

日本医科大学医学会雑誌

第13巻 2017年10月 第4号

目次

INDEX

● 橘桜だより 新病院グランドオープン間近！	汲田伸一郎	169
● グラビア アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターとAAV中空粒子	伴野 太郎 他	170
● 綜 説 エビデンスに基づいた安全な白内障手術 樹状細胞CD1分子による脂質抗原提示に対するHIV-1感染の影響	鈴木 久晴 新谷 英滋	172 180
● 特集（動脈硬化症 基礎から臨床へ） 第27回公開「シンポジウム」 動脈硬化症の病理 高血糖と動脈硬化～マウスを用いた動物実験の成績から～ 動脈硬化と脂質異常症～脂質異常症治療薬の最新情報～ 腸から動脈硬化を予防する～腸内細菌叢と動脈硬化性疾患との関わり～ 虚血性心疾患の臨床	和田 龍一 浅井 明 寺本 民生 山下 智也 黒部 裕嗣 他	190 194 199 205 210
● 看護師シリーズ 脳卒中リハビリテーション看護認定看護師の活動報告 急性・重症患者看護専門看護師としての役割	増田 恭子 細萱 順一	214 216
● 話 題 最新の形成外科：顔面移植からメカノセラピーまで	小川 令	220
● 関連施設だより 四十周年記念を迎えて	原口 秀司	222
● JNMSのページ Journal of Nippon Medical School Vol. 84, No. 2 Summary		224
● 集会記事 日本医科大学医学会特別講演会講演要旨		225
● 第85回日本医科大学医学会総会抄録 特別講演（江角 浩安） 新任教授特別講演（佐藤 直樹・吉田 寛・松元 秀次） 新任寄付講座教授特別講演（木村 弘・山口 文雄） 奨学賞受賞記念講演（藤田 敦士） 丸山記念研究助成金受賞記念講演（中嶋 亘・石橋真理子・松本 優） 同窓会医学研究助成金受賞記念講演（関根 鉄朗・時田 祐吉・根岸 靖幸） 海外留学者講演 展示発表 総会記事		227 228 231 233 234 237 241 243 261
● 会 報		265
● Key Words Index		
● 著者名索引		
● 日本医科大学医学会雑誌第13巻総目次		



新病院グランドオープン間近！

汲田伸一郎

日本医科大学付属病院 院長
日本医科大学大学院医学研究科 臨床放射線医学 大学院教授

本年2月1日付で、付属病院の院長を拝命いたしました汲田伸一郎でございます。付属病院および日本医科大学の発展のために、力を尽くす所存でございますので、皆様には変わらぬご指導、ご鞭撻の程よろしくお願い申し上げます。

付属病院の新病棟後期（Ⅱ期）工事は順調に進んでおり、予定より早く8月9日に竣工引渡しの予定です（本稿が紙面に載る頃には無事終了しているはずです）。新病院のコンセプトは、患者さんとご家族のための「医療の効率化と安全性の追求」です。安心・安全かつ最善の医療の提供を基盤として、外来・入院の患者さんが快適に診察・治療を受けていただける施設を目指します。これまで疎かにしがちであったアメニティにも力を入れ、和風レストラン（我流うどん：うどん以外のメニューも豊富）、カフェ（チェーン店で一番人気のスターバックスコーヒー）、コンビニエンスストア（業界最大手のセブンイレブン）なども10月初旬から利用可能となる予定です。患者さんとともに、もちろん職員の皆様にも快適にご利用いただけるようにと考えております。10月29日には高度救命救急センターの引越しを行い、10月30日より救命救急センター、CCU、SCUが一元化され、本邦最大60床の救急部門が完成する予定です。これに総合診療科を加え、充実の救急部門と言えます。この強力布陣を擁し、「断らない医療」の実践を図りたいと考えております。その後、平成30年1月1日に一般病床の引越しを行うと同時に、新病院のグランドオープンとなる予定です。元旦は1年間で1番病床稼働率の低い日であるため、同日に引越しを行うことになりました。当日は新しい職員食堂（ROCCO：イタリア語で休息・憩いの意味）で「おせち料理」を作ってもらい小宴を開く予定ですので、引越し終了後はみんなで盛り上がりましょう。

患者さんに満足していただくためには、職員にとっても働きやすく、誇りを持てる充実した職場でなくてはなりません。そのためにも効率的かつ健全な病院運営を行っていくことを心がけていきますので、これまで以上のご支援・ご指導を何卒よろしくお願い申し上げます。

（受付：2017年7月26日）

—グラビア—

アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターと AAV 中空粒子

伴野 太郎 足立 久美 岡田 尚巳

日本医科大学生化学・分子生物学 (分子遺伝学)

Adeno-Associated Virus (AAV) Vector and AAV Empty Particles

Taro Tomono, Kumi Adachi and Takashi Okada

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Nippon Medical School

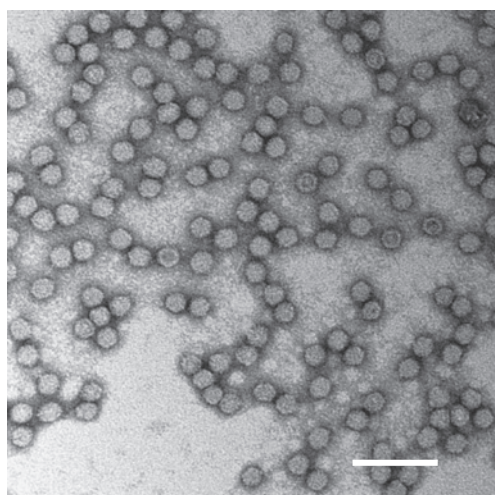


図 1

遺伝子治療を行う際には遺伝子を運ぶベクターが必要であり、このためのウイルスベクターが広く研究されている。ウイルスベクターは目的の遺伝子をウイルスゲノム上に搭載したものであり、ウイルスが細胞に感染する仕組みを利用して遺伝子を導入する。

アデノ随伴ウイルス (AAV) は、エンベロープを持たない直径 20~26 nm で正二十面体の一本鎖 DNA ウィルスであり、パルボウイルス科デブドウィルス属に分類される。AAV ベクターはヒトにおいては非病原性の AAV に由来するため安全性が高く、遺伝子治療用ベクターとして期待されている。筋細胞や神経細胞などの終末分化した

非分裂細胞に効率よく遺伝子導入でき、遺伝子発現が長期間持続するという特徴がある¹。AAV には多くの血清型が存在し、各々の臓器親和性に特徴があることが知られている²。

AAV 中空粒子とは内部にウイルスゲノムを含まない空の外殻 (カプシド) である。非ウイルスである AAV 中空粒子は AAV ベクター同様に安全性に優れており、核酸医薬などの薬剤をカプシド内部に導入することで、目標とする臓器に安定的に送達させるドラッグデリバリーシステム (DDS) として期待される³。

1% 酢酸ウラニルを用いたネガティブ染色による透過型

連絡先：岡田尚巳 〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5 日本医科大学生化学・分子生物学 (分子遺伝学)

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

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

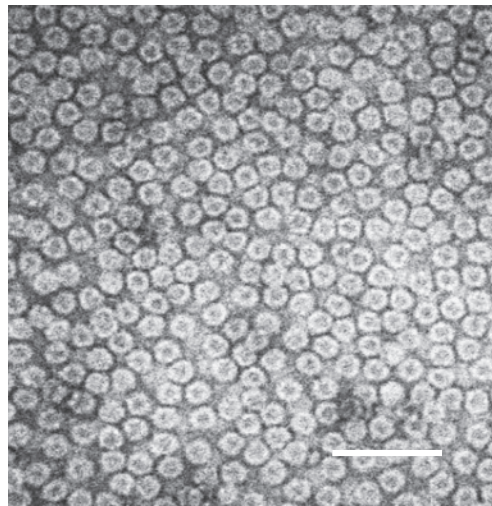


図 2

電子顕微鏡では, AAV ベクター (図 1) は白い粒子に, AAV 中空粒子 (図 2) はウイルスゲノムがなく中空のため黒抜きの粒子として観察される. AAV ベクターの精製

図 1 (Type 9 AAV ベクター, scale bar=100 nm)

過程では中空粒子もわずかに混在するため, これを効率的に除く工夫が重要であり, われわれは様々な血清型について高規格精製法の開発を推進している⁴.

図 2 (Type 2 変異体 中空粒子, scale bar=100 nm)

文 献

1. Okada T, Shimazaki K, Nomoto T, et al.: Adeno-associated viral vector-mediated gene therapy of ischemia-induced neuronal death. *Methods Enzymol* 2002; 346: 378-393.
2. Okada T, et al.: Adeno-associated virus vectors for gene transfer to the brain. *Methods* 2002; 28: 237-247.
3. 岡田尚已ほか. Patent WO2012144446 A1: 薬剤送達粒子及びその製造方法.
4. Tomono T, et al.: Ultracentrifugation-free chromatography-mediated large-scale purification recombinant adeno-associated virus serotype 1 (rAAV1). *Molecular Therapy. Methods & Clinical Development* 3, doi: 10.1038/mtm.2015.58. eCollection, 2016.

— 綜 説 —

エビデンスに基づいた安全な白内障手術

鈴木 久晴

日本医科大学武蔵小杉病院眼科

Safe Evidence-based Cataract Surgery

Hisaharu Suzuki

Department of Ophthalmology, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

Abstract

Phacoemulsification and aspiration (PEA) has become the most popular surgery for cataracts. However, corneal endothelial damage still represents a serious complication, as excessive damage can lead to irreversible bullous keratopathy. The corneal endothelium can be damaged during phacoemulsification by such factors as excessive duration of phacoemulsification, localized temperature increases, and damage from lens nucleus fragments caused by the turbulent flow of the irrigating solution, air bubbles, or free radicals associated with ultrasound oscillation. We evaluated the various causes of damage to the corneal endothelium during PEA, aiming to establish safer methods of cataract surgery.

(日本医科大学医学会雑誌 2017; 13: 172-179)

Key words: cataract surgery, corneal endothelium, phacoemulsification and aspiration, corneal volume, ozonated solution

1. はじめに

現在まで、白内障手術は1967年にDr Kelmanによる超音波乳化吸引術(Phacoemulsification & aspiration: PEA)の発明により¹, 劇的に進歩してきた。その一番の功績は本術式による切開創の極小化である。切開創が小さくなったことにより、角膜における惹起乱視は予想可能となり、眼内レンズ(Intraocular lens: IOL)は高機能化し、白内障手術自体が屈折矯正手術としての意味合いを含んできた。現在世界的に2焦点・3焦点などの多焦点IOLが普及しつつあり、患者満足度も非常に高いものとなっている²。しかし、PEAによる合併症もいまだに存在する。その中でも、

大きな視機能低下の原因となりうるものが角膜内皮障害による水疱性角膜症である。角膜内皮細胞は生体内では再生しないと言われており、PEAにより障害を受け細胞数が400~700個/mm²以下になると水疱性角膜症を生じ^{3,4}, 不可逆的な変化を起こすと新たな手術療法が必要となってしまう。よって、PEAの際には角膜内皮細胞を保護しながら、白内障を処理する必要がある。PEAによる角膜内皮障害の原因として、硬い水晶体核の物理的衝突⁵, 直進流⁶, キャビテーション⁷, フリーラジカル⁸⁻¹⁰, 温度上昇¹¹⁻¹⁴など様々な因子が存在する。そこでわれわれは、角膜内皮細胞への侵襲評価から実際の手術における術式の確立までを基礎実験的に検討し、臨床においても評価してきたので報告する。

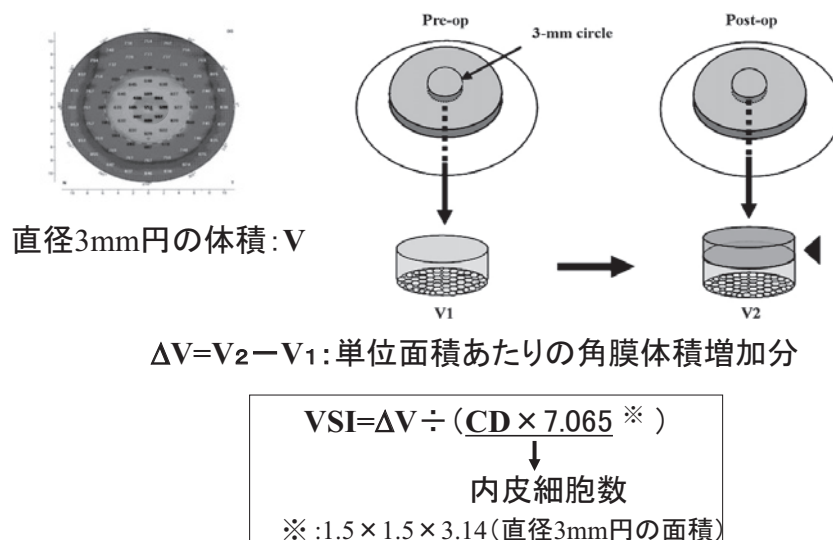


図1 Volume stress index (VSI) の概念: 内皮細胞1個あたりの角膜体積増加量を表す。経時的に見ることで角膜内皮細胞の機能評価を出来る可能性がある。

2. 白内障手術における角膜内皮障害の侵襲評価と臨床への応用

白内障手術による角膜内皮細胞への侵襲評価は、スぺキュラマイクロスコープによる角膜内皮細胞の数を術前後で測定することにより行われてきた。ただし、この評価法は角膜全体の非常に小さな一部分の角膜内皮細胞の形と数の変化を術前後で比較することにより行われる。また、このスぺキュラマイクロスコープは非接触型が主流であり、検査において同一部位が撮影できているかどうかの信頼性が確立されていなかった。よって、われわれは撮影された角膜内皮細胞の形態を比較することにより、ほぼ同一部分が撮影されていることを示した¹⁵。この検査法は固視灯という明かりから目を逸らさないことにより再現性が保たれるが、角膜全体の一部分の細胞の評価でしかない。よって、次にわれわれは角膜全体の侵襲評価法としてペンタカム™ (OCLUS) という前眼部解析装置を用い直径3mmと10mmの角膜体積を測定しその増減により評価する方法を考案した¹⁶。直径3mmの角膜体積においては光学部分として、10mmにおいては角膜全体の侵襲という位置づけで評価した。そこで、現在まで行われているスぺキュラマイクロスコープによる角膜中央部の角膜内皮減少率と直径10mmの角膜体積増加率を比較してみると、有意な相関関係を認めなかった。これが意味するところは、中央部の角膜内皮細胞が脱落していることを角膜内皮の侵襲としても、切開創などの変化が加味されておらず、スぺキュラマ

イクロスコープによる中央部の角膜内皮細胞だけでは白内障手術による角膜内皮全体に対しての障害評価としては不完全であることが証明された。

次にわれわれは、角膜内皮細胞の機能評価に着目した。角膜内皮細胞の主な機能は角膜の透明性を維持するために前房内の水の出し入れを調整しているポンプ作用である。前述した角膜体積とスぺキュラマイクロスコープによって測定された角膜内皮細胞密度を組み合わせることにより、ポンプ作用の機能評価の指数として、Volume Stress Index (VSI) を提案した¹⁷。これは、術中に増加した角膜内の水を、術後に一つの角膜内皮細胞が引いてこなければいけない数値としてあらわしたものである(図1)。VSIを用いて、経時的に観察すると、術後1週間の間に角膜内皮細胞の機能は高まり、角膜内皮に溜まった水を引いてくる力が強いことがわかった。これは過去に角膜厚などを用い評価した報告とも一致する¹⁸。よって、VSIは角膜内皮細胞のポンプとしての機能を評価できる可能性があることを示した。後に、このVSIはフェムトセカンドレーザーによる白内障手術の侵襲評価に用いた報告などが見られた¹⁹。

次にこれらの侵襲評価を用いて実際の臨床において角膜にやさしい白内障手術の術式を提案・評価するために、術中の眼内圧に注目した。PEAは眼内に灌流液を流しながら白内障を乳化吸引していくが、手術中の眼圧はこの灌流液のボトルの高さによって規定されている。そこで、実験モデルとして豚眼を用い、術中の眼内圧を調べた。この実験ではボトルの高さが低いほうが有意に眼内圧において低だけでなく、変動も

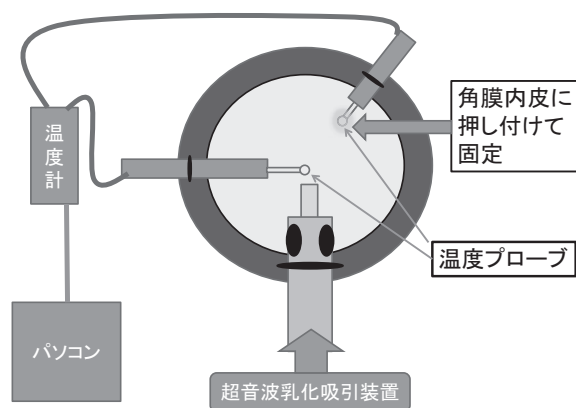


図2 角膜内皮・前房温度測定システム：超音波チップの目の前と角膜内皮温度を同時に測定することができる。

有意に少ないことが示された。この結果を臨床に導入し、ボトルの高さを低くすることにより術中の眼圧を低くし、さらに眼内圧の変動が抑えられることによる乱流の減少で、粘弾性物質（Ophthalmic Viscosurgical Device：OVD）という角膜保護剤を滞留させつつ白内障を処理するという方法を提案し、中央部の角膜内皮細胞の細胞減少率が術後ほぼ0%という結果を得た。そして、われわれが考案した角膜体積評価法においても低ボトルの方で有意に回復が早いことが示された。よって、ボトルを低くすることによって、角膜内皮細胞の形態・数の評価だけでなく機能的にも侵襲が少ない安全な手術が施行できることが証明された²⁰。

3. 白内障手術時における前房・角膜内皮温度

超音波乳化吸引は超音波チップ（TIP）が細かく超高速に振動することにより水晶体を破碎している。よって振動は熱を発生し、生体組織への障害の原因となりうる。過去の報告では切開創における創口熱傷が注目されてきた^{21,22}。一方、われわれは、過去に超音波の連続発振は切開創のみならず、前房温度の急激な上昇を招くことを実験的に証明し、これが術中の角膜内皮障害の原因となりうることを報告した¹³。温度計測はCENTER306（Thermo DataLogger, Center Technology Corporation）を用いた。この実験では、温度プローブを3時の角膜サイドポートから挿入しTIPの前で、その温度変化を2秒ごとに計測し前房温度上昇の変化を解析した。この実験により超音波白内障手術の器械による発熱は超音波チップの振動数（周波数）か移動距離（振幅）のどちらに依存するかを調べた。その結果、振幅が大きければ大きいほど前房温度は上昇し、周波数においては28.5 kHzと40 kHzの

二つの器械で振幅をそろえて、前房温度を測定したところ、有意差は得られず、前房温度の上昇においては周波数には依存していないことが分かった。また、超音波のOnとOffを繰り返すパルスモードや超音波チップの周りの灌流液の量を増やしTIPのクリーニング効果を高めることによって前房温度の上昇は抑えられることもわかった。

それでは、TIP前の温度上昇に伴い、角膜内皮側における温度変化はどのようなになっているのであろうか？そこでわれわれは、上記の方法と同様にして、通常の手術でフックを用いる代わりに3時方向のサイドポートから温度プローブを挿入しTIP前に留置すると同時に7時方向からも温度プローブを挿入し、角膜内皮にそのプローブを押し付けるような形で固定し、超音波発振中の温度をこの二点で同時に測定した（図2）。温度計測は同様にCENTER306（Thermo DataLogger, Center Technology Corporation）を用い、超音波発振から2秒ごとに60秒まで連続的に計測し記録した。超音波機器はステラリス（ボシュロム社）を用い、設定はUS100%, VAC50 mmHg, ASP 18 ml/min, ボトル高50 cmで統一した。対象は豚眼を用いた。

まずは前房内に何も置換しない状態で、眼内灌流液のみの変化を調べた。その結果、図3a, bに示すように超音波発振直後からTIPの前と角膜内皮の温度は同時に上昇し始めほぼ一致して同じような温度変化を示すことがわかった。このことにより超音波の連続発振による前房温度の上昇はTIPの前だけでなく角膜内皮の温度をも上昇させていることがわかった。よって硬い核を処理する際などに、USパワーを高値に設定した上での連続発振は前房温度の急激な上昇を招き、角膜内皮障害の原因となりうることが改めて確認された。

このひとつの解決法が、OVDの使用である。まずは、この前房温度の上昇にどのように関与しているかを調べた。はじめに、凝集型OVDを前房内に全置換した状態から、超音波を発振し、温度変化を記録した。その結果、図3c, dに示すように、超音波を発振した直後にはTIP前の温度と角膜内皮の温度に乖離が見られるが、数秒間経過すると角膜内皮の温度も急激に上昇する。このことにより、前房内に粘弾性物質が残っている状態であれば、TIPの発熱から角膜内皮を守ることができると考えられた。そのために、超音波乳化吸引中にはなるべく前房内に粘弾性物質を残すように設定を工夫しながら操作をすることが大切である。また、超音波の発振様式で通常の縦発振と首ふり

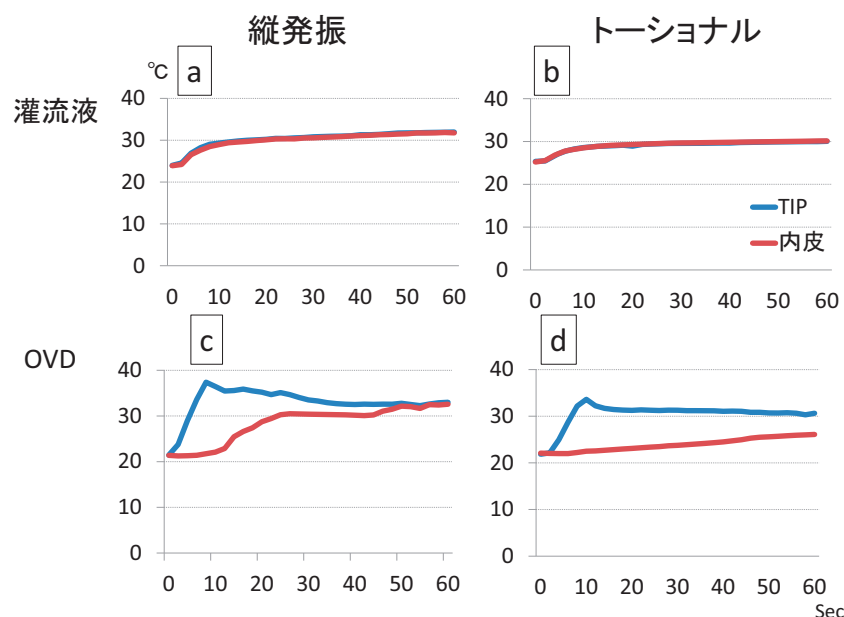


図3 超音波発振様式による角膜内皮・前房温度：青：TIPの前，赤：角膜内皮，OVDがないとTIPの前と角膜内皮の温度は一致するがOVDがあると角膜内皮温度の上昇を防ぐ。トーショナルはOVDの滞留性を上げる可能性を示唆している。

発振（トーショナル）を比べたが、トーショナルの方が角膜内皮温度とTIP前の温度に乖離したままの時間が長いことから、トーショナル発振を用いるとOVDを前房内に残存させることができる可能性があることが示唆された。他に、OVDの種類によっては優れた前房内滞留性を示すものもあり、滞留性の良いOVDは角膜内皮の温度上昇を防ぐことができるということをわれわれは報告した¹⁴。しかし、OVDの種類によっては熱による変性によってOVD自体がチップを閉塞させてしまい、灌流を止めてしまうことによって、前房温度の上昇を引き起こす危険性もあり、超音波を発振している間の水の流れを確保することは非常に重要である²³。

4. 超音波チップの振動様式による影響

次に、前述した超音波の発振様式による眼内への影響について調べた。かつて超音波振動子は電磁式、ピエゾ式という二つの方式があった。ピエゾ式は電磁式に比べて、エネルギー効率が優れており、発熱が少なく、またオートクレーブがしやすいなど取り扱いに関しても非常に優れている。よって、現在は全ての超音波乳化吸引装置はピエゾ式となっている。ピエゾ式とは、ピエール・キュリーとジャック・キュリー兄弟により発見された「水晶の厚さの変化は電圧を発生する」

という理論、いわゆる圧電効果：Piezoelectric effectが元になっており、逆反応である高周波交流をセラミクスに流すと形態が変化するため超音波が発生するという原理を利用している。この動きを金属チップに伝えることによって高速振動カッターを作りだし、水晶体核破碎を行っているのである。道路工事などで用いるJackhammerをイメージするとわかりやすい。前述した40 kHzとは1秒間に4万回前後運動をしているということである。また、超音波パワーとは振動数においては一定であるが、移動距離いわゆる振幅を設定しているのである。過去に、Miyoshiらはこの超音波チップの動きを高速度カメラにて撮影をすることによって可視化した²⁴。

現在の超音波の振動は縦振動だけではなく、前述した首振（トーショナル）や横発振（左右）と縦発振（前後）を同時混合し効率を最適化した楕円発振のPEA装置もある。この横振動を含めた超音波様式は、前房温度上昇を防ぐことをわれわれは報告したが¹³、虹彩を損傷してしまう色素脱出を起こすことも分かっている²⁵。しかし、この解決法としては曲りの超音波チップを用いて、チップと虹彩との距離を取ることで、虹彩脱出の発症を防ぐことができる可能性があることも報告した²⁶。

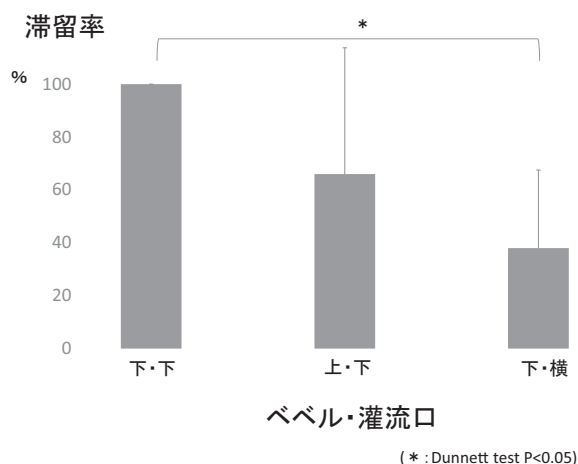


図4 粘弾性物質の滞留性評価：OVDはViscoadaptive型を用いた。灌流口を下に向けたほうが横に向けたよりも有意にOVDが滞留しやすい。n=5。

5. 術中にOVDを残存させるための因子

術中にOVDを前房内に残存させながらの手術は角膜内皮細胞保護に有効であることは前述した。OVDは様々なタイプのものが存在するが、滞留性の良いOVDであっても眼の中に水を流しながら手術をするという性質を持つ現在の白内障手術は、その超音波白内障手術装置の設定に大きく依存すると考えられる。なかでも、われわれはまず、超音波チップの吸引口の向きに着目した。超音波チップの吸引口を前房内に向けた場合と向けない場合を比較してみると、吸引口を前房内に向けた方が有意にOVDを早く吸引してしまうことが分かった²⁷。

次にわれわれは灌流口の向きに着目した。灌流口の向きを意図的に下に向けることによるOVDの滞留性を評価した(図4)。実験には豚目を用いて、OVDには色素で染色することにより可視化した。灌流口が一つのスリーブ(One Irrigation Port Purple Silicone Sleeve (MST))を用いることによってコントロールした。超音波乳化吸引装置はSignatureTM (AMO)のベンチュリーモードで、20Gチップを使用した。設定は超音波20%、ボトル高50cm、吸引圧250mmHg、ポンプはベンチュリーモードで統一し、ベベルと灌流口の向きを一定に保ちながら水晶体核を処理し、終了時点でのOVDの滞留率を0~100%の間において10%刻みで視覚的に評価した。OVDはViscoadaptive型を用いた。その結果、灌流口を下に向けたほうが横に向けるよりも有意にOVDの滞留性

が上がることを証明した。今後は、灌流口の数や位置が臨床上的の角膜内皮保護や水晶体核処理の効率性などを評価する必要がある。

6. 感染予防としてのオゾン水の利用と角膜内皮細胞障害

白内障手術において、最も深刻な合併症として術後感染症、いわゆる眼内炎があるが、その予防としてオゾン水を利用できないかということである。眼内炎の予防法として手術終了時に前房内に細菌を持ち込んだまま手術を終了しないことが大原則であるため、手術終了時に眼内を滅菌できる薬剤が理想である。過去の報告では抗生剤を終了時に眼内に注入するという方法もあるが²⁸、耐性菌の問題がありあまり推奨されていない。そこで、われわれはオゾン水に注目した。オゾン水は、その強力な酸化作用によりわずか5~10秒の時間で十分な殺菌効果を得られることが証明されている²⁹。しかし、オゾン水を眼内に注入する際に、最も懸念されることは再生機能がない角膜内皮細胞への侵襲である。われわれはオゾン水から角膜内皮細胞を守る方法として、オゾン水を注入後にアスコルビン酸で洗浄することにより角膜内皮細胞の侵襲を抑えることができるということを超微形態的に示した³⁰。これは、アスコルビン酸はフリーラジカルに対してのスキャベンジャーであるため、オゾン水の効果を一瞬にして止めてしまい、殺菌作用後の角膜内皮への侵襲を最小限にしようというものである。オゾン水は、外眼部の消毒には臨床的に使用されているが、眼内への注入を実際に臨床的に使用する際には、角膜内皮細胞以外に線維柱体や虹彩への影響、網膜に薬液がまわった場合の影響など、安全性を確立するための課題はまだ残されており、今後も検討が必要である。

7. 白内障手術における新しい器具の開発

白内障手術中に重要な過程である前囊切開(CCC: Continuous curvilinear capsulorhexis)において、その形と大きさが後発白内障予防やIOLの安定性において重要であることがすでに証明されているが³¹、前囊切開をする際にマーキングがあればより理想的な前囊切開ができると考えられてきた。前囊切開の形状を円状にマーキングするためには直径6mm程度の円が必要となるが2mm前後の切開創から挿入するのが困難であった。よって、水晶体に直接ではなく角膜にマーキングする方法が一般的であった³²。しかし、この方

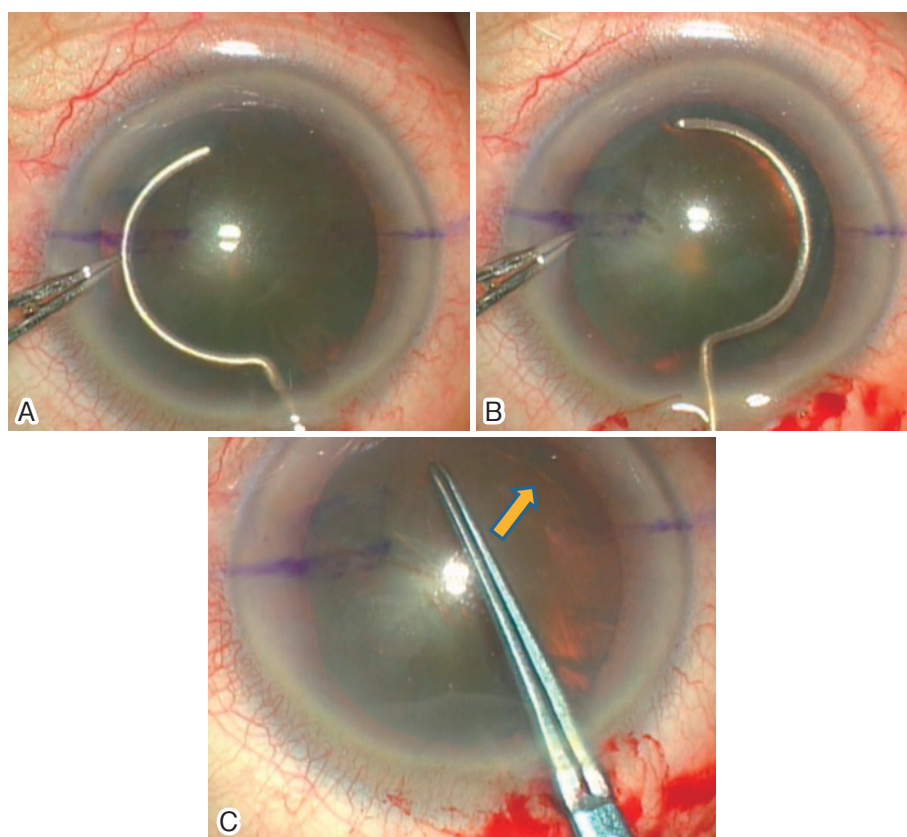


図5 半円式 CCC マーカー：A, B のように二つの半円を組み合わせて、水晶体上に圧痕を残す。

C：圧痕（矢印）に落ち込むような感覚で規定した CCC を作成できる。

法は前房深度や角膜形状は考慮されておらず、あまり正確性が高い方法とは言えない。本来であれば、水晶体上にマーキングするのが理想的である。よって、マーカーを半円にして半円ごとにマーキングすることにより前囊切開の円形を規定できると考え、器具の開発を行った（図5）。これにより規定した前囊切開円を作成できることが証明された³³。われわれはこの器具を用い、白内障手術教育において安全に CCC の指導ができるかどうかを検討した。その結果、CCC マーカーを用いた方がレジデントは一定の大きさの CCC を作成することができ、教育における有効性も証明された³⁴。

8. 白内障手術における新しい眼内灌流液の開発

PEA における角膜内皮障害の原因としてフリーラジカルの関与が示唆されてきた。われわれは、模擬眼を用いた PEA シミュレーションにおいて超音波発振によりフリーラジカルの中でも最も酸化力の高いヒドロキシラジカル ($\text{OH}\cdot$) が発生することを電子スピン共鳴法により証明し⁸、さらに動物モデルを用いて、

角膜内皮細胞障害が酸化ストレスにより起こることを示した¹⁰。PEA は前房内で超音波発振が行われるため、そのエネルギーにより $\text{OH}\cdot$ は不可避免的に発生するが、われわれの検証により実際に角膜内皮細胞が酸化ストレス障害を受けることが明らかとなった。内眼手術の中でも最も件数の多い PEA の組織傷害因子として活性酸素種、特に $\text{OH}\cdot$ が重要であることを確認し、内眼手術と酸化ストレスの関連を考える契機となった。

一方、共同研究者の大澤らは、水素ガスが組織・細胞種を問わず自由に拡散して $\text{OH}\cdot$ を選択的に還元する新しい概念の抗酸化物質であり、ラット脳の虚血再還流モデルにおいて $\text{OH}\cdot$ による酸化ストレス障害を抑制することを報告した³⁵。これを受けて、われわれはラット網膜の虚血再還流障害モデルを用いて水素ガスを溶解した点眼液の効果を検討したところ、水素ガスは速やかに硝子体から網膜に到達して網膜厚の菲薄化を抑制した³⁶。そこでわれわれは、 $\text{OH}\cdot$ をトラップする水素ガスを眼内灌流液に溶解し、ウサギで実験を行ったところ、有意に角膜混濁を低下させ、酸化ストレスマーカーである 4HNE や 8OHdG を低下させるこ

とに成功した³⁷⁾。すなわち、水素ガスにより角膜内皮保護効果を示した。水素ガス自体に重篤な副作用報告はなく、今後臨床研究にて検討を行っていく予定である。

9. まとめ

今後により低侵襲の白内障手術を目指し、研究をより発展させていく予定である。そのためには、新しい白内障手術装置や器具の開発に携わり、また実際の手術手技においてもより安全性の高い手術を実験的に証明し、その後に、臨床にフィードバックすることによって、患者満足度の高い手術を施行できると考える。

文 献

- Kelman CD: Phaco-emulsification and aspiration. A new technique of cataract removal. A preliminary report. *Am J Ophthalmol* 1967; 64: 23-35.
- 伊東和香子, 鈴木久晴, 仲野裕一郎ほか: 回折型三重焦点眼内レンズの臨床成績. *あたらしい眼科* 2017; 34: 127-131.
- 鈴木久晴: トピックス 三重焦点眼内レンズ. *IOL&RS* 2015; 29: 524-527.
- Bourne WM, Kaufman HE: Specular microscopy of human corneal endothelium in vivo. *Am J Ophthalmol* 1976; 81: 319-323.
- Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, et al: Risk factors for corneal endothelial injury during phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 1996; 22: 1079-1084.
- Oki K: Measuring rectilinear flow within the anterior chamber in phacoemulsification procedures. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30: 1759-1767.
- Kim EK, Cristol SM, Geroski DH, McCarey BE, Edelhauser HF: Corneal endothelial damage by air bubbles during phacoemulsification. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 81-88.
- Takahashi H, Sakamoto A, Takahashi R, et al: Free radicals in phacoemulsification and aspiration procedures. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1348-1352.
- Takahashi H, Suzuki H, Shiwa, et al: Alteration of free radical development by ophthalmic viscosurgical devices in phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 1545-1548.
- Murano N, Ishizaki M, Sato S, et al: Corneal endothelial cell damage by free radicals associated with ultrasound oscillation. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 2077-2082.
- Reepolmaha S, Limtrakarn W, Uthaisang-Tanechpongamb W, Dechaumphai P: Fluid temperature at the corneal endothelium during phacoemulsification: comparison of an ophthalmic viscosurgical device and balanced salt solution using the finite element method. *Ophthalmic Res* 2010; 43: 173-178.
- Innocenti B, Diciotti S, Bocchi L, Mencucci R, Corvi A: A comparison between internal and surface temperature measurement techniques during phacoemulsification cataract surgery: thermocamera versus thermocouple. *J Appl Biomater Biomech* 2008; 6: 151-156.
- Suzuki H, Oki K, Igarashi T, Shiwa T, Takahashi H: Temperature in the anterior chamber during phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40: 805-810.
- Suzuki H, Igarashi T, Shiwa T, Takahashi H: Efficacy of Ophthalmic Viscosurgical Devices in Preventing Temperature Rise at the Corneal Endothelium during Phacoemulsification. *Curr Eye Res* 2016; 41: 1548-1552.
- 鈴木久晴, 大原國俊, 志和利彦ほか: 非接触型スベキュラマイクロスコプによる同一内皮の反復撮影. *あたらしい眼科* 2005; 22: 375-377.
- Suzuki H, Takahashi H, Hori J, et al: Phacoemulsification associated corneal damage evaluated by corneal volume. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 525-528.
- Suzuki H, Oki K, Takahashi K, et al: Functional evaluation of corneal endothelium by combined measurement of corneal volume alteration and cell density after phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 2077-2082.
- Ravalico G, Tognetto D, Palomba MA, et al: Corneal endothelial function after extracapsular cataract extraction and phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 1997; 23: 1000-1005.
- Abell RG, Darian-Smith E, Kan JB, Allen PL, Ewe SY, Vote BJ: Effect of femtosecond laser-assisted cataract surgery on the corneal endothelium. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40: 1777-1783.
- Suzuki H, Oki K, Shiwa T, et al: Effect of bottle height on the corneal endothelium during phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 2017; 35: 2014-2017.
- Bissen-Miyajima H, Shimmura S, Tsubota K: Thermal effect on corneal incisions with different phacoemulsification ultrasonic tips. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25: 60-64.
- Ernest P, Rhem M, McDermott M, Lavery K, Sensoli A: Phacoemulsification conditions resulting in thermal wound injury. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27: 1829-1839.
- 一戸 唱, 鈴木久晴, 志和利彦, 高橋 浩: 超音波乳化吸引における各種粘弾性物質と前房温度変化. *眼科手術* 2015; 28: 269-274.
- Miyoshi T, Yoshida H: Ultra-high-speed digital video images of vibrations of an ultrasonic tip and phacoemulsification. *Cataract Refract Surg* 2008; 34: 1024-1028.
- 鈴木久晴, 坂西京子, 稲毛道憲, 小原澤英彰, 志和利彦, 高橋 浩: Signature Ellips FX による虹彩色素脱出の頻度と原因の検討. *眼科手術* 2013; 26: 99-102.
- 高橋和久, 鈴木久晴, 稲毛道憲, 志和利彦, 高橋 浩: Signature Ellips の虹彩色素脱出の予防における Curved Tip の効果. *IOL&RS* 2014; 28: 180-183.
- 高野靖子, 鈴木久晴, 志和利彦, 高橋 浩: 超音波白内障手術における超音波チップのベベルの向きと粘弾性物質残存時間の検討. *IOL&RS* 2015; 29: 539-544.
- Adenis JP, Robert PY, Mounier M, Denis F: Anterior chamber concentrations of vancomycin in the irrigating solution at the end of cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1997; 23: 111-114.
- Takahashi H, Fujimoto C, Matsui H, et al: Anterior chamber irrigation with an ozonated solution as

- prophylaxis against infectious endophthalmitis. J Cataract Refract Surg 2004; 30: 1773-1780.
30. Suzuki H, Sato S, Murano N, Matsui H, Oharazawa H, Takahashi H: Morphological observations of rat corneal endothelial cells after exposure to ozonated solution. Jpn J Ophthalmol 2009; 53: 151-158.
31. Ravalico G, Tognetto D, Palomba MA, et al.: Capsulorhexis size and posterior capsule opacification. J Cataract Refract Surg 1996; 22: 98-103.
32. Wallace RB III: Capsulotomy diameter mark. J Cataract Refract Surg 2003; 29: 1866-1868.
33. Suzuki H, Shiwa T, Oharazawa H, Takahashi H: Usefulness of a Semicircular Capsulotomy Marker. J Nippon Med Sch 2012; 79: 195-197.
34. 有馬武志, 鈴木久晴, 岩間真由美, 國重智之, 志和利彦, 高橋 浩: 半円式 CCC マーカーの教育的効果の検討. IOL&RS 2015; 29: 533-538.
35. Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al.: Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. Nat Med 2007; 13: 688-694.
36. Oharazawa H, et al.: Protection of the retina by rapid diffusion of hydrogen: administration of hydrogen-loaded eye drops in retinal ischemia-reperfusion injury. Investigative ophthalmology & visual science 2010; 51: 487-492.
37. Igarashi T, Ohsawa I, Kobayashi M, et al.: Hydrogen prevents corneal endothelial damage in phacoemulsification cataract surgery. Sci Rep 2016; 6: 31190. doi: 10.1038/srep31190.

(受付 : 2017 年 4 月 20 日)

(受理 : 2017 年 5 月 29 日)

— 綜 説 —

樹状細胞 CD1 分子による脂質抗原提示に対する HIV-1 感染の影響

新谷 英滋

日本医科大学微生物学・免疫学

Effect of HIV-1 Infection on Lipid Antigen Presentation of CD1 Molecules in Dendritic Cells

Eiji Shinya

Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School

Abstract

Dendritic cells (DCs) play an important role as professional antigen (Ag)-presenting cells in the context of HIV-1 infection and AIDS pathogenesis. DCs are unique, since all the CD1 molecules, namely CD1a, CD1b, CD1c and CD1d, are expressed in DCs. When DCs are infected with HIV-1, the product of HIV-1 accessory genes such as *nef* gene down-regulates both the lipid Ag presentation by CD1s and the peptide Ag presentation by MHC molecules, as well as their surface expression, which results in evasion from immune surveillance. It is also reported that CD1d-restricted NKT cells can be infected with HIV-1 and that their numbers are decreased in HIV-1 positive patients, which suggests the involvement of CD1 lipid Ag presentation in the context of HIV-1 infection. Thanks to anti-retroviral therapy (ART), the prognosis of patients with AIDS has been remarkably improved with the recovery of host immunity due to the suppression of HIV-1 proliferation. But HIV-1 survives ART in AIDS patients even after viral RNA levels become undetectable in the peripheral blood, hiding in so-called “reservoirs.” Once ART is terminated, HIV-1 appears again. Therefore, we need to identify the HIV-1 reservoirs and exclude HIV-1 completely from them. DCs are strong candidates as HIV-1 reservoirs, so it is critical to clarify how HIV-1-infected DCs evade immune surveillance if AIDS is to be cured. In this review, we discuss the role of DCs in HIV-1 infection, and the role of hematopoietic cell kinase (Hck), which seems to be a key factor in the immune evasion of HIV-1 infected DCs. We also consider possible combination therapy with Hck inhibitors, lipid Ag stimulation of DCs and immune checkpoint inhibitors, in relation not only to AIDS but also to other chronic viral infections and malignant diseases.

(日本医科大学医学会雑誌 2017; 13: 180–189)

Key words: HIV-1, CD1, lipid antigen, dendritic cell, hematopoietic cell kinase

はじめに

HIV-1 感染症の成立には樹状細胞 (dendritic cells,

DC) が大きな役割を果たしており, HIV-1 感染 DC の制御がエイズ治療への大きなポイントとなる. DC はプロフェッショナル抗原提示細胞であり, すべての CD1 脂質抗原提示分子すなわち CD1a, CD1b, CD1c,

Correspondence to Eiji Shinya, MD, PhD, FACP, FRCP, Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: eiji@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

CD1dを発現するユニークな細胞である。DCはHIV-1に感染すると、HIV-1のアクセサリ蛋白であるNefなどにより、ペプチド抗原提示分子MHCおよび脂質抗原提示分子CD1の表面発現と抗原提示が抑制され、HIV-1感染DCは免疫系の監視から逃避する。一方CD1d拘束性NKT細胞はHIV-1に感染し、HIV-1陽性患者ではその数が減少していることも知られている¹²。後天性免疫不全症候群、いわゆるエイズ(Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS)は、抗レトロウイルス療法(ART)の発達により、Human Immunodeficiency virus-1(HIV-1)増殖抑制による患者の免疫能の回復が可能となったため、HIV感染者の生命予後は著しく改善された。しかし、そのARTをもってしてもHIVを感染者の体内から駆逐することはできない。ARTによって血中のHIV-1量が検出限界以下になったとしてもHIV-1は“reservoir”と呼ばれる細胞群に潜伏感染しており、ARTを中止するとHIV-1は再び出現してしまうのである。そこで、エイズの“治療”のためには、その“reservoir”を同定し、そこに潜伏しているHIVを駆逐することが必要となる。そしてDCはHIV-1 reservoirの有力候補であり、HIV-1NefによるHIV-1感染DCの免疫逃避機構の解析はHIV-1感染症であるエイズ治療に不可欠である。本稿では、DCのHIV-1感染成立に果たす役割、およびHIV-1NefによるHIV-1陽性DCの免疫逃避機構にHematopoietic cell kinase(Hck)が大きく関与することを述べるとともに、Hck阻害剤と脂質抗原によるDC刺激の併用によるエイズ治療のための治療法、さらには脂質抗原刺激と免疫チェックポイント阻害剤の併用による抗腫瘍治療への応用についても述べたい。

HIV-1 reservoirsとしては種々の細胞が想定されている³。従来、静止期メモリーCD4陽性T細胞がその有力候補に挙げられていたが、T細胞以外にもマクロファージ、DC、濾胞DC(Follicular dendritic cells, fDC)、上皮細胞、さらにCD34+CD45+collagen I+Fibrocytes、中枢神経系の星状細胞(astrocytes)、CD56+CD3-NKT細胞などがHIV-1 reservoirs(non-T cell reservoirs)の候補である。中でもランゲルハンス細胞(LC)を含むDCは、HIV-1初感染に大きな役割を果たすことが知られており、われわれはDCに焦点をあてて研究を進めてきている。

HIV-1とDC：HIV-1は免疫情報の流れをハイジャック！

DCは多様な抗原提示細胞であり、免疫反応の司令塔ともいえる重要な役割を果たしている。すなわち末梢組織において抗原を貪食処理し、リンパ組織に移動して、リンパ球に抗原提示し、またサイトカインを分泌し免疫反応を開始するのである⁴。DCは骨髄由来DCとリンパ由来DCに大別され、さらにplasmacytoid DC(pDCs)、myeloid DC(mDCs)、上皮組織に存在するLC、腸管上皮DCに分かれる⁵。

ところで効果的な抗ウイルス免疫の成立にはCD8陽性細胞傷害性T細胞(Cytotoxic T lymphocytes, CTL)誘導が必須であり、CTL活性化には、体表面などからリンパ節に移動してきたDCではなく、リンパ節に元々存在していたDC(lymphoid-resident DCs)が重要な役割を果たすことが、マウスの単純ヘルペスウイルス感染実験では証明されている⁶。つまり、リンパ節において異なるDCサブセット間、例えば体表面から移動してきたLCとlymphoid-resident DC間での抗原の受け渡しが必要と考えられるわけである。そして近年LCにおいて抗原補足に重要な役割を果たしているLangerin分子のライガンドとしてglycosaminoglycan(GAG) hyaluronic acidが同定され、LC-DCのクラスター化によるLC-DCの相互作用とそれに伴うLCからDCへの抗原移動に関連して、特に抗HIV-1 CTL誘導のメカニズムが報告された⁷。すなわち、Langerinを介してHIV-1粒子に感染した表皮由来のLCの一部は、成熟化しつつリンパ節に移動し、そこに元々存在していたLymphoid-resident DCに抗原をtransferする。そしてCD8陽性T細胞にMHCクラスI分子でペプチド抗原が提示(クロスプレゼンテーション)されることによりHIV-1に対するCTL反応が惹起される(図1左)。

しかし、このような免疫系のMHC分子を介したペプチド抗原情報の流れはHIV-1感染細胞では、HIV-1Nefにより抑制され、結果としてクロスプレゼンテーションは抑制される(図1左下, Cross presentation ↓)⁸。また、CD1分子を介した脂質抗原情報の流れも、HIV-1NefおよびVpuで抑制されてしまう(図1右下, 免疫シナプス ↓)^{9,10}。一方、HIV-1ウイルス粒子は、抑制された免疫情報の流れとは対照的に、HIV-1感染LC/DCから、あるいはLCからDCを介してCD1a拘束性T細胞やCD1d拘束性NKT細胞を含むCD4陽性T細胞に効率よく感染することになる(図

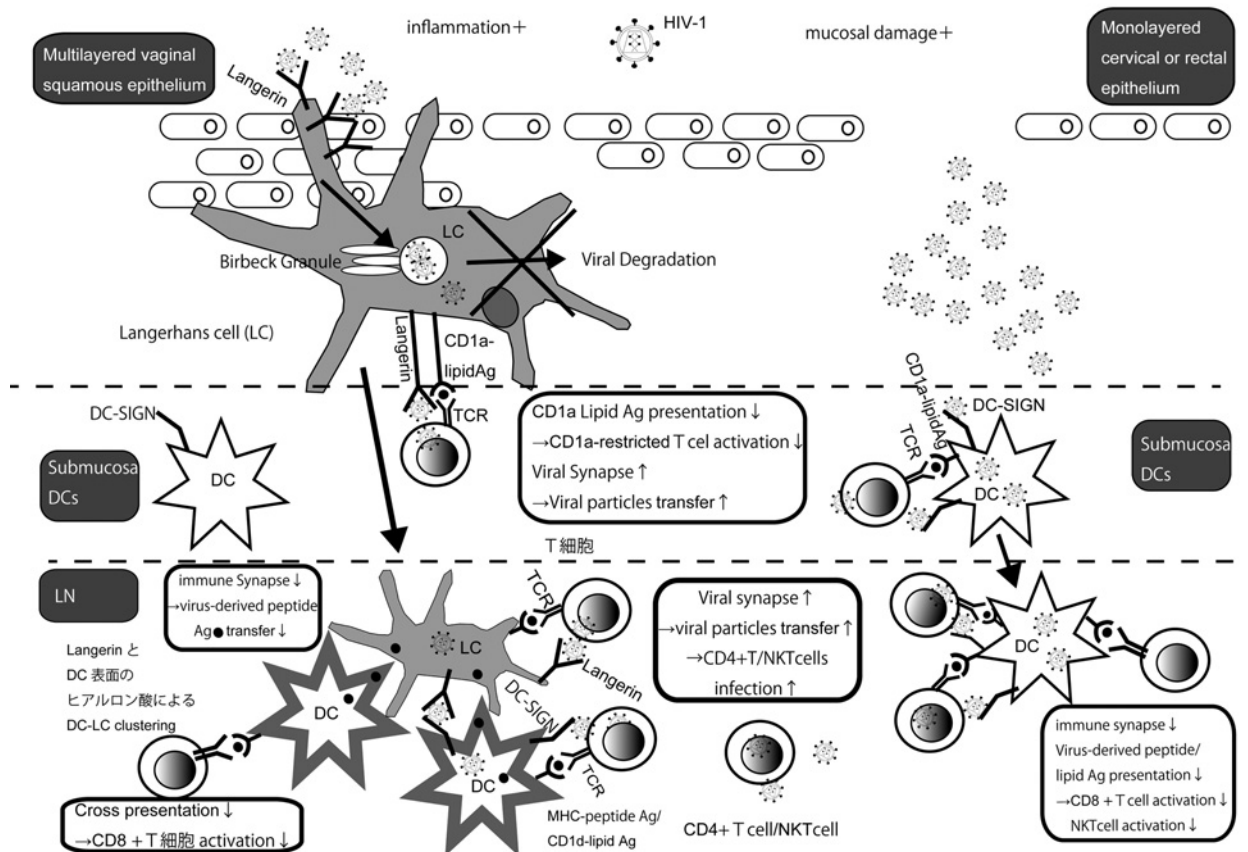


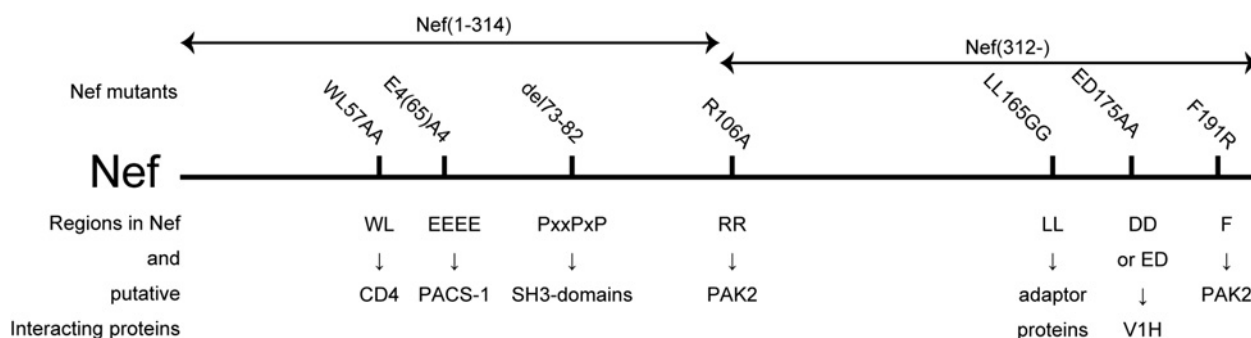
図1 HIV-1 感染における DC およびランゲルハンス細胞の役割と、HIV-1 Nef の作用

ランゲルハンス細胞 (LC) は表皮に存在し、Langerin によって HIV-1 と結合する。通常は Langerin と結合した HIV-1 はバーベック顆粒に運ばれ分解される (Viral degradation)。しかし、粘膜の炎症時、あるいは多量の HIV-1 粒子と遭遇した場合は、上皮では LC から CD1d 拘束性 NKT/ $\gamma\delta$ 細胞などに、粘膜下組織では LC から CD1a 拘束性 CD4 陽性 T 細胞に HIV-1 は感染伝播するものと考えられる (左側)。あるいは粘膜損傷などで粘膜下組織に達した HIV-1 と遭遇した DC から CD1a 拘束性 CD4 陽性 T 細胞ないし CD1d 拘束性 NKT/ $\gamma\delta$ 細胞に感染する (右側)。さらに HIV-1 と遭遇した LC ないし DC は成熟化しつつリンパ節に移動し、そこで CD4 陽性 T ないし NKT 細胞に感染する。このようななかで、*nef* を初めとする HIV-1 のアクセサリ遺伝子産物は、免疫情報の流れは抑制し (immune synapse ↓)、HIV-1 の感染伝播は亢進 (viral synapse ↑) して HIV-1 の感染伝播を促進し、宿主による免疫監視を逃避している。

1. ウイルスシナプス ↑)。

DC は種々の組織において数の上では多数派とはいえないが、免疫系における“衛兵”というその役割から、HIV-1 を初めとする病原体に真っ先に遭遇する重要な細胞群と考えられている。そして C-タイプレクチンのひとつである DC-specific intercellular adhesion molecule (KCAM)-3-grabbing nonintegrin (DC-SIGN)¹¹ を介して、T 細胞、中でも抗原情報を求めて集まってくる HIV-1 特異的な T 細胞に HIV-1 粒子を効率的に感染する¹²。特に、性感染における HIV-1 初感染の場として最も可能性の高い粘膜の表皮に分布する LC は、DC の中でも HIV-1 の侵入に際しては真っ先に遭遇する細胞と考えられる。LC においては DC-SIGN ではなく、やはり C-タイプレクチンの一つである Langerin¹³ が HIV-1 のレセプターとして結合する。通常は Langerin はむしろ HIV-1 の T 細胞への

感染伝播を抑制するといわれている。Langerin と結合した HIV-1 の多くは Birbeck 顆粒に運ばれ分解されるのである¹⁴。しかしながら、単純ヘルペス感染やカンジダ、*Neisseria gonorrhea* あるいは、*S. aureus*, *Listeria monocytogenes* による膣炎などの性感染症の合併による Langerin 機能の阻害、粘膜の損傷、あるいは多量の HIV-1 粒子に遭遇した場合などでは LC の Birbeck 顆粒で一部の HIV-1 粒子が分解されずに残る。そのため、上皮では LC から CD1d 拘束性 NKT/ $\gamma\delta$ 細胞などに、粘膜下組織では LC から CD1a 拘束性 CD4 陽性 T 細胞に HIV-1 は感染伝播するものと考えられる (図 1)。また粘膜損傷などで粘膜下組織に達した HIV-1 と遭遇した DC から CD1a 拘束性 CD4 陽性 T 細胞ないし CD1d 拘束性 NKT/ $\gamma\delta$ 細胞に感染する (図 1)¹⁴⁻²⁰。さらに、HIV-1 と遭遇した LC/DC は成熟化しつつリンパ節に移動することも知られてお

図2 一連の変異型 *nef* 遺伝子

Nef (-314) 遺伝子は Nef の N 端 1-104 アミノ酸を Nef (312-) は C 端 105 以降のアミノ酸をコードする。また、図に示された種々のタンパク因子との相互作用が知られている部位にそれぞれ変異が導入された。(文献9より許可を得て転載)

り²¹、そこで CD4 陽性 T/NKT 細胞に感染伝播する。このようにして、*in vivo* 感染において HIV-1 は免疫系の情報伝達の流れをハイジャックして効率的に感染伝播しているのである。

脂質抗原提示分子 CD1 に関する研究は、マウスでは CD1a, CD1b, CD1c が存在せずそれらのノックアウトマウスが作製出来ないことなどから CD1d の研究が先行し、HIV-1 感染 DC では、HIV-1 アクセサリータンパクである Nef と Vpu により CD1d の表面発現が抑制されると共に、HIV-1 感染に伴うスフィンゴ脂質代謝の変化による内因性 glucosylceramide 抗原発現も抑制され、免疫系の監視を逃避する仕組みが明らかになった²²。一方、CD1 拘束性 T 細胞は末梢血 T 細胞の 1/10 から 1/300 を占めることがあきらかになり²³、その中でも CD1a 拘束性 T 細胞が最も多いことが報告された²⁴。そして MHC 分子によるペプチド抗原提示が HIV-1 Nef により抑制される⁸と同様に、末梢血単球由来の DC の CD1a 表面発現²⁵、さらには、CD1a による脂質抗原提示も HIV-1 Nef により抑制されることが明らかになった⁹。これらの結果は、CD1a 拘束性の脂質抗原提示による免疫系も、CD1d 分子によるものと同様に、HIV-1 の *in vivo* 感染成立と AIDS 病態の成立に重要な役割を果たしていることを示唆しており、さらに CD1 分子を介した脂質抗原提示系による HIV-1 感染 DC ないし LC 刺激を介した HIV-1 reservoir の顕在化による ART 後残存 HIV-1 駆逐のための治療への応用の可能性も考えられる。そのためには HIV-1 による CD1 脂質抗原提示系の抑制機構を明らかにすることが重要となる。

HIV-1 感染による CD1a 脂質抗原提示の抑制

HIV-1 感染による DC の CD1a 分子脂質抗原提示の

抑制には HIV-1 Nef が大きく関与している^{9,25}。そこで一連の変異型 HIV-1 *nef* 遺伝子(図2)を作製し、sulfatide 特異的 CD1a 拘束性 T 細胞クローン K34B9 と末梢血単球由来 DC (PBMC-derived DC) を用いた CD1a 抗原提示アッセイ系(図3a)を用い、抗原提示細胞である DC に RNA-electroporation 法で *nef* 遺伝子導入を行った後に、CD1a 分子による特異的脂質抗原 sulfatide の提示を受けた K34B9 細胞が培養上清中に分泌した TNF- α を定量することで、CD1a 脂質抗原提示系に対する HIV-1 *nef* 遺伝子変異の影響を詳細に解析した。すると、Control (EGFP) と比較して、WL57AA, E4(65)A4, LL165GG, F191R などの変異型 *nef* 遺伝子では CD1a による脂質抗原提示は野生型 *nef* 遺伝子と同様に有意に抑制されたが、SH3 部位との相互作用関連塩基を欠損した del73-82 変異、PAK2 との相互作用関連塩基に変異を導入した R106A および F191R では野生型 *nef* 遺伝子で見られたような CD1a 脂質抗原提示の抑制がみられず、Nef-SH3 ドメイン間および Nef-PAK2 間の分子間相互作用が示唆された(図3)。一方 *nef* 遺伝子を N 端側と C 端側に 2 分して、CD1a 分子と HeLa 細胞に共発現させ、分子内局在を観察したところ、アミノ酸(aa)73~82 を含む N 端末 Nef (Nef(1-314)) と CD1a の局在が有意に一致し、Nef と SH3 ドメインすなわち Hck との相互作用がここでも示唆された(図4)。このことは Yeast two hybrid assay でも同様の結果であった(図5)。そこで、さらに Nef, PAK2, Hck, CD1a4 分子の相互作用を解析するために、Protein fragment complementation assay を行った(図6)。この方法では緑色蛍光タンパク Monomeric Kusabira Green (mKG) の遺伝子を 2 分割して、相互作用を解析する 2 つの蛋白の遺伝子とそれぞれキメラ遺伝子を作製して、同じ細胞に遺伝子導入して共発現し、充分な相互

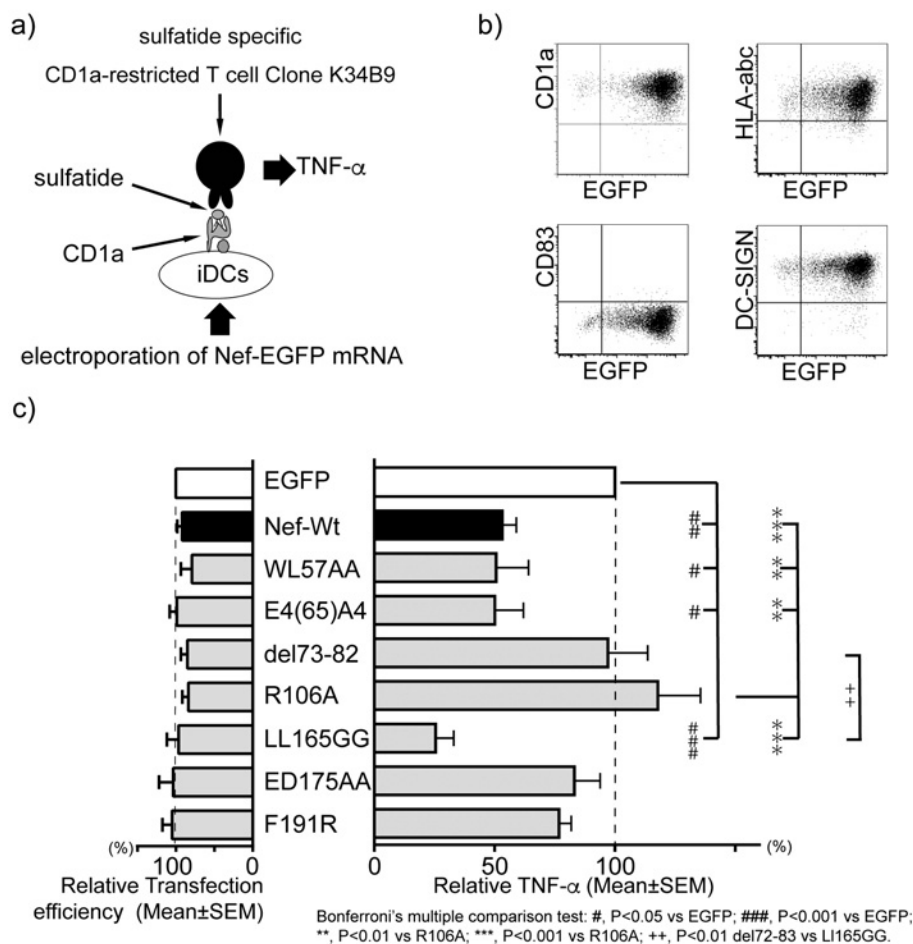


図3 NefによるCD1a脂質抗原提示の抑制

- a) CD1a抗原提示アッセイ
抗原提示細胞として末梢血単球由来のiDCsを用い、一連の変異型 *nef* 遺伝子のmRNAを遺伝子導入し、脂質抗原 Sulfatide をパルスして Sulfatide 特異的 CD1a 拘束性 T 細胞 K349.1 に抗原提示し、培養上清中の TNF- α を定量した。
- b) mRNA electroporation
EGFP 遺伝子を iDC に導入したところ、導入効率は90%以上で、CD1a, HLA-abc, CD83, DC-SIGN などの発現に有意な影響はなかった。
- c) 左図：変異型 *nef* 遺伝子によっても、同時に遺伝子導入したマーカー遺伝子の導入効率に有意差はなかった。右図：TNF- α 定量による CD1a 抗原提示は野生型 *nef* (Nef-Wt) で有意に抑制され、WL57AA, E4(65)AA, LL165GG でも同様であったが、del73-82, R106A, ED175AA, F191R では抑制はみられなかった。(文献9より許可を得て転載)

作用があれば再構成された mKG により緑色蛍光が陽性となる。感度が高く、また共焦点レーザー顕微鏡で相互作用の部位が確認できる方法である (図 6a)。この方法により、Nef と Hck、Nef と PAK2 の間にそれぞれ相互作用が認められ、Nef-Hck 相互作用は最も強い相互作用を示した (図 6b)。さらに Nef-CD1a 相互作用は Hck により有意に増強される (図 6c 左右比較) とともに、Hck の SH3 部位との相互作用を阻害することが知られている *nef* 遺伝子の del73-82 変異により有意に抑制された (図 6c, 4th bar)。同様に Nef-PAK2 相互作用も Hck によっても有意な増強効果が観察さ

れた (図 6e, 左右比較)。さらに、従来から報告されている PAK2 との相互作用部位に変異を導入した R106A, F191R では抑制された (図 6e, 5th bar, 8th bar, respectively) のみならず、PAK2 には存在しない SH3 部位との相互作用を阻害する *nef* 遺伝子の del73-82 変異によっても有意な抑制効果が観察された (図 6e, 4th bar)。

そこで、Nef と PAK2 の細胞内局在を観察すると、2つの分子のそれが一致することが確認され、2者の分子間相互作用が示唆された (図 7a)。さらに、Nef-PAK2 分子間相互作用と Hck の細胞内局在が一致す

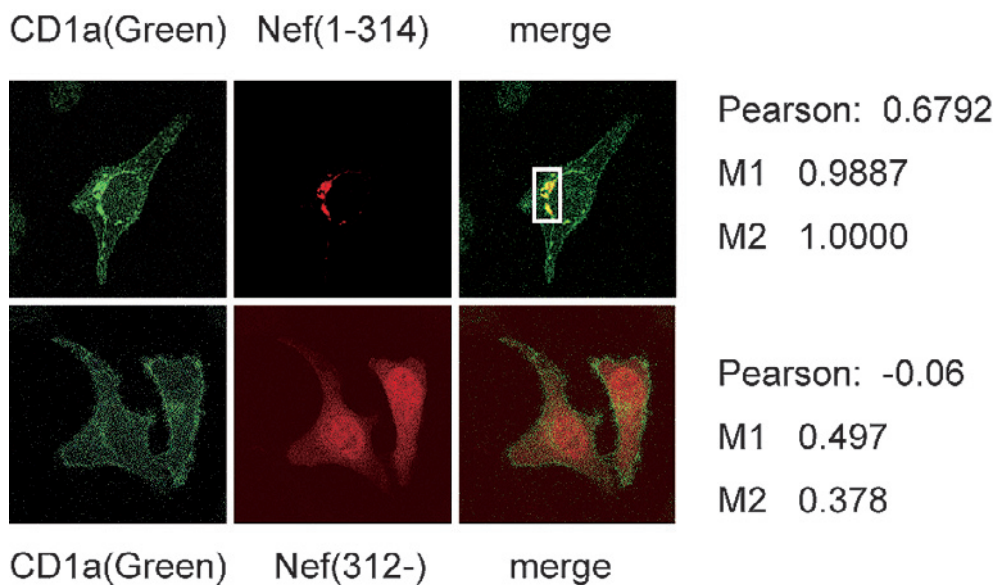


図4 CD1aとHIV-1Nefの細胞内局在

CD1a分子とNefないしNef(1-314)の細胞内局在は有意に一致したが、CD1a分子とNef(312-)の細胞内局在に有意な相関は見られなかった。(文献9より許可を得て転載)

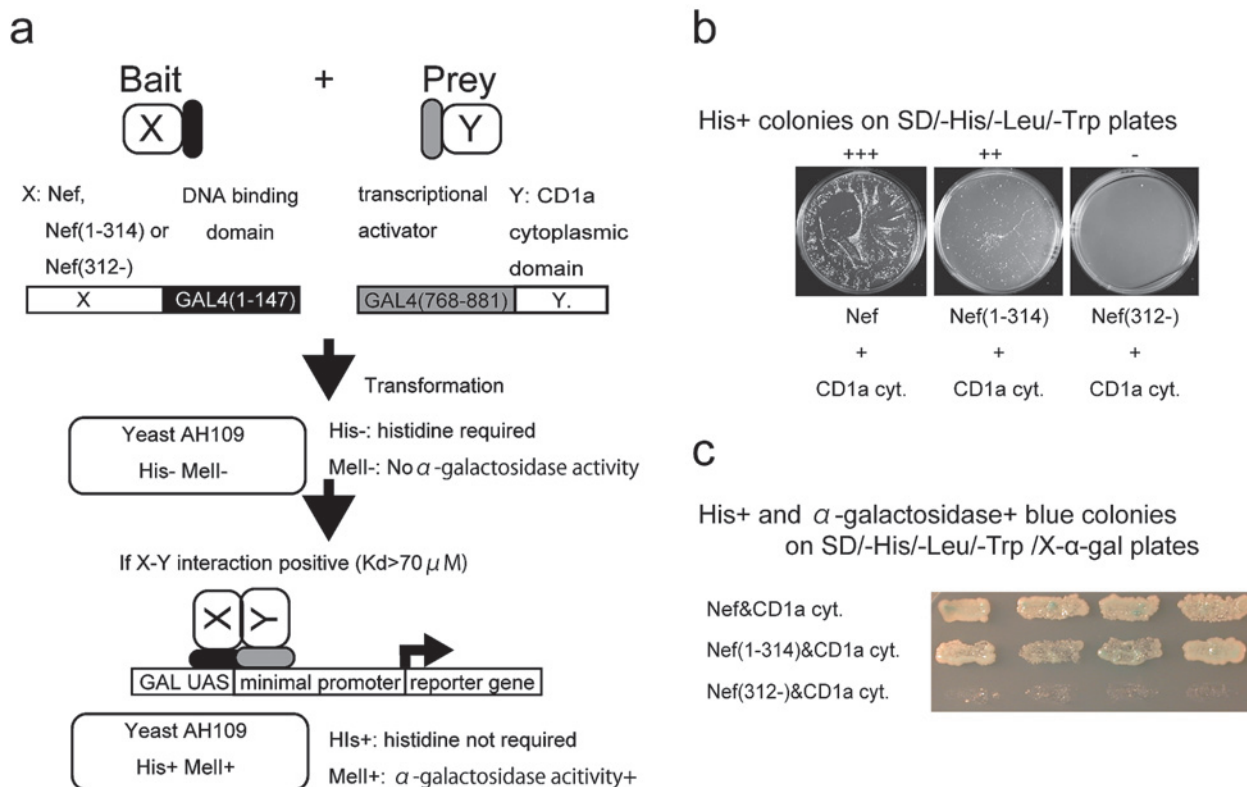


図5 Yeast two hybrid assay

野生型 *nef* 遺伝子 (Nef), *nef* (1-314), あるいは *nef* (312-) 遺伝子のいずれかと GAL4 (1-147) DNA 結合部位遺伝子のキメラ遺伝子発現ベクター, および CD1a 細胞内ドメイン遺伝子と GAL4 (768-881) トランスクリプション活性部位遺伝子のキメラ遺伝子発現ベクターを作製し, AH109His⁻MelI⁻イースト株 (Clontech) に遺伝子導入する (a). CD1a 細胞内ドメイン遺伝子と野生型 *nef* 遺伝子 (Nef) ないし *nef* (1-314) 遺伝子の組み合わせでは SC/-His/-Leu/-Trp プレートで His (+) コロニーがみられ (b), SD/-His/-Leu/-Trp/X-α-gal プレートでは His⁺/X-α-galactosidase⁺コロニーがみられ (c), CD1a と Nef の 1-314 アミノ酸との相互作用が示された。(文献9より許可を得て転載)

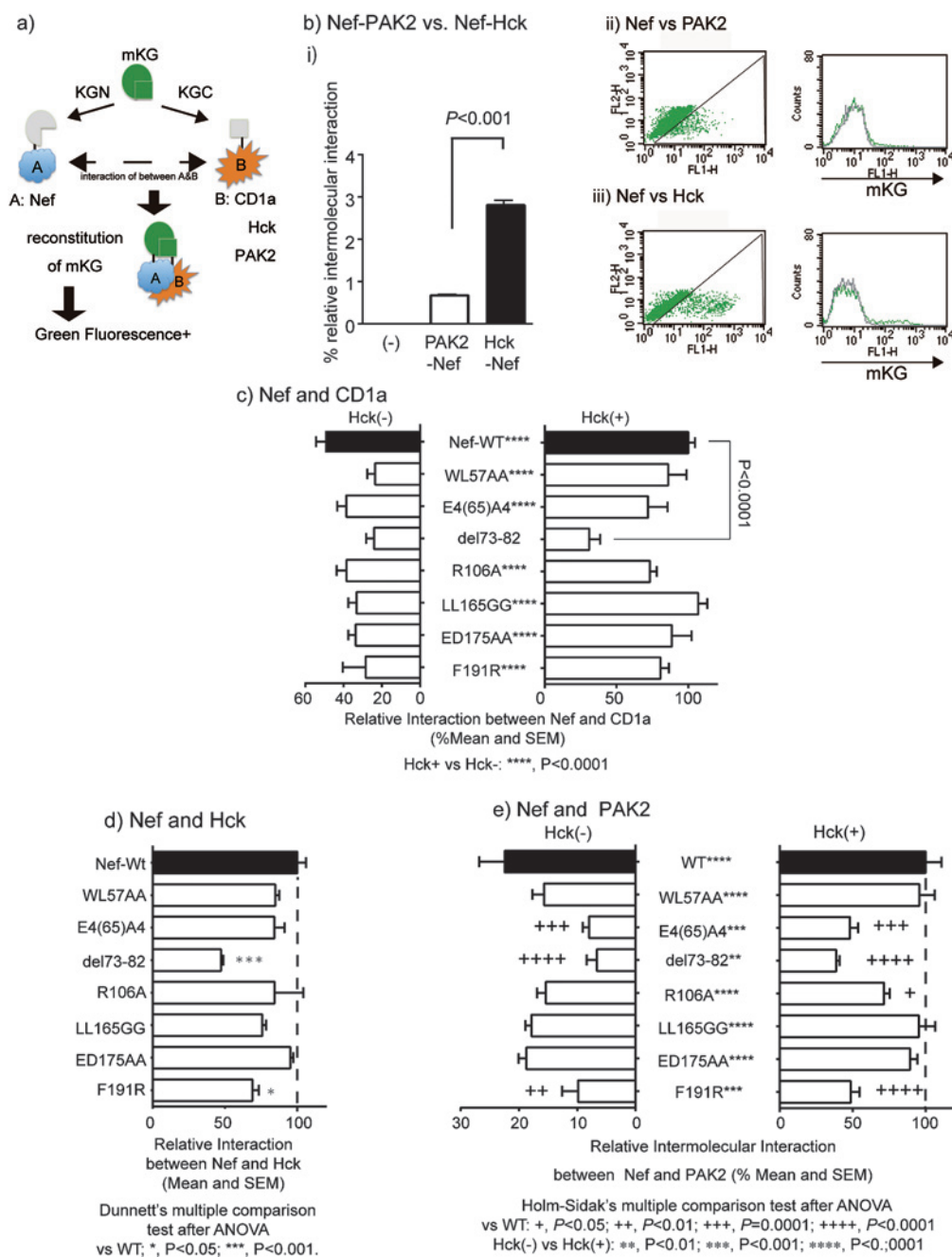


図6 Protein fragment complementation assay

- a) Monomeric Kusabira Green (mKG) 遺伝子を2分し、分子間相互作用を解析する2つのタンパク A, B の遺伝子それぞれとキメラ遺伝子を作成する。この2つのキメラ遺伝子を HCT116 細胞株に遺伝子導入する。A, B 間で有意な分子間相互作用がある場合2分された mKG 分子が再構成され緑色蛍光が観察される。
- b) Nef-PAK2, Nef-Hck 間で有意な分子間相互作用が観察された。Nef-Hck 相互作用は Nef-PAK2 のそれよりも有意に強いものであった。
- c) 一連の変異型 Nef と CD1a の相互作用の解析。野生型 Nef と CD1a 間で有意な相互作用が認められたが、SH3 部位との相互作用部位に変異を導入した del73-82 により有意に抑制された (4th bars)。また、Hck により Nef-CD1a 相互作用は常に増強された (それぞれ左右比較)。
- d) Nef と Hck 相互作用の解析。既報の通り SH3 部位との相互作用部位に変異を導入した del73-82 で抑制された (4th bar)。
- e) Nef と PAK2 の相互作用解析。Hck は Nef-PAK2 相互作用も有意に増強した (それぞれ左右比較)。Hck 非存在下では E4(65)A4 (左 3rd bar), del73-82 (左 4th bar), F191R (右 8th bar) で有意な抑制、Hck 存在下ではそれら (右 3rd, 4th and 8th bars) に加え R106A (右 5th bar) でも有意な抑制がみられた。(文献9より許可を得て転載)

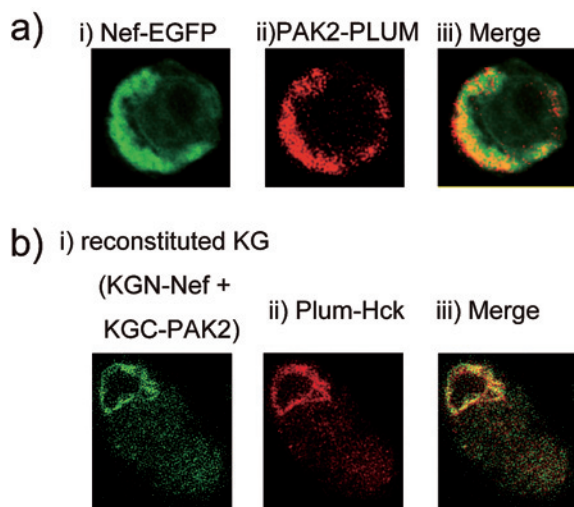


図7 HIV-1 Nef, PAK2, Hck の相互作用

- a) Nef の細胞内局在 (i) と PAK2 の細胞内局在 (ii) は有意に一致した (iii).
- b) Protein fragment complementation assay により Nef と PAK2 の分子間相互作用によって再構成された mKG の緑色蛍光と Plum 蛍光タンパク遺伝子 (i) と Hck とのキメラ遺伝子の細胞内局在 (ii) は有意に一致した (iii). (文献 9 より許可を得て転載)

るかどうか観察したところ、有意に局在することが示され (図 7b), 上記の結果を支持する結果であった. このような多分子間相互作用の解析により, HIV-1Nef と CD1a の分子間相互作用には Hck および p21-activated kinase2 (PAK2) の関与が示され, 特に Hck によって Nef-CD1a 相互作用のみならず, Nef-PAK2 相互作用も増強されることが明らかになった.

Hck は非レセプターチロシンキナーゼの仲間である SRC 細胞質チロシンキナーゼの 1 つであり, 白血病発症との関連, 発がん性チロシンキナーゼレセプターとの関連も知られている²⁶. 免疫系では細胞の走化性や創傷治癒などとの関連も指摘されており, 単球・マクロファージにおける組織特異的な発現が報告されている²⁷が, DC における発現の報告はなかった. そこで, 各種の細胞における Hck の発現を mRNA レベル, 蛋白レベルで解析した (図 8). すると, 未成熟 DC において組織特異的な強い発現が認められ, Hck の未成熟 DC における特異的な作用が示唆された.

以上のわれわれの実験結果により, LC を含む未成熟 DC における HIV-1Nef による CD1a 脂質抗原提示

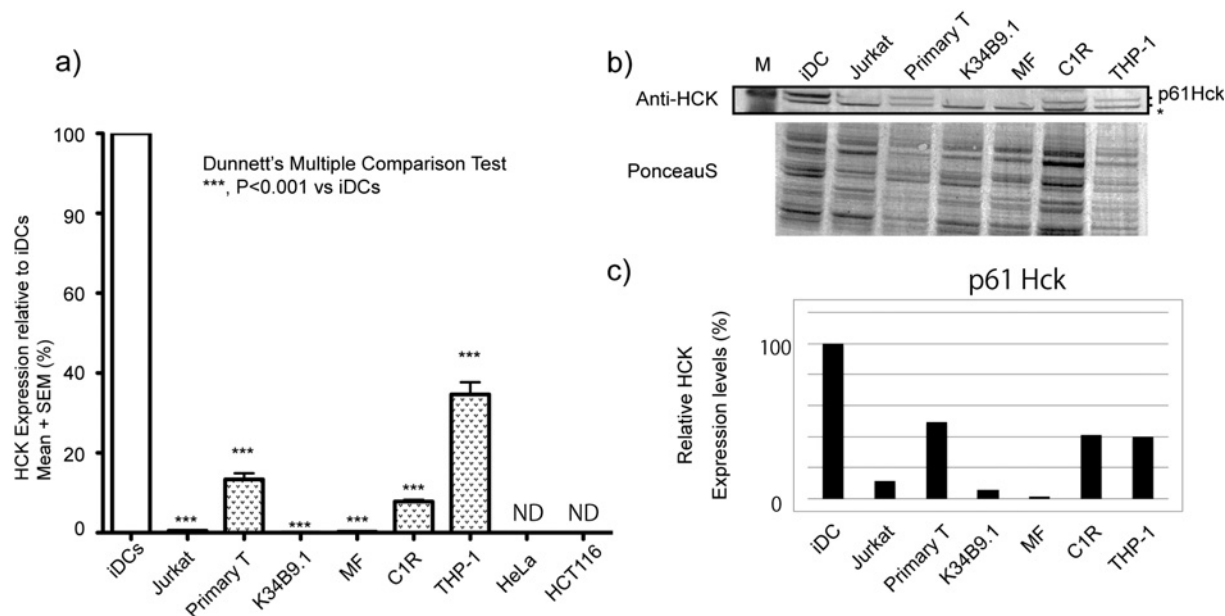


図8 iDCs における Hck の強い発現

Hck 遺伝子の発現を real-time PCR (a) および免疫ブロット法 (b) で解析した.

a) Total RNA を末梢血単球由来未成熟樹状細胞 iDCs, Jurkat 細胞, primary T 細胞, K34B9.1 Sulfatide 特異的 CD1a 拘束性 T 細胞株, マクロファージ (MF), C1R (a B cell line), THP-1 細胞, HeLa 細胞, HCT116 細胞から抽出し Hck 遺伝子発現量を解析した.

b) Ponceau S 染色でタンパク定量を行った (b 下図) 後に抗 Hck 抗体による免疫ブロット法 (b 上図) を行い, デンシトメーターで p61 Hck の定量を行った.

mRNA 発現レベル (a), タンパク発現レベル (c) いずれにおいても iDC で Hck 遺伝子の最も強い発現が見られた. (文献 9 より許可を得て転載)

抑制機構における Hck の重要な役割が示された。このことは、Hck 阻害による CD1 脂質抗原提示系回復による HIV-1 感染 LC ないし HIV-1 感染 DC の制御を ART と併用することによる AIDS 治療への可能性を示している。具体的には HIV-1 感染 LC/DC において Hck の生物学的活性を、種々の Hck 阻害薬²⁸、あるいは Nef-Hck 分子間相互作用を阻害する²⁹ことにより CD1 分子を介した脂質抗原分子刺激感受性を回復させた上で、Sulfatide を初めとする脂質抗原で DC を刺激し、その結果期待される HIV-1 特異的 CD8 陽性キラー T 細胞活性化を利用した、HIV-1 陽性細胞排除による AIDS 治療への治療戦略、さらにはその他の慢性ウイルス感染症治療への応用も視野に入ってくる。

腫瘍治療への展開

また、Hck と脂質抗原の併用による CD1 脂質抗原提示系の活性化は、AIDS を初めとする慢性ウイルス感染症の治療のみならず、腫瘍治療への応用も考えられる。腫瘍細胞も、慢性ウイルス感染細胞同様に、免疫系の監視から逃避している点は共通している。教室の研究成果では、マウスの腫瘍モデルにおいて、 α -GalCer を投与することにより、通常考えられているように抗原提示細胞の DC から NKT 細胞へという情報の流れではなく、DC に、それも腫瘍抗原提示分子と考えられている CD1d から DC に、いわば逆方向にシグナルが入ることが抗腫瘍効果発現に重要な役割を果たすことが示されている³⁰。このことは、腫瘍組織の DC を、CD1 分子を介して脂質抗原によって刺激することによる抗腫瘍効果発現の可能性を示しており、さらに、免疫チェックポイント阻害剤と、脂質抗原による DC 刺激の併用による腫瘍治療への応用も期待される。

おわりに

HIV-1 Nef による CD1 脂質抗原提示系抑制による免疫逃避機構が明らかになった。そこには Hck が大きく関与している。Hck 阻害薬と脂質抗原による DC 刺激を併用することが、HIV-1 の体内からの排除すなわち AIDS 治療への有力な治療戦略の一つと考えられ、この戦略はその他の慢性ウイルス感染症への応用も可能であろう。また Hck 阻害薬と脂質抗原による刺激、ならびに免疫チェックポイント阻害薬の併用による腫瘍治療への応用も期待される。CD1 分子によ

て提示される脂質分子としては、CD1d によって提示される α -Galactosylceramide が知られているが、ほかには多くの結核菌由来脂質抗原が報告されており³¹、Hck 阻害薬と結核菌由来脂質抗原による DC 刺激さらに免疫チェックポイント阻害薬の 3 者併用療法が有力な腫瘍治療戦略となる可能性がある。

文 献

1. Sandberg JK, Fast NM, Palacios EH, et al: Selective loss of innate CD4(+) V alpha 24 natural killer T cells in human immunodeficiency virus infection. *J Virol* 2002; 76: 7528-7534.
2. Lucas M, Gadola S, Meier U, et al: Frequency and phenotype of circulating Valpha24/Vbeta11 double-positive natural killer T cells during hepatitis C virus infection. *J Virol* 2003; 77: 2251-2257.
3. Kandathil AJ, Sugawara S, Balagopal A: Are T cells the only HIV-1 reservoir? *Retrovirology* 2016; 13: 86.
4. Banchereau J, Steinman RM: Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998; 392: 245-252.
5. Lambotin M, Raghuraman S, Stoll-Keller F, Baumert TF, Barth H: A look behind closed doors: interaction of persistent viruses with dendritic cells. *Nat Rev Microbiol* 2010; 8: 350-360.
6. Allan RS, Waithman J, Bedoui S, et al: Migratory dendritic cells transfer antigen to a lymph node-resident dendritic cell population for efficient CTL priming. *Immunity* 2006; 25: 153-162.
7. van den Berg LM, Cardinaud S, van der Aar AM, et al: Langerhans Cell-Dendritic Cell Cross-Talk via Langerin and Hyaluronic Acid Mediates Antigen Transfer and Cross-Presentation of HIV-1. *J Immunol* 2015; 195: 1763-1773.
8. Collins KL, Chen BK, Kalams SA, Walker BD, Baltimore D: HIV-1 Nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. *Nature* 1998; 391: 397-401.
9. Shinya E, Shimizu M, Owaki A, et al: Hemopoietic cell kinase (Hck) and p21-activated kinase 2 (PAK2) are involved in the down-regulation of CD1a lipid antigen presentation by HIV-1 Nef in dendritic cells. *Virology* 2016; 487: 285-295.
10. Moll M, Andersson SK, Smed-Sorensen A, Sandberg JK: Inhibition of lipid antigen presentation in dendritic cells by HIV-1 Vpu interference with CD1d recycling from endosomal compartments. *Blood* 2010; 116: 1876-1884.
11. Geijtenbeek TB, Kwon DS, Torensma R, et al: DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells. *Cell* 2000; 100: 587-597.
12. Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, et al: HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. *Nature* 2002; 417: 95-98.
13. Valladeau J, Ravel O, Dezutter-Dambuyant C, et al: Langerin, a novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules. *Immunity* 2000; 12: 71-81.
14. de Witte L, Nabatov A, Pion M, et al: Langerin is a natural barrier to HIV-1 transmission by Langerhans cells. *Nature medicine* 2007; 13: 367-371.

15. de Jong MA, de Witte L, Oudhoff MJ, Gringhuis SI, Gallay P, Geijtenbeek TB: TNF-alpha and TLR agonists increase susceptibility to HIV-1 transmission by human Langerhans cells ex vivo. *J Clin Invest* 2008; 118: 3440-3452.
16. de Jong MA, Vriend LE, Theelen B, et al.: C-type lectin Langerin is a beta-glucan receptor on human Langerhans cells that recognizes opportunistic and pathogenic fungi. *Mol Immunol* 2010; 47: 1216-1225.
17. Ogawa Y, Kawamura T, Kimura T, Ito M, Blauvelt A, Shimada S: Gram-positive bacteria enhance HIV-1 susceptibility in Langerhans cells, but not in dendritic cells, via Toll-like receptor activation. *Blood* 2009; 113: 5157-5166.
18. Ogawa Y, Kawamura T, Matsuzawa T, et al.: Antimicrobial peptide LL-37 produced by HSV-2-infected keratinocytes enhances HIV infection of Langerhans cells. *Cell Host Microbe* 2013; 13: 77-86.
19. Nasr N, Lai J, Botting RA, et al.: Inhibition of two temporal phases of HIV-1 transfer from primary Langerhans cells to T cells: the role of langerin. *J Immunol* 2014; 193: 2554-2564.
20. Peressin M, Proust A, Schmidt S, et al.: Efficient transfer of HIV-1 in trans and in cis from Langerhans dendritic cells and macrophages to autologous T lymphocytes. *AIDS* 2014; 28: 667-677.
21. Steinman RM, Banchereau J: Taking dendritic cells into medicine. *Nature* 2007; 449: 419-426.
22. Paquin-Proulx D, Gibbs A, Bachle SM, et al.: Innate Invariant NKT Cell Recognition of HIV-1-Infected Dendritic Cells Is an Early Detection Mechanism Targeted by Viral Immune Evasion. *J Immunol* 2016; 197: 1843-1851.
23. de Lalla C, Lepore M, Piccolo FM, et al.: High-frequency and adaptive-like dynamics of human CD1 self-reactive T cells. *Eur J Immunol* 2011; 41: 602-610.
24. de Jong A, Pena-Cruz V, Cheng TY, Clark RA, Van Rhijn I, Moody DB: CD1a-autoreactive T cells are a normal component of the human alphabeta T cell repertoire. *Nat Immunol* 2010; 11: 1102-1109.
25. Shinya E, Owaki A, Shimizu M, et al.: Endogenously expressed HIV-1 nef down-regulates antigen-presenting molecules, not only class I MHC but also CD1a, in immature dendritic cells. *Virology* 2004; 326: 79-89.
26. Poh AR, O'Donoghue RJJ, Ernst M: Hematopoietic cell kinase (HCK) as a therapeutic target in immune and cancer cells. *Oncotarget* 2015; 6: 15752-15771.
27. Greenway AL, Holloway G, McPhee DA, Ellis P, Cornall A, Lidman M: HIV-1 Nef control of cell signalling molecules: multiple strategies to promote virus replication. *J Biosci* 2003; 28: 323-335.
28. Wales TE, Hochrein JM, Morgan CR, Emert-Sedlak LA, Smithgall TE, Engen JR: Subtle Dynamic Changes Accompany Hck Activation by HIV-1 Nef and are Reversed by an Antiretroviral Kinase Inhibitor. *Biochemistry* 2015; 54: 6382-6391.
29. Jarviluoma A, Strandin T, Lulf S, et al.: High-affinity target binding engineered via fusion of a single-domain antibody fragment with a ligand-tailored SH3 domain. *PLoS One* 2012; 7: e40331.
30. 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.
31. Van Rhijn I, Godfrey DI, Rossjohn J, Moody DB: Lipid and small-molecule display by CD1 and MR1. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 643-654.

(受付：2017年5月8日)

(受理：2017年7月1日)

第27回公開「シンポジウム」

動脈硬化症の病理

和田 龍一

日本医科大学統御機構診断病理学

Pathology of Arteriosclerosis

Ryuichi Wada

Department of Integrated Diagnostic Pathology, Nippon Medical School

(日本医科大学医学会雑誌 2017; 13: 190-193)

Key words: Atherosclerosis, Mönckeberg medial sclerosis, Arteriolosclerosis, Fibromuscular intimal hyperplasia, Endothelial injury

1. はじめに

動脈硬化症は、動脈が硬くなる病態で、動脈壁の肥厚と弾力性の低下を特徴とする病変である¹。歴史的には動脈硬化症は変性疾患ととらえられてきた。しかしながら、細胞の遊走や増殖、そして細胞外基質の産生、リモデリングなどを伴う複雑な病変で、単なる変性疾患ではない。発生する動脈の部位や構造、そして原因により病態や病理組織像は大きく異なる。

今回は、血管壁の傷害に対する反応について概説した後、動脈硬化症の定義と分類、そしてその病理組織像について述べていきたい。

2. 血管壁の傷害に対する反応

血管壁は組織学的に3層からなる。内腔側から血管内皮細胞とその下のわずかな結合組織からなる内膜、平滑筋細胞と弾性線維からなる中膜、その外側の疎な結合組織からなる外膜に分けられる。大動脈のような弾性動脈では中膜に弾性線維が多く、筋性動脈の中膜では平滑筋が主体となる。内膜と中膜の間には弾性線維からなる内弾性板が存在する。血管を構成する主たる細

胞成分は、血管内皮細胞と平滑筋細胞であり、動脈硬化症の発症において重要な役割を果たしている。

血管壁、特に血管内皮細胞には、血行動態、酸化ストレス、感染、高血糖、高脂血症、サイトカインや後期糖化生成物などの種々の傷害が加わる。傷害を受けた内皮細胞は活性化され、機能異常と形質の変化を引き起こし、接着分子を発現し、さらに、サイトカインや増殖因子を放出する。傷害を受けた部位には、血流中の平滑筋細胞の循環前駆細胞、さらに中膜の平滑筋細胞が遊走する。内膜に遊走した平滑筋細胞は収縮能に乏しく、増殖するとともに細胞外基質を産生する。このため内膜は次第に肥厚していく。内膜肥厚は血管障害における基本的な反応と考えられている。

3. 動脈硬化症の定義と分類

動脈硬化症は文字通り、動脈の壁が硬くなる疾患で、形態学的には動脈壁の肥厚、そして弾力性の低下をきたした状態と定義される¹。病理学的に動脈硬化症は、粥状硬化症 (atherosclerosis)、Mönckeberg 型中膜硬化症 (Mönckeberg medial sclerosis)、細動脈硬化症 (arteriolosclerosis)、線維筋性内膜過形成 (fibromuscular intimal hyperplasia) に分類される (表1)¹²。

表1 動脈硬化症の分類

粥状硬化症 Atherosclerosis
Mönckeberg 型中膜硬化症 Mönckeberg medial sclerosis
細動脈硬化症 Arteriosclerosis
線維筋性内膜過形成 Fibromuscular intimal hyperplasia

4. 動脈硬化症の組織像

4-1. 粥状硬化症

粥状硬化症は、大動脈などの弾性動脈や中型の筋性動脈に発生する疾患で、プラークといわれる内膜の隆起性病変を特徴とする。形態学的には、脂肪線条、線維斑、粥腫、複合病変の4つに分類される³。脂肪線条は10歳代の大動脈でも見られる病変で、わずかな隆起性の黄色調の線状の病変である。粥状硬化性プラークは脂質と細胞外基質の沈着を中心とした病変で（図1A）、内腔側は平滑筋細胞と膠原線維からなる線維被膜に覆われる（図1B）。プラークには新生血管とともに、マクロファージや好中球などの炎症細胞の浸潤も見られる（図1B、矢印）。脂質成分が少なく、線維成分が多い粥状硬化性プラークは線維斑といわれる。

粥状硬化性プラークは、血行動態ストレスなどによる内皮細胞の傷害に始まり、マクロファージと平滑筋細胞の遊走に加え、脂質の沈着と細胞外マトリックスの増生により次第に増大する。プラークの表面にびらんや潰瘍が生じると、血栓が形成され、さらに器質化と石灰化をきたす。これを繰り返して、複合病変（図1C）へと進展すると考えられている⁴。

粥状硬化性プラークには、線維被膜の厚い安定プラークと、線維被膜の薄い脆弱プラークがある。安定プラークは平滑筋細胞や膠原線維に富み脂質成分は少なく、脆弱プラークは脂質が多く、平滑筋細胞や膠原線維が少ない。また、マクロファージやリンパ球、好中球などの炎症細胞は、安定プラークで少なく、脆弱プラークでは多いとされる。炎症細胞は膠原線維を分解する matrix metalloproteinase を放出することから、線維被膜を菲薄化させる一因と考えられている。このような炎症に加え、酸化ストレス、酸化LDLの存在、プラーク内の出血もプラークの不安定化因子と考えられている^{5,6}。

脆弱プラークは、破裂、潰瘍の形成、血栓形成、プラーク内出血をきたす。大動脈のプラークが破裂すると、脂質成分の断片は動脈血にのり末梢の臓器の血管に塞栓を形成する。一方、中型の筋性動脈におけるプ

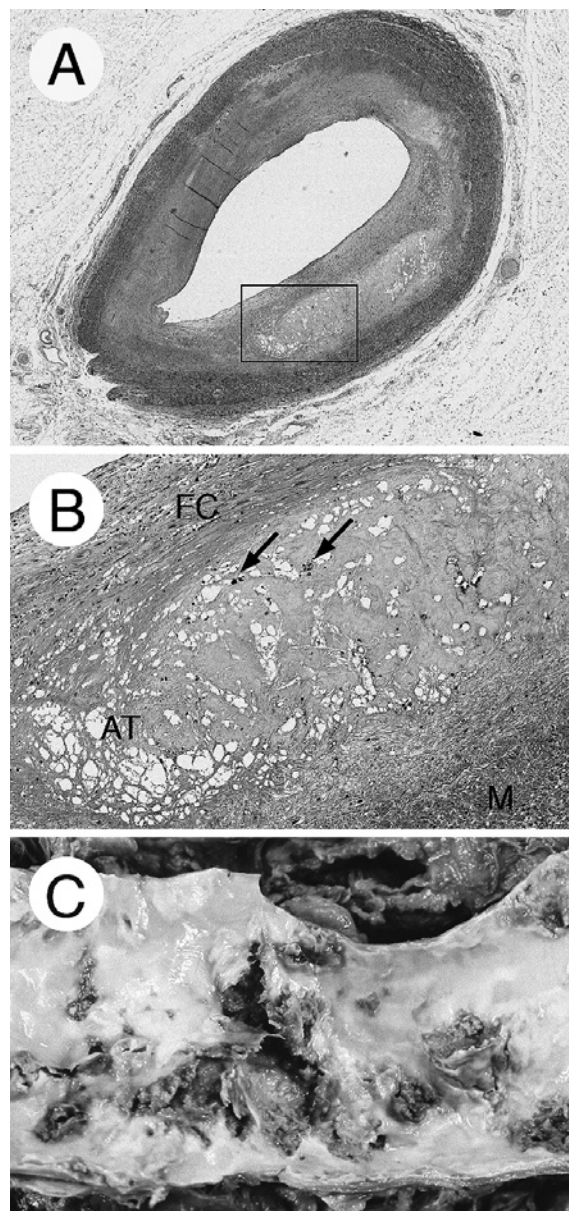


図1 粥状硬化症の病理組織像。A：中型の筋性動脈の粥状硬化症の病理組織像。内腔の狭窄は軽度である。B：粥腫の病理組織像。Aに示された動脈壁の拡大像である。脂質の沈着した粥腫（AT）は、線維被膜（FC）に覆われている。粥腫の外側は中膜（M）である。C：大動脈の複合病変の肉眼像。表面は潰瘍となり血栓の付着も見られる。

ラークの破裂は、直接に血管の狭窄をきたすのみならず、プラーク表面の潰瘍に形成された血栓が内腔を閉塞することもある。冠動脈におけるこのような病態は、急性の心筋虚血や心筋梗塞、いわゆる急性冠症候群をきたすと考えられている。

4-2. Mönckeberg 型中膜硬化症

Mönckeberg 型中膜硬化症は、筋性動脈の中膜が石

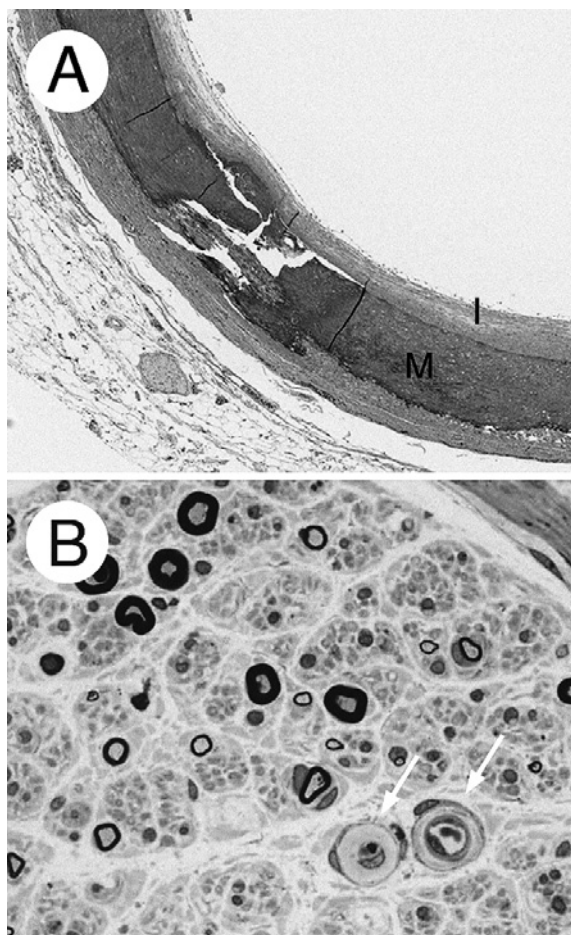


図2 Mönckeberg 型中膜硬化症と細動脈硬化症の病理組織像。A：Mönckeberg 型中膜硬化症の病理組織像。中膜(M)に帯状の石灰化を認める。内膜(I)の若干の肥厚を認める。B：糖尿病患者の末梢神経における細小血管障害。神経鞘内血管の壁の肥厚を認める(矢印)。有髄神経線維の脱落が著明である。

灰化をきたす病変である(図2A)。少なからず内膜の肥厚を伴うものの、内腔が狭窄することはない。このため、臨床的に問題となることは少ないと考えられている。

4.3. 細動脈硬化症

細動脈硬化症は、細動脈や小動脈に発生する動脈硬化症で、形態学的には過形成型と硝子化型がある。過形成型は高血圧症に伴って発生することが多く、平滑筋が増生して動脈壁が肥厚する。増生した平滑筋が壊死をきたして壊死性細動脈炎をきたすこともある。硝子化型は血管壁が肥厚し硝子化する病態で、代表的な疾患として糖尿病があげられる(図2B)。糖尿病の細小血管障害においても高血糖や酸化ストレス、サイトカイン、そして後期糖化生成物による内皮細胞障害が

深く関与している⁷。このような細小血管障害は、網膜症、腎症、神経障害といった糖尿病合併症の発症に重要な役割を果たしている。網膜では微細動脈瘤の形成と破裂により眼底出血をきたし、末梢神経では有髄神経が脱落して感覚鈍麻などの症状をきたす。腎糸球体では、びまん性病変、結節性病変、fibrin cap や capsular drop などの浸出性病変を形成し、さらに輸出入動脈の硝子化もきたす。次第に腎機能が低下して最終的には腎不全状態となる。現在、透析導入患者の約40%が糖尿病患者である。

4.4. 線維筋性内膜過形成

線維筋性内膜過形成は、移植された臓器の動脈や、経皮的血管形成術やステントの留置後の動脈、さらに移植した静脈グラフトに見られる血管の硬化性病変である。血行動態の変化や血管内皮細胞の傷害による内膜肥厚とともに、血管壁のリモデリングも関与しており、血管壁が肥厚し、しばしば狭窄をきたす⁸。

5. おわりに

動脈硬化症の病理組織学的変化は非常に多彩で複雑であり、原因、発生する血管、さらに血管内における病変部位、病変を構成する細胞や物質、そして時間軸として病変の自然経過などを考慮する必要がある。今後、病態がさらに明らかになるとともに、動脈硬化症の分類も整理されていくものと考えられる。

謝辞：本シンポジウムでの発表にあたり、貴重な症例の組織像を快く提供頂いた富山大学大学院医学薬学研究部法医学講座 西田尚樹先生に深く御礼申し上げます。

文 献

1. Fishbein GA, Fishbein MC: Arteriosclerosis-Rethinking the current classification. Arch Pathol Lab Med 2009; 133: 1309-1316.
2. Mitchell RN: Blood vessels. In Basic pathology (Kumar V, Abbas AK, Aster JC, eds), 10th ed. 2017; pp 361-398, Elsevier, Philadelphia.
3. Study group on the classification of atherosclerotic lesions: In Classification of atherosclerotic lesions-Report of a study group. World Health Organization Technical Report Series 143. 1958; World Health Organization, Geneva.
4. Pepine CJ: The effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial dysfunction: Potential role in myocardial ischemia. Am J Cardiol 1998; 82: 23S-27S.
5. 稲葉真由美, 上田真喜子: 動脈硬化(粥状硬化症, Mönckeberg 型中膜石灰化硬化症, 細動脈硬化症)一組織学的特徴とその発症病理. 医学のあゆみ 2013;

- 245: 1077-1083.
6. Koenig W, Khuseyinova N: Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 15-26.
 7. Wada R, Yagihashi S: Role of advanced glycation endproducts and their receptors in development of diabetic neuropathy. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043: 598-604.
 8. Goel SA, Guo LW, Liu B, Kent KC: Mechanisms of post-intervention arterial remodeling. *Cardiovasc Res* 2012; 96: 363-371.
- (受付 : 2017 年 6 月 13 日)
(受理 : 2017 年 6 月 17 日)
-

—特集「動脈硬化症 基礎から臨床へ」—

高血糖と動脈硬化
～マウスを用いた動物実験の成績から～浅井 明^{1,2}¹日本医科大学大学院医学研究科内分泌糖尿病代謝内科学分野²東北大学大学院農学研究科食の健康科学ユニット

Hyperglycemia and Atherosclerosis: Experimental Results in Mice

Akira Asai^{1,2}¹Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Nippon Medical School Graduate School of Medicine²Food and Health Science Research Unit, Tohoku University Graduate School of Agricultural Science

Abstract

Epidemiological evidence indicates that patients with diabetes mellitus are at increased risk for atherosclerotic cardiovascular and cerebrovascular diseases. Furthermore, recent reports have demonstrated that the risk for atherosclerotic events is increased even in individuals in a pre-diabetic state, for example in those with impaired glucose tolerance. Although a number of studies have investigated the molecular mechanisms underlying the causal role of hyperglycemia (both chronic and transient) in the pathogenesis of atherosclerosis, little compelling evidence has been found *in vivo*. This article summarizes the potentials and pitfalls of using mouse models to study hyperglycemia-induced atherosclerosis in the hope of elucidating its complicated molecular mechanisms.

(日本医科大学医学会雑誌 2017; 13: 194-198)

Key words: atherosclerosis, diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, hyperglycemia, mouse models

1. はじめに

糖尿病が動脈硬化性疾患の重要な危険因子であることは今日では議論の余地のないところである。さらに近年では、糖代謝異常による動脈硬化性疾患発症リスクの増大が、2型糖尿病と診断される以前の耐糖能異常 (impaired glucose tolerance ; IGT) の状態においてすでに認められることが、国内外の多くの疫学研究の結果から明らかとなってきた。このような背景か

ら、直近に改訂された「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版 (日本動脈硬化学会)」では、「糖尿病患者では細小血管障害のみならず動脈硬化性疾患発症予防を念頭に置いた患者管理が求められる」とされている¹。

糖尿病における慢性的な高血糖状態や IGT における血糖変動の繰り返しは、活性酸素種の産生亢進、生体分子の糖化変性、炎症性反応の惹起など、多岐にわたる動脈硬化惹起的な反応を誘発するものと考えられているが、実際に生体内でどのような作用機序が動脈

Correspondence to Akira Asai, Food and Health Science Research Unit, Tohoku University Graduate School of Agricultural Science, 468-1 Aramaki Aza Aoba, Aoba-ku, Sendai 980-0845, Japan

E-mail: akira.asai.b3@tohoku.ac.jp

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

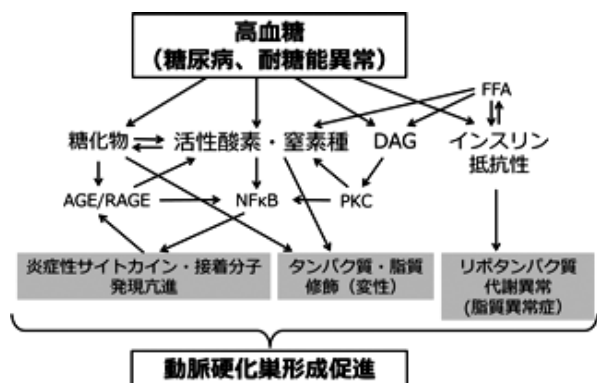


図1 高血糖状態が動脈硬化形成を惹起するに至る様々な推定経路

硬化巣形成亢進において中心的な役割を果たしているのかについては必ずしも明確でない(図1)。糖代謝異常が動脈硬化形成を惹起する生体内作用機序の解明は、その予防・治療戦略において不可欠な知見であり、今日に至るまで数多くの生体レベルでの基礎研究(モデル動物を用いた研究)がなされてきている。本稿では、モデルマウスを用いた糖代謝異常と動脈硬化との関係についての研究を中心に、これまでの知見を概説しつつ今後の課題を考えたい。

2. マウスを用いた動脈硬化研究における問題点

モデル動物を用いた生体レベルでの病理基盤研究においては、個体サイズの小ささやライフサイクルの短さ、飼育や繁殖の容易さに加えて、全ゲノム情報の解明、遺伝子改変技術の確立、さらには抗体、実験器具等の研究ツールの充実といった観点から、今日ではマウスが最も汎用される。動脈硬化研究においてもマウスを用いて盛んに研究が行われているが、動脈硬化研究においてはヒトとマウスとの脂質代謝(リポタンパク質代謝)の違いに注意が必要である。

余剰コレステロールの末梢組織から肝臓への輸送(reverse cholesterol transport; RCT)において、ヒトではHDL中のコレステロールエステルがコレステロールエステル転送タンパク質(cholesteryl ester transfer protein; CETP)の働きによってVLDLやLDLに移行し、主にLDL受容体によって肝臓に取り込まれる。一方、マウスやラットなどの齧歯類ではCETPを欠損しているため²、肝臓へのHDLの直接的な取り込みがRCTの大部分を担っている。したがってマウスの血中コレステロールの大部分はHDLコレステロールであり、動脈硬化形成において中心的な役割を担うnon-HDLコレステロール(LDLコレステ

ロールを含む)の血中濃度は非常に低い。このことから、通常の飼育条件下においては、野生型マウスでは動脈硬化巣の形成を全く認めない。

このような背景から、脂質代謝・動脈硬化研究のツールとして様々なリポタンパク質代謝遺伝子改変マウスが作出されており³、近年の動脈硬化研究においてはアポリポプロテインE(ApoE)欠損マウスやLDL受容体(LDLR)欠損マウスを用いることが主流となっている。ApoE欠損マウスやLDLR欠損マウスは顕著な高non-HDLコレステロール値を示し、比較的短期間(数週間~数カ月)で大動脈全体に動脈硬化巣の形成を認める。一方で野生型マウスでは、コレステロールとコール酸を添加した動脈硬化惹起飼料(Atherogenic diet; AD)を用いて長期間(数カ月~半年)飼育することによって、動脈硬化巣の形成を誘発できることが知られている。しかしその動脈硬化巣形成は心臓の大動脈弁周囲のみに限局され、マウスの系統間においても動脈硬化巣形成の感受性に差異が認められる⁴。

3. 糖尿病と動脈硬化：マウスを用いた成績と課題

マウスを用いた動脈硬化研究において、糖代謝異常、高血糖の影響を評価するモデルとしては、上述のApoE欠損マウスやLDLR欠損マウスの膵島β細胞をストレプトゾトシン(STZ)で破壊した1型糖尿病モデルや、レプチンシグナル異常による過食によって高度の肥満・インスリン抵抗性をきたす*db/db*マウスや*ob/ob*マウスとApoE欠損マウスやLDLR欠損マウスを交配した2型糖尿病モデルマウスが多用されている^{5,6}。これらのモデルマウスは顕性の糖尿病モデルであり(常に200 mg/dLを超えるような血糖値の著高を認める)、多くの報告で高血糖による動脈硬化巣形成の亢進を認めているが、一方で糖尿病状態が動脈硬化巣の大きさに有意な影響を与えなかったとする報告も散見される。

これらのモデルにおいて糖尿病状態の影響が認められない場合、その最大の要因として考えられるのは、著しい血中コレステロール(non-HDLコレステロール)の高値である。ApoE欠損マウスやLDLR欠損マウスでは、しばしば1,000 mg/dLを超えるような著しい高コレステロール血症を示し、そのほとんどが(LDLコレステロールを含む)non-HDLコレステロールである。このような状態においては、動脈硬化形成に寄与する因子として血中コレステロールの影響が圧倒的に大きくなり、動脈硬化形成も短期間で著し

表1 糖尿病と動脈硬化に関するヒトの病態とモデルマウスとの比較

	ヒト	モデルマウス
糖尿病発症時期		
1 型糖尿病	小児～成人	若齢期
2 型糖尿病	主に中年期以降	若齢期
インスリン		
欠乏	1 型糖尿病	膵β細胞破壊 (STZ)
抵抗性	2 型糖尿病	肥満モデル (<i>ob/ob</i> , <i>db/db</i> , 高脂肪食)
レプチン		
欠損	—	<i>ob/ob</i>
受容体欠損	—	<i>db/db</i>
高値・抵抗性	肥満	高脂肪食による肥満
リポタンパク質代謝		
CETP	あり	なし
Non-HDL コレステロール	100～250 mg/dL	ApoE 欠損や LDLR 欠損で 400～3000 mg/dL
ApoE	正常	欠損モデルあり
LDLR	正常 (FH で欠損)	欠損モデルあり
動脈硬化巣形成期間	数十年	数週間～数ヶ月

FH, 家族性高コレステロール血症
文献5をもとに改変

く進行するため、長期間にわたる血糖値の影響（コレステロールと比較すれば小さいと考えられる）を検出することが困難になる可能性が指摘されている^{7,8}。これらのモデルマウスを用いた糖尿病・動脈硬化研究において考慮すべき、糖・脂質代謝におけるヒトとマウスの違いを表1に示した。

4. 耐糖能異常と動脈硬化： 新規モデルマウスを用いた解析

上述の STZ 投与マウスや高度肥満 (*db/db* や *ob/ob*) マウスは、空腹時においても顕著な高血糖を示す顕性糖尿病のモデル動物であるが、IGT においてすでに動脈硬化性疾患発症リスクが増大することが疫学的に明らかとなってきたことから、より初期（軽度）の糖代謝異常が動脈硬化巣形成に及ぼす影響を評価しうるモデル動物の確立が期待される。

近年われわれは、高脂肪食投与後の耐糖能を指標としたマウスの選抜交配によって、耐糖能に明らかな差異を認める2系統のマウス〔耐糖能異常易発性 (SDG-P) および耐糖能異常抵抗性 (SDG-R)〕を確立した^{9,10}。SDG-P マウスは糖負荷試験においてヒトの IGT と同様の血糖変動を示す一方で、SDG-R マウスは正常耐糖能を維持する。したがって両系統のマウスは、耐糖能異常、2型糖尿病発症の病理基盤のみならず、初期（軽度）糖代謝異常が動脈硬化巣形成に与える影響の

評価においても有用なモデル動物となるものと考えられた。そこで SDG-P/R 両系統マウスを AD で飼育した結果、実際に SDG-P マウスにおける動脈硬化巣の形成は SDG-R マウスと比較して明らかに亢進していた¹¹。

またわれわれは、IGT において「血糖変動の繰り返し」そのものが動脈硬化巣形成に及ぼす影響をより直接的に評価するため、野生型マウス (C57BL/6) にグルコースを1日2回強制投与することによって血糖変動を誘発し、動脈硬化巣の形成が血糖変動のみによって著しく惹起されることを示した (図2)¹²。血糖変動の誘発による動脈硬化巣形成促進については ApoE 欠損マウスを用いた既報があるが¹³、われわれの研究では著しい高コレステロール血症を示さない野生型マウスを用いることによって、血糖変動の影響をより明確に示す結果が得られた。

野生型マウスのリポタンパク質代謝を持つ SDG-P/R や C57BL/6 を用いて行われたこれらの試験においては、AD での飼育下においても、血中コレステロールの著しい増加は認めず、non-HDL/HDL コレステロール比もほぼヒトと同程度であった。したがって結果的に、血中コレステロールの影響を最小限に、長期間の血糖値の影響をより正確に評価することができたものと考えられる。しかし一方で、これらの野生型マウスでは、動脈硬化巣の形成が大動脈弁周囲に限られることによる解析手法の限界や、AD を用いた飼育条

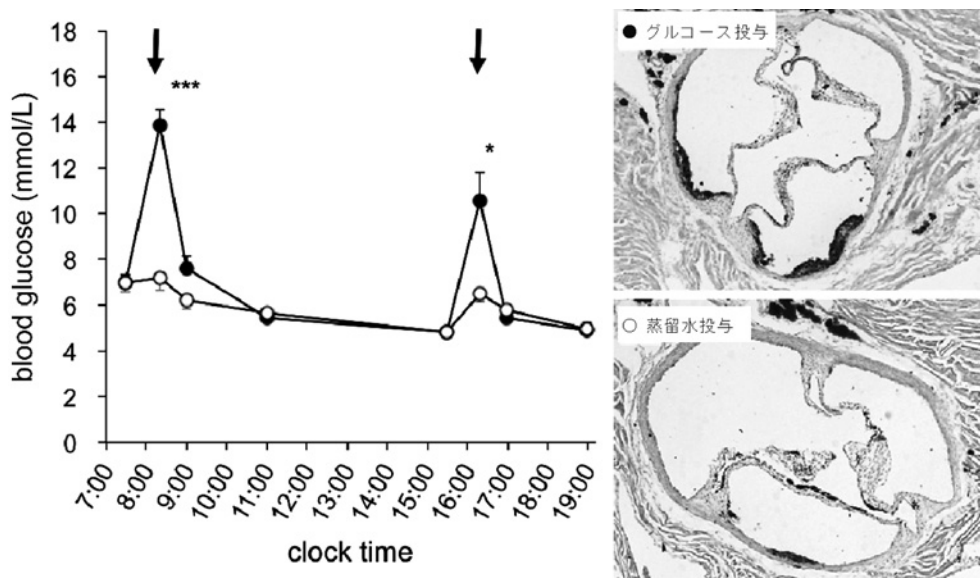


図2 グルコース投与による血糖変動の繰り返し（矢印）と大動脈弁部における動脈硬化巣形成の促進（文献12より改変）

件が生理的なコレステロール代謝状態とは言い難い（極度なコレステロール性の脂肪肝、胆石を認める）点にも留意が必要である。

5. おわりに

今日、糖尿病患者数の増加は世界的な問題となっており、今後もさらなる増加が見込まれることから、その合併症対策は焦眉の課題である。近年のDCCTやUKPDSといった糖尿病患者における大規模介入試験の追跡調査の結果は、糖尿病早期の介入期間における厳格な血糖コントロール（強化療法）が、介入終了後も長期にわたって、細小血管障害のみならず、大血管障害の発症をも抑制しうることを示している^{14,15}。この事実は“metabolic memory”や“legacy effect”と称され、糖尿病合併症としての動脈硬化性疾患の発症抑制において、その初期段階における血糖コントロールが重要であることを強く支持している。IGTや2型糖尿病初期といった早期の糖代謝異常が動脈硬化巣形成を亢進する作用機序の解明、さらにはその予防・治療方法の開発において、本稿で紹介したようなモデル動物を用いた基礎研究の成果が生かされることを期待したい。

謝辞：本稿で紹介したわれわれの研究は、及川眞一名誉教授、杉原仁教授の指導のもと、長尾元嗣、周東佑樹、川原百代の各氏をはじめ日本医科大学大学院内分泌糖尿病代謝内科学分野の方々の多大な協力を得て行われたもので

ある。また研究の一部は、JSPS 科研費、MSD、サノフィ、リリー、ロッテ重光学術賞の各研究助成を受けて行われた。ここに記して深謝いたします。

文 献

1. 日本動脈硬化学会編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版。2017; p. 31.
2. Hogarth CA, Roy A, Ebert DL: Genomic evidence for the absence of a functional cholesteryl ester transfer protein gene in mice and rats. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2003; 135: 71-81.
3. 島野 仁：トランスジェニックマウスを用いた脂質代謝・動脈硬化形成の解析。蛋白質核酸酵素 1994; 39: 2211-2221.
4. Paigen B, Ishida BY, Verstuyft J, et al.: Atherosclerosis susceptibility differences among progenitors of recombinant inbred strains of mice. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 316-323.
5. Goldberg IJ, Dansky HM: Diabetic vascular disease: an experimental objective. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1693-1701.
6. Wu KK, Huan Y: Diabetic atherosclerosis mouse models. *Atherosclerosis* 2007; 191: 241-249.
7. Kanter JE, Johansson F, LeBoeuf RC, Bornfeldt KE: Do glucose and lipids exert independent effects on atherosclerotic lesion initiation or progression to advanced plaques? *Circ Res* 2007; 100: 769-781.
8. Chait A, Bornfeldt KE: Diabetes and atherosclerosis: is there a role for hyperglycemia? *J Lipid Res* 2009; 50 (Suppl): S335-S339.
9. Nagao M, Asai A, Kawahara M, et al.: Selective breeding of mice for different susceptibilities to high fat diet-induced glucose intolerance: Development of two novel mouse lines, Selectively bred Diet-induced Glucose intolerance-Prone and -Resistant. *J Diabetes Investig* 2012; 3: 245-251.
10. Nagao M, Asai A, Sugihara H, Oikawa S: Transgenerational changes of metabolic phenotypes

- in two selectively bred mouse colonies for different susceptibilities to diet-induced glucose intolerance. *Endocr J* 2015; 62: 371–378.
11. Asai A, Nagao M, Kawahara M, et al.: Effect of impaired glucose tolerance on atherosclerotic lesion formation: An evaluation in selectively bred mice with different susceptibilities to glucose intolerance. *Atherosclerosis* 2013; 231: 421–426.
 12. Shuto Y, Asai A, Nagao M, et al.: Repetitive Glucose Spikes Accelerate Atherosclerotic Lesion Formation in C57BL/6 Mice. *PLoS ONE* 2015; 10: e0136840.
 13. Mita T, Otsuka A, Azuma K, et al.: Swings in blood glucose levels accelerate atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 358: 679–685.
 14. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/
Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-year follow-up. *Diabetes Care* 2016; 39: 686–693.
 15. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al.: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–1589.
-
- (受付 : 2017 年 7 月 31 日)
(受理 : 2017 年 8 月 9 日)

—特集「動脈硬化症 基礎から臨床へ」—

動脈硬化と脂質異常症
～脂質異常症治療薬の最新情報～

寺本 民生

帝京大学臨床研究センター

Paradigm Shift of the Treatment of Dyslipidemia for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases

Tamio Teramoto

Teikyo Academic Research Center, Teikyo University

(日本医科大学医学会雑誌 2017; 13: 199-204)

Key words: LDL-receptor, statin, EBM, PCSK9, ezetimibe

2016 年は、脂質異常症とくに高コレステロール血症治療薬の大きな転換点を迎えた年である。これまで、スタチンで高コレステロール血症治療法が構築され、かつ高コレステロール血症治療が動脈硬化予防を発揮するというエビデンスを構築してきた。問題は LDL-コレステロール (LDL-C) については lower is better とする考え方が浸透する中、which is the optimal goal という課題が持ち上がってきた。このような clinical question に答えることができる薬剤が登場したのである。しかし、このような治療法も本当の革新的な違いを示したかという点、「LDL 受容体パスウェイ」という概念でまとめれば、単純な shift といってもいいかもしれない。

本稿においては、高コレステロール血症治療の進歩について、これまでの大きな流れをまとめ、われわれが手にした治療法が持つ意義についてまとめておきたい。

1. 高コレステロール血症治療の歴史

動脈硬化性血管疾患とコレステロールの関係は、古く 1800 年代から推定されていたが、科学的には 1910 年 Adolf Otto Reinhold Windaus により動脈硬化薬

の粥腫の中に化学物質としてのコレステロールを検出したことに始まる。次に、これを Nikolai N. Anichkov たちが動物実験でコレステロールを食事負荷することにより動脈硬化を作成することに成功し、しかもそこにコレステロールエステルを貪食する細胞、すなわち泡沫細胞を検出した功績は大きいと考えられる。その後、リポタンパクに関する研究が進んだが、最も大きな功績は 1976 年 Goldstein, Brown により発見された LDL 受容体¹⁾である。これにより、生体内のコレステロール上昇メカニズム、動脈硬化発症メカニズムが明らかとなるのである。

一方、1948 年に開始されたフラミンガム研究により、高コレステロール血症が一つの危険因子であることがはっきりし、1958 年に開始されわが国も参加した Seven Counties Study では、わが国のような心筋梗塞の少ない国と心筋梗塞の多い北米や北欧の国々との比較から、心筋梗塞の多い国では血清コレステロール値 (TC) が高いこと、さらには食事中的コレステロールや、飽和脂肪酸摂取量が多いことが判明し、食事内容が TC の決定因子になっていることを示した。その後、1976 年に LDL 受容体が発見され、発見者である Goldstein, Brown がノーベル賞を受賞したことから、盛んに LDL 受容体パスウェイの制御系の研究

Correspondence to Tamio Teramoto, Teikyo Academic Research Center, Teikyo University, 2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173-8605, Japan

E-mail: ttera@med.teikyo-u.ac.jp

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

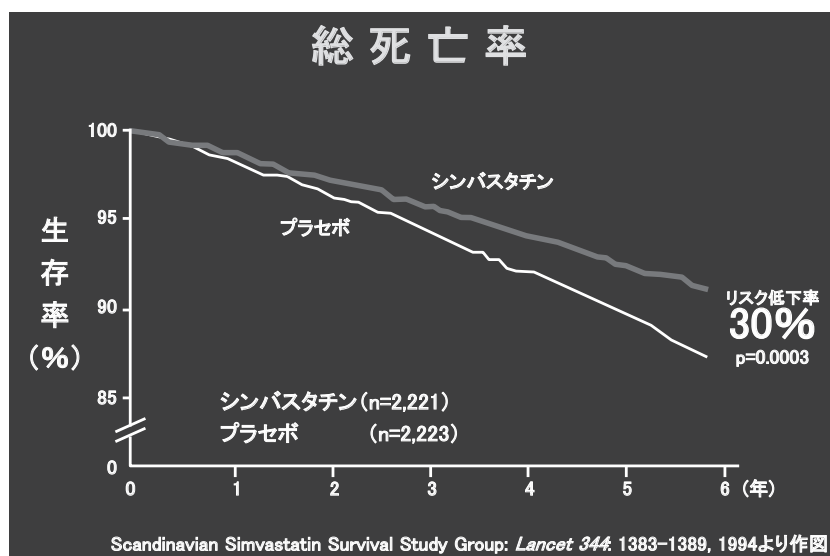


図1 大規模臨床試験4Sにおける成績

がなされるようになった。その結果、LDL受容体の合成を抑制するものとして、食事中的コレステロールや飽和脂肪酸があることが動物実験で証明され、さらにはヒトの研究でも明らかにされた。このような基礎的研究から、LDL受容体パスウェイの基本的な考え方が確立され、その重要性も認識されるようになった。つまり、食事中的コレステロールや飽和脂肪酸がLDL受容体の合成を抑制することにより血中LDL-Cが上昇することが明らかにされたことにより、LDL受容体パスウェイを活性化する因子が求められるようになった。

2. スタチンの発見と臨床試験

LDL受容体が発見された同じ年である1976年にわが国の遠藤章博士によりスタチンが発見された²。これは、コレステロール治療に重大なターニングポイントをもたらした。上記のように、LDL受容体の挙動により血中LDL-Cの値が決まるとすれば、LDL受容体を上昇させる薬剤があれば、LDL-Cを確実に低下させることができる。スタチンがこのような作用を示すことはわが国の馬淵宏教授や山本章博士により報告され、本格的な大規模臨床試験が開始された。1994年、オスロで4Sという試験³が報告された。これは、4,444人の二次予防の患者を2群にわけて、一方をスタチン、一方をプラセボに割り付け5年間フォローした試験である。Primary endpointは総死亡であるが、見事に30%の有意な低下を示したのである(図1)。このことが報告されて、Cholesterol Treatment

Trialist Collaborators (CTTC) というグループが結成され、今後同様の試験が行われることを考えて、これらをメタ解析することにしたのである。その結果2010年にメタ解析の結果が発表され⁴、LDL-Cを1 mmol (約39 mg/dL) 低下させることにより、有意にイベント抑制が起こることが判明し、さらにより強力にLDL-Cを低下させることにより、よりイベント抑制が期待できることが明らかになったのである(図2)。ここにて、コレステロール仮説はほぼ証明されたと言ってもいいのではないと思われる。Windausのコレステロール発見から100年である。

3. 残された課題

スタチンによるLDL-C低下療法による心血管イベント(CVD)抑制効果、総死亡抑制効果は、一躍高コレステロール血症治療のEBMとして脚光を浴び、多くのほかの生活習慣病の治療エビデンスにも火が付いた。高血圧も多くのエビデンスを証明することとなり、糖尿病もそれなりのエビデンスを示すことになり、EBM時代の到来に大きく寄与した。

とはいってもCVDの抑制率は20~40%であり、残余リスクの問題が浮上してきた。ここに登場するのがメタボリックシンドロームであるが、同時に十分なLDL-Cの管理ができていないとする立場もあった。

しばらくはストロングスタチンの高用量を用いた臨床試験が盛んに行われ、徐々にCVD抑制効果は上がっていたが、それでも40%止まりであった。2013年に発表されたACC/AHAガイドライン⁵ではエビデ

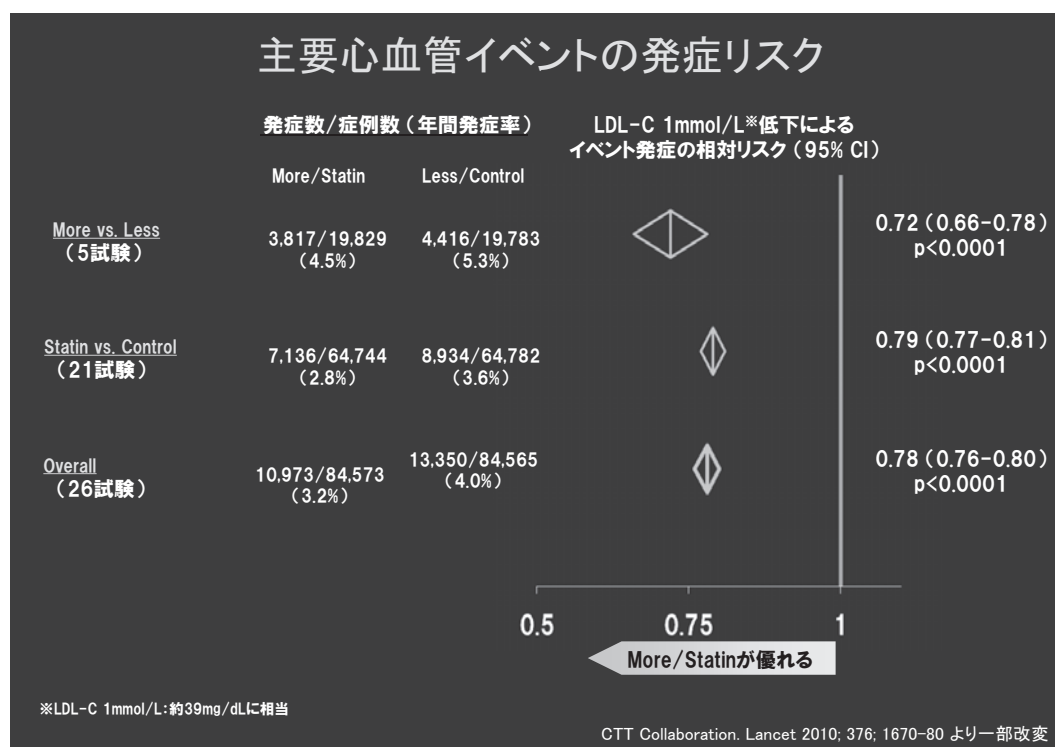


図2 大規模臨床試験のメタ解析

ンスを重視するとすれば、リスクの高い患者を同定し、その患者にはスタチンを使うべきとするいわば“Fire and Forget”という治療概念を公表した。この発表には多くの反論も起こり、たとえ、スタチンを高用量用いた場合でも個々人のLDL-Cの低下率には差があり、下がった群ではよりイベントの低下率が大きくなっていることもエビデンスとして示された。しかし、スタチン以外でのエビデンスは2013年の時点では確立されていなかった。

2014年のAHA Late Breaking Clinical Trialで発表されたACSを対象としたIMPROVE-IT試験は、スタチンにエゼチミブを加えることでLDL-Cを約17 mg/dL低下させることにより、イベントを約6%有意に抑制したことを報告した。この論文は2015年のN. Engl. J. Med⁶に発表されたが、そのEditorialに取り上げられ、lower is betterというタイトルとともにスタチン以外の薬剤で初めてより効果があることが証明されたlandmark試験であると評された。つまり、スタチンが重要というわけではなく確実にLDL-Cを低下させることが重要であることが証明されたのである。したがって、再びTreat to Targetという治療ストラテジーが浮かび上がってきたのである。この試験で、重要なポイントは、より強力にLDL-Cを低下させることの意義は糖尿病合併例で顕著であるということでもある。治療対象者を明確にすることがTreat to

Targetの重要なポイントである。

4. 高コレステロール血症治療のパラダイムシフト ～PCSK9阻害薬の登場～

2003年にPCSK9という蛋白がSeiderらのグループによりクローニングされた⁷。同年、LDL受容体に異常のない家族性高コレステロール血症(FH)の患者の検討を行っていたフランスの研究者らがPCSK9の遺伝子に異常のあることを発見⁸して以来、高LDL血症とPCSK9の関係が注目されるようになった。

PCSK9はLDL受容体に親和性の高い蛋白で、血中でLDL受容体に結合すると、それまでLDL受容体は細胞内と細胞膜の間をrecyclingしていたものが遮断されて、リソソームで分解されてrecyclingされず、細胞表面には戻れなくなるのである(図3)。つまり、PCSK9が増えたり、その作用が強力になる(機能獲得型という)と細胞表面のLDL受容体が減少し、血中LDLが上昇するのである。先に発見されたFHの家系は、PCSK9の機能獲得型であることが証明されている。一方、逆に機能低下型の遺伝子異常も報告されており、この場合は細胞表面のLDL受容体のrecyclingが抑制されないで血中LDLは極端に低下する。このような遺伝子異常を持つ患者(といえるか疑問が残るが?)がARIC studyという住民健診

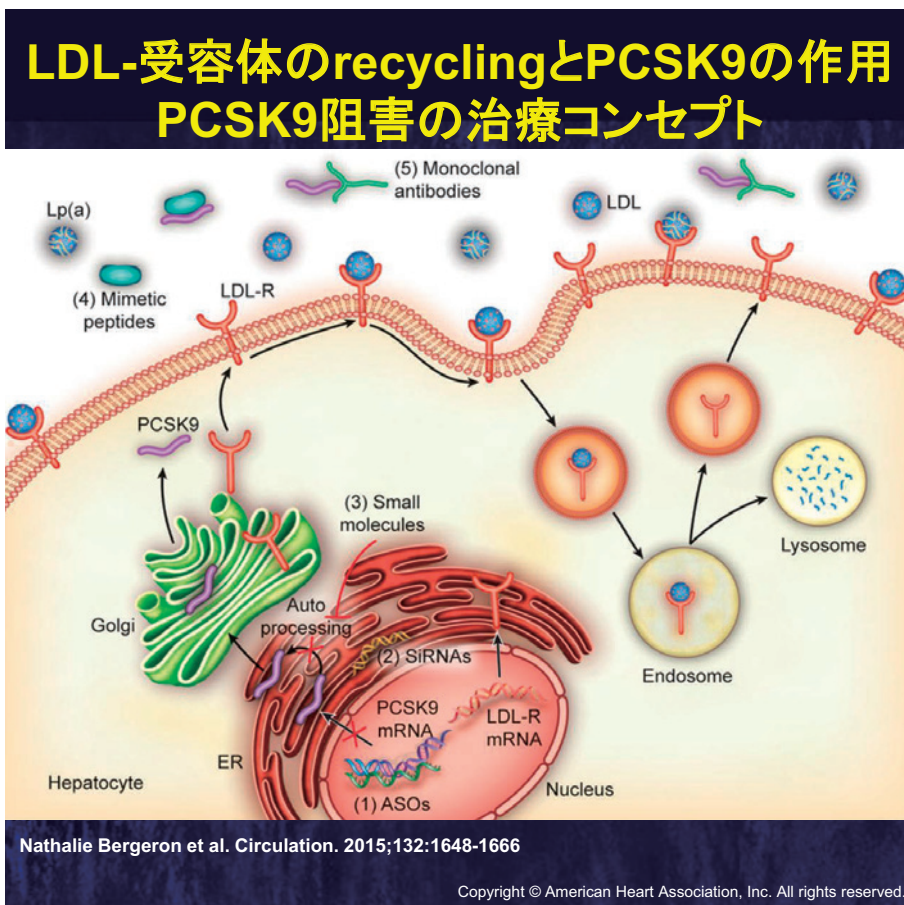


図 3

の対象者の中に 86 人見つかり、彼らの LDL-C はきわめて低く、かつ CVD イベントも極端に少ないことが判明した。さらに、ほとんど PCSK9 の機能が消失した複合型ホモの患者 (?) が報告されたが、該当者の健康状態には全く問題なく、インテリジェンスも保たれていることがわかっている。

このような背景から PCSK9 阻害薬が開発されたのであるが、その中でモノクローナル抗体が選択された。もちろん遺伝子的に合成を抑制することや細胞内での PCSK9 のプロセッシングを抑制する薬剤なども考えられたが、PCSK9 の作用点が細胞表面の LDL 受容体であることから最も確実に安全な治療法ということでモノクローナル抗体が選択されたのである。

生活習慣病である高 LDL 血症の患者に対して注射薬を用いるということは発想の転換を迫られることではあるが、強力な治療薬を必要としている症例では考慮すべき薬剤であるものと思われる。

さらに重要なことは、スタチンの限界である。スタチンは 6% ルールという現象があり、スタチンを倍量に増量しても効果は 6% しか増加しないというのである。この原因として、スタチンには LDL 受容体合成

亢進とともに、LDL 受容体を分解に導く PCSK9 の合成亢進もたらすことによる可能性が示されている。したがって、スタチンを用いている患者ではより PCSK9 阻害薬が有効であるのである。

さて、その有効性であるが、わが国で行われた第 2 相試験、3 相試験ではスタチン単独に比較して、併用することにより 60~70% の LDL-C 低下効果がある。したがって、LDL-C の値はほぼ 50 mg/dL 以下（場合によっては 0 mg/dL）にまで低下させることは可能となったのである。つまり、本薬剤を用いることにより、LDL-C はいかようにもコントロールができる時代を迎えたといえる。

2017 年 3 月の N. Engl. J. Med に発表された本治療薬の二次予防症例 (27,564 例) に対する大規模臨床試験の結果がある⁹。スタチン単独療法に PCSK9 に対するモノクローナル抗体であるエボロクマブという薬剤を 2 週間に 1 回皮下注射すると、LDL-C は 62% 低下し、絶対値としては 40 mg/dL くらいにまで低下する。大きな副作用は試験期間である平均 2.2 年間では観察されなかったが、その間に起こった心血管イベントを見ると、エボロクマブを用いた群はスタチン単独

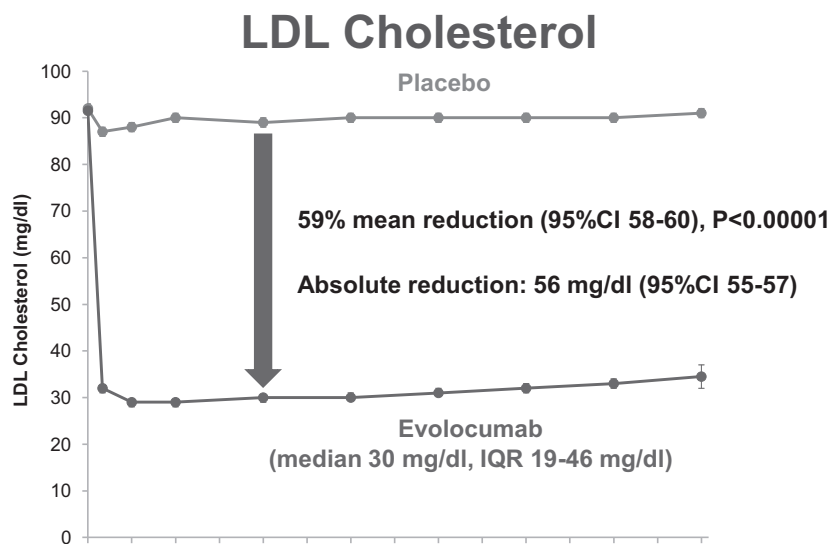


図 4-1 PCSK9 阻害薬による LDL-C 低下効果

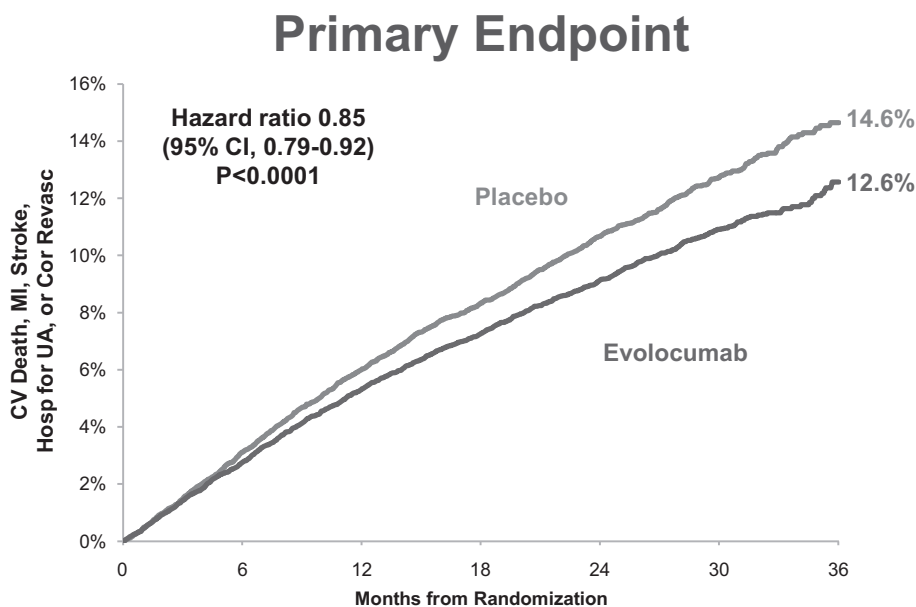


図 4-2 PCSK9 阻害薬によるイベント抑制効果

群に比較して、約 15% のイベント抑制効果が認められた(図 4)。本試験では、糖尿病の有無や治療前 LDL-C の値にかかわらずイベント抑制効果を示しており、二次予防という高リスク群であれば、ここまで LDL-C を低下させることがイベントの再発抑制に大きく寄与する可能性が示唆されたものと思われる。来年には、もう一つの PCSK9 抗体であるアリロクマブという薬剤による大規模臨床試験が発表される予定であり、PCSK9 治療薬の意義も確立されるものと期待される。

5. おわりに

これらの薬剤による大規模臨床試験を見ると、少なくとも LDL-C や血圧を低下させることが脳・心血管病予防に有効であることが示されてきたといえるが、これらの試験はあくまでもその有効性を見るための“研究”である。したがって、たとえば 5 年間でその結果を出すためには、強力に LDL-C を下げる必要があるのである。しかし、このことから学んだことは少なくとも LDL-C を低くしておけば、イベントを低減できるということでもある。生涯という意味で考える

と、若い時から長期に LDL-C を低く保っていれば、イベントも減少できることは言うまでもない。食事療法や、運動療法はそのような観点から行うべきであり、短期的な効果を期待するというよりも長期的に健全な生活を営むことがいかに重要かということを示しているものと思われる。

高コレステロール血症治療のパラダイムシフトは、LDL-C を薬剤で自由にコントロールできる時代になったからこそ、再び小児期からのコレステロール管理が需要であり、食事療法や運動療法の意義を改めて考える時期に来ているものと思われる。

もう一つ重要な点は、LDL-C のコントロールには LDL 受容体パスウェイを活性化することが重要であるということである。スタチンもそうであるが、PCSK9 阻害も LDL 受容体パスウェイを活性化させることが重要な作用機序であることを再確認する必要がある、その意味でも食事療法による LDL 受容体パスウェイの活性化ということを小児期からしていた日本食の意義は大きいと思われる。

文 献

1. Brown MS, Goldstein JL : Familial hypercholesterolemia: A genetic defect in the low-density lipoprotein receptor. *N Engl J Med* 1976; 294: 1386-1390.
2. Endo A, Kuroda M, Tanzawa K: Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett* 1976; 72: 323-326.
3. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-1681.
5. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al: 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; S0735-1097.
6. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al: Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-2397.
7. Seidah NG, Awan Z, Chrétien M, Mbikay M: PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res* 2014; 114: 1022-1036.
8. Abifadel M, Varret M, Rabès JP: Mutations in PCSK 9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34: 154-156.
9. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al: FOURIER Steering Committee and Investigators: Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713-1722.

(受付：2017 年 6 月 6 日)

(受理：2017 年 6 月 17 日)

—特集「動脈硬化症 基礎から臨床へ」—

腸から動脈硬化を予防する
～腸内細菌叢と動脈硬化性疾患との関わり～

山下 智也

神戸大学医学部附属病院循環器内科

Prevention of Atherosclerosis Via Modulating Intestinal Immunity and Metabolism
～Gut Bacterial Flora and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases～

Tomoya Yamashita

Division of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, Kobe University Hospital

(日本医科大学医学会雑誌 2017; 13: 205-209)

Key words: atherosclerosis, regulatory T cell, gut microbiota, TMAO, Enterotype

はじめに

心筋梗塞や脳梗塞を代表とする動脈硬化性疾患による死亡は、日本人では、癌について死亡原因の第2位である。高齢化による動脈硬化性疾患増加の問題と、さらに冠動脈疾患のみならず脳・頸動脈狭窄や下肢閉塞性動脈硬化症の合併と重症患者の増加が課題となっている。動脈硬化性疾患の予防のために高血圧・脂質異常症・糖尿病など生活習慣病の治療が行われており、治療薬の開発により、それら危険因子のコントロールは比較的容易になってきたが、必ずしも心血管イベントの抑制が有効にできないこと、そして医療費高騰の問題が挙げられる。

近年、動脈硬化は血管の慢性炎症性疾患であるとされ、炎症・免疫反応の病態への関与が示されている^{1,2}。動脈硬化巣には、マクロファージやTリンパ球などの炎症細胞が存在し、炎症性サイトカインによる血管細胞や炎症細胞の活性化が病態の進行に重要な役割を果たしていると考えられている。その概念を基に、炎症・免疫反応の一部が、動脈硬化のバイオマーカーや新たな治療標的として注目されている。われわれは、動脈硬化の抗炎症免疫療法の研究を進めるなか

で、「動脈硬化を腸管免疫修飾により予防する」という概念を提唱した³⁻⁵。そして、その腸管免疫に強く影響する腸内細菌に注目するようになった。本稿では、腸管免疫や腸内細菌叢に注目した動脈硬化研究を紹介して、近未来の臨床への応用を展望したい。

1. 腸管からの免疫制御で動脈硬化を予防する

われわれの研究室では、血管の慢性炎症性疾患と考えられている動脈硬化を、抗炎症・免疫調節により予防する取り組みを行っている。その中で、「腸から免疫修飾により動脈硬化を予防できる」可能性をいち早く示した(図1)。腸管は身体の中で最大の免疫臓器であり、常に生体外から入ってくる経口摂取食物抗原や共生する腸内常在細菌にさらされている。しかし、常在する非自己抗原に対しては過剰な免疫反応を起こさない免疫寛容を誘導・維持している。この経口免疫寛容の維持に、免疫抑制性Tリンパ球である制御性T細胞(Treg; regulatory T cell)が重要な役割を担っている⁶。われわれは、この免疫寛容に関わる細胞と動脈硬化の抑制機序に関わる細胞群の共通点に注目し、腸管からこれらの免疫細胞の制御を行うことで、動脈硬化が抑制できるのではないか?という仮説を立

Correspondence to Tomoya Yamashita, MD, PhD, Division of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, Kobe University Hospital, 7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan

E-mail: tomoya@med.kobe-u.ac.jp

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

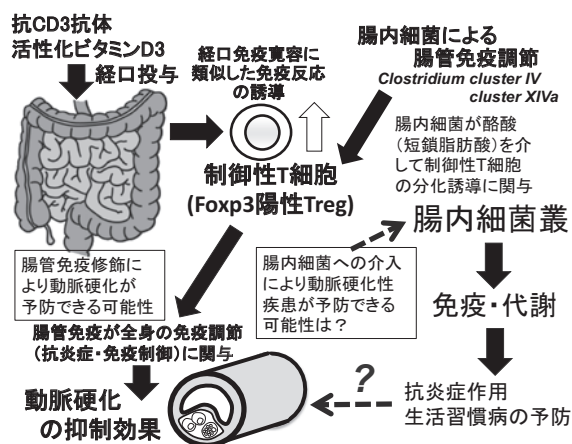


図1 腸から動脈硬化が予防できる可能性がある。経口で投与した物質・薬剤により、腸管免疫を修飾することで動脈硬化の予防が実現できる可能性がある。腸内細菌と腸管での免疫細胞の分化との強い関連が証明されている。クロストリジウム菌クラスターIVとXIVaは、短鎖脂肪酸である酪酸の産生を介して、大腸での制御性T細胞の分化に大きな影響を与えることが分かっている。

てた。

抗体医薬の抗CD3抗体を動脈硬化モデルマウス(apoE-KOマウス；アポリポ蛋白E遺伝子欠損マウス)に少量経口投与すると、腸間膜リンパ節にTregが増加し、脾臓や動脈硬化巣内でも、その数が増加して動脈硬化抑制効果を示した³(図1)。また、免疫修飾物質としての報告もある活性化ビタミンD3を経口投与すると、マウスの腸管においてTregの存在比率が上昇し、動脈硬化抑制効果が認められた⁴(図1)。この2つの研究では、経口で投与した物質が主に腸管で働き、経口免疫寛容と同様の免疫反応を誘導したことで、全身の免疫反応にも影響を与え、結果として動脈硬化が抑制できた。ほかの研究室からの報告でも、Tregの移入による動脈硬化抑制と欠失による悪化が報告されており⁷⁻⁹、Tregの動脈硬化形成における役割をさらに検討することで、新たな動脈硬化の抗炎症免疫療法につながるのではないかと考えている。

2. 腸内細菌による腸管免疫の制御

無菌(germ free)マウスでは、抗菌ペプチドの産生低下・Tリンパ球の数の減少と活性化低下・腸粘膜におけるIgAの産生障害などが報告されている¹⁰。同じく無菌マウスの実験で大腸のTregが劇的に減少していることが分かり、その無菌マウスに常在腸内細菌が存在する普通のマウスの糞便を投与すると、腸内細菌が繁殖してTregの数が普通のマウスと同程度にま

で回復した。その腸内細菌の関与を検討した結果、クロストリジウム属サブクラスターIVとXIVaの菌株を定着させるとTregが増加することが証明された。さらに、このTregの増加(Tregの分化誘導)にクロストリジウム菌の産生する短鎖脂肪酸の酪酸が関与していることが示された(図1)^{11,12}。すなわち、このクロストリジウム属の菌種を増減させることで、Tregの増加や減少を少なくとも腸管においてコントロールできる可能性があるわけである。

以上の研究成果により、腸内に存在する細菌の属種の違いは、そのまま腸管免疫調節の違いになる可能性が高い。そして、われわれの研究と重ねて考えると、腸内細菌が腸管免疫を介して、動脈硬化の形成に影響するのではないか？腸内細菌が新たな治療標的になるのではないか？という仮説が立てられる。

3. 腸内細菌と動脈硬化の関係

飼育されたマウスでも、施設や環境によって常在腸内細菌叢に差があることが知られている。今まで無菌apoE-KOマウスの実験で、腸の常在細菌が動脈硬化にどのような影響を与えるのかが検討された。無菌で動脈硬化は悪化する、変化がない、抑制されるという報告があり、一定しない結果である¹³⁻¹⁵。これらは、元々存在している優位な常在細菌叢が施設によって異なることが原因である可能性があり、その腸内細菌叢(動脈硬化を進展させやすい菌が優位なのか、抑制作用を持つ菌が多いのか)の違いや、細菌の生体機能への影響の相違が関与していると予想できる。すなわち、ヒトでも常在腸内細菌叢の相違が、動脈硬化の成り易さと成り難さという個人差に関わっていることが想定され、新たなバイオマーカーとしての可能性と治療ターゲットとしての期待が持てる。

動脈硬化予防のために、腸内細菌叢を変化させる方法はいくつか想定される。抗生物質投与により、腸内細菌がどのように変化し、動脈硬化形成にどのような影響を与えるのかということを動物モデルで調査した。われわれの実験結果では、投与抗生物質の種類や組み合わせにより動脈硬化へ与える影響が異なることが分かってきた。特定の腸内細菌の増減、免疫機能と代謝機能への影響が関与することも分かってきており、その機序の解明が課題である。

4. 動脈硬化に腸内細菌が関与するというエビデンス

腸内細菌が代謝に関与するホスファチジルコリン

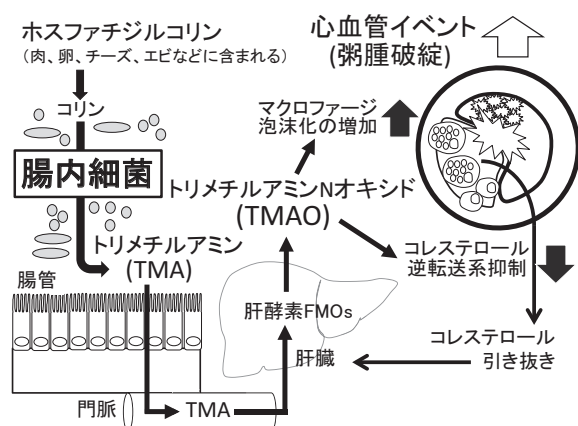


図2 腸内細菌が動脈硬化性疾患の悪化に関与している。腸内細菌によるホスファチジルコリン代謝産物が、マクロファージの泡沫化を促進したり、コレステロールの末梢からの引き抜き機構（逆転送系）を抑制することで、動脈硬化の悪化に関与し、心血管イベントに関連することが示されている。

(phosphatidylcholine : PC) 代謝物が心血管病の悪化に関与することが報告された(図2)^{16,17}。臨床研究で、PC代謝物 TMAO (trimethylamine N-oxide) の血中濃度が高いことが、心血管イベントの発症増加に関連することが示された。PCは、卵、牛乳、チーズ、牛肉、甲殻類などに含まれており、消化管内で代謝されコリン (choline) となり、さらに腸内細菌がコリンを代謝することで TMA (trimethyl amine) となる。TMAは腸管から吸収されて、肝臓において酵素的に代謝され、TMAOとなる。これらの事実に基づき以下の動物実験を行って TMAO と動脈硬化形成との因果関係を証明している。apoE-KO マウスに PC 含有食を投与すると、血中脂質には影響を与えずに血中 TMAO の濃度上昇を経て、普通食投与コントロール群に比較して動脈硬化巣面積が増加した。そして、同時に広域スペクトラム抗生物質を投与して腸内細菌をきわめて少なくすると、PC投与による血中 TMAO の増加は抑制されて、動脈硬化の悪化がキャンセルされた。TMAO の増加により、マクロファージのスカベンジャー受容体が増加して、動脈硬化巣におけるマクロファージの脂質成分蓄積に重要な“マクロファージの泡沫化”が増加することが示された。さらに、TMAO は動脈硬化巣を含む末梢組織から肝臓へのコレステロール逆転送系を抑制する効果もあるようである。すなわちこれらの実験結果により、腸内細菌は TMAO の産生という代謝機序を介して、動脈硬化悪化に関与していることが示された(図2)。

5. 腸内細菌叢の検査

腸内細菌の同定と言え、便培養を思い浮かべるが、腸内細菌の半分以上は培養困難菌である。培養法は、ある菌が存在するか否かの判定には有効だが、網羅的解析は不可能である。腸内フローラの解析は分子生物学的・遺伝子工学的解析技術の発展と DNA シーケンサーの進歩により「腸内細菌メタゲノム解析」と呼ばれるような糞便から腸内細菌の DNA を抽出して解析することで、網羅的かつ詳細な分析ができるようになった¹⁸。複数の方法が開発されているが、比較的簡便にコストも考慮した方法としては、細菌の 16S リボゾーム (r) RNA 遺伝子の特異的なプライマーを用いて PCR で増幅し、次世代シーケンサーで解析する 16SrRNA 遺伝子ランダムシーケンス法が利用しやすい。さらに、その PCR アンプリコンを特定の制限酵素で処理して出来た DNA 断片の大きさや量の情報を分析して、細菌の門～目レベルの定量ができる方法 Terminal-Restriction Fragment Length Polymorphism (T-RFLP) 法という簡易検査もある。ただし、糞便から腸内細菌 DNA を抽出して行う腸内細菌叢検査の問題点はいくつかあり、糞便採取の条件・糞便採取後の保存条件・DNA 抽出法・16SrRNA 遺伝子の PCR プライマー設定などの差異が結果の差となるのだが、その標準化が進んでおらず、採用する解析方法によって結果に差が生じて比較が困難である。

腸内細菌叢を調査して、疾患との関係を考えるときに、どのような状態であれば“腸内細菌叢の異常”と言えるのか？ということが不明である。異常がある限りは、正常の定義というものもあるべきであるが、“正常の腸内細菌叢”とはいかなるものなのか？という質問に対しての答えを、われわれは持っていない。この辺りを解決する手がかりとなるのは、ヒトの腸内フローラのタイプ Enterotype を明らかにし、“正常(標準)の腸内フローラタイプ”を同定することかも知れない¹⁹。ヒトの腸内フローラの型は、優位菌により 3 種類の Enterotype に分類できて、*Bacteroides* が優位な Enterotype I、*Prevotella* が優位な Enterotype II、*Ruminococcus* が優位な Enterotype III に分類された(図3)。その後の報告では、必ずしもこの分類ですべてが処理できるわけではなさそうだが、こういう分類が完成すると、疾患を持つ患者の腸内フローラタイプの差異を容易に分類することが可能となり、疾患と特定のフローラの型や腸内細菌との関係を明らかにする研究がさらに進展する。

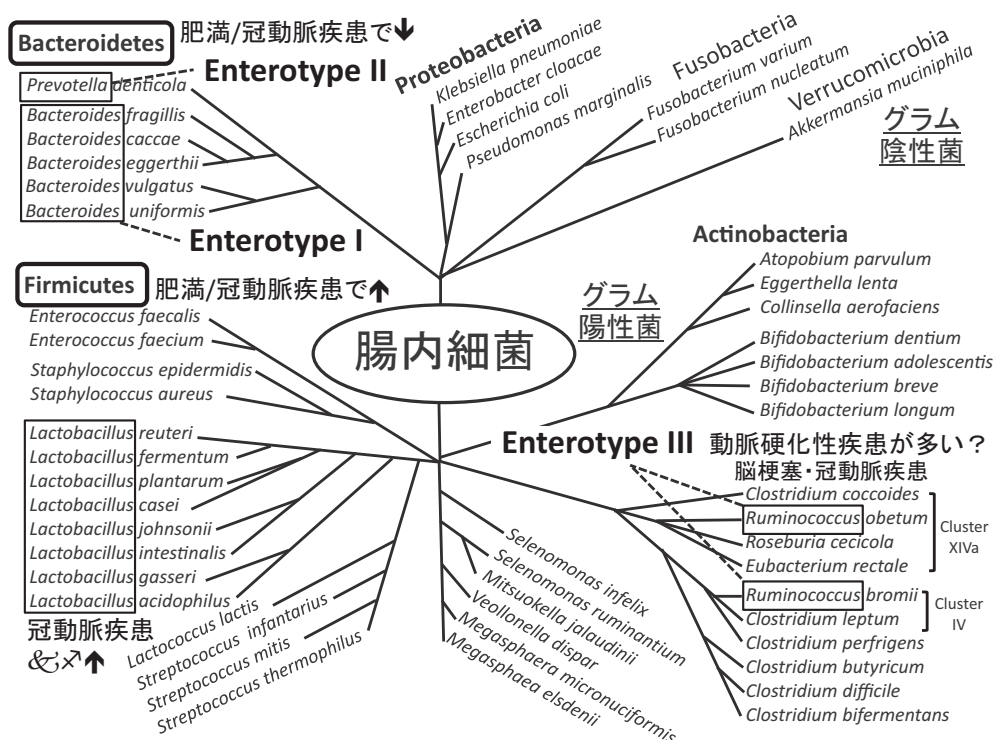


図3 代表的なヒト腸内細菌と肥満・動脈硬化性疾患発症との関係
ヒト腸内細菌叢の分類表を示す。ヒト腸内細菌叢は、優位菌によりエンテロタイプ (Enterotype) I ~ III に分類され、疾患との関係が調査しやすくなった。腸内細菌叢と話題にした疾患発症との関連を示したが、今後はさらに多くの疾患との関連が報告されていくであろう。

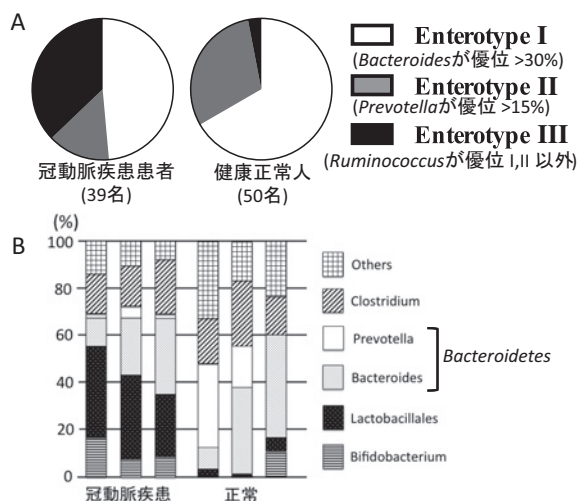


図4 冠動脈疾患患者における腸内細菌叢の特徴
T-RFLP 法により解析した、冠動脈疾患患者群・正常健康者群における腸内細菌叢の違いを示す。A. Enterotype の相違 冠動脈疾患患者で Enterotype III の比率が高い特徴がある。B. 各群の代表例をそれぞれ3名ずつ示す。冠動脈疾患患者群にて Lactobacillales 目菌が増え、Bacteroidetes 門菌 (Bacteroides 属菌 + Prevotella 属菌) が減っている特徴が認められた。(文献20より改変)

ここ数年、世界的に腸内細菌を扱うベンチャー企業が数多く設立されており、日本でも複数の企業が起業している。その中で、いくつかの企業が、腸内細菌叢の検査キットを発売しており、一般の人でもインターネット経由で購入可能である。いまだ、その報告書は、発表論文のデータを引用した解釈を掲載するだけで、医療に応用できるレベルではないが、人間ドックで利用する病院も現れている。臨床で比較的安価に実施できる腸内フローラ検査法が開発され、疾患と腸内フローラとの因果関係が証明されれば、保険承認される可能性は十分にある。

6. 動脈硬化性疾患に特徴的な腸内細菌叢があるのか？

われわれは、循環器内科病棟に入院される虚血性心疾患患者にご協力いただき、糞便の細菌叢の解析研究を T-RFLP 法を用いて行った。まずは、先に紹介した Enterotype について、冠動脈疾患患者と健康正常人の糞便中に含まれる腸内細菌叢のタイプを分析したデータを図4に示す。健康者に比較して、冠動脈疾患患者に Enterotype III が多いことがわかった²⁰ (図4A)。脳梗塞・頸動脈狭窄患者の研究でも、Enterotype

III に頸動脈硬化が多い傾向があることが示されている (図 3)²¹. Enterotype III が, 動脈硬化になり易い要因の一つである可能性があり, 解明する意義があるかもしれない.

われわれの使用した T-RFLP 法では, 腸内細菌を約 10 種類の門〜目に分類して, それぞれの存在比率が分かる. 正常者に比較して, 冠動脈疾患患者ではラクトバシラレス (*Lactobacillales*) 目が増加し, バクテロイデテス (*Bacteroidetes*) 門が減少することがわかった²⁰ (図 4B). 単純に考えると, ラクトバシラレス菌群の中に, 冠動脈疾患を悪化させる菌が含まれていることになるが, もちろんこの結果だけでは因果関係までは解明できない. さらに詳細な解析を進めるために, 16SrRNA 遺伝子ランダムシーケンス法による科〜種レベルの解析を行っている. 中国からの報告で, 冠動脈疾患患者で *Bacteroidetes* 門菌が減少し, *Firmicutes* 門菌が増加するという, 肥満の腸内フローラ (図 3) と同じ報告が出されており, われわれの結果に類似する結果であった²².

まとめ

世界的に腸内フローラと疾患発症との関連性を調査する研究が進められており, 腸内細菌の代謝・免疫に与える影響も次第に明らかになってきている. このようなタイプの腸内フローラの人は, このような疾患になりやすい (なり難い) というような報告が益々増加していくことが予想される. われわれも, 「腸内フローラと循環器疾患との関連性」を調査する研究を現在進めている. 腸内細菌が疾患特異的に病態に関連していることが証明できれば「胃癌予防を目的としたヘリコバクター・ピロリ菌の除菌」のような腸内細菌に治療的介入を行う動脈硬化性疾患の予防法が実現できるかもしれない. この分野の研究が進展し, 一日も早く臨床において患者貢献できるよう努力したい.

文 献

- Libby P, Lichtman AH, Hansson GK: Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity* 2013; 38: 1092-1104.
- Hansson GK, Hermansson A: The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol* 2011; 12: 204-212.
- Sasaki N, Yamashita T, Takeda M, et al: Oral anti-CD3 antibody treatment induces regulatory T cells and inhibits the development of atherosclerosis in mice. *Circulation* 2009; 120: 1996-2005.
- Takeda M, Yamashita T, Sasaki N, et al: Oral administration of an active form of vitamin D3 (calcitriol) decreases atherosclerosis in mice by inducing regulatory T cells and immature dendritic cells with tolerogenic functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 2495-2503.
- Nakajima K, Yamashita T, Kita T, et al: Orally administered eicosapentaenoic acid induces rapid regression of atherosclerosis via modulating the phenotype of dendritic cells in LDL receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 1963-1972.
- Tsuji NM, Kosaka A: Oral tolerance: intestinal homeostasis and antigen-specific regulatory T cells. *Trends Immunol* 2008; 29: 532-540.
- Mallat Z, Gojova A, Brun V, et al: Induction of a regulatory T cell type 1 response reduces the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2003; 108: 1232-1237.
- Mor A, Planer D, Luboshits G, et al: Role of naturally occurring CD4+ CD25+ regulatory T cells in experimental atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 893-900.
- Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, et al: Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat Med* 2006; 12: 178-180.
- Kamada N, Seo SU, Chen GY, et al: Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 321-335.
- Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al: Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science* 2011; 331: 337-341.
- Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al: Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013; 504: 446-450.
- Wright SD, Burton C, Hernandez M, et al: Infectious agents are not necessary for murine atherogenesis. *J Exp Med* 2000; 191: 1437-1442.
- Stepankova R, Tonar Z, Bartova J, et al: Absence of microbiota (germ-free conditions) accelerates the atherosclerosis in ApoE-deficient mice fed standard low cholesterol diet. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 796-804.
- Kasahara K, Tanoue T, Yamashita T, et al: Commensal bacteria at the crossroad between cholesterol homeostasis and chronic inflammation in atherosclerosis. *J Lipid Res* 2017; 58: 519-528.
- Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al: Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472: 57-63.
- Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al: Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013; 368: 1575-1584.
- 相馬勇志ほか: フローラ解析. 医科プロバイオティクス学 (古賀泰裕編), 2009; pp 34-93, シナジー.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al: Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174-180.
- Emoto T, Yamashita T, Sasaki N, et al: Analysis of Gut Microbiota in Coronary Artery Disease Patients: a Possible Link between Gut Microbiota and Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb* 2016; 23: 908-921.
- Karlsson FH, Fak F, Nookaew I, et al: Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun* 2012; 3: 1245.
- Cui L, Zhao T, Hu H, et al: Association study of gut flora in coronary heart disease through high-throughput sequencing. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 3796359.

(受付: 2017 年 7 月 27 日)

(受理: 2017 年 8 月 9 日)

虚血性心疾患の臨床

黒部 裕嗣¹ 佐田 政隆²¹徳島大学大学院医歯薬学研究部心臓血管外科科学分野²徳島大学大学院医歯薬学研究部循環器内科学分野

Ischemic Heart Disease —from Clinical Side—

Hirotsugu Kurobe¹ and Masataka Sata²¹Department of Cardiovascular Surgery, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan²Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan

Abstract

Over 190,000 patients die each year in Japan due to ischemic heart disease. For these patients, percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass graft (CABG) are done to improve the blood flow of coronary artery with stenosis. It would be better to prevent or mitigate the progress of atherosclerosis in these patients before requiring surgery. Recently, it has been reported that epicardial adipose tissue plays an important role in the progression of atherosclerosis and ischemic heart disease.

This review shows the recent trends about ischemic heart disease from the clinical perspective, including its treatment, pathology and preventive measure.

(日本医科大学医学会雑誌 2017; 13: 210-213)

Key words: epicardial adipose tissue, ischemic heart disease, CABG, biodegradable device

はじめに

日本での年間心疾患死亡者数は196,926人、なかでも虚血性心疾患に起因する病死は年間71,672人と報告されており、今なお多くの方が虚血性心疾患で命を奪われている¹。一方で、近年、血管内カテーテル治療(PCI)が発達し、心筋梗塞などでは、従来の外科手術(CABG)より迅速に冠動脈の再灌流が行えるようになり、術後予後を大きく改善させてきている。

今回、動脈硬化性疾患である狭心症について、その病態と治療に関して知見を紹介する

虚血性心疾患に対する治療

心臓カテーテル検査は現在、狭心症や心筋梗塞が疑われると日常的に行われる検査のひとつであり、何か病変が見つかり、即座にPCIが施行されるようになった。2016年度の国内の治療件数は、待機症例で19万件、緊急症例が7万件と報告されており、計26万件的PCI治療が実施されている²。PCI件数の増加に伴い、その手技やデバイスも進化してきている。近年は、Drug Eluting Stent (DES)の改良が進み、その留置後良好な長期開存性が報告されている。また以前はFull metal Jacketという言葉に代表されるような

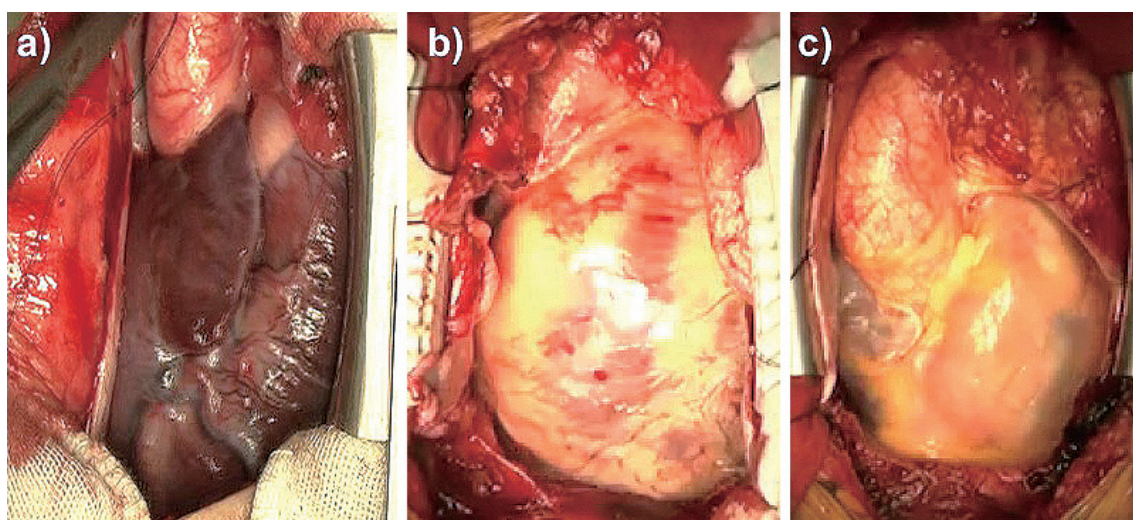


図1 a) 新生児心臓, b) 非冠動脈疾患成人心臓, c) 冠動脈疾患成人心臓

繰り返される冠動脈治療（ステント留置）による問題に対して³⁴，近年，生体分解性ポリマーや生体分解性金属（マグネシウム）で製作されたBiodegradable Stentが研究・開発され，ヨーロッパや米国を中心に実際に体内に埋込，その追跡調査が行われてきている．現時点で，まだ既存のステントに比べて改善すべき点も指摘されているが，今後，改良が進み，第2世代，第3世代のBiodegradable Stentが出現してくると，繰り返し治療せざるをえない冠動脈病変に対して，有用な治療器具になることが期待される⁵．このように冠動脈に対する血管内治療用PCIデバイスの改良は日々進んでいる．

一方，虚血性心疾患に対する冠動脈バイパス手術（CABG）は，14,454例（2014年，弁膜症と合併手術は除く）と2002年のピークを境に減少傾向が続いている⁶．これは，PCI治療の進化と良好な治療経過から外科症例の減少が続いていることを反映しているものと考えられる．一方わが国でのCABG手技の特徴は，欧米のそれに比べて人工心肺を用いないOff pump冠動脈バイパス手術が積極的に行われていることである．2014年のCABG症例の内，実に62%が本手技で実施されている．本手技の特徴は，出血や脳梗塞，肺障害，腎障害など，欧米人に比べて日本人に起こりやすいとされる術後合併症を軽減出来るとされる点で優れる．このように日本ではCABGと言えば，まずOff pump CABGを連想するが，欧米ではいまだOff vs. On pump CABGで議論がなされ，On pump CABGが好まれ実施されているのが現状である⁷．

このような虚血性疾患の治療には，年間7,430億円（平成26年度）が支出されているとされ，うち65歳

以上の患者でその額の3/4を占めるに至っている．今後，如何に虚血性心疾患を予防するかが課題となる．

虚血性心疾患と心臓脂肪

開胸時に心臓を見てみるとまずその違いに気がつくことが可能である．小児の場合，心臓には脂肪の付着がほとんどない．しかし，経年変化により，心臓表面に脂肪が覆うようになる．とりわけ冠動脈患者では，弁膜症患者などの心臓表面に比べて厚い脂肪で覆われていることが多い（図1）．実際に心臓CT検査にて脂肪量を測定すると，男性の冠動脈疾患群においては，非冠動脈疾患群に比べて有意に脂肪量が多いものの，Body Mass Index（BMI）などからその相関を推し量ることは難しい⁸．そこで，徳島大学循環器内科では，超音波検査を用いて前房室間溝心外膜脂肪厚を測定することで，心臓CT検査で得られる心臓周囲脂肪容積と相関があることを示している⁹．これにより，心臓CTを用いずに，より簡便に冠動脈疾患リスク患者の予測が可能になった．

動脈硬化発症機序と心臓脂肪に関する考え方

従来，冠動脈での動脈硬化進行に関しては，内皮・中膜でのプラーク形成とその破裂が血栓を形成し，冠動脈狭窄を来し，心筋梗塞を引き起こすとされてきた．この過程で，酸化LDLやマクロファージが病変に大きく関与すると考えられてきた．

一方で，実際の臨床の現場では，冠動脈に狭窄病変が無いにも関わらず，心筋梗塞を来し，血栓吸引だけ

で冠動脈病変が消失する症例も経験する¹⁰。このことは、内腔狭窄がなくても動脈硬化は進行しており、突然のプラーク破綻により心筋梗塞を生じることを示している¹¹。このような病変に対しては、カテーテル検査などは無効であり、心筋梗塞を予測するのは現実的に非常に難しい。すなわち、このような予測難い冠動脈疾患に対して、いかに予測し予防できるかが今後の課題である。その一助となるのが、心臓脂肪であるかもしれない。前述のように、冠動脈病変を持つ患者さんでは肉眼的にも検査所見的にも心臓周囲脂肪が厚いことが示唆されている。

このような心臓周囲脂肪はどのような性格を持つものなのか検討を試みたところ、冠動脈病変を持つ患者では、心臓脂肪細胞周囲により多くのマクロファージ浸潤を認め、特に M1 性格を持つ炎症性マクロファージの比率が、非冠動脈病変患者群に比べて高いことが示唆された¹²。また TNF- α や MCP-1, IL-6 といった炎症性サイトカインの発源も発現も高いことが示された。また、血管周囲脂肪が、血管内皮機能を悪化させることもすでに報告されている¹³。

われわれは実際に in vivo の動物実験として、マウス腹部大動脈にそれぞれ内臓脂肪と皮下脂肪を移植して、3 カ月後に摘出し腹部大動脈を評価したところ、皮下脂肪移植群で動脈硬化巣が減少している傾向が見られた（データ未公表）。

このことから、内臓脂肪である心臓冠動脈周囲脂肪では慢性炎症が起こっており、これらが引き金となって様々な炎症系細胞が集約し Vasa Vasorum が発達しながらプラーク巣を形成するとともに、動脈硬化性病変は血管の外側から内側に向かって浸潤し、ある日突然のプラーク破綻により心筋梗塞など急性症状を来す可能性が示唆された¹⁴。

心臓周囲脂肪はいかに減らせるか

冠動脈病変と密接に関連のある心臓周囲脂肪をどのようにコントロールできるかが、予防管理上重要になる。

まず挙げられるのが運動療法である。有酸素運動が心臓周囲脂肪を減少させると報告されている¹⁵。

次いで挙げられるのが薬物治療である。Ezetimibe の単独内服でも、非内服群に比べて、血管内皮機能が改善することが示されている¹⁶。また statin 剤では、高脂血症状況下で動脈硬化を来している血管周囲におこる新生血管が、Statin 内服により消退することを明らかにしている¹⁷。

このように冠動脈病変と心臓周囲脂肪（内臓脂肪）が密接に関わっていることはすでに一連の研究から明らかになってきており、その冠動脈病変予防にはいかに心臓周囲脂肪をコントロールできるかが重要であることが明らかになってきた。その方法として、運動療法や薬剤による介入が有効であり、その効果を評価する方法として心臓エコーはその簡易さから有用である。

今後の展開

虚血心疾患に対する治療は今後、ますます PCI をはじめとした低侵襲治療が進んでいくものと考えられる。またそのデバイスの改良も進み、生体分解性素材を用いたデバイス改良と留置後成績の改善が進めば、若年者の狭心症に対しても積極的に PCI 治療が可能になるものと考えられる。

一方で外科領域では、冠動脈バイパス手術はその侵襲性の高さから、手術症例数自体は、今後も減少傾向に向かう可能性が示唆される。しかし、外科手術実施症例での複雑病変・手技難易度の高度化はこれまで以上に進むと考えられ、それに対応できる心臓血管外科医を育成・保持できるかも、今後の院の僅々の課題となってくるかもしれない。また外科領域でも、生体分解性素材を用いたグラフト・デバイスの実用化が進めば、現在、バイパスグラフトとして使用している内胸動脈や大伏在静脈の代わりに、“on shelf” での手術が可能となり、著しい手術時間短縮と低侵襲化に寄与するかもしれない。

現在、多くの病院で循環器内科と循環器外科（心臓血管外科）に分かれて標榜している。しかし近年、PCI のみならず、大動脈ステント治療や経カテーテル大動脈弁置換術（TAVI）など血管内治療による治療の低侵襲化が進んでいる。これら実施にあたっては、多科連携によるチーム医療の重要性が認識されており、循環器内科・心臓血管（循環器）外科の垣根を越えて、それぞれの専門知識を総合的にトレーニングされた若手医師の育成が、今後さらに急速に進化し導入が進むと思われる血管内循環器デバイス治療に対応し安全な医療を提供するために重要であると思われる。

文 献

1. 厚生労働省, 平成 27 年 (2015) 人口動態統計. 2016.
2. 循環器疾患診療実態調査, 一., 循環器疾患診療実態調査報告書 (2016 年度). 2016.
3. Gaeta R: Surgery after “full-metal jacket”: a dangerous pathway. Ann Thorac Surg 2014; 97: 1481.

4. Banerjee S, Brilakis ES: Full Metal Jacket: Is it En Vogue? JACC Cardiovasc Interv 2017; 10: 1413-1414.
5. Byrne RA, et al.: Coronary balloon angioplasty, stents, and scaffolds. Lancet 2017; 390: 781-792.
6. Committee for Scientific Affairs, TJAfTS, et al.: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2014: Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2016; 64: 665-697.
7. Fudulu D, et al.: Current outcomes of off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: evidence from randomized controlled trials. J Thorac Dis 2016; 8 (Suppl 10): S758-S771.
8. Dagvasumberel M, et al.: Gender disparities in the association between epicardial adipose tissue volume and coronary atherosclerosis: a 3-dimensional cardiac computed tomography imaging study in Japanese subjects. Cardiovasc Diabetol 2012; 11: 106.
9. Hirata Y, et al.: Clinical Utility of Measuring Epicardial Adipose Tissue Thickness with Echocardiography Using a High-Frequency Linear Probe in Patients with Coronary Artery Disease. J Am Soc Echocardiogr 2015; 28: 1240-1246 e1.
10. Iwata H, Sata M, Nagai R: Complete aspiration of thrombi from an occluded coronary artery. Heart 2005; 91: 530.
11. Libby P: Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation 2001; 104: 365-372.
12. Hirata Y, et al.: Coronary atherosclerosis is associated with macrophage polarization in epicardial adipose tissue. J Am Coll Cardiol 2011; 58: 248-255.
13. Payne GA, et al.: Epicardial perivascular adipose-derived leptin exacerbates coronary endothelial dysfunction in metabolic syndrome via a protein kinase C-beta pathway. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010; 30: 1711-1717.
14. Tanaka K, Sata M: Visualization of the human coronary vasa vasorum in vivo. Circ J 2015; 79: 1211-1212.
15. Kim MK, et al.: Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men. J Appl Physiol (1985) 2009; 106: 5-11.
16. Kurobe H, et al.: Ezetimibe monotherapy ameliorates vascular function in patients with hypercholesterolemia through decreasing oxidative stress. J Atheroscler Thromb 2011; 18: 1080-1089.
17. Wilson SH, et al.: Simvastatin preserves the structure of coronary adventitial vasa vasorum in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering. Circulation 2002; 105: 415-418.

(受付 : 2017 年 9 月 4 日)

(受理 : 2017 年 9 月 11 日)

—看護師シリーズ—

脳卒中リハビリテーション看護認定看護師の活動報告

増田 恭子

日本医科大学付属病院看護部
脳卒中リハビリテーション看護認定看護師

Stroke Rehabilitation Nursing Certified Nurse's Activity Report

Kyoko Masuda

Department of Nursing Service, Nippon Medical School Hospital

(日本医科大学医学会雑誌 2017; 13: 214-215)

1. はじめに

脳卒中リハビリテーション看護認定看護師は、2010年に誕生し脳卒中患者の重篤化回避、生活の再構築のための機能回復支援などを実践する役割を担っている。脳卒中は急性期治療の発展により死亡原因こそ下げてきているが要介護の原因疾患では上位を占めている。その原因として脳卒中患者の多くは何らかの機能障害を生じることが多く、発症前の生活に戻るには様々な困難が生じることになり生活の再構築を余儀なくされるということが考えられる。そうした中で急性期医療を担う本院における脳卒中リハビリテーション看護認定看護師の役割には大きく2つの役割があると考えられる。

2. 認定看護師としての専門的な役割

1つ目は急性期治療の安全な実施と合併症を予防するための援助である。本院脳卒中集中治療科は年間約600件の脳卒中患者を受け入れ、治療にあたっている。今日、脳梗塞急性期治療としてrt-PA静注療法に加え血管内治療が転帰良好という研究結果が世界的

に明らかにされており本院でも積極的に実践しその成果をあげてきている。脳卒中急性期治療において、私たち看護師は疾患の特徴や病態を整理し急性期の重篤化を予防することが求められ、急性期は症状の変化が生じやすく意識レベルや神経症状の悪化の有無など小さな変化であってもすぐに気付くことができるよう知識と技術を身につけなければならない。そのために脳卒中リハビリテーション看護認定看護師としてベッドサイドにおいてともに神経所見を観察することや、検査データや画像所見から今後予測されることを考えること、そして病態と実際の症状とを結びつけて援助へつなげることができるようカンファレンスを行うなど現場において実践と指導を行っている。また、急性期治療において医師のほかにも放射線科、臨床工学士、薬剤師など様々なコメディカルとの協働がなければ迅速に進めることはできず、患者が安心してその治療を受けることはできない。そうしたチーム医療の中で看護師の役割を明確化し、治療が円滑に進められるための技術の向上、また突然発症し混乱と不安の強い患者家族の精神的支援といった役割を果たせるよう、治療システムの構築において日々検討を重ね実践している。新病院移転後、脳卒中ホットラインを受けるようになり、救急搬送から診療までの手順について症例検

Key words: Stroke, Rehabilitation, Care unit, Team medic

Correspondence to Kyoko Masuda, Department of Nursing Service, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan
E-mail: kyoko1223@nms.ac.jp
Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

討を医師と共に重ねながら、看護師に必要な知識と技術の取得にむけた勉強会を行い、現在はSCU (StrokeCareUnit) だけではなく関連する病棟や外来診療部門への参加も呼びかけ、放射線科や総合診療科の看護師や放射線科技師の参加も得て、初療入室の場面を想定したシミュレーション教育も企画し実施している。こうした実践により各関連部署との協働が円滑となり治療開始時間までの時間短縮が図れる成果も現れるようになった。今後も症例検討を行いながら、安全かつ迅速な治療実施にむけ課題を明確にしながら取り組んでいきたいと考えている。

3. リハビリテーションの充実にむけた看護

2つ目の役割として、機能障害を生じた患者の社会生活復帰へ向けた援助である。機能障害を背負った患者が社会復帰できるようになるためには、急性期治療と合わせて早期にリハビリテーションを受け、機能障害の悪化を予防し回復させることが重要である。脳卒中ガイドラインにおいても、不動・廃用症候群を予防し早期の日常生活動作 (ADL) 向上と社会復帰を図るために十分なリスク管理のもとにできるだけ発症後早期から積極的なリハビリテーションをおこなうことが推奨されている¹。病型によってはヘッドアップを行っただけでも虚血巣を拡大させてしまうことがある。また重度の運動麻痺や高次脳機能障害の患者は離床を進めることで障害を自覚し混乱を生じることや意識障害を伴っているため注意回避能力が低く、転倒などの事故に繋がる危険も生じる。そうした状況にある患者が安全にかつ早期にリハビリテーションを開始し継続するためには、先でも述べたように疾患の特徴を知ることが基本とし、患者に生じる個々の機能障害を観察し、個別性に合わせた援助が必要となる。SCUにおいてまずは安全な離床が図れるよう、端座位の訓練方法、車椅子への移乗介助方法、高次脳機能障害に対する援助方法などベッドサイドで実践し指導するとともに、患者へも注意点やリハビリテーションの意味と内容について説明を行い支援している。昨年、看護師の経験年数問わず安全な離床を図ることができるようリハビリ科医師、セラピストの協力を得て離床フローシートを作成した。適切な時期に安全な離床がで

きることを目的とし現在はそのフローに沿いながら離床援助を行っている。こうした機能回復に関する支援において、SCUだけではなく後方病棟からリハビリカンファレンスへの参加や援助方法に対する相談を受け、病態生理の講義やベッドサイドでの実践を行っている。

4. 終わりに

近年、診療報酬改定により各医療施設の求められる役割が明確化され、在院日数の削減を含め在宅医療へ速やかに繋げることがどの医療施設にも求められている。そのなかで脳卒中患者が社会復帰を目指し、自宅という場所に戻り安全に安心して生活するためには、生活を再構築していく過程において個々のそれぞれに対する支援を考えていくことが重要である。脳卒中患者の多くは回復期リハビリテーション病院への転院を経て維持期である自宅へという過程をたどることがほとんどである。当院では脳卒中連携パスの使用により早期に回復期への転院が図れている。しかし、そうした背景にあるからこそ回復期、維持期へむけ急性期からの継ぎ目のない支援の提供がされなければならない。少ない在院日数であっても患者とその家族との信頼関係を築き、入院前の生活背景や性格、周囲のサポート体制、現在生じている思いなどを知り、次の支援者へつなげていくことが重要である。そのためにはコミュニケーション能力や疾患、障害の機序に関する知識と技術の向上が求められ、認定看護師としても自己のそのスキルアップを図りながら患者とその患者を取り巻く周囲への援助方法について学びを深め、またその援助を担う看護スタッフの教育支援を認定看護師として実践していくことを課題とする。

文 献

1. 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会：脳卒中ガイドライン 2015. 2015; pp 227-278, 協和企画 東京.
2. 菊地晴彦ほか：脳卒中看護実践マニュアル. 2009; pp 268-308, メディカ出版 東京.

(受付：2016年8月11日)

(受理：2017年6月17日)

—看護師シリーズ—

急性・重症患者看護専門看護師としての役割

細萱 順一

日本医科大学付属病院外科系集中治療室急性・重症患者看護専門看護師

The Role of the Critical Certified Nurse Specialist

Junichi Hosogaya

Nippon Medical School Hospital, Surgical Intensive Care Unit

(日本医科大学医学会雑誌 2017; 13: 216-219)

はじめに

急性・重症患者看護専門看護師 (Critical Certified Nurse Specialist; 以下 CCNS) は平成 16 年に認定された専門看護分野である。分野の特徴は、緊急度や重症度の高い患者に対して集中的な看護を提供し、患者本人とその家族の支援や医療スタッフ間の調整などを行い、最善の医療が提供されるよう支援することである。現在の資格保有者は全国で 200 名以上であり、がん看護、精神看護に次ぐ 3 番目に多い領域となっている。当院では、現在 6 名の CCNS が在籍している。本領域の多くが救急領域の経験者もしくは集中治療領域の経験者であるが、当院では自身のみが後者の経験者である。今回は、自身のサブスペシャリティを中心とした活動状況を報告する。

当院における Critical CNS としての役割と活動

1) 看護実践とコンサルテーション

CCNS 認定前後は集中治療室に在籍し、日常的にクリティカルな状態にある患者・家族に対して、直接的な看護実践を展開してきた。しかし、患者・家族にとって ICU 在室期間は入院期間または生活の時間軸の一

部であり、ICU の順調な経過が退院までの順調な経過を保証するものではないことを幾度となく経験してきた。そこで、看護ケアの継続性が重要であると考え、クリティカルケア領域退室後の一般病棟を中心に、ハイリスク患者の定期的なラウンドや一般病棟看護師または管理者からのコンサルテーションを受けている。その一環として、呼吸ケアチームの一員として呼吸ケア管理の助言を行っている。呼吸ケアチームは、外科系集中治療医と臨床工学技士、クリティカルケア領域の専門・認定看護師で構成しており、一般病棟での人工呼吸器装着患者や気管切開患者の安全な管理を保証している。具体的には、一般病棟の人工呼吸器装着患者に対して病棟看護師や理学療法士、NST と協働して、数カ月間の介入を経て安全に呼吸器離脱に至った症例や、摂食・嚥下障害看護認定看護師と相談しながら呼吸リハビリを展開して自宅退院が得られた症例を経験してきた。当院の現状として、人工呼吸器管理は集中治療領域に集約しており、Respiratory Support Team (RST) 加算の対象になる患者が少ない中で RST 体制の構築は難しいが、今後も呼吸ケアに卓越したクリティカルケア領域の専門・認定看護師 (もしくは呼吸療法認定士の資格をもつ看護師も含める必要があるかもしれない) が定期的なラウンドやケアコンサルテーションを受けて、安全な管理を保証する必要がある

Key words: Critical Certified Nurse Specialist, multi-disciplinary, Evidence-Based Practice (EBP)

Correspondence to Junichi Hosogaya, Surgical Intensive Care Unit, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: new25gyj@gmail.com

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

Table 1 心臓術後リハビリテーション導入前後の属性データと各因子の比較検討

Demographic variables		心リハ導入前群	心リハ導入群	p-value
Sex (M:F)		27:13	16:6	1.00 ①
Age		69.3±9.1	66.6±13.7	.622 ③
Medical history	HT (あり:なし)	22:18	15:7	.419 ①
	DM (あり:なし)	12:28	5:17	.767 ①
	脂質異常 (あり:なし)	11:29	9:13	.395 ①
術前 EF (%)		57.7±14.5	52.6±14.1	.105 ③
術中 WB (mL)		5,194.3±327.5	4,600.1±476.0	.297 ②
人工心肺時間 (min)		174.5±12.4 (n=23)	195.8±12.8 (n=17)	.246 ②
挿管時間 (hours)		16.1±14.5	29.1±42.2	.282 ③
Surgical ICU 最終 P/F ratio (PaO ₂ /FiO ₂)		296.6±12.5	339.6±15.0	.037* ②
端座位実施日		1.95±0.2	1.68±0.3	.123 ③
車イス移乗日		2.28±0.2	2.41±0.4	.787 ③
歩行開始日		4.50±0.4	4.00±0.6	.321 ③
せん妄発症数 (あり:なし)		6:34	3:19	1.00 ①
ICU 滞在日数		3.68±0.3	3.82±0.5	.915 ③
術後在院日数		16.1±1.7	15.6±1.2	.456 ③

Statistical methods: ① chi-square test, ② unpaired T-test, ③ Mann-Whitney U test *p<0.05

ると考える。

2) コーディネーション (調整)

筆者は、入職時から集中治療室に勤務しており、急性期からの早期離床に取り組んできた。特に、心臓手術後の患者においては、術前の生活の再構築を進めるためにも早期離床を重要視してきた。しかし、以前はICU スタッフの個人レベルのアセスメントに離床基準が委ねられていた状態であり、明確な開始・中止基準を持ち合わせていなかった。そのため、離床に伴う循環動態や呼吸状態の変調により、ICU 在室日数が延長する症例が少なくない状況であった。本邦では、2012年に診療報酬改定がなされ、心臓リハビリテーションの初期加算（術後14日目まで）が増加したことを契機に、多くの施設で心臓リハビリテーション室と協働して、術後早期のリハビリが展開されるようになった。そこで、安全な包括的・系統的な心臓術後リハビリテーションの導入と新規の診療報酬獲得を目的として、心臓血管外科と心大血管リハビリテーション室（以下、心リハ室）との調整を図る必要があった。そこで、心リハ室責任者である循環器内科医や看護部長、心リハ室を管轄する外来看護師長、ICU 師長に心臓術後心リハ導入の目的を説明した上で、毎週のカンファレンスに参加した。また、心リハは周術期のみならず、術前や退院までの術後、外来までを包括したプログラムであるため、一般病棟管理者にも説明する機会を得た。さらに、心リハは理学療法士や薬剤師、管理栄養士、検査技師など多職種で構成されているた

め、これらの職種との役割調整を行った。これらのCNSとしての横断的コーディネーションを行い、2014年から当院でも心臓術後リハビリテーションを展開する運びとなった。

現在、心臓術後リハビリテーションを導入して約2年が経過している。今回、心臓術後リハビリテーションの効果の検討をするため、Quality Indicatorにつながる各因子を心リハプログラム導入前後で比較検討した（Table 1）。その結果、ICU 最終のP/F比（PaO₂/FiO₂比；酸素化の指標）が心リハ導入前に比べて導入後で有意に上昇していた。これは、導入前は看護師主導で離床＝車椅子移乗という概念でリハビリを進めていた状況に対し、導入後は人工呼吸器離脱直後から理学療法士がICU ベッドサイドにて呼吸理学療法から関わっていただいている効果を示していると推察できる。また、ICU では必ず看護師も理学療法士と一緒にリハビリに参画するようにしており、専門的な呼吸理学のテクニックを日常的な看護実践に取り入れられるようになってきている。一方、ADL 関連因子やICU 滞在日数、在院日数などの中・長期的な因子は有意差を認めなかった。これは、病棟編成に伴い、ICU も一般病棟も様々な診療科が混在し、心臓術後リハビリのみに要する時間とマンパワーの確保が困難である状況の中で、これらの因子の改善に寄与することは容易ではない。しかし、一方で、このような現況において有意差をもって期間が延長していない結果から、病棟看護師のみに委ねられていた心臓術後リハビリに、多職種介入による包括的な心リハプログラムが導入さ

れたことによる一定の効果が得られていると評価できる。

今後は、更なる心リハの質の向上に向けて、心大血管リハビリテーションに関連する多職種と該当病棟の看護師が主体的に連携し、心臓手術後患者のADL拡大やQOL向上に寄与できる体制を構築していきたい。

3) 倫理調整

クリティカルケア領域では、院内外心肺停止や術後の合併症による意識障害により、家族が代理意思決定をせざるを得ない状況に多く遭遇する。その場合、治療の継続または撤退を決定する場合には、医療者同士または医療者—患者・家族、もしくは患者—家族の間での価値観や意思の対立が生じることが少なくない。そのような場合に、インフォームドコンセントの場に同席したり、多職種によるカンファレンスの企画・運営などを行う役割を担う。筆者の領域における複雑かつ困難な場面として、膜型人工肺（Extra Corporeal Membrane Oxygenation；ECMO）療法における意思決定場面があげられる。呼吸不全に対するECMO療法は、デバイスの機能向上により数カ月に及ぶランニングが可能になり、また人工呼吸器の陽圧管理を避ける目的で呼吸器から離脱するため言語的コミュニケーションや食事ができる状態で管理する。しかし、自己肺の改善を認めない場合は、ECMOの治療継続を中断せざるを得ない状況となり、意識のある患者では患者自身でその後の方針の意思決定をする必要がある。そのような場面では、患者や家族がデザインするEnd of Lifeケアも考慮しながら意思決定支援に関わる必要があり、関わる医療者も精神的苦悩を抱え、時には医療者間の価値観で対立することもある。そこで、多職種カンファレンスを開催し、苦悩や意見の対立を自分たちで否定するのではなく、それを当然のプロセスとして受容した上で、患者・家族にとってより良いEnd of Lifeケアを提供するためにどうすればよいかという観点で倫理調整を図る必要性がある。クリティカルケア領域における治療の継続が困難な患者の意思決定支援のために、Harrisは、①患者自身で意思決定した内容をチーム全体で支持すること、②医療者が定期的なミーティングを行うこと、③十分な意思決定が可能になるように身体的な苦痛を緩和することが重要であると述べており¹、CNSとして行う実践や倫理調整は経験則にのみ導き出された方略ではなく、先行文献に基づいた根拠のある方略であることを常に意識していく必要性があると考えている。

4) 教育

院内では、前出した呼吸ケアチームの活動として、人工呼吸器装着患者の看護を経験することが少ない一般病棟での安全管理を目的として病棟管理者からの依頼を受けてベッドサイドでのOJT（On the Job Training）や、臨床工学技士と協力しての人工呼吸器講習会を行っている。また、看護部の集合教育として、新人看護師を対象にしたフィジカルアセスメントに関する講義や一般病棟の看護師がクリティカルケア領域の知識やケアを学習するためのクリティカルケアコースの教育に従事している。

また、前出のクリティカルケア領域におけるEnd of Lifeケアの教育に積極的に関わっている。本邦のクリティカルケア領域におけるEnd of Lifeケアにおいては包括的な教育体系は整っておらず、個人の知識・技術に委ねられてきた。そこで、アメリカ看護大学協会（American Association of Colleges of Nursing：AACN）とCity of Hope National Medical Centerが設立した共同体が展開するELNEC（End-of-Life Nursing Education Consortium）Critical Careをもとに、日本の文化・社会的背景に基づいたELNEC-J（Japan）クリティカルケアカリキュラムを開発してきた。この活動は、京都大学が中心となり、本領域の専門・認定看護師が開発作業に関わっており、筆者も参画してきた。また、本カリキュラムは看護師教育プログラムと指導者養成プログラムの二段階となっており、昨年度までに両プログラムに当院の看護師や看護管理者が多数受講してきた。今年度は5月に当院の指導者ライセンスをもつクリティカルケア系専門・認定看護師と外部の講師により、当院主催の看護師教育プログラムを開催した。日本医科大学4病院を主体に外部施設からの受講者も含めて66名参加のプログラムを開催し、非常に良い評価を得ることができた。今後も指導者ライセンスを有する看護師と協力して、継続的に開催していきたいと考えている。

また、当院はがん拠点病院の役割を担っているため、End of Lifeケアの基本概念であるELNEC-Jコアとともに普及に尽力し、病院全体の文化として醸成していきたいと考える。

5) 研究

クリティカルケア領域では、全身状態を表す多くのパラメータが存在しており、仮説の検証をするために各因子間の関係性や蓋然性で表現することを目的として、統計学的手法を用いた研究が求められる。また、量的因子では表現できないような患者や家族の現象的

解釈のために、インタビュー法などを用いて行う質的研究も多く行われており、量的研究と組み合わせたトライアングレーション（方法論的複眼）の方法を用いる課題も多い領域である。

筆者は、周術期の看護実践における研究に取り組んできた。近年、術後患者の早期離床は多くの有効性が報告²されている一方で、臨床では離床に伴う循環動態の変調に遭遇する機会が少なくない。特に、術前に交感神経が有意に働いている高齢者や高血圧、糖尿病、透析導入患者が非心臓手術を受ける機会が増加しており、手術や全身麻酔に伴う自律神経活動への影響を評価した上で、安全な離床援助を提供する必要性があると考えている。既往に降圧薬や糖尿病治療薬を使用していない（健常人に近い）患者を対象にした自身の基礎、術前・術後1日目・術後3日目における仰臥位、bed up 45°、bed up 90°、端座位、立位の離床プロセスでの5つの体位での心拍数と血圧、自律神経活動を評価した。その結果、3つの測定時期において、体位間での心拍数と血圧・自律神経活動に有意な変化は認めなかったものの、術後1病日の仰臥位と立位を比較した場合のみに、副交感神経活動と交感神経活動ともに有意差を認めた結果であった。この結果より、日常的に交感神経が有意に働いている前出の対象者の臨床時には、より顕著に自律神経活動が不均衡となり、それにより循環動態が不安定になることが予測された。本研究結果より、これらのリスクを考慮して、臨床では患者の個別性に合わせた離床援助を検討していきたいと考えている。

今後の課題

医療の高度化が進み、さらに高齢者が侵襲度の高い治療を受ける機会が増加する社会的背景の中で、クリティカルケア領域を対象とするCCNSの役割はより専門的かつ拡大していくことが予測される。多くのCCNSはクリティカルケアユニットに在籍していることが多い現状にあるが、単一病棟に在籍していたとしても、可能な限り、目の前にいる患者・家族がクリティカルな状態を安全に乗り越えるために支援する役割に加えて、さらにそのクリティカルな状態を乗り越えた後のQOL向上にどのように寄与できるかを常に考えていく必要がある。本領域は、客観的評価に基づきアウトカムを導き出す特徴があるため、科学的根拠に基づいた看護実践を追究していく必要がある。そのような現場の看護師の意欲や看護研究に対しても積極的にサポートしていきたいと考える。

文 献

1. Harris S: Nurses' views on withdrawing ECMO: a grounded theory study. *Nurs Crit Care* 2002; 7: 144-151.
2. Adler J, Malone D: Early mobilization in the intensive care unit: a systematic review. *Cardiopulm Phys Ther J* 2012; 23: 5-13.

（受付：2017年5月9日）

（受理：2017年6月17日）

— 話 題 —

最新の形成外科： 顔面移植からメカノセラピーまで

日本医科大学大学院医学研究科形成再生再生医学

小川 令

要 旨

近代の形成外科の大きな特徴は、マイクロサージャリーを用いた手術が可能となったことであり、自家遊離組織移植による再建や、リンパ浮腫に対するリンパ管静脈吻合手術などが行われるようになった。世界では脳死者からの手や顔の同種移植が行われている。形成外科は新たな倫理的問題を考える時代に突入した。しかし、われわれの目標は、脳死者の犠牲の上に成り立つ医療ではなく、失われた臓器、組織を再生させる再生医療であるとする。体外で、臓器や組織を再生するのはいまだ困難だが、細胞の環境を研究するメカノバイオロジーの理解が、創傷治癒や再生医療に必須であることがわかってきた。すでに臨床では、物理的刺激を加えて創傷治癒を促進したり、目立たない傷あとをつくるためのメカノセラピーが行われている。これらを担っているのも形成外科医であり、これからの創傷治療や再生医療への貢献が期待されている。

形成外科

2016年より日本医科大学付属病院では、診療科名を「形成外科・再建外科・美容外科」とした。広義の形成外科の中に狭義の形成外科、再建外科、美容外科が内包されているという意味がある。

狭義の形成外科は、先天異常に対する外科である。唇裂・口蓋裂・小耳症・合趾症など、マイナスをゼロに戻す治療である。一方、再建外科とは熱傷や外傷、癌や糖尿病などの疾病で失った組織をつくる、すなわち後天的にマイナスになったものをゼロに戻す治療である。美容外科は医学的には正常なものをプラスに持っていく治療である。

ではこれらの一見バラバラな三つの領域がなぜ1つの診療科としてまとまるのか。それは究極の整容・機能の獲得を目的とする「理念」そして「手術手技」が共通だからである。

マイクロサージャリー

近代の形成外科の大きな特徴は、マイクロサージャリーを用いた手術が可能になったことである。1962年に米国のMaltとMcKhannによって切断された上腕の再接着が

行われた。1965年には日本の小松と玉井によって母指の再接着が施行された。

1966年には米国のHarry J. Buncke (図1) がサル足の趾を手に移植することに成功したことにより、血管付きで組織を採取し、別の部位に移植する「自家遊離組織移植」が発達し、今では形成外科医が修得する基本手技の1つとなった。現在では、顕微鏡の性能も向上し、内径が0.5 mm以下のリンパ管も吻合できる。日本医科大学付属病院でも遊離組織移植や神経吻合手術、リンパ浮腫に対するリンパ管静脈吻合手術などマイクロサージャリーが日常的に行われている。

顔面移植

一方、他人から臓器を移植する、同種移植の発展にも形成外科医が多いに貢献してきた。米国の形成外科医Joseph E. Murry (図2) は、当時知られていた、一卵性双生児間で皮膚移植が生着するという事実から、一卵性双生児間ではあらゆる臓器が移植できるはずだと考え、イヌで腎臓を移植することに成功し、1954年世界初のヒト生体腎移植手術に成功した。この形成外科医による偉業は、その後の免疫抑制剤の開発の発端となった。Dr. Murryは1990年、形成外科医として唯一のノーベル生理学・医学賞の受賞者となった。

そして1998年、フランスにて、脳死者からの手の同種移植が行われた。さらには、2005年、フランスにて飼育犬に襲われて損傷した女性の顔面に対し、自殺した女性からの同種顔面移植が行われた。現在まで、世界中で顔面移植が行われ、手術件数は50件に到達しようとしている。しかし免疫抑制剤を生涯服用し続けることは、感染や悪性腫瘍発生のリスクを増大させる。

「臓器の移植に関する法律」において、四肢や顔面の移植が認められていない現在、日本で同種顔面移植が施行される可能性は低い。1968年に起こった和田事件も日本人に影を落としており、また日本人に浸透している仏教・老荘思想にも臓器移植を受け入れにくい素地がある。

しかし、QOLの改善のため、命がけの手術ができる時代になった。自分のための手術なのか家族のための手術なのか。医療は新たな倫理的問題を考える時代に突入した。このような最先端の医療を形成外科が担っている。

再生医療

同種移植では必ず他人の犠牲が必要である。われわれの究極の目標は、失われた臓器、組織を再生させる再生医療であろう。しかしiPS細胞が開発された現在でも、体外で臓器や組織を再生するのは至難の業である。体を覆っている薄い皮膚でさえ、体外で再生することは困難である。自分の体から採取した皮膚に質的に勝る「培養皮膚」という

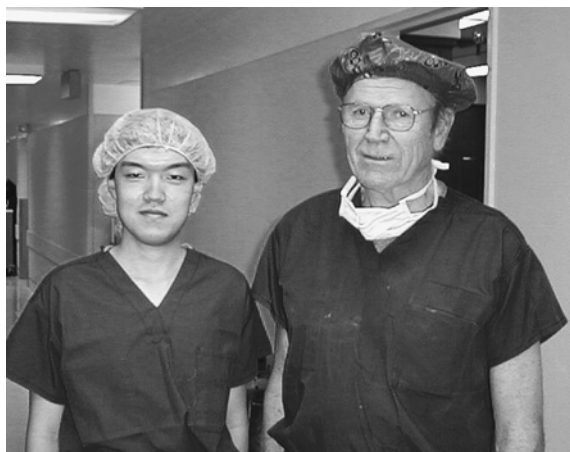


図1 1999年の著者と Dr. Harry J. Bunck. 米国カリフォルニアの Davies Medical Center にて.

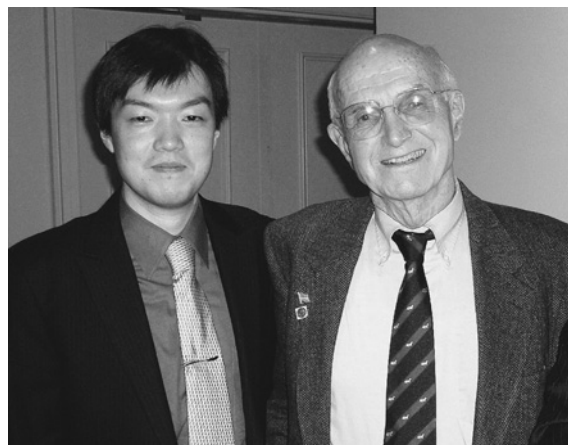


図2 2008年の著者と Dr. Joseph E. Murry. 米国ボストンにて.

のはいまだない。

その理由の1つが、物理的刺激である。宇宙飛行士は地球に帰還すると、骨密度が低下し筋肉量が減少し、歩行できなくなる。われわれの体は地球上の物理的環境によって成り立っている。皮膚も内臓も血管も日常動作で引っ張られ、動き、常に物理的刺激を感受して機能を発現・維持している。張力やせん断応力、静水圧や浸透圧といった物理的刺激が、臓器、組織、細胞にどのような影響を与えるかを解析する研究領域が、メカノバイオロジーである。物理的刺激は組織から細胞、細胞膜から核内へ、さまざまな構造を通じて感受され、物理化学的信号に変換されながらシグナル伝達系路に影響を与える（メカノシグナル伝達経路）。さらにはATPが放出され、細胞外シグナル伝達が生じる。細胞同士のコミュニケーションに物理的刺激が必須なのである。例えば、皮膚をマッサージしただけでも、細胞はその刺激を感じ、遺伝子発現が変化し、細胞が増殖し、血管新生が促進され、膠原線維が産生される。このようにメカノバイオロジーの理解は、創傷治癒や再生医療に必須であり、物理的刺激をコントロールする医療をメカノセラピー¹という。すでに臨床では、物理的刺激を加えて創傷治癒を促進する器械や、物理的刺激をコントロールして目立たない傷あとをつくるための手術が行われている²。このようなメカノセラピーを担っているのも形成外科医であり、これからの創傷治療や再生医療への貢献が期

待される。

結 語

形成外科は、究極の整容・機能の獲得を目的とする「理念」そして「手術手技」でまとまった診療科であり、常に新たなチャレンジを行っている。移植学、創傷治癒学、再生医学をベースに、「形成外科学」という学問体系をつくるのが、われわれ形成外科医の目標である。創傷治療や再生医療の未来を担う、新たなメカノセラピーを開発していくのが我々の当面の仕事であろう。

文 献

1. Huang C, Holfeld J, Schaden W, Orgill D, Ogawa R: Mechanotherapy: revisiting physical therapy and recruiting mechanobiology for a new era in medicine. Trends Mol Med 2013; 19: 555-564.
2. 小川 令, 高田弘弥, 小山太郎, 佐野仁美, 赤石諭史: メカノバイオロジーからメカノメディシンへ。メカノメディシン 皮膚・軟部組織のメカノバイオロジーとメカノメディシン 形成外科・美容医療・創傷治療におけるメカノセラピー。医学のあゆみ 2016; 257: 1063-1069.

(受付: 2017年5月4日)

(受理: 2017年6月10日)

—関連施設だより—

四十周年記念を迎えて

原口 秀司

一般財団法人慈山会 医学研究所付属 坪井病院

Over the 40th Anniversary

Shuji Haraguchi

Tsuboi Cancer Center Hospital

坪井病院（写真1）は、故坪井榮孝先生（元日本医師会会長・世界医師会会長，昭和27年卒，平成28年没）御自身が放射線科医師として活躍された国立がん研究センターと同じレベルのがんの診断や治療を，先生の故郷である福島県郡山市民も受けられることを目指して設立した病院です。1977年4月10日に開院してから本年開院40周年を迎えました。4月15日には郡山市ホテルハマツにおいて山下精彦常務理事，弦間昭彦学長，越野立夫同窓会会長等をお迎えし，開院40周年記念行事を盛大に執り行い（写真2），福島県の震災からの復興と地域医療へのさらなる貢献を誓いました。

当院は，許可病床数230床，常勤医21名（呼吸器内科5名，外科3名，消化器外科5名，内科1名，婦人科3名，放射線科1名，麻酔科1名，病理2名）が在籍しています。現在も日本医科大学との結びつきは強く，現理事長は故榮孝先生のご長男の永保先生（S60年卒），常勤医では安藤真弘副院長兼化学療法部部长（S63年卒），山下直行副院長兼消化器外科部長（H2年卒）が同窓であり，内田英二教授より派遣して頂いております。

当院は福島県で最初に地域がん診療拠点病院（私立病院としては全国初）に認定された伝統ある病院です。また，当院で学んだ多くの医師が第一線で活躍されていて，呼吸器内科・外科だけをみても，弦間昭彦日本医科大学学長，小林国彦埼玉国際医療センター呼吸器内科教授，吉村明修東京医科大学臨床腫瘍科教授，池田徳彦東京医科大学呼吸器外科・甲状腺外科教授など日本をリードするそうそうたるメンバーが巣立っております。



写真1

連絡先：原口秀司 〒963-0197 福島県郡山市安積町長久保一丁目10番地13

URL：http://www.tsuboi-hp.or.jp

E-mail：shuji@nms.ac.jp

Journal Website（http://www2.nms.ac.jp/jmanms/）



写真 2

当院は、生命の尊厳と人間愛を基調理念として地域におけるがん専門病院としての自覚の元に高い水準の医療技術と全人的医療を提供することによって、地域社会に奉仕することを目的にしています。開院以来の基本方針は4本の柱、すなわち「予防啓発」「早期発見」「集学的治療」「ホスピスケア」であり、これらは国のがん対策の根幹でもあります。しかし、先人達の努力にもかかわらず、福島県では2011年には約4人に1人ががんで死亡しています。また、福島県の医療施設に従事する医師数は2017年12月1日現在2,134人であり、震災前より115人増加しましたが、188.8人/10万人（全国第43位）と全国よりも44.8人/10万人少ない医療過疎の状況が続いています。

このようにがんを取り巻く現況は厳しいですが、当院はより一層のがん診療の充実と地域貢献を目指して、新しい試みを続けています。震災後には外科を大変革し胸腔鏡や腹腔鏡などの鏡視下手術に基軸を移して低侵襲ながん手術を行い早期社会復帰に貢献しています。呼吸器内科では、がんの組織型や遺伝子変異解析を元にした個別化治療を行い、分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害剤などを使い分け、福島県最多の症例数を経験しています。また、がん以外の病気も力を入れ、睡眠時無呼吸症候群では県内最多の患者数（約700人）を誇っております。その他、リハビリテーションセンター、リンパ浮腫外来、病理外来、薬剤師外来と続々と地域に先駆け新機軸を打ち出しています。また、薬剤部は福島県で初めて日本病院薬剤師会がん薬物療法認定薬剤師研修施設に認定され注目を集めています。

最後に東日本大震災と原発事故後6年以上経過した現在でも福島県内外で約7万7千人が避難している厳しい状況です。今後も地域がん診療、福島県の復興に興味のある先生方のお力添えを頂ければ幸いです。

（受付：2017年5月10日）

—JNMS のページ—

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

Journal of Nippon Medical School

Vol. 84, No. 2 (2017 年 4 月発行) 掲載

Haptoglobin Reduces Inflammatory Cytokine INF- γ and Facilitates Clot Formation in Acute Severe Burn Rat Model

(J Nippon Med Sch 2017; 84: 64-72)

ハプトグロビンは急性期のラット重症熱傷モデルにおいて、炎症性サイトカインの INF- γ を低下させ血栓形成を促進させる。

小網博之¹ 阪本雄一郎¹ 宮庄 拓² 野口 亮³

佐藤格夫⁴ 甲斐敬太⁵ 山田クリス孝介¹

井上 聡⁶

¹佐賀大学医学部救急医学講座

²酪農学園大学獣医学群獣医保健看護学類

³佐賀大学医学部胸部・心臓血管外科学講座

⁴京都大学医学部初期診療・救急医学講座

⁵佐賀大学医学部病因病態科学診断病理学分野

⁶佐賀大学医学部先進外傷治療学講座

背景：ハプトグロビン (Hpt) は、溶血により生じたフリーヘモグロビンと結合し体外に排出することにより、腎保護作用を示す。近年、Hpt が抗炎症作用を示すという報告が散見されるようになった。さらに、全身炎症により血管内皮障害が広範に及ぶと、しばしば凝固異常を引き起こすことも知られている。以上背景から、われわれは、ラット熱傷モデルを作成し、Hpt に抗炎症作用や抗凝固作用があるか検討した。

対象と方法：30 匹の 6 週齢の SD ラットに麻酔をかけ、背側皮膚に 30% 程度の重症熱傷を作成した。すべてのラットは 3 群に分け、Hpt ならびに生理食塩水 (NS) を以下のごとく腹腔内に投与された；1) 対照群 (NS 20 mL/kg), 2) 低濃度 Hpt 投与 (L-Hpt) 群 (Hpt 4 mL (80 U)/kg + NS 16 mL/kg), 3) 高濃度 Hpt 投与 (H-Hpt) 群 (Hpt 20 mL (400 U)/kg)。それぞれの群で、熱傷後 6 時間 (N=5), 24 時間後 (N=5) に放血殺し、thrombin-antithrombin complex (TAT) や plasmin- α 2 plasmin inhibitor complex (PIC)、炎症性サイトカインや抗炎症性サイトカインを測

定し、thromboelastometry (ROTEM) を用いて全血凝固能を測定した。

結果：Hpt は熱傷 24 時間後のフリーヘモグロビンを有意に低下させ、H-Hpt 群の血尿を改善させた。TAT や PIC は両群に差はなかった。Hpt は、H-Hpt 群において、INF- γ の低下する傾向が見られた。ROTEM の結果では、L-Hpt 群は対照群と比較し、血栓硬度が有意に高く、血栓形成速度が最大となるまでの時間が有意に短かった。

結論：Hpt は、重症熱傷の急性期において、INF- γ の低下や血栓形成速度の増加に関連していた。

Treatment Results of Transurethral Resection of the Prostate by Non-Japanese Board-Certified Urologists for Benign Prostate Hyperplasia: Analysis by Resection Volume

(J Nippon Med Sch 2017; 84: 73-78)

日本泌尿器科学会非専門医による前立腺肥大症に対する経尿道的前立腺切除術の切除重量別による治療成績

鈴木康友^{1,2} 戸山友香² 中山聡子² 野村俊一郎²

簗輪忠明¹ 田邊邦明¹ 近藤幸尋²

¹日本医科大学千葉北総病院泌尿器科

²日本医科大学泌尿器科

緒言：経尿道的前立腺切除術 (TURP) は、前立腺肥大症に対する外科的治療のゴールドスタンダードである。今回、日本泌尿器科学会非専門医が施行した TURP の治療成績を検討し、さらに切除重量別の解析を行い非専門医に適した切除重量を明らかにする。

方法：対象は当院で 5 人の日本泌尿器科学会非専門医が施行した TURP 症例 72 例。対象症例を切除重量 20 g 以下、20~30 g、30 g 以上の 3 群に分け、3 群間における臨床因子を検討した。

結果：平均手術時間と切除重量は 3 群間で有意差があり、切除重量が多くなるほど輸血症例を認めた。国際前立腺症状スコア、前立腺容積さらには最大尿流量率の術前後変化量は各群間で有意差を認めたが、変化率は有意ではなかった。

結論：今回の検討では、日本泌尿器科学会非専門医が施行した TURP は比較的安全であり、十分な有効性が認められた。さらに日本泌尿器科学会非専門医にとって切除重量 20 g 以下が最も適していると示唆された。

—集会記事—

日本医科大学医学会特別講演会講演要旨

第 477 回特別講演会

日 時：平成 29 年 8 月 22 日（火）午後 6 時 00 分～7 時 30 分

会 場：橘桜ホール（橘桜会館 2 階）

担 当：心臓血管外科学分野

Past, Present, and Future of Surgery for Atrial Fibrillation

James L. Cox, MD



Surgical Director, Center for Heart Rhythm Disorders Bluhm Cardiovascular Institute, Visiting Professor of Surgery, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, USA

心房細動に対する革新的かつ歴史的なメイズ手術を開発した Cox 教授にご講演を賜った。現在広く施行されているメイズ手術やカテーテルアブレーションなどの非薬物治療は、米国セントルイスワシントン大学の Cox 教授が率いるリサーチチームが多くの基礎実験結果に基づいて開発したメイズ手術に始まる。1987 年に最初の臨床例が行われたが、そこに至るまでは数多くの地道な基礎研究や臨床研究が行われた。それには日本医大からの歴代の留学生が大きな貢献をしている。まず心房細動の実験モデルの作製から始まり、誘発された心房細動に対してマッピングを行って心房細動中の興奮伝播の解析を行った。同時にヒトの心房細動に対してもマッピングを行い、動物実験との相違や類似点が確認された。種々の術式が試されたのちに現在のメイズ手術の基礎となる術式が開発されたが、術式の基本的なコンセプトは、①4 本すべての肺静脈を含む左房後壁の電氣的隔離による肺静脈に発生する異常な興奮の心房への伝播のブロック、②左右両心房の切開再縫合とこれらの切開線の房室接合部への延長による心房マクロリエントリーの阻止、そして③これら両心房切開線による心房リエントリーの阻止にある。初期の術式ではこれらのブロックラインはすべて心房壁への多数の切開と再縫合によって行われ、大変な難手術であったことから国内外のごく一部の施設でしか行われなかった。本邦の最初の臨床例は、1991 年に日本医科大学において行われ米国一流雑誌に症例報告されている。その後、切開再縫合が高周波焼灼や凍結凝固



に利用されるようになってから多くの施設で行われるようになり、さらにはカテーテルによる肺静脈隔離も行われるようになった。メイズ手術は心房細動を洞調律に復帰させて患者の自覚症状を改善するだけでなく、数多くの臨床試験において脳梗塞などの血栓塞栓症の予防や生命予後の改善も示されている。今後は、術式の低侵襲化とともに、個々の患者の心房細動に対する電気生理学的アプローチが課題であり、内科と外科の協力によるハイブリッド治療が一つの解決法である。

(文責：新田 隆)

第 476 回特別講演会

日 時：平成 29 年 7 月 28 日（金）午後 3 時 30 分～5 時 00 分

会 場：武蔵小杉病院 南館講堂

担 当：遺伝子制御学分野

Molecular Control of Disseminated Tumor Cell Proliferation

Tsukasa Shibue

Postdoctoral Associate in the laboratory of
Dr Robert A. Weinberg at the Whitehead
Institute for Biomedical Research, USA

Cancer metastasis accounts for the vast majority of cancer-associated mortality, yet the mechanisms underlying this process are only beginning to be uncovered. Recent clinical studies have demonstrated the presence of numerous disseminated tumor cells (DTCs) within the body of cancer patients, which may manifest as life-threatening macroscopic metastases only after years of delay. The vast majority of these DTCs are found as non-proliferative solitary cells, indicating that the inability of solitary DTCs to proliferate represents a major obstacle precluding the development by these cells of macroscopic lesions. Recent studies including our own have now started to uncover the molecular mechanisms that govern the proliferation of solitary DTCs. Specifically, our study has identified that the interactions of the solitary DTCs with the extracellular matrix (ECM) proteins of the host tissue provoke two opposing signaling mechanisms — i.e., integrin-mediated pro-proliferative signaling and syndecan-mediated anti-proliferative signaling — that govern the proliferation of these DTCs. We have also demonstrated that the cooperative actions of these two opposing signaling mechanisms critically control the efficiency of macroscopic metastasis formation by the DTCs. Further studies on these mechanisms will certainly pave the way for selective control of DTC proliferation, ultimately enabling better clinical management of metastatic disease in cancer.

(文責：田中信之)

—総会抄録—

第 85 回日本医科大学医学会総会抄録

平成 29 年 9 月 2 日（土）於 日本医科大学橋桜会館

特別講演

理・工系大学東京理科大の医療・福祉への挑戦

江角 浩安

東京理科大学生命医科学研究所

東京理科大学は、“理学の普及を以て国運発展の基礎とする”との建学の精神を掲げ約 130 年前に設立され、以来、理学、工学の研究・教育を中心に社会的責務を果たしてきました。1960 年薬学部設置以来、理工学部応用生物科学科、基礎工学部生物工学科、生命科学研究所の設置など生命科学分野への貢献を拡大してきました。最近の研究戦略中期計画では、重点課題に医療・生命科学を取り上げ「健康長寿社会の実現」を目標に医理工薬連携を組織的に推進している。

東京理科大学は、理学、化学、工学、情報科学などの多くのいわゆるシーズがあるが、医療現場を持たない。これまでも、日本医科大学、順天堂大学、慈恵医科大学、総合南東北病院、国立がんセンターなどの医療ニーズと結び、提携し、様々な共同研究成果を上げてきた。今技術革新の波は想像以上であり、新しい技術が医療を変え、さらに新しいニーズを生み出す時代ともいえる。東京理科大は今国立がん研究センターと新しい試みを準備している。さし当りはがんセンター東病院に新しく設置された次世代外科・内視鏡治療開発センター（NEXT）にがんセンターと共同の研究室を立ち上げ、改良ではなく改革をする医療技術・機器開発を目指している。現在の具体的取り組みのい

くつかを紹介しつつ、十年以内に実現を目指す“ハイパーアシスト医療”を紹介する。

2025 年問題が叫ばれ久しいが、すべての意味でこの国はあまり準備が出来ていないように見える。この問題にはいろいろな側面があるが何よりも、このままでは医療や介護を担う人手が足りない。つとにこの問題にロボット工学的立場から取り組んできた理科大の取り組みを紹介しつつ医療や介護の技術の問題を討議する。またがん医療を中心に医療・介護体制の問題などをともに考えてみたい。

東京理科大は物理学校として設立されたが、生命科学への研究拠点として約 30 年前生命科学研究所を設立し、特に免疫学研究を推進してきた。この研究所で最近取り組んでいる、他ではほとんど取り組まれていないがんの治療に関わる免疫学、細胞生物学、腫瘍微小環境に関する新しい試みを紹介する。

今回の講演で取り上げるのは理科大で行われている研究のほんの一部であるが、すでに数年前より取り組まれている共同研究をさらに一層推進し、また広げていこうという観点から選び出したものである。この紹介を通じて今後一層の交流が生まれ、他にはない新しいものが生まれることを強く望む。

—総会抄録—

新任教授特別講演 (1)

心不全診療の課題と展望

佐藤 直樹

日本医科大学武蔵小杉病院循環器内科

今回、新任教授講演の機会をいただき、心より感謝申し上げます。自らが、最も力を入れ取り組んでいる心不全についての話をさせていただきたいと思います。

心不全は、循環器領域では最も重要な疾患群であり、欧米では、その治療や疾患啓発に対して全力を挙げて取り組んでいます。一方、日本でも2025年問題に関連して心不全患者は今後増々増加し、“心不全パンデミック”と言われる状況が差し迫っているのです。さらに、急性心不全患者の予後は不良であり、患者数だけの問題ではありません。我々が行った急性心不全疫学研究から、日本人の急性心不全の予後は、欧米に比しては良いというものの、日本における予後不良の痛に匹敵するほど不良であることがわかりました。こうした状況にもかかわらず、急性心不全の予後改善という観点から、過去20年以上にわたって予後改善する薬剤を見出すことができていません。それはなぜか？多くの世界のエキスパートがその答えを見出すために、日々、議論し対策を検討しています。その一員として、心不全診療における課題についてまとめ、そして、今後の展開について話をさせていただき、ぜひとも専門領域以外の皆さんにもこの差し迫った危機的状況を認識していただきたいと思います。

今回は、課題として、学術的な面よりも実践的な我々の取り組みに関連する以下の3点を取り上げたいと思います。

1) 心不全の啓発が進んでいないために早期発見ができない

心不全は疾患名ではなく、一般的にも理解が不十分であるために、心不全の症状として重要な息切れ、むくみ、倦怠感が心不全の症状として認知されていません。これが、心不全に対する対応を遅らせ、急性悪化した場合も、対応が遅れることに関連しています。

2) 急性心不全の時間軸を念頭においた治療が普及して

いない

急性心不全で呼吸困難、浮腫、低灌流のいずれの病態であっても、それぞれの病態を遷延させることは多臓器障害を促進し、予後不良につながります。従って、予後改善するためには、早期発見、早期介入が重要なのです。しかし、急性心不全の初期対応は時間軸を念頭において行うということが、医療スタッフに共有されていないという問題があります。

3) 退院後の心不全再入院予防のための注意点が地域連携において十分に認識されていない

急性心不全の院内死亡率は6%程度ですが、1年後の死亡は約20%、さらに心不全再入院率は約20%です。このような予後不良の原因のひとつに、退院後も含めて心不全の悪化を早期に発見されていない現状が少なからず関わっていると考えています。

まず、最初の課題に対して、我々は心不全の啓発活動の重要性を認識し、心不全の認識を促進するために市民啓発活動を開始しました。このような対応は欧米ではすでに行われています。これらの対応によって、心不全兆候の早期発見につながり心不全予後に少なからずつながると考えています。2番目の課題に関して、東京都CCUネットワークのデータベース解析を用いて急性期対応の遅れが予後に関連することを明らかにしました。このような根拠を踏まえて、現在、心不全ガイドラインの作成員としてガイドラインの中に治療の時間軸の重要性を盛り込む作業を行っています。最後の課題に関しては、“心不全悪化”の早期発見が重要で、地域包括化に向けて、各地域における心不全悪化の早期発見に関する普及活動を行うべきであると考えています。今後も、学術的なことだけでなく、このような実践的な活動も強化していきたいと考えています。

新任教授特別講演 (2)

安全性の高い肝切除術を目指して

吉田 寛

日本医科大学多摩永山病院消化器外科・乳腺外科・一般外科

肝切除術は肝腫瘍に対する有用な治療法であるが、他の治療と比較し侵襲が大きなことが問題となる。特に肝細胞癌は肝硬変、食道胃静脈瘤などを合併することが多く、過大侵襲による術後肝不全や消化管出血が危惧される。我々は肝切除術の安全性を求めて、特に周術期の合併症対策に取り組み、他施設で切除不能と診断された症例に対しても肝切除が可能となってきた。今回は、この研究、取り組みの変遷を報告する。

①食道胃静脈瘤治療のための脾臓および門脈血行動態研究

門脈圧亢進症における脾臓の機能を研究テーマとして、経脾門脈シンチグラフィー (SSP) による門脈血に占める脾静脈血の割合の測定法を考案し学位論文とした。さらに肝脾臓器相関メカニズム解明を目的に肝への取り込みで肝予備能が評価できる Tc-99m GSA による SSP を考案し、肝細胞数に比して脾静脈血流量が多い領域 (葉) は正常肝および慢性肝炎では右葉、肝硬変では左葉であることを解明した。さらに脾臓から多く産生される TGF β が肝不全や肝内胆管癌に与える影響を解明した。2012 年には脾臓研究会を立ち上げ代表世話人として、いまだに解明されていない脾臓の機能について研究中である。

次に食道静脈瘤に対する手術の改良や塞栓術に関して多数報告した。その後、低侵襲の内視鏡的静脈瘤結紮術 (EVL) を 2 カ月毎に 3 回施行する EVL Bi-monthly 法を開発・報告し国内外に普及させた。胃静脈瘤に対しては出血率が低いことを報告し、簡便な止血法を開発・報告した。また消炎鎮痛剤などによる潰瘍が出血の主因であることを解明した。従来は肝切除前に食道胃静脈瘤の完全消失を試み過大侵襲となっていたが、食道静脈瘤は EVL で治療し、胃静脈瘤も抗潰瘍剤を投与し術後の消炎鎮痛剤投与を避けることでコントロール可能となった。

②左側肝切除術後の胃排泄遅延への対策

左側肝切除術の最後に大網を腹壁に固定することにより術後胃排泄遅延が大幅に改善し、早期退院が可能

となり報告した。

③術後早期離床・摂食と新鮮凍結血漿大量投与の中止

以前は肝切除術後 5 日間安静臥床・禁食が常識であったが、術翌日歩行・摂食開始へと変更し、さらに術後の新鮮凍結血漿大量投与も中止した。術後管理マニュアルを作成して術後 10 日目退院としている。現在は、肝切除術後の早期離床・摂食の循環動態や腸管運動に及ぼす影響を研究中である。

④腹腔鏡下肝切除術の早期導入

低侵襲の治療として早期から導入し、現在では部分切除のみならず、亜区域切除、区域切除、葉切除も施行している。また気腹圧や Pringle 法の門脈血行動態に及ぼす影響を研究中である。

⑤術前門脈塞栓術による残肝容量増大

残肝容量を増大させる切除予定肝の術前門脈塞栓術を早期から導入し、術後の安全性を高めている。

⑥術前部分的脾動脈塞栓術 (PSE)

汎血球減少、特に血小板減少対策として術前 PSE を施行していたが、PSE により肝予備能も改善することが判明し報告している。

⑦ CT volumetry と Tc-99mGSA scintigraphy の fusion imaging による Functional volumetry の開発

肝切除術前評価として CT による肝容量解析法 (CT volumetry) だけでは単位体積当たりの肝予備能が不均一な場合は評価が難しいため Tc-99mGSA scintigraphy との fusion imaging による機能的肝容量解析法 (Functional volumetry) を開発し、正確な切除予定領域の肝予備能の把握が可能となった。

以上の周術期対策で、食道胃静脈瘤合併例、肝予備能不良例に対する肝切除術も可能となってきた。今後はさらに研究を進め、より安全性の高い肝切除術を目指していく所存である。

新任教授特別講演 (3)

脳卒中リハビリテーションの最前線

松元 秀次

日本医科大学大学院医学研究科リハビリテーション学

日本医科大学千葉北総病院リハビリテーション科

1. 脳卒中診療とリハビリテーション治療

脳卒中はかつて本邦の死因の第1位で“国民病”といわれた時期もあった疾患である。現在は死因の第4位であるが、脳卒中発症数が減ったわけではない。近年の治療の急速な進歩により死亡例数が減っただけで、発症数はむしろ増えているといえる。つまり、脳卒中の後遺症に苦しむ患者数は増えており、寝たきりの原因の第1位（50%以上）でもある。

リハビリテーション治療は、後遺症の程度を問わず、脳卒中によって失われた機能の回復を図るため、またその再発防止を図るためにも重要である。

2. 脳科学の進歩と脳の可塑性

脳の神経細胞は、一度壊死に陥ると再生することはなく、その神経細胞の働きによる脳機能は失われる。現症として、麻痺や感覚障害、高次脳機能障害（失語・失行・失認）などが認められる。かつてのリハビリテーションは、麻痺した側の機能をあきらめて、残存した側の機能の強化を重点的に行う傾向があった。

しかし、最近の脳科学の研究においては、リハビリテーションによって損傷した脳領域周辺の細胞などに新たな神経回路ができることが明らかになってきた。運動学習や反復訓練によって脳細胞のシナプス結合が変化して、運動や脳処理の改善につながるという「可塑性発現」が提唱されている。

1996年にNudoらがScience誌に発表した論文は、脳の柔軟性、すなわち「可塑性」を証明したことで、その後のリハビリテーション治療の概念を変えたといわれる。たとえば訓練によって、それまで“手首や肘”の機能を担っていた神経細胞が“指”を動かす機能を担うことができるようになることを示している。このような脳の運動学習メカニズムが麻痺した側の機能を回復させる積極的アプローチを可能にする。

3. 臨床導入されるリハビリテーション機器

前述の「脳の可塑性発現」のメカニズムが明らかに

なったことで、臨床導入される治療手技や機器にも大きな変化がもたらされた。

治療手技としての治療法では、Bobath法やBojta法、PNFといった手技はガイドラインでも否定され、CI療法や促通反復療法などの優れた効果が取り上げられている。

脳を非侵襲的に刺激する方法として、経頭蓋磁気刺激や経頭蓋直流電流があり導入施設が増えている。

古くからある治療法で概念の変わったものとしては電気刺激がある。最新の電気刺激機器は、患者の上肢もしくは下肢に装着すると筋放電を感知し、筋収縮を促す刺激を送るというつくりになっている。機能的電気刺激といわれるもので、電気信号を機器が感知して効率のよい筋活動を促し、それによって生まれる感覚が脳の運動学習を強化する。また我々の研究では、振動刺激が筋収縮を促し、痙縮抑制に働くことも証明している。

リハビリテーション治療で最も注目されているのはロボットである。特に歩行訓練用ロボットの開発は盛んで、ロボットスーツHAL（サイバーダイン）や歩行アシスト（ホンダ）、ReWalk（安川電機）、WPAL（アスカ）、Lokomat（Hokoma）など多くの製品が上市されている。いずれも上市されてまだ日が浅く、エビデンスの構築が課題である。

最新のリハビリテーション機器に共通していえるのは、「脳の可塑性発現」のメカニズムに基づいた運動学習が可能であることや患者自身の自主訓練が可能で、患者の病態や使用目的に応じて、設定の調節が可能な点である。比較的広い適応で、治療者が難易度を調整可能であることから、リハビリテーション専門職の知識や技術が求められる。患者は治療を受けたという実感が得られやすく、セラピストの専門職としての技能を最大限生かせる機器ともいえる。

今後の展望としては、脳卒中の急性期～回復期症例で、より効果的な機能回復を期待できることから積極的に治療効果検証の研究に加わり、新しいリハビリテーション治療機器の開発にも取り組んでいきたい。

—総会抄録—

新任寄付講座教授特別講演 (1)

わが国の肺高血圧診療の現状と課題

木村 弘

日本医科大学大学院医学研究科肺循環・呼吸不全先端医療学寄附講座教授

奈良県立医科大学名誉教授

肺高血圧症 (PH) の国際分類 (ニース分類) では, PH は肺動脈性肺高血圧症 (PAH: 1 群), 左心疾患による PH (2 群), 呼吸器疾患による PH (3 群), 慢性血栓塞栓性 PH (4 群), 原因不明の複合的要因による PH (5 群) に分類されている. 1 群 PH のうち, とりわけ特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) の予後は, プロスタサイクリン製剤, エンドセリン受容体拮抗薬, ホスホジエステラーゼ 5 型 (PDE-5) 阻害薬の 3 系統の特異的 PAH 治療薬の出現により飛躍的な改善が認められている.

2012 年には 5 群間の予後をプロスペクティブに比較した報告が英国から行われたが, 3 群 PH は最も予後が悪かった (ASPIRE registry). 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に限ったサブ解析では, 重症 PH 合併群 (平均 PA 圧 ≥ 40 mmHg) と軽中等症 PH 合併群 (平均 PA 圧 < 40 mmHg) の 3 年生存率は各々 33%, 55% であり, 重症 PH 群の臨床的特長としては, 気流制限は比較的軽度であるものの肺拡散能は低値であった. 一方 CT の気腫スコアは両群間で差を認めなかった. 多くの COPD 合併 PH 症例は PH の重症度は比較的軽症である一方で, 呼吸機能障害では説明しえない重症 PH の合併例も認められることから, PAH 治療薬の適応を検討すべき症例が少なからず存在すると考えられる (PAH phenotype).

呼吸器疾患に伴う PH に対しては PAH 治療薬の効

果と適応は現状では未確定である. PH の診断に必須となる右心カテーテル検査 (RHC) は, 3 群 PH に対しても, PAH または慢性血栓塞栓性 PH との鑑別診断を要する場合には推奨されている (2015 年 ESC/ERS ガイドライン). RHC による PH の重症度評価, 呼吸機能検査, 画像診断, 臨床症状を総合的に判断し, 肺疾患に起因する PH (3 群) と PAH (1 群) に肺疾患が併存する場合 (PAH phenotype) の鑑別を進める. 実際に「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づく指定難病における肺動脈性肺高血圧症の認定基準においては, 『3 群 PH では呼吸器疾患および/または低酸素血症のみでは説明のできない高度の PH が存在する症例がある. この場合には PAH の合併と診断して良い. その際には, RHC 検査所見, 胸部 X 線, 胸部 CT などの画像所見, 呼吸機能検査所見などの検査所見を添付すること.』とされている. 一般診療の現場では, PAH 治療薬の適応決定においては RHC を施行できる PH 診療専門施設への紹介が重要となる.

わが国においては, 呼吸器疾患合併の重症 PH (平均 PA 圧 ≥ 35 mmHg) を対象とした多施設後向きコホート研究が 2015 年に報告された. 81% の症例で何らかの PAH 治療薬が投与されており, PDE-5 阻害薬投与例では同薬剤非投与例に比べ, 診断後 3 年生存率は各々, 62%, 20% と投与例で予後良好であった. 多施設前向き RCT の必要性が改めて示唆される.

新任寄付講座教授特別講演 (2)

脳神経外科先端技術と地域医療システム

山口 文雄

日本医科大学大学院医学研究科

脳神経外科地域医療システム学講座寄附講座教授

脳神経外科学は高度の専門領域であると同時に基本的診療科の一分野でもあり、その守備範囲は広い。これまで日本医科大学を中心に米国のがん研究中核病院である MD Anderson Cancer Center (テキサス州ヒューストン)、ワシントン大学 (ワシントン州シアトル)、ペンシルベニア大学 (ペンシルベニア州フィラデルフィア) との共同研究を進めてきた。また、手術機器開発・特許取得を推進しており、脳マッピング電極 NY Tract Finder は国内 30 施設以上の大学病院、がんセンターなどに加え、中国、台湾の大学病院に導入され脳腫瘍手術時に利用されている。本学での診療においては脳機能温存を重視した脳腫瘍手術に独自開発脳マッピング術や覚醒下手術を導入し安全な手術を遂行してきた。

脳神経外科地域医療システム学講座はこれら高度医療技術を国内外の隅々の地域まで提供するシステムを構築することを目的として設立された。

国内での医療偏在の問題はここ数年更に議論が高まっている。社会の高齢化が進み、働く世代のみならず高齢者も都市部に集中するという社会構造をベースに地方都市の病院の規模縮小や閉院が進んでいる。十分な医療を受けられない地域からさらに人口が都市部へ移動してしまうという悪循環がみられる。一方、過疎化した地方市町村には高齢者がまだ暮らしている。その土地に住み慣れ、その土地を愛しているからである。子供に勧められ都市部に住まいを移すことで周囲社会から孤立してしまう例も多く見られる。高齢者だけでなく労働世代が安心して居住し、子供を育てられる地域を作るためにも医療水準の維持、さらに向上が必要なのは言うまでもない。この問題を解決するための手立ては行政による取り組みもあるが効果が出ているとは言い難い。脳神経外科地域医療システム学講座ではこの問題の解決のためのヒントを探し、小さなことから一つずつ実践に移すことをモットーにしている。

まず、着手したことは患者がどこの医療機関でも安

心して受診することができるようにするためのスマートフォンアプリの開発である。近年医療情報データベースの構築が様々な形で進んでいる。しかし、フォーマット仕様が独自のものであり異なるデータベース間での情報交換が困難である。共通形式なるものも政府や日本医師会により試みられているが、各病院で使用されている電子カルテ形式が様々であり、実際には情報交換はされていない。また、データベースをクラウドの形でデータセンターに保存する場合、データ漏洩の危険性が常にあるといえる。この問題は個人情報保護の立場から非常に重要であり、様々な対策が施されようとしているが完璧なデータ保護の手法がないことは多くの報道から知るところである。そこで、考案した方法は患者各自が自らの医療情報を携帯するというものである。今やスマートフォン (スマホ) の普及はめざましく社会に広がり生活の中に溶け込んでいる。患者が自らのスマホに医療情報を持っているという単純な発想である。"Medical Record" という英語アプリケーションの作成者であるサウジアラビア King Faisal University の IT Consultant とともに日本語版「医療記録」を完成させた。Google Play にてダウンロードできる。このアプリを患者さんに普及することで、いつでもどこの病院へ行ってもこれまでの医療データを見てもらうことでスムーズな診療を受けることができる。

次に実行したことは、北海道の地方病院との情報交換である。毎週の症例検討をインターネットを介して行い、地方にしながら東京の大学病院の医師らと意見交換ができるシステムを構築した。高価なシステムを使うことは普及の障壁になるためコストフリーでシステムを作った。このシステムは脳神経外科医が常駐しない病院の医師との意見交換や遠隔診療を目指したものである。

今後も、地方での高度医療を充実させるための方策を考案し、1 つずつ実行に移して行き、医療偏在解消とそれによる地方の活性化を目指していく所存である。

—総会抄録—

平成 29 年度 奨学賞受賞記念講演

ヒト万能細胞 (ES/iPS 細胞) から β グロビンを発現している赤血球の作成

藤田 敦士

日本医科大学小児科学

はじめに

ヒト万能細胞 (ES/iPS 細胞) から赤血球を作成するという基礎研究は、輸血前に放射線照射がされるため癌化の可能性が低く臨床応用がしやすく、すぐに社会的な貢献につながるという理由から世界の研究グループで盛んにおこなわれています。1998 年にヒト ES 細胞、2007 年にヒト iPS 細胞という 2 種類の万能細胞が発表され、様々なグループから赤血球作成の報告がありました。初期は胎生型赤血球 (ϵ グロビン $\gg$ γ グロビン) の報告が多く、近年は ES 細胞から胎児型赤血球 (γ グロビン $\gg$ β グロビン) の報告は増えたが、iPS 細胞から β グロビンを発現する赤血球を誘導できたグループは無い状況でした。

ヒト ES 細胞から血小板を作成する方法として、ES 細胞からまず ES-sac を誘導し、ES-sac から血小板を誘導するという方法が 2008 年に報告されました。ES-sac は、児期に存在する血球と血管内皮の共通前駆細胞であるヘマンジオブラストに近い機能を持つことが期待されています。

方法と結果・考察

骨髓で造血幹細胞から各血球に分化するとき、赤血球と血小板は分化していく経路が似ているので、この ES-sac を用いることで過去の方法より成人型赤血球 (β グロビン $\gg$ γ グロビン) を作成できると仮説を立てました。そしてヒト ES 細胞から β グロビンを 20% 弱発現する赤血球の誘導に成功しました。その誘導過程で primitive な赤血球造血と definitive な赤血球造血が順に起きていることが示唆されることを示し報告しました。これらの結果により、世界で同様に万能細胞から赤血球誘導に取り組んでいる研究グループの結果に肩を並べることができました。

次に、iPS 細胞から β グロビンを発現する赤血球を作成するために、末梢血と骨髓ストローマ細胞を用いてヒト iPS 細胞を作成した。この 2 種類の iPS 細胞と、

皮膚線維芽細胞由来の iPS 細胞と ES 細胞 (コントロール) を使って、ES/iPS-sac を利用し赤血球誘導の実験をおこないました。皮膚の線維芽細胞、肝細胞、血液、間葉系細胞など様々な細胞から iPS 細胞は作成できますが、最終的に誘導しようとする細胞に近い細胞を iPS 細胞作成のソース細胞にしたほうが効率よく誘導できるという報告が様々なグループから報告されています。細胞をリプログラミングして iPS 細胞を作成するのですが、できた iPS 細胞には元の細胞 (ソース細胞) の記憶が残るからと考えられ、この現象は Epigenetic memory といわれています。

研究当初の仮説ではこの Epigenetic memory が機能するために、末梢血由来の iPS 細胞が一番効率よく β グロビンを発現する赤血球を誘導すると考えていたが、実際は骨髓ストローマ細胞由来 iPS 細胞が一番効率よく β グロビンを発現する赤血球を誘導するという新しい知見が得られました。理由ははっきりしませんが、末梢血由来の iPS 細胞からは造血前駆細胞までは効率よく誘導できるが、赤血球への分化誘導がスムーズにすすまないことが示唆される結果が得られました。いっぽう骨髓ストローマ細胞由来 iPS 細胞では、赤血球への分化がスムーズにすすんでいることが示唆されました。最終的に、現在でもですが 2016 年に世界でも報告の少ない iPS 細胞から胎児型赤血球 (γ グロビン $\gg$ β グロビン) の誘導に成功し報告しました。ただし最終目標のヒト万能細胞 (ES/iPS 細胞) から、成人型ヘモグロビンをもつ赤血球の作成はできませんでした。

今後の展望

ヒト万能細胞からの成人型ヘモグロビンをもつ赤血球作成のために、骨髓ニッチ環境により近い状況での培養系の検討や、早産児の臍帯血と万能細胞由来赤血球の比較によるグロビンスイッチの評価を今後進めていく予定です。

—総会抄録—

平成 28 年度 丸山記念研究助成金受賞記念講演 (1)

再発乳がん治療薬エリブリンの治療効果を決定づける
因子の探索と治療予測効果の検討

中嶋 亘

日本医科大学先端医学研究所遺伝子制御学部門

日本では年々乳がん患者数は増加の一途を辿っており、2015年には1万3000人以上が乳癌で死亡し、2016年には9万人の日本人女性が乳がん罹患したとされている。特に、内分泌療法の効果がないタイプの乳癌に対しては化学療法であるアンスラサイクリンに加え、タキサン系薬剤を加えた多剤併用療法が治療の中心となるが、進行・再発乳癌ではその効果が不十分であることが多く、また薬の効き方にも個人差があり、化学療法に伴う副作用の増強によってQOLの低下も余儀なくされ、結果的には化学療法を行う利点のない患者もいる。したがって、高い有効性と患者のQOLを落とさない忍容性の高い化学療法薬を個々の患者に選択することが求められている。

近年、白金製剤や分子標的薬の評価が行われると同時に2011年にエリブリン（商品名：ハラヴェン）が「手術不能または再発乳がん」に対する治療薬として承認され、標準治療の一つとなった。さらに、進行・再発乳がん患者を対象としたフェーズ3試験（EMBRACE試験）の結果では、エリブリンは従来の治療法と比較して全生存期間が優位に延長したことから、その有効性が大いに期待できるものと考えられている。

エリブリンは微小管障害薬であり、従来の微小管障害薬であるタキサン系薬剤と同様に微小管に作用し、細胞分裂の際に染色体分配に必要な微小管の働きが阻害されることでアポトーシスが誘導される。しかしながら、標準治療の一つとなったエリブリンの基礎研究に関する報告は国内、国外共に非常に少なく、エリブリンを含む微小管障害薬によって細胞分裂を阻害された癌細胞はどのような分子機構でアポトーシスが誘導されるのかは未だに不明な点が多い。したがって化学療法薬の奏効率を上げる為には、個々の患者に対して

どの化学療法薬が効果があるのかをあらかじめ選択できる効果予測バイオマーカーの同定が重要であると考えられる。特にタキサン系薬剤は、乳がんでは術前化学療法薬としてよく用いられている薬剤であり、針生検により事前に効果を予測することができれば、無駄な投薬を避けることが可能となり、タキサン系薬剤の効果が期待できない患者さんには他の薬剤を検討するなどの利点が得られると考えられる。

我々はこれまでに、化学療法薬におけるアポトーシスの誘導分子機構の研究を行ってきた。エリブリンによってなぜアポトーシスが誘導されるのかその分子機構に注目したところ、エリブリンによるアポトーシス誘導には、ミトコンドリアを介した経路によってアポトーシスが引き起こされることがゲノム編集による細胞株を用いた解析からわかった。ミトコンドリアを介したアポトーシスを制御する因子として、Bcl-2 family 因子群がよく知られているので、Bcl-2 family proteins の各遺伝子群を個々にノックダウンした乳癌細胞株を作製し、エリブリンないしパクリタキセルによるアポトーシスにはどの因子が重要であるかを検討したところ、微小管障害薬によるアポトーシス誘導にはアポトーシス抑制因子 Mcl-1 の分解が重要であることが観察された。しかしながら、乳癌細胞株の Mcl-1 をノックダウンしただけでは、乳癌細胞株は増殖抑制やアポトーシスが誘導されることはなかったことから、微小管障害薬は Mcl-1 の分解を促進するだけではなくそれに加えた他の要因の必要性が考えられた。そこで、さらなるノックダウンスクリーニングを行った結果、候補因子が絞られてきたところである。現在は絞られた候補因子の発現量と微小管障害薬の感受性に相関があるのかを含めて比較検討しており、解析を進めている。

平成 28 年度 丸山記念研究助成金受賞記念講演 (2)

多発性骨髄腫における B7-H1(PD-L1)による薬剤耐性機序とその経路の遮断

石橋真理子

日本医科大学内科学 (血液内科学)

多発性骨髄腫は、B リンパ球から分化した形質細胞由来の予後不良な腫瘍である。近年、再発難治例にも奏効する新規薬剤のプロテアソーム阻害薬 (ボルテゾミブなど) や免疫調節薬 IMiDs (レナリドミド, ポマリドミド) の登場により、平均生存期間は改善されたものの、いまだ完治は極めて困難である。骨髄腫が予後不良である理由として、主に骨髄腫細胞の薬剤耐性化と免疫異常が挙げられ、骨髄腫に対する治療戦略には、それらの機序を解明し、克服することが必須である。

B7-H1 (PD-L1, CD274) は免疫チェックポイント分子の1つであり、種々の腫瘍細胞上に高発現している。腫瘍上の B7-H1 は、腫瘍特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 上に発現する受容体 PD-1 と結合して CTL を抑制することにより、腫瘍免疫の回避に寄与している。我々は、B7-H1 が骨髄腫細胞 (腫瘍細胞) にも発現しており、再発症例では更に発現が亢進していることを報告した [Tamura H, Ishibashi M, et al. Leukemia. 2013]。骨髄腫細胞における B7-H1 の機能に関しては、PD-1 を介した免疫回避を中心に解析されているが、腫瘍細胞に及ぼす機能についての報告はない。本研究では、骨髄腫細胞における B7-H1 の機能解析を行った。

本研究では、患者の骨髄単核球から樹立した B7-H1 を高発現している骨髄腫細胞株 MOSTI-1 と B7-H1 発現ベクターを用いて作製した B7-H1 高発現骨髄腫細胞株 B7-H1.KMS28-PE を使用した。shRNA 発現レンチウイルスベクターを用いて、B7-H1 をノックダウンした MOSTI-1 細胞では、細胞増殖能が低下し、アルキル化剤メルファランに対して薬剤感受性が増加した。一方、B7-H1.KMS28-PE 細胞では、コントロール細胞と比較し、細胞増殖能が亢進し、薬剤抵抗性を示した。

更に、B7-H1 抗体処理した B7-H1 発現骨髄腫細胞では、細胞増殖能と薬剤感受性に影響はなかった。このことから、B7-H1 分子は、細胞増殖能亢進と薬剤抵抗性を誘導し、骨髄腫細胞の悪性化に直接関与していると示唆された。また、B7-H1 分子は発癌蛋白質として機能することが推察された。

次に、B7-H1-PD-1 相互作用した時に、骨髄腫細胞にどのような応答が起こるのかを検討した。PD-1 組換え蛋白質 (PD-1-Fc) を結合させた Dynabeads と MOSTI-1 細胞と共培養すると、MOSTI-1 細胞は PD-1-Fc と強く結合し、メルファランとボルテゾミブに対して薬剤感受性が低下した。PD-1-Fc 結合 MOSTI-1 細胞の薬剤抵抗性は、PI3K/AKT 阻害剤 (LY294002) を作用させると解除された。更に、PD-1-Fc 結合 MOSTI-1 細胞において、コントロール細胞と比較し、AKT 蛋白質のリン酸化が有意に亢進していた。B7-H1.KMS28-PE 細胞でも同様の事象が観察された。このことから、B7-H1 発現の骨髄腫細胞は、B7-H1-PD-1 相互作用により、CTL の抑制による腫瘍免疫回避だけでなく、薬剤抵抗性の獲得にも関与していることが示唆された。以上の研究成果は、第 56 回米国血液学会年次総会 [Ishibashi M, et al. Blood 2014] などの学会及び癌免疫専門誌上 [Ishibashi M, et al. Cancer Immunol Res 2016] で報告した。

近年、一部の固形腫瘍において抗 PD-1 抗体薬の高い奏効性が示されているが、骨髄腫では種々の免疫異常により、抗 PD-1 抗体単剤では効きにくいことが報告されている。今回の知見を応用し、B7-H1-PD-1 経路遮断薬に IMiDs と抗がん剤を併用することによって、より効果的な CTL 誘導だけでなく、骨髄腫の薬剤耐性化を抑制できるか現在解析中である。

平成 28 年度 丸山記念研究助成金受賞記念講演 (3)

非小細胞肺癌細胞株における、
シスプラチンによるアポトーシスについての考察

松本 優

日本医科大学内科学 (呼吸器内科学)

肺癌の治療は目覚ましく変化しており、日進月歩で新しい治療薬が開発されている。分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬は、特定の治療標的を有する患者においては目覚ましい治療効果が得られる。一方で、そうした治療標的を有さない患者では、シスプラチンを軸とした化学療法が治療の中心となる。今回、非小細胞肺癌細胞株における、シスプラチンによるアポトーシスについて考察したので、報告する。

ミトコンドリアパスウェイを介したアポトーシスには、Bcl-2 family が深く関与することが知られている。細胞に小胞体ストレスや抗癌剤による DNA ダメージが入ると、Bcl-2 family の様々な分子が誘導されることが知られている。Bcl-2 family には、アポトーシスを誘導する群には BH-3 only ドメインを有する Bim, Bad, Noxa, Puma といった因子と、アポトーシスの実行因子である Bak や Bax がある。また、抗アポトーシスに働く因子としては、Bcl-2 や Bcl-XL, MCL-1 が挙げられる。これらの因子のバランスによって、細胞が生存するか、アポトーシスを起こすかが運命づけられるといわれている。今回、アポトーシスに深い関与があり、癌抑制遺伝子としても知られている p53 を交えて、研究を行った。

非小細胞肺癌の細胞株である A549, H460 を用い、BH-3 only ドメインを有する因子をウイルスベクターを用いノックダウンし、シスプラチンの感受性を測定

したところ、どの因子をノックダウンしても、感受性の低下は認められなかった。これらの事実から、特定の BH-3 only ドメイン因子はシスプラチンによるアポトーシスには関与していない可能性が考えられた。一方で、Bak や Bax といったアポトーシスの実行因子はシスプラチンにより誘導され、またその活性型が誘導されていることを免疫沈降で確認した。

次に、癌抑制因子として知られる p53 をノックダウンし、感受性の変化を測定した。すると、シスプラチンの感受性の低下が認められた。更に、p53 をノックダウンすると Bak の誘導が低下することが判明した。しかしながら、p53 をノックダウンしてもアポトーシスは誘導されることから、シスプラチンは p53 ノックダウン細胞においては、主に Bax を介したアポトーシスを起こすと考えられた。

抗アポトーシスに働く Bcl-XL, Mcl-1 のノックダウン細胞を作成したところ、Bcl-XL をノックダウンした際に、最もシスプラチンの感受性が高まることが確認された。このことから、シスプラチンと Bcl-XL 阻害薬との相乗効果が期待されたため、Bcl-XL 阻害薬である ABT-263 との併用を行ったところ、より効率的に癌細胞にアポトーシスを引き起こすことが証明された。これらのことから、シスプラチンと Bcl-XL 阻害薬は新しい治療戦略として期待されることを示した。今後、in vivo の実験が望まれる。

—総会抄録—

平成 28 年度 同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (1)

4D Flow MRI を用いた脳血管バイパス術前・術後の血流動態評価

関根 鉄朗

日本医科大学放射線医学

本講演では、本学でわれわれが行っている Time-resolved 3D phase contrast MRI (4D Flow MRI) を用いた研究について、下記の 3 点を述べる。

[1] 精度の高い 4D Flow MRI を撮像するために、**これまでにを行った技術的な取り組み**

4D Flow MRI は 1980 年代より存在していた phase contrast MRI を発展させた撮像法である。Phase contrast MRI は双極傾斜磁場を印可する事で、撮像断面の任意の voxel における流速情報を測定可能な撮像法である。従来は 1 断面 (2D 撮影)、1 軸の速度情報を得るのに 2~3 分程度の撮像時間が必要であった。これを、3D 撮影し、3 軸の速度情報、さらに時間軸方向の情報も取得する事を可能としたのが 4D Flow MRI になる。本撮像法は 2000 年代初頭にはすでに撮像シーケンスが開発されていたものの、情報収集量が膨大であったため、その撮像時間は 1 時間を超え、臨床で用いるには適さなかった。そこで、われわれは空間-時間軸方向のデータ収集を間引く事で、4D Flow MRI の撮像時間を短縮する手法を開発し、例えば、Willis 動脈輪や主要脳血管を十分に含む撮像範囲であれば、10 分程度の撮像でのデータ収集を可能とした。この結果、現在では一般的な臨床 MRI に同撮像法を追加する形での撮影が可能となり、症例蓄積が容易となっている (Sekine T. MRMS 2014)。

**[2] 脳神経外科との共同研究のもと、現在行っている
脳血管の血流動態評価**

我々は、現在、脳神経外科と協力し、4D Flow MRI 撮像を用いた臨床評価を行っている。本撮像法が有用な対象として、複雑な血流動態の評価が必要な脳血管バイパス術後症例が考えられた。4D Flow MRI では、脳血管の血流量の定量や血流方向の可視化が可能であるため、従来の gold standard の撮像法であった血管造影や CT angiography を置換し、新規の画像情報を提供出来る事が期待された。

上記の発想に基づき、バイパス術後患者に対し、4D

Flow MRI を用いた初期検討を行い、血流の可視化や定量が可能な事を報告した (Sekine T. Neuroradiology 2016)。本検討と同時並行して、バイパス術前の患者の 4D Flow MRI データも蓄積を進め、これらの患者の内、内頸動脈閉塞患者の側副血行路評価を行い、脳虚血の重症度評価に有用な事を報告した (Sekine T. MRMS 2017)。今回、さらに、バイパス術前・術後の血流変化に焦点を置いて、検討を開始している。具体的には 12 例の high-flow bypass 患者の術前・術後血流変化を解析した結果、バイパス術直後には全脳血流量が 30% 程度、増量している事が解った。また、バイパス血管と健側内頸動脈・脳底動脈が相補的に血流量上昇に関わっている事が解り大変興味深い結果となった。本結果を北米放射線学会で発表したところ、Trainee Research Prize を受賞し、現在、論文投稿中である。今後は、症例をさらに蓄積し、長期予後との相関について、解析を加えていく。

[3] 動脈瘤の流体解析や心血管の乱流・運動エネルギー評価等、今後の発展的な取り組み

今後の 4D Flow MRI の研究の方向性として、計算流体力学的手法との組み合わせを開始している。具体的な研究内容としては、下記の 2 つである。

1 つは、脳動脈瘤に対する流体解析である。同分野では、従来より CFD (computational fluid dynamics) を用いた流体解析が行われている。これは、剪断応力等、脳血流が脳血管壁に与える力学的ストレスの定量値を算出する事で、動脈瘤の破裂リスク推定を行う試みである。CFD の欠点として、血管形状から流体の流れを推定するプロセスの中で、血流の流入条件や血管壁の境界条件に対して複数の仮定を置いている点が挙げられる。4D Flow MRI によって得られた実測値を組み入れた CFD 解析を行う事で、これらの仮定の検証を行い、情報の補完を行う事が出来る。これにより、より精度の高い流体推定や流体関連定量値の算出が可能となると考えている。

2 つめは、血流解析の心血管領域への展開である。

講演者は2014～2016年のZurich留学中にPmod社やGyrotools社（共にZurich, Switzerland）と4D Flow MRIについての共同研究を開始し、流体情報から乱流値や運動エネルギーロス値を定量する事を可能としている。本手法を用いて、心疾患における心腔内の乱流や、弁膜症に伴う運動エネルギーロスの測定を開始している。これらの解析を通じ、心拍出におけるエネルギー効率を可視化出来れば、心機能評価において、新たなImaging biomarkerの提案が可能となる事が期待

出来る。

上記の取り組みを通じ、種々の流体解析手法を確立させ、他臓器での血流解析への発展も計画している。脳脊髄液・肺動脈・腎動脈・腹部動脈・門脈などにおいても、流速・流量・乱流・運動エネルギーロスを可視化・定量化する事で、有用な臨床指標が算定可能と期待される。この様な解析を通じ、最終的には本学に流体解析基盤を確立する事を目指している。

平成 28 年度 同窓会医学研究助成金受賞記念講演抄録 (2)

iPS 細胞の冠動脈内注入による低侵襲心筋再生療法

時田 祐吉

日本医科大学内科学 (循環器内科学)

心不全患者数は増加の一途をたどっており、その原因疾患として最も多いのは虚血性心疾患でありその中でも心筋梗塞などに伴う虚血性心筋症が大部分を占めている。薬物療法、カテーテルインターベンションや冠動脈バイパス術による血行再建療法、心臓再同期療法など心不全治療の進歩は著しいが、心不全治療で最も重要な点は原因疾患の治療であるにも関わらず、この虚血性心筋症に伴う心不全の病態の中心であるところの虚血により壊死した心筋の線維化と、それに伴う生存心筋の減少に関しては根本的な治療法がこれまで存在しなかった。細胞治療による心筋再生療法はこの線維化した心筋を生存心筋に再び置き換えるというこれまでの治療法では困難であった虚血性心筋症の根本的な治療となりうる治療法であり期待がもたれている。心筋再生療法は多くの臨床試験でその有用性が示されているが、用いられている細胞種は骨髄幹細胞や心筋幹細胞など様々でどの細胞種がもっとも優れているのかは明らかでない。本邦においては再生医療として iPS 細胞を中心とした基礎研究、臨床研究が積極的に行われている。一方、心筋幹細胞は米国においてすでに臨床試験が行われ、その心機能改善効果が報告されている。また細胞の導入方法に関しても、冠動脈内注入法、心筋内注入法、心筋細胞シートなどさまざまな方法が行われているが、どの方法が最も有効なのかも明らかとなっていない。これら導入法のうち、冠動脈内注入法は我々が日常臨床で行っている通常的心臓カテーテル検査手技とほぼ同様の手技で行うことができ、最も低侵襲な導入法の一つである。

私は 2012 年から 2015 年まで米国ルイビル大学循環器科へ留学中この心筋幹細胞を用いた冠動脈内注入法

による心筋再生療法に関する基礎研究を行っており、当時同施設において臨床試験も行われていた。冠動脈内注入法による細胞治療は低侵襲で画期的な治療法であったが、当時細胞治療全般にわたる問題点としてその心機能改善効果が心臓超音波で測定した左室駆出率で 3~5% 程度と決して大きくはない点が指摘されていた。しかし我々はこの問題点を解決するため、冠動脈内注入法の低侵襲である点を活かし、繰り返し行うことによる効果を検討する研究を行った。結果冠動脈内注入法による心筋幹細胞を用いた細胞治療は繰り返し行うことによりその都度同程度の上積み的心機能改善効果が得られることを報告した。

iPS 細胞に関して現在我が国では心筋細胞まで分化誘導した上で心筋シートを作成し移植する方法が中心に研究されているが、開胸を要するため侵襲的な治療法である。我々は上記の研究結果をふまえ、iPS 細胞の冠動脈内注入法による心筋再生療法に関する研究を立案した。今回の研究デザインとして、マウス心筋梗塞モデルを用いて iPS 細胞を用いた冠動脈内注入法による心筋再生療法が、すでにその有用性が示されている心筋幹細胞を用いたそれと比較してより高い心機能改善効果をもたらすかどうかを検証することとした。心不全患者は高齢であったりさまざまな併存疾患を有していたりすることが多く、皮膚細胞や末梢血細胞などから容易に作成することが可能な iPS 細胞が冠動脈内注入法という低侵襲な導入方法により心筋再生効果を示すことができれば iPS 細胞の臨床応用の幅を大きく広げることにつながることを期待され、現在研究を進行中である。

平成 28 年度 同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (3)

糖脂質抗原によって惹起される流早産のメカニズム解明と
自然免疫系制御による新たな流早産治療法の開発

根岸 靖幸

日本医科大学微生物学・免疫学

<背景>

流早産は最も多く遭遇する産科合併症であり、周産期死亡の最大の原因である。ウイルス、細菌などの病原微生物はその原因として重要であり、特に好中球浸潤を主体とし、腔からの上行性感染による絨毛膜羊膜炎 (chorioamnionitis : CAM) は早産発症に大きく関与する。しかしながら近年、この CAM を伴わない早産が少なからず存在することが指摘されている。実際早産胎盤から原因病原体が検出されないことも多く、特に妊娠 34 週～37 週末満で分娩に至る後期早産では、この CAM を伴わない症例が 80% 以上を占めるという報告もあり、これら事例は原因不明に分類せざるを得ない。また流産を繰り返す不育症では、抗リン脂質抗体症候群、子宮形態異常、内分泌疾患など様々な要因が関与するが、約 60% 以上が原因不明に分類される。このように流早産発症メカニズムの多くは不明のままであるが、近年、感染を伴わない“無菌性炎症”という概念が生殖免疫領域にも広まりつつあり、流早産をはじめとする様々な産科合併症を引き起こす事が指摘されている。この無菌性炎症は、糖脂質、胎児 DNA 断片、尿酸、high-mobility group box 1 (HMGB1) など代謝や細胞傷害の際放出される DAMPs (damage-associated molecular patterns) などのアラミンによって誘導される。さらに DAMPs は、主に樹状細胞など抗原提示細胞に多く表出している pattern recognition receptors (PRRs) によって認識される。これらのことは、樹状細胞などを中心とする自然免疫や DAMPs が、原因不明の早流産発症に何らかの役割を担う可能性を示唆するものである。

<妊娠と自然免疫—これまでの研究結果>

妊娠維持システム、流早産発症の免疫学的解明について、これまでは獲得免疫系や NK 細胞の機能を中心に研究が行われてきたが、近年、樹状細胞、マクロ

ファージ、natural killer T (NKT) 細胞等をはじめとする自然免疫系の役割が注目されている。これまで我々は、糖脂質抗原の一つである α -GalCer (α -galactosylceramide) の妊娠マウスへの投与により無菌性炎症を引き起こし、高率な流産を誘導、この際子宮筋層に自然免疫細胞である NKT 細胞、DEC-205 陽性樹状細胞の有為な集積を見出した。一方、ヒト胎盤においても CAM を有せず、これまで原因不明に分類せざるを得なかった早産において、脱落膜中に上記マウス実験と同様 DEC-205 陽性樹状細胞と NKT 細胞の有為な集積を認めた。これらの結果は、無菌性炎症がマウス、ヒト流早産発症に深く関与し、樹状細胞、NKT 細胞をはじめとする自然免疫系が重要な役割を担っている可能性を示唆する。

<新しい流早産メカニズム解明と
新規治療法を目指して>

糖脂質は、糖と脂質双方の特性を有し、病原細菌群の菌体、漢方薬、イネ、ダイズ等の植物中に多く含有される物質である。近年この糖脂質は、未知の物も含め様々な種類が存在し、樹状細胞、NKT 細胞を初めとする自然免疫系に多様、多彩な免疫反応を惹起させるものとして注目されている。これらのことは、原因不明の流早産において樹状細胞、NKT 細胞など自然免疫の関与や、糖脂質がそれら細胞群の活性化を担っている可能性を物語っており、流早産発症に何らかの影響を及ぼしている可能性がある。さらに糖脂質は自然免疫を活性化させるだけでなく抑制機能を有するものもあり、これらは流早産の新たな治療法の一つになる可能性がある。現在、 α -GalCer によって誘導されるマウス流産のさらなる詳細な解析、また α -GalCer 以外の糖脂質、アラミンで流産が誘導され得るのか、さらにはこれら誘導された流産を防止する因子について研究を行っている。

—総会抄録—

海外留学者講演

Degradation of I κ B α Exposed to Steady Laminar Flow via an Alternative Ubiquitin-Proteasome Independent Pathway

心臓血管外科学 栗田二郎

研究施設: Department of Surgery, Section of Vascular,
Yale University School of Medicine, USA

指導者: Bauer E Sumpio

Although the risk factors for atherosclerosis are quite variable, localization of atherosclerotic lesions in the arterial tree is surprisingly constant. Atherosclerotic plaques show an increased predilection to areas with complex geometry such as branch points, arches, and bifurcations. Several studies have shown that the pattern of flow in straight portion of the arteries is different from areas of complex geometry. While the flow in straight portions of arteries is steady, laminar, and unidirectional, flow in areas of complex geometry is low in magnitude and often changes direction. Although there is evidence that these differences in flow patterns could be responsible for the increased predilection of atherosclerosis to these areas, how these changes are being sensed and transduced to the nucleus is poorly understood.

Nuclear factor- κ B (Nf- κ B) which is crucial in regulating inflammatory pathways of atherosclerosis is inhibited by I κ B α protein. Phosphorylation of I κ B α (p-I κ B α) causes activation of Nf- κ B by degrading I κ B via ubiquitin proteasome system (UPS). Shear stress is known to cause activation of Nf- κ B but the precise details of this phenomenon are not well defined. The aim of this study was to investigate the mechanism of the degradation of I κ B α in endothelial cells exposed to disturbed flow (DF) and uniform flow (UF).

Bovine aortic endothelial cells (BAECs) seeded on fibronectin coated glass slides were exposed to DF, UF as pulsatile forward flow, and steady laminar flow as non-physiological flow in a parallel plate flow chamber system to stimulate cells for 4 hours with or without MG132, a UPS inhibitor. All cells were exposed to each flow at a shear stress of 14 dynes/cm² at 60 cycles/min.

In this study, we have shown that exposure to DF induced the degradation of I κ B α via UPS. It made to raise phosphorylated rate of I κ B α . As a result, it could cause the activation of it. On the other hand, exposed to UF protected I κ B α from the degradation in proteasomal pathway. It made to achieve a state of balance in the activation of it.

This study indicated that different types of flow

produced different effects on I κ B α and likely Nf- κ B and DF induced degradation of I κ B α via UPS, resulting in activation of I κ B α , which may be involve in atherosclerosis. On the other hand, UF didn't cause activation of I κ B α . Further studies are to be done to elucidate this novel mechanism of the degradation.

進行性糖尿病性腎症における糸球体内皮細胞由来一酸化窒素 (NO) によるポドサイト NFAT2 発現制御

解析人体病理学 永坂真也

研究施設: Takahashi lab., Division of Nephrology and
Hypertension, Vanderbilt University Medical
Center, USA

指導者: Takamune Takahashi (MD, PhD)

まず初めに今回、海外留学者講演にて発表の機会を頂きましたことに、委員会の先生方はじめ関係者の方々にお礼申し上げます。また、留学に際し本学研究部委員会より平成26年度から3年度に渡り「教員の海外派遣」支援事業から補助を頂きましたことに厚く感謝申し上げます。

私は平成26年度10月からアメリカのテネシー州 Vanderbilt University Medical Center の Takamune Takahashi (高橋孝宗) 博士の下へ2年間留学させて頂きました。留学先の高橋博士は血管内皮細胞の細胞間接着に関するチロシンフォスファターゼの研究で素晴らしい業績を挙げていますが、近年は血管内皮細胞で発現する一酸化窒素合成酵素 (eNOS) をノックアウト (KO) した糖尿病マウスがヒトの進行性糖尿病性腎症に非常に良く似た病態を示すことを明らかにし、糖尿病性腎症における eNOS と糸球体傷害のメカニズムに興味をもって研究しております。そこで私は糖尿病性腎症で見られる糸球体上皮細胞 (ポドサイト) の傷害と eNOS の関係について研究を行なっており、その成果を報告させて頂きます。

転写因子 NFAT (NFAT1-NFAT4) は免疫系細胞で研究が盛んですが、近年免疫系以外の組織での発現が確認され、疾患との関連が注目されています。そこで糖尿病 eNOS KO マウスモデルの糸球体における NFAT の発現を免疫染色により解析した結果、eNOS KO I 型糖尿病モデルマウス (ストレプトゾトシン (STZ) 投与) 及び II 型糖尿病モデルマウス (db/db) の糸球体では4つの NFAT ファミリー分子の中でも NFAT2 の発現が特異的に亢進していることがわかりました。さらに NFAT2 がポドサイトの核に局在していたことから、糖尿病 eNOS KO マウスではポドサイトにおいて NFAT2 の活性化が進行していることも明らかとなりました。次に、eNOS の欠損により一酸化窒素 (NO) の血管内皮細胞からの放出が欠落していることが予想されたことから、ポドサイト NFAT2 に対する NO の効果を解析しました。培養ポドサイトを用いた in vitro 実験から、NO ドナーの添加によりポドサイト NFAT2 の発現・活性

化が濃度依存的・時間依存的に抑制されていることがわかりました。さらに、転写因子 NFAT2 のターゲットとして、ポドサイト傷害に関与することが知られる遺伝子を探索した結果、uPAR (urokinase plasminogen activator receptor) や Angptl4 (angiopoietin like protein 4) などの発現が NO ドナーにより抑制されることも明らかとなりました。これらの遺伝子発現は NFAT 阻害剤の添加や NFAT2 ノックダウンによっても抑制されたことから、NO は NFAT2 の発現・活性化の抑制を介して uPAR, Angptl4 のポドサイトでの発現を制御していると考えられます。

また NFAT 阻害剤投与により糖尿病 eNOS KO マウスで見られたポドサイト NFAT2 の活性化・発現上昇は顕著に抑制され、ポドサイト数の減少やメサンジウム基質の増加、タンパク尿が有意に抑制されました。さらに免疫染色によって uPAR や Angptl4 などの NFAT2 ターゲット遺伝子の発現も抑制されていることも明らかとなりました。

以上の結果から、糸球体内皮細胞の eNOS から合成された NO はポドサイト NFAT2 の発現・活性化の制御を介してポドサイト傷害に関与する遺伝子の発現を抑制し、ポドサイト保護に働いていると考えられます。

帰国後も指導者の高橋博士とは国際共同研究を進めており、現在は帰国直前に作製した eNOS 欠損かつポドサイト特異的 NFAT2 コンディショナル KO マウスの糖尿病における病態解析を進めています。

Relationship of Stroke Volume to Different Patterns of Cheyne-Stokes Respiration in Patients with Heart Failure

循環器内科学 稲見 徹

研究施設: Sleep Research Laboratory, the University Health Network Toronto Rehabilitation Institute, Canada

指導者: T. Douglas Bradley

日本医科大学からの海外研修助成金をいただき、平成 26 年 9 月より、カナダ・トロントの Toronto Rehabilitation Institute, Sleep Laboratory に留学し、T. Douglas Bradley 先生の下で、Cheyne-Stokes 呼吸が心拍出量に与える影響を検討する研究に従事する機会を頂きました。留学に際して、御尽力を賜りました関係者の方々にお礼を申し上げます。

中枢性無呼吸を伴う Cheyne-Stokes 呼吸は、一回換気量と呼吸数が規則的に増減する過呼吸期と中枢性無呼吸期の二つが、周期的に出現する呼吸である。Cheyne-Stokes 呼吸の多くは低心機能を伴う心不全に認められ、Cheyne-Stokes 呼吸の過呼吸期の長さや過呼吸・無呼吸周期長は、循環時間に比例し、1 回拍出量や心拍出量と反比例することが知られている。Cheyne-Stokes 呼吸では、周期的な交

感神経賦活化、血圧および心拍数の上昇が起り、心臓が長時間、交感神経亢進状態に暴露される。心不全において交感神経亢進は予後悪化因子であることは既知のことだが、Cheyne-Stokes 呼吸自体が心不全患者の予後危険因子となり得ているのか、もしくは重症心不全を反映した病態だけなのかはいまだ、明確になっていない。我々の検討では、Cheyne-Stokes 呼吸の過呼吸期において 1 回拍出量や心拍出量は低下していたが、最近の報告では、心機能が低下した心不全において、Cheyne-Stokes 呼吸は 1 回換気量を増大させガス交換能を向上している、内因性の終末呼吸陽圧によって 1 回心拍出量を増加させているなど、Cheyne-Stokes 呼吸が心不全に対して代償的に働いているという機序も提唱されている。

このような背景の中で我々は、Cheyne-Stokes 呼吸の過呼吸期には、呼気終末肺容量が機能的残気量より増大または同容量を呈しているパターンと、呼気終末肺容量が機能的残気量以下となる 2 つのタイプがあることを明らかにし、後者では、呼吸筋によって、胸腔内圧が陽圧化され、心肺蘇生 (cardiopulmonary resuscitation: CPR) 時や咳 CPR と同じような環境になっていると考えられる。つまり、呼気終末肺容量が機能的残気量以下となっている Cheyne-Stokes 呼吸は、胸腔内陽圧化によって心拍出力の増強、心臓の後負荷軽減を介して 1 回拍出量を増幅し、代償的機能として作用している可能性がある。

上記より、心機能が低下している心不全症例において、呼気終末肺容量が機能的残気量以下となっている Cheyne-Stokes 呼吸 (Negative パターン) は、呼気終末肺容量が機能的残気量より増大している Cheyne-Stokes 呼吸 (Positive パターン) に比して、過呼吸期における 1 回拍出量の低下を減弱し、さらにはダブルプロダクト (= 収縮期血圧 × 心拍数) で表される心臓の仕事量をも低減する代償機能を有しているという仮説を立て、以下の研究を行った。

方法: Cheyne-Stokes 呼吸を合併した収縮性心不全 15 例において、睡眠ポリソムノグラフィーと、指先での光電式容積脈波記録法 (フォトプレチスモグラフィ) による血行動態測定を同時に行い、Positive パターンと Negative パターン間での Cheyne-Stokes 呼吸中の血行動態変化に関して、統計学的比較検討を行った。

結果: Positive パターンの Cheyne-Stokes 呼吸に比して、Negative パターンの Cheyne-Stokes 呼吸では、過呼吸期における 1 回拍出量の低下が最大 30% ($P=0.002$)、および中央値で 10% ($P=0.031$) ほど、減弱していた。さらには過呼吸期の心拍数増加、心臓の仕事量増加がそれぞれ 46% ($P<0.001$)、13% ($P=0.007$) 減弱していた。

結語: 本研究では、収縮能が低下している心不全において Negative パターンを呈する Cheyne-Stokes 呼吸は、1 回拍出量低下の減弱および仕事量増加の低減という、代償的機能を有していることが示された。

展示発表

P-1) *Bacteroides* 属による腸腰筋膿瘍から脳室炎・硬膜内膿瘍をきたした1例

付属病院救命救急科 井上真梨子・横堀将司・阿部舞香
白井 清香・大元文香・上田百蔵
富永 直樹・萩原 純・金 史英
瀧口 徹・布施 明・横田裕行
付属病院 根井 貴仁
医療安全管理部感染制御室
付属病院病理診断科 清水 章

はじめに：*Bacteroides* 属による髄膜炎はまれな疾患である。*Bacteroides* 属による腸腰筋膿瘍から髄膜炎・脳室炎に至り急激に病状が進行した一例を経験した。

症例：55歳男性。腰痛が出現し翌日より発熱を伴った。右下肢のしびれも出現し救急要請。前医に搬送され入院の上抗菌薬投与を施行された。翌日に意識障害と項部硬直を認め、髄膜炎が疑われ当科紹介となった。腰椎穿刺から*Bacteroides* 属が検出されメトロニダゾールの経静脈投与を開始した。第3病日に右片麻痺が出現し、頭部MRIにて左内包の脳梗塞と脳室内膿瘍を認めたため両側脳室ドレナージ施行。その後も脳室内膿瘍の減少はみられず、胸腰髄の硬膜内膿瘍も合併した。Ga シンチでも脳脊髄組織に広範囲の高集積を認め、第28病日に瞳孔散大。頭部CTにて全脳死の所見を認め、第30病日に死亡した。病理解剖では右腸腰筋内に膿瘍を認めた。分離菌は質量分析および16S rRNA 遺伝子塩基配列の解析から*Bacteroides fragilis* と同定された。

考察：*Bacteroides* 属による髄膜炎・脳室炎は稀有であり、治療法や転帰は明確ではない。腰痛であっても発熱を伴う際には積極的に腸腰筋膿瘍や椎間板膿瘍を疑い、より早期の病巣検索とドレナージが重要である。

P-2) 外傷後心停止から完全回復し得たびまん性脳損傷の1例

付属病院救命救急科 阿部舞香・井上真梨子・白井清香
大元文香・上田 百蔵・富永直樹
萩原 純・横堀 将司・瀧口 徹
金 史英・布施 明・横田裕行

はじめに：外傷後心停止の患者転帰は不良である。われわれは蘇生後に低体温療法を施行し意識回復を得た症例を経験したので報告する。

症例：18歳男性。バイク走行中転倒。通りかかった医師が患者を発見し、脈が触れないことを確認の上胸骨圧迫を開始した。消防隊が到着しAEDを装着したがショック不要とのメッセージあり蘇生術を5分ほど継続。左瞳孔は散大し、瞳孔不同を呈していた。また左眼球は外側偏位を認めた。10分後に蘇生し頸椎保護の上救急搬送された。来院

時意識レベルE1V1M4。瞳孔不同を認めた。気管挿管施行後MRIにて中脳および脳梁に脳挫傷を認め、びまん性脳損傷の所見に合致した。右大腿開放骨折に創外固定施行。蘇生後脳症および、びまん性脳損傷に対してICPモニターを挿入の上低体温療法(34℃ 48時間)を施行した。復温後に意識レベルの回復を認め抜管した。待機的に第7病日に髄内釘を挿入。

その後も意識状態は回復し意識清明となり、第18病日リハビリテーション目的に転院となった。

考察：目撃が有り心肺蘇生を施行された症例の社会復帰率は10.8%であり心肺蘇生術を施行されなかった症例のおよそ2倍となる(平成27年度総務省報告)。本症例においても心停止確認後即座に蘇生術を施行されたことが転帰良好を勝ち得た要因であるといえる。また適切なモニタリングに基づく神経保護療法が施行され、救命の連鎖が奏功した好例であったといえる。

P-3) 毛乳頭細胞に対する周期的圧刺激およびミノキシジルの作用機序の解明

付属病院形成外科・高田 弘弥・上田百蔵・佐野仁美
再建外科・美容外科 小山 太郎・小川 令
東京大学先端科学 星 貴之
技術研究センター
名古屋大学大学院医学系研究科 古家喜四夫
メカノバイオロジー・ラボ
アンファー株式会社 喜島 小翔・長田康孝・波間隆則
商品開発部
メ ン ズ 小山 太郎・小林一広
ヘルスクリニック東京

目的・対象：物理的刺激として周期的圧負荷を与えたときの細胞の微小変形に伴うヒト毛乳頭細胞(HDPC)の応答機構について、ミノキシジルの作用機序とともに検討した。

方法：HDPCに対して、細胞頂上面から周期的圧刺激を負荷した場合と薬剤刺激としてミノキシジルの活性化代謝物である硫酸ミノキシジル(MNXS)投与時に、それらの刺激によって開口する K^+ チャネルや Ca^{2+} 動態をリアルタイム観察した。周期的圧負荷は独自に開発した超音波デバイスを使用し、チャネルアッセイ蛍光試薬としてそれぞれThallos, Fluo-8 AMを用いた。また、共焦点レーザー顕微鏡を用いて、細胞の垂直方向の蛍光断層イメージングを試みた。さらに、MNXS投与によって生じる細胞外放出ATPをluciferin-luciferase法で観察した。

結果：HDPC細胞頂上面からの圧負荷およびMNXS投与によって、 K^+ チャネルの開口、細胞内 Ca^{2+} 流入を引き起こした。 K^+ チャネル開口に関する細胞の断層観察は、圧刺激、薬剤刺激のいずれも細胞接着面側で高い応答を示した。また、MNXS投与によって局所的なATP放出が見られた。

考察：圧刺激、薬剤刺激がいずれも細胞接着面で K^+ チャネルの開口を促したことから、力学的刺激の負荷と薬剤刺

激によって相乗的にHDPCを活性化する分子機構を見出せる可能性が考えられた。今後、細胞内Ca²⁺レベルとATP放出作用との相関についても検討し、メカニズムの全容解明を目指す。毛髪の再生医療への臨床応用に寄与できるメカノバイオロジー研究の基礎を確立する。

P-4) 形成外科領域における近赤外線分光法を用いた組織酸素飽和度測定の利用と測定機器の開発

付属病院形成外科・**中尾 淳一・久保村憲・梅澤裕己**
 再建外科・美容外科 **兼行慎太郎・小野真平・小川 令**

近赤外線分光法を用いた組織酸素飽和度測定 (Tissue oximetry: TO) は、脳組織や筋組織を中心として様々な分野に活用されている。形成外科領域においては、皮弁モニタリングや末梢動脈疾患に対する下肢切断レベルの決定などに使用され始めている。しかし、測定機器が高価であることや測定精度が低いという欠点があり、まだ一部の施設でしか実用化されていないのが現状である。

これに対し、近年本邦では胎児や新生児の脳血流を測定する目的で、内診指接着型TO (商品名トッカーレ[®]) が開発され産科領域で臨床使用が開始されている。子宮内の胎児の脳血流を測定するためには、必然的に高精度なTOが必要であると考えトッカーレ[®]を形成外科領域で使用したところ、従来のTOより厳密な皮弁モニタリングや末梢動脈疾患の血流評価が可能であった。

また、トッカーレ[®]は従来のTOでは困難であったケロイドとその周囲の組織酸素飽和度やヘモグロビン指数も詳細に測定することができた。ケロイドや癌などの腫瘍性病変の血流動態を明らかにすることによって、疾患の病態の解明につながる可能性が考えられる。

今回、形成外科領域におけるトッカーレ[®]の使用経験と形成外科領域におけるTOの可能性、さらに産医工連携で形成外科領域に特化したTOの開発に着手しているため報告する。

P-5) 頭頸部悪性腫瘍手術の際に発見されたまれな総頸動脈の分岐の1例

付属病院形成外科・**中村加奈恵・梅澤裕己・小川 令**
 再建外科・美容外科
 付属病院耳鼻咽喉科・**横島 一彦**
 頭頸部外科

はじめに：今回われわれは遊離空腸を用いた再建手術を伴う下咽頭癌手術の術中にまれな総頸動脈の分岐を発見したため報告する。

症例：患者は80歳男性、咽頭癌で咽頭喉頭摘出術および遊離空腸による再建手術を施行した。術中所見では太く発達した左顔面動脈が総頸動脈から直接分岐しており、上甲状腺動脈は顔面動脈から分岐していた。また外頸動脈は総頸動脈から分岐していたが通常より細かった。

考察：総頸動脈の様々な分岐のパリエーションの報告は今までにもあるが、これらは死体解剖に基づく解剖学的研究により発見されたものであり、今回のように偶然発見さ

れた報告は渉猟しえたかぎりなかった。今回の手術においては解剖学的変異の影響はなかったが、頸部郭清の切除主義および再建時のレシピエント血管検索の際にはより慎重さが求められた。

結語：本症例は術中に偶然発見されたまれな総頸動脈分岐パターンであり、頭頸部領域の手術に際して注意が必要と考えられた。

P-6) 橈骨動脈穿刺後に生じた仮性動脈瘤の2例

武蔵小杉病院形成外科 **中島大智・青木宏信・中村加奈恵**
矢富良寛・赤石論史
 付属病院形成外科・**上田百蔵・小川 令**
 再建外科・美容外科

目的：動脈穿刺後に発症する橈骨動脈仮性動脈瘤は非常にまれな合併症である。今回われわれは仮性動脈瘤上に皮膚潰瘍を呈し手術加療が必要であった2例を経験し、摘出術にて良好な結果を得たため報告する。

症例1：75歳男性、急性心筋梗塞のため心臓カテーテルを施行された。右橈骨動脈ラインを留置していたが抜去後に径約4cmの拍動性腫瘍を認め、血管造影にて仮性動脈瘤の診断となった。橈骨動脈の結紮と動脈瘤切除を行い、残存する皮膚潰瘍に人工真皮を貼付した。皮膚潰瘍は軟膏処置のみで1カ月後に閉鎖した。

症例2：89歳男性、咯血後全身痙攣、意識不明となり救命センターに搬送された。左橈骨動脈ラインを留置されていたが抜去後に径約3cmの拍動性腫瘍を認め、血管造影にて仮性動脈瘤の診断となった。仮性動脈瘤の切除を行い、潰瘍は軟膏治療で閉鎖した。

考察：医源性仮性動脈瘤は動脈穿刺手技による代表的な合併症の1つである。近年、動脈穿刺を用いた診断・治療の増加に伴いその発生率は増加傾向にある。今回経験した2症例では、皮膚潰瘍を合併していたために外科治療が必要であった。2例とも術前のAllen test 陽性であり、術中橈骨動脈結紮下でも手の血液循環は保たれていたため、橈骨動脈結紮と動脈瘤切除のみ行い血行再建を行わなかった。また、皮膚潰瘍に関しては保存的治療のみで数週間で閉鎖した。今後、外来通院にて阻血の有無を観察し、必要であれば血行再建などを検討する必要があると考えられた。

P-7) 早期関節リウマチにおけるリウマトイド因子の推移と疾患活動性との関連

付属病院リウマチ・**五野貴久・福栄亮介・白井悠一郎**
 膠原病内科 **岳野光洋・桑名正隆**

目的：未治療の早期RA患者における治療前後でのリウマトイド因子 (RF) の推移と治療反応性との関連について明らかにする。

対象：2014年から16年に当科を受診し、抗リウマチ薬 (DMARDs) の治療歴がない、RF陽性RA患者29例。

方法：RF値、疾患活動性 (Simplified Disease Activity Index [SDAI]) などの臨床情報を診療録から後ろ向きに

収集。主要評価項目を治療開始時、3カ月および6カ月後のRFおよびSDAIの推移とした。

結果：診断時平均年齢61歳。平均罹病期間3カ月。治療前RF中央値121 IU/mLであった。Methotrexateが18例、生物学的製剤が8例で治療開始後6カ月の間に投与されていた。治療開始3カ月後でRF中央値45 IU/mLと有意に ($p<0.001$) 減少し、SDAI中央値はベースライン時20から6へ有意に ($p<0.001$) 低下した。また、ROC曲線より算出したSDAI寛解を予測するRF比率〔治療開始6カ月後のRF値/ベースラインRF値〕 $\times 100$ のカットオフ値55%未満の群は、55%以上の群と比較し、治療開始6カ月後のSDAIが有意に低かった (中央値2.9 vs. 7.7, $p=0.039$)。

考察：治療後にRF値がより低下する症例ではRAの疾患活動性はより低く制御されており、RFの推移はRAの治療効果の指標となり得る。

P-8) 閉塞性肥大型心筋症に対する非左冠動脈前下行枝起源の中隔枝を経由した経皮的中心筋焼灼術

付属病院循環器内科 井守洋一・高野仁司・時田祐吉
久保田芳明・山本 剛・
浅井邦也・高山守正・清水 渉

背景：経皮的中心筋焼灼術 (PTSMA) は薬物抵抗性の閉塞性肥大型心筋症 (HOCM) に対する治療法である。われわれは20年近く前から全国の先駆けとしてこの治療における経験を重ねて来た。通常、治療法の標的血管である左室中隔枝は、左冠動脈前下行枝 (LAD) を起源とするが、症例によっては、左室内圧較差の原因となる肥大した左室中隔を灌流する血管が非LAD起源の中隔枝であることがある。この場合、非LAD起源の中隔枝をPTSMAの標的血管とする必要がある。

方法と結果：連続した180例の閉塞性肥大型心筋症患者 (治療数=218) に対して経皮的中心筋焼灼術が行われた。このうちの15例 (治療数=15) で、非LAD起源の中隔枝を経由した経皮的中心筋焼灼術が行われた。これらの症例において、ケースレビューを含めて、治療前後の症状の変化と転帰、患者背景、心臓超音波所見と血管造影所見の評価と考察を行った。

結論：本研究では、通常のPTSMAが効果不十分であるとき、非LAD起源の中隔枝を経由したPTSMAが新たな治療法の選択肢となり、閉塞性肥大型心筋症患者の症状と転帰を改善する可能性が示唆された。

P-9) 心内血流転換手術に際して心室中隔欠損拡大を必要とした症例の遠隔成績

付属病院心臓血管外科 鈴木憲治・新田 隆

目的：両大血管右室起始症や大血管転位症で二心室修復を行う場合、心室中隔欠損が狭小もしくは流出路より遠方の際はこれを拡大することにより二心室修復が可能となる

が、術後の房室ブロックや流出路狭窄が懸念される。今回われわれは心内血流転換手術に際して心室中隔欠損拡大を必要とした症例の遠隔成績について検討した。

対象：1997年6月から2012年5月までに行われた心内血流転換手術のうち心室中隔欠損拡大を同時に行った22例を対象とした。診断は両大血管右室起始症18例、大血管転位症4例。手術時年齢は平均2.6歳、体重10.1kgであった。

結果：心室中隔欠損は膜様部型17例、漏斗部筋性部型3例、心内膜床欠損型2例であった。これらに対し6.9mmの拡大を行った。拡大方向は前方20例、上方1例、Conal flap 1例であった。観察期間中死亡は1例で、251日後に心不全で失った。術後2.0年の心臓カテーテル検査では左室拡張末期圧7.5 mmHg、左室駆出率55.8%であった。再手術を3例に行い、それぞれ1.0年後に右室流出路導管交換、1.4年後に心室中隔欠損再拡大、2.9年後に大動脈弁下再狭窄解除を施行した。また房室ブロックによるペースメーカー植え込み術は1例に行われた。

まとめ：心室中隔欠損拡大は二心室修復を可能にし、術後の心機能および遠隔期成績は良好であった。しかし再手術および房室ブロック症例を認めており、より慎重な患者選択が必要であると考えられた。

P-10) 左椎骨動脈解離により両側延髄内側梗塞を発症した1例

付属病院神経・脳血管内科 竹子優歩・下山 隆・青木淳哉
金丸拓也・西山康裕・木村和美

症例：37歳の男性。

主訴：左後頭部痛、右半身の脱力、全身の痺れ感。

現病歴：安静時に軽度の左後頭部痛と両側顔面・舌を含む全身のしびれ感が出現した。右半身の脱力も自覚したため救急要請し、当院受診した。

神経学的所見：意識清明。右不全麻痺 (右上肢MMT4、右下肢MMT4) があり、右半身で表在感覚の低下を認めた。NIHSS score 3点であった。

画像所見：頭部MRI DWIで延髄左内側に高信号域を認めた。MRAで左椎骨動脈の狭小化を認めた。左椎骨動脈解離による延髄左内側梗塞と診断した。

経過：入院後急速に症状は増悪し、入院15時間後には四肢麻痺と構音障害を呈しNIHSSは18点まで悪化した。頭部MRI再検すると病巣は右側にも拡大し両側延髄内側梗塞に至った。脳血管撮影では左椎骨動脈にpearl and string signを呈した。その後症状の増悪を認めなかったが、第14病日の頭部MRIで左椎骨動脈に解離性動脈瘤の形成が疑われ、再度施行した脳血管撮影では左椎骨動脈に7 mm大の動脈瘤様拡張病変を認めた。同病変に対し第20病日にコイル塞栓術が施行された。

結語：椎骨動脈解離による両側延髄内側梗塞をきたした報告は検索しえた範囲では本症例を含め7例のみであった。貴重な症例と考えられたため文献的考察を含めて報告する。

P-11) 神経再生治療法の確立を目指したラット急性硬膜下血腫モデルの行動実験評価

医学部第3学年 関口 一星・楮佐古晃大
 付属病院救命救急科 横堀 将司・朝倉 隆之・金谷貴大
 瀧口 徹・増野 智彦・布施 明
 横田 裕行
 付属病院神経・脳血管内科 吉野由紀子・須田 智・中島壮崇
 堀 康太・塚本 剛志

目的：頭部外傷に対する神経再生治療の実現可能性を検討すべく、急性硬膜下血腫ラットモデルを作成し重症度と運動機能の関連を調べることで、本モデルが実臨床に即したものであるかを検討する。

対象および方法：SD ラット（雄）を吸入麻酔にて全身麻酔後、頭蓋左側に直径2 mm の穴を開け硬膜下に p-50 チューブを留置した。自己血 500 μ L を尾動脈から採取し、250 μ L（体重1 g 当たり0.5 μ L）または500 μ L（1 g 当たり1 μ L）注入することで血腫量の異なるモデルを作成した。運動機能評価に Rotarod 法を行った。3 回保持時間を測定し中央値で比較した。

結果：いずれのラットとも受傷後より右後肢の動作稚拙性が見られた。落下するまでの保持時間を比較すると、いずれも損傷作成翌日は前日より大きく減少したものの、2 日後以降は回復した。1 週間後の保持時間は500 μ L 注入モデルは57.4 秒、250 μ L 注入モデルは63.35 秒であった。500 μ L 注入群は経過中終始、保持時間が低値であった。いずれも右足の運動稚拙性は1 週間後から改善が見られた。

考察：血腫量の多いモデルにおいて Rotarod の保持時間は短く、重症度が高いほど運動学習能力が低下することが明確となり、より臨床に即したモデルを作成し得た。今後は Y 迷路による認知機能の評価と神経幹細胞 (NSI-566) を移植したうえでの行動実験・病理組織学検討を進める予定である。

P-12) 学歴が喫煙率に及ぼす影響：全国の成人男女における検討

医学部第3学年 浅葉 淳・渡邊 陸
 衛生学・公衆衛生学 可知悠子

目的：欧米諸国では学歴が低くなるほど喫煙割合が高くなるということが分かっているが、日本では同様の研究が一つしかない。本研究では学歴が喫煙率に与える影響について検討した。

方法：日本版 General Social Surveys (2010) に参加した全国の20～89 歳の男女5,003 人のうち、本研究では20～64 歳の働く層に焦点を当て、用いた項目に欠損のない3,489 人（男性1,556 人、女性1,933 人）を分析対象とした。「最終学歴」を説明変数、「喫煙の有無」を従属変数とするロジスティック回帰分析を行い、オッズ比 (OR) とその95% 信頼区間 (CI) を求めた。交絡変数として年齢、婚姻状況、就労形態、世帯所得、慢性疾患の有無、運動習慣を取り上

げて、関連を調整した。

結果：喫煙者は男性で720 人 (45.3%)、女性で271 人 (13.8%) であった。ロジスティック回帰分析の結果、男女ともに大学・大学院卒の人に比べ、中卒の人は喫煙割合が有意に多かった（男 OR：2.30, 95%CI：1.47～3.59；女 OR：10.88, 95%CI：4.06～16.22）。

考察：学歴が低くなるほど喫煙率が高くなることが分かった。学歴が低い人は健康教育の機会が少なく、喫煙者が多い環境に置かれやすく、喫煙行動につながる可能性がある。したがって、健康教育に加え、室内禁煙などの社会環境の整備が必要である。

P-13) 在宅ワークと高い飲酒頻度との関連：若年男女を対象とした全国調査より

医学部第5学年 和田真慧
 衛生学・公衆衛生学 可知悠子

目的：自宅を拠点とした働き方はワークライフバランスを確保しやすく、政府の「働き方改革」で推進されているが、その健康影響に関する研究はほとんどない。本研究では、在宅ワークと高い飲酒頻度の関連を横断的に検討した。

方法：東大社研・若年パネル調査 (2011 年) に参加した25～39 歳の男女2,232 名のうち、非就労者と分析項目に欠損がある者を除いた1,555 名（男性804 名、女性751 名）のデータを分析した。在宅ワークか否かを独立変数、飲酒頻度（週5 日以上を高い、4 日以下を低いと定義）を従属変数とするロジスティック回帰分析を行い、オッズ比 (OR) とその95% 信頼区間 (CI) を求めた。交絡変数として年齢、婚姻状況、学歴、世帯所得、喫煙状況、運動習慣、労働時間を同モデルに含めた。

結果：高い飲酒頻度の者は男性165 名 (20.4%)、女性83 名 (11.0%) であった。ロジスティック回帰分析の結果、男女とも通勤している人に比べ、在宅ワークの人のほうが高い飲酒頻度の者が有意に多かった（男 OR：2.78, 95%CI：1.35～5.78；女 OR：2.61, 95%CI：1.00～6.79）。

考察：本研究により、若年男女において、在宅ワーカーは飲酒頻度が高い傾向が見られた。会社などで働く場合よりも、労働時間の裁量性が高いことなどや自制心が必要なことが理由として考えられる。今後は、在宅ワークと飲酒頻度の関係やそのメカニズムを縦断的に検討することが望まれる。

P-15) ドクターカーの運用状況に関する全国調査

医学部第3学年 永倉康佑
 付属病院救命救急科 五十嵐豊・野中 将矢・萩原隆弘
 秋山真之・萩原 純・横堀将司
 増野智彦・小笠原智子・新井正徳
 辻井厚子・布施 明・横田裕行

目的：わが国におけるドクターカー運用の実態は明らかにされていない。本研究では、全国のドクターカー運用施

設にアンケート調査を行い、その運用状況を明らかにする。

対象および方法：全国の消防本部を対象にドクターカーを運用している施設を調査し、得られた全 133 施設にアンケートを送付した。

結果：73 施設 (55%) から回答を得た。運用形態は医師現場直行方式が 71%、ワークステーション方式、ピックアップ方式がともに 13% であった。運用時間は日中のみ不定期 44%、24 時間全日 37%、日中のみ全日 15%、24 時間不定期 4% であった。ドクターカースタッフ数の平均は医師 7.9 名、看護師 10.5 名、救急救命士 1.5 名、事務員 2.6 名であった。出勤人数の平均は 3.9 名で、内訳は医師 1.3 名、看護師 0.9 名、救急救命士 1.0 名、事務員 0.6 名であった。出勤基準を設けている施設は 70%、設けていない施設は 30% であった。費用負担は、病院 51%、往診料算定 33%、自治体 13% であった。保険加入有りは 73%、なしは 27% であり、財源は病院 79%、都道府県 5%、市町村 7%、医局 2% であった。緊急走行の訓練や認定を受けている施設 75%、受けていない施設 25% であった。

考察：全国のドクターカー運用状況について調査を行った。約半数の病院が費用を負担していることが明らかとなった。今後、ドクターカーの活動状況の調査が望まれる。

P-16) 悪性神経膠腫に対するアミノレブリン酸併用光線力学的治療の効果と線維芽細胞成長因子の役割

医学部第 3 学年 梁井由香子・渡瀬絵里加

医学部第 5 学年 磯 博和

大学院医学研究科脳神経外科 山口 文雄

地域医療システム学講座

付属病院脳神経外科

樋口 直司・朝倉 隆之・森田明夫

目的：神経膠芽腫は集学的治療によってもその生命予後は 1 年 3 カ月という治療抵抗性の脳腫瘍である。今回、われわれはアミノレブリン酸 (5-ALA) を用いた光線力学的治療による腫瘍細胞の挙動につき細胞増殖に関わる因子や腫瘍免疫に関与する因子を解析し検討した。

方法：ヒト悪性神経膠腫樹立細胞 SNB-19, U-87MG を使用。5-ALA 曝露 (1 mM 5-ALA・4 時間)/非曝露、光照射 (405 nm, 2.8 mW/cm²) 5 分間または 15 分間照射/非照射の組み合わせの 6 群に分けて処置。48 時間後に細胞生存率を測定。mRNA を抽出し RT-PCR にて線維芽細胞成長因子 bFGF とその受容体 FGFR-1, 免疫チェックポイントに関与する PD-L1 の発現を解析した。

結果：SNB19 では ALA 投与のみでは細胞数に変化は見られなかったが、ここに光照射を追加すると増殖抑制を認めた。FGFR1 の発現抑制が見られたが、PD-L1 は有意な変化は認めなかった。U87MG では 5-ALA 曝露により増殖抑制がみられた。5-ALA + 光照射は 5 分、15 分照射ともに細胞増殖抑制を示した。これら群では FGFR1 の発現抑制が見られた。PD-L1 はやや減少していた。

考察：ALA 投与による増殖抑制は Warburg 効果の破綻による可能性がある。ALA + 光照射では蓄積した光感受性物質 ProtoporphyrinIX と光照射によるラジカル発生が細胞傷害を惹起したと考えられた。今回用いた 2 種類の細胞

では、ALA、光照射による増殖抑制効果が共通して見られたが成長因子受容体の反応性は異なり、悪性神経膠腫の分子生物学的多様性を物語っているものと考えられた。また、免疫チェックポイント関連ファクターについては細胞株によってその挙動が異なり、今後さらに検討を要する。

P-17) 下腿に再発した精巣原発性大細胞型 B 細胞リンパ腫の電顕的観察

医学部第 3 学年 関根亮生・青柳早織

付属病院血液内科 田村秀人

統御機構診断病理学 和田龍一

共同研究施設形態解析研究室 鈴木英紀

患者 S (63 歳、男性) は平成 28 年 1 月に右精巣の腫大を自覚し、2 月に本学付属病院泌尿器科を受診、翌々日の摘出手術となり、摘出部の病理検査の結果、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と診断された。PET-CT では腹部大動脈周囲リンパ節への転移を認めた。3 月より 3~4 週間毎に抗ガン剤 R-CHOP 療法を計 6 回受けた。さらに、同年 9 月には残存精巣周囲に計 15 回の放射線療法を受けた。これらの治療の結果、腫瘍マーカーの可溶性 IL-2 受容体は 300 U/mL 以下となり、安定した状態での経過観察中にあった。本年 6 月に本患者は右ふくらはぎのしこりに気がつき、皮膚科を受診し、右下腿皮下腫瘍と診断された。今回、摘出手術後の検体の一部の提供を受け、特に透過型電顕による形態的検討を行った。すなわち、グルタルアルデヒドで固定、以下常法に従って試料を調製し、超薄切片を電子染色、日本電子 JEM-1400Plus で観察した。

病理検査では CD20, Bcl-2, Bcl-6, MUM1 陽性、Ki67 は 60~80% 陽性で前回と同型の悪性リンパ腫と診断された。トルイジンブルーで染色した光顕用切片では、腫瘍の間質は乏しく毛細血管が散在し、その周囲には大きい核を有する異型のリンパ球様細胞が充満していた。線維芽細胞などのほかの細胞はほとんど観察されなかった。電顕で観察すると、リンパ球様細胞が著明であり、これらの細胞は直径が 6~10 μm ほどであった。胞体には類円形または多角形の核が見られ、核内にはヘテロクロマチンが付随した核小体 1 個、核膜付随ヘテロクロマチンが明瞭であった。狭い細胞質には類円形のミトコンドリア、発達の良い粗面小胞体、遊離リボソームなどがわずかに観察された。細胞相互には隙間があり、接着装置は観察されなかった。これらの観察所見は、びまん性大細胞型 B リンパ腫細胞の特徴を示していた。

P-18) PVDF 膜上での組織非特異型アルカリホスファターゼの再構成

医学部第 3 学年 宗田亜佑美

生化学・分子生物学 松村 智裕・草野輝男・折茂英生
(代謝・栄養学)

目的：本研究では、新たなタンパク質再構成実験系として、PVDF 膜上での組織非特異型アルカリホスファターゼ

(TNAP) の再構成能を検討することを目的としている。

対象：今回 TNAP を過剰に発現する性質を持つ培養細胞, Saos-2 の細胞抽出液あるいはその部分精製標品を研究対象とした。

方法および結果：Saos-2 抽出液を SDS-PAGE 後 PVDF 膜にブロッティングし, 50 mM Tris-Cl pH 7.4, 150 mM NaCl, 0.1% Tween 20 (TTBS), 1% スキムミルクを含む TTBS, または 100 mM Tris-Cl pH 10, 5 mM MgCl₂, 0.5 mM ZnCl₂ に浸し一晩室温放置した。その後ニトロブルーテトラゾリウム, プロモクロロインドリルリン酸を用いてアルカリホスファターゼを検出した。1% スキムミルクを含む TTBS を用いた場合のみ, アルカリホスファターゼ反応由来の青色生成物が 75 kDa 付近で確認できた。

考察：組織非特異型アルカリホスファターゼは二量体で活性を示し, 単量体は活性がない。今回 75 kDa 付近にアルカリホスファターゼ活性が検出できたことは, PVDF 膜上に単量体でプロットされたのちに活性がある二量体にまで TNAP が再構成されたことを示した。SDS 存在下で熱変性させたタンパク質が再構成できたことは非常にまれな現象である。現在アルカリホスファターゼアイソザイムでの検討も進めている。

P-19) 5-ALA とレーザーを用いた神経膠芽腫への影響

医学部第 5 学年 磯 博和
大学院医学研究科脳神経外科 山口文雄
地域医療システム学講座 樋口直司・朝倉隆之・森田明夫
付属病院脳神経外科

目的：脳腫瘍摘出術において摘出率向上のためにアミノレブリン酸 (5-ALA) を用いた蛍光診断が広く行われているが, ここで用いるレーザー光と 5-ALA が腫瘍細胞にどのような影響を及ぼすかについては不明な点が多い。今回, 蛍光診断による悪性グリオーマの挙動について成長因子や幹細胞マーカーの発現を解析し検討した。

方法：ヒト悪性グリオーマ樹立細胞 SNB-19, U-87MG を対数増殖期において, 5-ALA 曝露 (1 mM 5-ALA・4 時間)/非曝露, レーザー照射 (405 nm, 2.8 mW/cm²) 15 分間照射/非照射の組み合わせの 4 群に分けて処置した。48 時間後に細胞生存率を測定。mRNA を抽出し RT-PCR にて bFGF とその受容体 FGFR-1, グリオーマ幹細胞のマーカーである CD133 の発現を解析した。

結果：5-ALA 曝露群で細胞増殖抑制がみられた。5-ALA 曝露+レーザー照射はさらに細胞増殖抑制効果を示した。レーザー照射のみでは細胞増殖の促進や抑制が細胞株によって異なった。細胞増殖促進効果を認めたものでは CD133, FGF, FGFR-1 発現の有意な上昇がみられた。

考察：5-ALA による腫瘍増殖抑制効果は両細胞株で見られ, Warburg 効果阻害によるものと推察された。5-ALA+レーザー照射群ではいわゆる光線力学治療となったと考えられる。レーザー照射のみでは細胞株によって反応が異なり, 多様性を特徴とするグリオーマでは症例によって反応性が異なる可能性が示唆された。また, 増殖促進が見られるものではグリオーマ幹細胞の関与が推測された。蛍光を

示さない腫瘍細胞へのレーザー照射は腫瘍の増大を引き起こし, 術後の早期再発の危険性を高める可能性があると考えられた。

P-20) 悪性神経膠腫に対するアミノレブリン酸併用光線力学的治療による免疫チェックポイント因子への影響

医学部第 3 学年 渡瀬絵里加・梁井由香子
医学部第 5 学年 磯 博和
大学院医学研究科脳神経外科 山口 文雄
地域医療システム学講座 樋口 直司・朝倉 隆之・森田明夫
付属病院脳神経外科

目的：悪性神経膠腫に対して手術, 放射線療法, 化学療法が行われるが治療効果は満足の行くものではない。近年, 免疫チェックポイント阻害剤による治療の発展がめざましい。今回われわれはアミノレブリン酸 (5-ALA) を用いた光線力学的治療による免疫チェックポイント関連因子を解析し検討した。

方法：ヒト悪性神経膠腫樹立細胞 U-87MG, SNB-19 を使用。5-ALA 曝露 (1 mM 5-ALA・4 時間)/非曝露, 光照射 (405 nm, 2.8 mW/cm²) 5 分間または 15 分間照射/非照射の組み合わせの 6 群に分けて処置。48 時間後に細胞生存率を測定。mRNA を抽出し RT-PCR にて線維芽細胞成長因子 bFGF とその受容体 FGFR-1, 免疫チェックポイントに関与する PD-L1 の発現を解析した。

結果：U87MG では 5-ALA 曝露により増殖抑制がみられた。5-ALA+光照射は 5 分, 15 分照射ともに細胞増殖抑制を示した。これら群では PD-L1 はやや減少していた。また, FGFR1 の発現抑制が見られた。SNB19 では ALA 投与のみでは細胞数に変化は見られなかったが, ここに光照射を追加すると増殖抑制を認めた。やはり FGFR1 の発現抑制が見られたが, PD-L1 は有意な変化は認めなかった。

考察：今回の実験は in vitro であり免疫反応が関与しない環境であったが, 生体内では T cell による腫瘍細胞認識が高まる可能性があり, さらに腫瘍増殖抑制効果が得られる可能性を示唆した。今回用いた 2 種類の細胞では, ALA, 光照射による増殖抑制効果が共通して見られたが免疫チェックポイント因子や成長因子受容体の反応性は異なり, 悪性神経膠腫の分子生物学的多様性を物語っているものと考えられた。

P-21) 好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps : NETs) の電顕的観察

医学部第 3 学年 青柳早織・関根亮生
共同研究施設形態解析研究室 鈴木英紀

好中球は貪食, 脱顆粒により生体を防御することは古くから知られている。2004 年, Brinkmann らによって細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps : NETs) の概念が報告された。すなわち, 感染により活性化した好中球は, 既知の細胞壊死やアポトーシスとは異なる特徴的な細

胞死 (NETosis) を引き起こし、自身の DNA を細胞外へ放出して、ネット状の構造を形成する。NETs は DNA のほかにヒストン、好中球エラスターゼ、好中球顆粒内の抗菌物質などを構成成分として含み、貪食とは異なり、細胞外で細菌や病原体を捕捉して殺菌する役割を持つとされる。今回、血小板と好中球の混合浮遊液に好中球刺激剤の PMA (phorbol 12-myristate 13-acetate) またはヒストンを加え、両細胞の相互反応および NETs の生成について超微形態学的検討を行った。

洗浄血小板と好中球の混合液を 37℃、3 時間の孵置では両細胞に形態的变化は見られなかった。PMA 10 nM を添加した直後では、好中球のみの胞体変形が見られ、30 分以降では血小板も円盤状から球状に変形し、顆粒の放出像も観察された。3 時間までの孵置では、好中球相互、好中球と血小板凝集の接着像が観察されたが、NETosis および NETs に相当する構造は観察されなかった。血小板と好中球の混合浮遊液にヒストン 0.625~2.5 mg/mL を添加した試料では、細胞外液および両細胞表面に蛋白様の微細粒子が見られることが特徴的であった。好中球は 3 時間までの間に変形、崩壊像が見られ、血小板は変形が少ないものの凝集し、崩壊好中球に接着していた。詳細に観察すると、崩壊好中球および血小板凝集の周囲に繊維様構造も識別され、これが NETs と示唆された。

P-22) 病理診断科における術中迅速診断の精度管理について

多摩永山病院 病理診断科・病理部 東 敬子・細根 勝・新井 悟
片山 博徳・磯部宏昭・柳田 裕美
川野記代子・岩瀬裕美・日吾美栄子
鈴木 美紀
統御機構診断病理学 内藤 善哉

はじめに：近年は病理検査業務において多様な精度管理が要求されるようになっていく。

当病理診断科では術中迅速診断の精度管理を目的として 2014 年より迅速検体受付時間、報告時間、凍結切片作成ブロック数、担当技師などの記載欄を作成し伝票に盛り込み、運用を開始した。今回、これらのデータを元に検体の受付から診断報告までの所要時間について比較検討したので報告する。

方法：開始年の 2014 年と 3 年目に当たる 2016 年の 1 月～12 月のデータを用いた。術中迅速診断の所要時間は主な臓器ごと (乳腺、胆管・膵、肺、卵巣、胃、脳、その他) の凍結 1 ブロック当たりの受付から報告までの所要時間の平均値を求め比較検討した。

結果：所要時間は胃において +0.2 分/1 ブロックと軽微な増加を見たが、残りの 6 項目では -0.6~-9.3 分/1 ブロックと時間短縮が見られた。

まとめ：病理診断科での危機管理上、検査マニュアルの作成や精度管理を病理学会などでも推奨している。システム化の行き届かない伝票操作において、精度管理のために伝票に記録を取ることで担当者の迅速診断に対する意識が

向上し、標本作製の所要時間短縮や標本の品質の改善が可能となった。さらに日常業務時間の有効利用や時間外勤務の削減に対しても有用であった。

P-23) 当院における気道可逆性検査について

千葉北総病院 中央検査室 新井田美里・木富奈穂子・千葉ゆうき
谷口 恵理・目黒真喜子・亀山 雅弥
山崎 峰雄

目的：気道可逆性検査は、気道を広げる薬剤の吸入前後で呼吸機能検査を行い薬の効果を見るが、特に気管支喘息 (BA) や慢性閉塞性肺疾患 (COPD) などの気流制限を特徴とする閉塞性疾患の診断に有用とされている。今回われわれは、可逆性検査が陽性となった疾患群における「呼吸機能検査」の検査項目ごとの特徴を検討したので報告する。

対象および方法：2011 年 8 月から 2017 年 4 月までの約 6 年間に上記検査を行った内科 92 名、小児科 58 名の検査目的が BA 関連の患者に着目し検討した。有意差検定では t 検定を用いた。また気道可逆性の評価は日本呼吸器学会で報告されている式を用いて 1 秒量の改善量と改善率から判定した。

結果：可逆性陽性群の比較においては、年齢差に開きがあるものの、FEV1%、V50/V25 に有意差が認められ、内科は小児科に比し EFV1% は低値、V50/V25 は 3 以上であった。また、小児科の可逆性陽性群の換気障害分類においては正常者が多く、PEF% が有意に低値を示す結果であった。

考察：上記結果の要因は、内科患者については加齢や慢性 BA により末梢側の気道閉塞が考えられ、これに対し小児患者は大人の様な慢性疾患からくる呼吸筋力の低下や末梢気道閉塞は考えにくいいため、BA による中枢気道の内径などの減少により気道抵抗が増加したと考えられた。

気道可逆性検査は診断、治療への移行にあたりほかの所見と総合的に判断することが重要で有ることから、当検査を実施するにあたっては、患者に最大限の努力を促すことの重要性を再認識した。

P-24) 日本医科大学付属病院における直接作用型経口抗凝固薬の使用実態の調査

付属病院薬剤部 渡辺 圭・林 太祐・伊勢雄也
片山志郎

目的：直接作用型経口抗凝固薬 (以下、DOAC) は、心房細動における脳卒中発症抑制に有用である。現在 4 種類の DOAC が市販されている。そこで日本医科大学付属病院 (以下、当院) における DOAC の処方件数について調査した。

方法：2016 年 1 月から 2016 年 12 月までの間に DOAC が処方されたもしくは入院時服用していた患者を対象とした。処方せんより、DOAC の処方状況について調査した。

結果：調査期間中の DOAC の処方件数は全体で 2,036 例

であり、平均年齢は73.6±11.8歳であった。男性は1,223例/2,036例(60.0%)であった。DOACの種類としてはダビガトラン255例(12.5%)、リバーロキサパン424例(20.8%)、アピキサパン801例(39.3%)、エドキサパン556例(27.3%)であった。75歳以上での処方割合は、全体では1075例であり、DOACの種類としてはダビガトラン122例、リバーロキサパン205例、アピキサパン473例、エドキサパン275例となった。各薬剤での75歳以上の処方割合はダビガトラン47.8%(122例/255例)、リバーロキサパン48.4%(205例/424例)、アピキサパン59.1%(473例/801例)、エドキサパン49.5%(275例/556例)であった。

考察：当院で最も使用されているDOACはアピキサパンであった。これはアピキサパンの出血事象が少ないという報告があったために処方の数が多かったと考えられるが、今後有効性や安全性について検討をおこなっていく予定である。

P-25) 日本医科大学付属病院での抗不安薬および睡眠薬の使用実態調査

付属病院薬剤部 飯田謙司・伊勢雄也・片山志郎

目的：2017年厚生労働省より、催眠鎮静薬、抗不安および抗てんか薬の「使用上の注意」改訂がおこなわれた。背景にこれらの医薬品は、常用量範囲内でも依存性を生じた離脱症状、刺激興奮や錯乱などが起こりやすく、社会的な問題となっていることがあげられる。抗不安薬および睡眠薬の処方実態を把握することでこれらの医薬品の適正使用を促進する目的で調査を実施した。

方法：2015年10月から2016年3月までに当院外来においてベンゾジアゼピン受容体作動薬系抗不安薬（以下、抗不安薬）または添付文書の適応に不眠症の記載がある医薬品（以下、睡眠薬）を調査対象薬剤とし、対象薬剤を処方された患者数などを調査した。

結果：内科外来では3,133人の患者に対象薬剤が処方された。内科の処方のうち15%に該当する割合であった。精神科外来での対象薬剤の処方人数は7,917人であり、精神科の処方のうち74.9%に該当した。最も処方頻度が高い抗不安薬は、内科ではエチゾラム、精神神経科ではロラゼパムであった。

考察：当院内科および精神科における対象薬剤の処方状況が明らかとなった。内科での処方でも多かったエチゾラムは平成26年度に発表された「全国精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査」において乱用されていた処方薬の第一位となっており、乱用が問題視されている医薬品でもある。これらのデータを活用することで抗不安薬、睡眠薬の適正使用の啓発活動を促しうると考える。

P-26) 当院における医薬品使用の実態調査（平成28年度）

付属病院薬剤部 植田るか・櫻井まみ・萩原 研
伊勢雄也・片山志郎

目的：当院における医薬品使用の現状について調査する。

対象および方法：平成26年4月1日～平成29年3月31日までの期間において、付属病院における医薬品の使用の現状について調査を行った。高額医薬品として新規C型肝炎治療薬・免疫チェックポイント阻害薬をはじめとする分子標的薬を挙げ、購入金額の推移を検討した。

結果：医薬品の購入金額は年度ごとに約1.1倍の増加がみられた。高額医薬品の採用品目数、購入金額も年々増加しており、購入金額の増加に加担していると考えられた。平成27年度は、新規C型肝炎治療薬の承認により購入金額・購入量の増加が見られたが、平成28年度は薬価の引き下げと、購入量の減少により購入金額は前年度の約6割程度に減少した。一方、免疫チェックポイント阻害薬は、承認・適応追加により、平成28年度は前年度と比較して購入金額が約3倍に増加した。

考察：医薬品の購入量の増加は、分子標的薬や新規薬理作用の医薬品の製造承認が背景にあると考えられる。

特に、免疫チェックポイント阻害薬は適応追加により使用量の増加が見られている。今年度も適応追加や新規免疫チェック阻害薬の承認により、購入量の増加が予想される。今後も医師への適切な情報提供と医療経済の面から、厳密な在庫の管理が必要と考えられる。

P-27) 乳房ティッシュエキスパンダーに非結核性抗酸菌感染をきたした症例の経験

千葉北総病院形成外科 香西達一・秋元正宇・石井暢明
三羽英之・安藤玲奈・権 知華
張 萌男
付属病院形成外科・再建外科・美容外科 小川 令

はじめに：今回われわれは乳房ティッシュエキスパンダー（以後TE）に非結核性抗酸菌感染をきたし摘出に至った症例を経験したため、若干の考察を加えて報告する。

症例：60歳女性。左乳癌に対し、胸筋温存乳房切除術、センチネルリンパ節生検、TE挿入術を施行した。術後約2週間で漿液腫が出現したため穿刺し、培養に提出するも陰性であった。その後、数回穿刺を繰り返したところ、粘稠の白濁液へと変化したため、感染を疑いTEを摘出した。摘出時に採取した膿より抗酸菌が検出され、術中に留置したドレーンからの排液をMAC、TbのPCR検査に提出した。胸部CTで肺病変は認めなかった。呼吸器内科、皮膚科にコンサルトし、菌が同定される前にCAM、MINOの内服を開始した。PCRは陰性で、培養結果はM. fortuitumであった。約2カ月間内服を継続し、創が閉鎖した。閉鎖後1カ月すると再び排膿を認め、同様にM. fortuitumを検出した。前回と同様の治療で創は閉鎖し、現在も外来で経

過観察している。

考察：M. fortuitum は、皮膚非定型抗酸菌症の起原因菌として M. marinum, M. chelonae に次いで多く報告されている。M. fortuitum は土壌や水中、粉塵などの自然界に広く分布しており、外傷部からの感染の報告が多い。本症も創部、穿刺部からの感染が考えられた。感染のリスクを可能な限り減らすためには、安易な穿刺は極力控え、スタンダードプリコーションを徹底することが重要だと考えた。

P-28) 甲状腺機能低下症の治療として、院内製剤レボチロキシン注射剤と坐剤が有効であった 1 症例

付属病院薬剤部 山口礼華・持田早織・矢島 領
林 太祐・伊勢雄也・片山志郎

目的：甲状腺機能低下症の治療としてレボチロキシン製剤で治療するのが一般的である。しかし、レボチロキシンは内服のみしか存在せず、経口・経鼻・胃管投与不可の甲状腺機能低下症の患者の治療には、製品としての医薬品がないのが現状である。そのため、日本医科大学付属病院（以下、当院）では、日本病院薬剤師会の病院薬局製剤事例集にも記載されているように院内製剤の注射剤を作製し、投与を行っていた。今回調製、投与が簡便なレボチロキシン坐剤を作製した。院内製剤レボチロキシン注射剤と坐剤の併用症例について報告をおこなう。

方法：甲状腺がんにより経口投与が不能となった60代女性にレボチロキシン注射剤と坐剤を併用した1症例の有効性および安全性について検討をおこなった。

結果：レボチロキシン注射剤は25 µg/日より開始し徐々に増量した。レボチロキシン坐剤は100 µg/日で投与を継続した。投与開始前のT4, T3, TSHの値はそれぞれ0.19 ng/mL, 検出限界以下(0.26 pg/mL未満), 11.59 µIU/mLであったが1週間後には0.49 ng/mL, 0.48 pg/mL, 5.15 µIU/mL, さらにその1週間後には0.129 ng/mL, 0.32 pg/mL, 1.09 µIU/mLとなった。

考察：レボチロキシン注射剤とレボチロキシン坐剤の併用療法により、経口投与不能な患者における甲状腺ホルモンの良好なコントロールができた症例を経験した。また有害事象は見られなかった。経口摂取不能な甲状腺機能低下症治療における選択肢のひとつとしてレボチロキシン注射剤と坐剤は有用であることが示唆された。

P-29) L-アスパラギナーゼ投与時の疼痛緩和法の検討

付属病院薬剤部 長原新太郎・木村小百合・林 太佑
片山 志郎

目的：小児において注射薬投与時の局所痛は患児の肉体的・精神的負担となるだけでなく、拒否を伴えば疾患の予後そのものに影響を及ぼす重要な問題である。小児白血病治療におけるL-アスパラギナーゼ（以下L-Asp）の筋注は投与回数も多いが、疼痛緩和についての報告はまだない。そこで本研究はエムラ®クリームを用いて、小児白血病患者

へのL-Asp投与時の疼痛の緩和への有用性を検討した。

方法：2016年8月から2016年11月までに入院している急性リンパ性白血病において、既にL-Asp投与歴のある患児にエムラ®クリームを使用する前後での注射針穿刺時および薬液注入時の痛みについて自己評価表（Visual Analog Scale と face scale）を用いて後方視的に調査した。

結果：2名の患児について、評価を行う機会を得た。5歳以下の患児が1名、10歳以上の患児が1名であった。10歳以上の患児では注射針穿刺時の疼痛の緩和が確認された。5歳以下の患児は評価が困難であった。

考察：疼痛の緩和は5歳以下では幼いため自己評価が難しかったが、医師・看護師・親による他覚所見では痛みは緩和されていた。10歳以上の患児では、また使用したいという意思表示もあり、受け入れは良好であったと考えられる。一方で薬液注入時の痛みについては十分な効果は見られなかった。今回の検討により小児科でのエムラ®クリームの使用は、注射針穿刺時の疼痛の緩和を通じて治療アドヒアランスの向上に寄与する可能性が示された。

P-30) 新規経口抗凝固薬内服中に脳出血を発症し、二期的手術により救命し得た 1 例

付属病院救命救急科 長嶺嘉通・金谷貴大・佐々木和馬
秋山真之・五十嵐豊・石井 浩統
恩田秀賢・横堀将司・小笠原智子
新井正徳・辻井厚子・横田 裕行

緒言：新規経口抗凝固薬（以下DOAC）は、出血リスクが以前から懸念されており、拮抗薬の開発が進められている。今回、われわれはリバーロキサパン内服中に脳出血をきたし、二期的手術により救命し得た一例を経験したので、報告する。

症例：63歳、男性。職場で倒れているところを発見され、救急搬送。左片麻痺を認めていた。心房細動に対しリバーロキサパン内服中であった。

搬入後経過：緊急頭部CTで脳室穿破を伴う右被殻出血を認めた。瞳孔不同をきたしたため、緊急開頭血腫除去術を施行した。止血困難と考え脳室ドレナージ・外減圧を行い、血腫に関しては待機的に手術を行う方針とした。脳圧を20 mmH₂O以下目標にコントロールした。48時間後に再手術を行い、血腫を除去した。術後再出血は認めず、第7病日目に気管切開術を施行、リハビリ目的に第10病日目に転院となった。

考察：当センターでは、過去5年間にDOAC内服中の症例を約20例経験しているが、頭蓋内出血は本症例が初めてであった。一次的に手術を行った場合、十分な止血ができず、術後出血により頭蓋内圧亢進をきたすリスクが非常に大きい。救命には二期的に手術を行うことが有効であったと考えられた。

結語：DOAC内服中に脳出血を発症し、二期的手術により救命し得た一例を経験した。今後DOACの普及により頭蓋内出血の症例も増加することが予想される。拮抗薬の開発を中心とした対処方法の早急な確立が望まれる。

P-31) 三環系抗鬱薬中毒による致死的不整脈に対して VA ECMO および血漿交換を導入し救命し得た 1 例

付属病院救命救急科 重田健太・佐々木和馬・小林純子
瀧口 徹・五十嵐 豊・石木義人
塚本剛志・増野 智彦・宮内雅人
横田裕行

症例は既往に鬱病がある 39 歳女性。過量内服の後に自宅
で倒れているところを発見され当院救急搬送となった。救
急隊到着時には意識レベル JCS III-300 であったが、その他
のバイタルサインは保たれていた。初療室入室後すぐに心
停止となったため、CPR を開始。難治性 VF であったこ
と、致死的不整脈の原因として三環系抗鬱薬の過量内服が
挙げられ早期原因除去は困難と考えられたことから、CPR
を行いながら VA ECMO を導入した。VA ECMO 導入後
も VF、VT を繰り返し、心停止後約 100 分で自己心拍再
開。自己心拍再開後の心電図では、三環系抗鬱薬中毒によ
る心電図変化と考えられる QT 時間の著明な延長が認めら
れた。再度致死的不整脈に至るリスクが高く、血漿交換を
施行。並行して脳保護目的に脳低温療法を開始。入院後経
過として、三環系抗鬱薬中毒に関しては QRS 時間および
QT 時間の改善を指標とし、第 3 病日に VA ECMO を離
脱。その後の循環動態は安定しており、第 5 病日には脳低
温療法も終了した。経過良好であり、第 9 病日に抜管。蘇
生後脳症による痙攣が認められ、コントロールに難渋した
が、第 24 病日に独歩退院となった。急性薬物中毒による心
停止に対して、VA ECMO および血漿交換を導入し救命し
得た一例を経験した。

P-32) 液体クロマトグラフィタンデム型質量分析法によ るアミロイド前駆蛋白の同定

解析人体病理学 青木路子・梶本雄介・遠藤陽子
永坂真也・寺崎美佳・清水 章

目的: アミロイドーシスの前駆蛋白は約 30 種類が報告さ
れているが、近年、液体クロマトグラフ質量分析 (LCMS/
MS) 法を用いた腎アミロイドーシスのアミロイド前駆蛋
白の同定が行われている。

対象と方法: 臨床病理的に AA 型又は AL 型腎アミロ
イドーシスと診断されている 25 症例において、腎生検検体の
ホルマリン固定組織から laser microdissection を用いて蛋
白を抽出し LCMS/MS 法でアミロイド蛋白を同定した。免
疫電気泳動法や免疫染色法の所見と比較検討した。

結果: AL 型腎アミロイドーシス 15 症例中 14 例では軽
鎖成分のみを認め、1 症例では軽鎖および重鎖成分の両方
を認めた。AA 型腎アミロイドーシス 10 症例では免疫グロ
ブリン成分は認めずアミロイド A 蛋白を認めた。

考察: アミロイド蛋白の同定はアミロイド前駆蛋白に対
する特異抗体を用いた免疫染色により行われることが多い
が、免疫グロブリンの軽鎖や重鎖に対する蛍光抗体法は偽

陰性や非特異的陽性所見が多く、市販の抗体ではアミロ
イド蛋白を同定することが困難な場合がある。軽鎖および重
鎖の両方の成分が沈着する AHL アミロイドーシスや重鎖
成分のみが沈着している AH アミロイドーシスは免疫染色
による診断が難しい。免疫染色にて診断困難な症例に対
しては LCMS/MS 法によるアミロイド前駆蛋白の同定を考
慮する必要がある。

P-33) 熱傷後瘢痕拘縮解除における局所皮弁（島状皮弁 と有茎皮弁）の選択および有用性について

付属病院形成外科・吉野由希子・上田百蔵・小川 令
再建外科・美容外科

目的: 熱傷後再建における局所皮弁の選択は、血流、簡
易性、整容性、創閉鎖など、数々の要因を考慮して行われ
る。中でも、レシピエントの拘縮解除は、最重要視される
べき項目である。なぜなら、熱傷後瘢痕は炎症を伴い、そ
の炎症は、瘢痕にかかる張力によって増悪され、さらに厚
い瘢痕が形成されるという悪循環に陥るからである。よっ
て、熱傷後瘢痕拘縮形成術においては、術後、皮弁皮膚の
伸展率の高い局所皮弁を作図することが、重要となる。本
研究では、各皮弁が拘縮解除に及ぼす影響を、数値化して
提示・比較することを目的とした。

対象および方法: 熱傷後瘢痕あるいはケロイド患者のう
ち、局所皮弁術が適応となった被験者、40 名を対象とし
た。局所皮弁を島状皮弁あるいは有茎皮弁に分類し、皮弁
の長さ、面積および伸展率等を、術後 6 カ月間以上観察し
た。

結果: すべての局所皮弁において、生着が得られた。術
前デザインの縦横比は、2.8~3.8 であった。術前術後 6 カ
月の平均伸展率は、島状皮弁で 1.28、有茎皮弁で 1.53 で
あった。

考察: 技術的には、島状皮弁は有茎皮弁と比較し、レシ
ピエントに移動しやすく簡便であった。一方、島状皮弁は
有茎皮弁と比較し、熱傷後瘢痕拘縮解除への効果は高くな
かった。術後半年後の各皮弁の伸展率を数値化したことで、
術後経過の予測が容易となった。各熱傷後瘢痕に対して、
術後伸展率を考慮した、最も適切な皮弁選択が行われるべ
きであると考えられた。

P-34) ケロイド・肥厚性瘢痕の病態解明に向けて

付属病院形成外科・小川 令・赤石 諭史・青木雅代
再建外科・美容外科 土肥輝之・渡邊 真泉・有馬樹里
松本典子・野一色千景

ケロイドや肥厚性瘢痕の発生機序は複雑であり、治療も
困難であるため、基礎や臨床研究がなかなか進歩してこな
かった。いまだに創傷治癒や線維芽細胞の異常であるとい
う漠然とした考えのもと、線維芽細胞を培養するという研
究が世界中で行われてきた。しかしここ 10 年の研究成果に
よって、ケロイドや肥厚性瘢痕を取り巻く複雑な因子が明
らかになったことで、治療困難と思われてきたケロイドで

も治療できるようになった。

ケロイド・肥厚性癬痕の病態は、「真皮網状層における慢性炎症」である。真皮網状層が傷つき炎症が生じることが契機となり、創にかかる張力や、ホルモン・サイトカイン、その他遺伝的因子などの要素が加わり、炎症が持続することで発生、増大する。炎症の持続時間や強度の違いによって、症状や外観は変化する。これらのことから、炎症・血管・張力といったキーワードで最適な治療を行うことができるようになった。さらに有効な治療法を開発するためには、病態の理解において判明していないピースを埋めていく研究を計画し発展させていくことが必要である。

P-35) マウス肥厚性癬痕モデルにおけるフィンゴリモド (FTY720) の癬痕抑制効果

付属病院形成外科・松永宜子・青木雅代・本田 梓
再建外科・美容外科 野本俊一・小川 令

背景: ケロイド・肥厚性癬痕は、慢性炎症と毛細血管の増殖を伴う線維性病変であり、伸展刺激が関与する。外科的切除後の放射線治療、ステロイドなどが有効であるが、治療にはきわめて長期間を要する。フィンゴリモド (FTY720) は、炎症細胞の局所への動員と血管新生を促すスフィンゴシン-1 リン酸 (S1P) のアナログであり、S1P を産生するスフィンゴシンキナーゼ-1 と S1P 受容体-1 (S1PR1) を阻害する。われわれは、FTY720 の創内局所注射が、ケロイド・肥厚性癬痕における炎症細胞の減少と血管新生の抑制を介して癬痕を縮小させる効果があると仮定し、その効果を検証した。

方法: C57BL6/J マウス (8 週齢, オス) を用いて、マウス肥厚性癬痕モデルを作成した。吸入麻酔下に背部を除毛し、正中に 2 cm の皮膚切開を行い、縫合した。6 日目より創の持続伸展を開始した。コントロールまたは FTY720 (10 μ M) 0.3 mL の創内への局所注射を週 3 回行った。15 日目に癬痕および血液をサンプルとして採取した。

結果: コントロール群と比較し、FTY 群で癬痕のサイズの縮小を認めた。引き続き、組織学的分析、免疫染色、ウェスタンブロット、FACS などを行っていく予定である。

考察: FTY720 の創内局所注射が肥厚性癬痕を縮小させる可能性が示唆された。局所免疫・血管新生抑制剤として、ケロイド・肥厚性癬痕への新たな切り札となりうると思われる。さらなる検討を進めていく。

P-36) Skin-splitting concept の考案と新たな皮弁の開発

千葉北総病院形成外科 石井暢明・秋元正宇・香西達一
三羽英之・権 知華・張 萌雄
付属病院形成外科・小川 令
再建外科・美容外科

従来、皮弁を栄養する茎は皮膚茎、血管茎、穿通枝茎などに大別される。皮膚茎は手技が容易で血流が比較的安定している利点を有するが、皮弁の回転角度は主に皮膚欠損部周囲のドナーサイトとなる皮膚の余裕と縫縮時の皮膚牽

引のベクトル、術後の縫合線の位置などで決定される。回転の角度が大きくなるにつれドッグイヤーが高度になりデザインに制限が生じることが欠点といえる。血管茎・穿通枝茎は手技が比較的容易で皮弁の回転角度やデザインの自由度は高いが、皮弁内に動脈または穿通枝茎が必要である。今回われわれは乳頭下血管網と真皮下血管網の間を分割することで、表層の皮弁と真皮弁を別に扱うことができることを Skin-splitting concept として概念化し、その概念の元、半回転板皮弁や回転ロック式皮弁、スライド収納式皮弁などいくつかの新しい皮弁を考案した。半回転盤皮弁はドッグイヤーが高度で回転が困難な際のオプションとして、回転ロック式皮弁は穿通枝を不要とした 180 度回転が可能な新しい手技として、スライド式収納皮弁は現時点では鼻翼の裏打ち再建として有用である。これらはすべて Skin-splitting concept に基づく手技で、今後さらなる新しい手技の開発の可能性があるといえる。それぞれの症例を供覧しながら、その手技と有用性について述べる。

P-37) Microsurgical Flaps in Repair and Reconstruction of the Hand

Shimpei Ono, Rei Ogawa

Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Nippon Medical School

Background: A decision-making algorithm to select an ideal flap for a particular hand defect is challenging because there are multiple factors to consider. The evidence based on comparative analysis of various flap options is limited, which require experiential consideration of functional outcome, appearance, donor-site morbidity, and patient satisfaction.

Methods: We have classified soft-tissue defects of the hand based on 3 criteria, namely the size of the defect, the location of the defect and tissue characteristics. If the defect is small, primary closure or conventional local flaps are preferred.

Results: Larger defects require distant or free flaps. Pedicle perforator flaps are a good choice for medium size defects. Flap reconstruction should take into consideration 'functional aesthetic units and subunits of the hand' and skin incision lines and the flap's border should be placed along skin creases and/or midlateral lines of the digits and hand. 'Like-with-like' reconstruction is preferable because palmar and dorsal skin have different functional and aesthetic characteristics.

Conclusions: Our strategy for soft-tissue coverage of the hand is demonstrated. The concept of replacing like-with-like, reconstruction with similar adjacent tissue, enhances both functional and aesthetic outcomes. In this viewpoint, the pedicle perforator flap is an ideal flap particularly for medium size defects, but the donor-site

appearance after harvesting a relatively larger flap has been criticized because of longer scars beyond the limits of the defect. To assist surgeons in determining the most appropriate flap with more evidence, further studies are necessary to compare outcomes of each flap reconstruction by evaluating comprehensively; hand function, aesthetic results, donor-site morbidity, and patients' satisfaction.

P-38) 上腕不全切断に有茎広背筋皮弁を用いて欠損閉鎖と肘機能再建を同時に試みた1例

武蔵小杉病院形成外科 青木宏信・
付属病院形成外科・
再建外科・美容外科 小野真平・梅澤裕己・上田百蔵
小川 令
付 属 病 院
高度救命救急センター 塚本剛志・小原良規・横田裕行

目的：上腕切断の再建において、肘の屈曲機能を獲得できるかが術後の治療成績に直結する。通常は再接着術後に神経と筋の機能回復を待ち、回復が難しければ二期的に機能的筋肉移植を行う。今回われわれは、上腕再接着術後の肘関節機能回復が望めない症例に対し、有茎広背筋皮弁を用いて欠損閉鎖と肘機能再建を同時に試みた1例を経験したので報告する。

症例：44歳男性、電車と接触し左上腕不全切断を受傷した。初回手術で挫滅組織をデブリードマンし、上腕骨を7cm短縮して創外固定を装着した。上腕動脈の血流再建をし、橈骨・正中神経の神経縫合を行った。広範な皮膚軟部組織欠損に対しては局所陰圧閉鎖療法を導入した。初回デブリードマンで肘屈曲に作用する筋（上腕二頭筋、上腕筋、腕橈骨筋、円回内筋）の大部分を切除した。そのため皮膚軟部組織欠損閉鎖の際に、有茎広背筋皮弁を選択し、肘の屈曲機能再建を同時に試みた。現時点で、肘関節は20度まで自動屈曲可能となった。

考察：肘の屈曲機能再建のための機能的筋肉移植は、受傷から4~12カ月を目途に行われることが多い。本症例のように、初回手術時に肘機能回復が望めないと判断した場合は、欠損閉鎖と肘機能再建を同時にこなうことで、手術回数や治療期間を減らすことができ肘関節の拘縮予防、早期社会復帰につながると考える。

P-39) SBIを用いた乳房再建術におけるデコルテの陥凹を改善するための新しい手術法—大胸筋弁充填術—

付属病院形成外科・ 兼行慎太郎・中尾淳一・久保村憲
再建外科・美容外科 梅澤 裕己・小川 令
付属病院乳腺科 武井 寛幸

目的：SBIを用いた乳房再建術ではデコルテに陥凹ができることがあり、その欠点を解消するため脂肪注入併用療法が海外で数多く報告されている。本邦でも同様の報告を認めるが、現行の医療保険制度上SBI挿入術と自費診療である脂肪注入の併施は困難である。われわれはTEからSBI

へ入れ替え時に大胸筋弁をデコルテに充填することで、脂肪注入を行わずデコルテの陥凹を改善することができているため報告する。

方法：当院にて2017年1月から2017年6月まで、TEとSBIによる2期乳房再建術を施行した患者を対象とし、本法を用いて再建した。TEからSBIへ入れ替え時にTEを被覆する大胸筋弁を挙上し、上胸部に充填した。

結果：大胸筋弁の挙上にかかる時間は約10分程度で、簡単にデコルテの陥凹を改善することが可能であった。大胸筋が菲薄化し充填に用いることができなかった症例や術後硬化した症例もあったが、現在のところ感染や創縁壊死など重篤な合併症は認めていない。

考察：本法は大胸筋と乳房皮弁間の剥離を要するため、乳房皮弁や大胸筋弁の血流低下が懸念されるが、2期再建であるため乳房皮弁と大胸筋弁自体がdelayed flapとなっており血流は安定している。従来の脂肪注入と比較し、手術操作は短時間で、血流の安定した組織を充填することができるため、安全性やコストパフォーマンスに優れた手術手技といえる。

P-40) 人工真皮と陰圧閉鎖療法を併用した段階的デブリードマンが有効であった上肢圧挫熱傷の1例

付属病院形成外科・ 矢富良寛・桑原広輔・小野真平
再建外科・美容外科 小川 令
武蔵小杉病院形成外科 矢富良寛・桑原広輔

目的：圧挫熱傷では進行性の壊死により傷害が深部重要組織（神経、血管、腱など）に達する。そのため、いつ、どこまで壊死組織を切除するか判断が難しい。今回われわれは、上肢圧挫熱傷に計画的かつ段階的なデブリードマンを行い、その際に人工真皮と陰圧閉鎖療法を併用し、重要組織を温存しつつ進行する壊死組織の切除を確実に行うことが可能であったため報告する。

対象および方法：60歳男性。高温のローラーに約1時間、右肘関節周囲を巻き込まれ受傷した。受傷後2週間以内に数回の段階的デブリードマンを行う計画をたてた。受傷3日目に初回のデブリードマンを行い、露出した深部重要組織上に人工真皮を貼付し陰圧閉鎖療法を開始した。受傷7日目に、新たに確認した壊死のデブリードマンを追加した。受傷12日目に人工真皮の生着が悪い部分を追加デブリードマンの後、皮弁で被覆した。

結果・考察：計画的かつ段階的なデブリードマンを行うことで、壊死組織の切除を低侵襲かつ確実に行うことが可能であった。その際に陰圧閉鎖療法と人工真皮を併用することで重要組織を保護し、人工真皮の生着の具合で切除の範囲を判断した。しかし、この方法は複数回の手術が必要かつ再建時期が遅くなることで、関節拘縮などの機能的損失を生じる可能性がありその適応には慎重を要すると考えられた。また、デブリードマンの回数や再建手術までの期間についても、若干の文献的考察を加えて報告する。

P-41) 銀含有創傷被覆材を用いた過湿潤による壊死組織融解効果の経験

付属病院形成外科・ 下元麻梨子・佐野仁美・小川 令
 再建外科・美容外科

背景: 抗菌性創傷被覆材 (以下アクアセル[®]Ag) はハイドロファイバーに銀イオンをプラスしたもので、湿潤環境維持および抗菌効果を持つ。われわれは壊死組織と肉芽組織が混在する難治性創傷に本剤を適用し、壊死組織融解と良好な肉芽形成を同時に得られた2症例を経験したので報告する。

症例: 71歳、男性。コレステロール塞栓症による右第II～V趾壊死に対して、趾切断術を施行した。術後経過良好であったが、5日目より肉芽色調不良となり壊死が進行したため、再塞栓が疑われた。再度血管内治療を行い、創傷に対してアクアセル[®]Agおよびフィルム剤による処置を行った。アクアセル[®]Ag開始後14日目には、創表面の壊死組織が消失し、良好な肉芽形成が得られた。

症例: 88歳、男性。右第1趾糖尿病性壊疽に対して、趾切断術を施行した。術後、軟膏処置を行ったが、一部で壊死が進行し壊死組織と肉芽組織が混在していた。そこでアクアセル[®]Agに変更したところ、7日目には、創表面の壊死組織が消失し、良好な肉芽形成が得られた。

結論: 壊死組織にはタンパク質分解酵素含有軟膏を選択することが多いが、肉芽組織の増殖も抑制するため、肉芽組織が混在する創傷では外用剤の選択に迷う。このような症例にはアクアセル[®]Agとフィルム剤を併用し過湿潤環境を作ることで、自己融解によるデブリードマン効果と肉芽組織増殖効果を同時に期待でき、さらにAgによる抗菌効果で、二次感染も予防できうことが示唆された。

P-42) 比較的大きな円形皮膚欠損再建における Bear-hand flap の有用性

付属病院形成外科・ 岩永洋平・小野真平・小川 令
 再建外科・美容外科

背景: 比較的大きな円形皮膚欠損の再建において、単純縫縮では創縁に過剰な緊張がかかる場合、局所皮弁がよい適応である。しかし皮弁のデザインが不適切な場合や、術後のリハビリや放射線照射により、皮弁末梢に壊死をきたすことがある。双茎皮弁は血行がきわめて安定した局所皮弁の1つであるが、植皮を要するため術後の安静度や体位に制限が生じ、整容的にも劣る。われわれは、双茎皮弁の縦切開を3連続V-Y前進皮弁とすることで植皮を要さない Bear-hand flap を開発し用いてきたので、その治療成績を報告する。

対象と方法: Bear-hand flap による再建例を対象に、性別、年齢、再建部位、原疾患、欠損の大きさ、皮弁幅、穿通枝含有の有無、皮弁生着率、合併症、患者の整容満足度を調査した。

結果: 症例は10例、再建部位・原疾患は多岐にわたり、欠損の大きさは平均63×42 mm、皮弁幅は平均4.8 cm、穿通枝は大きな欠損4例で皮弁に含めた。皮弁生着は100%

であったが、下腿遠位1/3欠損例で皮弁の移動が不十分なために創離開をきたした。患者の整容満足度は80%で excellent または good であった。

考察: Bear-hand flap は手術手技が簡便であり、局所皮弁の利点を有するため整容満足度も良好であった。植皮を要さず皮弁血行が安定しているのが特徴であり、術直後からの荷重、リハビリ、放射線照射が可能である。そのため高齢者や悪性腫瘍切除症例により適応であると考えられた。ただし術後瘢痕が長くなるため、若年者や露出部では注意を要する。

P-43) 皮膚欠損を伴う皮膚剥奪創に対する私の工夫

千葉北総病院形成外科 三羽英之・秋元正宇・石井暢明
 香西達一・安藤玲奈
 付属病院形成外科・ 小川 令
 再建外科・美容外科

目的: 加齢に伴う真皮成分の菲薄化により、高齢者では外傷によって広範囲に及ぶ皮膚剥奪創を受傷することが日常診療において経験される。挫滅が強く皮膚のトリミングが必要とされる場合や受傷の程度によっては皮膚欠損を伴う皮膚剥奪創も認められ創閉鎖を得るのに長期化が見込まれる。今回われわれは皮膚欠損を伴う皮膚剥奪創に対し、複数の皮膚切開を加え植皮様に tie-over 固定を行い比較的早期に創閉鎖を得ることができたため報告する。

方法: 弁状になった皮膚に対して隣接する皮膚欠損部位の方向に平行に複数の皮膚切開を複数列行うことで皮膚の伸展を得る。伸展性を持った皮膚をドレッシング固定し植皮様に tie-over 固定を行い皮膚の生着をはかった。

結果: 8割以上の皮膚生着を認め皮膚切開部位を埋めるようにスムーズな上皮化が得られた。

考察: 高齢者の菲薄化した皮膚組織に切開を行うことでメッシュ状植皮様に皮膚の生着が得られ早期の創閉鎖が得られた。

複数の皮膚切開を行うことで十分なドレナージ効果もあることから注意深く滲出液の観察を行える入院や高頻度の外来受診が可能な状況であれば有用な方法と考えられた。また持続陰圧閉鎖療法での滲出液のコントロールなども併用すれば生着率の向上も予想される。

P-44) 3D プリンタによる医用計測器自家製作の試み

千葉北総病院形成外科 秋元正宇

目的: 指の知覚の評価に2点識別覚テストを行う。試験自体は2点間の距離を測定するだけの単純な検査であり、ノギスなどで代用することも可能ではあるが、専用の治具を使用する方がはるかに正確かつ簡便に計測できる。しかしながら医療専用の治具は一般に高価であり、医療資源が限られる中、簡単にどこにでも装備できるものではない。近年普及の著しい3Dプリンタは様々な形状の物体を自在に作成することができ、患者の実態モデルの作成などに医療分野にも応用が進んでいる。計測器具も自家製産できる

のではないかと考えた。今回は、2点識別覚の測定器具を3Dプリンタで作成することを試みた。

方法・結果：デザインには工業用の3D-CADソフトを用いた。デザインに数日を要した。3Dプリントにかかった時間は1時間程度、作成コスト自体は数十円と非常に安価であった。できあがった試作モデルは十分に実用的であった。

考察：3Dプリンタはその特性から患者個々の個別のモデルを作成するなどの応用が発表されているが、その元来の特性を生かし、普段あまり使用しないがあれば便利な治具を自家生産することが可能であった。3Dプリンタを用いれば、アイデア次第で多彩なものが製作可能であり有用である。

P-45) 顎顔面領域における3次元解析の可能性：～無料ソフト“3Dslicer”の使用経験～

千葉北総病院形成外科 権 知華・秋元正宇・安藤玲奈
付属病院形成外科・
再建外科・美容外科 小川 令

目的：3次元解析ソフトを用い、術者が画像解析を行うことが可能な時代となった。今回フリーソフト3Dslicerと3次元プリンターを組み合わせ、画像解析と立体モデルの作成を試みたので報告する。

方法：3Dslicerはフリーオープンソフトウェアで、Macintosh, Windows, Linux で使用可能である。CTなど3次元データをパーソナルコンピュータに取り込み3Dslicerで解析を行う。2次元から3次元への再構築、特定領域の抽出、3次元プリンタデータの作成が可能である。今回、鼻部基底細胞癌で全鼻切除となった76歳男性に対し、術前の全鼻と鼻孔形態の立体モデルを作成した。全鼻切除後、鼻孔モデルを前額部皮膚で包むようにして前額部に埋め込み、Liningが完成した状態でscalping forehead flapでの再建を行う。全鼻モデルは滅菌し術野で再建の参考とする予定である。

考察：近年、一般向けの3Dプリンタは数万円で購入可能であり誰でも簡単に3次元データを扱うことができる。3次元立体モデルは一部保険適用も通っており特定機関のみの先進医療の枠から外れつつある。業者への依頼は高価かつ何日もかかるが、自前であれば材料費数百円、解析に数十分、3次元化に数時間で完成する。臨床応用としては下顎再建時、顔面骨骨折、皮弁挙上時の穿通枝モデルなどがすでに行われている。術前のシミュレーションや、滅菌し術中の参考にしたり、患者説明、若手の教育など可能性は無限大である。本症例のようにオーダーメイドの手術に応用することもできる。

P-46) 糖尿病足病変を有する患者の入院収益に関する検討

付属病院形成外科・ 野田良博・小野真平・小川 令
再建外科・美容外科

目的：糖尿病足病変の患者は、急性期病院での管理が求められるが、疾患が難治性のため、入院期間が長期化し多

くの物的・人的資源が投入される傾向にある。一方で、急性期病院の多くが包括医療費支払い（DPC）制度を採用しており、長期間入院は病院収益上不利になるとされている。今回、DPC病院において糖尿病足病変の患者を対象に入院期間と病院収益の関係性、さらに医療費に影響を与える因子に関して調査をおこなった。

対象・方法：日本医科大学付属病院において、2011年4月1日～2016年3月31日、糖尿病性足病変を主訴に予定入院した形成外科患者を対象とした。医療記録、診療報酬明細書をもとに、入院期間と医療費、両者の相関関係、さらに医療費に影響をあたえる出来高算定項目に関して後ろ向き調査をおこなった。

結果：対象患者は全27例、平均在院日数43.9日、平均医療費4,135点/日、DPC算定期間を超えた入院は12例であった。1日あたりの医療費と在院日数のピアソン相関係数は $r = -0.11$ と有意な相関は認めなかった。出来高算定可能な特殊な診療行為（手術、透析、リハビリテーションなど）を要する患者では入院が長期化しても収益は維持されていた。

考察：一般的にDPC病院では、入院が長期化すると病院経営を圧迫するとされている。しかし今回の検討で、DPC算定期間を過ぎても出来高算定可能な特殊な医療行為を要する患者の入院収益は減少しない傾向にあることがわかった。

P-47) 区域麻酔のための休薬プロトコール導入とその評価

付属病院薬剤部 平井瑞希・久保村優・岡田 慧
三浦義彦・片山志郎

目的：一般的に抗血小板薬や抗凝固薬は、手術や区域麻酔の際に出血性合併症の原因となるため、周術期での休薬や代替薬への切り替えが必要となる。日本医科大学付属病院（以下、当院）手術室では、『抗血小板薬、抗凝固薬 周術期管理と区域麻酔における休薬プロトコール（以下、プロトコール）』を作成し、薬剤師による休薬期間遵守のための介入をしているが、いまだに抗凝固薬・抗血小板薬の休薬未遵守による硬膜外麻酔の中止例が散見される。そこで今回、中止例を集計しその内容について検証した。

方法：2016年3月～2017年2月の1年間に当院で硬膜外麻酔が予定されていた1,288名の患者を対象として、硬膜外麻酔が中止になった理由について後ろ向きにカルテ調査を行った。

結果：対象患者のうち硬膜外麻酔中止例は102例であった。最も多かった中止理由は抗凝固薬・抗血小板薬等の休薬不足で29例、次いで、体位保持困難や患者拒否などによるものが20例、穿刺困難などによるものが14例の順であった。

考察：抗凝固薬・抗血小板薬等が休薬不足に至る主な要因として、手術と区域麻酔実施における直接経口抗凝固薬（DOAC）の推奨休薬期間の相違による複雑さが挙げられる。この点については、今後予定されている入院患者支援

センターへの薬剤師の常駐により、薬剤師が入院前から持参薬の鑑別や主科・麻酔科医への術前中止薬の休薬確認を行うことで改善されると考えられる。

P-48) 肺癌におけるレジメンとDPCに基づく収支の関連性の検討

多摩永山病院薬剤部 吉田直樹・堀川佳津美・菅谷量俊
高瀬久光

目的：当院は平成21年より包括医療費支払制度（以下DPC）を導入し、入院化学療法を行う患者の薬剤費が非常に大きな割合を占めている。そこで今回、肺癌に焦点を当て、各レジメンとDPCに基づく収支の関連性を検討した。

方法：平成28年4月1日から9月30日までに当院で入院化学療法を行った肺癌患者を対象とし、①平均在院日数②レジメンの薬剤投与日数に基づいてそれぞれのレジメンごとのDPCによる収益と薬剤費の差額を計算した。

結果：対象となるレジメンは16レジメンであった。薬剤費がDPCによる収益を上回るレジメンは、①平均在院日数において0レジメン、②レジメンの薬剤投与日数においては5レジメンであった。②における差額の範囲は-153,993円～774,667円であった。

考察：①において赤字となるレジメンがなかった原因として、平均在院日数の長い患者によりDPCによる収益が上がったことが考えられた。②においては入院日数が①より短期間であったため赤字となるレジメンも存在し、病院経営を圧迫しかねない入院化学療法レジメンがあることが分かった。また、レジメンによって黒字の額に大きな差があり病院経営に与える影響にも違いがみられた。今回の取り組みにより、レジメンと収支の関連性が明らかとなった。入院化学療法を実施する際に医療経済的視点を考慮しなければならないと考えられる。

P-49) 診断・治療に難渋した皮膚石灰沈着症の経験

千葉北総病院形成外科 安藤玲奈・秋元正宇・石井 暢明
香西達一・三羽英之・吉野由希子
付属病院形成外科・小川 令
再建外科・美容外科

目的：皮膚石灰沈着症は、多量のカルシウム塩が皮膚真皮のコラーゲンあるいはエラスチン基質に沈着することにより黄色～白色の硬い丘疹・結節を生じる疾患であり、原因によって異栄養性、転移性、特発性、医原性の4つに分類される。今回われわれは、診断や治療に難渋した石灰沈着症の2例を経験したので報告する。

症例1：症例1は67歳、男性、家族性高リン血症性腫瘍様石灰化症の診断にて当院内内分泌内科通院中の患者。全身に石灰化性腫瘍を多数認め、ADL改善目的の減量術にて当科紹介となった。平成28年9月8日外来受診時、右肩甲部腫瘍の自壊および感染を認め、同日デブリードマンしたところ、難治性潰瘍となり、入院にて陰圧閉鎖療法を施行し創傷治癒に至った。

症例2：症例2は39歳、女性、原因不明の腎不全にて透析中の患者。5年前より左足底部に存在する、難治性皮膚腫瘍の精査目的にて他院より当科紹介となった。診察時、悪臭を伴う肉芽腫様の腫瘍であり、悪性の可能性を考え部分生検したところ、石灰沈着症の診断に至った。

考察：悪性腫瘍を疑うような臨床所見の難治性腫瘍の診断において、鑑別疾患の一つに石灰沈着症の可能性があること、また治療にあたる際には創傷治癒の遷延化が容易に起こりうることを経験した。

P-50) 右肩甲部に発生した成人のリンパ管腫の1例

付属病院形成外科・秋山 豪・小野真平・岩永洋平
再建外科・美容外科 森本摩耶・小川 令
日本医科大学 彭 為霞・和田龍一・恩田宗彦
統御機構診断病理学病理部

背景：リンパ管腫は胎生期における原始リンパ囊の遺残により発生するとされ、頸部に発生する小児例が多い。今回われわれは成人の肩甲部に発生したまれなリンパ管腫の1例を経験したため報告する。

症例：症例は既往のない54歳女性、2カ月前に右肩甲部の腫瘍に気づき消失しないため当科外来を受診した。右肩甲部に7×5cmの硬い腫瘍を触知し、皮下の可動性は良好であった。炎症所見は認めず圧痛もなかった。造影MRIでは、T1低信号、T2高信号の多房性嚢胞状の腫瘍を認め内部に鏡面像も認めた。悪性腫瘍を疑う所見は得られずリンパ管腫が疑われた。全身麻酔下に腫瘍摘出術を行った。腫瘍は境界明瞭で薄い被膜に包まれており、大円筋と棘下筋の間から発生していた。内部は多房性構造で房内に暗赤色の陳旧性の血液貯留を認めた。術後の経過は良好で合併症や再発は認めていない。病理組織検査では、大小の脈管構造の増生が見られ、内腔を覆う細胞の多くはCD31、CD34陽性で、広範囲にD2-40の陽性も認めたためlymphangiomaと診断した。

考察：リンパ管腫の約90%が2歳までに発見され、原始リンパ囊の存在する頸部、腸間膜根部、鼠径部に好発する。成人でかつ肩甲部に発生した症例は本邦ではこれまで報告がなく海外で数例認めるのみである。成人のリンパ管腫の原因は、外傷、感染、放射線照射、皮膚炎などが挙げられているが今回の症例では不明であった。疫学、診断における造影MRIの有用性、病理所見の特徴に関して文献的に考察した。

P-51) 物理刺激に対するリンパ管内皮細胞の遺伝子発現変動

付属病院形成外科・佐野仁美・小川 令
再建外科・美容外科

目的：リンパ浮腫は用手的リンパドレナージや圧迫療法などのメカニカルフォースを用いた治療法が奏功すること・リンパ切除術後のリンパ液停留によりリンパ管内圧の上昇が予想されることより、その病態に浸透圧、リンパ管内外の組織分圧などのメカニカルフォースが強く関与して

いると考えられる。そこでわれわれはリンパ浮腫の病態解明を目的として、成人リンパ管内皮細胞のメカニカルフォースに対する細胞応答を検証した。

方法：成人リンパ管内皮細胞を培養し、培養細胞伸展システム（STREX 社）を用いて、伸展刺激を加えながら培養を行い、72 時間後の顕微鏡的観察と網羅的遺伝子発現解析を行った。

結果：培養リンパ管内皮細胞の顕微鏡観察ですが、通常の培養環境であるコントロールと比較して、伸展刺激方向と垂直の配列を示した。網羅的遺伝子発現解析ではペロオキシソーム増殖活性化受容（PPAR）、ECM receptor interaction, Vascular smooth muscle contraction を含む 11 のシグナル伝達経路において発現変動を認めた。

考察：血管内皮細胞や線維芽細胞も同様に伸展刺激に対して垂直の配列をすることが報告されている。これらは細胞が物理的ストレスによる細胞骨格の崩壊を防御する機構の一つであると考えられており、リンパ管内皮細胞にも同様の機構がある可能性が示された。また網羅的遺伝子発現解析の結果より、リンパ管内皮細胞への物理的刺激が、組織の構造・機能維持や変化、細胞内代謝と細胞分化に関与している可能性が考えられた。

P-52) まれな後頭部骨腫の 1 例

付属病院形成外科・**張 萌雄・秋元正宇・石井暢明**
再建外科・美容外科 **香西達一・小川 令**

目的：骨腫は頭蓋骨に生じる骨性良性腫瘍であり副鼻腔に好発する。腫瘍は一般的に無症状で緩徐に増大し、整容目的の治療が多い。今回われわれは後頭部骨腫というまれな症例を経験し、常に悪性腫瘍を含む鑑別を念頭に治療にあたる必要があると考えたため文献的考察を加えて報告する。

方法：症例は 63 歳女性。後頭部に腫瘤を自覚し手術目的に来院。腫瘍は可動性がなく、硬く疼痛を認めなかった。無症状で緩徐に増大し、CT 上骨皮質と同じ density であったことから悪性是否定的であった。後頭部骨腫を疑い全身麻酔下での摘出術を施行した。術中には腫瘍下の頭蓋骨外板を一部剝離した。

結果：手術では僧帽筋下に骨膜に覆われた腫瘍を認め、摘出後腫瘍下にラムダ縫合線を認めた。術後 3 日目に経過良好につき退院。その後創部状態、整容面共に良好であった。病理結果は外板由来の密な成熟骨層板を認め骨腫として矛盾しなかった。

考察：後頭部骨腫はまれでわれわれの渉猟する限り過去 20 年の報告数は 13 例である。発生は頭蓋骨縫合線とも関係すると考えられている。無症状のほか、頭痛や耳鳴などを呈することもある。臨床所見や放射線画像所見は典型的であるが骨転移や Gardner 症候群などの鑑別を念頭に治療を計画すべきである。治療は経過観察のほか、手術が唯一有効な選択肢と考えられ、手術適応として神経圧排に起因する症状を有する例、巨大腫瘍例、整容目的例が挙げられる。

P-53) 耳垂腫瘍の鑑別診断

付属病院形成外科・**加来知恵美・松本典子・青木雅代**
再建外科・美容外科 **赤石 諭史・小川 令**
武蔵小杉病院皮膚科 **安齋 真一**

目的：耳垂の腫瘍はピアス穴から生じるケロイドが多い。しかし、臨床所見のみでケロイドと他病変を区別するのは困難なことがあり、適切な治療計画を立てる上でこれらを区別する臨床的指標を検討する。

対象：2011 年から 2015 年における耳垂腫瘍切除患者 107 人 130 病変を対象とした。

方法：患者の年齢、性別、家族歴、合併症、病変の数、原因、再発の有無、罹患期間、最大径、色、症状、性状などの臨床データをカルテより収集し、ANOVA および Fisher's 検定を用いて各臨床所見の診断における有用性を検討した。

結果：病理診断ではケロイド 122 例（93.1%）、肥厚性瘢痕 5 例（3.8%）、リンパ関連疾患 3 例（3.1%）であった。平均最大径は、ケロイド 17.1 mm（5-54）、肥厚性瘢痕 8.2 mm（6-10）、リンパ関連疾患 31 mm（20-40）であり、平均罹患期間はケロイド 33.6 カ月（3-160）、肥厚性瘢痕 57.6 カ月（12-120）、リンパ関連疾患 114 カ月（48-180）であった。罹患期間ではケロイドとリンパ関連疾患との間に有意差がみられ、腫瘍の性状ではケロイドとほかの病変の間で有意差を示した（ $p < 0.05$ ）。

考察：臨床的にケロイドが疑われた耳垂腫瘍のうち 6.9% が異なる病変であった。腫瘍の最大径と性状、罹患期間はケロイドとその他の病変の鑑別に有用であり、適切な治療選択に寄与しうると考えられた。

P-54) 耳垂ケロイド組織における血管、リンパ管形成に関する免疫組織化学的検討

付属病院形成外科・**本田 梓・松本典子・青木雅代**
再建外科・美容外科 **小川 令**

背景と目的：ケロイド組織では血管新生が生じているが、ほとんどの血管は閉塞しているという報告があり、またケロイド組織で低酸素誘導因子-1 α （HIF-1 α ）の発現が高いことから、血管閉塞による組織の低酸素をきたし、これが線維化の一因となっていると推測される。しかしケロイド組織内における、部位別の血管構造の詳細な報告はまだない。われわれは、特に線維化を認める真皮深層部と、真皮の浅層部で血管数、密度、またリンパ管数、密度の評価を行うことで、ケロイド脈管関連構造の局在を確認し、ケロイド形成における役割について検討した。

対象と方法：2014 年から 2015 年までに当院形成外科で摘出した耳垂ケロイド 14 例のパラフィン包埋切片を用いた。HIF-1 α 、CD31、D2-40 の免疫組織染色を行い、真皮浅層、および膠原線維の増生している真皮深層で、各々の発現率および脈管数、脈管密度を 2 群で比較検討した。

結果：血管数、血管密度は線維化の著しい真皮深層で有

意に減少していた ($p<0.05$). HIF-1 α の発現は部位による差を認めなかった. また, D2-40 を発現するリンパ管構造は真皮浅層を中心に認め, 真皮深層にはほとんど存在しなかった ($p<0.05$).

考察: 線維化の著しい真皮深層では脈管密度の低下を認めるものの, 脈管数は上昇しておらず, HIF-1 α の発現も有意に亢進していなかったことから, 線維化に伴う虚血による血管新生は生じていない可能性が示唆された. またケロイドにおけるリンパ管の機能は不明であるが, その局在は真皮の浅層が中心であることが示唆された. 今後, さらなる脈管系の機能的評価が望まれる.

P-55) 外傷後の球後出血に伴う急激な視力低下に対して 発症 8 時間後の減圧術が著効した 1 例

付属病院形成外科・再建外科・美容外科 森本摩耶・小野真平・久保村憲
小川 令

背景: 外傷後の球後出血による急激な視力低下は約半数が失明に至るため, 早期の診断と治療 (減圧術) が求められる. 発症 2 時間以内の減圧術が原則であるが, 4~6 時間後でも視力回復を得たとするまれな例が報告されている. 今回われわれは, 外傷後の球後出血により視力障害を呈し, 発症 8 時間後の減圧術が著効したまれな 1 症例を経験したので報告する.

症例: 症例は 92 歳男性で, 右眼球打撲後の急激な視力低下を主訴に当院を受診した.

右眼球突出を認め, 視力は光覚弁, 眼圧は 50 mmHg 以上であった. CT では眼窩外側壁骨折とその直下・眼窩内に血腫と思われる高吸収域を認めた. 球後出血による視力障害の診断にて全身麻酔下にて下眼瞼睫毛下切開アプローチで眼窩内コンパートメントを開放・減圧し, 球後部の血腫を除去した. 術後ステロイドパルス療法を施行した. 術翌日の時点で視力は回復し, 眼圧も正常値に戻った.

考察: 眼窩内圧が 40 mmHg を上回ると視神経や網膜が虚血に陥り視力障害が生じるため極力早期の減圧術が求められる. 本症例では発症 8 時間後の減圧術で著明な視力回復が得られた. その理由として, 本症例は 92 歳と高齢であり, 眼窩隔膜が脆弱化していたこと, 眼窩内の活動性出血がなく血腫量が少なかったことなどが考えられる. 発症 6 時間以上経過した症例であっても, 本症例のように視力回復が得られる可能性があり, 減圧術を試みる価値は高いと考えた.

P-56) 鼠径部人工血管感染に対する大腿直筋弁の有用性

付属病院形成外科・再建外科・美容外科 豊原瑛理・江浦重義・本田 梓
杉本貴子・若林奈緒・川瀬康裕
宮城泰雄・小川 令

はじめに: 鼠径部人工血管感染では早期に筋弁を用いた再建により下肢の温存が可能となる. 今回, 大腿直筋弁を用いた創閉鎖を行い, 良好な結果が得られたため報告する.

症例 1: 74 歳男性. 左総腸骨動脈内膜摘除術を施行され, 人工血管で置換されたが感染徴候を認めたため, 当科においてデブリードマンの後, 局所陰圧閉鎖療法を施行した. 感染が軽快傾向を認めたため, 全身麻酔下にて大腿直筋弁を用い創閉鎖を行った.

症例 2: 72 歳男性. 2009 年に両側の F-P Bypass 術施行され, その後グラフト閉塞や仮性動脈瘤に対して数回の手術を施行された. グラフトによる再度の血行再建後, 右鼠径部人工血管に感染を生じたため, 当科にてデブリードマンの後に大腿直筋弁を用い創閉鎖を行った. 膝蓋骨上縁小切開から右大腿直筋を挙上し, 鼠径部に露出した人工血管を被覆した. さらに本症例では残存する旧人工血管を可及的に除去し生じた空洞に縫筋筋弁を充填した.

結果: 両症例において感染徴候は軽快し, 人工血管を温存できた. 創部の生着は良好であった.

考察: 大腿直筋弁は鼠径部における感染を伴う広範囲の人工血管露出に対して有用であり, 筋弁挙上の技術も確立されている. 鼠径部の創閉鎖にはその他に縫筋筋弁や薄筋弁などが用いられるが, その選択は創部の大きさや感染の有無などから決定されるべきであると考えられた.

P-57) 大腿部シャントによる透析アクセス関連盗血症候群が下肢虚血の原因と考えられた 1 例～Shunt-compression test の有用性について～

付属病院形成外科・再建外科・美容外科 久保村憲・小野真平・櫻井 透
野田良博・池袋東陽・小川 令

背景: 透析シャント造設が上肢で困難な場合, 下肢が選択される. 大腿部シャントによる盗血症候群が原因で大腿部切断に至った重症下肢虚血肢の 1 例を経験した. シャント部を圧迫し以遠の皮膚血流の変化を評価する “Shunt-compression test” を考案したためその有用性を報告する.

症例: 74 歳女性, 右大腿部に透析シャント造設術を受けた. 右足潰瘍感染を契機に同下肢の虚血・壊死が急速に進行したため, 膝関節離断術を施行した. しかし術後に創離開・感染をきたした. 創治癒にはシャント閉鎖が必要と考え, その根拠となる Shunt-compression test を考案した. 本検査は, ①シャント血管を圧迫, ②1 分待つ, ③シャント部以遠の皮膚血流の経皮酸素分圧 (TcPO₂) または皮膚灌流圧 (SPP) の変化を測定, の 3 段階からなる. シャント血流を遮断することで TcPO₂ または SPP が >30 mmHg に改善する皮膚は, シャント閉鎖またはバンディング術により皮膚血流の改善が見込める. 本症例ではシャントを閉鎖し, TcPO₂ >30 mmHg の皮膚を温存して断端形成を行い創治癒を得た.

考察: 盗血症候群による皮膚血流障害の治療に際して, シャント温存または閉鎖の判断はシャント以遠の血管血流の評価だけでは不確実であり, 血液の受取手である皮膚血流の評価が求められる. 皮膚血流の評価法として, TcPO₂ と SPP が確立されている. Shunt-compression test は, ベッドサイドで簡便かつ非侵襲的に, 短時間 (5 分) で実施可能であり, 盗血症候群を呈した肢の診断・治療に有用

である可能性が示唆された。

P-58) 当院に搬送された産後出血症例の母体予後

多摩永山病院 女性診療科・産科 坂田 明子・中井 章人・関口敦子
奥田 直貴・林 昌子・印出佑介
菊池恵理子・山岸 絵美・原田寛子
上野 悠太・佐野めぐみ・白石達典

目的：産科危機的出血への対応ガイドライン導入後、産褥母体搬送基準としてショックインデックス (SI) の重要性が注目されている。当院に搬送された産後出血症例の SI と母体予後の関係について検討した。

方法：2012～2017 年の 5 年間に、分娩から 24 時間以内に産後出血で当院へ搬送された症例を対象として、搬送前の SI と搬送後の重症度の関係につき後方視的研究を行った。重症度は、娩出から 24 時間以内に 10 単位以上の RBC 輸血を要した場合を最重症、5～9 単位を重症、2～4 単位を中等症、無輸血例を軽症とした。

結果：対象は 23 例で、原因疾患は弛緩出血 6 例、膣外陰血腫 6 例、胎盤遺残 5 例、子宮内反 2 例、羊水塞栓症、腹腔内出血、筋膜下血腫、子宮破裂が各 1 例だった。児娩出から当院到着までは 5.6 ± 5.4 時間、前医での出血量は $1,643 \pm 911$ g、搬送前の SI は 1.11 ± 0.68 、当院搬送後の出血を含めた総出血量は $4,463 \pm 685$ g であった。前医での輸血例 4 例を除外した 19 例を検討すると、搬送前の $SI \geq 1$ が 6 例、 $SI < 1$ が 13 例あった。 $SI \geq 1$ の 6 例の最終的な重症度は、最重症 5 例 (83.3%)、中等症 1 例 (16.7%) で、 $SI < 1$ の 13 例には最重症 1 例 (7.7%)、重症 3 例 (23.1%)、中等症 2 例 (15.4%)、軽症 7 例 (53.8%) が含まれていた。

結論：母体搬送前に $SI \geq 1$ を呈する症例はそのほとんどが大量輸血症例であった。また、 $SI < 1$ の症例にも輸血必要例が約半数含まれ、 $SI < 1$ は必ずしも輸血の不要な軽症例を意味しないことが示唆された。

P-59) 水腎症を呈した低悪性度子宮内膜間質肉腫術後再発の治療経験

武蔵小杉病院 女性診療科・産科 小川 淳・黒木睦実・深見武彦
川端伊久乃・松島 隆・米山剛一

低悪性度子宮内膜間質肉腫 (low grade endometrial stromal sarcoma: low grade ESS) の発生頻度は、子宮体部悪性腫瘍全体の 1% 以下である。low grade ESS 再発の一例を経験したので報告する。

症例は、46 歳、1 妊 1 産。子宮粘膜下筋腫の診断で 6 年間経過観察されていたが、過多月経が増悪し当院紹介され、

腹式単純子宮全摘出術を施行した。病理診断は low grade ESS であった。術後は再発に注意し、経過観察した。しかし術後 4 年で骨盤内再発を認め、腫瘍摘出術および両側付属器摘出術を施行した。再発腫瘍は他臓器と強固に癒着し、困難症例だったが、血管部分切除と、尿管、膀胱の部分切除と再建を加え、完全摘出を遂行し得た。手術時間 10 時間 32 分、出血量は 2,510 mL であった。術後は medroxyprogesterone acetate (MPA) 内服にて現在も再発なく経過観察中である。

low grade ESS の治療は手術による病巣完全摘出が基本であり、術後療法は経過観察かホルモン療法を行う。再発時も同様である。本症例では再発時、術前検査で水腎症を認め、症状改善のために、腫瘍を完全摘出する必要がある。術後は MPA 200 mg/day 内服を継続した。術後 1 年半経過した現在でも再発を認めていない。しかし本疾患は進展が遅く、長期フォローアップが必要である。

P-60) 子宮捻転により出血性ショックを呈した 1 例

付 属 病 院 磯村真理子・川瀬里衣子・山本晃人
女性診療科・産科 黒瀬 圭輔、竹下俊行

緒言：妊娠中に子宮が回旋することはよく知られているため、帝王切開の際は回旋を確認することは必須であるが、45 度以上の回旋は病的で子宮捻転と呼ばれている。しかし、一般的に子宮には妊娠に耐えるだけの強固な支持組織があるため、非妊時に捻転により急性腹症を来すことはまれである。今回、閉経後の子宮捻転により出血性ショックを呈した 1 例を経験したので報告する。

症例：70 歳女性 2 妊 2 産。急激な下腹痛を主訴に前医に搬送され、CT で子宮筋層内腫瘍と血性腹水を認めた。保存的加療を行っていたが、翌日に血圧測定不能となり、造影剤漏出点より右子宮動脈からの出血を疑い、両側内腸骨動脈にバルーンを留置し、当院救命救急センターへ搬送となった。緊急開腹手術を行ったところ、1,800 mL の腹腔内出血を認めた。子宮底部に手拳大の筋腫 2 個を認め、子宮頸部が 360 度捻転していた。捻転により子宮動脈が破綻したと考えられたため、単純子宮全摘術と両側付属器切除術を施行した。術後は同センターで集学的治療を行い、術後 13 日で前医へ転院、術後 30 日で退院した。

考察：子宮筋腫により 360 度の子宮捻転を来とし、子宮動脈の破綻により出血性ショックを呈した 1 例を経験した。非常にまれではあるが、非妊時であっても支持組織が子宮体部の重量に対して、脆弱であれば捻転しうるので、子宮筋腫を伴う急性腹症においては子宮捻転の可能性も念頭に置く必要があると思われた。

—総会記事—

第 85 回日本医科大学医学会総会次第

平成 29 年 9 月 2 日（土）13 時 00 分～13 時 30 分

司会 高橋 庶務担当理事

1. 会長挨拶 弦間 昭彦 会長
2. 議長 弦間 昭彦 会長
3. 業務報告

折茂 庶務担当理事

杉原 学術担当理事

安武 会計担当理事

内田 編集担当理事

4. 議 事

- (1) 平成 28 年度医学会収支決算承認の件

安武 会計担当理事

- (2) 平成 28 年度医学会収支決算監査報告の件

田中 監事

5. 平成 29 年度医学会奨学賞授賞式

平成 29 年度医学会総会優秀演題賞授賞式

以上

業務報告

（ 自 平成 28 年 10 月
至 平成 29 年 9 月 ）

I. 庶務関連報告（折茂庶務担当理事）

1. 医学会会員について

	平成 29 年 3 月末日	平成 28 年 3 月末日
A 会 員	1,577 名	1,575 名
B 会 員	160 名	152 名
名誉会員	69 名	70 名
学生会員	0 名	0 名
購買会員	3 社	3 社
合 計	1,809 名	1,800 名

2. 平成 28 年度定年退職教授記念講演会・記念祝賀会について

平成 29 年 3 月末日で定年退職された教授 2 名の記念講演会および記念祝賀会を平成 29 年 3 月 4 日（土）、橘桜ホール（橘桜会館 2 階）、講堂（教育棟 2 階）で開催した。

3. 医学会ホームページについて

学校法人日本医科大学のホームページ刷新に伴い、医学会ホームページの URL が下記のとおり変更となった。

変更後：<https://www.nms.ac.jp/ma/>

II. 学術関連報告（杉原学術担当理事）

1. 第 84 回総会「優秀演題賞」について

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

受賞者：池田有紗（医学部第 3 学年）

演題名：高度救命救急センターにおける急性中毒患者の転帰決定因子の検討

受賞者：大川咲奈（付属病院臨床検査部）

演題名：全自動遺伝子解析装置の付属病院内導入による成果と課題

受賞者：鄒 奮飛（内科学（呼吸器内科学））

演題名：肺腺癌の予後における AXL と GAS6 共発現の意義

2. 平成 28 年度医学会優秀論文賞について

標記について優秀論文賞選考委員会の厳正かつ慎重な選考の後、本会理事会の議を経て、平成 28 年度は該当者無しとした。

3. 平成 29 年度医学会奨学賞について

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

受賞者：藤田敦士 小児科学

研究課題：ヒト万能細胞（ES/iPS 細胞）から β グロビンを発現している赤血球の作成

4. 第 27 回公開「シンポジウム」について

標記シンポジウム（主題：動脈硬化症 基礎から臨床へ）は、本学医師会および同窓会の後援と日本医師会生涯教育制度の認定講演会として、学内から和田龍一先生、浅井 明先生、学外から寺本民生先生、山下智也先生、黒部裕嗣先生の合計 5 名の演者により、平成 29 年 6 月 3 日（土）橘桜ホール 橘桜会館 2 階において開催した。

5. 第 85 回医学会総会および講演会について

平成 28 年 10 月の役員会において、第 85 回総会及び講演会を平成 29 年 9 月 2 日（土）に開催することを決定した。今回は、特別講演 1 題、奨学賞受賞記念講演 1 題、丸山記念研究助成金受賞記念講演 3 題、同窓会医学研究助成金受賞記念講演 3 題、海外留学者講演 3 題、新任教授特別講演 3 題、新任寄附講座教授特別講演 2 題、展示発表 59 題の総計 75 題である。

III. 会計関連報告（安武会計担当理事）

1. 預金口座自動振替について

平成 29 年 4 月 27 日に 91 名（昨年度 5 名）の預金口座自動振替を実施した。

IV. 編集関連報告（内田編集担当理事）

1. Journal of Nippon Medical School (以下, JNMS) Vol.84 No.1 の発行部数は 1,920 部, 日本医科大学医学雑誌第 13 巻第 1 号の発行部数は 2,025 部である. 配付先は名誉会員 69 部, A 会員 1,547 部, B 会員 154 部, 学生会員 0 部, 講読会員 3 部, 交換 150 部 (外国 30 部), 寄贈 65 部 (外国 13 部) とその他 37 部である.

2. JNMS 投稿原稿の著者負担の変更

平成 29 年 4 月 1 日より, 標記著者負担が下記のとおり変更となった.

Types of articles	Review & Original	Photogravure, Case Report & Short Communication
Page charges	10,000 円/頁	
Color figures	15,000 円/頁	
Processing fee	20,000 円	10,000 円

3. JNMS 早期公開について

JNMS では, アクセプト論文を J-STAGE において早期公開することとした. 実施時期については, 年内を予定している.

4. JNMS の Abstract の体裁ならびに文字数について

標記 Abstract を 400words から 250words 以内とした. Original 論文は, Abstrac に小見出しを付けて統一することとした.

5. JNMS ホームページへの引用推薦論文一覧掲載について

本誌掲載の文献を引用しやすくするため, 引用推薦論文一覧をホームページに掲載した.

以上

財 産 目 録

平成 29 年 3 月 31 日現在

(単位：円)

科 目	金 額		
資産の部			
流動資産			
普通預金 みずほ銀行根津支店	12,674,479		
郵便振替 本郷郵便局	77,548		
小口現金次年度繰越資金	100,000		
現金	70,000		
流動資産合計		12,922,027	
負債の部			
流動負債			
未払金		2,072,141	
正 味 財 産			10,849,886

監 査 報 告

平成 28 年度日本医科大学医学会帳簿、その他照合書類により調査の結果、収支決算は収入および支出項目につき正しく表示し、その内容は公正妥当なものであることを認めます。

平成 29 年 6 月 14 日

日本医科大学医学会監事 岡 敦子 ㊞

日本医科大学医学会監事 田中 信之 ㊞

日本医科大学医学会平成28年度収支決算

自 平成28年 4月 1日

至 平成29年 3月 31日

(収入の部)				(単位:円)
科 目	平成28年度予算額 (a)	平成28年度決算額 (b)	増 減 (b) - (a)	摘 要
前年度繰越金	2,390,000	7,471,110	5,081,110	
会費	8,500,000	8,275,500	▲ 224,500	前年度より48,500円増収
会誌掲載料	3,610,000	3,110,551	▲ 499,449	前年度より601,071円増収
(論文掲載料)	3,330,000	2,740,551	▲ 589,449	前年度より351,071円増収
(広告掲載料)	280,000	370,000	90,000	前年度より250,000円増収、和文誌5誌
雑収入	13,000	11,656	▲ 1,344	
(雑収入)	12,000	11,566	▲ 434	文献許諾利用料 他
(利息)	1,000	90	▲ 910	
助成金	6,000,000	6,000,000	0	
当該年度				
事業費計	18,123,000	17,397,707	▲ 725,293	
合計	20,513,000	24,868,817	4,355,817	

(支出の部)				(単位:円)
科 目	平成28年度予算額 (a)	平成28年度決算額 (b)	増 減 (a) - (b)	摘 要
総会費	338,000	346,601	▲ 8,601	優秀演題賞、プログラム作成 他
会誌出版費	11,511,000	7,933,650	3,577,350	
(印刷製本費)	9,140,000	6,035,259	3,104,741	JNMS 6号、日医大医会誌4号
(原稿料)	175,000	71,248	103,752	原稿執筆謝礼
(郵送料)	1,246,000	1,129,365	116,635	機関誌送料
(査読謝礼費)	60,000	44,000	16,000	学外査読者@2000×22件
(年間システム利用料)	300,000	64,800	235,200	J-STAGE 投稿審査システム利用負担分
(剽窃チェック利用料)	10,000	8,978	1,022	Similarity Check (前CrossCheck)
(英文査読費)	580,000	580,000	0	ネイティブチェック2名
電子ジャーナル費	1,450,000	1,327,536	122,464	機関誌ホームページ更新料
奨学賞費	880,000	747,900	132,100	奨学賞2名、優秀論文賞1名
交通費	10,000	1,999	8,001	
特別講演会費	201,000	0	201,000	
シンポジウム費	566,000	468,343	97,657	講演謝礼、ポスター・冊子作成 他
一般事務費	407,000	669,347	▲ 262,347	会費払込取扱票発送作業 他
業務委託費	5,000,000	2,523,555	2,476,445	派遣(12月末より欠員1名補充)
予備費	150,000	0	150,000	
当該年度				
事業費計	20,513,000	14,018,931	6,494,069	
次年度繰越金	0	10,849,886	10,849,886	
合計	20,513,000	24,868,817	▲ 4,355,817	

— 会 報 —

定例（4月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 平成 29 年 4 月 28 日（金）
午後 4 時～午後 4 時 50 分
場 所 第一会議室（橘桜会館 1 階）
出席者 弦間会長
折茂，高橋，竹下，杉原，新田，安武，内田，
横田 各理事
岡，田中 各監事
山口，横堀 各会務幹事
藤崎，中村，荻原，齋藤，清家，山崎，上村，
折笠 各施設幹事
委任出席者 鈴木（秀），小澤 各副会長
内藤，猪口 各理事
新谷，石川，松谷 各会務幹事
佐伯，鈴木（英），宮本，高瀬，宮下 各施設幹事
欠席者 石井 会務幹事
陪席者 丹羽会計事務所 丹羽税理士
事務局 富永，五箇，青柳

弦間会長から，議事録署名人として，横田理事，岡監事が指名された。

I. 確認事項

1. 定例（1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（高橋庶務担当理事）

(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 29 年 4月20日現在	1,543 名	152 名	70 名	0 名	3 社	1,768 名
平成 29 年 3月31日現在	1,577 名	160 名	69 名	0 名	3 社	1,809 名

(2) 平成 28 年度定年退職教授記念講演会・記念祝賀会について

本年 3 月末日で定年退職された教授 2 名の記念講演会および記念祝賀会を 3 月 4 日（土），橘桜ホール（橘桜会館 2 階），講堂（教育棟 2 階）で開催した。

(3) 平成 29 年度における会費滞納者（3 年分）について

標記滞納者の 34 名に引き続き，会費納入を促すこととした。

また，竹下庶務担当理事から，分野関係者で滞納者がいる場合には声がけをして欲しい旨，要請がなされた。

2. 学術関連報告（杉原学術担当理事）

(1) 平成 28 年度日本医科大学医学会優秀論文賞選考委員会について

優秀論文賞選考委員会（平成 28 年 3 月 23 日），理事会（平成 28 年 3 月 31 日）にてそれぞれ持ち回り審査を実施し，該当者がいなかったことが報告され，新田理事からインパクトファクターの被引用数だけだと来年度以降も受賞の該当者がいないことになる可能性もあることから，内規等がある程度決めた方がよいとの意見があった。優秀論文賞選考委員会委員長の内田理事から，いままでの経緯が説明された後，平成 29 年度は，早めに委員会を開き，検討することになった。

(2) 第 27 回公開「シンポジウム」について

平成 29 年 6 月 3 日（土）午後 2 時より，学外演者 3 名，学内演者 2 名で標記シンポジウムを開催することが報告され，学内外にポスターを早めに配付し，告知することとした。

3. 会計関連報告（安武会計担当理事）

(1) 平成 29 年度年会費について

標記年会費を職員には，6 月 23 日に給与より天引きし，職員以外の会員は，5 月中に請求書を送付する予定である。

(2) 預金口座自動振替について

標記振替を 4 月 27 日に 91 名に対し実施した。また，職員以外の会員に請求書を送付する際に「振替依頼書」を同封することとした。

4. 編集関係（内田編集担当理事）

(1) 英文誌のネイティブチェック者に慶應義塾大学医学部助教のトーマス先生が就任し，また，今年度ネイティブチェック者の報酬の手取額から，10.21%を源泉徴収することが本人から了承が得られた旨，報告がなされた。来年度以降は手取額に源泉徴収分を上乗せし，予算計上することが提案され，検討の結果，了承された。

III. 審議事項

1. 医学会会員における退会の取り扱いについて

竹下庶務担当理事から，資料に基づき，説明があり，退会届提出者（会費納入者のみ）及び逝去者の退会が認められた。なお，会費未納者については，規程どおり会費納入後，退会することになった。

なお，指導的立場にある教育職員には，医学会に再度入会を依頼することとした。

2. 第 85 回医学会総会一般演題募集要項について

竹下庶務担当理事から，募集要項・総会・講演進行案・対象者一覧について説明がなされ，審議の結果，提案どおり開催することが承認された。

3. 平成 29 年度定年退職教授記念講演会・記念祝賀会について

竹下庶務担当理事から，標記について説明がなされ，審議の結果，下記のとおり開催することが承認された。

開催日時：平成 30 年 3 月 3 日（土）

講演会 午後 3 時 00 分～午後 5 時 15 分

祝賀会 午後 5 時 30 分～午後 7 時 30 分

会 場：講演会 橘桜会館 2 階 橘桜ホール

祝賀会 教育棟 2 階 講堂

対 象 者：折茂 英生 大学院教授（代謝・栄養学）

内田 英二 大学院教授（消化器外科学）

前田 美穂 教授（小児科学）

4. その他

次回役員会は 7 月 14 日（金）午後 4 時から開催することとした。

以上

議事録署名人 横田 裕行 ㊞

議事録署名人 岡 敦子 ㊞

Key Words Index

Vol 13 2017

A

adeno-associated virus (AAV) vector (2) 88
 adherence (3) 130
 anti SS-A antibody (2) 97
 Arteriolosclerosis (4) 190
 Atherosclerosis (4) 190
 atherosclerosis (4) 194, 205

B

biodegradable device (4) 210
 brain edema (3) 120
 brain injury (3) 120

C

CABG (4) 210
 cancer pharmacotherapy (1) 31
 cancer treatment (1) 31
 cardiac rehabilitation (3) 130
 Care unit (4) 214
 carotid endarterectomy (2) 79
 cataract surgery (4) 172
 CD1 (3) 140, (4) 180
 Certified Nursing in Dialysis Nursing (1) 50
 complication (2) 79
 conservative therapy (3) 136
 corneal endothelium (4) 172
 corneal volume (4) 172
 coronary artery bypass graft (1) 42
 Critical Certified Nurse Specialist (4) 216
 cross-presentation (3) 140
 CTL (cytotoxic T lymphocytes) (3) 140

D

dendritic cell (4) 180
 diabetes mellitus (4) 194
 dimercaptosuccinic acid (3) 136

E

EBM (4) 199
 endometrial carcinoma (1) 22
 Endothelial injury (4) 190

Enterotype (4) 205
 epicardial adipose tissue (4) 210
 epigenome (1) 22
 eradication rate (1) 38
 eradication therapy (1) 38
 esomeprazole (1) 38
 Evidence-Based Practice (EBP) (4) 216
 excimer light (2) 97
 ezetimibe (4) 199

F

Fibromuscular intimal hyperplasia (4) 190
 free radicals (3) 120

G

gastric cancer (1) 42
 gene therapy (2) 88
 genome (1) 22
 glaucoma (2) 88
 gut microbiota (4) 205

H

H. pylori (1) 38
 hematopoietic cell kinase (4) 180
 high specialty (1) 31
 HIV-1 (4) 180
 hyperglycemia (4) 194

I

IL-31 (1) 8
 IL-32 (1) 8
 IL-33 (1) 8
 IL-34 (1) 8
 IL-37 (1) 8
 Immune check point inhibitor (3) 145
 immunogenic DCs (3) 140
 impaired glucose tolerance (4) 194
 intravitreal injection (2) 88
 ischemic heart disease (4) 210

L

laryngoscope (2) 79

LDL-receptor	(4) 199
lipid antigen	(4) 180
Lung cancer	(3) 145

M

microRNA	(1) 22
Mönckeberg medial sclerosis	(4) 190
mouse models	(4) 194
multi-disciplinary	(4) 216

O

oncology pharmacist	(1) 31
ozonated solution	(4) 172

P

patch graft	(2) 79
PCSK9	(4) 199
phacoemulsification and aspiration	(4) 172
pharmacist	(3) 130
prenatal hydronephrosis	(3) 136
PTEN	(1) 22

R

regulatory T cell	(4) 205
-------------------------	---------

Rehabilitation	(4) 214
retina	(2) 88
right gastroepiploic artery.....	(1) 42

S

Sjögren syndrome	(2) 97
statin	(4) 199
Stroke.....	(4) 214
surgery	(3) 136

T

team approach	(1) 31
Team medic	(4) 214
TMAO	(4) 205
tolerogenic DCs (dendritic cells)	(3) 140
topical vitamin D ₃	(2) 97

U

ureteropelvic junction obstruction	(3) 136
--	---------

V

vitiligo vulgaris	(2) 97
vocal fold	(2) 79
vonoprazan	(1) 38

著 者 名 索 引

第 13 卷 2017 年

A

阿部 舞香……………(4)243
 足立 久美……………(4)170
 阿川千一郎……………(1)53
 赤沼 雅彦……………(2)104
 秋元 正宇……………(4)255
 秋山 豪……………(4)257
 安藤 文彦……………(1)42
 安藤 玲奈……………(4)257
 青木 宏信……………(4)254
 青木 路子……………(4)252
 青柳 早織……………(4)248
 浅葉 淳……………(4)246
 浅井 明……………(4)194
 東 敬子……………(4)249

C

張 萌雄……………(4)258

E

江上 格……………(1)4
 江角 浩安……………(4)227

F

藤田 敦士……………(4)233
 藤田 逸郎……………(1)42
 福嶋 善光……………(3)116
 船坂 陽子……………(2)97

G

権 知華……………(4)256
 五野 貴久……………(4)244

H

萩原 信敏……………(1)42
 原口 秀司……………(4)222
 腹子あきこ……………(1)48
 林 太祐……………(3)130
 東 直行……………(1)8
 平井 瑞希……………(4)256
 本田 梓……………(4)258
 細萱 順一……………(4)216

I

五十嵐 勉……………(2)88
 飯田 謙司……………(4)250
 池田 幸穂……………(3)120
 井守 洋一……………(4)245
 稲見 徹……………(4)242
 井上真梨子……………(4)243
 伊勢 雄也……………(1)31, (3)130
 石橋真理子……………(4)235
 石井 暢明……………(4)253
 石井 庸介……………(2)62
 磯 博和……………(4)248
 磯村真理子……………(4)260
 岩永 洋平……………(4)255

K

柿沼 大輔……………(1)42
 加来知恵美……………(4)258
 金沢 義一……………(1)42
 兼行慎太郎……………(4)254
 菅野 仁士……………(1)42
 片山 志郎……………(1)31, (3)130
 木村 弘……………(4)231
 木村 和美……………(1)6
 小林 舞香……………(2)88
 香西 達一……………(4)250
 久保村 憲……………(4)259
 熊谷 智昭……………(1)6
 汲田伸一郎……………(4)169
 栗田 二郎……………(4)241
 黒部 裕嗣……………(4)210

M

牧野 浩司……………(1)38
 丸山 弘……………(1)38
 増田 恭子……………(4)214
 的場 秀亮……………(1)38
 松本 優……………(4)236
 松元 秀次……………(4)230
 松永 宜子……………(4)253
 松谷 毅……………(1)42
 三羽 英之……………(4)255
 三宅 弘一……………(2)88
 森本 摩耶……………(4)259

森田 明夫……………(2)79
 森田 智子……………(1)50
 茂木 孝……………(3)152
 宗田亜佑美……………(4)247

N

長原新太郎……………(4)251
 永倉 康佑……………(4)246
 長嶺 嘉通……………(4)251
 長岡 竜太……………(3)118
 永坂 真也……………(4)241
 中嶋 亘……………(4)234
 中元 兼二……………(2)88
 中村加奈恵……………(4)244
 中尾 淳一……………(4)244
 中島 大智……………(4)244
 根岸 靖幸……………(4)240
 新井田美里……………(4)249
 新田 隆……………(2)62
 野田 良博……………(4)256
 野村 務……………(1)42

O

小川 淳……………(4)260
 小川 令……………(4)220, 252
 岡田 尚巳……………(2)88, (4)170
 岡村由美子……………(3)150
 Ono Shimpei……………(4)253
 太田 成男……………(2)73
 大塚 流音……………(2)97

S

佐伯 秀久……………(2)97
 坂田 明子……………(4)260
 佐野 仁美……………(4)257
 佐々木友子……………(2)101
 佐田 政隆……………(4)210
 佐藤 雅哉……………(3)130
 佐藤 直樹……………(4)228
 清家 正博……………(3)145
 清野 精彦……………(2)66
 関口 一星……………(4)246
 関根 亮生……………(4)247
 関根 鉄朗……………(4)237
 瀬田 真祐……………(1)38

重田 健太……………(4)252
 下元麻梨子……………(4)255
 新谷 英滋……………(4)180
 塩田 吉宣……………(1)42, (3)154
 杉谷 巖……………(3)118
 鈴木 久晴……………(4)172
 鈴木 憲治……………(4)245
 鈴木 剛……………(1)38

T

高田 弘弥……………(4)243
 高橋 秀実……………(3)140
 高橋 浩……………(2)88
 高橋 和久……………(2)88
 高橋 翼……………(3)136
 高田 英志……………(1)38
 竹子 優歩……………(4)245

竹下 絵理……………(3)136
 玉置 智規……………(2)79
 寺本 民生……………(4)199
 時田 祐吉……………(4)239
 伴野 太郎……………(4)170
 豊原 瑛理……………(4)259

U

内田 英二……………(1)38, 42
 上田 純志……………(1)38
 植田 るか……………(4)250
 梅本 琢也……………(2)106

W

和田 眞慧……………(4)246
 和田 龍一……………(4)190
 輪湖 哲也……………(1)31

渡辺 圭……………(4)249
 渡瀬絵里加……………(4)248

Y

山口 文雄……………(4)232
 山口 礼華……………(4)251
 山下 智也……………(4)205
 柳原 剛……………(3)136
 梁井由香子……………(4)247
 矢富 良寛……………(4)254
 横田 裕行……………(2)61
 横山 正……………(1)38
 米山 剛一……………(1)22
 吉田 寛……………(1)38, (4)229
 吉田 直樹……………(4)257
 吉野由希子……………(4)252

日本医科大学医学会雑誌

第13巻（平成29年）総目次

（第1号—第4号）

橋桜だより

丸山ワクチンは今	江上 格	4
中央倫理委員会の機能と役割	横田 裕行	61
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
新病院グランドオープン間近！	汲田伸一郎	169

グラビア

物忘れで発症した脳アミロイドアンギオパチー関連炎症	熊谷 智昭・木村 和美	6
CT-SPECT Fusion Imaging にて検証した多枝冠動脈バイパス術の有効性	石井 庸介・新田 隆	62
幼少期より特徴的の身体所見を認めていた MEN2B の1例	長岡 竜太・杉谷 巖	118
アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターと AAV 中空粒子	伴野 太郎・足立 久美・岡田 尚巳	170

定年退職教授記念講演会要旨

心血管バイオマーカーの開発を機軸とした臨床研究の展開	清野 精彦	66
独創的な基礎研究から臨床応用へ向かって	太田 成男	73

綜 説

アトピー性皮膚炎におけるサイトカインネットワーク	東 直行	8
子宮体がんにおけるゲノム・エピゲノムシステムの調節異常	米山 剛一	22
頸動脈内膜摘出術の工夫と術中声帯筋電図モニタリング	玉置 智規・森田 明夫	79
眼科分野における遺伝子導入法の開発	五十嵐 勉・三宅 弘一・小林 舞香	
	高橋 和久・中元 兼二・岡田 尚巳・高橋 浩	88
脳浮腫とフリーラジカル	池田 幸穂	120
エビデンスに基づいた安全な白内障手術	鈴木 久晴	172
樹状細胞 CD1 分子による脂質抗原提示に対する HIV-1 感染の影響	新谷 英滋	180

論 説

臨床現場における薬剤師の役割（2）：がん治療における薬剤師の役割	輪湖 哲也・伊勢 雄也・片山 志郎	31
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	130

臨床および実験報告

エキシマライト照射とビタミン D ₃ 外用の併用が有効であった Sjögren 症候群を合併した 尋常性白斑の1例	大塚 流音・船坂 陽子・佐伯 秀久	97
---	-------------------	----

臨床医のために

<i>H. pylori</i> 除菌療法におけるポノプラザンとエソメプラゾールの比較検討	的場 秀亮・吉田 寛	
	鈴木 剛・瀬田 真祐・高田 英志・上田 純志	
	丸山 弘・横山 正・牧野 浩司・内田 英二	38

症例報告

右胃大網動脈を用いた冠動脈バイパス術後の胃癌に対し胃切除術を施行した3例	安藤 文彦・金沢 義一 藤田 逸郎・柿沼 大輔・菅野 仁士・萩原 信敏 松谷 毅・野村 務・塩田 吉宣・内田 英二	42
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・高橋 翼・柳原 剛	136

看護師シリーズ

がん化学療法看護認定看護師の主な活動	腹子あきこ	48
認定看護師の活動紹介：透析看護認定看護師	森田 智子	50
集中ケア認定看護師の活動	佐々木友子	101
緩和ケア認定看護師の活動報告	岡村由美子	150
脳卒中リハビリテーション看護認定看護師の活動報告	増田 恭子	214
急性・重症患者看護専門看護師としての役割	細萱 順一	216

特集〔癌免疫治療の新たな潮流〕

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

特集〔動脈硬化症 基礎から臨床へ〕

動脈硬化症の病理	和田 龍一	190
高血糖と動脈硬化～マウスを用いた動物実験の成績から～	浅井 明	194
動脈硬化と脂質異常症～脂質異常症治療薬の最新情報～	寺本 民生	199
腸から動脈硬化を予防する～腸内細菌叢と動脈硬化性疾患との関わり～	山下 智也	205
虚血性心疾患の臨床	黒部 裕嗣・佐田 政隆	210

話 題

ジカウイルス感染症	赤沼 雅彦	104
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
最新の形成外科：顔面移植からメカノセラピーまで	小川 令	220

関連施設だより

職域病院から地域に根ざした病院を目指して	阿川千一郎	53
静岡県東部の急性期基幹病院として	梅本 琢也	106
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
四十周年記念を迎えて	原口 秀司	222

JNMS のページ

Journal of Nippon Medical School Vol. 83, No. 4 (2016 年 8 月発行)	55
Journal of Nippon Medical School Vol. 83, No. 5 (2016 年 10 月発行)	108
Journal of Nippon Medical School Vol. 83, No. 6 (2016 年 12 月発行)	109
Journal of Nippon Medical School Vol. 84, No. 1 (2017 年 1 月発行)	156
Journal of Nippon Medical School Vol. 84, No. 2 (2017 年 4 月発行)	224

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
-----------------------------	-----

第 475 回特別講演会	166
第 477 回特別講演会	225
第 476 回特別講演会	226

第 85 回日本医科大学医学会総会抄録

特別講演

理・工系大学東京理科大の医療・福祉への挑戦	江角 浩安	227
-----------------------------	-------	-----

新任教授特別講演

1. 心不全診療の課題と展望	佐藤 直樹	228
2. 安全性の高い肝切除術を目指して	吉田 寛	229
3. 脳卒中リハビリテーションの最前線	松元 秀次	230

新任寄付講座教授特別講演

1. わが国の肺高血圧診療の現状と課題	木村 弘	231
2. 脳神経外科先端技術と地域医療システム	山口 文雄	232

平成 29 年度 奨学賞受賞記念講演

ヒト万能細胞 (ES/iPS 細胞) から β グロビンを発現している赤血球の作成	藤田 敦士	233
---	-------	-----

平成 28 年度 丸山記念研究助成金受賞記念講演

1. 再発乳がん治療薬エリブリンの治療効果を決定づける因子の探索と治療予測効果の検討	中嶋 亘	234
2. 多発性骨髄腫における B7-H1 (PD-L1) による薬剤耐性機序とその経路の遮断	石橋真理子	235
3. 非小細胞肺癌細胞株における, シスプラチンによるアポトーシスについての考察	松本 優	236

平成 28 年度 同窓会医学研究助成金受賞記念講演

1. 4D Flow MRI を用いた脳血管バイパス術前・術後の血流動態評価	関根 鉄朗	237
2. iPS 細胞の冠動脈内注入による低侵襲心筋再生療法	時田 祐吉	239
3. 糖脂質抗原によって惹起される流早産のメカニズム解明と 自然免疫系制御による新たな流早産治療法の開発	根岸 靖幸	240

海外留学生講演

Degradation of I κ B α Exposed to Steady Laminar Flow via an Alternative Ubiquitin-Proteasome Independent Pathway	栗田 二郎	241
進行性糖尿病性腎症における糸球体内皮細胞由来一酸化窒素 (NO) による ポドサイト NFAT2 発現制御	永坂 真也	241
Relationship of Stroke Volume to Different Patterns of Cheyne-Stokes Respiration in Patients with Heart Failure	稲見 徹	242
展示発表		243
総会記事		261

会 報

定例 (7 月) 日本医科大学医学会役員会議事録	57
定例 (10 月) 日本医科大学医学会役員会議事録	58
定例 (1 月) 日本医科大学医学会役員会議事録	167
定例 (4 月) 日本医科大学医学会役員会議事録	265

Key Words Index	266
-----------------------	-----

著者名索引	268
-------------	-----

日本医科大学医学会雑誌 第 13 巻総目次 (第 1 号—第 4 号)	I—V
---	-----

NIHON IKA DAIGAKU IGAKKAI ZASSHI

Vol 13 (No 1—4)

(2017)

CONTENTS

Photogravures

Cerebral Amyloid Angiopathy-related Inflammation Presenting with Amnesia as an Initial Symptom	Tomoaki Kumagai, Kazumi Kimura...	6
Effectiveness of Coronary Bypass Grafting for Multiple Vessel Disease Evaluated by CT-SPECT Fusion Imaging.....	Yosuke Ishii, Takashi Nitta...	62
A Case of MEN2B with Distinctive Physical Appearance from Infancy	Ryuta Nagaoka, Iwao Sugitani...	118
Adeno-Associated Virus (AAV) Vector and AAV Empty Particles	Taro Tomono, Kumi Adachi, Takashi Okada...	170

Reviews

The Cytokine Network in Pathogenesis of Atopic Dermatitis.....	Naoyuki Higashi...	8
Genetic and Epigenetic Dysregulation in Endometrial Carcinoma	Koichi Yoneyama...	22
The Surgical Technique of Carotid Endarterectomy and Vocal Fold Electromyography Monitoring	Tomonori Tamaki, Akio Morita...	79
New innovations for ocular gene therapy	Tsutomu Igarashi, Koichi Miyake, Maika Kobayashi, Kazuhiisa Takahashi, Kenji Nakamoto, Takashi Okada, Hiroshi Takahashi...	88
Brain Edema and Free Radicals.....	Yukio Ikeda...	120
Safe Evidence-based Cataract Surgery.....	Hisaharu Suzuki...	172
Effect of HIV-1 Infection on Lipid Antigen Presentation of CD1 Molecules in Dendritic Cells	Eiji Shinya...	180

Articles

The Role of the Pharmacist in Clinical Settings (2) The Role of the Pharmacist in Cancer Treatment	Tetsuya Wako, Yuya Ise, Shirou Katayama...	31
The Role of the Pharmacist in Clinical Settings (3) The Role of the Pharmacist in Cardiac Rehabilitation	Masaya Sato, Yuya Ise, Daisuke Hayashi, Shirou Katayama...	130

Reports on Experiments and Clinical Cases

A Case of Vitiligo Vulgaris Associated with Sjögren Syndrome Successfully Treated with Excimer Light Irradiation and Topical Vitamin D ₃	Rui Otsuka, Yoko Funasaka, Hidehisa Saeki...	97
--	--	----

Notes for Clinical Doctors

Comparison of Vonoprazan and Esomeprazole for Eradication of <i>H. pylori</i> Infection	Hideaki Matoba, Hiroshi Yoshida, Tsuyoshi Suzuki, Shinsuke Seta, Hideyuki Takata, Jyunji Ueda, Hiroshi Maruyama, Tadashi Yokoyama, Hiroshi Makino, Eiji Uchida...	38
---	---	----

Case Reports

Gastrectomy to Treat Gastric Cancer Occurring after Coronary Artery Bypass Graft with the Right Gastroepiploic Artery — A Study of Three Cases	Fumihiko Ando, Yoshikazu Kanazawa, Itsuo Fujita, Daisuke Kakinuma, Hitoshi Kanno, Nobutoshi Hagiwara, Takeshi Matsutani, Tsutomu Nomura, Yoshinobu Shioda, Eiji Uchida...	42
Two cases with severe hydronephrosis not developing obstructive nephropathy	Eri Takeshita, Tsubasa Takahashi, Takeshi Yanagihara...	136

Nurse's Series

Activity Introduction of Certified Nurse Certified Nursing in Dialysis Nursing	Tomoko Morita...	50
The Role of the Certified Nurse in Intensive Care.....	Tomoko Sasaki...	101
Activity Report of Palliative Care Certified Nurses	Yumiko Okamura...	150
Stroke Rehabilitation Nursing Certified Nurse's Activity Report	Kyoko Masuda...	214
The Role of the Critical Certified Nurse Specialist.....	Junichi Hosogaya...	216

Special Features (Current Stream for Cancer Immunotherapy)

Mechanisms for action of Special Substance of Maruyama (SSM)	Hidemi Takahashi...	140
Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer	Masahiro Seike...	145

Special Features (Atherosclerosis—bench-to-bedside—)

Pathology of Arteriosclerosis	Ryuichi Wada...	190
Hyperglycemia and Atherosclerosis: Experimental Results in Mice	Akira Asai...	194
Paradigm Shift of the Treatment of Dyslipidemia for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases	Tamio Teramoto...	199
Prevention of Atherosclerosis Via Modulating Intestinal Immunity and Metabolism ~Gut Bacterial Flora and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases~	Tomoya Yamashita...	205
Ischemic Heart Disease —from Clinical Side—	Hirotsugu Kurobe, Masataka Sata...	210

From Our Affiliated Hospitals

Contending for the regional hospital from membership hospital	Senichiro Agawa...	53
Acute General Hospital in the East Area of Shizuoka Prefecture	Takuya Umemoto...	106
As a Central Hospital of Medical Depopulation Area in the Capital Region.....	Yoshinobu Shioda...	154
Over the 40th Anniversary	Shuji Haraguchi...	222

日医大医会誌論文投稿チェック表

種 目： 投稿日：平成 年 月 日
 著者名： 所 属：
 表 題：

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

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

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

連絡先 希望する連絡先
 E-mail @

メモ：

誓約書・著作権委譲書

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

論文名

氏名（自署）

日付

No. 1

No. 2

No. 3

No. 4

No. 5

No. 6

No. 7

No. 8

No. 9

No. 10

注：著者は必ず全員署名して下さい。

日本医科大学医学会雑誌（和文誌）論文投稿規程

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

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

*ただし、図・表・写真に関しては、400字に相当し、原稿用紙一枚と数える。

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

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

i. 雑誌の記載例

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

ii. 単行書の記載例

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

3) 図・表、写真：

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

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）