

日本医科大学医学会雑誌

第10巻 2014年4月 第2号

目次

INDEX

- 橘桜だより
千葉北総病院への思い 井上 哲夫 36
- グラビア
プロトンポンプ阻害薬は小腸の炎症を増強する 藤森 俊二 他 38
- 定年退職記念講演要旨
Beyond the Theory
循環器集中治療学40年 益子 邦洋 41
糖と脂質代謝のはざまから学ぶ 田中 啓治 48
心臓に恋をして40年：“母校に心臓外科を”の道歩んで 及川 眞一 55
遺伝病の治療を目指して 落 雅美 63
私の脳卒中治療研究 島田 隆 68
皮膚と心のクロストーク 片山 泰朗 75
本学内分科外科学分野の確立に向けた新知見、新技術へのあくなき挑戦 川名 誠司 82
清水 一雄 90
- 綜 説
脳の障害に対する可塑性と代償 三品 雅洋 101
- 原 著
マイトマイシンC併用線維柱帯切除術後の晩期合併症に対する有茎弁結膜被覆術の短期成績 藤田 雅裕 他 106
- 症例報告
特発性肺線維症の急性増悪と肺結核とを同時発症した1例 長山美貴恵 他 111
- 基礎科学から医学・医療を見る
検定の考え方、独立性の検定 儀我真理子 115
- 話 題
乳癌治療の昨今 柳原 恵子 他 120
- 関連施設だより
日本医科大学の名のもとに 大塚 茂 121
- JNMSのページ
Journal of Nippon Medical School Vol. 80, No. 5 Summary 123
Journal of Nippon Medical School Vol. 80, No. 6 Summary 124



千葉北総病院への思い

井上哲夫

日本医科大学千葉北総病院 院長

日本医科大学千葉北総病院は、開院から21年目を迎えています。小職は日本医科大学を卒業後、付属病院にちょうど20年勤務したところで新設された千葉北総病院に異動しましたので、ついに当院での勤務のほうの方が長くなりました。一番の古ダヌキということもあってか、一昨年4月より4代目の院長を拝命し、1期2年を経過いたしました。徳川将軍でも3代目まではたいへんに有名ですが、4代目となるとあまり知られておらず、小職の境遇とよく似ているような気がしております。4代将軍は家綱という人で、あまり行政能力にみるべきものはなく、ほぼ何でも側近たちの言うなりで「左様せい様」と呼ばれたとのことであります。しかし、まず大過なく有力な5代目への引き継ぎを果たしていますので、それだけに側近には政道に通じた有能な人材を擁していたようです。当院でもまさに然りで、医師、看護師、事務職をはじめとした技術・技能職その他のコメディカルスタッフには優れた人材が揃いました。そのお蔭もあって平成25年度においては、医療収入は開院以来の最高を記録し、収支においても4病院中では唯一前年度実績、予算とも上回る結果を残すことができました。本年1月の開院20周年を迎えるにあたり、当院では初となる節目の記念行事を挙行いたしました（写真）。個人なら成人式を迎えるこの時期に、これまでの沿革や実績を振り返り、さらなる発展を目指すための良い機会にしようという職員全体の機運も高まった結果でもありました。なかでも診療活動の中心をなす医師の活躍には目覚ましいものがあります。これまで院長や診療部長として当院に在職中に医学部教授であった方は現職の方も含め、実に19名にも達し、後に講座主任（現大学院教授）になられた方も6名輩出しています。こうした方々の熱心なご指導もあって、徐々に当院のもつポテンシャルを評価していただける診療科が増え、有能で意欲あるスタッフの配属が実現し、またそれぞれの帰属意識も高まってきているのが大きな要因だと思っています。医師一人あたりの医療収入は4病院中のトップを走り続けており、まだまだ増員による収入増加の余地があるように思えます。しかし、診療業務の多忙さによる教育や研究に割くための時間の少ないのが喫緊の懸案事項としてあり、負担軽減策が管理者としてのこれからの重要な務めと考えております。本年度の診療報酬改定の厳しさに対応して、高度急性期病院を目指したさらなる機能の強化、地域連携の推進とともに、大学病院としての使命を自覚した病院運営を優秀な「北総大好き人間」の揃ったスタッフとともに



図っていききたいと思っております。

本学校歌の3番の歌詞「西に千古の白き富士，北筑波嶺の影清し…」はもともと「駄陵の森（千駄木）」を歌ったものでありますが，今やここ北総からの風景に相応しい感じがしております。今年度，新病院がスタートする千駄木の本院は都会型の典型としての発展が望まれますが，一方で，千葉北総病院のもつ独特な味も本学のブランドとしての一角を担っていききたいものであります。緑あふれる広大な敷地にはヤギの親子が捨てられていたこともあり，ドクターヘリが白鳥の飛来地近くを飛んで皆逃げてしまったためにクレームがきたり，今年の台風では土砂崩れ，本年の大雪では駐車場の雪かきで苦勞したことなど都会では経験できないことも起こります。全体を見渡せば，20年経ってやっとここまで来ることができたこと，20年経てばこうなるのも仕方がないことが相半ばする現状ですが，新たな20年に向け「継続と改革」を旗印に努力を続けて参りたいと存じます。医学会員諸兄におかれましては，改めまして当院に対し忌憚のないご指導・ご鞭撻そしてご支援を賜りますよう伏してお願い申し上げます。

（受付：2014年3月14日）



プロトンポンプ阻害薬は小腸の炎症を増強する

藤森 俊二 坂本 長逸

日本医科大学消化器内科学

Proton-pump inhibitor increase small intestinal Inflammation

Shunji Fujimori and Choitsu Sakamoto

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

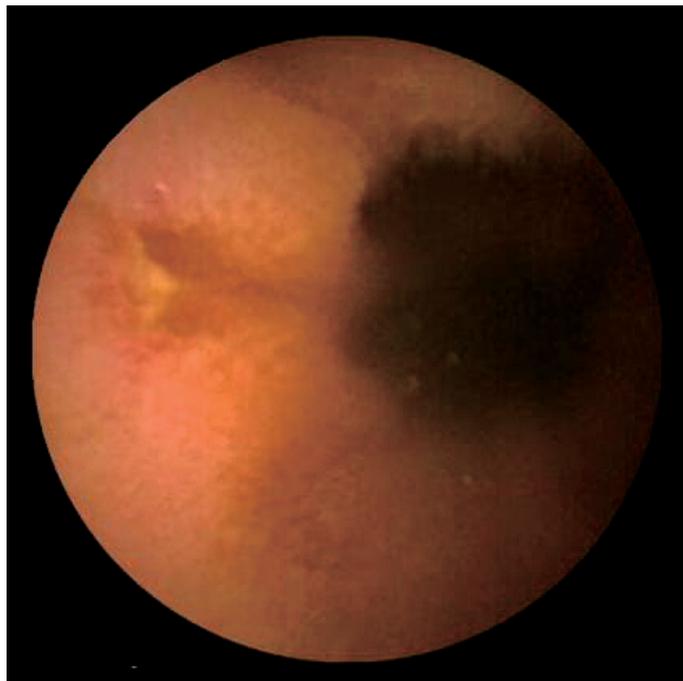


図1

人の消化管内には多くの細菌が存在している。小腸においては、胃液の塩酸による殺菌作用で口側の小腸内の細菌は少なく $10^3 \sim 10^4$ /mL 程度とされているが、小腸を進むと低酸素環境により嫌気性菌を中心に増加し、回腸末端では $10^7 \sim 10^8$ /mL となる¹。小腸は栄養を吸収するために腸管粘膜表層は絨毛・微絨毛で表面積を拡大して腸管内容に接し、小腸上皮は腸管内細菌の影響を受けやすい。近年、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) とともにプロトンポンプ阻害薬 (PPI) をラットに投与すると、PPI を併用投与した場合のほうが、NSAID 単独投与の場合よりも小腸粘膜傷害が強いことが認められた²。この報告では、PPI は強力な酸抑制作用で胃の殺菌能を低下させ、それが腸内細

菌叢の変化をもたらし、変化した腸内細菌叢が NSAID の小腸病変を増悪させることを証明している。図1は小腸に傷害を認めなかった対象が、PPI を2週間服用したところ出現した小腸粘膜欠損のカプセル内視鏡画像である。また、図2を最も大きな病変として6個の小腸粘膜欠損を有していた無症状者が、PPI を2週間服用したところ、図3を最大病変とした小腸粘膜欠損が12個に増加していた。この病変はPPI の中止により改善が認められている³。PPI は胃の潰瘍性病変については胃内低酸化により治癒させるが、同時におこる殺菌能の低下は小腸の傷害をもたらすようであり、近年注目されている。

図1 PPI (Omeprazole) 服用後に小腸に出現した粘膜欠損のカプセル内視鏡像

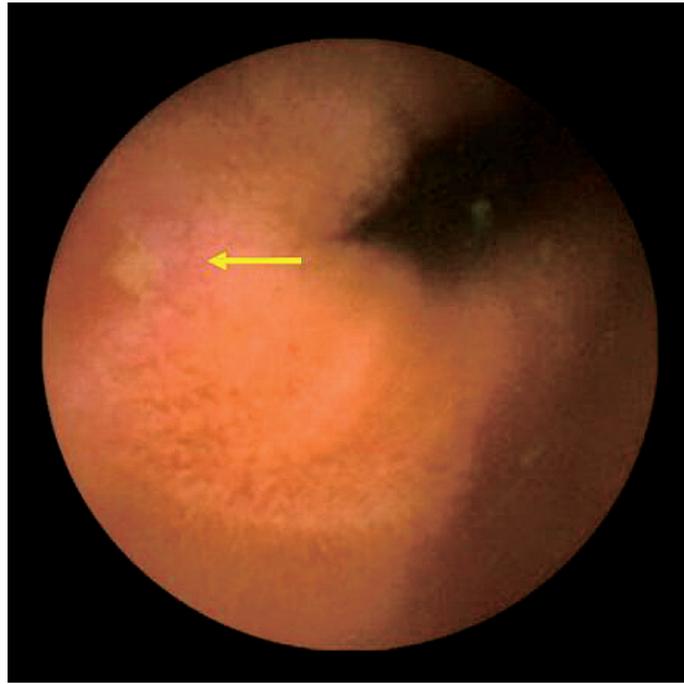


図 2

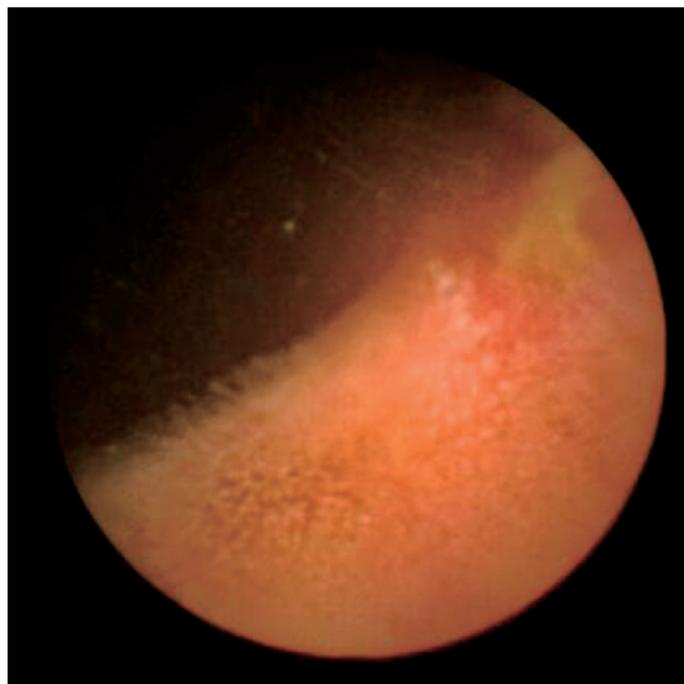


図 3

図2 PPI服用前に認められた最大の粘膜欠損

図3 PPI (Omeprazole) 服用後に増加した粘膜欠損の最大の病変

文 献

1. Hao WL, Lee YK: Microflora of the gastrointestinal tract: a review. *Methods Mol Biol* 2004; 268: 491-502.
2. Wallace JL, Syer S, Denou E, et al: Proton Pump Inhibitors Exacerbate NSAID-Induced Small Intestinal Injury by Inducing Dysbiosis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1314-1322.
3. Fujimori S, Takahashi Y, Tatsuguchi A, et al: Omeprazole administration increased small intestinal mucosal injury in two of six disease free cases evaluated by capsule endoscopy. *Digestive Endoscopy* E-pub ahead of print.

平成 25 年度定年退職教授記念講演会 講演要旨, 主たる研究業績

平成 26 年 3 月 1 日 (土) 午後 1 時～午後 6 時
会場: 高千穂の間 (東京ガーデンパレス 2 階)
主催: 日本医科大学医学会

- | | | |
|---|---------------------|-------|
| 1. <i>Beyond the Theory</i> | 教 授 救急医学 | 益子 邦洋 |
| 2. 循環器集中治療学四十年 | 教 授 集中治療室 (循環器内科学) | 田中 啓治 |
| 3. 糖と脂質代謝のはざまから学ぶ | 大学院教授代行 内分泌糖尿病代謝内科学 | 及川 眞一 |
| 4. 心臓に恋をして 40 年
“母校に心臓外科を”の道を歩んで | 大学院教授代行 心臓血管外科学 | 落 雅美 |
| 5. 遺伝病の治療を目指して | 大 学 院 教 授 分子遺伝医学 | 島田 隆 |
| 6. 私の脳卒中治療研究 | 大 学 院 教 授 神経内科学 | 片山 泰朗 |
| 7. 皮膚と心のクロストーク | 大 学 院 教 授 皮膚粘膜病態学 | 川名 誠司 |
| 8. 本学内分泌外科学分野の確立に向けた新知見,
新技術へのあくなき挑戦 | 大 学 院 教 授 内分泌外科学 | 清水 一雄 |



益子 邦洋 教授

略 歴

1973年 8月	日本医科大学医学部卒業	1991年 4月	日本医科大学救急医学科 助教授
1973年 10月	第56回医師国家試験合格 医師免許取得	1995年 7月	日本医科大学附属病院 高度救命救急センター 部長
1973年 12月	日本医科大学 第三外科へ入局	1997年 9月	日本医科大学附属千葉北総病院 救命救急部 部長
1976年 4月	日本医科大学 胸部外科医員助手	1999年 5月	日本医科大学附属千葉北総病院 救命救急センター長
1978年 1月	日本医科大学附属病院 救命救急センターへ出向	1999年 12月	学校法人日本医科大学 理事
1983年 5月	日本医科大学救急医学科へ配置換	2004年 4月	日本医科大学救急医学講座 教授
1983年 6月	日本医科大学救命救急センター 医局長	2004年 8月	札幌医科大学救急医学 非常勤講師
1983年 7月	医学博士（日本医科大学）	2013年 4月	宮崎大学医学部 医学臨床教授
1984年 10月	日本医科大学救急医学科 講師	2013年 4月	日本医科大学千葉北総病院 副院長
1985年 8月	米国ミネソタ州ロチェスター市メーヨークリニックへ留学	2014年 3月	日本医科大学定年退職

学会役員等

(理事等)

日本 Acute Care Surgery 学会理事長, 日本航空医療学会理事, 日本外傷学会理事

(評議員)

日本救急医学会, 日本臨床救急医学会, 日本外傷学会, 日本熱傷学会, 日本臨床外科学会, 日本腹部救急医学会, 日本交通科学学会

(その他)

日本救急医学会: 編集委員長, 病院前救護における外傷教育のあり方検討会委員長, 救急医学領域医師研修委員会, 診療の質評価指標に関する委員会, 航空機による救急搬送検討委員会, 専門医認定委員会, メディカルコントロール体制検討委員会, 将来計画委員会, JATEC コース企画運営委員会, AAST 合同学会準備委員会

日本外傷学会: 編集委員会, 用語委員会, 臓器損傷分類委員会, Trauma Registry 検討委員会, 評議員選出委員会

日本熱傷学会: 認定医制度準備委員会, 会則改正委員会

日本臨床救急医学会: 部会連絡委員会委員長, 将来計画検討委員会副委員長, 地方会検討委員会副委員長

日本航空医療学会: 東日本大震災におけるドクターヘリの調査検討委員会委員長, ドクターヘリ委員会委員長

日本輸血・細胞治療学会: 製剤検討委員会, 外科系輸血療法委員会, 大量輸血プロトコール検討タスクフォース

日本救急医学会関東地方会: 常任幹事

Trauma: Editorial Board

社会的職歴

認定NPO法人救急ヘリ病院ネットワーク (HEM-Net) 理事, 日本外傷診療研究機構理事, JPTEC 協議会理事, 日本救急医療財団研修教育事業委員会委員長, 救急救命士国家試験委員会幹事, 厚生労働省 救急医療用ヘリコプターの導入促進に係る諸課題に関する検討会委員, 厚生労働省 薬事・食品衛生審議会専門委員, 消防庁「救命効果検証委員会」委員, 国土交通省 自動車アセスメント評価検討会委員, 第7次~第9次中央交通安全対策会議専門委員, 国土交通省 第5期先

進安全自動車 (ASV) 推進検討会委員, 千葉県社会保険診療報酬請求書審査委員会委員, 千葉県医師会救急・災害医療対策委員会委員長, 自動車技術会 インパクトバイオメカニクス専門委員会委員, 公益財団法人交通事故総合分析センター調査研究審議委員, 千葉県警察本部 交通事故調査委員会委員, 印旛地域救急業務メディカルコントロール協議会会長, 宇宙航空研究開発機構 人間を対象とする研究開発倫理審査委員会委員, 千葉県防災支援ネットワーク検討会議委員

主催学会

第55回日本救急医学会関東地方会 (2005年)

第14回日本航空医療学会総会 (2007年)

第3回日本病院前救急診療学会 (2008年)

第1回 Acute Care Surgery 研究会 (2009年)

第24回日本外傷学会総会・学術集会 (2010年)

第18回エンドトキシン血症救命治療研究会 (2014年)

受賞

消防庁長官表彰状, 救急功労者 (2007年9月)

千葉県医師会会長表彰: 救急災害医療対策委員10年 (2008年3月)

千葉県知事表彰, 救急医療充実強化への貢献 (2008年9月)

厚生労働大臣表彰, 救急医療功労者 (2009年9月)

記念講演会要旨

Beyond the Theory

益子 邦洋

救急医学

はじめに

突然の心臓発作や脳卒中に見舞われた患者、あるいは交通事故や労働災害などにより瀕死のケガを負った重症外傷患者では、尊い命が1分ごとに削られており、適切な時間内に適切な医療を受けなければ死の転帰を取る。これら重症患者の生死を分ける最大の因子は“時間”である。それゆえ、「救急医療は時間との闘い」とのキャッチフレーズがしばしば用いられる。胸部外科から救命救急センターへ出向した1978年1月から今日までの35年間、私はまさに時間と闘い、限界に挑んできた。そこで本講演では、日本医科大学救急医学教室のモットーとも言える“Beyond the Theory”について述べてみたい。

“ヘリコプター救急”から“病院前救急医療”へ

わが国におけるヘリコプター救急の試行的事業は1981年から始まった。以後、様々な形の実用化研究が行われ、ヘリコプター救急が重症患者の予後改善に資するとの報告が相次いだ。しかしながら、わが国においてヘリコプターを救急医療に活用しようとする気運は全く盛り上がりを欠いていた。その最大の要因は、救急医療に携わる医師、救急隊員など、多くの救急医療関係者が、「ヘリコプターは、陸続きでない島嶼の患者搬送には有用であるものの、狭い国土に数多くの医療機関が存在するわが国においては、無用の長物である。」と考えていたことによる。私がヘリコプター救急の効果を体感したのは、1985年に米国ミネソタ州ロチェスター市のメーヨクリニックへ留学していたことである。ミネソタ州のレベルI外傷センターであるセントメリー病院には、Mayo Oneという名の救急ヘリコプターが屋上ヘリポートに常駐していて、昼夜を問わず重症患者を半径100 km圏内から搬送していた。瀕死の重傷外傷患者が迅速なヘリ搬送と的確な外科治療により劇的に救命される場面にしばしば遭遇し、その威力を肌で感じた。1997年に千葉北総病院へ赴任したとき、その周辺環境がメーヨクリニックと酷似していることに気づき、ここでヘリコプターを救急医療に活用すれば、数多くの命を救うことができると確信した。折しも、学校法人日本医科大学では、産学共同研究や共同事業を企画運営する組織として北総メディカルコンプレックス（HMC）研究会を立ち上げていたことから、当時、東京災害医療センターの副院長をしておられた辺見 弘先生とともにNPO法人救急ヘリ病院ネットワーク（HEM-Net）を設立した。1995年に発生した阪神・淡路大震災において、ヘリコプターが災害初動期の救急医療にほとんど活用されなかったことへの反省や、防ぎ得た外傷死（Preventable Trauma Death；PTD）を削減するためにはヘリコプターを活用して医師が迅速な現場医療を提供する必要があるとの認識が救急医療関係者の中で高まった結果、HEM-Netの地道な活動は2001年に厚生労働省事業としてのドクターヘリ事業に結実した。ドクターヘリ元年の2001年から事業を開始した千葉県ドクターヘリ（後に北総ドクターヘリ）は、救急現場への迅速な医師派遣により、人命救助や後遺症軽減に大きな効果を挙げた。言い換えれば、救急医が現場で提供する病院前救急診療は、それまでの救急医療では決して救うことができない重症患者の命を救う、“攻めの救急医療”であった。しかしながら、わが国のドクターヘリ事業は日中のみの運航であり、悪天候の際には出動することができない。したがって、夜間や悪天候時にもドクターヘリに代わって病院前救急医療を提供する仕組み、すなわち“二の矢”が必要であると考え、ラピッドカーを導入した。さて、すべてのドクターヘリ基地病院にドクターカーを配備したとして、重症患者であれば、いつでも、どこでも、誰でも事故や急病に見舞われてから15分以内に高度な医療処置を受けることは可能になるであろうか。残念ながら、答えは否である。救急車の緊急走行速度は時速40~50 kmであるから、ドクターカーの15分圏内は半径約10 kmでしかない。したがって、基地病院から半径50 kmはヘリでは15分圏内であるが、ドクターカーでは1~1.5時間圏内と考えなくてはならない。この問題を解決するために、私が会長を務める印旛地域メディカルコントロール（MC）協議会では、救急救命士を活用してプレホスピタルケアの質を確保する取り組みを始めた。世界的に有名なシアトル市消防局のパラメディック

クは、高度な医療処置を医師の事前指示で、または無線などを介した直接指示で行うことができる。そこで当 MC 協議会では、2008 年に構造改革特区として「救急救命士による心肺機能停止前の静脈路確保と輸液」を含む 4 件の特区申請を行った。これに対して救急医の中には「そんな危険なことは医師でないものに許すことができない。」、「万一、患者が不利益を被ったら誰が責任を取るのか？」などと声高に叫ぶものがあり、厚生労働省も特区として認めることはできないと回答してきた。しかしながら、救急車の代替手段として、時間との闘いに勝つためにドクターヘリを活用することと、医師の代替手段として救急救命士を現場で活用することとは同一線上にあり、「二の矢を継ぐ」体制を確保することにほかならない。そこで救急救命士の処置拡大に関する特区申請を粘り強く行った結果、この取り組みは「救急救命士の処置拡大に関する実証研究」の形で結実した。2014 年度からは救急救命士による心肺停止前の輸液が解禁されることとなり、医師と救急救命士がともに手を携えて病院前救急医療をになう体制が確立する。

“医学的取り組み”から“医工連携の取り組み”へ

2012 年におけるわが国の交通事故による 24 時間死者数は 4,411 人で前年に比べて 201 人 (4.4%) 減少したが、毎年 4,000 名を超える国民の尊い命が交通事故で奪われている現実は看過できない。国は「2015 年までに 24 時間交通事故死者数を 3,000 人以下とし、世界一安全な道路交通を実現する」という第 9 次交通安全基本計画を発表したが、この目標を達成するためには、「人、道、車、救助救急」の関係者がそれぞれ独自の取り組みを進めるだけでは不十分であり、医工連携による救急救命体制を推進しなければならない。

事故自動通報システム (Automatic Collision Notification ; ACN) とは、自動車に搭載しているエアバッグが開くほどの衝撃を伴う交通事故に遭遇した場合、自動的に、全地球測位システム (Global Positioning System ; GPS) により感知された事故現場の位置情報とともに、エアバッグ展開情報を所定のコールセンターに発信するシステムを言い、このシステムを活用することにより、事故に関する情報伝達を迅速化し、救助・救急医療を迅速に起動することが可能になり、救命率の向上に寄与することが期待されていた。しかしながら、わが国でもすでに、一部の車には ACN の装備が実用化しているものの、普及にはほど遠いと言わざるを得ない状況にあった。その理由として、対応車種が高級車に限定されている、各自動車メーカー共通のシステムになっていない、加入者数が免許保有者数の約 0.4% ときわめて少ない、コールセンターに医療関係者が不在で提供される医療の質が適切であるか否かが評価されていない、などの課題が指摘されていた。AACN (Advanced ACN) とは、この ACN システムに改良を加え、車両のエアバッグシステム内に搭載されているイベントデータレコーダ (EDR) のデータを活用し、衝突事故の方向、衝突時の速度変化 (デルタ V)、シートベルト装着の有無などの情報から乗員のケガの状況を推定 (傷害予測) するとともに、消防や警察にその結果を通報するシステムのことを言う。私は 2010 年から AACN が起動するドクターヘリシステムについての研究を進めてきたが、その一環として、実車ならびにドクターヘリ実機を用いて、交通事故発生から AACN を通じてドクターヘリを起動し、現場で医師が治療を開始するまでの時間短縮効果を検証するための衝突実験を行った。その結果、基地病院から事故現場までの直線距離は 40 km であったが、事故発生から 21 分後に搭乗医師が現場で治療を開始できることを明らかにした。交通事故や労働災害などにより、生命に危険が及ぶような大ケガをした負傷者を救命するためには、損傷の発生から 1 時間以内に根本的治療を開始する必要がある。この 1 時間は “Golden Hour” と呼ばれる。この目標を達成するためには、医師が現場から治療を開始し、根本的治療が可能な医療機関へ迅速に搬送することが効果的である。しかしながら、ドクターヘリやドクターカーによる医師現場派遣システムは、消防が事故を覚知 (119 番通報を受信) した後でなければその起動が行われることはない。現在の統計では、交通事故発生から 119 番通報 (覚知) までの時間は約 5 分、119 番通報からドクターヘリ出動要請までが約 15 分、出動要請から医師が現場で治療を開始するまでが 18 分かかっており、これを合計すると事故発生から医師の治療開始までに 38 分を要している。今回の実証実験では、AACN を活用することにより事故発生から医師の治療開始までの時間は 21 分であったので、従前の平均所要時間 38 分に比べ約 17 分の時間短縮効果が見られた。交通事故死者数を削減して後遺症を軽減するためには、事故の早期発見と救助・救急体制の迅速な起動、現場からの適切な医療提供、救命救急センターなどにおける根本的治療の実施が必須であり、早期の救命救急医療着手を可能とした今回の実験成果は、わが国のドクターヘリ事業にとって、画期的な 1 頁を刻んだ。本システムを実用化するためには、大衆車や軽自動車にも搭載可能な AACN システムの開発、起動基準 (ドクターヘリ要請基準) の策定とアルゴリズムや発信情報の標準化、AACN のコールセンターにおけるメディカルコント

ルール体制の確保, ドクターヘリの全国配備が鍵である。また, AACN システムを開発するためには, 車両発信情報から事故当事者の傷害程度を予測するアルゴリズムが必要となる。現在, よく知られる傷害予測アルゴリズムとして米国の URGENCY があるが, これは米国の交通事故データをもとに開発されたものであり, 体格が小さく高齢者事故や軽乗用車事故が多いわが国の実情に照らして妥当なものとは言えない。傷害予測アルゴリズムの開発とともに, その妥当性を検証しつつ, 傷害予測の精度・信頼性を向上させていくことが必要であり, そのためには, 事故時における車両情報 (衝突時速度変化, 衝突方向, ベルト着用有無, 多重衝突有無, ほか) と当事者傷害程度を詳細に記録した事故データを継続的に蓄積していく仕組みが必要であり, 医学と工学が連携した交通事故調査体制の構築が喫緊の課題である。米国では Crash Injury Research and Engineering Network (CIREN), ドイツではハノーバー医科大学で交通事故調査体制が確立している。一方, わが国では交通事故総合分析センター (ITARDA) による工学調査が行われているものの, 交通事故と人身傷害の研究を行うためのデータが公表されていない。この課題を解決するため, 当センターでは日本大学工学部と協働して交通事故予防研究センターを立ち上げ, 交通事故事例データベースを公開するとともに, 多くの研究成果を国内外に発信している。

“勇気ある撤退” から “Damage Control Surgery” へ

1980 年代までの体幹外傷に対する外科治療のセオリーは, 完全な止血とすべての損傷の修復であった。外傷に関する内外の教科書には, 「外科医たるもの, 決して手術から逃げてはならない。いかなる困難があろうとも, 手術を完遂するために最善を尽くさねばならない。」と記されていた。日本医科大学救命救急センターでもその教えに従い, 瀕死の体幹外傷患者に対して積極的に救急室開胸 (Emergency Room Thoracotomy ; ERT) や救急室開腹 (Emergency Room Laparotomy ; ERL) を行っていた。重度肝損傷や血管損傷に対して, 輸血が底をつくまで徹底的に手術を続行した結果, 高度な貧血や難治性アシドーシスが発現し, 目に見える損傷は修復されたにもかかわらず, 低体温やアシドーシスの遷延から希釈性凝固障害や不整脈を来し, 患者が死亡に至るケースがしばしば見られた。すなわち, 「Injury repaired, but patient expired!」である。これらの苦い経験を通して, 初回手術では止血を主体とした簡略化手術に止め, その後いったん撤退して体制を立て直し, 再び手術にチャレンジする戦略を採用し, これをわれわれは “勇気ある撤退” と称した。この戦術転換は功を奏し, 従来の手術法では救命できなかった劇的救命例を誕生させるようになった。時を同じくして米国でも重度外傷の外科治療に様々な模索が続けられていた。その結果, 初回手術は止血中心の簡略手術 (Damage Control Surgery ; DCS) に止め, いったん患者を ICU へ収容して呼吸循環管理を行い, 低体温, アシドーシス, 凝固障害から成る Deadly triad を補正した後, 計画的に再手術を行う Damage Control 戦略が 1993 年に登場し, この考え方はその後広く世界中に普及した。当センターの研究で, Deadly triad が揃ってから DCS を決断するのでは良好な転帰が得られなかったことから, 私たちは収縮期血圧 < 90 mmHg, 深部体温 < 35.5°C, base excess (BE) < -7.5 mmol/L の 3 項目が満たされる前の DCS 決断を推奨している。

おわりに

救急医学・救急医療には, 医科学としての側面と, 社会科学としての側面がある。どちらも重要であり, しばしば車の両輪に例えられる。救急患者の命を救い後遺症を軽減しようとするれば, 医科学の研究はもとより, システムとしての救急医療の変革に取り組むことを余儀なくされる。システムの変革はしばしば痛みを伴い, 抵抗勢力の壁と闘うことも時には必要になる。多くの場合, 医師だけでは問題の解決が困難であり, 医師以外の様々な人たちの知恵をお借りし, とともに手を携えて改革に挑む必要がある。次世代の救急医療を担う諸君には, 医学研究をより一層深化させ, 多機関との協働を促進して救急医療の質向上に努めて頂きたいと切に願っている。

主たる研究業績

英 文

- | | | | | |
|---|-----------------------------------|------|----|-----------|
| 1. The structure and activity of the critical care medical (CCM) center, Nippon Medical School, Tokyo | Asian Medical Journal | 1984 | 27 | 152—161 |
| 2. Blunt traumatic rupture of the heart: an experience in Tokyo | J Trauma | 1994 | 36 | 859—864 |
| 3. Circulating Interleukin-10 in Patient with Severe Burns—A good marker for the severity of systemic inflammation— | Japanese Journal of Burn Injuries | 1995 | 22 | 21—29 |
| 4. Organic solvent poisoning | Asian Med J | 1997 | 40 | 160—167 |
| 5. New diagnostic peritoneal lavage criteria for diagnosis of intestinal injury | J Trauma | 1998 | 44 | 991—999 |
| 6. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia in severely burned patients | J Trauma | 1998 | 45 | 383—387 |
| 7. Biological monitoring of metabolites of sarin and its by-products in human urine samples | J Toxicol Sci | 1998 | 23 | 250—254 |
| 8. Trauma systems/centers A Japanese perspective | Trauma | 1999 | 1 | 285—289 |
| 9. How best to utilize triage tags | Asian Med J | 2000 | 43 | 249—253 |
| 10. International airport and emergency medical care | J Nippon Med Sch | 2002 | 69 | 185—191 |
| 11. An outcome study of out-of-hospital cardiac arrest using the Utstein template—a Japanese experience | Resuscitation | 2002 | 55 | 241—246 |
| 12. Detection of circulating superantigens in an intensive care unit population | Int J Infect Dis | 2004 | 8 | 292—298 |
| 13. Analysis of antimicrobial drug resistance of Staphylococcus aureus strains by WHONET 5: microbiology laboratory database software | J Nippon Med Sch | 2004 | 71 | 345—351 |
| 14. Early access to patients with life-threatening cardiovascular disease by an air ambulance service | J Nippon Med Sch | 2004 | 71 | 352—356 |
| 15. Trauma systems in Japan: history, present status and future perspectives | J Nippon Med Sch | 2005 | 72 | 194—202 |
| 16. Effectiveness of a “doctor-helicopter” system in Japan | Isr Med Assoc J | 2006 | 8 | 8—11 |
| 17. Use of an air ambulance system improves time to treatment of patients with acute myocardial infarction | Intern Med | 2006 | 45 | 45—50 |
| 18. ‘Pipe organ’-like retroperitoneal drainage after Tile’s C open pelvic fracture | J Trauma | 2006 | 60 | 1347—1349 |
| 19. Gastric pneumatosis and portal venous gas in superior mesenteric artery syndrome | Indian J Gastroenterol | 2006 | 25 | 263—267 |
| 20. Effect of direct hemoperfusion with a polymyxin B immobilized fiber column on high mobility group box-1 (HMGB-1) in severe septic shock; report of a case | ASAIO J | 2006 | 52 | 37—39 |
| 21. Evolving Physician-Staffed Helicopter Emergency Medical Services System (Doctor-Heli) in Japan | Prehospital and Disaster Medicine | 2007 | 22 | 36—38 |
| 22. Relationship between effect of polymyxin B-immobilized fiber and high-mobility group box-1 protein in septic shock patients | ASAIO J | 2007 | 53 | 324—328 |
| 23. Clinical responses and improvement of some laboratory parameters following polymyxin B-immobilized fiber treatment in septic shock | ASAIO J | 2007 | 53 | 646—650 |
| 24. Comparison between Helicopter Emergency Medical Service and Ambulance Transportation to Rescue People Injured by Traffic Crashes in Japan | Prehospital and Disaster Medicine | 2007 | 22 | 31—33 |
| 25. Textbook of Basic First Aid Course (Japanese Red Cross Society) | NISSEKI SERVICE CENTER | 2007 | | 1—60 |
| 26. Effectiveness of continuous hemodiafiltration using a polymethylmethacrylate membrane hemofilter after polymyxin B-immobilized fiber column therapy of septic shock | ASAIO J | 2008 | 54 | 129—132 |
| 27. Relationship between treatment resistance to hemoperfusion using a polymyxin B-immobilized fiber column and oxidative stress | ASAIO J | 2008 | 54 | 412—415 |

- | | | | | |
|---|------------------------------------|------|-----|-----------|
| 28. Severity of acute myocardial infarction in patients transported by air ambulance | Jpn J Aeromed Serv | 2008 | | 921—926 |
| 29. A case of abdominal aortic injury caused by a traffic accident | J Nippon Med Sch | 2008 | 75 | 337—339 |
| 30. Revascularization by Right Gastroepiploic Arterial Bypass in a Patient with Superior Mesenteric Arterial Thrombosis | Jpn J Vascular Surg | 2008 | 17 | 59—61 |
| 31. Role of resuscitative emergency field thoracotomy in the Japanese helicopter emergency medical service system | Resuscitation | 2009 | 80 | 1270—1274 |
| 32. A case of successful treatment of acute iliofemoral venous thrombosis caused by giant myoma through combination of simultaneous hysterectomy and thrombectomy | Ann Vasc Dis | 2009 | 2 | 114—117 |
| 33. A new look at criteria for damage control surgery | J Nippon Med Sch | 2010 | 77 | 13—20 |
| 34. IL-17 is elevated in cerebrospinal fluids in bacterial meningitis in children | Cytokine | 2010 | 51 | 101—106 |
| 35. IL-8 in Cerebrospinal Fluid from Children with Acute Encephalopathy is Higher than in that from Children with Febrile Seizure | Scandinavian Journal of Immunology | 2010 | 71 | 447—451 |
| 36. 'Pipe-organ'-like retroperitoneal drainage in severe necrotizing pancreatitis | Indian J Gastroenterol | 2010 | 29 | 34—36 |
| 37. Effectiveness of human atrial natriuretic peptide supplementation in pulmonary edema patients using the pulse contour cardiac output system | Yonsei Med J | 2010 | 51 | 354—359 |
| 38. Effectiveness of endotoxin scattering photometry for determining the efficacy of polymyxin B-immobilized fiber treatment in septic shock: report of a case | J Nippon Med Sch | 2010 | 77 | 119—122 |
| 39. A case of spontaneous rupture of nonaneurysmal left iliac artery due to penetrating atherosclerotic ulcer | J Nippon Med Sch | 2010 | 77 | 123—125 |
| 40. Effectiveness of early start of direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber columns judging from stabilization in circulatory dynamics in surgical treatment patients | Indian J Crit Care Med | 2010 | 14 | 35—39 |
| 41. Systemic inflammatory response syndrome score at admission predicts injury severity, organ damage and serum neutrophil elastase production in trauma patients | J Nippon Med Sch | 2010 | 77 | 138—144 |
| 42. Surgical venous thrombectomy for Japanese patients with acute deep vein thrombosis: a review of 5 years' experience | J Nippon Med Sch | 2010 | 77 | 155—159 |
| 43. A case of commotio cordis caused by steering wheel injury | J Nippon Med Sch | 2010 | 77 | 218—220 |
| 44. Enhanced expression of cytokines/chemokines in cerebrospinal fluids in mumps meningitis in children | Pediatr Int | 2011 | 53 | 143—146 |
| 45. Selection of acute blood purification therapy according to severity score and blood lactic acid value in patients with septic shock | Indian J Crit Care Med | 2010 | 14 | 175—179 |
| 46. High mobility group box 1 in cerebrospinal fluid from several neurological diseases at early time points | Int J Neurosci | 2011 | 121 | 480—484 |
| 47. Severity of cardiovascular disease patients transported by air ambulance | Air Med J | 2011 | 30 | 328—332 |
| 48. Morphological evaluation of areas of damage in blunt cardiac injury and investigation of traffic accident research | Gen Thorac Cardiovasc Surg | 2012 | 60 | 31—35 |
| 49. Methamphetamine and amphetamine concentrations in survivors of body-packer syndrome in Japan | Forensic Sci Int | 2013 | 227 | 45—47 |
| 50. Realising the potential; Challenges and opportunities for HEMS in Japan | AirRescue Magazine | 2013 | 3 | 124—126 |
| 51. Characteristics of patients with cardiac arrest caused by coronary vasospasm | Circ J | 2013 | 77 | 673—678 |
| 52. Lessons Learned from the Aeromedical Disaster Relief Activities Following the Great East Japan Earthquake | Prehosp Disaster Med | 2013 | 28 | 166—169 |
| 53. Studies on therapeutic effects and pathological features of an antithrombin preparation in septic disseminated intravascular coagulation patients | Yonsei Med J | 2013 | 54 | 686—689 |
| 54. Development of an educational program for the helicopter emergency medical services in Japan | Air Med J | 2013 | 32 | 84—87 |
| 55. A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis | Critical Care | 2013 | 17 | R297 |



田中 啓治 教授

略 歴

1973年 8月	日本医科大学医学部卒業	1993年 10月	日本医科大学第一内科 助教授
1974年 12月	日本医科大学第一内科 研究生		日本医科大学千葉北総病院集中治療室 部長
1976年 7月	日本医科大学附属病院集中治療室 医 員	1999年 12月	日本医科大学附属病院集中治療室 部 長
1978年 9月	山形県東根市北村山公立病院勤務	2004年 4月	日本医科大学第一内科 教授
1980年 4月	日本医科大学附属病院集中治療室 医 局長	2013年 7月	日本医科大学附属病院心臓血管集中治 療科 部長
1987年 5月	医学博士（日本医科大学）	2014年 3月	日本医科大学定年退職
1989年 4月	日本医科大学第一内科 講師		

主な専門分野

集中治療学, 循環器内科学	日本脈管学会 専門医
日本集中治療医学会 専門医	日本内科学会 認定医
日本循環器学会 専門医	

学会役員等

- | | |
|------------------------------------|---|
| 日本集中治療医学会 評議員 理事 (2002~2007) | 日本循環器学会関東甲信越地方会 評議員 |
| 専門医審査委員会委員長 (2010) | 日本心臓病学会 Fellow of Japanese College Cardiology |
| 会則検討委員会委員長 (2002~2007) | 日本脈管学会 評議員 |
| 社会保険対策委員会委員 | 日本心不全学会 評議員 |
| 機関誌編集・用語委員会委員 (2004~2010) | 日本臨床生理学会 評議員 |
| 深部静脈血栓塞栓症予防ガイドライン作成委員会
班員 | 日本モニター学会 評議員 |
| 日本集中治療医学会関東甲信越地方会 評議員 幹事 | 日本循環制御医学会 評議員 ほか |
| 日本循環器学会 代議員 | 国民健康保険診療報酬特別審査委員会委員 (2010年~) |
| 心筋梗塞 (ST 上昇型) の診療に関するガイドライ
ン 班員 | 社会保険診療報酬請求書特別審査委員会委員 (2012年~) |
| 心筋梗塞二次予防ガイドライン 改訂版 班員 | |
| 循環器領域における末期医療へのガイドライン (提
言) 班員 | |

主催学会

- | | |
|---|----------------------------------|
| 第 17 回日本集中治療医学会関東甲信越地方会会長
(2008 年; 東京) | 第 38 回日本集中治療医学会学術集会会長 (2011; 横浜) |
|---|----------------------------------|

記念講演会要旨

循環器集中治療学 40 年

田中 啓治

集中治療室 (循環器内科学)

1. はじまり

CCU は 1962 年 Day によって米国 Bethany 病院に創られたものが最初といわれる。わが国においても 1973 年頃より先駆けとなる数施設が開設され、以来循環器救急の中核となってきた。

日本医科大学付属病院集中治療室 (ICU・CCU) は、私が医師となった 1973 年に ICU4 床、CCU4 床の計 8 床で始まり、私は 1976 年に配属された。日本医大が他大学に先んじて CCU を設立したのは故木村栄一学長の英断による。麻酔科の故西邑信夫教授が初代室長で、大林完治二代目室長、高野照夫三代目室長 (第 28 回日本集中治療医学会学術集会会長) のあと、1993 年私が引き継いだ。1985 年には日本集中治療医学会認定研修施設として認可され、1986 年に 17 床の集中治療室が新設され、現在に至る。

集中治療室において私は、同僚の麻酔科医には呼吸管理を、経鼻挿管は西邑教授の直々の手ほどきを受け、同僚の心臓血管外科医には血管縫合、気管切開などの技術や術後管理を学んだ。ICU 症候群の第一人者として活躍された黒沢尚 (精神科) 教授にも大きな影響を受けた。このように他部門 (特に麻酔科、心臓血管外科、救命救急、放射線科、精神科) の医師の生の指導と積極的な協力を受けられたこと、最も急性期に患者に接し、その患者の行く末を見守ることができたこと、多くの患者の死に臨み、多くの病理解剖に立ち会ったこと、などが大きな糧となった。

私の最初の英論文は、木村教授に下書きを命じられた症例報告で¹、その後循環器学の成書 Braunwald's Heart Disease に引用された。

2. 初期の目的とその達成

急性心筋梗塞の最大死因であった心室細動 (Vf) を、心電図モニタリングによって発見し、即座に直流通電により治療することが初期の CCU の主たる役割であった。現在では再灌流療法 (血栓溶解療法と経皮的冠動脈インターベンション; PCI⁹) の目覚ましい発展や、新しい抗不整脈薬の登場^{21, 25, 28, 56, 60} により、CCU 内での致死性不整脈⁵ の出現は激減。その主戦場は院外に移り、救命士の誕生、AED の設置、プレホスピタルケア^{2, 3} などの充実をもたらした。さらに急性期の低体温療法、IABP^{4, 23, 35}、PCPS^{17, 51}、CHDF、NPPV^{26, 29, 57} の効果も大きく、ICD 植込みにもつながっている。また PCI の進歩は Vf とともに三大死因とされる、ポンプ不全 (肺水腫や心原性ショック^{4, 17}) や機械的損傷 (心自由壁破裂^{14, 15, 47, 50}、心室中隔穿孔³⁵、乳頭筋断裂) の頻度も明らかに減少させた。

難治性心不全においては、種々の血管拡張薬、強心薬、V2-受容体拮抗剤などに加え CRT や TAVI の登場は人工心臓や心臓移植、遺伝子再生医療への選択肢を広げることになった。1980 年代の日本医大の集中治療の現場は宝の山だった。一症例一症例ごとに新しい発見があり、多くの研究対象に遭遇し、多くの臨床治験の場となり、新薬や治療診断機器の開発に貢献した。1980 年には高野先生が米国よりニトログリセリン軟膏^{31, 37} を持ち帰り、これが硝酸イソソルビド静注薬^{32, 40} とともにわが国における血管拡張療法の先鞭を切ることとなった。本剤は日本医大集中治療室を中心に第二、三相臨床試験が行われ、これに引き続き、硝酸イソソルビドテープ^{33, 34}、ニトログリセンテープ⁴¹、の臨床治験、さらにはニトログリセンスプレー⁴⁴ などが次々に世に送り出された。ドブタミンに続いて PDEIII 阻害薬 (アムリノン^{38, 42, 43}) やアデニル酸シクラーゼ活性化薬が登場し、強心性血管拡張薬 (inodilator) ブームが起きた。この開発治験の流れはニコランジル^{27, 54}、やカルペリチド⁵³ まで続く。これら薬剤の開発にはスワンガンツカテーテルの存在がきわめて重要で、カテーテルが進化するとそれに連れ心不全治療も進歩した。一方、最新のコンピュータ内臓モニタリングシステムを寄贈していただき、このソフトの改良にも関係し、さらにはアイシン精機と共同で国産 IABP (スーパーバルン⁴⁸) の開発にも携わった。

1993 年から 1999 年までの 6 年間、INBA-HITEC PROJECT の名のもと千葉北総病院の集中治療室に勤務した。

そこでは付属病院の集中治療室では経験できないような多くの症例に出会った。特に印象的だったのは、成田空港を中心とした帰省医療である。なかでも、いわゆる“エコノミークラス症候群”の症例を多く収容し、わが国で初めて肺動脈造影などによる詳細な検討を加え発表できた^{12,55}。

静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism : VTE) は ICU における重大な合併症である。深部静脈血栓 (Deep Vein Thrombosis : DVT) に起因する肺血栓塞栓症 (Pulmonary thromboembolism : PTE) は、時には突然死、呼吸不全、右心不全を惹起し、病態をさらに増悪させるからである。その治療にはわが国においても、従来の血栓溶解薬⁵⁶、抗トロンピン薬、未分画ヘパリンに加え、低分子量ヘパリンや第 Xa 因子阻害薬などが臨床で用いられるようになった。しかし、出血傾向を有することの多い ICU では一時的フィルター留置と選択的治療カテーテル治療を優先する^{18,19}。的確な VTE の予防や治療は ICU に収容された患者の死亡率を低下させる。それゆえ、ICU に収容されるすべての患者は、この危険が明確に評価され、防止対策が講ぜられなければならない。予防ガイドライン作りに参画し、さらにこれを改定中である。

動脈解離の死亡率は急性心筋梗塞よりも高く、病型がさまざま²²、手術可能な施設も限定されるため、循環器救急のなかでも最も注意すべき疾患である²⁰。私が第 55 回および 57 回日循環学会パネルで急性大動脈解離の治療について発表した際には、A 型解離は外科手術、B 型解離は内科的降圧療法が一般的であった^{7,8}。しかし、血管内インターベンション治療の登場によって治療法は大きく変革した。治療は 1) 虚血に陥った分枝血管に対するステント留置¹³、2) カテーテル開窓術、3) ステントグラフトによるエントリ閉鎖術、これに 4) ハイブリッドで外科手術を加える。急性期における手技は難しく、はじめは外部のエキスパートに来てもらい留置した。千葉北総病院では隈崎達夫常務理事にお出でいただき初めてステントを留置した。しかし、現在では放射線科のステント専門医が絶えず待機していただいております、また内科医でも研修を積んだものが出てきており、緊急治療が可能となった。

3. 新たな問題点と将来の展望

日本医大集中治療室は、今までに約 25,000 例の重症患者、約 5,000 例の急性心筋梗塞を収容してきた。上述した多くの新たな治療によって患者の死亡率は低下し、一見すると病気を克服したかに思える。しかし、不変と思われた IABP の効果に疑問が投げかけられ、Impella が注目を集め、必須であったスワングアンツカテーテルもカテーテル血栓症や感染のため制限され、症例は一層高齢化、多臓器複雑化した。40 年間で救命できた症例の中から、フルメタルジャケット化した冠ステント症例、心不全コントロール不良となった CRT-D 植え込み例、頻回に電氣的焼灼術を繰り返す症例、術後あるいは大動脈ステント後の再解離、重篤な呼吸不全をきたした慢性再発性肺血栓塞栓症例など、数多くの症例がより重症化して戻ってきており、われわれはさらなる治療法を用意し対処しなければならない。このように時代が進むにつれ、患者も疾患も医療スタッフや医療環境も様変わりし、種々の疾患の複合により循環や呼吸機能が悪化し複数の主要臓器が急性の機能不全に陥り、さらに代謝、凝固、免疫系などの異常が加わり悪循環にいたる。

より重篤化した症例は各部門の専門家が一堂に会して、集中的に診断、治療、看護しなければならない。近年では集中治療室が SCU, CCU, RCU, SICU, NICU, バーンセンター、移植センター、腎センターなど細分化する傾向も見られる。一方では高齢化に伴う重症複合疾患の増加や、専門看護師、臨床工学技士、薬剤師、治験コーディネーター、ICD、緊急検査システムや IVR センターなどの共有化が問題となっている。再度、“集中治療センター”として各部門が融合し昇華する必要性を感じる。循環器専門医はもとより各部門のスペシャリストの集中治療への積極的な参入が必要である。このような道を目指す医療スタッフが一人でも多く登場することを切に願う。

4. 謝辞

私は日本医大卒業後早期に集中治療室に勤務し、その後ほぼ 40 年間集中治療室から異動することなく退職を迎えた。このような我侪を通していただき、ご迷惑をおかけした皆様様に深謝いたします。多くの重症患者の急性期を治療し、その行く末を見守ることは生きがいでした。多くの学生が BSL の際に集中治療に興味を持ち、研修を希望し、研修を終えた医師が緊急患者を即座に連れてきたり、重症患者の相談にくることは大きな喜びでした。もちろん失敗や後悔、懺悔すべきこともたくさん経験いたしました。しかし、失火や耐性菌騒動などありましたが、何とかここに職務を全うすることができました。本当に有難うございました。

主たる研究業績

英文原著

- | | | | | |
|--|--------------------------------|------|------------------|-----------|
| 1. Suppression of repeatedly occurring ventricular fibrillation with Nifedipine in variant form of angina pectoris | Jpn Heart J | 1977 | 18 | 736—742 |
| 2. Prehospital care(CCU network)of acute myocardial infarction and treatment of cardiogenic shock by intra-aortic balloon pumping | Jpn Circ J | 1981 | 45 | 623—635 |
| 3. CCU network as primary care of acute myocardial infarction | Jpn Circ J | 1984 | 48 | 690—697 |
| 4. Effects of intraaortic balloon pumping on acute myocardial infarction in 64 cases of cardiogenic shock, severe heart failure and mechanical heart failure | Jpn Circ J | 1984 | 48(3) | 276—287 |
| 5. Ventricular tachycardia associated with acute myocardial infarction—Features therapeutic effect and prognosis | Jpn Circ J | 1985 | 49 | 362—369 |
| 6. Sleep apnea in patients with acute myocardial infarction | Crit Care Med | 1991 | 19(7) | 938—941 |
| 7. Medical vs surgical treatment of acute aortic dissection in an intensive care unit | Jpn Circ J | 1991 | 55(8) | 815—820 |
| 8. Medical therapy of acute aortic dissection—graphical diagnosis and graphical therapy | Jpn Circ J | 1993 | 57
(Suppl. 4) | 1301—1304 |
| 9. Cardiac rehabilitation in patients with acute myocardial infarction who had coronary reperfusion therapy | Jpn Circ J | 1994 | 58
(Suppl. 4) | 1337—1339 |
| 10. Popliteal venous aneurysm with pulmonary embolism | Intern Med | 1994 | 33(12) | 779—782 |
| 11. Ventriculoatrial block during atrioventricular nodal reentrant tachycardia utilizing multiple retrograde pathways | J Cardiovasc
Electrophysiol | 1998 | 9(11) | 1206—1213 |
| 12. Prognosis of economy class syndrome treated in intensive care unit | Intern Med | 2002 | 41(2) | 91—94 |
| 13. Spontaneous isolated dissection of the superior mesenteric artery | Intern Med | 2002 | 41(9) | 713—716 |
| 14. Clinical course, timing of rupture and relationship with coronary recanalization therapy in 77 patients with ventricular free wall rupture following acute myocardial infarction | J Nippon Med Sch | 2002 | 69(5) | 481—488 |
| 15. Clinicopathological characteristics of 10 patients with rupture of both ventricular free wall and septum (double rupture) after acute myocardial infarction | J Nippon Med Sch | 2003 | 70(1) | 21—27 |
| 16. Assessment of left ventricular function using solid-state gamma camera equipped with a highly-sensitive collimator | Ann Nucl Med | 2003 | 17(6) | 517—520 |
| 17. Measurement of end-tidal carbon dioxide in patients with cardiogenic shock treated using a percutaneous cardiopulmonary assist system | J Nippon Med Sch | 2004 | 71(3) | 160—166 |
| 18. Hybrid treatment of acute massive pulmonary thromboembolism: mechanical fragmentation with a modified rotating pigtail catheter, local fibrinolytic therapy, and clot aspiration followed by systemic fibrinolytic therapy | AJR Am J
Roentgenol | 2004 | 183(3) | 589—595 |
| 19. Differences in the clinical course of acute massive and submassive pulmonary embolism | Circ J | 2004 | 68(11) | 988—992 |
| 20. A rapid bedside D-dimer assay (cardiac D-dimer) for screening of clinically suspected acute aortic dissection | Circ J | 2005 | 69(4) | 397—403 |
| 21. Enhancing electrical cardioversion and preventing immediate reinitiation of hemodynamically deleterious atrial fibrillation with class III drug pretreatment | J Cardiovasc
Electrophysiol | 2005 | 16(7) | 740—747 |
| 22. Aortic dissection with pseudo-aortic regurgitation and transient myocardial ischemia—a case report | Angiology | 2005 | 56(6) | 781—784 |
| 23. Initial experiences of removal of intra-aortic balloon pumps with the Angio-Seal | J Invasive Cardiol | 2006 | 18(3) | 130—132 |
| 24. Recurrent prosthetic valve endocarditis caused by Staphylococcus aureus colonizing skin lesions in severe atopic dermatitis | Intern Med | 2007 | 46(9) | 571—573 |
| 25. Effect of nifekalant for acute conversion of atrial flutter: the possible termination mechanism of typical atrial flutter | Pacing Clin
Electrophysiol | 2007 | 30(10) | 1242—1253 |

26. Factors predicting successful noninvasive ventilation in acute lung injury	J Anesth	2008	22(3)	201—206
27. Acute effects of intravenous nicorandil on hemodynamics in patients hospitalized with acute decompensated heart failure	J Cardiol	2010	56(3)	291—299
28. Nifekalant versus lidocaine for in-hospital shock-resistant ventricular fibrillation or tachycardia	Resuscitation	2010	81(1)	47—52
29. Aggressive treatment with noninvasive ventilation for mild acute hypoxemic respiratory failure after cardiovascular surgery: retrospective observational study	J Cardiothorac Surg	2012	7	41
30. Safety and efficacy of dexmedetomidine for long-term sedation in critically ill patients	J Anesth	2013	[Epub ahead of print]	

和文原著
(48, 55 は学会発表)

31. 急性心筋梗塞における心不全に対する nitroglycerin 軟膏塗布の血行力学的効果	心臓	1979	11	1206—1212
32. 急性心筋梗塞に伴う心不全に対する isosorbide dinitrate 点滴静注の効果	ICU と CCU	1981	5	59—64
33. 急性心筋梗塞に伴う心不全に対する硝酸イソソルビドテープ (TY-0081) の効果—ニトログリセリン軟膏との比較	ICU と CCU	1982	6	845—852
34. 硝酸イソソルビドテープのうっ血性心不全に対する効果—多施設共同研究の集計	呼吸と循環	1984	32	841—847
35. 急性心筋梗塞における intra-aortic balloon pumping の効果と限界—特に心原性ショック, 心室中隔穿孔に対する検討	日本内科学会雑誌	1984	73(3)	332—340
36. 急性心筋梗塞における糖代謝異常の発現機序—特に心行動態との関係について	日医大誌	1985	52	58—72
37. ニトログリセリン軟膏のうっ血性心不全に対する効果の臨床的検討—多施設共同・二重盲検試験の集計—	医学のあゆみ	1985	136	633—654
38. 急性心筋梗塞に伴う心不全に対する amrinone (Win48680) 一回静注の効果; dobutamine との比較	呼吸と循環	1986	34	651—657
39. Isosorbide 5-mononitrate (TY10368) のうっ血性心不全に対する効果; Isosorbide dinitrate との比較	心臓	1986	18	1180—1187
40. うっ血性心不全に対する硝酸イソソルビド注射薬(ニトロール®注) と塩酸ドパミンの併用療法	ICU と CCU	1986	10	1105—1111
41. ニトログリセリンテープ (NT-1) のうっ血性心不全に対する効果; 単回および3日間連続投与による循環動態の観察	ICU と CCU	1986	10	1113—1120
42. 急性心不全患者に対する win 40680 (アムリノン) の臨床効果の検討; 前期第二相試験	臨床と研究	1990	67	2290—2296
43. 急性心不全に対するアムリノン (win 40680) の臨床的有用性の検討; placebo を対照とした多施設共同二重盲検比較試験	医学のあゆみ	1990	154	511—522
44. うっ血性心不全に対するニトログリセリン (TY-0155) 舌下噴霧による心行動態に対する効果と血漿中薬物動態	循環器科	1990	28	285—291
45. 急性心筋梗塞におけるフランク誘導法を用いた ST モニタリングの有用性	日本臨床モニター学会誌	1991	2	61—68
46. 内服薬抵抗性狭心症に対するジルチアゼム点滴静注の効果	臨床薬理	1991	23	41—42
47. 急性心筋梗塞に伴う心自由壁破裂の破裂時期に関する検討	心臓	1991	23	10—14
48. 急性心筋梗塞に伴う心破裂および心原性ショックの対策—冠動脈血栓溶解療法, 次世代型 IABP (スーパーバルンポンプ), 経皮的心肺補助法 (PCPS)	日本救急医学会雑誌	1992	3(5)	259
49. 早期梗塞後狭心症の重症度判定と難治例に対する冠動脈血行再建術	脈管学	1992	32	711—715
50. 急性心筋梗塞に伴う心室重複破裂 8 例の臨床病理学的特徴	心臓	1993	25	381—387
51. 急性心筋梗塞における大動脈バルンパンピング (IABP) 無効の心原性ショックの病態とこれに対する経皮的心肺補助法 (PCPS) の有用性ならびに問題点	心臓	1995	27	793—801
52. ドパミン治療に抵抗性を示す急性心不全患者に対する NKH477 の有用性	臨床と研究	1995	72	214—224
53. うっ血性心不全におけるヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドの動態とカルベリチドの適応	ICU と CCU	1996	20	759—766
54. うっ血性心不全に対する Nicorandil 一回大量静注法の効果	臨床と研究	1997	74	236—240

- | | | | | |
|---|----------------------|------|------------------|---------|
| 55. いわゆる“economy class syndrome”の病態について | 日本内科学会雑誌 | 2000 | 89(臨増) | 127 |
| 56. III群抗不整脈薬塩酸ニフェカレントが急性心筋梗塞患者の血行動態に及ぼす影響 | 心臓 | 2000 | 32
(Suppl. 5) | 124—130 |
| 57. 集中治療室における非侵襲的陽圧換気(NPPV)の使用状況の推移 | 日本集中治療医学会雑誌 | 2006 | 13(1) | 41—47 |
| 58. 多発性嚢胞腎に合併した急性大動脈解離の3例 | 日医大医会誌 | 2007 | 3(1) | 25—29 |
| 59. 血栓溶解剤クリアクター静注用の急性肺血栓塞栓症患者における薬物動態および血液凝固線溶系に対する影響の検討 第IV相試験 | 薬理と治療 | 2009 | 37(11) | 941—951 |
| 60. VT storm に対するアミオダロン静注薬の有効性 | Progress in Medicine | 2012 | 32
(Suppl. 1) | 424—429 |



及川 眞一 大学院教授代行

略 歴

1973年 3月	東北大学医学部卒業	1999年 10月	日本医科大学内科学第三助教授
1973年 5月	岩手県立磐井病院初期研修	2000年 5月	日本医科大学第三内科診療教授
1976年 5月	東北大学大学院研究生(第三内科)	2005年 1月	日本医科大学内科学第三教授, 内分泌代謝部門教授
1981年 12月	東北大学医学部附属病院助手		
1990年 10月		2012年 4月	日本医科大学大学院医学研究科内分泌代謝内科学分野大学院教授代行
～1991年 8月	文部省長期在外研究員: ワシントン大学代謝・内分泌・栄養学講座 (E.L.Biceman 教授)	2014年 3月	日本医科大学定年退職
1995年 1月	東北大学医学部附属病院講師		

研究領域

代謝内科学—糖尿病の成因と治療・高脂血症の成因と治療・血管障害・動脈硬化

学会役員

日本動脈硬化学会評議員	1985年 6月～現在	日本糖尿病学会評議員	2010年 5月～現在
幹事	1997年 6月	日本臨床栄養学会評議員	1992年 11月～現在
	～1998年 6月	監事・理事	2001年 11月～現在
理事	2002年 7月～現在	日本老年医学会評議員	1997年 4月～現在
日本肥満学会評議員	1985年 11月～現在	日本病態栄養学会評議員	2000年 4月～現在
日本糖尿病学会評議員	1987年 5月	日本肥満症治療学会理事	2012年 6月～現在
	～2007年 5月		

主催学会

2006年2月	第6回日本動脈硬化学会教育フォーラム	2013年7月	第45回日本動脈硬化学会総会
		2014年1月	第51回日本糖尿病学会関東甲信越地方会
2012年10月	第34回日本臨床栄養学会総会		

社会的活動

2004年7月 ～現在	Journal of Atherosclerosis and Thrombosis Editor-in-Chief	2006年4月 ～2008年3月	独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員
2001年6月 ～2007年9月	薬事・食品衛生審議会専門委員	2013年1月 ～2013年12月	科学研究費委員会専門委員
2001年6月 ～2007年9月	新開発食品評価調査会調査員		

記念講演会要旨

糖と脂質代謝のはざまから学ぶ

及川 眞一

内分泌糖尿病代謝内科学

はじめに

糖と脂質代謝は互いに関連し、それぞれの病態を複雑にしている。これらの関係は多面的であり、この多面性を理解して病態の相互関係を俯瞰すると、症例ごとの病態の差異が見えてくる。これは個々の症例における食事指導や生活習慣への介入、薬物療法について取るべき方向性を理解する上で有益である。しかし、その治療学は完成したものではない。糖・脂質代謝異常の治療は検査値の是正—血糖・脂質・血圧などの正常化—を目的とするものではない。これらは次の問題を解決するための手段である。最終的な治療目標は糖・脂質代謝異常による臓器障害・慢性合併症の発症・進展を防止することであり、これを実現するための治療学を考えなければならない。さらに、これら糖・脂質代謝異常の発症を防止する予防医学の確立が求められる。このような問題を考えるとき、未知への興味は尽きず、診療へのモチベーションが向上する。

【症例に学ぶ】

高血糖や高脂血症は特異的な臓器障害をもたらす。その因果関係は理解されているが、具体的な治療についてはなお、確立されていない。ここに示す2例の自験例はいずれも東北大学在職中の例である。主治医として、あるいは専門医としてその診断・治療に対する責任の大きさを感じた例である。経験する症例について、個々の病態の差異を認識した結果、診断および治療に向かう時の不確実性がつきまとうことは否定できない。その上で、このような症例を提示することが今後の診断・治療の進歩につながることを期待したい。

<症例1>1歳2カ月齢の男児。血清コレステロール 1,128 mg/dL, HDL-C 77 mg/dL, TG 70 mg/dLであり Friedewald 式で求められる低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C) は 1,037 mg/dL となる著明な高脂血症を示す例を経験した。すでに結節性皮膚黄色腫が認められており、LDL 受容体異常である家族性高コレステロール血症 (FH) ホモ接合体と考えられた。患児とその両親の遺伝子解析から LDL 受容体変異が認められ、FH ホモ接合体と確診された。このような乳児の FH ホモ接合体に対して行うべき治療法は確立されていない。小児期の心血管突然死もありうることから、このような例に対しては積極的な LDL 低下療法を行うことが必要である。しかし、ホモ接合体であることからスタチン療法の効果はほとんど期待できない。短期間で LDL 低下が得られる方法としては LDL 吸着療法 (LDL アフェレーシス) が考えられたが、乳児に対して少なくとも週2回の LDL 吸着療法を行うことは血管荒廃を招くことが危惧された。主治医の責任のもとにどのような治療を行うべきか。山本 章先生 (国立循環器病センター)、馬淵 宏先生 (金沢大学第二内科教授) に私の考えを伝え、議論の末、生体肝移植を選択した。当時の東北大学第二外科・里見 進教授 (東北大学 48 年卒の同級生、現、同大学総長) との議論も行い、生体肝移植は十分に可能であるとの結論に達した。東北大学医学部倫理委員会での議論も行われ、この治療法を選択することが認可された。移植術は成功し、スタチン投与の効果が得られるようになった。その結果、血中 LDL コレステロール値は正常域近くに維持することが可能となった。黄色腫は消退し、現在、問題なく経過している。この症例が生涯を通じて幸せの時を過ごすことが続くことを祈らずにはいられない。

<症例2>57歳女性。全身浮腫、ネフローゼ症候群、脂質異常症を示した。本症例は東北大学第二内科腎グループ・斉藤喬雄講師 (現、福岡大学医学部総合医学研究センター (腎臓学) 教授) から紹介された。腎生検所見はほかに類をみない組織像であった。従来の腎疾患では説明できない組織所見であることから新たな病態が考えられ、また「高脂血症の存在が腎病変を来すのではないか？」との考えで検討を進めた。生検組織の脂肪染色を行ったところ、糸球体毛細血管内に脂肪滴が沈着したと考えられる変化を認めた。特徴的な組織変化をまとめると、1. 光顕上、弱染色性の網状塊による糸球体係蹄の著明な拡張、2. 電顕上、糸球体毛細血管腔内に顆粒状物質 (最大径 2 μ 程度) が充満し、内皮細胞や赤血球は完璧に圧排され、泡沫細胞の出現はまれである、といった所見であり、これ

は、後に組織学的な診断基準として提唱された。このような新たな腎疾患を「リポ蛋白糸球体症」と命名して報告した。リポ蛋白分画では中間型リポ蛋白 (IDL) が増加したことからレムナントの増加が考えられた。アポ蛋白組成の分析から家族性 III 型高脂血症を疑って検討を進めた。アポ E 遺伝子検索から 145 番目のアミノ酸を構成する塩基配列のミスセンス変異が認められた。そこでアポ E-Sendai (Arg145 → Pro) はリポ蛋白糸球体症の原因遺伝子変化であるとして報告した。アポ E ノックアウトマウスにアデノウィルスを用いてアポ E-Sendai-mRNA を肝臓に強制発現させると、マウスの腎組織ではヒトのリポ蛋白糸球体症と同様の変化が生じた。これはアポ E-Sendai の高発現が新たな腎病変を形成することを示すものである。しかし、アポ E-Sendai の存在がどのような機序で特徴的な腎糸球体の組織変化を来すのか、についてはなお不明で、その治療法は確立していない。LDL 除去療法を行うことがリポ蛋白糸球体症の腎機能悪化を防止することが報告されている。これは巣状糸球体硬化症における効果と同様のものと考えられる。

これらの症例のみならず、多くの症例から臨床の面白さ、困難さを学ばせて頂いてきた。

【共同研究に学ぶ】

酸化ストレスは臓器障害の原因であり、その存在は脂質の過酸化に現れる。この過酸化脂質の測定法は確立されておらず、反応系からその脂質過酸化量を推定することが従来の測定系であった。東北大学大学院農学研究科機能分子解析学 (宮澤陽夫教授) ではリン脂質過酸化物 (フォスファチジルヒドロペルオキシド, PCOOH) の血中濃度測定に成功した。われわれは共同研究として、糖尿病、高脂血症、加齢変化で血中 PCOOH 濃度が増加することを見いだした。実験的な高コレステロール食負荷 (白色家兎) では血中および動脈硬化巣の PCOOH 濃度が増加していた。PCOOH が動脈硬化惹起性に作用する機序として、単球の血管内皮細胞に対する接着性を亢進することを証明した。このような作用は Rho-kinase を介して行われることを明らかにした。これは共同研究の一例であり、このような仲間を得ることが新たな研究を発展させるものと考えている。

【未知への興味】

高脂肪食がインスリン抵抗性を惹起し糖尿病発症の原因として注目されてきた。このような食生活が長期に渡る時、「高脂肪食による高血糖の出現」という表現型は世代を越えて伝搬するのか? といった疑問がもたれる。本学に移動して間もなく、高脂肪食で飼育したマウス (C57BL/6) の中で、高血糖を示す個体を抽出して選抜交配を開始した。この発想は恩師・後藤由夫先生 (東北大学名誉教授) が作成した G/K ラットの開発からヒントを得た。近交系の交配になることから妊娠効率が不良となり、やむを得ず、C5 系、AKR 系の種を入れ、3 種類の混血マウスとして「高脂肪食による高血糖の出現を示す個体」の選抜交配を続けた。この交雑系の飼育は 2001 年から始め、現在に至っている。高脂肪食による高血糖出現を示す特徴は世代を越えて維持されており、新たなモデル動物—高脂肪食誘発性糖尿病動物の系統が樹立されたと考えている。このような開発を続けている中で、高脂肪食によっても血糖の上昇が見られない個体が存在することに気づき、この表現型を有する個体についても選抜交配を続けた。このように高血糖を来しやすい系統 “prone 系” と来しにくい系統 “resistant 系” の 2 系統を継代維持し、継代数 20 世代を越えて、なお、この形質が伝搬されている。高脂肪食は生後 5 週齢から 10 週齢までの 5 週間、35% 高脂肪食負荷で行っている。継代が進むことによって、高血糖を示す病態が再現され、現在では空腹時血糖も上昇し、糖尿病状態が顕性化している。このような prone 系では豚ラ氏島の肥大化、β 細胞内のインスリン含量低下、インスリン分泌能の低下が認められていることを報告した。また、コレステロール負荷食で飼育すると、高血糖を示す prone 系では明らかな粥状硬化病変が出現する。一方、resistant 系ではこのような変化が認められない。高血糖は動脈硬化出現の危険因子であることは臨床的に認められている事実であるが、適切なモデル動物が存在しなかった。このようなモデル動物からの解析によって、高脂肪食に対する感受性の強い個体が存在し、これは世代を越えて伝搬されることが明らかとなった。また、動脈硬化を発症しやすいモデルとして利用されることが期待される。このような系統の病態は単一遺伝子の変化で説明することはできない。ヒト 2 型糖尿病と同様に、多遺伝子の重なりが病態を形成するものと考えられる。現在、β 細胞の脂肪酸代謝に関与する関連因子—特に細胞膜蛋白 (CD36) の発現について検討を重ねている。

遺伝子操作による実験モデル動物は該当遺伝子の役割を検討するにはきわめて有用な方法である。期待した結果と異なる知見が得られることも、新たな世界の発見に通じるものであろう。われわれの開発したモデル動物では発

症要因と考えられる遺伝要因が解明されると期待している。このような選抜交配といった手法は時間のかかる、効率の悪い方法である。しかし、この方法によるモデル動物の確立によって、遺伝因子（責任遺伝子）と環境因子の重なりの問題がより明らかになることが期待される。遺伝子操作では検討することのできない、未知の世界がそこに広がるのではなかろうか。

【山上に山あり】

達成された目的の先には、新たな問題が展開する。当初の目的は達成されても次の問題が見えてくる。歩みを止めることはできず、興味はつきない。これまで、多くの方と出会い、ご指導いただき、ともに歩むことができたことを誇り、また、それらの方々に心からの謝意を表したい。

主たる研究業績

英 文

- | | | | | |
|---|---|------|------|-------------|
| 1. Interaction of obesity and glucose-stimulated insulin secretion in familial hypertriglyceridemia | Diabetes | 1978 | 27 | 682—693 |
| 2. Effect of medium glucose concentration on glucose uptake by rat arterial smooth muscle cells and subcutaneous fibroblasts in culture | Tohoku J exp Med | 1980 | 130 | 303—307 |
| 3. Inhibitory effect of pancreatic elastase on thickening of the renal glomerular basement membrane in the spontaneously diabetic rat | Tohoku J exp Med | 1982 | 138 | 103—109 |
| 4. Evidence for direct effect of growth hormone on capillary basement membrane thickness (CBMT) | Tohoku J exp Med | 1985 | 146 | 167—174 |
| 5. ApoE-2/E-3 ratio of very low density lipoprotein in diabetes mellitus | Tohoku J exp Med | 1985 | 146 | 131—136 |
| 6. Effect of low density lipoprotein on DNA synthesis of cultured human arterial smooth muscle cell | Atherosclerosis | 1987 | 64 | 7—12 |
| 7. Angiogenesis factors in ocular tissues of normal rabbits on chorioallantoic membrane assay | Tohoku J exp Med | 1988 | 154 | 63—70 |
| 8. Lipoprotein Glomerulopathy: Glomerular lipoprotein thrombi in a patient with hyperlipoproteinemia | Am J Kid Dis | 1989 | 13 | 148—153 |
| 9. Appearance of multidisperse low density lipoprotein and altered lipoprotein composition in non-insulin dependent diabetes with type IIa hyperlipoproteinemia | Metabolism | 1989 | 38 | 224—229 |
| 10. Absence of angiogenesis-inhibitory activity in aqueous humor of diabetic rabbits | Diabetes | 1990 | 39 | 12—16 |
| 11. Abnormal lipoprotein and apolipoprotein pattern in lipoprotein glomerulopathy | Am J Kid Dis | 1991 | 18 | 553—558 |
| 12. T lymphocytes increase the synthesis of esterified cholesterol in human monocyte-derived macrophages by activation of the scavenger pathway | Biochim Biophys Acta | 1992 | 1138 | 327—333 |
| 13. Effects of high-density lipoprotein particles containing apo A-I, with or without apo A-II, on intracellular cholesterol efflux | Biochim Biophys Acta | 1993 | 1165 | 327—334 |
| 14. Apolipoprotein E Sendai (Arginine 145 → Proline): A new variant associated with lipoprotein glomerulopathy | J Am Soc Nephrol | 1997 | 8 | 820—823 |
| 15. Anti-angiogenic effect of TGFβ in aqueous humor | Life Science | 1998 | 63 | 1089—1096 |
| 16. A novel apolipoprotein E mutation, E2 (Arg25Cys), in lipoprotein glomerulopathy | Kidney International | 1999 | 56 | 421—427 |
| 17. Microalbuminuria is closely related to diabetic macroangiopathy | Diabetes Research and Clinical Practice | 1999 | 44 | 35—40 |
| 18. Association of a novel 3-amino acid deletion mutation of apolipoprotein E(apoE Tokyo)with lipoprotein glomerulopathy | Nephron | 1999 | 83 | 214—218 |
| 19. A novel 18-amino acid deletion in apolipoprotein E associated with lipoprotein glomerulopathy | Kid Int | 1999 | 56 | 1317—1323 |
| 20. Age-related Increases in plasma phosphatidylcholine hydroperoxide concentrations in control subjects and patients with hyperlipidemia | Clin Chem | 2000 | 46 | 822—828 |
| 21. Virus mediated transduction of apoE-Sendai develops lipoprotein glomerulopathy in apoE deficient mice | J Biol Chem | 2000 | 275 | 31269—31273 |
| 22. Increase of serum phosphatidylcholine hydroperoxide dependent on glycemic control in type 2 diabetic patients | Diab Res Clin Pract | 2002 | 56 | 19—25 |
| 23. Chylomicronemia caused by lipoprotein lipase gene mutation related to a hyper-response of insulin secretion to glucose | Int Med | 2002 | 41 | 300—303 |
| 24. Living-donor liver transplantation for homozygous familial hypercholesterolemia from a donor with heterozygous hypercholesterolemia | Transpl Int | 2003 | 16 | 276—279 |
| 25. Amadori-glycated phosphatidylethanolamine induces angiogenic differentiations in cultured human umbilical vein endothelial cells | FEBS Letters | 2003 | 555 | 419—423 |

- | | | | | |
|--|---|------|------|-------------|
| 26. Association of cholesteryl ester transfer protein activity and TaqIB polymorphism with lipoprotein variations in Japanese subjects | Metabolism | 2003 | 52 | 1564—1570 |
| 27. Isohumulones, bitter acids derived from hops, activate both peroxisome proliferator-activated receptor α and γ and reduce insulin resistance | J Biol Chem | 2004 | 279 | 33456—33462 |
| 28. Oxidized but not acetylated low-density lipoprotein reduces preproinsulin mRNA expression and secretion of insulin from HIT-T15 cells | Biochim Biophys A (BBA) —Molecular and Cell Biology of Lipids | 2005 | 1687 | 173—180 |
| 29. Dietary isohumulones, the bitter components of beer, raise plasma HDL-cholesterol levels and reduce liver cholesterol and triacylglycerol contents similar to PPAR α activations in C57BL/6 mice | Brit J Nutrition | 2005 | 93 | 559—567 |
| 30. Prevention of diet-induced obesity by dietary isomerized hop extract containing isohumulones, in rodents | Int J Obesity | 2005 | 29 | 991—997 |
| 31. Fructose Ingestion Enhances Atherosclerosis and Deposition of Advanced Glycated End-products in Cholesterol-fed Rabbits | J Atheroscler Thromb | 2005 | 12 | 260—267 |
| 32. Ion-trap tandem mass spectrometric analysis of Amadori-glycated phosphatidylethanolamine in human plasma with or without diabetes | J Lipid Res | 2005 | 46 | 2514—2524 |
| 33. The risk of cardiovascular events in Japanese hypertensive patients with hypercholesterolemia: Sub-analysis of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) Study, a large-scale observational cohort study | Hypertens Res | 2005 | 28 | 879—887 |
| 34. The recovery of dysfunctional lipoprotein lipase (Asp204-Glu) activity by modification of substrate | Atherosclerosis | 2005 | 183 | 101—107 |
| 35. Etiology of hypercholesterolemia in patients with anorexia nervosa | Int J Eat Disord | 2006 | 39 | 598—601 |
| 36. The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than the existing definitions: additional analysis from the Japan Diabetes Complications Study | Diabetes Care Jan | 2006 | 29 | 145—147 |
| 37. Aminophospholipid glycation and its inhibitor screening system: A new role of pyridoxal 5'-phosphate and pyridoxal as lipid glycation inhibitor | J Lipid Res | 2006 | 47 | 964—974 |
| 38. Inhibitory effects of amlodipine and fluvastatin on the deposition of advanced glycation end products in aortic wall of cholesterol and fructose-fed rabbits | Biol Pharm Bull | 2006 | 29 | 75—81 |
| 39. Risk of coronary events in Japanese patients with both hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus on low-dose simvastatin therapy: Implication from Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) | Atherosclerosis | 2007 | 191 | 440—446 |
| 40. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis | Lancet | 2007 | 369 | 1090—1098 |
| 41. Long-term Outcome after Living Donor Liver Transplantation for Two Cases of Homozygous Familial Hypercholesterolemia from a Heterozygous Donor | J Atheroscl Thromb | 2007 | 14 | 94—97 |
| 42. Effect of hypertension and type 2 diabetes mellitus on the risk of total cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: Implications from the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) | Hypertens Res | 2007 | 30 | 119—123 |
| 43. In vivo angiogenesis is suppressed by unsaturated vitamin E, tocotrienol | J Nutr | 2007 | 137 | 1938—1943 |
| 44. Ion-trap tandem mass spectrometric analysis of squalene monohydroperoxide isomers in sunlight-exposed human skin | J Lipid Res | 2007 | 48 | 2779—2787 |
| 45. Reduction in the recurrence of stroke by eicosapentaenoic acid for hypercholesterolemic patients: subanalysis of the JELIS trial | Stroke | 2008 | 39 | 2052—2058 |
| 46. Association of serum apolipoprotein B48 level with the presence of carotid plaque in type 2 diabetes mellitus | Diab Res Clin Pract | 2008 | 81 | 338—344 |

- | | | | | |
|---|----------------------------|------|-----|-----------|
| 47. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: Sun-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) | Atherosclerosis | 2008 | 200 | 135—140 |
| 48. Validation of an ion trap tandem mass spectrometric analysis of mulberry 1-deoxynojirimycin in human plasma: application to pharmacokinetic studies | Biosci Biotechnol Biochem | 2008 | 72 | 2210—2213 |
| 49. Preparation of pure lipid hydroperoxides | J Lipid Res | 2008 | 49 | 2668—2677 |
| 50. Tumor anti-angiogenic effect and mechanism of action of delta-tocotrienol | Biochem Pharmacol | 2008 | 76 | 330—339 |
| 51. Phosphatidylcholine hydroperoxide-induced THP-1 cell adhesion to intracellular adhesion molecule-1 | J Lipid Res | 2009 | 50 | 957—965 |
| 52. Suppressive effects of EPA on the incidence of coronary events in hypercholesterolemia with impaired glucose metabolism: Sub-analysis of Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) | Atherosclerosis | 2009 | 206 | 535—539 |
| 53. Waist Circumference as a Cardiovascular and Metabolic Risk in Japanese Patients With Type 2 Diabetes | Obesity (Silver Spring) | 2009 | 17 | 585—592 |
| 54. Long-term lifestyle intervention lowers the incidence of stroke in Japanese patients with type 2 diabetes: a nation wide multicenter randomized controlled trial (the Japan Diabetes Complications Study) | Diabetologia | 2010 | 53 | 419—428 |
| 55. LC-MS/MS analysis of carboxymethylated and carboxyethylated phosphatidylethanolamines in human erythrocytes and blood plasma | J Lipid Res | 2010 | 51 | 2445—2453 |
| 56. Involvement of Rac GTPase activation in phosphatidylcholine hydroperoxide-induced THP-1 cell adhesion to ICAM-1 | Biochem Biophys Res Commun | 2011 | 406 | 273—277 |
| 57. Serum Level of Triglycerides Is a Potent Risk Factor Comparable to LDL Cholesterol for Coronary Heart Disease in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: Subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDACS) | J Clin Endocrinol Metab | 2011 | 96 | 3448—3456 |
| 58. Selective breeding of mice for different susceptibilities to high fat diet-induced glucose intolerance: development of two novel mouse lines, Selectively bred Diet-induced Glucose intolerance-Prone (SDG-P) and-Resistant (SDG-R) | J Diabetes Investigation | 2012 | 3 | 245—251 |
| 59. Effect of impaired glucose tolerance on atherosclerotic lesion formation: An evaluation in selectively bred mice with different susceptibilities to glucose intolerance | Atherosclerosis | 2013 | 231 | 421—426 |
| 60. Characterization of Pancreatic Islets in Two Selectively Bred Mouse Lines with Different Susceptibilities to High-Fat Diet-Induced Glucose Intolerance | PLOS ONE | 2014 | 9 | e84725 |



落 雅美 大学院教授代行

略 歴

- | | | | |
|------------------|------------------------------|----------|--------------------------------|
| 1975年7月 | 日本医科大学医学専門課程卒業 | 1993年4月 | 日本医科大学 第二外科 講師 |
| 1975年12月 | 第60回医師国家試験合格 | 1996年4月 | 日本医科大学 第二外科助教授 |
| 1975年12月 | 日本医科大学第三外科入局 | 2003年6月 | 日本医科大学附属病院心臓血管外科部長 |
| 1976年9月～1977年3月 | 東京女子医科大学麻酔科研修医 | 2004年4月 | 日本医科大学外科学講座・心臓血管外科部門教授 |
| 1977年4月～1979年10月 | 東京女子医大第二病院（現東医療センター）心臓血管外科助手 | 2012年4月～ | 日本医科大学大学院医学研究科心臓血管外科分野 大学院教授代行 |
| 1979年11月 | 日本医科大学附属病院 胸部外科助手 | 2014年3月 | 日本医科大学定年退職 |
| 1985年1月～1990年6月 | 会津若松市 会津中央病院心臓血管外科部長 | | |

所属学会

- | | |
|--------------------------------|---|
| 日本外科学会・日本胸部外科学会・日本心臓血管外科学会 | 日本血管内治療学会・日本小児循環器学会 |
| 日本血管外科学会・日本冠動脈外科学会・日本臨床外科学会 | Asian Society of Cardiovascular and Thoracic Surgery・International Union of Angiology |
| 日本循環器学会・日本脈管学会・日本冠疾患学会・日本心臓病学会 | 日本血管外科学会関東甲信越地方会・日本胸部外科学会関東甲信越地方会 |
| | 日本循環器学会関東甲信越地方会 |

学会資格等

日本外科学会指導医・専門医
 日本循環器学会専門医
 日本胸部外科学会指導医

3学会構成心臓血管外科専門医
 日本脈管学会専門医
 心臓血管外科専門医認定機構認定研修基幹施設長

学会役員等

日本心臓血管外科学会理事
 日本胸部外科学会評議員
 日本冠動脈外科学会理事
 日本冠疾患学会理事
 日本血管内治療学会理事
 日本循環器学会評議員
 日本脈管学会評議員

日本血管外科学会評議員
 日本臨床外科学会評議員
 日本胸部外科学会関東甲信越地方会幹事
 日本血管外科学会関東甲信越地方会幹事
 日本循環器学会関東甲信越地方会評議員
 日本 Advanced Heart & Vascular Surgery/OPCAB
 研究会幹事

学会会長等

第134回日本胸部外科学会関東甲信越地方会会長（平成17年6月）
 第7回日本Off-Pump CABG Live Demonstration 研究会会長（平成17年7月）

第26回日本冠疾患学会学術集会会長（平成24年12月）

記念講演会要旨

心臓に恋をして40年：“母校に心臓外科を”の道歩んで

落 雅美

心臓血管外科学

昭和50年に母校を卒業してすぐに心臓外科医への道程を歩み始めた。4年生で心臓病の権威である故木村栄一教授の講義を受けた時から心臓の虜になり、6年生の時にはほかの分野に進む選択枝は自分の中になかった。当時わが恩師庄司佑教授は気鋭の外科医でありその講義もまた自分の中の何かを動かしてくれた。当時わが国の心臓外科は黎明期であり、国内でもごく限られた施設でのみ心臓手術が行われているのが現状であった。

東京女子医大心臓血管研究所外科には叔父がいたことから入局を考えが結局母校の第三外科に入局した。庄司教授は心臓外科の右も左も分からない先輩医局員を相手にまさに孤軍奮闘していたが、先輩たちも皆心臓外科の素人であって何を質問しても答えは返ってこなかった。このままでは心臓外科の手ほどきも受けられぬと考えた自分は東京女子医大への国内留学を申し出た。

東京女子医大心臓血管研究所での心臓手術には目を見張るものばかりであった。成人手術のみならず小児心臓手術も世界レベルで行われていた。当時、手術中に心臓を停止させるにはごく限られた時間しか外科医には与えられなかった。それを過ぎると心臓は再び元の拍動を取り戻せずそれは重大な結果を意味した。女子医大では心筋保護法の研究が進んでいて臨床応用され始めた頃だった。30分ごとの心筋保護液冠動脈内注入で150分の心停止が保証されたのである。ほとんどの手術はこれだけの心停止時間内に終了できる。

ほどなく西尾久にある女子医大第二病院（現東医療センター）須磨幸蔵教授のところで研修できることになった。ここには著名な小児循環器病専門の教授がいたことから主に小児の心臓外科手術が行われていた。初めて心房中隔欠損孔閉鎖術の術者となった時は天にも昇る気分、その感激は今でも昨日のように思い出すことができる。

時は瞬く間に過ぎて留学期間を終える頃となった。女子医大の先輩からは強く引き留められたが、母校医局からも矢のような復帰の催促であった。悩みに悩んで女子医大を離れることに決めた。自分への言い訳は「苦勞するなら後輩のために、母校に心臓外科を確立する」であった。

母校医局は庄司教授が飯田橋に移られたのに伴い、付属病院では「胸部外科」としての診療科となっていた。部長は後に聖マリアンナ医科大学第三外科教授になられた山手昇先生。当時医局には先輩がほとんどおらず、ほとんどの手術を山手先生と自分とで手掛けた。当時脚光を浴びていた手術は冠動脈バイパス術であった。北里大学で心臓外科教授をしていた叔父の紹介でハワイのDr Mamiyaのところへ3カ月間この手術を習いに行った。私のバイパス手術の原点はこの時にある。Mamiya先生はまさにGod hand surgeonであった。日本では10時間はかかっていた手術をわずか3時間で終える。1カ所のバイパス吻合時間が4分であることに時計を見る自分の目を疑った。どれほど長い期間つまらない修行をするよりもほんの短期間でもsuper surgeonと一緒に手術に入ることが大切か身をもって体験した。

昭和60年、卒後10年目で福島県会津若松市の会津中央病院で心臓外科を立ち上げた。そこに6年近くいたにも関わらず大学に復帰できたのは、当時集中治療室室長であられた高野照夫教授のお陰である。内科医の期待に応えべく昼夜を問わず心臓血管外科手術に明け暮れた。

以後20有余年母校に心臓血管外科を確立し、後輩を育てられたことは幸運の一言に尽きるとともに、私が心臓に恋をするきっかけを創ってくれた木村栄一教授の時代から続く循環器内科と心臓外科との密接な連携関係があったからである。この伝統が母校日本医大で続くことを願っている。

主たる研究業績

欧 文

- | | | | | |
|---|---|------|-------|-----------|
| 1. Aortic dissection extending from the left coronary artery during percutaneous coronary angioplasty | Ann Thorac Surg | 1996 | 62 | 1180—1182 |
| 2. Simultaneous subclavian artery reconstruction in coronary artery bypass grafting | Ann Thorac Surg | 1997 | 63 | 1284—1287 |
| 3. Limb-salvage tibiotibial bypass using the inferior epigastric artery | J Vasc Surg | 1997 | 25 | 591—592 |
| 4. Infective endocarditis: Consideration for the timing of surgical intervention and type of infecting microorganism | J Nippon Med Sch | 1997 | 64 | 16—21 |
| 5. The clinical significance of performing preoperative angiography of the internal thoracic artery in coronary bypass surgery | Surgery Today | 1998 | 28 | 503—508 |
| 6. "Hexatuple" coronary bypass with in situ arterial grafts | Jp J Thorac Cardiovasc Surg | 1998 | 46 | 402—405 |
| 7. Modified Fontan operation: Consideration for the determination of the appropriate procedure | J Nippon Med Sch | 1999 | 66 | 28—32 |
| 8. Combined non-cardiac operations with minimally invasive direct coronary artery bypass grafting | Jp J Thorac Cardiovasc Surg | 1999 | 47 | 398—401 |
| 9. Role of off-pump coronary artery bypass grafting in patients with malignant neoplastic disease | Jp Circulation J | 2000 | 64 | 13—17 |
| 10. Impact of sequential grafting of the internal thoracic or right gastroepiploic arteries on multiple coronary revascularization | Cardiovasc Surg | 2000 | 8 | 386—392 |
| 11. Effectiveness of Prostaglandin E1 on pulmonary hypertension and right cardiac function induced by single-lung ventilation and hypoventilation | Ann Thorac Cardiovasc Surg | 2000 | 6 | 236—241 |
| 12. Coronary artery surgery using the internal thoracic artery after reconstruction of the occluded subclavian artery | Jp J Thorac Cardiovasc Surg | 2000 | 48 | 524—527 |
| 13. Limited flow capacity of the right gastroepiploic artery graft: Postoperative echocardiographic and angiographic evaluation | Ann Thorac Surg | 2001 | 71 | 1210—1214 |
| 14. Sequential grafting of the right gastroepiploic artery in coronary artery bypass surgery | Ann Thorac Surg | 2001 | 71 | 1205—1209 |
| 15. Adequacy of flow capacity of bilateral internal thoracic T-graft | Ann Thorac Surg | 2001 | 72 | 2008—2012 |
| 16. Surgical endovascular stent grafting for a ruptured penetrating atherosclerotic ulcer of the aortic arch | J Nippon Med Sch | 2002 | 69 | 47—50 |
| 17. Perioperative myocardial infarction in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting | The Japanese journal of thoracic and cardiovascular surgery | 2003 | 51 | 393—396 |
| 18. Comparison of m-RNA expression for inflammatory mediators in leukocyte between on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting | Ann Thorac Cardiovasc Surg | 2003 | 9 | 43—49 |
| 19. Myocardial protective effect of Lidocaine during experimental off-pump coronary artery bypass grafting | Ann Thorac Cardiovasc Surg | 2003 | 9 | 36—42 |
| 20. Subclavian artery reconstruction in patients undergoing coronary artery bypass grafting | Ann Thorac Cardiovasc Surg | 2003 | 9 | 57—61 |
| 21. Application of off-pump coronary artery bypass grafting for patients with acute coronary syndrome requiring emergency surgery | Ann Thorac Cardiovasc Surg | 2003 | 9 | 29—35 |
| 22. A simple less invasive method of radial artery harvesting in coronary artery surgery | J Cardiovasc Surg | 2003 | 44 | 223—225 |
| 23. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass: A five-year experience | J Nippon Med Sch | 2003 | 70 | 157—164 |
| 24. Optimal time of surgical treatment for Kawasaki coronary artery disease | J Nippon Med Sch | 2004 | 71(4) | 279—286 |
| 25. Atrial septal defect with borderline pulmonary vascular disease | Jpn J Thorac Cardiovasc Surg | 2004 | 52(4) | 213—216 |

- | | | | | |
|--|---|------|-----|-----------|
| 26. Early outcome of a randomized comparison of off-pump and on-pump multiple arterial coronary revascularization | Circulation | 2005 | 112 | I-338—342 |
| 27. Off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting: A meta-analysis and consensus statement from The 2004 ISMICS Consensus Conference | Innovation | 2005 | 1 | 3—27 |
| 28. Surgical strategy for redo off-pump coronary artery bypass grafting to avoid re-sternotomy | J Jpn Coron Assoc | 2006 | 12 | 183—187 |
| 29. Rupture of a normal-sized, non-dissected distal aortic arch in a Marfan patient | Ann Thorac Cardiovasc Surg | 2006 | 12 | 438—440 |
| 30. XIII Quality control of arterial grafting: Early Detection of graft patency and flow. Flow capacity of arterial grafts: Internal thoracic artery, gastroepiploic artery and other grafts: Arterial Grafting for Coronary Artery Bypass Surgery | Springer | 2006 | | 279—283 |
| 31. Nonocclusive mesenteric ischemia after aortic surgery in a hemodialysis patient | Ann Thorac Cardiovasc Surg | 2008 | 14 | 129—132 |
| 32. Intraoperative verification of conduction block in atrial fibrillation surgery | J Thorac Cardiovasc Surg | 2008 | 136 | 998—1004 |
| 33. Sivelestat reduces myocardial ischemia and reperfusion injury in rat hearts even when administered after onset of myocardial ischemia | European Journal of Cardio-Thoracic Surgery (Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery) | 2009 | | |
| 34. Pulmonary injury after cardiopulmonary bypass: beneficial effects of low frequency mechanical ventilation | J Thorac Cardiovasc Surg | 2009 | 137 | 1530—1537 |
| 35. Two-patch repair for atrioventricular septal defect with mitral aneurysm | Ann Thorac Surg | 2009 | 88 | 1341—1343 |
| 36. Multidisciplinary approach to severe coronary artery disease | Circulation Journal | 2010 | 74 | 426—427 |
| 37. Enhanced vascularization by controlled release of platelet-rich plasma impregnated in biodegradable gelatin hydrogel | Ann Thorac Surg | 2011 | 92 | 837—844 |
| 38. Electroanatomical mapping-assisted surgical treatment of incessant ventricular tachycardia associated with an intramyocardial giant lipoma | J Interv Card Electrophysiol | 2012 | 33 | 109—112 |
| 39. Effect of postoperative landiolol administration for atrial fibrillation after off pump coronary artery bypass surgery | Journal of Cardiovascular Surgery | 2012 | 53 | 369—374 |
| 40. Open stent grafting with a trifurcated graft for an infected aortic arch aneurysm concomitant with severe calcified aorta | Ann Thorac Cardiovasc surg | 2012 | | |
| 41. Intraoperative Electroanatomic Mapping | Ann Thorac Surg | 2012 | 93 | 1285—1286 |
| 42. A case of thoracoscopy-guided lead extraction with an excimer laser sheath | Journal of Arrhythmia | 2012 | 28 | 247—249 |
| 43. Double Potential Mapping: A Novel Technique for Locating the Site of Incomplete Ablation | Innovations | 2012 | 7 | 429—434 |
| 44. Overview: Japanese guidelines for myocardial revascularization to treat stable ischemic heart disease 2012 | Gen Thorac Cardiovasc Surg | 2013 | 61 | 246—253 |
| 45. Progress in coronary artery bypass surgery and current issues in Japan | J Jpn Coron Assoc | 2013 | 19 | 278—282 |



島田 隆 大学院教授

略 歴

- | | | | |
|-----------|---|-----------|------------------|
| 1974年 8月 | 日本医科大学医学部卒業 | 1991年 4月 | 日本医科大学第二生化学 主任教授 |
| 1975年 1月 | 日本医科大学小児科学教室 研究生 | 1994年 4月 | 日本医科大学小児科 教授(兼担) |
| 1976年 4月 | 国立がんセンター研究所生化学研修生
財団法人がん研究振興会流動研究員 | 2003年 4月 | 附属病院遺伝診療科 部長 |
| 1978年 4月 | 日本医科大学第一生化学 助手 | 2003年 7月 | 国際交流センター センター長 |
| 1981年 10月 | 医学博士(日本医科大学) | 2003年 12月 | 学校法人日本医科大学 理事 |
| 1981年 9月 | 米国国立衛生研究所(NIH), 心肺血液
研究所(NHLBI), 臨床血液部門(Chief:
A.W. Nienhuis)留学 | 2008年 4月 | 附属病院ゲノム先端医療部 部長 |
| | | 2014年 3月 | 日本医科大学定年退職 |

主な研究領域

分子遺伝学, 臨床遺伝学, 遺伝子治療学, 先天性代謝異常症

所属学会

- | | |
|--------------------|---|
| 日本生化学会(評議員) | 日本遺伝カウンセリング学会 |
| 日本遺伝子治療学会(理事, 評議員) | American Society of Human Genetics |
| 日本人類遺伝学会(評議員) | American Society of Gene and Cell Therapy |
| 日本先天代謝異常学会(評議員) | American Society of Biochemistry and Molecular
Biology |
| 日本癌学会 | American Society of Hematology |
| 日本がん分子標的治療学会 | |

主催学会

第12回日本遺伝子治療学会

社会的活動

1992年	厚生省・厚生科学審議会遺伝子治療専門委員会委員	する作業委員会委員	
1994年	文部省・学術審議会バイオサイエンス部会遺伝子治療臨床研究委員	2007年	独立行政法人医薬基盤研究所実用化研究評価委員会専門委員
1994年	文部省・学術審議会専門委員	2008年	独立行政法人医薬基盤研究所医薬推進研究評価委員会専門委員
1994年	厚生省・中央薬事審議会バイオテクノロジー特別部会委員	2009年	独立行政法人日本学術振興会科学研究費委員会委員（第二部医師薬学第1段審査）
1994年	厚生省・中央薬事審議会遺伝子治療用医薬品調査会委員	2010年	独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員
2002年	厚労省・厚生科学審議会科学技術部会遺伝子治療臨床研究作業委員会委員	2011年	厚労省・厚生科学審議会科学技術部会遺伝子治療臨床研究作業委員会委員長
2002年	厚労省・薬事・食品衛生審議会生物由来技術部会委員	2012年	独立行政法人日本学術振興会科学研究費委員会委員（第二部医師薬学第2段審査）
2004年	厚労省・厚生科学審議会科学技術部会遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評価に関	2013年	厚労省・薬事・食品衛生審議会生物由来技術部会委員

記念講演会要旨

遺伝病の治療を目指して

島田 隆

分子遺伝医学

1. 遺伝病との出会い (1968~1981)

昭和43年(1968)に日本医科大学に入学した。市川での進学過程の2年間はほとんど学生運動で明け暮れた。その影響で半年遅れて千駄木での学部教育が開始された。臨床実習(BST)で千駄木の小児科を回った時、新生児室で寝たきりの男の子に出会った。四肢は麻痺しており、痙攣を繰り返し、いつも泣いているような表情をしていた。臨床的には異染性白質ジストロフィー(MLD)が最も疑われるとのことであった。母親は毎日のように病院に通ってきて、この子の病気は自分たちのせいだと言って泣いていた。両親はいとこ婚であった。この子との出会いがその後の私の方向に大きな影響を与えることになった。

卒業後、内科か小児科か迷ったが、結局小児科に入局した。その一番の理由はBSTの時に会った子供が気になったからである。ちょうど、日本でも白血病の多剤併用療法が始まった時期で、小児科臨床は充実しておもしろかった。一方でコット室のMLDの子に対しては経管栄養と抗痙攣剤の投与以外にはなすすべもなく、次第に悪化していく全身状態を見ているだけであった。このころから遺伝病の治療の研究をしたいと考えようになった。当時の小児科では初期研修の後、地方病院に派遣されるか、国内留学の選択肢があった。私は築地の国立がんセンターの生化学部門での研究の道を選んだ。そのころの研究室の主要テーマは発癌物質のスクリーニングで、魚の焼け焦げに発癌性があることなどが話題になっていた。私自身は細胞内の高分子の一つであるpoly (ADP-ribose)の研究をしていた。研究は苦戦したが、生化学の実験はおもしろかった。2年後に大学に戻る時に、小児科ではなく、生化学教室の助手となった。すでに、MLDの子は亡くなっていた。第一生化学教室では、カエルやウナギの比較生化学の実験を行っていたが、米国ではすでに組換えDNAの時代を迎えていた。留学したいと考えていた時、NIHのNienhuisが書いたNew England Journal of Medicineのヘモグロビン異常症の総説に出会った。論文の最後に、将来の遺伝病の治療法として遺伝子治療の記載があった。どうしても遺伝子治療の研究をしたいと思い、直接交渉して留学にこぎつけた。

2. NIHでの遺伝子治療研究—ウイルスベクターの開発(1981~1991)

1981年にNIHのClinical Hematology Branchに留学した。いろいろな理由で留学は10年間の長期に渡るようになった。Nienhuisとは全く面識がなかったが、行ってみて分かったことは、彼は独立したばかりの若手の研究者で、元のボスのAndersonの研究室の一部を間借りして研究室を立ち上げたばかりであった。研究室は病院と同じ建物で、スペースは限られており、80cmほどの実験台の一部が与えられただけだった。研究室ではヘモグロビン異常症の遺伝子解析が行われていた。クローニングだけでも1年近くかかっていた時代である。1980年にUCLAのClineがイスラエルでサラセミアの患者に対して全く不完全な技術で、秘密裏に遺伝子治療実験を行ったことが明らかになり社会的問題になっていた。NIHの研究者も遺伝子治療研究を急いでいたが、いまだ有効な遺伝子導入技術が見つかっていなかった。MicroinjectionやElectroporationなどが遺伝子治療法として真面目に検討されていた。1983年頃に組換えレトロウイルスを使った遺伝子導入の有用性が報告され、一斉にウイルスベクターの研究が開始された。私も、留学直後は遺伝子導入や遺伝子増幅のマーカーとして期待されていた葉酸脱水素酵素(DHFR)遺伝子のクローニングを行っていたが、途中からウイルスベクターの開発にも参入することになった。

1980年代はエイズの時代だった。NIHは国立の研究機関としてエイズ研究が最優先課題となった。そのような中でエイズ研究のBroderグループと共同で、エイズに対する遺伝子治療開発のプロジェクトが開始された。結局、当時の遺伝子治療技術ではエイズの治療は成功しなかったが、HIVゲノムを扱っているうちに組換えHIVベクターの作製を思いついた。最も危険なウイルスと考えられていたHIVを組換えウイルスベクターとして改変することに、対し、反対意見が多かった。しかし、HIVはこれまで発見されたほかのレトロウイルスとは違った多くの特徴を

持っている。何よりもリンパ球に特異的に遺伝子を導入することが可能であり、エイズの遺伝子治療のための有力なベクターになり得る。HIV ウイルスを使った HIV 感染症の治療として注目された。安全性については、その後多くの改良が加えられ、今では HIV ベクターは多くの遺伝子治療で使われるようになっていく。

留学先は NIH の臨床血液部門であり、ヘモグロビン異常症や遺伝子治療以外にも様々な血液疾患の研究が行われていた。再生不良性貧血を起こすウイルスである B19 パルボウイルスの研究にも参加した。その後、非病原性の別のパルボウイルスであるアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターの開発にも従事した。

1989 年には NIH の Tenure track (終身雇用資格を得る権利を持つ研究者) を獲得し、米国永住の手続きを進めていた。1990 年秋に突然、日本医大から第二生化学の吉野教授の後任に立候補しないかという連絡があった。1986 年には日本医大からは退職しており、この時点での帰国は全く考えていなかったため、家族内でも、NIH 研究室でも大騒ぎになった。結局、1991 年に帰国することになったが、あの時の決断が良かったのかどうか、判断は難しい。

3. 日本医大での遺伝子治療研究—MLD と HPP の遺伝子治療 (1991~2014)

世界最初の遺伝子治療が 1990 年に NIH の Anderson が中心になって先天性免疫不全症である ADA 欠損症に対して行われ、世界的に遺伝子治療は注目されていた。私が帰国した 1991 年に、北海道で ADA 欠損症が発見され日本でも遺伝子治療への対応が急がれることになった。私は帰国後、直ぐにこの日本での遺伝子治療騒動に巻き込まれることになった。厚生省に新たに作られた遺伝子治療の専門委員会に、日本ではただ一人の遺伝子治療専門家として召集され、ガイドラインの作成や遺伝子治療研究の審査などに従事することになる。遺伝子治療は日本中で話題になっており、様々な分野の学会や研究会に招待され、日本中を駆け回るようになった。

日本に戻るようになって、いよいよ念願の遺伝病の遺伝子治療の研究を開始することができるようになった。最初は日本では、ほとんど行われていなかったウイルスベクターの研究から開始した。日本で最初の HIV ベクターと AAV ベクターが日本医大の地下の研究室で作製された。組換え HIV については当時の日本の組換え DNA の規制では P3 に指定されており、この実験のために日本医大で最初の P3 実験施設が作られることになった。これらのベクター技術を勉強するため、日本中の大学や企業から研究者が集まってきた。

念願の MLD の遺伝子治療研究を開始した。MLD は神経系細胞に糖脂質が蓄積し、広範な脱髄を引き起こす疾患であるが、神経疾患の遺伝子治療の方法論は確立していなかった。多くの大学院生が参加して様々なアプローチで遺伝子治療を行い、有効性と安全性を評価した。また、この研究を進めるために、学内外の多くの神経研究者と共同研究が行われた。AAV ベクターの直接脳内注入、髄腔内注入、新生児期全身投与、遺伝子改変造血幹細胞移植、などの実験が行われた。これらの方法を組み合わせた MLD に対する遺伝子治療戦略を提起した。

低フォスファターゼ症 (HPP) は MLD とともにわれわれが重点的に取り組んでいる遺伝病である。米国 NIH から帰国した 1991 年の冬に付属病院にこの疾患の新生児が緊急搬送されてきた。これをきっかけに HPP の研究が開始され、現在では、本学は HPP の研究拠点になっている。すでにモデルマウスに対する遺伝子治療に成功しており、実用化に向けた臨床プロトコルの最適化を行っている。

おわりに

1990 年に米国で開始された遺伝子治療は、その後様々な問題に遭遇し、試行錯誤を繰り返しながら現在に至っている。最近になってようやくその有用性が臨床研究で確認されるようになり、これから実用化に向けた臨床試験が進められようとしている。この遺伝子治療の歴史は私自身の研究の変遷と、ほとんどオーバーラップしている。

日本医大を卒業してから 40 年、留学から日本医大に戻ってきてから 23 年、この間に多くの研究者、学生、大学院生との交流があった。自分の望んでいた遺伝子治療の研究領域で仕事できたのは幸せであった。時代の要請もあり、臨床遺伝学の教育や、病院での遺伝診療も開始することができた。国際交流センター長として、医学生のための留学プログラムを作るために海外の大学と交渉したのも懐かしい思い出である。これらの多岐にわたるプロジェクトを思い通りに進められたのも、周囲に気心がしれた友人や先輩がいた母校だったからだと深く感謝している。

今後は大学での研究生活からは、離れることになるが、私の目指していた遺伝病の遺伝子治療にはできるだけ関わっていきたく思っている。日本は様々な理由で欧米と比較して臨床試験を進め難いといわれている。厚生省や PMDA (医薬品医療機器総合機構) の専門委員としてガイドラインや審査制度の改革にも取り組み、遺伝子治療や再生医療などの先端医療の臨床試験の推進のために貢献したいと思っている。

主たる研究業績

英文原著

- | | | | | |
|--|------------------------|------|-----|-------------|
| 1. The multiple hemoglobins of the Japanese Eel, <i>Anguilla Japonica</i> ; Molecular basis for hemoglobin multiplicity and the subunit interactions | J Biol Chem | 1980 | 255 | 7912—7917 |
| 2. Occurrence of H1 ^o -like protein and protein A24 in the chromatin in bullfrog erythrocytes lacking histone 5 | J Biol Chem | 1981 | 256 | 10577—10532 |
| 3. Changes in nonhistone chromosomal proteins of bullfrog during metamorphosis | Comp Biochem Physiol | 1982 | 72B | 261—265 |
| 4. The functional human dihydrofolate reductase gene | J Biol Chem | 1984 | 259 | 3933—3943 |
| 5. A human dihydrofolate reductase processed gene with an Alu repetitive sequence: multiple DNA insertions at a single chromosomal site | Gene | 1984 | 31 | 1—8 |
| 6. Only the promoter region of the constitutively expressed normal and amplified human dihydrofolate reductase gene is DNase I hypersensitive and undermethylated | J Biol Chem | 1985 | 260 | 2468—2474 |
| 7. Chromatin structure of the human dihydrofolate reductase gene promoter: multiple protein binding sites | J Biol Chem | 1986 | 261 | 1445—1452 |
| 8. Novel transcription map for the B19 (Human) pathogenic parvovirus | J Virol | 1987 | 61 | 2395—2406 |
| 9. Site specific demethylation and normal chromatin structure of the human DHFR gene promoter after transfection into CHO cells | Mol Cell Biol | 1987 | 7 | 2830—2837 |
| 10. Isolation and characterization of cDNA clones derived from the divergently transcribed gene in the region upstream from the human dihydrofolate reductase genes | J Biol Chem | 1989 | 264 | 10057—10064 |
| 11. A 165-base pair sequence between the dihydrofolate reductase gene and the divergently transcribed upstream gene is sufficient for bidirectional transcriptional activity | J Biol Chem | 1989 | 264 | 20171—20174 |
| 12. A genetically engineered cell line that produces empty capsids of B19 (Human) parvovirus | Proc Natl Acad Sci USA | 1989 | 86 | 7601—7605 |
| 13. Indiscriminate activity from the B19 parvovirus P6 promoter in nonpermissive cells | J Virol | 1991 | 182 | 361—364 |
| 14. Targeted and highly efficient gene transfer into CD4 ⁺ cells by a recombinant human immunodeficiency virus retroviral vector | J Clin Invest | 1991 | 88 | 1043—1047 |
| 15. A GC box in the bidirectional promoter is essential for expression of the human dihydrofolate reductase and mismatch repair protein 1 genes | FEBS Letter | 1992 | 314 | 33—36 |
| 16. Identification of two initiator elements in the bidirectional promoter of the human dihydrofolate reductase and the mismatch repair protein 1 genes | Nucleic Acids Res | 1994 | 22 | 2143—2149 |
| 17. Novel missense and frameshift mutations in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene in a Japanese patient with hypophosphatasia | Hum Mol Genet | 1994 | 3 | 1683—1684 |
| 18. Genomic organization and expression of the human MSH3 gene | Genomics | 1996 | 31 | 311—318 |
| 19. A new strategy for large scale preparation of high titer recombinant adeno-associated virus (AAV) vectors by using packaging cell lines and sulfonated column | Hum Gene Ther | 1996 | 7 | 507—513 |
| 20. Two step gene transfer using adenovirus vector carrying the CD4 gene and HIV vectors | Hum Gene Ther | 1996 | 7 | 2281—2287 |
| 21. HSV-TK/GCV mediated killing of tumor cells induces tumor-specific cytotoxic T cells in mice | Cancer Gene Ther | 1997 | 4 | 91—96 |
| 22. Stable integration of HIV-based retroviral vectors into the chromosomes of non-dividing cells | Hum Gene Ther | 1998 | 9 | 467—475 |
| 23. A novel strategy of cell targeting based on tissue specific expression of the ecotropic retrovirus receptor gene | Human Gene Ther | 1998 | 9 | 2691—2698 |
| 24. Identification of the protein components of mismatch binding complexes in human cells using a gel-shift assay | FEBS Lett | 1999 | 453 | 85—89 |

- | | | | | |
|--|----------------------------|------|------|-------------|
| 25. In situ gene transfer and suicide gene therapy of gastric cancer in dogs induced by N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine | J Jpn J Cancer Res | 1999 | 90 | 1039—1049 |
| 26. Targeted and stable gene delivery into muscle cells by a two-step transfer system | Biochem Biophys Res Commun | 2000 | 275 | 931—935 |
| 27. Site-specific integration of an AAV vector plasmid mediated by regulated expression of Rep based on Cre/lox-P recombination | J Virol | 2000 | 74 | 10631—10638 |
| 28. Selective killing of HIV infected cells by targeted gene transfer and inducible gene expression using a recombinant HIV vector | Hum Gene Ther | 2001 | 12 | 227—233 |
| 29. Differentiation of transplanted bone marrow cells in the adult mouse brain | Transplantation | 2001 | 71 | 1735—1740 |
| 30. Preferential gene transfer to BBN-induced rat bladder tumor by simple instillation of adenoviral vector | Urology | 2001 | 57 | 579—584 |
| 31. Suicide gene therapy for chemically induced rat bladder tumors entailing instillation of adenoviral vectors | Jpn J Cancer Res | 2001 | 92 | 568—575 |
| 32. Long-term systemic therapy of Fabry disease in a knockout mouse by adeno-associated virus-mediated muscle-directed gene transfer | Proc Natl Acad Sci USA | 2002 | 99 | 13777—13782 |
| 33. Lentivirus-mediated expression of angiostatin efficiently inhibits neovascularization in a murine proliferative retinopathy model | Gene Ther | 2003 | 10 | 219—226 |
| 34. Bone formation following transplantation of genetically modified primary bone marrow stromal cells | J Orthop Res | 2003 | 21 | 630—637 |
| 35. Osteogenic and Chondrogenic Differentiation by Adipose-derived Stem Cells Harvested from GFP Transgenic Mice | Biochem Biophys Res Commun | 2004 | 23 | 871—877 |
| 36. Adeno-associated viral vector mediated expression on endostatin inhibits tumor growth and metastasis in an orthotropic pancreatic cancer model in hamsters | Cancer Res | 2004 | 64 | 7486—7490 |
| 37. HIV vector mediated intra-articular expression of angiostatin inhibits progression of collagen-induced arthritis in mice | Rheumatol Int | 2005 | 25 | 522—529 |
| 38. Antiangiogenic gene therapy of myeloproliferative disease developed in transgenic mice expressing P230 ber/abl | Gene Ther | 2005 | 12 | 541—545 |
| 39. Adeno-associated virus vector-mediated anti-angiogenic gene therapy for collagen-induced arthritis in mice | Clin Exp Rheumatol | 2005 | 23 | 7—12 |
| 40. Co-expression of FGE is essential for synthesis and secretion of functional arylsulfatase A in a mouse model of metachromatic leukodystrophy | Hum Gene Ther | 2005 | 16 | 1—8 |
| 41. Mutations of the p53 cDNA sequence introduced by the retroviral vector | Biochem Biophys Res Commun | 2006 | 340 | 567—572 |
| 42. Ex vivo cell-mediated gene therapy for metachromatic leukodystrophy using neurospheres | Brain Res | 2006 | 1094 | 13—23 |
| 43. AAV1 mediated co-expression of formylglycine-generating enzyme and arylsulfatase A efficiently corrects sulfatide storage in a mouse model of metachromatic leukodystrophy | Mol Ther | 2007 | 15 | 38—43 |
| 44. Differential Characteristics of HIV-based vs. SIV-based lentiviral vector systems: gene delivery to neurons and axonal transport of expressed gene | Neuroscience Res | 2007 | 57 | 550—558 |
| 45. Systemic cancer gene therapy using adeno-associated virus type 1 vector expressing MDA-7/IL24 | Mol Ther | 2007 | 15 | 1805—1811 |
| 46. HIV vector mediated targeted suicide gene therapy for adult T-cell leukemia | Gene Ther | 2007 | 14 | 1662—1667 |
| 47. Long-term inhibition of glycosphingolipid accumulation in Fabry model mice by a single systemic injection of AAV1 vector in the neonatal period | Mol Genet Metab | 2009 | 96 | 91—96 |
| 48. Leukemogenesis of b2a2-type p210 BCR/ABL in a bone marrow transplantation mouse model using a lentiviral vector | J Nippon Med Sch | 2009 | 76 | 134—147 |
| 49. Global diffuse distribution in the brain and efficient gene delivery to the dorsal root ganglia by intrathecal injection of AAV1 vector | J Gene Med | 2009 | 11 | 498—505 |
| 50. Hematopoiesis in regenerated bone marrow within hydroxyapatite scaffold | Pediatr Res | 2010 | 68 | 35—40 |

- | | | | | |
|---|----------------------------|------|------|-----------|
| 51. Adeno-associated vector (type 8)-mediated expression of soluble Flt-1 efficiently inhibits neovascularization in a murine choroidal neovascularization model | Hum Gene Ther | 2010 | 21 | 631—637 |
| 52. Successful treatment of metachromatic leukodystrophy using bone marrow transplantation of HoxB4 overexpressing cells | Mol Ther | 2010 | 18 | 1373—1378 |
| 53. Prolonged survival and phenotypic correction of <i>Akp2</i> ^{-/-} hypophosphatasia mice by lentiviral gene therapy | J Bone Miner Res | 2011 | 26 | 135—142 |
| 54. Prevalence of c.1559delT in ALPL, a common mutation resulting in the perinatal (lethal) form of hypophosphatasia in Japanese and effects of the mutation on heterozygous carriers | J Hum Genet | 2011 | 56 | 166—168 |
| 55. A novel mutation screening system for Ehlers-Danlos Syndrome, vascular type by high-resolution melting curve analysis in combination with small amplicon genotyping using genomic DNA | Biochem Biophys Res Commun | 2011 | 405 | 368—372 |
| 56. Global gene transfer into the CNS across the BBB after neonatal systemic delivery of single-stranded AAV vectors | Brain Res | 2011 | 1389 | 19—26 |
| 57. Rescue of severe infantile hypophosphatasia mice by AAV mediated sustained expression of soluble alkaline phosphatase | Hum Gene Ther | 2011 | 22 | 1355—1364 |
| 58. AAV-8 vector expressing IL-24 efficiently suppresses tumor growth mediated by specific mechanisms in MLL/AF4-positive ALL model mice | Blood | 2012 | 119 | 64—71 |
| 59. Successful gene therapy <i>in utero</i> for lethal murine hypophosphatasia | Hum Gene Ther | 2012 | 23 | 399—406 |
| 60. 5'-HS4 core insulator blocks promoter interference in the lentivirus vector including the MSCV-U3 and EF1 α double internal promoters | Hum Gene Ther | 2013 | 24 | 117—124 |



片山 泰朗 大学院教授

略 歴

- | | | | |
|-------------------|---|-----------|----------------------------------|
| 1974年 8月 | 日本医科大学卒業 | 1986年 10月 | 日本医科大学第二内科 講師 |
| 1975年 1月 | 日本医科大学第二内科入局
(新城之介教授の下入局, 1981年 4月より赫彰郎教授に師事) | 1990年 4月 | 日本医科大学第二内科 助教授 |
| 1982年 1月 | 日本医科大学大学院医学研究科(臨床系内科学専攻)修了 | 1994年 2月 | 日本医科大学神経内科 部長 |
| 1986年 9月~1988年 7月 | 米国ペンシルバニア大学脳外科教室
(Prof. Frank A. Welshに師事)へ
「脳虚血の病態の研究」のためリサーチフェローとして留学 | 1998年 4月 | 日本医科大学第二内科 教授(主任) |
| | | 2006年 4月 | 日本医科大学内科学(神経・腎臓・膠原病リウマチ部門)教授(主任) |
| | | 2012年 4月 | 日本医科大学大学院医学研究科 神経内科学分野 大学院教授 |
| | | 2014年 3月 | 日本医科大学定年退職 |

所属学会と役員等

- | | |
|---------------|---|
| 日本内科学会(評議員) | 日本頭痛学会(理事) |
| 日本脳卒中学会(理事) | 日本神経感染症学会(評議員) |
| 日本老年病学会(評議員) | 日本医科大学医学会(理事) |
| 日本神経学会(評議員) | International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism |
| 日本神経治療学会(理事) | World Stroke Organization |
| 日本脳循環代謝学会(理事) | American Stroke Association |
| 日本脳ドック学会(理事) | |

執筆活動等

脳循環代謝 編集委員長 (2001年10月～2007年10月)	日本医科大学医学会雑誌 編集主幹 (2004年4月～2008年3月)
日本神経学会 編集委員 (2002年7月～2005年5月)	日本神経治療学会 編集委員 (2004年6月～2010年6月)
脳卒中 編集委員 和文誌：(1998年8月～2009年3月) 英文誌：(2004年3月～現在に至る)	分子脳血管病 編集委員 (2002年～現在に至る)
Journal of Nippon Medical School 編集主幹 (2004年4月～2008年3月)	

主催学会

2008年11月 第20回日本脳循環代謝学会総会	2013年3月 第38回日本脳卒中学会総会
2009年6月 第18回日本脳ドック学会総会	2013年11月 第31回日本神経治療学会総会
2010年11月 第38回日本頭痛学会総会	

記念講演会要旨

私の脳卒中治療研究

片山 泰朗

神経内科学

<脳卒中治療研究との出会い>

学園紛争のあおりで半年遅れの1974年8月に日本医科大学を卒業となり、1975年1月に脳卒中の診断・治療で御高名であった新城之介先生が主催されていた旧第二内科に入局した。特に脳卒中学に興味があったわけではなかったが、いつの間にか脳卒中の世界に足を踏み入れていた。当時の派遣病院の一つであった山形県の酒田市立総合病院を研究フィールドとした「脳卒中発症と気候・気圧・天気および時間との関連」についての疫学調査にも参加させて頂いた。さらに脳梗塞に伴う脳浮腫にステロイドが有効であるかどうかについての実験的研究にも参加させて頂いた。当時CTスキャンが現れたばかりの時期で臨床的にその効果を具体的に評価することは困難であった。当教室ではその効果について動物を用いた基礎研究を行い、凍結損傷モデルや脳虚血モデルを用いて脳含水量を測定してその効果について検討を行った。その後、第二内科学教室は1981年より赫彰郎先生が主任教授となり、引き続き脳卒中をメインテーマとして脳卒中の臨床および研究がなされた。

脳浮腫の研究はその後重要なテーマの一つであり、高張溶液グリセオールの抗脳浮腫の研究に発展し、グリセオールの脳浮腫に対する効果を検討し、至適投与量、適切な投与方法について明らかとした。

<米国への留学とその後>

脳虚血におけるエネルギー代謝、特に嫌氣的解糖産物であり、脳傷害性に作用する lactate 代謝に興味を持ち、その方面の研究で名高い米国 Pennsylvania University Neurosurgery, 生化学部門教授の Prof. Frank A. Welsh 先生の下で1986年9月~1988年7月にTCA回路におけるブドウ糖代謝の律速酵素である pyruvate dehydrogenase (PDH) 活性を高めて lactate 蓄積を軽減することが期待される dichloroacetate (DCA) の脳虚血におけるエネルギー代謝障害に及ぼす影響について検討を行った。DCAは蓄積した脳組織 lactate を低下させなかったが、二次的に発生するエネルギー代謝障害を抑制することが示された。

帰国後もPDH活性と脳虚血におけるエネルギー代謝の研究を継続して、高血糖、一過性脳虚血、脳虚血の持続時間および Ca^{2+} 拮抗薬などが lactate 蓄積の key enzyme であるPDH活性と脳代謝に及ぼす影響について研究を行った。高血糖は lactate 蓄積を増加させ、エネルギー代謝を増悪させることを示した。また、虚血の導入がPDH活性を上昇させることや Ca^{2+} 拮抗薬がPDH活性を早期に正常化し、脳ATP、PCr回復を早めることを示した。

<脳保護薬の研究・開発>

2005年に脳梗塞治療に血栓溶解薬 rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator) が承認され、血行再開による予後改善に大きな期待がもたれた。しかし rt-PA の脳梗塞急性期患者への使用率は約3%に留まり、残りの97%は使用されず、予後改善には penumbra 領域をいかに救助するかが重要で、その治療に脳保護薬は不可欠である。脳保護薬の開発には1980年代からフリーラジカスカベンジャー、 Ca^{2+} 拮抗薬、興奮性アミノ酸拮抗薬 (NMDA拮抗薬、AMPA/KINATE拮抗薬)、免疫抑制薬などの多くの薬剤が開発されてきた。われわれはフリーラジカスカベンジャー、エグラボンが虚血モデルにおいてアポトーシスを抑制し、さらに脳梗塞症例においてもグリア細胞に多く含まれる Ca^{2+} binding protein である S-100 β の逸脱を抑制し、脳保護的に動くことを示した。また、rt-PA と併用は脳梗塞サイズを縮小させ、神経学的徴候を改善することを示した。

また、FK-506 (tacrolimus, プログラフ®) は免疫抑制薬として実際の臨床の場で使用されている薬剤である。脳虚血に対して保護作用があることは1994年にSharkeyらにより報告された。われわれは栓糸による中大脳動脈閉塞モデルを用いてその効果について検討した。その結果、脳梗塞体積・脳浮腫体積を減少させ、そのメカニズムとして酸化ストレスマーカーや炎症反応を軽減させることを明らかとして、脳保護薬として有用である可能性を示し

た。さらに、魚油に多く含まれる不飽和脂肪酸 EPA (eicosapentaenoic acid) の前投与は脳虚血ラットにおいて脳梗塞体積・脳浮腫体積を減少し、神経徴候を改善することを明らかとした。

また、最近ではマクロライド系抗生物質、エリスロマイシンやクラリスロマイシンが一過性脳虚血モデルにおいて脳梗塞体積、脳浮腫体積を減少させ、神経徴候を改善することや、抗酸化作用および抗炎症作用を持つことを見出し、新たな脳保護薬となりうることを明らかとした。脳梗塞の予後改善に有用と考えられ、今後の臨床応用が期待される。

<細胞移植による脳梗塞治療>

近年、神経幹細胞移植が脳梗塞の予後を改善する基礎研究がなされ、臨床応用も始まっている。われわれは脳虚血モデルに自家骨髄単核球細胞や骨髄間葉系幹細胞を移植し、脳梗塞体積・脳浮腫体積を減少させ、神経徴候を改善することを観察した。また、免疫抑制薬 FK-506 と併用することで好中球やミクログリアなどの炎症性細胞の浸潤が抑制され、その効果が増強されることも示した。今後、自家骨髄単核球細胞移植は脳梗塞患者の亜急性～慢性期の治療として期待できるものと考えられた。

これらの基礎研究が臨床応用され、脳卒中治療に大いに貢献できることを期待している。

<脳卒中予防の研究>

脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHR-SP) を用いたスタチン (atorvastatin) の脳卒中予防効果について検討した。Atorvastatin の高用量投与 (20mg/kg) は脳卒中発症までの時間および生存期間を延長させ、内因性 NO 阻害物質である血漿 ADMA (asymmetric dimethylarginine) を減少させた。また、局所脳血流量は増加傾向を示した。さらに、血管内皮における酸化ストレスマーカー (4-HNE, 8-OHdG) および炎症マーカー (Iba-1, LOX-1) の発現を抑制し、血管内腔/血管壁面積比を改善した。すなわちスタチンは高血圧ラットにおいて血圧や脂質レベルに影響することなく、脳血管内皮保護効果を発揮しリモデリングを抑制して、脳卒中発症に予防的に作用しているものと考えられた。

また、脳卒中患者において血漿 ADMA を検討した。その結果、虚血性脳血管障害患者では、aged match の検診受診者に比べて血漿 ADMA 値が高値であり、また、検診受診者において脳卒中のリスクファクターが多い群でより高値であり、ADMA は脳梗塞のリスクマーカーとなり得る可能性が示唆された。また、スタチン投与により低下することも示された。

以上のように、スタチンは脳卒中予防に有用であり、脳卒中リスクと密接に関連する ADMA 値を減少させることを示した。

おわりに

1974年に日本医科大学を卒業し、第二内科学教室に入局以来約40年にわたって脳卒中の診療および研究に関わって参ることができました。2005年5月には当附属病院に脳卒中ケアユニット (Stroke Care Unit : SCU) を設立することができましたことも喜ばしいことでした。長きにわたり日本医科大学に勤務できましたことは、偏に良き師、指導者に恵まれ、また、良き仲間そして医局員の御支援があって初めてできたものと深甚なる感謝を表します。

主たる研究業績
英文
(原著)

- | | | | | |
|---|-----------------|------|-----|-----------|
| 1. Susceptibility to ischemic insult in hypertensive rats: Correlation between degree of ischemia and hypertension | Jpn Circ J | 1986 | 50 | 258—264 |
| 2. Brain eicosanoid levels in spontaneously hypertensive rats after ischemia with reperfusion: Leukotriene C ₄ as a possible cause of cerebral edema | Stroke | 1988 | 19 | 372—377 |
| 3. Plasma levels of leukotriene C ₄ , B ₄ , slow reacting substance of anaphylaxis in chronological phase of cerebrovascular disease | Prostaglandins | 1988 | 36 | 655—665 |
| 4. Effect of dichloroacetate on regional energy metabolites and pyruvate dehydrogenase activity during ischemia and reperfusion in gerbil brain | J Neurochem | 1989 | 52 | 1817—1882 |
| 5. Role of platelets as a factor aggravating cerebral ischemia | Jpn Circ J | 1990 | 54 | 1511—1516 |
| 6. Effect of a prostacyclin derivative (OP-41483) and a hyperosmotic agent (glycerol) on brain edema and metabolism in cerebral ischemia | Jpn Circ J | 1992 | 56 | 1239—1247 |
| 7. The role of bradykinin in mediating ischemic brain edema in rats | Stroke | 1993 | 24 | 571—576 |
| 8. Effects of long-term administration of ethyl eicosapentate (EPA-E) on local cerebral blood flow and glucose utilization in stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP) | Brain Res | 1997 | 761 | 300—305 |
| 9. Ischemic tolerance phenomenon from an approach energy metabolism and the mitochondrial enzyme activity of pyruvate dehydrogenase in gerbils | Brain Res | 1997 | 746 | 126—132 |
| 10. Effect of hyperglycemia on pyruvate dehydrogenase activity and energy metabolites during ischemia and reperfusion in gerbil brain | Brain Res | 1998 | 788 | 302—304 |
| 11. The effect of duration of cerebral ischemia on brain pyruvate dehydrogenase activity, energy metabolites, and blood flow during reperfusion in gerbil brain | Brain Res | 1998 | 792 | 59—65 |
| 12. Increased Intracellular Ca ²⁺ Concentration in the Hippocampal CA 1 Area during Global Ischemia and Reperfusion in the Rat: A Possible Cause of Delayed Neuronal Death | Neuroscience | 1998 | 88 | 57—67 |
| 13. Hereditary spastic paraplegia with a thin corpus callosum and thalamic involvement in Japan | Neurology | 1998 | 51 | 1751—1754 |
| 14. Effect of nicardipine, a Ca ²⁺ channel blocker, on pyruvate dehydrogenase activity and energy metabolites during cerebral ischemia and reperfusion in gerbil brain | Brain Res | 1998 | 781 | 212—217 |
| 15. Delayed administration of ethyl eicosapentate improves local cerebral blood flow and metabolism without affecting infarct volumes in the rat focal ischemic model | Eur J Pharmacol | 1999 | 372 | 167—174 |
| 16. Japanese nonvalvular Atrial fibrillation-Embolic secondary prevention cooperative study group: Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. A multicenter, prospective randomized study | Stroke | 2000 | 31 | 817—821 |
| 17. Pyruvate dehydrogenase activity and energy metabolite levels following bilateral common carotid artery occlusion in rat brain | Life Sciences | 2000 | 67 | 821—826 |
| 18. Effect of long-term administration of JTP-2942, a novel thyrotropin releasing hormone analogue, on neurological outcome, local cerebral blood flow and glucose utilization in a rat focal cerebral ischemia | Brain Res | 2001 | 901 | 62—70 |
| 19. Ischemic preconditioning effects the subcellular distribution of protein kinase C and calcium/calmodulin dependent protein kinase II in the gerbil hippocampal CA 1 neurons | Neurol Res | 2001 | 23 | 751—754 |
| 20. Neuroprotective effect of immunosuppressant FK 506 in transient focal ischemia in rat | Neurol Res | 2001 | 23 | 755—760 |

- | | | | | | |
|-----|--|------------------------------------|------|------|-------------|
| 21. | ¹ H magnetic resonance spectroscopic imaging of permanent focal cerebral ischemic in rat: longitudinal metabolic changes in ischemic core and rim | Brain Res | 2001 | 907 | 208—221 |
| 22. | Adenosine receptor antagonists cancelled the ischemic tolerance phenomenon in gerbil | Brain Res | 2001 | 910 | 94—98 |
| 23. | The effect of ozagrel sodium on photochemical infarct in rat | Life Sciences | 2002 | 71 | 2983—2994 |
| 24. | Effects of glycerol on ischemic cerebral edema assessed by magnetic resonance imaging | J Neurol Sci | 2002 | 209 | 69—74 |
| 25. | Protection against ischemic brain injury by protein therapeutics | Proc Natl Acad Sci USA | 2003 | 99 | 17107—17112 |
| 26. | Distinct Patterns of gene transfer to gerbil hippocampus with recombinant adeno-associated virus type 2 and 5 | Neurosci Lett | 2003 | 340 | 153—157 |
| 27. | Neuroprotective effect of NS-7, a novel Na ⁺ and Ca ²⁺ channel blocker, in a focal ischemic model in the rat | Brain Res | 2003 | 969 | 168—174 |
| 28. | Long-term measurement of cerebral blood flow and metabolism in a rat chronic hypoperfusion model | Clin Exp pharmacol Physiol | 2003 | 30 | 266—272 |
| 29. | Increased regional cerebral blood flow but normal distribution of GABA _A receptor in the visual cortex of subjects with early-onset blindness | Neuroimage | 2003 | 19 | 125—131 |
| 30. | Effects of FK506 on the translocation of protein kinase C and CaM kinase II in the gerbil hippocampal CA1 neurons | Neurol Res | 2003 | 25 | 522—527 |
| 31. | Crossed cerebellar diaschisis in patients with cortical infarction logistic regression analysis to control for confounding effects | Stroke | 2004 | 35 | 472—476 |
| 32. | Feasibility and limitations of perfusion CT in the diagnosis of acute cerebral infarction | Cerebral Blood Flow and Metabolism | 2004 | 16 | 1—11 |
| 33. | Mild hypothermia enhances the neuroprotective effects of FK506 and expands its therapeutic window following transient focal ischemia in rats | Brain Res | 2004 | 1008 | 179—185 |
| 34. | Anti-apoptotic and neuroprotective effects of edaravone following focal ischemia in rats | Eur J Pharmacol | 2005 | 516 | 125—130 |
| 35. | Urinary 8-Hydroxy-2'-deoxy guanosine and serum S100β in acute cardioembolic stroke patients | Neurol Res | 2005 | 27 | 644—646 |
| 36. | Factors influencing outcome in Guillain-Barre Syndrome: comparison of plasma adsorption against other treatments | Clin Neurol Neurosurg | 2005 | 107 | 491—496 |
| 37. | Differential effects of sublethal ischemia and chemical preconditioning with 3-nitropropionic acid on protein expression in gerbil hippocampus | Life Sciences | 2005 | 77 | 2867—2878 |
| 38. | Cumulative neuroprotection by a combination of ozagrel sodium and edaravone against photochemical thrombotic ischemia in rats | Cerebral Blood Flow and Metabolism | 2005 | 17 | 233—240 |
| 39. | Effect of ischemic preconditioning on cerebral blood flow after subsequent lethal ischemia in gerbils | Life Sciences | 2006 | 78 | 1713—1719 |
| 40. | FK-506 extended the therapeutic time window for thrombolysis without increasing the risk of hemorrhagic transformation in an embolic rat stroke model | Brain Res | 2007 | 1143 | 221—227 |
| 41. | Effect of edaravone, a free radical scavenger, on ischemic cerebral edema assessed by magnetic resonance imaging | Neurol Med Chir | 2007 | 47 | 197—201 |
| 42. | Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals | Nature Medicine | 2007 | 13 | 688—694 |
| 43. | Extracranial carotid plaque is increasing in Japanese ischemic stroke patients | Acta Neurol Scand | 2007 | 116 | 20—25 |
| 44. | Effects of long-term administration of HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, on stroke events and local cerebral blood flow in stroke-prone spontaneously hypertensive rats | Brain Res | 2007 | 12 | 125—132 |
| 45. | Combination therapy with transductive anti-death FKN protein and FK506 ameliorate the brain damage with focal transient ischemia in rat | J Neurochem | 2008 | 106 | 258—270 |
| 46. | Predicting the fate of acute ischemic lesions using perfusion computed tomography | J Comput Assist Tomography | 2008 | 32 | 645—650 |
| 47. | Intra-arterial transplantation of bone marrow mononuclear cells immediately after reperfusion decreases brain injury after focal ischemia in rats | Life Sciences | 2008 | 12 | 433—437 |

- | | | | | |
|---|-------------------------------|------|------|---------|
| 48. Involvement of mitoK (ATP) channel in protective mechanisms of cerebral ischemic tolerance | Brain Res | 2008 | 1238 | 199—207 |
| 49. Thrombosis in Japanese patients with Fabry disease | J Neurol Sci | 2009 | 283 | 83—85 |
| 50. Nicergoline Increases Serum Substance P Levels in Patients with an Ischemic Stroke | Cerebrovasc Dis | 2010 | 29 | 194—198 |
| 51. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a possible risk factor for ischemic stroke | J Neurol Sci | 2010 | 290 | 12—15 |
| 52. Early depressive symptoms after ischemic stroke are associated with a left lenticulocapsular area lesion | J Stroke
Cerebrovasc Dis | 2010 | 19 | 184—189 |
| 53. Correlation between insulin resistance and white matter lesions among non-diabetic patients with ischemic stroke | Neurol Res | 2010 | 32 | 743—747 |
| 54. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial | Lancet Neurology | 2010 | 9 | 959—968 |
| 55. Statin treatment decreased serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in ischemic stroke patients | J Atheroscler
Thromb | 2011 | 18 | 131—137 |
| 56. Combination therapy with bone marrow stromal cells and FK506 enhanced amelioration of ischemic brain damage in rats | Life Sciences | 2011 | 89 | 50—56 |
| 57. Striatal Distribution of Dopamine Transporters and Dopamine D2 Receptors at Different Stages of Parkinson's Disease A CFT and RAC PET Study | The Neuroradiology
Journal | 2011 | 24 | 235—241 |
| 58. FK506 ameliorates oxidative damage and protects rat brain following transient focal cerebral ischemia | Neurological
Research | 2011 | 33 | 881—889 |
| 59. Mild hypothermia enhanced the protective effect of protein therapy with transductive anti-death FNK protein using a rat focal transient cerebral ischemic model | Brain Res | 2012 | 1430 | 86—92 |
| 60. Therapeutic impact of eicosapentaenoic acid on ischemic brain damage following transient focal cerebral ischemia in rats | Brain Res | 2013 | 1519 | 95—104 |



川名 誠司 大学院教授

略 歴

- | | | | |
|---------|----------------------|---------|-----------------------------------|
| 1975年3月 | 新潟大学医学部卒業 | 1990年2月 | 北里大学医学部皮膚科助教授 |
| 1975年4月 | 新潟大学医学部衛生学教室助手 | 1990年4月 | 聖路加国際病院皮膚科医長 |
| 1976年4月 | 北里大学医学部皮膚科助手 | 1997年7月 | 日本医科大学皮膚科学主任教授 |
| 1981年4月 | 北里大学医学部皮膚科講師 | 2002年4月 | 日本医科大学大学院医学研究科
皮膚粘膜病態学分野 大学院教授 |
| 1982年4月 | Wisconsin 医科大学皮膚科研究員 | 2003年5月 | 中国医科大学客員教授兼任 |
| 1983年4月 | Texas 大学医学部皮膚科研究員 | 2014年3月 | 日本医科大学定年退職 |
| 1984年6月 | 国立横須賀病院皮膚科医長 | | |
| 1986年4月 | 北里大学医学部講師 | | |

主な研究領域

皮膚アレルギー・免疫学, 血管病理学, 神経内分泌学, 神経薬理学, 美容皮膚科学

資格・専門医

日本皮膚科学会認定皮膚科専門医・指導医
日本アレルギー学会認定専門医・指導医

日本レーザー医学会認定レーザー専門医

主な所属学会および役員

日本皮膚科学会 評議員	日本研究皮膚科学会 評議員
日本乾癬学会 評議員	日本美容皮膚科学会 理事, 評議員
日本皮膚アレルギー学会 評議員	日本レーザー医学会 評議員
日本加齢医学会評議員	日本小児皮膚科学会 評議員
日本接触皮膚炎学会 評議員	日本皮膚心身医学会評議員
光老化研究会世話人	米国研究皮膚科学会
日本アレルギー学会	

主催学会

2007年8月 第25回日本美容皮膚科学会総会学術大会	2013年2月 第76回日本皮膚科学会東京支部学術大会
2010年1月 第33回皮膚脈管膠原病研究会	2013年7月 第37回日本小児皮膚科学会学術大会
2011年7月 第12回光老化研究会	

社会的活動

2006年～2009年 厚生労働省医師国家試験委員	血管炎・血管障害ガイドライン 2014年版 作成委員
血管炎・血管障害ガイドライン 2008年版 作成委員	—日本皮膚科学学会診断ガイドライン作成事業
—日本皮膚科学学会診断ガイドライン作成事業	Diagnostic Guidelines for Cutaneous Vasculitis(2014)
血管炎症候群の診療ガイドライン 2008年版 作成協力委員	作成委員
—循環器病の診断と治療に関するガイドライン	—The EADV Task Force Vasculitis and
(2006-2007年度合同研究班報告)	Vasculopathy

記念講演会要旨

皮膚と心のクロストーク

川名 誠司

皮膚粘膜炎態学

はじめに

皮膚科医になってからの37年間のうち、日本医科大学で過ごしてきた後半17年間はこれまでの職業歴の中で最も長いものであった。この間に皮膚科学は大きく変化し、特にアレルギー・免疫学の分野では、今まで不明であったいくつかの病因・病態が明らかになり、新規の免疫抑制薬や抗サイトカイン療法、遺伝子治療などが導入されるようになった。日本医大皮膚科も急速な時代の流れに対応しながら、他施設をリードする優れた知見を発信できるように努めてきた。私自身は血管炎・血栓症、蕁麻疹、膠原病など微小循環系を標的とする疾患、および補体系の制御異常を専門とした。しかし、こうした生物学としての皮膚科学の進歩にもかかわらず、思うように改善しない患者も少なくない。これらの患者を詳しく検討すると、その背景に心理的・社会的要因が絡んでいることが多々ある。

皮膚は目に見え、手で触れることができるゆえに心の傷と結びやすい。患者は人知れず悩み、対人関係や就業などの社会的活動が著しく制限されていることもまれではない。特に慢性炎症性疾患ではその傾向が強いため、皮膚科医は心理的・社会的問題についても十分理解し、心身両面から治療していくことが望まれている。

本講演では、皮膚と心の関係についてこれまでの臨床経験と皮膚神経内分泌学の基礎研究を基にお話ししたい。

1. 皮膚科における心身医学的診療

ある調査によると、皮膚科患者の80%は何らかのストレスによって皮膚症状が増悪すると感じているとのことである。中でもアトピー性皮膚炎、慢性痒疹、蕁麻疹、酒皰、痤瘡、乾癬、円形脱毛症などは、身体と精神が相互に関連しあう「心身相関」を明らかに認め、心身医学的診療の対象となる。

心身医学的診療の基本は、医療面接を通して患者とともに問題点を探っていくことであり、患者の言葉に共感し良好なコミュニケーションを維持しながら徐々に不安や怒り、苦しみなどを発散させることである。当科では早くから「心療皮膚科外来」を開設し、心理療法士の資格を有する皮膚科医が中心となって患者の心理的ケア（認知行動療法、環境調整など）にあたっている。しかし、これから紹介する心身医学的診療は、あくまで一般の皮膚科医が行う「心理的問題に配慮した皮膚科診療」を意味している。ここでは紙面の都合上、アトピー性皮膚炎のみに焦点を絞る。

1) アトピー性皮膚炎の心身医学

アトピー性皮膚炎は激しい痒痒を伴う慢性湿疹を主病変とし、遺伝的要因と環境要因が複雑に絡み合った多因子性の疾患と考えられている。近年、急激な患者数の増加が世界的な問題となっており、特に成人難治症例が目立っている。

アトピー性皮膚炎の難治化には心理ストレスが大きな影響を与えていることは、古くから指摘されてきた。Profile of Mood States (POMS) によると、緊張・不安状態、うつ状態、疲労感が有意に高い。さらに State-Trait Anxiety Inventory (STAI) 特性不安スコアおよび血小板由来の Translocator protein 18kDa (TSPO) が有意に高く、TSPO 遺伝子解析の結果からも患者はストレス感受性が高い（ストレス耐性がない）ことがうかがわれる。患者はストレスが加わると搔破を繰り返すようになり、搔くことでさらに症状が悪化する、いわゆる Itch-scratch cycle から抜け出せず、心理的に泥沼の中でもだえ苦しむ。こうした状況は、うつ病、学校内でのいじめ、登校拒否、ひきこもり、パラサイト、親子関係の悪化、家庭内暴力などに繋がっていく。また、長期の医療費負担や就業不能なども含めると、アトピー性皮膚炎がもたらす社会的・経済的損失はきわめて大きい。

アトピー性皮膚炎患者の診療は、まず初診での病歴聴取から始まる。この時点で患者の苦しみをしっかり聴いていこうとする姿勢（傾聴と受容）が重要である。このような受容的雰囲気の中で、しだいに担当医と患者との間で

信頼関係が築かれる。その後の再診時には、ストレスと皮膚症状との関係を患者とともに粘り強く明らかにしていく作業（心理テストなどを活用してもよい）を繰り返していく。特に搔破行動が悪化因子となることから、患者がこれを自覚し行動修正できるように援助していく。こうした取り組みによって多くの患者は自らの感情を上手にコントロールし、自律的なスキンケアが可能となっていく。しかし、より重症の心理的・社会的問題を抱えている患者に対しては、心理療法に精通した専門医との共同診療が必要である。ただし、現状では信頼できる専門施設は少ない。

補助的薬物療法として、抗不安薬あるいは抗うつ薬（選択的セロトニン再取り込み阻害薬：SSRI）などを併用することがある。われわれは症例集積研究によって、tandospirone (5-HT_{1A} agonist) が患者のPOMSスコアとSCORADスコア（疾患重症度）を同時に減少させることを確認している。

痒みを伝える神経は、ヒスタミン感受性無髄C神経である。アトピー性皮膚炎の病変皮膚には自由神経終末の著しい伸長が観察される。健康皮膚に一定量の掻き刺激を加えると、短時間で nerve growth factor (NGF) と NGF 受容体の発現増加、neutral endopeptidase (NEP) の減少が観察され、続いて substance P (SP) 陽性神経線維の伸長とマスト細胞の脱顆粒が増加する。したがって、NGF の発現が Itch-scratch cycle の発端となっていると考えられる。将来は抗 NGF 作用薬や抗 SP 作用薬が新規治療薬として有望かもしれない。

2. ストレスが皮膚に及ぼす病態メカニズム

1) 中枢性ストレス応答系

心理ストレスの伝達経路には2つの主要なストレス応答系がある。一方は自律神経系であり、交感神経が活性化されると循環器系、消化器系、免疫系が反応し、心拍数増加、血圧上昇、蠕動運動亢進、免疫低下などが生じ、皮膚には発汗、冷感、顔面蒼白などが見られる。他方は内分泌系であり、視床下部から corticotropin-releasing hormone (CRH) が産生され、下垂体-副腎系 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis: HPA axis) を経由してグルココルチコイドの産生が高まり、全身の免疫系が低下する。一方、免疫担当細胞から産生された IL-1, IL-6 などの炎症性サイトカインは、視床下部の CRH の産生を促し、HPA axis を作動させる。このように生体においては、神経内分泌系と免疫系がバランスを保ちながら恒常性を維持している。

2) 皮膚ストレス応答系

皮膚はケラチノサイト、Langerhans 細胞を中心に重要な免疫担当臓器として機能している。さらに、皮膚は CRH, proopiomelanocortin (POMC) ペプチド (ACTH, MSH, β -エンドルフィンなど) およびその受容体を産生し、HPA axis と同等の CRH-POMC 反応系を有することも明らかになっている。皮膚に環境ストレス（日光、温熱、生物学的侵襲など）が加わったとき、この系が作動し、皮膚免疫系とともにストレスに対する防御機構を巡らせている。

したがって、生体は心理ストレスに対しては上記の中枢性ストレス応答系が反応し、環境ストレスに対しては皮膚のストレス応答系が反応するという、時間的、空間的に効率のよい役割分担をしている。

3) 皮膚機能に対するストレスの影響

心理ストレスが皮膚にどのような影響を与えているか調べるためにコミュニケーションボックスを用いた動物実験を行ったので紹介する。例えば、マウスあるいはラットに心理ストレスを与えると引掻き行動が増加する。この時点で dorsal root ganglion (DRG) および皮膚には SP と NGF の産生が高まり、ついで皮膚 SP 陽性神経の伸長、マスト細胞の脱顆粒が観察される。また、角層のバリア機能の障害、易感染性、接触アレルギー反応の増強も確認される。そこに関わる因子は、脳からのストレス情報によって産生された CRH, グルココルチコイドであり、末梢神経あるいは血液を介して皮膚のストレス応答系に作用する。また、ストレスは皮膚の NGF と SP の産生を増加させ、マスト細胞に作用する。さらに放出されたヒスタミンは Th2 優位に誘導する。

ストレス下では、毛周期の休止期が有意に延長し、成長期への移行が遅延する。また、表皮・毛包ケラチノサイトの細胞死が増加する。その機序として、心理ストレスによって増加した脳 CRH/ウロコルチンが、末梢神経経由で毛周期を変調させた可能性がある。あるいは、ストレスにより有意に上昇した血中コルチコステロンが毛包細胞の増殖抑制と細胞死を誘導した可能性もある。

以上の結果は、心理ストレスがアトピー性皮膚炎、蕁麻疹、脱毛症の発症や悪化をもたらす機序の一部を説明している。

おわりに

皮膚疾患患者の心理的要因は多くの皮膚科医にとって難しい、とっつきにくい対応課題である。そして、時間と根気を必要とする。しかし、だからと言ってすぐさま心理専門家に任せるといふ診療態度は決してよい結果を生まない。あくまで治療の基本は皮膚科医が主体的に行うことであり、皮膚科医が患者の肌に触れ、患者の言葉に共感しながら丁寧に診察していくことが、患者にとって何よりの安心と慰めを与える。その上で必要に応じて心理専門家の協力を仰ぐことが大切である。

退職後は現役時代より格段に自由な時間を使える身となる。病める人の心の声に耳を傾ける医師として、新たに出発する日を心待ちにしている。

主たる研究業績

英文 (原著)

1. Negligible potency of acetylcholine in increasing vascular permeability	Arch Int Pharmacodyn Ther	1980	244	32—40
2. Complement fixation by pemphigus antibody. I. In vitro fixation to organ and tissue culture skin	J Invest Dermatol	1984	82	506—510
3. Immunopathologic mechanisms in pemphigus and bullous pemphigoid	J Invest Dermatol	1985	85	72—78
4. Complement fixation by pemphigus antibody. II. Complement enhanced detachment of epidermal cells	Clin Exp Immunol	1985	61	517—525
5. Microcirculatory changes during skin allograft rejection and prolongation of survival time by antiplatelet agents	Int J Tissue React	1986	8	119—128
6. Value of the assay for IgA-containing circulating immune complexes in Henoch-Schönlein purpura	Dermatologica	1986	172	245—253
7. Complement fixation by pemphigus antibody. III. Altered epidermal cell membrane integrity mediated by pemphigus antibody and complement	J Invest Dermatol	1986	86	29—33
8. Complement fixation by Brazilian pemphigus foliaceus autoantibodies	Clin Exp Immunol	1988	71	464—469
9. Deposition of the membrane attack complex of complement in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus skin	J Invest Dermatol	1989	92	588—592
10. Increased levels of immunoreactive leukotriene B4 in blister fluids of bullous pemphigoid patients and effects of a selective 5-lipoxygenase inhibitor on experimental skin lesions	Acta Derm Venereol	1990	70	281—285
11. Membrane attack complex of complement in Henoch-Schönlein purpura skin and nephritis	Arch Dermatol Res	1990	282	183—187
12. Involvement of membrane attack complex of complement in UV-B-induced acantholysis in pemphigus	Arch Dermatol	1990	126	623—626
13. Serum SC5b-9 (terminal complement complex) level, a sensitive indicator of disease activity in patients with Henoch-Schönlein purpura	Dermatology	1992	184	171—176
14. Confocal laser scanning microscopic and immunoelectron microscopic studies of the anatomical distribution of fibrillar IgA deposits in dermatitis herpetiformis	Arch Dermatol	1993	129	456—459
15. Epidermolysis bullosa simplex with transient erythema circinatum	Br J Dermatol	1994	131	571—576
16. Changes in clinical features, histologic findings, and antigen profiles with development of pemphigus foliaceus from pemphigus vulgaris	Arch Dermatol	1994	130	1534—1538
17. Pustular psoriasis and aseptic purulent arthritis: possible role of leukotrienes B4 and C4 in a flare of synovitis	Dermatology	1995	190	35—38
18. The membrane attack complex of complement alters the membrane integrity of cultured endothelial cells: a possible pathophysiology for immune complex vasculitis	Acta Derm Venereol	1996	76	13—16
19. Drug eruption induced by cyanamide (carbimide): a clinical and histopathologic study of 7 patients	Dermatology	1997	195	30—34
20. In situ expression of corticotropin-releasing hormone (CRH) and proopiomelanocortin (POMC) genes in human skin	FASEB J	2001	15	2297—2299
21. Expression of IL-18 mRNA and secretion of IL-18 are reduced in monocytes from patients with atopic dermatitis	J Allergy Clin Immunol	2001	108	607—614
22. Expression and function of CD43 and CDw60 on T cells from patients with atopic dermatitis	Acta Derm Venereol	2001	81	263—267
23. Which bioengineering assay is appropriate for irritant patch testing with sodium lauryl sulfate?	Contact Dermatitis	2001	45	286—290
24. Irritant patch testing with sodium lauryl sulphate: interrelation between concentration and exposure time	Br J Dermatol	2001	145	704—708
25. Differences of skin irritation between Japanese and European women	Br J Dermatol	2002	146	1052—1056

- | | | | | |
|--|----------------------------|------|-----|-----------|
| 26. Systemic immunotherapy with topical dinitrochlorobenzene as additional treatment of alopecia areata | Acta Derm Venereol | 2002 | 82 | 136—138 |
| 27. Wound healing involves induction of cyclooxygenase-2 expression in rat skin | Lab Invest | 2002 | 51 | 968—972 |
| 28. Mast cells and T cells in Kimura's disease express increased levels of interleukin-4, interleukin-5, eotaxin and RANTES | Clin Exp Allergy | 2002 | 32 | 1787—1793 |
| 29. Corticotropin-releasing factor receptor type 1 is involved in the stress-induced exacerbation of chronic contact dermatitis in rats | Exp Dermatol | 2003 | 12 | 47—52 |
| 30. Divergence of contact hypersensitivity in vivo compared with hapten-specific lymphocyte proliferation and interferon-gamma production in vitro following ultraviolet B irradiation: the possibility that UVB does not affect the sensitizing phase of contact hypersensitivity | Immunology | 2003 | 108 | 570—578 |
| 31. Down-regulation of Toll-like receptor expression in monocyte-derived Langerhans cell-like cells: implications of low-responsiveness to bacterial components in the epidermal Langerhans cells | Biochem Biophys Rec Commun | 2003 | 306 | 674—679 |
| 32. Intermittent foot shock stress prolongs the telogen stage in the hair cycle of mice | Exp Dermatol | 2003 | 12 | 371—377 |
| 33. Human papillomavirus infection in actinic keratosis and Bowen's disease: comparative study with expression of cell-cycle regulatory proteins p21 (Waf1/Cip1), p53, PCNA, Ki-67, and Bcl-2 in positive and negative lesions | Hum Pathol | 2003 | 34 | 886—892 |
| 34. Cimetidine treatment for viral warts enhances IL-2 and IFN-gamma expression but not IL-18 expression in lesional skin | Eur J Dermatol | 2003 | 13 | 445—448 |
| 35. Human airway trypsin-like protease induces PAR-2-mediated IL-8 release in psoriasis vulgaris | J Invest Dermatol | 2004 | 122 | 937—944 |
| 36. Nitric oxide inhibits ultraviolet B-induced murine keratinocyte apoptosis by regulating apoptotic signaling cascades | Free Radic Res | 2004 | 38 | 943—950 |
| 37. Quercetin-induced melanogenesis in a reconstituted three-dimensional human epidermal model | J Mol Histol | 2004 | 35 | 157—165 |
| 38. Cutaneous immunological activation elicited by a low-fluence pulsed dye laser | Br J Dermatol | 2005 | 153 | 57—62 |
| 39. Increased expression of matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9 and matrix metalloproteinase-13 in lesional skin of bullous pemphigoid | Int Arch Allergy Immunol | 2006 | 139 | 104—113 |
| 40. Role of substance P in stress-derived degranulation of dermal mast cells in mice | J Dermatol Sci | 2006 | 42 | 47—54 |
| 41. Increased expression of RANTES, CCR3 and CCR5 in the lesional skin of patients with atopic eczema | Int Arch Allergy Immunol | 2006 | 139 | 245—257 |
| 42. Targeting of sebocytes by aminolevulinic acid-dependent photosensitization | Photochem Photobiol | 2006 | 82 | 453—457 |
| 43. Dynamic changes in nerve growth factor and substance P in the murine hair cycle induced by depilation | J Dermatol | 2006 | 33 | 833—841 |
| 44. Changes in cutaneous sensory nerve fibers induced by skin-scratching in mice | J Dermatol | 2007 | 46 | 41—51 |
| 45. Objective evaluation of the effect of intense pulsed light on rosacea and solar lentigines by spectrophotometric analysis of skin color | Dermatol Surg | 2007 | 33 | 449—454 |
| 46. Foot shock stress prolongs the telogen stage of the spontaneous hair cycle in a non-depilated mouse model | Exp Dermatol | 2007 | 16 | 553—560 |
| 47. Rapid changes in substance P signaling and neutral endopeptidase induced by skin-scratching stimulation in mice | J Dermatol Sci | 2007 | 48 | 123—132 |
| 48. A transient unresponsive state of self-scratching behaviour is induced in mice by skin-scratching stimulation | Exp dermatol | 2007 | 16 | 737—745 |
| 49. Erratum to "changes in cutaneous sensory nerve fibers induced by skin-scratching in mice" | J Dermatol | 2007 | 47 | 172—182 |
| 50. Inhibitory effects of antipsychotic and anxiolytic agents on stress-induced degranulation of mouse dermal mast cells | Clin Exp dermatol | 2010 | 35 | 531—536 |
| 51. Effect of smooth pulsed light at 400 to 700 and 870 to 1,200 nm for acne vulgaris in Asian skin | Dermatol Surg | 2010 | 36 | 52—57 |

- | | | | | |
|--|-------------------|------|-----|-----------|
| 52. Effect of epinastine hydrochloride on murine self-scratching behavior after skin-scratching stimulation | Arch Dermatol Res | 2010 | 302 | 19—26 |
| 53. Efficacy of a 5-HT _{1a} receptor agonist in atopic dermatitis | Clin Exp Dermatol | 2010 | 35 | 835—840 |
| 54. Combination of carbon dioxide laser therapy and artificial dermis application in plantar warts: human papillomavirus DNA analysis after treatment | Dermatol Surg | 2010 | 36 | 1401—1405 |
| 55. Comparative split-face study of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy with intense pulsed light for photorejuvenation of Asian skin | J Dermatol | 2010 | 37 | 1005—1010 |
| 56. Effects of stress memory by fear conditioning on nerve-mast cell circuit in skin | J Dermatol | 2011 | 38 | 553—561 |
| 57. Revascularization by percutaneous transluminal angioplasty improved abruptly deteriorated ischaemic symptoms in cutaneous polyarteritis nodosa | Clin Exp Dermatol | 2011 | 36 | 502—505 |
| 58. Targeting of sebaceous glands by δ -aminolevulinic acid-based photodynamic therapy: An in vivo study | Lasers Surg Med | 2011 | 43 | 376—381 |
| 59. Specific substance of Maruyama (SSM) suppresses immune responses in atopic dermatitis-like skin lesions in DS-Nh mice by modulating dendritic cell functions | J Dermatol Sci | 2011 | 63 | 184—190 |
| 60. E-cadherin interactions are required for Langerhans cell differentiation | Eur J Immunol | 2013 | 43 | 270—280 |



清水 一雄 大学院教授

略 歴

1973年 8月	日本医科大学卒業	1990年 4月	日本医科大学第2外科 講師
1973年 12月	医師国家試験合格	1996年 4月	日本医科大学第2外科 助教授
1973年 12月	日本医科大学附属第一病院第2外科 入局	1999年 7月	日本医科大学第2外科 教授
1978年 3月	日本医科大学大学院医学研究科修了 (第一病理), 医学博士	2003年 4月	日本医科大学外科学第2講座(内分 泌外科・心臓血管外科・呼吸器外科) 主任教授・内分泌外科部長
1980~1982年	米国 North Carolina 州 Duke 大学外 科留学 (Prof. Samuel A. Wells, Dr. George S. Eisenbarth)	2006年 4月~	日本医科大学外科学講座(内分泌・ 心臓血管・呼吸器部門) 主任教授・ 内分泌外科部長
1989~1990年	米 国 Boston, Harvard University Joslin Clinic (Dr. George S. Eisenbarth) St. Louis, Washington University, Department of Surgeryへ留学(Prof. & Chiarman Samuel A. Wells)	2012年 4月~	日本医科大学大学院医学研究科内分 泌外科大学院教授・内分泌外科部 長, (内分泌外科・心臓血管外科・呼 吸器外科) 統括責任者
		2014年 3月	日本医科大学定年退職

専門分野

内分泌外科の基礎と臨床, 甲状腺・副甲状腺内視鏡手術

非常勤講師および客員教授ほか

国立琉球大学医学部非常勤講師, 旭川医科大学耳鼻咽
喉科・頭頸部外科非常勤講師, マレーシア国民大学外

科客員教授, エジプトカイロ大学外科客員教授, エジ
プトアレキサンドリア大学学位審査委員

Official Referee in Medical Journal

Endocrine Journal, Surgery Today, British Journal of Surgery, Journal of Nippon Medical School, Endocrine Surgery, World Journal of Endocrine Surgery (Editorial Board)

主な海外ボランティア活動

1999年～ チェルノブイリ原発後小児甲状腺癌に対する医療支援活動—医療技術および手術指導

主催国内学会

2002年 9月18日	第5回内視鏡下内分泌手術研究会：東京	2009年 4月18日	第1回大江戸内分泌手術手技懇話会：東京・日本医科大学橘桜ホール
2003年 6月26日	第13回吊り上げ法手術手技研究会：東京・日本医科大学橘桜ホール	2011年 7月 7～8日	第23回日本内分泌外科学会学術集会：東京・ホテルオークラ
2006年 10月26～27日	第39回日本甲状腺外科学会総会：東京・東京ドームホテル	2011年 12月10日	第823回外科集談会当番世話人：東京・東大山上会館

主催国際学会

1993年 2月	第6回アジア太平洋内分泌会議 (6th Asian-Pacific Endocrine Conference)：米国ハワイ州ホノルル市	2004年 10月	第16回アジア太平洋内分泌会議 (16th Asia Pacific Endocrine Conference)：Vice-president) Ho Chimineh, Vietnam
2000年 2月	第13回アジア太平洋内分泌会議 (13th Asian-Pacific Endocrine Conference)：米国ハワイ州ホノルル市	2006年 1月 7～8日	第17回アジア太平洋内分泌会議 (17th Asia Pacific Endocrine Conference) Kuala Lumpur, Malaysia
2010年 3月22～23日	第12回アジア内分泌外科学会学術集会 (12th Congress of Asian Association of Endocrine Surgeons)：東京, 京王プラザホテル	2007年 12月8日	6th Annual congress of GasLESS International 2007：中国, 北京

主な所属学会

国内学会
 日本医科大学医学会, 日本外科学会, 日本内分泌外科学会, 日本内分泌学会, 日本甲状腺外科学会, 日本甲状腺学会, 日本臨床外科医学会, 日本内視鏡外科学会, 日本外科系連合学会
 主な国際学会
 International Society of Surgery (ISS), International Association of Endocrine Surgeons (IAES), American

College of Surgeons(ACS: active member), Asian-Pacific Endocrine Conference (APEC), Endoscopic and Laparoscopic Society of Asia (ELSA: Faculty member), Asian Association of Endocrine Surgeons (AsAES), European Association of Endoscopic Surgery (EAES), European Society of Endocrine Surgeons (ESES)

主な学会役員 (国内)

日本外科学会代議員, 日本外科学会外科関連学会協議
会委員, 日本内分泌外科学会理事, 同評議員, 日本内
分泌学会評議員, 日本臨床外科医学会評議員, 日本甲
状腺外科学会理事, 同理事長, 日本甲状腺学会理事,

日本内視鏡外科学会評議員, 日本内視鏡外科学会技術
認定ビデオ審査委員, 日本小切開・鏡視外科学会理事,
大江戸内分泌手術手技懇話会代表世話人

主な学会役員 (国外)

International Association of Endocrine Surgeons
(Active Member), Asian-Pacific Endocrine Conference
(Organizing Committee), Asian-Pacific Endocrine
Conference (APEC): Vice-president, Asian-Pacific
Endocrine Conference (APEC): President (2008年~),

Fellow of American College of Surgeons (FACS),
European Association of Endoscopic Surgery (EAES)
(Member), World Journal of Endocrine Surgery :
Editorial Board

東京都医師会関係

東京都医師会学術委員会委員長 (2013年9月~)

その他の主な委員

東京女子医科大学病院医療安全管理特別部会外部評価
委員 (平成25年1月23日)
刑事施設の被収容者の不服審査に関する調査検討会委
員 (平成25年4月~)
福島県「県民健康調査」検討委員会委員 (平成25年5
月~)
「福島県甲状腺検査支援合同委員会」委員 (平成25年

11月8日~)
環境省「東電福島原発事故に伴う住民の健康管理のあ
り方に関する専門会議」委員 (平成25年11月11日
~)
福島県「県民健康調査」検討委員会「甲状腺検査評価
部会」部会長 (平成25年11月27日~)

賞 罰

1999年	第11回日本内視鏡外科学会総会, 会長奨励賞受賞 演題名: Video-assisted neck surgery (VANS): 内分泌外科領 域における内視鏡下頸部 手術20例の経験	る基礎研究と臨床応 用
		2010年度 東京都医師会学術委員功労賞(10 年在任)受賞
		2011年度 日本医科大学賞(教育部門)受賞
1997年度	東京都医師会医学研究賞「奨励 賞」受賞 研究課題: バセドウ病術後永続的 甲状腺機能低下症に 対する凍結保存甲状 腺の自家移植に關す	平成23年度(2011年度)東京都 医師会グループ研究賞 研究課題: チェルノブイリ原発事 故後の甲状腺癌に対 する医療支援—福島 原発事故後の対応を 見据えて

記念講演会要旨

本学内分泌外科学分野の確立に向けた新知見, 新技術へのあくなき挑戦

清水 一雄

内分泌外科学

はじめに

学生時代を含め47年間、医師として日本医科大学で41年間お世話になり、この度、無事責務を終え大学を退任することになりました。現職時代は、学内外のたくさんの先輩、同僚そして後輩、関係各位にお世話になり支えられて任期を全うできたこと感謝の気持ちで一杯です。誠にありがとうございました。この場をお借りして私の大学時代から、大学卒業後の医師としての大学生生活を振り返ってみたいとおもいます。

学生時代

1967年、大学に入学し市川の進学過程に通い始めたころは、学園紛争の真っただ中でした。入学後すぐ約3カ月間、また大学3年次にも同様に約3カ月のストによる授業ボイコットがあり、卒業は1973年8月、秋の国家試験受験となりました。この6年半の間、波乱の学生時代でしたが、サッカー部とミッドナイトサウンズジャズオーケストラでフル活動しました。音楽部では、アルトサクソとフルートでたくさんのステージを踏みました。ダンスパーティの華やかな頃でシーズンには毎週土曜日、日曜日はパーティでの演奏、昼はサッカーの練習や試合が重なることも多くありました。月曜日から金曜日までは音楽部の練習、土曜日はサッカーの練習、日曜日は試合と慌ただしい一週間で、夏には二つのクラブの合宿もあり忙しい学生生活でした。市川のころ麻雀も手がけましたが全部やっているとは医者になれないと真剣に考え麻雀を止めました。やっと8月に正規卒業し秋に行われた国家試験にやっと通った思い出があります。

医師としての41年間の思い出

卒業後は、一般・消化器外科医をめざし片岡一朗教授の主宰する第一病院第2外科に入局いたしました。以来今日の退任を迎えるまでの41年間、あまりにもたくさんのことがありましたが今振り返ってみるととても短く感じ、かつ充実した大学生活でした。私は今まで人生の節目節目で立派な指導者、良き先輩、同僚、後輩に恵まれ分岐点で選択肢に迷うときは適切なアドバイスを頂き今日を迎えることができたと思っています。そのすべてをご紹介することができませんが私を大学人として支えてくれたいくつかの仕事、私を医師として今日までを支えて頂いた多くの方々を紹介させていただきます。

甲状腺との最初の出会い

入局後、矢島権八教授の主宰する第一病理の大学院に入学しました。教室のメインテーマである腎臓に着手するものと思っていたところ、ある日教授室に呼ばれました。お仕事の顕微鏡から眼を離し私の方を振り返りながら「甲状腺をやりなさい」とおっしゃいました。これが今日まで私が甲状腺・内分泌外科を続けることになった最初の出会いです。当時講師でおられた畠中洋一先生が一人で甲状腺の研究をされていて組織標本を手に入れるため表参道の甲状腺専門病院である伊藤病院を紹介して頂きました。伊藤病院から手術標本を豊富に得ることができましたので畠中先生のご指導の元、各種甲状腺疾患の光顕的、電顕的免疫組織化学の仕事が大変早く終わりました。この時、甲状腺疾患をミクロのレベルで理解し診断できても、甲状腺疾患の患者さんを診ることができなかつたのでそのまま伊藤病院で常勤医として臨床の研鑽を積ませて頂きました。これが甲状腺との深い関わり合いを持つきっかけとなりました。そこで指導を仰いだ当時の伊藤國彦院長と三村孝副院長は臨床、学問に対する姿勢のすべてを教えて頂き学会発表、論文発表の機会もたくさん指導して頂き今までで最も尊敬する恩人の中のお二人です。

米国留学そして内分泌外科医としてのスタートのきっかけ

伊藤病院を終了後は、まだ一般・消化器外科医を目指して富士宮市立病院に2回ほど派遣を経験しておりました。病院の裏がゴルフ場ですのでここでゴルフも覚え、手術は消化器外科を中心に一般外科手術を多数経験いたしました。外科医として初めて出張したときは医長であった野口達也先生には手術のみならずゴルフの手ほどきも受け、中堅医師として再度富士宮に出張の時は松野正孝先生、野中達也先生に消化器外科の大きな手術を中心に多数例の指導を頂きました。

帰局後、留学のチャンスが訪れました。ちょうど30歳の頃、扁桃腺の手術を受け入院中に、米国 Duke 大学外科の Prof. Samuel A. Wells, Jr. に直接留学希望の手紙を書きました。自己紹介と留学の気持ちをつたない英語で綴ったものでした。先方にとっては、紹介者もない、一東洋人からの留学希望の手紙でしたので、恐らく戸惑ったことでしょう。少し経ってから思いがけず Professor Wells から留学許可の直接の手紙がきました。驚きでした。このチャンスを逃すこと無く庄司教授、教室員の許可を得て1980年から82年まで米国 North Carolina 州の Duke 大学外科に留学し、Professor Samuel A. Wells のラボに所属しました。彼は、当時から内分泌外科医として、特に凍結保存副甲状腺の自家移植で名声がありその後、St. Louis の Washington 大学外科の Chairman、さらにはアメリカ外科学会 (American College of Surgeons) の Director となり頂点に上り詰めます。Duke では、2年間、Immunology のラボを紹介され Dr. George S. Eisenbarth の元で当時最先端であったモノクローナル抗体を応用した免疫組織化学的研究を行いました。幸い外科のボスが内分泌外科医であったためここでも十分な研究材料が手に入り、いくつかの論文を作成しました。この Dr. George Eisenbarth は私の帰国と同時に Boston にある Harvard 大学の Joslin Clinic (糖尿病) に移動、その後 Colorado 州、Denver の Barbara Davis 糖尿病センターの President に上り詰めます。私はこの二人の巨頭を追いかけてもう一度1989年から90年まで留学しております。最初は、Boston の Joslin にいる Dr. Eisenbarth を訪れここではモノクローナル抗体につき更に新しい知識を得、その後 St. Louis にいる Professor & Chairman, Dr. Samuel Well のところに移り内分泌外科の手術に毎日入り多数の手術経験をしました。

一方、前後しますが、1978~79年、伊藤病院から医局へ帰った頃、当時の主任教授、庄司 佑先生から大学で甲状腺の専門外来を持ったらどうかと薦めて頂き当時としてはまれな専門外来を開設しました。最初、患者さんは来ませんでした。最初の Duke への留学から帰局後も続行していると教室 OB の先生方、関連施設からの紹介患者さんが徐々に増えてきました。この頃から当時千駄木の第3内科におられた若林一二教授が、内分泌内科ご専門で私が第一病院で甲状腺外来を行っていることに気づかれ甲状腺疾患のみならず副甲状腺疾患、副腎疾患を多数ご紹介頂き内分泌外科医としての基盤を作って頂きました。残念ながら若林教授はその現役時代に他界されました。私にとっては痛恨の極みで大学において内分泌外科医として私を育てて頂いた若林教授からのご恩は生涯忘れることはありません。これが今日の本学内分泌外科分野の原点です。このように最初は一般消化器外科を目指した私でしたが、内分泌外科症例数の増加とともに次第に内分泌外科医に移行していきました。この様々な分岐点で出会った矢島権八先生、畠中洋一先生、伊藤國彦先生、三村 孝先生、Professor Samuel A. Wells, Dr. George S. Eisenbarth, 庄司 佑先生そして若林一二先生の存在は今の私にとって忘れることができません。

内分泌外科医としての足跡—私を支えたいくつかの仕事

1. 各種モノクローナル抗体を応用した内分泌腫瘍に対する免疫組織化学的研究と臨床応用

Dr. George S. Eisenbarth から提供されたモノクローナル抗体 A2B5, 4F2, HISL19 を用いて内分泌腫瘍に対する診断と治療に関する研究を行いました。A2B5 は neural crest origin の内分泌組織で下垂体前葉、甲状腺傍濾胞細胞 (C-cell)、膝ラ氏島細胞、副腎髄質に特異的に結合します。抗原決定基が GQ ganglioside で抗原は細胞膜に局在します。本抗体はこれらの細胞から発生する内分泌腫瘍の特異的マーカーとなり、さらには、アイソトープをラベルした本抗体は、動物実験で移植されたこれらの腫瘍 (下垂体前葉腫瘍、甲状腺髄様癌、インスリノーマ、ガストリノーマ、副腎褐色細胞腫など) に集積し、シンチグラムで hot spot になることから局在診断に有効でした。さらには本抗体に抗がん剤をラベルすれば、投与することにより特異的に腫瘍を破壊するミサイル療法の可能性を模索しました。HISL19 も同様な抗体であり、同様な研究を行いました。4F2 は、甲状腺悪性腫瘍の中でも未分化癌に特に陽性を示したため、この難攻不落な悪性腫瘍に対する新しい治療法として期待されました。また分化型から未分化型へ移行する像を免疫組織化学的に証明することも手がけました。このようにこれらの抗体を使って研究をし、いくつかの学位論文も完成させました。

2. 二次性（腎性副甲状腺機能亢進症）の手術適応—骨軟化症（アルミニウム骨症）との鑑別に関する臨床研究

腎不全患者（多くは透析患者さん）に発症する二次性副甲状腺機能亢進症の臨床症状は耐えがたい全身掻痒感、骨塩量低下による骨痛あるいは病的骨折、異所性の石灰化など、患者さんのQOLを大きく損ないます。副甲状腺手術による効果はそれらの症状を劇的に改善するため、それだけに患者さんの喜びは大きいものがあります。しかし、同じ透析患者さんに発症するアルミニウム骨症（骨軟化症）は、臨床症状が似ているものの副甲状腺手術を行うと臨床症状はかえって悪化します。したがってこの同様な原因で発症するこの二つの疾患を鑑別することはきわめて重要です。春日部秀和病院の内科（現つきの森クリニック）におられた本学第2内科出身の栗原 怜先生のご指導とご協力のもと鑑別の困難な症例の骨生検を行い骨化前線に沈着するアルミニウムの程度をアルミニウム染色により明らかとし多くの本疾患患者を手術から除外することができました。

3. 甲状腺原発明細胞癌（甲状腺濾胞癌の亜型：clear cell carcinoma）と腎明細胞癌（Grawitz'腫瘍，renal cell carcinoma）からの転移性甲状腺腫瘍との鑑別

甲状腺濾胞癌の亜型であるclear cell carcinoma of the thyroidと腎原発renal cell carcinoma（いわゆるGrawitz'腫瘍）との鑑別はHE染色では不可能とされています。したがって腎癌が甲状腺に転移した場合、この腫瘍は腎からの転移か甲状腺原発かを鑑別することは不可能ということになります。したがって甲状腺にclear cell carcinomaを診断したときは、腎癌の既往の有無、また現在罹患しているかどうかを確認し診断する以外にありません。そのため本学病理に存在する多数例の病理学的clear cell changeを呈した甲状腺原発腫瘍と腎癌症例をリストアップしPAS染色、Tg染色などの免疫組織化学的手法を用いてその鑑別法を明らかにすることに着手しました。ちなみに私の報告した症例報告「甲状腺転移を来したGrawitz'腫瘍の2症例」は、図らずも本邦最初の報告であったことから今でも本疾患の症例報告に引用されています。

4. 術後永続的甲状腺機能低下症を来したバセドウ病に対する凍結保存甲状腺組織の自家移植

バセドウ病の三大治療法の一つである手術療法は治療後の甲状腺機能が早期に安定する利点があり、現在、三大治療法の中の10%弱ですが、重要な治療法として手術のニーズがあります。この中で抗甲状腺薬による内科的治療から解放されるために手術療法を選択したにもかかわらず術後永続的甲状腺機能低下症を来し、反対に甲状腺ホルモン薬を生涯必要とする症例に遭遇することがあります。現在は術後甲状腺機能低下状態としてホルモン補充をする治療が一般的となりつつありますがまだ薬服用からの解放を目的として手術を受ける症例も見られます。綿密な基礎実験の後、手術的治療を受けたバセドウ病患者さんの摘出標本を-196℃に凍結保存し術後永続的甲状腺機能低下症と診断した4症例に対し、凍結保存組織を融解後、前腕筋肉内に自家移植しました。このうち3例の甲状腺機能が正常化し生涯の甲状腺ホルモン補充から解放されています。

このことは当時、わが国で最初に生体肝移植が島根医科大学で行われた時期と相前後していたのでこの仕事も読売新聞に大きく取り上げられ報道されています。

5. 外科的治療の対象となる橋本病

一般的に橋本病（慢性甲状腺炎）は内科的疾患で外科的治療の対象ではないとされています。講義でも学生には内科的治療の対象疾患であることを教え、国家試験でも外科的治療と回答すると不正解となります。しかし、多数例の橋本病患者さんを診ていると、手術をしたほうが良いのではないかとこの症例に遭遇することがあります。それらの患者さんは長年の甲状腺ホルモン療法にもかかわらず縮小しない岩のように堅く大きく腫大したびまん性甲状腺腫で整容上の問題がある場合、その大きさ故の圧迫症状、嗄声、違和感のある場合、経過中に急性増悪、破壊性甲状腺炎を繰り返すなどしてステロイド療法を継続しなければならない場合などです。手術を受けても術前同様甲状腺ホルモンを服用することには変わりはないので、手術により整容上の問題は解決され、圧迫症状、あるいは繰り返す疼痛とステロイド服用から解放されることから術後患者さんはそろって手術の結果に満足していると感じました。さらに橋本病の内科的治療の効果がない堅く大きなびまん性甲状腺腫はバセドウ病のびまん性甲状腺腫と比べ出血も少なく、摘出が容易でした。手術合併症もほとんどありません。この頃私は「橋本病に対する外科的治療の適応」というテーマで内科学会を中心に学会発表、論文発表を多数行いました。その結果驚くべきことに私のところに多数例の橋本病患者さんが内分泌あるいは甲状腺内科の先生から紹介されるようになったのです。甲状腺内科医も橋本病で外科的治療を必要と思っている医師がおられたのでしょう。日本医科大学内分泌外科では、橋本病の外科的治療を行う外科医がいるということが広まり全国から症例が集まりました。自分で必要と思ったときには既成概念にとらわれず思い切った学会発表、論文発表を発表することの大切さを感じた頃でした。

6. 甲状腺疾患に対する内視鏡手術—世界に先駆けて行った術式 (VANS 法)

甲状腺疾患は女性に多く手術創は常に露出された前頸部に置かれるため、美容上の観点から、甲状腺外科医は手術創をいかに目立たなくするかについては常にその工夫をし悩んできました。1997年、香港とイタリアから最初に報告された甲状腺内視鏡手術は作成した手術操作腔内にCO₂を送気するものでhypercarbia, severe emphysemaなど多くの合併症が報告されました。その頃、私は整容上の観点から甲状腺内視鏡手術に着目していましたが操作腔作成法で悩んでおりました。産婦人科の明楽重夫教授(当時講師)にガスを使わず皮膚を吊り上げたらどうかと示唆を頂き、綿密な準備の後、明楽先生にも手術に入って頂き第一例を1998年3月6日に施行し成功裏に終了しました。甲状腺腫瘍に対するこの吊り上げ法による本術式は国内外を問わず初めてでありVideo-assisted neck surgery (VANS)法と命名して発表し、現在までその症例数は700例を越えるまでになっています。多くの学会で発表し、国際学会で数回、公開手術を行い、多くの論文を書き、VANS法は甲状腺内視鏡手術の代名詞となってきています。

7. チェルノブイリ原発事故後の小児甲状腺癌に対する医療支援と現状調査～福島原発後のフォローへ

私は、1999年から「チェルノブイリ原発事故後の甲状腺癌に対する医療支援」をボランティア活動として毎年ベラルーシを訪れ現在まで継続しています。途中から学生もついてきて大変良い海外実習にもなりました。大きい創で若年者の手術を現地で見た後から、癌検診の診断のみならず内視鏡手術の紹介に2006年頃から着手しました。導入に苦労しておりましたが2007年秋の検診で、原発事故で胎内被曝した20歳女性の甲状腺癌を発見しました。チャンスが訪れました。本学に招待し、VANS法を行いました。このことは、当時テレビ、新聞で大きくとりあげられております。これがきっかけとなり毎年検診で訪れるベラルーシ現地で今日まで甲状腺内視鏡手術を毎年施行しており症例数は10例となっています。さらに嬉しいことに現地外科医は独自の器機を作成し、30例近い症例にVANS法を施行しており、この国でも本術式が普及しつつあることを実感しています。今後の福島原発事故後の症例にも、導入、拡大していきたいと思っています。

一方、チェルノブイリ原発事故後の小児甲状腺癌大量発症の事実から、福島県では、東日本大震災に伴う福島原発事故後の小児甲状腺癌発症の危惧に対し被災時18歳以下の36万人の方々に対し生涯の甲状腺検診を開始しました。私は、福島県知事より、福島県「県民健康調査」検討委員会委員、福島県「県民健康調査」検討委員会「甲状腺検査評価部会」部会員、「福島県甲状腺検査支援合同委員会」委員を、また、環境省から「東電福島原発事故に伴う住民の健康管理のあり方に関する専門会議」委員を仰せつかり、「甲状腺検査評価部会」では、部会長に就任しております。14年間にわたるチェルノブイリ原発事故後の甲状腺癌検診の経験の経験、そして甲状腺疾患に対する専門家として今後も真剣に取り組んでいきたいと思っています。

8. 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) を用いた蛍光ラベリングによる正常および病的副甲状腺組織の同定法

甲状腺手術で正常副甲状腺を温存するため、甲状腺組織から副甲状腺の組織を区別する必要があります。また副甲状腺手術では、副甲状腺病変を確実に切除するため摘出した標本が副甲状腺であるか否か、また完全に切り切れているかどうかを術中に確認する必要があります。私どもは、5-ALAの代謝産物であるプロトポルフィリンIXが副甲状腺に集積し、レーザー光励起により発光することから、本法を甲状腺および副甲状腺手術に応用し成果を上げておりその有用性は学位論文としても認められています。

9. 大学で行ってきた主な役割

1) 学生部長：平成19年度から荒木前学長から仰せつかりました。元々学生と接することが好きであったことから、6年間この職務を全うすることができました。常に学生の立場に立って事に当たるようにした充実した6年間であったと思います。たくさん学生と接することができたのは私の喜びでもありました。

2) 東日本医科学生総合体育大会理事：平成14年、前理事の川並汪一先生から引き継ぎ12年間この仕事をさせて頂きました。毎年東医体の前には、本学で学生と結団式に臨み、また本学のみならず東日本の多数の医学生と結団式、解団式などで接することができました。毎年、主管各校の準備から、開催期間の細やかな配慮、財政面での管理、会計報告など一年の締めくくりまで学生たちが自分たちの手で運営している東医体を肌で感じる事ができました。

3) サッカー部々長：平成5年(1993年)、Jリーグ開幕の年から20年間、故吉川文雄教授、浅野伍朗元学長のあとサッカー部の部長を務めさせて頂きました。医師となって退任まで41年ですのでその約半分はサッカー部に関与していたこととなります。元々学生時代はサッカーに没頭しており卒業してからもサッカー部の新入生歓迎会、卒業生追い出しコンパ、OB戦には参加をしていたのでサッカーとは長いつきあいになりました。20年のサッカー部

部長はたくさんのサッカー部の学生と接することができ、時には一緒にボールをけり本当に楽しい時間でした。万難を排して遠くでも東医体は応援に出かけたものです。その学生たちが医師になり、そして年々成長していく様を見ていくのも楽しみでした。心残りは私の在任中に優勝の機会がなかったことでしたが、胴上げの期待をもちつつ、経過したあっという間の20年間でした。

10. 趣味と実益

趣味が実益となる、こんな良いことはありません。最後にいくつかご紹介したいと思います。

Jリーグが始まる1年前のこと、突然清水市で開業をしているサッカー部の一年後輩である松永元良先生（第3内科OB）から清水エスパルスのチームドクターになって欲しいと電話がありました。鎖骨、肋骨々折など怪我をしながら医師になっても長くサッカーを続けていたくらいの私でしたので即座にOKをしました。今や、日本サッカーは日本リーグからJリーグとなり20年、隆盛の一途をたどっております。W杯日韓共催、W杯、オリンピック出場の常連になりつつあるまで人気と実力を兼ねそろえたスポーツとなりました。10年以上チームドクターとしていつもピッチで試合を見ましたので国立のスタンドからJリーグの試合を見たことはありません。

一時大人気となった格闘技（K-1, PRIDE）。あるとき友人からリングドクターを頼まれ、どんなスポーツかもよく分からないまま後樂園ホールにいきました。そこでは鍛え上げられた体を持つ屈強な男同士が倒すか倒されるかの真剣勝負が繰り広げられていました。一回見てはまってしまいました。試合はほとんど祝祭日なのでできるだけ行くようにしました。席はいつもリングサイドの2列目、ジャッジの後ろでした。目前に繰り広げられる死闘は迫力満点で仕事を忘れ没頭してしまいます。これも客席でお金を払って見たことはありません。故アンディ・フグ（白血病で本学に入院、死亡までの6日間を付き添った）をはじめたくさんの選手と親しくなりました。これも役得でした。

もう一つ、学生時代からジャズオーケストラ（ミッドナイトサウンズジャズオーケストラ）に所属しサクソを吹いていました。卒業後もたまに吹いておりましたが、学会の招宴会場やわれわれのプライベートなパーティ、知り合いバンドが出演するライブハウスでの参加など演奏する機会が増えたので10年ほど前新しいアルトサクソを購入しました。学会関係で下手でも演奏するとあとき吹いていたのは先生ですね、と覚えていただけるので、これは100回のシンポジスト、100回の特別講演をするよりインパクトがありました。

おわりに

1978年、スタートし留学をはさんで行ってきた甲状腺外来は、現在日本医科大学内分科として大きく発展してまいりました。ここに至るまで下記に紹介する多くの後輩の力、そして関連専門施設の力があつたことを忘れません。

（敬称略）森 秀樹、大井俊孝、豊島宏二、北村 裕、長濱充二、北川 亘、石川久美、赤石淳子、ヘイムス規予美、宮脇佳世。

現教室員として、杉谷 巖、赤須東樹、五十嵐健人、岡村律子、軸藪智雄、長岡竜太。

専門研修施設として伊藤病院、金地病院、隈病院、野口病院。

改めてこの場をお借りして感謝いたします。

主たる研究業績

- | | | | | |
|---|---|------|-----|-----------|
| 1. A critical analytical study of the Basedow's disease in virtue of Peroxidase-PAM-double staining method (PPDS) | J Clin Electron Microscopy | 1977 | 10 | 5—6 |
| 2. Expression of receptors for tetanus toxin and monoclonal antibody A2B5 on "APUD" cells and "APUD" cell tumors | Surg Forum (ACS) | 1978 | | 419—421 |
| 3. Monoclonal Antibody F12A2B5: Reaction with Plasma Membrane Antigen of Vertebrate Neurons and Peptide-Secreting Endocrine Cells. Monoclonal Antibodies to Neuronal Antigens | Cold Spring Harbor Press (First edition) New York | 1981 | | 209—218 |
| 4. Expression of receptors for tetanus toxin and monoclonal antibody A2B5 by pancreatic islet cells | Proc Natl Acad Sci | 1982 | 79 | 5066—5070 |
| 5. In vitro binding of iodinated monoclonal antibody A2B5 to RIN insulinoma cells | Hybridoma | 1983 | 2 | 69—77 |
| 6. Immunodiagnosis of tumors in vitro using radiolabeled monoclonal antibody A2B5 | J Surg Oncol | 1983 | 23 | 205—211 |
| 7. Identification of human and rodent thymic epithelium using tetanus toxin and monoclonal antibody A2B5 | J Clin Invest | 1983 | 71 | 9—14 |
| 8. Ia+T cells in new onset Graves' disease | J Clin Endocrinol Metab | 1984 | 59 | 187—190 |
| 9. Immunoelectron microscopic localization of thyroglobulin in the human thyroid Gland | J Clin Electron Microscopy | 1984 | 16 | 5—6 |
| 10. Abundant thyroid hormone is produced by thyroid cells in culture | J Nippon Med Sch | 1992 | 59 | 355—356 |
| 11. An experimental study on wound healing in hypothyroidism | J Nippon Med Sch | 1993 | 60 | 360—361 |
| 12. Clinicopathological study of clear-cell tumors of the thyroid: An evaluation of 22 cases | Surg Today | 1995 | 25 | 1015—1022 |
| 13. Improvement of thyroid function after autotransplantation of crypreserved thyroid tissue in rats: Clinical application of the procedure to patients with persistent hypothyroid Graves' disease after thyroidectomy | Thyroidol Clin Exp | 1996 | 8 | 55—62 |
| 14. Surgical indication in Hashimoto's thyroiditis | Thyroidol Clin Exp | 1996 | 8 | 95—101 |
| 15. Autotransplantation of crypreserved thyroid tissue for the treatment of irreversible postoperative hypothyroid Graves' Disease | Thyroidol Clin Exp | 1997 | 9 | 23—26 |
| 16. Novel germline RET proto-oncogene mutation associated with medullary thyroid carcinoma (MCT): mutation analysis in Japanese patients with MCT | Oncogene | 1997 | 14 | 3103—3106 |
| 17. Video-Assisted Neck Surgery (VANS): Endoscopic resection of a large thyroid nodule extending to the upper mediastinum with the aim of scarless neck surgery | Thyroidol Clin Exp | 1998 | 10 | 241—244 |
| 18. Video-Assisted Neck Surgery: Endoscopic resection of benign thyroid tumor aiming at scarless surgery on the neck | J Surg Oncol | 1998 | 69 | 178—180 |
| 19. p53 gene mutation is not associated with tumorigenesis of medullary thyroid carcinoma | Thyroid Clin Exp | 1998 | 10 | 171—174 |
| 20. Fibroblast Growth Factor-2 free from extracellular matrix is increased in papillary thyroid carcinoma and Graves' thyroids | THYROID | 1998 | 8 | 491—497 |
| 21. Video-assisted neck surgery. Endoscopic resection of thyroid tumor with very minimal neck wound | J Am Coll Surg | 1999 | 188 | 697—703 |
| 22. Rat/PTC is the most frequent form of gene rearrangement in papillary thyroid carcinomas in Japan | J Hum Genet | 1999 | 44 | 98—102 |
| 23. Fusion of a novel gene, to RET due to translocation t(10, 12) (q11, 13) in a thyroid carcinoma | Genes Chrom Cancer | 1999 | 25 | 97—103 |
| 24. The influence of hypothyroidism on wound healing: An experimental study | J Nippon Med Sch | 1999 | 66 | 176—180 |
| 25. Overexpression of fibroblast growth factor receptor 3 in a human thyroid carcinoma cell line results in overgrowth of the confluent cultures | Eur J Endocrinol | 1999 | 140 | 169—173 |
| 26. Immediate cause of death in thyroid carcinoma: Clinicopathological analysis of 161 fatal cases | J Clin Endocrinol Metab | 1999 | 84 | 4043—4049 |

- | | | | | |
|--|---|------|-----|-----------|
| 27. Association of allelic loss on 1q, 4p, 7q, 9p, 9q, and 16q with postoperative death In papillary thyroid carcinoma | Clinical Cancer Research | 2000 | 6 | 1819—1825 |
| 28. Allelotyping of anaplastic thyroid carcinoma: Frequent allelic losses on 1q, 9p, 11, 17, 19p, and 22q | Genes Chrom Cancer | 2000 | 27 | 244—251 |
| 29. A case with combined superior thyroid artery aneurysm and external carotid artery aneurysm | Thyroidol Clin Exp | 2000 | 12 | 29—31 |
| 30. Allelotyping of follicular thyroid carcinoma: Frequent allelic losses in chromosome arms 7q, 11p, and 22q | J Clin Endocrinol Metab | 2001 | 86 | 4268—4272 |
| 31. Endoscopic hemithyroidectomy and prophylactic lymph node dissection for micropapillary carcinoma of the thyroid by using a totally gasless anterior neck skin lifting method | J Surg Oncol | 2001 | 77 | 217—220 |
| 32. Minimally invasive thyroid surgery | Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab | 2001 | 15 | 123—137 |
| 33. Trial of autotransplantation of cryopreserved thyroid tissue for postoperative hypothyroidism in patients with Graves' disease | J Am Coll Surg | 2002 | 194 | 14—22 |
| 34. Breast-conserving therapy in the management of early-stage breast cancer. Our experience in 103 cases | J Nippon Med Sch | 2002 | 69 | 24—30 |
| 35. Radio-guided parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism combined with video-assisted surgery using the solid-t-stated multi-crystal gamma camera | J Surg Oncol | 2002 | 80 | 173—175 |
| 36. Video-assisted endoscopic thyroid and parathyroid surgery using totally gasless anterior neck skin lifting method-Report of 130 cases | Surg Today | 2002 | 32 | 862—868 |
| 37. Reply to: Fatal thyroid crisis years after two thyroidectomies for Graves' disease: Is thyroid tissue autotransplantation for postthyroidectomy hypothyroidism worthwhile? | J Am Coll Surg | 2002 | 195 | 434—436 |
| 38. Immunohistochemical, biochemical and immunoelectron microscopic analysis of antigenic proteins on neuroendocrine cell tumors using monoclonal antibody HISL-19 | J Nippon Med Sch | 2002 | 69 | 365—372 |
| 39. Morphological and histochemical characteristics of mast cells and the content of in-tissue histamine in various pathological parathyroids: Do mast cells participate in hormone secretion in human parathyroids? | J Nippon Med Sch | 2002 | 69 | 347—354 |
| 40. Video-assisted minimally invasive endoscopic thyroid surgery using a gasless neck skin lifting method—153 cases of benign thyroid tumors and applicability for large tumors | Biomed Pharmacol | 2002 | 56 | 88—91 |
| 41. Radioguided parathyroidectomy for reexploration of primary hyperparathyroidism-a case report | Med Sci Monit | 2002 | 8 | 21—25 |
| 42. Evaluation of an alternative, subclavicular approach to thyroidectomy | Med Sci Monit | 2002 | 8 | 80—82 |
| 43. Surgical therapy in Hashimoto's thyroiditis | J Nippon Med Sch | 2003 | 70 | 34—39 |
| 44. Endoscopic neck surgery with lymph node dissection for papillary carcinoma of the thyroid using a totally gasless anterior neck skin lifting method | J Am coll Surg | 2003 | 196 | 990—994 |
| 45. Implementation of integrated medical curriculum in Japanese Medical Schools | J Nippon Med Sch | 2004 | 71 | 11—16 |
| 46. In vivo priming of natural killer T cells by dendritic cells pulsed with hepatoma-derived acid-eluted substances | Cancer Immunology and Immunotherapy | 2004 | 53 | 383—390 |
| 47. Comprehensive gene expression profiling of anaplastic thyroid cancers with cDNA microarray of 25344 genes | Endocrine Related Cancer | 2004 | 11 | 843—854 |
| 48. Excision of extramedullary plasmacytoma in the hilar lymph node | JJLC | 2006 | 46 | 723—726 |
| 49. Down-regulation of an inhibitor of cell growth, transmembrane protein 34 (TMEM34), in anaplastic thyroid cancer | J Cancer Res Clin Oncol | 2007 | 133 | 213—218 |
| 50. Reduced sulfation of chondroitin sulfate in thyroglobulin derived from human papillary thyroid carcinomas | Cancer Sci | 2007 | 98 | 1577—1581 |
| 51. A non-acromegalic case of multiple endocrine neoplasia type 1 accompanied by a growth hormone-releasing hormone-producing pancreatic tumor | J Endocrinol Invest | 2007 | 30 | 421—427 |
| 52. Video-assisted breast surgery and sentinel lymph node biopsy guided by three dimensional computed tomographic lymphography | Surg Endosc | 2008 | 22 | 392—397 |

- | | | | | |
|---|---|------|-----|-----------|
| 53. Trans-Axillary Retro-Mammary Route Approach of Video-Assisted Breast Surgery Enable The Inner-Side Breast Cancer To Be Resected For Breast Conserving Surgery | Am J Surg | 2008 | 196 | 578—581 |
| 54. Evaluation of Only Sentinel Lymph Node Metastasis guided by 3D-CT Lymphography in Video-assisted Breast Surgery (VABS) | Surgical Endoscopy | 2009 | 23 | 633—640 |
| 55. Gasless endoscopic thyroid and parathyroid surgery using lifting procedure: appropriate techniques for cosmetic improvement and prevention of complications based on 420 cases experience | Wordl J Surg (Proceeding) | 2009 | 33 | s218 |
| 56. Microfollicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Its Clinicopathological Features and Long-Term Prognosis | Endocrine J | 2009 | 56 | 503—508 |
| 57. Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Diffuse Sclerosing Variant of Papillary Thyroid Carcinoma in Japan: An 18-Year Experience at a Single Institution | World J Surg | 2009 | 33 | 958—962 |
| 58. Which patient in thyroid malignancy is possible and suitable indication for endoscopic total thyroidectomy and lymph node dissection? | 17th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (proceeding) | 2009 | | 25—26 |
| 59. Prognostic Impact of Extrathyroid Extension and Clinical Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma Depend on Carcinoma Size | World J Surg | 2011 | 34 | 3007—3014 |
| 60. Introduction and use of video-assisted endoscopic thyroidectomy for patients in Belarus affected by the Chernobyl nuclear disaster | Asian J Endosc Surg | 2013 | 6 | 298—302 |

脳障害に対する可塑性と代償

三品 雅洋

日本医科大学大学院医学研究科神経内科学分野

Neural Plasticity and Compensation for Human Brain Damage

Masahiro Mishina

Department of Neurological Science, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

We previously believed that brain disorders could not be treated. However, brain-imaging techniques have demonstrated functional localization and the recovery of damaged areas of the brain. Through the use of various radiopharmaceuticals, positron emission tomography (PET) allows in vivo imaging of regional cerebral functions, including cerebral blood flow, molecular metabolism, and receptor binding capacity. In addition, PET demonstrates neural plasticity and compensation for brain damage. This paper discusses the plasticity and compensation of the brain revealed by our PET studies.

(日本医科大学医学会雑誌 2014; 10: 101-105)

Key words: positron emission tomography, γ -aminobutyric acid, aphasia, σ_1 receptor, adenosine A_{2A} receptor

はじめに

かつて脳の障害は回復しないと信じられていた。しかし、脳研究の進歩とリハビリテーションの発達により、その常識は覆ることになる。脳のイメージング技術は脳の機能局在を画像化し、ヒトの脳に備わる代償機能や回復過程を実証した。本稿では私たちが実施した研究を中心に、脳の可塑性と代償について論ずる。

脳機能局在の形成

新規の言語習得は、小児には容易だが大人では困難になる。このように、幼少時の脳は高度に可塑性で経験に応じて柔軟に変化するが、一定期間を過ぎると可

塑性が低下し脳回路は固定化する。この切り替わりの時期を臨界期と呼ぶ¹。

「視覚」を担う後頭葉のシナプスの数は、新生児期は成人と同等だが、出生後1年で急激に増加する²。その後徐々に減少し、11歳頃に成人と同じレベルになる。このシナプスの減少を synaptic revision と呼ぶ。出生後、後頭葉では、眼球からの視覚のほか、聴覚・体性感覚など様々な神経連絡がシナプスを形成する。しかしヒトの晴眼者では眼球からの視覚情報が主役となり、ほかのシナプスは減少する。ほかの種では神経連絡の選択は異なり、例えば小型コウモリでは、聴覚による空間認知が主になる。このような synaptic revision が大脳皮質各所で起こることにより、脳の機能局在が形成される。

臨界期を迎える前に失明した患者は先天性全盲と呼

ばれる。彼らは視覚野の形成時期に眼球からの視覚情報が欠如しているため、聴覚や体性感覚が位置や空間の情報把握に重要な役割を果たす。ヒトにおいては、それらは視覚情報と比べると空間の把握に不向きな能力であるため、晴眼者のシナプス活動より活発に活動しなければならない。したがって synaptic revision は晴眼者より軽度となる³⁴。いくつかの研究が、後頭葉のブドウ糖代謝や脳血流は晴眼者より先天性全盲患者の方が高いことを報告している⁵⁻⁸。ブドウ糖代謝はシナプス活動を反映しており、脳血流もシナプス活動にエネルギーを供給するために増加することから、先天性全盲患者の後頭葉で晴眼者よりシナプス活動が活発であることを、これらの研究が実証した。

私たちは、先天性全盲患者において、中枢性ベンゾジアゼピン受容体に結合する放射性リガンド ¹¹C-flumazenil とポジトロン断層撮影 (positron emission tomography, PET) を用い、先天性全盲患者と晴眼者における後頭葉の受容体密度の違いも検討した⁸。 ¹⁵O-H₂O PET による安静時の脳血流が先天性全盲患者で有意に増加していたのは先行研究と同様であったが、中枢性ベンゾジアゼピン受容体密度は両者で変わらなかった。中枢性ベンゾジアゼピン受容体は γ -aminobutyric acid (GABA)_A 受容体と共存することから、シナプス全体の活動が亢進しているにも関わらず GABA_A 受容体密度は晴眼者と同等ということになる。この結果は synaptic revision に GABA 系が含まれない可能性を示唆する。過去の in vitro の研究で抑制性の神経伝達物質である GABA が脳の形成に重要な役割を果たしていることが示されている⁹。GABA 系により synaptic revision が制御され、脳の機能局在を形成するのかもしれない。

脳梗塞による失語症患者における 劣位半球の言語野の役割

臨界期を過ぎた後、脳が全く変化しないわけではない。

音声言語はヒトの特徴のひとつであり、社会生活には重要な能力である。その中枢である言語野は 90% 以上が左半球に存在するが、左利きでは右半球に存在する割合が増加する¹⁰。Komaba らは、先天性脳梁形成不全患者では言語野が両側に存在することを報告した¹¹。この症例は、言語野の優位半球での局在に、脳梁を介した左右半球の線維連絡が関与する可能性を示唆する。脳梁を有する健常者では、左右どちらかの言語野が主に使用されるようになる。右利きの場合、そ

れが左半球になることが多いわけである。

言語野の損傷による失語は脳卒中の代表的な症状であり、日常生活にも大きな影響を及ぼす。Ohyama らは、¹⁵O-H₂O PET を用いて単語の復唱課題中の脳血流の変化を画像化する方法で、言語野の局在を画像化することに成功した¹²。右利き健常者では、左半球の Broca 野を含む下前頭回付近、Wernicke 野を含む上側頭回などの賦活が認められた。一方、脳梗塞により失語を呈し復唱課題が可能になるまで回復した患者では、右の下前頭回の賦活が増大していた (図 1)。いくつかの先行研究が、失語の回復に劣位半球が関与することを示唆している¹³⁻¹⁶。本研究は、失語症患者の回復過程で劣位半球の代償が作用したことをはじめて画像化した。

パーキンソン病におけるドパミン欠乏の代償

健常者のドパミンは 20 歳頃をピークに減少するが、パーキンソン病発症時にはすでにピーク時の 20% 以下にまで減少している¹⁷。そこまでドパミンが減少しないと発症しないのは、様々な代償が発症を抑制しているためである。

パーキンソン病ではドパミン作動性神経細胞が減少しているが、残存する細胞でのドパミン合成は亢進する¹⁸。一方残存するドパミンのシナプスでは、シナプス間隙に漂うドパミンを保持するため、それを細胞内に取り込むドパミントランスポータを減少させる¹⁹。パーキンソン病の剖検脳の研究は線条体のドパミン D₂ 受容体の増加を報告したが²⁰、¹¹C-raclopride PET 画像でも線条体での集積が正常またはやや亢進する¹⁹。ただし、raclopride はドパミン D₂ 受容体との親和性が弱く、内因性ドパミンと競合し集積が低下する。内因性ドパミンが減少するパーキンソン病においては、その競合が減少するために集積が増加することも考慮しなければならない²¹。

ドパミン系以外の神経系も代償に関与している。

1976 年に発見されたシグマ受容体は当初オピオイド受容体のサブタイプと考えられていたが²²、後に独自の受容体であることが証明された²³。シグマ₁受容体とシグマ₂受容体の 2 つのサブタイプが見つかった²⁴。学習や記憶の障害の改善・抗うつ作用・神経細胞保護などに関連があると考えられていたが、詳細は長年不明であった。しかし、Hayashi らによりシグマ₁受容体が小胞体において受容体シャペロンとして作用していることが発見され²⁵、注目を浴びる。さらに、アルツハイマー病に用いられる donepezil²⁶と抗

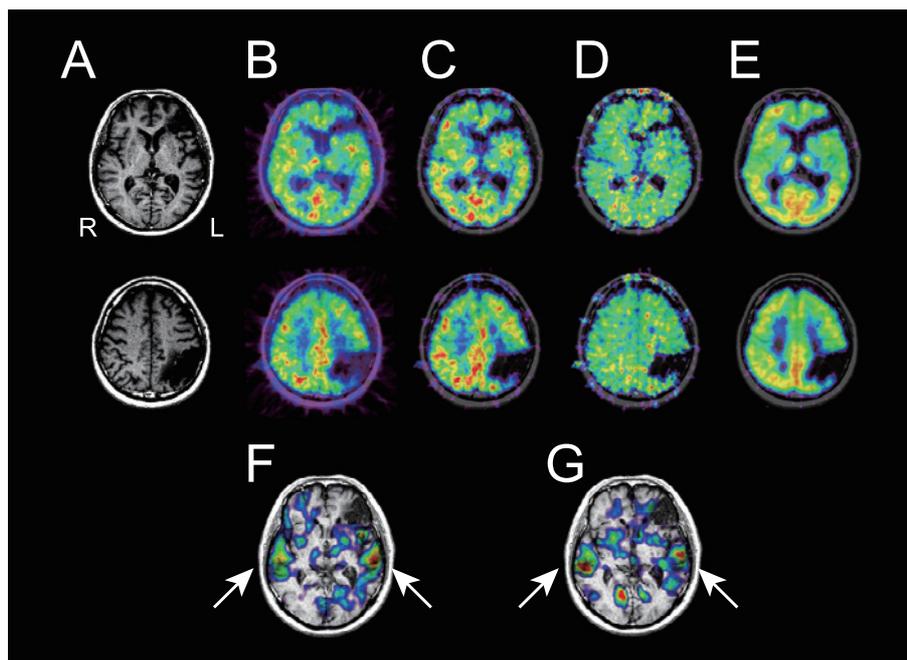


図1 左前頭葉・側頭葉のアテローム血栓性脳梗塞により Wernicke 失語を呈した 50 歳代男性における MRI T1 強調画像 (A), $^{15}\text{O}\text{-CO}_2$ PET による脳血流画像 (B), $^{15}\text{O}\text{-O}_2$ PET による脳酸素代謝画像 (C), B・C より算出される酸素摂取率画像 (D), $^{11}\text{C}\text{-flumazenil}$ PET による中枢性ベンゾジアゼピン受容体画像 (E), $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ PET を用いた発症 2.3 年後の脳血流差分画像 (復唱-安静, F), 発症 3.8 年後の脳血流差分画像 (G).

すべての PET 画像は MRI T1 強調画像にスーパーインポーズした。B～E の PET 画像は発症 7.7 年後に実施した。左大脳半球における血流・代謝の低下域とベンゾジアゼピン受容体分布の低下域はほぼ一致している。PET activation study では、言語機能の回復過程で、右側頭葉の賦活が増大したことがわかる。患者の失語の回復は良好であった。優位半球の GABA 系が低下し脳機能再構築に限界があったため、劣位半球の代償が必要になったものと推察する。

うつ剤の fluvoxamine²⁷ がシグマ₁受容体アゴニストであることも明らかになった。

シグマ₁受容体は N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) 型グルタミン酸受容体の活性を抑制するが、NMDA 受容体はドパミン放出を促進する^{28,29}。したがって、シグマ₁受容体は間接的にドパミン放出を抑制する。私たちは $^{11}\text{C}\text{-SA4503}$ PET を用いて、初期のパーキンソン病における線条体のシグマ₁受容体密度を検討した³⁰。ばらつきが大きく健常者との差は見いだせなかった。しかし、パーキンソニズムの左右差に着目すると、前部被殻において重症側で軽症側よりシグマ₁受容体密度が少ないことがわかった。すなわち、ドパミンを抑制するシグマ₁受容体を減少させることで、ドパミン減少の左右差を是正する代償が作用していることを明らかにした。

アデノシン A_{2A}受容体はドパミンが豊富な線条体に多く存在し、ドパミン D₂受容体と相反する作用があ

る^{31,32}。したがって、ドパミンが欠乏するパーキンソン病においてはアデノシン A_{2A}受容体を抑制するとパーキンソニズムが軽減し³³⁻³⁵、2013 年にはアデノシン A_{2A}受容体拮抗薬が抗パーキンソン病薬として本邦で使用できるようになった。私たちは $^{11}\text{C}\text{-TMSX}$ PET³⁶ を用いて線条体のアデノシン A_{2A}受容体密度を検討した³⁷。未治療パーキンソン病では健常者と有意差がなかったが、抗パーキンソン病薬によるジスキネジアを有するパーキンソン病患者では有意に被殻のアデノシン A_{2A}受容体密度が増加していた。これは過去の剖検脳の研究や、後に別なりガンドを使用した PET 研究の結果と一致した^{38,39}。未治療パーキンソン病のパーキンソニズムの左右差に着目すると、重症側は軽症側に比べて被殻アデノシン A_{2A}受容体密度は有意に少なかった。すなわち、ドパミン D₂受容体と相反する作用を持つアデノシン A_{2A}受容体の密度は、パーキンソニズムの左右差を軽減する方向で変化していた。

未治療パーキンソン病患者が抗パーキンソン病薬投与を開始すると、被殻アデノシン A_{2A} 受容体密度は有意に増加した。治療開始によりアデノシン A_{2A} 受容体の代償が軽減されたと推察する。また、アデノシン A_{2A} 受容体がジスキネジア発現前に増加し始めることを、初めて明らかにした。

おわりに

脳が障害を受けた後の変化を述べたが、脳イメージングはすでに脳が障害を受ける前の変化をとらえることが可能である。例えば、アルツハイマー病で神経細胞に蓄積するアミロイドβやタウの脳内分布をPETで画像化できるようになり^{40,41}、開発中の根本的なアルツハイマー病治療の前提として発症前診断が注目されている⁴²。今後は、脳疾患発症前の代償機能の研究も期待される。

謝辞：本稿で記載した研究の一部は、科学研究費基盤研究 (B) 13557077, 基盤研究 (B) 16390348, 基盤研究 (C) 17590901, 基盤研究 (B) 20390334, 基盤研究 (C) 20591033, 基盤研究 (C) 23591287 の補助による。PETの研究はすべて東京都健康長寿医療センター研究所神経画像研究チームとの共同研究である。同研究所および日本医科大学のスタッフのご指導・ご協力に深謝する。

文献

- Feldman DE: Inhibition and plasticity. *Nat Neurosci* 2000; 3: 303-304.
- Huttenlocher PR, de Courten C: The development of synapses in striate cortex of man. *Hum Neurobiol* 1987; 6: 1-9.
- Stryker MP, Harris WA: Binocular impulse blockade prevents the formation of ocular dominance columns in cat visual cortex. *J Neurosci* 1986; 6: 2117-2133.
- Winfield DA: The postnatal development of synapses in the different laminae of the visual cortex in the normal kitten and in kittens with eyelid suture. *Brain Res* 1983; 285: 155-169.
- De Volder AG, Bol A, Blin J, et al: Brain energy metabolism in early blind subjects: neural activity in the visual cortex. *Brain Res* 1997; 750: 235-244.
- Veraart C, De Volder AG, Wanet-Defalque MC, Bol A, Michel C, Goffinet AM: Glucose utilization in human visual cortex is abnormally elevated in blindness of early onset but decreased in blindness of late onset. *Brain Res* 1990; 510: 115-121.
- Wanet-Defalque MC, Veraart C, De Volder A, et al: High metabolic activity in the visual cortex of early blind human subjects. *Brain Res* 1988; 446: 369-373.
- Mishina M, Senda M, Kiyosawa M, et al: Increased regional cerebral blood flow but normal distribution of GABA_A receptor in the visual cortex of subjects with early-onset blindness. *NeuroImage* 2003; 19: 125-131.
- Nguyen L, Rigo JM, Rocher V, et al: Neurotransmitters as early signals for central nervous system development. *Cell Tissue Res* 2001; 305: 187-202.
- Knecht S, Drager B, Deppe M, et al: Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain* 2000; 123: 2512-2518.
- Komaba Y, Senda M, Ohyama M, et al: Bilateral representation of language function. Agenesis of corpus callosum by Wada and PET activation. *J Neuroimaging* 1998; 8: 246-249.
- Ohyama M, Senda M, Kitamura S, Ishii K, Mishina M, Terashi A: Role of the nondominant hemisphere and undamaged area during word repetition in poststroke aphasics. A PET activation study. *Stroke* 1996; 27: 897-903.
- Berthier ML, Starkstein SE, Leiguarda R, et al: Transcortical aphasia. Importance of the nonspeech dominant hemisphere in language repetition. *Brain* 1991; 114 (Pt 3): 1409-1427.
- Basso A, Gardelli M, Grassi MP, Mariotti M: The role of the right hemisphere in recovery from aphasia. Two case studies. *Cortex* 1989; 25: 555-566.
- Karbe H, Herholz K, Szekely B, Pawlik G, Wienhard K, Heiss WD: Regional metabolic correlates of Token test results in cortical and subcortical left hemispheric infarction. *Neurology* 1989; 39: 1083-1088.
- Papanicolaou AC, Moore BD, Levin HS, Eisenberg HM: Evoked potential correlates of right hemisphere involvement in language recovery following stroke. *Arch Neurol* 1987; 44: 521-524.
- Jankovic J: Progression of Parkinson disease: are we making progress in charting the course? *Arch Neurol* 2005; 62: 351-352.
- Ribeiro MJ, Vidailhet M, Loc'h C, et al: Dopaminergic function and dopamine transporter binding assessed with positron emission tomography in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 580-586.
- Mishina M, Ishii K, Suzuki M, et al: Striatal Distribution of Dopamine Transporters and Dopamine D₂ Receptors at Different Stages of Parkinson's Disease-A CFT and RAC PET Study. *Neuroradiol J* 2011; 24: 235-241.
- Piggott MA, Marshall EF, Thomas N, et al: Striatal dopaminergic markers in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's and Parkinson's diseases: rostrocaudal distribution. *Brain* 1999; 122: 1449-1468.
- Ishibashi K, Ishii K, Oda K, Mizusawa H, Ishiwata K: Competition between ¹¹C-raclopride and endogenous dopamine in Parkinson's disease. *Nucl Med Commun* 2010; 31: 159-166.
- Martin WR, Eades CG, Thompson JA, Huppler RE, Gilbert PE: The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1976; 197: 517-532.
- Walker JM, Bowen WD, Walker FO, Matsumoto RR, De Costa B, Rice KC: Sigma receptors: biology and function. *Pharmacol Rev* 1990; 42: 355-402.
- Quirion R, Bowen WD, Itzhak Y, et al: A proposal for the classification of sigma binding sites. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 85-86.
- Hayashi T, Su TP: Sigma-1 receptor chaperones at

- the ER-mitochondrion interface regulate Ca^{2+} signaling and cell survival. *Cell* 2007; 131: 596–610.
26. Ishikawa M, Sakata M, Ishii K, et al: High occupancy of sigma1 receptors in the human brain after single oral administration of donepezil: a positron emission tomography study using [^{11}C]SA4503. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12: 1127–1131.
 27. Ishikawa M, Ishiwata K, Ishii K, et al: High occupancy of sigma-1 receptors in the human brain after single oral administration of fluvoxamine: a positron emission tomography study using [^{11}C]SA 4503. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 878–883.
 28. Booth RG, Baldessarini RJ: (+)-6,7-benzomorphan sigma ligands stimulate dopamine synthesis in rat corpus striatum tissue. *Brain Res* 1991; 557: 349–352.
 29. Chaki S, Okuyama S, Ogawa S, Tomisawa K: Regulation of NMDA-induced [^3H]dopamine release from rat hippocampal slices through sigma-1 binding sites. *Neurochem Int* 1998; 33: 29–34.
 30. Mishina M, Ishiwata K, Ishii K, et al: Function of sigma receptors in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 103–107.
 31. Dunwiddie TV, Masino SA: The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 31–55.
 32. Fredholm BB, Svenningsson P: Adenosine-dopamine interactions: development of a concept and some comments on therapeutic possibilities. *Neurology* 2003; 61: S5–9.
 33. Bara-Jimenez W, Sherzai A, Dimitrova T, et al: Adenosine $\text{A}_{2\text{A}}$ receptor antagonist treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 2003; 61: 293–296.
 34. Hauser RA, Hubble JP, Truong DD, Istradefylline USSG: Randomized trial of the adenosine $\text{A}_{2\text{A}}$ receptor antagonist istradefylline in advanced PD. *Neurology* 2003; 61: 297–303.
 35. Mizuno Y, Hasegawa K, Kondo T, Kuno S, Yamamoto M: Japanese Istradefylline Study G: Clinical efficacy of istradefylline (KW-6002) in Parkinson's disease: a randomized, controlled study. *Mov Disord* 2010; 25: 1437–1443.
 36. Mishina M, Ishiwata K, Kimura Y, et al: Evaluation of distribution of adenosine $\text{A}_{2\text{A}}$ receptors in normal human brain measured with [^{11}C]TMSX PET. *Synapse* 2007; 61: 778–784.
 37. Mishina M, Ishiwata K, Naganawa M, et al: Adenosine $\text{A}_{2\text{A}}$ receptors measured with [^{11}C]TMSX PET in the striata of Parkinson's disease patients. *PLoS One* 2011; 6: e17338.
 38. Calon F, Dridi M, Hornykiewicz O, Bedard PJ, Rajput AH, Di Paolo T: Increased adenosine $\text{A}_{2\text{A}}$ receptors in the brain of Parkinson's disease patients with dyskinesias. *Brain* 2004; 127: 1075–1084.
 39. Ramlackhansingh AF, Bose SK, Ahmed I, Turkheimer FE, Pavese N, Brooks DJ: Adenosine $\text{A}_{2\text{A}}$ receptor availability in dyskinetic and nondyskinetic patients with Parkinson disease. *Neurology* 2011; 76: 1811–1816.
 40. Maruyama M, Shimada H, Suhara T, et al: Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron* 2013; 79: 1094–1108.
 41. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al: Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010; 9: 119–128.
 42. Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M: Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 2010; 9: 702–716.

(受付：2014年1月6日)

(受理：2014年1月23日)

—原 著—

マイトマイシン C 併用線維柱帯切除術後の晩期合併症に対する 有茎弁結膜被覆術の短期成績

藤田 雅裕 中元 兼二 高橋 浩
日本医科大学眼科学

Outcomes of Conjunctival Pedicle Flap for Late-onset Complications Following Trabeculectomy with Mitomycin C

Masahiro Fujita, Kenji Nakamoto and Hiroshi Takahashi
Department of Ophthalmology, Nippon Medical School

Abstract

We retrospectively analyzed the short-term results (8 weeks) of the use of a conjunctival pedicle flap (CPF) for treating late complications following trabeculectomy with mitomycin C in 10 eyes of 10 patients with glaucoma. The main indications for CPF were bleb leak (8 eyes), overhanging bleb (1 eye), and choroidal detachment (1 eye). In all patients we performed bleb excision and advancement of the adjacent conjunctiva. Eight weeks after CPF transfer, no hypotony, bleb leak, overhanging bleb, or choroidal detachment was observed in any patient. Mean intraocular pressure at all time points after 1 week was significantly higher than before CPF transfer ($p < 0.01$). The intraocular pressure after CPF transfer was higher than 15 mmHg in 7 cases (70%) and higher than 20 mmHg in 4 cases (40%).

(日本医科大学医学会雑誌 2014; 10: 106-110)

Key words: trabeculectomy, late-onset complication, conjunctival pedicle flap, glaucoma, bleb leak

緒 言

線維柱帯切除術は、マイトマイシン C (MMC) の併用により眼圧を長期に低くコントロールできるようになったため、緑内障の観血的手術としてもっとも一般的な術式となっている¹が、同薬の併用に伴い線維柱帯切除術後の晩期合併症の頻度は増加している²。

MMC 併用線維柱帯切除術による晩期合併症には、房水漏出、脈絡膜剝離、低眼圧黄斑症、濾過胞感染症、overhanging bleb などがあり、治療として、合併症

に応じて自己血清点眼³、コンタクトレンズの使用⁴、濾過胞内自己血液注入⁵、経結膜強膜縫合⁶、遊離結膜弁移植⁷、有茎弁結膜被覆術⁸、羊膜移植術¹⁰などが行われているが、晩期合併症に対する複数例の有茎弁結膜被覆術の術後経過に関する報告は本邦では少ない⁸。

そこで、今回、マイトマイシン C 併用線維柱帯切除術後の晩期合併症に対する同一術者による有茎弁結膜被覆術の短期成績について検討した。

Table 1 Background of Subjects

Case	Age	Sex	Type of glaucoma	Right or left eye	Main indications for CPF	Interval between TLE and CPF (day)	Visual Acuity	Visual Acuity at 8 Weeks after CPF	preoperative IOP
1	60	M	POAG	R	Bleb leak	1,580	0.9	1.0	4
2	54	M	POAG	R	Bleb leak	783	0.7	0.5	9
3	37	M	POAG	R	Bleb leak	2,202	0.9	0.9	6
4	66	M	POAG	L	Bleb leak	2,120	0.1	0.1	5
5	58	M	POAG	L	Bleb leak	2,102	0.9	0.8	6
6	65	F	POAG	R	Bleb leak	1,789	0.7	0.9	5
7	75	F	POAG	R	Bleb leak	2,890	0.06	0.6	1
8	65	M	POAG	R	Bleb leak	2,090	0.6	0.8	17
9	74	F	NVG	L	Overhanging bleb	1,115	0.03	0.02	6
10	65	F	SG	R	Choroidal detachment	2,190	0.05	0.1	2

POAG : primary open angle glaucoma NVG : neovascular glaucoma SG : secondary glaucoma with uveitis
 CPF : Conjunctival pedicle flap TLE : Trabeculectomy IOP : Intraocular Pressure
 今回有茎弁結膜被覆術の対象になった, 手術前後の患者背景を示す.

方法

対象は, 2012年6月~2013年6月までに日本医科大学付属病院眼科でマイトマイシンC併用線維柱帯切除術後の晩期合併症に対して, 同一術者(K.N.)により有茎弁結膜被覆術が施行された10例10眼で, 術後2カ月まで経過観察できたものである. 性別は, 男性6例・女性4例, 年齢は 61.9 ± 10.8 (平均値 \pm 標準偏差) (35~75)歳, 病型は広義原発開放隅角緑内障8眼, ぶどう膜炎に伴う続発緑内障1眼, 血管新生緑内障1眼である. 有茎弁結膜被覆術に至る原因となった主たる合併症は房水漏出8眼, 脈絡膜剝離1眼, overhanging bleb1眼であった.

有茎弁結膜被覆術の術式を以下に示す.

まず, 濾過胞無血管および透明な結膜を切除後, 周辺結膜を十分に剝離し, 結膜有茎弁を10-0ナイロン丸針で輪部および切除周辺の健常結膜に縫合し, 最後に房水漏出がないことを確認し終了とした.

検討項目として, まず, 有茎弁結膜被覆術後8週の低眼圧(5 mmHg以下), 房水漏出, 脈絡膜剝離およびoverhanging blebの有無に関して調べた. 房水漏出は診察時にフルオレセイン染色後細隙灯顕微鏡の青色光で観察し, 圧迫なしで房水が明確な漏出点から自然漏出するもの(leak)とした. 次に, 眼圧を術前と術翌日, 術後1週, 術後4(± 1)週, 術後8(± 1)週で比較した. 眼圧はすべて同一医師(K.N.)がGoldmann圧平眼圧計で測定されたものを用いた. 次に, 経過中に眼圧が15 mmHg以上および20 mmHg以上を超えた症例数と割合を求めた. いずれも, 診療

録から後ろ向きに調べて検討した.

統計解析にはpaired t-testを用い, 有意水準 $p < 0.05$ (両側検定)で検定した.

結果

MMC併用線維柱帯切除術は, 全例初回手術で, 術式は輪部基底結膜切開であった. MMC併用線維柱帯切除術施行日から有茎弁結膜被覆術までの期間は, $1,886 \pm 602$ (783~2,890)日であった(**Table 1**). 有茎弁結膜被覆術前に緑内障点眼薬を使用していた症例は, 症例8のみであった.

有茎弁結膜被覆術後8週では, 全例, 低眼圧, 房水漏出, overhanging blebおよび脈絡膜剝離はなかった. 矯正視力は, 術後4週, 術後8週ともに術前と有意な変化はなかった(**Fig. 1**). 眼圧は, 術前 6.4 ± 4.5 mmHg, 術翌日 10.5 ± 7.2 mmHg, 術後1週 14.1 ± 6.4 mmHg, 術後4週 13.5 ± 4.0 mmHgおよび術後8週 12.3 ± 3.1 mmHgで, 術後1週以降では術前に比し有意に高かった($p < 0.01$)(**Fig. 2**). 術後経過中, 眼圧が15 mmHgを超えたものは7眼(70%)で, そのうち4眼(40%)が20 mmHgを超えていた. 術後8週で眼圧が15 mmHgを超えていたものは2眼(20%)であった(**Fig. 2, Table 2**). 術後経過中, 緑内障点眼薬を使用した症例は4眼(40%)であった.

考察

線維柱帯切除術の晩期合併症には, 房水漏出, 低眼圧黄斑症, 脈絡膜剝離, 濾過胞感染症, overhanging

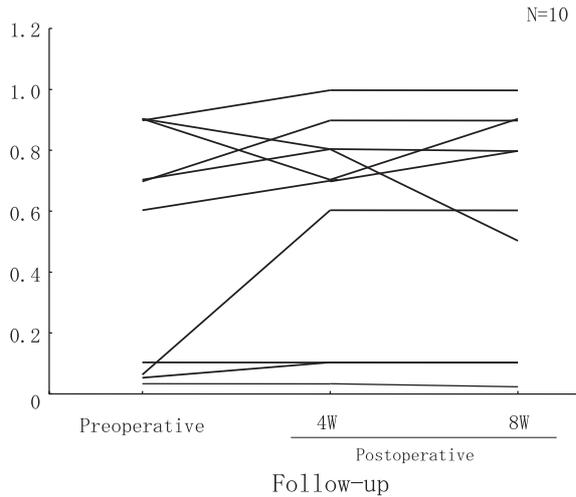


Fig. 1 Change of Visual Acuity
 矯正視力は術後4週、術後8週ともに術前と有意な変化はなかった。

bleb などがあるが、中でも最も重篤なものは濾過胞感染症である。濾過胞感染症のリスクファクターには、男性、若年者、糖尿病、下方濾過胞、濾過胞からの房水漏出などがあるが、中でも房水漏出が最も危険率が高い²³。Yamamoto らは、MMC 併用線維柱帯切除術後 2.5 年の濾過胞感染症の発症率を前向きに調べたところ、房水漏出がある症例で $5.8 \pm 4.1\%$ 、房水漏出のない症例で $1.2 \pm 0.5\%$ で、有意に房水漏出がある症例では濾過胞感染症が発症しやすいことを報告している²。そのため、房水漏出濾過胞に関しては、できるかぎり積極的に治療する必要があるといえる。

今回、筆者らは、MMC 併用線維柱帯切除術後の晚期合併症に対する有茎弁結膜被覆術の短期成績について後ろ向きに検討した。その結果、房水漏出例 8 眼においては、有茎弁結膜被覆術後 8 週の時点では、全例、

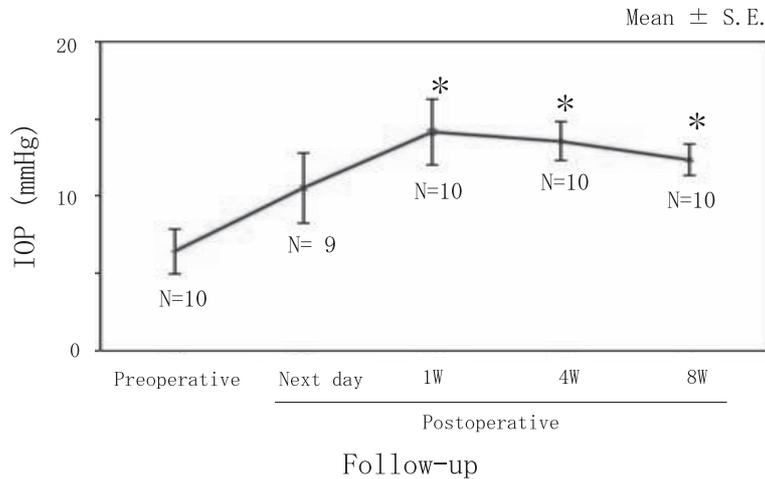


Fig. 2 Change of Intraocular Pressure (all subjects)
 眼圧は術前に比し術後1週以降では有意に高かった (p<0.01).

Table 2 Postoperative courses of CPF

case	Maximum IOP after CPF	IOP at 8 weeks after CPF	Added glaucoma eyedrops or not
1	14	9	no
2	17	12	yes
3	17	13	no
4	8	7	no
5	11	11	no
6	25	11	yes
7	23	13	yes
8	24	17	yes
9	21	13	no
10	17	17	no

CPF : Conjunctival pedicle flap IOP : Intraocular Pressure
 No hypotony, bleb leak, overhanging bleb, choroidal detachment at 8 weeks after conjunctival pedicle graft
 今回有茎弁結膜被覆術の対象になった、手術前後の患者背景を示す。

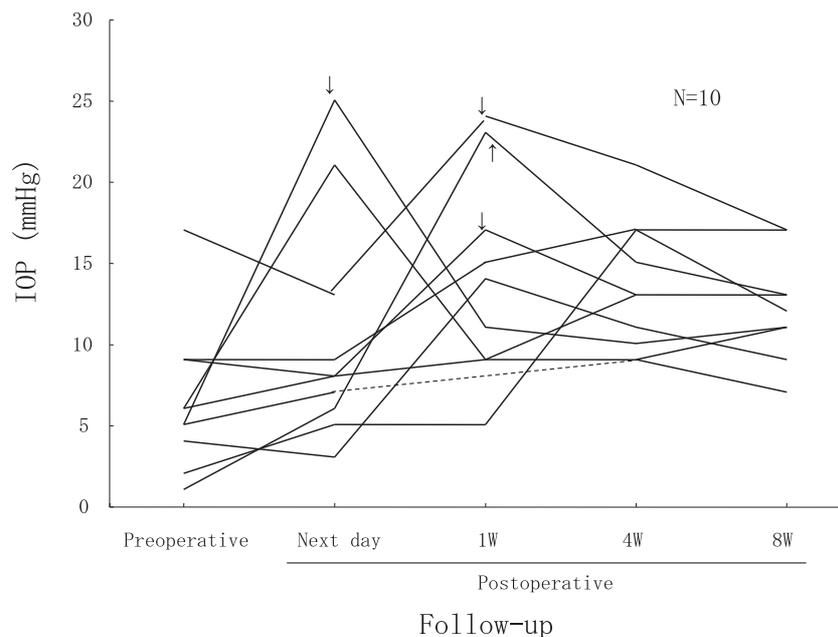


Fig. 3 Change of Intraocular Pressure (each subject)

経過中、眼圧が 15 mmHg を超えたものは 7 眼 (70%)、4 眼 (40%) が 20 mmHg を超えていた。術後 8 週で眼圧が 15 mmHg を超えていたものは 2 眼 (20%) であった。

↓ : 緑内障点眼追加時期 点線 : 欠測値

房水漏出は治癒し、5 mmHg 以下の低眼圧もなかった。有茎弁結膜被覆術は、少なくとも短期においては房水漏出に対して有効な治療法といえる。Lee ら⁹は、MMC 併用線維柱帯切除術後の低眼圧の治療として有茎弁結膜被覆術を 17 眼に施行し、眼圧が 6 mmHg 以上 18 mmHg 以下かつ房水漏出の持続・再発がないことを成功と定義としてその成功率を調べたところ、6 カ月で 76.5%、51 カ月で 70.6% であったと報告している。また、橋本ら⁸は、有茎結膜弁移植を行った 7 眼の術後 1 年の房水漏出阻止率は 86% であったと報告している。今回の報告は、8 週と短期であったため、これらの成績より良好であったが、術後、長期に経過するにつれ、結膜が再無血管化、菲薄化し、房水漏出が再発する症例⁸もあるため、本術式の評価にはより長期的な観察が必要であることはいうまでもない。

Overhanging bleb は濾過胞が角膜輪部を超えて角膜上にせり出してくる状態で比較的まれな術後晚期合併症とされている。視力障害、強い異物感などを引き起こすことがある。治療法として、冷凍凝固¹¹、Nd:YAG レーザー¹²などの報告もあるが、一般に結膜被覆術が行われている¹³。Scheie ら¹³は、16 例の Overhanging bleb に結膜被覆術を施行し、全例で自覚症状改善、15 例で良好な眼圧コントロールが得られたと報告している。今回の症例 9 も、術前より緑内障による中心視力障害が高度であったため、視力の向上はなかったが、

異物感は改善していた。眼圧は術前 9 mmHg、術翌日は眼圧 21 mmHg まで一過性に上昇したが、緑内障点眼薬は使用することなく、術後 2 カ月では 13 mmHg まで下降した。

線維柱帯切除術後の脈絡膜剥離は、通常、過剰濾過に伴うもので、眼圧の正常化によって解消するため、経過観察をすることが多い¹⁴。しかし、今回の症例 9 は、線維柱帯切除術長期経過後に、濾過胞の菲薄化とともに、房水漏出が増悪し高度な脈絡膜剥離を来した症例であったが、有茎弁結膜被覆術後、眼圧が術前 2 mmHg から 17 mmHg に正常化したのに伴い、脈絡膜剥離は治癒し、視力も 0.05 から 0.1 と向上した。

以上の経過から、今回筆者らが行った有茎弁結膜被覆術は、線維柱帯切除術後の晚期合併症に対する治療効果において少なくとも短期的には有効であるといえる。

術後の眼圧経過に関して、眼圧が 15 mmHg を超えたものは 7 眼 (70%) で、そのうち 4 眼 (40%) は 20 mmHg を超えていた。4 眼 (40%) で緑内障点眼治療が追加されたが、2 眼 (20%) では、術後 8 週で依然として眼圧が 15 mmHg を超えていた (Fig. 3)。今後、症例の目標眼圧に応じて、さらなる治療の追加が必要となる症例が増加する可能性がある。

結 論

MMC 併用線維柱帯切除術後の晩期合併症に対する有茎弁結膜被覆術の短期成績を調査した。今回の対象では、少なくとも一過性に術後高眼圧になる症例が少なくなく、眼圧の推移には十分注意する必要があるが、MMC 併用線維柱帯切除術の晩期合併症である房水漏出、overhanging bleb、脈絡膜剥離は治癒させることができるため、本術式はMMC 併用線維柱帯切除術後の晩期合併症に対する治療法として有効である。

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

文 献

1. 日本緑内障学会診療ガイドライン作成委員会：緑内障診療ガイドライン第3版。日眼会誌 2012; 116: 5-46.
2. Yamamoto T, Kuwayama Y, Kano K, et al.: Study Group for the Japan Glaucoma Society Survey of Bleb-related Infection: Clinical features of bleb-related infection: a 5-year survey in Japan. *Acta Ophthalmol* 2013; 91: 619-624.
3. Matsuo H, Tomidokoro A, Tomita G, et al.: Topical application of autologous serum for the treatment of late-onset aqueous oozing or point-leak through filtering blebs. *EYE* 2005; 19: 23-29.
4. Blok MD, Kok JH, van Mil C, et al.: Use of the Megasoft Bandage Lens for treatment of complications after trabeculectomy. *Am J Ophthalmol* 1990; 100: 264-268.
5. Leen MM, Moster MR, Kats LJ, et al.: Management of overfiltering and leaking blebs with autologous blood injection. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1050-1055.
6. 有本 剛, 丸山勝彦, 土坂麻子, 後藤 浩: 線維柱帯切除術後の晩期房水漏出に対する経結膜の強膜縫合の成績。あたらしい眼科 2013; 30: 107-111.
7. Panday M, Shantha B, George R, et al.: Outcomes of bleb leak and hypotony after glaucoma filtering surgery. *J Glaucoma* 2011; 20: 392-397.
8. 橋本尚子, 原 岳: 漏出濾過胞に対する結膜被覆術の漏出阻止効果。眼科手術 2006; 19: 551-554.
9. Lee K, Hyung S: Effect of excision of avascular bleb and advancement of adjacent conjunctiva for treatment of hypotony. *Korean J Ophthalmol* 2009; 23: 281-285.
10. Budenz DL, Barton K, Tseng SC: Amniotic membrane transplantation for repair of leaking glaucoma filtering bleb leaks. *Ophthalmology* 2002; 109: 71-75.
11. El-Harazi SM, Fellman RL, Feldman RM, et al.: Bleb window cryopexy for the management of oversized, misplaced blebs. *J Glaucoma* 2001; 10: 47-50.
12. Sony P, Kumar H, Pushker N: Treatment of overhanging blebs with frequency-doubled Nd: YAG laser. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2004; 35: 429-432.
13. Scheie HG, Guehl JJ 3rd: Surgical management of overhanging blebs after filtering procedures. *Arch Ophthalmol* 1979; 97: 325-326.
14. 柏木賢治: 脈絡膜剥離 (線維柱帯切除術による)。緑内障手術 ABC 山本哲也編。(第1版)。2002; pp 124-125, メジカルビュー社。

(受付：2014年1月27日)

(受理：2014年3月3日)

—症例報告—

特発性肺線維症の急性増悪と肺結核とを同時発症した1例

長山美貴恵 齋藤 好信 林 宏紀
 國保 成暁 吾妻安良太 弦間 昭彦
 日本医科大学内科学（呼吸器内科）

A Case of Simultaneous Onset of Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis
 and Pulmonary Tuberculosis

Mikie Nagayama, Yoshinobu Saito, Hiroki Hayashi,
 Nariaki Kokuho, Arata Azuma and Akihiko Gemma
 Department of Respiratory Medicine, Nippon Medical School

Abstract

An 81-year-old man with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) came to our hospital with symptoms of fever and worsening dyspnea. We diagnosed an acute exacerbation of IPF (AE-IPF) on the basis of the findings of high-resolution computed tomography of the chest and thus started steroid therapy. However, we detected *Mycobacterium tuberculosis* in the sputum and concluded that pulmonary tuberculosis coexisted with AE-IPF. Because high-resolution computed tomography showed circumscribed consolidation in S¹⁰ of the left lung, we suspected that the consolidation was the focus of the tuberculosis. We started treatment of the pulmonary tuberculosis with antituberculous drugs; however, we were unable to control the AE-IPF, and the patient died. Interpreting the imaging findings of infection is difficult, particularly in cases of AE-IPF, which is associated with consolidation and may coexist with infection. The frequency of tuberculosis was higher in patients with IPF than in the general population. In cases of AE-IPF caused by infection, screening sputum tests, including those for acid-fast bacteria, are useful.

(日本医科大学医学会雑誌 2014; 10: 111-114)

Key words: pulmonary tuberculosis, idiopathic pulmonary fibrosis, acute exacerbation

緒言

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis ; IPF) の急性増悪は胸部高分解能 CT (high-resolution computed tomography ; HRCT) で既存の蜂巣肺に新たにすりガラス影や浸潤影を呈するものとされ

る¹⁾。急性増悪の詳細な原因は現在のところ不明だが、感染症、胸部の侵襲的検査や手術、また放射線照射や抗癌剤などの薬剤投与を契機に発症することが知られている。IPF では蜂巣肺など肺底部・胸膜直下優位に構造改変が起こり、同部位に感染病巣を形成した場合には病変の質的診断は困難である。今回、IPF の急性増悪と肺結核を同時に発症した例を経験したため、こ

Correspondence to Mikie Nagayama, Department of Respiratory Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan
 E-mail: m-nagayama@nms.ac.jp
 Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

Table 1 Laboratory data on admission

血算		KL-6	1,990.6 U/mL
WBC	7,800 / μ L	SP-D	388.3 ng/mL
Hb	11.3 g/dL	BNP	72.5 pg/mL
Plt	35.7×10^4 / μ L	MPO-ANCA	<10 EU
		抗核抗体	40 倍
生化学		尿中レジオネラ抗体	陰性
AST	34 IU/L	尿中肺炎球菌抗体	陰性
ALT	20 IU/L		
LD	415 IU/L	血液ガス (室内気)	
CK	165 IU/L	pH	7.44
Na	135 mEq/L	PaO ₂	33.9 Torr
K	4.3 mEq/L	PaCO ₂	35.2 Torr
Cl	102 mEq/L	HCO ₃ ⁻	23.4 mmol/L
BUN	14 mg/dL	ABE	-0.5 mmol/L
Cre	0.76 mg/dL		
CRP	6.74 mg/dL		

れを報告するとともに、その画像的特徴や診断上の問題点に関し考察する。

症 例

81 歳，男性。

現病歴：1 年半前より間質性肺炎を指摘され，当科受診した際に，胸部 HRCT にて両側肺底部に蜂巢肺を認め，身体所見および血液検査から膠原病，血管炎を示唆する所見がないことより，IPF と診断した。自覚症状が乏しく，その後は無治療で経過観察としていた。入院 1 カ月前より呼吸困難は次第に増悪し，1 週間前より咳嗽，喀痰および発熱を認めていた。低酸素血症を呈し，胸部 X 線では両側中下肺野に新たな浸潤影の出現を認めたことから，IPF 急性増悪を疑い緊急入院となった。

既往歴：肺腺癌（3 年前，右上葉切除術），腹部大動脈瘤，右総腸骨動脈瘤，高血圧症。

家族歴：特記事項なし。

喫煙：20 歳から 77 歳まで 1 日 20 本。

職業：ネジの販売（粉塵曝露歴はない）

身体所見：意識清明，体温 37.5℃，血圧 128/80 mmHg，脈拍 68/min，SpO₂ 92%（酸素 3 L 吸入下）。胸部聴診では両側で fine crackles を聴取。

入院時検査所見 (Table 1)：血液検査では，Hb 11.3 g/dL と軽度貧血を認めるほか，LD 415 IU/L，CRP 6.74 mg/dL，KL-6 1,990.6 U/mL，SP-D 388.3 ng/mL と異常高値を認めた。KL-6 は，4 カ月前には 1,372.1 U/mL，1 カ月前には 1,804.1 U/mL，すでに上昇していた。血液ガス所見は著明な低酸素血症を認めた。

画像所見：入院時胸部 X 線写真では，発症前 (Fig. 1A) より認めていた両側末梢側優位の網状影のほか，両側中下肺野に新たなすりガラス影の出現を認めた (Fig. 1B)。胸部 HRCT では両側肺底部に蜂巢肺を認め，発症前の HRCT (Fig. 2A) と比較し右中下葉および左下葉に非区域性に拡がるすりガラス影の新たな出現を認めた。また，左下葉 S¹⁰には既存の蜂巢肺に重なり，consolidation の出現を認めた (Fig. 2B)。

臨床経過：血液ガス所見および胸部 HRCT 所見から，IPF 急性増悪と考えた。しかし，発熱を呈しており，胸部 HRCT では限局性の consolidation を認めたことから，急性増悪の誘因として呼吸器感染症の関与も考えられた。入院同日よりメチルプレドニゾロン 1,000 mg/日によるステロイド大量療法を開始し，レボフロキサシン (levofloxacin ; LVFX) 500 mg/日を併用した。第 3 病日に喀痰抗酸菌塗抹集菌法 3+，結核菌-PCR 陽性であることが判明し，肺結核症と診断した。ステロイド大量療法により呼吸不全が改善したため，その後のステロイド療法は行わず，LVFX からイソニアジド，リファンピシン，エタンブトール，ピラジナミドによる抗結核療法を開始した。第 36 病日の喀痰塗抹検査にて陰性化が確認され，胸部 CT では左下葉の consolidation の改善を認めた (Fig. 3)。以上より肺結核に対する治療は奏功したと判断した。しかしながら，その後呼吸状態が再び悪化し胸部 X 線で両側網状影および左中肺野のすりガラス影悪化を認め，再度 IPF の増悪を起こしたと考えられたため，ステロイド大量療法を開始した。その後プレドニゾロン 60 mg/日にて治療を行ったが，呼吸状態は改善せず第 52 病日呼吸不全により死亡した。

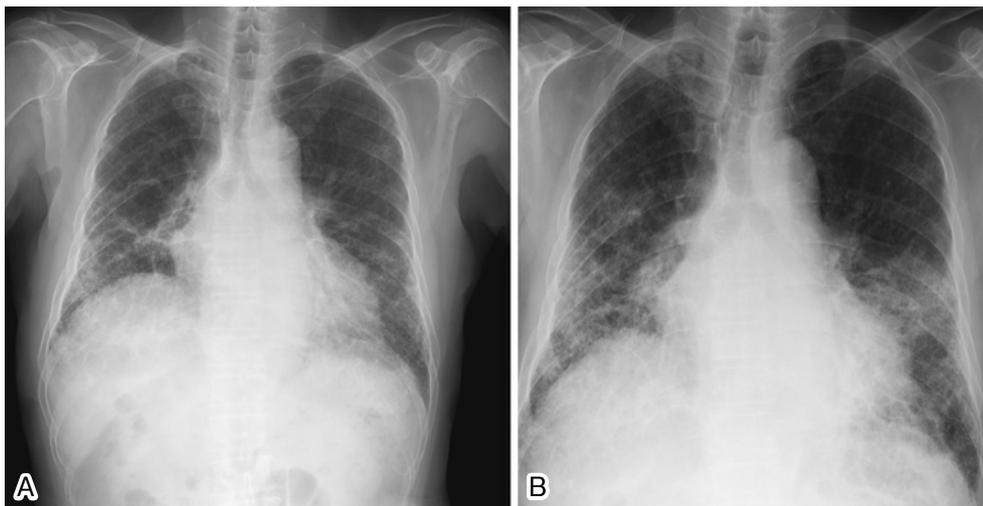


Fig. 1 A: Chest X-ray before onset. The reticular shadow in the bilateral lungs is observed.
 B: Chest X-ray on admission. That shows the ground glass opacity in the bilateral lungs.

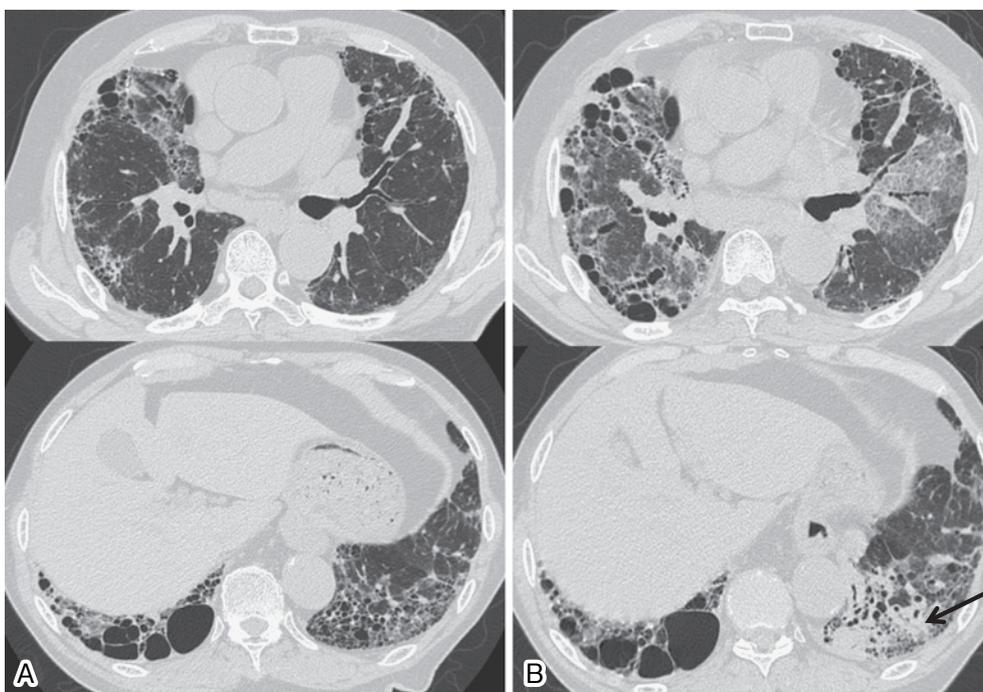


Fig. 2 A: HRCT scan before onset. The reticular shadow is observed in the bilateral lungs. The honeycombs and paraseptal emphysema are observed in the bilateral basal segments.
 B: HRCT scan on admission. Chest HRCT scan shows the ground glass opacity in the bilateral lungs and the circumscribed consolidation in the left lower lobe (arrow) and honeycomb in the bilateral basal segments.

考 察

本症例は、IPFの急性増悪と肺結核が同時に発症した症例と考えられる。IPFの急性増悪は感染症、胸部の侵襲的検査や手術、また放射線照射や薬剤投与などを

契機として発症することが知られている。IPF急性増悪の診断に際しては、これらの誘因についても検討することが重要である。IPF急性増悪と肺結核を同時発症した症例はこれまでに報告がないが、本症例では肺結核が急性増悪の契機となった可能性も考えられる。

本症例は死亡後、喀痰結核菌培養検査陽性となり、

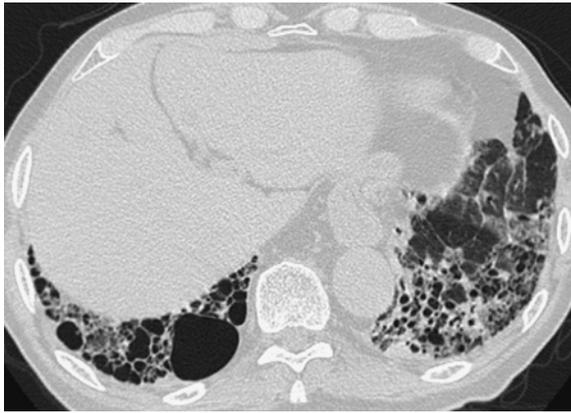


Fig. 3 Chest CT scan after one month from admission. The consolidation in the left S¹⁰ had improved.

肺結核症と診断された。また、結核病巣の部位については、安定している時期の胸部 HRCT と比較して、両側肺野に新たなすりガラス影が出現しているほか、左 S¹⁰にはすりガラス影とは別に consolidation が出現していること、その他の部位に結核を疑う陰影がみられないことから、左 S¹⁰に出現した consolidation が結核病巣であろうと推定された。厳密には、同部位の病理組織診断が必要であるが、本症例では呼吸不全があり経気管支肺生検の実施が困難であった。

一般的に二次結核は S¹, S², S¹⁺²に全体の 85%, S⁶に約 10% 発生すると言われる。浸潤影や散布影を呈し、S⁶を除く下葉結核はまれである²。一方で、IPF に合併した肺結核の特徴に関する報告は少なく、Chung らの IPF 患者 143 人における肺結核症の解析では、結核を生じた患者は 9 人 (6.29%) おり、そのうち 7 人が下葉に病巣を形成していた。胸部陰影は結節影や浸潤影を呈するものが多いと報告されており³, IPF の肺結核では下葉結核が多いのかもしれない。IPF の肺結核合併率については、海外では IPF 患者の 4.4% が結核を合併していたとの報告⁴, 日本では IPF 患者の 6.7% が結核を有していたとの報告⁵がある。また、本邦での年次別・年齢階級別結核罹患率は 2011 年の人口 10 万人あたり 50 代では 12.8, 60 代では 17.5, 70 代以上では 55.7 であり⁶, 一般人口と比較すると IPF 患者では結核合併率が高いと考えられる。また前述の海外からの報告⁴では、免疫抑制剤を使用している症例では対症療法を行っていた症例と比較し、結核合併率が二倍であったと報告されている。一方で、免疫抑制剤を使用している症例でも結核合併率は変わらないと報告されているものもあり³, 結核の合併は IPF の病態そのものである構造改築による

クリアランスの低下などの局所免疫能の低下が要因となっているのかもしれない。

本症例はスクリーニングで行った喀痰検査から肺結核の診断に至ったが、入院当初には胸部 HRCT 所見から肺結核の合併を想定できなかった。これは、自覚症状であった発熱および呼吸困難が急性発症であり、IPF の急性増悪の症状と考えられたこと、また結核病巣が IPF の蜂巢肺と重なっており、さらに IPF の急性増悪と同時発症であったため、画像検査のみから結核病巣の検出が難しかったことなどが原因として挙げられる。前述したように IPF 急性増悪と同時発症した肺結核の報告はなく、まれであると考えられるが、IPF については肺結核の合併率が高いとの報告を踏まえると、呼吸器感染症を契機に発症したと考えられる IPF 急性増悪の診断時には、抗酸菌検査を含めた感染症検査を実施しておくことは重要であると考えられた。

結 語

IPF 急性増悪と肺結核との同時発症と考えられた症例を経験した。一般的に S⁶以外の下葉結核はまれではあるが、IPF 患者では肺結核合併率ならびに下葉の結核の割合も高いことが示唆されている。呼吸器感染症を契機に IPF 急性増悪が誘発されたと考えられた場合、結核の可能性も考慮し、抗酸菌塗抹・培養を含めた喀痰のスクリーニング検査を実施しておくことは有用である。

文 献

1. 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き改訂第2版. 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会.
2. 小山関哉, 坂口伸樹, 堀田順一: 結核の診断. 臨床病理 2012; 60: 796-803.
3. Chung MJ, Goo JM, Im JG: Pulmonary tuberculosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *European Journal of Radiology* 2004; 52: 175-179.
4. Park SW, Song JW, Shim TS, et al: Mycobacterial pulmonary infections in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 896-900.
5. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, et al: Case-control study of medical history and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Respirology* 2005; 10: 504-509.
6. 年次別, 年齢階級別結核罹患率. 結核予防会 結核研究所 疫学情報センター.

(受付: 2014 年 1 月 6 日)

(受理: 2014 年 2 月 20 日)

検定の考え方, 独立性の検定

儀我真理子

日本医科大学基礎科学数学

Statistical Tests, Test of Independence

Mariko Giga

Department of mathematics, Nippon Medical School

Abstract

In this paper we describe statistical test. This is the most important statistical field for examining the mean, variance and other characteristics of population by using sample. First, we propose a null hypothesis, for example, that the population mean is a certain value. With statistical analysis, if we conclude that the null hypothesis is to be rejected, we judge that the hypothesis is probably not true. When we conclude that the null hypothesis is to be accepted, we can only say that we cannot reject it. In this paper, we also describe a test of independence. This is a method of testing, for example, whether we can recognize a difference in the numbers of male and female patients with certain diseases. The main method of testing for independence is not applicable to small samples, for which other methods must be used.

(日本医科大学医学会雑誌 2014; 10: 115-119)

Key words: statistical test, null hypothesis, reject, accept, test of independence

1. 検定の考え方

検定 (test) の考え方の基本は推定のそれと変わらない。前回の母平均の推定[1]において, “信頼度 95% の信頼区間 ($\alpha=0.05$)” の正確な意味が, 「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。」ということ述べた。またこれは, 信頼区間を導いたのと同じ式

$$-A_\alpha \leq \frac{\bar{X} - \mu}{\frac{\sigma}{\sqrt{n}}} \leq A_\alpha \quad (1)$$

(記号 A_α の意味は [1] の (6) 式参照) において, 母平均 μ を $\mu = \mu_0$ (μ_0 は値) と仮定したとき (これを帰無仮説 (null hypothesis) と言い, H_0 で表す), 不等式

$$-A_\alpha \leq \frac{\bar{X} - \mu_0}{\frac{\sigma}{\sqrt{n}}} \leq A_\alpha \quad (2)$$

が満たされる確率は $1 - \alpha$ ($=0.95$) であることを意味する。言い換えれば, 帰無仮説 $\mu = \mu_0$ が成り立つのに (2) が成り立たない確率は α ($=0.05$) しかない。したがって (2) が成り立っていないときには帰無仮

説はどれも成り立たないらしいということで“棄却”し、それ以外なら採択する。これが検定の基本的な考え方である。今述べた値 α は有意水準 (significance level) と呼ばれる。

公式1 母分散既知の場合の母平均の検定 (両側検定)

正規母集団 $N(\mu, \sigma^2)$ において母分散 σ^2 は既知とし、そこから抽出された大きさ n の標本の標本平均を \bar{x} とする。

$$\text{帰無仮説 } H_0: \mu = \mu_0$$

とするとき、有意水準 α での両側検定における棄却域は次で与えられる：

$$z = \frac{\bar{x} - \mu_0}{\frac{\sigma}{\sqrt{n}}} < A_\alpha \quad \text{または} \quad z = \frac{\bar{x} - \mu_0}{\frac{\sigma}{\sqrt{n}}} > A_\alpha. \quad (3)$$

帰無仮説の「帰無」とは“無に帰する”という意味である。検定をするとき、多くの場合棄却を期待している。例えば、新しい治療法が既成のそれより効果があるか否かを検定したいときは、帰無仮説 $H_0: \mu = \mu_0$ (μ は新たな治療法による調べている量の平均、 μ_0 は既成の治療法による対応する量の平均の値) は“新たな治療法と既存のそれとの間に効果の差はない”であるから、まさに棄却を期待している。逆に帰無仮説が採択された場合の意味するところは(“既存の治療法による効果と変わらない”というよりは)“既存の治療法とは異なる効果があったという結論は導けなかった”である。このように、棄却と採択は同等ではない。検定の考え方は公式1の前にも述べたが、棄却、採択についてもう一度考えてみる。

公式1の z を確率変数とみたものを Z とする。 Z のなす正規分布は帰無仮説が成り立つという仮定のもとでの分布である。したがって、たまたま偏った標本になり、 Z の値がグラフの端の方 (μ_0 から遠いところ) になることは帰無仮説が正しくても起こるが、めったに起こるはずのないことなのだから、標本から計算した Z の値がグラフ端の方の値をとったら棄却とするのである。しかし、 $\mu = \mu_0$ が成り立っていても z の値がグラフの端の方の値をとることがときにはあり得るので、“棄却”と結論するのは実は誤りであったという危険もある。これを第1種の過誤 (error of first kind) という。その危険の確率は、意味から考えて有意水準 α に等しい。この意味で有意水準のことを危険率ともいう。棄却できないときは採択になるが、こちらに関しても、本当は帰無仮説が成り立っていないのに採択としてしまう可能性もあるはずである。これ

を第2種の過誤 (error of second kind) という。

検定の一番基本的な考え方では、第2種の過誤についてはあまり深く追求しない。棄却は“帰無仮説はうそらしいから棄却しよう”という意味である。しかし採択は上の治療法の例でも述べたように、“これくらいでは棄却することができない”という意味である。たとえそのときの標本平均が μ_0 からある程度ずれていても、“標本の具合によりそれくらいずれることはある。”という感じである。

今まで述べてきた手法は両側検定であるが、上側検定、下側検定もある。両側検定は、母平均とある値 μ_0 との間に差があるか否かに関心のある場合に、上側(下側)検定は、母平均がある値 μ_0 より大きい(小さい)か否かに関心のある場合に用いられる。また検定の種類によっては、帰無仮説が成り立たない場合には、統計検定量の値が必ず、上側にずれるというものもある。

ここまでは検定の基本概念として、帰無仮説の棄却の意味について述べ、採択については「棄却できない」というきわめて消極的な言い方をしてきた。これはまずは第1種の過誤に対して慎重であるべきであるという検定の基本的立場である。しかし採択の方にもある程度の意味を持たせる、つまり第2種の過誤もなるべく少なくするという立場で考える検定力という理論もある ([2] 参照)。

標本平均 \bar{x} から計算した (2) の中辺の値を z_1 とするとき、確率 $P(z \geq |z_1|)$ の値を p 値 (p value) という。つまり p 値とは、帰無仮説の下で実際に標本から得られた値 z_1 より極端な(つまり帰無仮説の値から離れている)値となる確率はどれだけかを表しており、SPSSなどの統計ソフトでも用いられている。なお、結果が棄却の場合には、 p 値は帰無仮説を棄却するための最少の有意水準であることもわかる。

多くの検定手法が知られているが、以下では適合度検定、独立性の検定について述べる。

2. 適合度検定

例2 メンデルの実験

メンデルは1865年、エンドウ豆の色と形状についての遺伝形質を調べた実験において、次の上の段の数値結果を得た。この観測結果より、4つの表現型は9:3:3:1の比率で現れると彼は考えた。これは統計的に正しいであろうか。下の段の数値は、556個のエンドウ豆を、理論比9:3:3:1にしたがって分けた場合の理論度数を表す。

	黄丸	黄しわ	緑丸	緑しわ	計
観測	315	101	108	32	556
理論	312.8	104.3	104.3	34.75	556

メンデルの観測結果が理論比に合っているかどうかの検定をする際に使われるのが、次に述べる適合度検定 (χ^2 -test of goodness of fit) である。

公式 3 適合度検定

事象 $E_i (i=1, \dots, k)$ が n 回中 x_i 回起こったとすると、帰無仮説 H_0 : 観測結果は理論値 np_i と合うとして有意水準 α で検定する。ただし、 $np_i \geq 5$ とする。棄却域は次で与えられる：

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(x_i - np_i)^2}{np_i} > \chi^2(k-1; \alpha).$$

ここで $\chi^2(k-1; \alpha)$ は χ^2 分布表における値である。

この公式を使って例 2 の適合度検定を行う。

帰無仮説 H_0 は「 $p_1 : p_2 : p_3 : p_4$ は $9 : 3 : 3 : 1$ 」である。これを有意水準 0.05 で検定する。 $n=556$, $p_1 = \frac{9}{16}$, $p_2 = \frac{3}{16}$, $p_3 = \frac{3}{16}$, $p_4 = \frac{1}{16}$ であるから、検定統計量の値は次のようになる。

$$\begin{aligned} \chi^2 = & \frac{(315 - 312.8)^2}{312.8} + \frac{(101 - 104.3)^2}{104.3} \\ & + \frac{(108 - 104.3)^2}{104.3} + \frac{(32 - 34.75)^2}{34.75} = 0.470 \end{aligned}$$

χ^2 分布表より $\chi^2(4-1; 0.05) = 7.815$ であるから、 $\chi^2 < \chi^2(4-1; 0.05)$ が成り立ち棄却できない、つまりメンデルの実験結果は理論比 $9 : 3 : 3 : 1$ に合っていると言ってよい。ここで、適合度検定の結果“適合している”という結論を得たということの意味は、「理論比に適合していると積極的に判断できた」ではなく、「帰無仮説を棄却することはできない」である。 χ^2 の計算式を見るとわかるように、統計量 χ^2 の値が大きい場合に、理論度数と観測度数の数値には開きがある。したがって適合度検定の場合には、棄却域は上側だけになる。つまり必ず上側検定となる。

適合度検定を使って、データがある分布に従っているか否かを調べることもできる。

3. 独立性の検定

母集団からランダムに選んだ n 個の標本を、2 種類の属性 A, B により、 A_1, A_2, \dots, A_r と B_1, B_2, \dots, B_s に分類したとき、 A_i と B_j をともに持つ標本の個数を x_{ij} 、属性 $A_i (i=1, \dots, r)$ を持つ標本の個数の和

を a_i 、属性 $B_j (j=1, \dots, s)$ を持つ標本の個数の和を b_j として、表 4 (A) のような分割表を作る。ここで $a_i (i=1, \dots, r)$, $b_j (j=1, \dots, s)$ を周辺度数という。「属性 A, B は互いに独立であるか否か」を検定したい。この手法を独立性の χ^2 検定 (χ^2 -test of independence) という。独立性が成り立たない度合が大きいほど検定統計量 χ^2 の値は大きくなるので、棄却域は大きい方のみにとる (上側検定)。

観測度数と A, B が独立としたときの理論度数を次のようにおく。理論度数は $y_{ij} = a_i b_j / n$ である。

表 4 (A) 観測度数表

	B_1	B_2	...	B_s	計
A_1	x_{11}	x_{12}	...	x_{1s}	a_1
A_2	x_{21}	x_{22}	...	x_{2s}	a_2
\vdots	\vdots
A_r	x_{r1}	x_{r2}	...	x_{rs}	a_r
計	b_1	b_2	...	b_s	n

表 4 (B) 理論度数表

	B_1	B_2	...	B_s	計
A_1	y_{11}	y_{12}	...	y_{1s}	a_1
A_2	y_{21}	y_{22}	...	y_{2s}	a_2
\vdots	\vdots
A_r	y_{r1}	y_{r2}	...	y_{rs}	a_r
計	b_1	b_2	...	b_s	n

公式 5 独立性の検定

帰無仮説 H_0 : A, B は互いに独立であるとして有意水準 α で検定する。ただし、理論度数は 5 以上とする。棄却域は次で与えられる：

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^s \frac{(x_{ij} - y_{ij})^2}{y_{ij}} > \chi^2((r-1)(s-1); \alpha). \quad (4)$$

なお 2×2 分割表の場合は、検定統計量は次のようになることが直接計算でわかる。ゆえに、この場合には理論度数表を作る必要はない。

	B_1	B_2	計
A_1	a	b	$a+b$
A_2	c	d	$c+d$
計	$a+c$	$b+d$	n

$$\chi^2 = \frac{n(ad - bc)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)} \quad (6)$$

例 6 50 人の児童のうち 35 人はインフルエンザの予防接種を受けた。インフルエンザに罹患した者と罹患しなかった者の数は表のようであった。この予防接種はインフルエンザの発症を抑えるのに効果があった

といえるかを、有意水準5%で検定する。

	罹患	罹患せず	計
受けた	3	32	35
受けなかった	7	8	15
計	10	40	50

帰無仮説 H_0 は、「予防接種を受けたこととインフルエンザに罹患したことは独立」である。

ここではまず、公式5を用いて考えてみる。理論度数表は次のようになる。

	罹患	罹患せず	計
受けた	7	28	35
受けなかった	3	12	15
計	10	40	50

実際の数 x_{ij} 、理論度数 y_{ij} として、(4) 式を使うと、

$$x^2 = \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 \frac{(x_{ij} - y_{ij})^2}{y_{ij}} = 9.524 > 3.842 \quad (= x^2((2-1)(2-1); 0.05))$$

となり棄却、つまり予防接種は効果があったといえる。なお、例6は 2×2 分割表の場合なので、検定統計量の値は理論度数表を作らず(6)式で直接計算することもできる。

公式3、公式5を見ると、これが x^2 分布としてうまく機能するのは n が十分大きいときであることがわかる。事実、適合度検定における np_i や分割表の理論度数が5以下の値を含む場合、上の x^2 分布による近似はとても悪くなる。このようなときは以下の(I)～(III)の方法を用いるとよい。

(I) 2つのクラスのデータをまとめる。たとえば表4(A)において、 B_{s-1} と B_s の値が小さい場合には、これら2つの値を合わせて B_{s-1} の値とする。

(II) イエーツ (Yates) の補正をする。すなわち、統計量として次のものを使う。

$$x^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^s \frac{(|x_{ij} - y_{ij}| - \frac{1}{2})^2}{y_{ij}} \quad (7)$$

特に 2×2 分割表の場合には次のようになる。

$$x^2 = \frac{n(|ad - bc| - \frac{n}{2})^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)} \quad (8)$$

x^2 の値が小さくなるように補正する理由は、もともとは離散的な分布を連続分布である x^2 分布で近似して解析するからである。なお例6ではイエーツの補正

をしても結論は変わらない。

(III) 理論度数が5以下の値を含み、どの値もあまり大きくないときは、次の4節で述べるフィッシャーの直接法を用いる。

適合度検定における公式3の np_i は、独立性の検定における公式5の y_{ij} に相当する。このことからわかるように、適合度検定と独立性の検定は統計理論としては同じである。適合度検定は理論度数の割合が初めから定めてある場合の検定と言える。

独立性の検定をする場合、「独立性が成り立たなくなるほど x^2 の値は大きくなるので、棄却域は大きい方のみにとる。」とした。この考えはどこもまちがってはいないのであるが、 x^2 分布の確率密度関数のグラフを見ると、自由度が3以上のときは、 $x=0$ のときは確率は低く、 x が少し大きくなるあたりで確率が最大になっていることに気づく。真に独立で理想的な状態ならば $x=0$ のとき確率最大になるはずであろう。しかし独立性の検定に使う確率変数の分布がこのような理由は、統計の理論がすべて正規分布によるばらつきを持つことを仮定してできているからである。もし標本から独立性の検定をおこなった結果、検定統計量が0に非常に近くなったら、それは“合いすぎ”なのであり何らかの作為を疑われる結果であると考えられることもできる。(メンデルのエンドウ豆の実験結果は“合いすぎ”であると言われている。しかしそれはメンデルの功績を損なうものではないであろう。) この考え方で独立性の検定をする流儀もある。その場合は両側検定になる。

ついでながら説明を付け足す。例えば母平均の検定で使う検定統計量の標準化する前のグラフは、帰無仮説 $\mu = \mu_0$ を中心とする正規分布である。これは左右対称であるからばらつきの影響も左右対称に働き合い、 $\mu = \mu_0$ のところがグラフの値が一番大きくなる。しかし独立性の検定の場合は、検定統計量は正の値のみをとる x^2 分布に従うので、グラフの最大値は $x=0$ からずれるのである。

4. フィッシャーの直接法による独立性の検定

前節で述べたフィッシャーの直接法またはフィッシャーの正確確率検定 (Fisher's exact test) とは、データの数が非常に少なく、公式5を使つての検定が適用できない場合(目安としては、理論度数が5以下の値を含みどの値もあまり大きくないとき)の属性に関する独立性の検定法であり、両側検定、片側検定どちらも可能である。この手法は、母平均が特定の分布

に従うことを仮定していないのでノンパラメトリック検定である。2×2分割表で使うことが多い。

例7

肉と魚の嗜好の違いによって、コレステロールが基準より高いか低いかを調べたところ、左側の表のような結果を得た。なお、右側の表は説明のために記号を当てたものである。

表8

	高め	低め	計		B ₁	B ₂	計
肉	9	9	14	A ₁	a	b	r
魚	3	10	13	A ₂	c	d	s
計	12	15	27	計	t	u	n

検定したいことは、肉と魚の嗜好の違いによって、コレステロール値の高低に差があるか、すなわち A₁ か A₂ によって、B₁ か B₂ かに差があるか否か、である。今周辺度数 r, s, t, u は固定して考える。このとき a が決まれば b, c, d の値は自然に決まることに注意する (0 ≤ a ≤ min(r, t))。したがって、帰無仮説 H₀ 「因子 A と B とは互いに独立である」の下で、(A₁, B₁) に対応する値 a を調べることによって、独立性を判断することができる。

(A₁, B₁) の値が a となる確率、すなわち a, b, c, d が表8のように決まる確率は次のようになる。

$$P_a = \frac{{}_r C_a \times {}_s C_c}{{}_n C_t} = \frac{(a+b)! (c+d)! (a+c)! (b+d)!}{n! a! b! c! d!} \quad (9)$$

ゆえに、その出現確率は図9のようになる。

“肉が好きか魚が好きか”が、“コレステロールの高い低い”とは無関係、つまり完全に独立であったとすると、

$$\frac{a}{b} = \frac{c}{d} \text{ すなわち } ad - bc = 0$$

となるはずである。この ad - bc の値の絶対値が小さ

ければ関連は低いし、大きければ関連は強いと考えてよい。このことから |ad - bc| は独立性の指標と考えることができる。

有意水準5%でA, Bの独立性を検定したい場合は、aの値が小さい方から大きい方から、それぞれ図9の累積確率が0.025になるところまでが棄却域である。それはaの値で言うと、例7の場合3以下および10以上である。この例における実際の値はa=9であったから、帰無仮説は棄却されない。つまり“肉が好きか魚が好きかで、コレステロール値が基準より高いか低いかに違いがあるとは言えない”ことがわかった。

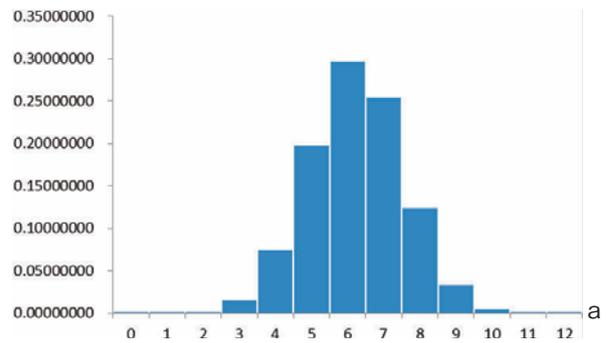


図9

文 献

1. 儀我真理子：正規母集団、推定の考え方。日本医科大学医学会雑誌 2014; 10: 16-20.
2. 儀我真理子：確率・統計の基礎。2014, ムイスリ出版.
3. 薩摩順吉：確率・統計。1989, 岩波書店.
4. 澤田 昇, 田澤新成：統計学の基礎と演習。2005, 共立出版.
5. 篠原昌彦：確率・統計。1989, 朝倉書店.
6. 丹後俊郎：新版医学への統計学。1993, 朝倉書店.
7. 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.
8. 服部哲也：理工系の確率・統計入門。2005, 学術図書.
9. 宮原英夫, 白鷹増男：医学統計学。1992, 朝倉書店.

(受付：2014年1月16日)

(受理：2014年3月17日)

一話 題一

乳癌治療の昨今

日本医科大学外科学 (乳腺外科)

柳原 恵子, 武井 寛幸

わが国の乳癌罹患率と死亡率は増加の一途を辿っている。2008年の罹患数は59,389人で、15人に1人の女性が乳癌に罹患する割合で、将来的には10人に1人が乳癌を経験するようになると考えられている。また、2012年の乳癌死亡数は12,529人で、30歳から64歳までの働き盛りの女性の癌による死亡の第1位を占めている。欧米では死亡率が低下傾向に転じており、検診受診率が70~80%と高いことが乳癌の早期発見、死亡率低下に結びついている。日本では2004年から乳癌検診の対象年齢を40歳以上に拡大、2年に1度のマンモグラフィが推奨されているが、受診率は任意型検診を含めても約30%と低く、今後これを増加させることが、死亡率低下につながるであろう。

最近の乳癌治療は大きな変貌期となっている。手術においては、EBM (evidence based medicine) の考えはもちろんのこと、QOL (quality of life) を考慮した治療選択が行われるようになってきている。二十数年前に始まった乳房温存術は、当初の単に「乳房を温存する」手術から、「整容性を保つ」手術へとQOL改善の努力がなされている。ただし、「温存術=QOLが良い」わけではない。再発は最も避けたい出来事である。乳房内に癌が残れば乳房内再発のリスクは高くなる。乳房内で癌が広がっており、著しい変形が予測される温存術では整容性を保つことも困難である。そのような場合は、乳房全摘術に乳房再建術を行う考えも広がってきている。2013年には再建用の人工物(シリコンインプラント)が保険適用となった。

また2010年に保険適用になったセンチネルリンパ節生検では、センチネル(みはり)リンパ節に転移がなければ腋窩リンパ節郭清が省略可能となった。これは患側上肢の浮腫予防につながりQOLの向上をもたらした。最近では、センチネルリンパ節に転移があった場合でも、腋窩郭清を追加すべきか否かの議論がなされている。

乳癌は早期から全身にも癌細胞が広がっていると考えられており、局所治療と全身治療を組み合わせ、完治を目指すのが一般的である。全身治療としては、内分泌療法、化学療法、分子標的治療薬がある。近年、乳癌は遺伝子解析によっていくつかのintrinsic subtypeに分類されるようになった。しかしすべての症例に網羅的遺伝子解析を行うことは不可能なため、ER(エストロゲン受容体)、PgR(プロゲステロン受容体)、HER2(ヒト上皮成長因子受容体2)、Ki67(細胞増殖関連タンパク)を免疫染色法で検索し、近似的にサブタイプ分類を行っている。

Luminal A (ER/PgR 陽性, HER2 陰性, Ki67 低値), luminal B (ER/PgR 陽性, HER2 陽性またはKi67 高値), HER2 陽性 (ER/PgR 陰性, HER2 陽性), トリプルネガティブ (ER/PgR 陰性, HER2 陰性) の4つの群に分類し、これらのサブタイプごとに治療の選択を行う。全身治療の中でも分子標的治療薬の発展は目覚ましく、増殖能が高く予後不良であったHER2陽性乳癌は、術前後の補助療法や転移再発にトラスツズマブを用いることで、予後の改善が得られている。現在HER2陽性の転移性乳癌にはラパチニブ、ペルツズマブが使用でき、トラスツズマブに化学療法剤を結合させたトラスツズマブエムタンシンも2013年に承認され、治療の選択肢が広がっている。

トリプルネガティブ乳癌は、ER, PgR, HER2共に陰性であるため内分泌療法やトラスツズマブの適応がなく、化学療法が必要な癌である。しかし、化学療法の効果は乏しいことも多く、他のサブタイプに比べて予後不良で、PARP阻害剤や白金系薬剤が効果的な可能性が報告されている。

日本人の遺伝性乳癌は乳癌全体の約5~10%である。遺伝性乳癌にはいくつかのタイプがあるが、「遺伝性乳癌卵巣がん症候群」はBRCA1や2に遺伝子変異が認められるもので、乳癌発症年齢が40歳未満、トリプルネガティブ乳癌、両側乳癌、乳癌や卵巣癌の家族歴、男性乳癌などが認められることが多い。

BRCA1はトリプルネガティブ乳癌、BRCA2はER, PgR陽性乳癌や男性乳癌と関連があり、これらの遺伝子に変異があると、乳癌を発症する可能性は45~84%、卵巣癌を発症する可能性は11~62%と高く、若年発症も多い。手術では、温存術可能な乳癌であっても、全摘術も選択肢として挙げられる。

2013年にはアメリカの女優、アンジェリーナ・ジョリーがこの遺伝子変異を認めたため予防的乳房切除と乳房再建術を行い、日本でも大きく取り上げられた。予防的切除することで乳癌や卵巣癌の発症の可能性が低くなる。乳癌や卵巣癌で命をおとさないために、この遺伝子変異を持つ女性が予防的乳房・卵巣切除をする際には、費用の援助を行う国もある。

現在の日本ではBRCA1/2の遺伝子変異を調べるためには、遺伝カウンセリングの後、希望があれば検査可能である。自己負担のため25万円程度の費用が必要で、遺伝子検査で陽性であっても、予防的乳房・卵巣切除の可能な施設はごくわずか、倫理面や費用面での課題も残る。

このように大きな変貌期にある乳癌治療は、どのように治療を組み立てていくか、さらなる専門性が求められている。

(受付: 2014年1月20日)

(受理: 2014年2月10日)

—関連施設だより—

日本医科大学の名のもとに

大塚 茂
北村山公立病院

In the Name of Nippon Medical School

Shigeru Ohtsuka
Kitamura-yama Municipal Hospital

山形県は、空気も米も果物もおいしく、風光明媚で名所旧跡もたくさんあり、いたるところに温泉があります。北村山公立病院のある東根市は、県の中央部、村山盆地に位置し、東は仙台市、南は山形市、天童市に隣接した、やはり温泉のある自然豊かな田園都市です。また、国道13号線、48号線、287号線が通り、山形新幹線さくらんぼ東根駅や、東北中央自動車道東根ICから2.4kmの距離に山形空港が所在するなど県内交通の要衝にあり、先端技術産業が集積する産業都市でもあります。

北村山公立病院は、昭和37年10月に三市一町（東根市、村山市、尾花沢市、大石田町）の組合立病院として創立され内科、外科、産婦人科、小児科、整形外科、耳鼻咽喉科の6診療科98床で診療を開始いたしました。以後、日本医科大学の特定関連病院として認定され、医師は母校日本医科大学より絶え間なく安定して派遣されました。昭和48年6月に現在の地に新築移転してまいりました。平成4年4月には大規模な病院の増改築工事を行って、14診療科390床で診療開始となりました。その後、亜急性期病床・回復期リハビリテーション病棟を開設して、さらには人工透析センターの改修など診療体制を整備してまいりました。また、これまでに電子カルテの導入、最新の医療機器の導入充実を図り、現在は平成6年診療開始の形成外科と平成21年診療開始の乳腺外科を含む16診療科（内科、神経内科、小児科、外科、整形外科、形成外科、脳神経外科、乳腺外科、皮膚科、泌尿器科、産婦人科、眼科、耳鼻咽喉科、リハビリテーション科、放射線科、麻酔科）360床で、北村山地域10万1千人診療圏の基幹病院として、その役割を担っております。今日までに母校日本医科大学からは私を含めて実人数で661人の先生方が派遣、勤務されています。地域の診療所の先生方との病診連携を深め、様々な高度な機能を有する医療機関との病病連携をより密にして、さらには介護保険施設などとも連携を図り地域完結型の心のかよう安心で安全な医療の提供



南側から見た北村山公立病院



病院正面玄関東側に設置している
初代院長 高橋末雄先生の銅像

に努めております。

当該地区唯一の救急告示病院として当院では、昭和54年からその業務を開始しております。平成23年度には年間の救急患者数が10,000人を超えて、年間の救急車受け入れ件数についても村山二次医療圏で山形市立病院済生館、山形県立中央病院に次いで三番目のシェアを占めるに至っております。

当院のリハビリテーションセンターは、昭和37年10月に外科系の患者さんの後療法を行うということを目的に常勤マッサージ師1名でマッサージを開始したのが始まりであります。昭和48年6月に、県内初のリハビリテーション施設として山形県立リハビリテーションセンター（理学療法士1名、マッサージ師4名、助手1名）が併設されました。平成12年4月には山形県立リハビリテーションセンターが県から移管されて北村山公立病院リハビリテーションセンターとなりました。平成15年11月には回復期リハビリテーション病棟を開設しています。現在、リハビリテーションセンターは担当医師1名と理学療法士15名、作業療法士12名、言語聴覚士3名の体制で365日集中的なリハビリテーションを提供しています。リハビリテーションセンターでは水治療などに温泉を利用していま

す。またこの温泉を入院患者さん用の入浴施設「なごみ温泉」と職員風呂に利用しています。

人工透析センターは、平成4年4月人工透析装置5台で治療を開始しています。その後二度の改修工事を経て人工腎臓装置を更新し、現在は30床で年間延べ12,000件の透析を行っています。緊急透析についても対応しています。

平成21年1月、病院敷地内に院内保育所「スマイルキッズきたこう」を開所しています。定員は30名で終夜保育も行っています。

日本医科大学特定関連病院である北村山公立病院の特色は、当該地区唯一の救急告示病院として救急医療の充実、リハビリテーションセンターの充実、人工透析センターの充実の三つにあると考えています。母校日本医科大学では、いよいよ新病院が今年4月に完成し、8月診療開始と伺っています。北村山公立病院は日本医科大学の名のもと、克己殉公の精神で地域医療に貢献することがなによりの奉公と考えその役目を果たすべく職員一同努力精進いたしているところであります。

(受付：2014年1月28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. 80, No. 5 (2013 年 10 月発行) 掲載

Gastric Emptying of a Carbohydrate-electrolyte Solution in Healthy Volunteers Depends on Osmotically Active Particles

(J Nippon Med Sch 2013; 80: 342-349)

健康成人における炭水化物・電解質溶液の胃排出は浸透圧を規定する粒子に依存する

金 徹¹ 岡部 格² 桜井 実³ 金谷浩司³
石原圭一³ 井上哲夫¹ 汲田伸一郎⁴ 坂本篤裕⁵

¹日本医科大学千葉北総病院麻酔科

²ひたちなか総合病院麻酔科

³日本医科大学健診医療センター

⁴日本医科大学放射線医学

⁵日本医科大学麻酔科学

背景：クリアウォーターの胃からの排出時間はその構成成分によって異なるが、その具体的な差は知られていない。

方法：10 人の健康成人を対象にクロスオーバー試験にて OS-1[®] とポカリスエット[®] (PS) の胃からの排出時間を比較した。6 時間の絶飲食後、500 mL の OS-1[®] (あるいは PS) を 3 分以内で経口摂取した時の胃内容量の変化を magnetic resonance imaging を用いて評価した。測定ポイントは経口摂取直前、経口摂取直後、経口摂取 30 分後とし、ナトリウム、カリウム、炭水化物、浸透圧を規定する粒子の単位時間当りの排出量も合わせて検討した。

結果：経口摂取 30 分後の胃内容量は OS-1[®] が 76.0 ± 57.0 mL、PS が 158.1 ± 73.5 mL で OS-1[®] の方が有意に少なかった ($p < 0.01$)。また、ナトリウム、カリウム、炭水化物の単位時間当りの排出量は OS-1[®] と PS の間で有意な差があったが、浸透圧を規定する粒子には差がなかった。

結論：胃からの排出時間は OS-1[®] の方が PS よりも有意に速く、その制御因子は浸透圧を規定する粒子と推測される。

Impact of Coexisting Irritable Bowel Syndrome and Non-erosive Reflux Disease on Postprandial Abdominal Fullness and Sleep Disorders in Functional Dyspepsia

(J Nippon Med Sch 2013; 80: 362-370)

機能性ディスぺプシア overlap 症候群における睡眠障害の検討

二神生爾 山脇博士 新福摩弓 泉 日輝
若林大雅 小高康裕 名見耶浩幸 進藤智隆
河越哲郎 坂本長逸

日本医科大学消化器内科学

目的：機能性ディスぺプシア (FD) 患者における overlap 症候群は、逆流症状 (FD-NERD) や便通障害 (FD-IBS) を合併する患者群であり、一般に症状が強く治療抵抗性であることが知られている。この overlap 症候群において、睡眠障害の検討は今までなされていない。今回の研究は、この両者の相関関係を明らかにする目的で遂行した。

方法：139 名の FD 患者を対象に胃排出能を ¹³C 呼気試験法 (Tmax) で、睡眠障害をピッツバーグ質問表 (Pittsburgh Sleep Quality : PSQI) を用いて、うつ傾向を SRQ-D スコアを用いて評価した。

結果：アルコール摂取量、BMI 値、喫煙率などは FD 単独群、overlap 症候群の間に有意な差は認められなかった。FD-NERD 群や FD 単独群に比較して FD-NERD-IBS 群では食後膨満感のスコアは有意に高値であった。また、健常者群に比較し、FD 単独群、overlap 症候群ともに Tmax 値は有意に高値であった。Overlap 症候群における PSQI 値は有意に高く、睡眠は有意に障害されていた。

結論：FD-overlap 症候群における PSQI 値は FD 単独群に比し高値を示した。合併する症状と睡眠障害の関係については、さらなる検討が必要と思われる。

Significance of Aggressive Surgery for an Invasive Carcinoma Derived from an Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm Diagnosed Preoperatively as Borderline Resectable

(J Nippon Med Sch 2013; 80: 371-377)

術前に borderline resectable と診断された膵管内腫瘍由来の浸潤癌に対する積極的外科切除の意義

相本隆幸¹ 水谷 聡² 川野陽一¹ 鈴木英之²
内田英二¹

¹日本医科大学外科学 (消化器外科学)

²日本医科大学武蔵小杉病院消化器病センター

目的: borderline resectable と診断された膵管内腫瘍由来の浸潤癌 (BRICs derived from IPMNs) と borderline resectable と診断された浸潤性膵管癌 (BRPDAs) の臨床病理学的な特徴を比較検討した。

患者および方法: 対象は BRICs derived from IPMNs 症例の 7 例と BRPDAs 症例の 14 例。初発症状、術前画像診断、血清 CA19-9 値、術中因子、病理組織学的所見、補助化学療法、予後につき検討した。

結果: BRICs derived from IPMNs 症例: 全例、腫瘍径が 3 cm 以上で主要脈管への 180° 以下の浸潤が疑われた。5 例 (71%) は Whipple 手術、2 例 (29%) は膵体尾部切除術を施行されたが、血管合併切除を要したのは 3 例のみ (43%) であった。全例で治癒切除が施行され、術後の合併症や再発を認めていない。病理学的に IPMN の亜型分類は、2 例 (29%) が gastric type、5 例 (71%) が intestinal type であった。リンパ節転移は 2 例 (29%) にみられ、進行度は Stage II が 4 例 (57%)、IVa が 3 例 (43%) であった。術後 3 年生存率は 100% であった。BRPDAs 症例との比較検討: BRICs derived from IPMNs 症例は BRPDAs 症例に比べ、腫瘍径が大きく ($P < 0.05$)、リンパ節転移の頻度が低く ($P < 0.05$)、進行度がより早期であった ($P < 0.05$)。また、術後 3 年生存率も BRPDAs 症例に比べ有意に高率であった ($P < 0.001$)。

結論: BRICs derived from IPMNs は BRPDAs に比べ、生物学的悪性度が低く、良好な予後を示す。また、積極的な外科的切除が良好な予後に寄与する可能性がある。

Journal of Nippon Medical School

Vol. 80, No. 6 (2013 年 12 月発行) 掲載

Evaluation of Serum Levels of Carcinoembryonic Antigen in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis

(J Nippon Med Sch 2013; 80: 404-409)

アレルギー性気管支肺アスペルギルス症における血清 CEA 値の検討

野口 哲 山本和男 森山 岳 齋藤友理子
教山紘之 三上慎太郎 小野 竜 小林威仁
山名一平 植松和嗣

埼玉医科大学総合医療センター呼吸器内科

背景: 血清 carcinoembryonic antigen (CEA) は、悪性腫瘍のマーカーであるが、良性疾患でも高値となる。アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) は、気管支喘息と多彩な胸部画像所見を呈する疾患である。われわれは、ABPA 患者の血清 CEA 値を測定し、CEA 値と、末梢血好酸球数、血中 IgE 値、および胸部 CT 所見との関連性を検討した。

方法: 当院で治療を行った 13 人の ABPA 患者 (男性 6 人、女性 7 人、年齢 34~76 歳) を対象とした。プレドニゾロンによる治療前後での血清 CEA 値、末梢血好酸球数、および IgE 値を測定し、CT 画像の評価を行った。

結果: 治療開始前において、13 人中 7 人に血清 CEA の基準値上限以上の上昇を認めた。血清 CEA 値と末梢血好酸球数、IgE 値との相関は認めなかった。治療前後で測定できた 9 人で、治療後に血清 CEA 値は有意に低下し、かつ肺野の consolidation の改善を認めた。治療前に consolidation を呈した症例の血清 CEA 値は、それ以外の症例と比較して、血清 CEA 値が有意に高かった。

結論: ABPA 患者で血清 CEA 値の上昇している症例が認められ、肺野に出現した consolidation と関連している可能性がある。血清 CEA 値上昇は、肺の局所的な炎症の存在と関連する可能性がある。

Aortic Arch Calcification Detectable on Chest X-ray Films is Associated with Plasma Diacron-reactive Oxygen Metabolites in Patients with Type 2 Diabetes but without Cardiovascular Disease

(J Nippon Med Sch 2013; 80: 410-419)

心血管病を有しない2型糖尿病患者において胸部X線写真で示される大動脈弓石灰化は血清 diacron-reactive oxygen metabolites (d-ROMs) と関連する

渡邊健太郎^{1,2} 小原 信^{2,3} 鈴木達也² 大内基司²
鈴木一成² 橋本雅夫² 三枝太郎² 青山純也²
中野博司² 大庭建三²

¹山形大学医学部内科学第三（神経・内分泌代謝・血液内科学）講座

²日本医科大学付属病院老年内科

³昭和大学医学部内科学講座（糖尿病・代謝・内分泌内科学部門）

目的：本研究では、心血管病を有しない2型糖尿病患者において胸部X線写真にて認められる大動脈弓石灰化と血清 diacron-reactive oxygen metabolites (d-ROMs) の関連性につき検討した。

方法：対象は心血管病を有しない2型糖尿病患者49例。対象を大動脈弓石灰化合併群（26例）および大動脈弓石灰化非合併群（23例）に分類。対象の早朝空腹時の血清 d-ROMs, 高感度CRP, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), および lipoprotein (a) (Lp (a)) 値を炎症性指標および酸化ストレス指標として評価し、大動脈弓石灰化とこれらの指標との関連性につき検討した。

結果：大動脈弓石灰化合併群の血清 d-ROMs 値は大動脈弓石灰化非合併に比し、有意に高値であることが示された一方で、大動脈弓石灰化合併群の血清高感度CRP, PAI-1, および Lp (a) 値は大動脈弓石灰化非合併群と比し高値であったが、有意な差は示されなかった。大動脈弓合併を目的変数、血清 d-ROMs, 高感度CRP, PAI-1, あるいは Lp (a) 値を説明変数とした線形回帰分析では、大動脈弓石灰化と血清 d-ROMs 値が有意な関連性を示したが、血清高感度CRP, PAI-1, あるいは Lp (a) 値は有意な関連性は示されなかった。

結論：心血管病を有しない2型糖尿病患者において、血清 d-ROMs 値は大動脈弓石灰化と関連した。それゆえ、この研究結果は大動脈弓石灰化を示す患者は酸化ストレス上昇と強く関連することを示唆している。さらに、大動脈弓石灰化を示す2型糖尿病患者は酸化ストレスにより惹起される糖尿病性合併症の発症および進展危険度が高い可能性が示唆された。

Prognostic Value of Heart Rate Variability in Comparison with Annual Health Examinations in Very Elderly Subjects

(J Nippon Med Sch 2013; 80: 420-425)

超高齢者の健康診断データと心拍数変動指標

栗田 明¹ 高瀬凡平² 小谷英太郎³ 岩原信一郎⁴
草間芳樹³ 新 博次³

¹社会福祉法人福音会

²防衛医科大学校救急部

³日本医科大学多摩永山病院内科

⁴南町田病院

少子高齢化社会の到来とともに特別養護老人ホーム（特養）において超高齢者の入所者が増えているが入所時や健診の生命予後について十分検討されていない。そこで特養の超高齢者の予後を健康診断（健診）データと自律神経能を評価できる心拍数変動指標（HRV）を用いて検討した。

対象と方法：2008年3月から2009年6月までの間に特養入所中の71例を対象とした。入所時の健診データ（Alb, CRP, BMI）と、その1週間前後にホルター心電図（フクダ電子EMC-150）を記録し、Mem CalcでHRVを比較検討した。その後通常の介護ケアをしながら3~48カ月間フォローした。

結果：生存群（n=37, 86±14）と死亡群（n=34, 90±16）との間に年齢、性差やAlb, CRP, BMIの値にも両群間に有意な差はなかった。しかし生存群のSDNNとCVRRは死亡群に比べて有意に高値で（SDNN：73.2±13.5 ms vs. 53±9.8 ms, p<0.05, CVRR：9.3±1.7% vs. 7.6±1.3%, p<0.05）、SDNN<65 msの相対危険度は1.85（1.06~3.23, p<0.05）で、CVRR<8%の相対危険度は1.84（1.06~3.22, p<0.05）であった。Kaplan Meier分析でSDNNとCVRRは超高齢者の生命予後を判定するのに有用な指標であることが示された。

結論：超高齢者の生命予後には心臓の副交感神経能が微妙に関与していることが示唆された。HRVは生命予後を評価するのに重要な指標であるといえる。

Surgical Outcomes and Prognostic Factors in Elderly Patients (75 Years or Older) with Hepatocellular Carcinoma Who Underwent Hepatectomy

(J Nippon Med Sch 2013; 80: 426-432)

高齢者（75歳以上）における肝細胞癌肝切除術の手術成績と予後因子

谷合信彦 吉田 寛 吉岡正人 川野陽一
内田英二

日本医科大学外科学（消化器外科学）

背景：肝細胞癌（HCC）の高齢者に対する肝切除の適応は結論がでない。

方法：肝切除術を行った高齢者 HCC 患者の手術成績と予後因子を検討した。75歳以上の HCC 患者に対して肝切除を行った 63 例（高齢者群）と 75 歳未満の 353 例（若年者群）の累積生存率、無再発生存率を比較した。さらに、高齢者群の予後因子を Cox ハザードモデルによる多変量解析にて検討した。

結果：高齢者群の 3, 5 年累積生存率は 56.2%, 40.2% で、若年者群は 63.4%, 46.6% であった。3, 5 年無再発生存率は高齢者群では 34.9%, 34.9%, 若年者群は 30.8%, 21.5% であった。それぞれに有意な差は認めなかった。有意な予後関連因子は多変量解析の結果より Child-Pugh 分類 ($P=0.01$) であった。

結論：HCC に対する高齢者の肝切除術は適切な症例を選択すれば若年者と同様に、安全で予後に有効な治療法である。

日本医科大学医学会

第24回公開「シンポジウム」を開催します。

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

開催日程：平成26年6月14日（土）午後
開催場所：橋桜ホール（日本医科大学橋桜会館2階）
主 題：「総合診療を考える」

査読をお願いした先生方へ

日本医科大学医学会雑誌は、2005年2月創刊以来査読制度を導入し、ご専門の先生方に編集委員会から査読をお願いしております。審査にあられた先生方のご協力によって、論文の質的向上は目覚ましいものがあります。2013年4月から2014年3月までに本誌編集委員会より査読をお願いいたしました諸先生方のご氏名を誌上に掲載し、謝辞に代えさせていただきます。

平成26年4月
日医大医会誌編集委員会
編集主幹 内田 英二

担当者一覧

加藤 篤衛	菅 隼人	齋藤 文仁	清水 章	志和 利彦	鈴木 達也	鈴木 英之
鈴木 由美	清家 正博	高橋 翼	高橋 秀実	高見 利也（九州大学）		藤田 武久
中澤 秀夫	中村 成夫	平田 知己	藤崎 弘士	松田 潔	渡邊 昌則	

（五十音順敬称略 平成26年3月現在）

誓約書・著作権委譲書

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

論文名

氏名（自署）

日付

No. 1

No. 2

No. 3

No. 4

No. 5

No. 6

No. 7

No. 8

No. 9

No. 10

注：著者は必ず全員署名して下さい。

日本医科大学医学会雑誌（和文誌）論文投稿規程

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

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

- *ただし、図・表・写真に関しては、400字に相当し、原稿用紙一枚と数える。
5. 投稿は原稿および図・表・写真ともにオリジナルに加え各3部が必要である。
 6. 所定の論文投稿チェック表・誓約書・著作権委譲書を添付する。
 7. 文章は現代かなづかいに従い、A4判の白紙に横書き（20字×20行の400字）で、上下を約2.5 cmずつ、左右を約3 cmずつあける。外国語の原語綴は行末で切れないようにする。
原稿の構成は、①表紙、②抄録、③Key words（英語）5語以内、④本文（緒言、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論、文献）、⑤図・表・写真とその説明、⑥その他とする。
 8. 原稿の内容は、
1) 表紙：表題、所属名、著者名、連絡先（所属機関、勤務先または自宅の住所、電話番号、Fax番号、またはe-mail address）。表題には略語を使用しない。著者は原則として10名以内とする。

- 2) 文献：本論文の内容に直接関係のあるものにとどめ、本文引用順に、文献番号を1. 2. 3. …とつける。文献には著者名（6名以下は全員、7名以上は3名を記載し、4名からはほか、英文はet al. で記載する。）と論文の表題を入れ、以下のように記載する。なお、雑誌の省略名は和文の場合は医学中央雑誌・収載誌目録、欧文誌ではIndex Medicusによる。
 - i. 雑誌の記載例
田尻 孝, 恩田昌彦, 秋丸琥甫ほか：成人に対する生体肝移植. J Nippon Med Sch 2002; 69(1): 83.
Katoh T, Saitoh H, Ohno N et al.: Drug Interaction Between Mosapride and Erythromycin Without Electrocardiographic Changes. Japanese Heart Journal 44 (2003), 225-234.
 - ii. 単行書の記載例
荒木 勤：最新産科学—正常編。改訂第21版, 2002; pp 225-232. 文光堂 東京。
Mohr JP, Gautier JC: Internal carotid artery disease. In Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management (Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA, eds), 2004; pp 75-100, Churchill Livingstone, Edinburgh.
- 3) 図・表、写真：
表題、説明を含め英文で作製する。表はTable 1（表1）、Table 2（表2）…、図はFig. 1（図1）、Fig. 2（図2）…とし本文の欄外に挿入箇所を明示する。
表の上には必ず表題、図には図題をつける。また、本文を併読しなくともそれだけでわかるよう実験条件を表の下に簡単に記載することが望ましい。
- 4) 見出し符号：
1, (1), 1), i, (i), i) を基本順位とする。ただし、緒言、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論など論文項目の各項目には見出し符号は必要でない。
- 5) 原則として国際単位系（SI）を用いる。記号のあとにはピリオドを用いない。数字は算用数字を用いる。
9. 原稿採択後は、受理が決定した最終稿を入力した電子データを印字原稿と共に提出する。
10. 論文の採否は、編集委員会が決定する。
11. 投稿前に英文校閲を希望する場合は、事務局にご連絡下さい。（有料）
12. 投稿原稿は原則として返却しない。
13. 著者校正は原則として初校のみとし、指定期限以内に返却するものとする。校正は脱字、誤植のみとし、原文の変更、削除、挿入は認めない。
14. 投稿原稿は原則として、その印刷に要する実費の全額を著者が負担する。
15. 別刷を必要とする場合は、所要部数を原稿の表紙に明記する。別刷の費用は著者負担とする。ただし、依頼原稿は別刷50部を無料贈呈する。
16. 投稿論文の提出先
〒113-8602 東京都文京区千駄木1丁目1番5号
日本医科大学事務局学事部大学院課内
日医大医会誌編集委員会
(平成22年9月2日)