

日本医科大学医学雑誌

第11巻 2015年2月 第1号

目次

INDEX

- 橘桜だより
学生の留学離れ 新田 隆 3
- グラビア
腎盂癌後腹膜リンパ節転移症例の化学療法効果判定にFDG-PET/CTが有効であった1例 戸山 友香 他 4
- 綜 説
多発性内分泌腫瘍症2 (Multiple endocrine neoplasia type 2 : MEN2) 医療の進歩 五十嵐健人 6
- 論 説
がん医療と緩和ケア (6) : 抗がん剤の薬物動態と薬力学について
～エルロチニブを例として～ 鈴木 藍 他 12
- 臨床医のために
腹壁癒痕ヘルニアに対するメッシュを用いた腹腔鏡下手術 野村 務 他 16
- 症例報告
点眼薬投与にてハードコンタクトレンズ装用可能になった高度ドライアイの1例 小林 茂樹 20
腹腔鏡下脾臓摘出術を施行した卵巢癌術後孤立性脾転移の1例 浅見 敬一 他 25
- 基礎科学から医学・医療を見る
生存時間データ解析と比例ハザードモデル 中澤 秀夫 29
- 看護師シリーズ
退院支援教育における病棟看護師の退院支援プロセスの変化について 安部 節美 他 37
- 関連施設だより
花ざかりの森から 小平 祐造 41
- JNMSのページ
Journal of Nippon Medical School Vol. 81, No. 3 Summary 43
Journal of Nippon Medical School Vol. 81, No. 4 Summary 45
- 集会記事
第24回学校法人日本医科大学外国人留学者研究会抄録 47
- 会 報 55

平成 27 年度日本医科大学医学会奨学賞候補者公募

平成 27 年 2 月 15 日

会 員 各 位

日本医科大学医学会
会 長 田 尻 孝

下記のとおり日本医科大学医学会奨学賞候補者を公募します。

1. 応募規定

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

2. 申込方法

応募者は、本学の基礎科学・基礎医学・臨床医学および付置施設の専任の教授（臨床教授・診療教授を含む）からの推薦書を添え、所定の申請書類（電子データを含む¹⁾に必要事項を記入のうえ、お申し込み下さい。

3. 締切期日：平成 27 年 5 月 15 日（金）

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

日本医科大学医学会事務局（日本医科大学事務局学事部大学院課内*）

5. 賞の選考は、本医学会内に選考委員会を設けて行います。
6. 授賞内定期日：平成 27 年 7 月下旬の予定
7. 授賞式は、第 83 回日本医科大学医学会総会において行います。受賞者には、賞状、副賞および記念品が贈られます。また、当日、受賞研究内容を講演していただきます。
8. 奨学賞を受賞された場合は、Journal of Nippon Medical School に掲載いたします。医学会総会での記念講演の英文抄録と、ポイントとなる図表を後日提出して下さい。

¹⁾書類は本会ホームページから出力して下さい。（http://college.nms.ac.jp/individual/ma_nms/）

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

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

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



学生の留学離れ

新田 隆

学校法人日本医科大学国際交流センター センター長
大学医学研究科 心臓血管外科学分野 大学院教授

文部科学省の報告では日本から海外への留学者数は2004年をピークに年々減少しており、約半数を占める米国への海外留学者数は1990年代の約半数となっている。一時期は米国留学者で第1位であった日本人留學生が、他のアジアの諸国からの留学者が激増したこともあり、今やマイノリティーになりつつあるという。海外への留學生が増えるのは後進国、新興国の特徴であり、経済的に豊かになり科学研究も進んでいる日本ではあまり必要ではなくなったのではないかと指摘には異論が多い。内向き志向あるいは国際社会で孤立化する日本を危惧する声が海外からも多く聞かれる。実際、海外での主要な会議に積極的に参加するビジネスマンや研究者などの専門家も減少しており、今や日本は国際舞台で英語でしっかりと主張出来ない国として取り残されつつある。

海外留学には学位取得を目指す他に大学在学中の交換留学や海外研修も含まれる。日本医科大学の留学制度には、主に低学年の學生を対象とした夏期休暇を利用する Summer Student と第6学年を対象とした海外選択 BSL、その他 IFMSA（国際医學生連盟）の交換留学や東南アジア医学研究会などがある。2004年より導入された新臨床研修制度の影響で、在学中の留学よりも卒後の進路が気になる學生が増えている。留学制度を活性化させるには海外留学で取得した単位の単位互換制度や海外留学の経験が研修病院とのマッチングの際に有利となるようなシステムの構築が必要である。現在、国際基準に準じた医学教育の認証評価（国際認証）に向けて診療参加型の臨床実習を重視したカリキュラムへの移行が行われているが、海外での研修も組み込むことができれば理想的である。

さらに重要なのは実践的英語能力の育成である。残念ながら本學學生の TOEFL の点数は決して高くない。TOEFL は2006年から「読む」「聞く」「話す」「書く」の4技能統合型の試験（TOEFL-iBT）に移行し、より実践的な能力を問う形式に変わった。日本の合計平均点はアジア諸国の中でも相当下位にあり、スピーキングの平均点は最下位で、ライティングも最下位から2番目であるという現実を重く受け止めなければいけない。英語に限らず語学は學問の前にコミュニケーションの道具であり、使う必要がなければその能力は上昇しない。「この島国日本にいる限り敢えて外国人と会話しなくても平和な毎日が過ごせる」などと考えているようでは国際的に通用する医師にはなれない。国際交流センターとしては海外留学の機会を増やして様々な支援を行うとともに、海外からの留學生との交流などを通して学内で英語を使う機会を増やし、国際的に通用する医師の育成に寄与したい。

（受付：2014年12月5日）

—グラフィア—

腎盂癌後腹膜リンパ節転移症例の化学療法効果判定に FDG-PET/CT が有効であった 1 例

戸山 友香 野村俊一郎 鈴木 康友 近藤 幸尋

日本医科大学泌尿器科

Efficiency of FDG-PET/CT for Evaluating the Effectiveness of Chemotherapy for Renal Pelvic Cancer with Lymph Node Metastasis: A Case Report

Yuka Toyama, Shunichiro Nomura, Yasutomo Suzuki and Yukihiro Kondo

Department of Urology, Nippon Medical School

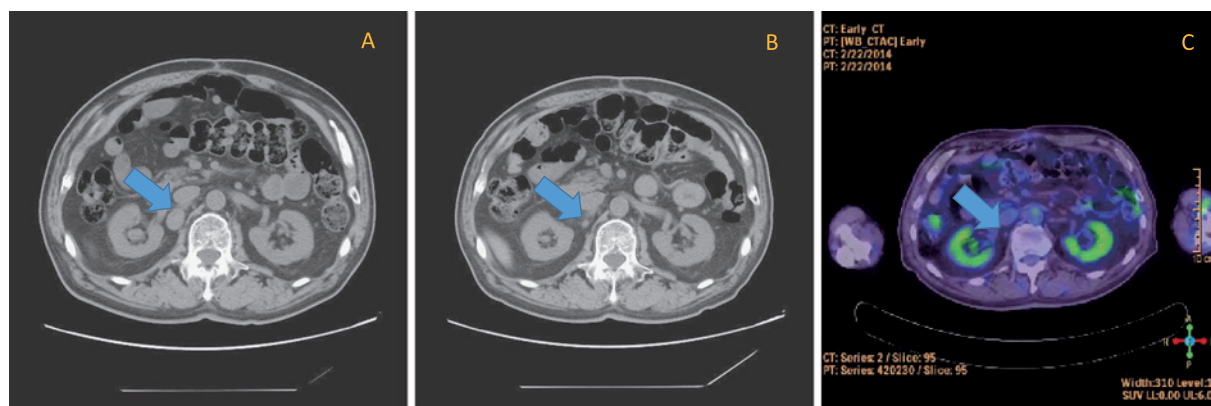


Fig. 1

FDG-PET はグルコースのアナログである ^{18}F -FDG (fluorodeoxyglucose) の組織内集積を観察する画像診断であり、様々な領域のがんの画像評価として幅広く用いられている¹。今回腎盂がん後腹膜リンパ節転移症例の化学療法効果判定に FDG-PET/CT が有効であった一例を経験したので供覧する。

症例は 78 歳男性、腹部 CT で腎盂腫瘍を指摘され当科受診。精査後右腎盂腫瘍後腹膜リンパ節転移と診断。右腎門部リンパ節は最大 20.2 mm に腫大していた。ゲムシタビン、カルボプラチンによる化学療法 2 コース施行後の腹部 CT で右腎門部リンパ節は 8 mm に縮小、FDG-PET/CT でも集積を認めなかった。傍大動脈リンパ節は初診時より明らかに有意な腫脹とは言い難いものの化学療法施行後の FDG-PET/CT では SUVmax6.1 と高集積であり、活動性病変の存在が疑われた。この結果を踏まえ開腹右腎尿管全摘膀胱部分切除術、後腹膜リンパ節郭清術を施行。病理所

見では papillary urothelial cancer G3 pT3 の右腎盂癌、右腎門部リンパ節には癌細胞を認めないものの傍大動脈リンパ節にはほぼ全体に癌細胞を認め、化学療法の治療効果を認めないとの診断であった。

尿路上皮癌において尿路に接した病変の評価は、尿中に排泄される ^{18}F -FDG-PET の影響を受けるために困難とされているが、リンパ節転移や遠隔転移の評価においてはその有用性を見いだせるのではないかという報告もある。Gianna-tempo らは化学療法終了後に SUV max が 20% 以上低下した症例はそれ以外の症例と比較し、無増悪生存期間が有意に長かったと報告しているが²、化学療法効果判定における FDG-PET/CT の有用性について検討している報告は少ない。今回の症例では、FDG-PET の所見に一致して化学療法抵抗性の癌細胞が認められており、化学療法の効果判定に対する FDG-PET/CT の有用性が示唆された。

連絡先：戸山友香 〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5 日本医科大学付属病院泌尿器科

E-mail: s4036@nms.ac.jp

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

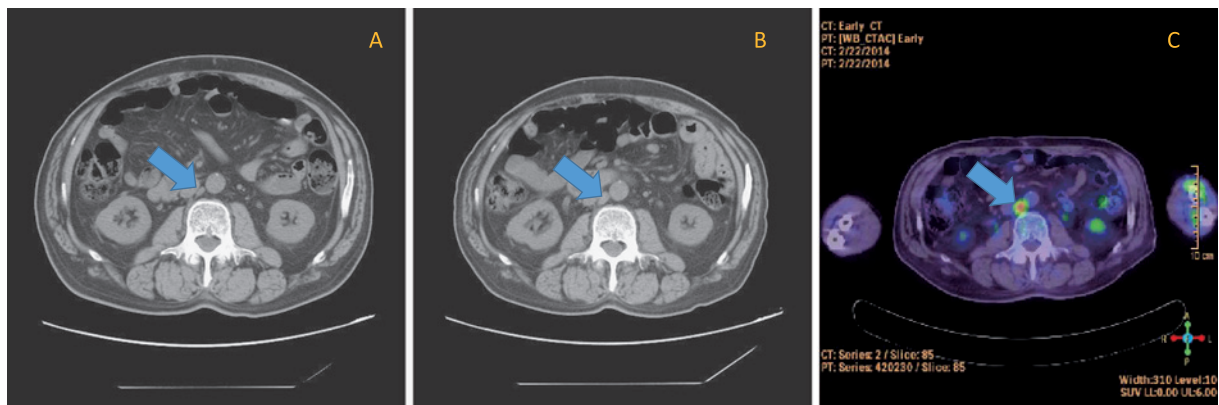


Fig. 2

Fig. 1 A 化学療法施行前, B 化学療法施行後の腹部単純CT C 化学療法施行後のFDG-PET/CT 右腎門部リンパ節腫大は化学療法後著明に縮小し, FDG-PET/CTで集積を認めなかった.

Fig. 2 A 化学療法施行前, B 化学療法施行後の腹部

単純CT C 化学療法施行後のFDG-PET/CT 傍大動脈リンパ節は初診時より明らかに有意な腫脹とはいえないものの化学療法施行後のFDG-PET/CTではSUVmax6.1と高集積であり, 活動性病変が示唆された.

文献

1. 中井川昇: 上皮癌におけるPET診断の現状. 臨床泌尿器科 2014; 68: 1010-1014.
2. Giannatempo P, Alessi A, Mieli R, et al: Interim

Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Early Metabolic Assessment of Therapeutic Response to Chemotherapy for Metastatic Transitional Cell Carcinoma. Clin Genitourin Cancer 2014; 12: 433-439.

— 綜 説 —

多発性内分泌腫瘍症 2 (Multiple endocrine neoplasia type 2 : MEN2)

医療の進歩

五十嵐健人

日本医科大学内分泌外科

Recent Progress in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2

Takehito Igarashi

Department of Endocrine Surgery, Nippon Medical School

Abstract

Multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2) is an autosomal, predominantly hereditary disease characterized by medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, and primary hyperparathyroidism; it is classified into type 2A, type 2B, and familial medullary thyroid carcinoma (FMTC). The last decade has seen improvements in the treatment and management of MEN2 in Japan. The establishment of a Japanese MEN database and the publication of a MEN clinical guidebook have played an important role in promoting effective management of the disease in our country. Our knowledge of MEN2 has expanded greatly, and in this review, I summarize our understanding of the disease based on recent discoveries.

(日本医科大学医学会雑誌 2015; 11: 6-11)

Key words: MEN2, endocrine surgery

1. はじめに

MEN2とは常染色体優生遺伝で甲状腺髄様癌、副甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫などを主徴とする疾患である。病型によりMEN2A、MEN2BとFMTCの3型に分類され¹、内分泌外科が取り扱う臓器をすべて網羅している疾患である。希少疾患ではあるが、内分泌外科が取り扱う疾患の中でも重要な位置を占めており、疾患の特徴が診療方針に大きく関わってくる。すなわち、各臓器における病気が同じであってもMENと非MENでは治療方針が異なるため、正しく診断を行わなければ、患者本人ばかりではなく家族にも問題が生じる可能性がある。近年、日本人のMENデータ

ベース²や診療指針³が作成されこの分野における臨床上の問題解決に前進が見られている。それらを踏まえながら、本疾患の特徴と治療法につき概説する。

2. MEN 疾患概念の確立と経緯

1959年にクリーブランドクリニック（米国オハイオ州）のHazrd⁴らは甲状腺髄様癌に随伴する内分泌腫瘍症の存在を指摘した。その後、1961年にSipple⁵らが褐色細胞腫と甲状腺癌を合併する5例の症例報告を発表し、そのことを契機に、これらの症候群はSipple症候群と呼ばれるようになる。Sippleらは副甲状腺機能亢進症をその時点で指摘していたが、5例中1例のみであったため、症候群の概念には副甲状腺腫は含ま

Correspondence to Takehito Igarashi, Department of Endocrine Surgery, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8623, Japan

E-mail: takehito@nms.ac.jp

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

れていなかった。1966年 Willam⁶らは褐色細胞腫と関連する甲状腺癌は唯一甲状腺癌であると結論づけた。1968年に多発性内分泌腺腫症(MEN)の疾患が提唱され⁷, 1974年に Sipple 症候群を MEN2 型と呼ぶようになった。さらに, 甲状腺髄様癌に口唇や舌に粘膜下神経腫と合併し特徴的な顔貌を呈する疾患群とそのような特徴を有さない症例があり, それらを分けて, 粘膜下神経腫を合併しない症例を MEN2A, 粘膜下神経腫を有する症例を MEN2B とした。その後, 病理学的に再検討を行った結果, Sipple が発表した5例のうち2例は甲状腺未分化癌に褐色細胞腫を合併していた。さらに, 甲状腺髄様癌のうち, 2例に粘膜下神経腫が合併していた。したがって, Sipple らが報告した症例は新しい分類では1例が典型的な MEN2A で2例が MEN2B であることが判明した⁴。分子生物学の発展とともに1993年 Gardner ら⁸は Linkage Analysis の手法で MEN2 の責任遺伝子が染色体 10q11.2 上に存在することを突き止め, 同年に Mulliag⁹がその責任遺伝子が RET 遺伝子であることを同定した。1994年 Hofstra ら¹⁰は MEN2B の責任部位がコドン 918 の変異であることを突き止めた。それ以来急速な勢いで研究が進み, RET 遺伝子の変異と疾患が予後を含めて詳細に検討されるようになった。すなわち, 臨床像の異なる疾患が, この遺伝子が疾患の責任遺伝子であることの発見を契機に, 分子生物学的研究でその臨床像の相違や予後を説明することが可能となった。今では, MEN 診療において RET 遺伝子診断は必要不可欠な存在となっている。

3. 日本人の MEN データと診療指針

MEN は稀少疾患であるために施設ごとの症例経験には限りがあり, 症例経験の豊富な施設は極限られていた。日本では MEN の症例に遭遇した場合, 日本人患者の臨床像に関する信頼可能なデータが存在していなかったため, 欧米の論文やそのデータを参考とし, それぞれの施設で経験した少数の症例経験に基づいて診療を行っていた。そのため, MEN と診断にいたらぬ潜在患者や家族の存在が問題となってきた。近年の潮流としてのエビデンスに基づく医療の流れから, この分野における診療指針の作成は急務であった。また, その時点で日本人 MEN の臨床情報データベースは存在していなかったため, 2008年に「多発性内分泌腫瘍症コンソーシアム」が設立され, データ収集が開始された。多くの施設の参加により, 2011年12月時点で, 505例の登録が行われた。その内訳は, 男性

39% (197例) 女性 60.2% (304例), 確定診断時の平均年齢は 39.7 歳 (5~89 歳) であった。MEN2A 67.9% (343例), MEN2B 5.7% (29例), FMTC 20.4% (103例) であり, 各病変の発症率は, 甲状腺髄様癌 91.2% (437/479), 褐色細胞腫 45.6% (212/465), 原発性副甲状腺機能亢進症 8.1% (37/457) であった²。それらのデータはおおむね, 欧米から報告されているそれらと大きく変わらなく, 人種による差はない。その後, コンソーシアムメンバーによるガイドブック³が作成された。簡便な診断アルゴリズムの参照により MEN 患者を見逃さずに診療にあたることができるようになった。同じ疾患である甲状腺髄様癌でも, MEN と非 MEN とでは治療方針がことなり, 診断が遅れば, 本人だけではなくその家族にも不利益が生じる。逆に MEN と診断が確定すれば, 治療方針を決定して無駄な経過観察による受診や漫然としたスクリーニング検査を減らすことができる。さらには医療費削減や患者や家族の将来への不安を取り除くことができ, 治療計画を個人のライフスタイルに沿って立てることができる。今後は MEN の社会的認知度と診療指針などの医療ツールのさらなる普及で日本の MEN 診療の底上げが進むことに期待したい。

4. RET 遺伝子

RET 遺伝子は 1985 年高橋らが癌原遺伝子として報告した¹¹。1990 年代にこの遺伝子がコードしているタンパク質のリガンドは神経栄養因子の一つである glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) であることが分かった¹²。ノックアウトマウスなどの研究により RET は腎や神経の発達に関与していることが分かった^{13,14}。その後, 前述のごとく, MEN2 の責任遺伝子であることが報告された⁹。RET タンパクは **図 1**のごとく, 細胞外ドメイン (カドヘリン様シテインリッチドメイン), 膜貫通ドメインおよび細胞内ドメインより構成されるチロシンキナーゼ受容体である。RET の下流には RAS/ERK, PIK3 などのシグナル伝達がある。そのシグナルが恒常的に活性化すると発癌が起ると考えられている。遺伝子変異と臨床病型の典型例を **図 1**に示した。RET はリガンド結合により 2 量体化しシグナルを細胞内へ伝達する。MEN2B における変異は細胞内で常に 2 量体化してしまうために, ほかに変異とことなり MTC の増殖能が高く, 予後は不良である。MEN2 は甲状腺髄様癌, 副甲状腺機能亢進症や副腎褐色細胞腫以外にも随伴する疾病があり, その一つにヒルシュスプルング病がある。われ

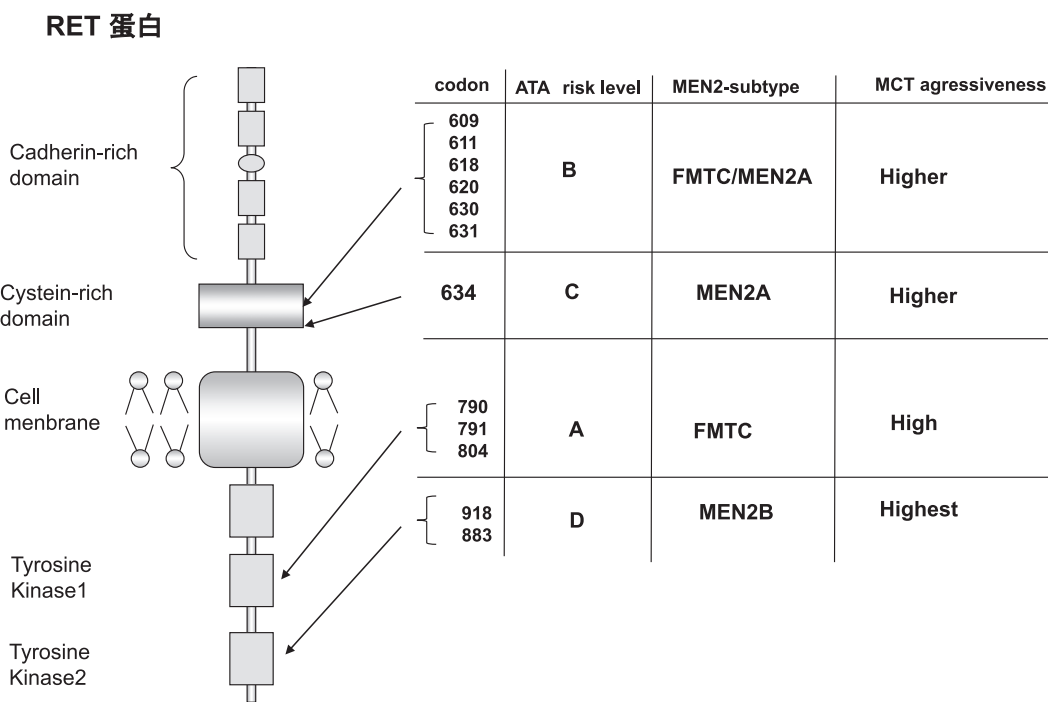


図1 RET 蛋白と典型的な遺伝子変異部位とリスクレベル分類
ATA risk level は文献 23 より引用

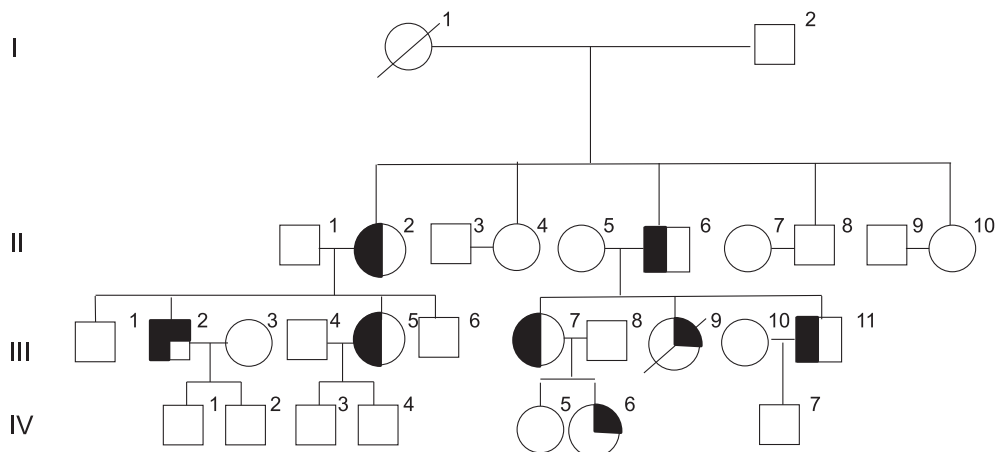


図2 FMTC と Hirschsprung's 病を合併した家系図
文献 15 より引用

- Hirschsprung's disease
- Medullary thyroid carcinoma
- ◐ Hirschsprung's disease + Medullary thyroid carcinoma

われは甲状腺髄様癌とヒルシュスプルング病を合併する家系を経験した¹⁵。図2はその家系図である。その家系の RET 遺伝子変異部位は C620 であった。この C620 変異は Janus 遺伝子¹⁶ と言われ、甲状腺傍濾胞細胞に対して発癌の方向へ導き、甲状腺髄様癌を引き起こし、末梢神経節には退行性病変を引き起こし、巨大結腸を発症させる、陰と陽を併せ持っている興味深い変異である。家族性ヒルシュスプルング病の約 50%

に RET 遺伝子の変異を認める、ヒルシュスプルング病を契機に MEN の診断に至る例もあり、家族歴の聴取や甲状腺の慎重な経過観察などが重要である。

5. 分子標的薬

RET のシグナル伝達系の解析より現在様々な分子標的薬が開発されている¹⁷。分子標的薬は RET をター

表 1

薬剤名	標的分子										
	RET	BRAF	RAF-1	c-MET	c-Kit	VEGFR1	VEGFR2	VEGFR3	PDGFR α	PDGFR β	EGFR
Motesanib	+				+	+	+	+	+		
Sorafenib	+	+	+				+	+			+
Sunitinib	+				+	+	+				+
Vandetanib	+						+	+			
Cabozantinib	+			+		+	+				

表 2 甲状腺髄様癌に対する分子標的薬の治療成績

薬 [文献]	Phase	患者数	CR (%)	PR (%)	SD (%)	mPFS (months)
Motesanib [23]	II	91	0	2	81	
Sorafenib [21]	II	15	0	7	93	
Sunitinib [22]	II	7	0	43	29	
Vandetanib [18]	III	実薬 231				30.5
		偽薬 100				19.3
Cabozantinib [19]	III	実薬 220				11.2
		偽薬 110				4

ゲットに含む multi-kinase inhibitor が多い。ほかに進行再発甲状腺髄様癌においては血管新生に関わる血管内皮細胞のシグナル経路も増殖に寄与することがわかっており、RET のみならず VEGFR もターゲットにし血管新生阻害作用も有する薬剤開発がなされている。甲状腺髄様癌に有効な薬剤を表 1 にまとめた。さらに、それらの薬剤の臨床成績を表 2 にまとめた。Vandetanib は VEGF・EGFR・RET をターゲットにした、上皮細胞受容体チロシンキナーゼ阻害作用および血管新生阻害作用を持つ経口分子標的薬である。この薬剤は 2011 年 4 月に米国 FDA に承認され、進行甲状腺髄様癌に対する初の有望な分子標的薬である。日本でも近日中に薬事承認されると思われる。Wells ら¹⁸ は局所進行または転移性甲状腺髄様癌患者 331 名を Vandetanib と Placebo に割り付ける無作為化 phase III 試験の結果を報告した。これによると無増悪生存期間の中央値は placebo 群で 19.3 カ月であるのに対し、Vandetanib 群で統計学的に 30.5 カ月であった。主な有害事象は下痢、発疹、疲労、高血圧、頭痛などである。また、phase III 試験 (EXAM 試験) が行われた別の薬剤に Cabozantinib がある。局所進行または転移性甲状腺髄様癌患者 330 名を Cabozantinib と Placebo に割り付ける無作為化 phase III 試験の結果、無増悪生存期間の中央値は placebo 群で 4.0 カ月であるのに対し、Cabozantinib 群で統計学的に 11.2 カ月の成績が示された¹⁹。全生存期間の評価は今後の検討課題である。Sorafenib は VEGFR・

RET・BRAF・KIT・PDGFR をターゲットにした分子標的薬^{20,21}であり、本邦において既に進行腎細胞癌や手術不能肝細胞癌の治療薬として承認されている経口マルチキナーゼ阻害剤である。わが国において、2014 年 6 月に根治切除不能な分化型甲状腺癌に薬事承認が下りたが、甲状腺髄様癌に対しては今後の適応拡大に期待したい。それ以外に Phase II 試験が行われたマルチチロシンキナーゼ阻害薬に Sunitinib²² と Motesanib²³ がある。今後のさらなる臨床成績の報告に期待したい。

6. 甲状腺髄様癌の診断と治療

MEN における診断契機のひとつは甲状腺髄様癌である。したがって、散発性か遺伝性を判断することは重要である。なぜならば、散発性か遺伝性かで治療方針がことなる。すなわち、前者では甲状腺を温存することが可能であるが、遺伝性であれば、甲状腺全摘を行う。甲状腺を温存する意義はない。そのため RET 遺伝子診断は臨床診断上必要不可欠になっている。前述の分子標的薬は進行甲状腺髄様癌に対するもので、治療の基本は手術である。臨床的にリンパ節転移が明らかでない症例に対して、中心区域の予防的郭清が推奨される。予防的な患側や両側の側頸部郭清の追加は、腫瘍径やカルシトニン値や遺伝子変異を参考に決定する。臨床的にリンパ節転移を認める症例に関しては積極的に手術を行うことが肝要である。副甲状腺に

表3 ATAガイドラインにおける甲状腺髄様癌のリスクレベル分類と予防手術

リスクレベル	予防手術年齢
A 低	手術延期の条件がそろえば延期可能
B	5歳以前に考慮
C	手術延期の条件がそろえば延期可能
D 高	5歳以前
	1歳以内(できるだけ早く)

手術延期の条件:

血清カルシトニン(刺激試験下)正常
 頸部超音波検査正常
 増殖能の低い甲状腺髄様癌の家族歴
 家族の意向

関して、初回手術時に温存するか、全摘して自家移植をするか意見が分かれる。アメリカ甲状腺学会(ATA)は変異部位に応じたリスク分類²⁴(表3)がなされ予防的甲状腺全摘術の時期まで示されている。リスクDに分類される変異の症例はきわめてまれな家系であるが、そのような症例に遭遇した場合、1歳までに甲状腺全摘を行う決断は両親ばかりではなく、担当医も重責である。十分な説明と家族への配慮を行い、手術に際しては合併症を起こさない最大限の注意が必要である。また、成長に応じた甲状腺機能のコントロールと生涯にわたる適正な治療が必要となる。MEN2診療において遺伝子診断は必要不可欠であるが、遺伝子診断をはじめ、その結果で行われる予防的甲状腺全摘術はわが国の保険制度に想定されてはいない。一連の診療行為は大変有益性が高いため今後の検討に期待したい。

7. 褐色細胞腫の診断と治療

MENコンソーシアムによると45.6%に褐色細胞腫が合併している、その診断契機は甲状腺髄様癌が先行するために、スクリーニングによって発見されることが多い²。臨床症状は高血圧が主であるが、無症候であることも珍しくない。アドレナリン分泌型が多く、診断にはアドレナリンの代謝産物メタネフリン(尿中)とノルアドレナリンの代謝産物のノルメタネフリン(尿中)測定が有用である。画像診断としてはCT/MRIによる検査を最初に行う必要がある。副腎に限局し、両側性が多く、悪性化はまれである。RETの変異により褐色細胞腫の浸透率はことなるが、今井らの報告²⁵によると、日本人のコドン634変異症例では浸透率が年齢とともに右肩上がりに上昇し続ける結果、生涯を通じて褐色細胞腫に対する注意深い経過観察が必要である。未治療の場合、突然死の原因になるが、腫瘍摘

出により合併症や死亡のリスクは激減する。本疾患に対する最も有効な治療法は外科的切除であるが、甲状腺髄様癌とは異なり、発症していない副腎に対する予防的副腎全摘は推奨されない。甲状腺髄様癌が併存する場合は、褐色細胞腫の手術を先行して治療をする。両側性でその腫瘍径に差がある場合、まず大きい方の腫瘍の摘出を行い、慎重に経過観察したうえで手術計画するとの意見があるが、コンセンサスは得られていない。われわれは、MIBGを行い、たとえ副腎に腫瘍が存在していてもMIBGの集積がなければ、集積のある片側のみ摘出し経過観察としてできるだけ副腎機能温存を試みている。両側副腎全摘後はステロイドホルモンの補充が必要で、感染症や外傷などで副腎不全に陥る危険性がある。そのため、本人の病識はもちろんのこと周囲の理解が重要である。そのため、副腎機能温存は重要な課題である。通常一側副腎の少なくとも25~33%が副腎皮質機能維持に必要とされている。皮質温存手術では温存副腎組織とその副腎静脈の血行温存は必須でないが、組織温存の観点から周囲の脂肪組織をできるだけ残す術中操作が肝要である。欧米では両側病変に対して副腎温存手術を行い、その治療成績を報告している。345名の患両側性副腎病変に対し82名が副腎温存手術を施行され、47名(57%)はステロイド補充療法から開放されていた²⁶。MENにおける両側褐色細胞腫は比較的若く、甲状腺癌や褐色細胞腫が適切に治療されれば予後はよい。そのため、生涯にわたり、内因性のステロイドで生活することができればQOL向上に大いに役立つ。手術術式は内視鏡手術が標準術式となってきたが、浸潤が疑われる場合、あるいは術者の技量に余る大きさの腫瘍では開放手術を選択するのがよいとされ、腫瘍の大きさや施設の状況により柔軟な適応が求められる。当科では5センチを超える腫瘍の場合以外は内視鏡手術を第一選択として治療に当たっている。

8. 内分泌外科の役割

MEN2は非常にまれな疾患であるが、疾患概念が分子生物学の急速な発展により、責任遺伝子RETの同定とその解析により明確されてきた。患者さんにとって遺伝子診断の恩恵がある代表的な疾患である。しかしながら、不顕性である症例が存在することより、たとえ、遺伝子診断が進歩したとしてもそれまでに至るには、家族歴を含めた問診がきっかけになり、MENを見逃さないための臨床診断能力の向上が不可欠である。さらには社会的な認知度が高まり、一般臨

床医の間でも MEN 診療アルゴリズムの普及が進むことが必要である。さらによりよい MEN 診療を行うために内分泌外科医が果たすべきことは専門家として、MEN2 が多くの診療科にまたがる疾患であることを十分に理解し、これらの疾患のすべての関連する外科的治療の向上を目指すこと。各科の連携を密にする包括的、総合的診療体性を構築する努力を怠らないことである。

文 献

1. Wells SA Jr, Pacini F, Robinson BG, Santoro M: Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013; 98: 3149-3164.
2. Uchino S: [Multiple endocrine neoplasia type 2 in Japan: large-scale analysis of data from the MEN consortium of Japan]. *Nihon Geka Gakkai zasshi* 2012; 113: 362-367.
3. 多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック編集委員会：多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック。2013; 金原出版。
4. Carney JA: Familial multiple endocrine neoplasia: the first 100 years. *The American journal of surgical pathology* 2005; 29: 254-274.
5. Sipple JH: The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med* 1961; 31: 163-166.
6. Williams ED, Brown CL, Doniach I: Pathological and clinical findings in a series of 67 cases of medullary carcinoma of the thyroid. *Journal of clinical pathology* 1966; 19: 103-113.
7. Steiner AL, Goodman A, Powers SR: Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism, and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia, type 2. *Medicine (Baltimore)* 1968; 47: 371-409.
8. Gardner E, Papi L, Easton DF, et al.: Genetic linkage studies map the multiple endocrine neoplasia type 2 loci to a small interval on chromosome 10q11.2. *Human molecular genetics* 1993; 2: 241-246.
9. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, et al.: Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993; 363: 458-460.
10. Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, et al.: A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994; 367: 375-376.
11. Takahashi M, Ritz J, Cooper GM: "Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement". *Cell* 1985; 42: 581-588.
12. Durbec P, Marcos-Gutierrez CV, Kilkenny C, et al.: GDNF signalling through the Ret receptor tyrosine kinase. *Nature* 1996; 381: 789-793.
13. Schuchardt A, D'Agati V, Larsson-Blomberg L, Costantini F, Pachnis V: Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret. *Nature* 1994; 367: 380-383.
14. Arighi E, Borrello M, Sariola H: RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16: 441-467.
15. Igarashi T, Okamura R, Jikuzono T, Uchino S, Sugitani I, Shimizu K: An extended family with familial medullary thyroid carcinoma and Hirschsprung's disease. *Journal of Nippon Medical School = Nippon Ika Daigaku zasshi* 2014; 81: 64-69.
16. Arighi E, Popsueva A, Degl' Innocenti D, et al.: Biological effects of the dual phenotypic Janus mutation of ret cosegregating with both multiple endocrine neoplasia type 2 and Hirschsprung's disease. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md)* 2004; 18: 1004-1017.
17. Cabanillas ME, Hu MI, Jimenez C: Medullary Thyroid Cancer in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors: To Treat or Not to Treat-And with Which Drug-Those Are the Questions. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014; jc20142811.
18. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al.: Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30: 134-141.
19. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, et al.: Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31: 3639-3646.
20. Gild ML, Bullock M, Robinson BG, Clifton-Bligh R: Multikinase inhibitors: a new option for the treatment of thyroid cancer. *Nature reviews Endocrinology* 2011; 7: 617-624.
21. Massicotte MH, Brassard M, Claude-Desroches M, et al.: Tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic thyroid carcinomas: a retrospective study of the TUTHYREF network. *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* 2014; 170: 575-582.
22. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, et al.: Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2010; 16: 5260-5268.
23. Schlumberger MJ, Elisei R, Bastholt L, et al.: Phase II study of safety and efficacy of motesanib in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27: 3794-3801.
24. Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al.: Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* 2009; 19: 565-612.
25. Imai T, Uchino S, Okamoto T, et al.: High penetrance of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia 2 caused by germ line RET codon 634 mutation in Japanese patients. *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* 2013; 168: 683-687.
26. Castinetti F, Qi XP, Walz MK, et al.: Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in pheochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study. *The Lancet Oncology* 2014; 15: 648-655.

(受付：2014年12月9日)

(受理：2014年12月18日)

— 論 説 —

がん医療と緩和ケア (6)

抗がん剤の薬物動態と薬力学について
～エルロチニブを例として～

鈴木 藍 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 (6)

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antineoplastic Agents

Ai Suzuki, Yuya Ise and Shirou Katayama

Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital

Abstract

Basic research has produced a wealth of knowledge regarding the molecular mechanisms of cancer development, and antineoplastic agents that target specific molecules have been developed. These agents have the potential to revolutionize cancer management in terms of the risk/benefit ratio of treatment.

This review article provides general concepts of pharmacokinetics and pharmacodynamics data of molecularly targeted agents, e.g. erlotinib. Erlotinib is an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor that has been used to treat nonsmall cell lung cancer and pancreatic cancer.

(日本医科大学医学会雑誌 2015; 11: 12-15)

Key words: pharmacokinetics, pharmacodynamics, antineoplastic agents, erlotinib

はじめに

近年、がん細胞の増殖、浸潤、転移にかかわる分子機構の解明が進み、それらを標的とした抗腫瘍薬が開発されている。標的とされる分子には、がん遺伝子、がん抑制遺伝子、細胞周期関連因子、増殖シグナル関連因子、浸潤関連因子および、アポトーシス関連因子などがある。正常細胞や正常組織との分子生物学的な差を特異的に修飾することを目指して開発されているため、従来の薬剤と比べてより選択的かつ副作用の少ない治療となることが期待されている。

本稿では、非小細胞肺癌および肺がんの治療薬として主に用いられているエルロチニブを例に分子標的薬を安全に使用するための薬物動態データの評価方法について考えてみることにしたい。

薬物動態学的特徴の検討

薬物動態学 (pharmacokinetics : PK) とは投与された薬物がどのように吸収され、組織に分布し、小腸や肝臓中の酵素により代謝され、排泄されるのかということの研究する分野であり、主に血中濃度の経時的変化を扱う。薬物の効果が発揮されるには効果発現部

位における薬物濃度推移に依存すると考えられるが、実際に効果発現部位における薬物濃度を測定することは困難であることから血中薬物濃度の推移を検討し、作用部位における薬物濃度との関係を解析することにより臨床効果を評価できる。そのため、薬物の身体の中での動きの特徴を正確にとらえておくことが、医薬品を評価する上で重要である。

エルロチニブは腫瘍細胞の上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ (Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine kinase: EGFR-TK) を選択的に阻害することにより、EGFR シグナル伝達経路を選択的に阻害し、腫瘍増殖抑制作用を示すと推定されている (図 1)。

本邦においては切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌、EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌および治癒切除不能な腺がんに適応を有し、非小細胞肺癌においては 1 日 1 回 150 mg、腺がんの場合は 1 日 1 回 100 mg を食事の 1 時間以上前または食後 2 時間以降に投与する。

表 1 にエルロチニブ塩酸塩錠の添付文書およびインタビューフォーム (IF) に記載のある薬物動態データを示した。

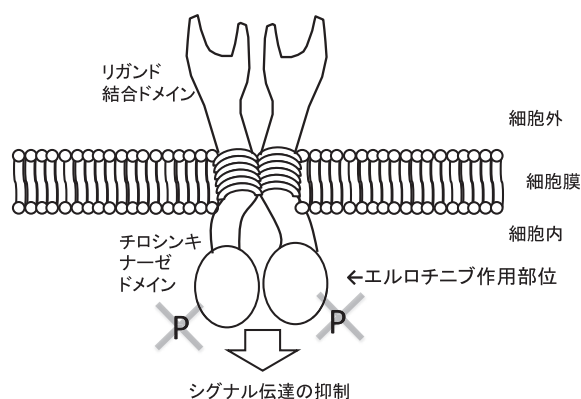


図 1 エルロチニブの作用機序

吸収

経口投与された多くの薬物は、受動拡散により消化管から吸収される。一般的に脂溶性が高く、イオン化されていないものが吸収されやすいが、トランスポーターの関与や食事により影響を受けることがある。

エルロチニブは分配係数の値から脂溶性であり消化管吸収が良いことが予測できる。高脂肪、高カロリーの食後に投与した場合、血中濃度—時間曲線下面積 (area under the blood concentration-time curve: AUC) が増加するとの報告¹があるため、食事の 1 時間前または食後 2 時間以降に服用となっている。また、pH が高くなるほど溶解度が低下するため胃内 pH に影響を与えるプロトンポンプ阻害剤や H₂ 受容体拮抗薬との併用により吸収低下の可能性はある。米国添付文書にはオメプラゾールを同時投与した際にエルロチニブの AUC が 46% 低下し、ラニチジン 300 mg 投与と同時に投与した際に AUC が 33%、C_{max} が 54% 低下すると報告されている。また、ラニチジン 300 mg を 1 日 2 回、1 回 150 mg に分割しエルロチニブをラニチジン投与の 2 時間前または 10 時間後に投与した場合、AUC は 15% 低下したとの報告もあり、胃酸 pH に影響する薬剤との併用は投与スケジュールの調整を推奨している。一方、近年報告された後ろ向き研究においてはプロトンポンプ阻害剤や H₂ 受容体拮抗薬と併用していても無増悪期間や全生存率には影響しないとの報告もある²。

分布

薬物が体循環に入った後、作用部位である組織に移行することを分布という。血中では赤血球や蛋白と結合している結合型薬物と、蛋白と結合していない遊離型が存在しており、遊離型薬物のみ血管壁を通過することができる。

エルロチニブは蛋白結合率が高く血中における遊離型が少ないが、脂溶性の高い薬物であるため組織への移行性は高いことが伺える。また、ワルファリンおよ

表 1 エルロチニブ塩酸塩錠の薬物動態

吸収	バイオアベイラビリティ (F)	約 59%
	酸塩基解離定数 (pKa)	5.64
	分配係数 (logP)	2.87 (pH 7.4)
分布	血漿蛋白結合率	約 95%
	血球移行率	34.2%
	分布容積 (Vd)	83.84 ± 17.56 L
代謝	代謝酵素	CYP3A4, CYP1A2
排泄	尿中・糞中の未変化体排泄率	2% 未満

びプロプラノロールの共存によっても血漿蛋白結合率の変化は認められなかったことから、これらの薬物より血漿蛋白への結合力が強いことが示唆される。エルロチニブの併用注意薬にワルファリンの記載があり、International Normalized Ratio (INR) 増加や胃腸出血などの報告がある。IF 上機序不明となっているがエルロチニブとワルファリンの併用によりワルファリンの遊離薬物濃度が上昇し INR 増加が引き起こされることも考えられる。

ラットでの組織内分布を検討した結果では、消化管以外では肝臓、腎臓などで比較的高く分布し、有色系ラットにおいてはメラトニン色素を含む組織（ぶどう膜系、有色皮膚）においても分布が認められている。以上より、欧米人に比べて日本人での皮膚障害やぶどう膜炎などの出現頻度が高い可能性が懸念されたが臨床試験³での出現頻度には差が認められなかった。加えて、薬物の眼組織中メラトニンへの親和性は当該組織に対する毒性を予見するものではないとの報告⁴もある。

代謝

体内に入った薬物は主に消化管や肝臓にある薬物代謝酵素により生体内変換を受け、より水溶性の代謝物となり体内から排泄される。主な薬物代謝酵素として知られるチトクローム P450 (Cytochrome P450: CYP) は主に肝臓に存在し、肝以外にも腎、肺、消化管、副腎、脳および皮膚など様々な臓器に少量ながら存在する。CYP を介した薬物相互作用についてヒト肝ミクロソームを用いた試験管内での薬物代謝反応の研究が行われており、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」の作成が進められている。

エルロチニブの代謝経路は主に 3 経路と推定されており、主に肝臓中の CYP3A4、CYP1A2 が寄与することが示唆されている。また、未変化体の一部と代謝物が UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) 1A1 による抱合を受けることが示されている。

in vitro におけるエルロチニブと CYP3A4 の誘導剤および阻害剤との併用についての検討⁵ではエルロチニブのクリアランスは誘導剤であるエファピレンツとの併用により約 2 倍に増加し、阻害剤であるリトナビルとの併用により約 16 倍減少した。また、in vitro 試験においてエルロチニブの UGT1A1 の阻害作用⁶が認められており、消失過程で主に UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を受ける薬物とエルロチニブ 100 mg/

日以上との併用により薬物の AUC が 30% 程度上昇する可能性が示唆されている。そのため、CYP の誘導剤および阻害剤、UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を受ける薬物との併用の際は注意が必要である。

排泄

薬物は主に糞中あるいは尿中に排泄される。活性代謝物が糞中あるいは尿中へ排泄される場合は胆汁うっ滞や腎機能低下により薬物の血中濃度が上昇する可能性があり注意が必要である。

また、エルロチニブは主に糞中から排泄され、未変化体排泄率は投与量の 2% 未満であったことから腎機能低下時における用量調節などは必要ないと考える。

薬力学的特徴の検討

薬力学 (pharmacodynamics: PD) とは作用部位に到達した薬物が受容体や酵素などの効果器へ作用する感受性を研究する分野であり、主に血中濃度と薬効の関係を扱う。受容体と相互作用して薬物作用を發揮する薬物の場合、薬物の受容体への結合しやすさが薬力学的特徴となる。

薬物と受容体との反応速度は酵素反応の速度式として知られるミカエリス・メンテン式をあてはめ検討することができる。薬力学的パラメータとして重要な受容体結合親和性 (Kd) は式 (1) で表される。

$$Kd = \frac{[D] \cdot [R]}{[DR]} \quad (1)$$

薬物の濃度が [D]、受容体の濃度が [R]、薬物と受容体の複合体の濃度が [DR] である。

薬物の効果を検討するために受容体近傍の薬物濃度と Kd を加味したパラメータとして受容体占有率 (ϕ) があり式 (2) で表される。

$$\phi = \frac{[D]}{[D] + Kd} \cdot 100 \quad (2)$$

ϕ を用いることにより薬物の受容体への結合しやすさと薬物濃度の変化による影響を検討することができ、同効薬間での比較においても有用である。

エルロチニブは EGFR-TK に対する選択的阻害作用を検討した非臨床試験⁷において、EGF で誘導された全長型 EGFR の TK 活性を IC₅₀ 値 2 nM で濃度依存的な阻害作用が示されており、解離定数 (Ki) は 2.7 nM であった。また、同報告においてエルロチニブの阻害作用は ATP 量の増加に伴い減少することから ATP に対する競合阻害作用であることが示唆されている。これらのデータよりエルロチニブの ϕ を計算し、薬

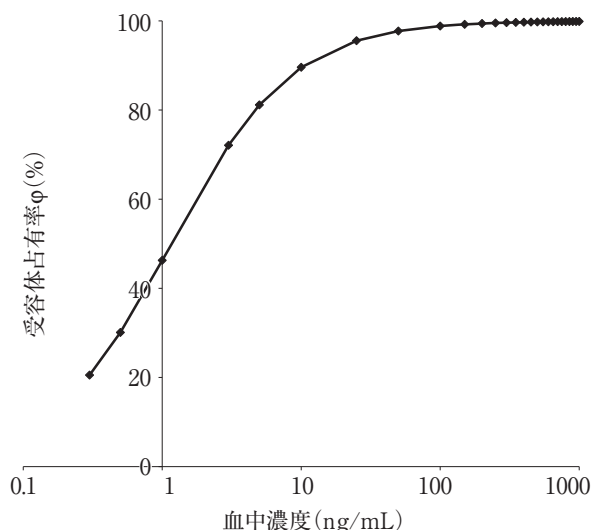


図2 エルロチニブにおける受容体占有率と血漿中濃度の関係

物濃度との関係を図2に示した。

図2から分かる通り、エルロチニブは低い血中濃度においても高い受容体占有率を示し、薬物濃度の変化は作用に影響を与えない可能性も考えられるが、生体内においてエルロチニブと競合するATPの存在があるため実際には作用—濃度曲線は右側にシフトし、薬物濃度の変化は作用にも影響を与えると予測される。そのため、薬物動態学的特徴の検討において記述した相互作用などによる血中濃度の変化によりエルロチニブの作用が増強または減弱する可能性が考えられる。

おわりに

従来の殺細胞性抗がん剤は骨髄毒性や脱毛、消化器毒性など副作用が比較的共通しているのに対し、分子標的治療薬の副作用は薬剤ごとに異なっている。分子標的治療薬は正常細胞への毒性が比較的少ないが、有害事象のために治療の継続が困難となる場合や頻度は低くとも致死的な副作用の報告もある。そのため、薬

物の吸収・分布・代謝・排泄による特徴を把握し適切な投与方法や支持療法を行っていくことが重要である。

なお、本稿に関連し開示すべきCOI関係にある企業などはない。

文献

1. Ling J, Fettner S, Lum BL, Riek M, Rakhit A: Effect of food on the pharmacokinetics of erlotinib, an orally active epidermal growth factor tyrosinekinase inhibitor, in healthy individuals. *Anticancer Drugs* 2008; 19: 209-216.
2. Hilton JF, Tu D, Sevmour L, Shepherd FA, Bradbury PA: An evaluation of the possible interaction of gastric acid suppressing medication and the EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib. *Lung Cancer* 2013; 82: 136-142.
3. Yamada K, Takayama K, Kawakami S, et al: Phase II trial of erlotinib for Japanese patients with previously treated non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations: results of Lung Oncology Group in Kyusyu. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 629-635.
4. Leblanc B, Jezequel S, Davies T, Hanton G, Taradach C: Binding of drugs to eye melanin is not predictive of ocular toxicity. *Regul Toxicol Pharmacol* 1998; 28: 124-132.
5. Pillai VC, Venkataramanan R, Parise RA, et al: Ritonavir and efavirenz significantly alter the metabolism of erlotinib—an observation in primary cultures of human hepatocytes that is relevant to HIV patients with cancer. *Drug Metab Dispos* 2013; 41: 1843-1851.
6. Liu Y, Ramirez J, House L, Ratain MJ: Comparison of the drug-drug interactions potential of erlotinib and gefitinib via inhibition of UDP-glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 32-39.
7. Moyer JD, Barbacci EG, Arnold L, et al: Induction of apoptosis and cell cycle arrest by CP-358,774, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Cancer Res* 1997; 57: 4838-4848.

(受付：2014年9月17日)

(受理：2014年11月12日)

—臨床医のために—

腹壁癢痕ヘルニアに対するメッシュを用いた腹腔鏡下手術

野村 務 松谷 毅 萩原 信敏 藤田 逸郎 金沢 義一
中村 慶春 進士 誠一 古木 裕康 増田 寛喜 内田 英二

日本医科大学消化器外科学

Laparoscopic Incisional Hernia Repair with Mesh

Tsutomu Nomura, Takeshi Matsutani, Nobutoshi Hagiwara, Itsuro Fujita,
Yoshikazu Kanazawa, Yoshiharu Nakamura, Seiichi Shinji, Hiroyasu Furuki,
Hiroki Masuda and Eiji Uchida

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

Abstract

Laparoscopic incisional hernia repair with mesh is widely performed in Western countries as a treatment that is considered more reliable than conventional open repair. However, this procedure is not common in Japan. We report our experiences with this procedure using a new type of mesh (Ventralight ST™, Medicon, Osaka, Japan).

This procedure is indicated for almost all patients with incisional hernia but was difficult to perform for patients with giant hernia of the flank after nephrectomy. The procedure is performed with the patient in the supine position and 4 or 5 ports. One port is a 12-mm port, and the others are 5-mm ports. First, the 12-mm port is inserted in the left hypochondrium by the optical method. After pneumoperitoneum is established, we observe the abdominal cavity with a 5-mm flexible endoscope and insert the other ports, while dissecting peritoneal adhesions as necessary. We measure the hernia and trim the mesh to secure at least a 3-cm overlap with the normal abdominal wall. We insert the mesh through the 12-mm port, lift it to make tight contact with the abdominal wall by means of a transfixing thread, and fix the mesh with spiral tackers.

We have performed this procedure for 14 patients. The mean operative duration was 127 minutes, and the average postoperative hospital stay was 5.9 days. There were no complications except for seroma, and the patient satisfaction was extremely high. In conclusion, laparoscopic incisional hernia repair with mesh is a useful and promising treatment that will, we believe, be introduced in many institutions in Japan.

(日本医科大学医学会雑誌 2015; 11: 16-19)

Key words: incisional ventral hernia, laparoscopic repair, Ventralight ST™ mesh

はじめに

腹壁癒痕ヘルニアは腹部手術創が脆弱になることにより腹腔内臓器が脱出するもので、腹部手術後の11%以上に、また創部の感染を起こした症例では約20%以上に認められる¹。症状としては疼痛や違和感、嵌頓した場合は腸閉塞や血流障害などを引き起こすことがあり外科治療が推奨される。以前はヘルニア門の縫縮のみが行われ12~54%の再発を認めていたが、メッシュを用いたいわゆる tension-free 修復術導入後の再発率は2~36%と報告されており、現在は後者が標準治療と考えられている²。腹腔鏡下での腹壁癒痕ヘルニア修復術は1993年にLeBlancらが最初に報告し³、現在は欧米では多くの施設で行われているが、本邦ではまだ一般的な治療法とは言いがたい状況である。本報告では本術式を紹介するとともに当施設における治療経験を報告する。

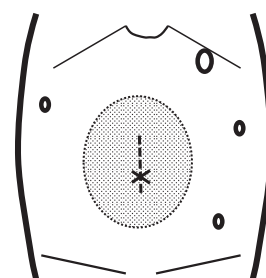
手術の実際

(1) 手術適応

腹壁癒痕ヘルニアを認める症例のうち全身麻酔および気腹が可能な場合は原則全例手術適応となり得るが、腎臓摘出後の症例など側腹部にヘルニア門がある症例、ヘルニア門が巨大で腹壁が欠損しているような症例は適応としていない。また、これまでは経験していないが、癒着が高度で腹壁にメッシュを縫着できない場合や癒着剥離の際に腸管損傷を起こし腹腔内が汚染された場合には術中の判断で腹腔鏡下修復から anterior approach に術式を変更することもありうると考えている。

(2) 手術手順

体位は仰臥位でモニターを患者足側に置く。術者とスコピストは患者の左側、助手は患者右側に立つ。最初のポートは12mmで左季肋部に創がなければこの部位に optical 法⁴にて挿入。同部位に癒着が予測される場合は左下腹部から open 法で挿入する。気腹して腹腔内の癒着とヘルニア門を確認。個々の症例に対応して癒着剥離とメッシュ縫着を行いやすい部位に5mm 3本を適宜追加する(図1)。ただしヘルニア門にポートが近いとメッシュを縫着し難くなるためできるだけ外側から挿入することを留意している。また操作に際して術者・助手の立ち位置や使用ポートを適宜変更する。この際5mmのフレキシブルスコープを用



○:ヘルニア門 ⊙:12mm ポート ●:5mm ポート

図1 ポート位置の例

腹腔内の癒着、ヘルニア門の部位によりポートの追加、位置の変更を適宜行う。

いるとすべてのポートから観察可能である。操作としては超音波凝固切開装置などを用いてヘルニア門周囲の癒着を剥離し腹壁のメッシュを固定するスペースを確保する。メッシュはヘルニア門から約3cm以上はオーバーラップする大きさとし、非吸収糸4~8本を用いてメッシュを吊上げ腹壁に密着、タッカーにて固定する(図2a~e)。メッシュはベントラライト STTM(メディコン社、大阪市)をヘルニア門の大きさに応じてトリミングして用いている。メッシュ固定後脱気、ポート挿入部を閉じる。ドレーンは留置しない。

術後第1病日に経口摂取開始、通常は第5病日には退院、外来受診は1回で終診としている。

(3) 成績

当施設では2009年に本術式を開始、2013年以降は腎臓摘出後の側腹部巨大ヘルニア1例以外の14例(男性5例、女性9例、平均年齢69歳)に対して本術式を施行しているが再発や感染などの合併症は認めていない。平均手術時間は127分、術後在院日数は5.9日であり、退院後外来通院回数は1.5回であった。

まとめ

腹壁癒痕ヘルニアは一般的な疾患であり、多くの施設で手術が行われているが、本邦ではまだ従来の anterior approach による単純縫合を選択している施設が少なくないと考えられる。しかし再発率が少ないという点においてはメッシュ使用²が、術後の疼痛や創感染を軽減させ在院日数を短縮させるという点においては腹腔鏡手術が推奨されている⁵。また腹腔鏡手術では気腹によりヘルニア門を腹側から明瞭に確認できることが利点の一つであり、いわゆるスイスチーズ様になった腹壁の脆弱部位や術前に診断されていな

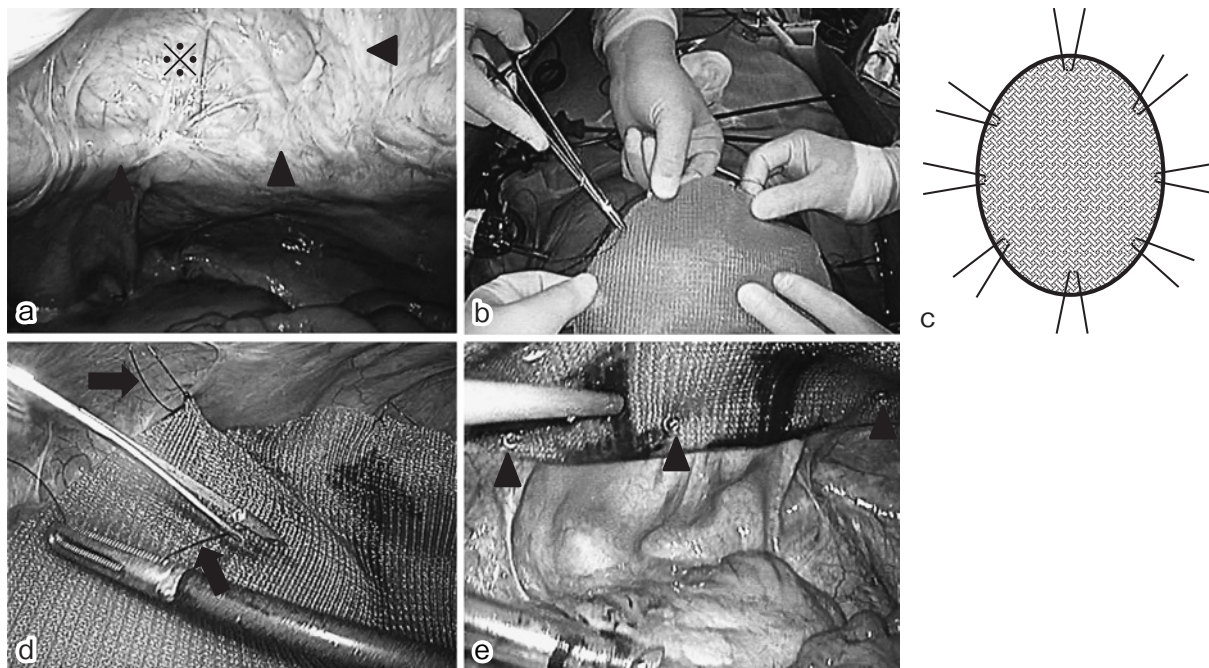


図2 手術所見

- a: 気腹によりヘルニア門が明瞭に観察できる。※: 腹壁欠損部分, 矢頭: ヘルニア門
 b: 体外にてメッシュ外縁吊上げ様の非吸収糸をかける。
 c: 非吸収糸による吊上げ部位のシェーマ
 d: メッシュを体内に挿入, 糸をかけた部分に対応する皮膚の部位に約3 mmの切開をおきスーチャーパッサーあるいはエンドクローズで1本ずつ糸(矢印)をつり吊上げそれぞれの部位ごとに皮下で結紮する。
 e: メッシュを吊上げた後, タッカー(矢頭)にて全周性に固定を行う。

かったヘルニア門を見落とすことなく対応できる。手術の難易度自体はそれほど高くはなく、腹壁との癒着がなければメッシュを縫着するのみで終了するため、症例によっては従来の anterior approach による単純縫合より手術時間が短いと考えられる。

今回導入したベントラライト ST™ は本邦では2013年10月より販売開始となったものであるが、片面がヒアルロン酸ナトリウムとカルボキシメチルセルロースを主原材料とする分解性コーティングで覆われたメッシュで、腸管などの臓器との癒着が起りにくいと考えられている。また生理食塩水にぬらすと柔らかくかさばらなくなるのが特徴で、腹腔内への挿入やスペースの小さい腹腔内での取り回しも容易である。さらにヘルニア門の大きさに合わせてトリミングすることも可能であり、本術式を施行する上で非常に有用なメッシュであると考えられた。

メッシュの固定方法に関しては「transfascial suture」による固定とヘルニア門に沿って1列の1~2 cm 間隔のタッカーの固定を併用する方法(S&T法)⁶と、「transfascial suture」は行わずにヘルニア門に沿って2列のタッカー固定のみを行う double crown 法が報告⁷されており、どちらを選択すべきかはまだ

controversial である。当施設では固定を確実にするという目的で「transfascial suture」を行っていたが、最近のRCTでは double crown 法は再発率においてS&T法に非劣性で手術時間や術後の疼痛、また感染の確率などにおいては優れている⁸と報告されており、今後は当施設でも double crown 法にて固定を行うことも考慮すべきと考えている。

以上、当施設における腹壁癒着ヘルニアに対する腹腔鏡手術の現状を報告した。その利点を考慮すると、本手術は本邦でも今後さらに増加することと考えられた。

文 献

1. Mudge M, Hughes LE: Incisional hernia: a 10 year prospective study of incidence and attitudes. *Br J Surg* 1985; 72: 70-71.
2. Zhang Y, Zhou H, Chai Y, Cao C, et al: Laparoscopic Versus Open Incisional and Ventral Hernia Repair: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg* 2014 Apr 29. [Epub ahead of print].
3. LeBlanc KA, Booth WV: Laparoscopic repair of incisional abdominal hernias using expanded polytetrafluoroethylene: pre-liminary findings. *Surg Laparosc Endosc* 1993; 3: 39-41.
4. String A, Berber E, Foroutani A, et al: Use of the

- optical access trocar for safe and rapid entry in various laparoscopic procedures. *Surg Endosc* 2001; 15: 570-573.
5. Moreau PE, Helmy N, Von C: Laparoscopic treatment of incisional hernia. State of the art in 2012. *J Visc Surg* 2012; 49: e40-e48.
 6. Heniford BT, Park A, Ramshaw BJ, Voeller G: Laparoscopic repair of ventral hernias: nine years' experience with 850 consecutive hernias. *Ann Surg* 2003; 238: 391-399; discussion 399-400.
 7. Morales-Conde S, Cadet H, Cano A, Bustos M, Martín J, Morales-Mendez S: Laparoscopic ventral hernia repair without sutures-double crown technique: our experience after 140 cases with a mean follow-up of 40 months. *Int Surg* 2005; 90: S56-62.
 8. Muysoms F, Vander Mijnsbrugge G, Pletinckx P, et al: Randomized clinical trial of mesh fixation with "double crown" versus "sutures and tackers" in laparoscopic ventral hernia repair. *Hernia* 2013; 17: 603-612.

(受付：2014年9月17日)

(受理：2014年11月17日)

—症例報告—

点眼薬投与にてハードコンタクトレンズ装用可能になった
高度ドライアイの1例小林 茂樹
小林眼科医院A Case of Severe Dry Eye Enabled the Use of Hard Contact Lens
Treated with Two Ophthalmic SolutionsShigeki Kobayashi
Kobayashi Eye Clinic

Abstract

Purpose: To report a case of severe dry eye associated with high myopia by combination therapy with diquafosol tetrasodium and sodium hyaluronate enabled the wearing of hard contact lenses (HCL) and improved symptoms.

Case: The patient was a 76-year-old woman for whom sodium hyaluronate was prescribed because ophthalmic dryness and a foreign-body sensation made her unable to wear HCL. The symptoms, however, did not improve, and she consulted our clinic. Because she strongly wished to wear hard contact lenses, I prescribed topical administration of diquafosol tetrasodium and sodium hyaluronate.

Result: With this treatment the objective findings and symptoms improved, and the patient was able to wear HCL.

Conclusion: Patients with severe dry eye should avoid wearing HCL, but combination therapy with diquafosol tetrasodium and sodium hyaluronate may allow the wearing of hard contact lenses in special cases, such as this case.

(日本医科大学医学会雑誌 2015; 11: 20-24)

Key words: dry eye, superficial punctate keratopathy, diquafosol tetrasodium, sodium hyaluronate, hard contact lens

緒言

ドライアイにより点状表層角膜症 (superficial punctate keratopathy : 以下 SPK) を発症している症例では装用時の異物感, 疼痛および乾燥感などによる装用感不良のため, コンタクトレンズの装用が困難な

ことが多い。今回, 強度近視を伴う高度なドライアイ症例に対し, 0.1% ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 (ヒアレイン®点眼液 0.1%) および 3% ジクアホソルナトリウム点眼液 (ジクアス®点眼液 3%) 治療を併用することでハードコンタクトレンズ (hard contact lens : 以下 HCL) 装用が可能となり, SPK も軽快した症例を1例経験したので報告する。

Correspondence to Shigeki Kobayashi, MD, Kobayashi Eye Clinic, 1-28 Showa-machi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 981-0913, Japan

E-mail: kame42@herb.ocn.ne.jp

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

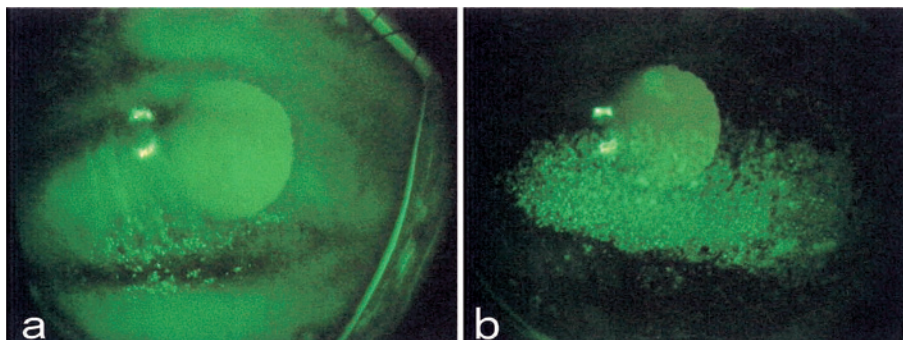


図1 0.1% ヒアルロン酸ナトリウム点眼液および3% ジクアホソルナトリウム点眼液に変更時 (HCL 装用前) の角膜フルオレセイン染色所見 (ブルーフリーフィルター使用)
 a: 右眼
 SPK は改善している。
 b: 左眼
 高度な SPK が带状に残存しているが初診時と比較して改善している。

症 例

【症例】76 歳，女性。

【主訴】両眼の異物感および乾燥感。

【既往歴】2012 年 10 月ごろ膵臓癌の手術施行。その後，糖尿病を発症し，食事療法のみであるが糖尿病の重症度は不明である。また，現在，関節リウマチについて精査中である。なお，ドライマウスは認めていないが，シェーグレン症候群の血液検査などの詳細は不明である。

【現病歴】糖尿病性網膜症の眼底精査目的にて 2012 年 4 月ごろ，某病院眼科を受診した。糖尿病性網膜症は認めなかったが，両眼にドライアイによる SPK を認めたため，0.1% ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を処方された。10 年前までは HCL を装用しており，HCL の装用を希望したが，高度なドライアイのため HCL の装用は禁止された。しかし，異物感，乾燥感などの自覚症状は改善せず，ドライアイの経過観察目的で，2013 年 4 月ごろ，当院を紹介され受診した。

【初診時所見】視力は右眼 0.04 (0.1×S-14.50D)，左眼 0.06 (0.3×S-13.0D⊖cyl-1.50Ax180°)。眼鏡装用時の視力は右眼 0.04，左眼 0.1。眼圧は右眼 12 mmHg，左眼 14 mmHg であった。涙液検査は，シルマー I 法にて両眼 3 mm，涙液層破壊時間 (tear film breakup time: 以下 BUT) は両眼 1 秒，ドライアイ研究会による 2006 年ドライアイ診断基準のスコア¹ (フルオレセイン染色) にて両眼 7 点であり，高度なドライアイを認めたが眼瞼結膜は正常範囲であった。また，瞬目不全は認めなかった。中間透光体は白内障を認める以外，両眼，特に異常を認めなかったが，両眼底は強

度近視による網脈絡膜萎縮を認めた。

【経過】初診時より，両眼の高度な角結膜上皮障害に対し，0.1% フルオロメトロン点眼液 (フルメトロン[®]点眼液 0.1%)，0.3% オフロキサシゲル化点眼液 (オフロキサシゲル化点眼液 0.3% 「わかもと」) を 1 日 4 回点眼し，4 日後には角結膜上皮障害スコア (フルオレセイン染色) にて右眼 2 点，左眼 1 点と改善し，眼球結膜上皮障害は消失した。また，患者の自覚症状も改善した。当初，HCL の装用を考えていなかったが，強度近視である患者の強い希望もあり，また，HCL 装用時視力が眼鏡装用視力より良好になることが期待されたため HCL 装用を念頭に考え，0.1% フルオロメトロン点眼液および 0.3% オフロキサシゲル化点眼液を中止し，0.1% ヒアルロン酸ナトリウム点眼液および 3% ジクアホソルナトリウム点眼液 1 日 4~6 回点眼に変更した。点眼変更 19 日後の両眼角膜所見は右眼で SPK は改善していたが，左眼では高度な SPK が带状に残存するも初診時と比較すると改善していた (図 1a, b)。この時点で，HCL の装用時間を 6 時間以下，1~2 週間に一度受診することを条件に HCL の装用を許可した。なお，就寝時の眼軟膏などは処方しなかった。HCL は患者の装用感の良さからメニコンセレストを試みとして左眼のみに装用させた。HCL を装用していない右眼の SPK の状態はほぼ同程度であったが，左眼 HCL 装用後 4 日で左眼の SPK は改善傾向となった (図 2c, d)。そこで右眼にも HCL を装用させたところ，装用後約 10 日で右眼の SPK はほぼ消失し，左眼の SPK も改善した (図 3 c, d)。また，患者の HCL に対する装用感は良好であった。なお，HCL 装用時視力右 0.1，左眼 0.4 と眼鏡装用時視力より改善した。その後，ほぼ 1 カ月間受

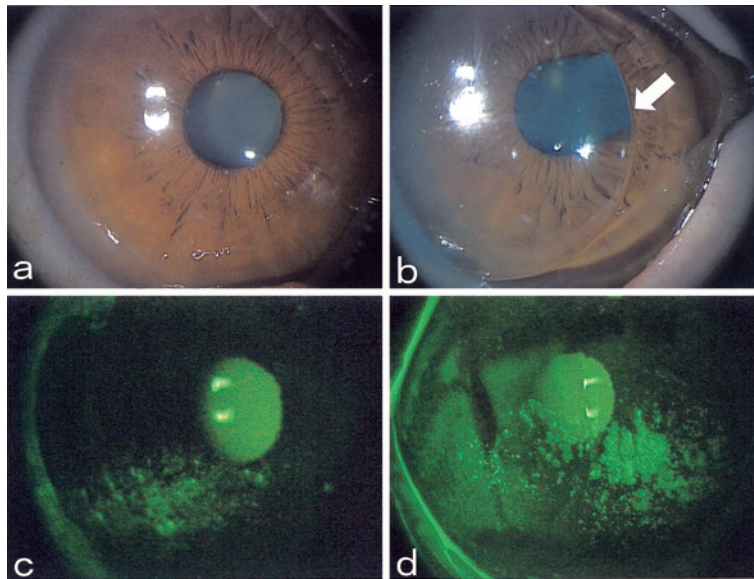


図2 左眼のみ HCL 装用後4日の角膜所見

- a** : 右眼所見
HCL は装用していない。
- b** : 左眼所見
HCL 装用 (矢印)
- c** : 右眼角膜フルオレセイン染色所見 (ブルーフリーフィルター使用)
図 1a と SPK の状態はほぼ同等だった。
- d** : 左眼角膜フルオレセイン染色所見 (ブルーフリーフィルター使用)
図 1b より SPK が改善している。

診せず、当院受診1週間前より点眼は継続していたが、HCLは体調不良を理由に装用していなかった。受診時の両眼角膜の状態は(図4a, b)に示すように両眼のSPKは悪化し、異物感も再び出現していた。

考 按

粘稠化剤(親水性ポリマー)がドライアイやシェーグレン症候群に有効であることが報告されている²³。Palusら⁴は親水性ポリマーがヒト角膜上皮細胞の上皮成長因子(epidermal growth factor: EGF)受容体を活性化し、角膜上皮の創傷治癒を促進することを示唆しており、メチルセルロース(methylcellulose: MC)に角膜創傷治癒作用を有することを報告している。また、長井ら⁵はほかの親水性ポリマー点眼とMC点眼を比較したところ、MC点眼が角膜上皮剝離における角膜障害治癒速度が最も高いことを報告している。0.3% オフロキサシゲル化点眼液はMCを熱応答ゲル基剤として使用しており⁶、著者ら⁷は0.3% オフロキサシゲル化点眼液配合のMCが眼表面においてムチン様の作用を示し、ドライアイによる角結膜上皮障害の創傷治癒に有効であることを以前、報告した。今回の症例に対しては0.3% オフロキサシゲル

化点眼液のほかに0.1%フルオロメトロン点眼液を併用することで、より効果的に治療した。De Paivaら⁸はステロイドの抗炎症作用がドライアイに有効であることを報告しているが、いずれにしてもステロイドの点眼がドライアイの炎症に対して有効であることは周知の事実である。しかし、0.3% オフロキサシゲル化点眼液は抗生剤が主成分であり、しかもステロイドの点眼液も併用するとなると長期連用は避けるべきである。

今回の症例ではHCLの装用を患者が強く希望しており、ステロイドの点眼は特に中止の必要があった。そこで、初診時の高度なSPKがある程度、改善した段階で0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液および3%ジクアホソルナトリウム点眼液の2剤併用点眼に変更した。堂田ら⁹の報告では実験的ではあるがドライアイに対する0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液と3%ジクアホソルナトリウム点眼液の併用の有効性を示唆している。この報告によれば、ヒアルロン酸は角膜上皮創傷の治癒作用、保水作用による蒸発抑制作用および乾燥防止作用とともにムチンとの相互作用により、優れた粘膜付着作用を有することで涙液を安定化させる。また、ジクアホソルは結膜からの水分およびムチンの分泌を増加させ、角結膜に対する涙液環境

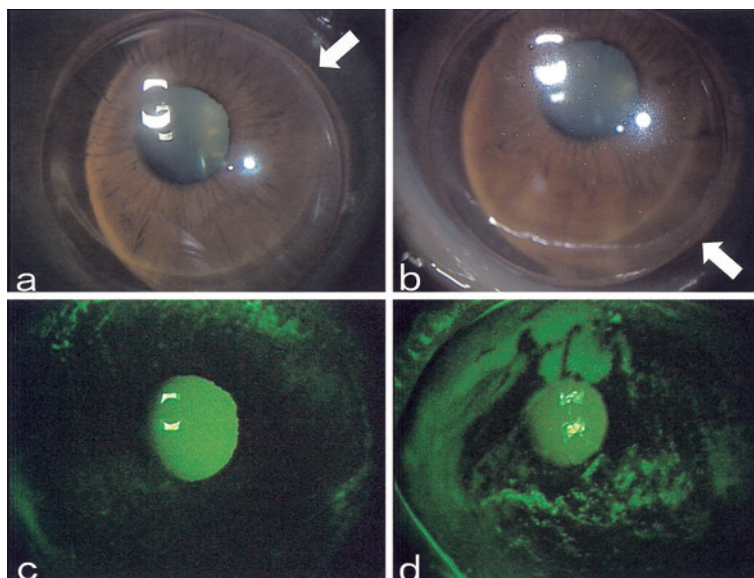


図3 両眼 HCL 装用後、約 10 日の角膜所見

- a : 右眼所見
HCL 装用 (矢印)
- b : 左眼所見
HCL 装用 (矢印)
- c : 右眼角膜フルオレセイン染色所見 (ブルーフリーフィルター使用)
SPK がほぼ消失している.
- d : 左眼角膜フルオレセイン染色所見 (ブルーフリーフィルター使用)
図 2d よりさらに SPK が改善している.

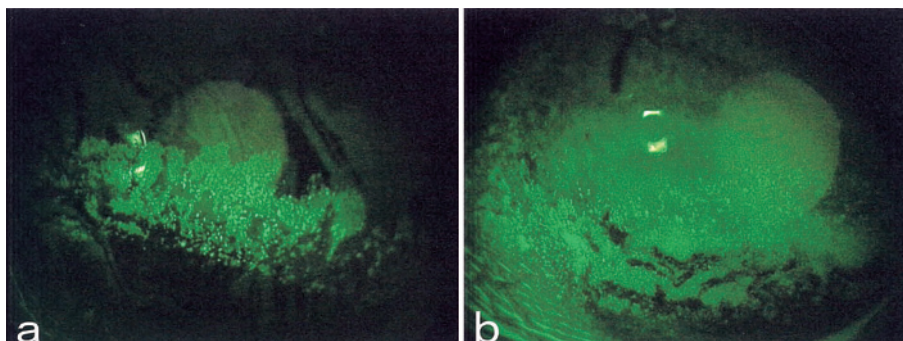


図4 1週間、両眼 HCL 装用しなかった時の角膜フルオレセイン染色所見 (ブルーフリーフィルター使用)

- a : 右眼
SPK は悪化している.
- b : 左眼
SPK はやや悪化している.

を改善させる。つまり、0.1% ヒアルロン酸ナトリウムと 3% ジクアホソルナトリウム併用点眼は両薬剤の相加効果により、ドライアイに対して改善効果を示すとしている。しかし、その効果を比較すると 0.3% オフロキサシゲル化点眼液および 0.1% フルオロメトロン点眼液の併用は 0.1% ヒアルロン酸ナトリウム点眼液および 3% ジクアホソルナトリウム点眼液の併用より効果的であると思われるが、維持的に使用する場

合は 0.1% ヒアルロン酸ナトリウム点眼液および 3% ジクアホソルナトリウム点眼液の併用の方が現実的であると考えられる。また、図 2 の左眼 (d) および図 3 の両眼 (c, d) の SPK 所見より、今回の症例では、HCL 装用後、SPK が改善した。この結果は HCL がソフトコンタクトレンズ (soft contact lens : 以下 SCL) のようなメデイカルユースの効果が現れた可能性がある。また、0.1% ヒアルロン酸ナトリウム点眼液およ

び3% ジクアホソルナトリウム点眼液の併用による涙液環境の改善も関与していると考えられる。今回、装着させたメニコンセレストは中心厚を薄くし、周辺部を厚くした中心球面、周辺非球面設計となっているためレンズのセントリングが良好であり、角膜形状にフィットしやすいデザインとなっている。また、HCLの酸素透過性を高めるとコンタクトレンズ素材の強度が弱くなるため、メニコンセレストの素材はシロキサニルステレンとフルオロメタクリレートを共重合させることで素材強度を低下させずに酸素透過性をDk値163と高値に保たせた独自素材（ZOMA）を使用している。本症例ではこの角膜形状のフィット性と高い酸素透過性のためメニコンセレストを装着させた。患者もメニコンセレストの装着感に満足していた。また、点眼液の2剤併用治療法として2% レバミピド縣濁点眼液（ムコスタ[®]点眼液UD 2%）と3% ジクアホソルナトリウム点眼液の併用も一つの方法と考えられる。つまり、2% レバミピド縣濁点眼液は（1）結膜杯細胞数の増加作用、（2）角結膜上皮細胞の分泌型および膜型ムチン量の増加作用、（3）角膜表面組織の抗酸化作用による抗炎症作用、（4）炎症に対する角膜上皮細胞のバリアー機能、（5）角結膜表面微細構造に対する修復作用を有している。また、前述したように3% ジクアホソルナトリウム点眼液は結膜上皮細胞の水分分泌促進作用および結膜杯細胞のムチン分泌促進作用を有しているため、2% レバミピド縣濁点眼液と3% ジクアホソルナトリウム点眼液の併用はこの2剤の薬理作用により有効であると考えられる。しかし、2% レバミピド縣濁点眼液の特性として点眼後の苦味感が高頻度で生ずることから、使用した場合、点眼回数のコンプライアンスの低下の恐れがあるため、本症例では0.1% ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の保水作用および角膜上皮の創傷治癒作用促進効果に期待し、0.1% ヒアルロン酸ナトリウム点眼液および3% ジクアホソルナトリウム点眼液の2剤併用とした。また、0.1% ヒアルロン酸ナトリウム点眼液よりも0.3% ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の方が効果的と考えられるが、本症例患者に0.3% ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を点眼したところ、かすむとのことで0.1% ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を点眼することとした。SCL装着者のドライアイによるSPKに対し、レバミピド

縣濁点眼液が有効であるという報告¹⁰もあり、本症例のような特殊例においてSCL装着希望の場合は2% レバミピド縣濁点眼液の使用も有効であると考えられる。

結 論

高度なドライアイに対し、CLの装着は控えるべきだが本症例のように強度近視などの特殊例には眼科医の厳重な管理下で0.1% ヒアルロン酸ナトリウム点眼液および3% ジクアホソルナトリウム点眼液を併用しながらHCLを装着させるのも1つの方法と考える。

文 献

1. 島崎 潤；ドライアイ研究会：2006年ドライアイ診断基準。あたらしい眼科 2007; 24: 181-184.
2. Versura P, Maltarello MC, Stecher F, Caramazza R, Laschi R: Dry eye before and after therapy with hydroxypropyl methylcellulose. *Ophthalmologica* 1989; 198: 152-162.
3. Toda I, Shinozaki N, Tsubota I: Hydroxypropyl methylcellulose for the treatment of severe dry eye associated with Sjögren' syndrome. *Cornea* 1996; 15: 120-128.
4. Palus JP, Chay EY, Sullenberger R, Klarlund JK: Activation of the epidermal growth factor receptor by hydrogels in artificial tears. *Exp Eye Res* 2008; 86: 500-505.
5. 長井紀章, 伊藤義将, 岡本紀夫, 下村嘉一：ラット角膜上皮剥離モデルを用いた点眼薬の角膜障害性評価：粘稠化剤添加に伴うベンザルコニウム塩化物角膜障害性の変化。YAKUGAKU ZASSHI 2012; 132: 837-843.
6. 下山哲哉, 宮城由莉子, 伊藤邦彦, 小林道也：経口メチルセルロース液剤のゲル化に及ぼす保存温度の影響。YAKUGAKU ZASSHI 2013; 133: 719-725.
7. 小林茂樹, 小林守治：オフロキサシンゲル点眼液0.3%の角膜上皮障害に対する有効性。眼臨紀 2011; 4: 132-137.
8. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al: Apical corneal barrier disruption in experimental murine dry eye is abrogated by methylprednisolone and doxycycline. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 2847-2856.
9. 堂田敦義, 中村雅胤：ドライアイモデルラットに対するジクアホソルナトリウム点眼液とヒアルロン酸ナトリウム点眼液の併用効果。あたらしい眼科 2011; 28: 1477-1481.
10. 高良由紀子, 高良俊武ほか：レバミピド縣濁液の点状表層角膜症に対する影響。臨眼 2013; 67: 1217-1222.

(受付：2014年7月7日)

(受理：2014年8月12日)

—症例報告—

腹腔鏡下脾臓摘出術を施行した卵巣癌術後孤立性脾転移の1例

浅見 敬一¹ 吉田 寛¹ 平方 敦史¹
牧野 浩司¹ 中井 章人² 内田 英二³

¹日本医科大学多摩永山病院外科

²日本医科大学多摩永山病院産婦人科

³日本医科大学消化器外科

Solitary Splenic Metastasis from Ovarian Cancer Managed by Laparoscopic Splenectomy

Keiichi Asami¹, Hiroshi Yoshida¹, Atsushi Hirakata¹,
Hiroshi Makino¹, Akihito Nakai² and Eiji Uchida³

¹Department of Surgery, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

²Department of Gynecology, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

³Department of Gastrointestinal Surgery, Nippon Medical School

Abstract

A 67-year old woman underwent bilateral oophorectomy for the treatment of ovarian cancer (serous adenocarcinoma, pT3cN0M0 Stage IIIc) in 2012, and postoperative chemotherapy was started. Ten months after operation, the serum level of CA125 was elevated (57.6 U/mL). Eighteen months after operation, an abdominal CT scan showed a mass in the spleen, 15 mm in diameter. Twenty three months after operation, splenic mass had increased to 24 mm in diameter. We diagnosed solitary splenic metastasis from ovarian cancer, and performed laparoscopic splenectomy. The pathological diagnosis of the splenic tumor was serous adenocarcinoma compatible with metastasis from ovarian cancer. She was discharged on 5th postoperative days and underwent another adjuvant chemotherapy. Since solitary splenic metastasis from ovarian cancer is rare. The laparoscopic splenectomy is a safe and effective for the management of splenic tumors.

(日本医科大学医学会雑誌 2015; 11: 25-28)

Key words: ovarian cancer, splenic metastasis, laparoscopic splenectomy

はじめに

腹腔内臓器の中で、脾臓は悪性腫瘍の転移が少ない臓器である。また転移性脾腫瘍の多くは多発転移として認められ、孤立性の転移はまれである¹⁻⁴。

今回、われわれは卵巣癌術後の孤立性脾転移に対し腹腔鏡下脾臓摘出術を施行した1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

Correspondence to Hiroshi Yoshida, Department of Surgery, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital, 1-7-1 Nagayama, Tama, Tokyo 206-8512, Japan

E-mail: hiroshiy@nms.ac.jp

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

<u>WBC</u>	<u>2000/μl</u>	<u>CK</u>	<u>170 IU/l</u>	<u>CEA</u>	<u>2.8 ng/ml</u>
<u>RBC</u>	<u>336 × 10⁴ / μl</u>	<u>TP</u>	<u>7.7 g/dl</u>	<u>CA19-9</u>	<u>5.9 U/ml</u>
<u>Hb</u>	<u>12.3 g/dl</u>	<u>Alb</u>	<u>4.7 g/dl</u>	<u>CA125</u>	<u>503.5 U/ml</u>
<u>Ht</u>	<u>96.3 %</u>	<u>BUN</u>	<u>13.7mg/dl</u>		
<u>Plt</u>	<u>15.7 × 10⁴ / μl</u>	<u>Cr</u>	<u>0.55 mg/dl</u>		
<u>AST</u>	<u>29 IU/l</u>	<u>Na</u>	<u>142 mEq/l</u>		
<u>ALT</u>	<u>26 IU/l</u>	<u>K</u>	<u>3.7 mEq/l</u>		
<u>LDH</u>	<u>205 IU/l</u>	<u>Cl</u>	<u>101 mEq/l</u>		
<u>T-Bil</u>	<u>0.5 mg/dl</u>	<u>CRP</u>	<u>0.03 mg/dl</u>		
<u>ALP</u>	<u>428 IU/l</u>	<u>BS</u>	<u>99 mg/dl</u>		
<u>γGTP</u>	<u>39 IU/l</u>	<u>eGFR</u>	<u>82.49 ml/min/1.73m²</u>		
		<u>PT</u>	<u>12.5 秒</u>		
		<u>PT(INR)</u>	<u>1.10</u>		
		<u>APTT</u>	<u>26.5 秒</u>		

図1 Laboratory data

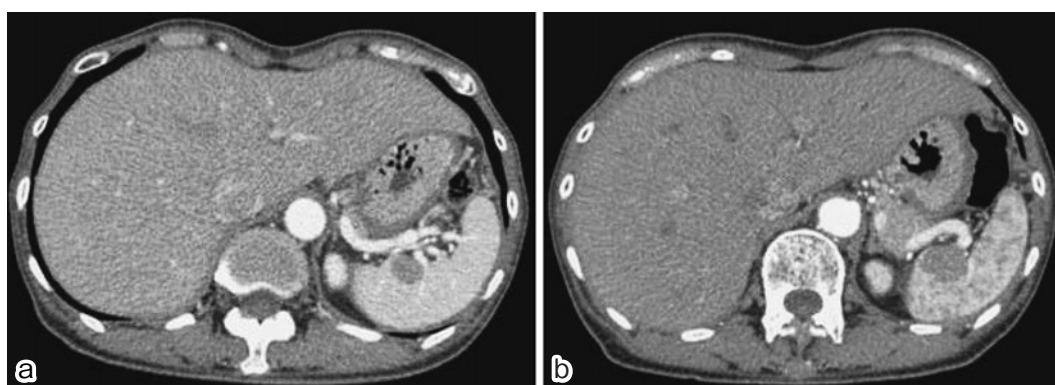


図2 CT : 18 months after operation (a), 23 months after operation (b)

症 例

症例：67歳，女性。

主訴：なし

現病歴：2012年に卵巣癌に対し，両側付属器切除，大網部分切除を施行（漿液性腺癌，pT3cN0M0 Stage IIIc）し，術後補助化学療法としてpaclitaxel/carboplatin療法を6コース施行した。術後10カ月に腫瘍マーカーが上昇し（CA125 57.6 U/mL），化学療法をirinotecan/nedaplatinに変更し3コース施行した。術後18カ月の腹部CT検査にて脾臓に径15mmの造影効果の乏しい腫瘤影を認めた。化学療法を継続したが，術後23カ月の腹部CT検査にて増大傾向を認めたため孤立性脾転移の診断の下，手術目的にて当科紹介となった。

既往歴：23歳，虫垂炎（虫垂切除術）

38歳，子宮内膜症

入院時現症：身長159.3cm，体重45.3kg，腹部は平坦，軟で圧痛は認めず，腫瘤は触知しなかった。

入院時検査所見（図1）：CEA，CA19-9は正常であっ

たが，CA125は503.5 U/mLと上昇していた。

腹部CT検査（図2）：術後18カ月のCTでは脾門部に径15mmの病変を認め，術後23カ月のCTでは径24mmに増大していた。ほかにはリンパ節腫大および腫瘤性病変は認められなかった。

以上より術後24カ月に，卵巣癌術後孤立性脾転移の診断で手術となった。

術中所見：体位は仰臥位で右半側臥位が可能となるように体幹右側に固定具，padを挿入した。

下腹部正中に前回の術創を認めたため，左下腹部よりアプローチした。5ポート挿入し，気腹圧は8mmHgに設定した。

腹腔内を観察し，腹膜播種がないことを確認した。脾結腸間膜，胃脾間膜を切離し脾門から脾下極を観察すると腫瘍周囲には軽度の癒着を認めた。次に脾腎嚢，脾横隔膜嚢を切離して脾上極まで剝離し脾臓を脱転した。脾尾部を確認するため，脾門部を丁寧に剝離し脈管（脾動静脈）のみとし，自動縫合器にて脾門部を圧縮し，周囲の組織の巻き込みがないことを確認し切離した（図3）。左横隔膜下にドレーンを留置した。切除標本はビニル袋に収納し臍下部より摘出した（図



図3 Spleen was resected at hilum

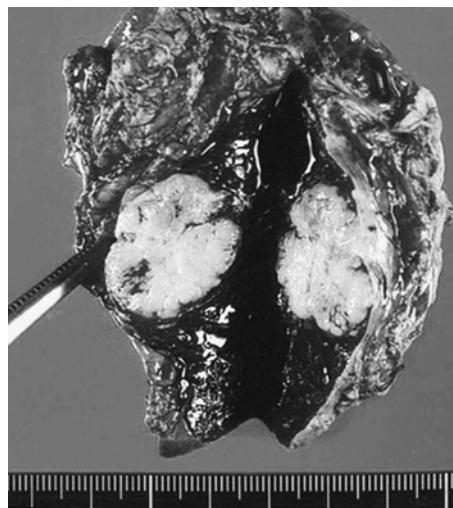


図5 The cut surface of the resected spleen

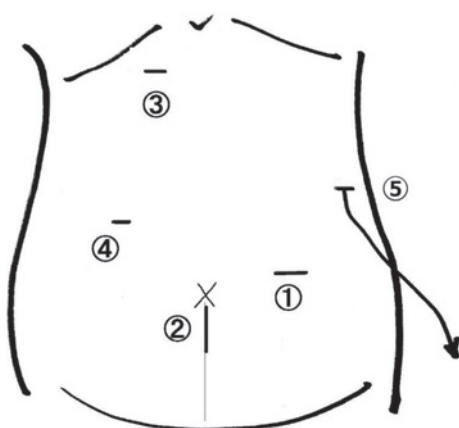


図4 Position of the 5 ports

4).

出血量は少量で、手術時間は105分であった。

摘出標本(図5)：脾門部に25mm大の境界明瞭で黄白色の充実性腫瘍を認めた。

病理組織所見(図6)：高円柱状の異型細胞が乳頭状増殖しており漿液性腺癌と診断し、原発巣と類似していることから卵巣癌孤立性脾転移と診断した。

術後経過：術後疼痛はほとんど認められず、経過良好にて第5病日に退院となった。CA125は術後48U/mLに低下し正常範囲で推移している。術後補助化学療法としてgemcitabineを投与中で、現在再発は認められず経過観察中である。

考 察

脾臓はリンパ組織の約25%を占め、脾摘後には抗体価が90%減少すると報告されており免疫臓器とし

てとらえられているが、血液の濾過機能、貯留機能、造血機能なども併せ持つ。しかしその詳細な働きはいまだ不明である⁵。

悪性腫瘍の剖検例での脾転移の頻度は、Berge⁶は7.1%、Schönら⁷は3.0%と報告しているが、肝転移、肺転移などと比較すると、その頻度は少ない。また脾転移は全身性多発転移の一部として認められることが多く、孤立性脾転移はまれである。Lamら⁸は悪性腫瘍以外も含めた全剖検例12,399例中の92例(0.7%)に脾転移を認め、孤立性転移は4例(0.03%)と報告している。Compératら⁹によると、孤立性脾転移の原発巣は結腸癌と卵巣癌が多く、期間は原発巣の診断から0~264カ月と多岐に渡っている。

症状は倦怠感、体重減少、発熱、腹痛、脾腫による貧血・血小板減少、まれに脾破裂などがあるが、近年の画像診断の発達で多くは無症状のうちに発見される⁹。鈴村ら¹は本邦の卵巣癌術後孤立性脾転移の報告例24例をまとめ、平均年齢54歳、主訴はなし15例(62.5%)、腹痛6例(25.0%)、平均腫瘍径は6.7cm、転移時期は、同時性転移は1例のみで、ほかは異時性転移であった。卵巣癌切除から脾転移巣切除までの期間は平均50カ月、原発巣である卵巣癌の進行度はStage I 3例、Stage II 4例、Stage III 8例、Stage IV 1例であった。本症例では67歳、主訴はなく、腫瘍径は25mm、異時性転移、卵巣癌切除から脾転移巣切除までの期間は24カ月、進行度はStage IIIであった。比較的腫瘍が小さな時点で発見されたことで、転移巣切除まで短期間となったものと思われる。

画像診断による存在診断は比較的容易であるが、質的診断は困難なことが多い。画像ガイド下経皮的針生

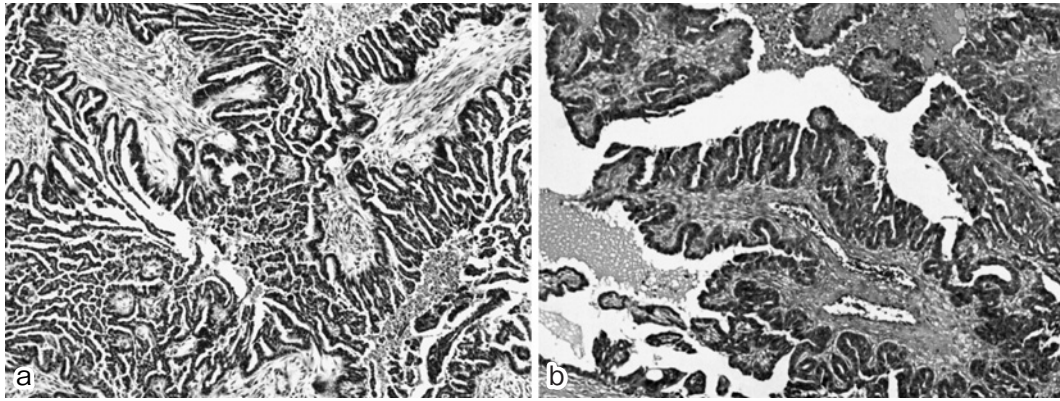


図6 The pathological findings (a : ovarian cancer, b : splenic tumor)

検を安全に施行し術前診断に有用であったとする報告¹⁰はあるが、出血や腫瘍散布などの潜在的な合併症が危惧され一般的には行われてはいない。本症例では経時的にCTを撮影した。腹部CTでは脾門部の腫瘍のみ増大を認め、ほかには腫瘍性病変は認められなかった。胸部CTでは卵巣癌術前と変化は認められなかった。さらに腫瘍マーカーの上昇も合わせて卵巣癌術後孤立性脾転移と診断した。また本症例では施行できなかったが、FDP-PET検査の有用性も報告されている¹²。

治療法としては、多臓器の一部としての脾転移ならば化学療法が一般的である。孤立性脾転移の場合、手術後の平均無病期間が25.5カ月とする報告¹¹もあり、比較的予後は良好で全身状態が良好ならば脾臓摘出術が望ましい。

手術方法であるが、近年、低侵襲である腹腔鏡下手術が発達している^{12,13}。本症例では腹腔鏡下脾臓摘出術を施行したが、術後疼痛もほとんど認められず術後5日目に退院し合併症も認められなかった。孤立性脾転移の場合は、腹腔内の観察も可能であることから、腹腔鏡下脾臓摘出術が望ましいと考えられる。

まとめ

卵巣癌術後孤立性脾転移の1例を経験した。腹腔鏡下脾臓摘出術は低侵襲で治療法として有用であった。

文献

1. 鈴木 和：腹腔鏡下に切除した卵巣癌術後孤立性脾転移の1例。日本臨床外科学会雑誌 2011; 72: 1277-1282.
2. 福田 敏：腹腔鏡下脾臓摘出術を施行した卵巣癌術後

孤立性脾転移の1例。日本臨床外科学会雑誌 2013; 74: 1700-1703.

3. 大井 正：卵巣癌術後に孤立性脾転移を来した1例。日本消化器外科学会雑誌 2006; 39: 1701-1706.
4. 今田 肇：転移性脾腫瘍の画像診断および剖検例における頻度。日本医学放射線学会雑誌 1991; 51: 498-503.
5. Hansen K, Singer DB: Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: postsplenectomy sepsis revisited. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4: 105-121.
6. Berge T: Splenic metastases. Frequencies and patterns. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1974; 82: 499-506.
7. Schön CA, Görg C, Ramaswamy A, Barth PJ: Splenic metastases in a large unselected autopsy series. *Pathol Res Pract* 2006; 202: 351-356.
8. Lam KY, Tang V: Metastatic tumors to the spleen: a 25-year clinicopathologic study. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 526-530.
9. Compérat E, Bardier-Dupas A, Camparo P, Capron F, Charlotte F: Splenic metastases: clinicopathologic presentation, differential diagnosis, and pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 965-969.
10. Keogan MT, Freed KS, Paulson EK, Nelson RC, Dodd LG: Imaging-guided percutaneous biopsy of focal splenic lesions: update on safety and effectiveness. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 933-937.
11. Gemignani ML, Chi DS, Gurin CC, Curtin JP, Barakat RR: Splenectomy in recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 407-410.
12. Akahoshi T, Tomikawa M, Korenaga D, Ikejiri K, Saku M, Takenaka K: Laparoscopic splenectomy with peginterferon and ribavirin therapy for patients with hepatitis C virus cirrhosis and hypersplenism. *Surg Endosc* 2010; 24: 680-685.
13. Hashizume M, Sugimachi K, Ueno K: Laparoscopic splenectomy with an ultrasonic dissector. *N Engl J Med* 1992; 327: 438.

(受付：2014年9月5日)

(受理：2014年10月15日)

—基礎科学から医学・医療を見る—

生存時間データ解析と比例ハザードモデル

中澤 秀夫

日本医科大学基礎科学数学

Survival Time Data Analysis and Proportional Hazard Model

Hideo Nakazawa

Department of Mathematics, Nippon Medical School

Abstract

Survival time data analysis and the proportional hazard model are explained. In particular, through concrete examples that appear in medicine, hypothesis testing and interval estimation with the software package SPSS are described.

(日本医科大学医学会雑誌 2015; 11: 29–36)

Key words: survival time data analysis, Kaplan-Meier method, Mantel-Cox method, log-rank test, proportional hazard model, interval estimation, hypothesis testing

1. 生存時間データ解析

これは、独立で同一の生存時間分布に従うセンサー標本（打ち切り例を含む標本）から生存率曲線を求める方法である。

1.1 例題と Kaplan-Meier 法

右表は、2001年1月1日から24カ月の間に抗癌剤Aを投与した肺癌患者10人と、抗癌剤Bを投与した肺癌患者9人について、投与開始から死亡に至るまでの月数を調べた（仮想的）データである。ただしデータには、次のような患者例が含まれている：

肺癌以外の原因で死亡した例、

観察最終日（2001年12月31日）に生存していた例、何らかの事情で途中で観察を打ち切った例（センサーデータ）。

以上において、

追跡期間：投与初日から死亡または観察打ち切りま

での日数、

生存：観察最終日に生存していた、

死亡：観察最終日以前に肺癌で死亡、

不明：観察最終日以前に治療を打ち切ったため生存状況不明、

を表す。A、B両群間で生存率に違いはあるか？

A 群

患者	追跡期間	最終状況
1	2	生存
2	4	死亡
3	5	不明
4	7	死亡
5	10	死亡
6	10	生存
7	12	死亡
8	12	死亡
9	14	生存
10	15	死亡（別原因）

Correspondence to Hideo Nakazawa, Department of Mathematics, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

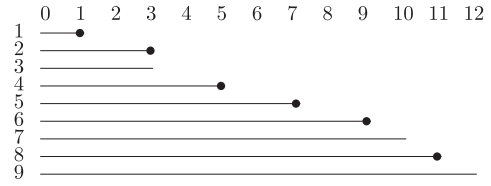
E-mail: nakazawa-hideo@nms.ac.jp

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

B 群

患者	追跡期間	最終状況
1	1	死亡
2	3	死亡
3	3	不明
4	5	死亡
5	7	死亡
6	9	死亡
7	10	不明
8	11	死亡
9	12	生存

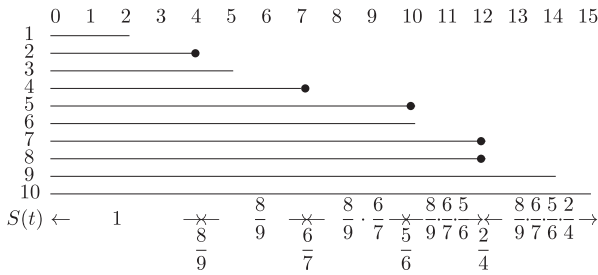
【B 群の場合】



という図が描ける. これより A 群と同様の計算を実行することにより $S_B(t)$ に関する次の結果を得る:

$$S_B(t) = \begin{cases} 1 & (0 \leq t < 1), \\ \frac{8}{9} & (1 \leq t < 3), \\ \frac{8}{9} \cdot \frac{7}{8} & (3 \leq t < 5), \\ \frac{8}{9} \cdot \frac{7}{8} \cdot \frac{5}{6} & (5 \leq t < 7), \\ \frac{8}{9} \cdot \frac{7}{8} \cdot \frac{5}{6} \cdot \frac{4}{5} & (7 \leq t \leq 9), \\ \frac{8}{9} \cdot \frac{7}{8} \cdot \frac{5}{6} \cdot \frac{4}{5} \cdot \frac{3}{4} & (9 \leq t \leq 11), \\ \frac{8}{9} \cdot \frac{7}{8} \cdot \frac{5}{6} \cdot \frac{4}{5} \cdot \frac{3}{4} \cdot \frac{1}{2} & (11 \leq t \leq 12) \end{cases}$$

【A 群の場合】



以下では $S_A(t)$, $S_B(t)$ で, 時刻 t における A, B 群それぞれに対する生存時間関数を表すものとする (これについては, 後述の 2.1 節冒頭の説明を参照のこと).

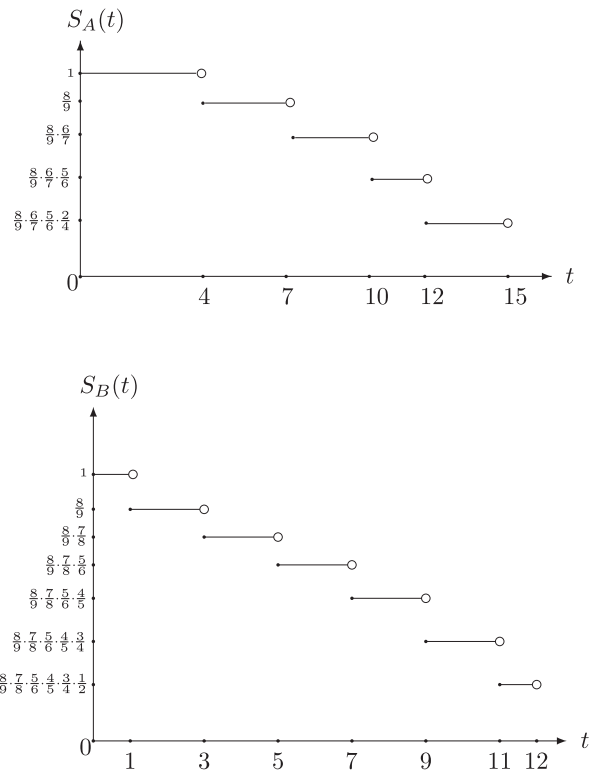
まず, 与えられたセンサー標本から上のような図を A 群に対して描く. 図中の数値の意味は次の通り:

$t=4$ で死亡者が一人発生するが, この時点で対象者人数 (上図の線の本数) = 9. 黒丸は死亡を表す. したがって生存割合は $1 - \frac{1}{9} = \frac{8}{9}$. 同様にして $t=7$ では $\frac{6}{7}$, $t=10$ では $\frac{5}{6}$, $t=12$ では $\frac{4}{5}$ となる. よって, $S_A(t)$ は $0 \leq t < 4$ では $S_A(t) = 1$, 同様に, $4 \leq t < 7$ では $S_A(t) = 1 \times \frac{8}{9}$, $7 \leq t < 10$ では $S_A(t) = 1 \times \frac{8}{9} \times \frac{6}{7}$, $10 \leq t < 12$ では $S_A(t) = 1 \times \frac{8}{9} \times \frac{6}{7} \times \frac{5}{6}$, $12 \leq t < 15$ では $S_A(t) = 1 \times \frac{8}{9} \times \frac{6}{7} \times \frac{5}{6} \times \frac{4}{5}$ となる. 以上をまとめると

$$S_A(t) = \begin{cases} 1 & (0 \leq t < 4), \\ \frac{8}{9} & (4 \leq t < 7), \\ \frac{8}{9} \cdot \frac{6}{7} & (7 \leq t < 10), \\ \frac{8}{9} \cdot \frac{6}{7} \cdot \frac{5}{6} & (10 \leq t < 12), \\ \frac{8}{9} \cdot \frac{6}{7} \cdot \frac{5}{6} \cdot \frac{4}{5} & (12 \leq t \leq 15) \end{cases}$$

となる. 同様にして B 群の場合も考えると,

これら $S_A(t)$, $S_B(t)$ のグラフは, 以下のような単調減少なグラフになる (これらは生存率曲線と呼ばれている):



SPSS で生存率曲線を描く手順

例題に対して A 群の生存率曲線を描く方法を説明する:

[1] A 群のデータを入力する

(最上段の「追跡期間, 「最終状況」は入力不要):

追跡期間	最終状況
2	0
4	1
5	0
7	1
10	1
10	0
12	1
12	1
14	0
15	0

[2] 分析→生存推定値→Kaplan-Meier と進み、生存変数に第1列を、状態変数に第2列をそれぞれ指定する。

[3] オプションに行って、作図の生存推定値にチェックを入れ、続行を押す。

[4] 事象の定義に行って、単一値が選ばれていることを確認し、その右の空欄に「1」と書き、続行を押す、最後にOKを押す。

1.2 2群の生存時間の差の検定—Mantel-Cox 法

Mantel-Cox 法は死亡イベントが起こったすべての時点で、A、B 各群と生存者数・死亡者数を記した2×2分割表を作り、ある規則に従って統計量を計算することで2群の生存率の違いを検定する方法である。

Mantel-Cox 法による仮説検定

死亡イベントが起こった時刻列を t_1, t_2, \dots, t_n とし、その際のクロス表が以下ようになったとする：

t_1	死亡	生存	合計
A 群	a_1	b_1	M_{11}
B 群	c_1	d_1	M_{01}
合計	N_{11}	N_{01}	N_1

t_2	死亡	生存	合計
A 群	a_2	b_2	M_{12}
B 群	c_2	d_2	M_{02}
合計	N_{12}	N_{02}	N_2

t_n	死亡	生存	合計
A 群	a_n	b_n	M_{1n}
B 群	c_n	d_n	M_{0n}
合計	N_{1n}	N_{0n}	N_n

これらに対して Mantel-Cox 検定量 x^2_{MC} は次で定義される：

$$x^2_{MC} := \frac{\left(\sum_{k=1}^n a_k - \sum_{k=1}^n \frac{N_{1k} M_{1k}}{N_k} \right)^2}{\sum_{k=1}^n \frac{M_{1k} M_{0k} N_{1k} N_{0k}}{N_k^2 (N_k - 1)}}$$

検定統計量 x^2_{MC} は自由度1の x^2 分布に従うことが知られているので、危険率 α で A、B 両群に差があるかないかを検定する場合には、帰無仮説「両群の生存率には差はない」のもとで、次の不等式のどちらが成り立つかを調べればよい：

もしも $x^2_{MC} > x^2_1(\alpha) \Rightarrow$ 仮説は棄却される

もしも $x^2_{MC} \leq x^2_1(\alpha) \Rightarrow$ 仮説は棄却されない

この方法による検定は手計算では非常に面倒なので通常は SPSS などの統計ソフトにより計算を実行して結論を得るのが普通である。

§1.1 の例題に対する計算結果

ここでは内容の理解のために手計算による計算結果を以下に記す。

p.29~30 の A、B 両群に対する表をもとに2×2分割表を作ると以下ようになる：

$t = 1$	死亡	生存	合計
A 群	0	10	10
B 群	1	8	9
合計	1	18	19

$t = 3$	死亡	生存	合計
A 群	0	9	9
B 群	1	7	8
合計	1	16	17

$t = 4$	死亡	生存	合計
A 群	1	8	9
B 群	0	6	6
合計	1	14	15

$t = 5$	死亡	生存	合計
A 群	0	8	8
B 群	1	5	6
合計	1	13	14

$t = 7$	死亡	生存	合計
A 群	1	6	7
B 群	1	4	5
合計	2	10	12

$t = 9$	死亡	生存	合計
A 群	0	6	6
B 群	1	3	4
合計	1	9	10

$t = 10$	死亡	生存	合計
A 群	1	5	6
B 群	0	3	3
合計	1	8	9

$t=11$	死亡	生存	合計
A 群	0	4	4
B 群	1	1	2
合計	1	5	6

$t=12$	死亡	生存	合計
A 群	2	2	4
B 群	0	1	1
合計	2	3	5

この表に基づいて、検定統計量を計算する。まず分子の括弧内第1項の $\sum_{k=1}^n a_k$ の計算をする。これは各表の左上の数値の和であるから5となる。同様に、分子括弧内第2項の $\sum_{k=1}^n \frac{N_{1k}M_{1k}}{N_k}$ は各表の(左下) × (右上) ÷ (右下)の数値の合計であるから、

$$\begin{aligned} & \sum_{k=1}^n \frac{N_{1k}M_{1k}}{N_k} \\ &= \frac{10}{19} + \frac{9}{17} + \frac{9}{15} + \frac{8}{14} + \frac{14}{12} + \frac{6}{10} + \frac{6}{9} + \frac{4}{6} + \frac{8}{5} \\ &= \frac{156623}{22610} = \frac{156623}{2 \cdot 5 \cdot 7 \cdot 17 \cdot 19} (\approx 6.927156122 \dots) \end{aligned}$$

である。以上によって検定統計量の分子の値は

$$\begin{aligned} & \left(5 - \frac{156623}{22610}\right)^2 = \frac{1898606329}{22610^2} \\ &= \frac{43573^2}{2^2 \cdot 5^2 \cdot 7^2 \cdot 17^2 \cdot 19^2} (= 3.713930719 \dots) \end{aligned}$$

となる。次に分母の値であるがこれは、各表の(右上) × (右真中) × (左下) × (真ん中下) ÷ (右下) ÷ (右下) ÷ (右下 - 1) の合計で、

$$\begin{aligned} & \frac{10 \cdot 9}{19^2} + \frac{9 \cdot 8}{17^2} + \frac{9 \cdot 6}{15^2} + \frac{8 \cdot 6}{14^2} + \frac{7 \cdot 5 \cdot 2 \cdot 10}{12^2 \cdot 11} \\ &+ \frac{6 \cdot 4}{10^2} + \frac{6 \cdot 3}{9^2} + \frac{4 \cdot 2}{6^2} + \frac{2 \cdot 3}{5^2} = \frac{13213268407}{5623333100} \\ &= \frac{3^2 \cdot 97 \cdot 15135359}{2^2 \cdot 5^2 \cdot 7^2 \cdot 11 \cdot 17^2 \cdot 19^2} (= 2.349704021 \dots). \end{aligned}$$

以上より、求める検定統計量の値は

$$\begin{aligned} x_{MC}^2 &= \frac{1898606329 \times 11}{13213268407} = \frac{20884669619}{13213268407} \\ &\approx 1.580595 \dots \approx 1.581 \end{aligned}$$

となる。これは $x_1^2(0.05) = 3.84$ よりも小さいので帰無仮説は棄却されず、A, B 両群間での有意な違いはない。

【注意】 この計算において、素因数分解サイト

<http://keisan.casio.jp/exec/system/1161228771>

や分数電卓サイト

<http://ja.numberempire.com/fractionscalculator.php>

を利用した。

1.3 SPSS によるログランクテスト

SPSS を用いて例題に対する仮説検定をする方法を説明する。すなわち、A 群の母集団生存率を $S_A(t)$ 、B 群の母集団生存率を $S_B(t)$ とし、A, B 両群の母集団生存率の違いを調べるために、帰無仮説

$$[S_A(t) = S_B(t) \text{ for any } t \geq 0]$$

の真偽を調べる。そのための方法のひとつが前節で紹介した Mantel-Cox 法であるが、ほかにも Peto-Peto の方法*や、一般化 Wilcoxon 検定 (generalized Wilcoxon test) など、様々な方法が知られている。これらをまとめてログランク検定 (log rank test) と呼ぶ。以下では Mantel-Cox 法によるログランクテストを SPSS を用いて行う。

1.4 1.1 の例題に対する SPSS によるログランクテスト (Mantel-Cox 法) の数値結果と仮説検定

SPSS を用いると次のような数値結果を得る：

x^2	自由度	p 値
1.581	1	0.209

この意味は、「Mantel-Cox 検定量 x^2 は自由度 1 の x^2 分布に従い、 p 値 = $P(x^2 > 1.581) = 0.209$ 」である。したがって、有意水準 (危険率) を 5% ($\alpha = 0.05$) として「 $\alpha = 0.05 > 0.209 = p$ 値」が成り立たないので帰無仮説は棄却されず、2 群の生存率には有意な違いがあるとは言えない。

なお、一般的には次のようにする：

[1] SPSS の数値結果が以下ようになったとする：

x^2	自由度	p 値
x_{MC}^2	1	p

[2] 危険率 α での仮説検定を行う。帰無仮説「差はない」を置く。次の処方により判定する：

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

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

SPSS による操作手順

SPSS を用いてログランクテストを実行する場合には、以下の手順に従えばよい (例題を例にとって説明する)：

[1] A, B 両群のデータを合わせて入力する：

ここに、A 群は 3 列目を「1」、B 群は 3 列目を「2」とした。なお最上段の「追跡期間」「最終状況」「群」は入力不要。

*R. Peto, et al, Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I, II. British J. Cancer, 34, 584-612 (1976) ; 25, 1-29 (1977).

追跡期間	最終状況	群	追跡期間	最終状況	群
2	0	1	1	1	2
4	1	1	3	1	2
5	0	1	3	0	2
7	1	1	5	1	2
10	1	1	7	1	2
10	0	1	9	1	2
12	1	1	10	0	2
12	1	1	11	1	2
14	0	1	12	0	2
15	0	1			

[2] 分析→生存推定値→Kaplan-Meierと進み、生存変数に第1列を、状態変数に第2列を、因子に第3列をそれぞれ指定する。

[3] 因子の比較の欄で、ログランクにチェックを入れ、続行を押す。

[4] オプションの欄で、作図の生存推定値にチェックを入れ、続行を押す。

[5] 事象の定義の欄で、単一値が選ばれていることを確認し、その右の欄に「1」と書き、続行を押し、OKを押す。

2. 比例ハザードモデル

2.1 ハザードとは何か

ハザード(hazard)とは大雑把には「瞬間死亡率」に相当する。生存時間(死亡あるいは故障までの時間、生存した時間)を確率変数と見なし、これを T で表す。 T は「生存時間確率変数」(survival time random variable)と呼ばれる。 $T \geq 0$ である。任意の非負の実数 $t \geq 0$ を一つ固定するとき、 T が t 以上となる確率を $P(T \geq t)$ で表す。これを $S(t) = P(T \geq t)$ と表し、「生存率関数」あるいは「生存時間関数」(survival function)と呼ぶ。これは時刻 t の直前まで生存する確率、あるいは、時刻 t 以後に死亡する確率を表す。数学的議論により、次の結果を得る：

定理1 (ハザードによる生存時間関数の表示)

(1) 連続時刻の場合：

連続的生存時間確率変数 $T (\geq 0)$ に対し、生存時間関数 $S(t)$ は、任意の非負の時刻 t におけるハザード(連続ハザード) $\lambda(t)$ を用いて

$$S(t) = e^{-\Lambda(t)}$$

と表される。ただし

$$\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(\tau) d\tau$$

は累積ハザードを表す。

(2) 離散時刻の場合：

離散的生存時間確率変数 $T (\geq 0)$ に対し、生存時間関数 $S(t_n)$ は、任意の非負の離散時刻列 t_1, t_2, \dots におけるハザード(離散ハザード) $\lambda(t_n)$ を用いて

$$S(t_n) = \prod_{k=1}^n \{1 - \lambda(t_k)\}$$

と表される。特に各 $\lambda(t_k)$ が微小ならば

$$S(t_n) \simeq e^{-\Lambda(t_n)}$$

が成り立つ。ただし

$$\Lambda(t_n) = \sum_{k=1}^n \lambda(t_k)$$

は離散累積ハザードを表す。

証明は省略するが、確率密度関数の定義、分布関数の定義、条件付き確率、微分の定義、変数分離型常微分方程式の解法などの道具が必要となる。詳しくは、中村⁷を参照のこと。

2.2 比例ハザードモデル

Coxによる比例ハザードモデル(proportional hazards model)の対象は、独立ではあるが同一ではない分布に従う症例、つまり、症例ごとに生存時間関数が異なる標本である。解析には、比例ハザード性(proportional hazards)の仮定のもとに、部分尤度(partial likelihood)が用いられる。

個体の生存時間に影響を与える可能性のある因子を予後因子(prognostic factor)と呼ぶ。様々な予後因子 $\vec{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ (これを共変量などとも呼ぶ)から、生存か死亡かを表す1つのアウトカムの2分変数の値 $\{0, 1\}$ への関数に対する重回帰分析の一種と見なせるが、ロジスティック回帰と異なる点は、データに打ち切り例(センサーデータ(censored date))を含むことである(このことに関しては後述の3節を参照のこと)。

2つのハザード関数 $\lambda_1(t), \lambda_2(t)$ に対して t に無関係な定数 c が存在して

$$\lambda_1(t) = c\lambda_2(t)$$

が任意の $t \geq 0$ に対して成り立つとき、2つのハザード関数は比例するという。

以下では共変量 $\vec{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ は時刻 t には依存しないとして共変量を持つハザード $\lambda(t, \vec{x})$ を考える。数学的議論によって次が成り立つことが証明される(中村⁷参照)：

定理2 比例ハザードモデル

$$\lambda(t, \vec{x}) = \lambda_0(t) r(\vec{x})$$

において、 $r(\vec{x})$ が対数線形性

$$\log r(\vec{x}) = \sum_{k=1}^n b_k x_k$$

を満たすとき、次が成り立つ：

$$\lambda(t, \vec{x}) = \lambda_0(t) \exp\left(\sum_{k=1}^n b_k x_k\right).$$

ただし、 $\lambda_0(t)$ はベースラインハザード (baseline hazard), $r(\vec{x})$ は相対危険度 (relative risk) 関数である。

さらに、ハザード関数 $\lambda(t, \vec{x})$, $\lambda(t)$ の累積ハザード関数とは各々

$$\Lambda(t, \vec{x}) = \int_0^t \lambda(\tau, \vec{x}) d\tau,$$

$$\Lambda_0(t) = \int_0^t \lambda_0(\tau) d\tau$$

で定義され、生存時間関数 $S(t, \vec{x})$, $S_0(t)$:

$$S(t, \vec{x}) = \exp\{-\Lambda(t, \vec{x})\}, S_0(t) = \exp\{-\Lambda_0(t)\}$$

の間には次の関係がある：

$$S(t, \vec{x}) = S_0(t)^{r(\vec{x})}.$$

この両辺で自然対数を取り、**定理2**を用いることによって、次の定理が成り立つことが分かる：

定理3 比例ハザードモデル

$$\lambda(t, \vec{x}) = \lambda_0(t) r(\vec{x})$$

において、相対危険度関数 $r(\vec{x})$ が対数線形性

$$\log r(\vec{x}) = \sum_{k=1}^n b_k x_k$$

を満たすとき、次が成り立つ：

$$\begin{aligned} &\log(-\log S(t, \vec{x})) \\ &= \log(-\log S_0(t)) + \sum_{k=1}^n b_k x_k. \end{aligned}$$

2.3 SPSS による比例ハザードモデルの信頼区間と仮説検定

SPSS による数値結果が次の表のようになったとする：

	B	S.E.	Wald	自由度	p value
b_1	β_1	e_1	γ_1	1	p_1
b_2	β_2	e_2	γ_2	1	p_2
\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots
b_k	β_k	e_k	γ_k	1	p_k
\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots
b_n	β_n	e_n	γ_n	1	p_n

[1] b_k の $100(1-\alpha)\%$ 信頼区間は

$$\beta_k - z(\alpha) \times e_k \leq b_k \leq \beta_k + z(\alpha) \times e_k,$$

ただし、 $z(\alpha)$ は標準正規分布表における両側確率 $100\alpha\%$ 点を表し、代表的な値は次の通り：

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

[2] 危険率 $100\alpha\%$ で帰無仮説 $b_k = 0$ の仮説検定を行う場合、 p 値 p_k に対して次が成り立つ：

- (i) $\alpha > p_k \Rightarrow$ 仮説は棄却される,
- (ii) $\alpha \leq p_k \Rightarrow$ 仮説は棄却されない.

2.4 例題

次の表は、特定の手術を受けた患者 26 人に対し、手術直後に実施したある検査の数値、性別、最終状況 (合併症の有無)、追跡期間 (日) を調べたものである。検査数値と性別は、それぞれ合併症の危険因子であると言えるか？

番号 i	検査数値 x_i	性別 y_i	最終状況 z_i	追跡期間 w_i
1	32.0	0	0	30
2	29.0	0	0	25
3	27.5	1	0	24
4	28.0	0	0	19
5	25.0	1	0	20
6	33.0	0	0	15
7	21.0	0	0	16
8	32.0	1	0	24
9	29.0	0	0	29
10	31.0	0	0	13
11	21.5	0	0	12
12	23.0	0	1	12
13	27.5	1	1	15
14	26.0	1	1	16
15	23.0	0	1	10
16	23.0	1	1	11
17	26.0	0	1	14
18	26.0	1	1	13
19	29.0	0	1	16
20	21.5	0	1	10
21	24.0	0	1	9
22	24.5	1	1	10
23	26.0	1	1	15
24	23.0	1	1	8
25	24.0	1	1	10
26	26.0	0	1	13

この問題を、次の [1], [2] を考察することにより判定せよ。

[1] 信頼度 95% の信頼区間, [2] 危険率 5% の仮説検定. ただし, 表中の記号はそれぞれ次を表すものとする:

i = 患者の番号, x_i = 検査数値,
 y_i = 性別 (0: 男, 1: 女), z_i = 最終状況
 (0: censored (観察打ち切り), 1: endpoint (合併症発症)), w_i = 追跡期間 ($w_i = 0$ なら術後観察打ち切りまでの日数, $w_i = 1$ なら術後発症までの日数).

解 一般の生存率 $S(t, x, y)$ と、基準となる生存率 $S_0(t)$ との間には

$$S(t, x, y) = S_0(t)^{r(x, y)}$$

の関係があると仮定する. さらにハザード比 $r(x, y)$ は対数線形性

$$\log r(x, y) = b_0 + b_1x + b_2y \Leftrightarrow r(x, y) = e^{b_0 + b_1x + b_2y}$$

を満たすと仮定する (比例ハザードモデル). 合併症のハザードが、検査数値と性別に依存していると言えるか否かを考察する. SPSS によれば次の数値結果が得られる:

	B	S.E.	Wald	自由度	p 値
b_1	-0.267	0.099	7.302	1	0.007
b_2	0.633	0.554	1.305	1	0.253

(なお検査数値 (x), 性別 (y) が危険因子であるか否かを判断する際には b_0 は重要ではないので出力されない)

[1] b_1 の信頼度 95% 信頼区間は ($\alpha = 0.05$ なので)

$$\begin{aligned} -0.267 - 1.96 \times 0.099 &\leq b_{1*} \\ &\leq -0.267 + 1.96 \times 0.099 \\ \Leftrightarrow -0.461 &\leq b_{1*} \leq -0.073 \end{aligned}$$

となる. この信頼区間には $b_{1*} = 0$ は含まれないので $b_{1*} \neq 0$ と推定され, したがって合併症の発生確率は数値検査に影響を与えると言える.

同様に, b_2 の 95% 信頼区間は

$$\begin{aligned} 0.633 - 1.96 \times 0.554 &\leq b_{2*} \\ &\leq 0.633 + 1.96 \times 0.554 \\ \Leftrightarrow -0.453 &\leq b_{2*} \leq 1.719 \end{aligned}$$

となる. この信頼区間は $b_{2*} = 0$ を含むので, $b_{2*} \neq 0$ とは推定できず, したがって合併症の発生確率は性別に依存するとは言えないことが分かる.

[2] 危険率 5% の仮説検定をする ($\alpha = 0.05$). まず検査数値が合併症の発症に影響しているか否かを考

えるために, 帰無仮説「 $b_{1*} = 0$ (すなわち, 合併症のハザードは検査数値とは無関係である)」と仮定する. SPSS の数値結果から $\alpha = 0.05 > 0.007 = p_1$ が成り立っているため, 仮説は棄却され, 検査数値は合併症発症に影響を与えると言える.

一方, 性別が合併症発症に影響を与えるか否かを考えるために, 帰無仮説「 $b_{2*} = 0$ (すなわち, 合併症のハザードは性別とは無関係である)」と仮定する. SPSS の数値結果から $\alpha = 0.05 > 0.531 = p_2$ が成り立たないので, 仮説は棄却されず, 性別は合併症の発症の危険因子とは言えない.

【注意】 ハザード $r(x, y)$ の比を考えることでも検査数値, 性別のどちらが合併症の危険因子となるのかを以下のようにして判定することができる:

性別に関して, 男性なら $y = 0$, 女性なら $y = 1$ であるから,

$$r(x, 0) = e^{b_0} e^{b_1x}, \quad r(x, 1) = e^{b_0} e^{b_1x} e^{b_2}$$

したがってこれらの比は

$$\frac{r(x, 0)}{r(x, 1)} = e^{b_2} = (\star)$$

となる. 推定値 $b_2 = 0.633$ を用いれば

$$(\star) = e^{0.633} \approx 1.883$$

となる. これは合併症発症のハザードが, 女性の場合, 男性の 1.883 倍になることを意味する. なお, b_{2*} の信頼区間の結果: $-0.453 \leq b_{2*} \leq 1.719$ より

$$e^{-0.453} \leq e^{b_{2*}} \leq e^{1.719} \Leftrightarrow 0.636 \leq e^{b_{2*}} \leq 5.579$$

となり, この区間に数値 1 が含まれるので, 合併症発症のハザードが性別の影響を受けるとは言えない.

b_{1*} に対しても同様に,

$$e^{b_{1*}} = e^{-0.267} \approx 0.766,$$

また b_{1*} の信頼区間 $-0.461 \leq b_{1*} \leq -0.073$ によって

$$e^{-0.461} \leq e^{b_{1*}} \leq e^{-0.073} \Leftrightarrow 0.631 \leq e^{b_{1*}} \leq 0.930$$

となり, この区間に 1 が含まれないので, 合併症発症のハザードは検査数値の影響を受けると言える.

なお, 以上の結論は, **解** で得られた結論と矛盾しないことにも注意する.

SPSS による操作手順

以下のようにする:

[1] まず次のようなデータを入力する (なお, 最上段の「検査数値」「性別」「最終状況」「追跡期間」は入力不要):

検査数値	性別	最終状況	追跡期間
32.0	0	0	30
29.0	0	0	25
27.5	1	0	24
⋮	⋮	⋮	⋮

[2] 分析→生存推定値→Cox 回帰と進み、生存変数に第4列を、状態変数に第3列を、共変量に第1列と第2列をそれぞれ指定する。

[3] 事象の定義の欄で単一値が選ばれていることを確認し、その右の空欄に1と書き、続行を押し、OKを押す。

3. 多重ロジスティック回帰と比例ハザードモデルとの比較

儀我⁴により次の事柄が指摘されている。

追跡期間は、多重ロジスティック回帰では考慮されないが、比例ハザードモデルでは考慮されている。また、打ち切りデータ (censored data) を含む場合には、多重ロジスティック回帰では扱えないが、比例ハザードモデルの手法は適用可能である。

一方で、比例ハザード性があり、打ち切りデータがない状況では、これら二つの手法で得られる結論には差がないことが確かめられている。

以上のことから次の処方に従って使い分けをするのが良いと思われる：

①：追跡期間の情報や打ち切りデータを含む場合には、比例ハザードモデルを適用する。

②：追跡期間の情報や打ち切りデータを含まない場合、あるいは、比例ハザード性を仮定することが難しい場合には、多重ロジスティック回帰の方法を適用する。

最後に、これら二つの解析手法の違いをまとめると以下ようになる (対馬⁶)：

	多重ロジスティック回帰	比例ハザードモデル
独立変数 x (要因)	2つ以上 (多変数). 量的 or 質的.	左に同じ.
従属変数 y (結果)	1つのみ. 質的 (0, 1の2値).	左に同じ.
観察期間の変数	なし.	あり.
独立変数の影響度合い	オッズ比で判断.	ハザード比で判断.

これら二つの手法の利点と欠点をまとめると次のようになる：

	多重ロジスティック回帰	比例ハザードモデル
利点	(i) 独立変数 x の尺度や分布型に対する厳密な仮定は不要. (ii) オッズ比を求めることが可.	(i) 左の(i)と同じ. (ii) 時間を考慮した影響度の解析が可 (iii) ハザード比を求めることが可.
欠点	(i) 従属変数 y が 0 or 1 の 2 値 データ の 場合 しか 利用 不可 . (ii) 時間を考慮した影響度の解析は不可.	モデルの適合度の指標などが確立していない部分もあるために絶対に正しい手順であるとは言えない.

4. 文献ガイド

生存時間解析と比例ハザードモデルの意味については加納・高橋³の12章、丹後⁵の10章、浜田⁹の7章、Matthews et al¹⁰の6, 7, 12章、森實¹¹の8章を、より詳しくは赤澤・柳川¹を参照せよ。また数学的議論に関しては中村⁷を見よ。SPSSとの関連については石村・謝・久保田²の9, 10, 11章、対馬⁶の11, 12章を参照せよ。なお本論説は、2013年度日本医科大学臨床系大学院講義の講義録⁸に基づいている。

文 献

- 赤澤宏平, 柳川 堯: バイオ統計シリーズ3, サバイバルデータの解析—生存時間とイベントヒストリデータ, 2010, 近代科学社.
- 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.
- 加納克己, 高橋秀人: 基礎医学統計学 (改訂第6版), 2011, 南江堂.
- 儀我真理子: 医学・医療統計学入門, 2012年度日本医科大学臨床系大学院講義配布プリント, 2012.
- 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.
- 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.
- 中村 剛: Cox 比例ハザードモデル (医学統計学シリーズ), 2001, 朝倉書店.
- 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.
- 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, 真興交易医学出版部.
- 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.
- 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7月30日)

(受理: 2014年9月1日)

—看護師シリーズ—

退院支援教育における病棟看護師の退院支援プロセスの変化について

安部 節美¹ 小栗 智美²¹日本医科大学付属病院患者支援センター²日本医科大学付属病院看護部

About Change of the Ward Nurse's Discharge Support Process in Discharge Support Education

Setsumi Abe¹ and Tomomi Oguri²¹Patient Support Center, Nippon Medical School Hospital²Department of Nursing Service, Nippon Medical School Hospital

Abstract

This study was conducted to examine how a patient discharge support training course for nurses changed the actual patient support process. We asked 11 chief nurses who joined the course to complete a questionnaire three times: before, during, and after the course. Significant changes were observed over time in their responses to 17 of the 24 questionnaire items that have a direct bearing on the patient discharge support process. The items that showed no significant differences were those that required working with other health professionals, including doctors and nurses. The results suggest that education on collaboration among health professionals and encouragement of teamwork should be explored to improve patient discharge support.

(日本医科大学医学会雑誌 2015; 11: 37-40)

Key words: discharge support, nursing coordination, team

はじめに

2006(平成18)年の第5次医療法改正では、医療計画制度を見直し、地域連携クリティカルパス(以下、連携パス)の普及を通じ、医療機能の分化・連携を推進し、切れ目のない医療を提供することや、早期に在宅生活に復帰できるように在宅医療の充実を図ることなどが明記された¹急性期病院の在院日数が短縮化され、急性期病院の役割が特化されたことによって、入院前と比べて医療依存度が高くなった患者、介護の必要度が高くなった高齢者など、入院前の医療と生活の再編が必要となるケースが見受けられる。そのような場合は、医療とケアをどこでどのように継続するか、急性期病院の限られた入院期間の中で準備しなければ

ならない。したがって、急性期病院への入院直後から、障害や疾患によって生活に影響をもたらす視点を持ち、どのような療養場所であっても「その人らしい生活」が継続できるような退院支援が求められている。

退院支援のプロセスは、<第一段階>(外来申込時/入院から48時間以内)、退院支援が必要な患者の把握<第二段階>(入院3日目から退院まで)、生活の場に戻るためのチームアプローチ、医療・ケア継続のための看護介入とチームアプローチとして、治療経過・病態予測から「退院時の状態」をイメージし、必要な介入を行う時期、<第三段階>地域・社会との連携・調整、退院を可能にするための制度・社会資源への調整を行う²とされている。

退院支援の中心的役割を担う外来・病棟のジェネラリストナースには、「患者の生活をイメージする」「病

Correspondence to Setsumi Abe, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendai, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: mahimahianan@nms.ac.jp

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

態予測に基づき、療養上必要なケアや看護を言語化して患者・家族と共有する力」が備わっていることが必要であり、これらの力を発揮することで「退院支援＝自己決定支援」の実践が可能になる²とされている。急性期病院に限られた入院期間の中で、より早期から切れ目のないシームレスケアが実現できるように、患者・家族を中心とした多職種によるチームアプローチと、疾患や障害による生活への影響を予測できる看護師の教育が重要課題と思われる。これまで看護師の退院支援に関する事例検討や看護師への教育内容についての文献は見られるが、退院支援の教育が看護師の退院支援のプロセスにどのように影響を与えるかは明らかにされていない。そこで今回われわれは病棟看護師への教育プログラムを実施しそのプロセスの変化について検証し、考察したのでここに報告する。

対象と方法

1. 対象者

退院支援教育プログラムに参加した病棟主任看護師21名のうち、回答の得られた11名。

アンケートの回収率：52.4%

2. 方法

1) 教育プログラムの実施

期間：平成25年7月～12月

900床程度の都内A大学病院、在宅実習は在宅診療のみ行うB在宅支援診療所1施設

①退院調整看護師、社会福祉士による退院支援・調整、訪問看護経験者による高齢者の在宅での生活について講義した。

②講義終了後、後日2～3名に分かれ、各グループが2日間の院外の在宅実習に参加した。

③病棟でのケースを用いた事例演習を4グループに分かれて検討した。その結果をまとめ、参加者全員で共有した。

④各自が病棟でのスタッフ教育の課題を明確化し全体共有する場を設けた。

2) 質問表による評価

退院支援教育プログラムの参加者に対して、教育前・在宅実習後・教育終了後に自記式質問紙表を配布した。質問紙は対象者の経験年数と坂井ら³が作成した病棟看護師の退院支援実践に関する自己評価尺度を作成者に承諾を得て用いた。この尺度は「1. 家族からの情報収集」「2. 患者・家族への意思決定支援」「3. 社会資源の活用」「4. 院内外の多職種連携による療養指導」の4因子24項目に対して6件法で回答を得て、「1. まったくできない」「2. できていない」「3. あまりできていない」「4. 少しできている」「5. でき

ている」「6. 十分できている」の内容に対して一問一答とし、最大6点として点数化した。

分析方法：回収した調査票を教育前・在宅実習後、教育後の3群に分け、4因子および各項目ごとの合計得点の記述統計を行った後、3群についてFriedman検定を行った。統計ソフトはIBM SPSS Statistics20を用いた。

倫理的配慮

本研究は日本医科大学付属病院倫理委員会・看護部小委員会の承認を得て実施した。研究参加を断っても職務上不利益を被らないこと、研究協力の任意と安全性の保障について説明書を用いて説明し、調査票を配布した。アンケートは無記名で個人の特典できないIDのみ記入し、研究者はデータをID番号で管理した。調査票は、対象者各自に所定の回収箱への投函を依頼し、調査票の回収をもって同意とした。

結果

対象者の経験年数は、5～9年1名、10～14年5名、15～19年5名であった。

1) 3群間での比較

自己評価尺度の3群間での合計得点および4因子・各項目の平均値を表1に示す。

教育前よりすべての項目の平均値が3以上であった。

24項目の中で3点台の項目は、8項目あり、「II患者家族への意思決定支援」1項目、「III社会資源の活用」4項目すべて、「IV院内外の多職種連携による療養指導」3項目であった。その8項目は、教育終了後にはすべて4点台となった。

3群間のFriedman検定では、合計得点および4因子すべてにおいて有意差を認めた ($p < 0.05$)。

各因子の構成は、第一因子は5項目、第二因子は7項目、第三因子は4項目、第四因子は8項目、計24項目から成るが、本研究では、17項目に有意差が見られた ($p < 0.05$)。有意差が見られなかった7項目は、第一因子「1. 家族からの情報収集」は1項目、第二因子「2. 患者・家族への意思決定支援」は2項目、第三因子「3. 社会資源の活用」は0項目、第四因子「4. 院内外の多職種連携による療養指導」は4項目であり、項目の詳細は表2に示す。

考察

今回の研究では、対象者の経験年数が豊富であったためか、教育前の項目ごとの平均点が3点以上にあっ

表1 3群間での合計得点および4因子・各項目の平均値

	教育前	在宅実習後	教育後	P 値
				教育前後の比較
I. 患者・家族からの情報収集	22.64 (±2.20)	22.54 (±1.86)	25.09 (±2.77)	<0.003
1. 患者の入院前の生活状況	4.55	4.55	4.91	
2. 患者の疾患, 進行度, 予後について情報収集する	4.64	4.55	5.18	
3. 患者の ADL 状況, 認知・理解能力について情報収集する	4.73	4.73	5.09	
4. 家族構成と関係性, キーパーソン (インフォーマル) について情報収集する	4.55	4.55	5	
5. 患者の社会背景 (生活史, 職業, 信条, 趣味など) について情報収集する	4.27	4.18	4.91	
II. 患者・家族への意思決定支援	29.90 (±3.72)	30.27 (±3.19)	32.54 (±3.38)	<0.003
6. 患者・家族が退院に向けてどのような思いを抱き, 今後どのように過ごしたいのか意向を確認する	4.55	4.55	4.73	
7. 患者・家族の理解度に合わせて医師からの病状説明の場を設定する	4.73	4.55	4.82	
8. 患者の ADL より, 今後の生活で起こりうる課題について検討する	4.18	4.18	4.64	
9. 患者・家族の思いを医師と共有して, 今後の方向性を話し合う	4.45	4.45	4.82	
10. 病状に伴い, 今後起こりうる生活上の変化について患者・家族へ説明する	4.18	4.27	4.64	
11. 現在の病院機能と役割について患者・家族へ説明する	3.45	4	4.18	
12. 患者・家族・医療機関で今後の方向性の意思・意向にズレが生じていないか確認する	4.36	4.36	4.73	
III. 社会資源の活用	13.09 (±2.11)	13.54 (±2.16)	16.09 (±2.46)	<0.001
13. 患者の在住する地方自治体には在宅療養を支えるためにどのようなサービスがあるのか確認する	3.09	3.36	4	
14. 介護保険の対象者, 申請方法, サービス内容について患者・家族へ説明する	3.45	3.55	4.45	
15. 往診や訪問看護の対象者と利用方法について必要時に患者・家族へ説明する	3.55	3.45	4.45	
16. 生活保護制度による医療費の負担割合について必要時に患者・家族へ説明する	3	3.18	4	
IV. 院内外が多職種連携による療養指導	31.81 (±5.05)	31.36 (±4.47)	36.27 (±5.64)	<0.003
17. 患者・家族へ病棟スタッフが統一した内容で医療処置を指導する	4.09	3.82	4.73	
18. 点滴の管理や内服管理方法について医師や薬剤師と連携して患者・家族に指導する	4.36	3.91	4.91	
19. 退院後の環境を想定した ADL 動作についてリハビリスタッフと連携し患者・家族に指導する	4.18	3.82	4.55	
20. 栄養士や NST に在宅での食事方法や栄養について相談する	3.64	3.91	4	
21. 退院調整部門と協働して, 患者の生活に合わせた医療処置の方法をアレンジする	4	4.27	4.91	
22. 在宅生活で起こりうる異常や緊急時の対応を患者・家族が理解できているか確認する	4.18	4.18	4.73	
23. 退院前カンファレンスで在宅生活の課題についてケアマネージャーや往診医, 訪問看護師, ヘルパー, 保健師へ申し送る	3.82	3.82	4.36	
24. 在宅療養の準備をする (医療材料購入について情報提供, 関係医療機関との調整)	3.55	3.64	4.09	
合計得点	97.45 (±9.77)	97.72 (±8.86)	110.81 (±12.04)	<0.001

た。教育後では, 各項目の平均点が4以上になったことや, 4因子の合計得点に有意差があったことから,

教育プログラムが病棟看護師の行う退院支援プロセスに影響をもたらしたことが考えられた。

表2 教育前後で有意差が見られなかった項目 $p < 0.005$

第一因子	家族構成と関係性, キーパーソンについて情報収集する
第二因子	患者・家族が退院に向けてどのような思いを抱き, 今後どのように過ごしたいのか意向を把握する
	患者・家族の理解度に合わせて医師からの病状説明の場を設定する
	患者・家族・医療者間で今後の方向性・意思・意向にズレが生じていないか確認する
第四因子	退院後の環境を想定したADLの動作についてリハビリスタッフと連携して患者・家族に指導する
	栄養士やNSTに在宅での食事方法や栄養について相談する
	在宅療養の準備をする(医療材料購入についての情報提供, 関係医療機関との調整など)

質問項目24項目中, 17項目に有意差が見られており, その項目は, 病院機能の説明や社会資源の活用など教育前から点数が低い項目が多く, 知識習得で看護師の行動変容が可能と思われる項目であった。

一方, 有意差が見られなかった7項目の中で, 家族からの情報収集の場面では, 家族構成などの情報収集は通常から必須の業務であり教育による効果が現れにくかったと考えられる。また, 意思決定場面において「病状説明の場を設定する」や「その後の療養場所に関する意向を確認する」については, 医師からの病状説明との関係性が強く看護師単独での行動変化は難しいものであると思われた。それに加え, 院内外の他職種連携による療養指導では, リハビリスタッフや栄養士との連携が必要な項目や病院外部との調整などが含まれており, 研修終了後に4点台まで上昇したが, 有意差は認められなかった。チームの中での他職種とのコミュニケーションや業務の調整など, 看護師にはチーム内での調整能力が必要とされるが, 今回の教育プログラムの実施だけでは十分な結果が得られないのではないかと推測された。今後, 医師や他職種との院内外でのチームでの検討が必要な項目であると考えられる。退院支援はチームで行うものであり, 看護師は患者・家族の意向を確認しチーム内で看護師の役割を發揮できるように, 教育実施後もそれぞれの実践の場において継続教育が必要になると思われた。

結語

教育前, 在宅実習後, 教育後のFriedman検定では4因子および合計得点すべてにおいて有意差を認めた($p < 0.05$)。退院支援プロセスの24項目中, 17項目に有意差をみとめ退院支援の教育プログラムは病棟看護師の退院支援のプロセスに効果をもたらす可能性が示唆された。退院支援の教育においては, 患者・家族を

中心とした多職種によるチーム内の調整能力を高め看護師の役割を發揮できるように実践の場での継続教育が重要であると考えられる。

研究の限界

今回は経験年数の高い看護師を対象としたプログラムであり, 経験年数の浅い看護師への教育内容には配慮が必要である。そして, 対象人数が11名と限られており, また教育プログラム以外でも日々の看護実践が自己評価に影響を与えている可能性もあるため, 結果が研修のみの効果とは言い切れない。今後データを積み重ね, さらなる検証が必要である。

謝辞: 本稿で紹介した研究をご指導頂いた日本医科大学付属病院内藤明子副看護部長に深謝いたします。

文献

1. 篠田道子: 退院支援システムの構築と退院調整看護師の役割. 看護 2008; 044.
2. 宇都宮宏子, 三輪恭子: 退院支援・退院調整～ジェネラリストナースがつなぐ外来・病棟・地域～. 日本看護協会出版社. 2014; pp 11, 168.
3. 坂井志麻, 山本則子, 水野敏子: 病棟看護師の退院支援実践に関する自己評価尺度の開発～信頼性, 妥当性の検討～. 日本看護科学学会学術集会講演集 32回. 2012; pp 248.
4. 鄭桂紅, 上泉和子: 求められる退院調整看護師の活躍と退院支援システムの確立. 日本看護協会雑誌 2008.
5. 三輪恭子: 退院支援の院内研修で何を学ぶ? Nursing Today 2012.
6. 千葉由美: デイスタージャブプランニングのプロセス評価尺度開発と有用性の検証. 日本看護協会雑誌 2005; 25: 39-51.

(受付: 2014年10月2日)

(受理: 2015年1月17日)

—関連施設だより—

花ざかりの森から

小平 祐造

社会医療法人社団正志会 花と森の東京病院

From a Forest in Flower

Yuzo Kodaira

Flowers & Forest Tokyo Hospital

花と森の東京病院の前身は、昭和11年に開設された大蔵省印刷局病院で、その後は、独立行政法人国立印刷局東京病院に名称を変え、職域および地域での医療提供を行ってきました。平成25年4月1日からは社会医療法人社団正志会が運営を継承・民営化して、77年目の再出発となりました。名称も新たに、江戸の頃から桜の名所として親しまれた飛鳥山と、緑の北区を象徴する滝野川公園や旧古河庭園に隣接していることから、「花と森」をその名に冠することになりました。

当院は北区の南、文京区駒込の“向こう”にある西ヶ原の台地にあり、本郷通りに面しています。地下鉄南北線西ヶ原駅直上で、京浜東北線上中里駅より徒歩10分の利便性があり、日本医科大学付属病院からは地下鉄3駅、車で10分足らずという至近の日本医科大学特定関連病院です。一般病床134床に加えて、平成27年3月には回復期リハビリテーション病棟を開設、56床を増床し、地域医療を支えます。北区の医療環境の特徴は高度の高齢化です。すでに25%を超える区民が65歳以上で、一人暮らしが27,000世帯などと世界的にみても最も先鋭化した高齢地区といえましょう。また区内には320床以上の病院はなく、高度急性期医療を求める患者は区外に流出する傾向がありますが、これは本郷通り沿いに国内有数の高度機能病院が5つ（大学病院本院4つを含む）、隣接区にその他の大学病院本院・分院が複数あることから領けます。

これからの地域医療は、数々の課題に直面してゆくと考えられます。情報量が増大し医療が高度に複雑化していることに対応すること、急速に進む社会の高齢化に対応できる医療供給体制や健康保持のための体制を整備すること、地域医療の原点ともいべき救急医療をいかに維持するかということ、など枚挙に暇がありません。今後は医療政策上も病床機能分化を基礎にした地域医療構想により大きな波を受け、地域医療の現場はそのあり方を変えて



花と森の東京病院 前景

ゆくと思われます。

この潮流の中で、花と森の東京病院は地域の「ハブ病院」として機能を発揮することを目指しています。「ハブ」とは車軸の中心であり、転じて拠点や中継点の意味で空港やネットワーク接続を形容する言葉として用いられています。花と森の東京病院が果たすべき役割はまさに地域医療の中継・集線局の機能にこそあれと考えております。当院におけるハブ機能とは、すなわち、①医療の搭乗口：救急医療や健診センターなどで医療・予防の出発点に導くこと ②一般疾患の医療：高度先進医療を除く医療を、いつでも、かかりやすく提供できること ③乗り換え・乗り継ぎ：高度急性期から回復期、療養・慢性期にいたる病期の移行に、継ぎ目なく医療を繋げること ④ケアの方向付け：慢性期—急性増悪期—療養期など、状態により異なるそれぞれのケアを一連のサイクルとして円滑に回すこと ⑤緊急避難：災害医療において地域の拠点となること、です。

当院が地域医療のハブ機能を発揮するには、日本医科大学とくに付属病院との連携が基軸となります。高度急性期医療を提供する付属病院へ当院から患者を紹介しその後の受け入れを行うことで、前方連携としてトスを上げ後方連携としてレシーブを行うような役割を果たします。当院が着実に機能することで、強いスパイクが効果的に放たれるかのように、付属病院の高度医療がますます機能してゆく。そういった連携により、同じ医療圏の病院群として強固なチームワークをつくるのが大事であると考えております。

当院は開設者・法人理事長の猪口正孝をはじめ多くの日本医科大学同窓生や関係者によって運営されております。平成26年には日本医科大学第1学年医学実地演習（地域医療演習）に平成立石病院などグループ三病院とともに協力し学年全員を受け入れ、当院では36名の学生が約8日間にわたり地域医療の現場を経験しました。私どもは母校の伝統を維持し発展に寄与することを喜びとしております。今後も人的交流を盛んにし、地域医療のみならず教育や研究の領域でも母校を応援し、日本医科大学の永続と隆盛を望んで止みません。

（受付：2014年12月1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. 3 (2014 年 6 月発行) 掲載

Differential Expression of ADAM (a Disintegrin and Metalloproteinase) Genes between Human First Trimester Villous and Extravillous Trophoblast Cells

(J Nippon Med Sch 2014; 81: 122-129)

妊娠初期の絨毛栄養膜細胞と絨毛外栄養膜細胞における ADAM (a Disintegrin and Metalloproteinase) 遺伝子の発現差異

高橋宏典^{1,2} 弓削主哉² 松原茂樹¹ 大口昭英¹
桑田知之¹ 薄井里英¹ 鈴木光明¹ 瀧澤俊広²

¹自治医科大学産科婦人科学

²日本医科大学分子解剖学

背景：妊娠初期に栄養膜細胞は、絨毛栄養膜細胞 (Villous trophoblast: VT) と絨毛外栄養膜細胞 (Extravillous trophoblast: EVT) に分化する。EVT は時間的、空間的に制御を受けながら子宮内膜に浸潤し、胎盤形成に寄与する。EVT 浸潤にはプロテアーゼが必要だが、そのうち、a Disintegrin and Metalloproteinase (ADAM) ファミリーの栄養膜における発現はあまり検討されていない。今回、われわれは ADAM 遺伝子のサブタイプ発現を VT と EVT で比較検討した。

方法：本研究は倫理委員会承認後、妊娠初期中絶絨毛組織 (n=17) から EVT を分離した。また顕微鏡下で採取した絨毛先端組織部位を VT とした。ADAM 遺伝子 5 種 (ADAMTS1, ADAMTS2, ADAM10, ADAM12, ADAM17) の発現量を 1)VT と EVT 間で、さらに 2)妊娠週数ごとにリアルタイム PCR 法を用いて計測・解析した。

結果：1) 妊娠初期 (7~13 週) の ADAM 発現: EVT は VT に比して、ADAMTS1 発現は上昇、ADAM10, ADAM12 発現は低下した。2) 週数別差異 (7~8 週と 10~13 週での比較): EVT と VT について、5 種の ADAM 発現は 2 群の週数間差異なし。しかし、3) VT の ADAM12 発現だけ週数の差が認められた (7~8 週<10~13 週 (p<0.05))。

結論：妊娠初期の栄養膜細胞が VT と EVT へ分化する過程で、一部の ADAM 遺伝子 (ADAMTS1, ADAM10, ADAM12) の発現量が、栄養膜細胞の細胞型および週数依存的に変化することが示唆された。

The Effects of Polymyxin B-immobilized Fiber Hemoperfusion on Respiratory Impairment in Endotoxemic Pigs

(J Nippon Med Sch 2014; 81: 130-138)

エンドトキシン豚モデルの肺傷害に対する PMX-DHP の効果

小網博之¹ 阪本雄一郎¹ 宮庄 拓² 伊丹貴晴³
田村 純³ 石塚友人³ 河村芳朗⁴ 中村晃三⁵
三好健二郎³ 山下和人³

¹佐賀大学医学部救急医学講座

²酪農学園大学獣医学群獣医保健看護学類動物栄養学

³酪農学園大学獣医学群獣医学類獣医麻酔学

⁴酪農学園大学獣医学群獣医学類獣医病理学

⁵酪農学園大学獣医学群獣医学類画像診断学

背景と目的：重症敗血症患者では、しばしば急性呼吸速迫症候群に代表される肺合併症を認められ、その予後はきわめて不良とされる。エンドトキシン吸着療法である polymyxin B-immobilized fibers (PMX-DHP) は、酸素化の改善については報告されているが、生理学的指標ならびに形態学的指標に関しての報告は乏しい。本研究の目的は、敗血症豚モデルの肺病変に対する PMX-DHP の効果を生理学的、形態学的に評価することである。

方法：本研究は酪農学園大学との共同研究である。全身麻酔後人工呼吸管理を行った 13 頭の成人豚 (9~11.9 kg) を、PMX-DHP 施行した 7 頭 (PMX 群) と施行しなかった 6 頭 (対照群) の 2 群に分けた。すべての豚は連続心拍出量測定装置 PiCCO® (Pulsion Medical Systems, Germany) を装着し、経静脈的にエンドトキシンとして (live *Escherichia coli*; LD50) を投与した。PMX-DHP は、エンドトキシン投与 30 分後から 150 分後まで施行した。血液検査所見や血液ガス分析、PiCCO®の指標として肺外水分量 (extravascular lung water: EVLW) ならびに肺血管透過性指標 (pulmonary vascular permeability index: PVPI) をそれぞれ解析し、すべての豚の肺病変を評価するために CT を施行した。統計解析には、Student's t-test や chi-square test, Mann-Whitney U-test を用いた。

結果: エンドトキシン投与後 150 分で, PMX 群のエンドトキシン活性の低下ならびに血圧の上昇を認めた. PiCCO では, PMX 群で EVLW が低下する症例を多く認めた. PVPI はエンドトキシン投与後すべての豚で上昇を認めた. CT 検査では, PMX 群の肺病変に改善が見られた. 転帰に関しては, 対照群が 71% に対し, PMX 群はすべて生存した.

結論: PMX-DHP は, 敗血症豚モデルの肺病変に有効性を示し, 予後の向上にも寄与していた.

Stress Sensitivity in Patients with Atopic Dermatitis in Relation to the Translocator Protein 18 kDa (TSPO)

(J Nippon Med Sch 2014; 81: 148-156)

トランスローケーター蛋白 18 kDa (TSPO) に関連したアトピー性皮膚炎患者のストレス感受性

加賀美緒^{1,2} 中本百合江² 中村和彦³ 池田和隆²
吉井光信² 川名誠司¹

¹日本医科大学皮膚科学

²東京都医学総合研究所

³弘前大学医学部神経精神医学講座

背景と目的: アトピー性皮膚炎 (AD) は慢性炎症性皮膚疾患であり, ストレスにより悪化する. しかし, 個人のストレス感受性と AD との関連はよく知られていない. 本研究では, ストレス反応の指標であるトランスローケーター蛋白 18 kDa (TSPO) の解析を行うことにより, ストレス感受性と AD との関連を検討した.

方法: 当科の AD 患者 52 人 (男性 30 人・女性 22 人) と東京都医学総合研究所の健常成人 163 人 (男性 89 人・女性 74 人) を対象に, 心理検査による不安評価 (STAI), 放射性リガンドを用いた血小板 TSPO 測定, リンパ球による TSPO 遺伝子解析を行った. AD 重症度評価には SCORAD を用いた. TSPO 遺伝子多型は, ストレス感受性に関与する 485 番塩基の置換 (485G>A) を解析し, G/G 型, G/A 型および A/A 型の出現頻度を調べた.

結果: AD 患者の STAI 評価では, 健常者との比較において, 男性では状態不安, 特性不安ともに有意な高得点を示したが, 女性では特性不安のみ有意に高かった. TSPO 発現では, AD 患者は男女ともに有意に高かった. TSPO 遺伝子多型では, 男性患者ではストレス高感受性を示す G/G 型が有意に少なく, ストレス低感受性を示す G/A 型および A/A 型が有意に多かった. SCORAD と血小板 TSPO

との関連では, 男性においては正の相関が認められ, とくに G/A 型は有意に相関していた. 女性ではこのような相関関係は認められなかった.

考察: 本研究により, TSPO が AD 発症に関連することが示された. AD 患者では TSPO 発現が高く, ストレス状態にあることが分かった. 一方, 遺伝子解析でストレス高感受型 (G/G) が少ないのは, TSPO の有する抗炎症作用による発症抑制が原因すると考えられる.

Journal of Nippon Medical School

Vol. 81, No. 4 (2014年8月発行) 掲載

Anatomical Factors Associated with Periesophageal Vagus Nerve Injury after Catheter Ablation of Atrial Fibrillation
(J Nippon Med Sch 2014; 81: 248-257)

心房細動アブレーション後の食道周囲迷走神経障害発症に関与する解剖学的要因の検討

坪井一平 林 明聡 宮内靖史 岩崎雄樹
淀川顕司 林 洋史 植竹俊介 高橋健太
清水 渉

日本医科大学内科学 (循環器内科学)

背景: 心房細動に対するカテーテルアブレーションでは左心房に接している食道迷走神経叢への障害 (Vagus Nerve Injury: VNI) が起こりうる。食道迷走神経叢は胃腸や胆嚢への神経支配を行っているため、VNIでは胃腸の蠕動障害や胆嚢炎が起きるがその詳細ははまだ明らかではない。本研究ではVNIの発症率とかのような症例におけるアブレーション方法を調査し、さらに心臓CT画像による解剖学的解析を加えて、VNI発症に寄与する因子を検討した。

方法: 心房細動に対して両側肺静脈隔離と左房後壁隔離を基本としたアブレーション手技を行った連続257症例 (平均年齢 62 ± 11 歳) を対象とした。全例で64列マルチスライスCTにより左房径、左房と食道の接触距離、左房と食道から椎体および下行大動脈までの距離を測定した。患者背景、アブレーション方法、CTでの測定項目を術後VNIの有無で比較した。

結果: 全257症例中5例 (1.9%) でVNIが発症した。内訳は胃蠕動障害が3例、無石性胆嚢炎が2例だが、全例ともアブレーション後2週間以内に後遺症なく寛解した。VNI発症群では非発症群と比べて左下肺静脈一僧帽弁輪間の線状焼灼を行った割合が高かった ($P=0.03$)。また同部の伝導ブロック完成のために冠静脈洞内での焼灼を行った比率も高かった ($P=0.03$)。食道は全257症例中172例 (67%) において下行大動脈近くを走行していた。またVNI発症群では非発症群に比し左房後壁と食道の横方向での接触距離がより長く ($P=0.01$)、左房後壁と椎体、もしくは下行大動脈までの距離が近かった ($P=0.03$)。

結語: 連続257症例の心房細動アブレーション術後に、VNIとして無石性胆嚢炎2例と胃蠕動障害3例を認め

た。VNIの発症には左房後側壁への追加焼灼の有無と、左房と食道およびその周囲組織との距離が関与していた。

Therapeutic Effects of the Long-term Use of PAN Membrane Dialyzer in Hemodialysis Patients: Efficacy in Old Dialysis Patients with Mild PAD
(J Nippon Med Sch 2014; 81: 221-235)

維持透析患者におけるPAN膜ダイアライザの長期使用による臨床効果—軽度末梢動脈疾患を合併した高齢透析患者に対する有効性—

中田悠皓¹ 柏木哲也² 飯野靖彦² 片山泰朗²

¹日本医科大学大学院医学研究科神経内科学・腎臓内科学

²日本医科大学内科神経・腎臓・膠原病リウマチ部門

高齢者や末梢動脈疾患 (PAD) を合併した血液透析 (HD) 患者にポリアクリロニトリル膜 (PAN膜) のAN69膜ダイアライザを使用し症状が改善された報告があるが、最も汎用されているポリスルホン膜 (PS膜) ダイアライザとの除去特性の交差研究や長期使用の報告は少ない。本研究は両透析膜の除去特性の比較検討とAN69膜の長期使用効果を検証した。

対象は軽度PADを認め、IV型PS膜ダイアライザを使用している高齢患者12名。

交差研究: 対象中6名に対し、PS膜とAN69膜のダイアライザを2週間ごとに使用し、小分子量物質溶質と β_2 ミクログロブリン (β_2 MG) のクリアランス、除去率、除去量、クリアスペース、アミノ酸の除去率と血清アルブミン (Alb) の漏出量を測定した。

長期使用検証: 対象8名 (12名中4名は脱落した) に対し、AN69膜ダイアライザへ変更し、Alb, Geriatric Nutritional Risk Index, %クレアチニン産生速度、標準化蛋白異化率と至適体重、 β_2 MG, C反応性蛋白 (CRP), LDLコレステロール、フィブリノーゲン (Fib), 窒素酸化物 (NOx), ヘモグロビン (Hb), フェリチン, トランスフェリン飽和度 (TSAT), 赤血球生成刺激剤投与量、鉄剤投与量を72週間観察した。観察期間開始と終了に、皮膚灌流圧 (SPP) を測定した。

交差研究結果: AN69膜はPS膜に対し、小分子量物質では同等の除去特性を示したが、 β_2 MGの除去特性は劣った。アミノ酸の除去率とAlbの漏出量はPS膜に対し、有意に低値に抑えられた。

長期使用結果: 栄養評価指標はともに安定して推移し

た。β₂MGは有意な増加はなかった。FibとNO_xは有意に減少した。Hb値は良好に推移し、相対的に高TSAT、低フェリチンの傾向を示した。SPPはおおむね安定した。

結語：PAN膜はPS膜と比べ、アミノ酸とAlbの除去が少なく、軽度PADを有する高齢HD患者に生体適合性の優れた透析膜であることが示唆された。

第24回学校法人日本医科大学 外国人留学者研究会抄録

日時：2014年2月22日（土）午前10時30分～午後4時30分

会場：日本医科大学基礎医学大学院棟地下1階 第4・5実習室（千駄木校舎）

運営：日本医科大学外国人留学者一同

液体クロマトグラフィー—タンデム質量分析法によるヒト血液、尿及び胆汁中クアゼパムとその代謝物の定量分析

周 婧²、山口晃志¹、大野曜吉¹

¹ 日本医科大学法医学

² 浙江警察学院・中国

「目的」法医中毒学では、薬物およびその代謝物の定量分析が死因を明らかにする上で有用な情報を提供する。解剖で得られた血液、尿および胆汁に含まれる睡眠薬クアゼパム、並びにその代謝物2-オキシクアゼパム、N-デスアルキル-2-オキシクアゼパム（DOQ）、4-ヒドロキシ-2-オキシクアゼパム（HOQ）及び3-ヒドロキシ-N-デスアリキル-2-オキシクアゼパムを、液体クロマトグラフ—タンデム質量分析（LC-MS/MS）により分析した。

「方法」血液の分析は除タンパク—固相抽出により抽出したものを、尿および胆汁の分析は液—液抽出したものを、LC-MS/MSで分析した。

「結果」血液からはDOQが高濃度で検出された（心臓血 160 ± 7 、大腿血 181 ± 12 ng/mL）。この結果より、死者はクアゼパムを一定期間服用していたと考えられた。また、胆汁中のHOQ濃度は非常に高く（ $56,200 \pm 1,900$ ng/mL）、腸肝循環していると考えられた。胆汁中のHOQの蓄積も、死者がクアゼパムを一定期間服用したためと推測できる。この結果は、胆汁中の代謝物の蓄積からも薬物の服用期間を推定できることを示唆している。

Quantitative Analysis of Quazepam and Its Metabolites in Human Blood, Urine and Bile by Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry

Jing Zhou

In forensic toxicology, quantitative analysis of pharmaceuticals and its metabolites provides useful information to clarify a cause of death. Quantitative analysis of quazepam, a clinical medicine for the treatment of insomnia, and four of its metabolites, 2-oxoquazepam, N-desalkyl-2-oxoquazepam (DOQ), 4-hydroxy-2-oxoquazepam (HOQ) and 3-hydroxy-N-desalkyl-2-oxoquazepam, in human blood, urine and bile was conducted by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). The analytes were extracted from blood by protein precipitation method followed by solid phase extraction, and from urine and bile via liquid-liquid extraction. This analysis method was applied to a forensic case. High concentration of DOQ (160 ± 7 ng/mL

for heart blood and 181 ± 12 ng/mL for femoral blood) was found in the cadaver's blood, which confirmed that the deceased consecutively took quazepam before death. Total HOQ concentration in bile was extremely high ($56,200 \pm 1,900$ ng/mL), which was supposed to be mainly due to enterohepatic circulation. This accumulation of HOQ in such a high level also supports the longer duration of taking quazepam. This result indicates that the accumulated metabolite in bile offers a way of estimating the drug administration duration.

巣状糸球体硬化症と腎移植

解 立怡^{1,2}、鶴岡秀一¹、益田幸成³、
永坂真也³、寺崎美佳³、清水 章³、
片山泰朗¹

¹ 日本医科大学腎臓内科学

² 西安交通大学腎臓内科・中国

³ 日本医科大学解析人体病理学

目的：巣状糸球体硬化症（Focal segmental glomerulosclerosis：FSGS）は様々な原因により引き起こされる腎疾患である。FSGSの病因は、臨床病理学的機序から、原発性（特発性と続発性に分類されている。FSGSは多くの症例で末期腎障害に進行し、また30%が腎移植後に再発する。腎移植後の新規に発症する場合は原発性である。発症機序と治療法は原発性と続発性のFSGSでは大きく異なるのと同様に、移植後の再発性、続発性と新規FSGSでも大きく異なるため、その鑑別は特に注意して行う必要がある。

方法：移植腎のFSGSの病理診断と病理形態学的分類を行なった。移植腎にみられるFSGSと、慢性移植糸球体障害、カルシニューリン阻害薬関連慢性糸球体障害、新たな原発性FSGSの関連に注目して、移植腎におけるFSGSの原因とその際のFSGSのバリエーションを検討した。

結果と考察：腎移植におけるFSGSは、再発性、新規FSGS、拒絶反応関連FSGSや免疫抑制剤関連FSGSなど、その原因は多岐にわたる。その原因により治療法が異なるため、腎移植後のFSGSの管理はさらに議論する必要がある。腎臓内科医にとってFSGSで注意すべき点が2つあり、一つはFSGSは末期腎障害にまで進展すること、もう一つは腎移植後にFSGSは再発するし、続発性や新規FSGSが発症することである。腎移植後には、FSGSが再発あるいは続発性、また新規FSGSが発症することを考慮し、臨床所見ならびに病理組織所見から、FSGSを注意深く迅速に

診断し、原因を鑑別することが重要である。

Focal Segmental Glomerulosclerosis and Renal Transplantation

Liyi Xie

Purpose: Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is a description of a pathological finding in kidneys that can be due to many causes. FSGS is frequent progression to end-stage renal disease, and recurrence after kidney transplantation in 30% of patients. A de novo (new-onset) form of FSGS also occurs in recipients. As the pathogenetic mechanism and treatment are significantly different between the primary and secondary forms of FSGS in native kidney as well as recurrence and de novo FSGS in transplanted kidney, different diagnosis should be made carefully especially in transplanted kidney.

Method: Briefly describe the characteristic pathological findings of FSGS and morphologic classification for FSGS. Showing the typical FSGS variants in allografts in several situations, such as in grafts with chronic transplant glomerulopathy, in grafts with chronic calcineurin inhibitor-induced glomerulopathy, and a new-onset primary FSGS.

Result and Discussion: Recurrent FSGS in renal transplantation provides a unique opportunity to study the pathology of FSGS in human. Recurrence of severe FSGS in renal allograft recipients presents a major challenge to nephrologist. The importance of FSGS to the nephrologist is two fold: (1) the frequency with which FSGS progresses to end-stage renal disease, and (2) the proclivity of FSGS to recur after renal transplantation.

ヒト膵臓における STAT5a の生物学的役割についての検討

姜 旻^{1,2}, 松下 晃¹, 江藤澄恵¹,
住吉宏樹¹, 内田英二¹

¹ 日本医科大学消化器外科学

² 西安交通大学消化器科・中国

【目的】 膵臓がんは世界で四番目の死亡原因とされている。種々の治療が行われているが、その予後は不良であり、有効な治療方法の開発が喫緊の課題である。Signal transducers and activators of transcription 5 (STAT5) は様々な細胞内プロセスに関連していると報告されており、STAT5a/5b の2つのアイソフォームを持つ。STAT5 は白血病、乳癌、前立腺癌、頭頸部癌、肝細胞癌で恒常的に活性化しており癌細胞の増殖、アポトーシス、浸潤との関連が報告されている。我々はこれまで膵臓における STAT5 の発現および恒常的活性化について報告してきたが、その生物学的役割は明らかになっていない。今回、我々は膵臓における STAT5a の生物学的役割を明らかにするため接着能、増殖能、抗癌剤に対する感受性に関して検討した。

【方法、結果】 STAT5a 高発現株である PANC-1 を用い

て STAT5a および control shRNA plasmid を stable transfection してクローンを作成し、Western Blot 法により2つの shRNA クローンの STAT5a 蛋白の発現抑制を確認した。MTT assay にて増殖能と Gemcitabine の投与により生存する細胞を検討したが、control と shRNA クローンに有意差は認められなかったが、adhesion assay における接着能の検討では細胞外基質、laminin に対する細胞接着が、2つの shRNA クローンで control と比較して抑制された。

【結語】 STAT5a は膵臓細胞においてその細胞接着に関与している可能性が示唆された。

Suppression of STAT5a Attenuates Cell Adhesion in Pancreatic Cancer Cells

Jiong Jiang

Pancreatic cancer is the fourth leading cause of cancer death in the world, but the prognosis of patients suffering from pancreatic cancer is still poor and novel therapeutic methods are urgently needed. Signal transducers and activators of transcription 5 (STAT5) has been shown to be involved in a variety of cellular processes, including cell proliferation, invasion, and angiogenesis and to play a critical role in tumor progression in leukemia, breast, prostate cancer and hepatocellular carcinoma. We already reported expression and activation of STAT5a and 5b in human pancreatic cancer. But the biological role of STAT5 in pancreatic cancer is unknown. Here, our study assessed the biological role of STAT5a in pancreatic cancer cells using RNA interference. The STAT5a shRNA and control vectors were stably transfected into Panc-1 human pancreatic cancer cells which express relatively high levels of STAT5a. Cell proliferation and chemosensitivity to Gemcitabine was measured by MTT, and cell adhesion was assessed by adhesion assay. Inhibition of STAT5a has no effect on proliferation and chemosensitivity to Gemcitabine. However, downregulation of STAT5a can reduce the adhesion to extracellular matrix, laminin. More in-depth studies of the role of STAT5a in pancreatic cancer cell are still in the experiment.

抗癌剤 5-Fu に関連する TYMS 遺伝子多型 (rs34743033) 検出法の開発

Naran Dorj^{1,2}, 渡邊 淳^{1,3},
Banyar Than Naing¹, 島田 隆^{1,3}

¹ 日本医科大学分子遺伝医学

² 国立がんセンター・モンゴル

³ 日本医科大学付属病院ゲノム先端医療部

抗癌剤治療においてオーダーメイド医療（個別化医療）が期待されている。そのうち、薬物の有効性と副作用と関連する遺伝子の一塩基多型 (SNP; single nucleotide polymorphism) が報告されている。日本や米国では薬物反

応に影響を及ぼす SNP について研究が進んでおり、臨床に応用されているものもある。食道癌や大腸癌患者において 5-Fluorouracil (5-FU) の治療成績および副作用と関連の深い遺伝子として DPYD (Dihydropyrimidine dehydrogenase), TYMS (Thymidylate synthase), OPRT (Orotate phosphoribosyl transferase) ならびに MTHFR (Methylenetetrahydrofolat reductase) の SNP が知られている。これまでに日本医科大学で勉強したモンゴル人留学生により 5-FU と関連する 3 つの遺伝子の SNP (MTHFR 2 SNP, DPYD 3 SNP, OPRT 1 SNP) を検出するために、遺伝子多型解析法である高解像度誘拐曲線法 (hrMCA) を基盤とした手法を開発した。今回、TYMS 遺伝子のプロモーター領域にある遺伝子多型 (rs34743033) について hrMCA を基盤とした検出法を開発した。本手法を用いて、3 つの遺伝子多型パターン (正常ホモ, 多型ヘテロ, 多型ホモ) を区別することに成功し、シーケンス法で確認した。今後、開発した遺伝子多型検出法によりモンゴル人集団の SNP 頻度を解析する予定である。

Establishment of Detection Method for TYMS Gene Polymorphism Related to 5-fluorouracil (5-FU) Chemotherapy

Naran Dorj

Personalized medicine has been studying unique genotype of person, how to tailor of beneficial drugs for each patients and how to reduce drug adverse events. The drug responses of anticancer chemotherapy depend on human individual polymorphism.

We focused on 5-FU chemotherapy efficacy and toxicity associated essential 4 genes, Dihydropyrimidine dihydrogenase (DPYD), Orotate phosphoribosyltransferase (OPRT) Methylenetetrahydrofolat reductase (MTHFR), Thymidylate synthase (TYMS). Former Mongolian researchers in Nippon Medical School already established genotyping method for MTHFR, DPYD and OPRT.

Present study was to establish genotyping method for remaining 5-FU metabolism related important polymorphism (rs34743033) on TYMS gene promoter region using high resolution Melting Curve Analysis (hrMCA) method. We determined PCR condition for hrMCA and the best annealing temperature as 690C following by single correct band in electrophoresis. Under this condition, we successfully identified three different patterns by Light Scanner instrument using genomic DNA samples. Each three different genotypes (wild homo, polymorphism hetero and polymorphism homo) could confirm by sequencing analysis and gel electrophoresis.

We will identify 5-FU related-genotype frequencies in Mongolian population using this established method in the future.

私の留学生活

王 琛^{1,2}, 大野曜吉¹

¹ 日本医科大学法医学

² 中国医科大学・中国

一、法医学専門知識の勉強

- 1 日本監察医の制度
- 2 解剖の時の勉強
- 3 年保険金殺人トリカブト事件の紹介
- 4 トーマス野口先生の紹介
- 5 生と死の考え

(人が死ぬということはその人が生きた証拠であり、尊敬されることであり、死んだらどうなるかと考えるより、死ぬまでに何をすることが大事です。

死んでも自分の心は大事な人の中にずっと残る。死によって、その人との関係は終わるわけではないんです)

二、医学教育の勉強

腰椎穿刺の見学

SP 模擬患者さん養成の授業 feedback (P-N-P)

東京女子医科大学での TBL 授業と PBL 授業

三、平日の生活

写真、根津神社の写真

My Study Abroad Life

Chen Wang

1. the learning of the basical knowledge of legal medicine
 - 1.1 the system of medical examiner
 - 1.2 the learning of autopsy
 - 1.3 the introduction of murder case using Aconite toxin
 - 1.4 the introduction of Thomas T. Noguchi
 - 1.5 the opinion of life and death
2. the learning of medical education
 - 2.1 attending the lecture of lumbar puncture
 - 2.2 attending the lecture of cultivating simulation patient
 - 2.3 attending TBL&PBL lessons in Tokyo Women's Medical University
3. daily life in Tokyo

タイ南部における救急医療およびヘリコプター救急の現状

Thammapad Piyasuwankul^{1,2}, 松本 尚¹,
原 義明¹, 齋藤伸行¹, 八木貴典¹,
益子邦洋¹

¹ 日本医科大学千葉北総病院救命救急センター

² Prince of Songkla University 救急医学・タイ

私は、王立ソンクラー大学ソンクラー病院救急部のスタッフです。この病院はソンクラー県ハジャイ地区に位置しており、南部で唯一の大学病院です。

タイ南部における反政府運動は 2004 年 4 月 28 日から始まり、現在ソンクラー、パタニ、ヤラー、ナラティワートの 4 県で現在も進行中です。この騒乱はこれまでに死者

5,352人、負傷者9,965人を出し、ほとんどの被害者は熱傷、銃創、爆風損傷といった複数の外傷を受傷しています。彼らは受傷から短時間の間に高レベルの医療を受ける必要があり、一部の患者は、根本的な治療のためヘリコプター搬送を必要としています。

またタイの道路交通事故による死亡率は世界で6番目の高さで、交通事故10万人当たりの死亡率は42.9となっています(2011年WHO調査による)。

交通事故死亡率が高い理由の一つは、タイの救急医療システムが未整備であるため、効率的かつ効果的な救急医療システムおよびヘリコプター救急システムを確立してゆかなければなりません。日本の交通事故死亡率は世界で5番目の低さであり、すでに効率的なHEMSシステムを整備しています。私は、日本の持つ救急医療システムの蓄積してきた経験やシステムを学び、母国タイに持ち帰りたいと考えています。

Southern Thailand Situation and HEMS

Thammapad Piyasuwankul

I'm an attending staff at Songklanagarind Hospital, Prince of Songkla University. My hospital located in Hatyai district, Songkhla Province. It's the only one university's hospital in the southern part. The south Thailand insurgency started from 28th April 2004 until now. The unrest in Southern Thailand located in 4 provinces: Songkhla, Pattani, Yala, Narathiwat. Casualties from this situation are 5,352 killed and 9,965 injured. Almost victims are multiple injured patients such as blast injury, burn or gunshot wound. They need time-sensitive and high level care. Some patients need helicopter transport for definitive care. Furthermore, Data from WHO 2011, Thailand is the No.6 in the world health ranking about death rate from road traffic accidents. Death rate per 100,000 from road traffic accidents is 42.9. One reason of high road traffic accident death rate is emergency care system in Thailand. Emergency medical system and HEMS in Thailand must be improved and developed to efficient and effective system. Japan is the one of fifth country in the world that has lowest death rate from road traffic accidents and Japan has the effective HEMS system. I want to learn the knowledge and system management and adapt it for my country.

日本とタイの豚における豚パルボウイルス2型の検出と解析

Prayuth Saekhow^{1,2}, 池田秀利¹

¹ 日本獣医生命科学大学獣医衛生学

² チェンマイ大学・タイ

目的：パルボウイルス科のウイルスは多数あり、脊椎動物に感染するウイルスから昆虫に感染するウイルスまで見つかっている。豚パルボウイルス2型(PPV2)は2001年

ミャンマーの豚から初めて発見されたが、近年世界の幾つかの国でもその存在が確認されるようになった。古くから知られている豚パルボウイルス1型は世界各国に蔓延しており豚胎児に致死的な感染をするが、PPV2は病気との関係が不明確である。そこで我々は日本とタイでPPV2感染状況の調査とウイルス遺伝子の解析を行った。

方法：PPV2の検出はPCR法により臓器乳剤からウイルス遺伝子を増幅してその存在を確認した。ウイルス遺伝子の核酸配列はPCR産物を直接シーケンス法により決定した。PPV2遺伝子のクローニングは定法に従って行った。

結果：ウイルス遺伝子の検出率は外国の報告と比べて高く、日本では食肉処理場で採材した豚サンプルで58%(69/120)、何らかの疾病を持つ豚で100%(69/69)、野生イノシシで40%(47/117)、タイの食肉処理場サンプルで89%(71/80)であった。遺伝子の分子系統樹解析で、外国のPPV2に近いものが多数存在していることがわかった。さらに、1つの養豚場から数種類のPPV2遺伝子が検出され、濃厚にウイルスが浸潤していることが伺われた。

Prevalence and Characterization of Porcine Parvovirus 2 in Japanese and Thai Domestic Pigs

Prayuth Saekhow

Porcine parvovirus 2 (PPV2) is a member of the large virus family Parvoviridae which can be found in vertebrates and arthropods. PPV2 is the second Parvovirus identified in pigs. The initially identified Parvovirus in pigs is PPV1 which has spread to most of the world and causes reproductive failure in sows. In contrast, disease associated with PPV2 infection is not clear. Since PPV2 infecting pigs in Japan and Thailand had not been characterized, the aim of this study was to investigate the prevalence of PPV2 and to characterize the diversity of PPV2 genome in the two countries. The prevalence was determined by PCR with PPV2-specific PCR primers and the PCR products were directly sequenced. We investigated four groups of pig sample in this study. The prevalences were 58% (69/120) for Japanese pigs, 100% (69/69) for Japanese pigs with clinical signs, 40% (47/117) for Japanese wild boars and 89% (71/80) for Thai pigs. Phylogenetic analysis based on the PPV2 sequences suggested that diverged PPV2 strains were circulating in the world and different PPV2 strains coexisted even in a farm.

牛トロウイルス赤血球凝集—エステラゼ(HE)蛋白質の病原性発現への関与

Md. Taimur Islam^{1,2}, 田口文広¹

¹ 日本獣医生命科学大学獣医感染症学

² Bangabandhu Sheikh Mujibur Rahman Agricultural University・バングラデシュ

牛トロウイルス(BToV)はコロナウイルス科に属する

ウイルスで、牛の下痢症の原因ウイルスのひとつである。最近まで、増殖可能な培養細胞がなく研究が遅れていたが、HAR-18細胞で良く増殖することが明らかにされてから、ウイルス学的研究が進展しつつある。BToV粒子表面には、受容体結合蛋白であるスパイク(S)蛋白とHE蛋白が存在する。S蛋白は感染に必須であるが、HE蛋白を欠くウイルスも培養細胞で感染増殖することから、HE蛋白は感染には必須ではないと考えられる。しかしながら、牛下痢症中に存在するBToVは殆ど例外なくHE蛋白質を持ち、培養細胞で継代することにより、遺伝子に変異が生じ、完全なHE蛋白は合成されなくなる。これらのことから、BToVの動物体内の感染増殖にはHE蛋白は必須であると推測され、我々はHE蛋白の病原性への関与を解析する目的で研究を始めた。培養細胞での継代に依りHE欠損ウイルスになるのは、HE蛋白が細胞内でのウイルス増殖に抑制的に作用すると考え、まずHE蛋白を持つウイルスとHE欠損ウイルスの培養細胞での増殖を比較した。Niigata-2(Ni-2)株は培養細胞で継代してもHE欠損することのない珍しい株である。また、Niigata3(Ni-3)株は数代の継代でHE蛋白が欠落する。これらのウイルスのHRT細胞での増殖を比較すると、Ni-2株の増殖はNi-3株と比べ、有為に高かった。このことは、HE蛋白が培養細胞での増殖に抑制的に作用するという推測と反するものである。そこで、我々は、Ni-3株で培養細胞での継代歴の低いウイルスはHEを持っている可能性があるため、そのようなNi-3株でHE陽性株とHE欠損株を分離できないかと現在、検討中である。両株が分離できれば、その培養細胞での増殖を比較し、HE蛋白の増殖に対する影響を解析することが可能となる。

Role of Hemagglutinin-esterase Protein of Bovine Torovirus in the Viral Pathogenesis

Md. Taimur Islam

Bovine torovirus (BToV) is a member of coronaviruses and has spike (S) protein and hemmagglutinating-esterase (HE) protein on virion surface. S protein is indispensable for virus replication, although HE protein is an optional protein. BToV causing diarrhea in calves contains HE protein on the viral envelope, though HE is missing, judging from its sequence, on the virion passaged several times in cultured cells. This implies that HE protein is not indispensable for the replication, but may be of importance for the expression of pathogenesis in animals. At present, we have no idea why HE protein is missed through the passage of cultured cells, however, it is possible that HE protein is not necessary but an obstacle for virus replication in cultured cells. If so, the virus without HE multiplies more efficiently in cultured cells than the virus with HE protein. To see whether this is the case or not, we compared growth of the virus with HE (Niigata-2, Ni-2 in short) with that of the virus without HE (Niigata-3, Ni-3) and obtained the result that Ni-2 grows more efficiently in cultured cells than Ni-3. This

result is in contrast to our hypothesis, however, it might be possible that the difference other than HE in Ni-2 and Ni-3 may be involved in the growth difference. We are now trying to isolate Ni-3 with HE, which is found in the diarrhea specimens. At present, we have isolated Ni-3 once passaged in cultured cells and are about to examine the HE gene of those viruses. If this virus contains HE, then we can compare Ni-3 with HE and that without HE in the growth in cultured cells and clarify the role of HE protein in the growth in cultured cells.

日本医科大学千葉北総病院の消化器外科の臨床修練

Thawatchai Tullavardhana^{1,2}, 横室茂樹¹,
松本智司¹, 松田明久¹, 宮下正夫¹

¹日本医科大学千葉北総病院外科

²Srinakarinwirot University 外科・タイ

目的：先進的な低侵襲手術および消化管癌領域における高度な鏡視下手術手技の習得。

方法：消火器一般外科領域において、高度な鏡視下手術に参加する。

結果：2013年4月1日より116手術例（結腸直腸手術：30例、肝胆膵の手術：38例、上部消化管手術：34例、その他の手術：17例）に参加した。さらに、食道癌の予後因子におけるメタ分析研究を行った。

結論：千葉北総病院で得た経験は、消化管一般外科領域において先進的な手術を行うための自身の外科のスキルアップに寄与した。また、私はタイの医学研究の発展のために、系統的な患者の情報収集するシステムを開発します。
Advanced Clinical Training in Digestive Surgery at Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

Thawatchai Tullavardhana

Objective: For training in advanced minimally invasive surgery and advanced endoscopic surgery technique to treat patients with gastrointestinal tract cancer.

Method: At Department of Surgery, I was assigned to join the operative cases and also a chance to observe in advanced endoscopic surgery.

Result: From April 1st, 2013, I have an opportunity to assist in 116 operative cases (30 cases in colorectal surgery, 38 cases in Hepatobiliary-pancreatic surgery, 34 cases in upper GI surgery, 17 cases for miscellaneous surgery). Furthermore, I also get an experience to do a research especially the meta-analysis on the prognosis factor in esophageal cancer.

Conclusion: An experience that I receive from Chiba Hokusoh hospital will improve my surgical skills to perform advanced operations for treatment of patients with gastrointestinal tract cancer. In addition, I will develop a process to collect patient information in a systematic manner for the development of medical

research in Thailand.

免疫染色を用いた非小細胞肺癌患者の変異型 EGFR, TS, ERCC1 蛋白発現の検討

鄒 奮飛^{1,2}, 清家正博¹, 野呂林太郎¹,
韓 冰^{1,3}, 添野千恵¹, 武内 進¹,
松本 優¹, 久保田馨¹, 弦間昭彦¹

¹ 日本医科大学呼吸器内科学

² 江蘇省泰州市人民病院内科・中国

³ 哈爾濱医科大学呼吸器内科・中国

【目的】免疫染色法 (IHC) を用いて, 変異型 EGFR, TS および ERCC1 蛋白発現と非小細胞肺癌患者 (NSCLC) の臨床病理学的因子および予後との相関について検討する。

【方法】2001 年から 2009 年まで日本医科大学付属病院呼吸器外科で手術が施行された原発性非小細胞肺癌患者 (NSCLC) (stage I~IIIA) 136 例のホルマリン固定パラフィン包埋組織切片 (FFPE) を用いた。IHC による TS, ERCC1 の蛋白発現解析を行い, H-score 解析を用いて発現量の定量を行った。PNA-RNA PCR clamp 法にて EGFR 遺伝子変異解析を行った。これらの蛋白発現と 136 例の臨床病理学的因子および予後との相関を検討した。

【結果】H-score 解析により, TS 蛋白高発現 50%, ERCC1 蛋白高発現 28% であった。蛋白発現と予後との相関では, ERCC1 陽性例または TS 陽性例の 5 年生存率および無再発生存期間は不良であった。さらに, ERCC1 および TS がともに陽性例の予後は不良で, stage I における 5 年生存率および無再発生存期間は 50%, 42% で, その他の症例の 80%, 76% に比べ有意に不良であった ($p=0.03$, $p=0.01$)。

現在, EGFR 変異別の予後を解析中であるが, TS および ERCC1 蛋白高発現は, NSCLC stage I における予後予測マーカーになりえる。

Prognostic Significance of TS and ERCC1 Expression in Resected Non-Small Cell Lung Cancer

Fenfei Zou

Aim: We aimed to determine the prognostic and predictive significance of TS and ERCC1 in patients with completely resected non-small cell lung carcinoma (NSCLC) with stage I~IIIA.

Methods: Immunohistochemistry (IHC) was used to assess the expression of TS and ERCC1 in resected lung tumor samples obtained from 136 patients who underwent a complete resection in Nippon Medical School Hospital between 2001 and 2009. The median H score was used as evaluation for TS and ERCC1 IHC. The relation between TS or ERCC1 expression and patient prognosis were evaluated.

Results: TS-positive patients were observed in 68 of the 136 patients (50%) examined by IHC. The ERCC1-positive rates of patients were 28% (38 of the 136 patients). The 5-year survival rates of patients with stage

I for the group with TS and ERCC1 positive expression and the other group were 50% and 80%, respectively; this difference was statistically significant ($p=0.03$). We have found that the high level of TS and ERCC1 expression in tumors are a predictor of poor survival in resected NSCLC patients with stage I.

日本のペット産業の現状分析—飼育犬とその関連市場を中心として—

黄 彦^{1,2}, 植木美希¹

¹ 日本獣医生命科学大学食料自然共生経済学

² 上海財経大学・中国

【目的】ペット関連市場は 1 兆円を超えていると推計される (2012 年)。少子高齢化やペットに関する飼い主の意識の変化等から多様な消費者ニーズに対応するビジネスが創出されている。その現れの 1 つがペットサロンの増加であろう。しかしながらこれまでペット産業やペットサロンについての分析はあまり見られなかったことから, 現在の日本のペット市場, 特にペットサロンを利用すると考えられる犬とその関連市場についての分析をする。

【方法】まず, 統計データや資料の整理分析を行う。次に犬のペットサロンやトリマーたちにインタビュー調査を行い, トリマーたちの意識についても分析する。なお, 本研究においては日本の事情を考慮してトリミングやトリマーを英語のグルーミングやグルーマーと同様の意味で使用する。

【結果】2008 年登録頭数においてプードルが 1 位となり, その後も同位置にある。プードルは定期的なトリミングの必要な犬種であるため, トリミングサロンの需要も増加していると推測される。トリミングは犬そのものの健康を維持するためだけではなく, 飼い主のファッションとしての役割も存在することが明らかとなった。

The Current Situation of the Pet Business in Japan

Yan Huang

【Aim】The pet business is growing across the globe. In Japan, the business is estimated at over one trillion Japanese yen (2012). Currently, various types of new pet businesses have emerged to meet pet owners' needs. For example, many high-quality pet salons have opened in Japanese cities to cater to owners who are becoming increasingly conscious about the appearance of their pets, against the backdrop of the low birth rate and aging population. Owners pamper their pets that they treat as they would companions or their children. Few studies have been conducted on this topic; therefore, we focus on the current situation of the pet business, particularly dogs, in Japan.

【Methods】First, we analyse statistical data. Second, we interview the owners of grooming salons as well as the groomers.

【Conclusion】 Since 2008 in Japan, the poodle has been the most popular of all pet dogs, as per the Japan Kennel Club registry. This dog breed requires regular grooming; therefore, the demand for grooming salons for dogs is increasing. Grooming is required for good health as well as to make the owner appear fashionable.

性成熟に伴う GnRH ニューロンのスパインの形態変化に関する細胞化学的研究

李 松子^{1,2}, 託見 健¹, 飯島典生¹,
小澤一史¹

¹ 日本医科大学解剖学・神経生物学

² 吉林省延边老教授協会病院・中国

思春期は、視床下部の gonadotropin-releasing hormone (GnRH) ニューロンからの GnRH の分泌増加がきっかけとなり始まり、個体は生殖能力を持つようになる。スパインは神経細胞にみられる小突起であり、興奮性神経入力の多くがスパイン上に存在することが知られている。本研究では、性成熟に伴う GnRH ニューロンへの興奮性神経入力の変化を明らかにするため、3 週齢と 8 週齢の雄、雌 GnRH-EGFP transgenic ラットを用いて思春期前後の GnRH ニューロンの細胞体と樹状突起におけるスパインの数とサイズを解析した。細胞体のスパイン数は、雄においては幼若期より成体で有意に増加した。また、雌においても増加する傾向が見られた。細胞体から 50 μ m 以内の樹状突起では、雄雌ともに幼若期より成体でスパインの数が有意に増加し、スパインのサイズも増加する傾向が見られた。性成熟に伴い GnRH ニューロンは細胞体と近位樹状突起により多く、より大きな神経入力を受けようになると考えられ、スパインの変化は GnRH ニューロンの活動変化と関連する可能性が示唆された。

Morphofunctional Analysis of Spines of GnRH Neuron Across Pubertal Development

Songzi Li

An individual animal can attain reproductive function during a stage in postnatal development, called puberty. It has been known that the onset of puberty is caused by augmentation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) release from GnRH neuron in the hypothalamus. Spines are small protrusions on the surface of neuronal dendrites. In cerebral cortex, most of excitatory synaptic inputs are observed on spines. In this study, we used GnRH-eGFP transgenic rats to analyze the spine of GnRH neuron to determine the changes in excitatory inputs to GnRH neuron across pubertal development. The number and the size of spines in 3 and 8 weeks of age rats were analyzed. At the soma, the spine number of adult GnRH neurons was larger than that of juvenile. Similarly, the number of spines on the proximal dendrite (<50 μ m from soma), the number of spine increased from

juvenile to adult. In addition, the size of spine is larger in adult than in juvenile. These results suggest that adult GnRH neurons become to receive more and larger excitatory inputs on the soma and the proximal dendrite across the time of puberty.

マウス網膜における P2Y1 型プリン受容体の分布と発達

ライ ディリップ^{1,2}, 石井俊行¹, 今田英己¹,
木山裕子¹, 木山亮一³, 宮地栄一¹,
金田 誠¹

¹ 日本医科大学感覚情報科学

² パタン健康科学学院・ネパール

³ 産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門

「目的」ラット網膜では P2Y1 型プリン受容体 (P2Y1-R) がコリン作動性アマクリン細胞 (CA 細胞) に発現しているという報告がなされている。本研究では、マウス網膜 CA 細胞における P2Y1-R の発現パターンについて検討した。

「方法」野生型マウス (C57BL/6N) と CA 細胞に GFP を発現する同種ヘテロ・トランスジェニック (Tg) マウス網膜を実験試料とし、免疫組織化学的手法にて検討した。

「結果」野生型、Tg マウスとも、内網状層に P2Y1-R シグナルの発現が観察された。Tg マウスでは P2Y1-R と GFP のシグナルが完全に重なっていた。P2Y1-R の発現パターンは生後発達に伴って変化し、生後 21 日で成熟マウスの発現パターンを示した。この生後発達過程における発現パターンの形成は、視覚入力非依存性であった。以上の結果から、P2Y1-R はマウスの網膜の CA 細胞特異的に発現しており、その神経回路形成は生後発達期に視覚入力非依存性に起こることが明らかとなった。この発現パターンはラットと同様であり、P2Y1-R が CA 細胞におけるシグナル伝達に関与している可能性が示唆された。

Distribution and Development of P2Y1-purinoceptors in the Mouse Retina

Dilip Rai

In the retina, ATP mediates synaptic transmission through purinergic receptors. Previously we have shown that ATP selectively activates OFF-cholinergic amacrine cells through P2X2-purinoceptors in the mouse retina. Furthermore, it was observed that ATP activated GABAergic postsynaptic currents in OFF-cholinergic amacrine cells via not only P2X2-purinoceptors but also P2Y type purinoceptors. Recently, it has been reported that P2Y1-purinoceptors may act as a signaling pathway of cholinergic amacrine cells in the rat retina. In the present study, we used immunohistochemistry to examine whether P2Y1-purinoceptors express to function in cholinergic amacrine cells in the mouse retina. P2Y1-purinoceptors were shown to be expressed in dendrites of both ON- and OFF-cholinergic amacrine cells in adults. At postnatal day (P) 7, immunoreactivity

for P2Y1-purinoreceptors was found in soma of cholinergic amacrine cells. At P14, weak immunoreactivity for P2Y1-purinoreceptors became detectable in dendrites but not somas of cholinergic amacrine cells. At P21, strong immunoreactivity for P2Y1-purinoreceptors was detected in dendrites of both ON- and OFF-cholinergic amacrine cells. These expression patterns of P2Y1-purinoreceptors were not affected by visual experience. The results demonstrated that P2Y1-purinoreceptors were not involved in the OFF-pathway specific signal transmission in cholinergic amacrine cells of the mouse retina.

抗酸化酵素：3-メルカプトピルビン酸硫黄転移酵素 (MST) のノックアウトマウスの行動解析

祝 嶺^{1,2}, 永野昌俊¹, 秋元敏雄³,
永原則之⁴, 鈴木秀典¹

¹ 日本医科大学薬理学

² 中国医科大学薬学院・中国

³ 日本医科大学実験動物管理室

⁴ 日本医科大学基礎 RI 研究室

3-メルカプトピルビン酸硫黄転移酵素 (MST) はメルカプトピルビン酸をピルビン酸へ変化させる酵素であり、原核生物から真核生物にいたるまで幅広く存在する。3-MSTはその働きから抗酸化タンパクとして機能し、細胞における還元ホメオスタシスの維持にも部分的に貢献していると考えられる。この酵素の欠損は人におけるメルカプト乳酸-システインジサルフィド尿症 (MCDU) という精神遅滞を伴う疾患の原因であると考えられているが、不明な点も多い。そこで3-MSTを欠損したマウスを遺伝子工学的手法により作製し、その表現型について様々な視点から行動学的解析を行ったので、報告する。

Behavioral Analyses of 3-mercaptopyruvate Sulfurtransferase-knockout Mice

Zhu Zheng

3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (MST) catalyzes the reaction from mercaptopyruvate to pyruvate in cysteine catabolism and is widely distributed in prokaryotes and eukaryotes. MST serves as an antioxidant protein and partly maintain cellular redox homeostasis. Clinically, congenital MST insufficiency or deficiency causes mercaptolactate-cysteine disulfiduria (MCDU) which associated with mental retardation, while the pathogenesis remains unknown. Then we generated MST-knockout (MST-KO) mouse which was an animal model of MCDU, and observed behavioral phenotypes.

制限給餌処置が及ぼす味覚と嗅覚の神経回路への影響

Sohi Kang^{1,2}, 横須賀誠¹, 斎藤 徹¹

¹ 日本獣医生命科学大学比較動物医学

² Jeju National University・韓国

[目的] 風味の認知には味覚と嗅覚の両感覚が必要である。しかし、その統合機構は未だ不明である。両感覚が統合する領域の候補として味覚中枢である島皮質がある。本研究では島皮質と摂食との関係を解明するために、制限給餌が及ぼす島皮質の細胞分裂の亢進への影響を検討した。

[方法] 実験には雄マウス (ICR) を使用した。摂食の動機づけを上昇させるために制限給餌処置を施した。制限給餌後にBrdUを腹腔内投与して、24時間後に灌流固定した。40 μmの脳切片を作成して、細胞分裂マーカーであるBrdUとKi67、新生神経細胞マーカーであるDCXに対する特異抗体を用いて免疫組織化学染色を行った。

[結果と考察] 島皮質にはBrdU、Ki67およびDCXの陽性細胞は認められなかった。一方、嗅覚神経路である梨状皮質には複数のDCX陽性細胞が認められた。島皮質は梨状皮質から神経投射を受けることが示唆されている。今回の結果は、摂食の動機づけの上昇は、嗅覚経路の神経細胞新生 (あるいはシナプス新生) の増加という現象を介して、味覚中枢である島皮質に影響する可能性を示唆している。

The Effect on Gustatory and Olfactory System by Restricted Feeding in Mouse

Sohi Kang

Flavor recognition needs both sense of taste and olfaction. However, this neural integration system was still unclear. Recent studies have shown that the insular cortex, where is a part of gustatory circuit, is leading candidate of those integration area. In this study, to know correlation between insular cortex and food intake, we studied about food restriction effect of increasing proliferating cells in the insular cortex. To increase food intake motivation, adult ICR male mice were treated with limited-food restriction protocol. After food restriction, mice administered 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) by I.P. injection. After BrdU injection, the mice were sacrificed and brains were removed. Brains were cut into 40 μm thickness for frozen section and immunohistochemical staining by used antibody for BrdU, Ki-67 and doublecortin (DCX). In insular cortex, no BrdU-, Ki-67- and DCX-immunopositive cells were detected. In contrast, many DCX-immunopositive cells were found in the "a part of olfactory circuit" piriform cortex. Recent study indicated that the insular cortex receives neural input from piriform cortex. Our results suggested that increasing food intake motivation affect neurogenesis (or synaptic genesis) in piriform cortex (olfactory circuit), and then the insular cortex (gustatory circuit) received an information from piriform cortex.

(外国人留学生研究会抄録監修：
学校法人日本医科大学国際交流センター)

— 会 報 —

定例（7月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 平成 26 年 7 月 25 日（金）午後 4 時～午後 5 時 25 分
 場 所 第一会議室 橋桜会館（1 階）
 出席者 田尻会長
 内藤、高橋（秀）、猪口、横田、内田、折茂各理事
 岡監事
 稲垣、真下、中澤、武藤、鈴木（英）、上村各施設
 幹事
 桑原、山口、功刀、松谷各会務幹事
 委任出席者 鈴木（秀）、弦間各副会長
 竹下、清水（章）各理事
 田中監事、早川、佐藤（直）、桂、宮本、
 清野、小林、佐藤（千）各施設幹事
 新谷会務幹事
 欠席者 大橋施設幹事、工藤、横堀各会務幹事
 オブザーバー 丹羽会計事務所 丹羽税理士
 事務局 金子、五箇、宮坂

田尻会長から陪席者丹羽会計事務所丹羽正裕税理士について諮られ、承認の後、議事録署名人として内藤庶務担当理事と猪口学術担当理事が指名された。

I. 確認事項

1. 前回（5月）定例医学会役員会議事録の確認 [平成 26 年 5 月 22 日開催]
 標記役員会議事録が確認され、了承された。なお、本会理事の改選について、意見が出され、庶務担当理事において検討することになった。

II. 報告事項

1. 庶務関連報告
 内藤庶務担当理事より、直近の会員数を報告していなかったため、今後役員会にて報告することとした。
2. 学術関連報告
 高橋学術担当理事より、先に開催された理事会において、内科学（血液内科学）小野寺（近藤）麻加病院講師の受賞が決定したことが報告された。
3. 会計関連報告
 功刀会計担当会務幹事より、平成 26 年 7 月 10 日現在の納入額が、5,470,000 円（1,141 名）[内、給与天引き者 666 名 3,092,000 円] であることが報告された。
 また、事務局より給与天引き者が約 100 名程度昨年より減少したことが報告され、次回の役員会において減少した理由を調査し、報告することになった。
4. 編集関連報告
 内田編集担当理事より、JNMS の投稿が順調であ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. JNMS の剽窃探知ツール（Cross Check）の利用について
 内田編集担当理事より、JNMS 編集委員会において費

用が安価な Cross Check を利用したいとの結論に至ったことが報告され、審議の結果、承認された。

2. 日医大医会誌の査読管理システム継続利用について
 内田編集担当理事より、JNMS 編集委員会において、JNMS 同様に査読管理システムを継続利用したいとの結論に至ったことが報告され、審議の結果、承認された。
 3. 第 82 回医学会総会次第・業務報告（案）について
 内藤庶務担当理事より、配布資料のとおり進行することについて諮られ、審議の結果、承認された。また、本会総会の運営に関する規程が無いことから、総会までに案を作成し、事前に役員にメールにて配信し、確認していただくこととなった。
 4. 平成 25 年度医学会収支決算報告について
 功刀会計担当会務幹事より、平成 25 年度医学会収支決算報告、岡監事より監査報告、丹羽税理士より収入・支出・繰越金が前年度と比較し減少していることが報告され、審議の結果、第 82 回医学会総会に平成 25 年度医学会収支決算報告を提出することが承認された。
 5. 平成 27 年度医学会予算（案）について
 功刀会計担当会務幹事より、平成 27 年度医学会予算（案）が提示され、審議の結果、第 82 回医学会総会に平成 27 年度医学会予算（案）を提出することが承認された。
 6. 「医学会奨学賞に関する内規」の一部見直しについて
 横田学術担当理事より、二次選考の際に論文の共著者になっている常任委員がいる場合の取扱について、本会理事会での意見を踏まえ説明され、審議した結果、科研費の審査同様、関係がある審査の際は、当該委員は退席し、審査を行わないことになり、内規は案を作成し、本会理事会に諮ることになった。
 7. 「医学会会則・細則」の一部改正について
 内藤庶務担当理事より、事務局にて案を作成したが内容を再度練り、本会総会の規程の案とともに、メールにて配信することになった。
- IV. その他
1. 次回医学会役員会について
 次回の役員会は、平成 26 年 10 月 24 日（金）に開催する予定であるが、事前に出欠を確認し、出欠状況により日程を変更することとした。

以上

議事録署名人 猪口 孝一 ㊟

議事録署名人 内藤 善哉 ㊟

(別紙)

定例 (7月) 日本医科大学医学会役員会報告事項

(平成 26 年 7 月 25 日開催)

1. 庶務関連報告 (内藤庶務担当理事)

(1) 会員数について

役員会にて直近の会員数を報告していなかったため、今後、報告することとした。

(2) 平成 26・27 年度 JNMS/日医大医会誌編集委員会編集委員について

標記編集委員が、推薦された。

編集主幹：内田 英二 編集担当理事

編集委員：折茂 英生 大学院教授 (編集担当理事)・松谷 毅 講師 (編集担当会務幹事)・瀧澤 俊広 大学院教授・金田 誠 大学院教授・内藤 善哉 大学院教授・安武 正弘 大学院教授・伊藤 保彦 大学院教授・高橋 浩 大学院教授・横田 裕行 大学院教授・ティモシー ミントン 教授 (慶應義塾大学医学部)・清野 精彦 教授・明樂 重夫 教授・朝倉 啓文 教授・宮下 次廣 診療教授・草間 芳樹 病院教授・岩切 勝彦 病院教授・吉田 寛 病院教授・藤倉 輝道 准教授・儀我真理子 准教授・三宅 弘一 准教授・熊谷 善博 准教授・永原 則之准教授・桂 研一郎 准教授・清家 正博 准教授・足立 好司 准教授・中溝 宗永 准教授・モハマッド ガジザデ 准教授・堀内 和孝 准教授・小川 令 准教授・上村 尚美 准教授・鈴木 康友 准教授・森 淳 講師・伊勢 雄也 係長 (薬剤部)・稲田 浩美 係長 (看護部)・穂山 真里 係長 (看護部)

(3) 入会者・退会者について

平成 26 年 5 月 16 日～平成 26 年 7 月 10 日までの本会入会者 14 名、退会者 9 名であった。

2. 学術関係 (高橋学術担当理事)

(1) 第 24 回公開「シンポジウム」について

標記シンポジウムの演者を学外より志賀 隆先生、鄭 東孝先生、伊藤憲祐先生、生坂政臣先生、学内より安武正弘先生の合計 5 名により、6 月 14 日 (土) 橘桜ホール 橘桜会館 2 階にお

いて開催した。

(2) 平成 25 年度優秀論文賞授賞者決定について

持回り理事会 (平成 26 年 6 月 20 日開催) において、下記 2 名の優秀論文賞授賞が決定した。

赤尾 見春 (小児科学)
小野 滝幸 (法医学)

(3) 平成 26 年度奨学賞受賞者について

本会理事会 (平成 26 年 7 月 25 日開催) において、下記 1 名の受賞が決定した。

小野寺 (近藤) 麻加 内科学 (血液内科学)

(4) 第 82 回医学会総会プログラムの編成会について

標記一般演題を平成 26 年 7 月 11 日 (金) に締切、同年 7 月 17 日 (木) プログラム編成会を行った。プログラム (案) の説明がされ、例年 50～60 題ある演題が 41 題と少なかったことが報告がされた。

3. 会計関係 (功刀会計担当会務幹事)

(1) 平成 26 年度会費について

平成 26 年 7 月 10 日現在の会費納入額は、5,470,000 円 (1,141 名) [内、給与天引き者 666 名 3,092,000 円] であった。事務局より給与天引者が約 100 名程度昨年より減少したことが報告され、次回の役員会において減少した理由を調査し、報告することになった。

4. 編集関係 (内田編集担当理事)

(1) 日医大医会誌の査読管理システム継続利用について

編集委員会 (平成 26 年 6 月 5 日 (木) 開催) において、JNMS 同様に標記システムの継続利用を役員会に要望することになった。

(2) JNMS の剽窃探知ツール (CrossCheck) の利用について

持回り編集委員会 (平成 26 年 7 月 11 日 (金) 開催) において、CrossCheck の利用を役員会に要望することになった。

(3) 編集状況

JNMS の Original 論文の投稿が順調であると報告された。

猪口学術担当理事より、手持ち状況では、昨年同時期より減少している点について質問が出され、投稿数は増加しているが、海外からの投稿論文の増加に伴い Reject 率が高くなっているため、手持状況が減少していることが報告された。

J Nippon Med Sch

種目	Vol. 81 No. 3 6月 発行 (篇)	Vol. 81 No. 4 8月 発行予定 (篇)	手持状況 7月10日 現在 []内は 昨年同時期 (篇)
Photogravure	1	1	1 [1]
Review	0	2	3 [2]
Original	4	4	13 [20]
Report on Experiments and Clinical Cases	0	1	3 [3]
Case Reports	5	3	18 [24]
Short communication	0	2	2 [1]
平成 25 年度受賞記念 講演要旨	2	1	

日医大医会誌

種目	10 卷 3 号 6 月 発行 (篇)	手持状況 7 月 10 日 現在
橘桜だより	1	0
グラビア	1	0
綜説	1	1
論説	0	1
原著	0	0
臨床医のために	0	1
基礎科学から医学・医療を見る	1	1
症例報告	1	0
看護師シリーズ	1	0
関連施設だより	1	0
JNMS のページ	4	0
集会記事	1	

以上

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)