

# 日本医科大学医学雑誌

第12巻 2016年10月 第4号

目次

INDEX

- 橘桜だより  
多摩永山病院院長就任のご挨拶 吉田 寛 115
- グラビア  
5年間の術前エキセメスタン治療が奏効した閉経後乳癌のマンモグラフィ画像 武井 寛幸 116
- 綜 説  
エピジェネティクスと生命現象の制御 渡邊 健一 118  
前立腺全摘術後尿失禁のマネジメント 鈴木 康友 他 127
- 看護師シリーズ  
認知症看護認定看護師の活動 浅岡裕美子 133
- 話 題  
逆流性食道炎患者におけるPPI治療のコツ 星野慎太郎 他 135
- 関連施設だより  
“足立区から助産施設の灯を消さない”を目指して 芦田 光則 137  
“開院75周年”を迎えて 蜂谷 将史 139
- 第84回日本医科大学医学会総会抄録  
新任教授特別講演（藤倉 輝道・久保田 馨・安齋 眞一・江本 直也・福原 茂朋） 141  
新任臨床教授特別講演（廣瀬 敬・太田恵一朗） 146  
奨学賞受賞記念講演（須田 智・松田 明久 他） 148  
優秀論文賞受賞記念講演（松田 明久 他） 150  
丸山記念研究助成金受賞記念講演（武内 進・白井悠一郎） 151  
同窓会医学研究助成金受賞記念講演（高木 元・野呂林太郎・山西 慎吾・山田 岳史） 153  
海外留学生講演 158  
展示発表 161  
総会記事 180
- JNMSのページ  
Journal of Nippon Medical School Vol. 83, No. 3 Summary 184
- Key Words Index
- 著者名索引
- 日本医科大学医学会雑誌第12巻総目次



## 多摩永山病院院長就任のご挨拶

吉田 寛

日本医科大学多摩永山病院 院長  
日本医科大学消化器外科学 教授

このたび平成28年4月1日付けで日本医科大学多摩永山病院院長の職を拝命いたしました吉田寛と申します。その重責と使命感に気を引き締めております。どうぞ宜しくお願い申し上げます。

当院は昭和52年に多摩ニュータウンにおける地域医療の基幹病院として、東京都および住宅都市整備公団（当時）の強い要請によって日本医科大学の附属病院として開院いたしました。当院の理念は、「病める人の立場に立ち安全かつ先進的医療を実践します」「基幹病院としての役割を果たし地域社会に貢献します」「良き医療人の育成に努めます」でございます。新博次名誉院長および先輩の諸先生方は、その理念通りに南多摩地域の基幹病院として地域医療に貢献するとともに大学附属病院としての高度先進医療、研究、医学教育に全力を傾けてくださいました。

現在は周囲に同規模の病院が複数開設されました。さらに多摩地域は都心へのアクセスも良いために、患者さまは都心の病院で治療を行う傾向がありました。日本医科大学の厳しい現状から、さらなる飛躍を目指さなければなりません。

新しい試みとして、在宅診療を担当している開業の先生を非常勤講師としてお招きし、入院患者さんの在宅医療への移行を円滑にいたしました。また連携病院・医院の先生方には医療連携室直通の電話番号をお教えし、患者さまを御紹介しやすい環境を作りました。年々近隣医師会の先生方との交流が深まり、御紹介患者数が増加しております。今後は病病・病診連携をより一層強化して、「多摩地域の患者さまは多摩地域で治す」をモットーにして、多摩地域を地域完結型医療のモデル地域にしたいと考えております。

就任直後より①救命救急センター効率的活用プロジェクト、②ごみ・リサイクル・エコプロジェクト③看護師さんの職場環境改善プロジェクトを立ち上げ取り組んでいます。また2016年7月よりNICU開設、手術室増設、10月より形成外科開設予定で、より良質の医療を求めて改良していきます。

ここ数年で医療スタッフも更に充実いたしました。

「この病院に来て良かった」「この病院を選んで良かった」と言っていただけるよう、誠実さと思いやりを持った診療を心がけていきます。これまで以上に患者さまに満足して頂ける病院となることを目指し、大学附属病院としてのプライドを持ち、また各科の垣根を越えて協力し合い、職員一同が仲間意識を持って一丸となって真摯に努力する所存でございます。

今後とも、皆様の一層のご支援・ご鞭撻を賜りますよう、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

（受付：2016年5月13日）

## —グラフィア—

## 5年間の術前エキセメスタン治療が奏効した閉経後乳癌のマンモグラフィ画像

武井 寛幸

日本医科大学大学院乳腺外科学分野

## Mammographic Findings before and after 5 Years of Exemestane Which Was Effective as Preoperative Setting in Postmenopausal Women with Multiple Breast Cancers

Hiroyuki Takei

Department of Breast Surgery, Nippon Medical School

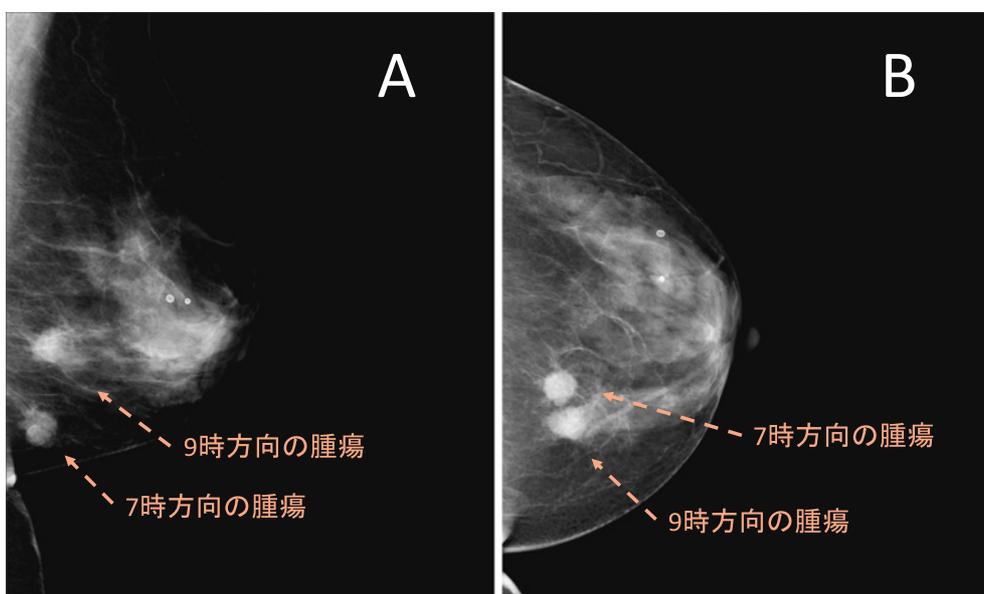


図 1

Estrogen receptor (ER) 陽性乳癌に対しホルモン治療は有効な治療選択肢であり、術後に投与される場合は再発予防であり、一方、術前投与の目的は腫瘍縮小による切除範囲の縮小化である。縮小化とは具体的に言うと乳房切除術から乳房温存術への手術術式の変更である。術前ホルモン療法は閉経後症例ではアロマターゼ阻害薬がもう一つの選択肢であるタモキシフェンに比べその有効性が高いことが証明されている<sup>1)</sup>。過去の臨床研究から手術の縮小化が得られるアロマターゼ阻害薬の最短の投与期間はおよそ4~6カ月とされ、症例によってはさらに長い期間を要すると報告されている<sup>2)</sup>。一方、アロマターゼ阻害薬が再発予防として術後に投与された場合、その至適投与期間は5年以上とされている<sup>3)</sup>。今回、アロマターゼ阻害薬を術前に5年間内服し効果が認められた症例を提示する。

症例は65歳女性。Mammography (MG) (図1)のMediolateral oblique view (A)でM領域とL領域に1個ずつ、Craniocaudal view (B)にて、Inner領域に2個の腫瘍を認めた。超音波所見と合わせ、左乳房7時方向およ

び9時方向に腫瘍が認められ、それぞれの長径は13mmおよび15mmであった。針生検により、ともに浸潤性乳管癌、ER陽性、Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)陰性であった。二つの腫瘍に連続性はなく、多発性乳癌、ともにT1cN0M0 Stage Iの診断となった。患者は乳房温存術を希望したため、術前にアロマターゼ阻害薬を用いるSaitama Breast Cancer Clinical Study Group (SBCCSG)-10の臨床試験(UMIN試験ID:UMIN0000008023, primary endpoint:無増悪期間, 2016年6月現在解析中)に入り、progressionが認められない限り術前ホルモン療法としてのエキセメスタンの投与を継続することになった。治療開始後、プロトコルにのっとり定期的に臨床的効果判定を行い、responseありと診断した。その後、progressionは認められず、プロトコルで定められた治療期間の3年を終了した。術後補助療法としてはエキセメスタンの5年の投与が標準であるため、患者と話し合い、さらに2年間の投与を継続することになった。初回投与から5年が経過し、MG(図2)にてresponseが

連絡先: 武井寛幸 〒112-0012 東京都文京区千駄木 1-1-5 日本医科大学大学院乳腺外科学分野

E-mail: takei-hiroyuki@nms.ac.jp

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

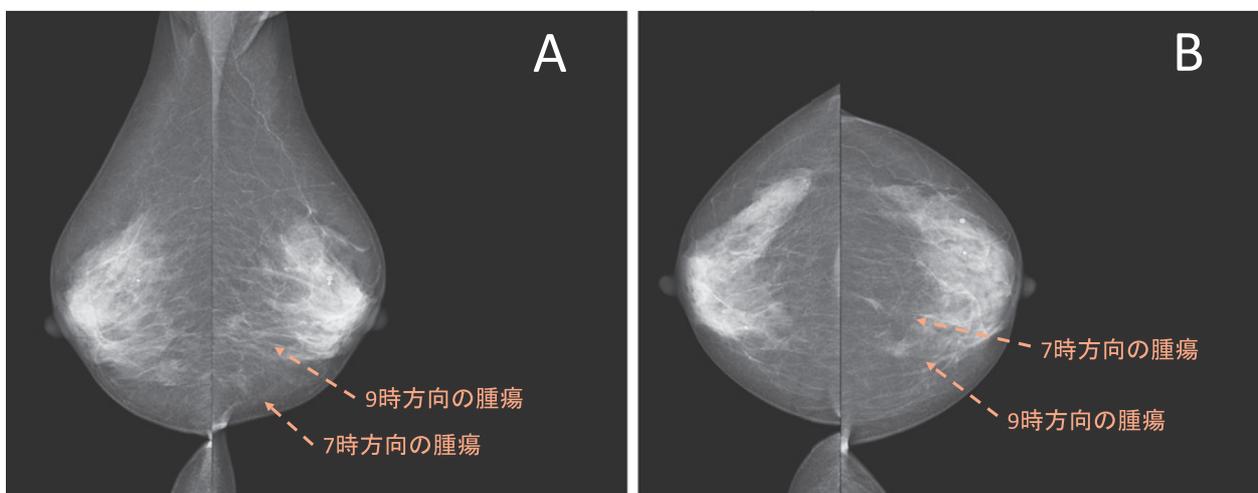


図2

継続していると診断された。70歳時、乳房温存術およびセンチネルリンパ節生検が施行された。病理診断は、7時方向の腫瘍は線維化のみで complete response（日本乳癌学会の分類による Grade 3）と診断された。一方、9時方向の腫瘍は17 mm 長径、1 mm 未満の浸潤巣が数カ所に認められる非浸潤性乳管癌が主体の病変で Grade 2b と診断された。免疫組織化学染色では ER 陽性、HER2 陰性、

図1 左 Mammogram. A) Mediolateral oblique view, B) Craniocaudal view. 2つの腫瘍は、円形または卵形、高濃度、辺縁微細鋸歯状の腫瘤、Category 4 と診断される。

文 献

1. Takei H, Kurosuni M, Yoshida T, et al: Neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer: which patients would benefit and what are the advantages? Breast Cancer 2011; 18: 85-91.

Ki67: 1~2% であった。センチネルリンパ節転移は陰性であった。手術後、全乳房照射が施行され、その後無治療で経過観察となった。術前ホルモン療法は普及してきているが、5年間という長期にわたり術前に内服した症例はまれである。2つの腫瘍のうち1つは complete response (CR) が認められ、他の1つも CR に近い状態であった。

図2 Mammogram. A) Mediolateral oblique view. B) Craniocaudal view. 2つの腫瘍はともに Focal asymmetric density として認識され、Category 3 と診断される。

2. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, et al: Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. J Clin Oncol 2014; 32: 2255-2269.

## エピジェネティクスと生命現象の制御

渡邊 健一

日本医科大学耳鼻咽喉科学教室

## Epigenetics and Its Detailed Mechanisms in Life Phenomena: A Review

Ken-ichi Watanabe

Department of Otorhinolaryngology, Nippon Medical School

**Abstract**

Epigenetics has recently been accepted to play a role in normal development and the expression of various genes; however, epigenetic changes have been implicated in the pathogenesis of a number of diseases, such as cancer, aging, metabolic diseases, psychogenetic diseases, and inflammatory diseases. The main mechanism of epigenetics involves the modification of histones and methylation of DNA. In this review, we describe interactions between epigenetic changes and diseases. We also highlight the epigenetic theory of presbycusis and the future direction of otological epigenetics.

The methylation of DNA without alterations to the sequence of genomic DNA, achieved by the addition of a methyl group through DNA methyltransferase to the 5-position of the cytosine base, inhibited the transcription of specific genes. DNA is also wrapped around the core histone, which is an octamer composed of H2A, H2B, H3, and H4. The amino terminals, which extended from core histones, were altered by methylation, phosphorylation or phosphorylation.

Variations in gene expression or its suppression has been reported in cancer tissues, and epigenetics is closely associated, such as DNA methylation abnormalities and the histone protein modification anomaly. In addition, aberrant DNA methylation with different excess or hypomethylation is observed.

In the modern aging society, reduced immune responses, chronic inflammation, and the atrophy of muscle tissue, accompanied by an increase in the incidence of cancer have become major public health issues. Monozygotic twin studies revealed differences between the acetylation and methylation levels of H3 and H4 according to age. It was assumed that exogenous factors, such as smoking and physical exercises, and endogenous factors, such as diet are involved. Oxidative stress of DNA, the accumulation of cell mutations, hormonal environment, and apoptosis trigger the abnormal differentiation of neoplastic cells. We additionally described the relationships between epigenetics and psychosis, metabolic diseases, and inflammatory diseases.

We examined histone modifications in the inner ear using an aged mouse model. Degeneration was the most severe in spiral ganglion cells and the organ of Corti at the basal turn. Acetylation switched to methylation in the organ of Corti and spiral ganglion cells during aging. Histone modifications are known to play a critical role in neuro-degeneration. Our results suggest that epigenetic changes are involved in the process of presbycusis.

(日本医科大学医学会雑誌 2016; 12: 118-126)

**Key words:** epigenetics, DNA methylation, histone modification, aging, presbycusis

## 1. エピジェネティクスとは

### 1.1 エピジェネティクスの歴史的背景

エピジェネティクス (Epigenetics) は 'Epi' と 'genetics' からなる造語で、日本語では適切な表現はないが、強いて言えば後遺伝と呼ばれ、遺伝学が生命現象にどのように係っているかを解き明かす一つのアプローチである。

歴史的に遺伝学は、Darwin C<sup>1</sup>が、1858年に種の起源を発表して以来、様々な研究がなされてきた。その後、分子生物学の発展により、近年、飛躍的に発達した。Waddington<sup>2</sup>は1942年、環境に適応するために最適な遺伝子制御現象を報告した。1953年、Watson JD および Crick FH<sup>3</sup>がDNAの二重らせん構造を発表、1962年、Lyon M<sup>4</sup>がX染色体の不活性化を発見した。そして、1987年、Holliday R<sup>5</sup>が発癌および老化におけるDNAのメチル化とエピジェネティクスの関連性を報告した。また、DNAを取り囲むヒストン蛋白質もアセチル化やメチル化に修飾され、エピジェネティクスに大きな役割を持っており、Kouzarides T<sup>6</sup>はヒストン蛋白質のアミノ酸末端が、アセチル化、メチル化またはリン酸化などの修飾を受けるとまとめている。

もし、遺伝子発現が生涯を通じて正常に行われれば、われわれは健康な人生を送ることができる。しかし、時として疾患に罹患し、癌を生じることもある。遺伝子配列は放射線照射、DNA障害性物質などに暴露される以外は変化がないとされている。これに対し、現在、エピジェネティクスは遺伝子配列を変えずに、遺伝子による酵素発現を制御する機構としてその概念が確立されるに至った。

### 1.2 メカニズム

エピジェネティクスのメカニズムはDNAメチル化とヒストン蛋白質修飾である。

#### 1.2.1 DNAのメチル化

DNAのメチル化はゲノムDNAの配列を変えずに、シトシン塩基 (C) の5位にDNAメチルトランスフェラーゼ (DNA methyl transferase, DNMT) の作用によりメチル基が付加されることで行われ<sup>7,8</sup> (Fig. 1a)、特定の遺伝子の転写が抑制される。また、既存のメチル化された部位の脱メチル化は遺伝子発現の促進へつながる (Fig. 1b, c)。哺乳類ではメチル化は主としてCpG部位で行われる。この部位では約80%がメチル化されており、ハウスキーピング遺伝子のプロモーターの多くが存在し、不活性な遺伝子はメチル化されている。DNMTはメチル基供与体であるS-アデニルメチオニン (S-adenyl methionine, SAM) からメチル基をゲノムDNAへ転移し、DNMT1, DNMT3a および DNMT3bのアイソザイムが関与している。DNMT3a および DNMT3bは似た生物活性を有し、胚細胞や胎生期の発達途中でDNAメチル化パターンの形成に貢献し、DNMT1はメチル化パターンの維持に関与すると考えられている<sup>9</sup>。DNA脱メチル化に関し、胚細胞や胎生期ではゲノムDNA全体の受動的DNA脱メチル化が起きる<sup>10</sup>。さらに、細胞分化や特定の刺激に対して特定領域の脱メチル化が起きる。これに対し、Gjerset RA と Martin DW<sup>11</sup>は、培養した白血病細胞を用い、1982年、最初に能動的なDNA脱メチル化を報告し、その後、様々な研究が行われている。しかし、哺乳類において能動的脱メチル化に関して、確立されたメカニズムが明らかではなく、さらに議論の余地がある<sup>12</sup>。

#### 1.2.2 ヒストン蛋白質修飾

DNAはコアヒストンに巻き付いており、コアヒストンは、H2A, H2B, H3 および H4の8量体で構成されている<sup>13</sup> (Fig. 2)。ヒストン蛋白質はアミノ酸末端を有し、コアヒストンの中心から突出している。1962年、Paik W および Kim S<sup>14</sup>が、蛋白質のメチル化修飾を報告した。2000年、Rea SSら<sup>15</sup>がヒストン蛋白質H3へのメチル化修飾がSUV39H1を介して行われ

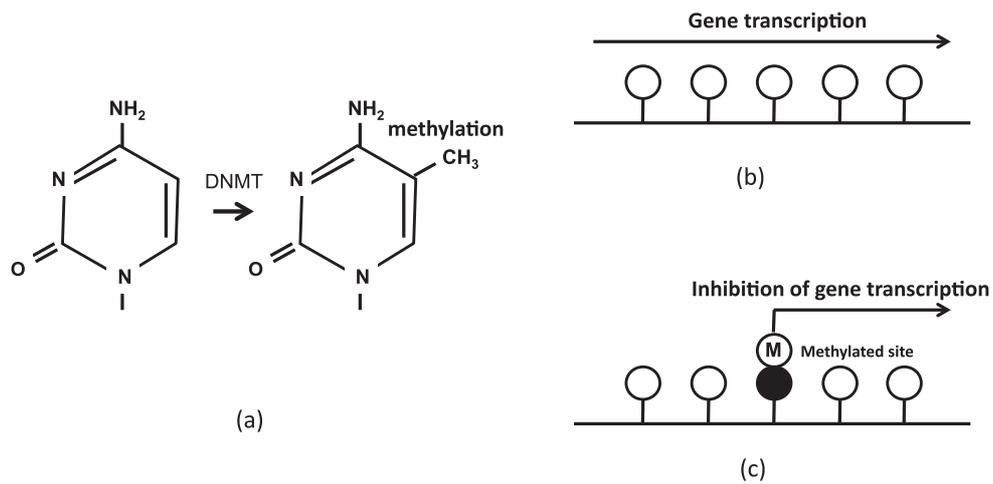


Fig. 1 Methylation of DNA

(a) The methylation of DNA does not alter the array of genomic DNA and adds 5-position of the cytosine base (C) by the action of DNA methyl transferase (DNMT) and a specific gene transfer is suppressed.

(b) Normal gene transcription of DNA is displayed. The information of DNA is correctly copied to the mRNA.

(c) Methylated DNA inhibits the transcription of target gene.

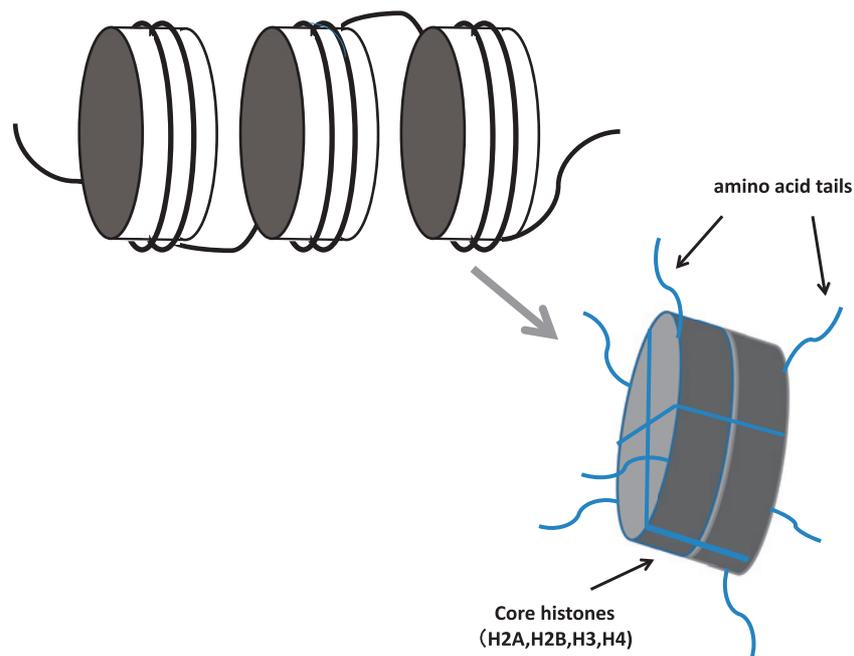


Fig. 2 The structure of histone protein

The core histones are wrapped around DNA and consisted of the octamer, such as H2A, H2B, H3 and H4. The histone proteins have amino acid tails and protrude from the center of the core histones.

ることを同定し、2004年にはShi Yら<sup>16</sup>が、ヒストン蛋白質H3リジン4の脱メチル化にLSD1が関与していることを示した。これらの報告のようにヒストン末端を構成するアミノ酸末端にはリジン(K)などが存在し、クロマチン構造の制御に関与しており、アセチ

ル化、メチル化、リン酸化などの様々な修飾を受けている<sup>6</sup>。

ヒストン蛋白質修飾に関し、アセチル化および脱アセチル化はヒストンアセチルトランスフェラーゼ(Histone acetyl transferase, HAT)およびヒストン

デアセチルトランスフェラーゼ (Histone deacetyltransferase, HDAC) により行われる。HAT は acetyl CoA を補酵素としてリジン基をアセチル化する。HAT には A 型と B 型が存在しており、A 型 HAT は蛋白複合体を有し、酵素の活性を制御していると考えられている。B 型 HAT は細胞質に多く存在し、例えば H3, H4K5 および K12 のアセチル化に関与することが知られている<sup>17</sup>。HDAC は HAT と反対の作用を持ち、リジン基を脱アセチル化する。HDAC は胎生期の胚細胞の分化に関与することも知られている<sup>18</sup>。メチル化および非メチル化はヒストンメチルトランスフェラーゼ (Histone methyltransferase, HMT) およびヒストンデメチラーゼ (Histone demethylase, HDM) により制御されている。メチル化はメチル群を SAM からリジンへ移動させることにより生じ、リジンは、単、二重または三重に修飾される<sup>19</sup>。これに対し、長年に渡りメチル化は安定していると考えられていたが、2002 年にリジンとアルギニンの脱メチル化が報告された<sup>20</sup>。その後、2004 年に FAD (Flavin Adenine dinucleotide) を補酵素とする HDMT が同定されるに至った<sup>21</sup>。

ヒストン蛋白質修飾の中で H3K9 および K14 の HAT による修飾は比較的良好に研究されており、H3K9 のジメチル化は遺伝子発現の抑制<sup>22</sup>、アセチル化は活性化を引き起こすことが知られている。これらの酵素の発現異常は様々な疾患を引き起こす。エピジェネティクスは正常な遺伝子の分化に寄与する反面、その障害は発癌<sup>12,23</sup>、加齢<sup>24,25</sup>、代謝疾患<sup>26,27</sup>、精神疾患<sup>28</sup>、炎症性疾患<sup>29</sup> などに関与していると考えられている。

### 1.3 様々な疾患とエピジェネティクスの関連性

#### 1.3.1 癌とエピジェネティクス

癌組織において様々な遺伝子発現や抑制を伴うことが知られている。エピジェネティクスはこれらと深く関連しており、特徴として DNA のメチル化異常、ヒストン蛋白質修飾異常などが挙げられる<sup>23,30</sup>。DNA メチル化異常として、正常細胞と異なった過剰または低メチル化が観察されている。過剰メチル化は、癌抑制遺伝子プロモーター領域の CpG アイランドのメチル化を介し、遺伝子の mRNA への転写レベルの抑制をもたらす。遺伝子の不活性化を引き起こす<sup>31</sup> (Fig. 1b, c)。従来、Knudson の仮説として癌抑制遺伝子の不活性化には、DNA の変異または欠損が考えられていたが、DNA のメチル化がこの仮説の第 3 の機序として挙げられるようになった<sup>32</sup>。さらにヒストン蛋白質の中で特に H3K9 のメチル化やアセチル化が、癌

抑制遺伝子の不活性化に関与していることが明らかになった<sup>33</sup>。

エピジェネティクス異常の誘発要因として、加齢、慢性炎症、特定の化学物質の存在などが考えられている。Issa JP ら<sup>34</sup>は、1994 年、加齢に伴う大腸粘膜におけるエストロゲン受容体遺伝子のメチル化が発癌に先行して起こると報告している。また、慢性炎症と発癌に関し、潰瘍性大腸炎において p16<sup>INK4a</sup> のプロモーター領域のメチル化亢進が発癌患者に検出されている<sup>35</sup>。しかし、発癌においてヒストン蛋白質メチル化が先行するのか<sup>36</sup>、また、DNA メチル化の蓄積が特定の癌抑制遺伝子の不活性化につながるのか<sup>37</sup>、今後の検討が必要である。

現在、癌治療は手術的摘出、化学療法および放射線照射が主に行われている。近年、エピジェネティクスが癌に深くかかわっていることが明らかになり、脱メチル化やヒストン修飾阻害剤を癌治療に応用しようとする試みがなされるようになった<sup>38</sup>。Daskalakis M ら<sup>39</sup>は、骨髄異型性症候群に対し、メチル化阻害剤である 5-Aza-2'-deoxycytidine (decitabine) 投与が有用であったと報告している。また、白血病に対し、ヒストン脱アセチル化阻害剤である suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) や様々な薬剤の臨床応用が行われている。エピジェネティックな異常は遺伝子変異や欠損と異なり、可逆性であり、治療応用の可能性は大きいと考えられる。

#### 1.3.2 老化とエピジェネティクス

高齢化した現代社会において、免疫反応の低下、慢性炎症、筋肉組織の萎縮、癌発生率の増加などを伴い、大きな問題となっている。一卵性双生児の研究では加齢に伴い DNA のメチル化や H3 および H4 のアセチル化レベルの違いが生じることが知られている<sup>25</sup>。これには、喫煙、運動、食生活などの外因性要因と、DNA の酸化ストレス、細胞変異の蓄積、ホルモン環境、アポトーシス、新生細胞の分化異常などの内因性要因が関与すると考えられている<sup>40</sup>。加齢により 5-メチルシトシンの分布が変化し、DNA 全体のメチル化が減少する一方、一部のプロモーター領域ではメチル化が亢進する。これらの変化は加齢と発癌率の上昇とも関連する<sup>34,35,41</sup>。Casillas Jr MA ら<sup>42</sup>は、加齢に伴い悪性化した肺線維症の線維芽細胞で、DNMT ファミリーの中で DNMT1 の mRNA が減少し、DNMT3 の mRNA が増加していることを示した。DNMT3 の過剰発現は、通常メチル化されていないプロモーター領域のメチル化へと繋がる<sup>43</sup>。HDAC には NAD<sup>+</sup>依存性の HDAC が知られており、人では SIRT1-7 (sirtuin) の

7つのファミリーが存在する<sup>44</sup>。SIRT1は、マウスや人の線維芽細胞の増殖に関係し<sup>45</sup>、加齢に伴いSIRT1は減少し、ヒストン蛋白質のアセチル化に変化をもたらす。また、SIRT2は細胞内の活性酸素の減少に役立っている<sup>46</sup>。さらに、ヒストン蛋白質のメチル化は免疫反応を制御しているとされている<sup>47</sup>。これらの酵素発現の変化は老化を加速させる誘因の一つとなり得ると考えられる。

### 1.3.3 代謝疾患とエピジェネティックス

第二次世界大戦中ドイツ軍占領下、オランダ西部でいわゆる「オランダ飢餓」が起こり、住民は成人に必要な栄養の1/4から1/5しか摂取できなかった。その結果、この期間に妊娠した母親から生まれた子供やその子孫に肥満、心血管障害およびメタボリック症候群が高率に発生している<sup>26</sup>。これは低栄養状態に対応した変化が現代の飽食の時代では逆に代謝疾患を引き起こす原因となったと考えられる。Tobi EWら<sup>27</sup>はこれらの症例でinsulin like growth factor (INS-IGF2) 遺伝子のメチル化を報告している。不幸な歴史であるが、この事実は妊娠中の栄養状態がエピジェネティックな変化を胎児にもたらし、子孫へ遺伝していることを示している。H3K9脱メチル化酵素であるJhdm2aは代謝関係酵素発現に重要な役割を持ち、Jhdm2aノックアウトマウスは肥満や高脂血症を引き起こす<sup>48</sup>。また、DNAのメチル化には、魚介類、レバー、緑黄色野菜などに多く含まれるメチオニン、葉酸、ビタミンB6およびB12、コリンなどの栄養因子が必須である<sup>49</sup>。これらの不足は、糖脂質代謝に関連するプロモーター領域のメチル化異常を引き起こし、肥満や糖代謝異常を生じる可能性がある。肥満マウスモデルでは脂肪組織内でDNMT3の発現が亢進しており、何らかの遺伝子がメチル化の影響を受けていることが示唆されている<sup>50</sup>。これらより胎児期のみならず成人でも栄養環境がエピジェネティックな変化をもたらす。肥満やメタボリック症候群の原因となり得ると推測される。

### 1.3.4 精神疾患とエピジェネティックス

統合失調症、双極性障害などの精神疾患は行動異常を伴い、時として生涯継続し、薬剤療法や心理的アプローチを用いても治療困難な場合がある<sup>28</sup>。統合失調症は人口の約1%に発症し、妄想、幻覚などを有する<sup>51</sup>。双極性障害では躁状態と鬱状態を長期に渡って繰り返す<sup>29</sup>。これらの疾患は20世紀初頭より大きな社会問題化している。統合失調症の発症率は、一卵性双生児で約50%であるのに対し、二卵性双生児で約15%と低く、有病者の子供では発症率が高い<sup>53</sup>。同様

に双極性障害でも発症率は一卵性双生児で約70%であるのに対し、二卵性双生児で約20%である<sup>28,51,52</sup>。これらの事実より遺伝的要因の大きいことが明らかになってきている。

統合失調症では脳のGABA (gamma-aminobutyric acid) 合成に係わるGAD1 (glutamic acid decarboxylase 1) 遺伝子の発現低下が知られており、Huang HSとAkbarian Sは<sup>54</sup>、死後脳の大脳皮質でGAD1のDNAメチル化が亢進していたと報告している。また、双極性障害ではストレス反応やアポトーシスに関与すると考えられているhuman leukocyte antigen complex group 9 (HCG9) 遺伝子の低メチル化も報告されている<sup>55</sup>。さらに、統合失調症や双極性障害などの精神疾患では脳内のニューロンでSAMの増加とそれに伴うDNMT1の発現の増加が知られるようになった<sup>56</sup>。これらの報告より精神疾患には脳内のエピジェネティックな変化が関与していると推測された。

統合失調症治療薬であるクロザピンはGAD1のプロモーター領域でH3K4me2の増加をもたらす<sup>57</sup>。また、てんかんや双極性障害の気分安定に用いられるバルプロ酸ナトリウムはHDAC阻害剤でありヒストン蛋白質のアセチル化を促進する<sup>58</sup>。しかし、精神疾患に対するエピジェネティックな治療応用にはさらに詳細なメカニズムの解明や臨床の積み重ねが必要と考えられる。

### 1.3.5 炎症性疾患とエピジェネティックス

炎症 (inflammation) は、'set a fire' を意味するラテン語 'inflamacio' に由来する<sup>29</sup>。エピジェネティックスは、炎症性サイトカインであるTNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor-alpha)、インターロイキン (interleukin, IL)、転写因子であるNF- $\kappa$ Bなどの発現をコントロールしていると考えられている<sup>29</sup>。例えばT細胞はIL-2遺伝子のプロモーター領域が脱メチル化されることで、IL-2を産生する<sup>59</sup>。メチル化阻害剤であるdecitabineは、lipopolysaccharide刺激後、TNFのmRNA発現を増加させる<sup>60</sup>。また、ヒストン蛋白質修飾に関し、慢性扁桃炎組織ではH3K9のアセチル化が観察されている<sup>61</sup>。さらに、Wang LLら<sup>62</sup>は、糖尿病性網膜症の発生に炎症性変化が関与し、H3K9およびH3K17のアセチル化を生じ、抗生剤であるミノサイクリンがアセチル化を抑制したと報告している。

これらの報告より、従来の抗炎症治療もエピジェネティックな変化に関与していることが明らかとなり、また、より積極的にDNAのメチル化やヒストン蛋白

質修飾を制御することで従来より一層効果的な治療を行うことのできる可能性が存在する。

## 2. 耳鼻咽喉科疾患とエピジェネティクス —特に老人性難聴に関して—

加齢に伴う難聴は耳鼻咽喉科外来で良く遭遇する疾患の一つである。難聴は高音域より始まり、徐々に低音域に至り、不可逆性であり、語音明瞭度の低下を引

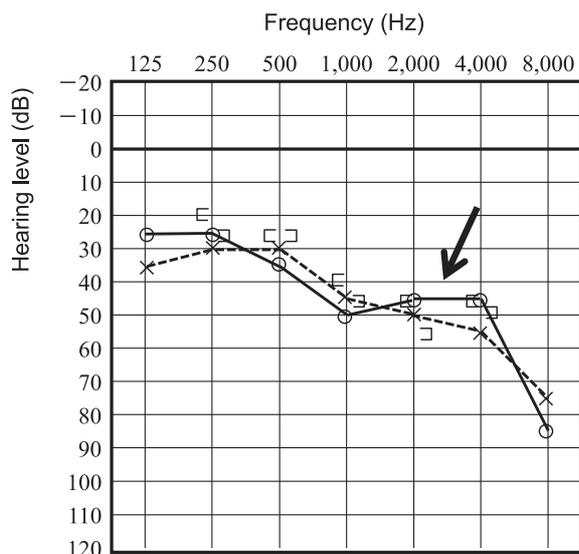


Fig. 3 Pure tone audiogram in the case with presbycusis  
Pure tone audiogram in the case with presbycusis is shown. It exhibits the sensorineural hearing loss in bilateral high tone area (arrow).

き起こす (Fig. 3). 人口の高齢化に伴い、老人性難聴は言語によるコミュニケーション障害の原因となり、様々な社会的問題になってきている。この現象は遺伝的要素のほかに環境因子、耳疾患の既往、フリーラジカルの関与などが想定されている<sup>63,64</sup>。現時点で根本的な治療法は確立されておらず、補聴器装着、人工内耳または人工中耳手術で対応しているのが現実である。老化の項で述べたように一卵性双生児に関する研究では、加齢に伴いDNAのメチル化やヒストン蛋白質修飾に差が生じると報告されている<sup>25</sup>。しかし、2015年の時点でエピジェネティクスと老人性難聴の関連性に関する報告はなされていない。

われわれは加齢マウスモデルを用い、内耳におけるH3K9のアセチル化およびメチル化の変化を観察した<sup>24</sup>。その結果、HE染色では若年群では蝸牛において全回転で正常な構造を呈していた (Fig. 4a)。しかし、加齢群で有毛細胞およびらせん神経節細胞は、特に基底回転で退行変性が明らかであった (Fig. 4b)。また、コルチ器の変性も基底回転で著明であった。さらに、若年群の蝸牛の全回転でらせん神経節およびコルチ器にアセチル化に対する免疫活性を認め、これに対し、加齢群ではこれらの部位に免疫活性を認めなかった。一方、若年群ではらせん神経節においてメチル化は検出されなかった。加齢群では同部位にメチル化を検出した (Table 1)。

蝸牛のコルチ器は音の受容器であり、らせん神経節は音刺激の中枢への伝達機能を担っている。Schuknecht HF<sup>65</sup>は老人性難聴の病態を、1) コルチ器の基底回転における萎縮に特徴づけられる感音難聴、2) らせん神経節の消失に伴う神経的变化、3) 内

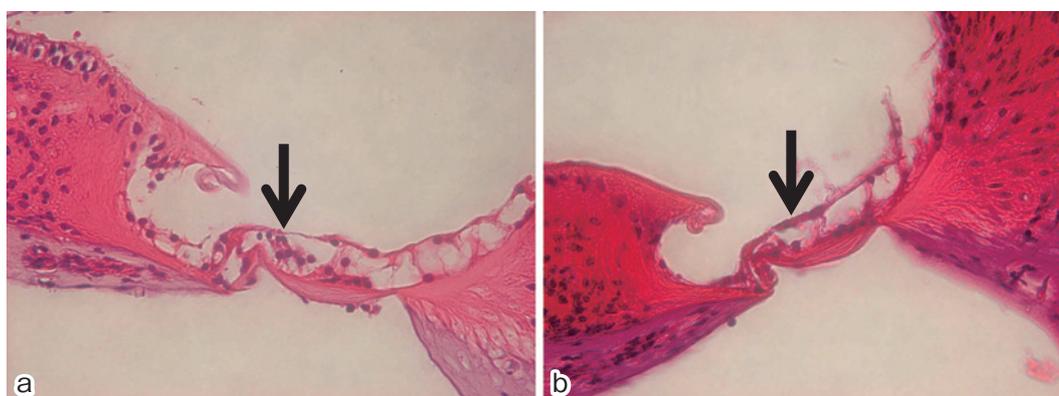


Fig. 4 Morphological changes of inner ear (HE staining)  
(a) The organ of Corti in the basal turn of 4-week-old mice is shown. The structures of the inner and outer hair cells were maintained (arrow).  
(b) The organ of Corti in the basal turn of 40-week-old mice is shown. The structures of the inner and outer hair cells were disappeared (arrow)

Table 1. Changes of histone modification associated with aging

	young group	aged group
Acetylated H3K9	negative	positive
Methylated H3K9	positive	negative

Immunological activity for acetylated H3K9 was detected in the spiral ganglion cells and the organ of Corti in the young group, but not in the aged group. On the other hand, methylated H3K9 was not observed in the young group of spiral ganglion cells, and it was observed in the aged group.

耳のエネルギー供給源となる血管条の萎縮による代謝異常および4) 内耳の基底膜の可塑性の低下と指摘している。Nelson EG および Hinojosa R<sup>66</sup> は、人側頭骨標本でラセン神経節、内および外有毛細胞および血管条に変性を認めたと報告している。今回用いたマウス (C57/B6) は加齢に伴い、蝸牛の退行変性が起きることも知られている<sup>67</sup>。これらの変化は人間における老人性難聴と類似している。今回の実験結果でも HE 染色で加齢群にラセン神経節とコルチ器の退行変性を認め、この部位にヒストン蛋白質修飾の変化を認めた。エピジェネティクスは様々な加齢に伴う疾患に関与している<sup>68</sup>。毒性を有するペプチドはコアヒストンをアセチル化し、過剰なアセチル化が神経退行を引き起こす<sup>69</sup>。ハンチントン病では低アセチル化がヒストンに関与した遺伝子発現の変化を促す<sup>70</sup>。今回のわれわれの検討から、ヒストン蛋白質の修飾の変化が加齢に伴い、何らかの遺伝子発現をもたらしたと考えられた。

### 3. 終わりに

現在ではエピジェネティクスを制御することで治療不可能であった癌性疾患のコントロールが decitanine や SAHA などにより臨床応用されるに至っている。老人性難聴にもエピジェネティクスが関与していると考えられる。今後、エピジェネティックな変化が遺伝子レベルでどのように影響するかを解明することで、例えば食事内容による予防や、より積極的に DNA のメチル化やヒストン蛋白質修飾を制御することにより、現時点で不可能であった老人性難聴を含む感音難聴の治療に結びつくように願いたい。

### 文 献

1. Boero F: From Darwin's Origin of Species toward a

- theory of natural history. *F1000Prime Rep* 2015; 7: 49-61.
- Waddington CH: Canalization of development and inheritance of acquired characters. *Nature* 1959; 183: 1654-1655.
  - Watson JD, Crick FH: Molecular structure of nucleic acids, a structure for deoxyribo nucleic acid. *Nature* 1953; 171: 737-738.
  - Lyon MF: Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. *Am J Hum Genet* 1962; 14: 135-148.
  - Holliday R: The Inheritance of Epigenetic Defects. *Science* 1987; 238: 163-170.
  - Konzarides T: Chromatin Modifications and Their Function. *Cell* 2007; 128: 693-705.
  - Tajima S, Soetake I: Regulation and Function of DNA Methylation in Vertebrates. *J Biochem* 1998; 123: 993-999.
  - Bird A: DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev* 2002; 16: 6-21.
  - Jones OA, Liang G: Rethinking how DNA Methylation Patterns are Maintained. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 805-811.
  - Reik W: Review Article Stability and flexibility of Epigenetic gene regulation in mammal development. *Nature* 2007; 447: 425-432.
  - Gjerset RA, Martin DW: Presence of a DNA Demethylating Activity in the Nucleus of Murine Erythroleukemic Cells. *J Biol Chem* 1982; 257: 8581-8583.
  - Ooi S, Bestor TH: The Colorful History of Active DNA Demethylation. *Cell* 2008; 133: 1145-1148.
  - Khorasanideh S: The Nucleosome: From Genomic Organization to Genomic Regulation. *Cell* 2004; 16: 259-272.
  - Paik WK, Kim S: Enzymatic methylation of protein fractions from calf thymus nuclei. *Biochem Biophys Res Com* 1967; 29: 1-20.
  - Rea S, Eisenhaber F, O'Carroll D, et al.: Regulation of chromatin structure by site-specific histone H3 methyltransferases. *Nature* 2000; 406: 593-599.
  - Shi Y, Lan F, Maston C, et al.: Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. *Cell* 2000; 119: 941-953.
  - Parthun MR: Hat1: the emerging cellular role of a type B histone acetyl transferase. *Oncogene* 2007; 26: 5319-5328.
  - Dovey OM, Foster CT, Cowley SM: Histone deacetylase 1(HDAC1), but not HDAC2, controls embryonic stem cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 8242-8247.
  - Xhemalce B, Dawson MA, Bannister AJ: Histone modification. In *Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine*. (Meyers R ed), 2011; (in press). John Wiley and Sons.
  - Bannister AJ, Schneider R, Snowden AW, et al.: Histone methylation: dynamic or static? *Cell* 2002; 109: 801-806.
  - Shi Y, Lan F, Matson C, et al.: Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxide homolog LSD1. *Cell* 2004; 119: 941-953.
  - Koch CN, Andrews RM, Flick P, et al.: The landscape of histone modifications across 1% of human genome in five human cell lines. *Genome Res* 2007; 17: 691-707.

23. Jones PA, Baylin SB: The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nature Rev Genet* 2002; 3: 415-428.
24. Watanabe K, Bloch W: Histone methylation and acetylation indicates epigenetic change in the aged cochlea of mice. *Euro Arch Otolaryngol* 2013; 270: 1823-1830.
25. Fraga MF, Ballestar E, Paz M, et al.: Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 10604-10609.
26. Painter RC, Osmond C, Gluckman P, et al.: Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life. *BJOG* 2008; 115: 1243-1249.
27. Tobi EW, Lumey LH, Talens RP, et al.: DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 4046-4053.
28. Labrie V, Pai S, Petronis A: Epigenetics of major psychosis: progress, problems, and perspectives. *Trends Gene* 2012; 28: 427-435.
29. Shanmugam MK, Sethi G: Role of Epigenetics in Inflammation-Associated Diseases. *Subcellular Biochem* 2013; 61: 627-657.
30. 渡邊健一, 大久保公裕: 喉頭癌組織におけるヒストン・蛋白質修飾. *日本医科大学医学雑誌* 2014; 10: 132-133.
31. Eden A, Gaudet F, Waghmare A, et al.: Chromosomal instability and tumors promoted by DNA hypo methylation. *Science* 2003; 300: 455.
32. Jones PA, Laird PW: Cancer comes of age. *Nat Genet* 1999; 21: 163-167.
33. Kondo Y, Shen L, Issa JP: Critical role of histone methylation in tumor suppressor gene silencing in colorectal cancer. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 206-215.
34. Issa JP, Ottaviano Y, Celano P, et al.: Methylation of the oestrogen receptor CpG island links aging and neoplasia in human colon. *Nat Genet* 1994; 7: 536-540.
35. Hsieh CJ, Klump B, Holzmann K, et al.: Hypermethylation of the p16<sup>INK4a</sup> Promotor in Colectomy Specimens of Patients with Long-standing and Extensive Ulcerative Colitis. *Cancer Res* 1998; 58: 3942-3945.
36. Ayyanathan K, Lechner MS, Bell P, et al.: Regulated recruitment of HP1 to a euchromatic gene induces mitotically heritable, epigenetic gene silencing: a mammalian cell culture model of gene variegation. *Gene Dev* 2003; 17: 1855-1869.
37. Song JZ, Stirzaker C, Harrison J, et al.: Hypermethylation trigger of the glutathione-S-transferase gene (GSTP1) in prostate cancer cells. *Oncogene* 2002; 21: 1048-1061.
38. Thomson CA: FDA approves two new drugs against advanced melanoma. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70: 1079-2082.
39. Daskalakis M, Nguyen TT, Nguyen C, et al.: Demethylation of a hypermethylated P15/INK4B gene in patients with myelodysplastic syndrome by 5-Aza-2'-deoxycytidine (decitabine) treatment. *Blood* 2002; 100: 2957-2964.
40. Kuningas M, Mooijaart SP, van Heemst D, et al.: Genes encoding longevity: from model organisms to humans. *Aging Cell* 2008; 7: 270-280.
41. Singhal RP, Mays-Hoopers LL, Eichhorn GL: DNA methylation in aging of mice. *Mech Aging Dev* 1987; 41: 199-210.
42. Casillas MA Jr, Lopatina N, Andrews LG, et al.: Transcriptional control of the DNA methyltransferases is altered in aging and neoplastically-transformed human fibroblasts. *Mol Cell Biochem* 2003; 252: 33-43.
43. Fraga MF, Esteller M: Epigenetics and aging: the targets and the marks. *Trends Genet* 2007; 23: 413-418.
44. Lavu S, Boss O, Elliott PJ, et al.: Sirtuins—novel therapeutic targets to treat age-associated diseases. *Drug Discov* 2008; 7: 841-853.
45. Sasaki T, Maier B, Bartke A, et al.: Progressive loss of SIRT1 with cell cycle withdrawal. *Aging Cell* 2006; 5: 413-422.
46. Wang F, Nguyen M, Qin FX, et al.: SIRT2 deacetylates FOXO3a in response to oxidative stress and caloric restriction. *Aging Cell* 2007; 6: 505-514.
47. Salminen A, Kaarniranta K, Hiltunen M: Histone demethylase Jumonji D3 (JMJD3/KDM6B) at the nexus of epigenetic regulation of inflammation and the aging process. *J Mol Med* 2014; 92: 1035-1043.
48. Tateishi K, Okada Y, Kallin EM, et al.: Role of Jhdm2 a in regulating metabolic gene expression and obesity resistance. *Nature* 2009; 458: 757-761.
49. Aguilera O, Fernandez AF, Munoz A, et al.: Epigenetics and environment: a complex relationship. *J Appl Physiol* 2010; 109: 243-251.
50. Kamei Y, Suganami T, Ehara T, et al.: Increased Expression of DNA Methyltransferase 3a in Obese Adipose Tissue: Studies With Transgenic Mice. *Obesity* 2010; 18: 314-321.
51. Kato C, Petronis A, Okazaki Y, et al.: Molecular genetic studies of schizophrenia: challenges and insights. *Neurosci Res* 2002; 43: 295-304.
52. Petronis A: Epigenetics and Bipolar Disorder: New Opportunities and Challenges. *Am J Med Genet* 2003; 123C: 65-75.
53. Kety SS, Wender PH, Jacobson B: Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 442-455.
54. Huang HS, Akbarian S: *GAD1* mRNA Expression and DNA Methylation in Prefrontal Cortex of Subjects with Schizophrenia. *PLoS One* 2007; 8: e809.
55. Kaminsky Z, Tochigi M, Jia P, et al.: A multi-tissue analysis identifies HLA complex group 9 gene methylation differences in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2012; 17: 728-740.
56. Veldic M, Guidotti A, Maloku E, et al.: In psychosis, cortical interneurons overexpress DNA-methyltransferase 1. *Nat Aca Sci USA* 2005; 102: 2152-2157.
57. Huang HS, Matevosian A, Whittle C, et al.: Prefrontal Dysfunction in Schizophrenia Involves Mixed-Linkage Leukemia 1-Regulated Histone Methylation at GABAergic Gene Promotor. *J Neurosci* 2007; 27: 11254-11262.
58. Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, et al.: Histone Deacetylase Is a Direct Target of Valproic Acid, a Potent Anticonvulsant, Mood Stabilizer, and

- Teratogen. *J Biol Chem* 2001; 276: 36734–36741.
59. Bruniquel D, Schwartz RH: Selective, stable demethylation of interleukin-2 gene enhances transcription by an active process. *Nat Immunol* 2003; 4: 235–240.
  60. Wilson AG: Epigenetic Regulation of Gene Expression in the Inflammatory Response and Relevance to Common Diseases. *J Periodontol* 2008; 79: 1514–1519.
  61. Saito A, Watanabe K, Egawa S, Okubo K: Different patterns of acetylation and dimethylation of histone H3 between young and aged cases with chronic tonsillitis: influences of inflammation and aging. *J Nippon Sch* 2016; (in press).
  62. Wang LL, Chen H, Huang K, Zheng L: Elevated Histone Acetylations in Muller Cell Contribute to Inflammation: A Novel Inhibitory Effect of Minocycline. *GLIA* 2012; 60: 1896–1905.
  63. Huang Q, Tang J: Age-related hearing loss or presbycusis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267: 1179–1191.
  64. Staecker H, Zheng GY, Van De Water TR: Oxidative stress in aging in the C57B16/J mouse cochlea. *Acta Otolaryngol* 2001; 121: 666–672.
  65. Schuknecht HF: Further observations on the pathology of presbycusis. *Arch Otolaryngol* 1964; 80: 369–382.
  66. Nelson EG, Hinojosa R: Presbycusis: A human temporal bone study of individuals with downward sloping audiometric patterns of hearing loss and review of the literature. *Laryngoscope* 2006; 116: 1–12.
  67. Henry KR, Chole RA: Genotypic differences in behavioral, physiological and anatomical expressions of age-related hearing loss in the laboratory mouse. *Audiology* 1980; 19: 369–383.
  68. Rodriguez-Rodeon S, Fernandez-Morera H, Fernandez AF, et al: Epigenetic regulation of aging. *Discov Med* 2010; 10: 225–233.
  69. Garcia SN, Pereira Smith OM: MRGing chromatin dynamics and cellular sequences. *Cell Biochem Biophys* 2008; 50: 133–144.
  70. Sandri-Vakili G, Bouzou B, Benn L, et al: Histone associated with down regulated genes are hypoacetylated in Huntington's disease models. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 1293–1306.

(受付 : 2016 年 2 月 8 日)

(受理 : 2016 年 5 月 24 日)

---

## 前立腺全摘術後尿失禁のマネジメント

鈴木 康友<sup>1</sup> 近藤 幸尋<sup>2</sup><sup>1</sup>日本医科大学千葉北総病院泌尿器科<sup>2</sup>日本医科大学泌尿器科学

## The Management of Urinary Incontinence after Radical Prostatectomy

Yasutomo Suzuki<sup>1</sup> and Yukihiro Kondo<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Urology, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital<sup>2</sup>Department of Urology, Nippon Medical School

## Abstract

The management of urinary incontinence after radical prostatectomy is important because it decreases the quality of life of patients. This review article describes the current status of treatment for urinary incontinence after radical prostatectomy.

Early post-radical prostatectomy incontinence is usually managed by conservation therapy. However, we consider surgical therapy for consistent or extreme urinary incontinence. The gold standard of surgical therapy is an artificial urethral sphincter and this is now covered by insurance in Japan. On the other hand, urethral slings that comprise the standard surgical approach to managing moderate urinary incontinence in other countries are not covered by insurance in Japan. Therefore, this article describes alternative therapies.

(日本医科大学医学会雑誌 2016; 12: 127-132)

**Key words:** urinary incontinence, post-radical prostatectomy, surgical therapies

## 緒 言

限局性前立腺癌において、期待余命が10~20年予想される患者の根治治療として前立腺全摘術は最も優れた治療法の一つである。前立腺全摘術は泌尿器科の外科的治療としては難易度が高い手術であったが、最近ではロボット支援手術などの導入もあり安全性もより高まった。そのため近年では前立腺全摘術が本邦においては年間16,000件程度施行されているといわれている<sup>1</sup>。

しかし前立腺全摘術後の合併症として尿失禁と勃起

不全が問題となる。術後10年以上生存する患者が多いため、特に尿失禁は長期にわたり患者のQuality of Life (QOL)を著しく低下させる<sup>2</sup>。よって術後尿失禁に対するマネジメントは患者のQOL改善のため重要である。

本邦において前立腺全摘術後尿失禁に対する治療は2012年4月に人工尿道括約筋手術が保険適応になるまでは有効な外科的治療がなかったため主に保存的治療が行われていたが、最近では人工尿道括約筋手術以外にも各種尿道スリング術さらには幹細胞治療を導入する施設もある。

よって今回は前立腺全摘術後尿失禁に対する現状、

Correspondence to Yasutomo Suzuki, MD, PhD, Department of Urology, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital, 1715 Kamagari, Inzai, Chiba 270-1694, Japan

E-mail: yasul7@nms.ac.jp

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

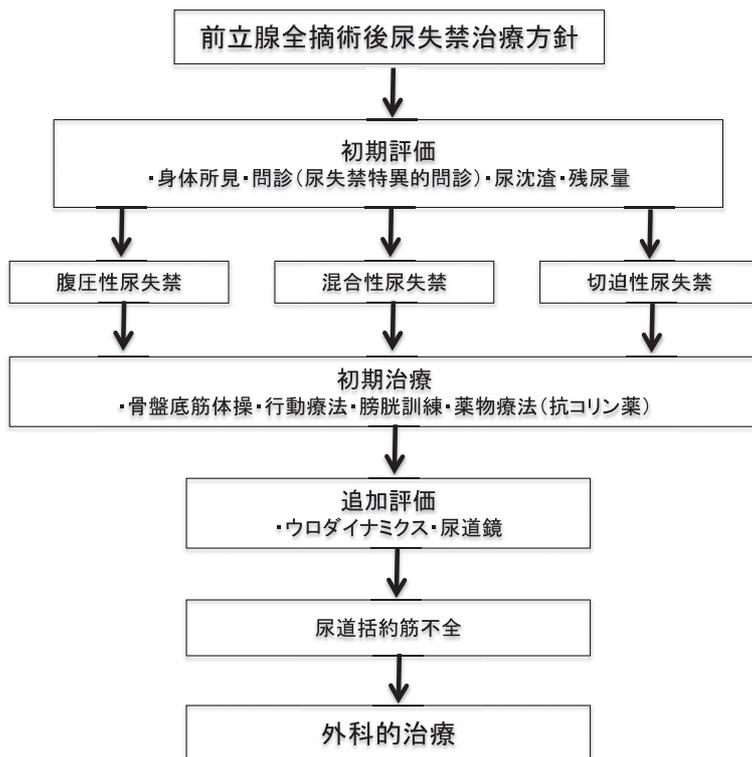


図 前立腺全摘術後尿失禁のマネジメント 文献19より改変

特に外科的治療を中心に解説し、さらに本邦における外科的治療についても言及する。

関与していると思われる<sup>15</sup>。

### 前立腺全摘術後尿失禁の要因

Campbell-Walsh Urology には前立腺全摘術後尿失禁の一番の要因は、サントリーニ静脈叢の処理における外尿道括約筋損傷と記載している<sup>3</sup>。さらに神経血管束障害や膀胱尿道吻合時の外尿道括約筋損傷も原因としてあげられている。よって最近では、癌制御に影響がない範囲において以下の点を注意して手術がなされるようになってきた。ポイントは、前立腺尖部の過剰な切除や尿道の不必要な剥離を避けること、可能な限り尿道長を温存すること、神経血管束の温存、膀胱頸部温存または膀胱頸部再建などが重要であると報告されている<sup>4</sup>。

一方、前立腺全摘術を受ける患者の大半は60歳以上の高齢者であるため、下部尿路機能障害が存在していることが多い<sup>5</sup>。よって前立腺全摘術後尿失禁の要因として、手術以外に術前の患者因子も重要である。術後尿失禁の術前患者リスク因子として年齢<sup>6,7</sup>、体重やbody mass index<sup>8</sup>、排尿障害<sup>7</sup>、前立腺重量<sup>9</sup>、前立腺肥大症手術歴<sup>10</sup>、前立腺癌<sup>11-13</sup>、勃起不全<sup>14</sup>などが報告されているが、一つの要因というよりも複数要因が

### 前立腺全摘術後尿失禁の疫学

前立腺全摘術後の尿失禁頻度は2.5~87%と幅広い報告がされているが<sup>16</sup>、一般的には5%前後と報告されていることが多い<sup>17,18</sup>。この理由として、前立腺全摘術後に限らず男性尿失禁の定義は統一されておらず、各施設によって独自に尿失禁の定義を用いているためこのような様々な尿失禁結果が報告されている。よって今後尿失禁の定義を統一しない限りは真の尿失禁頻度に関しては不明である。

一方、前立腺全摘術後尿禁制時期的な変化は、術後早期(3カ月以内)では50~70%程度であるが、術後1年経過をすると約90%程度まで改善するが、術後1年以上経過した後はほぼ変化はしない<sup>15</sup>。

### 前立腺全摘術後尿失禁の治療方針

前立腺全摘術後尿失禁はQOL疾患である下部尿路症状の一つであるため、その治療方針を立てるにあたり患者に十分なインフォームドコンセントをすることが最も重要である。

前立腺全摘術後尿失禁の治療方針は欧米のガイドラ

表 1 各種外科的治療成績 文献3より改変

手術方法	結果 (%)			
	完治又は改善	完治	改善	不成功
人工尿道括約筋	88-89	73-76	13-16	18-25
恥骨固定式スリング	67-92	37-67	12-37	8-33
経閉鎖孔式スリング	70-84	40-55	27-30	16-30

表 2 各種外科的治療合併症 文献26より改変

手術方法	合併症 (%)	
	尿道びらん	感染
人工尿道括約筋	0-13	0-10
恥骨固定式スリング	0	0-15
経閉鎖孔式スリング	0	0-2.7

インを参照にすると<sup>3,19</sup>, まずは初期評価として問診, 身体所見, 尿検査などのほかに, 尿失禁評価として International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form など尿失禁特異的な問診やパッドテストなどがあげられている。術後1年までは行動療法, 特に生活指導, 膀胱訓練, 骨盤底筋体操が重要である。尿失禁が持続する場合は, さらなる評価としてウロダイナミクスや膀胱尿道鏡による下部尿路機能評価をした上で, 外科的治療を考慮する(図)。

#### 前立腺全摘術後尿失禁の保存的治療

前立腺全摘術後尿失禁の保存的治療として生活指導, 膀胱訓練, 骨盤底筋体操があげられる。これらの治療法は前立腺全摘術後尿失禁に特異的な治療ではなく, むしろ一般高齢男性に認められる過活動膀胱や夜間頻尿などの蓄尿症状に対する行動療法に準じた治療法である<sup>20</sup>。前立腺全摘術後尿失禁における行動療法の明らかなエビデンスは今のところないのが現状であるが, 欧米においては推奨している<sup>21,22</sup>。

また薬物治療に関しても明らかなエビデンスのあるものはないが, 術後過活動膀胱による切迫性尿失禁を認める症例であれば, 抗コリン薬やβ3刺激薬が有効である<sup>19</sup>。

#### 前立腺全摘術後尿失禁の外科的治療

手術適応に関しては, 前立腺全摘術後1年以上重度な尿失禁や持続する尿失禁患者が適応となる<sup>23</sup>。また外科的治療の目的は機能的下部尿路閉塞造設が目的の

ため, 膀胱尿道鏡やウロダイナミクスを施行し下部尿路閉塞(尿道狭窄, 膀胱頸部硬化症など)がないことを確認する必要がある。

前立腺全摘術後尿失禁の外科的治療は1970年代より人工尿道括約筋や尿道スリング術の開発が始まり, その後デバイスの改良が進み現在では中長期的な治療成績も報告され欧米を中心に重症または持続する尿失禁症例に外科的治療が施行されている<sup>3</sup>。前立腺全摘術後尿失禁の外科的治療には大きく分けると, 中等症~重症尿失禁に対しては人工尿道括約筋手術, 軽症~中等症に対しては尿道スリング術がある<sup>3</sup>。重症度の定義は明らかではないが, 具体例として1日尿失禁量約400gをカットオフとして400g以上では人工尿道括約筋, 400g以下では尿道スリング術との報告もある<sup>24</sup>。以前は尿道コラーゲン注入療法が外科的治療の第一選択で行われていたが, 有効性の点(再発が多い)で推奨はされていない<sup>3</sup>。

#### 人工尿道括約筋

人工尿道括約筋は前立腺全摘術後尿失禁に対する外科的治療のゴールドスタンダードであり, 現在 American Medical Systems (AMS) 社の AMS 800 が幅広く使用されている。適応は中等症以上の尿失禁症例だが, 排尿には陰嚢内に留置したスイッチを押す必要があるため手指の動きに問題がある症例や認知症症例は適応外である。

手術手技は, 会陰部を切開し尿道にカフを巻き付け, さらにコントロールポンプを陰嚢にリザーバーを下腹部に留置し, カフ圧は60~70 cmH<sub>2</sub>Oに調整する。また実際に人工尿道括約筋を使用するのは創部の状態が安定する術後4~8週間である。

有効性は70%以上で完治を, 改善まで含めると約90%と治療効果に優れている(表1)<sup>3</sup>。一方, 合併症としてはメカニカルトラブル, 感染, 尿道びらんなどがあり, 術後5年で28%の再手術との報告がある(表2)<sup>25,26</sup>。

一方, 人工尿道括約筋を留置しても約11%の症例

で尿失禁が持続するとされており<sup>27</sup>、さらなる改良が行われてきた。再手術時にはタンデムカフ人工尿道括約筋と経海綿体カフ人工尿道括約筋が有効であるとされている。通常の人工尿道括約筋ではシングルカフであるが、それで尿失禁が持続する場合はより尿禁制を高める目的で最初に留置したカフの少なくとも1.5～2.0 cm 遠位にもう一つカフを追加するタンデムカフ人工尿道括約筋の有効性が報告された<sup>28</sup>。また再手術時には前回のカフ部の尿道は通常萎縮しているため、その部位よりも遠位にカフを尿道のみではなく陰茎海綿体を經由して留置する方法、いわゆる経海綿体カフ人工括約筋の有効性が報告された<sup>29</sup>。この術式は人工尿道括約筋の再手術時のみならず、尿道コラーゲン注入や尿道スリング術後の尿道周囲に炎症や癒着が予想されるケースにも有効である。

本邦においては、2012年に保険適応となったが、それまでも100例に対しAMS 800を用いた人工尿道括約筋が行われている<sup>30</sup>。有効性も90%以上に認められ、10年の長期成績も70%以上で治療効果が持続しており、欧米とほぼ同様の結果であった。また合併症でデバイス抜去した症例は約20%であり、欧米と比較しやや少ない頻度であった。

### 尿道スリング

尿道スリング術は、中等症以下の尿失禁に対し様々なガイドラインで推奨されている術式である<sup>31</sup>。尿道スリング術は、人工尿道括約筋手術と比較し重症尿失禁に対して明らかに有効性は劣るが、術直後より効果が出ることや自然排尿ができることさらには手術手技が簡便であることなどのメリットがある。尿道スリング術には、Bone-anchored sling, Readjustable sling, Functional retourethral slingがある<sup>31</sup>。その中でもBone-anchored slingが最も古くから行われており、最初はKaufmanによって報告されたが<sup>32</sup>、その後MadjarらによってAMS社のInVance™キットを用いた尿道スリング術が発表されて以来、欧米では本キットを使用したBone-anchored slingが中心である<sup>33</sup>。またBone-anchored slingは中長期的治療成績も報告されており、尿道スリング術の中では最も確立された術式である。

Bone-anchored slingの手術手技は、会陰部を切開し両側恥骨にアンカースーチャーを打ち込んだ後（通常左右に3本ずつ）、プロローリンメッシュで球部尿道を強く圧迫するように固定する<sup>34</sup>。人工尿道括約筋と比べ非常に簡便な術式である。

有効性に関しては諸家らにより様々であるが、成功率としては40～88%と報告されている一方で、術後3～4年の中長期的な有効性の変化に関しては一定の結論は得られていない（表1）<sup>35</sup>。また合併症に関しては、尿失禁再発が約25%に認められる以外では創部感染を16%前後に認めているが、人工尿道括約筋におけるメカニカルトラブルや尿道びらんはほとんどない（表2）<sup>26,36</sup>。

Readjustable slingはREMEEEX systemやArgus systemを用いて行う術式であり<sup>37,38</sup>、尿道を吊り上げるようにモノフィラメントスリングまたはシリコンスリングを尿道背部に通し、スリングに付属している糸を調節するregulatorを下腹部に留置する。術後にもテンションの調整ができるというメリットがあり、6～7割の治癒率と報告されている。

Functional retourethral slingはAdVance™ slingを用いて行う手術法である。人工尿道括約筋やほかのスリング術のメカニズムは尿道を圧迫して尿禁制を強化するのに対し、Functional retourethral slingは前立腺全摘術により弛緩した尿道括約筋周囲の構造を解剖学的に術前の状態に戻すことを目的に開発され、いわゆる尿道の圧迫は認められないのが特徴である<sup>39</sup>。術式は会陰部アプローチから尿道背部にメッシュを通し、そのメッシュを閉鎖孔に通し固定する。女性の尿失禁手術で行われるTrans-Obturator Tapeと同じイメージであるため尿道に対してはテンションフリーである。治療成績としてはおよそ7割の症例に有効と報告されており、感染もBone-anchored slingと比較し少ない（表1, 2）<sup>326,39</sup>。

本邦においては、尿失禁根治術という保険病名はあるものの尿道スリング術に使用する物品で保険適応のあるものはない。よってInVance™キットを個人輸入し尿道スリング術を施行した報告がある<sup>34</sup>。しかしながら現在このキットの個人輸入も不可となったため、本邦においては積極的に尿道スリング術を施行している施設は少ない。その中でも鈴木らは、ミニクイックアンカーとプロローリンメッシュを用いたBone-anchored slingを考案し短期的ではあるが良好な治療成績を報告している<sup>40</sup>。

### 調整型尿禁制バルーン

調整型尿禁制バルーンはProACT systemを用いて行う術式であり、膀胱頸部に尿道を挟むように2つのバルーンを挿入し、そのバルーンを調整するポートを陰嚢内に留置する。術後尿失禁の状態によりそのポー

トより水を入れバルーンの調整が簡便に行えるのが最大のポイントである。2005年にHuebnerらによって最初に報告され、約7割に治癒、9割以上の有効性を認めた<sup>41</sup>。その後の報告でも6割の症例で尿禁制が保たれている<sup>42</sup>。本邦における調整型尿禁制バルーンの報告はない。

### 幹細胞治療

幹細胞治療は2008年にStrasserらによって報告され、前立腺全摘術後尿失禁症例に自己骨格筋幹細胞から培養したmyoblastとfibroblastを傍尿道に注入し、65%が完治しさらに改善も含めると90%以上の症例で有効であった<sup>43</sup>。しかしながらこの結果は懐疑的であり、さらに幹細胞を用いるため手技が複雑であり時間も要するため欧米ではあまり進行していない<sup>31</sup>。

本邦では、後藤らが自己脂肪由来細胞を細胞培養せずに採取し傍尿道に注入する方法を見出し、現在臨床検討中であるが、対象症例11例中8例で有効性が認められ、さらに合併症はなかった<sup>43</sup>。

### おわりに

前立腺全摘術後尿失禁に対するマネジメントとして、術後1年以内は保存的治療を行い、術後1年以上経過し尿失禁によるQOL低下を認める患者に対し人工尿道括約筋がゴールドスタンダードであるが、中等症以下であれば尿道スリング術も有効である。さらに現在、尿道スリング術式の改善や幹細胞治療を含む新たな低侵襲治療の開発が行われている。しかしながら最も問題なのは、標準的な尿失禁評価方法が確立されていないため、前立腺全摘術後尿失禁の診断や治療効果が正確ではない。よって今後は前立腺全摘術後尿失禁の標準的な評価方法の確立を急ぐ必要がある。

### 文 献

- Arai Y: Current status of urological practice in Japan. A summary of Education Workshop 2006. *Jpn J Urol* 2007; 98(Suppl): 61-70.
- Coyne KS, Zhou Z, Thompson C, Versi E: The impact on health-related quality of life of stress, urge and mixed urinary incontinence. *BJU Int* 2003; 92: 731-735.
- Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA: *Campbell-Walsh UROLOGY* 10<sup>th</sup> edition. Elsevier, Philadelphia.
- Hoyland K, Vasdev N, Abrof A, Boustead G: Post-Radical Prostatectomy Incontinence: Etiology and Prevention. *Rev Urol* 2014; 16: 181-188.
- 鈴木康友, 斎藤友香, 近藤幸尋: 高齢男性における下部尿路症状 LUTS とは? *日本医科大学雑誌* 2010; 6: 130-134.
- Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, et al: Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. *J Urol* 1996; 156: 1707-1713.
- Wei JT, Dunn RL, Marcovich R, et al: Prospective assessment of patient reported urinary continence after radical prostatectomy. *J Urol* 2000; 164: 744-748.
- Anast JW, Sadetshy N, Pasta DJ, et al: The impact of obesity on health related quality of life before and after radical prostatectomy (data from CaPSURE). *J Urol* 2005; 173: 1132-1138.
- Konety BR, Sadetsky N, Carroll PR, et al: Recovery of urinary continence following radical prostatectomy: the impact of prostate volume-analysis of data from the CaPSURE Database. *J Urol* 2007; 177: 1423-1425.
- Elder JS, Gibbons RP, Correa RJ Jr, Brannen GE: Morbidity of radical perineal prostatectomy following transurethral resection of the prostate. *J Urol* 1984; 132: 55-57.
- Wei JT, Dunn RL, Marcovich R, et al: Prospective assessment of patient reported urinary continence radical prostatectomy. *J Urol* 2000; 164: 744-748.
- Lepor H, Kaci L: The impact of open radical prostatectomy on continence and lower urinary tract symptoms: a prospective assessment using validated self-administered outcome instruments. *J Urol* 2004; 171: 1216-1219.
- Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, et al: Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 1999; 162: 433-438.
- Wille S, Heidenreich A, Hofmann R, et al: Preoperative erectile function is one predictor for post prostatectomy incontinence. *Neurourol Urodyn* 2007; 26: 140-143.
- Loughlin KR, Prasad MM: Post-prostatectomy urinary incontinence: a confluence of 3 factors. *J Urol* 2010; 183: 871-877. Review.
- Foote J, Yun S, Leach GE: Postprostatectomy incontinence. Pathophysiology, evaluation, and management. *Urol Clin North Am* 1991; 18: 229-241.
- Goluboff ET, Saidi JA, Mazer S, et al: Urinary continence after radical prostatectomy: the Columbia experience. *J Urol* 1998; 159: 1276-1280.
- Wilson LC, Gilling PJ: Post-prostatectomy urinary incontinence: a review of surgical treatment options. *BJU Int* 2011; 107(suppl 3): 7-10.
- Bauer RM, Gozzi C, Hübner W, et al: Contemporary management of postprostatectomy incontinence. *Eur Urol* 2011; 59: 985-996. Review.
- 日本排尿機能学会過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会: 過活動膀胱診療ガイドライン. 第2版, 2015; リッチヒルメディカル 東京.
- Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al: Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA* 2000; 283: 354-360.
- Penson DF, McLerran D, Feng Z, et al: 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the prostate cancer

- outcomes study. *J Urol* 2005; 173: 1701-1705.
23. Haab F, Yamaguchi R, Leach GE: Postprostatectomy incontinence. *Urol Clin North Am* 1996; 23: 447-457. Review.
  24. Angelish K, Elana RL, Katie NB, Victor WN: Artificial Urinary Sphincter Versus Male Sling for Post-Prostatectomy Incontinence-What Do Patients Choose? *J Urol* 2009; 181: 1231-1235.
  25. Dalkin BL, Wessells H, Cui H: A national survey of urinary and health related quality of life outcomes in men with an artificial urinary sphincter for post-radical prostatectomy incontinence. *J Urol* 2003; 169: 237-239.
  26. Crivellaro S, Morlacco A, Bodo G, et al.: Systematic review of surgical treatment of post radical prostatectomy stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2015. doi: 10.1002/nau.22873. [Epub ahead of print] Review.
  27. Montague DK, Angermeier KW: Postprostatectomy urinary incontinence: the case for artificial urinary sphincter implantation. *Urology* 2000; 55: 2-4. Review.
  28. DiMarco DS, Elliott DS: Tandem cuff artificial urinary sphincter as a salvage procedure following failed primary sphincter placement for the treatment of post-prostatectomy incontinence. *J Urol* 2003; 170: 1252-1254.
  29. Guralnick ML, Miller E, Toh KL, Webster GD: Transcorporal artificial urinary sphincter cuff placement in cases requiring revision for erosion and urethral atrophy. *J Urol* 2002; 167: 2075-2078.
  30. Arai Y, Takei M, Nonomura K, et al.: Current use of the artificial urinary sphincter and its long-term durability: a nationwide survey in Japan. *Int J Urol* 2009; 16: 101-104.
  31. Bauer RM, Gozzi C, Hübner W, et al.: Contemporary management of postprostatectomy incontinence. *Eur Urol* 2011; 59: 985-996.
  32. Kaufman JJ: A new operation for male incontinence. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 131: 295-299.
  33. Madjar S, Jacoby K, Giberti C, et al.: Bone anchored sling for the treatment of post-prostatectomy incontinence. *J Urol* 2001; 165: 72-76.
  34. Suzuki Y, Saito Y, Kondo Y: Bone-anchored Sling Created with the InVance™ System for the Treatment of Incontinence after Radical Prostatectomy: Initial Experience in Japan. *J Nippon Med Sch* 2012; 79: 143-146.
  35. Welk BK, Herschorn S: The male sling for post-prostatectomy urinary incontinence: a review of contemporary sling designs and outcomes. *BJU Int* 2012; 109: 328-344.
  36. Styn NR, McGuire EJ, Latini JM: Bone-anchored sling for male stress urinary incontinence: assessment of complications. *Urology* 2011; 77: 469-473.
  37. Sousa-Escandón A, Rodríguez Gómez JI, Uribarri González C, Marqués-Queimadelos A: Externally readjustable sling for treatment of male stress urinary incontinence: points of technique and preliminary results. *J Endourol* 2004; 18: 113-118.
  38. Moreno Sierra J, Victor Romano S, Galante Romo I, Barrera Ortega J, Salinas Casado J, Silmi Moyano A: New male sling "Argus" for the treatment of stress urinary incontinence. *Arch Esp Urol* 2006; 59: 607-613.
  39. Rehder P, Gozzi C: Transobturator sling suspension for male urinary incontinence including post-radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 52: 860-866.
  40. Suzuki Y, Saito Y, Ogushi S, Kimura G, Kondo Y: Bone-anchored sling using the Mini Quick Anchor Plus and polypropylene mesh to treat post-radical prostatectomy incontinence: early experience. *Int J Urol* 2012; 19: 957-960.
  41. Hübner WA, Schlarp OM: Treatment of incontinence after prostatectomy using a new minimally invasive device: adjustable continence therapy. *BJU Int* 2005; 96: 587-594.
  42. Hübner WA, Schlarp OM: Adjustable continence therapy (ProACT): evolution of the surgical technique and comparison of the original 50 patients with the most recent 50 patients at a single centre. *Eur Urol* 2007; 52: 680-686.
  43. Mitterberger M, Marksteiner R, Margreiter E, et al.: Myoblast and fibroblast therapy for post-prostatectomy urinary incontinence: 1-year follow-up of 63 patients. *J Urol* 2008; 179: 226-231.
  44. Gotoh M, Yamamoto T, Kato M, et al.: Regenerative treatment of male stress urinary incontinence by periurethral injection of autologous adipose-derived regenerative cells: 1-year outcomes in 11 patients. *Int J Urol* 2014; 21: 294-300.

(受付 : 2016 年 2 月 22 日)

(受理 : 2016 年 5 月 12 日)

## 認知症看護認定看護師の活動

浅岡裕美子

日本医科大学付属病院本館9階病棟

Activities of Certified Nurse in Dementia Nursing

Yumiko Asaoka

Department of Nursing Service, Nippon Medical School Hospital

(日本医科大学医学会雑誌 2016; 12: 133-134)

2012年の厚生労働省社会保障審議会発表の調査では、わが国の65歳以上の認知症有病率は15%であり、全国の認知症高齢者数は約462万人と推計された。2025年には約700万人となるともいわれている。超高齢化社会を迎えるにあたり2004年に日本看護協会により認定看護分野として認知症看護が特定された。認知症看護認定看護師は、2016年1月現在651名となり、認知症患者の権利擁護、生命・生活の質を守るための療養環境を整え、患者・家族を含めた統合的な援助を実践している。また、看護職などに具体的な指導を行ったり、相談に応じる役割も担っている。

ICD-10によると認知症とは「通常、慢性あるいは進行性の脳疾患によって生じ、記憶、思考、見当識、理解、計算、学習、言語、判断等多数の高次機能障害からなる症候群」と定義される。原因となる疾患は、アルツハイマー病、レビー小体病などの変性疾患や脳血管障害による血管性認知症など多様である。認知症の症状は中核症状と行動心理症状(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: BPSD)に分けられる。

中核症状は、記憶障害、見当識障害、失認、失行、失語など脳の器質的障害により認知症であれば必ず出現する症状である。これにより食事、排泄、休息、活動、清潔や、コミュニケーションなどの生活に影響を

与え、認知症患者は不安や苦痛、ストレスを感じやすい。このような状況の感じ方は性格、生活背景、人間関係、環境などの心理的・社会的な要因や健康状態によって異なるが、認知症患者は、不安や苦痛、ストレスを十分に言葉で表現できず『ケアへの抵抗』『徘徊』『帰宅願望』などのBPSDとして示すことがある。BPSDは、背景にある要因をアセスメントし、コミュニケーションや援助方法の工夫、環境の調整等を行うことで症状の緩和が可能になることもある。

例えば『食事を拒否している』という場面では、①消化器症状や痛み、便秘による腹部膨満感など身体的な不調により【食べられない】【食べたくない】状況や②認知症の中核症状により、[今が食べるタイミングではない][食べ物を認識できない][食べ方が分からない]のか原因をアセスメントし、援助する。①に対しては、身体的な不調の原因に対する治療と看護援助により症状の緩和が図れているか表情や行動を含め観察を行う。②に対しては、認知症患者にとって「食べる」ことの価値観や生活史を認知症患者の発する言葉や行動、家族などからの情報を手掛かりとしてアセスメントし、残された機能を活用して援助方法の工夫を行う。これらの関わりにより、自ら進んで食べられるようになり『食事を拒否をしている』という状況が緩和されることもある。認知症患者のBPSDに対し

---

**Key word:** Dementia Nursing

Correspondence to Yumiko Asaoka, Department of Nursing Service, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: ywninn-tyu-b4@nms.ac.jp

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

て、多角的な視点からあきらめずにチームで対応していくことが重要である。

現在、私は病棟に勤務し、所属部署を中心に活動している。特に認知症患者に混乱が予測される場合や不安が増強している場合は、背景にある要因をアセスメントするためにカンファレンスを提案し、看護師が統一した方法に関わることができるように看護計画の立案を支援している。認知症患者の想いを共有する場を

設けることで、具体的な支援方法を看護師自身が考え実践する機会が増え、患者の安心した表情を多く見られるようになったと感じる。今後も自己研鑽し、認知症看護の役割モデルとなり、所属部署だけでなく院内全体に認知症看護を伝えられるよう看護部をはじめ多くの方々に協力を得ながら活動に取り組んでいく。

(受付：2016年4月14日)

(受理：2016年7月22日)

---

## — 話題 —

## 逆流性食道炎患者における PPI 治療のコツ

日本医科大学消化器内科学  
星野慎太郎, 岩切 勝彦

## はじめに

逆流性食道炎は1990年以降本邦において急激に増加しているが、その原因として、ピロリ菌感染者の減少、食事の欧米化、肥満者の増加、ストレスによる食道知覚過敏亢進等が考えられている。逆流性食道炎は50歳以上において発症が増加する疾患であるが、今後さらに50歳以上のピロリ菌陰性者が増加することを考えると、逆流性食道炎患者はさらに増加すると予想される。

逆流性食道炎は良性疾患ではあるが、日常生活の質(QOL)を低下させ、それによる労働生産性の低下を来たすことが問題となる。しかし、症状が改善すればQOLは健常者のレベルに戻ることからその治療が重要となる。逆流性食道炎治療の第一選択薬は標準量のプロトンポンプ阻害薬(PPI)であるが、近年標準量のPPIを使用しても、粘膜傷害や逆流症状が残存する症例が増加している。本稿では標準量のPPI治療において十分な効果が得られない逆流性食道炎患者への対応について述べる。

## 逆流性食道炎治療のコツ

逆流性食道炎の成因は食道内の過剰な酸暴露であることから、食道内の酸暴露時間を正常化することにより、食道粘膜傷害を治癒させることができる。標準量のPPIを使用することにより軽症逆流性食道炎の90~95%、重症逆流性食道炎の80~85%が治癒すると報告されて来たが、最近の報告では標準量PPIの重症逆流性食道炎に対する治療成績は70%程度までに低下してきている。標準量のPPIで治癒しない逆流性食道炎の原因は食道内の酸暴露時間の抑制が十分でないことを意味することから、PPIの増量(倍量分割投与)は一つの選択肢であるが、現在での保険診療では使用期間が8週間に限定されている。そこで標準量PPI抵抗性逆流性食道炎に対するPPI増量前の治療および増量後の投与方法のコツを紹介する。

## 1) 生活指導

酸逆流の主なメカニズムは一過性LES弛緩(嚥下を伴わないLESの弛緩, おくびのメカニズム)であることから、一過性LES弛緩を誘発しないような生活習慣の改善を行うことが重要である。

一過性LES弛緩を誘発する因子は脂肪摂取、胃底部の

伸展刺激である。脂肪摂取はコレシストキニン(CCK)の分泌を促すが、CCKは一過性LES弛緩を誘発することから、高脂肪食摂取なども控えるように指導する。胃底部が伸展された状態とは過食時であることから、過食を控えるように指導する。また早食いも空気を嚥下することから、胃の伸展を促し一過性LES弛緩を誘発するため、ゆっくり食べるよう指導する。また酸逆流は食後の2~3時間以内に起こることが多いが、食後すぐに寝てしまうと就寝時間が食後となり、就寝中に酸逆流が起こる可能性が高くなることから、就寝前(3時間以上)の食事摂取を控えることも重要である。

重症逆流性食道炎患者では一過性LES弛緩に伴う酸逆流に加え低LES圧による酸逆流も存在することから、LES圧を低下させる薬剤(Ca拮抗薬, 亜硝酸薬等)の使用を確認し、変更可能な薬剤が存在する場合には薬剤の変更も考慮する。また脂肪食品は一過性LES弛緩を誘発するだけでなく、LES圧を低下させることから、脂肪摂取を控えることは重要である。

## 2) 他PPIへの変更

標準量PPIの逆流性食道炎に対する治療効果を全体で見ると各PPIともほぼ同様であるが、PPIの効果は各個人間で違いがみられる。その理由としては、肝臓の薬物代謝酵素であるCYP2C19の遺伝子多型(活性が高いhomo extensive metabolizer, 中間型のhetero extensive metabolizer, 活性が低いpoor metabolizer)およびCYP2C19の依存度が各PPIにより異なることが影響している。標準量のPPIでの治療効果が十分でない場合には他PPIへの変更し、各個人に最適なPPIを見出すことが重要である。

## 3) PPI投与時間の変更

プロトンポンプは壁細胞が休止期のときには細胞質内で管状小胞の膜上に存在しているが、食事等による酸分泌刺激により管状小胞が分泌細管側へ移動し、分泌細管膜上に出現したプロトンポンプから酸が分泌される。PPIは分泌細管内での酸により活性化され、活性化されたPPIが分泌細管膜上のプロトンポンプと共有結合し酸分泌を抑制する。最大のPPIの効果を得るためには、食後に分泌細管内のPPIの血中濃度を最も高くすることが必要である。PPIの血中濃度が内服後2~3時間で最も高くなることを考えると、食前60分前投与が有効である。また、PPIの内服時間に関しては、本邦では一般的に食事の摂取量は夕食が最も多く、夕食後に多くのプロトンポンプが分泌細管膜上に出現していることから、PPIの夕食前投与が有効である。

## 4) 消化管運動機能改善薬、漢方薬の追加

PPIに加え消化管運動機能改善薬や漢方薬(六君子湯)

がPPI抵抗性GERD治療に有効であることがある。これらの作用機序であるが、軽症逆流性食道炎患者では食道蠕動波高改善による食道の酸クリアランスの改善（重症例では高度な食道運動機能障害があり、消化管運動機能改善薬による食道酸クリアランスの改善効果は期待できない）、胃排出遅延改善による酸逆流の減少、胃排出改善により腸溶錠であるPPIをより早く胃から排出させる効果が考えられている。

#### 5) PPI投与量の変更

逆流性食道炎が食道内の過剰な酸暴露により発症することから、標準量のPPIにて治癒しない場合においても、PPI

倍量投与を行い、より強力な酸分泌抑制を行えば治癒が期待できる。この時にPPIの倍量を一括投与するよりも分割して投与する方が効果的である。分割投与が有効である理由は、PPIの血中濃度は10～12時間で低下・消失するということである。酸により活性化された分泌細管内のPPIは短時間で活性を失うため、分泌細管内にPPIを持続的に供給するためには、1回に倍量のPPIを内服させるよりも、2回に分割しPPIの血中濃度を2峰性にするのが重要である。

(受付：2016年7月11日)

(受理：2016年7月13日)

## —関連施設だより—

## “足立区から助産施設の灯を消さない”を目指して

芦田 光則

社会福祉法人勝楽堂病院

Aim for the continuous obstetric care in Adachi region

Mitsunori Ashida

Social Welfare Corporation Shorakudo Hospital

勝楽堂病院は、昭和11年に、現地に亡父が芦田医院を設立したことに端を発し、戦火も免れ、昭和22年に芦田病院、昭和25年に財団法人勝楽堂病院に、そして昭和27年5月に社会福祉法人勝楽堂病院と改組し、現在に至っており、本年度創立80年の歴史を有しております。

病院は、平成12年10月に、隣接地に新築・移転しました。現在は療養病床53床、産科病床12床を含む105床のケア・ミックス型の病院で、小規模ですが、足立区で唯一の助産施設を有する地上3階、地下1階の病院で、診療科は、内科・外科・産婦人科・小児科など11科があり、そのほとんどの科は、日本医科大学からの非常勤医師により、外来・入院診療や当直業務を支えて戴いております。

本院があります足立区千住は、隅田川と荒川に挟まれた地域で、昔ながらの路地や蔵・家屋が残っており、下町情緒が豊に残り、物価も安く、住み良い街です。

芭蕉の「奥の細道」の矢立ての地であり、東北・常磐方面への交通の要衝で、現在も北千住駅は、JR常磐線・東武線・メトロ日比谷線・千代田線・つくばエクスプレス線やバス路線も多数乗り入れており、一日の乗降客数では日本でも有数です。

余談ですが、本誌の編集主幹であられる内田英二教授の御実家も北千住にあります。



連絡先：芦田光則 〒120-0032 東京都足立区千住柳町5の1 社会福祉法人勝楽堂病院

URL：<http://www.shorakudo-hp.or.jp>

E-mail: [syourakudou@plum.ocn.ne.jp](mailto:syourakudou@plum.ocn.ne.jp)

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

当院と日本医科大学との関連は長く、昭和27年に、産婦人科へ武田勉先生が派遣されたのを機に、耳鼻科（現在中止）・内科（現在は非常勤）・小児科などからも派遣していただいております、日本医科大学関連医療施設のNO.15にリストアップされております。

常勤医師は、内科（3名）・外科（1名）・産婦人科（1名）・小児科（3名）・整形外科（1名）の9名ですが、学閥もなく、和気藹々とした中で、勉学に時に遊学に励まれております。

当院は、社会福祉法人として、生計困難者に対する無料・低額診療や地域の社会福祉法人施設などと連携し、社会的弱者への医学的支援などを行うとともに、「患者様に優しく、安心・安全な医療の提供」をモットーとして、その充実に力を注いでおります。

当院の産婦人科は、昭和23年に小畑武先生（慶大卒）が初代部長に就任されたのが始まりで、昭和27年に武田勉先生が真柄産婦人科教室より派遣されたのを機に、藤沢肇先生と続き、昭和36年に中村純一先生、昭和41年に須藤董穂先生が赴任され、最盛期を迎え、医局員も6~7名を有し、分娩数も年間750件以上を数えましたが、昭和48年ごろをピークに全国的に出生率が低下し、当院の分娩数も徐々に減少したことや産婦人科への入局者の減少もあり、現在は常勤医師1名と10名前後の日本医科大学医局からの非常勤医師の御尽力により、2名体制の外来・病棟診療と当直業務をして頂いており、分娩数も年間240件前後をキープしております。

最近、近隣の産婦人科病院の休院があり、当院の分娩数の増加が予測され、ますますハードな勤務になると思われれます。（足立区には3~4のクリニック以外に助産施設はありません。千住地区では、当院以外ありません。）

「足立区からの助産施設の灯を消さない」ように、常勤医や当直医の確保などに精一杯努力を続けておりますが、一施設の力には限度があります。

現在でも、竹下俊行教授には大変な御配慮を戴いておりますが、今後とも、ますますのご支援を紙面をお借りしお願い申し上げます。

また、当院は付属病院より至近の距離にありますし、病病連携、特に病後連携にも力を注入しておりますので、今後とも宜しく願い申し上げます。

（受付：平成28年5月25日）

—関連施設だより—

## “開院 75 周年” を迎えて

蜂谷 将史

国家公務員共済組合連合会横浜南共済病院

Reach the Opening of a Diet Session 75th Anniversary

Masashi Hachiya

Federation of Natl. Public Service and Affiliated Personnel Mut. Yokohamaminamikyousai Hospital

横浜南共済病院前身は、昭和7年10月20日に横須賀海軍共済組合病院が浦郷に分院を開設したことが始まりであった。そして、昭和14年6月に横須賀海軍共済病院浦郷分院が、現在病院がある六浦地区に移転され、横須賀海軍共済組合病院追浜分院として設置され、昭和16年4月21日追浜海軍共済組合病院として分離独立してから数え、本年度で満75周年を迎えました。

75年を振り返りますと、戦前は横須賀海軍航空隊の航空技術廠とともに歩んだ道のりであると思います。当時の航空技術廠は世界最先端の研究や技術を行っていた組織であったようで、そこには、戦後、わが国の工業技術の発展を支えた逸材が在籍しておりました。代表的な方は、元ソニー会長の森田昭夫氏、国産ジェットエンジン開発の第一人者永野治氏、新幹線の車体開発の中心となった三木忠直氏、世界で最初に内視鏡を開発した深海正治氏といった方々であります。

航空技術廠は、昭和7年に開設され、最終的には追浜の本廠、釜利谷の支廠と合わせると職員、工員合わせて3万人以上が在籍した巨大な組織でありました。そして、当院はそれらの方々の医療を担っていました。

戦後は、幸いにも病院は空襲を受けなかったこともあり、医療施設はほぼ無傷に近い状態でありましたが、社会の混乱、経済疲弊による極度のインフレ、医療機器や医療材料の致命的な不足といった病院運営の存立危機が迫っていたものと思います。このような時代も、病院職員は歯を食い縛りながらも地域住民に対して医療を提供してき



連絡先：蜂谷将史 〒236-0037 神奈川県横浜市六浦東1-21-1

URL：http://www.minamikyousai.jp/

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

ました。

昭和 25 年、旧令特別措置法により財団法人共済協会の権利義務は、国に引き継がれ、病院の管理運営は国家公務員共済組合に委ねられました。それ以後は、国民皆保険制度、老人医療費無料化等の医療保険制度の整備により、医療需要の喚起に支えられながら、高橋金次郎院長の基に、病院近代化の基礎を築いてこられました。そして、昭和 56 年には山田勝久院長が就任され、横浜南共済病院の近代化に尽力されるとともに、山田勝久先生の類まれなリーダーシップにより、医療内容の充実、向上に努め、名実ともに横浜南部、横須賀北部、逗葉の基幹病院として、この地域の雄たる病院に発展させたものであります。

そして、平成 18 年 4 月に第 7 代病院長を拝命し、医療を取り巻く厳しい環境を乗り越えられるよう、5 つの基本方針 1. 「地域の中核病院として急性期医療を実施する病院」 2. 「救急医療・診療科別によるセンター化・手術部門の強化」 3. 「チーム医療体制の確立」 4. 「安心・安全で良質な医療の提供」 5. 「地球環境対策への先進的な取り組み」に基づく更なる病院設備近代化や医療水準の向上を目指しました。

そして、平成 23 年 3 月に新病棟建築を着工することができました。病棟の療養環境に配慮したアメニティー面の充実と、病院の診療機能の核となる、手術、救急、集中治療、放射線検査・治療、検査等の部門の集約化を図りました。工期は敷地内でのスクラップアンドビルド方式のため計画当初より 5 年にわたる長丁場でありました。加えて東日本大震災等の影響により竣工が遅れ、本年 11 月に竣工する予定です。

また、高度急性期に対応した医療水準向上のため人材の採用・教育に力を注ぎ、本年 4 月 1 日現在、職員数 1,167 名、医師数 178 名の診療体制を実現しました。こうして、高度急性期医療を展開する病院としての機能を完備することができました。また、おかげさまで、本年 4 月には救命救急センターの指定、DPC II 群病院の認定を受けることができました。

日本医科大学には、当院血液内科をご支援いただき、横浜南部地区での中心的な血液疾患治療の拠点病院として運営できていますことを心より感謝申し上げます。

(受付 2016 年 6 月 22 日)

## 第 84 回日本医科大学医学会総会抄録

平成 28 年 9 月 3 日 (土) 於 日本医科大学橋桜会館

### 新任教授特別講演 (1)

## 日本文化, 学内文化に根ざした医学教育の展開

藤倉 輝道

日本医科大学医学教育センター医学教育研究開発部門

2010 年の Lancet 誌に掲載された Frenk の総説から引用すると, 医学教育は 1900 年代初頭に入りようやく大学が教育の中心となる科学・アカデミズム基盤型となり, 1960 年代から PBL に象徴される問題 (課題) 基盤型教育へと移り変わり, 2000 年代以降はヘルシステムと教育システムの相互作用に基盤を置く「システム基盤型教育」の時代であると論じられている。現在, 国際評価基準に則った医学教育の分野別認証評価がわが国でも進められている。医学教育の質の国際レベルでの保証が目的ではあるが, この基準を策定している世界医学教育連盟は, その国と地域の実情, 社会性を鑑み評価を行うものと定めている。

医学教育の分野で盛んに論じられる「プロフェッショナルリズム」において, 日本の武士道, あるいは商人道といったある種の文化や思想は, わが国においては教育に通ずるものが多いと言われている。また近年, 医学教育では文化人類学的視点の導入も論じられている。医学教育はその国や地域, さらに大学そのものの育んできた文化を基盤とした上で, グローバル化を推進していくことが広く推奨されていると言える。

2013 年に Patient and public involvement in medical revalidation という研究成果が英国でまとめられた。

この研究では Patient, Public, Layperson, それぞれの視点からの医学教育への関与のあり方が提示されている。患者の視点からみた医療の実践は現在の医療現場, 教育の現場ではコンセンサスが得られている。今後さらに医学教育には市民や社会の視点が積極的に加えられる必要があると考える。

これらを受け今年, 本学の医学教育センターでは全国 81 の医学部を対象に, (患者以外の) 市民の医学教育への参画状況に関するアンケート調査を行い, 60 の大学から回答が得られた。カリキュラムの開発や評価に関する一般市民の参画は, わが国では未だ 16.9% に

留まることが明らかになった。また市民が医学教育に参画することの意義については, 地域と大学の連携強化が 80%, 社会に医学教育に対する理解を促すために 76.7%, 同じく学生に地域医療や社会情勢への理解を促すために 76.7%, 学生のコミュニケーション能力向上のために 70% であり, カリキュラム開発における社会のニーズ分析は 58.3% に留まっている。カリキュラム委員会に市民を加えるか否かなど, 教育開発における市民参加の現状においては欧米との文化的差異も背景にあると推察される。

この数年, 本学の模擬患者にあえて患者の視点から時に離れ, 一市民の視点から本学の教育に参画を願っている。これにより本学の学生は, 患者に関わらず異世代の人々の多様な価値観に触れ, それを学ぶために積極的に社会経験を積む必要を認識していることが質的研究という手法を用いた解析で明らかにされた。

武士道や近江の商人道はともかく, 日本の現在の大衆文化は医学生に何らかの潜在的な影響を及ぼし得るか, そのひとつとして J-pop のひとつをとりあげ, 学生と模擬患者に対しフォーカス・グループ・インタビューを行い質的研究法を用いた検討を行っている。

この研究はまだ途上にあるが, 日本の自然に対する愛着や畏敬の念が人への想いにつながる可能性, 日本の言葉や日本人の振る舞いに対する肯定的な意識が, 潜在的な教育効果につながる可能性が示唆されている。

140 年の長きにわたり日本の医療を牽引してきた本学は自ずと日本の文化に根ざした医学教育を行ってきたと推察されまたその使命があると考え。またそのような使命を持つことこそが本学の学内文化の根底にあるものと考え。ここで述べたような学内文化が実際に根付いているか否かについても, 今回受審する外部評価により明らかになることを期待している。

## 新任教授特別講演 (2)

## 小細胞肺癌：臨床試験の歴史と将来展望

久保田 馨

内科学 (呼吸器内科学)

小細胞肺癌 (small cell lung cancer : SCLC) は肺癌の約 15% を占め、患者のほとんどが喫煙歴を有する。TNM 分類と共に、腫瘍が一侧胸郭に限局し、同側肺門、縦隔、鎖骨上窩リンパ節転移に留まるものを限局型、それを越えて広がるものを進展型とする分類が用いられる。SCLC は腫瘍の増殖速度が早く、無治療での予後は限局型が 3, 4 カ月、進展型では 2, 3 カ月程度とされる。一方、化学療法、放射線治療に対する感受性が高く、1948 年に SCLC を含む 13 名中 9 名にナイトロジェン・マスタードによる腫瘍縮小を認めたとする報告がある。1960 年代にシクロフォスファミド (CPA) 単独とプラセボとのランダム化試験が行われ、CPA 群が有意に予後良好であった。1970 年代には CPA 単独と併用化学療法とのランダム化試験結果が報告され、併用化学療法群の予後が有意に良好であった。この試験結果から、SCLC に対する治療の礎石は併用化学療法となった。併用化学療法同士のランダム化試験で全生存に有意な差を示した結果は少ないが、2000 年には、シスプラチン (CDDP) を含む併用化学療法と CDDP 以外の併用化学療法とのランダム化試験のメタアナリシス結果が報告され、CDDP 群の全生存期間が有意に良好であった。この結果から世界的に CDDP+ エトポシド (ETP) が標準レジメンとなった。Japan Clinical Oncology Group (JCOG) は進展型 SCLC を対象に、CDDP+ETP (PE) と CDDP+塩酸イリノテカン (CPT-11) とのランダム化試験を行った。CDDP+CPT-11 (PI) は、PE に比較して全生存期間が有意に良好であった (JCOG9511)。米国 Southwest Oncology Group (SWOG) は JCOG9511 と同様の化学療法用量、用法を用いて追試を行った (SWOG0124) が、結果を再現することはできなかつ

た。しかし、CPT-11 とプラチナ製剤との併用と ETP とプラチナ製剤併用とのランダム化試験のメタアナリシスでは CPT-11 群が予後良好であった。JCOG は進展型 SCLC を対象に、PI をコントロールとして CDDP+ アムルビシン (PA) とのランダム化試験 (JCOG0509) を行った。無増悪生存期間、全生存期間共に IP 群がむしろ良好であった。

限局型 SCLC では PE と胸部放射線治療 (TRT) との同時併用が標準治療である。JCOG では、限局型 SCLC を対象に 1 コースの PE と TRT を同時併用し、その後 3 コースの IP を追加するレジメンの第 II 相試験を行い、有効性と安全性を確認した。引き続き、限局型 SCLC を対象に、1 コースの PE/TRT 同時併用後に 3 コースの PE と IP にランダム化する第 III 相試験を行ったが、IP 群と EP 群間に差を認めなかった。しかし、登録全例の 5 年生存割合は 34% と、これまでの限局型 SCLC に対する第 III 相試験では最も良好であった。説明同意文書に予後開示、有害事象対策の具体例を記載したこと、放射線 quality control を行ったことなどが全体の予後改善に寄与した可能性がある。

非小細胞肺癌では、免疫チェックポイント阻害薬の有効性が示されている。SCLC に対しても 30% 程度の奏効割合が報告されている。現在、日本医科大学付属病院呼吸器内科は、4 コースの化学療法が終了し増悪を認めなかった進展型 SCLC 患者を対象に行われている、プラセボと免疫チェックポイント阻害薬の維持療法とのランダム化試験に参加中である。その他、Delta-like protein 3 (DLL3)-targeted antibody-drug conjugate, PARP 1 阻害薬などで SCLC に対する奏効例が報告されており、後期臨床試験が行われている。

## 新任教授特別講演 (3)

## 脂腺癌：Sebacous carcinoma の臨床病理

安齋 眞一

日本医科大学武蔵小杉病院皮膚科

脂腺癌 (Sebacous carcinoma 以下 SC) とは、腫瘍細胞の脂腺細胞分化及び脂腺導管を主体とする上皮性悪性腫瘍であり、その多くが皮膚に発生する。しかし、皮膚悪性腫瘍の中ではその頻度は低いとされており、基底細胞癌の約 1/30、有棘細胞癌の約 1/15、悪性黒色腫の約 1/3 程度とされている。わたしは、現在まで、皮膚原発の SC について、まず確実な病理診断を行い、さらにそれに基づいた臨床病理学的データの収集を行ってきた。また、その発症要因にもかわる上皮内癌に関しても研究を続けてきたので、その一端を提示する。

## 1 脂腺癌の免疫組織化学的診断

SC の病理組織学的診断は、従来新鮮凍結切片を利用した組織化学染色 (Sudan III 染色など) が必須とされてきた。そのため、新鮮凍結標本がない場合、診断に難渋した。しかし近年では、通常の HE 染色所見のみであっても診断を確定することができると考えられており、さらには、腫瘍細胞の脂腺分化の診断が困難な場合には、種々の抗体を用いた免疫組織化学染色が有用であることがあきらかにされてきた。

わたしは、以前より脂腺分化の免疫組織化学的診断の可能性について検討してきており、Human milk fat globules、乳癌関連抗原 (CU18)、CA15-3、CA19-9 の有用性をあきらかにしてきた。最近では、今までに無い多数例の脂腺癌や良性の脂腺腫、そして、病理組織学的に鑑別が問題になる、有棘細胞癌 (以下 SCC) や基底細胞癌 (以下 BCC) を用いて、上記抗原やケラチンに加えて、Ber-EP4、androgen receptor や adipophilin などについてもその有用性を比較検討した。その結果、全体としては脂腺細胞分化に関しては、adipophilin の有用性が示され、SC と SCC の鑑別では、androgen receptor (SC+, SCC-)、CK1 (SC-, SCC+) の有用性が、SC と BCC の鑑別では、epithelial membrane antigen (SC+, BCC-)、CA15-3 (SC+, BCC-)、Ber-EP4 (SC-, BCC+)、CK15 (SC-, BCC+) の有用性が明らかとなった。そのため、現在では、SC と SCC や BCC との鑑別には、これらの抗体のパネルが利用されるようになった。

## 2 本邦における脂腺癌の臨床病理学的特徴

以上述べたように、近年では SC の病理診断学的な知見が集積されたことにより、従来と比べてより確実に SC の診断がつけられるようになったため、その臨床病理学的データも以前考えられていたものとは全く違うものであることが判明している。つまり、従来 SC は眼瞼発生例がほとんどとされていたが、眼瞼発生例は全体の約 1/3 であり、眼瞼外発生例の方が圧倒的に多い。これは、以前に比べて病理組織学的に眼瞼外の上皮性悪性腫瘍における SC の診断が容易になったため、と考えられる。また、眼瞼 SC は、眼瞼外 SC よりも予後が悪いとされてきたが、両者の予後に差が無いことも明らかになった。

## 3 脂腺癌における上皮内癌

SC における上皮内癌の問題はあまり議論されることはなかった。眼瞼においてはしばしば SC の上皮内病変にであうことはあったが、特に眼瞼外症例ではその存在はあまり認識されていなかったが、近年我々の報告した症例が契機となり、その議論が深まった。つまり、SC の上皮内病変は、上皮内で脂腺分化細胞をとることも稀ながらあるが、多くの場合日光角化症や Bowen 病と診断される病変であることがわかってきた。言い換えれば、免疫組織化学的に、脂腺分化する前の未分化な上皮細胞が上皮内病変を構成しているわけではなく、表皮有棘細胞へ分化した腫瘍細胞が構成する上皮内病変から、浸潤性の SC が形成されることがあるということが明らかになった。このことは、SC の発生にも紫外線が関与している可能性を示唆するものであり、重要な知見と考える。

## 4 今後の展望

SC については、本邦において確実な病理診断のもとに多数例での臨床病理学的検討がまだに十分なされておらず、今後の課題である。近日中に全国規模の皮膚付属器癌の予後調査が開始される見込みであるので、その成果が待たれるところである。

## 新任教授特別講演 (4)

## 2型糖尿病患者の行動経済学的分析

江本 直也

日本医科大学内分泌糖尿病代謝内科学

日本医科大学千葉北総病院内分泌内科

## なぜ血糖をコントロールできない患者が存在するのか

近年の糖尿病治療薬の進歩には目覚ましいものがあるが、依然としてコントロール不十分な患者が多数存在していることも事実である。2型糖尿病の治療の原則は食事療法と運動療法の遵守である。この原則が守られなければ、どのような薬を使っても血糖コントロールは不可能である。血糖コントロールが悪い患者はこれらの遵守ができていないことが原因と考えられる。自分の将来の利益になるとわかっていながら、なぜ食事療法と運動療法を遵守することができない人々が多数存在するのであろうか。その問題を解明するには、従来の内分泌代謝因子以外の心理的、社会的要因に注目する必要がある。

## 行動経済学の応用

近年、経済学領域においてヒトの非合理的行動についての研究が進み、行動経済学として理論体系が確立されつつある。ヒトは自身の損得に関わる選択の場面において、常に数学的合理性のある行動をとるわけではなく、時には自分の損になるような選択もすることがある。そのメカニズムとして原始時代からの人類の進化の過程で獲得した脳の思考特性が、バイアスとなってヒトの選択に影響するものと考えられている。そこで、行動経済学的手法を用いて、コントロール困難な糖尿病患者の分析を試みることにした。最初に、危険回避的な選択をする患者は糖尿病合併症が進行しにくいのではないかという仮説を立てて検証を行った。

## 危険回避度と糖尿病合併症

行動経済学的に危険回避度を測定する方法の代表的なものとして仮想的ギャンブルによる質問票調査がある。例えば「50%の確率で2,000円当たるくじをいくらまでなら買うか?」といったものである。糖尿病患者にこの仮想的ギャンブル調査を行ったところ、高い金額を答える患者は糖尿病合併症(網膜症、腎症)の頻度が高いことが判明した(Emoto, et al. Patient

Prefer Adherence, 9: 649-658, 2015)。当然予想されたことだが、危険愛好的な性向を持つ患者では合併症が進行しやすいという結果となった。

## リテラシー能力の影響

さらに解析を進めると、質問文を正しく理解していないために危険愛好的な選択をしていることが示唆された。このような患者は1型よりも2型糖尿病患者に多く認められた。「文章を適切に理解、解釈、分析して表現する能力」はリテラシー能力とされているが、糖尿病合併症が進行するケースでは、リテラシー能力が低いことによる結果として危険愛好的である可能性がある。このリテラシー能力の問題は学歴からも示唆された。高卒以下の学歴では専門学校以上と比べて有意に糖尿病網膜症の頻度が高かった。このような学歴による網膜症の頻度差は1型糖尿病には認められなかった。これらの結果から、1型糖尿病は単純に膵からのインスリン分泌不全でリテラシー能力の影響を受けないのに対し、2型糖尿病は脳の機能が重要な役割を果たしている疾患とも考えられる。ただし、1型糖尿病の患者の中にも、脳が「行動経済学的な意味での2型」の患者も存在している。

## 結語：行動経済学の治療への応用

糖尿病患者の中には、インスリンの分泌低下やインスリン抵抗性などの内分泌代謝病態を薬理的に治療するだけでは十分なコントロールが得られない患者が多数存在している。特に2型糖尿病ではリテラシー能力が合併症の進行に強く関与している。そのような患者の治療にあたっては、行動経済学的アプローチを応用することにより良好な予後が得られる可能性がある。実際、仮想的ギャンブルの質問票を工夫することにより、危険愛好的な選択をする患者を危険回避的な選択へと誘導できるデータを得ており、今後の発展が期待される。

## 新任教授特別講演 (5)

## 血管新生の蛍光生体イメージング

福原 茂朋

日本医科大学先端医学研究所分子細胞構造学分野

全身を張り巡らす血管は、体のすべての細胞に酸素や栄養を供給するとともに、多臓器間ネットワークを構築し生体の恒常性を維持している。このため、血管の形成・機能異常は、多岐に渡る疾患と密接に関連している。また、加齢に伴う老化の根本原因のひとつは血管異常に起因することが知られている。従って、我が国の健康長寿社会の実現には、血管の形成・維持・破綻の分子機構の解明が極めて重要である。

成体では、通常血管新生によって新たな血管網が構築される。血管新生とは、既存の血管から血管枝が萌芽し新たな血管網を構築する現象であり、生体にとって有益な“生理的な血管新生”と、逆に疾患の発症・進展に関わる“病的な血管新生”の二つに分類される。生理的な血管新生は、個体の発生や成長、創傷治癒、種々の虚血性疾患において誘導され、生体恒常性維持に寄与している。一方、固形腫瘍や糖尿病網膜症、慢性関節リュウマチなどの炎症性疾患では、病的な血管新生が惹起され、これら疾患の病態を悪化させる。このため、虚血性疾患に対する効果的な血管再生療法の開発、さらには病的な血管新生に関わる疾患の治療法の開発には、血管新生の分子機構の理解が重要である。しかし、これまで生体内における血管新生をライブで解析する手段が無かったことから、生理的及び病的な血管新生が如何に誘導され、如何に制御されているかについては不明な点が多い。

我々はこの問題を克服するため、ゼブラフィッシュをモデル動物として用いた蛍光生体イメージング技術を構築し、血管新生の制御機構について解析を進めている。ゼブラフィッシュは、臓器の発生や構造がヒトと類似した脊椎動物であり、これまで様々なヒト疾患モデル動物が開発されるなど、近年、医学研究に有用なモデル動物として注目されている。また、ゼブラフィッシュは体外で受精し、発生が早く、胚が透明な

ため生きたまま生体内を観察することができる。一方、蛍光イメージング技術の飛躍的な進歩により、近年、分子活性や細胞機能を可視化する蛍光タンパク質（蛍光バイオセンサーという）が開発されている。我々は、これら蛍光バイオセンサーを血管で発現するゼブラフィッシュを樹立し、顕微鏡下でライブイメージングすることで、血管新生の制御機構を研究している。それによりこれまで、内皮細胞の細胞周期を生きた個体で可視化できるゼブラフィッシュを樹立し血管新生における内皮細胞増殖の役割とその制御機構の一部を明らかにした (Dev. Biol. 2014)。また、内皮細胞における核転写調節因子  $\beta$ -catenin の転写活性を可視化できるゼブラフィッシュを樹立・解析し、 $\beta$ -catenin 依存的な転写が静脈血管の形成に重要であり、その異常が Klippel-Trenaunay 症候群と関連する可能性を示唆した (Development 2016)。さらに、血管新生における内皮細胞の形態・運動を制御する分子機構を解析し、Rho ファミリー低分子量 G 蛋白質のひとつ Cdc42 が Formin-like 3 というアクチン調節蛋白質を活性化し、血管新生における内皮細胞の形態を制御していることを発見した (Dev. Cell 2015)。また、世界ではじめて血管を被覆する壁細胞（ペリサイトや平滑筋細胞）を、生きた個体で可視化できるゼブラフィッシュを樹立し、壁細胞が血管を被覆し、その機能を制御する分子メカニズムの一部を解明した (Development 2016)。さらに最近、これまで不可能であった成魚の長時間ライブイメージング技術を確立し、創傷治癒に伴う血管新生のライブイメージングに成功した (未発表)。現在、その分子メカニズムについて解析を進めている。

本講演では、上記研究成果を報告することで、蛍光イメージング技術を駆使した血管新生研究の有用性を紹介した。

## 新任臨床教授特別講演 (1)

## 進行非小細胞肺癌に対する薬物療法の進歩と治療戦略

廣瀬 敬

多摩永山病院呼吸器腫瘍内科

進行非小細胞肺癌に対する薬物療法は、1990年代までは殺細胞性抗癌剤のみで、その効果は乏しく中間生存期間は約1年であった。近年、EGFR（上皮成長因子受容体）遺伝子変異やALK（未分化リンパ腫キナーゼ）遺伝子転座など肺癌の発生にかかわるドライバー遺伝子が同定され、その分子をターゲットにした分子標的治療薬が開発されている。さらに、本年、PD-1を標的とした免疫チェックポイント阻害薬が上梓され、新たに免疫療法が加わった。

EGFR 遺伝子変異陽性は、日本人肺腺癌の約40%に認める。EGFR 遺伝子変異陽性肺癌では、EGFR が恒常的に活性化し、細胞増殖シグナルが活性化している。EGFR チロシンキナーゼ阻害薬は、EGFR に結合することでEGFR のリン酸化を阻害し、細胞内の増殖シグナルを阻害し、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌に著効する。EGFR チロシンキナーゼ阻害薬には、第1世代～第3世代があり、第1世代のゲフィチニブ、エルロチニブ、第2世代のアファチニブは、いずれも未治療のEGFR 遺伝子変異陽性肺癌を対象とした第III相試験において、化学療法に比べ有意に奏効率や無増悪生存期間が良好で、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌に対する初回治療の標準治療薬である。効果を示した症例においても投与後約1年で耐性を獲得するが、耐性の約50%はT790M 変異であることが解明されている。T790M 変異陽性肺癌に対し、第3世代EGFR チロシンキナーゼ阻害薬のオシメルチニブは、奏効率60%、無増悪生存期間10カ月の有効性があり、わが国でも本年上梓され、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の予後はさらに延長することが期待される。

一方、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬には、皮疹、爪周囲炎などの皮膚障害、口内炎、下痢などの粘膜障害、肝機能障害などの副作用があり、頻度は低いものの薬剤性肺炎は致死的になることがある。ゲフィチニブ、エルロチニブは、肝臓でCYP3A4やCYP3A5などで代謝され、ABCB1やABCG2で排泄され、薬物動

態には個人差がある。ゲフィチニブ、エルロチニブの副作用と薬物動態、薬理遺伝子多型との関連性は、少数例の報告があるが結論には至っていない。われわれは、ゲフィチニブ、エルロチニブを投与した60例を対象とし、副作用と薬物動態、薬理遺伝子多型との関連性を検討した。対象患者はゲフィチニブ35例、エルロチニブ25例で、投与初日の治療前、治療後1, 3, 5, 8, 24時間後に血中濃度を測定し、ABCB1, ABCG2, CYP3A4, CYP3A5などの薬理遺伝子多型を解析した。ゲフィチニブで薬剤性肺炎を起こした1例では、全症例中最もAUC（血中濃度—時間曲線下面積）とCmax（最大血中濃度）が高値で、また、エルロチニブで薬剤性肺炎を起こした1例では、全症例中最もAUCが高値で、薬剤性肺炎と薬物動態との関連性が示唆された。肝機能障害、皮膚障害、粘膜障害、下痢はいずれも有意差を認めなかった。

ALK 遺伝子転座陽性は、日本人肺腺癌の3~4%に認める。ALK 阻害薬のクリゾチニブは、未治療のALK 遺伝子転座陽性肺癌を対象とした第III相試験において、化学療法に比べ有意に奏効率や無増悪生存期間が良好で、ALK 遺伝子転座陽性肺癌に対する初回治療の標準治療薬である。さらに、ALK 選択性がクリゾチニブより高く、クリゾチニブ耐性症例にも有効性を示すALK 阻害薬のアレクチニブ、セリチニブがそれぞれ一昨年と本年上梓された。

免疫療法では、癌細胞が発現するPD-L1とT細胞が発現するPD-1との結合を阻害するPD-1抗体のニボルマブは、再発進行非小細胞肺癌に対し、標準治療であるドセタキセルと比較して有意に生存期間の延長を認め、再発進行非小細胞肺癌に対する標準治療薬の一つになった。

今後、非小細胞肺癌治療に対する薬物療法はさらに進歩が期待され、進歩と共に複雑化する肺癌治療を最適に行うことが求められる。

## 新任臨床教授特別講演 (2)

## 胃癌治療の適正化

太田恵一郎

消化器外科臨床教授

そもそも癌のリンパ節郭清の歴史は乳癌に始まっている。その後、頭頸部癌の領域で行われるようになり、消化器癌領域では直腸癌に対して施行されていた。乳癌や直腸癌に比較して胃癌のリンパ節郭清が遅れた理由は、胃癌の転移が容易に重要な血管や臓器周囲に起こり、当時は出血を恐れるあまり、リンパ節郭清が回避されたと梶谷 鏝は述べている。

胃癌外科の歴史は Billroth に始まる。その弟子である Mikulicz は 19 世紀末の時点で胃癌の進展様式を①胃壁内での連続進展、②胃壁外のリンパ管・リンパ節を介しての進展、③漿膜癌浸潤からの経腹膜進展、④血流に乗っての進展とまとめており、現時点でもその記載に全く問題なく、その慧眼には感心させられる。

Mikulicz の下に二度留学して当時の欧州の最先端の外科診療を学んだ三宅 速 (九大初代外科教授) が、帰国後本邦での胃癌外科を指導していくことになった。その門下生で後に岡山大学外科教授となる泉 伍朗が「原発病巣とともに所属リンパ節系統と脂肪組織の十分な除去が必要」と主張し、いわゆる en bloc リンパ節郭清の概念を初めて提唱した。これらを纏めて三宅一門は 1928 年「胃癌」を発刊した。この中で「廓清」が医学用語として用いられているが、本邦でこれを医学用語として誰が用いるようになったのかは定かではない。

終戦まではこの「胃癌」が胃癌外科治療の教科書であった。しかし梶谷は「その後もそれ以上の系統的リンパ節郭清は施行されなかった。三宅は幽門下部と大小彎のリンパ節除去に止めており、噴門近くに癒着浸潤するリンパ節郭清は困難とした。塩田広重 (梶谷の師で本学第三代学長) も膈上縁のリンパ節は転移のみ除去し、通常は放置していた」と述べている。梶谷が高位脊椎麻酔に助けられ、幽門下部のみならず膈上縁や腹腔動脈周囲リンパ節を en bloc に郭清するようになり、今で言うところの第 2 群までの系統的リンパ節

郭清 (D2 郭清) の原型が出来上がったのは 1942 年頃のことである。その後は、胃癌大国である本邦で系統的リンパ節郭清が確立し、進行胃癌には郭清の拡大化が行われるようになった。

著者は 1985 年に大塚の癌研外科に就職し、消化管癌の手術手技修練と共に 1946 年以降の胃癌データベース作成を担当することになった。それを基に歴史的変遷を詳細に検討し、年代と共にリンパ節郭清は程度 (質) と個数および範囲 (量) が拡大化され、予後の向上を認めることから、進行胃癌におけるリンパ節郭清の意義は十分に評価されることを示した。現在では、欧米においても十分な経験を有する外科医が行えばと言う条件のもとで、D2 リンパ節郭清が標準治療として推奨されることになった<sup>1)</sup>。

早期胃癌の増加に伴い、内視鏡治療、内視鏡外科治療、さらには縮小手術から拡大手術に至るまで、多種多様の治療法が行われるようになった。1998 年、日本胃癌学会の施行した全国アンケート調査を基に、その現状を踏まえ、胃癌取扱い規約以外に「治療ガイドライン」の必要性を説き、2001 年に初版が発刊された。その後の臨床研究の成果を踏まえ、現在は 2014 年の第 4 版が運用されている。TNM 因子別に胃癌治療のアルゴリズムが示されるに至り、進行程度に応じた適正治療が広く施行されるようになっていく。

今後の胃癌外科の問題点は、①内視鏡外科と従来型外科の融合、②術前化学療法への適応、食道胃接合部癌に対する適正治療、④難治癌 (スキルス胃癌など) に対する集学的治療などである。高度腹水貯留症例に対しては、CART (腹水濾過濃縮再静注法) の適正普及と薬物の腹腔内投与併用の臨床的意義を明確にしていく必要がある。

## 文 献

- 1) 太田恵一郎, 他: 進行胃癌のリンパ節郭清の歴史的変遷. 消化器外科 22, 1341-1347, 1999.

## 平成 28 年度 奨学賞受賞記念講演 (1)

## 脳卒中に対する幹細胞治療の開発

須田 智

日本医科大学大学院医学研究科神経内科学分野

## はじめに

脳卒中による死亡者は年間約 12 万人で、我が国の死亡原因の第 4 位を占めており、生存者にも様々な後遺症が残存し、要介護者の最大の原因疾患である。脳卒中の 80% 近くを占める脳梗塞の治療においては、rt-PA 静注療法、血管内治療などの再開通療法の良好な治療成績が報告されるなど、超急性期治療の発展はめざましい。しかし、これらの恩恵を受けることが出来るのは脳梗塞全体からすると少ない。脳出血においては、血腫の大きさや臨床症状により、主に救命を目的とした手術が一部の症例で行われているが、その他の多くの患者は、臨床転帰改善に結びつく有効な治療法が存在しない。人口構造の急速な高齢化に伴い、脳卒中患者数は年々、増加しており、大きな経済的・社会的問題となっており、新たな治療法の開発は急務である。

## 骨髄由来幹細胞による脳卒中の治療

近年、幹細胞に関する研究が急速に進歩しており、これまで困難であった脳卒中後遺症を改善させるためのブレイクスルーとして期待されている。骨髄由来幹細胞は、ES 細胞や iPS 細胞と比較すると、倫理面や安全性に優れ、骨髄採取自体も確立した手技であり、ドナー細胞が確保しやすいなどの利点を有する。我々は、ラット脳梗塞モデルや脳出血モデルを用いた基礎的研究から、骨髄幹細胞の経静脈的移植は、脳卒中に対して治療効果が十分に期待できることを報告してきた。骨髄由来幹細胞の経静脈的移植による治療効果の機序として、1) 幹細胞から分泌される各種の液性因子による脳保護効果、2) 脾臓を介する抗炎症・免疫調節作用、3) 血管新生促進、4) 内在性神経再生の促進作用などが時間的・空間的に多段階に発揮される事で、梗塞巣の体積縮小、運動機能および認知機能の回復が認められることを明らかにした。

## 今後の課題と展望

脳卒中に対する自家骨髄由来幹細胞移植については、国内外のいくつかの施設で臨床試験が開始されている。現時点では、少数例での限られた報告ではあるが、腫瘍形成、脳出血、呼吸・循環器系等の重大な副作用、有害事象は認めないが、一方で大幅な治療効果は認められていない。今後は、脳卒中に対する幹細胞治療のメカニズムを有効に引き出す戦略が臨床応用を進めていく上で、重要になってくると考えられる。ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤は、1) 幹細胞の遊走に深く関わる CXCR4 や MMP9 発現の増強を介して障害部位への遊走を増強させる。2) 幹細胞のグリア系への分化を抑制し、神経系細胞への分化を促進させることが報告されており、中枢神経障害に対する幹細胞治療の弱点を補完すると期待される。幹細胞と HDAC 阻害剤の融合による新規脳卒中治療の開発を計画している。

幹細胞移植治療に求められることは、治療効果は勿論であるが、臨床へのトランスレーションを考慮すると、倫理性、安全性に加えて、細胞採取が低侵襲であることも重要である。骨髄由来幹細胞は、骨髄穿刺を要するため、脳卒中急性期においては生体侵襲の問題や、また高齢患者では、十分量の細胞採取が困難である可能性や、細胞培養に時間を要することなどの問題がある。これらの問題を回避しうる新たな幹細胞ソースとして歯髄由来幹細胞 (DPSC) が注目されている。DPSC は、脱落乳歯や智歯 (親知らず) から採取出来るため、最小限度の生体侵襲で採取可能な多能性体性幹細胞である。歯髄由来幹細胞は、間葉系幹細胞と神経外胚葉の両方の性質を兼ね備えており、細胞増殖能や神経系への分化に関しても骨髄由来細胞よりも優れている。従って、DPSC は急性の中枢神経損傷に対しきわめて有望な細胞ソースと考えられる。脳卒中モデルに対する DPSC の治療効果についても検討を進めることで、依然として劣悪な脳卒中の転帰改善に貢献したい。

## 平成 28 年度 奨学賞受賞記念講演 (2)

閉塞性大腸癌治療における低侵襲化を目指して  
—大腸ステント留置後の手術 (bridge to surgery : BTS) の有用性—松田 明久<sup>1</sup> 宮下 正夫<sup>1</sup> 松本 智司<sup>1</sup> 内田 英二<sup>2</sup><sup>1</sup> 日本医科大学千葉北総病院外科・消化器外科<sup>2</sup> 日本医科大学消化器外科

## 閉塞性大腸癌に対する新しい治療戦略

閉塞性大腸癌は全大腸癌の 3~15% と決して稀な疾患ではない。罹患者はその閉塞症状のため経口摂取困難、水分・電解質バランス異常を呈し、全身状態不良であることも多い。時に、腸管内圧上昇による穿孔から致命的となることもあるため、早急な対応を必須とする Oncologic emergency とされる。これまで、閉塞性大腸癌に対する標準治療は緊急手術とされてきたが、その術後合併症率 (40~50%)、致死率 (15~20%) が高率であること、また、人工肛門造設率 (50~70%) が高く、人工肛門の存在は患者 Quality of life (QOL) を著しく障害する。本邦においても閉塞性大腸癌に対する腸管減圧目的の金属製大腸ステント (Self-expandable metallic stent : SEMS) が 2012 年に保険収載され、緊急処置として SEMS を留置し腸管減圧・全身状態の改善を待った後の待機的低侵襲手術 (腹腔鏡下大腸癌手術) (bridge to surgery : BTS) の施行が可能となった。閉塞性大腸癌に対する BTS は、緊急手術に比べて良好な短期成績 (一期的切除吻合率、人工肛門造設率、術後合併症、入院期間) が数多く報告されている。また、本邦を含めた限られた地域では、腸管減圧用の経肛門的イレウス管を留置後の手術が行われているが、我々は、SEMS による BTS が経肛門的イレウス管留置後の手術に比べ、短期成績 (術後合併症、入院期間) が良好であること、患者 QOL を損なわないことを報告している<sup>1)</sup>。

良好な短期成績の一方、腫瘍学的長期成績に関しては SEMS 留置が微小腸管穿孔からの腹膜播種や、機械的刺激による腫瘍増殖・転移を誘導する可能性が以前から危惧されている。そこで我々は、これまでの閉塞性大腸癌症例に対する BTS と緊急手術との長期成績に関する比較試験を網羅的に集積し、meta-analysis を行ったところ、BTS が長期予後 (全生存期間、無病生存期間、再発) を悪化させることはないとの結果を得てすでに報告している<sup>2)</sup>。しかし、本件に関する良質な

前向き試験は未だ存在しないため、本邦において大規模ランダム化比較試験が本年度中に開始される予定となっている。

## SEMS による機械的刺激は癌増殖を誘導するか？

我々は、大腸癌組織に対する SEMS による機械的刺激が腫瘍学的性格をどのように変化させるのかを検討すべく、SEMS 留置前の内視鏡下生検大腸癌組織と留置後の切除大腸癌組織の臨床検体病理切片を用い、形態学的変化 (H&E 染色、電子顕微鏡による検討)、および免疫化学組織染色による腫瘍増殖関連因子の SEMS 留置後の変化を解析した。SEMS 留置後には、留置前に比べ壊死癌細胞 (電子顕微鏡では空胞変性) を数多く認め、炎症および免疫応答を示唆する白血球 (好中球および形質細胞) 浸潤を認めた。Ki-67 免疫化学組織染色では、SEMS 留置後の大腸癌組織では有意に留置前に比べて陽性率が低下しており、SEMS 留置は癌増殖能を抑制させるというこれまでの俗説を覆す結果を得た。さらなる免疫化学組織染色により、Ki-67 発現の低下は EGFR-p27 経路を介することが示唆された。今後、さらなる検討を加えると共に、より腫瘍学的に安全な SEMS の開発へと進めていきたいと考えている。

閉塞性大腸癌に対する SEMS 留置後の手術 (BTS) のこれまで報告されている短期的安全性に加え、腫瘍学的安全性が本研究を皮切りに証明されれば、その低侵襲性、QOL を損なわないという点からも閉塞性大腸癌の標準治療となりうる。

## 文 献

- 1) Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, et al.: Comparison between metallic stent and transanal decompression tube for malignant large-bowel obstruction. *J Surg Res* 2016; 205: 474-481.
- 2) Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, et al.: Comparison of long-term outcomes of colonic stent as "Bridge to Surgery" and emergency surgery for malignant large-bowel obstruction: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 497-504.

## 平成 27 年度 優秀論文賞受賞記念講演

## 敗血症の病態と新規治療ターゲット

松田 明久<sup>1</sup> 宮下 正夫<sup>1</sup> 山田真吏奈<sup>1</sup> 内田 英二<sup>2</sup><sup>1</sup> 日本医科大学千葉北総病院外科・消化器外科<sup>2</sup> 日本医科大学消化器外科

## 敗血症の病態と定義

敗血症『sepsis』は、ギリシャ語の『崩壊』、『腐敗』を語源とし、古くから生体異化による重篤な病態と認識されていた。現在では、感染症を基盤とする全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome : SIRS) と理解されている。敗血症の定義には、これまでいくつかの変遷があったが、2016年2月、米国集中治療学会は15年ぶりにこれを改訂し、『感染に対する宿主生体反応の調整不全で、生命を脅かす臓器障害』と定義した (Sepsis-3)<sup>1)</sup>。Sepsis-3では、『重症敗血症』という用語を廃止し、SIRSをはじめとした生体の反応を重視したこれまでと異なり、直接的に生命を脅かす臓器障害に重きが置かれている。Sepsis-3の離床的意義、有用性に関しては今後順次評価されていくことであろうが、敗血症の本態が感染に対する免疫系を中心とした生体防御反応の破綻であることに変わりはない。

## 敗血症における炎症反応の制御

本邦においても、敗血症性ショックの死亡率は30～40%とされ、近年の集中治療技術の進歩にも関わらず大きな改善は認めていない。これは、実際の患者に起こっている現象に対する対処のみでは治療成績の劇的な改善は期待できず、根底にある病態のさらなる解明およびその制御が必須であることを示唆している。

我々の研究グループは、敗血症刺激により誘導される過剰なアポトーシス細胞が貪食細胞 (マクロファージ) に適切に処理されないことが、SIRSによる生体の破綻の主要因であるとの仮説の元に継続的な研究を行ってきた。貪食されず放置されたアポトーシス細胞は2次性ネクロシスを起こし、細胞内から DAMPS (damage-associated molecular patterns) が放出され、炎症性生体反応が誘導される。64kDaのグリコシル化タンパクである Milk fat globule-EGF factor IV (MFG-E8) は、マクロファージなどの免疫担当細胞か

ら産生され、アポトーシス細胞と貪食細胞を橋渡しすることでアポトーシス細胞の貪食を増強させる<sup>2)</sup>。敗血症病態では、このMFG-E8の産生が抑制されること、この産生抑制がグラム陰性桿菌の菌体成分であるLPS (lipopolysaccharide) からの刺激によるCD14-TLR4経路に依存する。敗血症モデル動物にMFG-E8を投与すると、アポトーシス細胞に対するマクロファージの貪食能が活性化されると共に、TNF- $\alpha$ 、IL-6、HMGB1などの炎症性サイトカイン産生が抑制され、臓器障害が軽減し、生存率が改善した<sup>2)</sup>。また、MFG-E8には、アポトーシス細胞を介しない直接的な抗炎症作用 (STAT3-SOCS3-NF- $\kappa$ B経路の制御による) が存在すること、ケモカインレセプターであるCXCR2発現を調節することで好中球の肺への集積を抑制し急性肺障害を改善させる効果を有することが分かっている。このMFG-E8による敗血症改善効果は、ヒトリコンビナントタンパクでも認められること、効果に用量依存性があることなどからもMFG-E8が有望な敗血症治療の新規治療ターゲットとなりうることを示唆している。

**Sepsis : The most common, but least recognized disease**

敗血症は先述のように死亡率が高く、近年、罹患率が急速に増加しているにも関わらず認知度が低く、米国では癌、脳卒中、心疾患などの同程度の罹患率の疾患と比べて投入されている研究費が極めて少ない。将来的な敗血症の救命率の向上のために、さらなる国際的な取り組みが進められることを期待する。

## 文 献

- 1) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al.: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315: 801-810.
- 2) Matsuda A, Jacob A, Wu R, et al.: Novel therapeutic targets for sepsis: regulation of exaggerated inflammatory responses. J Nippon Med Sch 2012; 79: 4-18.

## 平成 27 年度 丸山記念研究助成金受賞記念講演 (1)

## 悪性胸膜中皮腫の新規治療標的バイオマーカー探索

武内 進

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野

悪性胸膜中皮腫 (MPM) は難治性胸部悪性腫瘍の 1 つで、アスベスト暴露の社会問題から今後その発症数増加が懸念されているが、治療効果や予後に関するバイオマーカーは確定されていない。Pemetrexed は、現在、MPM に対する標準化学療法の一つとして EBM が蓄積している。しかし、標準療法であるにもかかわらず、著効する症例から全く効果を示さない症例までその効果は様々であり、その感受性の機序は不明であった。本研究では、MPM の発癌および薬剤感受性に関わる遺伝子異常を明らかにし、MPM に対する新規治療標的バイオマーカーとして臨床応用することを目的とした。近年、肺癌においては EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子 RET 融合遺伝子が見つかり、その阻害薬が有効であることから、新たな addicted oncogene であることが示唆されている。特に RET 融合遺伝子は次世代シーケンサーを用いて肺腺癌の 1~2% に RET 融合遺伝子が生じていることが発見されている。このようにヒトの固形腫瘍で、他にも addicted oncogene が存在する可能性があるが、これまで MPM の addicted oncogene は見つかっていない。また、MPM に対する薬物療法の効果も限定的であり、その薬剤感受性因子の同定は、臨床上切に望まれており、バイオマーカーを用いた新たな治療戦略の構築が求められている。

我々は、まず、6 つの MPM 細胞株で MTS 分析によって pemetrexed の IC50 を算出し薬剤感受性を分析した。薬物感受性と関連した遺伝子を特定するために、Affymetrix の GeneChips と Pathway-analysis を施行し、遺伝子発現プロファイリングを行った。GeneChips で特定された 18 遺伝子は、pemetrexed に対する感受性と、有意に相関していた。Pathway-analysis では、Osteopontin (SPP1/OPN) が PEM 感受性の重要な target gene であることを見出した。SPP1/OPN の高発現は、定量的 RT-PCR 分析とウエスタンブロット法によって感受性株で観察された。次に、我々はレンチウイルスを用いて SPP1/OPN を over-expression さ

せ、SPP1/OPN が腫瘍増殖に寄与しているかを検証した。SPP1/OPN の導入は、MPM 細胞の浸潤活性を有意に上昇していることを invasion assay で確認した。次に、siRNA を用いて SPP1/OPN をノックダウンすると、pemetrexed で処理すると感受性細胞株で細胞増殖抑制効果を阻害し、細胞増殖を誘導した。この機序には、PI3K-Akt-mTOR の経路の関与が示唆されており、SPP1/OPN と AKT リン酸エステル化は、感受性細胞株の pemetrexed 治療後に有意に減少することをウエスタンブロット法によって確認した。

さらには SPP1/OPN の発現についての臨床上の意義を確認するため、MPM の組織標本において OPN の免疫染色を施行した。Pemetrexed に効果 (partial-response 以上) を示した MPM 患者 3 例中 2 例で OPN の高発現がみられ、効果の乏しかった (stable-disease 以下) の 4 例中 3 例では OPN の発現は乏しかった。

以上の結果より、pemetrexed には、AKT 活性化を通じて SPP1/OPN 過剰発現を有する MPM 細胞で抗腫瘍効果があることを見出した。我々の結果は、SPP1/OPN が MPM の pemetrexed 治療の効果の単一予測バイオマーカーとして使用できる可能性を示唆する。

これまでの研究成果の途中経過を報告し (Takeuchi S, Int. J. Oncol, 2014), 継続実験として HDAC 阻害剤感受性因子として IL-18 および miR-379/411 を同定し、論文を投稿とした (Yamamoto K, Seike M, Takeuchi S, Int. J. Oncol, 2015)。

今回、我々は新たな MPM の診断マーカー及び予後因子/治療標的候補となる分子を見出した。今後、MPM の組織を用いて、予後や治療標的となる分子を同定することが必要であると考えられ、臨床応用するために以下の研究項目を予定している。①次世代シーケンサーを用いて、MPM に特異的な遺伝子変異・マイクロ RNA を同定する。② MPM における再発・進行に関与する遺伝子・マイクロ RNA を同定する。③臨床情報 (病期/予後/再発) や薬剤効果と対比し、バイオマーカーとしての意義を評価する。

## 平成 27 年度 丸山記念研究助成金受賞記念講演 (2)

## 強皮症の臓器病変新規発症の早期検出と早期治療標的の同定

白井悠一郎

アレルギー膠原病内科学分野

強皮症は皮膚および諸臓器の線維化や末梢血管病変を特徴とする全身性の結合組織疾患である。強皮症(線維化疾患)については、これまで線維化の分子シグナル(TGF- $\beta$ 等)を標的とする新規薬剤が開発されたが、臨床試験がことごとく失敗してきた。それは、正常組織が構造改変を経た後では可逆性が得られないからではないかと考えられる。従って、臓器病変が発症する前から発症進展にかけてのより早期で変動する分子・細胞に着目する必要性が生じてきた。それで明らかになった分子(例えば線維化シグナルの)を標的にした薬剤の治験はいずれも有効性を見いだせなかった。

そこで我々は、組織障害の急性期に血管内皮細胞や炎症細胞から分泌される因子であり、もともと知られている自然免疫としての役割だけでなく、近年、炎症、細胞外マトリックス蓄積、fibroblast growth factor-2の抑制等多様な機能が知られている新規バイオマーカー、pentraxin 3 (PTX3)に着目し、強皮症の病態における意義を追究した。

まず、強皮症 175 例と健常人 19 例を対象に、血中 PTX3 濃度を ELISA 法にて測定したところ、PTX3 濃度は健常人に比べて強皮症で有意に上昇していた。次

に、臓器病変の中では、血管病変である手指潰瘍や肺動脈性肺高血圧症を有する例で有意に上昇していたが、一方で線維化病変との相関は見られなかった。さらに、手指潰瘍未発症例 148 例について、ROC 解析で将来の手指潰瘍の新規発症を予測しうる PTX3 濃度の至適カットオフ値を求めて 2 群に層別化したところ、PTX3 濃度が高い群で有意に将来の手指潰瘍発症率が上昇していた。このことから、PTX3 が病変形成に関わっている可能性が示唆された。

その機序を探るため、マウスの骨髄単核球からの血管内皮前駆細胞分化を評価する *in vitro* アッセイを用いて PTX3 添加の影響を検討したところ、PTX3 添加により血管内皮系コロニー形成が有意に低下した。以上から、PTX3 は強皮症において血管病変形成に寄与する可能性が考えられた。

PTX3 を一例として病態における意義を検討してきたが、これをさらに発展させることで、臓器病変の新規発症や増悪を事前に検出するバイオマーカーとして有用であるだけでなく、正常組織の傷害と病変の発症進展を阻止する新たな治療標的として応用できる可能性を秘めていると考えられる。

## —総会抄録—

## 平成 27 年度 同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (1)

## 自己細胞由来増殖因子 (多血小板血漿) を用いた再生治療

高木 元

日本医科大学循環器内科学

生活習慣病のうち、特に動脈硬化による発症する心血管病はその罹患率が多く、また罹患した臓器に後遺症を残すことから早期治療が望まれている。しかしひとたび重症動脈硬化による合併症を発症すると、発病までの時間を巻き戻し元の状態へ戻すことは現代医学では不可能とされてきた。とりわけ循環器内科脈管・再生医療グループへ紹介受診される方々は難治性の下肢潰瘍を併発した末梢動脈疾患患者が多いため、長期にわたる治療期間で苦しんできた病態を一日も早く解除することを今回の研究の目標として本研究を立案致した。動脈硬化の末期とも考えられるこの病態の多くは統計上大腸癌よりも予後が悪く、薬物治療の有効性を望めず、ステントなどの植え込み器具を用いた手術も不可能な状態であり、我々は全く発想の異なる治療として、自身の血液を使用した再生医療の手法に注目した。これは自身の回復能力を最大限に活用して血流回復と創傷治療を同時に達成できる画期的な方法である。再生医療のうち世界で最初に行われた骨髄細胞を用いた研究は下肢動脈硬化を対象としており、ノーベル賞を受賞した iPS 細胞研究などへ発展するなど日本が世界の先頭で研究開発を行っている。日本医科大学循環器内科では 14 年間に渡り骨髄細胞を使用した再生医療を提供してきたが、その治療方法は実現可能な臨床手段であり、遺伝子操作など細胞に手を加えないなど安全性を第一に考えた再生医療を提供することを主眼とし研究を継続してきている。

本臨床研究内容の特筆すべき点は、幹細胞を用いず、また薬剤も用いず、患者自身の血小板由来の成長因子を徐放化させた全く新しい再生治療法の開発である。独創的な点として、採血管と遠心分離機があればどこでも作成できる簡便さがある。さらに閉鎖回路の中で調整を行うため汚染を防御する事ができ、低侵襲治療(皮膚・筋肉内注射)での効果を確認、副作用低減(薬剤中毒や拒絶反応による免疫賦活作用が無い)、低コスト(培養を行わない)に配慮している。将来の展望として幹細胞操作が不要なため、多くの施設ですぐに普及可能な治療方法である。更に工夫した点として、再治療(治療の反復)を不要にするために京都大学再生医科学研究所と共同研究し、自己細胞由来物質に組織工学的徐放化技術を組み込み、単回治療での治療効果を飛躍的に向上させた。この点で世界に同効薬はなく、培養操作や遺伝子操作も行わず安全性が極めて高いため、幅広い年齢層での治療が見込める。この治療は我々が今までに行ってきた再生医療技術(先進医療)の研究結果から導き出された集大成となる新しい取り組みとして重要な位置付けにある。本治療の臨床研究実現化のためには「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に則り細胞調製室を設置し、倫理委員会承認、臨床研究補償契約、再生医療認定委員会でのプロトコル承認後、関東厚生局への届出を完了し研究開始に至った。本研究は世界で望まれている動脈硬化治療のモデルとなることを確信して研究を継続中である。

## 平成 27 年度 同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (2)

## 同窓会医学研究助成金受賞記念講演

野呂林太郎

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野

悪性胸膜中皮腫は、胸膜から発生する悪性腫瘍であり、主にアスベスト暴露後数十年から五十年後に発症する。最近まで相当量のアスベストを消費してきた本邦では、今後ますます罹患数が増加すると予想されており、またその補償問題も含め社会問題となっている。現在のところ、悪性胸膜中皮腫においては肺腺癌の(上皮成長因子受容体) EGFR 遺伝子変異に代表されるドライバー遺伝子が見つかっておらず、本疾患における発癌のメカニズムは分かっていない。また根治的治療は、限局した病変のみ手術療法であり、発見時は既に進行癌となっていることが多く、抗癌剤治療に頼ざるを得ないのが実情である。治療薬として葉酸拮抗薬のペメトレキセドが第一選択薬として認められているが、30%程の奏功率で、かつ半年ほどで耐性化してしまい、その後の治療に難渋している。よって、予後の改善のためには新しい本疾患の発生のメカニズムになり得る疾患関連遺伝子を同定し、新しい分子標的薬や遺伝子治療の開発を行うこと、さらに本疾患の key drug であるペメトレキセドの耐性機構を解明しその克服を行うことが必要である。

よって本研究の目的は、1) 新規悪性胸膜中皮腫関連遺伝子の同定を行うこと、次に2) ペメトレキセドの *de novo* および獲得耐性機構を解明しその克服を行うことである。

## 1) 新規悪性胸膜中皮腫関連遺伝子の同定

15 悪性胸膜中皮腫細胞株より RNA 採取し、Next Generation Sequencer (NGS) を用いて解析を行った。Exome sequencing, RNA-Sequencing では1細胞株に *large tumor suppressor 1* (*LATS1* 遺伝子) と *presenilin-1 genes* (*PSEN1* 遺伝子) からなる融合遺伝子 (*LATS1-PSEN1*) が同定された。*LATS1* 遺伝子は Hippo pathway の重要な因子である。この融合遺伝子は *LATS1* 遺伝子の活性を抑え、Hippo pathway を抑制することが判明した。Hippo pathway の活性化は細胞増殖抑制、細胞死誘導を起こす。また、oncogenic stress によっても活性化し、癌遺伝子変異をもつ細胞の増殖、生存を阻害する。すなわち、腫瘍抑制シグナルとして

機能する。Hippo pathway の機能不全は、悪性胸膜中皮腫で高頻度に認められ、しかも、癌細胞に epithelial-mesenchymal transition (EMT) を起こし、転移・浸潤能を高め、予後の悪化を招く。よってこの融合遺伝子の活性を抑えることが必要である。さらに悪性胸膜中皮腫切除検体を集積し、融合遺伝子の頻度も解析したい。

## 2) ペメトレキセドの耐性機構を解明しその克服

薬剤耐性は一般的に *de novo* 耐性と獲得耐性に分けられる。ペメトレキセドは葉酸拮抗薬であり、悪性胸膜中皮腫だけでなく非小細胞肺癌でも有効である。肺癌細胞株の検討では Thymidylate synthase (TS), Dihydrofolate reductase DHFR, Glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT) などの代謝酵素の発現が耐性に係っていたが、本疾患では関係がなかった。よって新しい新しい耐性メカニズムを同定することが必要である。

*de novo* 耐性の解析においては、6 悪性胸膜中皮腫細胞株より RNA を抽出し、Affymetrix 社のマイクロアレイ解析を行った。また同時にペメトレキセドによる細胞毒性試験を行い、3 感受性株 3 耐性株を同定した。ペメトレキセド感受性株、耐性株の各々において、遺伝子発現を解析し、発現差の大きい 10 遺伝子を抽出した。その中で細胞外マトリックスの1つである TenascinX (TNX) 遺伝子に着目した。TNX は血管形成増殖因子である VEGF- $\beta$  と結合し、血管内皮細胞の増殖を促進させ、悪性腫瘍の形成に関与する。さらに TNX 蛋白は組織免疫学的解析にて悪性胸膜中皮腫細胞に特異的に発現され診断マーカーとして有用であった(感度 92%, 特異度 79%)。TNX 遺伝子発現は耐性株で著しく高かったため、さらに本遺伝子の発現を抑えることがペメトレキセドの *de novo* 耐性機構克服の可能性があり、現在継続的に機能解析を遂行中である。

また獲得耐性の解析においては複数のペメトレキセド獲得耐性株を樹立し、NGS およびマイクロアレイを用いて新しい獲得耐性機構の解明を目指している(図

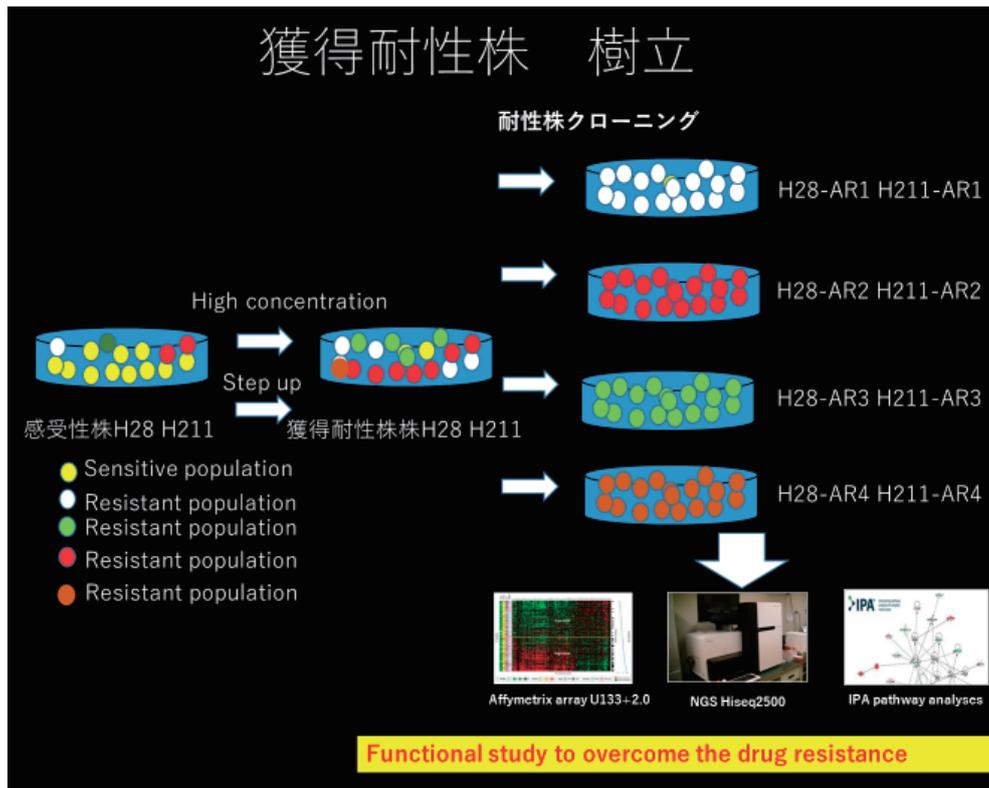


図 1

- 1). 本研究結果が臨床応用できれば、悪性胸膜中皮腫の  
予後改善につながるものと考えている。

## 平成 27 年度 同窓会医学研究助成金受賞記念講演抄録 (3)

## PAG の粘膜免疫に及ぼす影響

山西 慎吾

付属病院小児科

小児がんの治療は抗がん剤治療(多剤併用療法),放射線治療,手術治療,造血幹細胞移植などが組み合わせて行われるようになり,その治療成績は飛躍的に向上した。強力な治療に際しては様々な副作用があり,この副作用を軽減するための支持療法は大変重要である。

抗がん剤治療の副作用の一つに粘膜障害がある。粘膜障害の中の口内炎は強い痛みを生じ,経口摂取の低下,それによる栄養障害が生じることがある。このようなことは患者のQOLを低下させ,場合によっては重度の感染症を合併し治療の妨げになる。このようなことから粘膜障害に対する支持療法は重要であると考えている。

口内炎の予防にはハチアズレン含嗽やアロプリノール含嗽が用いられることが多いが,当科では20年ほど前からPAG液(プロマック®;ポラプレジンクとアロイドG®;アルギン酸ナトリウムの合剤)を含嗽法(含嗽後に服用する方法)で行っているが,PAG液を開始して以降,抗がん剤治療中の粘膜障害の発生頻度が激減していると感じている。しかし,このようなPAGの効果の作用機序の詳細は不明である。我々は,この作用機序を明らかにし,PAGを有用な支持療法として提案できないかと考えている。

PAG液の作用機序を検討するにあたり,PAG液の成分であるアルギン酸ナトリウム(AL-Na)に着目した。AL-Naはわかめや昆布のぬめりの成分で食物繊維の1つとされている。そして,AL-Naはプレバイオティクス作用をもちビフィズス菌の増殖効果が報告されている。また,YamamotoらはMTX誘導粘膜障害モデルでAL-Na処置することにより粘膜障害が抑制され,その機序はAL-Naの腸上皮細胞増殖作用によると報告している。ここで腸管上皮細胞の増殖はクリプトの基底部にある上皮幹細胞(ISC)が調節しているとされているが,近年新たに発見された自然リンパ球

(innate lymphoid cell, ILC),中でもILC3がISCを調節していることがわかってきた。さらに,このILC3は腸内細菌叢の変化によって機能が変化する可能性が示唆されている。

このようなことから,PAGの粘膜障害抑制作用はプレバイオティクス作用による腸内細菌の変化,この変化による粘膜免疫の活性化を介した機序があると仮説を立てた。

本研究はこの仮説を検証するために,メトトレキサート(MTX)による粘膜障害モデルマウスを用いてPAG処置の効果を以下の項目で評価している。(1)組織学(形態学的な変化の評価と粘膜バリアに重要なパネート細胞やゴブレット細胞などに着目),(2)フローサイトメトリー法(粘膜バリア調節に重要な働きをしているTh17細胞やILC3に着目),(3)遺伝子発現解析(粘膜バリアに関与するムチン,抗菌物質,サイトカイン,タイトジャンクションなどに着目),(4)腸内細菌叢(16S rRNA解析)

本研究の意義は以下のように考えている。(1)PAGの作用機序を明確にすることで,抗がん剤治療による粘膜障害への支持療法としてPAGを提案できる,(2)また,他の領域(膠原病や免疫不全症など)での消化管粘膜障害に対する新たな治療法としてPAGを提案できる可能性がある,(3)粘膜バリアの強化に関連する細菌を同定することができれば,細菌を利用した新たな支持療法の提案ができる可能性がある(4)さらに,バリア障害が原因と考えられているアレルギー疾患や炎症性腸疾患に応用できる可能性がある。

最後になりましたが,本研究を進めるにあたり小児科の血液班,免疫班の諸先生方,解析人体病理学の清水教授,病理診断科の大橋准教授,微生物学免疫学教室の高橋教授をはじめとした教室員の方々にご指導,サポートしていただき,改めて深謝申し上げます。

## 平成 27 年度 同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (4)

大腸がん抗 EGFR 抗体治療における Liquid biopsy を利用した  
real-time personalized therapy

山田 岳史

日本医科大学消化器外科学

## 背景

抗 EGFR 抗体は大腸癌の化学療法の成績を大幅に改善したが、KRAS が変異している腫瘍には奏効しない。KRAS 変異の有無は原発巣から腫瘍細胞を採取し調べるが、原発巣が野生型であっても転移巣は変異型であることがある。また、我々は末梢血中の腫瘍由来循環 DNA を抽出し (liquid biopsy), KRAS 野生型大腸癌に抗 EGFR 抗体を継続投与することで KRAS 変異クローンが出現し、抗 EGFR 抗体に対する 2 次耐性を獲得することを報告した。すなわち KRAS 変異は抗 EGFR 抗体に対する 1 次耐性獲得のみならず 2 次耐性にも関与する。しかし、抗 EGFR 抗体に対し 2 次耐性を獲得したすべての症例で末梢血から変異型の KRAS を同定できるわけではないため、耐性獲得機構には KRAS 以外の変化が関与していると考えられる。本研究では抗 EGFR 抗体投与中の患者に liquid biopsy を行い、KRAS 以外の抗 EGFR 抗体 2 次耐性誘導因子を探索する。

## 方法

抗 EGFR 抗体を投与する大腸癌患者から抗 EGFR 抗体投与前、投与中 (2 カ月毎)、投与終了後に末梢血を採取し、循環 DNA を抽出する。循環 DNA の変異解析は Next generation sequencer (NGS) 及び digital PCR を用いて行い、変異が同定されたものについては、変異比率を同定する。循環 DNA 中の変異型 KRAS 以外の抗 EGFR 抗体 2 次耐性獲得に関わるバイオマーカーを同定する。

## 現在までに得られた成果

(1) 転移を有する原発巣 KRAS 変異型症例のうち約 90% の症例の ccfDNA から変異型 KRAS を検出できる。(2) 転移を有する原発巣 KRAS 野生型症例のうち約 10% の症例の ccfDNA から変異型 KRAS が検出される。(3) 原発巣 KRAS 野生型であっても ccfDNA から変異型 KRAS が検出されると、抗 EGFR 抗体が奏効しない。(組織生検検体よりも ccfDNA を用いた方が抗 EGFR 抗体の効果予測精度が高い) (4) KRAS 野生型大腸癌患者に抗 EGFR 抗体を継続投与することで、末梢血循環 DNA から変異型 KRAS や BRAF が同定されるようになる。すでに耐性を獲得した症例では 67% で KRAS が 50% で BRAF が変異しており、10% では KRAS, BRAF ともに変異をきたしていない。

## 期待される将来

(1) ccfDNA を用いて KRAS 変異を調べる事により抗 EGFR 抗体の奏効率を改善する。この技術は他の分子治療薬の効果予測にも応用可能である。(2) ccfDNA を用いた分子診断を定期的に行う (Multi-biopsy) ことにより real-time な分子診断が可能になる。real-time な分子診断により、これまでの治療開始前にのみ分子診断を行っていた Personalized therapy を Real-time personalized therapy に進化させる。(3) 抗 EGFR 抗体投与中に ccfDNA の KRAS, BRAF 変異を調べることで 2 次耐性を早期に予測できる。(4) KRAS, BRAF 以外の耐性化因子を発見することができれば、より高い精度で耐性を予測することができる。

## —総会抄録—

## 海外留学者講演

## 早期肺癌におけるバイオマーカー研究—術後化学療法とバイオマーカー—

大学院医学研究科呼吸器内科学分野 野呂林太郎  
 研究施設: National Cancer Institute/Laboratory of  
 Human Carcinogenesis, US  
 指導者: Harris Curtis

I was practicing at Laboratory of Human Carcinogenesis (LHC) of National Cancer Institute (NCI) in (National Institute of Health) NIH from September 2013 to October 2015.

I have studied how to proceed the translational study of Lung cancer based on the Precision Medicine. I have contributed to publish three reports of “Biomarkers in Cancer Diagnosis, Prognosis, and Therapeutic Outcome using Transcriptome array” and “Integrative Molecular Epidemiology of Human Cancer using the technology of Metabolome” in Lung Cancer. The work was supported by the 2013~2015 grant for Nippon Medical School overseas training foundation. I introduce one of my research. The subject is as follows,

A Two-gene Prognostic Classifier for Early Stage Lung Squamous Cell Carcinoma in multiple large-scale and geographically diverse cohorts.

Introduction: There are no validated molecular methods that prospectively identify surgically-resected patients with lung squamous cell carcinoma (SCC) at high risk for recurrence. By focusing on the expression of genes with known functions in lung SCC development and prognosis, we sought to develop a robust prognostic classifier of early stage lung SCC.

Methods: The expression of 253 genes selected by literature search was evaluated in microarrays from 107 stage I/II tumors. Associations with survival were evaluated by Cox regression and Kaplan Meier survival analyses in two independent cohorts of 121 and 91 SCC, respectively. A classifier score based on multivariable Cox regression was derived and examined in 6 additional publicly available datasets of stage I/II lung SCC expression profiles (n=358). The prognostic value of this classifier was evaluated in meta-analysis of stage I/II (n=479) and stage I (n=326) lung SCC patients.

Results: DUSP6 and ACTN4 were associated with prognostic outcome in two independent patient cohorts. Their expression values were utilized to develop a classifier that identified stage I/II lung SCC patients at high risk for recurrence (HR=4.7, P=0.018) or cancer-specific mortality (HR=3.5, P=0.016). This classifier also

identified patients at high risk for recurrence (HR=2.7, P=0.008) or death (HR=2.2, P=0.001) in publicly available datasets of stage I/II and in meta-analysis of stage I patients.

Conclusions: We have established and validated a prognostic classifier to inform clinical management of lung SCC patients after surgical resection.

Future Plan: We are planning the prospective study for the purpose of confirming to select the high-risk patient who may need adjuvant chemotherapy after resection across the countries.

I would greatly appreciate the leadership of Dr. Curtis Harris during my stay in LHC, and the recommendation of my visit to LHC by Prof. Dr. Akihiko Gemma and Associate prof. Dr. Masahiro Seike.

### Drp1-dependent Mitochondrial Autophagy Plays a Protective Role against Pressure-overload-Induced Mitochondrial Dysfunction and Heart Failure

日本医科大学千葉北総病院 白壁章宏  
 研究施設: Department of Cell Biology and Molecular  
 Medicine, Rutgers-New Jersey Medical School  
 185 South Orange Avenue, MSB G609,  
 Newark, NJ 07103  
 指導者: Junichi Sadoshima

Background: Mitochondrial autophagy is an important mediator of mitochondrial quality control in cardiomyocytes. The occurrence of mitochondrial autophagy and its significance during cardiac hypertrophy are not well understood.

Methods and Results: Mice were subjected to transverse aortic constriction (TAC) and observed at multiple time points up to 30 days. Cardiac hypertrophy developed after 5 days, the ejection fraction was reduced after 14 days, and heart failure (HF) was observed 30 days after TAC. General autophagy was upregulated between 1 and 12 hours after TAC but was downregulated below physiological levels 5 days after TAC. Mitochondrial autophagy, evaluated by electron microscopy, mitochondrial content, and Mito-Keima, was transiently activated around 3~7days post-TAC, coinciding with mitochondrial translocation of Drp1. However, it was downregulated thereafter, followed by mitochondrial dysfunction. Haploinsufficiency of Drp1 abolished mitochondrial autophagy and exacerbated the development of both mitochondrial dysfunction and HF after TAC. Injection of Tat-Beclin 1, a potent inducer of

autophagy, but not control peptide, on Day 7 after TAC partially rescued mitochondrial autophagy, and attenuated mitochondrial dysfunction and HF induced by pressure overload (PO). Haploinsufficiency of either *drp1* or *beclin 1* prevented the rescue by Tat-Beclin 1, suggesting that its effect is mediated in part through autophagy, including mitochondrial autophagy.

Conclusions: Mitochondrial autophagy is transiently activated and then downregulated in the mouse heart in response to PO. Downregulation of mitochondrial autophagy plays an important role in mediating the development of mitochondrial dysfunction and HF, whereas restoration of mitochondrial autophagy attenuates dysfunction in the heart during PO.

#### 小脳 GABA シナプスにおけるセクレチンによる修飾機構

薬理学 齋藤文仁

研究施設: Department of Clinical & Experimental Epilepsy, University College London, Institute of Neurology

指導者: Dmitri Rusakov

2015年9月11日~2015年12月11日の3カ月間、英国 UCL 神経学研究所にて短期訪問研究者として研究・研修にあたった。これまでに本研究課題に対して、セクレチンの GABA シナプス修飾作用にシナプス終末の  $\text{Ca}^{2+}$  動態変化の関与を示唆する結果を得ていた。そこで、セクレチンの作用を細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  レベルの変動に注目して研究を行った。所属したグループは  $\text{Ca}^{2+}$  イメージングの研究手法に特化しており研究装置は良く考えられた、使いやすいものだった。小脳皮質介在性 GABA ニューロンにホールセル・パッチクランプをして、蛍光  $\text{Ca}^{2+}$  指示薬 (Fluo-4 または Oregon Green BAPTA-1) と蛍光標識のために AlexaFluor594 を導入して関心領域である神経軸索や GABA シナプス終末を二光子レーザー顕微鏡により選定して、セクレチンによる細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  動態を 1 Hz (1 秒に 1 画面) でスキャンした。  $\text{Ca}^{2+}$  指示薬の蛍光強度変化はセクレチン投与前ではほとんど認められないが、投与後 4~7 分ではいくつかの関心領域で蛍光強度がスパイク状に変化する  $\text{Ca}^{2+}$  スパイクとして見られた。これら関心領域毎に独立した  $\text{Ca}^{2+}$  スパイク変動が観察された。これまでの電気生理学的実験からセクレチン投与は GABA 放出頻度の上昇を引き起こすので、今回観察された  $\text{Ca}^{2+}$  スパイク変動が関与すると考えられる。また、電気生理学的にセクレチンの GABA シナプス修飾作用は細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  ポンプ ( $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase) 阻害薬 Cyclopiazonic acid (CPA) により阻害されたので、セクレチンで惹起される  $\text{Ca}^{2+}$  スパイクに  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase が関与しているのかを調べた。CPA を前処置したシナプスではセクレチンによる  $\text{Ca}^{2+}$  スパイク増大作用を大きく抑制した。それだけではなく、静止状態の  $\text{Ca}^{2+}$  スパイク頻度も抑制された。この結果から、セクレチン受容体活性化により細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  ストアか

らの  $\text{Ca}^{2+}$  動員が寄与していることが強く示唆された。さらに、セクレチン投与直前・直後にどのような変化が起こるのかをまとめると、反応には主に 3 種類があり、①  $\text{Ca}^{2+}$  スパイクのみ上昇、②  $\text{Ca}^{2+}$  レベルのみ上昇、③ その両方が見られたものがあった。これらの作用も CPA 前処置で大きくセクレチンによる効果を抑制することが分かった。興味深いことに関心領域のうち、3 割近くは変化を示さなかった。電気生理学実験においても反応を示さないシナプスがあったので、それを説明しうる実験結果だった。これまでセクレチンに関する細胞内情報伝達はセクレチン受容体が  $G_s$  型 GPCR なので cAMP-PKA 系の伝達機構が報告されている。しかし、今回の  $\text{Ca}^{2+}$  イメージングの結果は細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  ストアを修飾する作用があることが明らかになった。今後、得られた結果を足掛かりに、新たなセクレチンの情報伝達機構と新たな機序による GABA 放出促進機構の解明を目指す。

本海外留学は私立大学等経常費補助金特別補助「教員の海外派遣」による助成を受けて遂行されました。薬理学・鈴木秀典教授をはじめ薬理学教室メンバーには海外留学の機会を与えて頂いたことに感謝致します。最後に UCL 神経学研究所の Prof. Dmitri Rusakov, Dr. Thomas Jensen には有益な情報、技術をご教授頂いたことに深く感謝申し上げます。

#### PET/MR の基礎と臨床応用

日本医科大学放射線科 関根鉄朗

研究施設: Department of Nuclear Medicine, University Hospital Zurich, Switzerland

指導者: Hüllner Martin, Delso, Gaspar

2014年10月より2016年3月まで“教員の海外研修助成事業”より助成を受け、スイスのチューリッヒ大学に留学した。現地で自分が first として論文執筆した7つの研究について基礎検討・臨床応用・将来展望の3つに分けて述べる。

##### PET/MR の基礎検討

PET/MR 機は従来の PET/CT 機の CT component を MRI に replace した物になり、コントラストの向上、同時収集に伴う PET と MR の fusion 精度の向上、ワークフローの改善、被曝の低減などが見込まれる。但し、MRI から正確な骨の推定が困難なため吸収補正エラーが生じる事が課題であった。これを解決するため、PET/MR 商用機は Single-Atlas 法 (s-Atlas) を用いている。これは、患者の T1WI と予め用意された Atlas の間で非線形的な変換を行う手法である。まず、同手法の精度検証を行った。結果、VOI analysis で誤差が 8% 以下であったが、側頭葉や小脳半球の吸収補正エラーが大きく、更なる精度向上が必要な事が分かった (*J Nucl Med (IF 5.85) 2016: 215-220.*)。次に、ロンドン大学と共同研究を行い、s-Atlas を改良した Multi-Atlas 法 (m-Atlas) を用いた吸収補正法の精度検証を行った。m-Atlas は複数の Atlas の dataset を持つため patient variability を補償した手法である。この手法を用いる事で、

s-Atlas と比較して、誤差を 25% 程度低減可能な事を示した (*J Nucl Med (IF 5.85) 2016: 1258-1264*). これらの検討の中で、Atlas 法を術後の骨欠損がある症例に用いると、非線形的な変換の中で、骨を充填した画像が作成されてしまい、正確で無い事が分かった。この問題を解決するため、GE 社と共同研究を行い、Zero echo TE MRI 法を用いた吸収補正法について検討した。結果、従来法の s-Atla 法と比較して、30% 程度、誤差が低下し、骨欠損があった症例でもこれを良好に描出可能な事が示せた (*J Nucl Med (IF 5.85) 2016 (in press)*).

#### PET/MR の臨床検討

PET/MR 機における MRI component の高い軟部コントラストは解剖構造が複雑な頭頸部癌において有用と考えた。27 名の初発頭頸部癌に対して、PET/CT と PET/MR の TNM 診断能の比較を行った。結果、PET/MR で僅かな診断能の上昇は得られたが、有意差は認めなかった (論文投稿中)。この検討を通し、PET/MR の軟部コントラストの高さは腫瘍の局所進展の評価に有用である事が分かった。より局所評価に特化した検討として、腫瘍の切除可能性評価の診断能比較を 58 症例について行った。結果、PET/CT と PET/MR の正診率は 0.92/0.98 と両者とも非常に高く、診断能に有意な差は見られなかった (論文投稿中)。これは、prospective study の inclusion criteria が緩かったために、診断が容易な症例が多く inclusion された結果、見かけの PET/CT の正診率が高くなり、PET/MR による診断能の向上効果が示しにくかったと考えられた。そこで、我々は PET/CT が有用ではあるが、正診率が十分では無い、原

発不明癌の全身精査に対して、PET/CT と PET/MR の比較検討を行った。結果、PET/MR では原発巣の描出に対して、有意に診断能が向上することが示された (論文投稿中)。

#### PET/MR の将来展望

PET/MR 機では、高感度の SiPM detector が搭載され、PET 感度が非常に上昇している。この感度上昇を活かして核医学薬剤投与量を減量し、更に CT 被曝を省く事で、1 mSv 以下まで被曝量を落としても従来の PET 検査と同等の画質が見込まれる事が推測された (参考：年間自然被曝量が 2.1 mSv 程度)。これを実証するため、74 症例について被曝を低減した PET/MR の画像の画質評価を行い、悪性病変の描出に対して、従来の 60% 程度薬剤投与量を減量する事が可能である事を示した (論文投稿中)。これにより、PET/MR 検査は、医療現場で一般的に用いられている CT 検査の 1/10 程度の被曝量で検査が可能な事が示せた。小児患者・若年乳癌患者・全身性炎症性疾患患者など、従来であれば被曝量が懸念される対照群に対しても適応の拡大が見込まれる。

#### まとめ

PET/MR における基礎的な問題は research レベルでは殆ど解決がついており、商用機にその技術が搭載されるのを待つのみである。臨床応用に関しては、MRI の持つ高い軟部コントラストが診断能の向上に寄与する事が示された。PET/MR では被曝低減により患者に対して侵襲性の低い検査が可能である。

(本留学におきまして、多くの方から御支援を頂きました。この場を借りて御礼申し上げます。)

## 展示発表

### P-1) 高度救命救急センターにおける急性中毒患者の転帰決定因子の検討

医学部第3学年 池田有紗  
 東京消防庁 倉持有希・永射 新司  
 日本医大委託研修生 横堀将司・山名 英俊・梅本 一紀  
 付属病院救命救急科 鶴町宗大・油原 信二・寺岡晋太郎  
 萩原令彦・小笠原智子・恩田 秀賢  
 石井浩統・増野 智彦・宮内 雅人  
 布施 明・横田 裕行

**目的：**当院は多くの急性中毒患者を診療してきたが年代ごとの詳細な報告はない。当院における中毒の変遷と転帰不良因子を検討した。

**対象・方法：**2014年からの総入院患者22,046例のうち中毒患者1,842例について後方視的に検討し、中毒種類、変遷について評価した。また退院時死亡群と生存群を生理学的データ、中毒種類、生化学的データ、ドクターカー（DA）による早期医療介入などについて比較し転帰不良因子を検討した。t検定および $\chi^2$ 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

**結果：**医薬品中毒1,460例、アルコール中毒163例、覚醒剤10例、危険ドラッグ12例、食品中毒5例、工業用製品中毒18例、有機リン中毒10例、CO中毒91例、硫化水素中毒18例、家庭用品中毒53例であった。医薬品中毒は微減し、アルコール中毒・危険ドラッグ中毒が近年増加傾向にあった。死亡例は28例であり、生存と死亡の比較では年齢のみに有意差が見られた（38.0歳 VS 45.3歳  $p = 0.016$ ）。DA介入・非介入群では死亡率に有意差は見られなかった。高齢者に最も多い中毒は医薬品中毒であった。

**考察・結語：**中毒患者における年齢は転帰悪化因子である。高齢者の誤薬予防や中高年の自殺企図減少に向けた介入など更なる取り組みを要する。病院前医療に関しては今後も全国ドクターカーアンケートを用い、さらに解析を進める予定である。

### P-2) 当初診断に苦慮した有機リン中毒の1例～過去10年間の症例を振り返る～

医学部5学年 平形希利慧  
 付属病院 萩原 純・山口昌紘・桑原広輔  
 救命救急科 瀧口 徹・横堀将司・金 史英  
 横田 裕行  
 付属病院 齋藤 研・児玉詠美・玉井秀明  
 初期臨床研修医 法医学 林田真喜子

**はじめに：**BSL実習中、転機良好な有機リン中毒症例を経験した。本症例および過去10年間に当院救命救急科で経験した有機リン中毒の症例を検討する。

**症例：**75歳男性。脳梗塞とうつ病の既往あり。殺虫剤服

用とのことで救急要請。来院時、HRは80/分程度で、縮腫や流涎、流涙を認めなかった。口腔内は分泌物著明で、刺激臭を認めた。酸素化不良のため気管挿管を実施。気管支鏡で泡沫状の気道分泌物を大量に認めた。当初、原因物質が分からず、対症療法にて加療開始した。入院後に徐々に縮腫傾向となり、採血上AChEの著明な減少が認められたため、有機リン中毒と判断。第2病日よりPAMを投与開始。第3病日に呼吸筋麻痺を生じた。その後、全身状態は徐々に改善。第4病日にPAMを終了。AChE再低下がないことを確認し、第31病日に自宅退院となった。法医学教室にて、服用した殺虫剤の主成分は有機リン系のダイアジノンであることが判明した。

**考察：**当科において2006年1月～2015年12月の10年間で、疑い例を含む有機リン中毒は4例であった。縮腫を認めたものは2例。各患者の初回のAChE値は、最低値5 IU/L未満、最高値112 IU/Lであり、ばらつきが見られた。93歳の症例は翌日に死亡となったが、ほか3例は転機良好であった。

有機リン中毒は、早期のPAM投与により予後は良好といわれるが、今回経験した症例のように、典型的症状が揃わず診断に時間を要する症例も存在する。一方、PAM投与開始が早い患者ほど、在院日数が短い傾向にあった。

**結論：**早期診断が困難であったが、良好な転機をたどった有機リン中毒の一例を経験した。

### P-3) ラット急性硬膜下血腫モデルにおける行動実験評価～神経再生医療を目指して～

医学部第3学年 中井将人  
 付属病院救命救急科 朝倉隆之・横堀 将司・後藤祥子  
 大塚悠介・小林 純子・塩田浩平  
 金谷貴大・萩原 一樹・石木義人  
 塚本剛志・桑本健太郎・増野智彦  
 布施 明・横田 裕行  
 付属病院神経内科 須田 智

**目的：**重症頭部外傷の治療には限界があり、救命しえたとしても大きな後遺症を残す。われわれはこれらを軽減すべく、急性硬膜下血腫（ASDH）の治療法として神経幹細胞移植による再生医療が有効か評価する研究を開始した。しかしASDHモデルが臨床に即したものかはまだ明確でない。減圧開頭術による治療群、非治療群のラットを作成し行動実験によって差異を比較した。

**対象と方法：**250～300gのSDラット（雄）を用いた。吸入麻酔にて全身麻酔後、頭蓋に直径3mmの穴を開け硬膜下にP50チューブを留置。自己血250 $\mu$ Lを尾動脈から採取したうえで注入しモデルを作成した。その後、開頭術を施行したものを治療群、しないものを非治療群としてRotarod法を用い行動実験を行い、学習能力を評価した。測定は連続3回測定を施行し、運動学習能力の減衰につい

でも比較した。

**結果:** 治療群, 非治療群各 6 匹を作成した。落下するまでの時間を比較すると, 治療群において保持時間は上昇していったが, 未治療群は減少する傾向が見られた。

**考察・結語:** 非治療群のラットの保持時間が減少傾向にあるのは, 脳損傷に伴い学習能力が低下したことが推測される。今後更なる病理組織学的評価をも加えていく。また再現性が得られ次第, 海馬・傍損傷部をターゲットにヒト神経幹細胞移植を行い, 更なる行動学的評価を加える予定である。

#### P-4) ドクターカーによる外傷患者病院前救護の有用性の検討

医学部第3学年 山本雅貴  
 倉持有希・永射 新司  
 東京消防庁 日本医大委託研修生  
 付属病院救命救急科 横堀将司・山名 英俊・齋藤 研  
 児玉詠美・土方奈奈子・玉井秀明  
 桑原広輔・山口 昌紘・瀧口 徹  
 萩原 純・金 史英・増野智彦  
 布施 明・横田 裕行

**目的:** ドクターカー (DA) は早期の医療介入に期待されている。一方病院前医療が外傷診療患者に有効かは依然明確でない。当院外傷診療における病院前診療と患者転帰について検討した。

**対象および方法:** 13年間のデータベースを後方視的に検討した。DA 介入例, 非介入例における転帰を比較した。また介入例において転帰決定因子を検討した。t 検定,  $\chi^2$  検定, Mann-Whitney 検定を用い,  $p < 0.05$  を有意差ありとした。

**結果:** 全患者 22,046 例のうち, 小児および高齢者を除く外傷症例は 3,046 例, うち DA が介入した症例は 160 例であった。病院前医療として静脈路確保がのべ 179 例に, 気管挿管が 51 例に施行されていた。DA 介入群の死亡率は非介入群に比して高かったが, 予測生存率 (Ps) 0.5 以上の死亡例 (Preventable Trauma Death: PTD) には差がなかった。DA 介入群における生存と死亡での Revised Trauma Score (RTS) には差を認めなかった (7.445 VS 7.519,  $p = 0.7538$ )

**考察・結語:** DA 介入/非介入において防ぎ得た外傷死に差は見られなかった。また DA 群では生理学的重症度は有効性を予測する因子とならなかった。今後全国調査を行い, 外傷診療における病院前医療介入についてさらに実態を把握する予定である。

#### P-5) Irsogladine maleate prevents oral candidiasis associated with radiotherapy in patients with head and neck cancer

多摩永山病院薬剤部 高瀬久光

**Introduction:** Previously, we reported that oral

mucosal involvement induced by radiotherapy is related to candida-associated opportunistic infection (JSMO; 2011). Irsogladine maleate, a mucosal protective drug, showed preventive efficacy on radiotherapy induced mucositis (JSMO; 2012). Therefore, we resolved to confirm the benefit of irsogladine maleate for oral mucositis and candidiasis induced by radiotherapy in patients with head and neck cancer.

**Patients and Methods:** A prospective randomized study of 43 patients (10 female, 33 male) with advanced head and neck cancer was conducted from November 2010 to December 2011. Group A ( $n = 21$ ) received irsogladine 4 mg during radiotherapy and Group B ( $n = 22$ ) received radiotherapy without irsogladine. We evaluated Revised Oral Assessment Guide (ROAG) and tongue fur retrospectively.

**Results:** The ROAG in lips of mouth score for group A was significantly lower than that for group B after 30 Gy of radiotherapy. Moreover, the score in oral mucosa and gingiva for group A was significantly lower than that for group B after 20 Gy of radiotherapy. A significant increase from the data in the electronic medical records in tongue fur was observed in both groups. However, the score in group A was significantly lower than that in group B at 20, 30 and 50 Gy of radiotherapy.

**Discussion:** Irsogladine appears to be useful for the prevention of oral mucositis and candidiasis associated with radiotherapy in patients with head and neck cancer. It is expected that the use of irsogladine would lead to a great improvement in the quality of life such patients.

#### P-6) 日本医科大学多摩永山病院救命救急センターにおける MRSA アクティブサーベイランスによる感染制御と入院時リスク因子の検証

多摩永山病院薬剤部 長野禎彦・鈴木美子・丸山 弘  
 高瀬久光

**目的:** 当院救命救急センター (以下, 当センター) では, 過去に MRSA アウトブレイクを経験した。そのため, 2007 年 4 月から入院患者全例に, 定期的な MRSA アクティブサーベイランス (以下, ASC) を開始し, 2010 年 5 月までは週 1 回鼻腔内保菌検査を行っていたが, 2011 年からは週 2 回鼻腔内保菌検査を行うこととなった。そこで, 当センターにおける ASC 結果および患者の入院時におけるリスク因子分析を行い, 関連性について検討を行った。

**対象および方法:** 2009 年 7 月~2010 年 5 月 (A 期) と 2015 年 5 月~2016 年 3 月 (B 期) において, 全入院患者を対象に, 入院時および毎週火・土曜日の週 2 回鼻腔内保菌検査を行い, 入室後 48 時間以降の MRSA 陽性率を調査した。また, 入室時のリスク因子として年齢, 性別, APACHE II スコア, 気管挿管, 胃管, 中心静脈 (CV) カテーテル, 入室後 24 時間以内の手術施行の有無などを調査した。

**結果**：入院後 48 時間以降の MRSA 陽性患者は、A 期が症例 543 のうち 6.8%であったのに対し、B 期は症例 482 のうち 5.4%であり、MRSA 陽性率は減少した。また、A 期では、入室後 24 時間以内の手術、CV カテーテルなどがリスク因子となったが、B 期では、気管挿管のみリスク因子であった。

**考察**：今回の結果より、ASC の継続実施により、早期隔離・標準予防策の適正化が可能となり、院内感染予防として有用であることが確認された。

#### P-7) 全自動遺伝子解析装置の付属病院内導入による成果と課題

付属病院臨床検査部 大川咲奈・佐々木香織・三橋 太  
堤 章江・小嶋 佳子・橋本政子  
遠藤康実

ゲノム先端医療部 渡邊 淳

**目的**：2009 年に遺伝子多型検査の保険適用により投薬前遺伝子検査の医療への導入が目ざされた。医療機関内での遺伝子検査実施は、迅速な結果返却だけでなく、施設に合わせた対応も可能となる。近年開発された全自動遺伝子解析装置を付属病院内に導入した。これまでの経過と今後の方向性・課題を紹介する。

**対象および方法**：特定部位 (SNP など) の全自動遺伝子解析を目的とする医療機器 i-densy™ IS-5320 (アークレイ社) を 2012 年に導入した。研究段階はゲノム先端医療部、保険診療・先進医療に承認後は臨床検査部が担当した。

**結果**：これまでの解析対象遺伝子は、*UGT1A1* (対象薬剤：イリノテカン)、*IL28B* (C 型肝炎のインターフェロン)、*CYP3A5*、*MDR1* (タクロリムス)、*JAK2*、*CALR* (慢性骨髄増殖性疾患) である。そのうち、*IL28B* は先進医療施設 (~2016) の認定、*UGT1A1*、*JAK2*、*CALR* は保険収載され、臨床検査部の移行に至った。保険診療・先進医療では、検体依頼から結果報告まで一連の流れを電子カルテででき、精度管理も踏まえた迅速な結果報告に至った。さらに装置の生データから報告書を自動的に作成するソフトを開発し、遺伝子検査に慣れない状況下において解析が可能となった。

**考察**：全国に先駆け全自動遺伝子解析装置を導入し、対象が体細胞遺伝子変化に広がり担当する診療科が増え、今後の遺伝子検査結果を活用する場面の増加が期待される。一方、検出感度の上昇、精度管理や診療科の要望に対応するシステム構築が今後の課題である。

#### P-8) 心臓超音波検査にて発見された高齢者の左室緻密化障害 (LV noncompaction) の 1 例

武蔵小杉病院 荒木久美・井出尚子・西島美輝子  
中央検査室 森本 進・勝部康弘

武蔵小杉病院内科 山本英世

**目的**：拡張型心筋症 (DCM) の疑いにて心臓超音波検査

の依頼がなされた。

**対象および方法**：84 歳男性。風邪により呼吸苦出現し受診。うっ血性心不全治療目的にて入院し精査。以前より拡張型心筋症の疑い有り。Vivid E9 (GE ヘルスケア・ジャパン社製)、セクター型プローブ M5S-D にて検査実施。

**結果**：拡張型心筋症様の左室の拡大・壁運動の低下とともに駆出率の低下が認められた。左室長軸像・短軸像にて、心尖部・側壁 (mid~apex)・下壁 (mid~apex) に過剰な肉柱形成 (緻密化層：compacted myocardial layer) と肉中間に深く切れ込んだ間隙 (非緻密化層：non-compacted layer) を認め、収縮末期における N/C 比が 2 以上あり、左室緻密化障害と結果報告した。その後、心筋生検検査と冠動脈造影を行っていた。心筋生検では心筋細胞は少量しか含まれておらず、心筋の細線維はやや疎、心筋細胞内に膠原繊維の増加以外の所見はなく、冠動脈造影では有意狭窄は認められなかった。

**考察**：左室緻密化障害を心臓超音波検査の特徴的な画像によって拡張型心筋症と区別することにより、確定診断に有用な検査結果を提示することが経験できた。この経験を活かし、早期発見に繋げて行きたい。

#### P-9) 当院における皮膚再灌流圧検査 (SRPP) の検査状況と動向

千葉北総病院中央検査室 村越甘奈・尾山雅弥・山崎峰雄

**目的**：当院で下肢血管の状態評価検査として実施されている皮膚再灌流圧検査 (以下 SRPP) の実施状況と動向、また同様の検査目的にて並行して実施されることの多い血圧脈波検査 (以下 ABI) との相関性を比較検討したので報告する。

**対象および方法**：SRPP には (株) ネクスス「Nahri MV monitor」、ABI にはオムロンヘルスケア株式会社「フォルム BP-203PRE III」を使用。2014 年 6 月から 2016 年 5 月の 2 年間に当院にて両検査を実施した患者 45 名を対象とした。

**結果**：検査件数は、総件数 63 件。検査目的は、下肢の潰瘍・壊死・壊疽やその重症度評価が大部分であり、依頼科は内科が 37 件と最も多く、次いで放射線科、外科の順であった。また、既往歴は糖尿病が最も多く、次いで高血圧、閉塞性動脈硬化症の順であり、これら患者の SRPP 値と同時に測定した ABI 値との相関性を求めた結果、有意な相関が確認できた。

**考察**：相関から外れた患者について調査した結果、すべての患者の既往歴として糖尿病がみられ、その多くが透析患者であった。糖尿病・透析はともに動脈硬化の危険因子であり、その多くに血管壁の石灰化がみられる。これらのことが今回の ABI 値と SRPP 値の乖離を生じた原因と考えられた。以上より、糖尿病患者や透析患者の下肢血管の状態を評価する際は、各々の検査の測定原理の違いを理解した上で対応することが重要であることが確認された。

### P-10) 世帯分類別による病院死亡の異状死例に関する記述統計

法医学 金涌佳雅・大野曜吉

**目的:** 単身者が自宅で死亡し死後発見される孤独死には社会的な関心が高まっているが、単身者が病院死亡し異状死扱いされる事例も少なくない。孤独死数は男性で深刻な状況が報告されているが、病院死亡の異状死の世帯別集計はほとんどないため、孤独死だけに注目すればよいかは不明である。そこで本報告では、病院死亡の異状死例を世帯別に集計しその実態を明らかにするとともに、孤独死の実態調査と比較・検討した。

**対象および方法:** 平成 27・22・17・12 年に監察医務院が取り扱った検案例のうち、死亡場所が病院である 17,338 例を対象とした。これらから性、年齢、死因、死因の種類、住所、世帯、収入手段、搬送時の心肺機能の有無の計 8 個の項目を抽出し、異状死数や異状死率を集計した。

**結果:** 東京都区部では 1 年で 500 人前後の単身男性と、300 人前後の単身女性が病院で異状死していた。年齢別の死亡数では、男性単身者は 60 代、女性単身者は 80~90 代がピークであった。区別にみると、男性は 23 区の北部と東部地域で異状死率が高い傾向が観察された。収入手段は、男性で生活保護と給与所得がそれぞれ 3 割前後、女性で年金生活者が 6 割を占めていた。

**考察:** 孤独死と異なり、単身男性の病院死亡例では給与所得者の割合が高く、就業状況がより早い発見をもたらし、病院搬送につながると考えられた。一方、孤独死と同様、男性単身者の死亡時平均年齢は 60 歳代と女性より若く、その点は今後検討が必要である。

### P-11) 学校心臓検診での心電図 ASD スクリーニングの未就学児への適応

医学部第 3 学年 亀山まどか・上岡由奈

付属病院小児科 深澤隆治

**背景:** 心房中隔欠損症 (ASD) は無症状のことが多く、学校心臓検診において初めて発見されることも多い。学校心臓検診での心電図スクリーニング基準が定められているが、未就学児ではその基準が適応できるかどうか不明である。

**目的:** ASD の未就学児における心電図所見が学校心臓検診の基準と合致するかを検証する。

**対象および方法:** 日本医科大学付属病院小児科で経過観察されている ASD 18 例 (男性 6 名、女性 12 名) を対象とし、心電図所見 (右軸偏位、 $V_1: R$  ノッチ、 $R < R'$ 、 $R' > |S|$ 、II の尖鋭 P 波、右室肥大、II・III・aVF の R ノッチ、 $V_4$  の陰性 T 波) の有無、収縮期雑音の有無、II 音固定性分裂の有無、および肺体血流比を後方視的に検討した。学童期以上 (6 歳以上) 8 例と未就学児 10 例において、それぞれの項目を Fisher 検定により検定した。

**結果:**  $V_1$  の R ノッチ所見は学童期以上では 7/8 例認めら

れたのに対し、未就学児では 3/10 例のみで ( $p=0.0248$ ) あった。そのほかの項目については学童期以上と未就学児との間に差は認めなかった。

**考察:**  $V_1$  の R ノッチは不完全右脚ブロック (iRBBB) の所見であり、心電図上 ASD を疑ううえで最も頻度が高く代表的な所見である。しかしながら、未就学児では iRBBB が有意差をもって少ないことが判明した。未就学児の ASD の診断では心電図ばかりではなく、心音などを総合的に判断する必要がある。

### P-12) FSGS 治療中に Guillain-Barré 症候群を発症した 1 例

付属病院腎臓内科 湯澤 令・荒谷紗絵・宮本大資  
森田めぐみ・渡邊容子・酒井行直  
鶴岡 秀一

解析人体病理学 清水 章

**目的:** Guillain-Barré 症候群 (GBS) と腎疾患の関連は多彩に報告されているが、巣状糸球体硬化症 (FSGS) との合併例はまれである。今回われわれは GBS と FSGS の合併例に、ステロイド、免疫グロブリン療法 (IVIg)、血漿交換併用が有効であった症例を経験したために報告する。本症例は第 61 回日本透析医学会学術集会・総会で一般演題として発表した症例である。

**対象および方法:** 43 歳女性。全身浮腫の精査目的に入院し、ネフローゼ症候群と診断した。腎生検に先行してステロイドとシクロスポリンの内服を開始した。しかし治療中に両下肢脱力、嚥下困難が出現し、GBS と診断した。さらに呼吸筋麻痺が出現し挿管管理となった。ステロイドパルス、IVIg、血漿交換を併用し、全身症状と尿所見が改善した。その後、腎生検で FSGS と診断した。

**結果:** 最終診断は FSGS によるネフローゼ症候群および GBS であった。退院 2 年後は入院前の ADL まで回復し外来へ通院している。ネフローゼ症候群の再発を認めず腎機能も保たれている。

**考察:** FSGS と GBS の合併症例は非常にまれだが、両疾患には関連性が示唆されている。本症例でも血漿交換実施後にいずれの疾患も改善を認め、疾患背景に液性免疫の関与が示唆される。両者の合併症例には血漿交換療法も含めた集学的治療が有用と考える。今後さらに症例を集積し病理学的評価が必要と考える。

### P-13) 頸部痛を主訴に受診した石灰沈着性頸長筋腱炎の 1 例

付属病院総合診療科 出川龍哉・三枝太郎・須崎 真  
若栗大朗・桐木園子・小野寺直子  
兵働英也・小原俊彦・安武 正弘

付 属 病 院  
高度救命救急センター 川井 真

症例: 34 歳男性

主訴: 頸部痛

既往：なし

現病歴：2016年某月、頸の回旋で誘発される右頸部から後頭部にかけての疼痛が出現し、当科外来受診。NSAIDsで帰宅としたが、2日後増悪し頸の回旋や体動困難となり入院とした。

入院時現症：意識清明、体温37.6℃、血圧119/82 mmHg、心拍数95回/分・整、呼吸回数16回/分、Sat 98% (RA)。頸部リンパ節・甲状腺に異常なし、右胸鎖乳突筋周囲に圧痛あり、頸部の屈曲進展・回旋困難を認めた。項部硬直なし

検査所見：血液検査はWBC 9,400/μL、CRP 5.88 mg/dL以外特記なし。頭頸部単純CT・MRIで有意所見なし。

経過：第1病日に髄液穿刺を施行したが有意所見なし。第2病日、頸部造影MRIで、C2-4前面に液体貯留あり、頸部造影CTも実施し、環椎前結節前面に不整な石灰化とC2-4前面にリングエンハンスメントを伴わない低吸収域を認め、石灰沈着性頸長筋腱炎と診断した。NSAIDsで症状は徐々に軽快し、第3病日退院した。

考察：上記疾患は急激な頸部痛や可動制限、嚥下痛などをきたす非感染性の炎症性疾患で、頸長筋腱にハイドロキシアパタイトを主体とするカルシウムの一過性沈着を伴うのが特徴。まれな疾患だが、咽後膿瘍などとの鑑別が必要であり、抗菌薬投与を要する疾患との早期鑑別が重要と考え、文献的考察を加えて報告する。

#### P-14) 肺腺癌の予後における AXL と GAS6 共発現の意義

呼吸器内科学 鄒 奮飛・Cheol-Hong Kim  
野呂林太郎・清家 正博・久保田馨  
弦間 昭彦

目的：チロシンキナーゼ受容体 AXL およびそのリガンド GAS6 は、細胞増殖や転移能に関連しており、上皮間葉移行 (EMT) や EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の獲得耐性にも関与していることが報告されている。しかしながら、肺腺癌における予後としての意義は明らかでない。今回、AXL/GAS6 および EMT 関連マーカーである Vimentin の蛋白発現と肺腺癌患者の臨床病理学的因子および予後の相関について検討した。

対象および方法：2001年から2009年に日本医科大学付属病院で手術を施行された113例の原発性肺腺癌患者を対象とした。ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いて、AXL、GAS6、Vimentin の蛋白発現を免疫染色法にて評価し、これら蛋白発現と臨床病理学的因子および予後の相関を検討した。

結果：AXL 高発現、GAS6 高発現または AXL/GAS6 共発現は Vimentin 高発現に有意に関連していた。AXL 高発現、GAS6 高発現および AXL/GAS6 共発現患者の全生存期間 (OS) は有意に短かった。I 期患者においても、AXL/GAS6 共発現は OS と無再発生存期間 (DFS) 短縮に有意に関連しており、特に EGFR 野生型肺腺癌患者では有意に短かった。

考察：AXL/GAS6 共発現は I 期肺腺癌患者の予後予測マーカーになりえると考えられる。AXL と GAS6 蛋白発現の評価により I 期肺腺癌患者の術後予後予測が可能であり、術後補助化学療法の個別化に有用できる可能性がある。

#### P-15) Clinical characteristics of acute coronary syndrome patients visiting the General Medical Center of Nippon Medical School Hospital

Hiroaki Wakakuri<sup>1</sup>, Tatsuya Degawa<sup>1</sup>, Taro Saigusa<sup>1</sup>, Makoto Suzaki<sup>1</sup>, Sonoko Kirinoki<sup>1</sup>, Asaka Onodera<sup>1</sup>, Yusuke Hosokawa<sup>2</sup>, Naoko Onodera<sup>1</sup>, Koichi Akutsu<sup>2</sup>, Hideya Hyodo<sup>1</sup>, Takeshi Yamamoto<sup>2</sup>, Toshihiko Ohara<sup>1</sup>, Wataru Shimizu<sup>2</sup>, Makoto Kawai<sup>3</sup>, Masahiro Yasutake<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of General Medicine & Health Science, Nippon Medical School

<sup>2</sup>Division of Cardiovascular Intensive Care, Nippon Medical School

<sup>3</sup>Department of Emergency & Critical Care Medicine, Nippon Medical School

**Background & Aim:** Acute coronary syndrome (ACS) patients presenting with typical chest pain in Japan are commonly referred to cardiologists and then directly admitted to a coronary care unit (CCU) to receive timely coronary revascularization therapy. In contrast, many ACS patients without chest pain visit a generalist and may be subjected to delay and/or underuse of optimal treatment. The aim of this study is to clarify the clinical characteristics of patients who presented to our outpatient clinic of the General Medical Center (GMC) and finally diagnosed as having ACS.

**Method:** Data from 72 consecutive patients with ACS presenting to the GMC (Group A) was reviewed in the period between November 1, 2011 and October 31, 2015. We also examined 496 patients with ACS who were directly referred to cardiologists and admitted to CCU (Group B). Differences in clinical characteristics between the two groups were analyzed. Group A was further divided into *either* the ambulance group *or* the walk-in group in terms of transport modes for further analysis.

**Results:** The group A patients (age: 65±13, M/F: 56/16) consisted of 36 ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), 19 non ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI), 9 recent MI, and 8 unstable angina (UA) patients. The group B patients (age: 68±13, M/F: 381/115) consisted of 250 STEMI, 125 NSTEMI, 44 recent MI, and 77 UA patients. Age and prevalence of diabetes mellitus were significantly higher in Group B than Group A (P<0.05). In contrast, rates of chest-pain free and walk-in were significantly greater in Group A compared to Group B (P<0.05). The chief

complaints of ACS patients without chest pain in either group were mostly dyspnea and nausea. The patients in the ambulance group was significantly older than those in the walk-in group ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** Generalists should always bear in mind the possibility of ACS, especially when they see patients presenting with acute onset of nausea and/or dyspnea, regardless of the mode of transportation.

総合診療科 若栗大朗

#### P-16) ピロリ菌3次除菌を契機に劇症型クロストリジウム・ディフィシル感染症を発症した1例

付属病院初期臨床研修医 中村真寿美  
付属病院救命救急科 萩原 純・瀧口 徹・山口昌紘  
桑原 広輔・横堀将司・金 史英  
増野 智彦・横田裕行  
付属病院医療安全管理部感染制御室 根井 貴仁

はじめに：クロストリジウム・ディフィシル (CD) 感染症は、院中の抗菌薬関連下痢症の20~30%、偽膜性腸炎の90%を占めており、重篤化した場合死亡するケースもある。他院でピロリ菌の3次除菌を行ったのち、CD感染症から死に至った症例を経験したので報告する。

**症例：**77歳男性。他院で1週間ピロリ菌3次除菌 (PPI + amoxicillin + sitafloxacin) 治療を実施。除菌終了直後から下痢症状出現し、炎症反応高値のため同院入院したが、症状改善ないため当科転院となった。来院時、WBC 70,600/mm<sup>3</sup>, CRP 14.63 mg/dL と炎症反応著明高値を認めた。CT上全結腸が浮腫状であるものの造影効果は保たれていた。迅速CDトキシンは陽性で、劇症型CD感染症と診断した。入院後、全身状態が急激に悪化し、呼吸・循環の安定化をはかったが、アシドーシスが進行しCRRTを開始するも効果は限定的であった。同日深夜に一時的に心停止。翌日未明、緊急開腹を行ったところ、S状結腸の虚血を認めこれを切除した。しかしその後も循環維持は困難であり、入院2日目死亡となった。

**考察：**ピロリ菌除菌は、3次除菌以降は自費診療で行われる。通常、PPI+AMPCにSFTXやLVFXのNQ系を加えたレジメンが使用される。日本ヘリコバクター学会が刊行した「H. pylori感染の診断と治療のガイドライン2009改訂版」において、投与後のCD感染症に関して記載はないものの、投与後の下痢の鑑別に偽膜性腸炎は必ず考慮すべきである。安易なピロリ菌除菌は、本症例のような劇症型CD感染症を惹起する可能性もあり、十分適応を考えるべきである。

#### P-17) 特発性食道破裂に対し、経腹的アプローチで良好な経過を得た1例

付属病院救急救命科 大塚 悠介・石木義人・沼尾紳一郎  
後藤 祥子・林 美香・塩田 浩平  
金谷 貴大・萩原一樹・塚本 剛志  
桑本健太郎・金 史英・新井 正徳  
辻井 厚子・横田裕行

特発性食道破裂に対する手術は経胸アプローチで行うことが多いが、今回、経腹的アプローチのみで治療しえた手術例を経験したので報告する。

**症例：**61歳男性。大量飲酒後嘔吐し、突如背部痛を自覚し救急要請、前医へ搬送された。CTで食道周囲に縦隔気腫を認め、特発性食道破裂の疑いで当院へ転送された。当院受診時、意識清明、血圧134/79 mmHg、脈拍108/分、呼吸数18/分、体温37.0℃であった。確定診断のため上部消化管造影検査を施行したが、穿孔部位は同定できなかった。上部消化管内視鏡検査では、下部食道左壁に穿孔を認め、食道破裂の診断で緊急手術を施行した。手術は上腹部正中切開で開始し、下部食道左壁に約5 cmの穿孔部を確認した。縦隔内の汚染部位にも到達可能であり開胸不要と判断し、穿孔部よりT-tubeを食道内に留置して穿孔部を縫合閉鎖した。縦隔内にドレーンを留置し、胃瘻と空腸瘻を造設し終了した。術後は人工呼吸管理、抗菌薬投与を継続し、集中治療を行った。第15病日、X線透視下に食道外への造影剤漏出がないことを確認して、T-tubeをネラトンカテーテルへ交換した。第33病日から経口摂取を開始し、適宜造影検査を行って治癒傾向を確認し、第51病日に縦隔ドレーンを抜去、第55病日に自宅退院した。

**考察：**経腹的アプローチは経胸アプローチと比較して侵襲性が低く、本例のように下部食道の病変で汚染が縦隔内に局限している症例では、経裂孔的に十分なドレナージも可能であり、有用であった。

#### P-18) 肺癌の腕頭動脈・右鎖骨下動脈浸潤による咯血に対して集学的治療により救命しえた1例

付属病院救命救急科 寺岡晋太郎・山名英俊・萩原令彦  
児玉 誠・石井浩統・恩田秀賢  
小笠原智子・新井正徳・辻井厚子  
横田 裕行

**症例：**65歳の男性。路上で咯血しているところを通行人に発見され救急要請、当院へ搬送となった。来院時、血圧170/85 mmHg、心拍数114/min、呼吸数14/min、体温37.6℃、Glasgow Coma Scale E1/V1/M4であった。胸部CTでは、右肺尖部に縦隔への浸潤を伴う形で8 cm大の腫瘤を認め、一部は右鎖骨下動脈まで達していた。また、同腫瘤に接する形で腕頭動脈から右鎖骨下動脈起始部にかけて仮性瘤様構造を認め、同構造から腫瘤内への造影剤の漏出像を認めた。

**経過：**肺癌および腕頭動脈・右鎖骨下動脈浸潤に伴う同

血管破裂と診断、直ちに気管挿管を施行し気道確保し、緊急にて気管支鏡検査を施行した。気管支鏡では上葉支より血液の噴出を認め、可能な限り血液を吸引し酸素化を改善させた後、酸化セルロースにて上葉支を塞栓・止血した。集中治療室にて引き続き呼吸管理をおこなっていたが、第3病日のCTでは軟部腫瘍影の著明な増大、腕頭動脈から腫瘍内への造影剤の漏出を再び認めたため、再度気管支鏡検査を施行し、血液吸引し呼吸状態を改善させた後、直ちに血管造影検査を施行した。血管造影検査では、上記部位に粗大な仮性瘤を認め、同部位にステント留置およびNBCA、コイルにて塞栓術を行った。その後も呼吸管理を含めた集中治療を継続、呼吸状態は安定し、第6病日に抜管し、第8病日、一般病棟へ転科となった。

**考察：**肺癌の腕頭動脈・右鎖骨下動脈浸潤による咯血に対して、集学的治療を行い救命しえた1例を経験した。本症例は、oncological emergencyの1例であり、大量咯血に伴う気道緊急に対処しながら、止血のための集学的治療を速やかに行い、専門科へ治療を引き継ぐことができた。同様の症例は今後の増加が見込まれており、ひきつづき症例の集積および検討が必要と考えられた。

#### P-19) III度熱中症に対し血管内冷却装置 Thermogard®を用い急速冷却した1例

付属病院救急救命科 後藤祥子・塩田浩平・小林 順子  
大塚悠介・金谷貴大・萩原 一樹  
石木義人・塚本剛志・栗本健太郎  
辻井厚子・横田裕行

近年の異常気象・住宅環境の変化により熱中症の症例が増加している。中でもIII度熱中症に対しては、速やかな冷却が推奨される。今回われわれはIII度熱中症患者に対し、血管内冷却装置 Thermogard®による急速冷却を行い、良好な結果を得たので報告する。症例はアルツハイマー型認知症の既往のある85歳女性。冷房のかかっていない自室で痙攣しているところを家族に発見され救急車で当救命救急センター搬送となった。現場での意識レベルはJCS 100であったが、搬送中にJCS 300となり意識レベルの低下を認めた。来院時、GCS 3、血圧：152/91 mmHg、脈拍：137 bpm、呼吸：16/min、体温：41.7度、両側瞳孔1.0 mm、対光反射が消失していた。頭部CT上、頭蓋内に異常はなく、熱中症に伴う意識障害と診断した。気管挿管後、Thermogard®を右鼠径部より血管内に留置し急速冷却を開始した。開始から約60分で直腸温度37度に低下した。以降、直腸温36度台で24時間管理し、鎮静を解除した。その後意識レベルはGCS 11 (E4VTM6)となり、意識レベルの改善を認めた。熱中症に伴う臓器障害は併発せず、第6病日自宅退院となった。熱中症ガイドライン2015年版でもIII度熱中症に対しては速やかな冷却が推奨されている。Thermogard®は血管内冷却により迅速な体温の冷却・維持が可能であり、熱中症に対して非常に有用であった。

#### P-20) 口腔内から食道粘膜が逸脱した類天疱瘡の1例

付属病院救命救急科 小林 純子・萩原 令彦・児玉 誠  
寺岡晋太郎・山名 英俊・石井浩統  
恩田 秀賢・小笠原智子・新井正徳  
横田 裕行  
付属病院皮膚科 伊藤 路子・岡部 杏慈・市山 進  
田中真百合

80歳男性。当センターへ搬送される1カ月前から四肢・体幹に緊満性水疱を伴う紅斑が出現し、前医皮膚科で類天疱瘡の疑いで加療されていた。2016年4月14日、昼食後に嘔吐した際に食道粘膜を口腔内から吐出した。自身で引き千切ったところ前胸部の激痛と嚥下障害をきたし、15日、前医消化器内科を受診した。胸腹部CTで縦隔内に遊離ガス像を認め、食道穿孔疑いで前医救命救急センターへ転科、気管挿管の上行った上部消化管内視鏡検査(GS)で中咽頭から胸部下部食道にかけて全周性易出血性の粘膜剝離像を認めたため全身管理目的に当センターへ搬送された。ELISA法で抗BP180抗体高値であり、皮膚生検で表皮下水疱を認め、直接蛍光抗体法で表皮真皮境界部でIgG、C3、C4が線状に陽性であったことから、類天疱瘡による食道粘膜吐出および食道穿孔による縦隔気腫の診断となった。入院後左胸腔内にトロッカーを挿入し、3日間のステロイドパルス療法および5日間のγグロブリン製剤投与を行った。第4病日からプレドニゾン70mg/日の投与を開始し、第11病日のGSでは食道粘膜びらんを認めるのみで改善傾向であった。第18病日の胸部CTで縦隔気腫は消失しており皮膚科に転科、現在はステロイド内服減量中である。今回われわれは、類天疱瘡による食道粘膜剝離と食道粘膜の口腔内からの吐出、それに伴う食道穿孔の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

#### P-21) 当科において子宮内バルーンタンポナーデを施行した54例の検討

多摩永山病院 川端 英恵・石川 源・寺田佳世子  
女性診療科・産科 原田 寛子・尾崎景子・山岸 絵美  
菊地恵理子・印出佑介・林 昌子  
奥田 直貴・関口敦子・中井 章人

**目的：**産後の過多出血に対して子宮内バルーンタンポナーデの有用性が近年報告されている。子宮内バルーンタンポナーデ施行例について治療経過を探るため、当科施行例を後方視的に検討した。

**対象および方法：**2013年11月から2016年4月までに当科において産後過多出血に対しCook分娩後バルーン(通称Bakriバルーン、以下Bakri)による子宮内バルーンタンポナーデを施行した54例を対象とした。それらを診療録から抽出し、治療経過を後方視的に検討した。Bakri施行し適切に留置された後、侵襲的な追加治療を必要としたものを非奏功例とし、侵襲的な追加治療を要しなかったものを奏功例とした。

**結果:**分娩時患者年齢(中央値)は35(21~46)歳,分娩週数は37週6日(33週3日~41週2日)だった。帝王切開分娩症例が47例(85%),経膈分娩症例が7例(15%)だった。バルーン注入量は140.2(70~240)mLだった。適切にBakriが留置されていなかった2例を不適として除外し,52症例中47症例が奏功し,奏成功率は90.3%だった。奏功例のうち20例(42%)に胎盤位置異常(前置胎盤または低置胎盤)が認められた。奏功例と非奏功例において,Bakri注入量や挿入前出血量に有意差はなかったが,非奏功例では挿入後出血量や輸血量が多く,施行後在院日数が延長していた。

**考察:**産後の過多出血におけるBakriの有用性が示された。諸家の報告と同様,奏効率は90.3%だった。胎盤位置異常症例の帝王切開において,Bakri施行は良い適応と思われ高い奏成功率(奏成功率95%)を示した。

#### P-22) 子宮動脈塞栓術を2度施行するも止血に至らず子宮摘出に至った1例

付 属 病 院 三 倉 麻 子・倉 品 隆 平・吉 川 沙 織  
女性診療科・産科 米 澤 美 令・大 内 望・山 本 晃 人  
川 瀬 里 衣 子・澤 倫 太 郎・桑 原 慶 充  
明 樂 重 夫・竹 下 俊 行

産科危機的出血症例への対処法としてInterventional Radiology(以下IVR)は有用なツールであり,近年増加してきている。当院では2014年1月から2016年6月に産科症例で17例のIVR症例を経験しているが,今回子宮動脈塞栓術(以下UAE)を2度施行するも止血に至らず子宮摘出に至った1例を経験したのでここで報告する。

症例は33歳1経妊0経産。自然妊娠後,前医にて妊婦健診し経過していた。妊娠37週3日,前置胎盤のため選択的帝王切開術を施行されたが,術中より弛緩出血のため子宮収縮薬を使用した。術後も収縮不良が続き,輸血,バクリバルーン留置するも総出血量3,772gと増え,当院に救急搬送となった。来院後も出血は持続しており,緊急IVRの方針となった。両側子宮動脈をゼラチンスポンジにて塞栓し,血管外漏出のないことを確認した。しかしその後も止血を得られず,2度目のIVR施行となった。両側子宮動脈は一部再開通を認め,NBCAを用いて塞栓したが,その後も子宮より持続的な出血を認め,子宮摘出の方針となった。摘出子宮は肉眼的に胎盤剝離面の筋層が菲薄化し,癒着胎盤であったことが示唆された。術後6日目全身状態良好にて前医に転院となった。UAEが奏功しなかった原因としては,癒着胎盤剝離後,また責任血管が単一でなかったことが考えられた。今回2度のUAEにも関わらず子宮摘出に至った一例を経験した。IVRの有用性と限界を再認識し,産科危機的出血管理を行っていく必要があるのではないか。

#### P-23) 妊娠37週に急性腹症を発症し卵巣嚢胞破裂と誤診した腎血管筋脂肪腫破裂の1例

武 蔵 小 杉 病 院 奥 田 直 史・高 屋 茜・角 田 陽 平  
女性診療科・産科 深 見 武 彦・川 端 伊 久 乃・松 島 隆  
米 山 剛 一

**緒言:**妊娠中に発症する急性腹症には,子宮破裂や常位胎盤早期剝離などの産科的疾患のほかに,卵巣嚢胞破裂や茎捻転などがよく知られている。今回妊娠37週に発症した急性腹症に対し,卵巣嚢胞破裂と術前診断し緊急帝王切開を施行したが,術後診断にて腎血管筋脂肪腫の破裂と診断された1例を経験したので報告する。

**症例:**30歳初産婦,妊娠経過は正常であった。妊娠37週0日に突然発症した左側腹部痛を主訴にかかりつけ医を受診した後,当院へ母体搬送された。来院時血圧160/110mmHg,エコーでは子宮左側と腎の間に高輝度,低輝度エコー領域が混在した長径10cm大の腫瘤を認めた。疼痛部位もここに一致していた。同日施行したMRIでは,左腎下極に脂肪成分を含む腫瘤を認め,周囲に液体貯留が認められた。重症妊娠高血圧症候群,卵巣成熟性嚢胞奇形種の破裂と診断し緊急帝王切開を施行した。児は2,206g Apg. 9/9で娩出された。開腹所見では,両側卵巣は正常で左後腹膜腔に腫瘤を認めた。術中泌尿器科医にコンサルトした結果,腎血管筋脂肪腫の破裂が強く疑われ,翌日のCTにて確定診断された。術中術後とも循環動態は安定していたので,術後1日目に腎血管造影を行い腫瘍血管の最中枢側を塞栓した。その後の経過は良好で術後12日目に退院した。

**考察:**妊娠中の腎血管筋脂肪腫の破裂はまれであるが,重篤な経過を招く危険がある。本疾患の妊娠中の対応について考察する。

#### P-24) 子宮体部脱分化癌の1例

付 属 病 院 石 原 彩 子・黒 瀬 圭 輔・庄 田 有 里  
女性診療科・産科 山 本 晃 人・川 瀬 里 衣 子・竹 下 俊 行  
付 属 病 院 病 理 診 断 科 遠 藤 陽 子・和 田 龍 一・大 橋 隆 治  
内 藤 善 哉

**緒言:**子宮体部脱分化癌は,未分化癌にGrade1ないしGrade2の類内膜腺癌が混在するまれな腫瘍であり,その予後は不良であるといわれ注意が必要な疾患である。今回われわれは,術後病理組織診断にて子宮体部脱分化癌と診断された1例を経験したので報告する。

**症例:**53歳,1経妊0経産,閉経50歳。子宮筋腫にて近医フォロー中に子宮内膜細胞診にてclassIVを指摘され当科紹介となった。前医での細胞診では異型細胞は裸核状で多形性もみられ,肉腫系腫瘍との鑑別を要する所見であった。当院で施行した子宮内膜組織診では,大型不整形やbizarreな細胞も混在し,高悪性度子宮内膜間質肉腫が疑われた。骨盤MRIにて多発子宮筋腫と子宮内膜の肥厚を認めたが,腫瘍の筋層浸潤は明らかでなかった。PET-CTでは

明らかな転移は認めなかった。以上の結果より、高悪性度子宮内膜間質肉腫の術前診断にて腹式子宮全摘出術、両側付属器切除術、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清術を施行した。子宮は超手拳大で、腫瘍は子宮内腔に向かってポリープ状に突出するように増殖していた。腫瘍の捺印細胞診では、高度炎症性背景に核形不整、核小体の目立つ変性の強い異型細胞が少数認められた。術後病理組織診断の結果は、未分化癌成分と Grade 1 の類内膜腺癌成分が混在した子宮体部脱分化癌であり、臨床進行期 IA 期 (pT1aN0M0) の診断であった。現在、術後補助化学療法として TC 療法を施行中である。

#### P-25) 腔中隔が存在し、腔の構造が複雑であった OHVIRA 症候群の 1 例

千葉北総病院 女性診療科・産科 松井遼子・大和田桃子・重見 大介  
浜野愛理・森 瑛子・中田真理世  
松橋智彦・山田 隆・鴨井 青龍

**緒言:** 子宮奇形と片側腔閉鎖、閉鎖腔と同側の腎欠損を合併する病態は OHVIRA 症候群と呼ばれ、初経後 1~2 年のうちに、閉鎖側に起因する月経モリミナ様の下腹部痛で診断がつくことが多い。不完全閉鎖のために、症状が非典型的で、かつ、腔構造が複雑で、開創術が困難であった OHVIRA 症候群の 1 例を経験したので若干の考察をふまえて報告する。

**症例:** 24 歳未経妊。月経歴: 初経 12 歳, 27 日周期 整 20 日間の過長月経であった。現病歴: 腔入口部の疼痛を主訴に近医を受診した。前医で重複子宮、左腔閉鎖、左腎欠損を指摘され、OHVIRA 症候群と考えられ、治療目的に当院紹介受診となった。診察で左腔壁からわずかに褐色の流出液があり、右腔と閉鎖した左腔の間の中隔にはろう孔があると考えられた。待機的に閉鎖腔開窓術、腔中隔切除術を実施したが、閉鎖側の腔形態に分岐を認め、手術に時間を要した。術後過長月経は改善している。

**考察:** OHVIRA 症候群は月経開始後の女兒の急性腹症や月経困難症を契機に診断されることが多いが、ろう孔が存在することで診断が遅れることがある。このような場合腔内に月経血が貯留しても緊満することがないため手術が困難となることが予想される。術前の MRI をよく検討し、腔形態について推測をしていくことが重要であると考えられる。

#### P-26) 脳梁膨大・放線冠に可逆性の MRI 拡散強調画像高信号を示した低血糖脳症の 1 例

武蔵小杉病院神経内科 平井歌織・林 俊行・阿部 新  
水越元氣・酒巻雅典  
大学院医学研究科 三品雅洋  
脳病態画像解析学講座 木村和美  
大学院医学研究科 神経内科学分野

**目的:** 低血糖発作後に脳梁膨大と放線冠に MRI 拡散強調画像高信号 (DWIH) を呈した 1 例を経験したので報告す

る。

**症例:** 60 代女性。自宅で発症した意識障害で救急搬送された。Japan Coma Scale (JCS) II-10、血糖 40 mg/dL であった。糖尿病でメトホルミン塩酸塩とグリメピリドを内服していたが、当日の摂食不良が後に判明した。50%ブドウ糖 40 mL 静脈注射し意識は回復したが、左不全片麻痺を認めたため頭部 MRI を施行、脳梁膨大と両側放線冠 (右>左) に DWIH を認めた。大脳皮質には病変がなかった。血管支配と一致せず、低血糖性脳症と診断した。第 4 病日には意識清明、麻痺も回復傾向、DWIH も次第に不明瞭化した。第 14 病日頃の HDS-R 28/30、MMSE 26/30 と認知機能は健常レベルであったが、歩行時の危険回避などに注意障害を認めた。<sup>123</sup>I-IMP SPECT を実施したところ、後部带状回~楔前部は保たれていたが両側側頭頭頂葉に脳血流低下域を認めた。

**考察:** 注意障害は放線冠病変の remote effect と考えた。低血糖発作は適切な治療で意識障害は回復する。しかし、大脳皮質直接の障害がなくても高次機能障害を呈することがあり、病態解明に SPECT が有用であった。

#### P-27) MRI first で行う来院再開通時間短縮の取り組み

付 属 病 院 櫻井星羅・鈴木健太郎・木村和美  
神経・脳血管内科

**目的:** 当院では 2015 年 5 月より、来院から血管内治療の穿刺まで 90 分以内に行うことを目標に掲げ診療を行い、治療開始までの時間は短縮した。今回の研究は、来院から穿刺時間がどのくらい短縮できたか検証するとともに、短縮できた要因を明らかにすることを目的とする。

**対象および方法:** 2011 年 4 月以降に当院で急性期血行再建術を施行した急性期脳梗塞 139 例のうち、来院からカテーテル穿刺時間の確認ができた症例を対象とした。新病院移転前の 2011 年 4 月から 2014 年 7 月 (第 1 期)、移転後の 2014 年 8 月から 2015 年 4 月 (第 2 期)、院内教育を徹底した後である 2015 年 5 月以降 (第 3 期) に分類し、来院から穿刺までの時間を検討した。また、現場の医師、看護師にアンケートを行い、時間短縮に寄与したと思われる要因を検証した。

**結果:** 124 例 (年齢 74±11、男性 84 例 (60%)、入院時 NIHSS 22 [15~28]) が登録された。入院時の神経学的重症度は第 2 期で重症であり、発症から来院時間は第 3 期で遅い対象群であった。来院から穿刺までの時間は、新病院後期で有意に短い結果 (第 1 期 129 [98~164] vs 第 2 期 144 [83~139] vs 第 3 期 79 [29~87], p<0.001) となり、第 3 期では 22 例中 18 例で来院から 90 分以内に穿刺が行っていた。アンケートの結果、時間短縮には診療順序の徹底が一番寄与する結果であった。

**考察:** 本検討では時間短縮により転帰改善も図れていることが明らかとなった。今後もコメディカルを含めた脳梗塞急性期治療に関わる全員の院内教育を繰り返し行うことが重要と考える。

### P-28) 心臓・大血管手術後急性期における ROTAFLOW 遠心ポンプを用いた ECMO システムの有用性

付属病院心臓血管外科 村田 智洋・井関陽平・前田基博  
芝田 匡史・青山純也・森嶋素子  
栗田 二郎・川瀬康裕・佐々木孝  
坂本俊一郎・宮城泰雄・石井庸介  
師田 哲郎・新田 隆

**目的:** ROTAFLOW 遠心ポンプと BIOCUBE 人工肺で構成される耐久型で抗血栓性 ECMO システムの出現により、従来よりも安定して長期間補助循環管理が可能となってきたのでその効果を検証した。

**対象および方法:** 当院において 2009 年 4 月から 2015 年 3 月までに、心臓・大血管手術後急性期に V-A ECMO を使用した症例について、2009 年 4 月～2011 年 11 月の ROTAFLOW 遠心ポンプ導入前症例群 (N 群) 17 例と、2011 年 12 月～2015 年 3 月の ROTAFLOW 遠心ポンプ導入後症例群 (R 群) 18 例に分けて治療成績を比較検討し、その有用性について検証した。

**結果:** N 群 17 例のうち、ECMO 離脱に至った症例は 7 例 (41%) であり、術後 30 日間生存例は 2 例 (12%) であった。生存退院となった症例はなかった。一方で、R 群 18 例のうち、ECMO 離脱に至った症例は 15 例 (83%) であり、術後 30 日間生存例は 14 例 (78%)、生存退院例は 11 例 (61%) であった。離脱率・30 日間生存率・生存退院率において、R 群で良好な成績であった。

両群の術前背景 (年齢, 性別, 低心機能率, 緊急手術率, ECMO 使用率) および術中因子 (手術時間, 人工心肺時間, 大動脈遮断時間, 出血量, 輸血量) に有意な差はなかった。

**考察:** ROTAFLOW 遠心ポンプを用いた ECMO システム導入により、心臓・大血管手術後急性期 V-A ECMO 使用症例の治療成績は明らかに向上した。主な理由としては、術後出血が懸念される状況下で数日間抗凝固を要さず体外循環を維持できることにより、出血に伴う合併症が軽減できたことがまず考えられる。

### P-29) 急性 A 型大動脈解離に対する術式の変遷と成績

付属病院心臓血管外科 芝田匡史・師田哲郎・坂本俊一郎  
井関陽平・前田基博・村田 智洋  
青山純也・森嶋素子・栗田 二郎  
川瀬康裕・佐々木孝・宮城 泰雄  
石井庸介・新田 隆

**目的:** 治療方針の違いによる急性期の手術成績について検討した。

**対象および方法:** 2011 年 4 月 1 日から 2015 年 7 月までの間に A 型急性大動脈解離に対して緊急で手術を行った 44 例を対象とした。2013 年 3 月までの脳分離体外循環を用いた全弓部置換施行した 23 例 (前期群) と、2013 年 4 月以降の超低体温循環停止による上行置換を基本とした 21

例 (後期群) を比較した。前期群後期群の平均年齢は  $63 \pm 15$  (32~86) :  $65 \pm 11$  (35~89), 男女比は 19 対 4 : 12 対 9 であった。術式は上行置換 1 : 12, 部分弓部置換 1 : 3, 全弓部置換 21 : 4, また基部置換術併施は 5 : 2, CABG 併施は 2 : 2 であった。両群での手術時間, 人工心肺時間, 出血量, 集中治療室在院日数, 在院日数, 周術期合併症を retrospective に検討した。

**結果:** 手術時間 (分) は  $566 \pm 147$  :  $496 \pm 169$ , 人工心肺時間 (分) は  $316 \pm 85$  :  $272 \pm 183$ , 出血量 (mL) は  $2,890 \pm 2,900$  :  $924 \pm 567$ , 集中治療室在院 (泊) は  $7.7 \pm 7.1$  :  $5.9 \pm 2.9$ , 在院日数は  $36 \pm 27$  :  $24 \pm 11$ , 在院死亡は 5 (21.7%) : 2 (9.5%) であった。周術期合併症は脳梗塞 2 : 3, 長期人工呼吸管理 (>72 h) 8 : 5, 感染症 4 : 3, 術後新規血液浄化症例 6 : 2 であった。

**考察:** 後期群は前期群と比較し手術時間や人工心肺時間の有意な短縮が得られ、集中治療室滞在日数や在院日数を短縮させ、在院死亡を減少させた。エントリー切除を目的とした上行置換は侵襲を減らし急性期の手術成績の向上に寄与すると考えられる。遠隔期予後については今後のフォローが必要である。

### P-30) 頭痛のみを症状として発症した脳動脈解離症例の臨床的特徴について

付属病院神経・脳血管内科 鈴木静香

**目的:** 脳動脈解離患者では神経症候だけでなく頭痛を伴う頻度が高い。一方で神経症候を伴わず頭痛のみで発症する脳動脈解離の詳細は不明点が多い。今回われわれは、頭痛のみを呈した脳動脈解離症例の臨床的特徴について検討を行った。

**対象および方法:** 2014 年 9 月から 2016 年 5 月までに当院に入院した脳動脈解離連続例を後ろ向きに検討した。年齢, 性別, 危険因子, 頭痛および神経症候の有無, 画像所見, 発症から診断までに要した日数について評価した。頭痛のみで発症した症例を頭痛群, 神経症候を呈した症例を神経症候群とした。両群間で各評価項目について比較検討した。

**結果:** 22 例 (平均年齢 51.8 歳, 男性 16 名, 女性 6 名) を登録した。頭痛は 17 例 (77%) で認め、神経症候を伴わず頭痛のみを認めた症例は 5 例 (22.7%) であった。年齢や性別に両群間で差はなかったが、高血圧の頻度は頭痛群で高かった (80.0% V.S. 23.5%,  $p=0.039$ )。頭部 MRI で急性期梗塞巣を認めた頻度は神経症候群で有意に多かった (40% v.s. 94.1%,  $p=0.025$ )。解離部位は両群間で差はなかった。発症から診断までの日数は頭痛群で 7 日, 神経症候群で 2 日と有意差を認めた ( $p=0.019$ )。

**考察:** 頭痛のみを呈する脳動脈解離の頻度は少なくないが、画像上で梗塞巣を認めず診断までに日数を要する例が多い。急性発症で頭痛が遷延する場合は、脳動脈解離を疑い積極的に血管病変の評価を行うことが重要であると考えられる。

### P-31) 頭蓋骨欠損への遊離骨移植の長期フォローアップ結果

千葉北総病院形成外科 秋元正宇・石井暢明・香西達一  
 渋谷偉織・櫻井 透  
 武蔵小杉病院脳神経外科 太組一郎  
 付属病院形成外科・  
 再建外科・美容外科 小川 令

**目的:** われわれは小児頭蓋骨の広範囲欠損に対して、自家骨による再建を行ってきた。自家骨再建では採取量が限られるため、広範な骨欠損に対して split rib graft および calvarial graft の一部を交差させ格子状に固定する catcher's mask cranioplasty を行ってきた。術後の経過観察では、強度、形態ともに良好な状態を保っている。約 10 年をフォローアップすることのできた 2 例について報告する。

**対象および方法:** 外傷による開放性脳損傷を伴い、二次的頭蓋形成を選択した頭蓋骨欠損の 2 例である。自家骨移植の目的で catcher's mask cranioplasty を用いて頭蓋骨形成を行った。

**結果:** 術後 10 年以上経過し、移植肋骨には一部吸収がみられたが、格子状に配置した移植骨の間には骨新生の見られた部分もあった。全体には高度な変形をきたすことはなく、sinking flap 現象も認められず、整容的にも良好な状態を保っていた。とくに calvarial bone graft は吸収が少ない印象であった。

**考察:** 感染を伴うことが予想される小児頭蓋骨形成において、catcher's mask cranioplasty は有用な方法であった。

### P-32) 一般病院における軟部組織欠損を伴う開放骨折の治療戦略

付属病院形成外科・梅澤裕己・小川 令  
 再建外科・美容外科  
 明理会中央総合病院整形外科 大泉 旭

**目的:** 皮膚軟部組織欠損を伴った開放骨折は感染のリスクを鑑みると非常に繊細な治療が必要となる。しかしながら、整形外科医のなかで皮弁に精通した医師がおらず、形成外科医の常勤医がいない場合、直ちに fix and flap を行うことは困難である。今回われわれは、形成外科常勤医がいない一般病院での皮膚軟部組織欠損を伴う開放骨折の治療戦略について考察検討した。

**対象および方法:** 2013 年 9 月から 2016 年 5 月までの間に明理会総合病院で治療を行った皮膚軟部組織欠損を伴う開放骨折 13 例 (男女比 12 : 1) を対象とした。全例受傷後に創外固定を行い、欠損部は VAC<sup>®</sup>を用いて陰圧閉鎖管理を行った。Fix and flap は受創から 1 週間以内に行った。

**結果:** 並存疾患として糖尿病が 5 例あり、そのうち 4 例は透析導入後であった。上肢開放骨折 1 例、下肢開放骨折 12 例であり、6 例は有茎皮弁、9 例は遊離皮弁であった。有茎皮弁のうち 1 例は皮弁壊死したが、ほかは全生着した。有茎皮弁で壊死した 1 例は速やかに日本医大転院し可及的に遊離皮弁術を行った結果、プレート感染などは起こさず

創治癒した。

**考察:** 皮膚軟部組織欠損を伴った開放骨折でも、創外固定と VAC<sup>®</sup>療法で創部管理を行うことで最終的な創閉鎖までの時間を安全に稼ぐことができた。また皮弁壊死などの合併症が生じた場合でも日本医大と密に連携をとることによりさらなる合併症を未然に防ぐことができた。

### P-33) フェイスリフト技術を応用した“再建美容外科”の試み・第 2 報〜きずあとを残さない再建術への挑戦〜

付属病院形成外科・野本俊一・小川 令  
 再建外科・美容外科

**目的:** 昨年の本学会では熱傷瘢痕や皮下異物の症例に対して美容外科の基本手技であるフェイスリフトの技術を応用した再建手技を報告した。形成外科の日々の診療では、瘢痕や腫瘍を切除したり、皮膚を切除・縫縮するなどの外科の基本手技を多用しているが、美容的な観点からも原疾患の治療だけでなく、いかに綺麗に傷を仕上げるかを常に心がけている。今回はさらに適応症例を拡大し、下顎骨関節突起骨折、顔面全体の皮下異物切除などに対しても“きずあと”が残らないアプローチにて良好な結果を得たので併せて報告する。

**対象および方法:** 顔面熱傷瘢痕、顔面神経麻痺、美容外科後遺症の皮下注入異物肉芽腫、下顎骨骨折などの手術適応患者に対して、フェイスリフトの基本技術を応用したアプローチで術野を展開した。

**結果:** 整容的な視点からも患者満足度は高く、良好な結果を得られた。

**考察:** 形成外科が「病人、けが人を健常に」であるとするならば、美容外科は「健常者を、より綺麗に」という概念の違いがある。しかしそこに介在する技術や方法論は本来区別されるべきものではない。今回われわれはけがや病気の患者に対して美容外科の技術を応用して満足な結果を得ることができた。形成外科と美容外科を区別することなく、いわば“再建美容外科”とも言える手法で患者により医療を提供することが、“形成外科・再建外科・美容外科”を標榜する大学病院で診療を行う者の使命ではないかと思われたため報告した。

### P-34) 当院における涙道再建の考察

付属病院形成外科・野田良博・桑原大彰・森本摩耶  
 再建外科・美容外科 安藤玲奈・中尾淳一・小川 令  
 武蔵小杉病院形成外科 村上正洋

**目的:** 外傷性涙小管損傷の治療はおおむね確立した方法が知られている。一方で、悪性腫瘍切除のように、涙小管や上顎骨などの広範な涙道欠損症例に対する再建は、機能改善だけでなく整容性も求められ、再建方法の選択も非常に困難をきわめることがある。今回われわれは定型の外傷性涙小管損傷症例および悪性腫瘍切除後の広範な涙道欠損症例を経験したため、その再建方法や新たな知見について文献的考察を含め検討する。

**症例：**当院で行った外傷性涙小管損傷再建症例2例、鼻腔癌切除後の眼窩底部および上顎部の広範軟部組織欠損再建症例1例を検討した。症例1：外傷性涙小管損傷症例に対し下涙小管と涙嚢を吻合した。症例2：外傷性涙小管損傷に対しムコスタ点眼液で断裂部位を同定した後、涙小管を端々吻合した。症例3：鼻腔癌切除後の眼位低下、涙小管・涙嚢欠損症例に対しチタンプレートによる硬性再建および、下涙点から挿入したシリコンヌンチャクチューブに残留する癒痕組織を巻きつけ線維性瘻孔形成を図った。

**考察：**これまでも涙道再建に対する工夫や再建材料が数多く報告されてきている。ジョーンズチューブなどの医療材料を留置するもの、静脈移植など生体材料を用いるものに大別されるが、いずれも涙小管に輪走する横紋筋の機能的な再建をすることは困難である。今回、涙小管の同定方法や広範涙道再建など新たな可能性も示唆されたため、今後さらに症例を重ねて検討したい。

### P-35) Threaded-Reduction-Toolを用いて修復を施行した前頭骨陥没骨折の1例

付属病院形成外科・**矢富良寛**・中村加奈恵・杉本貴子  
再建外科・美容外科 **江浦重義**・小川 令

**目的：**前頭骨骨折は外傷、転倒、殴打などを原因として生じる。発生頻度は顔面骨骨折のうち2~12%であり、顔面骨骨折のなかではまれである。また、前頭骨骨折のなかでも、前頭骨前壁のみの骨折の頻度はかなり少ないとされている。前頭骨前壁の線状骨折だけの症例は観察とするが、転位・陥没骨折、粉碎骨折には積極的に観血的修復術を行うのが一般的である。今回われわれは、前頭骨陥没骨折の患者に対し、Threaded-Reduction-Tool<sup>®</sup>を使用し、修復術を施行した治療経験を報告する。

**症例：**患者は17歳男性。高校で騎馬戦の練習をしている際に、左前頭部を強く打撲した。当院脳神経外科を受診し、左前頭部に陥没を認めたため、当科受診した。頭部CT検査で左前頭洞外板の骨折を認め、前頭骨前壁陥没骨折の診断となった。Threaded-Reduction-Tool<sup>®</sup>を使用し、全身麻酔下に修復術を施行した。

**考察：**近年、顔面骨骨折の修復に用いる新しい器具が開発されており、2010年にSynthes社製のThreaded-Reduction-Tool<sup>®</sup>が新しく許可された。Threaded-Reduction-Tool<sup>®</sup>はねじ式の修復器具である。この器具の利点としては、骨片を引き上げるだけでなく、修復位の保持に優れており、任意の方向や角度で骨片を引き上げることができる。本症例では、Threaded-Reduction-Tool<sup>®</sup>を使用することで、陥没した骨片を破損することなく引き上げることができ、また、プレートで固定する際の位置決めにも有用であった。Threaded-Reduction-Tool<sup>®</sup>を用いた修復法を施行し、良好な成績を得ることができた。

### P-36) いわゆるサバティカル研修の経験—University of Adelaide, Oculoplastic Unit を見学して—

武蔵小杉病院形成外科 **村上正洋**

**目的：**2016年7月13日から8月23日までの約6週間、オーストラリアのロイヤルアデレード大学眼形成外科ユニットを見学する機会を得ることができたので、そこでの経験と演者が考える本学における眼形成外科の今後の展望を報告する。

**考察：**本邦における眼形成外科診療は眼科もしくは形成外科のきわめて少数医師がサブスペシャリティとして行っており、一部の医療機関を除き教育体制は確立されていない。しかし、対象は眼瞼疾患、涙道疾患、眼窩骨折、眼窩・眼瞼腫瘍、甲状腺眼症に加え美容医療まで含まれており幅広い。これらは加齢現象により発症するものも少なくなく、潜在的患者数はきわめて多いと考えられる。眼形成外科は世界の趨勢として独立した診療科になっていくものと思われ、本年になり本邦においても愛知医科大学が大学病院として初めて診療科を設置した。本学においても時代の流れに遅れぬよう、今回の経験を活かしたい。

なお、サバティカルとは欧米では広く普及している制度であり、一定期間勤務した、もしくは高い成果などを上げた従業員を対象に、更なる専門性をきわめるため長期間職場を離れ、自己啓発、あるいは創造的な休養を図ってもらうものである。期間は少なくとも1カ月以上、長い場合は1年を超える場合もある。

本学にはサバティカル制度がないため、今回は長期海外出張として申請し許可を頂いたが、内容はまさにサバティカル研修そのものといえる。

### P-37) 頭頸部悪性腫瘍切除後再建手術において胸鎖骨切除を施行した7例の検討

付属病院形成外科・**多賀麻里絵**・梅澤裕己・中尾淳一  
再建外科・美容外科 **小川 令**

付属病院消化器外科 **松谷 毅**

付属病院耳鼻咽喉科・**横島 一彦**・中溝宗永  
頭頸部外科

**目的：**頭頸部および頸部食道癌切除の再建手術のうち、腫瘍の進展が縦隔近くまで及んでいる場合、また術後合併症予防や対処のために、胸鎖骨を切除せざるを得ないことがある。しかし胸鎖骨切除は単に骨を切除するといった以上の高侵襲であり手技自体に様々なリスクを伴うが、胸鎖骨切除まで行った患者の術後合併症や予後の検討はまだまだ不十分である。今回、われわれは自施設で経験した頭頸部食道再建に伴う胸鎖骨切除を行った症例について検討したため報告する。

**対象および方法：**2012年10月から2015年12月までの間に、再建を伴う頭頸部癌手術において胸鎖骨切除を必要とした症例は7例(男性5例、女性2例)であった。原発悪性腫瘍は胸部食道癌が3例、頸部食道癌が2例、頸胸部境界部食道癌が1例、甲状腺癌が1例であった。

**結果：**胸鎖骨切除が原発病変の位置・大きさ・浸潤を理由に行われたものが3例、また、空腸壊死や移植腸管狭窄などの術後合併症により再手術が必要となったものが3例であった。残りの1例は例外的に術中止血のために必要となった。

**考察：**原発病変を理由に胸鎖骨切除を行ったものは、3例全例で術後に経口摂取可能となった。それらにおいて生命予後は原疾患の再発によるが、再発までの期間はADL、食事において質の向上を認めた。胸鎖骨切除術後の経口摂取再開率は高く、術後QOL改善の一助となると考えられ、術前判断が必要であれば施行を考慮すべきであると思われる。

### P-38) 皮膚原発性腺様嚢胞癌3例の治療経験

千葉北総病院形成外科 櫻井 透・秋元正宇・石井暢明  
香西達一・渋谷偉織  
付属病院形成外科・  
再建外科・美容外科 小川 令

**はじめに：**腺様嚢胞癌 (adenoid cystic carcinoma, 以下ACC)は代表的な唾液腺悪性腫瘍であるが皮膚原発性ACCはまれである。今回、われわれは皮膚原発性ACC3例を経験したので報告する。

**症例①：**76歳女性 1年前より右頬部に紅色の結節を認め、徐々に増大。近医にて切除され病理でACCと診断された。断端は陰性であったが全身検索目的に当科紹介。全身検索で転移性ACCは否定的であり、原発性ACCの診断。瘢痕部から10 mm marginで追加切除し、病理では腫瘍細胞の残存は認めなかった。

**症例②：**65歳男性 3年前より背部の皮膚腫瘍を自覚し近医にて切除されACCの診断となった。10 mm marginで追加切除されるも断端は陽性であり、当科紹介。全身検索を行い、原発性ACCの診断となった。瘢痕部から20 mm margin, 筋層も含めて追加切除し、断端陰性であった。

**症例③：**80歳男性 2年前より左後頭部に紅色の結節を認め、徐々に増大したため近医にて切除、ACCと診断され当科紹介。全身検索を行い、原発性ACCの診断となった。切除瘢痕部から30 mm marginで帽状腱膜も含めて追加切除。病理では下床部分にnarrow margin部分を認め、再建時に追加切除した。3例とも現在、外来で経過観察中である。

**考察：**皮膚原発性ACCはまれで術前診断は困難なため通常の皮膚腫瘍として切除されることが多い。また肉眼的境界に比べ病変が広がっている場合も多く、切除marginの設定が困難である。さらに術後10年以上経過して転移病変が発見された報告もあり、フォローアップ期間や放射線加療の検討も必要と考えられる。

### P-39) 脂腺母斑を母地として発生した悪性腫瘍の治療経験

千葉北総病院形成外科 渋谷偉織・秋元正宇・石井暢明  
香西達一・櫻井 透  
付属病院形成外科・  
再建外科・美容外科 小川 令

**目的：**脂腺母斑は出生時や小児期より生ずる、脂腺の増加を特徴とする限局性病変である。思春期以降に、本症を母地として種々の上皮系腫瘍が発生する。続発する腫瘍は良性付属器腫瘍が多いが、時に悪性腫瘍を生じることがある。今回われわれは、基底細胞癌と有棘細胞癌の症例を経験したため、若干の文献的考察を含めて報告する。

**症例：**①68歳男性、小児期より左後頭部に無毛部を自覚していた。当院皮膚科受診時に左後頭部に角化性腫瘤が認められ、悪性腫瘍も否定できないため皮膚悪性腫瘍外来へ紹介となった。②55歳男性、出生時より左耳前部に限局性の無毛部を認めていた。黒色調の部分が増加してきたため当院皮膚科を紹介受診し、悪性腫瘍も否定できないため皮膚悪性腫瘍外来へ紹介となった。

**結果：**脂腺母斑を母地として発生する上皮系腫瘍としては比較的まれな悪性腫瘍のうち、基底細胞癌と有棘細胞癌の症例を経験し治療を行った。現在も経過観察中であり、再発などは認められていない。

**考察：**脂腺母斑は日常診療において比較的よく遭遇する疾患である。近年、脂腺母斑の二次性腫瘍についての報告で、これまで悪性と診断されてきた腫瘍の多くが良性であったと再評価されるようになった。脂腺母斑を母地として生じる悪性腫瘍に遭遇する機会はまだではあるが、基底細胞癌や有棘細胞癌、脂腺癌、アポクリン腺癌などの報告例もあり、良悪性の鑑別を含め取り扱いには注意が必要であると考えられる。

### P-40) MDCTを用いた筋横隔動脈穿通枝の解析と臨床応用に関する検討

付属病院形成外科・  
再建外科・美容外科 柳田邦昭・中尾淳一・小野真平  
小川 令

**目的：**一般的に上腹部皮膚血行は、上腹壁動脈、肋間動脈、内胸動脈の穿通枝によって支配されていると考えられているが、過去に撮影したCTを解析したところ、乳房下溝線付近の骨膜下を走行する筋横隔動脈より、一定の確率で穿通枝の発生を認めた。今回、われわれはMDCTによる筋横隔動脈穿通枝 (Musculophrenic artery perforator: MPAP) の解剖学的特性と臨床応用について検討したので報告する。

**対象および方法：**当院にて、遊離腹部皮弁を用いた乳房再建を行った患者の術前検査として施行したCT dataを解析した。撮影に使用したCTはGE Healthcare社製64列MDCTであり、解析項目は、MPAPの発生率、走行、血管径とした。

**結果：**対象は11例22側であり、うち8例にMPAPの発

生を認めた。両側発生は5例、11例にSEAPを認め、両側発生は10例であった。血管径はMPAPにて右1.3 mm、左1.1 mm、SEAPにて右1.7 mm、左1.8 mmであった。血管長はMPAPにて右24 mm、左22 mm、SEAPにて右27 mm、左28 mmであった。

**考察：**上腹部皮膚は（筋横隔動脈穿通枝と）上腹壁動脈穿通枝の双方から栄養されている。乳房下部の再建や、前胸部のケロイドの再建においては、筋横隔動脈穿通枝を用いた皮弁は大変有用である。しかしその発生率や解剖学的分岐は個人差があり、また筋横隔動脈と上腹壁動脈のそれぞれの穿通枝を肉眼のみで同定するのは困難であると考えられる。血管径、距離を考えるとSEAPを用いた皮弁はMPAPを用いた皮弁よりも優れると考えられるが、分布の違いから一つの選択肢として有用な穿通枝と考えられる。

#### P-41) ラット DDB モデルにおけるスフィンゴシン-1 リン酸 (S1P) 外用の治療効果

付属病院形成外科・**柘植琢哉・青木雅代・久保村憲**  
再建外科・美容外科 **赤石諭史・小川 令**

**目的：**スフィンゴシン-1 リン酸 (S1P) は、免疫、血管新生、細胞増殖などに関与する脂質メディエーターである。特に、S1P レセプター 1 シグナリングは、血管新生に不可欠である。われわれは、新たな創傷治療薬としてS1Pに着目し、ラット deep dermal burn (DDB) における治療効果を検討した。また、代表的な脂質メディエーターであり、創傷治療薬として使用されている、プロスタグランジン E1 (PGE1) との比較を行った。

**対象および方法：**F344 ラット (オス、8~10 週齢) を用いた。麻酔下に背部を除毛し、78℃の熱湯に10秒接触させ、直径15 mmのDDBを4カ所作成した。コントロール、PGE1 またはS1P を含有する軟膏を作成し、1日おきに塗布した。熱傷エリア解析を行い、その効果を評価した。受傷後7日目における光超音波イメージングを用いた血管解析を行った。

**結果：**S1P 治療群はコントロール群と比較し有意に熱傷治癒が促進された。光超音波イメージングにおける血管解析では、有意な信号の増強を認め、血管新生が促進されたと考えられた。

**考察：**S1P の外用は血管新生を増加させ、熱傷治癒を促進した。脂質であるため、軟膏基材中で安定していると考えられ、外用薬として有望であると思われた。今後、免疫染色による組織学的解析、フローサイトメトリーによる解析を追加し、血管新生をさらに多方面から検討する計画である。

#### P-42) いわゆる「ケロイド体質」の解明に向けて

付属病院形成外科・**小川 令・赤石諭史・有馬樹里**  
再建外科・美容外科 **野一色千景・松本典子**

**目的：**従来ケロイドを発症するのは、いわゆる原因不明

の「ケロイド体質」が原因であると考えられてきた。しかし、外来を訪れるケロイド患者を注意深く観察すると、小児期からケロイドを発症する患者がある一方、高齢になって初めて手術創からケロイドを発症する患者があることに気づく。またケロイドができる部位とできない部位がある。これらの違いや原因が最近の研究により、明らかになってきたため、報告する。

**対象および方法：**外来を訪れた全身にケロイドを有する患者を解析した。比較的短期間にケロイドが悪化した患者、ケロイドが短期間に改善した患者を抽出し、その変化の原因にどのようなものがあったか検討した。

**結果：**ケロイドの好発部位・非好発部位を検討した結果、局所要因で重要な因子は、1. 創傷の深さ、2. 創傷治癒にかかる時間、3. 創傷の部位 (真皮にかかる張力) であることが示唆された。また妊娠で悪化し、偽閉経療法で改善することから、エストロゲンが悪化因子の一つであることが判明し、また高血圧、炎症性サイトカインなども全身因子の一つと考えられた。

**考察：**ケロイドの患者を観察することにより、局所因子と全身因子が複雑に絡み合って発症する、多因子疾患であることが示唆された。臨床ではこれら全身因子を改善させることは困難を伴うため、局所因子を改善することに全力を注ぐ必要があると考えられた。

#### P-43) ケロイドの原因・部位・性差の検討

付属病院形成外科・**野一色千景・赤石諭史・小川 令**  
再建外科・美容外科  
医学教育センター **早坂 明哲**

**目的：**われわれは、以前よりケロイド外来を常設しており、当施設では2014年度に約1,700例のケロイド患者が受診している。単一施設でのケロイドの原因や部位の報告は少なく、今回、ケロイド外来を受診した患者のケロイドの発生部位と原因、その性差について調査したため、若干の考察を加えて報告する。

**対象および方法：**2014年4月から2015年3月までに日本医科大学付属病院のケロイド外来を受診し、ケロイドと診断された1,662例 (男性561例、女性1,101例) であり、2,743部位を対象とし、初診時間診表などから調査した。

**結果：**ケロイドの原因・部位に記載を認めたものは1,376症例、2,177部位であった。ケロイドの原因は尋常性ざ瘡が939部位 (43.13%) で最多であり、次いで手術が507部位 (23.29%)、外傷が206部位 (9.46%) であった。

また発生部位は胸部が593部位 (27.27%) で最多であり、次いで腹部が306部位 (14.06%)、背部が284部位 (13.4%)、上腕が178部位 (8.18%) であった。

その発生分布が男女間で異なる部位が認められた。

**考察：**ケロイドの発症原因と部位には関連があることは概知であるが、ケロイド発生部位・原因とその性差についての報告が少なかったため今回報告した。今後は発生部位・原因に加えて初発年齢、性差、家族歴などに関しても、今後更なる検討を行う必要があると考えられる。

#### P-44) 当院における人工物を用いた乳房再建の成績

付属病院形成外科・**中尾淳一・梅澤裕己・権 知華**  
再建外科・美容外科 **小川 令**

付属病院乳腺科 **柳原恵子・武井寛幸**

**目的:** 乳癌の手術では根治性はもちろん、術後のQOL向上のための整容的再建も重要である。2012年人工物を用いた乳房再建が薬事承認され、全国的に乳房再建件数が飛躍的に増加している。今回当院における人工物を用いた乳房再建の件数と合併症率および、手術手技の工夫を報告する。

**対象および方法:** 当院にて2013年5月より2016年6月までに人工物を用いた乳房再建を行った患者を対象とし、人工物の破損、術後出血、感染、漿液腫の発生率を調査した。

**結果:** Tissue expander (以下、TE) 挿入術を、96症例、102側に施行した。合併症数(率)はTEの破損が3例(2.9%)、再手術を要した術後出血が2例(2.0%)、再手術を要した感染が1例(1.0%)、通院穿刺治療を要した漿液腫が1例(1.0%)であった。また、Silicone breast implant (以下、SBI) 挿入術を、55症例、60側に施行した。合併症数(率)は、再手術を要した術後出血が1例(1.7%)、再手術を要した感染が1例(1.7%)であった。

**考察:** 日本オンコプラステックサージャーリー学会は、2015年度の合併症率はTE挿入後の感染が2.6%、出血・血腫・漿液腫が1.5%、SBI挿入後の感染が0.8%、出血・血腫・漿液腫が1.0%であったと報告した。この結果と比較すると、当院でのTE挿入後の感染率は低く抑えられており、その他はほぼ同等の成績であった。TE破損予防のための広いMuscular pocket作成、感染予防のための閉創直前の洗浄、術後血腫予防のためのバストバンド装着などが重要と思われた。

#### P-45) DIEP皮弁を用いた乳房再建～早期退院を目指したドナー閉創の工夫～

付属病院形成外科・**権 知華・梅澤裕己・中尾淳一**  
再建外科・美容外科 **小川 令**

**目的:** 乳房再建におけるDIEP flapのドナー閉創は多くの方法が試されてきた。閉創にburbed progressive tension suture (B-PTS)を使用すると、腹部ドレーンが不要となり術後合併症が減少したという報告がある。そこで、当院におけるDIEP flapでの乳房再建症例における、早期退院を目指したburbed sutureによるドナー閉創について検討した。

**対象および方法:** 2013年5月～2016年6月の3年間で乳房切除後にDIEP flapによる再建を行った18例を対象とした。従来法とburbed sutureでのドナー閉創を比較し、入院期間、ドレーン抜去時期を解析した。

**結果:** ドレーン抜去時期、退院時期ともに本法の方が早い傾向にあった。症例数が少ないためか、統計学的有意差は認められなかった。

**考察:** ドレーンの排液量を規定する因子としては死腔の有無、創部皮下の密着性、創部の外部固定などがある。これを是正する方法として、従来法では数カ所のアンカリングを行ったのに対し、本法ではB-PTSによる連続縫合を行った。従来法よりも本法の方がムラなく創部の安定性を強固に保つことができ、ドレーン量の減少と術後合併症の減少、早期退院にもつながると考えた。早期退院に向けた今後の工夫としては、burbed sutureを積極的に取り入れ、平均4, 5日でのドレーン抜去を目指すことや、自家組織乳房再建のクリティカルパスを導入することが挙げられる。ドレーン抜去前の退院、短期外来通院やドレーンを挿入しない方法も報告されている。安全・確実なドレーンマネジメントの重要性が示唆された。

#### P-46) 巨大ケロイドに対する部分切除および術後放射線療法

付属病院形成外科・**中村加奈恵・赤石諭史・小川 令**  
再建外科・美容外科

**目的:** ケロイドに対する全切除および一期的縫縮、および術後放射線療法は現在ケロイドに対する標準的治療法である。しかし一期的に縫縮できない前胸部や肩甲部の巨大なケロイドに対しては、局所皮弁を施行することがある。さらに巨大なケロイドに対しては、部分切除および術後放射線療法を施行してきた。今回はその結果を検証し、文献的考察を加え報告する。

**対象および方法:** 全切除して一期的に縫縮できない症例を対象とし、部分切除および術後放射線療法を施行した。炎症が特に強い部位を選択的に切除し、適宜Z形成術を施行した。また、術後放射線療法(前胸部や肩甲部では18 Gy/3分割/3日間)を全症例に対して施行した。

**結果:** 術後、全症例において残存しているケロイドの改善を認めた。ケロイド切除部位だけでなく放射線が照射されていない部分、残存するケロイドにおいても炎症所見の改善を認めた。

**考察:** 巨大ケロイドの炎症が強い部分を切除することで残存するケロイドへの張力が低下し、放射線が照射されていない部分も改善したと考えた。また残存するケロイドに副腎皮質ホルモンの貼付剤を使用することでさらに炎症は改善された。巨大なケロイドに対し、部分切除および術後放射線療法は有効な治療の一つであると考えられた。

#### P-47) mTOR阻害薬肺障害における肺胞上皮での脂肪毒性障害の検討

解析人体病理学 **國保成暁・寺崎泰弘・功刀しのぶ**  
**寺崎美佳・清水 章**

付属病院呼吸器内科 **國保成暁・齋藤好信・弦間 昭彦**

**背景:** mTOR阻害薬はリンパ球性胞隔炎などの薬剤性肺障害を発症することが知られるがそのメカニズムは未解明である。また同薬剤は脂質異常の副作用でも知られ、肝臓の炎症を惹起するという報告もある。近年、肺障害モデル

マウスで肺胞腔内への脂質貯留の病態が報告されたが、肺胞上皮の作用は不明確である。

**目的:** mTOR 阻害薬による薬剤性肺障害の病態解明を目的に、同薬剤の肺胞上皮への脂肪毒性を中心に検討する。

**対象および方法:** mTOR 阻害薬肺障害モデルとして C57/BL6 マウスに Temsirolimus (10 mg/kg/day) の腹腔投与を 3 回/週で計 4 週行い、血清・BAL 中の SP-D などを測定、光顕・電顕・脂肪染色による形態観察、mTOR 関連脂質関連因子などの免疫組織学や生化学的解析を行った。またマウス上皮細胞 (MLE12) に Temsirolimus を投与して同様な解析を行った。さらに mTOR 阻害薬での肺障害ヒト検体において免疫組織学的解析を行った。

**結果:** mTOR 阻害薬肺障害マウスの血清では T-cho・遊離脂肪酸値が上昇、血清と BAL の SP-D も上昇し、病理的には肺胞上皮の腫大・増生に加え、組織球・II 型肺胞上皮と間質細胞に脂肪滴貯留の所見がみられた。免疫染色では II 型肺胞上皮の mTOR リン酸化の抑制がみられ、Western blotting (WB) 解析では脂肪酸合成酵素 (FAS) は増加し、mTOR の下流の脂質関連転写因子である SREBP1 の増加と PPAR- $\gamma$  の低下がみられた。MLE12 細胞では Temsirolimus の投与で細胞質内に脂肪滴が貯留し、WB 解析で FAS の再増加、SREBP1 の増加と PPAR- $\gamma$  の低下がみられた。mTOR 阻害薬肺障害ヒト検体でも組織球と II 型肺胞上皮に脂肪滴貯留が確認された。

**考察:** mTOR 阻害薬肺障害では肺胞上皮の脂肪滴の貯留と SREBP1 と PPAR- $\gamma$  の発現変化がみられ、病態には同薬剤の肺胞上皮への脂肪毒性の関与が示唆された。

#### P-48) 当院循環器内科と精神神経科における抗不安薬・睡眠薬の外来処方と入院処方の統計

付属病院薬剤部 飯田 謙司・伊勢雄也・片山志郎

付属病院精神神経科 大久保善朗

**目的:** 当院各診療科の抗不安薬・睡眠薬の処方統計を調査した。今年度より 3 種類以上の抗不安薬・睡眠薬の投与に対する処方料が変更となった。これらの薬剤の適正使用に貢献するために使用状況について調査を行った。

**対象および方法:** 2016 年 1 月から 6 月までに当院各診療科のベンゾジアゼピン系薬剤抗不安薬 (以下、抗不安薬) または添付文書の適応に不眠症の記載がある医薬品 (以下、睡眠薬) を処方された外来患者を対象とした。調査項目は処方せんを発行された患者数、対象薬剤を含む処方せんを発行された患者数、対象薬剤の処方数とした。調査は後方視的に診療録より実施した。

**結果:** 1 カ月の外来処方に対象薬剤の処方枚数が 100 枚を超えている診療科は 4 科あった (循環器内科、消化器肝臓内科、神経内科、精神神経科)。期間中に循環器内科外来において処方せんを発行された月平均患者数は 3,445 人で、そのうち対象薬剤を含む処方せんを発行された月平均患者数は 513 人 (14.8%) であった。消化器肝臓内科は 1,613 人中 155 人 (9.6%)、神経内科は 1,118 人中 192 人 (17.1%)、精神神経科は 1,726 人中 1,275 人 (73.9%)。最も処方された薬剤は、精神神経科以外の 3 科が抗不安薬ではエチゾラム、

睡眠薬ではゾルピデムであった。精神神経科は抗不安薬ではロラゼパム、睡眠薬ではゾルピデムであった。

**考察:** 上位の薬剤の処方数量は過去の報告と大差はなかった。一方でオレキシン受容体拮抗薬などの新規の睡眠薬の使用が増えている傾向にあった。今回の調査では普段薬剤師が関わりにくい外来における使用状況を把握することができた。これらの情報は、薬剤師による抗不安薬・睡眠薬の適正使用推進の一助となると考える。

#### P-49) 当院における医薬品使用の実態調査

付属病院薬剤部 植田るか・齊藤まみ・萩原 研  
伊勢雄也・片山志郎

**目的:** 当院における高額医薬品、限定医薬品の使用の現状について調査する。

**対象および方法:** 平成 26 年 4 月 1 日～平成 28 年 3 月 31 日までの期間において、高額医薬品、限定医薬品の使用の現状について調査を行った。高額医薬品として分子標的薬・新規 C 型肝炎治療薬を挙げ、購入金額の推移を検討した。限定使用医薬品については申請件数、薬価ベースでの購入金額とした。

**結果:** 限定使用医薬品の件数、購入金額は増加の一途をたどっており、27 年度は 288 品目、購入金額は 9 億円を超え、26 年度の 1.5 倍ほど増加していた。高額医薬品の件数、購入金額についても増加傾向が見られ、特に新規 C 型肝炎治療薬が発売開始となった平成 25 年度は前年度と比較して 1.3 倍ほど増加していた。

**考察:** 限定使用医薬品の件数の増加は、新規薬理作用の医薬品の製造承認が多いこと、また分子標的薬など限定された患者に対する医薬品の品目数増加も背景にあると考えられる。しかし、これらの新規薬品は各薬剤が高額であり、限定使用医薬品の件数増加は、情報提供・管理の面からも憂慮すべきことである。また、これらの薬剤は高額なため、ほかに代替薬がなく、本当に必要な薬剤のみが申請されるように、医療経済の面からも医師への適切な情報提供を行っていききたい。

#### P-50) タペンタドール塩酸塩錠へオピオイドスイッチングを行った 3 例についての効果と副作用の検討

付属病院薬剤部 鈴木 藍・伊勢雄也・片山志郎

**目的:** タペンタドール塩酸塩錠 (以下 TP 錠) は新規の医療用麻薬であり、臨床試験の結果からオキシコドンと比較し便秘、悪心嘔吐などの発現割合が低いことが示されている。今回、ほかの強オピオイドから TP 錠へオピオイドスイッチングを行った症例について鎮痛効果や副作用出現状況を調査し、その有用性について検討した。

**対象および方法:** 2015 年 1 月から 12 月の期間にほかの強オピオイドから TP 錠へスイッチングを行った症例を対象とし、性別、年齢、癌種、骨病変の有無、スイッチング理由、NRS、副作用出現状況についてカルテ調査を行った。

**結果：**対象症例は3例であり、男性が2例、女性が1例、年齢は42歳～73歳、癌種は肺癌2例、直腸癌1例。骨病変を有していたのは3例。1例は悪心症状の軽減目的で、残り2例は神経障害性疼痛（以下、NP）への効果を期待しての変更であった。悪心軽減目的の1例においてはTP錠開始前NRS 3～6、開始後NRS 1～2となり変更後は悪心症状の出現はなかった。NPへの効果を期待した2例については自覚的な疼痛改善はみられなかったものの、変更前と比べてNRSの低下がみられた。変更後の副作用出現はみられなかった。

**考察：**疼痛コントロール不良となった例はみられず、副作用の増強もなかったことから、内服可能な症例においてほかの強オピオイドからスイッチングを行う選択肢として有用であると考えられた。

#### P-51) 非小細胞肺癌におけるクリゾチニブとワルファリンカリウムとの相互作用が疑われた1症例

付属病院薬剤部 久保村優・渡辺 圭・井ノ口岳洋  
輪湖哲也・伊勢雄也・片山 志郎

**目的：**ALK キナーゼ阻害薬クリゾチニブ（以下、CRZ）はCYP3A4で主に代謝を受ける薬剤である。一方で、ワルファリンカリウム（以下、WF）はCYP2C9が基質であることは有名だが、そのラセミ体であるWFのR体の一部はCYP3A4の代謝を受けることはあまり知られていない。また、CRZとWFとの相互作用の研究報告はない。今回、両剤併用下においてPT-INR上昇を認めた症例を経験したため報告する。

**対象および方法：**70代女性、右肺上葉腺癌（EGFR 遺伝子変異－、ALK 遺伝子変異＋）、労作時呼吸困難を主訴にて受診し、pT2N0M0、Stage IBと診断。胸腔鏡下右肺上葉切除術施行3年後、咳・喀痰などを訴え、胸部CTにて腫瘍腫大をみとめ、術後再発と診断され、CRZ導入目的に入院となった。既往歴に脳梗塞、慢性心房細動があり、WF 2 mg/日を内服しており開始前に医師より相互作用による影響について相談があった。

**結果：**明確な文献はないもののWFのR体の一部がCYP3A4の代謝を受けPT-INRが延長する可能性が否定できないため、定期的な測定を行うことを提案した（入院時のPT-INR 2.60）。開始7日後、PT-INRが3.65まで上昇し、WFが中止となった。また、Grade 2の食欲不振を生じたため、WF中止2日後にCRZも一時中断となった。中断中に急速な腫瘍の増大を認め、その後癌性リンパ管症の悪化をきたし、CRZ中止から4日後に死亡退院となった。

**考察：**今後の継続的な調査・解析が必要ではあるが、CRZとWFの併用により出血リスクが増強する可能性が示唆された。

#### P-52) 日本医科大学付属病院における終末期がん患者を対象としたプレガバリンの使用実態

付属病院薬剤部 矢島 領・林 太祐・伊勢雄也  
片山志郎

**目的：**プレガバリン（PGB）は、WHO方式がん疼痛治療法において早期から終末期までの使用が推奨されている。しかし、PGBの剤型は経口薬のみであるため、終末期がん患者が内服困難になった場合、PGBを中止せざるを得ない。そこで終末期がん患者が内服困難になった後の疼痛管理を明らかにするために、終末期がん患者におけるPGBの使用実態について調査した。

**対象および方法：**日本医科大学付属病院に入院中の患者で、2013年4月1日から2015年10月31日までの間に、緩和ケア科が介入したがん患者のうち、入院中に死亡した患者を対象とした。後方視的に診療録より、PGBの処方理由、用量、中止理由、中止前後のオピオイド薬の投与量変化などについて調査した。

**結果：**PGBは対象患者183人中38人に処方されていた。PGBの用量は添付文書の用量より、低用量で使用されていた。PGB服用患者は全例において投与が中止されており、その理由として31人は内服困難、6人は副作用発現であった。内服困難によりPGBが中止された患者のうち、4日以上生存した23人中13人においてオピオイド薬は中止前よりも増量されていた。

**考察：**終末期がん患者では、内服困難によりPGBが中止され、その半数以上の患者でオピオイド薬の増量が行われていた。オピオイド薬増量の要因のひとつに、PGBの中止による疼痛コントロールの悪化が考えられた。PGBの経口投与以外の新たな剤形の開発などが望まれる。

#### P-53) 指伸筋腱中央索断裂修復後のPIP関節伸展拘縮に対して側正中切開アプローチで関節授動術・腱剥離術をおこなった1例

付属病院形成外科・吉野由希子・中尾淳一・小野真平  
再建外科・美容外科 小川 令

**目的：**指伸筋腱中央索断裂の1例を経験した。関節授動術・腱剥離術における側正中切開アプローチの有用性を報告する。

**対象および方法：**症例は33歳男性で、左小指の伸筋腱中央索断裂の修復後に徐々にボタン穴変形を呈した。そのため、PIP関節を伸展位外固定で意図的に伸展拘縮を作り、その後二期的に関節授動術・腱剥離術を施行した。左小指尺側の側正中線とDIP関節背側の皮線に沿ったL字切開により指背腱膜にアプローチし、関節包背側を切離し、正中索と側索を剥離した。

**結果：**術翌日から屈曲方向のリハビリテーションをおこなったが、L字切開による皮弁血行は安定しており、皮膚と腱の癒着は認めなかった。PIP関節の自動可動域は術前後で伸展0°/屈曲10°から伸展0°/屈曲90°に改善した。

**考察：**PIP 関節背側のアプローチにおける皮膚切開は縦切開や弧状切開が用いられることが多い。しかし、術後早期からのリハビリテーションを考慮した際に皮膚縫合部への負担がかかる。また、皮膚切開部が関節受動・腱剝離した直上をまたぐため癒着を生じやすい。今回のわれわれの側正中切開アプローチは十分な展開が可能であると同時に、皮膚切開部と深部治療部の位置をずらすことで癒着の影響を最小限にすることが可能である。また、術翌日からのリハビリテーションにおいても縫合部に緊張がかかりづらく、関節授動術・腱剝離術において有用であることが示唆された。

#### P-54) Freeman-Sheldon 症候群の風車翼手に対する手術経験の 1 例

付属病院形成外科・ 上田百蔵・小野真平・小川 令  
 再建外科・美容外科

**目的：**Freeman-Sheldon 症候群は遠位関節拘縮症に分類され、特徴的な顔貌と四肢の拘縮を呈するきわめてまれな疾患である。1 治療例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

**症例：**23 歳男性、先天的に口笛様顔貌と両手指尺側偏位・屈曲拘縮を認めた。患者の妹も程度は軽いが同様の手指変形を認めている。過去に両手掌 MP 関節部の屈曲拘縮に対して植皮術を施行されたが、拘縮は完全には解除されなかった。今回、両手指変形に対して、MP 関節部の屈曲拘縮に対して皮膚移植術（左は全層植皮術、右は皮弁術）、尺側偏位の原因になっている屈筋腱の拘縮に対して筋腱移行部を短冊状に切離することで拘縮解除をおこなった。術後、神経血管束の過伸展によるものと思われる疼痛を呈した。両手指変形はある程度解除されたが、今後も段階的な手術が必要と考える。

**考察：**Freeman-Sheldon 症候群は遠位関節拘縮症の亜型であり、NYH3 遺伝子変異が原因とされる。特徴的な顔貌（突出した頬、小さな鼻、長い人中、口笛様の口）を呈し、手指は尺側偏位・屈曲拘縮を認める。また内反足や後側彎を認めることがある。

文献的には過去に 100 例ほどしか報告がなく、症状が多彩であり、個々の症状の程度の差も大きく、特に手指変形に対して手術に至った症例はわずかであった。手術では筋腱の拘縮解除を行うが、神経血管束が過緊張してしまうため拘縮解除に限界があり、治療の難しさを感じた。今後、症例報告の集積とともに、治療法の確立が求められる。

#### P-55) 様々な創傷被覆材に負荷をかけた際の有限要素法を用いた力学的効果の解析

千葉北総病院形成外科 香西達一・秋元正宇・石井暢明  
 渋谷偉織・櫻井 透

付属病院形成外科・ 小川 令  
 再建外科・美容外科

**目的：**術後の傷跡は、肥厚性瘢痕もしくはケロイドのように目立った傷跡になることがある。これを予防するため

テープやシリコンシートなどの創傷被覆材で固定することは、われわれが日常の診療で行っていることである。われわれは創の治療に際し、経験的に被覆材の貼付が有用であることを認識している。だが、その力学的物性は様々であり、創にそれらを貼付することによる力学的効果についての解析はあまりされていない。われわれは材料力学的視点から、有限要素法によるシミュレーションを行い検討してみた。

**対象および方法：**市販の様々な被覆材を、引張り試験から物性値を計測し、これをもとに二次元有限要素モデルを作成した。術後の縫合創を想定し、モデル中央に作成した創を周囲から引張り、圧縮の負荷を加えることでどのような応力が発生するか検討した。ソフトウェアは ADINA9.0 を使用した。

**結果：**厚く柔らかい被覆材では、創への応力集中は減少しているがかなり残存していた。それに比べ薄い被覆材では、傷跡への応力集中はかなり減少しており、さらに硬いものほど減少していた。

**考察：**被覆材の種類により差はあるが、ある程度創への応力集中を軽減させる効果があることが分かった。このように有限要素法は、様々な条件で、様々な被覆材のシミュレーションを繰り返すことができる。今後、より効果的な被覆材の開発に、有限要素解析は有用であると考えられた。

#### P-56) 瘢痕治療におけるミルフィーユ縫合という選択肢

千葉北総病院形成外科 石井暢明・秋元正宇・香西達一  
 渋谷偉織・櫻井 透

付属病院形成外科・ 小川 令  
 再建外科・美容外科

**緒言：**ケロイド・肥厚性瘢痕に対する減張縫合においては真皮縫合に加え、深筋膜や浅筋膜の縫合が効果的であることはすでに有限要素法においても示唆されている。今回われわれはミルフィーユ縫合という手技を考案し、陥凹性瘢痕やケロイド・肥厚性瘢痕に適応したところ良好な結果を得たため報告する。

**手技：**瘢痕・ケロイドを全切除し、深筋膜上で広く剝離を行う。切除断端から浅筋膜層を含む脂肪層と脂肪層を含む真皮層を中等度に剝離する。浅筋膜層からミルフィーユ状に互い違いに縫合を行う。真皮層に糸をかける際には真皮網状層レベルで縫合を行う。

**症例 1：**55 歳女性。8 年前に胸部アクネケロイドを切除し電子線照射を行った。炎症性粉瘤を伴うケロイドの再発を主訴に当科再診。既往歴：上記手術、アレルギー：なし、内服薬：なし。上記手術を施行。後日の粉瘤・ケロイドの再発のリスクも考慮し、電子線照射は行わなかった。トラニラスト、柴苓湯は副作用が疑われたため中止となったが、術後半年、トリウムシノロンアセトニドの局所注射のみで再発はコントロールされている。

**症例 2：**52 歳女性。帝王切開を 2 回と当科初診 2 カ月前に子宮体癌の手術後創部辺縁に凹凸を認め、他院形成外科で修正をしたが改善しなかったとのことで当科受診。下腹部に陥凹性瘢痕、疼痛、拘縮感を認めた。既往歴：リウマ

チ、アレルギー：卵。上記手術を施行し、術後トラニラスト内服としたところ、術後9カ月時、良好な結果を得ている。

**考察：**本法の特徴として、縫合中心部にボリュームを得ることができること、平面的Z形成といえること、接着面が広いこと、応力が1点に集中しないため縫合時の緊張が少ないことなどが挙げられる。これらの利点を考慮し、本法の適応の幅を決定していくことが今後の課題であるといえる。

#### P-57) 当院における陰圧閉鎖療法 50 症例の検討

付属病院形成外科・久保村憲・青木雅代・柘植 琢哉  
 再建外科・美容外科 藪野雄大・飯村剛史・西川みどり  
 赤石論史・小川 令

**目的：**近年、陰圧閉鎖療法は様々な疾患に用いられており、当院における使用実績も増えている。今後の陰圧閉鎖療法を用いた治療方針決定のため、当院における陰圧閉鎖療法の使用実績をまとめ、その妥当性を文献的考察を含め検討した。

**対象および方法：**2015年1月～12月の間に当院で陰圧閉鎖療法を施行した50症例に関して、性別・年齢、創傷背景(原因・部位)、合併症、使用日数、陰圧閉鎖療法使用中の感染の有無、創傷サイズ、転帰について調査を行った。また、その結果を2011年に当院において行った同様の調査と比較した。

**結果：**50例の疾患の内訳は、感染性皮膚潰瘍13例、下腿潰瘍11例、術後創離開11例、褥瘡7例、外傷性皮膚欠損7例、熱傷1例であった。使用日数は平均16.2(2～50)日であり、陰圧閉鎖療法中止例は感染によるものが7例、死亡によるものが2例あったが、その他41例では良好な創底環境調整(wound bed preparation: WBP)のための創傷治療促進機器として使用され目立った合併症は認めなかった。

**考察：**陰圧閉鎖療法はWBPにおける有効な手段である。従来は褥瘡や虚血性潰瘍などの「慢性創傷」に使用されて

いたが、当院においては「急性創傷」に対する使用が著明に増加している事が明らかとなった。今後は、より様々な「急性創傷」に使用範囲が広がっていくと考えられ、より適切な使用方法を模索する必要性が有ると考えられた。

#### P-58) 当科におけるリンパ管静脈吻合の工夫と進歩

付属病院形成外科・森本摩耶・柘植琢哉・野田良博  
 再建外科・美容外科 安藤玲奈・桑原大彰・小川 令  
 行徳総合病院形成外科 飯村剛史

**目的：**リンパ管細静脈吻合術(LVA)の術前評価として当科ではlymphoscintigraphyに加えSPECT-CTを施行しており、これによりリンパ動態の経時的評価のみならず深部評価および解剖学的評価を行っている。さらに、最小限の吻合で最大の効果を得るために、最近では足関節と膝関節周囲で吻合するようにしている。今回、当科で行っているリンパ浮腫の評価法および手術症例を供覧するとともに若干の文献的考察をふまえ検討した。

**対象および方法：**対象は下肢リンパ浮腫が疑われた35症例。99mTc-phytateを両側第1趾間に皮下注射し、12分後にplanar、25分後にSPECT-CT、90分後にplanar撮影をした。リンパ管機能およびリンパうっ滞の程度からType 0からType 5までの、6 Typeに分類した。Type 5は手術適応なしと判断し、それ以外の手術では、足関節部と膝関節部でリンパ管静脈吻合手術を行い、吻合可能なリンパ管をできるだけ複数吻合するようにしている。

**結果：**タイプ分類からの手術適応判断が可能となり、また足関節部と膝関節部でのリンパ管静脈吻合手術では、術直後から吻合部位末梢での著明な浮腫の軽減が認められ、長期的な効果の持続が得られるようになった。

**考察：**99mTc-phytateを用いたlymphoscintigraphyおよびSPECT-CTはリンパ動態の把握が容易で、タイプ分類による重症度把握、治療適応決定に有用である。近年では膝関節周囲のLVAによりリンパ管の収縮能が代償されるという報告がある。今後さらに症例を集積するとともに解剖学的縫合部の差異についても検討していきたい。

## —総会記事—

## 第84回日本医科大学医学会総会次第

平成28年9月3日(土) 13時00分~13時30分

司会 高橋 庶務担当理事

1. 会長挨拶 弦間 昭彦 会長  
 2. 議長 弦間 昭彦 会長  
 3. 業務報告 折茂 庶務担当理事  
 内藤 学術担当理事  
 安武 会計担当理事  
 横田 編集担当理事
4. 議事  
 (1) 平成27年度医学会収支決算承認の件  
 安武 会計担当理事  
 (2) 平成27年度医学会収支決算監査報告の件  
 岡 監事  
 (3) 平成29年度医学会予算案承認の件  
 安武 会計担当理事
5. 平成28年度医学会奨学賞授賞式  
 平成27年度医学会優秀論文賞授賞式  
 平成28年度医学会総会優秀演題賞授賞式
- 以上

## 業務報告

(自 平成27年10月)  
 (至 平成28年9月)

## I. 庶務関連報告(折茂庶務担当理事)

## 1. 医学会会員について

	平成27年度	平成28年度
A 会員	1,618名	1,575名
B 会員	161名	152名
名誉会員	69名	70名
学生会員	0名	0名
購買会員	3社	3社
合計	1,851名	1,800名

## 2. 平成27年度定年退職教授記念講演会・記念祝賀会について

平成28年3月末日で定年退職された教授2名の記念講演会および記念祝賀会を平成28年3月5日(土), 橘桜ホール(橘桜会館2階), 講堂(教育棟2階)で開催した。

## 3. 理事選挙について

現理事が平成28年3月末にて任期が終了となるため, 理事選挙を実施し, 下記のとおり選出された。(任期: 平成28年4月1日~平成30年3月31日)

記

理事(10名)(敬称略)  
 高橋 秀実, 内田 英二, 横田 裕行, 猪口 孝一,  
 竹下 俊行, 内藤 善哉, 折茂 英生, 安武 正弘,  
 新田 隆, 杉原 仁

## II. 学術関連報告(内藤学術担当理事)

## 1. 第83回総会「優秀演題賞」について

標記総会において優秀演題賞3題を選出し, 下記受賞者に賞状と副賞(3万円)を贈呈した。

記

受賞者: <sup>みやほらかずま</sup>宮原一真(付属病院臨床検査部輸血部)  
 演題名: 当院における輸血後感染症検査の実施状況  
 について  
 受賞者: <sup>かげやましんべい</sup>陰山慎平(付属病院救急医学)  
 演題名: 左右計21本の重症多発肋骨骨折の1例  
 受賞者: <sup>おの しんべい</sup>小野真平(会津中央病院形成外科)  
 演題名: きれいな手指は患者QOLを向上する

## 2. 平成27年度医学会優秀論文賞について

標記対象論文から優秀論文賞選考委員会の厳正かつ慎重な選考の後, 本会理事の議を経て, 次の1名の受賞が決定した。

<sup>まつだ あきひさ</sup>松田明久(外科学(消化器外科学))

「Novel Therapeutic Targets for Sepsis: Regulation of Exaggerated Inflammatory Responses」(J Nippon Med Sch 2012; 79(1): 4-18.)

## 3. 平成28年度医学会奨学賞について

標記奨学賞選考委員会の厳正かつ慎重な選考の後, 本会理事会の議を経て, 下記2名の受賞が決定した。

記

受賞者: <sup>すだ さとし</sup>須田 智 内科学(神経内科学)  
 研究課題: 脳卒中に対する幹細胞治療の開発  
 受賞者: <sup>まつだ あきひさ</sup>松田明久 外科学(消化器外科学)  
 研究課題: 閉塞性大腸癌治療における低侵襲化を目指して一大腸ステント留置後の手術(bridge to surgery: BTS)の有用性一

#### 4. 第26回公開「シンポジウム」について

標記シンポジウム（主題：癌免疫治療の新たな潮流）は、本学医師会および同窓会の後援と日本医師会生涯教育制度の認定講演会として、学内から高橋秀実先生、船坂陽子先生、清家正博先生、学外から河上裕先生、本橋新一郎先生の合計5名の演者により、平成28年6月4日（土）橘桜ホール 橘桜会館2階において開催した。

#### 5. 第84回医学会総会および講演会について

平成27年11月の役員会において、第84回総会及び講演会を平成28年9月3日（土）に開催することを決定した。今回は、奨学賞受賞記念講演2題、優秀論文賞受賞記念講演1題、丸山記念研究助成金受賞記念講演2題、同窓会医学研究助成金受賞記念講演4題、海外留学生講演4題、新任教授特別講演5題、臨床教授特別講演2題、展示発表58題の総計78題である。丸山記念研究助成金受賞記念講演者、同窓会医学研究助成金受賞記念講演者及び海外留学生講演者は次のとおりである。

#### 記

平成27年度丸山記念研究助成金受賞記念講演者：

- (1) 武内 進 内科学（呼吸器内科学）
- (2) 白井 悠一郎 内科学（アレルギー膠原病内科学）

平成27年度同窓会医学研究助成金受賞記念講演者：

- (1) 高木 元 内科学（循環器内科学）
- (2) 野呂 林太郎 内科学（呼吸器内科学）
- (3) 山西 慎吾 小児科学
- (4) 山田 岳史 外科学（消化器外科学）

海外留学生講演者：

- (1) 野呂 林太郎 内科学（呼吸器内科学）
- (2) 齋藤 文仁 薬理学
- (3) 白壁 章宏 内科学（循環器内科学）
- (4) 関根 鉄朗 放射線医学

#### 6. 医学会特別講演会について

標記講演会を2回開催し、講演要旨は和文機関誌に掲載している。

### III. 会計関連報告（安武会計担当理事）

預金口座自動振替を実施することが決定し、平成28年6月に初回の振替を実施した。

なお、会費の請求書に同封した「預金口座自動振替

依頼書」は7月現在70件の返送があり、平成29年度会費の自動振替にて運用する予定である。

### IV. 編集関連報告（横田編集担当理事）（J Nippon Med Sch・日医大医学会誌）

1. Journal of Nippon Medical School Vol. 83 No. 1の発行部数は1,990部、日本医科大学医学会雑誌第12巻第1号の発行部数は2,000部である。配付先は名誉会員70部、A会員1,682部、B会員172部、学生会員5部、講読会員3部、交換158部（外国32部）、寄贈46部（外国14部）、その他30部である。

2. JNMSは、平成28年6月にインパクト・ファクター\*（文献引用影響率）0.586（昨年0.577点・一昨年0.588点）が付与された。（\*トムソン・ロイターのJournal Citation Reports®（JCR®）が備えている評価ツール）

3. 第2回都内3大学医学会雑誌情報交換会について（日本医科大学医学会・東邦大学医学会・東京女子医科大学学会）

標記情報交換会を、平成27年10月6日（火）午後6時から、東邦大学大森キャンパスにて開催され、内田編集主幹、折茂編集担当理事、事務局が出席し、各学会の医学会雑誌出版への取り組みについて検討した。

また、査読を3大学間にて相互に行うことが提案され、それに先がけて、それぞれの機関誌を交換することについて審議し、承認された。

#### 4. 投稿原稿の著者費用負担について

JNMS/日医大医学会誌の掲載料について、医学会の経営状況を鑑み、現状の出版実費のみではなく、いずれかの名目にて徴収することが提案され、検討することとした。

以上

## 財 産 目 録

平成 28 年 3 月 31 日現在

(単位：円)

科 目	金 額		
資産の部			
流動資産			
普通預金  みずほ銀行根津支店	7,517,444		
郵便振替  本郷郵便局	20,000		
小口現金次年度繰越資金	100,000		
現金	70,000		
流動資産合計		7,707,444	
負債の部			
流動負債			
未払金		236,334	
正 味 財 産			<b>7,471,110</b>

## 監 査 報 告

平成 27 年度日本医科大学医学会帳簿、その他照合書類により調査の結果、収支決算は収入および支出項目につき正しく表示し、その内容は公正妥当なものであることを認めます。

平成 28 年 6 月 8 日

日本医科大学医学会監事 岡 敦子 ㊞

日本医科大学医学会監事 田中 信之 ㊞

日本医科大学医学会平成 27 年度収支決算

自 平成 27 年 4 月 1 日  
至 平成 28 年 3 月 31 日  
(単位：円)

収入の部

科 目	平成 27 年度 予算額 (a)	平成 27 年度 決算額 (b)	増減 (b) - (a)
前年度繰越金	2,257,000	3,535,369	1,278,369
会 費	8,690,000	8,227,000	▲ 463,000
会誌掲載料	4,280,000	2,509,480	▲ 1,770,520
(論文掲載料)	3,840,000	2,389,480	▲ 1,450,520
(広告掲載料)	440,000	120,000	▲ 320,000
雑 収 入	13,000	23,655	10,655
(雑収入)	12,000	22,484	10,484
(利 息)	1,000	1,171	171
助 成 金	6,000,000	6,000,000	0
当該年度 事業費計	18,983,000	16,760,135	▲ 2,222,865
合 計	21,240,000	20,295,504	▲ 944,496

支出の部

科 目	平成 27 年度 予算額 (a)	平成 27 年度 決算額 (b)	増減 (a) - (b)
総会費	338,000	327,217	10,783
会誌出版費	11,738,000	8,303,476	3,434,524
(印刷製本費)	9,140,000	6,327,072	2,812,928
(原 稿 料)	470,000	169,058	300,942
(郵 送 料)	1,246,000	1,158,973	87,027
(査読謝礼費)	52,000	0	52,000
(年間システム利用料)	240,000	64,800	175,200
(剽窃チェック利用料)	10,000	3,573	6,427
(英文査読費)	580,000	580,000	0
電子ジャーナル費	1,450,000	1,325,916	124,084
奨学賞費	880,000	149,720	730,280
交 通 費	10,000	6,090	3,910
特別講演会費	201,000	110,699	90,301
シンポジウム費	566,000	453,263	112,737
一般事務費	407,000	461,211	▲ 54,211
業務委託費	4,650,000	1,607,802	3,042,198
予 備 費	1,000,000	79,000	921,000
当該年度 事業費計	21,240,000	12,824,394	8,415,606
次年度繰越金	0	7,471,110	7,471,110
合 計	21,240,000	20,295,504	944,496

日本医科大学医学会平成 29 年度予算 (案)

自 平成 29 年 4 月 1 日  
至 平成 30 年 3 月 31 日  
(単位：円)

収入の部

科 目	平成 29 年度 予算額
会費収入	8,200,000
会誌掲載収入	2,580,000
論文掲載料	2,500,000
広告掲載料	80,000
雑 収 入	13,000
雑収入	12,000
受取利息	1,000
助成金収入	6,000,000
当期収入合計 (A)	16,793,000
前期繰越収支差額 (B)	1,901,000
収入合計 (A) + (B) = (C)	18,694,000

支出の部

科 目	平成 29 年度 予算額
総 会 費	338,000
会誌出版費	10,254,000
印刷製本費	7,563,000
原 稿 料	275,000
郵 送 料	1,246,000
査読謝礼費	60,000
年間システム利用料	300,000
剽窃チェック利用料	10,000
英文査読費	800,000
電子ジャーナル費	1,450,000
奨学賞費	880,000
交通費	10,000
特別講演会費	201,000
シンポジウム費	566,000
一般事務費	870,000
人件費	3,975,000
予 備 費	150,000
当期支出合計 (D)	18,694,000
当期収支差額 (A) - (D)	▲ 1,901,000
次期繰越収支差額 (C) - (D)	0

## —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. 83, No. 3 (2016 年 6 月発行) 掲載

**Effects of Edaravone on Hippocampal Antioxidants in EL Mice**

(J Nippon Med Sch 2016; 83: 100-106)

エダラボン投与が EL マウスの海馬内抗酸化物質に及ぼす影響

馬場亜沙美<sup>1</sup> 川上康彦<sup>1,2</sup> 齊藤賢一<sup>3</sup> 村島善也<sup>4</sup>  
伊藤保彦<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学大学院医学研究科小児・思春期医学

<sup>2</sup>日本医科大学多摩永山病院小児科

<sup>3</sup>日本医科大学多摩永山病院病理部

<sup>4</sup>首都大学東京大学院人間健康科学研究科

**背景および目的：**近年、てんかん発作における脳内酸化ストレスの関与が注目されている。そこで、本研究ではてんかんモデルミュータントマウスである EL マウスを用いて、フリーラジカル消去剤であるエダラボンの抗てんかん作用について検討した。

**方法：**90 日齢の EL 雄マウスに 7 日間エダラボンを連続腹腔内投与した。エダラボン投与群および非投与群に分け、海馬組織における還元型グルタチオン (GSH) および酸化型グルタチオン (GSSG)、スーパーオキシドディスムターゼ (Cu/Zn-SOD, EC-SOD および Mn-SOD) を測定した。また、エダラボン投与後のてんかん発作の強度および脳波 (EEG) を測定した。

**結果および考察：**エダラボン投与群における海馬 GSSG 値は非投与群に比べ減少し、GSH/GSSG 比、Cu/Zn-SOD 活性および EC-SOD 活性についてはエダラボン投与群で増加していた。これらの結果は、エダラボンが脳内の酸化ストレス環境を改善したことを意味する。さらに、エダラボン投与後のてんかん性異常発作の持続時間は短縮し、また臨床的にてんかん発作の抑制が認められた。

EL マウスにおいて、てんかん発作を獲得する過程には、グルタミン酸トランスポーターの酸化による機能障害が原因のひとつと考えられている。本研究より EL マウスの海馬組織では、エダラボンによる酸化ストレス環境の改

善が認められており、また EEG の変化から神経細胞の興奮性の低下が認められている。したがって、エダラボンのラジカル消去能により脳内レドックスバランスが改善されたことで、グルタミン酸トランスポーターの機能が回復し、神経伝達物質を調節したと考えられる。

**結語：**本研究では、EL マウスに対するエダラボン投与は脳内レドックスバランスを改善し、てんかん発作を抑制することを示した。このことから、エダラボンは新規抗てんかん薬として利用できる可能性がある。

**Invention of Two Instruments Fitted with SECUREA™ Useful for Laparoscopic Liver Resection**

(J Nippon Med Sch 2016; 83: 107-112)

腹腔鏡下肝切除術に有用な SECUREA™ を加工装着した器具の開発

川野陽一<sup>1</sup> 谷合信彦<sup>1</sup> 中村慶春<sup>1</sup> 松本智司<sup>1</sup>  
吉岡正人<sup>1</sup> 松下 晃<sup>1</sup> 水口義昭<sup>1</sup> 清水哲也<sup>1</sup>  
高田英志<sup>1</sup> 吉田 寛<sup>2</sup> 内田英二<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学消化器外科

<sup>2</sup>日本医科大学多摩永山病院外科

本邦における腹腔鏡下肝切除術 (LLR) は、2010 年に肝部分切除術、外側区域切除術が保険収載されてから、技術と手術器具の革新により一般化した。安全かつ確実な LLR には、愛護的かつ力強い臓器把持による安定した術野展開、出血点の素早い圧迫止血などが重要となる。今回、われわれは、当科で開発された腹腔鏡用スポンジスペーサーである SECUREA™ を分割するなどの簡単な加工を加え装着した 2 つの器具を開発した。一つは半切した SECUREA™ を鉗子に装着した器具であり、愛護的かつ力強い臓器把持が可能であり、LLR においても “Move the ground technique” が可能となる。他方は、SECUREA™ を吸引管に装着した器具であり、吸引詰まりのないスムーズな吸引と圧迫止血が可能となる。これらの器具は、LLR だけでなく、どの種類の腹腔鏡手術にも使用が可能であり、特に、経験の少ない外科医にでも安全、確実に使用できるため、手術の安全性が担保される。

**Treatment for Trochanteric Fracture of the Femur with Short Femoral Nail: A Comparison between the Asian Intramedullary Hip Screw (IMHS) and the Conventional IMHS**

(J Nippon Med Sch 2016; 83: 113-117)

大腿骨転子部骨折に対する short femoral nail による治療: Asian intramedullary hip screw と従来型 intramedullary hip screw の比較

河路秀巳 植松卓哉 大場良輔 佐竹美彦

星川直哉 高井信朗

日本医科大学整形外科

著者らは大腿骨転子部骨折の治療に、通常 short femoral nail を使用している。本研究で、後ろ向きに従来型の intramedullary hip screw (IMHS) とその改良型である Asian IMHS を用いて治療を行った臨床成績を比較、検討した。

**対象および方法:** 21 名の Asian IMHS による治療した患者と、その直前に従来型の IMHS で治療した 21 名を対象とし、診療録より年齢、性別、術前待機期間、手術時間、出血量、受傷前および退院時の歩行能力、および手術に関連した合併症について調査した。

**結果:** 両群間に年齢、性別、術前待機期間、術後入院期間、手術時間および出血量、歩行能力に有意差はなかった。Asian IMHS 群で術中合併症として大腿骨々折を 3 例に認め、1 例で implant の破損を認めた。

**検討および結果:** これらの 2 種類のインプラントを比較すると、Asian IMHS は全体に小さく、頸体角のバリエーションが豊富であり、またチタン合金製のため (従来型はステンレス製)、MRI 検査に影響を与えないなどの特徴がある。術中合併症である大腿骨々折は、遠位横止スクリューの径が従来型の物より太いことが関連している。インプラントの破損は、本来、より太く、長いインプラントを使用すべき AO 分類 31-A3 型の骨折に、患者の体格が小さいために細く、短いインプラントを使用したために生じたと考えられる。

より注意深くインプラントの選択することで、Asian IMHS は従来型 IMHS に比べ、体格の小さい日本人にとってより有用な骨折内固定材となりうる。

## Key Words Index

Vol 12 2016

<b>A</b>		epigenetics ..... (4) 119	
aging ..... (4) 119		<b>H</b>	
anhedonia ..... (3) 78		hernioplasty ..... (3) 92	
anti-TNF $\alpha$ mAb ..... (1) 15		histone modification ..... (4) 119	
apathy ..... (3) 78		HLA-B51 ..... (1) 15	
autoimmune disease ..... (1) 15		hypertension ..... (1) 7	
autoinflammatory disease ..... (1) 15		hyperuricemia ..... (1) 7	
<b>B</b>		<b>I</b>	
Behçet's disease ..... (1) 15		inguinal hernia ..... (3) 92	
<b>C</b>		<b>L</b>	
carbon ion radiotherapy ..... (1) 26		laparoscopic insertion ..... (1) 26	
Certified Nurse in Cancer Pain Management Nursing ..... (3) 97		<b>M</b>	
Certified Nurse in Diabetes Nursing ..... (3) 95		medical settings ..... (2) 57	
certified nurse in pediatric emergency nursing ..... (2) 61		mesh plug ..... (3) 92	
chordoma ..... (1) 26		<b>P</b>	
chronic kidney disease ..... (1) 7		pain control ..... (3) 97	
cognitive behavioral therapy ..... (2) 57		Parkinson's disease ..... (3) 78	
congenital anomalies of the kidney and urinary tract ..... (3) 86		post-radical prostatectomy ..... (4) 127	
<b>D</b>		presbycusis ..... (4) 119	
day surgery ..... (3) 92		proteinuria ..... (3) 86	
Dementia Nursing ..... (4) 133		<b>S</b>	
depression ..... (3) 78		screening ..... (3) 86	
depression and anxiety ..... (2) 57		spacer ..... (1) 26	
diabetic nephropathy ..... (1) 7		surgical therapies ..... (4) 127	
direct kugel patch ..... (3) 92		<b>T</b>	
DNA methylation ..... (4) 119		three-year-old children ..... (3) 86	
<b>E</b>		<b>U</b>	
end-stage renal disease ..... (3) 86		urinary incontinence ..... (4) 127	

## 著者名索引

第12巻 2016年

## A

秋元 正宇……………(4)171  
 安齋 眞一……………(4)143  
 荒木 久美……………(4)163  
 浅井 邦也……………(3)76  
 浅岡裕美子……………(4)133  
 芦田 光則……………(4)137

## D

出川 龍哉……………(4)164  
 Dalgormaa Gantumur ……(3)110

## E

江本 直也……………(4)144

## F

藤倉 輝道……………(4)141  
 福原 茂朋……………(4)145  
 福嶋 善光……………(1)6  
 古山 景子……………(3)95

## G

弦間 昭彦……………(1)4  
 権 知華……………(4)175  
 後藤 祥子……………(4)167

## H

蜂谷 將史……………(4)139  
 濱崎 務……………(2)65  
 平形希利慧……………(4)161  
 平井 歌織……………(4)169  
 廣瀬 敬……………(4)146  
 星野慎太郎……………(4)135

## I

飯田 謙司……………(4)176  
 池田 有紗……………(4)161  
 石原 彩子……………(4)168  
 石井 暢明……………(4)178  
 岩切 勝彦……………(4)135

## K

柿沼 由彦……………(2)42  
 亀山まどか……………(4)164

金涌 佳雅……………(4)164  
 神戸 成美……………(3)99  
 菅野 淳平……………(2)61  
 檜村 正美……………(2)57  
 柏原 元……………(3)92  
 川端 英恵……………(4)167  
 川田 智之……………(2)64  
 河村 英恭……………(1)26  
 菊永 恭子……………(3)95  
 木曾 翔平……………(1)6  
 小林 純子……………(4)167  
 國保 成暁……………(4)175  
 近藤 幸尋……………(2)65, (4)127  
 香西 達一……………(4)178  
 久保村 憲……………(4)179  
 久保村 優……………(4)177  
 久保田 馨……………(4)142  
 久保田 憲……………(1)30  
 汲田伸一郎……………(1)6

## L

黎 明……………(3)109  
 李 松子……………(3)108  
 厉 英超……………(3)104

## M

松田 明久……………(4)149, 150  
 松井 遼子……………(4)169  
 松本 寛……………(1)26  
 松本 智司……………(4)149  
 Md. Taimur Islam ……(3)106  
 三倉 麻子……………(4)168  
 宮下 正夫……………(4)149, 150  
 水口 苑絵……………(3)95  
 森川 昭子……………(3)97  
 森本 摩耶……………(4)179  
 村上 正洋……………(4)172  
 村越 甘奈……………(4)163  
 村田 智洋……………(4)170

## N

長野 楨彦……………(4)162  
 永山 寛……………(3)78  
 仲程 知恵……………(3)95  
 中井 将人……………(4)161

中村加奈恵……………(4)175  
 中村真寿美……………(4)166  
 中野 大輔……………(1)26  
 中尾 淳一……………(4)175  
 中山祐次郎……………(1)26  
 Napat Ruamrungsri ……(3)109  
 野田 良博……………(4)171  
 野一色千景……………(4)174  
 野本 俊一……………(4)171  
 野村 俊明……………(2)57  
 野呂林太郎……………(4)154, 158

## O

小川 令……………(4)174  
 小川 俊一……………(2)46  
 岡田 憲明……………(2)66  
 奥田 直史……………(4)168  
 大川 咲奈……………(4)163  
 太田恵一朗……………(4)147  
 大塚 悠介……………(4)166  
 小澤 一史……………(2)41

## P

Pongson Yaicharoen ……(3)108

## S

齋藤 文仁……………(4)159  
 齋藤 恒徳……………(3)76  
 酒井 行直……………(1)7  
 櫻井 星羅……………(4)169  
 櫻井 透……………(4)173  
 関根 銀朗……………(4)159  
 芝田 匡史……………(4)170  
 渋谷 偉織……………(4)173  
 清水 涉……………(3)76  
 白井悠一郎……………(4)152  
 白壁 章宏……………(4)158  
 鄒 奮飛……………(3)104, (4)165  
 須田 智……………(4)148  
 洲鎌 秀永……………(2)42  
 Suun Sathornviriyapong…(3)105  
 鈴木 藍……………(4)176  
 鈴木 久晴……………(1)32  
 鈴木 静香……………(4)170  
 鈴木 康友……………(4)127

## T

多賀麻里絵	(4) 172
田島 廣之	(3) 75
高木 元	(4) 153
高橋 慶一	(1) 26
高瀬 久光	(4) 162
武井 寛幸	(4) 116
岳野 光洋	(1) 15
武内 進	(4) 151
寺岡晋太郎	(4) 166
Tien Linh	
Nguyen Doan	(3) 110
柘植 琢哉	(4) 174
鶴岡 秀一	(1) 7

## U

内田 英二	(4) 149, 150
上田 百蔵	(4) 178
植田 るか	(4) 176
梅澤 裕己	(4) 171

## W

Wakakuri Hiroaki	(4) 165
万 培華	(3) 107
渡邊 健一	(4) 118

## Y

矢島 領	(4) 177
山田真吏奈	(4) 150

山田 岳史	(4) 157
山口 達郎	(1) 26
山木邦比古	(2) 53
山本 雅貴	(4) 162
山西 愼吾	(4) 156
柳 健	(3) 92
柳田 邦昭	(4) 173
柳原 剛	(3) 86
矢富 良寛	(4) 172
Ye Win Aung	(3) 105
吉田 寛	(4) 115
吉野由希子	(4) 177
Yunitasari Amalia	(3) 107
湯澤 令	(4) 164

## 日本医科大学医学会雑誌

## 第12巻(平成28年)総目次

## (第1号—第4号)

## 橋桜だより

ブランドの認識と再構築	弦間 昭彦	4
医学部長就任のご挨拶	小澤 一史	41
院長新任の御挨拶—これからも皆様に愛され信頼される病院を目指します—	田島 廣之	75
多摩永山病院院長就任のご挨拶	吉田 寛	115

## グラビア

慢性血栓塞栓性肺高血圧症の深吸気呼吸停止下肺血流 SPECT-CT	木曾 翔平・福嶋 善光・汲田伸一郎	6
慢性ストレス負荷による黒質ドーパミン神経変化を示す免疫組織化学染色および In Situ Hybridization 画像	洲鎌 秀永・柿沼 由彦	42
拡張型心筋症の心筋細胞に認められるオートファジー空胞	齋藤 恒徳・浅井 邦也・清水 渉	76
5年間の術前エキセメスタン治療が奏効した閉経後乳癌のマンモグラフィ画像	武井 寛幸	116

## 定年退職教授記念講演会要旨

臨床からの疑問に対する基礎および臨床研究からの答え

一心筋細胞興奮収縮連関の developmental change と病的血管の mechanobiology—	小川 俊一	46
眼免疫反応, 網膜機能解析	山木邦比古	53

## 綜 説

全身性疾患としての慢性腎臓病	酒井 行直・鶴岡 秀一	7
ベーチェット病の免疫病態	岳野 光洋	15
パーキンソン病の気分障害	永山 寛	78
3歳児検尿と尿異常	柳原 剛	86
エピジェネティクスと生命現象の制御	渡邊 健一	118
前立腺全摘術後尿失禁のマネジメント	鈴木 康友・近藤 幸尋	127

## 臨床医のために

日帰り鼠径ヘルニア修復術	柳 健・柏原 元	92
--------------	----------	----

## 症例報告

脊索腫に対する重粒子線治療前に腹腔鏡下スパーサー挿入術を行った1例	中山祐次郎・松本 寛 河村 英恭・中野 大輔・山口 達郎・高橋 慶一	26
-----------------------------------	---------------------------------------	----

## 基礎科学から医学・医療を見る

認知行動療法の紹介	檜村 正美・野村 俊明	57
-----------	-------------	----

## 看護師シリーズ

小児救急看護認定看護師の役割	菅野 淳平	61
糖尿病看護認定看護師の活動	仲程 知恵・水口 苑絵・菊永 恭子・古山 景子	95

がん性疼痛看護認定看護師の活動	森川 昭子	97
認知症看護認定看護師の活動	浅岡裕美子	133

### 話 題

白内障手術の進歩～開眼手術から屈折矯正手術へ～	鈴木 久晴	32
心の問題と医学的アプローチ	川田 智之	64
da Vinci Surgical System を用いたロボット支援手術	濱崎 務・近藤 幸尋	65
逆流性食道炎患者における PPI 治療のコツ	星野慎太郎・岩切 勝彦	135

### 関連施設だより

“医療で地域を支える”の旗のもと	久保田 憲	30
地域医療と高度先進医療を結ぶ急性期総合病院	岡田 憲明	66
大宮で60年 これからも地域医療の貢献を目指すへブロン会大宮中央総合病院	神戸 成美	99
“足立区から助産施設の灯を消さない”を目指して	芦田 光則	137
“開院75周年”を迎えて	蜂谷 将史	139

### JNMS のページ

Journal of Nippon Medical School Vol. 82, No. 2 (2015年4月発行)	33, 68
Journal of Nippon Medical School Vol. 82, No. 3 (2015年6月発行)	34, 69
Journal of Nippon Medical School Vol. 82, No. 4 (2015年8月発行)	69
Journal of Nippon Medical School Vol. 82, No. 5 (2015年10月発行)	71
Journal of Nippon Medical School Vol. 82, No. 6 (2015年12月発行)	101
Journal of Nippon Medical School Vol. 83, No. 1 (2016年2月発行)	102
Journal of Nippon Medical School Vol. 83, No. 3 (2016年6月発行)	184

### 集会記事

第473回特別講演会	35
第474回特別講演会	35
第26回学校法人日本医科大学外国人留学者研究会抄録	104

### 第84回日本医科大学医学会総会抄録

#### 新任教授特別講演

1. 日本文化、学内文化に根ざした医学教育の展開……………藤倉 輝道…141
2. 小細胞肺癌：臨床試験の歴史と将来展望……………久保田 馨…142
3. 脂腺癌：Sebaceous carcinoma の臨床病理……………安齋 真一…143
4. 2型糖尿病患者の行動経済学的分析……………江本 直也…144
5. 血管新生の蛍光生体イメージング……………福原 茂朋…145

#### 新任臨床教授特別講演

1. 進行非小細胞肺癌に対する薬物療法の進歩と治療戦略……………廣瀬 敬…146
2. 胃癌治療の適正化……………太田恵一朗…147

#### 平成28年度 奨学賞受賞記念講演

1. 脳卒中に対する幹細胞治療の開発……………須田 智…148
2. 閉塞性大腸癌治療における低侵襲化を目指して  
—大腸ステント留置後の手術 (bridge to surgery : BTS) の有用性— ……松田 明久・宮下 正夫  
松本 智司・内田 英二…149

#### 平成27年度 優秀論文賞受賞記念講演

- 敗血症の病態と新規治療ターゲット……………松田 明久・宮下 正夫・山田真吏奈・内田 英二…150

#### 平成27年度 丸山記念研究助成金受賞記念講演

1. 悪性胸膜中皮腫の新規治療標的バイオマーカー探索……………武内 進…151

2. 強皮症の臓器病変新規発症の早期検出と早期治療標的の同定	白井悠一郎	152
平成 27 年度 同窓会医学研究助成金受賞記念講演		
1. 自己細胞由来増殖因子 (多血小板血漿) を用いた再生治療	高木 元	153
2. 同窓会医学研究助成金受賞記念講演	野呂林太郎	154
3. PAG の粘膜免疫に及ぼす影響	山西 慎吾	156
4. 大腸がん抗 EGFR 抗体治療における Liquid biopsy を利用した real-time personalized therapy	山田 岳史	157
海外留学生講演		
早期肺癌におけるバイオマーカー研究—術後化学療法とバイオマーカー— Drp1-dependent Mitochondrial Autophagy Plays a Protective Role against Pressure-overload-Induced Mitochondrial Dysfunction and Heart Failure	野呂林太郎 白壁 章宏	158
小脳 GABA シナプスにおけるセクレチンによる修飾機構	齋藤 文仁	159
PET/MR の基礎と臨床応用	関根 銀朗	159
展示発表		161
総会記事		180

会 報

定例 (7 月) 日本医科大学医学会役員会議事録	36
定例 (11 月) 日本医科大学医学会役員会議事録	37
定例 (1 月) 日本医科大学医学会役員会議事録	73
定例 (5 月) 日本医科大学医学会役員会議事録	112
<b>Key Words Index</b>	000
著者名索引	000
日本医科大学医学会雑誌 第 12 巻総目次 (第 1 号—第 4 号)	I—III

# NIHON IKA DAIGAKU IGAKKAI ZASSHI

Vol 12 (No 1—4)

(2016)

## CONTENTS

### Photogravures

- Deep-inspiratory Breath-hold Pulmonary Perfusion SPECT-CT for Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension ..... Shohei Kiso, Yoshimitsu Fukusima, Shin-ichiro Kumita... 6
- Evidence of Dopaminergic Neuronal Loss in the Substantia Nigra Induced by Chronic Restraint Stress as Demonstrated by In Situ Hybridization and Immunohistochemistry..... Shuei Sugama, Yoshihiko Kakinuma... 42
- Autophagic Vacuoles in Cardiomyocytes of Patient with Dilated Cardiomyopathy ..... Tsunenori Saito, Kuniya Asai, Wataru Shimizu... 76
- Mammographic Findings before and after 5 Years of Exemestane Which Was Effective as Preoperative Setting in Postmenopausal Women with Multiple Breast Cancers ..... Hiroyuki Takei...116

### Reviews

- Total Management of CKD ..... Yukinao Sakai, Shichi Tsuruoka... 7
- Immunopathology of Behçet's Disease ..... Mitsuhiro Takeno... 15
- Mood Disorder in Parkinson's Disease ..... Hiroshi Nagayama... 78
- Urinary Screening and Urinary Abnormalities in 3-year-old Children in Japan ..... Takeshi Yanagihara... 86
- Epigenetics and Its Detailed Mechanisms in Life Phenomena: A Review ..... Ken-ichi Watanabe...118
- The Management of Urinary Incontinence after Radical Prostatectomy ..... Yasutomo Suzuki, Yukihiro Kondo...127

### Notes for Clinical Doctors

- Radical Repair of Inguinal Hernia in Same Day Surgery ..... Ken Yanagi, Moto Kashiwabara... 92

### Case Report

- Laparoscopic Spacer Insertion for Carbon Ion Radiotherapy in Patient with Sacral Chordoma: A Case Report ..... Yujiro Nakayama, Hiroshi Matsumoto, Hidetaka Kawamura, Daisuke Nakano, Tatsuro Yamaguchi, Keiichi Takahashi... 26

### Humanities, Natural Sciences, and Medicine

- Introduction to "Cognitive Behavioral Therapy" ..... Masami Kashimura, Toshiaki Nomura... 57

### Nurse's Series

- The Role of the Certified Nurse in Pediatric Emergency Nursing ..... Junpei Kanno... 61
- Roles and Activities of Certified Nurse in Diabetes Nursing ..... Chie Nakahodo, Sonoe Mizuguchi, Kyoko Kikunaga, Keiko Furuyama... 95
- The Role of the Certified Nurse in Cancer Pain Management Nursing..... Akiko Morikawa... 97
- Activities of Certified Nurse in Dementia Nursing ..... Yumiko Asaoka...133

### From Our Affiliated Hospitals

- Under the Banner of Supporting a Local Community with Medical Treatment ..... Ken Kubota... 30
- Acute general hospital collaborating community medicine with advanced medical technology ..... Kenmei Okada... 66
- Ohmiya Chuo General Hospital ..... Nariyoshi Kanbe... 99
- Aim for the continuous obstetric care in Adachi region ..... Mitsunori Ashida...137
- Reach the Opening of a Diet Session 75th Anniversary ..... Masashi Hachiya...139



## 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)