

日本医科大学医学会雑誌

第13巻 2017年4月 第2号

目次

INDEX

- 橋桜だより
中央倫理委員会の機能と役割 横田 裕行 61
- グラビア
CT-SPECT Fusion Imagingにて検証した多枝冠動脈バイパス術の有効性 石井 庸介 他 62
- 定年退職教授記念講演会要旨
心血管バイオマーカーの開発を機軸とした臨床研究の展開 清野 精彦 64
独創的な基礎研究から臨床応用へ向かって 太田 成男 71
- 綜 説
頸動脈内膜摘出術の工夫と術中声帯筋電図モニタリング 玉置 智規 他 79
眼科分野における遺伝子導入法の開発 五十嵐 勉 他 88
- 臨床および実験報告
エキシマライト照射とビタミンD₃外用の併用が有効であったSjögren症候群を合併した尋常性白斑の1例 大塚 流音 他 97
- 看護師シリーズ
集中ケア認定看護師の活動 佐々木友子 101
- 話 題
ジカウイルス感染症 赤沼 雅彦 104
- 関連施設だより
静岡県東部の急性期基幹病院として 梅本 琢也 106
- JNMSのページ
Journal of Nippon Medical School Vol. 83, No. 5 Summary 108
Journal of Nippon Medical School Vol. 83, No. 6 Summary 109

平成 29 年度日本医科大学医学会奨学賞候補者公募

平成 29 年 2 月 15 日

会 員 各 位

日本医科大学医学会
会 長 弦 間 昭 彦

下記のとおり、日本医科大学医学会奨学賞候補者を公募します。

1. 応募規定

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

2. 申込方法

応募者は、大学院教授、または本学の基礎科学・基礎医学・臨床医学及び付置施設の専任の教授（臨床教授・診療教授を含む）からの推薦書を添え、所定の申請書類（電子データ*1を含む）に必要事項を記入のうえ、お申し込みください。

3. 締切期日 平成 29 年 5 月 15 日（月）

4. 申込先 〒113-8602 東京都文京区千駄木 1 丁目 1 番 5 号 日本医科大学医学会事務局*2

5. その他

- (1) 選考については、選考委員会を設けて選考をいたします。
（授賞内定期日は平成 29 年 7 月下旬の予定です。）
- (2) 授賞者には、賞状・副賞及び記念品の贈呈がありますので、授賞式に出席のうえ授賞研究内容を講演いただきます。
（授賞式は、9 月上旬に開催される「第 85 回日本医科大学医学会総会」にて行なう予定です。）
- (3) 総会での記念講演の英文抄録は、医学会誌「Journal of Nippon Medical School」に掲載いたします。
ポイントとなる図表とともに後日提出してください。

*1 書類は、本会ホームページから出力してください。

（http://college.nms.ac.jp/individual/ma_nms/）

*2 ご持参での申込みの場合は、日本医科大学医学会事務局（教育棟 1 階）までご提出ください。

上記お問い合わせ先 医学会事務局 五箇
電話 03-3822-2131（内線 5111）
FAX 03-5814-6393
E-mail manms@nms.ac.jp



中央倫理委員会の機能と役割

横田裕行

学校法人日本医科大学中央倫理委員会委員長
日本医科大学大学院医学研究科 救急医学分野 大学院教授

平成 28 年 1 月、学校法人日本医科大学に理事長を設置者とする日本医科大学中央倫理委員会（以下、中央倫理委員会）が設立されました。私は初代の委員長として任命されましたが、この 1 年間の活動と今後の方針について紙面をお借りして述べたいと思います。中央倫理委員会は、研究等の実施の適否等を最終審査する諮問機関として、日本医科大学と日本獣医生命科学大学の倫理委員会、付属四病院の倫理委員会、薬物治験委員会で審査された人を対象とする研究等で承認された研究に対して、これら委員会の所属長からの求めによりその研究実施の適否や変更等に関する最終意見を専門的な立場から審査する組織です。委員会の委員は理事長により任命され、①医学・医療の専門家など自然科学の有識者として、日本医科大学長が推薦した者男女各 1 名、②獣医学・獣医療の専門家など自然科学の有識者として、日本獣医生命科学大学長が推薦した者男女各 1 名、③倫理学・法律学の専門家など本法人に所属しない人文・社会科学の有識者若干名、④一般の立場から意見を述べることができる者若干名、⑤分子生物学、細胞生物学、遺伝学、臨床薬理学、病理学等の専門家若しくは遺伝子治療等臨床研究の対象となる疾患に係る臨床医として日本医科大学長が推薦した者若干名、⑥委員長が必要と認めた委員若干名で構成されています。現在は男性 15 名、女性 6 名の計 21 名が委員として任命をされています。

中央倫理委員会の実質的な活動は平成 28 年 4 月から行われていますが、毎月 70～80 件前後の申請案件を審査しています。中央倫理委員会による審査の遅れで研究に支障を来さないように十分に配慮することが必要と考えています。中央倫理委員会の円滑な運営は委員の高い意識はもちろん、膨大な作業量を有する事務局機能に大きく依存します。幸いにも日本医科大学学長がセンター長を兼ねる研究統括センターの臨床研究支援部門が事務局機能を担当し、現在 2 名のスタッフが専属で活躍をします。また、付属病院の臨床研究総合センター（大塚俊昭センター長）と密接に連携し、本学における人を対象とした医学系の研究が高い倫理性をもって円滑に遂行できるような体制を構築しています。現在は学外からの倫理審査に関する申請を排除してはおりませんが、委員会として申請や審査に関する正式な取り決めはありません。今後はしっかりとしたルールを構築し、学外からの申請についても責任ある審査体制を構築し、厚労省が認定する倫理委員会として機能して行こうと考えています。

（受付：2017 年 1 月 20 日）

—グラフィア—

CT-SPECT Fusion Imaging にて検証した多枝冠動脈バイパス術の有効性

石井 庸介 新田 隆

日本医科大学付属病院心臓血管外科

Effectiveness of Coronary Bypass Grafting for Multiple Vessel Disease Evaluated by CT-SPECT Fusion Imaging

Yosuke Ishii and Takashi Nitta

Cardiovascular Surgery, Nippon Medical School Hospital

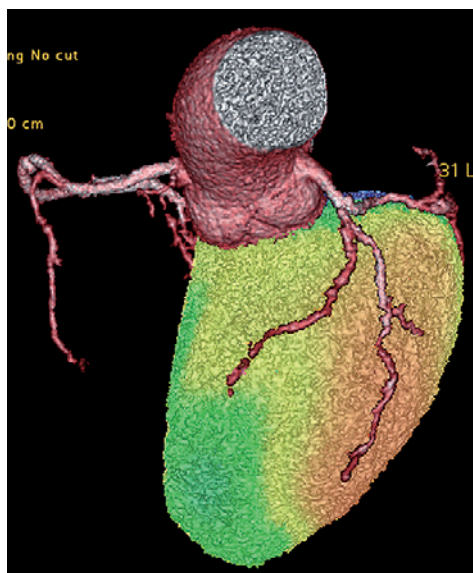


図 1

冠動脈に対する外科的血行再建は、現在の日本では人工心肺を用いない心拍動下冠動脈バイパス術（オフポンプ冠動脈バイパス術）が約60%の施設において第一選択となっている。日本医科大学付属病院ではオフポンプ冠動脈バイパス術を基本術式としている。症例数は循環器内科の協力もあり、年間80症例ほどであり、日本の冠動脈バイパス術件数の上位7%以内に位置している（2016年冠動脈外科研究会公式統計より）。

冠動脈バイパス術の利点は多枝血行再建ができることである。現在、心臓血管外科では放射線科と協力しながら、術後に冠動脈CTと負荷心筋シンチを融合した検査（CT-SPECT Fusion Imaging）を行い、バイパスグラフトの灌

流とともに心筋代謝を調べることで、血行再建の有効性を評価している。完全血行再建を目指しているが、すべての狭窄血管を血行再建することは吻合するグラフトのアレンジによっては難しい症例がある。特に、左内胸動脈—左前下行枝はゴールドスタンダードではあるが、回旋枝領域の血行再建にどのグラフトを使用するかは議論の余地がある。症例を呈示する。左前下行枝領域の陳旧性心筋梗塞と3枝病変の狭心症に対する冠動脈バイパスを施行した。図1は術前の薬剤負荷心筋シンチ像である。3枝病変であり、左前下行枝領域（黄緑色）と回旋枝領域（黄色）に虚血を認めていた。

連絡先：石井庸介 〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5 日本医科大学付属病院心臓血管外科

E-mail: yosuke-i@nms.ac.jp

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



図2



図3

図2は冠動脈バイパス術後薬剤負荷心筋シンチ像である。左内胸動脈—左前下行枝バイパスに加えて、右内胸動脈に橈骨動脈を吻合して1本の長いグラフトを作成した上で、対角枝1—対角枝2—回旋枝1—回旋枝2と1本で左室側壁から後壁の4カ所の冠動脈吻合を行っており、心筋灌流が術前よりも著明に増加していることが分かる（橙色）。図3はBMIPPによる術後の心筋代謝を評価してい

る。左前下行枝領域は術前の陳旧性心筋梗塞により代謝は低下しているが（黄緑色）、左室側壁から後壁に掛けて代謝が保たれており（橙色）、対角枝と回旋枝領域の血行再建が術後心機能改善に重要であることを示唆している。現在、日本医科大学付属病院 心臓血管外科では多枝完全血行再建を行うことで、単に血流の改善だけでなく、代謝改善を目標とした冠動脈バイパス術を目指している。

- 図1 術前の薬剤負荷シンチ像
- 図2 術後の薬剤負荷シンチ像

- 図3 術後のBMIPPシンチ像



清野 精彦 教授

略 歴

- | | | | |
|----------|---|----------|----------------------------|
| 1976年3月 | 日本医科大学医学部卒業 | 1989年4月 | 日本医科大学附属病院集中治療室医局長 |
| 1976年6月 | 日本医科大学第一内科入局（研究生） | 1992年4月 | 日本医科大学第一内科医局長 |
| 1977年7月 | 日本医科大学第一内科医員助手代理 | 1993年4月 | 日本医科大学内科学第一講座講師 |
| 1979年2月 | 日本医科大学附属病院集中治療室医員助手 | 2000年10月 | 日本医科大学内科学第一講座助教授 |
| 1980年3月 | 日本医科大学第一内科医員助手 | 2004年4月 | 筑波大学大学院病態制御医学非常勤講師 |
| 1980年9月 | 米国 University of California, Los Angeles 校 Cedars-Sinai Medical Center 公費留学 | 2005年4月 | 日本医科大学内科学第一講座教授 |
| 1982年11月 | 同上 Cardiology Research Fellowship 終了 | 2007年4月 | 日本医科大学千葉北総病院循環器センター長 |
| 1982年12月 | 日本医科大学第一内科医員助手 | 同上 | 日本医科大学内科学（循環器内科学）教授（大学院兼任） |
| 1983年4月 | 東京都立駒込病院循環器科出向医員 | 2015年2月 | 日本医科大学千葉北総病院院長 |
| 1983年5月 | 医学博士（日本医科大学） | 2015年5月 | 学校法人日本医科大学理事（現在に至る） |
| 1984年5月 | 日本医科大学附属病院集中治療室医員助手 | 2017年3月 | 日本医科大学教授定年退職 |

主な研究領域

循環器内科学，心不全の病態と治療，急性冠症候群の病態と治療，心血管バイオマーカーの臨床開発，冠動脈先端画像とバイオマーカーの解析，睡眠時無呼吸と

心血管疾患のリンケージ，心サルコイドーシスの病態と治療，ファブリー病の病態と遺伝子治療

主な所属学会と学会活動

日本内科学会評議員/認定医・指導医	2010年「循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン」
日本循環器学会評議員/専門医	2010年「循環器領域における性差医療に関するガイドライン」
日本心臓病学会評議員/FJCC	2018年発表予定「急性・慢性心不全診療ガイドライン」
日本心不全学会評議員	・日本心不全学会ガイドライン作成委員
日本冠疾患学会評議員/FJCA	2016年「高齢心不全患者の治療に関するステートメント」
日本集中治療医学会専門医	・主催学会・研究会
日本臨床薬理学会専門医	2007年 第205回日本循環器学会関東甲信越地方会
American Heart Association (AHA), Premium Professional Gold Heart Member	2014年 第2回心不全 ASV リサーチフォーラム学術集会
Council on Clinical Cardiology, Council on Basic Cardiovascular Science	2014年 第179回東京サルコイドーシス/肉芽腫性疾患研究会
・日本循環器学会各種ガイドライン作成委員	
2006年, 2011年「急性心不全治療ガイドライン」	
2009年「循環器医のための心肺蘇生・心血管救急に関するガイドライン」	

公 務

1999～2001年 厚生労働省 DRG-PPS 会議委員	2006～2010年 厚生労働省・日本医療安全調査機構
2006～2007年 文部科学省「特色ある教育支援プログラム (特色 GP)」	「診療行為に関連した死亡の調査分析モデル事業」評価委員
日本医科大学 T/Each other programs 実施責任者	2006～2014年 厚生労働省薬価算定組織会議委員
	2015～2016年 厚生労働省薬価算定組織会議委員長

公的研究助成金, 補助金

1979年 文部省科学研究費個人奨励研究 「急性心筋梗塞における心機能と循環調節機序に関する研究」	2003～2005年 文科省科学研究費基盤研究 C 「Fabry 病に対する酵素補充遺伝子治療：特に心病変について」
1980年 文部省科学研究費個人奨励研究 「急性心不全における心機能と末梢循環調節機序に関する研究」	2005～2006年 文科省「特色ある大学教育支援プログラム (特色 GP)」 「学年や学部を超え, 互いに教えて学ぶ医学教育：従来型段階的学習と新しい包括的能動学習の融合：T/Each other programs」
1986年 文部省科学研究費個人奨励研究 「心不全における循環調節機序と神経体液性因子に関する研究」	2008～2010年 文科省科学研究費基盤研究 C 「冠動脈先端画像解析によるマルチバイオマーカー戦略の開発」
1994～1996年 文科省科学研究費基盤研究 C 「特発性心筋症の発症と進展における成長因子 FGF, TGF-beta の役割に関する研究」	2012～2014年 文科省科学研究費基盤研究 C 「心血管バイオマーカー・リンケージ解析と心血管疾患予防のための包括的治療戦略の構築」
1997年～2000年 厚生省循環器委託研究 「分担研究：循環器救急における生化学マーカー迅速診断システムの導入と初期診断指針の作成」	

受 賞

1976年 3月 日本医科大学同窓会賞	2003年 5月 日本心臓財団・ファイザー心血管病研究助成 (研究指導)
1986年 10月 日本心電学会木村栄一賞ファイナリスト	2004年 10月 東京都医師会グループ研究賞 (代表)
1987年 6月 第14回日本集中治療医学会最優秀論文賞	2006年 10月 第10回日本心不全学会 YIA 賞 (研究指導)
1991年 10月 東京都医師会奨励賞	2006年 12月 東京都医師会功労賞
1992年 9月 日本医科大学医学会奨学賞	2007年 4月 日本医科大学学長賞 (教育部門)
2000年 7月 日本医科大学 MVT (Most Valuable Teacher) 賞	

記念講演会要旨

心血管バイオマーカーの開発を機軸とした臨床研究の展開

清野 精彦

内科学 (循環器内科学)

はじめに

1978年、第一内科入局3年目を迎えたある日、木村栄一教授から「君の研究テーマは、心不全で Frank-Starling curve に下行脚は存在するか」の一言。CCU で急性心筋梗塞によるポンプ失調の治療に取り組んでおられた大林完二、高野照夫両先輩ご指導のもと、ポンプ失調における代償機序について、心行動態、下腿末梢循環動態、血中神経体液性因子を対比分析、さらに血管拡張薬による減負荷療法 の機序について分析した研究をまとめ、1980年 Swan, Ganz, Forrester らが指揮する UCLA Cedars-Sinai Medical Center に留学させて頂いた。心電図 QRS score と CK, CKMB の血中遊出動態から梗塞サイズや心筋 salvage を分析し、心筋梗塞後の心機能や運動耐容能と対比分析 (Circulation, Am J Cardiol), 臨床研究の面白さを学んで帰国した。当時、心筋から分泌される ANP (atrial natriuretic peptide, A-type), BNP (brain natriuretic peptide, B-type) が同定され (Kangawa, Matsuo), 最も鋭敏に心筋傷害・壊死を検出する心筋梗塞診断マーカーとして心筋 troponin T (TnT) が報告 (Katus, Hamm) された。やがて、急性心筋梗塞 (AMI) は不安定プラークの破裂と血栓により発症すること (急性冠症候群 ACS) が明らかにされていく。心血管バイオマーカーを機軸とした臨床研究起動の背景である。

Expanding Role of Cardiac Biomarkers

・ Natriuretic peptides :

ANP, BNP は、それぞれ心房、心室の wall stress 増大や虚血などのストレスにより血中濃度が上昇する。最初に発見された ANP に関し、心電図学的に興味深い persistent atrial standstill 症例を対象に、特徴である electrical silence, mechanical silence に加え、endocrinologic silence (ANP 分泌欠如) があることを世界に先駆けて報告 (J Am Coll Cardiol, N Engl J Med) した。さらに、心拍応答型 pacemaker 植え込み症例で、心房心室連関が心機能のみならず ANP, BNP 応答からみても有利であることを明らかにした (Am J Cardiol, Lancet)。また、ANP の遺伝子組み換え医薬 carperitide について多施設共同ランダム化比較試験を実施し、急性心不全症例において、carperitide 72 時間静脈内投与は、急性期臨床症状や血行動態改善のみならず、潜在性心筋傷害 (後述) を抑止し、長期予後改善をもたらすことを報告した (Circ J)。

BNP については、前駆体 pro-BNP の N 末端部 NT-proBNP assay について臨床開発を行い、BNP と異なり血漿中でも安定 (研究検体として有利) しており、心不全では BNP よりも左室駆出率の識別 (HF rEF vs HF pEF) に優れること、臨床経過や治療評価にも優れることを示した (Eur J Heart Fail, Circ J)。さらに AMI では、TnT や CKMB などの心筋壊死マーカーは ST 上昇型の方が非 ST 上昇型よりも高値であるのに対して、NT-proBNP は、逆に非 ST 上昇型の方が高値であり、境界部心筋虚血ストレスを反映している新知見を報告した (Circ J)。BNP や NT-proBNP 測定により、高血圧 (Int J Cardiol, Int Heart J)、心 sarcoidosis (Int J Cardiol, Circ J)、睡眠時無呼吸 (Circ J, N Engl J Med, J Cardiol, Heart Vessels, BMJ case reports)、さらに公衆衛生学大塚俊昭准教授と共に禁煙コホート (Am J Cardiol)、企業健診コホート (Am Heart J) を対象にした研究でも新知見を報告した。

・ Troponin T (TnT) and Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP)

Katus らが開発した TnT assay を用いて、不安定狭心症 (収容時 CK, CKMB 上昇なし) を対象に、TnT, CK, CKMB, myoglobin, myosin 軽鎖の遊出動態を分析すると、収容時に約 70% の症例で TnT が上昇しており、TnT 遊出は 3 パターン (initial peak, persistent elevation, delayed elevation) に分類され、収容後 10 時間以上の persistent elevation パターンは心イベントリスクが高いことを明らかにした (Lancet, Jpn Circ J)。さらに、Katus ら、Boehringer Ingelheim GmbH と共同で、循環器救急症例を対象に TnT 全血迅速診断法の臨床開発に着手、わが国の成績 (J Cardiol, Circ J) をもとに 1998 年保険収載されたのが初代 TROP T™ である。その後、TnT の発症 4 時間以内の

診断能の限界を克服する POCT として湧永製薬・大日本製薬と共に臨床開発したのが H-FABP 全血迅速診断法 (ラピチェック™, 2003 年保険収載) である (Am J Med, Circ J). 2012 年, The 3rd Universal definition of MI が提示され, 高感度 hsTnT assay を導入, hsTnT と H-FABP は共に超急性期からの診断能に優れ, 責任冠動脈造影所見と対比することにより, 両者の差異と特徴を明らかにした (J Cardiol, Heart Vessels).

TnT および H-FABP は慢性心不全症例でも検出され (潜在性心筋傷害 OMD : Ongoing Myocardial Damage), かかる症例は予後不良であることを世界に先駆けて報告した (Am J Cardiol, Am J Med). その機序として, 炎症, apoptosis が重要な役割を果たしていることを示した (Am J Med, Circ J, J Card Fail). OMD は高血圧症例 (Int J Cardiol), さらに hsTnT assay により企業健診コホート (Am Heart J) でも検出され, かかる群は長期的に心血管イベントリスクが高いことを示した.

Integrated Biomarker and Imaging Study (IBIS, 科研費基盤研究)

2007 年千葉北総病院に赴任, 水野杏一教授が構築した冠動脈血管内視鏡, 血管内超音波, 光干渉断層法を駆使した先端画像研究に加えてバイオマーカー解析を融合し, 冠動脈カテーテル治療 (PCI) における心筋傷害の予知と対策 (Am J Cardiol, Int J Cardiol,), ステント留置後の内膜化遅延, 脂質化黄色内膜, 新生血管などの問題 (J Am Coll Cardiol, Heart, Circ Cardiovasc Interv, JACC Cardiovasc Interv) に関して報告した.

新たに IBIS 研究を立ち上げ, 不安定プラーク vulnerable plaque (VP) の画像と照合しながら, VP 関連バイオマーカー (#1 plaque formation, #2 vulnerability, #3 plaque rupture, #4 thrombosis, #5 myocardial ischemia, #6 myocardial necrosis, #7 ventricular remodeling) の探索的研究を展開した (以下 #2, 3 のみ記載).

MDA-LDL : PCI を施行する前に標的病変について血管内視鏡によりプラークの黄色調を定量的評価し, MDA-LDL 測定値とプラーク不安定性の関係を分析, 光干渉断層法による VP, TCFA : thin cap fibroatheroma に一致する群を識別し, 多変量解析により MDA-LDL が TCFA を規定する唯一の独立因子であることを明らかにした (Circ J).

sLOX-1 : CCU に収容された ACS 症例で光干渉断層法により評価した 95 例を対象に sLOX-1, hsTnT, hsCRP について対比分析, plaque rupture が観察された群 (74%) は, fibrous cap が薄く TCFA の比率が高く, 全例血栓を伴い, ROC 解析により sLOX-1 のみが plaque rupture を識別できることを明らかにした (Int J Cardiol, Circ J).

MMP-9 : CCU に収容された ACS 症例で光干渉断層法により評価した 120 例を対象に同様に対比分析, plaque rupture が観察された群 (54%) は, fibrous cap が薄く TCFA の比率が高く lipid plaque 範囲が大きく, 全例血栓を伴い, ROC 解析により MMP-9 も plaque rupture を識別できることを示した (Cardiology, Circ J). これらの VP 関連バイオマーカーをサロゲートとした治療戦略の構築が期待される.

ご指導いただいた旧第一内科, 循環器内科の先輩諸先生, とともに臨床, 研究, 教育に勤しんだ学内外のすべての皆様に, 心から感謝の意を表し結びにしたい.

主たる研究業績

(英文原著)

- | | | | | |
|---|--------------------------|------|------------|-------------|
| 1. Unloading effects of vasodilators on peripheral circulation and cardiac hemodynamics in patients with acute myocardial infarction | Jpn Heart J | 1982 | 23 (6) | 905—918 |
| 2. Cardiac function and peripheral circulatory adjustments in patients with acute myocardial infarction. Observations during the early stage of AMI | Jpn Heart J | 1983 | 24 (4) | 515—528 |
| 3. Evaluation of a QRS scoring system in acute myocardial infarction: relation to infarct size, early stage left ventricular ejection fraction, and exercise performance | Am J Cardiol | 1983 | 52 (1) | 37—42 |
| 4. Peripheral hemodynamics in patients with Fabry's disease | Am Heart J | 1983 | 105 (5) | 783—787 |
| 5. Effects of positive end-expiratory pressure ventilation and extracorporeal ultrafiltration method in patients with refractory heart failure | Jpn Circ J | 1986 | 50 (4) | 359—367 |
| 6. Cardiovascular circulatory adjustments and renal function in acute heart failure | Jpn Circ J | 1989 | 53 (2) | 180—190 |
| 7. Disturbed secretion of atrial natriuretic peptide in patients with persistent atrial standstill: endocrinologic silence | J Am Coll Cardiol | 1991 | 18 (2) | 459—463 |
| 8. Abnormal cutaneous vasomotion and reduced cutaneous blood mass remain in congestive heart failure even with normalized cardiovascular hemodynamics | Am Heart J | 1993 | 126 (4) | 887—895 |
| 9. Cardiodynamic and neurohormonal importance of atrial contribution in rate-responsive pacing | Am J Cardiol | 1993 | 72 (1) | 36—40 |
| 10. Early identification of cardiac events with serum troponin T in patients with unstable angina (letter) | Lancet | 1993 | 342 (8881) | 1236—1237 |
| 11. Increased plasma levels of interleukin-6 and myocardial stunning after coronary reperfusion therapy | Am J Cardiol | 1995 | 76 (10) | 718—720 |
| 12. Atrial versus ventricular pacing (letter) | Lancet | 1995 | 345 (8951) | 734 |
| 13. Multicenter, double-blind study of intravenous milrinone for patients with acute heart failure in Japan | Crit Care Med | 1996 | 24 (9) | 1490—1497 |
| 14. Pathophysiological analysis of serum troponin T release kinetics in evolving ischemic myocardial injury | Jpn Circ J | 1996 | 60 (5) | 265—276 |
| 15. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure | Am J Cardiol | 1999 | 84 (5) | 608—611 |
| 16. Cardiac emergency triage and therapeutic decisions using whole blood rapid troponin T test for patients with suspicious acute coronary syndrome | Jpn Circ J | 2001 | 65 (5) | 424—428 |
| 17. Use of cytosolic and myofibril markers in the detection of ongoing myocardial damage in patients with chronic heart failure | Am J Med | 2002 | 113 (9) | 717—722 |
| 18. Long-term systemic therapy of Fabry disease in a knockout mouse by adeno-associated virus-mediated muscle-directed gene transfer | Proc Natl Acad Sci U S A | 2002 | 99 (21) | 13777—13782 |
| 19. Use of a whole blood rapid panel test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain: comparison with rapid troponin T and myoglobin tests | Am J Med | 2003 | 115 (3) | 185—190 |
| 20. Ongoing myocardial damage in chronic heart failure is related to activated tumor necrosis factor and Fas/Fas ligand system | Circ J | 2004 | 68 (8) | 747—750 |
| 21. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure | Eur J Heart Fail | 2004 | 6 (3) | 295—300 |
| 22. Multicenter prospective investigation on efficacy and safety of carperitide for acute heart failure in the 'real world' of therapy | Circ J | 2005 | 69 (3) | 283—290 |
| 23. Detection of cardiac sarcoidosis using cardiac markers and myocardial integrated backscatter | Int J Cardiol | 2005 | 102 (2) | 259—268 |
| 24. Difference in elevation of N-terminal pro-BNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation vs non-ST elevation acute coronary syndrome | Circ J | 2006 | 70 (11) | 1372—1378 |

- | | | | | |
|---|------------------------|------|----------|-----------|
| 25. Effects of nocturnal oxygen therapy on outcome measures in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration | Circ J | 2006 | 70 (1) | 1—7 |
| 26. Non-invasive detection of latent cardiac conduction abnormalities in patients with pulmonary sarcoidosis | Circ J | 2007 | 71 (4) | 540—545 |
| 27. Serial long-term evaluation of neointimal stent coverage and thrombus after sirolimus-eluting stent implantation by use of coronary angioscopy | Heart | 2007 | 93 (12) | 1533—1536 |
| 28. Lack of association between large angiographic late loss and low risk of in-stent thrombus: angioscopic comparison between paclitaxel- and sirolimus-eluting stents | Circ Cardiovasc Interv | 2008 | 1 (1) | 20—27 |
| 29. Elevated levels of both cardiomyocyte membrane and myofibril damage markers predict adverse outcomes in patients with chronic heart failure | Circ J | 2008 | 72 (4) | 569—574 |
| 30. Effects of carperitide on the long-term prognosis of patients with acute decompensated chronic heart failure: the PROTECT multicenter randomized controlled study | Circ J | 2008 | 72 (11) | 1787—1793 |
| 31. Long-term follow-up evaluation after sirolimus-eluting stent implantation by optical coherence tomography: do uncovered struts persist ? | J Am Coll Cardiol | 2008 | 51 (9) | 968—969 |
| 32. Extended follow-up by serial angioscopic observation for bare-metal stents in native coronary arteries: from healing response to atherosclerotic transformation of neointima | Circ Cardiovasc Interv | 2009 | 2 (3) | 205—212 |
| 33. Association between high-sensitivity cardiac troponin T levels and the predicted cardiovascular risk in middle-aged men without overt cardiovascular disease | Am Heart J | 2010 | 159 (6) | 972—978 |
| 34. Relation of smoking status to serum levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in middle-aged men without overt cardiovascular disease | Am J Cardiol | 2010 | 106 (10) | 1456—1460 |
| 35. Late vascular responses from 2 to 4 years after implantation of sirolimus-eluting stents: serial observations by intracoronary optical coherence tomography | Circ Cardiovasc Interv | 2010 | 3 (5) | 476—483 |
| 36. Appearance of lipid-laden intima and neovascularization after implantation of bare-metal stents | J Am Coll Cardiol | 2010 | 55 (1) | 26—32 |
| 37. Upregulation of monocyte proinflammatory cytokine production by C-reactive protein is significantly related to ongoing myocardial damage and future cardiac events in patients with chronic heart failure | J Card Fail | 2010 | 16 (7) | 562—571 |
| 38. N-terminal pro-BNP is a novel biomarker for integrated cardio-renal burden and early risk stratification in patients admitted for cardiac emergency | J Cardiol | 2010 | 55 (3) | 377—383 |
| 39. Natural history of a thin-cap fibroatheroma: serial observations by optical coherence tomography | Circ Cardiovasc Interv | 2011 | 4 (6) | 638—639 |
| 40. Soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 as an early biomarker for ST elevation myocardial infarction: time-dependent comparison with other biomarkers | Circ J | 2011 | 75 (6) | 1433—1439 |
| 41. Matrix metalloproteinase-9 for the earliest stage acute coronary syndrome | Circ J | 2011 | 75 (12) | 2853—2861 |
| 42. Intense yellow culprit plaque coloration is closely associated with troponin-T elevation and flow complications following elective coronary stenting | J Atheroscler Thromb | 2011 | 18 (10) | 906—913 |
| 43. Delayed healing of a coronary stent graft | JACC Cardiovasc Interv | 2011 | 4 (4) | 466—467 |
| 44. Malondialdehyde-modified low-density lipoprotein is a useful marker to identify patients with vulnerable plaque | Circ J | 2012 | 76 (9) | 2211—2217 |
| 45. Chest compression-only cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest with public-access defibrillation: a nationwide cohort study | Circulation | 2012 | 126 (24) | 2844—2851 |
| 46. Links between sleep disordered breathing, coronary atherosclerotic burden, and cardiac biomarkers in patients with stable coronary artery disease | J Cardiol | 2012 | 60 (3) | 180—186 |
| 47. Usefulness of rosuvastatin to prevent periprocedural myocardial injury in patients undergoing elective coronary intervention | Am J Cardiol | 2013 | 111 (12) | 1688—1693 |
| 48. Remote ischemic conditioning. From organs/tissues to organs | Circ J | 2013 | 77 (12) | 2883—2885 |

- | | | | | |
|---|------------------------------|------|---------|-----------|
| 49. Impact of prediabetic status on coronary atherosclerosis: a multivessel angioscopic study | Diabetes Care | 2013 | 36 (3) | 729—733 |
| 50. Soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (sLOX-1) as a valuable diagnostic marker for rupture of thin-cap fibroatheroma: verification by optical coherence tomography | Int J Cardiol | 2013 | 168 (4) | 3217—3223 |
| 51. Identification of high-risk plaques associated with periprocedural myocardial injury following elective percutaneous coronary intervention: Assessment by high-sensitivity troponin-T measurements and optical coherence tomography | Int J Cardiol | 2013 | 168 (3) | 2860—2862 |
| 52. High-sensitivity cardiac troponin T for earlier diagnosis of acute myocardial infarction in patients with initially negative troponin T test—comparison between cardiac markers | J Cardiol | 2013 | 62 (6) | 336—342 |
| 53. Number needed to entrain: a new criterion for entrainment mapping in patients with intra-atrial reentrant tachycardia | Circ Arrhythm Electrophysiol | 2014 | 7 (3) | 490—496 |
| 54. Heart-type fatty acid-binding protein is a novel prognostic marker in patients with essential hypertension | Int J Cardiol | 2014 | 176 (3) | 1323—1325 |
| 55. Adaptive servo-ventilation therapy for patients with chronic heart failure in a confirmatory, multicenter, randomized, controlled study | Circ J | 2015 | 79 (5) | 981—990 |
| 56. Coronary atherosclerosis and risk of acute coronary syndromes in chronic kidney disease using angiography and the kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) classification | Atherosclerosis | 2015 | 243 (2) | 567—572 |
| 57. Impact of diabetic retinopathy on vulnerability of atherosclerotic coronary plaque and incidence of acute coronary syndrome | Am J Cardiol | 2016 | 118 (7) | 944—949 |
| 58. Linkage of sleep-disordered breathing and acute aortic dissection with patent false lumen | Heart Vessels | 2016 | 31 (7) | 1069—1076 |
| 59. Different characteristics of cardiac biomarkers to decide and predict the culprit lesions in patients with suspicious acute coronary syndrome | Heart Vessels | 2016 | 31 (6) | 907—909 |
| 60. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in heart failure | N Engl J Med | 2016 | 374 (7) | 687—688 |



太田 成男 教授

略 歴

- | | | | |
|-----------|------------------------------|-----------|---------------------------------|
| 1974年 3月 | 東京大学理学部 卒業 | 1991年 11月 | 自治医科大学医学部 助教授 |
| 1979年 3月 | 東京大学大学院薬学系研究科博士課程
修了 | 1994年 10月 | 日本医科大学老人病研究所 教授 |
| 1979年 4月 | 群馬大学医学部文部教官助手 | 2003年 4月 | 日本医科大学大学院医学研究科細胞生
物学分野 大学院教授 |
| 1980年 6月 | 群馬大学医学部文部教官講師 | 2015年 4月 | 日本医科大学先端医学研究所（改組に
よる）教授 |
| 1981年 12月 | スイス連邦バーゼル大学バイオセン
ター研究所研究員 | 2017年 3月 | 日本医科大学定年退職 |
| 1985年 2月 | 自治医科大学医学部 講師 | | |

学会役員等

- | | |
|----------------------------|--|
| 日本生化学会, 評議員, 代議員 | ミトコンドリア病患者家族の会 顧問 |
| 日本ミトコンドリア学会, 理事長, 理事 | Mitochondrion: Editing Board |
| 日本 Cell Death 学会, 理事長, 評議員 | Medical Gas Research: Associate Editor |
| 日本分子状水素医学生物学会, 理事長 | Journal of Alzheimer's Disease: Associate Editor |
| 日本 RNA 学会, 評議員, 監事 | |

主催学会等

- | | |
|-----------------------------------|--|
| 第 3 回 RNA 学会公開シンポジウム (2000 年) | 第 25 回日本 Cell Death 学会年会 (2016 年) |
| 第 1 回日本ミトコンドリア研究会年会 (2002 年 1 月) | 第 4 回分子状水素医学シンポジウム (2014 年) |
| 第 2 回日本ミトコンドリア研究会年会 (2002 年 12 月) | 日本分子状水素医学生物学会設立記念大会 (第 6 回年
会) (2016 年) |
| 第 6 回日本ミトコンドリア学会年会 (2006 年) | |
| 第 12 回日本アポトーシス研究会年会 (2003 年) | |

研究活動・競争的研究費

- ・大型研究費の代表研究者（または主任研究者）延べ14年間
- (1) 文部科学省特定領域（重点領域）研究の代表研究者（1997～2000）「RNA 高次機能の分子基盤」
- (2) 先端的厚生科学研究分野 脳科学研究事業 主任研究者（1997～1999）「ミトコンドリア機能障害によるアルツハイマー病の発症機序と予測に関する研究」
- (3) 厚生労働省科学研究費補助金長寿科学総合研究事業 主任研究者（2005～2006）「トランスジェニックマウスを用いたミトコンドリア酸化ストレスの抑制によるアルツハイマー病予防・治療法の開発」
- (4) 文部科学省バイオベンチャー研究開発拠点整備事業 代表研究者（2000～2004）「蛋白質立体構造を基盤とした治療薬のデザインと開発」
- ・その他の研究費 延べ109年間
- (5) 文部科学省科学研究補助金, 重点領域研究（または特定領域研究）担当研究者 延べ13年間
- (6) 学術振興会科学研究補助金基盤研究（B）代表研究者 延べ18年間
- (7) 同基盤研究（C）分担研究者 延べ14年間
- (8) 学術振興会科学研究補助金萌芽研究（挑戦的萌芽研究）代表研究者 延べ5年間
- (9) 厚生労働省関連研究費 延べ47年間
- (10) 私学振興助成金関連研究費 延べ12年間

記念講演会要旨

独創的な基礎研究から臨床応用へ向かって

太田 成男 大学院教授

大学院医学研究科細胞生物学分野

はじめに

私が、本学の老人病研究所の教授として赴任したのは、1994年10月で、本学には22年半、お世話になりました。この間、思う存分研究に打ち込ませていただきまして、関係者各位に心から感謝の意を表したいと思います。

本学へ赴任したときに、新しい概念を提出する独創的な研究を目指すことと、その研究成果を実用化することの2つを目標としました。22年間の研究生活において、達成感が感じられるような結果が出せ、本当に充実した研究生活だったと感謝しています。

幸いなことに研究費は、本学のいわゆる教育研究費を含め、競争的資金も継続して取得することができ、研究費には困らない研究生活でした。とくに、大型研究費が延べ14年間取得できたので、重点的に研究費を使った研究もすることができました。

細胞の中でエネルギーを産生し、活性酸素種を放出するミトコンドリアの研究を基盤としているところに私の研究の特徴があります。

ミトコンドリア病の解明と治療薬の開発

希少疾患のミトコンドリア病の解明と治療法の確立は、私が1985年より取り組んだ課題です。なかでも、その中の病型 MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes) は、1983年に最初に報告された疾患で、1990年に私たちがミトコンドリア遺伝子の原因遺伝子を同定した病型です。

本学へ赴任してすぐ、文部科学省の特定領域研究に採択され、ミトコンドリアの遺伝子変異によって病態が生じるメカニズムの解明に取り組みました。その結果、ミトコンドリア tRNA-Leu (UUR) のアンチコドン塩基のタウリン修飾が欠損することが病因であることをつきとめました。この領域は、tRNA が mRNA を識別する領域で、分子生物学の基本的スキーム、DNA → RNA → 蛋白質へと遺伝情報が伝達される基本的な原理に関与する発見でした。

その後、タウリンを大量に投与することで、ミトコンドリア機能が改善することがわかり、川崎医科大学で MELAS 患者へのタウリン大量投与の臨床試験が行われることになり、この療法によって脳卒中の頻度が著しく低下することがわかりました。

さらに、厚生労働省難病克服事業、ひきつづき日本医療研究開発機構 (AMED) から大型研究費をうることができ、2015年1月に医師主導型治験を終了することができました。現在、MELAS の改善薬として、タウリンを保険適用医薬品として世界初の認可を得るべく申請中です。

さらに、ミトコンドリア病にとどまらず、糖尿病などの生活習慣病の改善薬として発展することを期待しています。tRNA の修飾の欠損の発見は、MELAS だけにとどまりません。tRNA 修飾欠損病として新しい疾患の概念を提唱することができ、学問の広がりを見せることになりました。本研究は、新しい概念を創造した基礎研究から臨床へ橋渡しをした研究となりました。

細胞死抑制因子の作製

ミトコンドリアは、細胞死、とりわけアポトーシス (能動的細胞死) の制御に重要な役割を果たしていることが明らかにされてきました。

アポトーシスを抑制する因子 Bcl-x の遺伝子をクローニングすることに成功し、大腸菌で大量生産、精製、結晶化、立体構造の解明に成功しました。しかし、競争が激しい分野で、遺伝子のクローニングは Cell 誌に、立体構造の解明は Nature 誌に競合相手が先に論文を発表してしまい、競争という点では残念ながら、いずれも2番手となっ

てしまいました。

しかし、立体構造を基盤に3つのアミノ酸を改変し、細胞死抑制活性が20倍も強いタンパク質因子の作製に成功しました。この細胞死活性強化因子を細胞内に導入するシステムも作製しました。この研究成果は、Proceedings of National Academy Science USA のハイライトとして紹介されました。

この細胞死活性強化因子は、iPS細胞の安定化などに使われる可能性や、純系で生殖能力が弱い沖縄のアグー豚の精子の凍結保存に貢献する可能性があります。

ところで、抗がん剤の多くは、アポトーシスを引き起こします。ミトコンドリア遺伝子の変異が抗がん剤への耐性を獲得する機構の解明も行いました。

酸化ストレス防御機構としての ALDH2

ミトコンドリア機能低下と神経変性疾患の関係が注目されてきたので、アルツハイマー型認知症の危険因子を検索しました。

その研究過程で、ミトコンドリアタンパク質のアルデヒド脱水素酵素2 (ALDH2) の遺伝子多型がアルツハイマー病の危険因子であることを同定しました。従来、ALDH2 酵素活性欠損の人は、アセトアルデヒドを分解できないために、いわゆる下戸（お酒に弱い人）であることが知られており、この研究結果は、朝日新聞の1面に報道され、注目を浴びることになりました。さらに、この結果は、中国、韓国で再現されています。

ALDH2 酵素活性が低下することによって、なぜ認知症のリスクになるのかという研究では、大規模疫学調査で、この遺伝子多型の保因者では血液中の過酸化脂質が多いことが判明しました。その後の研究によって、ALDH2 は、酸化ストレスへの防御機構を担っていることを解明しました。従来は、飲酒との関係でのみ議論されていたのを、酸化ストレスへの防御機構として働いているという新しい概念を提出することができました。

さらに、認知症モデルマウスなどの解析も行いました。

この研究過程で、酸化ストレスがある程度存在すると、むしろ酸化ストレスに耐性になることがわかり、そのメカニズムを解明しました。この概念が次の水素医学の創設へとつながりました。

水素医学の創設と発展

ミトコンドリアからは、全体の90%にあたる活性酸素種が放出されます。活性酸素種は、細胞を酸化して破壊するだけでなく、細胞内情報伝達機構にも関与して重要な生理的活性を有します。そのため、抗酸化物質を過剰に摂取すると、むしろ寿命が短くなることが報告されました。そこで、生理活性をもつ活性酸素種を除去しないで、酸化力が非常に強く細胞に障害をあたえる活性酸素種を選択的に除去できる分子の探索が必要でした。

結果的に、生理活性のある活性酸素種とは反応せず、酸化力が非常に強い活性酸素種を選択的に除去する物質は、水素分子 (H₂) であることを明らかにしました。ついで、脳梗塞モデルラットに水素ガスを吸入することによって、治療効果があることを見出し、Nature Medicine に最初の論文を発表しました。この論文の発表後に世界中で、水素医学の研究が始まり、水素医学の創設を提唱しました。この論文の引用数は、2017年1月現在654で、本学が中心となってなされた研究としては、引用数の歴代トップとなっています。

さらに、水素を溶かした水を飲ませて、動脈硬化モデルの抑制、ストレス性の記憶障害モデルの改善、肥満、糖尿病モデルの改善など、次々と水素の効果を明らかにすることができました。

この基礎研究を基に、パイロット臨床試験が始められ、水素の摂取によりパーキンソン病、リウマチ、脳梗塞、心肺停止蘇生などに効果があることが示されています。

現在は、パーキンソン病の改善に水素水を飲む治療法が順天堂大学を中心として14施設、176人の二重盲検試験の臨床試験が終了し、解析中です。

慶應義塾大学を中心とする20施設で360人の心肺停止蘇生患者に対する水素ガス吸入療法の有効性が先進医療Bとして研究が進められています。

近い将来に、水素ガスが医薬品として認可されることを期待しています。

数字でみる研究の成果

研究の内容の評価は後世に委ねられますが、原著論文を第一とし、内容の評価の指標としては引用数を重視して

きました。

数字であげると、Scopus のデータベースに掲載された論文数は 1985 年以降で 218、引用数 650 以上の論文が 1 報、引用数 300 以上の論文が 4 報、引用数 200 以上の論文が 10、引用数 100 以上の論文は 21、h-index は 49（引用数が 49 以上の論文が 49 報）となりました。全引用数は、9,550 でした。

全体として引用数が多い論文が、かなりの数になり、継続的に引用数の多い論文を発表し続けたと言えると思います。

学会活動と社会活動

独創的な研究をするためには、学会活動が必要です。多くの学会の諸先生によって、大いに学ばせていただきました。私は、日本 RNA 学会、日本ミトコンドリア学会、日本 Cell Death 学会、日本分子状水素医学生物学会の 4 学会の設立の発起人となり、3 学会の理事長を務めさせていただきました。

また、学会の理事長としてだけでなく、ミトコンドリア病患者・家族の会の顧問として、ミトコンドリア病の難病指定にも貢献しました。

加齢医学専攻系大学院の認可と大学院重点化へのとりくみ

ここまで書いてくると、研究だけに埋没していたように思われるかもしれませんが、大学のお役にたてる事務仕事も、なかったわけではありません。大学院加齢医学専攻系の新設の担当者として、何度か文部科学省にも足を運び、膨大な書類を作成し、皆さんの協力のもと、2003 年に新しい専攻系を設立することができました。この新しい系の設立をもって、大学院重点化大学を標榜することが認められ、私立大学としては初めての大学院重点化大学として現在につながっています。大学院の新しい系の設立と大学院重点化が、私の業績のひとつであると自負しています。

おわりに

再度、このような研究生生活を支えてくださった皆様がたに感謝の意を表します。

主たる研究業績

(論文)

- | | | | | |
|--|----------------------------|------|-----|-------------|
| 1. An additional form of rat Bcl-x, Bcl-xbeta, generated by an unspliced RNA, promotes apoptosis in promyeloid cells | J Biol Chem | 1996 | 271 | 13258—13265 |
| 2. Crystal structure of rat Bcl-xL. Implications for the function of the Bcl-2 protein family | J Biol Chem | 1997 | 272 | 27886—27892 |
| 3. Mutations in the TIGR gene in familial primary open-angle glaucoma in Japan | Am J Hum Genet | 1997 | 61 | 1202—1204 |
| 4. A trace amount of the human pro-apoptotic factor Bax induces bacterial death accompanied by damage of DNA | J Biol Chem | 1998 | 273 | 11384—11391 |
| 5. Functional integrity of mitochondrial genomes in human platelets and autopsied brain tissues from elderly patients with Alzheimer's disease | Proc Natl Acad Sci U S A | 1999 | 96 | 2099—2103 |
| 6. Defect in modification at the anticodon wobble nucleotide of mitochondrial tRNA (Lys) with the MERRF encephalomyopathy pathogenic mutation | FEBS Lett | 2000 | 467 | 175—178 |
| 7. Modification defect at anticodon wobble nucleotide of mitochondrial tRNAs (Leu) (UUR) with pathogenic mutations of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episode | J Biol Chem | 2000 | 275 | 4251—4257 |
| 8. Bacterial cell death induced by human pro-apoptotic Bax is blocked by an RNase E mutant that functions in an anti-oxidant pathway | Genes Cells | 2000 | 5 | 155—167 |
| 9. Deficiency in mitochondrial aldehyde dehydrogenase increases the risk for late-onset Alzheimer's disease in the Japanese population | Biochem Biophys Res Commun | 2000 | 273 | 192—196 |
| 10. A pathogenic point mutation reduces stability of mitochondrial mutant tRNA (Ile) | Nucleic Acids Res | 2000 | 28 | 3779—3784 |
| 11. The super anti-apoptotic factor Bcl-xFNK constructed by disturbing intramolecular polar interactions in rat Bcl-xL | J Biol Chem | 2000 | 275 | 37240—37245 |
| 12. Wobble modification defect in tRNA disturbs codon-anticodon interaction in a mitochondrial disease | EMBO J | 2001 | 20 | 4794—4802 |
| 13. Accumulation of somatic mutation in mitochondrial DNA extracted from peripheral blood cells in diabetic patients | Diabetologia | 2002 | 45 | 1577—1583 |
| 14. Protection against ischemic brain injury by protein therapeutics | Proc Natl Acad Sci U S A | 2002 | 99 | 17107—17112 |
| 15. Deficiency in a mitochondrial aldehyde dehydrogenase increases vulnerability to oxidative stress in PC12 cells | J Neurochem | 2003 | 84 | 1110—1117 |
| 16. N-terminal deletion augments the cell-death-inducing activity of BAX in adenoviral gene delivery to nonsmall cell lung cancers | Oncogene | 2003 | 22 | 2655—2663 |
| 17. Maternal inheritance of diabetes is associated with inactive ALDH2 genotype in diabetics with renal failure in Japanese | Diabetes Res Clin Pract | 2003 | 60 | 143—145 |
| 18. Truncated product of the bifunctional DLST gene involved in biogenesis of the respiratory chain | EMBO J | 2003 | 22 | 2913—2923 |
| 19. Genetic deficiency of a mitochondrial aldehyde dehydrogenase increases serum lipid peroxides in community-dwelling females | J Hum Genet | 2003 | 48 | 404—409 |
| 20. Influence of alcohol intake and aldehyde dehydrogenase 2 phenotype on peripheral neuropathy of diabetes | Diabetes Care | 2003 | 26 | 249 |
| 21. Mitochondrial genome variation in eastern Asia and the peopling of Japan | Genome Res | 2004 | 14 | 1832—1850 |
| 22. Codon-specific translational defect caused by a wobble modification deficiency in mutant tRNA from a human mitochondrial disease | Proc Natl Acad Sci U S A | 2004 | 101 | 15070—15075 |
| 23. Alcohol dehydrogenase 2 variant is associated with cerebral infarction and lacunae | Neurology | 2004 | 63 | 1711—1713 |
| 24. Positive contribution of pathogenic mutations in the mitochondrial genome to the promotion of cancer by prevention from apoptosis | Cancer Res | 2005 | 65 | 1655—1663 |
| 25. Zonal necrosis prevented by transduction of the artificial anti-death FNK protein | Cell Death Differ | 2005 | 12 | 384—394 |

- | | | | | |
|---|------------------------------------|------|------|-----------|
| 26. MIDAS/GPP34, a nuclear gene product, regulates total mitochondrial mass in response to mitochondrial dysfunction | J Cell Sci | 2005 | 118 | 5357—5367 |
| 27. Protection of hepatic cells from apoptosis induced by ischemia/reperfusion injury by protein therapeutics | Hepatol Res | 2007 | 37 | 133—142 |
| 28. Transduction of the anti-apoptotic PTD-FNK protein improves the efficiency of transplantation of bone marrow mononuclear cells | J Mol Cell Cardiol | 2007 | 42 | 489—497 |
| 29. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals | Nat Med | 2007 | 13 | 688—694 |
| 30. Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative stress | Biochem Biophys Res Commun | 2007 | 361 | 670—674 |
| 31. Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice | Biochem Biophys Res Commun | 2008 | 377 | 1195—1198 |
| 32. Combination therapy with transductive anti-death FNK protein and FK506 ameliorates brain damage with focal transient ischemia in rat | J Neurochem | 2008 | 106 | 258—270 |
| 33. FSP27 contributes to efficient energy storage in murine white adipocytes by promoting the formation of unilocular lipid droplets | J Clin Invest | 2008 | 118 | 2808—2821 |
| 34. Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury | Biochem Biophys Res Commun | 2008 | 373 | 30—35 |
| 35. Involvement of mitoKATP channel in protective mechanisms of cerebral ischemic tolerance | Brain Res | 2008 | 1238 | 199—207 |
| 36. Consumption of molecular hydrogen prevents the stress-induced impairments in hippocampus-dependent learning tasks during chronic physical restraint in mice | Neuropsychopharmacology | 2009 | 34 | 501—508 |
| 37. Cytoprotective role of mitochondrial amyloid beta peptide-binding alcohol dehydrogenase against a cytotoxic aldehyde | Neurobiol Aging | 2009 | 30 | 325—329 |
| 38. Transduction of anti-cell death protein FNK suppresses graft degeneration after autologous cylindrical osteochondral transplantation | J Histochem Cytochem | 2009 | 57 | 197—206 |
| 39. Are the effects of alpha-glucosidase inhibitors on cardiovascular events related to elevated levels of hydrogen gas in the gastrointestinal tract? | FEBS Lett | 2009 | 583 | 2157—2159 |
| 40. Mutations in the mitochondrial genome confer resistance of cancer cells to anticancer drugs | Cancer Sci | 2009 | 100 | 1680—1687 |
| 41. Molecular hydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising anti-tumor activity in mice | Cancer Chemother Pharmacol | 2009 | 64 | 753—761 |
| 42. Metabolic remodeling induced by mitochondrial aldehyde stress stimulates tolerance to oxidative stress in the heart | Circ Res | 2009 | 105 | 1118—1127 |
| 43. Protection of the retina by rapid diffusion of hydrogen: administration of hydrogen-loaded eye drops in retinal ischemia-reperfusion injury | Invest Ophthalmol Vis Sci | 2010 | 51 | 487—492 |
| 44. Astaxanthin protects mitochondrial redox state and functional integrity against oxidative stress | J Nutr Biochem | 2010 | 21 | 381—389 |
| 45. Mitochondrial membrane potential decrease caused by loss of PINK1 is not due to proton leak, but to respiratory chain defects | Neurobiol Dis | 2011 | 41 | 111—118 |
| 46. Caloric restriction primes mitochondria for ischemic stress by deacetylating specific mitochondrial proteins of the electron transport chain | Circ Res | 2011 | 109 | 396—406 |
| 47. Hydrogen therapy attenuates irradiation-induced lung damage by reducing oxidative stress | Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol | 2011 | 301 | L415—L426 |
| 48. Molecular hydrogen improves obesity and diabetes by inducing hepatic FGF21 and stimulating energy metabolism in db/db mice | Obesity (Silver Spring) | 2011 | 19 | 1396—1403 |
| 49. Mild hypothermia enhanced the protective effect of protein therapy with transductive anti-death FNK protein using a rat focal transient cerebral ischemia model | Brain Res | 2012 | 1430 | 86—92 |
| 50. H ₂ gas improves functional outcome after cardiac arrest to an extent comparable to therapeutic hypothermia in a rat model | J Am Heart Assoc | 2012 | 1 | e003459 |

- | | | | | |
|---|-------------------------------------|------|------|-----------|
| 51. Improvement of the post-thaw qualities of Okinawan native Agu pig sperm frozen in an extender supplemented with antiapoptotic PTD-FNK protein | Theriogenology | 2012 | 78 | 1446—1455 |
| 52. Taurine ameliorates impaired the mitochondrial function and prevents stroke-like episodes in patients with MELAS | Intern Med | 2012 | 51 | 3351—3357 |
| 53. Topical application of the antiapoptotic TAT-FNK protein prevents aminoglycoside-induced ototoxicity | Gene Ther | 2012 | 19 | 1141—1149 |
| 54. Pilot study of H ₂ therapy in Parkinson's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial | Mov Disord | 2013 | 28 | 836—839 |
| 55. Hydrogen inhalation during normoxic resuscitation improves neurological outcome in a rat model of cardiac arrest independently of targeted temperature management | Circulation | 2014 | 130 | 2173—2180 |
| 56. Real-time monitoring of oxidative stress in live mouse skin | J Invest Dermatol | 2015 | 134 | 1701—1709 |
| 57. Intravenous transplantation of bone marrow-derived mononuclear cells prevents memory impairment in transgenic mouse models of Alzheimer's disease | Brain Res | 2015 | 1605 | 49—58 |
| 58. Feasibility and Safety of Hydrogen Gas Inhalation for Post-Cardiac Arrest Syndrome -First-in-Human Pilot Study | Circ J | 2016 | 80 | 1870—1873 |
| 59. Molecular hydrogen stimulates the gene expression of transcriptional coactivator PGC-1 α to enhance fatty acid metabolism | npj Aging and Mechanisms of Disease | 2016 | 2 | 16008 |
| 60. Molecular hydrogen regulates gene expression by modifying the free radical chain reaction-dependent generation of oxidized phospholipid mediators | Sci Rep | 2016 | 6 | 18971 |

頸動脈内膜摘出術の工夫と術中声帯筋電図モニタリング

玉置 智規¹ 森田 明夫²¹日本医科大学多摩永山病院脳神経外科²日本医科大学脳神経外科

The Surgical Technique of Carotid Endarterectomy and Vocal Fold Electromyography Monitoring

Tomonori Tamaki¹ and Akio Morita²¹Department of Neurological Surgery, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital²Department of Neurological Surgery, Nippon Medical School**Abstract**

We introduce our surgical technique for carotid endarterectomy (CEA) and our use of vocal fold electromyography to prevent perioperative complications. Between 2006 and 2015, 243 CEA procedures were performed (186 symptomatic CEAs and 57 asymptomatic CEAs). All patients were screened preoperatively by cardiologists for congestive and/or ischemic heart disease. If coronary artery stenosis was found, it was treated before CEA was performed. In this series, CEA was done under general anesthesia with a neurosurgical microscope, and we used arterial patch grafts with or without shunting, depending on a number of intraoperative parameters. This procedure requires careful attention to technical details, and specific principles must be followed to achieve a consistently favorable outcome. For high-risk patients with a higher carotid bifurcation, we exposed the distal internal carotid artery (ICA) beyond the hypoglossal nerve under microsurgery. It is important to adequately expose the distal ICA to permit direct visualization of the entire atherosclerotic plaque. Of the 186 patients with symptomatic CEAs, perioperative stroke occurred in 3 (minor stroke in 1 and major stroke in 2). The surgical morbidity and mortality rate were 1.2% and 0%, respectively. Among the 57 patients with asymptomatic CEAs, there was no surgical morbidity or mortality. Vagus nerve palsy is the most commonly recognized complication of CEA, but there are others such as stroke and cardiac events. Injury to the vagus nerve or one of its branches during CEA can result in vocal fold paralysis (VFP), but the exact mechanisms responsible for VFP are unclear. Therefore, we monitored vocal fold electromyograms during CEA. Sudden loss of the vocal fold electromyogram signals was noted in 3 patients (during plaque removal in 2 and during arterial wall suture in 1). In these patients, the cause of vagus nerve injury may have been traction on the nerve at the time of distal ICA manipulation. We examined vocal fold movements postoperatively with a nasolaryngoscope and detected VFP in 11 patients (9%). Monitoring vocal fold electromyograms may be useful for elucidating the mechanism of vagus nerve injury related to CEA. During long-term follow up (32 months), minor

Correspondence to Tomonori Tamaki, MD, PhD, Department of Neurological Surgery, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital, 1-7-1 Nagayama, Tama, Tokyo 206-8512, Japan

E-mail: tamakito@nms.ac.jp

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

ipsilateral stroke occurred in 2 patients, and 10 patients died of causes other than stroke, including 1 death from myocardial infarction and 7 from malignancies. The incidence of adverse events (all-cause death, stroke, myocardial infarction) at 30 days after CEA was 1.2%, which seemed to be acceptable compared with other reports. CEA effectively prevents stroke (even in high-risk patients) if performed according to a consistent treatment strategy and with appropriate technical support.

(日本医科大学医学会雑誌 2017; 13: 79-87)

Key words: carotid endarterectomy, laryngoscope, vocal fold, patch graft, complication

はじめに

近年、食生活や生活様式の欧米化に伴い、動脈硬化性頸部頸動脈狭窄症が増加している。本症は artery-to-artery embolism や hemodynamic stroke などの脳梗塞を引き起こすため、適切な診断と治療が重要である。外科的治療として頸動脈内膜剝離術 (carotid endarterectomy; CEA) が長らく標準的治療として行われてきたが、2008年に頸動脈ステント留置術 (carotid artery stenting; CAS) が保険適応になり急速に普及した¹。しかしながら、CEAは狭窄病変を完全に摘出し根治が期待できるため、われわれは頸部頸動脈狭窄症の治療はCEAを第一選択としており、その手技と合併症対策を報告する (図1, 2)。

対象および方法

対象は、2006年4月から2015年3月までに日本医

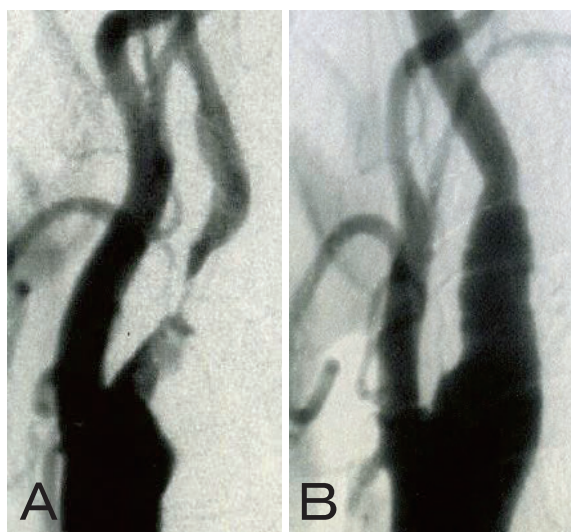


図1 頸動脈内膜摘出術前 (A), 術後 (B), 頸動脈の良好な拡張を認める。

科大学多摩永山病院脳神経外科で施行したCEA連続243例 (筆頭著者が執刀) である。CEAの適応はEuropean Carotid Stenosis Trial (ECST) 法による計測で症候性70%以上、無症候性80%以上の狭窄病変とした。CEAの高危険群はCASを施行したが、対象期間内に施行したCASは2例であった²。平均年齢は76歳 (53~89歳) で、男女比は9:1であった。243病変のうち症候性186病変、無症候性57病変で、症候性病変の内訳は眼症状 (黒内障を含む) 12例、Transient Ischemic Attack (TIA) 28例、脳血栓症による脳梗塞156例であった。一連の検査および手術については十分なインフォームドコンセントを行い、紙面での承諾を得た後に施行された。

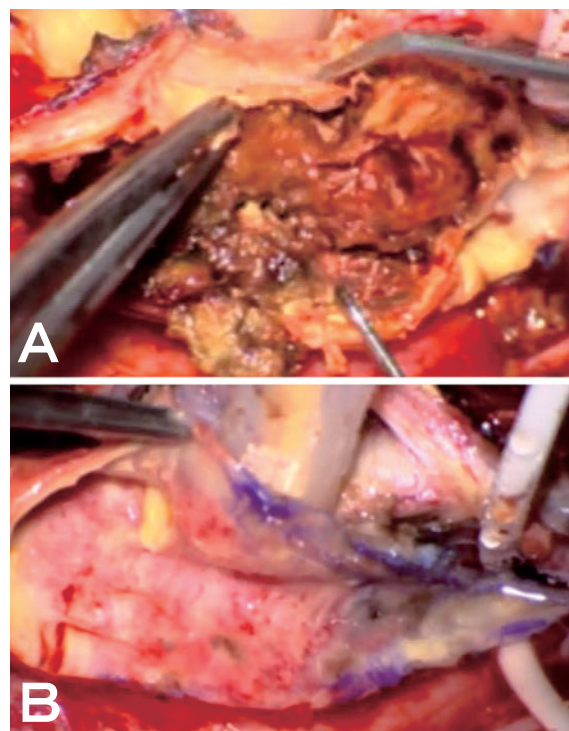


図2 A: 頸動脈を切開した所見で粥状動脈硬化病変が認められる。B: 病変部の摘出後、きれいな中外膜が認められる。

1) 術前評価

頸動脈および脳病変に関しては頸部血管ドップラーエコー（プラークの性状および血流速の測定）、3DCTA（狭窄度の判定、頸動脈分岐部の位置、頭蓋内ウイリス動脈輪形態の確認、脳循環の評価および上行咽頭動脈や喉頭動脈の走行確認）とMRIおよびMRAを必須検査とした。CEAでは頸部を後屈位としたので、術前にSpurling testとJackson testを施行し神経根症状を観察した³。また、頸椎X線写真で椎体の変形や脊柱管径をチェックした。心疾患が疑われた場合は循環器内科に診察を依頼し、心虚血性疾患などの発症が予想された場合は、心疾患の治療を先行した⁴⁵。頸動脈狭窄症の症例は慢性腎臓病を合併し腎機能の低下をきたしていることが多く、造影剤の使用による腎機能の悪化に注意する⁶。造影剤を使用しなくとも頸動脈エコーとMRAでCEAは可能であった。CEA術後に下位脳神経損傷に伴い喉頭、咽頭の機能障害が出現する可能性があるため術前に喉頭鏡と嚥下造影をできる限り施行した。特に両側性病変で対側CEA後の症例では喉頭と咽頭の機能検査は必須である⁷⁸。術前の抗血小板薬と抗凝固薬は2剤以上でも必要と判断されれば減量することなく継続したがクロピドグレルは術後創部血腫予防のため術前四日間ほど休薬した。また頸動脈狭窄症の診断から手術までの経過が2週間を超える場合必ずCEAの前日に頸動脈エコーを施行し頸動脈が閉塞していないことを確認した。CEAのハイリスクは心肺機能など多臓器のリスクと頸動脈および周囲組織の解剖学的なリスクの二種類に分類される。一般的に挙げられる解剖学的CEAのハイリスクは高位病変（頭側）、対側内頸動脈閉塞および再狭窄である。これらには以下の工夫で対処した。

2) 手術手技と術中管理

手術は経口挿管で全身麻酔下に施行した。頭側内頸動脈の確保を容易にするため、頸部をできる限り後屈した。頸椎の変形が強い場合は無理な後屈位をとらないように注意した。モニタリングは体性感覚誘発電位（sensory evoked potential: SEP）を全例に使用した。場合によっては近赤外線酸素飽和度測定や上下肢の運動誘発電位をモニタリングとして併用した。また、われわれはCEA術中における迷走神経障害の機序を解明するため声帯筋電図モニタリングを126例に施行してきた⁹⁻¹¹。神経刺激は手持電極を主に使用しており、小電極を作成し迷走神経直上に小型電極を固定して連続モニタリングした。最近では経頭蓋電極で適

宜刺激し筋電図を記録した（図3）。CEAは全行程で手術用顕微鏡を使用した。皮膚切開は胸鎖乳突筋の前縁に沿った縦切開とし、総頸動脈、内頸動脈および外頸動脈を型通りに露出した。大耳介神経と頸横神経はできる限り温存し、無血の術野とする。術野の展開にはフックを使用し、開創器は神経損傷の危険性があるため使用しなかった。この時総頸動脈を確保するまではフックを使用した緊張を術野にかけないことが剥離のポイントで、「広く浅い」術野を確保するようにした。動脈の剥離操作時には狭窄病変の周囲に圧迫または過度の索引をしてはいけない、さもないと病変からデブリスが遊離し脳血管塞栓をきたす可能性がある。内頸動脈遠位端をできる限り頭側で確保するために舌下神経の遠位端で内頸動脈を確保するテクニックが必要である、この部は細い動静脈が叢を形成しており、顕微鏡下の丁寧な止血手技が必要であった（図4）。外頸動脈からの分枝である上甲状腺動脈、上行咽頭動脈、舌動脈、後頭動脈の確認を行った、これら外頸動脈分枝の確認を怠ると、動脈切開時に無用の出血を来すことがあった。ヘパリン3,000単位を静注投与した後Activated Clotting Time (ACT)が200秒以上であることを確認した後に各動脈の遮断に移る。遮断による脳虚血耐性の評価はウイリス動脈輪の形態を参考として、術中はSEPの振幅低下や潜時延長および内頸動脈のスタンプ圧を指標とし、虚血耐性が低いと判断した症例には内シャントを用いた。しかし、内シャントによる動脈解離や術後内頸動脈の狭窄が報告されており、内頸動脈が細い場合はシャントの挿入が不可能な場合もあった。無理、無用なシャントの挿入は避けて、内シャントの使用は選択的にすべきである。プラークの剥離では内頸動脈遠位端でのプラークと内膜の移行部が自然に剥離できるようにする、決してブラインドでプラークを抜去してはならない、内頸動脈遠位端確保のテクニックは安全なプラーク剥離のためである。われわれはプラーク遠位部断端が残存する場合に施行するtacking sutureは数例しか施行しなかった。顕微鏡下でプラークのデブリスが残存していないことを確認した後に動脈壁を縫合した。縫合時は必ずpatch graftを使用した¹²。縫合糸はPROLENE (Ethicon)と最近ではより強いPRONOVAR (Ethicon)を用いた。その際、糸を鑷子などの器械で把持しないように注意した。縫合操作が終了したら血流を再開させた。このときに血栓などのデブリスを上甲状腺動脈と舌動脈に流出させるべきである、まれではあるが、浅側頭動脈、中硬膜動脈と後頭動脈は頭蓋内動脈と吻合していることがあり、外頸動脈本幹へのデブリス流

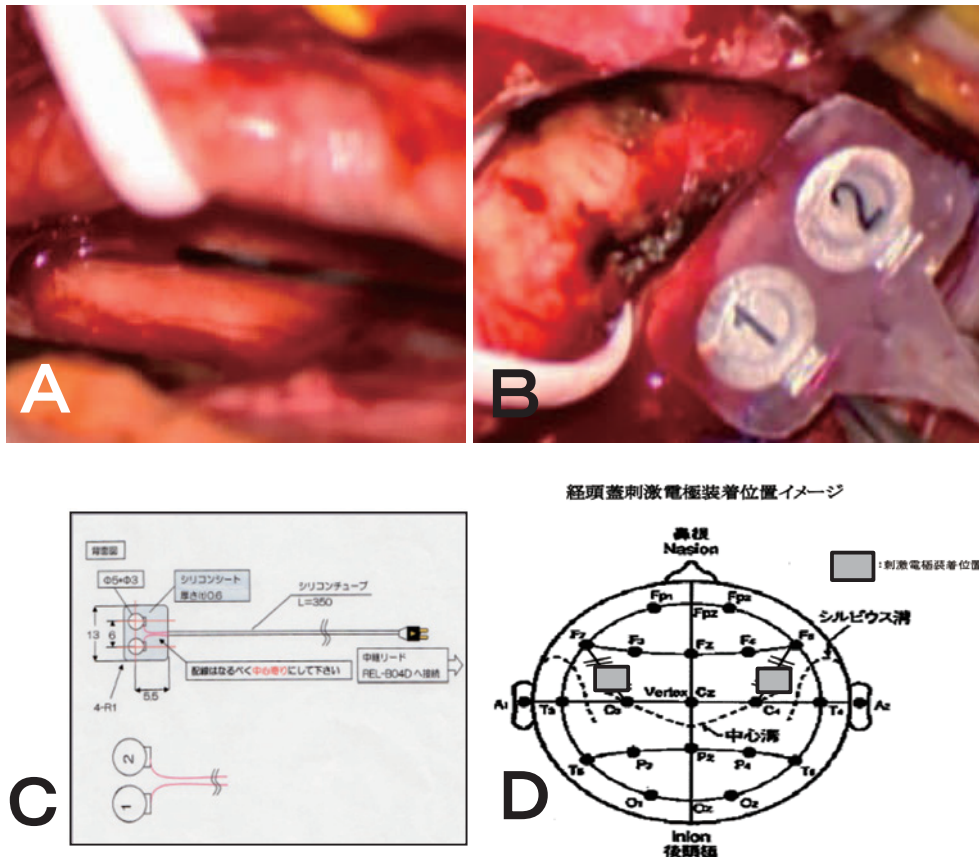


図3 われわれが施行している声帯筋電図モニタリングの方法である。A：ペン型刺激装置で、迷走神経を刺激している。B：迷走神経刺激用に作成した小型電極である。C：小型電極を迷走神経に設置している。D：経頭蓋からの刺激位置を表示している。運動野の声帯部に一致するように工夫している。

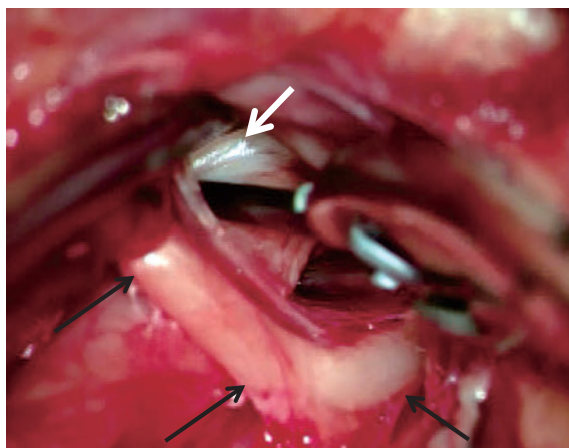


図4 内頸動脈頭側を舌下神経の頭側において脳動脈瘤用クリップで血流遮断をしている。黒矢印は舌下神経である。白矢印は舌咽神経である。

出は脳血栓症を誘発する可能性がある。止血の確認はCEAにおいてきわめて重要な操作である。閉創前に硫酸プロタミンを使用して、ヘパリンの抗凝固作用を

リバースし、血圧の上昇とバルサルバ手技を麻酔科にお願いして丹念に止血した。特に頸部リンパ節から静脈性出血が持続する場合があります。結紮または摘出した。完全な止血を確認後に必ず陰圧ドレーンを留置した。

3) 術後管理

術後は直ちに麻酔を覚醒させて抜管した。頸椎カラーを装着し手術当日は頸部の安静を指導した。術後の過灌流対策は適宜脳血流検査を施行して過灌流（脳血流が術前の2倍以上）が認められれば症状がなくとも血圧を下降させ、場合によっては鎮静・麻酔管理とした。術当日は創部を頻回に観察し、血腫の増大や気道狭窄が認められた場合は直ちに再開創し血腫を除去した。CEAは高齢者が多いため手術翌日には歩行させ早期離床とした。

4) 術後喉頭と咽頭機能の評価

CEA術後は不顕性の嚥下障害を想定し、言語聴覚

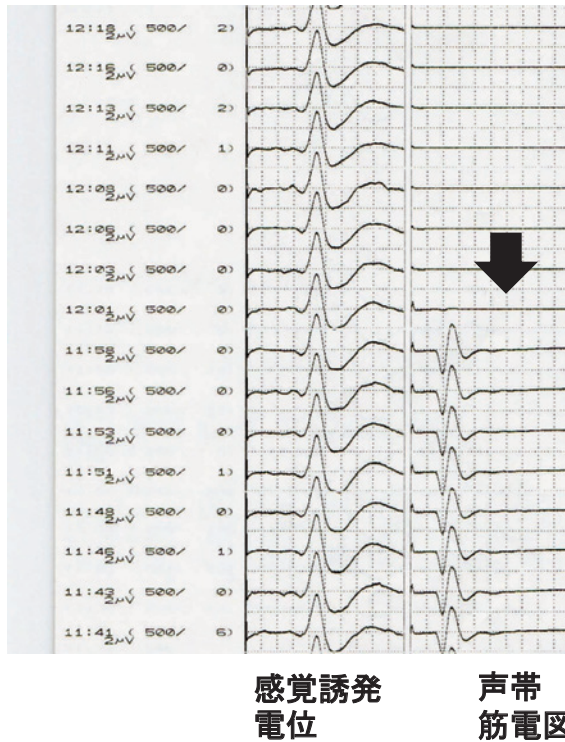


図5 術中の声帯筋電図である。矢印の時点で筋電図が消失している。

師を中心とした嚥下機能改善チームの観察下で経口摂取を開始した。術後7日以内に耳鼻科による喉頭鏡検査と嚥下造影を施行した。術翌日と一週間後に不顕性肺炎や心不全の発見のため、胸部X線写真をチェックした。

5) 長期フォローアップ

CEAの長期フォローアップで重要な合併症はCEA同側の脳卒中、心虚血性疾患で、感染や動脈の仮性動脈瘤などのまれな合併症を除けば再狭窄にも注意した。できる限り術者がフォローアップするべきと考え、遠方から紹介された症例もあり、全例のフォローアップはできなかった。再狭窄は頸動脈エコー検査で面積狭窄率60%以上、または3DCTAで50%以上(ECST法)の再狭窄と定義した

結果

1) 周術期合併症

周術期はCEA後30日以内と定義した。症候性168例においては3例に術後 minor infarction が認められた。1例は症状が7日間で軽快したため自宅退院したが、ほかの2例は長期のリハビリテーションが必要であった。無症候性57例では術後 stroke を認めた症例

はなかった。われわれのCEA周術期 morbidity は1.2%であった。142例で術後20日前後にMRI拡散強調画像を施行したが minor infarction を合併した症例も含め5例(1.8%)で無症候性の梗塞巣を認めた。他臓器の合併症としては、術後急性期の心筋梗塞を1例に、心不全を2例に、肺炎を2例に認めたがいずれも投薬のみで改善した。一例で造影剤腎症から20日間ほど透析を施行した。6例で術後創部血腫が拡大したため血腫除去の再手術を施行した。術後14日以内にエコー、MRAまたは3DCTAで手術部位を確認したが、全例で狭窄は改善していた。

2) 声帯筋電図モニタリングと喉頭、咽頭機能

患者の自覚症状である嗄声は24例に、嚥下困難は14例に認めた。声帯筋電図モニタリングは126例に施行したが、手術中の筋電図消失を3例に認めた(図5)。3例とも迷走神経周囲の剝離操作中ではなく、内膜摘出術中が2例、動脈の縫合中が1例であった。声帯筋電図モニタリングは機能モニタリング以外にも、迷走神経の同定に有用であった。術後136例に喉頭鏡を施行したが、声帯と咽頭の麻痺を8例に、声帯の麻痺のみを3例に認めた。また手術が原因と思われる声帯周囲の浮腫を21例に認めた(図6)。CEA中に筋電図が消失した3例では全例に声帯の麻痺を認めた。すなわち喉頭鏡で喉頭または咽頭の麻痺を認めた症例の内、8例はCEA中の筋電図に異常を認めなかった。また、術後血腫で再開創を要した6例では嗄声が5例に、嚥下障害が5例に出現し、喉頭鏡を施行した4例中3例に声帯麻痺を認めた。すなわち再開創を要する創部血腫を合併した症例では迷走神経損傷の合併率が高かった。

3) 長期フォローアップ

平均73カ月のフォローアップ期間で、再狭窄は3例に認めたが進行しなかったため再手術を要した症例はなかった。脳梗塞は同側に2例、対側に2例発症したが、全例が画像上はラクナ脳梗塞で、CEA部位に再狭窄を認めなかった。脳内出血でCEA後83カ月後に1例が死亡した。また、stroke以外の疾患で10例が死亡した(心疾患:1例、肺炎:1例、外傷:1例、悪性腫瘍:7例)。

考察

2008年に保険適応となって以来、CASは、内頸動脈狭窄症に対する治療選択肢として認められている。

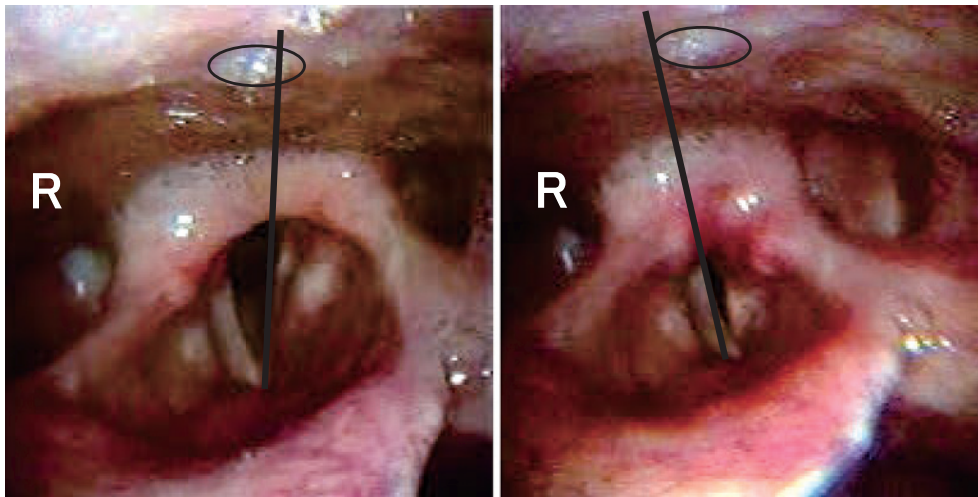


図6 CEA術後嗄声をきたした症例の喉頭鏡所見である。線は左右声帯の正中を示しており、軽度な左声帯麻痺を認める。咽頭後壁の楕円で示した泡が呼吸時と発声時で声帯正中線と比較して左右方向に移動していることが確認できる。これは咽頭が左右対称に運動していないために生じる現象（カーテンサイン）で、左側の咽頭挙筋が障害されている所見である。

現在では、ステントとその必須のデバイスである遠位塞栓防止デバイスとも数種類の中から選択することができ、対応可能症例が広がりつつあるため、本邦ではCASはCEAより多く施行されている¹。しかし、CEAは病巣を完全に摘出できるため、筆者は頸部頸動脈狭窄症の治療はCEAを第一選択と考えている。また、CASは石灰化が強いプラーク、血栓や脂質を多量に含むプラークおよび蛇行が強い病変では不適とされ、高齢者の周術期イベント発生率を比較するとCEAに劣るとする報告が多い^{2,12-19}。一方、CEAがCASに劣っている点はその侵襲の大きさである。具体的には全身麻酔のリスクと剥離操作に伴う神経障害および術後創部出血である。これらの合併を最小限に抑えることがCEA術者の目標である。われわれは、CEAの全行程を顕微鏡下手術とし、神経の保護、動脈の正確な縫合や止血手技の向上を目指している。CEAはほかの脳神経外科手術に比べると定型的手術であり、卒後3~4年目の医師が術者となる施設もある¹³。しかし、CEAは内頸動脈という主幹動脈にメスを入れることを忘れてはならない。未熟な手技で合併症をきたした場合は致命的経過をたどる可能性がある。たとえば、内シャントとpatch graftの使用についても、全例無使用、選択的使用および全例使用を主張する術者が混在しており^{12,14}、これだけでもCEAの手技が定型化しているとは言えない。経験と技術の蓄積が手術成績を向上させることは、ほかの手術と同様である。また、CEAは術者のmorbidityで1%の差が重要な手術である。われわれの周術期morbidityは1.2%であった

が、morbidityが3%以上の術者は無症候性のCEAまたはCASを執刀する資格がないことは承知すべきである¹⁵。今回、morbidityを良好にしえた要因として、心臓合併症が少なかったことが挙げられる。これは循環器内科と連携した術前スクリーニングと術後管理によることが大きかった。CEAの周術期には虚血性心疾患の発症が多いことが報告されており¹⁵、他科との協力が大事な手術といえる。さて、CEAの解剖学的ハイリスク症例の手技であるが、日本人は欧米人に比較して、頸動脈分岐部が頸椎一椎体高位（頭側）とされており、ハイリスクである高位病変が多い²。高位病変では、いかに内頸動脈の高位側（頭側）を確保するかが重要で、様々な工夫が報告されているが、われわれは舌下神経の遠位で内頸動脈頭側端を確保するようにしている。同部位の舌下神経の保護、小動静脈叢の止血に顕微鏡が有用であった。さて、以前、われわれはシャントを全例に使用すると決めていた。しかしシャントによる動脈解離を経験してからは選択的使用に切り替えている。これは学会でもよく議論される点であるが、いまだ結論は出ていない。対側内頸動脈が高度狭窄や閉塞している症例ではシャントの使用が必須であると予想されるが、モニタリングを施行しているとSSEPや酸素飽和度の変化から内シャントを必要としない症例も多かった。morbidityを来した症例には対側内頸動脈の高度狭窄と閉塞症例は含まれていないことからわれわれのCEA手技で対応可能と考えている。さて、CASと比較してCEAで問題となる術後脳神経障害の合併率は、一過性のものまで含めると

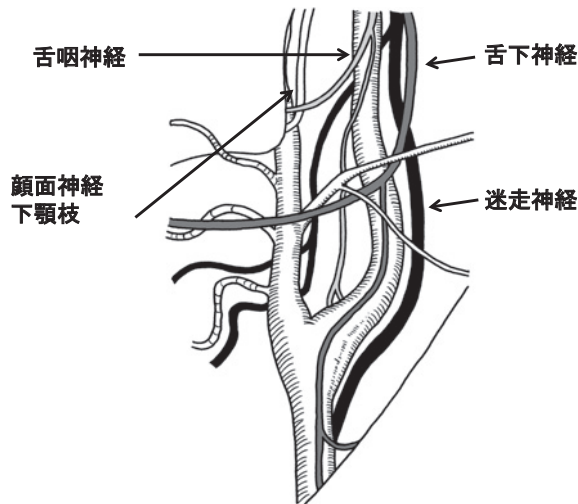


図7 頸動脈内膜摘出術の術野における脳神経の走行を図示している。

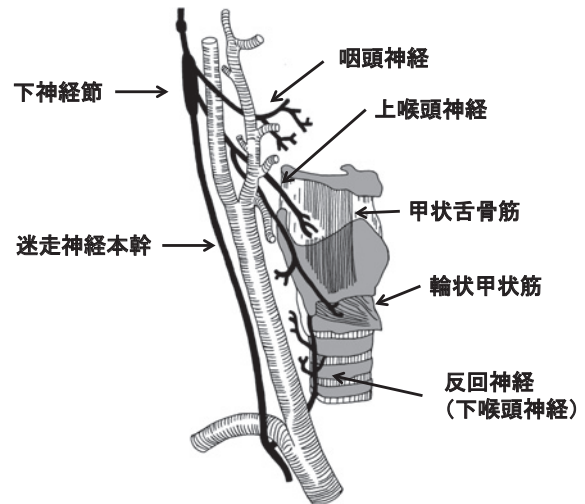


図8 喉頭と咽頭の神経支配の図である、反回神経と咽頭神経の障害が認められれば、迷走神経咽頭枝分岐部で迷走神経本幹が障害された可能性が高い。

1.7~42.0%とCEA周術期合併症の中で最も高頻度である⁷⁸。大規模臨床試験でも、脳神経麻痺の合併は7.6% (NASCET, 1991年), 8.7% (CAVATAS, 2001年), 7.7% (EVA-3S, 2006年), 5.3% (ICSS, 2010年), 4.7% (CREST, 2011年)に認められた。CEAで傷害される脳神経には、舌下神経、迷走神経、顔面神経、舌咽神経、副神経、頸部交感神経幹があり、脳神経損傷への対策は重要である(図7)¹⁶⁻²⁰。また、術後脳神経麻痺と周術期脳卒中および死亡との間には正の相関があるとの報告もある²¹。神経別では舌下神経傷害が最も多く、次いで迷走神経と顔面神経が傷害されやすい。舌咽神経、副神経および頸部交感神経の損傷はまれである。神経症候としては嗄声が多く報告されているが、CEA後の脳神経障害の報告では症候と他覚的所見が混同されている場合が多い^{7,8,16-21}。嗄声、すなわち声の変化は声帯周囲の浮腫でも生じるが、迷走-反回神経障害を疑う所見である。頸部の喉頭、咽頭の神経支配はきわめて複雑で個体差が多いとされているが、一般的には、上喉頭神経外枝の損傷は輪状甲状筋麻痺に伴う声量・声域の低下や発声疲労を、反回神経の損傷は声帯麻痺を生じ嗄声をきたす。咽頭の感覚は主に舌咽神経咽頭枝と上喉頭神経内枝によって支配され、咽頭の運動機能は主に迷走神経咽頭枝に支配される。咽頭機能は知覚・運動のいずれが障害されても嚥下障害や誤嚥を生じる^{21,22}。以前、CEA後嗄声の原因は反回神経麻痺とされていた。大規模臨床試験のNASCETでは迷走神経傷害、ECSTでは反回神経障害として記載されているが損傷神経の診断根拠は記載されていない。この混乱は神経症候のみが記

録され、原因の解明に喉頭鏡など耳鼻科的なアプローチを欠いていたためと考える^{15,16}。われわれは喉頭鏡下に咽頭と喉頭を正確に観察したところ、CEA側の声帯と咽頭の軽度麻痺を同時に来した症例が多く認められた。これは反回神経のみではなく、迷走神経咽頭枝が障害されている所見で、この二神経が同時に傷害されていたのであれば咽頭神経枝より中枢側の迷走神経本幹が障害されている可能性が高い(図8)。すなわち、CEA術後嗄声の原因となる神経損傷部位は主に内頸動脈中枢側の迷走神経本幹であることが推測されたわけである。さて、CEAにおける迷走神経障害の機序を明らかにしないと手技の改善策が立てられない。われわれは声帯筋電図モニタリングと喉頭鏡を組み合わせて病態を解明して来た。術後喉頭鏡で迷走神経障害が確認された症例で、術中の声帯筋電図が消失した例と声帯筋電図に変化がなかった症例が混在していた。この結果からCEA後の迷走神経損傷には術中におこる直接損傷と、手術終了後におこる間接損傷の二つの機序があることが推測された。声帯筋電図の消失が内頸動脈の操作時であり、迷走神経が走行する動脈周囲の結合組織を不用意に索引したことが直接損傷の原因であると考えた。迷走神経損傷の回避には内頸動脈中枢側の剝離を丁寧に行うことが重要と考えている。また、間接損傷は閉創後に生じた内頸動脈中枢側結合組織(副咽頭間隙)の血腫や浮腫が原因と推測されるが、今後この術後変化と神経損傷の関連性を画像検査などで客観的に評価していく必要がある。しかし、術後再開創を要した創部血腫の症例で神経損傷が

多かったことから、創部血腫が神経損傷に関与している可能性は高いと考える。この血腫を防止するためには1. 術前の抗血小板剤の確認, 2. ヘパリン使用時のACTモニタリングと拮抗薬であるプロタミンの適切な使用, 3. 顕微鏡下の丁寧な止血操作が重要である。迷走、舌咽神経の喉頭、咽頭の神経支配は症例ごとにバリエーションがあり、各神経は複雑な走行をしているため、顕著な喉頭、咽頭運動障害が出現していても、言語聴覚士を中心としたチームによる観察下の経口摂取開始が望ましい²³。最後にCEA後長期成績について記述する。HetzlerらはCEA後の死因の43%が心疾患、17%が脳卒中、10%が癌であったと報告しており、頸動脈狭窄症と冠動脈疾患の合併については多数の報告がある^{45,24}。CEAは虚血性心疾患の合併により術後成績が左右されるので、心疾患については慎重に対処する必要がある。またCEAとCASを比較した大規模試験の長期成績が明らかになりつつあり、高齢者ではCEAで長期成績においてもイベント発生率がCASに比べて低いとの報告がある。CEA、CASともデバイスや手技の向上があるため長期成績はあくまで過去の手技とデバイスでの成績を比較していることは留意すべきである。

今回われわれの検討では、死亡原因の過半数が悪性腫瘍であった。頸動脈狭窄症は高齢者が多いため、悪性腫瘍に罹患し外科的摘出術を施行される機会が多い。CEAは頸動脈狭窄部位を摘出する根治術であり、抗血小板薬の中断はCASに比較し容易である。この点もCEAの利点と考えている。

おわりに

頸動脈内膜摘出術は頸動脈狭窄症の病変を摘出でき、脳血栓症を予防できる治療法であり、神経生理学的モニタリング、手術用顕微鏡の使用、脳神経外科的な手術テクニックを使用することで良好な手術成績を達成できた。一方、本手術の合併症である喉頭、咽頭機能障害の病態解明には、手術中の声帯筋電図モニタリングや客観的機能評価として喉頭鏡検査が重要である。

謝辞：モニタリングに尽力していただいた当院中央検査室の久保田稔さんに感謝申し上げます。

文 献

1. 日本脳神経外科学会資料：CEAとCASの手術件数の年次推移。2015。

2. Chaudhry SA, Afzal MR, Kassab A, Hussain SI, Qureshi AI: A New Risk Index for Predicting Outcomes among Patients Undergoing Carotid Endarterectomy in Large Administrative Data Sets. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 1978-1983.

3. Laghmari M, Blondel B, Metellus P: Brown-Sequard-type myelopathy due to cervical disc herniation associated with severe carotid stenosis prompting rapid combined corpectomy and carotid endarterectomy under deep anticoagulant therapy. *Spine J* 2009; 11: 15-19.

4. Charlesworth DC, Likosky DS, Marrin CA, et al: Development and validation of a prediction model for strokes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 436-443.

5. D'Ancona G, Saez de Ibarra JI, et al: Determinants of stroke after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24: 552-556.

6. Avgerinos ED, Go C, Ling J, Makaroun MS, Chaer RA: Survival and long-term cardiovascular outcomes after carotid endarterectomy in patients with chronic renal insufficiency. *Ann Vasc Surg* 2015; 29: 15-21.

7. Fokkema M, de Borst GJ, Nolan BW, et al: Clinical relevance of cranial nerve injury following carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 47: 2-7.

8. Ballotta E, Da Giau G, Renon L, et al: Cranial and cervical nerve injuries after carotid endarterectomy: a prospective study. *Surgery* 1999; 125: 85-91.

9. Tomonori T, Minoru K, Norihiro S, et al: Vagus nerve neuromonitoring during carotid endarterectomy. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2012; 24: 137-140.

10. Tamaki T, Node Y, Saitou N, et al: Observation of vocal fold and pharyngeal paralysis after carotid endarterectomy using a magnifying laryngoscope. *World J Surg* 2013; 37: 911-914.

11. Tamaki T, Node Y, Saitou N, et al: Vernet's syndrome after carotid endarterectomy. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2013; 25: 65-68.

12. Maertens V, Maertens H, Kint M, et al: Complication Rate after Carotid Endarterectomy Comparing Patch Angioplasty and Primary Closure. *Ann Vasc Surg* 2016; 30: 248-252.

13. 國井尚人, 井上智弘, 堤 一生: 統一した手技による頸動脈内膜剥離術。脳卒中の外科 2008; 36: 306-310.

14. Chongruksut W, Vaniyapong T, Rerkasem K: Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy and different methods of monitoring in selective shunting. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 23: CD000190.

15. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group: Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 1995; 345: 209-212.

16. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-453.

17. CAVATAS investigators: Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial.

- Lancet 2001; 357: 1729-1737.
18. EVA-3S Investigators: Carotid Endarterectomy versus stenting in patient with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1660-1671.
 19. International Carotid Stenting Study investigators: Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 985-997.
 20. Mantese VA, Timaran CH, CREST Investigators, et al.: The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. *Stroke* 2010; 41: S31-34.
 21. Greenstein AJ, Chassin MR, Wang J, et al.: Association between minor and major surgical complications after carotid endarterectomy: results of the New York Carotid Artery Surgery study. *J Vasc Surg* 2007; 46: 1138-1144.
 22. Tubbs RS, Dixon JF, Loukas M, et al.: Relationship between the internal laryngeal nerve and the triticeal cartilage: a potentially unrecognized compression site during anterior cervical spine and carotid endarterectomy operations. *Neurosurgery* 2010; 66: 187-190.
 23. Weiss A, Isselhorst C, Gahlen J, et al.: Acute respiratory failure after deep cervical plexus block for carotid endarterectomy as a result of bilateral recurrent laryngeal nerve paralysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 715-719.
 24. Hetzle NR, Lees CD: Fatal myocardial infarction following carotid endarterectomy. *Ann Surg* 1981; 194: 212-218.
 25. Howard G, Roubin GS, Jansen O, et al.: Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. *Lancet* 2016; 10025: 1305-1311.

(受付 : 2016 年 8 月 25 日)

(受理 : 2016 年 11 月 2 日)

眼科分野における遺伝子導入法の開発

五十嵐 勉^{1,2} 三宅 弘一² 小林 舞香^{1,2} 高橋 和久^{1,2}
 中元 兼二¹ 岡田 尚巳² 高橋 浩¹

¹日本医科大学眼科

²日本医科大学生化学・分子生物学（分子遺伝学）

New innovations for ocular gene therapy

Tsutomu Igarashi^{1,2}, Koichi Miyake², Maika Kobayashi^{1,2}, Kazuhisa Takahashi^{1,2},
 Kenji Nakamoto¹, Takashi Okada² and Hiroshi Takahashi¹

¹Department of Ophthalmology, Nippon Medical School

²Department of Biochemistry and Molecular Biology, Nippon Medical School

Abstract

Adeno-associated virus (AAV) vectors are widely used for retinal gene transfer, and they are undergoing various clinical trials. Their popularity is due to the non-pathogenic nature of AAVs and their versatility in basic research and clinical applications; the excellent transduction efficiency of AAV vectors has boosted basic research and has facilitated the development of various technical innovation systems, such as AAV vector serotypes, self-complementary AAV vectors, tyrosine mutated AAV vectors and the routes of vector administration. However, while the transduction efficiency of intravitreal injections has increased markedly in rodents, it is still low in non-human primates. We have recently developed a new technique of intravitreal administration in macaque monkeys. In this review, we outline and discuss strategies for developing AAV vector systems and advancing intravitreal administration.

(日本医科大学医学会雑誌 2017; 13: 88-96)

Key words: gene therapy, adeno-associated virus (AAV) vector, glaucoma, retina, intravitreal injection

1. はじめに

遺伝子治療がはじまり 20 年の年月が過ぎた。2016 年の時点で、2,409 のプロトコルの元で臨床研究が実施されている¹。実施当初遺伝子治療は単一遺伝子疾患において異常遺伝子を補充するという試みから始

まった。故障した遺伝子の代わりに正常な遺伝子を入れようという発想である。現時点では遺伝子治療が示す意味はもっと広義となり、疾患の治療を目的に、原因遺伝子ではないがその疾患に対してプラスとなる遺伝子を患者の体内に発現させることも含まれてきている。これは、多因子、多遺伝子疾患も対象に入ることの意味している。

これまで米国で行われた遺伝子治療の結果としては当初期待されたほどの効果を上げることはできず、後述する多くの技術的問題に直面した。悪性腫瘍の場合、多くの対象例が、ほかに治療法がない患者であったため、生命予後などから臨床成績が不良となったことが考えられるが、期待される治療効果が得られていないことの主因として、これまでの遺伝子導入技術では遺伝子導入効率、発現量、発現期間、標的細胞への特異的発現など様々な問題点から治療に必要な発現レベルに達しないためと考えられる。このことから現在の遺伝子治療研究は既存のベクターを用いた臨床的研究から、ベクターの開発、改良を主とした基礎的研究が主流となり、研究の中心はベクターの性能向上に集中する方向へ移行してきた。本稿では、眼科分野で最も使用されているアデノ随伴ウイルス (Adeno-associated virus: AAV) ベクターを中心に、これまでの研究の流れと現在の状況について報告する。

2. AAV ベクターとその進化

遺伝子導入には、リポソームやエレクトロポレーションなどの物理的、化学的遺伝子導入法とウイルスベクターを用いた生物学的遺伝子導入法があるが、発現効率、発現期間などの点からウイルスベクターが主流となってきている。そのウイルスベクターにはレトロウイルス、アデノウイルス、レンチウイルス、AAVなどをベースにしたウイルスベクターがあり、様々な特徴を持つが、細かな違いなどは以前報告した総説をご覧ください²。現在、眼科疾患に対する遺伝子治療研究で最も使用されているウイルスベクターは AAV ベクターである。AAV ベクターは神経細胞などの非分裂細胞にも遺伝子導入できるため、網膜のような組織に対して非常に有利といえる。またウイルスとして、AAV は細胞障害性や病原性がないため安全性の点で優れたベクターである。野生型 AAV は 19 番染色体の特定の領域に組み込まれることが知られているが³、この組み込みは非相同組換えによるものであり非構造タンパク質 Rep が関与している^{4,5}。AAV ベクターは Rep 遺伝子を含まないように工夫されているためこの性質が失われており、導入遺伝子は核内には入るが、染色体に組み込まれずに留まるといわれている⁶。AAV ベクターにはいくつかの技術的なイノベーションがあり、眼科分野における報告と併せて見ていきたい。

2.1 AAV vector serotypes

現在 AAV ベクターは主に 12 種類のウイルス外殻 (カプシド) のベクターが開発されて来ている^{7,8}。組織特異性は、ウイルスのカプシドの種類によって決定され、AAV ベクターの血清型による指向性 (tropism) の範囲は、治療上重要となる。すなわち AAV のタイプが変わることで遺伝子導入が可能な細胞と導入効率が異なってくる。元来使用されてきた AAV ベクターは 2 型の AAV (AAV2) であり、欧米において世界初の眼科分野における遺伝子治療で用いられたベクターである。レーバー先天性黒内障に対する AAV ベクターを用いた遺伝子治療が開始され治療効果を示しており、まさに AAV ベクターが脚光を浴びつつある^{9,10}。その成功を受けて、コロイデミア¹¹、X 連鎖網膜分離症などの先天性疾患にも治療が拡大してきている。2002 年、AAV1-6 まで開発され、網膜下投与では、AAV5 が最も高い遺伝子導入効率であると報告された¹²。さらに、2008 年、AAV9 までが開発され、AAV8 や AAV9 の有用性が報告された¹³。これを受けてわれわれも有用な可能性が高い AAV5, 8 などを比較したところ、AAV8 が網膜下投与で高い遺伝子導入効率があると報告した¹⁴。また硝子体投与でも AAV8 が高い遺伝子導入効率を示すことを報告した¹⁵。

2.2 Self-complementary (sc) AAV Vector

一般的な AAV ベクターである single strand (ss) AAV ベクターは、ゲノムが一本鎖 DNA (linear single-stranded DNA (ssDNA)) であるため、遺伝子発現が起こるには細胞の核内において二本鎖になる必要がある¹⁶。そのため十分な遺伝子発現量を得るには、膨大な量のベクターが必要であることや、遺伝子発現がピークに達するのに 2~3 週間程度時間がかかることも関連していると考えられる。それに対して自己相補型 (self-complementary AAV (scAAV)) vectors というベクターが開発された^{17,18}。このベクターは挿入できる遺伝子サイズは半減するものの、分子内に相補的な配列を有するゲノム構造を持ち、プラス鎖とマイナス鎖が繋がった状態でカプシドに包まれたベクターで、標的細胞内でただちに二本鎖の状態になることから早期の遺伝子発現と高い遺伝子発現が可能となってきた。

2.3 チロシン変異 (tm)-scAAV ベクター

これまで、AAV2 は主レセプターとして Heparan sulfate proteoglycan (HSPG)¹⁹ を、副レセプターとし

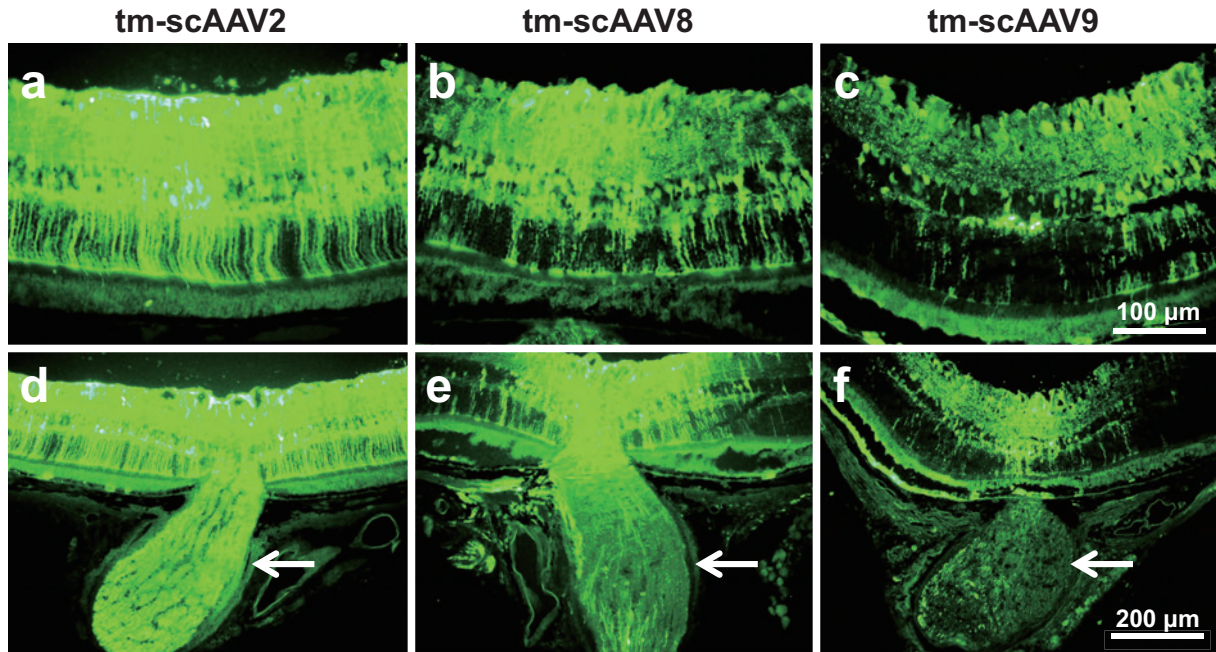


図1 マウス網膜におけるチロシン変異 (tm)-scAAV-GFP ベクターの遺伝子発現
tm-scAAV2, 8, 9で比較したところ (a~c), タイプ2で最も高い遺伝子発現を認めた. また, 視神経の遺伝子発現を免疫染色にて比較したところ (d~e), やはりタイプ2で最も高い遺伝子発現を認めた. 視神経 (矢印) は網膜神経節細胞の神経線維であることから, 網膜神経節細胞に高い遺伝子導入がなされたことを意味する. (変異はチロシンをフェニルアラニンに置換; AAV2: Y730+500+444F (triple mutant), AAV8: Y733F, AAV9: Y731F)

て fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1)²⁰, $\alpha V\beta 5$ ²¹, hepatocyte growth factor receptor (MET)²² を介して感染すると報告されてきた. 2016年, Pillayらはゲノムワイドスクリーニングにより AAV2の感染における本質的なレセプターとして膜貫通型タンパク質の同定を報告した²³. このようなレセプターを介して, AAV2のウイルス粒子はエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれる. 細胞内では, リソソームを介する経路とユビキチン-プロテアソームシステムによる経路で分解される. AAV2はエンドソームの酸性環境下においてウイルス外殻の構造変化をきたしユビキチン化され, AAVの核輸送が阻害され遺伝子導入効率が低下すると考えられている²⁴. ユビキチン化されるには, 上皮成長因子受容体プロテインチロシンキナーゼ (epidermal growth factor receptor protein tyrosine kinase; EGFR-PTK) により AAV2外殻タンパクがリン酸化されることにより生じるが²⁵, EGFR-PTKのリン酸化の標的となっているのがチロシン残基であり, そのチロシン残基をフェニルアラニンに置換したチロシン変異 (tm)-scAAVベクターはユビキチン化が阻害され核輸送が促進し, 遺伝子導入効率を上昇されることに成功した²⁶. これらの tm-scAAVベクターは眼科分野においても, 非常に

高い遺伝子導入効率を示し, 特に硝子体投与による遺伝子発現が格段に上昇した^{27,28}. このような遺伝子導入効率の検討を行う研究では, 緑色の吸光度 (509 nm) の蛍光を発する Green fluorescent protein (GFP) がしばしば用いられる. 図1では緑色に光っているところが遺伝子導入部位となる. われわれは上述した AAV vector serotypesの項で説明した, 血清型の異なる, タイプ2, 8, 9の GFP発現 tm-scAAVベクター (tm-scAAV-GFP) を作製し, マウス硝子体に投与し比較検討したところ tm-scAAV2ベクターが非常に高い遺伝子導入効率を持つことが分かった. 現在, tm-scAAVベクターを用いた遺伝子治療研究が数多く展開されてきている.

3. 網膜への遺伝子導入方法

3.1 硝子体投与と網膜下投与

網膜への遺伝子治療における投与方法としては, 網膜下投与と硝子体投与の2種類が考えられるが, これまで多くの AAVベクターの投与方法は, 網膜下投与という方法を取ってきた. 網膜下投与の有利な点としては, 硝子体投与よりも遺伝子導入効率が高く, 治療可能な遺伝子発現量を得やすいという特徴を持つ. その

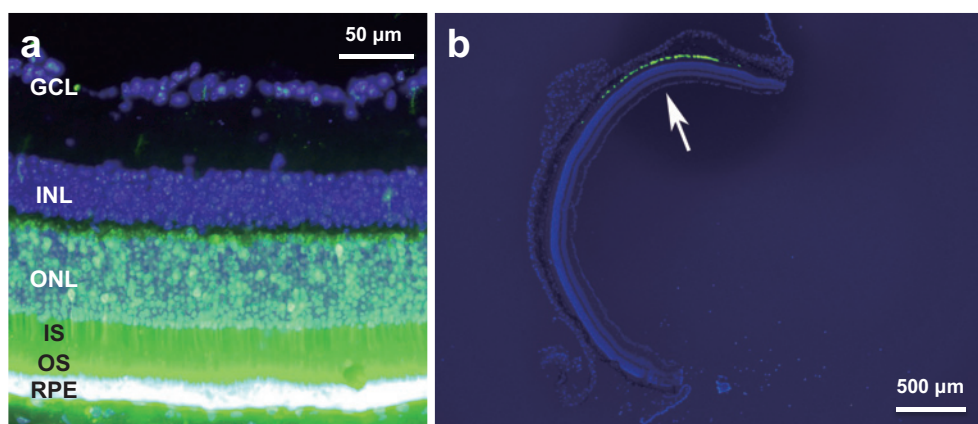


図2 マウスにおける ssAAV8-GFP ベクターの網膜下投与における遺伝子発現免疫染色にて確認したところ、網膜下投与は、網膜色素上皮細胞および視細胞（外果粒層～外節）に遺伝子導入されるが（a）、投与部位に限局しており（b；矢印）、投与されたベクターが接触した組織のみ遺伝子導入される。（GCL：神経節細胞層，INL：内果粒層，ONL：外果粒層，IS：内節，OS：外節，RPE：網膜色素上皮細胞）

半面、網膜下投与では医原性の網膜剥離を作製するため、視機能の低下をもたらすこと、特に黄斑部の場合、視力低下をもたらすことや、網膜剥離が起きた場所にしか遺伝子導入が生じないというデメリットがある。図2はssAAV8ベクターを網膜下投与したものであるが、投与部位に限局して網膜外層である網膜色素上皮細胞および視細胞に遺伝子導入されていることを示している。すなわち、投与されたベクターが接触した組織のみに遺伝子導入される。われわれは、以前ssAAV8ベクターを用い、網膜下投与と硝子体投与における遺伝子発現の比較を1年間かけて行った¹⁵。遺伝子発現量は投与された部分では圧倒的に網膜下投与のほうが高い遺伝子導入効率であったが、眼球全体で比較するとほぼ同等の遺伝子発現量で、硝子体投与では広範囲に弱い遺伝子発現が見られた。しかしながら網膜電図（ERG）で網膜の機能を見ると、硝子体投与では網膜機能の低下は見られなかったが、網膜下投与において機能の低下が見られ、病理組織で観察したところ、一部に視細胞の全欠損が見られた。レーバー黒内障の臨床試験においても網膜下投与では、黄斑部における網膜厚の低下と何例かの症例で視力低下を認めたと報告された²⁹。網膜下投与では、ベクターの力価や投与量など慎重に検討する必要があると考えられた。

3.2 硝子体投与と tm-scAAV ベクター

上述したような網膜下投与の副作用事象を受けて、現在、網膜外層に対しても網膜の内側である硝子体投与によって網膜外層に遺伝子発現ができないか、検討

が行われている。現在最も期待されている二つのAAVベクターとしては、上述したtm-scAAV2ベクターの一種で4カ所に変異を入れたquadruple（Y272, 444, 500, 730F）tm-scAAV2ベクター²⁷とtm-scAAV2ベクターをベースにerror prone PCRを用いて作製したtm-scAAV2ライブラリーより選択された、視細胞に最も入りやすい変異であった7m8と呼ばれるAAVベクターがある³⁰。特に7m8は硝子体投与で、レーバー黒内障のモデルであるRd12マウス³¹に対して、網膜最外層である網膜色素上皮において責任遺伝子であるRPE65遺伝子発現し治療効果を、網膜分離症のモデルであるRs1h^{-/-}マウス³²に対してRs1遺伝子発現し治療効果を報告している³⁰。また網膜内層へのAAVベクターとしては、triple（Y730, 500, 444F）tm-scAAV2ベクターが神経節細胞や網膜の指示細胞であるミュラー細胞において高い遺伝子発現を示す²⁷。図3aはわれわれのデータであるが、以前使用していたAAV8に比べtriple tm-scAAV2ベクターでは、マウス硝子体投与で網膜全体に高い遺伝子発現を認めている。

3.3 tm-scAAV ベクターによる治療効果の改善

われわれはこれまでAAVベクターを用いて治療効果を得られなかった実験系において、tm-scAAV2ベクターを用いることで、高い治療効果を得ることができた。具体的には、Renらはsingle strandのssAAV2を用いて脳由来神経栄養因子（brain derived neurotrophic factor；BDNF）をラット過性高眼圧モデルにおいて発現させ治療効果を検討したが、大幅

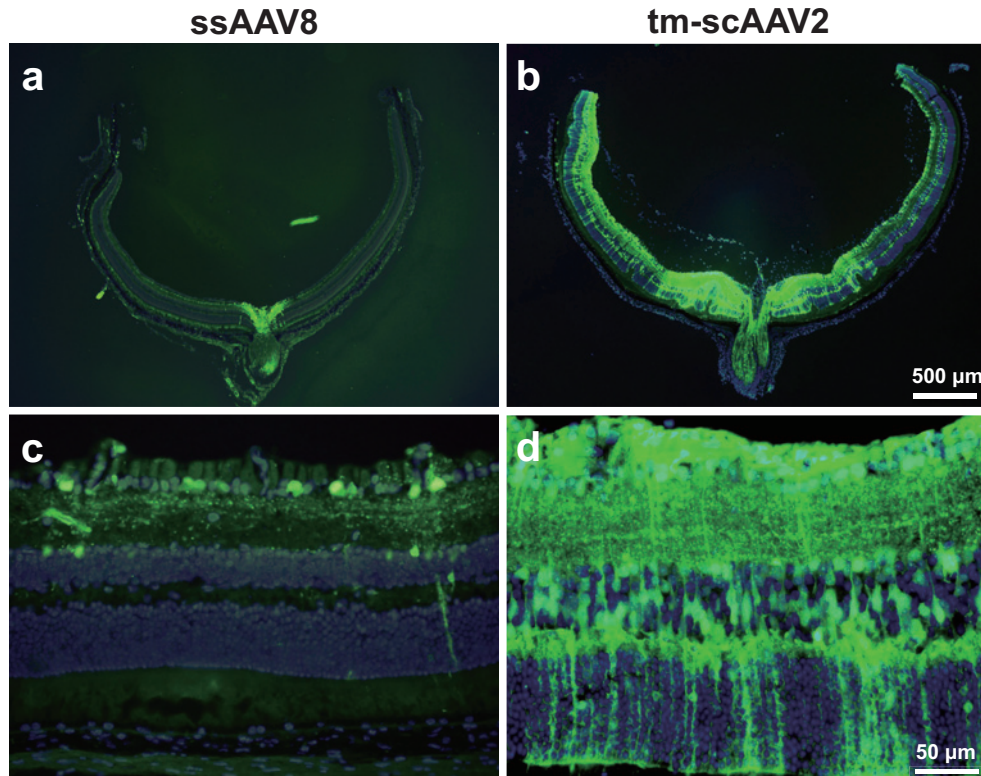


図3 マウスにおける ssAAV8-GFP ベクターと tm-scAAV2-GFP ベクターの硝子体投与における遺伝子発現
免疫染色にて比較したところ、ssAAV8-GFP ベクター (a, c) に比べ、tm-scAAV2-GFP ベクター (b, d) は硝子体投与において高い遺伝子発現を可能とした。

に神経が障害を受ける急性期に神経保護効果を示すことができなかった³³。一方われわれは tm-scAAV2 ベクターで BDNF を発現 (tm-scAAV2-BDNF) させることにより、網膜の RNA レベル (図 4a)、タンパク質レベル (図 4b) において高い BDNF 発現を確認した。ラット一過性高眼圧モデルにおいて検討したところ、図 4c のように BDNF を発現させた群では網膜内層の維持が計られ、80% 以上の神経節細胞が生存し続けた³⁴。図 4d では網膜内層厚を比較検討したが、有意に網膜内層厚の減少を防ぐことができた。このことは治療に必要なタンパク量がベクターにより供給できたからと考えられる。このような研究の流れがほかの疾患でも行われている。上述した網膜分離症の場合、モデルマウスに対して、オリジナルである ssAAV2 ベクターによって初めて治療効果が示された^{35,36}。その後、ssAAV8 ベクターの有用性が報告され^{37,38}、現在は 7m8 と呼ばれる tm-scAAV2 ベクターに最も期待が集まって来ている³⁰。

3.4 組織特異的プロモーターの活用

組織特異的プロモーターとは、ある組織のみで機能

し遺伝子を発現、すなわち転写の開始に関与する領域のことである。通常遺伝子治療で用いられるプロモーターとしては、どの細胞、組織でも強力に発現しやすい CMV (サイトメガロウイルス)、CBA (チキンβアクチン) などのプロモーターが選ばれる。一方、網膜ではロドプシン (rhodopsin) というプロモーターは特異的に視細胞でのみ発現する³⁹。網膜色素細胞であれば、RPE65 が特異的なプロモーターとして有名である⁴⁰。それ以外にも網膜の各細胞種における特異的なプロモーターが知られているが、一般的に発現が非常に弱いことが知られている。遺伝子導入効率を上昇させることは、このような組織特異性プロモーターの使用を可能とし、より安全な遺伝子治療の確立に寄与すると考えられる。すなわちロドプシン⁴¹や RPE65 などのプロモーターは視覚サイクルに関わるため、プロモーター活性が高く遺伝子治療研究で以前より用いられてきているが、ベクター側の遺伝子発現効率を上げることにより、今まで発現量が弱くて使用できなかった組織特異的プロモーターの使用も可能となると考えられ、より標的を絞った細胞にのみ遺伝子発現させ治療へつなげることが期待される。

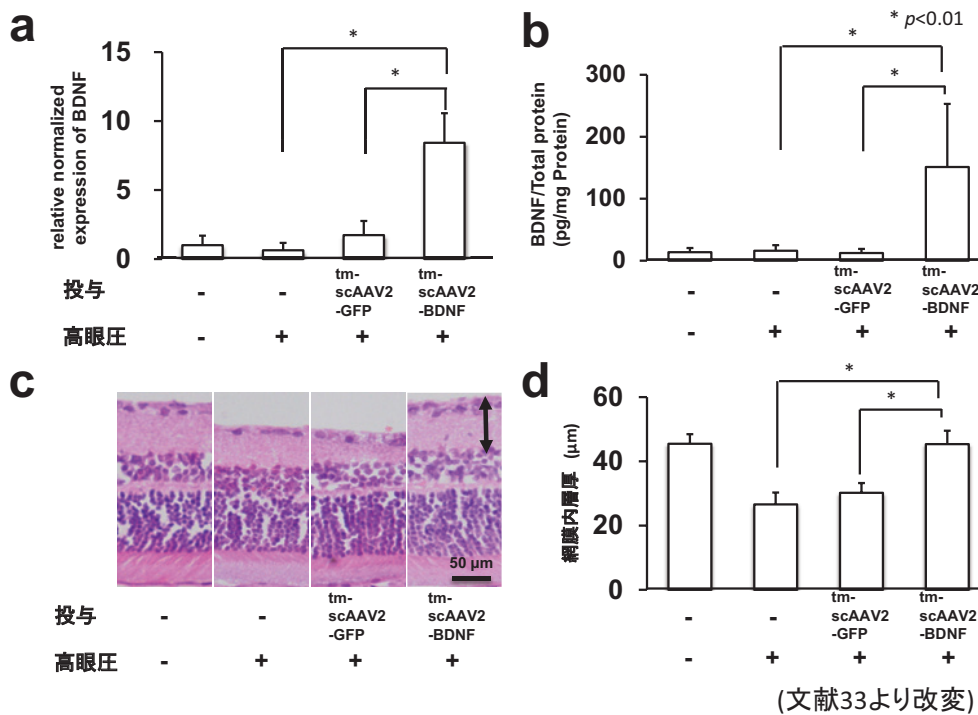


図4 tm-scAAV2ベクターによるBDNFの網膜神経保護効果

(a) 神経網膜内RNAレベルにおけるBDNFの発現, (b) 神経網膜内タンパク質レベルにおけるBDNFの発現. (c) 無処置群, 無処置高眼圧群, コントロールベクターであるtm-scAAV2-GFP群, tm-scAAV2-BDNF群の網膜組織像を示す. 網膜内層厚(矢印)がtm-scAAV2-BDNF群において保たれているのが観察される. (d) 各群における網膜内層厚を計測した. 無処置高眼圧群, tm-scAAV2-GFP群に比べ, tm-scAAV2-BDNF群では有意に内層厚の減少が抑制された.

4. 霊長類における硝子体投与

これまで述べてきたようにマウスなどの齧歯類に対しては硝子体投与による遺伝子導入により数多くの優れた報告がなされてきている. それに対して, 霊長類では黄斑近傍の限られた領域にしか遺伝子導入ができないと報告されてきており, 臨床的に考えると非常に大きな問題となっている⁴²⁻⁴⁵. 理由としては, 硝子体と網膜の間に介在する内境界膜 (Inner limiting membrane; ILM) の存在が考えられている⁴⁶. 物質が内境界膜を通過する際, 齧歯類に比べて霊長類のほうが生理的な障壁となっていると推測されていた^{47,48}. そこでわれわれは, 手術的に内境界膜剝離を行うことで, AAVの遺伝子導入効率を上げることができるか検討を行った. 網膜内層に入りやすいtm-scAAV2ベクターを硝子体注射するに当たり, ①硝子体投与のみ, ②硝子体手術+硝子体投与, ③硝子体手術+内境界膜剝離+硝子体投与の3群で比較検討したところ, 内境界膜剝離をした群のみで遺伝子導入効率が上昇した(図5)⁴⁹. 遺伝子導入パターンとしては,

内境界膜剝離を行ったところのみ遺伝子が導入されることやtm-scAAV2ベクターを使用したため齧歯類と同様にミュラー細胞および神経節細胞など網膜内層を主体に遺伝子導入が見られた. この技術の確立により, 硝子体からの臨床応用に弾みがつくと考えられる. また内境界膜剝離は眼科臨床において, 黄斑円孔などの疾患に対して日常的に行われている手術であり⁵⁰, 今回の研究ではERGで生理学的に検討したところ術後一過性の障害が認められたものの, 経過とともにほぼ正常化し, 安全性が確認された. その他, 世界的な最近の報告では, 高濃度の7m8 tm-scAAV2ベクターを用いて硝子体投与したところ, 遺伝子導入できたという報告⁵¹やAAV2を内境界膜下に注入し遺伝子導入できたという報告⁵²がなされている. 病理学的解析では内境界膜下に注入すると注入部位の網膜内層が破壊されていた. どちらの報告においても病理学的解析のみなので, 網膜電図のような生理学的な解析結果が待たれるところである.

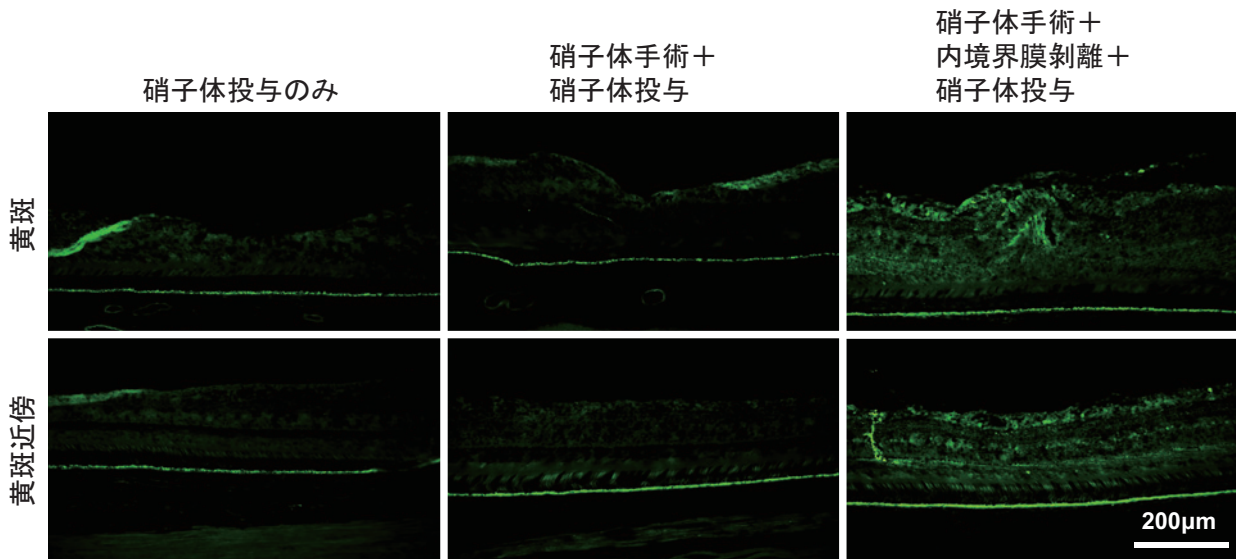


図5 サルにおける内境界膜剝離による遺伝子導入効率の上昇

霊長類における硝子体投与では、内境界膜が障壁になっていると考えられている。そのため、硝子体投与群、硝子体手術と硝子体投与群、硝子体手術、内境界膜剝離と硝子体投与群と比較検討した。使用したウイルスベクターは網膜内層に効率よく遺伝子導入できる tm-scAAV2-GFP を用いた。結果としては、硝子体投与群および硝子体手術と硝子体投与群では、ほとんど遺伝子導入されなかったが、内境界膜剝離を併用した群では、高い遺伝子導入を認めた。また予想されたとおり、内境界膜剝離を行わなかった部位では遺伝子導入をほとんど認めなかった。

5. おわりに

20年前遺伝子治療における眼科分野の研究者は非常に数少なかったが、網膜の標的組織が小さく少量のベクターで治療可能なこと、免疫の影響を受けにくい可能性があることや BBB (Blood-brain barrier) と呼ばれる血液-脳関門のような血液-網膜関門が存在するため、眼球内の投与による全身へのベクターの散布が非常に低いことから注目を集め、遺伝子治療分野で最も期待される分野へと成長した。日本では、眼科分野における研究者は今のところまだ少なく、今後この分野への研究者の増加が期待される。基礎研究の重要性はさることながら、臨床への道のりを考えたときトランスレーショナルリサーチの重要性も増してきている。今後新しいテクニックとベクターの最適化の研究が、臨床応用への鍵となるであろう。

文献

1. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *American journal of ophthalmology* 1998; 126: 498-505.
2. 五十嵐勉, 島田 隆, 大原國俊: 遺伝子治療の基礎と眼疾患への応用. *あたらしい眼科* 2002; 19: 1185-1196.
3. Samulski RJ, Zhu X, Xiao X, et al.: Targeted integration of adeno-associated virus (AAV) into human chromosome 19. *The EMBO journal* 1991; 10: 3941-3950.
4. Surosky RT, Urabe M, Godwin SG, et al.: Adeno-associated virus Rep proteins target DNA sequences to a unique locus in the human genome. *Journal of virology* 1997; 71: 7951-7959.
5. Urabe M, Hasumi Y, Kume A, et al.: Charged-to-alanine scanning mutagenesis of the N-terminal half of adeno-associated virus type 2 Rep78 protein. *Journal of virology* 1999; 73: 2682-2693.
6. Malik AK, Monahan PE, Allen DL, et al.: Kinetics of recombinant adeno-associated virus-mediated gene transfer. *Journal of virology* 2000; 74: 3555-3565.
7. Schmidt M, Govindasamy L, Afione S, et al.: Molecular characterization of the heparin-dependent transduction domain on the capsid of a novel adeno-associated virus isolate, AAV (VR-942). *Journal of virology* 2008; 82: 8911-8916.
8. Schmidt M, Voutetakis A, Afione S, et al.: Adeno-associated virus type 12 (AAV12): a novel AAV serotype with sialic acid- and heparan sulfate proteoglycan-independent transduction activity. *Journal of virology* 2008; 82: 1399-1406.
9. Cideciyan AV, Hauswirth WW, Aleman TS, et al.: Human RPE65 gene therapy for Leber congenital amaurosis: persistence of early visual improvements and safety at 1 year. *Human gene therapy* 2009; 20: 999-1004.
10. Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, et al.: Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *The New England journal of medicine* 2008; 358: 2240-2248.
11. MacLaren RE, Groppe M, Barnard AR, et al.: Retinal gene therapy in patients with choroideremia: initial

- findings from a phase 1/2 clinical trial. *Lancet* (London, England) 2014; 383: 1129–1137.
12. Yang GS, Schmidt M, Yan Z, et al: Virus-mediated transduction of murine retina with adeno-associated virus: effects of viral capsid and genome size. *Journal of virology* 2002; 76: 7651–7660.
 13. Leberherz C, Maguire A, Tang W, et al: Novel AAV serotypes for improved ocular gene transfer. *The journal of gene medicine* 2008; 10: 375–382.
 14. Igarashi T, Miyake K, Masuda I, et al: Adeno-associated vector (type 8)-mediated expression of soluble Flt-1 efficiently inhibits neovascularization in a murine choroidal neovascularization model. *Human gene therapy* 2010; 21: 631–637.
 15. Igarashi T, Miyake K, Asakawa N, et al: Direct comparison of administration routes for AAV8-mediated ocular gene therapy. *Current eye research* 2013; 38: 569–577.
 16. Russell DW, Kay MA: Adeno-associated virus vectors and hematology. *Blood* 1999; 94: 864–874.
 17. McCarty DM: Self-complementary AAV vectors: advances and applications. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy* 2008; 16: 1648–1656.
 18. McCarty DM, Monahan PE, Samulski RJ: Self-complementary recombinant adeno-associated virus (scAAV) vectors promote efficient transduction independently of DNA synthesis. *Gene therapy* 2001; 8: 1248–1254.
 19. Summerford C, Samulski RJ: Membrane-associated heparan sulfate proteoglycan is a receptor for adeno-associated virus type 2 virions. *Journal of virology* 1998; 72: 1438–1445.
 20. Qing K, Mah C, Hansen J, et al: Human fibroblast growth factor receptor 1 is a co-receptor for infection by adeno-associated virus 2. *Nature medicine* 1999; 5: 71–77.
 21. Summerford C, Bartlett JS, Samulski RJ: AlphaVbeta 5 integrin: a co-receptor for adeno-associated virus type 2 infection. *Nature medicine* 1999; 5: 78–82.
 22. Kashiwakura Y, Tamayose K, Iwabuchi K, et al: Hepatocyte growth factor receptor is a coreceptor for adeno-associated virus type 2 infection. *Journal of virology* 2005; 79: 609–614.
 23. Pillay S, Meyer NL, Puschnik AS, et al: An essential receptor for adeno-associated virus infection. *Nature* 2016; 530: 108–112.
 24. Ding W, Zhang L, Yan Z, Engelhardt JF: Intracellular trafficking of adeno-associated viral vectors. *Gene therapy* 2005; 12: 873–880.
 25. Zhong L, Zhao W, Wu J, et al: A dual role of EGFR protein tyrosine kinase signaling in ubiquitination of AAV2 capsids and viral second-strand DNA synthesis. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy* 2007; 15: 1323–1330.
 26. Zhong L, Li B, Mah CS, et al: Next generation of adeno-associated virus 2 vectors: point mutations in tyrosines lead to high-efficiency transduction at lower doses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2008; 105: 7827–7832.
 27. Petrs-Silva H, Dinculescu A, Li Q, et al: Novel properties of tyrosine-mutant AAV2 vectors in the mouse retina. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy* 2011; 19: 293–301.
 28. Petrs-Silva H, Dinculescu A, Li Q, et al: High-efficiency transduction of the mouse retina by tyrosine-mutant AAV serotype vectors. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy* 2009; 17: 463–471.
 29. Jacobson SG, Cideciyan AV, Ratnakaram R, et al: Gene therapy for leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations: safety and efficacy in 15 children and adults followed up to 3 years. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill: 1960) 2012; 130: 9–24.
 30. Dalkara D, Byrne LC, Klimczak RR, et al: In vivo-directed evolution of a new adeno-associated virus for therapeutic outer retinal gene delivery from the vitreous. *Science translational medicine* 2013; 5: 189 ra76.
 31. Pang JJ, Chang B, Hawes NL, et al: Retinal degeneration 12 (rd12): a new, spontaneously arising mouse model for human Leber congenital amaurosis (LCA). *Molecular vision* 2005; 11: 152–162.
 32. Molday LL, Wu WW, Molday RS: Retinoschisin (RS1), the protein encoded by the X-linked retinoschisis gene, is anchored to the surface of retinal photoreceptor and bipolar cells through its interactions with a Na/K ATPase-SARM1 complex. *The Journal of biological chemistry* 2007; 282: 32792–32801.
 33. Ren R, Li Y, Liu Z, et al: Long-term rescue of rat retinal ganglion cells and visual function by AAV-mediated BDNF expression after acute elevation of intraocular pressure. *Investigative ophthalmology & visual science* 2012; 53: 1003–1011.
 34. Igarashi T, Miyake K, Kobayashi M, et al: Tyrosine triple mutated AAV2-BDNF gene therapy in a rat model of transient IOP elevation. *Molecular vision* 2016; 22: 816–826.
 35. Kjellstrom S, Bush RA, Zeng Y, et al: Retinoschisin gene therapy and natural history in the Rs1h-KO mouse: long-term rescue from retinal degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science* 2007; 48: 3837–3845.
 36. Zeng Y, Takada Y, Kjellstrom S, et al: RS-1 Gene Delivery to an Adult Rs1h Knockout Mouse Model Restores ERG b-Wave with Reversal of the Electronegative Waveform of X-Linked Retinoschisis. *Investigative ophthalmology & visual science* 2004; 45: 3279–3285.
 37. Ou J, Vijayasarathy C, Ziccardi L, et al: Synaptic pathology and therapeutic repair in adult retinoschisis mouse by AAV-RS1 transfer. *The Journal of clinical investigation* 2015; 125: 2891–2903.
 38. Park TK, Wu Z, Kjellstrom S, et al: Intravitreal delivery of AAV8 retinoschisin results in cell type-specific gene expression and retinal rescue in the Rs1-KO mouse. *Gene therapy* 2009; 16: 916–926.
 39. Nathans J: Rhodopsin: structure, function, and genetics. *Biochemistry* 1992; 31: 4923–4931.
 40. Nicoletti A, Kawase K, Thompson DA: Promoter analysis of RPE65, the gene encoding a 61-kDa retinal pigment epithelium-specific protein. *Investigative ophthalmology & visual science* 1998; 39: 637–644.
 41. Palfi A, Chadderton N, O'Reilly M, et al: Efficient gene delivery to photoreceptors using AAV2/rh10

- and rescue of the Rho (-/-) mouse. *Molecular therapy Methods & clinical development* 2015; 2: 15016.
42. Ivanova E, Hwang GS, Pan ZH, Troilo D: Evaluation of AAV-mediated expression of Chop2-GFP in the marmoset retina. *Investigative ophthalmology & visual science* 2010; 51: 5288-5296.
 43. Leberherz C, Maguire AM, Auricchio A, et al: Nonhuman primate models for diabetic ocular neovascularization using AAV2-mediated overexpression of vascular endothelial growth factor. *Diabetes* 2005; 54: 1141-1149.
 44. MacLachlan TK, Lukason M, Collins M, et al: Preclinical safety evaluation of AAV2-sFLT01—a gene therapy for age-related macular degeneration. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy* 2011; 19: 326-334.
 45. Yin L, Greenberg K, Hunter JJ, et al: Intravitreal injection of AAV2 transduces macaque inner retina. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011; 52: 2775-2783.
 46. Dalkara D, Kolstad KD, Caporale N, et al: Inner limiting membrane barriers to AAV-mediated retinal transduction from the vitreous. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy* 2009; 17: 2096-2102.
 47. Fischer MD, Huber G, Beck SC, et al: Noninvasive, in vivo assessment of mouse retinal structure using optical coherence tomography. *PLoS one* 2009; 4: e7507.
 48. Snodderly DM, Weinhaus RS, Choi JC: Neural-vascular relationships in central retina of macaque monkeys (*Macaca fascicularis*). *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 1992; 12: 1169-1193.
 49. Takahashi K, Igarashi T, Miyake K, et al: Improved Intravitreal AAV-Mediated Inner Retinal Gene Transduction after Surgical Internal Limiting Membrane Peeling in Cynomolgus Monkeys. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy* 2017; 25: 296-302.
 50. Kadonosono K, Itoh N, Uchio E, et al: Staining of internal limiting membrane in macular hole surgery. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)* 2000; 118: 1116-1118.
 51. Ramachandran PS, Lee V, Wei Z, et al: Evaluation of Dose and Safety of AAV7m8 and AAV8BP2 in the Non-Human Primate Retina. *Human gene therapy* 2016.
 52. Boye SE, Alexander JJ, Witherspoon CD, et al: Highly Efficient Delivery of Adeno-Associated Viral Vectors to the Primate Retina. *Human gene therapy* 2016; 27: 580-597.

(受付 : 2017 年 2 月 9 日)

(受理 : 2017 年 3 月 7 日)

—臨床および実験報告—

エキシマライト照射とビタミン D₃外用の併用が有効であった Sjögren 症候群を合併した尋常性白斑の 1 例

大塚 流音 船坂 陽子 佐伯 秀久

日本医科大学皮膚科

A Case of Vitiligo Vulgaris Associated with Sjögren Syndrome Successfully Treated
with Excimer Light Irradiation and Topical Vitamin D₃

Rui Otsuka, Yoko Funasaka and Hidehisa Saeki

Department of Dermatology, Nippon Medical School

Abstract

A 72-year-old Japanese woman presented in July 2012 with a 5-year history of depigmented areas on the face. On physical examination, she had multiple well-demarcated depigmented areas on the face and neck. She had also experienced increased thirst for the past 3 years. A blood sample was positive for antinuclear and anti-SS-A antibodies. A biopsied specimen from the lower lip showed dense focal lymphoid infiltration in the minor salivary glands. The patient was diagnosed with vitiligo vulgaris associated with Sjögren syndrome. Internal treatment with L-cysteine, tocopherol nicotinate and topical tacrolimus was of limited efficacy. Subsequent excimer light irradiation together with topical vitamin D₃ administration led to repigmentation around the hair follicles without causing photodermatitis. These treatments appear to be effective for patients with vitiligo vulgaris associated with Sjögren syndrome who have no past history of photosensitivity.

(日本医科大学医学会雑誌 2017; 13: 97-100)

Key words: vitiligo vulgaris, Sjögren syndrome, anti SS-A antibody, excimer light, topical vitamin D₃

緒言

尋常性白斑は甲状腺機能異常をはじめとする自己免疫疾患の合併がよく知られているが、Sjögren 症候群 (以下 SjS) を合併したものは比較的まれである。抗 SS-A 抗体陽性である SLE 患者では紫外線による光線過敏が多く、遮光の必要があるとされている¹。今回われわれは抗 SS-A 抗体陽性の SjS を合併した尋常性

白斑の 1 例にエキシマライトの照射とビタミン D₃軟膏外用を併用したところ、SjS の皮膚症状を誘発することなく白斑に色素再生が見られ有効であったため、若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

72 歳、女性。

既往歴・家族歴：特記事項ない。

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

E-mail: ruirui0125cherry@nms.ac.jp

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

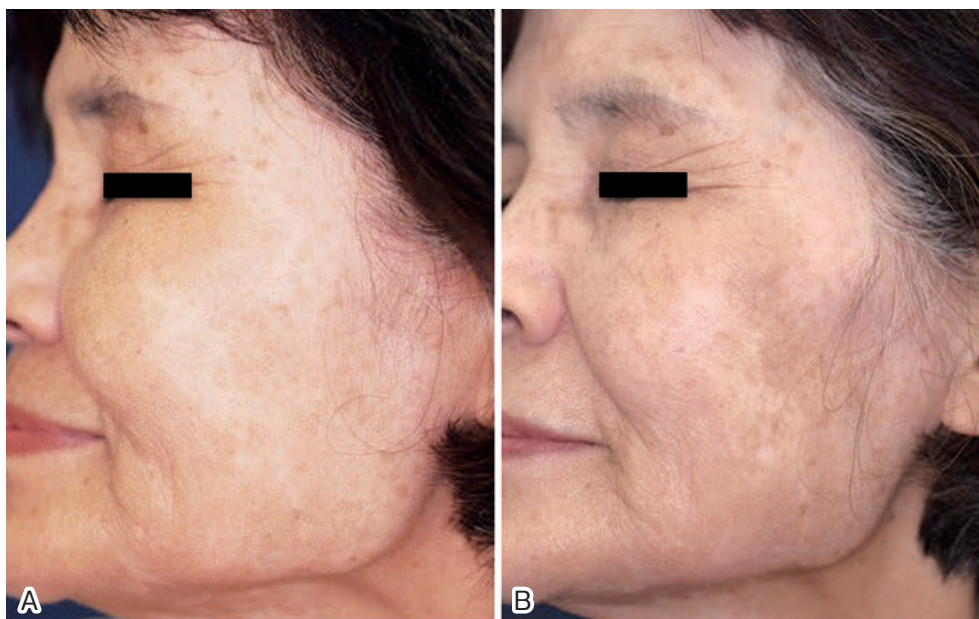


Fig. 1 Comparison between before and after the treatment of excimer light irradiation and topical vitamin D₃. A: Before treatment. B: Ten months after treatment. Repigmentation around the hair follicles and decrease in the contrast between pigmented and depigmented areas were observed.

現病歴：約5年前に額、頸部に脱色素斑が出現し、約3年前より近医にてカルプロニウム塩化物外用で治療されていたが改善なかった。同時期より口渇感が出現した。他院にて抗核抗体陽性、抗SS-A抗体陽性、RF陽性を指摘され、SjSを疑われて2010年7月当科を紹介され受診した。

初診時現症：前額部、両頬部、鼻部、頸部に境界明瞭な脱色素斑が見られた。口渇感はあったが、眼の乾燥症状はなかった。

検査所見：（下線部は異常値を示す）WBC 5,600/ μ L, RBC 433×10^4 / μ L, Hb 12.6 g/dL, Plt 22.9×10^4 / μ L, CH₅₀ 51.8 U/mL, C₃ 106 mg/dL, C₄ 17 mg/dL, IgG 2,078 mg/dL, IgA 259 mg/dL, IgM 167 mg/dL, アミラーゼ 81 IU/L, 抗核抗体 160倍 (speckled pattern), 抗SS-A抗体 500 U/mL以上, 抗SS-B抗体 7 U/mL以下, RF 147 IU/mL, 抗dsDNA-IgG 6 IU/mL, 抗ssDNA-IgG 22 AU/mL, 抗Scl-70抗体陰性, 抗セントロメア抗体陰性, 抗RNP抗体陰性, 抗Sm抗体陰性, 抗Jo-1抗体陰性, マイクロゾームテスト陰性, サイロイドテスト陰性。

Schirmer試験：右 17 mm, 左 10 mm で正常であり、涙液の低下は見られなかった。

唾液腺生検所見：下口唇粘膜部の小唾液腺導管周囲に50個/mm²以上のリンパ球、形質細胞の浸潤を認めた。

臨床経過：抗SS-A抗体陽性、口唇腺組織検査陽性および臨床所見より、SjSを合併した尋常性白斑と診断した。初診時よりL-システイン、トコフェロールニコチン酸エステルの内服と、白斑部にタクロリムス軟膏の外用、白斑周囲の色素沈着部に4%ハイドロキノン外用を併用した。しかし、著明な色素再生の効果をみとめなかったため、半年後より白斑部にエキシマライト照射とビタミンD₃軟膏（マキサカルシトール軟膏）外用を開始した。エキシマライト照射は初回100 mJ/cm²から開始し50 mJ/cm²ずつ照射量を増量し、300 mJ/cm²を維持量とした。最終的には10カ月間で総照射回数は19回、総照射量は5.55 J/cm²であった。エキシマライト照射によりSjSの皮膚症状を誘発することなく、毛孔一致性の色素再生が見られ、色調のコントラストの改善が見られた（Fig. 1）。

考 察

エキシマライト照射は308 nmの波長を利用したターゲット型の紫外線治療法であり、皮疹の範囲が限局している場合に適している。本邦の尋常性白斑診療ガイドラインにおいて、ステロイド、タクロリムスなどの外用薬や、PUVA (psoralen-ultraviolet A), NB-UVB (narrow band-ultraviolet B), エキシマライトなどの光線療法は、効果が期待される治療法として記

Table 1 Associated reports of Sjögren syndrome and vitiligo vulgaris in Japan

No.	Year	Authors	Age	Sex	SLE	SS-A	Treatment for vitiligo
1	1977	Suzuki et al. ⁵	42	F	(-)	(-)	NM
2	1986	Hiraiwa et al. ⁶	82	F	(-)	(+)	NM
3	1989	Katayama et al. ^{7,8}	NM	NM	(+)	NM	NM
4	1989	Katayama et al. ^{7,8}	NM	NM	(-)	NM	NM
5	1990	Nitta et al. ⁹	67	F	(-)	(+)	PSL10 mg/day + topical steroid: improved
6	2000	Okaue et al. ¹⁰	62	F	(-)	(-)	NM
7	2001	Koyano et al. ¹¹	75	M	(-)	NM	PUVA + topical steroid: improved
8	2003	Kuroita et al. ¹²	51	F	(-)	(+)	PUVA + topical steroid: improved
9	2007	Gushi et al. ¹³	11	F	(-)	(+)	PUVA + topical VitD3: improved
10	2007	Nakagawa et al. ¹⁴	54	M	(-)	(+)	Sun bath + topical VitD3: improved
11	2010	Tanioka et al. ¹⁵	53	F	(-)	(+)	NB-UVB + topical steroid & VitD3: improved
12	2014	Otsuka et al.	72	F	(-)	(+)	Excimer light + topical VitD3: improved

NM: Not mentioned. PUVA: psoralen-ultraviolet A. NB-UVB: narrow band-ultraviolet B. VitD3: vitamin D3.

載されており、またビタミンD₃外用は光線療法との併用が推奨されている²。しかし、抗SS-A抗体陽性のSLE患者では紫外線による光線過敏が多いため¹、抗SS-A抗体陽性である自験例も当初は紫外線以外の治療を開始した。白斑では抗酸化剤の経口投与により臨床的改善を認めた報告がある³。そこで、自験例でも抗酸化剤であるトコフェロールニコチン酸エステル（ビタミンEの誘導体）、グルタチオン（システインのペプチド結合）の内服を開始した。また、顔面・頸部はステロイド外用による局所的副作用が起きやすい部位であるため、タクロリムス軟膏の外用を併用した。さらに、ハイドロキノンメラニン生成に重要な酵素であるチロシナーゼ活性の抑制、メラノソームの分解、メラノサイトの破壊などの機序により美白効果をしめすため⁴、白斑周辺の色素沈着を改善してまだら感をなくする目的で自験例でも使用した。しかし、著明な色素再生の効果を認めなかったため、ターゲット型の紫外線治療であるエキシマライト照射とビタミンD₃軟膏外用に変更したところ、毛孔一致性の色素再生が見られ、色調のコントラストの改善も見られた。

本邦でのSjSと尋常性白斑の合併例は調べた限り自験例を含め12例あった（Table 1）⁵⁻¹⁵。治療法が記載された7例中6例において紫外線療法が有効であったと報告されている。紫外線療法が施行された6例中5例で抗SS-A抗体は陽性であった。抗SS-A抗体陽性のSLE患者では紫外線により皮疹が誘発され、SLEの病勢そのものが悪化する頻度が高いため、紫外線防御をする必要があるとされる。一方、SjSは抗SS-A抗体が陽性であるにもかかわらず必ずしも光線過敏を示さない。抗SS-A/Ro抗体には抗60-kD/Ro抗体、

抗52-kD/Ro抗体、SS-56といわれる56kD蛋白に対する抗体の3種類が存在する。抗60-kD/Ro抗体はSLEに、抗52-kD/Ro抗体はSjSに多く見られる。新生児包皮由来の培養表皮細胞にUVBを照射すると、抗60-kD/Ro抗体および抗52-kD/Ro抗体が細胞表面に結合し、antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) が誘導される。SLEに多い抗60-kD/Ro抗体は、SjSで高値を示す抗52-kD/Ro抗体に比べてより高いADCCを示す傾向にあることが示されており¹⁶、このことが光線過敏の頻度に関係している可能性が示唆される。

SjSにおいても光線過敏の報告が散見されるが、その場合顔面に環状紅斑、丘疹が見られ、日光曝露での皮疹悪化の既往を有する例が多い¹⁷。今回われわれが調べた抗SS-A抗体陽性で紫外線照射が可能であったSjSと尋常性白斑合併例では、いずれも顔面の皮疹および環状紅斑は認めない症例であった。したがって、抗SS-A抗体陽性のSjSにおいて紫外線治療をするにあたり、顔面にSjSの皮疹がないこと、光線過敏の既往がないことをあらかじめ確認する必要があると考えた。

本内容は日皮学会第840回東京地方会において発表した。

文 献

1. 片山一朗, 塚崎直子, 濱崎洋一郎: 光線曝露によって増悪する疾患 光線テストで皮疹が誘発されたエリテマトーデス症例. *Visual Dermatology* 2003; 2: 466-467.
2. 鈴木民夫, 金田眞理, 種村 篤ほか: 尋常性白斑診療ガイドライン. *日皮会誌* 2012; 112: 1725-1740.
3. Maresca V, Roccella M, Roccella F, et al.: Increased

- sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 310-313.
4. 船坂陽子：美白剤による治療. *Derma* 2002; 65: 29-40.
 5. 鈴木伸典, 浜田稔夫, 金山良春：Sjogren 症候群—口唇部小唾液腺（口唇腺）生検の組織学的検討. *臨床皮膚科* 1977; 31: 99-104.
 6. 平岩厚郎, 安江 隆：白斑黒皮症様皮疹を呈した Sjogren 症候群の 1 例. *臨床皮膚科* 1986; 40: 199-202.
 7. 片山一朗, 西岡 清, 西山茂夫：Sjogren 症候群(SjS)の皮膚症状とその臨床的検討. *日本皮膚科学会雑誌* 1989; 99: 717-723.
 8. 片山一朗, 西山茂夫：シェーグレン症候群の皮膚症状. *医学のあゆみ* 1989; 150: 709-712.
 9. 新田悠紀子, 池谷敏彦, 盛 修一ほか：Lupoid 肝炎, Sjogren 症候群を合併した汎発性尋常性白斑の 1 例. *愛知医科大学医学会雑誌* 1990; 18: 287-294.
 10. 岡上 準, 下田隆也, 堀内克彦ほか：多彩な自己免疫性疾患を合併した自己免疫性肝炎の 1 例. *日本内科学会関東地方会* 2000; 32.
 11. 古谷野妙子：ケルスス禿瘡の 1 例. *臨床皮膚科* 2001; 55: S79-S80.
 12. 黒坂良枝, 本田まりこ, 新村真人：剣創状強皮症, 尋常性白斑を合併した Sjogren 症候群の 1 例. *臨床皮膚科* 2003; 57: 262-264.
 13. 具志真希子, 山本雄一, 上里 博, 金城紀子：尋常性白斑を合併した小児の Sjogren 症候群. *皮膚病診療* 2007; 29: 551-554.
 14. 中川幸延, 室田浩之, 片山一朗：汎発性尋常性白斑を伴った Sjogren 症候群の 1 例. *皮膚科の臨床* 2007; 49: 1373-1376.
 15. Tanioka M, Yamamoto Y, Kato M, Miyachi Y: Camouflage for patients with vitiligo vulgaris improved their quality of life. *The Journal of Dermatology* 2010; 37: 76.
 16. 吉益 隆, 西出武司, 古川福実：ループスエリテマトーデスの光線過敏. *皮膚の科学* 2004; 3: 3-9.
 17. Wu CS, Yu CL, Wu CS, Lan CC, Yu HS: Narrow-band ultraviolet-B stimulates proliferation and migration of cultured melanocytes. *Exp Dermatol* 2004; 13: 755-763.

(受付：2017年1月8日)

(受理：2017年1月25日)

集中ケア認定看護師の活動

佐々木友子

日本医科大学付属病院看護部集中ケア認定看護師

The Role of the Certified Nurse in Intensive Care

Tomoko Sasaki

Department of Nursing Service, Nippon Medical School Hospital

(日本医科大学医学会雑誌 2017; 13: 101-103)

はじめに

集中ケア認定看護師は、重症かつ集中治療を必要とする患者や家族に対して、熟練した技術と知識を用いた看護を実践する。当院では4名の集中ケア認定看護師が活動を行っている。具体的には、生命の危機状態にある患者に対して、的確なアセスメントに基づいて病態の変化を予測し、重篤化の予防を図る。また、廃用症候群などの合併症の予防、患者に対する早期からのリハビリテーションなどの援助を行う。さらに、患者個人に対する看護実践だけではなく、看護師に対する指導や相談を通して、病棟や病院全体の看護の質の向上を図っている。以下に実践、指導、相談の項目ごとに活動内容の一部を紹介する。

実践

当院の集中ケア認定看護師は、自身が所属する部署内において患者の病態の重症化を防ぐために看護実践を行い、看護師の役割モデルとなるように努めている。また、人工呼吸器を装着している患者、意識レベルが低下している患者の思いや考えに寄り添うようにしている。時には、患者の家族の精神面でのサポートや代理意思決定を支えることもある。

1) 人工呼吸器離脱に難渋する患者の看護

集中ケア認定看護師は、人工呼吸器からの離脱が難しい患者に対してケアを実践する。人工呼吸器からの離脱が困難な患者は、横隔膜などの呼吸筋低下による換気量の低下や呼吸筋の疲労の問題を有する。問題に対しては、医師や理学療法士など、多職種の医療者が連携し、呼吸リハビリテーションを行う。呼吸リハビリテーションでは、患者にとって安全で安楽なりハビリテーションを実施するために、患者ごとにリハビリテーションの開始もしくは中止の判断基準を作成している。具体的なりハビリテーションの進め方は、臥床中の患者の場合、初めに関節運動を行う。そして、患者の全身状態にあわせて、ベッド上での受動座位や背面開放座位、座位保持器具を用いた端座位、車椅子移乗というように、段階的に離床を進める。リハビリテーションを進めることにより、呼吸筋だけでなく全身の筋力が維持され、座位によって換気量の増大が見込めるため、患者は人工呼吸器から離脱できることがある。

患者が人工呼吸器から離脱する際、患者に対して30分から120分の自発呼吸テストを行う。患者が長期に人工呼吸器を装着していた場合は、1日のうちの数時間から24時間にまで実施時間を延長し、自発呼吸テストを数日繰り返す。さらに、スタッフ看護師に対しては、呼吸状態の変化をはじめとしたフィジカルアセスメントに関して教育する。

2) 急性期循環器患者への看護

筆者は心臓血管集中治療科/脳卒中集中治療科病棟(以下, CCU/SCU と称する)に所属しており, 主に心筋梗塞や重症心不全, 致死的不整脈などの循環器疾患を有する患者に対して看護を実践している。フィジカルアセスメント, 心電図やエコーなどの諸検査結果, 患者の病歴, 治療方針などを把握したうえで患者の症状の変化を早期に発見し, 苦痛の緩和に努めている。循環器疾患患者は, 激しい胸痛や呼吸困難など, 死を連想するような症状によって恐怖や不安を抱いているときがある。集中ケア認定看護師は, 精神的な側面からも患者を支援している。心疾患を有する患者に対しては, 内服管理, 食事指導, 心臓リハビリテーションの継続など, 生活に関する様々な指導が必要である。指導は継続的に行うことが望ましいが, 患者の在院日数は近年減少傾向にあるため, 短期間で行うことが必要である。筆者は, 早期から患者とともに患者の生活習慣を振り返り, 看護計画を立案し, 病棟看護師と共有している。また, 患者支援センター(Patient Support Center: PSC)と協力し, 早期に患者の生活が再編成されるように, 患者のこれまでの生活環境に関する情報を得たり, 社会資源の活用仕方などについて患者や家族に助言している。

指 導

集中治療領域の看護師は, 複雑な治療内容を把握しながら患者を観察し, 患者が早期に生命の危機を脱し, 身体機能が回復することを目標にケアを実践することが必要である。集中ケア認定看護師は, 自分が所属する部署の看護師に対してだけでなく, 院内全体の看護師を対象に集中治療領域の看護に関する研修会を企画, 運営している。

1) 教育計画を基にしたスタッフ指導

CCU/SCUに所属するスタッフ看護師への教育は, 筆者や病棟看護管理者, 熟練看護師が行う。新人看護師に対しては, 2週間程度のオリエンテーションの後, 7~8カ月間は指導看護師とともに看護業務を行っている。指導看護師は, 新人が看護技術を習得し, 疾患の理解やアセスメントができるように日々の指導を行っている。教育内容については, 新人に対しては充実していたが, 新人レベル以降の看護師に対する明確な教育計画がなく, 問題となっていた。理由は, 新人レベル以降の看護実践能力を高める指標が見えにくく, 学ぶべき項目が明確でないため, 中堅レベル以上

の看護師に対する教育目標が定まらないことであった。そこで, 集中ケア認定看護師は, 2011年から「ステップアップ計画」と名付けた取り組みを行い, 看護師を臨床経験年数ごとに, 新人・2~3年目・リーダー・トップリーダーと分け, それぞれの看護師に対して目標と習得すべき実践項目を設けた。さらに2014年からは, 日本集中治療学会看護部会が作成した看護師のクリニカル・ラダーと日本医科大学4病院が作成した看護師のクリニカル・ラダーに添って教育内容を見直し, 運用している。この新しい教育方法により, それぞれのスタッフ看護師が, 主体的に看護実践や業務改善に取り組むようになった。現在では, CCU/SCUスタッフが中心となり, 低体温療法, 体外循環, カテーテル検査を受ける患者, 家族に対する看護などについての学習会を開催したり, 看護手順を作成したりしている。

2) せん妄スケールの導入

せん妄は急性脳機能障害で多臓器不全の一部ととらえられ, 全身状態を評価する指標となる。全身状態の悪化を防ぎ, せん妄の症状が改善するためには, 早期からの対応が必要である。せん妄に対しては, 筆者ら集中ケア認定看護師, 急性重症患者専門看護師が中心となり, CCU/SCUおよび外科系集中治療病棟(SICU/SHCU)において日本語版CAM(Confusion Assessment Method)-ICUフローシートの使用を開始した。フローシートの導入に際しては, DVDを用いて当該病棟の看護師全員に説明し, せん妄についての学習会を開催した。現在, 看護師はCAM-ICUスケールを用いてせん妄を評価しており, 評価の結果はせん妄の早期発見, 対応のために役立っている。

相 談

集中治療室に入院する患者の在院日数が短縮しているために, 重症患者が一般病棟に入院することも多くなっている。筆者は一般病棟の看護師からの相談を受ける以外にも, CCU/SCUを退室した患者, 例えば, カテコラミン離脱に難渋するような重症心不全患者や人工呼吸器離脱困難患者などが入院する病棟を訪問し, 患者の病態を把握しながら看護師に対してケアに関する提案を行っている。過去に筆者ら集中ケア認定看護師が相談を受けた一例を以下に述べる。

筆者らは, 複数の疾患による重症呼吸不全患者の人工呼吸離脱に対するケアについて相談を受け, 3日に1度の頻度で病棟を訪問した。担当看護師とともに患

者の全身状態のアセスメントを行い、リハビリテーションやせん妄予防などのケアを実践した。3カ月以上にわたり筆者らが患者に関わったところ、患者は歩行できるようになり、人工呼吸器からも離脱することができた。病棟看護師に対しては、フィジカルアセスメントや栄養、リハビリテーションの進め方について助言した。この事例を通して病棟看護師は、同様な病態を有するほかの患者に対しても積極的にリハビリテーションを実施することができるようになった。

おわりに

これからも筆者は、急性期病院集中治療病棟に入院

する患者が安全で安楽な医療を受け、早期に社会復帰できるように、集中ケア認定看護師としての知識、技術を活かしながら看護を実践していきたい。そのためには、筆者自身がアセスメント能力、呼吸理学療法や循環器看護に関して、さらなる知識の向上に努めなければならない。集中治療領域の看護師は、病態の急激な変化に対して強い不安を感じる患者や家族の思いに寄り添うことも重要である。患者が一日でも早く社会復帰できることを目標に、集中ケア認定看護師として、患者や家族とじっくり向き合い、ニーズを満たす看護を提供していきたい。

(受付：2016年4月7日)

(受理：2016年11月7日)

— 話 題 —

ジカウイルス感染症

日本医科大学成田国際空港クリニック

赤沼 雅彦

空港クリニックでは、成田空港検疫所協力業務として平成22年5月から黄熱ワクチン接種を実施、同年12月からマラリア、デング熱及びチクングニア熱（平成23年2月から検疫法改正により追加）及びジカウイルス感染症（平成28年2月から追加）の流行地域からの帰国者又は入国者で発熱などのこれらの検疫感染症疑い患者の採血とマラリア簡易迅速キットの判定を実施している。今回はジカウイルス感染症について概説する。

疾患の経緯と疫学

ジカウイルスは、1947年にウガンダの Zika forest（ジカ森林）のアカゲザルから初めて分離され、ヒトからは1968年にナイジェリアで分離された。このウイルスは、デングウイルスと同じフラビウイルス科フラビウイルス属のウイルスである。媒介蚊はヤブカ属のネッタシマカ、ヒトスジシマカ（日本に生息）等が確認されている。ウイルスが蚊に吸血され感染する急性熱性疾患である。また、経胎盤及び経産道感染、輸血や性行為を介した感染事例が報告されている。ジカウイルス感染症は、2013年にはフランス領ポリネシアで約1万人の感染が報告され、2015年にはブラジル及びコロンビアを含む南アメリカ大陸での流行が発生した。2016年のリオデジャネイロオリンピックにおいてジカウイルス感染症の拡散が懸念されたのは記憶に新しい。母体から胎児への垂直感染による小頭症などの先天性異常をきたした場合は先天性ジカウイルス感染症と分類され、人の症候性感染の場合をジカウイルス病と分類された。2015年ブラジルでの流行後、小頭症児の急増があった。これらを踏まえ2016年2月1日にWHOにより「国際的に懸念される公衆の保健上の緊急事態」として宣言され、その後9月頃から減少し11月18日に解除された¹²。

ジカウイルス病 症状、診断及び経過

潜伏期間は、2～13日で多くは2～7日である。不顕性感染率は約80%とされている。ジカウイルス病の臨床症状は多彩であるが、最も多くみられるのは、斑状丘疹様の発疹である。鑑別を要するデング熱の発疹は解熱時期に生ずることが多く、点状出血、島状に白く抜ける紅斑などが有名で多彩である。ジカウイルス病の症状の特徴は眼球結膜充血の頻度が高く、発熱を呈するのは6割前後に過ぎ

ず、しかも38.5℃以下が多く、大半は軽症で自然軽快することである。一方、デング熱・チクングニア熱では発熱はほぼ必発で38.5℃以上である。また、ポリネシアやブラジルの流行では、ギラン・バレー症候群や神経症状を認める症例が報告された。

ジカウイルス病を疑う患者¹：

次の1. 及び2. を満たすもの

1. 症候：下記の症候 a) 及び b) を満たす

a) 発疹又は発熱（ほとんどの症例で、38.5度以下）

b) 下記の (i) ～ (iii) の症状のうち少なくとも一つ

(i) 関節痛 (ii) 関節炎 (iii) 結膜炎（非滲出性、充血性）

2. 曝露歴：下記の a) 又は b) を満たす

a) 流行地域 (i.) への渡航歴 (ii.) がある

i. 流行地域

ジカウイルス感染症は、現在、世界的に拡大傾向にあることから、流行国・地域に関しては、厚生労働省ウェブサイト「ジカウイルス流行地域について」を参考とする。

ii. 潜伏期間

潜伏期を考慮し、上記の流行地域から出国後、概ね12日以内の発症であることを条件とする。

b) 発症前概ね2～12日の間に1. 及び2a)を満たすパートナーとの適切にコンドームを使用していない性交渉歴がある。

ただし、蚊媒介国内感染を疑う場合は、1. をおこしうる他の疾患を除外した上で、2. の条件は必須ではない。

日本国内にはジカウイルス等を媒介するヒトスジシマカが生息しており、ジカウイルス感染症が流行する可能性は否定できない。

確定診断

下記のいずれかを満たすとき、ジカウイルス病と確定診断する¹。

・血液（可能な限り発病後2日以内）や尿からのウイルス分離またはRT-PCR法によるウイルス遺伝子の検出

・血清からの特異的IgM抗体の検出または中和抗体の検出（ベア血清での抗体陽転化・抗体の有意の上昇）

治療

ジカウイルスに対してもデングウイルスなどと同様に有効な抗ウイルス薬はなく、飲水の励行及び症状に応じた対症療法を適宜実施する。なお、急性期の解熱鎮痛薬に関しては、デング熱との鑑別が必要となることなどから、アセトアミノフェンが投与される。

成田空港でのジカウイルス

日本に入国時検疫所の相談室に行き、ジカウイルス病を疑う患者の所見に合致した場合やデング熱、チクングニア熱、マラリア等の感染が疑われる入国者に対してクリニックではマラリアの簡易迅速キットの判定、血算、CRPの測定とPCR用採血を実施し、その検体は成田検疫所検査課にてジカ、デング、チクングニアのPCR、マラリア検査を必要に応じ実施されている。平成28年2月19日から12月31日までジカウイルス検査数は空港クリニック採血分88名、検疫所採血分16名、合計104名であった。その内ジカウイルスの陽性者はいなかった。なお、この間クリニックでの採血分ではデング陽性者6名、マラリア陽性者1名であった。また、日本全体では15例のジカウイルス

病の症例が確認されており、いずれも流行地への渡航歴がある輸入症例であった。

まとめ

昨年新たに感染症法4類、検疫感染症に指定された、ジカウイルス感染症について概説した。

文献

1. 国立感染症研究所 蚊媒介感染症の診療ガイドライン 2016年12月14日第4版。
2. 国立感染症研究所 ジカウイルス感染症のリスクアセスメント 第10版 2016年12月14日。

(受付：2017年2月14日)

(受理：2017年3月11日)

—関連施設だより—

静岡県東部の急性期基幹病院として

梅本 琢也

独立行政法人国立病院機構静岡医療センター

Acute General Hospital in the East Area of Shizuoka Prefecture

Takuya Umemoto

National Hospital Organization, Shizuoka Medical Center

独立行政法人国立病院機構静岡医療センターは静岡県駿東郡清水町にあり、JR三島駅または東名高速沼津インターからそれぞれ車で15分ほどの距離です。富士山の湧水を水源とし名水百選の柿田川に近く、病院からは富士山がきれいに見えます。大正8年陸軍病院として創設された国立三島病院と戸塚海軍病院沼津分院として発足した国立沼津病院が統合し、国立東静岡病院となったのが昭和42年です。平成16年国立病院が独立行政法人に移行した際に「静岡医療センター」に改称しました。その後、新外来診療棟・新病棟の建築を経て平成21年4月に全面更新築が完了しました。

許可病床数は一般450床（集中治療室10床、HCU8床）でDPC対象病院であり地域医療支援病院、臨床研修指定病院、災害拠点病院等の指定を受けています。平成27年度の平均外来患者数520.6名、平均入院患者数285.6名、平均在院日数17.3日で、救急車搬入1,971件、年間手術数2,590件で紹介率66.2%、逆紹介率47.9%でした。附属看護学校があり、なんとか7対1入院基本料の必要看護師数を確保できていますが、産休・育休も多く離職もあり余裕はありません。常勤医師は45名、研修医3名です。日本医科大学からは循環器科6名と小児科3名の計9名を派遣頂いています。当院は国立病院機構のなかでも2病院だけ、という常勤医師の過半数が特定の大学から派遣されていない施設で、現在は10近くの大学との関連があります。そのため各診療科の垣根が低くコミュニケーションも良好です。また臨床研究部を設置しており、国立病院機構の共同研究・治験を中心に臨床研究・治験の支援を行っています。2015年の治験等受託金額は3,945万円、学会発表が国内121件、国際学会6件、論文は邦文16編、英語25編でした。

「私たちは生命を大切に、社会から信頼されよるこばれる高度で適切な医療を提供します」を基本理念とし、がん・循環器・救急・総合診療を4本柱としています。特に「循環器」は循環器科7名、心臓血管外科5名で24時間



連絡先：梅本琢也 〒411-8611 静岡県駿東郡清水町長沢762-1 独立行政法人国立病院機構静岡医療センター院長
URL：http://www.hosp.go.jp/~tsh/
E-mail：umemoto@smc.hosp.go.jp
Journal Website (http://www.nms.ac.jp/jmanms/)

365日急患に対応しています。循環器科は虚血性心疾患のカテーテルインターベンションはもちろん、不整脈の電気生理学的検査やアブレーション、埋め込み型除細動器移植術や両心室ペースメーカー移植術も積極的に行っています。心臓血管外科は成人心臓血管疾患全般を対象とし、特に大動脈瘤破裂や急性大動脈解離などの緊急手術では地域から高い信頼を得ています。

「医療安全」「感染対策」「教育」を病院機能の基本と考え、専従看護師を配置して院内の一室に集め「クオリティ・コントロール・センター」と名付けています。多職種によるチーム医療はますます重要になります。現在は感染管理・がん性疼痛看護・集中ケア・皮膚排泄ケアの各認定看護師を中心とした院内のチーム医療活動があり、ナースプラクティショナー（JNP）2名が研修中です。

静岡県東部では以前から東海大地震の可能性と最近富士山の噴火までも危惧されています。当院も災害拠点病院としてDMAT3チームを筆頭に災害対応力の増強を図ろうとしていますが、対策はなかなか進みません。災害に備えるには十分過ぎることはなく、今後も努力を続けていきます。

最大の課題は地方中核病院の典型的な問題である医師不足です。静岡県は人口10万人あたりの医師数が全国ワースト5に入っていますが、その少ない医師も政令指定都市の浜松市・静岡市を中心とした西部・中部に集中しており、当院の位置する東部ではさらに数が少なくなっています。当院では循環器科以外の内科医が非常に少なく、病院全体の機能維持に支障を来しています。病院経営の点からはもちろん、医師負担軽減のためにも一刻も早く解消したいのですが非常に困難です。新専門医制度をきっかけに議論も起きていますが、日本全体としての改革を待つわけにもいきません。医師が集まりたい病院を目指して模索しています。

平成29年10月には富士宮市にある同じ国立病院機構の静岡富士病院と統合し、100床を重症心身障害・神経難病対応の慢性期病床に変換し、急性期350床で再出発する予定です。現在新病棟や駐車場・職員宿舎の新築工事が進行中です。新しい時代にも耐えられる病院、地域から選ばれる病院になれるべく努力を続けますので、今後ともご支援のほどよろしくお願い申し上げます。

（受付：2016年8月23日）

—JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School に掲載した Original 論文の英文 Abstract を、著者自身が和文 Summary として簡潔にまとめたものです。

Journal of Nippon Medical School

Vol. 83, No. 5 (2016 年 10 月発行) 掲載

Mid-Term Clinical Results of VerSys Hip System (Zimmer) Uncemented Total Hip Replacement Arthroplasty

(J Nippon Med Sch 2016; 83: 184-187)

VerSys Hip System を使用したセメントレス人工股関節置換術の中期成績

河路秀巳 植松卓哉 大場良輔 星川直哉
渡部 寛 高井信朗
日本医科大学整形外科

日本医科大学付属病院において VerSys Hip System を使用し、3 年以上経過観察可能であった人工股関節置換術症例の中期成績を後ろ向きに検討した。検討項目は手術時年齢、性別、原疾患、術前後の日本整形外科学会股関節機能判定基準における疼痛点数と屈曲および外転可動域、手術時間、術中合併症、追加手術または再手術の有無である。またレントゲン写真からインプラントの緩みとアライメントについても検討した。

対象は 91 患者、108 股関節である。男性 11 関節、女性 97 関節、平均年齢は 64.6 歳。平均経過観察期間は 6.9 年。原疾患は二次性変形性股関節症が 87 関節、特発性大腿骨頭壊死症が 16 関節、急速破壊性股関節症が 4 関節、特発性関節唇骨化が 1 例。平均手術時間は 166 分であった。11 関節で術中骨折を生じ、3 例でワイヤリングを追加した。1 関節で大腿骨皮質の穿孔を生じ、再置換術を行った。その他の再置換術症例はなく、また脱臼を生じた症例はない。疼痛点数と関節可動域はいずれも有意な改善を示し、最終観察時に白蓋側のみ 1 関節で緩みを認めた。大腿骨インプラントの内反挿入を 40 関節で認め、白蓋コンポーネントの外方開角は平均 52.2 度であった。

中期成績はおおむね良好であるが、インプラントのアライメント不良症例が多かった。長期的に脱臼やポリエチレン・ライナーの摩耗などが危惧されることより、今後のさらなる経過観察と、技術的な改善が必要と考えられた。

A Survey of Actual Clinical Practice Concerning Blood Pressure Control among Patients with Hypertension in Kanagawa 2014
(J Nippon Med Sch 2016; 83: 188-195)

2014 年神奈川県における高血圧症治療実態断面調査

羽鳥信郎 堺 浩之 佐藤和義 西脇博一
湯浅章平 窪島真吾 柁原啓一 原 芳邦
南澤康介 宮川政昭
神奈川県内科医学会 高血圧・腎疾患対策委員会

われわれは、神奈川県において高血圧症患者に対する血圧コントロール治療実態の断面調査を施行した。日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインが 2014 年に改訂された。そこで、神奈川県内科医学会会員に 2014 年 10 月 1 日より 11 月 30 日の間に受診された患者を対象として、高血圧治療の実態について調査票を送付し、1,105 症例の回答が得られた(平均年齢 68.4±12.3 歳、男性：537 例、女性：568 例)。これらの患者における家庭早朝収縮期血圧の平均値は 128.7±12.1 mmHg、外来収縮期血圧は 132.9±12.6 mmHg、家庭早朝拡張期血圧は 75.7±9.7 mmHg、外来拡張期血圧は 77.0±9.7 mmHg であった。高血圧治療ガイドライン 2014 に従った目標血圧値を達成したのは全体では 68.1% であった。75 歳以上の後期高齢者においては 89.2%、75 歳未満の若年・中年・前期高齢者(糖尿病、非糖尿病性蛋白尿陽性慢性腎臓病患者を除く)では 69.1%、後期高齢者を除いた糖尿病患者 9.3%、同様に後期高齢者を除いた蛋白尿陽性慢性腎臓病患者では 11.9% が目標値に達していた。今回の断面調査における目標血圧値達成の要因として、1) 75 歳以上の後期高齢者においては降圧薬の数および用量が少なくても、服薬コンプライアンスが良好であること、2) 75 歳未満においては服薬コンプライアンスの良好さ、3) 後期高齢者を除いた糖尿病患者においては、男女比における女性の大きい割合、低い BMI、年齢の高さ、4) 蛋白尿を伴う慢性腎臓病患者では、降圧薬数の多さであった。改定後のガイドラインに従った実臨床の変遷を調べるためにはさらなる調査が必要である。

Journal of Nippon Medical School

Vol. 83, No. 6 (2016年12月発行) 掲載

Influence of Femoral Implant Alignment in Uncemented Total Hip Replacement Arthroplasty: Varus Insertion and Stress Shielding

(J Nippon Med Sch 2016; 83: 223-227)

セメントレス人工股関節置換術における大腿骨インプラントのアライメントの影響：内反挿入と応力遮蔽 (stress shielding)

河路秀巳 植松卓哉 大場良輔 星川直哉
渡部 寛 高井信朗
日本医科大学整形外科

セメントレス人工股関節において、大腿骨インプラントの内反挿入の影響ははまだ明らかではない。本研究では、X線所見上の大腿骨インプラントの内反挿入の影響を調査した。

当科で施行し、3年以上経過観察し得たセメントレス人工股関節 89 症例 (106 股関節) について、診療録および X 線写真から術前、術後の日本整形外科股関節機能判定基準 (以下 JOA score) の疼痛点数、屈曲・外転可動域、大腿骨インプラントの内反挿入および応力遮蔽 (stress shielding) の有無を調査した。内反挿入の定義は大腿骨長軸に対し、インプラントの長軸が 2° 以上内反しているものとした。応力遮蔽 (stress shielding) の判定には Engh の分類基準を用いた。

106 股関節中、大腿骨インプラントの内反挿入は 40 関節 (37.3%) に認められた。内反挿入の有無にかかわらず、JOA 疼痛点数、屈曲・外転可動域は術前に比し、術後は有意に改善していた ($p < 0.001$)。応力遮蔽 (stress shielding) の出現率は、3 度以上の重症例が内反挿入症例で有意に高かった。

これらの結果から、大腿骨インプラントの内反挿入は短期から中期の臨床成績には影響を及ぼさないことが示された。しかしながら、重度の応力遮蔽 (stress shielding) の出現率が内反挿入症例において高いことから、長期成績に何らかの影響を及ぼす可能性が示唆された。

Comparison of Postoperative Pain Following Laparoscopic Versus Open Gastrostomy / Jejunostomy in Patients with Complete Obstruction Caused by Advanced Esophageal Cancer

(J Nippon Med Sch 2016; 83: 228-234)

進行食道癌性閉塞患者に対する腹腔鏡下胃瘻/空腸瘻造設術における術後疼痛の比較

松谷 毅 野村 務 萩原信敏 藤田逸郎
金沢義一 柿沼大輔 菅野仁士 松田明久
太田恵一朗 内田英二
日本医科大学消化器外科

背景：経皮的内視鏡下胃瘻造設術が不可能なとき、胃瘻造設術は腹腔鏡下あるいは開腹手術によって施行される。本研究では、進行食道癌性閉塞患者に対する腹腔鏡下胃瘻/空腸瘻造設術と従来の開腹下胃瘻/空腸瘻造設術の術後疼痛の程度を比較した。

方法：2011年7月と2015年12月の間で、手術の際の切開創の数やサイズを減らした腹腔鏡下胃瘻/空腸瘻造設術 (LGJ, n=7) と従来の開腹下胃瘻造設術/空腸瘻造設術 (OGJ, n=8) を行った 15 人の患者を後ろ向きに検討した。両群間の検討項目は、背景因子として年齢、性別、肥満指数 (BMI)、手術時間、出血量、米国麻酔学会術前状態分類 (ASA-PS) とし、術後疼痛の程度は、第 1~7 病日間で評価した。

結果：2 群間で、年齢、性別、BMI、ASA-PS、出血量、術後合併症率で差がなかった。手術時間は、OGJ より LGJ が短かった。LGJ で、開腹術への移行はなかった。両群ともに経管栄養法は、第 1~7 病日に開始し、術後の合併症はなかった。緊急で使用した非オピオイド性鎮痛薬の日数は、OGJ (3.5 日) より LGJ (1.3 日) が有意に短かった ($P = 0.0005$)。非オピオイド性鎮痛薬使用回数は、OGJ は 17.9 回であったが、LGJ グループは 7.9 回と有意に少なかった ($P = 0.0219$)。

結論：進行食道癌性閉塞患者に対する LGJ は、OGJ より術後疼痛の程度が軽度である。

Rapport between Cancer Patients and Their Physicians is Critical for Patient Satisfaction with Treatment Decisions

(J Nippon Med Sch 2016; 83: 235-247)

ガン患者と医師の信頼関係（レポート）は治療選択における患者満足度を決定する

海原純子¹ 錦谷まりこ² 久保田馨³

¹日本医科大学医学教育センター

²九州大学持続可能な社会のための決断科学センター

³日本医科大学付属病院がん診療センター

がん患者の選択した治療への満足感はその後の患者の主観的健康状態に影響することが報告されている。本調査研究はがん患者の治療選択に対する満足感に医師-患者間の関係が大きくかわる要素となるという仮説のもとにおこなわれた横断研究である。

方法：対象はがんの治療を受けた患者 576 名であり、群馬がんセンター外来受診者と読売新聞医療サイトよみドクターの協力を得て質問紙およびインターネットによるアンケートを 2012 年 2 月から 3 月まで実施した。質問は 28 項目で年齢・性別、受けた治療法のほか、診断時のがんのステージ、主観的健康感、生活の質、治療選択の際重視したこと、選択した治療に対する満足感（満足/不満足）、治療への満足度（10 点評価）、医師からの説明に満足しているか、医師との関係に対する満足度（10 点評価）、治療選択のスタイル（医師主導か協同か）などである。

結果：576 名の内選択した治療に満足しているのは 383 名であり、治療不満足なグループに比べ主観的健康感、生活の質が有意に高かったが、診断時の年齢やがんのステージとの間に関連は見られなかった。

選択した治療に対する満足感、医師の説明が十分であること、医師との信頼関係とかかわりをもつという結果が得られた。さらに多変量解析で解析したところ医師との信頼関係がオッズ比 3.79 となり最も関連性が高いという結果が得られた。

結論：がん患者の治療選択に対する満足感、治療後の主観的健康感にかかわる。また治療選択に対する満足感、治療選択のスタイルより医師との信頼関係と強い関わりがあった。

Impact of Branched-Chain Amino Acid-Enriched Nutrient on liver Cirrhosis with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Transcatheter Arterial Chemoembolization in Barcelona Clinic Liver Cancer Stage B: A Prospective Study

(J Nippon Med Sch 2016; 83: 248-256)

TACE の適応となる BCLC Stage B の肝硬変合併肝細胞癌に対する BCAA 製剤の投与効果

塩澤俊一 碓井健文 久原浩太郎 土屋 玲
宮内竜臣 河野鉄平 浅香晋一 山口健太郎
横溝 肇 鳥川 武 吉松和彦 勝部隆男
成高義彦

東京女子医科大学東医療センター外科

背景：非代償性肝硬変患者に対し分岐鎖アミノ酸顆粒製剤（branched-chain amino acid granules: BCAA granules）を投与しても低アルブミン（Albumin: Alb）血症が改善されない症例に時々遭遇する。そこで本研究では、BCAA granules を長期間投与しても血清 Alb 値が改善しない患者に着目し、BCAA granules から BCAA enriched nutrient に変更することで血清 Alb 値や栄養状態、全身状態の改善がみられるか、その結果として肝細胞癌（hepatocellular carcinoma: HCC）患者の生存期間が延長するかについて前向きに検討した。

方法：本研究では肝硬変合併 HCC 患者 77 例を対象とした。栄養アセスメント後に全例に BCAA granules を内服させ、3 カ月後の評価で血清 Alb 値が前値と変化なし/低下の場合は BCAA enriched nutrient の内服に切り替え、最終的に Child-Pugh スコアが改善した症例には HCC に対する経カテーテル的肝動脈化学塞栓術（transcatheter arterial chemoembolization: TACE）を施行した。

結果：BCAA 製剤を中心とした栄養療法を行った結果、77 例中 54 例（70.1%）の患者に TACE を施行できた。そして、TACE 施行群では有意に生存期間の延長を認められた（ $P < 0.0001$ ）。

結論：Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Stage B の肝硬変合併 HCC 患者では、時期を逃さず積極的に栄養学的治療に介入することが重要である。すなわち、治療早期から BCAA enriched nutrient に変更し栄養状態を改善することが HCC の治療成績の向上にも寄与する可能性があることが示唆された。

日医大医会誌論文投稿チェック表

種 目： _____ 投稿日：平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日
 著者名： _____ 所 属： _____
 表 題： _____

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

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

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

連絡先 希望する連絡先
 E-mail _____ @ _____

メモ：

誓約書・著作権委譲書

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

論文名

氏名（自署）

日付

No. 1

No. 2

No. 3

No. 4

No. 5

No. 6

No. 7

No. 8

No. 9

No. 10

注：著者は必ず全員署名して下さい。

日本医科大学医学会雑誌（和文誌）論文投稿規程

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

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

*ただし、図・表・写真に関しては、400字に相当し、原稿用紙一枚と数える。

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

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

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

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

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

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）