

日本医科大学医学雑誌

第14巻 2018年6月 第3号

目次

INDEX

● 橘桜だより Journal of Nippon Medical Schoolの新たな展開	横田 裕行	96
● グラビア 金銭的報酬予測における側坐核の脳活動に対するトラマドールの効果	池田裕美子 他	98
● 綜 説 孤立（孤独）死とその実態	金涌 佳雅	100
● 論 説 直接経口抗凝固薬（DOAC）の特徴と使い分け	櫻井 まみ 他	113
● 症例報告 メチルプレドニゾンパルス療法が奏功した小児自己免疫性肝炎の1例	楊井 瑛美 他	121
● 臨床および実験報告 内在筋に着目した中指橈側尺側外転訓練： 母指CM関節症の手術後療法としての効果と作用機序の検証	我妻 朋美 他	125
● 話 題 血管生物学研究における最近のトピック	福原 茂朋	131
● JNMSのページ Journal of Nippon Medical School Vol. 85, No. 1 Summary		132
● Letter to the Editor		134
● 集会記事 第28回学校法人日本医科大学外国人留学者研究会抄録		135
● 会 報		140



Journal of Nippon Medical Schoolの新たな展開

横田裕行

日本医科大学医学会 編集担当理事

JNMS/日医大医会誌編集委員会 編集主幹

日本医科大学大学院医学研究科 救急医学分野 大学院教授

私は前編集主幹であった内田英二名誉教授の後任として Journal of Nippon Medical School（以下 JNMS）の編集主幹を拝命しました。私は平成 24 年以来、JNMS 編集委員として本誌に携わってきましたが、特に平成 28 年からは編集副主幹として内田英二前編集主幹を補佐して参りました。そのような立場から、インパクトファクター（IF）を取得している JNMS がさらに発展し、今まで以上に医学会に貢献するためにはどのような課題を解決しなければならないかについて検討をして参りました。この度、私は編集主幹という責任ある立場に就任し、本誌がさらなる発展をするためにはどのような舵取りをすべきかについて述べたいと思います。

ご存知のように JNMS は 2005 年に当時の編集主幹の荒木勤名誉教授（元学長）が医学会誌の国際化の中で強い指導力をもって旧日本医科大学雑誌を英文専門誌として発展させたものです。その後、歴代の編集主幹の指導力、編集委員のご努力、特にガジザデ編集委員のお力によって 2013 年度より JNMS は日本の医科系大学誌では 5 番目、私立医科系大学誌では初めて IF が付与されました。IF が付与された JNMS は国際的医学誌として認知されました。その効果は大変大きく、海外からの投稿も急激に増加し、今後ますますの発展が期待されています。そのためには論文被引用数増加による IF の向上に向けた努力を怠らないことが必要です。2013 年に付与された IF は 0.588 で、その後もほぼ同じ点数でありましたが、2016 年には 0.436 と低下をしてしまいました。私は内田英二前編集主幹の命を受けて IF を向上するためのワーキンググループ（WG）を立ち上げました。IF を向上させるためには投稿論文の質を向上し、かつそれらの論文の被引用件数を増加させることが必要です。そのための対応の一つとして本学や JNMS に関連の深い国内外で活躍する教授の皆様に Review をご執筆していただいております。また、研究者が JNMS の論文を引用し易くするために、過去の優れた論文をリスト化しております（http://www2.nms.ac.jp/jnms/recommended_articles.html）。このような取り組みの効果が発揮され、IF が上昇するには少し時間が必要ではありますが、本学の皆様の JNMS に対する理解と協力が今まで以上に必要となります。

一方、JNMS は以前から学位論文の発表学術誌としての役割があります。今後もそのような役割を担っていくことは重要なことですが、国内外からの優秀な論文を積極的に採用していくことも合わせて考慮する必要があります。





前述のように当誌はIFを取得した後に海外からの投稿が増加してきましたが、特定の国や地域からの内容が乏しい投稿も存在することも課題の一つと考えています。同時に私どもの編集委員会としての機能強化も問われています。現在、本誌は電子査読を取り入れ、効率化を図っておりますが、査読に係る時間をさらに短縮する努力も必要です。お忙しい先生方に査読をお願いするのは甚だ恐縮であると十分認識しているのですが、本誌の質の向上のためには迅速で質の高い査読は欠かせないことであり、改めて査読をお願いした先生にはご協力をお願いする次第です。

本誌が国内はもちろん、国外にも広く認知され、医学会に大きく貢献することを願いつつ編集副主幹になって頂いた本学大学院消化器外科吉田寛教授、そして編集委員会や事務局一同で努力して参りたいと思いますので、引き続き皆様のご指導をお願いいたしますと存じます。

(受付：2018年4月10日)

—グラビアー—

金銭的報酬予測における側坐核の脳活動に対するトラマドールの効果

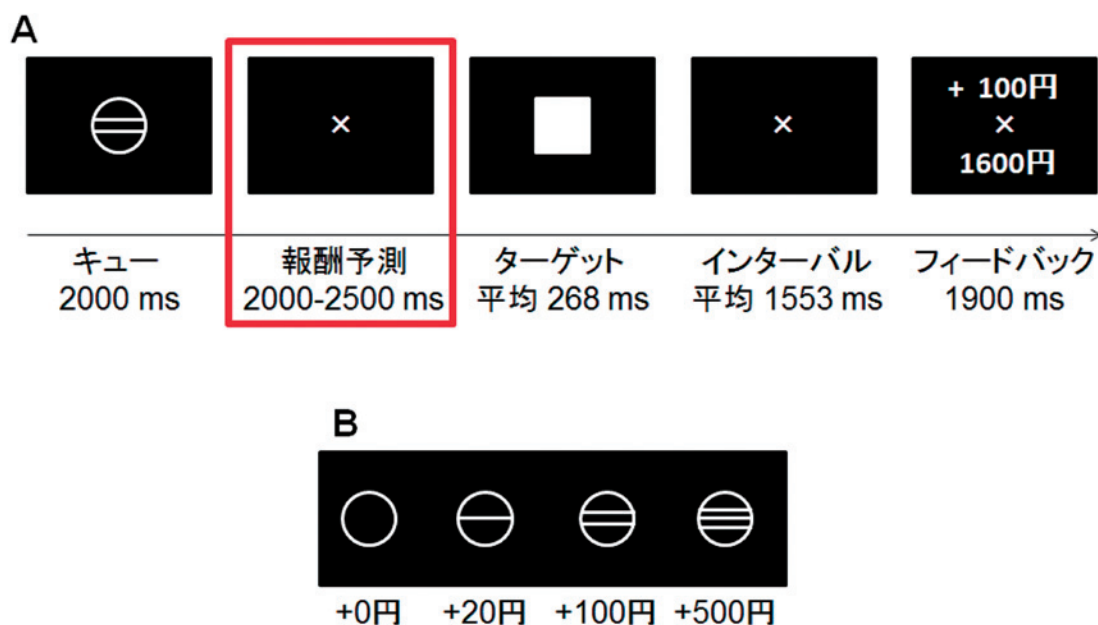
池田裕美子¹ 舘野 周² 大久保善朗² 鈴木 秀典¹¹日本医科大学薬理学²日本医科大学精神・行動医学Effect of Tramadol on Nucleus Accumbens Activation
in Monetary Reward AnticipationYumiko Ikeda¹, Amane Tateno², Yoshiro Okubo² and Hidenori Suzuki¹¹Department of Pharmacology, Nippon Medical School²Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School

図 1

トラマドールは、癌性疼痛、抜歯後疼痛など様々な痛みに対して使用される鎮痛薬である。μオピオイド受容体作動薬として作用し、加えてセロトニン、ノルアドレナリン再取り込み阻害作用も有する。μオピオイド受容体作動薬ではあるが、モルヒネのように麻薬指定されておらず、薬物依存を引き起こす可能性は低いとされている。一方で、疼痛治療でトラマドールを処方された患者で薬物依存を生じた症例が報告されている¹⁾。また、健康者によるトラマドール乱用も報告されている²⁾。トラマドールは、麻薬指定されている薬物に比べて処方に関する規制が少ないことから、トラマドール依存の拡大が懸念される。

薬物依存に関与する脳領域として、脳内報酬系と呼ばれる中脳辺縁系ドーパミン経路がある。この経路を構成する側

坐核の脳活動が、薬物依存患者における機能障害および依存性薬物の効果を評価するために測定されている。われわれは、健康成人が monetary incentive delay 課題³⁾ (図 1)を行っている間の脳活動について機能的 MRI を用いて測定し、報酬予測時の側坐核の脳活動に対するトラマドールの効果を検討した。本研究は、日本医科大学付属病院薬物治験審査委員会の承認を得た上で実施した (承認番号 226018)。

被験者 13 名での報酬予測における側坐核の脳活動を示した (図 2)。プラセボおよびトラマドール 50 mg 単回服用で、共に側坐核の脳活動が観察された。次に、側坐核のシグナル変化について、プラセボおよびトラマドール服用で比較した。プラセボ服用と比較して、トラマドール服用

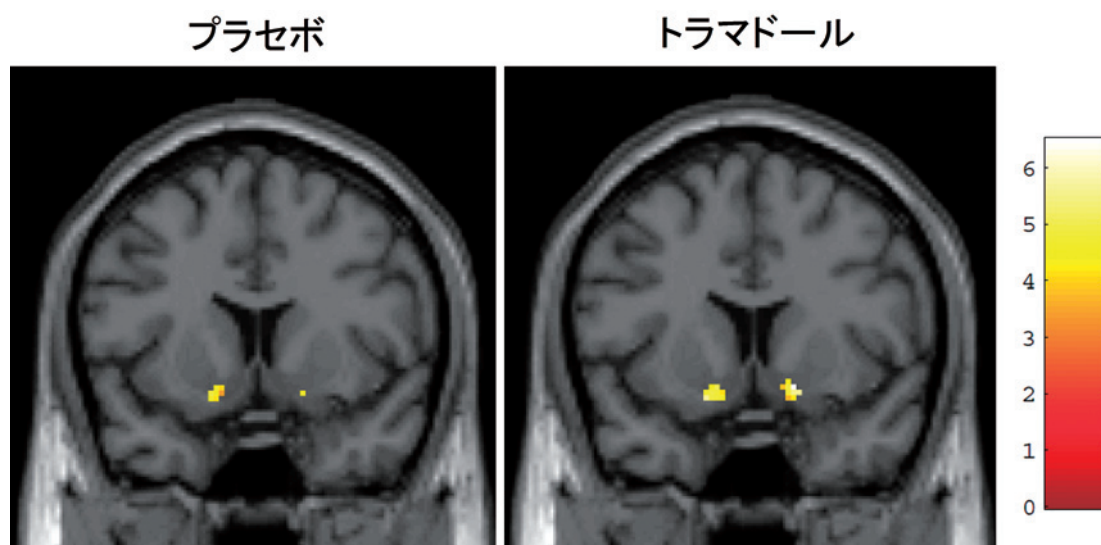


図 2

での側坐核のシグナル変化が有意に上昇した（対応のある t 検定, $p = 0.038$ ）。この結果は、トラマドールがヒトの

脳内報酬系を増強することを示しており、トラマドールが依存性薬物となる可能性を示唆するものである。

図1 報酬課題

A: monetary incentive delay 課題の 1 試行の例

まず、金銭の獲得を予期させるキューが呈示された。被験者は、ターゲットが呈示されている間にボタンを押すように指示された。フィードバックでは、被験者がターゲット呈示時間内にボタンを押せたかどうかの結果（フィードバックスライドの上段）および累積獲得金額（フィードバックスライドの下段）が呈示された。ターゲット呈示時間内にボタンを押せた場合、キューで呈示された金額の報酬を獲得することができた。キュー呈示に引き続き報酬予測時（赤枠）における脳活動が測定された。

B: キューの種類

試行の初めに、いずれかのキューが 1 つ呈示された。丸の中の線が 0 本は 0 円、1 本は 20 円、2 本は 100 円、3 本は 500 円の金額獲得を予期させた。

図2 報酬予測における側坐核の脳活動

0 円と比較して 500 円の報酬予測で有意に増加した側坐核の脳活動を検討した。プラセボおよびトラマドール服用で、側坐核の脳活動が認められた。プラセボ服用に比べ、トラマドール服用では広範囲に側坐核の脳活動が認められた。カラーバーは T 値を示す。

文 献

1. Soyka M, Backmund M, Haseman S: Tramadol use and dependence in chronic noncancer pain patients. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 191-192.
2. Winstock AR, Borschman R, Bell J: The non-medical use of tramadol in the UK: findings from a large

community sample. *Int J Clin Pract* 2014; 68: 1147-1151.

3. Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D: Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci* 2001; 21: RC159.

— 綜 説 —

孤立（孤独）死とその実態

金 涌 佳 雅

日本医科大学法医学

Koritsu-shi (Solitary Death) and Its Actual Situation

Yoshimasa Kanawaku

Department of Legal Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Koritsu-shi (solitary death) refers to cases of death in which the deceased was living in a one-person household. In Japan, *koritsu-shi* cases have received significant attention as a major social problem because the aging population has led to an increase in single-person households. However, because the definition of *koritsu-shi* is unclear and carrying out a national level survey of households where the occupant has died is difficult, the actual situation surrounding *koritsu-shi* has not been elucidated. As *koritsu-shi* is legally treated as an unnatural death, statistics on *koritsu-shi* have been reported in many areas (Tokyo, Osaka, Kobe) under the medical examiner system. Of these areas, statistics from the Tokyo ward area have revealed the most information and show that the proportion of unnatural deaths involving *koritsu-shi* has been increasing year after year, with 36% of cases being *koritsu-shi* in 2016. Each year showed that *koritsu-shi* was higher in men than women. Although the deceased were predominantly male in cases of middle-aged *koritsu-shi*, both sexes are affected more evenly in single-elderly cases. However, the overall incidence was higher in men when the numbers of middle aged and elderly people are tallied against the higher numbers of elderly women. In men, the characteristic cause of death is chronic alcoholic liver injury with other cases mostly being categorized as unknown due to postmortem damage. Even within the densely populated Tokyo ward area, spatial clustering was detected with regard to the incidence of *koritsu-shi* per ward. There are many points that are consistent between reports of *koritsu-shi* in the Tokyo ward area and other areas. However, it is not easy to compare results among different regions due to the unclear definition of *koritsu-shi* and insufficient bias exclusion. *Koritsu-shi* cases are expected to increase in Japan in the future. Future efforts should focus on finding the deceased as soon as possible after death, or even pursuing the possibility of preventing *koritsu-shi* in cases when an individual living in a one-person household suddenly collapses at home. In addition, to reduce the effect of loneliness and social isolation among those living in single-person households to improve health outcomes, it is important that medicine and public health efforts address the problem of *koritsu-shi*.

(日本医科大学医学会雑誌 2018; 14: 100–112)

Key words: *koritsu-shi*, solitary death, loneliness, social isolation

はじめに

わが国の人口構造の変化として、急激な高齢化と、単身世帯者の増大が著明なものとなっている。2015年の国勢調査¹で、総人口に占める65歳以上の高齢者割合は26.6%に達し、世界で最も高い水準であることが明らかになった。そして単身世帯は約1,842万世帯と、一般世帯の3分の1を超え最多であり、2000年以降では単身者の高齢化の傾向も男女で認めている。こうした変化は、単身者の死亡数の純増をもたらすことに加えて、一人暮らしの人が自宅で死亡し、死後発見されるといういわゆる「孤立（孤独）死」² (koritsu-shi, solitary death) を増加させることになり、これが社会的に広く注目を集めている。

法医学にとって孤立（孤独）死は、死亡時の目撃が

ない死亡 (unwitnessed death) として、法医学解剖の対象となることが多い。しかしながら今後、わが国に特徴的な人口構造の移行を背景に、警察医などを兼任し死体検案に従事する臨床医でも、孤立（孤独）死に対応する機会は増えると考える。したがって、異状死に少しでも関与する可能性のある医師が、孤立（孤独）死の実態を熟知することは有用だろう。

また社会疫学分野で、社会的な孤立や孤独と、死亡や健康アウトカムとの関連に関する研究²⁻⁶が多数発表されている。そして高齢単身者と社会的孤立との関連についても報告⁷されており、高齢孤立（孤独）死例における生前の社会的孤立の有無や、もし社会的孤立の状況が有るならば、それが死亡や発見にどう影響していたかの研究が、今後ますます重要なものになっていくだろう。

本稿では、筆者らが実施した東京都区部の孤独死に関する研究⁸⁻¹³も交え、わが国の孤立（孤独）死の医学的、疫学的な先行調査・研究を概観し、孤立（孤独）死の実態とその研究・調査の限界について論ずる。

1. 孤立（孤独）死の調査・研究

(1) 孤立（孤独）死の歴史的背景

孤立（孤独）死は、比較的最近になって注目されたと認識されがちであるが、単身者が自宅で死亡発見された事例の新聞記事が、ごく少数ながらも明治期より見られる¹⁴。また「孤独死」という用語は、1970年代より使用されており、現在の孤立（孤独）死と同じような事例が新聞¹⁵で報道されている (Fig. 1)。この時期の孤独死の実態に関する代表的な調査として、徳留¹⁶が1983年に監察医務院で死体検案された東京都区部の独居者死亡例1,084例を分析したものがある。徳留は、今後の人口高齢化が進む背景を考慮すると、行政と地域住民が一体となって、独居老人対策を推進する必要性を指摘している。また全国社会福祉協議会と全国民生委員児童委員会協議会が、1972年に発生した全国9県1市の65歳以上の独居老人の死亡を対象に調査を実施し、「孤独死老人追跡調査報告書」¹⁷として報告している。

ここ最近で、孤立（孤独）死の事例が社会に大変な衝撃を与えた契機となったものとして、阪神淡路大震災が指摘¹⁸されている。震災後の仮設住宅内で多発した孤独死事例が大きな社会問題として取り上げられ、各種新聞報道のほか、政府レベルでの検討、施策に至っている。ここでは地震により地域コミュニティが崩壊した結果、単身者が死亡しても発見されずに放置され

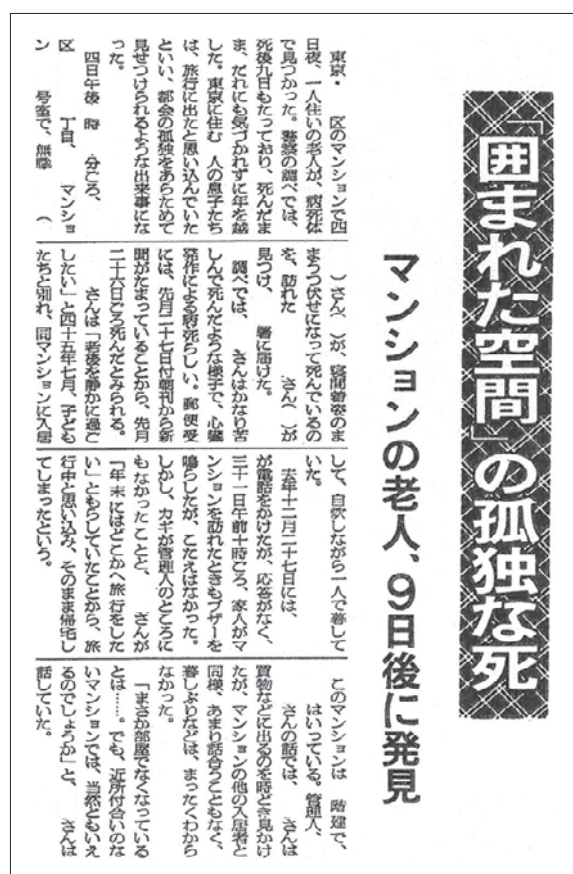


Fig. 1 Asahi Shimbun from January 5, 1972 (Licensed from Asahi Shimbun)

This newspaper article describes an incident where a single elderly man died at home and was found 9 days later. His sons, who were living separately, stated that they assumed he was not responding to calls because he was on a trip.

たという視点での議論が多かった。しかし、実際には震災に関係なく日本の各所で孤立（孤独）死が報告され、様々な学術領域で広く考察、議論が発表されている。ただ孤立（孤独）死の実態に関する医学的・疫学的研究は、その社会的な関心の程度と比較すると、あまり進んでいないのが現状である。また市町村レベルでの行政機関における孤独死の調査状況の取り組みについても十分ではないことが指摘されている。福川ら¹⁹は、2008年に、全国の市町村に、孤独死調査の実施状況、判定基準そして予防対策の実施状況などを調査し、961の自治体から回答を得ている。これによると、孤独死実態調査の予定がないところは約7割であり、孤独死の定義が不統一なまま実態調査が行われている課題を報告している。

次に、孤独死の実態把握が進まない要因について、簡単に概説する。

(2) 様々な用語—孤独死と孤立死の違い

孤独死²⁰ (solitary death) は広く人口に膾炙される言葉であるが、その他関連する用語として孤立死²¹、独居死^{22,23}、無縁死²⁴がある。ただしそれぞれの研究者は、これらの用語を明確に使い分けているわけではない。したがって、多くの調査研究で使用される孤独死や孤立死という用語も、それぞれの研究ごとに、その意味にかなりの相違²⁵があることに十分留意する必要がある。

ところで、社会学の分野では、孤独 (loneliness) と社会的孤立 (social isolation) という用語は異なる概念であるとされる。それは、1954年、イギリスのTownsend⁶が、ロンドンの東地区の高齢者を対象に実施した親族との関係調査において、両者を次のように区別したことはじまる²⁶。

孤独：仲間づきあいの欠如あるいは喪失による好ましからざる感じを持つこと。

社会的孤立：家族やコミュニティとほとんど接触がないということ。

この区別に従えば、「孤独死」は本人の主観を問題にし、「孤立死」は客観的・外形的な事実を重視した用語になろう。学際的な議論を円滑に進めるためには、孤立（孤独）死の用語法は、Townsendの概念に準拠したほうが望ましいだろうと考えられる。

(3) 孤立（孤独）死の定義を巡る問題

孤立（孤独）死に関する様々な論文や報告書を渉猟し、11種類の定義が存在することを報告した上田²⁷らは、これらの定義に共通するキーワードとして、①自

宅内の死亡、②看取りなし、③独居、④社会的孤立（ケアがない、一定の接触がない、社会的なつながりの欠如）、⑤自殺の有無、の5つを挙げている。

死亡診断書のデータから、①と⑤を集計することは可能である。一方、ほぼすべての孤立（孤独）死の定義に共通した項目である②や③は、死亡診断書から調査することは困難であり、全国レベルでの悉皆的な孤立（孤独）死調査を難しいものとさせている。また、ある地域における全死者の世帯別状況が判明したとしても、単身世帯人口は5年ごとに実施される国勢調査の結果からしか判明しないため、単身世帯者中の孤立（孤独）死発生率は毎年分計算することはできない。

そして、孤立（孤独）死例での生前における社会的孤立④を、警察や検案医が高い蓋然性をもって断定することは、現実的には困難なことも少なくない。

(4) 異状死データからの孤立（孤独）死の統計

死後に発見される孤立（孤独）の多くは、異状死として取り扱われ、警察による検視と医師による死体検案を受けている。死体検案では、死者の生活背景を聴取し、詳細な項目データ収集が可能なので、監察医施行下でその地域内で発生したすべての異状死の死因究明を一元的に担当している監察医は、その地域内の全孤立（孤独）死の検案を行っていることになる。

ただわが国での監察医制度は、現在のところ、東京都特別区、大阪市、神戸市のわずかな地域のみに設置が限定されている。これ以外の地域では、警察による検視結果か、死体検案を担当した警察医などの個々の記録からデータを収集しなければならない。したがって、2016年における19道県と東京都特別区の検視結果から孤立死数を集計した新聞記事²⁸が唯一ある以外は、東京都特別区、大阪市、神戸市以外の地域で、異状死データからretrospectiveに孤独（孤立）死を調査するのは現実的に困難と考える。

2. 孤立（孤独）死の統計的実態

(1) 東京都特別区

東京都監察医務院は、事業概要²⁹にて一人暮らしの異状死について毎年報告しているが、65歳以上の高齢者で、死亡場所が自宅の症例数が集計されており、これを孤独死の統計とみなすことができる。ただこの統計表では性・年齢別の孤独死の実態は不明である。そこで東京都監察医務院では2007年から、孤独死（一般世帯の単身者の自宅死亡の異状死）に関する本格的な統計調査を開始し、毎年、世帯別の自宅死亡数の統

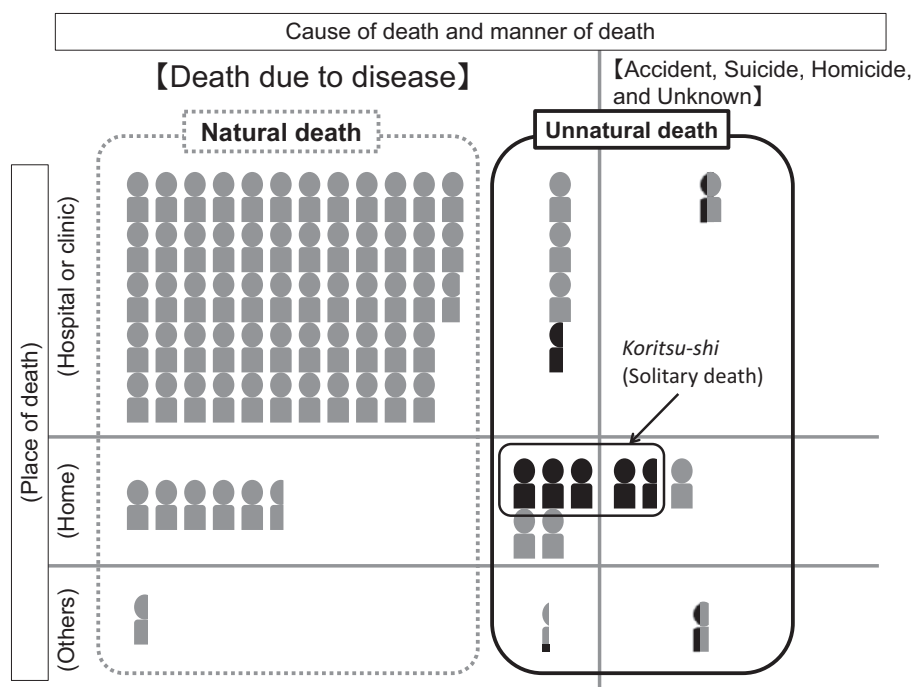


Fig. 2 The actual state of deaths in the Tokyo ward area over the past several years with reference to cause and manner of death, and place of death.

A gray human model in this figure represents around 1,000 deaths. Under the Japanese legal system, deaths which are classified as natural deaths are confirmed by the deceased's doctor, and unnatural deaths are handled by the police and forensic investigators. For unnatural deaths, the deceased's living arrangements are also documented. Here, to indicate if the deceased had been living alone, human models are painted black. For unnatural deaths that took place at home, those who were living alone are categorized under *koritsu-shi* (solitary death).

計¹³や、関連した研究成果⁸⁻¹²について発表している。

1) 全死亡における孤独死

Fig. 2に、ここ数年における東京都特別区部における、死因（病死、自殺、他殺、不慮の外因死、死因不明）と死亡の場所（医療機関、自宅、その他）別の死亡者数の概要を示す。

例えば、2016年の、東京都区部の死亡総数³⁰は76,826人で、その内、異状死³¹が12,780人であった。この異状死の内、孤独死は4,604人であった。すなわち異状死の36.0%が孤独死であることが分かる。この異状死に占める孤独死の割合は、年々増加傾向にあり、1989年では16.5%であったが、2001年では26.3%、2016年では36.0%となっている。

死亡場所が病院である事例は、そのほとんどが自然死として扱われている一方、自宅死亡の事例では孤独死を含む異状死例が若干多い傾向にある。自宅死亡の自然死例は在宅療養中の患者で、主治医が死亡診断書を交付したものと推定される。

2) 孤独死数の経年変化

Fig. 3に示すとおり、孤独死の実数は男女とも年々増加しており、1990年と比べ3倍近く増大している。しかし、孤独死例で65歳以上の高齢者割合は、男女で明確に異なっている。男性は、1990年で65歳以上の死者は3割弱を占める程度であることから、この時期の孤独死は高齢者よりも中年男性の問題と言える。ただ年々、高齢者の割合は増加し、現在では6割近くの男性孤独死が高齢者である。一方、女性は、1990年を基準にすると多少の高齢化は進んでいるが、もともと女性高齢者の孤独死が多い傾向であったことが判明した。

3) 年齢別・性別の孤独死数・率

Fig. 4に、2015年の性・年齢別の孤独死数を示す。男性では40～50歳代から急激に孤独死数が増大し、65～69歳で約550人とピークとなり、それ以降高齢になると孤独死数が減るという特徴も見られる。一方、女性では年齢とともに孤独死数は増大し続け、70歳以降に急激に死亡数が増大し、85歳以上で400人

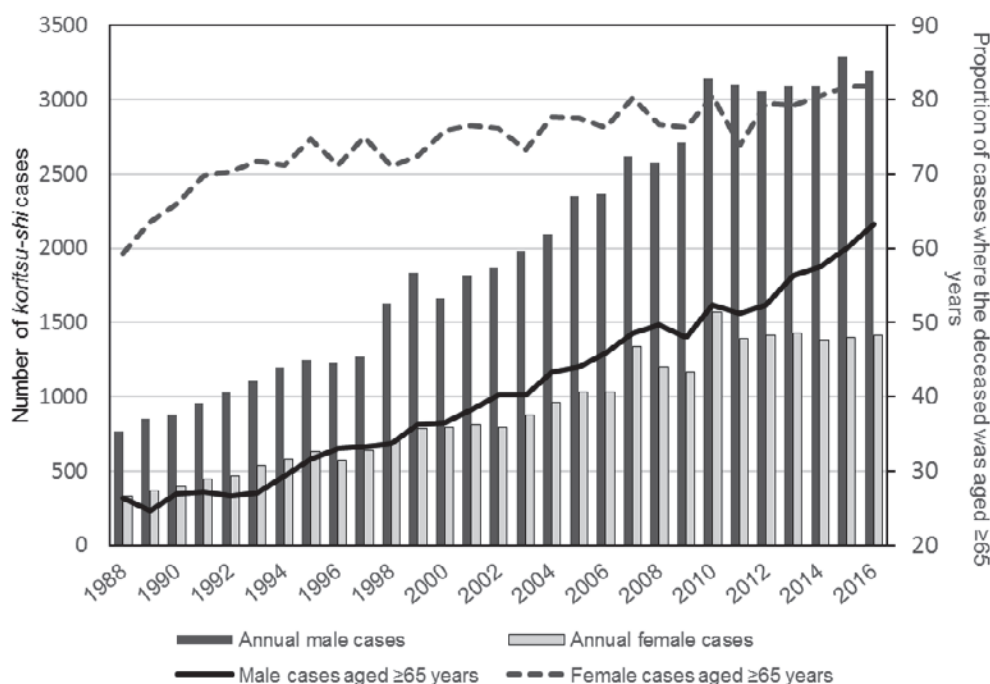


Fig. 3 Annual trends in the number of *koritsu-shi* cases and the proportion of those where the deceased was aged 65 years or more.

The horizontal axis, the left vertical axis, and the right vertical axis indicate the year, the annual number of *koritsu-shi* cases, and the proportion of those aged 65 years or more, respectively. Male and female cases are represented by dark and light gray coloring, and the black solid line and gray dotted line indicate the proportions of elderly male and female cases.

弱のピークとなる性差が特徴的である。

Fig. 5 に、2015 年の性・年齢別の孤独死発生率（単身者千人当たり）とその 95% 信頼区間を示す。男女で、年齢とともに発生率は増大し、ほぼどの年齢階級でも男性で発生率は高い。後述のとおり、孤独死例での死因の多くが急性虚血性心疾患であり、虚血性心疾患は元々男性の死亡率が高いことが、孤独死の性差の要因の 1 つとなっている可能性は指摘できるかもしれない。ただ 50 歳代以降の孤独死で、その発生率の男女差が著明であることが特徴的であり、これは男性の単身生活者の突然死のリスクが、50 歳代から増大することが示唆されるだろう。

4) 死後経過日数

死後相当経過して発見された孤立（孤独）死の報道は少なくないが、実際には死亡当日あるいは 1～2 日以内に発見される事例が半数前後を占めている⁹。特に女性は、1 週間以内に約 8 割が発見されている。一方、男性は死後経過が長い事例も一定の割合があり、これが男性孤独死の死後経過日数の平均値を増大させている要因となっている。死後経過日数が数カ月以上の事例で青年・中年者が多いのは、男女ともに共通し

ている。

5) 区ごとの孤独死率と、その地域集積性

東京都の 23 区ごとの孤独死標準化死亡比（standardized mortality ratio: SMR）を、**Fig. 6** に示す。男性は、23 区の東部と北部の地域で SMR が高い傾向があり、一方、女性では明らかな地域格差は判然としないことが分かる。もっとも、孤独死の SMR が高い区が孤独死のリスクが高いと直ちに断言はできないとされる³²。

そこで金涌らは、ある要因に曝露された単身者で発生した孤独死の頻度が、区の単位で通常期待される頻度に比して大きい超過リスクが認められるという「地域集積性」の存在を仮定し、クラスター（東京都 23 区で孤独死が集積する地域）を同定する空間スキャン検定である Tango-Takahashi's spatial scan statistic を適応し、孤独死の地域集積性を報告している⁹。この解析により、2010 年で男性は①台東区・墨田区・江東区・荒川区・足立区・葛飾区・江戸川区、②北区、で孤独死死亡の 2 つのクラスターが検出された。この結果は、クラスター①あるいは②に特徴的な地域特性と孤独死発生との関連性を探索していく生態学的

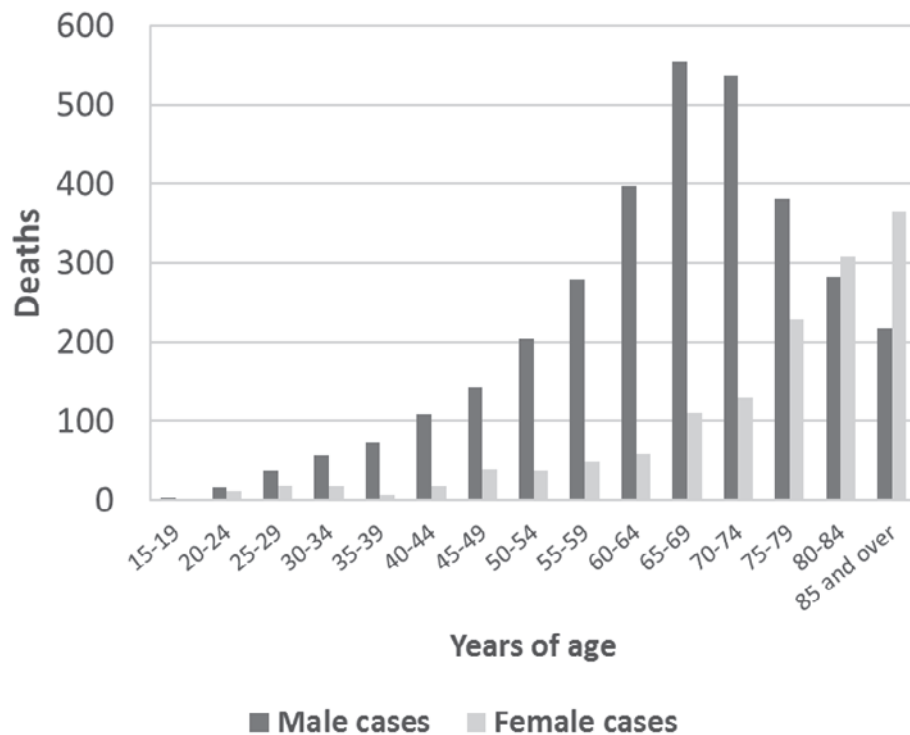


Fig. 4 Number of *koritsu-shi* cases by sex and age in the Tokyo ward area in 2015. Male and female cases are represented by dark and light gray coloring, respectively.

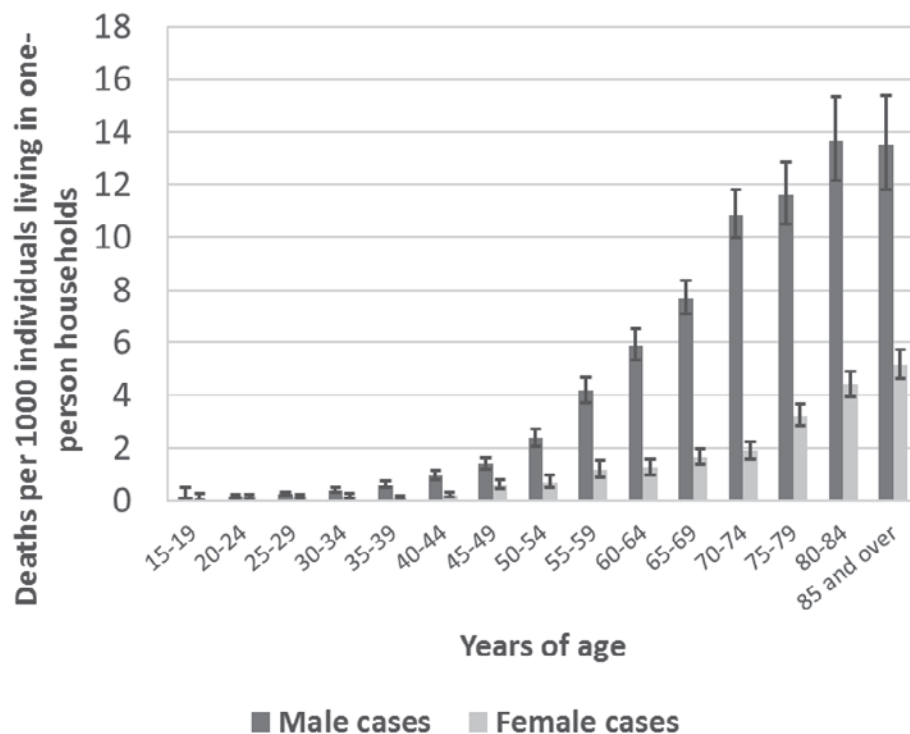


Fig. 5 Incident rate of *koritsu-shi* cases by sex and age in Tokyo ward area in 2015. The incident rate indicates the number of *koritsu-shi* cases per 1,000 persons living in one-person households. Estimates for the incident rates of male and female cases are shown by dark and light gray coloring, respectively. Error bars show the 95% confidence intervals of the rate.

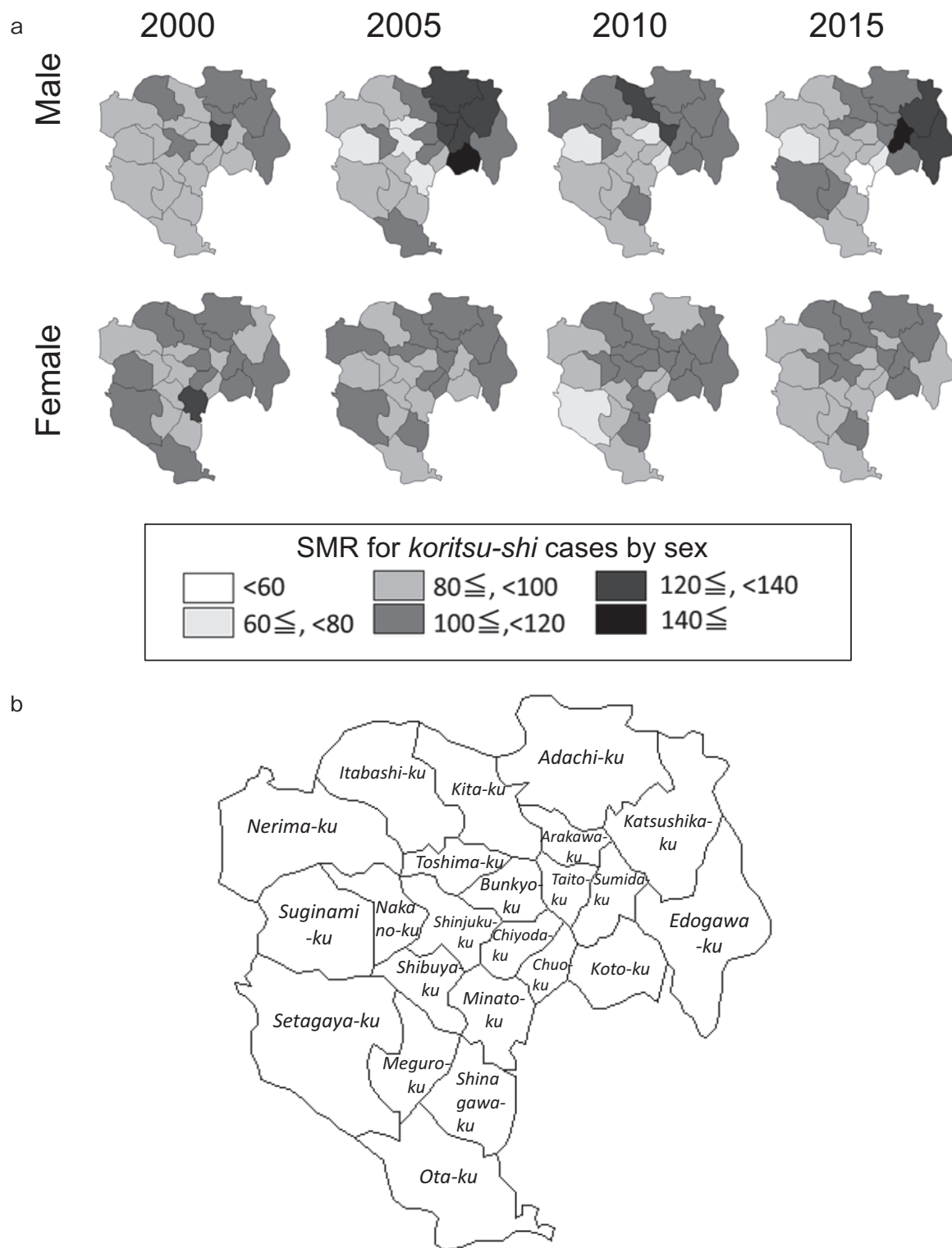


Fig. 6 Disease map showing the standardized mortality rate (SMR) for *koritsu-shi* cases by sex in the Tokyo ward area in 2000, 2005, 2010, and 2015.

The SMRs of *koritsu-shi* cases by sex and ward for each year are coded by color in Fig.6-a. As the color becomes darker from white, light gray, dark gray to black, the corresponding SMR value also decreases from 60, 60 to 80, 80 to 100, 100 to 120, 120 to 140 and 140 or more. For reference, Fig. 6-b shows the name of each ward.

研究の基礎的な知見として、孤独死とそのリスクの本態に迫る重要な知見と考えられる。

6) 孤独死の死因構造

孤独死の死因構造を分析した金涌ら¹²は、その死因の特徴として次のものを報告している。

i 循環器疾患

異状死の病死例では、急性虚血性心疾患やくも膜下出血などの突然死が占める割合が元々高いが、これは孤独死でも同様となっている。しかし異状死における突然死例の死亡時年齢は元々に若い傾向にあるが、孤独死例ではさらに若くして亡くなっているのが特徴的である。

ii 自殺

自殺の世帯の種類別死亡率の研究から、中年の男性の単身世帯者は自殺率が高まる¹¹ことが明らかにされている。男性孤独死例で自殺の占める割合は少ないが、男性の単身者と自殺との関連は、今後、注目されるべきトピックと考えられる。

iii アルコール性肝障害

男性孤独死者の自宅内は酒の空瓶が散乱状態であることに、しばしば遭遇する。また生前にアルコール性肝疾患やアルコール依存症と診断されている事例もしばしば見られ、男性孤独死では慢性アルコール性肝障害の死因が有意に多い。

iv 死後変化高度による不詳

死後経過日数は、女性と比べて男性で長い傾向にある。このため、孤独死で死後変化が進行した男性死体は多く、死因として「死後変化高度により不詳」とせざるを得ないことは少なくない。そのため、男性孤独死の1割強は、死後変化により死因が特定できていない状況となっている。

なお、在宅医療・介護のひとり暮らしの患者がその疾患で死亡し、死後発見された場合、自然死として法的に扱うこともできるが、その死因や死亡の状況によっては異状死の届け出が必要である。このような事例として、監察医がよく経験するものは、自宅療養中の末期癌患者が、浴槽内で溺没していたり、階段下で転倒していたため、外因の関与が否定できないというものである。また外傷後遺症で療養中の場合、主治医が死亡診断書の死因Ⅱ欄ではなく、死因Ⅰ欄の原死因として、その外傷後遺症が該当すると判断したことで、異状死の扱いとなる事例もごくまれに散見される。

(2) 神戸市、大阪市

東京都特別区以外で監察医制度が実施されている兵

庫県神戸市と大阪府大阪市では、兵庫県監察医務死因調査統計年報³³と大阪府監察医務死因調査統計年報³⁴の中で孤立（孤独）死の統計を毎年発表している。

またこの2地域の監察医によるデータを元に、反町³⁵が大阪の孤独死について、上野ら³⁶が兵庫県の仮設住宅内における孤独死について報告している。

(3) その他

監察医制度が未施行地域下での孤立（孤独）死の統計の実態の調査や研究としては、東京都三多摩地区²³、茨城県常陸大宮市³⁷、愛知県愛西市³⁸、山形県³⁹、岡山県⁴⁰、山口県⁴¹、全国⁴²、徳島県⁴³、9県1市（秋田・茨城・埼玉・福井・愛知・滋賀・広島・高知・宮崎県、北九州市）¹⁷がある。

これら先行調査で代表的なものと、その概要をTable 1に示す。全般に、男性の発生数が有意に多いが、愛西市、岡山県は性比がない可能性もある。ただ一見して分かることだが、調査対象者や適格・除外基準が様々であり、その定義が曖昧である。またバイアスの排除も不十分であり、孤独死発生数の性比という基本的な統計値でさえも、その地域間の比較と解釈は容易ではない。

3. 孤立（孤独）死対策の目的

多くの文献や書籍の中で、孤立（孤独）死の実態、その対策や予防の必要性、そして行政や地域住民が向き合うべき姿勢が述べられている。ただ、孤立（孤独）死の対策を通じて公衆衛生や社会福祉上どのような利点をもたらされるか実証的に検証した文献は皆無である。

今後孤立（孤独）死が増加することを鑑みれば、単身者が自宅で卒倒した場合に、いかに早く発見するかという対策や目的を明確にすることは、効果的に施策を進める上で重要であろう。ここでは、「孤立（孤独）死の発見」を、筆者の視点を含めて、簡潔に論じてみる。

(1) 死亡後からの発見

孤独死では死後相当の日数を経てから発見されることが少なくない。特に夏季の場合、死後変化による臭気や体液の漏出が顕著であり、室内の清掃などの社会的コストが指摘されている⁴⁴。日本少額短期保険協会のレポート⁴²によると、孤独死で発生したりリスク補償保険での支払いがあった孤独死事例を集計したところ、残置物処理と原状回復の費用で平均534,811円(最

Table 1 Outline of the investigation, the count number, the sex ratio and 95% confidence interval of *koritsu-shi* cases according to a previous article

Researcher /Authors	Study years	Study areas	Study subjects	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Number of incidents	Number of male incidents	Sex ratio (95% CI)
Kanawaku et al. ¹⁰	1987 to 2006	Tokyo ward area (made up of 23 wards)	187,696 unnatural deaths investigated by medical examiner	Living alone and died at home	Institutional household	42,001	28,920	0.69 (0.68–0.69)
Sorimachi ³⁵	1995	Osaka-city	3,119 unnatural deaths investigated by medical examiner	Living alone and died at home	Less than 1 week postmortem interval from death to postmortem investigation	201	161	0.8 (0.75–0.86)
Ueno et al. ³⁶	3 March 1995 to 4 September 1998	Hyogo prefecture	Unnatural death investigated by medical examiner	Living alone in temporary housing (includes victims after the 1995 Hanshin-awaji earthquake), and unwitnessed death	†	224	174	0.78 (0.72–0.83)
Matsumiya ³⁸	1995 to 2011	Aisai city, Aichi prefecture	†	Living alone, died at home, and unwitnessed death	Suicide	48	29	0.6 (0.47–0.74)
Irii et al. ²³	2008 to 2010	Tokyo Tama area (made up of 26 cities, 3 towns, and 1 village)	1,702 forensic autopsy cases performed at the Jikei University School of Medicine	Living alone and died at home	Homicide	472	328	0.69 (0.65–0.74)
Osone ³⁷	2008 to 2014	Hitachionmiya city, Ibaraki prefecture	202 unnatural deaths investigated by the author	Elderly person, living alone, and found at home	†	116	102	0.88 (0.82–0.94)
The Small Amount & Short Term Insurance Association of Japan ⁴²	April 2015 to January 2017	Nationwide	Persons covered by insurance that compensates for risk caused by <i>Koritsu-shi</i> as a small short-term insurance.	Living alone, found at home	†	1,095	889	0.81 (0.79–0.84)
Matsuzawa et al. ⁴⁰	2005 to 2006	Okayama prefecture	210 forensic autopsy cases performed at Okayama university	Living alone	Under 65 year olds	25	13	0.52 (0.32–0.72)
Shirafuji et al. ⁴¹	January 2000 to December 2011	Yamaguchi prefecture	1,346 forensic autopsy cases performed at Yamaguchi university	Living alone, died at home, unwitnessed death, and over 1 week postmortem interval from death to being found	Suicide, homicide	67	42	0.63 (0.51–0.74)

† not mentioned

大 4,877,144 円)であったという。これは、単に賃貸住宅の賃貸人の問題だけと捉えがちかもしれないが、賃貸人が単身高齢者に住宅を貸し出すことに拒否感を持つようになれば、高齢化社会における社会福祉上の問題の1つとして対策が必要になるだろう。

さらに、死後経過日数の長期化は、警察の捜査や死因究明を困難にさせる。死因究明という厚生行政の点に加えて、警察捜査や法医実務からも孤立(孤独)死の早期発見は大変有用なことと思われる。

ところで、死亡から発見までの日数は死後放置されるリスクを定量的に分析するための効果的な指標とする報告⁴⁵もあるが、孤立(孤独)死の予防がこの日数がどのように応用できるか実証されていない。ただ何週間も放置されるような孤立(孤独)死は、特殊なケースと認識されるかもしれないが、そもそも一人暮らしの老人全員が活発な社会的交流を毎日行っているわけではない⁷。例えば、65歳以上の単独世帯者の会話(電話での会話を含む)の頻度に関して、2012年に実施した調査⁴⁶があり、また2009年にはあるが、65歳以上の高齢者の東京都区部の孤独死例における死後経過日数をまとめた報告書⁸があり、Fig. 7にそれぞれの結果を対比する。両者の結果はかなり類似したものとなっている。高齢者孤独(孤立)死例で1~数週の間も放置されているのは、そもそも65歳以上の単独世帯者の(電話を含む)会話の頻度が毎日でない人も少なくないことと関連がある可能性もあるだろう。今後、生前の交流頻度、発見者や発見経緯などについて詳細に分析し、死亡から発見までの日数の短縮に資する知見を得ることが必要となろう。

(2) 発症・受傷からの救命可能性

東京都における孤独死例の大部分は突然死である¹²ことが明らかにされているので、発症から死亡までの時間は短時間と予想されるが、遷延的な経過を経る傷病変では、速やかな発見により救命⁴⁷できる可能性はあるだろう。救命可能性については民生委員を中心に大変関心が高いテーマではあるが、異状死データから、自宅内で卒倒し救命された人が年間どの程度存在するか明らかにすることはできない。これは、救急医学・医療の分野で、単身者が自宅内で卒倒しているのを発見され、救命し得た事例の実態調査などで解明することが期待できる。

4. 孤立世帯と、その死亡リスク

単身者が社会的な孤立に陥り孤立(孤独)死する事

例は少なくないかもしれないが、社会的孤立に陥った単身世帯以外の世帯でも死亡リスクが上昇し、ひとり暮らし以外での孤立(孤独)死が発生する可能性も考えられる。

2010~2014年の山形県において、自宅で死亡し死後長時間発見されなかった人の内、同居家族がいる事例19例を分析した山崎ら⁴⁸によると、長時間発見されなかった理由として、引きこもりや不仲による家庭内別居が7例、同居人の精神疾患が3例、そして同居人の死亡が6例であったという。特に、同居人死亡の事例が19例中6例あったことは、老々介護の世帯で、介護者が急変し死亡した結果、被介護者も死に至るリスクとその防止に今後注目することも望ましいことを示唆している。

斉藤らは、高齢者の社会的孤立は独居者だけの問題ではなく、独居型孤立と同居型孤立の特徴の相違点に対応したアプローチを検討する必要があることを報告している⁴⁹。

まとめ

以上、拙著を含め、関連する先行文献をもとに、孤立(孤独)死の現状を概観してみた。医師の立場から、孤立(孤独)死への適切な対応とはどのようなものであろうか。死体検案ということであれば、何より適正な死因の究明が求められるだろう。この際、孤立(孤独)死の死因構造などの知見は、死体検案での背景知識で有用と考える。また、死亡から発見まで日数を要するため、死亡日時の判断も大変重要である。この死後経過時間の推定は、遺族にとり命日を確定させる意義もあるが、安易に死後経過時間を推定したため、死亡順序に関わる遺産相続の法的紛議に、検案医が巻き込まれる恐れも否定できない。死体所見や警察の捜査結果などから、総合的に判断し、科学的合理性を十分に確保した死亡日時の推定を心がけるべきである。

今後、詳細な分析が必要となろうが、救急医学分野からも、孤立(孤独)死に至る前に救命し得た事例の集計に努め、高齢の単身生活のリスクの実態について解明が必要となろう。

また、孤独や社会的孤立が健康リスクに与える影響という観点で、高齢単身生活者の調査が進められるべきと考える。単身者のすべてが、孤独や社会的孤立の状態にあるわけではないが、社会的に隔絶して生活していたと十分思料される孤独死の自験例は多い。孤立(孤独)死事例から生前の孤独や社会的孤立をどのように調査するかという根本の問題は残るため、高齢単

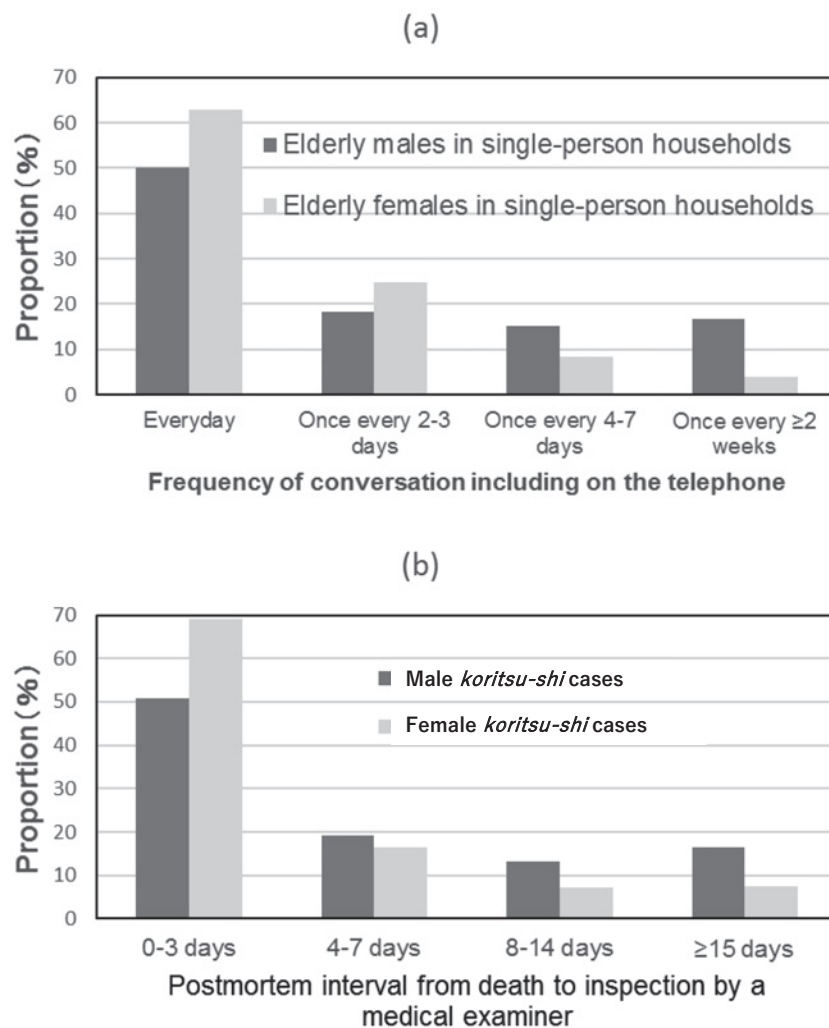


Fig. 7 Frequency of conversation among elderly individuals in single-person households, and postmortem intervals of *koritsu-shi* cases

Fig.7- (a) shows the proportions of frequency (everyday, once every 2-3 days, once every 4-7 days, and once every ≥2 weeks) of conversation of elderly individuals in single-person households by sex in 2012. Fig.7- (b) shows the proportions of postmortem interval (0-3 days, 4-7 days, 8-14 days, and 15 days or more) of *koritsu-shi* cases by sex within the Tokyo ward area in 2012. In the figure, postmortem interval was defined as the day from death to inspection by a medical examiner.

身者の生活実態に関する公衆衛生学あるいは疫学的な調査分析を通じて、孤立（孤独）死の予防、ひいては単身者の健康・死亡リスクの軽減につながる研究が求められるだろう。

今後、単身世帯割合の増加は継続し、これにより単身者が自宅で死亡した者、すなわち孤立（孤独）死例の死亡診断や死体検案の機会も増えることは必至と思われる。法医学のみならず、救急医学などの臨床医や、公衆衛生学領域からの学際的な研究が推進され、孤立（孤独）死の実態解明に臨むことが重要だろう。

補 足

a 前述のとおり、研究者により孤独死、孤立死など用語が様々な用いられている。本綜説では、論文や報告書を引用する際は、そこで使用された用語で表記し、それらを包括的に総称するものとして「孤立（孤独）死」と記載する。

文 献

1. 総務省統計局：人口等基本集計結果—結果の概要。第1部 結果の解説，2016。

2. Hakulinen C, Pulkki-Raback L, Virtanen M, Jokela M, Kivimäki M, Elovainio M: Social isolation and loneliness as risk factors for myocardial infarction, stroke and mortality: UK Biobank cohort study of 479054 men and women. *Heart* 2018; doi: 10.1136/heartjnl-2017-312663.
3. Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB: Social relationships and mortality risk: a meta-analytic review. *PLoS Med* 2010; 7: e1000316.
4. Ong AD, Uchino BN, Wethington E: Loneliness and Health in Older Adults: A Mini-Review and Synthesis. *Gerontology* 2016; 62: 443-449.
5. Steptoe A, Shankar A, Demakakos P, Wardle J: Social isolation, loneliness, and all-cause mortality in older men and women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 5797-5801.
6. Shankar A, Hamer M, McMunn A, Steptoe A: Social isolation and loneliness: relationships with cognitive function during 4 years of follow-up in the English Longitudinal Study of Ageing. *Psychosom Med* 2013; 75: 161-170.
7. 河合克義: 大都市のひとり暮らし高齢者と社会的孤立. 第1版, 2009; 法律文化社 京都.
8. 金涌佳雅: 東京都23区における孤独死の実態. 2010; 東京都監察医務院 東京.
9. 金涌佳雅, 阿部伸幸, 谷藤隆信ほか: 東京都23区ごとの孤独死実態の地域格差に関する統計. 厚生指標 2013; 60: 1-7.
10. 金涌佳雅, 森晋二郎, 阿部伸幸ほか: 世帯分類別の異状死基本統計 東京都区部における孤独死の実態調査. 厚生指標 2010; 57: 20-25.
11. 金涌佳雅, 谷藤隆信, 阿部伸幸ほか: 東京都区部における単身・複数世帯別自殺死亡率. 厚生指標 2009; 56: 25-29.
12. 金涌佳雅, 谷藤隆信, 阿部伸幸ほか: 東京都23区における孤独死の死因に関する疫学的観察. 法医学の実際と研 2012; 55: 247-255.
13. 東京都監察医務院: 東京都監察医務院で取り扱った自宅住居で亡くなった単身世帯の者の統計. <http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/kansatsu/kodokushitoukei/index.html> (アクセス日 2018年5月6日).
14. 小辻寿規, 小林宗之: 孤独死報道の歴史. *Core Ethics* 2011; 7: 121-130.
15. 朝日新聞: 「閉まれた空間」の孤独な死 マンションの老人, 9日後に発見. 朝日新聞 1972年1月5日.
16. 徳留省悟: 東京都内における高齢独居者の死亡について. 日衛誌 1985; 40: 170.
17. 全国社会福祉協議会, 全国民生委員児童委員協議会: 孤独死老人追跡報告書. 1974.
18. Fujita Y, Inoue K, Seki N, et al.: The need for measures to prevent "solitary deaths" after large earthquakes - based on current conditions following the Great Hanshin-Awaji Earthquake. *J Forensic Leg Med* 2008; 15: 527-528.
19. 福川 康, 川口 一: 孤独死の発生ならびに予防対策の実施状況に関する全国自治体調査. 日公衛誌 2011; 58: 959-966.
20. 新村 出編: 広辞苑. 第6版, 2008; 岩波書店 東京.
21. 高橋紘士, 天野隆玄, 安藤和津ほか: 高齢者等が一人でも安心して暮らせるコミュニティづくり推進会議(「孤立死」ゼロを目指して)一報告書一. 東京 2008; <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/03/h0328-8.html> (アクセス日 2018年5月6日).
22. 村上 光, 中西幸三, 中田武彦, 川端嗣夫, 岡部祐治: 愛媛県における平成14年より19年に至る6年間の高齢者独居死の統計的観察. 日本警察医会誌 2008; 3: 75-76.
23. 入井俊昭, 岩楯公晴, 青木 清ほか: 法医学剖検例調査に基づく独居死と精神疾患の関連. 心身健康科学 2013; 9: 96-102.
24. NHK「無縁社会プロジェクト」取材班: 無縁社会. 2010; 文藝春秋 東京.
25. セルフ・ネグレクトと孤立死に関する実態把握と地域支援のあり方に関する調査研究委員会: セルフ・ネグレクトと孤立死に関する実態把握と地域支援のあり方に関する調査研究報告書. 2011; 株式会社ニッセイ基礎研究所. http://www.nli-research.co.jp/files/topics/39199_ext_18_0.pdf?site=nli (アクセス日 2018年5月6日).
26. Townsend P: In The Family Life of Old People. 1995; Penguin Books Ltd, London.
27. 上田智子, 上原英正, 加藤 佳ほか: 孤独死(孤立死)の定義と関連する要因の検証及び思想的考究と今後の課題. 名古屋経営短期大学紀要 2010; 51: 109-131.
28. 読売新聞: 「孤立死」年1万7000人超 本紙調査. 読売新聞 2017年10月29日.
29. 東京都監察医務院: 事業概要. <http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/kansatsu/jigyougaiyou/29jigyougaiyou.files/2942-58.pdf> (アクセス日 2018年5月6日).
30. 厚生労働省: 死亡の場所別にみた都道府県(大都市再掲)別死亡数・百分率 人口動態調査 人口動態統計 確定数 死亡. 2017; <https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003214716> (アクセス日 2018年5月6日).
31. 東京都監察医務院: 平成29年版統計表及び統計図表 東京都監察医務院統計データベース. 2017; <http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/kansatsu/database/29toukei.html> (アクセス日 2018年5月6日).
32. 丹後俊郎, 横山徹爾, 高橋邦彦: 空間疫学への招待. 第1版, 2007; pp 54-79, 朝倉出版 東京.
33. 兵庫県健康福祉部健康局医務課監察医務室: 兵庫県監察医務死因調査統計年報. <https://web.pref.hyogo.lg.jp/kf15/siintoukei.html> (アクセス日 2018年5月6日).
34. 大阪府健康医療部監察医務事務所: 大阪府監察医務死因調査統計年報. <http://www.pref.osaka.lg.jp/kansatsui/shiintoukei/index.html> (アクセス日 2018年5月6日).
35. 反町吉秀: 死後長期間を経過して発見された大阪市内における自宅単身生活者の死亡例「孤独死」例についての記述疫学的検討. 大妻女子大学家政系研究紀要 2014; 50: 15-21.
36. 上野易弘, 西村明儒, 浅野水辺ほか: 震災死と孤独死の死因分析とその法医学的検討. 神戸大学都市安全研究センター研究報告 1998; 特別報告 2: 35-42.
37. 大曾根卓: 検死からみた孤独死の現状(特に農村型孤独死について). 日本プライマリ・ケア連合学会誌 2016; 39: 205-208.
38. 松宮 朝: 高齢者の「関係性の貧困」と「孤独死」・「孤立死」—愛知県愛西市の事例から—, 日本都市社会学会年報 2012; 2012: 15-28.
39. 山崎健太郎, 田宮菜奈子, 松澤明美ほか: 独居生活者および死後長時間経過事例にみる高齢者孤立死の疫学的考察と山形県・東京都区部の地域差. 法医学の実際と研 2009; 52: 227-235.
40. 松澤明美, 田宮菜奈子, 山本秀樹, 山崎健太郎, 本澤巳代子, 宮石 智: 法医学剖検例からみた高齢者死亡の実態と背景要因 いわゆる孤独死対策のために. 厚生指標 2009; 56: 1-7.
41. 白藤せい子, 辻 龍雄, 加登田恵子, 山根俊恵, 藤宮龍也: 法医学解剖からみた山口県における孤独死の状況と課題—孤独死者の口腔所見からみた孤独死の検討—. 日本セーフティプロモーション学会誌 2013; 6: 39-48.

42. 日本少額短期保険協会孤独死対策委員会：第2回孤独死現状レポート. 2017; <http://www.shougakutanki.jp/general/info/2016/news20170404.pdf> (アクセス日 2018年5月6日).
43. 原田寛子：徳島県における過去18年間の老人自殺死および孤独死の統計的考察. 四国大学紀要 1995; (B) 3: 135-153.
44. 厚生労働省：高齢者等が一人でも安心して暮らせるコミュニティづくり推進会議；孤立死ゼロを目指して. 2008; <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/03/dl/h0328-8a.pdf> (アクセス日 2018年5月6日).
45. Ito T, Tamiya N, Takahashi H, et al: Factors that prolong the 'postmortem interval until finding' (PMI-f) among community-dwelling elderly individuals in Japan: analysis of registration data. BMJ Open 2012; 2: e001280.
46. 国立社会保障・人口問題研究所：生活と支え合いに関する調査(旧：社会保障実態調査). 2012; <http://www.ipss.go.jp/ss-seikatsu/j/2012/seikatsu2012.asp> (アクセス日 2018年5月6日).
47. 天野 晶, 高玉 真, 川原 慎ほか：独居・孤独死寸前から多職種連携医療により救命・独歩退院した高齢女性の1例. 群馬医学 2015; 102: 215-217.
48. 山崎健太郎, 羽田俊裕, 水野 大ほか：死後長時間経過事例にみる孤独死の疫学的考察 同居家族が居る場合. 法医の実際と研 2015; 58: 223-229.
49. 斉藤雅茂, 藤原佳典, 小林江里香, 深谷太郎, 西真理子, 新開省二：首都圏ベッドタウンにおける世帯構成別にみた孤立高齢者の発現率と特徴. 日公衛誌 2010; 57: 785-795.

(受付：2018年5月8日)

(受理：2018年6月11日)

— 論 説 —

直接経口抗凝固薬（DOAC）の特徴と使い分け

櫻井 まみ 伊勢 雄也 片山 志郎

日本医科大学付属病院薬剤部

Distinguishing between Individual Direct Oral Anticoagulants on the Basis of their Specific Characteristics

Mami Sakurai, Yuya Ise and Shirou Katayama

Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital

Abstract

Before dabigatran was introduced in 2011, vitamin K antagonist was for nearly 50 years the only oral anticoagulant available. Including dabigatran, there are now four non-vitamin K antagonist direct oral anticoagulants (DOACs), which has greatly increased treatment options. However, the increased number of options has led to some confusion in the selection of appropriate anticoagulants in specific cases. In this paper, we outline the characteristics of each individual DOAC on the basis of recent reports.

(日本医科大学医学会雑誌 2018; 14: 113-120)

Key words: direct oral anticoagulants, vitamin K antagonist, ischemic stroke, systemic embolism

はじめに

ビタミン K 拮抗薬 (vitamin K antagonist : VKA) は 50 年近くにわたり唯一の経口抗凝固薬として使用されてきたが, 2011 年にダビガトランが非ビタミン K 拮抗経口抗凝固薬として発売されたのを皮切りに, 現在 4 種類が使用可能である。これらは当初, 新規経口抗凝固薬 (novel oral anticoagulants : NOAC) と呼ばれたが, 現在では直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulants : DOAC) という名称への変更が国際血栓止血学会より提唱されている。また, DOAC は トロンビンや Xa 因子を選択的に阻害することで抗凝固作用を示すため, 食事による影響がない, 服用後速やかに効果が発現する, 頭蓋内出血が少ないといった

利点が挙げられ, VKA に代わり広く臨床使用されるようになってきている。しかし DOAC の登場により, 治療の選択肢が増えたことで使い分けに関して迷う部分もある。そこで, 本稿では最近の報告をもとに, 各 DOAC の特徴について解説する。

各 DOAC の薬理学的な違い

現在国内で発売されている 4 種類の DOAC をまとめる (表 1)。DOAC は標的因子の違いからトロンビン阻害薬に分類されるダビガトランと, Xa 阻害薬のリバーロキサバン, アピキサバン, エドキサバンの 2 種類に大きく分類できる。

ダビガトランは 1 日 2 回服用する薬剤であり, 注意すべき点としてカプセル剤のため粉砕ができないこ

表1 各 DOAC の適応・用法用量の比較

製品名 一般名 規格	プラザキサ ダビガトラン 75 mg/110 mg	イグザレルト リバーロキサバン 10 mg/15 mg	エリキュース アピキサバン 2.5 mg/5 mg	リクシアナ エドキサバン 15 mg/30 mg/60 mg
効能・効果	○	○	○	○*
非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制	○	○	○	○*
静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制	—	○	○	○*
下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制	—	—	—	○ (60 mg は適応なし)
通常1回用量（日本承認用量）	150 mg	20 mg（15 mg）	5 mg	60 mg (体重 60 kg 未満： 30 mg)
非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制	1日2回	1日1回	1日2回	1日1回
静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制	—	3週間 15 mg 以降 20 mg（15 mg）	7日間 10 mg 以降 5 mg	60 mg (体重 60 kg 未満： 30 mg)
下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制	—	3週間 1日2回 以降 1日1回	1日2回	1日1回
通常用量の投与が可能な腎機能	CrCL $\geq$ 50 mL/min	CrCL $\geq$ 50 mL/min	Cr $<$ 1.5 mg/dL	CrCL $\geq$ 50 mL/min
禁忌（CrCL）	$<$ 30 mL/min	$<$ 15 mL/min	$<$ 15 mL/min	$<$ 15 mL/min
腎機能低下時1回用量（日本承認用量）	(110 mg)	15 mg（10 mg）	2.5 mg	30 mg
標的因子	トロンビン	第 Xa 因子	第 Xa 因子	第 Xa 因子
内服回数	1日2回	1日1回	1日2回	1日1回
粉碎	×	×	×	○
1日薬価（日本承認用量の場合）	—	—	545.60 円	—
他の剤形	—	細粒製剤あり	—	OD錠あり
中和薬	○	×	×	×

* 本剤からワーファリンへの切り替え時のみ

- ・プラザキサ添付文書. http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/650168_3339001M1024_1_12.pdf
- ・イグザレルト添付文書. http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/630004_3339003F1024_1_15.pdf
- ・エリキュース添付文書. http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/670605_3339004F1029_1_12.pdf
- ・リクシアナ添付文書. http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/430574_3339002F1020_1_11.pdf

と、大部分が腎臓を介して排出されるため、腎障害がある場合は減量・中止をすることが挙げられる。また DOAC で現時点において唯一、特異的中和剤が発売されている製剤である。リバーロキサバンは、1日1回服用での有効性が確認されており、人種によって血中濃度に変動が認められるため¹、日本人では15 mgの低用量が推奨されている。また他の剤形として細粒が発売されており、嚥下障害のある場合や経管栄養の場合にも使用が可能である。

アピキサバンは、1日2回の服用が必要であり、年齢・腎機能・体重に応じて減量基準が明確に決まっているという特徴がある。エドキサバンは1日1回服用の薬剤で、4剤のうち深部静脈血栓症に対して唯一、

予防保険承認を得ているという特徴を有している。

次に生体内の凝固反応と各 DOAC の作用点を示す²（図1、図2）。

生体内の凝固反応は、①活性化第 VIIa 因子が、凝固開始因子である組織因子と複合体を形成することで少量の初期トロンビンが産生される（凝固開始期）。②初期トロンビンによって血小板や凝固因子が活性化されて、活性化内因子系凝固因子が第 X 因子活性化複合体（Xase）を形成し大量の Xa を産生する（凝固増幅期）。③Xa は Va とプロトロンビナーゼ複合体を形成し、プロトロンビンから膨大なトロンビンを産生する（凝固増大期）。④トロンビンは増幅期にフィードバックし、さらに大量の Xa、トロンビン産生を促

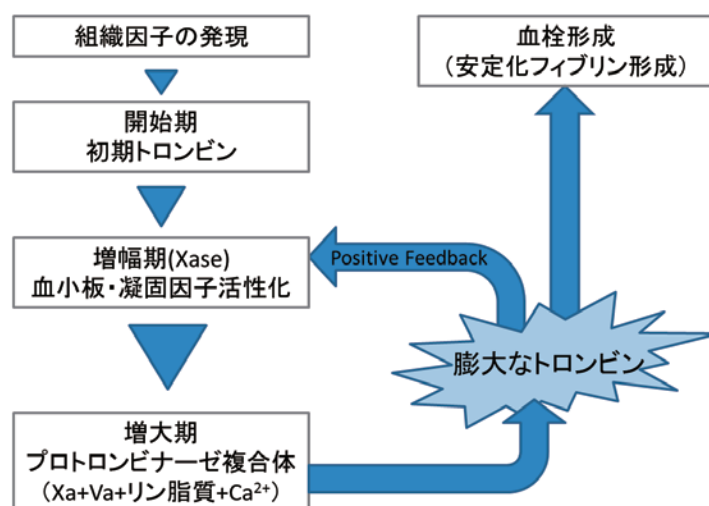


図1 細胞性凝固反応（文献2をもとに筆者作成）

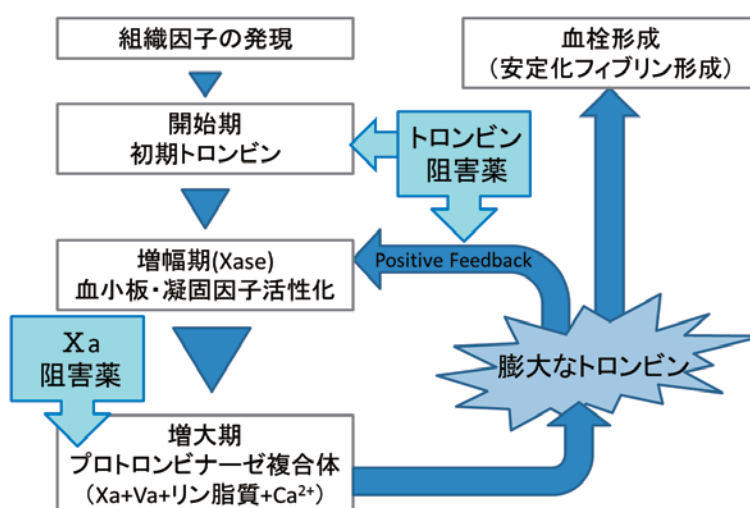


図2 DOACの作用機序（文献2をもとに筆者作成）

し、トロンビンバーストがフィブリノゲンからフィブリンへ変換し、血栓形成がなされる。

トロンビン阻害薬は、最大の凝固促進酵素であるトロンビンの活性部位に選択的に結合し、初期トロンビンと増幅期にフィードバックする少量トロンビンを阻害し、凝固増幅期を阻害することでトロンビン産生速度を遅延させ、トロンビンバーストを抑制する。Xa阻害薬は凝固増大期に発生するプロトロンビナーゼ複合体を阻害することでトロンビン生産総量および産生速度を阻害し、抗凝固効果を発揮する。

有効性・安全性

DOACの有効性・安全性はVKAと比較して、同等またはより優れているというランダム化比較試験(Randomized Controlled Trial: RCT)ベースのメタ

アナリシスが今までに発表されているが、RCTでは患者選択が実臨床に沿っていないことが問題点として挙げられ、実臨床でのデータは不十分な部分も多い。2017年に発表されたRCTと観察研究ベースのメタアナリシスの結果、全体として、DOACはVKAに匹敵するかまたはそれより優れていた³。着目すべき点としては、ダビガトランの1回用量によって結果に差が認められた点と、リバーロキサバンにおいてVKAと比較して出血性脳卒中、全死亡、脳内出血のリスク低下が認められなかった点である。

RE-LY試験においてもダビガトラン150 mgは有効性（脳卒中、全身性塞栓症の発生率）でVKAより優れるが、安全性（重大な出血）ではVKAと同等であり、ダビガトラン110 mgは有効性ではVKAと同等であるが、安全性ではVKAより優れていることが示されている⁴。ダビガトランの出血の頻度と血中濃度

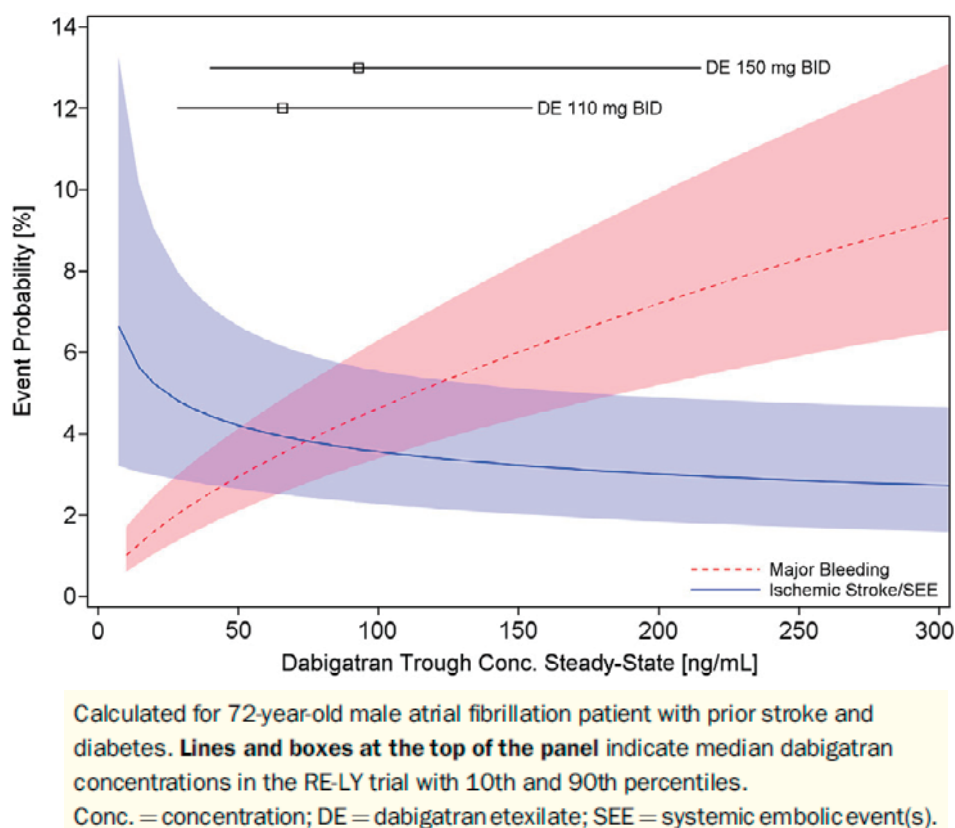


図3 ダビガトランの血中濃度と副作用の発現頻度の相関（文献5より引用）

の関係をみた試験では、ダビガトランの投与量が一定でも、血中濃度は患者ごとに幅広い変動を有することが示されており、ダビガトランのトラフ濃度は、外れ値を除いてもダビガトラン1回110 mg 1日2回の投与で28.2~155 ng/mL、1回150 mg 1日2回投与で39.8~215 ng/mLまで変動が認められ、血中濃度の個人差は5.2~5.5倍であった⁵。RE-LY試験の結果をもとに出血のリスクを予測したデータを示す（図3）。ダビガトランは有効血中濃度域が広いが、有害事象の観点でみると、血中濃度50 ng/mLの場合、出血の頻度は約2~3%であるのに対して、300 ng/mL前後では9%まで増加する。

この変動性はダビガトランの薬力学的特性によって説明が可能であり、生物学的利用能（Bioavailability：BA）が低いこと（3~7%）、プロドラッグが活性代謝物に変換するのに2つの代謝過程が必要であること、排泄経路が腎臓であることが理由である^{6,7}。そのため患者に応じて75 mg製剤と110 mg製剤を使い分ける必要があり、特に年齢、腎機能、体重、性別の因子が血中濃度の変動に寄与するため注意が必要である⁵。海外では添付文書上、クレアチニンクリアランス値、併用薬が減量基準として挙げられており、高齢者などで過量投与となっている可能性が示唆されている⁸。

その点においては、国内ではクレアチニンクリアランス値、併用薬以外に、年齢、既往歴も減量基準として挙げられ110 mg製剤を使用している患者は海外と比較して多いと考えられ、適正使用に寄与しているが、患者背景や併用薬などの確認が必須である。

また、リバーロキサバンに関しては添付文書上1日1回の投与であるが、半減期が5~9時間と短いために次回内服時間前には血中濃度が低くなっている可能性を指摘する報告もある⁹。しかし5~9時間の半減期は若年者におけるデータであり、高齢者では11~13時間の半減期となること、リバーロキサバンのピークが必ずしも出血のリスクを高めるとは限らないという意見もあり¹⁰、今後さらなる臨床データの蓄積が望まれる。

また、エドキサバンは出血を懸念して抗凝固療法を行っていない80歳以上の心房細動（atrial fibrillation：Af）患者に対する低用量療法（1日15 mg）について現在、第III相臨床試験を行っており、今まで未治療もしくは低用量のDOACなどの適応外使用をしていた高齢者に対する治療の選択肢が広がる可能性もある。

表2 各 DOAC の血液凝固検査データ (文献 11 をもとに筆者作成)

血液凝固アッセイ	薬物濃度	ダビガトラン	リバーロキサパン	アピキサパン	エドキサパン
APTT	≦治療域	正常 or 延長	正常範囲	正常範囲	正常範囲
	治療域	延長	正常 or 延長	正常 or 延長	正常範囲
	治療域≦	延長	正常 or 延長	延長	正常 or 延長
PT-INR	≦治療域	正常範囲	正常範囲	正常範囲	正常範囲
	治療域	正常 or 延長	正常 or 延長	正常 or 延長	正常 or 延長
	治療域≦	正常 or 延長	正常 or 延長	正常 or 延長	正常 or 延長
TT	≦治療域	延長	正常	—	—
	治療域	延長/範囲外	正常	—	—
	治療域≦	延長/範囲外	正常	—	—
Dilute TT	≦治療域	延長/範囲外	正常	—	—
	治療域	延長	—	—	—
	治療域≦	延長	—	—	—
Anti-Xa	≦治療域	—	正常 or 増加	正常 or 増加	正常 or 増加
	治療域	—	増加	増加	増加
	治療域≦	—	増加	増加	増加

表3 DOAC のモニタリング指標 (文献 11 をもとに筆者作成)

	ガイドライン	スクリーニング	定量化
トロンビン阻害薬	ISTH	APTT	TT
	ACCP	TT	ECT
Xa 阻害薬	ISTH	PT	抗 FXa アッセイ ¹⁾
	ACCP	PT ²⁾	抗 FXa アッセイ ¹⁾

1) リバーロキサパン, アピキサパン

2) リバーロキサパン

モニタリング

次にモニタリング指標に関してまとめる。VKA は定期的にプロトロンビン時間国際標準比 (Prothrombin Time International Normalized Ratio : PT-INR) をモニタリングして治療評価を行うが、DOAC はモニタリングが不要とされている。しかし DOAC であっても、出血時や虚血時の薬効評価として患者個人の凝固能の確認が必要となる場合がある。DOAC のモニタリング指標について評価したシステマティックレビューの結果を示す (表 2)。

トロンビン阻害薬であるダビガトランにおけるモニタリング指標としては、Dilute TT (dTT) および Ecarin clotting time (ECT) が血漿濃度との相関が非常に高いことが知られている¹²⁾。また、活性化部分トロンボプラスチン時間 (Activated Partial Thromboplastin Time : APTT) は活性化剤と微量のリン脂質を被検血漿に加えることで、凝固反応の増幅期 (Xase) を活性化し、その結果産生されたトロンビンが増幅期へフィードバックする反応を反映する検

査方法であり、トロンビン阻害薬の濃度依存的に凝固時間が延長することが知られている¹³⁾。

これらのモニタリング指標の使い分けは、血栓溶解剤投与の必要性を検討する場合や、緊急手術時における術前の内服薬を検討する場合などのスクリーニングの選択肢として APTT を使用し、体重過多や腎機能低下時の薬物の定量化のための選択肢として Dilute TT が国際血栓止血学会 (International Society on Thrombosis and Haemostasis : ISTH) が公表したガイドラインで推奨されている (表 3)¹⁴⁾。また、American College of Chest Physicians (ACCP) の Evidence-Based Clinical Practice Guidelines はそれぞれ TT と ECT を推奨している¹⁵⁾。

Xa 阻害薬では抗 FXa アッセイが血漿濃度との相関が非常に高く、その他の指標としてプロトロンビン時間 (Prothrombin Time : PT) が、薬剤の血漿中濃度と比較的よく相関することが指摘されている。抗 FXa アッセイは被検血漿に Xa を加え、Xa 阻害薬存在下で残存する Xa 活性を測定する方法であり、Xa 阻害薬の血中濃度をきわめて良好に反映する¹³⁾。また、PT は組織因子と十分量のリン脂質を加えることによりプ

表4 DOAC と相互作用が報告されている薬剤 (添付文書より記載)

		ダビガトラン	リバーロキサバン	アピキサバン	エドキサバン
併用禁忌	HIV プロテアーゼ阻害剤		↑		
	コピシタット含有製剤		↑		
	アゾール系抗真菌剤				
	イトラコナゾール	↑	↑		
	ボリコナゾール		↑		
	ミコナゾール		↑		
	ケトコナゾール*		↑		
併用注意	HIV プロテアーゼ阻害剤	↑		↑	↑
	アゾール系抗真菌剤				
	イトラコナゾール			↑	↑
	ボリコナゾール			↑	
	ミコナゾール			↑	
	ケトコナゾール*			↑	
	フルコナゾール		↑	↑	
	ホスフルコナゾール		↑	↑	
	マクロライド系抗菌薬				
	アジスロマイシン			↑	↑
	クラリスロマイシン	↑	↑	↑	↑
	エリスロマイシン		↑	↑	↑
	その他マクロライド系抗菌薬			↑	
	シクロスポリン	↑			↑
	タクロリムス	↑			
	アミオダロン塩酸塩	↑			↑
	キニジン硫酸塩水和物	↑			↑
	ジルチアゼム			↑	↑
	ベラパミル塩酸塩	↑			↑
	カルバマゼピン	↓	↓	↓	
	フェニトイン		↓	↓	
	フェノバルビタール		↓	↓	
	ナプロキセン			↑	
	リファンピシン	↓	↓	↓	
	セイヨウオトギリソウ	↓	↓	↓	

*：国内未発売

ロトロンビナーゼ複合体を活性化し、産生されるトロロニンによる凝固時間を測定する方法である。

これらのモニタリング指標は、ISTH のガイドラインではリバーロキサバン、アピキサバンの2剤に関してスクリーニング時にはPT、定量時には抗FXa アッセイを使用することが推奨され、CHEST ではリバーロキサバンのスクリーニング時はPT、リバーロキサバン、アピキサバンの2剤について、定量時は抗FXa アッセイが推奨されている。また、エドキサバンに関しては、2つのガイドラインで共に推奨されておらず、不明確な点も多い。また、試薬による感受性が一定でないこと、採血結果と臨床症状の間の関連性が明確でなく目標値を設定することが困難であることなどの問題点もある。

相互作用

DOAC は、VKA と比較して食事の影響を受けにくく、また薬物相互作用の報告も少ないが、CYP3A4 代謝や、p-糖タンパクとの競合に注意が必要である。代謝経路がDOAC と重なる薬剤のうち、添付文書上に記載のある薬剤をまとめる (表4)。DOAC はP-糖タンパクとCYP3A4 の代謝を受けるため、それらを阻害する薬剤の併用は、DOAC の作用を増強させ、出血が増えることが知られており、減量または併用禁忌とされるものが多い。

ダビガトランのプロドラッグであるダビガトランエトキシレートはBA が6.5% と低く、吸収過程で消化

表5 DOACの薬物動態(文献18をもとに筆者作成)

製品名 一般名 標的因子 プロドラッグ	プラザキサ ダビガトラン トロンビン	イグザレルト リバーロキサバン 第Xa因子	エリキュース アピキサバン 第Xa因子	リクシアナ エドキサバン 第Xa因子
	○	×	×	×
最高血中濃度到達時間(hr)	1.5～3	2～4	1～3	1～2
分布容積(L)	50～70	50	～23*	>300
半減期(hr)	12～17	5～9	9～14	9～11
生物学的利用能	6.5%	>80%	>50%	45%
蛋白結合率	35%	92～95%	87%	40～59%
代謝	グルクロン酸抱合	CYP3A4/2J2	CYP3A4	CYP3A4
体内動態 排泄	腎:80%	腎:66% (代謝活性物:33%)	腎:25%	腎35%
食事の影響	Tmax:延長 Cmax, AUC: 変化なし	Tmax:延長 Cmax, AUC: 増加	Tmax:延長 Cmax, AUC: 変化なし	Tmax:延長 Cmax, AUC: 変化なし
CYP3A4の基質	×	○	○	○
P-糖タンパクの基質	○	○	○	○
薬物相互作用	強力なP-糖タンパク阻害剤/誘導剤	強力なCYP3A4阻害剤・P-糖タンパク阻害剤/誘導剤	強力なCYP3A4阻害剤・P-糖タンパク阻害剤/誘導剤	CYP3A4阻害剤・P-糖タンパク阻害剤/誘導剤

管からP-糖タンパクを介して排泄される¹⁵。そのため、P-糖タンパク誘導剤もしくは阻害剤の併用によって血中濃度が変動する可能性がある。また酸性下で吸収・溶解されるためH2ブロッカーやPPIの併用によってBAが低下するという報告があるが、臨床問題ない程度とされている¹⁷。なお、代謝過程はグルクロン酸抱合が主であり、CYPが関与しないためCYPによって代謝される薬物との相互作用は可能性が低い(表5)。

一方リバーロキサバンのBAは約100%であり、吸収過程における相互作用は考えにくい。CYP3A4/5, 2J2, P-糖タンパク, ABCトランスポーターの基質であることが分かっているため、代謝・排泄過程でこれらを阻害、誘導する薬剤との相互作用の可能性はある。

アピキサバンのBAは50%程度であり、高脂肪食や高カロリー食、空腹状態によって血中濃度に変動は認められなかった。代謝過程においてはCYP3A4/5, 乳がん耐性タンパク質(BCRP), P-糖タンパクの基質であることから、これらを阻害または誘導する薬剤との併用投与によりアピキサバンの動態が影響を受ける可能性が考えられる¹⁹。

エドキサバンのBAは50%程度であり、P-糖タンパクとの相互作用が証明されている。代謝過程でCYP3A4が関与するが、CYP3A4の関与は10%未満と低い²⁰。

また、実臨床での相互作用のデータとして、Af患

者においてDOACと代謝経路を共有するほかの薬剤を併用した場合の大出血のリスクに及ぶ影響を調べた後ろ向き研究を紹介する²¹。アミオダロン、フルコナゾール、リファンピシン、フェニトインとDOACの併用は、単剤で用いた場合に比べ大出血リスクを有意に高めていた。一方で、アトルバスタチン、ジゴキシン、エリスロマイシンまたはクラリスロマイシンを併用した場合の大出血リスクは、DOAC単剤より有意に低かった。ベラパミル、ジルチアゼム、シクロスポリン、ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ボサコナゾール(国内未承認)、ドロネダロン(国内未承認)を併用した場合には、DOAC単剤との間に有意差は認められなかった。この結果はそれら薬剤が本当に臨床問題となる出血に関与するのかを確認した研究データであり、加えてアジア人のデータであることから、日本人に適應できる可能性は高く、アミオダロン、フルコナゾール、リファンピシン、フェニトインは特に臨床現場で注意すべき薬剤であると言える。しかし後ろ向きコホート研究であり、DOAC開始時に併用薬を考慮して投与量を調節した上でのデータであると考えられるため、リスク増加が見られなかった薬剤に関しても血中濃度の変動が起こる可能性はある。

おわりに

DOACを使用する場合、十分な抗凝固作用を維持

しながら，出血，特に頭蓋内出血などの重篤な出血を起こさないようにコントロールすることが必要である。DOACは頻回なモニタリング検査の必要がなく，食事の影響がないなど使用しやすい反面，過少投与や過量投与の判断がつきにくい，コスト面や服薬アドヒアランス，併用薬などを含めた各患者の特徴を踏まえた上で，抗凝固薬を選択していくことが大切である。

文 献

1. Tanigawa T, Kaneko M, Hashizume K, et al.: Model-based dose selection for phase III rivaroxaban study in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013; 28: 59-70.
2. 家子正裕：各種抗凝固薬の特徴とリスク評価. *JPN J ELECTROCARDIOLOGY* 2014; 34: 149-156.
3. Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, et al.: Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Ther* 2017; 39: 1456-1478.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
5. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al.: The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *JACC* 2014; 63: 321-328.
6. デビガトラン インタビューフォーム. www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/650168_3339001M1024_1_16Y_1F
7. QuarterWatch Monitoring FDA MedWatch Reports; 2017 July.
8. Dillinger JG, et al.: Dosing issues with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for the treatment of non-valvular atrial fibrillation: Why we should not underdose our patients. *Arch Cardiovasc Dis* 2018; 111: 85-94.
9. Moore TJ: Optimal dosing of rivaroxaban is undefined. *BMJ* 2016; 18: 355.
10. Aggarwal A: Rivaroxaban dosing is based on more than just pharmacokinetic properties. *BMJ* 2017; 356.
11. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, et al.: Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *Chest* 2017; 151: 127-138.
12. Giuseppe Lippi, Emmanuel J.Favaloro: Recent guidelines and recommendations for laboratory assessment of the direct oral anticoagulants (DOACs): is there consensus? *Clin Chem Lab Med* 2015; 53: 185-197.
13. 家子正裕：新規経口抗凝固療法における出血と虚血のリスク評価は可能か？ *JPN J ELECTROCARDIOLOGY* 2013; 33: 49-58.
14. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, et al.: Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2013 Jan 24.
15. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al.: Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e44S-e88S.
16. Di Minno A, et al.: Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev* 2017; 31: 193-203.
17. Stangier J, Eriksson BI, et al.: Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatranetexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 555-563.
18. Katherine P: Cabral: Pharmacology of the new target-specific oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2013; 36: 133-140.
19. 今井 希, 藤井 裕, 天野 学：経口FXa阻害薬アピキサパン（エリキュース）の薬理学的特性と臨床効果. *日薬理誌* 2013; 142: 247-254.
20. リクシアナ インタビューフォーム. www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/430574_33390A1F1029_1_LX9_1F
21. Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, et al.: Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA* 2017; 318: 1250-1259.

(受付：2018年3月5日)

(受理：2018年5月16日)

—症例報告—

メチルプレドニゾロンパルス療法が奏功した小児自己免疫性肝炎の1例

楊井 瑛美¹ 藤田 敦士² 鈴木たまほ¹
柳原 剛¹ 川上 康彦¹ 勝部 康弘¹

¹ 日本医科大学武蔵小杉病院小児科

² 日本医科大学千葉北総病院小児科

A Case of AIH Treated with Methylprednisolone Pulse Therapy

Emi Yanai¹, Atsushi Fujita², Tamaho Suzuki¹,
Takeshi Yanagihara¹, Yasuhiko Kawakami¹ and Yasuhiro Katsube¹

¹Department of Pediatrics, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

²Department of Pediatrics, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

Abstract

Autoimmune hepatitis (AIH) is a progressive inflammatory liver disorder characterized by serologically elevated transaminase levels, increased levels of immunoglobulin G (IgG), and the presence of autoantibodies. AIH in childhood often presents acutely, and the incidence of cirrhosis at the time of diagnosis is higher in children than in adults. We report a case of AIH treated with methylprednisolone (mPSL) pulse therapy in a 15-year-old boy. The patient was referred to our hospital due to transaminitis without subjective symptoms. He did not have a family history of hepatitis or autoimmune disease, and was generally in good condition. Laboratory examinations revealed transaminitis and hyperphosphatasemia, and elevated levels of serum IgG. Tests for serum anti-nuclear antibody (ANA) and anti-smooth muscle antibody were both positive. Screens for viral hepatitis, drug-induced liver injury, and metabolic diseases such as Wilson disease were negative. Liver biopsy showed portal and periportal lymphocyte and interface hepatitis. There were no bile duct changes. Conventional treatment of AIH in childhood consists of prednisolone (1-2 mg/kg/day), and the remission rate is high. However, relapse during treatment is common. In response to relapse, the dosage is increased and the treatment period is extended, which can lead to the characteristic side effects of corticosteroids. Compared to conventional treatment of pediatric AIH, mPSL pulse therapy is reported not only to normalize aminotransferase in a shorter time span, but also to reduce the side effects of corticosteroids. In our patient, one course of mPSL pulse therapy was selected, because the patient and his family hoped for a shorter period of hospitalization. The patient was hospitalized for only 8 days, and his levels of serum aminotransferase, IgG, and ANA quickly improved. Apart from the already high rates of cirrhosis at diagnosis and relapse during treatment, AIH in childhood also often presents with complications of overlap syndrome, which can lead to a worse prognosis. It is important that both pediatricians and physicians cooperate during transitions of care.

(日本医科大学医学会雑誌 2018; 14: 121-124)

Key words: autoimmune hepatitis, children, methylprednisolone pulse therapy, primary sclerosing cholangitis, cirrhosis

Correspondence to Atsushi Fujita, Department of Pediatrics, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital, 1715 Kamagari Inzai, Chiba 270-1694, Japan

E-mail: bx102761@nms.ac.jp

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

緒 言

自己免疫性肝炎 (Autoimmune hepatitis: AIH) は肝逸脱酵素、抗核抗体 (ANA) などの自己抗体、免疫グロブリンの上昇を認める炎症性疾患である。小児 AIH はまれな疾患であり診断時に肝硬変に至っている割合が成人に比べて高いため注意が必要である。今回我々は、無症状の肝機能異常を契機に AIH の診断に至り、メチルプレドニゾロン (mPSL) パルス療法が著効し短期入院ですみ、受験勉強への影響を最小限にとどめることができた 15 歳男子の 1 例を経験したので報告する。

症 例

15 歳男子。

主訴：肝機能異常。

家族歴：自己免疫性疾患や肝疾患なし。既往歴：輸血歴なし。

生活歴：市販プロテイン製剤の使用歴あり。

現病歴：当科入院 9 カ月前にマイコプラズマ肺炎に罹患時 (ミノサイクリン塩酸塩内服歴無し)、肝機能異常を認めたため当院紹介受診し、検査を勧められたが受けなかった。それから 9 カ月後に近医受診時に肝機能異常を再度指摘されたため、当科へ再度紹介受診し精査・肝生検目的で入院となった。

現症：身長 160 cm、体重 50 kg。意識清明で、腹部は平坦軟であった。その他に特記すべき所見は眼球結膜黄染・肝脾腫・下腿浮腫を含めて認めなかった。検

査所見 (Table 1)：血清トランスアミナーゼのほか、ALP、 γ GTP、T-Bil の上昇を認めた。凝固能の低下は認めず、血小板低下や貧血も認めなかった。IgG 2,389 mg/dL、ANA 320 倍、抗平滑筋抗体 (SMA) 40 倍であった。ウィルス性肝炎、代謝異常症などは否定的であった。以前使用していたプロテイン製剤は 9 カ月前から中止しており、薬剤性肝障害は否定的であった。腹部超音波検査で、肝実質は粗造で門脈壁の輝度上昇がみられ、肝辺縁は dull であった。肝左葉の腫大、脾腫大と少量の腹水を認めた。Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) で、胆管壁の明らかな不整、狭窄は認めなかった。肝生検組織像で門脈域は線維性の拡大がみられ、リンパ球主体の軽度～中等度の慢性炎症細胞浸潤を伴う interface hepatitis 像を認めた。ロゼット形成や胆管炎の所見は認めなかった。

厚生労働省による自己免疫性肝炎の診断指針 (2016) の診断基準 (Table 2) を満たし、ANA と SMA 陽性の 1 型 AIH と診断した¹⁾。

治療経過：家族の希望もあり肝生検後に退院し、外来治療でウルソデオキシコール酸を開始し、ALP、 γ GTP は改善したが、IgG、トランスアミナーゼは高値のままであった。そのため、加療目的で 4 カ月後の 12 月に再入院し mPSL パルス療法 (20 mg/kg/day, 3 日間) を 1 クール施行したところ、肝機能異常・高 IgG 血症ともに速やかに改善がみられ、入院後 8 日目に退院となった。外来では、順調に漸減し現在 PSL 維持量 (5 mg/day) で再燃なく経過している (Fig.1)。

Table 1 Blood examination

WBC	6,180 / μ L	AST	330 IU/L	CMV IgM	(-)	ANA	1:320
Neu	60.5 %	ALT	456 IU/L	CMV IgG	(-)	SS-A/Ro	(-)
Lympho	28.5 %	ALP	1,764 IU/L	EBV VCA IgM	(-)	SS-B/La	(-)
Eosino	3.5 %	γ GTP	379 IU/L	HBs Ag	(-)	SMA	1:40
Hb	15.3 g/dL	ChE	300 IU/L	HBs Ab	(-)	AMA	(-)
Plt	29.1×10^4 / μ L	T-Bil	0.85 mg/dL	HCV Ab	(-)	LKM-1	(-)
		D-Bil	0.47 mg/dL	HAV IgM	(-)	PR3-ANCA	(-)
PT (%)	>150 %	TP	9.1 g/dL	HAV IgM Ab	(-)		
APTT	31.8 sec	Alb	4.1 g/dL			Cu	177 mg/dL
		BUN	9.2 mg/dL			ceruloplasmin	45 mg/dL
		Cre	0.52 mg/dL			IgG	2,389 mg/dL
		CRP	<0.1 mg/dL			IgG4	102 mg/dL

CMV, Cytomegalovirus; EBV VCA, Epstein-Barr virus-viral capsid antigen antibody; ANA, Anti nuclear antibody; SS-A/Ro, Anti-SSA/Ro antibody; SS-B/La, Anti-SS-B/La antibody; SMA, Anti-smooth muscle antibody; AMA, Anti-mitochondrial antibody; LKM-1, Anti-liver-kidney microsome 1 antibody; PR3-ANCA, proteinase3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody

Table 2 Diagnostic criteria of Autoimmune hepatitis

1. Absence of other causes for hepatitis
2. Positive results for anti-nuclear antibody and/ or anti-smooth muscle antibody
3. Elevated serum Immunoglobulin G (more than 1.10 times the upper normal limit)
4. Presence of interface hepatitis and/ or lymphoplasmacytic infiltration histologically
5. Good response to corticosteroid treatment

Typical for AIH: positive for 1. plus positive for more than three among 2. ~ 5.

Atypical for AIH: positive for 1. plus positive for one or two among 2. ~ 5.

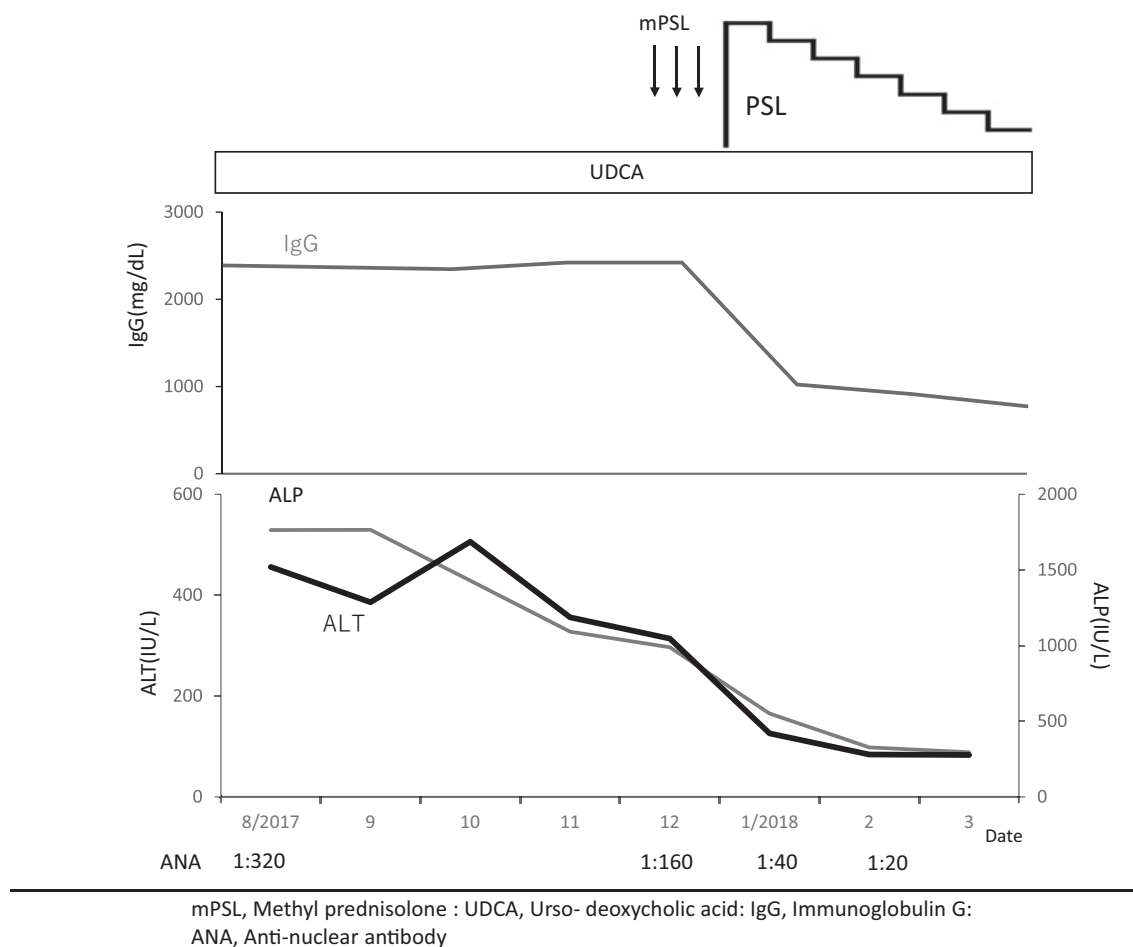


Fig. 1 Treatment and clinical course

考 察

小児 AIH はまれな疾患であり，発症率は 10 歳代で 0.6%，10 歳未満で 0.1% 未満とされ，本邦での年間新規発症件数は約 10 例と推察されている²³．小児 AIH では診断時にすでに肝硬変を認める割合が高く，11% と報告されている^{4,5}．ステロイド治療による反応は良好で 80% は寛解にいたり，一般的には予後良好な疾患であるが，再燃の割合が 40%⁶，治療法の違いにかかわらず 85% が最終的にアザチオプリンなどの免疫

抑制剤の導入を必要とする⁷との報告もあり，小児の AIH ではステロイドの長期投与による副作用の管理が重要となる．

海外のガイドラインなどではプレドニゾロン 1~2 mg/kg/day で初期治療し，6~8 週間で維持量（PSL 0.1~0.2 mg/kg/day）に減量することが推奨されているが，本邦の小児 AIH 例をこの方法で治療すると減量中に再燃が多数認められ，ステロイド総投与量が増加し成長障害が残ることも少なくないことが知られている¹²．本邦では mPSL パルス療法により，肝機能異常の改善までの期間の短縮，再燃の減少によるステロ

イド総投与量の減少が得られ副作用が減少すると報告されている¹⁸。本症例は受験生であり、入院期間の長期化は受験勉強に支障をきたすために避けたいとの患児・家族の希望もあり、1クルールのmPSLパルス療法を選択した。入院期間は8日間であった。

近年AIHと原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis: PSC)とのoverlap症例のOverlap syndrome(OS)が報告されている¹。さらにAIHと診断された8年後にPSCを合併しOSと診断された報告もあり、AIHとOSが同じ疾患の異なるバリエーションなのか、それとも異なる疾患なのかは明確にはされていない⁹⁻¹¹。両者とも血清学的には高IgG血症、自己抗体陽性など類似した点が多く、鑑別には胆管造影検査(MRCPまたはERCP)が必須とされる。OSの場合ステロイドや免疫抑制薬のみの治療では胆管の障害は進行するため、肝移植を必要とする頻度はAIHよりも高く、AIHと診断された症例においてもERCP、MRCPを含めた慎重な経過観察が必要である。本症例ではMRCPと肝生検で肝内胆管の狭窄、胆管壁の不整、onion-skin fibrosisなどのPSCに特徴的な像が認められず、ウルソデオキシコール酸の投与のみでは炎症の改善が得られず、mPSLパルス療法により速やかに検査所見が改善したことより、AIHと診断した。

まとめ

無症状の肝機能異常を契機に自己免疫性肝炎の診断に至り、mPSLパルス療法が著効し速やかにPSL維持量まで減量に成功した症例を経験した。入院期間は8日間と受験勉強に支障をきたさず、再燃なく寛解を維持している。今後については、AIH再燃やOS発症の可能性を考慮するとAIHと診断された本症例に

においても胆道系の評価を含めた長期フォローが必要になる。15歳という思春期に診断された本症例のようなケースでは、小児科医と内科医の医療連携が重要であると考えられる。

文 献

1. 自己免疫性肝炎(AIH)診療ガイドライン。厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班編, 2016.
2. 高橋宏樹, 銭谷幹男: 小児の自己免疫性肝炎: 疫学, 診断, 治療. 肝臓 2008; 49: 179-182.
3. 原 紳也, 竹本康二, 川田潤一ほか: 自己免疫性肝炎と原発性硬化性胆管炎のoverlap症候群の1例. 小児科臨床 2003; 56: 1849-1854.
4. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, et al: Autoimmune hepatitis in childhood: A 20-year experience. Hepatology 1997; 25: 541-547.
5. Sogo T, Takahashi A, Inui A, et al: Clinical features of pediatric autoimmune hepatitis in Japan: A nationwide survey. Hepatol Res 2018; 48: 286-294.
6. Floreani A, Liberal R, Vergani D, et al: Autoimmune hepatitis: Contrasts and comparisons in children and adults. A comprehensive review. J Autoimmun 2013; 46: 7-16.
7. Mieli-Vergani G, Vergani D: Autoimmune liver diseases in children. What is different from adulthood? Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011; 25: 783-795.
8. Sogo T, Fujisawa T, Inui A, et al: Intravenous methylprednisolone pulse therapy for children with autoimmune hepatitis. Hepatol Res 2006; 34: 187-192.
9. 乾あやの, 梅津守一郎, 十河 剛, 藤澤知雄: PSCを伴うAIH—小児例を中心に—. 肝胆膵 2017; 74: 977-981.
10. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al: Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: A 16-year prospective study. Hepatology 2001; 33: 544-553.
11. 大平弘正: 本邦における自己免疫性肝炎の現状と課題. 肝臓 2015; 56: 167-178.

(受付: 2018年4月23日)

(受理: 2018年5月24日)

—臨床および実験報告—

内在筋に着目した中指橈側尺側外転訓練 母指 CM 関節症の手術後療法としての効果と作用機序の検証

我妻 朋美¹ 萩原 祐介^{2,3} 伏屋 洋志⁴
菅野 麻希¹ 高橋 美香¹ 松元 秀次⁵

¹日本医科大学千葉北総病院リハビリテーション科

²医療法人社団湧水方円会稲田病院整形外科

³日本医科大学千葉北総病院整形外科

⁴東京都リハビリテーション病院

⁵日本医科大学大学院医学研究科リハビリテーション学分野

Middle Finger Abduction Exercise Focusing on the Intrinsic Muscles as Components of the Hand Arch

Tomomi Wagatsuma¹, Yusuke Hagiwara^{2,3}, Hiroshi Fuseya⁴,
Maki Sugano¹, Mika Takahashi¹ and Shuji Matsumoto⁵

¹Department of Rehabilitation Medicine, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

²Department of Orthopaedic Surgery, Inada Hospital

³Department of Orthopaedic Surgery, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

⁴Department of Rehabilitation Medicine, Tokyo Metropolitan Rehabilitation Hospital

⁵Department of Rehabilitation and Physical Medicine, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Background: We have observed that patients with restricted thumb opposition sometimes develop dysfunction of the intrinsic muscles around the metacarpal joint of the middle finger. Therefore, we developed a middle finger abduction exercise program which focuses on improvement of intrinsic muscle function during post-operative rehabilitation after thumb carpometacarpal arthroplasty. We report on the efficacy of the program herein.

Methods: Three patients with Eaton stage III-IV thumb carpometacarpal arthritis were included in the study. The effects of the exercise program were recorded. Ultrasonography and surface electromyography were used to evaluate the effects of the exercise in two healthy volunteers.

Results: Five minutes of exercise resulted in a 1- to 2-point improvement in the Kapandji opposition score, and a 1- to 3-cm improvement in thumb opposition to the base of the small finger. Ultrasonography and electromyography revealed that adductor pollicis, abductor pollicis brevis, opponens pollicis, and abductor digiti minimi contractions became more synchronous.

Conclusion: Our middle finger abduction exercise program improves thumb opposition significantly. The program may be particularly useful for post-operative rehabilitation after thumb surgeries; thumb opposition can be improved without thumb motion, which can be painful in the early post-operative period.

(日本医科大学医学会雑誌 2018; 14: 125-130)

Key words: intrinsic muscles, hand arch, thumb carpometacarpal arthritis, middle finger abduction exercise, opposition improvement

緒 言

手指機能が低下した症例では、手の内在筋の柔軟性や弾力性の低下、それに伴う可動域制限がみられる。内在筋は、手指機能を支える3つの（横・縦・対立）アーチ構成にも深く関わり、巧緻性にも影響を与える¹。なかでも、遠位横アーチの中指 MP 関節近傍は Keystone²とされている。福島らは、この遠位横アーチの形成に障害が生じると、直接障害されていない母指の運動にも影響が生じると報告しており³、手指機能に内在筋とアーチは重要である。

母指 CM 関節症（以下、母指 CMOA）の関節形成術後は外固定により、一次的に母指対立制限がみられる。その一因は、手関節周囲軟部組織、骨間筋や筋膜の変性と推察されるが、実際、Keystone 近傍の内在筋の柔軟性・弾力性の低下が認められる。

そのため、われわれは、術後の一般的な後療法である母指の自動関節可動域訓練⁴に加え、内在筋を介し

て母指に間接的なアプローチをする中指 MP 関節の橈側・尺側外転運動（以下、中指 EX）を考案した。

そこで、中指 EX 前後の即時的な母指対立運動変化の報告と、中指 EX 中の内在筋の動態を超音波検査および表面筋電図で計測し、その作用機序の検討を行ったので報告する。

対象と方法

1. 中指 EX とは (Fig. 1)

中指 EX とは、椅子座位机上前腕回内位で、手指ストレッチボード（酒井医療社製、フィンブル®）を用いて、可能な限り中指以外の手指を外転位に固定し、中指の外転（橈側外転・尺側外転）運動を継続して行うものである。中指 MP 関節は中間位に近づけ、摩擦を軽減させ中指の外転運動を行いやすくするように配慮した。

2. 研究 1

母指 CMOA の術後の母指可動域制限に対し、内在筋に着目した中指 EX 前後での変化の有無の検証を目的に、母指対立可動域の即時変化の評価を行った。

2-1 対象

母指 CMOA に対して関節形成術を行った患者 3 名 3 手。全例女性で、利き手は右側、年齢は 54~79 歳、病期は Eaton 分類⁸で stage III~IV と進行期であった。各症例の詳細は以下のとおりである。

症例 1: 78 歳、左手、病期は Stage IV。手術は大菱形骨切除の後に橈側手根屈筋半腱を用いて靱帯再建/腱球挿入（以下、LRTI）法で関節形成術を行った。

症例 2: 54 歳、左手、病期は Stage III。手術は大菱形骨の骨棘を切除し、長掌筋腱を用いて靱帯再建を行う引き上げ関節形成術を行った。

症例 3: 79 歳、右手、病期は Stage IV。MP 関節の過伸展変形も見られた。手術は母指 CMOA に対して症例 1 と同様の LRTI 法を行い、MP 関節過伸展変

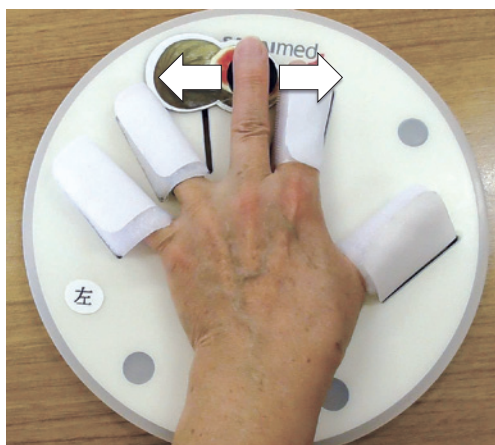


Fig. 1

Picture of the abduction exercise program for the middle finger. Move middle finger to the left and right, while other fingers are fixed onto the stretch board.

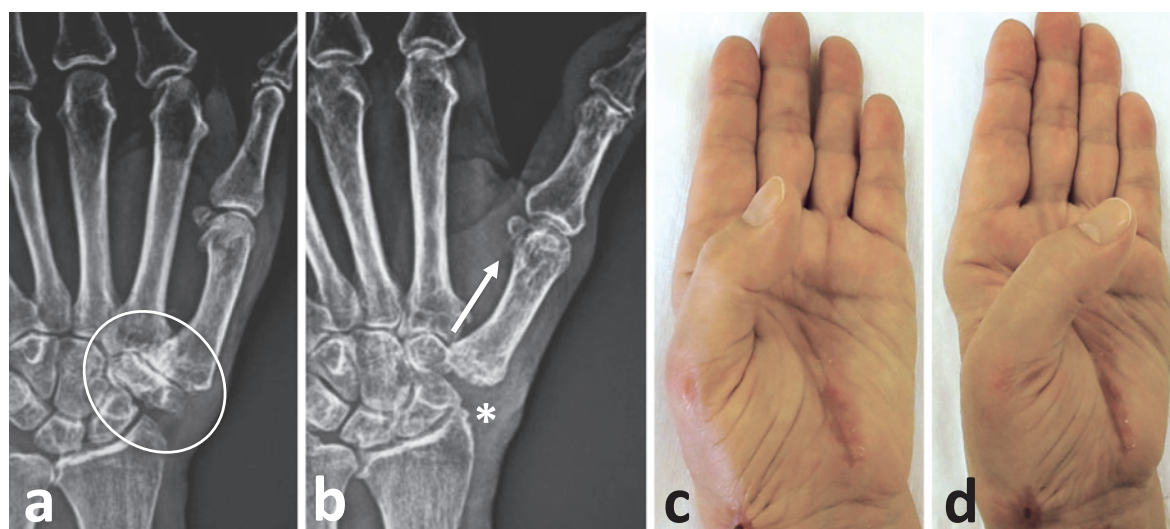


Fig. 2 Case 1, a 78-year-old woman

a) The preoperative plain radiograph revealed advanced, stage IV thumb carpometacarpal arthritis. b) The plain radiograph taken 3 months after surgery. The trapezium (the circled area on a) was resected, and ligament reconstruction and tendon ball replacement were performed with half-slip tendon of the flexor carpi radialis (↑, *). c) Before the middle finger exercise (EX), the patient was only able to oppose the thumb tip to the middle finger base. d) After the middle finger EX, she became able to oppose the tip to the small finger base.

形に対して短母指伸筋腱付着部の短縮術を施行した。

全症例で前腕から母指 MP 関節までの thumb spica cast 固定を術後 3 週間行い、固定除去後もスプリントを補助的に用いながら後療法を行った。

2-2 方法

症例 3 名に、疼痛の程度を確認しながら、中指 EX を患者のペースで 5 分間施行した。即時的变化の評価は、施行する前後での母指対立運動変化とし、評価項目は (1) 前腕回外位で対立運動時の母指指尖部の位置 (正面、側面像の動画撮影後に評価) (2) Kapandji スコア、(3) 母指指尖—小指基部距離 (以下、TPD) とし、(4) 訓練後に患者の内省を聴取した。また、(5) 手術前・手術後 3 カ月で単純 X 線による画像評価を行った。

3. 研究 2

中指 EX 中の母指対立運動に関わる筋群への影響の検証を目的に、中指 EX 中の手指の筋動態の評価を行った。

3-1 対象

健常成人女性 2 名 (平均 34 歳)。利き手側の右手を用いた。

3-2 方法

中指 EX 中の筋動態を倫理的配慮のもと (1) 超音波検査と (2) 表面筋電図検査にて行った。(1) は超

音波画像診断装置 (日立メディコ社製、My Lab Five[®]) を用いて観察した。プローブ圧迫による筋の変形を避けるため、水中で施行し、中指 EX 中の母指内転筋 (以下、Add) および短母指外転筋 (以下、APB)、母指対立筋 (以下、Opp) の動態を観察した。(2) は筋電図・誘発電位検査装置 (日本光電社製、MEB-2200 Neuropack[®]) を用いて、APB および小指外転筋 (以下、ADM) の筋腹に電極を貼付し、中指 EX 中の APB・ADM の筋活動を計測した。

結 果

1. 研究 1 の結果

(1) 母指対立運動時の動画変化は、症例 1 (Fig. 1)、症例 2 (Fig. 2) 症例 3 (Fig. 3) で示す。対立時の母指指尖部は、症例 1・3 は環指・小指間基部まで、症例 2 は手掌部まで到達した。

(2) Kapandji スコアは、中指 EX 後、症例 1 は 5→7、症例 2 は 7→9、症例 3 は 6→7 と改善した。

(3) TPD は中指 EX 後、症例 1 は 3 cm→2 cm、症例 2 は 3 cm→0 cm、症例 3 は 2.5 cm→1.5 cm と短縮した。

(4) 内省は、症例 1 は「指が軽くなる」、症例 2 は「親指が動きやすい」、症例 3 は「親指のつっぱりが減る」と聞かれた。

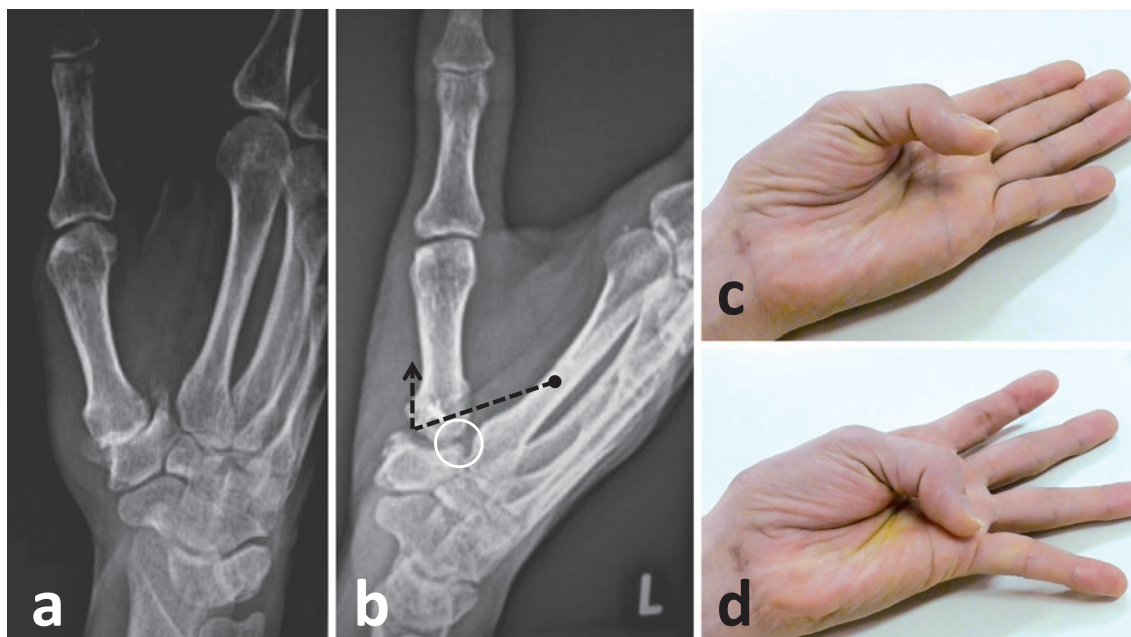


Fig. 3 Case 2, a 54-year-old woman

a) The preoperative plain radiograph revealed stage III thumb carpometacarpal arthritis. b) The plain radiograph taken 3 months after surgery. While the trapezium was preserved, osteophyte resection (circle) and suspension arthroplasty with the palmaris longus tendon (**black arrow**) were performed. c) Before the middle finger exercise (EX), the patient was unable to touch the palm with the thumb tip. d) After the middle finger EX, she became able to do so.

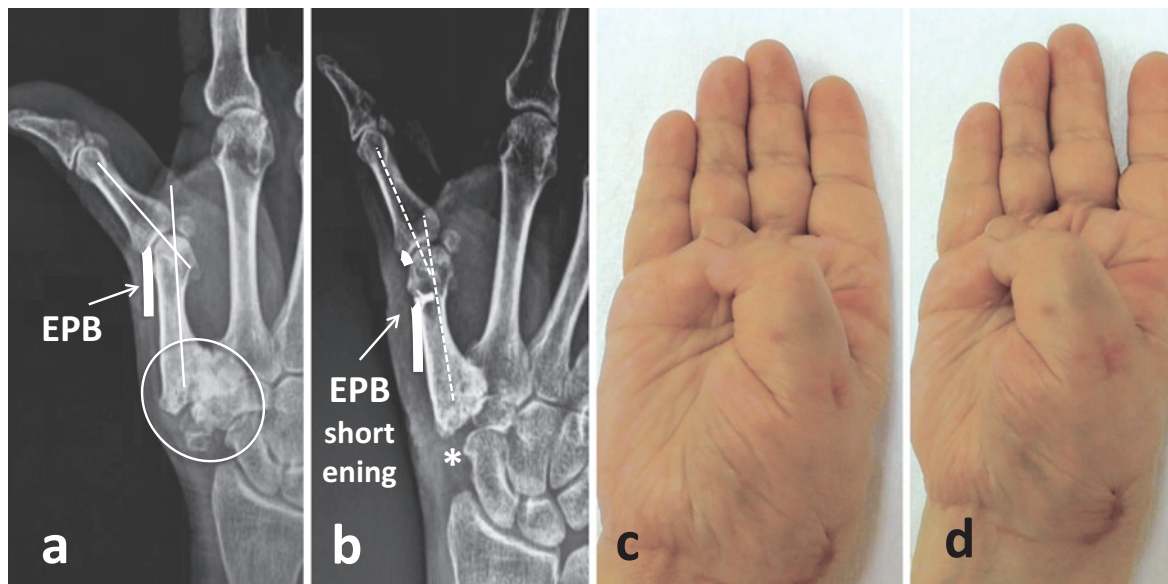


Fig. 4 Case 3, a 79-year-old woman

a) The preoperative plain radiograph revealed advanced, stage IV thumb carpometacarpal (CMC) arthritis accompanied by hyperextension deformity of the metacarpophalangeal (MP) joint. b) The plain radiograph taken 3 months after surgery. For thumb CMC arthritis, the trapezium was resected, followed by arthroplasty with half of the flexor carpi radialis tendon (*). For MP joint deformity, the attachment site of the extensor pollicis brevis (EPB) tendon was shortened. c) Before the middle finger exercise (EX), the patient was only able to oppose the thumb tip to the ring finger base. d) After the middle finger EX, she became able to oppose the tip to the small finger base.

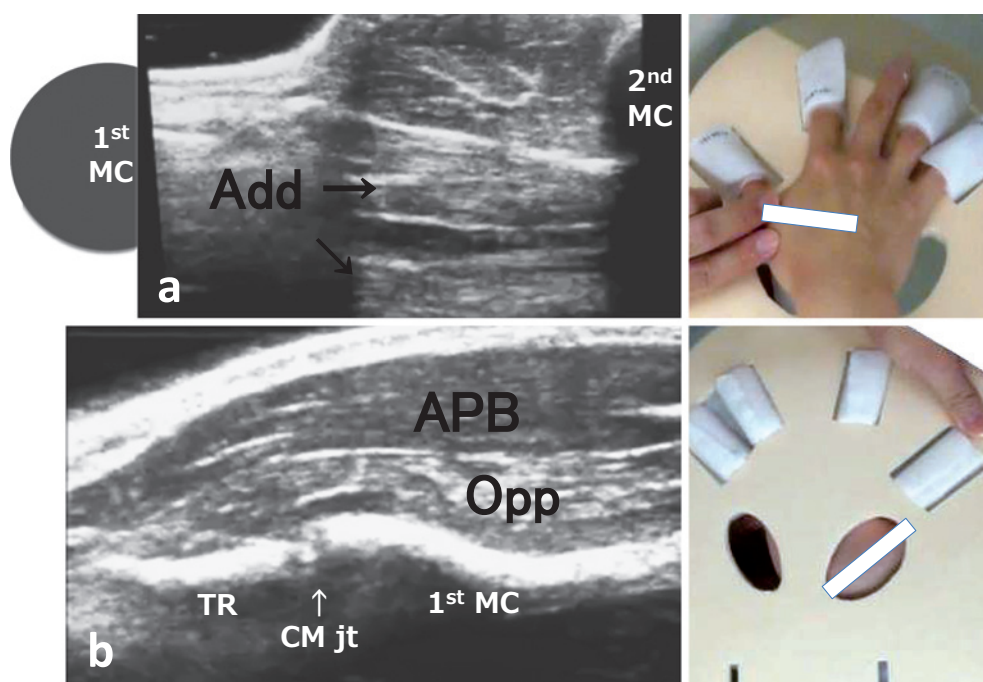


Fig. 5 Results of ultrasonography; the white bars in the images on the right indicate the location of the echo probe. a) The axial image of the dorsal aspect between the first and second metacarpal bones revealed contraction of the adductor (Add) of the thumb in tandem with the middle finger exercise (EX). b) The longitudinal image of the palmar aspect along the thenar revealed contraction of the abductor pollicis brevis (APB) and the opponens pollicis (Opp).

(5) 手術後3カ月の単純X線にて、3症例とも、大菱形骨腔またはCM関節腔裂隙が良好に維持していることが確認された。

2. 研究2の結果

(1) 超音波検査では、中指EXに連動してAdd・APB・Oppの筋収縮が確認された(Fig. 5)。(2) 表面筋電図では、中指EXに連動してAPB・ADMの収縮が確認され、APBは橈側外転時に、ADMは尺側外転時に、より収縮が強くみられた(Fig. 6)。

考 察

手指機能の根幹を支える手のアーチを構成する内在筋に着目した中指EXは、3症例ともに、Kapandjiスコア、TPD、母指対立運動の可動域を即時的に改善させた。また、超音波検査・表面筋電図の計測により、中指EXに連動した母指対立運動に関与する筋群の収縮が観察された。

今回、着目した内在筋に関与する遠位横アーチの先行研究では、白石らは、遠位横アーチは各指の位置、バランスの調整や力配分など手全体のフォームの柔軟

な動的变化に関わっていると報告している⁵。また矢崎は、MP関節は、類上関節であるため、生理的動揺性が確保されなければ手の握り、つまみ動作は実現できない⁶としている。これらから、母指CMOA術後の外固定により、母指のみならず遠位横アーチも変性をきたした可能性も考えられ、内在筋に着目する視点は重要と考えられた。

表面筋電図計測で、中指EX中、母指の対立運動に関与する筋群に関節運動を伴わない筋収縮がみられた。筋の固定筋的作用には、動的安定と静的安定とがあるが⁶、APB・ADMともに中指EX時、静的安定の固定筋として作用するためと考えられた。さらに、Addは第3中手骨に横頭・斜頭の起始部を持ち、比較的幅広く走行する筋である⁷。つまり、中指EXにより、中指MP関節付近の内在筋が収縮・弛緩され中指MP関節の生理機能改善に加え、母指筋群へのストレッチ・連動収縮効果に対立改善につながったと考えられた。

中指EXは、術後早期では痛みを感じやすい母指対立動作を、患部を直接動かすことなく改善させ、また即時効果も得られやすいことから術後リハビリテーションに有用である。一方で中指EXが内在筋、外在

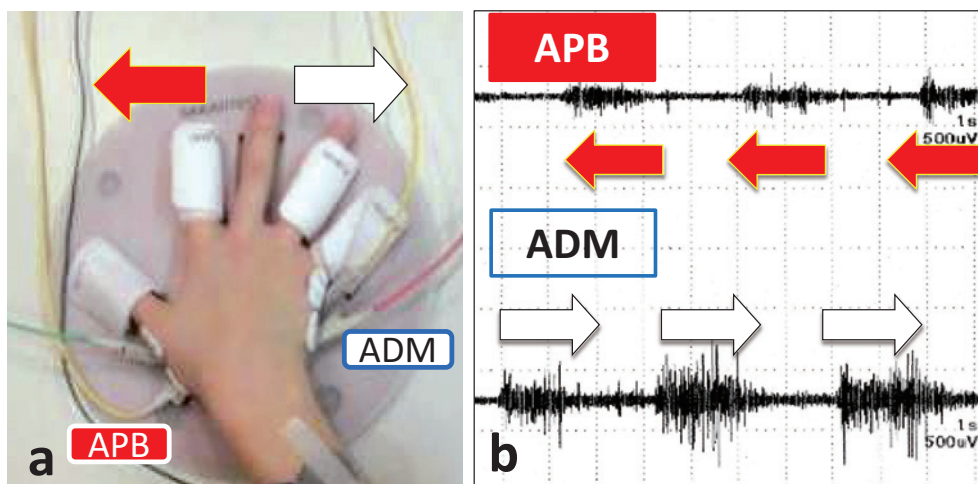


Fig. 6 Results of surface electromyography

- a) Electrodes were attached to the abductor pollicis brevis (APB) and the abductor digiti minimi (ADM).
 b) Both APB and ADM contracted in tandem with the middle finger exercise (EX).
 The level of contraction of APB was greater during radial abduction (**red arrows**), while that of ADM was greater during ulnar abduction (**white arrows**).

筋、手指全体に及ぼす影響の作用機序には、まだ不明な点が多い。今後も症例数を増やし、様々な視点から中指 EX がもたらす効果や影響について検討していきたい。

結 語

1：母指 CMOA の関節形成術後の母指の対立運動の可動域制限に対して中指 EX を行い、即時的改善がみられた。

2：健常手で、超音波検査と表面筋電図検査を行い、中指 EX 中に母指対立運動に関わる筋群に連動した収縮が観察された。

謝辞：本論文に対し、ご指導下さった獨協医科大学リハビリテーションセンター 大林茂准教授、多くの示唆を与えて下さった目白大学保健医療学部 作業療法学科 矢崎潔教授に深く御礼申し上げます。

文 献

1. Landsmeer JM, Long C: The mechanism of finger control, based on electromyograms and location analysis. *Acta Anat* 1965; 60: 330-347.
2. 弓夫光徳, 溝田勝彦, 村田 伸: エッセンシャル・キネシオロジー 機能的運動学の基礎と臨床. 2010; pp 143-172, 南江堂 東京.
3. 福島敏之, 車谷 洋, 砂川 融: 把持動作における母指と手のアーチの関連性の検討 三次元動作解析による定量的評価. *日本作業療法研究会雑誌* 2013; 16: 48-49.
4. 佐藤明俊, 渡部明子, 森田哲也, 平田 仁, 藤澤幸三: 母指 CM 関節症に対する術前・術後の作業療法. *関節外科* 2007; 26: 40-46.
5. 白石英樹, 村木敏明, 堀田和司, 藤田好彦: 手の遠位横アーチ (第 2~第 5 中手骨) の制限が手指巧緻動作に及ぼす影響. *日本手外科学会雑誌* 2012; 29: 1-5.
6. 矢崎 潔: 手の関節の動き 運動の理解. 2005; pp 28-35, 143-151, メディカルプレス 東京.
7. 上羽康夫: 手 その機能と解剖. 改訂 4 版, 2006; pp 140, 金芳堂 京都.

(受付：2018 年 3 月 14 日)

(受理：2018 年 5 月 16 日)

一話 題一

血管生物学研究における最近のトピック

日本医科大学先端医学研究所分子細胞構造学分野
福原 茂朋

私たちの体の中には、地球2周半、約10万キロメートルもの長さの血管が張り巡らされている。血管は、全身の約37兆個すべての細胞に酸素や栄養を供給し、二酸化炭素や老廃物を回収する生命維持に必要なライフラインである。また、ホルモンなどのメッセージ物質を輸送することで、臓器間ネットワークを構築し、生体恒常性維持に寄与している。そのため血管の機能異常は、本邦の主な死因であるがん、心疾患、肺炎、脳血管疾患を含む多岐に渡る疾患の発症や進展と密接に関連している。また、19世紀に現代医学の基礎を築いたウィリアム・オスラーが「人は血管とともに老いる」と述べたように、加齢に伴う老化の根本的な原因のひとつも血管機能の破綻にあると考えられている。このように血管研究の進歩は健康長寿社会の実現にきわめて重要である。

最近の血管研究のトピックとして毛細血管を被覆するペリサイト（周皮細胞）に関する研究が挙げられる¹²。毛細血管は、全身の血管の99%を占め、その直径は約10マイクロメートルときわめて細く、血液中の酸素や栄養を、全身すべての細胞に届けている。これまでの研究から毛細血管は年齢とともに減少することが知られており、それにより組織に十分な酸素や栄養が供給されず、疾患の発症や老化の進行に繋がりがやすくなると考えられる。また、加齢や運動不足、睡眠不足、糖質の過剰摂取などの生活習慣の乱れによっても、毛細血管の機能が低下する。最近、血管研究をリードする大阪大学の高倉伸幸教授らは、このような機能不全に陥った毛細血管を“ゴースト血管”と名付け、マスコミでも大きく取り上げられている。

それでは、毛細血管の消失や機能低下がいかに関与するのか？その鍵となるのが、毛細血管を被覆する“ペリサイト”である。ペリサイトは、毛細血管の内皮細胞の周囲を取り巻く細胞であり、動脈や静脈などの太い血管を被覆する平滑筋細胞とともに壁細胞と呼ばれる¹³。ペリサイトは、内皮細胞に作用することで内皮細胞同士の接着を強め、血管構造を安定化し、血管透過性を抑える働きを持つ。また、血管新生における機能的な血管構造の形成にもペリサイトが関与することが報告されている。さらに、ペリサイトは平滑筋細胞と同様に収縮能を有し、毛細血管の血管径と血流の調節に関与することが報告されているが、逆にそれを否定する報告もなされており今後の解析が必要とされる。

生体の中でペリサイトの機能が最も研究されているのが脳や網膜である。これら組織の毛細血管では、脳や網膜組

織と循環血液の物質交換を厳密に調節するために、内皮細胞・ペリサイト・アストロサイトが血液脳関門（BBB：blood-brain barrier）あるいは血液網膜関門（BRB：blood-retinal barrier）を形成する³。これまでの研究から、脳毛細血管におけるペリサイトの変性・脱落やBBBの血管透過性の亢進がアルツハイマー病などの認知症の発症に関与することが示唆されている。また、糖尿病網膜症患者の網膜毛細血管においてもペリサイトの乖離やBRBの破綻が見られる。最近、ペリサイトを人工的にアブレーションできるモデルマウスを用いた研究から、胎生期におけるペリサイトの一次的な乖離が、慢性的な炎症を惹起し、BRBの不可逆的な破綻を引き起こすことが報告され、糖尿病網膜症発症におけるペリサイトの重要性が示唆されている⁴。

このように近年、毛細血管を被覆するペリサイトに関する研究が精力的に行われているが、いまだ不明な点も数多く残されている。ペリサイトは、NG2やPDGFRβなどの細胞表面マーカーを発現し血管を被覆する細胞として定義されるが、実際にはヘテロな細胞集団であると考えられる。実際、ペリサイトの起源として、中胚葉に由来する間葉系細胞やマクロファージ、外胚葉に由来する神経堤細胞が同定されており、今後、異なった起源を持つペリサイトが機能的・構造的にも異なるのか検討が必要である。さらに、末梢組織の毛細血管を被覆するペリサイトの機能についても十分な解析がなされていない。今後、末梢組織においてペリサイトがいかに関与し毛細血管機能を制御しているのか、また、その破綻がいかに関与し毛細血管の消失や機能低下、さらには疾患の発症や老化の進行を引き起こすのか明らかにしていくことが重要である。

今後、毛細血管とそれを被覆するペリサイトの研究を通して、種々の疾患の病態の理解が深まり、健康長寿社会の実現に繋がることが期待される。

文 献

1. Armulik A, Genové G, Betsholtz C: Pericytes: Developmental, Physiological, and Pathological Perspectives, Problems, and Promises. *Developmental Cell* 2011; 21: 193-215.
2. Potente M, Makinen T: Vascular heterogeneity and specialization in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017.
3. Winkler EA, Bell RD, Zlokovic BV: Central nervous system pericytes in health and disease. *Nat Neurosci* 2011; 14: 1398-1405.
4. Ogura S, et al.: Sustained inflammation after pericyte depletion induces irreversible blood-retina barrier breakdown. *JCI Insight* 2017; 2: e90905.

（受付：2018年5月2日）

（受理：2018年5月16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. 85, No. 1 (2018 年 2 月発行) 掲載

Contrast-Enhanced High-Resolution MRI for Evaluating Time Course Changes in Middle Cerebral Artery Plaques

(J Nippon Med Sch 2018; 85: 28–33)

コントラスト強調高分解能 MRI による中大脳動脈プラークの経時変化

阿部 新¹ 関根鉄朗² 坂本悠記¹ 原田未那¹
高木 亮² 須田 智¹ 鈴木健太郎¹ 青木淳哉¹
米山正己³ 木村和美¹

¹日本医科大学大学院医学研究科神経内科学分野

²日本医科大学大学院医学研究科放射線医学分野

³フィリップスエレクトロニクスジャパン

背景と目的：症候性中大脳動脈（MCA）狭窄症は再発しやすいため、狭窄したプラークの経時変化を評価することは臨床的に重要である。この研究の目的は、コントラスト強調高分解能磁気共鳴画像法（MRI）の有用性を検討することである。

方法：症候性 MCA 狭窄を有する 7 人の患者に適用された 3D LOWRAT（3D turbo spin-echo images with low refocusing flip angle control）を有するコントラスト強調高解像度画像を、脳卒中発症 1 カ月以内および脳卒中発症 7 カ月後に施行した。視床の信号を基準に狭窄部のプラーク信号強度比を算出し、経時的変化を比較した。また狭窄の進行についても MR アンギオグラフィーを用いて比較した。

結果：7 例のうち 4 例において、狭窄部プラークの信号強度比は、初回よりも 7 カ月目が低下しており、そのうち 1 名は MRA で狭窄が改善していた。他の 3 人の患者では、信号強度比の経時的な変化は認められなかった。このうち 2 人は経過中に脳梗塞が再発した。

結論：症候性 MCA 狭窄プラークの経時変化の評価には、コントラスト強調高分解能 MRI は有用であるかもしれない。信号強度比が低下しない症例はプラークが不安定である可能性がある。

The Incidence of Pediatric Invasive Bacterial Diseases in Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital before and after the Introduction of Conjugate Vaccines

(J Nippon Med Sch 2018; 85: 34–38)

肺炎球菌、Hib ワクチン導入後の日本医科大学千葉北総病院における小児侵襲性細菌感染症による入院患児の推移

佐野透美¹ 鈴木たまほ¹ 西郡綾子¹ 宮武千晴¹
小泉慎也¹ 海津聖彦¹ 藤田敦士¹ 上砂光裕¹
常 彬² 石和田稔彦³ 浅野 健¹

¹日本医科大学千葉北総病院小児科

²国立感染症研究所細菌第一部

³千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野

インフルエンザ菌 b 型（Hib）ワクチンと 7 価、または 13 価の小児用肺炎球菌ワクチンは定期予防接種に導入後、インフルエンザ桿菌、肺炎球菌による侵襲性細菌感染症は劇的に減少していることが各国で報告されている。今回、我々は日本医科大学千葉北総病院における小児のインフルエンザ桿菌、肺炎球菌、そのほかの細菌による侵襲性細菌感染症の発症数を検討した。Hib ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンが定期予防接種となった 2013 年以後、両菌による侵襲性細菌感染症は激減したが、2015 年以後に 3 例の肺炎球菌による侵襲性細菌感染症を経験した。この 3 例における菌の血清型、遺伝子型、抗菌薬の感受性に関して検討を行い、血清型は 7F、12F であったことが分かった。Hib ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチン導入後、当院でも小児の侵襲性肺炎球菌、侵襲性インフルエンザ桿菌感染症は統計学的にも有意に減少し、抗菌薬の感受性も薬剤耐性の菌数は減少したが、他の菌を含めた全体の侵襲性感染症の数には変化がなかった。

Sphingosine-1-Phosphate (S1P) is a Feasible Biomarker in Predicting the Efficacy of Polymyxin B-Immobilized Fiber Direct Hemoperfusion (PMX-DHP) in Patients with Septic Shock

(J Nippon Med Sch 2018; 85: 39-46)

Sphingosine-1-phosphate (S1P) 値は敗血症性ショック患者に対する Polymyxin B-immobilized Fiber Direct Hemoperfusion (PMX-DHP) の臨床的効果予測の有用なマーカーである

井上 聡¹ 阪本雄一郎² 小網博之² 山田孝介²
永嶋 太¹ 三池 徹² 岩村高志¹ 小幡 徹³

¹佐賀大学医学部先進外傷治療学講座・外傷外科

²佐賀大学医学部救急医学講座

³滋賀医科大学外科学講座

目的：本研究の目的は敗血症性ショック患者に対する polymyxin B-immobilized fiber direct hemoperfusion (PMX-DHP) の臨床的効果を予測するために有用なバイオマーカーを特定することである。

方法：44 人の敗血症性ショックの患者を対象とし、PMX-DHP 導入後に収縮期血圧が 30 mmHg 以上上昇した群 (A 群) と上昇が 30 mmHg 未満であった群 (B 群) の 2 群に分けた。2 群間における患者背景や臨床的特徴の差を検証した後、敗血症の原因疾患 (外科的疾患か否か) と PMX-DHP の効果との相関関係、2 群間での臨床転帰の差に関して検討した。さらには PMX-DHP の効果予測マーカーを同定するために、Sphingosine-1-phosphate (S1P) を含む様々な敗血症関連バイオマーカーの PMX-DHP 前後における値を 2 群間で比較検討した。

結果：PMX-DHP は原因疾患に関わらず、敗血症性ショック患者の収縮期血圧を有意に上昇させた。治療が有効であった群では PMX-DHP は臨床的予後を改善する傾向はあったものの、両群間において有意差は認めなかった。おそらく対象患者数の不足が結果に影響したものと考えられた。PMX-DHP 導入前において、様々な敗血症関連バイオマーカーの中で唯一 S1P 値のみが両群間で有意差を認めた。また、S1P 値は治療が有効であった症例において有意に上昇した。

結語：敗血症性ショック患者において、PMX-DHP 導入前の S1P 値はその効果予測の良い指標となり得る。さらに、PMX-DHP 導入後の S1P 値のモニタリングによってその効果判定にも有用であることが示された。

Letter to the Editor

日本医科大学医学会雑誌 第14巻第1号 (2018; 14: 14-17)

築野 香苗 他

「生後45日目に突然死をきたした2:1房室ブロックを伴う
先天性QT延長症候群の1例」について

日本医科大学名誉教授

南八王子病院 新 博次

To the Editor :

「日本医科大学医学会雑誌」第14巻第1号に掲載された記事を拝読いたしました。目に留まった先天性QT延長症候群の症例報告（本学小児科からのもの）ですが、Figureの説明文Electro Cardiogram on admissionと記載されています。これはElectrocardiogram……と記載すべきであります。また、この心電図の診断（2:1 Atrioventricular blockと記載されています）は、これは不正確であります。

Figureの左半分の肢誘導をみると第1心拍（QRS）を先行P波が伝導したものと仮定すると、第2心拍、第5心拍は直前に出現しているP波との連結期は短く、かつ、RR間隔が他のRR間隔より長く、同一のRR間隔を示すことからこれら心拍は補充収縮と考えられます。すなわち2:1以下の伝導比の房室ブロックで補充収縮を伴う心電図と考えます。あるいは、2:1房室ブロックを示している時期の心電図を掲載すべきであります。以上2点を指摘させていただきますが、学術雑誌である以上、正確な記述が求められるものと考えます。

日本医科大学付属病院小児科

深澤 隆治

Authors Reply :

ご指摘ありがとうございます。確かに提示いたしました心電図は補充収縮と考えられる波形も含まれるものです。入院時の心電図（生後間もなくのもの）を提示することにこだわりすぎました。添付の心電図は入院翌々日（日齢3）のものです。本心電図では明らかなLQTと2:1房室ブロックが確認できると思います。提示いたしましたFigureはこちらに差し替えさせていただきます。真摯なご意見ありがとうございました。

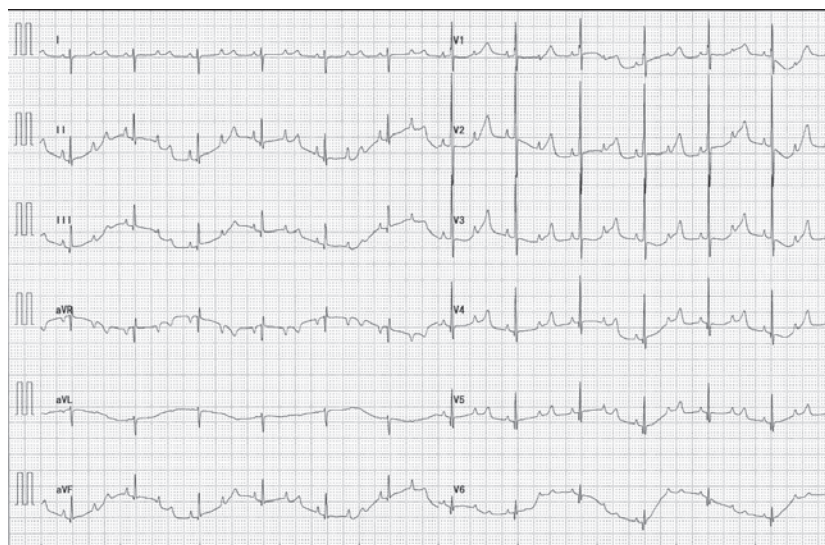


Figure Electrocardiogram on three-day-old

RR rate 75/min AA rate 150/min, 2:1 Arterioventricular block, corrected QT interval (Buzet/Fridericia) 0.783/0.754

—集会記事—

第 28 回学校法人日本医科大学
外国人留学者研究会抄録

日 時：2018 年 2 月 17 日（土）午後 1 時 00 分～午後 3 時 45 分

会 場：日本医科大学橘桜会館 2 階 橘桜ホール（千駄木校舎）

2 型糖尿病モデル WBN/Kob-Lepr^{fa} ラットにおける網膜の
病理組織学的検討胡 悦東^{1,4}, 康 徳東¹, 秋元敏雄²,
有馬武志³, 田川雅子¹, 永坂真也¹, 清水 章¹¹日本医科大学解析人体病理学²日本医科大学実験動物管理室³日本医科大学眼科学⁴中国医科大学附属第一医院眼科・中国

「背景」肥満や糖尿病などの生活習慣病の急増とともに、失明原因の一つである糖尿病網膜症も増加している。WBN/Kob ラットに肥満遺伝子 (Lepr^{fa}) を導入した WBN/Kob-Lepr^{fa} ラットは WBN/Kob ラットに比べ糖尿病を早期から発症する新規の糖尿病モデル動物である。

「目的」本研究では糖尿病の発症に伴う網膜の形態学的な変化を明らかにする目的で、WBN/Kob-Lepr^{fa} ラットにおける網膜の形態学的変化を WBN/Kob ラットや Wistar ラットと比較検討した。

「方法」生後 4, 6, 8, 11 月齢の WBN/Kob-Lepr^{fa} ラット, WBN/Kob ラットおよび Wistar ラットの眼球を用い、光顕、免疫染色、TUNEL 染色、低真空走査電子顕微鏡 (LV-SEM)、real-time PCR を用いて網膜の血管、網膜の各層構造の病理所見を解析した。

「結果」4 カ月齢では網膜の視細胞層の厚さが減少するが、各群間で著変は認められない。6 カ月および 8 カ月齢では WBN/Kob-Lepr^{fa} ラットは他の二群より著明な内腔狭窄した網膜毛細血管の数が増加し、その周囲に TUNEL 陽性細胞も多く認められた。また、6, 8, 11 カ月齢の WBN/Kob-Lepr^{fa} ラットでは 4 カ月齢の WBN/Kob-Lepr^{fa} ラットに比較し光受容細胞（視細胞）層で杆状体錐状体の細胞体が著しく減少し、11 カ月齢の WBN/Kob-Lepr^{fa} ラットでは消失する傾向がみられた。8 カ月齢の WBN/Kob-Lepr^{fa} ラット（3/5 匹）に一部に牽引性網膜剥離による網膜肥厚もみられた。

「結語」これらの結果から WBN/Kob-Lepr^{fa} ラットにおける早期からの糖尿病の発症により網膜毛細血管障害による光受容細胞の減少が起こり、視力障害が進行することが示唆された。

The Vitreo-retinopathy in WBN/Kob-Lepr^{fa} Rat—A Spontaneous Retinal Degeneration and Type 2 Diabetic Mellitus Animal Model

Yuedong Hu

Introduction: WBN/Kob-Lepr^{fa} rat (WKF) is a new developed animal model of diabetic mellitus (DM) that is

characteristic as early onset DM and congenital retinal degeneration.

Purpose: To compare the pathological changes of retina in Wistar Bonn/Kobori rat (WK), WKF and Wistar rats.

Method: The retinas of 4, 6, 8- and 11-month-old WKF, WK, and control Wistar rats were analyzed by pathology, immuno-histology, and RT-PCR of RNA extracts.

Results: At 4 month, the thicknesses of outer segment of the photoreceptor were thinner in WK and WKF rats, but there was no difference between two groups. At 6, 8, 11 month, the outer part of retina got thinner and thinner. At 6 and 8 month increased TUNEL-positive staining of pericytes and relatively serious microvascular changes were found in WKF rats. Obvious vitreo-retinopathy changes of local retina were founded in WKF rats in 8 months.

Conclusions: Early retinal and capillary lesions mainly come from photoreceptor degeneration. With the increase of blood glucose, accelerated vitreous retinal vascular changes were observed. WBN/Kob-Lepr^{fa} rat is a useful animal model for both photoreceptor degeneration and diabetic retinopathy studies.

希少腫瘍における循環腫瘍 DNA：直腸肛門部悪性腫瘍の 2 例

鄭 見宝^{1,2}, 山田岳史¹, 高橋吾郎¹,
小泉岐博¹, 進士誠一¹, 横山康行¹,
岩井拓磨¹, 武田幸樹¹, 原 敬介¹, 内田英二¹¹日本医科大学消化器外科学²西安交通大学附属第一医院消化部部門・中国

緒言：希少腫瘍は症例数が少なく、治療法が確立されていない。また、適切なバイオマーカーがないため、正確なフォローアップが困難である。

目的：循環腫瘍 DNA (circulating tumor DNA ; ctDNA) が直腸肛門部悪性黒色腫 (anorectal malignant melanoma ; ARMM) 患者において、バイオマーカーとして使用可能か検討する。

方法：ARMM2 症例の原発巣およびリンパ球から DNA を抽出し、次世代シーケンサーを用いて腫瘍特異的突然変異を同定した。術前術後に採取した血漿 1 mL から DNA を抽出し、digital PCR を用いて ctDNA を定量した。また、コントロールとして血清 LDH 濃度を測定した。

結果：腫瘍組織より症例1ではNRAS変異 (p.G12S) を、症例2ではKIT変異 (p.Y553Hおよびp.Y646C) を同定し、変異頻度 (Variant allele frequency: VAF) は、それぞれ46.3%, 41.2%, 26.1%であった。症例1では、ctDNAの術前濃度は22.9コピー/mL (VAF, 0.65%) であったが、根治切除後45日目、96日目、293日目の検体では0コピー/mLであった。経過中に施行したCTおよびPETでは、再発または転移は確認されなかった。症例2では、ctDNAの術前濃度は35.5コピー/mL (VAF, 1.20%) および49.2コピー/mL (VAF, 1.70%) であった。術後1年で肺転移が認められたが、同じタイミングで採取した血液のctDNA濃度は、128コピー/mL (VAF, 3.41%) および40.2コピー/mL (VAF, 1.34%) であった。両症例ともに、血清LDH値は手術前後およびフォローアップ期間中正常範囲内であった。

結論：ctDNAは、ARMM患者における有望なバイオマーカーである。

Utility of Circulating Tumor DNA to Assess Tumor Dynamics for Anorectal Malignant Melanoma

Jianbao Zheng

Background: Anorectal malignant melanoma (ARMM) is a rare tumor and there is no suitable biomarker, so accurate follow-up is difficult.

Object: To investigate whether circulating tumor DNA (ctDNA) can be used as a biomarker for ARMM patients.

Methods: We identified tumor specific mutations by comparing primary tumor DNA and corresponding lymphocyte DNA using next-generation sequencing. ctDNA was quantified using digital PCR and serum lactate dehydrogenase (LDH) concentrations were also measured as a control.

Results: One NRAS mutation (p.G12S) in case 1 and two KIT mutations (p.Y553H and p.Y646C) in case 2 were identified, respectively. In case 1, the preoperative ctDNA concentration was 22.9 copies/mL, and 0 copy/mL in the samples on days 45, 96 and 293 after curative resection. The CT and PET scan showed no sign of recurrence during follow-up. In case 2, the preoperative concentrations of ctDNA were 35.5 copies/mL and 49.2 copies/mL. Bilateral lung metastases were found one year after surgery. Both concentrations of ctDNA detected simultaneously were 128 copies/mL and 40.2 copies/mL. In both patients, however, LDH concentrations did not change before and after tumor resection.

Conclusions: ctDNA can be a promising biomarker in patients with ARMM alternative to serum LDH level.

経皮的冠動脈インターベンション (PCI) における各種血管内イメージングの応用

李 俊強^{1,2}, 高野仁司¹, 時田祐吉¹,
井守洋一¹, 清水 渉¹

¹日本医科大学循環器内科学

²哈尔滨医科大学附属第一医院循環器科・中国

近年、血管内超音波 (IVUS) や光干渉断層法 (OCT) など様々な血管内イメージングモダリティが経皮的冠動脈インターベンション (PCI) において用いられるようになってきている。私の日本医科大学での留学における主要目標はPCI前、PCI中、PCI後のIVUSやOCTの画像の理解および解析方法を学ぶことである。IVUSとOCTにはそれぞれ特徴があり、IVUSは視野深度が深く血管全体の情報を得ることができることが特徴である。一方OCTは空間分解能に優れる点が特徴で、プラークの性状などに関する詳細な情報を得ることができる。実際のPCIの際にどちらのイメージングモダリティーを用いるかはその特性を理解した上で病変形態や病態などを考慮して決定される。そこで私はまず実臨床の場でさまざまな病変形態、すなわち分岐部病変や左冠動脈主幹病変、慢性完全閉塞性病変などに対するPCIにおいてどのようにこれらイメージングモダリティが用いられているかを見て学び、またその解析のポイントとなる点を学んだ。またそれとは別に、循環器内科で行われている急性冠症候群を対象としOCTを用いた臨床研究の画像解析にも携わることができた。加えて回診やカンファレンス、症例検討会などに参加することにより一般臨床の知識を深めることもできている。今回の留学を通じてPCIや血管内イメージングはもちろん循環器内科全般にわたり新たな知見を得ることができ、引き続き日々研鑽をつんでいるところである。

Application of Intravascular Imaging Modalities in Percutaneous Coronary Intervention

Jianqiang Li

Currently, the intravascular imaging tests in cardiology field include intravascular ultrasound (IVUS) and optical coherence tomography (OCT), which are used to guide the percutaneous coronary intervention (PCI). My main purpose of being in Nippon Medical School Hospital (NMSH) is to learn how to analyze the image of IVUS and OCT before, during, and post PCI. Both modalities have their own merits, e.g. IVUS possessing better penetration ability and OCT possessing better visual clarity. So far, I have observed the use of above imaging tests in many types of lesions, such as bifurcation, left main artery, and chronic total occlusion, and mastered the key tips in analyzing the results of the imaging tests. Apart from that, I am also participating in a clinical research concerning the use of OCT in patients with acute coronary syndrome. In addition, I got involved in medical rounding, outpatient work, morning conference, and case discussion, and had a further understanding of the daily medical practice in NMSH.

同時多発口腔癌：原因・治療および結果

蔡 嘉軒^{1,2}, 高 煌凱², 小川 令¹

¹日本医科大学形成再建再生医学

²長庚紀念醫院形成再建外科・台湾

目的：同時多発口腔癌（MOC）の患者の適切な治療と生存率についてはあまり知られていない。この研究の目的は、MOCの臨床病理学的発症機序の解明と、MOC患者の予後を単一の口腔癌（SOC）患者のそれと比較、および自己遊離組織再建において経済的な観点からの適切な再建方法の選択を明らかにすることである。

方法：最低1つの有棘細胞癌を有しており、2006年から2014年に外科的手術を受けた603人の患者を後向きに検討した。

結果：外科手術を受けた口腔癌の603症例の中では、MOCは20症例であった（3.3%）。MOC患者はSOC患者と比較して、年齢や部位、pT値、pN値、病理学的ステージ、被膜外増殖、神経周囲・骨浸潤などにおいて優位差を認めなかった。MOCとSOCの5年生存率と無病生存率はそれぞれ72.6%と68.7%、65.3%と64.8%であり優位差を認めなかった（ $p=0.785$, $p=0.770$ ）。ALT皮弁が主として再建に使用された。MOC症例の複数の欠損部を被覆するための再建方法について血管解剖に基づいて分類が提唱された。

結論：MOCとSOCは、臨床病理学的特徴で差を認めなかった。MOC患者の予後は、SOC患者のそれと同様であった。両者とも切除と再建が根治に必要であった。チーム管理アプローチがMOC患者の治療に必須であると考えられた。

Multiple Concomitant Oral Cavity Cancers: Incidence, Management, and Outcomes

Chia-Hsuan Tsai

Background: Little is known about the appropriate treatment and long-term survival of patients with multiple concomitant oral cavity cancers (MOC). The aim of this study was to clarify the clinicopathological features of MOC, to compare the prognosis of MOC patients with that of patients with single oral cavity cancers (SOC), and to describe reconstructive options based on the concept of economy in autologous tissue transfer.

Methods: Data from 603 patients diagnosed with at least one squamous cell carcinoma of the oral cavity who underwent surgery for primary oral cavity cancers between 2006 and 2014 were reviewed retrospectively to identify MOC patients.

Results: Among 603 cases of surgically resected primary oral cancers, 20 cases (3.3%) with MOC were identified. Patients with MOC did not differ from patients with SOC in age, and their index lesions did not differ in pT value, pN value, pathological stage, extracapsule spread, or perineural or bone invasion. The 5-year overall and disease-free survival rates for MOC and SOC

cases were 72.6% vs 68.7%, and 65.3% vs 64.8%, respectively ($P=0.785$ and 0.770 , respectively). The anterolateral thigh flap was widely applied. According to its origin of blood supply, the reconstructive options of MOC patients with separated defects were classified and proposed.

Conclusions: MOC and SOC were similar in clinicopathological characteristics. The prognosis of patients with MOC was similar to that of patients with SOC. Resections were performed with curative intent. A multidisciplinary team management approach is essential for customized treatment in MOC patients.

Keyword: Head and neck, oral cancer, OSCC, squamous cell carcinoma, synchronous.

CT血管造影を用いた手掌中央部橈側における皮膚穿通枝の血管解剖研究

Tien Linh Nguyen Doan^{1,3}, 小野真平¹,

林 宏光², 秋山 豪¹, 小川 令¹

¹日本医科大学形成再建再生医学

²日本医科大学放射線医学

³Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery Department of Viet Nam National Institute of Burn・ベトナム

【緒言】皮弁の栄養血管となる皮膚穿通枝の血管解剖研究において、手掌部に焦点を当てて解析した報告は少ない。本研究の目的は、CT血管造影を用いて手掌中央部橈側における皮膚穿通枝の血管解剖を明らかにすることである。

【対象と方法】手部のCT造影検査を施行した10症例（10手）を対象にした。DICOMデータはSYNAPSE VINCENT（Fujifilm Medical Co., Tokyo, Japan）で解析した。検査項目は、（1）皮膚穿通枝が分岐する主幹動脈の種類、（2）皮膚穿通枝の血管径、（3）皮膚穿通枝の深筋膜～真皮までの長さ、（4）皮膚穿通枝の位置、とした。なお、血管径0.7 mm以上の皮膚穿通枝を対象とした。

【結果】10例中6例で1本、残りの4例で2本の皮膚穿通枝を認めた。すべてで14本の皮膚穿通枝を認めたが、浅掌動脈弓からの分岐が43%（6/14）、母指指動脈からの分岐が同じく43%（6/14）、示指橈側指動脈からの分岐が14%（2/14）であった。皮膚穿通枝の血管径は0.9～1.5 mmであった。すべての皮膚穿通枝は、短母指屈筋の遠位縁上で、かつ種子骨より18 mmの点を中心とした直径22.6 mmの円内に存在した。

【結論】CT血管造影を用いて手掌中央部橈側における皮膚穿通枝の血管解剖を明らかにした。手部の皮弁選択の一助になることが示唆された。

MDCT Anatomical Analysis of Perforating Vessels in the Radial Aspect of the Mid-palm

Tien Linh Nguyen Doan

Introduction: Soft-tissue defects of the hand following trauma or tumor resection often require early flap coverage to achieve optimal functional and aesthetic outcomes. However, there are few previous anatomical

studies about perforating vessels in the palmar region. The aim of this study is to reveal 3-dimensional anatomical structure and morphology of perforator arteries in the mid-palm by using the MDCT angiography on the living body.

Material and Method: A total of 10 patients was examined by MDCT angiography. All collected DICOM data were analyzed by SYNAPSE VINCENT (Fujifilm Medical Co., Tokyo, Japan). The parameters that were examined included: (1) source vessels of perforators, (2) diameter of perforators, (3) length of perforators above deep fascia, and (4) location of perforators measured on skin surface.

Result: The diameter of perforators was from 0.9 to 1.5 mm. There had been 4 cases with 2 perforators; on the other hand, other 6 cases had 1 perforator. Totally 14 perforators were detected; including perforators bifurcated from the superficial palmar arch and princeps pollicis artery which account for similar proportion about 43% (6/14). Besides, only 14% (2/14) of perforators which originated from radial palmar digital artery of the index finger. On palmar skin surface, all the perforators were located in a circle of 22.6 mm diameter, whose center was located over the lateral edge of the flexor pollicis muscle and 18 mm from the Sesamoid bone.

Conclusion: Our MDCT angiographic study showed characteristic findings of perforator arteries in mid-palmar region. The results may assist plastic surgeons in selecting appropriate flaps.

サザンブロット法による加齢に伴うメダカのテロメア長動態

Wannapimol Kriangwanich^{1,2}, 畠山 仁¹, 土田修一¹

¹日本獣医生命科学大学 獣医学部獣医学科
獣医学総合教育部門

²Chiang Mai University・タイ

「目的」テロメアは染色体末端にある構造物である。寿命とテロメア長の関係についてはヒト以外の報告は極端に少ない。そこでヒトと同様に魚類メダカにおける死亡時（エンドポイント）のテロメア長の動態を確認する。

「方法」材料は死亡したメダカ（3～62カ月齢）を用い、テロメア長の測定はサザンブロット法に従い TeloTAGGG Telomere Length Assay（Roche 社製）を用いて行った。DNA 抽出後制限酵素 *Hinf* I で切断し、アガロースゲル電気泳動で分離してサザンブロッティングのためにナイロンメンブレンにバキュームトランスファーした。ブロットした DNA を DIG 標識テロメアリポートプローブとハイブリダイズし、アルカリホスファターゼ標識抗 DIG 抗体とインキュベート後固相化されたテロメアプローブを高感度化学発光基質 CDP-Star で可視化した。ルミノ イメージアナライザー LAS にて画像を取り込み、テロメア測定ソフト Telometric にてテロメア長を求めた。

「結果」テロメア長が加齢に伴い短縮し、老化に関連する

ことが示唆された。雌雄差に関しては雌の方が雄より長寿で、テロメア長も長かった。

Telomere Length Dynamics in Medaka Fish with Age by Using Southern Blot Techniques

Wannapimol Kriangwanich

Telomeres of vertebrates are the DNA protein structures located at the ends of chromosomes consisting of the tandemly repeated TTAGGG motif. Telomere shortening occurs when cells divide, both *in vitro* and *in vivo*. Furthermore, telomeres vary widely in length between individuals of the same age, which might cause by individual differences in their exposure or response to telomere shortening stress factor. Thus, the observation that telomere shortening with increasing age are implicated cellular aging has led to the proposal that telomere length is a biomarker of aging. In the present study, we measured telomere length (terminal restriction fragment length) in a small freshwater teleost fish, medaka (*Oryzias latipes*), from the age three months until five years (sixty two months) which were dead by the natural causes both male and female. From the results, we found that telomere length is inversely correlated with increasing age and the sex differences in telomere length and longevity is exist in teleost fish, female medaka fish have longer life span and longer telomere length than male medaka fish. The result of this study shows that telomere is shortening during aging in medaka fish which is similar to human.

生後発達期精巣と精子形成における Wwox タンパク質の発現動態

Md. Abdullah-Al Mahmud^{1,2}, 野口 蒔¹, 土門綾華¹,
栃木裕貴¹, 片山健太郎¹, 鈴木浩悦¹

¹日本獣医生命科学大学 獣医学部獣医学科 獣医生理学研究室

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

WW ドメインを含むオキシドリダクターゼ (Wwox) は内分泌ホルモンによって制御を受ける組織で高度に発現する短鎖デヒドロゲナーゼ/リダクターゼファミリーの一員である。Wwox は腫瘍壊死因子 α によるアポトーシスに関与する推定上の抗腫瘍因子であり、タンパク質の退行、転写、および RNA スプライシングなどの様々な細胞内機能に関与する。Wwox の突然変異は成長遅延、ステロイド産生異常、癲癇発作、早期致死などの原因となることが報告されている。以前われわれは、Wwox を欠損する雄のラットで、成熟ライディッヒ細胞の分化遅延、初回精子形成での生殖細胞のアポトーシスの増加、血中の低テストステロン高ゴナドトロピン状態を見出した。本研究では精子形成での Wwox の役割を明らかにするために、ウエスタンブロットと免疫組織化学を用いて、成熟過程の正常精巣で Wwox の発現と局在を調べた。

精巣での Wwox の発現は日齢に伴って上昇し、強い免疫

染色性が胎子型と成熟型の両方のライディッヒ細胞で検出された。さらに、中等度のシグナルが精細管内で観察され、このシグナルの動態は精子形成ステージに依存して変化し、精粗細胞、精母細胞、精子細胞に局在していた。これらの結果は、Wwox 欠損ラットで観察された生殖細胞のアポトーシスが、ライディッヒ細胞の分化遅延による低テストステロンレベルによって二次的に引き起こされる可能性があるほか、生殖細胞で機能する Wwox の欠損により直接誘導される可能性があることを示唆している。

Expression and Localization of Wwox in Developing Testis and Spermatogenesis

Md. Abdullah-Al Mahmud

WW domain-containing oxidoreductase (Wwox) is a member of the short-chain dehydrogenases/reductases family which is highly expressed in hormonally regulated tissues. Wwox is a putative tumor suppressor responsible for tumor necrosis factor- α -induced apoptosis and involved in a wide variety of cellular functions such as protein degradation, transcription, and RNA splicing. Mutation of Wwox causes growth retardation, impaired steroidogenesis, epileptic seizures, and early death. Previously, we found delayed differentiation of adult Leydig cells, increased apoptotic germ cells in 1st round spermatogenesis, and plasma low testosterone-high gonadotropin in Wwox deficient male rats. To explore the role of Wwox in spermatogenesis, we investigated the expression and localization of Wwox in normal testes during postnatal maturation using Western blotting and immunohistochemistry.

The testicular expression of Wwox was gradually increased with age. The intense immunostaining was detected in both fetal and adult Leydig cells, and moderate signals in seminiferous tubules altered depending on spermatogenic stages. The signal was located in the cytoplasm of spermatogonia, spermatocytes, and spermatids. These results suggest that the delayed spermatogenesis in Wwox deficient rats is secondarily caused by low testosterone level due to affected Leydig cells and/or directly caused by increased apoptosis due to loss of Wwox in germ cells.

カサゴ T 細胞マーカー (CD4, CD8 β , CD28 および CD3 ϵ) の遺伝子クローニングと発現解析

Lee Yih Nin^{1,2}, 倉田 修¹, 和田新平¹

¹日本獣医生命科学大学 獣医学部獣医学科 水族医学研究室

²Universiti Malaysia Sabah・マレーシア

T 細胞は細胞性免疫において重要な役割を担っている。現在、コイ、サケおよびフグを代表とする多くの魚種において、T 細胞マーカーは見つかっている。本研究では、日

本国内の重要養殖魚であるカサゴの T 細胞マーカー (CD4, CD8 β , CD28 および CD3 ϵ) の遺伝子クローニングを RNA シークエンスおよび RACE PCR により行った。カサゴ CD4 遺伝子は、シグナルペプチドのほか、4つの Ig ドメインを有する細胞外領域、細胞膜領域、そして Lck 結合モチーフを有する細胞内領域をコードしていた。カサゴ CD8 β 遺伝子は、シグナルペプチドのほか、IgSF ドメインを有する細胞外領域、細胞膜領域、そして p56^{lck} 結合モチーフを欠く細胞内領域をコードしていた。本欠落は魚類共通に認められる。カサゴ CD28 遺伝子は、シグナルペプチドのほか、Ig ドメインを有する細胞外領域、細胞膜領域、そして PI3K が会合する YMMN モチーフに類似した配列を含む細胞内領域をコードしていた。本細胞外領域には CD80/86 結合モチーフも確認された。カサゴ CD3 ϵ 遺伝子は、シグナルペプチドのほか、Ig ドメインを有する細胞外領域、細胞膜領域、そして ITAM を有する細胞内領域をコードしていた。これら T 細胞マーカーのカサゴ組織内発現分布について、現在研究を進めている。

Molecular Cloning and Expression Analysis of Marbled Rockfish (*Sebastiscus marmoratus*) T Cell Markers: CD4, CD8 β , CD28 and CD3 ϵ Genes

Yih Nin Lee

T lymphocytes play crucial roles in cell mediated immunity. Fish T cell markers have been studied in many fish species, including carp, salmon and fugu. In this study, we characterized the T cell makers: CD4, CD8 β , CD28 and CD3 ϵ gene in marbled rockfish (*Sebastiscus marmoratus*), an important aquaculture fish species in Japan, by RNA sequencing and RACE PCR. Marbled rockfish CD4 was characterized based on the signal peptide, 4 extracellular Ig domains, transmembrane region and cytoplasmic tail with p56^{lck} binding motif. The rockfish CD8 β is similar to other teleost fish CD8 β , which contained signal peptide, IgSF domain, transmembrane region and cytoplasmic tail that lacks p56^{lck} binding motif. We also found the CD28 gene of marbled rockfish, which containing signal peptide, an extracellular Ig domain, transmembrane region and cytoplasmic tail including a sequence similar to YMMN motif for binding of PI3K. The binding motif (MYPPPY) which interact with CD80/86 are conserved in the extracellular domain. CD3 ϵ was characterized based on the signal peptide, an extracellular Ig domain, transmembrane and cytoplasmic tail that containing ITAM. The expression of these T cell markers in various tissues was studied.

(外国人留学者研究会抄録監修：
学校法人日本医科大学国際交流センター)

— 会 報 —

定例（11月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 平成 29 年 11 月 24 日（金）
午後 3 時 30 分～午後 4 時 10 分
場 所 第一会議室（橘桜会館 1 階）
出席者 弦間会長
鈴木（秀）、小澤 各副会長
折茂、高橋、猪口、新田、安武、横田 各理事
小原、横堀 各会務幹事
荻原、齋藤、中村、藤崎、清家、佐伯 各施設幹事
委任出席者 竹下、内藤、杉原、内田 各理事
岡、田中 各監事
新谷、松谷 各会務幹事
高瀬、山崎、上村、折笠 各施設幹事
欠席者 石川、山口、石井 各会務幹事
鈴木（英）、宮本、宮下 各施設幹事
陪席者 丹羽会計事務所 丹羽税理士
事務局 富永、五箇、島田、青柳

弦間会長から、陪席者について諮られ、承認の後、議事録署名人として、荻原・齋藤両施設幹事が指名された。

I. 確認事項

1. 定例（7 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 10 月現在	1,562 名	158 名	72 名	9 名	3 社	1,804 名
平成 28 年 10 月現在	1,563 名	155 名	71 名	1 名	3 社	1,793 名

2. 学術関連報告（猪口学術担当理事）
(1) 第 85 回医学会総会「優秀演題賞」について
標記総会にて優秀演題賞に下記 3 題が選出された。
受賞者：宗田 亜佑美（むねた あゆみ）（医学部第 3 学年）
演題名：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
受賞者：平井 瑞希（ひらい みずき）（付属病院薬剤部）
演題名：区域麻酔のための休薬プロトコル導入とその評価
受賞者：井守 洋一（いもり よういち）（内科学（循環器内科学））
演題名：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な中隔心筋焼灼術
3. 会計関係（安武会計担当理事）
(1) 平成 29 年度会費について
平成 29 年 10 月 31 日現在の会費納入額は 6,796,500 円（1,428 名）である。
4. 編集関係（横田編集担当理事）
(1) 日本語論文の英文化による再掲載について

JNMS では、原則“Secondary publication”は認めないが、依頼原稿の Review は、その都度編集委員会で個別に対応することとした。

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
高橋庶務担当理事から標記について説明があり、退会届提出者及び逝去者の退会が承認された。なお、会費未納者 1 名については、引き続き、再度督促することとした。
2. 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
高橋庶務担当理事から、標記案内状が提示され、審議の結果、提案どおり承認された。
3. 平成 30 年度定年退職教授記念講演会・記念祝賀会開催日について
高橋庶務担当理事から、3 月の第 1 週の土曜日が定例となっていることが報告され、審議の結果、下記により開催することとした。
日 時：平成 31 年 3 月 2 日（土）午後 3 時～
場 所：橘桜ホール（橘桜会館 2 階）
講堂（教育棟 2 階）
対象者：高橋 秀実 大学院教授 微生物学・免疫学
大野 曜吉 大学院教授 法医学
宮下 正夫 教授 外科学（消化器外科学）
4. 第 28 回公開「シンポジウム」について
猪口学術担当理事から、標記「シンポジウム」主題が 2 案提示され、審議の結果、「消化器病学の最新の診断、治療」とし、プログラムの企画・立案を岩切勝彦大学院教授（消化器内科学）に依頼することとした。
5. 第 86 回医学会総会開催日について
高橋庶務担当理事から、9 月の第 1 週の土曜日が定例となっていることが報告され、審議の結果、平成 30 年 9 月 1 日（土）に開催することとした。
なお、弦間会長より、今年度は本学大学院と連携している東京理科大学の江角浩安教授に特別講演を依頼したことから、第 86 回総会でも同様に協定校の早稲田大学理工学術院先進理工学部の先生に「ロボット」関連の特別講演を依頼することが提案され、審議の結果、承認され、鈴木大学院医学研究科長に窓口をお願いすることとした。
6. 平成 30 年度医学会奨学賞候補者公募について
猪口学術担当理事から、標記について資料に基づき変更点の説明の後に、審議の結果、承認された。
7. 医学会理事選挙について
高橋庶務担当理事から、平成 30 年度・31 年度医学会理事選挙の日程が説明され、審議の結果、提案どおり承認された。
8. 平成 30 年度医学会予算（案）について
安武会計担当理事から、標記について、収入の部で論文掲載料の増額が見込めることから助成金を 100 万円減額し、支出の部で業務内容を明確にするため税理士と雇用契約を結ぶため 648,000 円計上したことが説明され、審議の結果、提案どおり承認された。

以上

議事録署名 荻原 郁夫 ㊞

議事録署名 齋藤 文仁 ㊞

— 会 報 —

定例（1月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 平成 30 年 1 月 26 日（金）
午後 4 時～午後 4 時 40 分
場 所 第一会議室（橋桜会館 1 階）
出席者 弦間会長、小澤 副会長
折茂、高橋、竹下、内藤、猪口、杉原、安武、内
田、横田 各理事
田中 監事
山口、小原、横堀 各会務幹事
荻原、清家、佐伯、宮下、上村 各施設幹事
委任出席者 鈴木（秀）副会長
新田 理事、岡 監事
新谷、石川、松谷 各会務幹事
齋藤、中村、藤崎、鈴木（英）、高瀬、宮本、山
崎、折笠 各施設幹事
欠席者 石井 会務幹事
事務局 五箇、青柳

I. 確認事項

1. 定例（7月）医学会役員会の議事録確認
弦間会長から、標記議事録について内容の説明がされ、承認された。

II. 報告事項

1. 庶務関連報告（折茂庶務担当理事）

(1) 会員数について

	A 会員	B 会員	名誉会員	学生会員	購買会員	合計
平成 30 年 1 月現在	1,617 名	158 名	71 名	9 名	3 社	1,858 名
平成 29 年 1 月現在	1,598 名	154 名	71 名	1 名	3 社	1,827 名

(2) 平成 29 年度における会費滞納者について

平成 30 年 1 月 1 日現在の会費滞納者は 258 名（前年度滞納者は 259 名）である。

(3) 東京国税局からの行政指導について

平成 29 年 12 月 21 日に東京国税局から自主的な見直しをするようにとの行政指導があり、現在、丹羽会計事務所丹羽税理士が本郷税務署と折衝中である。

2. 学術関連報告（杉原学術担当理事）

(1) 平成 29 年度優秀論文賞受賞者について

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、下記 1 名の受賞が決定した。

論文タイトル：Low-energy Extracorporeal Shock Wave Therapy Improves Microcirculation Blood Flow of Ischemic Limbs in Patients with Peripheral Arterial Disease: Pilot Study

著 者：太良 修平 内科学（循環器内科学）

3. 会計関係（安武会計担当理事）

(1) 平成 29 年度会費について

平成 29 年 12 月 31 日現在の会費納入額は 7,587,500 円（1,494 名）である。

4. 編集関係（内田編集担当理事）

(1) PubMed 掲載記事のデータメンテナンスサービス（PMDM）の申し込みについて

標記掲載記事の修正等のデータメンテナンスが PubMed から学会に移行され、本会も PMDM の利用申請を行い、平成 30 年 1 月 5 日に登録が完了した。今後、本会で直接 PubMed 掲載記事の修正が可能となった。

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標記について説明があり、退会届提出者及び逝去者の退会が承認された。

2. 医学会理事選出に関する申し合わせ事項（一部改正）について

竹下庶務担当理事から、平成 28 年度より庶務担当理事が 2 名から 3 名に変更されているため、標記申し合わせ事項の該当箇所を変更する必要があることが説明され、審議の結果、提案どおり承認された。

3. 定年退職教授記念講演会・祝賀会について

竹下庶務担当理事から、講演会次第、祝賀会次第、案内状が提示され、審議の結果、提案どおり承認された。

4. 第 28 回公開「シンポジウム」について

猪口学術担当理事から、11 月の役員会の決定に基づき、岩切大学院教授に「消化器病学の最新の診断、治療」を主題に企画を依頼したところ、海外で消化器学会があり、主な先生方も不在となることから辞退され、急遽、学術担当理事が検討し、主題を「各種癌の分子標的療法の現況と展開」とし、肺癌、消化器癌、造血器癌、腎臓癌、乳癌などを対象としたシンポジウムの提案がなされ、弦間会長の了承のもとプログラム（案）を作成し、演者の内諾が得られていることが報告され、審議の結果、承認された。なお、対外的なプログラムなので、演者の職制を「大学院教授代行」でなく「教授」とすることとした。

また、11 月の議事録の III. 審議事項 4. の第 28 回公開「シンポジウム」主題の決定については、取り消すこととした。

IV. その他

1. 弦間会長から、平成 28 年度・29 年度の役員での役員会が最後となることから、謝辞を述べられた。

また、内田編集担当理事が定年退職されることから、編集主幹として 8 年間、編集委員の期間も含めると 14 年間の永きにわたり、医学会機関誌の編集にご尽力され、また、Journal of Nippon Medical School を平成 25 年（2013 年）から、私立医科系大学としては、初めてインパクトファクター付与対象誌に導かれた功績が報告されたのち、謝辞を述べられた。

以上

議事録署名 清 家 正 博 ㊞

議事録署名 佐 伯 秀 久 ㊞

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）