

日本医科大学医学雑誌

第9巻 2013年10月 第4号

目次

INDEX

● 橘桜だより 日本医科大学研究部委員会研究部長に就任して	高橋 浩	186
● グラビア 肛門管癌のPagetoid spread	松信 哲朗 他	188
● 臨床医のために Zenker憩室の手術	萩原 信敏 他	190
● 症例報告 直腸S状部癌に合併し肝円索内に発生した高分化型脂肪肉腫の1切除例 胎児期に発症した小腸捻転症の1例	土屋 喜一 他 田村 俊之 他	194 198
● 基礎科学から医学・医療を見る 生体分子の構造変化に関する計算物理・化学的アプローチ	藤崎 弘士	202
● 特集〔東洋医学の基礎と臨床〕 第23回公開「シンポジウム」（東洋医学の基礎と臨床） 脂質制御医学としての東洋医学 東洋医学を起点とした粘膜免疫の基礎的解明と病態制御への展開 江戸時代の漢方医学と現代中医学 内科疾患に対する鍼灸経絡治療の有用性 総合診療と東洋医学	高橋 秀実 國澤 純 平馬 直樹 郷家 明子 津田篤太郎	208 214 218 221 225
● JNMSのページ Journal of Nippon Medical School Vol. 79, No. 6 Summary Journal of Nippon Medical School Vol. 80, No. 2 Summary		229 229
● 第81回日本医科大学医学会総会抄録 新任教授特別講演（中澤 秀夫・猪口 孝一・柿沼 由彦・清水 章・鶴岡 秀一・ 清水 渉・安武 正弘・武井 寛幸・臼田 実男） 臨床教授特別講演（師田 哲郎・島 義雄） 奨学賞受賞記念講演（大塚 俊昭・五十嵐 勉） 優秀論文賞受賞記念講演（Fonny Josh 他・牧野 晃） 丸山記念研究助成金受賞記念講演（山西 慎吾） 同窓会医学研究助成金受賞記念講演（林 明聡・大内 基司） 海外留学者講演 展示発表 総会記事		231 240 242 244 246 247 249 253 271
● 集会記事 日本医科大学医学会特別講演会講演要旨		276
● 会 報		277
● Key Words Index		
● 著者名索引		
● 日本医科大学医学会雑誌第9巻総目次		



日本医科大学研究部委員会研究部長に就任して

高橋 浩

日本医科大学研究部委員会研究部長
大学院医学研究科/医学部 教授（眼科学）

平成 25 年 5 月 1 日付けで研究部委員会研究部長を拝命致しました。日本医科大学の教育理念は「愛と研究心を有する質の高い医師と医学者の育成」ですが、研究心を涵養するためにはスローガンにとどまらず、研究をするための適切な環境を提供することが重要であることは言うまでもありません。研究部委員会はその責務を負う部門であり責任の重さに身の引き締まる思いであります。

さて、研究のための環境整備に最も必要なことは、言うまでもなくお金です。アクションプラン 21 の真只中にある本学において容易なことではありませんが、まずは戦略的に様々な方策を練って事に当たるしかありません。次いで現時点で大切なことは、学内の調整であると考えています。ご承知の通り本学では、平成 24 年 4 月 1 日より従来の講座制を廃止し、教員組織および教育研究組織を、医学部は「学科目」とし大学院は「分野」とする学制の変更が行われました。この動きは、病院における臓器別を骨格とした診療体制細分化にも対応していますが、一番大きな影響を受けるのは旧ナンバー内科・外科です。それらの大講座から専門領域・臓器別に学科目・分野が独立しそれぞれ大学院教授を戴く体制となるからです。さらに新たな学科目・分野も加わるため、基礎・臨床合わせて大





学院教授の数が50名近くになります。それぞれの大学院教授の先生方に本学の限られた研究資産・設備をフェアかつ有効に利用していただくためには、新たな研究場所の確保など、調整が必須になります。現在、大学の丸山記念研究棟や附属病院生命科学研究センターにおける研究室の再配分などを検討中ではありますが、関係各位におかれましては是非ご理解、ご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

もう一つ、研究部委員会および研究推進課の大切な仕事として、研究費の適切な管理と研究倫理に関連する業務があります。いずれも公的機関が監督する項目に直結しているため、不適切な実態が生じないように努力しなくてはなりません。研究者になんら意図的なものではなくても、些細な文書の不備や対応のまずさが大きな問題になり、場合によってはメディアが騒ぐような事態になりかねません。そのあたりのチェックは研究部委員会・研究推進課にゆだねて頂き、研究者の皆様には是非積極的に研究活動に励んで頂ければと思います。

(受付：2013年6月26日)

—グラビアー—

肛門管癌の Pagetoid spread

松信 哲朗¹ 鈴木 英之¹ 内田 英二²¹日本医科大学武蔵小杉病院消化器病センター²日本医科大学外科学 (消化器外科学)

Pagetoid Spread of the Anal Canal Cancer

Tetsuro Matsunobu¹, Hideyuki Suzuki¹ and Eiji Uchida²¹Institute of Gastroenterology, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital²Department of Surgery, Nippon Medical School

図 1

肛門周囲の上皮は組織学的に歯状線の口側は単層立方～円柱上皮, 肛門側は移行扁平上皮から重層扁平上皮で構成される。さらに肛門小窩には肛門腺が開口しており多彩な組織が混在している。このため肛門管には扁平上皮癌, 腺癌, 基底細胞癌, 肛門 Paget 病, 悪性黒色腫などの多種の癌が発生する。なかでも肛門 Paget 病と Pagetoid spread は術前診断に難渋することがある。Pagetoid spread とは直腸や肛門管の腺癌が連続的に肛門周囲の表皮に進展して生じるまれな病態であり, 皮膚原発の肛門 Paget 病とは臨床像, 病理組織像が類似している。臨床形態はどちらも落屑, 色素沈着, 脱色素斑, 糜爛を伴う浸潤性紅斑であり, 直腸肛門癌から連続している場合を除いて鑑別は困難である。病理組織学的にはどちらも表皮内に大型で円形の Paget 細胞の増殖像を認める。Pagetoid spread

の特徴は管腔構造形成, 原発臓器様, 大型で多様な腺構造, 多形細胞, ムチン貯留, 裂隙形成などがある¹。アポクリン, エクリン汗腺細胞に存在する GCDFP (gross cystic disease fluid protein) 15 や消化管粘膜上皮に発現する CK 7, CK20 の免疫組織学染色が鑑別に有用とされている²。当科で経験した 3 例のうち 2 例は術前の生検で Paget 病と診断されたが, 摘出標本の免疫組織学的染色では CK7 陰性, CK20 陽性, GCDFP 陰性で, 最終診断は肛門管癌の Pagetoid spread であった。また 2 例において術中迅速病理診断で切除断端陽性で, 追加切除を要した。肛門管癌の Pagetoid spread は肉眼所見や術前生検では Paget 病と鑑別困難ことがある。また肉眼所見より広範囲に浸潤していることがあり, 切除の際には術中迅速病理診断による断端の確認が必要と考える。

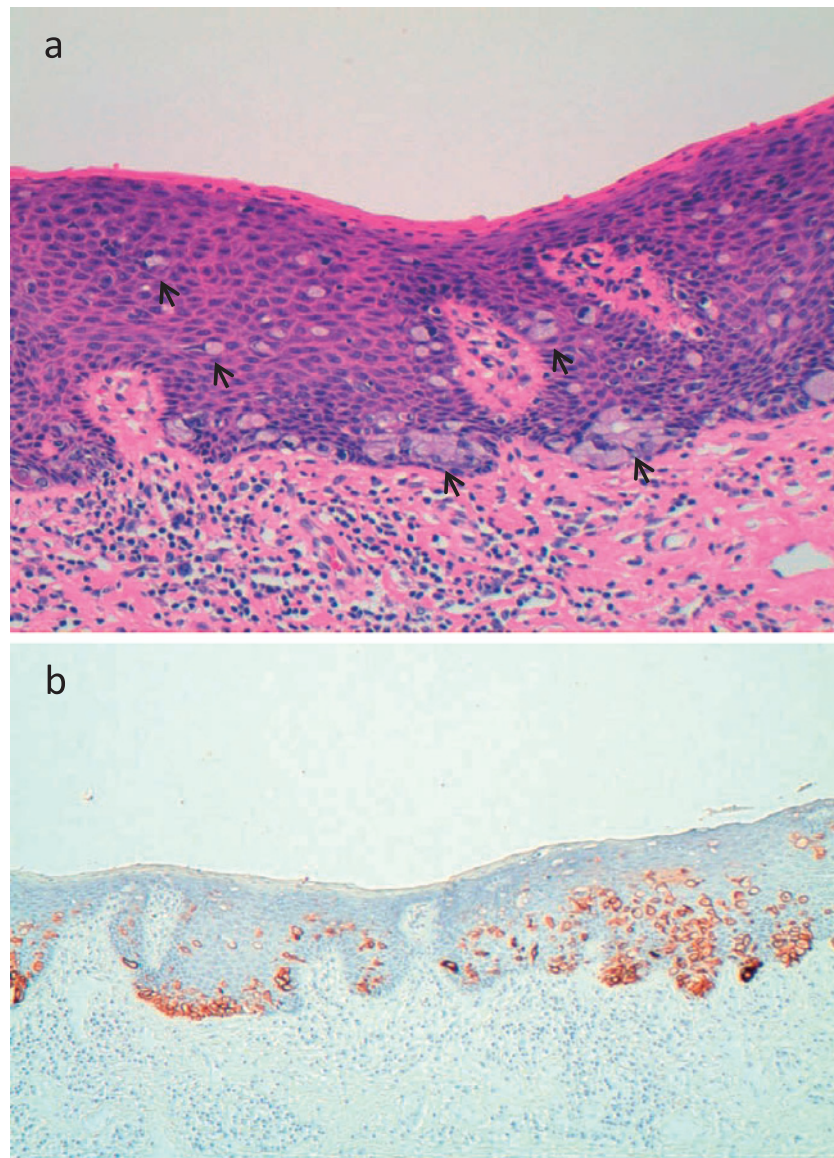


図 2

図1 肛門上皮に浸潤性紅斑を認め、生検では扁平上皮内に部分的に大型の淡明な胞体を有する腫瘍細胞を認め、Paget 病と術前診断された。

図2 a 摘出標本，HE 染色，200 倍．表層の扁平上皮内には大型の淡明な胞体を有する Paget 様細胞（矢印）を

認める．肛門管癌（腺癌）の扁平上皮内への Pagetoid spread と診断した．

b 摘出標本，CK20 染色，100 倍．扁平上皮内に CK20 陽性腫瘍細胞を認める．なお，CK7，GCDFP15 は陰性であった．

文 献

1. Ackerman AB: Primary extramammary Paget's disease vs. secondary extramammary Paget's disease. *Differential Diagnosis in Dermatopathology* III. 1992; pp 130-133, Lea & Febiger, Philadelphia.
2. Norwak MA, Guerriere-kovach P, Pathan A,

Campbell TE, Deppisch LM: Perianal Paget's disease. Distinguishing primary and secondary lesions using immunohistochemical studies including gross cystic disease fluid protein-15 and cytokeratin 20 expression. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 1077-1081.

—臨床医のために—

Zenker 憩室の手術

萩原 信敏 松谷 毅 野村 務
青木 悠人 上田 康二 内田 英二

日本医科大学外科学（消化器外科学）

Surgical Repair of Zenker's Diverticulum

Nobutoshi Hagiwara, Takeshi Matsutani, Tsutomu Nomura,
Yuto Aoki, Koji Ueda and Eiji Uchida

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

Abstract

Zenker's diverticulum is a pulsion diverticulum that occurs at a weak site in the posterior wall of the pharyngoesophagus between the inferior constrictor of the pharynx and the cricopharyngeus muscle, i.e. Killian's triangle. Zenker's diverticulum is rare in Japan. We performed diverticulectomy with cricopharyngeal myotomy for Zenker's diverticulum via the external cervical approach with the patient under general anesthesia. The huge diverticulum was resected with the use of a large-diameter (45 Fr) esophageal bougie. Patients with a large diverticulum are at risk for postoperative surgical complications, such as pneumonia and recurrent laryngeal nerve paralysis.

(日本医科大学医学会雑誌 2013; 9: 190-193)

Key words: Zenker's diverticulum, diverticulectomy, cricopharyngeal myotomy

はじめに

食道憩室の発生頻度は、全消化管憩室の中で最も低く約1%と報告されている¹⁾。咽頭食道（Zenker）憩室は、食道の蠕動運動の異常によって食道内圧が高まり、押し出されてふくらんだものであり、本邦における頻度は、全食道憩室の10%と比較的まれである²⁾。健診で発見されることが多く、無症状の場合は特に治療の必要はなく手術適応となる症例は少ない。今回、教室で行っている Zenker 憩室に対する手技とその工夫について述べる。

I. Zenker 憩室に対する手術適応

当科における本術式の適応は、①圧力がかかり続けることで次第に憩室が大きくなり、異物感、嚥下痛、嚥下困難、胸痛などの愁訴が強いもの、②症状の病歴期間が長いこと、③憩室炎を起こし穿孔・破裂や出血があるもの、④悪性病変が併存するもの、としている。

II. 術前検査

上部消化管内視鏡で食道入口部直上に広い憩室内腔を認め、憩室粘膜にびらんや食物残渣の停滞を認める

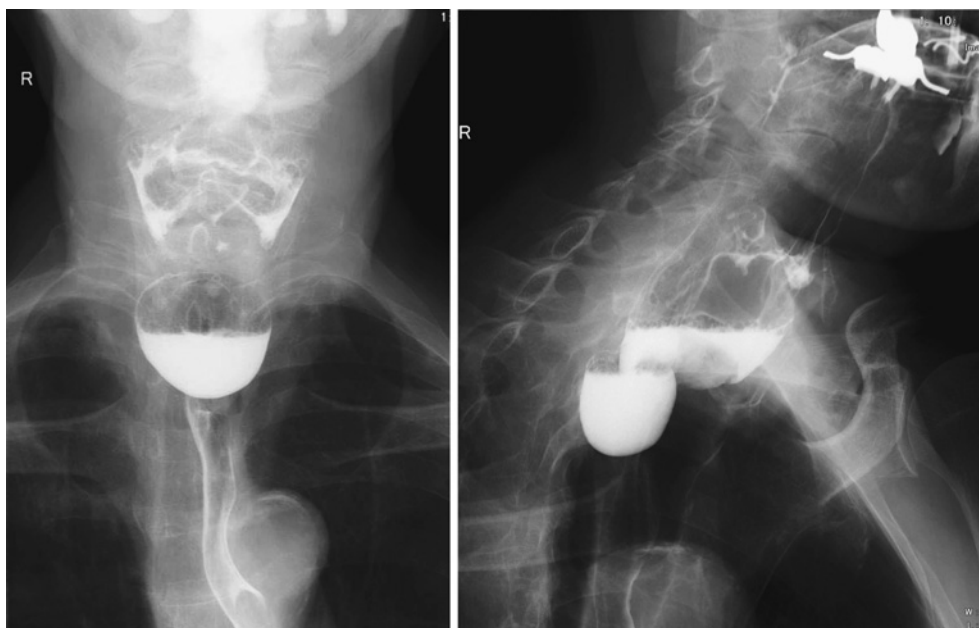


図1 術前食道透視検査所見



図2 皮膚切開

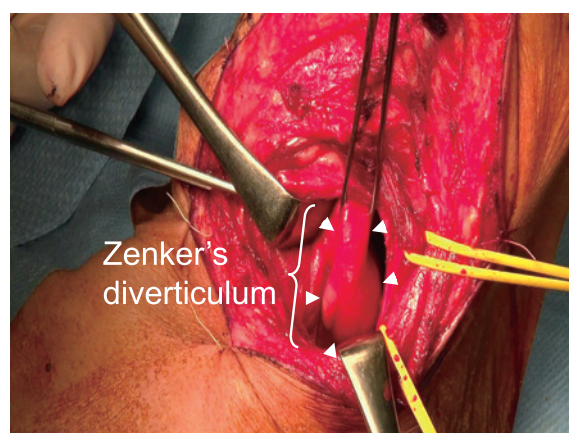


図3 咽頭食道憩室の同定

こともある。食道透視では輪状軟骨の高さを入口に頸部に造影剤貯留を認める（図1）。CTでは頸部食道壁に連続し、下端は上縦隔に及ぶ嚢胞状構造物で、内部に液体貯留を認め、総頸動脈・内頸静脈、気管を側方に圧排している像を呈することが多い。症例によっては、食道内圧検査で上部食道括約筋圧、上部食道括約筋収縮圧を測定することもある。

III. 手術手順

輪状軟骨の高さで左前頭部に胸鎖乳突筋前縁に沿って約10 cmの皮膚切開を加える。反回神経は頸部では左右で走行が違うことから、皮膚切開は左側に行っている（図2）。広頸筋を切開し、胸鎖乳突筋・前頸

筋群（胸骨舌骨筋、胸骨甲状筋、肩甲舌骨筋）を露出させる。左胸鎖乳突筋前縁を剥離し、前頸筋群裏面に甲状腺を確認する。胸鎖乳突筋および総頸動脈を外側へ牽引し、中甲状腺静脈を結紮せずに頭側へ圧排する。甲状腺左葉を内側に脱転すると、その裏に軽度浮腫を伴う辺縁が整な嚢胞状の亜有茎性病変を認める（図3）。病変と周囲組織との癒着を剥離し、さらに甲状腺と病変の間を剥離すると左反回神経を認めるので、これを損傷しないように温存する。憩室をアリス鉗子で把持し周囲組織から剥離すると、下咽頭収縮筋の斜走部下縁と輪状咽頭筋との間隙すなわち Lannier-Hackerman 間隙（あるいは Killian 三角と呼ぶ）より憩室が脱出していることが確認される。憩室は食道と連続しており、憩室尾側の輪状咽頭筋を切離する（図

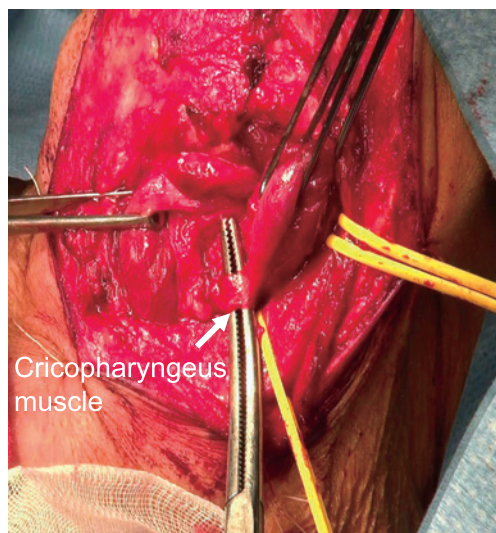


図4 輪状咽頭筋切離

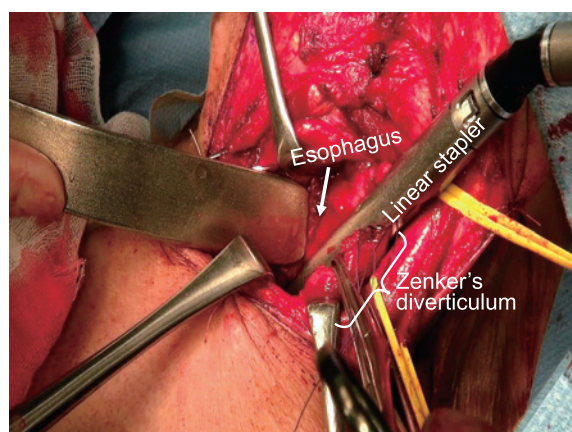


図5 憩室切除

4). 輪状咽頭筋の切離は、憩室肛側端より食道長軸方向に食道の粘膜下層が露出するように行うようにしている。45 Fr の食道ブジーを口腔から食道内に挿入し内腔を確保する。憩室基部まで十分に剝離した後、憩室の壁を切開し内腔と食道ブジーを確認する。食道ブジーを食道内に留置することで、リニアステープラーを用いて憩室を切除した後の狭窄予防になると考えている。リニアステープラーは、食道長軸方向に対して平行にかかるように行い、基部を仮閉めした際に食道壁が損傷していないかを確認する(図5)。切除後に内視鏡を挿入し、食道内腔から出血および粘膜損傷のないことを確認する。少量の温生理食塩水を創部に溜めて食道内視鏡から送気することでリークのないことを確かめる。切除断端は粘膜および筋層を層々縫合で閉鎖・補強し、切離部後面に19 Fr プレークドレインを挿入している。創は2層にて閉鎖している。

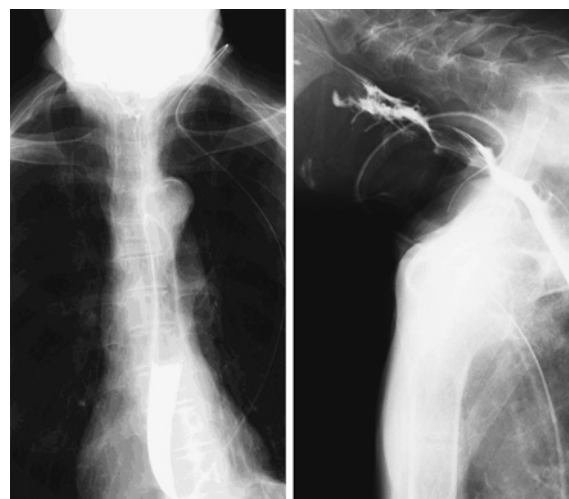


図6 術後食道透視検査所見

術後にはガストログラフィンを用いた食道造影検査を行って、造影剤の流れや漏出を確認している(図6)。

おわりに

Zenker 憩室は、咽頭食道後壁の下咽頭収縮筋斜走部と輪状咽頭筋横走部との間に形成される解剖学的脆弱部、いわゆる Killian 三角部に圧出性に生じる憩室で、食道憩室の中でも特に Zenker 憩室の占める割合は低く、本邦ではまれな疾患である¹²。その成因は、先天的な解剖学的異常、2 次的老化による壁の萎縮、輪状咽頭筋機能不全、輪状咽頭筋 spasm、嚥下時の upper esophageal sphincter の弛緩不全による下咽頭内圧の上昇などが報告されているが、一定の見解は得られていない³⁻⁵。

Zenker 憩室の術式には、憩室固定術、憩室切除術、輪状咽頭筋切開術などがある。近年は、内視鏡下に endostapler を用いて輪状咽頭筋を切離する方法も報告されている⁶。現在本邦では憩室切除術に輪状咽頭筋切開術を組み合わせた術式が最も一般的だが、輪状咽頭筋切開術を追加しても術後の症状改善度や合併症の頻度に差がないとも報告されている⁷ため、輪状咽頭筋切開術の有効性是否定的な意見もある。しかし Zenker 憩室の発症機序として、輪状咽頭筋の弛緩不全とそれに伴う上部食道内圧の上昇と深く関与しているとの報告⁴⁵もあることから、われわれは上部食道内圧を減圧する目的で、憩室切除術と輪状咽頭筋切開を施行している。憩室を大きく切除すると術後に食道癒着痕狭窄となり、逆に不十分な切除は再発および症状の改善が見られない可能性がある。本術式は、憩室切除

の際に 45 Fr 食道ブジーを口腔から食道内に挿入・留置することにより、内腔径を十分に確保し憩室の茎部まで過不足なく切離するといった工夫をしている。

以上、当科における Zenker 憩室に対する術式について報告した。特に憩室の大きな症例に対しては、術後合併症（肺炎や反回神経麻痺）の予防および入院期間の短縮のために、慎重な手術操作のみならず術前数日間の禁食などの周術期管理の工夫などが求められる。さらに近年では、いまだ一般的ではないが内視鏡的手術もこころみられており⁶、今後はさらなる術式の改良が課題である。

文 献

1. 大杉浩司, 藤原有史, 総野 進, 高田信康, 木下博明
ほか: Zenker 憩室に対する輪状咽頭筋切開術. 手術
2002; 56: 1518-1522.
2. 中村 努, 井手博子: 食道憩室. 臨消内科 2009; 15:
749-755.
3. 大木一郎, 秋谷寿一, 阿久沢巨ほか: Zenker 憩室.
消化器科 1989; 10: 213-219.
4. Feeley MA, Righi PD, Weisberger EC, et al: Zenker'
diverticulum; Analysis of surgical complication from
diverticulectomy and criopharyngeal myotomy.
Laryngoscope 1999; 109: 858-861.
5. Zaninotto G, Costantini M, Boccu C, et al: Functional
and morphological study of the cricopharyngeal
muscle in patients with Zenker's diverticulum. Br J
Surg 1996; 83: 1263-1267.
6. Zenker's diverticula: pathophysiology, clinical
presentation, and flexible endoscopic management.
Dis Esophagus 2008; 21: 1-8.
7. Mario CB, Volker U, Christian K, et al:
Criopharyngeal myotomy in the treatment of
Zenker's diverticulum. J Am Coll Surg 2003; 196:
370-378.

(受付: 2013 年 5 月 22 日)

(受理: 2013 年 6 月 29 日)

—症例報告—

直腸 S 状部癌に合併し肝円索内に発生した高分化型脂肪肉腫の 1 切除例

土屋 喜一¹ 武田 幸樹¹ 二階堂 孝²
山田 隆之³ 秋丸 琥甫¹ 内田 英二⁴

¹立正佼成会附属佼成病院外科

²立正佼成会附属佼成病院病理科

³立正佼成会附属佼成病院放射線科

⁴日本医科大学外科学 (消化器外科学)

A Case of Liposarcoma Developing in the Ligamentum Teres Hepatis
Concomitant with Rectosigmoid Cancer

Yoshikazu Tsuchiya¹, Kohki Takeda¹, Takashi Nikaido²,
Takayuki Yamada³, Koho Akimaru¹ and Eiji Uchida⁴

¹Department of Surgery, Kosei General Hospital

²Department of Pathology, Kosei General Hospital

³Department of Radiology, Kosei General Hospital

⁴Department of Surgery, Nippon Medical School

Abstract

Liposarcoma is a malignant mesenchymal tumor that tends to develop in the retroperitoneal trunk and extremities. A 59-year-old woman came to our hospital with a chief complaint of abdominal pain. Computed tomography revealed an ovoid mass, 150 mm in diameter, in the middle of the peritoneal cavity. Endoscopy showed an ulcerative tumor in the rectosigmoid. Anterior resection of the rectum and resection of the tumor were performed. Histological examination showed a well-differentiated liposarcoma that had developed in the ligamentum teres hepatis and an adenocarcinoma of the rectosigmoid. The present case of liposarcoma developing in the ligamentum teres hepatis is, to our knowledge, the first to be reported.

(日本医科大学医学会雑誌 2013; 9: 194-197)

Key words: liposarcoma, ligamentum teres hepatis, colorectal cancer

緒言

脂肪肉腫は悪性軟部腫瘍の中で 20% と最も頻度の高い疾患で、四肢・後腹膜・体幹に好発する¹。しか

し肝円索内に発生した脂肪肉腫は MEDLINE と医学中央雑誌による検索では報告がない。今回われわれは直腸 S 状部癌に合併し、肝円索に発生した高分化型脂肪肉腫の 1 例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：59 歳，女性

主訴：下血・腹痛

既往歴：高血圧症

現病歴：初診前日より左側腹部痛が出現，下血を伴うようになったため 2012 年 3 月当院に初診となった。

初診時現症：身長 158 cm，体重 61 kg，血圧 135/83 mmHg，脈拍 64/min，体温 36.2 度。眼瞼結膜に貧血認めず。腹部は平坦軟で腫瘤を触知せず，左側腹から下腹部に圧痛を認めた。筋性防御を認めなかった。

血液生化学所見：血液検査では貧血はなく，WBC 10,400 / μ L，CRP 0.8 mg/dL と軽度の炎症所見を認めた。腫瘍マーカーは，CEA が 6.1 ng/mL と軽度上昇，CA19-9 は正常範囲内であった。

画像検査：腹部 CT (Fig. 1) にて，肝下面から臍下部の高さまで右側の腹腔内臓器を背側に圧排するように 14×9×6 cm の長円形腫瘤を認めた。腫瘤辺縁は明瞭であり周囲臓器への浸潤像を認めず，内部は索状・斑状の軟部組織を隔壁とした脂肪濃度であった。石灰化は認められなかった。また，下行結腸から S 状結腸にびまん性壁肥厚と周囲脂肪濃度上昇を認めた。腹部 MRI (Fig. 2a~d) にて長円形腫瘤の内部は T1・T2 強調像にて索状，斑状の低信号域と残りは脂肪抑制像で低信号化する多房性高信号域を示した。

下部消化管内視鏡所見：直腸 S 状部に潰瘍限局型の病変を認めた。腫瘍口側の腸管には虚血性変化と考えられるびらん・浮腫を認めた。生検の結果高分化管状腺癌であった。

以上の所見から，腹腔内脂肪肉腫および直腸 S 状部癌の術前診断にて手術を施行した。

手術所見：下腹部正中切開にて開腹。腫瘤は肝門索内に発育し周囲への浸潤・癒着は認めなかった。正中切開を上腹部まで延長し臍下部より肝臓縁までの肝門索を切離し腹直筋後鞘の一部を合併切除して腫瘤を摘出した。直腸 S 状部癌に対しては高位前方切除術，D3 リンパ節郭清，端々吻合，機械吻合 (double stapling) を施行し，PM0，DM0，RM0，R0 で根治度は CurA であった。

切除標本所見，病理組織所見：肝門索腫瘤は，大きさ 17×16×4 cm，固定後重量 690 g の脂肪性腫瘤で，切離面以外では全周性に明瞭な線維性被膜を認めた (Fig. 3a)。境界明瞭な分葉状の膨張性発育を示す脂肪性腫瘤で，分葉間のみならず随所で癒着性硬化巣が

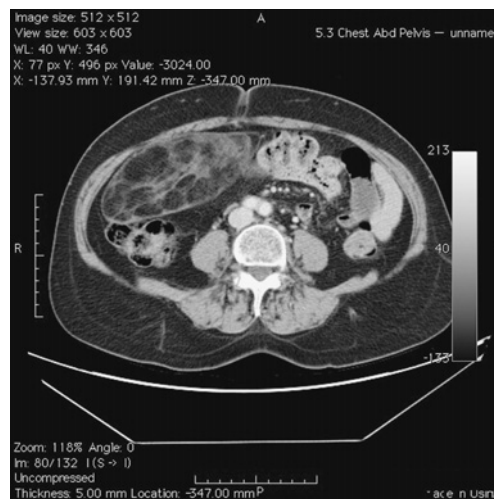


Fig. 1 CT scan revealing an oval shaped mass, 150 mm in diameter, located in the middle of peritoneal cavity.

見られた (Fig. 3b)，粘液基質や脱分化を示唆する部分は認めなかった。組織学的には成熟型脂肪細胞の分葉状増殖を示し，個々の脂肪細胞に大小不同が目立ち，脱分化像は認められなかった。硬化性病変の中には大型で奇怪な濃縮核を有する異型間葉系細胞が点在していた。高分化型脂肪肉腫 (硬化型) と診断した (Fig. 4)。断端部では腫瘍被膜が不明瞭であり，加えて，脂肪成分に大小不同がみられ，断端部における腫瘍の有無の判断が困難であった。

直腸 S 状部病変は高分化管状腺癌で，RS，2 型，50×50 mm，pSS，pN1 (1/21)，sH0，cP0，cM0，fStage IIIa であった。

術後経過：第 4 病日に縫合不全を合併し横行結腸人工肛門造設・腹腔洗浄術を行ったがその後は良好に経過し退院となった。直腸 S 状部癌に対し，術後化学療法を 6 カ月間施行し術後 10 カ月現在まで肉腫・癌腫ともに再発転移を認めていない。

考 察

肉腫は成人悪性腫瘍の 1% とまれな疾患でありその 80% は軟部組織に由来するものである。軟部組織肉腫は WHO の分類により 50 以上の組織学的亜分類がなされているが脂肪肉腫は成人において最も頻度の高い腫瘍であると報告されている²。脂肪肉腫の発生場所は多岐に及び，41.6% が四肢に 29% が体幹に発生し，後腹膜・腹腔の発生は 21.6% であったと報告されている¹。自験例は肝門索内に発生しており，“肝門索”“脂肪肉腫”・‘ligamentum teres hepatis’

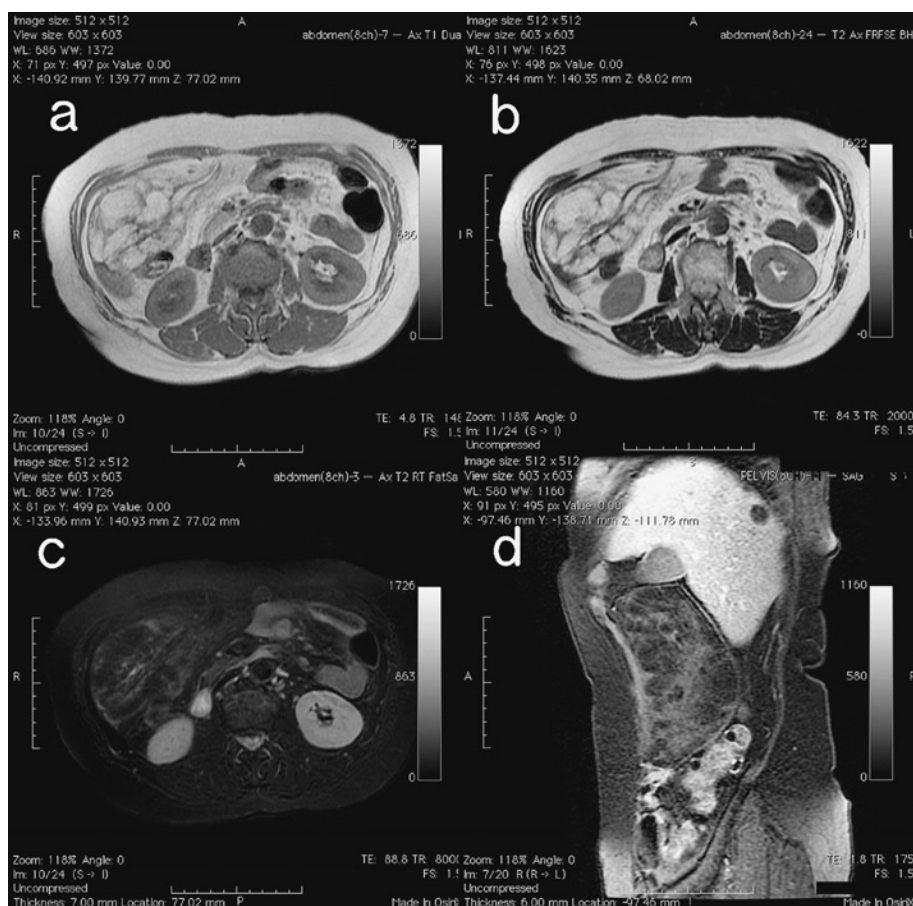


Fig. 2 Abdominal MRI

a. T1 weighted image b. T2 weighted image c. T2 weighted image (fat saturation) d. T1 weighted image (sagittal section)
T1 and T2 weighted MR images showing an increased signal mass. Fat saturation T1 weighted image shows a marked signal loss of the mass.

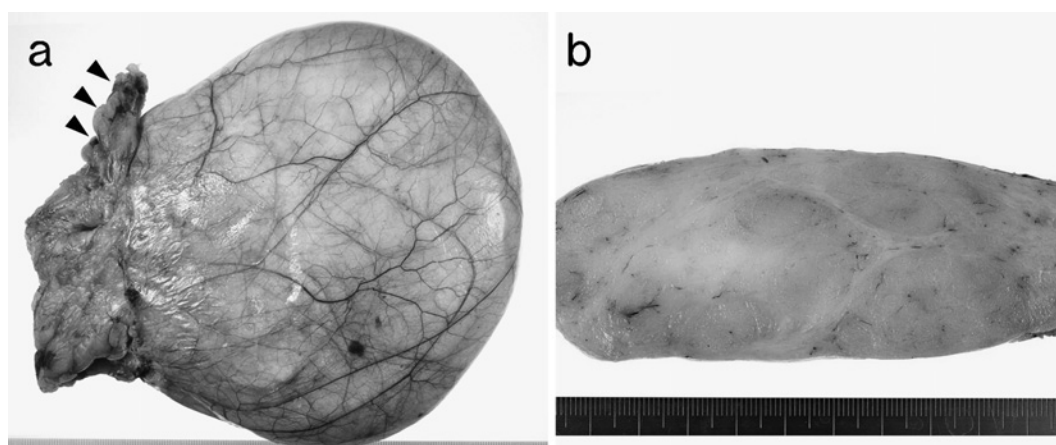


Fig. 3

a. Resected specimen b. Cut surface

Macroscopic findings showing the lobular mass (17×16×4 cm in diameter) which connecting from the ligamentum teres hepatis (▲).

‘liposarcoma’ を索引用語とした医中誌および MEDLINE の検索では現在までに報告を認めず、1例

目の報告と思われる。

脂肪肉腫の最も多い症状は疼痛を伴わない腫瘍触知

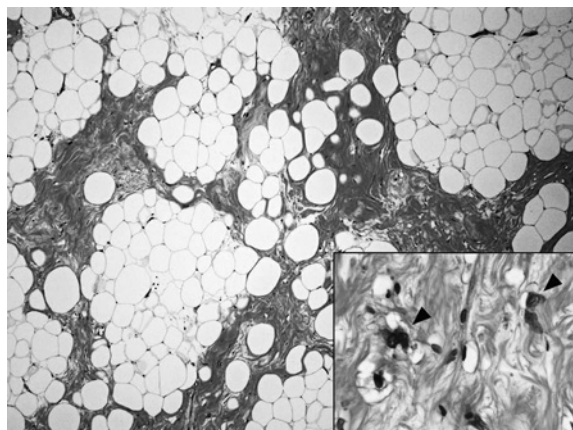


Fig. 4 Histological findings (H.E. stain)
Mature fat cells varying in the size and shape can be seen. There are large and pleomorphic mesenchymal cells containing pyknotic nuclei (inset ▲).

と報告されているが、後腹膜・腹腔の原発例では触知が困難であることよりしばしば巨大化して診断され、本邦でも 40 cm 20.5 kg の切除例が報告されている³。自験例は直腸 S 状部癌、閉塞性腸炎の併発による症状にて初発し診断に至ったため理学的所見では触知できなかった。診断は画像診断が有用とされ、MRI および CT の有用性が報告されている⁴⁻⁶。厚く不整で繊維状硬化像を示す隔壁を持ち、MRI では T1・T2 強調像にて高信号で脂肪抑制像では低信号化する多房性腫瘍が脂肪肉腫の画像所見として報告されている。さらに CT で限局性結節性/水様濃度の領域を認める場合は脱分化型の脂肪肉腫を疑うと報告されている⁶。自験例では脱分化型を疑う所見を認めず典型的な高分化型脂肪肉腫の画像所見であった。

脂肪肉腫の治療は、放射線照射・化学療法などは確立された方法がなく、腫瘍の完全切除が原則である³。四肢では機能の温存、胸腔・腹腔では重要臓器の隣接のため完全切除が難しくなることも多く完全切除率は 75% 程度と報告されている¹。高分化型脂肪肉腫の予後は他臓器浸潤・転移がまれであるため比較的良好であるとされているが、後腹膜・腹腔の原発例では腫瘍関連死が 14.3% と予後の悪い傾向にあることが報告

されている¹。自験例も腹腔原発であり、肝門索の亜全切除を行い肉眼的には完全切除の処置であったが、組織学的には断端部における腫瘍成分の有無の評価が困難であった。高分化型脂肪肉腫の再発様式は局所再発が多いとされ、局所再発に対しては再切除が予後の改善に寄与することが報告されており⁷、今後慎重な経過観察が必要であると考えられた。

結 論

直腸 S 状部癌に合併し肝門索内に発生した高分化型脂肪肉腫の 1 切除例を経験したので報告した。肝門索に発生した脂肪肉腫の報告は 1 例目と考えられた。今後再発に注意し経過観察することが必要と考えられた。

文 献

1. Smith C, Martinez S, Tseng W, et al: Predicting survival for well-differentiated liposarcoma: the importance of tumor location. *J of surg Research* 2012; 175: 12-17.
2. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F: World health organization classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of the soft tissue and bone. 2002; IARC Press, Lyon.
3. 大久保博世, 小坂愉賢, 高橋禎人, 信太昭子, 中村隆俊, 渡邊雅彦: 長径 40 cm, 重量 20.5 kg におよぶ後腹膜脂肪肉腫の 1 例. *日臨外会誌* 2011; 72: 2973-2977.
4. Pereira J, Sirlin C, Pinto P, Casola G: CT and MR imaging of extrahepatic fatty masses of the abdomen and pelvis: techniques, diagnosis, differential diagnosis, and pitfalls. *Radiographics* 2005; 25: 69-85.
5. Kim T, Murakami T, Oi H, et al: CT and MR imaging of abdominal liposarcoma. *AJR* 1996; 166: 829-833.
6. Lahat G, Madewell J, Anaya D, et al: Computed tomography scan-driven selection of treatment for retroperitoneal liposarcoma histologic subtypes. *Cancer* 2009; 115: 1081-1090.
7. Nishimura J, Morii E, Takahashi T, et al: Abdominal soft tissue sarcoma: a multicenter retrospective study. *Int J Clin Oncol* 2010; 15: 399-405.

(受付: 2013 年 3 月 7 日)

(受理: 2013 年 4 月 23 日)

—症例報告—

胎児期に発症した小腸捻転症の1例

田村 俊之¹ 三浦 敦¹ 三宅 秀彦¹
熊坂 栄² 島 義雄² 鈴木 俊治¹

¹葛飾赤十字産院産婦人科

²葛飾赤十字産院小児科

A Case of Intrauterine Intestinal Volvulus

Toshiyuki Tamura¹, Atsusi Miura¹, Hidehiko Miyake¹,
Sakae Kumasaka², Yoshio Shima² and Shunji Suzuki¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Katsushika Maternity Hospital

²Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Katsushika Maternity Hospital

Abstract

We report a case of intrauterine intestinal volvulus without malrotation in a fetus. A 31-year-old woman was admitted at 33 weeks 3 days' gestation because of decreased fetal movement and a nonreassuring fetal heart rate pattern on cardiotocography. A 1,948-g boy was delivered via emergency cesarean section. After birth, a small-bowel volvulus without malrotation was noted at laparotomy. In this case, the abnormal fetal heart rate pattern might have been caused by the decreased cardiac output associated with intestinal bleeding and distension due to small bowel volvulus.

(日本医科大学医学会雑誌 2013; 9: 198–201)

Key words: primary volvulus of small intestine, nonreassuring fetal status

緒言

胎児期における腸回転異常を伴わない小腸捻転症は、まれな外科的緊急疾患である¹。今回われわれは、胎動減少を主訴として来院し、胎児機能不全と胎児腸管異常の疑いを適応として緊急帝王切開術を施行した腸回転異常を伴わない小腸捻転症の1例を経験したので報告する。

症例

【患者】31歳，1経妊1経産（妊娠40週，胎児機能不全にて帝王切開分娩）

【主訴】胎動減少感

【家族歴，既往歴】特記事項なし

【現病歴】自然妊娠後，当院にて妊婦健診を行っていた。妊娠経過は特に異常を認めなかった。33週3日，胎動減少を主訴に来院。胎児心拍数図でtachycardiaおよびvariabilityの減少を認め入院となった。

Correspondence to Toshiyuki Tamura, Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Katsushika Maternity Hospital, 5-11-12 Tateishi, Katsushika-ku, Tokyo 124-0012, Japan

E-mail: t-toshiyuki@nms.ac.jp

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

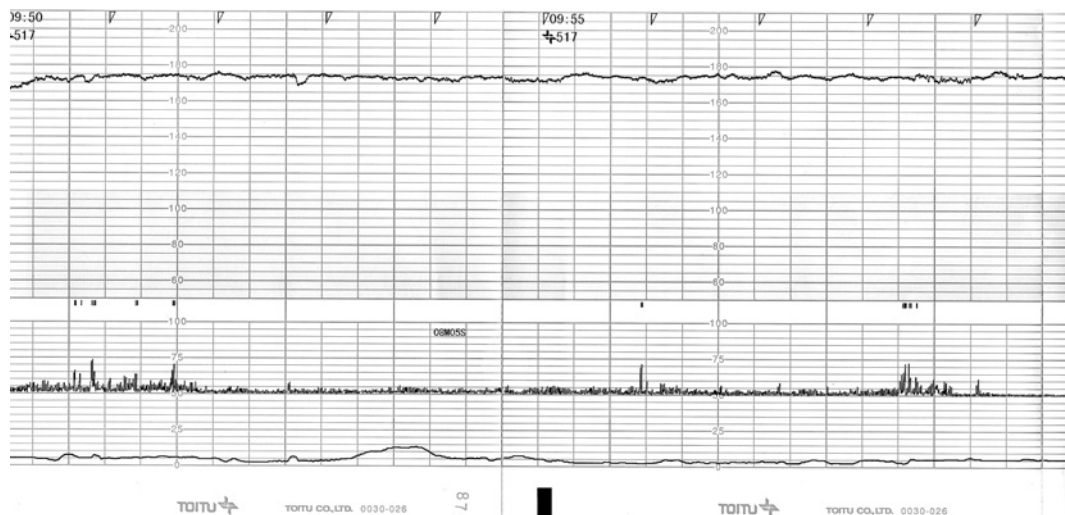


図1 胎児心拍数図

Base line 175 bpm と tachycardia を認め、variability に乏しい。

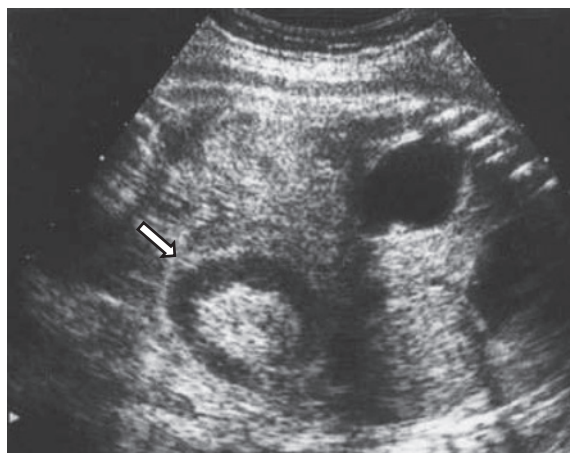


図2A 胎児超音波所見

胎児腹部長軸像 矢印に腸管壁の高輝度化および腸管の軽度拡張を認める。

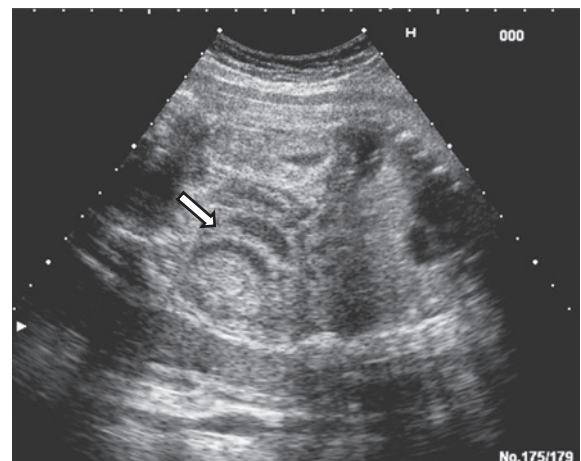


図2B 胎児超音波所見

胎児腹部長軸像 矢印に肥厚した腸管壁を認める。

【入院時現症】内診所見は子宮口閉鎖であった。子宮収縮はなく、胎児心拍数図は base line 175 bpm と tachycardia, variability に乏しく、acceleration を認めなかった（図1）。胎児超音波断層検査では、AFI 3（正常値5～24）と羊水過少を認め、高輝度を伴った腸管壁の肥厚および軽度の腸管拡張を認めた（図2A, B）。胎児発育は EFBW $\approx$ 2,000 g とほぼ週数相当であった。

【入院後経過】胎動の減少、胎児心拍数図、胎児超音波所見より、胎児機能不全および胎児腸管異常疑いの診断で、同日、新生児科立会いの元、緊急帝王切開術を施行した。児は 1,948 g (AFD) の男児であった。Apgar score 7 (1分値)/9 (5分値)、臍動脈血は pH 7.311 で、児は出生後直ちに NICU に入室し新生児科

の管理となった。

【出生時現症】脈拍数 180 回/分、体温 37.2℃。外表奇形は認めなかったが、腹部膨満著明であった。血液検査所見では白血球 16,700/ μ L、CRP 0.65 mg/dL と炎症反応を示し、pH 7.207、BE -6.0 と代謝性アシドーシスを呈していた。また Hb 13.9 g/dL（正常値：平均 $\pm$ 標準偏差；16.5 $\pm$ 1.5 g/dL）と貧血を認めた。腹部レントゲンでは胃泡のみ認め、以降の腸管像は描出されない Gasless Abdomen を呈していた（図3）。胃管からは胆汁様胃内容物が吸引された。

【出生後経過】全身状態（腹部膨満、胆汁様胃内容物）および腹部レントゲン所見などより小腸閉鎖疑いの診断にて、小児外科施設と連絡をとりながら手術室の準備ができるまでの保存的管理を開始した。日齢2日には腸管ガスを認めたが、小腸ガスはループ状に拡張



図3 日齢0日
腸管ガスが欠損している。

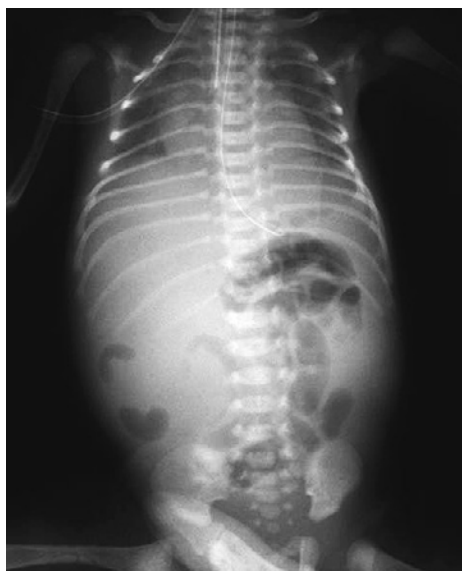


図4 日齢2日
腸管がループ状に拡張し、左側に偏在している。

張し左側に偏在し、一方、結腸ガス像が欠如していたことから小腸閉鎖症と確定診断した(図4)。同日、開腹術を行った。

【手術所見】開腹時、明らかな腹水および胎便の腹腔内漏出を認めなかった。小腸は、トライツ靱帯より肛側約70 cmの部位で捻転し、壊死性変化を認めた。病変は回盲部の約1 cm手前まで連続していた。壊死腸管に小腸閉鎖や腸回転異常症の所見を認めなかった。壊死回腸を切除し、回腸一回腸端々吻合を行い手術終了となった(図5)。



図5 手術所見
トライツ靱帯より肛側約70 cmの部位で捻転し、壊死性変化を認める。腸回転異常は認めない。

【術後経過】日齢8日からは経管栄養を開始した。以後順調に経過し、体重増加を待って日齢39日に退院となった。

考 察

小腸捻転症には、特発性(primary volvulus)と続発性(secondary volvulus)に分類され、続発性小腸捻転症の代表的な原因疾患は腸回転異常症と報告されている¹。発生学的に腸管の固定不全が原因で、それに伴い中腸軸捻転が惹起されるものである。一方、特発性小腸捻転症は、腸管の回転固定が正常であるにも関わらず小腸捻転が惹起されるもので、新生児から成人までの全年齢で発症する。その発症頻度は、小児、特に新生児期が最も多いが、子宮内で発症することはまれとされている¹²。新生児期における特発性小腸捻転症発症の原因は明らかになっていないが、患児の体位、または分娩などによる腹腔内圧の急激な変化、出生後の経口栄養の開始に伴う腸管の膨満、蠕動運動の亢進などが関連することが推定されている^{3,4}。その他、腸回転は正常であるが、解剖学的に小腸間膜根が後腹膜へ付着している幅が通常より狭い場合や、腸間膜の長軸部分が部分的に長い場合なども原因になると推定されている¹。

特発性小腸捻転症の主症状は激しい嘔吐で、これは、腸回転異常に伴う小腸捻転症と比べて大腸や大網といったクッションになるものをも巻き込むことが少ないため、血行障害が急速に進み、腸管壊死や腹膜炎が生じるためと推定されている^{5,6}。術前診断は困難であり、腸閉鎖、壊死性腸炎、腸重積などの診断で開腹されることが多く、腸管壊死部の切除が必要にな

ることが多いと報告されている。

子宮内での特発性小腸捻転症はまれであるが、自験例のように胎動の減少あるいはCTG上の異常で発見された報告例も散見される⁷⁾。本症におけるCTG異常の原因として、①貧血に起因する循環血液量の減少、②膨満した腹部による静脈還流量の減少ならびに心拍出量の低下という2つの機序が推定される^{8,9)}。自験例では、開腹所見で腸管壁が出血を伴う壊死をきたしていたこと、児のHbが13.9 g/dLと低下していたことから、急激に発症した腸管出血による循環血液量の減少、膨満した腹部による静脈還流量の減少、および、それらに伴う心拍出量の低下がCTG異常につながったと推定された。さらに、開腹所見で腹水貯留を認めなかったことは、これらの病態が急激に発症したことを支持するものと考えられる。

結 語

胎児期に発症した腸回転異常を伴わない小腸捻転症を経験した。本症は小腸のみの捻転であることから急速に循環不全が惹起され、腸管の壊死が生じる。胎児超音波で腸管壁肥厚や腸管拡張が疑われ、胎児機能不全を認めた場合、本疾患を念頭に入れ、新生児治療につなげることが重要であると考えられる。

文 献

1. 藤原利男, 土岡 丘, 浦尾正彦, 岡田安弘, 砂川正勝: 小腸捻転症. 小児外科 2000; 32: 1260-1264.
2. 小室広昭, 瓜田泰久, 平井みさ子ほか: 新生児における腸回転異常を伴わない小腸軸捻転症の診断と治療. 小児外科 2005; 37: 779-783.
3. 倉繁徹昭, 松山四郎, 根岸 健, 長嶋起久雄, 中村卓次: 新生児・乳児の小腸捻転症. 日臨外会誌 1978; 14: 143-151.
4. 高木純人, 山口宗之, 竹内節夫ほか: 小児原発性小腸捻転症の5例. 日臨外会誌 1991; 52: 1070-1075.
5. 鈴木俊裕, 篠原 剛, 加藤岳人, 鈴木正臣, 柴田佳久, 平松和洋: 胎児期発症と考えられた腸回転異常を伴わない小腸捻転症の1例. 日臨外会誌 2007; 68: 2522-2525.
6. 山本宏明, 鈴木一男, 熊谷太郎ほか: 新生児にみられた腸回転異常を伴わない原発性小腸捻転の1例. 小児外科 1986; 18: 1657-1660.
7. 薪田も恵, 田嶋 敦, 伊藤 茂, 中村 靖, 木下勝之: 胎内診断にて小腸閉鎖と鑑別が困難であった胎児小腸捻転症の1例. 日産婦東京会誌 2006; 52: 557-562.
8. Witter FR, Molteni RA: Intrauterine intestinal volvulus with hemoperitoneum presenting as fetal distress at 34 weeks' gestation. Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 1080-1081.
9. 湯元康夫, 尾上敏一, 藤田恭之, 佐藤昌司, 中野仁雄: 腸間膜裂孔ヘルニアに起因した胎児イレウスの1症例. 日本産婦人科学会雑誌 2000; 52: 1630-1634.

(受付: 2012年3月18日)

(受理: 2013年5月24日)

生体分子の構造変化に関する計算物理・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 Approach to Conformational Change of Biomolecules

Hiroshi Fujisaki

Department of Physics, Nippon Medical School

Abstract

I review several theoretical and computational approaches for calculating the conformational change of biomolecules, which is a key biomolecular event in cells. After discussing the motivation for the study of conformational change, I describe the path search algorithms in simple terms and discuss the application of the string method, a powerful path search method, to the calculation of minimum free energy pathways in an enzyme, adenylate kinase, which plays a role in converting ADP to AMP and ATP in cells. Finally I briefly mention a more advanced topic of path sampling for biomolecules.

(日本医科大学医学会雑誌 2013; 9: 202-206)

Key words: biomolecule, molecular dynamics, minimum free energy pathway, string method, parallel computing, transition path sampling

1 生体分子における構造変化の意義

タンパク質などの生体分子は特定の機能¹を発揮できるが、それは構造変化を伴うことが多い。構造変化の引き金となるのは何らかの外部からの刺激であり、光受容タンパク質であれば光刺激、ほかのタンパク質であれば、ターゲット分子との結合（広義のリガンド結合²）やリン酸化などである。その結果として、酵素反応が起こったり、細胞内でシグナルの伝達が起こる。これらは複雑な反応の連鎖であり、その各部分を詳細に理解するには原子の分解能をもつ研究手法が必要である。

本稿では、リガンド結合²などによって引き起こされる生体分子（タンパク質）の構造変化に注目する。

これはタンパク質がある安定な状態 A から、外部からの刺激によって新たに生成された安定な状態 B に変化していくという過程であり、本来ダイナミックなものである。しかし、この過程を原子レベルの分解能で追うことは非常に難しい。というのも、こういった構造変化が重要になるタンパク質は非常に巨大であり、またタンパク質の構造が時間とともに変化していくので、平衡的な統計量をとって議論する従来の実験・解析手法では扱いにくいからである。

この状況は計算機を使って構造変化を理解しようとするアプローチにとってもチャレンジングなものである。巨大分子の構造変化は、分子振動の分解能(1 fs = 10^{-15} 秒程度)で計算を進めていく従来の計算科学のアプローチからすると、非常に「遅い」過程(1 ms = 10^{-3} 秒程度)である。また、A から B への構造変化

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/>)

にいたる道筋は1つでなく、複数あることも予想される。いろんな条件によって、生体分子がその複数の経路を使い分けている可能性もあり、そういった経路全体を特徴づける方法が求められる。しかし、それはますます計算が難しくなるというジレンマにつながる。

そこでそういった問題をどのように定式化し、計算機に実装し、実際の実験と比較できるような結果を出すかということに関する研究が、主に化学物理・生物物理と呼ばれる分野でここ10年ほど盛んに行われるようになった。しかし、上で簡単に述べたように、実際この問題は非常に難しく、あっさり巨大生体分子(たとえば、モータータンパク質)の運動が計算できる、という段階までは至っていない。しかし、様々な新しい考えが生み出され、多様な現象に応用され始めており、筆者の最近の研究内容を含めてここで紹介したい。より技術的なまとめとしては^{3,4}、などを参照のこと。

2 経路探索のアルゴリズム

2.1 経路を求めるときの2つの基準

A地点からB地点に向かうためにはどのような経路(パス)を選べばいいのか?これが経路探索(パスサーチ)の問題である。例えば、ある点Aから別の点Bにいたる地図上の経路について考えてみよう。最も単純にはその間を直線で結ぶようなパスを考えればよい。しかし、もし現実にはそのパスを通ろうとしたら、歩行者が地上を歩いている限りは(空中を浮遊したりしなければ)、いろんな障害物があって、易々とはB地点にたどり着けないだろう。通常は「道に沿って」行くことになるが、その場合、よほど近距離でなければ、経路が何通りも出てくる可能性がある。

そこで、いくつかの基準を設けて、その中の1つのパスを決めることになる。例えば、携帯などの電車の乗り換えアプリを使うと(電車の乗り換えも経路探索の問題である)、ある駅から別の駅まで行くときに基準となるのは、(1)速さ(かかる時間の短さ)、(2)運賃の安さ、(3)乗り換え回数などである。分子の「最適な」構造変化パスを考える上での基準もこれらと似ており、

(a) 最小自由エネルギー経路⁵

(b) 最大フラックス経路⁶

というものがまず調べられる。誤解を恐れずに言うと、(a)は電車乗り換えの「運賃」に、(b)は「速さ」に対応している。もう少し専門的に言うと、ともに経路に沿って「ある量」を積算して、それが小さく

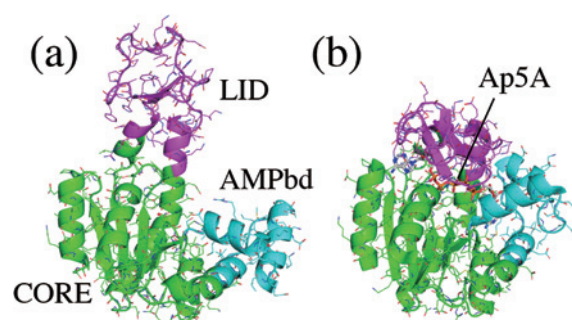


Fig. 1 Molecular structures of adenylate kinase. PDB code: 4AKE (left) and 1AKE (right). Three domains are colored green (CORE), cyan (AMP binding), and purple (LID). A quasi-substrate (Ap5A) is also shown on the right.

なるような経路を選ぶという手順(アルゴリズム)になっている。(a)に関しては、そのある量とは自由エネルギーであり、(b)に関しては、フラックス(流束)と呼ばれる単位時間あたりにモノが流れていく速度のことである。これら2つのパスは独立なものとして定義されているが、どちらのパスもよく似ている場合が多い。

さて、本稿では概念的に易しい(a)のほうを取り上げ、それを分子系に適用した具体例について以下述べていく。

2.2 最小自由エネルギー経路とストリング法

自由エネルギーは分子の安定性や反応などを熱力学的に考える上で最も重要な概念である⁷。リガンド分子とレセプター分子の結合を定量的に理解するために必要な、結合自由エネルギーに関してはすでに前稿²で解説を行っている。

生体分子などの大きな分子の構造変化を考える場合、すべての原子の情報と構造変化を関連付けることは大変であり、またあまり意味(必要)もないので、通常は反応座標(オーダーパラメータ)と呼ばれる少数の自由度で構造変化を表現することが多い。例えば、Fig. 1のタンパク質のように、大きなタンパク質はドメイン構造を持っており、構造変化は各ドメインの大きな動きとして現れてくる。そこで、例えば、動くドメインが2つであれば、最低でも12自由度を取ればよいということになり(それぞれのドメインが並進運動+回転運動で6自由度もっていると考え)、考える+計算する空間を非常に狭めることができる。

その後は、その12次元空間で自由エネルギー「地形」(自由エネルギーは反応座標の値によって、変化

するので、地図上で等高線が地形を表すように、自由エネルギーにも地形がある)を計算し、構造変化を特徴づけることになる。安定な状態 A と B をまず定義し、それらを結ぶような経路で、自由エネルギー変化ができるだけ小さくなるような経路を探すのが合理的だろう。その結果として得られる経路が最小自由エネルギー経路 (minimum free energy path = MFEP) と呼ばれるものである⁵。しかし、ここで問題が2つ出てくる: 1つは12次元でどのように自由エネルギー地形を計算するのかという問題と、それが計算できたとして、MFEPをどう計算するのかという問題である。最初の問題はかなり困難を伴う。というのも、通常は高々3次元程度の自由エネルギー地形しか計算できず、それ以上の次元の自由エネルギー地形は現在の計算資源では精度のよい計算ができないからである。

この問題を解決するために考え出された方法が Vanden-Eijnden らによるストリング法 (string method) である⁵。この方法では、高次元の自由エネルギー地形を計算しない。よって、1つ目の問題を避けており、また2つ目の問題も解決するようなアルゴリズムを与えている。要は、直接、MFEP (高次元空間内の1次元の曲線) だけを求めに行くアルゴリズムになっているので、高次元の自由エネルギー地形を計算しなくても済むのである。ストリング法のアルゴリズムは以下のようなものである: 例えば、Fig. 2 にあるような2次元の問題であれば、

- (1) まず、最初のパスを決めて、それを等間隔に離散化する。その各点をビーズと呼ぶ。
- (2) 各ビーズで自由エネルギーの勾配を計算する。ここが時間のかかる過程である。
- (3) その勾配にマイナスをつけた量に比例する量だけ、各ビーズを動かす。
- (4) (3) の結果、ビーズは等間隔になっていないので、等間隔になるように並べ直す。
- (5) また (2) に戻る。計算が収束するまで、(2)~(4) のサイクルを繰り返す。

となり、この繰り返しの過程が収束したときに、MFEP が得られる。ほかにもいくつか MFEP を求める方法があるが、手順が非常に簡単で、計算機に実装するのも楽であること、様々な拡張が容易であること、反応座標の数を数個から数万個まで好きに選べることなどから、現在ではよく使われるアルゴリズムとなっている。

以下で、この手法をアデニル酸キナーゼという酵素タンパク質に適用したわれわれの結果について述べる⁸。

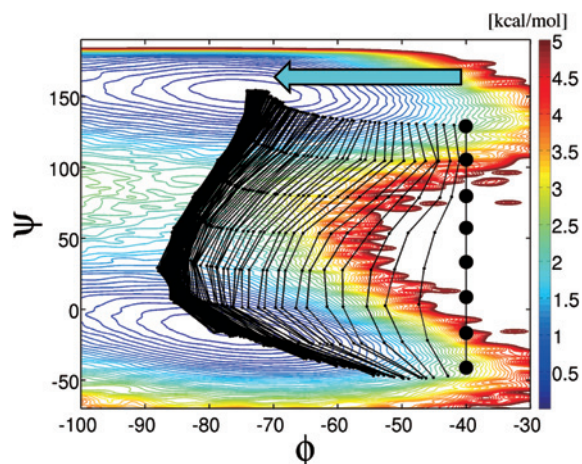


Fig. 2 String method calculation for alanine dipeptide. The free energy profile along the two dihedral angles is also depicted. The initial path is a straight line on the surface, but it converges to a minimum free energy pathway.

2.3 ストリング法を用いたアデニル酸キナーゼの構造変化シミュレーション

アデニル酸キナーゼ (adenylate kinase) は ADP から AMP, ATP への反応 ($\text{ADP} + \text{ADP} \rightleftharpoons \text{ATP} + \text{AMP}$) を生体内で触媒する酵素タンパク質である。比較的小さいタンパク質であることもあり、実験はもちろんのこと、計算でも非常によく調べられている。Fig. 1 にあるように3つのドメインを持っており、反応の際にはそのうちの2つのドメインが残りの1つのドメインの方にリガンド (基質) を抱え込むように動き、酵素反応が起こる。しかし、その構造変化の詳細についてはほとんど分かっていない。

酵素反応のレートなどは実験から分かるが、それから直接タンパク質の分子的な情報が分かるわけではない。また、最近は単分子観測の技術が発展してきており、タンパク質内の数カ所のアミノ酸をラベルして、その間の距離の時間変化を調べることができるようになってきている。しかし、その時間分解能はそれほどよくはなく、また、原子間の距離が高々数カ所 (時間変化とともに) 分かるということであり、例えば活性部位の周りでどのような結合の組み換えが起こっているかということまで分かるものではない。原子的な詳細をフルに与えるものはX線結晶回折法だが、それは基本的に安定な構造の付近しか分からず、構造変化をしていく途中の構造を知ることは難しい (ただし、原理的に不可能ではない)。

そこで、計算科学の出番となるが、前述のようにこ

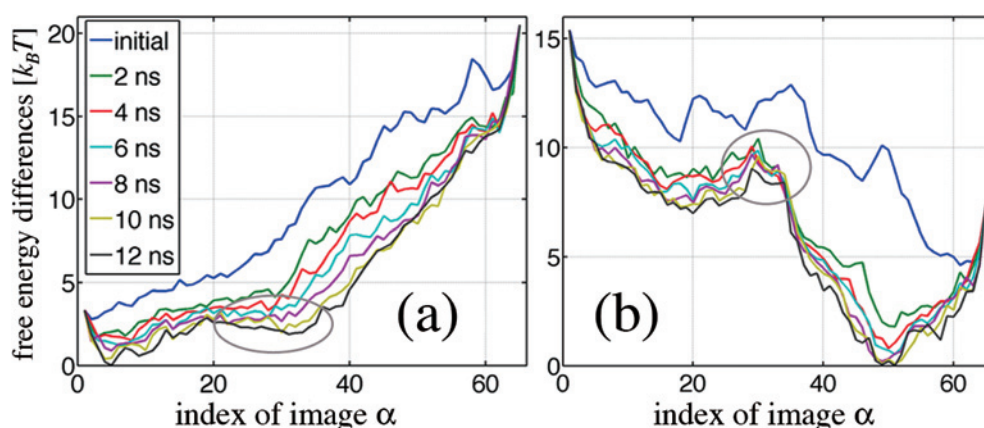


Fig. 3 Converging free energy profiles along the string paths. The black lines correspond to converged minimum free energy pathways. Left: The case without the substrate (Ap5A). Right: The case with the substrate.

のような構造変化は少なくともマイクロ秒かミリ秒（もしくはそれ以上）かかるものと考えられており、通常用いられる分子動力学法ではアクセス可能な時間領域ではない。そこでわれわれはストリング法と超並列計算を用いてこの問題に取り組んだ⁸。（ストリング法などのパスを求めるアルゴリズムは、各ビーズを計算機の各コアに割り振ると効率がよくなるので、京コンピュータのような超並列計算機との相性が非常によい。）

まず上で説明した反応座標を決める必要があるが、タンパク質の場合は、揺らぎの大きな方向というのが実は数自由度に限られているので（異方性があるという）、それを求める手法を用いてまず 20 自由度を切り出した。これは 2 つのドメインが動くということから考えてもリーズナブルな選択である（そのときは 12 自由度なので、20 自由度としておけばまず問題はない）。そして、その 20 次元の空間で、MFEP を求めた。これは通常の計算機やアルゴリズムではできない計算であり、実際は 1 万コアほどを用いた超並列計算を実行することで結果を得ることができる。（しかし、将来的にはこういった超並列計算は GPGPU と呼ばれる並列計算アーキテクチャーの発達により、容易になるものと予想されている。）

その結果を示したものが **Fig. 3** である。これは反応座標上（20 次元の MFEP 上）の自由エネルギー地形を示したものであり、左は基質がない場合、右はある場合である。この図から、基質がないときはドメインが開いた状態が安定であることが分かる。しかし、基質が結合することで自由エネルギー地形は大きく変化し、ドメインが閉じた状態が安定となる。また、その際に、開いた状態付近にも準安定な状態ができ、そ

こからバリアを登って閉じた状態に遷移していく様子を想像できる。この山の頂点のことを遷移状態（transition state）と呼ぶが、これは（酵素）反応を司る関所のような場所である。よって、遷移状態を同定し、その性質を調べることは非常に重要である。われわれの計算によって、初めてこの酵素の遷移状態を決定し、その分子レベルの性質を（計算機上で）調べることが可能となった。この手法は様々な酵素や巨大タンパク質に適用可能であり、現在そのような応用計算が行われている。これによって、様々な酵素反応の遷移状態の詳細や、もっと大きなタンパク質の生体機能を理解することが可能になるものと思われる。

3 その他の手法：パスサンプリング

上で紹介したストリング法は構造変化を計算で求めることのできる非常に優れた方法であり、将来的にも広く使われていくことが予想されるが、いくつかの弱点がある。そのうちの最も重要なものは、構造変化に関わる時間スケールや、ダイナミックな分子の動きなどをとらえることができないということである。そこでそのような動的なパスを求めるためのアルゴリズム（パスサンプリングと総称される）もここ 10 年ほどで化学物理・生物物理の分野で開発されてきている。

その中で最も一般的でポピュラーなものは transition path sampling (TPS) と呼ばれる手法である⁹。これはパスに重みをつけて、それに基づくサンプリングを行っていくという手法であり、やや込み入っているが非平衡のダイナミクスを統計的に理解する上で出発点となる考え方である。われわれはパスサンプリングに関しても研究を行っており、TPS やそ

れに類する手法の生体分子への応用を目指した開発を行っている¹⁰⁻¹²。その結果として、生体分子が機能するときの、よりダイナミックで分子的な描像が得られるものと期待している。

謝辞：松永康佑博士（理化学研究所）には Fig. 1~3 を提供して頂き、また本稿に有益なコメントをして頂いた。ここに感謝します。

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. 藤崎弘士：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. 日本医科大学医学会雑誌 2013; 9: 135-139.
3. Fuchigami S, Fujisaki H, Matsunaga Y, Kidera A: Protein Functional Motion: Basic Concepts and Computational Methodologies. Adv Chem Phys 2011; 145: 35-82.
4. 藤崎弘士：生体分子におけるパスサーチおよびパスサンプリングについて. 日本医科大学基礎科学紀要 2011; 40: 83-98.
5. Maragliano L, Vanden-Eijnden E: On-the-fly string method for minimum free energy paths calculation. Chem Phys Lett 2007; 446: 182-190.
6. Huo S, Straub JE: The MaxFlux algorithm for calculating variationally optimized reaction paths for conformational transitions in many body systems at finite temperature. J Chem Phys 1997; 107: 5000-5006.
7. Zuckerman DM: Statistical Physics of Biomolecules: An Introduction, 2010; CRC Press.
8. Matsunaga Y, Fujisaki H, Terada T, Furuta T, Moritsugu K, Kidera A: Minimum Free Energy Path of Ligand-Induced Transition in Adenylate Kinase. PLoS Comput Biol 2012; 8: e1002555.
9. Dellago C, Bolhuis PG, Geissler PL: Transition Path Sampling. Adv Chem Phys 2002; 123: 1-84.
10. Fujisaki H, Shiga M, Kidera A: Onsager-Machlup action-based path sampling and its combination with replica exchange for diffusive and multiple pathways. J Chem Phys 2010; 132: 134101.
11. Fujisaki H, Shiga M, Moritsugu K, Kidera A: Multiscale enhanced path sampling based on the Onsager-Machlup action: Application to a model polymer. J Chem Phys 2013; 139: 054117.
12. Shiga M, Fujisaki H: A quantum generalization of intrinsic reaction coordinate using path integral centroid coordinate. J Chem Phys 2012; 136: 184103.

(受付：2013 年 7 月 4 日)

(受理：2013 年 8 月 1 日)

—特集「東洋医学の基礎と臨床」—

日本医科大学医学会 第23回公開「シンポジウム」
主題「東洋医学の基礎と臨床」

Basic and Clinical Aspect of Traditional Medicine

日時：平成25年6月15日（土）14：00～17：00

会場：日本医科大学 橘桜ホール（橘桜会館2階）

1. 脂質制御医学としての東洋医学

日本医科大学大学院微生物学・免疫学 教授

日本医科大学付属病院東洋医学科 部長

高橋 秀実

内科研修後、米国国立癌研究所に渡り、感染免疫、腫瘍免疫、アレルギーなどの研究に取り組む傍ら、免疫治療の実践として東洋医学科部長を務める

2. 東洋医学を起点とした粘膜免疫の基礎的解明と病態制御への展開

独立行政法人医薬基盤研究所 プロジェクトリーダー

東京大学医科学研究所国際粘膜ワクチン開発研究センター 客員教授 國澤 純

生薬群の作用部位は消化管を主体とした粘膜組織であるとの考えから、粘膜免疫を主体としたユニークな解析を行っておられる新進気鋭の研究者

3. 江戸時代の漢方医学と現代中医学

日本中医学会 会長

日本医科大学付属病院東洋医学科 講師

平馬 直樹

北里大学および中国に渡り東洋医学を学んだ、本邦における漢方医学ならびに中国における中医学の双方に精通した我が国東洋医学の第一人者

4. 内科疾患に対する鍼灸経絡治療の有用性

東京女子医科大学循環器内科

郷家 明子

東京女子医大循環器内科を経て、台湾に渡り5年間中国医学を学び中医師資格を取得し、昨年度帰国された東西両医学に精通された医師

5. 総合診療と東洋医学

JR 東京総合病院リウマチ膠原病科 医長

津田篤太郎

NHKの「総合診療医 Doctor G」で2009年の第1回放送からアドバイザーとして制作に参加。昨年は「東洋医学専門医」として出演

脂質制御医学としての東洋医学

高橋 秀実

日本医科大学微生物学・免疫学

日本医科大学付属病院東洋医学科

Traditional Herbal Medicine as Lipid-Related Medicine

Hidemi Takahashi

Department of Microbiology and Immunology, and Division of Traditional Japanese Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Our internal defense system is composed of two distinct elements; local innate immunity principally arranged on the surface area to establish barriers against various pathogens and systemic acquired immunity mainly seen in systemic compartments to survey and control internal damage and disorders. The former innate surface barrier is chiefly regulated via species-restricted CD1 antigen-presenting molecules through lipid/glycolipid antigens presented mainly by dendritic cells (DCs), while the latter internal acquired immune system is controlled by individually restricted MHC molecules and gained antigen-specific memories through gene-rearrangements. Such specific memories are also instructed mainly by DCs that can capture the antigenic information from foreign bodies whose lipids or nucleic acids fragments stimulate the DCs. Therefore, our innate immunity seems to be controlled by various lipids and their relatives. On reconsidering the Traditional Chinese medicine, boiled water-extract of various herbs has been used. In that water-extract, there are various saponin detergents, essential oils, alkaloids, and other lipid-related substances that may clean and erase the old sticky lipids or protect and activate the innate immune system. In this review, based on our recent immunological progress on lipids, the possible relationship between Traditional Chinese Herbal medicine and innate immunity will be discussed.

(日本医科大学医学会雑誌 2013; 9: 208-213)

Key words: innate immunity, CD1, lipid-related substances, dendritic cells, saponin

はじめに

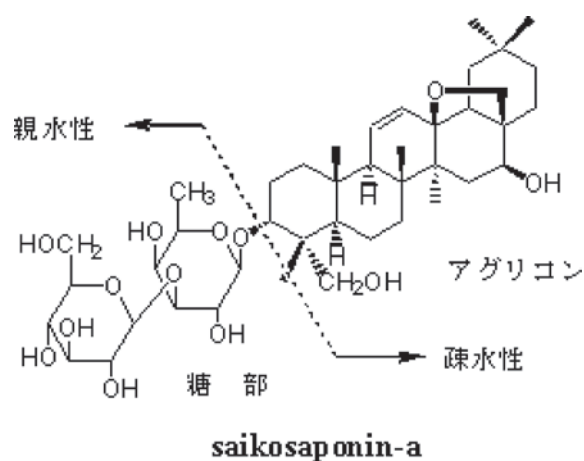
現在使用されている漢方薬の多くは、処方構成生薬群に水を加え沸騰させる方法、すなわち「煎じる」という手法を用いて、その中に含まれる有効成分を熱水

抽出したものである。この加熱処理によって多くの蛋白質は凝固沈殿するため、水溶性の上清を経口的に服用することで様々な症候に対する治療が行われてきた。したがって、これら生薬の主たる構成成分は、水溶性の柴胡サポニン、甘草サポニン、人参サポニンなどのサポニン群や薄荷、生姜、紫蘇などに含まれる特

Correspondence to Hidemi Takahashi, MD, PhD, Department of Microbiology and Immunology, and Division of Traditional Japanese Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: htkuhkai@nms.ac.jp

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



生薬サイコの主サポニン

図1 柴胡サポニンの構造

精油の中から見つかった、植物や昆虫、菌類などによって作られる生体物質群(メバロン酸経路を形成)

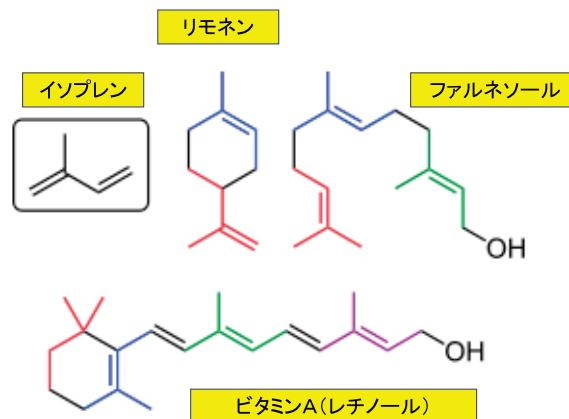


図2 テルペノイド群

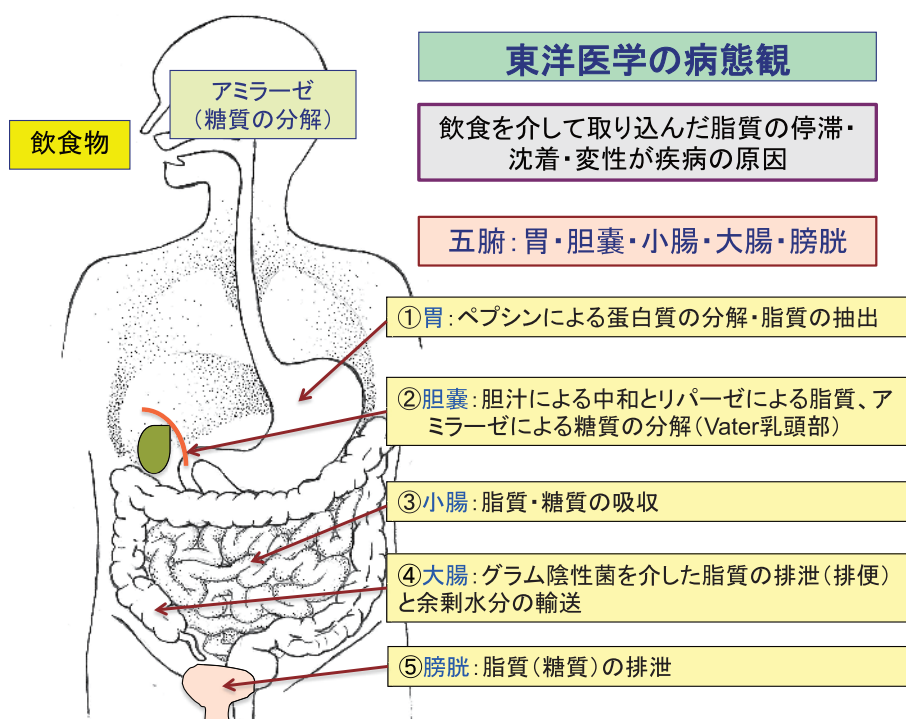


図3 飲食物由来脂質の分解・吸収・排泄

有の芳香をもつ揮発性の油 (精油; エッセンシャルオイル), そして麻黄, 阿片, 附子などに含まれるような, 分子内に窒素を含み塩基性を示す植物性化合物アルカロイド, そしてカテキン, カロチンなどの植物色素としてフラボノイドといった有機化合物である。

なかでも生薬中に多く含まれる「サポニン」は (図1に柴胡サポニンを示す), 別名糖質を配置した物質, すなわち「配糖体」とも呼ばれ, 水に溶けると泡立つ性質を有する一種の「シャボン (天然シャンプー)」で

あり, 古来より石鹸の代わりに使用されてきた経緯を有する。したがって, 生薬抽出物を経口的に服用するということは, 体内に蓄積した不要な脂質群を洗浄・除去する手段とも考えられる。また, 先述した精油の一部は, 5つの炭素を有するイソプレンなどを基本単位とした「テルペノイド群」(図2) から構成され, サポニン群により洗浄された消化管粘膜に新たな粘着性脂質群がこびり付かないようコーティングする成分とも想定される。事実, テルペノイド群に属するイソペ

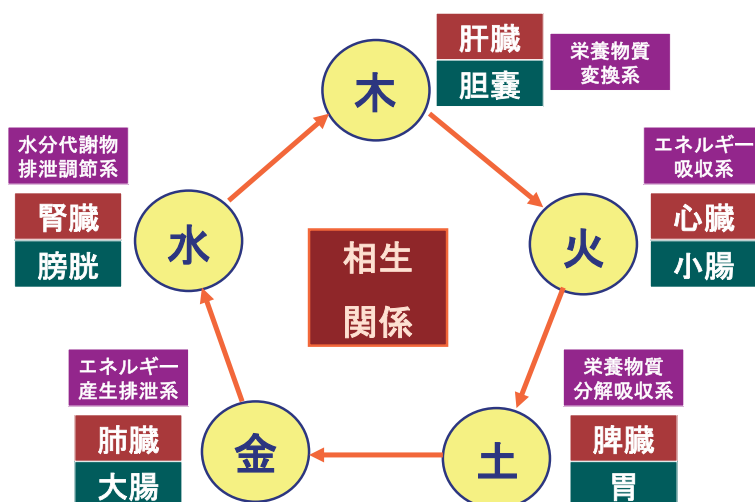


図4 五行理論と臓腑の関係

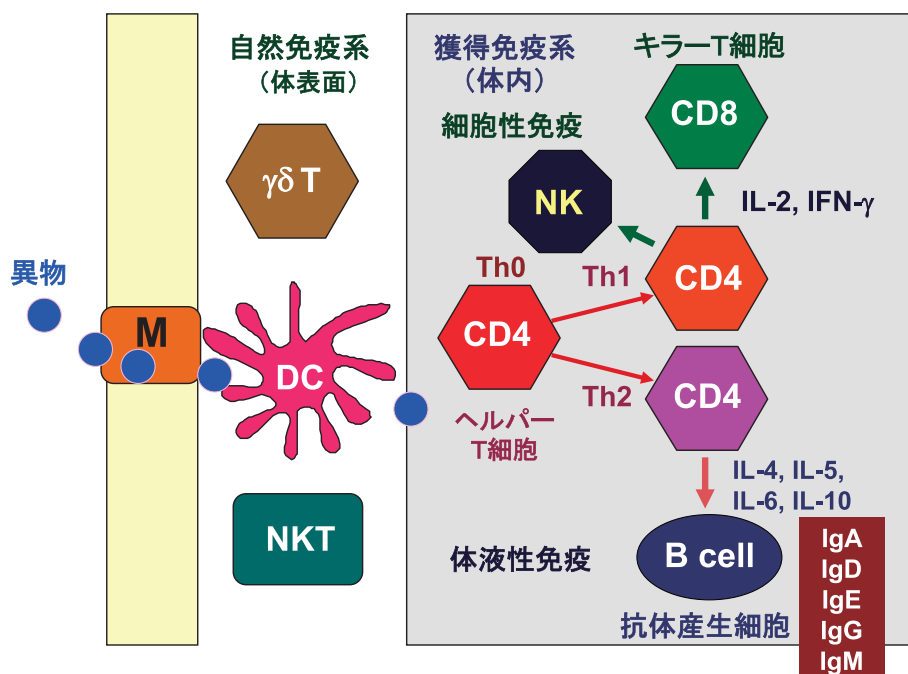


図5 自然免疫と獲得免疫

ンテンリリン酸 (isopentenyl pyrophosphate : IPP) は、消化管などの粘膜組織に局在し組織修復能を有する $\gamma\delta$ 型 T 細胞を活性化する物質であることが報告されている¹⁾。またこの IPP などのテルペノイドから誘導された「トリテルペノイド」は様々なホルモンのもととなる「動物性コレステロールの前駆体」として、また「ジテルペノイド」は抗酸化作用を有する植物色素である「カロテノイド」の構成要素であることも知られている。こうした生体維持・修復に必須の物質群に加え、生薬より抽出される物質群には、様々な生体活

性物質であるアルカロイド群やフラボノイド群が加わった成分が含まれる。こうした生薬由来の物質群を、経口投与を介して消化管内に送り込む治療法が東洋医学の主たる治療手段である。

一方、私たちが経口接種した飲食物は、口腔内で唾液アミラーゼにより糖質が、胃内でペプシンにより蛋白質が分解除去され、残存した胃内の酸性脂質群は十二指腸 Vater 乳頭より分泌されるアルカリ性の胆汁により中和され、同時に脂質分解酵素であるリパーゼによって脂肪酸とグリセロールに分解され、小腸でコ

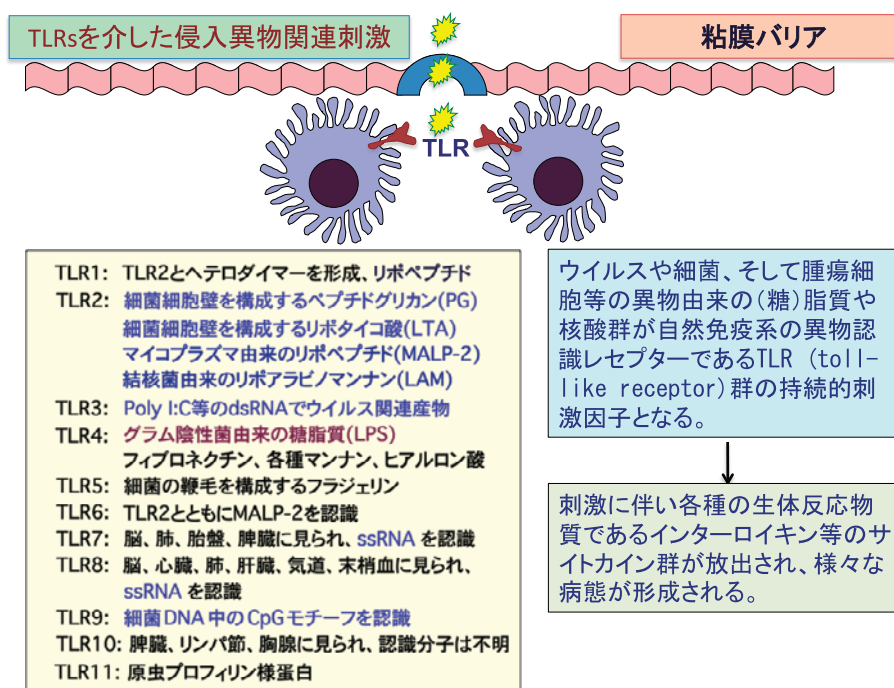


図6 TLRsとその認識物質群

レステロールとともに吸収される。また、コレステロールの一部は腸肝循環によって再び肝臓内に戻り、胆汁中に分泌されるが、不要となった脂質群は大腸から排泄される。この際糞便中に大量に排泄されるグラム陰性の大腸菌群は、中性脂肪由来と推測される脂肪酸によって構成される脂質多糖体(LPS)で覆われており、脂質群の排泄を助けるものと考えられる。また、腎臓で濾過された血液中に取り込まれた物質および使用済みの様々な老廃物は一時的に膀胱に貯留される(図3)。

本稿では、多くの疾病が、飲食物を介して体内に取り込まれたものの、種々の理由により利用されずうまく排泄できなかった「脂質群」による「生体の汚れ」の結果ではないかとの視点を提示し、その「汚れ」を制御する医学として生薬群の経口投与を治療手段としてきた東洋医学を見直し、東洋の智慧を再考してみたい。

1. 脂質に汚染された管腔臓器と陰陽五行理論

上述したように、消化管を中心に飲食物による脂質汚染は進む。この脂質に汚染された管腔臓器としては、上から「胃袋」、「小腸」、「大腸」、そして腸肝循環を介して肝臓にとり込まれたコレステロールを貯留した「胆嚢」、最後に腎臓で濾過された血液中に取り込まれた物質および使用済みの様々な老廃物を一時的に貯留

する「膀胱」は、すべて脂質汚染の対象となる。この脂質汚染の対象となる5つの管腔臓器は「腑(ふ)」と呼ばれるが、それぞれが「五臓」と呼ばれる実質臓器群に対応すると考えるのが、「五行理論」である。図4に示すように、「栄養物質変換系」と考えられる「肝臓」の「腑」は胃液中の脂質分解に必要なリパーゼの作用を高める胆汁を蓄えた「胆嚢」、「エネルギー循環系」と考えられる「心臓」の「腑」はエネルギーの元である脂質群を「吸収」する「小腸」、口腔内アミラーゼを介した咀嚼によって糖質を分解除去した飲食物由来の蛋白質をペプシンで分解し、それに胆汁とリパーゼを加えることによって脂質を吸収しやすい形にする「栄養物質分解吸収系」である消化器系、すなわち「脾臓(中国語ではspleenを指すわけではない。恐らくは日本語に変換する際に誤訳されたものと考えられる)」において飲食物より抽出した未分解脂質を貯留する「胃袋」、さらには栄養物質由来の脂質を燃焼することによって「生命活動を営むエネルギーを産生」する「肺臓」と不要となった脂質およびその代謝物の排泄を担う「大腸」、そして飲食物をもとに得られた栄養物とエネルギーをもとに骨を含む身体の構成要素を構築し、不要となった物質の排泄を担う「腎臓」、ならびにその水溶性排泄物を貯留する「膀胱」が「五腑」である。

これら管腔臓器としての「腑」は、水溶性および脂溶性の脂質を貯留する機能を有するため、その内面で

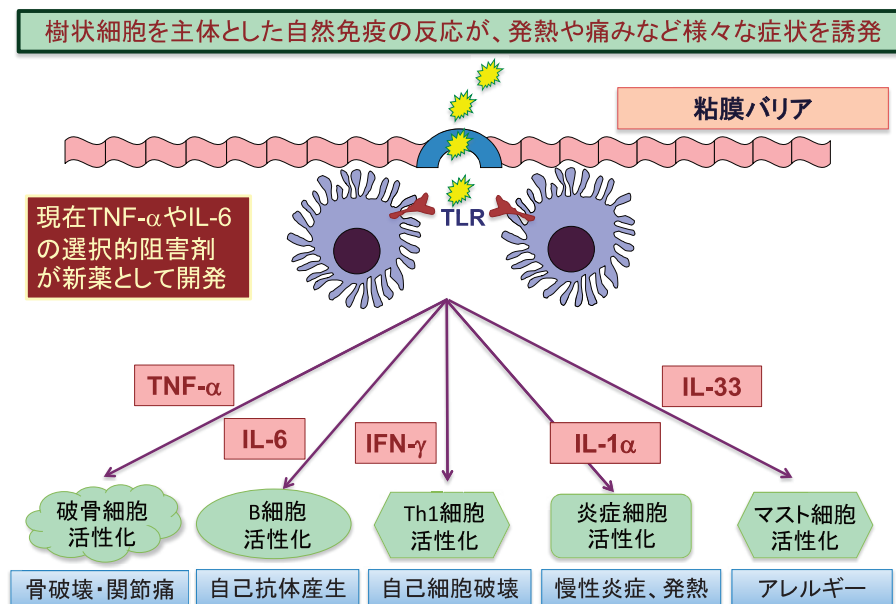


図7 病原体の持続感染に対し放出されるサイトカインと各種病態

ある粘膜組織は多様な脂質によって汚染される。この脂質を主体とした汚染が改善されず「腑」の汚れが悪化した場合、「腑」の機能が障害されると考えられる。したがって、「腑」の汚れを落とすこと、すなわち「清浄化」こそが「腑」の機能を高め様々な病気と闘う力を養うことになるものと考えられる。上述したように、「サポニン群」などの天然生薬抽出成分を経口的に服用するということは、「腑」内に蓄積した不要な脂質群を洗浄・除去する手段であり、さらに「テルペノイド群」を加えることによって、新たな粘着性脂質群が管腔臓器である「腑」にこびり付かないようコーティングすると同時に、「アルカロイド群」や「フラボノイド群」を併用することによって、粘膜組織の活性化・維持を目指すのが、生薬治療の極意なのであろう。こうした方法は、われわれが洗髪する状況に酷似する。すなわち、シャンプーを用いて洗髪しこびり付いた油污れを取り除いただけでは、髪は乾燥した後脂気のないパサパサしたものとなり、簡単に再度油污れに陥ると同時に、断裂し抜けやすくなる。そこで、髪の毛に潤いを与えその修復力を高めることが必要となってくる。こうして用いられるのが「リンス」や「トリートメント」である。「腑」の清浄化に用いられる「リンス」や「トリートメント」に相当するのが、「テルペノイド」、「アルカロイド」、そして「フラボノイド」群等とも考えられる。

こうした治療により、図4に示したような陰陽五行理論に基づく、体内に構築された各「臓器」ネットワー

クの維持・活性化がなされるものと考えられる。陰陽五行理論の詳細については、また別の機会に稿を譲りたい。

2. 脂質によって活性化される自然免疫システム

以上述べてきたように、管腔臓器である「腑」は粘膜組織で覆われており脂質汚染されやすいと同時に、口腔、肛門、Vater乳頭、尿道などを介して外界と繋がっているため、外界からの異物や常在菌、病原体などと接触しやすい。とりわけ、細菌、ウイルス、寄生虫などの病原体異物は、粘膜組織を介して体内に侵入しないように体表面、特に「腑」の表面には防御ネットワークが構築されている。近年、この異物の侵入部位に配置された粘膜免疫の実体が、従来の血液中を循環する免疫とは異なることが解明され、従来の免疫が病原体の侵入後に形成される「獲得免疫 (acquired immunity)」と呼ばれるのに対し、あらかじめ具わった免疫という意味で「自然免疫 (innate immunity)」と命名された。ところが、こうした2種類の免疫システムが存在することは、今からおよそ2000年前に著された「黄帝内経」という書物に予見され、「獲得免疫」は「営気 (えいき)」、「自然免疫」は「衛気 (えき)」と区別され記載されていることを筆者は見いだした²⁾。この「衛気」すなわち「自然免疫」は、「腑」の内壁にも構築されており、様々な病原体と闘っている。図5に「獲得免疫」と「自然免疫」との対比を示す。

異物の侵入部位に配置された「自然免疫」担当細胞は、主として樹状細胞 (dendritic cells : DCs) と $\gamma\delta$ 型 T 細胞, そしてナチュラルキラー T (NKT) 細胞である。以前筆者らは、この DC が樹皮から抽出した QuilA というサポニンによって活性化され、「獲得免疫」が選択的に活性化されることを示した³。この DC の表面には toll-like receptors (TLRs) という異物認識レセプターが発現しており、病原体由来の核酸や脂質群を認識し (図 6), それらの制御・排除に向け様々なサイトカイン群を放出している。現在、こうして放出された各種のサイトカインが、骨破壊などの関節リウマチ症状や、自己抗体の産生、慢性炎症を介した血管炎を誘発し、多くの難病の原因となることが次々と明らかになっている (図 7)。

こうした感染症などの異物の侵入に伴う慢性炎症性疾患に対する治療法としては、副腎皮質ホルモン剤、メトトレキサート (MTX), サイクロフォスファミド (エンドキサン) などの免疫抑制剤が主として用いられているが、最近では TNF- α , IL-6, IL-1 などの作用を選択的に抑制する薬剤群 (抗体医薬) が次々と認可され、さらに効果を上げている。しかしながら、こうしたサイトカイン群の多くが体内に侵入した病原微生物を制御するために放出されたものであることを考えると、生体反応をストップするこうした治療法の乱用は、体内における病原体の再活性化に繋がる可能性があることを忘れてはならない。

おわりに

外界との接触部位に配置され侵入異物の排除を担う自然免疫担当細胞群の多くは、異物固有の脂質や核酸群に応答する。事実、NKT 細胞や $\gamma\delta$ 型 T 細胞は、DC 表面に発現した CD1 という脂質抗原提示分子によって制御されていることが明らかとなってきた⁴。このこ

とは、体表面バリアにこびり付いた脂質の汚れを取り除き、「サポニン」や「テルペノイド」, 「アルカロイド」によって DC, NKT 細胞, $\gamma\delta$ 型 T 細胞などの「自然免疫担当細胞群」を活性化することが、異物識別能力を高め、生体バリアの力を賦活できることを示唆している。逆に、体表面に不要な脂質がこびり付き、粘膜自然免疫の異物識別能力が低下した場合、異物のみならず体内の細胞に対しても無差別攻撃をしかける事態が発生すると考えられる。一部の自己抗体はこうした無差別攻撃に由来するのかも知れない。また、体表面免疫システムの異物認識力の低下は、体表面に発生した自己細胞が異常化した癌細胞を識別する能力低下を引き起こす可能性もある。こうした体表面の異物認識能の低下が、飲食物や各種病原体の持続感染などに起因するものならば、生薬成分による体表面脂質汚染の除去は、「腑」の清浄化に伴う「臓」の機能改善のみならず、今後様々な疾病の予防に有益な手法を提供するものであろう。西洋医学が解き明かした事象に、東洋医学の智慧を加えた新たな治療体系が、両者の医療を健康保険の中で可能とする唯一の国家であるこの日本から発信されることを心より願う次第である。

文 献

1. Tanaka Y, et al. Natural and synthetic non-peptide antigens recognized by human gamma delta T cells. *Nature* 1995; 375: 155-158.
2. 高橋秀実: 免疫と漢方: 黄帝内経に啓示された古代人の智慧. *日本東洋医学会雑誌* 2013; 64: 1-9.
3. Takahashi H, et al. Induction of CD8⁺ cytotoxic T cells by immunization with purified HIV-1 envelope protein in ISCOMs. *Nature* 1990; 344: 873-875.
4. Takahashi H. Species-specific CD1-restricted innate immunity for the development of HIV vaccine. *Vaccine* 2010; 28 Suppl 2: B3-7.

(受付: 2013 年 8 月 16 日)

(受理: 2013 年 9 月 2 日)

東洋医学を起点とした粘膜免疫の基礎的解明と病態制御への展開

國澤 純

独立行政法人医薬基盤研究所ワクチンマテリアルプロジェクト

東京大学医科学研究所

大阪大学大学院薬学研究科

Oriental Medicine-Initiated Examination of Mucosal Immune System for
the Development of Mucosal Immunotherapy

Jun Kunisawa

Laboratory of Vaccine Materials, National Institute of Biomedical Innovation

The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

緒 言

腸管にはユニークな免疫担当細胞が存在し、腸管組織における生体防御と恒常性維持を担っているが、著者らは、免疫細胞の遊走を制御するスフィンゴシン1リン酸 (S1P) が腸管免疫の制御、ならびに腸管での免疫疾患の発症に重要であることを示してきた。これらの解析において強力なツールとして機能したのが、冬虫夏草の一種であるツクツクボウシタケ菌 (*Isaria sinclairii*) を由来する FTY720 (フィンゴリモド) である。FTY720 は免疫担当細胞の遊走を制御することが知られていたが、その作用機序が S1P 受容体のダウンレギュレーションによることが判明したことで、S1P に関する学術情報の集積が飛躍的に進んだ。同時に創薬標的としての S1P の有効性も実証され、現在 FTY720 は多発性硬化症の経口治療薬として臨床的にも使用されている。本稿では、FTY720 を起点として得られた腸管免疫に関する知見と免疫学における漢方薬の有用性について最近の知見を含め概説したい。

生体防御と免疫学的恒常性の維持に働く腸管免疫

腸管は、多くの病原微生物の初発感染部位となっているが、同時に食餌性成分や共生細菌などの有益な非自己成分にも常に晒されている。そのため腸管には、病原体を認識・排除することで生体防御を担い、かつ

有益な異物に対し免疫寛容・無視を示すための独自の免疫システムが備えられている。これら腸管免疫系を介した免疫学的恒常性の破壊は、炎症性腸疾患や食物アレルギーに代表される腸管免疫疾患のリスクファクターとなりえる。これまでの研究から、腸管免疫の制御における脂質の役割が注目されている。

免疫遊走制御因子としてのスフィンゴシン1リン酸

スフィンゴシン1リン酸 (S1P) は、細胞遊走を制御する脂質メディエーターとして知られており、生体内ではセラミドの代謝物であるスフィンゴシンが、スフィンゴシンキナーゼによってリン酸化されることで産生される (図1)¹。生体内においては、リンパ管において S1P が高濃度に保たれており「血液・リンパ管>リンパ組織」という濃度勾配が形成されている¹。

一方、S1P 受容体としては、Gタンパク質共役型の受容体が5種類同定されている²。免疫担当細胞、特にリンパ球は1型 S1P 受容体 (S1P₁) を強く発現しており、リンパ組織から血液、もしくはリンパ管中への細胞の移出を制御している。リンパ球は自らの活性化に伴い、S1P₁ の発現を一過的に低下させることで分化が完了するまでの間、リンパ組織の中に滞留できるようになる。

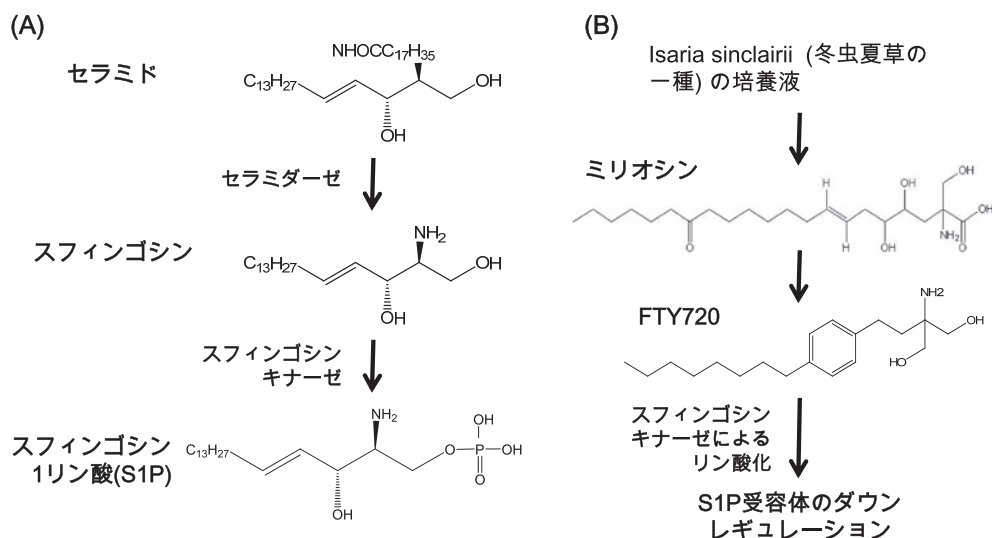


図1 スフィンゴシン1リン酸とFTY720の化学構造

(A) セラミドはセラミダーゼの働きによりスフィンゴシンへと代謝され、さらにスフィンゴシンキナーゼによりリン酸化されることでスフィンゴシン 1 リン酸 (S1P) となる。S1P は 5 種類の S1P 受容体に作用することで様々な生理活性を示す。(B) 冬虫夏草の一種である *Isaria sinclairii* の培養液から発見されたミリオシンをリード化合物として FTY720 は開発された。スフィンゴシンと同様、FTY720 は生体内においてスフィンゴシンキナーゼによりリン酸化され、S1P 受容体に結合することで、2 型以外の S1P 受容体のダウンレギュレーションを誘導する。

冬虫夏草を起点とするスフィンゴシン 1 リン酸
標的型の免疫抑制剤の開発

上記の S1P に関する研究は免疫抑制剤である FTY720 の開発により飛躍的に進んだ。FTY720 は冬虫夏草の一種であるツクツクボウシタケ菌 (*Isaria sinclairii*) に含まれるミリオシンをリード化合物として開発が進められ、現在、多発性硬化症に対する経口薬として承認されている (図 1)³。FTY720 はスフィンゴシンのアナログとして作用し、スフィンゴシンキナーゼによって生体内でリン酸化され、5 種類の S1P 受容体のうち 2 型 S1P 受容体以外に作用し、受容体のダウンレギュレーションを誘導する (図 1)。リンパ球においては主に S1P₁ に作用し、リンパ組織からのリンパ球の移出を阻害することが免疫抑制作用の一つとして明らかにされている。

腸管免疫制御におけるスフィンゴシン 1 リン酸の役割

著者らはFTY720を用い、腸管免疫制御におけるS1Pの役割に関する検討を行い、腸管IgA抗体の産生や上皮細胞間Tリンパ球の遊走におけるS1Pの機能を明らかにした(図2)⁴。

腸管において産生される分泌型 IgA 抗体は、腸管における感染防御分子として重要な役割を担っている⁵。小腸のパイエル板は腸管 IgA 産生細胞の主要誘導組

織として知られており、管腔抗原を取り込んだ樹状細胞と T 細胞との相互作用を伴う B 細胞の活性化により、IgA 陽性 B 細胞へのクラススイッチが行われ、その後、多量体 IgA を産生する IgA 形質芽細胞まで分化する⁶。著者らはパイエル板内における B 細胞の分化過程において、S1P 受容体の発現が変化することで IgA 陽性細胞のパイエル板内での滞留と移出が制御されていることを見だし、腸管での IgA 抗体産生において重要な制御因子として S1P が機能していることを報告した⁷。S1P₁ を発現するナイーブ B 細胞が抗原刺激を受け取り IgA 陽性 B 細胞へと分化すると S1P₁ の発現は低下するが、その後、IgA 陽性形質芽細胞へと分化が進むとその発現は回復し、パイエル板から移出できるようになる（図 2）。そのため、FTY720 を投与し S1P 受容体のダウンレギュレーションを引き起こしたマウスにおいては、S1P 受容体を発現する IgA 陽性形質芽細胞のパイエル板内への集積が観察される。またこれらのマウスにおいては、経口ワクチンにより誘導されるワクチン抗原特異的分泌型 IgA 抗体の産生が低下することから、抗原特異的分泌型 IgA の効果的な産生のためには IgA 陽性形質芽細胞の S1P 依存的なパイエル板からの移出が必須であることが分かる⁷。またその他の主要腸管 IgA 産生細胞となる腹腔 B 細胞の腸管への遊走にも S1P が関わっている^{8,9}。

腸管免疫システムにおいては、B細胞だけではなく、T細胞も多く存在し独自の免疫学的機能を担っている。腸管上皮細胞層に存在する上皮細胞間リンパ球

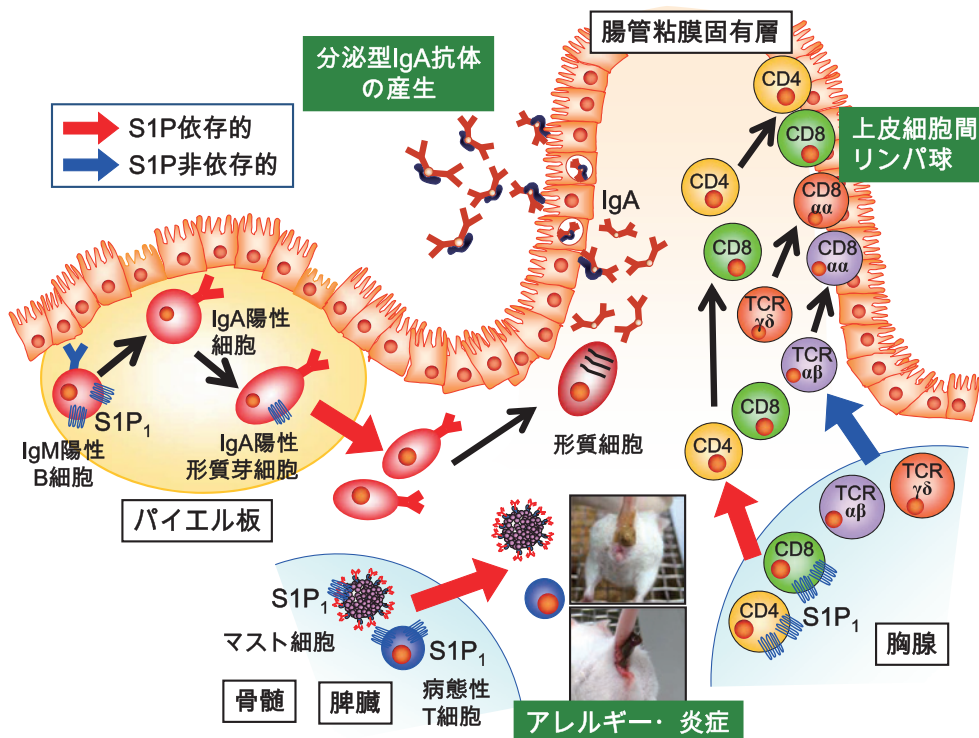


図2 スフィンゴシン1リン酸を介した腸管免疫の制御と疾患

腸管組織に点在するパイエル板は腸管での生体防御に働く分泌型IgA抗体の誘導組織として機能する。そこではB細胞のIgA産生細胞への分化が誘導されているが、B細胞は分化の過程で1型S1P受容体(S1P₁)の発現を変化させることで、パイエル板での滞留と移出を制御している。一方、上皮細胞層に存在する上皮細胞間リンパ球は異なるS1P依存性を示し、CD8αβやCD4を発現する従来型のT細胞は、S1P依存性を示すのに対し、γδ型T細胞受容体(TCRγδ)発現細胞を含むCD8αα細胞はS1P非依存的に上皮細胞層へ遊走する。また代表的な腸管免疫疾患である食物アレルギーや炎症性腸疾患の発症に関わる病態性細胞の遊走にもS1Pは関わっており、治療標的の一つとして注目されている。

(IEL)には非古典的MHC分子を認識し自然免疫に関与するγδT細胞が多く観察される¹⁰。著者らは、IELのサブセットにより胸腺から腸管への遊走におけるS1P依存性が異なることを見いだした¹¹。FTY720を投与したマウスの大腸IELにおいては、S1P依存的な集団であるCD4もしくはCD8αβを発現するT細胞の減少が確認されたが、IELに特徴的に観察されるγδT細胞を含むCD8αα発現細胞にはほとんど変化が認められなかった。その結果と相関するように、CD8αα発現細胞の前駆細胞の一つであるTCR発現ダブルネガティブ胸腺細胞はS1P非依存的に胸腺から移出し、腸管へ遊走していた(図2)¹¹。これら異なるS1P依存性は腸管における免疫学的多様性をもたせるための一つの経路であると考えられる。

腸管免疫疾患の発症因子としての スフィンゴシン1リン酸

ここ数十年の間にアレルギーおよび炎症性疾患の患者数は爆発的に増加してきている。環境要因を含む

様々な因子が免疫疾患の発症に関わっていることが示唆されているが、これまでの研究結果から、S1Pも腸管免疫疾患を引き起こす病態性細胞の遊走に関わっている。著者らは食物アレルギーモデルマウスを用いた解析から、食物アレルギーの発症におけるS1Pの関与に関する知見を得た¹²。本モデルは、ニワトリ卵白アルブミンの投与によりアレルギー性下痢を示すが、病態部位である大腸においてはアレルゲンの全身感作により活性化されたT細胞やマスト細胞が同一アレルゲンの経口投与に伴い浸潤している¹³。著者らは本アレルギーモデルを用いた検討から、食物アレルギーの誘導期間にFTY720を投与するとアレルギー性下痢の発症が抑制されており、大腸組織においては活性化T細胞やマスト細胞が減少していることを見いだしている¹²。すなわち食物アレルギーの発症においては、病態性T細胞とマスト細胞のS1P依存的遊走は病態形成において重要な過程であり、治療標的として有用であると考えられる。

またいくつかの炎症性腸疾患モデルを用いた検討から、食物アレルギーだけではなく炎症性腸疾患の発症

においてもS1Pが関与していることが明らかとなっている¹⁴⁻¹⁶。例えば、IL-10欠損マウスは炎症性腸疾患を自然発症するモデルであるが、FTY720の投与により、IFN- γ 産生病原性T細胞の大腸への浸潤が抑制されることで、大腸炎の発症が抑制される¹⁴。同様に、SCIDマウスにT細胞を移入するモデルやDSS誘導モデルにおいても、病原性T細胞の大腸への浸潤がFTY720により抑制されることが報告されている^{15,16}。これらの結果は、上記の食物アレルギーの場合と同様、炎症性腸疾患においても病原性細胞の大腸への浸潤にS1Pが関与していることを強く示唆する結果であり、これらを標的とした治療戦略の開発が期待される。

著者らは上記の知見から腸管免疫疾患におけるマスト細胞の重要性を改めて認識した。最近、マスト細胞特異的抗体ライブラリを樹立し、そのうちの一つの抗体が大腸マスト細胞で高発現しているATP受容体の一種であるP2X7を認識し、炎症性腸疾患を抑制できることを見いだした¹⁷。マスト細胞はIgEを介したアレルギーの認識だけではなく、P2X7を介して細胞外ATPを認識することで、炎症性サイトカインやケモカイン、脂質メディエーターを産生し炎症の惹起と好中球の浸潤を伴う炎症の増悪化に関わることが判明した。これは東洋医学（冬虫夏草）を起点とした研究結果を発展させた一つの研究成果と言える。

漢方薬・生薬を基盤とした腸管免疫解析の今後の展開

漢方薬・生薬の中には免疫学的作用を有するものが多く存在し、学術的にもその作用メカニズムの一端が徐々に明らかになりつつある。欧米においても「補完代替医療」(Complementary and Alternative Medicine)という名称でここ最近活発に研究が進められており、東洋医学の有効性の認識とその作用メカニズムに関する研究が進められている。日本国内には臨床的知見も含めこれまでの膨大な学術的・資源的財産が蓄積されているが、今後、免疫学を始めとする各種学術領域と融合することで、さらに優れた学術情報の発信につながると期待される。FTY720の開発と作用メカニズムの解明によりS1Pの免疫学的、生物学的機能の解明が飛躍的に進んだように、新規薬物の発見と作用メカニズムの解明は新たな生命現象の解明にもつながっていく。漢方薬や生薬にはそれらのシズ化合物が豊富に含まれていると予想され、今後、様々な領域との融合によりブレークスルーをもたらす大きな力を持っていると期待される。

文 献

1. Cyster JG, Schwab SR: Sphingosine-1-phosphate and

- lymphocyte egress from lymphoid organs. *Annu Rev Immunol* 2012; 30: 69-94.
2. Maceyka M, et al: Sphingosine-1-phosphate signaling and its role in disease. *Trends Cell Biol* 2012; 221: 50-60.
3. Chiba K, Adachi K: Discovery of fingolimod, the sphingosine 1-phosphate receptor modulator and its application for the therapy of multiple sclerosis. *Future Med Chem* 2012; 46: 771-781.
4. Kunisawa J, Kiyono H: Immunological function of sphingosine 1-phosphate in the intestine. *Nutrients* 2012; 43: 154-166.
5. Kunisawa J, et al: Microbe-dependent CD11b⁺ IgA⁺ plasma cells mediate robust early-phase intestinal IgA responses in mice. *Nat Commun* 2013; 4: 1772.
6. Kunisawa J, et al: Gut-associated lymphoid tissues for the development of oral vaccines. *Adv Drug Deliv Rev* 2012; 646: 523-530.
7. Gohda M, et al: Sphingosine 1-phosphate regulates the egress of IgA plasmablasts from Peyer's patches for intestinal IgA responses. *J Immunol* 2008; 1808: 5335-5343.
8. Kunisawa J, et al: Sphingosine 1-phosphate regulates peritoneal B-cell trafficking for subsequent intestinal IgA production. *Blood* 2007; 109: 3749-3756.
9. Kunisawa J, et al: Sphingosine 1-phosphate-dependent trafficking of peritoneal B cells requires functional NF κ B-inducing kinase in stromal cells. *Blood* 2008; 111: 4646-4652.
10. Kunisawa J, et al: Intraepithelial lymphocytes: their shared and divergent immunological behaviors in the small and large intestine. *Immunol Rev* 2007; 215: 136-153.
11. Kunisawa J, et al: Sphingosine 1-phosphate dependence in the regulation of lymphocyte trafficking to the gut epithelium. *J Exp Med* 2007; 20410: 2335-2348.
12. Kurashima Y, et al: Sphingosine 1-phosphate-mediated trafficking of pathogenic Th2 and mast cells for the control of food allergy. *J Immunol* 2007; 1793: 1577-1585.
13. Kweon MN, et al: Systemically derived large intestinal CD4⁺ Th2 cells play a central role in STAT6-mediated allergic diarrhea. *J Clin Invest* 2000; 1062: 199-206.
14. Mizushima T, et al: Therapeutic effects of a new lymphocyte homing reagent FTY720 in interleukin-10 gene-deficient mice with colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 103: 182-192.
15. Fujii R, et al: FTY720 suppresses CD4⁺CD44^{high}CD62L⁻ effector memory T cell-mediated colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G267-274.
16. Deguchi Y, et al: The S1P receptor modulator FTY720 prevents the development of experimental colitis in mice. *Oncol Rep* 2006; 164: 699-703.
17. Kurashima Y, et al: Extracellular ATP mediates mast cell-dependent intestinal inflammation through P2X7 purinoceptors. *Nat Commun* 2012; 3: 1034.

(受付: 2013年7月11日)

(受理: 2013年7月26日)

—特集「東洋医学の基礎と臨床」—

江戸時代の漢方医学と現代中医学

平馬 直樹

日本中医学会

日本医科大学付属病院東洋医学科

Comparing Current Traditional Chinese Medicine in Japan with *Kanpo* Medicine of the Edo Era

Naoki Hirama

The Traditional Chinese Medicine Society of Japan

Division of Traditional Japanese Medicine, Nippon Medical School

日本の伝統医学は中国伝統医学（中医学）を起源とする。すなわち現代中国の中医学と同根の医学である。ことに中世末期から近世初期にかけて中国（明）の医学を熱心に受容し、安土桃山時代の医師曲直瀬道三とその後継者の曲直瀬玄朔は、学舎「啓廸院」を運営し医学教育に努め、初めてひとつの体系だった医学が広範に日本を支配し、社会に浸透した。江戸時代には漢方医学が大いに発展し、普及した。曲直瀬道三の医学は、明医学の主流、朱丹溪学派の医学を日本に広めたもので、当時の中医学を忠実に受容したものであった。後に後世方派と呼ばれる。

江戸時代になり、17世紀前半から施行された鎖国政策によって海外との交渉が断絶され、対外医学交流は困難となり、中医学の学習は輸入中国書籍に頼ることとなった。17世紀後半から18世紀初頭にかけて江戸時代の学問の土台であった儒学に新しい文献研究法と復古主義が起こる。儒学の主流である宋学（朱子学）の理気二元論への懐疑から孔子の原典への復古を主張する儒学の新潮流「古学」が生まれ、伊藤仁齋（1627～1705）の古義学、荻生徂徠（1666～1728）の古文辞学という経典（四書五経など）の文献読解の新しい方法が生まれた。

古典文献の学習方法も変容し、医学もその影響下に中医学の根幹理論である陰陽学説、五行学説、運氣などを疑問視し、中医学の生理学、病理学の基礎を提供する医書『黄帝内経』を批判し、これらの理論に基づかず、三国時代に原型が成立した傷寒という感染症に

たいする救急救命の医書『傷寒論』を尊重し、伊藤仁齋、荻生徂徠らによって提唱された中国古文献の実証的文献研究を手がかりに臨床症候と『傷寒論』の処方を結合する「方証相對」の医学が広まった。この流派を古方派と呼んだ。古方派は18世紀に形成され、やがて日本医学の主流となる。

彼らは『傷寒論』には古の聖人の医学の姿が遺されている、『傷寒論』を古学の文献研究法で読み解き、体系化を試みるべきだと主張した。そして『傷寒論』の条文が正しいか否かは、臨床の効果によって判別される、実効あるものを採用するという実証的精神で臨床に取り組んだ。

古方派の中からは後藤艮山（1659～1733）の一气留滯説、吉益東洞（1702～1773）の万病一毒説など新しい病理論の提示が見られる。古方派を代表する吉益東洞の万病一毒説は、陰陽、五行、営衛、運氣など中医学の骨格となる理論を抽象的概念と批判し斥け、生体に何らかの理由で後天的に生じた「毒」が疾病の原因であり、その毒が体内で活動することによって様々な症候が表れるというもので、症候を伝統理論で解釈せずに、現れた症状と臨床効果の高い傷寒論の処方の薬効に当てはめて処方を選択する方証相對の方式を開拓した。診断面では伝統的な脈診よりも毒の所在を判別するのに腹部の触診所見（腹診）を重視した。

吉益東洞の医論と方証相對の診療法は、その門弟の岑少翁（江戸）、村井琴山（肥後）、中西深斎（京都）らによって、全国に広められた。従来の中国医学の素

Correspondence to Naoki Hirama, Division of Traditional Japanese Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

E-mail: nhirama@jcom.home.ne.jp

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

養を必要としない、腹診を診断の要として、臨床症候と張仲景方を結びつける簡略な治療法は、文盲の民間医にまで裾野を拡げた。

一方では、官医山脇家を嗣ぎながら『傷寒論』を信奉する一方、伝統理論も尊重し、解剖を試みて従来の臓腑理論の適否を検証しようとした山脇東洋（1705～1762）や吉益東洞の後継者でありながら、気血水の概念を復活させて、万病一毒説の疎漏を修正しようとした吉益南涯（1750～1813）らが現れ、『傷寒論』研究にも新しい動きが生まれた。

このような潮流の中、江戸では徳川幕府の官立の医学校であった「江戸医学館」の医家たちが、清朝考証学の文献研究法を医学に持ち込んで、伝統理論と『傷寒論』医学との整合性を模索した。

清朝考証学は古典文献にたいする緻密な文献研究学であるが、本場中国では、この方法論が医学に持ち込まれることはなかった。江戸医学館の医家たちが清朝考証学を武器に古典解釈の厳密性と客観性に挑んだ。このような研究の大きな成果が多紀元簡の『傷寒論輯義』（1822年刊）や森立之の『傷寒論攷注』（1868年脱稿）である。この業績は現代の中国でも評価されている。

このように江戸時代の漢方医学は、学術面では大きな成果を挙げ、一部特権階級だけではなく広く民衆の医療要求に応える国民医療を担う広がりを見せ、学術水準でも普及面でも高い到達点に達していた。

漢方医学にとってこのような歴史的発展期に明治維新という社会の大変革期に遭遇することになった。明治維新政府は欧州文明社会をキャッチアップするために西欧化を急ぎ、医学政策でも西洋医学だけを正当な医学としたため、伝統医学は衰退に向かい、開国後も日中伝統医学間の交流は活発にはならなかった。

20世紀になり伝統医学の復興が起こるが、昭和期の伝統医学の主流は古方派、ことに吉益東洞学派が復活し、方証相對の方法が普及した。これが現代でも日本の漢方の主流になっている。

1976年以降健康保険で処方できる医療用漢方製剤（エキス剤）が順次普及し、エキス剤が漢方治療の主力となった。エキス剤は古方派が信奉する『傷寒論』『金匱要略』を出典とするものが多く、江戸後期の後世方派が重んじた『和剂局方』『万病回春』などを出典とするものがそれに次ぐ。このようなエキス剤の構成から方証相對の方式に便利である。また、各エキス剤を一医薬品とする現代医学の立場からの薬効研究が行われ、研究業績が集積されている。エキス剤の品質の安定を背景に、多施設での共同臨床研究も可能となり、

臨床エビデンスも求めやすくなった。こうして方証相對を主流とする日本の漢方医学は発展を継続している。

一方、1970年代に日中の国交が回復すると伝統医学分野でも交流が活発となった。中国に留学して中医学を学ぶ日本人、来日する中国人中医師も増えた。また、中医学の専門誌の発刊、中医学の翻訳書の出版も相次ぎ、中医学も徐々に普及した。

中国から焦樹徳（北京）、張鏡人（上海）、鄧鉄濤（広州）、陸完甫（成都）、柯雪帆（上海）ら一流の中医師が来日し、日本の漢方医を直接指導し中医学の神髄を伝え、現代の中医学と漢方の溝を埋めた。各地に中医学研究会が設立され、中国との医学交流も進められたが、全国的な学術組織が欠如していたため日本側に中医学分野の交流の窓口がなく、単発、個別の交流に留まっていた。

2003年から有志により開催された日本中医学交流会が土台となり、2010年に日本中医学会が設立された。中医学を専門に研究する全国的な学術組織が誕生し、中医学の継承、発展、普及を担うこととなった。同会は、年に一度の学術総会のほか、各種の研究会を開催、Web版の学会誌『日本中医学雑誌』を季刊で発行している。中国を初め世界の中医学界との交流にも取り組んでいる。

日本医科大学付属病院の東洋医学科は、現代医学の諸検査や必要な投薬に加え、中医学本来の弁証論治の診断治療システムを根幹とした治療を提供している。弁証論治のシステムは、古代自然哲学思想（陰陽・五行・運氣論など）に基づく五臓・気血・経絡を中心とする整体観で人体を観察し、三因に代表される病因論によって人体の病理現象を認識する。弁証論治とは病人の身体情報すなわち「証」を根拠に、病因・病位・病勢などを判断し、治療法を決定する方法で、病人の一連の症候を、「四診」という診断技術を駆使して把握し、伝統的理論体系を踏まえて、それらに分析・総合の手続きを加えて病態を解釈し、それに基づいて治療法を導き出そうとするシステムである。弁証論治は、治療方剤を決定するための一種のソフト・ウェアで、運用にあたっては、『黄帝内経』を源とする中医学の身体論、病理認識と脈診などの診断学がよりどころとなっている。

弁証論治は「弁証」と「論治」の二段階の作業からなる。弁証は基礎理論をものさしとして疾病の症候を分析・弁別・総合・認識する過程で、論治の前提となる。論治は、弁証を根拠に、その結果に基づいて、対応する治療を行う過程で、その過程をさらに分析すれば、治法を決定し、方剤を選定し、用薬を吟味すると

いう作業からなる。すなわち、弁証論治は、理・法・方・薬という一連の流れによって具現化される。この流れに沿って段階を追って判断を下しながら、治療の厳密性を高めるわけで、期待した効果が得られなければ、再びこの流れに沿って反省を加えればよい。治療の結果を次の治療にフィードバックできるシステムといえ、治療の手詰まりを打開しやすく、臨床経験が技術の向上に結びつきやすい。治療の再現性をも高めうる方法である。

日本医科大学付属病院東洋医学科の診療では、重症例や難治例には煎じ薬を応用することもあるが、日常診療では主に保険適応となるエキス剤による治療を行っている。弁証論治によるエキス剤の応用の治療範囲の拡大と治療成績の向上を追求している。中国と日本での伝統的な治療を継承しながら現代の医療から求められる漢方治療のニーズに応えるべく治療実績を積

み上げている。江戸時代の医案（症例集）も中医学の視点から解釈すれば、現代の医療に活用できる貴重な宝庫となりうる。また、漢方製剤の研究から現代医学が解明する生命、身体、病理の現象を取り込んで漢方薬を応用する新しいシーズが生み出されることも期待される。

現在、中医学は世界に広まり各地で代替医療の主力として活用されている。日本の漢方は中医学を起源とする特殊な形態の医学だが、中医学の学術理論で日本漢方の方法を解釈し、発展させることは可能であり、中医学と漢方とをともに活用して現代の医療に貢献することが日本では可能である。

（受付：2013年8月20日）

（受理：2013年9月12日）

—特集 [東洋医学の基礎と臨床]—

内科疾患に対する鍼灸経絡治療の有用性

郷家 明子

東京女子医科大学循環器内科

明クリニック

Effectiveness of Meridian Therapy by Use of Acupuncture and Moxibustion for Internal Disease

Akiko Goke

Department of Cardiology, Tokyo Women's Medical University, Japan

AKARI Clinic

はじめに

中国伝統医学（以下中医学）は主に気と血、水を重視し、気血水の調和によって健康が保たれると考えられている。人体において気血が流れる通路を経絡といい、経絡は人体の上下・内外を巡り、五臓六腑と連絡している。この経絡上に存在するのが経穴（ツボ）であり、ある臓器が不調になると、その関連する経絡の気血の流れが悪くなる。鍼灸は体表の経穴を針や灸を用いて刺激し、主に気血の流れを調整することで、体の歪みを治し臓腑の調子を整える。また自律神経系の調節、免疫増進および痛みのコントロールを行う。

1996年WHO（世界保健機構）の報告では、鍼灸はしびれや痛みを緩和する神経内科系疾患や運動系統疾患のほか、循環器系、呼吸器系、消化器系、婦人科系、小児科疾患など幅広い分野に治療適応を有する（表1）。

日本における鍼灸の歴史

日本における鍼灸は6世紀半ば中国より持ち込まれた。その後「遣隋使」や「遣唐使」によって平安時代には中医学とともに日本に定着した。飛鳥時代から室町時代までが鍼灸および中医学の受容時期であり、江戸時代には漢方の最盛期を迎え、漢方に対する日本独自の概念も生まれていった¹²。鎖国により「漢方」は「蘭方」に徐々にその主役の座を奪われたが、鍼灸は明

治維新までは盛んに行われていた。明治維新により明治政府は西洋医学のみを医療として普及させたため、鍼灸や漢方は医療の枠から外されることになり、その結果、民間治療や民間薬として存続していった³。第二次世界大戦が終戦を迎え、昭和に入ると漢方薬の慢性病への効能が再評価されるようになった。また1972年日中国交回復を機に、鍼灸や中医学の知識および技術が再び日本にもたらされ、その後漢方の保険適応が始まるなど、徐々に日本の医療界においてその存在が重視されるようになった。

日本と海外の鍼灸治療

明治維新以降、日本の鍼灸は医療の枠から外されたため、現在の鍼灸治療は医師ではなく、主にはり師きゅう師が行っている。表2に示すとおり、鍼灸治療の内訳をみると、肩こり、腰痛、関節症が8割以上を占め、内科的疾患に対する治療の割合は非常に少なかった⁴。Yamashitaらの調査でも、受療目的となった症状で圧倒的に多かったのは運動器系の症状で全体の79.1%を占めた⁵。これは患者意識にも表れており、鍼灸院に通院する患者の多くは、何らかの痛みや不快感を抱えているものの、比較的健康レベルの高い集団であった。また鍼灸医療利用者の過去一年間における健康状態を調べた報告によると、「心身ともに健康で問題ない」と答えた人は全体の約5割、「不満だが病院へ行くほどではない」と答えた人は全体の約3割であった⁴。

Correspondence to Akiko Goke, Department of Cardiology, Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan.

E-mail: mgoke@hij.twmu.ac.jp

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

表1 世界保健機構 鍼灸の適応疾患

神経系疾患	神経痛・神経麻痺・痙攣・脳卒中後遺症・自律神経失調症・頭痛・めまい・不眠・神経症・ノイローゼ・ヒステリー
運動器系疾患	関節炎・リウマチ・頸肩腕症候群・頸椎捻挫後遺症・五十肩・腱鞘炎・腰痛・外傷の後遺症（骨折、打撲、むちうち、捻挫）
循環器系疾患	心臓神経症・動脈硬化症・高血圧低血圧症・動悸・息切れ
呼吸器系疾患	気管支炎・喘息・風邪および予防
消化器系疾患	胃腸病（胃炎、消化不良、胃下垂、胃酸過多、下痢、便秘）・胆嚢炎・肝機能障害・肝炎・胃十二指腸潰瘍・痔疾
代謝内分泌系疾患	バセドウ氏病・糖尿病・痛風・脚気・貧血
生殖、泌尿器系疾患	膀胱炎・尿道炎・性機能障害・尿閉・腎炎・前立腺肥大・陰萎
婦人科系疾患	更年期障害・乳腺炎・白帯下・生理痛・月経不順・冷え性・血の道・不妊
耳鼻咽喉科系疾患	中耳炎・耳鳴・難聴・メニエル氏病・鼻出血・鼻炎・ちくのう・咽喉頭炎・へんとう炎
眼科系疾患	眼精疲労・仮性近視・結膜炎・疲れ目・かすみ目・ものもらい
小児科疾患	小児神経症（夜泣き、かんむし、夜驚、消化不良、偏食、食欲不振、不眠）・小児喘息・アレルギー性湿疹・耳下腺炎・夜尿症・虚弱体質の改善

表2 医道の日本 鍼灸医療の受療目的

受療目的	人数	%
運動器系	306	81.6
疲労倦怠	26	6.9
健康増進・リラックス	19	5.1
頭痛	18	4.8
目の疲れ	12	3.2
胃腸が悪い	11	2.9
耳鳴り・難聴	7	1.9
麻痺	5	1.3
排尿障害	1	0.3
その他	43	11.5
不明	2	0.5
合計	450	

文献4より引用

医療現場の視点から見てみると、日本の西洋医学の現場では、整形外科学分野の一部において鍼灸治療が取り入れられているが、その主な用途は疼痛コントロールである。東洋医学の専門施設を有する大学病院などを除き、内科分野で鍼灸治療を取り入れている医療機関は非常に数少ない。

反対に、中国や台湾などの場合、西洋医学の医師免許のほかに中医学の医師免許があり、中医師（中医学の免許を有する医師）が鍼灸治療の資格を有する。そのため医師が鍼灸を行う。中医師は5年～8年の医学部在学中に、鍼灸のほか、中医学および西洋医学の知

識を学ぶ。鍼灸治療に対する概念が日本と異なり、整形外科領域や疼痛緩和のほか、内科、外科、小児科、産婦人科、眼科、耳鼻科などあらゆる領域において鍼灸治療が使用される。鍼灸治療のうち内科疾患の占める割合は約7割と高い報告もあり、治療内容においても差が認められる。2003年WHOの鍼灸の臨床試験を疾患別にまとめた報告では、幅広い疾患に対する鍼灸治療の有効性を認めている⁶。また、NIH（アメリカ国立衛生研究所）は鍼灸治療の各種疾患に対する効果および西洋医学の代替治療としての効果について有用であると報告している^{7,8}。

内科疾患に対する鍼灸治療

内科疾患に対する鍼灸治療の症例を提示し、その有用性について報告する。

症例：70歳男性。

主訴：食後の胃酸逆流、嘔気、下痢。

既往歴：12歳虫垂炎手術、68歳食道癌。

家族歴：母 低血圧。

嗜好：喫煙歴なし、アルコール ワイン 30 mL/日。

生活歴：現役時代は大企業で働き、週5～6回の会食時に過度の飲酒をした。残業は月200時間であった。

現症：2011年6月食道癌に対し食道切除、胃再建術施行（食道癌手術形式：頸部および右胸部第五肋間前側方切開アプローチによる食道切除術、および腹部中央切開アプローチにより胃を挙上して頸部食道と吻合する再建術）。同年10月まで抗癌剤治療を受けた。抗癌剤治療後より食後の胃酸逆流、嘔気、水様性下痢、

胸部の締め付け感が出現するようになった。また、臥位にて胃酸逆流、暖気、胸部の締め付け感が出現し、上半身を高くしないと眠れなくなった。手足が冷え、徐々に体重減少 (54 kg → 44 kg) を認めた。体脂肪率 10%。2013 年 1 月治療目的に来院。

来院時所見

身長 162 cm, 体重 44 kg

自覚症状：寒がり、手足・特に下肢の冷えが強い。

易疲労。口渇なし、咽頭乾燥なし。痰なし。

睡眠：上半身を高くすれば就寝可能。

食事：食欲有。食後胃酸逆流、暖気、下痢、胸部の締め付け感が出現。

大便：易水様性下痢。

小便：一回量多く薄い。夜尿 2 回。

脈：弦寸浮関浮弱尺沈洪細

舌質：淡紅偏淡胖 瘀血斑。舌苔：白膩湿

顔色偏白。口唇偏淡紅。

体格：痩せ。胸郭外張 (右>左)。腹部筋肉無力。胸腹部に手術痕。四肢筋肉瘦。下肢皮膚乾燥。四肢末梢冷。

病因病機

現役時代の飲食不節・過度のストレス・不規則な生活、食道癌手術時に胃を使用した再建術、および胸腹部の手術痕の影響により脾胃虚となり、気血生化不足および気の昇降失調が出現した。その結果、心窩より上部では気の逆流が出現し実の状態となり、嘔気、暖気、胸の締め付け感、胸郭の外張が出現した。反対に心窩より下部では上方からの気が降りてこないため、虚の状態による下痢が出現した。それに加え術後の化学療法に伴う骨髄抑制により、脾胃虚の状態から脾腎陽虚の状態へ変化し、高度の気血生化不足、加えて陽気不足も出現した。そのため、これまでの症状に加え四肢の強い冷え、寒がり、顔色偏白、口唇淡紅、体重減少、痩せ、筋肉瘦、尿量増加、脈尺沈洪細、舌胖偏淡などの症状が出現した。

鍼灸治療

脾腎陽虚の状態に加え、心窩より上部は気の逆流により胸部に気が充満している実の状態、心窩より下部は気が足りない虚の状態を認めていた。虚実が混在している状態では、虚を最初に補うと、実の症状が悪化する危険性があるため、実に対する治療を優先した。実が除かれた後、虚に対する治療を行った。

開胸下気法

胸部の実に対する開胸下気法を紹介する。使用する経穴は 2 カ所である。1 カ所は胸郭を広げる効能をもつ内関穴。もう 1 カ所は逆流により上昇した気を降ろす効果を持つ公孫穴である。この 2 穴を使用し、胸郭を広げ気の動くスペースを確保し、逆流した気を下に降ろす治療を行う。この治療により胸部の実を取り除くと同時に、胸部からの気を腹部へ降ろすことにより、腹部の虚を補う効果も有する。

内関穴は手厥陰心包経の経穴であり、手腕内側より肘内側に向かって上方 2 寸 (3 横指) の部位で、橈側手根屈筋腱と長掌筋腱の間に取穴する。公孫穴は足太陰脾経の経穴であり、足の第一中足骨底の内側前縁に取穴する。内関穴は単独で心胸部の鬱熱を取り除くため、心胸部の諸疾患に効果を持つ。公孫穴は単独で胃腸の疼痛や痙攣緩和の効能がある。また内関穴と公孫穴の配穴により、飲み過ぎ、食べ過ぎによる胃もたれ、消化不良、心窩部の張り、胸部の重苦しさ、胃酸過多、胃酸逆流、暖気、嘔気、嘔吐、目眩、妊婦のつわりなどに効果を示す。内関穴は奇経八脈の陰維脈に通じ、公孫穴は奇経八脈の衝脈に通じる。陰維脈および衝脈は、いずれも心、胸、胃部を通るため、内関穴と公孫穴の配穴により心胸腹諸疾患に治療効果を有する。

治療経過

鍼治療開始後、暖気、胃酸逆流、胸部の重苦しさの症状は消失し、胸郭の外張は徐々に改善し、臥位にて就寝が可能となった。食事量が増し、冷えを感じるものが少なくなった。

実の改善後、胸腹および背部に灸を使用した治療 (温腎散寒など) を追加した後、下痢が 5 月以降出現しなくなった。体重は徐々に増加 (44 kg → 47 kg) した。体力が増し、風邪をひかなくなり、ゴルフ 1 ラウンドを回れるようになった。食道癌手術 2 年目だが、再発は認めず、現在鍼灸治療を継続中である。

結 語

鍼灸は内科疾患を含む幅広い分野の疾病に対し有効性を認める治療法である。しかし、日本国内では医師も患者もその認識が低く治療範囲が非常に限定されやすい。原因の一つとして、医師が鍼灸を学ぶ機会がないことが挙げられる。漢方に対する医師や患者の認識は徐々に増しており、医学部において漢方の授業枠も徐々に拡大している。しかし、鍼灸に対しては、医学部での講義すら行われていない。鍼灸に興味を持った

医師は、海外へ留学するか、国内で独学するという少ない選択肢を求められる。鍼灸、経絡の概念は非常に奥が深く短期間での習得は難しい。また鍼灸は手技であり、鍼灸の知識のみを詰め込んでも、実技が伴わないと実際の治療は困難になる。

鍼灸に対する課題は多いが、実際、西洋医学と鍼灸治療を組み合わせれば、今までは治療困難といわれていた疾患への対応も可能だと考える。幅広い疾患に対する鍼灸治療の有用性を広め、今後西洋医学のあらゆる分野で鍼灸治療が組み込まれていくことが望まれる。

文 献

1. Sato T, Nordenram A, Heimdahl A: [Kanpo. Traditional medicines from the Orient]. *Tandlakartidningen* 1985; 77: 987-991.
2. Kobayashi A, Uefuji M, Yasumo W: History and progress of Japanese acupuncture. Evidence-based complementary and alternative medicine. *eCAM* 2010; 7: 359-365.
3. Saito H: Regulation of herbal medicines in Japan. *Pharmacological research. the official journal of the Italian Pharmacological Society* 2000; 41: 515-519.
4. 矢野 忠：国民に広く鍼灸医療を利用してもらうためには今、鍼灸界は何をしなければならないのか。その2 受療者の健康レベルと利用目的。 *医道の日本* 2005; 125-132.
5. Yamashita H, Tsukayama H, Sugishita C: Popularity of complementary and alternative medicine in Japan: a telephone survey. *Complementary therapies in medicine* 2002; 10: 84-93.
6. Acupuncture: Review and Analysis of Reports on Controlled Clinical Trials. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva, 2002.
7. Morey SS: NIH issues consensus statement on acupuncture. *American family physician* 1998; 57: 2545-2546.
8. Bonafede M, Dick A, Noyes K, Klein JD, Brown T: The effect of acupuncture utilization on healthcare utilization. *Medical care* 2008; 46: 41-48.

(受付：2013年7月31日)

(受理：2013年8月15日)

—特集「東洋医学の基礎と臨床」—

総合診療と東洋医学

津田篤太郎

JR 東京総合病院リウマチ膠原病科

General Modern Medicine and Oriental Traditional Medicine

Tokutaro Tsuda

Department of Rheumatology, JR Tokyo General Hospital

総合診療とは

日本の医師教育は、長らく医局講座制の支配の下、卒業直後から所属する専門科教室に従属するようになり、博くほかの診療科の知識に触れる機会を失いがちとなった。その結果、医師が実地臨床で多種の疾患を抱える患者に出会った場合、非常に対応に苦慮することが多く、医局のセクショナリズムの壁に阻まれ、ほかの診療科との連携がうまくいかず、適切な医療が提供されないこともしばしばであった。しかも、戦後の日本は平均寿命が大幅に延長し、多種の疾患を抱える高齢者が増加したため、従来の医師教育では社会のニーズを満たせないものになりつつあった。

そうした問題が表面化しつつあった1976年、奈良県天理市の天理よろづ相談所病院に、全国に先駆けて総合診療方式による研修制度が始まり、その2年後、佐賀医科大学（現・佐賀大学医学部）に「総合診療」を担当する講座が設置された。これらの試みは次第に全国に広がり、2000年には日本総合診療医学会が設立（2010年より日本プライマリケア連合学会に改組）、さらに2004年より臨床研修が必修化され、すべての医師はその卒後初期研修にて各診療科の研修を義務付けられることとなった。これは、最低限の「総合診療」が全国に普及するよう政策的に誘導されたものといえる。

2009年にはNHKで番組「総合診療医・ドクターG」が放送開始され、「総合診療」の概念は医療関係者以外にも知られるようになってきている。一般の人々は、総合診療の「病気ではなく病人を診る」という理想に

共感し、問診や身体診察に重点を置き検査や投薬の適正化を訴える姿勢に期待しているが、実際は各科の専門医が他科の知識を少しずつ学習し、皆で分担して「総合診療」に近いものを提供している、というのが現状ではないだろうか？ 総合診療科を専門の第一に掲げる医師はまだ多いとはいえず、英国のように開業医がGeneral physicianとしてのトレーニングを受け、その役割に徹底する制度にはなっていない。このような状況で、「総合診療」に対する過度な期待、特に医療コスト軽減の切り札としてのみ「総合診療」が強調されることには、筆者は違和感を抱かざるを得ない。

東洋医学にみる「総合診療」

儒教の古典「周礼」によると、中国の周代（紀元前12世紀～紀元前8世紀）、医師は「食医（食餌療法家）」「疾医（内科医）」「瘍医（外科医）」「獸医」の4つに分類されていた¹。また、漢書藝文志では、前漢時代（紀元前206年～紀元後8年）の医学関係の宮廷蔵書を「医経（医学）」「経方（薬学）」「房中（性医学）」「神僊（運動療法）」の4分野に分類されていた¹。

時代が下って、7世紀の唐時代に入ると、世界最古の国立医学教育機関である「太医署」が設置され、医科、鍼灸科、按摩科、咒禁科の4つの分科があった²。このうち、按摩科は傷科、すなわち現在の外科に相当する範囲を含んでいたようである。

咒禁科は、まじないの意味であるが、一種の精神療法と見ることもできる。中国医学の最古の文献のひとつ、「黄帝内経素問」には「古の治病、^な惟だその精を移

Correspondence to Tokutaro Tsuda, Department of Rheumatology, JR Tokyo General Hospital, 2-1-3 Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo 151-8528, JAPAN

E-mail: t-tsuda@jreast.co.jp

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

し氣を^{しゆくゆう}変じ、祝^い由して已ゆるべし。今世の治病、毒薬はその内を治し、鍼石はその外を治す。」という条があり、“毒薬”や“鍼石”を用いる治療に先だって、“祝由”と呼ばれる、一種の精神療法が存在していたことが分かる。

明時代(1368~1644)には、この祝由科を含め、大方脉(内科)、小方脉(小児科)、婦人科、瘡瘍科(皮膚科)、鍼灸科、眼科、口齒科、咽喉科、接骨科、傷寒科(感染症)、金鏃科(戦傷)、按摩科の13科に診療科が増える³が、その後西洋医学の流入による影響を受け、明時代の末期には6科まで統合されたとのことである。(中央大学人文科学研究所・土屋悠子氏のご教示による)しかも、多くの「内科医」は“祝由”の技法も巧みに取り入れつつ、幅広く患者の治療に当たっていたという⁴。

東洋医学の基本理論と「総合診療」

東洋医学を含め、東洋思想の根本原理に「五行説」という理論がある。この世の森羅万象は木・火・水・金・水の5つの要素から成り立っているという考え方であり、古代人の素朴な自然認識に基づいた世界観である。天体の惑星や、カレンダーの曜日も、五行説がそもそもの由来となっているが、人体も五行説に従っていると考えられていた。この医学版五行説ともいべきものが「五臓論」である。

五臓とは、肝・心・脾・肺・腎の5つの「臓」であるが、解剖学的に規定された西洋近代医学の概念とは異なる。たとえば、「肝」は様々な物質の新陳代謝を担うとともに、筋肉のトーンや感情を司ると東洋医学では考えられており、現代医学的にいえば肝臓や脾臓(網内系)、交感神経の働きも包含している。また、「脾」に至っては、Spleenとは全く違い、消化器系全般を指しており、しかも「思考」を司るとされている。このように、五臓は、臓器ではなく、5つの器官系・システムととらえるほうが、より東洋医学に即した理解となる。

東洋医学は、「五臓」を5つの臓ごとに研究して、その機能や働きを分析する、という方法論を採らなかった。西洋医学では解剖学や組織学が強固な基盤となっており、人体をバラバラに分解することにより、精密な観察が可能になり、生理学や病理学の理論が構築されていくのであるが、江戸時代の漢方医、尾台榕堂は、そうした西洋医学的方法論の長所と限界を次のように喝破している。

「西洋の医法は、(中略)府臓の形状・位置、官能の

職掌・色味、運動・意識より、以て血液の環流する所以、^{しつちん}疾疢の萌生する所以の理に至るまで、^{せんさく}穿鑿細弁して、その説を極めざる無し。余を以てこれを見るに、^{かいせん}其の論述する所は精細なりと雖も、亦た恐らくは乖舛無きを免れざらん。何となれば則ち死屍を解剖して、以て生人の機運を推す。形状は得べきも、機運は得べからず。機運は推すべきも、機運の変化して病を成す所以は、得て極むべからず。⁵

バラバラに分解すると、観察の「解像度」は上がるが、それは“死んだ”状態であり、生きて動いている状態の近似でしかない。観察の「解像度」が下がっても、システムが生きて動いている状態をリアルタイムにとらえよう、というのが東洋医学的な生体観なのである。そのため東洋医学では、5つの器官系の機能を明確に分節化する方向ではなく、全体としてどのように機能しているか、5つの器官系の間の相互作用 interaction を究明する方向で、個々の病理や病態が記述されることが多い。

したがって、臓器別の専門診療科に細分化していく西洋近代医学に比べ、東洋医学は多臓器にまたがる疾患を抱える multi-problem 症例を受け容れやすいのである。明時代に13科まで分化したと述べたが、肝臓科・脾臓科…というように五臓別に診療科が分かれるようなことにはなっていない。また、「祝由科」が存在しているものの、「感情」の問題は肝の異常と、「思考」に関する症状は脾の異常とみなされ、現在ならば「心療内科」や「精神科」に紹介されるケースも、漢方医や中医師が治療していたであろう。東洋医学では、「心身一如」、すなわち心理的・精神的症状も「五臓」という身体次元に翻訳されて診断・治療することが多い。臓器別の仕切りがなく、身体と精神の壁も低い東洋医学の基礎的コンセプトは、究極の「総合診療」に近いものではないだろうか。

東洋医学の新たな「総合」の次元—

①人と人をつなぐ

坂上香監督のドキュメンタリー「トークバック・私たちのシアター」(2013年公開予定)という映画の中で、カリフォルニア州立大学病院のエディー医師は、外来フォローしているHIV患者のうち、7人が死亡したが、その死因は自殺、殺人の被害、薬物中毒、治療拒否であり、ひとりもAIDSで死亡していないと述べている。そのことがきっかけで、演劇活動を通じ患者を支える活動を企画する、というのがこのドキュメンタリーのあらすじであるが、疾患に対する医療的な処置だけでは不十分で、患者の抱える根本的な

psycho-social な問題を解決する必要に迫られることが、実地臨床でしばしば経験される。

国立社会保障・人口問題研究所の調査⁶によれば、夫は妻に死別すると5年、離別すると10年寿命が短くなることが分かっている。また、Parkes らの研究⁷によれば、妻に先立たれた男性は、死別後半年の死亡率が妻のいる同年代男性に比べ40%増加し、循環器疾患による死亡は約1.6倍にのぼるといふ。疾患は健康や普段の生活、経済的基盤を損なうだけでなく、しばしばひとを孤立させ、生きる意欲を奪ってしまうことがある。また、家族内や職場などの対人関係不和がストレスや生活習慣の乱れにつながり、疾患の原因そのものや増悪因子となっていることもある。

患者が病気と孤独を抱え、医療者のもとを相談に訪れるとき、患者も医療者も、病気の症状に隠された根本的な問題に気付いていない。西洋医学的な考え方では、いかにラポールを形成し、聞き漏らしがないよう適切に質問して、巧みに問題点を抽出するかが問題とされるが、東洋医学のアプローチはもう少し受動的なものである。

東洋医学の伝統的な診察法は「四診（望・聞・問・切）」といわれるが、手技療家法の増永静人は、これを恋愛の4つのステップになぞらえている⁸。

まず「望診」は患者の歩容や顔色などを窺うことであるが、「夜目・遠目・傘の中」—これらは想像力がかきたてられ心が動きやすい状況である—つまり「望診」は細部を明確に見ようとせず、全体をぼんやりととらえるほうがよい、というのである。そして「聞診」は患者の声や呼吸音、体臭や便臭に関する診察であるが、これを増永は「声音・衣擦れの音・漂う香り」と表現している。

言葉を交わす前に、十分に患者の存在を感じたあとで「問診」である。増永の言葉を借りれば「本心を探りだそうといろいろ話しかける」ということであるが、どのように話しかけるかは、「望診」「聞診」での患者の様子に非常に左右される。場合によっては「具合が悪そうですね」「お辛そうですね」と患者の症状を一部先回りして述べることで、信頼関係をいち早く築くこともできる（「不問診」）。

そして「切（接）診」、すなわち脈診や腹診など患者に接触して行う診察である。これも増永のたとえでは「相手に食い込むほどに深くなる」「ただなでするような触り方は失礼」ということである。恋愛でも診察でも、相手のからだに触れるというのは重大なプロセスであり、ただ医療者が患者の身体内部の情報を得てそれで終わり、ではない。医療者が患者の何かを感じ取るの

と同様に、患者も医療者の何かを感じるのである。

望診・聞診・問診で築いた信頼をもとに、切診で医療者と患者は身体的な接触をもつのであるが、これは人と人の「つながりの作法」を示すプロセスであるように筆者には思われる。こうした「四診」を繰り返していると、こちらが想像もできず尋ねもしないようなことを患者の側からポロリと洩らされるということをししばしば経験する。恋愛と同じく how to 式方法論として明示することが難しいのは、潜在意識 subconsciousness に委ねている部分が大きいプロセスだからであろう。一見単純な「作法」を通じ、意識の下にあるもの、意識ではどうにもならないものの存在を示すのが、非常に東洋らしいところである。

東洋医学の新たな「総合」の次元—

②人と大自然をつなぐ

中国宋代（960年～1279年）に広まった東洋医学理論の一つに、五運六気の説（「運氣論」ともよばれる）というものがある。五運とは、五行説に基づく木運・火運・土運・金運・水運であり、六気とは風・寒・暑・湿・燥・火をさす。すなわち、自然界の天文、気象と気候の変化が人体に健康と疾病をもたらすことを研究する学説である⁹。

日本漢方では運氣論に否定的だが、中医学ではいまだ支配的な学説である。例えば、中国広東省で SARS（重症急性呼吸器症候群）が流行した2003年は、干支が癸未であり、天文と暦法の補助変数を用いて運氣論的に年次気候の特徴を分析したところ、湿気が多く寒い年になると考えられた。広東省は中国南部に位置するもともと暖かい地方であるため、例年にない湿気や寒気が襲来すると、体調を崩す人が続出しやすい。そのため、2003年は広東省を中心に感染症の流行が冬季に始まり、湿気や寒気が弱まる夏季までに収束すると予測され、実際にそのとおりになった、という¹⁰。

天文学や暦法で感染症の流行を予想するなどという発想は、近代科学的には全く荒唐無稽で、顧みられることはないが、いわゆるグローバル化の急速な進展とその歪みが顕在化する今日、自然環境や、政治・経済など大きな社会の動きが、人々の健康に及ぼす影響をもう一度考えるのは無駄なことではないだろう。

国際赤十字・赤新月社のレポート¹¹によれば、世界には10億人の飢餓人口がいる一方、15億人もの肥満人口がいる、という。つまり、肥満人口が飢餓人口をはるかに上回っているのであり、全世界の食糧生産がすべての人々を養うに足りない、ということではない。

食糧の偏在こそが問題なのである。もう少し踏み込んだ表現を使うならば、飢餓の人々から食糧を奪い、肥満の人々の口に流し込むようなシステムになっている、という言い方もできるだろう。

このような非道なシステムの背景には、気候変動・食糧価格やエネルギー価格の上昇・農業関連産業の歪み・グローバル市場と投機・地方/国レベルの不公平な交易条件・各地の紛争や難民・急速な都市化の進展と食習慣の変化・土地や水などの資源枯渇・不適切な農業慣行や小規模農家からの搾取・深刻な性差別や身分差別など¹¹⁾、たくさんの深刻な社会問題が複雑に絡み合っている。そして、こうした問題のひとつひとつが生活習慣病や栄養失調だけでなく、PTSDや幼児虐待、自殺から、HIVや鳥インフルエンザなどの新興感染症、自然災害と放射能汚染にいたるまで、人々の健康な生活を脅かす様々な出来事の要因となっているのである。

もちろん、現在の社会と医療を蝕む諸問題が「運氣論」や東洋医学・思想ですべて解決できるものではないが、近代西洋医学は人と社会のつながり、人と大自然のつながりを等閑視しがちであり、だからこそこうした諸問題が解決を与えられず積み残されたのかもしれない。東洋医学との比較によって、現代医療に抜け落ちているものを見直すということが、今後ますます必要になってくるだろう、と筆者は考える。

結 語

近代科学、および現代医療は専門分化を遂げること

により長足の進歩を遂げたが、大きな視野での展望が失われ、「つながり」を見ない傾向を強めている。本稿では東洋医学の中にある「総合診療」的な視点として、病氣と病氣のつながり・心身のつながり・人と人のつながり・人と社会/環境とのつながりを列挙して概説した。東洋医学そして東洋思想の「総合的」視座は、時代のラディカルな批判者としてのポテンシャルを秘めている。

文 献

1. 社団法人日本東洋医学会 学術教育委員会編集：入門漢方医学. 2002; pp7-16, 南江堂 東京.
2. 安井廣迪：医学生のための漢方医学【基礎篇】. 2008; pp20-24, 東洋学術出版社 千葉.
3. 土屋悠子：明代醫生の科擧應試. 次世代人文科学研究 2011; 7: 67-88.
4. 松田邦夫：移精変気について. 漢方の臨床 2005; 52: 361-375.
5. 尾台榕堂(松本一男 訓註)：訓読校註 井観医言. 第二版, 2007; pp116-117, たにぐち書店 東京.
6. 石川 晃：配偶関係別生命表 1995 年. 人口問題研究 1999; 55: 35-60.
7. Parkes CM, Benjamin B, Fitzgerald RG: Broken heart: a statistical study of increased mortality among widowers. British Medical Journal 1969; 1: 740-743.
8. 増永静人：経絡と指圧. 1983; pp244-276, 医道の日本社 神奈川.
9. 山田慶兒：氣の自然像. 2002; pp8-26, 岩波書店 東京.
10. 鄧 鉄涛：【特集/広東省と SARS】誇りある中医学治療の実現—広州で結実する徒弟制度. 中医臨床 2004; 25: 284-291.
11. 国際赤十字・新赤新月社連盟：世界災害報告(要約). 日本語版, 2011; pp4-8, 日本赤十字社 東京.

(受付：2013 年 7 月 31 日)

(受理：2013 年 8 月 19 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. 6 (2012 年 12 月発行) 掲載

Sleep-Disordered Breathing with Nighttime Hypocapnia Relates to Daytime Enhanced Ventilatory Response to Exercise in Patients with Heart Disease

(J Nippon Med Sch 2012; 79: 409-415)

睡眠時呼吸障害合併心疾患患者における夜間就寝中低炭酸ガス血症と運動負荷時換気亢進の関係

福岡長知 林 寛子 菅谷寿理 會田智弘
加藤正利 加藤和代 加藤祐子 高橋 啓
水野杏一

日本医科大学内科学 (循環器内科学)

目的：睡眠時呼吸障害 (SDB) は夜間就寝中の炭酸ガス分圧異常をもたらす。その異常は予後と関連することが報告されている。しかし、SDB に合併する炭酸ガス分圧異常が、同様に予後規定因子となる昼間の換気障害と関連するかどうかは明らかではない。そこで、本研究では夜間就寝中の炭酸ガス分圧と運動負荷時の換気応答との関係を検討した。

方法：対象は心疾患男性患者 18 例 (55 ± 11 歳) で全例に終夜呼吸検査中の経皮的炭酸ガス分圧測定と昼間の心肺運動負荷試験を施行。

結果：1) 対象 18 例中 10 例が閉塞型 SDB、5 例が中枢型 SDB、3 例が SDB なし。夜間就寝中の SDB 関連炭酸ガス分圧低下は昼間の運動負荷時換気応答 (VE/VCO₂ slope) と負相関 ($r = -0.53$) したが、最高酸素摂取量 (Peak VO₂) とは関係なし。

考察：心疾患において SDB は高頻度であり、それに伴う低炭酸ガス血症 (過換気) は運動負荷時換気応答亢進と関連した。以上は、心疾患に合併する SDB の病態が昼間においても影響をおよぼすことを示唆する。

Journal of Nippon Medical School

Vol. 80, No. 2 (2013 年 4 月発行) 掲載

Effects of Reduced Dialysis Fluid Flow in Hemodialysis

(J Nippon Med Sch 2013; 80: 119-130)

血液透析における透析液流量減少による影響

柏木哲也^{1,5} 佐藤和豊² 川上聖子² 清本正善²
榎本美穂³ 鈴木建也⁴ 現影弘一⁴ 中田悠皓⁴
飯野靖彦¹ 片山泰朗¹

¹日本医科大学内科学 (腎臓内科学)

²あだち入谷舎人クリニック

³あやせ駅前腎クリニック

⁴北千住東口腎クリニック

⁵博済堂医学研究所

背景：血液透析 (HD) は、尿毒素および過剰な体液をダイアライザーと透析液を用いて血液から除去する治療である。HD 中の溶質除去効率は、血流量 (Q_B)、透析液流量 (Q_D)、およびダイアライザーの性能の指標である総括物質移動面積係数 (K_oA) の 3 つのパラメータに強く影響される。バランス良い透析効率を得るための流量比 ($Q_B : Q_D$) は一般的に 1 : 2 といわれている。日本では、 Q_B は個々の条件に応じて (200 ~ 250 mL/min) に設定される。しかし Q_D は通常 Q_B に関係なく 500 mL/min 程度に設定されている。

方法： Q_D を 500 から 400 mL/min に減少させた時の透析効率への影響を調べるため、膜面積 1.3 m² のダイアライザーを用い Q_B 150 mL/min とし、1.6 m² のダイアライザーを用い Q_B 200 mL/min とする 2 群に 12 人の患者を分けた。 Q_D 500 mL/min を条件 A とし、 Q_D を 500 mL/min から 400 mL/min へ減じた操作条件を条件 B とした。条件 A と条件 B の操作条件を 2 週間ごとの *cross-over trial* で施行し、溶質除去性能の評価としてクリアランス (CL)、除去率 (RR)、除去量 (RA)、クリアスペース (CS)、クリアスペース率 (CSR) とアルブミン (Alb) 漏出量を算出した。さらに透析効率が条件 B で減少したときに追試験を行った。条件 A と同等の透析効率を得るための Q_B を K_oA の式より算出し、得られた Q_B と Q_D 400 mL/min の操作条件を条件 B' とし、実際に条件 A と同等の透析効率を得られるか各種溶質除去性能について再評価を行った。

結果：条件 B において、150 mL/分の Q_B は、透析効率

に影響を及ぼさなかった。Q_B 200 mL/min では、小分子溶質のわずかなクリアランス (CL) の低下に対し有意差を認めた。条件 B'(Q_B 210 mL/min) が同等以上の透析効率を示し理論値との関連を示した。

結語: HD において、過不足なくバランスのとれた透析効率を得るためには Q_B と Q_D の流量比は 1:2 に維持されるべきであり、その上で Q_D の減量も可能であることが示唆された。バランスのとれた Q_D の設定は、経済的、環境的側面に配慮した一手段になり得るといえる。また災害時などの渇水対策として一律に Q_D の減量が必要な場合において、K_oA の式を用いることは、期待する透析効率を維持するための Q_B を算出する非常に有効な方法である。

Continuous Infusion of Dexmedetomidine Improves Renal Ischemia-reperfusion Injury in Rat Kidney

(J Nippon Med Sch 2013; 80: 131-139)

ラット虚血再灌流障害に対するデクスメドミジン持続投与による腎保護効果

杉田慎二 岡部 格 坂本篤裕

日本医科大学大学院医学研究科疼痛制御麻酔科学

デクスメドミジンは選択的 α_2 アゴニストであり、麻酔科・集中治療領域で鎮静・鎮痛薬として多く使用されている。われわれはラットの腎虚血再灌流モデルを用いて、静脈内持続投与によるデクスメドミジンの腎保護効果を検討した。

ペントバルビタールで麻酔したラットに両側の腎虚血を 45 分生じさせた後、6 時間の再灌流を行った。再灌流中はペントバルビタールもしくはデクスメドミジンを投与した。また、ペントバルビタール投与下で少量のデクスメドミジンを投与した。再灌流 6 時間後に腎臓と血液を採取した。リアルタイム RT-PCR 法を用いて腎臓における炎症関連遺伝子の発現を検討したとともに、血液は BUN、Cr の測定に用いた。

その結果、デクスメドミジンの持続静脈内投与はペントバルビタール投与と比較し、ラットの腎虚血再灌流後の腎機能障害を改善した。リアルタイム RT-PCR 法による腎虚血再灌流 6 時間後の遺伝子発現では、デクスメドミジンは IL-6, ICAM-1, iNOS などの炎症性サイトカインの遺伝子の発現を抑制した。

今回の実験で、デクスメドミジンの静脈内持続投与が同様に腎保護効果を持つことが示された。さらに、ペント

バルビタール麻酔下で、少量のデクスメドミジンの持続投与が腎保護効果を持つことが示された。

Concentration of PDGF-AB, BB and TGF- β 1 as Valuable Human Serum Parameters in Adipose-derived Stem Cell Proliferation

(J Nippon Med Sch 2013; 80: 140-147)

ヒト脂肪組織由来幹細胞の増殖の際にヒト血清内の PDGF-AB, BB, TGF- β 1 の濃度は有用なパラメーター

Fonny Josh^{1,2} 飛田護邦¹ 田中里佳¹ Hakan Orbay³
緒方香澄⁴ 鈴木康二⁴ 百束比古³ 水野博司¹

¹順天堂大学医学部形成外科学講座

²ハサスディン大学外科学講座

³日本医科大学形成外科学

⁴株式会社ジェイ・エム・エス中央研究所

In vitro における脂肪組織由来幹細胞 (ASCs) の増殖と分化に際し、ヒト血清 (HS) は牛胎児血清 (FBS) と同等の効果があることが明らかとなっているが、本研究では HS 中に含まれる内因性増殖因子の濃度からどのような HS が有用であるかについて調べた。JMS 社製ヒト血清採取バッグ (Cellaid®) を用いて健康人から得られた HS (新鮮例 9 例, 4 年間の保存例 7 例) に含まれる PDGF-AB, PDGF-BB, TGF- β 1 の濃度に応じて 3 段階に分類した。その後これらの血清添加下でヒト ASCs の培養を行い、2, 4, 7, 14 日目での濃度レベルと増殖の程度を比較した。その結果、ヒト ASCs の増殖能はそれぞれの増殖因子の濃度と相関関係を示した。また ASCs の効果的な増殖に必要な PDGF-AB, PDGF-BB, TGF- β 1 のカットオフ値はそれぞれ 10 ng/mL, 1.5 ng/mL, 15 ng/mL であった。新鮮血清か保存血清かどうかについてはヒト ASCs の増殖には関係なかった。以上よりヒト ASCs の増殖に際しての HS の有用性は内因性の増殖因子の濃度に依存することが示唆された。

第 81 回日本医科大学医学会総会抄録

平成 25 年 9 月 7 日 (土) 於 日本医科大学橋桜会館

新任教授特別講演 (1)

波動方程式に対する数学的散乱理論

中澤 秀夫

日本医科大学基礎科学数学

1. はじめに

数学的散乱理論とは、古典力学における波動方程式や量子力学における Schrödinger 方程式等、散乱現象に関わる偏微分方程式の解の存在と一意性、解の挙動、更には散乱現象を記述する波動作用素や散乱作用素の存在などを数学の立場から厳密に研究することを目的とする分野である。1930 年頃に Heisenberg や Schrödinger, Dirac などにより量子力学が確立され、1940 年代に加藤敏夫によりクーロン系の自己共役性の証明が初めて数学的に厳密な形で与えられて以来、数学的散乱理論の研究が展開されるようになり、これまでに多くの研究結果がある。以下では筆者の関わった問題について簡単に説明する。

2. 考える問題

N 次元 Euclid 空間の点を表す変数を $x = (x_1, x_2, \dots, x_N)$ と表し、原点からの距離を $r = |x| = \sqrt{\sum_{k=1}^N x_k^2}$ とする。時間変数は $t \in \mathbb{R}$ とする。 $w = w(x, t)$ の満たす方程式として、ポテンシャル項を伴うシュレディンガー方程式 $iw_t + \Delta w - V(x)w = 0$ と摩擦項を伴う波動方程式 $w_{tt} - \Delta w + b(x)w_t = 0$ を考える (添え字 t はそれに関する偏微分を表し、 Δ は各 x_k ($k=1, 2, \dots, N$) に関する 2 回偏微分を k に関して足し合わせたものを表す)。関数 $V(x)$, $b(x)$ はいずれも実数値関数で、空間遠方で $(1+r)^{-1}$ よりも早く減衰しているものとする。これらの定常問題はいずれも Helmholtz 方程式となる：

$$(1) \quad (-\Delta + V(x) - k^2)u(x) = f(x),$$

$$(2) \quad (-\Delta + kb(x) - k^2)u(x) = f(x).$$

ここに k は波の振動数等を表す複素数である。

これらに対して次の不等式は有用である：

$$(3) \quad \|k\|u\|_{(1+r)^{-1-\delta}} \leq C\|f\|_{(1+r)^{1+\delta}} \quad (\delta > 0).$$

ここに C は k には無関係な正定数であり、

$$\|g\|_w = \left(\int_{\mathbb{R}^N} w(x) |g(x)|^2 dx \right)^{1/2}$$

は重み w の付いたノルムを表す。

この不等式から分かることとして、極限吸収原理や波動作用素の存在と完全性、散乱作用素の存在、更には Born 近似の正当化 (逆問題の一意性) などが挙げられる。

全空間あるいは 3 次元以上の外部境界値問題に対しては既存の結果により (1), (2) に対して (3) の成立は示されている。問題は 2 次元外部領域における同様の不等式の成立である。この問題は長らく未解決のままであった。

3. 結果～2 次元外部領域における不等式 (3) の導出

放射条件に関連する Hardy 型の不等式というべきものが $N=2$ の場合にも成り立つことに気づき、それを用いて考察したところ、これまでの懸案をようやく証明することができた (Nakazawa, to appear)。ただ、3 次元以上の場合と異なり、重み関数に関する双対性が破れている。

4. 最近の研究と今後の目標

最近の共同研究により、2 次元外部領域における磁場付き Schrödinger 方程式に対し、(3) を完全な形で証明することができた。しかしこの結果の証明法では 2 次元全空間の場合を扱えず、その解決が今後の目標である。

新任教授特別講演 (2)

白血病の遺伝子変異と分子標的治療

猪口 孝一

日本医科大学大学院医学研究科血液内科学

造血器腫瘍、特に骨髄系腫瘍の最近の遺伝子解析が急速に進んでいる。1845年に英国にて白血病の報告が初めてあってから今年168年目である。遺伝子解析が最も早くそしてより解明されてきた慢性骨髄性白血病 (CML) は1985年に bcr/abl キメラ遺伝子変異が発見され1999年に分子標的薬 imatinib が登場している。同一個体からの2遺伝子DNAサンプルを比較 (Comparative genomic hybridization 法) し遺伝子数の欠失や増幅を解析したり、single-nucleotide polymorphism (SNP) assay 解析を行っても有意な異常を検知できなかった。21世紀に入って次世代シーケンスは全ゲノムシーケンスだけでなく、エクソームシーケンス、RNA シーケンスなどあらゆる解析が可能となりその威力を発揮し始めている。急性骨髄性白血病 (AML) は CML と同様に遺伝子変異は以前より膨大な報告があるが、いまだにその全貌は完全に明らかにはなっていない。しかしその成果は本年画期的な発表があり、AML 遺伝子異常の蓄積数とその基本異常が明らかにされた。この報告によると AML は平均13個の遺伝子異常により発症され、そのうち平均5遺伝子異常は AML で頻繁に異常になっていることが明らかにされた。なかでも23遺伝子変異は有意な遺伝子異常であることも明らかにされた。急性前骨髄性白血病 (APL) は1990年に PML/RAR α キメラ遺伝子変異が解明されたが、一方で1988年に中国よりオールトランス型レチノイン酸 (ATRA) が報告されている経緯がある。骨髄増殖性腫瘍 (MPN) は2005年に JAK2V617F の遺伝子変異が5研究所より相次いで報告された。その後の創薬は大変早く、JAK2 阻害剤 ruxolitinib は本年米国 FDA で承認されており、JAK2 阻害剤 SAR302503 は本邦でも臨床研究が始まっており分子生物学的研究が臨床の場で分子標的薬とし

て開発されるサイクルの速さは驚くばかりである。

AML では WHO2008 年分類で遺伝子変異による分類がさらに進み分子生物学的分類の重要性が増しています。遺伝子変異による予後分類はさらに細分化し NCCN2012 年も細分化し、AML 治療は AML 個々の遺伝子変異数・種類によるオーダーメイド治療に突入している。最近では splicing factor 遺伝子変異も報告され始めている。

APL は ATRA や亜ヒ酸 (ATO) の登場で AML の中では80%の治癒率があり、AML の中では際立って予後良好であることは周知の事実である。しかし、ATRA 併用化学療法ではいまだ数多くの問題点も存在しているのも事実であり、特に ATRA 治療抵抗性・ATO 治療抵抗性の問題は中でも大変重要な課題である。ATRA+ATO+idarubicin 併用寛解導入療法と地固め療法は FLT3 遺伝子変異に影響を受けることなく APL 治療をさらに向上させており今後の大規模臨床研究の追試が待たれる。

CML はチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) の登場後、治療法、予後は一変し CML 治療に革命が起きたのは周知の事実である。しかし、imatinib が継続できない患者が40%程度存在する事実と2nd TKI による今後の治療方針、TKI 長期投与による内服アドヒアランスを含めた弊害、さらに治癒を目指した TKI 中止基準はいまだ不明瞭である事実もある。また、nilotinib や dasatinib の2nd TKI 抵抗性・不耐容性 CML に対する治療はいかに選択すべきであるのか、さらに急性転化期 CML は治療選択をいかにするかの問題も残っている。

CML および AML をはじめとする骨髄性白血病の遺伝子研究と有望な新薬の最近の知見を中心に講演を行った。

新任教授特別講演 (3)

循環器領域における副交感神経系の温故知新

柿沼 由彦

日本医科大学大学院医学研究科生体統御科学

心不全の治療戦略研究の歴史は、主に交感神経系やRASに対する介入を目的とされてきた。一方で副交感神経系への介入研究では、近年その抗心不全効果を狙ってその応用が試みられはじめている。しかし、その理論的根拠は必ずしも明確ではなかった。そこで、われわれは「AChの心筋細胞における多様な直接効果」および「心筋細胞内ACh合成系とその生物学的意義」についての研究を行い今日に至っている。

心筋梗塞後心不全に対する迷走神経刺激による長期予後改善効果のメカニズムを探ることで、まずわれわれはAChの新規生理学的作用として以下のことを明らかにした。

1) AChが心筋細胞M2受容体に結合しPI3K/Akt/HIF-1 α 経路を、非低酸素条件下でも活性化させ、HIF-1 α 蛋白分解抑制を介して蛋白量を増加させ、長期低酸素暴露への心筋細胞レベルでの虚血耐性獲得を惹起する。

2) この経路にはNOが関与し、心筋でのHIF-1 α の主要下流遺伝子VEGF産生亢進により、*in vitro*血管新生を促進させる。

3) AChは、心筋細胞間ギャップ結合構成蛋白Cx43の低酸素による分解を抑制し、そのリン酸化レベルを維持してギャップ結合機能を保持する。

4) 抗アルツハイマー薬ドネペジルは、血管新生促進効果をもち、PAD治療の新たな候補薬となりうる。

以上より、AChには抗不整脈作用・抗アポトーシス作用・細胞生存シグナル活性化作用など循環器系に特異的な作用をもつことが明らかとなった。

5) 一方、副交感神経系終末の心臓への分布様式は交感神経系と比べて特異的であり、その解剖学的特徴をもとに、われわれは心筋細胞内ACh産生系の存在を見出した(a non-neuronal cardiac cholinergic system)。これにより、従来の副交感神経系とは独立して、心筋細胞独自でAChの産生が可能であること、

M2受容体を介した正の調節(positive feedback)を受けるACh-induced ACh synthesisという調節機構を持つこと、この系の生理学的機能としては、ミトコンドリアを介する細胞内エネルギー代謝を恒常的に負に調節し、心筋酸素消費量を過度に亢進させない役割を果たすこと等が明らかになった。

そこでこの機能を*in vivo*で解析するため、この系を心臓で亢進させたモデル、心臓特異的ACh産生亢進マウスを作製した。このマウスは α -MHCをプロモーターとし、心室筋においてのみACh合成酵素ChATを強制発現させたマウスである。このマウス由来の心筋細胞ではHIF-1 α 蛋白発現量が増加し、心筋でのGlut4の蛋白レベルも増加し、その結果心臓内グルコース含量も増加していた。つまり野生型マウスと比較しこのマウスでは糖に依存した代謝系が亢進し、一方ミトコンドリアへの依存度は野生型と比較して相対的に低いことが示唆された。このマウス由来新生児培養心筋細胞では、代謝が野生型よりも抑制されていた。このマウスの心臓の特徴は、血管新生が亢進し野生型と比較してその新生血管の密度が高くなっていた。この血管新生は急性心筋梗塞後においてよりいっそう亢進し、野生型との差異がより著明であった。また、この心臓を摘出しランゲンドルフ還流装置に接続して虚血再灌流実験を行ったところ、還流停止後も野生型と比べより長い時間拍動を持続し、再灌流後はよりすみやかに拍動を再開した。以上より、このマウスでは心筋梗塞後急性および亜急性期において、心不全病態の進行および重症度が軽減された。このことは、代謝調節のみだけでも病態を改善しうる可能性を示唆するものであり、その一手段として細胞内ACh産生系を修飾することは、代謝への直接的積極的介入を可能とし、治療戦略としての可能性を示唆するものである。

新任教授特別講演 (4)

腎臓病理学に魅せられて：腎臓は微小血管から構成されている

清水 章

日本医科大学大学院医学研究科解析人体病理学

はじめに

腎臓は、泌尿器系の臓器の一つで、血液からの老廃物や余分な水分を排出することにより、体液の恒常性の維持に重要な役割を担っている。その作用からも分かるように、腎臓は非常に高度に分化した血管網により構築されている。私は病理学から、腎糸球体疾患や腎間質疾患の進展には腎臓の微小血管障害が関与しており、その障害の制御により、糸球体疾患や腎間質疾患の進展の抑制が可能であることを研究してきた。今回は、今まで行ってきた腎疾患と腎微小血管障害、ならびにその修復機構や修復不全による腎疾患の進展について、また、今後に進めていきたいと考えている研究について触れたいと思う。

腎微小循環障害と糸球体疾患の進展

腎臓の血流は、動脈から糸球体毛細血管とその後に続く傍尿細管毛細血管の2つの毛細血管系を経てから静脈に流出する特異な血管系を構築している。この2つの毛細血管系は直列につながれており、一方の障害は他方の障害に直接関連し、腎糸球体と間質の微小血管が互いに障害をしあいながら腎疾患が進展する。さらに、糸球体毛細血管から腎間質に組織液が流れるメサンギウム流路も存在し、炎症の増幅に関与している。糸球体腎炎では糸球体毛細血管の障害がその遷延や糸球体硬化の進展に関わり、また、傍尿細管毛細血管の障害は尿細管間質病変の進展を介して直接腎機能の障害に関連する。解析人体病理学の腎病理グループは、糸球体毛細血管網の傷害とその再生・修復のバランスが糸球体腎炎の発症・進展や、消退に大きく関わることを報告してきた。また、ラット糸球体腎炎モデルを用いて全身投与したVEGFが傷害糸球体毛細血管の新生・再生を促進し、糸球体腎炎の終息を積極的に導

くことを明らかにし、糸球体疾患の新しい治療法の一つになると注目している。これらは、再生・修復機構の重要な3要素である細胞、足場、増殖因子のうちの増殖因子を用いた再生・修復の誘導である。良好な再生・修復には、細胞や足場も重要である。細胞ではiPS細胞を用いた再生・修復の誘導も今後の課題であり、足場では細胞を支える基底膜の重要性に注目している。今後は、再生医療による、糸球体疾患を含めた炎症性疾患の治療を進めたいと考えている。

疾患活動性の評価や移植領域の病理

臨床に応用が可能な、臨床に生かすことができる研究も進めている。腎生検で得られた組織内の浸潤細胞の質の変化に注目して腎病理から疾患活動性を評価することを試みている。また、米国のMassachusetts General Hospitalへの留学中におこなっていた移植病理や移植免疫の研究も進めている。現在は、ラット肝臓移植とラット腎臓移植の実験モデルを用いて、移植病理ならびに移植免疫を深める研究をおこなっている。

おわりに

炎症性疾患の発症進展過程、創傷治癒機構や抗炎症機構に注目して、臓器を超えた研究を進めている。病理学は、視覚的基盤にたつて、実際に目に見える現象を組み立てて、動きのある病態を明らかにすることが重要である。病理学は、大きく基礎医学としての研究病理学と、臨床医学としての診断病理学を包含しているが、それらを融合した基礎研究や臨床研究をめざしている。病理学に興味のある学生、医師や研究者と一緒に、医学の発展に貢献する楽しい研究を続けていきたいと考えている。

新任教授特別講演 (5)

腎臓における尿毒素排泄機構

鶴岡 秀一

日本医科大学大学院医学研究科腎臓内科学

ヒトは摂取した食物から ATP をはじめとする様々な物質を産生し生体活動を維持するが、その際不要な老廃物も産生してしまう。この老廃物は胆汁により便中へ排泄されるものと、腎臓から尿として排泄されるものに大別される。腎排泄型の老廃物を総称して尿毒素と呼び、腎臓の最も重要な働きはこの尿毒素群を尿の形で過不足なく体外に排泄することにある。腎不全においては体内にこれら尿毒素群が蓄積することで、様々な全身症状を来す。尿は大部分が水なので、尿毒素群は全て水溶性の高いことが共通した特徴である。

かつては、尿毒素というとクレアチニンのように、分子量が小さく糸球体で濾過されて尿へ排泄される水溶性物質が主流と考えられていた。しかしクレアチニン自体には毒性はほとんどない。また糸球体濾過を模倣した現行の血液透析療法を行っていくら血清クレアチニン濃度を下げても、腎不全患者の生命予後は改善されない。そのため現在では、蛋白結合率が高いために生体の糸球体では濾過されず、そのため糸球体濾過を模倣した現行の透析療法では除去できない尿毒素群にこそ、腎不全時にみられる心血管系イベント増大の原因があると考えられるようになってきた。このような尿毒素として、インドキシル硫酸、インドール硫酸などの硫酸抱合体をはじめとして、多くのものが同

定されつつある。

われわれは蛋白結合型尿毒素の代表としてインドキシル硫酸に着目し、尿細管でのインドキシル硫酸を分泌する膜輸送体である有機アニオン輸送体-3型(OAT3)が血管平滑筋細胞膜にも存在すること、さらにインドキシル硫酸が血管平滑筋を直接に増殖させ腎不全患者における動脈硬化の一因となる可能性があることを初めて報告した。さらにヒト OAT3 高発現尿細管培養細胞を血液透析に用いる中空糸(ホロファイバー)表面に単層培養することに成功し、これを血液浄化システムと結合させることで、腎不全動物の流血中からインドキシル硫酸などの蛋白結合型尿毒素群を選択的に効率よく除去できるシステムを開発した。これにより現行の血液透析療法では除去できない尿毒素群をも体内から除去することが可能となった。現在はまだ大動物モデルでの検討までしか行われていないが、今後の新しい血液浄化療法として注目されている。

本講演では古典的な糸球体で濾過される尿毒素群および最近脚光を浴びている尿細管分泌型の蛋白結合型尿毒素群について概説するとともに、われわれの開発した現行の血液透析療法では除去できない尿毒素群をも体内から除去できるシステムの現状と今後について説明する。

新任教授特別講演 (6)

致死性不整脈の遺伝子診断と臨床応用

清水 渉

日本医科大学大学院医学研究科循環器内科学

私の専門は循環器疾患の中でも特に不整脈ですが、臨床・基礎研究を行う動機付けとなったのは、不整脈患者を治療するにあたり、不整脈の病態や発生機序を十分に理解する必要があることを感じたことです。現在までの研究実績は、4つに大別されますが、今後もこれを継続・発展させ、得られた研究成果を日常診療に還元することを最終目標としています。

1. 独自の新しい電気生理学的検査法、カテーテル電極焼灼術を用いた臨床研究

カテーテル電極を用いた単相性活動電位記録法を電気生理学的検査時に臨床応用し、致死性遺伝性不整脈である先天性QT延長症候群(LQTS)患者のQT延長や多形性心室頻拍(TdP)の発生機序を心筋細胞レベルで直接証明し(学位論文)、この仕事により第8回木村栄一賞 最優秀賞(1992年度日本心電学会)を受賞しました。

2. 分子、細胞電気生理学レベルの基礎的研究

1996年から約2年間、米国マソニック医学研究所において、イヌ心室筋を用いた動脈灌流心室筋切片標本という新しい実験モデルを開発し、先天性LQTSモデルでは、各遺伝子型における異常T波の成因、TdPの発生機序、抗不整脈薬の有効性の違いを報告しました。これにより、3つの国際学会において若手研究奨励賞の最優秀賞を受賞しました。また、独自に開発した膜電位感受性色素を用いた高感度光マッピング法を応用し、Brugada症候群における心室細動の発生機序と興奮伝播過程を世界ではじめて可視的に証明し、この内容はNature機関誌の臨床系雑誌であるNature Clinical Practice Cardiovascular Medicineに掲載されました。

3. 分子生物学的手法を用いた遺伝子診断とその臨床応用

1993年から遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断を開始し、先天性LQTS、Brugada症候群患者で、既報原因

遺伝子上の新規変異や、LQTSの原因となる新規の原因遺伝子KCNE3、SNTA1を報告しました。これらの研究成果により、先天性LQTS患者における遺伝子診断は、2008年4月1日付けで保険診療が承認されました。一方、これらの研究成果を日常診療および治療に還元・応用するため、先天性LQTSの遺伝子型特異的な臨床病態や治療に対する反応性の違いを報告しました。また遺伝子型にとどまらず、遺伝子変異部位による重症度の違いを、日本国内、国外の多施設共同研究の形で報告しています。さらに、平成18年から、厚生労働省難治性疾患研究班の主任研究者として、先天性LQTS、Brugada症候群の遺伝情報も含めた日本国内の多施設登録を開始し、遺伝情報と臨床情報の日本人のデータベースを作成中です。国際的にも、米国、欧州、アジアの3大陸の不整脈学会で作成する遺伝性不整脈の診断基準・治療に関するステートメント作成メンバーに選出されています。これら一連の実績に対して、2008年3月の第72回日本循環器学会総会で、第33回日本心臓財団「佐藤賞」を受賞しました。現在は、次世代シーケンサを用いた網羅的全エクソン(Exome)解析、網羅的全ゲノム解析、ゲノムワイド関連解析(GWAS)により、新たな原因遺伝子の同定や各疾患の発症に関与する遺伝的修飾因子の同定を行っています。

4. 疾患特異的iPS細胞を活用した遺伝性不整脈疾患の病態解明と新規治療法の開発

2009年から慶應義塾大学との共同研究として、遺伝子診断のついた先天性LQTSなどの致死性遺伝性不整脈患者の皮膚線維芽細胞や血液細胞よりiPS細胞を樹立し、これを心筋細胞に分化誘導させ、その電気生理学的機能解析を行うことにより、患者ごとのテーラーメイド治療や新規遺伝子の同定を行っています。私が代表研究者をしている厚生労働省難治性疾患研究班は、文部科学省の「疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究」の協力研究班に指定されています。

新任教授特別講演 (7)

日本医科大学総合診療センターの現状と展望

安武 正弘

日本医科大学大学院医学研究科総合医療・健康科学

日本医科大学付属病院総合診療センターは、内科系の総合診療科と外科系の救急診療科の混成チームであり、どの診療科に受診すればよいかわからない患者や1～2次救急患者等を効率よく診療するために、2008年10月に開設され、今年で5年目を迎える。循環器・呼吸器・消化器・血液・老年医学などを専門とする内科系医師7人と、救急医学・整形外科・脳外科などを専門とする外科医師3名の常勤スタッフのほか、神経内科、精神科などの非常駐専門医からなる。2010年からは、研修医のローテーションが必修になり、2013年からは学生実習も始まった。5年目にしてようやく、屋根瓦方式の指導体制の基礎ができたといえる。

受診患者数は、開設当初、1日当たり10人にも満たなかったが、現在では月1,000人を超えることも多く、2012年度は救急車来院1,853人、徒歩来院9,808人を受け入れた。新患と再診の割合は約6対4で、低緊急(2,819人)、非緊急(2,273人)の患者が多かった。救急～準緊急患者も1,452人診療しており、トリアージナースの役割が重要と思われる。疾患別にみると、総患者11,661人中、外傷患者(2,607人)が最も多く、呼吸器(1,747人)、循環器(1,562人)、消化器(1,466人)と続いた。その他、骨格筋疾患、内分泌・代謝、腎臓、神経、耳鼻科疾患がそれぞれ300～350人であるが、悪性腫瘍(179人)の診断が多いのは特筆すべきである。転帰をみると、89%は総合診療センター内で診療が完結し、他院への転院・紹介が8%、入院は3%(399人)であった。当センターでは、「なんでも相談にのる」「待たせない診療」「その日解決型診療」「複数疾患のマネージメント」をモットーとしており、病院

全体の救急車の受け入れ台数の増加にも寄与していると考えられた(2008年:5,279件→2012年:6,791件)。

2013年4月より、総合診療科の大学院分野として、総合医療・健康科学分野がスタートした。よって、総合診療センターは、診療の活性化・効率化に加えて、教育・研究の役割も担うことになった。その背景としては、診療科の完全臓器別化・細分化により、卒前・卒後教育において総合的な医学教育を提供する場が必須になったことが挙げられる。また、多臓器に障害を有する高齢者が急増する中、多様な医療(専門医による診療、在宅医療、認知症対応、緩和ケア、在宅看取り等)に対応できる「総合診療医」の養成が喫緊の課題である。大学病院としても、30年先の高齢化社会の医療にも対応できる、総合力のある医師の育成が求められている。現在、超高齢化社会のヘルスケアを担う総合医育成計画を作成中で、総合診療医の教育プログラムを検討している。

現在の総合診療センターは、日祭日を除く8時～22時の外来診療のみを行っている。2014年8月からは、アクションプラン21の第一期工事が修了し、新病院(本館)がオープンする。それに伴い、総合診療センターでは24時間体制、病棟診療がスタートする。そのためには、各診療科より指導医クラスの医師を出向していただき、さらに専修医または入局5年以内の若い医師を、研修医と同様にローテーションさせるなどの制度が必要になるであろう。さらに、女性医師の復職トレーニング、開業された先生方の診療スキルのアップデートにも対応できるような診療体制を築き、病院全体の診療の活性化、教育、研究に貢献したいと考える。

新任教授特別講演 (8)

乳がんにおけるテーラード医療の実際

武井 寛幸

日本医科大学大学院医学研究科乳腺外科学

乳がんの治療は大別すると局所療法（手術および放射線治療）と全身薬物療法（ホルモン療法剤、化学療法剤、分子標的薬剤）であり、初回治療においても、再発治療においても、上記治療法が組み合わせられて施行される。以下の論述は主に初期治療を念頭においている。

手術は大別すると乳房部分切除術と乳房切除術になり、前者は放射線治療の併用により後者と同等の生存率が得られている¹。乳房切除術に続いて1次的乳房再建術を施行する場合があります、エキスパンダー挿入後にインプラントに入れ替える1次2期的再建術と自家組織としてLatissimus dorsi muscle flapやAbdominal flapsを用いる1次1期的再建術がある。

放射線治療は腋窩リンパ節転移陽性の場合（特に4個以上転移陽性の場合）、胸壁（残存乳房）に加え鎖骨上（+/-内胸）領域の照射が勧められる。

ただし、この局所療法は実地臨床において国ごとに偏りが大きく、例えばフランスと日本を比べると前者で術式によらず放射線治療施行率が高いことが報告されている²。

乳がんは遺伝子解析から複数の類型に分類され、エストロゲンレセプター（ER）、プロゲステロンレセプター（PgR）、Human Epidermal Growth Factor Receptor 2（HER2）、Ki67の免疫組織化学染色により代用分類がなされ、Luminal A-like（ERおよびPgR陽性、Ki67標識率低）、Luminal B-like（ER陽性、Ki67標識率高、HER2陽性または陰性）、HER2 positive（ER陰性、HER2陽性）、Triple negative（ER陰性、PgR陰性、HER2陰性）に分類される³。それぞれの類型に適した全身薬物療法があり、Luminal A-likeにはホルモン療法、Luminal B-likeにはホルモン療法および化学療法（HER2陽性の場合、抗HER2療法を併用）、HER2

positiveには化学療法および抗HER2療法、Triple negativeには化学療法が推奨される³。

これらの推奨治療に患者側因子（年齢、遺伝性、併存症など）が考慮され、実際の治療法が決定される。閉経前後でホルモン療法の内容が異なり、閉経前ではLuteinizing hormone releasing hormone analogueおよびタモキシフェン、閉経後ではアロマターゼ阻害剤が有効である。ただし、閉経後でも骨密度や心機能によりアロマターゼ阻害剤よりタモキシフェンが好ましい場合もある。また、化学療法の生存率改善効果は年齢が高くなるにつれて低下する。一方、遺伝性乳癌では乳房部分切除術後の乳房内再発率が高いという点から乳房切除術が望ましいと考えられ、さらに対側乳癌の発症率も高いことから、欧米では予防的対側乳房切除術が施行される場合がある。この予防的乳房切除術は乳癌発症前に両側乳房に対して施行されることもある。しかし、本邦では一部の施設でのみ倫理委員会の承認のもと保険診療外で施行されるにとどまる。

以上、乳がんの局所療法および全身薬物療法それぞれにおいて様々な方法が存在する。可能な限りエビデンスに基づいたガイドラインを遵守しながら、個々の患者さんに最も適した治療法を選択する、つまりテーラード医療を目指すことが肝要である。この医療の実現には医療者側と患者側の良好なコミュニケーションが重要であることは言うまでもない。

文 献

1. Clarke M, et al.: Lancet 2005; 366: 2087-2106.
2. van Nes JG, et al.: Br J Surg 2010; 97: 671-679.
3. Goldhirsch A, et al.: Ann Oncol 2013 [Epub ahead of print]

引用文献のない記述は主に、NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology, Breast Cancer, Ver 3. 2013および乳癌診療ガイドライン2013年版、日本乳癌学会編に準拠した。

新任教授特別講演 (9)

肺癌外科治療の将来について

臼田 実男

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器外科学

わが国では、肺癌による死亡者数は増加の一途をたどり年間 10 万人を超えると予測されている。そして、超高齢化社会を迎えるために肺癌を抱える患者さんの多くが COPD、心疾患、糖尿病などの併存症を有するようになると考えられる。そのため、肺癌外科治療において呼吸機能を温存した治療戦略、低侵襲、低コストを目指した治療法の開発などが社会的なニーズである。また、大学病院の役目として、オリジナリティーの高い治療方法の開発とその普及活動を行っていく必要があります。そこで、今回、われわれが独自に開発研究を行っている 2 つの研究テーマ、①新しい胸腔鏡手術の開発—レーザー光による腫瘍同定法、②次世代型内視鏡治療法の開発について御紹介いたします。

肺癌検診、特に CT 検診などの普及もあり、末梢肺野に発生する小型肺腺癌が増加していますが、胸腔鏡下に肺を切除する際に腫瘍を触知できず、同定が困難な場合が多い。現在は、そのような触知不能な小型病巣に対しては、術前に経皮的に針などを挿入したりするが、空気塞栓などの合併症が大きな問題になっている。そのため、われわれは、胸腔鏡下に小型病巣を正確に同定し、肺切除を行うという臨床現場のニーズを具現化するために「赤色レーザー光ガイド下による肺切除法 (Red Light-Assisted Lung Resection)」の開発を行ってきた。これは、従来、誘導することが不可能とされた末梢肺に経気管支的に極細径気管支鏡を誘導し、赤色光レーザー光を発し、胸腔内から肺内病巣を同定する方法である。この極細径気管支鏡は、直径 1.0 mm の「複合型光ファイバー (composite-type optical fiberscope : COF)」であり、元来は (独) 日本原子力研究開発機構が核融合炉の配管補修技術として開発したものである。直径 1 mm という極細内視鏡であるが画像伝送とレーザー (光) 照射が同時に可能である。すなわち、末梢気管支の中を胸膜直下まで、観察することが可能であり、同時にヘモグロビンなどに干渉されることのない波長 670 mm の赤色光を発することが

可能である。この方法でブタ肺やヒト肺癌摘出肺などを使用して検討してきた結果、COF により胸膜直下まで末梢気管支を安全に観察することが可能だった。波長 670 mm の赤色レーザー光を使用すると、血液などによる吸収・散乱の影響は軽度で、胸膜面から数センチ離れた領域も正確に位置を同定することが可能だった。胸腔鏡手術におけるレーザー光による手術支援方法として確立するために、末梢病変に対して三次元ナビゲーションシステム下に COF を挿入し、赤色光ガイドに肺切除を施行する臨床試験を計画している。

最近発見され頻度が増加している小型肺腺癌の特徴として、多中心性発生、異時性多発肺癌として発見されることが多い。またその中には、adenocarcinoma in situ (AIS) という非浸潤癌が存在することが明らかになった。また、高齢化により肺気腫、間質性肺炎などの併存疾患のために外科治療が不可能な症例もますます増加すると予測される。そのため、こうした末梢肺野の小型病巣に対して新しい内視鏡治療法の開発を行ってきた。直径 1 mm 径の複合型光ファイバー (COF) を 3 次元ナビゲーション下に病巣まで誘導し、そこで経気管支鏡的な光線力学的治療 (PDT) を施行する新しい方法である。PDT は、腫瘍親和性光感受性物質レザフィリンという薬剤と低出力レーザー光による治療法で、「中心型肺癌」という肺門部の早期癌、進行癌に対しては保険適応された確立された治療法であるが、今までは「末梢型肺癌」に対してはレーザー照射することが不可能だったために治療の対象ではなかった。しかし、COF を使用することで末梢病巣を観察しながら、レーザー照射することが可能になった。

今後、小型末梢小型肺癌に対する新たなインターベンション治療として、複合型光ファイバーによる PDT は大いに期待できるだけでなく、手術などと組み合わせることにより多発肺癌などに対する戦略上大変有用であると考えられる。

—総会抄録—

臨床教授特別講演 (1)

大動脈外科—最近の進歩とこれからの展望—

師田 哲郎

日本医科大学外科学 (心臓血管外科学)

1. 黎明期の心臓血管外科と大動脈外科の擡頭

本邦における心臓・胸部大血管手術症例数は、年間約 60,000 例に達する。これは演者が医師となった頃の 3 倍に相当し、疾病構造の欧米化と本邦の高齢化社会を反映している。心臓外科の歴史は近代医学の中でも新しく、1950 年代になりようやく人工心肺が実用化され、以後急速な発展を遂げた。大動脈外科、特に胸部大動脈の手術は、人工心肺を必要とする点において心臓外科とその発展をともにし、1950 年代に弓部大動脈瘤や急性大動脈解離の手術が開始され、人工血管の開発によりその進歩は加速された。しかし、当初の大動脈外科手術は出血や中枢神経障害の合併症率が極めて高く、普及には長い時間を要することになる。

2. 大動脈外科進歩における Breakthrough

1950 年代にダクロン人工血管が開発され、大動脈疾患の術式は単純結紮やラッピングから人工血管置換へと移行した。同時期になされた人工心肺の実用化は、上行～弓部大動脈手術に必須であった。また手術操作中の心停止を可能とする適切な心筋保護法の進歩も、成績向上に大きく貢献した。1960 年代になり、弓部大動脈手術における脳保護手段として超低体温循環停止法が導入された。これにより脳合併症の危険性は大きく低下したが、脳循環停止には時間的制約があり、また低体温が出血傾向を助長するという短所もあり、満足できる成績には至らなかった。1980 年代後半になると、本邦から選択的脳灌流法の良好な成績が相次いで発表され、現在では脳保護法の世界標準となっている。20 世紀最後の Breakthrough は、大動脈瘤に対する血管内治療、いわゆるステントグラフトの開発である。当初は handmade の材料であったため耐久性などに多くの問題を有していたが、今世紀になり優れたデバイスが開発され、現在では腹部大動脈瘤の約 1/3、胸部大動脈瘤の 15% ほどがステントグラフトで治療されている。

3. 胸部大動脈疾患の外科治療成績

最新の学会調査では、本邦の胸部大動脈手術死亡率は合計で 8%、うち期待的手術に限れば 5% まで低下してきた。演者の前任地における通算 14 年間の期待的手術死亡率は 1.4% であった。ただし、脳梗塞や対麻痺など中枢神経系の合併症や肺炎、腎障害など重篤な合併症も多く、依然として侵襲の高い治療であることには変わらない。

4. 演者こだわりの手術；自己弁温存基部置換術

大動脈弁輪拡張症 兼 大動脈弁閉鎖不全症という、大動脈瘤に弁膜症が複合した病態がある。これに対する golden standard な術式は 1961 年に発表された Bentall 手術で、いまなお標準術式である。しかし、本疾患においては大動脈弁尖の性状が良好であれば置換せずとも弁逆流を制御できることが判明し、自己弁温存基部置換術 (代表的術式を David-V と呼ぶ) が開発された。演者は、本術式の日本導入から 20 年間に渡り、術式の改善と長期予後の研究を行ってきた。現時点では 10 年経過時人工弁置換回避率 >90% の成績である。

5. 大動脈外科—現在の問題点と今後の展望—

現在の大動脈外科における最大の問題点は、胸腹部大動脈瘤である。期待的手術ですら手術死亡率 8%、緊急手術では約 40% と、その成績は極めて不良である。さらに生存症例でも対麻痺の発症率が高く、課題となっている。ステントグラフト導入により死亡率の低下は見込めるが、腹部分枝の血管内再建は技術的にも難しく、開胸開腹手術とステントグラフトとのハイブリッド手術などが試みられている。新しいデバイスの開発と conventional な手術手技の研鑽によって改善することを期待したい。血管内治療は大きな武器ではあるが、狭窄病変や感染瘤への対処は困難であり、治療成績における外科医の力量にかかる比率は決して減少しないと思われる。

臨床教授特別講演 (2)

周産期の炎症からみた早産児の疾患

島 義雄

日本医科大学小児科学

1 緒 言

周産期医療が長足の進歩を遂げ、いまや早産児の予後は単なる短期の生存から遠隔期での障害回避までを射程した論議が必要となっている。これまで、遷延する呼吸障害や姿勢/運動の異常など中長期予後に関する諸問題は出生後経過の影響と見なされてきたが、大部分の早産が子宮内感染を背景とする事実から、既に胎児の時点での炎症性臓器障害がその原因の可能性としての関心を集めた。本研究では産科的背景から新生児疾患までを包括し、炎症という現象を通して早産の全体像の俯瞰を試みた。

2 胎児炎症反応症候群

原因の如何を問わず、過大な侵襲が及んだ際に観察される重篤な全身状態を個体の過剰な炎症応答で説明したのが全身性炎症反応症候群 (SIRS: systemic inflammatory response syndrome) であるが、周産期の領域でも子宮内炎症環境による胎児の多臓器不全を新生児晩期障害の端緒と位置づけた胎児炎症反応症候群 (FIRS: fetal inflammatory response syndrome) という概念が示された。その定義は臍帯血の高サイトカイン状態により与えられ、早産児に特有の遠隔期での呼吸/神経障害である慢性肺疾患 (BPD: bronchopulmonary dysplasia) や脳室周囲白質軟化症 (PVL: periventricular leukomalacia) に限らず、分娩発来機序や前期破水など早産そのものに深く関与することが明らかにされている。

3 臨床的モニタリング

SIRS の臨床では実施が容易で負担の小さい手段で病態を把握する必要があるが、日常ではサイトカイン直接より各種誘導タンパクが検査されている。胎児や早産/低出生体重児の場合、検査材料の採取に伴う制約はさらに大きいので、本研究では自然排尿で得られた検体を用いて $\beta 2$ -microglobulin (B2M) を測定した。これは、主要組織適合抗原の構成分子である B2M が炎

症刺激により血中で過剰発現して再吸収閾値を凌駕すると同時に、尿細管自体の障害が相乗効果となり尿中への排泄が著しく増加することを利用したものである。

4 対象と方法ならびに結果

在胎 32 週未満で先天異常を除いた早産児 255 例に対し、最も代表的な晩期障害 BPD/PVL への罹患の有無により周産期の背景を比較、炎症反応の程度に模した B2M の尿中排泄値 (Cr 補正) を経時的に測定した。結果、BPD/PVL 罹患 72 例は対照より子宮内感染の頻度が高く早産の傾向となり、出生後も呼吸循環適応と栄養確立が遅延、感染症への罹患も高率であった。罹患群の尿中 B2M 値は出生直後から既に高値を示したが 1 週後には急激に低下、直ちに再上昇に転じて以後はそれを維持という特異な変動を観察した。また、BPD/PVL 罹患に対する生後早期 B2M のカットオフ値を求めて多変量解析したところ、同値を超えて B2M が上昇することは子宮内感染とともに有意な罹患予測因子となった。

5 まとめ

FIRS は早産児の晩期障害を子宮内感染から連続した事象として捉えたものだが、本研究でも全身性炎症反応の程度に模した尿中 B2M 値が BPD/PVL 群では出生直後から高値を示し、その罹患予測因子となった事実から、病態の起点がすでに胎児期にあることが示唆された。また、BPD/PVL 群で観察された B2M 値の急変動は、SIRS の経過中に炎症の反作用として出現し、多臓器障害進展の重要な機序となる免疫抑制相の存在を表していたものと思われる。未熟性ゆえに出生後の治療介入が必然である早産児では、本来は生体防衛的である炎症応答が大きく動揺する周産期に複数の要因が異なる時相で作用した結果、特有の病態に発展したものと考えられた。本研究の方法によれば侵襲なく検査が反復できるので、周産期の炎症に関する病態の把握や治療効果判定などにも応用できる可能性がある。

平成 25 年度 奨学賞受賞記念講演 (1)

循環器疾患および生活習慣病予防医学におけるバイオマーカーアプローチ

大塚 俊昭

日本医科大学衛生学・公衆衛生学

循環器疾患はわが国における主要な死亡原因の一つである。さらに、わが国の高齢化および循環器疾患危険因子としての生活習慣病の罹患率が上昇の一途をたどる現状を鑑みたとき、国民の健康保持増進における循環器疾患および生活習慣病の予防はますます重要となってくる。一方、近年のバイオテクノロジーの進歩によって、様々なバイオマーカーの開発・臨床応用が進んでいる。このような背景の中、われわれは、循環器疾患および生活習慣病予防医学におけるバイオマーカー測定の有用性について様々な疫学的検討を行ってきた。

近年、動脈硬化の進展に炎症が関与していることが明らかとなり、欧米からの報告では、C 反応性蛋白 (CRP) が循環器疾患の発症予測因子となる可能性が示されている。そこでわれわれは、某職域定期健康診断受診者を対象に高感度 CRP (hsCRP) を測定し、さらに今後 10 年以内の循環器疾患発症リスク予測指標である Framingham Risk Score (FRS) を算出、hsCRP と FRS との関連性を検討した (Int J Cardiol 2008; 129: 245-250)。その結果、FRS と hsCRP は有意な正の関連性を示し、さらに hsCRP 低値 (≤ 0.1 mg/L) 群と比較し hsCRP 上昇 (≥ 0.6 mg/L) 群における FRS 高値に対するオッズ比の有意な上昇 (3.85, $p < 0.001$) を認めた。以上から、かかる集団における循環器疾患高リスク者識別における hsCRP の有用性が示唆された。

一方で、循環器疾患リスク評価における CRP 測定の限界として、その臓器非特異性があげられる。急性冠症候群の診断に用いられている心筋トロポニン T (TnT) は心筋特異性が極めて高く、さらに近年、高感度 TnT (hsTnT) 測定系が開発された。しかしながら、一般健常集団における hsTnT の測定意義は明らかでなかった。そこでわれわれは、職域健常男性を対象として hsTnT の測定を行い、FRS との関連性を検討した (Am Heart J 2010; 159: 972-978)。その結果、FRS と hsTnT 値は有意な正の関連性を示し、hsTnT 低値 (≤ 0.002 ng/mL) 群と比較し hsTnT 上昇

(≥ 0.005 ng/mL) 群における FRS 高値に対するオッズ比の有意な上昇 (3.98, $p = 0.001$) を認めた。さらに興味深いことに、hsCRP と hsTnT の組み合わせ解析では、hsCRP 低値かつ hsTnT 高値群では FRS 高値に対するオッズ比の有意な上昇を認めたのに対し、hsCRP 高値かつ hsTnT 低値群ではオッズ比の有意な上昇を認めなかった。これらの結果は、hsTnT の追加測定が臓器特異性の低い hsCRP の欠点を補い、一般健常者における循環器疾患リスク層別化および高リスク者識別の正確性をさらに高める可能性を示唆する重要な所見と考えられた。

これらの検討と平行し、われわれは生活習慣病の発症を予測しうるリスクマーカーの検索も行っている。腎機能低下と将来の高血圧発症リスクとの関連を検討するため、われわれは、某健診を受診した正常血圧者を対象に、新たな腎機能マーカーである血清シスタチン C (CysC) を測定し、向こう 4 年間の高血圧発症状況を調査した (Am J Hypertens (in press))。その結果、CysC 高値 (≥ 0.82 mg/L) 群において、将来の高血圧発症に対する有意なハザード比の上昇 (1.89, $p = 0.002$) を示した。このことから、CysC は腎機能マーカーとしてのみならず、将来の高血圧発症リスクマーカーとしても有用である可能性が示唆された。

一方、耐糖能異常発症リスクマーカーの検討も行っている。耐糖能異常は全身性の炎症により進展すると報告もあることから、われわれは正常耐糖能者における耐糖能悪化予測因子としての hsCRP の有用性についても検討した。某人間ドックを受診し、hsCRP 測定と 75 g 糖負荷試験を受け正常耐糖能と診断された健常者について、5 年後の耐糖能悪化の有無を調査した結果、hsCRP 低値 (≤ 0.3 mg/L) 群と比較し hsCRP 高値 (≥ 1.0 mg/L) 群において、将来の耐糖能悪化に対する有意なオッズ比の上昇 (1.96, $p = 0.042$) を認め、hsCRP は耐糖能悪化の予測因子となる可能性が示された (未発表データ)。

平成 25 年度 奨学賞受賞記念講演 (2)

緑内障に対する神経保護因子を用いた遺伝子治療

五十嵐 勉

日本医科大学眼科学

日本医科大学学生化学・分子生物学 (分子遺伝学)

現在網膜への遺伝子導入では、長期間の安定した遺伝子発現、安全性などを考えるとアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターが最も適していると考えられている。AAV ベクターを含め遺伝子治療で盛んに行われている網膜への遺伝子導入は網膜下注射である。眼科領域では初めて AAV ベクターを用いてレーバー先天性黒内障に対してクリニカルトライアルが実施され、成功を収めてきている。(Hauswirth, WW et al. HumGene Ther, 2008; Macquire, AM et al. N Engl J Med, 2008; Bainbridge, JW et al. N Engl J Med, 2008) 網膜下投与は高い遺伝子導入効率が可能であるのに対し、硝子体注射はその導入効率が低く、治療に十分な遺伝子導入効率を得ることができなかった。(Lebherz, C et al. Gene Med 2008) しかしながら、黄斑疾患を含む多くの疾患の場合、網膜下注射は医原性の網膜剥離を作ることから、視力の大幅な低下が生じるため硝子体注射による高い遺伝子導入方法の開発が必要と考えられる。

AAV ベクターはサブタイプとして 1 から 12 まで知られているがタイプによる組織特異性があり、われわれの教室でも筋肉 (Isotani, M et al. Cancer Invest, 2011) や神経系 (Miyake, N et al. Brain Res, 2011) などでのその特異性について研究を行ってきた。また眼内組織への導入効率は細胞種によっても大きく異なる。これまでの報告では、硝子体投与で遺伝子導入可能な AAV ベクターはタイプ 2, 8, 9 である。(Lebherz, C

et al. J Gene Med, 2008) われわれは AAV type8 ベクターによる網膜への高い遺伝子導入効率を報告した。(Igarashi, T et al. Human Gene Ther, 2010) さらに、in vivo imaging system (IVIS) を用いて経時的に遺伝子発現を計測したところ、網膜下投与と同等に硝子体投与において遺伝子導入効率を得られた。1 年間持続する結果を得ており (Igarashi, T et al. Curr Eye Res, 2013), 今後、硝子体投与による網膜内層に起因する疾患群に対する遺伝子治療実験が期待されるところである。

また、近年報告された tyrosine-mutant AAV ベクターは in vivo において高い遺伝子導入効率を示すことが報告されている。(Petr-Silva H et al. Mol Ther. 2009) tyrosine-mutant AAV ベクターの特徴としては外殻にあるチロシン残基をフェニルアラニンに置換した変異型ウイルスベクターである。チロシンをフェニルアラニンに置換することによりユビキチン-プロテアソームシステムによるベクター自体の分解が阻害されるため、野生型に比べ 30 倍遺伝子導入効率が上昇した。このベクターに神経保護因子である CNTF (Ciliary neurotrophic factor) および BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) を発現するウイルスベクターを作製し、緑内障モデルに対し、神経保護を目的とした遺伝子治療実験の検討を進めているところである。

平成 24 年度 優秀論文賞受賞記念講演 (1)

Accelerated and Safe Proliferation of Human Adipose-derived Stem Cells
in Medium Supplemented with Human Serum
(ヒト血清添加培地内でのヒト脂肪組織由来幹細胞の促進的かつ安全な増殖)Fonny Josh¹, 河邊 京子², 飛田 護邦^{1,2}, 田中 里佳¹,
鈴木 康二³, 小野 香澄³, 百束 比古², 水野 博司^{1,2}¹順天堂大学医学部形成外科学講座²日本医科大学形成外科学³株式会社ジェイ・エム・エス中央研究所

はじめに

疾病や外傷によって失った組織、臓器の形態や機能の回復を目的として、幹細胞を用いた再生医療は非常に期待が高まっている。中でも脂肪組織由来幹細胞(以下 ASCs)は自家組織由来、かつ皮下脂肪から採取するためドナーの犠牲が最小限であることから、有力な細胞ソースとして認識されている。これら ASCs をはじめとする幹細胞を体外であらかじめ大量培養するためにはこれまでウシ胎児血清(以下 FBS)添加の培地を用いる必要があり、そのため潜在的な交叉感染のリスクを伴っていた。しかし近年開発されたヒト血清回収バッグを用いることで血小板由来の増殖因子を最大限に血清中に含有させることが可能となった。そこで今回は、ASCs の増殖能および分化能に関し、本方法で作成したヒト血清(以下 HS)添加培地が FBS 添加培地と同様の機能を果たすかどうかについて調べた。

材料および方法

ヒト血清回収バッグを用いて 8 名の健常人より HS を作成し実験に供した。HS および市販の FBS 中に含まれる PDGF-AB, PDGF-BB, TGF-β1 の濃度を ELISA で計測比較した。4 名の患者の手術検体より得られた皮下脂肪より ASCs を酵素処理法によって単離した。培養液は DMEM 基本培地に各血清を 10% 添加し作成、各群において① ASCs の増殖能、②細胞表面マーカーの発現の相違、③脂肪、骨、軟骨分化誘導培地で培養した際の分化能の相違と関連遺伝子(PPAR-γ, RUNX 2, SPOCK 1, SOX 9)発現について、それぞれ細胞増殖曲線、フローサイトメトリー、特殊染色(Oil Red O, von Kossa, Alcian blue)および qRT-PCR で解析した。

結 果

ELISA の結果、3 種類すべての増殖因子は HS において有意に高い値を示した。細胞増殖能においては培養開始後 6 日目以降で有意差をもって HS 群において高い増殖能を示した。細胞表面マーカー(CD31, 34, 45, 73, 90, 105)の発現は両群間に差は認められなかった。脂肪、骨、軟骨分化誘導培地における培養の結果、両群においてそれぞれ Oil Red O, von Kossa, Alcian blue 染色陽性細胞が認められた。qRT-PCR の結果、PPAR-γ, SPOCK 1 に関しては両群間に有意差は認めなかったものの、RUNX 2, SOX 9 に関しては HS 群において有意に発現が増強した。

考 察

現在、ASCs を使った多くの臨床研究が遂行されているが、体外で培養増殖させるためには FBS 添加の培地が使用されているのが現状である。今回の研究で、HS 添加基本培地においても FBS 添加培地と同等かそれ以上に ASCs が増殖することが分かった。また、細胞表面マーカーについては両群でほぼ一致していたことから、細胞の特性は HS 添加培地を用いても変化しないことが分かった。また今回の研究で用いたヒト血清回収バッグであるが、バッグ内にガラスビーズが内包されており、血液回収時に血小板がガラスビーズ上で凝集、崩壊し、内在する増殖因子が血清内に放出されるという原理を有する。本バッグは完全閉鎖式であり、将来の再生医療に大いに利用可能であると思われる。

結 語

以上よりヒト ASCs を培養する際に、細胞の性状を変化させることなく効率的に増殖させうる点でヒト血清は有用であることが示唆された。

平成 24 年度 優秀論文賞受賞記念講演 (2)

Involvement of Tachykinins and NK₁ Receptor in the Joint Inflammation with Collagen Type II-Specific Monoclonal Antibody-Induced Arthritis in Mice

牧野 晃

日本医科大学整形外科

背景 関節リウマチ（以下 RA）は重度な疼痛を伴う持続的な関節炎症を特徴とする慢性全身疾患である。RA は免疫を介した関節の疾患であり、II 型コラーゲンが自己抗原の 1 つと考えられているため、II 型コラーゲンに対する特異的モノクローナル抗体を使った関節炎（CAIA）モデルは、自己免疫性関節炎の病因および治療戦略を研究する上で有用である。

タキニンファミリーであるサブスタンス P（以下 SP）とヘモキニン-1（以下 HK-1）は神経組織だけでなく多くの末梢組織や免疫細胞に発現しており、NK₁ 受容体を活性化させる。

NK₁ 受容体は様々な炎症性疾患の炎症と疼痛過敏に関与していることが報告されているため、今回の研究においてわれわれはマウス CAIA モデルを用いて、関節炎症および痛覚過敏における SP と HK-1 の関与について検討した。

方法 8~10 週齢、マウスに II 型コラーゲンに対するモノクローナル抗体を腹腔内投与し 3 日後に LPS を腹腔内投与した。痛覚検査として、マウス後肢足底に von Frey 繊維を用いて機械的刺激を行い、逃避行動を起こす最小の力を痛覚閾値とした。関節腫脹の評価として関節炎スコアを用いた。5, 7, 14 日目に DRG および脊髄背側部を採取し、SP および HK-1 をそれぞれコードする TAC1, TAC4 遺伝子の mRNA 発現量を定量的 PCR を用いて測定した。

また CAIA に対する NK₁ 受容体拮抗薬の効果を調べるために、CAIA マウスに WIN 51708 を投与した。また効果の比較として、インドメタシンを投与した。

結果 1) CAIA における関節腫脹と痛みの時間経過 CAIA 群では 5 日目より機械的アロディニアが出現し 7 日目にピークを示し、10 日目より改善傾向となった。関節炎スコアも 5 日目より抗体投与群で上昇し、7 日目にピークを示す。10 日目以降はスコアが減少した。2) DRG での TAC1 と TAC4 の mRNA の発現 DRG

では CAIA の最も炎症が強い時期（7 日目）で TAC4 の mRNA が control に比べ有意に減少した。それに比し TAC1 の mRNA は時間経過を通じて変化しなかった。

3) 脊髄背側部での TAC1 と TAC4 の mRNA の発現 脊髄背側部では抗体投与 7 日目で TAC1, TAC4 の mRNA が対照群に比べ優位に減少した。

4) CAIA に対するインドメタシンおよび WIN 51708 の関節腫脹と痛みに対する効果 抗体投与 7 日目でインドメタシン投与群ではアロディニアが改善され関節の腫脹が有意に抑制されることに対して、WIN 投与群ではアロディニアは改善しないが、関節の腫脹は抑制された。

5) インドメタシンおよび WIN 51708 の TAC1, TAC4 の mRNA に対する効果 抗体投与 7 日目の時点で WIN 投与群、インドメタシン投与群での DRG、脊髄背側部での TAC1, TAC4 の発現に有意差を認めなかった。

考察 SP および HK-1 をそれぞれコードする TAC1, TAC4 遺伝子の mRNA 発現量は CAIA の最も炎症が強い時期に DRG と脊髄背側部で減少したため、NK₁ 受容体を介した中枢性過敏化ははっきりしないと考えられた。それに一致して、NK₁ 受容体拮抗薬 WIN の投与によって、同時期の関節腫脹は有意に抑制されたが、痛覚過敏は改善しなかった。また DRG と脊髄背側部における TAC1 および TAC4 の mRNA 発現量も WIN の投与に影響されなかった。結果、CAIA においてタキニンおよび NK₁ 受容体は、侵害伝達的作用よりもむしろ関節の炎症に関して主要な役割を果たすと考えられた。

SP は血管新生と血漿遊出の原因となり、RA の関節内に浸潤する T 細胞、B 細胞、樹状突起細胞などの免疫細胞で発現していることが報告されている。そのことに加え HK-1 もまた免疫細胞で発現し、RA の関節の腫脹に貢献している可能性がある。

—総会抄録—

平成 24 年度 丸山記念研究助成金受賞記念講演

全身型若年性特発性関節炎における
マクロファージ解析による病態解明と新規治療法の検討

山西 愼吾

日本医科大学小児科学

全身型若年性特発性関節炎は関節炎を伴う全身性炎症性疾患で小児に特徴的である。この疾患は小児リウマチ性疾患の中で最も頻度の多い若年性特発性関節炎(JIA)の1病型であり、JIAの約50%を占める。JIAには全身型に対して関節型があるが、関節型と全身型は大きく病態が異なり、そのため治療法も異なる。関節型にはいくつかの病型があるが、成人の関節リウマチに準ずる病型も含まれ自己免疫学的機序が病態と考えられている。これに対して近年、全身型は単球を中心とした自然免疫の異常が原因でおこる全身性炎症性疾患で、自己炎症性疾患として考えられるようになってきた。その病態の詳細はいまだ不明であるが、IL-1, IL-6, IL-18といったサイトカインが病態の形成に非常に重要な役割を果たしていると考えられ、近年新たな治療法としてこれらのサイトカインの作用を阻害する生物学的製剤が登場し、その有効性も認められている。しかし、これらのサイトカインは生体防御システムにおいて重要な役割を果たしており、投与により感染症のリスクが上昇するなどの問題点がある。また、生物学的製剤も病態の本態に対する治療法ではないため、今後はより病態の制御につながる治療法が求められると思われ、新規治療法を開発するうえでは病態を解明することが重要と考えられる。

本研究の目的は全身型JIAの病態解明であり、仮説は、『全身型JIAでは単球/マクロファージに何らかの変異がある』である。

この仮説を検証するために次の3つのアプローチを考えている。(1) FACSを利用した細胞解析、(2) 血清中のサイトカインプロファイリング、(3) DNAア

レイ法を用いた遺伝子発現解析である。これまで全身型JIAで異常な単球/マクロファージの所在を明確に示した報告はないが、全身型JIAでは高率にマクロファージ活性化症候群を併発することから骨髄に異常がある可能性が高く、解析検体はヒトのサンプルで解析が可能な末梢血および骨髄を検討している。(骨髄検査は全身型JIAを診断するうえで血液疾患との鑑別に必須の検査である。)また、対象は全身型JIA(活動期および寛解期)、関節型JIA(骨髄検体はなし)および免疫異常を伴わない症例をコントロールとして考えている。期待される結果としては3つのアプローチそれぞれに関して、全身型JIA(活動期と寛解期を含めて)の特徴的な変化、関節型JIAの特徴的な変化、全身型JIAにおける活動期と寛解期の相違、全身型JIAと関節型JIAの相違、末梢血と骨髄の相違を得ることができるのではないかと考えている。

これまで全身型JIAにおいて単球/マクロファージに焦点をあてた基礎的な検討としては、末梢血を利用した細胞解析、遺伝子発現解析の研究報告で2, 3の報告しかない。上記の検討では解析検体に骨髄も加えているため、末梢血と骨髄を比較できるなど新たな知見が得られることを期待している。また、得られた知見から、病態の解明や新規治療法につなげられるように今後、本研究を発展させて行きたいと思っている。

最後になりましたが、本研究を進めるにあたりご指導いただいている伊藤教授をはじめとした免疫班の諸先生方、実験のサポートをしてくださっている微生物学免疫学教室の高橋教授をはじめ教員の方々に改めて感謝申し上げます。

—総会抄録—

平成 24 年度 同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (1)

心房細動のカテーテルアブレーション治療

林 明聡

日本医科大学内科学 (循環器内科学)

わが国では現在 80 万人以上の心房細動患者がいるとされ、人口の高齢化に伴い近い将来に有病率は 1% を超えると推定されている。心房細動を発症すると強い動悸や息切れを伴い QOL の低下を来すのみならず、左心房内に血栓を生じやすくなることから脳塞栓症の発生率が洞調律の人に比べ約 5 倍に上昇する。

わが国で 1994 年に保険償還となった高周波カテーテルアブレーションはその後 20 年の間に長足の進歩を遂げ、長年の懸案であった心房細動に対しても、多くの症例で根治が可能となった。もともとは心房細動を引き起こす期外収縮の起源となる肺静脈内局所への通電が行われていたが、肺静脈とその周囲の心筋を心房側で広く円周上に隔離する拡大肺静脈隔離法が考案され、現在この方法がスタンダードである心房細動の多くが肺静脈起源の期外収縮を trigger とし、また細動の維持に前庭部とよばれる肺静脈入口部周囲の左房筋が多く利用されるため、この前庭部を肺静脈と一緒に一括して隔離することにより、発作性心房細動のみならず持続性心房細動でも治療効果が期待できる。加えて、当院では左右の肺静脈隔離円の上端と下端を線状焼灼でつなげ、左房後壁も隔離している。さらに持続性心房細動患者では僧帽弁輪峡部に伝導ブロックを作成して僧帽弁輪を旋回する異常興奮をも抑制する。この複雑な焼灼手技を支えているのが最新の三次元マッピングシステム (Ensite NavX, St Jude Medical) である。これは体表の X, Y, Z 軸方向に装着した電極パッチから微小な電流を流して心腔内の各種カテーテル電極の電圧を計測しパッチ間の電圧との比を取ることによって空間的な位置を決定するもので、前もって撮影しておいた CT 画像上にカテーテル位置をリアルタイムに表示することができる。最も大切な焼灼施行部位の正確な記録が保存できることから、現在心房細動のアブレーションにかかせない機器となっている。上記の方法を用い、当院でアブレーションを行い、不整脈再発の有無を携帯心電計で正確に測定した 2013 年 8 月までの連続 199 症例 (手技数 1.2 ± 0.4 回、

経過観察期間 14 ± 9 カ月) において、洞調律維持率は発作性心房細動で 87%、持続性心房細動で 86% と良好であった。

一方、このように多くの焼灼を要するために手技に伴う各種合併症も報告されている。なかでも左房後壁の焼灼による食道への潰瘍形成および食道周囲迷走神経の障害による消化管蠕動運動の低下は 1% から 40% にも発生すると言われ、さらに 0.1% ほどの頻度で食道穿孔という致死的合併症が起こる。これら食道関連合併症の予防のためには、食道内に温度センサーを挿入し、高周波通電中に食道内が規定の温度に達した時は直ちに通電を中止する方法が行われる。この温度設定が低いほど食道関連合併症の発生が低くなるが、一方で左房壁の焼灼不全による術時間の長期化やアブレーション成功率の低下が懸念される。現在われわれは、十分な心内焼灼巣を作成し、かつ上記合併症を予防し安全にアブレーション手技を施行しうる最適な食道内上限温度を決定するための検討を、日本医科大学同窓会医学研究助成金をいただいて施行している。方法を以下に示す。①食道内上限温度を 41°C , 40°C , 39.5°C , 39°C の四群に分けて設定し、同意の得られた患者を各群 25 症例ずつ割り当てる。②アブレーションには Ensite NavX を用い、高周波通電部位を正確に記録する。③焼灼中に食道温が設定温度に達した部位では直ちに通電を中止し、5 mm 離れた次の焼灼部位に移動する。④肺静脈入口部の円周状焼灼後に電氣的隔離ができていない場合、Ensite NavX に記録された食道温上昇部位に再度追加の通電を行う。これにより肺静脈隔離に至った場合には食道温上昇部位での焼灼が不十分であったと判断できる。⑤アブレーション終了後、各温度群において消化管合併症の有無、食道温上昇部位へ再通電を要した症例の割合を調べる。本研究により、食道温度上限を何度に設定すればアブレーションを成功させつつ合併症予防が可能かという、術者と患者にとって大切な問題が解決すると信じている。

平成 24 年度 同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (2)

尿糖排泄閾値を考慮した高齢者における食後血糖指標
1,5-anhydroglucitol と尿酸代謝の関係

大内 基司

日本医科大学内科学 (循環器内科学)

糖尿病のみならず耐糖能異常や境界型の病期においても、食後高血糖が心血管イベントの罹患率や死亡率の独立した危険因子であることが明らかにされている。食後血糖をモニターするのは非常に困難であったが、近年、1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) の出現により身近に測定可能と成りつつある現状である。

1,5-AG は、体内に豊富に存在するポリオールであり、体内含有される 1,5-AG の 90% は食物由来で、一部は肝臓のグリコーゲンに由来する。正常血糖状態では、ほぼ全ての 1,5-AG は腎尿細管から再吸収されるが、高血糖にて尿中に糖が排泄される状態では、腎尿細管での 1,5-AG 再吸収が競合阻害を受け尿中に排泄され、1,5-AG 血中濃度は低下する。通常、尿糖排泄閾値は血糖 160~180 mg/dL とされており、血清 1,5-AG は食前血糖値が正常に近い状態で、食後高血糖変化を鋭敏に反映する臨床指標として用いられている。しかし、非糖尿病例での血清 1,5-AG 値の性差、特に加齢との関係の検討は殆どされておらず、われわれは、非糖尿病患者の血清 1,5-AG 値が男女とも加齢に伴い減少し、非老年者・老年者ともに女性より男性の血清 1,5-AG 値が高値であると性差の存在を報告した。また非糖尿病老年女性群において耐糖能層別比較で血清 1,5-AG 値に差がみられず、食後高血糖評価指標としての感度が低いことを報告し、要因の一部に老年女性で尿糖排泄閾値が高いことが関与していることを考察した。

一方、近年の生活習慣の変化もあり、食後高血糖と同様に高尿酸血症も関心が高まっており、尿酸値は尿管結石だけでなく、腎臓病や高血圧、糖尿病、メタボリックシンドロームとの関連や、心血管病との関連も指摘されている。また閉経後女性は、しばしば高尿酸血症がみられ、エストロゲンホルモンは腎尿細管におけるトランスポーターである urate transporter 1

(URAT1) を再吸収阻害することにより、血清尿酸値を低下させるとされる。尿酸値と糖代謝との関連においては、前糖尿病段階・糖尿病において HbA1c 6~6.9% 程度までは尿酸値は上昇し、それ以降は低下するといった報告がなされ、尿糖の影響による尿酸尿症の結果であろうとされている。さらに 1,5-AG と尿酸の関連は 2 報の英文報告があり、2 型糖尿病 (平均 51.7 歳) において、また 75 g ブドウ糖負荷試験を用いた正常耐糖能群の男性 (平均 58.4 歳) において、いずれも同様に尿酸値と血清 1,5-AG 値の正相関がみられると報告している。しかし現在までに高齢者の報告はなく、また関連機序が明らかにされていない。われわれは、エストロゲンの影響が少ない 60 歳以上の閉経後女性を含む非糖尿病・2 型糖尿病の高齢者の男女において検討し、いずれも多変量解析にて補正後も尿酸値と血清 1,5-AG 値が正相関の関係があることを先日報告した。

1,5-AG と尿酸の再吸収はいずれも腎尿細管で行われ、sodium-dependent glucose transporter (SGLT4) が 1,5-AG の、また URAT1 や URATv1 等が尿酸のトランスポーターとされている。今後は 1,5-AG 値・尿酸の関連性について、尿糖排泄閾値・性ホルモンを考慮し、尿細管障害指標を絡めて検討していきたい。個々の尿糖排泄閾値を特定するのは非常に難しい点ではあるが、非糖尿病患者において 75 g ブドウ糖負荷試験を用い各時間血糖値・尿糖定量値を測定、糖尿病患者においては持続皮下血糖測定システムを用い尿糖排泄閾値についても検討していきたい。

現在、尿糖排泄促進薬である SGLT2 阻害薬が承認申請中であり、作用機序の異なる新薬になると予想され、尿糖排泄閾値の検討も臨床上重要になってくると思われる。

—総会抄録—

海外留学者講演

経皮的動脈弁置換術に関する報告—フランス臨床留学を終えて—

日本医科大学内科学（循環器内科学） 山本真功
研究施設：Department of interventional cardiology, Henri Mondor University Hospital, Créteil, France
指導者：Emmanuel Teiger
Jean-Luc Dubois-Randé

高齢化社会とともに急増する大動脈弁狭窄症（Aortic stenosis：AS）の治療は、循環器領域における重要な問題です。高齢者 AS 患者のなかには、本来ならば心臓外科手術が必要であるものの、周術期・術後合併症のリスクなどから手術回避となる症例が多く存在します。近年、高齢者ハイリスク患者に対して、カテーテルにより治療する経皮的動脈弁置換術（Transcatheter aortic valve implantation：TAVI）の優れた治療成績が報告され、先駆的治療として世界中で注目されています。欧米ではすでに、重要な治療選択肢として診療導入され、本邦でも 2013 年 10 月より保険適応されることが決定しました。

今回私が留学したフランスパリ 12 大学付属病院である Henri Mondor Hospital は症例数の多いフランス国内においても豊富な症例数を経験しており、臨床研修、研究ともに十分に経験することができました。アンリーモンドール病院では、2007 年 12 月から 2011 年 12 月までの期間に 182 例に対して TAVI を施行しており、アプローチ方法としては、大腿動脈を使用することが最も多く、18 Fr のシースを、ガイドワイヤーを使用して血管内に挿入、シースとガイドカテーテルを利用して、ガイドワイヤーを大腿動脈から大動脈弁を越えて心臓の左室心筋内まで逆行性に誘導します。体外から大動脈弁までのルートがガイドワイヤーによって確保され、生体弁がマウントされたステントを本来の大動脈弁の位置に合わせるかたちで留置することで治療は終了します。治療終了後は 18 Fr のシースを抜去する必要があります。血管縫合デバイスを使用して止血が完了されます。治療自体はスムーズに施行されると 1 時間前後で終了して、非常に低侵襲な治療です。初期成功率は 94.5%、30 日死亡率は 7.4%、重篤なアクセス部位を含めた血管合併症は 7.7%、その他合併症を含め、報告されているものと同等の成績でした。注目すべきは 30 日死亡率に関して、治療導入初期の手技習熟度が十分でない前半と、治療導入後半の 2 群にわけて検討すると、9.9% から 4.4% に改善されています。年々患者選択に際して低リスクの症例が選択されている傾向があるため単純な比較はできないのですが、TAVI を安全に施行するには、施設としての経験数の増加、手技成熟化が重要と考えられます。

実際に、TAVI 治療の手技を研修するとともに、自施設および多施設臨床データを使用して研究発表も行ってきました。TAVI 治療は高齢者に施行されることが多く、90 歳

代の年齢層にも治療されますが、同年代の成績、安全性に関しての報告はありませんでした。自施設で行った 90 歳以上の症例と 90 歳未満の症例に分けて TAVI の成績を比較検討したところ、血管合併症は 90 歳以上の群で多く発生していましたが、手技成功率、30 日～180 日死亡率には有意差を認めませんでした（Am J Cardiol 2012; 110: 1156-1163）。同様にフランス 33 施設すべてのデータを扱った France-2 レジストリーのサブ解析を行い、80 歳以上の症例を対象に、80～84 歳、85～89 歳、90 歳以上の 3 群に分けて比較検討もしましたが、3 群間で手技成功率、30 日死亡率などに有意差を認めませんでした（Ann Thorac Surg in press）。これらの研究で、カテーテルベースの低侵襲な治療が 85 歳から 90 歳以上という超高齢者にも適応される可能性を示すことができました。また、当院では大腿動脈アプローチを多く採用していることもあり、手技の最中に鎮静を行い局所麻酔で管理するという特徴があり、TAVI 治療と麻酔管理に関して検討として鎮静下局所麻酔の可能性に関しても報告しました（Am J Cardiol 2013; 111: 94-99）。さらに、術前の腎機能障害の程度が予後に与える影響（J Am Coll Cardiol 2013; 62: 869-877）、術中造影剤使用に伴う術後腎障害との関連（JACC Cardiovasc Interv 2013; 6: 479-486）、肥満傾向のグループは予後が逆に良好であるという obesity paradox という概念が TAVI コホートにも当てはまるという可能性（Am J Cardiol in press）、などに関しても文献として報告することができました。

TAVI という新しい治療を学ぶ機会を頂き、御協力頂いた恩師、仲間らに心より感謝しながら、留学を通じて得た自分の経験を活かすべく、日本の医療に微力ながら貢献していきたいと考えます。

スタンフォード大学脳神経外科の留学報告

日本医科大学内科学（神経内科学） 西山康裕
研究施設：Department of Neurosurgery, Stanford University, USA
指導者：Gary K Steinberg
Tonya Bliss

私は 2010 年 4 月から 3 年間、米国カリフォルニア州にあります Stanford 大学脳神経外科の Steinberg lab に所属し、脳梗塞後の免疫担当細胞の経時的変化とその特徴について研究をさせて頂く機会を得ました。突然の脳血流の減少を原因とする脳梗塞、およびその合併症は世界的に死亡の主な原因であり、重篤な機能障害を残します。脳梗塞による脳の障害は強い炎症反応を引き起こし、免疫担当細胞が傷害部位の周囲に血流を介して侵入していきます。これらの細胞は急性期には貪食作用や proinflammatory mediator の放出を行い、その後創傷治癒過程に入ると言われています。動物モデルを用いた過去の実験的報告では急性期に

Ly6C high を発現する単球が血液から傷害部位に集まり、マクロファージに変わっていく。その過程でマクロファージが M1 type, すなわち proinflammatory reaction として働き、その後 M2 type, すなわち immunomodulation や healing response に switch すると言われてきました。しかしながら、脳内でのこうした経時的な変化を追跡した報告はほとんど認められず、その後に脳内で起こる現象についても未知でありました。このためわれわれは、マウス中大脳動脈一過性脳虚血モデルを用いて、梗塞周囲への免疫担当細胞の経時的変化を調べました。仮説通り、脳梗塞1日後では脳内に Ly6C high monocyte が侵入し、その後3日目で Ly6C high macrophage, 5日目に Ly6C low macrophage が主要な population となり、これらは骨髄の移入実験を行い、血流を介して脳内に侵入した Ly6C high monocyte が経時的にマクロファージに変化していくことを証明しました。次にわれわれは Ly6C high と low の macrophage から分泌されるサイトカインパターンが異なるかどうか、異なるのであれば M1/M2 に分類可能であるかを検討しました。FACS Falstaff を用いて cell sorting を行い、RNA を抽出し、さらに real-time PCR にてサイトカイン、ケモカインパターンを調べたところ、Ly6C high および low macrophage から異なるサイトカインのパターンを得ました。すなわち、これまで実験的に報告されてきた炎症過程における M1 から M2 へ switch は脳内においては異なるパターンの switch を起こしている可能性が示唆されたこととなります。さらにわれわれは、血液中の単球を clodronate liposome を尾静脈から投与することで脳梗塞後の単球を除去することに成功し、この手法を用いて特定の macrophage が梗塞体積および運動機能の回復に影響を与えることを証明しました。要約すると、脳梗塞後血液中の単球が脳傷害部位に集積し、マクロファージに変化して行くことを直接的に証明し、その変化の過程において、異なったサブセットを持つマクロファージが異なるサイトカインパターンを示していること、さらに脳梗塞後に集積していく血中の単球を効果的に除去することで、梗塞体積や運動機能に影響を与えることを見いだしました。

以上、この度、海外留学という貴重な経験をさせて頂いた日本医科大学ならびに神経内科学教室に深く感謝し、御礼を申し上げます。

イギリスにおける気道管理の教育方法および臨床実践

日本医科大学麻酔科学 西川晃司

研究施設: Department of Anaesthesia, Aintree University Hospital, Liverpool, UK

指導者: Peter Charters

私は2012年8月からの半年間で Clinical observer として、イギリスのリヴァプールにある Aintree University Hospital 麻酔科の Peter Charters 教授の下で、気道管理の教育方法と臨床実践について勉強してきた。

Charters 教授は世界的有名な気道管理の専門家であり、気管挿管時の Sniffing position を定量的に計測し（頭部後

屈 15° と頸部前屈 35°）、その有効性を証明した。今日の気道管理の教科書には Sniffing position のスタンダードとして採用された。また、挿管困難症の解剖学的発生機序については、Peardrop 現象を発見し、新しい喉頭鏡の開発に科学的な根拠を示した。

近年、Charters 教授は気道管理の教育方法に力を注ぎ、自ら気道管理の講習会—ADAM コース (Aintree Difficult Airway Management Course) を主宰し、毎年数十人の研修医と若手麻酔科医師が受講する人気講習会である。ADAM コースは、イギリスの Difficult Airway Society (DAS) 公認の講習会で、独自の問題指向型方法 (ADAM method) で困難気道に関わる諸要因を総合的かつ簡潔に分析し、的確な対処法と器具の選択・使用を習得させる主旨である。本コースは、毎年3~4回開催される1日の有料講習会で、4~5人が1グループで、講義とワークショップを交互に行う。講義の主な内容は ADAM method と最近のトピックスの紹介である。ワークショップは、① Direct laryngoscope, ② Indirect laryngoscope (Video-laryngoscope), ③ Bonfils fiberscope & Bronchofiberscope と ④ Front-neck technique (Mini-tracheotomy), 4つのセッションに分けられ、受講者はそれぞれのセッションでマネキンを用いて、納得がいくまで練習することができる。また、インターネット (<http://adam.liv.ac.uk>, 会員限定) を利用して気道管理についての様々な知識や情報を得られる。

Aintree University Hospital では、頭頸部外科を担当する麻酔科医師が高度な技術と豊富な経験を持つ気道管理の専門家チームによって構成され、年間1,000例以上の困難気道症例を安全に対処している。Aintree Catheter の使用方法をはじめ、様々な困難気道に対する有効な器具と対処法を紹介したい。

Aintree Catheter は気管支ファイバーでの気管挿管、および気管チューブの交換をより安全で確実に行うために開発された換気機能付き気管チューブ誘導用カテーテルである。その長さは56 cm、内径が4.7 mmで、外径4.2 mm以下の気管支ファイバーと内径7 mm以上の気管チューブと併用することができる。また、着脱式のアダプタを使用し、必要に応じて、カテーテル挿入中も酸素供給ができる。近年、Aintree Catheter はラリンジアルマスクと併用して、脊髄損傷患者の気道確保と気管挿管がより安全に行える。

イギリスでは、肥満人口の増加が大きな社会問題になっている。Aintree University Hospital での肥満症 (BMI 40以上) に対する減量手術 (Bariatric surgery) は、昨年約300例の内視鏡下スリープ・バイパス術を行った。肥満患者の周術期の気道・麻酔管理が安全かつ確実に行われるために、高度な技術と細心な注意は必要不可欠とされる。

近年、Video-laryngoscope の迅速な普及によって、気道管理の安全性は格段に向上された。しかし、多種多様な Video-laryngoscope の性能および他のデバイスとの併用方法については、より客観的な評価が必要である。マネキンにて挿管困難症をシミュレートし、Storz 社製の D-Blade の性能および他のデバイスとの相性を検証した。D-Blade と

ブジーの併用は、挿管困難症での気管挿管成功率を向上させることが示唆された。

気道管理方法の習得は、麻酔科での臨床研修の重要な一環である。今後、イギリスで勉強してきたことを参考に、研修医と若手麻酔科医師の気道管理の教育には活用したい。

米国国立衛生研究所 (NIH) での留学報告

日本医科大学外科学 (消化器外科学) 赤城一郎

研究施設: Laboratory of Human Carcinogenesis (LHC),

National Cancer Institute (NCI), NIH, USA

指導者: Curtis C. Harris

私は2010年から2011年の間、アメリカ合衆国メリーランド州にある国立衛生研究所 (National Institutes of Health; NIH) のCurtis C. Harrisラボ (通称 Laboratory of Human Carcinogenesis; LHC) に留学する機会に恵まれました。渡米当初は、環境の変化によるストレスもあってか、マイナートラブルが相次いでしまい、今思えば前途多難なアメリカ生活を象徴していたように感じられます。そしてアメリカにいながら感じた東日本大震災、福島原発事故の衝撃は今でも忘れることはできません。LHCは、NIHの中でも総勢50人くらいのも国籍の大所帯で、本学との関係が非常に密接で本学出身の素晴らしい先輩方が多数留学し成果を挙げています。LHCは、①癌と疫学・バイオマーカー、②p53と発癌との関係、③Non-coding RNAと癌との関係、を扱っています。私は主に癌とバイオマーカーに関する研究に従事してまいりました。

バイオマーカーという言葉は、1998年にNIHで「通常の生物学的過程、病理学的過程、もしくは治療の介入に対する薬理的応答の指標として、客観的に測定され評価される特性」と正式に定義されました。過去に多くの種類のバイオマーカーが報告されていますが、臨床の現場で実際に使用されているものはほんのひと握りにすぎません。それはあるひとつの集団でしか機能しないバイオマーカーがほとんどで、多人種、多民族でも普遍的に機能するものが少ないことが理由だと考えられます。われわれの研究グループでは、ある特定の集団だけでなく普遍的に機能するstage I肺癌のバイオマーカーを構築することを目的としました。

最初にマイクロアレイによる日本人のstage I肺癌患者 (n=148) の遺伝子解析結果と過去の文献を参照してDNMT1 (DNA methyltransferase-1), Breast and ovarian cancer susceptibility gene 1 (BRCA1), Hypoxia-inducible factor-1 α (HIF1A), Carbonic anhydrase IX (CA9), Chaperonin-containing TCP1 subunit 3 (CCT3), Deleted in liver cancer 1 (DLC1), Exportin-1 (XPO1) の7つの遺伝子を選びました。次に日本人の肺癌患者 (n=199) から抽出されたRNAサンプルを用いてqRT-PCR法を行い、これらの遺伝子発現の低い群と高い群に分けて生存曲線を比較して統計学的有意差がある遺伝子を選びました。同様の実験をアメリカ/ノルウェー人の肺癌患者 (n=117) でも行い、最終的にBRCA1, CA9, DLC1, XPO1の4つの

遺伝子を選び、多変量解析に基づいてそれぞれの遺伝子発現に重み (係数) をつけて数式化 (4-gene signature) しました。この数式に基づいて上述の2つの集団 (コホート) と新たに加えた3つのコホートにおいてlow risk, medium risk, high riskの3群に分けて生存曲線解析をおこなったところ、すべてのコホートで4-gene signatureは機能することが証明されました。さらに癌と関連の深いnon-coding RNAのひとつであるmiR-21の発現と4-gene signatureを組み合わせた結果、どちらか単独よりも両方組み合わせることで、より肺癌患者の予後を予測することができることが明らかになりました。以上の研究成果をCancer Research誌 (2013; 7313: 3821-3832.) に報告することができました。

このたび貴重な留学の機会を与えてくださった日本医科大学消化器外科 内田英二主任教授、宮下正夫教授、国立がんセンター発癌研究部門 牛島俊和先生には心より感謝申し上げます。

留学報告 肩関節安定性に対する上方肩関節包の役割—屍体肩を用いた研究

日本医科大学整形外科 石原陽子

研究施設: Orthopaedic Biomechanics Laboratory, VA

Long Beach Healthcare System, USA

Department of Orthopaedic Surgery, Sainte-Marguerite Hospital, France

指導者: Thay Q Lee

Jean Noel Argenson

2012年1月より約7カ月間、米国カリフォルニア州 University of California Irvine のDepartment of Orthopaedic Surgeryへ留学し、同州ロングビーチにありますVeterans Affairs Long Beach Healthcare Systemの整形外科生体力学研究室で研究を行ってまいりました。当研究室はThay Q Lee教授ご指導のもと、主に新鮮凍結屍体を用いて生体力学や運動解析の研究を行っています。研究員は常勤エンジニアのMichelleと複数の整形外科医や医学生、数名の外国人医師で構成されています。今回、上方肩関節包の研究に関して帰国前に研究を終えることができましたので報告いたします。

腱板完全断裂や腱板関節包側部分断裂は棘上筋・棘下筋の断裂を伴いますが、同時に棘上筋の下層にある上方肩関節包も損傷しています。この上方肩関節包の働きは解明されていないため、その治療の必要性もはっきりしません。そのため、新鮮凍結屍体の肩関節を用いて上方肩関節包を順次切開、そして切除して肩関節の動揺性や可動域、肩峰下の圧力を調査いたしました。結果は上方肩関節包を切開することにより肩関節前下方への動揺性が増加し、外旋可動域も軽度ではありますが増加することが分かりました。投球障害の1つである腱板関節包側部分断裂では、上方肩関節包も部分断裂しているため、結果と同様に肩関節前下方動揺性や外旋可動域の増加が起こっている可能性があり、上方肩関節包を修復すべきか治療を詳細に検討する必

要があると考えております。また上方肩関節包を切除することにより、肩関節の動揺性は大きく増加し、肩峰下接触圧の増加も認めました。上方肩関節包の欠損を伴う腱板完全断裂は、肩関節動揺性も大きく増加している可能性があるため、続発性変形性肩関節症を防ぐためにも修復術などの治療が有用と考えております。この研究は2013年1月に米国テキサス州サンアントニオで開催されました2013 Orthopedic Research Society Annual Meetingで発表をいたしました。また、第40回日本肩関節学会で発表を行う予定です。

米国留学後はフランス、マルセイユのSainte Marguerite病院の整形外科でJean Noel Argenson教授ご指導のもと人工関節手術の臨床研修を3カ月間行った後に帰国いたしました。今回の留学・学会発表の機会を与えてくださった高井信朗教授、伊藤博元名誉教授、私の留守中をサポートしてくださった医局員の皆様に厚くお礼申し上げます。また、研究を指導・サポートしてくださった研究室のすべての皆様に心より感謝しております。

展示発表

P-1) 腋窩再建における術式選択の考察

付 属 病 院 松本典子・小川 令・百束比古
形成外科・美容外科

目的：腋窩は可動部位であり、特に瘢痕拘縮の再建には植皮を用いるよりも皮弁を用いた方が良好な結果を得られることをわれわれは報告してきた。今回、2011 年以降に各種局所皮弁で腋窩の再建を行い、6 カ月以上経過観察を行った腋窩再建の症例を中心に、その術式選択の標準化について考察した。

対象および方法：肩甲回旋動脈プロペラ皮弁、皮下茎プロペラ皮弁、横転皮弁、正方弁法の各術式を用いて腋窩を再建した。

結果：皮弁は完全に生着し、皮弁周囲に一時的に生じた肥厚性瘢痕も軽度であり、全例において術後皮弁が経時的に伸展し、腋窩の関節可動域が著明に改善した。皮弁のドナーの犠牲は認めず、整容的にも良好な結果を得た。

考察：前腋窩線や後腋窩線の線状拘縮に対しては、Z 形成術よりも伸展率の高い正方弁法が優れていた。前腋窩線と後腋窩線の中央に正常皮膚がある場合は、皮下茎のプロペラ皮弁で再建が可能であった。また巨大な欠損がある場合は、肩甲回旋動脈プロペラ皮弁、小さいが縫縮は困難な面積のある瘢痕に対しては横転皮弁で、拘縮部位を取り替える方法が優れていた。腋窩は関節可動域の高い関節であり、機能維持のためにも治療効果を最大限に活かせる治療方法を選択するべきである。

P-2) アルデヒド処理ラット血管を用いた微小血管吻合のトレーニング

東京労災病院形成外科 高見佳宏・大澤幸代・中馬久美子
千葉大学医学部形成外科 石井啓子
付 属 病 院 百束比古
形成外科・美容外科

目的：微小血管吻合は形成外科の重要な基本手技である。その技術を習得するための練習法としてはラットの血管を用いた吻合練習が gold standard である。しかしこの練習法は動物実験施設を有しない病院で研修する場合には実施困難である。その代替方法として人工血管を用いた吻合練習が行われることが多いが、人工血管は生体の血管とは質感が異なり、血管の剝離や外膜の切除操作などは経験できない。われわれは人工血管のこうした欠点を補う練習用血管を、ラットの大動脈を加工して開発した。

対象および方法：Fischer rat (12 週齢, ♂) を麻酔薬により安楽死させた後、胸腹部大動脈を採取した。大動脈は Phosphate buffered saline にて洗浄後、グルタールアルデヒド溶液にインキュベートし消毒・固定した。固定後トリプシン処理にて組織硬度を軽減したものを練習用血管とした。練習用血管は使用時まで冷蔵保存した。3 人の形成外科医によって練習用血管を手術用顕微鏡下に切断し、10—

0 ナイロン糸にて再吻合（端々吻合）した。

結果：練習用血管の針刺入と縫合の感触は実際の血管に近いと感じられ、血管剝離や外膜切除などの基本手技も実施できた。

考察と結論：開発した練習用血管は、実際の血管の性情を残しつつ感染のリスクがきわめて低く、かつ長期保存が可能であり、動物を用いた血管吻合トレーニングの代用として有用であると考えられた。

P-3) リンパ浮腫に対する術前後の 2phase Dynamic Lymphoscintigraphy の有用性

付 属 病 院 飯村剛史・小川 令・百束比古
形成外科・美容外科
付属病院放射線科 福嶋善光・汲田伸一郎

目的：リンパ浮腫患者に対する術前・術後検査として、蛍光赤外線リンパ管造影検査や Lymphoscintigraphy が行われてきた。前者は視認性が高いが観察可能深度に限界がある。後者は深部評価がある程度可能であるが、画像が 2 次元的で解剖学的情報が少ない。今回リンパ浮腫患者のリンパ動態を経時的に把握するために、2phase Dynamic Lymphoscintigraphy を行った。また、リンパ動態を解剖学的にも明瞭にするために、SPECT-CT 撮影も行った。

対象および方法：リンパ浮腫が疑われた患者、およびリンパ管静脈吻合術後患者を対象とした。

^{99m}Tc-phytate (フチン酸) を 185 MBq (1 mL) ずつ、両側第 1 趾間に皮下注射し、12 分後（早期）および 90 分後（晚期）に Planar 画像を撮影した。早期の Planar 画像で患肢のリンパ管に集積が確認された場合は、その段階で SPECT-CT 検査を行い、早期で集積が乏しい場合は晚期に SPECT-CT 検査を行った。

結果：術前の撮影では、健側では早期像で鼠径リンパ節に集積がみられたが、患側では集積が乏しくリンパ管途絶部位が推定できた。晚期像では患側でも鼠径リンパ節まで集積がみられる症例が多かった。経時的なリンパ動態を把握することができ、リンパ鬱滞の部位や程度も確認できた。術後の撮影では、末梢のリンパ管から吻合した静脈へのトレーサ流入が確認でき、吻合部の術後開存の確認できた。また、リンパ鬱滞の残存している部位の確認もできた。

考察・結果：フチン酸投与後、早期・晚期の 2 時相の撮影を評価することにより、経時的なリンパ動態の把握が可能であった。SPECT-CT 検査も行うことで、リンパ動態の解剖学的評価が可能となる。手術適応判断、手術部位決定および治療効果判定評価に有用な検査であると考えられる。

P-4) 難治性リンパ漏に対するミノサイクリン局注療法の経験

付 属 病 院 芹澤直隆・大木更一郎・野本俊一
形成外科・美容外科 奈良慎平・百束 比古

目的: 術後リンパ漏はリンパ節切除などでしばしば見られる合併症であるが効果的な治療法が少ないため、難治例では治療に難渋する場合がある。われわれは局所圧迫およびbFGFの保存的療法で軽快をみない症例を対象としてミノサイクリンの局所注入療法を施行し、良好な結果を得た。ミノサイクリン局所注入療法は癒着を目的として他科領域でも多く用いられており、重大な副作用の報告もみられていない。今回の経験より術後鼠径リンパ漏難治例に対し良好な結果を得られたため、治療結果について症例を供覧する。

対象および方法: 症例: 71歳女性。他院にて両側下肢動脈閉塞に対しFogarty catheter施行され右鼠径にリンパ漏発症。術後17日間保存的治療を施行するも改善を認めなかった。

方法: 創内にコメガーゼを留置し、ミノサイクリン100 mgを生理食塩水10 mLを溶解したものを創内に注入した。これを1日1回、10日間行った。

結果: 開始後3日目で肉芽の上昇を認め、5日目より滲出液の減少を認めた。10日目で局注療法を終了しbFGF、ゲンタマイシン硫酸塩軟膏、アルプロスタジルアルファデクス軟膏にて加療継続した。20日目には過剰肉芽を認めベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩軟膏を開始。35日目には上皮化、閉創した。

考察: ミノサイクリン局注療法は難治性のリンパ漏に対し、奏功した。また、著明な肉芽の上昇を認めており、軟部組織の創傷治癒においても有効であることが示唆された。皮膚難治性潰瘍に対するミノサイクリン局注療法の報告はわれわれが渉猟するなかで認められていない。現在、保険適応はないが今後の難治性潰瘍の治療の選択肢の一つとして考慮される。

P-5) 手術および術後放射線治療が奏功したデュブイトラン拘縮の1例

付 属 病 院 三羽英之・小川 令・小野真平
形成外科・美容外科 宮下次廣・百束比古

目的: デュブイトラン拘縮に対しcordの切除手術および術後放射線治療を行い良好な結果を得た症例を経験したため報告する。

対象および方法: Meyerdingの分類におけるGrade1のデュブイトラン拘縮を呈していた67歳男性症例に対し、cordの切除手術および術後放射線治療を試みた。

結果: 再発なく機能的・整容的に良好な結果を得た。

考察: デュブイトラン拘縮は、手掌腱膜から線維化が進み、進行するとcordと呼ばれる索状物を呈するようになり、指の屈曲拘縮を呈する疾患である。Meyerdingの分類

におけるGrade3以上では、関節可動域が完全に改善しないことも多く、早期の手術が望まれる。実際にはZ形成術などが行われることが多いが、再発を認めることも多い。放射線照射単独の治療についての報告は散見されるが、術後放射線治療の報告は渉猟した限りまだない。本症例での良好な結果から、デュブイトラン拘縮術に対する後放射線照射療法の有用性が示唆される。

P-6) 男性の異物注入による乳房皮膚潰瘍

付 属 病 院 青木宏信・赤石諭史・石井暢明
形成外科・美容外科 小野真平・奈良慎平・若林奈緒
小川 令・百束比古

目的: 当院では美容目的での乳房異物による術後合併症で形成外科外来に来院される患者様にしばしば遭遇する。今回、男性の豊胸目的に乳房異物注入後に皮膚潰瘍を発症、術後乳房の変形を来した症例を経験したため、同様の症例に対し警鐘をならすとともに考察を加え報告する。

対象および方法: 豊胸術後の合併症で治療に難渋した25歳男性の症例を報告し、当院でのほかの症例を含め、現症・治療方針を考察する。

結果: タイで胸部にパラフィン様物質を注入した1カ月後、数カ所に硬結・潰瘍・浸出液の漏出を認め、近医で外用・内服加療を行うも改善なく、当院形成外科に紹介受診。検査後手術の方針となった。術後、潰瘍・浸出液の漏出は持続し、6カ月後に潰瘍は上皮化した。

考察: パラフィンなどの炭化水素系・シリコン系の異物注入による豊胸術は1950年頃より本邦・海外において盛んに行われ、硬結・疼痛・発赤など様々な症状が出現することが知られている。現在でも埋入物の摘出術を行うことは少なくないが、本症例のように男性の注入異物が問題となる報告はない。パラフィン・シリコン系の異物注入は、異物反応や石灰化により乳癌の診断が遅れる危険性がある。パラフィン・シリコン系の異物注入後の悪性腫瘍発生の報告があり、長期的にフォローが必要と考えられた。

P-7) 仙骨部軟組織にはたらく応力の有限要素解析と褥瘡発生原因に関する考察

千葉北総病院形成外科 秋元正宇
付 属 病 院 百束比古
形成外科・美容外科

目的: 褥瘡の発生原因は局所の圧迫であるといわれているが、単に圧迫されている部分だけが壊死に陥るわけではない。深部組織に対する“ズレ”なるものが組織を傷害していると一般にはよく説明されている。では“ズレ”とは何か? はっきりとは定義されていない。工学では内部に働く力を“応力”という。いわゆる“ズレ”は応力という言葉で説明できるのではないかと考え、仙骨部の力学的なコンピュータシミュレーションを試みた。

対象および方法: CTからトレースした仙骨部の軟部組織モデルを作成し、これに臥床時に受ける負荷として平板

との接触条件を負荷し、有限要素法を用いたプログラムによりシミュレーションした。モデルに様々な方向の負荷をかけ、内部に発生する応力を解析した。有限要素解析プログラムには ADINA 8.8 を用いた。

結果：負荷により発生した応力は皮膚表面、軟部組織中央、および骨軟部組織接合面に集中しているのが観察された。しかしながら皮膚表面に発生した応力よりも組織深部に発生した応力集中のほうが大きかった。

考察：解析でみられた応力集中のパターンは、実際の褥瘡に発生する深部の組織壊死の分布ときわめて類似しており、応力の発生が組織損傷に強く関わっていることを強く示唆するものと考えられた。

P-8) 顔面熱傷瘢痕の超薄皮弁による resurfacing

付 属 病 院 江浦重義・小川 令・王 春梅
形成外科・美容外科 Vinh VQ・百束比古

緒言：熱傷後の面状瘢痕や植皮痕は正常皮膚と比して硬く、凹凸や光沢があったりして、正常には程遠い。治療としてはメイクアップセラピーやfractional laserなどが行われるが、効果には限界があり、これを薄い皮弁で置き換えることも選択肢の一つとなり得る。

方法：今回われわれは、顔面面状瘢痕に対し穿通枝付加した種々の皮弁（1. SCAP 付加 OCD 皮弁, 2. CSA 付加 SCAP 皮弁, 3. CSA 付加 OCD 皮弁, 双茎遊離超薄皮弁など）やエキスパンダーを用いた再建を施行し良好な結果を得たので報告する。

考察：顔面熱傷後瘢痕の皮弁による再建の際は、いかに色調や質感の近い皮弁にて再建するかが肝要である。顔面熱傷の場合近傍皮膚にも瘢痕がある場合が多いが、背部は正常皮膚が残存していることが多い。今回われわれは顔面の面状瘢痕に対し背部からの微小血管付加超薄皮弁、双茎遊離超薄皮弁や鎖骨周囲の穿通枝を確認しエキスパンダーにて皮膚を伸展させて遠隔皮弁とし10日後に切り離しを行い欠損部を再建した。背部からの皮弁作成においても超薄皮弁とすることにより二次修正を必要としなかった。エキスパンダーによる再建は薄い皮膚が挙上可能で、ドナーの犠牲も少なく色調や質感の近い皮膚を採取可能であるという利点があるが、感染のリスクや治療期間、複数回の手術などの難点がある。どのような再建を行うかは残存する正常皮膚の部位や患者の希望により選択される。

P-9) 下腿潰瘍に対する植皮術の選択に関する考察

付 属 病 院 野一色千景・小川 令・渡邊真泉
形成外科・美容外科 百束 比古

目的：下腿潰瘍に対する植皮術の選択に関しては部位・大きさ・原因により、全層あるいは分層、分層ではメッシュグラフトや切手状植皮などが選択されている。われわれは、糖尿病性足壊疽や静脈鬱滞性潰瘍などの難治性潰瘍に対し、真皮成分の構築と浸出液・血腫のドレナージを目的に、

厚目分層植皮術で切手状植皮を行い、その経過を観察することにより、その有用性が示唆されたため報告する。

方法：難治性下腿潰瘍に対し切手状植皮を行い創閉鎖した4例を観察、検討した。

結果：症例では、全例で植皮片の完全生着が認められた。その後は軟膏外用により完全に創閉鎖し、再発を認めていない。また皮膚の色調や植皮片の境界も経時的に改善を認めた。

考察：今回の観察から、糖尿病性足壊疽などの感染や汚染の強い創への植皮に対し、切手状植皮では術後の真皮成分の構築と浸出液・血腫のドレナージに対し有用であることが示唆された。また移植床が広い場合、分層のメッシュグラフトを行うより、厚目分層植皮を切手状にすることで採皮部を縫縮でき、犠牲を最小限に留めることができた。難治性潰瘍に対する植皮術では、切手状植皮が一つの有用な方法であることが示唆された。今後も更なる症例での検討を要すると考えられた。

P-10) 退行性下眼瞼内反症手術における Lower eyelid retractors の利用方法

武蔵小杉病院形成外科 村上正洋・庄司真美・桑原 広輔
大木琴美・岩切 致・土佐真美子

目的：支持組織に生じる様々な方向への弛緩が発症病態とされる退行性下眼瞼内反症であるが、治療において最も重要な標的組織は垂直方向の支持に働く Lower eyelid retractors (LERs) とされる。LERs を標的とした術式は、それを tucking する Jones 法が代表的であるが、近年になり LERs の詳細な解剖が報告されるとともに新たな術式も開発された。そこで、今回はわれわれが行ってきた各種の術式を報告する。

方法：今までに採用した術式は、LERs の tucking (Jones 法)、LERs 前層のみの前転、LERs 全層（前層および後層）の前転 (LERs' advancement 法)、LERs 前層の前転および後層の tucking の4通りである。

考察：LERs の tucking は、眼球の下転で連動する組織 (LERs もしくはその関連組織) を把持し、それを瞼板に縫着する方法であり、LERs 前層前面の剝離のみで可能であるため術野の展開は容易であるが、下眼瞼を下方に牽引する力学的主体である LERs 後層を確実に操作できる術式とは言い難い。LERs 前層の前転は、その後面も剝離するため確実に組織を移動ができるが、LERs 後層にはほとんど効力が及ばない。LERs 全層の前転は最も確実に垂直方向の弛緩を取り除く方法と考えられるが、LERs 後層を眼瞼結膜から剝離する手技がやや難しい。そこで、われわれは LERs 後層の tucking 後に LERs 前層を前転する方法を考案した。各術式の有効性についての単純な比較は困難であるが、容易な手技で後層の弛緩も改善させられる本手技は退行性下眼瞼内反症の有力な術式になり得ると考える。

P-11) 眼瞼下垂症を伴う皮膚弛緩症に対し眉毛下皮膚切除術と同時に小切開からのミューラー筋タッキングおよび眼瞼挙筋前転術を行った症例の検討

武蔵小杉病院形成外科 庄司真美, 村上正洋, 桑原 広輔
大木琴美, 岩切 致, 土佐真美子

目的: 眉毛下皮膚切除術と同時に小切開からのミューラー筋タッキングおよび眼瞼挙筋前転術を行った症例を経験したので報告する。

対象: 皮膚弛緩症に軽度の眼瞼下垂症を合併する 4 症例 6 眼瞼を対象とした。

方法: 眉毛下での余剰皮膚切除後, 3 層に縫合する。ついで, 瞼縁から 5~7 mm の高さで約 12 mm の皮膚切開を行い, ミューラー筋のタッキング後, 眼瞼挙筋腱膜をミューラー筋タッキングで余剰となった量だけ前転する。

結果: すべての症例で皮膚弛緩症および眼瞼下垂症が改善したが, 1 例で若干の修正不足を認めた。

考察: 加齢による上眼瞼皮膚弛緩症の治療は, 従来から重瞼線部皮膚切除術が行われてきたが, 皮膚が最も薄い部位である瞼縁での皮膚切除は, 再建された眼瞼皮膚が必然的に厚くなるため, 外観を悪化させる。その欠点を克服する方法が眉毛下皮膚切除術である。一方で, 眼瞼下垂症も加齢が関与するため皮膚弛緩症としばしば合併するが, 眉毛下皮膚切除術では重瞼線部皮膚切除と違い同一術野から眼瞼下垂に対するアプローチが行えない。そこで, その欠点を解消するため眉毛下皮膚切除と同時にミューラー筋タッキングおよび眼瞼挙筋前転術を試みたところ, 良好な結果を得ることができた。1 例に生じた修正不足は, 術後の腫脹抑制を目的に用いた小切開に起因する術野不足が原因と推測したため, 今後は通常の手術と同様の長さまで皮膚切開を延長できるか検討したい。

P-12) プレート固定術を施行した多発肋骨骨折の 2 例

付 属 病 院 池田 慎平・石井浩統・賀 亮
高度救命救急センター 竹島 元・城戸教裕・萩原 純
坂本和嘉子・片桐美和・新井正徳
増野 智彦・金 史英・辻井厚子
横田 裕行

緒言: 肋骨骨折に対する治療は, 保存的加療および様々な手術加療が試みられているが, 適応や治療成績が明確に定まっているものはない。われわれは, 多発肋骨骨折に対しロッキングプレートによる固定術を新たな治療法の一つとして試み始めているため, 今回報告する。

症例 1: 60 代男性。歩行中に自動車に跳ねられ, 左肺挫傷, 左血気胸, 左第 4 から 10 肋骨骨折を受傷し入院となった。入院後は保存的加療を行っていたものの, 骨折部の強い痛みの改善がなく, 左胸郭の狭小化および無気肺がみられたため, 手術加療を行う方針としロッキングプレートによる固定術を行った。術後経過は良好で, 術後 9 日目に自宅退院となった。

症例 2: 60 代女性。1 m の深さの穴に転落し, 右胸部を強打, 右第 8 から 12 肋骨骨折および右腰椎横突起骨折を受傷し入院となった。保存的加療を行っていたものの, 体動時の強い痛みが遷延し離床が進まないことから, 手術加療を行う方針としロッキングプレートによる固定術を行った。術後経過は良好で, 術後 7 日目に自宅退院となった。

考察: フレイルチェスト, 胸郭の変形による狭小化, 無気肺, 遷延する強い痛みなどを伴う多発肋骨骨折症例をプレート固定術の適応とし, プレート固定術を行った。胸郭変形の進行の予防や痛みの改善などには有効であると考えられ, 今後も症例を集積しその他の因子に関しても治療成績を検討する必要がある。

P-13) 顔面の瘢痕修正における W 形成術と Z 形成術の考察

付 属 病 院 渡邊真泉・小川 令・百束比古
形成外科・美容外科

目的: Z 形成術, W 形成術は形成外科において最も基本的な手技の一つである。これらの特長を使い分け, 組み合わせることにより良い結果を得ることができるが, その使い分けには諸説あり, 術者の主観によるところが大きいのが問題である。

対象および方法: 実際に, 顔面の瘢痕拘縮に対し, Z 形成術と W 形成術を使い分け, その選択方法につき検討した。代表症例を供覧して, 考察する。

結果: 前額部に関しては, 皺があるため, これに合わせた Z 形成術を行うことによって, W 形成術よりも瘢痕が目立たなくなると考えられた。頬部や上口唇, 下口唇は, 基本的に W 形成術を用いると, 破線効果により瘢痕が目立たなくなった。しかし, 鼻唇溝など前額部の皺のように比較的目立つ皺をまたぐ線状瘢痕の場合は, 皺に合わせて Z 形成術を施行することにより, 瘢痕を目立たなくすることができた。

考察: 一般的には, 顔面の線状瘢痕には W 形成術を用いることが多いが, 適宜 Z 形成術を用いることで, より良い結果が得られることが示唆された。2 つの三角弁を作り, 相互に入れ換える Z 形成術は, 眼裂や口唇の変位, 外鼻の変形の改善, 瘢痕性禿髪や眉毛などの有毛部位の移動などに用いられるのが一般である。一方, W 形成術は皮膚の回転を伴わず, 皮膚の立体的変化は少ない。瘢痕の部位に合わせて, Z 形成術, W 形成術それぞれの特長にあった皮弁を選択することでよりよい結果が得られると思われたため, 報告した。

P-14) 左腕神経叢より発生した神経鞘腫の 1 例

付 属 病 院 外 園 優・江浦重義・赤石論史
形成外科・美容外科 青木宏信・百束比古

目的: 腕神経叢より発生する神経鞘腫の報告はまれであり, その多くは上位神経根より発生し鎖骨上窩の腫瘍として発見されることが多い。本症例も同様に左鎖骨下縁に発

生した腫瘍として発見され、手術により良好な経過を得られたため文献的考察も含め報告する。

対象および方法：56歳、女性。画像からも神経鞘腫が疑われた。全身麻酔下に左鎖骨下縁に10 cmの切開をおき、大胸筋、小胸筋と展開して行くと左橈側皮静脈が露出、これを左鎖骨下静脈と合流部まで剝離し腫瘍被膜を確認した。下方に見えた左腕神経叢をより下方へ展開後、腫瘍を摘出した。

結果：術直後より神経症状の増悪は認めず経過良好であり、術後5日目に退院した。病理の結果は術前診断と変わらず神経鞘腫であった。

考察：神経鞘腫全摘の際の神経障害は1/3の症例に見られたとの報告もある。腫瘍の発育の程度によっては神経組織が被膜内に食い込み、癒着を来すことも予想される。胸膜内に進展した腫瘍に対して胸腔鏡下手術を試みている報告もあったが、本症例の腫瘍は胸腔内までは進展しておらず、通常の切開によるアプローチを行った。本症例においては発生母地と思われる神経と腫瘍とはさほど強固な癒着はなく、被膜をかき分けていくことにより比較的容易に摘出することができた。

P-15) 特発性脾破裂に対し、経カテーテル的動脈塞栓術を施行した1例

付 属 病 院 高度救命救急センター 竹島 元・萩原 純・山口昌紘
入江康仁・鈴木 剛・小原良規
金 史英・新井正徳・布施 明
川井 真・横田裕行

目的：特発性脾破裂は脾破裂の中できわめてまれな疾患である。特発性脾破裂をTAEにて止血し、救命できた症例を経験したので報告する。

対象および方法：81歳の男性。2, 3日前からの左側腹部痛が増悪したため救急要請し直近の病院へ搬送された。画像検索にて脾臓出血を認め、ショック状態であったため当救命センターへ転送となった。腹部造影CT検査施行し、脾臓外側に造影剤の漏出と腹腔内液体貯留を認めた。脾破裂の診断のもとに緊急血管造影を施行した。脾動脈造影にて、下極枝の分枝末梢からの血管外漏出を認めたため、経カテーテル的動脈塞栓術(transcatheter arterial embolization, TAE)を施行した。

結果：TAE後に血管外漏出は消失した。術後循環動態は安定し、造影CT上も造影剤の漏出を認めず、陈旧性の血腫は残存したが腹腔内液体貯留は減少した。その後も貧血の進行や感染徴候の出現もなく全身状態良好で退院となった。

考察：特発性脾破裂に対しては外傷性のそれとは違い、手術、TAE、保存療法の選択に明確な基準はなく、また特発性脾破裂に対しTAEを施行し良好な転帰を得た報告も少ない。

P-16) 皮静脈温存プロペラ皮弁による術後の皮弁うっ血の回避

千葉北総病院形成外科 石井暢明・長嶋有紀・秋元正宇
付 属 病 院 小川 令・百束比古
形成外科・美容外科
武蔵小杉病院形成外科 村上正洋

プロペラ皮弁は当科の百束が1991年に皮下茎プロペラ皮弁(以下SPP)を報告して以降、穿通枝茎プロペラ皮弁(以下PPP)、スーパーチャージド・プロペラ皮弁、筋肉茎プロペラ皮弁(以下MPP)と発展してきた。特にSPPとPPPの利点として①内腔0.5 mm以上の穿通枝は全身に400以上存在するといわれ、穿通枝のある部位ではどこでも挙上可能であるといえること、②筋肉や主要血管を犠牲とせず低侵襲であり、局所麻酔で可能なことも多いこと、③局所皮弁としての特徴を持つため、donor siteのtexture match, color matchともに良好であること、④島状皮弁の特徴を持つため、皮弁デザインの自由度が高いこと、⑤マイクロサージャリーを必要としないため、手術時間が短縮され、術者・患者の負担が少ないことなどが挙げられる。

しかしながら、プロペラ皮弁のほぼ唯一と言ってもよい欠点として、術後のうっ血が問題となることがあった。うっ血は多くの場合改善するが、術後管理の際に瀉血を要する場合もあり施行医のストレスの原因となることがあった。今回われわれは四肢の再建において可能であれば皮静脈を温存することによって、マイクロサージャリーを必要としないという従来のプロペラ皮弁の利点を保ちつつ、術後の皮弁のうっ血を回避した症例を供覧し、その有用性について述べる。

P-17) 非固着性創傷被覆・保護材(ウルゴチュール®)の使用経験

付 属 病 院 櫻井 透・小川 令・奈良慎平
形成外科・美容外科 長嶋有紀・松本典子・百束比古

目的：現在、非固着性の創傷被覆・保護剤が各種使用できるが、創傷状態に合わせ適した選択が求められる。また、創傷における疼痛への対策も重要な課題である。今回われわれは非固着性の創傷被覆・保護剤(日東電工社製ウルゴチュール®)を使用する経験を得、その効果を評価検討した。

対象および方法：単純閉鎖した縫合創5例、Z形成術を含む局所皮弁10例、植皮2例、開放創3例の計20例に対し、ウルゴチュール®を術直後から継続的に使用し、次の6項目について評価を行った：交換剝離時の容易性、交換剝離時の疼痛、交換剝離時の出血、創部での固着、創周囲の浸軟、表皮形成。

結果：交換剝離時の容易性は19例で「良好」であった。剝離時の疼痛は17例で「良好」で3例が「やや良好」であった。また、浸出液の多い開放創3例では固着性が「やや良好」であった。

出血、創周囲の浸軟、表皮形成に関して、困難を認めた

症例はなかった。一方、使用感としては、手術用手袋に対して固着し過ぎ、貼布がやや困難であったが、それ以外で不便を感じることはなかった。

考察：各種、非固着性の創傷被覆・保護剤が販売されているが、ウルゴチュール®は優れた製品の一つであると考えられ、開放創だけでなく、縫合創や皮弁にも有用であった。価格や、手術用手袋に固着し過ぎる点が改善されると、さらに優れた非固着性の創傷被覆・保護剤として利用できると考えられた。

P-18) 内胸静脈径に関する考察～純粋なDIEP皮弁を用いた乳房再建～

付 属 病 院 梅澤裕己・江浦重義・百束比古
形成外科・美容外科
付属病院乳腺外科 武井寛幸

目的：1980年代より当院では乳癌切除後や、特に乳房異物挿入後の醜形変形に対して自家移植を含めた乳房再建を積極的に行ってきた。2000年代より従来の腹直筋皮弁に加え、穿通枝皮弁の概念より発生したDIEP (MS-3) 皮弁が登場したが、高度な技術を要するため施設により普及しきれてないのが現状であり、また内胸動静脈を用いた乳房再建はさらに施行施設に限られる。今回われわれは筆者らの執刀した当院を含めた複数施設でのDIEP皮弁を用いた乳房再建のなかで特に内胸静脈吻合に注目し検討する。

対象および方法：2010年から2013年5月までの間で筆者らが執刀したDIEP皮弁を用いた乳房再建42例を対象に調査を行い、左右の内胸静脈血管径（自動縫合器カブラー径）、皮弁阻血時間、合併症について検討を行った。

結果：内胸動静脈同定部位は右では第2肋骨部2例、第3肋骨部21例、左では第2肋骨部5例、第3肋骨部14例であった。右内胸静脈吻合では血管自動縫合器2.0 mm 7例、2.5 mm 11例、3.0 mm 5例。左では2.0 mm 6例、2.5 mm 8例、3.0 mm 1例、不使用者4例であった。阻血時間は右症例では61.7分（30分～117分）、左症例では59分（39分～81分）であった。

考察：右に比して左の内胸静脈径は細い傾向にあったが合併症や皮弁阻血時間を検討すると技術的な左右差は存在しなかった。左右ともに血管自動縫合器を用いて安全に手術が施行できると考えられた。今後も症例を積み検討を重ねていきたい。

P-19) 穿通枝を用いた跳え皮弁作成

付 属 病 院 百束比古・大木更一郎・江浦重義
形成外科・美容外科
梅澤裕己・小野 真平・飯村剛史
小川 令
付属病院放射線科 林 宏光・汲田伸一郎

目的：従来皮弁は血管解剖によって作成できる部位や大きさが決められた。しかし、演者らは全身に分布する皮膚穿通枝をMDCTで解析し、必要な部位に自由な大きさの跳え皮弁を作成するという、形成外科における革命とも言

うべき手法を考え出し多くの症例に適用して成功しているので、その概略を発表する。

対象および方法：特に広範囲熱傷では皮弁として使用できる健常皮膚に限られるので、穿通枝を付加血管とする跳え皮弁が有用である。また、その皮弁を必要に応じて超薄化したり、逆に厚くしたり、筋や骨を付けることもできる。

結果：われわれが開発し、現在世界的に利用されていると思われる皮弁は以下のとおりである。

1. 遊離穿通枝皮弁
2. 穿通枝茎遠位茎皮弁
3. 穿通枝茎プロペラ皮弁
4. 穿通枝付加穿通枝茎プロペラ皮弁
5. 有茎超薄皮弁
6. 穿通枝付加有茎超薄皮弁
7. 双茎遊離超薄皮弁

考察：皮弁外科は穿通枝を利用することで全く変わったと言っても過言ではない。これらの発展はマイクロサージャリーなくしてはなかったが、近年のMDCTによる血管描出の進歩も貢献した。いずれにせよ、跳え皮弁という革命的手技の開発が、日本医大形成外科で世界に普及したことは日本医大医学会にとっても有意義なことであると考える。

P-20) 当院における真菌血症の検討

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

目的：真菌血症は死亡率が高く、合併症を起こすことも多い。今回われわれは臨床での眼内炎フォローアップ状態、選択薬剤、予後などを調査、検討した。

対象および方法：2011年1月から2013年2月までに血液培養から真菌が検出された64症例について後ろ向きに調査した。

結果：起因菌は*Candida albicans*が依然として最も多かったが、*Candida parapsilosis*は減少していた。眼内炎の精査は生存群のほとんどが実施されていたが、血液培養陰性確認は半数以下で不十分と思われた。血液培養2set提出についても浸透してきているが43%とまだ十分とは言えない。抗真菌薬に対する感受性試験では、各菌種においてアゾール耐性は見られなかったが、使用量がガイドラインの推奨量を下回る症例が見られ、投与量が不十分な印象であった。予後に関しては死亡群42件（66%）、そのうち関連死が64%であり、培養陽性報告の第一報が患者の死後になされた件数は7件（死亡群の17%）であった。

考察：真菌血症は死亡率が高く、当院でも半数以上の方が死の転帰を迎えられた。また、かなり重篤な状態で罹患しているので、場合によっては検査結果を報告するのが間に合わないこともある。ゆえに真菌感染症においても、施設内での*Candida*属の検出状況やアンチバイオグラムを考慮しながら、できるだけ早期に初期治療薬を選択する必要があると思われる。

P-21) 清拭タオルの *Bacillus cereus* 汚染調査と分離菌株の性状

付属病院感染制御部 藤田 昌久・中川仁美・三浦義彦
根井 貴仁・前田美穂
微生物学・免疫学 野呂瀬嘉彦

目的：*Bacillus cereus*（セレウス菌）はグラム陽性桿菌で芽胞形成菌である。感染症には食中毒がよく知られているが、免疫抑制状態の患者で、時に血流感染を起こすことが報告されている。血流感染は病院の清拭タオル（タオル）と関連していることが示唆されている。本院でも患者の清拭にタオルを使用していることから、われわれはタオルのセレウス菌の汚染状態とタオル由来セレウス菌の遺伝子解析、感受性試験を行ったので報告する。

対象および方法：タオルは21枚をNGKG培地でセレウス菌の菌数を算定した後、分離菌のDNA型をPFGE法、病原遺伝子をPCR法で解析した。感受性試験はマイクロキャンで行った。

結果：セレウス菌の汚染状態は被検タオルの80%から検出され、菌数は4/cm²～616/cm²であった。分離されたセレウス菌のコロニー形態は単一ではなく多種類であり、PFGE解析でも多種類のDNA型を示していた。また病原遺伝子もホスフォリパーゼCは全株で検出されたがサイトトキシンK、溶血性腸管毒は一部の菌株であったが嘔吐型毒素は検出されなかった。抗菌剤に対してはカルバペネム、アミノグリコシド、キノロン系に感受性を示していた。

考察：タオルは想像以上のセレウス菌で汚染されている。患者の皮膚、介護者の手指、環境汚染などを起こす可能性がある。また芽胞は一般消毒薬が無効であるために血管カテーテル挿入時などの無菌操作には注意を要する。またハイリスク患者の清拭には使い捨てタオルの使用がリスクを軽減するであろう。分離菌のDNA型が多種類存在していたことは院内感染時に患者とタオルの関係を示すのが困難であり、疑アウトブレイクと誤るであろう。セレウス菌に対する抗菌剤治療は一般に行わないと言われているが血流感染の場合は必要であろう。

P-22) 感受性検査基準改定（CLSI M100-S21）とカルバペネム系薬の薬剤感受性の変動

多摩永山病院 早坂佳奈子・鈴木美子・杉原秀人
中央検査室 島崎 麻衣・井口輝彦・池野廣幸
平田 知己

目的：CLSI（臨床・検査標準協会）は2011年に感受性検査基準の改定を行い、腸内細菌科の細菌に関して、カルバペネム系薬のBP（ブレイクポイント）を変更した。改定された新BPの基準を用いたカルバペネム系薬の薬剤感受性判定結果と旧BPの変動を確認する。

対象および方法：2006年1月～2012年12月まで臨床検査材料より分離・同定された腸内細菌科5,398株中、分離頻度の高い4菌種（4,345株）についてイミペネムのMIC

測定を実施し得られたMIC値から新BP基準と旧BP基準に照合し感受性結果を比較検討した。

結果：1) MIC値において、経年的に大きな変動は見られなかった。2) *E.coli* および *K.pneumoniae* では、感受性率に大きな差は認められなかった。3) 新BPでは、感性（S）判定において、*S.marcescens*, *E.cloacae* に、17%～22%の感受性率の低下が見られた。4) 旧BPで、感性（S）を示した4,321株中、新BPで、中間（I）および耐性（R）に判定されるものが184株（4.3%）認められた。5) 中間（I）を示した株が旧BPで11株（0.3%）、新BPで148株（3.4%）見られた。

考察：新BP基準において、中間（I）、耐性（R）に出現傾向がみられたが、カルバペネムゼン产生株の中に感性和判定される菌株がみられることから、検査基準改定においてブレイクポイントが引き下げられたためと考えられた。CLSIの基準は様々な知見を基に改定されており、最新のものを使用することが患者の利益に繋がると思われる。新基準の導入を行う際は十分検討を行い、速やかに対応できる体制を整える必要があると考える。

P-23) 長大な脊髄灰白質病変を呈した単純ヘルペスウイルス性脊髄炎の1例

内科学（神経内科学） 太田 智大・熊谷智昭・小澤明子
滝沢まどか・酒巻雅典・永山 寛
三品 雅洋・山崎峰雄・片山泰朗

背景：長大な脊髄病変は視神経脊髄炎に特徴的と考えられているが、単純ヘルペスウイルス（HSV）感染による長大病変も臨床的には時折経験される。

症例：25歳女性。入院2週前に外陰ヘルペスに罹患したが、valacyclovirにて治癒した。入院1週前より尿閉が出現し、続いて下肢から上行する脱力が順次出現したため日本医科大学付属病院神経内科を受診。初診時、四肢麻痺、C4以下の温痛覚障害、深部反射亢進および膀胱直腸障害を認めた。脊髄MRIではC2～円錐部におよぶ20椎体長の灰白質病変を認めた。髄液検査では細胞数156/mm³、蛋白218 mg/dLを認めた。HSV性脊髄炎を疑い、入院日よりacyclovir（ACV）1,500 mgおよびステロイドパルス療法を行った。しかし、病状は進行し、レスピレーター管理となったため、単純血漿交換を追加施行した。髄液・血清ともHSV抗体価（IgM）の上昇を認めたため、HSV性脊髄炎と診断した。その後、血漿交換5回、ACV 1,500 mgを4週、パルス後療法としてプレドニゾロン内服（50 mgから4週で漸減中止）を行った。入院7日後にはレスピレーター離脱、45日後には上下肢筋力はほぼ改善し、脊髄MRIでは病巣は消失した。

考察：本例は血漿交換の治療効果と考えられた。HSVによる直接的組織傷害に加え、2次性に免疫介在機序で組織傷害が生じている可能性が考えられた。

P-24) 当院におけるプロカルシトニン測定試薬の使用状況

千葉北総病院 海老澤有介・永井敬子・木村裕子
中央検査室 岡本 直人・野本剛史

目的：プロカルシトニン（以下 PCT）は、細菌性敗血症の鑑別診断や重症度判定の補助に特異的な炎症マーカーとして有用性が高いことが報告されており、当院においても検査項目の 1 つに組み込まれている。そこで今回われわれは PCT 測定試薬の使用状況を把握し、また血液培養検査と比較することで PCT の有用性について再確認を行ったので報告する。

対象および方法：2010 年～2012 年の間に PCT 測定依頼のあったものを対象とし、年次推移および血液培養検査との一致率について検討した。測定はイムノクロマト法を原理とした半定量法であるブラームス PCT-Q（和光純薬社製）を用い、カットオフ値は 0.5 ng/mL 未満とした。血液培養自動分析装置は BACTEC9240（日本ベクトンディッキンソン社製）を用いた。

結果：PCT 測定件数は 2010 年が 414 件、2011 年が 1,512 件、2012 年が 4,123 件であった。血液培養検査との比較は PCT 測定件数の一番多い 2012 年において同時採血された検体が 4,123 件中 512 件あった。そのうち培養陰性は 406 件あり、PCT・0.5 ng/mL 未満は 262 件（65%）、0.5 ng/mL 以上は 144 件（35%）であった。培養陽性は 106 件あり、PCT・0.5 ng/mL 未満は 44 件（42%）、0.5 ng/mL 以上は 62 件（58%）であった。

考察：PCT 測定件数は年々増加傾向にあり、細菌性敗血症の補助診断の 1 つとして大いに役立っていることが伺える。また、血液培養検査との比較では培養陰性・陽性ともに 6 割前後の一致率であり、PCT 測定は血液培養検査よりも迅速かつ簡便な点から細菌性敗血症の鑑別診断としての有用性は高いことを再確認できた。

P-25) 肝機能障害の精査として腹部超音波を実施した 282 例における脂質異常症および脂肪肝の傾向

千葉北総病院 岩瀬和真・野本剛史・清野精彦
医学検査部中央検査室 生理機能検査センター

目的：日本人間ドック学会などが 2008 年に人間ドック受診者で異常が認められた項目として、最も高いのは高コレステロール値で 26.4%，以下は肝機能異常 26.2%，肥満 26.1%であったとの結果を発表した。この 10 年でおよそ 2 倍に増加したとされる脂肪肝と上記の異常 3 項目は密接な関係にあるとされている。

今回われわれは、肝機能障害を指摘され、腹部超音波を実施した患者について年代別や性別における脂質異常症および脂肪肝発症の傾向を調査したので報告する。

対象および方法：対象は健診にて肝機能障害を指摘され、2012 年の 1 月から 12 月までに腹部超音波検査を実施した 20 歳以上の男性 161 名、女性 121 名。採血データ、超音波所見、既往歴をもとに生活習慣病を含む複数の疾患に

対する陽性率を算出した。

結果：最も多く認めた所見は脂質異常症で男性 62.7%，女性 66.9%であった。以下脂肪肝（疑いを含む）男性 59.0%，女性 43.8%，高血圧が男性 34.2%，女性 33.9%となった。

さらに上位 2 項目の脂質異常症と脂肪肝の合併率は、男性 82.2%，女性 60.5%となり性差を認めた。

考察：今回の調査において、20 代から 40 代の男性で 92.1%という脂質異常症と脂肪肝の合併を認めた。この原因として①自覚症状がない、②食生活が不規則になる、③精査を行う時間がない、④精査費用の問題などがあり、結果的に脂質異常症を放置する期間が長く脂肪肝に移行した例が多いと考えられる。近年注目される非アルコール性脂肪性肝炎の存在を視野に入れると精査の義務化などの早急な対応が必要と考えられる。

P-26) グリコヘモグロビン分析装置 HA-8181（アークレイ）の評価

付属病院中央検査部 谷岡 学・三橋 太・田島克美
青砥泰二・橋本政子・飯野幸永
本間 博

目的：HbA1c 分析装置 HA-8160 の後継機導入のため HA-8181 の基本的性能の検討を実施し、多少の知見を得たので報告する。

対象：HA-8181 を検討機器とし HA-8160（現行機）を対象機器とした。2 濃度の全血プール、2 濃度の市販管理コントロール（GHb トロール：sysmex）、当日採血され HbA1c の依頼のあった患者検体、干渉チェック A プラス（sysmex）を用いた。

方法および結果：①同時再現性（n=20）：HbA1c の CV は 0.00～0.78（%）、HbF の CV は 0.00～7.91（%）。②日差再現性（1 日 2 回朝夕、12 日間）：HbA1c の CV は 0.13～0.44（%）、HbF の CV は 0.00～2.33（%）。③ HA-8160（x）と HA-8181（y）の相関（n=200）：HbA1c：y=0.968x-0.003，r=0.996，HbF：y=0.874x+0.087，r=0.988。④干渉物質の影響：ビリルビン、乳び、ヘモグロビンの影響は検討した範囲内で認められなかった。⑤攪拌機能性（遠心 1,500 G/5 分）：遠心前（y）、遠心後攪拌（x）として比較すると y=0.997x+0.008，r=0.999。⑥測定時間の比較：HA-8160：90 秒/1 件、HA-8181：38 秒/1 件。

考察：検討機器 HA-8181 で同時、日差再現性は HbA1c で良好であったが、HbF ではやや乖離が見られた。相関係数はともに良好だったが、測定値で HbA1c、HbF は若干低値を示した。これは新しいカラム開発に伴い、より正確な分画が可能になったためであると考えられた。攪拌機能性は時間経過した検体でも安定した測定値が得られ、機能の有用性が確認できた。測定時間が現行の約 1/3 であることは、迅速性が求められる外来検査に対応が可能であった。保守は HA-8160 でカラム（4,500 回/1 本）、プレフィルター（500 回/1 枚）であったが、HA-8181 では一体（4,000 回/1 本）となり簡素化され、交換のため停止させる回数が減り作業効率が改善された。

P-27) 細胞転写法を用いた免疫細胞化学的染色による検討—特に中皮腫細胞と中皮細胞の鑑別について—

多摩永山病院病理部 片山 博徳・細根 勝・東 敬子
 磯部 宏昭・益田 裕美・川野記代子
 岩瀬 裕美・日吾美栄子・鈴木 美紀
 前田昭太郎

多摩永山病院
 呼吸器外科
 病理学(統御
 機構・腫瘍学) 平田 知己・吉野 直之
 内藤 善哉

目的: 体腔液中において中皮腫は多彩な細胞像を呈する。細胞診所見で中皮腫が強く疑われる場合は複数の抗体を用いた免疫細胞染色により診断が可能となる。

今回、細胞転写法を用いた免疫細胞化学染色で中皮腫細胞と中皮細胞に対してその発現につき検討した。

対象および方法: 当院において経験した中皮腫8症例(胸膜6症例、心膜1症例、腹膜1症例)と反応性中皮細胞は非癌9症例(胸水7症例、腹水2症例)を対象とした。

パパニコロウ染色標本から封入剤として使用しているマリノールを用いて細胞転写法を行った。中皮腫の3症例は組織での発現についても検討した。抗体はEMA, Calretinin, D240, Thrombomodulin, Mesothelin, MMP9, MAGE-1, IMP3, p-53, E-caherinを用いた。免疫染色はAutostainer (DAKO) を使用しエンビイジョン法で行った。

結果および考察: 細胞転写法により一枚の細胞診標本より免疫細胞化学染色用の多数の標本が作製できた。

中皮腫細胞ではEMA: 88%, Calretinin 100%, D2-40: 100%, Thrombomodulin: 88%, Mesothelin: 88%, MMP9: 88%, MAGE-1: 63%, IMP3: 63%, p-53: 88%, E-caherin: 88%に陽性であった。反応性中皮細胞ではE-caherin, MAGE-1, IMP3が全例陰性であった。

P-28) 尿中ビリルビン確認試験の評価

武蔵小杉病院中央検査室 篠崎 麻衣・渡辺敬志・因泥弘之
 中島由美子・菅原 通・森本 進
 勝部 康弘

目的: 尿中ビリルビンの定性検査において判定結果に影響を及ぼす様々な疑似反応が存在することは周知である。偽陽性反応の確認法として酸化法・ジアゾ法それぞれを原理とする方法にて実施されている場合が多い。当検査室では、ジアゾ法を原理とするイクトテスト[®]シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社(以下イクトテスト)を用いているが、今回、試薬の供給が不能となる事態が発生したことにより、それに代わる確認法として、ほかの原理による方法も含めて検討を行ったので報告する。

対象および方法: 通常使用している尿定性自動分析装置AUTIONMAX AX-4030(アークレイ・インフィニティ株式会社)においてビリルビン陽性反応が見られた尿検体を対象としHarrison法(酸化法), Rosin法(酸化法), イクトテスト(ジアゾ法), および尿ビリルビンの定量測定

(Labospect008, バナジン酸酸化法)を実施しその陽性傾向について観察する。また、操作方法・判定方法の簡易性も考慮し、適切な確認方法を模索した。

結果: ①イクトテスト-Harrison法 ②イクトテスト-尿ビリルビン定量 ③Harrison法-尿ビリルビン定量による一致率。①51/56 91.1% ②53/58 91.4% ③60/69 87.0%。

考察: 現行として、Harrison法を採用した場合、試薬の調整も簡便で安定性も有効であることから使用に問題はないものとする。また、尿ビリルビン定量値との一致率も高く、ビリルビン濃度を適切に反映していることから測定法の信頼性も高いものとする。

同様の測定原理を要するRosin法では調整された試薬の安定性に問題があり、判定方法においても熟練を要することが示唆されている。多くの施設で使用されているイクトテストは試薬の安定性、測定法の簡便性などいずれにおいても優れているが、何らかの事情により他法を用いる場合は、その測定法の特性を把握し使用に臨むことが重要と思われる。

P-29) IL28B 遺伝子多型解析検査の中央検査部導入への試み

付属病院中央検査部 佐々木香織・堤 章江・橋本政子
 飯野 幸永・本間 博
 付属病院 ゲノム先端医療部 岩崎 由美・渡邊 淳・島田 隆
 付属病院 消化器・肝臓内科 川本 智章

目的: C型肝炎におけるIFN治療効果予測因子の一つであるIL28B多型解析は、付属病院では研究としてゲノム先端医療部で実施してきた。2013年4月に先進医療として承認を得て、日常臨床検査として中央検査部での検査開始にあたり全自動遺伝子解析装置の導入を試みた。今回、遺伝子多型解析検査の導入の経験を踏まえ、現状と課題について報告する。

方法および結果: 全自動遺伝子解析装置i-densy IS-5320(アークレイ)による解析は前処理、増幅、検出がすべて装置内で行われ、全血検体、プローブ、プライマーをセットすることにより、90分で波形(融解曲線)が出力される。機器から出力された波形は人の目による判定が必要となる。そのため、機器から同時に出力される融解曲線、微分曲線の面積から遺伝子型を自動的に判定するシステムを用いて、オーダーから検査結果報告まで電子カルテを通して対応できることを可能とした。

考察: 全自動遺伝子解析装置の導入は、遺伝子検査の一定の品質を保ち、かつゲノムDNAを扱わなくてよいという倫理面での安全性が確保される。特別な装置や設備のない病院検査部でも遺伝子検査を日常検査として取り入れやすい。波形から遺伝子型を自動的に出力するシステムは判定ミスなどのヒューマンエラー回避に繋がり有用である。遺伝子多型解析検査の病院内での解析により、採血同日に個人に合った薬剤選択ができるまで迅速化され、項目の増加により薬物の個別化治療の進展に繋がると考えられる。

P-30) 当院における新生児聴力スクリーニング検査について

武蔵小杉病院
中央検査室 坂倉 剛志・西島美輝子・荒井誠一
荒木 久美・井梅 和美・亀田美和
中島由美子・山賀 節子・篠崎麻衣
小伊藤保雄・森本 進・勝部康弘
武蔵小杉病院
新生児内科 松村 好克

目的: 新生児聴覚スクリーニングにより、先天性難聴を早期発見する臨床意義は高く、今回オーティコン社製 MB11 導入に伴い、2011 年 1 月 1 日より 2013 年 6 月 30 日までに実施した 1,374 例について報告する。

対象および方法: 当院産科にて保護者から紙面で同意を得た新生児（分娩入院中、基本生後 3 日以降）および NICU 入院中の新生児を対象に MB11 を用い Automated ABR (AABR) を実施した。BERA Phone に内蔵されたスピーカーから刺激音圧 35 dBnHL (nHL: normal hearing level)・刺激頻度 93 Hz のクリック音で片耳ずつ刺激を行い得られた聴性誘発反応を解析し Pass と要再検で判定し、一次スクリーニング検査とした。要再検の場合は退院後 1 カ月検診時に同様に実施し二次スクリーニング検査とした。

結果: 総件数: 1,374 例。一次スクリーニング検査にて要再検となった件数は 124 例（要再検率 9.02%）さらに二次スクリーニング検査で要再検となった症例は 41 例（要再検率 2.98%）であった。

考察: 近年、新生児聴力スクリーニング検査の一つである AABR 検査は侵襲性がほとんどなく、操作は検査手技に影響を受けない簡便な検査法である。AABR 検査で聴覚障害を早期発見することにより適切な処置および訓練を行い言葉の遅れを最小限に留めることが可能とされている。今回、一次スクリーニングで 9.02%、二次スクリーニングでは 2.98% の先天性聴覚障害の疑いがある新生児を発見することができた。

当院にて使用している MB11 は操作が簡便で新生児への負担が少なく、有用な AABR スクリーニング検査機器の一つであると考えられる。

P-31) 胆管結紮手術後のヘアレスラットのヘテロ個体およびワイルド個体の病態について

医学部第 5 学年 蜂須賀誠人
医学部第 2 学年 前田 彩香
実験動物管理室 丸山 基世・秋元敏雄

目的: ラットに胆管結紮手術を施すと術後 4 週には胆汁鬱滞性の二次性胆汁性肝硬変のモデルとなる。同手術後のヘアレスラットは SD ラットに比べて生存率が有意に高値となることを第 80 回日本医科大学医学会総会で報告した。今回はヘアレスラットのヘテロ個体とワイルド個体の比較を行った。

方法: ヘアレスラットのヘテロ個体 8 匹、ワイルド個体 8 匹に胆管結紮手術を施し経過を観察した。ヘテロ個体で

は術後 4 週と 8 週に、ワイルド個体では術後 4 週に採血および解剖を行い、病理組織および血液生化学性状について調べた。

結果: 両群ともに胆汁鬱滞による黄疸のほか、全身に出血傾向が観察され、血中ビタミン K 濃度の低下、PT 値の延長および肝機能障害の指標については高値を示したが、群間で有意差は認められなかった。組織所見では両群とも肝臓に線維化所見を認めたが、群間に明らかな差は認められなかった。術後 4 週経過と 8 週経過の群では後者は前者に比べ線維化が進行していた。また、8 週の群ではビリルビン沈着が確認できた。

考察: 前回ヘアレスラットのヘテロ個体と SD ラットの比較では胆管結紮手術後の生存率に差が認められたことから Trpv3 遺伝子の変異が原因と考えられたが、今回の実験ではヘテロ個体とワイルド個体の比較では明らかな差が認められなかった。このことからヘアレスラットに共通する遺伝的背景が胆管結紮手術の術後生存率に関与することが示唆された。

P-32) マウスにおけるカドミウム蓄積の性差について

医学部第 4 学年 山野遼義晴
基礎医学放射性同位元素研究室 永原 則之・瀧澤俊広

目的: 金属は生命現象に重要な役割をしているが、一方で様々な中毒（環境病）を引き起こしてきた。その例として富山県神通川流域で発生したイタイイタイ病が挙げられる。カドミウム (Cd) の慢性中毒とされているが、合併症である骨の病態は解明されていない。長期間に Cd を経口摂取した結果、腎臓や肝臓に Cd が蓄積するが、形態的に変化は認められず、臓器不全も起こらない。ファンコニー症候群や多発骨折の病態において、Cd との関連が疑問視されている。本実験では、マウスに Cd の慢性経口投与を行い、臓器蓄積量に性差があるのか、また、イタイイタイ病の病態モデルになりうるか検討した。

対象および方法: 実験開始時、9 週齢の雌雄のマウスに Cd 水溶液 (64 mg/L) を 11 週間投与（自由飲水）した後、肝、腎、甲状腺における Cd 蓄積量を原子吸光度計および誘導結合プラズマ質量分析装置 (ICP/MS) を用いて定量した。さらに各臓器の形態学的観察 (HE 染色) を行った。

結果および考察: Cd は腎臓、肝臓、甲状腺の順に蓄積し、雌に高い傾向を認めた。臓器の蓄積パターンは、イタイイタイ病の発症地域と異なり、ほかの Cd 汚染地域と同様であった。また、形態学的変化はヒトの Cd 中毒の場合と同様に認めなかった。マウスはヒトの Cd 中毒モデルになることが明らかになった。しかし、Cd 単独投与ではイタイイタイ病と異なる病態になり、発症にはほかの因子の関与が示唆された。

P-33) 特定保健用食品の白飯およびブドウ糖液摂取後の血糖値に及ぼす影響

医学部第3学年 川井彩夏・佐藤里櫻・塩田香織
渡辺麻里

衛生学・公衆衛生学 稲垣弘文・李 英姫・川田智之

目的：糖の吸収を穏やかにすることで食後の血糖値上昇を抑えるとされている特定保健用食品の影響を明らかにする。

対象および方法：文書による同意を得た7名の被験者を対象とした(女性, 平均年齢29.4)。試験1では白飯200g(1-1)または75gブドウ糖液(1-2)を「食事と一緒に十六茶」250mL(試験飲料)とともに摂取し, 試験2ではコントロールとして, 同量の白飯(2-1)またはブドウ糖液(2-2)を通常の「十六茶」250mLとともに摂取した。実験前は12時間以上の絶食とした。血糖値の測定は摂取前と摂取後30, 60, 90, 120分に, 自己採血とダイアセンサーにより行った。

結果：全被験者の結果をまとめると, 試験飲料の摂取によって, 血糖値の上昇に変化はなかった。しかし, 試験2-2における30分後の平均値を境界として, 血糖値が『上がりやすい人』と同『上がりにくい人』の2群に分けて解析したところ, 前者では, 試験飲料の摂取により, ブドウ糖液摂取後の血糖値の上昇が抑えられる傾向が見られ, 90分後では, その差は統計学的に有意であった。白飯を用いた場合は, その傾向は見られなかった。

考察：ブドウ糖液の場合は, 血糖値が『上がりやすい人』で試験飲料の摂取により, 血糖値の上昇が抑えられる傾向が見られた。白飯の場合にその傾向が見られなかったのは, 消化吸収の過程がブドウ糖液よりも複雑なためであると考えられた。

P-34) 椎骨動脈破裂—内因性と外傷性の鑑別—

医学部第3学年 渡辺 彬子

法医学 富田ゆかり・崔 范来・周 婧
大野 曜吉

はじめに：司法解剖に付され, 椎骨動脈破裂に起因するくも膜下出血が認められた場合, 医師は内因性か外傷性か医学的に判断するよう要求され, それはさらに損害賠償や保険請求などにも絡んでくる。本学法医学教室での解剖例から, 内因性の椎骨動脈解離と判断された1例について報告する。

事件の概要：40代, 土木工事作業員, 男性。午前6時30分頃自宅ソファ上で斜め横になった状態で発見された。救急隊到着時にはすでに意識なく死亡していた。その5日前には, 後頭部をさすりながら, 仕事場で鉄にぶつかり, 強く当たってブーンとするような感じがすると訴えており, 3日前には頭が痛いといって仕事を早退していた。後頭部の鉄との衝突と死因との因果関係の究明のため, 業務上過失致死事件として司法解剖が行われた。顔面および頭

部外表に目立った損傷は認められず, 左椎骨動脈に紡錘状の動脈瘤が見られ, 合流部手前約1cmのところ以小破裂があり, 全般にくも膜下出血が見られた。

考察：内因性の椎骨動脈解離では, 破裂した動脈と対側の動脈において陳旧性の内弾性板断裂が認められることがあり, 血管の脆弱性として基礎病変を有していた可能性がある。本事例では左椎骨動脈に解離が認められ, さらに対側の右椎骨動脈では内弾性板の不連続性と著しい内膜肥厚があったことから, この椎骨動脈解離は内因性のものであると判断した。

P-35) ラオス人民民主共和国における Mass Casualty Incident セミナーを開催して

医学部第2学年 佐藤颯城

医学部第3学年 渡邊祐介

医学部第4学年 山内豪人

医学部第6学年 久保村憲・深井 翔太・西牧美幸
吉田勇樹

国士舘大学大学院 齋藤明香

救急医学 鈴木健介・五十嵐 豊・久野将宗

横田裕行

厚生労働省 河端 譲

精神・障害保健課 近藤久禎・小井土雄一
国立病院機構災害医療
センター救命救急センター

目的：ラオス人民民主共和国は急激な経済成長から交通量の増加とともに交通事故死亡数が増加している。しかし, 医療水準は低く, 負傷者が多数となる状況では特に対応が不十分となる。首都ビエンチャン市で Mass Casualty Incident (MCI) に関するセミナーを行い, 医療従事者の MCI に関する技術・知識の向上を図る。またその効果をアンケート調査により評価する。

対象および方法：ビエンチャン市の医療従事者および医学生を対象としたセミナーを開催し, そのうち最後まで受講した56名に対しアンケート調査を行った。

結果：アンケートは56名から回収した。内訳は医師14名, 看護師5名, その他医療従事者32名, 医学生5名であった。「MCIの対策としてこのセミナーは有用だと思うか?」という問いに対して, 57%が「強く同意する」, 32%が「同意する」であった。「このセミナーは意義があると思うか?」という問いに対して, 62%が「強く同意する」, 27%が「同意する」と回答した。「このセミナーを今後も開催する価値があるか?」という問いに対して, 73%が「強く同意する」, 16%が「同意する」と回答した。「このセミナーは医学生に対しても有用か?」という質問に対して, 84%が「強く同意する」, 5%が「同意する」と回答した。

考察：ラオスの医療従事者に対する MCI セミナーは有用であることが裏付けられた。MCI に関するセミナーは医学生にも有用であり, 今後は医学生も対象にすることで多数傷病者事案に対する対応の普及となりうる。

P-36) マウス網膜視細胞の網膜下細胞移植とiPS細胞由来視細胞の可能性

生理学（システム生理学） 本間耕平

目的：現在、幹細胞を用いた様々な細胞移植治療が試みられているが、網膜細胞移植は特に臨床応用の可能性が高いものとして期待されている。本研究では、マウスの幼若網膜視細胞を網膜下に移植し、移植細胞の機能分化を調べた。また、マウス iPS 細胞から視細胞を分化させ、移植に適したドナー細胞としての性質を満たしているかどうかについて検討を加えた。

対象および方法：視細胞が GFP 陽性である Nrlp-GFP マウス（生後 3 日目）網膜を Accutase で分散し、6 週齢の野生型および網膜視細胞変性モデル (Crx-KO) マウスの網膜下に移植した。移植後 2 週後に免疫組織化学染色、パッチクランプ計測、カルシウムイメージング法により、GFP 陽性細胞の性質を検討した。また、Nrlp-GFP マウス由来の iPS 細胞から網膜組織に分化誘導した時に得られた GFP 陽性視細胞の性質について上記の手法を用いて検討した。

結果：移植ドナー細胞の一部は、ホスト網膜に組み込まれ成熟視細胞のマーカーを発現していた。またパッチクランプ法、カルシウムイメージング法を用いた計測結果も、ドナー細胞がホスト網膜組織内で機能的に成熟していることを示すものであった。マウス iPS 細胞から分化誘導した GFP 陽性幼若視細胞は、移植に適した機能的な性質を持っていることが明らかとなった。

考察：移植したドナー視細胞はホスト網膜中で成熟視細胞に分化すること、また、iPS 細胞由来 GFP 陽性視細胞は、視細胞移植のドナー細胞として使用できる可能性が示された。

P-37) ロキシスロマイシンおよびミノサイクリンのメラニン生成に対する作用

皮膚科学 船坂陽子・川名誠司

目的：痤瘡治療にロキシスロマイシン (Rx) およびミノサイクリン (Mino) が使用されるが、Mino 使用時に色素沈着が生じることがある。そこで、Rx, Mino のメラニン生成に対する作用機序を検討した。

対象および方法：ヒト黒色腫細胞 HM3KO に Rx, Mino を添加し、メラニン含量およびメラニン生成関連酵素 (tyrosine hydroxylase: TH, DOPAchrome tautomerase: DT) 活性, tyrosinase: Ty, tyrosinase related protein (TRP) 1, 2 のタンパク量を測定した。培養ヒト角化細胞に Rx, Mino を添加、さらに UVB を照射し、POMC, ET-1 の mRNA 発現量を検討した。

結果：Rx はメラニン生成を抑制し、Mino は亢進した。ともに TH 活性を抑制および亢進したが、DT 活性には影響なく、Ty および TRP1 タンパク量の増減を伴ったが、TRP2 量は不変であった。Rx は POMC mRNA 発現に影響を及ぼさなかったが、Mino は POMC 発現を亢進させ、

UVB と相乗的に亢進させた。ET-1 の発現量は不変であった。

考察：Rx は色素細胞に直接作用してメラニン生成を抑制、Mino は色素細胞のみならず角化細胞に働いて POMC 発現を増強し、パラクリンでメラニン生成を亢進させること、また UVB と相乗的に亢進させる作用があることが判明した。

P-38) IVIG+PSL 不応例の川崎病に対し、Infliximab が奏功した 1 例

小児科学 赤羽洋祐・山西慎吾・田辺雄次郎
渡辺 誠・深澤隆治・小川 俊一
伊藤保彦

目的：IVIG 不応予測例の川崎病に対する IVIG+PSL 初期併用療法は RAISE study (2012) にて有用性が示された治療法であるが、IVIG+PSL 不応例に対する追加治療に関しては現在議論されている。

対象および方法：症例は 1 歳女児。来院 2 日前より発熱、その後体幹および上下肢に紅斑性丘疹が出現した。前医での血液検査にて炎症反応高値と肝逸脱酵素上昇を認め、BCG 痕の発赤もあり、川崎病を疑われ当科紹介となった。主要 6 症状のうち 5 項目を満たしたため、川崎病と診断。小林らの作成したリスクスコアにて 11 点中 10 点で IVIG 不応予測例と判断し、発熱第 4 病日に IVIG 2 g/kg+PSL 2 mg/kg/day の投与を開始した。一時解熱傾向となるも第 7 病日に再燃、IVIG 1 g/kg 追加投与するも解熱なく無効であった。

結果：IVIG+PSL 不応例と考え、第 8 病日に Infliximab 5 mg/kg を投与した。投与後より解熱、皮疹は消退するなど症状は消失した。現在のところ冠動脈病変の出現は認めない。

考察：今回われわれは IVIG+PSL 初期併用療法が不応であり、追加治療として Infliximab が奏功した 1 例を経験した。川崎病に対する Infliximab は比較的新しい治療法であり、実際の症例と文献的考察を加えて報告する。

P-39) 糖尿病コントロール不良に対し術前オクトレオチド投与が奏効した先端巨大症の 1 例

脳神経外科学 馬場栄一・石井雄道・田原重志
森田明夫

目的：先端巨大症においては、耐糖能異常などの内科的疾患の合併により周術期合併症が起こることが危惧されている。今回、糖尿病の悪化を契機に見つかった先端巨大症患者に対し、術前にオクトレオチド投与を行うことで安全に治療を行えた一症例を経験したので報告する。

対象および方法：症例は 65 歳男性。7 年前より糖尿病にて近医加療させていたがコントロール不良となってきたため近くの糖尿病専門外来へ紹介となった。その際、顔貌より先端巨大症を疑い精査、下垂体腫瘍を認め治療目的に当

院紹介となった。インシュリン使用下でHbA1c: 11.8と血糖コントロール不良のため、手術の2週間前に入院とした。血糖コントロール不良はGH 過剰分泌によるものと判断しオクトレオチド術前投与を開始した。

結果:入院後オクトレオチド投与にて血糖値は徐々に安定、HbA1cも低下したため、投与2週間後に手術を行った。手術は内視鏡下経鼻的下垂体腫瘍摘出術を施行、海綿静脈洞への浸潤を認めていたが術中合併症なく肉眼的全摘した。術後、GH、IGF-1とも低下し術後2週間で正常範囲内まで低下、合併症なく全身状態良好で退院となった。

考察:先端巨大症においては耐糖能異常による血糖コントロール不良のため周術期合併症を起こしやすいと述べられている。本症例においてはインシュリン導入にもかかわらずHbA1c異常高値であり、手術延期も検討したが、術前オクトレオチド投与により血糖は安定し、安全に手術を行うことができた。また、先端巨大症に関しては今回の手術により治癒が得られており、重症糖尿病合併例に対して非常に有用な方法である。

P-40) 動注化学療法を施行した膀胱尿路上皮癌症例における ERCC1 の発現と生存期間に関する検討

泌尿器科学 野村俊一郎・高橋 亮・木村 剛
近藤 幸尋
解析人体病理学 寺崎 美佳・清水 章

目的:近年、非小細胞肺癌では、DNA 修復蛋白である excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1) の発現量がシスプラチンベースの化学療法後の生存期間改善予測因子になることが報告されている。今回は、膀胱尿路上皮癌における ERCC1 発現と、シスプラチンベース化学療法後の生存期間の延長について明らかにする。

対象および方法:当院で2002年から2011年においてpT1G3とpT2N0M0と診断され、シスプラチンベース抗癌剤動注化学療法を施行された膀胱尿路上皮癌症例で、その後の経過を追跡しえた44例を対象とした。化学療法前の手術検体で膀胱尿路上皮癌組織のERCC1発現を免疫組織化学により検討し、生存期間を解析した。

結果:膀胱尿路上皮癌組織にERCC1の発現低下を認めた症例では、生存期間に有意な延長を認めた。(p=0.028)

考察:膀胱尿路上皮癌においてもERCC1は化学療法後の生存予後予測因子となり得ることが示唆された。

P-41) ピル内服患者にて脳血管障害を来した2症例

内科学(神経内科学) 沓名 章仁・後藤由也・中島壮崇
大久保誠二・阿部 新・原田未那
西山 康裕・桂研一郎・片山泰朗

背景:避妊薬として一般的に用いられている経口避妊薬(ピル)は静脈血栓症を来することが知られており、中枢神経系疾患として脳静脈洞血栓症を来すことはまれではないが、動脈系血栓への影響も報告が見られる。今回われわれ

は経口避妊薬内服後に静脈洞血栓症およびアテローム血栓症を来した若年女性2症例を認めたので報告する。

症例1:38歳女性。鎮痛薬の効果を認めない頭痛(右後頭部非拍動性)が出現したため、当院来院。同日5日前から不正性器出血に対しピルを内服していた。脳MRIおよびMRVにて脳静脈洞血栓症を診断した。

症例2:39歳女性。数日前に構音障害および一過性右上下肢筋力低下を認めたため当院受診。MRIにて左中大脳動脈領域に異常信号を認め、脳梗塞と診断した。

結果:症例1では、脳血管撮影にて上矢状静脈および横静脈の描出不良を認め、抗凝固療法、高張液投与を行い軽快した。症例2では左中大脳動脈の著しい部分狭窄を認め、脳血管撮影中に左内頸動脈に血管攣縮を認めた。抗凝固療法を行い軽快した。

考察:若年女性に脳血管障害を認めた場合、経口避妊薬の投与歴を聴取することは必須である。一般的に経口避妊薬は静脈血栓の形成を促進するとされるが、本症例のように動脈血栓を来すこともあることに留意する必要がある。

P-42) 4D-flow MRI による治療困難な内頸動脈病変に対する脳血流再建術の血流解析評価

付属病院脳神経外科 村井保夫・森田明夫
付属病院放射線科 高木 亮・関根鉄朗・汲田伸一郎
千葉北総病院脳神経センター脳神経外科 水成隆之

目的:治療困難な内頸動脈病変に対する脳血流再建術(HFB)は治療方針として確立された。しかし、HFBの報告は、術後合併症とpatencyにとどまり、長期的視野に立つ脳血流に対する影響を論じたものはない。このような観点でHFBを評価するために、今回、われわれはPC法による4D-Flow MRIを用いて、内頸動脈病変の血流解析を行い、その結果を報告する。

対象および方法:内頸動脈病変の治療にHFBを行った13例。3T-Achievaを用い、PC-MRIの撮像は、3D-T1-TFEを用い、一心拍を15分割し三次元のシネデータを取得。撮像範囲は、ICAのサイフォン部からWillis輪、さらにMCAのM2領域までを範囲とした。得られた画像データから血流解析ソフト“GT Flow”を用いて、magnitude imageに血流の流速方向と速さのベクトル図をoverlayした2次元速度ベクトル図と、3次元流線図を作成し、動態評価を行った。

結果:ベクトル解析では、11例でM1の逆流性のflowを認め、A1では2例に逆流性flowを認めた。前交通動脈に対する血流不可は確認されなかった。後交通動脈がfatal typeのものでは、後交通動脈を介した血流が確認できた。内頸動脈と撓骨動脈は統計学的有為に血流量の低下が確認された。

考察:頭蓋内脳血流を評価により、広汎な内頸動脈領域の血流を還流していることが示された。前交通動脈や、後交通動脈による血流負荷も軽度であった。また、生来の内頸動脈と比して血流量の低下が確認され、flow alterationを目的とした血行再建術に適したものであると判明した。

P-43) 急性硬膜下血腫で発症した破裂脳動脈瘤の1症例

脳神経外科学 喜多村孝雄・村井保夫・白銀 一貴
森田 明夫

放射線医学 高木 亮・関根鉄朗・汲田伸一郎

目的：脳動脈瘤が急性硬膜下血腫のみで発症することは、比較的まれである。術前の3DCTAで4個の脳動脈瘤が確認され、出血部位の判断を誤り開頭の追加を要した症例を経験した。本症例の臨床経過を報告する。

対象および方法：3日前からの頭痛を主訴に前医受診、前医の3DCTAでは、内頸動脈瘤とBA-SCA動脈瘤の2個の脳動脈瘤が確認され、内頸動脈瘤の破裂によるSDHの診断で治療目的に当院へ紹介された。当院へ転院後、画像が不十分であると判断し、3DCTAを再検すると大脳冠にSDHの首座があり、PICA distalと対側のA2A3にも小型の動脈瘤があることが判明した。

結果：4個の中で最も大きい内頸動脈瘤が出血原因であると考え、通常の前頭側頭開頭でクリッピングを行った。ところが術中所見にて内頸動脈瘤は、＜完全な＞未破裂脳動脈瘤であった。画像を見直すと5個目の動脈瘤が患側A3A4にあることに気づいた。3点固定の修正と開頭の追加を行って破裂動脈瘤をクリップした。さらに、同一視野の対側A2A3をクリップする時にクリップが鉗子から弾け動脈瘤が断裂、trapの後、同部位を縫合閉鎖した。様々な術中トラブルがあったものの、患者は神経脱落症状なく退院された。

考察：急性硬膜下血腫のみで発症した症例の出血部位の判断には、脳実質との関係や、くも膜下出血の有無に関する詳細な検討をすべきと思われた。出血部位の多くの反省を込めて症例を提示させていただきます。

P-44) 心原性脳塞栓症発症後の血液中における好中球および単球の動態変化について

付属病院神経内科 後藤 由也・中島壮崇・沓名章仁
大久保誠二・阿部 新・原田未那
片山 泰朗

目的：心原性脳塞栓症患者においては、急性期にしばしば白血球の上昇を認めるが、尿路感染や肺炎に伴う好中球の上昇が主体であると考えられている。しかしながら、脳梗塞を炎症の病巣であるとする考えが広まっており、血液中から病巣周囲に好中球が集積してくることが考えられる。一方で好中球集積のピーク後に単球が病巣周囲の炎症に何らかの役割を担っている可能性がある。今回われわれは心原性脳塞栓症患者を対象とし、これらの免疫担当細胞の脳梗塞発症後の動態を経時的に追跡した。

対象および方法：心原性脳塞栓症と診断され、発症後12時間以内に当院SCUに入院した患者をretrospectiveに検討した。脳梗塞サイズが中大脳動脈領域の1/3以上を占める患者を対象とした。入室時、発症後当日(D1)、2日目(D2)、3日目(D3)、5日目(D5)、7日目(D7)、14日目

(D14)の血球計算データから好中球および単球について自動白血球分画からそれらの割合および実数を計算した。

結果：好中球の実数はD2をピークとし、その後減少していく一方で、単球についてはD5をピークとすることを認めた。この結果は割合の検討でも同様であった。

考察：本結果より脳梗塞発症後の好中球および単球は異なった動態を示し、脳梗塞後の病態に影響することが示唆された。本学会では病巣サイズにより、これらの動態に変化が現れるかの検討を加え、報告する予定である。

P-45) 心原性脳梗塞患者における心房細動の割合と左房径の検討

千葉北総病院 松本望里・野本剛史・清野精彦
医学検査部中央検査室
生理機能検査センター

目的：心房細動(AF)は心電図検査にて遭遇する確率の高い不整脈の1つである。AFは発作性、持続性にかかわらず心原性脳梗塞を発症する危険性が高いとされることからAFを検出する意義は大きい。そこで今回われわれは当院における心原性脳梗塞患者のAFの割合とAFの発症要因の1つである左房拡大に注目し、後ろ向きに調査したので報告する。

対象および方法：2012年1月から2013年5月までに心原性脳梗塞疑いにて入院中に経胸壁心臓超音波検査を実施した患者110名を対象とした。左房径は傍胸骨左縁長軸像にて収縮期末期にMモード法にて計測を行い41mm以上を拡大とした。また全例に12誘導心電図を施行し、AFを認める、またはAF、発作性心房細動(PAF)の既往がある場合はAF群、ない場合は洞調律群とし、AFと左房径について検討を行った。

結果：経胸壁心臓超音波検査を実施した110名のうち洞調律群は56.3%(62名)、AF群は43.6%(48名)であった。また左房拡大は洞調律群において41.9%(26名)に対して、AF群では87.5%(42名)と約9割で左房拡大が認められた。

考察：AF群患者の約9割に左房拡大が認められたことから、経胸壁心臓超音波検査にて左房径を計測することはAFを疑う上で重要であると考えられた。そのため、今回洞調律群であった患者も左房拡大が認められた場合は12誘導心電図だけでなく、24時間ホルター心電図など長時間の心電図記録を行ったAFの検索が有用であると考えられる。

P-46) 超緊急O型赤血球輸血「ユニバーサルO」について

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

付属病院輸血部 猪口孝一

はじめに：当院では「緊急時の血液製剤在庫マニュアル」など緊急時に備えマニュアルの整備を行い未交差での緊急

輸血に対応している。しかし出血性ショックなどで血液型判定用の採血が困難、血液型確定までの猶予がない状況が発生する。そのため、高度救急救命センター、麻酔科、輸血部など関連部署で連携をとり、超緊急 O 型赤血球輸血、コードネーム「ユニバーサル O」の運用を開始し、対応状況と問題点について報告する。

対象：運用を開始後「ユニバーサル O」の依頼がなされた緊急搬送 5 症例（交通外傷 2、転落外傷 1、腹部刺創・転落外傷 1、大動脈乖離 1）、入院急変 1 例（悪性腫瘍・下血）の 6 例について検討した。

結果：依頼単位数は RCC2～20 単位で使用は 0～10 単位、20 単位依頼の大動脈乖離 1 例は使用されなかった。AB 型 FFP は外傷 3 例について依頼があり、2 例は 10 単位すべて輸血され、1 例については輸血はなされなかった。血液製剤の出庫までの時間は 5 分～13 分であり、10 分以上時間がかかった 4 例中 3 例は FFP も依頼があり、本来は AB 型で依頼すべきところすべて O 型で依頼され訂正などが必要であった。

考察：緊急時の輸血に関しては依頼する側、受ける側双方の共通認識が不可欠であり、特に FFP は AB 型の対応となるため注意が必要である。また、正しい運用を図り情報の共有化を含め「ユニバーサル O」の症例は輸血療法委員会での報告を義務付けた。

P-47) 緊急 O 型赤血球輸血後に同型血輸血を実施した 2 症例

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

付属病院輸血部 猪口孝一

はじめに：当院「輸血療法に関する手引き」では、緊急輸血の際に血液型が確定できない場合は O 型赤血球を使用し、確定後は同型（患者血液型）を使用するとしている。血液型確定が困難で、同型血への変更に苦慮した 2 症例を報告する。

症例：①緊急で O 型赤血球を輸血した患者に、続いて A 型赤血球の依頼があったが、交差血は輸血後採血であり、血液型判定保留となった。輸血前の血算検体が A 型と判定できたことから、A 型赤血球と交差試験を実施し、適合血が輸血された。② B 型赤血球の依頼があり、交差血の血液型を確認したところ、表試験の部分凝集のため判定保留となった。搬送患者であり、「前医で緊急に O 型赤血球を輸血したが、血液型は B 型と確定されている」との情報を得て、当院での検査結果と合わせて判断し、交差試験適合の B 型赤血球が輸血された。

考察：どちらの症例も、交差血採血が O 型赤血球輸血後であり、輸血部での血液型判定は保留となった。本来、O 型赤血球を継続すべき症例ではあるが、精査の時間があり同型血が輸血された。異型適合赤血球輸血後の同型血への変更には、輸血前検体が必須であり、搬送患者の場合は、前医での血液型、輸血内容の正確な把握が非常に重要であ

る。緊急時においても適切な血液型選択による安全な輸血が実施できるよう、異型適合赤血球輸血後の血液型と輸血について周知し、臨床と輸血部の連携を深めておく必要がある。

P-48) 不規則抗体同定が困難であった患者の T&S から学ぶ交差血提出の意義

千葉北総病院 永井敬子・稲川美実・野本剛史
医学検査部中央検査室 清野精彦

目的：待機手術について当院では、不規則抗体検出時に適合血を確保するため最低 2 日前に交差血提出としている。しかし今回手術前日夕方の際に T&S として提出の検体で対応に苦慮し、その重要性を再認識したので症例を交えて報告する。

症例：66 歳男性、輸血歴なし。平成 24 年 3 月、健康診断で近医受診、胸膜肥厚を指摘され半年ごとのフォローをしていたが、平成 25 年 3 月、悪性中皮腫疑いで胸膜生検を行うため当院入院となった。

方法および結果：血液型は B 型 CCDee, Rh (D) 陽性。不規則抗体スクリーニングはカラム法、酵素法・LISS-IAT 法で陽性となり不規則抗体同定検査を実施した。カラム法同方法、パネル血球 0～(3+)、自己対照酵素法 (4+)、LISS-IAT 法 (2+) より DAT 陽性のため自己抗体を疑った。これより T & S 対象外となり、協議の末輸血は回避しつつ医師の判断で手術延期はせず、万が一の輸血に備え在庫すべての血液製剤と交差試験を行った。カラム法同方法、主・副試験共に不適合となり、酵素法副試験陽性の原因として Polyagglutination を疑ったが、患者血球と患者と同型新鮮血清で凝集 (-) よりこれを否定した。追加試験は患者が採血拒否のためこれ以上の検査は不可能であった。

考察：今回は待機手術の依頼で輸血する可能性が低く、交差試験陽性ではあるが反応性が最も弱い血液製剤で対応した結果、幸いにも輸血せず手術を終えた。しかし安全な輸血を行うには十分な精査ができるよう、交差血は輸血予定の最低 2 日前に提出してこそ意義があると改めて痛感した。今後もさらにより安全な輸血体制へ院内周知に努めていきたい。

P-49) 付属病院薬品情報室における医薬品情報の収集と提供内容についての検討

付属病院薬剤部 大坂奈央子・萩原 研・伊勢雄也
片山 志郎

目的：近年、医療は疾患ごとに細分化され、使用される医薬品は疾患ごとに特徴を持ち、きめ細やかな投与設計を必要とする薬剤が増加している。今回、製薬会社から提供された医薬品情報と、薬品情報室より院内医療関係者に提供した医薬品情報の内容について調査したので報告する。

対象および方法：以下の項目に関して調査を行った。①問い合わせ記録表、②製薬会社から提供された医薬品に関

するお知らせ、薬剤部作成の③医薬品安全性情報、④薬剤部ニュース、⑤当院における分子標的薬の使用については使用数、薬価ベースでの購入金額とした。

結果：①職種別質疑件数は、各年とも医師が最も多かった。質疑の件数は減少傾向にあったが、副作用・相互作用の質問は47%増加した。②添付文書改訂(28%)が最も多かった。③警告の項目が増加した。④特に供給関連が減少した。⑤全医薬品購入額における分子標的薬の割合は増加傾向にあった。

考察：今回の調査を通して医薬品情報の提供数の増加が確認できた。患者が複数の疾患を併発したとき、合併症を有するときには、複数の診療科を併診し、複数の薬剤を服用することになる。このことが、副作用・相互作用の質問の増加の原因と考えられる。また、患者個々に合わせた医療が求められるなか、院内の採用品目には限りがある。効果的、経済的かつ安全に医薬品を使用するために、引き続き明快な情報提供、情報発信を行っていきたい。

P-50) 日本医科大学付属病院における 新しい病棟薬剤業務への取り組み

付属病院薬剤部 渡邉友起子・宮田広樹・片山志郎

目的：日本医科大学付属病院薬剤部では、2012年に新設された「病棟薬剤業務実施加算」の算定に向けこれまで準備を進め、2013年7月より実際の算定を開始した。今回、病棟薬剤業務の内容とその取り組みについて報告する。

病棟薬剤業務：本業務は、1. 投薬および注射に関する基礎的事項の把握、2. 医薬品緊急安全性情報などの収集と医療従事者への周知、3. 入院時の持参薬の確認・報告と服薬計画の提案、4. 投与前の薬物相互作用の確認、5. ハイリスク薬の投与前の説明、などが定められている。これらの業務を担当薬剤師が病棟に常駐して行っている。

結果：入院時の持参薬の報告を電子カルテを利用して行うことで医師の持参薬服用指示が容易になり、また、重複している薬剤や抗凝固薬などの術前中止薬の確認を行うことで医師の業務負担軽減と医療安全に貢献できている。さらに、ほかの医療スタッフとコミュニケーションが得やすくなったことから、各カンファレンスの参加が可能となり、疑義照会や処方提案件数も増加した。また、これまで行ってきた薬剤管理指導(服薬指導)件数も大幅に増加できた。

考察：病棟薬剤業務を行うことにより、薬剤師が安全な薬物治療の一助となることができたと考ええる。

P-51) 手術担当薬剤師による薬品管理業務の100%実施 を目指して

付属病院薬剤部 長原新太郎・菅谷和也・杉山未緒
武田弘太郎・宋 静香・畝本賜男
片山 志郎

目的：関東私大病院薬剤部研究会(2011年;56施設)の調査によると手術室に薬剤師を常駐しているのは19施設

であり、医師・看護師が医薬品管理業務を負担している現状がある。2005年日本麻酔科学会より麻酔科医のマンパワー不足に対して手術室への薬剤師の介入を求められ、当院では2007年より1名を常駐配置した。さらに2010年「周術期管理のチーム医療の構築が重要」との見解が示されている。手術室内では、麻薬・毒薬・麻酔薬などハイリスク薬が多く、薬の専門家である薬剤師が100%の薬剤管理業務を目指すことでチーム医療への貢献が進むと考えられる。今回、周術期での医師・看護師の関与する薬剤関連業務の現状を調査し、薬剤師への業務移譲による業務変化について検討する。

対象および方法：平成24年4月～平成25年3月末までの手術室における麻薬管理・術前準備薬・術前中止薬・薬物アレルギーの管理・PCAポンプ調製などに対する業務量の調査を行う。

結果：薬剤師関与は①麻薬管理件数6,793件、②術前準備薬5,217件、③麻酔カート準備6,653件、④術前中止薬チェック6,238件、⑤術前アレルギーチェック8,628件、⑥PCAポンプ調製883件であった。

考察：麻薬管理は、すべて薬剤師が行っているが、術前準備薬については看護部が行っている部分が残っており、まだ改善の余地があることから、準備薬取り揃えシステムの構築を行い、100%の薬品管理業務に近付いていくと考える。今後は手術担当薬剤師が薬学的管理を行うことでさらなる貢献を目指したい。

P-52) 妊娠25週で発症した胎児母体間輸血症候群の 1例

武蔵小杉病院 佐藤杏月・柿栖睦実・稲垣知子
女性診療科・産科 山口道子・間瀬有里・立山尚子
西田直子・深見武彦・朝倉啓文

目的：胎児母体間輸血症候群(FMT:fetomaternal transfusion syndrome)は短時間に胎児血が母体血側に流入し子宮内胎児死亡の原因となりうる症候群である。妊娠25週のFMTを経験したので報告する。

対象および方法：32歳2経妊0経産 体外受精にて妊娠成立し、当院で妊婦健診施行。妊娠25週6日、胎動減少を主訴に受診。推定体重は971g(AFD, +0.8SD)、胎児心拍モニタリングではaccelerationはないがvariabilityは保たれていた。羊水量も異常なく、UA-RI・MCA-RIは正常だったが、本人の自覚による胎動が少なくことより入院管理とした。

結果：入院後も胎動減少感は改善せず、再度診察したところ、中大脳動脈収縮期血流最大速度に異常はなかったが、BPS4点、NSTでsinusoidal heart rate patternを認めたため、緊急帝王切開を施行した。児は933g、男児、Ap3/-、UApH 7.215、全身蒼白でNICUに入院となった。臍帯血Hb 1.7gr/dL、母体血のα-FP 26,155ng/mL、HbF 2.5%とも高値であった。新生児は輸血を行い、未熟性のため現在も治療中である。

考察：胎動減少などの訴えがあり、sinusoidal patternを

認めた場合、FMT を念頭に置いて慎重に管理・対応することが重要と考えられた。

P-53) 妊娠 38 週に上腹部痛と肝機能異常を呈し診断に苦慮した 1 例

多摩永山病院 女性診療科・産科 川端英恵・斎藤 桃子・新村 裕樹
山岸絵美・橋本恵理子・印出 佑介
林 昌子・奥田 直貴・川端伊久乃
石川 源・関口 敦子・中井 章人

目的：妊婦の上腹部痛・肝機能異常の鑑別診断には HELLP 症候群 (hemolysis-elevated liver enzymes-low platelet count) や急性妊娠性脂肪肝などの産科危機的疾患も含まれる。急速墜娩を必要とする場合もあり早急な対応が必要になるが、時にはその診断に苦慮することもある。今回、妊娠 38 週に上腹部痛・肝機能異常を呈し、短時間で原因不明の肝機能増悪を認めたため緊急帝王切開術を行い、その後速やかに急性胆嚢炎と診断することができた 1 例を経験したので報告する。

症例：症例は 30 歳 0 回経産婦。妊娠 38 週 5 日、上腹部圧迫感・嘔吐を主訴に来院した。AST 134 IU/L、ALT 80 IU/L、T-Bil 1.4 mg/dL と肝機能異常およびビリルビン値の上昇を認めた。症状は軽快し HELLP 症候群など急速墜娩をすべき疾患の基準は満たさず児の状態も良好であったため経過観察とした。しかし 5 時間後の血液検査で肝機能・ビリルビン値は増悪していた。妊娠 38 週であり、まず緊急帝王切開術を行った。2,758 g の女児、Apgar スコア 1 分値 9 点、5 分値 9 点であった。術後の腹部超音波検査で胆石および胆嚢壁の肥厚を認め急性胆嚢炎と診断した。絶飲食、抗生剤投与で肝機能などは改善し術後 12 日目に退院した。その後、症状が再燃し胆管ドレナージおよび腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した。

考察：妊娠中には胆石症のリスクが上昇する。妊娠中に上腹部痛と肝胆道系機能異常を呈した場合は、HELLP 症候群や急性妊娠性脂肪肝などのほかにも、胆石症や急性胆嚢炎も鑑別疾患の一つとして考慮すべきである。

P-54) 黄疸の診断に困難を極めた産褥期 DIC の 1 例

千葉北総病院 女性診療科・産科 角田 陽平・村川 裕子・池田真利子
伊藤麻利江・尾崎 景子・森 瑛子
中田真理世・加藤 雅彦・山本 晃人
山田 隆、渡辺美千明、鴨井 青龍

妊娠中は非妊娠時に比べて種々の疾患で凝固線溶のバランスが崩れると播種性血管内凝固症候群 (DIC) に移行しやすい。今回、原因検索に難渋した産褥期 DIC の症例を経験したので報告する。症例は 26 歳の 1 経妊 1 経産婦で、22 歳時に帝王切開の既往がある。前医で妊娠 33 週時に妊娠高血圧症候群軽症と診断され、妊娠 34 週時に心窩部痛、倦怠感が出現したが経過観察されていた。妊娠 36 週 5 日の健診時、規則的な子宮収縮を認め、子宮収縮抑制を図ったが、

抑制困難であり、緊急帝王切開術を施行した。新生児に異常は認めず、また、術中出血は 780 g で子宮収縮良好であった。術後 1 日目に全身性の黄疸が出現し乏尿を認めた。採血上 DIC が疑われ、当院に緊急搬送となった。当科入院時の採血では、産科 DIC の基準を満たさなかったが、厚労省 DIC 基準で 7 点であったため、DIC と診断した。入院管理によって、DIC から離脱し黄疸も改善したため約 2 週間で退院となった。症例は DIC と診断されたが、当初、産科的原因疾患が明らかではなく、内科的疾患に原因を求めた。しかしながら、種々の検査の結果、内科的疾患も否定された。本症例は、肝生検を行わなかったため、確定診断がついていないが、現在のところ、臨床経過から急性妊娠脂肪肝から DIC となり、偶発的に体質性黄疸を併発したものと考える以外に、説明がつかない。病態につき、文献的考察を含めて発表したい。

P-55) 成熟嚢胞性奇形腫悪性転化の術前診断

付属病院 女性診療科・産科 松井遼子・川瀬里衣子・今道小百合
飯田朝子・寺田佳世子・可世木華子
黒瀬圭輔・米山 剛一・竹下 俊行

成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化は、2~3% とまれである。今回、術前に強く悪性転化を疑った症例を経験したので報告する。症例は 70 歳女性、未婚妊、主訴は腹部腫瘤感である。2 年前から卵巣腫瘍を指摘されるも通院せず。腫瘍増大に伴い腹部圧迫症状が増強し近医を受診、卵巣癌を疑われ当科へ紹介、受診となった。初診時、腹部全体を占拠する下腹部腫瘤を認めた。血液検査所見として腫瘍マーカー SCC 31.3 ng/mL、CEA 30.6 ng/mL、CA125 89.5 U/mL と上昇がみられた。MRI にて 18 cm 大の卵巣腫瘍が疑われ、脂肪成分を含んでいることから卵巣成熟嚢胞性奇形腫が疑われた。また造影効果のある腫瘍壁の肥厚も認めた。画像所見および SCC の著増から扁平上皮癌への悪性転化を強く疑った。開腹時所見では左卵巣は超成人頭大に腫大し、腹壁や腸管への強固な癒着を認めた。また腹腔内には 2 cm 程度の播種病変が多数観察された。癒着が強固であり子宮の摘出は不可能であった。腫瘍が浸潤していたため回腸切除を、また迅速病理診断にて悪性の診断のため大網切除を追加した。術後病理診断は卵巣癌 IIIc 期 (pT3cNxM0) Squamous cell carcinoma であり、成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化と考えられた。日本医科大学関連施設の検討から、扁平上皮癌への悪性転化の術前診断として 1) 腫瘍マーカー SCC が 2.8 ng/mL 以上、2) 年齢が 40.0 歳以上、3) 腫瘍最大径が 9.1 cm 以上が良性との鑑別のカットオフ値として有用と考えられた。さらに本症例を通して画像上の腫瘍壁の肥厚も鑑別に有用である可能性も示唆された。

P-56) アルコール性ケトアシドーシスにより黒色食道を呈した急性壊死性食道炎

付 属 病 院 賀 亮・石井浩統・竹島 元
高度救命救急センター 萩原 純・片桐美和・増野智彦
金 史英・宮内雅人・新井正徳
辻井厚子・横田裕行

目的：急性壊死性食道炎は虚血性変化により食道粘膜の黒色変化を呈するまれな疾患である。アルコール性ケトアシドーシスを合併した急性壊死性食道炎というまれな一例を経験したので報告する。

症例：大酒家で、最近では缶チューハイ 10 本/日の飲酒歴の患者。来院当日も飲酒後に腹部膨満感および黒色液の嘔吐を認め、救命救急センターに搬送となった。来院時、血圧 88/62mmHg、脈拍 127/min であり、挿入した胃管よ

り多量の黒色排液が見られた。出血性ショックを疑い、気管挿管による気道確保後、出血源精査のため、上部消化管内視鏡施行したところ、下部食道全周性に黒色変化が見られた。血液ガスにて代謝性アシドーシスおよび β ヒドロキシ酪酸優位の血中ケトン体上昇を認めた。全身管理継続しながら、当初化学性物質の摂取を疑い、牛乳を用いた中和およびPPI投与を行った。全身状態安定後、第12病日に抜管施行、その後本人に問診するも、アルコール以外の原因物質は特に同定できなかった。上部消化管内視鏡にて黒色変化は改善し、消化管造影でも狭窄病変は見られなかった。その後、食事を徐々に再開しても再出血や症状増悪は認めず、第49病日に退院した。

考察：アルコール常飲者における経口摂取不良および脱水によるアルコール性ケトアシドーシスにより、下部食道の血流障害がおこり、全周性黒色変化を来す壊死性食道炎に至ったと考えられる。

—総会記事—

第 81 回日本医科大学医学会総会次第

平成 25 年 9 月 7 日 (土) 12 時 30 分～13 時 00 分

司 会 内藤 庶務担当理事

1. 会 長 挨拶 田尻 孝 会長
2. 議 長 田尻 孝 会長
3. 業 務 報 告

(内藤 庶務担当理事)

(高橋 学術担当理事)

(内田 編集担当理事)

4. 議 事

- (1) 平成 24 年度医学会収支決算承認の件

(近藤 会計担当理事)

- (2) 平成 24 年度医学会収支決算監査報告の件

(岡 監 事)

- (3) 平成 26 年度医学会予算案承認の件

(近藤 会計担当理事)

5. 平成 25 年度医学会奨学賞授賞式

平成 24 年度医学会優秀論文賞授賞式

平成 25 年度医学会総会優秀演題賞授賞式

以上

業務報告

(自 平成 24 年 10 月)
(至 平成 25 年 9 月)

I. 庶務関連報告 (内藤庶務担当理事)

1. 平成 24 年度定年退職教授記念講演会および記念祝賀会について

平成 25 年 3 月末日付で定年退職された飯野靖彦, 馬場俊吉, 富山俊一, 井上哲夫各教授, 芳賀駿介大学院教授代行, 芝崎 保, 福田 悠, 長谷川敏彦, 檀 和夫, 水野杏一各大学院教授の記念講演会および記念祝賀会が, 3 月 2 日 (土), 東京ガーデンパレス 2 階 高千穂の間において開催された。

2. 医学会役員の人事異動について

- 1) 弦間昭彦編集担当理事の医学部長就任 (平成 25 年 4 月 1 日付) に伴い, 弦間昭彦医学部長は医学会会則第 11 条の 3 により医学会副会長に就任した。
- 2) 弦間昭彦編集担当理事の医学会副会長就任に伴い, 医学会会則第 11 条の 5 により, 平成

24・25 年度医学会理事選挙次点者の草間芳樹監事が, 編集担当理事に就任した。

- 3) 草間芳樹監事の編集担当理事就任に伴い, 医学会会則第 11 条の 6 の規定に基づき, 喜多村孝幸評議員が監事に就任した。
- 4) 原口秀司庶務担当会務幹事の退職 (平成 24 年 12 月末日付) および玉井健介多摩永山病院施設幹事の退職 (平成 25 年 3 月末日付), 清水章基礎医学担当施設幹事の退任に伴い, 医学会会則第 11 条の 4 により杉谷巖評議員が会務幹事, 宮本雅史評議員 (平成 25 年 4 月 1 日付) と寺崎泰弘評議員 (平成 25 年 7 月 1 日付) がそれぞれ施設幹事に就任した。

II. 学術関連報告 (高橋学術担当理事)

1. 第 80 回総会「優秀演題賞」について

標記総会において優秀演題賞 3 題を選出し, 下記受賞者に賞状と副賞 (5 万円) を贈呈した。内容については, Journal of Nippon Medical School Vol. 79 No. 6 に掲載した。

記

受賞者: 有馬 樹里 (付属病院形成外科・美容外科)
演題名: ケロイドの重症化と高血圧との関連性

受賞者: 肥後清一郎 [病理学 (解析人体病理学)]
演題名: ラット同種間骨髓移植後に生じた急性移植片対宿主病 (急性 GVHD) による腎臓への影響

受賞者: 石井 健男 [内科学 (呼吸器内科)]
演題名: COPD における気流閉塞悪化に関する Surfactant protein D の研究

2. 平成 24 年度医学会優秀論文賞について

標記対象論文 20 篇の中から優秀論文賞選考委員会の厳正かつ慎重な選考の後, 本理事会の議を経て, 次の 2 名の受賞が決定した。

記

受賞者: Fonny Josh (順天堂大学医学部形成外科学)
論文名: Accelerated and Safe Proliferation of Human Adipose-derived Stem Cells in Medium Supplemented with Human Serum (J Nippon Med Sch 2012; 79: 444-452)

受賞者：牧野 晃（日本医科大学整形外科）

論文名：Involvement of Tachykinins and NK₁ Receptor in the Joint Inflammation with Collagen Type II-Specific Monoclonal Antibody-Induced Arthritis in Mice (J Nippon Med Sch 2012; 79: 129-138)

3. 第23回公開「シンポジウム」について

標記「シンポジウム」（主題：東洋医学の基礎と臨床）は、本学医師会および同窓会の後援と日本医師会生涯教育制度の認定講演会として、学内から高橋秀実先生、平馬直樹先生、学外から國澤純先生、郷家明子先生、津田篤太郎先生の合計5名の演者により、6月15日（土）橘桜会館橘桜ホールにおいて別紙1のとおり開催した。

4. 平成25年度医学会奨学賞について

標記奨学賞に6件の応募があり、奨学賞選考委員会の厳正かつ慎重な選考の後、本会理事会の議を経て、下記2名の受賞が決定した。

記

受賞者：大塚 俊昭（衛生学・公衆衛生学）

研究課題：循環器疾患および生活習慣病予防医学におけるバイオマーカーアプローチ

受賞者：五十嵐 勉（眼科学）

研究課題：緑内障に対する神経保護因子を用いた遺伝子治療

5. 第81回日本医科大学医学会総会および講演会について

平成24年10月の役員会において、第81回総会および講演会は平成25年9月7日（土）、開催することに決定した。今回は、奨学賞受賞記念講演2題、優秀論文賞受賞記念講演2題、丸山記念研究助成金受賞記念講演1題、同窓会医学研究助成金受賞記念講演2題、新任教授特別講演9題、臨床教授特別講演2題、海外留学生講演6題、展示発表56題の総計80題である。

丸山記念研究助成金受賞記念講演者、同窓会医学研究助成金受賞記念講演者および海外留学生講演者は次のとおりである。

記

平成24年度丸山記念研究助成金受賞記念講演者：

(1) 山西 慎吾 小児科学

平成24年度同窓会医学研究助成金受賞記念講演者：

(1) 林 明聡 内科学（循環器内科学）

(2) 大内 基司 内科学（循環器内科学）

海外留学生講演者：

(1) 山本 真功 内科学（循環器内科学）

(2) 西山 康裕 内科学（神経内科学）

(3) 西川 晃司 麻酔科学

(4) 赤城 一郎 外科学（消化器外科学）

(5) 石原 陽子 整形外科

(6) 赤石 論史 形成外科学

6. 日本医科大学医学会特別講演会について

標記講演会を6回開催し、講演要旨は、和文機関誌に掲載している。

7. 大学院委員会と共同開催している医学会学術集会について

平成14年5月より大学院委員会と共同開催している学術集会は、平成24年度も引き続き共同で開催している。また、平日の午後6時以降開催の特別講演は昼夜開講の本学大学院の認定講義の対象となり、認定された場合、聴講者は単位認定となる。

III. 編集関連報告（内田編集担当理事）

[J Nippon Med Sch・日医大医学会誌]

1. 投稿者は、査読者を3名以上推薦すること、海外からの投稿論文は原則として学内者を1名査読者に含めること、また、査読を辞退する際は代理を推薦することとした。（J Nippon Med Sch）

2. JNMS Vol. 79 No. 6, 日医大医学会誌 第8巻第4号に掲載した論文は、電子書籍 KaLib（カリブ）上で平成25年1月17日から閲覧可能となった。（J Nippon Med Sch, 日医大医学会誌）

3. Journal of Nippon Medical School Vol. 80 No. 1の発行部数は、2,070部である。その配付先は名誉会員52部、A会員1,722部、講読会員3部、交換162部（外国32部）、寄贈112部（外国16部）、その他19部である。

日本医科大学医学会雑誌第9巻第1号の発行部数は、2,190部である。また、B会員は162名である。

以上

(別紙 1)



日本医科大学医学会 第23回 公開「シンポジウム」

開催日時：平成25年6月15日（土）14:00～17:00

会場：橋桜ホール（橋桜会館2階）

会費：無 料

主題

「東洋医学の基礎と臨床」

総合司会・座長 高橋 秀実、片山 泰朗、竹下 俊行
学術担当理事

開会挨拶 日本医科大学医学会 田尻 孝

14:00～14:05

1

脂質制御医学としての東洋医学

14:05～14:40

日本医科大学大学院 微生物学・免疫学 教授 日本医科大学付属病院 東洋医学科部長 高橋 秀実
*内科研修後、米国国立癌研究所に渡り、感染免疫、腫瘍免疫、アレルギーなどの研究に取り組む傍ら、免疫治療の実践として東洋医学科部長を務める

2

東洋医学を起点とした粘膜免疫の 基礎的解明と病態制御への展開

14:40～15:15

独立行政法人医薬基盤研究所 プロジェクトリーダー
東京大学医科学研究所 国際粘膜ワクチン開発センター 客員教授 國澤 純
*生薬群の作用部位は消化管を主体とした粘膜組織であるとの考えから、粘膜免疫を主体としたユニークな解析を行っておられる新進気鋭の研究者

3

江戸時代の漢方医学と現代中医学

15:15～15:50

日本中医学会会長、日本医科大学付属病院 東洋医学科 講師 平馬 直樹
*北里大学および中国に渡り東洋医学を学んだ、本邦における漢方医学ならびに中国における中医学の双方に精通した我が国東洋医学の第一人者

4

内科疾患に対する鍼灸経絡治療の有用性

15:50～16:25

東京女子医科大学 循環器内科 郷家 明子
*東京女子医大循環器内科を経て、台湾に渡り5年間中国医学を学び中医師資格を取得し、昨年度帰国された東西両医学に精通された医師

5

総合診療と東洋医学

16:25～17:00

JR東京総合病院 リウマチ・膠原病科 医長 津田篤太郎
*NHKの「総合診療Doctor G」で2009年の第一回放送からアドバイザーとして制作に参加、昨年は「東洋医学専門医」として出演

全ての講演は、講演30分・討論5分です。

- 主催：日本医科大学医学会
- 共催：日本医科大学大学院
- 後援：日本医科大学医師会
日本医科大学同窓会

* 講演会終了後、教育棟第1会議室にて演者との懇親会を開催します。



交通のご案内

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

お問い合わせ

日本医科大学医学会

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

本公開「シンポジウム」は、日本医師会生涯教育制度による講演会として認定されており、受講者には、「生涯教育講座参加証」を交付します。
また、日本医科大学大学院特別講義に認定されております。

日本医科大学医学会平成 24 年度収支決算

自 平成 24 年 4 月 1 日
至 平成 25 年 3 月 31 日
(単位：円)

収入の部

科 目	平成 24 年度 予算額	平成 24 年度 決算額	増減 (減▲)
前年度繰越金	527,000	527,419	419
会 費	9,097,000	8,818,000	▲ 279,000
会誌掲載料	5,102,000	5,509,978	407,978
論文掲載料	4,092,000	4,969,978	877,978
広告掲載料	1,010,000	540,000	▲ 470,000
雑 収 入	31,000	39,235	8,235
雑収入	29,000	38,497	9,497
利 息	2,000	738	▲ 1,262
助 成 金	7,500,000	7,500,000	0
当該年度 事業費計	21,730,000	21,867,213	137,213
合 計	22,257,000	22,394,632	137,632

備 考

- 注 1. 会員数 1,909 名のうち、会費納入者 1,713 名 (平成 25 年 3 月 31 日現在)。
- 注 2. Journal of Nippon Medical School の発行は年 6 回 (第 79 巻第 2 号～第 80 巻第 1 号)、発行部数は総数 12,420 部。日医大医学会誌の発行は年 4 回 (第 8 巻第 2 号～第 9 巻第 1 号)、発行部数は総数 8,750 部。

支出の部

科 目	平成 24 年度 予算額	平成 24 年度 決算額	増減 (減▲)
総会費	405,000	378,410	▲ 26,590
会誌出版費	14,198,000	12,512,599	▲ 1,685,401
印 刷 費	11,191,000	10,121,369	▲ 1,069,631
原 稿 料	794,000	231,665	▲ 562,335
郵 送 料	1,193,000	1,221,565	28,565
査読謝礼費	380,000	268,000	▲ 112,000
英文査読費	640,000	670,000	30,000
電子ジャーナル費	1,358,000	1,416,345	58,345
奨学賞費	1,300,000	755,910	▲ 544,090
交 通 費	30,000	640	▲ 29,360
特別講演会費	540,000	516,439	▲ 23,561
シンポジウム費	516,000	470,904	▲ 45,096
一般事務費	508,000	318,061	▲ 189,939
人 件 費	3,272,000	3,628,501	356,501
予 備 費	130,000	0	▲ 130,000
当該年度 事業費計	22,257,000	19,997,809	▲ 2,259,191
次年度繰越金	0	2,396,823	2,396,823
合 計	22,257,000	22,394,632	137,632

財 産 目 録

平成 25 年 3 月 31 日現在

(単位：円)

科 目	金 額		
資産の部			
流動資産			
普通預金 みずほ銀行根津支店	2,179,797		
郵便振替 本郷郵便局	117,026		
小口現金次年度繰越支払い資金	100,000		
流動資産合計		2,396,823	
正 味 財 産			2,396,823

監 査 報 告

平成 24 年度日本医科大学医学会帳簿、その他照合書類により調査の結果、収支決算は、収入および支出項目につき、正しく表示し、その内容は、公正妥当なものであることを認めます。

平成 25 年 7 月 23 日

日本医科大学医学会監事 岡 敦子 ㊞

日本医科大学医学会監事 喜多村孝幸 ㊞

日本医科大学医学会平成 26 年度予算

自 平成 26 年 4 月 1 日

至 平成 27 年 3 月 31 日

(単位：円)

収入の部		支出の部	
科 目	平成 26 年度予算額	科 目	平成 26 年度予算額
前年度繰越金	2,396,000	総 会 費	338,000
会 費	8,818,000	優秀演題賞	90,000
会誌掲載料	5,410,000	印刷製本費	95,000
論文掲載料	4,970,000	通信運搬費	23,000
広告掲載料	440,000	その他委託費	36,000
雑 収 入	27,000	人材派遣委託費	26,000
雑収入	26,000	消耗品費	7,000
利 息	1,000	雑 支 出	61,000
助 成 金	6,000,000	会誌出版費	13,404,000
		印刷製本費	10,739,000
		原 稿 料	485,000
		郵 送 料	1,260,000
		査読謝礼費	280,000
		英文査読費	640,000
		電子ジャーナル費	1,460,000
		奨学賞費	880,000
		奨学賞費	708,000
		優秀論文賞費	140,000
		印刷製本費	21,000
		消耗品費	11,000
		交 通 費	10,000
		特別講演会費	351,000
		報酬手数料	302,000
		消耗品費	5,000
		印刷製本費	44,000
		シンポジウム費	583,000
		報酬手数料	200,000
		旅費交通費	52,000
		印刷製本費	152,000
		人材派遣委託費	11,000
		消耗品費	11,000
		その他委託費	26,000
		通信運搬費	52,000
		雑支出	79,000
		一般事務費	407,000
		印刷製本費	73,000
		通信運搬費	258,000
		雑 支 出	11,000
		消耗品費	11,000
		その他委託費	54,000
		人 件 費	4,340,000
		諸備給支出	4,340,000
		予 備 費	878,000
		当該年度	
当該年度		事業費計	22,651,000
事業費計	20,255,000	次年度繰越金	0
合 計	22,651,000	合 計	22,651,000

—集会記事—

日本医科大学医学会特別講演会講演要旨

第 466 回特別講演会

日 時：平成 25 年 5 月 27 日（月）午後 6 時 30 分～7 時 30 分

会 場：日本医科大学弥生 2 号館 2 階会議室

担 当：整形外科科学

インプラント材料とテクノロジー：最先端と動向

Robert M. Streicher

Professor,

Department of Engineering,

Universit  degli Studi dell'Insubria, Italy

1. 人工股関節について

人工股関節の形状の変遷についてであるが、初期には切除した骨性の支持機構を再建するための方法として、人の大腿骨の近位の形態に類似して欠損を補填することを目的としたものが使用されていた。屈曲伸展は可能であるが、股関節の多様な動きには対応できずにインピンジを生じることなどがあり、インプラントの破損が起きることがあった。それを回避するために股関節の動きを実験的に検証して、長い頸部を有するタイプへと形態が変わっていった。

インプラントの素材については、ステンレスから各種合金やセラミックなどへと変わってきている。素材自体の強度だけではなく、臼蓋と骨頭が同じ素材同士、異なる素材の組み合わせによっても強度が変化することに関して検証した。

人工股関節に関するトピックスとしては、人工関節の最大の合併症である感染を起こさせないようにするために、インプラント自体に抗菌効果をもたせるという発想から抗菌素材をコーティングしたインプラントを作製して感染を減らそうという研究が行われている。

2. 人工膝関節について

人工関節のデザインや手術手技の改善などについて多くのアイデアが提唱されてきたが、いまだにコンセンサスを得ていない。摩耗性の向上を目指して製造過程の改良やポリエチレンの酸化防止策など、多くの改良がなされているが、飛躍的な耐摩耗性能の向上にはつながっていない。後十字靱帯を温存することによって膝のキネマティクスが維持され、また、骨とインプラント間のインターフェースも保護される。一方、後十字靱帯を温存せず、切除すれば、靱帯バランスをとることが容易になるばかりでなく、関節の conformity のより高いものが設計可能となり、結果としてポリエチレンの摩耗が少なくなるとされている。いずれの方法もそれぞれに利点もあるが、膝の機能再建の観点からは結論を得ていない。

(文責：角田 隆)

— 会 報 —

定例（5月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 平成 25 年 5 月 30 日（木）午後 4 時～午後 5 時
 場 所 第一会議室（橘桜会館 1 階）
 出席者 田尻会長、鈴木（秀）副会長
 清水（一）、高橋（秀）、竹下、近藤、内田、草間
 各理事
 岡監事
 西川、清水（章）、早川、清野、岡本各施設幹事
 安武、杉谷、新谷、里見、相本各会務幹事
 委任出席者 弦間副会長
 内藤、片山各理事
 喜多村監事
 菅原、鈴木（英）、松久、宮本、小林、上村各施設
 幹事
 桂、濱崎各会務幹事
 欠席者 工藤、大橋、佐藤各施設幹事
 事務局 五箇、宮坂

議事に先立ち、本議事録署名人として内田・草間両理事
 が指名された。

I. 確認事項

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

II. 報告事項

1. 庶務関係
 清水庶務担当理事より、平成 24 年度定年退職教授
 記念講演会・祝賀会が無事終了したことおよび医学
 会役員の人事異動が報告された。
2. 学術関係
 高橋（秀）学術担当理事より、平成 24 年度優秀論
 文賞授賞者が決定したことおよび平成 25 年度医学会
 奨学賞における応募状況が報告され、第 23 回公開「シ
 ンポジウム」のプログラムが提示されたことを報告さ
 れた。
3. 会計関係
 近藤会計担当理事より、平成 25 年 3 月末日時点の
 会員数および会費納入総額の報告、平成 25 年度分の
 年会費請求および給与天引きの実施について報告さ
 れた。
4. 編集関係
 内田編集主幹より、両機関誌の現状および発行状況
 について報告された。
 （標記 1～4 の詳細報告は別紙のとおりである。）
 また、田尻会長より、4 月から理事に就任された草
 間理事には、編集担当理事として依頼することが提案
 され、了承された。
 内田編集担当理事より、「投稿者は、査読者を 3 名
 以上推薦し、査読を辞退する際には代理を推薦するこ
 と」、「アシスタントエディターに徐々に依頼していく
 こと」に関して、審議依頼が提案され、了承された。
 引き続き、「査読辞退者が多い」ことについては、ベ
 ストレビューアー賞などを新たに設け、査読者に「賞」
 を授与してはどうかとの意見が出され、編集委員会で

検討していくこととした。

III. 審議事項

1. 医学会優秀論文賞の申し合わせ事項について
 高橋庶務担当理事より、優秀論文賞の申し合わせ事
 項と現状とを併せるため、「医学会会員に限る」の文
 言の追加について提案され、審議の結果、従来どおり
 優秀論文賞選考委員会にて、その都度諮ることとし
 た。
2. 平成 25 年度定年退職教授記念講演会・記念祝賀会に
 ついて
 清水庶務担当理事より、配付資料に基づいて説明が
 なされ、下記のとおり了承された。
 記
 1) 開催日時 平成 26 年 3 月 1 日（土）
 講 演 午後 1 時
 祝賀会 午後 5 時 30 分
 2) 開催会場 東京ガーデンパレス 高千穂の間（2 階）
 3) 該当者 8 名
 田中 啓治 教授〈内科学（循環器内科学）〉
 益子 邦洋 教授〈救急医学〉
 及川 眞一 大学院教授代行〈内分泌糖尿病代謝内科
 学〉
 落 雅美 大学院教授代行〈心臓血管外科学〉
 島田 隆 大学院教授〈分子遺伝医学〉
 片山 泰朗 大学院教授〈神経内科学〉
 川名 誠司 大学院教授〈皮膚粘膜病態学〉
 清水 一雄 大学院教授〈内分泌外科学〉
3. 医学会総会受賞記念講演について
 高橋学術担当理事より、医学会総会受賞記念講演
 （同窓会医学研究助成金受賞記念講演および丸山記念
 研究助成金受賞記念講演）の取扱いについて、今年度
 の総会も踏まえて演題数が増加した場合には、会場が
 分散されることについてのデメリットについて説明
 があり、審議した結果、新任教授特別講演の演題数
 が多い時期が 1 年から 2 年と限定しているため、従来ど
 おり医学会総会において講演することとした。
 しかし、医学会総会において講演している「丸山記
 念研究助成金」について、平成 25 年度の募集要項に
 は「研究成果報告書は、権威のある学会誌に掲載する
 ものとする。」とすでに記載されているが、医学会総
 会での講演についての記載がないことが判明した。
 田尻会長より、標記募集要項における一部変更の議
 論がされていないのではないかと指摘があり、さら
 には委員からも同様の意見があり、丸山記念研究助成
 金取扱細則の一部変更について、重要事項であるた
 め、丸山記念研究助成金選考委員会で検討していただ
 く必要があるとし、以上の結果を本議事録に記載し、
 担当部署である研究推進部に連絡することとした。
4. 第 81 回総会一般演題募集要項（運営）について
 清水庶務担当理事より、第 81 回総会一般演題の募
 集について説明があり、提案どおり、了承された。
 また、高橋学術担当理事より、総会・講演進行（案）
 について、配付資料に基づき説明があり、今回の総会
 は、新任教授の特別講演の演題数が多いことから、講
 演時間は一人 15 分（講演 12 分、紹介 3 分）とするこ

とした。

さらに、田尻会長より、講演時間が長いことから、休憩時間を設けること、また、午後6時頃までの運営を踏まえて、何か良案があれば事務局へ提案して欲しいと、要望がなされた。

なお、海外留学者講演の講演者数が現時点にて未定であり、総会・講演進行（案）の作成ができないため、早めに海外留学者講演を依頼し、講演者数の把握をすることとした。

5. その他

次回定例（7月）医学会役員会は、7月26日（金）午後4時から開催することとした。

以上

議事録署名人 内 田 英 二 ㊞

議事録署名人 草 間 芳 樹 ㊞

（別紙）

定例（5月）医学会役員会報告事項

（平成25年5月30日開催）

1. 庶務関係報告（清水理事）：

- （1）平成24年度定年退職教授記念講演会・祝賀会を平成25年3月2日に挙行し、無事終了した旨の報告がなされた。
- （2）医学会人事異動において弦間昭彦編集担当理事が副会長、草間芳樹監事が理事、喜多村孝幸評議員が監事、杉谷巖評議員が庶務担当会務幹事、宮本雅史評議員が多摩永山病院施設幹事にそれぞれ就任した旨の報告がなされた。

2. 学術関係報告（高橋（秀）理事）：

- （1）平成24年度優秀論文賞をFonny Josh氏（順天堂大学医学部形成外科学）と牧野 晃氏（日本医科大学整形外科学）の授賞が決定した旨の報告がなされた。
- （2）第23回公開「シンポジウム」を平成25年6月15日午後2時より、橘桜ホール（橘桜会館1階）において高橋秀実先生、國澤純先生、平馬直樹先生、郷家明子先生、津田篤太郎先生の順番で、講演30分、質疑応答5分で運営する旨の報告がなされた。
- （3）平成25年度医学会奨学賞候補者募集を和文機関誌および学内一斉メールにて公募した結果、6件の応募があった旨の報告がなされた。

3. 会計関係報告（近藤理事）：

- （1）平成25年3月末の会員数が1,909名（A会員1,791名、B会員162名）、会費納入額8,818,000円（納入率89.73%）である旨の報告がなされた。
- （2）平成25年度第1回年会費の請求を6月10日、給与天引きを6月21日に行う旨の報告がなされた。

4. 編集関係報告（内田理事）：

- （1）英文機関誌の2012年度は原稿取り下げも含め、論文不採択は2割と増加した旨の報告がなされた。
- （2）英文機関誌Vol. 80 No. 1～No. 3の発行状況と原稿の手持ち状況が報告され、Original論文は、昨年同様に増加傾向との報告がなされた。
- （3）和文機関誌第8巻第1号～第3号の掲載状況の報告がなされた。

以上

Key Words Index

Vol 9 2013

0.5% timolol maleate (3) 152
 1% dorzolamide hydrochloride (3) 152

A

antimycotic (1) 6
 antioxidant (3) 164

B

binding free energy..... (2) 135
 biomolecule (4) 202

C

CD1..... (4) 208
 certified nurse specialist..... (1) 31
 cervico-thoracic esophageal cancer (1) 20
 chylothorax (3) 156
 colorectal cancer (4) 194
 Community Consultation Center (1) 15
 consultation support (1) 31
 Cosopt® ophthalmic solution (3) 152
 cricopharyngeal myotomy (4) 190
 cytochrome P450 (1) 25

D

dementia (1) 15
 dendritic cells (4) 208
 diverticulectomy (4) 190
 docking simulations..... (2) 135
 drug metabolism (1) 25

E

early detection of dementia (1) 15
 elderly person (2) 129
 emergency and critical care medical center
 (2) 129
 endocrine disruptor..... (1) 25
 esophagogastric cancer (3) 160

F

free energy profile (2) 135
 free radical (3) 164

H

hyperkeratotic type (1) 6

I

innate immunity (4) 208
ipso-addition (1) 25
ipso-substitution (1) 25

L

larynx-preserving esophagectomy (1) 20
 ligamentum teres hepatis (4) 194
 ligand binding (2) 135
 lipid-related substances (4) 208
 liposarcoma (4) 194

M

Mild Cognitive Impairment (1) 15
 minimum free energy pathway (4) 202
 molecular dynamics..... (2) 135, (4) 202
 Molecular Mechanics/Poisson-Boltzmann Surface
 Area (Generalized Born Surface Area) ... (2) 135

N

nonreassuring fetal status (4) 198

O

oncology..... (1) 31
 ostomate (3) 170
 outcome and the hospitalization (2) 129
 oxidative stress (3) 164

P

palliative care (1) 31
 parallel computing (4) 202
 pneumothorax (3) 156
 primary volvulus of small intestine (4) 198
 prostaglandin (3) 152

Q

quality of life..... (3) 170

R

radical scavenger	(3)	164
reactive oxygen species	(3)	164

S

saponin	(4)	208
Siewert classification	(3)	160
social network	(1)	15
stoma	(3)	170
string method	(4)	202

T

team medication	(1)	20
-----------------	-----	----

thoracic drainage	(3)	156
thoroscopic esophagectomy	(3)	160
tinea pedis	(1)	6
transition path sampling	(4)	202

V

video-assisted thoracic surgery (VATS)	(3)	156
--	-----	-----

Z

Zenker's diverticulum	(4)	190
-----------------------	-----	-----

β

β-blocker	(3)	152
-----------	-----	-----

著 者 名 索 引

第 9 卷 2013 年

A

赤城 一郎……………(4)251
 赤羽 洋祐……………(4)264
 秋丸 琥甫……………(4)194
 秋元 正宇……………(4)254
 青木 宏信……………(4)254
 青木 悠人……………(4)190
 新井 正徳……………(2)129

B

馬場 栄一……………(4)264
 馬場 俊吉……………(2)56

D

檀 和夫……………(2)113

E

海老澤有介……………(4)260
 江浦 重義……………(4)255

F

Fonny Josh ……(4)244
 藤崎 弘士……………(2)135, (4)202
 藤田 昌久……………(4)259
 深田 陽子……………(1)31
 福田 高久……………(4)266
 福田 悠……………(2)42, 95
 船坂 陽子……………(4)264
 布施 明……………(2)129

G

賀 亮……………(4)270
 郷家 明子……………(4)221
 後藤 由也……………(4)266

H

蜂須賀誠人……………(4)262
 芳賀 駿介……………(2)79
 萩原 信敏……………(1)20, (3)160,
 (4)190
 長谷川大輔……………(1)33
 長谷川敏彦……………(2)103
 早坂佳奈子……………(4)259
 林 明聡……………(4)247

平馬 直樹……………(4)218
 外薗 優……………(4)256
 本間 耕平……………(4)264
 堀内 和孝……………(3)150
 百束 比古… (3)148, (4)244, 258

I

一門 和也……………(2)42
 五十嵐 勉……………(4)243
 飯村 剛史……………(4)253
 飯野 靖彦……………(2)47
 池田 慎平……………(4)256
 池本 卯典……………(2)40
 猪口 孝一……………(4)232
 井上 哲夫……………(2)71
 石原 陽子……………(4)251
 石井 知香……………(1)14
 石井 暢明……………(4)257
 石渡 明子……………(1)14
 磯崎奈津子……………(3)170
 岩瀬 和真……………(4)260

K

柿沼 由彦……………(4)233
 片山 博徳……………(3)160, (4)261
 片山 泰朗……………(1)14
 川端 英恵……………(4)269
 河越 哲郎……………(1)20
 川井 真……………(2)129
 川井 彩夏……………(4)263
 川上 康彦……………(1)33, (2)140
 川見 典之……………(1)20
 川名 誠司……………(1)6
 川並 汪一……………(1)14
 河原崎由里子……………(3)150
 菊地伊豆実……………(1)6
 木全 亮二……………(3)150
 金 史英……………(2)129
 北村 伸……………(1)14
 喜多村孝雄……………(4)266
 小林 茂樹……………(3)152
 近藤 幸尋……………(3)150
 越野 立夫……………(1)3
 窪倉 浩俊……………(3)156
 熊坂 栄……………(4)198

國澤 純……………(4)214
 杳名 章仁……………(4)265

M

牧野 晃……………(4)245
 丸山 弘……………(3)160
 松田 明久……………(3)160
 松井 遼子……………(4)269
 松本 学……………(2)129
 松本 望里……………(4)266
 松本 典子……………(4)253
 松信 哲朗……………(4)188
 松谷 毅……………(1)20, (3)160,
 (4)190
 三羽 英之……………(4)254
 三浦 敦……………(4)198
 三宅 秀彦……………(4)198
 宮下 正夫……………(1)20
 宮下 次廣……………(1)20
 宮内 雅人……………(2)129
 水野 杏一……………(2)122
 師田 哲郎……………(4)240
 村井 保夫……………(4)265
 村上 正洋……………(4)255

N

長原新太郎……………(4)268
 永井 敬子……………(4)267
 中田 瑛浩……………(3)150
 中溝 宗永……………(1)20
 中村 成夫……………(1)25, (3)164
 中澤 秀夫……………(4)231
 根本 留美……………(1)14
 二階堂 孝……………(4)194
 西川 晃司……………(4)250
 西山 康裕……………(4)249
 野一色千景……………(4)255
 野村俊一郎……………(4)265
 野村 俊明……………(1)14
 野村 務……………(1)20, (3)160,
 (4)190

O

岡本 淳一……………(3)156
 恩田 秀賢……………(2)129

大坂奈央子……………(4) 267
 太田 智大……………(4) 259
 大塚 雅美……………(3) 156
 大塚 俊昭……………(4) 242
 大内 基司……………(4) 248

S

坂倉 剛志……………(4) 262
 櫻井 透……………(4) 257
 佐々木香織……………(4) 261
 佐藤 杏月……………(4) 268
 佐藤 颯城……………(4) 263
 芹澤 直隆……………(4) 254
 芝崎 保……………(2) 86
 島 義雄……………(4) 198, 241
 清水 章……………(4) 234
 清水 涉……………(4) 236
 篠崎 麻衣……………(4) 261
 庄司 真美……………(4) 256
 鈴木 剛……………(2) 129
 鈴木 英之……………(4) 188
 鈴木 俊治……………(4) 198

T

高橋 秀実……………(4) 208

高橋 浩……………(4) 186
 高見 佳宏……………(4) 253
 高尾 嘉宗……………(3) 160
 武田 幸樹……………(4) 194
 武井 寛幸……………(4) 238
 竹島 元……………(4) 257
 竹屋 元裕……………(2) 42
 太組 一朗……………(1) 33, (2) 140
 田村 俊之……………(4) 198
 谷岡 学……………(4) 260
 丹野 正隆……………(3) 160
 田沼 弘之……………(1) 6
 寺崎 美佳……………(2) 42
 寺崎 泰弘……………(2) 42
 富田 祐司……………(3) 150
 富山 俊一……………(2) 63
 土屋 喜一……………(4) 194
 津田篤太郎……………(4) 225
 辻井 厚子……………(2) 129
 角田 陽平……………(4) 269
 鶴岡 秀一……………(4) 235

U

内田 英二……………(1) 4, 20, (3) 160,
 (4) 188, 190, 194

上田 康二……………(4) 190
 植田 貴子……………(4) 267
 梅澤 裕己……………(4) 258
 臼田 実男……………(3) 156, (4) 239

W

若松 直樹……………(1) 14
 渡部 明子……………(4) 258
 渡辺 彬子……………(4) 263
 渡邊 真泉……………(4) 256
 渡邊友起子……………(4) 268

Y

山田 隆之……………(4) 194
 山越 民康……………(3) 150
 山本 真功……………(4) 249
 山西 愼吾……………(4) 246
 山野邊義晴……………(4) 262
 山崎 峰雄……………(1) 33
 柳 健……………(1) 4
 安武 正弘……………(4) 237
 横島 一彦……………(1) 20
 横田 裕行……………(2) 129
 吉田 寛……………(1) 4, (3) 160

日本医科大学医学会雑誌

第9巻（平成25年）総目次

（第1号—第4号）

橘桜だより

同窓会会長に就任して	越野 立夫	3
鬼も笑わない来年の共存計画	池本 卯典	40
日本医科大学図書館長に就任して	百束 比古	148
日本医科大学研究部委員会研究部に就任して	高橋 浩	186

グラビア

日帰り下肢静脈瘤根治術	柳 健・吉田 寛・内田 英二	4
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・寺崎 美佳 一門 和也・竹屋 元裕・福田 悠	42
腎血管病変における3DCTの有用性	堀内 和孝・中田 瑛浩・山越 民康 河原崎由里子・富田 祐司・木全 亮二・近藤 幸尋	150
肛門管癌のPagetoid spread	松信 哲朗・鈴木 英之・内田 英二	188

定年退職教授記念講演会講演要旨

It takes all the running you can do, to keep in the same place.	飯野 靖彦	47
耳鳴の治療について	馬場 俊吉	56
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	63
気道へのアプローチ	井上 哲夫	71
日進月歩の乳がん診療	芳賀 駿介	79
臨床から基礎へ：神経内分泌学の魅力	芝崎 保	86
肺の胎生期発生，間質性肺炎，肺気腫	福田 悠	95
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	103
血液内科30年の歩み	檀 和夫	113
冠動脈疾患の病因と治療の進歩	水野 杏一	122

綜 説

角質増殖型足白癬の治療と治療上の問題点	菊地伊豆実・田沼 弘之・川名 誠司	6
---------------------------	-------------------	---

原 著

街ぐるみ認知症相談センターの4年間の活動状況	石渡 明子・北村 伸・野村 俊明・根本 留美 石井 知香・若松 直樹・片山 泰朗・川並 汪一	14
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	129
広義の原発性開放隅角緑内障もしくは高眼圧症に対するコンボト®点眼液に変更後の眼圧下降効果	小林 茂樹	152

臨床医のために

Zenker 憩室の手術	萩原 信敏・松谷 毅・野村 務・青木 悠人・上田 康二・内田 英二	190
--------------------	-----------------------------------	-----

症例報告

チーム医療で喉頭温存食道切除が可能であった

頸胸部進行食道癌の1例萩原 信敏・松谷 毅・野村 務・中溝 宗永・横島 一彦
河越 哲郎・川見 典之・宮下 次廣・宮下 正夫・内田 英二... 20

胸腔ドレナージ後に乳糜胸を発症した自然気胸の1例窪倉 浩俊・大塚 雅美・岡本 淳一・白田 実男...156
Siewert type II 食道胃接合部腺癌に対し

胸腔鏡下食道切除術を施行した1例高尾 嘉宗・松谷 毅・野村 務・萩原 信敏・松田 明久
丸山 弘・吉田 寛・片山 博徳・丹野 正隆・内田 英二...160

直腸S状部癌に合併し肝門索内に発生した高分化型脂肪肉腫の1切除例 ...土屋 喜一・武田 幸樹・二階堂 孝
山田 隆之・秋丸 琥甫・内田 英二...194

胎児期に発症した小腸捻転症の1例田村 俊之・三浦 敦・三宅 秀彦
熊坂 栄・島 義雄・鈴木 俊治...198

基礎科学から医学・医療を見る

薬物代謝の化学反応：シトクロム P450 反応を中心として中村 成夫... 25

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

活性酸素と抗酸化物質の化学中村 成夫...164

生体分子の構造変化に関する計算物理・化学的アプローチ藤崎 弘士...202

看護師シリーズ

がん看護専門看護師の活動報告深田 陽子... 31

オストメイトのQOLに影響を与える要因：ストーマ外来受診状況に焦点をあてて磯崎奈津子...170

特集〔東洋医学の基礎と臨床〕

脂質制御医学としての東洋医学高橋 秀実...208

東洋医学を起点とした粘膜免疫の基礎的解明と病態制御への展開國澤 純...214

江戸時代の漢方医学と現代中医学平馬 直樹...218

内科疾患に対する鍼灸経絡治療の有用性郷家 明子...221

総合診療と東洋医学津田篤太郎...225

話 題

日本医科大学てんかん診療の歴史・現況・そして未来「日本医科大学包括てんかん診療ミーティング」

結成報告川上 康彦・太組 一朗・山崎 峰雄・長谷川大輔... 33

てんかん包括診療と迷走神経刺激（VNS）療法太組 一朗・川上 康彦...140

JNMS のページ

Journal of Nippon Medical School Vol. 79, No. 3 (2012 年 6 月発行)142

Journal of Nippon Medical School Vol. 79, No. 4 (2012 年 8 月発行)143

Journal of Nippon Medical School Vol. 79, No. 5 (2012 年 10 月発行)176

Journal of Nippon Medical School Vol. 79, No. 6 (2012 年 12 月発行)177

Journal of Nippon Medical School Vol. 80, No. 1 (2013 年 2 月発行)180

Journal of Nippon Medical School Vol. 79, No. 6 (2012 年 12 月発行)229

Journal of Nippon Medical School Vol. 80, No. 2 (2013 年 4 月発行)229

集会記事

日本医科大学医学会特別講演会講演要旨（第 461 回・第 462 回）..... 35

日本医科大学医学会特別講演会講演要旨 (第 463・第 464 回)	144
日本医科大学医学会特別講演会講演要旨 (第 465 回)	182
日本医科大学医学会特別講演会講演要旨 (第 466 回)	276

第 81 回日本医科大学医学会総会抄録

新任教授特別講演

1. 波動方程式に対する数学的散乱理論	中澤 秀夫	231
2. 白血病の遺伝子変異と分子標的治療	猪口 孝一	232
3. 循環器領域における副交感神経系の温故知新	柿沼 由彦	233
4. 腎臓病理学に魅せられて：腎臓は微小血管から構成されている	清水 章	234
5. 腎臓における尿毒素排泄機構	鶴岡 秀一	235
6. 致死性不整脈の遺伝子診断と臨床応用	清水 渉	236
7. 日本医科大学総合診療センターの現状と展望	安武 正弘	237
8. 乳がんにおけるテーラーメイド医療の実際	武井 寛幸	238
9. 肺癌外科治療の将来について	臼田 実男	239

臨床教授特別講演

1. 大動脈外科—最近の進歩とこれからの展望—	師田 哲郎	240
2. 周産期の炎症からみた早産児の疾患	島 義雄	241

平成 25 年度 奨学賞受賞記念講演

1. 循環器疾患および生活習慣病予防医学におけるバイオマーカーアプローチ	大塚 俊昭	242
2. 緑内障に対する神経保護因子を用いた遺伝子治療	五十嵐 勉	243

平成 24 年度 優秀論文賞受賞記念講演

1. Accelerated and Safe Proliferation of Human Adipose-derived Stem Cells in Medium Supplemented with Human Serum (ヒト血清添加培地内でのヒト脂肪組織由来幹細胞の 促進的かつ安全な増殖)	Fonny Josh・河邊 京子・飛田 護邦・田中 里佳 鈴木 康二・小野 香澄・百束 比古・水野 博司	244
2. Involvement of Tachykinins and NK ¹ Receptor in the Joint Inflammation with Collagen Type II-Specific Monoclonal Antibody-Induced Arthritis in Mice	牧野 晃	245

平成 24 年度 丸山記念研究助成金受賞記念講演

全身型若年性特発性関節炎におけるマクロファージ解析による病態解明と新規治療法の検討	山西 慎吾	246
---	-------	-----

平成 24 年度 同窓会医学研究助成金受賞記念講演

1. 心房細動のカテーテルアブレーション治療	林 明聡	247
2. 尿糖排泄閾値を考慮した高齢者における食後血糖指標 1,5-anhydroglucitol と尿酸代謝の関係	大内 基司	248

海外留学者講演

経皮的動脈弁置換術に関する報告—フランス臨床留学を終えて—	山本 真功	249
スタンフォード大学脳神経外科の留学報告	西山 康裕	249
イギリスにおける気道管理の教育方法および臨床実践	西川 晃司	250
米国国立衛生研究所 (NIH) での留学報告	赤城 一郎	251
留学報告 肩関節安定性に対する上方肩関節包の役割—屍体肩を用いた研究	石原 陽子	251

展示発表	253
------------	-----

総会記事	271
------------	-----

会 報

定例 (1 月) 日本医科大学医学会役員会議事録	36
定例 (5 月) 日本医科大学医学会役員会議事録	37
定例 (7 月) 日本医科大学医学会役員会議事録	38
定例 (10 月) 日本医科大学医学会役員会議事録	145
定例 (1 月) 日本医科大学医学会役員会議事録	183
定例 (5 月) 日本医科大学医学会役員会議事録	277

Key Words Index	279
-----------------------	-----

著者名索引	281
-------------	-----

日本医科大学医学会雑誌 第 9 巻総目次 (第 1 号—第 4 号)	I—V
--	-----

NIHON IKA DAIGAKU IGAKKAI ZASSHI

Vol 9 (No 1—4)

(2013)

CONTENTS

Photogravures

- Radical Treatment of Varicose Veins by the Day Surgery Ken Yanagi, Hiroshi Yoshida, Eiji Uchida... 4
 A Case Report of Multifocal Micronodular Pneumocyte Hyperplasia (MMNPH) in
 Sporadic Tuberous Sclerosis (TSC) Yasuhiro Terasaki, Mika Terasaki,
 Kazuya Ichikado, Motohiro Takeya, Yuh Fukuda... 42
 Efficiency of Three Dimensional Computed Tomography (3DCT) for Clinical Diagnosis of
 Renal Vascular Disease Kazutaka Horiuchi, Teruhiro Nakada, Tamiyasu Yamakoshi,
 Yuriko Kawarasaki, Yuji Tomita, Ryoji Kimata, Yukihiro Kondo...150
 Pagetoid Spread of the Anal Canal Cancer Tetsuro Matsunobu, Hideyuki Suzuki, Eiji Uchida...188

Reviews

- The Treatment of Hyperkeratotic Type Tinea Pedis and
 Current Problems Izumi Kikuchi, Hiroyuki Tanuma, Seiji Kawana... 6

Originals

- 4-year Activities of the Community
 Consultation Center Akiko Ishiwata, Shin Kitamura, Toshiaki Nomura, Rumi Nemoto,
 Chika Ishii, Naoki Wakamatsu, Yasuo Katayama, Ouichi Kawanami... 14
 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, Hiroyuki Yokota...129
 Intraocular Pressure-Reducing Effects After Treatment is Changed to Cosopt® Monotherapy in Broadly Defined
 Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension Shigeki Kobayashi...152

Notes for Clinical Doctors

- Surgical Repair of Zenker's Diverticulum Nobutoshi Hagiwara, Takeshi Matsutani, Tsutomu Nomura,
 Yuto Aoki, Koji Ueda, Eiji Uchida...190

Case Reports

- A Successfully Treated Case of Cervico-thoracic Esophageal Cancer by Larynx-preserving
 Esophagectomy in Team Medication Nobutoshi Hagiwara, Takeshi Matsutani, Tsutomu Nomura,
 Munenaga Nakamizo, Kazuhiko Yokoshima, Tetsuro Kawagoe,
 Noriyuki Kawami, Tsugihiko Miyashita, Masao Miyashita, Eiji Uchida... 20
 A Case of Chylothorax Causing to Chest Tube Insertion for
 Spontaneous Pneumothorax Hirotohi Kubokura, Masami Otsuka, Junichi Okamoto, Jitsuo Usuda...156
 A Case of Siewert Type II Adenocarcinoma of Esophagogastric Junction Treated by
 Thoracoscopy Assisted Esophagectomy Yoshimune Takao, Takeshi Matsutani, Tsutomu Nomura,
 Nobutoshi Hagiwara, Akihisa Matsuda, Hiroshi Maruyama,
 Hiroshi Yoshida, Hironori Katayama, Masataka Tanno, Eiji Uchida...160
 A Case of Liposarcoma Developing in the Ligamentum Teres Hepatis Concomitant with
 Rectosigmoid Cancer Yoshikazu Tsuchiya, Kohki Takeda, Takashi Nikaido,
 Takayuki Yamada, Koho Akimaru, Eiji Uchida...194
 A Case of Intrauterine Intestinal Volvulus Toshiyuki Tamura, Atsusi Miura,
 Hidehiko Miyake, Sakae Kumasaka, Yoshio Shima, Shunji Suzuki...198

Humanities, Natural Sciences, and Medicine

Chemical Reaction of Drug Metabolism: Reactivity of cytochrome P450	Shigeo Nakamura...	25
Physics- and Chemistry-based Computational Approaches to Ligand Binding for Proteins	Hiroshi Fujisaki...	135
Chemistry of Reactive Oxygen Species and Antioxidants	Shigeo Nakamura...	164
Physics and Chemistry Based Computational Approach to Conformational Change of Biomolecules	Hiroshi Fujisaki...	202

Nurse's Series

Oncology Certified Nurse Specialist's Activity Report	Yoko Fukada...	31
The factors that affect the QOL of ostomates: focus on their status of consultation at the stoma clinic	Natsuko Isozaki...	170

Special Features (Basic and Clinical Aspect of Traditional Medicine)

Traditional Herbal Medicine as Lipid-Related Medicine	Hidemi Takahashi...	208
Oriental Medicine-Initiated Examination of Mucosal Immune System for the Development of Mucosal Immunotherapy	Jun Kunisawa...	214
Comparing Current Traditional Chinese Medicine in Japan with <i>Kampo</i> Medicine of the Edo Era	Naoki Hirama...	218
Effectiveness of Meridian Therapy by Use of Acupuncture and Moxibustion for Internal Disease	Akiko Goke...	221
General Modern Medicine and Oriental Traditional Medicine.....	Tokutaro Tsuda...	225

日医大医会誌論文投稿チェック表

種 目： 投稿日：平成 年 月 日
 著者名： 所 属：
 表 題：

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

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

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

連絡先 希望する連絡先

E-mail @

メモ：

誓約書・著作権委譲書

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

論文名

氏名（自署）

日付

No. 1

No. 2

No. 3

No. 4

No. 5

No. 6

No. 7

No. 8

No. 9

No. 10

注：著者は必ず全員署名して下さい。

日本医科大学医学会雑誌（和文誌）論文投稿規程

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

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

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

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

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

i. 雑誌の記載例

田尻 孝、恩田昌彦、秋丸琥甫ほか：成人に対する生体肝移植。J Nippon Med Sch 2002; 69(1): 83.
Katoh T, Saitoh H, Ohno N et al.: Drug Interaction Between Mosapride and Erythromycin Without Electrocardiographic Changes. Japanese Heart Journal 44 (2003), 225-234.

ii. 単行書の記載例

荒木 勤：最新産科学—正常編。改訂第 21 版，2002; pp 225-232, 文光堂 東京。
Mohr JP, Gautier JC: Internal carotid artery disease. In Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management (Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA, eds), 2004; pp 75-100, Churchill Livingstone, Edinburgh.

3) 図・表、写真：

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

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

4) 見出し符号：

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

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

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

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

（平成 22 年 9 月 2 日）