

# 日本医科大学医学雑誌

第10巻 2014年10月 第4号

目次

INDEX

- 橘桜だより  
付属病院新棟開院—医療教育・臨床研究のさらなる飛躍を— 坂本 篤裕 160
- グラビア  
ミトコンドリア糖尿病の1例 真山 大輔 他 162
- 綜 説  
虚血性脳損傷に対する脳保護療法 上田 雅之 164
- 論 説  
がん治療と緩和ケア (5) : がん悪液質に対する多剤併用療法 吉田 羽奈 他 172
- 臨床医のために  
残胃癌に対する腹腔鏡補助下残胃全摘術 松谷 毅 他 178  
誤嚥性肺炎を認めた逆流性食道炎・食道裂孔ヘルニア患者に対する外科治療 ; 腹腔鏡下逆流防止術の有用性 野村 務 他 182
- 基礎科学から医学・医療を見る  
ロジスティック回帰 中澤 秀夫 186
- 関連施設だより  
医療過疎地域で 高崎 秀明 192
- JNMSのページ  
Journal of Nippon Medical School Vol. 81, No. 2 Summary 194
- 第82回日本医科大学医学会総会抄録  
新任教授特別講演 (崎村 耕二・松本 尚・森田 明夫・佐伯 秀久・岡田 尚巳・杉谷 巖・新田 隆・杉原 仁) 196  
臨床教授特別講演 (長谷川賢作 他) 204  
奨学賞受賞記念講演 (小野寺麻加) 205  
優秀論文受賞記念講演 (赤尾 見春) 206  
丸山記念研究助成金受賞記念講演 (宮永 晃彦・脇田 知志) 207  
同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (神尾孝一郎・長尾 元嗣) 209  
海外留学者講演 211  
展示発表 213  
総会記事 226
- 会 報 235
- Key Words Index
- 著者名索引
- 日本医科大学医学会雑誌第10巻総目次

## お知らせ

### “Journal of Nippon Medical School” にインパクトファクターが付与されました

日本医科大学医学会発行の機関誌“Journal of Nippon Medical School”は、私立医科系大学の雑誌で初めて（全国医科系大学の雑誌では5番目）となるインパクトファクター\*『0.588』が平成26年7月30日付にて付与されました。

（\*トムソン・ロイターの Journal Citation Reports（JCR）が備えている文献引用影響率の評価ツール）

平成26年7月30日

JNMS/日医大医会誌編集委員会

<http://www.nms.ac.jp/jnms/>



## 付属病院新棟開院 —医療教育・臨床研究のさらなる飛躍を—

坂本篤裕


日本医科大学付属病院院長

千駄木地区再開発事業アクションプラン21の最終計画である付属病院新棟前期工事が完了し、2014年8月より新たな診療体制がスタートしました。新病院の開院は、地域医療における診療活動の向上のみならず、医師・医療者の臨床教育上の拠点、高度な医療開発のための臨床研究拠点として重要です。時代に即した医療教育と臨床研究に対する新たな改革は、付属病院のみならず、日本医科大学が大きく飛躍する絶好の機会です。

医療面における新病院のコンセプトとして一番の骨子となるのは、日本医科大学付属病院の歴史と伝統を継承した「全ては患者さんのために」の理念のもと、患者さんと家族のための医療の効率化と安全性の追求です。このために、新病院では、いくつかの新しいシステムを導入しました。患者支援センターは、外来および入院の総合案内的役割とともに、療養支援部門・医療連携部門・入院調整部門を統括します。数十名におよぶ看護師、社会福祉士、事務局員により成り立ち、患者さんの利便性確保と診療体制の効率化を図ります。外来機能の充実として、総合診療科の量的・質的拡充とユニバーサル外来システムの導入を行いました。これらにより24時間あらゆる患者さんのニーズに最大限に応じ、患者さんと医療者がともに効率的な診療ができる体制を整えています。さらに、特定機能病院の重要な役割を果たすために、重症部門の拡充と一元化を行いました。手術室は大手術にも対応可能なユニバーサル手術室とし、最新の手術環境を整え、外科系集中治療室を大幅に拡充しました。また、短時間に超急性期治療が可能な心臓血管集中治療室ならびに脳卒中集中治療室を拡充配置しました。後期工事完成では、これらが救命救急センターとして一体化します。重症部門の一元化は、検査部門の一元化と合わせて、院内区分けの明確化と診療の効率化により、患者さんの安全を担保し余計な不安を取り除きます。

新病院で取り組む新たなシステムは、次世代の医療人の教育からみても、非常に重要な要素です。システム化された体制の中で、あらゆる患者を扱う総合診療センターと一元化された重症管理部門で一定期間働くことにより、チーム医療や安全管理を効率的に学ぶとともに、真の意味でプライマリーケアから重症患者管理のできる医師、あらゆる局面の看護に対応できる看護師、より多くの技能に精通した技師・技術者、患者の立場に立った事務管理処理と地域医療をマネジメントできる事務職員を育てることができます。チーム医療の中で、医療従事者の個の力





を育てるとともに、それぞれが満足できる充実したキャリアパスを提示できます。一方、大学病院として、学部の統括された教育計画に従い、卒前の医学教育から病院での医療教育への円滑な移行は最も重要であり、生涯教育においても、また大学全体の Faculty development においても、大きく貢献できるよう利用されることが望まれます。

倫理面や法的問題点が大きく取り上げられている臨床研究についても考慮した病院になっています。遺伝子解析・診断、病理部門、医療管理部門等の基礎医学との関連施設の拡充と、治験推進センター、倫理審査室、データ管理室等の研究推進施設の拡充により、臨床と基礎が一体となり、最先端の研究拠点の提供と、世界を先導する最先端医療の実践の場としての展開を計ることができます。これら新病院の能力を発揮するためには、法人を含めた大学全体での研究支援体制が重要であり、現在その再構築が図られています。新病院の開院に伴う新規医療システムの導入は、地域医療拠点としての付属病院の発展のみならず、大学全体が一丸となって発展する体制の再構築を促し、必ずや大学の教育・研究を大きく進展させるものと確信しています。今こそ日本医科大学の底力を！

(受付：2014年9月26日)

## ミトコンドリア糖尿病の1例

真山 大輔<sup>1</sup> 長尾 元嗣<sup>1</sup> 山口 祐司<sup>1</sup> 梅澤 裕己<sup>2</sup>  
石井 英昭<sup>3</sup> 及川 眞一<sup>1</sup> 杉原 仁<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学付属病院糖尿病・内分泌代謝内科

<sup>2</sup>日本医科大学付属病院形成外科・美容外科

<sup>3</sup>日本医科大学付属病院病理部

## A Case of Mitochondrial Diabetes

Daisuke Sanoyama<sup>1</sup>, Mototsugu Nagao<sup>1</sup>, Yuji Yamaguchi<sup>1</sup>, Hiroki Umezawa<sup>2</sup>,  
Hideaki Ishii<sup>3</sup>, Shinichi Oikawa<sup>1</sup> and Hitoshi Sugihara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Nippon Medical School Hospital

<sup>2</sup>Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Nippon Medical School Hospital

<sup>3</sup>Department of Pathology, Nippon Medical School Hospital

ミトコンドリア糖尿病は本邦における全糖尿病患者の約1%を占めるとの報告もあり<sup>1</sup>、決してまれな疾患とは言えない。また、その特徴として、低身長、やせの体型、糖尿病診断時年齢が比較的若年であること、母系遺伝を示唆する糖尿病家族歴や難聴などのミトコンドリア関連合併症の存在などがいわれているが<sup>2</sup>、その臨床像は多彩であり、かつ陽性、陰性所見が混在しており、糖尿病の日常臨床において見逃されている例も少なくない。今回われわれは、ミトコンドリア糖尿病の一例を経験したので供覧する。

症例は61歳男性。53歳時の検診で糖尿病と診断され、59歳時に血糖コントロール目的で他院に入院し、インスリン自己注射が開始された。退院後、徐々に血糖コントロールが悪化し、当院に紹介入院となった。既往歴として出生時より左上肢の不全麻痺があり、40歳頃に難聴を指摘されてその後増悪している。身長163 cm、体重39 kg、BMI 14.7 kg/m<sup>2</sup>と痩せており、20歳時の体重が46 kgであることから、進行性の体重減少がある。家族歴として母親が糖尿病であり、妹に難聴と精神発達遅滞を認める。ほかに2名妹がいるが糖尿病や難聴はない。

入院時、全身の筋萎縮（図1）と高音域を中心とした両側感音性難聴（図2）を認めたため、ミトコンドリア糖尿病を疑ってミトコンドリア遺伝子検査を行ったところ、白血球のミトコンドリア遺伝子にtRNA-Leu 3243A>G点変異を認めた。また、筋萎縮が高度であった腓腹筋の筋生検を実施し、ゴモリ・トリクローム染色にて一部に赤色ぼろ線維（ragged-red fiber）を疑う所見を認め、電子顕微鏡検査にて膨化したミトコンドリア（図3A）とミトコンドリア内部に結晶封入体（図3B 矢印）が観察された。これらの所見からミトコンドリア糖尿病と診断した。



図1

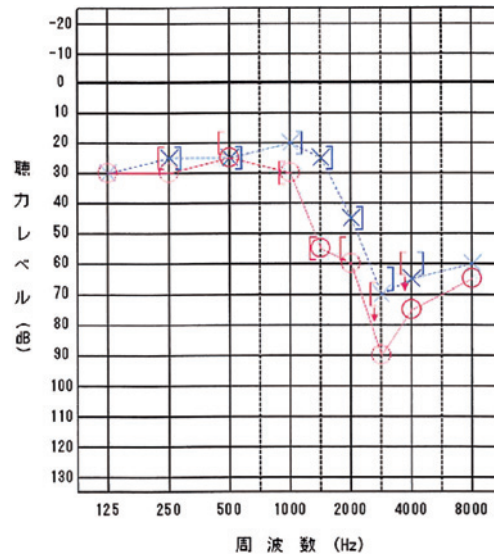


図 2

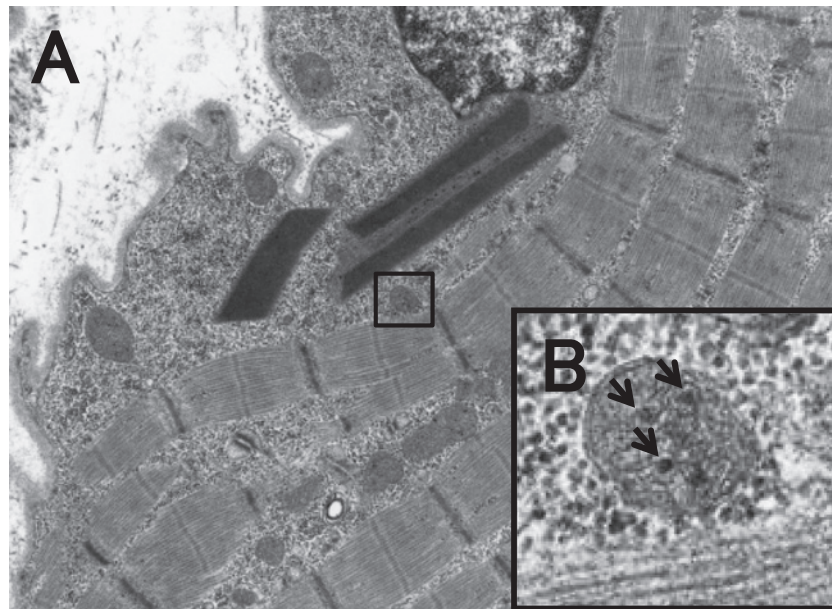


図 3

本症例は全身性の筋萎縮や進行性の難聴を認めたにもかかわらず、長期にわたり2型糖尿病として治療されていた。ミトコンドリア糖尿病はその存在を疑えば決して診断

は困難ではなく、疑わしい症例に対してはミトコンドリア遺伝子変異や筋生検などを含めた積極的な検索が望ましいと考えられる。

- 図1 全身写真 全身性の筋萎縮を認める。
- 図2 純音聴力検査 高音域を中心とした両側感音性難聴を認める。

- 図3 腓腹筋の電子顕微鏡像 A：多数の膨化したミトコンドリアを認める (×12,000)。B：ミトコンドリア内部に結晶封入体 (矢印) を認める (×100,000)。

文 献

1. Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y, et al.: A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. N Engl J Med 1994; 330: 962-968.
2. 鈴木 進, 岡 芳知, 門脇 孝ほか: ミトコンドリアDNA異常による糖尿病調査報告. 糖尿病 2004; 47: 481-487.

## 虚血性脳損傷に対する脳保護療法

上田 雅之

日本医科大学大学院医学研究科神経内科学

### Brain Protection Therapy for Ischemic Brain Injury

Masayuki Ueda

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

#### Abstract

Therapeutic strategies for protecting the brain against ischemic injury aim to salvage the ischemic penumbra or to expand the therapeutic time window, or both. We have investigated the protective effects of several agents using a rat model of transient focal cerebral ischemia. Our experimental studies have identified the following agents with attractive protective mechanisms against brain ischemia: the free-radical scavenger edaravone (MCI-186), the immunosuppressant tacrolimus (FK506), bone marrow stromal cells (BMSCs)/bone marrow mononuclear cells (BMMCs), the  $\omega$ 3 polyunsaturated fatty acid eicosapentaenoic acid (EPA), and the hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor atorvastatin. The free-radical scavenger MCI-186 has a Bax/Bcl-2-dependent antiapoptotic mechanism in a rat model of transient focal cerebral ischemia. The therapeutic time window for FK506 in rat transient focal ischemia is from 60 to 120 minutes after ischemia induction, and mild hypothermia (35°C) expands the therapeutic time window up to 120 minutes after ischemia induction. Intravenous transplantation of BMSCs 120 minutes after ischemia induction, which is out of the therapeutic time window for FK506 alone, is neuroprotective when performed in conjunction with FK506 injection. Intra-arterial transplantation of BMMCs is more protective against transient focal cerebral ischemia than is intravenous transplantation of BMMCs. Repeated intravenous transplantation of BMMCs achieves further neuroprotection against ischemic brain injury. Pretreatment with ethyl-EPA inhibits endothelial Rho-kinase activation and reduces tissue oxidative stress following transient ischemia, resulting in strong neuroprotection. The long-term protective effects of atorvastatin against brain ischemia require continuous oral administration after ischemia/reperfusion. All of the agents used in our experimental studies are established therapies for ischemic stroke or other disorders. Further investigations are needed before such experimental brain protection strategies can be applied clinically.

(日本医科大学医学会雑誌 2014; 10: 164-171)

**Key words:** brain protection, ischemic brain injury, transient focal ischemia

## はじめに

遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベータ静注療法の適応が発症3時間から4.5時間に拡大され、さらに発症8時間以内の新規デバイスによる機械的血栓回収療法も承認され、脳梗塞の治療は超急性期血行再建の時代を迎えた。しかし、それらの治療は脳梗塞患者全体のせいぜい数%に実施されているに過ぎない。このため、不可逆的障害に陥っている虚血中心部 (ischemic core) の周辺に存在する可逆的な領域 (ischemic penumbra) の保護が重要であると考えられる。本邦では世界に先駆けてフリーラジカスカベンジャーが承認されて臨床の現場で脳保護療法が利用できるようになったが、この領域のさらなる発展が望まれている。本稿では虚血性脳損傷に対する脳保護療法について日本医科大学大学院医学研究科神経内科学分野脳虚血研究グループの基礎的検討を紹介する。

## 脳虚血の病態と脳保護療法

脳血管が閉塞すると血流途絶から酸素とブドウ糖の供給が絶たれ、急速に脳組織のATP枯渇が起こる。エネルギー供給の破綻から神経細胞膜のイオン勾配 ( $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ ) の維持ができなくなり、細胞外に大量に放出されるグルタミン酸によるグルタミン酸受容体活性化を介して細胞内に大量の  $\text{Ca}^{2+}$  が流入する。細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  の上昇により一酸化窒素やフリーラジカルの産生を含む様々なプロセスが活性化され、アポトーシスを伴う神経細胞死に至る。この最終的な神経細胞死に至るまでの過程は脳虚血の程度と持続時間に依存しており、虚血発生から時間が経過すると不可逆的障害に陥っている虚血中心部が増大、治療可能な ischemic penumbra が減少する。この ischemic penumbra を救済し得る時間が治療可能時間 (therapeutic time window) であり、ischemic penumbra における障害を軽減することと therapeutic time window を延長することが脳保護療法の基本的な考え方である。

## フリーラジカスカベンジャー：MCI-186

われわれは、ラット一過性局所脳虚血モデル (intraluminal suture method) を用いて120分間の中大脳動脈閉塞を行い、再灌流後に  $\text{Mn}^{2+}$ ・diaminobenzidine (DAB) を含む溶液で灌流することで脳虚血再灌流後に産生されるスーパーオキシドアニ

オンを視覚化した<sup>1)</sup>、フリーラジカルによる酸化ストレスを軽減することが脳保護に繋がると考えられる。本邦で開発されたフリーラジカスカベンジャーのエダラボン (MCI-186) は強力な脳保護効果を有しており<sup>2)</sup>、世界初の脳保護薬として臨床の現場でも使用できるようになった。われわれはラット一過性局所脳虚血モデルを用いて120分間の中大脳動脈閉塞を行い、再灌流直後に MCI-186 (3.0 mg/kg) または vehicle を経静脈的に投与したところ、MCI-186 群で脳梗塞体積の有意な縮小と虚血領域大脳皮質におけるアポトーシス抑制因子 Bcl-2 の発現増強、アポトーシス促進因子 Bax の発現低下および TUNEL 陽性アポトーシス細胞数の減少を認め、MCI-186 の脳保護効果の機序として Bcl-2/Bax 依存性の抗アポトーシス作用が考えられた (図 1A)<sup>3)</sup>。さらにローズベンガルを用いたラット脳血栓モデル (photochemical thrombotic technique) においてトロンボキサン A2 合成酵素阻害薬オザグレレ (100 mg/kg) と MCI-186 (3.0 mg/kg) の併用効果を検討したところ、両者併用により脳梗塞体積の有意な減少を認めた (図 1B)<sup>4)</sup>。アラキドン酸の代謝過程で強力な血小板凝集作用と血管収縮作用を有するトロンボキサン A2 やフリーラジカルが産生されることから、臨床の現場でよく用いられるオザグレレとエダラボンの併用はより脳保護的に働くと考えられる。

## 免疫抑制薬：FK506

タクロリムス (FK506) は、臓器移植における拒絶反応の抑制および重症筋無力症や関節リウマチなどの自己免疫疾患に対して広く用いられている免疫抑制薬である。FK506 にはカルシニューリン阻害から一酸化窒素産生を抑制して動物実験で脳梗塞を縮小する効果があることが報告されたが<sup>5)</sup>、われわれも免疫抑制薬 FK506 の脳保護効果に注目してきた。ラット一過性局所脳虚血モデルを用いて120分間の中大脳動脈閉塞を行い、虚血導入30分後、60分後、120分後に FK506 (0.3 mg/kg) または vehicle を経静脈的に投与したところ、虚血導入60分後までは FK506 投与群で脳梗塞体積の有意な縮小を認めたが、虚血導入120分後の投与では FK506 の脳保護効果は認められなかった<sup>6)</sup>。このことから同モデルにおける FK506 (0.3 mg/kg) 経静脈的投与の therapeutic time window は、虚血導入60分~120分の間にあることが示唆された。また、同モデルで虚血導入30分後に FK506 (0.3 mg/kg) または vehicle を経静脈的に投与した再灌流24時間後



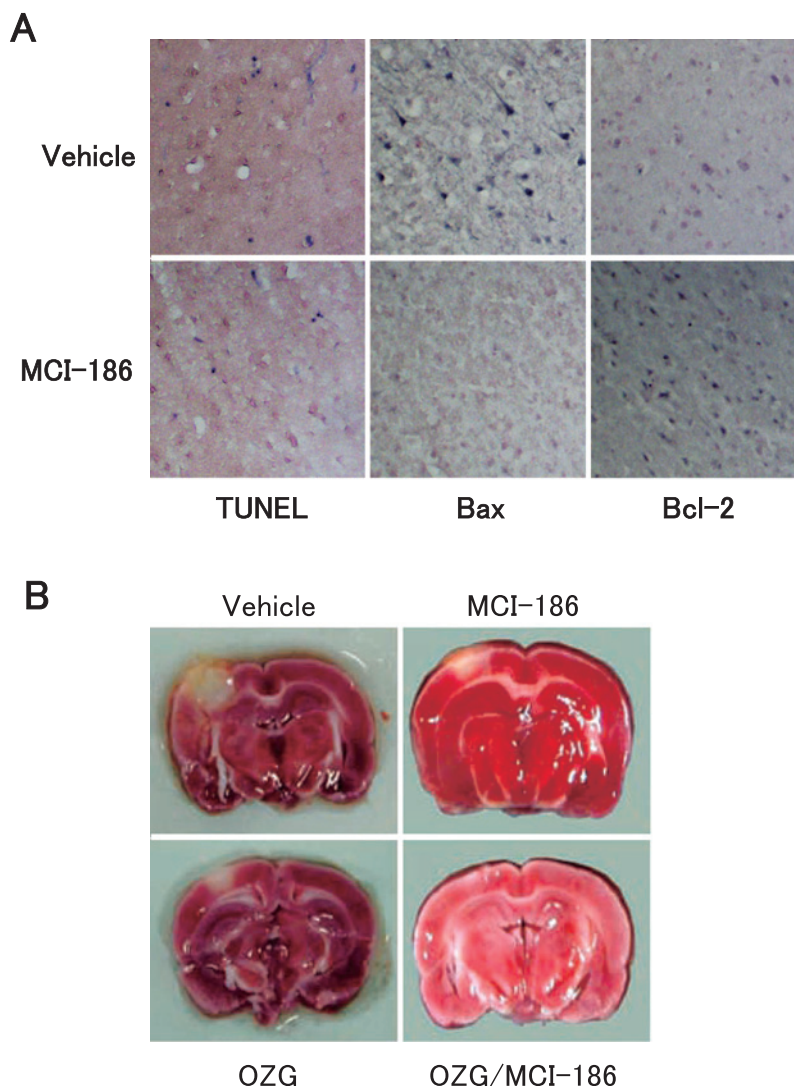


図1 フリーラジカルスカベンジャー MCI-186 の脳保護効果

**A:** 抗アポトーシス効果 (文献3より引用改変)

一過性局所脳虚血 (120 分間)/再灌流 24 時間後のラット大脳皮質における TUNEL 染色および抗 Bax 抗体・抗 Bcl-2 抗体を用いた免疫組織化学を示す。Vehicle 治療と比較して MCI-186 治療で TUNEL 陽性細胞・Bax 陽性細胞の減少、Bcl-2 陽性細胞の増加が認められた。

**B:** オザゲレルと MCI-186 の併用効果 (文献4より引用改変)

ラット脳血栓モデルにおける再灌流 72 時間後の TTC 染色を示す。オザゲレル (OZG) と MCI-186 の併用により脳梗塞巣の著明な減少を認めた。

のラット脳の免疫組織化学では、FK506 投与群で虚血領域大脳皮質における酸化的 DNA 損傷の指標の 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)、脂質過酸化の指標の 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE)、活性化ミクログリアの指標の ionized calcium-binding adapter molecule 1 (Iba-1)、炎症性サイトカインの tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) の発現が低下しており、FK506 の脳保護効果として組織酸化ストレス減少と炎症反応抑制が考えられた<sup>7</sup>。さらに同モデルの FK506 の therapeutic time window を超えた虚血導入 120 分後に正常体温 (37°C) または軽微低体温 (35°C)

の状態では FK506 (0.3 mg/kg) または vehicle を経静脈的に投与したところ、軽微低体温 (35°C) と FK506 の併用でのみ脳梗塞体積の縮小効果を認めた<sup>8</sup>。このことは単独では脳保護効果を示さない程度の軽微低体温 (35°C) を併用することで FK506 の therapeutic time window が延長できたことを意味している。

#### 骨髓細胞移植

骨髓には造血細胞に加えて少量の骨髓間質細胞 (bone marrow stromal cell: BMSC) が含まれ、これ

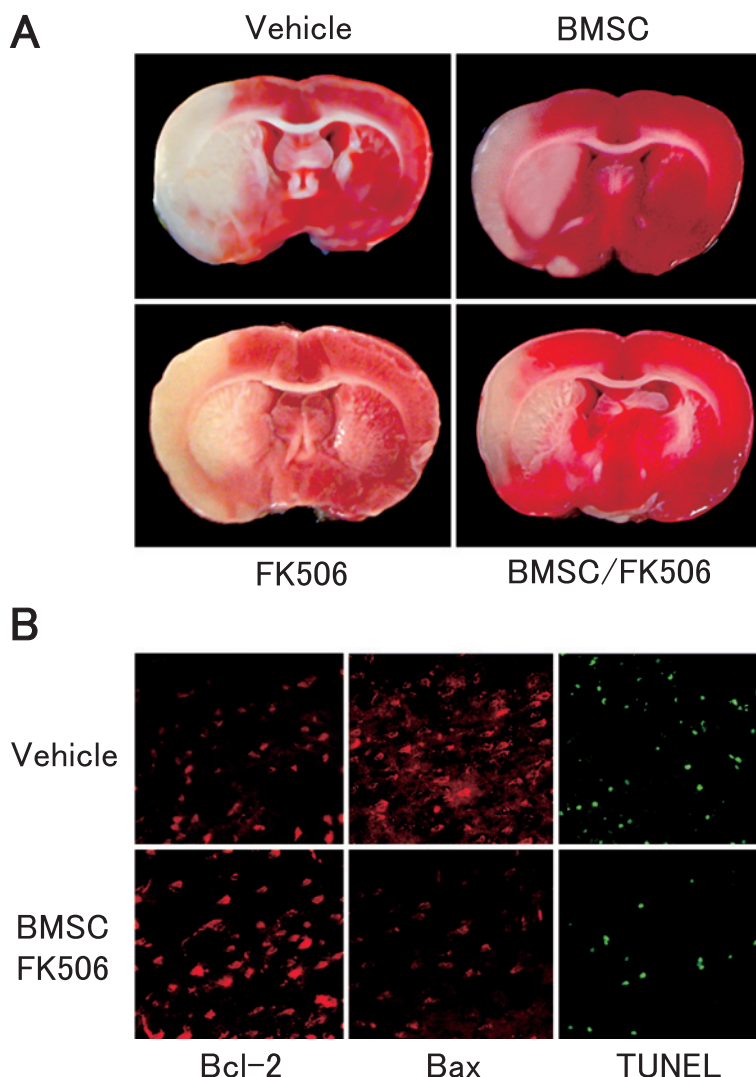


図2 骨髄間質細胞の脳保護効果 (文献9の元データから作成)

A: 一過性局所脳虚血 (90分間)/再灌流 24時間後の TTC 染色

FK506の therapeutic time window を超えた虚血導入 120分後における骨髄間質細胞 (BMSC) 投与および BMSC/FK506 併用には脳梗塞縮小効果が認められた。

B: 抗アポトーシス効果

一過性局所脳虚血 (90分間)/再灌流 24時間後のラット大脳皮質における抗 Bcl-2 抗体・抗 Bax 抗体を用いた免疫組織化学および TUNEL 染色を示す。Vehicle 治療と比較して BMSC/FK506 併用治療で Bcl-2 陽性細胞の増加, Bax 陽性細胞・TUNEL 陽性細胞の減少が認められた。

らは神経栄養因子を産生することが知られている。BMSC 移植は脳梗塞モデルに対して保護的に働くが、移植細胞の大半は失われてしまうことが問題であった。われわれはラット一過性局所脳虚血モデルを用いて 90 分間の中大脳動脈閉塞を行い、FK506 の therapeutic time window を超えた虚血導入 120 分後の BMSC ( $1 \times 10^6$ ) の経静脈的移植に FK506 (0.3 mg/kg) の静注を併用する実験を行った。BMSC ( $1 \times 10^6$ )・FK506 (0.3 mg/kg) 併用群では脳梗塞体積の有意な縮小 (図 2A)、虚血領域大脳皮質における Bcl-2 の発現増強, Bax の発現低下, TUNEL 陽性アポトーシス

細胞数の減少を認め (図 2B)、さらに移植 BMSC の生存も併用群で有意に多いことを確認した<sup>9</sup>。

脳梗塞の細胞治療として有望な BMSC 移植ではあるが、移植細胞数を確保するための培養期間が必要であることから急性期脳梗塞に対する自家移植への応用は困難と思われる。一方、密度勾配遠心法を用いて骨髄細胞から得られる単核球分画 (bone marrow mononuclear cell: BMMC) には造血幹細胞、血管前駆細胞に加えて BMSC も含まれ、移植細胞の確保に培養期間を必要としない。われわれは臨床応用を見据えて BMMC の脳保護効果に注目してきた。ラット一

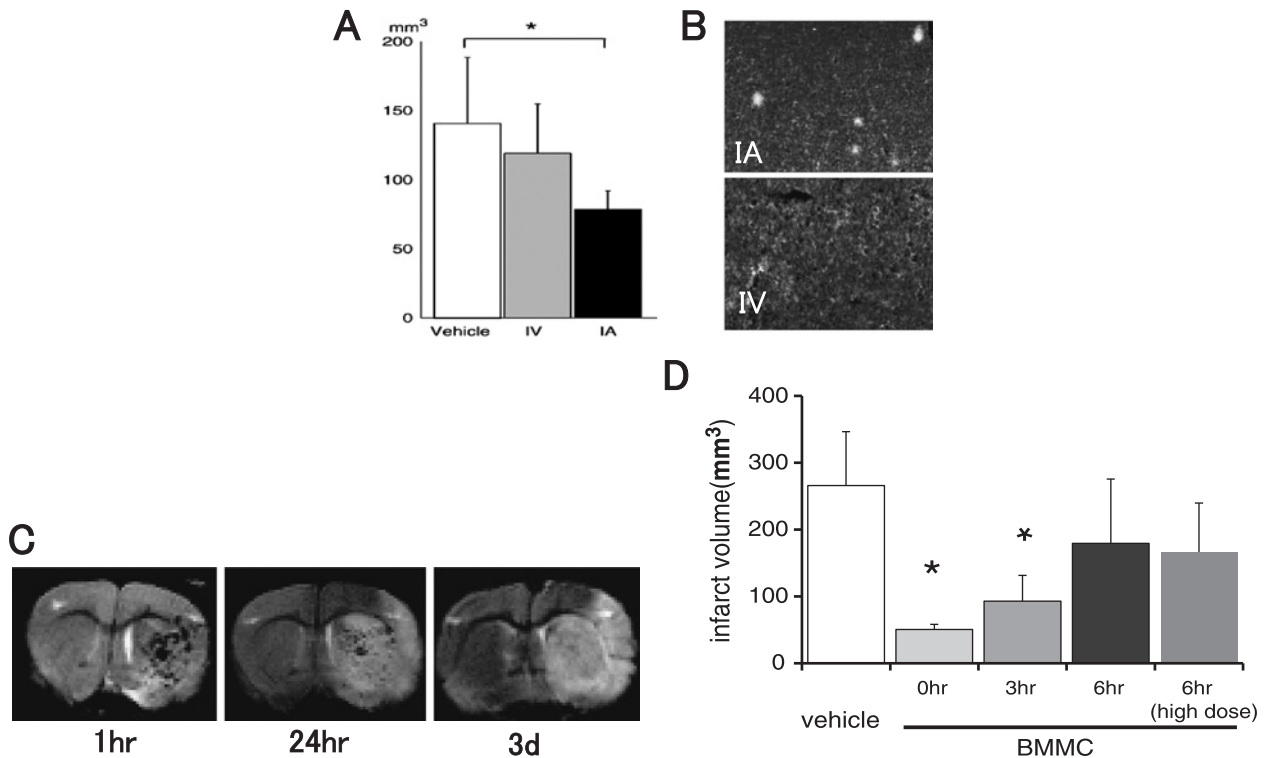


図3 骨髄単核球細胞の脳保護効果

**A**：内頸動脈経由の骨髄単核球細胞移植の効果（文献10より引用改変）

一過性局所脳虚血（90分間）/再灌流24時間後のTTC染色では、内頸動脈経由（IA）の骨髄単核球細胞（BMMC）投与でVehicle投与と比較して有意な脳梗塞体積の減少を認めたが、経静脈投与（IV）では統計学的有意差を認めなかった。

**B**：PKH26で標識した移植骨髄単核球細胞（文献10より引用改変）

PKH26で標識したBMMCを内頸動脈投与（IA）または経静脈投与（IV）した1時間後の観察では、虚血領域に対する高効率のBMMC導入をIA投与で認めた。

**C**：超磁性体鉄で標識した移植骨髄単核球細胞

ラット一過性局所脳虚血（90分間）モデルにおいて再灌流直後に超磁性体鉄（super paramagnetic iron oxide：SPIO）で標識したBMMCを虚血側内頸動脈経由投与1時間後（1hr）、24時間後（24hr）、3日後（3d）のT2強調画像を示す。移植直後に虚血領域に広範に分布したBMMCは経時的に減少した。

**D**：経静脈的骨髄単核球細胞移植のtherapeutic time window（文献12より引用）

ラット一過性局所脳虚血モデル（90分間）においてBMMC（ $1 \times 10^7$ ）またはVehicleを再灌流直後（0hr）、3時間後（3hr）、6時間後（6hr）に大腿静脈から投与、再灌流24時間後のTTC染色で脳梗塞体積を求めた。再灌流直後および3時間後のBMMC移植ではVehicle投与と比較して有意に脳梗塞体積が減少したが（\* $p < 0.05$ ）、再灌流6時間後の投与では通常投与（ $1 \times 10^7$ ）・倍量投与（ $2 \times 10^7$ ）のいずれにおいても脳保護効果は確認できなかった。

過性局所脳虚血モデルを用いて90分間の中大脳動脈閉塞を行い、虚血導入前に大腿骨から採取したBMMC（ $1 \times 10^7$ ）またはvehicleを再灌流直後に虚血側内頸動脈あるいは大腿静脈から投与したところ、頸動脈投与における脳梗塞縮小効果（図3A）と虚血領域に対する高効率のBMMC導入（図3B）を確認した<sup>10</sup>。また、超磁性体鉄（super paramagnetic iron oxide：SPIO）で標識したBMMCを虚血側内頸動脈経由で移植した後の移植細胞の分布と動態を7T MRI装置を用いて視覚化し、移植直後には虚血領域に広範に分布したBMMCが経時的に減少することを確認した（図3C）<sup>11</sup>。さらに脳虚血導入をMRIによる脳血流イメージで確認して均一な虚血侵襲とする方法を用いること

で、90分間のラット一過性局所脳虚血においてBMMC（ $1 \times 10^7$ ）を再灌流直後に大腿静脈から投与した場合も脳梗塞縮小効果があることを確認し、そのtherapeutic time windowは再灌流3時間から6時間の間にあることを報告した（図3D）<sup>12</sup>。なお、BMMC（ $1 \times 10^7$ ）急性期投与による脳保護効果のtherapeutic time windowを超えた再灌流6時間に加えて再灌流9時間にもBMMC（ $1 \times 10^7$ ）を繰り返し投与することで更なる脳保護効果が得られることを確認し、虚血領域大脳皮質における8-OHdG、4-HNE、Iba-1の免疫染色性が低下していることからBMMC繰り返し投与による組織酸化ストレスと炎症反応の減少が重要であると考えられた<sup>12</sup>。

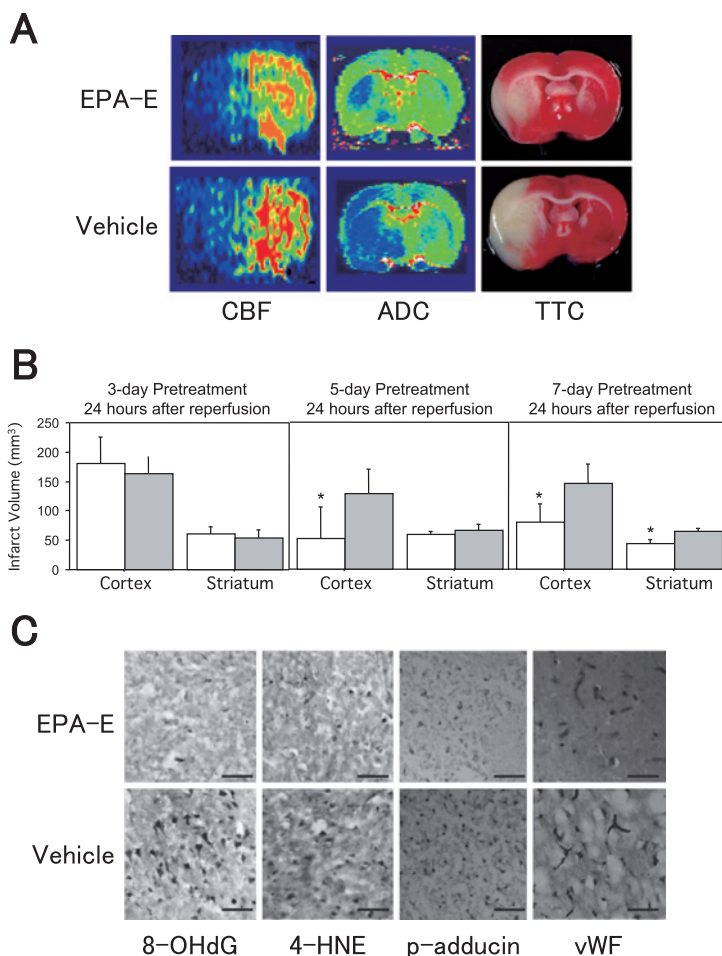


図4 ω3多価不飽和脂肪酸エイコサペンタエン酸の脳保護効果 (文献15から引用改変)

**A: MRI および TTC 染色**

エチルエイコサペンタエン酸 (EPA-E: 100 mg/kg/day) または vehicle を7日間連続経口投与して90分間の一過性中大脳動脈閉塞を行い、再灌流直前に continuous arterial spin labeling (CASL) 法による脳血流 (CBF) 画像と apparent diffusion coefficient (ADC) 画像を評価した。EPA-E 投与動物も Vehicle 投与動物も広範な脳血流低下を示したが (CBF), EPA-E 投与動物では ADC 低下領域が減少していた。再灌流24時間後の TTC 染色では EPA-E 投与動物で脳梗塞巣の縮小を認めた。

**B: 有効投与期間**

EPA-E の有効投与期間を明らかにするため、EPA-E (100 mg/kg/day) または vehicle を3日間、5日間または7日間連続経口投与して90分間の一過性中大脳動脈閉塞を行ったところ、虚血前5日間および7日間の EPA-E 投与により再灌流24時間後の脳梗塞体積の縮小を認めた。

**C: 免疫組織化学**

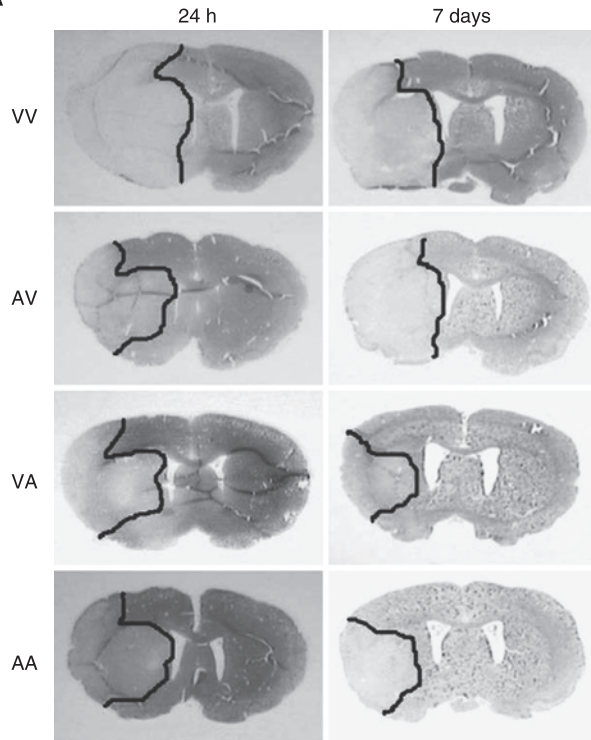
一過性局所脳虚血 (90分間)/再灌流24時間後のラット大脳皮質における抗 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) 抗体・抗 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE) 抗体、抗 p-adducin 抗体、抗 von Willbrand factor (vWF) 抗体を用いた免疫組織化学を示す。虚血領域大脳皮質の 8-OHdG・4-HNE・p-adducin・vWF 陽性細胞は、Vehicle 投与動物では増加しているが、7日間連続の EPA-E (100 mg/kg/day) 投与を受けた動物では減少している。

**ω3 多価不飽和脂肪酸: エイコサペンタエン酸**

魚摂取量と脳卒中発症リスクには負の相関があり、魚油に含まれる ω3 多価不飽和脂肪酸のエイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid: EPA) の多面的効果が示唆されている。エチルエステル化することで高純度化した EPA (ethyl-EPA: EPA-E) は脂質異常

症の治療薬として利用可能であり、われわれの教室では脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHR-SP: stroke prone spontaneously hypertensive rat) に EPA-E (100 mg/kg/day) を連日経口投与することで年齢依存性の脳血流減少が抑制されること<sup>13</sup>、慢性期脳梗塞ラットに EPA-E (100 mg/kg/day) を連日経口投与することで脳梗塞周囲の脳血流が増加すること<sup>14</sup>を報告してきた。さらに90分間のラット一過性

A



B

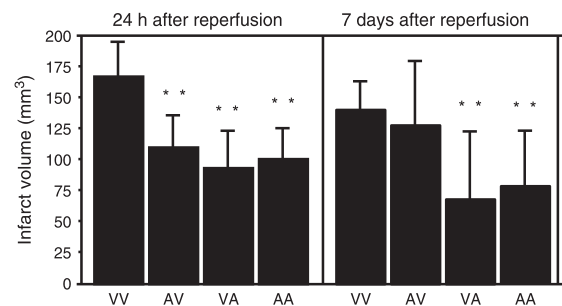


図5 コレステロール合成阻害薬アトルバスタチンの脳保護効果 (文献16より引用改変)

A: ヘマトキシリン・エオジン染色

90分間のラット一過性局所脳虚血に対してVehicleのみ投与(VV), 虚血前7日間のアトルバスタチン(20 mg/kg)投与(AV), 虚血後7日間のアトルバスタチン(20 mg/kg)投与(VA), 虚血前7日間および虚血後7日間のアトルバスタチン(20 mg/kg)投与(AA)を行い, 再灌流24時間後(24 h), 7日後(7 days)に行ったヘマトキシリン・エオジン染色を示す. 再灌流24時間後では, VV群の広範な脳梗塞巣に対してAV群・VA群・AA群では脳梗塞巣が縮小しているが, 再灌流7日後ではVA群・AA群(後投与群)で脳梗塞巣の縮小を認めた.

B: 梗塞体積

一過性局所脳虚血(90分間)/再灌流24時間後の脳梗塞体積は, VV群と比較してAV群・VA群・AA群で有意に縮小していた. 一方, 再灌流7日後ではVV群と比較してVA群・AA群で有意に脳梗塞体積が縮小していたが, AV群では統計学的有意差が消失していた.

局所脳虚血におけるEPA-Eの脳保護効果についても検討した<sup>15</sup>. EPA-E(100 mg/kg/day)またはvehicleを7日間連続経口投与して90分間の一過性中大脳動脈閉塞を行ったところ, 再灌流直前の脳血流画像では2群間に差は認めなかったが, 組織障害を反映するapparent diffusion coefficient(ADC)画像ではEPA-E投与群でADC低下領域が著明に縮小しており, 再灌流24時間後の脳梗塞体積もEPA-E投与群で減少していた(図4A). さらにEPA-Eの有効投与期間を明らかにするため, EPA-E(100 mg/kg/day)またはvehicleを3日間, 5日間または7日間連続経口投与して90分間の一過性中大脳動脈閉塞を行ったところ, 虚血前5日間および7日間のEPA-E投与により脳梗塞体積の縮小を認めたが(図4B), EPA-Eの虚血後投与(100 mg/kg/day, 600 mg/kg/day)では脳梗塞縮小効果を認めなかった. なお, EPA-E(100 mg/

kg/day)の7日間連続経口投与により, 虚血領域大脳皮質におけるp-adducin(Rho-キナーゼ活性化の指標)・von Willbrand factor(vWF)陽性血管密度(血管内皮の指標), 8-OHdG・4-HNE陽性細胞数が減少しており(図4C), EPA-Eによる脳虚血後の血管内皮におけるRho-キナーゼ活性化の抑制と組織酸化ストレスの減少が脳保護効果の機序と考えられた.

#### コレステロール合成阻害薬

(HMG-CoA還元酵素阻害薬):アトルバスタチン

コレステロール合成阻害薬スタチンの脳保護効果はよく知られており, 虚血前投与が有効であったという報告が多いが, 虚血後にスタチンを中断すると脳保護効果が減弱するとの報告や脳虚血後のスタチン投与も有効であったとの報告も散見される. われわれは, 90

分間のラット一過性局所脳虚血に対して虚血前7日間あるいは虚血後7日間のアトルバスタチン (20 mg/kg) または vehicle の経口投与を行った<sup>16</sup>。再灌流24時間後の脳梗塞体積はアトルバスタチン前投与群, アトルバスタチン後投与群, アトルバスタチン継続投与群のいずれにおいても縮小していたが, 再灌流7日後の脳梗塞体積ではアトルバスタチン前投与群の脳保護効果は消失していた (図 5A~B)。虚血領域大脳皮質におけるアトルバスタチンの 8-OHdG・4-HNE 免疫染色性の低下効果は投与中断24時間後でも認められたが, 投与中断7日後では消失していた。一方, Iba-1・TNF- $\alpha$  免疫染色性の低下効果は投与中断24時間後でも消失しており, 酸化ストレス軽減効果と抗炎症効果を持続させて脳保護効果を得るためには, アトルバスタチンの継続投与が重要と考えられる。

### おわりに

実験的脳虚血に対する脳保護療法について日本医科大学大学院医学研究科神経内科学分野脳虚血グループからの研究を紹介した。脳梗塞の臨床に用いられている薬剤から他疾患に対する治療法として確立しているものまでいずれも臨床の現場で実際に使用されている手段である。この分野の臨床応用が進むことで脳梗塞の治療に種々の脳保護療法が利用できるようになることを願っている。

謝辞：本稿で紹介した研究をご指導頂いた日本医科大学名誉教授の赫彰郎先生と片山泰朗先生, 著者とともに基礎研究を行ってきた日本医科大学客員教授の神谷達司先生と日本医科大学大学院医学研究科神経内科学分野脳虚血研究グループの方々に深謝します。

### 文 献

1. Mori T, Asano T, Matsui T, et al: Intraluminal increase of superoxide anion following transient focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res* 1999; 816: 350-357.
2. Abe K, Yuki S, Kogure K: Strong attenuation of ischemic and postischemic brain edema in rats by a novel free radical scavenger. *Stroke* 1988; 19: 480-485.
3. Amemiya S, Kamiya T, Nito C, et al: Anti-apoptotic and neuroprotective effects of edaravone following transient focal ischemia in rats. *Eur J Pharmacol* 2005; 516: 125-130.
4. Kamiya T, Nito C, Ueda M, et al: 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.

5. Sharkey J, Butcher SP: Immunophilins mediate the neuroprotective effects of FK506 in focal cerebral ischaemia. *Nature* 1994; 371: 336-339.
6. Ariei T, Kamiya T, Ariei K, et al: Neuroprotective effect of immunosuppressant FK506 in transient focal ischemia in rat: therapeutic time window for FK506 in transient focal ischemia. *Neurol Res* 2001; 23: 755-760.
7. Nito C, Ueda M, Inaba T, Katsura K, Katayama Y: FK506 ameliorates oxidative damage and protects rat brain following transient focal cerebral ischemia. *Neurol Res* 2011; 33: 881-889.
8. Nito C, Kamiya T, Ueda M, Ariei T, Katayama Y: 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.
9. Suda S, Shimazaki K, Ueda M, et al: Combination therapy with bone marrow stromal cells and FK506 enhanced amelioration of ischemic brain damage in rats. *Life Sci* 2011; 89: 50-56.
10. Kamiya N, Ueda M, Igarashi H, et al: Intra-arterial transplantation of bone marrow mononuclear cells immediately after reperfusion decreases brain injury after focal ischemia in rats. *Life Sci* 2008; 83: 433-437.
11. Kamiya N, Ueda M, Igarashi H, et al: In vivo monitoring of arterially transplanted bone marrow mononuclear cells in a rat transient focal brain ischemia model using magnetic resonance imaging. *Neurol Res* 2013; 35: 573-579.
12. Kamiya F, Ueda M, Nito C, et al: Effect of repeated allogeneic bone marrow mononuclear cell transplantation on brain injury following transient focal cerebral ischemia in rats. *Life Sci* 2014; 95: 22-28.
13. Katayama Y, Katsumata T, Muramatsu H, et al: Effect 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.
14. Katsumata T, Katayama Y, Obo R, et al: 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.
15. Ueda M, Inaba T, Nito C, Kamiya N, Katayama Y: Therapeutic impact of eicosapentaenoic acid on ischemic brain damage following transient focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res* 2013; 1519: 95-104.
16. Saito T, Nito C, Ueda M, et al: Continuous oral administration of atorvastatin ameliorates brain damage after transient focal ischemia in rats. *Life Sci* 2014; 94: 106-114.

(受付：2014年5月7日)

(受理：2014年6月4日)

## がん治療と緩和ケア (5)

### がん悪液質に対する多剤併用療法

吉田 羽奈 伊勢 雄也 片山 志郎

日本医科大学付属病院薬剤部

#### Treatment of Cancer and Palliative Care (5) Combination Therapy for Cancer Cachexia

Hana Yoshida, Yuya Ise and Shirou Katayama

Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School

#### Abstract

Cancer cachexia, characterized by anorexia and loss of muscle mass, has a negative effect on patient quality of life. In addition, the medical management of cancer cachexia remains difficult because of the multifactorial pathophysiology involved. Various drugs and other treatments have been tested with limited success, but a recent clinical trial suggests that multitargeted treatments would be effective. In this article, we describe such a combination therapy for cancer cachexia.

(日本医科大学医学会雑誌 2014; 10: 172-177)

**Key words:** cancer cachexia, combination therapy

#### はじめに

食欲不振, 摂食障害, 体重減少といった悪液質 (cachexia) は進行がん患者の半数以上に認められるといわれている。これら悪液質状態は, 患者の Quality of Life (QOL) の低下に大きく寄与しており, がん悪液質のマネジメントは非常に重要である。

がん悪液質状態は, 経腸栄養や中心静脈栄養による改善は乏しいケースが多い。これは, がん悪液質が単なる栄養失調による飢餓状態とは異なり, タンパク異化亢進やエネルギー代謝の変化など, 代謝異常や免疫学的変化が関係しているためと考えられている。

近年の研究で, がん悪液質における生態学的変化には, 腫瘍細胞や活性化した免疫細胞から放出された腫

瘍壊死因子 (tumor necrosis factor  $\alpha$ : TNF- $\alpha$ ) やインターロイキン-1 (interleukin-1: IL-1), インターロイキン-6 (IL-6) およびインターフェロン- $\gamma$  (interferon-gamma: IFN- $\gamma$ ) といったサイトカインなど多くの因子が関与し, これらの因子が悪液質の複雑な病態を形成していることがわかった<sup>1</sup>。そのため, 本病態に対し酢酸メゲストロール (megestrol acetate: MA) などの単剤療法ではこれまで期待される効果が得られなかった。そこで近年, この複雑な病態に対応すべく, 多剤併用の薬学的臨床研究が行われた。本稿では, 欧州を中心に行われた悪液質に対する多剤併用療法の臨床試験をレビューする。

Correspondence to Hana Yoshida, Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: hanal105@nms.ac.jp

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

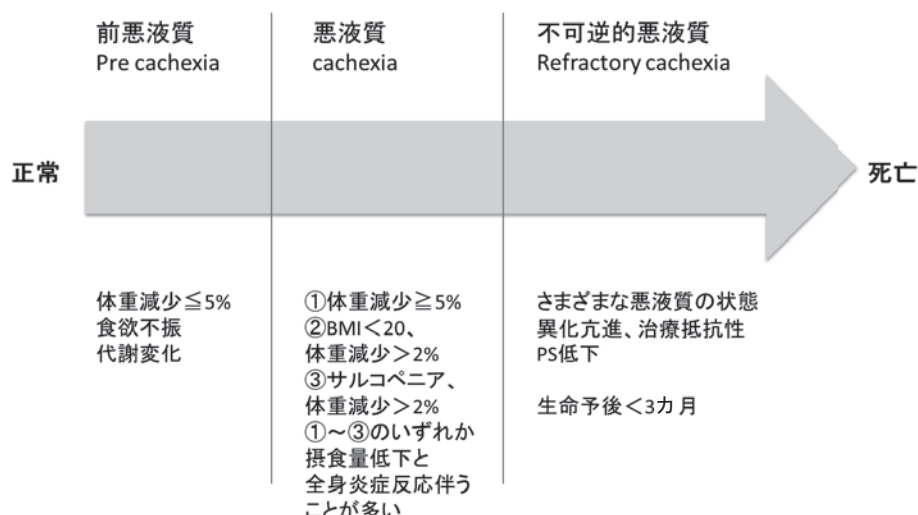


図1 悪液質のステージ  
文献2より一部改変

### がん悪液質の定義と病態

がん悪液質は食欲不振、体脂質量ならびに骨格筋減少を主徴とした病態である。2011年に発表されたEuropean Care Research Collaborative (EPCRC)の悪液質に対するガイドラインの中では、「がん悪液質とは、従来の栄養サポートで改善することは困難で、進行性の機能障害をもたらし、(脂肪組織減少の有無にかかわらず)著しい筋組織の減少を特徴とする複合的な代謝障害症候群である。病理生態学的には、経口摂取量の減少と代謝異常による負の蛋白、エネルギーバランスを特徴とする」と定義されている。

また、悪液質のステージは、前悪液質(Pre-cachexia)→悪液質(Cachexia)→不応性悪液質(Refractory cachexia)の三段階の病期が提唱されており<sup>2</sup>、がんの進行に伴い不可逆的な栄養障害に進展していくことが知られている(図1)。

近年、がん悪液質の発生メカニズムは多方面からの研究により解明されつつある。がん細胞や宿主の免疫担当細胞から産生、放出されたTNF-αやIL-1, IL-6, IFN-γなどのサイトカインは全身の炎症反応を惹起し、がん悪液質における代謝異常を引き起こすことが明らかとなった<sup>34</sup>。またこのような炎症性サイトカインと酸化ストレスとの関係も報告されている<sup>5</sup>。がん悪液質の食欲不振、および体重減少といった病態には神経ペプチドYを介した食欲・体重調節機構の異常<sup>6</sup>やlipid mobilizing factor(LMF), proteolysis inducing factor(PIF)などのがん組織産生因子の関与が示唆

されている<sup>7,8</sup>。

がんによる炎症と食欲不振・体重減少とが並列して進行していくのが悪液質の複雑的病態の特徴であり、治療としてはこの両者に対し対応していく必要がある。

### がん悪液質への単剤療法

これまで、がん悪液質に対して様々な薬剤による臨床研究や臨床試験がなされてきた。最も多く研究され有効とされている薬剤が、合成プロゲステロンのMAである。本邦において発売はされていないが、海外では悪液質に対し広く使用されている。糖質コルチコイド作用や神経内因子の放出により摂食量の増大作用をもたらすとされており、いくつかの臨床試験で、食欲の改善や摂食量の増大、体重増加および、悪心嘔吐の軽快が認められた<sup>9,10</sup>。しかし、ほとんどの試験でQOL改善には至っていない。MAのがん悪液質の炎症に対する効果を検証した研究はなく、抗炎症効果については現在のところ不明である。

本邦ではデキサメタゾン、プレドニゾロンといったコルチコステロイドが悪液質に対し使用されている。MAと同様に食欲改善の効果がある<sup>11</sup>が、炎症の改善はMA同様評価されていない。また、長期間の使用により浮腫、筋力低下、低カリウム血症、高血糖、および免疫抑制といった副作用が懸念されている。

その他、サリドマイドやエンコサペンタエン酸、食欲促進作用のある分岐鎖アミノ酸製剤やオランザピン、六君子湯など悪液質に対する研究が行われてきた



が、現在のところ十分なエビデンスのある治療法はない。新規治療薬としては、IL-6やTNF- $\alpha$ といった炎症性サイトカインをターゲットにした分子標的治療薬や選択的アンドロゲン受容体調節薬、ミオスタチン抗体、グレリン受容体作動薬といった薬剤が注目されている。

### 多剤併用療法の有効性、安全性

近年、これまでの単剤での薬物治療の研究成果をもとにして、がん悪液質の複合的な病態に基づいた多剤併用療法の有効性、安全性が報告されており、本稿で紹介する。

Mantovani<sup>12</sup>は、悪液質を有する固形がん患者332名を対象にして、単剤と多剤併用療法の有効性、安全性を検討した大規模臨床試験を行った。332名の患者は、1群：MAまたはMPA (medroxyprogesterone acetate)、2群：eicosapentaenoic acid (EPA)、3群：L-カルニチン、4群：サリドマイド、および5群：上記薬剤の併用に無作為に割り付けられ、主要評価項目および副次評価項目が比較された。主要評価項目には、除脂肪体重 (lean body mass : LBM)、安静時消費エネルギー (resting energy expenditure : REE)、および倦怠感が挙げられ、副次的評価項目には食欲、握力、QOL、Glasgow Prognostic Score (GPS) および performance status (PS) とIL-6、TNF- $\alpha$ といった炎症性サイトカイン、reactive oxygen species (ROS)、グルタチオンペルオキシダーゼ (glutathione peroxidase : GPx) とした酸化ストレス関連の指標が挙げられた。QOL評価は、The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)、Quality of Life Questionnaire (QOL-C30, version 3.0) を用いて行われた。また食欲の評価は、visual analog scales (VAS)、PSはEastern Cooperative Oncology (ECOG) scaleを用いて評価された。

MAまたはMPA単剤群では、ベースラインと比較してLBMやREEに有意差はつかず、これまで報告されてきた食欲の改善効果も認められなかった。さらに、炎症性サイトカインの減少やGPSスコアの改善も認められなかった。一方、多剤併用療法群では、主要評価項目においてはベースラインと比較し有意に改善を示し、副次評価項目においても炎症性サイトカインの減少、食欲の改善、GPSおよびPSが有意に改善した。また3群、4群、5群の三群間の主要評価項目の比較において、5群の多剤併用療法に有意性を認め

表1 患者条件 文献13より一部改変

	多剤併用群 人数 (%)	MA 単剤群 人数 (%)
登録患者数	72	72
評価可能患者数	61	63
年齢	62.6 $\pm$ 12.3	58.44 $\pm$ 13.3
体重	52.0 $\pm$ 9.4	50.7 $\pm$ 8.2
身長	154.8 $\pm$ 9.1	156 $\pm$ 5.9
BMI		
<18.5	12	14
18.5-25	48	48
>25	1	1
体重減少		
<5%	1	1
5-10%	35	34
>10%	25	28
腫瘍部位		
卵巣	24	26
子宮体部	25	24
子宮頸部	12	13
進行期		
IIIc (卵巣)	2	3
IV	59	60
ECOG PS		
0	2	3
1	17	16
2	32	33
3	10	11
GPS		
0	8	6
1 : Alb<3.2g/dL	6	8
1 : CRP>1.0mg/dL	25	26
2	22	23
症状緩和的抗がん剤治療		
有	43	47
無	18	16

ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group performance status, GPS : Glasgow prognostic score, CRP : C-reactive Protein.

た。有害事象に関しては五群間で差は認められなかった。この臨床試験の結果、多剤併用療法が単剤療法よりも有効であることが示唆された。また、単剤では効果が不十分であった薬剤においても併用することにより効果を認めたことから、著者らは併用により相加・相乗効果が得られる可能性を指摘している。

Wen<sup>13</sup>はMA群とMAにサリドマイドを上乗せした群との無作為化比較試験により、MA+サリドマイド併用療法の有効性と安全性の検討を行った。ベースラインと比較し、併用療法群では体重増加、食欲およびQOLの改善、炎症性サイトカインの減少およびGPSやPSスコアの改善が認められた。コントロール群と比較した結果、上記の項目において両群間で有意

表2 主要評価項目と副次評価項目の治療前後の比較 文献13より一部改変

	多剤併用群			MA 単剤群			両群間比較
	治療前	治療後	p 値	治療前	治療後	p 値	p 値
主要評価項目							
LBM (kg)	43±10.9	45.4±10.2	0.002	44.4±7.6	45.7±8.2	0.584	0.032
REE (kcal/日)	1166±440	1042±303	0.0037	1156.6±276	1312±198	0.355	0.046
倦怠感 (MFSI-SF スコア)	26.3±17.4	19.9±20.5	0.045	22.6±15.9	23.5±18.2	0.483	0.049
EORTC-QLQ C30	53.8±17.4	61.3±20.9	0.029	57±12.8	61.1±15.5	0.266	0.042
副次評価項目							
握力 (kg)	24.2±7.2	27.2±13.9	0.399	25.4±8.1	24.3±8.9	0.140	0.302
食欲	4.5±2.1	6±1	0.019	5.1±1.6	6.3±1.5	0.040	0.774
ECOG PS	1.75±0.5	1.12±0.8	0.001	1.6±1	1.1±1.16	0.035	0.231
GPS	1.3±0.77	0.9±0.8	0.003	1.3±0.8	1.2±0.8	0.056	0.241
IL-6 (pg/mL)	22.3±11.3	12.9±10.5	0.05	27.2±20	28.2±23.8	0.622	0.003
TNFα (pg/mL)	43.3±20.6	21.4±22.6	0.036	41±23.3	54±25.3	0.829	0.04
CRP (mg/dL)	2.45±0.76	1.53±0.67	0.038	2.86±1.52	2.12±1.97	0.292	0.056
レプチン (ng/mL)	7.9±6.2	18±10.8	0.034	6.5±4.6	12±10.7	0.369	0.048
ROS (FORT U)	528±103	444±71.9	0.006	460±132	427±102	0.092	0.037
GPx (U/L)	6007±1859	7458±3554	0.233	6621±3417	7304±5521	0.320	0.185
SOD	85±14	96±12	0.185	91±17	94±15	0.231	0.345

LBM: lean body mass, REE: resting energy expenditure, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status, GPS: Glasgow prognostic score, IL-6: interleukin-6, TNF-α: tumor necrosis factor, CRP: C-reactive Protein, ROS: reactive oxygen species, GPx: glutathione peroxidase, SOD: superoxide dismutase.

差が認められ、二剤併用に有効性があることが示唆された。有害事象については、併用群で傾眠や便秘といった副作用が認められたが、血栓症や浮腫といった副作用の発現に関しては両群間で差はなかった。

Macciò ら<sup>14</sup>は進行再発期の婦人科がん患者 104 名を、がん悪液質に対する従来の標準治療である MA 単剤療法群、MA に L-カルニチン、セレコキシブ、カルボシステイン、リボ酸を追加した多剤併用療法群とに無作為に割り付け、非盲検的に両群間の安全性、有効性の検討を行った。なお、セレコキシブは抗炎症剤として使用された。パイロットスタディにおいて、セレコックスは体重増加および BMI の増加と QOL の改善に寄与したことが報告されている<sup>15</sup>。しかしながら、このスタディでは LBM の増加、REE、CRP および炎症性サイトカインの有意な減少は認められなかった。L-カルニチンは代謝改善効果を期待されて投与された。本剤は脂肪酸の代謝に関与しており、進行がん患者において倦怠感を改善し、食欲および徐脂肪体重を増加させ CRP および酸化ストレスを有意に減少させることが報告されているが、炎症性サイトカインの減少は認められなかった<sup>16</sup>。カルボシステイン、リボ酸は抗酸化剤として投与された。

比較試験における主要評価項目は LBM の増大、REE、倦怠感の減少、QOL 改善とし、副次的評価項

目には食欲、握力、GPS、PS、レプチン値および酸化ストレス関連指標と炎症性サイトカインの改善が挙げられている。

表1に患者条件を、表2に結果を示す。MA 単剤群ではほとんどの項目でベースラインと比較し、有意差を認めなかった。多剤併用群ではレプチンの増加があったものの、すべての主要評価項目と、食欲や炎症性サイトカイン、CRP、および GPS といった項目に関して有意な改善を示した。両群間の比較においては、すべての主要評価項目および炎症性サイトカインの減少に有意差を認めた。

この結果より、セレコキシブや L-カルニチン単剤では得られなかった REE の減少と炎症性サイトカインの低下という効果が多剤併用療法により得られたことが結論として言える。すなわち、多剤併用療法ががん悪液質による症状だけでなく、炎症状態の改善、そして病態改善にも寄与していることが示唆できる。総体的 QOL スコアの上昇も認められたことや、目立った副作用の発現もなかったこと(表3)も注目すべき点である。

さらに、Madeddu<sup>17</sup>らはがん悪液質患者における L-カルニチン、セレコキシブ±MA の第 III 相非劣性試験を行った。上述したように、MA はがん悪液質に対する標準的治療薬であるが、血栓塞栓症や副腎不全、

表3 毒性の評価 文献13より一部改変

	多剤併用群		MA 単剤群	
	Grade 1, 2	Grade 3, 4	Grade 1, 2	Grade 3, 4
下痢	0	1	0	0
心窩部痛	1	0	1	0
血栓塞栓症または深部静脈血栓症	0	0	0	0
出血	0	0	0	0

浮腫, および中枢神経作用といった副作用があり, ルーチンでの使用が制限される場合がある. 両群間における主要評価項目, 副次評価項目での有意差がつかなかったことから, MA を除外した併用療法の非劣性が示された. この結果より, 二剤のみによる併用療法でも有用であることが示唆された.

#### おわりに

悪液質によりもたらされる食欲低下や体重減少, 吐き気および, 貧血といった症状は, 患者に大きな苦痛を与え, QOL を損なう要因の一つとなっているが, そのマネジメントは非常に難しく, 治療に苦慮する.

がん悪液質に対し, これまで様々な単剤での薬物治療が模索されてきたが, それらの研究は限定的な成果に留まっている. がん悪液質の病態・成因には, 炎症性サイトカインや酸化ストレスおよび腫瘍産生因子など様々なファクターが関与しており, こうした背景が単剤での治療を難しくしている原因と考える.

今回紹介した多剤併用療法はこの複合的な病態にフォーカスを当てた合理的な治療法であると考えられる. 食欲や倦怠感といった症状の改善のみならず, LBM の増加と REE の減少が認められ, さらに抗炎症効果や QOL の改善もあり, 多剤併用療法ががん悪液質の症状および病態自体の改善に有効であることが考えられる.

しかしながら, 多剤併用療法の臨床研究の報告は現在のところ少なく, エビデンスは十分とは言えない. また二剤のみの併用療法でも, 有効であることが示唆されたことより, より安全かつ簡素化した併用療法が可能であることも考えられる. 以上のことから, がん悪液質に対する多剤併用療法の有効性・安全性のエビデンスにはさらなるデータの蓄積が必要であり, 有効な併用薬剤の組み合わせの検討を含め, 今後の臨床試験の結果が待たれる.

がん悪液質の病態解明が進むなかで, 海外では様々

な薬剤での臨床試験が行われ, 新規薬剤の開発も進められている. また多剤併用療法を始めとする新規治療法についても模索されている. 一方, 日本では栄養療法に加え, ステロイドによる治療が行われているが, がん悪液質に対する薬物治療の臨床研究やデータの蓄積は乏しい.

現在, がん悪液質は栄養領域, 緩和領域の研究においてホットトピックとなっている. 今後こうした海外での臨床試験, 研究をもとにして本邦での症例を集積し, 投与量や有効性, 安全性の検討がなされていくことを望む.

#### 文 献

1. Argiles JM, Busquets S, Toledo M, Lopez-Soriano FJ: Therole of cytokines in cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliate Care* 2003; 3: 263-268.
2. Fearon K, Strasser F, Anker DS, et al.: Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489-495.
3. Donohoe CL, Ryan AM, Reynolds JV: Cancer cachexia: Mechanisms and clinical implications. *Gastroentrol Res Pract* 2011; 2011: 601434.
4. Mantvani G, Maccio A, Massa E, Madeddu C: Managing cancer-related anorexia/cachexia. *Drugs* 2001; 61: 499-514.
5. Mantvani G, Maccio A, Madeddu C, et al.: Quantitative evaluation of oxidative stress, chronic inflammatory indices and leptin in cancer patients: correlation with stage and performance status. *Int J Cancer* 2002; 98: 84-91.
6. Inui A: Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Res* 1999; 59: 4493-4501.
7. Tisdale MJ: Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 862-871.
8. Skipworth RJ, Stewart GD, Dejong CH, Preston T, Fearon KC: Pathophysiology of cancer cachexia: much more than host-tumor interaction? *Clin Nutr* 2007; 26: 667-676.
9. Loprinzi CL, Ellison NM, Schaid DJ, et al.: Controlled trial of megestrol acetate for the treatment of cancer anorexia and cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1127-1132.
10. Ruiz Garcia V, Lopez-Briz E, Carbonell Sanchis R, et al.: Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 3: CD004310.
11. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al.: Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol* 1990; 17: 3299-3306.
12. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, et al.: Randomized phase III clinical trial of different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. *Oncologist* 2010; 15: 200-211.
13. Wen HS, Li X, Cao YZ, et al.: Clinical studies on the treatment of cancer cachexia with megestrol acetate plus thalidomide. *Chemotherapy* 2012; 58: 461-467.

14. Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, et al: A randomized phase III clinical trial of a combined treatment for cachexia in patients with gynecological cancers: Evaluating the impact on metabolic and inflammatory profiles and quality of life. *Gynecol Oncol* 2012; 124: 417-425.
15. Lai V, George J, Richey I, et al: Result of pilot study of the effects of celecoxib on cancer cachexia in patients with cancer of head, neck, and gastrointestinal tract. *Head Neck* 2008; 30: 67-74.
16. Gramignano G, Lusso MR, Madeddu E, et al: Efficacy of L-carnitine administration on fatigue, nutritional status, oxidative stress, and related quality of life in 12 advanced cancer patients undergoing anticancer therapy. *Nutrition* 2006; 22: 136-145.
17. Madeddu C, Dessì M, Panzone F, et al: Randomized phase III clinical trial of a combined treatment with carnitine + celecoxib ± megestrol acetate for patients with cancer-related anorexia/cachexia syndrome. *Clin Nutr* 2012; 31: 176-182.

(受付：2014年4月8日)

(受理：2014年6月23日)

---

—臨床医のために—

## 残胃癌に対する腹腔鏡補助下残胃全摘術

松谷 毅 藤田 逸郎 金沢 義一 萩原 信敏  
野村 務 高尾 嘉宗 内田 英二

日本医科大学消化器外科学

## Laparoscopy-assisted Total Gastrectomy for Remnant Gastric Cancer

Takeshi Matsutani, Itsuo Fujita, Yoshikazu Kanazawa, Nobutoshi Hagiwara,  
Tsutomu Nomura, Yoshimune Takao and Eiji Uchida  
Department of Gastrointestinal and Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Nippon Medical School

## Abstract

Surgical treatment is more difficult for remnant gastric cancer than for primary gastric cancer because of adhesions to adjacent organs. Severe adhesions between the remnant stomach and the left lobe of the liver make difficult to remove the remnant stomach. Laparoscopic gastrectomy has gradually gained acceptance for the treatment of primary gastric cancer because of the potential benefits of being less invasive and having a shorter recovery time but has generally been considered contraindicated in patients who have undergone open upper abdominal surgery. However, few reports have described laparoscopy-assisted total gastrectomy after open or laparoscopic gastrectomy. The benefits and feasibility of laparoscopic surgery for remnant gastric cancer remain unclear. We describe in detail the procedure of laparoscopy-assisted total gastrectomy for remnant gastric cancer and evaluate its safety and feasibility.

(日本医科大学医学会雑誌 2014; 10: 178-181)

**Key words:** remnant gastric cancer, total gastrectomy, laparoscopic surgery

## 緒言

胃癌に対する腹腔鏡下胃切除は、進行癌や胃全摘症例への適応が拡大している<sup>1,2</sup>。また近年、内視鏡診断の進歩により早期の残胃癌が発見される機会が増えている。しかし、いまだ残胃癌に対する腹腔鏡下胃切除術の報告は少ない。

今回、残胃癌に対し腹腔鏡補助下残胃全摘術を施行した2症例を経験したので報告する。

## 対象

腹腔鏡補助下残胃全摘術の適応は、初回手術が良性疾患、悪性疾患に関係ないがBillroth-I法で再建している症例、残胃癌がcT2N1M0までの進行度とした。腹腔鏡下での腸管切除が複数箇所になるBillroth-II法およびRoux-en-Y法での再建症例は適応外とした。当科で2年間に6症例の残胃癌を認めた。全例幽門側胃切除術後であったが、4例はT3以深、Billroth-II

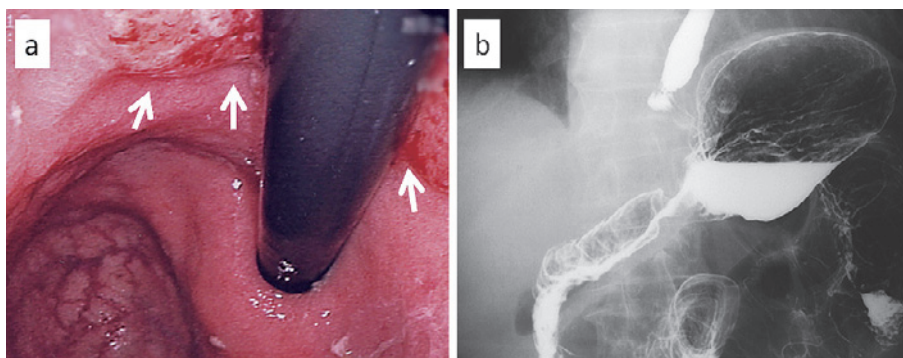


図1 術前上部消化管内視鏡検査 (a) と造影検査所見 (b). 噴門部直下の残胃小弯側に浅い陥凹性病変を認める (矢印).

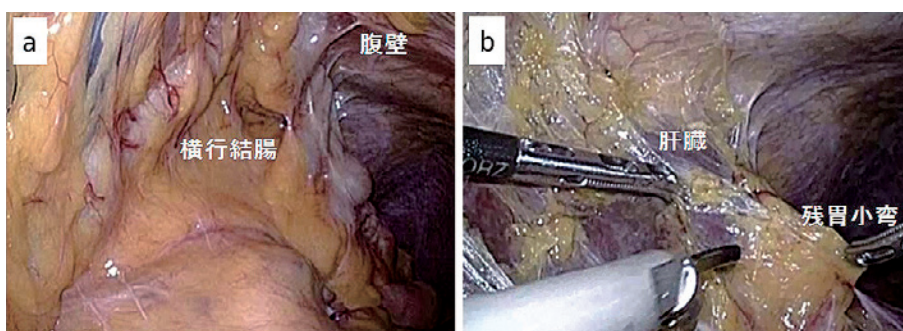


図2 術中所見. 腹壁と腸管および大網の癒着 (a). 残胃小弯側と肝外側区域との癒着 (b).

法での再建，癒着がより高度であると予想される膈体尾部切除術後，側副血行路が発達した肝硬変の合併から開腹残胃全摘術を選択し，2例に腹腔鏡補助下残胃全摘術を施行した。

症例1：85歳の男性．7年前に高分化腺癌（T1bN0H0P0）に対し幽門側胃切除術（D1+β，Albert-Lembert縫合によるBillroth-I法）を施行．貧血精査にて，残胃後壁の病変（tub2，T2N0H0P0）を認めた．症例2：71歳の男性．4年前に高分化腺癌（T2N0H0P0）に対し幽門側胃切除術（D1+β，Albert-Lembert縫合によるBillroth-I法）を施行．今回，定期的な上部消化管内視鏡検査で残胃小弯の高分化腺癌（T1bN0H0P0）と診断した（図1a，b）<sup>3</sup>。

### 手術手技

#### 1. 体位およびポート挿入部位

体位は開脚頭高位，術者は患者右側，第一助手は患者左側，スコーピストは開脚部に位置する．初回手術創の直下の腹壁には，腸管などの癒着が予想されるため，第1ポートの位置は，左側腹部にopen methodで12mmポートを挿入．CO<sub>2</sub>ガスにて8～10mmHg

に気腹し，腹腔内を観察した．自験例では，いずれも正中切開創直下の腹壁に横行結腸と大網が癒着していた（図2a）．臍部の癒着がないことを確認し，腹腔鏡用ポートを挿入し，鏡視下に観察しながら術者用に右側腹部に12mmを挿入した．腹壁の癒着を剝離した後に，順次に右および左季肋部にポートを挿入した．

#### 2. 腹壁と腸管および大網の癒着剝離

気腹と重力で腸管は背側に位置するので，愛護的に直接腸管を牽引し，適度のカウンタートラクションを加えて剝離層を明確にした．超音波凝固切開装置を用いて癒着を剝離し，肝外側区域が確認できるまで行った．

#### 3. 残胃小弯側の操作

残胃小弯側は，前回手術で#1，#3，#7リンパ節郭清ならびに左胃動静脈を切離しているため強固に癒着していた．術者の左手の鉗子で肝臓を押し上げ，助手が残胃を尾側に牽引し術野を展開し，超音波凝固切開装置を用いて剝離を行った（図2b）．肝臓との癒着を剝離すると残胃の可動性は増し，残胃を腹側に挙上可能となった．

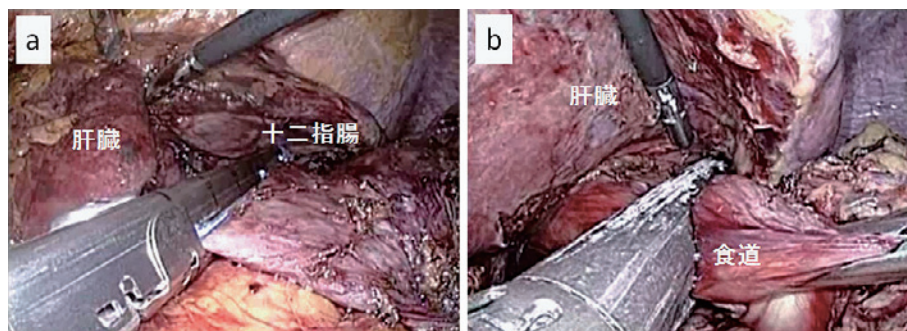


図3 術中所見. 十二指腸 (a) と腹部食道 (b) の切離.

表1 本邦における腹腔鏡下残胃全摘例の報告 (n=13)

前回手術	
良性/悪性	5/8
開腹/腹腔鏡	13/0
幽門/噴門側胃切除	13/0
Billroth-I/Billroth-II/Roux-en-Y	9/2/2
今回手術 (腹腔鏡下残胃全摘術)	
手術時間	218 ~ 540 分
出血量	少量 ~ 700 mL

#### 4. 残胃大弯側の操作

残胃を腹側に挙上し、大網の切離を患者左側に進めた。吻合部より口側の大弯側の癒着は比較的軽度であり、さらに口側の胃脾間膜は前回手術操作されていないため癒着はなく、容易に#4sb, #4sa リンパ節郭清を行った。可能であれば可及的に胃底部背側面、噴門および腹部食道まで剝離を進めた。次に患者右側方向へ剝離を進め、膵臓と残胃の癒着を愛護的に切離し、胃十二指腸吻合部を確認した。吻合部近傍は癒着が高度であるが、尾側の十二指腸周囲を丹念に剝離し、リニアステイプラーで離断した (図 3a)。

#### 5. 残胃後面と膵臓前面の操作

残胃を腹側に挙上し、適切なカウンタートラクションをかけて残胃と膵臓の剝離層を確認した。膵臓損傷に留意し、慎重に剝離した。膵上縁より頭側では、総肝動脈および脾動脈の損傷に注意した。残胃背面の剝離終了後、癒着の少ない患者左側から腹部食道に達し、迷走神経後幹を切離すると腹部食道を露出できた。リニアステイプラーで腹部食道を切離し (図 3b)、検体を小開腹創から摘出した。

#### 6. 再建

再建は Roux-en-Y 法で行った。経口アンビル (OrVil

EEA™, Covidien 社) を食道断端に留置し、挙上空腸から Circular stapler 型自動吻合器の本体を挿入し、腹腔鏡下でアンビルヘッドと本体を合体させ、食道空腸吻合を行った。自動吻合器の本体を挿入した空腸断端は、リニアステイプラーを用いて閉鎖した。Y 脚の空腸吻合は、リニアステイプラーを用いて functional-end-to-end anastomosis 法で行い、腸間膜の間隙は内ヘルニア予防のため縫合閉鎖した。

#### 結果

手術時間は、症例 1 が 218 分、症例 2 が 299 分であり、術中出血量は 5 mL、50 mL であった。術後合併症は、症例 1 でせん妄状態を呈したが、前回手術後のせん妄状態の程度より軽度であり、第 13 病日に軽快退院となった。症例 2 は、食道空腸吻合の縫合不全を認めたが保存的治療で術後 24 病日に治癒し、第 45 病日に軽快退院した。

#### 考察

残胃癌に腹腔鏡下残胃全摘術を施行した報告例はまれであり、医学中央雑誌 (キーワード: 残胃癌, 腹腔鏡手術, 会議録を除く, 1983 年から 2013 年 11 月までの範囲内) では篠原ら<sup>4</sup>の 3 症例, 山浦ら<sup>5</sup>の 8 症例の報告のみで自験例を含めて計 13 症例であった (表 1)。山浦ら<sup>5</sup>は、残胃癌に腹腔鏡下残胃全摘術を選択しない原因は、前回手術による腹腔内癒着剝離の困難性のためであると報告している。とくに前回の開腹創と、肝外側区域と残胃小弯との間、胃十二指腸吻合部の周囲、残胃後壁と膵前面との間の 4 カ所に癒着が多いとされ、自験 2 症例においても正中切開創直下の腹壁に腸管と大網が癒着し、前回手術時のリンパ節郭清の影響で残胃の小弯側と肝外側区域は強固に癒着していた。

腹腔鏡下での残胃癌手術では、ハイビジョン画像での拡大視効果と気腹のCO<sub>2</sub>ガスが剝離部に入り、正確な剝離層を容易に確認することが可能となった。しかし篠原ら<sup>4</sup>は、拡大視効果によって視野が狭くなると剝離すべき方向を間違えるので、時に全体像を確認しながら行うことが肝要であると報告している。さらに、癒着剝離の操作中に血管および臓器を損傷することに注意するべきである。

Kitano ら<sup>6</sup>は早期胃癌における腹腔鏡下幽門側胃切除術と開腹術の術後呼吸機能を比較し、回復が早く、術後疼痛や呼吸機能障害が軽度であると報告している。残胃癌手術は広範囲な癒着剝離を行うため通常の胃切除よりも手術侵襲が大きく、腹腔鏡手術の低侵襲性の利点がより発揮される可能性があると思われた。自験症例1では、術後せん妄を認めたが、前回の7年前の開腹手術時よりせん妄の程度は軽度であった。

腹腔鏡下での残胃癌手術を経験して、特殊な操作は必要ではなく、正確な剝離層で基本手技を確実に行うことで完遂が可能であった。しかし、T3以深の進行残胃癌では、腫瘍の大きさあるいは周囲臓器への浸潤の程度から開腹手術と比して腹腔鏡下の手術操作は煩雑になりやすいと思われた。また、前回手術がBillroth II法やRoux-en-Y法では手術手技のさらなる困難さが予想された。

## おわりに

残胃癌に対する腹腔鏡補助下残胃全摘術は、従来の開腹手術と比べて、出血量および創部痛の軽減、腸管機能回復の早さ、呼吸機能低下が軽度などの利点がある。よって、壁深達度が高度でない残胃癌に対する治療戦術の一つとして選択できると思われた。

## 文 献

1. 日本内視鏡外科学会：内視鏡手術に関するアンケート調査—第11回集計結果報告。日内視鏡外会誌 2012; 17: 602-606.
2. 松谷 毅, 野村 務, 藤田逸郎, 金沢義一, 萩原信敏, 内田英二：腹腔鏡補助下胃全摘術における開腹用 Circular stapler 型自動吻合器を用いた食道空腸吻合術—直針を用いた巾着吻合の工夫—。手術 2012; 66: 1725-1729.
3. 馬越通信, 松谷 毅, 丸山 弘, 吉田 寛, 内田英二：腹腔鏡補助下残胃全摘を行った Adachi VI型血管走行異常併存高齢者残胃癌の1例。日内外誌 2013; 18: 351-355.
4. 篠原寿彦, 羽生信義, 渡部篤史, 福島宗一郎, 北條誠至, 矢永勝彦：残胃癌に対する完全腹腔鏡下残胃全摘術。外科 2012; 74: 657-660.
5. 山浦忠能, 金谷誠一郎, 吉村文博, 細木久裕, 有本明：残胃癌に対する腹腔鏡下残胃全摘術。手術 2013; 67: 1501-1505.
6. Kitano S, Shiraiishi N, Fujii K, Yasuda K, Inomata M, Adachi Y: A randomized controlled trial comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: An interim report. Surgery 2002; 131: S306-S311.

(受付：2014年4月1日)

(受理：2014年4月30日)



—臨床医のために—

## 誤嚥性肺炎を認めた逆流性食道炎・食道裂孔ヘルニア患者に対する 外科治療；腹腔鏡下逆流防止術の有用性

野村 務<sup>1</sup> 岩切 勝彦<sup>2</sup> 松谷 毅<sup>1</sup> 萩原 信敏<sup>1</sup> 藤田 逸郎<sup>1</sup>  
中村 慶春<sup>1</sup> 金沢 義一<sup>1</sup> 川見 典之<sup>2</sup> 宮下 正夫<sup>3</sup> 内田 英二<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学消化器外科学

<sup>2</sup>日本医科大学消化器内科学

<sup>3</sup>日本医科大学千葉北総病院外科

Surgical Treatment for Patients with Aspiration Pneumonia due to Reflux Esophagitis or Hiatal Hernia:  
The Usefulness of Laparoscopic Antireflux Surgery

Tsutomu Nomura<sup>1</sup>, Katsuhiko Iwakiri<sup>2</sup>, Takeshi Matsutani<sup>1</sup>, Nobutoshi Hagiwara<sup>1</sup>,  
Itsuo Fujita<sup>1</sup>, Yoshiharu Nakamura<sup>1</sup>, Yoshikazu Kanazawa<sup>1</sup>, Noriyuki Kawami<sup>2</sup>,  
Masao Miyashita<sup>3</sup> and Eiji Uchida<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastrointestinal and Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Nippon Medical School

<sup>2</sup>Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

<sup>3</sup>Department of Surgery, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

### Abstract

The incidence of aspiration pneumonia related to gastroesophageal reflux disease in Japan is increasing as the population ages. Such pneumonia tends to recur and to be refractory to conservative treatment because gastroesophageal reflux persists. Laparoscopic surgery provides a reliable treatment for gastroesophageal reflux but is not commonly performed in Japan, especially for patients with poor performance status.

We report our experience treating patients with aspiration pneumonia caused by gastroesophageal reflux. The patients had severe pneumonia that recurred after medical management and resulted in prolonged hospitalization. These patients were referred for surgical treatment and underwent laparoscopic surgery to treat the underlying gastroesophageal reflux. In patients with poor performance status, we also performed laparoscopic gastrostomy for two reasons: 1) to provide a drainage route from the stomach if antireflux effect of surgery was inadequate and 2) to provide a feeding route if performance status did not improve and oral intake was impossible. The outcomes were excellent, the patients were discharged soon after surgery, and aspiration pneumonia has not recurred to date.

In conclusion, laparoscopic antireflux surgery is a useful and promising treatment for patients with recurrent aspiration pneumonia. It may shorten hospital stays and thus reduce medical costs.

(日本医科大学医学会雑誌 2014; 10: 182-185)

**Key words:** reflux esophagitis, hiatal hernia, aspiration pneumonia, laparoscopic surgery

---

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

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

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

はじめに

近年の高齢化社会に伴い誤嚥性肺炎を繰り返すことが原因で長期入院やADLの低下を認める患者が増加している。その中には胃食道逆流症(gastroesophageal reflux disease : GERD) や食道裂孔ヘルニアが誤嚥の原因である場合も報告されている<sup>1</sup>。このような症例は腹腔鏡下逆流防止術(Laparoscopic antireflux surgery : LARS)の適応であるが、GERDに対する本手術は本邦ではまだ一般的ではなく、ADLの低下した高齢者にはほとんど行われていないのが現状である。われわれの施設では、逆流が誤嚥性肺炎の原因でありLARSを行わなければ長期入院を余儀なくされるような症例に対して積極的に手術を行い、退院や社会復帰が可能となるなどの良好な結果を得ている。当施設におけるストラテジーを示すとともにその有用性を報告する。

適応と術式

(1) 手術適応となる患者

GERDが原因で誤嚥性肺炎を繰り返す患者が適応となる。GERDに対するLARSの適応は広く(表1)、ほぼすべてのGERD症例が適応とされる。欧米においては肥満や食習慣などの要因でGERDを認める頻度が高く<sup>2</sup>、さらに手術の方が患者の満足度において薬物療法より優れている<sup>3</sup>という認識もあり、外科治療が一般的になっている。一方、本邦ではこの手術に対する認知度が低いのが現状である。したがって実際に手術が行われるのは適応がある患者のごく一部で、日本内視鏡外科学会の統計によると手術症例数は2006年以降、年間170例前後にすぎず<sup>4</sup>、これらの中でも誤嚥性肺炎を繰り返しADLの低下した症例はさらに少ないと推測される。

表1 SAGES (アメリカ内視鏡外科学会) のガイドラインによるGERDの手術適応

- ①内科的治療が奏功しなかった症例
- ②年齢、治療期間、医療費など諸事情により内科的治療に成功しても外科治療が望ましい症例
- ③Barrett食道や狭窄、高度の食道炎を合併する症例
- ④巨大な食道裂孔ヘルニアによる出血や嚥下障害などの合併症を有する症例
- ⑤喘息、嘔声、咳嗽、胸痛、誤嚥などの非定型的な症状を有したり、24h pHモニターリングで高度の逆流を証明しうる症例

術前検査で誤嚥性肺炎の原因が胃食道逆流(gastroesophageal reflux : GER)であるかを確認する方法として多チャンネルインピーダンスpHモニターリング検査(Mii-pH)が最も確実であるが、この検査は施行できる施設が少ないうえにADLの低下している患者には困難である。したがってMii-pHによる逆流の確認を手術の必須条件とすることは現実的ではない。以上より誤嚥性肺炎を繰り返す患者で、①Mii-pHあるいは上部消化管内視鏡、上部消化管造影などで他覚的に逆流が確認された症例、また他覚的所見はなくても明らかに逆流を自覚している症例(図1)、②混合型食道裂孔ヘルニアがあり下部食道に狭窄を認めている症例、を手術適応と考える。実際には患者のADLや基礎疾患、本人や家族の希望なども考慮し手術を決定するのであるが、endpointを退院や社会復帰として、それが達成できると考えられた場合に手術を行っている。

(2) 術式の選択

食道裂孔の修復：食道裂孔の開大が5cm未満の場合は縫縮のみで対応するが、5cm以上の開大を認めた場合もしくは混合型(III型)の食道裂孔ヘルニア症例に対してはメッシュを使用している<sup>5</sup>。

噴門形成：噴門形成の方法には全周性のNissen法、非全周性で後壁2/3周のToupet法、前壁半周のDor法などがあるが、当施設ではほぼ全例でToupetを選択している(図2a, b)。これは逆流防止効果としてはNissen法と同等で、術後の嚥下機能が有意に

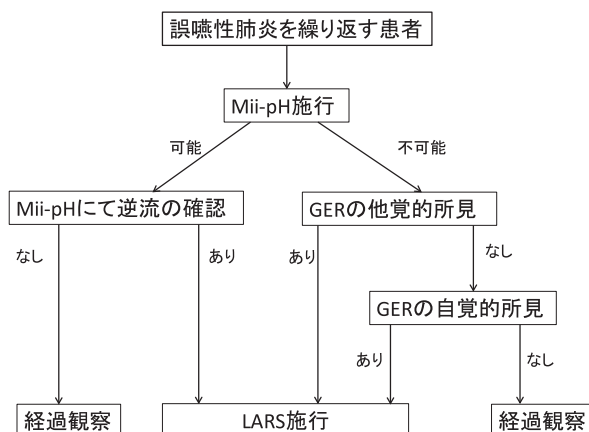


図1 誤嚥性肺炎を繰り返す患者に対する外科治療のフローチャート(混合型食道裂孔ヘルニアを除く)  
LARS : laparoscopic antireflux surgery  
Mii-pH : 多チャンネルインピーダンスpHモニターリング検査  
GER : gastroesophageal reflux

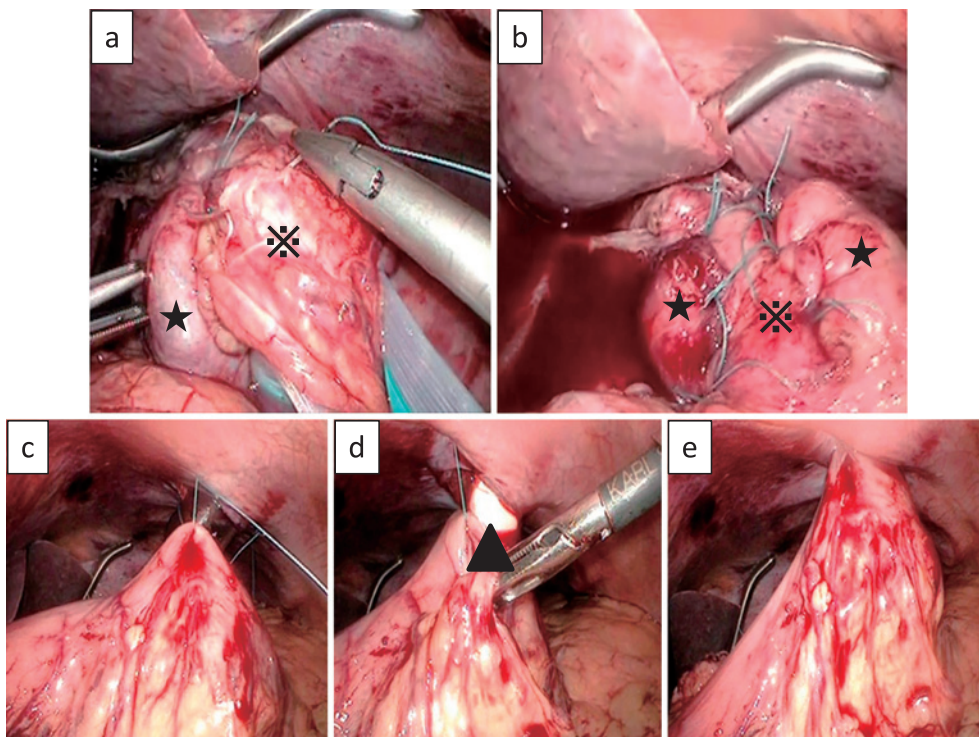


図2 手術所見

## Toupet 法

(a) Toupet 法における右側の wrap の縫着

(b) Toupet 法終了

## 胃瘻造設

(c) 対外から胃に支持糸をかけ腹壁に向かって吊上げる

(d) 対外から胃を穿刺，ガイドワイヤーを用いてダイレーターを挿入

(e) 胃瘻造設終了

※：食道，★：胃，▲：ダイレーター

少ない<sup>6</sup>という理由からである。

腹腔鏡下胃瘻造設の併施：ADLの著明に低下している患者、重症の肺炎を繰り返していた患者に行う。目的は逆流防止効果が不十分な場合に胃内容をドレナージすることによる肺炎防止、またADLが改善しなかった場合の栄養補給経路の確保のためである。噴門形成施行後に内視鏡的胃瘻造設を行うことは、術後癒着や胃の変形などによるリスクを伴うため、LARSと同時にを行う方が安全である。実際の手技は松谷らの方法<sup>7</sup>に準じて行っている（図2c, d, e）。

## 成績

これまでGERが原因で肺炎を起こした3例の患者にLARSを施行した（表2）。いずれも肺炎の再燃を認めず、症状およびQOLの劇的な改善を認め退院（転院）可能であったという点において、endpointは達成できた。これらの症例はLARSを行わなかった場合、さらに長期の入院を余儀なくされていたと考えられる。

## 考 察

LARSは誤嚥性肺炎を繰り返す患者の肺炎の再燃を防止経口摂取を可能にした。このようなLARSの有用性は小児外科領域で重症心身障害児においては報告があるが<sup>8</sup>、成人においては高齢者でADLが低下しているということだけで手術の適応外とされることが多い。しかしこのような症例の中にこそLARSの対象となる患者が含まれると考えられる。

以前は開腹逆流防止術も行われていたが、Peters MJらのメタアナリシスでLARSは開腹術に比較して手術効果は同等であるが、合併症の発生率は低く入院期間を短縮させると報告されており<sup>9</sup>、現在はLARSが一般的に選択されている。したがって本報告の対象となるハイリスクの患者に関しても、より安全な方法を選択するという点においてもLARSが推奨されたと考えられた。

表2 誤嚥性肺炎患者に対する LARS の成績

age 性	併存疾患	hernia type	胃瘻造設	術前入院期間	術後入院期間	退院先	備考
1. 74y M	糖尿病, Parkinson 病	滑脱型	あり	9 カ月	3 カ月	自宅	気管切開なども行った重症肺炎, 術後耳鼻科にて嚥下訓練
2. 63y M	統合失調症	滑脱型	あり	1 年	5 日	神経科病棟	40 年来の統合失調症 当院退院後は施設に戻る
3. 82y F	特記なし	混合型	なし	1 カ月	5 日	自宅	誤嚥で ARDS, 改善後手術 ADL 良好で社会復帰

まとめ

GERD が原因の誤嚥性肺炎により長期入院となっている患者の退院や社会復帰に LARS が有用であることが示唆された。これは医療コストを下げ医療資源を節約して社会に寄与するものと考えられ、その観点からも LARS は誤嚥性肺炎患者に対して積極的に考慮すべき治療の選択肢であると考えられた。

文献

1. 鮫島靖浩, 熊井良彦, 湯本英二: 誤嚥性肺炎患者における胃食道逆流の関与. 口腔・咽頭科 2004; 16: 237-241.
2. Moayyedi P, Talley NJ: Gastro-oesophageal reflux disease. Lancet 2006; 24: 2086-2100.
3. Rickenbacher N, Kötter T, Kochen MM, et al: Fundoplication versus medical management of gastroesophageal reflux disease: systematic review and meta-analysis. Surg Endosc 2014; 28: 143-155.
4. 柏木秀幸: 2. 逆流性食道炎・アカラシア. 消化器外科学レビュー 2013-14. 2013; pp 8-13, 総合医学社, 東京.
5. 野村 務, 松谷 毅, 萩原信敏ほか: 食道裂孔ヘルニアに対するメッシュを用いた腹腔鏡下手術. 日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 207-210.
6. Ma S, Qian B, Shang L, et al: A meta-analysis comparing laparoscopic partial versus Nissen fundoplication. ANZ J Surg 2012; 82: 17-22.
7. 松谷 毅, 内田英二, 丸山 弘ほか: 経皮内視鏡的胃瘻造設術が困難な高度進行食道癌に対し腹腔鏡下胃瘻造設術を施行した1例. 日本医科大学医学会雑誌 2010; 6: 190-192.
8. 水野 大, 友安 信, 出口博之ほか: 重症心身障害児における胃食道逆流症に対する外科治療. 岩手医学雑誌 2005; 57: 303-308.
9. Peters MJ, Mukhtar A, Yunus RM, et al: Meta-analysis of randomized clinical trials comparing open and laparoscopic anti-reflux surgery. Am J Gastroenterol 2009; 104: 1548-1561.

(受付: 2014 年 6 月 19 日)

(受理: 2014 年 7 月 14 日)

## ロジスティック回帰

中澤 秀夫

日本医科大学基礎科学数学

Logistic Regressions

Hideo Nakazawa

Department of Mathematics, Nippon Medical School

## Abstract

This paper explains logistic regression analysis, which is a commonly used technique in medical statistics. In particular, the basic ideas and methods of interval estimation and hypothesis testing with the software package SPSS are explained.

(日本医科大学医学会雑誌 2014; 10: 186–191)

**Key words:** logistic regression, odds ratio, relative risk, interval estimation, hypothesis testing

## 1. ロジスティック回帰の原理

## 1.1 ロジスティック回帰とは

例えばある病気の発症の原因を追究する問題を考える。原因と疑われる多くの因子(例えば性別や身長、体重、血圧、コレステロール値など)のうち、どの因子がその病気の発症に真に影響を与えているかを考えたい。今、因子が  $n$  個あると仮定し、これらを  $x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$  と表すことにする。結果  $y$  は発症か発症でないかのいずれかと仮定して、これを 0(発症せず)、1(発症)と表すことにする。これらのデータを各患者ごとに表にまとめたものが以下のようにになっているとする：

患者 \ 因子	$x_1$	$x_2$	$\dots$	$x_n$	$y$
1	$x_{11}$	$x_{21}$	$\dots$	$x_{n1}$	$y_1$
2	$x_{12}$	$x_{22}$	$\dots$	$x_{n2}$	$y_2$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\dots$	$\vdots$	$\vdots$
$m$	$x_{1m}$	$x_{2m}$	$\dots$	$x_{nm}$	$y_m$

この問題において、各因子  $x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$  を変数とする関数で、値域が  $[0, 1]$  の値をとるものを構成したい。 $n$  変数関数を一般的に考えるのはあまりに難しいので、線形回帰のアイデアに習い、各  $b_k (k=0, 1, 2, \dots, n)$  を定数として、 $x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$  の線形結合である

$$X = b_0 + \sum_{k=1}^n b_k x_k$$

の形を仮定する。この値は因子となるデータの数値に応じて負の値になることもあるだろう。したがって  $-\infty < X < +\infty$  つまり  $X$  は実数全体を variability する数値と思ってよい。

さて結果は 0 以上 1 以下の値をとる関数なので  $X$  に対して

$$0 \leq y \leq 1$$

を満たす  $y$  を対応させる関数を作りたい。

そこで次の式変形を考えよう：

$$0 < y < 1 \Rightarrow 0 < \frac{y}{1-y} < +\infty$$

$$\Rightarrow -\infty < \log\left(\frac{y}{1-y}\right) < +\infty$$

よって、この最後の式を  $X$  と思ってみると

$$\begin{aligned} X &= \log\left(\frac{y}{1-y}\right) \Leftrightarrow e^X = \frac{y}{1-y} \\ \Leftrightarrow e^X(1-y) &= y \Leftrightarrow e^X = (1+e^X)y \\ \Leftrightarrow y &= \frac{e^X}{1+e^X} \end{aligned}$$

となり、結局  $n$  個の変数  $x_1, x_2, \dots, x_n$  に対して

$$y = \frac{\exp\left(b_0 + \sum_{k=1}^n b_k x_k\right)}{1 + \exp\left(b_0 + \sum_{k=1}^n b_k x_k\right)}$$

を考えれば良さそうである (ただし  $\exp(x)$  は  $e^x$  を表す)。このような曲線による回帰をロジスティック回帰 (logistic regression)<sup>註</sup> という。これは疾患のリスク因子を分析するためによく用いられる多変量解析手法の一つである。

変数の個数  $n$  が 1 の場合を単回帰 (single regression analysis),  $n \geq 2$  の場合を重回帰 (multiple regression) とか多重ロジスティック回帰分析 (multiple logistic regression analysis) などと呼ぶ。

各係数  $b_0, b_1, b_2, \dots, b_n$  は、測定データをよく近似するように選ばれ、回帰係数 (regression coefficient) という。これらは一般には最尤法 (maximum-likelihood method) によって求められ、手計算ではなく SPSS などの統計ソフトを活用して求めることが多い。

### 1.2 オッズ

確率  $p$  ( $0 \leq p \leq 1$ ) に対して  $\frac{p}{1-p}$  をオッズ (odds) という。由来は競馬における馬券のオッズで、それは、当たる確率を  $p$  とすると、

$$(\text{馬券のオッズ}) = \frac{\text{当たる確率}}{\text{当たらない確率}} = \frac{p}{1-p}$$

で与えられる。意味は

$$\begin{aligned} (\text{オッズ}) > 1 &\Leftrightarrow \frac{p}{1-p} > 1 \Leftrightarrow p > 1-p \\ &\Leftrightarrow 2p > 1 \Leftrightarrow p > \frac{1}{2} \Leftrightarrow \text{当たりやすい} \end{aligned}$$

である。同様に、ある病気に対するオッズとは、ある病気が起こる確率を  $p$  として、その病気の起こる確率

<sup>註</sup>1948年にアメリカの Framingham で開始された Framingham 研究 (Framingham study) のために開発された。この研究は冠状動脈性疾患に関する大規模なコホート研究で、複数のリスクファクター (多重リスクファクター (multiple risk factor)) が疾患に及ぼす影響を分析することを目的としたもの。

$p$  の、起こらない確率  $1-p$  に対する比を意味する：

$$(\text{ある病気のオッズ}) = \frac{p}{1-p}$$

### 1.3 オッズ比

オッズ比 (odds ratio) [OR] とは、危険因子に曝露した患者群のオッズを、危険因子に曝露していない対照群のオッズで割った値のことをいう。

例えば、コホート研究やケースコントロール研究における次のような四分表を考える (例えば曝露群を喫煙有、非曝露群を喫煙無、また患者群を肺癌有、非患者群を肺癌無と思うとよい)：

	曝露群	非曝露群	合計
アウトカム+ (患者群)	$a$	$b$	$a+b$
アウトカム- (非患者群)	$c$	$d$	$c+d$
合計	$a+c$	$b+d$	$n(=a+b+c+d)$

この表において、患者群では曝露有の確率  $p$  は

$$p = \frac{a}{a+b}$$

したがって患者群のオッズは

$$\begin{aligned} (\text{患者群のオッズ}) &= \frac{p}{1-p} \\ &= \frac{\frac{a}{a+b}}{1 - \frac{a}{a+b}} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{b}{a+b}} = \frac{a}{b} \end{aligned}$$

同様に、非患者群で曝露有の確率  $q$  は

$$q = \frac{c}{c+d}$$

したがって非患者群のオッズは

$$\begin{aligned} (\text{非患者群のオッズ}) &= \frac{q}{1-q} \\ &= \frac{\frac{c}{c+d}}{1 - \frac{c}{c+d}} = \frac{\frac{c}{c+d}}{\frac{d}{c+d}} = \frac{c}{d} \end{aligned}$$

となる。以上よりオッズ比は

$$[\text{OR}] = \frac{\frac{p}{1-p}}{\frac{q}{1-q}} = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{ad}{bc}$$

で与えられる。

オッズ比の意味に関しては次のとおり：

- [OR] = 1 ⇔ 危険因子はアウトカムに影響を与えない
- [OR] > 1 ⇔ 危険因子はアウトカムの発生を高くする

[OR]<1⇔危険因子はアウトカムの発生を低くする

### 1.4 相対危険度

相対危険度 (relative risk) [RR] とは、ある疾患において、曝露群での発生率と非曝露群での発生率の比のことをいう。これは、コホート研究やランダム化比較試験では算出可能である。その一方ケースコントロール研究においては、発症率や疾患の存在率 (有病率) などの割合は、単に研究者が任意に決めたもので一般集団における割合を必ずしも正しく反映しているわけではないという事情のために、相対危険度を算出することはできない。

先の四分表において

$$\text{曝露群の危険度} = \frac{a}{a+c}, \text{非曝露群の危険度} = \frac{b}{b+d}$$

であるから

$$[RR] = \frac{\text{曝露群の危険度}}{\text{非曝露群の危険度}} = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{b}{b+d}} = (\star)$$

ここで、もしも  $a$  および  $b$  が微量量なら、 $a+c \approx c$ ,  $b+d \approx d$  と近似できるので

$$(\star) = \frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}} = \frac{a}{c} \times \frac{d}{b} = \frac{ad}{bc} \dots\dots(\star\star)$$

となりオッズ比と同じ値になる。

一方、もしもこの近似が妥当でないならば

$$(\star) = \frac{a}{a+c} \times \frac{b+d}{b} = \frac{a(b+d)}{b(a+c)}$$

となる。

相対危険度の意味に関しては次のとおり：

[RR]=1⇔危険因子はアウトカムに影響を与えない

[RR]>1⇔危険因子はアウトカムの発生を高くする

[RR]<1⇔危険因子はアウトカムの発生を低くする

### 1.5 なぜオッズ比か？

医学研究においては相対リスクよりもオッズ比のほうがよく用いられる。この理由は主に以下の3点による：

- (i) オッズ比は相対リスクをよく近似するから。(★★)を見よ。
- (ii) 疫学研究において、コホート研究、ケースコントロール研究、どちらであってもオッズ比は同じ値になるから。
- (iii) ロジスティック回帰との関連で数学的に取り扱いやすいから。

### 1.6 例題

ある薬剤を服用していた患者 100 人 (A 群) と、服用していなかった患者 100 人 (B 群) とで、その薬剤の副作用の発生割合を調べたところ、次の結果を得た：

	A 群 (服用有)	B 群 (服用無)	合計
副作用有	10	5	100
副作用無	90	95	100
合計	100	100	200

以下の各問いに答えよ。

- (1) A 群の副作用発症確率  $P_A$  を求めよ。
- (2) B 群の副作用発症確率  $P_B$  を求めよ。
- (3) A 群のオッズを求めよ。
- (4) B 群のオッズを求めよ。
- (5) オッズ比を求めよ。
- (6) 変数  $x$  を以下のように定める：

$$x = \begin{cases} 1 & (\text{服用有の場合}), \\ 0 & (\text{服用無の場合}). \end{cases}$$

この  $x$  に対して確率  $p=p(x)$  を副作用発症確率とする：

$$p = p(x) = \begin{cases} P_A & (x = 1), \\ P_B & (x = 0). \end{cases}$$

上の表で与えられるデータに対してロジスティック回帰分析を行うために

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = a + bx \dots\dots(*)$$

を仮定するとき、 $a, b$  の値を求め、 $p$  を  $x$  の式で表せ。なお必要なら以下の値を利用せよ。

$X$	2	$e$	3	9.5
$\log_{10} X$	0.3010	0.43429	0.4771	0.9777

- 解 (1)  $P_A = \frac{10}{100} = 0.1$ .
- (2)  $P_B = \frac{5}{100} = 0.05$ .
- (3)  $\frac{P_A}{1-P_A} = \frac{10}{90} = \frac{1}{9} \approx 0.1111$ .
- (4)  $\frac{P_B}{1-P_B} = \frac{5}{95} = \frac{1}{19} \approx 0.0526$ .
- (5)  $[OR] = \frac{\frac{1}{9}}{\frac{1}{19}} = \frac{19}{9} \approx 2.111$
- (6) [step 1]  $a$  を求める。(\*)において  $x=0$  とすると、 $p=p(x)=p(0)=P_B=0.05$  であるから

$$\begin{aligned}
 (*) &\Leftrightarrow \log \frac{1}{19} = a \cdots (i) \Leftrightarrow a = -\log 19 \\
 &= -\frac{\log_{10} 19}{\log_{10} e} = -\frac{\log_{10}(2 \times 9.5)}{\log_{10} e} \\
 &= -\frac{\log_{10} 2 + \log_{10} 9.5}{\log_{10} e} = -\frac{0.3010 + 0.9777}{0.43429} \\
 &= -\frac{1.287}{0.43429} \simeq -2.9443.
 \end{aligned}$$

[step 2]  $b$  を求める. (\*) において  $x=1$  とすると,  $p=p(x)=p(1)=P_A=0.1$  であるから

$$\begin{aligned}
 (*) &\Leftrightarrow \log \frac{1}{9} = a + b \cdots (ii) \\
 &\Leftrightarrow ((i)) \text{を用いて } b = \log \frac{1}{9} - \log \frac{1}{19} \\
 &= \log 19 - \log 9 = \frac{\log_{10}(2 \times 9.5)}{\log_{10} e} - \frac{\log_{10} 3^2}{\log_{10} e} \\
 &= \frac{\log_{10} 2 + \log_{10} 9.5 - 2 \times \log_{10} 3}{\log_{10} e} \\
 &= \frac{0.3010 + 0.9777 - 2 \times 0.4771}{0.43429} \\
 &= -\frac{1.287 - 0.9542}{0.43429} = \frac{0.3245}{0.43429} \simeq 0.7472.
 \end{aligned}$$

[step 3]  $p=p(x)$  を求める. (\*) を  $p$  について解いて,

$$\begin{aligned}
 p = p(x) &= \frac{e^{a+bx}}{1 + e^{a+bx}} \\
 &= \frac{1}{e^{-a-bx} + 1} = \frac{1}{e^{2.9443-0.7472x} + 1}
 \end{aligned}$$

を得る.

## 2. ロジスティック回帰による区間推定と仮説検定

SPSS を用いてどの危険因子が疾患に影響を及ぼすかをロジスティック回帰の手法によって考察する方法を説明する. まず区間推定や仮説検定についての原理を述べるが, SPSS を用いればこれらの原理による手計算を実行して判断をするという必要はなく, SPSS で与えられる数値データを見るだけで結論が得られることをあらかじめ注意しておく.

### 2.1 ロジスティック回帰による区間推定

$n$  個の因子を表す変数を  $x_1, x_2, \dots, x_n$  とし,  $X=b_0 + \sum_{k=1}^n b_k x_k$  と置く. SPSS によって次の数値データが得られていると仮定する:

	$B$	S.E.
	$b_0$	$e_0$
$x_1$	$b_1$	$e_1$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
$x_n$	$b_n$	$e_n$

ここに,  $B$  はサンプルデータから得られた回帰係数(点推定値 (point estimation)) を, また S.E. は標準誤差 (standard error) を各々表す.

信頼度  $100(1-\alpha)\%$  ( $\Leftrightarrow$ 危険率  $100\alpha\%$ ) での信頼区間の求め方

[step 1] 次で定義される量  $Er$  を求める:

$$Er = z(\alpha) \times (\text{S.E.}).$$

ここに,  $z(\alpha)$  は標準正規分布表における両側確率  $100\alpha\%$  点を表す. 代表的な値は次のとおりである:

$\alpha$	0.01	0.05	0.1
$z(\alpha)$	2.576	1.960	1.645

[step 2] 求める信頼区間の両端の値は次で与えられる:

$$B \pm Er.$$

つまり母回帰係数  $B_*$  の  $100(1-\alpha)\%$  信頼区間は

$$B - Er \leq B_* \leq B + Er$$

となる.

【注意】このようにして求まる理由は以下のとおり; 上の  $B, (\text{S.E.})$  に対して母回帰係数を  $B_*$  で代表させるとき, 信頼区間は

$$|z| \leq z(\alpha) \text{ ただし } z \equiv \frac{B - B_*}{(\text{S.E.})}$$

で与えられる. この式を  $B_*$  に関して解けば上の結果を得る.

### 2.2 ロジスティック回帰による仮説検定

前節と同様に, 次の設定のもとで考える:

$n$  個の因子を表す変数を  $x_1, x_2, \dots, x_n$  とし,  $X=b_0 + \sum_{k=1}^n b_k x_k$  と置く. SPSS によって次の数値データが得られていると仮定する:

	$B$	S.E.
	$b_0$	$e_0$
$x_1$	$b_1$	$e_1$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
$x_n$	$b_n$	$e_n$

危険率  $100\alpha\%$  での仮説検定 (Wald 検定)



[step 1] 帰無仮説「 $B_* = 0$ 」を置く.

[step 2] 検定統計量  $z^2 \equiv \left(\frac{B}{(S.E.)}\right)^2$  を計算する.

[step 3] 次に従って判定する:

$$z^2 > \chi_1^2(\alpha) \Rightarrow \text{仮説を棄却する}$$

$$z^2 \leq \chi_1^2(\alpha) \Rightarrow \text{仮説を棄却しない}$$

【注意】(i) Wald 統計量とは理論と実際のずれを評価する量であり,

$$z = \frac{B - B_*}{(S.E.)}$$

で与えられる. これは近似的に標準正規分布に従うことが知られている. したがって, 帰無仮説  $B_* = 0$  のもとでは,

$$z = \frac{B}{(S.E.)}$$

であるが,  $z^2$  は自由度 1 の  $\chi^2$  分布に従うことが知られている. これについては  $\chi^2$  分布の一般論である次の事実による:

**定理**  $X$  が標準正規分布  $N(0, 1^2)$  に従うとき,  $X^2$  は  $\chi_1^2$  に従う.

(ii) Wald 検定 (Wald test) とは, Abraham Wald (1902~1950) によって,

Tests of Statistical Hypotheses Concerning Several Parameters When the Number of Observations is Large, Transactions of the American Mathematical Society, 54, (1943), pp. 426-482  
 において導入された検定法. なお, Wald 検定という用語が初めて使われた論文は S.D. Silvey, The Lagrangian Multiplier Test, Annals of Mathematical Statistics, 30, (1959), pp. 389-407 である.

(iii) Wald 統計量の意味は次のとおり:

- Wald 統計量の値が大  $\Rightarrow$  仮説を棄却
- Wald 統計量の値が小  $\Rightarrow$  仮説を棄却せず

**2.3 例題**

下の表 A は, 新生児 10 人の出生体重と後遺症の有無に関する (仮想的) データである. なお表中の  $y_n$  は次で定義される:

$$y_n (\text{後遺症の有無}) = \begin{cases} 0 & (\text{後遺症無}) \\ 1 & (\text{後遺症有}) \end{cases}$$

表 A のデータをロジスティック回帰の方法によって SPSS を用いて解析したところ, 母回帰係数に関して以下の結果 B が得られた:

表 A

患者番号 ( $n$ )	体重 ( $x_n$ )	後遺症 ( $y_n$ )
1	2.0	1
2	2.2	0
3	2.3	1
4	2.7	0
5	2.8	0
6	2.9	0
7	3.0	0
8	3.1	0
9	3.2	0
10	3.3	0

結果 B

	$B$	S.E.
$a$	17.718	14.445
$b$	-7.825	6.367

ただし  $p = \frac{e^X}{1 + e^X}$ ,  $X = a + bx$ .

- (1) 母回帰係数  $b_*$  の 95% 信頼区間を求めよ.
- (2) 出生体重は, 後遺症発生の危険因子であると言えるか? 危険率 5% で検定せよ.

**解** (1) [step 1]  $\alpha = 0.05$  であるから  $z(\alpha) = 1.960$ , したがって  $Er$  は

$$Er = 1.96 \times 6.367 = 12.47932.$$

[step 2] 求める信頼区間は  
 $-7.825 - 12.47932 \leq b_* \leq -7.825 + 12.47932$   
 $\Leftrightarrow -20.30432 \leq b_* \leq 4.65432$

となる.

(2) [step 1] 帰無仮説  $b_* = 0$  を置く. したがって

$$z = \frac{b}{S.E.} = -\frac{7.825}{6.367}$$

である.

[step 2] 検定統計量は

$$z^2 = \left(\frac{b}{S.E.}\right)^2 = \left(-\frac{7.825}{6.367}\right)^2 = \frac{61.230625}{40.528689} \simeq 1.51.$$

[step 3]  $\chi^2$  分布の数表によって  $\chi_1^2(0.05) = 3.84$  であるから  $z^2 > \chi_1^2(0.05)$  が成り立たない. したがって帰無仮説  $b_* = 0$  は棄却されず, 出生体重が後遺症発生の危険因子とは言えない.

【注意】(1) によって, 信頼区間に 0 が含まれるので  $b_* = 0$  の可能性もある. したがって帰無仮説を棄却できないことが (1) の時点でも分かる.

## 2.4 SPSSによるロジスティック回帰分析

2.3節における例題のデータをSPSSで分析すると次のような数値データが得られる：

B	Wald	自由度	p-value
-7.825	1.511	1	0.219

この表の意味は次のとおり：

点推定値  $b$  が -7.825 であり、標準誤差 S.E. による Wald 統計量の値が 1.511 (2.3節の例題の「解」の(2)の [step 2] の計算式を見よ)、これは自由度 1 の  $\chi^2$  分布に従い、Wald 統計量の値が 1.511 を超える確率が 0.219 である：

$$P(\text{Wald} > 1.511) = 0.219.$$

なお、 $p$  値 ( $p$ -value = probability value) とは帰無仮説が正しいという条件のもとで、検定統計量の値より大きな値が得られる確率を表す。

一般に、SPSS の結果が

B	Wald	自由度	p-value
$b$	$z^2$	1	$p$

となった場合に、危険率  $\alpha$  での帰無仮説  $b_* = 0$  の仮説検定においては次が成り立つ：

$$\alpha > p \Rightarrow \text{仮説は棄却される.}$$

$$\alpha \leq p \Rightarrow \text{仮説は棄却されない.}$$

上の例題のデータにおいては、危険率  $\alpha = 0.05$  とすると、 $p = 0.219$  に対して  $\alpha \leq p$  が成り立つので仮説は棄却されず、出生体重が後遺症発生の危険因子とは言えない。

## 2.5 例題

患者 26 人に対して、手術直後に実施したある検査の数値、性別、術後 1 週間以内に発症した合併症の有無を調べたデータを SPSS で分析したところ、以下ようになった：

B	Wald	自由度	p-value
-0.332	4.633	1	0.031
1.084	1.299	1	0.254

危険率 5% で検定をする場合、検査数値、性別のどちらが合併症の危険因子となりうるか？

**解** 検査数値に関しては、 $\alpha = 0.05 > 0.031 = p$  が成り立つので仮説は棄却され、検査数値は合併症の危険因子と言える。性別に関しては、 $\alpha = 0.05 \leq 0.254 = p$  が成り立つので仮説は棄却されず、性別は合併症の危険因子とは言えない。

## 3. 文献ガイド

統計学の基礎的内容については、儀我<sup>5</sup> (より簡潔な儀我<sup>34</sup> も見よ) や加納-高橋<sup>2</sup> を参照のこと。オッズ比については加納-高橋<sup>2</sup> の 2 章、森實<sup>13</sup> の 2 章、ロジスティック回帰に関しては加納-高橋<sup>2</sup> の 10 章、浜田<sup>11</sup> の 6 章、森實<sup>13</sup> の 7 章、Matthews et. al.<sup>12</sup> の 11 章、丹後<sup>6</sup> の 13 章、丹後-山岡-高木<sup>7</sup> を、SPSS との関連については、石村-謝-久保田<sup>1</sup> の 4 章、対馬<sup>8</sup> の 14 章、対馬<sup>9</sup> の 5、6 章などを見よ。なお本論説は、これらの文献を参考に作成した 2013 年度日本医科大学臨床系大学院講義の講義録<sup>10</sup> に基づいている。

## 文 献

1. 石村貞夫, 謝 承泰, 久保田基夫: SPSS による医学・歯学・薬学のための統計解析 (第 3 版), 2011, 東京図書.
2. 加納克己, 高橋秀人: 基礎医学統計学 (改訂第 6 版), 2011, 南江堂.
3. 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.
4. 儀我真理子: 検定の考え方, 独立性の検定, 日本医科大学医学会雑誌 2014; 10: 115-119.
5. 儀我真理子: 確率・統計の基礎. 2014, ムイスリ出版.
6. 丹後俊郎: 医学への統計学 (第 3 版) (統計ライブラリー), 2013, 朝倉書店.
7. 丹後俊郎, 山岡和枝, 高木晴良: 新版ロジスティック回帰分析, (統計ライブラリー), 2013, 朝倉書店.
8. 対馬栄輝: SPSS で学ぶ医療系データ解析—分析内容の理解と手順解説. バランスのとれた医療統計入門, 2007, 東京図書.
9. 対馬栄輝: SPSS で学ぶ医療系多変量データ解析—分析内容の理解と手順解説. バランスのとれた医療統計入門, 2008, 東京図書.
10. 中澤秀夫: 医学・医療統計学入門, 2013 年度日本医科大学臨床系大学院講義配布プリント, 2013.
11. 浜田知久馬: 学会・論文発表のための統計学—統計パッケージを誤用しないために. 2012, 真興交易医書出版部.
12. Matthews D. E., Farewell V. T.: 実践医学統計学, (宮原英夫, 折笠秀樹監訳, 小田英世, 寺良向聡, 森田智視訳), 2005, 朝倉書店.
13. 森實敏夫: 入門医療統計学—Evidence を見出すために, 2004, 東京図書.

(受付: 2014 年 4 月 22 日)

(受理: 2014 年 6 月 4 日)

## —関連施設だより—

## 医療過疎地域で

高崎 秀明

社会福祉法人恩賜財団済生会神栖済生会病院

Hideaki Takasaki

Social Welfare Organization Saiseikai Imperial Gift Foundation Inc.

Kamisu Saiseikai Hospital

神栖済生会病院は、2005年3月に利根川河口の茨城県側である旧波崎町（現・神栖市波崎）にあった波崎済生病院から新築、移転して開院しました。療養病床39床を含む179床の許可病床ですが、医師、看護師不足により、現在は7対1の急性期病床93床で運営しています。1994年から日本医科大学の特定関連病院に指定され、現在、内科、外科、泌尿器科、形成外科で同窓生が常勤医として勤務し、また多くの診療科で日本医科大学からの非常勤医師により外来診療を支えていただいています。

1911年（明治44年）、明治天皇が「生活苦で医療を受けることができずに困っている人たちを施薬救療（無償で治療すること）によって救おう」と「済生勅語」を発し、お手元金150万円を下賜され、恩賜財団済生会が創立されました。現在、全国95の病院・診療所と、300余りの福祉施設などを運営し、54,000人が働く、日本最大の社会福祉法人です。2011年に100周年を迎え、天皇皇后両陛下ご臨席のもと、記念式典を挙行了しました。第6代総裁に秋篠宮殿下を推戴しています。神栖済生会病院はその中の小さな病院の一つです。社会福祉法人として、経済的困窮者に対する無料低額診療、社会的弱者に対する支援事業は組織存立の基盤として実行されています。

茨城県南部の鹿行（ろっこう）二次医療圏は、神栖市、鹿嶋市、潮来市、銚田市、行方市の5市で構成されています。2012年の人口10万人あたりの医師数は全国平均237.8人に対し、茨城県は175.7人と全国ワースト2位、その中で鹿行医療圏は88.6人と茨城県内で最下位、全国平均の37%しかいません。全国に344ある二次医療圏の中でもワースト3に入ります。近隣では、利根川対岸にあった銚子市立病院の閉院や、鹿島労災病院の医師引き揚げな



社会福祉法人恩賜財団済生会 神栖済生会病院



茨城県鹿島港全景

ど医師不足から様々な問題が起こり、救急医療も大きな問題となっています。神栖済生会病院も医師確保に苦勞しています。神栖市には鉄道はありませんが、東関東自動車道を経由で東京駅からバスで1時間半と比較的近い場所にあります。それでもなかなか常勤医を確保することができません。神栖市としても、寄付講座の創設などによって医師確保を目指していますが成果は限られています。現在は限られた医療資源の集約化、効率化を目指して茨城県、神栖市、近隣病院と検討しています。神栖市の医療を守るために、日本医科大学に是非ともご協力をお願いいたします。

(受付：2014年7月10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. 81, No. 2 (2014 年 4 月発行) 掲載

**An Extended Family with Familial Medullary Thyroid Carcinoma and Hirschsprung's Disease**  
(J Nippon Med Sch 2014; 81: 64-69)

家族性甲状腺髄様癌とヒルシュスプルング病を合併した家系に関する報告

五十嵐健人<sup>1</sup> 岡村律子<sup>1</sup> 軸菌智雄<sup>1</sup> 内野眞也<sup>2</sup>  
杉谷 巖<sup>1</sup> 清水一雄<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学内分秘外科学

<sup>2</sup>野口病院外科

**目的：**家族性甲状腺髄様癌 (FMTC) は、甲状腺髄様癌 (MTC) を含む臨床的に特徴のある経過を示す常染色体性優性遺伝疾患である。がん原遺伝子である RET の変異が FMTC の発現に関する責任遺伝子であり、また多発性内分泌腺腫症 2A 型と 2B 型の責任遺伝子でもある。ヒルシュスプルング病は新生児の腸閉塞性疾患の中では最も高頻度であり、時には直腸肛門移行部にまで及ぶ種々の程度の長さによって大腸の神経堤由来の腸神経叢が欠如する疾患と定義されている。家族性甲状腺髄様癌 (FMTC) とヒルシュスプルング病 (HSCR) を合併したきわめてまれな家系を経験した。遺伝子解析ならびに各々の症例を詳細に検討し、責任遺伝子である RET 遺伝子の変異を診断することで FMTC と HSCR の診断、治療方針決定の有益性につき検討した。

**対象：**当科で手術を行った甲状腺髄様癌患者 5 名とその同一家系内に発症した HSCR 2 例とその両者を合併した 1 例を対象とした。遺伝子解析に関しては遺伝子診断につき説明を行い同意が得られた症例のみ検討を行った。

**遺伝子解析方法：**末梢血より DNA を抽出して、RET 遺伝子のエクソン 10, 11 および 13 から 16 までを PCR にて増幅してシークエンサーにて解析した。

**結果：**6 名すべてに甲状腺全摘術が施行された。リンパ節の郭清は D1 から D3 まで各症例の腫瘍径に応じて施行された。カルシトニンや CEA の上昇を認めるが画像診断上再発部位の特定はできない再発症例を 1 例認める。それ

以外の症例において再発はなく経過良好である。8 例中 4 例において遺伝子診断がなされ、RET 遺伝子コドン 620 の変異を認めた。

**結論：**多発性内分泌腺腫症は希少疾患であるが、複数の臓器にまたがる病変を形成する。RET 遺伝子コドン 620 の変異は甲状腺髄様癌とヒルシュスプルング病の合併が以前より報告されている。MTC の浸透度は高いが HSCR の浸透度が低いために個人差が認められる。また、RET 遺伝子コドン 620 の変異は髄様癌に対しては活性化を起こし抹消神経に対しては不活性化を引き起こす二面性を有している。甲状腺髄様癌において診療上 RET 遺伝子診断は必要であり、ヒルシュスプルング病においても RET 遺伝子診断は本人および家族に対する治療方針決定に大変有用である。

### Amoeboid Neutrophils with Few Granules in Childhood Acute Precursor B Cell Leukemia

(J Nippon Med Sch 2014; 81: 78-83)

小児急性B前駆細胞リンパ球性白血病末梢血好中球中の細胞内顆粒の少ないアメーバ様超微細形態を示す好中球に関する検討

浅野 健<sup>1</sup> 海津聖彦<sup>1</sup> 前田美穂<sup>2</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学千葉北総病院小児科

<sup>2</sup>日本医科大学付属病院小児科

**背景：**小児白血病においては初発時にしばしば好中球機能の低下を認めることがある。近年の電子顕微鏡技術の進歩により白血球の超微細形態が詳細に分かるようになった。われわれは末梢血好中球の超微細形態を電子顕微鏡で検討した結果、①アメーバ様の形態を示す好中球と②ほぼ円形の形態を示す好中球が存在することを報告した。この両者は全体の形態の違いに加えて、細胞内顆粒が①では少なく②ではいろいろな発達段階の細胞内顆粒やグリコーゲン顆粒を認めることも分かった。

**目的：**小児白血病におけるアメーバ様形態を示す好中球の病態への関与を検討した。

**方法：**12人の小児白血病（急性B前駆細胞リンパ球性白血病：acute B-cell precursor lymphoblastic leukemia）の子供たちが通常の検査をした時の検体を用いて、その超微細形態を観察した。健常対照としては低身長の子供たちが低身長検査をした際に採血した血液の余剰検体を用いた。

**結果：**アメーバ様の形態を有する好中球は全体の好中球に対する比率で初発、再発時には寛解時に比べて有意に多かった。健常対照群として採血した低身長の子供たちの末梢血好中球ではアメーバ様の比率は白血病の子供たちの好中球での割合と比べても低かった。

**結論：**アメーバ様好中球では細胞内顆粒が少なく、そのことは好中球機能が低いことが推測される。すなわち白血病初発、再発時におけるアメーバ様好中球の増加は好中球機能の低下を示唆すると考えられた。

### Identification of Pathological and Normal Parathyroid Tissue by Fluorescent Labeling with 5-aminolevulinic Acid during Endocrine Neck Surgery

(J Nippon Med Sch 2014; 81: 84-93)

頸部内分泌外科手術における5-アミノレブリン酸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

竹内真吾<sup>1</sup> 清水一雄<sup>1</sup> 清水一秀<sup>2</sup> 赤須東樹<sup>3</sup>  
岡村律子<sup>3</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学大学院医学研究科内分泌外科学

<sup>2</sup>東京医科歯科大学脳神経外科

<sup>3</sup>日本医科大学付属病院内分泌外科

**背景：**甲状腺手術で正常副甲状腺を温存する必要があり、また副甲状腺手術では、標的の病的副甲状腺を確実に取り除くため摘出した標本が目的の病変か否かをその場で確認する必要がある。しかし、術中、リアルタイムで副甲状腺組織を同定する方法の報告はほとんど見られない。そこでわれわれは、5-アミノレブリン酸（5-ALA）の代謝産物であるプロトポルフィリンIX（PpIX）が副甲状腺などに集積しレーザー光励起により発光することに着目し、本法を甲状腺および副甲状腺手術に応用しその有用性につき検討した。

**対象：**2004年から2013年までの甲状腺、副甲状腺手術症例29例を対象とした。原発性副甲状腺機能亢進症が20例、続発性副甲状腺機能亢進症が6例、甲状腺手術が3例であった。

**方法：**術前45分から5時間20分に5-ALA 20 mg/kgを経口投与した。手術中、5-ALAの蛍光代謝物を励起するために青色光（D-Light, Karl Storz GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany）を照射し、フィルターを通した副甲状腺組織の赤色光を観察した。

**結果：**1例を除いてほぼすべての症例で5-ALAにより副甲状腺組織を正確、かつ簡便に蛍光標識できた。同定できなかった1例は内服後手術までの時間が45分と最も短い症例であった。

**結論：**本法は甲状腺手術の合併症である術後低カルシウム血症を避けることを可能とし、また副甲状腺手術で病的副甲状腺の取り残しを避けることができることから、甲状腺および副甲状腺手術の正確性、手術時間の短縮による低侵襲手術の面でもきわめて有用であると考えられた。

## 第 82 回日本医科大学医学会総会抄録

平成 26 年 9 月 6 日 (土) 於 日本医科大学橋桜会館

### 新任教授特別講演 (1)

## 英語をめぐる航海：アングロ・サクソンの言語と思考を探求する

崎村 耕二

日本医科大学基礎科学英語

イギリスは近代以降の科学技術や社会機構の発展に大きな影響を与えてきたが、その言語 (= 英語) が持っている興味深い要素について、いくつかの観点から考察したい。第一に英語における「構成」への指向、第二に「主体」の決定、そして最後に言語的戦略性である。

まず「構成」指向を考えるために、英語のライティングを取り上げよう。英文を書く時に心がけるべきことは、取り組みの態度を日本語から英語へ明確に変えることである。文構造とパラグラフ構成を意識し、伝統的な英語テキスト構成のパターンに従って内容と表現を組み上げることである。そのためには物語的な「日本語の思考」から内容構築と論理展開を重視する「英語の思考」へ切り替えることが重要である。日本語では、言語の構成要素を建築物のように組み立てていく、という発想をせず、学校でもパラグラフの構造化やパラグラフ相互の連結と展開などについてあまり指導しない。このことは、単に言語の相違という観点から説明しにくい。構造物としての自然界、そしてそれを構成する要素への興味が芽生えた古代ギリシャから始まり、世界は創造主によって創られたとするキリスト教の影響を経て培われた世界観が、ヨーロッパの言語には大きな働きをしていると考えられる。

次に「主体」について考えたい。英語では、主語を決めてそれを文頭 (または文頭近く) で示さなければ何も始まらない。これは英語のルールである。これが徹底して体に入っていないければ、英語を何年学習してもまともな英語は書けない。英語では、ある内容を述べる時、主体は何かという認識をまず基盤にする。主語を最初に明示したうえで行為・動作・現象を叙述するというパターンが言語構成に組み込まれているのである。ところが、英語を歴史的に千年以上さかのぼり、アングロ・サクソン語 (いわゆる古英語) を見ると、主語の省略は少なかったものの語順はかなり自由で

あった。文中の名詞が主語、目的語、補語のいずれの働きをするかは、主に活用によって決まったからである。ところが 12 世紀以降のフランス語の流入を経て 15 世紀初めまでには活用は単純化し、名詞の働きも文中の位置に依存するようになった。すなわち語順が文の意味内容を決定するようになったのである。現代英語の文型の基礎はこの時期に固まった。こうして、上述のような「まず主語を決め、文の頭に置くべし」という原則ができたのである。

最後に、言語的戦略性について取り上げる。上記のような言語的变化の要因になったのは、アングロ・サクソン王朝 (古英語を使用) の滅亡に続くノルマンとプランタジネット (いずれもフランス語を使用) の王朝支配による約 300 年間の言語的 2 重構造であるが、要するに外部からの強い社会的・言語的影響に曝された歴史がその後の言語的・社会的発展の動力になったものと思われる。歴史をさかのぼって 1 つ追加すると、9 世紀以降の約 200 年間、度重なるデーン人 (いわゆるヴァイキング) の侵攻を受けたため、戦略的交渉の中で精神的な強靱性、論争的言語能力の基盤が養われた。外敵の脅威に対して暴力で対抗するのではなく、現実的な損得を見据えた戦略的解決方法としての弁論が大きな手段となった。こうして英語は磨かれていった。フランス語の影響を受けて語彙は豊かとなり、近代科学の複雑・精緻な論述、そして近代議会民主主義における技巧的討論表現にも適う言語として発展した。

以上をまとめると、ヨーロッパの学問的伝統を継承し、戦略的な交渉や外交を駆使して困難を乗り越えてきたアングロ・サクソンが生み出したのは、構造を分析的に見てものを組み立てる構成指向の観点と、「私」「あなた」等、主体を決めて論述する表現様式、そして自己を取り巻く環境を現実的に変革する戦略的言語表現であった、ということが言える。

## 新任教授特別講演 (2)

## 重症体幹部外傷診療のためのシステム構築と治療成績

松本 尚

日本医科大学救急医学

2000年と2001年の厚生労働科学研究において、全国の救命救急センターでは「防ぎ得た外傷死」が38%も存在していたと報告されたことから、この時点で、わが国の外傷診療は米国に比べて30年も後れを取っていることが判明しました。

外傷診療では、患者が「どこの医療機関に、どのように搬送されるか」が重要になります。搬送先の医療機関を選定するのも、それを判断する基準を見抜くのも現場の救急隊員です。そのために救急隊員向けに病院前外傷救護ガイドライン (JPTEC) が作り出され、瞬く間に全国の消防組織に普及しました。また、早期の診療開始を目的として、医師現場派遣システム (ドクターヘリ/ラピッドカー) の導入も進みました。本システムは、特に心停止の切迫する外傷症例において、決定的な効果を発揮しています。さらには、医師を対象として外傷初期診療ガイドライン (JATEC) が作られ、それまで見過ごされてきた外傷診療の論理的な初期対応も普及してきました。日本外傷データベース (JTDB) の解析によれば、気道確保の失敗や緊張性気胸の見落としなどによる外傷死亡は減少していると報告されています。このことはJATEC普及の効果であり、加えて、JPTECの拡がりやドクターヘリの活動もこれに貢献していると思料されます。このようにそれまでは医療機関の中だけで行われてきた外傷診療が、院外からの変革によって変化し得るものであることを、われわれは目の当たりにしたと言っていいでしょう。

この15年間で米国のような「外傷システム」の骨格が姿を見せ、30年の遅れも随分と取り戻したかに思えます。しかしながら、これらの“innovation”に一つだけ取り残されてきた領域があります。それが重症外傷を扱う医療機関の問題です。JATECの教えるノウハウだけで予測生存率が50%を下回るような症例を救命することは不可能です。また、一人の“神の手”

で行えるものでもありません。重症外傷には、医師、看護師、手術室、輸血部、放射線部などが「チーム」として診療に望むことが必要なのです。とは言え、この「チーム」は、単純に「救命救急センター」であればできるものではなく、十分な数の救急医、外傷外科医、整形外科医、脳外科医などの陣容を揃え、その施設が何年にもわたり多くの外傷患者を診療しながら経験値を増やしていくことによって成立するものです。すなわち、“no volume, no result”, 豊富な診療経験こそが恒常的に救命を得るための絶対条件であり、そのような経験を持つ施設が「外傷センター」であり、上述の取り残された部分なのです。

千葉北総病院救命救急センターでは、この15年間、地道に重症外傷の症例を集め、チームとしての経験値を高めてきました。その結果、2007年から7年間で手術治療を行った体幹部 (胸腹部・骨盤) の外傷222例の治療成績について、それらの予測生存率 (72.8%) に対して有意に良好な実生存率 (79.3%) を得ています ( $p < 0.001$ )。特に、予測生存率が70%を下回る重症例での成績の向上が認められました。

このようにわれわれは、症例を集約化することで重症外傷診療の治療成績を向上させることができることを示しました。豊富な症例は、救急・外傷外科、外傷を専門としたい整形外科医や脳外科医を志す若手医師やコメディカルへの教育にも資するものです。ドクターヘリ/ラピッドカーを駆使した広域医療圏を想定する中で、われわれの施設が外傷の診療・教育・研究の拠点となるべく、「外傷センター」として名乗りを上げる時が訪れたと考えています。今後は、「外傷センター」と云う施設名が持つ理念の下、更なる治療成績の向上だけに留まらず、外傷時の凝固異常についての病態の解明、有効な緊急止血方法の開発などの研究や、わが国の外傷専門医の育成についても、活動の“wing”を拡げていきたいと考えています。



## 新任教授特別講演 (3)

## 未破裂脳動脈瘤の自然歴

森田 明夫

日本医科大学大学院医学研究科脳神経外科学

未破裂脳動脈瘤は成人の3%強に発見される頻度の高い偶発病変である。無症候のものが多く対応に苦慮する。本発表ではUCAS Japanの結果およびメタ解析から、未破裂脳動脈瘤自然歴をまとめる。

UCAS Japanは2001~2004年の間に新規に発見された未破裂脳動脈瘤を対象としたコホート研究である。当初3年間予定のフォローアップを企画し、その後観察期間は追跡可能な患者では2009年まで延長された。治療を受けた患者は治療までの期間を観察期間とした。あらかじめ決められた解析プランで自然歴およびそれに関わるリスクを検証した。さらに他の日本および海外の前向きコホートとのメタ解析も実施された。

UCAS Japanでの破裂リスクは全体で年0.95%であり、大きさ(7mm以上)、部位(前交通、後交通)、不整な形状が有意に破裂に関与した。その他高血圧、性別(女性)、年齢(70歳以上)などが、自然歴へ影

響する因子と考えられた。さらに本報告も含めた6報告をまとめたメタ解析が実施され、日本人データおよび欧米人データを集積し、破裂率の検討、比較を行った。全体での破裂率は5年で3.5%であり、年を追うごとに破裂リスクは低下する。日本人の瘤は同じ特徴であれば欧米人の2.8倍破裂する。さらに破裂予測スコアPHASES(国民別、高血圧、年齢、サイズ、SAH既往、部位)が構築された。

いくつかの大規模観察研究により、少しずつ未破裂脳動脈瘤の自然歴が明らかとなりつつある。各患者のリスク因子からある一定期間の破裂の危険性を信頼区間をもって示すことが出来るようになってきた。しかし一方で破裂リスクが高いものは治療リスクも高いことが多く、より安全性の高い治療法の開発が必須である。またデータはあくまでデータであり、医療現場においてはより詳細な説明と個別例における治療選択と綿密なケアが重要である。

## 新任教授特別講演 (4)

## 皮膚疾患とケモカイン

## —アトピー性皮膚炎の病態における TARC/CCL17 の役割を中心に—

佐伯 秀久

日本医科大学大学院医学研究科皮膚粘膜病態学

## はじめに

ケモカインとは細胞に遊走をもたらすサイトカインの総称であり、皮膚疾患の病態に関与するケモカインも多数報告されている。私は米国 NIH 皮膚科留学中に、SLC/CCL21 というケモカインが、皮膚での抗原提示細胞であるランゲルハンス細胞の成熟および遊走に関与することを明らかにし、接触皮膚炎の病態に関与することを示した (J Immunol 162: 2472, 1999)。帰国後もケモカインの研究を継続し、アトピー性皮膚炎 (AD) の病態に TARC/CCL17, MDC/CCL22, CTACK/CCL27 などのケモカインが、尋常性乾癬の病態に CTACK, MEC/CCL28 などのケモカインが関与することを明らかにした (J Allergy Clin Immunol 107: 535, 2001, J Allergy Clin Immunol 111: 592, 2003)。本稿では、アトピー性皮膚炎の病態における TARC/CCL17 の役割を中心に概説する。

## AD におけるケモカイン異常

ケモカイン受容体の中には、Th1 細胞と Th2 細胞に特異的に発現するものがある。なかでも CXCR3 は Th1 細胞に特異性が高く、IP-10/CXCL10, I-TAC/CXCL11 などの Th1 ケモカインの受容体である。一方 CCR4 は Th2 細胞に特異性が高く、TARC や MDC などの Th2 ケモカインの受容体である。AD は特に急性病変においては Th2 優位の疾患といわれることから、CCR4 のリガンドである TARC と MDC の関与が注目されていた。そこで AD 患者血清中の TARC 値や MDC 値を調べ、健常人と比較したところ、TARC, MDC ともに、健常人に比べて有意に高値を示した。また、血清中の TARC, MDC 値はともに、AD の重症度が高いほど高値を示し、治療により有意に低下し、AD の病勢を反映することが明らかとなった。

## AD の病勢指標としての血清 TARC 値

血清 TARC 値が AD の病勢を示す指標として用いられる可能性について、これまで広く検査マーカーと

して用いられてきた血清 IgE, LDH 値, 末梢血好酸球数と、多施設共同試験で比較した (日皮会誌 116: 27, 2006)。AD28 例について、各検査マーカーの推移パターンと皮膚症状のスコア (SCORAD) の推移パターンの類似性を検討するため、患者ごとの経過データに単回帰モデルをあてはめて比較した。その結果、血清 TARC 値との相関係数が最も 1 に近く、皮膚症状のスコアとは、血清 TARC 値が最もよく連動して変化することが明らかになった。血清 TARC 値は AD の短期的な病勢を鋭敏に反映することから、2008 年 7 月に AD の重症度評価の補助検査として保険が適用された。血清 TARC 値を日常診療で定期的に測定することにより、AD 患者と病勢に関する情報を共有でき、治療の徹底や重症化回避に役立つことが期待される。

## TARC トランスジェニック (Tg) マウスの解析

皮膚角化細胞から産生される TARC の影響を調べるため、角化細胞に TARC を過剰発現させた Tg マウスを作成した (Eur J Immunol 36: 2116, 2006)。このマウスでは皮膚炎の自然発症はみられなかったが、Th2 型の接触過敏反応が増強された。TARC はそれのみでは炎症を引き起こさないが、一旦炎症が起こると CCR4 陽性 Th2 を遊走させ、Th2 優位な状態を誘導して炎症を修飾すると考えられた。その際、肥満細胞数や IgE 濃度の増加といった AD に似た状態がみられ、このような AD の病態に TARC が関与していることが示唆された。

## おわりに

最近では理化学研究所や他施設との共同研究により、AD 患者におけるゲノムワイドな遺伝子解析 (GWAS) を実施し、新規の疾患感受性遺伝子を 8 つ同定した (Nature Genet 44: 1222, 2012)。その中の一つに TARC の受容体である CCR4 遺伝子が含まれており興味深い。

## 新任教授特別講演 (5)

## 難治性疾患に対する遺伝子細胞治療法の基盤技術開発

岡田 尚巳

日本医科大学大学院医学研究科分子遺伝医学

脳神経疾患の臨床経験が研究の動機ですが、難治性神経筋疾患や癌に対する新規治療法の実用化をめざし、ベクター関連技術や細胞治療法を独自に開発して参りました。今後、本学同窓会諸先生方の御指導を仰ぎ、難治性疾患の分子病態解明や遺伝子細胞治療の開発を推進したいと考えております。

## 1. ウイルスベクター関連技術

生体への遺伝子導入ツールとして、レトロウイルス、アデノウイルスおよびアデノ随伴ウイルス (AAV) を基盤としたベクターの開発、製造技術や応用方法に関する研究を行って参りました。アデノウイルスに関しては、炎症反応を利用した腫瘍ワクチンや、アデノウイルス初期遺伝子群の機能解析を応用したアデノレトロハイブリッドベクターによる治療遺伝子増幅法を考案しました (日本癌学会 奨励賞 2005)。また、遺伝性疾患に対する遺伝子治療薬として実用化されつつある AAV ベクターの本格的普及に向け、培養上清中に放出されるエクソソーム粒子を回収する新規製造精製法を開発しました (日本遺伝子治療学会 遺伝子治療研究奨励賞 2010)。さらに、従来の血清型とは異なる特徴を持った新規のベクターも開発中です。同時に、精製時の副産物である非ウイルス性の中空粒子を応用し、人工核酸やタンパク質の新規 DDS を提案しています。

## 2. 幹細胞関連技術

骨髄間質細胞はステロイド抵抗性 GVHD の治療で承認された初の細胞性医薬品として注目されています。炎症集積性や炎症制御作用を有する安全性の高い細胞であり、様々な炎症性疾患で臨床的効果が期待されています。これまで、拡大培養や分化誘導に関する技術開発を推進して参りましたが、様々な神経筋疾患の治療に応用が期待されます。また、がん治療への応用としても、病巣集積と治療遺伝子増幅が可能なベク

ター産生型腫瘍集積細胞を開発し、全身投与で浸潤転移病変の治療が可能な治療法を提案しております。今後、神経膠芽腫をはじめ様々な悪性腫瘍の治療に応用が期待されます。さらに、類似の性質を有する歯髄幹細胞の機能解析や応用についても研究を推進しています。

## 3. 神経筋疾患の分子病態解析と遺伝子細胞治療

遺伝性難治性神経筋疾患の治療法開発においては、詳細な分子病態の解明と同時に、病態の推移や治療効果を高い精度で評価するバイオマーカーの開発が重要と考えられています。中型動物や霊長類を用いた疾患モデル動物の作出と病態解析や、治療研究への応用を行って参りましたが、繁殖コストや遺伝的背景の不均一性といった課題が残されています。このため、遺伝的に炎症病態を反映する IL-10 欠損筋ジストロフィーマウスを作出し、遺伝的炎症素因が病態を大きく左右することや、治療研究の評価に有用であることを証明しました。この結果から、テラーメイド遺伝子細胞治療として、SNPs 解析による炎症素因の評価を応用した治療プロトコルの選択と有効性の検証が期待されます。

遺伝性疾患に対する遺伝子細胞治療は、基本的にウイルスを用いたタンパク質補充療法であり、既存の酵素補充療法と同様に免疫応答対策が重要です。実験動物を用いた治療研究においても、治療遺伝子の長期的な有効性を評価する上で重要なポイントとなります。筋ジストロフィー犬を用いて、羊水ベクター注入による先天的免疫寛容誘導療法を試み、従来イヌでは十分に証明されていなかった治療遺伝子の長期的効果を確認することに成功しました。さらに次の研究段階として、後天的な免疫寛容誘導による治療遺伝子発現でも、同様に有効性と安全性を疾患動物モデルにて確認しており、治験に向けた取り組みを推進中です。

## 新任教授特別講演 (6)

甲状腺癌に対する最善の治療法を求めて：  
エビデンス・レベル向上のための方策

杉谷 巖

日本医科大学大学院医学研究科内分泌外科学

甲状腺癌の大半を占める乳頭癌に対しては従来、再発抑止を重視して甲状腺全摘手術を行ったうえで術後放射性ヨウ素 (RAI) 内用療法と生涯にわたる甲状腺ホルモン過量投与による甲状腺刺激ホルモン (TSH) 抑制を推奨する欧米の立場と、QOLを重視して可及的に甲状腺を温存する手術を施し術後補助療法は行わないとする日本式治療方針との間で議論が繰り広げられてきた。しかしながら、双方が論拠とするエビデンスのほとんどは後向き研究に基づくもので、必ずしも高質なものではない。乳頭癌の罹患率は人口10万人あたり女性で年間10人程度と多くないうえ、多くは進行緩徐で予後良好な低危険度癌であるため、癌死や再発をエンドポイントとする研究には相当の観察期間を要することが、質の高いエビデンスを得るうえで障壁となっている。そうした中で、「過去の症例を丁寧に後向き解析したうえで、適切に方針を決定して前向き研究を行うことで、ワンランク上のエビデンスを得る」ことを目指してきた。

乳頭癌の予後因子の後向き研究 (1976~98年初取扱い症例604例を平均11年経過観察) により独自の癌死危険度分類を考案した。遠隔転移のある症例、年齢50歳以上で高度の甲状腺外他臓器浸潤または3cm以上の巨大リンパ節転移を有する症例を高危険度群 (18%)、それ以外を低危険度群 (82%) に分類すると、前者の疾患特異的10年生存率が69%であったのに対し、後者のそれは99%を超えていた。このリスク分類に基づいて2005年以降、高危険度群には甲状腺全摘・補助療法を推奨する一方、低危険度群にはインフォームド・デシジョンに基づき甲状腺切除範囲 (全摘または温存) を決定する前向き研究を行った。片側性低危険度群において甲状腺切除範囲は予後に影響しなかったが、術後副甲状腺機能低下などの合併症の頻度は全摘群で有意に高かった。

最近では検診の普及と診断機器の精度向上のため、微小乳頭癌 (腫瘍径1cm以下) の発見・手術が世界的に急激に増えているが、甲状腺癌死の減少にはつな

がっていない。微小癌手術症例 (1976~93年取扱い178例) の後向き予後因子解析により、診断時の臨床的転移および浸潤が重要な生命予後不良因子で、これらの徴候を認めない無症候性微小癌では癌死は皆無であることが判明した。1995年より、無症候性微小癌患者のインフォームド・デシジョンに基づき、非手術経過観察の前向き臨床試験を行った。479病巣を平均6年経過観察した結果、94%の腫瘍は増大を認めず、観察中に明らかなリンパ節転移を生じた症例は0.8%のみであった。

乳頭癌術後のTSH抑制療法 (TST) の効果についてのランダム化比較試験を1996年より開始した。2005年までに441症例を無作為割付けし、平均7年の経過観察を行った結果、無再発生存率において、TST非施行群の施行群に対する非劣性が立証された。50歳以上のTST施行群では術後1年目より有意な骨密度低下を認めた。

甲状腺癌の中には、まれながらきわめて予後不良な未分化癌も存在する。こうしたorphan diseaseの治療成績改善のためには、一施設での試行錯誤では限界があると感じ、2009年、多施設共同の症例集積・研究機関である「甲状腺未分化癌研究コンソーシアム」を組織した。現在までに全国58施設の協力により1,069例のデータベースを構築、paclitaxelによる医師主導前向き臨床試験も行っている。

「リスクに応じた治療方針」は最新の癌取扱い指針におけるキーワードであり、これらのエビデンスを世界に向けて発信していくことにより、欧米のガイドラインに反映させることができる。今後、将来の医学を担う若い人たちに、こうした研究・発信力に加え、エビデンスが不十分な場合において複数の治療選択肢を提示し患者の自律性を尊重した方針決定 (インフォームド・デシジョン) を行うための対話力、orphan diseaseに対するチーム医療や多施設共同研究においてリーダーシップを発揮する協調力を伝えていきたいと考えている。

## 新任教授特別講演 (7)

## 不整脈の外科治療

新田 隆

日本医科大学大学院医学研究科心臓血管外科学

不整脈の外科治療は不整脈の発生源や頻拍回路を外科的に切開、切除、凍結あるいは焼灼して根治しようとするものである。初期にはWPW症候群に対する副伝導路切断術や心室瘤を伴った心室頻拍に対する外科治療が広く行われていたが、カテーテルアブレーションと植込み型除細動器の導入と発達に伴って不整脈の外科治療の内容と役割は大きく変化してきた。現在、最も広く行われているのは心房細動と心室頻拍に対する外科治療である。

## 1. 心房細動の外科治療

心房細動は高齢化社会に伴って急速に増加している有病率の極めて高い不整脈であり、心臓突然死の原因とはならないものの、脳梗塞などの合併症を来す点で健康長寿と生命予後を脅かす。心房細動は弁膜症などの器質的心疾患に伴う場合とそれらを伴わない孤立性心房細動がある。前者に対しては心疾患に対する心臓手術に合併してメイズ手術が行われる。メイズ手術を行わずに心房細動を放置した場合は術後合併症の増加と術後長期の生命予後が低下することが示されている。メイズ手術は肺静脈隔離に加え両心房の切開あるいは焼灼を行うもので、開発当初は心房壁広範にわたる切開と再縫合による伝導ブロック作製が行われていたが、外科用高周波アブレーションデバイスの導入により短時間で安全に行われるようになった。しかし、アブレーションデバイスによって作製された焼灼線は不完全焼灼に伴う遺残伝導を生じる可能性があり、術後に心房細動の再発あるいは心房頻拍発生の原因となることがある。これを予防するには伝導ブロックの作製を術中に電気生理学的に確認することが有効である。肺静脈隔離は肺静脈ペーシングで確認可能であるが、冠静脈洞や房室弁輪部の伝導ブロックは興奮伝播を確認する必要がある。さらに心房自由壁に作製した焼灼線の伝導ブロックの検証には焼灼線を跨ぐ興奮電位の詳細な解析を必要とする。

孤立性心房細動に対してはカテーテルアブレーション

が広く行われているが、外科的には胸腔鏡下による心外膜焼灼が行われる。外科的心外膜焼灼は肺静脈隔離を短時間で確実に行え、左心耳切除も外科的に容易かつ確実に行える。しかし、冠静脈洞や房室弁輪部、さらには心房自由壁の伝導ブロック作製はカテーテルアブレーションの方が勝っている。現在、カテーテルアブレーションと外科的焼灼術の長所を組み合わせたハイブリッド治療が注目を浴びている。

## 2. 心室頻拍の外科治療

心室頻拍には心筋梗塞に伴って発生する虚血性心室頻拍とそれ以外の原因による非虚血性心室頻拍がある。虚血性心室頻拍の多くは心室瘤や心室収縮不全を伴っており、左室形成術とともに心内膜切除と凍結凝固が行われる。虚血性心室頻拍では線維化梗塞部に島状に残存する心筋によるリエントリーがその機序であり、心内膜切除と凍結凝固により残存する心筋が切除あるいは凝固壊死となり、心室頻拍維持の基質が除去される。当初は術中に心室頻拍の興奮伝播を調べるマッピングを行って、頻拍起源あるいはリエントリー回路の局在を調べていたが、頻拍の基質は梗塞部周辺に広く分布することから、最近では虚血性心室頻拍ではマッピングを行わずに白色線維化した心内膜を指標にした手術が一般的である。

非虚血性心室頻拍には心筋症や心臓腫瘍に伴うものが多く、術前および術中に頻拍の起源や基質となる低電位部位をelectro-anatomical mappingにて同定し、同部位に対して心筋切開や凍結凝固を行う。カテーテルアブレーション無効例の肥大型心筋症では、貫壁性リエントリー回路が見られ、全層性の凍結凝固壊死巣の作製が頻拍の根治に重要である。心臓腫瘍に合併した心室頻拍では、腫瘍表面を覆っている薄く伸展した心筋がリエントリー回路を形成して心室頻拍を維持している。腫瘍の切除とともに辺縁心筋の凍結凝固が心室頻拍の根治に重要である。

## 新任教授特別講演 (8)

## 成長ホルモンに関する研究

杉原 仁

日本医科大学大学院医学研究科内分泌糖尿病代謝内科学

内分泌領域の進歩により新しいホルモン、内分泌器官が同定され、ホルモンが生体の恒常性の維持に重要な役割を担うことが改めて認識されている。ホルモンは疾病の原因の多くを占める生活習慣病の機序と密接な関係があることが分かり、その一つとして下垂体から分泌する成長ホルモン (Growth hormone, GH) が挙げられる。GH は各臓器、組織に作用して成長促進作用に加えて糖、脂質、蛋白、水電解質代謝などの多彩な作用を持ち、身体の発育、代謝に重要な役割を担っている。GH の分泌は拍動性で、主に視床下部ホルモンである成長ホルモン分泌促進ホルモン (GHRH) と分泌抑制作用を持つソマトスタチン (SS) により相反的に調節されている。この GH の分泌調節についてラットを用いた研究から SS が GHRH を調節し、栄養状態により GHRH 受容体発現が修飾を受けることを明らかにし、ヒトの GH 分泌過剰症である先端巨大症の病因に関係する臨床研究、症例について報告してきた。またヒトの GH の分泌不全症 (GHD) の病態についても他施設と治療の臨床試験を行い、2006年に成人の GHD に対して GH の補充療法が認可された。

GH の分泌促進因子は GHRH 以外に存在することが想定されていたが、1980年代に開発された GH 分泌促進物質 (GH secretagogues, GHS) は GH の分泌能を指標に人工的に合成されたペプチドだが、その受容体 (GHSR) が同定され、1999年には内因性リガンドであるグレリンが胃から発見された。この GHS, グレリンについて、その作用部位、生理作用、作用機序について研究を行い、GH 分泌については GHRH と相乗作用を示し、その機序の一部は SS の拮抗作用によることを明らかにした。GHS による GH 分泌反応はインスリン低血糖試験による反応と相関することから GH 分泌不全症の診断薬として2005年に認可され、臨床の場で使用できるようになった。

我々は GHS が摂食促進作用を有し、その作用は中枢神経の摂食促進ペプチドである Neuropeptide Y (NPY) を介することを初めて明らかにした。消化管には多くの摂食抑制ホルモンが存在するが、グレリンは唯一、摂食促進ホルモンであり、拒食症、栄養不良の患者に臨床応用されようとしている。

GHS は GH 分泌不全症の診断薬として認可されたが、GH に加えて副腎皮質刺激ホルモン (Adrenocorticotrophic hormone, ACTH) の分泌促進作用を持つことが *in vivo* で確認されていた。我々は ACTH-コルチゾールの分泌能を調べるゴールドスタンダードであるインスリン低血糖試験と GHS 試験をヒトで比較したところ両者の反応に強い相関関係を認めたことから GHS 試験は GH のみならず、ACTH-コルチゾールの分泌不全症診断薬に応用できる可能性を報告し、その作用機序として培養視床下部細胞を用いた観察から GHS によるバゾプレシン促進作用が関与することを明らかにした。

グレリン及びその受容体である GHSR は視床下部、下垂体、消化管に加えて膵臓のランゲルハンス細胞に存在しインスリンの分泌を修飾することが知られている。我々はインスリン産生腫瘍の患者では GHS に対してインスリン分泌促進反応を認め、腫瘍摘出後、GHS により正常人と同様にインスリン分泌が抑制されることを見出し、診断、治療判定に有用であることを現在、検証しているところである。

今後、GH 分泌、摂食を促進する GHS, グレリンとインスリン分泌に関係するグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1), レプチンなどの摂食抑制ホルモンとの相互作用、中枢作用を明らかにし、内分泌代謝、栄養を包括的に考えることができるように、臨床研究、基礎研究を計画したい。

## 臨床教授特別講演

## 薄切軟骨鼓室形成術の術後聴力特性

長谷川賢作<sup>1,2</sup> 國本 泰臣<sup>2</sup> 矢間 敬章<sup>2</sup> 久家 純子<sup>2</sup> 北野 博也<sup>2</sup><sup>1</sup> 日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科<sup>2</sup> 鳥取大学医学部感覚運動医学講座耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野

## はじめに

中耳真珠腫は中耳腔の陰圧形成や炎症性変化により鼓膜が内方に陥凹し、自浄能が損なわれて発症する疾患である。特に中耳粘膜との癒着を伴う症例は難治性で再発率も高く、術後鼓室の含気化が不良なために術後聴力成績は芳しくなかった。われわれは中耳真珠腫の再発を予防する目的で、薄切軟骨を用いた鼓室形成術を施行してきた。昨年度中期成績をまとめたところ、術後陥凹に対して一定の軽減効果を得ることができ、軟骨鼓膜の特性と考えられる術後聴力成績を残すことができた<sup>1</sup>。今回はレーザードップラー速度計を用いた生体における鼓膜振動の測定結果と、軟骨鼓膜の振動測定の結果を示し、術後聴力成績についても言及する。

## 結果と考察

正常鼓膜の振動形態は1 kHzの刺激周波数で同一平面、約3 kHz付近から2相性に変化し、6 kHzの刺激ではmulticentricな振動形態を示すために測定不能となる。振幅は測定部位によって変わるが、概ね0.1から0.5 μm/hPaであり、鼓膜臍の振動は概ね一様に約0.2 μm/hPa程度であることがわかった<sup>2</sup>。薄切軟骨による鼓膜形成術を実施した臨床症例の中で、術後に中耳含気化の得られた症例を対象に、1 kHz、3 kHz、6 kHzの刺激周波数で鼓膜振動を測定した。鼓膜振動は3 kHzのみで測定可能であり、代表症例でも鼓膜のごく一部の測定が可能であり、その振幅は正常鼓膜の1/10程度であった。軟骨鼓膜の振動を生体において測定することはレーザードップラー速度計の限界を超えるため、周波数別に軟性鼓膜と軟骨組成の鼓膜を比較することは不可能であった。3 kHzが測定可能であったことは、Zahnertら<sup>3</sup>の報告したfresh cadaverを用いた測定結果で3 kHzの振幅が大きいためであろうと考える。

次に、術前・術後の中耳含気化成功例での聴力成績を比較した。内訳は、従来法の筋膜で鼓膜形成を行っ

た症例16例、軟骨鼓膜を用いた弛緩部型真珠腫症例22例、軟骨鼓膜を用いた緊張部型真珠腫症例18例である。弛緩部型真珠腫症例を検討に加えた理由は、緊張部型真珠腫に比べて薄切軟骨留置範囲が比較的限定され、筋膜鼓膜に似た性格を有すると推定したためである。術後1年以上経過した症例で術前後の聴力改善(ゲイン)を比較したところ、それぞれ15 dB前後の改善が認められた。術後聴力レベルは、弛緩部型30.1 dB、緊張部型36.7 dB、筋膜鼓膜32.7 dBであり、術前後のゲインについてはほぼ同等の結果であった。次に、500 Hz、1 k、2 k、4 kHzの周波数別に術後聴力を検討したところ、筋膜鼓膜では500 Hzで気骨導差の改善が最も大きく、弛緩部型真珠腫症例では500 Hzから2 kHzまでの全域で同程度の改善があり、緊張部型真珠腫症例では2 kHzの改善が最大となった。fresh cadaverによる諸家の報告でも軟骨鼓膜の振動は2 kから3 kHz周囲にそのピークを認めるため、この特性が聴力検査結果に反映したものと考える。日本語の日常会話に必要な聴覚閾値は400 kHzから3 kHzと言われ、母音が1 kHz周囲の低周波数領域に、子音がより高周波数領域に分布すると言われている。真珠腫性中耳炎症例は、病変の進行や長期化によって感音成分の低下が認められるため、子音成分に当たる比較的高音部の気骨導差が少ないことは、より効果的な聴覚改善に繋がるものと考えられる。

1. 長谷川賢作, 國本泰臣, 矢間敬章, 久家純子, 北野博也. 中耳真珠腫に対する軟骨鼓室形成術の術後中期成績. *Otol Jpn* 2014; 24: 233-239.
2. Zahnert T, Hüttenbrink KB, Mürbe D, Bomitz M. Experimental investigations of the use of cartilage in tympanic membrane reconstruction. *Am J Otolaryngol* 2000; 21: 322-328.
3. Kunitomo Y, Hasegawa K, Arai S, Kataoka H, Yazama H, Kuya J, Kitano H. Sequential multipoint motion of the tympanic membrane measured by Laser Doppler vibrometry: preliminary results for normal tympanic membrane. *Otol Neurotol* 2014; 35: 719-724.

## 平成 26 年度 奨学賞受賞記念講演

## 骨髄異形成症候群における腫瘍免疫抑制機序の解明と新規免疫療法の検討

小野寺麻加

日本医科大学内科学（血液内科学）

## 緒言

骨髄異形成症候群（MDS）は血球減少と急性白血病への進展を特徴とする、高齢者に多い造血器腫瘍である。診断法の確立と高齢化によりその患者数は年々増加しているものの、造血幹細胞移植以外には根本的な治療法がなく、移植適応外の高齢者では治療困難な予後不良の疾患である。これまでに我々は、MDS 患者においてNK細胞やT細胞の数的・機能的異常などの免疫異常がMDSの病態に関与することを報告してきた。さらに、筆者は腫瘍微小環境がMDS腫瘍細胞表面に補助抑制分子B7-H1（PD-L1）分子の発現を誘導すること、MDSの病勢進行に伴いB7-H1発現が亢進すること、B7-H1陽性MDS細胞は腫瘍特異的な細胞傷害性T細胞（CTL）の増殖を抑制するとともに腫瘍増殖能を獲得すること、などを報告した。

近年、固形がんの腫瘍環境において、腫瘍免疫を抑制する骨髄由来免疫抑制細胞（Myeloid derived suppressor cell：MDSC）と呼ばれる細胞群が発見され、一部の腫瘍ではMDSCの増加が予後不良に関与することが報告されている。MDSCは、制御性T細胞の誘導、iNOSやarginase産生によるT細胞の抑制、TIM-3を介するT細胞アポトーシス誘導、サイトカインによるNK細胞の抑制など、種々の機序により免疫を抑制する細胞群である。また、MDSCの細胞表面にはB7-H1が高発現することが報告されており、CTL増殖抑制に関与していると考えられる。MDSにおけるMDSCに関する報告は未だない。そこで我々は、MDSCが病態や病勢進行に関連するかを明らかにするため、MDS患者においてMDSCが誘導され、腫瘍免疫抑制に関与するかなどについて解析した。

## 方法と結果

MDS患者の骨髄および白血化したMDS（MDS/AL）患者の骨髄および末梢血中のMDSC・制御性T細胞の比率、T細胞およびNK細胞上のMDSCレセプターTIM-3発現をフローサイトメトリー法で解析したところ、1）MDSおよびMDS/AL患者の骨髄中MDSCが健常者と比べて有意に増加、MDS/AL患者では末梢血MDSCも増加しており、2）MDSおよびMDS/AL患者の骨髄中制御性T細胞が増加、MDS/AL患者では末梢血制御性T細胞も増加しており、3）MDS患者の骨髄中CD4<sup>+</sup>T、MDS/AL患者の骨髄中CD4<sup>+</sup>およびCD8<sup>+</sup>T細胞のTIM-3発現が高く、MDS/AL患者の末梢血CD4<sup>+</sup>TおよびCD56<sup>+</sup>NK細胞のTIM-3発現が高い傾向を認めた。MDSにおいても他の固形がんと同様にMDSCが誘導され、TIM-3発現がT細胞などで増強していた。また、制御性T細胞が誘導されていることも明らかになった。

## 考察

MDSの腫瘍微小環境においてMDSCが誘導され、MDSCが直接・間接的に腫瘍免疫を抑制し、病勢進行に関与している可能性が示唆された。今後は解析症例の蓄積、MDS関連サイトカインによるMDSC誘導、MDSCのB7-H1発現および腫瘍免疫抑制機能について解析を行う。さらに、MDSマウスモデルを用いてMDSCの誘導と免疫抑制能について解析し、MDSCがMDSの病態、病勢進行、予後と関連するかを明らかにする。これらの知見より、抗PD-1抗体、抗B7-H1抗体、抗TIM-3抗体の抗体療法などによるMDSC抑制で腫瘍免疫を回復させ、MDSの病勢進行を阻止できるか解析し、新規免疫療法の開発につなげたい。



## 平成 25 年度 優秀論文賞受賞記念講演

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

赤尾 見春

日本医科大学小児科学

## 背景と目的

新生児期から学童期にかけては体の発育・発達変化が著しい時期である。心筋においても同様であり、生後早期の心筋細胞は成体と比較し機能的に未熟であることが基礎研究により示されている。しかし心臓全体としての心収縮能ならびに拡張能の経年的変化に関しては、過去のいくつかの臨床研究において結果の相違がみられている。

小児では成人と比較し心拍数が高いこと、体動や呼吸による心臓の動きなどの要素が、従来の心エコー法による心機能解析を困難にしていた。

最近発達した心エコーデータ解析法であるカラー組織ドプラ法 (TDI) では、心拍数が高くても各波形の判別がしやすく、さらに組織トラッキング法においては各フレーム毎の acoustic marker を追跡することで、エコービームの角度依存性がほぼ克服された。これらの方法によって、小児においても従来法より精度の高い機能解析が可能となった。

我々は、小児期の両心室の収縮能と拡張能について、これらの新しい解析法を使用した心エコー検査により評価を行った。

## 対象と方法

5つの年齢群 (日齢1~5, 生後1カ月, 1歳, 6~7歳, 12~13歳) の健常小児に対し経胸壁心エコー検査を行った。各年齢群20人ずつ計100人に達したところで終了とした。対象は、健康診断や心臓検診のため受診した児、胸痛や心雑音のため受診したが異常所見を認めなかった児の中で、本人あるいは保護者から同意を得られた者とした。標準体型から大きく外れる者や、基礎疾患を有する者は含まれていない。

生後1カ月までの児は授乳を利用して安静を確保し、1歳児は鎮静剤を使用して検査を行った。超音波診断装置はGE横川 Medical の Vivid 7 を使用し、オフラインで画像解析ソフト EchoPAC を用いて各種データの計測を行った。具体的には、パルスドプラ法にて僧帽弁と三尖弁の流入速度 (E) を計測、さらに

四腔断面像においてカラー TDI を用いて両心室の自由壁中央における長軸方向の収縮期ピーク値 (S') ならびに拡張期ピーク値 (E') を計測した。また同部位における長軸方向 strain ピーク値を計測し心筋局所の収縮能をみた。

さらに左室の短軸方向の収縮能を、組織トラッキング法を用いて計測した。つまり、左室乳頭筋レベルの短軸像から、6セグメントに分割した各部位における短軸方向 strain ピーク値を計測した。また、E/E' を算出し拡張能の指標とした。

## 結果と考察

心臓の発育を示す左室拡張期径や左室心筋重量は、経年的に12~13歳まで増加傾向が続いた。

心収縮能に関しては、S' は加齢に伴い増加を続け6~7歳から横這いとなった。strain 値は長軸方向と短軸方向ともに、1歳の時点で12~13歳のグループとほぼ同レベルに到達した。拡張機能の指標とした E/E' 値は数値が低い方が拡張能良好と判断されるが、生後1カ月で最も高く、1歳までに有意に低下しその後ほぼ横這いとなった。また、S' と長軸方向 strain, E/E' では、全ての年齢群において RV が LV より良好な値を示した。

これらの年齢に伴う変化が起こる機序としては、生後早期に見られる生理的肺高血圧の変化や、心筋自体の収縮・弛緩機能の成熟過程が関連しているのではないかと推測される。

## 結論

左室径や左室心筋重量などの発育の指標に関しては、年齢とともに増大傾向が続いた。

一方、心機能の各指標に関しては、収縮能と拡張能ともに、生後から1歳までに著明な変化を示し、その後は緩やかな変化にとどまった。心臓の器質的な発達と比較し、心機能の発達はより早期に完成することが示唆された。

## 肺神経内分泌腫瘍の新規治療標的バイオマーカー探索

宮永 晃彦

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学

肺原発神経内分泌腫瘍は、WHO 分類では肺高悪性度神経内分泌腫瘍 (high-grade neuroendocrine tumours, HGNT) である肺小細胞癌 (small-cell lung carcinoma, SCLC) と大細胞神経内分泌癌 (large-cell neuroendocrine tumor, LCNEC), 低悪性度である定型・非定型肺カルチノイドの四つに分類されている。LCNEC は、切除肺癌のおよそ3%を占めるとされる比較的まれな腫瘍であり、SCLC に匹敵する切除予後不良な腫瘍であることがわかり、化学療法を含めた標準的治療法の確立や予後予測マーカーの同定が必要とされている。また、肺カルチノイドは、全肺腫瘍の約1%であり、比較的予後の良い腫瘍であることが知られているものの、手術後の再発・手術不能進行例が散見されており、進行・再発症例に対する標準的治療が確立されていないことから、原因遺伝子の解明やバイオマーカーを確立する臨床的意義は高いと考えられる。

近年、非小細胞肺癌においては ALK 融合遺伝子や RET, ROS1 融合遺伝子が見つかり、その阻害薬が有効であることから、新たな addicted oncogene であることが示唆されているが、肺の神経内分泌腫瘍は希少癌であることもあり、addicted oncogene は現状では見つかっていない。

そこで我々は、肺神経内分泌腫瘍に対する新規診断マーカーや予後予測マーカーおよび治療標的バイオマーカーを探索するため、SCLC に高頻度で発現していることが報告されているアクチニン4 スプライスバリエーション (ACTN4-Va) に注目し、肺癌・大腸癌・胃癌・肝臓癌・膵臓癌・乳癌などヒト癌細胞株 95 株のシーケンス解析を行った。SCLC 細胞株では 20 例中 18 例の 90% で ACTN4-Va が確認されたが、非小細胞肺癌をはじめとしてその他の癌種ではほとんど確認されなかった。よって、SCLC に特異的に発現されていることが示唆され、国立がん研究センター研究所との共同研究により本分子に対する特異抗体を樹立した。次に、国立がん研究センター中央病院で手術された肺癌

切除症例 603 例 (SCLC 70 例, LCNEC 106 例, 肺カルチノイド 51 例, 腺癌 160 例, 扁平上皮癌 165 例, 多形癌 51 例) の病理組織切片を ACTN4-Va 抗体で免疫組織化学染色したところ、ACTN4-Va の陽性率は LCNEC で 106 例中 54 例の 50.5%, SCLC で 70 例中 42 例の 60.0% の頻度であり、擬陽性率は腺癌, 扁平上皮癌, 多形癌のいずれでも 1.2% 以下であった。肺カルチノイドの陽性率は 51 例中 5 例の 9.8% で、SCLC, LCNEC に比べて有意に低い陽性率であった。この結果は従来の神経内分泌マーカーである Chromogranin, Synaptophysin, N-CAM (CD56) よりも特異度に優れていることが確認されたことから、非小細胞肺癌や肺カルチノイドとの鑑別が可能なマーカーである可能性が示唆された。根治手術後の再発性は、SCLC, LCNEC とともに陽性症例では陰性症例に比べて高い再発危険率を示した ( $p < 0.005$ )。更に、ACTN4-Va の発現と予後における検討では、全生存期間は SCLC, LCNEC とともに陽性症例が陰性症例に比べて、予後不良であった ( $p = 0.028, 0.022$ )。Cox 比例ハザード解析を行い、SCLC, LCNEC のそれぞれで ACTN4-Va 発現が予後を予測する独立因子になり得ることを示した。

一方で、肺カルチノイド手術例の凍結組織サンプルから RNA を抽出し、原因および治療標的となる遺伝子を探索した。25 例の腫瘍 RNA からエクソンアレイによる網羅的発現解析を行い、臨床情報との比較検討により、術後再発に関わる遺伝子候補を同定した。更に、次世代シーケンサー Genome analyzer IIx (Illumina) を用いて 6 症例の RNA シーケンス解析を行い、新規の融合遺伝子 6 個が同定された。これらはいずれも術後再発例で検出された融合遺伝子であることから、肺カルチノイドの新規治療標的となる可能性があり、治療開発に向けて更に研究を進める予定である。

## 平成 25 年度 丸山記念研究助成金受賞記念講演

## 急性骨髄性白血病に対する網羅的遺伝子変異解析

脇田 知志

日本医科大学大学院医学研究科血液内科学

急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia : AML) において高率に遺伝子変異が検出されることが報告され、さらに *FLT3*-ITD など一部の變異が AML の強力な予後因子となることが明らかとなり注目されてきている。近年、次世代シーケンサーによる解析によって *DNMT3a*, *IDH1/2*, *TET2* といった新規の AML 関連遺伝子變異が発見された。これらの遺伝子は DNA メチル化の制御に関連することが明らかにされたが、その役割は明らかになっていない。我々は新規 AML 関連遺伝子變異の臨床的意義を明らかにするため、初発 AML 患者を対象として AML 関連遺伝子變異の網羅的解析を行った。

当院ならびに関連施設において治療された AML 患者 249 人 (染色体予後良好群 : 61 人, 中間群 : 143 人, 不良群 : 45 人) を登録し、骨髄ならびに血液検体より得られた DNA サンプルを用い *FLT3*-ITD, *FLT3*-TKD, *NPM1*, *C/EBPα*, *DNMT3a*, *IDH1/2*, *TET2*, *N/K-RAS*, *MLL-PTD* を対象とした遺伝子變異解析を行った。*FLT3*-ITD, *MLL-PTD* に対しては PCR 増幅法を、*FLT3*-TKD に対しては PCR-RFLP 法を、*NPM1*, *C/EBPα*, *DNMT3a*, *IDH1/2*, *TET2*, *N/K-RAS* に対しては Sanger sequence 法を用いて解析した。

結果として全 249 症例中、遺伝子變異はそれぞれ *FLT3*-ITD 46 人, *FLT3*-TKD 16 人, *NPM1* 52 人, *C/EBPα* 23 人, *DNMT3a* 46 人, *IDH1/2* 27 人, *TET2* 34 人, *N/K-RAS* 33 人, *MLL-PTD* 14 人に検出された。このうち *FLT3*-ITD, *NPM1*, *C/EBPα*, *DNMT3a*, *IDH1/2*, *TET2* の變異は、染色体予後中間群に集中して検出され、これらの遺伝子變異は高率に多重重複を

認めた。また、*FLT3*-ITD, *DNMT3a* はそれぞれ染色体予後中間群の 143 症例中の 35 例, 38 例に検出され、いずれも有意な予後不良因子であった (*FLT3*-ITD 陽性 : median overall survival (OS) 244 days. *FLT3*-ITD 陰性 : median OS 679 days.  $p=.0077$ . *DNMT3a* 變異陽性 : median OS 273 days. *DNMT3a* 變異陰性 : median OS 724 days.  $p=.0056$ )。つぎに高率に重複して検出される *FLT3*-ITD, *NPM1*, *C/EBPα*, *DNMT3a*, *IDH1/2*, *TET2* の變異重複について予後との関連性を解析すると、變異の重複数と比例して予後が悪化することが明らかになった (重複なし :  $n=37$ , median OS 627 days. 1 :  $n=48$ , median OS 1,231 days. 2 :  $n=26$ , median OS 609 days.  $>3$  :  $n=29$ , median OS 228 days.  $p=.0001$ )。この傾向は予後層別化が困難な *FLT3*-ITD 陰性症例においても維持され (0 :  $n=37$ , median OS 627 days. 1 :  $n=42$ , median OS 1,538 days. 2 :  $n=24$ , median OS 609 days, 3 :  $n=5$ , median OS 300 days.  $p=.0034$ )、有用な予後因子と考えられた。また、これらの遺伝子變異の多重重複は高率に *DNMT3a* 變異と合併しており ( $p=.0001$ )、*DNMT3a* 變異が複数の遺伝子變異獲得に関連している可能性が示唆された。

我々は本研究を通じて、AML における遺伝子變異多重重複の臨床的意義を明らかにした。加えて、この多重重複が *DNMT3a* 變異と関連して生じることを見出した。この結果は、*DNMT3a* 變異が遺伝子の不安定化に関連し AML の予後に影響を与えることを初めて臨床的に示唆した報告と考えられる。

## 平成 25 年度 同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (1)

## 肺線維化病態の解明と新規抗線維化薬の開発に向けた取り組み

神尾孝一郎

日本医科大学内科学 (呼吸器内科学)

呼吸器は換気を介して外界と常時接しており環境の影響を受けやすい。そのため扱う疾患も肺癌、肺炎、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、気管支喘息、間質性肺炎など極めて多岐に渡り、また高齢化に伴い増加している。炎症性肺疾患の中でも気管支喘息などコントロールが比較的容易になりつつあるものがある一方で、間質性肺炎は呼吸器難病であり、有効な治療薬の開発に向けた世界的な取り組みが展開されている。

間質性肺炎は肺胞壁などの間質部分に炎症・線維化が生じる病態であり、原因不明の特発性のものから膠原病や薬剤が原因となるものなど病因論からは極めて多彩な疾患群であり、鑑別診断・治療にはきめ細やかな対応が求められる。なかでも原因不明の特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) は最も難治の疾患で、肺の障害と再構築の結果、肺が蜂の巣の様に変化し硬くなり (蜂巢肺)、最終的に呼吸不全を呈する。癌腫と比較すると、生存率の観点では腺癌、肺癌に次いで予後不良な疾患である。

IPF の治療にはこれまで副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬が用いられてきたが、副作用や感染症の併発に苦しまされるのが常であった。最近、米国からこれらの併用がかえって生命予後を悪くする報告がなされ、治療指針の見直しが示されている。IPF の病因は現在でも不明であるが、加齢とともに上皮障害が惹起され、その修復機転の障害により異常な線維化がもたらされることが病態の本質であろうと考えられている。副腎皮質ステロイド薬は炎症抑制効果を有するものの、線維化を抑制できないことは動物モデルからも示されており、不可逆的に進行する線維化を制御する考えが、新たなコンセプトとして登場した。様々な臨床試験が明確なエビデンスを打ち出せない中、当教室が中心となり新規抗線維化薬であるピルフェニドンの

臨床試験を全国 25 施設の協力の下に遂行し、肺活量の低下抑制・急性増悪抑制効果を世界で初めて提示した。その結果に基づき 2008 年、IPF の治療薬として日本で製造承認を取得し、現在では欧州・カナダ・韓国・インドなどでも認可されるに至っている。

IPF の病因は現在も不明だが、肺線維化病態に骨髄由来前駆細胞である線維細胞 “fibrocyte” の関与が近年注目されている。Fibrocyte は肺線維芽細胞 “fibroblast” の前駆細胞とも考えられ、CD45 などの血球系マーカーと同時に collagen 産性能を持つ間葉系細胞の性質を有する特殊な細胞で、骨髄から血中を循環し肺の炎症巣に homing する。肺と骨髄は一見無関係の臓器の様だが、骨髄由来細胞が IPF の病態形成に関与する可能性は、この疾患を考察する上で様々な可能性を与えてくれる。ピルフェニドンは米国の Margolin 博士が COX 阻害薬の合成過程の副産物として偶然発見したもののだが、線維化に関与するサイトカインである transforming growth factor (TGF) や platelet derived growth factor (PDGF) などの抑制作用は確認されているものの、詳細な分子メカニズムが充分解明されたとは言い難い。われわれは同薬が、骨髄由来 fibrocyte に対する抑制効果を有するとの仮説を立て、ブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスを用いて解析を進めた。その結果ケモカインである chemokine (CC motif) ligand-2 (CCL2) の抑制を介して、骨髄からの fibrocyte の遊走を抑制することを見出した。

現在われわれは、骨髄由来細胞が肺線維化病態に関与する詳細な分子メカニズムの解明に取り組むとともに、本邦で開発された新規 superoxide dismutase 阻害薬の臨床試験に取り組むなど、多方面からこの難治性呼吸器疾患の克服へ向けたアプローチを続けている。

## 平成 25 年度 同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (2)

Gene-Environment Interaction に基づいた  
新しい糖尿病モデルマウスの開発とその解析

長尾 元嗣

日本医科大学内科学 (内分泌糖尿病代謝内科学)

本邦では戦後, 食事中に占める脂質の割合が約 3 倍に増加し, それと一致して 2 型糖尿病の患者数も大幅に増加した. しかし, 脂質含量が多い欧米化した食環境の現代においても, 2 型糖尿病の発症には明らかな個人差がある. これまでの基礎研究では, 動物に高脂肪食と低脂肪食を投与して形質を比較した研究が多数行われているが, 『高脂肪食投与時の糖尿病発症になぜ個体差が存在するのか』という点については, 遺伝素因と環境要因の相互作用, すなわち Gene-Environment Interaction (GEI) が想定されているものの, 適切な解析モデルが存在せずその詳細は解明されていない.

本研究ではまず, 高脂肪食投与時の耐糖能に遺伝的再現性のあるモデルマウスの開発を行った. 3 系統の近交系マウス (C57BL/6, C3H, AKR) の交雑マウスを母集団とし, 高脂肪食 5 週間投与後の経口ブドウ糖負荷試験における負荷後 2 時間の血糖値を指標として, 高値の順に選抜し交配したものを Selectively bred Diet-induced Glucose intolerance-Prone (SDG-P) 系, 低値の順に選抜し交配したものを -Resistant (SDG-R) 系とし, 20 世代以上に及ぶ継代を続けた. その結果, 両系統マウス間の高脂肪食投与時の耐糖能に明らかな遺伝的な差異を認めるに至り, それぞれが独立した系統として確立したことを報告した<sup>1</sup>.

選抜交配過程での世代横断的な各種表現型(血糖値, 体重, 摂餌量)の観察から, 選抜指標である高脂肪食投与後の耐糖能に加えて, 高脂肪食投与時の摂餌量や体重増加といった付随的な形質も世代が進むごとに系統間の差異が拡大しており, 本選抜交配によって濃縮された遺伝素因が, 糖代謝と摂食制御に関連する因子群であると想定されている.

上記の仮説を元に, 両系統マウス間でのインスリン分泌能に関する解析を行った結果, SDG-P 系マウスは SDG-R 系マウスと比較して, 生体および単離膵島レベルでのグルコース応答性インスリン分泌能が遺伝的に低下していることを見出した. 一方で, 耐糖能の差異が顕著となった高脂肪食投与後の膵  $\beta$  細胞量は, 耐糖

能異常を示す SDG-P 系マウスにおいてむしろ多く, 形態学的な代償は保たれていた. これらは高脂肪食投与時の耐糖能の差異が, 膵  $\beta$  細胞の形態(量)よりも機能(インスリン分泌能)によって規定されることを示している. また単離膵島における遺伝子発現の解析から, SDG-P 系マウスの膵島では高脂肪食投与の有無に関わらず, インスリン分泌に関与する GLUT-2, PDX-1, SNARE 関連蛋白の発現が低下しており, これらの複合的な遺伝子発現の差異が, 両系統マウス間での遺伝的な膵  $\beta$  細胞機能の差異を規定しているものと予想された<sup>2</sup>. 同様の事象は, 2 型糖尿病患者の膵島でも確認されていることから, SDG-P 系マウスはヒトと類似した糖尿病発症基盤を有するものと考えられる.

現在, インスリン分泌に関与する遺伝子群の発現を制御する分子メカニズムの解明に取り組むと共に, 両系統マウスの摂食行動の特徴とその制御因子の解析を進めており, すでに複数の新知見が見出されている. また両系統マウス間には, 高コレステロール食投与時の動脈硬化巣形成にも差異が見出されており<sup>3</sup>, 糖代謝異常に合併する動脈硬化性病変の形成機序の解明や, 大血管合併障害の予防・治療介入方法の開発においても優れたモデル動物であると考えられる. 従って本モデルマウスを用いた基礎研究は, 今後, 未だその全貌が明らかでない 2 型糖尿病の病態研究における新機軸となることが期待される.

1. Nagao M, Asai A, Kawahara M, et al: 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 and-Resistant. J Diabetes Investig 2012; 3: 245-251.
2. Nagao M, Asai A, Inaba W, et al: 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.
3. Asai A, Nagao M, Kawahara M, et al: 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.

## —総会抄録—

## 海外留学者講演

音声情動認知の文化差に関する脳機能イメージング  
～イギリス・グラスゴー大学留学報告～

日本医科大学精神医学 肥田道彦

研究施設: Centre for Neuroimaging, Institute of Neuroscience and Psychology, College of Medical, Veterinary and Life Science, University of Glasgow, UK

指導者: Pascal Belin

私は、日本医科大学で普段、臨床では精神科リエゾン担当医としてせん妄やうつ病・認知症の診療をしています。研究では機能的MRIを用いて、幻聴や被害妄想のメカニズム解明に向けた聴覚言語処理に関する脳機能画像研究を続けてまいりました。日本医科大学での研究成果をさらに発展させるため、2009年から英国・グラスゴー大学のパスカル・ベーリン教授と日本人の音声感情認知に関する共同研究を開始しました。この研究成果をさらに発展させるため、2011年8月1日より2013年7月31日まで、2年間、イギリス・グラスゴー大学・心理学/神経科学部内にある脳機能イメージングセンターへ訪問研究員として留学してまいりました。

グラスゴー大学の脳機能イメージングセンターでは、顔や音声・言語の認知を中心とした人間の基本的な認知機能や脳内基盤を明らかにするため、最先端の研究が進められています。留学中、私は主に日本人・欧米人の音声認識の文化差に関する認知科学・脳機能画像研究、幻聴メカニズム解明へ向けた統合失調症研究に対する最新画像処理技術の応用に取り組んでまいりました。前者に関しては国際雑誌Frontiers in Emotion Scienceの2013年3月号、後者に関してはFrontiers in Human Neuroscienceの2013年5月号へ論文が掲載されました。この場をお借りして2つの論文成果を中心に報告させていただきます。

## 1) 日本人・欧米人の音声認識の文化差に関する認知科学研究

欧米人の声優によって意味を含まない言葉で表現された基本感情（幸せ・怒り・嫌がり・悲しみ・驚き・恐れ）と痛み・心地よさを30名の日本人と30名のカナダ人に対して聴取してもらい、感情認識の文化差が見られるかどうかについて検討しました。感情について複数の尺度を用いて評価したところ、感情価（ポジティブかネガティブかの評価）に関して、幸せと悲しみの感情は文化差が見られませんが、それ以外の感情には文化差があり、特に怒りと心地よさの感情の認知には2国間で大きな違いが認められることがわかりました。今までの認知心理学研究では、ネガティブな感情は文化差がほとんどなく、ポジティブな感情では文化差が見られやすいと報告されていました。今回の私たちの研究では、ネガティブな感情でも文化差の影響を受ける可能性があることが初めて解明され、精神疾患の感情認

知評価を行う際に、文化差の影響を考慮して感情認識の評価を行うことが重要であることがわかりました。また留学中、日本人の感情認知尺度の開発と標準化にも取り組んでおり、これらの成果をうつ病や認知症・統合失調症といった感情障害を伴う疾患の病態評価へ役立てたいと考えています。

## 2) 幻聴メカニズム解明へ向けた統合失調症研究に対する最新画像処理技術の応用

私たちは、人からあいさつをされたとき、その相手が元気そうか？調子が良さそうか？などと考えているものです。この研究は、あいさつを聞いて好意的な声か非好意的な声かを考えているとき、脳のどの部位が働いているのかを健常対照群と統合失調症群に対して機能的MRIで比較検証し、統合失調症群の幻聴や抑うつの程度との相関を調べた研究です。今回の結果では好意的か非好意的かを判断しているとき、健常人は左下前頭回・左上側頭回のみ賦活されますが、統合失調症では左上側頭回の賦活が減少し、右中前頭回や右頭頂側頭連合野の賦活が強くなるのが初めて解明されました。加えて統合失調症で幻聴が重度の方や、抑うつや被害妄想の強い方は、右脳の賦活が強くなることもわかりました。この研究において私は、疾患と健常対象群のMRI画像の厳密な標準化などの脳画像処理に関する新技術をグラスゴー大学で詳しく学び、日本医科大学での臨床研究の成果を国際雑誌に発表することができました。

最後に、留学の機会を与えてくださった大久保善朗教授、私の留学をサポートしてくださった日本医科大学の関係者の皆様、精神神経科医局員の皆様に厚くお礼申し上げます。

## 頭部外傷後脳蘇生における治療戦略の確立

日本医科大学救急医学 横堀將司

研究施設: Department of Neurosurgery, University of Miami Miller School of Medicine, FL USA

指導者: Shyam Gajavelli

Ross Bullock

【はじめに】重症頭部外傷における脳蘇生は脳酸素化と脳循環の維持による二次的脳損傷の予防が主体であったが、これらを指向した薬物治療は確立されていない。脳組織酸素化を目的とした酸素運搬体Perfluorocarbon (PFC) 投与が神経細胞変性を減ずるか、ラットモデルを用いた実験を行い、脳蘇生を目的とした急性期薬物治療の可能性について検討した。

【対象および方法】SDラットに銃創モデルを作成した。Vehicle群とPFC投与群に分け、脳組織酸素分圧(PbtO<sub>2</sub>)、糖代謝(<sup>14</sup>C-2 DG)、細胞性呼吸(VO<sub>2</sub>)、神経細胞変性(Fluoro Jade B染色)を測定し、これらの生理学的パラメータを比較した。

【結果】 Vehicle 群において、脳挫傷周囲の脳組織酸素分圧、糖代謝、細胞性呼吸は大きく低下していた。PFCを投与した群ではPbtO<sub>2</sub>や糖代謝は有意に改善した（PbtO<sub>2</sub>: Vehicle 20.1±0.4 mmHg, PFC 23.4±0.6 mmHg, 2DG: Vehicle 6.0±0.7, PFC 12.1±0.7 μmol/100 g/min, p<0.0001）しかし細胞性呼吸、さらには神経細胞変性を改善させることはできなかった。電子顕微鏡で脳組織を確認したが、広範にミトコンドリアの膨化や破壊が見られた。

【考察と結語】 PFC投与はPbtO<sub>2</sub>や糖代謝を改善させるが、重度のミトコンドリア損傷による細胞呼吸障害は改善させることができず、脳組織酸素化を指向した急性期治療の限界が明らかとなった。現在は本研究で用いた外傷モデルに神経幹細胞移植を試みているが、急性期治療の良し悪しが移植細胞生着に関与する可能性を考えている。再生医療に繋げるための急性期治療という概念が必要なのかもしれない。

## 展示発表

### P-1) PPAR $\gamma$ アゴニストによるマクロファージのインフラマソーム活性化抑制効果の検討

解析人体病理学 庄司 昂・永坂真也・清水 章

**目的:** インフラマソーム (Inflammasome) は炎症やアポトーシスに関与するタンパク質の複合体である。近年 PPAR $\gamma$  (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$ ) による抗炎症作用の報告がなされているが、PPAR $\gamma$ によるインフラマソーム活性化抑制とそのメカニズムは不明である。今回は PPAR $\gamma$ によるマクロファージのインフラマソーム活性化抑制効果を検討した。

**対象および方法:** PPAR $\gamma$ アゴニストであるピオグリタゾン存在下・非存在下でマウスマクロファージ細胞株である J774.1 細胞を LPS で 6 時間刺激を行い、その後 ATP を添加することでインフラマソームを活性化させた。IL-1 $\beta$ の発現量はリアルタイム PCR、インフラマソーム活性化はカスパーゼ 1 のウェスタンブロッティングにより評価した。また、培養上清中の IL-1 $\beta$  産生量は ELISA で測定した。

**結果:** PPAR $\gamma$ アゴニスト薬であるピオグリタゾンの添加によりマクロファージでの IL-1 $\beta$  mRNA 発現は抑制傾向にあった。しかしながら、Caspase-1 活性化には影響を与えず、IL-1 $\beta$ の産生量にも影響は見られなかった。

**考察:** 本研究で用いた PPAR $\gamma$ アゴニスト薬、ピオグリタゾンは少なくともマクロファージにおけるインフラマソーム活性化に直接的には影響していないと考えられる。

### P-2) ヒト iPS 細胞からの心筋細胞の分化とその応用

臓器血管外科学 青山純也・本間耕平・新田 隆  
感覚情報科学 金田 誠

**目的:** 高齢化とともに洞結節細胞の線維化、脂肪沈着、細胞数の減少などは、洞機能不全、徐脈性不整脈の原因となっている。これらの不整脈疾患に対してペースメーカー治療が普及しているが、人工物関連感染症をはじめ様々な問題がある。これらの解決方法としてバイオペースメーカーの研究が盛んであり、中でも iPS 細胞由来洞結節細胞の作製が注目を集めているが、十分な細胞数が得られないなどの課題がある。本研究では効率的に心筋細胞と洞房結節細胞をヒト iPS 細胞から分化させることを目的とする。

**対象および方法:** E8 培地、Matrigel を用いた Feeder-free 培養法で維持されたヒト iPS 細胞を V 字型培養プレートに播種し、 $\alpha$ MEM 培地に 50  $\mu$ g/mL アスコルビン酸、5%FBS を加えた培地に交換して、胚様体を作ることで心筋に分化させる。

**結果:** 分化培養開始後約 1 カ月で、拍動する細胞が培養ディッシュ上に観察された。さらに免疫染色で分化培養した細胞の一部が心筋のマーカーである  $\alpha$ -actinin で標識された。免疫反応陽性細胞は線維構造を示していた。

**考察:** ヒト iPS 細胞からの心筋分化法はその効率がまだ十分ではないため、分化方法を改良していく必要がある。またヒト iPS 細胞からは様々な心筋細胞が分化している可能性があるため、今後洞房結節細胞選択的な各種マーカーの免疫組織線染色を行う必要がある。今後、心筋細胞のマーカーである、 $\alpha$ MHC プロモーター GFP のノックイン iPS 細胞のラインを作製していく。

### P-3) OVA 誘発アレルギー性気道炎症反応におけるマウス系統差に関する検討

医学部第 3 学年 小池義明  
衛生学・公衆衛生学 李 英姫・稲垣弘文・川田智之

**目的:** 遺伝的背景の異なる純系マウス BALB/c および C57BL/6 を用いて、卵白アルブミン (OVA) によるアレルギー性気道炎症反応におけるマウス系統差について検討する。

**対象および方法:** BALB/c および C57BL/6 マウス (6 週齢, ♀) を用い、それぞれ Control 群と OVA 群を設定した。OVA 群では実験開始日 (day0), day6, day7 に OVA (20  $\mu$ g)/alum を腹腔内投与して感作を行い、day20 に OVA (100  $\mu$ g) の点鼻投与により誘発を行った。Control 群では生理食塩水を投与した。Day21 に麻酔下にて脱血層殺し、気管支肺胞洗浄 (BAL) を行った。回収した BAL 洗浄液の総細胞数をカウントし、細胞標本を作製して、細胞分画算定を行った。

**結果:** BALB/c マウスの OVA 群では、総細胞数、マクロファージ数は Control 群と比べてほとんど差が見られなかったが、好酸球数は有意に上昇した。一方、C57BL/6 マウスの OVA 群では、総細胞数、マクロファージ、リンパ球、好酸球数が Control 群よりも有意に上昇した。

**考察:** OVA 誘発アレルギー性気道炎症反応において、C57BL/6 マウスは、マクロファージなど炎症細胞による気道免疫反応が BALB/c マウスより強いことが示唆された。今後、OVA 特異的 IgE 抗体、Th2 サイトカイン発現の系統差検討が必要であると考えられた。

### P-4) 悪性黒色腫における遺伝子変異ならびに増殖シグナル活性化の検討—新規分子標的治療薬開発に向けて—

付属病院皮膚科 大山聡美・船坂陽子・佐伯秀久  
生化学・分子生物学 (分子遺伝学) 渡邊 淳  
分子解剖学 瀧澤俊広

**目的:** 悪性黒色腫の *in vivo* での遺伝子変異の有無と増殖シグナル活性化状態の関連を調べた。

**対象および方法:** 悪性黒色腫患者 37 名のパラフィン切片からレーザーマイクロダイセクションにより腫瘍細胞を切



り出し、抽出した DNA を用いて BRAF, NRAS, KIT のダイレクトシーケンス, BRAF のパイロシーケンスを行った。また抗 CD117 抗体, 抗 pERK 抗体, 抗 pAkt 抗体を用いた免疫染色を行い、その結果と病型、臨床像の相関の有無につき統計学的解析を行った。

**結果:** BRAF の変異は 25 例, KIT 変異は 9 例にあり, NRAS の変異はなかった。BRAF のダイレクトシーケンスとパイロシーケンスの結果は一致しており, 変異率は既報告より高かった。KIT の変異は, 比較的まれとされる exon9 に最も多く見られた。V600E の BRAF 変異により ERK の常時リン酸化が生じ, 黒色腫細胞の自律増殖能獲得につながると考えられているが, ERK, AKT のリン酸化は BRAF および KIT の変異の有無によって有意差が生じることはなく, また BRAF 変異の有無による生命予後の有意な差異は見られなかった。

**考察:** BRAF 変異とその下流の pERK に有意な相関がなかったことより, ERK のリン酸化制御は BRAF 以外のシグナルが関与している可能性が考えられ, BRAF 阻害剤に加え ERK 活性化制御の新規治療薬の開発が必要であることが示唆された。

#### P-5) 新規薬剤マスター登録支援システム導入における業務の効率化

付属病院薬剤部 岡田 慧・矢島 領・伊勢雄也  
片山志郎

**目的:** 日本医科大学付属病院 (以下, 当院) で, 新たに導入した薬剤マスター登録支援システムは, 電子カルテシステムに登録したマスターを基に, 病棟業務用の服薬支援システムに登録したものを, 調剤用薬品マスターや薬情にそのまま転用できるシステムである。今回, このシステムの導入による業務効率化について検討を行う。また, 薬情の統一化が行えたかについても合わせて検討する。

**対象および方法:** 調査期間は, システム導入前の 2013 年 1 月 1 日~2013 年 3 月 31 日と導入後の 2014 年 1 月 1 日~2014 年 3 月 31 日とした。対象は, 当院に採用となった医薬品のうち, 注射剤を除く, 調剤用薬品マスターに登録したものとした。方法は, 導入前後での調剤用薬品マスターの作成時間を比較した。また, 薬情の内容についても比較した。

**結果:** 導入前は病棟業務用の服薬支援システムや調剤用薬品マスターの登録や薬情を各担当者が分担しており, マスター作成業務に多くの時間を割いていたが, 導入によりマスター作成業務時間の減少が認められた。また, 導入前は添付文書を基に薬情を作成していたので, 作成者により薬情の記載内容に違いがあるという問題点もあったが, 薬情の統一化が図れた。

**考察:** マスター作成業務を短縮でき, ほかの業務に時間を割けることができると考えられる。また, 薬情の統一化が図れたことで, 薬情の説明書の違いから起こる患者の混乱を避けられるようになったと考えられる。

#### P-6) 日本医科大学付属病院における外来院外処方的一般名処方運用方法と実態調査

付属病院薬剤部 萩原 研・大坂奈央子・伊勢雄也  
片山志郎

**目的:** 平成 24 年 4 月の診療報酬改定で導入された「一般名処方加算」の算定を行うため, 日本医科大学付属病院 (以下当院と略す) においても準備を進め, 平成 25 年 5 月より外来院外処方における一般名処方入力を開始した。今回は当院における一般名処方の実施状況の検討および一般名処方を行うための運用方法などを報告する。

**対象および方法:** 平成 25 年 5 月 1 日から平成 25 年 10 月 31 日の期間において, 外来院外処方において一般名処方が行われた処方数が全院外処方数と比較してどの程度の割合で行われているかについて調査を行った。また, 一般名で処方された薬剤の薬効別での処方割合についても合わせて調査を行った。

**結果:** 調査した 6 カ月間で一般名処方数は 2,042 件であり, 全院外処方数に対する割合は約 1.4% であった。また, 処方された薬品を薬効分類別で集計した結果, 消化器官用薬が約 20.2% で最も多かった。

**考察:** 当院で一般名処方数は全体の 1.4% とまだ少ないが, 月ごとに上昇傾向にある。一般名処方の入力方法は, 当院採用品の薬品名を入力すると下部に一般名処方用の薬品名が表示されるように設定してある。そのため, 今後も新規に処方を入力する場合, 商品名で検索をかけると一般名も同時に表示されるため, 一般名処方加算件数は増加していくと考えられる。消化器官用薬の一般名処方が多かったのは, 新規で服用を開始する患者がほかの薬剤と比べ多いためと考えられた。

#### P-7) 抗菌薬ラウンド実施による抗菌薬適正使用の推進

付属病院感染制御部 三浦義彦・根井貴仁・藤田昌久  
前田美穂  
付属病院薬剤部 森 洵子・片山志郎

**目的:** 当院では, 2012 年 10 月よりカルバペネム系薬, 抗 MRSA 薬, 第 3・第 4 世代セフェム系薬, TAZ/PIPC, キノロン系薬が 8 日以上使用されている症例, ならびに抗菌薬の変更が繰り返されているなど使用法に問題のある症例に対し, 抗菌薬ラウンド (以下, ラウンド) を実施しており, 今回, そのラウンド効果の検証を行った。

**対象および方法:** ラウンド実施患者を対象に, 各抗菌薬の系統別使用割合, 使用の妥当性の評価, ラウンド実施後の処方の変更率について調査した。また, ラウンド開始前後の対象抗菌薬の AUD (DDD/1000 bed days) や緑膿菌感受性率の変化についても調査した。

**結果:** 2012 年 10 月~2013 年 6 月までの集計において, ラウンド実施延べ患者数は 804 症例で, 総薬剤使用件数は 897 件であった。変更について検討の余地, または必要があると評価した 560 件のうち 288 件 (51.4%) がラウンド実

施後3日以内に変更となっていた。

AUDは、カルバペネム系薬、抗MRSA薬、キノロン系薬で低下傾向、第3・第4世代セフェム系薬、TAZ/PIPCで上昇傾向であった。また、緑膿菌の感受性は、すべての抗緑膿菌薬で改善傾向が認められた。

**考察：**AUDの低下や緑膿菌感受性率の改善という結果からラウンドには一定の効果があると考えられた。また、抗菌薬の変更や中止を促す際の判断材料となる培養検査が不十分である例が散見されており、適切な培養検査の実施を徹底させることが、ラウンドをより効果的なものにするための課題であると考えられた。

#### P-8) プレオマイシン誘発肺障害モデルマウスにおける新規抗線維化薬ピルフェニドンの骨髄由来fibrocyte抑制効果に関する検討

呼吸器内科学 神尾孝一郎・猪俣 稔・吾妻安良太  
松田久仁子・國保成暁・三浦由記子  
林 宏紀・根井貴仁・藤田 和恵  
齋藤 好信・弦間昭彦

**目的：**特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis ; IPF) は、原因不明の上皮・内皮細胞の障害に続いて線維芽細胞の過剰な増殖から細胞外マトリックスの異常沈着を来とし、慢性かつ進行性に高度の線維化を来す予後不良な疾患である。IPFの病態形成に骨髄由来fibrocyteの関与が指摘されているが、抗線維化薬であるピルフェニドン (Pirfenidone ; PFD) のfibrocyteに対する作用は不明である。プレオマイシン (Bleomycin ; BLM) 誘発肺障害モデルマウスにてPFDのfibrocyte抑制効果を検討した。

**対象および方法：**C57BL/6マウスにBLMを浸透圧ポンプで持続投与、同時にPFDの投与を開始。14日後に肺を摘出し、肺内のfibrocyte (CD45, collagen I陽性細胞と定義) をflow cytometryと免疫蛍光染色で評価、ELISAでケモカインの濃度を測定し免疫染色を行った。またBLMを投与後、10日目からPFDを投与したtherapeutic modelにおいても、同様の検討を行った。さらにBLM投与後14日目に摘出した肺から得られた細胞を培養後、magnetic beadsでfibrocyteを単離 (CD45陽性細胞)、fibrocyteの遊走能ならびにケモカインレセプターの発現に対するPFDの効果を検討した。

**結果：**Flow cytometryによる評価で、肺内のfibrocyte pool sizeはBLM群の26.5%からPFD投与により11.2%へ減少、免疫蛍光染色でも有意な抑制が確認された。ELISAにて、BLMによるCCL2上昇のPFDによる有意な抑制が確認された。BLM群におけるCCL2の免疫染色では、II型肺胞上皮細胞、肺胞内マクロファージ、細気管支上皮において陽性所見を認めたが、PFDはこれらを抑制した。

Therapeutic modelでも、fibrocyte pool sizeの抑制が確認された。遊走能の評価では、CCL2に対するfibrocyteの遊走をPFDが抑制し、またPFDがfibrocyteのCCR2発現を抑制することが確認された。

**考察：**PFDはBLM肺障害モデルマウスにおける肺内

fibrocyteの集積を抑制し、これにはPFDのCCL2抑制作用が関与することが示唆された。PFDの抗線維化作用の1つに、fibrocyteの肺への集積抑制も関与することが推定される。

#### P-9) 難消化性デキストリンを含む“トクホ”が糖と脂肪の吸収に及ぼす効果

医学部第3学年 齊藤理帆・外山翔太・西川佳宏  
衛生学・公衆衛生学 稲垣弘文・川田智之

**目的：**難消化性デキストリンを含む特定保健用食品が食後の血清中性脂肪と血糖の減少に働くかを調査する。

**対象および方法：**男性5名、女性1名を被験者とした。食前に、血清中性脂肪量と血糖値をそれぞれ測定し、その後食事とともに、特定保健用食品のお茶 (380 mL) を摂取した。食後15、30、60、120分後に血糖値を測定。また、血清中性脂肪量は240分後に測定を行った。

**結果：**血糖値：コントロールでも特定保健用食品でも30分後が最も高い値を示す人が多く、この時の6名の平均値を境界として、血糖値の「上がりやすい群 (3人)」、「上がりにくい群 (3人)」に分けた。全体および男性のみでは、30分後の血糖値に有意な差は見られなかったが、「上がりやすい群」では有意差が見られた。

血清中性脂肪量：コントロールと特定保健用食品の、それぞれの食前食後の差をとったが、これらの間に有意差は見られなかった。

**考察：**血糖値が上がりやすい人と上がりにくい人がいるが、これはインスリンの働き方に差があるためと考えられる。特定保健用食品の血糖値に及ぼす効果は、食物繊維である難消化性デキストリンが働いて、食べ物を長く胃に留めるなど、糖の吸収を遅くするためであると考えられる。この効果が「上がりやすい群」において確認されたと考えた。血清中性脂肪は、前日の食事が食前の血清中性脂肪量に大きく影響したため、信頼できるデータは得られなかった。

#### P-10) 睡眠時無呼吸症候群患者のIMT肥厚についての検討

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

**目的：**睡眠時無呼吸症候群 (SAS) では夜間の無呼吸イベントによる低酸素血症のために動脈硬化が進行し、脳梗塞や心筋梗塞の発症リスクが増加することが知られている。そこで今回われわれは脳梗塞と密接な関係にある頸動脈病変とSASとの関連について検討を行ったので報告する。

**対象および方法：**対象は2011年から2014年の間にポリソムノグラフィ (PSG) 検査および頸動脈超音波検査を実施した男性62名、女性11名。Apnea Hypopnea Index (AHI)、Intima Media Thickness (IMT)、採血データ、既往歴などをもとにそれぞれの相関を求めた。

**結果:** 男女別に IMT の平均値 (meanIMT) および IMT の最大値 (maxIMT) と AHI の相関を求めたところ、男性の AHI と meanIMT および maxIMT との相関はそれぞれ  $r=0.11$ ,  $p<0.01$  および  $r=0.05$ ,  $p<0.01$  となり、女性はそれぞれ  $r=-0.19$ ,  $p<0.01$  および  $r=-0.34$ ,  $p<0.01$  となった。さらに糖尿病 (DM) の有無 (男性: DM 無 23 人, DM 有 39 人・女性: DM 無 2 人, DM 有 9 人) で群を分け上記と同様の検討をしたところ、meanIMT はそれぞれ  $r=0.06$ ,  $r=0.14$ ,  $r=NS$ ,  $r=-0.25$ , maxIMT はそれぞれ  $r=0.14$ ,  $r=0.10$ ,  $r=NS$ ,  $r=-0.37$  であった。

**考察:** 一般に閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) 患者では、IMT が増大し、頸動脈石灰化率も高くなることが報告されており、今回の検討の結果からは男性では AHI と IMT の間に低い正の相関を認めた。また、男性においては maxIMT が  $5<AHI<30$  の軽度-中度の SAS 患者 ( $1.64\pm 0.76$  mm) と  $30<AHI$  の重度の SAS 患者 ( $1.87\pm 1.01$  mm) を比して重度の SAS 患者で有意な肥厚が確認された。IMT は非侵襲的に脳梗塞の発症リスクを評価できるため、頸動脈超音波検査は重度 SAS 患者に対して有用な検査であることが再確認できた。

#### P-11) 貸出期間2週間のループ式イベントレコーダー検査における患者説明の重要性

付属病院臨床検査部 佐藤淳子・加藤政利・菅谷寿理  
生理機能 飯野幸永

内科学(循環器内科学) 八島正明・林 洋史・淀川顕司  
岩崎雄樹・林 明聡・宮内靖史  
福岡長知・本間 博・清水 渉

**目的:** 失神・動悸などの精査において非侵襲的な体外式ループレコーダー (ELR) が注目されている。しかし長時間記録による弊害や機械装着は患者判断によるなど、任意性を伴うことから装着のアドヒアランスの低下が起こる。そこで検査機器の使用感および電極かぶれなどの弊害の有無を調べ、アドヒアランスを向上させるために重要な注意点を検討することを目的とした。

**対象および方法:** 当院外来受診の連続 55 例。男性 32 例。年齢  $62\pm 19$  歳。ELR 式 SpidreFlash-tAF<sub>IB</sub> を使用し、検査開始から 24 時間はホルター心電図を記録、その後 13 日間をイベントレコーダー記録とした。検査開始時に装着方法・注意事項など、また入浴時間以外は可能な限り装着維持するよう説明した。検査終了時に、機器の使用感の聞き取りを行った。

**結果:** ホルター検査は平均  $22.5\pm 0.8$  時間、イベントレコーダー検査は 1 日平均  $18.3\pm 7.1$  時間の装着で装着日数は平均  $13\pm 3$  日。検査後の機器使用感は 38 項目のうち好印象が 42% に対し悪印象は 58% であった。皮膚のかぶれは 13 例に認められた。

**考察:** ホルターに比し ELR では平均装着時間は低下していた。ELR は 24 時間装着後に引き続き行われ、患者負担が大きいためと考えられる。機器使用感で悪印象が好印象を上回ったことは検査に対する期待よりも負担が大きかつ

たことを示唆する。機器装着率の向上のためには検査開始時に装着・操作方法をより詳細に説明し、検査への抵抗感を緩和することが重要と考えられた。

#### P-12) 心筋梗塞例における心肺運動負荷試験 (CPX) 指標と呼吸機能指標との関連

付属病院臨床検査部 加藤政利・菅谷寿理・会田智弘  
生理機能 飯野幸永

内科学(循環器内科学) 福岡長知・高円雅博・加藤和代  
加藤祐子・本間 博・清水 渉

**背景:** 心疾患患者における予後不良のリスクファクターとして呼吸機能障害が報告されるなど、心疾患と呼吸器疾患の関係が注目されている。また、心肺運動負荷試験 (CPX) 指標も予後規定因子であり、呼吸機能障害により影響を受ける可能性がある。しかし、心筋梗塞例において呼吸機能検査指標と CPX 指標がいかなる関係にあるか詳細な検討はない。

**目的:** 心筋梗塞後患者において呼吸機能指標と CPX 指標の関連を明らかにする。

**対象:** 心筋梗塞患者 35 例 ( $62\pm 12$  歳)。男性 32 例女性 3 例。対象から心不全例は除外した。

**方法:** 全例に呼吸機能検査および CPX を同時期に実施。肺活量、努力性肺活量、最大呼気中間流量 (MMF) および末梢気道を反映する V50 を評価。呼吸機能検査指標と最大運動負荷時における CPX 指標との関連を調べた。

**結果:** 1) 心筋梗塞患者の 20% に閉塞性障害を認めたが、拘束性障害の合併はなかった。2) 呼吸機能指標と最大運動負荷時心拍数、酸素摂取量 (peakVO<sub>2</sub>)、分時換気量 (VE) とは関連せず。3) 呼吸機能検査指標のうち MMF および V50 は peak Watt と正相関、VE/VCO<sub>2</sub> slope と負相関。

**考察:** 本研究より、心筋梗塞患者において閉塞性障害を有する例が少なからず存在し、閉塞性呼吸機能障害が運動耐容能および換気応答と関連することが示された。以上のことは、呼吸機能スクリーニング検査が、心筋梗塞後の運動適応障害などの病態に把握のための意義を有することを示唆している。

#### P-13) AHI と顎顔面計測値との相関性について

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

**目的:** 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) は昨今注目され、当院でも終夜睡眠ポリグラフ (PSG) 検査は年々増加傾向にある。SAS は高血圧や高脂血症・糖尿病・虚血性心疾患・脳血管疾患との合併症が多く重篤な症状になる場合もあり早期発見が求められている。SAS を疑う危険因子として、肥満や口腔形態・顎顔面などが挙げられており、今回は顎顔面に注目し、首周囲・首の長さ・顎幅を測定し PSG 検査の無呼吸低呼吸指数 (AHI) との相関を調査した。

**対象および方法:** 2014 年 2 月から 5 月までに PSG 検査を実施した計 73 人 (男性 58 人・女性 15 人) を対象とし

た。計測は首周り(甲状軟骨の上部を一周)・首の長さ(甲状軟骨上部から鎖骨間)・顎幅(上顎角下部)とし、それぞれの値と PSG 検査で得た AHI との相関を検討した。

**結果:** PSG 検査で得た AHI 値とそれぞれの計測値との相関係数 (n73) は、首周りで  $r=0.2046$  (男女別では男性で  $r=0.1839$ , 女性で  $r=0.052$ ), 首の長さでは  $r=0.0171$ , 顎の幅では  $r=0.0542$  となり、首周りでは AHI との相関がやや見られたが、首の長さや顎幅では相関が見られなかった。

**考察:** 今回は顎顔面の計測に注目した評価であり、内部の咽頭腔や舌骨位置・上気道組織などは計測しておらず、考慮しきれていなかった。そのため、顎顔面だけで AHI を判断するのは困難と考えられた。また対象が SAS を疑う者に限られ、重症な例が多く健常者が少なかったことに起因すると考えられ、今後さらに対象を広げ健常者も含め長期的に調査していきたい。

#### P-14) 高感度検出系試薬を用いた肺癌における ALK 免疫染色の検討

多摩永山病院 岩瀬 裕美・細根 勝・新井 悟  
病 理 部 片山 博徳・東 敬子・磯部 宏昭  
柳田 裕美・川野記代子・日吾美栄子  
多摩永山病院 平田 知己・竹内 千枝・吉野 直之  
呼吸器外科 LSI メディエンス 前田昭太郎  
新百合ヶ丘総合病院 丹野 正隆  
統御機構診断病理学 内藤 善哉

**目的:** 肺癌の ALK 免疫染色に関して“ALK-5A4 抗体を用い高感度検出系試薬を用いる事で他の遺伝子検出法と高い一致率を見込むことが可能と考えられる”とし肺癌学会の『肺癌患者における ALK 遺伝子検査の手引き』でも定義されておらず、施設によって様々な試薬が使用されている。今回、通常多摩永山病院病理部で ALK 染色に使用している高感度検出系試薬 (CSAII) と肺癌学会で提唱されていた高感度検出系試薬について ALK-FISH 陽性検体を用いて染色強度の比較・検討を行った。

**対象および方法:** 免疫染色, FISH とともに ALK 陽性肺癌 3 例 (1 例肺癌脳転移) と肺癌 17 例について染色を行った。

1 次抗体に抗 ALK 抗体 (Abcam, clone: 5A4) を用い, Dako 社の CSAII, EnVision, EnVision+, EnVision FLEX, EnVision FLEX+, 以上 5 種類の高感度検出系試薬の染色性を比較した。

**結果:** 4 種類の高感度検出系試薬では陽性結果を得ることができたが、試薬によって染色強度の差を認めた。EnVision (-)。染色強度を 3 段階に分け陽性 3 例の染色強度を平均すると EnVision (+) (ただしごく少数), EnVision FLEX (+), EnVision FLEX+ (2+), CSAII (3+)。

**考察:** CSAII による染色が最も強く発現していた。ALK 自体の発現が弱いため、野生型 ALK などの偽陽性も考慮しつつ染色強度の強い高感度検出系試薬を使用していきたい。

い。また過固定による染色性の低下についても検討していきたい。

#### P-15) MPO-ANCA 関連血管炎モデルにおける糸球体腎炎の増悪機序

解析人体病理学 神崎 剛・永坂真也・梶本雄介  
肥後清一郎・益田幸成・清水 章

**目的:** ANCA 関連血管炎は ANCA 関連腎炎を発症し高率に末期腎不全に陥る。今回はヒト MPO (hMPO) を免疫して作成した ANCA 関連腎炎の増悪に関わる因子を検討した。

**対象および方法:** hMPO を完全フロイントアジュバントとともに WKY ラットに免疫した。hMPO プースト投与群, 好中球活性化群 (TNF- $\alpha$  や G-CSF の追加投与), 内皮細胞傷害群 (sub-nephritic dose の anti-GBM 抗体の追加投与) を設け, ANCA 関連腎炎の増悪を試みた。in vitro においてラットに誘導された抗 hMPO ANCA と好中球の rat MPO の交差反応性およびラット好中球の活性化の誘導について検討した。

**結果:** 血清の抗 hMPO ANCA の上昇とともに、内皮細胞傷害群において血中 TNF- $\alpha$  値の上昇, 糸球体内の TNF- $\alpha$  や CXCL-1, 2, 8 の増強, 尿所見の増悪および半月体形成率の上昇 ( $55.0 \pm 14.2\%$ ) を認めた。in vitro では抗 hMPO ANCA は rat MPO に交差反応を示し, ラット好中球の活性化を誘導した。一方, hMPO プースト投与群や好中球活性化群では腎炎の増悪には至らなかった。

**考察:** ANCA 関連腎炎の増悪には, MPO-ANCA の上昇と, TNF- $\alpha$  を中心とした炎症性サイトカインや, 糸球体局所における好中球を遊走させる CXC ケモカインの発現上昇を呈する内皮細胞障害が関与している。

#### P-16) 菲薄基底膜病の臨床病理学的特徴

解析人体病理学 梶本雄介・肥後清一郎・神崎 剛  
永坂真也・益田 幸成・清水 章

**目的:** 菲薄基底膜病の臨床病理学的な特徴を明らかにする。

**対象および方法:** 2006 年から 2014 年までの当施設の 1,275 例の腎生検症例のうち、菲薄基底膜病と診断された 23 例 (1.8%) を対象とし、臨床病理学的特徴を検討した。

**結果:** 腎生検時は 22 症例で 2+ 以上の血尿, 19 症例で 2+ 以上の蛋白尿を呈していた。23 症例中の中老年の 4 症例で中等度以上の腎機能低下を示した。9 例で腎疾患の家族歴を認め、2 症例は兄妹で、5 症例は腎不全の家族歴を有していた。光顕変化は微小変化群であったが、糸球体の腫大や特異な係蹄腔の狭小化を認めた。30 歳以降で荒廃化糸球体の頻度が増加し、それに伴う尿管間質質変が腎機能低下に相関していた。蛍光抗体法では免疫グロブリンや補体の沈着は陰性。検索し得た 13 症例では IV 型コラーゲンの  $\alpha$  鎖の欠損は認めないが、係蹄壁の  $\alpha 5$  の不規則な減弱、

および $\alpha 2$ の代償性の増強を認め、係蹄基底膜の主成分であるIV型コラーゲンの質的变化を確認した。また低真空走査顕微鏡(LV-SEM)にて基底膜の非薄化や裂孔を認め、係蹄基底膜の超微形態変化を確認した。

**考察:** 非薄基底膜病に特有な臨床症候や病理所見が存在する。今後、非薄基底膜病の光顕像、係蹄基底膜のIV型コラーゲンの $\alpha$ 鎖による質的变化やLV-SEMにおける基底膜の形態的变化と、血尿や蛋白尿などの臨床症候、あるいは腎機能障害との関連を明らかにする。

#### P-17) 成長因子注射による後遺症症例の検討

付 属 病 院 野本俊一・小川 令・外 菌 優  
形成外科・美容外科 百束比古

**目的:** 近年、一部の美容外科において成長因子注射と称して主にしわ取り目的に皮膚潰瘍治療の外用剤を皮下注射され、重度の硬結を呈して当院を受診する患者が増えている。これはメーカーが禁止している使用法であり、全くの適応外使用である。学会報告を通じて注意喚起する。

**対象および方法:** 他院美容外科で施術を受け、後遺症の相談で当院を受診した患者を対象とする。その臨床経過を供覧する。

**結果:** 最近2年間で当院を訪れた成長因子製剤による後遺症患者は13人であった。ほぼすべての患者の主訴は「しこり」であり、皮下の浅い層に硬結を呈していた。「成長因子」は科研製薬の外用薬「フィブラスト®スプレー」である症例が多かった。

**考察:** 自費診療においては、いわゆる適応外使用であろうとも法的な規制が課せられないため、現状においてはメーカーが禁止している用法でもまかり通ってしまう。外用薬を注射して皮下硬結ができて、それを取り除くのは至難の技である。今後このような被害者が増え続けないように引き続き学会活動を通じて啓蒙活動をしていきたい。

#### P-18) 治療に難渋したコレステロール結晶塞栓症の1例

付 属 病 院 外 菌 優・三羽英之・小川 令  
形成外科・美容外科 百束比古  
博慈会記念総合病院 天海恵子  
形 成 外 科

**目的:** 治療に難渋する下肢壊疽に対し、効果不十分のまま保存的加療を行い、結果として救肢できずに下肢切断に至るケースがしばしば散見される。治療抵抗性を来す根本的な原因をより深く追求し、適切な治療を選択することで、より救肢できる可能性が高まるものと思われる。今回はコレステロール結晶塞栓症のためblue toe syndromeを呈したものの、適切な加療により救肢に至った症例を報告する。

**対象および方法:** 症例は66歳、男性。両下肢のblue toeに対し、軟膏や局所的デブリードマンを行うも治療抵抗性を呈したため、カテーテルによるPTAおよびLDLアフェレーシスを施行し、適宜軟膏処置や追加デブリードマンを行いつつ経過を追った。

**結果:** 右第5趾の切断は免れられなかったものの、その後良好に創部は上皮化し、下肢の大切断に至ることなく治癒に至った。

**考察:** 本症ではステロイド療法で塞栓した先の局所の炎症反応、免疫学的反応の抑制を図ることに加え、デブリードマンを適宜施行し、塞栓源における断続的なコレステロール結晶の飛散を抑える必要があったと考えられた。

塞栓の根本的な原因であるコレステロール結晶をまずは除去すべく、LDLアフェレーシスを施行したところ徐々に改善を認め、退院まで至ることができた。

LDLアフェレーシスやPTA、ステロイドの併用療法および適切なデブリードマンは、今後も本症に対し有効性が期待される治療法の一つと考えられる。

#### P-19) SSM (人型結核菌体抽出物質) の獣医療における有用性の検討—犬の悪性黒色腫および腺癌におけるSSM使用例—

日本獣医生命科学大学 平井和人  
動物医療センター 安川明男・福岡 淳  
西荻動物病院・東京都 鷲巢 誠  
アニマルウェルネスセンター・東京都 飯田和美  
ワクチン療法研究施設

**目的:** 近年、獣医療の発展により伴侶動物の高齢化が進み、これに伴い動物の腫瘍疾患の発症率が増加しており、死因第1位を腫瘍が占め、犬で25%前後、中には54%との統計がある。そのため、飼い主から腫瘍の三大療法に加え免疫療法の一つとしてSSM使用の要望が多いことから、その有用性を検討した。

**対象および方法:** 日本獣医生命科学大学・動物医療センターに紹介された腫瘍疾患のうち、免疫療法の要望があった飼い主に対しSSMについて十分な説明を行い、同意が得られた動物を治療対象とした。SSMは、基礎実験例で毒性が見られていないことから、人間と同様のSSM-A、SSM-B交互隔日皮下投与とした。外科療法、化学療法、放射線療法などは併用可能とした。

**結果:** 人医療に比べ、患者の主訴、疼痛などの自覚症状の変化は飼い主の判断によること、検査項目に制限があることなどの制約はあるが、いくつかの症例で延命効果、疼痛緩和、ADL改善などが認められた。今回の2例は、悪性黒色腫例で4年9カ月、鼻腔腺癌例で1年8カ月の長期生存例である。

**考察:** 動物は人間に比べ数倍の速さで加齢するため、1年は人間では数年に対応する。今回の2症例は、SSM開始時ともに余命3カ月と思われたが、食欲低下がなく、ADLが良好に維持されている長期生存例である。これは、SSMは獣医療においても使用意義があることに加え、ペットロス対策として意義があるものと考えられる。

### P-20) 口腔内癌において広範な切除と下顎区域切除を必要とした症例に対する再建アプローチ

付 属 病 院  
形成外科・美容外科 本田 梓・梅澤裕己・桑原広輔  
百束比古

付 属 病 院  
高度救命救急センター  
付 属 病 院  
耳鼻咽喉科・頭頸部外科 中尾淳一  
中溝宗永・横島一彦

口腔内癌が下顎骨に浸潤したケースでは下顎骨区域切除が求められる。区域切除範囲が狭い範囲である場合は軟部再建のみでも整容的あるいは機能的に大きな問題とならないことが多いが、正中を超える場合は整容的・機能的に硬性再建が検討される。今回2つの対照的な再建を必要とした口腔内癌再建について検討した。

**症例1**：71歳女性、初発の巨大口腔内癌に対して舌垂全摘、正中を超える下顎区域切除、顔面皮膚合併切除が行われた。硬性再建は腓骨弁が選択されたが、軟部組織欠損も巨大なため前外側大腿皮弁を組み合わせる必要があった。骨弁を用いて喉頭挙上を行い、皮弁、骨弁ともに生着した。舌垂全摘の影響により経口摂取に難渋した。

**症例2**：71歳男性、繰り返す口腔内癌のため過去に3回、切除および皮弁を用いた再建を行われていた。今回再度再発してきたため切除となった。過去の手術によりレシビエント血管はすべて使用不能であり、有茎大胸筋皮弁とDP皮弁を組み合わせ再建が行われた。術後経過は良好で術後2週間で経口摂取開始となった。

**考察**：嚥下機能低下が懸念される患者では中咽頭嚥下圧あるいは、中～下咽頭にかかる食物ルートを健側に寄せる工夫を行う必要があるが、特に再建骨弁を用いて喉頭挙上するようなケースでは、喉頭挙上にかかる牽引力が咬筋切除により不足するため、より積極的に中咽頭を工夫する必要があると考えられた。

### P-21) 頬粘膜からの皮弁による下口唇欠損の再建例

千葉北総病院  
形成外科 青木宏信・秋元正宇・石井暢明  
渋谷偉織・杉本貴子

付 属 病 院  
形成外科・美容外科 百束比古

**目的**：下口唇の欠損に対しては様々な術式が報告されているが、今回われわれは下口唇の粘膜面を含む広範囲欠損に対し、赤唇の再建に重点を置いた両側頬粘膜弁の横転皮弁による再建を行い有用な結果を得たため報告する。

**対象および方法**：84歳男性、当院皮膚科より有棘細胞癌の再発疑いで当科紹介となり、生検を行ったところ日光口唇炎の診断となったため、全摘・人工真皮貼付とし断端陰性を確認の後、2週間後に頬粘膜より横転皮弁を用いて下口唇の再建を行った。3×6 cmの赤唇・口腔粘膜を含む下口唇の欠損に対し、全身麻酔下に唾液腺開口部を避けるように両側頬粘膜に2×6 cm大、V字状の粘膜弁をデザインした。皮弁を横転させ赤唇・口腔粘膜欠損部を充填した。

**結果**：拘縮による口唇の機能の障害は少なく整容面、機能面において良好な結果を得た。

**考察**：口唇は整容面のみならず機能面においても重要な役割を果たし、腫瘍切除後の再建には工夫が重要と考える。症例では下口唇の皮膚に約8割の欠損があったが、口輪筋の切除は部分的にとどまっていたため、口唇の運動機能は大きく損なわれておらず、整容面に重点を置いた再建が適応と考えられた。初回の腫瘍の切除により下口唇粘膜面の大部分が失われ口唇粘膜の前進皮弁の選択ができなかったため、側方からの頬粘膜皮弁による赤唇の再建を選択した。術後、構音・咀嚼運動などの機能面に大きな問題はなく、整容面でも良好な結果を得たため有用な術式と考えられた。

### P-22) 自家網状植皮との同時移植におけるトリプシン処理無細胞真皮マトリックスの有用性

東京労災病院形成外科 高見佳宏

付 属 病 院  
形成外科・美容外科 小野真平・百束比古

**目的**：無細胞真皮マトリックス (Acellular Dermal Matrix: ADM) は代用真皮として開発され、世界的に数種類のADMが商品化され臨床応用されている。それらには脱細胞化方法の違いや組織構造上の差異が認められるが、それらのADMの移植特性の違いには不明点が多い。今回われわれはトリプシン処理にて作製したADMの移植特性を検討した。

**対象および方法**：(1) 基礎実験：Fischer ラット (♂ 10週齢) の背部分層皮膚をトリプシン処理にて無細胞化しADMを作製した。ADMをFischer ラット (♂ 10週齢) 背部の皮膚全層欠損創 (2 cm 角) に移植し、同時に分層皮膚を重層移植 (isograft) した。移植4週後の創状態を検討した。高濃NaCl処理ADMをコントロールとした。(2) 臨床応用：ヒト同種皮膚からトリプシン処理にてADMを作製した。ADMを熱傷創に移植し、その上に自家網状皮植皮を行い、継続的な変化を検討した。

**結果**：基礎実験においてトリプシン処理ADMはコントロールに比べ、重層網状植皮とともに肉眼的にも組織学的にも良好に生着し、網状痕の改善が見られた。こうした移植結果として、臨床的にも同様の所見が認められた。

**考察と結論**：トリプシン処理ADMは真皮表皮境界の基底膜成分が失われているものの、網状植皮との同時移植においてはきわめて有用であると考えられた。

### P-23) 手の植皮術に対する工夫

千葉北総病院形成外科 杉本貴子・秋元正宇・青木宏信  
渋谷偉織・石井暢明

付 属 病 院  
形成外科・美容外科 百束比古

小山記念病院形成外科 香西達一

**背景**：手指は常に露出しており、熱傷好発部位の一つである。手指は複雑で機能的な形態を呈しているため、広範囲の手指熱傷の場合は再建の必要がある。今回、手指の分層植皮術に対して陰圧吸引療法を用いて良好な結果を得たため報告する。

**症例:** 75歳男性. 受傷機転不明で顔面・両前腕から手背・手指にかけての熱傷を受傷し, 当院救命救急センターに搬送された. 顔面はSDB 9%, 右前腕から手背・手指にかけてSDB 1%, 左前腕から手背・手指にかけてDDB 1%であった. 気道熱傷があったため, 8日間は呼吸管理をされていた. 受傷から14日目に両上肢の熱傷に対して, 右は大腿から8/1,000 inchで分層植皮を行い, 固定に陰圧吸引療法(VACシステム)を用いた. 左は両鼠径部からの全層植皮を施行し, ハイドロサイトで手袋型の圧迫を行った. 両上肢ともに術後8日目でタイオフをしたところ, 右側は100%, 左側は80%程度の生着を得た.

**考察:** 今回, 手背・手指の分層植皮の圧迫に対して陰圧吸引療法を用いて良好な結果を得ることができた. 陰圧管理にすることで浸出液をコントロールし浸軟を防ぐことができ, 良好な結果につながったと考えられる. また, 早期からのリハビリが可能であり, 術後安静に伴う拘縮のリスクを軽減することができることも長所と思われる. 今後さらに経験を重ねて検討する必要がある.

#### P-24) 局所皮弁による熱傷後外鼻欠損の再建

武蔵小杉病院 形成外科 安藤玲奈・村上 正洋・庄司真美  
付属病院 形成外科 桑原広輔・大木更一郎・百束比古

**目的:** 顔面熱傷後に生じた限局的な外鼻欠損を局所皮弁にて再建したので, 症例を供覧するとともに, 手術の適応, 限界について報告する.

**対象および方法:** 症例は4例で, 男性1人, 女性3人, 年齢は19歳から40歳であった. 再建方法は, 鼻翼再建として鼻唇溝皮弁を用いたものが2例, 鼻翼縁を茎とする皮弁を用いたものが2例であり, 全例で遊離植皮を併用した. また, 鼻柱再建として人中から挙上した皮弁で再建したものが3例, 再建しなかったものが1例であった.

**結果:** 全例で外鼻形態が改善したが, 鼻柱再建をしなかった症例で形態の問題を残した. また, 植皮片の色調で整容の問題を残した症例もあった.

**考察:** 顔面の深達性熱傷では, しばしば高度の外鼻変形を生じる. 再建術式は前額皮弁が代表的であるが, 欠損範囲によっては外鼻の隣接部位から挙上する局所皮弁でも再建可能である. この場合, 皮弁挙上部には遊離植皮が必要となるが, 熱傷顔面では採皮部や植皮の種類を選べば整容的問題の回避が可能である. よって, 欠損が鼻翼・鼻柱に限定される場合は局所皮弁での再建も有用と考える. 術式は, 鼻翼全体の欠損であれば鼻唇溝皮弁, 鼻翼が半分程度残っていれば鼻翼縁を茎とする皮弁が適応となる. また, 上口唇に植皮がなされている症例では, 人中から挙上した皮下茎皮弁による再建が, 人中形成も同時にでき優れている. よって, 以上の欠損範囲を超える場合において前額皮弁の適応となる.

#### P-25) ケロイドと血管内皮機能との関係についての二項ロジスティック回帰分析

付属病院 野一色千景・小川 令・有馬樹里  
形成外科・美容外科 赤石 諭史・百束比古  
付属病院循環器内科 久保田芳明・高木 元

**目的:** われわれは, ケロイドの重症化と高血圧の関連性を報告してきた. 高血圧や脂質代謝異常症, 糖尿病などでは血管内皮機能が低下することが知られており, 血管内皮機能検査の中でReactive Hyperemia Peripheral Arterial Tonometry (RH-PAT) は非侵襲的に定量化することが可能である. ケロイドの発生・増悪の機序の一因として血管内皮機能障害の関与を考えたため, 本法を用いてケロイドを有する患者の血管内皮機能を計測し検討した.

**対象および方法:** 2013年7月から2014年3月までに当科で全身麻酔下にケロイド切除術を施行した51症例(男性43.1%, 平均36.8歳)を対象とし, RH-PATを測定した. 血管内皮機能に関連する因子およびケロイドと, RH-PATより算出される反応性充血指数(Reactive Hyperemia Index: RHI)の関連について, 二項ロジスティック回帰分析を用いて統計学的に検証した.

**結果:** 血管内皮機能低下因子とRHIのうち, RHIのみ有意にケロイドとの関連が認められた ( $p < 0.05$ ).

**考察:** ケロイドを有する患者は血管内皮機能低下因子を有さずとも血管内皮機能が低下しており, ケロイドの発生・増悪には血管内皮機能低下が関与している可能性が示唆された. 今後血管内皮機能の変化がどのようにケロイド再発・増悪に関与しているか検討する必要がある.

#### P-26) プロペラフラップとスクエアフラップの癒痕拘縮解除効果の力学的解析

千葉北総病院形成外科 秋元正宇・石井暢明・渋谷偉織  
付属病院 形成外科・美容外科 杉本貴子・青木宏信  
百束比古

**目的:** 四肢, 体幹の癒痕拘縮に対しての様々なデザインの局所皮弁による拘縮解除の効果を検証するために, 有限要素法を用いて力学的に解析を試みた.

**対象および方法:** 鳥状皮弁の代表的デザインとしてプロペラ皮弁を, 有茎皮弁の代表的デザインとして正方弁を示す. 四肢癒痕拘縮の臨床写真をデジタル化し有限要素解析プログラムに取り込み, propeller flap および square flap による拘縮解除のシミュレーションを行った. 有限要素解析プログラムにはADINA (v8.9)を用いた. 術前後の形態変化から皮弁および癒痕部の応力分布を観察した.

**結果:** いずれの方法も拘縮を有効に解除していたが, propeller flap では皮弁にひずみあるいはdog earがほとんど発生せず, 有効に正常皮膚を利用しながら拘縮を解除している様子が観察された.

一方square methodにおいてもほぼ変わらない拘縮の解除効果が得られたが, 局所皮弁に特有の立体効果とひ

ずみが発生していた。

**考察：**正常皮膚を瘢痕に割り込ませるという点で2つの方法は共通しているが、皮膚の有効利用という点で差異があった。臨床では、propeller flapは穿通枝を利用するもので、必ずしもあらゆる部位に自由にデザインできるというものではないが、力学的には非常に有効な方法であると考えられた。一方square flap methodはひずみの発生という特徴を考慮した上でデザインすれば、有用な方法であると考えられた。

#### P-27) 正方弁法の立体幾何学モデルと症例検討による有用性

付 属 病 院 野守美千子  
形成外科・美容外科

**目的：**指間や腋窩などの2関節をつなぐ関節や可動域の瘢痕拘縮の再建に正方弁法の有用性を検討する。

**対象および方法：**腋窩(10名)、第一指間(10名)合わせて20名の瘢痕拘縮症例を正方弁法を用いて再建し、結果を解析した。手術前後で関節可動域や2点間距離の最大範囲を測定した。また正方弁法の立体幾何学モデルを作成し、従来の60度Z形成術、四皮弁法、五皮弁法と比較した。

**結果：**20症例においてはすべての症例で瘢痕を効果的に解除することができた。術後、可動範囲の改善が統計学的有意差を認めた。立体幾何学モデルによる解析でも理論上、正方弁法が最も拘縮解除率が高いと考えられた。オリジナルの方法では $\alpha$ 45度、 $\beta$ 90度とデザインするが、 $\alpha$ 、 $\beta$ の角度を変えることによりこの手法の立体的利点を得ることができると考えられた。

**考察：**関節・可動部の瘢痕拘縮を再建する場合、正方弁法は腋窩や指間を立体的に修正し、もともとの形態と機能を再建できることが示唆された。従来のZ形成術などと比較すると、近傍の皮膚にかかる張力を最小限に抑えながら、虚血になりにくく安全に再建できる方法と考えられる。

#### P-28) AV shunt を付加することによって良好な結果を得た切断指の1例

付 属 病 院 中尾淳一  
高度救命救急センター  
付 属 病 院 三羽英之・小野真平・梅澤裕己  
形成外科・美容外科 小川 令・百束比古

**目的：**切断指は日常診療でよく遭遇する外傷の一つである。切断指の再接着を施行する際、うっ血を防ぐため、指動脈1本に対して複数の指静脈の吻合が望ましいとされている。うっ血した場合は、指尖部先端を切開するfish mouth切開や医療用ヒルを用いて瀉血が必要となるが、救済できず壊死することもある。

今回われわれは、切断指に対し、動脈吻合、静脈吻合以外に動静脈シャント(AV shunt)を追加することによって、良好な結果を得たので報告する。

**対象および方法：**40歳男性、草刈り器で右環指の完全切断となった。前医を受診したが、対応困難なため、当院へ

救急搬送となった。

受傷部位は右環指Zone IIIで中節骨末梢は粉碎骨折となっていた。そのまま緊急手術を施行し、橈側指動脈1本および、尺側指静脈1本を吻合した。さらにもう1本指静脈を吻合する予定であったが、切断指末梢側の指静脈を同定することができず、瀉血および血行動態安定の目的で末梢側の背側指動脈および中枢側の背側指静脈の吻合(AV shunt)を追加した。

**結果：**術直後より切断指末梢部の血流は安定しており、fish mouth切開や医療用ヒルを使用することなく、切断指は完全生着した。術後3カ月でも、AV shuntを施行したことによる問題は発生していない。

**考察：**動脈・静脈を各1本ずつ吻合し、さらにAV shuntを付加すると、切断指末梢が閉鎖回路ではなくなる。これにより、切断指末梢の静脈圧が上昇した場合autoregurationが生じ、AV shunt側に血液が逃げうっ血しにくくなる。

また、shuntを作成したことにより、動脈吻合部の血流量が増加し、動脈吻合部の血栓が生じにくくなると考えられる。

#### P-29) Two-phase dynamic lymphoscintigraphy および SPECT-CT の有用性とリンパ管静脈吻合術前後の定量的評価

形成外科学 飯村剛史・小川 令・百束比古  
放射線医学 福岡善光・汲田伸一郎

**目的：**リンパ浮腫に対する検査として、近赤外線蛍光リンパ管造影検査やlymphoscintigraphyが行われているが、深部評価に限界があり経時的評価や解剖学的評価が不十分である。今回、リンパ動態を経時的に把握するためにTwo-phase dynamic lymphoscintigraphy、3次元的な解剖学的評価のためにSPECT-CTを施行した。また、術前後に撮影することにより定量的な手術効果判定を行った。

**対象および方法：**リンパ浮腫の診断でリンパ管静脈吻合術を施行した症例を対象とした。Tc-99m-phytate(フチン酸)を185 MBq(1 mL)ずつ、両側第1趾間に皮下注射し、12分後(早期)および90分後(晩期)に腹部から足先までのplanar dynamic撮影し、早期planar撮影後にSPECT-CT検査も行った。静脈還流の指標としてplanar像における肝集積度:liver-to-blood ratio(LBR)(blood:心プールカウント)を求め、術前後で比較した。

**結果：**術前の撮影では、健側では早期像で鼠径リンパ節に集積が見られたが、患側では集積が乏しい症例が多かった。早期では確認できなかった鼠径リンパ節集積が晩期では確認できる症例もあった。皮膚逆流現象などの所見からリンパ鬱滞の部位や程度も確認できた。術後の撮影では、末梢のリンパ管から吻合した静脈へのトレーサー流入の確認が可能な症例もあった。リンパ鬱滞の残存している部位の確認もできた。LBRは、術前に比べ術後で高頻度に上昇していることが確認された。

**考察：**早期・晩期の2時相の撮影により、経時的なリン



パ動態の把握が可能であった。SPECT-CT 検査も行うことで、リンパ動態の深部評価および解剖学的評価が可能となる。リンパの走行、鬱滞部位が把握でき、手術適応判断、手術部位決定の一助となる検査である。また、LBRの上昇は、トレーサーの静脈系への流入の増加を示す所見と捉えることができ、手術効果判定の定量的評価にも有用な検査であると考えられる。

### P-30) 脳実質内腫瘍摘出における虚血合併症の検討

付属病院脳神経外科 喜多村孝雄・山口文雄・樋口直司  
展 広智・馬場栄一・土岐幸生  
森田 明夫

**目的:** 近年、脳機能マッピングやニューロナビゲーションシステムの導入により、脳実質内腫瘍を正確に同定することが可能となっている。これにより以前に比べ脳腫瘍の安全な摘出が可能と考えられ、いかに皮質や皮質下機能を同定しこれを温存できるかが現在の課題である。しかし、この領域の血管支配の検討も含め、摘出に伴う虚血合併症について論じられることは少なく統一した見解がないのが現状である。当院にて腫瘍摘出後に画像上および臨床所見上、虚血合併症を認めた症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

**対象および方法:** 2013年3月から2014年5月までに当院で施行した脳実質内腫瘍摘出術のうち、術中ニューロナビゲーションシステムおよび術中脳機能マッピングを行った12例を対象として、術後の虚血合併症の出現状況をMRI拡散強調像と神経所見にて評価した。内訳は膠芽腫7例、びまん性星細胞腫2例、乏突起星細胞腫1例、毛様細胞性星細胞腫1例、転移性脳腫瘍1例であった。虚血巣に関しては腫瘍摘出腔からの距離および方向も記録し検討した。

**結果:** 全12症例中、術後の拡散強調像で異常高信号域を認めた症例は8例(67%)であり、その内明らかに虚血巣に関連すると思われる神経脱落所見を認めたのは3例(25%)であった。

**考察:** 様々な multimodality を用い、錐体路からの安全域を残して腫瘍を摘出した場合においても、術後に予期せぬ虚血合併症を来す場合があり注意が必要である。腫瘍摘出後の虚血合併症はその後の患者の予後にも大きく寄与することから、術前に錐体路と近接していることがわかっていいる腫瘍については慎重を期すべきである。

### P-31) ラット一過性中大脳動脈閉塞モデルにおける脳血流モニターを用いた脳梗塞体積均一化の検討

神経内科学 上田雅之・仁藤智香子・西山康裕  
中島壯崇・木村 和美

**目的:** ラット一過性中大脳動脈閉塞モデルでは個体間の側副血行の違いにより梗塞体積の変動が避けられない。今回、同モデルにおいて骨窓を必要とする Laser Doppler flowmetry (LDF) と非侵襲的な MRI による血流モニター

を比較した。

**対象および方法:** ハロセン麻酔下で雄性 SD ラットに90分間の中大脳動脈閉塞を行った。LDF で前値からの血流低下度を求める群および MRI・CASL (continuous arterial spin labeling) 法で脳血流低下領域 (対側半球平均の60%未満) を求める群において、再灌流24時間後に神経徴候と梗塞体積を評価した (各群 n=15)。LDF 血流低下度およびMRI脳血流低下領域面積と梗塞体積・神経徴候との相関を求め、虚血不十分な動物を除外する脳血流パラメーターのカットオフ値と梗塞体積変動係数・動物有効利用率との関係を確認した。

**結果:** LDF 群・MRI 群とも脳血流パラメーターと梗塞体積・神経徴候に有意な相関が認められた。LDF で血流低下40%未満、MRI で血流低下領域30 mm<sup>2</sup> 未満をカットオフとすると、梗塞体積変動係数が40%から20%に低下、動物有効利用率も70~80%であった。

**考察:** MRI で虚血不十分な動物を除外することで、従来のLDFを用いた脳血流モニターと同様に梗塞体積変動の少ない実験動物を非侵襲的に得ることが可能である。

### P-32) 急性内頸動脈閉塞症に対する神経内科の治療の取り組み

付属病院 呉 侑樹・阿部 新・中島壯崇  
神経・脳神経内科 藤澤洋輔・鈴木健太郎・金丸拓也  
西山康裕・大久保誠二・上田雅之  
木村和美

**目的:** 急性内頸動脈閉塞症では血栓溶解療法を行っても臨床転帰が不良である。われわれは血管内治療を積極的に試み、良好な転帰を得た急性内頸動脈閉塞症の一例を経験したので、これまでの治療成績を含め報告する。

**対象および方法:** 患者: ICD 植込み肥大型心筋症を有する36歳男性。現病歴: 頭痛・発語困難を主訴に救急外来を受診、その2時間後に左片麻痺が加わったため神経内科に紹介された。NIHSS 24点だが、頭部CT-ASPECTS 8点と臨床症状と画像所見の間にミスマッチがあった。検査所見が揃った時点で発症4.5時間以上が経過していたため血栓溶解療法は適応外であり、血管内治療を行った。

**結果:** 脳血管撮影で右内頸動脈閉塞を認め、ペナンプラカテーテルを用いた血栓吸引を計5回行ったところ、発症から8時間17分に十分な再開通が得られた。患者は術後39日目にmRS1で回復期病院に転院となった。

**考察:** 本症例は発症からの時間で血栓溶解療法の適応外であったが、臨床症状と画像所見の間のミスマッチから血管内治療を行い、軽微な後遺症で済んだ。当科において血管内治療を行った急性内頸動脈閉塞症は14例で、転帰不良は10例に対して転帰良好は3例であった。成績向上のため、再開通時間短縮に向けて更なる改善に取り組みたい。

## P-33) 当院における頭頸部再建術後合併症の解析

付 属 病 院 梅澤裕己・中尾淳一・小川 令  
形成外科・美容外科 百束比古

付 属 病 院 中溝宗永・横島一彦  
耳鼻科・頭頸部外科

はじめに：頭頸部は嚥下・呼吸運動に関与し、再建による合併症は機能的な予後に影響する。特に血栓形成による移植組織の壊死は、内頸動脈など周囲の重要器官へ障害を与えるため早急な対処を要する。

対象・方法：2012年4月より2014年3月までの2年間に頭頸部再建を行った63例（男性47例，女性16例）に対し後ろ向き調査を行った。

結果：移植組織は遊離空腸18例，有茎結腸8例，遊離腹直筋皮弁18例，遊離前外側大腿皮弁11例，その他8例であり，小瘻孔なども含めた術後合併症は全体で13例（20%）であった。内訳は，頸部皮膚感染6例（9.5%），創哆開2例（3%），皮弁壊死2例（3%），周術期肺炎2例（3%），術後気胸1例（1.5%）であった。皮弁壊死の2例はともに上顎再建であり，救済手術を行った。頸部皮膚感染6例のうち4例は舌再建でのオトガイ部膿瘍であり，保存的に治癒した。

考察：皮弁壊死以外の合併症はすべて保存的に治癒した。皮弁壊死の1例は内頸静脈血栓症を認め，化学療法後の静脈炎の関与を考えた。化学療法の有無や，経過，年齢なども含めて再建方法・材料を検討すべきであると再認識した。感染はオトガイ部が多く，舌・口腔底切除時の粘膜状態により歯牙に縫合したり，下顎辺縁切除を追加する，また感染を予測して十分な筋体を口腔底に入れ込むことが重要と考えられた。また，術後の口腔内ケアに取り組む必要があると考えられた。

## P-34) 肘関節後方脱臼に上腕動脈損傷を合併した1症例

付 属 病 院 吉田文哉・松本典子・中尾淳一  
高度救命救急センター 萩原 純・小原良規・塚本剛志  
川井 真・横田裕行

今回われわれは，肘関節脱臼に上腕動脈損傷を合併した1症例を経験した。

症例は53歳男性，飲酒後，兄弟喧嘩となり，ヘッドロックされた状態で路上に転倒，その後意識消失および右肘部の高度の変形を認め，前医に救急車で搬送された。前医で右肘関節後方脱臼および右前腕コンパートメント症候群，右上腕動脈損傷疑いと診断され，当センターに転院搬送となった。

来院時，バイタルサインは安定していたが，右肘から前腕にかけて高度に腫脹，手関節，手指の運動麻痺はなく，前医での右上肢造影CT画像では，上腕動脈，橈骨動脈，尺骨動脈は造影されるが，脱臼付近で一部造影剤のflowが欠損していた。また，コンパートメント圧は最大70 mmHgであった。脱臼整復および血行再建，減張切開が必要と判断し，緊急手術を行った。全身麻酔下で肘関節を徒手整復

し，コンパートメント症候群に対し減張切開を行った。肘窩部筋膜まで切開したところ大量の凝血塊を認め，深部を観察したところ，上腕動脈は完全断裂していた。正中神経，橈骨神経の損傷はなかった。上腕動脈の血管吻合を行った。術後5日の右上肢造影CTでは吻合血管は異常なく，術後10日に創処置，リハビリテーション目的で前医に転院となった。現在まで，肘関節後方脱臼と動脈損傷合併に関する論文は少なく，ほとんどがケースレポートである。今回の治療を通じて得られた知見を共有するとともに，文献的考察を加えて報告する。

## P-35) 門脈血栓症に対しIVR，抗凝固療法，手術を行った4例

付 属 病 院 吉野雄大・池田 慎平・笠井華子  
高度救命救急センター 松居亮平・吉田吉太郎・石井浩統  
萩原 純・坂本和嘉子・片桐美和  
増野智彦・金 史英・新井正徳  
辻井厚子・横田 裕行

目的：門脈血栓症は肝の鬱血や壊死が進行し，肝不全を来す。血栓が上腸間膜静脈に達すると腸管壊死を来し，緊急手術や血管内治療を要する。今回，IVR，抗凝固療法，手術などの治療を行った門脈血栓症の4例を経験したので報告し，その治療法について考察する。

対象および方法：【症例1】71歳・男性。CT上門脈本幹が閉塞。血栓吸引・溶解療法を施行。その後肝機能障害が進行し，第2病日に死亡。病理・画像結果から腫瘍塞栓と診断した。

【症例2】74歳・男性。前医で門脈血栓症と診断。IVRで閉塞を認めた門脈左枝にPTA・血栓吸引施行。PMX，CHDF，抗菌薬治療を行い，第12病日に消化器内科に転科となった。

【症例3】73歳・男性。CT上門脈・上腸間膜静脈に血栓を認め，小腸壊死も疑われた。門脈・上腸間膜静脈に対し血栓溶解療法を行った。その後，小腸部分切除施行。経過良好で，第24病日に自宅退院した。

【症例4】62歳・男性。CT上門脈・上腸間膜静脈に血栓を認め，血栓溶解療法を施行後，回盲部切除施行。術後にPMX，CHDF，抗菌薬治療を行ったが，アシドーシスが進行し，第3病日に死亡した。

考察：門脈血栓症は肝不全のみならず上腸間膜静脈に血栓形成を伴う場合，腸管壊死を来すことがある。したがって臓器障害に対する血管内治療・集中治療のみならず，外科的治療も併用し集学的アプローチが重要と考えられた。

### P-36) 腹腔動脈の血栓閉塞を起こすも、亜急性期に壊死臓器切除を行い救命しえた1例

付 属 病 院 川瀬 創・萩原 純・片桐美和  
高度救命救急センター 石井浩統・金 史英・横堀将司  
増野智彦・横田裕行

腹腔動脈(CA)は上腹部臓器の重要な血管であるが、急性閉塞により興味深い経過をたどった症例を提示する。症例は、60歳男性。アルコール多飲による重症急性膵炎(CT Grade 2, 予後因子2点)で当科に紹介。緊急でCAに動注カテーテルを留置しガベキサートの持続投与を開始した。第3病日、胸痛と血圧の低下を認め、たこつば型心筋症と診断。第5病日、造影CTにてCA本管の血栓閉塞と支配領域の造影不良を認め、緊急IVRにて血栓除去・溶解を行うも、十分な血流再開は得られず。アシドーシス著明のため、CHDF・人工呼吸器管理にて全身状態を維持した。第6病日、開腹術施行。胃十二指腸、膵臓、脾臓、胆嚢、肝左葉が壊死。全身状態が悪く、壊死臓器を切除・再建することは侵襲が高いため閉腹。予後不良と判断し、術後は抗生剤治療のみを継続した。術後数日後からはバイタルは安定した。第21病日、再開腹。前回時より臓器の壊死は進んでおり悪臭を伴った。胃全摘、脾全摘、脾摘を行い、食道-空腸吻合とした。総胆管は虚血により菲薄化しており、胆管空腸吻合は断念。結紮切離のうえ、RTBDを挿入した。術後、吻合部の縫合不全を認めるものの、全身状態は安定した。CA血栓閉塞はまれな疾患であり、発症後の死亡率は文献によって59~93%と報告されている。本症例では一時期を除き発症後もバイタルは安定し、14日目に壊死臓器切除を行い、急性期管理を乗り越えた。本症例を経験し、得た知見を共有する。

### P-37) リバース型人工肩関節置換術を行った陳旧性肩関節脱臼骨折の1例

千葉北総病院整形外科 大久保敦・原田和弘・岩下 哲  
萩原祐介・橋口 宏  
付属病院整形外科 高井信朗

**目的:** 陳旧性肩関節脱臼骨折に対しリバース型人工肩関節置換術(RSA)を行った一例を経験したので報告する。

**症例供覧:** 症例は89歳、女性。歩行中に転倒し右肩関節痛が出現した。近医受診し、右肩関節脱臼骨折の診断にて徒手整復・外固定を受けた。10日後再診で再脱臼が認められ、再度整復・固定を受けた。その15日後再診でも再脱臼が認められ、整復を試みるも整復不能であったため当院紹介となった。初診時所見にて肩関節可動域制限を認めたが、腋窩神経麻痺は認められなかった。単純X線撮影およびCT検査では肩関節前方脱臼・関節窩骨折を認め、MRI検査では肩甲下筋・棘上筋・棘下筋腱断裂を認めた。各筋の脂肪浸潤はGoutallier分類stage4であった。一次修復不能腱板広範囲断裂を伴う陳旧性肩関節脱臼骨折と診断し、RSAの適応と判断した。手術は三角筋大胸筋間アプローチ

にて行った。関節窩骨片を切除し、骨頭骨を形成・移植しベースプレートを設置した。ステムインプラントは骨セメント固定を行った。腱板は肩甲下筋腱のみ可及的に修復した。術後は三角巾・体幹バンドによる外固定を行い、術後1週よりリハビリテーション開始。術後3週にて外固定を除去し退院となった。現在、外来通院にてリハビリテーションおよび術後経過観察を行っている。

**考察:** 腱板状態に依存せず肩関節機能を再建できるRSAは腱板広範囲断裂を伴う陳旧性肩関節脱臼骨折に対して良好な治療成績を期待できる手術方法である。

### P-38) 癒着胎盤の感染から敗血症を発症し産褥4日目に子宮全摘術を余儀なくされた1例

多摩永山病院 島田 学・山岸絵美・関口敦子  
女性診療科・産科 齋藤 桃子・原田寛子・神戸沙織  
橋本恵理子・印出佑介・林 昌子  
奥田 直貴・石川 源・中井章人

症例は37歳未経妊。特記すべき既往歴なく他院で妊婦健診施行、順調に経過し、妊娠39週0日に陣痛発来、正常分娩に至ったが、児娩出後に胎盤剝離兆候を認めなかった。前期破水はなく、妊娠36週の陰分泌物培養は陰性であった。子宮収縮薬・抗菌薬投与で胎盤の自然娩出を期待したが娩出せず、間欠的な子宮出血を認め産褥2日目に総出血量1,500 mLとなり当院へ搬送された。来院時、超音波カラードプラ検査にて子宮底部前壁に付着した胎盤への血流を認め癒着胎盤と診断した。WBC 16,900/ $\mu$ L, Hb 8.4g/dL, CRP 8.42 mg/dLであった。発熱・腹痛・持続出血がないため、RCC輸血後、治療に子宮腔内洗浄を加え待機の方針とした。しかし入院2日後に40°Cの発熱と意識障害が出現、血圧80/40 mmHg, HR 150 bpmとショック状態を呈し、WBC 7,300/ $\mu$ L, CRP 14.19 mg/dL, プロカルシトニン陽性、悪露の悪臭が明瞭となり、癒着胎盤感染による敗血症と診断した。同日、全身麻酔下に胎盤用手剝離を試行するも困難で腹式単純子宮全摘術を施行。術中出血量は2,750 mLであった。肉眼的に嵌入胎盤と診断、術後ICU管理としたがバイタルサインは速やかに正常化した。

**考察:** 癒着胎盤の待機的治療は子宮摘出の頻度を減少させるとの報告があるが、短期間での感染の重症化には十分注意する必要があると考えられた。

### P-39) 帝王切開癒着部へと進展した子宮峡部妊娠の1例

付 属 病 院 杉田洋佑・米山 剛一・米澤美令  
女性診療科・産科 白井有香・渡邊建一郎・大内 望  
桑原慶充・竹下 俊行

**背景:** 子宮峡部妊娠は子宮峡部に着床し癒着胎盤の一因となり得る病態である。しかし、その管理方針について統一した見解は示されていない。今回、癒着部妊娠との鑑別を要し、子宮全摘を施行した症例について病理組織学的特徴を踏まえ報告する。

**症例：**34歳，1回経妊，1回経産（帝王切開術）。無月経を主訴に前医を受診した。頸管妊娠が疑われ妊娠7週5日に当院へ紹介受診となった。経腔超音波検査で，子宮下節の帝王切開痕部に接して児心拍陽性の胎嚢を認めた。カラドブラ法では，胎嚢の周囲に広範囲に血流を認め，着床部の同定は困難であった。骨盤MRI検査でも同様の所見を認めた。帝王切開痕部妊娠，もしくは帝王切開痕部に進展した子宮峡部妊娠と診断し，妊娠中絶の適応と判断した。患者に妊孕性温存の希望なく，腹式単純子宮全摘術を選択した。肉眼的に胎嚢は子宮峡部の後壁に付着していた。病理組織学的検査にて，着床部位は子宮峡部後壁側に位置し，痕部妊娠は否定された。本症例において絨毛，トロフォブラストと脱落膜，子宮筋層との関係を明瞭化するために免疫組織化学的手法を用いて検討した。その結果，峡部の子宮筋層においてhPL陽性の中間型トロフォブラストの高度の侵入が観察された。

**考察：**本症例では着床部位が帝王切開痕部の近傍であったためその鑑別に苦慮した。癒着胎盤に至る初期の病理学的変化を捉えた貴重な症例であると考えられた。

#### P-40) 悪性リンパ腫の再発を子宮頸管細胞診にて推定し得た1例

多摩永山病院病理部 柳田 裕美・細根 勝・新井 悟  
片山 博徳・東 敬子・磯部 宏昭  
川野記代子・岩瀬裕美・日吾美栄子  
多摩永山病院 山岸 絵美  
女性診療科・産科 LSIメディエンス 前田昭太郎  
新百合ヶ丘総合病院 丹野 正隆  
統御機構診断病理学 内藤 善哉

**はじめに：**今回われわれは，悪性リンパ腫の再発を子宮頸管細胞診にて推定し得た一例を経験したので報告する。

**主訴・現病歴：**80歳代女性，平成23年12月より不正性器出血を認め，前医受診後，骨盤内腫瘍疑いで当院紹介受診となった。画像診断では骨盤底正中中部，膀胱・子宮間に直径約10cm大の腫瘍性病変を認め，婦人科領域の悪性腫瘍が第一に疑われた。その後の追加問診により悪性リンパ腫の治療歴が明らかとなり，その再発が強く疑われた。

**細胞所見：**多数の小型成熟様リンパ球を背景に，繊細な核クロマチンパターンを示す中型から大型の異型リンパ球様細胞が観察された。円形細胞性悪性腫瘍，特に悪性リンパ腫が強く疑われた。

**組織所見：**既存の子宮頸部結合組織内には中型から大型の異型リンパ球様細胞のびまん性，稠密な浸潤・増生が認められ，免疫染色，flow cytometry，上記細胞診像とも合

わせ，びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL, NOS)と診断された。

**まとめ：**本例は子宮頸部細胞診の段階では悪性リンパ腫の既往が不明であり，濾胞性頸管炎，ほかの円形細胞性腫瘍との鑑別が問題となったが，細胞所見的には中型から大型の悪性リンパ腫を強く疑う像であった。最終的には既往歴，画像所見とも合わせ，悪性リンパ腫の骨盤内再発+子宮頸部浸潤と診断されたが，本例は原疾患の再発を子宮頸部細胞診にて推定し得たまれな一例と考え報告した。

#### P-41) 一絨毛膜二羊膜性双胎(MD twin)一児死亡の緊急腹式帝王切開術後に診断された拡張型心筋症の1例

武蔵小杉病院 伊藤友希・間瀬有里・飯田 朝子  
女性診療科・産科 針金幸代・川端英恵・柿栖 睦実  
山口道子・輿石太郎・川端伊久乃  
深見武彦・松島 隆・土居 大祐  
朝倉啓文

**緒言：**産褥経過中にPPCMを疑い，最終的にDCMと診断された症例を経験したので，若干の文献の考察を加えて報告する。

**症例：**39歳未経妊未経産。顕微授精後に妊娠成立し，妊娠8週2日にMDtwinと診断。妊娠経過は良好に経過し，妊娠36週で帝王切開目的に入院となった。妊娠36週2日，II児の心音が消失，I児の遅発性一過性徐脈も頻発したため，II児子宮内胎児死亡(IUFD)，I児胎児機能不全(NRFS)の診断で緊急帝王切開術施行となった。I児：2,202g女児Apgar 3/挿管UmApH 7.157 II児：2,102g女児IUFDであり，I児はNICU入室となった。術後1日目より全身浮腫，尿量減少，SpO<sub>2</sub>低下が出現し，胸部レントゲンで心拡大，肺胸郭角の鈍化を認めた。利尿薬投与を開始し，全身浮腫は消失，尿量も確保できSpO<sub>2</sub>も改善したが，胸部レントゲンでは心拡大・胸水貯留は改善せず，PPCMの疑いで循環器内科へ転科となった。妊娠前より胸部レントゲンで心拡大を呈していたこと，父がDCMであることから，DCMによる慢性心不全の診断となった。

**結語：**心疾患合併妊娠はIUFDのリスク因子であり，妊娠前の心機能評価が大切である。一般的に妊娠中および産褥期は循環動態変化が大きく，それに伴う心負荷も大きい。今回は双胎妊娠であったために，さらに心負荷が大きかったことが予想される。今回，妊娠前にDCMを診断することは困難であったが，妊娠初診の際は，家族歴も含め既往歴の詳細な問診によりリスク因子を的確に抽出し，妊娠管理を行うことが重要であったことを痛感した。

## —総会記事—

## 第 82 回日本医科大学医学会総会次第

平成 26 年 9 月 6 日 (土) 12 時 30 分～13 時 00 分

司会 竹下 庶務担当理事

1. 会長挨拶 田尻 孝 会長
2. 議長 田尻 孝 会長
3. 業務報告  
(内藤 庶務担当理事)  
(高橋 学術担当理事)  
(内田 編集担当理事)
4. 議事
  - (1) 平成 25 年度医学会収支決算承認の件  
(代理 高橋 学術担当理事)
  - (2) 平成 25 年度医学会収支決算監査報告の件  
(田中 監事)
  - (3) 平成 27 年度医学会予算案承認の件  
(代理 高橋 学術担当理事)
5. 平成 26 年度医学会奨学賞授賞式  
平成 25 年度医学会優秀論文賞授賞式  
平成 26 年度医学会総会優秀演題賞授賞式

以上

## 業務報告

(自 平成 25 年 10 月)  
(至 平成 26 年 9 月)

## I. 庶務関連報告 (内藤庶務担当理事)

## 1. 医学会会員について

平成 26 年 8 月 1 日現在の会員数は、1,912 名で、内訳は、名誉会員 70 名、A 会員 1,674 名、B 会員 162 名、学生会員 3 名、購読会員 3 名である。

## 2. 平成 25 年度定年退職教授記念講演会および記念祝賀会について

平成 26 年 3 月末日で定年退職された教授 2 名、大学院教授代行 2 名、大学院教授 4 名の記念講演会および記念祝賀会を 3 月 1 日 (土)、東京ガーデンパレス 2 階高千穂の間に於いて開催した。

## 3. 医学会役員の人事異動について

平成 25 年 12 月末日にて里見操緒学術担当会務幹事の退職に伴い、本会会則第 11 条第 4 項および細則第 5 条の定めにより、平成 26 年 1 月 1 日にて桑原慶充准教授 (産婦人科学) が就任した。

## 4. 平成 26・27 年度の医学会役員および編集委員について

会則第 6 条第 4 項に基づいて、平成 26 年 3 月、平成 26・27 年度の医学会理事選挙が実施され標記役員および編集委員が決定した。(別紙 1)

## 5. 医学会理事選挙結果公示について

本会理事選挙結果は、経費節減のため学内は公示とし、特定関連病院、関連施設等の学外は従来どおり通知文を送付することとした。

## 6. 医学会会則の一部改正・理事会規則、総会規則、役員会運営細則および編集委員会運営細則の作成について

会則に運営組織に関する規則ならびに総会の運営に関する規則の文言を追加し、理事会規則、総会規則、役員会運営細則および編集委員会運営細則の作成を行った。(別紙 2-1, 2-2, 2-3, 2-4, 2-5)

## II. 学術関連報告 (高橋学術担当理事)

## 1. 第 81 回総会「優秀演題賞」について

標記総会において優秀演題賞 3 題を選出し、下記受賞者に賞状と副賞 (5 万円) を贈呈した。内容については、Journal of Nippon Medical School Vol. 80 No. 6 に掲載した。

## 記

受賞者：芹澤 直隆 (付属病院形成外科・美容外科)  
演題名：難治性リンパ漏に対するミノサイクリン局注療法の経験

受賞者：渡部 明子 (付属病院中央検査部細菌室)  
演題名：当院における真菌血症の検討

受賞者：船坂 陽子 (皮膚科学)

演題名：ロキシスロマイシンおよびミノサイクリンのメラニン生成に対する作用

## 2. 平成 25 年度医学会優秀論文賞について

標記対象論文 25 篇の中から優秀論文賞選考委員会の厳正かつ慎重な選考の後、本会理事会の議を経て、次の 2 名の受賞が決定した。

## 記

赤尾 見春 小児科学

Developmental Changes in Left and Right Ventricular Function Evaluated with Color Tissue Doppler Imaging and Strain Echocardiography  
2013; 80: 260-267

小野 滝幸 法医学

Tetrodotoxin on Aconitine-induced Cardiac Toxicity 2013; 80: 350-361

## 3. 第24回公開「シンポジウム」について

標記シンポジウム（主題：総合診療を考える）は、本学医師会および同窓会の後援と日本医師会生涯教育制度の認定講演会として、学内から安武正弘先生、学外から志賀隆先生、鄭東孝先生、伊藤憲祐先生、生坂政臣先生の合計5名の演者により、6月14日（土）橘桜ホール（橘桜会館2階）において開催した。（別紙3）

## 4. 平成26年度医学会奨学賞について

標記奨学賞選考委員会の厳正かつ慎重な選考の後、本会理事会の議を経て、下記1名の受賞が決定した。

## 記

受賞者：小野寺 麻加 内科学（血液内科学）

研究課題：骨髄異形成症候群における腫瘍免疫制御機序の解明と新規免疫療法の検討

## 5. 第82回医学会総会および講演会について

平成25年11月の役員会において、第82回総会および講演会は平成26年9月6日（土）に開催することを決定した。今回は、奨学賞受賞記念講演1題、優秀論文賞受賞記念講演1題、丸山記念研究助成金受賞記念講演3題、同窓会医学研究助成金受賞記念講演2題、新任教授特別講演8題、臨床教授特別講演1題、海外留学生講演2題、展示発表41題の総計59題である。

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

## 記

平成25年度丸山記念研究助成金受賞記念講演者

- (1) 山初 和也 外科学（消化器外科学）
- (2) 宮永 晃彦 内科学（呼吸器内科学）
- (3) 脇田 知志 内科学（血液内科学）

平成25年度同窓会医学研究助成金受賞記念講演者

- (1) 神尾孝一郎 内科学（呼吸器内科学）
- (2) 長尾 元嗣 内科学（内分泌代謝内科学）

海外留学生講演者

- (1) 肥田 道彦 精神医学
- (2) 横堀 将司 救急医学

## 6. 医学会特別講演会について

標記講演会を3回開催し、講演要旨は、和文機関誌に掲載した。

## 7. 大学院委員会と共同開催している医学会学術集會について

平成14年5月より大学院委員会と共同開催している学術集會は、平成25年度も引き続き共同開催した。また、平日の午後6時以降開催の特別講演は昼夜開講の本学大学院の認定講義の対象となり、認定された場合、聴講者は単位認定となる。

## III. 編集関連報告（内田編集担当理事）

（J Nippon Med Sch・日医大医会誌）

## 1. 第1回大学医学会情報交換会開催について

平成26年2月24日（月）、本学において東京女子医科大学学会、東邦大学医学会と情報交換会を行った。

2. JNMSは、私立医科大学で初めて平成26年7月30日にインパクト・ファクター\*（文献引用影響率）が0.588点付与された。今回、世界で発行される学術雑誌246誌に新たにインパクトファクターが付与されたが、日本の学術雑誌では1誌で、JNMSのみであった。

（\*トムソン・ロイターのJournal Citation Reports®（JCR®）が備えている評価ツール）

3. Journal of Nippon Medical School Vol. 81 No. 1の発行部数は2,045部、日本医科大学医学会雑誌第10巻第1号の発行部数は2,165部である。配付先は名誉会員64部、A会員1,839部、B会員165名、学生会員3部、講読会員3部、交換127部（外国32部）、寄贈97部（外国14部）、その他32部である。

以上

## 別紙 1

## ◆医学会役員（平成 26・27 年度）

会長 田尻 孝

副会長 鈴木 秀典・弦間 昭彦

## ◆理事

庶務担当 内藤 善哉・竹下 俊行

学術担当 高橋 秀実・猪口 孝一・横田 裕行

会計担当 清水 章

編集担当 内田 英二・折茂 英生

## ◆監事

岡 敦子・田中 信之

## ◆施設幹事

基礎科学 中澤 秀夫・武藤三千代

基礎医学 稲垣 弘文・真下 啓子

付属病院 早川 潤・大橋 隆治

武蔵小杉病院 佐藤 直樹・鈴木 英之

多摩永山病院 桂 研一郎・宮本 雅史

千葉北総病院 清野 精彦・小林 士郎

老人病研究所 上村 尚美・佐藤千登世

## ◆会務幹事

庶務担当 工藤 光洋・桑原 慶充

学術担当 新谷 英滋・山口 博樹・横堀 將司

会計担当 切刀しのぶ

編集担当 松谷 毅

## ◆JNMS/日医大医会誌編集委員会委員（平成 26・27 年度）

編集主幹 内田 英二

編集担当理事 折茂 英生

編集担当会務幹事 松谷 毅

## 編集委員

足立 好司 明樂 重夫 穂山 真理

朝倉 啓文 藤倉 輝道 モハマッド ガジザデ

儀我真理子 堀内 和孝 稲田 浩美

伊勢 雄也 伊藤 保彦 岩切 勝彦

金田 誠 上村 尚美 桂 研一郎

草間 芳樹 熊谷 善博 三宅 弘一

宮下 次廣 森 淳 永原 則之

内藤 善哉 中溝 宗永 小川 令

清野 精彦 清家 正博 鈴木 康友

高橋 浩 瀧澤 俊広 ティモシー ミントン

安武 正弘 横田 裕行 吉田 寛

日本医科大学医学部会則の一部改正

改 正	現 行
<p>(名称) 第1条 本会は、日本医科大学医学部と称する。</p> <p>(事務局) 第2条 本会は、事務局を日本医科大学（以下、「本学」という。）に置く。事務局は必要な職員を置き、業務に従事させる。</p> <p>(目的) 第3条 本会は、本学の医学の研究の進歩を図ることを目的とする。</p> <p>(事業) 第4条 本会は、前条の目的を達成するため、次の事業を行う。 2 学術集会の開催 3 機関雑誌の発行 4 日本医科大学医学部奨学賞の選考および授与 5 その他目的を達成するために必要と認める事業</p> <p>(会員および会費) 第5条 本会は、以下に定める会員をもって組織する。なお、会員の区分については別に定める。 2 本会の会員は、本学出身者、本学学生、本学関係者ならびに本会を賛助する者とする。 3 本会に功勞のあつた者を名誉会員とする。 4 本学学生が入会するときは、評議員1名の推薦を必要とする。 5 本会の会費は、別に定める年会費を毎年9月末日までに納入しなければならない。ただし、名誉会員は会費を免除する。 6 既納の会費は、原則として返還しない。 7 本会の会費は、本会の会員のうち本学関係者のみ給与より控除することができる。</p> <p>(中略) <u>〔運営組織〕</u> 第15条 本会に理事会を置く。 2 理事会は、会長、副会長、理事および監事をもって構成する。 3 必要に応じて、上記役員以外の関係者の出席を求めることがある。 4 理事会は、会長がこれを招集し、その議長となる。 第16条 理事会の運営に関する規則は、別に定める。</p> <p>(総会・講演会等) 第17条 本会は、毎年1回総会および講演会を開催する。 2 前項のほかは随時講演会、研究会等を開くことがある。 3 本会で発表することができる者は、本会の会員とする。ただし、理事会および役員会が特に認めた場合はこの限りではない。 第18条 総会の運営に関する規則は、別に定める。</p>	<p>(名称) 第1条 本会は、日本医科大学医学部と称する。</p> <p>(事務局) 第2条 本会は、事務局を日本医科大学（以下、「本学」という。）に置く。事務局は必要な職員を置き、業務に従事させる。</p> <p>(目的) 第3条 本会は、本学の医学の研究の進歩を図ることを目的とする。</p> <p>(事業) 第4条 本会は、前条の目的を達成するため、次の事業を行う。 2 学術集会の開催 3 機関雑誌の発行 4 日本医科大学医学部奨学賞の選考および授与 5 その他目的を達成するために必要と認める事業</p> <p>(会員および会費) 第5条 本会は、以下に定める会員をもって組織する。なお、会員の区分については別に定める。 2 本会の会員は、本学出身者、本学学生、本学関係者ならびに本会を賛助する者とする。 3 本会に功勞のあつた者を名誉会員とする。 4 本学学生が入会するときは、評議員1名の推薦を必要とする。 5 本会の会費は、別に定める年会費を毎年9月末日までに納入しなければならない。ただし、名誉会員は会費を免除する。 6 既納の会費は、原則として返還しない。 7 本会の会費は、本会の会員のうち本学関係者のみ給与より控除することができる。</p> <p>(中略) <u>〔運営組織〕</u> 第14条 本会は、毎年1回総会および講演会を開催する。 2 前項のほかは随時講演会、研究会等を開くことがある。 3 本会で発表することができる者は、本会の会員とする。ただし、理事会および役員会が特に認めた場合はこの限りではない。</p>

<p>(機関雑誌の刊行) 第19条 本会は、機関雑誌として英文誌「Journal of Nippon Medical School」および和文誌「日本医科大学医学部雑誌」を定期的に刊行し、名誉会員ならびに会員に配布する。また、会員以外にも有料にて頒布する。</p> <p>(奨学賞) 第20条 本会は、奨学賞を設置し、毎年1回、総会にて授与する。</p> <p>(会計年度および報告) 第21条 本会の会計年度は、毎年4月1日に始まり、翌年3月31日に終わる。 2 本会は毎年収支決算報告書・改年度予算を作成のうえ、本会理事会および本会役員会の承認を得て、総会にて会員に報告しなければならない。</p> <p>(会則の改廃) 第22条 この会則の改廃に当たっては、総会の承認を必要とする。</p> <p>(細則) 第23条 この会則の施行に伴う細則は、別に定める。</p> <p>付則 この会則は、昭和35年11月5日より施行する。 改正 昭和41年11月12日 【 中 略 】 ( # 同 17年9月3日 ) ( # 同 24年9月1日 ) ( # 同 26年9月6日 )</p>	<p>(機関雑誌の刊行) 第15条 本会は、機関雑誌として英文誌「Journal of Nippon Medical School」および和文誌「日本医科大学医学部雑誌」を定期的に刊行し、名誉会員ならびに会員に配布する。また、会員以外にも有料にて頒布する。</p> <p>(奨学賞) 第16条 本会は、奨学賞を設置し、毎年1回、総会にて授与する。</p> <p>(会計年度および報告) 第17条 本会の会計年度は、毎年4月1日に始まり、翌年3月31日に終わる。 2 本会は毎年収支決算報告書を作成のうえ、本会理事会および本会役員会の承認を得て、総会にて会員に報告しなければならない。</p> <p>(会則の改廃) 第18条 この会則の改廃に当たっては、総会の承認を必要とする。</p> <p>(細則) 第19条 この会則の施行に伴う細則は、別に定める。</p> <p>付則 この会則は、昭和35年11月5日より施行する。 改正 昭和41年11月12日 【 中 略 】 ( # 同 17年9月3日 ) ( # 同 24年9月1日 )</p>
---	---



## 日本医科大学医学会理事会規則

## 日本医科大学医学会総会規則

## (目的)

第1条 この規則は、日本医科大学医学会会則第16条に基づき、日本医科大学医学会理事会（以下「理事会」という。）の運営に関する必要な事項を定めることを目的とする。

## (組織)

第2条 理事会は、会長、副会長、理事及び監事をもって組織する。

2 会長が必要と認め、本会理事会の承認を得た場合においては、理事以外の者を理事会に出席させ、発言させることができる。

## (招集)

第3条 理事会は、会長が招集し、議長となる。

2 会長に事故あるときは、副会長がその職務を代行する。

## (開催)

第4条 定例理事会は、原則7月に年1回これを開催する。

2 理事会はその定数の3分の2以上の出席がなければ、開催することができない。ただし、委員が別に定める委任状を提出した場合には当該委員は出席とみなす。

3 会長が必要と認めた場合は、臨時に理事会を開催することができる。

4 理事会の定数の3分の2以上の理事が、特定の議題を提示し理事会の開催を要求したときは、会長はすみやかにこれを招集する。

## (議決)

第5条 理事会は出席者の過半数をもって議決し、可否同数のときは、会長の決するところによる。

## (審議事項)

第6条 理事会は、次の事項を審議する。

- (1) 入会・退会に関する事項
- (2) 本会優秀論文賞に関する事項
- (3) 本会奨学賞に関する事項
- (4) 会長の詰問事項に関する事項
- (5) その他本会の運営に関する事項

## (委員会)

第7条 理事会の審議を円滑に行うために、以下の役員会、編集委員会を常設する。

(1) 役員会

(2) 編集委員会

2 役員会、編集委員会の運営等については、細則にこれを定める。

3 その他必要に応じて臨時の委員会を置くことができる。

## (非公開の原則)

第8条 理事会は、非公開を原則とする。

## (担当部署)

第9条 理事会の議事録作成並びに運営に関する事務は、本会事務局がこれを担当する。

## (改廃)

第10条 この規則の改廃は、本会役員会の議を経て、本会理事会の承認をうるものとする。

## 附 則

1 この規則は、平成26年9月6日から施行する。

## (目的)

第1条 この規則は、日本医科大学医学会会則第18条に基づき、日本医科大学医学会総会（以下「総会」という。）の運営に関する必要な事項を定めることを目的とする。

## (構成)

第2条 総会は、日本医科大学医学会会則（以下、会則）第5条第1項に規定する会員をもって構成する。

## (権限)

第3条 総会は、次の事項について決議する。

- (1) 収支決算書の承認
- (2) 予算の承認
- (3) 会則の変更
- (4) 解散及び残余財産の処分
- (5) その他総会で決議するものとして法令又は会則で定められた事項

## (総会)

第4条 総会は、定時総会及び臨時総会とし、定時総会は毎年度一回開催するほか、会長が必要と認めたときは、臨時総会を開催することができる。

## (招集)

第5条 総会は、法令に別段の定めがある場合を除き、会長の決議に基づき、会長が招集する。

2 正会員の議決権の5分の1以上の議決権を有する会員は、会長に対し、総会の目的である事項及び招集の理由を示して、総会の招集を請求することができる。

## (議長)

第6条 総会の議長は、会長がこれに当たる。

## (議決権)

第7条 総会における議決権は、会員1名につき1個とする。

## (決議)

第8条 総会の決議は、出席した当該会員の議決権の過半数をもって行う。ただし、当該議事につき書面をもってあらかじめ意思を表示した者及び出席する他の会員に書面をもって表決を委任した者は、出席者とみなす。

## (議事録)

第9条 総会の議事については、議事録を作成する。

2 議長及び出席した理事のうち総会で議事録署名人に選任された2名の理事は、前項の議事録に記名押印する。

## (改廃)

第10条 この規則の改廃は、本会役員会の議を経て、本会理事会の承認をうるものとする。

## 附 則

1 この規則は、平成26年9月6日から施行する。

## 別紙 2-4

## 日本医科大学医学会役員会運営細則

## (目的)

第1条 この運営細則は、日本医科大学医学会理事会規則第7条第1項第1号に定める日本医科大学医学会役員会（以下「役員会」という。）の運営に関する必要な事項を定めることを目的とする。

## (組織)

第2条 役員会は、会長、副会長、理事、監事、施設幹事及び会務幹事をもって組織する。

2 会長が必要と認め、役員会の承認を得た場合においては、役員以外の者を医学会役員会に出席させ、発言させることができる。

## (招集)

第3条 役員会は、会長が招集し、議長となる。

2 会長に事故あるときは、副会長がその職務を代行する。

## (開催)

第4条 定例役員会は、原則4月、7月、10月、1月の年4回これを開催する。

2 本会役員会はその定数の3分の2以上の出席がなければ、開催することができない。ただし、役員会が別に定める委任状を提出した場合には当該役員は出席とみなす。

3 会長が必要と認めた場合は、臨時に役員会を開催することができる。

4 役員会の定数の3分の2以上の役員が、特定の議題を提示し役員会の開催を要求したときは、会長はすみやかにこれを招集する。

## (議決)

第5条 本会役員会は出席者の過半数をもって議決し、可否同数のときは、会長の決するところによる。

## (審議事項)

第6条 役員会は、次の事項を審議する。

- (1) 学術集会の開催に関する事項
- (2) 機関雑誌の発行に関する事項
- (3) 本会奨学賞に関する事項
- (4) その他本会の運営に関する事項

## (委員会)

第7条 その他必要に応じて臨時の役員会を置くことができる。

## (非公開の原則)

第8条 本会役員会は、非公開を原則とする。

## (担当部署)

第9条 役員会の議事録作成並びに運営に関する事務は、本会事務局がこれを担当する。

## (改廃)

第10条 この細則の改廃は、本会役員会の議を経て、本会理事会の承認をうるものとする。

## 附 則

1 この細則は、平成26年9月6日から施行する。

## 別紙 2-5

## 日本医科大学医学会編集委員会運営細則

## (目的)

第1条 この運営細則は、日本医科大学医学会理事会規則第7条第2項第2号に定める日本医科大学医学会編集委員会（以下「編集委員会」という。）の運営に関する必要な事項を定めることを目的とする。

## (組織)

第2条 編集委員会は、次の委員で構成する。

- (1) 編集主幹、編集担当理事、編集担当会務幹事
- (2) 編集主幹、編集担当理事が推薦し、会長が指名した編集委員
- (3) 編集主幹が必要と認め、編集委員会の承認を得た場合においては、委員以外の者を編集委員会に出席させ、発言させることができる。

## (招集)

第3条 編集委員会は、編集主幹が招集し、議長となる。

2 編集主幹に事故あるときは、編集担当理事がその職務を代行する。

## (開催)

第4条 定例編集委員会は、原則4月、6月、9月、11月、1月、3月の年6回これを開催する。

2 編集委員会は、その定数の3分の2以上の出席がなければ、開催することができない。ただし、委員会が別に定める委任状を提出した場合には当該委員は出席とみなす。

3 編集主幹が必要と認めた場合は、臨時に編集委員会を開催することができる。

4 編集委員会の定数の3分の2以上の委員が、特定の議題を提示し編集委員会の開催を要求したときは、編集主幹はすみやかにこれを招集する。

## (議決)

第5条 編集委員会は出席者の過半数をもって議決し、可否同数のときは、編集主幹の決するところによる。

## (審議事項)

第6条 編集委員会は、次の事項を審議する。

- (1) 機関雑誌の英文誌「Journal of Nippon Medical School」の刊行に関する事項
- (2) 機関雑誌の和文誌「日本医科大学医学会雑誌」の刊行に関する事項
- (3) その他編集委員会の運営に関する事項

## (委員会)

第7条 その他必要に応じて臨時の委員会を置くことができる。

## (非公開の原則)

第8条 編集委員会は、非公開を原則とする。

## (担当部署)

第9条 編集委員会の議事録作成並びに運営に関する事務は、本会事務局がこれを担当する。

## (改廃)

第10条 この細則の改廃は、本会役員会の議を経て、本会理事会の承認をうるものとする。

## 附 則

1 この細則は、平成26年9月6日から施行する。



# 日本医科大学医学会 第24回 公開「シンポジウム」

開催日時：平成26年6月14日（土）14:00～17:00

会場：橋桜ホール（橋桜会館2階）

参加費：無料

主題

## 「総合診療を考える」

司会・座長 高橋 秀実、横田 裕行  
 学術担当理事  
 開会挨拶 日本医科大学医学会長 田尻 孝

14:00～14:05

1

### 今、なぜ総合診療か？

14:05～14:40

日本医科大学大学院医学研究科 総合医療・健康科学分野 大学院教授 安武 正弘

2

### 急性期ジェネラリストのインターフェースとしてのER

14:40～15:15

東京ベイ・浦安市川医療センター 救急科部長 志賀 隆

3

### 病院総合医（ホスピタリスト）の役割

15:15～15:50

東京医療センター総合内科 総合内科医長 鄭 東孝

4

### 地域医療における総合診療医の役割－在宅医の立場から

15:50～16:25

あやめ診療所 院長 伊藤 憲祐

5

### どのような総合診療医をいかに育成するか －大学病院の立場から

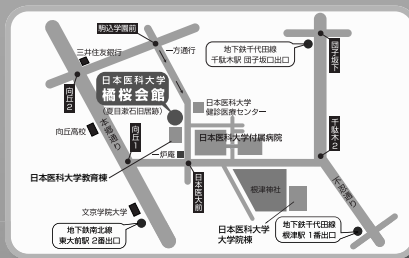
16:25～17:00

千葉大学医学部附属病院総合診療部 教授 生坂 政臣

全ての講演は、講演30分・討論5分です。

- 主催：日本医科大学医学会
- 共催：日本医科大学大学院
- 後援：日本医科大学医師会  
日本医科大学同窓会
- 協力：日本医科大学付属病院  
臨床研修センター

\* 講演会終了後、橋桜会館地下1階にて  
 演者との情報交換会を17時10分より  
 開催します。



#### 交通のご案内

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

#### お問い合わせ

日本医科大学医学会

〒113-8602 文京区千駄木1-1-5

TEL 03-5814-6183

FAX 03-3822-3759

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

## 日本医科大学医学会平成 25 年度収支決算

自 平成 25 年 4 月 1 日  
至 平成 26 年 3 月 31 日  
(単位：円)

## 収入の部

科 目	平成 25 年度 予算額 (a)	平成 25 年度 決算額 (b)	増減 (b) - (a)
前年度繰越金	500,000	2,396,823	1,896,823
会 費	9,344,000	8,669,500	▲ 674,500
会誌掲載料	4,969,000	3,415,800	▲ 1,553,200
(論文掲載料)	4,259,000	3,075,800	▲ 1,183,200
(広告掲載料)	710,000	340,000	▲ 370,000
雑 収 入	27,000	13,198	▲ 13,802
(雑収入)	26,000	12,467	▲ 13,533
(利 息)	1,000	731	▲ 269
助 成 金	6,000,000	6,000,000	0
当該年度 事業費計	20,340,000	18,098,498	▲ 2,241,502
合 計	20,840,000	20,495,321	▲ 344,679

(減 ▲)

## 支出の部

科 目	平成 25 年度 予算額 (a)	平成 25 年度 決算額 (b)	増減 (a) - (b)
総会費	388,000	384,777	3,223
(優秀演題費)	150,000	150,000	0
(印刷製本費)	92,000	84,000	8,000
(通信運搬費)	22,000	21,220	780
(その他委託費)	34,000	36,150	▲ 2,150
(人材派遣委託費)	25,000	19,687	5,313
(消耗品費)	6,000	18,520	▲ 12,520
(雑支出)	59,000	55,200	3,800
会誌出版費	13,077,000	9,848,246	3,228,754
(印刷製本費)	10,203,000	7,641,039	2,561,961
(原 稿 料)	794,000	139,795	654,205
(郵 送 料)	1,140,000	1,199,412	▲ 59,412
(査読謝礼費)	280,000	288,000	▲ 8,000
(英文査読費)	660,000	580,000	80,000
電子ジャーナル費	1,200,000	1,391,460	▲ 191,460
奨学賞費	1,300,000	1,300,670	▲ 670
(奨学賞費)	1,075,000	1,071,820	3,180
(優秀論文賞費)	200,000	200,000	0
(印刷製本費)	20,000	28,850	▲ 8,850
(消耗品費)	5,000	0	5,000
交 通 費	30,000	960	29,040
特別講演会費	540,000	200,487	339,513
(報酬手数料)	500,000	188,487	311,513
(消耗品費)	4,000	0	4,000
(印刷製本費)	36,000	12,000	24,000
シンポジウム費	525,000	590,621	▲ 65,621
(報酬手数料)	156,000	256,151	▲ 100,151
(旅費交通費)	50,000	39,980	10,020
(印刷製本費)	147,000	131,100	15,900
(人材派遣委託費)	10,000	10,500	▲ 500
(消耗品費)	11,000	10,500	500
(その他委託費)	25,000	18,900	6,100
(通信運搬費)	50,000	54,400	▲ 4,400
(雑支出)	76,000	69,090	6,910
一般事務費	390,000	357,160	32,840
(印刷製本費)	70,000	105,850	▲ 35,850
(通信運搬費)	250,000	178,820	71,180
(雑支出)	10,000	8,545	1,455
(消耗品費)	10,000	12,031	▲ 2,031
(その他委託費)	50,000	51,914	▲ 1,914
人 件 費	3,290,000	4,190,523	▲ 900,523
(諸備給支出)	3,290,000	4,190,523	▲ 900,523
予 備 費	100,000	93,450	6,550
当該年度 事業費計	20,840,000	18,358,354	2,481,646
次年度繰越金	0	2,136,967	2,136,967
合 計	20,840,000	20,495,321	344,679

(減 ▲)

## 財 産 目 録

平成 26 年 3 月 31 日現在

(単位：円)

科 目	金 額		
資産の部			
流動資産			
普通預金 みずほ銀行根津支店	1,902,919		
郵便振替 本郷郵便局	134,048		
小口現金次年度繰越資金	100,000		
流動資産合計		2,136,967	
正 味 財 産			2,136,967

## 監 査 報 告

平成 25 年度日本医科大学医学会帳簿、その他照合書類により調査の結果、収支決算は、収入および支出項目につき正しく表示し、その内容は公正妥当なものであることを認めます。

平成 26 年 7 月 23 日

日本医科大学医学会監事 岡 敦子 ㊟

日本医科大学医学会監事 田中 信之 ㊟

## 日本医科大学医学会平成 27 年度予算

自 平成 27 年 4 月 1 日

至 平成 28 年 3 月 31 日

(単位：円)

収入の部		支出の部	
科 目	平成 27 年度予算額	科 目	平成 27 年度予算額
会費収入	8,690,000	総 会 費	338,000
会誌掲載収入	4,280,000	会誌出版費	11,738,000
論文掲載料	3,840,000	印刷製本費	9,140,000
広告掲載料	440,000	原 稿 料	470,000
雑 収 入	13,000	郵 送 料	1,246,000
雑収入	12,000	査読謝礼費	52,000
受取利息	1,000	年間システム利用料	240,000
助成金収入	6,000,000	剽窃チェック利用料	10,000
		英文査読費	580,000
		電子ジャーナル費	1,450,000
		奨学賞費	880,000
		交通費	10,000
		特別講演会費	201,000
		シンポジウム費	566,000
		一般事務費	407,000
		業務委託費	4,650,000
		予 備 費	1,000,000
当期収入合計 (A)	18,983,000	当期支出合計 (D)	21,240,000
前期繰越収支差額 (B)	2,257,000	当期収支差額 (A) - (D)	▲ 2,257,000
収入合計 (A) + (B) = (C)	21,240,000	次期繰越収支差額 (C) - (D)	0

## — 会 報 —

## 定例（5月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 平成 26 年 5 月 22 日（木）午後 4 時～午後 5 時 15 分  
 場 所 第一会議室（橋桜会館 1 階）  
 出席者 田尻会長，弦間副会長  
 内藤，竹下，猪口，横田，清水（章），内田，  
 折茂各理事  
 岡，田中各監事  
 稲垣，真下，中澤，早川，上村各施設幹事  
 山口会務幹事  
 安武前会務幹事，菅原，西川各前施設幹事  
 オブザーバー 丹羽会計事務所 丹羽税理士  
 委任出席者 鈴木（秀）副会長，高橋（秀）理事  
 武藤，鈴木（英），宮本，清野，小林，佐藤（千）  
 各施設幹事  
 桑原，新谷各会務幹事  
 近藤，草間各前理事，喜多村前監事  
 杉谷，濱崎各前会務幹事  
 欠席者 大橋，佐藤（直），桂各施設幹事  
 工藤，横堀，刃刀，松谷各会務幹事  
 事務局 金子，五箇，宮坂

議事に先立ち，各役員が挨拶を行い，議事録署名人として弦間副会長と竹下庶務担当理事が指名された。

なお，本会における監査役である丹羽会計事務所丹羽正裕税理士がオブザーバーとして陪席することについて諮られ，承認された。

## I. 確認事項

1. 前回（1月）定例医学会役員会議事録の確認  
標記役員会議事録が確認され，了承された。
2. 前回（4月）臨時理事会議事録の確認  
標記理事会議事録が確認され，了承された。

## II. 報告事項

1. 庶務関連報告  
内藤庶務担当理事より，平成 26 年 1 月 24 日～平成 26 年 5 月 15 日までの退会者数が，年度末（3月末）にあたり特に多かったことが報告された。
2. 学術関連報告  
横田学術担当理事より，第 24 回公開「シンポジウム」ならびに日本医科大学・東京理科大学との第 1 回合同シンポジウムについて説明があり，参加が要請された。
3. 会計関連報告  
清水学術担当理事より，本年度の給与天引きならびに会費請求について説明があった。  
また，本年度より会計監査役である丹羽税理士より挨拶があった。
4. 編集関連報告  
内田編集担当理事より，JNMS「Review」の執筆依頼を引続き新任大学院教授に依頼することが報告された。  
（標記 1～4 の詳細報告は別紙のとおり）

## III. 審議事項

1. 新旧役員による合同役員会について  
内田編集担当理事より，JNMS のレイアウトならびに「Original（原著）」と「Report on Experiments and Clinical Cases（臨床および実験報告）」の違いの明確化について，引き続き検討していきたいとの要望があり，審議の結果承認された。
2. 平成 27 年度予算科目見直しについて  
丹羽税理士より，平成 27 年度における予算科目（案）を作成するにあたり「重要性の原則」「明瞭性の原則」に基づいて分かりやすくするため，予算科目の項目を減らす提案があり，審議の結果承認された。
3. 医学会理事改選結果および公示について  
内藤庶務担当理事より，発送費の経費節減のため，本会理事選挙の改選結果について，学内は公示し特定関連病院や関連施設などの学外は従来どおり通知文を送付した旨，報告された。次回以降も今回同様に対応したい旨提案され，審議の結果，医学会総会の業務報告にて説明し議事録にも残しておくことを条件に承認された。
4. JNMS 編集顧問について  
内田編集担当理事より，雑誌 JNMS が 6 月に Journal Citation Reports に初めてインパクト・ファクターが公表されることから，日本医科大学として重要な雑誌であることを認識してもらうため，また査読依頼も大変なことから大学院教授（大学院教授代行含む）に関心を持ってもらうため，Acta Medica Okayama 同様に編集顧問を依頼したい旨提案され承認された。
5. 平成 26 年度定年退職教授記念講演会・記念祝賀会会場について  
内藤庶務担当理事より，御茶の水ホテルジュラクに下見に行ったが天井が低く会場が狭い，また付属病院が 8 月に開院することから，学内の施設で開催したい旨提案され承認された。  
記  
日本医科大学 平成 26 年度定年退職教授記念講演会・記念祝賀会  
日 時：平成 27 年 3 月 7 日（土）午後  
場 所：講演会 橋桜ホール（橋桜会館 2 階）  
祝賀会 日本医科大学講堂（教育棟 2 階）  
対象者：新博次教授，朝倉啓文教授，坂本長逸大学院教授代行，百東比古大学院教授
6. 第 82 回医学会総会一般演題募集要項（運営）について  
横田学術担当理事より，第 82 回医学会総会一般演題の募集について提案があり，承認された。  
また，総会・講演進行（案）について配付資料により説明があり，新任教授特別講演の演題数が 10 題と多く，昨年と同様に講演時間は一人 15 分（講演 12 分，紹介 3 分）とすることが了承された。
7. 医学会各担当理事の人数について  
内藤庶務担当理事より，4 月に開催された理事会において理事の人数と改選方法を審議することになった

説明があり、審議した結果、庶務担当理事は2名から3名、学術担当理事は3名から4名、1名ずつ増員することとした。会計担当理事は現在1名であるが欠席の場合は監事に依頼して対応することとし、今回は改選したばかりであり、今後改選方法を踏まえ改めて検討することとした。

#### 8. 本会会則・細則の一部見直しについて

内藤庶務担当理事より、本会会則の中に、役員会や総会の成立に関する定数の取り決めがないと説明があり、今後理事会の審議結果を踏まえて見直しを行うことが提案された。検討した結果、他の学会や団体の規程を参考に素案を作成することで、承認された。

### Ⅲ. その他

#### 1. 租税公課について

横田学術担当理事より丹羽正裕税理士に租税公課について質問があり、任意団体でも収益事業は税金が発生するとの回答があった。

#### 2. 次回医学会役員会について

次回の役員会は、平成26年7月25日（金）開催予定であるが、事前に出欠を確認し、出欠状況により変更することとした。

以上

議事録署名人 弦 間 昭 彦 ㊞

議事録署名人 竹 下 俊 行 ㊞

(別紙)

#### 定例（5月）医学会役員会報告事項

（平成26年5月22日開催）

#### 1. 庶務関連報告（内藤庶務担当理事）

- (1) 医学会理事選挙打ち合わせについて  
平成26年2月25日（火）に平成26・27年度医学会理事選挙に関する通知文書の確認、開票日の決定について打ち合わせを行った。
- (2) 平成25年度定年退職教授記念講演会・記念祝賀会について  
平成26年3月1日（土）、高千穂の間（東京ガーデンパレス2階）において、平成25年3月末日で定年退職の教授2名、大学院教授代行2名、大学院教授4名の記念講演会および記念祝賀会を開催した。
- (3) 平成26・27年度医学会理事選挙の結果について  
平成26年3月27日（木）に開催した選挙管理委員会の結果、平成26・27年度理事が下記のとおり決定した。

記

内田 英二	大学院教授
高橋 秀実	大学院教授
猪口 孝一	大学院教授
内藤 善哉	大学院教授
竹下 俊行	大学院教授
横田 裕行	大学院教授
折茂 英生	大学院教授
清水 章	大学院教授

- (4) 医学会臨時理事会の開催について  
平成26年4月3日（木）に開催した医学会臨時理事会にて、新理事の会務担当を決定した。
- (5) 平成26年度定年退職教授記念講演会・記念祝賀会会場について  
平成26年4月11日（金）、4月30日（水）にお茶の水ホテルジュラクの下見を行った結果、会場が狭く天井が低いため講演会場として適切でないことが報告された。
- (6) 平成26・27年度医学会監事について  
日本医科大学医学会会則第11条6により、下記のとおり決定した。

記

岡 敦子	教授
田中 信之	大学院教授

- (7) 平成26・27年度会務幹事について  
日本医科大学医学会会則第11条4、細則第5条により、下記のとおり決定した。

記

庶務担当会務幹事	工藤 光洋	講師
	桑原 慶充	准教授
学術担当会務幹事	新谷 英滋	講師
	山口 博樹	准教授
	横堀 将司	講師
会計担当会務幹事	刃刀しのぶ	講師
編集担当会務幹事	松谷 毅	講師

- (8) 平成26・27年度施設幹事について  
日本医科大学医学会会則第11条4、細則第5条により、下記のとおり決定した。

記

基礎科学施設幹事	中澤 秀夫 教授
	武藤 三千代 准教授
基礎医学施設幹事	稲垣 弘文 講師
	真下 啓子 講師
付属病院施設幹事	早川 潤 講師
	大橋 隆治 准教授
武蔵小杉病院施設幹事	佐藤 直樹 病院教授
	鈴木 英之 病院教授
多摩永山病院施設幹事	桂 研一郎 准教授
	宮本 雅史 病院教授
千葉北総病院施設幹事	清野 精彦 教授
	小林 士郎 診療教授
老人病研究所施設幹事	上村 尚美 准教授
	佐藤 千登世 講師

- (9) 入会者・退会者について  
平成26年1月24日～平成26年5月15日まで、本医学会入会者は15名、退会者27名であった。
- (10) 平成25年度医学会年会費3年分未納者について  
標記年会費未納者は、平成26年5月15日現在42名であった。田尻会長より未納者に知り合いがいる場合は支払うよう声かけをして欲しいと要請がなされた。

2. 学術関連報告 (横田学術担当理事)

- (1) 平成25年度優秀論文賞選考委員会について  
平成26年3月19日(水)、標記選考委員会が開催された。
- (2) 第24回公開「シンポジウム」打ち合わせについて  
平成26年4月30日(水)、安武正弘大学院教授(前医学会庶務担当会務幹事)と学術担当理事3名により、標記シンポジウムの司会、座長の決定など開催について打ち合わせを行った。
- (3) 第24回公開「シンポジウム」について  
平成26年6月14日(土)午後2時より標記シンポジウムを開催する。是非参加して欲しい旨、要請された。
- (4) 平成26年度医学会奨学賞候補者公募について  
平成26年5月15日(木)締切りの標記公募の応募がなかったため、締切日を5月末日に延長した旨報告され、了承された。
- (5) 日本医科大学・東京理科大学第1回合同シンポジウムの共催について  
平成26年5月31日(土)午後1時より、標記シンポジウムを本医学会が共催する。内容も豊富なので是非参加して欲しい旨、要請された。

3. 会計関連報告 (清水会計担当理事)

- (1) 平成26年度医学会年会費請求について  
職員においては、平成26年6月23日(月)、平成26年度医学会年会費を給与より天引きし、職員以外の会員には6月下旬に請求書を送付する予定である旨、報告された。
- (2) 丹羽税理士との打ち合わせについて  
平成26年4月25日(金)、事務局は丹羽会計事務所・丹羽正裕税理士と打ち合わせを行い、5月の役員会において平成27年度の予算科目(案)を提出することになった。なお検討中であった会計ソフトは「標準財務会計」を使用することとした。

4. 編集関連報告 (内田編集担当理事)

- (1) 第1回大学医学会情報交換会開催について  
平成26年2月24日(月)、本学において、東京女子医科大学医学会と東邦大学医学会と標記情報交換会を行った。両医学会は、当医学会英文機関誌のPubMedやJCRに掲載された経緯について関心があり、情報提供を行った。
- (2) JNMS「Review」原稿執筆依頼について  
平成26年1月31日(金)に開催された役員会でJNMSに掲載する「Review」を積極的に依頼するよう要望があったことから、3月20日(木)開催の編集委員会で検討した結果、従来どおり新任の大学院教授に依頼していくことになった。
- (3) 日医大医会誌のJ-STAGE投稿審査システム利用契約変更について  
平成26年4月24日(木)、科学技術振興機構より、標記システムを利用した投稿数が規定の50篇に満たないため、平成27年度以降「代理店との直接契約」に切り替えざるを得ないと連絡があったことが報告された。日医大医会誌は規定論文数を満たすのは難しいが、日医大医会誌だけ前の形に戻すことは難しく、費用が発生するが引き続き標記システムを利用したい旨、報告された。
- (4) 編集状況 (J Nippon Med Sch, 日医大医会誌)

J Nippon Med Sch

種目	Vol. 81 No. 1 2月発行 (篇)	Vol. 81 No. 2 4月発行 (篇)	手持状況 5月15日 現在 (篇)
Photogravure	1	1	1 [0]
Review	0	0	1 [0]
Originals	4	4	18 [19]
Report on Experiments and Clinical Cases	0	1	2 [2]
Case Reports	4	5	24 [22]
Short Communication	1	0	2 [2]
平成25年度奨学賞 受賞記念講演	2	—	—

[ ] 内は昨年同期

日医大医会誌

種目	10巻2号 4月発行 (篇)
橘桜だより	1
グラビア	1
綜説	1
原著	1
基礎科学から医学・医療を見る	1
症例報告	1
話題	1
関連施設だより	1
JNMSのページ	7
定年退職教授記念講演要旨	8

以上



## Key Words Index

Vol 10 2014

- A**
- accept..... (2) 115  
acute exacerbation ..... (2) 111  
adenosine A<sub>2A</sub> receptor ..... (2) 101  
antidepressant ..... (1) 6  
aphasia ..... (2) 101  
aspiration pneumonia ..... (4) 182
- B**
- bleb leak ..... (2) 106  
brain protection ..... (4) 164
- C**
- cancer cachexia ..... (4) 172  
central limit theorem ..... (1) 16  
Certified Nurse Specialist in Infection Control  
Nursing ..... (3) 147  
colorectal cancer ..... (3) 142  
combination therapy ..... (4) 172  
conjunctival pedicle flap..... (2) 106
- E**
- esophageal carcinoma..... (3) 134  
essential thrombocythemia ..... (1) 13
- G**
- glaucoma ..... (2) 106
- H**
- hiatal hernia ..... (4) 182  
hippocampus..... (1) 6  
Hydrea ..... (1) 13  
hydroxycarbamide ..... (1) 13  
hypothesis testing ..... (4) 186
- I**
- idiopathic pulmonary fibrosis ..... (2) 111  
interval estimation ..... (4) 186  
interval estimations..... (1) 16  
ischemic brain injury ..... (4) 164
- L**
- laparoscopic surgery ..... (4) 178, 182  
late-onset complication ..... (2) 106  
logistic regression ..... (4) 186
- M**
- maturation..... (1) 6  
maximum likelihood estimation ..... (1) 16  
multiple cancer..... (3) 142
- N**
- neoadjuvant chemoradiotherapy ..... (3) 134  
neuronal plasticity ..... (1) 6  
normal population ..... (1) 16  
null hypothesis ..... (2) 115
- O**
- odds ratio ..... (4) 186
- P**
- point estimations ..... (1) 16  
positron emission tomography ..... (2) 101  
pulmonary tuberculosis ..... (2) 111
- R**
- reflux esophagitis..... (4) 182  
reject ..... (2) 115  
relative risk ..... (4) 186  
remnant gastric cancer ..... (4) 178
- S**
- sigma<sub>1</sub> receptor ..... (2) 101  
skin ulcer ..... (1) 13  
statistical test ..... (2) 115  
synaptic transmission ..... (1) 6  
synchronous ..... (3) 142
- T**
- test of independence ..... (2) 115  
thoroscopic esophagectomy ..... (3) 134  
total gastrectomy..... (4) 178

trabeculectomy..... (2) 106  
transient focal ischemia ..... (4) 164

γ  
γ-aminobutyric acid ..... (2) 101

## 著者名索引

第10卷 2014年

## A

赤尾 見春……………(4)206  
 秋丸 琥甫……………(3)142  
 秋元 正字……………(4)220  
 安藤 玲奈……………(4)220  
 青木 宏信……………(4)219  
 青山 純也……………(4)213  
 吾妻安良太……………(2)111

## F

藤森 俊二……………(2)38  
 藤田 逸郎……………(4)178, 182  
 藤田 雅裕……………(2)106

## G

弦間 昭彦……………(1)3, (2)111  
 儀我真理子……………(1)16, (2)115  
 呉 侑樹……………(4)222

## H

萩原 研……………(4)214  
 萩原 信敏…(3)134, (4)178, 182  
 長谷川賢作……………(4)204  
 林 宏紀……………(2)111  
 平井 和人……………(4)218  
 外薗 優……………(4)218  
 本田 梓……………(4)219

## I

飯村 剛史……………(4)221  
 井上 哲夫……………(2)36  
 伊勢 雄也……………(4)172  
 石井 英昭……………(4)162  
 石井 俊行……………(1)4  
 伊藤 保彦……………(3)131  
 伊藤 友希……………(4)225  
 岩切 勝彦……………(4)182  
 岩瀬 裕美……………(4)217

## K

梶本 雄介……………(4)217  
 柿沼 香里……………(1)21  
 神尾孝一郎……………(4)209, 215  
 金沢 義一……………(4)178, 182

金田 誠……………(1)4  
 神崎 剛……………(4)217  
 片山 志郎……………(4)172  
 片山 泰朗……………(2)77, (3)149  
 加藤 政利……………(4)216  
 川見 典之……………(4)182  
 川名 誠司……………(1)13, (2)84  
 川瀬 創……………(4)224  
 喜多村孝雄……………(4)222  
 小林 克典……………(1)6  
 肥田 道彦……………(4)211  
 小池 義明……………(4)213  
 國保 成暁……………(2)111

## M

牧野 浩司……………(3)134  
 丸山 弘……………(3)134  
 益子 邦洋……………(2)43  
 松本 尚……………(4)197  
 松谷 毅…(3)134, (4)178, 182  
 三品 雅洋……………(2)101  
 三浦 義彦……………(4)214  
 宮永 晃彦……………(4)207  
 宮下 正夫……………(3)134, (4)182  
 森田 明夫……………(4)198

## N

長尾 元嗣……………(4)162, 210  
 長山美貴恵……………(2)111  
 中川 仁美……………(3)147  
 中元 兼二……………(2)106  
 中村 慶春……………(4)182  
 中尾 淳一……………(4)221  
 中澤 秀夫……………(4)186  
 根本 祐輔……………(4)215  
 二階堂 孝……………(3)142  
 西山 康裕……………(3)149  
 新田 隆……………(4)202  
 野一色千景……………(4)220  
 野守美千子……………(4)221  
 野本 俊一……………(4)218  
 野村 務…(3)134, (4)178, 182

## O

落 雅美……………(2)65

及川 眞一……………(2)57, (4)162  
 岡田 慧……………(4)214  
 岡田 尚巳……………(4)200  
 大久保 敦……………(4)224  
 大久保公裕……………(3)132  
 尾見 徳弥……………(1)13  
 小野寺麻加……………(4)205  
 大塚 茂……………(2)121  
 大山 聡美……………(4)213

## S

佐伯 秀久……………(4)199  
 齊藤 理帆……………(4)215  
 齋藤 好信……………(2)111  
 坂本 篤裕……………(4)160  
 坂本 長逸……………(2)38  
 崎村 耕二……………(4)196  
 真山 大輔……………(4)162  
 佐藤 淳子……………(4)216  
 世古 裕子……………(1)4  
 島田 学……………(4)224  
 島田 隆……………(2)70  
 嶋卷優理子……………(4)216  
 清水 一雄……………(2)93  
 清水 渉……………(1)25  
 庄司 昂……………(4)213  
 杉原 仁……………(4)162, 203  
 杉本 貴子……………(4)219  
 杉田 洋佑……………(4)224  
 杉谷 巖……………(4)201

## T

高橋 浩……………(2)106  
 高見 佳宏……………(4)219  
 高尾 嘉宗……………(4)178  
 高崎 秀明……………(4)192  
 高田 英志……………(3)142  
 武田 幸樹……………(3)142  
 武井 寛幸……………(2)120  
 田村 奈渚……………(1)13  
 田邊 義博……………(1)27  
 田中 啓治……………(2)50  
 土屋 喜一……………(3)142

U

内田 英二…………… (3)134, 142,  
(4)178, 182  
内山喜一郎…………… (3)151  
上田 雅之…………… (4)164, 222  
上野 孝…………… (1)13  
梅澤 裕己…………… (4)162, 223

W

脇田 知志…………… (4)208  
渡邊 健一…………… (3)132

Y

山口 祐司…………… (4)162  
柳田 裕美…………… (4)225

柳原 恵子…………… (2)120  
横堀 将司…………… (4)211  
吉田 文哉…………… (4)223  
吉田 羽奈…………… (4)172  
吉野 雄大…………… (4)223

## 日本医科大学医学会雑誌

## 第10巻(平成26年)総目次

## (第1号—第4号)

## 橋桜だより

日本医科大学 激動の時代 .....	弦間 昭彦	3
千葉北総病院への思い .....	井上 哲夫	36
「じぶたな」—教務部長に就任して— .....	伊藤 保彦	131
付属病院新棟開院—医療教育・臨床研究のさらなる飛躍を— .....	坂本 篤裕	160

## グラビア

網膜再生医学とパッチクランプ法 .....	石井 俊行・世古 裕子・金田 誠	4
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	38
喉頭癌組織におけるヒストン・タンパク修飾 .....	渡邊 健一・大久保公裕	132
ミトコンドリア糖尿病の1例 .....	真山 大輔・長尾 元嗣・山口 祐司 梅澤 裕己・石井 英昭・及川 眞一・杉原 仁	162

## 定年退職教授記念講演会要旨

<i>Beyond the Theory</i> .....	益子 邦洋	43
循環器集中治療学40年 .....	田中 啓治	50
糖と脂質代謝のはざまから学ぶ .....	及川 眞一	57
心臓に恋をして40年：“母校に心臓外科を”の道を歩んで .....	落 雅美	65
遺伝病の治療を目指して .....	島田 隆	70
私の脳卒中治療研究 .....	片山 泰朗	77
皮膚と心のクロストーク .....	川名 誠司	84
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	93

## 綜 説

抗うつ作用と海馬神経可塑性 .....	小林 克典	6
脳の障害に対する可塑性と代償 .....	三品 雅洋	101
胸部食道癌に対する外科治療の現況 .....	松谷 毅・野村 務・萩原 信敏 牧野 浩司・丸山 弘・宮下 正夫・内田 英二	134
虚血性脳損傷に対する脳保護療法 .....	上田 雅之	164

## 論 説

がん治療と緩和ケア(5)：がん悪液質に対する多剤併用療法 .....	吉田 羽奈・伊勢 雄也・片山 志郎	172
------------------------------------	-------------------	-----

## 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	106
---	------------------	-----

## 臨床医のために

残胃癌に対する腹腔鏡補助下残胃全摘術 .....	松谷 毅・藤田 逸郎・金沢 義一 萩原 信敏・野村 務・高尾 嘉宗・内田 英二	178
--------------------------	--	-----

誤嚥性肺炎を認めた逆流性食道炎・食道裂孔ヘルニア患者に対する外科治療；

腹腔鏡下逆流防止術の有用性 ……………野村 務・岩切 勝彦・松谷 毅・萩原 信敏・藤田 逸郎  
中村 慶春・金沢 義一・川見 典之・宮下 正夫・内田 英二…182

**症例報告**

ヒドロキシカルバミドによる下腿潰瘍の1例 ……………田村 奈渚・上野 孝・尾見 徳弥・川名 誠司… 13  
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…111  
同時性6多発大腸癌の1切除例 ……………武田 幸樹・土屋 喜一・高田 英志  
……………二階堂 孝・秋丸 琥甫・内田 英二…142

**基礎科学から医学・医療を見る**

正規母集団，推定の考え方 ……………儀我真理子… 16  
検定の考え方，独立性の検定 ……………儀我真理子…115  
ロジスティック回帰 ……………中澤 秀夫…186

**看護師シリーズ**

脳血管障害患者の食事中のムセ・湿性嘔声の要因 食事の援助によって  
誤嚥性肺炎の予防に至った8事例 ……………柿沼 香里… 21  
感染症看護専門看護師の活動 ……………中川 仁美…147

**話 題**

不整脈診療の昔と今 ……………清水 渉… 25  
乳癌治療の昨今 ……………柳原 恵子・武井 寛幸…120  
脳梗塞に対する細胞移植療法 ……………西山 康裕・片山 泰朗…149

**関連施設だより**

新中核病院をめざして ……………田邊 義博… 27  
日本医科大学の名のもとに ……………大塚 茂…121  
海老名総合病院便り ……………内山喜一郎…151  
医療過疎地域で ……………高崎 秀明…192

**JNMSのページ**

Journal of Nippon Medical School Vol. 80, No. 3 (2013年6月発行) …………… 28  
Journal of Nippon Medical School Vol. 80, No. 4 (2013年8月発行) …………… 29  
Journal of Nippon Medical School Vol. 80, No. 5 (2013年10月発行)……………123  
Journal of Nippon Medical School Vol. 80, No. 6 (2013年12月発行)……………124  
Journal of Nippon Medical School Vol. 81, No. 1 (2014年2月発行) ……………153  
Journal of Nippon Medical School Vol. 81, No. 2 (2014年4月発行) ……………194

**集会記事**

日本医科大学医学会特別講演会講演要旨 (第467回)…………… 32  
日本医科大学医学会特別講演会講演要旨 (第468回)……………155

第 82 回日本医科大学医学会総会抄録

新任教授特別講演

- 1. 英語をめぐる航海：アングロ・サクソンの言語と思考を探求する……………崎村 耕二…196
- 2. 重症体幹部外傷診療のためのシステム構築と治療成績……………松本 尚…197
- 3. 未破裂脳動脈瘤の自然歴……………森田 明夫…198
- 4. 皮膚疾患とケモカインーアトピー性皮膚炎の病態における TARC/CCL17 の役割を中心に……………佐伯 秀久…199
- 5. 難治性疾患に対する遺伝子細胞治療法の基盤技術開発……………岡田 尚巳…200
- 6. 甲状腺癌に対する最善の治療法を求めて：エビデンス・レベル向上のための方策……………杉谷 巖…201
- 7. 不整脈の外科治療……………新田 隆…202
- 8. 成長ホルモンに関する研究……………杉原 仁…203

臨床教授特別講演

- 薄切軟骨鼓室形成術の術後聴力特性 ……………長谷川賢作・國本 泰臣  
矢間 敬章・久家 純子・北野 博也…204

平成 26 年度 奨学賞受賞記念講演

- 骨髄異形成症候群における腫瘍免疫抑制機序の解明と新規免疫療法の検討 ……………小野寺 麻加…205

平成 25 年度 優秀論文賞受賞記念講演

- カラー組織ドプラならびにストレイン心エコー法を用いた左室ならびに  
右室機能の発達に伴う変化 ……………赤尾 見春…206

平成 25 年度 丸山記念研究助成金受賞記念講演

- 肺神経内分泌腫瘍の新規治療標的バイオマーカー探索 ……………宮永 晃彦…207
- 急性骨髄性白血病に対する網羅的遺伝子変異解析 ……………脇田 知志…208

平成 25 年度 同窓会医学研究助成金受賞記念講演

- 1. 肺線維化病態の解明と新規抗線維化薬の開発に向けた取り組み……………神尾孝一郎…209
- 2. Gene-Environment Interaction に基づいた新しい糖尿病モデルマウスの開発とその解析……………長尾 元嗣…210

海外留学者講演

- 音声情動認知の文化差に関する脳機能イメージング～イギリス・グラスゴー大学留学報告～ ……………肥田 道彦…211
- 頭部外傷後脳蘇生における治療戦略の確立 ……………横堀 将司…211

展示発表 ……………213

総会記事 ……………226

会 報

- 定例（11 月）日本医科大学医学会役員会議事録……………33
- 定例（1 月）日本医科大学医学会役員会議事録……………156
- 定例（5 月）日本医科大学医学会役員会議事録……………235

Key Words Index……………238

著者名索引……………240

日本医科大学医学会雑誌 第 10 巻総目次（第 1 号—第 4 号）……………I—V

# NIHON IKA DAIGAKU IGAKKAI ZASSHI

Vol 10 (No 1—4)

(2014)

## CONTENTS

### Photogravures

- Patch Clamp Study for Regenerative Medicine of the Retina ..... Toshiyuki Ishii, Yuko Seko, Makoto Kaneda... 4  
 Proton-pump inhibitor increase small intestinal Inflammation..... Shunji Fujimori, Choitsu Sakamoto... 38  
 Modification of Histone Protein in the Tissue of Laryngeal Cancer ..... Ken-ichi Watanabe, Kimihiro Ohkubo...132  
 A Case of Mitochondrial Diabetes ..... Daisuke Sanoyama, Mototsugu Nagao, Yuji Yamaguchi,  
 Hiroki Umezawa, Hideaki Ishii, Shinichi Oikawa, Hitoshi Sugihara...162

### Reviews

- Antidepressant Action and Hippocampal Neuronal Plasticity ..... Katsunori Kobayashi... 6  
 Neural Plasticity and Compensation for Human Brain Damage ..... Masahiro Mishina...101  
 Current Surgical Treatment for Thoracic Esophageal Cancer ..... Takeshi Matsutani, Tsutomu Nomura,  
 Nobutoshi Hagiwara, Hiroshi Makino,  
 Hiroshi Maruyama, Masao Miyashita, Eiji Uchida...134  
 Brain Protection Therapy for Ischemic Brain Injury ..... Masayuki Ueda...164

### Article

- Treatment of Cancer and Palliative Care (5)  
 Combination Therapy for Cancer Cachexia..... Hana Yoshida, Yuya Ise, Shirou Katayama...172

### Original

- Outcomes of Conjunctival Pedicle Flap for Late-onset Complications  
 Following Trabeculectomy with Mitomycin C ..... Masahiro Fujita, Kenji Nakamoto, Hiroshi Takahashi...106

### Notes for Clinical Doctors

- Laparoscopy-assisted Total Gastrectomy for  
 Remnant Gastric Cancer ..... Takeshi Matsutani, Itsuo Fujita, Yoshikazu Kanazawa,  
 Nobutoshi Hagiwara, Tsutomu Nomura, Yoshimune Takao, Eiji Uchida...178  
 Surgical Treatment for Patients with Aspiration Pneumonia due to  
 Reflux Esophagitis or Hiatal Hernia: The Usefulness of  
 Laparoscopic Antireflux Surgery ..... Tsutomu Nomura, Katsuhiko Iwakiri, Takeshi Matsutani,  
 Nobutoshi Hagiwara, Itsuo Fujita, Yoshiharu Nakamura,  
 Yoshikazu Kanazawa, Noriyuki Kawami, Masao Miyashita, Eiji Uchida...182

### Case Reports

- A Case of Leg Ulcers due to Hydroxycarbamide ..... Nao Tamura, Takashi Ueno, Tokuya Omi, Seiji Kawana... 13  
 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, Akihiko Gemma...111  
 A Case of Six Synchronous Primary Colorectal Cancers ..... Kohki Takeda, Yoshikazu Tsuchiya,  
 Hideyuki Takata, Takashi Nikaido, Koho Akimaru, Eiji Uchida...142



**Humanities, Natural Sciences, and Medicine**

Normal Population, Estimations .....	Mariko Giga	16
Statistical Tests, Test of Independence .....	Mariko Giga	115
Logistic Regressions .....	Hideo Nakazawa	186

**Nurse's Series**

Roles and Activities as a Certified Nurse Specialist in Infection Control Nursing .....	Hitomi Nakagawa	147
---	-----------------	-----

**From Our Affiliated Hospitals**

Toward to New Core Hospital .....	Yoshihiro Tanabe	27
In the Name of Nippon Medical School .....	Shigeru Ohtsuka	121
A Letter from Ebina General Hospital .....	Kiichiro Uchiyama	151



## 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)