日本医科大学医学会雑誌

第13巻　2017年6月　第 3 号

目　次　INDEX

- 橘桜だより
  - 日本医科大学健診医療センター　センター長就任のご挨拶　福嶋　善光　116
- グラビア
  - 幼少期より特徴的身体所見を認めていたMEN2Bの1例　長岡　竜太 他　118
- 綜　説
  - 脳浮腫とフリーラジカル　池田　幸穂　120
- 論　説
  - 臨床現場における薬剤師の役割（3）：心臓リハビリテーションにおける薬剤師の役割　佐藤　雅哉 他　130
- 症例報告
  - 水腎は増悪するが閉塞性腎障害が進行しない巨大水腎症の2例　竹下　絵理 他　136
- 特集〔癌免疫治療の新たな潮流〕 第26回公開「シンポジウム」
  - 丸山ワクチンの作用機序について　高橋　秀実　140
  - 肺癌に対する免疫Check Point阻害剤の有効性　清家　正博　145
- 看護師シリーズ
  - 緩和ケア認定看護師の活動報告　岡村由美子　150
- 話　題
  - 診療，研究，教育の調和を目指して：呼吸ケアクリニックの取り組み　茂木　孝　152
- 関連施設だより
  - 首都圏における医療過疎地域の中核病院として　塩田　吉宣　154
- JNMS のページ
  - Journal of Nippon Medical School Vol. 84, No. 1　Summary　156
- 集会記事
  - 第27回学校法人日本医科大学外国人留学者研究会抄録　159
  - 日本医科大学医学会特別講演会講演要旨　166
- 会　報　167

第85回日本医科大学医学会総会
一般演題募集について

時下，ますますご清祥のこととお慶び申し上げます．

さて，第85回日本医科大学医学会総会を下記の要領により開催いたしますので，演題をご提出くださいますようお願い申し上げます．

記

日　時　**平成29年9月2日（土）**午前9時00分から

会　場　日本医科大学橘桜会館

講演会　1. **新任教授特別講演**　2. **新任臨床教授特別講演**　3. **一般演題発表（ポスター展示）**
4. **奨学賞受賞記念講演**　5. **丸山記念研究助成金受賞記念講演**
6. **同窓会医学研究助成金受賞記念講演**　7. **海外留学者講演**

総　会　昼休憩終了後，会務ならびに会計報告．

一般演題の申し込みについて

(1) 発表内容は，他の学会等で発表したものも可としますが，その旨を明記してください．

(2) **一般演題は，ポスター展示で筆頭発表者1名につき1題とします．**
なお，筆頭発表者は説明（2分）・討論（2分）のため，**当日11：30〜12：50**の間，展示場所にお立ち合いください．

(3) 演題申込み希望者は，**ホームページ https://www.nms.ac.jp/ma/**より演題・抄録申込用紙（Windows Word）をダウンロードし，目的・対象および方法・結果・考察の順に本文600字以内を入力後，7月7日（金）までにjnms@nms.ac.jp宛メールに添付してお申し込みください．

(4) 演題の採否は，医学会役員会に一任されます．採択演題の抄録原稿は，日本医科大学医学会雑誌（第13巻4号）に掲載いたします．

(5) 筆頭発表者（共同発表者も含む）が医学会に入会されていない場合には，演題申し込みと同時に，平成29年度会費（A会員5,000円・B会員3,000円）を添えて，入会の手続きをしてください．

(6) 一般演題の中から優秀なものに対して「優秀演題賞」を3題選出し，賞状ならびに副賞を以って総会にて表彰いたします．「優秀演題賞」に選出された演題は，Journal of Nippon Medical Schoolに掲載いたしますので英文での抄録と，ポイントとなる図表を後日，提出してください．
※「優秀演題賞」に応募される方は，演題申込用紙の所定欄にチェックして提出してください．

平成29年6月

日本医科大学医学会
会長　弦　間　昭　彦

日本医科大学健診医療センター センター長就任のご挨拶

福嶋善光
日本医科大学健診医療センター　センター長
日本医科大学大学院医学研究科　臨床放射線医学　講師

この度平成29年4月より日本医科大学健診医療センターのセンター長に就任することになりました．伝統ある本学付属医療機関のセンター長に任ぜられたことは大変光栄であるとともに，その重責に身の引き締まる思いです．

ご承知のとおり，当施設はPET/CTを基軸にMRI，超音波などを組み合わせた検査が可能な施設として，2006年2月に開設されました．近年の分子イメージングの進歩，マルチモダリティ診断の普及という状況において当施設が大きく飛躍する絶好の機会であることを強く認識しております．

PET検査は生体内分子に類似した放射性医薬品を用いることで生体内の様々な機能的所見を得ることができ，なかでもグルコース類似物質である^{18}F-fluorodeoxyglucose（FDG）を用いた悪性腫瘍の診断がよく知られています．当施設でもこの製剤を用いた診療が行われていますが，現時点では本学全体がこの検査を最大限に活用しているとは言えません．単なる悪性腫瘍の診断のみならず，腫瘍活性を定量することによる治療効果判定，再発診断などこの検査が最大限威力を発揮できる状況があります．付属病院各診療科との合同カンファレンスなどを通じて認知度を高め，検査数の充実を目指していきます．同時に他施設との医療連携を強め，学外からの検査依頼数の向上も図っていきます．

現時点において保険診療下で使用可能なPET検査の種類は限定的ですが，研究レベルでは様々なPET製剤が存在します．例として「前立腺癌におけるPSMAイメージング」，「認知症診断におけるアミロイドイメージング」があり，有用性が確立したものから保険収載されていきます．最近では2012年にFDG-PETによる「心臓サルコイドーシスにおける炎症部位の診断」，アンモニア心筋血流PETによる「虚血性心疾患の診断」が保険適応となり，今後もさらなる保険収載が期待されています．また，生体内の機能的な情報が得られるPET検査は先進医療の研究・開発に大いに寄与し得るため，当施設でも研究を進めるとともに教育の充実を図っていきます．

当施設は最も早期に医療ツーリズムに取り組んできた医療機関の一つでもあります．経済成長が著しいアジア諸国や訪日外国人の潜在需要は大きく，医療ツーリズムは今後の市場拡大が大いに見込まれる分野です．日本の良質な医療は海外からの評価も高く，国際的な認知度をさらに高めていければ，医療収入だけでなく医療サービスの向上，他産業収入の増加といった副産物も期待できます．東京オリンピックを控え日本が注目される機会も多くなるため，注力すべき分野であると考えられます．

以上，微力ではありますが職員の皆様のお力をお借りしながら，診療，研究，教育の体制を充実させ当センターの発展に貢献できるよう日々業務に邁進する所存です．皆様のより一層のご支援，ご指導を賜りますようよろしくお願い申し上げます．

（受付：2017 年 5 月 6 日）

—グラビア—

幼少期より特徴的身体所見を認めていた MEN2B の 1 例

長岡　竜太　　杉谷　　巌

日本医科大学付属病院内分泌外科

A Case of MEN2B with Distinctive Physical Appearance from Infancy

Ryuta Nagaoka and Iwao Sugitani

Department of Endocrine Surgery, Nippon Medical School Hospital

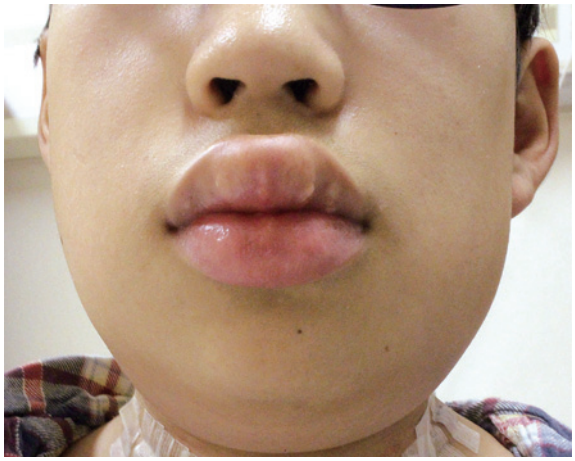

写真 1

写真 2

多発性内分泌腫瘍症2B型（Multiple Endocrine Neoplasia type 2B：MEN2B）は主に *RET*918 遺伝子変異により起こる常染色体優性遺伝疾患である．日本での罹患率はおよそ 100 万人に 1 人と非常にまれな疾患である[1]．甲状腺髄様癌や褐色細胞腫を発症するほか，幼少期から口唇・舌の粘膜神経腫や Marfan 様体型といった特徴的身体所見や鼓腸，間欠的便秘・下痢などの腹部症状を呈する．髄様癌の発症，進行がほかの遺伝型髄様癌に比べても早く，予後不良であるため，MEN2B 家系の子どもには生後 1 年（できれば 1 カ月）以内の *RET* 遺伝学的検査と予防的甲状腺全摘が推奨される[2]．しかし，家族歴のない患者も少なくなく，臨床所見からの早期診断が重要である．

症例は 13 歳男子，頸部腫瘤を主訴に紹介受診となった．既往に慢性的な便秘と鼓腸があった．MEN の家族歴は認めなかった．身体所見では，口唇と舌に粘膜神経腫を認めていた（**写真 1，2**）．血液検査では血清 CEA（837.3 ng/mL），カルシトニン（9,865 pg/mL）の上昇を認め，頸部 CT で甲状腺腫瘍，多発頸部リンパ節・肺転移を認めた．腹部 CT で巨大結腸症を認めた（**写真 3**）が，褐色細胞腫は認めなかった．甲状腺の穿刺吸引細胞診の結果は髄様癌

連絡先：長岡竜太　〒113-8603　東京都文京区千駄木 1-1-5　日本医科大学付属病院内分泌外科
E-mail: ryuta-n@nms.ac.jp
Journal Website（http://www2.nms.ac.jp/jmanms/）

写真 3

であった．甲状腺全摘・両側頸部郭清手術を行い，術後約1年経過したが，肺転移の増悪なく経過している．*RET* 遺伝学的検査では 918 変異（M918T）を認めた．

幼少期より粘膜神経腫による特徴的顔貌，腸管粘膜神経腫による腹部症状を呈していたが，これまで診断には至らなかった．MEN2B の早期発見のためには，幼少期から患者に接する可能性の高い小児科医や消化器内科医などと疾患概念を共有することが重要と考えられる．

文　献

1. 多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック編集委員会編：多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック．金原出版．
2. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al.: Revised American Thyroid Association Guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 2015; 25: 567–610.

―綜　説―

脳浮腫とフリーラジカル

池田　幸穂
東京医科大学八王子医療センター脳神経外科

Brain Edema and Free Radicals

Yukio Ikeda
Department of Neurosurgery, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

Abstract

This review outlines the basic concepts and pathophysiological aspects of the chemistry of free radicals in all forms of brain injury and brain edema. Brain edema, defined as an abnormal accumulation of fluid associated with volumetric enlargement of the brain, is complicated and multifactorial, and it is still a serious complication of strokes, brain tumors, brain abscesses and hypoxic injury. Recent experimental studies have demonstrated that free radicals play an important role as chemical mediators in causing brain edema and brain damage. Pharmacological antagonism of free radicals with free radical scavengers shows beneficial therapeutic results. Future research into brain edema and optimal combinations of therapeutic regimens is expected to improve the management of patients with brain edema.
（日本医科大学医学会雑誌　2017; 13: 120–129）

Key words: brain edema, brain injury, free radicals

はじめに

フリーラジカルが頭部外傷，脊髄損傷，脳虚血，さらに慢性の神経変性疾患（Alzheimer 病，Parkinson 病，Huntington 病）など，多くの神経疾患の病態に深く関与していることが指摘されている．一方，脳梗塞，頭部外傷および脳腫瘍に伴う脳浮腫は，現在もなお克服しなければならない重要な病態であり，その病態形成の１つにフリーラジカルの役割が注目されている．脳浮腫は，脳実質の細胞内および細胞外腔，ときにはその両者に異常な水分量の貯留・増加をきたす病態である．脳浮腫は頭蓋内圧亢進を起こし，脳ヘルニアを生じ，脳幹機能障害そして死へと至らしめるものである[1-3]．1967 年，Klatzo[4]は，脳浮腫を血液脳関門（blood-brain barrier，BBB）の破壊の有無により vasogenic edema（血管原性浮腫）と cytotoxic edema（細胞障害性浮腫）に分類し，さらに 1975 年，Fishman[5]は，interstitial edema（間質性浮腫）を追加し，３型に分類している．

私は，昭和 52 年に日本医科大学を卒業し，開講間もない脳神経外科学教室に入局した．教室の中澤省三教授は，「日本の脳神経外科の創始者」である中田瑞穂教授（新潟大学脳研究所初代所長，第１回日本脳神経外科学会総会の会長）のお弟子さんであり，研究テーマが「脳浮腫および意識障害の生化学的研究」であった（**写真 1**）．入局後，現在の日本医科大学高度救命救急センターに年代を変えて計３回出向したが，私の

Correspondence to Yukio Ikeda, Department of Neurosurgery, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center, 1163 Tatemachi, Hachiojishi, Tokyo 193–0998, Japan
E-mail: y-ikeda@tokyo-med.ac.jp
Journal Website（http://www2.nms.ac.jp/jmanms/）

研究テーマとなった「脳浮腫・脳腫脹」を臨床の場で数多く経験し，その病態の解明と治療手段の重要性を肌で感じた．日本で始めていた脳浮腫研究の展開をさらに米国留学に求めた．あくまで脳神経外科医の視点からの研究の方向性であり，その目的に合致したのが，Johns Hopkins 大学脳神経外科の Donlin M. Long 教授であった．Long 教授は臨床と基礎研究のバランス感覚に富んだ，私が最も畏敬する脳神経外科医である（**写真 2**）．昭和 61 年から 63 年の 2 年間米国留学の機会を得た．Long 教授から，「脳浮腫におけるフリーラジカル（free radical：FR と略す）の役割とフリーラジカルスカベンジャー（free radical scavenger：FRS と略す）の治療効果」の研究テーマをいただき，その後の私の研究の方向性が決まった．

写真 1　中田瑞穂教授と中澤省三教授

本稿では，著者の関与した実験的知見も含めて，脳浮腫の病態と治療について，特に FR の視点を中心に論述したい．

活性酸素・フリーラジカルと神経障害

脳は酸素消費量が多く酸化ストレスを受けやすく，また大量の不飽和脂肪酸を含んでいるために，FR が産生されやすい環境下にある．FR は，生体の構成成分である膜脂質，蛋白，DNA などを攻撃して，種々の損傷を引き起こす[6,7]（**図 1**）．脳血管障害，特に脳虚血に関する基礎的研究が現在まで精力的になされ，活性酸素・FR がその病態に深く関与し，治療的視点から，種々の FRS の有効性が指摘されてきた[8,9]．しかし，FRS が臨床的な有効性を得ることによってはじめて，活性酸素・FR の学問体系が臨床の現場での市民権を確立できるものと考えられる．幸いなことに，本邦で開発された FRS である edaravone が臨床の場に登場し，新たな段階に入った．

写真 2　Long 教授と Johns Hopkins 大学 脳神経外科（1987 年）

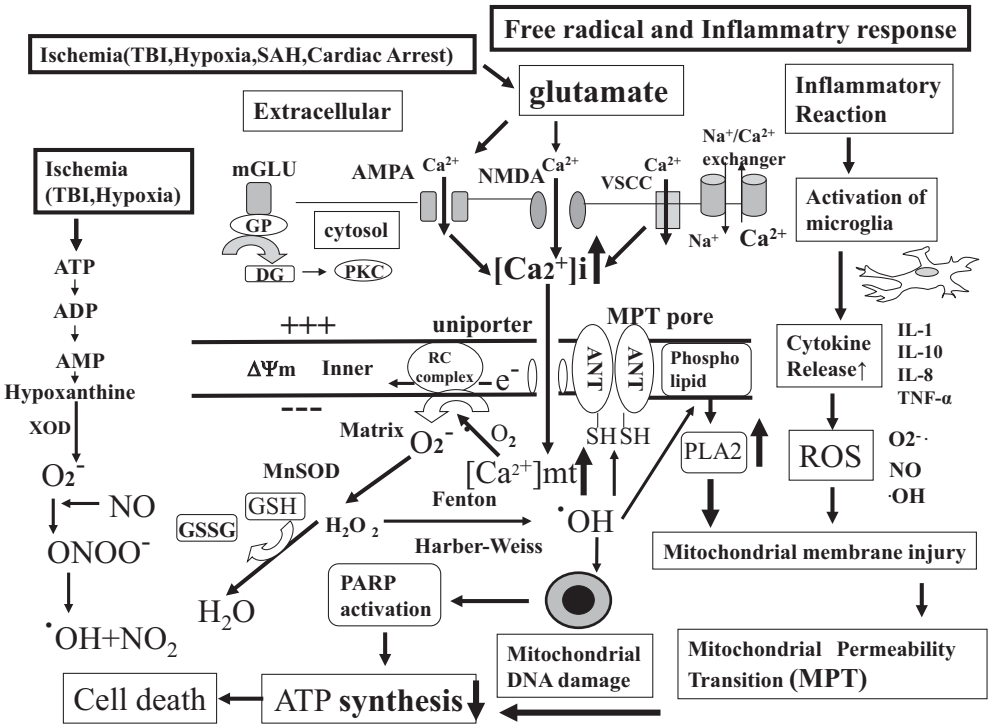

図 1　脳浮腫および脳虚血の分子メカニズム

外傷性脳浮腫とフリーラジカル

重症頭部外傷後に発生する外傷性脳浮腫の病態は，BBB の傷害と考えられている．BBB の傷害により血漿蛋白と水分が脳の細胞外腔に漏出し，細胞外腔の Na^+ は水とともに増加し，K^+ は減少する．この変化は主として灰白質よりも白質に著しく認められる．また，血管内皮細胞における血管透過性亢進は，頭部外傷の代表的実験モデルである脳凍結損傷で明らかな脳浮腫の生成に先立ってみられ，凍結損傷後のごく早期の変化であることが指摘されており，その病態に種々の chemical mediator の存在が注目されている．BBB の透過性を亢進させる chemical mediator として，bradykinin，serotonin，histamine，arachidonic acid そして FR が報告されている[10]．これらの中で，Kontos ら[11]は頭部外傷における精力的な実験的検討から，FR の重要性を報告している．彼らは，fluid-percussion による頭部外傷モデルを用い，損傷部位で superoxide radicals が産生されることを指摘し，特に arachidonic acid の代謝過程で FR が産生されるとしている．しかも superoxide radicals の産生は受傷後 1 時間においても持続しており，FRS による実際的な治療上の意義が論じられている．また頭部外傷により FR が過剰産生されると，内因性 FRS である superoxide dismutase（SOD）などが消耗され，枯渇する可能性が考えられるが，実際，alpha-tocopherol（vitamin E），retinoic acid（vitamin A），ascorbic acid（vitamin C），ubiquinones（coenzyme Q）などの内因性 FRS が，実験的頭部外傷や脊髄損傷後に枯渇することが報告されている．治療的な視点から，Long ら[12]は，すでに 1972 年，外傷性脳浮腫に対して FRS による治療の可能性を指摘していたが，当時実用的な FRS がなかったため，十分な検討を施行するに至らなかった．Superoxide radical の消去剤である SOD の出現は，FR の概念を化学から生化学の領域に大きく前進させた点で，その意義は大きい．Chan ら[13]は，free SOD により脳凍結損傷モデルで生じる外傷性脳浮腫を軽減しえなかったが，liposome SOD で脳浮腫抑制効果を認めたと報告し，また SOD を過剰発現したトランスジェニックマウスでも，外傷性脳浮腫を軽減させた[14]．FRS が適材・適所に機能することにより治療効果をあげること，このことは FR が本病態に深く関与していることを示唆している[15]．

［外傷性脳浮腫の実験的検討］

①脳凍結損傷モデルの作成

ネコおよび雄性 Wistar ラットを用い，ドライアイスによる脳凍結損傷を作成した（**図 2**）．脳含水量の測定は，specific gravity（SG）法あるいは乾燥重量

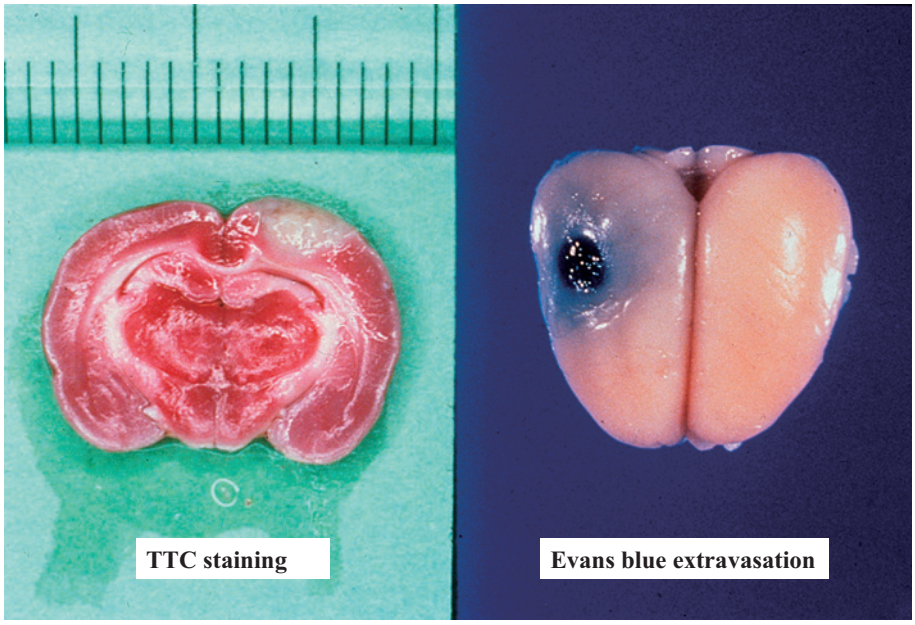

図 2　脳凍結損傷モデル（ラット脳冠状断）―損傷部梗塞壊死巣（TTC 染色），脳血液関門破綻（Evans blue 漏出）

法により行った．BBB の機能については，脳損傷作成前，Evans blue を静注し，検討を行った．脳含水量の増加および Evans blue の漏出は損傷直下の白質を中心に広く認められた．特に白質主体に発生する vasogenic type の脳浮腫を論じる場合，ヒトの脳は白質の占める割合が多く，その点，ネコの解剖学的特徴がヒトに近く，より安価であるラット脳は白質の部分が少なく，動物の選択はネコが好ましい．

②脳損傷部位における superoxide radical の定性的検出

損傷部位における superoxide radical 発生の検出は，両側に骨窓を作成し，nitroblue tetrazolium（NBT）法により行った．NBT は元来，yellow の水溶性の色素であるが，superoxide radical と反応すると不溶性の blue の沈殿物へと変化し，この反応を利用して superoxide radical の検出を試みた．一側大脳半球に脳凍結損傷を作成後，NBT 溶液を脳表塗布したところ，患側大脳表面は blue へと変化し，脳凍結損傷で superoxide radical の発生が確認された[16,17]．

③ラット脳凍結損傷モデルにおける superoxide radical 消去能の測定

凍結損傷脳における superoxide radical 消去能の経時的変動を後述する電子共鳴スピン法（electron spin resonance；ESR 法）で検討すると，対側に比較し，損傷後早期より患側の superoxide radical 消去能の低下が明らかになり，内因性 FRS システムが脳外傷後の早期の標的になることが示唆された[18]（**図 3**）．

④SOD の効果

SOD の半減期を延長した polyethylene glycol（PEG）-SOD を損傷前に腹腔内投与し，損傷 24 および 48 時間後に屠殺した．また，free SOD を損傷時静脈内投与し，以後 20 分間にわたり SOD を持続投与し，損傷 6 時間後に屠殺した．Free および PEG-SOD は，損傷後 6，24，48 時間での脳含水量増加および Evans blue の広がりを抑制しなかった[17]．

⑤鉄キレート剤 deferoxamine（DFO）の効果

鉄イオンを介した Harber-Weiss 反応により生成され，もっとも反応性に富むとされている hydroxyl radical の消去剤である鉄キレート剤 DFO の効果を検討した．DFO を損傷前から投与した群では，脳含水量増加および Evans blue の広がりを有意に抑制した．DFO を損傷後から投与した群では 6 時間において脳含水量増加および Evans blue の広がりを有意に抑制したが，24 時間では抑制効果は認めなかった[19]（**図 4**）．この結果は，外傷性脳浮腫の発生に鉄イオンを介した，いわゆる Harber-Weiss 反応により生成される hydroxyl radical の存在が重要であり，hydroxyl radical 消去剤の有効性が確認された[20,21]．

腫瘍性脳浮腫とフリーラジカル

腫瘍性脳浮腫は臨床上重要であり，生命予後や神経症状の発現に直接影響を与える．腫瘍性脳浮腫の病態は，腫瘍内血管透過性の亢進の関与が想定されている[22]

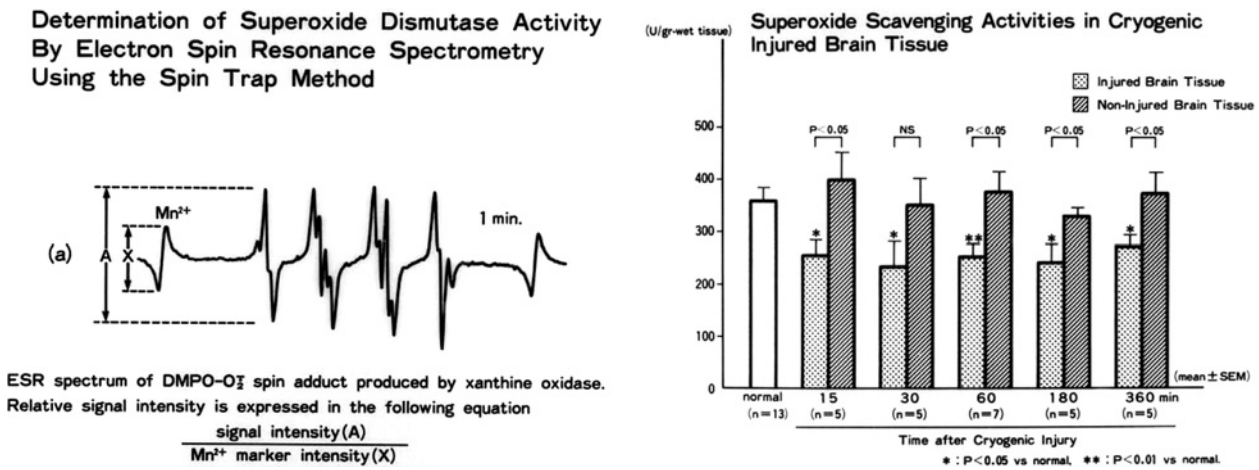

図 3　脳凍結損傷部における脳内 superoxide 消去能の経時的変化

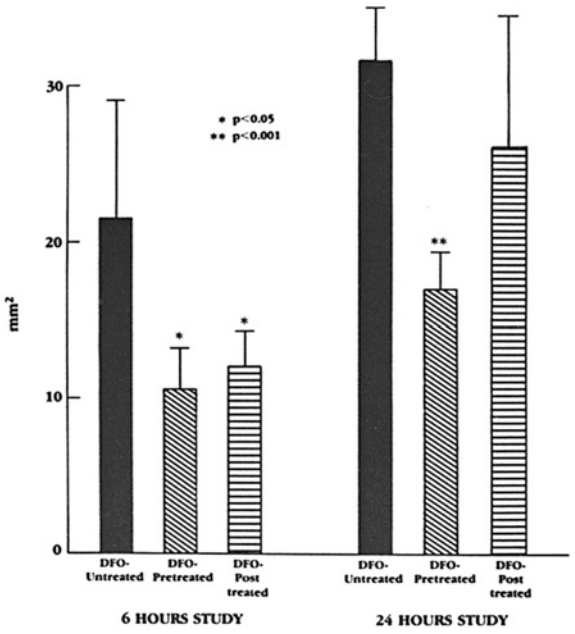

図 4　脳凍結損傷に対する鉄キレート剤 deferoxamine の脳保護効果

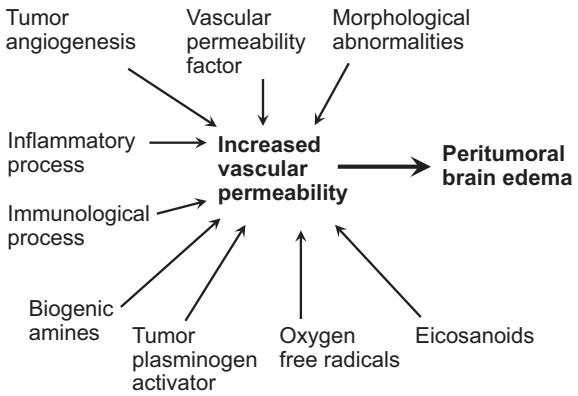

図 5　腫瘍性脳浮腫の病態

(**図 5**)．腫瘍内血管透過性亢進には，まず腫瘍の持つ形態学的異常をあげることができる．腫瘍が成長発育するために必要な新生血管は，腫瘍より産生されるいくつかの tumor angiogenesis factor によるものと考えられている．この新生血管は，immaturity を示し，endothelial fenestration，tight junction の破壊，cytoplasmic vesicles の増加を認め，これらの所見は腫瘍内血管に BBB が存在しないことを示唆している．一方，腫瘍が産生する種々の生化学的物質も腫瘍内血管透過性亢進に関係するものと考えられている．それらの物質として，serotonin，arachidonic acid，bradykinin，vascular permeability factor，tissue plasminogen activator などをあげることができる．FR が本病態の発生にどの程度関与するかについては不明であるが，tumor promotion に FR が関与し，FR が腫瘍を抑制する報告[23]が散見されている．また，興味ある報告として腫瘍細胞に superoxide radical の産生能のあることが指摘されている．また，Oberley ら[24]は，腫瘍細胞の一般的特徴として Mn-SOD や CuZn-SOD 値の低下と superoxide radicals の産生をあげており，SOD を投与することにより腫瘍細胞の増殖を抑制すると報告している．また，SOD 以外の catalase や glutathione peroxidase といった FRS のレベルが低値に傾いているとの報告もなされている．一方，SOD をはじめとする腫瘍内の FRS の動態は，化学療法や放射線療法の感受性を左右することも考えられている．

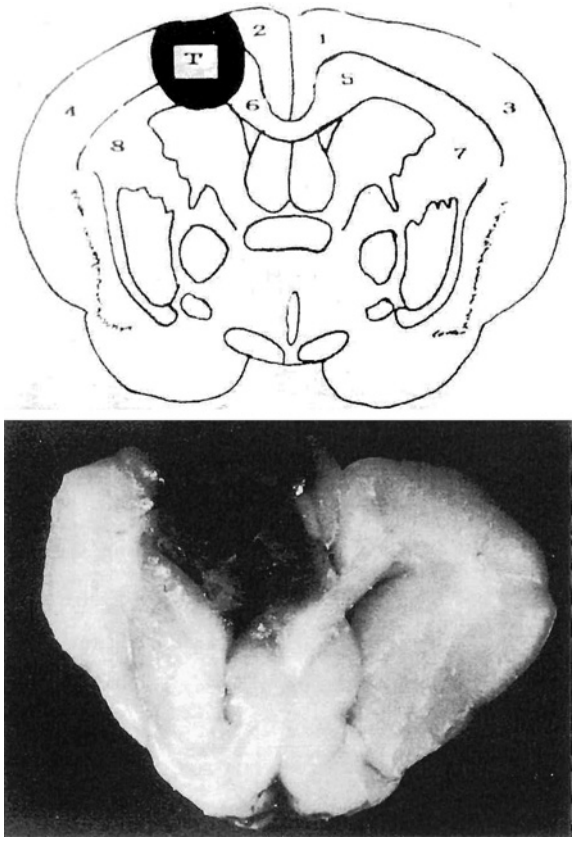

図6　実験的脳腫瘍と脳含水量測定部位

［腫瘍性脳浮腫に関する実験的検討（I）―SOD の効果］

①ウサギの右大脳半球に VX 2 carcinoma 細胞を移植し，実験的脳腫瘍を作成した．本腫瘍は，移植後1週間目に腫瘍の発生を認め，以後急激に増大し，約2週間目に死亡する．動物を無処置群，PEG-SOD 初期投与群，PEG-SOD 後期投与群の3群に分類し，移植13日目に屠殺した．脳含水量は SG 法により測定した．腫瘍移植13日目で直径5〜7 mm の脳実質内腫瘍の発生を見た．（**図6**）．脳腫瘍に隣接した白質を中心に SG 値の低下を認め，中等度の腫瘍性脳浮腫が発生していた．しかし，PEG-SOD の初期および後期投与による各部位における SG 値の変化は認められなかった．すなわち，PEG-SOD 投与による本モデルにおける腫瘍性脳浮腫抑制効果は認められなかった[16]．

②VX 2 carcinoma 細胞および9 L glioma 細胞の superoxide radical 産生能の検出を前述の NBT 法により施行した．さらに，free SOD，PEG-SOD の直接投与により腫瘍細胞内の superoxide radical 産生能を抑制しうるかどうかについて検討した．VX 2 carcinoma および9 L glioma 細胞の cytoplasma，nucleus が blue に染色され，superoxide radical 産生が確認された．しかし，free SOD，PEG-SOD 投与による腫瘍内 NBT 反応を阻止することができなかった．腫瘍細胞からの superoxide radical 産生能は，FR が一般的に血管透過性亢進の病態に深く関与していることを考慮すると，腫瘍血管透過性亢進により発生する腫瘍性脳浮腫の一因となりうる可能性はあるものの，FR の主たる産生部位である腫瘍細胞内への SOD の移行が必要であると考えられた（**図7**）[16]．

［腫瘍性脳浮腫に関する実験的検討（II）―ステロイドの腫瘍内直接投与の効果］

腫瘍性脳浮腫に対しステロイドは有用であり，それはステロイドの持つ多面的機能が治療効果を生んでいるものと考えられている[24]．しかし，長期間の投与や大量投与は全身の副作用が生じ，使用期間や投与量に限界のあることもよく知られた事実である．一方，種々の疾患に対する関節腔内や髄腔内投与さらに皮膚への直接塗布など，すでに臨床的に局所投与がなされており，ステロイドの全身の副作用を軽減し，より長期間にわたる投与法を勘案した脳内直接投与も可能と考える．

今回，osmotic pump を使用して，脳腫瘍床内に dexamethasone を持続的に注入し，腫瘍性脳浮腫に対する有効性を検討した．前述と同様に，ウサギの右大脳半球に VX2 carcinoma 細胞を移植し，実験的脳腫瘍とした．動物は3群に分類した．無治療群，dexamethasone 全身投与群，dexamethasone 腫瘍床内局所投与群（osmotic pump を使用して微量の持続投与）．Dexamethasone の全身および局所投与は，腫瘍移植3日目と7日目の2つのタイミングとして，移植後13日目に屠殺し，SG 法にて含水量測定を施行した．両治療群では，いずれも同等の腫瘍性脳浮腫抑制効果を認めた．また移植後3日目からの投与群では，有意に腫瘍抑制効果も認めた（**図8**）．また，生存期間を観察した検討では，無治療群に比べ，両治療群で有意に生存期間の延長が認められた．腫瘍性脳浮腫に対する dexamethasone 腫瘍床内局所投与の可能性が示唆された[25]．

脳虚血再灌流障害・虚血性脳浮腫とフリーラジカル

脳虚血後の再開通によって病態が悪化する脳虚血再灌流障害は，臨床的に重要である．この病態に果たす FR の役割が指摘されている．

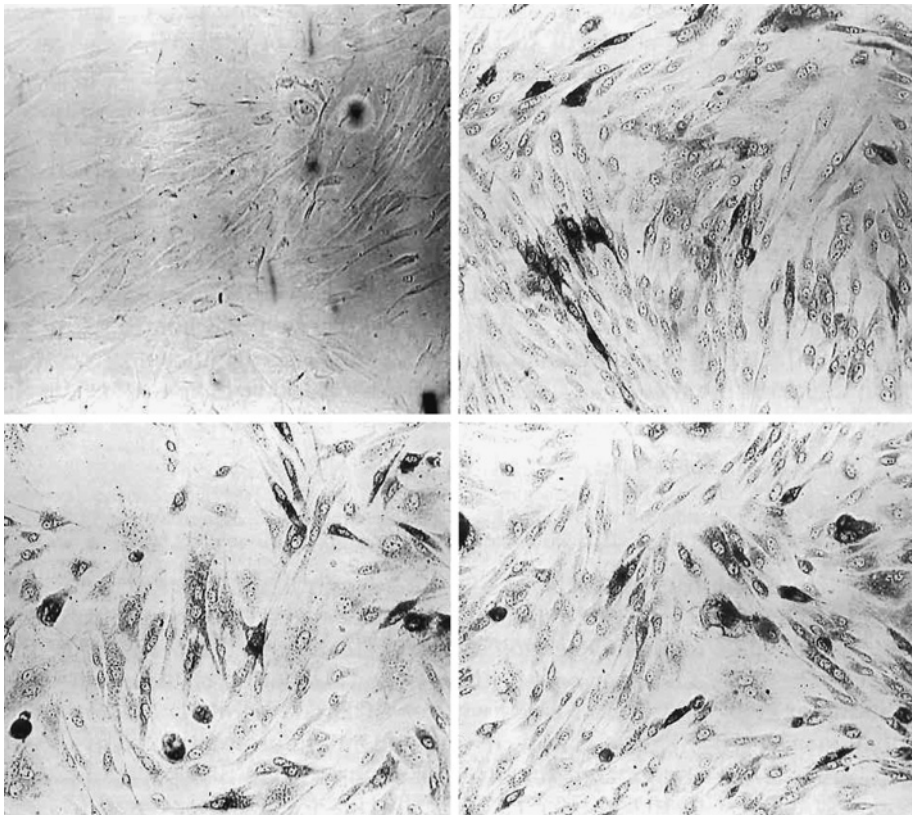

図7　腫瘍細胞の superoxide 産生能の検出（nitroblue tetrazolium；NBT 法）
A：未治療 VX2 carcinoma 細胞
B：未治療 VX2 carcinoma 細胞＋NBT
C：VX2 carcinoma 細胞＋NBT＋free superoxide dismutase（SOD）
D：VX2 carcinoma 細胞＋NBT＋polyethylene glycol-superoxide dismutase（PEG-SOD）

［脳虚血性再灌流障害に関する実験的検討］

①戸田らは，脳虚血―再灌流が可能な Pulsinelli らのラット脳4血管閉塞モデルをさらに再現性のあるモデルに改良し，その有用性を検討した．雄性 Wistar ラットを用い，第2頸椎部分で椎骨動脈を顕微鏡下に電気凝固・切断し，24時間後両側総頸動脈を15分，30分および45分閉塞した後再灌流した．このモデルを用い，脳血流，脳波，脳エネルギー代謝（6.3 T NMR 装置），脳浮腫の動態（脳含水量測定を乾燥重量法）を測定した．脳血流は虚血により90％以上の血流低下を示し，再灌流で虚血前の状態に回復した．脳波では虚血後平坦となり，再灌流12時間以内で正常に回復した．脳のエネルギー代謝も虚血により低下し，再灌流により回復した．また，再灌流1時間後と48時間後に二相性の脳含水量増加を示した．今回の改良モデルは，椎骨動脈を顕微鏡下に確認して切断することで，椎骨動脈の血流を完全に遮断することが可能であり，極めて再現性に富むモデルとなることを証明した[26]．

②細胞障害性の強い hydroxyl radical に継続して生じる脂質過酸化反応を介して一重項酸素が産生されることが指摘されている．L-histidine は，分子量155.2の塩基性アミノ酸であり，強力な一重項酸素消去能が指摘されており，すでに心保護薬として臨床応用されている．Rose　Bengal/光照射反応で一重項酸素の産生を ESR 法で確認し25 mM 以上の L-histidine により，その産生を抑制した．L-histidine に一重項酸素消去能の存在を in vitro ESR 法にて確認した[27]．

③川本らは，上記ラット4血管閉塞改良モデルにおける L-histidine の細胞外 glutamate 濃度に対する作用および遅発性神経細胞壊死に及ぼす影響を検討した．細胞外 glutamate 濃度を microdialysis 法で計測し，海馬 CA-1 領域の細胞脱落の程度を1 mm あたりの神経細胞密度として計測した．L-histidine は，細胞外 glutamate 濃度および遅発性神経細胞壊死を抑制した[28]．この結果より脳虚血再灌流障害における FR と興奮性アミノ酸との相互作用の存在が示唆された．

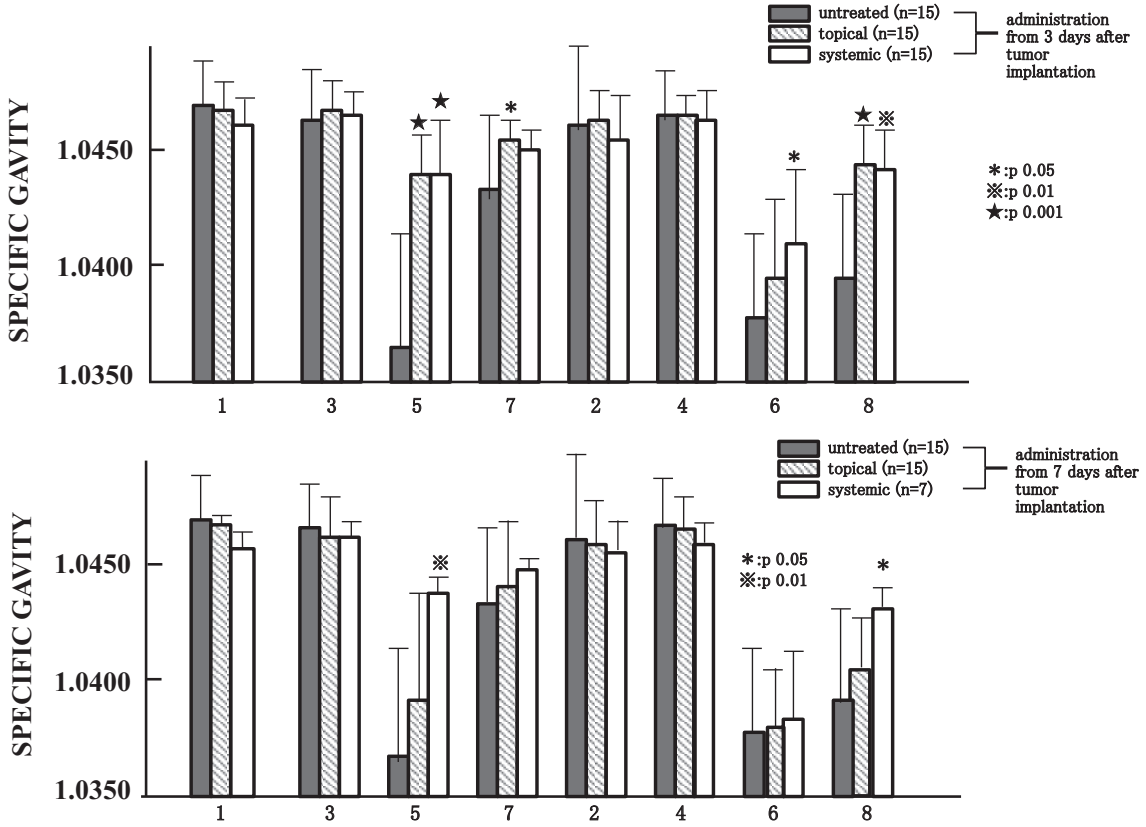

図 8　腫瘍性脳浮腫（8 カ所）に対する dexamethasone 全身投与と局所投与の効果

電子スピン共鳴法（ESR 法）による フリーラジカル消去能測定

ESR 法は FR を特異的に検出・測定する方法である．ESR 法には，in vitro，in vivo の 2 つがあり，両者を駆使することから多くの知見が集積されつつある．一般に FR は生物学的濃度が低く，半減期が短いことから直接の測定が困難である．スピントラップ法は不安定な FR をスピントラップ剤と反応させ，より安定な FR 種（スピンアダクト）に変換し検出することで，不安定な FR 種を同定する手法である．

［In vitro ESR 法による FR の検出に関する実験的検討］

①Superoxide radical および hydroxyl radical 消去能の測定

DMPO をスピントラップ剤として使用し，ESR spectrometer にて DMPO-superoxide スピンアダクトおよび DMPO-hydroxyl radical スピンアダクトを分析した．

②一酸化窒素（NO：nitric oxide radical）消去能

NOC-7-(1-hydroxy-2-oxo-(N-methyl-3-amino-propyl)-3-methyl-1-triazene）から放出される NO ラジカルを ESR 法により検出した．スピントラップ剤 carboxy-PTIO(2-(4-carboxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethylimidazoline-1-oxyl 3-oxide）を使用した．

③一重項酸素（singlet oxygen）消去能の測定

一重項酸素を発生させるため，光増感剤 Rose bengal (100 mM) に光照射 (6,000 Lux，30 分) した．冷光源のケーブルを反応槽に装着し，反応槽内の照度をモニターした．反応メジウム内で発生する一重項酸素を ESR 法で検出することを試みた．スピントラップ剤として TEMP（2,2,6,6-tetramethylpiperdine）を用いた．

④edaravone の FR 消去能の測定

edaravone は，わが国で開発され，世界初の脳保護薬（FRS）として，臨床実地の場で使用されている．適応として，脳梗塞急性期に伴う神経症候，日常生活動作傷害，機能障害の改善である．脳卒中ガイドラインでも，edaravone に脳梗塞（血栓性，塞栓性）急性期の治療法として脳保護作用が期待される薬剤として推奨されている．In vitro ESR 法から，edaravone に hydroxyl radical 消去能の存在が確認された．また，

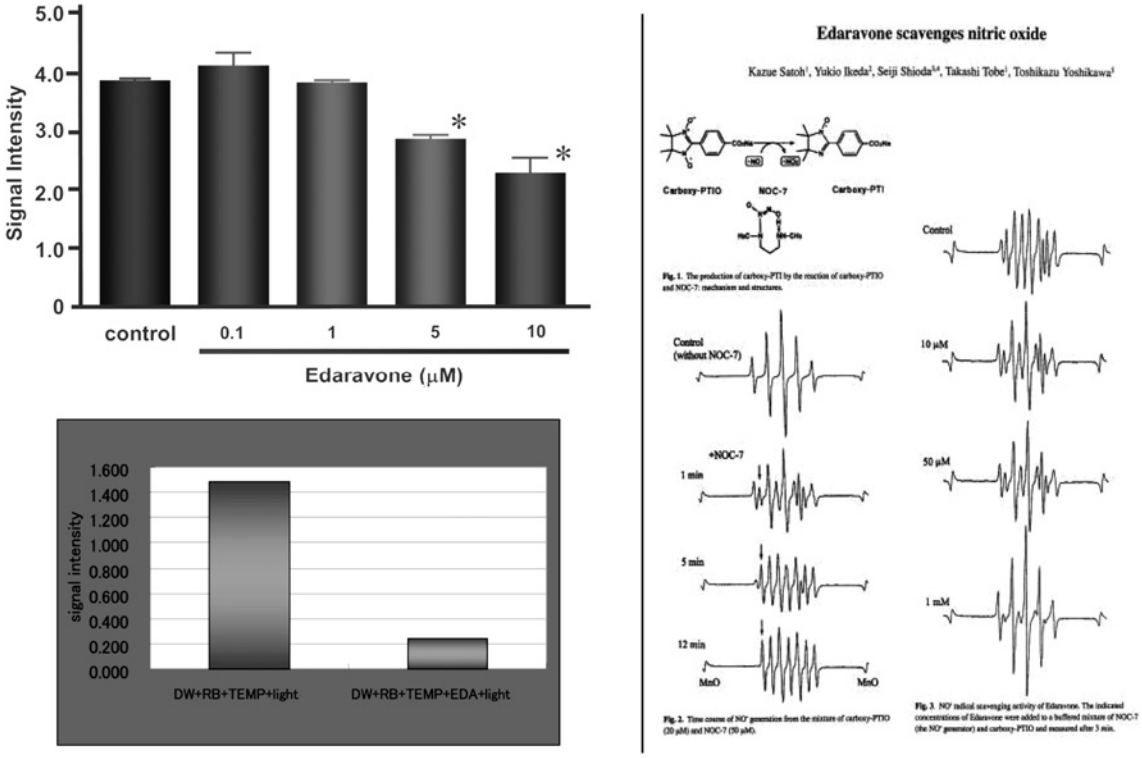

図9 Electron spin resonance（ESR 法）による Edaravone のフリーラジカル消去能測定
＜左上：hydroxyl radical 消去能，左下：singlet oxygen 消去能，右：NO 消去能＞

表1 脳卒中患者における酸化ストレス・マーカー

I. Biomarker of lipid peroxidation
Aldehydes：malondialdehyde（MDA），4-hydroxynonenal（HNE）
Alkanes：n-pentane, ethane
Thiobarbituric acid-reactive substances（TBARs）
Lipid hydroperoxides
Isoprostanes
II. Biomarker of DNA oxidation and protein oxidation
8-hydroxy-2-deoxy-guanosine（8-OHdG）
Protein carbonyls
3-nitrotyrosine
III. Antioxidants
Superoxide dismutase（SOD）
Vitamin A（retinol）
Vitamin C（ascorbic acid），ascorbate radicals
Vitamin E（α-tocopherol）
Uric acid
Glutathione（GSH）
Coenzyme Q_{10}
IV. Oxidative stress induced proteins and other metabolites
Thioredoxin（TRX）
Heat shock protein
Heme oxygenase-1（HO-1）
Bilirubin

一重項酸素消去能，さらに NO radical 消去能の存在を報告した[27]（**図 9**）．

酸化ストレス・マーカーの臨床的有用性

頭部外傷，脳梗塞やくも膜下出血に伴う脳損傷に関するバイオマーカーの検討が注目されている．その代表的なマーカーとして，S-100 蛋白，neuron-specific enolase（NSE），creatine phosphokinase isoenzyme BB（CPK-BB），myelin basic protein などをあげることができる．一方，酸化ストレスのバイオマーカーとして，**表 1** のごとく，その臨床的有用性に関するデータが最近集積されつつある[29]．今後，さらなる開拓が期待されている．

おわりに

脳浮腫の病態と治療法の開拓について，特に FR の視点を中心に概説した．脳浮腫は，古くから脳神経疾患の根幹をなす病態であり，現在もその存在は脳神経外科臨床の重要な課題である．病態解析が，常に新しい視点から展開されているが，臨床実地に還元される治療法の開拓はいまだ十分とはいえない．「脳浮腫研究の歩み」は，いつも slow but steady である．近い

将来，より有効な治療法の開拓が望まれる．

文　献

1. 中沢省三：脳浮腫の生化学．神経進歩 1984; 28: 589–598.
2. 池田幸穂, 中沢省三：脳浮腫とフリーラジカル. フリーラジカルの臨床 1990; 5: 133–140.
3. 池田幸穂：脳浮腫の治療：最近の進歩．神経進歩 2006; 50: 291–304.
4. Klatzo I: Neuropathological aspects of brain edema. J Neuropath Exper Neurol 1967; 26: 1–14.
5. Fishman RA: Brain edema. New Engl J Med 1976; 293: 706–711.
6. Lewen A, Matz P, Chan PH: Free radical pathway in CNS injury. J Neurotrauma 2000; 17: 871–890.
7. Ikeda Y, Long DM: Review article. The molecular basis of brain injury and brain edema. Neurosurgery 1990; 27: 1–11.
8. 池田幸穂，松本　清：脳保護療法：フリーラジカルスカベンジャー．分子脳血管病 2002; 1: 133–140.
9. 池田幸穂，中島　智，大野晋吾ほか：脳神経外科領域におけるフリーラジカルスカベンジャー応用の現状と展望．東医大誌 2004; 62: 246–252.
10. Wahl M, Unterberg A, Baethmann A, Scilling L: Mediators of blood-brain barrier dysfunction and formation of vasogenic brain edema. J Cereb Blood Flow Metab 1988; 8: 621–634.
11. Kontos HA, Povlishock JT: Oxygen free radicals in brain injury. CNS Trauma 1986; 3: 257–263.
12. Long DM, Maxwell RE, Choi KS, Cole HO, French LA: Multiple therapeutic approaches in the treatment of brain edema induced by a standard cold lesion. In Steroids and Brain edema. (Reulen HJ, Schurmann K, eds), 1972; pp 87–94, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg and New York.
13. Chan PH, Longar S, Fishman RA: Protective effects of liposome-entrapped superoxide dismutase on posttraumatic brain edema. Ann Neurol 1987; 21: 540–547.
14. Chan PH, Yang GY, Chen SF, Carlson E, Epstein CJ: Cold-induced brain edema and infarction are reduced in transgenic mice overexpressing CuZn-superoxide dismutase. Ann Neurol 1991; 29: 482–486.
15. 池田幸穂，望月由武人，松本　清：頭部外傷とフリーラジカル．Clin Neurosci 2001; 19: 578–580.
16. Ikeda Y, Anderson JA, Long DM: Oxygen free radicals in the genesis of traumatic brain edema and peritumoral brain edema. Neurosurgery 1989; 24: 679–685.
17. Ikeda Y, Brelsford KL, Ikeda K, Long DM: Oxygen free radicals in traumatic brain oedema. Neurological Res 1989; 11: 213–216.
18. Ikeda Y, Toda S, Wang M, Nakazawa S: Early changes of blood-brain barrier and superoxide scavenging activity in rat cryogenic brain injury. Acta Neurochir [Suppl] 1994; 60: 136–138.
19. Ikeda Y, Ikeda K, Long MD: Protective effect of the iron-chelator deferoxamine on cold-induced brain edema. J Neurosurg 1989; 71: 233–238.
20. Ikeda Y, Ikeda K, Long MD: Comparative study of different iron-chelating agents in cold-induced brain edema. Neurosurgery 1989; 24: 820–824.
21. Ikeda Y, Long MD: Comparative effects of direct and indirect hydroxyl radical scavengers on traumatic brain oedema. Acta Neurochirgica (Suppl) 1990; 51: 74–76.
22. Ikeda Y, Matsumoto K: Peritumoral brain edema—pathogenesis and therapeutic implications—. Showa Univ J Med Sci 1989; 11: 149–154.
23. Cerutti PA: Prooxidant states and tumor promotion. Science 1985; 227: 375–381.
24. Oberley LW, Buettner GR: Role of superoxide dismutase in cancer. a review. Cancer Res 1979; 39: 1141–1149.
25. Ikeda Y, Carson BS, Lauer JA, Long DM: Therapeutic effects of local delivery of dexamethasone on experimental brain tumors and peritumoral brain edema. J Neurosurg 1993; 79: 716–721.
26. 戸田茂樹，池田幸穂，中澤省三：ラット脳 4 血管閉塞改良モデルの開発と脳虚血再灌流における代謝動態の研究．脳神経 1995; 47: 369–375.
27. 池田幸穂：電子スピン共鳴（ESR）法を用いた医薬品の脳疾患への有効評価．日薬理誌 2006; 128: 298–302.
28. 川本俊樹，池田幸穂，寺本　明：ラット一過性前脳虚血時における L-histidine（singlet oxygen scavenger）の脳保護効果．脳神経 1997; 49: 612–618.
29. Ikeda Y, Hayashi M, Dohi K, Matsumoto K: Biochemical markers for brain damage. Neurosurgery Quartely 2001; 11: 173–180.
30. Ikeda Y: Biomarkers of oxidative injury in stroke patients. 蘇生 2007; 26: 1–9.

（受付：2017 年 2 月 14 日）
（受理：2017 年 4 月 3 日）

―論　説―

臨床現場における薬剤師の役割（3）
心臓リハビリテーションにおける薬剤師の役割

佐藤　雅哉　　伊勢　雄也　　林　　太祐　　片山　志郎
日本医科大学付属病院薬剤部

The Role of the Pharmacist in Clinical Settings (3)
The Role of the Pharmacist in Cardiac Rehabilitation

Masaya Sato, Yuya Ise, Daisuke Hayashi and Shirou Katayama
Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital

Abstract

The role of the pharmacist in cardiac rehabilitation is very important, because the medical counseling given by pharmacists encourages patients to adhere to their drug regimens.

In this article, we describe the role of the pharmacist in cardiac rehabilitation.

（日本医科大学医学会雑誌　2017; 13: 130–135）

Key words: cardiac rehabilitation, adherence, pharmacist

はじめに

わが国の平成26年の死亡数（人口10万対の死亡率）を死因順位別にみると，第1位は悪性新生物（28.9%）であるが，第2位は心疾患（15.5%）であり死亡数は，19万6,760人（156.9）となっている．

心疾患による死亡は，昭和60年に脳血管疾患にかわり第2位となり，その後も死亡数・死亡率ともに増加傾向が続き，全死亡に占める割合は15.5%となっている[1]．心臓リハビリテーションは，生命予後を改善するだけでなく，QOLも改善するため重要である[2]．

本邦における心大血管疾患リハビリテーションの対象となる患者は，**表1**に示すとおりであり，内科から外科まで多岐に渡っている．また，それに伴い使用される薬剤も多種多様であり，ハイリスク（医薬品使用において安全な取り扱いに注意しなければならない薬剤）薬も数多く使用されている．そのため，本分野における薬剤適正使用にかかわる業務は非常に重要となる．

本稿では，心臓リハビリテーションチームでの薬剤師の役割および患者への薬剤師の関わり方について検討し，心疾患治療における薬剤師の役割について考察する．

各疾患で用いる薬剤

ここでは，心大血管疾患リハビリテーションにエントリーされる主な疾患で使用される薬剤について，特徴や注意点を紹介する．

1. 心筋梗塞

二次予防の薬物療法として，抗血小板療法・抗凝固療法，冠動脈リスクファクターの是正（脂質異常症，高血圧症，糖尿病の治療）が推奨されている[4]．

・抗血小板療法・抗凝固療法：禁忌がない場合はア

Correspondence to Masaya Sato, Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital, 1–1–5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113–8603, Japan
E-mail: msato@nms.ac.jp
Journal Website（http://www2.nms.ac.jp/jmanms/）

表1 心大血管疾患リハビリテーション料の対象となる患者[3]

特掲診療科の施設基準等別表第九の四に掲げる対象患者であって，以下のいずれかに該当するものをいい，医師が個別に心大血管疾患リハビリテーションが必要であると認めるものであること．

（ア） 急性発症した心大血管疾患又は心大血管疾患の手術後の患者とは，急性心筋梗塞，狭心症，開心術後，大血管疾患（大動脈瘤解離，解離性大動脈瘤，大血管術後）のものをいう．

（イ） 慢性心不全，末梢動脈閉塞性疾患その他の慢性の心大血管の疾患により，一定程度以上の呼吸循環機能の低下および日常生活能力の低下を来している患者とは，

1. 慢性心不全であって，左室駆出率40%以下，最高酸素摂取量が基準値80%以下またはヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）が80 pg/mL以上の状態のもの

2. 末梢動脈閉塞性疾患であって，間欠性跛行を呈する状態のものをいう

別表第九の四

・急性心筋梗塞，狭心症発作その他の急性発症した心大血管疾患又はその手術後の患者

・慢性心不全，末梢動脈閉塞性疾患その他の慢性の心大血管疾患により，一定程度以上の呼吸循環機能の低下および日常生活能力の低下を来している患者

スピリン（81～162 mg）の永続的投与が，その他一部症例に対してはワルファリンの使用が推奨されている．冠動脈ステントを留置した症例には，低用量アスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬との併用も勧められている（抗血小板薬2剤併用療法（dual anti-piatelet therapy：DAPT））．

・・・アスピリン：低用量では，血小板凝集抑制作用を示す[5]．7～10日ほどこの作用は継続するため，出血を伴う処置や手術の際は，休薬が必要である（3～7日[6]）．

・・・チエノピリジン系抗血小板薬：クロピドグレル，プラスグレルのどちらかを低用量アスピリンと併用するのが一般的．こちらも出血を伴う処置や手術の際は，休薬が必要である（5～7日[6]）．

・・・DAPT：冠動脈ステント留置後，低用量アスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬の2剤を併用するもの．期間については，いまだにコンセンサスが得られていない．

・・・ワルファリン：ビタミンK作用に拮抗し肝臓におけるビタミンK依存性血液凝固因子（プロトロンビン，第VII，第IX，及び第X因子）の生合成を抑制して抗凝血効果および抗血栓効果を発揮する．そのため，ビタミンK含有食品，特に納豆，青汁，クロレラ食品はワルファリンの作用を減弱させるため，摂取しないよう十分な指導が必要である．休薬は3～5日，ヘパリン置換が行われる[6]．

・脂質異常症：LDLコレステロールが100 mg/dL以下，HDLコレステロールが40 mg/dL以上，中性脂肪が150 mg/dL以下を目標[7]に，HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）やフィブラート，小腸コレステロールトランスポーター阻害薬やエイコサペンタエン酸などを使用する．

・HMG-CoA還元酵素阻害薬：プラバスタチン，アトルバスタチン，ロスバスタチンなど．主にLDLコレステロールを低下させる．主な副作用として，横紋筋融解症がある．

・フィブラート：ベザフィブラート，フェノフィブラートなど．主に中性脂肪を低下させる．腎機能低下時には減量や投与間隔の延長が必要である．主な副作用として，横紋筋融解症がある．

・高血圧症：冠動脈疾患では，原則として140/90 mmHg未満を降圧目標とする[8]．ただし，心血管イベントリスクが高い患者（糖尿病，CKDや脂質異常症，喫煙，家族歴など危険因子の重積）では，可能であればさらに低いレベル（130/80 mmHg）未満を目指す．心筋梗塞後は，RA系阻害薬（ACE阻害薬，ARB），β遮断薬が第一選択である．低心機能症例では，アルドステロン拮抗薬を追加する．ただし，過度な降圧は，低血圧，失神，電解質異常，急性腎障害または腎不全といった有害事象が多いという報告[9]があり，注意が必要である．

・ACE阻害薬：エナラプリル，リシノプリルなど．降圧作用による左室後負荷軽減作用だけではなく，左室リモデリングの進展抑制が予後改善につながることが示されている[8]．副作用として，空咳があり耐え難いものである場合はARBへの変更も考慮する．また，血管浮腫（顔面，舌，咽頭の腫脹）や高カリウム血症などもあり，注意が必要である．

・β遮断薬：ビソプロロール，カルベジロールなど．ビソプロロールは，選択性が高いβ1アンタゴニストで，降圧作用，抗狭心症作用，抗不整脈（心室性期外収縮）作用を示す．カルベジロールは，血管拡張作用をも有し，総末梢血管抵抗および主要臓器の血管抵抗を維持，減少させる．主な副作用として，徐脈や

低血圧があり，めまいやふらつきといった症状に注意が必要である．非選択的β遮断薬であるカルベジロールは気管支喘息の既往がある患者では禁忌となっており確認が必要である．

2. 慢性心不全

慢性心不全時の薬物療法は，以下のものが挙げられる[10]．

（1）ジギタリス

左室駆出率45%以下の洞調律の心不全患者の至適血中濃度は0.5～0.8 ng/mLが提案されている．血中濃度が定常状態に達した時（通常開始7日以後），服用直前の血中濃度を測定する．主な副作用として，ジギタリス中毒（高度の徐脈，二段脈，多源性心室性期外収縮などの不整脈，食欲不振，悪心・嘔吐，視覚異常）があり，注意が必要である．

（2）利尿薬

心不全患者のうっ血に基づく労作時呼吸困難，浮腫等の症状を軽減するために最も有効な薬剤である．ループ利尿薬（フロセミド，トラセミド，アゾセミドなど）を基本に，軽症例ではサイアザイド系利尿薬（トリクロルメチアジド，ヒドロクロロチアジド）も用いられ，またループ利尿薬で十分な利尿が得られない場合にはサイアザイド系利尿薬との併用を試みてもよい．副作用として，低カリウム血症，低マグネシウム血症などがある．また最近では，純粋な水利尿を促進するトルバプタンも使用可能であるが，注意点として急激な水利尿により脱水症状や高ナトリウム血症を来すことがあり，入院下で開始することとなっている[11]．

（3）ACE阻害薬

左心機能不全に基づく心不全患者，あるいは心筋梗塞後患者の生命予後に対する効果が認められている．副作用として，空咳，低血圧，血清クレアチニン値上昇，血清カリウム値上昇などがある．エナラプリル，リシノプリルなどがある．

（4）ARB

左室収縮機能低下に基づく慢性心不全患者において，単独あるいはACE阻害薬に追加することによっても心血管イベント抑制効果を有する．ACE阻害薬が，咳などの副作用によって使用できないときは，ARBを用いる．カンデサルタン，ロサルタンなどがある．

（5）β遮断薬

有症状の慢性心不全患者のみならず無症状の左室収縮機能低下患者についても，心不全入院や死亡率の低下が報告されている．低用量から開始し増量に際しては，自覚症状などを参考にし，心不全の増悪，過度の低血圧や徐脈の出現に注意しつつ，増量する．カルベジロールやビソプロロールなどがある．

（6）抗アルドステロン薬

全死亡率，心不全死亡率，突然死のいずれをも減少させることが報告されている．スピロノラクトンやエプレレノンなどがある．いずれも副作用として，高カリウム血症があり，モニタリングが必要である．エプレレノンは，中等度以上の腎機能障害（クレアチニンクリアランス50 mL/分未満）では禁忌となっており，注意が必要である．

心臓リハビリテーションチームでの薬剤師の役割

1. 病棟薬剤師との連携

まず，病棟において重要なことは，初回面談である．現在使用中の薬剤・サプリメント・健康食品の把握，アレルギー歴の有無，副作用歴の有無，入院前の服薬状況の把握は，入院中の薬物療法にとって，重要な情報である．

次に，服薬指導である．心大血管リハビリテーションにエントリーされた患者に対し，各病棟担当薬剤師が，服薬指導を行う．その際に，現在の処方内容の確認はもちろん，相互作用の有無の確認も行っている．

服薬指導などの介入により，患者の服薬アドヒアランスが向上することが報告されている[12]．その他，出血や低血圧，横紋筋融解症など多岐に渡る副作用の早期発見が可能である．場合によっては，血中濃度測定や採血の追加など，医師へ検査の提案を行うこともあり，病棟薬剤師の役割は重要である．

服薬指導を行った薬剤師は，薬剤部で作成している“服薬指導後報告書”（**図1**）に記載を行い，心臓リハビリテーションチームの薬剤師へフィードバックを行っている．記載内容は，以下の通りである．

・病名
・薬の管理
・コンプライアンス
・飲み忘れ時の対応の理解
・副作用
・患者理解力
・薬剤の知識
・服薬における最終目標
・退院後服薬指導継続の必要性
・その他気付いたこと

この情報をもとに，カルテの“心大血管リハビリテーション総合実施計画書”へ記載を行い，チームのみな

心臓リハビリテーションエントリー患者　服薬指導報告書
[患者 ID]　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿
[患者名(カタカナ)]　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿
[指導薬剤師]　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿
[指導日]　＿＿＿年＿＿月＿＿日(＿＿)

[病名]
心筋梗塞　狭心症　心不全　不整脈　その他(　　)
[患者背景・冠危険因子]
HT　DM　DL　HU　肥満　喫煙(　　)　飲酒(　　)

[薬の管理]
患者管理　Ns 管理

[コンプライアンス]
飲み忘れ(なし　たまにあり　頻回)
飲み間違い(なし　種類間違いあり　錠数間違いあり)

[飲み忘れ時対応の理解]
良好　ふつう　不良

[副作用](患者が自覚できるもの)
□出血・紫斑　□めまい・ふらつき
□動悸　□筋肉痛・倦怠感・赤色尿
□空咳　□消化器症状(胃の痛み)
□消化器症状(下痢など)　□喘鳴・息苦しさ
□頭痛　□徐脈・頻脈
□味覚障害　□むくみ
□食欲不振
※薬剤の影響によると考えられる場合✓する。

[患者理解]
良好　ふつう　不良

[薬剤の知識]
□個々の薬剤の名前と効果がわかる。
□名前はわからないが、薬剤を見て個々の薬剤の効果がわかる。
□薬効は理解しているが、個々の薬剤と一致しない。
□服用している薬剤の一部の薬効を理解しているが、全ては理解できていない。
□薬効わからず(理解しようとしている)。
□薬効わからず(理解しようとせず)。

薬剤によって
□納豆、クロレラ、青汁を控えることを理解できる
□GFJ 摂取を控えることを理解できる

[服薬における最終目標]
□お薬を飲み忘れることなく服用する。
□何の薬を服用しているか理解しながら服用する。(物はわからないが薬効はわかる)
□個々の薬剤について効果を理解しながら服用する。(物を見れば効果がわかる)
□名前と効果を理解しながら服用できる

□服用に際し注意すべき点(出血傾向、薬-納豆など)について患者が理解できる。

[退院後服薬指導継続の必要性]
有り　無し

[その他　気が付いたことがあれば]

図 1　心臓リハビリテーションエントリー患者　服薬指導後報告書

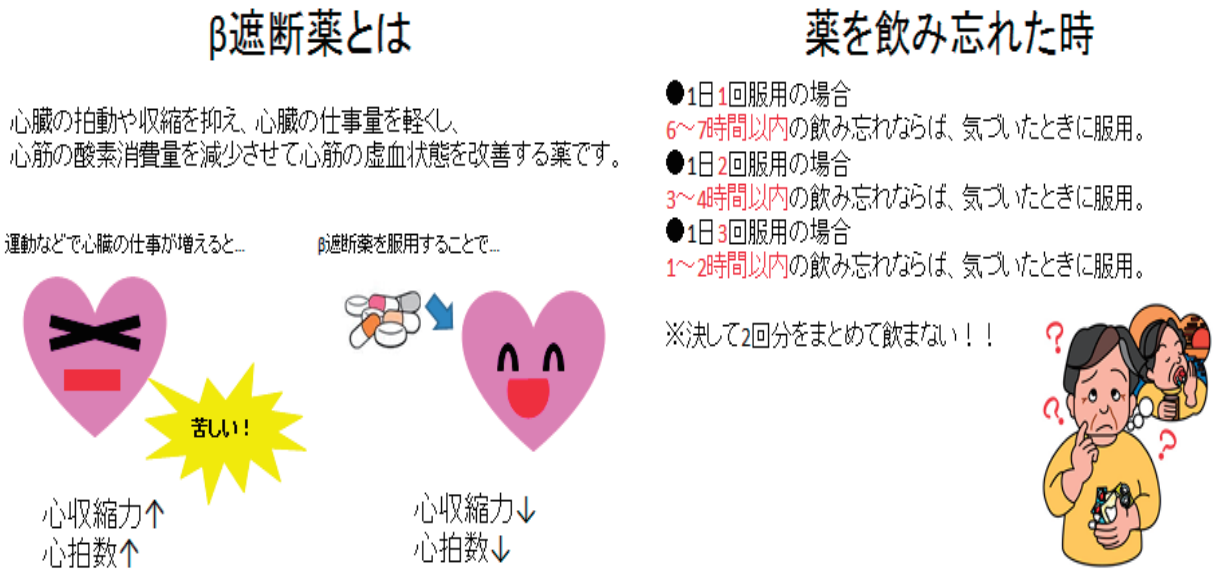

図 2　講義スライド（一部）

らずほかの医療従事者とも情報共有できるようになっている．その他，薬剤師が実施した服薬指導の記録は，カルテの“処方のみ”から参照可能である．

最後に，退院時服薬指導も重要である．現在の状態の確認，副作用症状の確認，副作用症状発現時の対応，飲み忘れ時の対応など再確認することも多い．また，お薬手帳を発行し，退院時服薬指導書や処方内容を記載したシールを交付している．他院へかかる際はこの

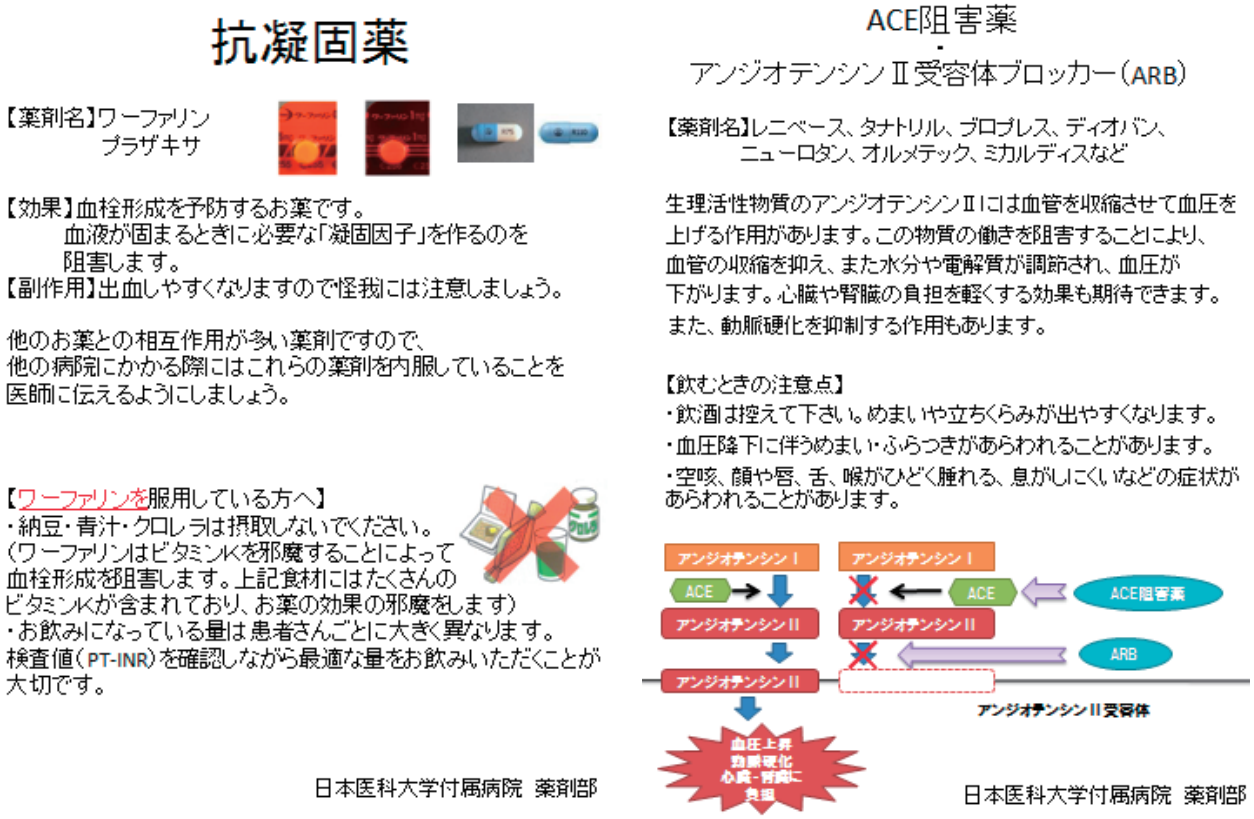

図3　患者配布用説明書

お薬手帳を提出してもらい，薬剤が重複しないようにしている．

2. 心臓病教室

当院では，医師・看護師・薬剤師・栄養士による心臓病教室を入院患者に対し行っている．薬剤師は，毎月第1金曜日と第3金曜日に講義を行っている．講義内容としては，病態について・薬物治療について・それぞれの薬剤の注意点などを講義している．病棟での服薬指導と異なり，数名のグループに対して，一般的な薬物療法の講義である．また講義終了後は，その場で質疑応答を行っている．**図2**は，この講義で使用しているスライドの一例である．

また，講義とは別に，服用している薬剤の説明書も，講義の際に配布している．抗凝固薬，抗血小板薬，ACE阻害薬・ARB，β遮断薬，Ca拮抗薬，HMG-CoA還元酵素阻害薬，硝酸薬，抗不整脈薬，利尿薬について，説明書を作成し配布している．**図3**はその一例である．

3. 今後の課題

現在，入院中の患者に対しては各病棟担当薬剤師を介して，しっかりと服薬指導を行えている．それにより，服薬の状況や副作用の確認は，容易に行うことができる．しかしながら，退院した患者に対しては外来での服薬状況や副作用の確認は，薬剤師としては行えておらず，外来でのリハビリテーションを行っている患者との関わり方については，課題が残っていると言えそうである．

おわりに

良好な服薬アドヒアランスを保つことは，再発や合併症を予防するうえで重要である．そのため，本人への指導はもちろん，退院後にサポートする家族への服薬指導も併せて行い，アドヒアランスの維持，副作用の早期発見に努めるよう指導している．また，最大限服薬アドヒアランスを維持するために，一包化や粉砕など特殊な調剤が必要な場合は，医師へ処方変更をお願いすることもある．飲み忘れ，飲み間違いを減らすことは再発を抑制する重要な一手であると考え，今後も継続して指導を行っていきたい．

文　献

1. 平成 26 年　人口動態統計月報年計（概数）の概況. http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai14/dl/gaikyou26.pdf
2. 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン（2012 年改訂版）. http://www.jacr.jp/web/pdf/RH_JCS2012_nohara_h_2015.01.14.pdf
3. 日本心臓リハビリテーション学会：心臓リハビリテーション必携.
4. 心筋梗塞二次予防に関するガイドライン（2011 年改訂版）. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_ogawah_h.pdf
5. バイアスピリン添付文書. http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/630004_3399007H1021_1_16.pdf
6. 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン.
7. 心臓リハビリテーション標準プログラム（2013 年版）. http://www.jacr.jp/web/pdf/program2013.pdf
8. 高血圧治療ガイドライン 2014. https://www.jpnsh.jp/data/jsh2014/jsh2014v1_1.pdf
9. Wright JT Jr, et al.; SPRINT Research Group: A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med 2015; 373: 2103–2116.
10. 慢性心不全治療ガイドライン（2010 年改訂版）. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_matsuzaki_h.pdf
11. サムスカ添付文書. http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/180078_2139011F1023_1_26.pdf
12. Ho PM, et al.: Multifaceted Intervention to Improve Medication Adherence and Secondary Prevention Measures After Acute Coronary Syndrome Hospital Discharge: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2014; 174: 186–193.

（受付：2016 年 5 月 9 日）
（受理：2017 年 5 月 15 日）

―症例報告―

水腎は増悪するが閉塞性腎障害が進行しない巨大水腎症の２例

竹下　絵理[1]　高橋　翼[2]　柳原　剛[1]
[1]日本医科大学武蔵小杉病院小児科
[2]日本医科大学武蔵小杉病院小児外科

Two cases with severe hydronephrosis not developing obstructive nephropathy

Eri Takeshita[1], Tsubasa Takahashi[2] and Takeshi Yanagihara[1]
[1]Department of Pediatrics, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital
[2]Department of Pediatric Surgery, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

Abstract

Congenital ureteropelvic junction obstruction (UPJO) is one of the most common causes of hydronephrosis in children. We report on 2 patients with severe hydronephrosis detected prenatally who did not develop obstructive nephropathy after birth. The pathogenesis of the dilation in both patients was UPJO. Although much controversy still surrounds the clinical significance of antenatal hydronephrosis and the management of patients, our follow-up for these 2 patients consisted just of serial blood tests, urine tests and technetium-99m-labeled dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy (DMSA). Patient 1 had bilateral hydronephrosis, and the renal uptake of DMSA in the right kidney was severely decreased. Therefore, we performed a right percutaneous nephrostomy and observed the left kidney conservatively. By the time the patient was 18 months old, the hydronephrosis of the left kidney had developed considerably, with the kidney reaching into the pelvic cavity; however, there was no decrease in the renal uptake of the kidney. Hydronephrosis was also detected prenatally in the right kidney of Patient 2, but the left kidney was morphologically and functionally normal. At the age of 8 months, the patient developed acute focal bacterial nephritis (FBN) in the right kidney, with decreased renal uptake. There was no subsequent decrease in renal uptake, but the hydronephrosis worsened, and the kidney increased drastically in size. Some researchers recommend early surgical intervention in cases of severe UPJO to achieve early relief from obstruction. However, as shown in this report, some patients show no degeneration of kidney function in spite of worsening hydronephrosis. Careful consideration of the risks associated with general anesthesia and surgery are needed before deciding on treatment.
（日本医科大学医学会雑誌　2017; 13: 136–139）

Key words: prenatal hydronephrosis, ureteropelvic junction obstruction, conservative therapy, surgery, dimercaptosuccinic acid

Correspondence to Takeshi Yanagihara, Department of Pediatrics, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital, 1–396 Kosugi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki, Kanagawa 211–8533, Japan
E-mail: yagi@nms.ac.jp
Journal Website（http://www2.nms.ac.jp/jmanms/）

緒　言

近年，胎児期の超音波によるスクリーニング検査が普及するにつれ，出生前から高度の水腎症が見つかる機会が増えた．一方，閉塞性腎障害（Obstructive Nephropathy）は，閉塞の程度が著しく，期間が長いほど腎機能障害が著しいとされ，同時に閉塞の解除によって腎機能の改善を期待できるとされる[1]．しかし近年，出生後の水腎の程度は腎機能障害とは関係がなく，非手術的な治療を勧める報告もみられ，高度な先天性水腎症に対するコンセンサスの得られた治療方針は確立していない[2,3]．われわれは，胎児期から非常に高度な水腎症を呈していたにも関わらず，手術を行わずに経過観察し得た2例を経験したため報告する．

症　例

症例1は，胎児エコーで両側SFU Grade 4の水腎症を指摘された．周産期を通して羊水量に異常はなく，正常分娩で出生した．出生後，腎盂尿管移行部狭窄による水腎症と診断された．生後2カ月時に施行したtechnetium-99m-labeled dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy（以下DMSA；**図1a**）では，左腎に比し右腎の取り込み低下が顕著であった（摂取率 左21.1%，右5.7%）．左腎はまだ機能が保たれており，右腎も閉塞を解除することにより機能回復する可能性があることから，右腎瘻造設を行い経過を観る方針とした．ST合剤による予防内服を行い尿路感染症のコントロールは良好，DMSAによる左腎機能障害の増悪もなく経過していたが，右腎機能が改善することもなかった．

その後，左腎は増大し続け，1歳頃には腸骨を超え骨盤腔内に達した．1歳6カ月時に施行したMRU所見を**図2**に示す．同時に施行したDMSA（**図1b**）では，左摂取率24.8%，右摂取率3.7%であり，生後2カ月時に施行した検査結果と比較して，左腎機能の明らかな低下は認めなかった．

しかし，腹満が著明で日常生活に支障を来すと判断したため，1歳6カ月で左腎瘻造設術，1歳9カ月で左腎盂形成術を施行した．

症例2は胎児エコーで右SFU Grade 4の水腎症を指摘された．出生後，左腎に異常はなく，右腎盂尿管移行部狭窄と診断された．3歳時の利尿レノグラムを**図3**に示す．左腎は正常型で，ラシックスに対する反応も良好であった．また，血清学的データ，尿所見とも異常を認めていない（データ未掲載）．8カ月時に右腎を焦点とした急性巣状細菌性腎炎（FBN）に罹患した際にDMSAによる摂取率が低下したが，その後はST合剤による予防内服を行い，尿路感染症の再発はなく経過している．**図4**に相対摂取率[4]の推移を示す．FBNに罹患した6カ月後（1歳2カ月）の時点で相対摂取率の低下を認めるが，その後は水腎の増悪にも関わらず相対摂取率が低下することなく経過している．しかし，やはり腹満が著明なため，右腎盂形成術を施行予定である．

考　察

高度な先天性水腎症に対するコンセンサスの得られ

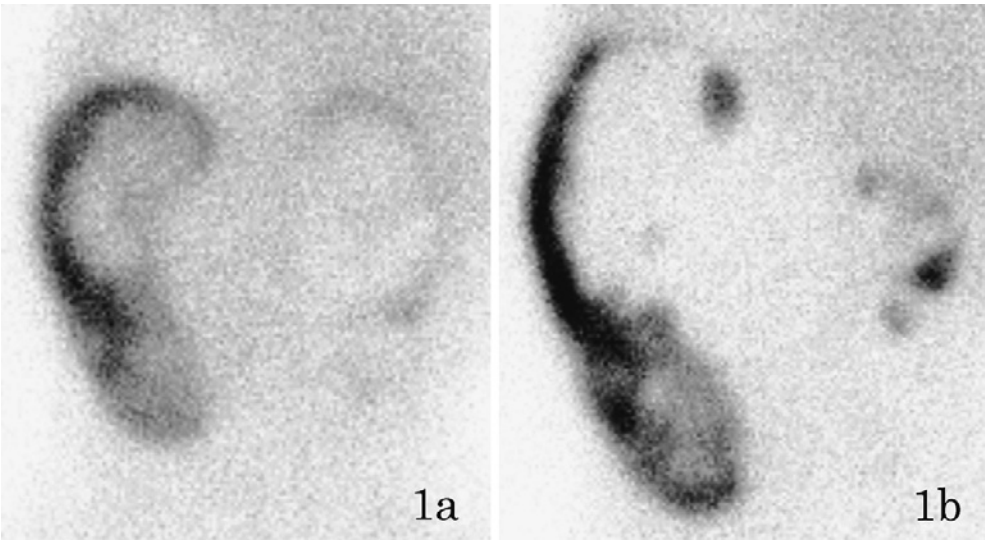

図1　99mTc DMSA（Patient 1）：2 month-old（a），18 month-old（b）

た治療方針は確立していない．出生後の対応についても，1カ月以内に閉塞を解除するべきとする報告[5]から，分腎機能を評価しつつ経過を観るべきとする報告[3,6,7]まである．

閉塞性腎症に伴う腎障害は，主に発生段階の腎に逆行性の圧負荷がかかることによって生じると考えられる[2]．しかし，本症例のように，高度水腎症があっても腎機能障害が進行しない報告も存在する．腎機能障害が進行しない理由として，小児では腎線維被膜に伸展性があるため，腎盂の拡大に伴って腎そのものも大きくなり，腎組織内圧の上昇が緩和されていることが考えられる．また，拡張した腎外腎盂粘膜にはそれ程圧がかからずに血流が保持され，腎血流と糸球体濾過が保持されている可能性もある．

一方，新生児・乳児期の分腎機能を厳密に評価することは難しい．DMSA を用いた相対摂取率を計測することにより再現性良く評価できると報告[4]されているが，両側の腎が障害されている場合にはこの限りではない．症例1でも，腎摂取率の絶対値が経時的に低下はしていないが，本来獲得しているはずの腎機能上昇を得ているかの評価は困難である．症例1の右腎は腎瘻造設後感染もなく経過しており，腎機能障害の進行がないと仮定して相対摂取率を評価すると，2カ月

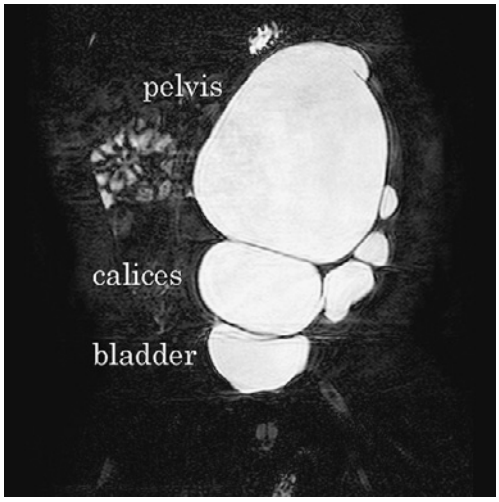

図2　MRU（Patient 1）：18 month-old

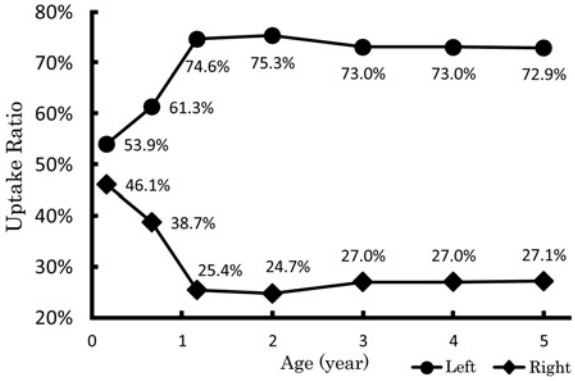

図4　Changes of uptake ratio (Patient 2). The uptake ratio of right kidney decreased by the age of 1 year because of acute focal bacterial nephritis in right kidney. After that, the ratio did not decrease although the size of right kidney continued to increase.

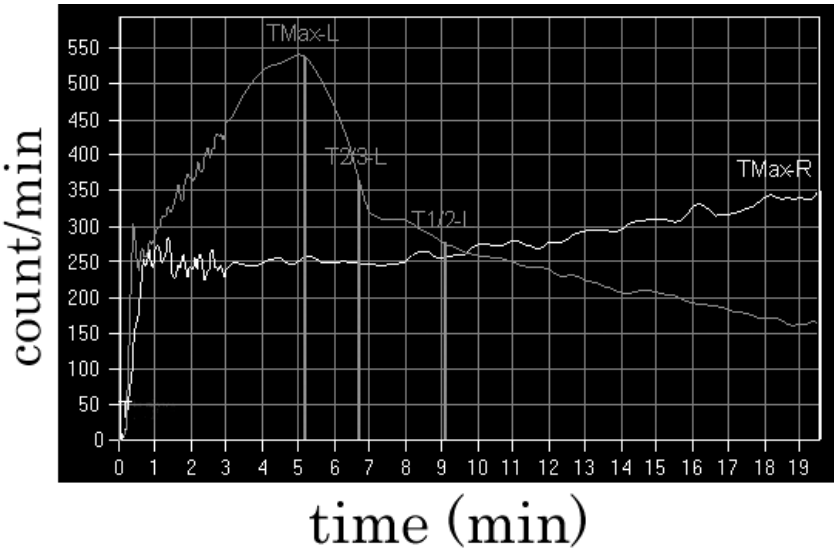

図3　99mTc DTPA（Patient 2）：Furosemide was injected at the time of 5 min. Left kidney (grey line) shows normal pattern and the response to the furosemide injection was good. Right kidney (white line) shows obstructive pattern.

時　左 78%　右 22%，1 歳 6 カ月時　左 87%　右 13% となる．やはり明らかな左腎機能の低下は認めないと考えられた．

近年は，閉塞性腎障害の予後を予測するバイオマーカーも複数報告されている[8-11]．手術や麻酔に伴うリスクを考慮すると，尿路感染と腎機能障害の進行に留意しつつ，児の成長を待って待機的に手術することも考慮されるべきと考える．

まとめ

高度な水腎症であっても，慎重な腎機能評価のもと待機的に外科的処置を行うことも考慮すべきである．

文　献

1. Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Yu ASL, Taal MW: Urinary Tract Obstraction. In Brenner and Rector's The Kidney 10th edition. 2016; pp 1257–1282, SAUNDERS.
2. Chevalier RL: Congenital urinary tract obstruction: the long view. Adv Chronic Kidney Dis 2015; 22: 312–319.
3. Oliveira EA, Oliveira MC, Mak RH: Evaluation and management of hydronephrosis in the neonate. Curr Opin Pediatr 2016; 28: 195–201.
4. Flower MA, Meller ST, Chittenden SJ, Fielding SL, Evans K, Gordon I: Absolute 99Tcm-DMSA renal uptake in children: optimum time to scan. Nucl Med Commun 1995; 16: 572–574.
5. Jiang D, Tang B, Xu M, et al.: Functional and Morphological Outcomes of Pyeloplasty at Different Ages in Prenatally Diagnosed Society of Fetal Urology Grades 3-4 Ureteropelvic Junction Obstruction: Is It Safe to Wait? Urology 2016; epub ahead.
6. Josephson S: Antenatally detected, unilateral dilatation of the renal pelvis: a critical review. 2. postnatal non-operative treatment—long-term hazards, urgent research. Scand J Urol Nephrol 2002; 36: 251–259.
7. Chertin B, Pollack A, Koulikov D, et al.: Conservative treatment of ureteropelvic junction obstruction in children with antenatal diagnosis of hydronephrosis: lessons learned after 16 years of follow-up. Eur Urol 2006; 49: 734–738.
8. Madsen MG: Urinary biomarkers in hydronephrosis. Dan Med J 2012; 60: B4582.
9. Carpenter AR, McHugh KM: Role of renal urothelium in the development and progression of kidney disease. Pediatr Nephrol 2016; epub ahead.
10. Chevalier RL: Prognostic factors and biomarkers of congenital obstructive nephropathy. Pediatr Nephrol 2016; 31: 1411–1420.
11. Rickard M, Lorenzo AJ, Munoz C, Braga LH: Parenchyma to Hydronephrosis Area Ratio (PHAR) is a Promising Outcome Measure to Quantify Upper Tract Changes in Infants with High-Grade Prenatal Hydronephrosis. Urology 2017; epub ahead.

（受付：2017 年 2 月 17 日）
（受理：2017 年 4 月 5 日）

―特集〔癌免疫治療の新たな潮流〕―

第26回公開「シンポジウム」
丸山ワクチンの作用機序について

高橋　秀実
日本医科大学微生物学・免疫学

Mechanisms for action of Special Substance of Maruyama (SSM)

Hidemi Takahashi
Department of Microbiology and Immunology, and Division of Traditional Japanese Medicine, Nippon Medical School

（日本医科大学医学会雑誌　2017; 13: 140–144）

Key words: tolerogenic DCs（dendritic cells), immunogenic DCs, CTL（cytotoxic T lymphocytes), CD1, cross-presentation

はじめに：丸山ワクチンとその本体

本論文の主題である「丸山ワクチン」はどのようなものなのであろう．このワクチン開発に心血を注がれた日本医科大学皮膚科学主任教授であった故丸山千里博士は，戦中・戦後を通じて皮膚結核の大家として多くの患者の診察に忙殺されていた中で，皮膚結核に罹患した患者において癌の進行が遅いこと，あるいは癌が消滅してしまうことに着目され，結核菌成分の中に癌の進行を抑える物質が存在する可能性を想定することによって，結核菌のどのような成分が腫瘍の発育抑制に関わるのかを精力的に研究された．当時結核菌を用いた研究は，その激しい伝染性および致死性のため，医療界において忌み嫌われていたが，丸山博士は結核菌に水を加え加熱する方法，すなわち漢方薬のように結核菌を「煎ずる」あるいは「熱水抽出」することで無毒化されることに着目し，「熱水抽出法」により結核菌の有効成分を抽出された．そして，その抽出成分をまずは，先生がご専門とされる皮膚結核の患者さんに皮内接種し皮膚結核が著明に改善することを確認された．その後，同様の成分が結核菌に酷似する癩菌の感染による「ハンセン氏病」にも有効であることを確認された後，最終的に様々な癌に罹患した患者さんへの投与を開始された．それが「丸山ワクチン」の始まりである．「丸山ワクチン」の存在が世に出たのが戦時中の1944年，爾来80年以上の歳月がながれたがその作用機序がはっきりしないためか厚生労働省はいまだこの薬剤の使用を認可していない．それにも関わらず，有償治験薬としての「丸山ワクチン」はこれまでに40万人以上に使用されてきた．

「丸山ワクチン」に含まれている主たる成分は，結核菌由来の脂質（糖脂質）としての「ミコール酸」および「リポアラビノマンナン」であり，タンパク質は含まれていない．これまで免疫を動かす物質は，リンパ球が認識応答する「タンパク質」が主体であったため，脂質（糖脂質）によって免疫応答は起こらないとする意見によって，「丸山ワクチン」は単なる「水」であり効くはずがないと「誹謗中傷」されてきたこともあるが，脂質抗原提示分子CD1の発見も相まって，ようやく「丸山ワクチン」の実体が解明される時代を迎えた．以下に，最近筆者らが発表した免疫学の国際誌への知見[1]をもとに丸山ワクチンの真の作用機序について考えてみたい．

Correspondence to Hidemi Takahashi, MD, PhD, Department of Microbiology and Immunology, and Division of Traditional Japanese Medicine, Nippon Medical School, 1–1–5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113–8602
E-mail: htkuhkai@nms.ac.jp
Journal Website（http://www2.nms.ac.jp/jmanms/）

1. 抗腫瘍免疫の実体：主役は抗腫瘍作用を有する実行部隊としての細胞傷害性 T 細胞（CTL）とそれを制御する樹状細胞（DC）

抗腫瘍免疫として最も有効なものは，強力かつ特異的な腫瘍殺傷能を有する CD8 分子を発現した細胞傷害性 T リンパ球（cytotoxic T lymphocyte：CTL）である．そしてこの CTL を誘導する能力が最も高く，免疫応答の中心的な役割を担う細胞が樹状細胞（dendritic cell：DC）（**図 1**）であるが，その中でも DEC-205（CD205）分子を発現した DC は腫瘍塊より捕捉した腫瘍抗原を断片化した後，class I MHC 分子を介して CTL に提示する能力，すなわち「cross-presentation」（**図 2**）能[2]を有し，腫瘍特異的 CD8 陽性 CTL を誘導・活性化できることが明らかとなってきた．

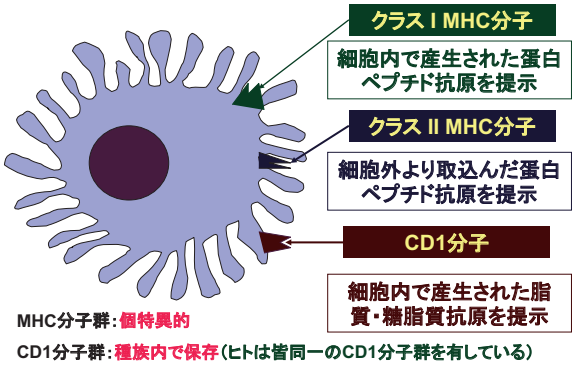

図 1　樹状細胞上の抗原提示分子群

一方，われわれはこれまで体内に活性化された DEC-205 陽性 DC が存在した場合，腫瘍特異的 CD8 陽性 CTL が効率良く誘導され，それが腫瘍増殖抑制能を有することを報告するとともに[3]，腫大化する腫瘍塊の中では，CD80，CD86 などの共刺激分子の発現が低下した免疫抑制能を有する腫瘍細胞の存在によって誘導された寛容型樹状細胞（tolerogenic DC）が存在すること，そしてそのために腫瘍細胞を破壊排除する特異的 CTL の誘導が妨げられることを見いだし報告してきた[4]（**図 3**）．さらに申請者などは，腫瘍特異的 CD8 陽性 CTL を誘導し，**図 4** に指示したような担癌マウスに養子免疫（adoptive immunotherapy）した場合，従来の予想に反し全く腫瘍増殖抑制効果が観察されないことを確認した．こうした事実は，個体外で誘導した腫瘍細胞破壊能を in vitro において検出可能な特異的 CTL は，tolerogenic DC が存在する担癌マウス内で抗腫瘍作用を発揮することはないことを示している．

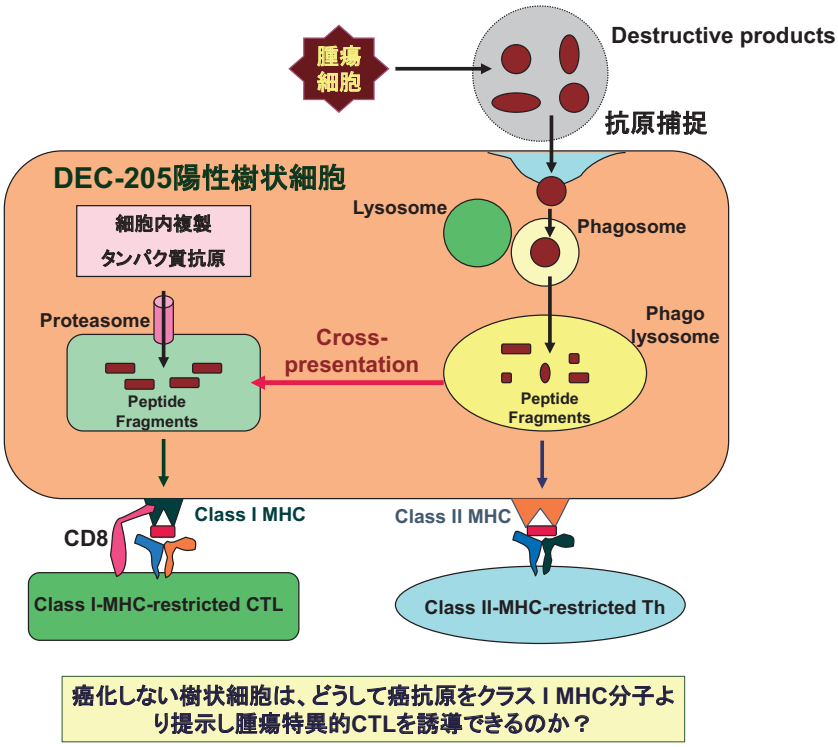

図 2　Cross-presentation とは？

2. 糖脂質抗原頻回接種による DC の変換（tolerogenic DC から immunogenic DC への変換）を介した免疫治療の可能性

このような中，腫瘍免疫誘導抑制能を有する tolerogenic DC を個体内で活性化させ，CTL の誘導を惹起することのできる immunogenic DC に変換することで，有効な腫瘍抑制効果をもたらすのではないかと仮説をたて本研究を展開した．本総説では，樹状細胞活性化する物質として，invariant natural killer T cell（iNKT 細胞）の活性化物質として知られている α-galactosylceramide（α-GalCer）をマウス個体に投与した場合，DEC-205 陽性 DC が個体内において選択的に活性化される[5,6]という最新の知見に着目し，α-GalCer をマウス個体に腹腔内投与した場合，マウス脾臓内で DEC-205 陽性 DC 亜群が選択的に活性化され，ヒト型結核菌抽出物である丸山ワクチン同様 48 時間ごとに投与することでその効果が最大となり，抗腫瘍作用を引き出す血中 IL-12 の値も上昇することを見いだした．

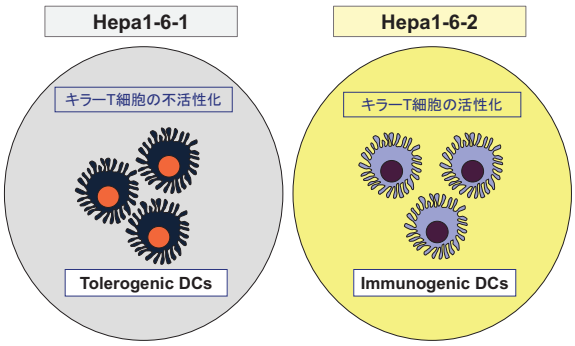

図 3　腫瘍内 Tolerogenic DC の Immunogenic DC への変換

上記の結果に基づき，マウス肝臓癌細胞（Hepa1-6-1）を移入した担癌マウスに α-GalCer を 48 時間ごとに腹腔内投与を行ったところ，著明な腫瘍増殖抑制効果が認められ，その腫瘍内と脾臓内の CD8 陽性 T 細胞，樹状細胞，iNKT 細胞の動態を比較検討したところ，腫瘍特異的 CD8 陽性 CTL および共刺激分子が

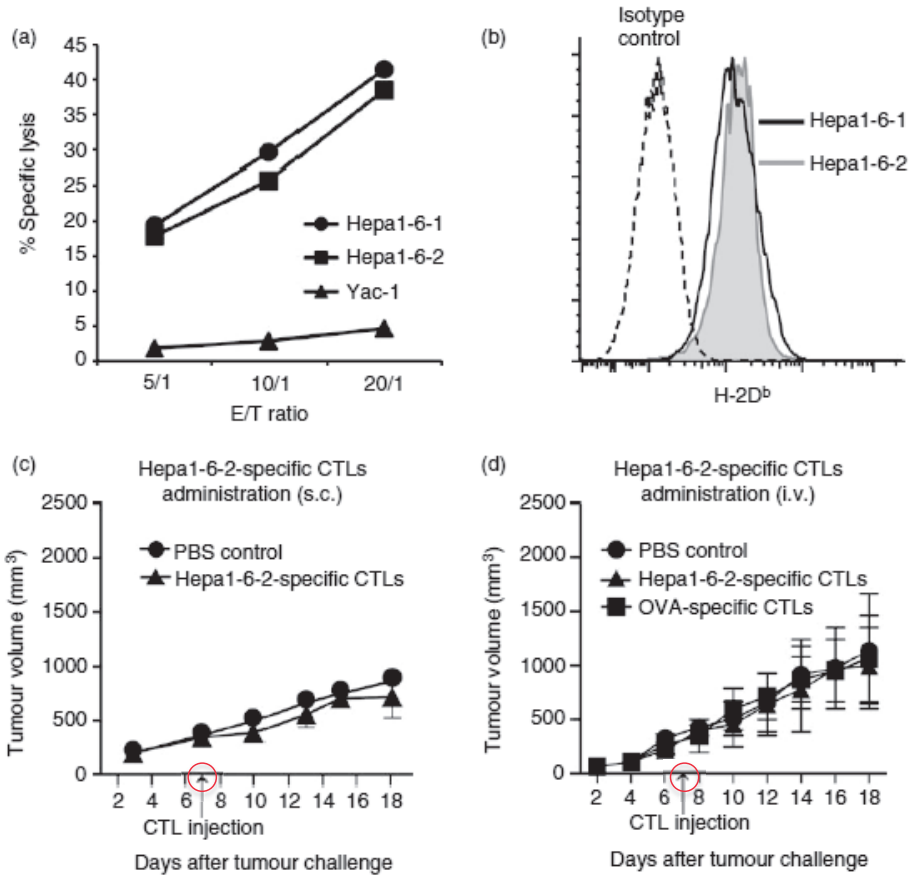

図 4　Tolerogenic DC 存在下では養子免疫は無効

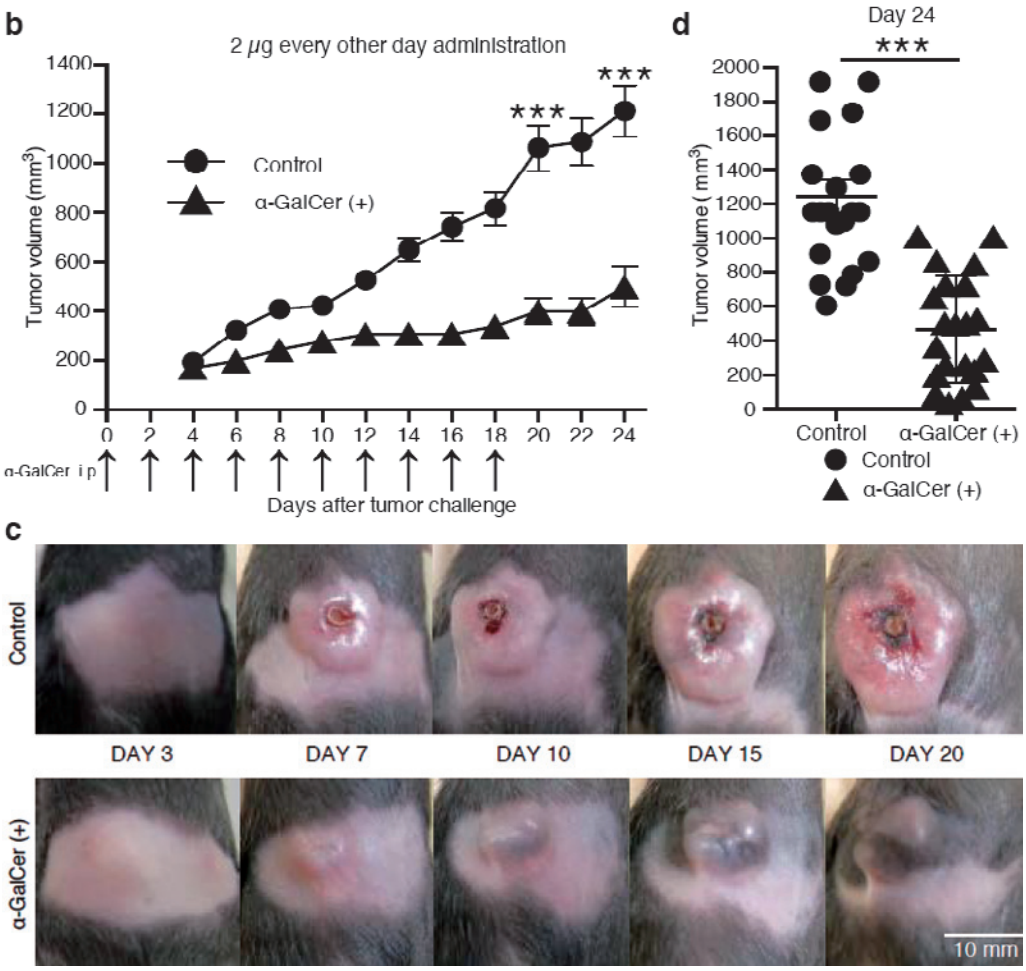

図 5　α-GalCer の頻回連続投与による腫瘍抑制効果

高発現した DEC-205 陽性 DC は増加していたものの，全く iNKT 細胞の増加は認められなかったことが確認された（**図 5**）．こうした事実は，α-GalCer の頻回連続投与によって腫瘍内の tolerogenic DC が共刺激分子の高発現した immunogenic DC に変換され，腫瘍特異的 CD8 陽性 CTL が個体内で誘導・活性化されることによって，腫瘍が制御される事実を示している．また，α-GalCer の連続投与によっても iNKT 細胞は活性化されず，iNKT 細胞が本実験の腫瘍抑制には直接的には関与しないことも明らかとなった．

おわりに：CD1 分子を介した糖脂質抗原による樹状細胞と腫瘍免疫の誘導

以上の事実に基づき，われわれは DC 亜群，特に cross-presentation 能力を有する DEC-205 陽性 DC 群の α-GalCer の頻回連続投与による選択的活性化により，腫瘍免疫抑制性の tolerogenic DC が腫瘍免疫誘導型の immunogenic DC に変換されることにより腫瘍を攻撃・排除する能力を有した真の実行部隊である CD8 陽性 CTL が活性化され，腫瘍縮小効果を伴う抗腫瘍抑制作用が発揮されることを示した[1]．この現象は**図 6** に示すように，α-GalCer で DC 表面に発現した脂質抗原提示分子 CD1d を刺激した場合，DC を選択的に活性化した場合腫瘍特異的 CTL が誘導されたことによって惹起されたと想定される．「丸山ワクチン」の主たる成分である糖脂質抗原により DC が活性化された場合にも，同様の作用機序によって腫瘍抗原特異的 CTL が誘発できると考えられる．こうした CTL が存在した場合は，現在注目されている PD-1/PD-L1 などを標的とした「免疫チェックポイント阻害剤」が有効性を発揮すると想定されるが，特異的 CTL が活性化されていない場合，「免疫チェックポイント阻害剤」の単独投与で無理に抗腫瘍効果を誘発しようとした場合，その過剰使用により「免疫の過剰（異常）な活性化」が誘発された場合，生体には致死的な

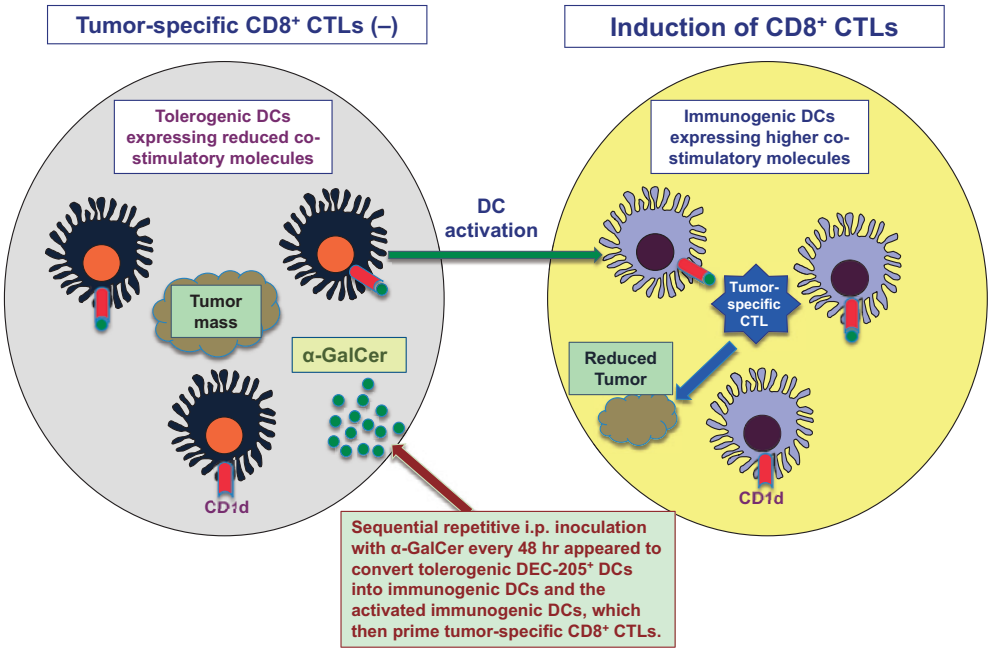

図 6　丸山ワクチンの作用機序（高橋仮説）

変化が誘発されるであろう．1918 年「スペイン風邪」の流行の際人類が経験したように，初めて出会ったウイルスに対する過剰な免疫応答が人々を死の淵に追いやった事実を忘れてはならない．

そうしたことを回避するため，筆者らは現在，結核菌由来糖脂質抗原の頻回連続投与の効果，すなわち「丸山ワクチン」の CTL 誘発を主体とした抗腫瘍効果をヒト免疫システムでも実証し，「免疫チェックポイント阻害剤」の併用も含め新たな腫瘍制御への道を模索する必要がある．

文　献

1. Kogo H, Shimizu M, Negishi Y, Uchida E, Takahashi H: Suppression of murine tumour growth through CD8+ cytotoxic T lymphocytes via activated DEC-205+ dendritic cells by sequential administration of alpha-galactosylceramide in vivo. Immunology 2017 (in press).
2. Takahashi H, Takeshita T, Morein B, Putney S, Germain RN, Berzofsky JA: Induction of CD8+ cytotoxic T cells by immunization with purified HIV-1 envelope protein in ISCOMs. Nature 1990; 344: 873–875.
3. Moriya K, Wakabayashi A, Shimizu M, Tamura H, Dan K, Takahashi H: Induction of tumor-specific acquired immunity against already established tumors by selective stimulation of innate DEC-205(+) dendritic cells. Cancer Immunol Immunother 2010; 59: 1083–1095.
4. Harimoto H, Shimizu M, Nakagawa Y, et al.: Inactivation of tumor-specific CD8(+) CTLs by tumor-infiltrating tolerogenic dendritic cells. Immunol Cell Biol 2013; 91: 545–555.
5. Ichikawa T, Negishi Y, Shimizu M, Takeshita T, Takahashi H: alpha-Galactosylceramide-activated murine NK1.1(+) invariant-NKT cells in the myometrium induce miscarriages in mice. Eur J Immunol 2016; 46: 1867–1877.
6. Murakami R, Nakagawa Y, Shimizu M, et al.: Effects of Dendritic Cell Subset Manipulation on Airway Allergy in a Mouse Model. Int Arch Allergy Immunol 2015; 168: 219–232.

（受付：2017 年 6 月 5 日）
（受理：2017 年 6 月 10 日）

―特集〔癌免疫治療の新たな潮流〕―

肺癌に対する免疫 Check Point 阻害剤の有効性

清家　正博
日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野

Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer

Masahiro Seike
Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

（日本医科大学医学会雑誌　2017; 13: 145–149）

Key words: Lung cancer, Immune check point inhibitor

はじめに

2015 年 12 月本邦において，非小細胞肺癌（NSCLC）に対して免疫チェックポイント阻害である Nivolumab が承認になり，実臨床で投与可能になったことは，肺癌治療戦略のパラダイムシフトとして注目されている．このことにより，われわれは肺癌治療戦略において，手術，放射線療法，殺細胞性抗癌剤，分子標的薬に加えて，免疫療法という大きな武器を獲得し，Precision Medicine 実現に近づいた．

本シンポジウムでは，肺癌における免疫チェックポイント阻害剤の有効性，安全性，および効果予測バイオマーカーの現状について概説する．

1. 免疫チェックポイント阻害剤の有効性

肺癌は元々免疫原性が低く，免疫療法は期待できないと考えられていたが，CTLA-4 や PD-1 およびそのリガンドである PD-L1 と PD-L2 などの免疫回避を誘導する免疫チェックポイントに対する抗体の有効性が近年複数の臨床試験で報告された（**図 1**）．肺癌においてもがん免疫は存在し，免疫回避機構の制御が有力な治療戦略の 1 つになりえることが示された．これまでに，肺癌において，抗 PD-1 抗体である Nivolumab，Pembrolizumab，抗 PD-L 1 抗体である Atezolizomumab，Durvalumab などの有効性を示す複数の臨床試験の結果が報告されている．

抗 PD-1 抗体 Nivolumab は，PD-1 と PD-L1 および PD-L2 との結合を阻害し，癌抗原特異的 T 細胞活性化と細胞障害活性増強などにより腫瘍増殖を抑制する（**図 1**）．既治療進行 NSCLC に対する Nivolumab の有効性を，標準治療の 1 つであるドセタキセル（DTX）と比較検証する 2 つの国際共同第 III 相臨床試験の結果が 2015 年報告された．既治療進行肺扁平上皮癌に対する CheckMate-017 においては，主要評価項目である全生存期間（OS）は 9.2 カ月と 6.0 カ月であり，1 年生存率は 42% と 24% で，Nivolumab は死亡リスクを 41% 低下させた（ハザード比（HR）0.59，95% 信頼区間（95%CI）0.44～0.79，p=0.0002）[1]．既治療進行非扁平上皮癌に対する CheckMate-057 試験の結果にても，OS は 12.1 カ月と 9.4 カ月，1 年生存率 51% と 39% で，Nivolumab は死亡リスクを 27% 低下させた（HR 0.73，95%CI：0.59～0.89，p=0.0015）[2]．OS のサブグループ解析においては，2 次治療例，75 歳以下，喫煙者，KRAS 変異陽性例，EGFR 変異野生型において OS が良好な傾向を示した．国内第 II 相試験 ONO-4538-05 試験（扁平上皮癌を対象），ONO-4538-

Correspondence to Masahiro Seike, Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1–1–5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113–8602, Japan
E-mail: mseike@nms.ac.jp
Journal Website（http://www2.nms.ac.jp/jmanms/）

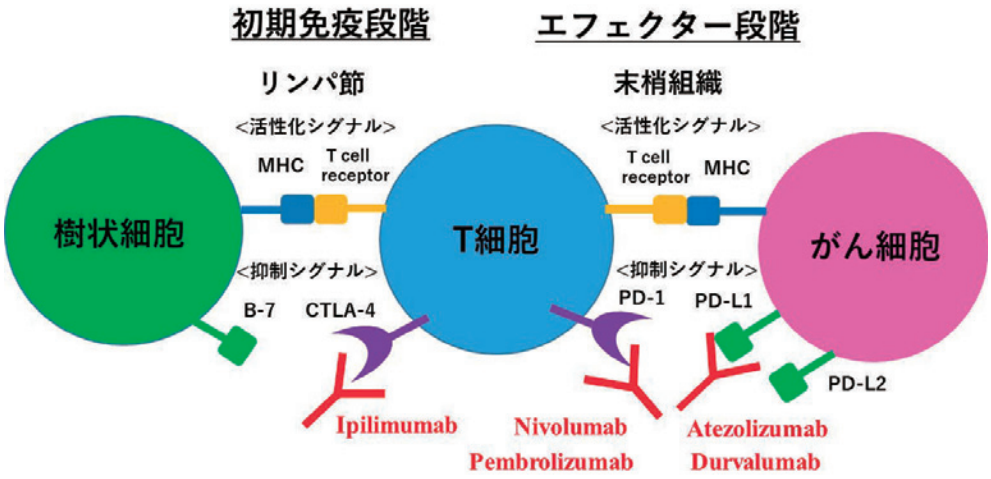

図 1　免疫チェックポイント阻害剤の作用機序

06 試験（非扁平上皮癌を対象）においても，奏効率はそれぞれ 25.7%，19.7% と海外の第 III 相試験結果が検証された[3]．またこれらの試験において，Nivolumab の投与終了後も長期に治療効果が続く症例（durable response）を認めることが特徴的であった．

2015 年米国 FDA が既治療進行 NSCLC 患者を対象に承認し，日本においても承認申請されている抗 PD-1 抗体 Pembrolizumab においては，PD-L1 発現陽性の既治療 NSCLC に対する KEYNOTE-010 試験（第 II/III 相試験）の結果が報告された[4]．OS が対象群である DTX 群 8.5 カ月に対し，Pembrolizumab 2 mg/kg 群 10.4 カ月（HR：0.71，95%CI 0.58～0.88，p=0.0008），Pembrolizumab 10 mg/kg 群 12.7 カ月（HR：0.61，95%CI 0.49～0.75，p＜0.0001）であり，Pembrolizumab 群が DTX 群に比べて有意に OS が良好であった．その他，抗 PD-L1 抗体 Atezolizomumab，Durvalumab や抗 CTLA-4 抗体 Ipilimumab などの臨床試験も国内外で複数進行中である．

2. 免疫チェックポイント阻害剤の安全性

免疫チェックポイント阻害剤は，これまでの殺細胞性抗癌剤による血液毒性や悪心，嘔吐などの消化器症状などの副作用が少ないことが示されている．しかしながら，T リンパ球の活性化を誘導するため，皮膚（皮膚炎/そう痒症など），消化管（下痢/大腸炎など），肝臓（肝機能値異常/肝炎など），内分泌腺（下垂体炎/副腎異常/甲状腺異常など），神経系（末梢性ニューロパチーなど），呼吸器系（肺臓炎など）などの全身臓器に免疫関連有害事象（immune-related adverse event；irAE）を起こすことが報告されている．さらに頻度は少ないものの重症筋無力症，大腸炎，肺臓炎，1 型糖尿病などの重篤で致死的な有害事象も報告されている．また，通常の抗癌剤や分子標的治療の副作用と異なり，発現時期も一定でないことから，早期発見および対応がより重要であり，ほかの専門医師との連携が重要になってくる．特に肺障害（肺臓炎）については，早期発見および治療介入に加え，発症を予測し，重症化を予防する重要性が指摘されている．現時点では肺障害の知見は限られているが，全国レベルでリスク因子の解析を進め，まずは投与すべきではない患者群を選別することが第 1 と考える．

3. 日本医科大学付属病院免疫チェックポイント阻害剤副作用マネジメントチーム

日本医科大学付属病院では，これらの irAE に対し迅速かつ適切に対症し，治療継続および重篤な有害事象を回避するために，がん診療センター/化学療法センターを中心に，免疫チェックポイント阻害薬副作用マネジメントチーム（ICMT）を設立した．ICMT は，呼吸器内科，化学療法科，皮膚科，泌尿器科などの当該診療科に加え，アレルギー膠原病内科，消化器肝臓内科，循環器内科，血液内科，神経内科，腎臓内科，糖尿病内分泌内科，内分泌外科などの専門診療科医師および薬剤師，看護師などのメディカルスタッフをメンバーとするチームである．カンファレンスなどによる情報共有に加え，他科受診の手順，検査項目の統一およびモニタリングなどについて意思統一を図り，院内マニュアルを作成し，irAE に対する病院全体での

表1　非小細胞肺癌における免疫チェックポイント阻害剤の主な臨床試験結果

阻害剤（臨床試験名）	標的	フェーズ	組織型	患者数	OS（%）	PFS（%）	RR（%）	文献
Nivolumab（CheckMate 017）	PD-1	Ⅲ	SQ	272	9.2	3.5	20	1
Nivolumab（CheckMate 057）	PD-1	Ⅲ	Non-SQ	582	12.2	2.3	19	2
Pembrolizumab（KEYNOTE-010）	PD-1	Ⅱ/Ⅲ	NSCLC	1,034	12.7/10.4	8.5	18/18	4
Atezolizomumab（POPLAR）	PD-L1	Ⅱ	NSCLC	287	12.6	2.7	15	5

SQ：扁平上皮癌，Non-SQ：非扁平上皮癌，NSCLC：非小細胞肺癌，OS：全生存期間，PFS：無増悪生存期間，RR：奏効率

表2　抗 PD-1/PD-L1 抗体の PD-L1 発現レベルにおける全生存期間のハザード比

阻害剤（臨床試験名）	組織型	患者数	PD-L1 発現	HR（95% CI）	統計学的有意差
Nivolumab（CheckMate 017）	SQ	63	≧1%	0.69（0.45 ～ 1.05）	
		54	＜1%	0.58（0.37 ～ 0.92）	+
		42	≧5%	0.53（0.31 ～ 0.89）	+
		75	＜5%	0.70（0.47 ～ 1.02）	
		36	≧10%	0.50（0.28 ～ 0.89）	+
		81	＜10%	0.70（0.48 ～ 1.01）	
Nivolumab（CheckMate 057）	Non-SQ	123	≧1%	0.59（0.43 ～ 0.82）	+
		108	＜1%	0.90（0.66 ～ 1.24）	
		95	≧5%	0.43（0.30 ～ 0.63）	+
		136	＜5%	1.01（0.77 ～ 1.34）	
		86	≧10%	0.40（0.26 ～ 0.59）	+
		145	＜10%	1.00（0.76 ～ 1.31）	
Pembrolizumab（KEYNOTE-010）	NSCLC	455	≧50%	0.53（0.40 ～ 0.70）	+
		591	1 ～ 49%	0.76（0.60 ～ 0.96）	+
Atezolizomumab（POPLAR）	NSCLC	112	≧中央値	0.46（0.27 ～ 0.78）	+
		112	＜中央値	1.10（0.63 ～ 1.93）	

SQ：扁平上皮癌，Non-SQ：非扁平上皮癌，NSCLC：非小細胞肺癌，HR：ハザード比，95% CI：95% 信頼区間

チーム医療に取り組んでいる．

4. 予測因子バイオマーカー

免疫チェックポイント阻害剤は，従来治療選択が限られていた扁平上皮癌や喫煙者などに対しても有効性が高く，また有効例においては治療終了後も長期間効果が持続する症例を認める．しかしながら，奏効率は20% 程度であることや irAE および高額な薬価などの問題もあり，効果および副作用予測マーカーを同定し，適切な患者選択を行っていくことが求められている．これまでの研究において，PD-L1 発現や Mutation burden などの効果予測マーカー候補が報告されている．

1）PD-L1

PD-1 と PD-L1/PD-L2 との結合を阻害する抗 PD-1/PD-L1 抗体薬は，その薬効メカニズムから腫瘍組織（TC）の免疫染色（IHC）による PDL-1 発現が効果予測因子として広く用いられている（**表 1，2**）．CheckMate-017 試験[1] および CheckMate-057 試験[2] においては，PD-L1 発現（≧1%，≧5%，≧10%）有無に関わらず Nivolumab の有効性が示されたが，非扁平上皮癌では，10% 以上の PD-L1 発現群の OS は，DTX 群 8.0 カ月，Nivolumab 群 19.4 カ月（HR：0.50，95%CI　0.28～0.89，p=0.0002）と顕著な有意差を認めた．Pembrolizumab を用いた KEYNOTE-010 試験における PD-L1≧50% の患者では，OS が DTX 群 8.2 カ月に対し，Pembrolizumab　2 mg/kg 群 14.9 カ月（HR ： 0.54，95% CI　0.38 ～ 0.77，　p = 0.0002），

Pembrolizumab 17.3カ月（HR：0.50，95%CI 0.36～0.70，p<0.0001）と有意に優れていた[4]．抗PD-L1抗体atezolizumabを用いたPOPLAR試験では，腫瘍浸潤免疫細胞（IC）に発現しているPD-L1発現状態についても評価がなされ，TCおよびICいずれもPD-L1高発現群は，atezolizumabの効果がDTXに比べ優れていることが報告された[5]．これらの結果から，PD-L1発現は効果予測因子であることが示唆されるが，各薬剤のPD-L1 IHCで用いられるコンパニオン診断薬および評価方法は一定でない（**表1，2**）．さらにPD-L1陰性例においても有効性が認められていることや，腫瘍内におけるPD-L1発現の不均一性などが報告されている[6]．

PD-L1発現とともに，腫瘍組織浸潤リンパ球（Tumor-infiltrating lymphocytes：TIL）発現と治療効果との関連が報告されている[7]．悪性黒色腫の腫瘍局所におけるPD-L1とTILの発現パターンの研究において，PD-L1とTILがともに陽性例が最も抗PD1/PDL-1抗体の効果が期待されるタイプであることが示されている．

PD-L1発現は，抗PD-1/PD-L1抗体による有効性が得られる患者を同定するバイオマーカー候補ではあるが，確立したバイオマーカーではなく，コンパニオン診断薬の確立など今後の研究の発展が期待される．

2）遺伝子変異

免疫原性を規定する因子として体細胞変異の頻度や数が免疫チェックポイント阻害薬の効果に重要であるというMutation burdenの仮説が提唱されている[8]．腫瘍によって遺伝子異常の数が異なり，その中でも悪性黒色腫，肺扁平上皮癌，肺腺癌は体細胞変異の数が多い腫瘍であること[9]およびPembrolizumabの効果は，体細胞変異の頻度や数が多い癌腫に高いことが示された[8]．さらに，喫煙によるtransversion変異（molecular smoking signature），DNA修復関連遺伝子変異が多い腫瘍において効果が高いことが報告されている[8]．Checkmate057試験[2]のOSサブグループ解析においても，喫煙歴のある症例のOSが良好であったことから，喫煙歴は効果を予測する因子の1つとして臨床の現場では用いられている．

ドライバー遺伝子変異と免疫チェックポイント阻害薬の効果との関連については，喫煙と関連があるKRAS変異例においてもOSが良好であることが報告されている[2]．喫煙関連肺癌は，遺伝子変異蓄積による多段階発癌の概念が考えられており，Mutation burdenの概念からも抗PD-1/PD-L1抗体の効果が期待される集団であると考えられる．一方EGFR遺伝子変異に関しては，Checkmate057試験[2]およびKEYNOTE010試験[4]のサブグループ解析にて，EGFR野生型のOSがともに良好であり，EGFR変異例のOSは悪い傾向にあった．Mutation burdenの概念からもドライバー遺伝子変異に増殖や生存が起因する肺癌においては，現時点では免疫チェックポイント阻害薬の効果が乏しいと考えられている．

おわりに

免疫チェックポイント阻害剤は，これまでの肺癌治療を大きく変える可能性のある治療である．特に従来治療選択が限られていた扁平上皮癌や喫煙者などに対して有効性が高く，また有効例においては長期間効果が持続する症例もあり，臨床的な意義は大きい．しかしながら，現状での奏効率は20%程度であり，irAEや高額な薬価などの問題もあり，効果および副作用予測バイオマーカーを同定し，適切な患者選択を行っていくことが求められている．現在さらに，免疫チェックポイント阻害剤併用，殺細胞性抗癌剤や分子標的薬との併用などの新規の治療戦略も試みられており，今後のがん免疫療法の更なる発展が期待される．

文　献

1. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al.: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 373: 123–135.
2. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al.: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 373: 1627–1639.
3. Nishio M, Hida T, Nakagawa K: Phase II studies of nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in patients with advanced squamous (sq) or nonsquamous (non-sq) non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2015; 33 (suppl; abstr 8027).
4. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al.: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 2016; 387: 1540–1550.
5. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al.: Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet 2016; 387: 1837–1846.
6. McLaughlin J, Han G, Schalper KA, et al.: Quantitative Assessment of the Heterogeneity of PD-L1 Expression in Non-Small-Cell Lung Cancer. JAMA Oncol 2016; 2: 46–54.
7. Teng MW, Ngiow SF, Ribas A, Smyth MJ:

Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. Cancer Res 2015; 75: 2139–2145.
8. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al.: Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. Science 2015; 348: 124–128.
9. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al.: Signatures of mutational processes in human cancer. Nature 2013; 500: 415–421.

（受付：2016 年 8 月 3 日）
（受理：2017 年 5 月 29 日）

—看護師シリーズ—

緩和ケア認定看護師の活動報告

岡村由美子
日本医科大学付属病院看護部

Activity Report of Palliative Care Certified Nurses

Yumiko Okamura
Department of Nursing Service, Nippon Medical School Hospital

（日本医科大学医学会雑誌　2017; 13: 150–151）

はじめに

緩和ケアとは，「重い病を抱える患者やその家族一人一人の身体やこころなどの様々なつらさを和らげ，より豊かな人生を送ることができるよう支えていくケア」と，説明されている．決して緩和ケアは人生最後の場面でのみ必要となるものではなく，治療の経過の中でどの時期においても必要とされることを伝えているが，未だに早期から相談できることは多くの人々に知られていないのが現状である．

緩和ケア認定看護師は，2007年がん対策基本法成立に伴い，治療初期段階からの緩和ケアの実施が求められ，ホスピスケア認定看護師より緩和ケア認定看護師として名称変更された．現在私は緩和ケアチーム専従看護師として外来・病棟を横断的に活動している．

緩和ケアチーム介入の概要

当院は地域がん診療連携拠点病院として，区東北部（足立区，荒川区，葛飾区）のがん診療を担う病院として厚生労働省より認定を受けた．緩和ケアチームとしては2010年に発足，悪性疾患を中心とした治療経過中に起きる痛みやだるさ，息苦しさ，吐き気などの身体症状や，不安・抑うつといった精神症状に対して可能な限り症状の緩和を行うことを目標に，様々な職種がチームを組み，主治医・病棟・外来薬剤師・看護師などと連携をしている．

介入方法については，主治医より診断の段階や，何らかの身体症状が出現してきたタイミングで，治療と並行して緩和ケア科への介入依頼が増加しており，全体の9割を超える．その他の方法として薬剤師・看護師からの相談も受けていることより，患者・家族の緩和医療への必要性・介入希望が高まることで，介入につながるケースも少しずつ増えている．2010年発足当初の年間介入件数としては，外来130件・入院150件であったが，2015年度では外来400件・入院200件を超え，診療科別では，泌尿器科，消化器外科からの依頼が多く，その他難渋する症状緩和について各診療科から幅広く相談依頼を受けている．

緩和ケア認定看護師の役割

緩和ケアの対象となる苦痛は，「トータルペイン」と呼ばれる包括的な概念であり，トータルペインには，痛みや病状から引き起こされる様々な身体症状による苦痛，病気に伴う不安や抑うつ，せん妄などの精神的苦痛，お金や就労，家族の問題などの社会的な苦痛，自己の存在と意味の喪失に関係するスピリチュアルな症状など，複雑に重なり合って表出している．緩和ケア認定看護師として，患者・家族が感じている一つ一つの現象に対処していくことで，少しでも苦痛が軽く

Correspondence to Yumiko Okamura, Department of Nursing Service, Nippon Medical School Hospital, 1–1–5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113–8603, Japan
E-mail: y-okamura@nms.ac.jp
Journal Website（http://www2.nms.ac.jp/jmanms/）

なることを期待した個別的なケアが求められる．そのため早めに予後予測を用いて客観的評価を行うことで，比較的ゆっくり対応できる患者，生命の時間的余裕が厳しいと判断する患者を把握することで，援助を必要とする「瞬間」を見逃さず，できる最大限の援助をケアの視点から，主治医や病棟スタッフ，その他患者・家族を取り巻く医療スタッフに向け提案し，橋渡しができるように心がけている．

また，緩和ケア認定看護師が患者・家族に対し，入院・外来通して継続した支援を提供できることは，大きな強みとなっている．時に在宅療養中は，治療の副作用，症状変化に加え，日常生活上の不安や孤独感を敏感に感じ取っていることが多い．そのような時に直接知っている看護師へ電話相談ができることで，身近な困り事を気軽に相談でき，日々の生活を送る上で安心につながると喜ばれている．

最近では退院支援部門と連携する場面も増え，一時帰宅や転院・退院時に問題となる症状緩和についての依頼が増加している．症状緩和に難渋した場合や，看護面で実際に関わった対応に関し，緩和ケアチームを代表して退院時共同カンファレンスに参加している．直接話し合いの場で意見交換できることで，地域の医師や訪問スタッフと連携を深め，幅広く支援内容を共有できるようになっている．

大学病院に通院されている患者・家族の多くは，少しでも良くなりたい，治療を継続して受け続けたい，よくなりたいという強い願いを持って治療を継続されている．特に緩和ケアと聞くと，なぜ今緩和ケアが自分に必要なのか，緩和ケアという名称を聞くだけで，何もできることがなくなった気がしてがっかりしてしまうなどの，緩和ケアに対するマイナスイメージを抱く方々の気持ちを少しずつでも払拭していくことが必要だと考える．今後の目標として，医療者間との連携をより強固にしながら，身近な困り事の対応に丁寧に取り組んでいきたいと考えている．そのためにも，よりスムーズに専門家や緩和ケアチームへの橋渡しができるような院内のシステム作りに参画し，緩和ケアの質の向上に努めていきたい．

（受付：2016 年 4 月 13 日）
（受理：2017 年 3 月 11 日）

―話　題―

診療，研究，教育の調和を目指して：呼吸ケアクリニックの取り組み

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野
日本医科大学呼吸ケアクリニック
茂木　孝

はじめに

呼吸ケアクリニックは開院14年目を迎え，これまでの活動を「診療・研究・教育の活動記録：平成15～27年の総括」として冊子にまとめ学内の先生方および関係者に配布しました．クリニックの基軸は，COPD（慢性閉塞性肺疾患）を中心として出発しましたが現在は非腫瘍性呼吸器疾患の全てをカバーする診療体制に変化しています．しかし研究の中心がCOPDであることは，開院以来変わっていません．本稿はCOPDに対して呼吸ケアクリニックが重点的に取り組んでいる研究面での内容をご紹介します．

1. ADL低下を防ぎ増悪を抑える

COPDは高齢化と共に増加しますが欧米に比べ本邦はより高齢者に多く，気道型より肺気腫型が高頻度であり，やせ形でサルコペニアも合併し，運動能力の低下をみるのが特徴です．また，経過中に病態の一過性の増悪をみることが問題となります．クリニックでは医師，看護師，栄養士がチームを組み，反復して患者教育を実施しています．教育効果を検証するためLINQ（Lung Information Need Questionnaire）を英国，プリマス大学のグループと共同開発し実臨床へ応用しています[1]．LINQは，クリニックで実施した臨床研究論文により米国胸部学会のofficial assessmentに指定されました[2]．最重症のCOPDでは，在宅での運動効果を高めるため自転車エルゴメーターを使った運動効果を3年間にわたり検証しました[3]．これにより運動耐容能の低下が予防できる可能性があり，高齢者COPDの在宅運動療法となることが期待されています．

2. 災害時の慢性呼吸器疾患対策

東日本大震災では震災関連死の中に多数のCOPD患者がおり，さらに震災直後，在宅酸素療法（HOT）を実施している患者が地域の基幹病院に避難し，病院機能に大きな支障をきたしました．私たちは，厚生労働科学研究班を組織し，3年間に渡り問題点と解決策を検討し[4]，「慢性呼吸器疾患患者の大震災対策：チームアプローチのための情報」として出版しました[5]．この中で災害時にHOT患者の対応を目的としたHOTセンターの設立を提言しました．現在，厚労省の支援の下，酸素業者の緊急・災害時対応体制の整備を目指した手引書の作成にも関与しています．今後，東京都をはじめ各自治体などに災害対策を提案し，HOTセンターの実現化に向けた運動を展開したいと考えています．

3. COPDの新しい治療薬と診断バイオマーカーの開発

現在，COPDの治療薬の中心は気管支拡張薬ですが，根本的な治療法ではありません．COPDの病態は，好中球，マクロファージ，リンパ球による気道および肺胞レベルの広範な炎症性病変が主体であり，進行抑制という立場から炎症そのものを改善する新薬の開発が望まれていました．また，これまで増悪に関連するバイオマーカーの研究報告では，白血球，CRP，IL-6，fibrinogen，SP-D，CCL18（PARC：pulmonary and activation regulated chemokine），CC16（Clara cell protein 16），decorinなどがありますが[6,7]，実臨床に耐える再現性，有用性を持つ評価法はまだ登場していません．クリニックでは，理化学研究所糖鎖研究センターと5年間に渡る共同研究を実施し，COPDの増悪を早期発見するためのバイオマーカーの探査，喫煙モデル動物，細胞レベルで強い抗炎症作用を有する物質の同定に到りました[8]．さらにCOPDおよび間質性肺炎に合併する肺がんを診断するためのバイオマーカーの探索も行っており，精密医療に結びつく新たな血液マーカーの探査を目指しています．

4. 包括的呼吸ケアの体制整備

COPDは高齢者に多く，しかも循環器疾患，骨粗しょう症，肺がんなど多臓器にわたる病変の併存が特徴です．COPDは全身性疾患であり，多臓器に渡り複雑な病態変化を起こすと推定されています．COPDに胃潰瘍などの合併頻度が高いことが推定されていました．さらに胃切患者はその後の経過で貧血や栄養状態の悪化を来すことから，胃切患者でCOPDを有する症例を集め，胃切がCOPDの経過にどのような影響を与えるかにつき検討しました[9]．また心血管系疾患との接点の問題として投薬による不整脈の発生について[10]，さらに高感度Troponin　Tとの関連について報告しました[11]．当院ではCOPD患者の併存症も同時に評価しており，るい痩に対しては管理栄養士による栄養補助療法を中心とした介入を行います．また，心血管系障害の有無は予後に影響するため，ほぼ全例に血中BNP測定，心エコー（提携施設にて実施），症例によりホルター心電図，頸部エコーなども行い，必要に応じて循環器科へコンサルトしつつ診療を進めています．

クリニックでは，これまでに経験したCOPD症例が経

E-mail: mo-dr@nms.ac.jp
Journal Website（http://www2.nms.ac.jp/jmanms/）

過と共にどのように変化し，治療がどのように病態を改善していくのか検討するため，開院以来の全データを保管してあります．現在，安定期 COPD の治療は大多数がプライマリケアで実施されており，当院のような研究体制を備えた施設でデータ集積はほとんどないのが実情です．アカデミズムを追及した形での質の高い診療形態は，多数の患者を集め，新しいタイプの医療連携の構築についての可能性を示唆するものです．これについても，医療の質，システム医療という立場からの研究を東京大学大学院工学系研究科（品質・医療社会システム工学寄付講座）との共同で進めています[12].

おわりに

呼吸ケアクリニックの診療を求めて，全都道府県にわたる各地から，さらに海外からも多くの患者が診療を求めて来院しています．プライマリケアに近い細やかな診療内容を臨床，基礎研究に結びつけ，さらに発展させていきたいと考えています．この分野に興味のある研究者との共同研究を心から希望しています．

文　献

1. 木田厚瑞編．LINQ による包括的呼吸ケア．2006; 医学書院　東京.
2. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al.: An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: e13–e64.
3. Wakabayashi R, Kusunoki Y, Hattori K, et al.: The effectiveness of home-based exercise on self-management education in older COPD patients. Geriatr Gerontol Int（投稿中）.
4. 木田厚瑞ほか：厚生労働科学研究補助金．循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業．災害時及び災害に備えた慢性閉塞性肺疾患等の生活習慣病の災害脆弱性に関する研究．平成 24―26 年度　総合研究報告書．2015.
5. 木田厚瑞，茂木　孝編．慢性呼吸器疾患患者の大災害対策～チームアプローチのための情報．2016; メディカルレビュー社.
6. Chen Y-WR, Leung JM, Sin DD: A Systematic Review of Diagnostic Biomarkers of COPD Exacerbation. PLoS ONE 2016; 11: e0158843.
7. Keene JD, Jacobson S, Kechris K, et al.: Biomarkers Predictive of Exacerbations in the SPIROMICS and COPDGene Cohorts. Am J Respir Crit Care Med 31-Aug 2016 online.
8. Gao C, Fujinawa R, Yoshida T, et al.: A keratan sulfate disaccharide prevents inflammation and the progression of emphysema in murine models. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. on line first. Dec 23 2016.
9. Saito H, Nomura K, Abe S, et al.: Long-term effects of gastrectomy in patients with spirometry-defined COPD and patients at risk of COPD: a case-control study. Intern J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015; 10: 2311–2318.
10. Kusunoki Y, Nakamura T, Hattori K, et al.: Atrial and Ventricular Arrhythmia-Associated Factors in Stable Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Respiration 2016; 91: 34–42.
11. Hattori K, Ishii T, Motegi T, et al.: Relationship between serum cardiac troponin T level and cardiopulmonary function in stable chronic obstructive pulmonary disease. Intern J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015; 10: 309–320.
12. 医療の質安全保証に向けた臨床知識の構造化（4）患者状態適応型パス―PCAPS の活用と臨床分析．水流聡子，棟近雅彦監修：2013; 日本規格協会　東京.

（受付：2017 年 1 月 16 日）
（受理：2017 年 4 月 3 日）

―関連施設だより―

首都圏における医療過疎地域の中核病院として

塩田　吉宣
医療法人 SHIODA 塩田病院

As a Central Hospital of Medical Depopulation Area in the Capital Region

Yoshinobu Shioda
Shioda Hospital and Shioda Memorial Hospital

当院は昭和 21 年，千葉県勝浦市に設立され，以来当地の中核をなす病院として開業を続けること当年 71 年目にあたります．

勝浦市は外房沿岸に位置し，勝浦漁港を擁する気候温暖な観光地です．釣りやサーフィンのほか，周辺にはゴルフ場も多く，アクアライン圏央道の開通により都心からのアクセスは車でも約一時間半と絶好のリゾート地となりましたが，一方で地域の高齢化が進み，さらに首都圏にありながらも医療過疎地域と言わざるを得ない現状です．

そんな中，当院は勝浦市夷隅郡地区の中核病院として二次救急輪番の 82％を担っており，残りの 18％を公的機関である夷隅医療センターとほかの病院で補っています．また隣接する茂原長生地区の二次救急輪番に欠番が出た時期は当院がその 30％の日数を負担していたこともあります．現在は長生郡長柄町に私どもの分院の塩田記念病院が設立され，茂原長生地区の医療にも一役買っております．

塩田病院本院は，298 床の急性期病院で，22 科を標榜しております．365 日 24 時間体制で救急を受け入れておりますが夜間医療の多くは日本医大消化器外科の若手の先生方の力に負うところが大きく，それを常勤の外科医，神経内科医，脳外科医のオンコール態勢で補強している状況です．外科医は常勤医 5 名で消化器手術全般，腹腔鏡下手術, 内視鏡手術まで幅広く行っていますが, 主任教授の内田英二先生をはじめ外科の先生方には大変お世話になっております．

連絡先：塩田吉宣　〒299-5235　千葉県勝浦市出水 1221　医療法人 SHIODA 塩田病院
URL：http://www.shioda.or.jp
E-mail：info@shioda.or.jp
Journal Website（http://www2.nms.ac.jp/jmanms/）

内科は常勤医6名，中でも神経内科は脳外科（昭和大学2名）の協力のもと，当院脳卒中センターを立ち上げ，主任教授木村和美先生，野村部長のご尽力のもと，脳梗塞の優れた治療成績で地域から信頼を受けています．肝臓内科では外科との連携でラジオ波の治療件数を増やし，サイバーナイフも使用し，良好な肝癌の治療成績を挙げています．

泌尿器科は主任教授近藤幸尋先生ご指導のもと高度な手術を積極的に行い外科との共同で患者さん管理に当たっており，整形外科は東海大学からの常勤医2名を含む計3名で手術にあたり，リハビリテーション科スタッフ30名と強い協力体制をとっています．

分院の塩田記念病院は115床を有し，青柳院長（医科歯科大学，脳神経外科）塩田匡宣副院長（慶応大，整形外科）中津循環器センター長（東大），遠藤名誉院長（千葉大，婦人科）と学閥にとらわれない和やかな雰囲気の病院です．開院当初から県内初となるサイバーナイフや3テスラーMRIを導入し，屋上にヘリポートを完備しております．車で1分ほどの近いところに圏央道のスマートインターが建設中で，都心からのアクセスも楽に一時間を切ることになりそうです．このほかに関連施設として100床の老人保健施設，50床の特別養護老人施設，50床の経費老人ホームなどがあります．

私共医療法人SHIODAは，私で現在三代目の院長を務めさせていただいておりますが，私が本学卒業，第一外科出身ということで現在，日本医科大学との関係を緊密にさせていただいており大変ありがたく存じます．

都心に近接した医療過疎地域に充実した医療を提供し地域医療に貢献することをめざし，これからも母校日本医科大学の先生方のお力添えをいただけますようお願い申し上げます．

（受付：2017年4月28日）

—JNMS のページ—

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

Journal of Nippon Medical School

Vol. 84, No. 1（2017 年 1 月発行）掲載

Delayed Expression of Circulating TGF-β1 and BMP-2 Levels in Human Nonunion Long Bone Fracture Healing
（J Nippon Med Sch 2017; 84: 12–18）

ヒト長管骨癒合不全における血中 TGF–β1 と BMP-2 の発現遅延について

原　義明[1]　ムハンマド・ガジザデ[2]　清水　一[2]
松本　尚[1]　齋藤伸行[1]　八木貴典[1]　益子一樹[1]
益子邦洋[1]　川井　真[3]　横田裕行[3]
[1]日本医科大学千葉北総病院救命救急センター
[2]日本医科大学老人病研究所
[3]日本医科大学救急医学

背景：骨折に伴う骨癒合不全や癒合遷延などの合併症は社会的に問題となる．TGF-β1 と BMP-2 は骨癒合の様々な過程で重要な働きをするサイトカインである．今回私達は，骨折患者の血漿中のサイトカイン濃度を経時的に測定し，長管骨骨折の治癒過程との関連を調査した.

研究材料と方法：調査は 3 年間に当施設に搬送された四肢長管骨の骨折患者 136 例に対し行った. 採血は, 受傷時, 受傷後 1 週間，2，3，4，6，8，12 週間で行い，直ちに遠心分離後，凍結保存した．受傷後 24 週の時点で，各症例は画像診断から骨癒合の成否を判定し，正常骨癒合群（U 群）と骨癒合不全群（N 群）に分類した．対象症例では年齢，性別，喫煙歴，糖尿病合併，骨折型，解剖学的重症度，骨癒合期間などを記録した. データの漏れや, 追跡不能例, 2 カ所以上の骨折，病的骨折，高度な開放骨折，18 歳以下などを除外し，手術的治療を要する下肢骨折のみを選択した．期間中，N 群は 10 例認められた．マッチングを行い，U 群 10 例を抽出し計 20 例を対象とした．凍結血漿は後日 ELISA 法で測定した.

結果：各群間の年齢, 男女比, 解剖学的重症度, 喫煙率, 糖尿病履歴，開放骨折率に有意差は認めなかった．TGF-β1 は受傷と共に上昇を続け，3 週間でピークを迎えほぼ低下することなく高値を維持した．また 2 群を比較すると U 群では 2 週間でピークを迎えたのに対して，N 群では 3 週間を要した．一方，BMP-2 では受傷 1 週間で一度ピークを迎え，受傷 6 週間で再度小さなピークが見られた. BMP-2 での 2 群間比較では TGF-β1 と同様に N 群のピークが U 群より 1 週間遅れる傾向がみられた.

結語：2 群間の血中濃度のピーク値のずれ（U 群が N 群より早期にピークが訪れる）は骨癒合不全を早期から予見できる指標となり得る.

Arthroscopic Removal and Tendon Repair for Refractory Rotator Cuff Calcific Tendinitis of the Shoulder
（J Nippon Med Sch 2017; 84: 19–24）

難治性肩石灰性腱炎に対する関節鏡視下石灰摘出・腱板修復術の治療成績

橋口　宏[1]　岩下　哲[2]　大久保敦[2]　高井信朗[2]
[1]日本医科大学千葉北総病院整形外科
[2]日本医科大学整形外科

目的：肩石灰性腱炎に対しては保存的治療が第一選択であるが，保存的治療に抵抗し症状を繰り返す石灰残存例に対しては手術的治療が適応となる．術式には観血的方法と鏡視下手術があるが，より低侵襲な鏡視下手術が一般的となっている.

今回，難治性肩石灰性腱炎に対する鏡視下除去・腱板修復術の治療成績について検討を行ったので報告する.

方法：対象は関節鏡手術を行った肩石灰性腱炎 37 例（女性 35 例，男性 2 例，手術時平均年齢 47.8 歳）である．術前に肩関節 3 方向単純 X 線撮影および 3D-CT を行い，石灰沈着の位置・大きさを確認した．術後経過観察期間は平均 30.4 カ月（13～72 カ月）であった.

手術は全身麻酔下側臥位にて行った．石灰沈着部の腱表面に約 2 cm の縦切開を加え，石灰を可能な限り除去した．切開した腱板は高強度糸またはスーチャーアンカーを用い修復した．術後は三角巾による外固定を 2 週間行い，術後 2 日目からリハビリテーションを開始した.

臨床成績は JOA　score にて評価した．石灰沈着の除去は，術前および術後 1 週，最終経過観察時の単純 X 線撮影にて評価した.

結果：JOA　score は術前平均 69.7 点が最終経過観察時平均 97.8 点と有意に改善した．単純 X 線撮影による評価では，34 例で石灰の完全消失，3 例で残存を認めたが，再

発や増大例は認められなかった．完全消失例の術後平均JOA score が 97.9 点，残存例が 96.3 点と有意差は認められなかった．

考察：肩石灰性腱炎に対しては，術前 3D-CT による石灰沈着の大きさや局在の正確な把握が重要である．関節鏡視下での腱板縦切開による石灰除去と高強度糸による腱板修復は，適切なリハビリテーションプログラムと組み合わせることにより，良好な治療成績が期待できる有用な方法である．

Characteristics and Outcomes of Laparoscopic Surgery in Patients with Gastroesophageal Reflux and Related Disease: A Single Center Experience
(J Nippon Med Sch 2017; 84: 25–31)

腹腔鏡下手術を施行した食道裂孔ヘルニア患者の患者像と手術成績：当施設における経験

野村　務[1]　岩切勝彦[2]　松谷　毅[1]　萩原信敏[1]
藤田逸郎[1]　中村慶春[1]　金沢義一[1]　牧野浩司[3]
川見典之[2]　宮下正夫[4]　内田英二[1]
[1]日本医科大学消化器外科
[2]日本医科大学消化器内科
[3]日本医科大学多摩永山病院外科
[4]日本医科大学千葉北総病院外科

背景：腹腔鏡下逆流防止術の対象患者は proton pump inhibitor（PPI）の内服中止を目的とした gastroesophageal reflux disease（GERD）患者や PPI 抵抗性 non-erosive reflux disease（NERD）の患者，また ADL が低下し誤嚥を繰り返す高齢の III 型食道裂孔ヘルニア患者など多岐にわたる．本稿ではこれらの病態の違いによる患者像と手術成績の差について検討する．

対象と方法：当施設にて腹腔鏡下逆流防止術を施行した 37 例（2007.1-2015.6）を 3 群に分けた．A 群は PPI 抵抗性 NERD 患者 9 例，B 群は III 型食道裂孔ヘルニア患者 19 例，N 群はびらん性食道炎患者 9 例．術前の患者像，手術時間，出血量，合併症率，在院日数，術後満足度を 3 群で比較検討した．

結果：平均年齢では A 群の患者は若く（43.9 歳）で B 群は高齢（75.9 歳）（P=0.002）であった．また performance status（P = 0.047）および American Society of Anesthesiologists physical status classification（P=0.021）いずれにおいても B 群で高リスク患者が多かった．mental disorders の患者は A 群で多かった（P=0.012）．手術時間，出血量，合併症率，術後在院日数では 3 群間に差は認めなかった．術後満足度は全体では 89.2%，B 群では全例が excellent もしくは good であった．

まとめ：当施設にて腹腔鏡下逆流防止術を施行した症例の患者像は病態により異なっていた．高リスク患者でも手術成績は良好であった．個々の患者の病態を把握することが重要であると考えられた．

Usefulness of Color Coding Resected Samples from a Pancreaticoduodenectomy with Tissue Marking Dyes for a Detailed Examination of Surgical Margin Surrounding the Uncinate Process of the Pancreas
(J Nippon Med Sch 2017; 84: 32–40)

膵頭十二指腸切除標本における Tissue Marking Dyes による膵鉤部周辺の色分けは，同部位の細分類および詳細な病理学的検討を可能とした

水谷　聡[1]　鈴木英之[1]　相本隆幸[1]　山岸征嗣[1]
三島圭介[1]　渡辺昌則[1]　北山康彦[2]　許田典男[2]
一色彩子[3]　内田英二[4]
[1]日本医科大学武蔵小杉病院消化器病センター
[2]日本医科大学武蔵小杉病院病理部
[3]日本医科大学武蔵小杉病院放射線科
[4]日本医科大学外科

はじめに：膵頭部癌において R0 手術の是非は，最も予後に影響を与える．膵頭十二指腸切除術切除（PD）標本において，膵鉤部周囲（margin around uncinate process of the pancreas（MUP））は解剖学的に複雑な構造のため，ほかの Margin と比較して断端評価が非常に難しく，不正確になりやすい．

そこでわれわれは MUP を細分類し，検討することにした．MUP を 4 parts に細分類し，切除標本を Tissue Marking Dye（TMD）染色で塗り分けることで部位別 MUP 評価が可能となった．本研究の目的は，膵頭部癌 SMA 神経叢全周温存 PD 標本に対し TMD 染色により MUP を細分類することと，その部位別陽性の特徴を検討することである．

対象と方法：MUP を 4 part に細分類し 4 色に色分けした．膵頭神経叢一部＋肝十二指腸間膜領域（Area A），SMV 周囲領域（Area B），SMA 周囲領域（Area C），Area C の左側（Area D）．膵頭部癌に対して SMA 神経叢全周温

存 PD を施行し，TMD 染色を行った 45 例に対して検討した．

結果：R0 手術施行率は 77.8% であった．MUP での癌陽性は 9 例あった．MUP 細分類では，Area C＋は 2 例のみであった．Area B＋は 6 例，Area D＋が 3 例，Area A＋は 0 例であった．MUP 陽性 9 例中，7 例が再発した．Area D＋は 3 例全例が局所再発であった．

結論：TMD 染色による MUP 細分類により，MUP 陽性の部位別特徴を得ることができ，より正確な surgical margin の評価が可能となった．さらに適応を限定することにより，SMA 神経叢全周温存 PD が R0 手術と術後 QOL の両方を兼ね備える術式になりえることが分かった．また Area D＋は手術療法の限界と考え，積極的な術後補助療法の早期導入の根拠にもなりえると考えられた．

―集会記事―

第27回学校法人日本医科大学 外国人留学者研究会抄録

日　時：2017年2月4日（土）午後1時00分～午後4時45分
会　場：日本医科大学橘桜会館2階　橘桜ホール（千駄木校舎）

2014年に形成再建再生医学分野において百束比古教授，小川令教授の下で学んだ経験

Mohamed Abdelhakim[1,2]，小川　令[1]
[1]日本医科大学形成再建再生医学
[2]Cairo University・エジプト

まずはじめに，私が実際に目の当たりにする機会に恵まれた，顕微鏡下手術の精密技術に関連する「穿通枝皮弁」や「創傷治癒，ケロイド発生，肥厚性瘢痕における細胞・組織への物理的刺激の役割」といった研究課題についての簡単な説明を行う．

また，日本とエジプトの医療制度のプラス面やマイナス面，あるいはその社会的な質や経済に与える影響を考え，両医療制度の下で勤めた経験をもとに，それらの改善策を提案する．

日本医科大学の親しみやすい雰囲気は，私が自由な意見交換や質問をしやすい環境を与えてくださいました．そしてそのことが，研究課題の理解を深め，今回の研修期間を終えた後もなお，博士課程において研究を続けたいという気持ちをより強固なものにしてくださいました．この場を借りて感謝申し上げます．

My Experience at the Plastic and Reconstructive Surgery Department as a Trainee under the Supervision of Prof. Hiko Hyakusoku and Prof. Rei Ogawa in 2014

Mohamed Abdelhakim

We will briefly give an introduction about the research projects in which I'm interested "The effect of mechanical force on cells and tissues on wound healing, Keloid formation and hypertrophic scars" as well as "The perforator flaps operations" that I was fortunate enough to attend and observe a highly precise microsurgical technique to isolate and anastomose tiny vessels.

We will also take a closer at the healthcare systems in Japan and Egypt by discussing the pros and cons of each system, the quality of the service provided to the society and its influence on the economy. As well as suggesting solutions to improve both systems from a point of view of someone who has experienced working in both systems.

The friendly environment at Nippon medical school has given me the opportunity to be involved and share my opinions and ask questions which consequently helped me to understand such interesting research projects and become more interested in pursuing a PhD program after successfully completing my training.

胸壁ケロイドの治療：異なる治療様式のレビューと手術アルゴリズムの提案

肖　海涛[1,2]，小川　令[1]
[1]日本医科大学形成再建再生医学
[2]Sichuan University・中国

ケロイドは，元の創傷の境界を越えて延びる傷跡である．胸壁ケロイドは，再発率が高いために治癒することが困難であるアジア人集団において一般的である．考えられる理由は，遺伝的，系統的および局所的要因である可能性がある．われわれの以前の研究は，最も重要な局所因子が瘢痕の緊張であることを明らかにした．だからわれわれは緊張を解放するために一連の外科的方法を取る．この研究は，胸壁ケロイド患者に有効に適用できる個別化された外科手術アルゴリズムの確立を目指している．

日本医科大学と西中国病院の症例を含む8年間の臨床経験がレビューされている．すべての症例にケロイドを除去した後，瘢痕モデリング技術，局所または隣接穿孔フラップ，小葉フラップ，軟部組織拡張などを伴う一次閉鎖である様々な再建外科的アプローチを受けた．すべての患者に補助放射線療法，シリコンテープを投与した．ある患者は，フォローアップ期間中にステロイド注入またはステロイドテープを選択的に使用する．

私たちの研究は，適切な外科的処置は良好な臨床結果を達成するための重要なステップであることを示している．胸壁ケロイド患者のためのこのアルゴリズム．このアルゴリズムは，胸壁ケロイドを扱う際に外科医にとって指導的役割を果たすことができる．

Therapy of Chest Wall Keloids: A Review of Different Treatment Modalities and Proposal for a Surgical Algorithm

Haitao Xiao

Keloids are scars that extend beyond the border of the original wound. Chest wall keloids, common in Asian population, are difficult to cure because of high recurrence rate. The intriguing reasons may be resorted to genetic, systematic and local factors. Our previous works have manifested that the most important local factor is tension on the scar. So we take a series of surgical methods to release the tension. This study aims

at establishing an individualized surgical algorithm that could be effectively applied on patients with chest wall keloid.

8 years of clinical experiences are reviewed including cases from Nippon medical school and West China hospital. All cases received various reconstructive surgical approaches after removal of the keloid, including primary closure with scar modeling techniques, local or adjacent perforator flap, pedicled flap, soft tissue expansion, etc. All patients received adjuvant radiotherapy and silicon tape treatment after surgery. Some of the patients selectively used steroid injection or steroid tape during the follow-up period.

Our study indicates that a proper surgical treatment is a critical step for achieving good clinical results. The algorithm could play a guiding role for surgeons when dealing with chest wall keloids.

糖尿病に対する補償光学眼底カメラで網膜動脈分枝指数の検討

Durand Marine[1,4]，後町清子[1]，久保田大紀[1]，明尾慶一郎[1]，岡島史宜[2]，山木邦比古[1]，高橋　浩[3]，亀谷修平[1]

[1]日本医科大学千葉北総病院眼科

[2]日本医科大学千葉北総病院内分泌内科

[3]日本医科大学付属病院眼科

[4]Institut d'Optic Graduate School Paris Tech・フランス

「目的」マーレーの法則によると，正常血管においてエネルギー効率的な脈管系の分枝点で，幹・枝の内径（a，b，c）が分枝指数 x＝3 で $a^x = b^x + c^x$ を満たす．血管関連疾患において x の値は 3 とは異なる結果が報告されている．高解像度の補償光学（AO）眼底カメラでは，網膜血管内径の精密な測定が可能である．われわれは糖尿病症例に AO を用いて糖尿病網膜症と動脈分枝指数の関係を検討した．

「方法」糖尿病 15 例（年齢 57.8±19.8・HbA1c 10±5.4％）の内，FA で無糖尿病網膜症（NDR）・単純糖尿病網膜症（SDR）を認めた患者各々 11 例と 4 例に，54 動脈分枝点を AO カメラ rtx1™（Imagine Eyes 社）で撮影した．内径を半自動的に 3 回測定して平均した．

「結果」5 分枝は主幹より分枝部の方が大きかった．残り 49 分枝の内，NDR 群（x＝2.86±3.5）と SDR 群（x＝2.84±1.6）のは，以前の正常データ（x＝2.80±0.44，Benesty，ARVO 2015）と相違なかった．HbA1c との有意的な相関は認めなかった（p＞0.05）．

「結論」糖尿病患者では，異常な分枝が観察され，血液分布の変化を示唆した．分枝指数はマーレーの 3 と相違なかった．細動脈内腔は精密な測定が容易であるが，初期変化の影響を受けにくいと考えられ，今後より末梢の毛細血管に対する AO 研究が必要である．

Artery Junction Exponent Assessment by Adaptive Optics Fundus Camera in Diabetic Cases

Marine Durand

Purpose: For energetically optimized vascular bifurcations, internal diameters of parent and daughters branches (respectively a, b, c) satisfy Murray's law: $a^x=b^x+c^x$, with x=3 the junction exponent. Deviations from this model have been reported in vascular pathologies. High resolution adaptive optics (AO) imaging enables arteriole lumen precise measurement. We used AO to investigate the arterial junction exponent in diabetic cases.

Methods: In 15 diabetic patients (age 57.8±19.75, HbA1c 10±5.4%), 11 without diabetic retinopathy (NDR) and 4 with simple DR (SDR), 54 arterial bifurcations were imaged with rtx1™AO fundus camera (Imagine Eyes). Lumen diameters were measured semi automatically 3 times and averaged.

Results: In 5 bifurcations, one branch was found larger than the trunk. For the 49 other bifurcations, there was no difference between NDR and SDR groups (x=2.86±3.5 versus x=2.84±1.6), nor with previous normal control results (x=2.80±1.44-Benesty, ARVO 2015). No significant correlation with HbA1c was found (p＞0.05).

Conclusion: In diabetic patients, some abnormal bifurcations were observed, suggesting alterations in blood distribution. Junction exponent for other bifurcations was not significantly different than 3. Precise lumen measurement is easier on arterioles, but early vascular changes might be more visible on capillaries, so further AO studies focusing on capillaries are necessary.

千葉北総病院における外科臨床経験および閉塞性大腸癌に対する大腸ステント治療の現況と長期成績

Kyaw Lin Phyu[1,2]，松田明久[1]，安藤文彦[1]，松本智司[1]，関口久美子[1]，宮下正夫[1]

[1]日本医科大学千葉北総病院外科・消化器外科

[2]No.(2) Defence Services General Hospital・ミャンマー

北総病院外科にて平成 28 年 4 月からの 10 カ月間で計 151 例（上部消化管領域 15 例，肝胆膵 41 例，下部消化管 36 例，その他 19 例）の手術症例を助手として経験した．ミャンマーでは手術器具不足および医療保険等の問題から低侵襲手術である鏡視下手術は一般的ではないが，今回，多数の鏡視下手術を経験できたことはミャンマーでの導入・普及への大きな足掛かりとなった．また，閉塞性大腸癌症例に対する自己拡張型メタリックステント（self-expandable metallic stent：SEMS）を用いた治療を経験できたことは意義深い．術前に SEMS を留置することで腸管減圧をはかり，全身状態の改善，正確な病期診断後の待機的鏡視下手術を可能にする治療戦略（bridge to surgery：BTS）は，緊急手術に比べ術後合併症発症率等の短期成績に優れていることが示されている．ミャンマーでは，まだ SEMS は使用できないが日本に比べより進行し閉塞状態で受診することが多いという医療事情を鑑みると，BTS はきわめて有望

な治療戦略になる．BTSの長期成績は依然として未解決の問題であるが，われわれの最新のメタ解析結果からBTSの長期成績における有効性も併せて論じたい．

Surgical Training Achievements and Systematic Review on Long-term Outcomes of Colonic Stent as "Bridge to Surgery" for Malignant Large-bowel Obstruction

Kyaw Lin Phyu

During 10 months' course of clinical training in Chiba Hokusoh Hospital, I experienced a huge number of surgeries as an assistant, performed by specialist surgeons (total 151, upper GI 15, lower GI 36, hepatobiliary and pancreatic 41, others 19). Among these, I have had a special interest on the novel treatment strategy for patients with malignant large bowel obstruction (MLBO) using self-expandable metallic stent (SEMS) as bridge to surgery (BTS). Preoperative intestinal decompression using SEMS contributes to the stabilization of patients' general condition, accurate staging, and tolerates elective and minimal invasive laparoscopic surgeries. Our previous studies reported the superiority of BTS strategy in short-term outcomes, including morbidity, and stoma formation rate, and equivalence in long-term oncological outcomes comparing with emergency surgeries. Emergency surgery is still a golden standard for MLBO due to the unavailability of SEMS in Myanmar. The aim of this presentation is to report my clinical experience focusing on the difference between the two countries, and the updated meta-analysis regarding the long-term outcomes of SEMS for MLBO.

MRI 検査の安全管理

艾　国[1,2]，松村善雄[1]，土橋俊男[1]
[1]日本医科大学付属病院放射線科
[2]哈尔濱医科大学第一附属病院放射線科・中国

目的：ここ数年の急激なMRIの進化と同時に，3T（テスラ）以上の高磁場装置が導入されるようになった．そのため，MRI検査における安全管理が注目されるようになったが，いろいろな不具合事例が少なくない．その要因として，検査依頼医師や検査担当スタッフはもとより，看護師（助手）や患者自身の危険性への認識不足が背景にあると思われる，安全のために技師と医師だけではなく，看護師（助手）や患者自身も安全性の認識が必要である．今回の報告では，これらの点について検討した．

方法：四つのことについて話をする．

一，技師や医者にとって重要な知識．

（MRI検査が禁忌である体内金属，装置）

二，看護師や助手にとって重要な意識．

（インシデント，アクシデント事例）

三，患者さんにとっては大切な話．

（MRI検査前の確認すべき事項）

四，私たちにとって，忘れられない出来事．

（磁力でボンベが飛び・・6歳児死亡事故

ペースメーカ装着者の検査，全世界で20件近い死亡例）

結果：いかなる国においても，安全管理は，最も重要な課題である．この前提に基づいてこそ，より良い医療があると言えるのである．過去の事故の原因をまとめると，安全管理の認識不足が原因であると考えられる．安全管理にとって重要なことは，過去の事例に学び，自分の施設の危険を知り，そして対応策を考え実践していくことである．

患者と医療スタッフは，立場こそ異なるが，お互いの信頼関係を築いてこそ，医療は，患者さんにとって，頼もしいものとなるのである．

MRI Safety Forum

Guo Ai

With the rapid evolution of MRI machine and the introduction of ultra-high magnetic field systems of more than 3 T, the safety management of MRI has gradually been taken more seriously.

The speech includes four sections as follows: Firstly, the safety management knowledge for radiologic technologists and doctors. Secondly, nurses' awareness of safety management. Thirdly, the safety regulations for patients. The last, the accidents that we had encountered in the past.

Safety management is no longer the responsibility of a health-care professional. For a more secure inspection, the radiologic technologists, doctors, nurses, and patients need to work together to maintain and create a better medical environment.

ラット発生過程における腎糸球体係蹄の成熟

梁　非[1,2]，康　徳東[1]，蘭　平[1]，益田幸成[1]，石川吾利美[1]，若松恭子[1]，永坂眞也[1]，長濱清隆[1]，清水　章[1]
[1]日本医科大学解析人体病理学
[2]中国医科大学第一附属病院解剖組織学・中国

腎糸球体は原尿を濾過する機能を有し，濾過面は糸球体上皮細胞，係蹄基底膜，糸球体内皮細胞により構築されている．係蹄基底膜はIV型コラーゲンのα3/α4/α5鎖により構成されている．本研究は発生過程における腎糸球体係蹄の成熟過程を明らかにする目的で，生後1日目のSprague-Dawley（SD）ラットと10週のSDラットの腎臓を用い，光顕，免疫染色，透過電顕および低真空走査電子顕微鏡（LV-SEM）を用いて腎糸球体係蹄を観察した．また，発生過程の係蹄基底膜のIVコラーゲンα鎖の変化を検討した．糸球体の発生過程で，S字体期では糸球体係蹄基底膜は連続した尿細管基底膜と，不連続な間質から入り込む毛細血管の基底膜により構成されていたが，capillary loop期では一層の係蹄基底膜に変化した．発生過程の糸球体コンマ体期とS字体期では係蹄基底膜のIV型コラーゲンはα1/α1/α2鎖により構成されていたが，糸球体が成熟してくるcapillary loop期では係蹄基底膜のIV型コラーゲンはα3/

α4/α5 鎖に変化した．糸球体上皮細胞には足突起が，糸球体内皮細胞には有窓構造が認められた．腎糸球体は発生の過程で係蹄基底膜は一層になり，IV 型コラーゲンは α1/α1/α2 鎖から α3/α4/α5 鎖に変化し，糸球体上皮細胞や内皮細胞も特異な形態に分化し，効率的な原尿の濾過機能を獲得していると考えられた．

Maturation of Glomerular Tuft during the Development of Rat Kidney

Fei Liang

The renal glomerulus is filtrate function of primary urine through glomerular tuft, which consists of glomerular epithelial cells, glomerular basement membrane (GBM) and endothelial cells. GBM is mainly composed of α3/α4/α5 chain of type IV collagen (IV). In order to clarify the maturation process of renal glomerular tuft during renal development, we observed glomerular tufts of 1-day-old and 10-week-old rat kidneys by light microscope, immunofluorescence microscope, transmission electron microscope (TEM) and low-vacuum scanning electron microscopy (LV-SEM). We also investigated the change in α chains (IV) of GBM. In TEM and LV-SEM, GBM was consisted of two basement membrane (BM) in S-shape stage of glomerulus, such as continuous renal tubular BM and discontinuous capillary BM, however, it changed to one layer of GBM at the capillary loop stage of glomerulus. GBM is composed of α1/α1/α2 chain (IV) during comma-shape and S-shape stage of glomerulus, however, in the capillary loop stage of glomerulus, it is changed α1/α1/α2 chain (IV) to α3/α4/α5 chain (IV) during the development of glomerulus. Formation of foot processes and fenestrated structures was also found in glomerular epithelial cells and endothelial cells, respectively. We identified formation of one GBM layer, α chain (IV) changes from α1/α1/α2 to α3/α4/α5 chain, specific morphology glomerular epithelial cells and endothelial cells during rat kidney development. These processes are related to the ability formation of efficient filtration function of primary urine.

実験的ラット Heymann 腎炎モデルにおける糸球体係蹄基底膜傷害

蘭　平[1,2]，康　徳東[1]，梁　非[1]，益田幸成[1]，石川吾利美[1]，新井孝司[1]，永坂眞也[1]，長濱清隆[1]，清水　章[1]

[1]日本医科大学解析人体病理学

[2]西安交通大学第一附属病院腎臓内科・中国

膜性腎症は成人のネフローゼ症候群の原因の多くを占める代表的な腎疾患である．ラット Haymann 腎炎は膜性腎症の典型的な実験モデルである．近年，低真空走査型電子顕微鏡（LV-SEM）の病理診断への応用が期待されている．本研究は，LV-SEM の糸球体係蹄基底膜障害の同定への有用性を明らかにする目的で，係蹄基底膜の変化が強く現れる実験的 Haymann 腎炎を作製し，光顕，蛍光抗体法，透過電顕に加え LV-SEM を用いて糸球体係蹄基底膜の病理所見を観察した．Lewis ラットに FxlA（gp330）を免疫して Haymann 腎炎を作製した．FxlA の免疫後 2 週目には IgG の係蹄上皮下への沈着がみられ，6 週目には IgG と C3 の沈着が増悪し，ネフローゼ症候群レベルの尿蛋白を認めた．光顕や透過電顕では 6 週目の係蹄基底膜の病理所見は不明確であったが，LV-SEM では上皮下 deposit による係蹄基底膜の点刻像が明らかであった．10 週目には，係蹄基底膜への IgG と C3 の沈着や蛋白尿はさらに増悪し，光顕の係蹄基底膜の spike の形成や，透過電顕の上皮下 deposit やその周囲の新生基底膜が認められた．LV-SEM では係蹄基底膜表面の Crater 様構造が係蹄基底膜表面に 3 次元的に同定された．LV-SEM は簡便かつ迅速なサンプル処理にも関わらず高倍率で糸球体係蹄基底膜表面の 3 次元的な電顕的観察が可能で，光顕や透過電顕に比較して糸球体係蹄基底膜の観察に適していた．

Application of Low-vacuum Scanning Electron Microscopy for the Detection of Glomerular Basement Membrane Injuries in Experimental Rat Heymman Nephritis

Pin Lan

Membranous nephropathy (MN) is one of the most common causes of nephrotic syndrome in human adults. Recently, Low-vacuum scanning electron microscopy (LV-SEM) as a new tool is applied to diagnostic pathology. The damage of glomerular basement membrane (GBM) was histopathologically assessed by light microscopy (LM), immunofluorescence microscopy, transmission electron microscopy (TEM), and LV-SEM in the experimental Heymann nephritis, which is an experimental rat model of MN. Heymann nephritis model is induced in rats by the immunization of antigen (FxIA: gp330). The deposition of immunoglobulin G (IgG) along the GBMs were detected on week 2, and the deposition of IgG and Complement 3 (C3) developed on week 6 after immunization with nephrotic range proteinuria. The stippling appearance on the surface of GBM was noted by LV-SEM on week 6, although pathological alterations of GBM could not be identified by LM and TEM. Spike formation of LM and new GBMs around the subepithelial deposits of TEM were identified with exacerbation of immune-complex deposits along GBM and proteinuria on week 10. The damaged GBMs showed spikes and crater-like changes on the surface of GBM by LV-SEM. GBM alternations can be easily observed in high magnifications by LV-SEM after fast and easy procedure, therefore, we consider that LV-SEM is a novel and useful diagnostic tool for evaluating GBM alterations.

マゴット分泌液の最適な採取法の検討

Shaikha Saeed Butti Ali Almheiri[1,2]，太良修平[1]，

大坪春美[1]，高木　元[1]，宮本正章[1]，清水　渉[1]
[1]日本医科大学循環器内科学
[2]Sheikh Khalifa Medical City・アラブ首長国連邦

目的：ヒロズキンバエの幼虫である蛆（マゴット）の分泌液は，多様な働きにより創傷治癒を促進すると考えられているが，その詳細は知られていない．本研究の目的は，マゴット分泌液の研究のために，その最適な採取法を確立することである．

方法：マゴットはPBSで洗浄後，2 mLの蒸留水に1時間浸潤させ分泌液の排出を促した．マゴット分泌液を含む蒸留水を採集し，ブラッドフォード法を用いて蛋白質量を測定した．マゴット数と日齢に従い4群（1日齢200匹群，1日齢100匹群，1日齢50匹群，3日齢50匹群）を作成して，蛋白質量の比較検討を行った．

結果：1日齢マゴットでは，数に比例して蛋白質量は増加した（200匹：25.0±2.69，100匹：23.2±8.15，50匹：14.5±4.41 μg/mL）．また，同数のマゴット（50匹）を用いて1日齢と3日齢のマゴットを比較したところ，3日齢のマゴットでより多くの蛋白質量を検出した（1日齢14.5±4.41 vs 3日齢38.8±13.0 μg/mL）．3日齢マゴットは無菌化処理が行えないため，コンタミネーションが問題となる．無菌化処理がされている1日齢マゴットでも200匹を用いることにより，3日齢50匹のマゴットとほぼ同量の蛋白質が得られるため，最適な組み合わせは1日齢200匹のマゴットと結論した．

Optimal Method to Obtain Maggot Excretions Secretions

Shaikha Saeed Butti Ali Almheiri

Although maggot excretions/secretion (ES) is believed to stimulate growth factors secretion from cells for a wound healing, there are few investigations about these mechanism. The purpose of the present study is to decide the optimal method to obtain maggot ES for future experiments. Maggots were washed with PBS, then socked in 2 mL of distilled water for 1 hour. Fluid was aspirated as maggot ES fluid, and stored in −80℃. Protein concentration in the maggot ES fluid was measured by Bradford assay method. To determine the optimal number and age of maggot for ES preparation, we created 4 groups (200 of 1-day old, 100 of 1-day old, 50 of 1-day old, and 50 of 3-day old), and compared protein concentration between groups. Protein concentration was increased in a dose-dependent manner in 1-day old maggot (200 maggots: 25.0±2.69, 100 maggots: 23.2±8.15, 50 maggots: 14.5±4.41 μg/mL). And protein concentration of 3-day old maggot (38.8±13.0 μg/mL) was higher than that of 1-day old maggot in a same number (50 maggots). However, 3-day old maggots were not sterile, and might contaminate the ES fluid. Finally, we decided 200 maggot and 1-day old was the optimal for maggot ES harvesting.

胃消化管間質腫瘍におけるPIK3CAおよびKIT遺伝子変異の検討

米　　琛[1,2]，萩原信敏[1]，内田英二[1]
[1]日本医科大学消化器外科学
[2]西安交通大学第一附属病院消化管部門・中国

【目的】：消化管間質腫瘍（GIST）は，消化管から発生する原発性間葉系腫瘍のなかで最も一般的な腫瘍である．通常レセプター型チロシンキナーゼのKITあるいはPDGFRA遺伝子変異から生じる細胞内シグナルの活性化により腫瘍性変化が生じることでGISTが発生すると考えられている．これら一般的な変異と異なるPIK3CA変異が近年報告された．今回，胃のGIST症例におけるPIK3CAおよびKIT遺伝子変異パターンの探求を目的とした．

【方法】：胃原発のGIST 40症例を対象とした．GISTの遺伝子変異として重要なKIT遺伝子のExon 11，およびPIK3CA遺伝子のExon 20に注目して，腫瘍から抽出したDNAを用いてダイレクトシークエンス法にて変異を同定した．まずパラフィン包埋にて保存されていたGIST組織から，腫瘍DNAの抽出を行った後，腫瘍DNAを鋳型として，ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）を行い，特定部位のDNAの増幅を確かめた．最終的に，ダイレクトシークエンス法にて各々の変異の有無の確認を行っている．症例によってはクローニングも行い検討を行っている．

【結果】：現在，上記のGISTの遺伝子変異について，解析を行っているところである．

Mutation Analysis of PIK3CA and KIT Genes in Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach

Chen Mi

Aim: Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. GISTs are usually driven by mutational oncogenic activation of receptor tyrosine kinases: KIT or PDGFRA. Different from these common mutations, PIK3CA (a lipid kinase), which is a downstream effector in the KIT signaling pathway, mutation was recently reported as a new mutation in GIST. PIK3CA mutations have been reported in different types of human cancer. Our study was aimed to analyze PIK3CA and KIT mutational status in gastric GISTs.

Methods: We collected 40 gastric GISTs samples. From the formalin-fixed paraffin embedded tissues, tumor DNA was extracted to examine mutational status of exon 20 in PIK3CA and exon 11 in KIT. After PCR amplification with these tumor DNAs, PCR products were purified to apply to the direct sequencing. Some of them were cloned to obtain accurate sequencing.

Result and Conclusion: We have been analyzed the sequencing results of the mutational status of these samples. No PIK3CA mutation was identified co-existing with KIT mutation. The frequency of PIK3CA mutation was around 3%.

マウス精巣に特異的に発現している長鎖ノンコーディングRNAの同定

宋　暁輝[1,2]，Chaw Kyi Tha Thu[1]，
Banyar Than Naing[1]，瀧澤敬美[1]，瀧澤俊広[1]
[1]日本医科大学分子解剖学
[2]哈尔濱医科大学基础医学学院・中国

【目的】長鎖ノンコーディングRNA（lncRNA）は高次生命機能を制御していると考えられているが，わずかなlncRNAを除いて精巣における発現や機能は不明のままである．今回，マウス精巣に特異的に発現しているlncRNAの同定を試みたので報告する．

【方法】本研究は日本医大動物実験委員会の承認を得て行った．B6D2F1マウスの精巣と，成獣マウス臓器を採取し，RNAを抽出した後，リアルタイムPCRにて発現を定量解析した．組織化学的解析として，パラフォルムアルデヒド固定した精巣のパラフィン切片を用いて，lncRNAに対するジゴキシン標識RNAプローブを作製・反応させ，発現を可視化した．

【結果】In silico検索から，精巣特異的発現が予測された12番染色体上の遺伝子間に存在するlncRNAである*1700101O22Rik*を候補として抽出した．リアルタイムPCR解析から精巣における*1700101O22Rik*は，精巣のみに発現していた．ISH解析から，*1700101O22Rik*は精子細胞に発現しており，セルトリ細胞やライディッヒ細胞には発現していなかった．*1700101O22Rik*はstep 6から9までの精子細胞に特異的に発現していた．

【結論】今回，*1700101O22Rik*が精巣特異的lncRNAであることを明らかにした．

Identification of Mouse Testis-associated Long Noncoding RNAs

Xiaohui Song

[Objective] There is increasing evidence to suggest that long noncoding RNAs (lncRNAs) serve regulators of gene expression at the transcriptional and post-transcriptional levels. However, little is known about their expression and function in the testis. In this study, we attempted to identify mouse testis-associated lncRNAs.

[Methods] This study was approved by the animal research committee of Nippon Medical School. We performed real-time PCR to examine the expression level of *1700101O22Rik* in adult B6D2F1 mouse testis. For in situ hybridization (ISH), digoxigenin-labeled RNA probes were generated. Paraformaldehyde-fixed, paraffin-embedded testis sections were hybridized with the RNA probes and then incubated with an anti-digoxin antibody conjugated to alkaline phosphatase. Staining was visualized by developing sections with NBT/BCIP solution.

[Results] By in silico screening with the FANTOM database, *1700101O22Rik*, an intergenic lncRNA on mouse chromosome 12, was selected as a testis-associated lncRNA candidate. Real-time PCR revealed that *1700101O22Rik* lncRNA was expressed exclusively in the mouse testis but not in any other tissues used in this study. ISH revealed that *1700101O22Rik* was present exclusively in step 6 to 9 spermatids.

[Conclusions] We identified *1700101O22Rik* as a mouse testis-specific lncRNA.

がん治療用ウイルスベクター産生ヒト歯髄幹細胞培養系の確立

張　淑娟[1,2]，山崎吉之[1]，宮川世志幸[1]，
渡邉　淳[1]，岡田尚巳[1]
[1]日本医科大学生化学・分子生物学
[2]哈尔濱医科大学基础学院・中国

【目的】腫瘍集積能のある間葉系幹細胞（MSCs）は，がん標的化治療における治療遺伝子の運搬体として近年注目されている．本研究ではMSCsより高い増殖能を有し，提供者の身体的負担も少ないヒト歯髄幹細胞（hDPSCs）を担体としてがん治療遺伝子の運搬体を作製し，その腫瘍集積能・抗腫瘍効果を調べ，がん治療用細胞として利用できるか検討する．

【方法】がん治療用遺伝子の運搬および増幅の担体としてhDPSCsが利用可能か評価するためにレトロウイルスベクター産生型hDPSCs（VP-hDPSCs）を作製し，そのベクター産生能および産生されたベクターの腫瘍細胞に対する遺伝子導入効率を評価する．また皮下腫瘍モデルマウスにVP-hDPSCsを投与し，生体内におけるレトロウイルスベクターの腫瘍集積性を経時的に観察する．

【結果】作製されたVP-hDPSCsは高いベクター産生能を有していた．また産生されたベクターはヒトグリオーマ細胞株U251細胞に効率的に感染し，導入遺伝子を発現することを明らかとした．現在，本VP-hDPSCsの腫瘍集積性，抗腫瘍活性を*in vitro*, *in vivo*実験系において評価している．

Development of Viral Vector-producing Dental Pulp Stem Cells for Targeted Cancer Gene Therapy

Shujuan Zhang

Mesenchymal stem cell (MSC) is a promising cell source that can be utilized as a vehicle for targeted cancer gene therapy because of their tumor homing ability. Compared to MSCs, dental pulp stem cells (DPSCs) have a higher proliferation rate and can be less invasively obtained. To evaluate whether human DPSCs (hDPSCs) can be applied to gene transfer vehicle for cancer therapy, here we developed retroviral vector-producing hDPSCs (VP-hDPSCs) system. In cell culture, VP-hDPSCs released retroviral vector into the culture media and the maximum yield of active retroviral vector was observed within 24 hours post-transfection. In addition, the retroviral vector was capable of efficient transduction of a human glioma cell line, U251 cells and robust transgene expression. We are in the process of

examining the anti-tumor effect of VP-hDPSCs by *in vitro* migration assay and tumor killing assay. We are also exploring the tumor homing ability of VP-hDPSCs by *in vivo* imaging system (IVIS). We fully expect that the research performed here will constitute a unique opportunity to create a new effective targeted gene amplification therapy for cancer.

非増殖性狂犬病ウイルスベクターを用いたアレナウイルスに対するワクチンの開発

Md. Taimur Islam[1,3]，伊藤睦代[2]
[1]日本獣医生命科学大学大学院獣医生命科学研究科獣医学専攻
[2]国立感染症研究所ウイルス第一部
[3]Bangabandhu Sheikh Mujibur Rahman Agricultural University・バングラデシュ

ラッサ熱や南米出血熱などのアレナウイルス感染症には，有効なワクチンはない．また，その感染防御には液性よりも細胞性免疫が重要である．一方，非増殖性のウイルスベクターは強い細胞性免疫を惹起することが知られている．本研究の目的は非増殖性狂犬病ウイルスベクターを用いアレナウイルスに対する効果的なワクチンを開発することである．本研究ではアレナウイルスに属するリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス（LCMV）をモデルとして使用した．本研究室では，これまでにP遺伝子欠損狂犬病ウイルス株（ΔP株）を作出してきた．そこで，ΔP株のゲノムにLCMVの抗原遺伝子GPC遺伝子を挿入したΔP-GPC株を作出した．ΔP-GPC株は狂犬病ウイルスP遺伝子発現細胞では増殖可能であるが，通常の細胞に感染しても子孫ウイルスの産生はない．しかし，どちらの細胞においてもLCMVのGlycoproteinが発現される．我々はアレナウイルスに対するワクチンとしての有効性および安全性について評価した．ΔP-GPC株で免疫したマウスの生存率はΔP株で免疫したマウスと比較して高かった．しかしながら，LCMVに対する中和抗体価は生残マウスにおいても上昇が見られなかった．安全性試験において，ΔP-GPC株を脳内接種した哺乳マウスは全く症状を示さなかった．これらの結果から，ΔP-GPC株は中和抗体の上昇なしに，LCMVウイルス感染に対して防御効果を示したことが示唆された．そこで，現在LCMV感染に対する細胞障害性T細胞（CTL）の役割について明らかにすることを試みている．

Development of a Vaccine against Arenaviruses Based on Recombinant Replication Incompetent Rabies Virus Vector

Md. Taimur Islam

For Arenavirus infections, such as Lassa fever and South American hemorrhagic fever, there is no effective vaccination in the world. In addition, cell-mediated immunity is important for defense against arenavirus infection. It has known that replication-incompetent virus vectors have potential for eliciting strong cellular immune responses. Aim of this study is to develop an effective vaccine against arenavirus using recombinant replication-incompetent rabies virus vector. In this study, we have used lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) as a model. In our laboratory, rabies P gene deficient recombinant virus, ΔP strain, has been developed. Using this strain, we developed ΔP-GPC strain, which has the LCMV GPC gene in the ΔP genome. The ΔP-GPC is able to propagate in rabies P protein expressing cells but not in normal cells, and express LCMV glycoprotein in both cells. The efficacy and safety of the ΔP-GPC as a vaccine against arenavirus were evaluated. The mice immunized with the ΔP-GPC showed higher survival rates than those of the ΔP. However, neutralizing antibody against LCMV did not increase in the surviving mice. In the safety confirmation test, symptoms were completely absent in suckling mice intracerebrally inoculated with the ΔP-GPC. These results indicated that the ΔP-GPC induces protective effect against LCMV even though there was no significant increase in the neutralizing antibody. Now we are trying to clarify the role of cytotoxic T lymphocyte (CTL) against LCMV.

（外国人留学者研究会抄録監修：
学校法人日本医科大学国際交流センター）

—集会記事—

日本医科大学医学会特別講演会講演要旨

第 475 回特別講演会
日　時：2017 年 4 月 7 日（金）午後 6 時 00 分～7 時 30 分
会　場：大学院棟　第 3 演習室
担　当：感覚情報科学

Life without Kainate Receptors: Insights from Kainate Receptor Knockout Mice

Anis Contractor
Associate Professor, Director of Graduate Studies, NUIN, Department of Physiology, FSM, Department of Neurobiology, WCAS, Northwestern University, USA

カイニン酸受容体は，イオンチャネル型グルタミン酸受容体の一種であり，中枢神経系におけるシグナル伝達に重要な役割を果たしている．カイニン酸受容体には 5 種類のサブタイプがあり，脳に広汎に発現しているカイニン酸受容体サブタイプ 2 型がカイニン酸受容体の機能決定に重要であると考えられている．カイニン酸受容体 2 型サブタイプのノックアウトマウスを用いた行動実験は，カイニン酸受容体 2 型サブタイプが不安様行動に関係していることを示唆している．カイニン酸受容体 4 型サブタイプは歯状回に限定して発現しており，ノックアウトマウスでは，電気生理学的にはグルタミン酸応答の不活性化速度が遅くなるが，それ以外の大きな変化は見られない．しかし行動実験では，野生型で観察される不安様行動が欠損していた．その他の各種カイニン酸受容体サブタイプの欠損マウスを用いた行動実験でも，各サブタイプのノックアウトで不安様行動が消失することから，カイニン酸受容体各サブタイプが不安様行動に関係していると考えられる．そこで 5 種類のカイニン酸受容体サブタイプすべてをノックアウトし，どのような行動変化がみられるか検討した．すべてのサブタイプをノックアウトしたマウスは致死ではなく，正常な生後発達を示した，しかし，生後 5 カ月頃から顔面に傷が生じるという表現型が認められた．本表現型を解析するために行った様々な行動実験の結果から，カイニン酸受容体すべてを欠損したマウスは，過度の常同行動を示すことが明らかとなった．このことから顔に生じる傷は，顔の毛づくろいを過度に行う結果生じた傷であると結論した．一般的にカイニン酸受容体は不安様行動に関係すると考えられているが，今回の結果はカイニン酸受容体が不安様行動のみではなく，その組み合わせによっては常同行動の神経回路の制御にも関与している可能性を示唆するものであった．

（文責：金田　誠）

―会　報―

定例（1月）日本医科大学医学会役員会議事録

日　時　平成29年1月26日（木）
　　午後4時00分～午後4時40分
場　所　第一会議室（橘桜会館1階）
出席者　弦間会長
　　小澤副会長
　　折茂，竹下，猪口，杉原，新田，安武，内田，横田　各理事
　　新谷，石川，石井，小原，松谷，横堀　各会務幹事
　　荻原，齋藤，清家，佐伯，宮下，上村，折笠　各施設幹事
委任出席者　鈴木（秀）副会長
　　高橋，内藤　各理事
　　岡，田中　各監事
　　山口会務幹事
　　藤崎，中村，鈴木（英），喜多村，高瀬，宮本，山崎　各施設幹事
オブザーバー　丹羽税理士（丹羽会計事務所）
事務局　五箇，青柳

弦間会長から，陪席者について諮られ，承認の後，議事録署名人として，安武理事，内田理事が指名された．

I. 確認事項

1. （10月）医学会役員会の議事録確認
　弦間会長から，標記議事録について内容の説明がされ，承認された．

II. 報告事項

1. 庶務関連報告（折茂庶務担当理事）
　(1) 会員数について

	A会員	B会員	名誉教授	学生会員	購買会員	合　計
平成28年度	1,598名	154名	71名	1名	3社	1,827名
平成27年度	1,623名	161名	72名	0名	3社	1,859名

　(2) 平成28年度における会費滞納者について
　　平成29年1月13日現在，会費滞納者は259名である．

2. 学術関連報告（杉原学術担当理事）
　(1) 平成28年度定年退職教授記念講演会冊子について
　　標記について，太田成男大学院教授，清野精彦教授の講演要旨を現在，印刷中である．

3. 会計関連報告（安武学術担当理事）
　(1) 平成28年度会費について
　　平成28年12月31日現在の会費納入額は7,617,000円（1,512名）である．
　(2) 平成28年度第3回会費請求を2月中旬に実施し，3年分滞納者で2月に入金が無い場合は，3月中旬に第4回の請求を実施する．

4. 編集関連報告（内田編集担当理事）
　(1) インパクトファクター向上の戦略の一つに“Review”掲載が，重要であることから本学出身で学外で教授に就任している先生に“Review”の執筆を依頼した．
　(2) 平成28年12月27日（火）に東京女子医科大学において，3大学学会情報交換会を開催し，査読協力していくこととなった．
　(3) JNMSのAbstractの体裁ならびに文字数について
　　JNMSのAbstract 400 Wordsから250 Words以内に変更し，Original論文は，Abstractに小見出しを付け，体裁を統一することとした．

III. 審議事項

1. 医学会会員の退会について
　折茂庶務担当理事から，標記について説明があり，退会届提出者及び逝去者の退会が認められた．
　なお，住所不明者は，直ちに退会者扱いとはせずに確認を行ない，それまでは保留とすることとした．
2. 定年退職教授記念講演会・祝賀会について
　折茂庶務担当理事から，標記について説明があり，式次第・案内状等について資料のとおり承認された．
3. 第27回公開「シンポジウム」について
　杉原学術担当理事から，6月3日（土）に開催される標記シンポジウムについて，資料のとおり開催することが承認された．
　なお，主題は「動脈硬化症　基礎から臨床へ」とすることになった．
4. JNMSホームページへの引用推奨論文画面追加について
　内田編集担当理事から，セルフサイテーションを増やすことを主な目的とした編集委員会の決定に基づき，ホームページに引用推奨論文を追加することが，提案され，審議の結果，承認された．
　但し，現在，法人のホームページ全体が見直されることから，広報統括課に相談した後に実施することとした．
5. 教育職入職時会員勧誘について
　折茂庶務担当理事から，教育職入職の際に医学会入会関連の書類も一緒に渡すことが提案され，審議の結果，承認された．
　なお，この結果を踏まえ，次回入会案内について検討することとした．

以上

議事録署名人　内田　英二　㊞

議事録署名人　安武　正弘　㊞

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，⑥ CPC・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，③ Key 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個所を明示する．
   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
   日本医科大学医学会事務局内
   日医大医会誌編集委員会

（平成 22 年 9 月 2 日）