

日本医科大学医学雑誌

第9巻 2013年4月 第2号

目次

INDEX

- 橘桜だより
鬼も笑わない来年の共存計画 池本 卯典 40
- グラビア
呼吸器疾患における病理形態像解析：
びまん性肺粒状網状影を呈するMicronodular pneumocyte hyperplasia (MNPH) 寺崎 泰弘 他 42
- 定年退職記念講演要旨
It takes all the running you can do, to keep in the same place. 飯野 靖彦 45
耳鳴の治療について 馬場 俊吉 54
内耳免疫反応と内耳免疫傷害疾患：メニエール病モデル動物開発研究 富山 俊一 61
気道へのアプローチ 井上 哲夫 69
日進月歩の乳がん診療 芳賀 駿介 77
臨床から基礎へ：神経内分泌学の魅力 芝崎 保 84
肺の胎生期発生、間質性肺炎、肺気腫 福田 悠 93
未踏の荒野を独り進む21世紀の実験国家日本…その羅針盤、新たな経営科学・政策科学・医科学 長谷川敏彦 101
血液内科30年の歩み 檀 和夫 111
冠動脈疾患の病因と治療の進歩 水野 杏一 120
- 原 著
当院高度救命救急センターにおける高齢者医療の現状 恩田 秀賢 他 129
- 基礎科学から医学・医療を見る
タンパク質へのリガンド結合に関する計算物理・化学的アプローチ 藤崎 弘士 135
- 話 題
てんかん包括診療と迷走神経刺激（VNS）療法 太組 一朗 他 140
- JNMSのページ
Journal of Nippon Medical School Vol. 79, No. 3 Summary 142
Journal of Nippon Medical School Vol. 79, No. 4 Summary 143
- 集会記事
日本医科大学医学会特別講演会講演要旨 144
- 会 報 145



鬼も笑わない来年の共存計画

池本 卯典

日本獣医生命科学大学 学長

《来年の話をするとう鬼が笑う》この諺は子供の頃よく聞かされ、鬼に笑われないよう事の理非を諭された記憶があります。その鬼も絶対笑わない来年の計画が着々と展開しています。それは、ご存知のように日本医科大学基礎科学課程の武蔵境キャンパス移転です。

来年、平成26年4月1日、日本獣医生命科学大学の建つ武蔵境キャンパスに、新丸子校舎にある同一法人日本医科大学医学部基礎科学課程のフレッシュマン120名が加わり、それを迎える7層の新合同教育棟は、今建設の真最中です。

教育組織は個別とはいえ、本学は伝統的な獣医学部と、すでに約8,000名余の卒業生を輩出している応用生命科学部により構成されています。そこに医学部の1年生を加えた3学部のコ存するキャンパスライフが武蔵境で始まることになりました。本学には2校共存の経験が過去にあります。それは日本獣医畜産大学時代における夜間4年制の日本医学技術専門学校と共存した38年間に2,440名の臨床検査技師を全国の病院、臨床検査施設、製薬界および試験研究機関に戦力として供給してきました。従って、2学共存の方程式は多少は分かっていると自画自賛しているところです。とはいえ、日本最初の医学校ならびに獣医学校として創立し、今なお2大学の形を保ち続けている両大学の同一キャンパス共存は、130年の時空を超えた歴史的な出来事といえましょう。なんととも平穩無事に軟着陸を果たさなければなりません。

《カオスの理論によれば、南洋の小島で1匹の蝶が羽ばたくと、2週間後に日本の台風となり得る》しかし、地球上くまなく観測網を張り巡らし、気温、湿度、気圧、風速などを計測し、スーパーコンピューターを用い、世界の英知を結集しても2週間後の台風を正確に予知することは不可能である、と数学者の藤原正彦氏は述べておられます。これを僅かな綻びが大過を引き起こす原因となる戒告として肝に銘じ、教職員の英知を集め、穏やかな共存の永続に努めたいと願っているところです。

さて、昨今の大学を取り巻く社会環境は、18歳人口の激減、経済不況、大学の増設など、780大学（24年度大学一覽）の半数に近い大学で定員割れを生じ、入学定員の削減による対応をはじめ募集法や経営戦略の改革は、今や





大学の年間行事ともいえましょう。幸い、日本医科大学および日本獣医生命科学大学は共に学生募集力は衰えることなく、本年度はむしろ増加傾向でした。いずれにしても、大学環境の悪循環を無視し得る大学として永遠の発展を図りたいと考えているところです。

新内閣の教育再生会議は、学士力の向上、教育制度の見直し、日本の歴史観、高校教育費、いじめと徳育教育、教育委員会制度改革論など、広領域の検討課題を示しています。しかし大学が個別に持つ問題を審議する必要はないでしょうか。例えば、同一法人2大学の統一を阻害するバリア。この問題は大学の中・長期将来計画の策定に大きな問題となることは否めません。

両大学共存の端緒は半世紀も以前、その時代における共存計画も近年の共生志向も行政によって阻害されたようです。『絆』は現代日本の合言葉、確かに大切な言葉といえましょう。一方、古いスウェーデンの戯曲の『絆：Has Band』に、融通の利かない法律が絆を断ち切る話がありました。それはそれとして、来春に迫った両大学共存の舞台は和やかな幕開を願って止みません。

(受付：2013年1月30日)

—グラビアー—

呼吸器疾患における病理形態像解析：

びまん性肺粒状網状影を呈する Micronodular pneumocyte hyperplasia (MNPH)

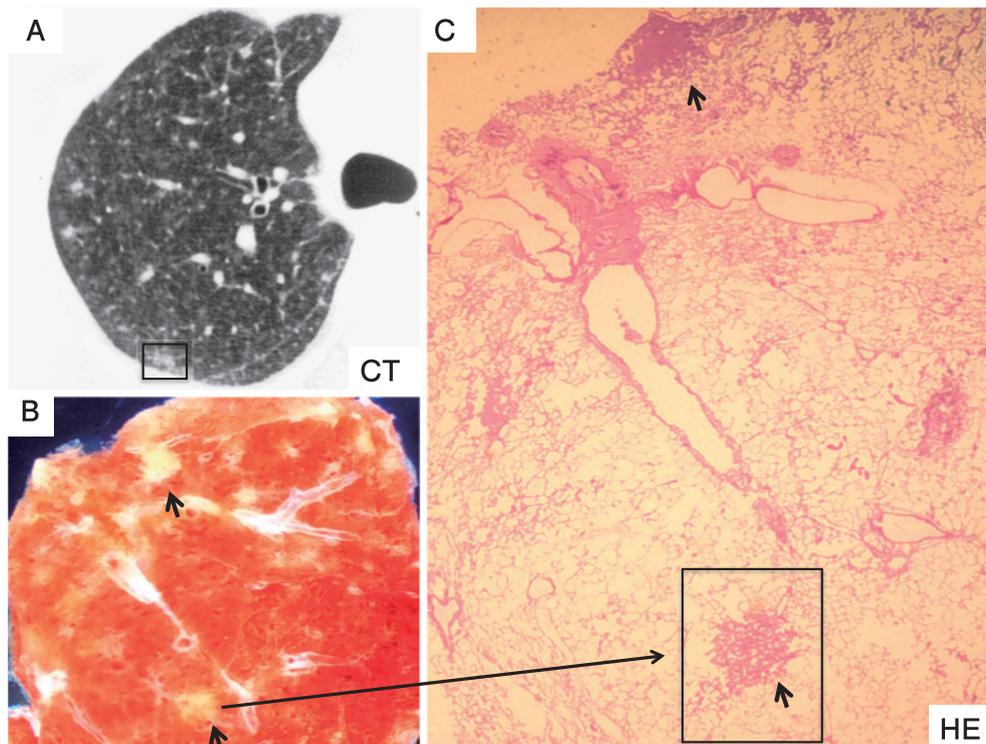
寺崎 泰弘¹ 寺崎 美佳¹ 一門 和也² 竹屋 元裕³ 福田 悠¹¹日本医科大学大学院医学研究科解析人体病理学²熊本大学呼吸器病態学分野³熊本大学大学院細胞病理学分野A Case Report of Multifocal Micronodular Pneumocyte Hyperplasia (MMNPH)
in Sporadic Tuberous Sclerosis (TSC)Yasuhiro Terasaki¹, Mika Terasaki¹, Kazuya Ichikado²,
Motohiro Takeya³ and Yuh Fukuda¹¹Department of Analytic Human Pathology, Nippon Medical School²Department of Respiratory Medicine, Kumamoto University³Department of Cell Pathology, Postgraduate School of Medicine, Kumamoto University

図 1

呼吸器疾患の病態検索では胸部画像異常陰影の検索が重要で、特にびまん性胸部異常陰影においては呼吸機能、ガス交換能力と直結することが多い。近年の胸部高分解能CTでの細かい解析手法は、実態顕微鏡や顕微鏡像との比較解析の積み重ねを基盤とするが、さらに特殊染色、免疫染色、電子顕微鏡解析を併せ、異常陰影検索にはじまるマクロからミクロレベルにわたる病理形態像の解析は呼吸器

疾患の病態理解の重要な柱である。

供覧する症例はびまん性肺粒状網状影がきっかけで組織検索にて Micronodular pneumocyte hyperplasia (MNPH) と診断され、顔や足の爪下の線維腫病変、鼠径部の母斑病変、頭部の脳室下結節病変が明らかとなり、不全型の結節性硬化症の孤発の発症がわかった35歳の女性である。

連絡先：寺崎泰弘 〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5 日本医科大学大学院医学研究科解析人体病理学

E-mail: terasaki@nms.ac.jp

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

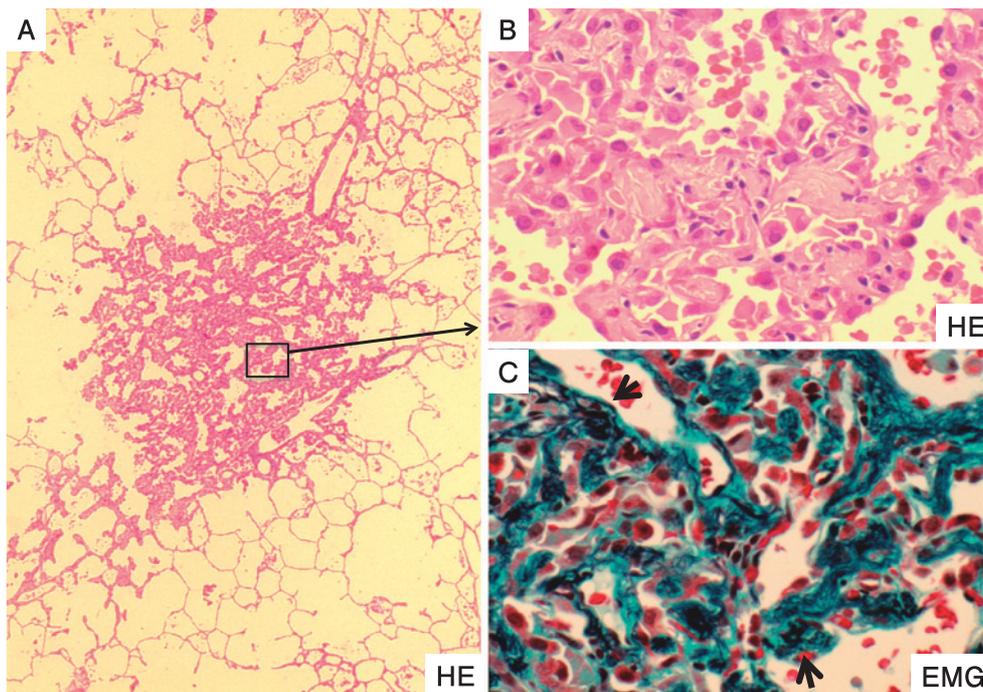


図2

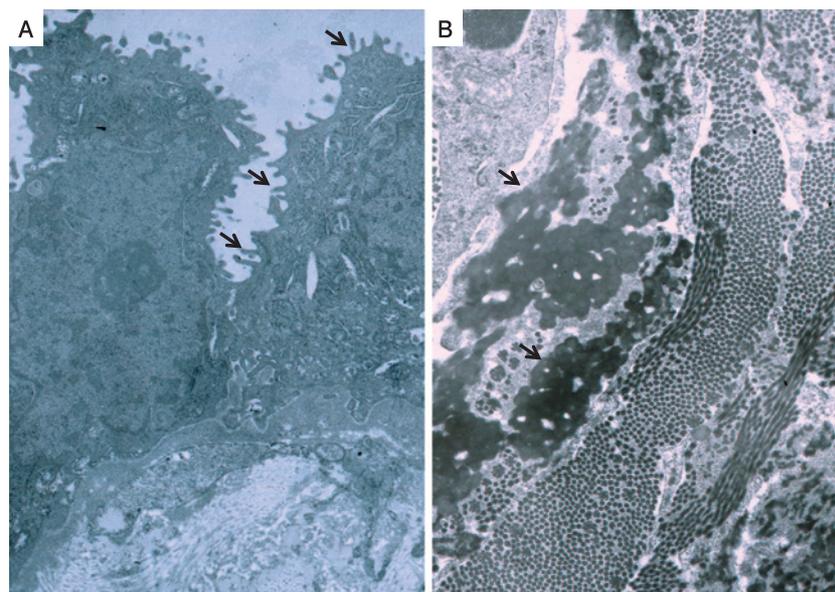


図3

図1 胸部高分解能CTでは胸膜、葉間、小葉中心部付近などに不規則に多発性に径4ミリまでの小結節や網状影が見られる (A)。実体顕微鏡像 (B) やHE染色弱拡大像 (C) でも病変分布は胸膜下、小葉中心部付近などに不規則に多発性の小結節 (矢印) や網状硬化所見が見られる。

図2 小結節は辺縁が比較的明瞭で (A)、軽度の異型を伴う腫大したII型肺胞上皮の増生が主体で、肺胞隔壁は分厚く肥厚し固まって増生している (B)。Elastica Masson-

Goldner (EMG) 染色にて胞隔の骨組みは基本的には保存されたままで、膠原線維と太い弾性線維の著明な増生が見られる (矢印) (C)。

図3 電顕では被覆する上皮は微絨毛が肥厚した基底側まで伸びたII型肺胞上皮の性格を有する (矢印) (A)。タンニン酸二重染色で間質には無構造で成熟した太い弾性線維が増生する (矢印) (B)。

平成 24 年度定年退職教授記念講演会 講演要旨, 主たる研究業績

平成 25 年 3 月 2 日 (土) 13 時~18 時 15 分
会場: 東京ガーデンパレス (2 階) 高千穂
主催: 日本医科大学医学会

- | | | | | |
|----|---|-----------|---|-------|
| 1 | It takes all the running you can do, to keep in the same place. | 教 | 授 | 飯野 靖彦 |
| 2 | 耳鳴の治療について | 教 | 授 | 馬場 俊吉 |
| 3 | 内耳免疫反応と内耳免疫傷害疾患:
メニエール病モデル動物開発研究 | 教 | 授 | 富山 俊一 |
| 4 | 気道へのアプローチ | 教 | 授 | 井上 哲夫 |
| 5 | 日進月歩の乳がん診療 | 大学院教授代行 | | 芳賀 駿介 |
| 6 | 臨床から基礎へ: 神経内分泌学の魅力 | 大 学 院 教 授 | | 芝崎 保 |
| 7 | 肺の胎生期発生, 間質性肺炎, 肺気腫 | 大 学 院 教 授 | | 福田 悠 |
| 8 | 未踏の荒野を独り進む 21 世紀の実験国家日本…
その羅針盤, 新たな経営科学・政策科学・医科学 | 大 学 院 教 授 | | 長谷川敏彦 |
| 9 | 血液内科 30 年の歩み | 大 学 院 教 授 | | 檀 和夫 |
| 10 | 冠動脈疾患の病因と治療の進歩 | 大 学 院 教 授 | | 水野 杏一 |



飯野 靖彦 教授

略 歴

1973 年 3 月	東京医科歯科大学医学部医学科卒業	1980 年 7 月	東京医科歯科大学附属病院第二内科 医員
1973 年 4 月	第 55 回医師国家試験合格	1980 年 8 月	東京医科歯科大学霞ヶ浦分院内科 助手
1973 年 6 月	東京医科歯科大学附属病院 第二内科研修医	1982 年 4 月	東京医科歯科大学附属病院 第二内科 助手
1975 年 4 月	横須賀共済病院内科 医員	1983 年 4 月	東京医科歯科大学附属病院 講師
1976 年 4 月	自治医科大学循環器内科及び 薬理学教室 研究生	1989 年 10 月	日本医科大学付属第一病院 第二内科 助教授
1977 年 7 月	NIH、Visiting Associate として 水電解質研究	1994 年 4 月	日本医科大学付属病院腎臓内科 部長
1978 年 7 月	Harvard 大学 Instructor in Medicine, Peter Bent Brigham 病院 Associate	1998 年 10 月	日本医科大学第二内科 教授
		2013 年 3 月	日本医科大学定年退職

主な専門分野

内科、腎臓病、水電解質代謝、酸塩基平衡、透析医療、移植医療、高血圧、医療政策

所属学会および役員

日本腎臓学会 理事、評議員、広報委員長、
編集幹事
日本透析医学会 評議員

日本移植学会 評議員
日本内科学会
American Society of Nephrology

主催学会

第10回 腎と脂質研究会 (1997)

第38回 日本腎臓学会東部学術大会 (2008)

受賞

日本高血圧学会 最優秀論文賞

厚生大臣功労賞 (移植)

社会活動

HSP (東大医療政策人材養成講座3期生) 卒業
Media Doctor Japan 幹事
WHO ICD-11改訂委員会国際委員
厚労省社会保障審議会専門委員

厚労省医道審議会専門委員
日本臓器移植ネットワーク東日本支部長・理事
東京都特殊疾病対策協議会委員

記念講演会要旨

It takes all the running you can do, to keep in the same place.

飯野 靖彦
内科学（腎臓内科学）

この言葉は、Lewis Carroll の“鏡の国のアリス”の中に出てくる悪い女王 Red Queen が言った言葉である。「その場にとどまるには走り続けなければならない。」Red Queen's hypothesis として遺伝学上重要なこの仮説は、環境変化に遺伝子が順応していかなければ生き残れなかったことを示している。つまり、地球上に出現した種の中で現存するのは0.1%以下であり、99.9%の種は絶滅したのである。生き残った種は絶えず環境に順応するように遺伝子を変えていったと考えられる。これは疾病を考えるうえでも新しい観点となる。その遺伝子変化は少なくとも1万年はかかるといわれている。ここ数百年で起こった地球環境や社会環境（食事や居住）の変化にヒトが順応できるわけではなく、環境に影響されて疾病が起こるのは当然である。塩の取り過ぎによる高血圧、カロリーの過剰による糖尿病、タンパク質過剰による慢性腎臓病（CKD）しかりである。しかし、一度味わった塩の味、油の味、蛋白の味は addiction となり、糖尿病患者さんにくらカローリ制限をするように言っても聞いてくれるわけではない。これは人類進化の長い間に培われた飢餓遺伝子のなせる業である。そこで、多くの生活習慣病を抱えた超高齢化社会でわれわれ医師の戦略はどうあるべきなのであろうか。

答えは“Justice -正義”である。Michael J. Sandel が言うように正義は、社会全体の利益と個人の利益と幸福を共同体として俯瞰的に評価して考えることである。つまり、Bentham の言ったみんなが平等な幸福の最大化（Utilitarian）でもなく、個人を中心にする自由の尊重（Libertarian）でもなく、美德を尊重する共同体主義（Communitarian）的発想が、社会にも医療にも必要になってくる。95歳の意識のない腎不全患者に血液透析をするのが正義なのだろうか！人間には寿命があり、納得して最期を迎えるのが本人にとっても幸せであり、正義ではないだろうか。臓器の病だけを治すのが医師ではない—それは単なる技術者に過ぎない。ヒトとしての総体を治療するのが医師である。六朝時代の陳延之の『小品方』に、上医医国、中医医民、下医医病 = 病を治すのは下医、ヒトを治すのは中医、社会を治すのが上医とある（唐の孫思邈『千金方』巻一「診候」にも上医医国、中医医人、下医医病とある）。金儲けしか考えない一部の病院経営者は医師とは言えないであろう。これからの日本の超高齢化社会の医療には哲学が必須である。

さて、腎臓の進化は生命が海から川へ、さらに川から陸へと環境変化で起こってきた。つまり、浸透圧の高い海水から淡水へ移動するときに、尿を薄くして（希釈尿）体内環境（Claude Bernard のいう細胞外液）を一定にした。さらに水の少ない陸上で体液を一定にするために尿を濃くした（濃縮尿）。つまり、腎臓は生体の内部環境（細胞外液）を一定にする調節器官であり、また腎臓の尿細管がその役割を担っている。

尿細管機能に興味をもったのは酸塩基平衡を研究していた恩師越川昭三先生の“酸塩基平衡の

知識”を読んでからである。さらに、当時最先端の腎臓生理学研究手段であった単離尿細管灌流法について、米国の Dr. Kokko の来日講演で聴いてから、米国への留学を考え始めた。東京大学の講義室で開催されたその講演会には、Dr. Kokko の研究室に留学していた自治医大薬理学教室の今井正先生がいらした。ただちに自治医大の研究室のお世話になり、単離尿細管灌流法を用いてプロスタグランディンの尿細管への作用研究を始めた。その後、単離尿細管灌流法を開発した NIH の Burg 博士のところ留学の機会を得、研究を継続し、さらに Harvard 大学の Brenner 博士のもとでも学ぶ機会を得たことは幸運であった。一貫して尿細管機能や水電解質調節機構に興味を持ち、研究や教育、診療を行ってきた。特に高血圧における Na 代謝はもとより、心不全における低 Na 血症の存在は予後に影響することが近年話題になっている。その成果は平成 24 年の第 109 回日本内科学会総会において教育講演で発表した。

腎不全治療には血液透析、腹膜透析、移植と 3 つの選択肢がある。幸いにも世界ではじめて腎臓移植を行った Harvard 大学関連病院 (Peter Bent Brigham Hospital 現在は Brigham and Women's Hospital) に籍をおくことができたため、留学中から移植医療に興味を持ち勉強できた。帰国後に医科歯科大学の腎移植グループの立ち上げ、さらには日本医大に異動後は、多くの関係者の協力のもと、日本医大第一例目の腎移植を飯田橋第一病院で成功させることができた。さらに症例数の少なかった ABO 不適合腎移植や当時は珍しい SLE 患者への腎移植も日本医大第一病院で施行した。日本の献腎移植に関しては、日本臓器移植ネットワーク発足前からかかわっており、日本臓器移植ネットワークの東日本支部支部長として、また、理事として運営に参画してきた。日本の移植医療がさらなる発展をすることを祈っている。

透析に関しては、伊豆諸島での透析医療にお役に立てたことが印象に残る。はじめは神津島の患者さんの親類が小生の患者さんだったため、神津島の診療所に血液透析室を構築した。このプロジェクトには東京都や神津島役場の協力が重要であった。最初の 2 年間は毎週土曜日に小さな飛行機で調布飛行場から神津島を往復していたのが思い出される。ある時は悪天候の中を木の葉のように揺れる飛行機で神津島まで行った。さらに東京都から八丈島の透析、新島の透析、大島の透析の協力要請があり、日本医大としてそれぞれの島の透析医療に対応をした。特に八丈島では以前の古びた木造の町立病院の一室を改造して血液透析を開始したのが思い出される。その患者さん達と八丈島植物園に遠足に行ったり、海岸でバーベキューをした写真が懐かしい。最初に血液透析導入された患者さん達はすでに八丈島で天寿を全うされている。島の人々の島で最期を迎えたいとの希望が、島の腎不全患者さんに叶えられたことは医療者として幸せである。現在の新しい八丈町立病院の透析室もすでにいっぱいとなっており、今後の対策が必要である。

日本医大の教育に関しては、OSCE 準備の段階から、すでに行われていた女子医大、東京医大、東邦大学などに事務方と見学に行き、日本の医学部では初期の段階で日本医大に OSCE を導入できた。OSCE 実行委員長も長い間務めさせていただき、得難い経験をさせていただいた。厚労省医師国家試験出題委員も 6 年間務めさせていただいた。

日本医大に在籍した平成元年から平成 25 年までの 25 年間は走馬灯のように一瞬で過ぎ去ってしまった。いろいろな経験と新しいチャレンジをする機会が得られ、幸せと感謝の言葉に尽きる。しかし、一生懸命走り続けたが、その場にとどまるのがやっとならぬ気がする。

Red Queen の言葉には続きがある。

If you want to get somewhere else, you must run at least twice as fast as that!

「さらに前に進むには、少なくとも 2 倍の速さで走らなければならない。」

皆さん、これからも一緒に 2 倍の速度で走り続けて、医療を、そして福祉・介護を改革して、よりよい社会にしましょう。

主たる研究業績

英文 (原著)

1. Effects of prostaglandins on Na transport in isolated collecting tubules	Pflugers Arch	1978	373	125-132
2. Control of renal bicarbonate transport	Membr Biochem	1979	2	405-411
3. Effect of parathyroid hormone on bicarbonate absorption by proximal tubules in vitro	Am J Physiol	1979	236	387-391
4. Effect of acid-base status in vivo on bicarbonate transport by rabbit renal tubules in vitro	Jpn J Physiol	1981	31	99-107
5. Effects of catecholamines on electrolyte transport in cortical collecting tubule	J Membr Biol	1981	61	67-73
6. Inhibition of Na Transport by prostacyclin (PGI ₂) in rabbit cortical collecting tubule	Prostaglandins	1981	22	715-721
7. Increased urinary kallikrein-like activity during ADH-induced hyponatremia in rats	Hypertension	1984	6	511-518
8. Effect of vasopressin on Na ⁺ -K ⁺ -ATPase activity in rat cortical collecting duct	Am J Physiol	1987	253	874-879
9. Giant serpentine aneurysm in a long-term hemodialysis patient	Clin Nephrol	1988	30	164-167
10. Effects of mineralocorticoid on kinase activity along the distal nephron segments of the rat	Adv Exp Med Biol	1989	247	181-184
11. Effects of kinin on electrolytes transport and regulation of kinase activity in distal nephron segments of the rat	Adv Exp Med Biol	1989	247	97-104
12. Unilateral renal agenesis associated with various metabolic disorders in three siblings	Nephron	1990	54	86-88
13. Successful treatment of scleromyxedema with plasmapheresis and immunosuppression	J Am Acad Dermatol	1990	22	842-844
14. Improvement of renal function in transplanted kidneys with a new immunosuppressive drug, 15-deoxyspergualin: treatment of chronic rejection	Transplant Proc	1992	24	1381-1382
15. Insertion/deletion polymorphism in intron 16 of the ACE gene and left ventricular hypertrophy in patients with end-stage renal disease	Am J Kidney Dis	1998	32	725-730
16. Effects of "isolating hemodialysis" on prevention of methicillin-resistant Staphylococcus aureus cross-infection in a hemodialysis unit	Clin Nephrol	2000	54	128-133
17. Successful treatment of digoxin intoxication by haemoperfusion with specific columns for beta ₂ -microglobulin-adsorption (Lixelle) in a maintenance haemodialysis patient	Nephrol Dial Transplant	2001	16	3887-3896
18. Hyponatremic-hypertensive syndrome associated with renovascular hypertension: a case report	Circ J	2002	66	297-301
19. Western blotting analysis of the beta-hexosaminidase alpha- and beta-subunits in cultured fibroblasts from cases of various forms of GM2 gangliosidosis	Acta Neurol Scand	2002	105	427-430
20. Decreased cerebral blood flow in renal transplant recipients	Intern Med	2002	41	677-683

- | | | | | |
|--|----------------------|------|-----|---------|
| 21. Interaction between the LDL-receptor gene bearing a novel mutation and a variant in the apolipoprotein A-II promoter: molecular study in a 1135-member familial hypercholesterolemia kindred | J Hum Genet | 2002 | 47 | 656-664 |
| 22. Plasma immunoadsorption therapy for Guillain-Barré syndrome: critical day for initiation | J Nippon Med Sch | 2002 | 69 | 557-563 |
| 23. Apolipoprotein H variant modifies plasma triglyceride phenotype in familial hypercholesterolemia: a molecular study in an eight-generation hyperlipidemic family | J Atheroscler Thromb | 2003 | 10 | 79-84 |
| 24. Hypertriglyceridemia associated with amino acid variation Asn985Tyr of the RP1 gene | J Hum Genet | 2003 | 48 | 305-308 |
| 25. Growth hormone receptor variant (L526I) modifies plasma HDL cholesterol phenotype in familial hypercholesterolemia: intra-familial association study in an eight-generation hyperlipidemic kindred | Am J Med Genet A | 2003 | 121 | 136-140 |
| 26. Acute posterior leukoencephalopathy in a patient with nephrotic syndrome | Clin Exp Nephrol | 2003 | 7 | 63-66 |
| 27. Hypercholesterolemia associated with splice-junction variation of inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 4 (ITIH4) gene | J Hum Genet | 2004 | 49 | 24-28 |
| 28. Renoprotective effect of losartan in comparison to amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension--a report of the Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) study | Hypertens Res | 2004 | 27 | 21-30 |
| 29. Membranous nephropathy complicated by renal cell carcinoma | Clin Exp Nephrol | 2004 | 8 | 59-62 |
| 30. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a patient with Wegener's granulomatosis | Clin Exp Nephrol | 2004 | 8 | 274-278 |
| 31. Association of nucleotide variations in the apolipoprotein B48 receptor gene (APOB48R) with hypercholesterolemia | J Hum Genet | 2005 | 50 | 203-209 |
| 32. New aspects of renal diseases--from urine checkup to kidney diseases--. Importance of early detection and diagnosis for kidney diseases | Intern Med | 2005 | 44 | 388-389 |
| 33. Prophylactic hemodialysis does not prevent contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization in patients with chronic renal insufficiency | Circ J | 2006 | 70 | 553-558 |
| 34. Effect of selective LDL-apheresis in a Fabry patient with recurrent strokes | Eur J Neurol | 2006 | 13 | 429-430 |
| 35. Hyperlipidaemia, lack of sleep and smoking as risk factors for proteinuria among high altitude mountain trekkers | Nephrology (Carlton) | 2006 | 11 | 131-136 |
| 36. Severe thiamine deficiency resulted in Wernicke's encephalopathy in a chronic dialysis patient | Clin Exp Nephrol | 2006 | 10 | 290-293 |
| 37. Effects of selective LDL apheresis on plasma concentrations of ICAM-1, VCAM-1 and P-selectin in diabetic patients with arteriosclerosis obliterans and receiving maintenance hemodialysis | Clin Chim Acta | 2007 | 377 | 198-200 |

- | | | | | |
|--|----------------------|------|-----|-----------|
| 38. Genetic association of low-density lipoprotein receptor-related protein 2 (LRP2) with plasma lipid levels | J Atheroscler Thromb | 2007 | 14 | 310-316 |
| 39. Chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening | Clin Exp Nephrol | 2008 | 12 | 1-8 |
| 40. Special training course for simulated patients who participated in the advanced OSCE at Nippon Medical School | J Nippon Med Sch | 2008 | 75 | 46-47 |
| 41. A case of lupus nephritis with diffuse podocytic infolding into the glomerular basement membrane | Clin Exp Nephrol | 2008 | 12 | 479-484 |
| 42. Invagination and infolding of podocytes in glomerular basement membrane in the cases of primary membranous nephropathy | Clin Exp Nephrol | 2008 | 12 | 440-449 |
| 43. Angiotensin II receptor blockade inhibits acute glomerular injuries with the alteration of receptor expression | Lab Invest | 2009 | 89 | 164-177 |
| 44. Thrombosis in Japanese patients with Fabry disease | J Neurol Sci | 2009 | 283 | 83-85 |
| 45. Maintaining high hemoglobin levels improved the left ventricular mass index and quality of life scores in pre-dialysis Japanese chronic kidney disease patients | Clin Exp Nephrol | 2010 | 14 | 28-35 |
| 46. Microbicidal efficacy of povidone-iodine in a noncontact manner applied to a continuous ambulatory peritoneal dialysis connection system | J Nippon Med Sch | 2010 | 77 | 86-92 |
| 47. Statin attenuates experimental anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis together with the augmentation of alternatively activated macrophages | Am J Pathol | 2010 | 177 | 1143-1154 |
| 48. Methylprednisolone pulse therapy combined with mizoribine following tonsillectomy for immunoglobulin A nephropathy: clinical remission rate, steroid sparing effect, and maintenance of renal function | Clin Exp Nephrol | 2011 | 15 | 73-78 |
| 49. Renal thrombotic microangiopathy associated with chronic humoral graft versus host disease after hematopoietic stem cell transplantation | Pathol Int | 2011 | 61 | 34-41 |
| 50. Two cases of acute renal hemorrhage undergoing maintenance hemodialysis after concurrent administration of cinacalcet | Clin Exp Nephrol | 2011 | 15 | 783-787 |
| 51. The performance evaluation of endotoxin retentive filters in haemodialysis | J Nippon Med Sch | 2011 | 78 | 214-223 |
| 52. A patient with idiopathic cholesterol crystal embolization: effectiveness of early detection and treatment | J Nippon Med Sch | 2011 | 78 | 252-256 |
| 53. Renal thrombotic microangiopathy associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation | Pathol Int | 2011 | 61 | 518-527 |
| 54. Carotid intima-media thickness and cerebral white matter lesions are more advanced in acute ischemic stroke patients with renal dysfunction | Clin Nephrol | 2011 | 76 | 290-295 |
| 55. Positive outcomes of high hemoglobin target in patients with chronic kidney disease not on dialysis: a randomized controlled study | Ther Apher Dial | 2011 | 15 | 431-440 |

- | | | | | |
|---|------------------|------|----|-----------|
| 56. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide as a predictor of heart failure with preserved ejection fraction in hemodialysis patients without fluid overload | Blood Purif | 2012 | 33 | 37-43 |
| 57. A case of monoclonal immunoglobulin G1-lambda deposition associated with membranous feature in a patient with hepatitis C viral infection | Clin Exp Nephrol | 2012 | 16 | 468-472 |
| 58. Involvement of matrix metalloproteinase-2 in the development of renal interstitial fibrosis in mouse obstructive nephropathy | Lab Invest | 2012 | 92 | 1149-1160 |
| 59. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin G3 κ deposits in association with parvovirus B19 infection | Hum Pathol | 2012 | 43 | 2326-2333 |
| 60. High target hemoglobin with erythropoiesis-stimulating agents has advantages in the renal function of non-dialysis chronic kidney disease patients | Ther Apher Dial | 2012 | 16 | 529-540 |



馬 場 俊 吉 教 授

略 歴

- | | | | |
|-------------|-------------------------|-------------|-------------------------|
| 1973 年 8 月 | 日本医科大学卒業 | 1989 年 11 月 | 日本医科大学耳鼻咽喉科学 助教授 |
| 1973 年 10 月 | 第 56 回医師国家試験合格 | 1998 年 7 月 | 日本医科大学千葉北総病院
耳鼻咽喉科部長 |
| 1973 年 11 月 | 日本医科大学研究生入籍
(耳鼻咽喉科学) | 2002 年 10 月 | 日本医科大学耳鼻咽喉科学 診療教授 |
| 1981 年 11 月 | 医学博士 | 2006 年 10 月 | 日本医科大学耳鼻咽喉科学 教授 |
| 1982 年 10 月 | 日本医科大学耳鼻咽喉科学 講師 | 2008 年 4 月 | 日本医科大学千葉北総病院 副院長 |
| 1984 年 8 月 | 伊勢崎市民病院派遣 耳鼻咽喉科医長 | 2013 年 3 月 | 日本医科大学定年退職 |
| 1986 年 10 月 | 日本医科大学耳鼻咽喉科学 講師 | | |

所属学会

日本耳鼻咽喉科学会（評議員、代議委員、専門医）	日本めまい平衡医学会
日本耳鼻咽喉科学会千葉県地方部会	日本頭頸部外科学会
（理事、常任幹事、副部長）	日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会
日本聴覚医学会（評議員、監事）	日本喉頭科学会
日本アレルギー学会（認定専門医）	日本小児耳鼻咽喉科学会
日本耳科学会	日本顔面神経研究会
日本鼻科学会	耳鼻咽喉科臨床会

記念講演会要旨

耳鳴の治療について

馬場 俊吉
耳鼻咽喉科学

はじめに

耳鳴は1度や2度、誰でもが経験したことのある耳症状です。多くの場合、耳鳴りが起こっても数秒から数分で、治まってしまいます。周囲に音源がないにもかかわらず、全く無意味な雑音を自覚する状態を耳鳴といいます。耳鳴を訴えて外来を受診される方は、耳鳴りが長時間あるいは長期間にわたって持続し、耐えられない状態となり来院されます。

耳鳴には、自覚的耳鳴と他覚的耳鳴の二種類があります。自覚的耳鳴は、本人しか聞くことのできない音です。耳鳴の発生機序はいまだに解明されていませんが、自覚的耳鳴を訴える患者の80%以上に何らかの聴覚障害を認めます。他覚的耳鳴は、本人以外の人にもそばによると聞こえますし、オトスコープや聴診器で耳鳴を聞くことができます。他覚的耳鳴の原因は、血管雑音や口腔、耳管周囲の筋の痙攣などで起こります。耳鼻科で扱う耳鳴の多くが、自覚的耳鳴です。

自覚的耳鳴の分類

自覚的耳鳴には、急性耳鳴と慢性耳鳴があります。急性耳鳴は、文字通り突然耳鳴を自覚し、治まらないものです。慢性耳鳴は、急性耳鳴が数ヶ月たっても治まらない状態、何時始まったか分からないが、気が付いたら耳鳴があり気になるというものです。急性耳鳴を起こす疾患は、突発性難聴、メニエール病、外リンパ瘻、急性音響外傷、頭部外傷など急激に聴覚障害を起こす疾患に伴います。

慢性耳鳴は、加齢性難聴などほとんどの聴覚障害で起きてきます。

耳鳴の治療

耳鳴を訴える患者の殆どが自覚的耳鳴で、耳鼻咽喉科を初め脳神経外科、神経内科、心療内科、一般内科、精神神経科、産婦人科など多くの診療科を受診します。従来から耳鳴治療は、薬物を中心とした内科療法が行なわれています。耳鳴に対する薬物効果は、プラセボ効果を含め短期間で30～60%に認めるとされています。しかし、長期成績についての報告はありません。

また、現在のところ耳鳴を完全に消失させる薬物はありません。

薬物療法以外には、雑音を用いた音響療法、心理療法などがあります。

急性耳鳴の治療

急性感音難聴に伴った耳鳴では、原因疾患に対する治療を行ないます。薬物療法が主体となる

急性耳鳴の原因疾患として、突発性難聴、急性感音難聴、低音障害型感音難聴、メニエール病、急性音響外傷、頭部外傷などがあげられます。低音障害型感音難聴、メニエール病をのぞき、突発性難聴に準じた治療を行ないます。突発性難聴に対する治療法は現在の所、副腎皮質ホルモンと血流改善薬を併用した治療が行なわれています。

メニエール病は、めまい発作に蝸牛症状（耳鳴、難聴）が随伴し、めまい発作が治まると蝸牛症状が軽減し、めまい発作を繰り返すうちに難聴が進行し、耳鳴も非可逆的になって行きます。メニエール病の病態は内リンパ水腫であり、内リンパ水腫を軽減する目的で、浸透圧利尿剤である、イソソルビドを使用します。

慢性耳鳴の治療

従来行われていた薬物を中心とした治療は、ほとんどの場合耳鳴に対する説明や薬物の効果など何の説明もなく漫然と薬物が処方され続けることが多かった。患者は、薬剤によって耳鳴が消失するものと考え薬剤を内服するが、耳鳴の消失は得られず患者の不安をつのらせることが多く、診療機関を渡り歩く原因となっています。このような耳鳴への不安や苛立ちを解消するには、薬剤の限界を十分に説明し治療到達目標を立て、目標に応じた薬剤を使用すると必要があります。患者の抱える悩みは複雑で、耳鳴が大きく仕事が手に付かない、睡眠できない、不安で不安でたまらない、耳鳴のために耳が聞こえなくなるのでは、大きな病気の前兆では、死にたいなど様々です。治療の初期には、最も深刻な訴えを目標と定め治療します。深刻な訴えが軽減すれば、耳鳴があっても気にせず日常生活に支障を来すことなく生活を送れることを目標とします。そのためには、心理療法に薬物療法を併用すると効果的です。

耳鳴で睡眠できないことが一番の悩みであれば、睡眠導入剤を用いると解決します。入眠剤を何時まで続けるか、耳鳴がどのような状況になったら薬を中止するかなどあらかじめ話し合っておかないと、漫然と使用し続けることになるので注意が必要です。精神安定剤も耳鳴がどのような状況になった時に、薬を中止するかあらかじめ説明しておく必要があります。耳鳴のためにうつ傾向になる患者もおり、抗うつ剤を使用しますが、薬剤を中止するタイミングを逃さないよう十分な観察が必要です。また、耳鳴患者の多くが高齢者であり、他科からの内服薬（降圧剤、精神安定剤、入眠導入剤など）の情報を聞き、薬剤が重ならないよう十分注意を払う必要があります。

音響療法は、耳鳴が周囲の音でかき消されて、自覚されないことを利用した治療法で、雑音を聴取した後しばらくの時間耳鳴が消失あるいは減弱します。耳鳴の遮蔽効果と後効果を期待する療法がマスカ―療法です。無意味な雑音を、耳鳴が遮蔽される最低音圧で20分から2時間聴取させます。雑音聴取時の遮蔽効果は、100%に認められ、雑音聴取後の後効果は60%にみられます。耳鳴の消失約30%、減弱約30%です。後効果の持続時間は、数分から半日です。

音響療法と心理療法を組み合わせた治療法が、TRT（Tinnitus Retraining Therapy、「耳鳴り順応療法」または「耳鳴り再訓練療法」）療法です。音響療法は、マスカ―療法とは異なり、耳鳴と雑音を一緒に聞くことのできる音量を使い、7時間以上聞かせます。外からの雑音と中からの耳鳴を同時に聞くことで、耳鳴に順応させてゆきます。同時に、「指向性カウンセリング」を施行し、耳鳴を理解させための話し合いを行ないます。治療効果は、治療患者の80%に何らかの耳鳴の改善がみられると報告されています。

まとめ

耳鳴患者の多くは、「年のせい」、「治らない」、「慣れろ」と医師にいわれ、医師や治療に対して不満を抱いているのが現状です。現在、耳鳴を完全に消失できる治療法はありません。従来、耳鳴療法の中心は抗不安薬を用いた耳鳴抑圧療法でした。近年、音響療法と心理療法を組み合わせた TRT 療法が注目を浴び、治療成績が向上してきています。薬物療法においても薬物と心理療法を組み合わせ、治療到達目標をたて必要に応じた治療を選択し、治療を進めることが患者の不満を解消し、治療成績の向上に役立つと考えます。時間をかけゆっくりと病態を説明し加療する必要があり、治療到達目標を患者と話し合い決めておくとう良好な成績が得られると思います。

主たる研究業績

欧文

1. A study of cases with disappearance of the waves in the auditory brain stem response	Arch Otorhinolaryngol	1980	226	251-258
2. Evaluation of the brain-stem function by the auditory brain-stem response and the caloric vestibular reaction in comatose patient	Arch Otorhinolaryngol	1983	238	33-43
3. Relationship between auditory brainstem response abnormalities and pure-tone audiometry "New Dimensions in Otorhinolaryngol	Excepta Medica (Myers E.N.ed)	1985	2	126-127
4. Pure-tone audiometry of patients with auditory brainstem response abnormalities	ORL	1986	48	326-331
5. Relationship between auditory brainstem response waveform and head size	ORL	1991	53	94-99
6. Electrocochleographic analysis of the suppression of tinnitus by electrical promontory stimulation	Audiol	1997	36	147-154
7. Acquired and congenital cholesteatoma: Determination of tumor necrosis factor-alpha, intercellular adhesion molecule-1, interleukin-1-alpha and lymphocyte functional antigen-1 in the inflammatory process	ORL	2000	62	257-265
8. Is the pathology of horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo really localized in the horizontal semicircular canal?	Acta Otolaryngol	2001	121	930-934
9. Induction of apoptotic pathway in the vestibule of cisplatin (CDDP)-treated guinea pigs	Anticancer Research	2001	21	3929-3932
10. A case of ectopic parathyroid gland hyperplasia in the pyriform sinus	Arch Otolaryngol Head Neck Surg	2002	128	71-74
11. Carboplatin induces less apoptosis in the cochlea of guinea pigs than cisplatin	Chemotherapy	2002	48	82-87
12. Nuclear-factor kappa B (NF-kB)-inducible nitric oxide synthase (iNOS/NOS II) pathway damages the stria vascularis in the cisplatin-treated mice	Journal of anticancer research	2002	22	4081-4086
13. Expression of caspase-activated deoxyribonuclease (CAD) and caspase 3 (CPP32) in the cochlea of cisplatin (CDDP)-treated guinea pigs	Auris Nasus Larynx	2003	30	219-225
14. Subjective evaluation and overall satisfaction after tympanoplasty for chronic simple suppurative otitis media	J Nippon Med Sch	2004	71	17-24
15. A comparative study on the observation of spontaneous nystagmus with frenzel glasses and an infrared CCD camera	J Nippon Med Sch	2004	71	25-29
16. Congenital malformation of the middle ear with an intact external ear: A review of 38 cases	ORL	2004	66	47-49
17. Significance of preserving the posterior branch of the great auricular nerve in parotidectomy	J Nippon Med Sch	2004	71	323-327
18. Subjective evaluation of post-tympanoplasty hearing in relation to the pure tone threshold	Auris Nasus Larynx	2004	31	347-351

和文

1. Masker による耳鳴の治療効果について	耳展	1981	24	407-412
2. 昏睡患者の脳幹機能と予後—聴性脳幹反応と温度眼振反応を指標として—	日耳鼻	1981	84	1542-1553
3. 聴性脳幹反応と頭蓋内圧	耳鼻臨床	1983	76	3241-3248
4. Band Noise Masker による耳鳴の治療	耳鼻と臨床	1984	30	571-576
5. 昏睡患者の脳波と聴性脳幹反応—聴性脳幹反応による脳死の判定—	BRAIN and NERVE	1984	36	595-600
6. 昏睡患者聴性脳幹反応の I - V 波間潜時	耳鼻と臨床	1988	34	1182-1187
7. 昏睡患者聴性脳幹反応の経時的観察	耳鼻臨床	1988	81	1135-1141
8. Dead on arrival 症例の聴性脳幹反応	脳神経	1989	41	737-741
9. 聴性脳幹反応と体温の関係	耳鼻	1991	37	1117-1122
10. 突発性難聴予後の検討	耳喉頭頸	1992	64	277-281
11. 予後からみた突発性難聴	Audiology Japan	1998	41	107-111

著書

専門のお医者さんが語る Q & A めまい・耳鳴り	保健同人社	1995
---------------------------	-------	------



富 山 俊 一 教 授

略 歴

- | | | | |
|----------|--|----------|---|
| 1972年3月 | 和歌山県立医科大学医学部 卒業 | 1984年8月 | 米国 San Diego VA medical center
California 大学 San Diego 校
(UCSD) 耳鼻咽喉科頭頸部外科 留学
Research Surgeon |
| 1972年5月 | 第53回医師国家試験合格 | 1986年9月 | 群馬県伊勢崎市立病院
耳鼻咽喉科 医長 |
| 1972年5月 | 和歌山県立医科大学付属病院 研修医 | 1986年10月 | 日本医科大学 耳鼻咽喉科 講師 |
| 1974年4月 | 和歌山県立医科大学
耳鼻咽喉科 助手 | 1990年4月 | 日本医科大学 耳鼻咽喉科 助教授 |
| 1976年4月 | 京都大学結核胸部疾患研究所病理部
医員 | 1999年4月 | 日本医科大学多摩永山病院
耳鼻咽喉科 助教授 |
| 1978年4月 | 和歌山県立医科大学
耳鼻咽喉科 助手 | 2001年4月 | 日本医科大学多摩永山病院
耳鼻咽喉科 部長 |
| 1980年1月 | 日本医科大学 耳鼻咽喉科 助手 | 2002年4月 | 日本医科大学耳鼻咽喉科 教授 |
| 1981年4月 | 医学博士 (日本医科大学) | 2013年3月 | 日本医科大学定年退職 |
| 1982年10月 | 日本医科大学 耳鼻咽喉科 講師 | | |
| 1983年4月 | 群馬県伊勢崎市立病院
耳鼻咽喉科 医長
日本医科大学 耳鼻咽喉科
派遣講師 | | |

主な専門分野

頭頸部腫瘍、内耳免疫傷害疾患

所属学会（資格）と役員等

日本耳鼻咽喉科学会（評議員）（専門医）	日本耳科学会
日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会（評議員）	日本平衡神経科学会
日本喉頭科学会（評議員）	日本頭頸部外科学会
日本気管食道科学会	

記念講演会要旨

内耳免疫反応と内耳免疫傷害疾患
メニエール病モデル動物開発研究

富山 俊一

耳鼻咽喉科学

私の卒業した当時の和歌山医科大学耳鼻咽喉科主任教授は奥田 稔先生で、アレルギー性鼻炎診断治療の日本のパイオニアであった。さらに、頭頸部腫瘍治療においても厚生省癌治療班研究の主要な一員も務められていた。その双方を学ぶうちに、癌の免疫現象に興味を持った。奥田先生はご友人の千葉大学多田富雄教授の研究室を薦めて下さったが、経済的理由でお断りしたら、多田教授は京都大学胸部疾患研究所病理部の森川 茂講師（島根医科大学病理学教授）をご紹介して下さいました。2年間、細胞性免疫学を学び、さらに予期しなかった学位研究も終えることもできた。その後、朝鮮出血熱を患い、瀕死の重傷に陥ったが奇跡的に回復した。奥田先生の日本医科大学教授赴任の翌年1980年から私も日本医科大学に勤務させていただくことになった。1984年内耳免疫学研究の留学を勧められ、全く予期しなかった未知の内容で、大変躊躇したが、思い切って飛び込んだ。当時、内耳には独自の免疫応答機構が実在するかどうか、論議の話題であった。留学先のJP Harris先生は世界で初めて内耳に抗原を注入して内耳免疫反応の実在を証明した方であった。そこで内耳免疫反応における内リンパ嚢機能の研究課題に取り組んだ。半年後に完成した論文（内容は内リンパ嚢喪失で内耳免疫反応は停止する）は無修正でLaryngoscopeに受理された。この結果、内耳は全身の血液免疫組織や脳脊髄液免疫組織とは異なる独自の免疫系を装備して内耳に侵入する抗原性物質の処理から抗体産生までの免疫応答を遂行しえると同時に内リンパ嚢が内耳での免疫応答の中核的機能を果たしていることが明確になった。従って、内耳免疫防御作用の一方で内耳免疫傷害作用が内耳疾患に発展する可能性を示唆した。この成果は米国Mosby社のOtolaryngology Head Neck Surgery第2版1993年（1986年創刊）に掲載された。帰国3年後、若手医師の学位研究指導を依頼され、内耳免疫傷害疾患の研究が始まった。まずメニエール病モデル動物の開発研究を行った。今から150年前、当時のめまいの原因はすべて脳充血によるとされていたが、1861年フランス聾啞研究所長のProsper Meniereが61歳の時、初めて内耳障害によって発症する例もあることを報告した。しかし、その説は受け入れられず、翌年他界した。6年後ハンガリーのAdam Politzer（後にウイーン大学教授）が同様の発表を行い、この種のめまいをメニエール病と提唱した。今日もメニエール病は病因不明とされ、本邦では難病対策対象疾患として扱われている。メニエール病の発症機序については日本のバイブル的教科書「新耳鼻咽喉科学」、切替一郎、野村恭也編集、南山堂、第8版1989年によると多くの仮説候補があげられ、結論的には自律神経系の機能異常を基調とした迷路血管の機能失調説失調説と一般的に考えられているとしている。メニエール病の臨床特徴は繰り返すめまい発作、変動しながら聴力の悪化進行、ステロイド治療有効1割以上と、内リンパ水腫形成である。メニエール病モデル動物開発研究の

歴史は1960年代から始まっている。1965年にハーバード大学のKimura RSとSchucknecht HFらは内リンパ嚢削除動物を作成して、進行性持続性の内リンパ水腫モデルを開発した。このモデルではめまい発作を起こさなかった。水腫の増大とともに聴力は悪化進行したが、変動性ではなかった。このモデルはめまい発作間欠期内リンパ水腫モデルとして今日でも頻用されている。1970年代には免疫傷害モデル研究も散見されるが、内リンパ水腫、変動する難聴、めまい発作の3拍子そろったモデル動物開発は成功していなかった。米国留学して内耳免疫反応と内リンパ嚢の重要な働きを解明した結果、内耳の免疫反応は免疫防御作用として機能する一方で、過激な免疫防御作用は免疫組織傷害の原因となり、難聴やめまい症状を引き起こす内耳疾患の発症に発展すると推察された。そこで、メニエール病のモデル開発に取り組んだ。方法は病原性微生物に対する抗原抗体反応が内リンパ嚢で惹起したと仮定して実験を組んだ。病原性微生物の代用として異物蛋白抗原(KLH)を用いた。まずこの抗原を認識させるべく全身皮下に感作して血清抗KLH抗体価を上昇させた。次いで内リンパ嚢(右耳)にKLH抗原を注入して内リンパ嚢に二次的免疫反応を惹起させた。内リンパ嚢への抗原刺激前後の聴力、温度眼振反応を経時的变化、めまい発作発現の時間、持続時間の計測、外リンパ液抗KLH抗体価の経時的变化、内耳形態—特に内リンパ水腫、内リンパ嚢の炎症細胞浸潤の経時的变化の観察を行った。内リンパ嚢には急性炎症細胞が浸潤し、1日でピークに達し、1~3週間で収束したが、20~30週経過後も70%の実験群は明らかな炎症細胞浸潤を持続した。一部の実験群の内リンパ嚢組織の線維化をみた。内リンパ水腫の形成は内リンパ嚢二次抗原刺激後早くも3時間後には始まり、12時間後には実験群の100%に観察された。2日目にはピークに達し、その後退縮傾向にあった。1ヶ月くらい経過した頃から再び内リンパ水腫の形成進行が観察され、20~30週後での球形嚢や蝸牛内リンパ水腫形成を60~70%の実験群に観察した。めまい発作は人と同じく刺激性眼振に続いて麻痺性眼振の発現を認めた。刺激性眼振は10匹中7匹(70%)に発現し、平均開始時間は 14.6 ± 3.1 時間、持続時間は平均 4.4 ± 6.5 時間であった。麻痺性眼振の発現率は10匹中10匹(100%)で平均発現開始時間は 21.6 ± 7.6 時間、持続時間は平均 41.8 ± 18.1 時間であった。聴力についても変動性難聴を認めた。聴性脳幹反応による聴力検査では内リンパ嚢二次抗原刺激後3日後の平均聴力レベルは刺激前と比較して有意に上昇し、10日後に回復した。渦電図による聴力検査でも2日目に平均活動電位が有意に上昇し、1週間後には正常回復した。このモデルでは外リンパ抗KLH抗体価と内リンパ水腫の大きさ、温度眼振反応における抑制率、自発眼振の発現率、聴力レベル閾値とに有意に関係していることから、形態的機能的障害の程度と内耳免疫反応の程度とは相関すると言える。結論、われわれは常に様々な病原微生物や異物抗原に暴露(感作)されて、これら異物に対する抗体を産生する。これらの異物が内リンパ嚢に侵入すると内リンパ嚢での二次的免疫反応を惹起して免疫防御作用を発揮するが、その免疫反応の程度に応じためまい、変動する感音難聴、温度眼振抑制を誘導すると推測される。この研究成果は最後の論文投稿の翌年、WILLIAMS & WILKINS社15版,1996年(1906年創刊)のOtorhinolaryngology Head & Neck Surgeryに掲載された。さらに2年後にはMosby社 Otolaryngology Head Neck Surgery 第3版,1998年(1986年創刊)にも掲載された。内耳が認識する抗原蛋白が自己蛋白であれば、その局所で繰り返し内耳免疫反応を惹起して、進行性内耳組織傷害の結果、その局所組織は崩壊し、その部位の機能喪失につながる。古くから全身性自己免疫疾患に伴う感音難聴についてはよく知られている。1979年、全身性自己免疫病を併発しない原因不明の両側性進行性感音難聴で免疫

抑制剤治療の奏功する一群が見いだされ、後日めまい症状も伴うことから全身性自己免疫病とは異なる内耳特異的自己免疫性障害と考えられる内耳自己免疫病が提唱された。1994年には内耳蛋白をコードする COCH 遺伝子が発見された。その遺伝子アミノ酸残基配列は哺乳類間で約90%の高率な相同性が判明し、さらに内耳構成蛋白の70%はCOCH遺伝子由来であり、残りの30%が全身共通蛋白から構成されていることも判明した。その結果、自己免疫性難聴には内耳特異的な内耳自己免疫病と全身性の内耳非特異的自己免疫性難聴に大別される。内耳特異的な内耳自己免疫病の病状は多様性で原因不明の内耳疾患と病状が一時的に類似する。内耳自己免疫病は健康保険未掲載疾患のため、類似する内耳疾患名（突発性難聴、メニエール病、特発性両側性感音難聴、遅発性内リンパ水腫、急性低音障害型感音難聴）で治療されているが、再発進行遷延性疾患のため、再発後難治性として多数例が放置されている。われわれは内耳自己抗体をウエスタンブロット法で同定し、内耳自己免疫病の診断治療を行ってきた。難治性難聴、めまい症例として紹介された約90%の救済に成功している。耳鼻咽喉科医の内耳免疫傷害疾患に対する意識変革を強く願うものである。

主たる研究業績

英文 (原著)

1. Studies on delayed hypersensitivity in mice. T-cell dependency of the response: T-cell; Limiting cells in induction of delayed footpad reaction	ShimaneJ Med Sci	1977	1	23-34
2. Thymectomy in mice: Technical improvement and considerations of a successful surgical procedure	ShimaneJ Med Sci	1979	3	119-122
3. Use of phytohemagglutinin in the treatment of maxillary cancer	Arch Otolaryngol	1980	22	127-134
4. Diagnostic standards for occupational nasal allergy	Rhinology	1982	20	13-19
5. The endolymphatic sac: its importance in the inner ear immune responses	Laryngoscope	1986	96	685-691
6. The role of the endolymphatic sac in inner ear immunity	Acta Oto-laryngol (Stockh)	1989	107	202-209
7. Experimental immune system of the inner ear	ORL	1989	49	225-233
8. Elevation of inner ear antibody levels following direct antigen challenge of the endolymphatic sac	ActaOto-laryngol (Stockh)	1989	107	202-209
9. Antigen-specific immune response in the inner ear	Ann Oto Rhinol Laryngol	1989	98	447-450
10. The immuno-function of endolymphatic sac in the inner ear immune response and endolymphatic hydrops following endolymphatic sac immune response	Otol Jpn	1991	1 (suppl)	31-39
11. Capillary permeability of the stria vascularis in experimental hydrops; comparison between Kimura's model and immunologically induced model	J Clin Electron Microscopy	1991	24	832-833
12. Inner ear damage by local immune response of the endolymphatic sac in the guinea pig	Acta Oto-laryngol (Stockh)	1991	481 (suppl)	176-178
13. Vestibular disorder following immune response of the endolymphatic sac	Ann Oto Rhinol Laryngol	1992	157 (suppl)	447-450
14. The development of endolymphatic hydrops following local immune response in guinea pigs	Acta Oto-laryngol (Stockh)	1992	112	470-478
15. Immunological pathogenesis of endolymphatic hydrops and its relation to Meniere's disease	Scanning microscopy	1993	7	907-920
16. The dose and duration of effect of Levocabastine, a new topical H1 antagonist, on nasal provocation reaction to allergen	Am J Rhinology	1993	7	85-88
17. Immunological approach to Meniere's disease: Vestibular immune injury following immune reaction of the endolymphatic sac	ORL	1994	56	11-18
18. Cell proliferation in the endolymphatic sac in situ afterinner ear immunostimulation	Acta Oto-laryngol (Stockh)	1995	115	396-399
19. Fluctuating hearing loss following immune reaction of the endolymphatic sac of guinea pigs	ORL	1995	57	122-128
20. Distribution of endothelin-1 like activity in the endolymphatic sac of normal guinea pigs	Acta Oto-laryngol (Stockh)	1995	115	400-404

21. Inner ear autoantibodies in patients with sensorineural hearing loss	Acta Oto-laryngol (Stockh)	1995	519 (suppl)	176-177
22. Vascular permeability of the stria vascularis and morphological of the endolymphatic sac in two types of experimental endolymphatic hydrops	Ann Oto Rhinol Laryngol	1995	104	210-217
23. Distribution of endothelin-1 like activity in the vestibule of normal guinea pigs	ORL	1995	58	4-8
24. Regeneration of the damaged endolymphatic sac Epithelium	Laryngoscope	1996	106	619-623
25. Distribution of endothelin-1 like activity in the cochlea of normal guinea pig	Acta Oto-laryngol (Stockh)	1997	117	41-45
26. Preliminary study of the role of endothelin-1 in the homeostasis of the inner ear	Acta Oto-laryngol (Stockh)	1997	528 (suppl)	10-14
27. Experimental autoimmune labyrinthitis induced by cell-mediated immunity	Acta Oto-laryngol (Stockh)	1997	119	665-670
28. Th1 : mediator lymphocytes in experimental autoimmune labyrinthitis	Acta Oto-laryngol (Stockh)	1997	121	673-678
29. Intercellular adhesion molecule-1 expression in the inner ear of rats following secondary immune reaction in the endolymphatic sac	Acta Oto-laryngol (Stockh)	1998	539 (suppl)	5-12
30. A macrolide antibiotic, Roxithromycin, inhibits the growth of nasal polyp fibroblasts	Am J Rhinol	1999	13	267-272
31. Detection of single-stranded DNA in the hydropic vestibule after the direct injection of antigen into the endolymphatic sac of guinea pigs	Neuroscience Letters	2000	293	57-60
32. Passive transfer of experimental autoimmune Labyrinthitis	Audiol Neurootol	2000	5	292-299
33. Expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS/NOS II) in the Cochlea following immune response in the endolymphatic sac of guinea pigs	ORL	2001	63	155-159
34. Expression inducible nitric oxide synthase in the cochlear following immune response in the endolymphatic sac of guinea pig	ORL	2001	73	164-167
35. Expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS/NOS II) in the hydropic vestibule after injection of keyhole limpet hemocyanin into the endolymphatic sac of guinea pigs	J Vestibul Res	2001	11	67-71
36. Apoptosis in the hydrops cochlea of guinea pigs following immune reaction of the endolymphatic sac : immunohistochemical analysis	Eur Arch Otorhinolaryngol	2002	259	26-30
37. Assesment of molecular size of autoantigens in fractions of inner ear proteins eluted on the mini whole gel eluter	Acta Oto-laryngol (Stockh)	2002	122	692-697
38. Expression of caspase-activated deoxyribonuclease (CAD) and caspase 3 (CPP32) in the hydropic cochlea of guinea pigs-second report	Eur Arch Otorhinolaryngol	2002	259	257-261
39. Interferon- γ expression in the inner ear of rats following secondary immune reaction in the endolymphatic sac	Acta Oto-laryngol (Stockh)	2002	553 (suppl)	6-12
40. Expression of cochlin in the vestibular organ of rats	ORL	2005	67	252-258
41. Bilateral progressive hearing loss and vestibular dysfunction with inner ear antibodies	Auris Nasus Larynx	2009	37	223-228

(英文分担著書)

- | | | | |
|---|--|------|-----------|
| 1. Immunology/virology of Meniere's disease | Meniere's disease
Kugler pub | 1999 | pp125-138 |
| 2. An animal model for autoimmune inner ear disease | New frontiers in
Immunology
Kugler pub | 2000 | pp103-111 |

(和文原著)

- | | | | | |
|---|-----------|------|----|-----------|
| 1. 同系可移植性腫瘍に対する移植早期における宿主防御能の定量化と防御能に影響する諸因子について (学位論文) | 日医大誌 | 1980 | 47 | 651-662 |
| 2. 凍結手術による癌特異的免疫療法の可能性 | 耳鼻免疫アレルギー | 1984 | 2 | 34-44 |
| 3. 内リンパ嚢局所免疫モルモットの前庭機能障害について (野中学 学位論文) | 日耳鼻 | 1991 | 94 | 1748-1775 |
| 4. 内リンパ嚢局所免疫反応動物の蝸電図 (池園哲郎 学位論文) | 日耳鼻 | 1992 | 95 | 809-816 |
| 5. 内リンパ嚢局所免疫反応による内耳障害-聴性脳幹反応への影響 (後藤裕一 学位論文) | 日耳鼻 | 1992 | 95 | 963-968 |
| 6. モルモット内リンパ嚢局所免疫反応による基底膜構成成分の変化 (北南和彦 学位論文) | 日耳鼻 | 1994 | 97 | 226-232 |
| 7. 内リンパ嚢局所免疫動物におけるフリーラルカルの関与について (木下俊之 学位論文) | 日耳鼻 | 1994 | 97 | 1608-1612 |
| 8. 実験的自己免疫性迷路炎モデル: 内耳抗体標的組織の免疫組織化学的検討 | Otol Jpn | 2003 | 13 | 180-184 |
| 9. 実験的耳自己免疫性迷路炎: 内耳粗抗原感作による内耳抗体臓器特異性 | Otol Jpn | 2004 | 14 | 61-65 |
| 10. プロテオーム解析に基づく内耳特異的蛋白抗原の分離回収 | Otol Jpn | 2008 | 18 | 105-112 |
| 11. 内耳自己免疫病: 初期病状の多様性 | 耳鼻免疫アレルギー | 2009 | 27 | 305-311 |
| 12. ステロイド反応性内耳自己免疫病に対する小用量免疫抑制剤治療効果 | Otol Jpn | 2009 | 21 | 777-783 |
| 13. ステロイド抵抗性内耳自己免疫病 95 症例の 2 年治療成績 | Otol Jpn | 2012 | 22 | 251-258 |



井上 哲夫 教授

略 歴

1973年8月	日本医科大学卒業	1985年9月	英国留学
1973年10月	第56回医師国家試験合格		Research Fellow
1973年11月	日本医科大学 研究生 (麻醉科学、付属病院勤務)		Research Department of Anaesthetics The Royal College of Surgeons of England
1974年7月	日本医科大学 医員助手(麻醉科学)	1986年10月	日本医科大学付属病院麻醉科 部長
1978年3月	麻醉科標榜医	1993年10月	日本医科大学千葉北総病院麻醉科 部長
1978年9月	日本医科大学付属病院麻醉科 医局長	1994年1月	日本医科大学 教授(麻醉科学)
1980年5月	医学博士(日本医科大学)	2007年4月	日本医科大学千葉北総病院 副院長
1981年4月	日本医科大学 講師(麻醉科学)	2012年4月	日本医科大学千葉北総病院 院長
1984年10月	日本医科大学 助教授(麻醉科学)	2013年3月	日本医科大学定年退職

主な専門分野

硬膜外麻酔、人工呼吸法、高頻度換気、気道管理

学会役員、資格等

日本麻酔科学会（代議員、指導医）	日本心臓血管麻酔学会（理事）
日本呼吸療法医学会（事務局長、理事、評議員、 呼吸療法専門医）	日本ペインクリニック学会（専門医）
日本麻酔・薬理学会（理事、監事、評議員）	日本ペインクリニック学会東京地方会（評議員）
	硬膜外麻酔研究会（理事、第11回総会会長）

委嘱（除・県・地域）

日本医師会医師賠償責任保険調査委員
高知医科大学非常勤講師
国際標準化機構（ISO/TC121）国内対策委員、SC2委員長
Reviewer, Critical Care Medicine

記念講演会要旨

気道へのアプローチ

井上 哲夫

麻酔科学

1. はじめに

麻酔ではその手技によらず、気道を確保し、適正な換気・酸素化を維持することが第一義的な目標である。使用する薬物や機器類、モニタリングの手法や手技などが時代を経て目覚ましい進歩・変遷を遂げてきた一方で、気道へのアプローチの基本手法にはあまり大きな変化はみられていない。気道確保には、ラリンジアルマスク (LMA) の登場は画期的であったものの、依然として気管挿管が最も安全・確実な方法であり、人工換気には現在も間欠的陽圧換気法 (IPPV) が主流である。麻酔科医は、基本手法に熟練・精通するとともに、なお手術手技の変遷・多様化に伴い、また日常的な症例でも従来手法が不可能、不適切、ないし困難な状況に遭遇する可能性を常に念頭に置く必要がある。プロのエアウェイマネジャーとして、気道へのアプローチ法の選択肢を広げておくこと、特殊な状況に対処するためのストラテジーを構築しておくことが求められる。麻酔科医として臨床業務ひとすじに過ごしてきたが、以下述べる特殊な人工換気法の臨床応用や通常手技に替わる気管挿管法の模索をテーマに、こうした面でのリサーチの一端を担えたように思っている。

2. 高頻度ジェット換気 (High Frequency Jet Ventilation, HFJV) の麻酔への応用

通常の IPPV の 3～4 倍の呼吸数で行う機械換気を高頻度換気 (HFV) といい、HFJV のほか、高頻度陽圧換気 (HFPPV) や高頻度振動換気 (HFOV) などいくつかの種類がある。各法とも 1980 年前後の一時期、内外で盛んに臨床研究が行われた。IPPV に比べ、一回換気量がきわめて少なく、気道内圧が低く抑えられるため、当初、① IPPV による循環抑制効果の軽減、② 肺損傷の軽減、③ ガス交換能の改善、および④ 特殊手技時での適応が期待された。しかし、重症肺疾患の治療面への応用においては、①～③の条件を同時に満たす可能性についてはほぼ否定的な趨勢であった。一方、④の目的での使用については、多くの成功例とともに適応の拡大が期待できることが判ってきた。HFJV は、高圧 (0.5～3.0 気圧) のガス源より圧調整弁と開閉弁を介し、吸気として細いカニューラ (16～18G) よりジェット気流を頻回 (100～200 回/分) に気道内に送り込み、呼気は受動的に排出させる換気法である。西邑信男教授のもと、いち早く専用のベンチレータを入手し、わが国での臨床応用の先駆けとなることができた。本法には、ジェット気流を噴射するノズル付近のガスが引き込まれて吸入される効果 (drag effect, air entrainment) があり、気道との接続法に多くのバリエーションが可能であるといった他の HFV にはない特徴がある。

気道内にジェットノズルが誘導でき、気道が呼気の排出が可能なように解放されていれば気管チューブの挿入は必須ではない。手術中の換気法として、喉頭、気管、気管支手術や気管支鏡の使用時に応用できるほか、胸腔内手術での分離肺換気 (DLV、ILV) 時の患側肺換気に、また標的臓器の呼吸性の動きの抑制目的などでの応用が考えられた。また救急状況では、気管挿管困難時に輪状甲状膜穿刺を施行した場合の換気法 (PTTJV) として、また高度のエアリークのため IPPV で有効換気ができない場合への応用なども想定された。実際、耳鼻咽喉科 (喉頭微細術)、胸部外科 (肺手術、管状肺葉切除、縦隔手術、大動脈手術)、消化器外科 (食道手術)、泌尿器科 (ESWL) の手術での応用を試み、好結果を得たほか、治療面では、エアリーク疾患での成功例や重症肺疾患での不成功例などを経験した。正常肺では、低気道内圧での換気は良好に維持でき、自発呼吸があってもこれを妨害せず、むしろ鎮静的な効果があり、喀痰の排泄を促進するほか、循環系の諸計測値の呼吸性変動を抑えられることも判明した。しかし、解剖学的死腔量を下回る換気量でのガス交換機序や、循環系諸値の計測時にみられる独特な微小変化の意義、気道内圧や呼吸ガス組成のモニタリング手技、さらに鎮静効果の機序など scientific に究明すべき課題が残ったままであった。これらは、現在でも多くが未解決のままであり、今後も継続したりサーチが望まれる。

3. 困難気道 (Difficult Airway, DA) の予測や対策

従来法による気道確保が明らかに困難ないし不可能と予測できた状況との遭遇が研究のきっかけとなった。1980年代後半から、付属病院の救命救急センターで急性期を乗り切った広範(顔面から頸部、胸部までを含む)熱傷患者の瘢痕拘縮を修復・再建するための形成外科手術が急増した。この患者群は、開口や頭頸部の可動性が著しく制限され、顔面の変形も強度で従来手技によるマスク換気や気管挿管はきわめて困難であった。患者一人あたり平均年間数回の手術が行われたが、各手術のたびに気道確保に難渋し、代替手法の試行錯誤が繰り返された。またほとんどの症例で、重度の精神的な問題をかかえる状況にあり、意識下挿管が多くなるため、そのICにも苦慮することも多くあった。こうした経験を踏まえ、帰納的に気管挿管のためのガイドラインを導き作成するにいたった。気道評価に開口度と頭部の後屈度を指標とした基準を設け、これをもとに挿管にいたるまでの手技の進め方を示したものであるが、世界的に著名な米国麻酔科学会 (ASA) による「DA管理のための実践ガイドライン」とほぼ発表時期を同じくしていたことはわれわれの誇りとするところである。現在ASAガイドラインのほか、日本以外のG7の各国でDA遭遇時に気管挿管にいたるための手順を示すアルゴリズムやガイドラインが発表されている。その概要は「事前の気道評価でDAが予測される場合、自発呼吸を温存し、気道を麻酔状態におかず挿管手技を進める。予測されない場合で麻酔導入後にマスク換気が不調であれば、LMAによる換気で対処し、換気良好なら、手技を進めてよいが、不調であれば(CVCI)、輪状甲状膜穿刺や切開などの侵襲的処置も早期から考慮すべきである。」というものである。気道評価には、スクリーニング的に用いられる指標が多くあるが、われわれの教室の志賀らはそれらの精度に関するメタ分析(35報告、50,760例)で、挿管困難は5.8%に出現し、その予測にマランパチスコア、甲状頤距離、胸骨頤距離、開口度、ウィルソンリスクスコアなど何れも単独では特異度(82-97%)は高いが感度はさほど高くない(20-62%)ことを示した。単独よりも組み合わせによる精度の向上は認められるものの確実な指標とはならず、DA管理には常識的な結論ながら、遭遇時に

応用できる代替手技を持ち、迅速な意思決定と無駄のない行動に努めることが何より重要であるといえる。なお、ちなみに私自身の最近12年間での経験では、対象母集団にやや偏りがあるが（甲状腺腫瘍3,270例。女性2,743例、男性527例。年齢 61 ± 15.7 歳；平均 \pm SD）、挿管困難は5%以下（Cormack分類では、グレードI、II 93.4%、グレードIII、IV 6.6%）であった。挿管手技のオプションとして、盲目的挿管、ファイバー挿管、順行性/逆行性チューブガイドの利用、特殊ブレードを利用した喉頭鏡による直視下あるいは間接視下挿管、および外科的アクセスがある。このうち、直視下挿管に用いる特殊ブレードには、その構成要素（base、heel、spatula、flange、web、tip）の形状や機能を修飾したものがこれまでに50種以上考案されたというが、10数種類をコレクションし、前記の熱傷患者への応用などに試みた経験がある。しかし、目標部を直視できる機能としては限界があり、われわれの作成したガイドラインでは、ファイバー喉頭鏡やブレードにプリズムを装着した喉頭鏡、さらにファイバースコープを利用することにより間接的に視野を得る方法を採用せざるを得なかった。近年DA対策にファイバー喉頭鏡やビデオ喉頭鏡を利用した手技が注目を浴びるようになり、続々と新機種が登場してきている。光学機器を利用し、目標部をブレード先端の観察窓から間接視するように工夫された喉頭鏡には、プリズムや特殊レンズ、あるいはファイバー束を介してアイピース（ファインダー）から覗き見るタイプとCCDカメラを内蔵し画像を得るタイプ（ビデオ喉頭鏡）がある。前者では多くはビデオシステムに接続可能であり、後者では小画面が器具本体に付属するものと本体とケーブルで繋いだ大画面に映し出すタイプがある。また、ブレードや本体がディスプレイ可能か否か、気管チューブガイド付きかどうかなどの相違のほか、光源の様式、ポータブル性、ブレード形状、サイズのバリエーションなどにも特徴があり、すっきりとした分類がしにくく、一長一短がある。いずれもDAでの応用に関する臨床報告が集積されつつあるが、一方画像の供覧や保存も可能なことから今後はDA対策に限らず用途が広がる可能性がある。光学機器の導入は、このほかにもスタイルットやLMA、気管チューブなどにもみられてきており、麻酔科領域においてもVideo-assistedの手技が主流になる時代がくるかも知れない。

4. おわりに

気道の解放と換気・酸素化を維持することは、あらゆる患者管理の大前提であり、これなくしてはすべての医療行為が無意味に帰する。とくに麻酔科医にとって、手術中、気道を通してガスの出入を確実にすることは最も重要な責務である。連日、マスク換気、気管挿管、人工換気に明け暮れるが、きわめて異常な気道、複雑な手術や気道管理に起因する合併症は致命的な結末をきたす可能性がある。すでに存在する方法や器具類の改善にも常に進取的な姿勢をもつことが求められる。事前の問題点の特定、遭遇する危機的状況への対処法の計画、そして使用者を教育する必要の少ない効果的な気道管理器具の模索は、引き続き大きな関心事として研究対象としていって欲しい。

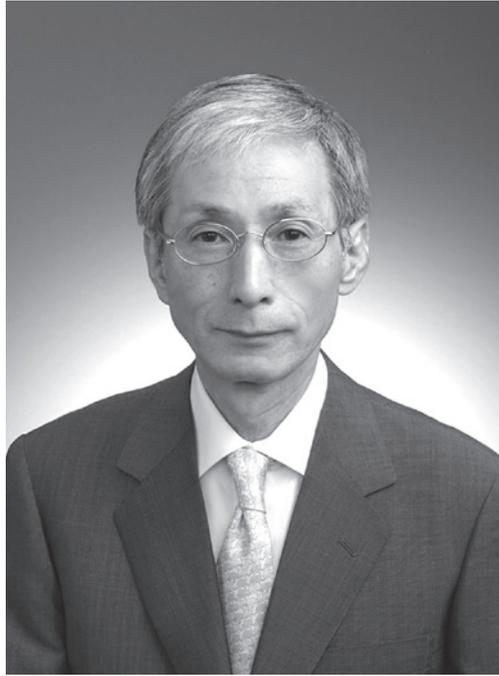
主たる研究業績
(論文)

- | | | | | |
|--|-------------------------|------|-----|-----------|
| 1. The use of pulse oximetry in post-operative hypoxaemia in patients after propofol induction of anaesthesia | Int J Clin Monit Comp | 1989 | 6 | 7-10 |
| 2. Sleep apnea in patients with acute myocardial infarction | Crit Care Med | 1991 | 19 | 938-941 |
| 3. The effects of an intravenous nicardipine injection on baroreflex control of heart rate in man | J Anesth | 1993 | 7 | 410-417 |
| 4. A schematic guideline of tracheal intubation in patients with extensive burns in the posthealing period | J Anesth | 1994 | 8 | 104-106 |
| 5. Nasal mask continuous positive airway pressure improved oxygenation and hemodynamics in patients with congestive heart failure | Therapeutic Research | 1995 | 16 | 2499-2501 |
| 6. Comparison of continuous brachial plexus infusion of butorphanol, mepivacaine, and mepivacaine-butorphanol mixtures for postoperative analgesia | Brit J Anaesth | 1995 | 75 | 548-551 |
| 7. Epiduroscopic changes in patients undergoing single and repeated epidural injections | Anesth Analg | 1996 | 82 | 88-90 |
| 8. Efficacy of an ultrashort-acting β -adrenoceptor blocker (ONO-1101) in attenuating cardiovascular responses to endotracheal intubation | Eur J Pharmacol | 1997 | 51 | 467-471 |
| 9. Delayed elevation of plasma endothelin-1 during unilateral alveolar hypoxia without systemic hypoxemia in humans | Acta Anaesthesiol Scand | 1997 | 41 | 274-280 |
| 10. Analgesia after upper abdominal surgery with extradural buprenorphine with lidocaine | Can J Anaesth | 1998 | 45 | 28-33 |
| 11. Thoracoscopic lung biopsy in a patient with pulmonary lymphangiomyomatosis | Can J Anaesth | 2000 | 47 | 62-64 |
| 12. Orally administered clonidine significantly reduces pain during injection of propofol | Brit J Anaesth | 2001 | 86 | 874-876 |
| 13. Epidural anesthesia with lidocaine decreases propofol injection pain | Can J Anaesth | 2001 | 48 | 538-544 |
| 14. The effects of diltiazem on hemodynamics and seizure duration during electroconvulsive therapy | Anesth Analg | 2001 | 92 | 1327-1330 |
| 15. Intravenous verapamil blunts hyperdynamic responses during electroconvulsive therapy without altering seizure activity | Anesth Analg | 2002 | 95 | 400-402 |
| 16. Insertion of the transesophageal echocardiography probe via endoscopy mask | Anesth Analg | 2002 | 95 | 561-563 |
| 17. The effect of intravenous lignocaine on hemodynamics and seizure duration during electroconvulsive therapy | Anesth Intensive Care | 2002 | 30 | 742-746 |
| 18. Significance of a tourniquet to prevent thromboembolism during total knee arthroplasty as assessed by transesophageal echocardiography | Anesthesiol | 2003 | 99 | 512-513 |
| 19. Clinical evaluation of cervical pyogenic spondylitis/spondylodiscitis complicated with stellate ganglion block | Pain Clin | 2004 | 16 | 1171-1173 |
| 20. Effect of oral tizanidine on local-anesthetic infiltration pain during epidural catheterization | J Nippon Med Sch | 2004 | 71 | 105-110 |
| 21. Magnesium prophylaxis for arrhythmias after cardiac surgery; A meta-analysis of randomized controlled trials | Am J Med | 2004 | 117 | 325-333 |

22. Prophylactic nebulized lidocaine attenuates hyperdynamic response to abrupt mask inhalation of isoflurane in adults	J Clin Anesth	2004	16	493-437
23. Predicting difficult intubation in apparently normal patients; A meta-analysis of bedside screening test performance	Anesthesiol	2005	103	429-437
24. Application of the Truview EVO2 optical laryngoscope to patients with cervical spinal disease	J Anesth	2007	21	295-296
25. Intravenous landiolol, a novel β 1-adrenergic blocker, reduces minimal alveolar concentration of sevoflurane in women	J Clin Anesth	2011	23	292-296
26. 新しい beta agonist としての dobutamine	麻酔	1977	26	416-421
27. コロイド浸透圧よりみた輸液法の検討	麻酔	1978	27	612-617
28. 人工呼吸に関する研究—その1. Oxygen transport を中心に—	麻酔	1978	27	849-856
29. 心筋梗塞発作後早期における血液凝固、線維素溶解系の変動	救急医学	1980	4	225-232
30. High Frequency Jet Ventilation (HFJV) の臨床使用と考察	麻酔	1981	30	1225-1233
31. HFJV の臨床	ICU と CCU	1982	20	933-943
32. High Frequency Jet Ventilation (HFJV) における呼吸ガスモニターの有用性	麻酔	1983	32	166-170
33. 半閉鎖循環式全身麻酔回路内の温度および湿度	人工呼吸	1984	1	41-44
34. HFV (呼吸不全・特殊な治療)	臨床医	1985	11	2284-2286
35. 心筋梗塞既往患者に対する麻酔の統計学的考察	日臨麻会誌	1988	8	289-293
36. VS600 長期使用による機械的消耗について	人工呼吸	1988	5	135-138
37. ATP 低血圧のアシドーシスについての血液生化学	麻酔	1991	40	936-941
38. セレクタック気化器のパーキングカートの試作	麻酔	1992	41	864-866
39. 麻酔・手術・周術期と知的機能・痴呆との関連性	麻酔	1995	44	1189-1197
40. 気管内挿管困難の予測と対策	日臨麻会誌	1997	17	349-356
41. 腹腔鏡下胆嚢摘出術における気腹操作の硬膜外圧に及ぼす影響	麻酔	1997	46	484-491
42. 挿管困難：予測と対策	麻酔	1999	48	S201-217
43. 規格化が進むパルスオキシメータのキャリブレーション	クリニカル・エンジニアリング	2001	12	519-522
44. 困難気道の管理：特に器具について	LiSA	2001	8 別冊	12-23
45. 気道確保のデバイスに関する最近の知見	麻酔	2006	55	5-12
46. 病棟における気管挿管	LiSA	2007	14	340-343
47. 硬膜外麻酔に用いる教区所麻酔薬は高用量か低用量か	LiSA	2009	26	216-219
48. 困難気道への対応	救急医学	2010	34	1187-1192

(著書)

1. (分担) Emergency and disaster medicine	Springer-Verlag	1985
2. (分担) 高頻度人工呼吸	チーム医療	1982
3. (分担) 新臨床麻酔学全書第5巻A	金原出版	1984
4. (共著) 新・呼吸管理の実際	克誠堂出版	1986
5. (分担) 新臨床麻酔シリーズ	克誠堂出版	1990
6. (共訳) 麻酔のトラブル—その原因と対処法—	総合医学社	1991
7. (監訳) エアウェイブック	メディカル・サイエンス・ インターナショナル	1997
8. (分担) 臨床麻酔学全書(上巻)	真興交易医書出版部	2002
9. (分担) 麻酔科学スタンダード I	克誠堂出版	2003
10. (共訳) 緊急気道マニュアル	メディカル・サイエンス・ インターナショナル	2003
11. (監修) 痛みの治療	エルゼビア・ジャパン	2005
12. (分担) 麻酔器	克誠堂出版	2009



芳 賀 駿 介 大学院教授代行

略 歴

1972年3月 群馬大学医学部卒業
1973年12月 東京女子医科大学付属第二病院
(現東医療センター) 助手
1982年4月 同 講師
1986年8月 同 助教授

2002年4月 東京女子医科大学外科学 教授
東医療センター検査科 部長
2008年4月 日本医科大学外科学講座 教授
日本医科大学付属病院乳腺科 部長
2012年4月 日本医科大学大学院医学研究科
乳腺外科学分野 大学院教授代行
2013年3月 日本医科大学定年退職

学会役員

日本乳癌学会：理事（2002年5月～2007年7月）
副会長（2007年9月～2008年9月）
会長（2008年10月～2009年7月）
保険診療委員長
乳癌取扱い規約副委員長
日本乳癌学会診療ガイドライン評価委員会委員

主催学会

第 17 回 日本乳癌学会学術総会

その他

日本乳癌検診学会 評議員
日本外科学会保険診療委員（臓器別専門小委員会乳腺小委員長）
独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員

記念講演会要旨

日進月歩の乳がん診療

芳賀 駿介
乳腺外科学

1974年、群馬大学を卒業し、一般外科医を志して現在の東京女子医科大学東医療センター(旧付属第二病院)に入局しました。当時の一般外科は消化器外科を主としており、乳がんを専門とする体制は敷かれていませんでした。その理由の一つとして当時のわが国の乳がん罹患者数は約一万人で、女性悪性腫瘍のなかで五番目の罹患者数であったことが挙げられます。しかしその後、乳がんの罹患者数は生活習慣の欧米化にともない著しく増加し、2005年の統計では5万人を越え、女性がんの第一位となりました。また、死亡数は2008年では約一万人となり、女性がんの死亡原因の主たるものとなっています。このような社会的背景から乳がん診療は専門性が求められ、多くの医療機関で乳腺専門の施設が設けられるようになってきました。2007年4月、乳がんは他臓器がんとは生物学的特性、治療が異なることを日本乳癌学会の理事として主張し、単独臓器としては初めて日本医学会加盟が許可され、専門医制度など独立した学会となりました。私が大学を卒業し、定年を迎える間にこれほどの変貌を遂げたがん専門領域はないと思います。この機会を利用していただき、乳がん診療の変遷と私の乳がんとの関わりについて述べたいと思います。

まず、乳がんの治療面からみてみます。医師になった当時は乳がんの手術は乳房と腋窩リンパ節とともに胸筋を一塊として切除するいわゆるハルステッド手術が標準術式とされていました。その後、乳がんの生物学的特性が明らかになるにつれ、乳がんの局所とその周辺を大きく切除しても予後の向上にはつながらないことが証明され、より整容性・QOLに優れた胸筋を温存する胸筋温存乳房切除術が標準治療となりました。さらに1980年代に入り、欧米では乳房を温存し病巣だけを切除するいわゆる乳房温存療法が行われるようになってきました。このころから私は乳がん診療への興味が増し、乳がんを専門とする外科医になることを決心しました。最初の課題はわが国で乳房温存療法を行うにあたりその有用性と安全を証明することでした。まず腋窩の小さな創で従来の腋窩リンパ節郭清が行えるかどうかを検討いたしました。その結果、乳房温存療法での腋窩郭清は乳房切除術のそれと同等であることが証明され、腋窩リンパ節郭清に対する問題を解決することができました。また、わが国に乳房温存療法を導入するにあたり、その適応、方法についての厚生労働科学研究費補助金がん研究事業にも参画し、本治療法の標準化に努めてきました。なかでも根治性と整容性と相反する要素を満たす過不足のない乳房内の病巣の切除法について研究しました。それまでは切除縁は手で触れながらの手技でしたが、私は術直前の超音波により切除縁を色素でマーキングすることでより客観的で、より安全な乳房部分切除術が可能となることを論文に発表しました。この方法は今でもわが国だけではなく、諸外国でも標準的手技として行われています。

さらに乳がん治療の進歩は乳がん治療に必須である腋窩リンパ節郭清についてもなされています。

腋窩リンパ節郭清は局所治療としてだけではなく、予後を知る上で最も重要なリンパ節転移の状況を知るために必要な手立てとされています。しかし、腋窩リンパ節郭清は患側上肢のリンパ浮腫や知覚障害などの後遺症を来すこと、腋窩リンパ節郭清した患者さんの半数以上に転移がないことなどから、いかに不必要な郭清を回避できるかが大きな課題でした。1990年代に乳がん細胞が最初に到達するリンパ節いわゆるセンチネルリンパ節の存在が明らかとなりました。腋窩に1-2個存在するこのセンチネルリンパ節を同定し、転移の有無が分かれば無駄な腋窩リンパ節郭清を省略することが可能となります。わが国に本手技を導入するにあたり、日本乳癌学会保険診療委員会の委員長として、高度先進医療制度を用いて多施設共同研究を行い、その安全性を中心に成績をまとめあげました。わずか一年足らずで全国から一万例を超える症例が集積され、センチネルリンパ節の同定は色素法、RI法でも95%以上可能であることを分かりました。この研究結果により、センチネルリンパ節生検の安全性・有用性が証明され、無駄な腋窩リンパ節郭清が省略でき、患者さんに多大な利益をもたらすこと、入院期間の短縮など医療経済にも貢献できることなどから、2011年4月保険収載がなされ、いまでは患者さんの生活の質の向上に大きく貢献しています。

乳がんは比較的治りやすいがんの一つとされていますが、比較的早期な乳がんでも転移、再発をきたすものも少なからずあり、乳がん患者さんの約1/3が死亡しています。予後を決する因子としてリンパ節転移、核の異型度が挙げられます。そのほかでは、血管新生の程度、最近では増殖因子の一つであるKi67の発現の程度なども予後因子とされ、術後薬物療法の適応の決定にも用いられるようになってきました。私は血管新生と転移との関係について血管造影を行い、その腫瘍濃度と再発との関係を研究し、発表して大きな反響をいただきました。また、1999年にすでにKi67と同じものであるMIBI-1を検索し、その発現の程度と予後が関係することを発表してきました。現在Ki67は乳がんの生物学的特性からみたsubtypeの一つの因子として見直されていることに感慨深く思っています。

日本医科大学在籍中にどうしてもやらなければならないものの一つが乳がん患者の半数近くに行われている乳房切除術後の「人工乳房による乳房再建術」の保険収載でした。独立行政法人医薬品医療機器専門機構(PMDA)の専門委員として人工乳房を医療機器としての認可をとることから始めました。行政、マスコミ、患者団体などへの働きかけの甲斐あって、今年の9月に人工乳房の医療機器としての認可が下りました。現在、厚生労働省で保険点数などの取りまとめが行われており、中医協を経て近々保険収載される見通しとなっています。長年保険診療に携わってきた私にとって多様化・個別化する乳がん治療が速やかに医療保険で行える環境を作るという目標をある程度果たせたと思っています。

主たる研究業績

英文

1. The Clinical Value of Tissue Carcinoembryonic Antigen in Breast Cancer	JAPANESE JOURNAL OF SURGERY	1991	21	278-283
2. Breast Cancer in a Male patient with prolactinoma	Surgery Today	1993	23	251-255
3. Relation between Locoregional Hyperthermic Area Detected by Contact Thermography and the Maximum Density of Tumor stain obtained by IV -DSA in Breast Cancer Patients	Breast Cancer	1996	3	33-37
4. Analysis of the tumor staining obtained by preoperative IV -DSA for breast cancer patients: Density and metastasis correlation	Breast Cancer Research and Treatment	1997	43	129-135
5. MIB1-determined proliferative Activity in Intraductal components and Prognosis of Invasive Ductal Breast Carcinoma	Jpn. J. Cancer Res	1997	88	1017-1023
6. Analysis of the tumor staining obtained by preoperativeiv IV -DSA for breast cancer patients: Density and metastasis correlation	Breast Cancer Research and Treatment	1997	43	129-135
7. Prognostic significance of MIB1-determined proliferative activities in intraductal components and invasive fociAssociated with invasive ductal breast carcinoma	British Journal of Cancer	1999	79	172-178
8. Antitumor Efficacy of Combination Chemotherapy with UFT and Cyclophosphamide against Human Breast cancer Xenografts in Nude Mice	ANTICANCER RESERCH	1999	19	1791-1796
9. Allelic Loss at the 8p22 Region as a Prognostic Factor in Large and Estrogen Receptor Negative Breast carcinomas	Cancer	2000	15	1410-1416
10. Relationship between the morphological characteristics of Intraductal components accompanying invasive ductal breast carcinoma and patient age	Breast Cancer Research and Treatment	2000	62	177-184
11. Mapping of Target Regions of A II elic Loss in Primary Breast Cancers to 1-cM Intervals on Genomic Contigs at 6q21 and 6q25.3	Jpn. J. Cancer Res	2000	91	293-300
12. Association of Allelic Losses at 3p25.1,13q12, or 17p13.3 With Poor Prognosis in Breast Cancers with Lymph Node Metastasis	Jpn. J. Cancer Res	2001	92	1199-1206
13. Monotherapy with paclitaxel as third-line chemotherapy against anthracycline-pretreated and docetaxel-refractory metastatic breast cancer	Breast Cancer	2002	9	166-169
14. Experience of intravenous digital subtraction angiography(IV-DSA)in evaluation of neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer	Int J Clin Oncol	2002	7	322-325
15. Adenocarcinoid of the appendix: report of two cases	Surg Today	2003	33	375-378
16. Phase I study of docetaxel and cyclophosphamide in patients with advanced or recurrent breast cancer	Breast Cancer	2003	10	140-148
17. Radiotherapy with concurrent docetaxel for advanced and recurrent breast cancer	Breast Cancer	2003	10	268-274
18. Outcome of breast-conserving therapy in the Tokyo Women's Medical University Breast Cancer Society experience	Breast Cancer	2003	10	341-348

- | | | | | |
|---|------------------|------|---------------|---------|
| 19. Analysis of ipsilateral breast tumor recurrences after breast-conserving treatment based on the classification of true recurrences and new primary tumors | Breast Cancer | 2005 | 12 | 104-111 |
| 20. General rules for clinical and pathological recording of breast cancer 2005 | Breast Cancer | 2005 | 12
(Suppl) | S1-27 |
| 21. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases | Cancer | 2006 | 106 | 35-41 |
| 22. An analysis of factors that influence the duration of suction drainage in breast cancer surgery | J Nippon Med Sch | 2008 | 75 | 332-336 |
| 23. Evaluation of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative breast cancer | J Nippon Med Sch | 2011 | 78 | 96-100 |

和文

1. 腋窩リンパ節郭清からみた乳房温存手術の根治性に関する病理組織学的検討	日本外科学会雑誌	第 90 卷	第 6 号	1988
2. 乳房温存療法の方法および考え方	乳癌の臨床	第 4 卷	第 4 号	1989
3. 原発巣の進展形式からみた乳房温存療法の適応に関する研究	日本外科学会雑誌	第 91 卷	第 3 号	1989
4. 乳癌に対する乳房温存療法の適応と手技	日本外科学会雑誌	第 93 卷	第 9 号	1992
5. 乳癌に対する乳房温存療法 Lumpectomy + 腋窩リンパ節郭清 + 放射線照射	手術	第 46 卷	第 1 号	1992
6. 癌の手術はどう変わったか 病期と乳房温存療法	外科	第 55 卷	第 12 号	1993
7. A. 乳腺切除範囲の Pros and cons 2. 乳房温存術式の功罪	臨床外科	第 54 卷	第 1 号	1999
8. 乳癌診療を取り巻く医療保険制度と今後の展望	乳癌の臨床	第 24 卷	第 6 号	2009
9. 日進月歩の乳癌の診断と治療	臨床と研究	第 86 卷	第 3 号	2009

主な成書の監修および編集

1. 非浸潤性乳管癌の基礎と臨床	篠原出版新社	監修	2001
2. 悪性と間違えやすい乳腺の良性病変	篠原出版新社	監修	2004
3. 乳腺の組織型診断とその病態	じほう	編集	2006
4. 乳腺疾患 画像診断の進め方	じほう	編集	2008
5. 整容性からみた乳房温存治療ハンドブック	メディカルサイエンス・インターナショナル	編集	2010
6. 非浸潤性乳管癌のすべて	篠原出版新社	監修	2010



芝 崎 保 大学院教授

略 歴

- | | | | |
|----------|-------------------------------|----------|------------------------------|
| 1973年3月 | 東北大学医学部医学科卒業 | 1995年7月 | 同・助教授 |
| 1973年4月 | 聖路加国際病院内科研修 | 1995年10月 | 日本医科大学内科学第三・助教授 |
| 1974年4月 | 東京女子医科大学総合内科研修 | 1997年4月 | 日本医科大学生理学（生体統御学）主任教授 |
| 1977年5月 | 静岡県立薬科大学
生物薬品化学教室 研究生 | | 日本医科大学大学院医学研究科
生体統御科学 教授 |
| 1977年11月 | 米国ソーク研究所
神経内分泌部門留学 | | 日本医科大学内科学（内分泌代謝
内科学） 教授兼担 |
| 1980年12月 | 東京女子医科大学
内分泌疾患総合医療センター内科助手 | 2007年4月 | 日本医科大学図書館長 |
| 1985年5月 | 同・講師 | 2013年3月 | 日本医科大学定年退職 |

主な研究領域

内分泌学、神経内分泌学

主な所属学会役員

日本内分泌学会（1987年6月より評議員）
日本神経内分泌学会
（2001年10月より2012年9月まで理事）

日本摂食障害学会（2005年10月より理事）
日本間脳下垂体腫瘍学会（2007年2月より理事）
日本生理学会（2007年3月より評議員）

主催学会

2006年7月 第24回内分泌代謝学サマーセミナー 2008年8月 第35回日本神経内分泌学会

社会的活動

公益財団法人成長科学協会評議員（1997年6月より）
厚生労働省難治性疾患克服研究事業「中枢性摂食異常症に関する調査研究班」主任研究者（2002年度～2007年度）

賞罰

1987年 日本内分泌学会研究奨励賞

記念講演会要旨

臨床から基礎へ：神経内分泌学の魅力

芝崎 保
生体統御科学

はじめに

卒後2年目の東京女子医科大学内分泌内科の研修医の時に神経性食欲不振症の患者さんの受け持ち医となった。当時本症患者さんへの対応マニュアルは確立されたものはなく、病態の解析も進んではいなかった。本症例が、内分泌学的検査で副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) / コルチゾール系の機能亢進と、下垂体ホルモンである成長ホルモン (GH) が本来反応すべきではない視床下部ホルモンの甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンへの奇異反応を示したことに驚き、その病態の不思議さが神経内分泌学への興味を持つ出発点となった。

CRF/ACTH 関連ペプチドの研究

1977年11月から鎮目和夫教授のご尽力で留学する機会に恵まれ、3年1か月を視床下部ホルモン研究の第一人者である Roger Guillemin 博士の主宰するソーク研究所の神経内分泌部門で過ごすことができた。留学への出発直前に Guillemin 博士のノーベル医学・生理学賞の受賞が決まり、ノーベル賞学者の研究室で研究できるという喜び以上に、多くの国から来ている研究者と同じようにやっていけるだろうかという不安が強かったことが思い出される。研究室は、化学部門と生物学部門から成り、化学者が精製するペプチドの生物学的活性を生物学部門でアッセイしていくという、未知のペプチドの発見・構造決定の目的のために運営されていた。当時 ACTH 前駆体の N 端側の未知のアミノ酸構造に関心が集まっており、牛下垂体の ACTH 前駆体 mRNA からそのアミノ酸配列が明らかになった。そこで実際に存在するペプチド構造を明らかにするため、予想される3種類の長さのフラグメントに対する抗体を家兎で作成した。それらを用いて N 端が Lys から始まり糖鎖の結合した28個のアミノ酸残基からなる γ_3 -melanocyte stimulating hormone (MSH) と、その1-12のアミノ酸フラグメントに相当し、かつ C 端の Phe がアミド化された γ_1 -MSH が存在することを明らかにした。Guillemin 博士には自由に研究をさせて頂き、様々な国から来ている研究者との交流や経験を通し多くのことを学ぶことができた。ペプチド化学者として高名な Nicholas Ling 博士からは留学中は勿論のこと帰国後も多大なる教えと支援を頂いたことを感謝している。

ヒト胎盤には幾つかの視床下部ホルモンや下垂体ホルモンの存在が報告されていたが、ACTH 放出因子 (CRF) の存在は不明であった。もし CRF が胎盤に存在するならば、構造が未知であった CRF の単離のために胎盤を利用できるのではないかと考え、帰国後、東京女子医科大学で検討した結果、ヒト胎盤での CRF 様生物学的活性の存在をラット下垂体前葉細胞の単層培養系を用いて証明することができた。そこで胎盤抽出物を用いて Guillemin 博士の

グループとヒト CRF の構造決定を目指したが、Guillemin 博士の研究室から独立した Vale らによりヒツジ CRF の構造が 1981 年に発表された。

合成された CRF の利用が可能となり、多くの研究者らにより CRF は下垂体からの ACTH の分泌を促進するのみならず脳内のストレス反応の発現機序においてキーペプチドとして重要な役割を果たしていることが次々に明らかになり、不明であったストレス反応機構が CRF という一つのペプチドを通して急速に見えるようになった。Ling 博士から合成 CRF の提供を受け、私の研究グループもストレス時の摂食の抑制と亢進、覚醒の亢進、ストレス潰瘍の発生機序等への CRF やそのレセプターサブタイプの関与様式を明らかにすることができた。臨床研究では、間脳下垂体疾患の病態の解析を行い、また神経性食欲不振症に ACTH/コルチゾール系の機能亢進があることから、その上位の CRF の過剰分泌が存在するであろうと予測し、それを臨床的に証明した。動物実験の結果も合わせて、本症の病態には CRF の過剰分泌が強く関与していることを明らかにした。

日本医科大学生体統御科学では、神経性食欲不振症がなぜ女性に多いのか、その生物学的因子を明らかにする目的で、ストレスに対する CRF/ACTH/コルチコステロン系の反応、摂食行動の変化を雌雄ラットを用いて解析し、エストロゲンがこれら指標の特に心理ストレスに対する反応性を高めていることを示し、神経性食欲不振症が女性に圧倒的に多く発症する生物学的機序の一部を明らかにした。

CRF と同じレセプターに結合することから CRF ファミリーペプチドと呼ばれるウロコルチン (Ucn) 1、2、3 が発見された。我々は Ucn2 と Ucn3 に対する抗体を作成し、両者の脳内、末梢組織での分布、発現調節、行動、摂食への作用、CRF との相互作用、ストレス時の働き等の解析を行ってきた。それらの中で Ucn2 が下垂体の ACTH 分泌細胞で合成・分泌され、ゴナドトロピン分泌細胞に局所的に抑制的に作用していること、視床下部室傍核 Ucn2 がストレス時に下垂体門脈中に分泌され、ゴナドトロピン分泌細胞に抑制的に作用する可能性を明らかにした。これはストレスが視床下部 CRF、Ucn2 / 下垂体 Ucn2-ゴナドトロピン系を介して性腺抑制をもたらすという新たな仕組みを示したものである。神経性食欲不振症では、体重減少後にレプチン減少が関与していると考えられる無月経を呈するが、ほぼ同じ頻度で体重減少前に生じる無月経も認められ、この CRF/Ucn 2/ゴナドトロピン系の変化は後者の無月経の機序を説明するものと考えられる。現在、生体統御科学研究室では脳各部位の CRF/CRF レセプターの働きの解明が進行中である。

GRF/GH 関連物質の研究

1982 年に、Guillemin らと Vale らにより GH 放出因子 (GRF) が異所性 GRF 産生腺腫瘍の抽出物から単離精製され、その化学構造がほぼ同時に明らかにされた。Ling 博士により供与された合成 GRF を用い、東京女子医科大学で、ヒトでの加齢に伴い GH 分泌が低下する機序に GRF に対する GH の分泌反応低下が関与することや、臨床的に用いられている GH 分泌負荷試験の GH 分泌促進機序への GRF とソマトスタチンの関与様式を明らかにし、GRF の組織分布、先端巨大症や神経性食欲不振症等の GH 分泌異常をきたす間脳下垂体疾患の病態、またラットを用いて GRF による GH 分泌を修飾する種々の因子等の解析を行った。

若林一二教授に呼んで頂いた日本医科大学内科学第三講座の内分泌グループは GH 分泌促進物質が摂食促進作用を有することを明らかにし、さらに GH 分泌促進物質のレセプターが

クローニングされるや、それに対する抗体を作成した。その後、視床下部弓状核の同レセプターをノックダウンしたラットが作成され、生体統御科学に異動後、その表現型の解析に取り組み、同レセプターに作用する内因性リガンドとしてグレリンが発見されたことから、グレリンがGH分泌、摂食や体脂肪蓄積に促進的に作用していることを認めた。さらにグレリンが、視床下部弓状核のGRFの発現には促進的に作用し、褐色脂肪細胞の増殖や機能には抑制的に作用して、それぞれGH分泌調節機構とエネルギー代謝調節機構で重要な役割を担っていることを明らかにした。現在、研究室では、低栄養母体から生まれた低体重児の成長過程での追いつき成長の有無を規定する因子、成長後の摂食行動の異常をもたらす機序の研究が進んでいる。

おわりに

私は臨床から途中で基礎に移り、留学時代を含めるとほぼ半分の時間を基礎で過ごしてきたが、こうして今までの研究内容を振り返ると、研修医時代の神経性食欲不振症との出会いが、その後の私の核となる研究分野やテーマを決めていたと思える。CRFやGRFの構造が明らかになった時代に、それらペプチドを用いて神経性食欲不振症や間脳下垂体疾患の病態、ストレス反応機序、エネルギー代謝調節機序等の解明を中心とした神経内分泌学分野の研究に携われたことを幸せに思う。留学前に研究生としてお世話になった静岡県立薬科大学生物薬品化学研究室、ソーク研究所神経内分泌部門、東京女子医科大学内分泌疾患総合医療センター内科、日本医科大学内分泌・代謝内科、同生体統御科学で働く機会と多くの支援を与えて頂いた方々に感謝申し上げると共に、共に頑張ってお記研究成果をあげてきた多くの研究技術員を含めた良き研究仲間と巡り合えたことを感謝したい。

本学には愛と研究心を有する医師と医学者を育成するという教育理念があり、それに基づいた教育を行っている。そして、臨床で働く医師にとり基礎研究が難しい医療体制になってしまっている中でも、本学には疾患の病因や病態の解明、さらには新しい治療法を基礎的研究を通して探究したいという思いを持った医師は確実に存在する。この守るべき良き伝統を継承し、発展させていくためには、そうして育った医師の受け皿として、目的が明確な基礎研究を支障なく速やかに開始し展開できるシステムを、限られた施設・人的資源を最大限に活用して構築する必要がある。基礎のスタッフも臨床的研究課題を理解することは、医科大学のスタッフとして教育と研究の両面で大切なことであり、基礎と臨床が融合した部門の設置も必要ではないかと思う。本学の若い人達の基礎・臨床研究におけるさらなる活躍により、教育理念の延長線上にある本学のアイデンティティがさらにゆるぎないものとなって本学が発展していくことを心より願う。

主たる研究業績

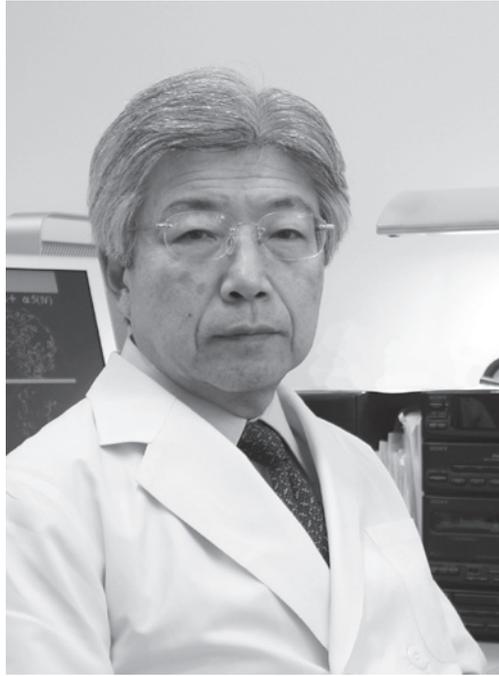
英文 (原著)

1. Pituitary immunoreactive γ -melanotropins are glycosylated oligopeptides	Nature	1980	285	416-417
2. High-molecular-weight immunoreactive β -endorphin in extracts of human placenta is a fragment of immunoglobulin G	Science	1980	208	183-185
3. A radioimmunoassay for γ_1 -melanotropin and evidence that the smallest pituitary γ -melanotropin is amidated at the COOH-terminus	Biochem Biophys Res Commun	1980	96	1393-1399
4. Secretion pattern of pro-opiomelanocortin-derived peptides by pituitary adenoma from a patient with Cushing's disease	J Clin Endocrinol Metab	1981	52	350-353
5. Corticotropin-releasing factor-like activity in human placental extracts	J Clin Endocrinol Metab	1982	55	384-386
6. Corticotropin-releasing factor test in normal subjects and patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disorders	J Clin Endocrinol Metab	1983	57	963-968
7. Age-related change in plasma growth hormone response to growth hormone-releasing factor in man	J Clin Endocrinol Metab	1984	58	212-214
8. Plasma growth hormone response to growth hormone-releasing factor in acromegalic patients	J Clin Endocrinol Metab	1984	58	215-217
9. Distribution of growth hormone-releasing hormone-like immunoreactivity in human tissue extracts	J Clin Endocrinol Metab	1984	59	263-268
10. Plasma GH responses to GHRH and insulin-induced hypoglycemia in man	J Clin Endocrinol Metab	1985	60	1265-1267
11. The effect of free fatty acids on growth hormone (GH)-releasing hormone-mediated GH secretion in man	J Clin Endocrinol Metab	1985	60	290-293
12. The effect of glucose on growth hormone (GH)-releasing hormone-mediated GH secretion in man	J Clin Endocrinol Metab	1985	60	523-526
13. In vitro release of growth hormone-releasing factor from rat hypothalamus: Effect of insulin-like growth factor-1	Regul Pept	1986	15	47-53
14. The response of plasma adrenocorticotropin and cortisol to corticotropin-releasing hormone (CRH) and cerebrospinal fluid immunoreactive CRH in anorexia nervosa patients	J Clin Endocrinol Metab	1986	62	319-324
15. Studies on the response of growth hormone (GH) secretion to GH-releasing hormone, thyrotropin-releasing hormone, gonadotropin-releasing hormone, and somatostatin in acromegaly	J Clin Endocrinol Metab	1986	63	167-173
16. The effect of glucose and free fatty acids on growth hormone (GH)-releasing factor-mediated GH secretion in rats	Endocrinology	1986	118	2390-2394
17. Distribution and efferent projections of corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in the rat amygdaloid complex	Brain Res	1986	382	213-238
18. Corticotropin releasing factor-like immunoreactivity in the rat brain as revealed by a modified cobalt-glucose oxidase-diaminobenzidine method	J Comp Neurol	1987	260	256-298

- | | | | | |
|--|-------------------------|------|-----|-----------|
| 19. Antagonistic effect of somatostatin on corticotropin-releasing factor-induced anorexia in the rat | Life Sci | 1988 | 42 | 329-334 |
| 20. Involvement of corticotropin-releasing factor in restraint stress-induced anorexia and reversion of the anorexia by somatostatin in the rat | Life Sci | 1988 | 43 | 1103-1110 |
| 21. The somatostatin analog octreotide inhibits the secretion of growth hormone (GH)-releasing hormone, thyrotropin, and GH in man | J Clin Endocrinol Metab | 1989 | 69 | 906-909 |
| 22. Brain corticotropin-releasing factor acts as inhibitor of stress-induced gastric erosion in rats | Life Sci | 1990 | 47 | 925-932 |
| 23. The effects of chronic central administration of corticotropin-releasing factor on food intake, body weight, and hypothalamic-pituitary-adrenocortical hormones | Life Sci | 1991 | 48 | 1483-1491 |
| 24. In vitro release of growth hormone-releasing factor (GRF) from the hypothalamus: Somatostatin inhibits GRF release | Regul Pept | 1991 | 33 | 71-78 |
| 25. Brain corticotropin-releasing hormone increases arousal in stress | Brain Res | 1991 | 554 | 352-354 |
| 26. Early induction of <i>c-fos</i> precedes increased expression of corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA in the paraventricular nucleus (PVN) after immobilization stress | Endocrinology | 1992 | 131 | 240-246 |
| 27. Injection of anti-neuropeptide Y γ -globulin into the hypothalamic paraventricular nucleus decreases food intake in rats | Brain Res | 1993 | 601 | 313-316 |
| 28. Intracerebroventricular administration of corticotropin-releasing factor induces <i>c-fos</i> mRNA expression in brain regions related to stress responses: Comparisons with pattern of <i>c-fos</i> mRNA induction after stress | Brain Res | 1993 | 616 | 114-125 |
| 29. Psychological stress increases arousal through brain corticotropin-releasing hormone without significant increase in adrenocorticotropin and catecholamine secretion | Brain Res | 1993 | 618 | 71-75 |
| 30. The response pattern of noradrenaline release to repeated stress in the hypothalamic paraventricular nucleus differs according to the form of stress in rats | Brain Res | 1995 | 670 | 169-172 |
| 31. Intracerebroventricular administration of corticotropin-releasing factor antagonist attenuates <i>c-fos</i> mRNA expression in the paraventricular nucleus after stress | Neuroendocrinology | 1995 | 61 | 445-452 |
| 32. Stress-induced activation of neuronal activity and corticotropin-releasing factor gene expression in the paraventricular nucleus is modulated by glucocorticoids in rats | J Clin Invest | 1995 | 96 | 231-238 |
| 33. Chlordiazepoxide attenuates stress-induced activation of neurons, corticotropin-releasing factor (CRF) gene transcription and CRF biosynthesis in the paraventricular nucleus (PVN) | Mol Brain Res | 1995 | 32 | 261-270 |
| 34. Neuropeptide Y reverses corticotropin-releasing hormone- and psychological stress-caused shortening of sodium pentobarbital-induced sleep in rats | Brain Res | 1996 | 725 | 272-275 |

- | | | | | |
|--|-------------------------------|------|-----|-----------|
| 35. Intracerebroventricular administration of the growth hormone-releasing peptide KP-102 increases food intake in free-feeding rats | Endocrinology | 1996 | 137 | 5155-5158 |
| 36. Brain β -endorphin and other opioids are involved in restraint stress-induced stimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, the sympathetic nervous system, and the adrenal medulla in the rat | Brain Res | 1997 | 777 | 140-146 |
| 37. The importance of body weight history in the occurrence and recovery of osteoporosis in patients with anorexia nervosa: Evaluation by dual X-ray absorptiometry and bone metabolic markers | Eur J Endocrinol | 1998 | 139 | 276-283 |
| 38. Corticotropin-releasing factor receptor type 1 mediates emotional stress-induced inhibition of food intake and behavioral changes in rats | Brain Res | 1999 | 823 | 221-225 |
| 39. Psychological stress increased corticotropin-releasing hormone mRNA and content in the central nucleus of the amygdala but not in the hypothalamic paraventricular nucleus in the rat | Brain Res | 1999 | 850 | 136-143 |
| 40. The relationship between bone turnover and body weight, serum insulin-like growth factor (IGF)-I, and serum IGF-binding protein levels in patients with anorexia nervosa | J Clin Endocrinol Metab | 2000 | 85 | 200-206 |
| 41. Urocortin in the ventromedial hypothalamic nucleus acts as an inhibitor of feeding behavior in rats | Brain Res | 2000 | 861 | 1-7 |
| 42. Generation of polyclonal antiserum against the growth hormone secretagogue receptor (GHS-R): Evidence that the GHS-R exists in the hypothalamus, pituitary and stomach of rats | Life Sci | 2001 | 68 | 991-996 |
| 43. Nicotine infusion alters leptin and uncoupling protein 1 mRNA expression in adipose tissues of rats | Am J Physiol Endocrinol Metab | 2001 | 280 | E867-E876 |
| 44. Ghrelin and growth hormone (GH) secretagogue receptor (GHSR) mRNA expression in human pituitary adenomas | Clin Endocrinol | 2001 | 54 | 759-768 |
| 45. Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding and adiposity | J Clin Invest | 2002 | 109 | 1429-1436 |
| 46. Corticotropin-releasing factor as well as opioid and dopamine are involved in tail pinch- induced food intake of rats | Neuroscience | 2003 | 116 | 519-524 |
| 47. Corticotropin-releasing factor receptor type 1 is involved in the stress-induced exacerbation of chronic contact dermatitis in rats | Exp Dermatol | 2003 | 12 | 47-52 |
| 48. Sexual differentiation of the effects of emotional stress on food intake in rats | Neuroscience | 2004 | 124 | 459-465 |
| 49. Both corticotropin-releasing factor receptor type 1 and type 2 are involved in stress-induced inhibition of food intake in rats | Psychopharmacology | 2004 | 176 | 30-38 |
| 50. Effects of urocortin 2 and 3 on motor activity and food intake in rats | Peptides | 2004 | 25 | 1703-1709 |
| 51. Plasma levels of intact and degraded ghrelin and their responses to glucose infusion in anorexia nervosa | J Clin Endocrinol Metab | 2004 | 89 | 5707-5712 |

- | | | | | |
|---|-------------------------------|------|-----|-----------|
| 52. Distribution of urocortin 2 in various tissues of the rat | J Neuroendocrinol | 2005 | 17 | 656-663 |
| 53. Growth hormone-releasing hormone (GHRH) neurons in the arcuate nucleus (Arc) of the hypothalamus are decreased in transgenic rats whose expression of ghrelin receptor is attenuated: Evidence that ghrelin receptor is involved in the up-regulation of GHRH expression in the Arc | Endocrinology | 2006 | 147 | 4093-4103 |
| 54. Regulation of expression and secretion of urocortin 2 in rat pituitary | J Endocrinol | 2007 | 192 | 443-452 |
| 55. Gender differences in corticotropin and corticosterone secretion and corticotropin-releasing factor mRNA expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus and the central nucleus of the amygdala in response to footshock stress or psychological stress in rats | Psychoneuroendocrinology | 2009 | 34 | 226-237 |
| 56. Novel action of pituitary urocortin 2 in the regulation of expression and secretion of gonadotropins | J Endocrinol | 2009 | 201 | 105-114 |
| 57. Ghrelin suppresses noradrenaline release in the brown adipose tissue of rats | J Endocrinol | 2009 | 201 | 341-349 |
| 58. Genetic suppression of ghrelin receptors activates brown adipocyte function and decreases fat storage in rats | Regul Pept | 2010 | 160 | 81-90 |
| 59. Role of urocortin 2 secreted by the pituitary in the stress-induced suppression of luteinizing hormone secretion in rats | Am J Physiol Endocrinol Metab | 2010 | 299 | E567-E575 |
| 60. Increased expression of miR-325-3p by urocortin 2 and its involvement in stress-induced suppression of LH secretion in rat pituitary | Am J Physiol Endocrinol Metab | 2012 | 302 | E781-E787 |



福 田 悠 大学院教授

略 歴

- 1972年8月 日本医科大学医学部卒業
- 1972年10月 日本医科大学 助手（第一病理学教室）
- 1981年7月～米国国立衛生院（NIH）心肺血液研究
1984年6月 所病理部（Chief: Dr. Victor J. Ferrans）留学
- 1984年6月 日本医科大学 助手（第一病理学教室）に復帰
- 1985年7月～フランス共和国パリ ビッシャー大学
1985年10月 肺部門（INSERM Unit 82）
（Chief: Dr. Françoise Basset）留学
- 1986年9月 日本医科大学 講師（第一病理学教室）
- 1991年5月 日本医科大学 助教授（第一病理学教室）
- 2001年8月 日本医科大学 主任教授
（解析人体病理学教室）
- 2013年3月 日本医科大学定年退職

主な専門分野

肺の病理、結合組織の病理、炎症性疾患の病理

学会役員等

日本医科大学医学会評議員

日本病理学会評議員

日本呼吸器学会評議員

日本結合組織学会評議員

2004年～現在 肺リモデリング研究会代表

2005年～2011年 日本病理学会コンサルテーション委員
(肺の非腫瘍性疾患)

2004年, 2010年 日本呼吸器学会「特発性間質性
肺炎診断と治療の手引き」作製委員

2010年 日本呼吸器学会「ALI/ARDS、診療のためのガイ
ドライン」作製委員

2006年, 2012年 日本呼吸器学会「薬剤性肺障害の
診断、治療の手引き」作製委員

賞罰

1985年 日本医科大学同窓会賞

1990年 日本医科大学医学会奨学賞

1996年 公益信託岡本敏肺線維症研究基金

1999年 日本医科大学助講会研究奨励賞 (HIF賞)

記念講演会要旨

肺の胎生期発生、間質性肺炎、肺気腫

福田 悠
解析人体病理学

はじめに

日本医科大学には入学以来 47 年間、お世話になりました。卒業して直ぐに第一病理学教室の助手となり、矢島権八教授、馬杉洋三教授、山中宣昭教授の薫陶を受けております。教室の責任者となりましてからは、大学院の分野名は、「解析人体病理学」としました。動物実験、培養なども行いますが、あくまでも人体に起こる疾患の病態解明を最終的な目標として研究するという意味が込められております。博士号は、教室の中心的な研究対象であった腎病理に関するもので「肝硬変性糸球体腎症」です（文献 1）。その後、米国 NIH 心肺血液研究所病理部の Dr. Victor J. Ferrans のもとで、肺病理の研究を始めております。病理学には大変に広い領域が含まれますが、その中で、教育、研究、病理診断に共通した専門領域として、炎症性疾患、肺、結合組織の病理を中心として続けてまいりました。講演では、その中で、まとまった流れとなりますように肺を対象とし、胎生期発生、間質性肺炎、肺気腫についてお話し致します。

1) 胎生期肺の発生における重要な過程は、呼吸のための空気血液関門の形成にあります。そのために、上皮細胞と間葉系細胞は連携して、初期には基本的な気道系の形成、さらに肺胞の形成へと進展します。特に II 型と I 型の肺胞上皮細胞の分化と毛細血管網との癒合、コーンの孔の形成に関する形態的变化、弾性線維、膠原線維、基底膜など細胞外基質に注目して検索しました。その過程におけるマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の関与を提示します。肺胞は、胎生後期の肺胞形成期から出産後も成長を続けますが、胎生期の肺胞上皮細胞下の基底膜成分は蛇行、重層化して肥厚が進行しています (2)。出産前から出産後には、基底膜構成成分である IV 型コラーゲンを基質とする MMP-2 と、その活性化に関わる膜型 (MT-) MMP が著増し、薄い I 型上皮と内皮に挟まれた基底膜は単層化して空気血液関門が形成されることをしめします (40)。

2) 間質性肺炎の大半が原因不明である点は、他臓器の炎症性疾患との大きな相違点といえます。原因不明な間質性肺炎は特発性間質性肺炎と呼ばれ、臨床・X 線画像・病理学的に 7 型に分類されています。この 7 型に分ける分類法は、膠原病、粉塵曝露、過敏性肺炎、薬剤性肺炎などの原因あるいは病態が分かっている間質性肺炎でも予後や治療反応性が病型ごとに特発性と類似するため、応用され広く用いられています。その中で、比較的頻度が高く、臨床的にも重要な器質化肺炎 (organizing pneumonia, OP)、非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)、通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP)、びまん性肺胞傷害 (diffuse

alveolar damage, DAD)の4型について、その成り立ちをお話いたします。実験的なパラコート、ブレオマイシン肺線維症モデルの経時的な観察では、I型肺胞上皮細胞の傷害がきっかけとなり、肺胞領域の炎症が惹起されます。炎症に伴い、肺胞上皮基底膜の断裂がおこり、断裂部位から間質細胞の肺胞腔内への侵入と増生、細胞外基質の産生による肺胞腔内線維化巣が形成されます(7,19,32,37,39)。ヒトの間質性肺炎は、以前は肺胞間質に線維化が起こる疾患として理解されてきましたが、実は、ヒトの間質性肺炎の線維化形成過程も、この肺胞腔内線維化によることを明らかにしました(9,11,20,29,35,49,55)。

器質化肺炎(OP)と非特異性間質性肺炎(NSIP)は、予後の良い間質性肺炎です。細胞障害性T細胞(CD8+)浸潤を伴い、I型肺胞上皮細胞を障害します。OPでは障害が局所的であるために、腔内線維化はポリープ型となります。また、数週で腔内線維化はコラーゲン球となり、消失します(35)。腔内線維化の膠原線維の減少、消失には腔内線維化巣の線維芽細胞による膠原線維貪食、腔内線維化巣の毛細血管新生、MMP-1の関与、肺胞上皮の再生にはMMP-2の関与が確認されます(35,50)。このように、OPとNSIPでは、炎症細胞、MMP/TIMPは類似しています。違いは、肺胞上皮細胞の障害の程度といえます。NSIPではOPと比較し、場所により障害がより大きく、肺胞上皮細胞の剥離が広範囲となり、腔内線維化はポリープ型に加え肺胞壁に癒合した壁在型、閉塞型となります。そのため、肺胞壁は癒合し肺胞領域の構造改築を来します。腔内線維化の特徴と肺胞構造改築、MMP/TIMPに関しては、ブレオマイシンモデルでも同様に再現されます(19,32,37,41,43)。関連して、MMP-2 KOマウスでは、障害後の肺胞上皮の移動が阻害され、MMP-9 KOマウスでは、細気管支上皮の移動が阻害されます(41)。

通常型間質性肺炎(UIP)の臨床診断後の平均余命は5年であり、肺癌の合併も多く予後の悪い間質性肺炎として知られています。病的には特徴的な蜂巢肺を来します。蜂巢肺とは、肺の断面を肉眼的にみると径5~10mmほどの嚢胞状構造が並んで存在し、蜂の巣状であることからそう呼ばれています。早期の線維化(fibroblastic focus)は、壁在型の腔内線維化であり、肺胞を癒合させるため、肺胞構造は改築されます(9,29,35,49)。NSIPと類似した壁在型の腔内線維化を特徴としますが、大きな違いは、増生する線維芽細胞が筋線維芽細胞化しており、肺胞上皮の再生が悪く、代わりに細気管支由来上皮が被覆します(29)。また、線維芽細胞による膠原線維の貪食はみられず、腔内線維化巣には血管侵入は乏しく、MMP/TIMPに関しては、インヒビターであるTIMPが優位です(35)。これらの病巣が胸膜下の肺胞から縦隔よりの肺胞に順次進行し、不可逆的な胞巣肺を形成します。蜂巢肺は、本来肺胞であった領域に線維化と平滑筋の増生がおこり、残存気腔は細気管支由来上皮に被覆されています。UIPにみられる蜂巢肺は、肺胞構造の消失と細気管支化(bronchiolization)といえます(病理と臨床24:814-820,2006)。間質性肺炎における障害後の肺胞再生過程は、胎生期の肺胞の形成過程と類似しており、治るOP、NSIPでは、完全~不完全な胎生肺の肺胞形成過程を繰り返しますが、治らないUIPでは肺胞の再生が不可能な状態と理解できます。

びまん性肺胞傷害(DAD)は、急速に肺胞上皮、時に血管内皮細胞が一斉蜂起的に障害される予後不良な病態です。原因不明な特発性よりは、やけど、敗血症、薬剤性など二次的なものがより多くみられます。経験した症例はほとんどが剖検例ですが、発症後数日で、肺胞上皮の傷害と硝子膜の形成がみられ、1週間ほどで腔内には線維芽細胞が入り込み、その後著明な線維化をきたします(11)。線維芽細胞は筋線維芽細胞化が顕著で、線維芽細胞による膠原線維の貪食はみられず、腔内線維化巣には血管侵入は乏しく、MMP/TIMPに関しては、TIMPが優位であるなど、UIPの早期線維化巣と類似しています。剖検例を原因別に検討すると、やけどや

敗血症による DAD では、臨床・病的に多臓器不全を伴い、肺の病変は肺胞腔内線維化が主体です。特発性 DAD（急性間質性肺炎）と抗癌剤治療症例や薬剤性肺障害による DAD では、多臓器不全は少なく急激な肺障害（ARDS）のみがみられ、肺病変は肺胞腔内線維化に加え、肺胞壁間質での線維化があることが確認されます（55）。

3) 肺気腫は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の中心となる疾患であり、近年、たばこの販売本数に比例して、その発症と死亡率が増加しています。日本呼吸器学会 COPD ガイドラインによると、本邦の患者数は、COPD として全人口の 8.6%と推測されています。X 線画像的および病的に、肺気腫は、汎小葉性肺気腫、小葉中心性肺気腫に大きく分けられています。病理学的な肺気腫の定義は、「肺胞壁の破壊をとめない、終末細気管支より末梢肺の異常な不可逆的拡張を特徴とする慢性肺疾患であり、ほとんど線維化をとまなわない」とされています。障害機序は、喫煙などによるセリンエラストラーゼまたはメタロエラストラーゼ活性化、フリーラジカル優位が考えられています。病態としては細気管支領域のチェックバルブ機構による末梢肺の拡張などが想定されています。 $\alpha 1$ antitrypsin 欠乏症による汎小葉性肺気腫では、電顕的に、肺気腫領域の弾性線維には著明な断裂像が確認されます（17）。肺癌切除肺に伴う小葉中心性肺気腫の検索では、障害弾性線維に $\alpha 1$ antitrypsin の沈着が確認され、障害にセリンエラストラーゼの関与が示唆されます（56）。同様の嚢胞性病変をしめす肺脈管筋腫症の変性弾性線維にも $\alpha 1$ antitrypsin の沈着が確認され（21）、MMP 系の関与する嚢胞性疾患とセリンエラストラーゼ系の関与する嚢胞性疾患が存在する可能性をしめしました。実体顕微鏡による観察では、肺胞の拡張とともに、肺胞の変性凝集した柱状構造が特徴的に観察されます。また、肺気腫の進展と柱状構造の太さに相関があり、肺気腫における肺胞改築は、膜様の肺胞が柱状構造に変わることであることを明示しました（56）。病態として考えられていたチェックバルブ機構は、肺胞壁の柱状構造形成に伴う、あくまでも二次的な変化であるといえます。

おわりに

卒前教育については、エッセンシャルミニマムが必要といわれていますが、卒前、卒後に問わず所見の説明あるいは疾患の診断にいたる過程では、実際の標本を自分の目でみて各自がその中から有意な所見を拾い上げて欲しいと、そのことを口にはしませんが常に考えていました。情報過多の時代に、速やかに具体的な結論がほしいと感じた方もおられたかと思いますが、理由はその点にあったとご理解ください。最後になりますが、日本医科大学が、今後も着実な発展を遂げますことを心より祈念いたします。

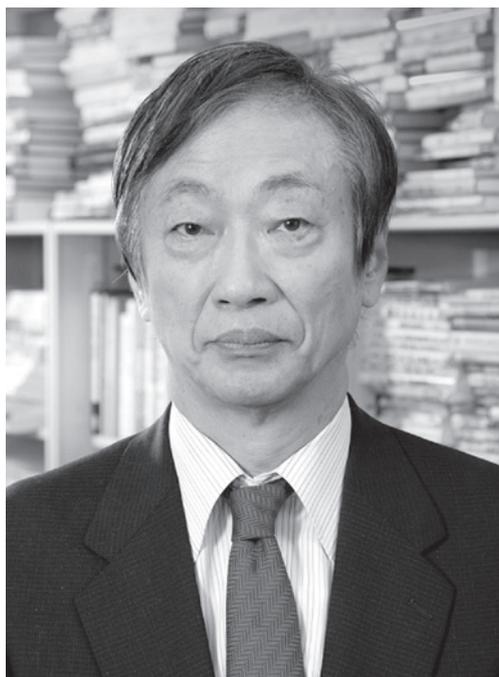
主たる研究業績

欧文 (原著)

- | | | | | |
|---|-------------------------------|------|-----|-----------|
| 1. Renal glomerular changes associated with liver cirrhosis | Acta Pathol Jpn | 1982 | 32 | 561-574 |
| 2. The development of alveolar septa in fetal sheep lung: Ultrastructural and immunohistochemical study | Am J Anat | 1983 | 167 | 405-439 |
| 3. The electron microscopic immunohistochemistry of elastase-treated aorta and nuchal ligament of fetal and postnatal sheep | J Histochem Cytochem | 1984 | 32 | 747-756 |
| 4. Paraquat-induced pulmonary fibrosis: Role of the alveolitis in modulating the development of fibrosis | Am Rev Respir Dis | 1984 | 129 | 168-173 |
| 5. Development of elastic fibers of nuchal ligament, aorta and lung of fetal and postnatal sheep | Am J Anat | 1984 | 170 | 597-629 |
| 6. Immunocytochemical characterization of pulmonary histiocytosis X cells in lung biopsies | Am J Pathol | 1985 | 118 | 439-451 |
| 7. Patterns of pulmonary structural remodeling following experimental paraquat toxicity: The morphogenesis of intraalveolar fibrosis | Am J Pathol | 1985 | 118 | 452-475 |
| 8. Experimental polymyxin B-induced interstitial lung disease characterized by an accumulation of cytotoxic eosinophils in the alveolar structures | Am Rev Respir Dis | 1985 | 131 | 103-108 |
| 9. Intraluminal fibrosis in interstitial lung disorders | Am J Pathol | 1986 | 122 | 443-461 |
| 10. Experimental mesangioproliferative glomerulonephritis in rats induced by intravenous administration of anti-thymocyte serum | Acta Pathol Jpn | 1986 | 36 | 1191-1203 |
| 11. The role of intraalveolar fibrosis in the process of pulmonary structural remodeling in patients with diffuse alveolar damage | Am J Pathol | 1987 | 126 | 171-182 |
| 12. Histogenesis of unique elastinophilic fibers of elastofibroma: Ultrastructural and immunohistochemical studies | Human Pathol | 1987 | 18 | 424-429 |
| 13. Ultrastructural, histochemical and freeze-fracture evaluation of multilamellated structures in pulmonary alveolar proteinosis | Am J Anat | 1987 | 179 | 258-268 |
| 14. Pulmonary elastic fiber degradation in paraquat toxicity: An electron microscopic immunohistochemical study | J Submicroscopic Cytol Pathol | 1988 | 20 | 15-23 |
| 15. The role of interstitial collagens in cleft formation of mouse embryonic submandibular gland during initial branching | Development | 1988 | 103 | 32-35 |
| 16. Abnormal elastic fibers in elastosis of breast carcinoma: Ultrastructural and immunohistochemical studies | Acta Pathol Jpn | 1989 | 39 | 245-253 |
| 17. Morphogenesis of abnormal elastic fibers in panacinar and centriacinar emphysema | Hum Pathol | 1989 | 20 | 652-659 |
| 18. Evaluation of metaplastic squamous cells of alveolar walls in pulmonary fibrosis produced by paraquat: An ultrastructural and immunohistochemical study | Virchows Arch [B] | 1989 | 58 | 27-43 |
| 19. Cell proliferation during the process of bleomycin-induced lung fibrosis in rats | Acta Pathol Jpn | 1990 | 40 | 227-238 |
| 20. Intraluminal fibrosis and elastic fiber degradation lead to lung remodeling in pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X) | Am J Pathol | 1990 | 137 | 415-424 |

- | | | | | |
|--|------------------------------------|------|-----|-----------|
| 21. Role of elastic fiber degradation in emphysema-like lesions of pulmonary lymphangiomyomatosis | Human Pathol | 1990 | 21 | 1252-1261 |
| 22. Changes in extracellular matrix materials in the uterine myometrium of rats during pregnancy and postparturition | Acta Pathol Jpn | 1991 | 41 | 113-123 |
| 23. Effect of ICRF-187 on the pulmonary damage induced by hyperoxia in the rat | Toxicology | 1992 | 74 | 185-201 |
| 24. Removal of heparan sulphate chains halted epithelial branching morphogenesis of the developing mouse submandibular gland in vitro | Develop Growth Differ | 1993 | 35 | 371-384 |
| 25. Interactions of elastin and microfibrils in elastogenesis of human pulmonary fibroblasts in culture | Connect Tissue Res | 1993 | 29 | 301-310 |
| 26. Histogenesis of abnormal elastic fibers in blebs and bullae of patients with spontaneous pneumothorax: Ultrastructural and immunohistochemical studies | Acta Pathol Jpn | 1993 | 43 | 709-722 |
| 27. Fibronectin and tenascin in rat tracheal wound healing and their relation to cell proliferation | Pathol Intern | 1994 | 44 | 96-106 |
| 28. Synchronous appearance of fibronectin, integrin $\alpha 5\beta 1$, vinculin and actin in epithelial cells and fibroblasts in rat tracheal wound healing | Virchows Arch | 1994 | 425 | 425-434 |
| 29. Significance of early intraalveolar fibrotic lesions and integrin expression in lung biopsies from patients with idiopathic pulmonary fibrosis | Human Pathol | 1995 | 126 | 53-61 |
| 30. Abnormalities in elastic fibers and other connective tissue components of floppy mitral valve | Am Heart J | 1995 | 129 | 1149-1158 |
| 31. Morphologic and morphometric evaluation of the effect of ICRF-187 on bleomycin-induced pulmonary toxicity | Toxicology | 1995 | 98 | 163-176 |
| 32. Evolution of three patterns of intraalveolar fibrosis produced by bleomycin in rats | Pathol Intern | 1995 | 45 | 552-564 |
| 33. The extracellular matrices and vascularization of the developing corpus luteum in rats | J Submicrosc Cytol Pathol | 1996 | 28 | 441-455 |
| 34. Selective migration of α -smooth muscle actin-positive myofibroblast toward fibronectin in the Boyden's blindwell chamber | Clin Sci | 1997 | 93 | 355-362 |
| 35. Localization of matrix metalloproteinases-1, -2 and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in interstitial lung diseases | Lab Invest | 1998 | 78 | 687-698 |
| 36. Elastic fiber abnormalities associated with a leaflet perforation in floppy mitral valve | J Heart Valve Dis | 1998 | 7 | 460-466 |
| 37. Immunohistochemical and gelatin zymography studies for matrix metalloproteinases in bleomycin-induced pulmonary fibrosis | Pathol Intern | 1998 | 48 | 954-963 |
| 38. Localization of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases-2 in normal human and rabbit stomachs | Digestion | 1999 | 60 | 246-254 |
| 39. Increased expression of epimorphin in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice | Am J Respir Cell Mol Biol | 2000 | 23 | 168-174 |
| 40. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases-2 in fetal rabbit lung | Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol | 2000 | 279 | L555-L561 |
| 41. Gelatinase B is required for alveolar bronchiolization after intratracheal bleomycin | Am J Pathol | 2000 | 157 | 525-535 |

- | | | | | |
|---|------------------------------------|------|-----|-------------|
| 42. Elastosis in lung carcinoma: Immunohistochemical, ultrastructural and clinical studies | Pathol Intern | 2000 | 50 | 626-635 |
| 43. Role of MMP-2 in alveolar epithelial cell repair after bleomycin administration in rabbit | Lab Invest | 2001 | 81 | 1309-1318 |
| 44. Aberration in the Fragile Histidine Triad (FHIT) genes in idiopathic pulmonary fibrosis | Cancer Res | 2001 | 61 | 8527-8533 |
| 45. Wound healing involves induction of cyclooxygenase-2 expression in rat skin | Lab Invest | 2002 | 82 | 1503-1513 |
| 46. Long-term systemic therapy of Fabry disease in a knockout mouse by adeno-associated virus-mediated muscle-directed gene transfer | Proc Natl Acad Sci | 2002 | 99 | 13777-13782 |
| 47. Mechanism of transepithelial elimination of elastic fibers in keratoacanthoma | Pathol Intern | 2004 | 54 | 585-594 |
| 48. Vasucular endothelial growth factor 165 resolves glomerular inflammation and accelerates glomerular capillary repair in rat ant-GBM glomerulonephritis | J Am Soc Nephrol | 2004 | 15 | 2655-2665 |
| 49. Epimorphin expression in interstitial pneumonia | Respir Res | 2005 | 16 | 6 (1):6 |
| 50. Extracellular matrix metalloproteinase inducer in interstitial pneumonia | Human Pathol | 2006 | 37 | 1058-1065 |
| 51. Role of matrix metalloproteinases and their inhibitor of metalloproteinases in myxomatous change of cardiac floppy valves | Pathol Intern | 2007 | 57 | 251-259 |
| 52. Expression of microsomal prostaglandin E synthase-1 in fibroblasts of rabbit alkali-burned corneas | Cornea | 2008 | 27 | 1156-1163 |
| 53. Ultrastructural and immunohistochemical analysis of fibrous long-spacing collagen fibrils in malignant mesothelioma | Ultrastructural Pathol | 2009 | 33 | 52-60 |
| 54. Angiotensin II receptor blockade inhibits acute glomerular injuries with the alteration of receptor expression | Lab Invest | 2009 | 89 | 164-177 |
| 55. Two forms of diffuse alveolar damage in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome | Hum Pathol | 2009 | 40 | 1618-1627 |
| 56. Considerations on the mechanisms of alveolar remodeling in centriacinar emphysema | Virchows Arch | 2010 | 456 | 571-579 |
| 57. Inhibition of matrix metalloproteinases reduces ischemia-reperfusion acute kidney injury | Lab Invest | 2010 | 91 | 170-180 |
| 58. Statin attenuates experimental anti-glomerular basement membrane (GBM) glomerulonephritis together with the augmentation of alternatively activated macrophages | Am J Pathol | 2011 | 177 | 1143-1154 |
| 59. Hydrogen therapy attenuates irradiation-induced lung damage by reducing oxidative stress | Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol | 2011 | 301 | L415-L426 |
| 60. Involvement of matrix metalloproteinase-2 in the development of renal interstitial fibrosis in mouse obstructive nephropathy | Lab Invest | 2012 | 92 | 1149-1160 |



長谷川 敏彦 大学院教授

略 歴

- | | | | |
|----------|--------------------------------------|----------|---|
| 1966年3月 | 大阪府立天王寺高校卒業 | 1988年4月 | 厚生省大臣官房老人保健部老人保健課課長補佐（老人医療政策に関与） |
| 1972年3月 | 大阪大学医学部卒業 | 1989年10月 | 国際協力事業団医療協力部医療協力課課長（国際協力に関与） |
| 1972年3月 | 日本国医師免許 | 1992年7月 | 厚生省九州地方医務局 次長（病院経営に関与） |
| 1972年4月 | 大阪大学医学部付属病院外科系研修 | 1995年6月 | 国立医療・病院管理研究所医療政策研究部長（医療政策に関与） |
| 1974年5月 | 大阪厚生年金病院麻酔科 | 2002年4月 | 国立医療・病院管理研究所、国立公衆衛生院が統合され、国立保健医療科学院発足、政策科学 部長 |
| 1975年6月 | 米国ウィスコンシン州ミルウォーキー市
聖ヨセフ病院 外科レジデント | 2002年12月 | 博士号 医学 東京大学 |
| 1976年11月 | 米国ミシガン州、ウィスコンシン州、
マサチューセッツ州医師免許 | 2006年7月 | 日本医科大学 医療管理学教室 主任教授 |
| 1980年1月 | | 2013年3月 | 日本医科大学教授を定年退職 |
| 1981年9月 | 米国外科専門医資格 | | |
| 1983年8月 | 滋賀医科大学第一外科学教室 助手
（消化器外科に関与） | | |
| 1986年6月 | 厚生省健康政策局計画課 課長補佐
（地域保健に関与） | | |

非常勤職

- | | |
|---|---|
| 山形大学大学院医療政策講座 講師（2006.4～2006.6） | 京都大学こころの未来研究センター 連携研究員
（2009.5～現在まで） |
| 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 講師
（2007.4～2008.3） | 独立行政法人国立健康・栄養研究所 監事（2009.4～2012.3） |
| 東邦大学医学部医学科 非常勤講師（2007.4～2011.3） | 文科省科学技術政策研究所客員研究官
（2012.10～現在まで） |
| 信州大学 特任教授（2009.4～2010.3） | |

国際雑誌編集委員

- Evidence-based Health Policy 編集委員 (2006～2007年)
 Health Economy, Policy and Law 編集委員 (2006～2007年)
 WHO Bulletin / WHO 編集委員 (2006年～現在まで)
 The International Journal of Risk and Safety in Medicine 編集委員 (2006年～現在まで)

厚生労働省関連委員会

- 厚生労働省 特定疾患対策懇談会 委員 (2006～2007年)
 厚生労働省 医師需給検討委員会 委員 (2006～2007年)
 厚生労働省 医療情報の提供のあり方等に関する検討会 委員 (2008年～現在まで)
 医療の質の評価・公表等推進事業評価会議 議長 (2010年～現在まで)
 社会福祉士国家試験委員会 副委員長 (2012年～現在まで)

その他の委員会委員

- スリランカ国保健システム管理強化計画にかかる国内支援委員会 委員長 (2004～2006年)
 東京都医療審議会 委員 (2006～2007年)
 アジア・アフリカ知識共創プログラム 病院サービス向上 国内委員 (2007～現在まで)
 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン2009作成委員 (2008年)
 財団法人医療経済研究・社会保険福祉協会 企画運営委員 (2006年～現在まで)
 財団法人日本医療機能評価機構医療事故防止事業運営委員会 委員 (2006年～現在まで)
 財団法人連合総研 生活開発研究 委員 (2009～2011年)
 財団法人日米医学医療交流財団 評議員 (2009年～現在まで)
 アジア医療政策研究ネットワークドラゴンネット主事 (1998年～現在まで)
 栃木県立病院改革プラン評価委員会 委員長 (2009年～現在まで)
 財団法人日本医療機能評価機構 医療事故防止事業運営委員会 委員 (2012年～現在まで)
 まちなか集積医療の実現に関する研究委員 (2011～2012年)

関係政策

- | | | | |
|-------|----------------------|-------|--|
| 1988年 | 治療ガイドライン EBM 推進 (治療) | 2006年 | 医療費適正化計画策定研修 (資源) |
| 1998年 | 健康日本 21 基本概念 (予防) | 2007年 | 診療情報提供制度 (資源) |
| 2002年 | 医療安全事故防止政策 (経営) | 2008年 | アフリカ病院経営改善 (制度) |
| 2002年 | スリランカ国家医療計画 (全体) | 他 | 病院経営改善 (東京都、兵庫県、
長崎県、栃木県、川崎市、飯能市、横浜市) |
| 2003年 | 患者満足の測定 (経営) | | 医師確保対策 (沖縄県、茨城県) |
| 2003年 | 精神病社会復帰計画 (制度) | | |
| 2004年 | 地域医療計画新概念 (制度) | | |
| 2006年 | 医師必要数推計 (資源) | | |

記念講演会要旨

未踏の荒野を独り進む 21 世紀の実験国家日本… その羅針盤、新たな経営科学・政策科学・医科学

長谷川 敏彦
医療管理学

退官者は米国の留学、日本の臨床や行政での永年の経験を基に、過去 18 年間に亘り、主として「病院経営、質安全の改善、医療マネジメント」すなわち経営科学分野、「医療政策、医療制度、医療福祉システム」すなわち政策科学分野、「医学・公衆衛生学、社会医学」すなわち医科学分野の、3 領域での研究・教育・提言活動を進めて来た。日本医科大学ではちょうどその後半の、集大成期の 7 年に当たる。日本医科大学では素晴らしいアカデミックな雰囲気や環境、具体的なサポートや交流、協力を得て多大な成果にまとめ上げることができた。ここに深く感謝を捧げたい。そこでそれぞれの 3 領域での活動業績を以下にまとめてみたい。

1. 経営科学 (Management Science) 領域

経営学科の分野では「病院経営」の研究が中心で、GIS を用いたエリアマーケティングやブランディングなどのマーケティングリサーチ、医療の質や医療安全、顧客満足などのアウトカムリサーチ、リーダーシップ論の研究を進めて来た。これらの各技法を統合し、2002 年に病院経営戦略の教科書として上梓し、韓国語、中国語に翻訳されて東アジアでの標準教科書となりさらにスペイン語ロシア語など 5ヶ国語に抄訳され国際的に使われている。その後、病院経営は激動期に入り、「医療崩壊、病院崩壊、病棟崩壊」と呼ばれる段階に突入した。その原因は複合的重層的ではあるが、医療マネジメントの各層のレベルでステークホルダーの間の関係にゆがみ、きしみ、そして断裂が生じたことが契機となっている。病院についていえば、病棟マネジメントに焦点をあわせた研究を行った結果、これまで病棟単位で運営されて来た「匠と女将」の世界が、制度の改革や負担の激増、患者の意識の変化によって「チームとシステム」に転換せざるを得なくなったことが明らかとなった。

崩壊の解決法についてはこの 5 年間実践研究フィールドとしてアフリカ 15 カ国で進めている 5S / KAIZEN / TQM プログラムの評価分析研究から学ぶことが大きかった。日本の産業界で開発された質改善手法がスリランカの病院で経営の天才、カラダゴダ院長により応用され、それをさらに戦略的にアフリカの約 3 分の 2 の国の全国の病院で展開し、これまでやる気・能力・資源がなく、不毛といわれてきた貧困国の病院経営分野で大きな成果を挙げつつある。実はこの手法は質改善をもたらすのみならず、成功体験を共有することによる変革の戦略として、組織や意識を単なる官僚組織から、チームとしての「価値共創組織」(Value Co-Creating Organization) に革える手段であることが明らかとなった。

これまでの製造業での目標管理型システム工学的経営から、組織全体を生きものとして育てる主客同一のおもてなしの考えに基づく「ホスピタリティマネジメント」つまり新たな経営「ニュー

マネジメント」の方法が確立し、医療マネジメントの各レベルの関係の変化を改善できる見通しが立った。たとえば従来の顧客満足評価を、単に医療サービスの質の客観的評価でなく患者と医療者のコミュニケーションツールとして使う、あるいは患者にチームの一員として参加を促すことにより医療安全を更に進めるといった手法である。

ニューイングランド医学誌編集長レルマン教授によって提唱された「第3の医学革命」として、1980年代終わり頃から始まった「結果マネジメント運動」も、関係性のメタマネジメントとして日本の文化伝統を応用して、更に一步進めることが出来るのではないだろうか。

ハーバードビジネススクール流の目標管理と経済インセンティブによる経営ではなく「一步進んだ匠と女将のおもてなしの心」による新たな経営手法として、欧米に拮抗すると考えられる。

今後は社会の高齢化と共に医療が単体の医療施設によるものではなく地域の医療福祉ネットワークによって1人の高齢者を追うケアサイクルに医療の焦点が移行する。地域での福祉施設を含めた面的多施設マネジメントへの応用が求められているのである。日本に多数存在するケアミックスの中小病院も、そのネットワークハブとして機能する必要があると考えられる。

2. 政策科学 (Policy Science) 領域

医療システムおよび医療政策については人材、病床、機器、医療費などの「資源の分析」、予防計画や医療計画の「立案や評価」、対象を疾病単位とする「疾病管理」など種々の異なった側面からの分析をすすめて来た。とくに医療計画関連の病床分析、予防計画関連の「健康日本21」の健康概念や目標の設定、医師需給計画での「必要医師数の算定」、医療機器の「テクノロジーアセスメント」などは実際の政策に応用される研究を行って来た。そして、がん、難病、高血圧、喘息などを予防から治療まで統合した疾病単位の管理研究を行い、「がんでは政策戦略の転換が必須」であること、「高血圧では治療のガバレッジが低い」こと、「喘息は新診療技術がそのコントロールに多大な貢献」をしたことを明らかにした。

研究は政策の対象のみならず、「政策の過程そのもの」、即ち策定や評価にも拮げ、形成過程の分析評価の各手法の開発をも行っている。これらは多数の具体的な政策に応用された。最も包括的政策は、スリランカ民主社会主義共和国の国家保健医療計画 (Health Master Plan) で医療界全体の政策形成を支援した。近年ではコンゴ共和国の厚生省改革のアドバイスの機会をも得ている。

ここ数年、教室全体として集大成的に取り組んできた課題が「未踏高齢社会における医療、医療システム」の研究である。国立長寿医療研究センター・大島伸一総長からの依頼で、超高齢社会はどのような社会で、それに対応した医療や制度はどうあるべきかを検証した。研究は後述する生存転換概念の形成と併行し、その概念を利用してこの1年で「ケアサイクル論」としてまとまった。

日本は2007年以来、世界唯一の超高齢社会として未踏の荒野を独り、近代の次の時代に向けて進んでいる。今日の医療や医療制度は19世紀、平均寿命50歳以下、65歳以上人口5%以下の社会で開発、設計された。対象は単一疾患単一エピソードで、疾病の治療、救命を目的に発展して来た。しかし21世紀は複数疾患継続エピソードを対象として機能の改善を目的とし、豊かな人生の完成/終焉を「支える医療」が求められている。退職者はこの新たな医療の型を医療と福祉が統合され継続する5つの異なったケア、「慢性期ケア」「急性期ケア」「回復期ケア」「長期ケア」「末期ケア」からなる「ケアサイクル」と名付け、概念化した。この新たな形態の

ケアには患者、医療者の「意識改革」、システムの「インターフェイス」、新たな「評価の方法」、
「新身体概念や疾病・障害分類」、そしてそれらを支える制度的「インフラ」が必要である。

これらの分野こそが現在の医療界の挑戦の最重要課題であると同時に医学分野の最先端研究である。

3. 医科学 (Medical Science) 領域

経営科学や政策科学の領域で分析された社会や医療の大転換から考えると当然、医科学そのものも大転換させざるを得ない。

退職者は20年近く疾病医療社会のシステムの相互転換概念「健康転換」(Health Transition)の研究を続けて来た。しかし2009年には文部科研の支援によりこれを一歩進めた「生存転換」(Survival Transition)概念を提唱、研究して取りまとめた。2012年3月には本概念の議論のためだけに討論するシンポジウムが開催され台湾大学に招聘され、発表する機会を得た。共に老いるアジアの未来を理解するに有用な概念との評価を得た。

その研究によると、現在進行している「人口・人生・家族・経済・列島、そして医療」の大転換の背景には生存転換が想定されることが明らかとなった。人類は生存戦略として15-50歳の生殖可能年齢窓の最大限の使用をめざして来た。まずは第一ターゲットとして下限プラスアルファ20歳、ついで50歳を目指し、前者を農業革命で、後者を産業革命で達成した。生殖戦略と生産戦略によって社会を転換させて来たのである。しかし欧州ではここ100年、日本は60年前に目標を通り越し、日本を先頭に生殖後人口が過半数を占める、あり得ない社会に突入している。今後この新概念による社会や医療の更なる分析が必要で、上述の医療のあり方を予測できると考えられる。

今、医学教育は知識の急速な膨大化と同時に、教育のフラグメンテーション化、即ち基礎科学、医学、そして臨床医学がバラバラに教えられていることが大問題となっている。そこで、それらの学問領域をつなぐ枠組みとして、近年発達してきた進化医学と生態学を組み合わせた「進化生態医学」という新たな学問分野を成立させ、応用することとした。2年生の基礎科学から基礎医学に移行する前半期に、感覚、生殖など人間活動の7項目を選び新しい総合的人間観を学ぶ「人間学」の講義にこの新学問大系を用いた。これは結果として、ケアサイクル論でも求められる人間観、すなわち人体を環境との適応からみることに合致し、19世紀のウィルヒョウらの「細胞病理学」を乗り越える21世紀の「生態病理学」の理論的支柱として、今後の発展が期待される。人体を137億年前のビッグバンから物質進化、生命進化、身体進化、適応進化、人間進化の5段階の進化の結果と捉え、これまでつながっていなかった個々の知識を立体的にまとめることが出来ると同時に、複雑な環境に住む高齢者への臨床応用の可能性をも孕んでいる。

「公衆衛生学」もまた、19世紀の寿命50歳以下の感染症を集団でリスクマネジメントする手法として生まれた歴史をひきずってきた。慢性疾患で永い期間に複数の原因が存在するにもかかわらず、2×2表を用いて1つの特定病因を追求し、死の予防に重点を置いてきた。今日、予防や医療が主として対象とする退行性病変は、病気というよりは早められた老化であり生涯を通したリスクとその相互作用の把握が必須である。21世紀の公衆衛生は個人の生涯を時間軸で捉え早世を防ぎ最後は豊かな死/生を迎えることを支援する学問大系に転換せねばならない。いわば「生涯支援公衆衛生学」(Life Supporting Public Health)に転換が必要である。その分析手法も生涯疫学(Life Career Approach)、生命表的分析、更にはマイクロシミュレーションによる複数

リスク生涯変遷分析への転換が必要となる。恐らくこの領域もまた、日本が新たな手法を開発し世界に発信することになると想定される。

4. 総括

本来、経営と政策はコインの裏表となっている。システムを現時点から考えてより良く運用することが経営(Management)であり、未来時点から考えてより良く計画することが政策(Policy)である。医療管理学教室の英訳も Department of Health Policy and Management としている。事実多くの研究で深化結果としてさせてくると2つの領域の関連が深まってきた。これらをこれからの医学教育や政策提言に生かして参りたい。

日本は今、世界未曾有の社会を創り出す役割が与えられており、医療システム、医療、医学もそれに併せて新たに創り直すことが求められている。ケアサイクル論を核にして治療と介護と予防が一体化する可能性や進化生態医学によって基礎と臨床医学が統合される可能性も垣間見られる。

現在、教室では文科省科学技術政策研究所の依頼を受け、未踏高齢社会に適合した「健康概念とその測定法」の開発に入った。そして、次のステップとして、それに基づいて「日本の21世紀の新しい医学/生命科学の研究戦略」を立てることになっている。

また厚労省老人保健課の支援を受け「多摩市でケアサイクルのシステム構築とまちづくりのプロジェクト」を開始している。これらの未来志向型の研究プロジェクトの中で、今後上述の経営科学や政策科学さらには医科学の研究成果の有用性が検証されていくと確信する。

主たる研究業績

著書

- | | | | |
|---|--|------|---------|
| 1. A comparative study of development of the modern hospital in Japan and the USA., History of hospit, Kawakita Y, Sakai S, Otsuka Y, eds | Ishiyaku Euro America | 1989 | 149-160 |
| 2. A comparative study of hospital admission rates between the USA and Japan. "Containing Health Care Costs in Japan", Ikegami N, Campbell JC, eds | Univ of Michigan Press | 1996 | 101-105 |
| 3. "The Japanese Health Care System : A Stepwise Approach to Universal Coverage", "An International Assessment of Health Care Financing" Lessons for Developing Countries., Naoki Ikegami, Toshihiko Hasegawa | Economic Development Institute of The World Bank | 1997 | 33-63 |
| 4. International Symposium on Health Transition and Health Sector Reform in Asia | 国立医療・病院管理研究所
医療政策研究部 | 1999 | |
| 5. Japan: Historical and Current Dimensions of Health and Health Equity, T Evans, et al., eds., Challenging Inequities in Health | Oxford University Press | 2001 | |
| 6. Health System Performance Assessment Chapter 61, Report of the Scientific Peer Review Group on Health Systems Performance Assessment | World Health Organization | 2003 | 839-913 |
| 7. Social Health Insurance Part II Country Case Studies-Japan, World Health Organization | World Health Organization | 2005 | 167-193 |
| 8. Basic Concept, Change Management Toward Outcome-Oriented and Patient-Centered Care under Limited Resources by Participatory Management through Stepwise Approach 5S-KAIZEN-TQM | Japan International Cooperation Agency | 2010 | |
| 9. 機構および機能異常 新外科学体系 胃・十二指腸の外科Ⅲ, 小玉正智, 柴田純祐, 和田達雄監修, | 中山書店 | 1989 | 307-348 |
| 10. 臨床判断分析学—適切な臨床決定をするために 医療学—人間中心の医療をめざして, 河野友信編 | 朝倉書店 | 1990 | 275-283 |
| 11. 地域保健と医療計画 医療機関の整備—構造、所有、機能、そして歴史の変遷—, 地域保健法における新しい地域保健事業の進め方 | 財団法人日本公衆衛生協会 | 1997 | 248-257 |
| 12. 癌と社会問題 癌と臨床効率 これだけは知っておきたい癌診療の知識 | 篠原出版 | 1997 | 476-479 |
| 13. 医療制度・経済からみた総合診療, 最新内科学大系—総合診療 | 中山書店 | 1998 | 60-71 |
| 14. クリティカル・パスの考え方 クリティカル・パスと病院マネジメント | 薬業時報社 | 1998 | |
| 15. 北アメリカ アメリカ合衆国, 「世界の公衆衛生体系」作成企画委員会編, 世界の公衆衛生体系 | 財団法人公衆衛生協会 | 1999 | 757-810 |
| 16. 医療供給システムの機能および構造変化, [通史] 日本の科学技術 1980-1995 | 学陽書房 | 1999 | 806-817 |
| 17. 日本の健康転換とこれからの保健医療システム, サイバネティック・ルネッサンス | 工業調査会 | 1999 | 87-108 |
| 18. プロローグ 医療界に押し寄せる革命的潮流, 医療白書 2000 年度版 | 日本医療企画 | 2000 | 3-14 |
| 19. 病院システムと医療機器, 医療機器の基礎知識 | 財団法人医療機器センター | 2001 | 9-22 |

- | | | | |
|---|------------------------|------|---------|
| 20. 病院経営のための在院日数短縮戦略 | 医学書院 | 2001 | |
| 21. 病院経営戦略(韓国語・中国語訳あり) | 医学書院 | 2002 | |
| 22. 医療安全の新たな展開—医療安全管理 概念と実際 | 国立保健医療科学院 | 2002 | |
| 23. 21世紀の日本の新健康政策「健康日本21」, 第1章 世界の健康増進政策「概要と進行状況」, ヘルスプロモーションの科学 | 建帛社 | 2005 | 3-8 |
| 24. ライフサイクル、ライフコースの概念, 戸谷誠之、藤田美明、伊藤節子編著, 健康・栄養科学シリーズ 応用栄養学 | 南江堂 | 2005 | 39-44 |
| 25. 医療安全管理事典 | 朝倉書店 | 2006 | |
| 26. 医療を経済する 質・効率・お金の最適バランスをめぐって | 医学書院 | 2006 | |
| 27. 医院的経営策略(中国語版) | 合記出版 | 2007 | |
| 28. 医療職のための公衆衛生・社会医学 | 医学評論社 | 2008 | 204 |
| 29. 病院システムと医療機器, 財団法人医療機器センター編集, 医療機器の基礎知識 | 薬事日報社 | 2008 | 22-42 |
| 30. 地域医療連携—医療と公衆衛生のパラダイムシフト 衛生・公衆衛生の展望, 丸井英二編, 新簡明衛生公衆衛生改訂6版 | 南山堂 | 2010 | 231-237 |
| 31. 超高齢社会と医療システムの未来の姿, 「まちなか集積医療」の提言—医療は地域が解決する— | 総合開発研究機構 | 2010 | |
| 32. 老いる都市と医療を再生する—まちなか集積医療の実現策の提示—, NIRA 研究報告書 | 総合研究開発機構 | 2012 | |
| 33. 医療人材をめぐる現状と将来分析 連合総研・同志社大学 ITEC 共同研究報告書 医療人材の確保・育成に関する研究委員会 II, 公益財団法人連合総研生活開発研究所 | 同志社大学技術・企業・国際競争力研究センター | 2012 | 21-33 |

論文

1. An experimental study of osseointegrated implant	The Bulletin of Tokyo Dental College	1986	82	10-19
2. Meta-analysis on the Therapeutic State of Hypertensive Population in Japan: Focusing on the Impact of New Diagnostic Criteria of Japanese Guideline for the Management of Hypertension 2000, 日本疫学会	Journal of Epidemiology	2002	12	112-119
3. Statistical Estimation of the Number of Breast Cancer Patients with Disabilities Resulting from Surgery., 日本乳癌学会	Breast Cancer	2005	12	130-134
4. Improving the quality of healthcare in Japan : A systematic review of procedural volume and outcome literature	Bio Science Trends	2007	1	81-89
5. The trend of the effect of surgical volume for stomach and lung cancer patients, ITヘルスケア学会	ITヘルスケア誌	2007	1	42-49
6. Understanding the decline of mean systolic blood pressure in Japan: an analysis of pooled data from the National Nutrition Survey 1986-2002	Bulletin of the World Health Organization	2008	86	909-988
7. 近代経営諸学派と病院経営, 日本病院管理学会	病院管理	1996	33	59-69
8. 一般病院・一般有床診療所における公私の担う機能の違いに関する分析, 日本病院管理学会	病院管理	1998	35	7-16
9. 病院事業における公的部門の役割と機能について, 日本病院管理学会	病院管理	1998	35	17-24
10. 有床診療所の入院機能に関する研究, 日本病院管理学会	病院管理	1998	35	5-12
11. 地域医療計画の効果と課題, 季刊社会保障研究編集委員会	季刊社会保障研究	1998	33	382-391
12. 入院受療率の構造分析と都道府県の類型化, 日本病院管理学会	病院管理	1999	36	17-23
13. 健康日本21のための疾病自然史に基づく健康指標の開発と都道府県別ベンチ・マーキング, 国立医療・病院管理研究所	国立医療・病院管理研究所紀要	2002	30	7-41
14. 剖検基準を中心とした臨床研修病院の指定基準に関する研究—平成8年医療施設調査・病院報告による検討—, 日本病院管理学会	病院管理	2002	39	199-205
15. 消化器悪性腫瘍に対する手術集積効果に関する研究—病院種別に見た院内死亡率・在院日数への影響—, 日本病院管理学会	病院管理	2003	40	313-324
16. 産婦人科・婦人科医地域偏在に関する研究, 日本医療・病院管理学会	病院管理	2007	44	93-103
17. 手術室における医療事故防止システムとしてのFMEAの適用—他職種チームによる胃切除術を例とした適用の試み—, 日本医療・病院管理学会	日本医療・病院管理学会誌	2008	45	251-261
18. 地域医療計画・医療費適正化計画の中の脳卒中	東邦医学会雑誌	2008	55	501-503
19. 麻酔科医師の需給と地域偏在に関する研究—医療の質・安全のニーズと麻酔科医師への需要の増大—, 日本医療・病院管理学会	日本医療・病院管理学会誌	2009	46	79-89
20. 日本医科大学における医学生を対象にしたパンデミックドリル, 日本医科大学	日医大医学会誌	2010	6	89

総説

1. Health promotion policies in the Republic of Korea and Japan: a comparative study	Promot Educ	2006	13	20-8
2. 医療安全の基本概念, 国立保健医療科学院	保健医療科学	2002	51	108-113
3. 日本医療最後の暗部に光を求めて, 国立保健医療科学院	保健医療科学	2004	53	2-13
4. 世界の医療制度改革—健康変革の潮流, 国立医保健医療科学院	保健医療科学	2006	55	308-315
5. 疾病管理とその周辺—医療費適正化のために, 国立医保健医療科学院	保健医療科学	2006	55	316-325
6. アレルギー疾患治療ガイドラインの医療経済への影響, 日本アレルギー学会	アレルギー	2008	57	271
7. 高血圧治療の費用対効果	The Bone	2009	23	203-207
8. 病院職員数と病院機能の国際比較	病院	2009	68	635-640
9. 医療情勢を踏まえた手術部門運営の展望	実践科学看護	2009	3	79-84
10. 進化医学と疾病構造変化, 日本成人病学会	成人病と生活習慣病 (日本成人病学会準機関誌)	2009	39	1275-1281
11. 病院崩壊からの再生—「匠と女将の世界」から「チームとシステム」へ—	病院	2011	70	296-299
12. 日本の社会と医療の未来—「生存転換」概念による予測—	病院	2011	70	382-385
13. 戦略としての医療安全—「価値共創組織」を目指して—	病院	2011	70	466-469
14. 構造転換する連携—施設間の連携からケアの連携へ—	病院	2011	70	542-546
15. ガバナンス、オーナーシップ再考—医療福祉システムの「仕組みと仕掛け」を「老人仕様」に—	病院	2011	70	620-623
16. 新・病院経営戦略—21世紀医療マネジメントの導きの糸—	病院	2011	70	702-707
17. 超高齢社会のあるべき医療システム—2011年医療ITビックバンを迎えて	病院	2011	70	54-59
18. 超高齢社会の新たな社会と医療—日本から発信する医療福祉を軸とするまちづくり—	病院設備	2011	53	14-19
19. 病院が変わるアフリカの今 1—病院変革戦略としての5S/KAIZEN/TQM—	病院	2012	71	6-7
20. 病院が変わるアフリカの今 3-5S/KAIZEN/TQMで病院革新—	病院	2012	71	174-175
21. 病院が変わるアフリカの今 最終回—アフリカから学ぶ新たな経営—	病院	2012	71	942-943



檀 和 夫 大学院教授

略 歴

- | | | | |
|----------|-------------------|----------|-----------------------------------|
| 1973年3月 | 東京医科歯科大学医学部卒業 | 1995年10月 | 日本医科大学第三内科 教授 |
| 1973年4月 | 東京医科歯科大学第一内科 研修医 | 2001年5月 | 日本医科大学第三内科学講座 主任教授 |
| 1974年4月 | 都立墨東病院内科 医員 | 2002年7月 | 日本医科大学付属病院輸血部 部長 |
| 1977年4月 | 東京医科歯科大学第一内科 医員 | 2003年4月 | 日本医科大学大学院医学研究科
病態制御腫瘍内科学分野 教授 |
| 1980年5月 | 日本医科大学第三内科 医員 | 2012年4月 | 日本医科大学大学院医学研究科
血液内科学分野 教授 (改組) |
| 1987年10月 | 日本医科大学第三内科 講師 | 2013年3月 | 日本医科大学定年退職 |
| 1990年10月 | 日本医科大学第三内科 助教授 | | |
| 1995年4月 | 日本医科大学付属病院血液内科 部長 | | |

所属学会および役員等

日本血液学会 理事・名誉会員・代議員・専門医	高齢者血液腫瘍研究会 幹事
日本内科学会	TSSG研究会 代表世話人
評議員・関東地方会常任幹事(議長)・認定内科医	American Society of Hematology
日本臨床腫瘍学会 暫定指導医	European Hematology Association
日本癌学会	American Society of Clinical Oncology
日本輸血細胞治療学会	International Society of Geriatric Oncology
日本医学教育学会	(National Representative)
日本医科大学医学会 監事・評議員	International Society for Experimental Hematology
老年者造血器疾患研究会 代表幹事	

学会活動

- 日本臨床血液学会第 132 回例会会長 (1998 年)
- 第 515 回日本内科学会関東地方会会長 (2004 年)
- 第 72 回日本血液学会学術集会会長 (2010 年)
- 日本内科学会雑誌編集副主任 (2007 年)
- 日本血液学会雑誌「臨床血液」編集委員長 (2008 年)
- WHO ICD 11 WG 委員 (2009 年)
- 日本血液学会 認定委員・プログラム委員・認定試験問題作成世話人・倫理診療等委員・財務委員・ガイドライン委員・アドバイス委員

公的委員

2001年 厚生労働省薬事食品衛生審議会委員	2006年 厚生労働省薬事食品衛生審議会生物由来製品感染等被害判定調査会座長
2001年 社会保険診療報酬請求書特別審査委員	
2001年 治験第 I 相専門機関倫理審査委員会委員長	2007年 厚生労働省医師国家試験出題基準改定部会委員 (幹事)
2003年 厚生労働省医師国家試験委員 (幹事)	2011年 厚生労働省「抗がん剤等による健康被害の救済に関する検討会」委員
2004年 厚生労働省医道審議会委員	2013年 放射線医学総合研究所倫理委員会委員長
2004年 医薬品医療機器総合機構専門委員	
2005年 厚生労働省重篤副作用疾患別対応検討委員	

記念講演会要旨

血液内科 30 年の歩み

檀 和夫
血液内科学

はじめに

血液内科学の過去 30 年間の進歩には目覚ましいものがあり、1980 年代の細胞と液性因子（造血因子）を研究対象としていた時代から、分子生物学が取り入れられ細胞内の分子が研究対象となったのを期に急激な進歩が見られるようになった。この基礎研究の発展がトランスレーショナル・リサーチへと繋がり、その成果が臨床に還元されるようになってからは難病が多くを占める血液疾患の治療成績も格段の進歩を遂げて来た。日本医科大学血液内科は 1980 年に創設され、以後発展の一途をたどって来たが、その歴史はちょうど血液内科学の進歩の歴史と重なる。この講演では、大きな進歩を遂げて来た血液疾患のうちの代表的ないくつかの疾患および治療方法を取り上げ、私たちの教室が行って来た研究成果も交えながらその進歩の一端を概説する。

1. 急性白血病

1845 年に Virchow が白血病の概念を提唱して以来、形態学の発達によりさまざまな病型が記載されて来たが、1976 年に作られ今日でも一部用いられている FAB (French-American-British) 分類でもまだ形態学を中心とした分類であり、これがその後 2000 年まで使われて来た。しかしこの FAB 分類は形態学を主とするため見る人によって診断が異なる場合もある、細胞遺伝学を取り入れていない、予後との関連が明瞭でない、などの欠点が指摘されていた。2001 年に細胞遺伝学、細胞表面抗原等の知見を基に腫瘍細胞の origin を重視し予後の考えも取り入れた WHO 分類が提唱された。白血病の治療はいくつかの因子をもとに推定される予後により治療法が決定されるが、最も重要な因子として染色体異常が用いられている。しかし、近年では分子生物学の進歩により白血病発症に関わるさまざまな遺伝子異常が同定されて来ており、染色体核型に遺伝子異常を加えてより正確な予後を予測し、それによりきめ細かい治療法の選択をするようになって来ている。私たちの教室では白血病の病態解明および治療法選択に有用な予後因子を明らかにするための研究を続けており、多くの白血病細胞株の作製、種々の癌遺伝子、癌抑制遺伝子、さらに最近注目されている epigenetic 制御遺伝子等の異常について解析をしている。また予後不良タイプの急性リンパ性白血病に関してもその病態と治療抵抗性に関する重要な知見を報告している。白血病治療に用いる抗がん薬としてはすでに 30 年前には現在も治療の中心である daunorubicin (idarubicin) と cytarabine が登場しており、化学療法のみではこれ以上の大きな進歩は見込めない。今後は現在大きな成果を上げつつある上述の研究成果を元に、より正確な予後予測をたて造血幹細胞移植療法のより早期の適応を見いだす事、遺伝子解析を元とした有効な分子標的薬の開発が急性白血病のさらなる治療成績の向上に不可欠である。

2. 慢性骨髄性白血病

1960年にNowellらによって慢性骨髄性白血病細胞に小さな染色体が発見され Philadelphia 染色体と名付けられた。その後1973年にRowleyはこれが9番染色体長腕と22番染色体長腕の相互転座 [t(9;22)(q34;q11)]であることを明らかにし、これがその後のヒト腫瘍における癌遺伝子の発見の先駆けとなった。その後の分子生物学の発展によりこの相互転座が9番染色体上の *abl* と22番染色体上の *bcr* によるキメラ遺伝子 *bcr/abl* を形成していることが明らかにされ、この遺伝子産物である p210 *bcr/abl* が恒常的にチロシンキナーゼ活性を持つことが本疾患の本態と判明した。この単一遺伝子異常により引き起こされる本疾患がその後のがん遺伝子研究の先駆け、そしてその後次々に開発され、がん治療にパラダイムシフトをもたらした分子標的薬のリーダーとして現在も燦然たる成果を上げ続けている。分子生物学の発展とともに私たちのグループも *bcr/abl* 遺伝子の病態への関与に関する重要な研究を行い報告してきた。30年前、本疾患に対する治療は busulfan を主とした抗がん薬であり、約5年でほぼ全例が死亡という著しく予後不良の疾患であった。その後インターフェロンの使用と骨髄移植によりやや生存期間の延長がみられたがそれでも長期生存は約40%であった。ところが上述の *bcr/abl* キメラ遺伝子が本疾患の原因遺伝子である事が解明されたことにより分子標的薬の開発が開始され、1998年について分子標的薬の先駆けであるチロシンキナーゼ阻害薬の imatinib が登場した。これにより劇的に治療成績が改善され、過去にほぼ全例死亡していた疾患が現在では90%以上が長期生存を続ける事が出来る様になった。この imatinib の治療研究でも私たちの教室は研究グループの代表施設として臨床研究を続けて来た。

3. 骨髄異形成症候群

骨髄異形成症候群は多能性造血幹細胞由来のクローン性疾患であり、*RAS*, *p53*, *FLT3*, *AML1* 遺伝子などの変異が、また最近では epigenetic 制御遺伝子異常も注目されており、これらの遺伝子異常が重なって起こると考えられている。また本疾患群の背景には免疫異常の関与も指摘されている。私たちのグループでは本症候群の病態解明の研究を精力的に続けており、種々のサイトカインの免疫病態への関与、細胞表面マーカーの詳細な解析による病態および診断方法の改良、免疫補助分子の病態や進展への関与、そして上述の種々の遺伝子異常の解析等を行っている。この症候群は高齢者に好発し、骨髄不全が進行するかあるいは白血病へ移行するという、きわめて予後不良の疾患群である。現在はまだ決め手となる治療法がなく、造血幹細胞移植の改良や上記のさまざまな研究から導かれるより有効な分子標的薬の開発などが模索されている。

4. 骨髄不全症

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群および発作性夜間ヘモグロビン尿症は全て造血幹細胞に異常を生じている疾患群であり、骨髄不全症と総称される。これら疾患群には共通して免疫病態が関与していることが分かっており、それゆえ免疫抑制療法が行われ、特に再生不良性貧血では強力な免疫抑制薬が用いられ治療成績の向上がみられている。約30年前には重症再生不良性貧血は半年で約50%が死亡していたが、その後の強力免疫抑制療法と造血幹細胞移植および支持療法の発達により60～80%の長期生存が得られる様になっている。私たちのグループは免疫抑制療法が無効の骨髄不全症の中に不全型の先天性再生不良性貧血である角化不全症が含まれている事を明らかにし、厚労省研究班での共同研究を含め、その原因遺伝子であるテロメラゼ関連遺伝子の異常について解析を行って来ており、現在この領域での本邦でのトップランナーとして遺伝子解析を担っている。

5. 骨髄増殖性腫瘍

骨髄増殖性腫瘍とは真性多血症（赤血球増加症）、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症などの総称であり、前述の慢性骨髄性白血病もこの中に含まれる。これらの歴史は古く、Oslerは1908年にすでに真性多血症の臨床像を報告している。1970年代に初期の診断基準が出来、その後、2001年にはWHOが新しい診断基準を提唱し、2008年に分子マーカーを取り入れた現在の診断基準へと変遷してきている。慢性骨髄性白血病とは異なり長い間明確な細胞遺伝学的、分子生物学的マーカーが発見されず発がん機構も明らかではなかった。しかし、2005年に*Janus Kinase 2 (JAK2)* 遺伝子の点突然変異 (*V617F*) が明らかとなり、これが骨髄増殖性腫瘍の発症機序として俄然注目を集めるようになり、血液内科学のホットな領域に一躍おどり出た。その後も新たな遺伝子異常の報告が相次ぎ、現在ではほとんどの真性多血症に*JAK2* 遺伝子変異が、本態性血小板血症と原発性骨髄線維症の約50%に*JAK2* 変異、数%に*MPL* 遺伝子変異が検出されている。これらの遺伝子異常はチロシンキナーゼの恒常的活性化をもたらし、これが腫瘍細胞の自律的増殖に結びついていることが明らかとなった。我が国では今までに真性多血症、本態性血小板血症に関する大規模な臨床像の解析および上記の各遺伝子変異についての解析は行われていなかったが、私たちのグループは我が国で初めてこれらの大規模な解析を行って報告し、現在この領域をリードしており、我が国の多くの施設から上記各遺伝子の解析を依頼されている。現在私たちのグループは骨髄増殖性腫瘍の病態に関する前方視的臨床研究とともに各遺伝子の機能解析も含め病因解明を行っている。

6. 造血幹細胞移植療法

1972年シアトルのThomasらが再生不良性貧血患者に対して初めて同種骨髄移植を成功させてから白血病をはじめとする血液難病に対する骨髄移植が広がっていった。我が国では1980年前後から同種骨髄移植が開始されたが当時の治療成績はきわめて悲惨なものであった。しかしその後支持療法等、治療法の改善に伴い治癒率が確実に上昇していき、1991年には日本骨髄バンクが設立された。その後末梢血幹細胞移植、骨髄非破壊的造血幹細胞移植、臍帯血幹細胞移植が開始され、それに伴い造血幹細胞移植が適応となる患者の範囲が大きく広がってきている。私たちの教室でも1995年に第1例目を施行後着実に移植例数を増やし、総移植数は都内でも有数の施設となっている。特に臍帯血幹細胞移植数はトップレベルにあり、急性骨髄性白血病を対象とした治療成績はきわめて高いレベルにある。今後本学付属病院の新病棟で最新の環境と設備の下でさらに移植成績の向上が期待される。

おわりに

血液内科の過去30年間の進歩・発展は現在の全ての教室員はもちろん過去に在籍された仲間全員の努力と向上心の賜物である。ここに記載した研究成果のみならず、それ以外の多くの業績も教室員全員が生み出したものである。ここに深甚なる感謝を捧げる。また、30年以上にわたり仕事の場を与えていただいた日本医科大学に厚くお礼を申し上げる。

主たる研究業績

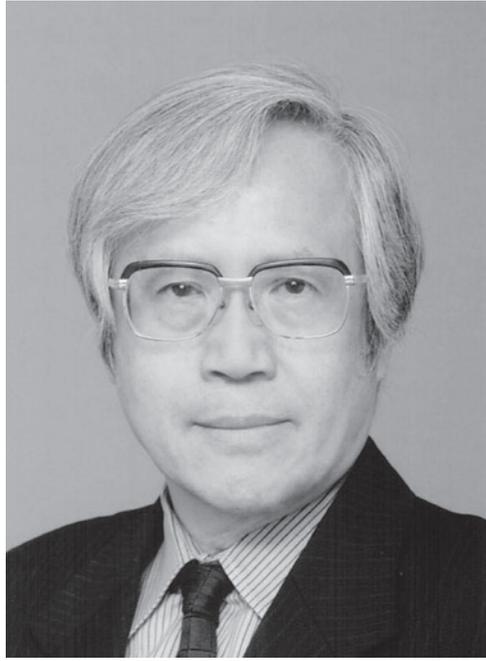
英文 (原著)

1. Flow cytometric assessment of CD15+CD117+ cells for the detection of minimal residual disease in adult acute myeloid leukemia	Br J Haematol	2000	108	710-716
2. Thrombopoietin can influence mature megakaryocytes to undergo further nuclear and cytoplasmic maturation	Exp Hemato	2000	28	203-209
3. Disturbed expression of the anti-apoptosis gene, Survivin, and EPR-1 in hematologic malignancies	Leuk Res	2000	24	965-970
4. An <i>in vitro</i> model of a hemopoietic-inductive microenvironment using sintered hydroxyapatite	Biomedical Res	2000	21	177-184
5. Mutations in activation-induced cytidine deaminase in patients with hyper IgM syndrome	Clinical Immunology	2000	97	203-210
6. Establishment of a cell line with AML1-MTG8, TP53, and TP73 abnormalities from acute myelogenous leukemia	Genes Chromosomes Cancer	2001	32	182-187
7. Mutation of the p51/p63 gene is associated with blastic crisis in chronic myelogenous leukemia	Leukemia	2001	15	1729-1734
8. Association between natural killer cell activity and infection in immunologically normal elderly people	Clin Exp Immunol	2001	124	392-397
9. Reappraisal of the clinical significance of CD7 expression in association with cytogenetics in de novo acute myeloid leukemia	Br J Haematol	2001	115	612-615
10. Abnormality of c-kit oncoprotein in certain patients with chronic myelogenous leukemia – potential clinical significance	Leukemia	2002	16	170-177
11. Mutation of bcl-x gene in non-Hodgkin's lymphoma	Am J Hematol	2002	69	74-76
12. Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia with tetraploidy	Int J Hematol	2002	75	63-66
13. T-cell prolymphocytic leukemia with hemorrhagic gastrointestinal involvement and a new chromosomal abnormality	Int J Hematol	2002	75	314-317
14. Loss of DCC gene expression is of prognostic importance in acute myelogenous leukemia	Clinical Cancer Research	2002	8	1882-1888
15. Effects of pegylated recombinant megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura	Blood	2002	100	728-730
16. Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates	Int J Hematol	2002	75	426-433
17. Clinical significance of phenotypic features of blasts in patients with myelodysplastic syndrome	Blood	2002	100	3887-3896
18. The study for loss of bcl-x _s expression as a prognostic factor in acute myeloid leukemia	Leukemia Research	2002	26	1119-1123
19. Characterization of blasts in clinical samples containing few blasts	Int J Hematol	2003	77	376-382
20. Staging of malignant lymphoma with three-station black-blood fast short-inversion time inversion recovery (STIR)	Magnetic Resonance in Medical Sciences	2003	2	9-15

- | | | | | |
|--|-------------------------|------|-----|-----------|
| 21. Myeloproliferative disease in transgenic mice expressing P230 Bcr/Abl: longer disease latency, thrombocytosis, and mild leukocytosis | Blood | 2003 | 102 | 320-323 |
| 22. Simultaneous novel BCR-ABL gene mutation and increased expression of BCR-ABL mRNA caused clinical resistance to STI571 in double-Ph-positive acute biphenotypic leukemia | Int J Hematol | 2003 | 78 | 173-175 |
| 23. Effect of ligands of nuclear hormone receptors on sodium/iodide symporter expression and activity in breast cancer cells | Breast Cancer Res Treat | 2003 | 79 | 335-345 |
| 24. Near-triploidy and near-tetraploidy in hematological malignancies and mutation of the p53 gene | Clin. Lab. Haematol | 2004 | 26 | 25-30 |
| 25. Association between phenotypic features of blasts and the blast percentage in bone marrow of patients with myelodysplastic syndrome | Leuk Res | 2004 | 28 | 1171-1175 |
| 26. Abnormalities of p51, p53, FLT3 and N-ras genes and their prognostic value in relapsed acute myeloid leukemia | J Nippon Med Sch | 2004 | 71 | 270-278 |
| 27. Antiangiogenic gene therapy of myeloproliferative disease developed in transgenic mice expressing P230 bcr/abl | Gene Therapy | 2005 | 12 | 541-545 |
| 28. Expression of functional B7-H2 and B7.2 costimulatory molecules and their prognostic implications in de novo acute myeloid leukemia | Clin Cancer Res | 2005 | 11 | 5708-5717 |
| 29. Identification and hematopoietic potential of CD45- clonal cells with very immature phenotype (CD45-CD34-CD38-Lin-) in patients with myelodysplastic syndromes | Stem Cells | 2005 | 23 | 619-630 |
| 30. Hypermethylation of the putative tumor-suppressor genes DCC, p51/63 and O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) and loss of their expression in cell lines of hematological malignancies | J Nippon Med Sch | 2005 | 72 | 270-277 |
| 31. Clinical features of polycythemia vera and essential thrombocythemia in Japan: Retrospective analysis of a nationwide survey by the Japanese Elderly Leukemia and Lymphoma Study Group | Int J Hematol | 2006 | 83 | 439-442 |
| 32. Diagnostic application of flow cytometric characteristics of CD34+ cells in low-grade myelodysplastic syndromes | Blood | 2006 | 108 | 1037-1044 |
| 33. Oral administration of imatinib to P230 BCR/ABL-expressing transgenic mice changes clones with high BCR/ABL complementary DNA expression into those with low expression | Int J Hematol | 2006 | 84 | 346-353 |
| 34. Lung injury associated with bortezomib therapy in relapsed/refractory multiple myeloma in Japan: a questionnaire-based report from the "Lung injury by bortezomib" joint committee of the Japanese society of Hematology and the Japanese Society of Clinical Hematology | In J Hematol | 2006 | 84 | 406-412 |
| 35. Increased apoptosis of circulating T cells in myelodysplastic syndromes | Leuk Res | 2007 | 31 | 1641-1648 |
| 36. HIV vector mediated targeted suicide gene therapy for adult T-cell leukemia | Gene Therapy | 2007 | 14 | 1662-1667 |

- | | | | | |
|---|-------------------------------------|------|----|-----------|
| 37. Long-term outcome of patients with acquired primary idiopathic pure red cell aplasia receiving cyclosporine A. A nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group | Hematologica | 2007 | 92 | 1021-1028 |
| 38. Umbilical-cord blood transplantation conditioned with a reduced intensity-regimen is a practical salvage therapy for severe aplastic anemia refractory to immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin/ciclosporin | J Nippon Medical Sch | 2007 | 74 | 424-429 |
| 39. Identification and functional characterization of novel telomerase variant alleles in Japanese patients with bone-marrow failure syndromes | Blood Cells, Molecules and Diseases | 2008 | 40 | 185-191 |
| 40. Flow cytometric parameters with little inter-examiner variability for diagnosing low-grade myelodysplastic syndromes | Leuk Res | 2008 | 32 | 699-707 |
| 41. Clinical features of adult acute leukemia with 11q23 abnormalities in Japan: a co-operative multicenter study | Int J Hematol | 2008 | 87 | 195-202 |
| 42. Long-term response and outcome following immuno-suppressive therapy in thymoma-associated pure red cell aplasia: a nationwide cohort study in Japan by the PRCA Collaborative Study Group | Haematologica | 2008 | 93 | 27-33 |
| 43. Multicenter prospective trial evaluating the tolerability of imatinib for Japanese patients with chronic myelogenous leukemia in the chronic phase: does body weight matter? | Am J Hematol | 2008 | 83 | 835-839 |
| 44. Aggressive characteristics of myeloblasts expressing CD7 in myelodysplastic syndromes | Leuk Res | 2009 | 33 | 326-331 |
| 45. Functional B7.2 and B7-H2 molecules on myeloma cells are associated with a growth advantage | Clin Cancer Res | 2009 | 15 | 770-777 |
| 46. Diagnostic utility of flow cytometry in low-grade myelodysplastic syndromes: a prospective validation study | Haematologica | 2009 | 94 | 1066-1074 |
| 47. Analysis of triglyceride value in the diagnosis and treatment response of secondary hemophagocytic syndrome | Int Med | 2009 | 48 | 775-781 |
| 48. Multistep pathogenesis of leukemia via the MLL-AF4 chimeric gene/Flt 3 gene tyrosine kinase domain (TKD) mutation-related enhancement of S100A6 expression | Exp Hematol | 2009 | 37 | 701-714 |
| 49. Leukemogenesis of b2a2-type p210 BCR/ABL in a bone marrow transplantation mouse model using a lentiviral vector | J Nippon Med Sch | 2009 | 76 | 134-147 |
| 50. Prognostic significance of WT1 mRNA and anti-WT1 antibody levels in peripheral blood in patients with myelodysplastic syndromes | Leuk Res | 2010 | 34 | 986-990 |
| 51. Induction of tumor-specific acquired immunity against already established tumors by selective stimulation of innate DEC-205(+) dendritic cells | Cancer Immunol Immunother | 2010 | 59 | 1083-1095 |

- | | | | | |
|--|----------------------|------|-----|-----------|
| 52. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha induce an immunoinhibitory molecule, B7-H1, via nuclear factor-kappaB activation in blasts in myelodysplastic syndromes | Blood | 2010 | 116 | 1124-1131 |
| 53. Importance of maintaining the relative dose intensity of CHOP-like regimens combined with rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma | Ann Hematol | 2010 | 89 | 897-904 |
| 54. Clinical efficacy and safety of biapenem for febrile neutropenia in patients with underlying hematopoietic diseases: a multi-institutional study | J Infect Chemother | 2011 | 17 | 58-67 |
| 55. Importance of <i>c-kit</i> mutation detection method sensitivity in prognostic analyses of t(8;21) (q22;q22) acute myeloid leukemia | Leukemia | 2011 | 25 | 1423-1432 |
| 56. Seven-year follow-up of patients receiving imatinib for the treatment of newly diagnosed chronic myelogenous leukemia by the TARGET system | Leukemia Research | 2011 | 35 | 585-590 |
| 57. Resistance of MLL-AFF1-positive acute lymphoblastic leukemia to tumor necrosis factor-alpha is mediated by S100A6 up-regulation | Blood Cancer Journal | 2011 | 37 | 10.1038 |
| 58. Activated K-Ras protein accelerates human MLL/AF4-induced leukemo-lymphomogenicity in a transgenic mouse model | Leukemia | 2011 | 25 | 888-891 |
| 59. RCSD1-ABL1-positive B lymphoblastic leukemia is sensitive to dexamethasone and tyrosine kinase inhibitors and rapidly evolves clonally by chromosomal translocations | Int J Hematol | 2011 | 94 | 255-260 |
| 60. AAV8 vector expressing IL24 efficiently suppresses tumor growth mediated by specific mechanisms in MLL/AF4-positive ALL model mice | Blood | 2012 | 119 | 64-71 |



水野 杏一 大学院教授

略 歴

- | | | | |
|----------|---|---------|---|
| 1973年8月 | 日本医科大学医学部卒業 | 2007年4月 | 日本医科大学内科学講座
(循環器・肝臓・老年・総合病態部門)
主任教授 |
| 1979年3月 | 日本医科大学大学院医学研究科
(臨床医学系第一内科学専攻) 修了 | | |
| 1979年11月 | State University of New York, St' Joseph's
Hospital Health Center Cardiovascular
Laboratory and Research Departmentにて
Postdoctoral Clinical Fellow | | 日本医科大学器官機能病態内科学分野
大学院教授 |
| 1981年5月 | 防衛医科大学校 救急部 講師 | 2008年4月 | 日本医科大学付属病院 副院長 |
| 1992年10月 | 防衛医科大学校 第一内科 講師 | 2011年4月 | 日本医科大学 医学部長 |
| 1994年1月 | 日本医科大学医学部 助教授
日本医科大学千葉北総病院
内科部長 | 2012年4月 | 日本医科大学内科学 (循環器内科学)
(改組) 主任教授
日本医科大学大学院医学研究科循環
器内科学分野 大学院教授 |
| 1998年4月 | 日本医科大学医学部 教授
日本医科大学千葉北総病院 副院長
内科部長 | 2013年3月 | 日本医科大学定年退職 |

学会役員等 (国内)

理事等

日本心臓血管内視鏡学会理事長
 日本循環器学会・日本冠疾患学会・日本心臓病学会、日本血管内治療学会・日本心臓血管画像動態学会
 日本臨床生理学会・日本血管造影・インターベンション専門診療放射線技師認定機構
 日本循環器心身医学会

評議員等

日本内科学会・日本脈管学会・日本集中治療医学会・日本老年医学会・日本動脈硬化学会
 日本心臓リハビリテーション学会・日本成人病学会・日本シネアンジオ研究会常任幹事
 Fellow of the Japanese College of Cardiology
 Fellow of the Japanese Coronary Association

その他

日本医師会 疑義解釈委員会保険適用検討委員会委員
 独立行政法人 労働者健康福祉機構 業績評価委員会医学研究評価部会委員
 内科系保健学会社会連合運営委員
 医療機関、弁護士及び裁判所競技会 幹事

学会役員等 (海外)

Fellow

American Heart Association (FAHA) ・ American College of Cardiology (FACC)
 Society for Cardiac Angiography and Interventions (FSCAI) ・ International College of Angiology

Member

SPIE ・ American Association for the Advancement of Science

Reviewer

Circulation ・ Journal of the American College of Cardiology ・ American Journal of Cardiology
 American Heart Journal

Editor

Chief Editor, Journal of the Japanese Coronary Association
 Associate Editor, Circulation J
 Editor, International Heart Journal
 Cardiovascular Intervention and Therapy
 Educational Council for Foreign Medical Graduates (ECFMG)
 Advisory International Editor for Quarterly Bulletin of Angiology

主催学会

1998年12月	第6回日本心臓血管画像動態学会
2001年10月	第15回日本心臓血管内視鏡学会
2003年12月	第17回冠疾患学会
2007年7月	第14回日本血管内治療学会
2012年11月	第68回日本循環器心身医学会
2013年3月	第77回日本循環器学会学術集会

記念講演会要旨

冠動脈疾患の病因と治療の進歩

水野 杏一
循環器内科学

冠動脈血管内視鏡の開発

1973年に日本医科大学を卒業、旧第一内科に入局した。木村栄一教授に厳しい指導を受けたが、ユーモアもあり感情的な厳しさではなく我々を思っの教師としての指導であり、心優しい先生でもあった。木村先生のライフワークは、ME（医用工学）、不整脈、虚血性心疾患であったが、私の学位はMEであった。私の臨床と研究は主として、虚血性心疾患、特に冠動脈疾患がメインであった。木村先生はすべてに秀でていたが、特に不整脈では日本の第一人者であった。当時早川元学長が行っていたヒス束心電図、オーバードライブサプレッション試験に私も非常に興味を持っていた。また、理論的な不整脈解析も魅力的であった。但、その当時は不整脈を専門とする優秀な先輩が多くいたので、少し異なる事を行おうと思ひ、米国から帰国した栗田防衛大名誉教授、スウェーデンから帰国した隈崎常務理事が行っていた冠動脈造影に興味を持ち、そちらの道に進んだ。それが縁で冠動脈造影のパイオニアの一人、米国の Gensini 教授がいるニューヨーク州、シラキューズの St Joseph's Hospital Health Center に留学した。病院の年間の冠動脈造影数は 2,000 例で冠動脈疾患が日本に比べこんなに多いのかと驚いたが、当時米国では冠動脈疾患で亡くなる方が悪性腫瘍で亡くなる方の 2 倍も多かったのが当然、冠動脈造影数も多かった。留学中、冠動脈疾患の中で新たな時代を開くような治療である冠動脈形成術が、開発者の Dr Gruntzig 教授の下で米国でも開始された。Clinical fellow であった私も経皮的冠動脈形成術に参加できた。経皮的冠動脈形成術は冠動脈バイパス術と比べ侵襲性が少なく患者さんに優しい治療ではあるが、再狭窄が 40%にも起こるという事がわかり再狭窄を減らす事が大きな課題であった。色々な手技が開発されたが、その一つに動脈硬化疾患を蒸散させるレーザー形成術があった。但、レーザーはエネルギーが強いため、狭窄部以外でレーザーを照射すると冠動脈を穿孔する危険があった。そこで、レーザーを血管内から血管内視鏡で動脈硬化病変を観察しながら照射する方法が考案され、経済産業省工業技術院のサポートのもとレーザー形成術用内視鏡付きカテーテルが試作された。その際、副産物として生まれたのが血液を遮断する為、先端にパールをつけた血管内視鏡カテーテルであった。

急性冠症候群、冠攣縮性狭心症の病因病態の解明

本血管内視鏡により、急性心筋梗塞や不安定狭心症では動脈硬化病変（プラーク）が破綻しやすい黄色調のプラークが多い事、また、冠動脈血栓が高頻度に認められる事より心筋梗塞と不安定狭心症は同一の病因である事を臨床で解明し、急性冠症候群という疾患概念を確立した。一方、血栓には赤色と白色の血栓が存在する事が血管内視鏡で示され、白色血栓は血小板が豊富な血栓である事を動脈実験で確かめた。白色血栓は不安定狭心症に多く、血小板は血栓溶解に拮抗する plasminogen activator inhibitor を産生するので不安定狭心症は血栓溶解療法の効果が少ない原因を

血管内視鏡で明らかにした。

冠攣縮性狭心症の冠攣縮部には内膜傷害や血栓が観察された。冠攣縮性狭心症（異型狭心症）の原因として、内膜傷害にともなう血管拡張物質である NO の低下が関与していると考えられた。一方、内膜傷害が冠攣縮の結果発生なら、冠攣縮により、血栓ができ、冠攣縮自体を心筋梗塞の原因である可能性を示唆する。内膜傷害が冠攣縮性狭心症で認められた事は、内膜傷害が冠攣縮の原因であれ、冠攣縮の結果で発生したにせよ、冠攣縮性狭心症の原因および病態の解明に役立った。これらの臨床研究ができたのは、諸外国が行っていない冠動脈血管内視鏡を使用し、夜間にもかかわらず、冠動脈内血栓溶解療法中に血管内視鏡を行ったり、我が国に多いとされる疾患を対象として研究した結果である。

ステント挿入後の新たな問題点

冠動脈疾患の治療はバルーンによる冠動脈形成術からステントの時代に移行した。ステントにより冠動脈形成術後の再狭窄は激減したが、新たに neo-atherosclerosis と vulnerable stent という新しい課題にぶつかった。ステンレスのステントを冠動脈に挿入すると、新生内膜でステント部は被覆される。ステントを覆う新生内膜は血管平滑筋や膠原線維であるので、ステント挿入部は安定化すると考えられた。ところが血管内視鏡でステント挿入 4～5 年後のステント部を観察すると、ステント挿入 1 年後の白い内膜は黄色に変化しており、atherosclerosis が新たに出てきている事を初めて発見した。これを neo-atherosclerosis と命名した。ステント挿入部の再狭窄や心筋梗塞の発生機序に neo-atherosclerosis が関与している事が判明した。一方、薬剤性溶出ステントはステントに免疫抑制薬等をしみこませており、薬剤が徐々に溶出されるので、血管内皮細胞が新生せず、長期にわたりステントが露出した状態になっている。むき出しのステントは血栓を起こしやすく血栓ができると、急性冠症候群を起こす。薬剤性溶出性ステントそのものが vulnerability を有しているので、vulnerable stent と言われている。

動脈硬化予防（大規模試験も含む）

欧米では、何千、何万人の患者を対象に薬物療法の効果や前向 cohort study が次々に行われ、それらの結果（evidence）が疾患治療のガイドライン作成に役立っている。しかし、我が国では大規模の比較対照試験が計画されても登録数が集まらず、殆ど中止となっていた。その原因の 1 つは治験をお手伝い頂いているリサーチナースやモニタリングスタッフ等が欧米に比べ少ない事である。日本で成功した最初の大規模比較試験は MEGA Study であろう。厚生労働省の委託研究で開始された MEGA Study はスタチンの効果をみる一次予防試験であり、約 10 年の歳月を経て完遂する事ができた。動脈硬化による心血管イベント発生が少ない我が国でもスタチンにより、一次予防効果が認められた。スタチンによる心血管イベント抑制効果の機序は LDL コレステロールを下げる以外の作用すなわち、pleiotropic（多面的）作用も考えられ、我々は血管内視鏡でスタチンを使用する事により、黄色プラークが白色プラークに変わる事を観察しており、スタチンによりプラークの安定化をもたらせる事を証明した。MEGA Study から男性のみならず、女性においてもスタチンの一次予防効果が得られる事を証明した。MEGA Study では LDL コレステロールが高値、高齢者、低 HDL コレステロール、糖尿病、Body Mas Index が高い、非喫煙例がよりスタチンの効果があった。MEGA Study 以後大規模試験が我が国でも活発になってきている。最近本邦の多くの学会が診療に関するガイドラインを欧米の学会と同様に作成している。ガイドラインは診療の標準化にとって重要な事である。以前はガイドライン作成にあたって根拠となるエビデンスの多くは欧米の大規模試験を引用していた。

MEGA Study が Lancet に掲載されてから日本のガイドラインも日本でのエビデンスをもとに作成されるようになった。MEGA Study は主解析後、20 編の論文が作成された。私もそのうち 3 編の First Author として論文を書く機会に恵まれた。スタチンが女性において心血管発症一次予防効果を発揮するか否かは確立されていなかった。その理由の 1 つとして、従来の trial は男性の登録が多く、統計的有意差を出す程の十分な女性の登録がなされていなかった。MEGA Study は女性の登録が全体の 70% にもおよび、十分な女性の登録を得た。その結果、動脈硬化疾患が男性に比べ少ない女性においてもスタチンによる心血管発症一次予防効果が得られた。本エビデンスは早速日本動脈硬化学会等の予防ガイドライン作成に利用されている。このように MEGA Study は日本の大規模試験に大きな足跡を残した。この他、MEGA Study は高血圧、脳血管障害、糖尿病、脂質異常症の第 2 の目標値として non HDL (総コレステロール - HDL コレステロール) の重要性、スタチンが糖尿病発症に与える影響等についても重要なデータを提供した。

これらの臨床研究は、日本医科大学をはじめとする多くの仲間との共同作業であり、ここに深謝の意を述べたい。

主たる研究業績

英文 (原著)

1. Asynchronous segmental early relaxation of the left ventricle	Cath Cardiovasc Diag	1982	8	155-161
2. Relationships of R wave amplitude changes to left ventricular end-diastolic volume and pressure	Jap Heart J	1982	23	534-536
3. Pathological findings after percutaneous transluminal coronary angioplasty	Brit Heart J	1984	52	588-590
4. Improvement regional and global diastolic performance in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal coronary angioplasty	Am Heart J	1988	115	302-306
5. Role of coronary collateral vessels during angioplasty assessed by hemodynamic, electrocardiographic and metabolic changes	J Am Coll Cardiol	1988	12	624-628
6. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty-A histopathological study using autopsied hearts-	Circ J	1990	54	43-56
7. Angioscopic coronary macromorphology in patients with acute coronary disorders	Lancet	1991	337	809-812
8. The pathogenesis of an impending infarction and its treatment-An angioscopic analysis-	Circ J	1992	56	1160-1165
9. Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes	New Engl J Med	1992	326	287-291
10. Angioscopy in variant angina: coronary artery spasm and intimal injury	Lancet	1993	342	1322-1324
11. Angioscopic identification of coronary thrombus in patients with postinfarction angina	J Am Coll Cardiol	1995	25	1282-1285
12. Angioscopic coronary macromorphology after thrombolysis in acute myocardial infarction	Am J Cardiol	1997	79	197-202
13. Serum lipid profiles and the presence of yellow plaque in coronary lesions in vivo	Am J Cardiol	1997	79	676-679
14. Relation between plasma fibrinogen level and coronary plaque morphology in patients with Stable Angina Pectoris	Am J Cardiol	2001	87	1401-1404
15. Mechanical and structural characteristics of vulnerable angioscopy and intravascular ultrasound	J Am Coll Cardiol	2001	104	99-104
16. Sarpogrelate treatment reduces restenosis after coronary stenting	Am Heart J	2003	145	14
17. Morphologic changes in infarct-related plaque after coronary stent placement	J Am Coll Cardiol	2003	42	1551-1565
18. Changes in coronary plaque color and morphology by lipid -lowering therapy with Atorvastatin:Serial evaluation by coronary angioscopy	J Am Coll Cardiol	2003	42	680-686
19. Hepatocyte growth factor and cardiovascular thrombosis in patients admitted to the intensive care Unit	Circ J	2004	68	645-649
20. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes	Circulation	2004	109	465-470

- | | | | | |
|---|---------------------------|------|-----|-----------|
| 21. Effect of green intake on the development of coronary artery disease | Circ J | 2004 | 68 | 665-670 |
| 22. Angioscopic follow-up study of coronary ruptured plaques in nonculprit lesions | J Am Coll Cardiol | 2005 | 45 | 654-658 |
| 23. Angioscopic differences in neointimal coverage and in persistence of thrombus between sirolimus-eluting stents after a 6-months implantation | Eur Heart J | 2006 | 27 | 2189-2195 |
| 24. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial | Lancet | 2006 | 368 | 1155-1163 |
| 25. High yellow color intensity by angiography with quantitative colorimetry to identify high-risk features in culprit lesions of patients with acute coronary syndromes | Am J Cardiol | 2007 | 100 | 1207-1211 |
| 26. Effects of carperitide on the long-term prognosis of patients with acute decompensated chronic heart failure -the PROTECT multicenter randomized controlled Study- | Circ J | 2008 | 72 | 1787-1793 |
| 27. Usefulness of pravastatin in primary prevention of cardiovascular events in women | Circulation | 2008 | 17 | 494-502 |
| 28. In vivo association between positive coronary artery remodelling and coronary plaque characteristics assessed by Intravascular optical coherence tomography | Eur Heart J | 2008 | 14 | 1721-1728 |
| 29. Pravastatin reduces the risk for cardiovascular disease in Japanese hypercholesterolemic patients with impaired fasting glucose or diabetes: Diabetes subanalysis of the management of elevated cholesterol in the primary prevention group of adult Japanese(MEGA) study | Atherosclerosis | 2008 | 199 | 455-462 |
| 30. Lack of association between large angiographic late loss and low risk of in-stent thrombus | Circ Cardiovasc Intervent | 2008 | 1 | 20-27 |
| 31. Evaluation by optical coherence tomography of neointimal coverage of sirolimus-eluting stent three months after implantation | Am J Cardiol | 2008 | 99 | 1033-1038 |
| 32. Long-term follow-up evaluation after sirolimus-eluting stent implantation by optical coherence tomography | J Am Coll Cardiol | 2008 | 51 | 968-969 |
| 33. In vivo comparison optical coherence tomography and angiography for the evaluation of coronary plaque characteristics | Am J Cardiol | 2008 | 101 | 471-476 |
| 34. Lack of association between large angiographic late loss and low risk of in-stent thrombus | Circ Cardiovasc Intervent | 2008 | 1 | 20-27 |
| 35. Safety and feasibility of an intravascular optical coherence tomography image wire system in the clinical setting | Am J Cardiol | 2008 | | 562-567 |
| 36. Pravastatin and cardiovascular risk in moderate chronic kidney disease | Atherosclerosis | 2009 | 206 | 512-517 |
| 37. Relationship between neointimal coverage of sirolimus-eluting stents and lesion characteristics: S study with serial coronary angiography | Am Heart J | 2009 | 58 | 99-104 |
| 38. Extended follow-up by serial angioscopic observation for bare-metal stents in native coronary arteries | Circ Cardiovasc Intervent | 2009 | | 205-212 |

- | | | | | |
|--|-------------------------|------|-----|-----------|
| 39. Association between lowering low-density lipoprotein cholesterol with pravastatin and primary prevention of cardiovascular disease in mild to moderate hypercholesterolemic Japanese | J Atheroscler Thromb | 2010 | 17 | 87987 |
| 40. Upregulation of monocyte proinflammatory cytokine production by C-reactive protein is significantly related to ongoing myocardial damage and future cardiac events in patients with chronic heart failure. | J Card Fail | 2010 | 16 | 562-571 |
| 41. Effects of long-term treatment for obstructive sleep apnea on pulse wave velocity | Hypertens Res | 2010 | 33 | 844-849 |
| 42. Acute decompensated heart failure syndromes(ATTEND) registry. A prospective observational multicenter cohort study: rationale, design, and preliminary data | Am Heart J | 2010 | 159 | 950-955 |
| 43. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials | Lancet | 2010 | 375 | 735-742 |
| 44. Appearance of lipid-laden intima and neovascularization after implantation of bare metal stents | J Am Coll Cardiol | 2010 | 55 | 26-32 |
| 45. Neovascular microchannels in sirolimus-eluting stent occlusion at late phase | J Am Coll Cardiol | 2010 | 3 | 1202-1203 |
| 46. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial | J Hypertens | 2011 | 29 | 1649-1659 |
| 47. Intense yellow culprit plaque coloration is closely associated with troponin-t elevation and flow complications following elective coronary stenting | J Atheroscler Thromb | 2011 | 18 | 906-913 |
| 48. Controlled-release basic fibroblast growth factor for peripheral artery disease: comparison with autologous bone marrow-derived stem cell transfer | Tissue engineering | 2011 | 17 | 2787-2794 |
| 49. Natural history of a thin cap fibroatheroma serial observations by optical coherence tomography | Circ Cardiovasc Int | 2011 | 4 | 638-639 |
| 50. Novel approach to ischemic skin ulcer in systemic lupus erythematosus: therapeutic angiogenesis by controlled-release basic fibroblast growth factor | Geriatr Gerontol Int | 2011 | 11 | 527-530 |
| 51. The Possibility of delayed arterial healing 5 years after implantation of sirolimus-eluting stents: Serial observations by coronary angiography | Am Heart J | 2011 | 161 | 1200-1206 |
| 52. Nonculprit plaques in patients with acute coronary syndromes have more vulnerable features compared with those with non-acute coronary syndromes A 3-vessel optical coherence tomography study | Circ Cardiovasc Imaging | 2012 | 5 | 433-440 |
| 53. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies | J Am Coll Cardiol | 2012 | 59 | 1058-1072 |
| 54. Comparison of nonculprit coronary plaque characteristics between patients with and without diabetes | J Am Coll Cardiol | 2012 | 5 | 1150-1158 |

- | | | | | |
|--|-------------------------|------|----|-----------|
| 55. Nonculprit plaques in patients with acute coronary syndromes have more vulnerable features compared with those with non-acute coronary syndromes A 3-vessel optical coherence tomography study | Circ Cardiovasc Imaging | 2012 | 5 | 433-440 |
| 56. Detection of acute aortic dissection by extremely high soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1(sLOX-1)and low troponin T levels in blood | Cardiology | 2012 | | |
| 57. Intravascular ultrasound-guided endovascular stenting for celiac artery complicated with hepatic hypoperfusion following acute type B aortic dissection | J Am Coll Cardiol | 2012 | 59 | 1568 |
| 58. Usefulness of LDL-C-related parameters to predict cardiovascular risk and effect of pravastatin in mild-to-moderate hypercholesterolemia | J Atheroscler Thromb | 2012 | 19 | 176-185 |
| 59. Malondialdehyde-modified low-density lipoprotein is a useful marker to identify patients with vulnerable plaque | Circ J | 2012 | 76 | 2211-2217 |
| 60. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies | J Am Coll Cardiol | 2012 | 59 | 1058-1072 |

—原 著—

当院高度救命救急センターにおける高齢者医療の現状

恩田 秀賢 鈴木 剛 松本 学 金 史英 辻井 厚子
新井 正徳 宮内 雅人 布施 明 川井 真 横田 裕行

日本医科大学付属病院高度救命救急センター

Treatment State of Elderly Patients at Our Emergency and Critical Care Medical Center

Hidetaka Onda, Go Suzuki, Gaku Matsumoto, Shiei Kin,
Atsuko Tsujii, Masatoku Arai, Masato Miyauchi, Akira Fuse,
Makoto Kawai and Hiroyuki Yokota
Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Introduction: Backed by elderly person society, the number of patients of an elderly person targeted for the emergency and critical care medical center. In late years a tendency to increase has the ratio of elderly person among the hospitalization drastically in our facility. Because the elderly person has various underlying diseases, prolongation of the length of hospital stay is a problem.

Purpose: Examined an outcome and the hospitalization of an elderly person transported to our facility and the present conditions and problems of the elderly person medical care in the emergency and critical care medical center.

Material and Method: From January 1st, 2004 to December 31th, 2010, 14,290 patients transported to our facility. The tendency of 5,403 over 65 years old patients except the cardiopulmonary arrest case, an outcome and hospitalization compared it with 7,143 under 64 years cases. Investigated a characteristic and the hospitalization of the disease and an outcome.

Result: A tendency to increase in 49.1% year by year was seen in the ratio that the elderly person occupied among all inpatients in 2010 whereas 2004 was 39.9%. The increase of the elderly person 80 years or older became 21.1% of 2010 remarkably for 13.4% of 2004. On the other hand, home discharge of elderly people was lower than that for non-elderly people (23% vs. 51.3%, $P < 0.0001$). The number of the specialists in change of the elderly person is before and after 300 cases every year. For the mean hospitalization, no recognition of the difference in non-elderly people with an elderly person (12.8 ± 23.1 vs. 12.7 ± 18.6 , $p = 0.87$).

Conclusion: The ratio of elderly person for the hospitalization was a course of the increase, and the condition of a patient peculiar to an elderly person was frequent. A difference was in state that there was not it in non-elderly people with an elderly person by the cooperation with a smooth backward hospital at present for the mean hospitalization. It is necessary to perform the pathologic understanding in the elderly person with the whole family. I think that there is the need to comprise in the future aging society while a local medical practitioner and specialist in institution, house call medicine and a hospital take the cooperation well.

(日本医科大学医学会雑誌 2013; 9: 129-134)

Key words: elderly person, emergency and critical care medical center,
outcome and the hospitalization

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

E-mail: h-onda@nms.ac.jp

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

緒言

現在のわが国において、救急搬送件数は増加の一途をたどっている。中でも高齢化社会を背景に高齢者搬送件数の増加が著しい。こうした背景の中、当施設においても入院に占める高齢者の割合が近年飛躍的に増加傾向にある。一方、高齢者は有病率も高く、また様々な基礎疾患を有しているために、治療に難渋することも多く、入院期間の長期化が問題点として指摘されている。

今回われわれは東京都三次救急医療施設である当院高度救命救急センターに搬送された65歳以上の高齢者における疾患の特徴や平均在院日数および転帰を検討し、高齢者医療の現状と問題点を把握するために本研究を行った。

研究材料および方法

1. 材料

2004年1月1日から2010年12月31日までの7年間に日本医科大学付属病院高度救命救急センターに搬送された患者は13,067例であり、65歳以上（以下高齢者群）で心肺停止であった症例を除いた4,600例を対象とし、同期間に搬送された心肺停止症例を除いた

64歳以下（以下若壮年者群）の6,627症例と比較検討した。診療録を用いて、疾患の特徴や平均在院日数、予後および転帰を調査した。

2. 統計

対象期間である7年間における高齢者群と若壮年者群で、平均在院日数に関してt検定を行い、転帰（自宅退院、転医および死亡）に関して χ^2 乗検定を行い比較検討した。

結果

1. 入院に対する割合

全入院患者の中で高齢者が占める割合は2004年が39.9%であったのに対して、2010年は49.1%であり、年々増加する傾向がみられた。80歳以上の高齢者の増加も著しく、2004年は13.4%であったが、2010年は21.1%と1.57倍の増加を認めた（Fig. 1）。

2. 疾患の特徴

高齢者群における全入院症例の中で最も多かったのは外傷であり、18.9%であった。若壮年者の症例では31.6%で高齢者と同様に最も割合の高い疾患であった。ついで脳血管障害が18.9%、急性腹症が14.5%、心不全は12.6%、呼吸不全は9.3%という順であっ

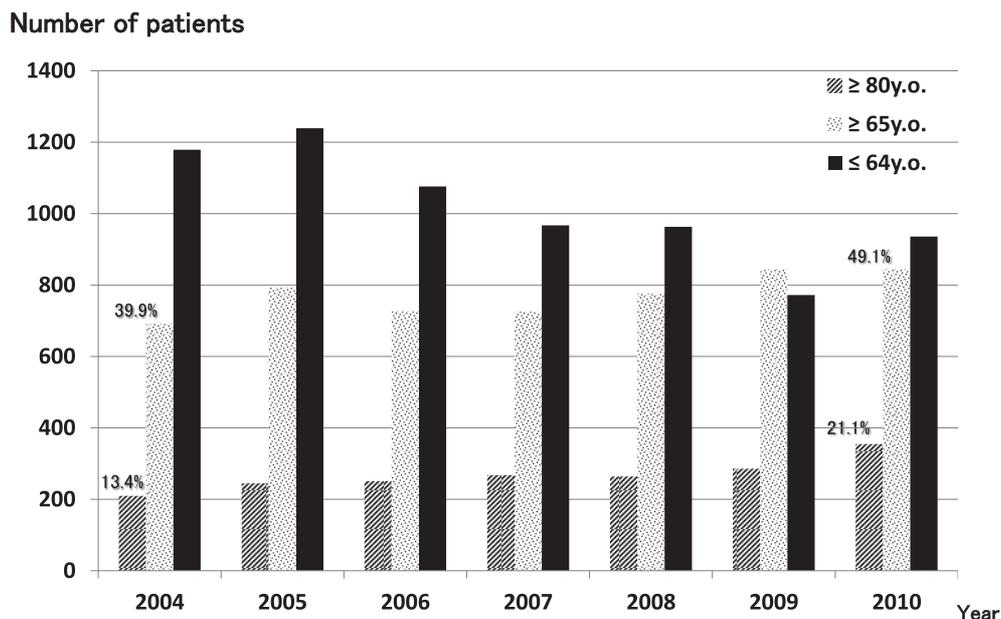


Fig. 1 Patients received by emergency care centers at our facility, 2004 ~ 2010
The proportion of elderly patients being hospitalized has increased on a yearly basis in recent years, from 39.9% in 2004 to 49.1% in 2010.

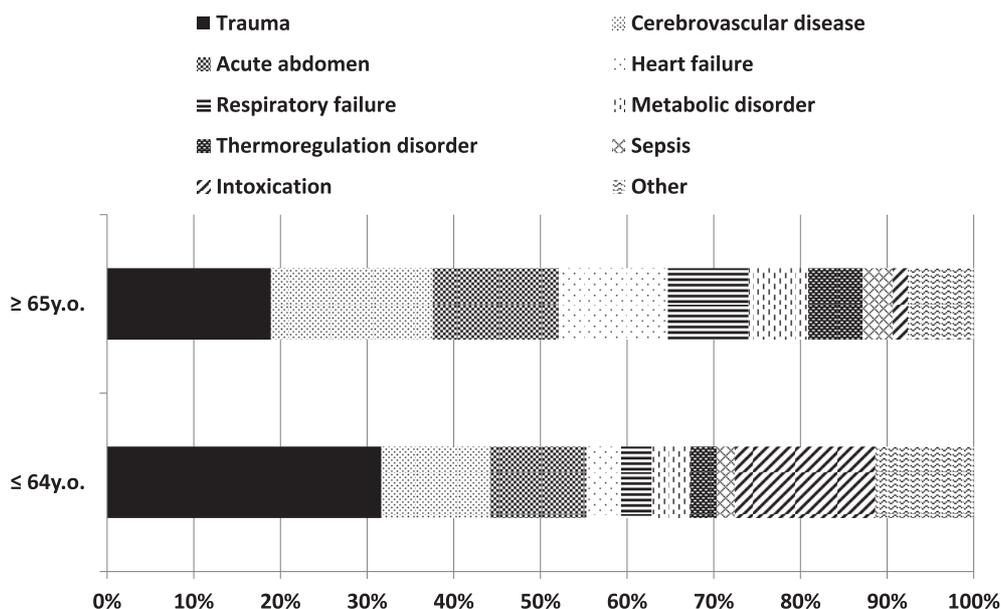


Fig. 2 Breakdown of disease among inpatients

For all ages, trauma accounted for the highest proportion of cases. Proportions of cerebrovascular disorder, acute abdomen, heart failure, and respiratory failure were increased in the elderly aged ≥ 65 years compared to the on-elderly aged ≤ 64 years.

た. 高齢者の疾患割合として、脳血管障害や急性腹症、心不全および呼吸不全の症例が若年者に比べて多い傾向にあり、さらに熱中症や偶発性低体温などの環境異常症も多く見られた。逆に、医薬品などの中毒疾患は少ない傾向にあった (Fig. 2)。

3. 在院日数

入院患者における平均在院日数は、高齢者群で 12.8 ± 23.1 日と若壮年者群では 12.7 ± 18.6 日と差 ($p = 0.87$) が認められなかった (Fig. 3)。高齢者における疾患別の平均在院日数では、軟部組織感染症が 25.7 日と一番長く、予定検査・手術が 19.7 日、急性腹症が 18.1 日と続いた (Fig. 4)。また、高齢者での死亡率の高さが平均在院日数を減少させている可能性も考慮し、入院中の死亡症例を除いた平均在院日数でも高齢者群は 12.8 ± 18.9 日であり、若壮年者群では 12.8 ± 23.1 日と有意差 ($p = 0.92$) は認められなかった。

4. 転帰

状態の改善が認められて、自宅退院する症例は、毎年 600 症例を超えている。しかし、高齢者の中で直接自宅退院が可能となる症例はおおよそ 20% 弱にすぎず、若壮年者群の約 50% と比較して有意差 ($p < 0.0001$) が認められた (Fig. 5)。

当施設は、救命救急センターという特殊な部門であり、自宅退院が不能であった場合には転医という選択

を行う。高齢者の転医率は約 35% 前後と高値で推移しており、若壮年者群の約 23% に比較して有意差 ($p < 0.0001$) を認めた (Fig. 6)。高齢者の転医実数は毎年 300 症例前後である。それぞれの患者背景を鑑みて、回復期リハビリテーション病院や療養型病院、障害者型病院などの病院を適切に選択し、家族にインフォームドコンセントを行った上で転医をしていた。転医受け入れ先決定困難症例は少数例であった。その理由は高齢者という理由ではなく、人工透析中の症例や精神疾患合併症例など、疾患が原因によるものか、家族側が転医先の病院に納得しないために後方病院が決まらないという症例であった。

死亡率は若壮年者群において、およそ 10% 程度で推移しているのに対して、高齢者群では約 20% で推移しており、有意差 ($p < 0.0001$) を認めた。80 歳以上の高齢者では約 30% とさらに高値であった (Fig. 7)。

考 察

東京消防庁のデータによると、平成 10 年の 1 年間で高齢者救急搬送は 14 万 8,547 人であったが、それ以降直線的に高齢者救急搬送は増加し続け、平成 22 年には 2.29 倍の 34 万 687 人に増加している¹。この間、65 歳以上の高齢者人口が約 40% 増加しており、また東京都内の二次救急医療機関数も 441 施設から

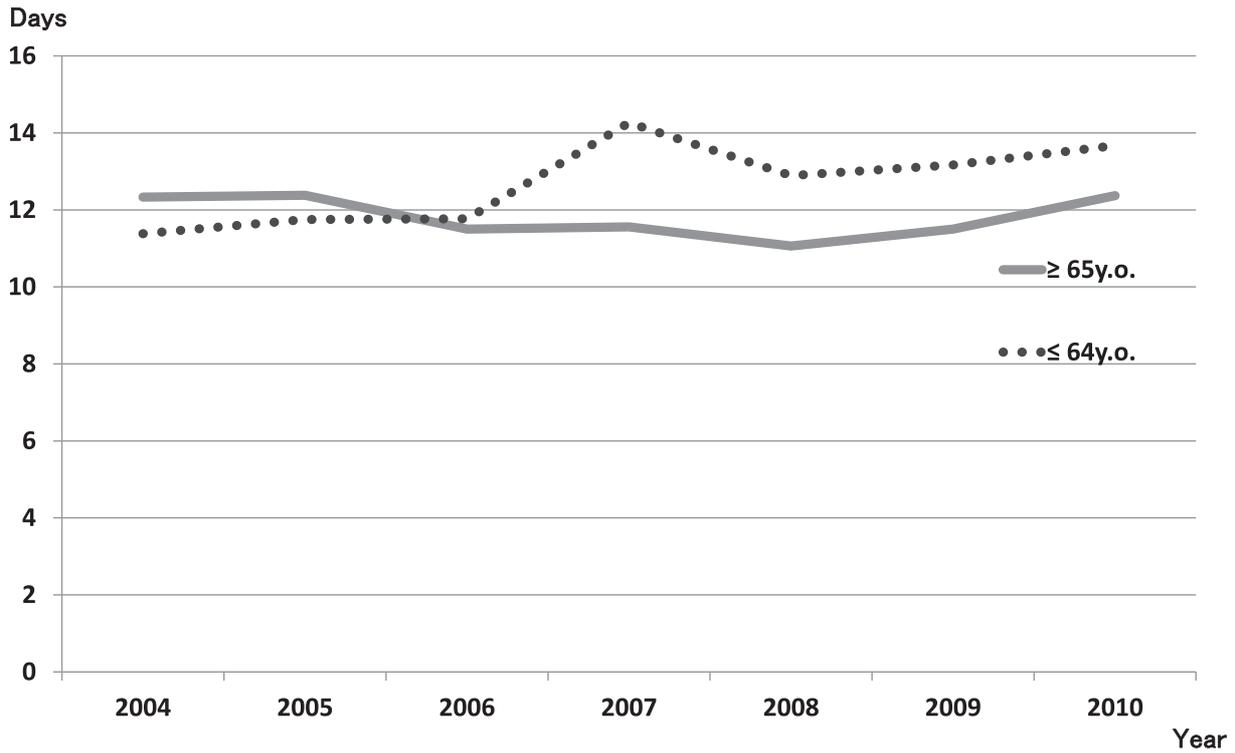


Fig. 3 Average days of hospitalization for all inpatients
No difference was observed between the elderly and non-elderly patients.

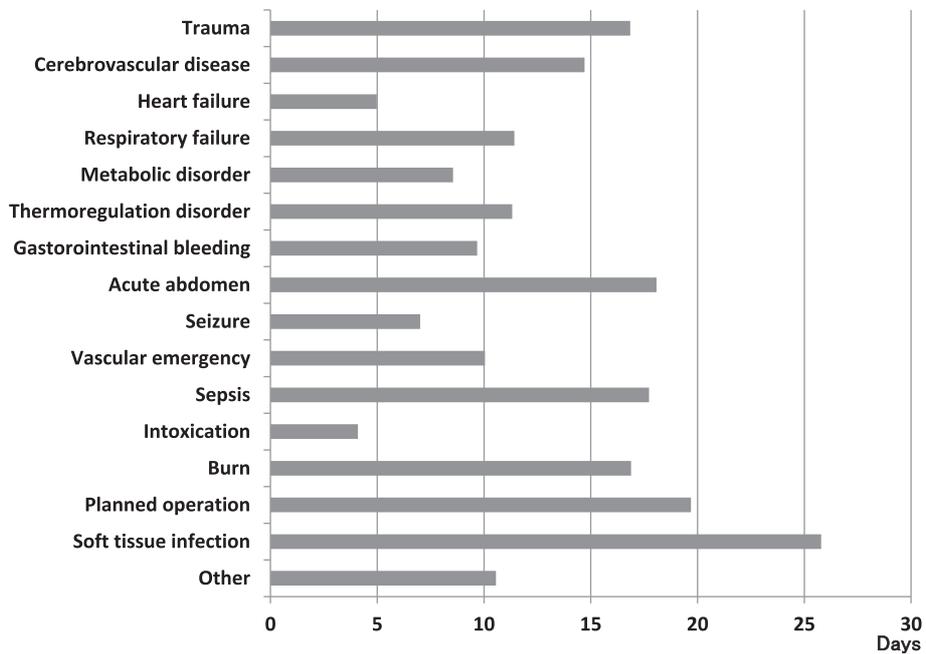


Fig. 4 Average days of hospitalization according to disease for elderly patients
Soft tissue infectious disease showed the longest duration at 25.7 days, followed by acute abdomen (18.1 days) and planned operation (19.7 days). Non-elderly patients showed similar results.

253施設と約40%も減少している。このような社会背景から、三次医療機関である救命救急センターへの搬送件数が増加しており、入院患者における高齢者患

者割合の増加原因のひとつと考えられる²。入院前の高齢者の日常生活動作レベルは様々であり、高齢者福祉施設で寝たきりの患者が搬送される一方で、完全自

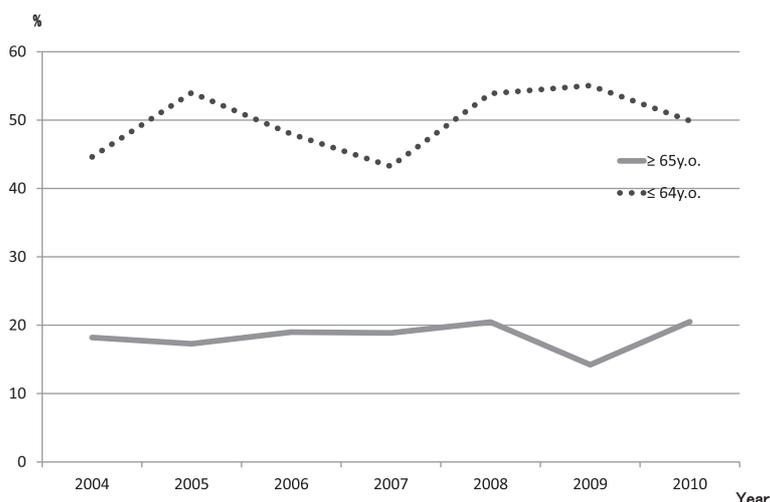


Fig. 5 Home discharges rate for all inpatients
Home discharge rate was relatively low for elderly patients compared to non-elderly patients (approximately 23% vs. 51.3%).

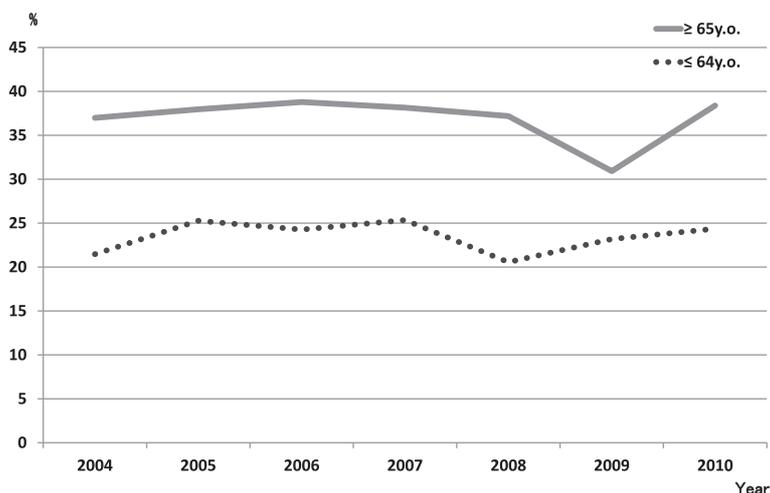


Fig. 6 Hospital transfer rate for all inpatients
Around 20% of non-elderly patients needed to change hospital compared to a little less than 40% of elderly patients.

立していた高齢者患者の搬送症例も多く見られる。疾患の背景としては、脳血管障害、循環器疾患や呼吸器疾患などが若年者に比べて多い傾向にあるが、これは基礎疾患罹患率の多さやこれらは生命に直結する臓器疾患であるため、重症と判断され救命救急センターに搬送されていると考えられ、全国の救命救急センターでの高齢者の搬送割合の報告とほぼ同一である³⁴。救命可能な病態であれば、高齢者であっても若年者と同様な集中治療を行っている。しかし、基礎疾患の悪化などの通常想定される病態の急変があっても、患者本人や家族の疾病状態の理解が不十分であり、治療に関する説明や、安定後の転医についての説明に難渋する

症例が少なからず認められる⁵⁻⁷。これは、かかりつけ医や往診医の説明不足または、患者や家族の理解不足に起因すると考えられる。また、日常診療でどのような説明を行っているかなどについては、救急搬送されて入院した症例でかかりつけ医から情報がすぐに伝わることはまれであった。しかし、高齢であることを理由として集中治療を希望しない症例はほとんどなく、手術の承諾や集中治療開始に障害となる症例がなかった点は大学病院の高度救命救急センターという特殊性と、救急隊が搬送前に様々な説明をしていることが関係していると思われる。高齢化社会が今後も進行していく中で、厚生労働省の病床再編の動きや、患者の病

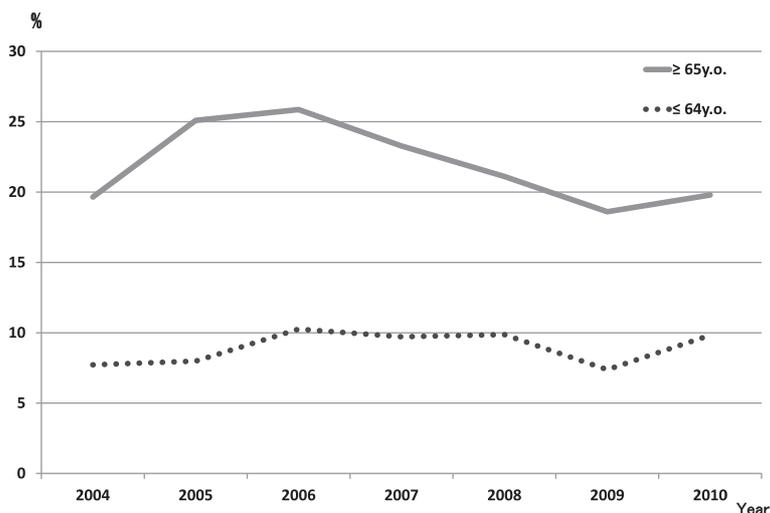


Fig. 7 Mortality for all inpatients

Mortality for elderly patients was around 20% compared to <10% for non-elderly patients.

態の複雑化, 家族構成の変化に伴う介護力の低下などで, 在院日数が長くなる傾向があるこの時代において, 在院日数の短縮化は大きな課題である。当施設では病診連携のみでは, 迅速なベッドの調整がつかないことも多く, 後方病院との円滑なコミュニケーションをソーシャルワーカーだけではなく医師が直接はかっている。それにより, 疾患ごとに適切な病院をより早期に選定し, 直接転医調整を行うことで, 速やかな家族への説明と転医が現時点では可能となっている。転医調整を行う担当が医師である場合とそうでない場合での病院選定にかかる時間や転医待機期間に関するデータはないが, 速やかな病床調整は直接医師ができるほうが, 待機期間は短くなると思う。しかし, 今後さらなる搬送件数の増加や, 病態の複雑化, 高齢化社会に対応するため, 医師やソーシャルワーカー単独での業務では限界があるため, 様々な職種が共同で, 連携を取りながら, 患者, 家族に対する説明や, 後方病院との円滑なコミュニケーションをはかることが課題であると思う。

結 語

入院に対する高齢者の割合は増加の一途であり, 高齢者特有の病態が多く見られた。平均在院日数は現時

点では, 円滑な後方病院との連携により, 高齢者群と若壮年者群で差が認められない状態であった。高齢者における病態の理解は, 家族ぐるみで行う必要があり, 地域の開業医や施設医, 往診医と病院がうまく連携をとりながら今後の高齢化社会に備える必要性があると思う。

文 献

1. 東京消防庁: 救急活動の現状 平成 22 年, 平成 23 年.
2. 太田祥一, 清武直志, 滝澤秀行ほか: 在宅医療と救急医療—その連携を求めて—. 在宅医療 1999; 24: 47-55.
3. 後藤由和, 村田義治, 村本信吾ほか: 一地方の救命救急センターにおける高齢者救急搬送例の現状. 日臨救医誌 2003; 6: 457-463.
4. 加藤博之, 岡田竜一郎, 村岡麻美ほか: 老年内科救急患者の特徴—緊急入院症例の年齢層別検討から—. Geriatric Medicine 1995; 33: 649-653.
5. 福島英賢, 岩村あさみ, 関 匡彦ほか: 当院高度救命救急センターにおける高齢者の脳卒中・頭部外傷症例の問題点. Neurosurg Emerg 2008; 13: 33-36.
6. 須崎紳一郎: 高齢者の救急のみかた. 臨床医 1999; 25: 1119-1122.
7. 横堀将司, 田村益己, 田中俊尚ほか: 東京都内救命救急センターにおける高齢者心肺停止患者収容の問題点. 日本臨救医誌 2010; 13: 25-30.

(受付: 2012 年 7 月 18 日)

(受理: 2012 年 12 月 22 日)

—基礎科学から医学・医療を見る—

タンパク質へのリガンド結合に関する計算物理・化学的アプローチ

藤崎 弘士

日本医科大学基礎科学物理学

Physics- and Chemistry-based Computational Approaches to Ligand Binding for Proteins

Hiroshi Fujisaki

Department of Physics, Nippon Medical School

Abstract

We review theoretical and computational approaches to ligand binding, one of the most relevant biomolecular events in a cell. Starting from a kinetic description of ligand binding, which is summarized by the use of the dissociation constant, we discuss simple docking simulations, the Molecular Mechanics/Poisson-Boltzmann Surface Area (Generalized Born Surface Area) approximation for binding free energy (intermediate level of approximation), and more rigorous free energy profile calculations, which will be used in the near future for designing and discovering drugs.

(日本医科大学医学会雑誌 2013; 9: 135-139)

Key words: ligand binding, binding free energy, docking simulations, molecular dynamics, Molecular Mechanics/Poisson-Boltzmann Surface Area (Generalized Born Surface Area), free energy profile

1. リガンド結合とは何か

タンパク質は20種類のアミノ酸がつながり、それぞれが決まった3次元構造をとることによって特定の(ただし一つとは限らない)機能を発揮する。タンパク質の機能としては、大きく分けて、1) 分子認識(あるタンパク質が特定のリガンドや、別のタンパク質、DNAの特定の部位とだけ相互作用する)、2) 触媒作用(タンパク質内の特殊な環境下に分子を置くことで、その化学反応を飛躍的に加速する)、3) スイッチ機能(リガンド結合などによってタンパク質が構造変化し、それが別のタンパク質と結合することで、さらなる構造変化を促し、といった連鎖によってシグナル

伝達を行う)、4) 細胞内の構造を支える(モータータンパク質のレールとしての役割をもつアクチンタンパク質など)といったものがある¹。タンパク質の構造からこういった機能がどのように生じるのか、原子・分子レベルから調べるのが構造生物学、もしくは分子生物学と呼ばれる分野であり、免疫学²、がんの生物学³といった病理に関わる分野においても、これらの基本的な理解は重要である。

しかし、こういったことを分子レベルで調べるためには、実験だけでは様々な限界があり、それを補うために、コンピュータ内で生体分子の運動をモデル化して調べるというアプローチが有効になる。こういった計算物理・化学のターゲットとして、現在ではウイルスのような巨大分子(数百万個以上の原子を含む)、

Correspondence to Hiroshi Fujisaki, Department of Physics, Nippon Medical School, 2-297-2 Kosugi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki 211-0063, Japan

E-mail: fujisaki@nms.ac.jp

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

非常にゆっくり進行するタンパク質の構造変化（フォールディングを含む）、もしくは薬とタンパク質の間の相互作用（その帰結としての理論的なドラッグデザイン）などが精力的に調べられている。

本稿では、これらのトピックスの中から、機能的にも重要で、薬学的にも興味のある、リガンド結合について議論する。リガンド結合は上で述べたように、分子認識やスイッチ機能と関連して非常に重要なものである。また、触媒作用が起こる際にも、最初はその基質をタンパク質に結合させる必要があるため、リガンド結合はタンパク質の機能の大部分と関わっているといっている言い過ぎではない。ここで、リガンドとは狭義には、タンパク質と結合する小さな化学物質を意味する（たとえば、小さなタンパク質ミオグロビンには2原子分子がリガンドとして結合する）が、以下の議論では、リガンドが別のタンパク質やDNAであったりしても構わない（もちろん計算するのは大変になる）。また、リガンド結合によって、タンパク質に構造変化が引き起こされ、それがシグナル伝達機能や触媒作用にもつながっていくが、構造変化に関しては稿を改めて論じたい。また、本稿では著者の専門である、計算物理・化学的な側面に限って論じるが、できるだけ分かりやすくかみ砕いた説明を心掛けるつもりである。

2. リガンド結合の速度論と結合自由エネルギー

まず、原子・分子レベルの詳細な説明に入る前に、リガンド結合のマクロな現象論について説明する。これは一見単純に見えるが、非常に奥深いものを含んでおり、また酵素反応といったほかの現象を統一的にとらえることも可能になる。

試験管に入れたリガンドLとレセプタータンパク質（以下、レセプターと略す）Rが水中に混在している状況を考える。このとき分子レベルではLとRはくっついたり、離れたりを繰り返しており、またその結合のプロセスは複雑である。それを模式的に、以下のように表すことが多い。



しかし、ここでは話を単純化して、L、R、RLの濃度だけに興味があるとし、それらを[L]、[R]、[RL]で表そう。すると、[RL]の時間変化は以下の微分方程式でよく記述できる。

$$\frac{d[RL]}{dt} = k_{on}[R][L] - k_{off}[RL] \quad (2)$$

この右辺の第一項はRとLが会合し、さらに結合

することでRLが作られることを意味しており、第二項はRLがある割合で解離していくことを意味する。会合する確率は[R][L]に比例すると考えられるので、その比例係数を k_{on} とする。また解離は[RL]に比例すると考えて、その比例係数を k_{off} とする。すると、平衡状態では濃度のようなマクロな量の時間変化はなくなっているため、(2)式の左辺は0であり、その結果、以下の解離定数 K_d を定義できる。

$$\frac{[R][L]}{[RL]} = \frac{k_{off}}{k_{on}} = K_d \quad (3)$$

ここで解離定数に関して重要なことは、(a)濃度の次元をもつ、(b)解離定数が小さいほど、結合しやすいことを意味する、(c)解離定数は平衡状態の量だが、それは k_{on} のような時間変化を記述するrateと関係があるということである。また、実験的には、 K_d は滴定実験によって容易に測ることができるというのもポイントである⁴。レセプターに結合するのが、阻害剤 (inhibitor=I) の場合は、(1)~(3)式のLをIに変えればよい。その場合、(3)式の右辺は阻害定数 K_i と呼ばれる^{5,6}。

解離定数 K_d は結合自由エネルギー ΔG_0^{bind} と呼ばれる熱力学的な結合の強さを表す量と以下の関係にある⁴。

$$\Delta G_0^{bind} = k_B T \log \left(\frac{K_d}{1 \text{ M}} \right) \quad (4)$$

ここで k_B はボルツマン定数、 T は絶対温度である。 K_d が濃度の次元をもつために、1Mという基準の濃度で割っているが、これは本質的なことではない。というのも(4)式が直接測られることはなく、リガンドを変えたときの相対変化を測ることがほとんどだからである。例えば、リガンド a と b の結合自由エネルギーの差は(4)から

$$\Delta \Delta G_{ab}^{bind} = k_B T \log \left(\frac{K_d^{(b)}}{K_d^{(a)}} \right) \quad (5)$$

となる。つまり、リガンド b のほうが a よりレセプターに強く結合する場合、 $K_d^{(b)} < K_d^{(a)}$ であるため、 $\Delta \Delta G_{ab}^{bind} < 0$ となる。結合自由エネルギーはその名の通り、エネルギーの次元を持ち、kcal/molの単位で測られることが多い。室温 (=300 K) をエネルギーに換算すると0.6 kcal/molほどなので、このエネルギーと結合自由エネルギーを比較することで、室温での結合の安定性について定量的に議論することが可能となる。

ドラッグデザインするには以下のような状況を考える：レセプターは何らかの機能をもっているタンパク質であり、リガンドはそのレセプターに結合して、その機能を促進する、もしくは阻害する。よって、ド

ラッグデザインとは結合自由エネルギーができるだけ小さくなる(あるリガンドを基準にして、できるだけマイナスになる)リガンドを見つけるということにほかならない。実験的には様々なリガンドを用意し、 K_d を測定することで、その中から最も解離定数の小さいリガンドを薬の候補として拾い出す。その際は、薬とタンパク質の間の分子間相互作用(水素結合、ファンデアワールス力、疎水性相互作用など)がもちろん重要である。しかし、解離定数は熱力学的な(マクロな)量であり、リガンド結合の分子論的な(ミクロな)理解を K_d のみから行うことは困難である。そこで、X線回析からの結晶構造などの情報と、分子動力学などの計算的なツールを組み合わせることで、リガンド結合のより進んだ理解や、よりよいドラッグデザインの可能性が期待されている。一部に、タンパク質などの結晶構造「だけ」が分かれば薬の機序が分かるという誤解がある。しかし、実際は結合自由エネルギーというマクロな量を概算する必要があり、そのためには分子動力学のような、ミクロとマクロをつなぐ方法論(実際は分子動力学と統計力学を併用する)が必要不可欠である。

その際に重要なポイントは、二つある。一つはリガンドがレセプターのどこにどのように結合するか(それを結合様式 binding mode と呼ぶ)知るということであり、もう一つはその結合自由エネルギーを(できるだけ正確に)見積もる、ということである。こういった計算をコンピュータ上で行う場合は、生体分子が複雑なこともあり、用途に合わせて様々なレベルの近似が用いられる。もしリガンドの分子構造のみが分かっている、レセプターの分子構造が分からない場合は、QSAR と呼ばれる統計学的方法がとられることが多い⁷。以下ではリガンドとレセプター両方の分子構造が(水素まで含めて)分かっている場合のアプローチに関して述べる。こういった、分子構造に基づいて薬を探す手法は一般に structure-based drug design (SBDD) と呼ばれている。

3. 結合様式や結合自由エネルギーに対する 計算物理・化学的アプローチ

3.1 ドッキング・シミュレーション

リガンド結合のような分子認識の際に最も基本となるのは、Emil Fischer が最初に唱えた「鍵と鍵穴(lock and key)」の概念である。これは2つの分子が特異的に結合する際には、その結合部位において、2つの分子が相補的な形になっているはずだという考えであ

り、多くの場合この考えは成り立つ(もちろん例外もある)。そこでリガンドとレセプターの構造が分かっているときに、これらが相補的になるような配置を探すというアプローチが自然に考えられるが、これを実現したものがドッキング・シミュレーションと呼ばれるものである。この計算を実行した結果、結合様式の候補が得られる。また、近似的に結合自由エネルギー(に対応するもの、スコア関数と呼ばれる)を計算することで、これらの候補の中の最善のものを取り出すこともできる。

このタイプの計算では、リガンドはフレキシブルではあるが(といっても動きに制限を加えることも多い)、レセプターのほうは分子構造が固定されていることが多く、リガンドとレセプターが結合するときのレセプターの変化をとらえることは難しい。また、ドッキング・シミュレーションで計算される結合自由エネルギー(スコア関数)はあくまで近似(系統的な近似でない場合が多い)であり、定量性は乏しい。しかし、以下の定量的な計算に比べると計算コストは著しく小さく、大量の化学物質の中から薬の候補を選び出す(スクリーニングする)ときや、まず最初に当たりをつけるときにこの手法を用いることが多い。

ドッキング計算のためのソフトウェアとしては、DOCK⁸、AutoDOCK⁹などがよく使われており、またドッキング・ソフトウェアをほかのソフトウェアと組み込んで販売しているものとして Discovery Studio¹⁰、MOE¹¹、GOLD¹²などがある。

3.2 MM-PBSA (GBSA) 近似による結合自由エネルギーの計算

熱力学の基本原則から、自由エネルギー変化 ΔG はエンタルピー変化 ΔH とエントロピー変化 ΔS を使って、

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (6)$$

と分解できるので、このそれぞれの項を求めて、全体の自由エネルギーを計算するということが考えられる。MM-PBSA (GBSA) 近似と呼ばれるアプローチではそれを実行する。ここで ΔH はさらにリガンド・レセプター間の相互作用から生じる項と、リガンド、レセプターと溶媒分子(水分子であることが多い)との相互作用から生じる項に分かれる。その前者を計算するのに、molecular mechanics (MM) と呼ばれる経験的なポテンシャル関数を用い、後者を計算するのに、溶媒を均一なものと近似して、Poisson-Boltzmann (PB) 方程式、もしくは Generalized Born (GB) 方程式を用いる。また、分子の表面(surface area=SA)

から計算される寄与はSAで表されており、以上のことからMM-PBSA (GBSA)という略語がついている。ただし、エントロピー変化 ΔS の部分は計算が難しいため、近似的に計算する(具体的には基準振動解析を用いて調和近似のもとで計算する)か、リガンドを変えたときのエントロピー変化「の変化」 $\Delta\Delta S$ は小さいと思って無視するが多い。

このMM-PBSA (GBSA)の計算は分子動力学(molecular dynamics=MD)計算と並行して行うことが多く、そのためにMD計算用のソフトウェアに実装されていることが多い(例えば、Amber¹³など)。また、分子レベルの詳細な情報を保ったまま計算できるので、薬のどの部位が結合において重要であるか、レセプターの方のどの残基が重要であるかといった細かな情報も、結合自由エネルギーを分割することで調べることができる。

ただし、(計算コストの低い)ドッキング・シミュレーションより必ずしも精度がいいわけでもなく、結合自由エネルギーの値は数十kcal/molの誤差が含まれる場合もある。実際の実験では K_d で考えたときに、10倍程度の変化を説明したいことがあるが、これは式(5)を使うと、1.4kcal/molの変化を正確に計算しなければならぬことになり、これはMM-PBSA (GBSA)近似の精度では難しい。また、値そのものを信用しないとして、実験から得られる結合自由エネルギーとの相関をとってみても、それが非常に低くなることもある¹⁴。よって、この計算だけからドラッグデザインを行うことはできず(ただし、スクリーニングには威力を発揮する¹⁵)、ほかのもっと洗練された方法や実験結果と組み合わせることが必要になるだろう。

MM-PBSA (GBSA)近似の利点であり、同時に問題点となるのは、自由エネルギーを分割してしまうということである。エンタルピー差やエントロピー差の計算に誤差があると、その合計の自由エネルギー差に大きな誤差が含まれることになってしまう。例えばエンタルピー差ではPB、GBの近似を行っているが、これは溶媒から来る自由エネルギーの寄与を正確には見積もっていない。また、エントロピー差も非常に近似的な計算になっている。それ以外にも、MMで計算されるエネルギーの精度や、結合様式がきちんと求められているのか、といったMM-PBSA (GBSA)近似とは直接関係のない誤差の問題もある。

そこで、以下ではより精密に結合様式や結合自由エネルギーを計算し、成功を収めているいくつかのアプローチについて紹介する。

3.3 より精密な計算手法：最近の発展

ドッキング・シミュレーションではレセプターを剛体として取り扱ったり、リガンドとレセプターの間の相互作用をコストの観点から近似的に取り扱ったり、といった様々な近似が入っていた。しかし、レセプターも運動しており、MM力場を使って種々の相互作用をきちんと記述するという、最も直接的なアプローチを考えることができる。これはリガンドとレセプターの複合体(溶媒も含む)のMD計算をすることにほかならない。原理的には、非常に長時間のMD計算を行えば、その中でリガンドとレセプターが安定に結合する配置を見出すことは可能である。ただし、その時間が非常に長くなる(1ミリ秒以上かかることもある)ことが予想されるのと同時に、1回きりのMD計算では統計的に有意なことが言えないという問題がある。現在は高速で安価な並列型の計算機が専門家でなくても使えるような状況になってきており、将来的にはこういう直接的なアプローチを行う(つまり、何千何万という初期状態からMDを始めて、それをできるだけ長時間行い、その結果を統計処理する)ことも可能になるだろうが、現在はその問題を回避するために、統計力学的な考えに基づく効率的なアプローチがとられることが多い。

統計力学的には、安定な配置というのは結合自由エネルギーが最も小さくなる状態である。そこで、MD計算を自由エネルギーを計算するためのツールだと割り切ると、自分が見たい領域の自由エネルギープロファイル(平均力ポテンシャルとも呼ばれる)を計算することができる。これはある適当な座標 ξ (見たい現象を見るために必要な座標であり、反応座標と呼ばれる)に沿って得られる自由エネルギー $F(\xi)$ のことである(その数学的な定義については、文献4などを参照)。例えば、リガンドとレセプター間の距離をこの ξ として定義すれば、自由エネルギープロファイルが最小になる距離のところに、一番安定にリガンドは存在することになる。

しかし、これを単純なMD計算で効率よく行うことはできず、実際は系に拘束をかけて計算し、それを後で補正するという統計力学に基づくアプローチが取られる。例えば、最近の計算ではレプリカ交換アンブレラサンプリング法と呼ばれる方法を用いて計算し、いくつかのリガンドとタンパク質に対して結合様式を計算したところ、実験との非常によい一致が得られている¹⁶。また、結合様式が分かっているときの、結合自由エネルギーそのものの計算に関しても、最近は非常に精度のよい計算が可能になっており、その誤差は

1 kcal/mol 程度と見積もられている^{17,18}。現在はスーパーコンピューターや GPGPU といった超並列型の計算機やデバイスが開発されてきており、数年前と比べるとこういった精密な計算も容易になりつつある（もちろん計算量は多く、並列計算機を長時間使わなければならないが）。よって、近い将来に基礎研究の段階を終え、ドラッグデザインに上で述べたような計算物理・化学の手法が本格的に利用されることになるのではないかと思われる。

文 献

1. Petsko GA, Ringe D: タンパク質の構造と機能. 2005; メディカル・サイエンス・インターナショナル.
2. Janeway's 免疫生物学 (第7版). 2010; 南江堂.
3. Weinberg RA: がんの生物学. 2008; 南江堂.
4. Zuckerman DM: Statistical Physics of Biomolecules: An Introduction. 2010; CRC Press.
5. Kikuchi H, Fujisaki H, Furuta T, Okamoto K, Leimkühler S, Nishino T: Scientific Reports 2012; 2: 331; DOI: 10.1038/srep00331.
6. 藤崎弘士, 古田忠臣, 岡本 研, 菊地浩人: 日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 222-227.
7. Gramatica P: QSAR & Comb Sci 2007; 26: 694-701.
8. <http://dock.compbio.ucsf.edu/>
9. <http://autodock.scripps.edu/>
10. <http://accelrys.co.jp/products/discovery-studio/>
11. <http://www.rsi.co.jp/kagaku/cs/ccg/index.html>
12. http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/
13. <http://ambermd.org/>
14. Hou T, Wang J, Li Y, Wang W: J Chem Inf Model 2011; 51: 69-82.
15. Okimoto N, Futatsugi N, Fuji H, et al: PLoS Comput Biol 2009; 5: e1000528.
16. Kokubo H, Tanaka T, Okamoto Y: J Comput Chem 2011; 32: 2810-2820.
17. Woo H-J, Roux B: Proc Natl Acad Sci (USA) 2005; 102: 6825-6830.
18. Fujitani H, Tanida Y, Ito M, et al: J Chem Phys 2006; 123: 084108.

(受付: 2012年11月30日)

(受理: 2013年1月25日)

— 話題 —

てんかん包括診療と迷走神経刺激 (VNS) 療法

¹日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科²日本医科大学多摩永山病院小児科太組 一朗¹, 川上 康彦²

迷走神経刺激 (VNS) 療法¹は 2010 年に薬事承認され保険償還が設定された新しい治療法であり、難治てんかんに対する極めて有効な緩和治療である。薬事承認以降、すでに本邦では平成 24 年 10 月現在 330 例に治療が開始されており、日本医科大学でも承認当初から数例の臨床経験がある²。平成 24 年 10 月に東京で開催された第 46 回日本てんかん学会年次学術総会は盛会のうちに終了したが、第 2 日目のランチョンセミナーでも VNS 療法の興味深いセッションが催されていた。このセミナーでは第 1 席に Texas Children's Hospital 小児神経科医である Angus A. Wilfong 先生が、ご自身の 500 例以上の治療調整経験から VNS 療法の有用性をお話しされた。さらに第 2 席では VNS 療法の有用性に早期から着目され本邦における VNS 療法薬事承認にも多大な貢献をされた東京大学脳神経外科の川合謙介先生が、VNS 治療における本邦神経内科医の役割という趣旨で神経内科医の今後の積極的関与を呼びかけられていた。いまさらながらに衝撃的であった。米国では小児神経科医が外科医療ならびに外科治療を必要とする緩和医療の advocate となり、てんかん外科医療の実施件数は米国では年間『わずかに』3,000 例であり開頭手術を必要とされる毎年の新規患者すらカバーされないことが大変由々しき問題であるといひ、かたや年間てんかん外科開頭手術件数が概ね 600 例である日本では脳神経外科医が少しでも多くの神経科医に VNS 療法ひいてはてんかん治療に対する理解と参画を求めているという彼我の乖離現象を目の当たりにしてのことである。残念ながら現在の日本におけるてんかん診療領域では、小児・成人の如何を問わず内科系医師が advocate となり外科医療を推進することなど現状において未だ想像できない。

幸いにもこの日の午後、ある計らいのおかげで Wilfong 先生と一対一で 30 分間懇談する機会があった。2つ3つの一般的な質問のあと、私にとって本日もっとも重要な質問をしますと前置きしたうえで『小児神経科医であるあなたが、なぜ外科医療を尊重しその advocate となられるのか、どのようなプロセスでそのような考えに至りモチベーションを維持されているのか、どうかお教え頂きたい』とお尋ねしたところ、それまでリラックスして快く質問に答えてくださっていた Wilfong 先生は、居住まいを正し真正面を見られたうえで次のように答えてくださった。『われわれ米国小児神経科医は、てんかん診療は疑いもなく包括診療であると信じている。われわれもまた包括診療を推



第 46 回日本てんかん学会年次学術総会にて。右から Angus A. Wilfong 医師、筆者、浦 裕之氏 (第二生理学大学院交換留学生)。

進する立場にある。』

Wilfong 先生の施設では初診てんかん患者および家族に対して、次の 4 点の治療戦略を必ず説明している。①薬剤治療—てんかん患者に薬剤治療が奏功するのは患者全体の 6 割にすぎない³。②手術治療—①で発作抑制されない場合の治療は外科的治療である。外科治療の方が適切な患者さんもいる。小児患者が対象である場合漫然と薬剤治療を行うことは成長発達からみてマイナス的側面が大きく、手術が導入され結果が良いならむしろ望ましい面が大きい。この①②が奏功しない場合は緩和治療を次善の策として③ VNS 療法、④ケトン食療法、などである (ケトン食療法については、日本てんかん協会機関紙『波』平成 24 年 12 月号に、静岡てんかん・医療研究センター病院小児科の今井克美先生が患者さん用に分かりやすくご記載されているので参考にしてください)。さらに Wilfong 先生をはじめとした米国小児神経科医の多くは自身を surgical epileptologist であると認識しており、薬剤治療を選択するかあるいは外科医療に進むのかを神経科医自身で考え『technician たる脳神経外科医』に切除範囲を指示しているのであるという。興味深いことに、この潮流は若い時代を日本で過ごされた Hans O. Lüders 先生がクリーブランドに移られ、いわゆるクリーブランドスクールの弟子たちが全米に散らばった 90 年代から加速したという点であり、決して伝統的なものではなかったのである。Lüders 先生は日本におられたのにこの流れが日本にまだできていないことはちょっと寂しいですねと申し上げたが、私は日本でもパーキンソン病に対する深部脳刺激 (DBS) 療法では神経内科の advocate たる先生が何人かおられることを思い出した。VNS 療法も DBS 療法も、神経系統に微弱な電流・薬剤・磁気を流すことにより慢性神経疾患を緩和的に治療するという意味では全く同じニューロモデュレー

ションの範疇に入るのである。『神経内科医のDBS調整には特別な資格教育は必要なのか?』いや違います, Wilfong先生がニヤリとしたところで面会時間の30分は終了した。

慢性神経疾患の外科的医療 advocacy が神経内科であるという成功例は、実は日本にすでに存在していたのである。私はこの面会2時間後に日本医科大学包括てんかん診療ネットワーク²代表である川上康彦(共著者)にこの経緯を説明し、日本医科大学でも包括てんかん診療を今まで以上に内科系で強力に推進し、①~④を実践してほしいと相談した結果、了解である旨ネットワークでの緊急検討課題として俎上にあげましょう、となった。

包括診療には患者の視点からみても多くの利点があるが、てんかん領域では学会からも包括診療の構築が従前より推奨されて久しい。包括診療について十分に理解したつもりではあったが、今回の経験は忘れられないものになるかもしれない。それにしても、われわれのてんかん診療には課題が山積である。てんかん外科医療ひいては日本医科大学におけるてんかん包括診療の推進は、てんかん外科医である私の大切なアイデンティティである。しかし国内のニーズに目を向ければ、診療地域格差の解決、てんかん診療ネットワーク(ECN-Japan)の推進啓発、運転免許の問題など社会問題への対応、そしてもっとも重要な永遠の課

題は卒前・卒後教育の一層の充実であろう。長いプロジェクトの中には小さな出来事が重要なターニングポイントになることも経験するところではあるが³、われわれの方向性が包括診療センター化を見据えた新しい潮流となるのだろうか。数年後に出される答えを夢見ながら、われわれは、そしてまた、悩めるてんかんのある人々とともに歩み続けなければならない。

文 献

1. 太組一朗: 各科臨床のトピックス 難治てんかんに対する迷走神経刺激療法. 日本医師会雑誌 2012; 140: 2574-2576.
2. 川上康彦, 太組一朗, 山崎峰雄, 長谷川大輔: 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. 日医大医学会誌 2013; 9 (1): 33-34.
3. Kwan P, Brodie MJ: Early identification of refractory epilepsy. The New England journal of medicine 2000; 342: 314-319.
4. 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.

(受付: 2012年10月22日)

(受理: 2012年11月12日)

—JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School に掲載した Original 論文の英文 Abstract を、著者自身が和文 Summary として簡潔にまとめたものです。

Journal of Nippon Medical School

Vol. 79, No. 3 (2012 年 6 月発行) 掲載

Mometasone Furoate Nasal Spray Relieves the Ocular Symptoms of Seasonal Allergic Rhinoconjunctivitis

(J Nippon Med Sch 2012; 79: 182-189)

季節性アレルギー性鼻結膜炎患者によるモメタゾンの眼症状改善効果の検討

五十嵐勉¹ 仲里ゆり¹ 国重智之¹ 藤田美徳¹
山田佑美¹ 藤本千晶¹ 大久保公裕² 高橋 浩¹

¹日本医科大学眼科学

²日本医科大学大学院医学研究科頭頸部・感覚器科学

背景: 近年、鼻噴霧用ステロイド薬の季節性アレルギー性鼻結膜炎 (SAR) に対する眼症状改善効果が報告されているが、関連因子は不明であり、眼科医による検討報告もほとんどない。

目的: SAR に対する鼻噴霧用ステロイド薬 Mometasone Furoate Nasal Spray (MFNS) の眼症状改善効果ならびにケミカルメディエーターへの影響を Placebo と比較検討する。

方法: SAR の患者に対し無作為化並行群間二重盲検法により、MFNS 群と Placebo 群に割付し、1 日 1 回 4 週間投与した。投与前、投与 2、4 週後に涙液中の Substance P 濃度を測定し、アレルギー日記による眼や鼻症状のほか、アレルギー性結膜疾患診療ガイドラインに準じて比較検討した。

結果: 投与後 Substance P 濃度は両群間で有意差はなかったものの、Placebo 群 (4 例) で経時的に増加し、MFNS 群 (8 例) での増加は抑制傾向にあった。投与 2、4 週後における各眼・鼻症状スコアは、MFNS 群で Placebo 群と比較し有意に低下し、Substance P と眼・鼻症状スコアの間に関連がみられた。

結論: 探索的研究ではあるが、鼻噴霧用ステロイド薬による涙液中 Substance P への影響が確認され、Substance P と鼻症状との関連性が示唆された。

Usefulness of a Semicircular Capsulotomy Marker

(J Nippon Med Sch 2012; 79: 195-197)

半円式 CCC マーカーの有用性

鈴木久晴¹ 志和利彦² 小原澤英彰¹ 高橋 浩²

¹日本医科大学武蔵小杉病院眼科

²日本医科大学眼科学

目的: CCC (continuous curvilinear capsulorhexis) を作成する際における、新しく考案された半円式 CCC マーカーの有用性を評価する。

方法: 対象は白内障手術予定の患者 20 人 20 眼である。新しく設計された直径 5.5 mm の半円の形をした CCC マーカーで水晶体の前囊上に直接マーキングし、そのマーキングに沿って CCC を作成した。各々の症例はビデオで録画し、手術後に画像上で CCC のサイズを計測し検討した。

結果: CCC の直径のサイズの平均は 5.2 ± 0.3 mm であった。すべての症例において CCC は眼内レンズに対して complete cover であった。

結論: 半円式 CCC マーカーは、完全な CCC のサイズを決定するのに有用であった。

Journal of Nippon Medical School

Vol. 79, No. 4 (2012年8月発行) 掲載

Objective Assessment of Postoperative Gastrointestinal Motility in Elective Colonic Resection Using a Radiopaque Marker Provides an Evidence for the Abandonment of Preoperative Mechanical Bowel Preparation
(J Nippon Med Sch 2012; 79: 259-266)

結腸切除術における放射線不透過マーカーを使用した術後消化管運動の客観的評価と、術前機械的腸管洗浄省略の正当性の検討

佐々木順平 松本智司 菅 隼人 山田岳史
小泉岐博 水口義昭 内田英二
日本医科大学大学院研究科臓器病態制御外科学分野

大腸切除術に対する術前機械的腸管洗浄 (MBP) は、最近多くの報告で懐疑的である。一方で ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) プロトコールにおいて術前 MBP の省略は重要な要素であり、基本コンセプトのうちの一つである術後消化管機能不全の早期回復に寄与すると考えられている。

今回われわれは放射線不透過マーカーを使用し、術後腸管運動を客観的に評価し、MBP が術後腸管運動に及ぼす影響を比較検討することにした。

2009年に当科で行ったすべての大腸癌予定手術症例を MBP 群と MBP 省略群にランダムに振り分け、すべての割り付け患者に術前にマーカーを服用させ、レントゲン検査でマーカーの局在を確認することにより、その推移の実際を比較し検討した。

マーカーの推移を腹腔鏡手術群 (LAC) と開腹手術群 (Open) に分けて検討すると、Open の MBP 省略群における術後5日目と7日目のマーカー排泄率が、MBP 群と比較して有意に高く、7日目の Open MBP 群のマーカー排泄率が他群と比較して有意に低下していた。多変量解析で、MBP 省略がマーカー排泄率に有意に高い相関があるという結果になった。

以上の結果から、MBP 省略は術後腸管運動改善を促進させる重要な要素であることが示唆された。今回われわれは過去の報告と同様に、結腸切除術における術前 MBP 省略の有益性を実証し、この結果は ERAS プロトコールと矛盾しないものであると考えられた。

Bone Changes Associated with Soft-tissue Tumors of the Hand

(J Nippon Med Sch 2012; 79: 267-273)

手の軟部腫瘍による骨変化

北川泰之¹ 玉井健介¹ 角田 隆² 澤泉卓哉²
高井信朗²

¹日本医科大学多摩永山病院整形外科

²日本医科大学大学院医学研究科感覚運動機能再建学分野

手に発生した軟部腫瘍に関連した骨変化は骨腫瘍との鑑別に難渋するなどの問題を有するがこれまでに包括的な検討はほとんど見られない。このような骨変化の臨床的および X 線学的特徴を明らかにするために手の軟部腫瘍および腫瘍類似疾患を有した 137 患者 (軟部肉腫 2 例を含む) について診療記録および X 線フィルムを用いてレトロスペクティブに検討した。骨変化は 137 例中 21 例に見られた。骨変化を伴う腫瘍はすべて良性腫瘍であり腱鞘巨細胞腫が最多であったが種類は多岐にわたった。骨変化が最も多く認められた部位は指骨の骨幹部遠位から骨頭にかけての掌側部分であった。骨変化のほとんどは境界明瞭なびらんであり、その形状から入口部の拡大をあまり伴わず深度を増す傾向にあると推測された。臨床的に問題になることの多いいわゆる深く急峻なびらんは 5 例に認められたが搔爬のみで骨の再建を必要とせず再発も見られなかった。

—集会記事—

日本医科大学医学会特別講演会講演要旨

第 463 回特別講演会

日 時：平成 24 年 11 月 28 日（水）午後 5 時 30 分～7 時 00 分

会 場：日本医科大学教育棟講義室 2

担 当：法医学

がん細胞における酸化ストレス応答と代謝リプログラミング

—転写因子 Nrf2 の役割について最近の知見—

本橋ほづみ

東北大学医学部・医学系研究科
ラジオアイソトープセンター准教授

細胞の代謝様式は、静止期 (G0) と増殖期 (G1) では大きく異なっている。G0 期の細胞では定常状態の維持が重要である。一方、G1 期の細胞では、核酸、細胞膜、細胞内小器官など細胞構成因子を新規に合成する必要があり、細胞はグルコースやグルタミンを大量に取り込み、同化反応を活性化させている。増殖シグナルは、細胞の代謝様式を改変すること（代謝リプログラミング）により、細胞の増殖を可能にしている。実際、p53, HIF1, PI3K-Akt, c-Myc などのがん関連因子は、解糖系の促進やグルタミン代謝など、がん細胞に特有の代謝プロファイルを実現している。近年、肺がん、胆道がんなどの固形腫瘍において、酸化ストレス応答の鍵因子である Nrf2 が恒常的に安定化し、がん細胞の治療抵抗性の獲得に寄与すると同時に、増殖を促進することが報告された。そこで、私たちは、Nrf2 が細胞増殖を促進するメカニズムを明らかにしたいと考え、Nrf2 が恒常的に安定化している肺腺癌由来の細胞株 A549 細胞における Nrf2 の直接の標的遺伝子を、トランスクリプトーム解析と ChIP-sequence 解析を組み合わせたことにより同定した。その結果、Nrf2 は、これまでに知られていた解毒酵素や抗酸化タンパク質に加えて、ペントースリン酸経路を触媒する 4 酵素をすべて直接活性化し、NADPH 産生に関わる酵素群もすべて直接活性化することを見いだした。メタボローム解析により、Nrf2 が実際に、ペントースリン酸経路とそれに続くイノシン酸合成過程を活性化することにより核酸の新規合成を促進すること、TCA サイクル中間体からの乳酸生成過程の活性化とグルタチオン合成の活性化によりグルタミン消費を促進することを見いだした。さらに、こうした Nrf2 による代謝制御は、Pten-PI3K-Akt 経路の活性化状態において増強されることがわかった。以上のことから、酸化ストレス応答の鍵因子である転写因子 Nrf2 は、増殖シグナルによりその機能が拡大することで、代謝リプログラミングを促進するといえる。

第 464 回特別講演会

日 時：平成 24 年 12 月 7 日（金）午後 7 時 00 分～8 時 30 分

会 場：千葉北総病院大会議室

担 当：千葉北総病院脳神経外科

転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ治療

芹澤 徹

築地神経科クリニック東京ガンマユニットセンター院長

ガンマナイフは 1968 年スウェーデン・カロリンスカ病院で脳神経外科・レクセル教授が開発考案した頭部専用の定位放射線治療装置である。およそ 200 カ所からのコバルト線ビームが機械中心に集中しており、同部に病巣を正確に一致させ 1 回の照射で安全に高線量を照射する。その原理は、虫眼鏡で太陽光を集めて紙を焼くことに例えられる。各種学会ガイドラインでは 3 cm 以下、4 個以下の転移性脳腫瘍においてガンマナイフなどの定量的照射が勧められている（グレード B）。一方で日常臨床においては単に転移個数のみでガンマナイフ治療適応を決定することは困難である。現在 10 個以下の転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ単独治療の有効性に関する前向き多施設共同研究 (JLKG0901, UMIN1812) が終了し、2013 年 2 月に最終結果が公表される。本公演では JLKG0901 研究を概説し、転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ治療の適応を再考する。JLKG0901 研究は本邦において 23 施設が参加し、一定の基準をみたす 1,200 例の転移性脳腫瘍症例を前向きに登録し、ガンマナイフ単独治療を施行しその後経過観察を行うものである。Primary endpoint は生存で、5～10 個症例の 2～4 個に対する非劣勢証明試験である。本研究における適格基準は、1) 転移個数 10 個以下、2) 最大病巣 3 cm 以下、3) 総腫瘍体積 15 cc 以下、4) 髄液播種所見なし、5) KPS 70 以上である。この適格基準の妥当性を自験 2,481 例の転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ治療成績から示す。なお JLKG0901 研究では中間解析はプロトコールで禁止されており本公演ではまだ公表できないが、結果予測を示す (JNS, Serizawa, 2010)。またほかに、3 cm 以上の大きな転移性脳腫瘍に対する段階的ガンマナイフ照射を紹介し、大きさの適応についても再考する。ガンマナイフ治療後に遭遇する再増大病変において、腫瘍再発か放射線障害かの鑑別、治療法についても言及する。

— 会 報 —

定例（10月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 平成24年10月16日（火）午後3時30分～午後5時
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，内藤，清水（一），高橋，
片山，近藤，内田，弦間各理事，草間監事，菅原，
西川，早川，上村各施設幹事，安武，桂両会務幹
事
欠席者 鈴木（秀）副会長，竹下理事，岡監事，佐藤，鈴
木（英），松久，清野，小林，岡本各施設幹事，新
谷，里見，濱崎，相本各会務幹事〔委任状の提出
あり〕，清水（章），工藤，大橋，玉井施設幹事，
原口会務幹事〔委任状の提出なし〕

議事に先立ち，議事録署名人として内藤・高橋両理事が
指名された。

確認事項

1. 前回（7月）定例医学会理事会議事録確認
標記理事会議事録が確認され，了承された。
2. 前回（7月）定例医学会役員会議事録確認
標記役員会議事録が確認され，了承された。

報告事項

1. 前回（7月）定例医学会役員会開催後の報告事項確認
清水庶務担当理事，高橋学術担当理事，近藤会計担当
理事，および内田編集担当理事よりそれぞれ報告があ
り，確認された。なお，学術関係の報告の中で2. 優
秀演題賞受賞者の石井健夫先生の所属を内科学（神経
内科学）から内科学（呼吸器内科学）に訂正された。
また，田尻会長より次回の役員会に年会費3年分の未
納者リストを提出するよう事務局に指示があった。
また，内田編集担当理事より学術雑誌専用の「電子書
籍 Kalib^{ソフト}」の導入について説明があり，検討の結果，
導入することとした。
また，JNMSの投稿数の増加により，雑誌に掲載する
までに時間を要しており，早期公開についての提案が
なされ，編集委員会にて検討することとした。

審議事項

1. 平成24年度定年退職教授記念講演会・記念祝賀会に
ついて
清水庶務担当理事および高橋学術担当理事より，平成
24年度に定年退職される教授の記念講演会・記念祝
賀会について説明があり，以下のように決定した。
また，田尻会長より花束贈呈は，不公平不釣り合いに
ならないように工夫するようとの指示があり，庶務
担当理事がどのように取り扱うかについて検討する
こととした。
1. 開催日：平成25年3月2日（土）
2. 開催時間（記念講演会）：午後1時～午後6時15分
（第5席と第6席の間に
休憩10分をとる）
（記念祝賀会）：午後6時50分～
午後8時50分

3. 開催会場（記念講演会祝賀会）：東京ガーデンパ
レス高千穂（2階）
* 祝賀会会場設営のため，休憩30分
（その間ドリンク対応）

飯野 靖彦 教授〈内科学（腎臓内科学）〉
井上 哲夫 教授〈麻醉科学〉
馬場 俊吉 教授〈耳鼻咽喉科学〉
富山 俊一 教授〈耳鼻咽喉科学〉
芳賀 駿介 大学院教授代行〈乳腺外科学〉
芝崎 保 大学院教授〈生体統御科学〉
福田 悠 大学院教授〈解析人体病理学〉
長谷川敏彦 大学院教授〈医療管理学〉
檀 和夫 大学院教授〈血液内科学〉
水野 杏一 大学院教授〈循環器内科学〉

2. 第23回公開「シンポジウム」について
高橋学術担当理事より提案された開催日，主題につ
いて，検討した結果，以下のように決定した。
1. 開催日：平成25年6月15日（土）
2. 開催会場：橋桜会館2階橋桜ホール
3. 主 題：「東洋医学の基礎と研究」
3. 第81回医学会総会について
高橋学術担当理事より総会に関し説明があり，以下の
とおり日程および会場について了承された。
なお，田尻会長より参加者を増やす工夫をするよう
にとの要望があり，今後検討することとした。
1. 開催日：平成25年9月7日（土）
2. 開催会場：橋桜会館2階橋桜ホール（講演）
橋桜会館3階多目的ホール（展示）
4. 医学会特別講演について（日本人演者の取り扱いにつ
いて）
高橋担当理事より特別講演についての開催状況の説
明があり，日本人演者の取り扱いについて検討した結
果，平成24年度は，海外の演者と同様に謝礼を支払
うこととした。
また，特別講演会の開催状況を把握するため，従来，
大学院生のみ対象としていた受付名簿の記入を聴講
者にも義務付けるよう当該分野へ依頼することとし，
開催後，役員会に報告することとした。
5. その他
内田編集担当理事より，芝崎図書館長から医学会事務
局の図書館移転に関し，問い合わせがあった旨の報告
があり，田尻会長より状況について説明がなされた。
また，田尻会長より，事務局に対し，研究業績業務の
移管に関する進捗状況について質問があり，事務局よ
り，現在研究推進課と交渉中である旨の報告がなされ
た。
以上の報告を受けて，田尻会長より，「医学会は，研
究業績業務に関与せずに，JNMSの編集業務に専念す
るよう」との指示があった。

以上

議事録署名人 高橋 秀実

議事録署名人 内藤 善哉

日本医科大学医学会

第23回公開「シンポジウム」を開催します。

日本医科大学医学会は、本会会員、同窓会および学外関係者を対象に、日本医科大学医師会と同窓会の後援を得て、年1回、公開「シンポジウム」を開催しています。今年も次の通り開催いたします。詳細は医学会ホームページ上でご案内いたします。 http://home.nms.ac.jp/ma_nms/

開催日時：平成25年6月15日（土）14：00～17：00

開催場所：橘桜会館橘桜ホール（2階）

主 題：「東洋医学の基礎と臨床」

平成25年4月

日本医科大学医学会会員各位

日本医科大学医学会
JNMS・日医大医会誌編集委員会
編集主幹 内田英二

JNMS・日医大医会誌

カリブ

電子書籍 KaLib 導入のお知らせ

平成24年10月、JNMS・日医大医会誌編集委員会は、日本医科大学医学会定例役員会の承認を得て、機関誌「Journal of Nippon Medical School」「日本医科大学医学会雑誌」電子書籍版の配信を導入することとなりました。両誌に掲載された論文は、学術に関する電子書籍サービス KaLib（カリブ）上で閲覧できます。英文誌 Journal of Nippon Medical School は、第79巻6号より、和文誌・日本医科大学医学会雑誌は第8巻4号よりご覧いただけます。

なお、KaLib 上では閲覧のみとなります。過去の論文を検索したりダウンロードされる場合は、医学会機関誌オンライン・ジャーナルをご利用ください。

現在、KaLib は Apple 社の iPad、iPad mini、iPhone、iPod touch、Android でご利用できます。閲覧方法については、下記をご参照ください。KaLib についてのご質問やお問い合わせは、下記サイトへお願いいたします。

〔KaLib 閲覧方法〕

1. KaLib をインストール。Apple 社が提供する AppStore から「KaLib」を検索。ダウンロード（無料）して KaLib を起動。
2. KaLib の会員登録。
3. 会員登録が完了すると、書棚画面が表示されます。左上にある「Store」ボタンをタップし、KaLib ストアへアクセス。「Journal of Nippon Medical School」「日本医科大学医学会雑誌」を検索してダウンロードすれば、書棚に学会誌が表示され閲覧できます。

〔KaLib のお問い合わせ先〕 kalib_office@kyorin.co.jp

◆医学会機関誌オンライン・ジャーナル

Journal of Nippon Medical School <http://www.nms.ac.jp/jnms/>

日本医科大学医学会雑誌 <http://www.nms.ac.jp/jmanms/>

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)