 2 カ月前から主訴が出現し，前医を受診。上部消化管内視鏡を行い，食道に腫瘤を認めたと

め当院に紹介となった。

入院時現症：身長 181 cm，体重 78 kg。頸部では気管後方に圧痛を訴えたが，胸腹部には異常は認めなかった。

入院時検査所見：血液生化学検査では異常を認めなかった。腫瘍マーカーは，CEA，CYFRA とともに正常範囲であったが，SCC は 4.8 ng/mL と高値だった。

食道造影検査所見：頸胸部食道に長径 6 cm，左側から圧排する狭窄像を認めた (Fig. 1a)。

上部消化管内視鏡検査所見：食道入口部から門歯 25 cm まで高度な狭窄あり。腫瘍の表面は正常粘膜に覆われており，一部で腫瘍が粘膜面に露出していた (Fig. 1b)。腫瘍露出部の生検病理組織検査で，扁平上皮癌を認めた。

頸胸部 MRI 検査所見：C7~Th2 椎体レベルに 27×27×53 mm 大の腫瘍性病変を認めた (Fig. 2a)。腫瘍は食道壁内に進展していたが，食道内腔は明瞭に描出された (Fig. 2b)。

頸胸部 CT 検査所見：腫瘍は気管膜様部と接し，気管を前方に圧排していた (Fig. 2c)。

気管支鏡検査所見：気管膜様部の壁外性圧排を認めしたが，粘膜面に明らかな腫瘍浸潤はなかった

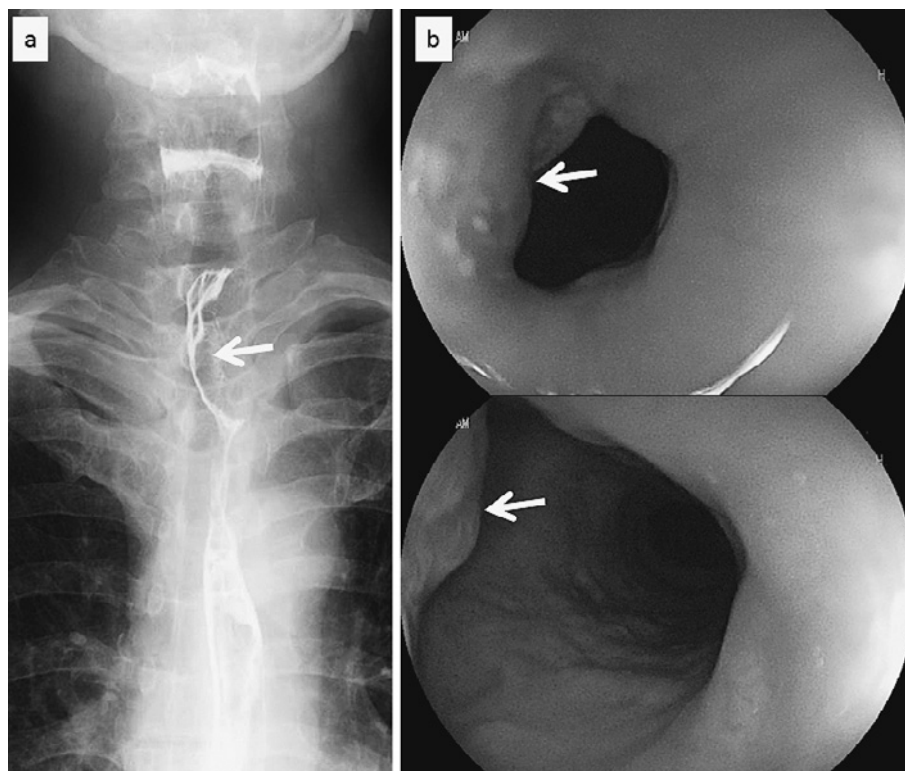


Fig. 1 Examinations on admission. A barium swallow esophagogram demonstrates a severe stricture in the cervico-thoracic region of the esophagus (arrow) (a). Upper gastrointestinal endoscopy revealed a submucosal tumor at the cervico-thoracic region (arrows) (b).

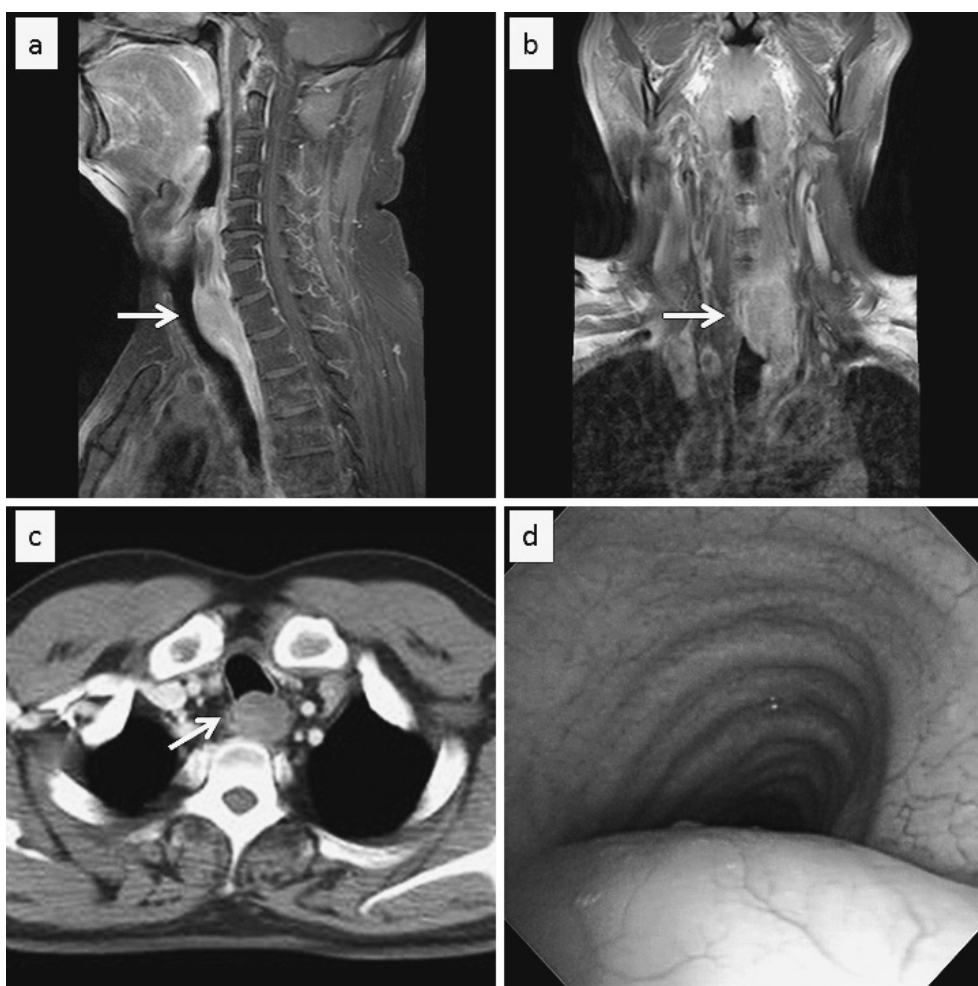


Fig. 2 Magnetic resonance imaging of the neck and chest showing a severe stricture with elevated mass of the cervico-thoracic region of the esophagus (arrows) (a, b). Computed tomography of the chest showing a thickened esophageal wall at the cervico-thoracic region of the esophagus, suggested that the tumor invaded the trachea (arrow) (c). Bronchoscopy shows an exclusion in the membranous wall of trachea, on which no cancer cells were invaded macroscopically (d).

(Fig. 2d).

消化器外科，頭頸部外科，消化器内科，放射線治療科の合同カンファランスで画像所見を評価し，腫瘍は気管に接するものの手術にて切除可能と診断した．初診時所見で反回神経麻痺がなかったことから，喉頭温存の術式を選択する可能性を考慮し，Cisplatin/5-FU (FP) 併用 neoadjuvant chemotherapy (NAC) を施行した後で，根治術を行う治療方針とした．

治療経過：患者よりインフォームドコンセントを得て，5-FU(800 mg/m²，24 h 持続点滴静注，day1~5)，Cisplatin (80 mg/m²，1 h 点滴静注，day1) のFP 併用 NAC を消化器内科にて施行した．CTCAEv3.0 の grade2 白血球減少と grade1 食欲不振の有害事象を認めたが，治療は完遂した．治療終了4週間後に治療効果判定を行った．治療前と比較して主病巣は15%程

度の縮小を認め周囲との境界もやや明瞭となったが，食道癌取り扱い規約に準じて stable disease と判断した．

NAC 終了5週間後に，喉頭温存食道全摘術を施行した．再建は嚥下機能を含めた術後のQOLのことを考えて，屈曲がなく嚥下に有利で口腔内への胃酸逆流のリスクが少ない胃管+遊離空腸再建を選択した．

術中所見：消化器外科チームで，腹臥位胸腔鏡下食道切除術・縦隔リンパ節郭清を施行し，胸部上部食道を離断した (Fig. 3a)．体位を仰臥位開脚位として腹腔鏡下に胃を脱転し，腹部に5 cm の正中切開にて開腹．遠位側食道を摘出し，細径胃管と胃瘻を作製した．

頭頸部外科チームによって，J字皮膚切開から皮弁を挙上し，左深頸部リンパ節を郭清した．左反回神経は，頸部食道に癒着なく遊離可能であったが，縦隔内

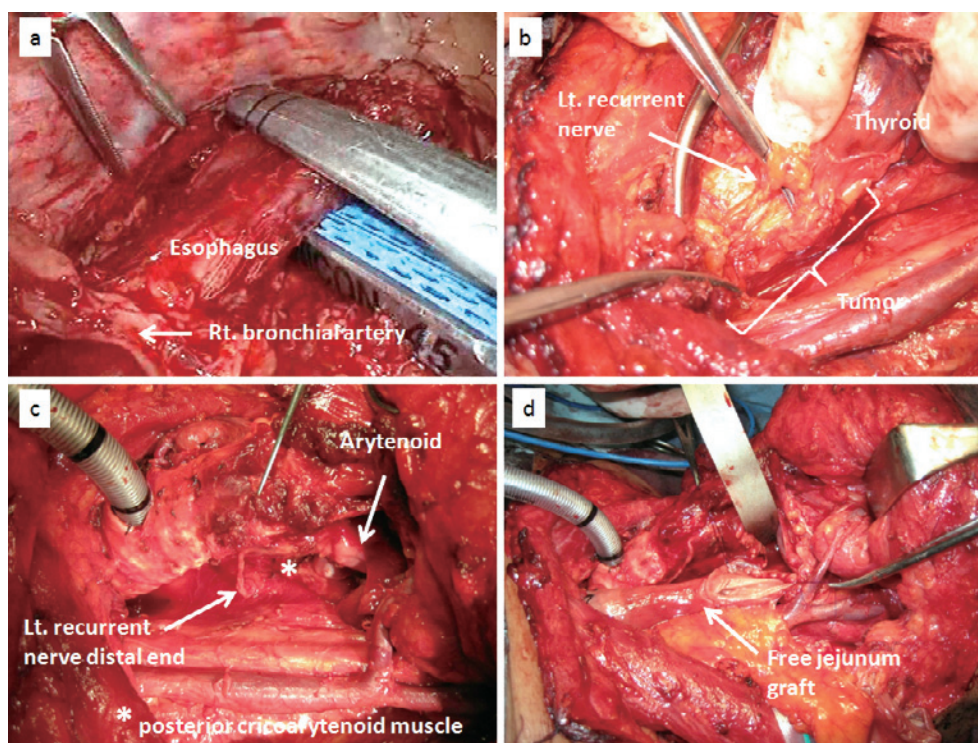


Fig. 3 Thoracoscopic operative finding showing esophageal resection by linear stapler (a). The left recurrent nerve is dissected from cervical esophagus without adhesion (b). The cervico-thoracic esophageal cancer is completely resected (c). The pharyngo-jejunal and jejuno-gastric tube anastomosis are performed with microvascular anastomosis (d).

で反回神経リンパ節と癒着を認めたため、遠位端を保存して切断した (Fig. 3b)。甲状軟骨左側外板を切除して左梨状陥凹から下咽頭内腔に入り、輪状軟骨の高さで下咽頭を離断。さらに頸部食道を椎前筋さらに気管膜様部から切離した (Fig. 3c)。胸骨後経路で胃管を頸部まで挙上し、遊離空腸と胃管吻合を下方裏面から行った後に咽頭空腸吻合を行った。腸間膜動静脈は左側の頸横動脈と内頸静脈に端々・端側吻合を行った (Fig. 3d)。左反回神経近位端を左頸神経ワナに吻合した。気道確保の気管切開を行い、モニターフラップを頸部から引き出し皮膚を縫合した (Fig. 4)。手術時間は845分、術中出血量315 mLであった。病理組織学的所見は well differentiated squamous cell carcinoma, 50×15 mm, type 2, pAD, ly1, v2, pIM0, pPM0, pDM0, pRM0, pN1(1/42)。最終診断は fStage III であり根治が得られた。

術後経過および経口摂取は比較的良好で気管孔閉鎖して退院し、術後5カ月後に甲状軟骨形成術I型を行って嗄声は改善した。現在は、外来にて加療中である。

考 察

頸胸部食道癌に対する手術において、消化器および頭頸部外科医の役割分担は各施設によって異なると思われるが、解剖学的特殊性により治療に苦慮することが少なくないため緊密なチームワークが重要であり要求される。手術の前に行われる消化器内科、放射線治療科を含めた合同ミーティングで、まず術前化学療法により喉頭・気管浸潤の有無、十分な切除断端の確保、少なくとも一側の反回神経温存が可能かなどを検討し、喉頭温存の可否を判定する。さらに腫瘍の胸部食道への進展や縦隔リンパ節転移の有無などから食道全摘か頸部食道切除術かを選択する。また、近年術式は様々な工夫がされており、消化器外科においては胸腔鏡下食道切除術³や腹腔鏡補助下胃管作製術などが取り入れられている。頭頸部外科では、咽頭食道切除後の胃管、延長胃管、遊離空腸+胃管を用いた一次的再建術の成績の検討を行っている⁴。いずれの場合においてもチーム医療としての取り組み・協力・実践が不可欠である。

頸胸部食道癌に対する集学的治療の方針はいまだに

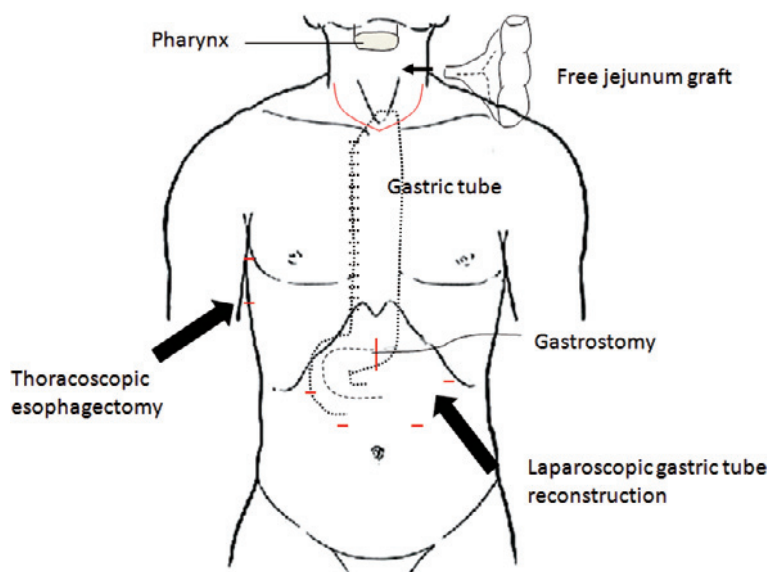


Fig. 4 Schema of larynx-preserving esophagectomy.

controversialである。胸部進行食道癌に対する標準的化学療法はFP併用化学療法とされ⁵、さらに近年臨床病期Ⅱ、Ⅲ期胸部食道癌に対するFP併用NACと術後補助化学療法のランダム化比較試験(JCOG9907)の結果⁶から、本症例は頸胸部食道癌ではあるがFP併用NACを行った。しかし近年では、Docetaxelの出現により食道癌の化学療法レジメンも、従来のFP併用療法にDocetaxelを加えた療法が導入され、その有効性が報告されている⁷。Katoriら²は進行頭頸部癌症例に対するDocetaxel/Cisplatin/5-FU併用化学放射線療法(CRT)がFP併用CRTよりも高い奏効率を報告している。今後、頸胸部食道癌に対して従来のFP併用療法にDocetaxelを加えた術前化学療法あるいは術前CRTの有効性・安全性の検討が必要である。

頸胸部進行食道癌に対し、消化器内科医でNACを行い部分寛解には至らなかったものの腫瘍縮小後に、消化器外科医で胸腔鏡下食道切除、腹腔鏡補助下胃管作製、頭頸部外科医で喉頭温存食道全摘、下咽頭空腸・空腸胃管吻合を施行となった。チーム医療として喉頭温存、経口摂取を中心とした患者のQOLを考慮した治療を経験した。医療の進歩に伴い治療の専門性が高くなった現在、単科で治療困難な症例に対してはチーム医療として横断的組織で治療に取り組む必要があり、緊密な各科の連携が大切であると考えられた。

文 献

1. 中溝宗永, 稲井俊太: 喉頭を温存する下咽頭・頸部食道切除と遊離空腸による再建術. 耳鼻臨床 2010; 103: 1082-1083.
2. Katori H, Tsukuda M: Comparison of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (TPF) followed by radiation vs concurrent chemoradio-therapy with TPF in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Clin Oncol 2005; 17: 148-152.
3. 松谷 毅, 内田英二, 丸山 弘ほか: 腹臥位胸腔鏡下食道切除術. 日医大医学会誌 2009; 5: 211-214.
4. 中溝宗永, 横島一彦, 粉川隆行ほか: 下咽頭食道切除後の一期的再建術式の検討—胃管, 延長胃管, 遊離空腸+胃管の比較—. 頭頸部癌 2007; 33: 17-21.
5. 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 oesophageal cancer. Eur J Cancer 1997; 33: 1216-1220.
6. Ando N, Kato H, Igaki H, et al: A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). Ann Surg Oncol 2012; 19: 68-74.
7. 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併用療法の検討. 日消外会誌 2008; 41: 458-463.

(受付: 2012年9月10日)

(受理: 2012年10月31日)

薬物代謝の化学反応 シトクロム P450 反応を中心として

中村 成夫

日本医科大学基礎科学化学

Chemical Reaction of Drug Metabolism: Reactivity of cytochrome P450

Shigeo Nakamura

Department of Chemistry, Nippon Medical School

Abstract

Drug metabolism involves chemical reactions modifying pharmaceutical substances. Lipophilic chemical compounds are converted to hydrophilic compounds by enzymes related to drug metabolism. Some drugs are activated after drug metabolism; on the other hand, some xenobiotic compounds become toxic through these enzymes. Cytochrome P450 is an enzyme that plays a major role in drug metabolism. Metabolites produced by cytochrome P450 from one drug are predictable from the viewpoint of chemical reactivity. Novel metabolites from nonylphenol and bisphenol A are discovered considering the *ipso*-position metabolic reaction of cytochrome P450.

(日本医科大学医学会雑誌 2013; 9: 25-30)

Key words: cytochrome P450, drug metabolism, endocrine disruptor, *ipso*-addition, *ipso*-substitution

1. 薬物代謝とは

「代謝」という言葉を聞くと、一般の方は「新陳代謝」や「基礎代謝」を思い浮かべることであろう。しかし、これはいわゆる生化学で用いる「代謝」という用語とは若干意味が異なる。生化学的には、代謝とは生命体が外部から取り込んだ有機物や無機物を、化学反応により別の物質に変換することである。生体が行っている膨大な化学反応をまとめた代謝マップがよく知られているが、それぞれの化学反応にはそれぞれの酵素が関わっており、生体システムの複雑さを垣間見ることができる。

一方「薬物代謝」は、生化学で言うところの代謝とはまた少し異なる。薬物代謝とは、薬物や毒物などの生体外物質（異物）の代謝反応であり、薬物の親水性を高めることにより、体外に排出しやすくすることである。したがって、生合成系と異なり、無数に存在する多種多様な異物に対応しなければならない。そのため、薬物代謝に働く酵素の特徴として、基質特異性が低いということがある。また、ひとつの基質からひとつの代謝物が生成するのではなく、他種類の代謝物に変換される。このあたりが、薬物代謝酵素が生合成系の酵素に比べて制御されていないとされるゆえんである。薬物代謝酵素のその他の特徴としては、一般に多くのアイソザイムが存在する、異物などにより誘導さ

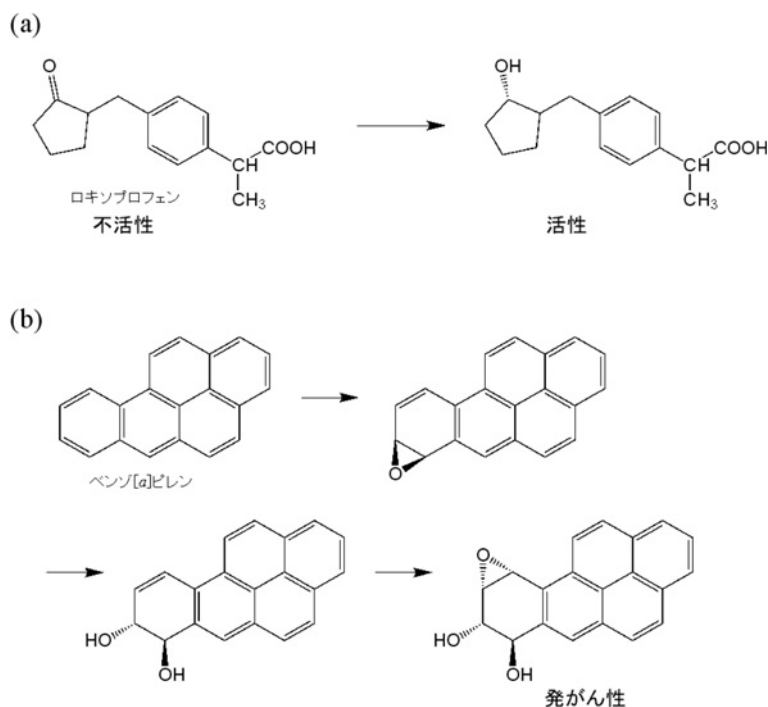


Fig. 1 代謝により生物活性が変化する例

れる、といったことなどもあげられる。

薬物代謝は薬の効き方に大きくかかわっている。経口投与の場合、薬は胃や腸で吸収され、血流に乗ることにより、必要な場所に運ばれる。つまり、血中濃度が薬の効き方を左右するのであり、薬の血中濃度が有効濃度に保たれている間だけ、薬は身体に作用を及ぼす。しかし、血中濃度が有効濃度より低くなれば薬は作用しないし、逆に高くなれば、副作用を生じてしまう。例えば、ある種の薬物代謝酵素に変異を有している人がいて、この酵素がある薬の分解にかかっているとすると、その人は通常の人よりその薬の効きが強くなる。なぜなら、通常の人なら酵素によりどんどん分解されていくはずの薬が体内にずっととどまるために、血中濃度が高くなってしまふからである。この現象は、薬の効き方の個人差に大きくかかわっており、場合によっては薬の副作用により大きな障害をもたらすこともある。

カルシウム拮抗薬（血圧を下げる薬）などの副作用がグレープフルーツジュースによって増強されることが知られているが、これにも薬物代謝酵素が関係している。これはグレープフルーツに含まれる成分が、カルシウム拮抗薬を代謝する酵素を阻害することによる。

薬によっては、代謝されることによって活性になるものもある。最近、医療用医薬品から市販薬に切り替えとなった、解熱鎮痛薬のロキシニン（一般名はロキ

ソプロフェン）がその例である。ロキシプロフェン自体には解熱鎮痛効果はないが、酵素によって Fig. 1(a) に示すような化学変化をすることによりはじめて解熱鎮痛効果を発揮する。一般に解熱鎮痛薬の多くには副作用として胃粘膜の刺激があるが、ロキシプロフェンは吸収されてから活性物質に変わるために胃腸への障害は少ないとされる。

一方、代謝されることによって、生体障害がもたらされることもある。ベンゾピレンは発がん性物質として知られているが、その発がんには薬物代謝酵素がかかっている。Fig. 1 (b) に示すような反応により生じた化合物が DNA と結合することにより、発がんを引き起こすのである。これは、薬物代謝酵素が異物を水溶性に変えて体外に排出しようとするのがかえって仇になってしまう例である。

2. 薬物代謝に関わる酵素

薬物代謝を司る酵素は主に肝臓に存在する。肝臓は薬物代謝のみならず、ありとあらゆる代謝にかかわっており、日夜さまざまな酵素がさまざまな化学反応を行っている。肝臓が「人体の化学工場」とよばれるのはそのためである。

薬物代謝とは薬物を親水性にして排出しやすくする化学反応であるが、第 I 相反応と第 II 相反応に大きく分けられる。第 I 相反応は、脂溶性の薬物の水溶性

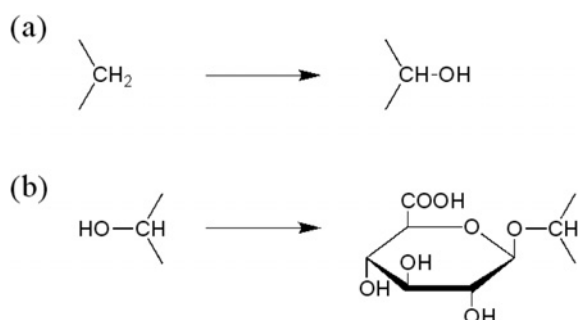


Fig. 2 薬物代謝における第I相反応 (a) と第II相反応 (b)

を高める反応で、Fig. 2 (a) に示すように水酸基を導入するような反応が代表的である。第I相反応によって代謝されても、代謝物の分子量はもとの薬物からさほど変化しないことが多い。第I相反応にかかわる酵素としては、シトクロム P450, フラビン含有モノオキシゲナーゼ, アルコール脱水素酵素, アルデヒド脱水素酵素, モノアミノオキシダーゼ, NAD (P) H:キノン酸化還元酵素 1 (DT-ジアホラーゼ), NADPH-P450 還元酵素, アルデヒド還元酵素, ケトン還元酵素, エステラーゼ, エポキシドヒドロラーゼ, β -グルクロニダーゼ, スルファターゼ, システイニルグリシナーゼ, γ -グルタミン酸転移酵素などがあげられる。

第II相反応は、分子中の水酸基, カルボキシル基, アミノ基などに対して, 糖, 硫酸, アミノ酸などの生体成分を結合させる反応 (抱合反応) である (Fig. 2 (b))。第II相反応では, 第I相反応と異なり分子量はかなり増大するが, そのかわり水溶性も大いに高まる。薬物自体に直接, 第II相反応が起こる場合もあれば, 第I相反応により代謝され導入された水酸基に対して第II相反応が起こる場合もある。第II相反応にかかわる酵素としては, UDP-グルクロン酸転移酵素, 硫酸転移酵素, グルタチオン S-転移酵素, N-アセチル転移酵素, グリシン抱合酵素, メチル化酵素, グルコース転移酵素, ロダネーゼなどがあげられる。

3. シトクロム P450

3.1. シトクロム P450 とは

第I相反応を行う薬物代謝酵素の中で中心的な役割を有しているのが, シトクロム P450 である。1964 年に大阪大学の佐藤らにより発見され, 命名された¹⁾。活性部位にヘム鉄をもっており, この鉄を II 価の還元型にしたものに一酸化炭素を配位させると, 通常のヘムタンパク質 (ヘモグロビンなど) とは異なる 450

nm の吸収極大を示すことから, この名が付けられた。シトクロム P450 は主に肝臓のミクロソームに存在し, 薬物代謝や解毒に働く酵素である。薬物代謝以外にも, ステロイド生合成や, 植物の花の色素生合成などにかかわるシトクロム P450 も知られているが, 本稿では薬物代謝にかかわるものにとどめる。

シトクロム P450 には数多くの分子種が存在しており, それぞれに基質特異性が異なっている。ヒトの場合, 主な分子種だけでも, CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP1B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5 などが知られている。これら多くの分子種が用意されていることにより, 多様な化学構造をもった薬物が体内に入ってきて, 対応できるようになっている。ちなみにグレープフルーツ果汁により阻害されるのは CYP3A4 という分子種である。

3.2. シトクロム P450 の化学反応

シトクロム P450 はモノオキシゲナーゼ (一原子酸素添加酵素) に分類され, 酸素分子 (O_2) を使って, 基質に酸素原子 (O) を導入する反応を行う。例えば, Fig. 2 (a) で示した反応では, 反応の前と後を比べると, 反応後に O 原子が一つ増えている。シトクロム P450 は, Fig. 3 に示すようなさまざまな反応を触媒するが, いずれも反応後には水溶性が高まっている。シトクロム P450 の行うこれらの反応は, 実は化学の立場から見てもきわめて興味深い。例えば, ベンゼンをフェノールにする反応を一段階で効率よく行うことは, 現代の化学においても非常に困難である。生体はそのような反応をいとも簡単に行っているのである。

ある化学構造をもった薬物が, シトクロム P450 によってどのような代謝反応を受けるか予測することは可能であろうか。シトクロム P450 の反応機構を理解した上で, 化合物の各原子の電子密度や立体障害などを考えれば, ある程度は予測可能である。例えば, Fig. 4 に示す統合失調症治療薬のクロルプロマジンの化学構造をながめてみると, 芳香環の水酸化, S 原子の酸化, N-脱アルキル化反応が起こることが推測できる。さらに電子密度の高い場所が酸化されるため, 芳香環の中でも Fig. 4 に示す場所が水酸化されると予測できる。また, N-脱アルキル化もいくつかの場所で起こりうるが, 最も立体障害の少ない場所での N-脱アルキル化が起こるのであろう。実際にヒトにおいて, これらの代謝物が見つかった²⁾。これらの代謝物のデータは新薬の申請において必要であり, 製

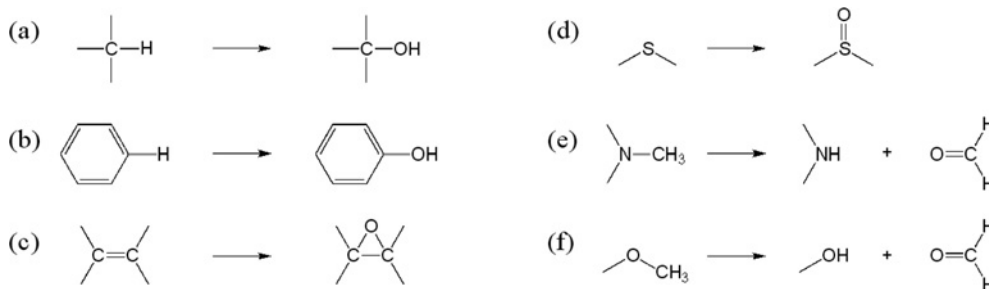


Fig. 3 シトクロム P450 が触媒する化学反応

(a) アルカンの水酸化, (b) 芳香族化合物の水酸化, (c) アルケンのエポキシ化, (d) スルフィドの酸化, (e) アミンの N-脱アルキル化, (f) エーテルの O-脱アルキル化

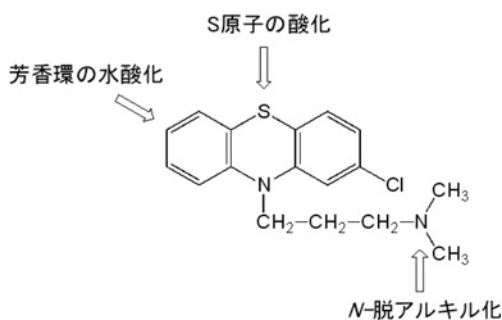


Fig. 4 シトクロム P450 によるクロルプロマジン代謝反応が起こると予想される部位

薬企業は臨床試験において、主要な代謝物とその薬理活性や毒性について検討しておかなければならない。代謝物の予測は、医薬品の開発においてもますます重要となるであろう。

3.3. フェノール類の新規代謝反応

フェノール類のシトクロム P450 による代謝反応としては、芳香環が水酸化されることが従来から知られている。近年、シトクロム P450 によるフェノール類の新しい代謝反応が見つかった³。Fig. 5 に示すような反応で、置換基の付け根を意味する *ipso* 位で起こる反応であることから、*ipso* 位代謝反応と呼ばれている。パラ位の置換基がメチル基やフェニル基などの場合には、*ipso* 付加により生成したキノール型生成物で反応が停止するため、ここまでの反応を *ipso* 付加反応という。その他の置換基の場合には、置換基が脱離してベンゾキノンやヒドロキノンが生成する。ここまで反応が進行する場合を *ipso* 置換反応という。

フェノール構造を有する薬物や生理活性物質は数多くあるが、それらの *ipso* 位代謝反応については調べられていない。そのため、*ipso* 位代謝反応による代謝物の生物活性や毒性についてもほとんど知られていない。エストロゲン類はフェノール構造を有する女性ホ

ルモンであるため、*ipso* 位代謝反応を受けることが予想された。シトクロム P450 によるエストラジオールやエストロンの *ipso* 位代謝反応を調べたところ、Fig. 6 に示すような *ipso* 付加体が新規代謝物として見つかった⁴。これらの新規代謝物のエストロゲン活性は大幅に減弱していることが明らかとなった。

3.4. 内分泌攪乱物質の *ipso* 位代謝反応

通称「環境ホルモン」ともよばれる内分泌攪乱物質は、生殖系、神経系などに重大な障害を与えることが懸念されており、大きな社会問題のひとつとなっている。特にエストロゲン様作用を有する化学物質がよく知られているが、それらの多くはパラ位置置換フェノール構造を有している。界面活性剤原料、プラスチック製品の安定剤、酸化防止剤など幅広く用いられている化学物質であるノニルフェノールもそのひとつである。ノニルフェノールは、雌ニジマスの雄化現象、雌ラットにおける子宮内膜の増殖、未成熟雄ラットの生殖器発育不全などの内分泌攪乱作用が疑われている。

ノニルフェノールの *ipso* 位代謝反応を検討したところ、予想通り *ipso* 付加反応が進行することが明らかとなった⁵。また、従来のシトクロム P450 代謝反応であるベンジル位の酸化を経て、*ipso* 置換反応が進行することも明らかとなった。これらの反応にかかわる P450 分子種についても検討されている (Fig. 7)。新たに見つかったこれらの代謝物のエストロゲン活性は、ノニルフェノールと同等か大幅に低下していた。したがって、ノニルフェノールの *ipso* 位代謝反応は、生体内では解毒機構として働いていると言える。

ポリカーボネートやエポキシ樹脂の原料である、ビスフェノール A もエストロゲン様作用が疑われている化学物質である。2008 年に厚生労働省は、成人への影響は現時点では確認できないものの、ビスフェノール A の摂取をできるだけ減らすことが適当であ

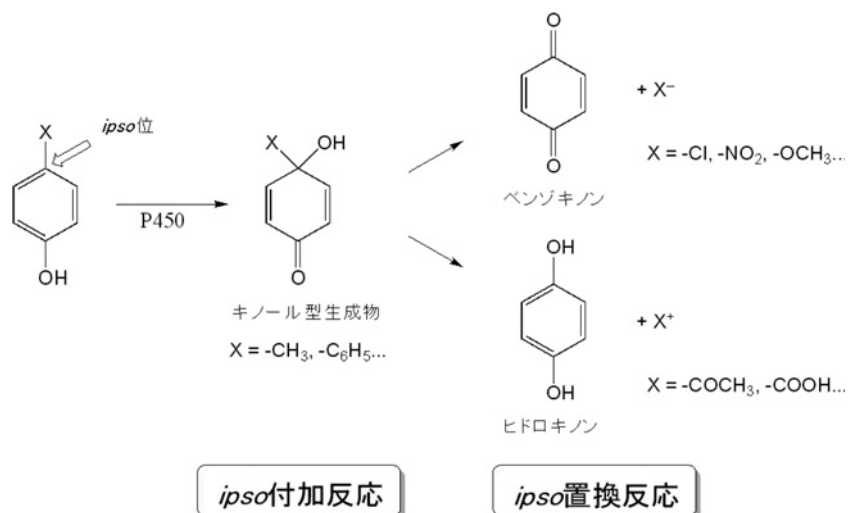


Fig. 5 シトクロム P450 によるフェノール類の ipso 位代謝反応

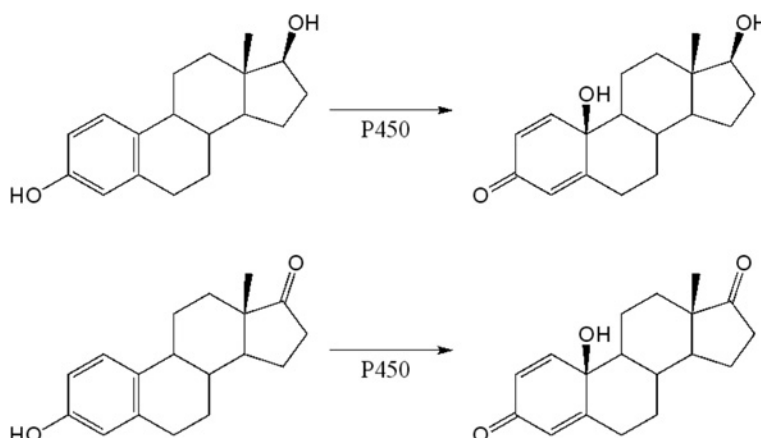


Fig. 6 シトクロム P450 によるエストロゲン類の ipso 付加反応

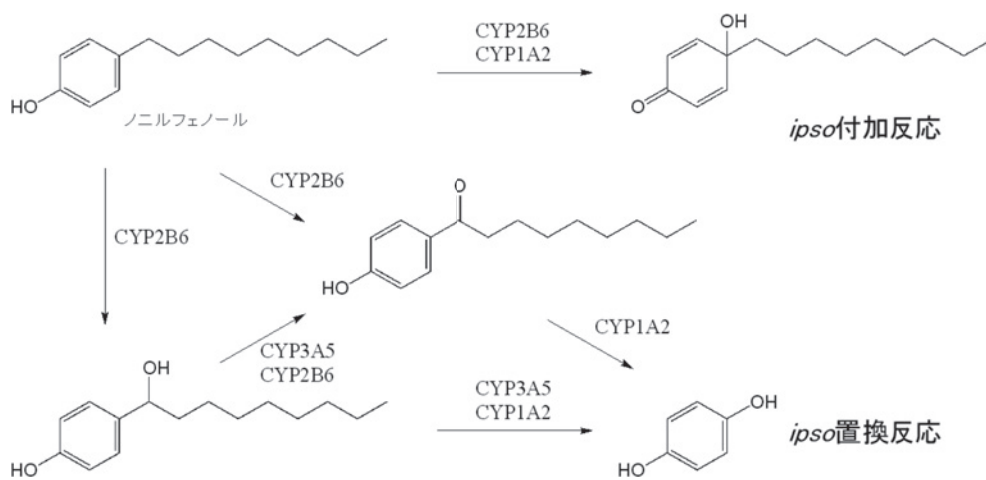


Fig. 7 ノニルフェノールの ipso 位代謝反応とそれぞれの反応に主にかかわる P450 分子種

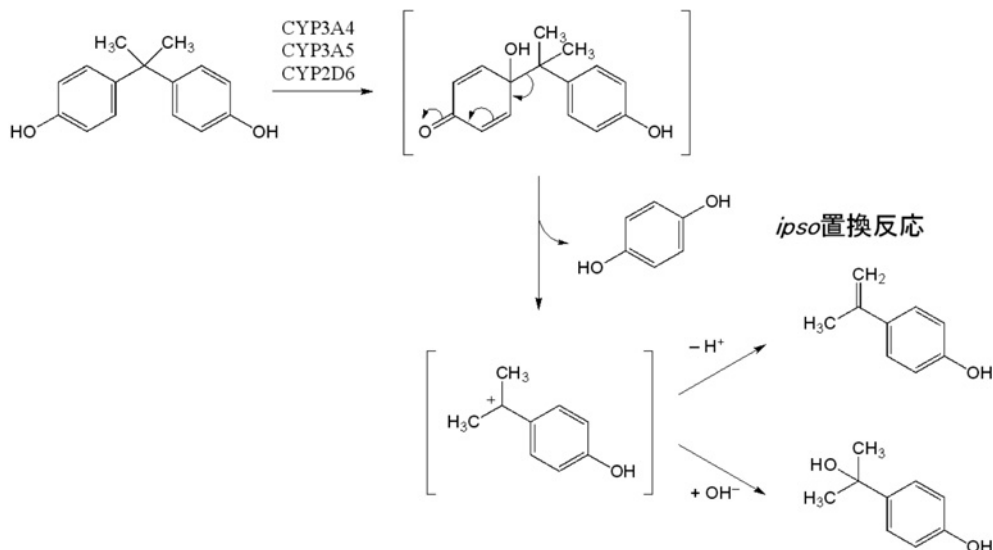


Fig. 8 ビスフェノール A の ipso 位代謝反応と主にかかわる P450 分子種

ると報道発表している⁶。ビスフェノール A もパラ置換フェノール構造を有するため、ipso 位代謝反応を受けることが予想される。しかし、予想した ipso 付加反応は見られず、予想外の ipso 置換反応のみが進行した⁷。これは、ipso 付加体が立体的に組み合っているため、もしくは周囲の置換基からの電子の押し出しによるために、ipso 付加反応で停止せず、ipso 置換反応にまで進んだものと考えられる (Fig. 8)。この反応にも P450 分子種特異性が見られた。また、新たに見つかった代謝物のエストロゲン活性を調べたところ、ビスフェノール A を上回る活性を示すものが見つかった。ビスフェノール A の ipso 位代謝反応が生体内でどの程度寄与しているかにもよるが、ipso 位代謝反応がビスフェノール A のエストロゲン様作用発現に影響を与えている可能性がある。

4. まとめ

本稿では、薬物代謝反応の概要とその意義について概説した。シトクロム P450 は薬物代謝の中心的な役割を果たしている酵素である。シトクロム P450 の触媒する反応はまさに化学反応であり、薬物の化学構造を見ればどのような代謝反応が進行するか予想することができる。そのような観点から、フェノール構造を有する内分泌攪乱物質の新しい代謝反応が明らかとされた。代謝を受けることにより生物活性が変化するこ

とはしばしばあるため、新規代謝反応および新規代謝物を見出すことは、医薬品の開発のみならず、毒性学的な見地からしても重要であると言える。

文献

- Omura T, Sato R: The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes: I. Evidence for its hemoprotein nature. *J Biol Chem* 1964; 239: 2370-2378.
- 田辺三菱製薬株式会社『インタビューフォーム コントミン[®]糖衣錠』2012年3月改訂(第11版)。
- Ohe T, Mashino T, Hirobe M: Novel metabolic pathway of aryloethers by cytochrome P450: cleavage of the oxygen-aromatic ring bond accompanying ipso-substitution by the oxygen atom of the active species in cytochrome P450 models and cytochrome P450. *Arch Biochem Biophys* 1994; 310: 402-409.
- Ohe T, Hirobe M, Mashino T: Novel metabolic pathway of estrone and 17 β -estradiol catalyzed by cytochrome P-450. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 110-112.
- Tezuka Y, Takahashi K, Suzuki T, et al: Novel Metabolic Pathways of *p-n*-Nonylphenol Catalyzed by Cytochrome P450 and Estrogen Receptor Binding Activity of New Metabolites. *J Health Sci* 2007; 53: 552-561.
- <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/07/h0708-2.html>.
- Nakamura S, Tezuka Y, Ushiyama A, et al: Ipso substitution of bisphenol A catalyzed by microsomal cytochrome P450 and enhancement of estrogenic activity. *Toxicol Lett* 2011; 203: 53-62.

(受付: 2012年10月31日)

(受理: 2012年12月13日)

がん看護専門看護師の活動報告

深田 陽子

日本医科大学付属病院看護部

Oncology Certified Nurse Specialist's Activity Report

Yoko Fukada

Department of Nursing Service, Nippon Medical School Hospital

(日本医科大学医学会雑誌 2013; 9: 31-32)

1. がん看護専門看護師とは

専門看護師とは、公益社団法人看護協会専門看護師認定審査に合格し、複雑で解決困難な看護問題を持つ個人、家族および集団に対して水準の高い看護ケアを効率よく提供するための、特定の専門看護分野の知識および技術を深めた者をいいます。資格を得るまでには、看護系大学大学院修士課程修了ならびに、実務研修が通算5年以上あり、うち3年間以上は専門看護分野の実務研修を必要としています。専門看護師は実践、相談、教育、調整、倫理、研究の6つの役割を果たすことにより、保健医療福祉や看護学の発展に貢献することを目指しています。

2007年4月のがん対策基本法が施行され、6月には「がん対策推進基本計画」が閣議で策定されました。がん医療の臨床現場においては、化学療法・放射線治療の推進、早期からの緩和ケアの提供、情報提供・相談支援の実施、地域連携の整備に向けた取り組みが求められています。このような現状の中で、がん看護専門看護師は、がんの病態生理、がんに関する理論、がん看護に関する看護援助の知識をもとに、がんの予防・早期発見から診断・治療(化学療法、放射線治療、幹細胞移植など)における看護、がんリハビリテーション看護、緩和ケア、ターミナルケア、遺族ケアなど広

範囲にわたって活動することが求められています。2012年4月現在327名のがん看護専門看護師が全国で活躍しています。

2. 院内における役割

主な活動としては、がん相談支援センターでの看護相談業務、緩和ケアチームでのコンサルテーション活動、院内外でのがん看護教育、病棟での看護実践および研究活動の支援などがあります。

がん相談支援センターにおける看護師が行う主な相談活動としては、相談者であるがん患者様やご家族に対して、がん医療に関する専門的な知識・技術の提供、教育的・情緒的な支援、必要とされる療養環境の調整などがあります。また、院内外の医療従事者に対するコンサルテーション活動もあります。よくある相談内容には、“告知から治療が開始されるまでの漠然とした不安な気持ち”“退院後の生活について思うようにいかないことへの不安”“家族間でのコミュニケーション”などがあります。相談担当者として、限られた時間で相談者の語りを傾聴し、その中から相談者の真の悩みを見抜いていくことが重要であると日々意識しながら、対応しています。

教育活動としては、がん看護に関連した認定看護師やリエゾン精神看護専門看護師と連携し、院内の看護

Key words: oncology, certified nurse specialist, palliative care, consultation support

Correspondence to Yoko Fukada, Department of Nursing Service, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: Kayano-y@nms.ac.jp

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

師や近隣の訪問看護師の方それぞれを対象に、がん患者が持つ特徴的な身体症状や精神症状、化学療法や放射線治療、緩和ケア、コミュニケーションなどに関して、実践的な知識の提供を目的に研修会を企画・運営しています。病棟単位においては、臨床現場で困っている事柄をタイムリーに取り上げ、関連する看護理論や概念を活用しながら事例を展開して、問題解決の糸口を見つけるための勉強会を実施しています。

緩和ケアチームでの活動としては、医師、薬剤師、緩和ケア認定看護師とともに連携して病棟ラウンドを行っています。具体的には全人的な視点でのアセスメントや看護展開・オピオイドの評価・家族支援などについて、病棟看護師とともに考える機会を積極的に持つことを実践しています。また、介入したケースが亡くなられた際には、病棟看護師の意向を確認しながら、緩和ケアチームメンバー（ケースによっては在宅調整できた訪問看護師の方も含む）と病棟看護師とでデスクケースカンファレンスを開催し、ケアの振り返りの場を共有することを行っています。

3. これからの目標

当院は地域がん診療連携拠点病院として平成20年4月に認定を受けました。その役割として果たすべき課題は多々あります。その中でも、現在の相談支援活動や教育活動を通して、臨床現場に根付いた地道な活

動を丁寧に実践していきたいと考えています。そして、活動を横断的な活動ができる立場にある看護師として、がん相談支援活動のさらなる充実と、がん患者に関して退院調整支援部門との連携、および地域の医療機関との連携体制の整備にも、今後は力を注ぎたいと考えています。近年のがん医療においては、短期入院での治療、外来化学療法や放射線治療を受ける患者数の増加、外来診療での日常的な病状の告知などがあります。この現状にあるがん患者・家族へ早期に対応することが活動の目的です。そのためにも、病棟だけでなく外来診療部門や地域の医療機関に対しても、相談支援活動に関して理解を深めてもらうことや、連携体制の強化への取り組みが重要であると考えています。また、がん患者の退院調整に関しては、病状の進行状況によってタイミングを逃すことなくタイムリーに支援していくことが重要となるため、病棟における看護展開の段階から、早期から支援していけるように取り組んでいきたいと考えています。

文 献

1. 大西和子：がん看護専門看護師（めざせスペシャリスト！ステップアップのための最新資格ガイド）。月刊ナーシング 2008; 28: 118-123.

（受付：2012年6月27日）

（受理：2012年8月3日）

— 話 題 —

日本医科大学てんかん診療の歴史・現況・そして
未来「日本医科大学包括てんかん診療ミーティング」
結成報告¹日本医科大学多摩永山病院小児科²日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科³日本医科大学付属病院神経内科⁴日本獣医生命科学大学獣医放射線学教室川上 康彦¹, 太組 一朗², 山崎 峰雄³, 長谷川大輔⁴

てんかんは昨今しばしばメディアに取り上げられ注目されている。全国紙上でてんかんの啓蒙的解説が一面全面に掲載されたり¹、日本では未認可であった新薬が近年次々承認上市されたという朗報もある²一方、運転中の発作による交通事故など悲劇的側面が強調されることが多い。

てんかんの有病率は0.5~1%と推定され実数にして約100万人であり稀少疾患ではない。一方日本てんかん学会認定「てんかん専門医」は僅かに約400名(平成24年7月現在)であるため専門医資格を有さずとも小児科・脳神経外科・神経内科・精神科の標榜医師はてんかん診療に与らないと莫大な「てんかん医療難民」が発生する。この問題を同学会は最重要課題と見做し³本年7月に厚生省研究班ベースで「てんかん診療ネットワーク」を立ち上げた⁴。日本医師会は今年の日医生涯教育セミナーで「てんかんの診断から最新の治療まで」を取り上げた。しかし医療業界内でてんかんは誤解や認識不足のため敬遠されがちであり⁵筆者は憂慮する。

翻って日本医科大学のてんかん診療の歴史と伝統は輝かしい。昭和44年恩師橋本清先生(現・名誉教授)が小児科「神経外来」でてんかん患児の診療を開始して以後43年間に本学全病院小児科で患者総数4,000人超にも上る診

療実績を誇る。この成果は平成10年橋本先生が大会長の日本小児神経学会第40回総会で会長講演「小児欠神てんかんとその周辺」に結実した。一方、脳神経外科主導で平成19年千葉北総病院に「てんかん発作時脳波ビデオモニタリングシステム」が導入され⁶、また武蔵小杉病院に平成22年4月「武蔵小杉脳波カンファレンス」が開設され月例で会合を開いている。これは診療科・部署横断的に多職種合同でてんかん診療技術向上を目指す本学初のユニークな試みである。なお武蔵小杉病院脳神経外科は国内に僅か27カ所のみ(平成24年7月現在)の「てんかん外科手術が可能な学会認定研修施設」である。学部教育では疾患各論必修講義以外に、生理学講座の選択授業で「臨床脳波学、てんかん学入門コース」が開講された。また研究面で特筆すべきはやはり生理学教室における「キンドリング」(実験てんかんモデルの作成手法)の研究で本学が世界をリードしていることである。さらに、同一法人内の日本獣医生命科学大学に、てんかんモデルマウス研究の専門家や動物のてんかん(!イヌやネコもてんかんを発症する)専門獣医師がおられ業績を挙げている。

以上の様な歴史と現況を、本学職員においてさえ周知されていない懸念があるがこれは正に前述の医療界全体のてんかんの認識度を反映する現実の一端でもある。そこで筆者らは複数の診療科に跨る学際的疾患であるてんかんに対し「武蔵小杉脳波カンファレンス」に倣い、オール日本医大の総力を結集し多職種合同で取り組む組織を立ち上げ「日本医科大学包括てんかん診療ミーティング」(Nippon Medical School Epilepsy Network Meeting; NMS-ENM)と命名した。

旗揚げの「第1回総会」を6月2日水道橋・庭のホテルにおいて開催した処、学内諸般から総勢33名がご参集下さった(写真)。学外の2医学部からもご出席戴き大盛況だったことは筆者ら望外の喜びであった。学内のてんかん専門家による、教育・基礎・臨床に関わる5演題の学術講



演を行ったが、今後は臨床各部署からの症例提示、初学者向け「脳波判読解説」や学外専門家による「招待講演」などを企画している。

小児期発症てんかんは適切な薬物治療で70~80%が完治し、また薬物抵抗性でも代表的病型である側頭葉てんかんに対して外科手術治療で80~90%の発作寛解を得られる³。更に平成22年緩和療法としてのVNS(迷走神経刺激療法)が国内で実施可能になり⁷、武蔵小杉病院脳神経外科グループはVNSが保険収載されて以降、東京大学、近畿大学に次いで国内第3番目に実施した施設となった。

この様にてんかんは不治の病ではない。この集会が本学てんかん診療の一層の向上に必ず寄与するであろうことを紙面を借りてお誓い申し上げるとともに、法人各位の御理解御支援を賜れるよう心からお願いしたい。現在付属4病院各部署で個別に行われている本学にてんかん診療が本集会の活動により組織的連携を深め、将来「日本医科大学てんかんセンター」の設立にまで発展してゆくことが筆者らの密かな願いである。

文 献

1. 朝日新聞 2012.7.15 付広告特集「よりよいてんかん診療のために~座談会・わが国における現状と課題~」。
2. 朝日新聞 2011.1.13 付医療面。
3. 日本てんかん学会ホームページ (<http://square.umin.ac.jp/jes/>)
4. てんかん診療ネットワークホームページ (<http://www.ecn-japan.com/>)
5. 川上康彦, 藤野 修: 小児におけるけいれんと間違えやすい病態の鑑別. 小児科 2011; 52: 1177-1183, 金原出版 東京.
6. 太組一朗, 小泉慎也, 小林士郎, 藤野 修: てんかん診療における長時間デジタル脳波ビデオモニタリングシステムの導入. 日医大医学会誌 2008; 4: 50-51.
7. 太組一朗: 各科臨床のトピックス 難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法. 日医雑誌 2012; 140: 2574-2576.

(受付: 2012年7月31日)

(受理: 2012年9月11日)

—集会記事—

日本医科大学医学会特別講演会講演要旨

第 461 回特別講演会

日 時：平成 24 年 9 月 25 日（火）午前 9 時 30 分～10 時 30 分

会 場：橘桜会館 2 階 橘桜ホール

担 当：生理学（システム生理学）

A Balancing Act: Kainate Receptor Function in the CNS**Geoffrey T. Swanson**

Associate Professor,

Molecular Pharmacology and Biological Chemistry,

Northwestern University School of Medicine, USA

イオンチャネル型グルタミン酸受容体は中枢神経系における可塑性の形成に関与している。イオンチャネル型には AMPA 受容体とカイニン酸 (KA) 受容体があり, AMPA 受容体の細胞膜への insertion や endocytosis 機構を介した細胞膜からの除去のメカニズムは詳しく研究されている。一方 KA 受容体については, 細胞膜への insertion や endocytosis が様々な精神疾患をはじめとする神経疾患と関連する可能性が示唆されているが, どのような機序で KA 受容体の細胞膜への insertion や細胞内への endocytosis が制御されているのかは知られていない。

強制発現系を用いた KA 受容体サブタイプ (GluRK2 受容体) の解析から, protein4.1 と呼ばれる細胞内タンパク質が GluRK2 受容体の細胞膜への insertion に関与していることが明らかとなった。また Protein4.1 は GluRK2 の deletion mutant を用いた定量的検討から, GluRK2 の細胞内ドメイン (MPD 領域) に結合領域を持つこと, MPD 領域の palmitoyl 化が起こると細胞膜への GluRK2 受容体の insertion が起こることが明らかとなった。一方 GluRK2 の細胞膜からの除去には endocytosis が関与しているが, GluRK2 のリン酸化が endocytosis に必須であることが明らかとなった。また GluRK2 が NETO2 と呼ばれるタンパク質と共発現するとグルタミン酸に対する応答性が増大することも明らかとなった。こうした細胞内タンパク質を介する GluRK2 の制御機構の破綻は, ヒトにおける様々な精神疾患をはじめとする神経疾患の分子レベルでの異常に関与している可能性があり, 今後の研究の発展が期待されている。

(文責：金田 誠)

第 462 回特別講演会

日 時：平成 24 年 10 月 6 日（土）午後 1 時 00 分～2 時 00 分

会 場：橘桜会館地下 1 階 第三会議室

担 当：外科学（消化器外科学）

Pancreatic Cancer: Can We Move to Precision Medicine?**Margaret A. Temoero**

Director and Professor,

Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center,

University of California at San Francisco, USA

膵癌は全米で癌による死亡者数の第 4 位であり, 発症数と死亡数がほぼ同数の難治性疾患である。現在膵癌の治療は, 外科的手術, 化学療法, 放射線治療が行われているが各々の治療効果は限定的であり, 術後補助化学療法が積極的に行われるようになった。膵癌における術後補助療法では CONKO-001 試験において手術単独に比し, ジェムシタビン投与群の disease free survival, overall survival の有意な延長が示され, ジェムシタビンが術後補助療法の標準治療薬となっている。しかし, ジェムシタビン投与群においても術後 1 年間で約 25% が死亡している。そのため, ジェムシタビンを用いた術前化学放射線治療が導入されたがその治療効果は不十分であった。これにはジェムシタビン治療奏功群と不応群の存在が考えられた。近年ジェムシタビンを細胞内へ輸送する transporter として働く Human Equilibrative Nucleoside Transporter 1 (hENT1), またカルシウム結合蛋白でジェムシタビン耐性の指標となると報告されている S100A4, さらに手術後の早期死亡と相関する S100A2 などのバイオマーカーを利用した治療法の選択が可能となってきた。患者個人に適した治療法を選択することがこの難治性疾患の治療戦略として必要であると考えられる。

(文責：松下 晃)

— 会 報 —

定例（1月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 平成 24 年 1 月 26 日（金）午後 4 時～5 時 10 分
 場 所 橋桜会館 1 階第一会議室
 出席者 田尻会長、草間、高橋、竹下、内田各理事、檀監
 事、永井、儀我、石橋、相本（会務幹事兼務）、鈴
 木、松久、ガジザデ、上村各施設幹事、安武、原
 口、新谷、桂各会務幹事 以上 18 名
 委任出席者 水野、寺本両副会長、清水、片山、古川、弦
 間各理事、岡監事、飯島、佐藤、玉井、清野、小
 林各施設幹事、吾妻会務幹事 以上 13 名
 欠席者 植田施設幹事、黒瀬会務幹事 以上 2 名

議事に先立ち、議事録署名人として、永井・儀我両会務
 幹事が指名された。

確認事項

1. 前回（10月）定例医学会役員会議事録確認
 標記医学会役員会議事録が確認され、了承された。

報告事項

1. 前回（10月）定例医学会役員会開催後の報告事項確認
 草間庶務担当理事、高橋学術担当理事、内田編集担当
 理事より標記定例医学会役員会開催後の報告がなさ
 された。
 内田編集担当理事より JNMS への投稿が急激に増え、
 派遣事務員が続けて退職し、事務局の負担が増えてい
 ることから編集支援事務（アウトソーシング）の検討
 をしたところ、医学会予算（人件費）をかなり超えた金
 額が提示された旨、報告された。この件については、
 審議事項 6. その他で意見交換を行うことになった。

審議事項

1. 平成 23 年度定年退職教授記念講演会・記念祝賀会に
 ついて
 草間庶務担当理事より記念講演会・記念祝賀会案内
 状および次第を昨年同様に作成したい旨、提案され、
 検討の結果、講演順番を一部修正のうえ了承された。
 また、講演会場の広さについて質問があり、スクール
 形式 165 名、シアター形式 252 名の収容人数である
 旨、報告されたが、講演・祝賀会両会場の面積につい
 ては学内のメールにて役員に報告することになった。

記

開催日：平成 24 年 3 月 3 日（土）

開催時間 講演会：午後 1 時～午後 5 時 15 分

祝賀会：午後 5 時 30 分～

会 場 講演会：東京ガーデンパレス 天空（2 階）
 祝賀会：東京ガーデンパレス 高千穂（2 階）

- 第 1 席 香川 浩 先生 物理学
 第 2 席 志村俊郎 先生 教育推進室
 第 3 席 加藤貴雄 先生 内科学（循環器・肝臓・老年・綜
 合病態部門）
 第 4 席 古川清憲 先生 外科学（消化器・一般・乳腺・移
 植部門）
 第 5 席 小泉 潔 先生 外科学（内分泌・心臓血管・呼吸
 器部門）
 第 6 席 佐久間康夫 先生 生理学（システム生理学）
 第 7 席 福永慶隆 先生 小児科学

2. 医学会理事改選について

草間庶務担当理事から理事の任期が本年 3 月末日満了
 するにあたり、医学会会則第 6 条第 4 号に基づき、平
 成 24・25 年度の理事選挙を前回同様の日程（案）の
 通り実施したい旨、提案され、了承された。また選挙
 の詳細は選挙管理委員会で決定することになった。

- 1) 投票期間 平成 24 年 3 月 8 日～3 月 22 日
- 2) 開票日 平成 24 年 3 月 23 日
- 3) 選挙管理委員会 庶務担当理事・庶務担当会務幹事
- 4) 立会人 監事

3. 平成 24 年度医学会奨学賞候補者募集について

高橋学術担当理事より候補者募集（案）が示され、一
 部修正のうえ了承された。

4. 第 80 回日本医科大学医学会総会について

高橋学術担当理事より第 80 回総会特別講演の演者に
 ついて、医学会役員から田尻孝学長が推薦された旨、
 報告され、検討の結果、第 60 回・第 70 回総会におい
 ても学長が講演されており今回も学長に依頼するこ
 とで了承された。また、学長以外の演者については、
 学術担当理事に提案してもらうことになった。

5. 第 80 回公開「シンポジウム」について

高橋学術担当理事より主題について医学会役員にア
 ンケートした結果が、別紙により報告された。その結
 果、「認知症診断・治療の進歩」で片山学術担当理事
 を中心に総合診療的な話題を取り込み、老人病研究所
 を含めて、一般にも理解できるような内容で検討し、
 役員に学内メールにて周知することになった。

6. その他

- 1) 医学会事務局は、専任の職員 1 名と派遣職員で行っ
 ている旨、報告された。内田編集担当理事より編
 集支援事務を検討しているが予算面で大変厳しい
 旨、報告された。①無責任な投稿を減らすために
 も投稿料をとった方が良い、②事務局に編集事務
 を行う専属者数名は必ず必要、③法人から支援し
 てもらうか費の値上げをする、④冊子体はやめ、
 電子ジャーナルのみとする、⑤編集以外でも現在
 の専任職員 1 名体制では、何かあった場合、日本
 医科大学医学会が立ちいかなくなる危険があるので、
 専任職員がもう一人必要等の意見が出された。
 田尻会長より機関誌の発行は重要で、雑誌で価値
 観が決まる。しままないようにしたいので、急ぐ
 問題だが大事なことなので拙速しないで進め、良
 いアイデアがあったら内田先生に連絡して欲しい
 旨、述べられた。内田理事が杏林舎と直接交渉す
 ることになった。アウトラインが決まったら臨時
 の理事会を開き、早急に検討することになった。
- 2) 今期委員会が最後になることから、役員各位へ田
 尻会長が労いの挨拶をされた。

以上

議事録署名人 儀我 真理子

議事録署名人 永井 俊

定例（5月）日本医科大学医学会役員会議事録

日時 平成24年5月2日（金）午後4時～5時20分
 場所 橋桜会館1階第一会議室
 出席者 田尻会長、水野、鈴木（秀）両副会長、竹下、清水（一）、高橋、内田、内藤各理事、岡、草間両監事、菅原、清水（章）、工藤、早川、佐藤、鈴木（英）、清野、上村、岡本各施設幹事、原口、里見、相本各会務幹事 以上22名
 委任出席者 片山、近藤両理事、西川、松久、小林両施設幹事、安武、桂、濱崎各会務幹事、檀前監事、吾妻前会務幹事 以上10名
 欠席者 弦間理事、大橋、玉井各施設幹事、新谷会務幹事 以上4名

議事に先立ち、今回は新役員での第1回の会議にあたり、会長より挨拶があった。

確認事項

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

報告事項

1. 前回（1月）定例医学会役員会開催後の報告事項確認
 内藤庶務担当理事、高橋学術担当理事、内田編集担当理事から報告がなされた。
 また、近藤会計担当理事が欠席のため、高橋理事が報告された。
 1件でも多くの応募を募るため、奨学賞候補者募集の学内一斉メールを連休明けに再度送付することになった。
 次回退会の状況を把握するため、役員会に退職者の報告をすることになった。また、B会員が増加しないことから、今後検討していくことになった。

審議事項

I. 新旧役員による合同役員会 申し送り事項について

1. 庶務関係
 - ・平成24年度定年退職教授記念講演会・記念祝賀会の運営
 内藤庶務担当理事より平成23年度定年退職教授記念講演の際、スクリーンの方が見えにくい等の不具合があり、それを踏まえて、平成24年度には円滑な運営をすることになった。次回7月の役員会にて提案することになった。
2. 学術関係
 - ・第80回総会記念講演について
 高橋学術担当理事より演題数を増やすのは総会の運営上難しいことから、第60回・第70回の記念講演会同様、田尻学長のみに依頼することが了承された。
3. 編集関係
 - ・Journal of Nippon Medical School のインパクトファクター獲得に向けての準備
 内田編集担当理事より昨年から戦略を練り掲載してきたので、来年度掲載分について自誌の引用を進め、引用頻度を高めていくことになった。
 - ・International Advisory Board 再依頼

内田編集主幹より Curtis C. Harris 先生 (Bethesda, USA), Yutaka Sato 先生 (Iowa City, USA) に引き続き、依頼する旨、報告された。

- ・Journal of Nippon Medical School ・日本医科大学医学会雑誌の用紙変更
 内田編集主幹より経費節減のため用紙変更を検討している旨、報告がされた。
- ・印刷経費削減
 内田編集担当理事より経費節減のため（株）杏林舎他2社と交渉中である旨、報告された。

II. 新委員による医学会役員会

1. 医学会理事改選について

平成24・25年度の医学会理事選挙が会則第6条第4項に基づいて、3月に行われ、医学会役員が決定した。

1) 理事担当

庶務担当 内藤 善哉・清水 一雄
 学術担当 高橋 秀実・片山 泰朗・竹下 俊行
 会計担当 近藤 幸尋

編集担当 内田 英二（編集主幹）・弦間 昭彦

2) 監事 岡 敦子・草間 芳樹

3) 施設幹事

基礎科学 菅原 理二・西川 純恵
 基礎医学 清水 章・工藤 光洋
 付属病院 大橋 隆治・早川 潤

武蔵小杉病院 佐藤 直樹・鈴木 英之
 多摩永山病院 松久 威史・玉井 健介
 千葉北総病院 清野 精彦・小林 士郎
 老人病研究所 上村 尚美・岡本 芳久

4) 会務幹事

庶務担当 安武 正弘・原口 秀司
 学術担当 新谷 英滋・桂 研一郎・里見 操緒
 会計担当 濱崎 務
 編集担当 相本 隆幸 (敬称略)

2. 第80回日本医科大学医学会総会運営について

高橋学術担当理事より総会・講演会進行（案）が示され運営について検討した結果、海外留学生講演の対象者が多く、臨床配属成果発表会を一緒に行うのは難しく、教育委員会に検討してもらうことになった。スムーズな運営をするため「講演時間厳守」と依頼文に明記する。なお、海外留学生講演で研究委員会から補助を受けた人は、抄録に明記することになった。

3. 機関誌発送業者変更について

経費節減のため配送業者を変更し、また、紙封筒からポリ封筒（機械封入）へ変更の提案があり、了承された。

4. その他

- 1) 議事録署名人として、水野・鈴木両副会長が指名された。
- 2) 次回の役員会開催予定の7月27日（金）は都合の悪い委員が多いことから、後日日程調整することになった。

以上

議事録署名人 鈴木 秀典

議事録署名人 水野 杏一

定例（7月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 平成 24 年 7 月 26 日（木）午後 4 時～4 時 50 分
 場 所 橋桜会館 1 階第一会議室
 出席者 田尻会長，水野副会長
 清水（一），片山，竹下，近藤，内田各理事
 岡，草間両監事
 菅原，西川，工藤，大橋，佐藤，松久，岡本各施設幹事
 原口，新谷，桂，里見，相本各会務幹事
 以上 21 名

委任出席者 鈴木（秀）副会長
 内藤，高橋，弦間各理事
 清水（章），早川，鈴木（英），清野，小林，上村各施設幹事
 安武，濱崎各会務幹事 以上 12 名
 欠席者 玉井施設幹事 以上 1 名

議事に先立ち，議事録署名人として清水（一）・片山両理事が指名された。

確認事項

1. 前回（5月）定例医学会役員会議事録確認
 標記医学会役員会議事録が確認され，了承された。

報告事項

1. 前回（5月）定例医学会役員会開催後の報告事項確認
 清水庶務担当理事，片山学術担当理事，近藤会計担当理事，内田編集担当理事会から報告がなされた。

審議事項

1. 第 80 回医学会総会次第・業務報告（案）について
 清水庶務担当理事から第 80 回医学会総会の運営について説明され，総会次第のとおり実施することが了承された。
2. 平成 23 年度収支決算報告について
 近藤会計担当理事から平成 23 年度医学会収支決算報告があり，岡監事より監査の結果問題がなかった旨，報告された。収支決算報告について，審議した結果，総会に提出することが了承された。
3. 平成 25 年度医学会予算（案）について
 近藤会計担当理事から平成 25 年度医学会予算（案）

について，支出の部の科目を大科目に小科目を追加し，よりわかりやすくした旨，報告がされた。審議した結果，総会に提出することが了承された。

4. 定年退職教授記念講演会・祝賀会会場について
 清水庶務担当理事より平成 24 年度定年退職教授記念講演会・祝賀会について，東京ガーデンパレス「天空」の間での講演は，天井が低くスクリーンの下側が見えにくいことから，講演会を同ホテル「高千穂」の間に変更し，会場設営の間（30分）会場前ロビーと「天空」の間にウエルカムドリンク等用意し，祝賀会までを休憩時間とすること，記念講演会場にスクリーンを 2 枚並べ，中央で講演を行う案が提案され，下記のように決定した。

記

- 1) 日 時 平成 25 年 3 月 2 日（土）時間未定
- 2) 会 場 東京ガーデンパレス
 講演・祝賀会 高千穂
- 3) その他 祝賀会場設営時間（30分）は，休憩時間とし，「天空」と「高千穂」前のロビーにウエルカムドリンク等を準備する。

5. 医学会会則・細則および奨学賞に関する内規の変更について
 清水庶務担当理事より主な変更点について説明され，検討の結果，提案どおり，総会に提出することが了承された。
6. その他
 1) 片山学術担当理事より公開「シンポジウム」の学外演者にのみ謝礼を支払いしているが，学内演者も病院によっては交通費がかかり，パワーポイント作成するにも手間がかかるので，学内演者にも謝礼を支払って欲しいとの要望が出され，検討の結果，交通費として 1 万円謝礼を支払うことになった。
 平成 25 年度は予備費から支出して，平成 26 年度以降は，シンポジウム費予算に計上することで了承された。

以上

議事録署名人 片山 泰 朗

議事録署名人 清 水 一 雄

日医大医会誌論文投稿チェック表

種 目： _____ 投稿日：平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日
 著者名： _____ 所 属： _____
 表 題： _____

- 1. 日本医科大学医学会会員で会費が納入されている。
- 2. 著者数は 10 名以内である。
- 3. 投稿論文は 4 部で、原稿枚数は規程どおりである。

種 目	文字数	英文抄録	図表写真の点数
グラビア	700 字以内		
カラーアトラス	1,000 字以内		
原 著	16,000 字以内	400 語以内	制限なし
綜説（論説）	16,000 字以内	400 語以内	12 点以内
臨床医のために	4,000 字以内	400 語以内	6 点以内
臨床および実験報告	3,200 字以内	400 語以内	6 点以内
症例報告	3,200 字以内	400 語以内	6 点以内
CPC・症例から学ぶ 基礎研究から学ぶ	6,400 字以内	400 語以内	原稿枚数に含む
話 題	2,200 字以内		

- 4. 原稿（文献も含む）にページを記載している。
- 5. 体裁が次の順に構成されている。
 ①表題 ②Title・著者名・所属（英文） ③Abstract（英文） ④Key Words（英文） ⑤緒言
 ⑥研究材料および方法 ⑦結果（成績） ⑧考察 ⑨結論 ⑩文献 ⑪Figure Legend
- 6. Abstract はネイティブチェックを受けている。
- 7. Abstract は double space で 400 語以内である。
- 8. Key Words は英語 5 語以内である。また、選択に際し、医学用語辞典（南山堂）・Medical Subject Heading を参考にしている。
- 9. 文献の記載が正しくされている。（投稿規程記載見本参照）
- 10. 文献の引用が本文中順番に引用されている。
- 11. (1) 表・図は英文で作成されている。
 (2) 表・図および写真は各 1 枚ずつ（A4）にされている。
 (3) 表・図および写真の数は規定内である。
 (4) 図表を電子媒体で作成する場合は、300dpi 以上で作成されている。また、査読者用に JPG で作成されているものを付加する。
 (5) 本文中の表・図の挿入位置が明示され、順番に出ている。
 (6) 表・図は査読しやすい大きさである。
 (7) 写真は 4 部とも鮮明である。
- 12. 誓約書・著作権委譲書がある。
- 13. 投稿者は、印刷経費の実費を負担する。

連絡先 希望する連絡先

E-mail @

メモ：

誓約書・著作権委譲書

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

論文名

氏名（自署）

日付

No. 1

No. 2

No. 3

No. 4

No. 5

No. 6

No. 7

No. 8

No. 9

No. 10

注：著者は必ず全員署名して下さい。

日本医科大学医学会雑誌（和文誌）論文投稿規程

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

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

- *ただし、図・表・写真に関しては、400字に相当し、原稿用紙一枚と数える。
5. 投稿は原稿および図・表・写真ともにオリジナルに加え各3部が必要である。
 6. 所定の論文投稿チェック表・誓約書・著作権委譲書を添付する。
 7. 文章は現代かなづかいに従い、A4判の白紙に横書き（20字×20行の400字）で、上下を約2.5 cmずつ、左右を約3 cmずつあける。外国語の原語綴は行末で切れないようにする。
原稿の構成は、①表紙、②抄録、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、指定期限以内に返却するものとする。校正は脱字、誤植のみとし、原文の変更、削除、挿入は認めない。
14. 投稿原稿は原則として、その印刷に要する実費の全額を著者が負担する。
15. 別刷を必要とする場合は、所要部数を原稿の表紙に明記する。別刷の費用は著者負担とする。ただし、依頼原稿は別刷50部を無料贈呈する。
16. 投稿論文の提出先
〒113-8602 東京都文京区千駄木1丁目1番5号
日本医科大学事務局学事部大学院課内
日医大医会誌編集委員会
(平成22年9月2日)