

日本医科大学医学雑誌

第10巻 2014年2月 第1号

目次

INDEX

● 橘桜だより 日本医科大学 激動の時代	弦間 昭彦	3
● グラビア 網膜再生医学とパッチクランプ法	石井 俊行 他	4
● 綜 説 抗うつ作用と海馬神経可塑性	小林 克典	6
● 症例報告 ヒドロキシカルバミドによる下腿潰瘍の1例	田村 奈渚 他	13
● 基礎科学から医学・医療を見る 正規母集団，推定の考え方	儀我真理子	16
● 看護師シリーズ 脳血管障害患者の食事中的ムセ・湿性嚔声の要因： 食事の援助によって誤嚥性肺炎の予防に至った8事例	柿沼 香里	21
● 話 題 不整脈診療の昔と今	清水 渉	25
● 関連施設だより 新中核病院をめざして	田邊 義博	27
● JNMSのページ Journal of Nippon Medical School Vol. 80, No. 3 Summary		28
Journal of Nippon Medical School Vol. 80, No. 4 Summary		29
● 集会記事 日本医科大学医学会特別講演会講演要旨		32
● 会 報		33

平成 26 年度日本医科大学医学会奨学賞候補者公募

平成 26 年 2 月 15 日

会 員 各 位

日本医科大学医学会
会 長 田 尻 孝

下記により日本医科大学医学会奨学賞候補者を公募します。

1. 応募規定

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

2. 申込方法

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

3. 締切期日：平成 26 年 5 月 15 日（木）

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

日本医科大学医学会事務局（日本医科大学事務局学事部大学院課内*）

5. 賞の選考は、本医学会内に選考委員会を設けて行います。

- (1) 一次選考は、書類により審査し、5 件以内を選考する。
- (2) 二次選考は、一次選考通過者がプレゼンテーションを行い、結果を採点し最終選考をする。
- (3) 授賞件数は 2 件以内とする。

6. 授賞内定期日：平成 26 年 7 月下旬の予定

7. 授賞式は、第 82 回日本医科大学医学会総会において行います。受賞者には、賞状、副賞および記念品が贈られます。また、当日、受賞研究内容を講演していただきます。

8. 平成 26 年度に同様の内容で学内の他の賞へ応募されている方はご遠慮下さい。

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

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

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

³⁾ 研究協力者も提出して下さい。

⁴⁾ 最近の数年間に発表した研究課題に関する論文。

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

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

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



日本医科大学 激動の時代

弦間昭彦

日本医科大学医学部長
大学院医学研究科/医学部 教授（呼吸器内科学分野）

平成 25 年 4 月より、130 年を越える歴史のある日本医科大学の医学部長を拝命しました。本学は、長い歴史を歩んで辿り着いた「アカデミズムの自由」の環境の中で、「愛と研究心を有する質の高い医師、医学者の育成」を教育理念として掲げ、確かな医療知識と技術、そして豊かな人間性を併せ持つ医療人の育成を図り、これまでに 1 万人を超える臨床医、医学研究者、医政従事者を輩出してきました。

「いま、時代は速度をあげて進んでいます」。特に、分子生物学や医療工学の分野は顕著であり、これからは、その進歩に対応出来る人材の育成を意識した卒前卒後教育が必要となっています。そのためには、この医療、医学の進歩を十分に体感することが重要であり、教員が一線で活躍している姿を見せることが必要条件となります。また、我が国の大学教育は、成熟した欧米、躍進するアジアと比較し、大学側、学生側ともに、大きな問題を内包していることは、語り尽くされた論点です。本学は、「医学教育の国際基準」を意識した教育改革を先頭を切って進める方向で進んでいます。その効果を確かなものにするため、「海外の協定校・協定医療機関における臨床実習」の実現など、グローバル化時代の国際人育成の環境作りも併せ進めています。

このような状況下で、これからの数年、日本医科大学は、「激動の時代」を迎えます。まず、アクションプランが進められる中で、新丸子校舎が武蔵境に移り、日本獣医生命科学大学と校舎をとにもすることになります。また、大学院の改組、千駄木の付属病院第一期工事の終了と新病院の開院、多くの基礎系、臨床系教授の方々の交代期など、多くの波が同時に寄せる真に変革の時期を迎えようとしています。このような時期、多くの困難が予想されますが、学長を補佐し、皆様とともに、力を合わせて乗り切っていきたいと思います。現時点での医学部長の大きな役割は、教授会の意向、学長の意をそれぞれ密に伝え、政治、行政、医学界を含む社会の情勢を踏まえて、学内の多くが望む明るい未来像を現実化する手助けをすることだと考えています。

困難な時期は、視点を変えれば、変革の好機とも考えられます。東京、文京の地は、我が国のどの地域とも異なる医療状況です。周囲の私立医科大学も一様に競争力強化への路線変更を余儀なくされています。この状況に接して、この過酷な状況を乗り越えれば、「日本の医学のメッカ」に存在する日本医科大学は、必ずや、我が国屈指と呼ばれる地位を固められると思います。

（受付：2013 年 12 月 3 日）

—グラビアー—

網膜再生医学とパッチクランプ法

石井 俊行¹ 世古 裕子² 金田 誠^{1,3}¹日本医科大学生理学（システム生理学）²国立障害者リハビリテーションセンター研究所感覚機能系障害研究部視覚機能障害研究室³日本医科大学大学院医学研究科感覚情報科学分野

Patch Clamp Study for Regenerative Medicine of the Retina

Toshiyuki Ishii¹, Yuko Seko² and Makoto Kaneda^{1,3}¹Department of Physiology, Nippon Medical School²Department of Rehabilitation for Sensory Functions, Research Institute, National Rehabilitation Center for Persons and Disabilities³Department of Physiology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

図 1

網膜領域の再生医学の進歩は著しく、現在臨床応用を視野に入れた臨床試験の段階にまで研究が進んでいる。再生視細胞の分化程度の評価は、1) 免疫組織化学法を用いた視細胞特異的なタンパク質の発現解析、2) RT-PCR 法を用いた視細胞特異的な遺伝子発現解析などで行われてきた。

再生視細胞の機能的な分化程度の解析には、パッチクランプ法を用いて視細胞の光応答の有無を記録するのが一番である。しかしながら視細胞は光に応答するという性質を持っているため、視細胞の機能解析には暗闇中でパッチクランプを行う必要があり、さまざまな工夫を必要とする。写真に示した感覚情報科学教室の暗闇パッチの実験セット（図 1）では、実験中のみ簡単に暗室化できるようパッチクランプセットの周辺に暗幕を引いて、実験セットを囲む

暗室ができるように工夫している。赤外線暗視装置を使う場合もあるが、通常は実験台に光が入らないように薄暗い赤色光を点灯して暗室内では作業する。また実験に使用する機器の緑色のモニターランプはすべて銀紙でふさぎ、視細胞が機器の光に反応しないようにして使用する（図 2）。さらにコンピューターのモニター画面には赤色のセロファン紙を張り付けて、赤色以外の光が漏れないようにすることも大切である。

顕微鏡のランプを点灯できないため、パッチ電極の細胞へのアプローチ操作は赤外線モニターに映る細胞の画像が頼りとなる。赤外線モニターのイメージを用いてパッチクランプ法を実施し、視細胞からの記録ができる状態になったところで初めて光刺激を与え、光応答の有無を解析する（図 3）。



図 2

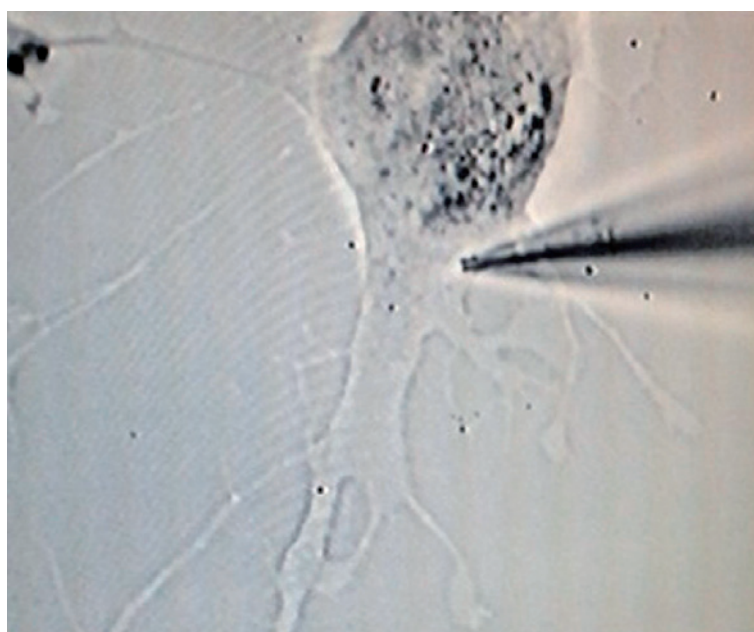


図 3

図1 パッチクランプセット（左）と暗室（右）
暗室内にパッチクランプのセットがある。

図2 実験に使用している機器からの漏洩光対策
緑色のパイロットランプはすべて銀紙で遮蔽して使用する。

図3 分化誘導した視細胞からのパッチクランプ記録
赤外線モニター画像を使って電極を操作する。Direct reprogramming によってヒト皮膚線維芽細胞から分化誘導した視細胞

— 綜 説 —

抗うつ作用と海馬神経可塑性

小林 克典

日本医科大学大学院医学研究科薬理学分野

Antidepressant Action and Hippocampal Neuronal Plasticity

Katsunori Kobayashi

Department of Pharmacology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Antidepressant drugs are widely used to treat mood and anxiety disorders. However, the cellular mechanisms underlying their therapeutic effects and adverse reactions are not well understood. We have shown that chronic treatment with the serotonergic antidepressant fluoxetine causes various changes in physiological functions of granule cells in the hippocampal dentate gyrus in mice. A lower dose of fluoxetine can stabilize serotonergic modulation at the synapse formed by the mossy fiber axon of the granule cell onto the pyramidal cell in the CA3 region. A higher dose of fluoxetine markedly enhances both serotonergic and dopaminergic modulations at the mossy fiber synapse. In addition, higher-dose fluoxetine reverses the state of maturation of the dentate granule cells in adult mice. After treatment with fluoxetine, the granule cell shows immature physiological properties, including higher somatic excitability and reduced frequency facilitation at the mossy fiber synapse. This “dematuration” is induced in a large population of the dentate neurons and is maintained for at least 1 month after withdrawal of fluoxetine. In a mouse model of neuroendocrine dysregulation of mood disorders produced through chronic treatment with corticosterone, the fluoxetine-induced plastic changes in the dentate gyrus are facilitated, and the granule cell dematuration can be induced at a fluoxetine dose producing blood levels comparable to those in patients receiving chronic fluoxetine treatment. Our findings suggest that the fluoxetine-induced plastic changes in the hippocampal dentate gyrus are candidate cellular bases involved in mechanisms of action of antidepressant drugs.

(日本医科大学医学会雑誌 2014; 10: 6-12)

Key words: hippocampus, antidepressant, neuronal plasticity, maturation, synaptic transmission

はじめに

抗うつ薬は気分障害や不安障害の治療に広く用いら

れているが、その治療効果や有害反応の神経基盤の詳細は不明である。現在臨床で用いられている抗うつ薬の主な標的は、セロトニン、ノルアドレナリンなどを伝達物質とする中枢のモノアミン神経系で、これらの

Correspondence to Katsunori Kobayashi, Department of Pharmacology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: katsu@nms.ac.jp

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

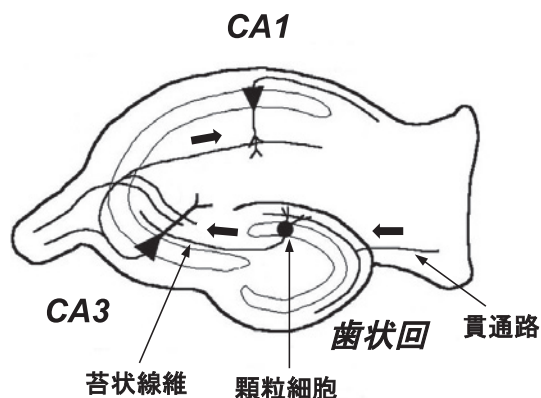


図1 海馬の興奮性神経回路

伝達物質のトランスポーターや受容体に作用してモノアミン神経機能を増強することが治療効果に結びつくと考えられている。例として、選択的セロトニン再取込阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI）はセロトニントランスポーターを阻害して細胞外のセロトニン濃度を上昇させる。しかし、この効果が速やかに生じるのに対して、一般に抗うつ効果や抗不安効果の発現には数週間以上を要する。したがって、セロトニン濃度上昇に続く何らかの二次的な変化が治療効果に結び付くと考えられる。この抗うつ薬の作用の神経基盤に関しては多くの仮説が提唱されており、抗うつ薬の直接の作用部位がモノアミン神経系であることから、初期にはモノアミンの受容体発現変化などが有力仮説とされた。近年はグルタミン酸作動性のニューロンやシナプスの変化が有力視されているが、現時点でも確定的な説はない。筆者らは抗うつ薬の作用機序について精力的に研究を行っており、セロトニン作用の安定化や神経脱成熟などの新仮説を提唱してきた。本稿では筆者らの研究を中心に、抗うつ薬の作用機序と海馬神経可塑性の関係について概説する。

抗うつ薬の標的としての海馬歯状回

抗うつ薬の標的であるモノアミン神経系は脳全体に神経線維を投射しているため、抗うつ薬は様々な脳部位の機能に影響を及ぼし得る。動物実験によっていくつかの脳部位が抗うつ薬の作用部位として重要な役割を果たすことが示されているが、その一つとして海馬の歯状回が挙げられる。歯状回は海馬の興奮性神経回路の入り口に位置し（図1）、記憶などの認知機能や情動の調節において重要な役割を果たす。歯状回の主

要ニューロンである顆粒細胞はその軸索、苔状線維を海馬CA3領域に投射して興奮性シナプスを形成する。苔状線維が形成するシナプスは、CA3領域の錐体細胞の興奮性に対して強い影響を持ち、単一の苔状線維入力によって錐体細胞の発火に必要な電位変化が生じる。この性質によって、苔状線維入力はCA3神経回路におけるシナプス可塑性を制御する教師入力としての機能を果たす¹。したがって、歯状回は海馬神経回路の動作制御において重要な役割を果たす部位であり、歯状回の神経細胞の機能変化は海馬全体に大きな影響を及ぼし得る。歯状回では成体でも神経新生が継続しており、新たに生まれた顆粒細胞は歯状回の神経回路に組み込まれて機能する。実験動物において抗うつ薬を投与すると、歯状回の成体神経新生が促進されることが示された²。ある種のストレスに歯状回の成体神経新生を抑制する効果があることから、神経新生の変化がうつ病の病態と治療の両者に関与することが提唱された³。抗うつ効果の発現と同様に神経新生の促進は薬物の慢性投与を必要とし、うつ病の電気痙攣療法の動物モデルである電気痙攣刺激も同様の効果を持つ。実験動物において、細胞増殖を阻害するX線を海馬に照射すると抗うつ薬による行動変化が抑制されることが報告され、歯状回の神経新生が抗うつ薬の効果に必要であることが示唆された⁴。この抗うつ作用の神経新生仮説は抗うつ薬の慢性投与の必要性や、異なる処置が同様の抗うつ効果を持つという臨床的事実を良く説明できる。しかし、神経新生を特異的に促進させたマウスでは、抗うつ薬投与を模倣するような行動変化は生じないことが報告された⁵。歯状回の神経新生が抗うつ薬の効果に必要であるかまたは寄与する可能性はあるが、神経新生の増減のみによってうつ病・抗うつ作用を説明する単純な神経新生仮説に関しては現在では否定的である³。

モノアミンによる苔状線維シナプスの修飾と抗うつ薬の効果

一般にモノアミンはシナプス伝達の修飾や遅い電位変化などによって中枢神経機能に対して調節的に作用する。苔状線維入力はCA3神経回路に強い影響を及ぼすため、苔状線維シナプス伝達の修飾は海馬機能制御において重要と考えられる。著者らは電気生理学的手法を用いて苔状線維シナプス伝達に対するモノアミンの効果を検討し、セロトニンとドーパミンがシナプス伝達を増強することを発見した^{6,7}。詳細な解析の結果、セロトニンは5-HT₄受容体を活性化し、ドーパミ

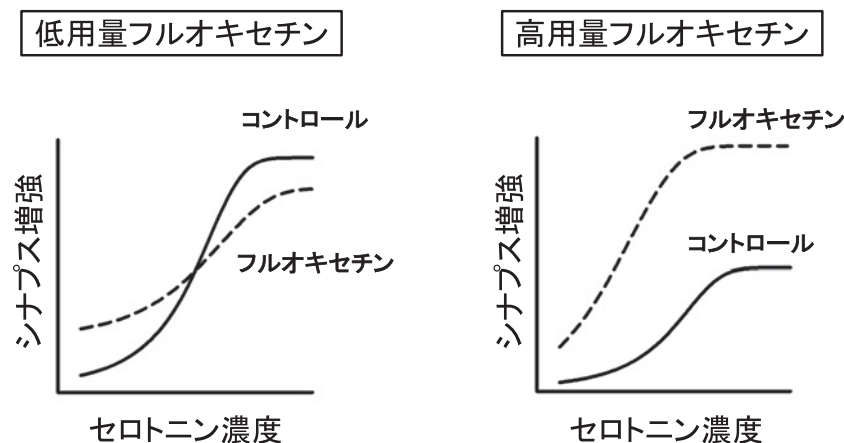


図2 セロトニンによるシナプス修飾に対するフルオキセチンの効果

ンは D_1 様受容体を活性化し、いずれも cAMP 経路を介してシナプス前性に苔状線維シナプス伝達を増強することが明らかになった。これらのモノアミンによるシナプス修飾に対する SSRI フルオキセチンの効果を検討したところ多様な効果が観察された。成体マウスに比較的低用量 (10 mg/kg/day) のフルオキセチンを慢性投与したところ、低濃度のセロトニンによるシナプス修飾は増強され、逆に高濃度のセロトニンによるシナプス修飾は抑制された⁷。この効果は、セロトニンが不足している場合にはその作用を高め、過剰の時には抑制するため、セロトニンの作用を安定化すると考えられる。この安定化作用にはフルオキセチンの慢性投与が必要で、急性投与ではこのような効果は見られなかった。高用量 (22 mg/kg/day) のフルオキセチンを慢性投与すると、セロトニンによるシナプス修飾の顕著な亢進が見られ、この効果はセロトニンが高濃度の時にも見られた⁸。つまり、セロトニンのシナプス修飾作用に対するフルオキセチンの効果は、セロトニンの濃度とフルオキセチンの用量に依存して変化の方向が変わることになる (図2)。高用量のフルオキセチンを投与したマウスを用いて 5-HT_{1A} 受容体特異的リガンドの結合を検討したところ、脳全体において減少傾向が見られ、一部の領域では有意な減少が検出された⁹。このリガンド結合低下は細胞外セロトニン濃度上昇に対して順応的に生じた受容体のダウンレギュレーションを反映すると考えられる。したがって、高用量フルオキセチンによって誘導されるセロトニンのシナプス修飾作用の増強は、受容体の発現上昇によるものではなく、その下流のシグナル機構の増強によって生じると考えられる。

高用量のフルオキセチンを投与すると、ドーパミンによるシナプス修飾も顕著に増強され、その状態が一

か月以上持続した⁹。この効果はセロトニン神経毒の脳室内投与によって抑制されるため、セロトニンを介した効果と言える。この時、ドーパミン D_1 様受容体リガンドの結合は上昇していたため、ドーパミンによるシナプス修飾の増強については少なくとも一部は受容体発現量の上昇によるものと考えられる。ドーパミンによるシナプス修飾とセロトニンによるシナプス修飾は共通の細胞内経路を介しているため、セロトニンによるシナプス修飾の増強と同様に、受容体の下流の経路の変化もフルオキセチンの効果に関与する可能性がある。リガンド結合の上昇は歯状回と苔状線維束に特異的であり、ほかの脳部位では有意な変化は見られなかった。以上より、フルオキセチンはドーパミン D_1 様受容体によるシナプス修飾に対して海馬特異的に可塑的な変化を誘導することが示された。

低用量のフルオキセチンを投与したマウスでは、新奇環境における活動量の低下が見られた⁷。ドーパミンによる苔状線維シナプス伝達の修飾と新奇環境における活動量は負の相関を示すことが分かっており、モノアミンによる苔状線維シナプスの修飾は新奇環境における活動量の調節に関与すると考えられる¹⁰。ホームケージから新奇環境にマウスを移すと活動量が増加し、海馬においてセロトニン濃度が上昇する。図2に示す通り低用量のフルオキセチン投与後は苔状線維シナプス伝達の修飾のセロトニン濃度依存性が緩やかになっているため、セロトニン濃度上昇の影響が弱まり活動量の変化も少なくなった可能性がある。低用量のフルオキセチンによるこのような行動変化は、抗うつ作用よりも抗不安作用や多動を示す疾患に対する治療効果に関与することが推測される。高用量のフルオキセチンを投与した場合は新奇環境における活動量の変化は見られず、ホームケージでの活動量、不安様行動、

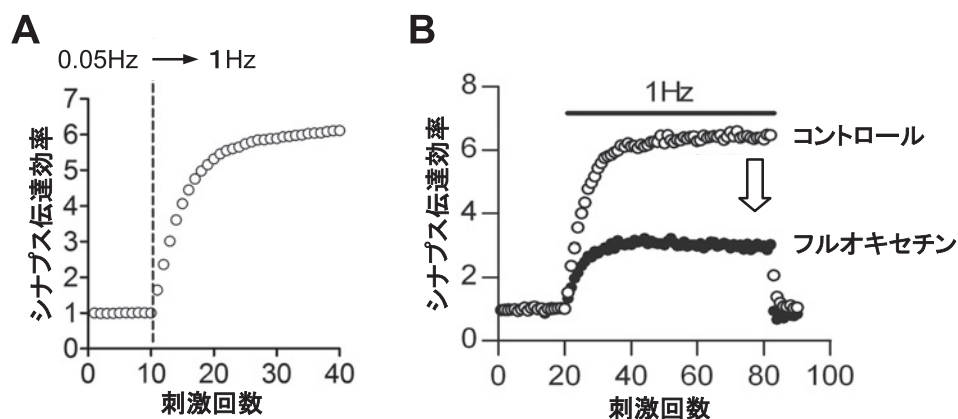


図3 フルオキセチンによるシナプス促進の抑制

(A) 1 Hz 刺激によって誘導した、苔状線維シナプス伝達の促進. (B) 高用量のフルオキセチンによるシナプス促進の抑制

うつ様行動などに多様な変化が見られる¹¹。後述の通り高用量のフルオキセチンはモノアミンによるシナプス修飾以外にも様々な機能的変化を誘導するため、モノアミンの作用の変化と行動変化を関連付けることは難しい。

海馬歯状回における神経細胞の脱成熟

苔状線維シナプス伝達に対するフルオキセチンの効果を検討する過程で、フルオキセチンがシナプス伝達そのものに対して非常に強い効果を持つことに気付いた。苔状線維シナプスでは頻回刺激によって顕著なシナプス伝達効率の短期的上昇（促進）が生じる。苔状線維シナプスにおけるシナプス促進は中枢シナプスの促進としては例外的に大きく（図3A）、CA3神経回路における苔状線維シナプスの教師入力としての役割において重要である¹。一般にシナプス促進はシナプス前細胞（この場合は顆粒細胞）由来の機能で、伝達物質の放出確率の増加を反映する。苔状線維シナプスの促進は生後発達とともに上昇し、3~4週齢で成熟レベルに達する。したがって、巨大な促進は苔状線維シナプスおよびシナプス前細胞である顆粒細胞の機能的成熟の指標となる⁸。著者らの研究によって、複数の系統の遺伝子改変マウスにおいて歯状回顆粒細胞が成体においても未成熟状態にあることが示されているが、これらのマウスでは苔状線維シナプスも未成熟で、野生型マウスに比べてシナプス促進が顕著に低下している^{12,13}。高用量のフルオキセチンを9週齢のマウスに4週間投与すると、この苔状線維シナプスの促進が強く抑制され（図3B）、その大きさは生後10日齢のマウスと同程度になった⁸。基底状態の伝達物質

放出確率が増加するとシナプス促進の低下が生じ得るが、フルオキセチン投与後も伝達効率の変化は見られなかったためこの可能性は低い。上述の通り、苔状線維シナプスの促進は成熟とともに増加するため、この場合フルオキセチンによって苔状線維シナプスおよび顆粒細胞が機能的に幼若化した可能性がある。高用量のフルオキセチンはさらに以下の特徴的な変化を誘導した：1) カルビンジンなどの成熟顆粒細胞マーカーの発現低下、2) 幼若顆粒細胞マーカー発現上昇、3) フットショックによって誘導される最初期遺伝子 c-fos 発現の低下、4) 細胞体興奮性上昇（図4）。最初期遺伝子発現は *in vivo* におけるニューロンの刺激反応性の成熟を反映し、細胞体興奮性は成熟に伴って低下する。したがって、これらの変化はフルオキセチン投与後の顆粒細胞の機能特性およびステージマーカー発現が全般的に未成熟様の状態にあることを示している。この効果の説明としては以下の二通りが考えられる：1) 神経新生の促進によって未成熟細胞が増加して成熟細胞と入れ替わった、2) 成熟細胞の表現型が未成熟様に変化した。これらの可能性を直接的に検討するため、生後1~3日で新生したニューロンをS期マーカー BrdU でラベルし、その成熟過程を追跡する実験を行ったところ、いったん成熟状態に達した顆粒細胞がフルオキセチン投与によって未成熟細胞様に変化することが明らかになった。この新しい現象を成熟の逆転という意味で、脱成熟“dematuration”と名付けて報告した⁸。脱成熟はセロトニン神経毒の脳室内投与で抑制され、セロトニン 5-HT_{1A} 受容体欠損マウスにおいて低下していた。したがって、脱成熟の誘導にはセロトニン 5-HT_{1A} 受容体が重要な役割を果たすと考えられる。カルビンジンや c-fos の発現は生後10日

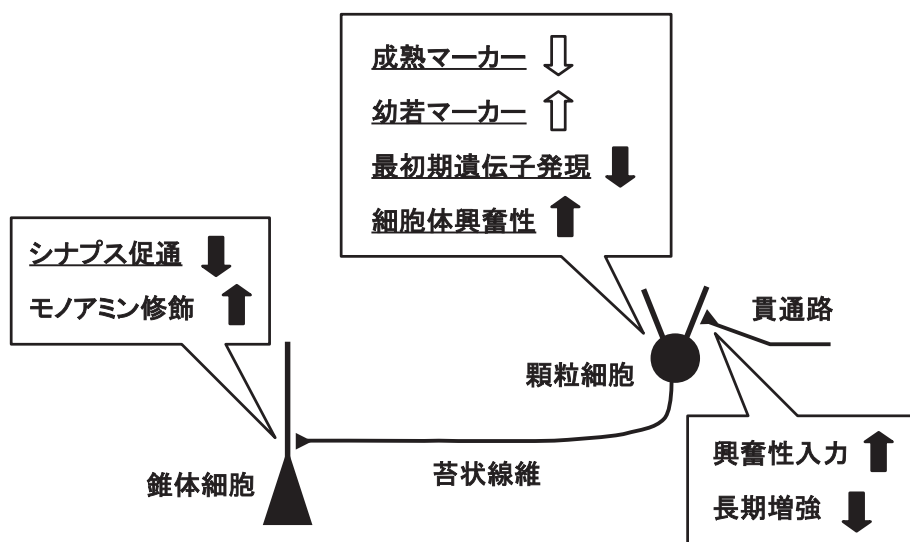


図4 フルオキシセチンによる歯状回神経回路の変化
高用量のフルオキシセチンによる機能変化（黒矢印）と成熟ステージマーカー発現変化（白矢印）。下線は脱成熟誘導を特徴付ける変化を示す。

齢程度から見られ、シナプス促進の低下から推定した日齢と一致している。また、成体で新生した顆粒細胞におけるマーカー発現の変化などと比較すると、脱成熟顆粒細胞の成熟度は顆粒細胞の通常の成熟過程における3～4週齢の「細胞」と同程度と推定される⁸。5～6週で成熟顆粒細胞となるため、フルオキシセチンは顆粒細胞の状態を成熟に達する約2週前の状態に戻したことになる。これもシナプス促進の変化から推定した値とほぼ一致する。

脱成熟の誘導と同時に、貫通路→顆粒細胞シナプスにおいて興奮性入力の増強が生じ、さらにシナプス伝達の長期増強が低下する。上記のモノアミンによるシナプス修飾も併せると、高用量のフルオキシセチンは歯状回を中心とする神経回路にきわめて多様な機能的変化を誘導する（図4）。ドーパミンによるシナプス修飾の増強と同様に、脱成熟もフルオキシセチンの断薬後一カ月以上持続する可塑的な変化である¹¹。これらの結果はSSRIが長期的に脳機能に影響を及ぼすことを良く説明できる。脱成熟誘導後は、活動性の指標とされるc-fos発現が低下しているにもかかわらず、興奮性入力や細胞体興奮性入力は上昇している。したがって、フルオキシセチンによるc-fos発現の低下は活動性の低下ではなく、神経細胞が活動してもc-fosを発現しない状態になったと考えなければならない。同様に、フルオキシセチンの効果を単純に興奮性上昇と考えるのも間違いであり、これらの変化は脱成熟とそれに伴う機能変化として包括的に考慮する必要がある。また、これらの効果は脳機能に対して必ずしも有益に働

くとは限らず、健康なマウスに脱成熟を誘導すると行動の不安定化などの行動異常も発現する¹¹。行動の不安定化と脱成熟によるシナプス促進の低下は個体レベルで相関が見られるため、行動変化の基盤に脱成熟が関与する可能性が高い。脱成熟が治療効果に寄与するか否かは、薬物投与以前の神経病態あるいは神経機能異常がいかなる状態にあるかに依存すると考えられる。

コルチコステロンによる脱成熟の促進

脱成熟仮説は抗うつ薬の神経基盤を説明する有力仮説となる可能性があるが、脱成熟の誘導に比較的高用量のフルオキシセチンを必要とすることがこの仮説の問題点であった。薬物の血中濃度を指標とした場合、マウスに10～18 mg/kg/dayのフルオキシセチンを経口投与すると臨床用量使用時のヒトと同様の濃度になることが報告されている¹⁴。脱成熟の安定な誘導には22 mg/kg/dayが必要であり、これは過量投与となる可能性がある。また、上記の解析はすべて健康なマウスを用いているが、病的状態で脱成熟が誘導されるかどうか不明である。これらの点を検討するため、著者らはコルチコステロンの慢性投与によって作製した、うつ・不安のモデルマウスを用いて適正值とされる10 mg/kg/dayのフルオキシセチンの効果を再検討した¹⁵。フルオキシセチンの血中濃度を測定したところ、臨床用量使用時のヒトの血中濃度と同程度であり、コルチコステロン投与はフルオキシセチンの血中濃度に影

響を及ぼさなかった。コントロール群（コルチコステロンの溶媒投与）では、フルオキセチンは苔状線維シナプスにおけるシナプス促進、ドーパミンによる修飾、顆粒細胞の成熟マーカー発現に対して有意な変化を及ぼさなかったが、コルチコステロン投与群ではこれらがすべて 22 mg/kg/day 投与時と同様に变化した。また、セロトニンによるシナプス修飾はコントロール群では減少傾向であったのに対し、コルチコステロン投与群では増加傾向に転じ、コルチコステロン投与とフルオキセチン投与との間には有意な交互作用が見られた。以上より、コルチコステロンはフルオキセチンによる脱成熟とモノアミンのシナプス修飾作用の増強を促進すると結論した。したがって、脱成熟の誘導には必ずしも高用量のフルオキセチンは必要ではなく、病的状態では脱成熟の誘導が促進されることが示された。コルチコステロン慢性投与によるモデルマウスは、うつ病などに見られるストレス応答系の機能異常を模したものであり、これらの結果はヒトにおいてもある種の病的状態では臨床用量の抗うつ薬によって脱成熟が誘導されることを示唆している。

脱成熟と成体神経新生促進の関係

抗うつ薬による成体神経新生の促進は抗うつ作用の基盤を説明する最有力仮説の一つであるが、神経新生率が非常に低いことが大きな問題である。通常実験に用いられる 10 週齢程度のラットやマウスで、典型的な一カ月間の慢性投与中に新生するニューロンは歯状回全体ニューロンの 1% 程度で、ヒトの成人の推定値はさらに少なく 0.1% 程度である¹⁶。このような量的な点から神経新生の促進のみでは機能的変化が不十分であることが予想され、実際上記の通りそれだけでは抗うつ薬投与と同様の行動変化は生じない。一方、脱成熟は歯状回全体に誘導されて、顆粒細胞の機能を幼若化するため、歯状回および海馬機能に強い影響を持つと考えられる。神経新生促進と同様に脱成熟誘導も抗うつ薬の慢性投与を必要とし、両者は同時に進行すると考えられる。また、神経新生促進もコルチコステロンによって促進されることが示されており¹⁷、神経新生促進と脱成熟誘導のフルオキセチン用量依存性とそのコルチコステロンによる促進は類似している。行動に対する抗うつ薬の効果が X 線照射によって抑制されることも考慮すると、神経新生と脱成熟の誘導に何らかの関係があることが予想される。上記の通り脱成熟による顆粒細胞の幼若化は新生細胞の増加では説明できないが、神経新生促進または細胞増殖が細胞間

シグナル分子などを介して脱成熟の誘導に修飾的に作用する可能性が考えられる。この点については現時点では推測に過ぎず、今後の検討課題である。

ほかの脳部位における脱成熟様現象

歯状回の脱成熟仮説は抗うつ作用の神経基盤として広く認められつつあり^{3,18}、扁桃体や前頭葉においても類似の変化が誘導されることが報告されている^{19,20}。扁桃体、前頭葉の両者において、フルオキセチン投与によって神経成熟のマーカーの一つであるペリニューロナル・ネットが減少する。さらに、前頭葉ではある種の抑制性介在ニューロンの成熟マーカーであるパルブアルブミンの発現低下も見られる²⁰。これらの変化は脱成熟による表現型変化の一部を反映している可能性がある。フルオキセチンは大脳皮質において抑制性ニューロンの新生を誘導することも報告されている²¹。したがって、脱成熟誘導とともに神経新生を促進するフルオキセチンの効果は、歯状回に限ったものではなく一般性を持つ可能性がある。

おわりに

本稿で紹介した通り、フルオキセチンは海馬歯状回の神経機能に対して多様な効果を持つ。さらに、これらの効果はフルオキセチンの用量のみならず、マウスの状態に依存して変化する。著者らの一連の発見は、気分障害、不安障害などに対する SSRI の広い治療スペクトルと、不適切な薬物使用による重篤な有害反応の発現の両者を説明し得るものと考えられる。上記の通り、これらの変化の一部に注目することは無意味であり、脱成熟の誘導とそれに関連する変化として全体をとらえる必要がある。脱成熟の発見は、単に抗うつ薬の作用機序に関する新仮説を提唱したのみならず、神経系の機能変化を検討する上での新たな概念的枠組みを確立したと言える。つまり、神経機能が大きく変化する場合には、それが細胞の状態移行による表現型の全般的変化によって生じる可能性を示したものである。また、脱成熟の発見は成体の脳神経細胞の成熟度が可塑的に変化することを示している。著者らは、精神疾患のモデルマウスの解析結果に基づいて、歯状回の成熟の異常が精神疾患の神経病態に関与することを提唱している^{12,13}。これらのマウスにおける神経機能異常、さらにヒトの精神疾患における神経機能不全も、成体において神経成熟度を変化させることによって、適正化または治療できる可能性がある。

文 献

1. Kobayashi K, Poo MM: Spike train timing-dependent associative modification of hippocampal CA3 recurrent synapses by mossy fibers. *Neuron* 2004; 41: 445-454.
2. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS: Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20: 9104-9110.
3. Hanson ND, Owens MJ, Nemeroff CB: Depression, antidepressants, and neurogenesis: a critical reappraisal. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 2589-2602.
4. Santarelli L, Saxe M, Gross C, et al: Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003; 301: 805-809.
5. Sahay A, Scobie KN, Hill AS, et al: Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature* 2011; 472: 466-470.
6. Kobayashi K, Suzuki H: Dopamine selectively potentiates hippocampal mossy fiber to CA3 synaptic transmission. *Neuropharmacology* 2007; 52: 552-561.
7. Kobayashi K, Ikeda Y, Haneda E, Suzuki H: Chronic fluoxetine bidirectionally modulates potentiating effects of serotonin on the hippocampal mossy fiber synaptic transmission. *J Neurosci* 2008; 28: 6272-6280.
8. Kobayashi K, Ikeda Y, Sakai A, et al: Reversal of hippocampal neuronal maturation by serotonergic antidepressants. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 8434-8439.
9. Kobayashi K, Haneda E, Higuchi M, Suhara T, Suzuki H: Chronic fluoxetine selectively upregulates dopamine D₁-like receptors in the hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 1500-1508.
10. Kobayashi K, Ikeda Y, Suzuki H: Locomotor activity correlates with modifications of hippocampal mossy fibre synaptic transmission. *Eur J Neurosci* 2006; 24: 1867-1873.
11. Kobayashi K, Ikeda Y, Suzuki H: Behavioral destabilization induced by the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Mol Brain* 2011; 4: 12.
12. Yamasaki N, Maekawa M, Kobayashi K, et al: Alpha-CaMKII deficiency causes immature dentate gyrus, a novel candidate endophenotype of psychiatric disorders. *Mol Brain* 2008; 1: 6.
13. Takao K, Kobayashi K, Hagihara H, et al: Deficiency of schnurri-2, an MHC enhancer binding protein, induces mild chronic inflammation in the brain and confers molecular, neuronal, and behavioral phenotypes related to schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 1409-1425.
14. Dulawa SC, Holick KA, Gundersen B, Hen R: Effects of chronic fluoxetine in animal models of anxiety and depression. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1321-1330.
15. Kobayashi K, Ikeda Y, Asada M, Inagaki H, Kawada T, Suzuki H: Corticosterone facilitates fluoxetine-induced neuronal plasticity in the hippocampus. *PLoS One* 2013; 8: e63662.
16. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, et al: Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 2013; 153: 1219-1227.
17. David DJ, Samuels BA, Rainer Q, et al: Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron* 2009; 62: 479-493.
18. Castrén E, Hen R: Neuronal plasticity and antidepressant actions. *Trends Neurosci* 2013; 36: 259-267.
19. Karpova NN, Pickenhagen A, Lindholm J, et al: Fear erasure in mice requires synergy between antidepressant drugs and extinction training. *Science* 2011; 334: 1731-1734.
20. Ohira K, Takeuchi R, Iwanaga T, Miyakawa T: Chronic fluoxetine treatment reduces parvalbumin expression and perineuronal nets in gamma-aminobutyric acidergic interneurons of the frontal cortex in adult mice. *Mol Brain* 2013; 6: 43.
21. Ohira K, Takeuchi R, Shoji H, Miyakawa T: Fluoxetine-induced cortical adult neurogenesis. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 909-920.

(受付 : 2013 年 12 月 2 日)

(受理 : 2013 年 12 月 16 日)

—症例報告—

ヒドロキシカルバミドによる下腿潰瘍の1例

田村 奈渚 上野 孝 尾見 徳弥 川名 誠司

日本医科大学皮膚科学

A Case of Leg Ulcers due to Hydroxycarbamide

Nao Tamura, Takashi Ueno, Tokuya Omi and Seiji Kawana

Department of Dermatology, Nippon Medical School

Abstract

Hydroxycarbamide, also known as hydroxyurea, is a nucleic-acid metabolic antagonist used to treat myeloproliferative disorders, such as chronic myelocytic leukemia, polycythemia vera, and essential thrombocythemia. We present an 85-year-old woman in whom skin ulcers developed on the posterior aspect of the calcaneal region bilaterally after she was treated with hydroxycarbamide for essential thrombocythemia. The ulcers were resistant to conventional therapy but healed 1 month after the discontinuation of hydroxyurea and the application of a steroid ointment. Clinicians should therefore be aware of this potential adverse effect of hydroxycarbamide.

(日本医科大学医学会雑誌 2014; 10: 13-15)

Key words: skin ulcer, hydroxycarbamide, Hydrea, essential thrombocythemia

緒 言

ヒドロキシカルバミド（化学名：ハイドロキシウレア，商品名：ハイドレア，以下HU）は核酸代謝拮抗薬の1つで，主に慢性骨髄性白血病，真性多血症，本態性血小板増多症などの骨髄増殖性疾患に対して用いられる．皮膚粘膜に対する副作用には爪甲色素沈着，手掌紅斑，苔癬型皮疹，皮膚筋炎様症状，二次性発癌などが知られているが，特に下腿を中心に生じる皮膚潰瘍は疼痛を伴い，時に治療抵抗性であることから，臨床上問題となる¹⁾．今回われわれは，1年6カ月間HU投与を受けていた本態性血小板血症に生じた下腿潰瘍の1例を経験した．

症 例

85歳 女性

主訴：両側下腿の皮膚潰瘍

既往歴：高血圧症（77歳），甲状腺癌（75歳），頸椎症（77歳）

現病歴：2011年2月に当院内科にて本態性血小板血症と診断され，同年4月からHU 1g/日を開始した．2012年8月に両下腿蜂窩織炎にて加療された．2012年9月，汎血球減少のためHUを0.5g/日へ減量した．2012年10月から両下腿に潰瘍が出現した．

臨床所見：右外踝に1cm大，両側の踵骨隆起後面部に3.5×3cm大の痂痂が付着する有痛性の不整形な潰瘍があり，その周囲には紅斑を認めた（Fig. 1）．

Correspondence to Nao Tamura, Department of Dermatology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: naotamu70@nms.ac.jp

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



Fig. 1. Irregularly shaped skin ulcers with surrounding erythema on the posterior aspect of the calcaneal region bilaterally.

血液検査；WBC 2,800/ μ L. RBC 235×10^4 / μ L. PLT 22.5×10^4 / μ L. 一般生化学検査の結果はすべて基準値内であった。

臨床経過

ブクラデシンナトリウム（アクトシン[®]）軟膏の外用を開始したが、潰瘍の改善はなかった。HUの副作用を疑い、初診の1カ月後にHUの内服を中止し、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（アンテベート[®]）軟膏を外用したところ、1カ月後にはほぼ上皮化した。

考 察

HUは、1869年にDreslerらによって開発された核酸代謝拮抗薬で、細胞周期上のS期の細胞に作用し、リボヌクレオチドをデオキシリボヌクレオチドに変換するリボヌクレオチドレダクターゼを阻害することによりDNAの合成を阻害する²。1992年から慢性骨髓性白血病、真性多血症、本態性血小板増多症などの骨髓増殖性疾患に対して用いられている²。薬剤そのものの組織特異性はないが、副作用の発現率は5.6%であり、主なものは発疹・皮疹が2.4%、嘔気・嘔吐などの消化器症状が2.1%である²。重大な副作用として骨髓機能抑制による血球減少や間質性肺炎のほか皮膚

潰瘍があり、皮膚潰瘍の頻度は0.7%である²。

HU関連皮膚潰瘍99例のまとめ³によると、発生部位は外的損傷を受けやすく、毛細血管圧が高い下腿、特に足関節周囲に集中している。投与期間と潰瘍の大きさ、数には相関はない。皮膚潰瘍はHUの中止によって全例1～24カ月で治癒した³。

皮膚潰瘍の発生機序としては、DNA合成阻害による皮膚への直接毒性⁴、DNA修復阻害作用による創傷治癒遅延が関与⁵すると考えられている。また、HUは代謝の過程で、ヘム蛋白による酸化を受けてフリーラジカルとなり、その際に活性酸素種や一酸化窒素を生成することが実験的に証明されている⁶。酸化ストレスは血管内皮や血小板を活性化して、血栓形成、炎症促進に働く可能性がある⁷。下腿に潰瘍が多い理由は、血液レオロジーから考えて血液が特に下腿から足にうっ滞しやすいため、より高濃度のHUが局所の血管壁を傷害することが考えられる。

なお原疾患である本態性血小板増多症においても血栓形成の結果として皮膚潰瘍が生じうるが⁸、潰瘍が発生した時点では血小板数の増加はなかったこと、また、HUの中止により1カ月以内に皮疹が改善したことから、自験例の潰瘍はHUによる皮膚への有害事象と考えた。

HUは本邦では骨髓増殖性疾患にしか保険適応はないが、欧米では悪性黒色腫、卵巣癌、子宮頸癌、骨髄線維症、乾癬など多種類の疾患に使用されており、わ

が国でも今後使用頻度は増えると見込まれる。難治性下腿潰瘍の診療にあたり、HUを含めた使用薬剤の聴取は重要である。

本論文の要旨は日皮学会第848回東京地方会において報告した。

文 献

1. Vassallo C, Passamonti F, Merante S, et al: Mucocutaneous changes during long-term therapy with hydroxyurea in chronic myeloid leukaemia. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 141-148.
2. ハイドレア®カプセル 500 mg インタビューフォーム, プリストル・マイヤーズ, 2013.
3. 本間 大, 飯塚 一: ヒドロキシカルバミド (ハイドレア®)による皮膚潰瘍. *皮膚臨床* 2012; 54: 1583-1587.
4. Montefusco E, Alimena G, Gastaldi R, Carlesimo OA, Valesini G, Mandelli F: Unusual dermatologic toxicity of long-term therapy with hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. *Tumori* 1986; 72: 317-321.
5. Nguyen TV, Margolis DJ: Hydroxyurea and lower leg ulcers. *Cutis* 1993; 52: 217-219.
6. Lassmann G, Liermann B: ESR studies of structure and kinetics of radicals from hydroxyurea. An antitumor drug directed against ribonucleotide reductase. *Free Radic Biol Med* 1989; 6: 241-244.
7. 木戸 学, 田子 修, 伊藤 薫ほか: 本態性血小板血症患者にみられたハイドロキシウレアによる下腿潰瘍の1例. *皮膚臨床* 2003; 45: 1169-1172.
8. Kato T, Kawana S: An ulceronecrotic foot lesion in a patient with essential thrombocythemia: successful treatment with hydroxyurea. *Case Rep Dermatol* 2012; 4: 10-13.

(受付: 2013 年 9 月 13 日)

(受理: 2013 年 10 月 28 日)

正規母集団, 推定の考え方

儀我真理子

日本医科大学基礎科学数学

Normal Population, Estimations

Mariko Giga

Department of Mathematics, Nippon Medical School

Abstract

The main part of the statistics is an investigating of the population by using samples. In this issue we state about a normal population first. In statistics we assume that a population follows a normal distribution in most cases. It is rational practically and theoretically. Another subject is the idea and methods of estimation (point estimation and interval estimation). We understand that point estimation itself is seldom used in the medical scene. However, the maximum likelihood estimation that is considered under the claims in point estimations is used as a value in several statistical methods. In interval estimations we can discuss the accuracy also.

(日本医科大学医学会雑誌 2014; 10: 16-20)

Key words: normal population, central limit theorem, point estimations, maximum likelihood estimation, interval estimations

1. 初めに

ここでは、統計の大きな分野の一つである“推定”の基礎的なこと、および統計処理において多くの場合仮定される正規母集団について述べる。

推定には、点推定と区間推定がある。点推定はサンプルから1つの値例えば母平均などの推定値を求めることで、母集団の分布の仮定は必要ない。点推定はごく大雑把なものを見るのに分かりやすい。ただ精度がわからないという危うさがあるので、きちんとした医学の話には推定自身としてはあまり使われないようである。しかし様々な統計手法を扱う過程において点推定の考え方が使われることは多い。区間推定において

は母集団の分布の仮定が必要である。それだけの仮定をおいているので、区間推定では推定の精度も合わせて表現できる。

一般に統計理論においては、母集団分布は正規分布に従っていることを仮定する。実際世の中のたくさんのものが多くのデータをとると正規分布に近づくことが見てとれるが、そのことは理論的にはっきり裏付けられている。

母集団分布が正規分布に従うことが仮定できない場合や、サンプル数が少なく正規母集団に従っていると仮定することが難しい場合には、ノンパラメトリック検定が用いられる。

文字の使い方であるが、全体において、確率変数は大文字で、その実現値は小文字で書いている。

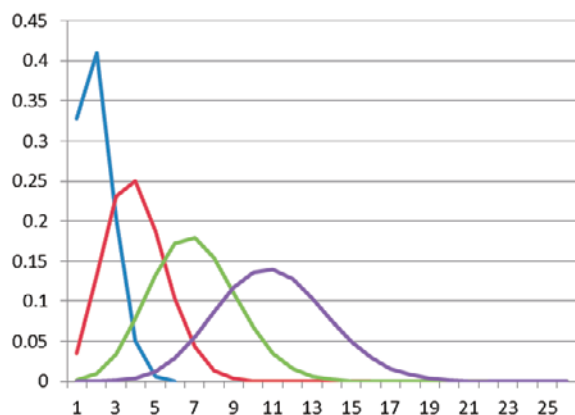


図 1

2. 正規母集団

私たちは、例えば、身長は高い低い、血清アルブミン濃度は濃度の値が大きい小さい、というように、2つの対立概念の兼ね合いで量の大小を表現する。だからそれらの各々の確率の分布を離散的に表した2項分布 $B(n, p)$ はすべての基本となる自然な分布と言える。ここで $B(n, p)$ の平均は np 、分散は $np(1-p)$ である。個数 n を大きくするとその極限はある分布すなわち正規分布に近づく。詳しく言うと次の定理の形になる。

定理 2 ラプラス (Laplace) の定理

確率変数 $X_1, X_2, \dots$ が2項分布 $B(n, p)$ に従うとき、

$$\lim_{n \rightarrow \infty} P \left(a \leq \frac{X_n - np}{\sqrt{npq}} \leq b \right) = \int_a^b \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}} dx.$$

上の図1は2項分布 $B(n, 0.2)$ の $n=5, 15, 30, 50$ としたときのグラフである。 $p=0.2$ なので一番左側のもの ($n=5$) はかなり偏ったグラフになるが、 n を大きくしていくと左右対称なグラフに近づく。自然な分布である2項分布の極限なので、正規分布も自然な分布と言えるはずである。また正規分布は誤差分布とも言われ、すべてのことに必ずおこってしまう誤差を表現していると考えられる。

正規分布に関しては、次の重要な定理が成り立つ。

定理 3 中心極限定理 (central limit theorem)

$X_1, X_2, \dots$ は、互いに独立で同じ分布をもつ確率変数数列であるとする。その平均値を μ 、分散を σ^2 とおくと、分散が有限ならば、 $a < b$ なる任意の a, b に対して、次が成り立つ。

$$\lim_{n \rightarrow \infty} P \left(a < \frac{X_1 + \dots + X_n - n\mu}{\sqrt{\frac{\sigma^2}{n}}} < b \right) = \int_a^b \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}} dx.$$

(左辺の括弧の中の形については、後に出てくる命題5を参照のこと。)

中心極限定理は一口で言うと“多数の、互いに独立な確率変数の平均を作ると、その分布は正規分布になる”という驚くべき定理である。元の確率変数の分布には何の仮定もおいていないのに、個数を増やしていくとそれらの平均は正規分布という特別な分布に近づくという結論が得られるのである。

中心極限定理はこの形で述べられることが多いし、母集団から取り出した n 個の標本を確率変数 $X_i (i=1, \dots, n)$ と見て総計理論を作るときには、各 X_i の分布として母集団の分布を考えるのでこの形がよいであろう。でも実は仮定を少し弱めることができる： $X_1, X_2, \dots$ は同じ分布でなくても一様有界ならばよい。すなわち起こりうるすべての X_i において $|X_i|$ が共通のある数で抑えられていればよい。

例えば、いくつかの科目の平均点の分布を考えると、正規分布に従うとよくいわれる。これは中心極限定理より正しい。しかし分布が同じであるという仮定をつけることは、このような現実の問題では応用しにくいことも多い。その点そこまで要求しなくていいのなら使いやすいと思う。

ところで、いくつかの科目の平均点の分布以前にひとつの科目の点数の分布も正規分布に従うことが多い。これも中心極限定理で説明がつくであろうか。テストにおいては、本人の努力、勉強時間、勉強環境、勉強の仕方、教師の教え方、持って生まれた素質などたくさんの要素が合わさって点数という結果が得られると考えることができる。だからそれらを合わせた意味で“中心極限定理からひとつの科目の点数の分布も正規分布になる”と考えられる。どんなことでも、それが起こるにはたくさんの要因がある。この考え方が、要素の個数が十分多ければその集団は正規分布と見なせることの理由と言っていいであろう。

標本数を増やすと左右対称な正規分布に近づくことが多いが、中には右側に裾を伸ばした形になるものもある。その場合、対数正規分布に従っていると仮定したほうがいいときがある。これは確率変数の自然対数をとると正規分布に従うものである。対数正規分布に

従うか否かを見る簡便な方法としては、対数正規確率紙にプロットして直線になるかを見るやり方がある ([5, p40-45], [8, p37-42] 参照). 医学で扱われるものには指数関数的なものが多いので、散らばり (誤差) の大きさも考えている量に比例することが比較的多いと言える. 例えば、血清タンパクやクレアチニンの血液生化学検査値などは対数正規分布に従うと考えられる.

3. 点推定

母集団の様子を表す数値として、平均、分散などがあるが、これらの値を母数 θ と呼ぶ. 標本から母数の値を予想する. 標本から求める母数 θ を推定する統計量 $\Theta = \hat{\theta}(X_1, \dots, X_n)$ を定め、その値 $\hat{\theta} = \hat{\theta}(x_1, \dots, x_n)$ によって θ を推定することを点推定という.

点推定では母数を一番好ましい値で推定したいわけだが、何をもって“一番好ましい”と言うかには、いくつかの考え方がある. ここでは代表的な次の [1] [2] [3] を挙げる.

[1] 不偏推定量であること

その平均が母数 θ に一致する統計量 Θ を、不偏推定量 (unbiased estimator) という. すなわち、 Θ が θ の不偏推定量であるとは、

$$E(\Theta) = \theta \quad (1)$$

を満たすことである. ここで E は平均を表す.

標本平均 $\bar{X}$ は母平均 μ の不偏推定量であるが、標本分散 S^2 は母分散 σ^2 の不偏推定量にはならない. 標本 $X_1, \dots, X_n$ があるとき、母分散 σ^2 の不偏推定量は、

$$U^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2 \quad (2)$$

になる. ここで $\bar{X}$ は標本平均を表す. この U^2 を不偏分散という. 不偏分散は平均、分散などの区間推定、検定の理論において、よく使われる概念である.

[2] 一致推定量であること

標本数を大きくしていくと推定しようとする母数 θ に近づいていく統計量 Θ_n を、一致推定量 (coincident estimator) という. すなわち、任意の $\varepsilon > 0$ に対して、

$$\lim_{n \rightarrow \infty} P(|\Theta_n - \theta| \geq \varepsilon) = 0.$$

標本平均 $\bar{X}$ は母平均 μ の一致推定量である.

$$\frac{X_1 + \dots + X_n}{n-1}, \quad \frac{X_1 + \dots + X_n}{n+3}$$

なども一致推定量である. しかしこれらは不偏推定量ではない. 同様に考えて標本分散 S^2 も不偏分散 U^2 も母分散 σ^2 の一致推定量であることがわかる.

[3] 有効推定量であること

2つの不偏推定量を Θ_1, Θ_2 とする.

$$\text{Var}(\Theta_1) < \text{Var}(\Theta_2) \quad (3)$$

のとき、 Θ_1 は Θ_2 より有効であるという. ここで Var は分散を表す. すべての不偏推定量の中で分散が最小のものがあれば、それを有効推定量 (efficient estimator) という.

例えば、正規母集団 $N(\mu, \sigma^2)$ において、標本のメジアンは標本数が十分大きいときは、近似的に正規分布 $N(\mu, \frac{\sigma^2}{2n})$ に従うことが知られている. だから、標本のメジアンと標本平均はどちらも母平均の不偏推定量であり一致推定量である. しかし、標本のメジアンの分散は $\frac{\sigma^2}{2n}$ 、標本平均の分散は $\frac{\sigma^2}{n}$ であるから、標本平均は標本のメジアンより有効であると言える. 母集団が正規分布の場合は、標本平均、不偏分散は有効推定量である.

最尤法 (さいゆうほう)

一般の母数について、上に挙げた [1] [2] [3] になるべくよく満たすものを見つける方法としてよく使われるのが、最尤法である. これは統計ソフトの中でも非常によく用いられている方法である.

$X_1, \dots, X_n$ を連続分布からの無作為標本とし、この分布の母数 θ に依存する確率密度関数を $f_\theta(x)$ とする. データ $x_1, \dots, x_n$ を $X_1, \dots, X_n$ の実現値とし、

$$L(x_1, \dots, x_n; \theta) = f_\theta(x_1)f_\theta(x_2) \cdots f_\theta(x_n) \quad (4)$$

とおく. これは $X_1, \dots, X_n$ の同時密度関数になる. $L(x_1, \dots, x_n; \theta)$ を θ の関数と見たものを尤度関数という. 尤度関数を最大にする $\theta = \hat{\theta}$ を θ の推定値とする. この考え方を最尤法 (maximum likelihood estimation) という. 実際の計算は両辺の対数をとって微分することにより最大値を求めるというやり方で行う. 最尤法で得られた値 $\hat{\theta}$ を最尤推定値、それを実現値とする確率変数 $\Theta = \hat{\theta}(X_1, \dots, X_n)$ を最尤推定量という. 離散型の母集団についても同様である.

例 4 母集団が正規分布 $N(\mu, \sigma^2)$ であるとする. 大きさ n の標本 $x_1, \dots, x_n$ を使って、 μ と σ^2 の最尤推定値を求めると、

$$\mu \text{の最尤推定値} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n x_k = \bar{x},$$

$$\sigma^2 \text{の最尤推定値} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n (x_k - \bar{x})^2$$

となる。 σ^2 の最尤推定量は、標本分散に一致する。だからこれと先ほど述べたことを合わせると、 σ^2 の最尤推定量は不偏推定量ではないことが分かる。このように、最尤推定量はすべての点推定の要請を満たしているわけではないが、よい推定量としての基準を少なくとも近似的に満たしていることが知られている。

最尤法は、母集団の分布は既知だがその母数(平均、分散など)が未知のとき、手元にある標本が得られるための最も“尤もらしい”母数を求める手法と言える。最小2乗法を使って求めた回帰係数は、データの誤差による散らばりが正規分布と仮定して最尤法で求めたものと一致する。このことは正規分布が自然な分布であることを改めて感じさせる。

4. 区間推定

標本から母平均 μ のとり得る範囲を推定することを考える。標本の平均を表す確率変数 $\bar{X}$ の分布はすべての推定、検定理論の基礎である。

命題5 母集団が正規分布 $N(\mu, \sigma^2)$ に従っていて、そこから n 個の標本を取り出すことを考える。標本の各々の確率変数 X_i は、互いに独立で母集団と同じ正規分布 $N(\mu, \sigma^2)$ に従うと考えられる。このとき標本平均を表す確率変数 $\bar{X}$ は $N(\mu, \frac{\sigma^2}{n})$ に従う。確率変数 $\bar{X}$ の分布とは、大きさ n の標本をいくつも作ったとき、それらの平均値の作る分布である。

推定、検定のほとんどの理論では、母集団分布を正規分布と仮定している。ごく大雑把に言えば、すべての分布はその数を増やせば正規分布に近づくと言えるからである(定理2ラプラスの定理、図1、定理3中心極限定理およびその説明参照)。それに推定、検定の理論においては、標本の平均をとることが基本的な考え方になるので、中心極限定理によりいっそう正規分布と見なせやすくなる。また正規分布は、標準化変換をすることにより標準正規分布 $N(0, 1)$ 上ですべての議論ができるのでとても使いやすい。

これらの話において、母集団は無限母集団と見ている。いくらその病気の人が世界中にたくさんいてもその数は有限である。しかし有限として話をすると、母集団の個数が異なるとその都度別の式が必要となり不

便である。だから確率統計の理論においては、数の多い有限を無限で近似することが非常に多い。

命題5において、変数を標準化することにより次の定理を得る。

定理6 正規母集団 $\Omega: N(\mu, \sigma^2)$ から大きさ n の標本を取り出し、それを n 個の独立な確率変数 $X_1, \dots, X_n$ と考える。その標本平均を $\bar{X}$ とすると、

$$Z = \frac{\bar{X} - \mu}{\frac{\sigma}{\sqrt{n}}} \quad (5)$$

は標準正規分布 $N(0, 1)$ に従う。

今正規分布において、実数 α (0.05または0.01を使うことが多い)に対して、

$$P(-A_\alpha \leq Z \leq A_\alpha) = 1 - \alpha \quad (6)$$

なる A_α を考える。例えば、 $A_{0.05} = 1.96$ である。

(5)を(6)に代入して

$$P\left(-A_\alpha \leq \frac{\bar{X} - \mu}{\frac{\sigma}{\sqrt{n}}} \leq A_\alpha\right) = 1 - \alpha \quad (7)$$

を得る。

標本から母平均 μ のとり得る範囲を推定したいので、(7)の括弧の中の $\bar{X}$ を実現値 $\bar{x}$ で置き換えたものを μ について解くと、

$$P\left(\bar{x} - A_\alpha \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \leq \mu \leq \bar{x} + A_\alpha \frac{\sigma}{\sqrt{n}}\right) = 1 - \alpha. \quad (8)$$

これより次の公式を得る。

公式7 母平均の推定(母分散既知のとき) 正規母集団 Ω の分散は σ^2 であるとする。 Ω から抽出された大きさ n の標本の標本平均が $\bar{x}$ であるとき、母平均 μ の信頼度 $1 - \alpha$ の信頼区間は

$$\bar{x} - A_\alpha \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \leq \mu \leq \bar{x} + A_\alpha \frac{\sigma}{\sqrt{n}}. \quad (9)$$

標本平均が同じでも散らばり(母分散)が大きければ信頼区間の幅は広がる。また情報量(標本数)が多ければその幅は絞られる。それは(9)に表れている。

“信頼度95%の信頼区間”の意味は、正確に言うところの次のようである。「標本をいくつもとったとすると、そこから計算できる信頼区間はその都度異なる。その中で、信頼区間が真の母平均を含んでいる確率が95%である」。

文 献

1. 儀我真理子：確率・統計の基礎. 2014; ムイスリ出版.
2. 薩摩順吉：確率・統計. 1989; 岩波書店.
3. 澤田 昇, 田澤新成：統計学の基礎と演習. 2005; 共立出版.
4. 篠原昌彦：確率・統計. 1989; 朝倉書店.
5. 丹後俊郎：新版医学への統計学. 1993; 朝倉書店.
6. 東京大学教養学部統計学教室：自然科学の統計学. 1993; 東京大学出版会.
7. 服部哲也：理工系の確率・統計. 2005; 学術図書.
8. 宮原英夫, 白鷹増男：医学統計学. 1992; 朝倉書店.

(受付：2013 年 12 月 2 日)

(受理：2013 年 12 月 26 日)

脳血管障害患者の食事中的ムセ・湿性嚔声の要因

食事の援助によって誤嚥性肺炎の予防に至った8事例

柿沼 香里

日本医科大学付属病院看護部

Kaori Kakinuma

Department of Nursing Service, Nippon Medical School Hospital

(日本医科大学医学会雑誌 2014; 10: 21-24)

はじめに

脳血管障害後は意識障害や認知障害、運動神経や知覚神経の障害による嚥下運動の阻害、注意障害やペーシング障害といった多様な原因によって摂食・嚥下障害をきたしていることが多く、嚥下障害の併発は報告により様々であるが22%~65%と高率に合併するといわれている¹⁻³。摂食・嚥下障害における最大の問題は誤嚥性肺炎であり、その原因は経口摂取に伴うもの以外に唾液や胃食道逆流に伴う消化液の誤嚥などがある。誤嚥の症状としてムセが重要であることは知られているが、嚥下障害患者のうち約半数はムセのない不顕性誤嚥であり^{4,5}、湿性嚔声が出ないかを観察することも重要だといえる。しかし病院や施設、在宅では食事中的ムセや湿性嚔声といった誤嚥の一兆候は見逃されやすく、その結果として誤嚥性肺炎を繰り返すことがある。

嚥下障害への影響として脳血管障害などの疾患によるもの以外に、食事中的不安定な姿勢は嚥下に関する筋群の緊張から疲弊しやすく、結果として嚥下に悪影響を及ぼすことが知られており^{6,7}、このことから円滑な嚥下活動を促すためには安定した姿勢が必要となる。

今回の研究では脳血管障害患者における誤嚥リスクを検討し、安全に食事を継続するために、安定した姿勢をとったうえでの食事中的ムセや湿性嚔声などが生じる要因を明らかにすることを目的として調査した。

I 研究方法

1. 対象と方法

平成23年8月1日から平成23年11月30日までに脳血管疾患専門病棟に入院し、食事中的ムセや湿性嚔声を認めた脳血管障害患者8名。食事中的安定した姿勢として足底を床に付ける、体幹が傾かない、頸部はやや前かがみになる、椅子の座面と膝が合うように座る、机の高さは肘が90度になるぐらいの高さとし、これらの要件を満たした状態で食事中的ムセや湿性嚔声を起こした状況を調査した。

2. 調査項目の概要

- 1) 食事時間帯：朝食・昼食・夕食の3つに分類した。
- 2) 食事形態：普通食（常食・一口大）、移行食（全粥、刻み）、嚥下食（ペースト・ゼリー）の3つに分類した。
- 3) 気道防御反応：食事中的ムセ、湿性嚔声の有無を調査する。
- 4) 摂食の状況：食事の詰め込み、食物を口腔内に溜める、周囲を気にする、口角からこぼれる、症状なしの5つに分類した。
- 5) 誤嚥性肺炎：「嚥下性肺疾患の診断と治療に関する研究班」による誤嚥性肺炎の臨床診断基準⁸に沿って、誤嚥性肺炎の発症の有無を調査した。
- 6) 転院・退院時の摂食状況のレベル：対象者の転

表1 摂食状況のレベル⁹⁾

摂食・嚥下障害を示唆する何らかの問題あり	経口なし	Lv. 1	嚥下訓練を行っていない
		Lv. 2	食物を用いない嚥下訓練を行っている
		Lv. 3	ごく少量の食物を用いた嚥下訓練を行っている
	経口と代替栄養	Lv. 4	1 食分未満の嚥下食を経口摂取しているが代替栄養が主体
		Lv. 5	1-2 食の嚥下食を経口摂取しているが代替栄養が主体
		Lv. 6	3 食の嚥下食経口摂取が主体で不足分の代替栄養を行っている
	経口のみ	Lv. 7	3 食の嚥下食を経口摂取しており、代替栄養は行っていない
		Lv. 8	特別食べにくいものを除いて、3 食経口摂取をしている
		Lv. 9	食物の制限はなく、3 食経口摂取している
	Lv.10 摂食・嚥下障害に関する問題なし		

院または退院時の食事状況を藤島らが開発した摂食状況のレベル⁹⁾に沿って評価した(表1)。

3. 倫理的配慮

平成23年7月、日本医科大学看護部倫理小委員会の承認を得て実施した。調査対象の患者の家族と病棟看護師に研究の目的、参加の自由意思、個人情報保護について説明し同意を得た。

II 結 果

対象者8名の年齢は62歳から91歳までの平均 81.25 ± 9.43 歳。症例1, 2は、入院前より嚥下障害があり、入院前の食事形態と同様のものから食事を開始しており、症例1はペーシング障害と注意障害、症例2は不随運動があり、食事の詰め込み、口腔内への溜め込みがあった。症例1は周囲環境に注意が向いてしまうため、食事に集中できるように周囲環境と遮断して食事がとれるようにし、症例2は不適切な増粘剤使用によって食材の口腔内残留があるため、適切な増粘剤の使用方法に変更した。

症例3, 4は脳梗塞の初回発症で、口唇の閉鎖不良と口角からの食物の漏れや口腔内残留が主症状の一側性の嚥下障害をきたしていたが、水分粘度の不足や不適切な食事の選択によってムセや湿性嚔声を誘発していた。このため口腔内残留や口唇からの食物の漏れを少なくするように、本人にあった増粘剤使用と食事形態の変更、口唇・舌・頬の運動を主体とした間接訓練

を行うことで、口腔内の食物残渣とムセや湿性嚔声が消失し、脳血管障害の回復とともに食事形態が改善した。

症例5, 6は既往に脳梗塞を持っており、仮性球麻痺型の嚥下障害を合併していたが、意識障害がないために普通食から食事を開始し、水分含有の多い食事でもムセ・湿性嚔声を起こしていた。症例5では食事形態を嚥下食に変更し、食事前の嚥下体操と食事時の交互嚥下を行ったが、食事開始3週間後に発熱とCRPの異常高値、WBCの増加を認め、誤嚥性肺炎の臨床診断基準を満たしたが、入院時から挿入されていた中心静脈ラインの抜去によって症状が緩和した。症例6は脳梗塞の病状悪化により左半側空間無視を合併したため、体幹と顔面が正中を向くようにカーテンによる右側の環境遮断や左半身への認識づけと嚥下食に食事形態を変更した。

症例7, 8は数口に1回ムセを認めていた。このうち症例8では脳血管障害に加えて、加齢により嚥下反射の遅延と喉頭挙上運動の低下があり、飲み込みきれない食物が咽頭に残留して数口に1回ムセとして表れていた。両症例ともトロミ水を利用して交互嚥下を実施することで、ムセが減少し誤嚥性肺炎の発症がなく退院となった(表2)。

症例4を除く7名が食事時のムセ、湿性嚔声を複数回確認されており、食事時の変化が報告されたのは23件だった。食事時のムセや湿性嚔声が発生した食事時間帯は朝食に多く出現しており、とくに症例6・8にその傾向が出ていた。食事時のムセは23件中21件に認めており、残りの2件はムセがなく湿性嚔声の出現を認めていたが、同じ症例でもムセがあるときとムセがないときが混在していた。摂食状況では食物の詰め込み、口腔内に溜める、口角からの漏れが多かった(表3)。

III 考 察

食事時の姿勢と嚥下機能についてはいくつかの報告がされており^{6,7,10}、安定した姿勢で食事摂取することを徹底することで不安定な姿勢によって生じる嚥下関連筋の緊張や疲弊を予防した中で脳血管障害患者におけるムセや湿性嚔声を生じる要因を調査した。先行研究で高次脳機能障害と誤嚥性肺炎の発症との関連³¹⁾が述べられているように、症例1, 2は注意障害、詰め込み食べといった高次脳機能が関係した症状が要因となってムセや湿性嚔声をきたしており、高次脳機能障害への対応が誤嚥性肺炎予防には必要であった。症例

表2 対象者の概要

症例	年齢	性別	疾患	絶食期間	開始食	原因食材	食事状況	対応	摂食状態のレベル
1	70代	男性	脳腫瘍	1日	普通食	米飯	食物詰め込み、嚥下を止める.	注意障害への対応. 一口ずつ嚥下を確認.	Lv.8
2	80代	女性	脳梗塞 痙攣発作	2日	嚥下食	ペースト	高粘度(3%トロミ)の食材により口腔内貯留がある. 不随運動により食物を溜め込み、嚥下を止める.	トロミ粘度を1%に変更し、家族への指導を実施. 一口ずつ嚥下を確認.	Lv.7
3	90代	男性	脳梗塞	13日	嚥下食	トロミ茶	口角からの漏れがある.	水分の粘度を1.5~2%に変更. 口唇・舌・頬を主体とした間接訓練を実施.	Lv.8
4	60代	男性	脳梗塞	6日	移行食	お茶	口角からの漏れと口腔内残渣がある.	口唇・舌・頬を主体とした間接訓練を実施. 増粘剤を使用した水分粘度の調整を実施.	Lv.9
5	80代	男性	脳梗塞	0日	普通食	パイナップル	口角からの漏れと口腔内残渣がある.	普通食から嚥下食に食事形態を変更. 交互嚥下により口腔内残渣を除去. 嚥下体操を実施.	Lv.8
6	80代	女性	脳梗塞	2日	普通食	がんもどき	口角からの漏れ 病状悪化後、左空間無視があり、右向きでムセる.	普通食から嚥下食に食事形態を変更. 左半側空間無視への対応.	Lv.7
7	80代	男性	脳梗塞	16日	移行食	全粥	数口に1回ムセる.	トロミ水を使用し、2~3口に一度の交互嚥下を実施.	Lv.8
8	90代	女性	脳梗塞	17日	嚥下食	ペースト	数口に1回ムセる.	トロミ水を使用し、2~3口に一度の交互嚥下を実施.	Lv.7

表3 ムセ・湿性嘔声を認めた状況 (n=23件)

食事時間帯	朝食	10件	43.48%
	昼食	6件	26.09%
	夕食	7件	30.43%
食事形態	普通食	7件	30.43%
	移行食	4件	17.39%
	嚥下食	12件	52.17%
ムセ	有	21件	91.30%
	無	2件	8.70%
湿性嘔声	有	11件	47.83%
	無	12件	52.17%
摂食状況	詰め込み食べ	3件	13.04%
	口腔内に溜める	7件	30.43%
	周囲を気にする	2件	8.70%
	口角からの漏れ	11件	47.83%

3, 4は一側性の嚥下障害で咽頭期嚥下には問題を認めないため、口唇・舌・頬の機能回復訓練と口腔の運動障害を補った増粘剤使用によってムセや湿性嘔声が消失したと考える。症例5, 6は仮性球麻痺型の嚥下障害をきたしていることから、嚥下反射の遅延がある

にも関わらずパイナップルやがんもどきといった固形と水分が混在した嚥下しにくい食物を使用したことでムセや湿性嘔声を起こしていた。これは固形と水分の嚥下スピードの違いが起こり、水分の早期咽頭流入によってムセや湿性嘔声を生じたと考える。また嚥下プロセスモデルにおいて、咀嚼を伴う食物摂取の場合には、咀嚼中に食物の一部が咽頭に送られる(Stage II transport)ことが知られている。このことから普通食の咀嚼中に、喉頭蓋谷にたまった食物の一部が喉頭侵入を起こしムセを生じたと考える。脳神経疾患の急性期では摂食・嚥下障害の合併が多く、嚥下機能が十分回復されない時期に咀嚼と嚥下を同時に行う食事形態を選択することは、誤嚥のリスクを高めることにつながると考える。症例7, 8では加齢によって生じる嚥下機能の低下に加えて脳神経疾患による障害が加わることで、ムセや湿性嘔声といった誤嚥の一兆候を認めたと考える。

食事中のムセや湿性嘔声が確認された食事時間帯で朝食が多かったのは、起床後すぐの食事では四肢・体幹・頸部の緊張がほぐれない状態になりやすいこと

や、意識の覚醒度が不十分になりやすいことが要因の一つだと考えられる。段階的な摂食訓練の基準として食事時間は30分以内にすることが推奨されており、食事時間の延長は疲労から嚥下機能の低下をきたすことは報告されているが^{12,13}、食事時間帯に特化した研究報告はなく、今回の結果から食事開始を朝から行うことは誤嚥のリスクを高めることになることが考えられた。

結 論

安定した姿勢で食事摂取することを徹底することで、不安定な姿勢によって生じる嚥下関連筋の緊張や疲弊を予防した中で、脳神経疾患患者の食事中的ムセ、湿性嚥声の要因を調査した。その結果、食事中的ムセ、湿性嚥声が生じる要因として、ペーシング障害などの高次脳機能障害、口腔運動の障害、嚥下機能に合わない不適切な食事形態の選択、食事時間帯が関係していた。今回の研究では8症例と対象数が少ないため、今後症例数を増やして検討していくことが必要である。

文 献

1. 才藤栄一：脳血管障害による嚥下障害のリハビリテーション。総合リハビリテーション 1991; 19: 611-615.
2. Mann G, et al.: Swallowing function after stroke: Prognosis and prognostic factors at 6 months. Stroke 1999; 30: 744-748.
3. 竹中恵太：高齢化地域における誤嚥性肺炎患者複数回入院群の検討。日本摂食・嚥下リハビリテーション学会雑誌 2011; 15: 31-39.
4. Smith CH, et al.: Incidence and patient characteristics associated with silent aspiration in the acute care setting. Dysphagia 1999; 14: 1-7.
5. 水野雅康：単純レントゲン検査による嚥下障害のスクリーニング—造影剤嚥下前・後レントゲン像とvideofluorography 所見との比較—。リハビリテーション医学 2007; 37: 669-675.
6. 田上裕記：姿勢の違いにおける嚥下活動の変化。頸部回旋および体幹傾斜を考慮した姿勢設定。日本摂食・嚥下リハビリテーション学会雑誌 2006; 10: 268-273.
7. 田上裕記：姿勢の変化が嚥下機能に及ぼす影響。頸部・体幹・下肢の姿勢設定における嚥下機能の変化。日本摂食・嚥下リハビリテーション学会雑誌 2008; 12: 207-213.
8. 厚生労働省科学研究費補助金による長寿科学総合研究事業。嚥下性肺炎疾患の診断と治療に関する研究班：嚥下性肺炎疾患の診断と治療。2003.
9. 藤島一郎：摂食・嚥下状態のレベル評価。簡便な摂食・嚥下評価尺度の開発。リハビリテーション医学 2005; 43 (suppl): 5249.
10. 川上由紀子：摂食時姿勢の違いによる介護食の口腔周囲筋負担に関する研究。医学と生物学 2013; 157: 771-775.
11. 熊倉勇美：高次脳機能障害者と摂食・嚥下障害。高次脳機能研究 2012; 32: 15-20.
12. 田上裕記：在宅高齢者における嚥下障害と生活時間構造の関連性。日本摂食・嚥下リハビリテーション学会雑誌 2010; 14: 3-10.
13. 近藤克則：急性期脳卒中患者に対する段階的嚥下訓練。総合リハ 1988; 16: 19-25.

(受付：2013年7月1日)

(受理：2013年9月26日)

一話 題一

不整脈診療の昔と今

日本医科大学内科学（循環器内科学）
清水 渉

私の専門とする循環器内科，その中でもとりわけ不整脈疾患の診療・治療は過去 20～30 年の間に画期的な変貌を遂げています。私が医師になった約 30 年前の不整脈診断といえば，体表面心電図などの非侵襲的検査を中心として行われ，唯一の侵襲的検査としてはヒス束心電図（電気生理学的検査）がある程度でした。不整脈治療も，抗不整脈薬による薬物治療が中心でした。不整脈がどうしても抗不整脈薬でコントロールできない場合には，不整脈外科の先生にお願いして手術で不整脈を治してもらっていました。今では高周波カテーテルアブレーションというカテーテル治療で循環器内科医が簡単に根治できる WPW（Wolff-Parkinson-White）症候群の患者さんも，どうしても頻拍発作がコントロールできない場合には，開胸術や開心術が必要だったわけですから時代も変わったものです。

不整脈診療には，1980 年代後半からこのように大きな変革がもたらされましたが，私はこの変革には大きく分けて 3 つの変革があると思っています。第 1 が今お話しした高周波カテーテルアブレーション治療の登場です。第 2 が植込み型除細動器（ICD）などのデバイス治療の登場，そして第 3 が遺伝子診断の登場と進歩です。

高周波カテーテルアブレーション治療と マッピングシステムの進歩

高周波カテーテルアブレーション治療の登場により，現在ではほとんどの頻脈性不整脈すなわち頻拍の根治治療が可能となっています。カテーテルアブレーションとは，電極カテーテルを用いて心筋を焼灼（アブレート）する治療です。今でこそエネルギー源として高周波通電を使うのが当たり前となっていますが，初期の時代（1980 年代半ば）には直流通電を行っていました。すなわち，心腔内に置いた電極カテーテルと背中に張り付けた電極版の間で電気ショックをかけていたわけです。私は今でも初めて経験した直流通電カテーテルアブレーションの患者さんのことを鮮明に記憶しています。前任地の国立循環器病研究センターのレジデント 1 年生の時のことですから 1987 年のことです。患者さんはベラバミル感受性特発性心室頻拍の 30 歳代の男性で，直流通電をかけた瞬間に患者さんが透視台の上で 5 cm くらい飛び跳ねたのを今でもよく覚えてます。心筋が 5～10 mm 程度まさしく焼けるわけですから不整脈は治りますが，なんて荒っぽい治療なのだろうと思ったものです。案の定，直流通電アブレーションは心タンポ

ナーデなどの合併症が多く，エネルギー源がその後高周波通電となったのは自然の成り行きだったかと思います。現在では高周波アブレーションカテーテルも，深い深達度を得るために先端から冷水が出るタイプが当たり前となり，また心穿孔を予防する目的でカテ先の心筋に対する圧力がモニターできるコンタクトフォースカテーテルが使われています。また，マッピングシステムの進歩にも目覚ましいものがあり，磁場を用いたシステムや仮想空間を用いたシステムなど，どちらかというアナログ人間の私にはついていくのが難しくなっています。カテーテルアブレーションの対象疾患も多岐にわたり，高齢化に伴い最も頻度の多い不整脈のひとつである心房細動の根治も可能となっています。日本医科大学でも今年は年間 300 例近いアブレーションを行っており（そのうち半数以上が心房細動），関東の大学病院ではトップクラスの症例数を誇っています。

植込み型除細動器や心臓再同期療法などの デバイス治療

多くの頻脈性不整脈はカテーテルアブレーションで根治が可能な時代となっていますが，心室細動（VF）や持続性心室頻拍（VT）などの致死性心室性不整脈を認める場合は話が異なります。すなわち，これらの不整脈は再発すれば心臓突然死に繋がるからです。このため VF/VT 患者さんには二次予防目的で植込み型除細動器（ICD）を植込みます。ICD についても，20 年ほど前はタバコの箱を一回り大きくしたようなサイズで，腹壁下に埋め込んで電極は皮下を這わせ，開胸して心表面に縫い付けた電極パッチに接続するというかなり侵襲の大きな手術が必要でした。しかし，現在では小型化・軽量化が進み，ペースメーカと同様に鎖骨下に埋め込み，鎖骨下静脈経由でリードを挿入するため，侵襲がかなり小さくなりました。また，患者さんが病院に来なくてもモニタリングができる遠隔モニタリングシステムの導入や，MRI 対応の機種も登場しはじめています。また VF/VT 患者さんの多くは，心筋梗塞や心筋症など器質的心疾患を有し心機能が低下している場合が多く，心不全治療目的で両心室ペーシングによる心臓再同期療法（CRT）も行われており，ICD 機能付き CRT（CRT-D）が主流となっています。これらの ICD や CRT-D の登場により患者さんの生命予後は飛躍的に改善しています。このような患者さんも是非日本医科大学の循環器内科にご紹介いただければと思います。

遺伝性不整脈の遺伝子診断と臨床応用

カテーテルアブレーションやデバイス治療ほど，実地臨床で普及しているものではありませんが，これらと並ぶ最近 20 年間の不整脈診療のイノベーションは遺伝性不整脈

の遺伝子診断であり、これは私の専門領域でもあります。私の研修医時代から、先天性QT延長症候群（LQTS）患者さんにはしばしば家族歴を認めることから、遺伝的素因が関与することは誰もが予想していたところですが、遺伝子診断が現実にはそれほど急速に可能になるとは思っていませんでした。当時は先天性LQTSと臨床診断がつけば、ICDがない時代でしたから、とりあえずβ遮断薬を処方して運動制限をするしかなかったわけです。ところが1990年代後半からの分子遺伝学の急速な進歩により、先天性LQTSやブルガダ症候群に代表される致死性不整脈疾患がイオンチャネル機能に関係する遺伝子の変異によって発症することが判明し、遺伝子診断とその臨床応用が可能となりました。これらの遺伝性不整脈疾患は、従来健康で社会に貢献する比較的若い世代で心臓突然死を引き起こし、失われる文化経済的損害は多大であるため、遺伝子診断によりこれを未然に予防、治療することが重要となるわけです。特に先天性LQTSでは、遺伝子診断率は50～70%、すなわち臨床診断される患者の50～70%で既報の原因遺伝子に変異が同定されます。そして遺伝子診断結果に基づいた理論的な生活指導や薬物・非薬物治療がすでに実践されています。このため、先天性LQTSの遺伝子診断検査は、平成20年4月1日付ですでに保険診療（診断4,000点、遺伝子カウンセリング500点）が承認されています。また、厚生労働省研究班を通じて、先天性LQTSやブルガダ症候群の遺伝情報と臨床情報を含めた日本国内および国際多施設共同研究が行われており、多くのエビデ

ンスが報告されています。また京都大学の山中伸弥教授が、心筋細胞をはじめとするあらゆる細胞に分化誘導することが可能なiPS細胞を報告され、2012年にノーベル生理学・医学賞を受賞されました。最近では、先天性LQTSなどの遺伝性不整脈患者の皮膚または血液からiPS細胞を作製し、これを心筋細胞に分化させてその機能を解析することにより、個々の患者や家系の病態解明や治療に対する反応を検討することも行われており、この領域は今後益々発展していくものと思います。

日本医科大学・循環器内科の不整脈診療の 今後の展望

高周波カテーテルアブレーション、デバイス治療については、今後もさらに症例数を増やし、重症化・高齢化する不整脈診療の日本のオピニオンリーダーを目指していきたいと思います。

遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断については、日本国内および国際多施設共同研究を発展させ、さらに世界的なエビデンス構築を目指していきます。またiPS細胞という新しい手法を用いて、遺伝性不整脈疾患の更なる病態の解明や画期的な新規治療法の開発を目指していきたいと思っています。

（受付：2013年12月3日）

（受理：2013年12月11日）

—関連施設だより—

新中核病院をめざして

田邊 義博

筑西市民病院

Toward to New Core Hospital

Yoshihiro Tanabe

Chikusei City Hospital

昭和 47 年に開院した筑西市民病院（旧下館市民病院）も 40 年を経過し大きな岐路に立っています。開院当初から日本医科大学が大きく関与し茨城県県西地区の中核病院の一つとして地域医療に貢献し、また若手医師の臨床研修の場としてその役割を果たしてきました。しかし新医師臨床研修制度などによる影響で大学からの派遣が徐々に縮小し、また 2011 年 3 月 11 日の震災による建物被害による影響などもあり、5 階から 3 階までの病棟を減築して新たに 50 床の新病棟と手術室を新設し規模を縮小して 8 人の常勤医師で急性期の診療を行っています。

また隣接した桜川市の公的病院である県西総合病院も同じような震災による建物被害、医師数の減少もあり地域医療再生計画に基づく両院の合併による 300 床規模の新中核病院建設予定です。

新病院は 2.5 次救急まで可能で地域救急医療のコントロールタワー的役割、茨城県県西地区にはない教育病院が期待されています。

現在の状況では 1 大学で多くの医師派遣は困難であり、近隣の自治医大、筑波大、獨協医大など複数の大学からの協力が必要になるかと思います。ぜひ今まで特定関連病院として関与してきた日本医科大学からも診療・教育の中核になる人材の投入をお願いし、北関東の卒後研修病院の拠点になれるように考えています。今後ともご支援ご鞭撻をお願いいたします。



震災後新たに増設した 50 床の新病棟



新設した手術室

(受付：2013 年 11 月 14 日)

連絡先：田邊義博 〒308-0847 茨城県筑西市玉戸 1658 筑西市民病院 病院長

URL: <http://www.chikusei-cityhp.jp/>E-mail: tanabe@chikusei-cityhp.jpJournal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

—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. 80, No. 3 (2013 年 6 月発行) 掲載

An Utstein-style Examination of Out-of-hospital Cardiac Arrest Patients in Saga Prefecture, Japan

(J Nippon Med Sch 2013; 80: 184-191)

佐賀県における院外心停止症例のウツタイン様式からの検討

岩村高志 阪本雄一郎 朽方規喜 中島厚士
山下友子 西村洋一 小網博之 今長谷尚史
八幡真由子 後藤明子
佐賀大学医学部附属病院救命救急センター

背景：ウツタイン様式は、院外心停止例に関する地域の救急医療システムを評価するのに適している。佐賀県の現状把握と自己心拍再開率向上への模索を意図した。

方法：2010 年 7 月 1 日から 1 年間に検証目的で当院に提出されたウツタイン様式 800 例。県下の各消防本部を医療圏により 5 地区に分け、心拍再開率と背景因子（年齢・性別・原因・場所・目撃の有無・初期波形・病着時波形・病院前医療行為・応答時間・口頭指導の有無・市民 CPR の有無）を比較検討。

結果：心拍再開率は、D (24.2%)・E (26.8%) 地区が有意に低い。応答時間は A (8:25)・D (8:07)・E (8:12) 地区で有意に短い。口頭指導率は E (42.1%) 地区で有意に低く、市民による CPR 率は A (44.0%)・D (41.9%)・E (37.9%) 地区で有意に低い。

結語：佐賀県における心拍再開率の差が明らかとなり、医療システムの改善に役立った。口頭指導の質の改善や口頭指導マニュアルの見直しが必要。現場へ向かう救急車内からの通報者へのセカンドコールも重要。国際比較のみではなく実際に地域に生かすための報告の蓄積も重要。

Improving in the Fasting, but Not the Postprandial, Glucose Level is Associated with Reduction of Plasma d-ROMs Level in Patients with Type 2 Diabetes

(J Nippon Med Sch 2013; 80: 200-210)

2 型糖尿病患者における血清 d-ROMs の減少は食後血糖の改善ではなく、空腹時血糖の改善と関連する

小原 信 渡邊健太郎 鈴木達也 関水憲一
本山正幸 石井一史 澤井啓介 中野博司
大庭建三 水野杏一

日本医科大学内科学（循環器・肝臓・老年・総合病態部門）

目的：酸化ストレス指標として diacron-Reactive Oxygen Metabolites (d-ROMs) を用いて、2 型糖尿病患者における空腹時や食後血糖コントロール改善度あるいは血糖変動改善度と血清 d-ROMs の減少度との関連性を明らかにすることを目的とした。

方法：入院直前の糖尿病治療および食事療法で毎食前、毎食後 2 時間および 0 時、3 時、6 時および翌朝 8 時の血糖および酸化ストレスとして血清 d-ROMs を測定し 1 回目の日内変動として記録。その後糖尿病治療薬を追加し血糖コントロール改善後に、2 回目の血糖および d-ROMs 日内変動を記録。血糖コントロール改善と酸化ストレス改善の関連を血糖日内変動指標および d-ROMs 変動曲線下面積 (AUC_{d-ROMs}) を用いて検討した。

結果：2 回目の FPG, AUC_{DP} , AUC_{PP} , MAGE および AUC_{d-ROMs} は 1 回目に比し有意に減少したが、 CV_{PG} に有意な差は認めなかった。血糖日内変動指標改善度と AUC_{d-ROMs} 改善度の検討では、FPG および AUC_{DP} 改善度と AUC_{d-ROMs} 改善度は有意な正相関を認めたが、 AUC_{PP} , CV_{PG} および MAGE 改善度と AUC_{d-ROMs} 改善度は有意な相関は認めなかった。

結論：2 型糖尿病患者において、血清 d-ROMs 改善度は食後血糖ではなく、空腹時血糖改善度と関連することを示した。

What Characteristics at Baseline Are Associated with the Glucose-lowering Effect of Colestimide in Patients with Type 2 Diabetes and Hypercholesterolemia According to Response to Treatment?

(J Nippon Med Sch 2013; 80: 211-217)

2型糖尿病および高コレステロール血症を有する患者における colestimide の血糖低下効果の反応は、治療開始時のいかなる背景が関与するか

鈴木達也 久保田-角田美佐子 青山純也
須田二見章子 橋本雅夫 猪狩吉雅
渡邊健太郎 木川好章 中野博司 大庭建三
日本医科大学付属病院老年内科

Colestimide は、陰イオン交換樹脂の1つであり、2型糖尿病患者の血糖コントロールを改善することが報告されている。しかしながら、colestimide の血糖低下効果をレスポンス、ノンレスポンスについて検討した成績はまだない。

対象・方法：本研究では、colestimide 服用の2型糖尿病患者（59名）において血糖コントロール状態、脂質および body-mass index（BMI）を服薬開始から24週間比較検討した。

治療開始時に比し24週後においてグリコヘモグロビン（HbA_{1c}）が15%以上低下するか、血糖値20%以上低下するか、あるいはその両方を示すものをレスポンスとし（40名）、観察期間でHbA_{1c}あるいは空腹時血糖値（FPG）がそれぞれ11.5%、250 mg/dLより大か、HbA_{1c}の低下が15%未満か、あるいは、空腹時血糖値の低下が20%未満、あるいはその両方を示すものをノンレスポンスとした。

結果：レスポンス群において、colestimide 服用24週後にFPGおよびHbA_{1c}は、それぞれ196±91 mg/dLから125±47 mg/dL、9.1±2.0%から7.0±0.9%と有意に低下した（P<0.001）。一方、ノンレスポンス群においてはHbA_{1c}が7.7±2.9%から7.6±1.2%（P<0.05）と有意に低下した以外有意な変化は認めなかった。colestimide 治療のレスポンスを目的変数とした多変量解析において、性、年齢、観察開始時の中性脂肪値、BMIおよび脂肪肝の存在で補正後も観察開始時のHbA_{1c}および胆石症の存在が有意な説明変数であった。

結論：観察開始時のHbA_{1c}および胆石の存在が、colestimide の血糖低下効果に対し強力、かつ独立した影響を与える。

Journal of Nippon Medical School

Vol. 80, No. 4（2013年8月発行）掲載

Developmental Changes in Left and Right Ventricular Function Evaluated with Color Tissue Doppler Imaging and Strain Echocardiography

(J Nippon Med Sch 2013; 80: 260-267)

カラー組織ドプラならびにストレイン心エコー法を用いた左室ならびに右室機能の発達に伴う変化

赤尾見春¹ 勝部康弘¹ 上砂光裕¹ 渡邊 誠²
阿部正徳² 深澤隆治² 小川俊一² 伊藤保彦²

¹日本医科大学武蔵小杉病院小児科

²日本医科大学付属病院小児科

目的：カラー組織ドプラ法（TDI）や組織トラッキング法の出現で、年少児の心エコー解析を困難にしていた要素がかなり克服された。われわれはこれらの手法を用いて、新生児早期から学童期までの両心室の心機能を評価した。

方法：5つの年齢群（日齢1～5、生後1カ月、1歳、6～7歳、12～13歳）の健常小児20人ずつ計100人に経胸壁心エコー検査を施行。パルスドプラ法にて左右の房室弁流入速度（E）を計測、カラーTDIを用いて両心室の長軸方向収縮期ピーク値（S'）と拡張期ピーク値（E'）、長軸方向ストレインピーク値を計測した。組織トラッキング法では左室の短軸方向ストレインピーク値を計測した。

結果：収縮能の指標であるS'は6～7歳まで、ストレイン値は1歳まで加齢に伴い上昇した。拡張能の指標としたE/E'値は低値が良好と判断されるが、1歳までに低下した。

結論：収縮能と拡張能ともに生後から1歳までに著明に変化し、その後は緩やかな変化にとどまった。

Clinical Significance of Blood Coagulation Factor XIII Activity in Adult Henoch-Schönlein Purpura

(J Nippon Med Sch 2013; 80: 268-278)

成人 Henoch-Schönlein 紫斑における血液凝固第 XIII 因子の臨床的意義

又吉武光 尾見徳弥 堺 則康 川名誠司

日本医科大学皮膚科学

小児 Henoch-Schönlein 紫斑 (HSP) では血液凝固第 XIII 因子 (FXIII) 活性低下と臓器障害の程度が相関したとのランダム化比較試験が報告されているが, 成人 HSP に関しては確かなエビデンスがない。そこで本研究では, 44 例の成人 HSP における血液 FXIII 活性と, 臨床的重症度, 皮膚症状, 腎症状, 腹部症状, 関節症状との関連性を統計学的に検討し, 血液 FXIII 活性測定が臓器障害の発症予測に有用であるかについて評価した。また, それに加えて FXIII 補充療法の臨床的効果を判定した。

その結果, 血液 FXIII 活性低下は, スコア化した臨床的重症度, 腹部症状, 関節症状のそれぞれと強く相関した。しかも症状が明確でない時点にも血液 FXIII 活性の低下がみられ, その後症状が顕在化した症例も見出した。そして FXIII 活性は治療後に全例有意に上昇することを確認した。一方, 血液 FXIII 活性は腎症状のスコアとは相関しなかった。したがって, 血液 FXIII 活性が低下している症例は消化管病変あるいは関節病変が併発している可能性が高いこと, そしてこれらの症状の発現予測に血液 FXIII 活性測定が有用であることが明らかになった。一方, 紫斑の範囲, 末梢白血球数, 血清 IgA 値は腎・消化管障害の程度と相関を認めなかった。

次に, 副腎皮質ステロイド治療の効果が不十分であった成人 HSP 7 例に FXIII 補充療法を行ったところ, 7 例全例の関節症状, 腹部症状が改善したが, 3 例の腎症状については無効であった。この結果から, FXIII 補充療法は成人 HSP の関節, 腹部症状に有効であるといえるが, 腎症状に対する効果については否定的と考えた。

Efficacy of Steroid Pulse Therapy in Combination with Mizoribine Following Tonsillectomy for Immunoglobulin A Nephropathy in Renally Impaired Patients

(J Nippon Med Sch 2013; 80: 279-286)

腎機能障害を有する IgA 腎症に対する扁桃摘出後ステロイドパルス+ミゾリビン併用療法の治療効果

金子朋広¹ 清水 章² 鶴岡秀一¹ 飯野靖彦¹
片山泰朗³

¹日本医科大学大学院医学研究科腎臓内科学

²日本医科大学解析人体病理学

³日本医科大学大学院医学研究科神経内科学

目的: 早期の IgA 腎症に対する扁桃摘出後ステロイドパルス (扁桃摘パルス) 療法の有効性が報告されているが, 腎機能低下症例に対する治療効果は不明確である。腎機能障害を伴い, 活動性病変を有する IgA 腎症に対し, 扁桃摘パルス療法にミゾリビン (MZR) を併用し, ステロイド薬総投与量を大幅に減量したプロトコルで治療を行った。

対象・方法: 70 歳未満かつ eGFR が 20 以上 60 mL/min/1.73 m²未満の IgA 腎症患者 18 例を対象とした (全症例で RAS 抑制薬使用中)。扁桃摘 1 週間後にステロイドパルス 3 日間を行い, 後療法として経口ステロイド薬に加え MZR を併用投与し, パルスは 1 クールのみとした。

結果: 1 年後に 1 例を除き蛋白尿の減少を認め, 38.9% の症例で消失した。血尿はすべての症例で改善し, 61.1% の症例で消失した。また全症例で eGFR の改善を認めた (42.4±11.9→50.1±15.9 mL/min/1.73 m²)。

結論: 本療法は腎機能障害を伴い活動性変化の残る IgA 腎症に対して, 尿所見の改善とともに腎機能保護効果を有するものと考えられた。

Efficacy of Therapeutic Hypothermia for Neurological Salvage in Patients with Cardiogenic Sudden Cardiac Arrest : The Importance of Prehospital Return of Spontaneous Circulation
(J Nippon Med Sch 2013; 80: 287-295)

心原性心停止患者の神経学的回復に対する低体温療法の効果：病院前の自己心拍再開の重要性

品田卓郎 畑 典武 小林宣明 富田和憲
白壁章宏 鶴見昌史 松下誠人 岡崎大武
山本良也 横山真也
日本医科大学千葉北総病院集中治療部

目的：低体温療法を施行した心原性心停止患者の神経学的予後改善要因について明確にすること。

方法：2008年1月～2011年12月に心リズムに係わらず心停止となった46人（平均59.4歳，男37人）で良好な神経学的予後に寄与する要因について検討した。心停止から心肺蘇生開始，自己心拍再開，低体温療法開始，目標体温達成までに各々要した時間について検討。臨床所見，心停止の原因，低体温療法前のバイタルサインと神経学的予後の関係についても検討を行った。

結果：良好な神経学的予後を得た群では低体温療法前の血圧，体温が高く，自己心拍再開と低体温療法開始が早かった。多変量解析で病院前自己心拍再開が良好な神経学的予後を得る予測因子となった。神経学的予後不良の群では低体温療法中に腎不全を多く発生する傾向であった。

結語：心原性心停止後に良好な神経学的予後を得るために低体温療法は有効であり，特に病院前自己心拍再開が得られた患者で低体温療法は有効である。

—集会記事—

日本医科大学医学会特別講演会講演要旨

第 467 回特別講演会

日 時：平成 25 年 12 月 19 日（木）午後 4 時 00 分～5 時 30 分

会 場：新丸子校舎 3F 351 講義室

担 当：生物学教室

**Chromatin Remodeling and Histone Modifications
in Thyroid Hormone-dependent Adult Intestinal
Stem Cell Development**

Yun-Bo Shi

Section on Molecular Morphogenesis

Program on Cell Regulation and Metabolism

National Institute of Child Health and Human Development

National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

Thyroid hormone (T_3) plays important roles in regulating multiple cellular and metabolic processes in vertebrates. Dysregulation of T_3 signaling results in developmental anomalies and pathogenesis. We have been studying the T_3 -dependent postembryonic development of the small intestine during *Xenopus*

metamorphosis as a model to clarify how T_3 regulates gene transcription during the formation of adult organ-specific stem cells, which are essential for organ homeostasis, tissue repair, and organ regeneration throughout adult life. T_3 is known to exert its metamorphic effects through T_3 receptors (TRs). TRs recruit, in a T_3 -dependent manner, cofactor complexes for chromatin remodeling and/or histone modifications. We demonstrated for the first time *in vivo* during vertebrate development that TRs induce the removal of core histones at the promoter regions of T_3 target genes and the recruitment of RNA polymerase. Furthermore, analyses of a number of histone activation and repression marks indicate that tissue and developmental context influences the roles of histone acetylation and methylation in target gene transcription during *Xenopus* intestinal remodeling. Our findings provide important mechanistic insights on how chromatin remodeling affects developmental gene regulation *in vivo*.

（文責：岡 敦子）

— 会 報 —

定例（11月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 平成 25 年 11 月 1 日（金）午後 4 時～午後 5 時
 場 所 第一演習室（大学院地下 2 階）
 出席者 田尻会長
 清水（一）、高橋（秀）、近藤、草間各理事
 喜多村監事、西川、寺崎、工藤、早川、松久、清
 野、上村各施設幹事、安武、杉谷、新谷、里見各
 会務幹事
 委任出席者 鈴木（秀）、弦間各副会長
 内藤、片山、竹下、内田各理事
 岡監事、菅原、大橋、鈴木（英）、佐藤、宮本、小
 林、岡本各施設幹事、桂、濱崎各会務幹事
 事務局 五箇、宮坂

I. 確認事項

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

II. 報告事項

1. 庶務関連報告
清水（一）庶務担当理事より、平成 24 年度自己点検報告書の提出、平成 25 年 10 月 15 日現在の入会者、退会者、平成 24 年度および平成 25 年度会費未納者、契約事項の切り替えについて報告された。なお、平成 24 年度分会費未納者（3 カ年分）の 38 名は、除名とすることとした。また、平成 25 年度会費未納者（3 カ年分）の 51 名は、名簿が提示され、種々検討の結果、名簿に本学出身者の卒業年度を追加して次回の定例役員会において、再度検討することとした。
2. 学術関連報告
高橋（秀）学術担当理事より、第 81 回総会、優秀演題賞受賞者について報告された。
3. 会計関連報告
近藤会計担当理事より、収支決算・予算案および会費納入状況について報告された。
4. 編集関連報告
草間編集担当理事より、新シリーズ、査読謝礼、機関誌の発行状況および手持ち原稿状況が報告された。（標記 1～4 の詳細報告は別紙のとおりである）

III. 審議事項

1. 平成 25 年度定年退職教授記念講演会・記念祝賀会
清水（一）庶務担当理事より標記講演会・祝賀会の式次第（案）が提示され、検討の結果、承諾された。また会場の看板案が提示され「日本医科大学平成 25 年度定年退職記念講演会」「日本医科大学平成 25 年度定年退職記念祝賀会」と決定した。式次第に「主催：日本医科大学医学会」の文言を追加することとした。
2. 第 24 回公開「シンポジウム」について
高橋（秀）学術担当理事より、主題（案）が提示され「総合診療を考える」とし、検討の結果、担当として

安武正弘大学院教授（総合医療・健康科学）に依頼することとなり、下記のとおり承諾された。

記

1. 日程：平成 26 年 6 月 14 日（土）午後
 2. 会場：橋桜ホール（日本医科大学橋桜会館 2 階）
 3. 主題：「総合診療を考える」
 4. 担当：安武 正弘 大学院教授（総合医療・健康科学）
3. 第 82 回医学会総会について
清水（一）庶務担当理事より、標記日程、会場、講演内容について案が提示され、日程および会場は下記のとおり承諾された。なお、講演内容等の案に対して田尻会長より優秀演題賞受賞者が講演会場にてポスター展示の内容をプレゼンテーションすることが可能かどうかを調査して欲しい旨、要望が出され、次回の定例役員会において再度検討することとした。

記

1. 日程：平成 26 年 9 月 6 日（土）
2. 会場：橋桜ホール・多目的ホール（日本医科大学橋桜会館 2 階・3 階）
4. 医学会奨学賞内規について
清水（一）庶務担当理事より、標記内規（案）が提示され、下記のとおり改正については承諾された。
なお、「申し合わせ事項」の文言については、法人本部総務部法務課へ相談することとし、訂正後、役員に電子メールにて配信し、承諾を得ることとした。

記

日本医科大学医学会奨学賞内規の一部改正

改 正	現 行
2. 目的 医学の進歩に寄与する独創的研究を最近数年間に発表し、将来の発展を期待しうものへの学術研究の奨励を目的とする。したがって、選考の対象となる研究は、応募者自身が計画し、遂行した研究に限る。	2. 目的 医学の進歩に寄与する独創的研究を最近数年間に発表し、将来の発展を期待しうものへの学術研究の奨励を目的とする。したがって、選考の対象となる研究は、応募者自身が計画し、遂行した研究に限る。
3. 応募対象者 1) 応募対象者は、応募締切日現在、本学会員歴 3 年以上、満 45 歳以下とする。	3. 応募対象者 1) 応募対象者は、応募締切日現在、原則として本学会員歴 3 年以上、満 45 歳以下とする。
(中 略)	(中 略)
付則 この内規は、平成 24 年 9 月 1 日から施行する。	付則 この内規は、平成 24 年 9 月 1 日から施行する。
付則 1 この内規は、平成 25 年 11 月 1 日から施行する。	付則 1 この内規は、平成 25 年 11 月 1 日から施行する。
2 この付則は、平成 25 年 11 月 1 日から施行し、改正後の規定は、平成 26 年度候補者から適用する。	2 この付則は、平成 25 年 11 月 1 日から施行し、改正後の規定は、平成 26 年度候補者から適用する。

5. その他

田尻会長より、喜多村監事から紹介された丹羽会計事務所・丹羽正裕税理士を本会で正式に依頼することについて提案され、承諾された。

以上

議事録署名人 西川 純 恵 ㊞

議事録署名人 寺崎 泰 弘 ㊞

(別紙)

定例 (11 月) 医学会役員会報告事項 (案)

(平成 25 年 11 月 1 日)

1. 庶務関連報告 [清水 (一) 庶務担当理事]

- (1) 2012 年度自己点検年次報告書の提出について
標記報告書を平成 25 年 9 月 30 日に日本医科大学事務部庶務課に提出した。
- (2) 入会者・退会者について
平成 25 年 7 月 17 日～平成 25 年 10 月 15 日までの入会者は 23 名、退会者は 8 名である。退会者については名簿が提示された。
- (3) 平成 24 年度における未納者について
標記 3 カ年分会費 15,000 円の未納者のうち 6 名 (継続 3 名、退会 3 名) から入金があり、未納者 38 名の名簿が提示された。
- (4) 平成 25 年度における未納者について
標記 3 カ年分会費 15,000 円 (10 月 24 日現在) の未納者 51 名の名簿が提示された。
- (5) (株) 医大サービスとの業務委託契約の締結
労働者派遣法「グループ企業内派遣の 8 割規制」により (株) 医大サービスとの契約を平成 25 年 9 月 1 日付けで、労働者派遣契約から業務委託契約に変更した。

2. 学術関連報告 [高橋 (秀) 学術担当理事]

- (1) 第 81 回医学会総会について
標記総会における各賞受賞記念講演、海外留学生講演、特別講演、一般演題の演題数が下記のとおり報告された。

記

開催日時：平成 25 年 9 月 7 日 (土) 午前 9 時

開催会場：総会・授賞式・講演：橘桜会館橘桜ホール

ポスター発表：橘桜会館多目的ホール

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
海外留学生講演	6 題
優秀論文賞受賞記念講演	3 題
奨学賞受賞記念講演	2 題
新任教授特別講演	9 題
臨床教授特別講演	2 題
一般演題 (展示発表)	56 題

- (2) 第 81 回医学会総会「優秀演題賞」について
標記総会にて優秀演題賞に下記 3 題が選出された。

記

受賞者：芹澤直隆 氏 (形成外科学)

演題名：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

受賞者：渡部明子 氏 (付属病院中央検査部)

演題名：当院における真菌血症の検討

受賞者：船坂陽子 氏 (皮膚科学)

演題名：ロキシス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

3. 会計関連報告 [近藤会計担当理事]

- (1) 平成 24 年度医学会収支決算ならびに平成 26 年度

医学会予算案について

標記収支決算と予算案が第 81 回総会において承認された。

- (2) 平成 25 年度医学会会費納入状況について (平成 25 年 10 月 18 日現在)
標記納入者数および納入額が前年度と比較し減少した。

記

1) 会員数	1,901 名	(1,936 名)
2) 納入者数	1,545 名	(1,590 名)
3) 納入額	7,496,500 円	(7,763,000 円)
4) 納入率	81.23%	(82.13%)

() 内は昨年同時期

- (3) 医学会における税理士について
喜多村監事より丹羽会計事務所の丹羽正裕税理士が紹介され、11 月 6 日 (水) に事務局が面談することとした。

4. 編集関連報告 [草間編集担当理事]

- (1) 新シリーズ「関連施設だより」について
標記原稿の執筆を病院長・施設長に依頼し、第 10 巻第 1 号より掲載することとした。(日医大医会誌)
- (2) 「基礎科学から医学・医療を見る」について
標記執筆を数学の中澤教授と儀我准教授が担当することになった。(日医大医会誌)

記

主題：「統計の基礎的思考方」・「医学でよく使われるトピック」

第 1 号「正規母集団、推定の考え方」

第 2 号「独立性の検定」

第 3 号「ロジスティック回帰」

第 4 号「比例ハザードモデル」

- (3) 第 81 回総会抄録について
標記抄録を第 9 巻第 4 号 (10 月 15 日発行) に掲載した。(日医大医会誌)

- (4) 2014 年のインパクトファクターについて
2011 (平成 23) 年～2012 (平成 24) 年発行の JNMS から、自誌 JNMS に文献として引用された論文の件数は、2013 (平成 25) 年 11 月現在、23 件である。(J Nippon Med Sch)

- (5) 査読謝礼について
標記謝礼について編集委員会 (平成 25 年 9 月 6 日開催) にて検討した結果、平成 26 年度より学外者へは従前どおり図書カード (1 篇 2 千円) を贈呈し、学内者への贈呈は廃止することとなった旨、報告された。(J Nippon Med Sch, 日医大医会誌)

(6) 編集状況

- 1) 英文機関誌について

Vol. 80 No. 5, No. 6 の発行状況と原稿の手持ち状況が報告された。また本会未入会の共著者については本年度中に入会させることになった。

- 2) 和文機関誌について

第 9 巻第 4 号の掲載状況が報告された。

以上

日医大医会誌論文投稿チェック表

種 目： 投稿日：平成 年 月 日
 著者名： 所 属：
 表 題：

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

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

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

連絡先 希望する連絡先

E-mail @

メモ：

誓約書・著作権委譲書

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

論文名

氏名（自署）

日付

No. 1

No. 2

No. 3

No. 4

No. 5

No. 6

No. 7

No. 8

No. 9

No. 10

注：著者は必ず全員署名して下さい。

日本医科大学医学会雑誌（和文誌）論文投稿規程

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

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

*ただし、図・表・写真に関しては、400字に相当し、原稿用紙一枚と数える。

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

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

i. 雑誌の記載例

田尻 孝、恩田昌彦、秋丸琥甫ほか：成人に対する生体肝移植。J Nippon Med Sch 2002; 69(1): 83.
Katoh T, Saitoh H, Ohno N et al.: Drug Interaction Between Mosapride and Erythromycin Without Electrocardiographic Changes. Japanese Heart Journal 44 (2003), 225-234.

ii. 単行書の記載例

荒木 勤：最新産科学—正常編。改訂第21版，2002; pp 225-232, 文光堂 東京。
Mohr JP, Gautier JC: Internal carotid artery disease. In Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management (Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA, eds), 2004; pp 75-100, Churchill Livingstone, Edinburgh.

3) 図・表、写真：

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

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）