日本医科大学医学会雑誌

第14巻　2018年10月　第 4 号

目　次　INDEX

- 橘桜だより
  - 医学部長に就任して　伊藤　保彦　143
- グラビア
  - 日本医科大学解剖学秘蔵の標本：イヌ胃腺アルシアンブルー・PAS 染色　瀧澤　敬美　144
- 綜　説
  - 下咽頭・食道悪性腫瘍切除後の再建手術と機能　梅澤　裕己　146
  - $PM_{2.5}$の健康影響　李　英姫　152
  - エストロゲン受容体α遺伝子の5′−非翻訳領域の構造と発現制御　石井　寛高 他　157
- 症例報告
  - 強直性脊椎障害・高度な骨粗鬆症を伴った脊椎骨折の1例　伊藤　寿彦 他　165
- 特集〔各種癌の分子標的療法の現況と展開〕第28回公開「シンポジウム」
  - 大腸癌の分子標的治療　山田　岳史 他　169
  - 慢性骨髄性白血病にみる造血器腫瘍発生のメカニズムと治療法の開発〜From bench to bedside〜　後藤　明彦　173
  - 肺癌の分子標的療法　清家　正博　177
  - 乳癌の分子標的治療薬　武井　寛幸　180
- 話　題
  - 大腸癌Oncologic Emergencyを克服するために：閉塞症例に対するbridge to surgery（BTS）　松田　明久 他　183
- 関連施設だより
  - 地域医療支援病院としての府中恵仁会病院の取り組み　立澤　孝幸　185
- JNMSのページ
  - Journal of Nippon Medical School Vol. 85, No. 2　Summary　187
- 第86回日本医科大学医学会総会抄録
  - 新任教授特別講演（二神　生爾・堀　　純子・清家　正博・岩井　佳子・吉田　　寛）　189
  - 新任臨床教授特別講演（眞島　任史）　194
  - 奨学賞受賞記念講演（奥田　貴久・三井亜希子）　195
  - 優秀論文賞受賞記念講演（太良　修平）　197
  - 丸山記念研究助成金受賞記念講演（菅野　哲平）　198
  - 同窓会医学研究助成金受賞記念講演（服部裕次郎・齋藤　恒徳・宮永　晃彦）　199
  - 海外留学者講演　202
  - 展示発表　206
  - 総会記事　225
- 会　報　230
- Key Words Index
- 著者名索引
- 日本医科大学医学会雑誌第14巻総目次

医学部長に就任して

伊藤保彦
日本医科大学医学部長
大学院医学研究科　小児・思春期医学分野　大学院教授

平成 30 年 7 月 1 日付で小澤一史前医学部長の後任として医学部長に就任いたしました．4 年余りのあいだ教務部長を務めて参りましたが，その間の本学の医学教育の変革は凄まじく，田尻前学長，弦間学長，小澤前医学部長のご指導のもと，ただ必死に勉強し続けて来ただけの日々でした．これからは医学部長の職責を全うできるよう，全身全霊で努力したいと思っています．

平成 26 年から始まった新カリキュラムも 5 年目です．3 ポリシー及びコンピテンスに基づくアウトカム基盤型カリキュラムの導入，臨床実習の 70 週化，能動的学習の推進，ICT の活用，研究マインドの涵養などなど，大きな成果を上げていると考えています．しかし，PDCA サイクルは常に回していなければいけません．2020 年度からは次のカリキュラムを始める計画です．授業時間数を大幅に減らし，選択性と自由度を高め，研究マインドの涵養と国際性の陶冶をさらに進めたいと思います．また，モデル・コア・カリキュラムに準拠した統合型カリキュラムをさらに充実させ，「科目」という考え方自体を変える必要があるとさえ考えています．8 項目のコンピテンスを実質的に達成できるよう，評価の仕組みも根本的に変革する必要もありましょう．気の遠くなるような作業ですが，根気よく取り組んでいく所存です．その一方で，直近 2 回の国家試験合格率の低迷については，教務部長であった私の責任も大変大きいと思っています．現在学長の諮問機関として国家試験対策戦略会議が立ち上がり，その議長も務めています．国家試験は以前とは様変わりしています．合格ラインは相対化され，どんどん高くなっています．今や国家試験は競争試験です．それに合わせて全国の医学部で必死の対策が取られるようになり，今までのような意識では跳ね返されてしまうのです．本年度から，第 5 学年のうちから国試対策用ビデオ講座の定期的視聴と確認テストを実施することにより，早いうちから国家試験対策を始められるように致しました．また，第 6 学年の成績下位者に対しては，夏休み返上で合宿を行なうことになりました．今後も特に医学教育センターのご協力のもとに，合格率向上に努めて参ります．

綺麗事では済まされない医学部長の職責ですが，入試偏差値も上昇機運にある今の勢いの足を引っ張ることがないよう，精一杯努める覚悟ですので，皆様の一層のご指導，ご協力を賜りますよう，切にお願い申し上げます．

（受付：2018 年 7 月 26 日）

—グラビア—

日本医科大学解剖学秘蔵の標本：イヌ胃腺アルシアンブルー・PAS 染色

瀧澤　敬美

日本医科大学大学院医学研究科分子解剖学

A Fine Slide in the Nippon Medical School Histology Slide Collection: The Gastric Glands of the Dog Stained with Alcian Blue and Periodic Acid-Schiff

Takami Takizawa

Department of Molecular Medicine and Anatomy, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

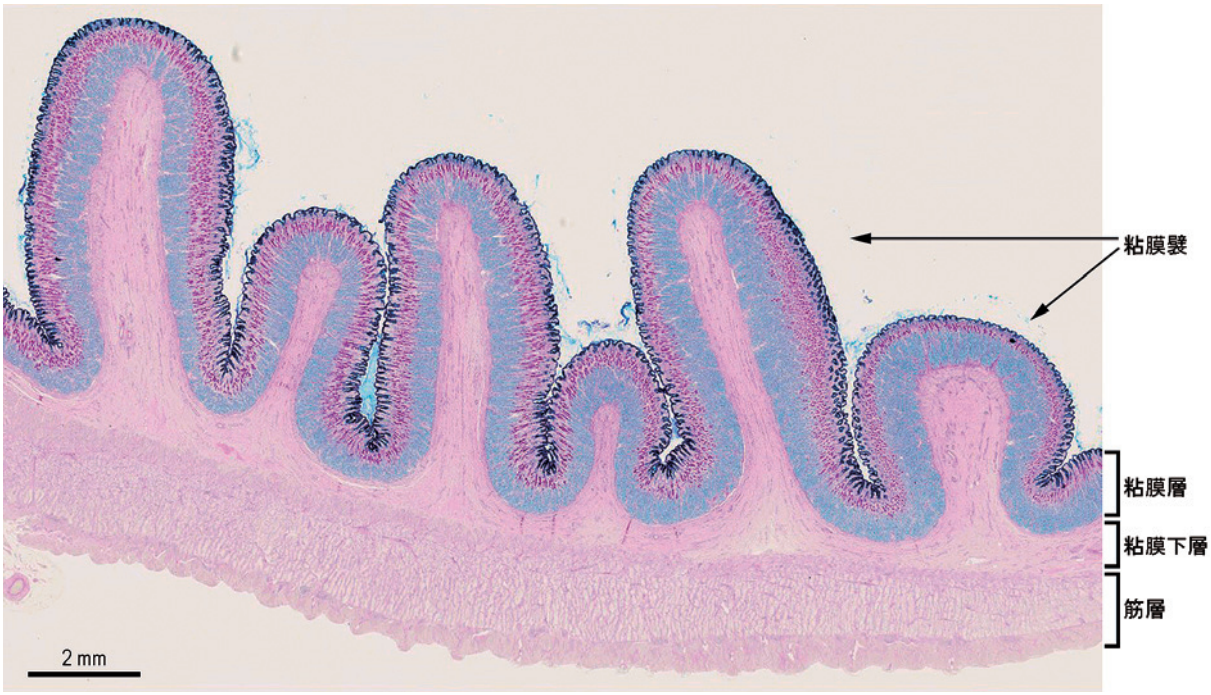

図 1

胃壁は，粘膜層（最表層の表層粘膜細胞，その下の粘膜固有層，粘膜筋板），粘膜下層，筋層，漿膜の 4 層より構成されている（**図 1**）．粘膜表面には，ほかの消化管粘膜では観察されない粘膜上皮が落ち込んでできた胃小窩（gastric pit）という陥凹構造が胃粘膜を特徴付けている（**図 2**）．胃小窩の底には，胃腺（gastric gland）が開口している．胃腺は，粘膜固有層に並ぶ複数に分岐した単一管状腺である．胃底部および胃体にある胃腺は胃底腺と呼ばれ，胃液分泌の主要産生部位である．胃底腺は頸部（neck），体部（body）に分けることができる（**図 2**）．胃底腺を構成する主要細胞は，頸部粘液細胞（副細胞），幹細胞，壁細胞，主細胞，腸内分泌細胞である．頸部を占めているのは頸部粘液細胞と幹細胞である．主細胞（ペプシノーゲン分泌細胞）は体部に観察される．壁細胞［塩酸，内因子（ビタミン B12 結合糖蛋白質）分泌細胞］は頸部粘液細胞や主細胞の間に散在して観察される．腸内分泌細胞はフラスコ状，紡錘状の細胞として，胃腺の中に散在して観察される．

グラビア写真は，バーチャルスライド顕微鏡により，標本スライド全体を高精細にデジタル化したイヌ胃腺のアルシアンブルー・periodic acid-Schiff（PAS）染色標本である．アルシアンブルー・PAS 染色は，酸性ムコ多糖類の硫酸基とカルボキシル基がアルシアンブルーと結合して青く染まり，中性ムコ多糖類に含まれるグリコール基が過ヨウ素酸によって酸化されアルデヒド基が生成され，シッフ試薬中の塩基性フクシンと反応して赤く染まる．胃粘膜表面および胃小窩の壁を形成する表層粘液細胞は目の覚めるコバルトブルーに，胃底腺の頸部粘液細胞は華やかなマゼ

連絡先：瀧澤敬美　〒113-8602　東京都文京区千駄木 1-1-5　日本医科大学大学院医学研究科分子解剖学
E-mail: takamit@nms.ac.jp
Journal Website（http://www2.nms.ac.jp/jmanms/）

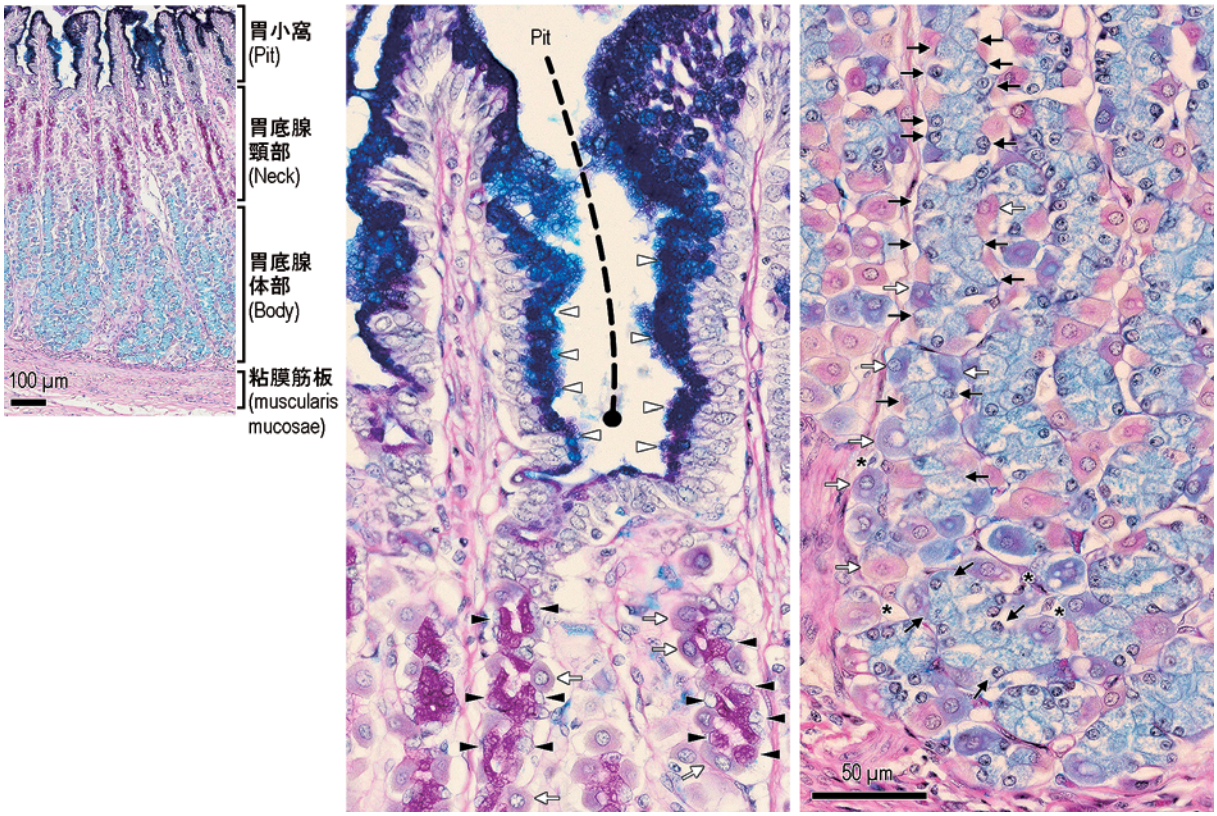

図 2

ンタに染め分けられている．胃底腺体部の主細胞はライトブルーに染色され，散在する壁細胞はピンク～紫色に染色

図1　イヌ胃底腺 アルシアンブルー・PAS 染色　低倍像
胃壁の粘膜層，粘膜下層，筋層が観察される．バーチャルスライド顕微鏡により，標本スライド全体をデジタル化した画像である．
図2　イヌ胃底腺　アルシアンブルー・PAS 染色　高倍像

されている．学生はひとたびこの標本を観察してしまうと，その精緻な構造の美しさに魅了される．

粘膜表面［表層粘膜細胞（▷）］には，胃小窩（**点線**）が観察され，その底には胃腺が開口している．胃底腺には頸部粘液細胞（▶），壁細胞（⇨），主細胞（➡），腸内分泌細胞（*）が観察される．

文　献

1. Kierszenbaum AL, Tres L: Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology (4th ed). 2015; pp 484–489, Saunders, Philadelphia.
2. 河原克雅，佐々木克典：カラー図解　人体の正常構造と機能　全 10 巻縮刷版（坂井建雄，河原克雅編），第 3 版，2017; pp 212–215,日本医事新報社,東京.

―綜　説―

下咽頭・食道悪性腫瘍切除後の再建手術と機能

梅澤　裕己
日本医科大学付属病院形成外科・再建外科・美容外科

Pharyngeal and Esophageal Surgical Reconstructive Techniques

Hiroki Umezawa
Department of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Nippon Medical School Hospital

Abstract

The main treatment options for malignant tumors are surgery, chemotherapy, and radiotherapy. Surgical reconstruction is important to preserve vital functions and the patient's social wellbeing following tumor resection. Head and neck, esophageal, breast, and orthopedic surgical reconstructions are frequently performed. Some cases are complicated by delayed wound healing due to radiotherapy, malnutrition, and other factors. A variety of advanced reconstructive techniques, ranging from skin grafting to the use of free flaps, pedicled flaps, and artificial materials, have been developed. In our experience of treating patients with hypopharyngeal and esophageal cancers, reconstructive surgery, mainly autologous transfers such as free jejunal transfer, enables aggressive resection. Successful engraftment of reconstructed tissues and minimization of complications are important to preserve vital functions, particularly feeding and respiration.
（日本医科大学医学会雑誌　2018; 14: 146–151）

Key words: pharyngeal reconstruction, esophageal reconstruction, free flap, free tissue transfer, microvascular anastomosis

緒　言

悪性腫瘍の治療の一つの柱として手術療法があるが，広範囲あるいは生命維持や QOL 上大切な機能を有する部位の切除を余儀なくされる場合，再建術を行うことにより患者は生活の質を向上させることができる[1,2]．再建術と一括りにしてはいるものの，部位により様々なことを考慮する必要があり，その目的は失われた機能や形態を回復することである．再建方法や再建材料として植皮術，有茎皮弁術，遊離組織移植が開発され[3-6]，また人工材料として各種インプラントが開発されてきた．遊離組織移植の生着には顕微鏡下の血管吻合が欠かせない手技となっており，近年では血管自動縫合器を用いた静脈吻合を併用することもある[7]．

現時点では再建方法や目指す機能の獲得に関しては一般的に論じられるようになってきてはいるものの，施設ごとあるいは術者ごとの差が大きく，大規模な研究がしづらい現状である[8,9]．また，患者 QOL に関しては Breast　Q をはじめとしてアウトカム研究が行われつつあるが[10]，頭頸部食道領域，悪性軟部腫瘍領域

Correspondence to Hiroki Umezawa, Department of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Nippon Medical School Hospital, 1–1–5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113–8603, Japan
E-mail: s8013@nms.ac.jp
Journal Website（http://www2.nms.ac.jp/jmanms/）

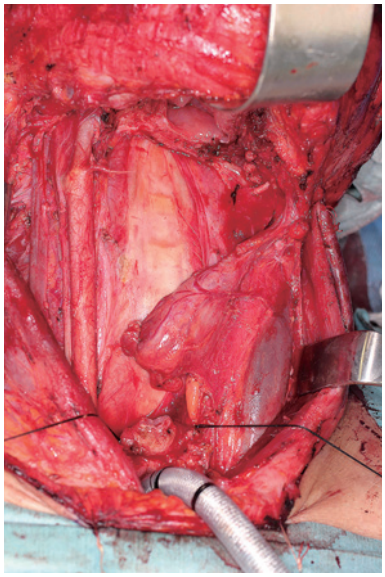

図 1　咽喉食摘出後，左甲状腺，両側内頸静脈，総頸動脈は温存されている．

に関してはいまだ術式のコンセンサスを含めて発展途上である．本稿では下咽頭・食道悪性腫瘍切除に引き続き行われる再建術について考察する．

下咽頭再建

下咽頭癌切除に伴う再建術は咽喉食摘後の遊離あるいは有茎組織移植や下咽頭部分切除後のパッチ状組織移植があげられる[11,12]．どちらも術後の摂食機能の獲得を目指した再建が重要である．有茎組織の選択としては大胸筋皮弁が，遊離組織としては遊離空腸あるいは前外側大腿皮弁や前腕皮弁が用いられることが多い[12–15]．

咽喉食摘後では前述のごとく咽頭部分を遊離空腸や遊離前外側大腿皮弁などで再建することが一般的であるが，喉頭も切除されているため，頸胸部に永久気管孔が必要となる．

当院における再建術は頭頸部外科医による悪性腫瘍切除が行われた後に再建外科医により行われる．

まず，十分な止血確認ののち，遊離組織移植の準備を行う．本邦では空腸再建が選択されることが多い．

頸部を観察し有効な移植床血管を選定する．通常の場合は上甲状腺動脈，頸横動脈，舌動脈，外頸動脈などが動脈として，静脈は総顔面静脈，内頸静脈，外頸静脈などが選定される（**図 1**）．

移植床血管の配置に合わせ，モニターとする空腸の位置を決定し，移植組織として使用する部分とモニター空腸部分以外の直細動脈を処理する（**図 2**）．

図 2　採取された遊離空腸を示す．

移植腸管と咽頭部あるいは頸部食道との吻合においてはモノフィラメント 4-0 吸収糸を用いて舌根側あるいは頸部食道側と端々吻合を行う．この際後壁は単結節縫合，前壁は Gambee 縫合を行うことが多い．特に舌根側は空腸と口径差があるため空腸に縦切開を置いて口径を合わせる工夫を行う．縫着終了前に経鼻胃管を挿入しておく．

腸管操作後に血管吻合を行う．この際には 9-0 ナイロンあるいは 10-0 ナイロンを用いて動脈静脈を吻合するが，静脈吻合に際しては血管自動縫合器を用いることも多い（**図 3**）．

前述のモニター空腸は頸部から露出させ術後の移植組織の血流管理に用いる（**図 4**）．

術後は摂食時に鼻腔を通る気流がなくなるため味覚鈍麻や風味の消失がおこる．食塊を運搬する際に再建臓器は収縮しないため再建部位に関しては重力により運搬されることとなる．われわれの研究では健常人であれば中咽頭の嚥下圧発生から 0.5 秒～1 秒で食物が食道に達し，さらに連動した食道の蠕動により速やかに食塊を運搬するのに対し，咽喉食摘患者では 3 秒～4 秒で食道に達し，その後やや遅れて食道蠕動が発生していた．この遅延により術後患者が術前と同様に食物摂取を行おうと考えても，食塊の貯留が起こり，場合によっては嘔吐してしまうことがあることが判明した．術後ではゆっくり少量ずつ食べることや，貯留感が生じた場合には休息をとるアドバイスが必要と考えられる．

下咽頭部分切除後では喉頭が温存されているが，嚥下機能，特に誤嚥の防止といった観点から患者の PS，理解力，年齢，予備能力，呼吸機能などを十分に考慮して適応を考える必要がある．披裂の構造を再建するためには前腕皮弁が適しており[16]，そのほかの部位については遊離空腸パッチ，前外側大腿皮弁パッチ，大胸筋皮弁パッチが用いられることが多い[12,17,18]．

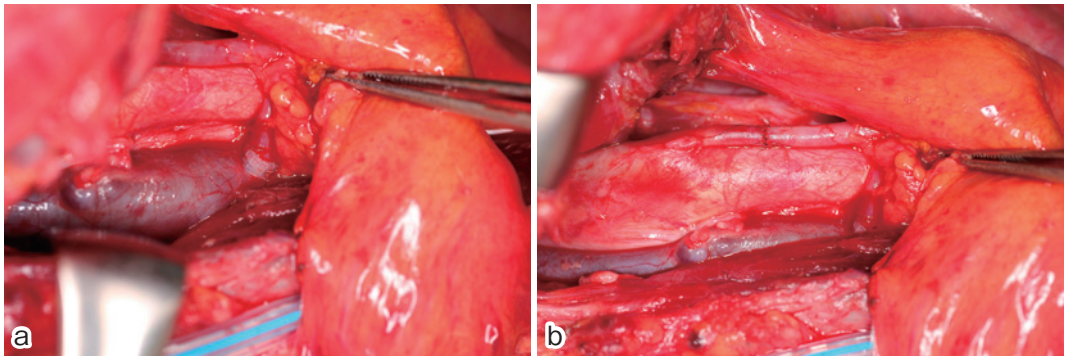

図 3
（a）血管自動縫合器を用いた遊離組織の静脈と内頸静脈との端側吻合.
（b）9-0 ナイロンを用いた遊離組織の動脈と上甲状腺動脈との端々吻合を示す.

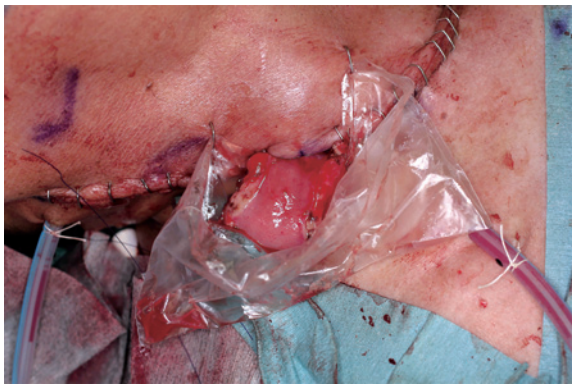

図 4　頸部に露出させた遊離空腸モニターを示す.

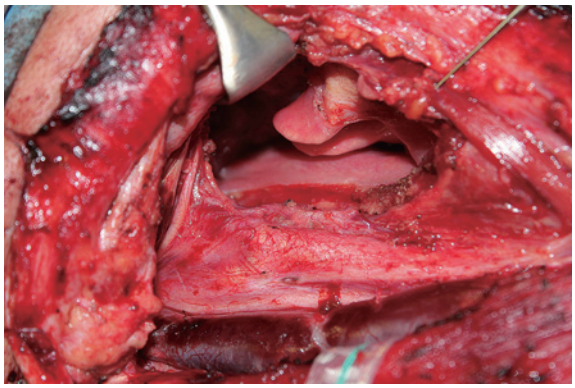

図 5　下咽頭部分切除後，喉頭蓋側面が同定できる.

咽喉食摘後と比べて，切除後には様々な重要組織が残されているため，手術操作にはより慎重さが求められる.

上喉頭神経の損傷により声質が著しく変化すること，反回神経損傷により発声の障害や誤嚥のリスクが高まるためこれらの確認は必須で，これを損傷しないようにしなければならない.

その上で十分な止血操作ののち，創部を確認する. 切除部位に合わせた 3 次元構造を考慮し，再建材料の形を決定する（**図 5**）.

4-0 モノフィラメント吸収糸を用いて移植組織を縫着させる（**図 6**）.

縫着後に 9-0 ナイロンあるいは 10-0 ナイロン，および血管自動縫合機を用いて血管吻合を行う. 必要時にはモニター空腸や皮弁を頸部に表在化させる.

失声は免れるが，喉頭機能の温存，誤嚥の防止が患者の QOL を決定する. 下咽頭の連続性は保たれているため食塊の運搬はスムーズであり，食物の貯留などは生じない.

食道再建

進行食道癌の患者はそもそも低栄養状態であることに加え，化学放射線療法の影響がある場合には創傷治癒が遷延している傾向にある. 加えて手術侵襲も大きいことから一度合併症が起きると，その予備能力の低さゆえに回復が大幅に遅れ，時には致死的となる. それゆえ合併症予防が非常に大事である.

食道癌切除後では胃管の作成あるいは有茎腸管を用いて食物の経路を作成することが一般的となっているが[19]，胃管の血流不全が疑われれる場合，あるいは有茎結腸での血流不全が疑われる場合[20,21]には遊離組織移植による組織の間置が必要となる場合がある. また，有茎小腸での再建時には微小血管吻合を用いた形成外科的再建術の介入が必要である[9,22–24]. 食道癌術後の胃管壊死などに対する 2 次再建として遊離空腸移植が行われることもある[25]. 再建術に用いる材料は遊離空腸，前外側大腿皮弁，大胸筋皮弁などがあげられ，食塊を通す経路を作成することが目的である. また切除や再建操作が胸骨裏まで及ぶ場合や気管が分岐部付

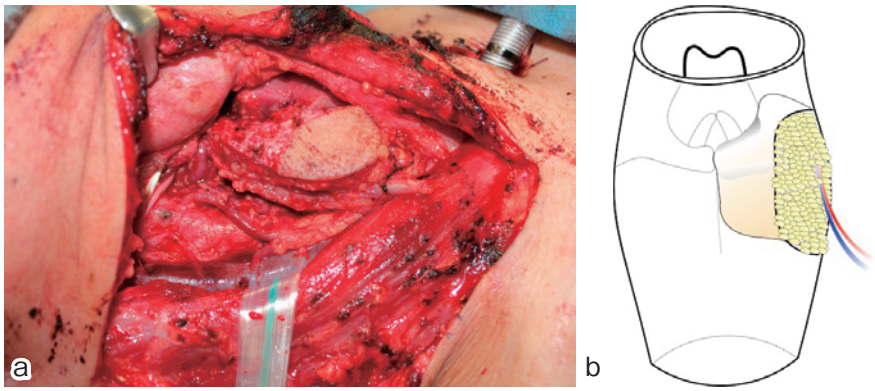

図 6
(a) 遊離前腕皮弁移植後，皮弁の一部をモニターとして頸部から表在化できるように工夫.
(b) 縫着した皮弁の状態をシェーマで示す.

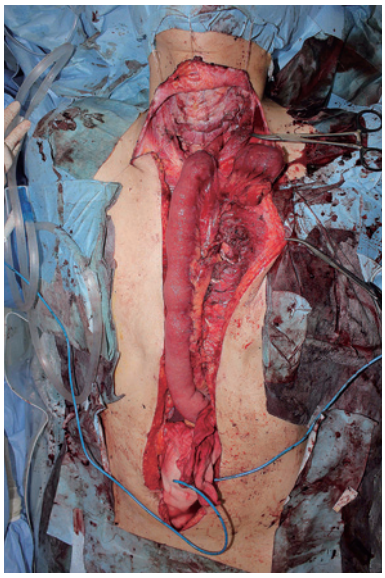

図 7 胸骨前経路での有茎空腸移植を示す．レシピエント血管は内胸動静脈が適していると認識できる.

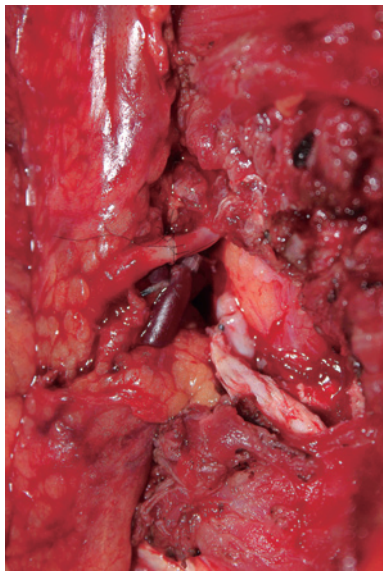

図 8 移植された空腸動静脈と内胸動静脈との血管吻合を示す.

近まで切除される場合には胸骨鎖骨を切除し手術操作を可能にする必要がある[26,27].

頸部食道に病変があり，切除範囲が広範囲である場合は咽喉食摘に準じた手術が行われるが，胸部食道合併切除の場合には胃管に再建組織を接続することが求められる．また気管裏の剝離操作や気管にかかる緊張により永久気管孔の血流不安定性も生じる可能性もあるため注意が必要である[27,28]．具体的な手術方法は咽喉食摘後の遊離空腸再建に準ずるが，時には気管血流不安定性のため縦隔気管孔を作成する必要もある.

胃癌や胃潰瘍などの術後の場合，体格によって胃管の使用が適切でないと判断された場合には胸骨前経路での有茎腸管の使用が検討される．過去にはそのようなケースには有茎結腸再建[29,30]が主流となっていたが，近年では有茎小腸を用いるケースが増えてきている[31]（**図 7**）.

有茎結腸の場合には ICG 検査などで挙上腸管の血流を確認し，血流不安定性が認められた場合には躊躇せず動静脈の血管吻合をすることが求められる[9]．また有茎小腸を選択する場合には食道の存在した距離を賄う血流は期待できないため血管吻合を行う（**図 8**）．その際に選択される動静脈は内胸動静脈，頸横動脈，内頸・外頸静脈であるが，吻合に適した血管として内胸動静脈が選択されることが多い．内胸静脈が細く適切でない場合は橈側皮静脈が選択されることもある[32].

術後は ICU で全身状態が管理されるが，一般病棟に戻ったのちに内視鏡検査および嚥下造影検査を行い

食事摂取開始となる．胃管を用いた胸骨後経路での再建患者では胃酸の逆流を訴える患者もいるが，遊離空腸間置した患者では症状が軽減されている印象である．また胸骨前経路での有茎腸管患者では，その経路の屈曲部位での食物停滞を訴える患者もいるが，少量ずつゆっくりと食事を摂ることで解消している．また有茎小腸再建の患者では小腸独自の蠕動運動が残ってしまい氷などの冷たいものの摂取による過剰な腸管運動に苦痛を訴える患者も存在する．今後は術式と長期的な機能，予後についての調査が必要と考えられる．

まとめ

下咽頭癌と食道癌に関わる再建術に関して概説した．摂食や呼吸に関わる部位であり，患者 QOL に直結する部位であるが，手術手技や術後の機能については術者の技量に依るところが大きく，大規模なアウトカム研究も困難な状況である．今後は調査を重ね，長期予後，機能，QOL について大規模なアウトカム研究につながる研究を行っていきたい．

文　献

1. 林　隆一：頭頸部癌の再建外科．IRYO 2006; 60: 248–253.
2. 波利井清紀：2 期再建外科．21 世紀耳鼻咽喉科領域の臨床　17 頭頸部腫瘍．野村恭也ほか編．2000; pp 137–151, 中山書店　東京.
3. Bakamijian VY: A two-stage method for pharyngoesophageal reconstruction with a primary pectoral skin flap. PRS 1965; 36: 173–184.
4. Ariyan S: The pectoralis major myocutaneous flap: A versatile for reconstruction in the head and neck. PRS 1979; 63: 73–81.
5. Song R, Gao Y, Song Y, et al.: The forearm flap. Clin Plast Surg 1982; 9: 21–26.
6. 中塚貴志：Vascularized bone graft．形成外科 1999; 42: 277–285.
7. Umezawa H, Ogawa R, Nakamizo M, et al.: A comparison of microsurgical venous ranastomosis techniques. J Nippon Med Sch 2015; 82: 14–20.
8. Tschiesner U, Schuster L, Strieth S, Harrēus U: Functional outcome in patients with advanced head and neck cancer: surgery and reconstruction with free flaps versus primary radiochemotherapy. Eur Arch Otorhinolaryngol 2012; 269: 629–638.
9. Umezawa H, Nakao J, Matsutani T, et al.: Usefulness of the Clavien-Dindo classification in understanding the limitations and indications of larynx-preserving esophageal reconstruction. PRSgo 2016; 4: e1113.
10. Liu C, Zhuang Y, Momeni A, et al.: quality of life and patient satisfaction after microsurgical abdominal flap versus staged expander/implant breast reconstruction: a critical study of unilateral immediate breast reconstruction using patient-reported outcomes instrument BREAST-Q. Breast cancer Res Treat 2014; 146: 117–126.
11. Eskander A, Kang S, Tweel B, et al.: Predictors of complications in patients receiving head and neck free flap reconstructive procedures. Otolaryngol Head Neck Surg 2018; 158: 839–847.
12. Miyamoto S, Sakuraba M, Asano T, et al.: Free jejunal patch graft for reconstruction after partial hypopharyngectomy with laryngeal preservation. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2011; 137: 181–186.
13. 大上研二，今手祐二，遠藤史郎ほか：当科における頭頸部再建手術の統計学的検討．耳鼻臨床 1996; 89: 67–73.
14. 木股敬裕，内山清貴，櫻庭　実ほか：外側大腿回旋動脈穿通枝皮弁（前外側大腿皮弁）：頭頸部再建．形成外科 2001; 44: 137–145.
15. Parmar S, Al Asaadi Z, Martin T, et al.: The anterolateral fasciocutaneous thich flap for circumferential pharyngeal defects—can it really replace the jejunum? Br j Oral Maxillofac Surg 2014; 52: 247–250.
16. Sakuraba M, Asano T, Miyamoto S, et al.: Three-dimensional reconstruction of supraglottic structures after partial pharyngolaryngectomy for hypopharyngeal cancer. Jpn J Clin Oncol 2008; 8: 408–413.
17. Nakatsuka T, Harii K, Ueda K, et al.: Preservation of the larynx after resection of a carcinoma of the posterior wall of the hypopharynx: versatility of a free flap patch graft. Head Neck 1997; 19: 137–142.
18. Okazaki M, Asato H, Sarukawa S, Okochi M, Suga H: Ninety-degree transposed free jejunal patch transfer for hypopharyngeal reconstruction following partial hypopharyngectomy. Plast Reconstr Surg 2008; 122: 143e–144e.
19. Jamieson GG, Mathew G, Ludemann R, et al.: Postoperative mortality following oesophagectomy and problems in reporting its rate. Br J Surg 2004; 91: 943–947.
20. Hagen JA, DeMeester SR, Peters JH, et al.: Curative resection for esophageal adenocarcinoma: analysis of 100 en bloc esophagectomies. Ann Surg 2001; 234: 520–530.
21. Doki Y, Okada K, Miyata H, et al.: Long-term and short-term evaluation of esophageal reconstruction using the colon or the jejunum in esophageal cancer patients after gastrectomy. Dis Esophagus 2008; 21: 132–138.
22. Shirakawa Y, Naomoto Y, Noma K, et al.: Colonic interposition and supercharge for esophageal reconstruction. Langenbecks Arch Surg 2006; 391: 19–23.
23. Kadota H, Sakuraba M, Kimata Y, et al.: Larynx-preserving esophagectomy and jejunal transfer for cervical esophageal carcinoma. Laryngoscope 2009; 119: 1274–1280.
24. Saeki H, Morita M, Harada N, et al.: Esophageal replacement by colon interposition with microvascular surgery for patients with thoracic esophageal cancer: the utility of superdrainage. Dis Esophagus 2013; 26: 50–56.
25. Umezawa H, Matsutani T, Ogawa R, et al.: Immediate free jejunum transfer for salvage surgery of gastric tube necrosis. Case Rep Gastrointest Med 2014; 2014: 327549.
26. Grillo HC: Terminal or mural tracheostomy in the

anterior mediastinum. J Thoracic & Cardiovas Surg 1996; 51: 422–427.
27. 横島一彦，中溝宗永，矢嶋裕徳ほか：縦隔気管孔形成手術症例の検討．頭頸部腫瘍 2001; 27: 62–66.
28. 中溝宗永，横島一彦，粉川隆行ほか：縦隔気管孔形成手術症例での右鎖骨と第1肋骨断端連結の遠隔成績―鋼線の転帰と肩関節運動―．頭頸部癌 2005; 31: 465–469.
29. Vuillet H: De l'oesophagoplastie, et des diverses modifications. Semin Med 1911; 31: 529.
30. Greene CL, DeMeester SR, Augustin F, et al.: Long-term quality of life and alimentary satisfaction after esophagectomy with colon interposition. Ann Thorac Surg 2014; 98: 1713–1719.
31. Yasuda T, Shinozaki H: Esophageal reconstruction using a pedicled jejunum with microvascular augmentation. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2011; 17: 103–109.
32. Miyamoto S, Kayano S, Fujiki M, et al.: Combined use of the cephalic vein and pectoralis major muscle flap for secondary esophageal reconstruction. Microsurgery 2014; 34: 319–323.

（受付：2018年6月13日）
（受理：2018年7月26日）

―綜　説―

$PM_{2.5}$の健康影響

李　英姫
日本医科大学衛生学・公衆衛生学

Health Effects of $PM_{2.5}$

Ying-Ji Li
Department of Hygiene and Public Health, Nippon Medical School

Abstract

Air pollution is associated with significant adverse health effects, including increased morbidity and mortality. The global increase in the prevalence of diseases that are associated with exposure to air pollution is of great concern. In particular, severe $PM_{2.5}$ (particles less than 2.5 micrometers in diameter) pollution occurs in Asian countries due to increasing emissions of air pollutants caused by the countries' rapid economic growth. Many studies have been performed to clarify the association between $PM_{2.5}$ and disorders such as asthma, ischemic cardiovascular diseases, arteriosclerosis, cancer, neurological disorders, and diabetes mellitus. It is important to protect populations that are susceptible to such pollution. While the characterization and monitoring of pollutant components currently dictates pollution control policies, it will be necessary to identify susceptible populations in order to adequately target prevention strategies for the health effects of air pollution. This review describes the recent advances in our understanding of the health effects of $PM_{2.5}$ and the role of oxidative stress in these effects, and discusses prevention strategies.
（日本医科大学医学会雑誌　2018; 14: 152–156）

Key words: air pollution, $PM_{2.5}$, diesel exhaust particulates, oxidants/antioxidants

はじめに

大気汚染は，罹患率と死亡率の増加を含めた健康障害に関連することが知られており，これまでには，大気汚染に関連する疾病が世界規模で増加したこともあった．特に現在では，急速な経済成長に伴う大気汚染物質排出量の増加による微粒子状物質（粒子径 2.5 μm 以下，$PM_{2.5}$）の汚染がアジア諸国や新興国で発生している．

大気汚染による様々な健康障害は疫学調査により検討され，$PM_{2.5}$が喘息，虚血性心血管疾患，動脈硬化症，腫瘍，神経疾患，糖尿病などの発症率に関係していることが指摘されている．$PM_{2.5}$の成分分析とそのモニタリングといった監視と規制が行われている一方で，$PM_{2.5}$に対して感受性の高いヒトの健康影響への予防対策が求められている．

本稿では，$PM_{2.5}$の健康への影響，酸化ストレス作用の分子メカニズム，および健康影響の予防対策について概説する．

Correspondence to Ying-Ji Li, Department of Hygiene and Public Health, Nippon Medical School, 1–1–5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113–8602, Japan
E-mail: li-yingji@nms.ac.jp
Journal Website（http://www2.nms.ac.jp/jmanms/）

1. 微小粒子状物質（$PM_{2.5}$）とは 環境基準，および最近の動向

微小粒子状物質（$PM_{2.5}$）とは，大気中に浮遊している 2.5 μm 以下の小さな粒子のことで，従来から環境基準を定めて対策を進めてきた浮遊粒子状物質（SPM：10 μm 以下の粒子）よりも小さな粒子（髪の毛の太さの 1/30 程度）であり，肺の奥深くまで入りやすく，呼吸器系への影響に加え，循環器系への影響が懸念されている[1].

$PM_{2.5}$ の発生源としては，ボイラー，焼却炉などのばい煙を発生する施設，自動車，船舶，航空機等，人為起源のものが多い．$PM_{2.5}$ には多環芳香族炭化水素（Polycyclic Aromatic Hydrocarbon，PAH），および毒性の強いそのニトロ体多環芳香族炭化水素（Nitropolycyclic Aromatic Hydrocarbon，NPAH）と呼ばれる沢山の種類の有害化学物質が含まれている．［NPAH］/［PAH］比は，燃焼温度に依存して指数関数的に大きくなり，ディーゼル粉塵 ＞ 薪燃焼粉塵 ＞ 石炭燃焼粉塵順に高値を示す．$PM_{2.5}$ の成分は，発生源によって異なっており，ヒトの健康に及ぼす影響は，国や都市ごとのエネルギー事情や交通，産業の状況，科学技術レベルなどによって大きな違いがある[2].

$PM_{2.5}$ がクローズアップされたのは 1993 年 N Engl J Med に報告されたハーバード大学グループの米国 6 都市における 8,111 名を対象とした 14〜16 年間にわたって行われた疫学調査研究報告である[3]．6 都市の中心部で，大気中の $PM_{2.5}$ を含む SPM，二酸化硫黄，硫酸塩粒子，水素イオン濃度を毎日測定し，事故死以外の毎日の死亡率との相関を統計学的に検討した報告である. その結果, 喫煙と他のリスク要因を補正すると，大気汚染と死亡率の間に有意な相関が見られ，総死亡における $PM_{2.5}$ の影響は相対危険度 1.31 と推定された．その後，$PM_{2.5}$ に関する様々な疫学研究，実験研究が行われ，健康への影響に関する知見が蓄積されてきた.

環境省は，国内外における $PM_{2.5}$ の短期曝露と長期曝露による健康影響に関する科学的知見をふまえて，2009 年に $PM_{2.5}$ に係る環境基準を「1 年平均値が 15 μg/m^3 以下，かつ 1 日平均値が 35 μg/m^3 以下」と設定した．近年，中国において深刻な大気汚染が発生しており，越境汚染などの影響により西日本でも一時的に $PM_{2.5}$ 濃度の上昇が観察された．環境省では，$PM_{2.5}$ 高濃度時に不要不急の外出を控えるなどの注意喚起のための暫定的な指針として，「日平均値 70 μg/m^3」が提案された[1,4].

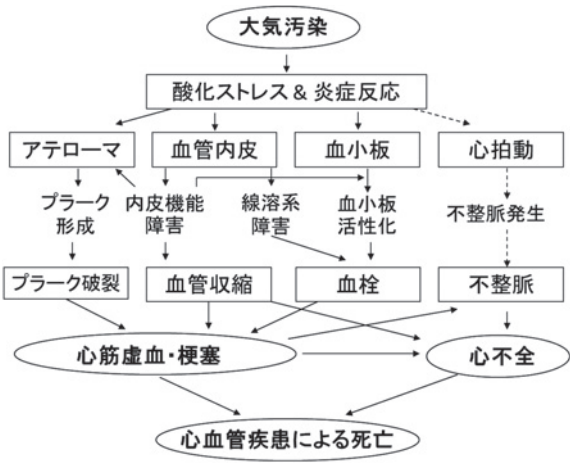

図 1　大気汚染の循環器系に対する影響のメカニズム（仮説）
Newby DE, et al. European Heart Journal 2015；36：83-93.

Pan[5] は，中国における $PM_{2.5}$ の健康影響は，異なる地域で異なる特徴を示しており，中国における $PM_{2.5}$ の化学成分，曝露レベルおよび毒性特性などは先進国とは大きく異なるため，中国における $PM_{2.5}$ の化学成分分析，健康障害のリスク研究，リスク評価，および $PM_{2.5}$ による大気汚染の予防とリスク管理のためのさらなる規制と方針が求められていると報告した.

早川ら[2] は，東アジアの大気中 $PM_{2.5}$ に含まれる PAH 及び NPAH 濃度は，中国 ＞ 極東ロシア ＞ 韓国，日本の順に低下し，発生源マーカーの NPAH/PAH 比から見ると，日本及び韓国の主要排出源は自動車であるが，中国，極東ロシアの主要排出源は石炭燃焼施設であり，両者の混合型もあると報告した．中国の自動車は急増しており，最近の結果からは，石炭暖房を使用しない夏は，自動車排ガス粉塵の影響が増しているとみられている．激しく変化する東アジア域の大気質の将来予測は，二酸化硫黄や黄砂などとの反応の解明も含めて重要な課題である.

2. $PM_{2.5}$ の健康影響

疫学研究報告から，$PM_{2.5}$ の健康影響は短期曝露による急性影響と，長期曝露による慢性影響に大別されており，死亡リスク増加の程度は報告により差があるが，多くの研究における知見を統合すると死亡との因果関係は明確となっている.

$PM_{2.5}$ の短期曝露による死亡リスクは，最小値が全米 72 コミュニティーで実施された研究の 8 μg/m^3 当

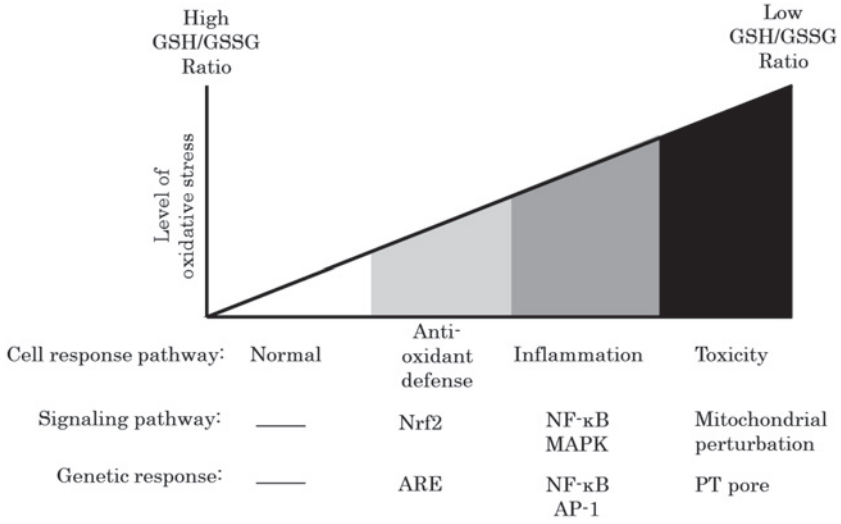

図 2　*In vitro* DEP 酸化還元サイクリングにおける 3 つの階層解釈モデル
Xiao GG, et al. J Biol Chem 2000；278：50 781-50 790.

たり 0.3%[6]，最大値がマサチューセッツ州における研究で 10 μg/m^3 当たり 2.8%[7] と報告されている．複数都市における結果を統合すると，$PM_{2.5}$ の日平均濃度が 10 μg/m^3 上昇するごとに全死亡（事故や自殺などの外因死を除く）は 0.3〜1.2%，呼吸器疾患による死亡は 0.8〜2.7%，循環器疾患による死亡は 1.2〜2.7% 増加することが明らかとなっている[8]．また，$PM_{2.5}$ の短期曝露と呼吸器疾患[9]，および循環器疾患[10] による入院の増加との関連性が認められている．喘息や COPD などの呼吸器疾患の患者の症状悪化[11] や肺機能が低下[12,13]，および安静時の血圧の上昇[14]，心筋梗塞の発症[15]，血液生化学指標の変化[13] などを示す疫学知見が多く報告されている．

$PM_{2.5}$ の長期曝露が死亡リスクを増加させることは知られており[3]，呼吸器系疾患，循環器系疾患，肺がんに加えて，糖尿病，脳卒中などの生活習慣病，精神神経系などとの関連が示されている[8]．これらの機序として，$PM_{2.5}$ の酸化ストレス作用の循環器系への影響により全身の臓器に障害を与えるという仮説が注目されている（**図 1**）[16]．なお，最近のメタ解析では，様々な修飾要因が関連性の程度に影響を与えているとされている[17]．

3. $PM_{2.5}$ の酸化ストレスとその分子メカニズム

ディーゼル排気粒子（Diesel exhaust particulates, DEP）は PAH，NPAH を中心とした様々な物質の集合体であり，大部分は $PM_{2.5}$ に含まれている微小粒子である．*in vitro* 研究により DEP の生体への影響として，細胞や組織に対する活性酸素種（reactive oxygen species，ROS）による酸化ストレス作用が明らかになっている[18–22]．DEP は酸化ストレス作用により，呼吸器疾患[23–25]，心血管疾患[26]，動脈硬化症[27,28]，腫瘍[29,30]，神経疾患[31–33]，糖尿病[34]，感染[35,36]，胎児[37–39] に影響を及ぼすことが報告されている．

NF-E2-related factor-2（Nrf2）は抗酸化酵素の発現を制御する重要な転写因子である[40]．*Nrf2* 欠損マウスを用いたアレルギー喘息モデルにおける DEP 吸入曝露研究では，DEP は酸化ストレス作用により，アレルギー性気管支喘息病態を増悪し，Nrf2 は Th2 反応を制御する主要因子である可能性が動物実験レベルで明らかになっている[23]．*Nrf2* 欠損マウスを用いたブレオマイシン肺線維症モデルにおける DEP 吸入曝露研究では，DEP 吸入曝露により，野生型マウスでは線維化病態が増悪し，*Nrf2* 欠損マウスでは炎症期の肺障害病態が増悪することが動物実験レベルで確認されている[24]．DEP の曝露による気道炎症[25]，動脈硬化[26]，腫瘍[29] の病態への影響において，Nrf2 はその病態を制御する主要因子であることも報告されている．

Xiao ら[21] は，DEP の作用と生体の抗酸化反応について 3 つの階層で解釈している．つまり，DEP による酸化ストレスを受けると，宿主側の抗酸化防御遺伝子発現が増加することにより，酸化/抗酸化バランスを正常に保つことが出来る（tier 1）．ところが，ROS の産生が防御機能による消去を上回った場合，NF-kB などの転写因子の活性化を介した炎症を引き起こし

(tier 2)，さらに，毒性による細胞死を引き起こす(tier 3)（**図 2**）．抗酸化防御遺伝子の発現が低下あるいは変異・欠損する場合，または宿主側の抗酸化機能を超えたROSの産生が生じるほど高濃度の大気汚染物質に曝露される場合，大気汚染による酸化ストレスと，宿主側の抗酸化防御機能のアンバランスが生じ，疾病の発症やその病態の増悪につながると考えられる．

4. $PM_{2.5}$の健康影響に対する予防対策

抗酸化防御機能が低いヒトは環境要因による酸化ストレスに対し感受性が高いといえ，被害低減のための化学予防対策が必要と考えられる[41]．ブロッコリーに微量含まれるフィトケミカルの一種であるスルフォラファン（Sulforaphane）は，*Nrf2* 遺伝子の活性因子であることが知られている[42]．Diaz-Sanchez のグループ[43,44]は，スルフォラファンが DEP により誘発されたB細胞の IgE 産生，および気道上皮細胞における炎症性サイトカインの産生をブロックした結果を踏まえ，抗酸化酵素遺伝子を過剰的に発現させることでDEP などの酸化ストレスによる被害を予防する新たなアプローチを考えている．

5. おわりに

グローバル化する大気汚染による健康被害低減対策は今後の重要な課題であり，PM_{25}の健康影響に関する科学的情報や安全性評価情報などは，公衆衛生を保護するための環境変化に応じた環境基準の設定・見直しなどの行政施策に重要である．一方，PM_{25}に対する感受性の高いヒトの同定，および科学根拠に基づいたオーダメイド化学予防対策の検討が今後の課題である．

文　献

1. 環境省ホームページ．https://www.env.go.jp/air/osen/pm/info.html#ABOUT
2. 早川和一，鳥羽　陽，唐　　寧，亀田貴子：多環芳香族炭化水素類から見た東アジアの PM2.5．臨床環境医学 2014; 23: 93–101.
3. Dockery DW, Pope CA, Xu X, et al.: An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. N Engl J Med 1993; 329: 1753–1759.
4. Azuma K, Uchiyama I: National ambient air quality standards for fine particles (PM2.5) in Japan. In PM 2.5 — Role of Oxidative Stress in Health Effects & Prevention Strategy. (Li YJ, Umezawa M, Takizawa H, Takeda K, Kawada T, eds), 2014; pp 3–19, Nova Science Publishers, New York.
5. Pan X: The Study on Air PM2.5 Pollution Health Effects — Recent Trends in China Current Conditions. In PM2.5 — Role of Oxidative Stress in Health Effects & Prevention Strategy. (Li YJ, Umezawa M, Takizawa H, Takeda K, Kawada T, eds), 2014; pp 37–46, Nova Science Publishers, New York.
6. Krall JR, Anderson GB, Dominici F, Bell ML, Peng RD: Short-term exposure to particulate matter constituents and mortality in a national study of U.S. urban communities. Environ Health Perspect 2013; 121: 1148–1153.
7. Kloog I, Ridgway B, Koutrakis P, Coull BA, Schwartz JD: Long- and short-term exposure to PM 2.5 and mortality: using novel exposure models. Epidemiology 2013; 24: 555–561.
8. 島　正之：微小粒子状物質．環境による健康リスク―日本医師会編．2017; pp 270–273, 診断と治療社　東京.
9. Yap PS, Gilbreath S, Garcia C, Jareen N, Goodrich B: The influence of socioeconomic markers on the association between fine particulate matter and hospital admissions for respiratory conditions among children. Am J Public Health 2013; 103: 695–702.
10. Bell ML, HEI Health Review Committee: Assessment of the health impacts of particulate matter characteristics. Res Rep Health Eff Inst 2012; 161: 5–38.
11. Karakatsani A, Analitis A, Perifanou D, et al.: Particulate matter air pollution and respiratory symptoms in individuals having either asthma or chronic obstructive pulmonary disease: a European multicentre panel study. Environ Health 2012; 11: 75.
12. Hsu SO, Ito K, Lippmann M: Effects of thoracic and fine PM and their components on heart rate and pulmonary function in COPD patients. J Expo Sci Environ Epidemiol 2011; 21: 464–472.
13. Huang W, Wang G, Lu SE, et al.: Inflammatory and oxidative stress responses of healthy young adults to changes in air quality during the Beijing Olympics. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186: 1150–1159.
14. Jacobs L, Buczynska A, Walgraeve C, et al.: Acute changes in pulse pressure in relation to constituents of particulate air pollution in elderly persons. Environ Res 2012; 117: 60–67.
15. Mustafic H, Jabre P, Caussin C, et al.: Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2012; 307: 713–721.
16. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, et al.: Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. Eur Heart J 2015; 36: 83–93.
17. Requia WJ, Adams MD, Arain A, Papatheodorou S, Koutrakis P, Mahmoud M: Global Association of Air Pollution and Cardiorespiratory Diseases: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Investigation of Modifier Variables. Am J Public Health 2018; 108: S123–S130.
18. Takizawa H, Ohtoshi H, Kawasaki S, et al.: Diesel exhaust particles induce NF-kappa B activation in human bronchial epithelial cells in vitro: importance in cytokine transcription. J Immunol 1999; 162: 4705–4711.
19. Takizawa H, Abe S, Okazaki H, et al.: Diesel exhaust particles upregulate eotaxin gene expression in human bronchial epithelial cells via nuclear factor-kappa B-dependent pathway. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2003; 284: L1055–L1062.

20. Hashimoto S, Gon Y, Takeshita I, et al.: Diesel exhaust particles activate p38 MAP kinase to produce interleukin 8 and RANTES by human bronchial epithelial cells and N-acetylcysteine attenuates p38 MAP kinase activation. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 280–285.
21. Xiao GG, Wang M, Li N, Loo JA, Nel AE: Use of proteomics to demonstrate a hierarchical oxidative stress response to diesel exhaust particle chemicals in a macrophage cell line. J Biol Chem 2000; 278: 50781–50790.
22. Li N, Venkatesan MI, Miguel A, et al.: Induction of heme oxygenase-1 expression in macrophages by diesel exhaust particle chemicals and quinines via the antioxidant-responsive element. J Immunol 2000; 165: 3393–3401.
23. Li YJ, Takizawa H, Azuma A, et al.: Nrf2 is closely related to allergic airway inflammatory responses induced by low-dose diesel exhaust particles in mice. Clin Immunol 2010; 137: 234–241.
24. Li YJ, Shimizu T, Shinkai Y, et al.: Nrf2 Regulates the Risk of a Diesel Exhaust Inhalation-Induced Immune Response during Bleomycin Lung Injury and Fibrosis in Mice. Int J Mol Sci 2017; 17: 18.
25. Li YJ, Takizawa H, Azuma A, et al.: Disruption of Nrf2 enhances susceptibility to airway inflammatory responses induced by low-dose diesel exhaust particles in mice. Clin Immunol 2008; 128: 366–373.
26. Tseng CY, Wang JS, Chao MW: Causation by Diesel Exhaust Particles of Endothelial Dysfunctions in Cytotoxicity, Pro-inflammation, Permeability, and Apoptosis Induced by ROS Generation. Cardiovasc Toxicol 2017; 17: 384–392.
27. Araujo JA, Barajas B, Kleinman M, et al.: Ambient particulate pollutants in the ultrafine range promote early atherosclerosis and systemic oxidative stress. Circ Res 2008; 102: 589.
28. Lund AK, Lucero J, Harman M, et al.: The oxidized low-density lipoprotein receptor mediates vascular effects of inhaled vehicle emissions. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 82–91.
29. Aoki Y, Sato H, Nishimura N, Takahashi S, Itoh K, Yamamoto M: Accelerated DNA adduct formation in the lung of the Nrf2 knockout mouse exposed to diesel exhaust. Toxicol Appl Pharmacol 2001; 173: 154–160.
30. Iwai K, Adachi S, Takahashi M, et al.: Early oxidative DNA damages and late development of lung cancer in diesel exhaust-exposed rats. Environ Res 2000; 84: 255–264.
31. Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R: Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism. JAMA Psychiatry 2013; 70: 71–77.
32. Levesque S, Taetzsch T, Lull ME, et al.: Diesel exhaust activates and primes microglia: air pollution, neuroinflammation, and regulation of dopaminergic neurotoxicity. Environ Health Perspect 2011; 119: 1149–1155.
33. Sugamata M, Ihara T, Takano H, Oshio S, Takeda K: Maternal diesel exhaust exposure damages newborn murine brains. J Health Sci 2006; 52: 82–84.
34. Kelishadi R, Mirghaffari N, Poursafa P, Gidding SS: Lifestyle and environmental factors associated with inflammation, oxidative stress and insulin resistance in children. Atherosclerosis 2009; 203: 311–319.
35. Harrod KS, Jaramillo RJ, Berger JA, Gigliotti AP, Seilkop SK, Reed MD: Inhaled diesel engine emissions reduce bacterial clearance and exacerbate lung disease to Pseudomonas aeruginosa infection in vivo. Toxicol Sci 2005; 83: 155–165.
36. Gowdy K, Krantz QT, Daniels M, Linak WP, Jaspers I, Gilmour MI: Modulation of pulmonary inflammatory responses and antimicrobial defenses in mice exposed to diesel exhaust. Toxicol Applied Pharmacol 2008; 229: 310–319.
37. Symanski E, Davila M, McHugh MK, Waller DK, Zhang X, Lai D: Maternal exposure to fine particulate pollution during narrow gestational periods and newborn health in Harris County, Texas. Matern Child Health J 2014; 18: 2003–2012.
38. Ravindra, Mittal AK, Van Grieken R: Health risk assessment of urban suspended particulate matter with special reference to polycyclic aromatic hydrocarbons: a review. Rev Environ Health 2001; 16: 169–189.
39. Dejmek J, Solanský I, Benes I, Lenícek J, Srám RJ: The impact of polycyclic aromatic hydrocarbons and fine particles on pregnancy outcome. Environ Health Perspect 2000; 108: 1159–1164.
40. Itoh K, Chiba T, Takahashi S, et al.: An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements. Biochem Biophys Res Commun 1997; 236: 313–322.
41. Li YJ, Takizawa H, Azuma A, Kawada T: Antioxidant interventions as potential protective strategies for populations susceptible to diesel exhaust particles. In PM2.5 — Role of Oxidative Stress in Health Effects & Prevention Strategy. (Li YJ, Umezawa M, Takizawa H, Takeda K, Kawada T, eds), 2014; pp 211–225, Nova Science Publishers, New York.
42. Fahey JW, Haristoy X, Dolan PM, et al.: Sulforaphane inhibits extracellular, intracellular, and antibiotic-resistant strains of Helicobacter pylori and prevents benzo[a]pyrene-induced stomach tumors. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99: 7610–7615.
43. Wan J, Diaz-Sanchez D: Antioxidant enzyme induction: a new protective approach against the adverse effects of diesel exhaust particles. Inhal Toxicol 2007; 19: 177–182.
44. Ritz SA, Wan J, Diaz-Sanchez D: Sulforaphane-stimulated phase II enzyme induction inhibits cytokine production by airway epithelial cells stimulated with diesel extract. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2007; 292: L33–39.

（受付：2018 年 8 月 20 日）
（受理：2018 年 9 月 6 日）

―綜　説―

エストロゲン受容体α遺伝子の5′-非翻訳領域の構造と発現制御

石井　寛高　　服部裕次郎　　小澤　一史
日本医科大学大学院医学研究科解剖学・神経生物学分野

Genomic Organization of the 5'-untranslated Regions of Estrogen Receptor α Genes

Hirotaka Ishii, Yujiro Hattori and Hitoshi Ozawa
Department of Anatomy and Neurobiology, Nippon Medical School

Abstract

The estrogen receptor α (ERα) functions as a ligand-inducible transcription factor and plays pivotal roles in various biological processes in reproductive and non-reproductive organs. Expression of the ERα gene is subject to complicated regulation. The gene has a multiple promoter system which regulates spatial and temporal expression of ERα transcripts. Furthermore, the 5'-untranslated regions (5'-UTRs) of ERα mRNAs have shown potency for post-transcriptional modulation. To elucidate the regulatory mechanisms of ERα expression, we comparatively examined the genomic organization of the 5'-regions of the ERα genes and the splicing profiles of their transcripts with distinct 5'-ends. Our analyses revealed the presence of multiple novel promoters and untranslated exons in the 5'-regions of the genes and showed that alternative promoter usage and alternative splicing generate numerous ERα transcripts with unique 5'-UTRs in species-specific manners. In this manuscript, we review recent images of human, mouse, and rat ERα gene structures and describe alternative splicing and expression patterns of their 5'-UTR isoforms.
（日本医科大学医学会雑誌　2018; 14: 157–164）

Key words: 5'-UTR, alternative promoter usage, alternative splicing, ERα, gene expression

1. 緒　言

女性ホルモンであるエストロゲンは，女性生殖器官の分化・発育・維持に関与するのみでなく，男性生殖器官・非生殖器官など幅広い臓器に作用する[1]．さらに，エストロゲンは乳がんや子宮内膜がんなどの女性ホルモン感受性腫瘍のホルモン依存的増殖を引き起こす．エストロゲンは，核内受容体であるエストロゲン受容体（estrogen receptor，ER）と結合し，その作用を発揮する．ERはリガンド依存的転写調節因子であり，エストロゲンとの結合により，標的遺伝子の転写を制御する．ERには，別々の遺伝子上にコードされた2種類の核内受容体，すなわちα型エストロゲン受容体(estrogen receptor α, ERα；Gene symbol：*ESR1*）とβ型エストロゲン受容体（estrogen receptor β，ERβ；*ESR2*）が存在する[2]．双方とも幅広い臓器で発現を示すが，ERαは，子宮，卵巣，精巣，精巣上体や乳がん，子宮内膜がんで高い発現を示し，ERβは，卵巣，前立腺，免疫組織で発現が高いことが知ら

Correspondence to Hirotaka Ishii, Department of Anatomy and Neurobiology, Nippon Medical School, 1–1–5 Sendagi, Bunkyou-ku, Tokyo 113–8602, Japan
E-mail: hirotaka@nms.ac.jp
Journal Website（http://www2.nms.ac.jp/jmanms/）

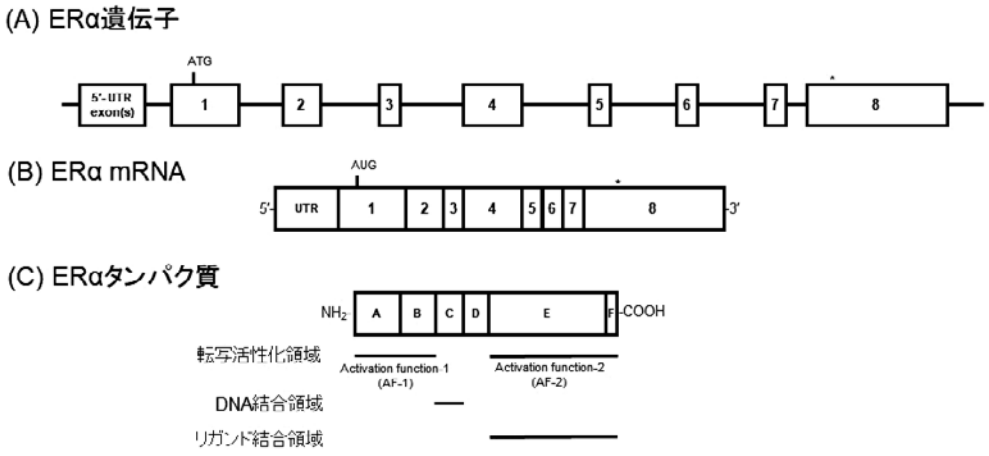

Fig. 1　ERα 遺伝子，mRNA，タンパク質の構造
ERα 遺伝子（A），mRNA（B），タンパク質（C）の構造を模式的に示す．ERα 遺伝子は 8 つのコーディングエクソンを持つ．ERα 遺伝子の 5′ - 領域は非常に複雑な構造をとるが詳細は Fig. 2 に示す．ERα タンパク質は，細胞質・核内受容体スーパーファミリー共通のモチーフを持ち，A/B 領域，C 領域，D 領域，E/F 領域がそれぞれ N 末端転写活性化領域，DNA 結合領域，ヒンジ領域，リガンド結合・C 末端転写活性化領域に対応する．「*」は，終止コドンを示す．

れている．加えてわれわれが研究している中枢神経系においても ERα と ERβ を発現する神経細胞があり，「ステロイドホルモンと脳」の関連性の点より注目されている．ER の作用強度は，ER の発現量と相関することから，エストロゲン作用の解明には ER の発現制御機構の解析が不可欠である．

ERα 遺伝子は 8 つのコーディングエクソンを持ち，コードされる ERα タンパク質は，細胞質・核内受容体スーパーファミリー共通のモチーフ構造を保持する（**Fig. 1**）．N 末端から C 末端にかけて A〜F の 6 領域に区分され，A/B 領域，C 領域，D 領域，E/F 領域は，機能的に N 末端転写活性化（activation function-1，AF-1）領域，DNA 結合領域，ヒンジ領域，リガンド結合・C 末端転写活性化（activation function-2，AF-2）領域にそれぞれ対応する．

ERα 遺伝子は多重プロモーターシステムを持ち，複数のプロモーターが ERα の発現を制御する．各プロモーターの活性化により転写される mRNA は特異的な 5′-非翻訳領域（5′-untranslated region，5′-UTR）を持つ．さらに，近年，ERα 遺伝子の 5′-領域に多数の非翻訳中間エクソンが発見され，それらの選択的な挿入により 5′-UTR が異なる多様な ERα mRNA が産生されることが明らかとなった．ERα 遺伝子の多重プロモーターシステムに関しては Kos ら[3]や Hirata ら[4]の総説によくまとめられているが，本総説では近年の知見を含めてヒト・マウス・ラット ERα 遺伝子の 5′-領域および多様な 5′-UTR 変異体について概説する．

以下では，ERα 遺伝子の各プロモーターの名称（仮に promoter X とする）に対応して，プロモーター特異的な第一エクソンをリーダーエクソン（leader exon X），同一のリーダーエクソン配列を持つ mRNA をアイソフォーム（X isoform）と呼称する．ヒト ERα プロモーター名の変遷は，Kos らの総説[3]に詳しい．本総説でも Kos らの総説を主に参照し，プロモーター名を記述する．

2. ERα 遺伝子の 5′-領域の構造と選択的スプライシングパターン

Fig. 2 にヒト・マウス・ラット ERα 遺伝子の 5′-領域の模式図を示す．ヒト ERα 遺伝子では 7 個（A，B，C，D，E，F，T）[5–11]，マウスでは 4 個（A，C，F，H）[12,13]，ラットでは 4 個（0/B，0N，0S，0U）[14–17]のプロモーターとそれらに対応したリーダーエクソンが存在する．ヒト・マウス C プロモーター・リーダーエクソンは，ラット 0/B プロモーター・リーダーエクソンと，ヒト・マウス F プロモーター・リーダーエクソンは，ラット 0S プロモーター・リーダーエクソンと相同である．ヒト・マウスの最近位プロモーターである A プロモーターと A プロモーター特異的な非翻訳領域は相同であるが，ラットではヒト・マウス A に相当するプロモーターの使用は報告されていない．

5′-領域にはプロモーターやリーダーエクソンのほかに非翻訳中間エクソンが多数存在する．ヒトでは 6 個（exons N1，N2，E2，E3，T2 および exon B の一

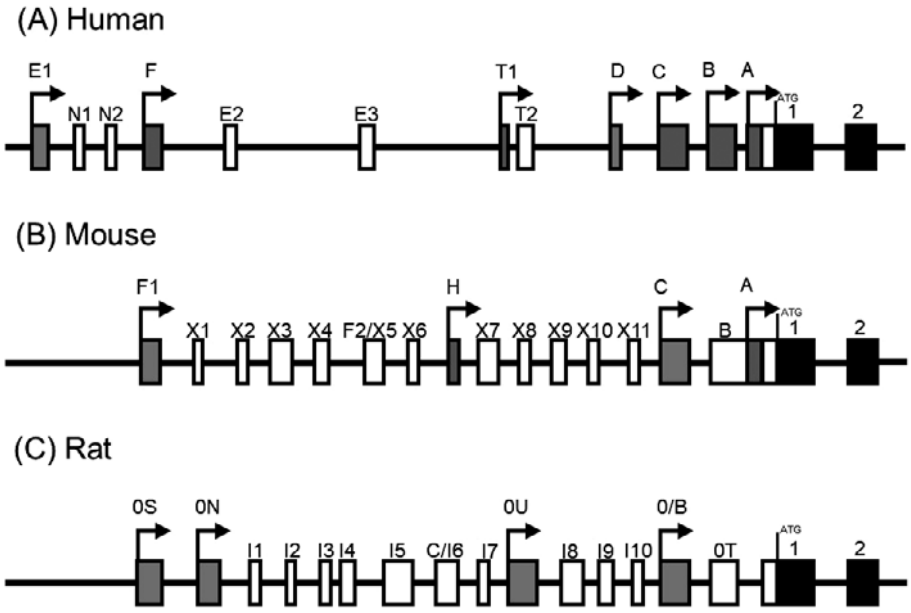

Fig. 2 ヒト・マウス・ラット ERα 遺伝子の 5′ - 領域の構造
ヒト（A），マウス（B），ラット（C）ERα 遺伝子の 5′ - 領域を模式的に示す．灰色，白色，黒色の四角領域は，それぞれリーダーエクソン，非翻訳中間エクソン/非翻訳領域，コーディング領域を表している．文献 [3, 4, 17, 19–21, 26] を参照し，図の作成を行った．

部）[11,18–21]，マウスでは 12 個（exons X1-X11 および exon B）[13,21]，ラットでは 11 個（exons I1-I10 および exon 0 T）[17,21–23] 存在する．これら非翻訳中間エクソンはアイソフォーム特異的に選択され，リーダーエクソンと exon 1 の間に挿入される．さらに，選択的なスプライスドナー・アクセプター部位も存在し，それらの選択的な使用により，5′-UTR の多様性がさらに増大する[17,21]．以下では，ヒト・マウス・ラットの ERα アイソフォームについて論じる．

ヒト

ヒトには A，B，C，D，E，F，T の 7 種の ERα アイソフォームが存在する[5–11]．ヒト A，B，C アイソフォームは生殖器官で主に発現している．正常臓器では C アイソフォームの発現が高く，A, B アイソフォームの発現は低い．その一方で，乳がん由来不死化細胞である MCF-7 細胞や実際の乳がん細胞では A アイソフォームが強く発現する[24]．Exon B はリーダーエクソンとしてだけではなく，その一部が C アイソフォームの非翻訳中間エクソンとしても使用されている．ただし，C-B-1 変異体の発現はきわめてまれである[21]．

ヒト D アイソフォームは，正常臓器ではほぼ発現を示さず，MCF-7 細胞や乳がん細胞では中程度の発現を示すアイソフォームである[24]．私見ではあるが，総 ERα mRNA 中の A アイソフォームの発現割合の増加と D アイソフォームの発現は乳がん細胞検出のマーカーとなりうる可能性があり，今後検討が必要である．

ヒト F アイソフォームは，生殖器官および非生殖器官ともに幅広い発現を示す[19]．F アイソフォームで主要な 5′-UTR 変異体は F-E2-1 変異体であり，このほかに弱いながら F-E2-E3-1 変異体が発現する．その一方で F-1 変異体の発現はまれである．Exon 1 の選択的スキッピングにより，exon 1 欠損型変異体が産生される．ヒト F アイソフォームの exon 1 欠損型変異体は F-E2-2 変異体が主要なタイプであるが，微弱ながら F-2，F-E2-E3-2 変異体も発現する．

ヒト E，T アイソフォームは臓器特異的な発現を示す[11,20]．ヒト E アイソフォームは，成人の肝臓特異的に発現する．ヒト E アイソフォームは，胎児肝臓で発現が検出されないこと[20] や女性優位な発現を示すこと[10] から，発達段階における時期特異的な発現制御や性特異的な発現制御を受けることが示唆されている．ヒト E アイソフォームで主要な 5′-UTR 変異体は，E1-E2-1 変異体であり，この他に弱いながら E1-1，E1-N2-E2-1 変異体も検出される．MCF-7 細胞でも E アイソフォームの発現が確認されており，上記 3 種のほかに E1-N1-E2-1 変異体も存在する．さらに，F アイソフォームと同様に exon 1 欠損型変異体も発現し，肝臓では E1-E2-2 変異体のほかに，非常に弱く E1-2，E1-N2-E2-2 変異体が生じる．ヒト T アイソフォームは精巣および精巣上体特異的アイソフォームであり，

T1-1，T1-T2-1 変異体が発現する[11]．

マウス

マウスには A，C，F，H の 4 種の ERα アイソフォームが存在する[12,13]．マウス A アイソフォームの発現はきわめてまれであり，子宮・卵巣などの女性生殖器官で痕跡的な発現を示すのみである[5,21]．

マウス C アイソフォームは生殖器官で高い発現を示す．マウス C アイソフォームは，C-1 変異体が主として発現し，exon B が挿入された C-B-1 変異体の発現はきわめてまれである[21]．ヒト・マウス exon B は相同であるが，マウス exon B がリーダーエクソンとして使用される（マウス B プロモーターが存在する）かどうかは，マウス exon B を含む転写産物がまれであるため，未解明である．

マウス F アイソフォームは，ヒト F アイソフォームと同様に生殖器官および非生殖器官ともに幅広い発現を示す[21]．マウス F アイソフォームで主要な 5′-UTR 変異体は，F1-F2-1 および F1-1 変異体である．このほかに非翻訳中間エクソン（exons X1-X11）が exons F1，1 間に選択的に挿入され，多数の変異体が産生される．また，exon 1 欠損型変異体として F1-2，F1-F2-2 変異体が報告されている[25]．

マウス H アイソフォームは，主に肝臓で発現するが，精巣・精巣上体・腎臓でも発現が観察される[21]．マウス H アイソフォームの主要な 5′-UTR 変異体は，H-1 変異体である．このほかに exons H，1 間に exons X7，X9-X11 が選択的に挿入された変異体の発現が報告されている．マウス exon H はラット exon C/I6 と相同であるが，ラット exon C/I6 は非翻訳中間エクソンとして使用される[17]．

ラット

ラットには 0/B，0N，0S，0U の 4 種の ERα アイソフォームが存在する[14–17]．ラット 0/B アイソフォームはヒト・マウス C アイソフォームと同様に主に生殖器官で発現する．ラット 0/B アイソフォームでは 0/B-1 変異体が主体である．また，ヒト・マウス C アイソフォームと同様に exon 0T が選択的に挿入された 0/B-0T-1 変異体が存在する[17,21,23]．ヒト・マウス C-B-1 変異体よりも 0/B-0T-1 変異体の発現は比較的高いが，ラット 0/B アイソフォーム中での発現割合は低い．

ラット 0S アイソフォームは，ヒト・マウス F アイソフォームと同様に生殖器官および非生殖器官ともに幅広い発現を示す[17,26]．ラット 0S アイソフォームで主要な 5′-UTR 変異体は，0S-1 変異体である．多数の非翻訳エクソン（exons I1-I10）が選択的に挿入され，多様な 5′-UTR 変異体が発現する．また，exon 1 欠損型変異体として，0S-2 変異体が発現する．

ラット 0N アイソフォームは，ラット 0S アイソフォームと近似した臓器発現パターンを示すが，発現量は 0S アイソフォームより低い[17,26]．0S アイソフォームと異なり，exons 0N，1 間に非翻訳中間エクソンが挿入されず，0N-1 変異体のみが発現する．

ラット 0U アイソフォームは，精巣特異的な発現を示す[17,26]．0U アイソフォームには，主要な発現を示す 0U-1 変異体のほかに exon I8 が挿入された 0U-I8-1 変異体が存在する．発現と選択的スプライシングパターンがヒト T アイソフォームに似ているが，プロモーター，リーダーエクソンおよび中間エクソン配列に相同性は存在しない．

ヒト・マウス・ラット ERα アイソフォームの発現分布を **Table 1** にまとめた．ERα は子宮・卵巣などの女性生殖器官で高い発現を示す一方で，非生殖器官にも幅広く分布する．女性生殖器官における高い発現は主にヒト・マウス C プロモーター・ラット 0/B プロモーターにより制御されており，非生殖器官を含めた幅広い発現は，ヒト・マウス F プロモーター・ラット 0S プロモーター活性による．ヒト乳腺では，C アイソフォームの発現が主であるが，ヒト乳がんおよび乳がん由来不死化細胞では A アイソフォームの発現が著しく誘導されており，D アイソフォームも中程度に発現が観察される．そのため，腫瘍化に伴い ERα 発現制御様式が変化することが示唆される．

3. 多様な 5′-非翻訳領域の役割

多様な ERα mRNA の 5′-UTR は，転写後調節に関与する．ヒト ERα アイソフォームの転写後調節機構はレポーター遺伝子を用いて解析が行われており，5′-UTR が翻訳効率に影響を与えることが報告されている[19,20,27]．その一方で，mRNA の安定性にはほとんど影響を与えない．ヒト E，F アイソフォームへの非翻訳中間エクソンの挿入は，翻訳効率を減弱させる[19,20]．副腎皮質ステロイドホルモンの受容体の 1 つであるグルココルチコイド受容体遺伝子からも多様な 5′-UTR 変異体が産生されることが報告されているが，翻訳効率は 5′-UTR の長さに依存し，5′-UTR が長くなると翻訳効率が減弱する[28]．ERα mRNA の 5′-UTR 変異体においても同様に，非翻訳中間エクソンの挿入による 5′-UTR の伸長によって翻訳効率が減弱すると考え

Table 1 ヒト・マウス・ラット ERα アイソフォームとその発現臓器・細胞

ヒト	
A isoform	**乳がん**，**乳がん由来細胞**，子宮，精巣，前立腺，乳腺，卵巣など
B isoform	乳がん，乳がん由来細胞，子宮，精巣，前立腺，乳腺など
C isoform	**子宮**，**卵巣**，精巣，前立腺，乳腺，脳など
D isoform	乳がん，乳がん由来細胞
E isoform	肝臓
F isoform	生殖・非生殖器官を含む幅広い臓器
T isoform	精巣，精巣上体
マウス	
A isoform	子宮*，卵巣*
C isoform	**下垂体**，**子宮**，**卵巣**，精巣上体，精巣，副腎，肝臓，脳など
F isoform	生殖・非生殖器官を含む幅広い臓器
H isoform	肝臓，精巣上体，精巣，腎臓
ラット	
0/B isoform	**下垂体**，**子宮**，**卵巣**，精巣上体，精巣，脳，副腎，肝臓など
0N isoform	生殖・非生殖器官を含む幅広い臓器
0S isoform	生殖・非生殖器官を含む幅広い臓器
0U isoform	精巣

各アイソフォームの中でも特に顕著な発現を示す臓器・細胞に太字・下線を付与している．
*ただし，マウス A アイソフォームの発現は極めて低い．
著者らの実験結果と文献[10, 11, 13, 19, 21, 24, 26]を参考に表を作成した．

られる．その一方でヒト T アイソフォームに関しては翻訳開始コドン近傍の 2 つの非翻訳 AUG により，転写効率が大幅に抑制される[27]．

4. N 末端伸長・欠損型 ERα 変異体

選択的なプロモーター使用が，その後の選択的スプライシングパターンに影響を及ぼすことが知られている[29]．ERα 遺伝子においても，アイソフォーム特異的に中間エクソンの挿入や exon 1 のスキッピングが引き起こされる．そして，これら挿入やスキッピングにより，N 末端伸長・欠損型 ERα 変異体が生じうる．

ヒト ERα 遺伝子 exon 1 上に存在する開始コドン上流には in frame な終止コドンが存在する．そのため，5′-領域に存在する中間エクソンの挿入によって，N 末端伸長型 ERα 変異体をコードする転写産物は産生されない．その一方で，マウス・ラットでは in frame な終止コドンが存在しないため，一部の中間エクソン挿入により N 末端伸長型 ERα 変異体をコードした mRNA が生じうる[17,21]．マウスおよびラット N 末端伸長型 ERα 変異体とそれらの N 末端アミノ酸配列を **Fig. 3A，3B** に示す．マウス・ラットから多数の N 末端伸長型 ERα 変異体が産生されうるが，それら変異体の機能は未同定である．

N 末端欠損型 ERα 変異体は，exon 1 の選択的スキッピングによりプロモーター特異的に産生される．Exon 1 の選択的スキッピングにより生ずる N 末端欠損型 ERα 変異体は，exon 2 上に存在する開始コドンから翻訳され，翻訳産物が 46 kDa の大きさを持つことから ERα46 と呼ばれている．N 末端転写活性化領域を欠損するが，DNA 結合領域，ヒンジ領域，リガンド結合・C 末端転写活性化領域を保持する（**Fig. 3 C**）．

ERα46 変異体 mRNA は，ヒトでは E および F プロモーター特異的に産生される．ヒト E アイソフォームでは E1-E2-2，E1-2 および E1-N2-E2-2 変異体が，ヒト F アイソフォームでは F-E2-2，F-2 および F-E2-E3-2 変異体が ERα46 変異体をコードする[19,20]．マウスでは F プロモーター特異的に産生され，F1-2 および F1-F2-2 変異体が報告されている[25]．ラットでは 0S プロモーター特異的に産生される．ラット 0S アイソフォームには中間エクソンが選択的に挿入する多数の変異体が存在するが exon 1 欠損型変異体は 0S-2 変異体のみである[17,26]．

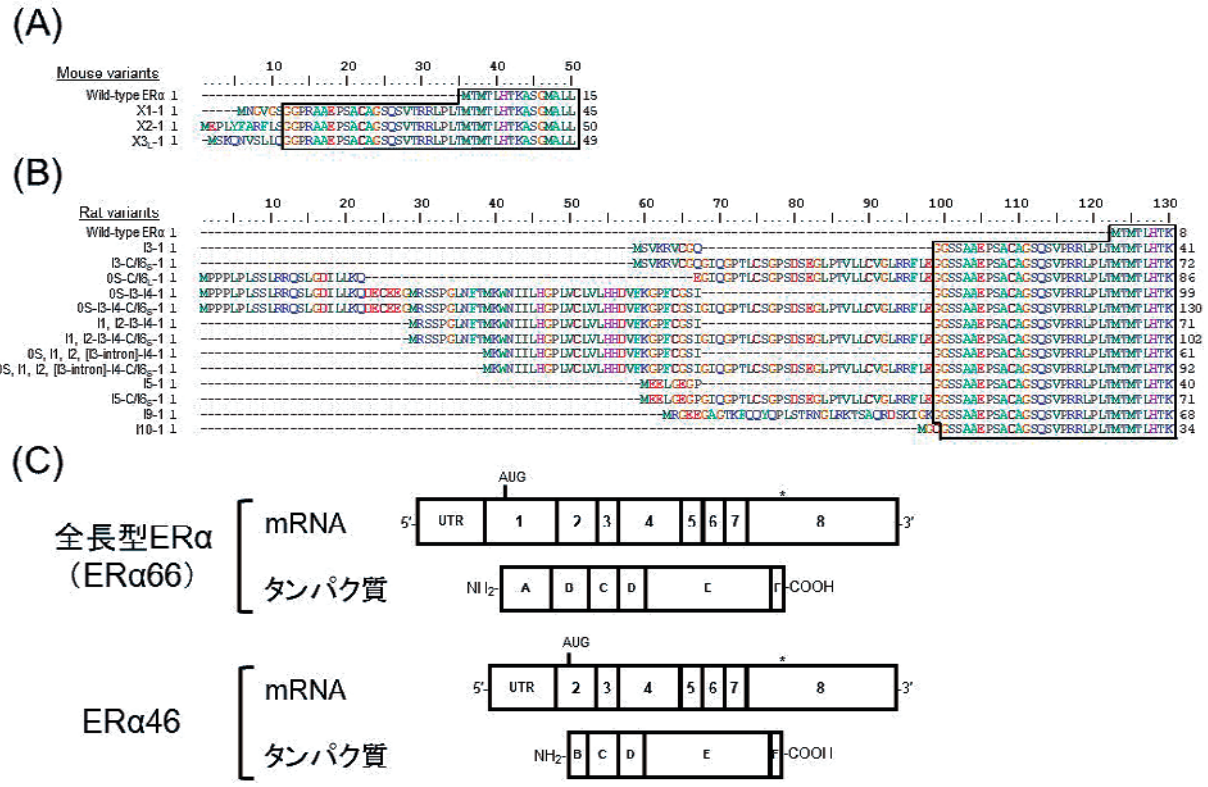

Fig. 3　N 末端伸長・欠損型 ERα 変異体

マウス（A），ラット（B）N 末端伸長型 ERα 変異体の N 末端アミノ酸配列を示す．N 末端伸長型 ERα 変異体はマウス F プロモーターとラット 0S プロモーターの選択的使用と中間エクソンの挿入によって産生される．図中の「I1，I2-I3-I4-1」は I1-I3-I4-1 変異体と I2-I3-I4-1 変異体を表す．添字「L」と「S」は，スプライス部位の選択的使用により生じる長・短型の中間エクソンをそれぞれ示している．また，スプライスドナー・アクセプター部位の選択的使用により，「I3-intron-I4」は 1 つの中間エクソンとして使用される．枠線は，exon 1 上にコードされた共通アミノ酸配列を囲む．（C）全長型 ERα（ERα66）と N 末端欠損型 ERα 変異体である ERα46 の mRNA とタンパク質の構造を模式的に示す．ERα46 mRNA は，選択的プロモーター使用と exon 1 の選択的スキッピングにより産生され，exon 2 上の開始コドンから翻訳される．「*」は，終止コドンを示す．

ERα 遺伝子から多数の選択的スプライス変異体が産生されるが，エクソンスキッピング型 ERα 変異体の中で exon 1 欠損型変異体は主要な発現を示し，正常臓器や培養細胞由来のタンパク質試料から Western blotting 法による検出が可能である．さらに，ヒトでは E，F アイソフォームの中で exon 1 欠損型変異体の発現比率が比較的高く，臓器によりその含有比率が異なることから[19]，ヒト ERα46 変異体はヒト生体内で何らかの生理作用を持つことが推測される．ERα46 変異体は，単独ではリガンド依存的転写活性化を示すが，全長型 ERα との共存下では全長型 ERα の転写活性化を非常に強く抑制する[30]．また，転写活性化能が細胞内コンテクストの影響を強く受けることが知られている[26]．さらに，近年，MCF-7 細胞におけるヒト ERα exon 1 欠損型変異体産生の分子機構が報告されている[31,32]．

5. おわりに

ヒト・マウス・ラット ERα 遺伝子の 5′-領域は，ヒト・マウス F およびラット 0S，ヒト・マウス C およびラット 0/B で構造および発現パターンが種間で保存されている．その一方で非翻訳中間エクソンおよびそれらの選択的挿入パターンには著しい種差が存在する．そのため，ERα 遺伝子の 5′-領域および mRNA の 5′-UTR を解析する際は種による差異について特に注意が必要である．

ヒト・マウス・ラット ERα 遺伝子の 5′-領域の構造，各アイソフォームの発現，選択的スプライスパターンの解析は近年著しく進展している．そのため，各アイソフォームの生理学的意義・生物活性のさらに詳しい探索が重要な課題となっている．また，ERα 遺伝子の多重プロモーターを制御する遠位の遺伝子制御領

域を含めた包括的な解析はいまだ十分でなく，今後のERα遺伝子発現制御機構研究の課題である．

文 献

1. Couse JF, Korach KS: Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? Endocrine Reviews 1999; 20: 358–417.
2. Matthews J, Gustafsson JA: 2003. Estrogen signaling: a subtle balance between ER alpha and ER beta. Molecular Interventions 2003; 3: 281–292.
3. Kos M, Reid G, Denger S, Gannon F: Minireview: genomic organization of the human ERalpha gene promoter region. Molecular Endocrinology 2001; 15: 2057–2063.
4. Hirata S, Shoda T, Kato J, Hoshi K: Isoform/variant mRNAs for sex steroid hormone receptors in humans. Trends in Endocrinology and Metabolism 2003; 14: 124–129.
5. Ponglikitmongkol M, Green S, Chambon P: 1988. Genomic organization of the human oestrogen receptor gene. EMBO Journal 1988; 7: 3385–3388.
6. Keaveney M, Klug J, Dawson MT, et al.: Evidence for a previously unidentified upstream exon in the human oestrogen receptor gene. Journal of Molecular Endocrinology 1991; 6: 111–115.
7. Piva R, Gambari R, Zorzato F, Kumar L, del Senno L: Analysis of upstream sequences of the human estrogen receptor gene. Biochemical and Biophysical Research Communications 1992; 183: 996–1002.
8. Grandien K: Determination of transcription start sites in the human estrogen receptor gene and identification of a novel, tissue-specific, estrogen receptor-mRNA isoform. Molecular and Cellular Endocrinology 1996; 116: 207–212.
9. Thompson DA, McPherson LA, Carmeci C, deConinck EC, Weigel RJ: Identification of two estrogen receptor transcripts with novel 5'exons isolated from a MCF7 cDNA library. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 1997; 62: 143–153.
10. Flouriot G, Griffin C, Kenealy M, Sonntag-Buck V, Gannon F: Differentially expressed messenger RNA isoforms of the human estrogen receptor-alpha gene are generated by alternative splicing and promoter usage. Molecular Endocrinology 1998; 12: 1939–1954.
11. Brand H, Kos M, Denger S, et al.: A novel promoter is involved in the expression of estrogen receptor alpha in human testis and epididymis. Endocrinology 2002; 143: 3397–3404.
12. White R, Lees JA, Needham M, Ham J, Parker M: Structural organization and expression of the mouse estrogen receptor. Molecular Endocrinology 1987; 1: 735–744.
13. Kos M, O'Brien S, Flouriot G, Gannon F: Tissue-specific expression of multiple mRNA variants of the mouse estrogen receptor alpha gene. FEBS Letters 2000; 477: 15–20.
14. Koike S, Sakai M, Muramatsu M: Molecular cloning and characterization of rat estrogen receptor cDNA. Nucleic Acids Research 1987; 15: 2499–2513.
15. Hirata S, Koh T, Yamada-Mouri N, Kato J: 1996b. The novel untranslated first exon "exon 0N" of the rat estrogen receptor gene. Biochemical and Biophysical Research Communications 1996; 225: 849–854.
16. Hirata S, Koh T, Yamada-Mouri N, Hoshi K, Kato J: The untranslated first exon 'exon 0S' of the rat estrogen receptor (ER) gene. FEBS Letters 1996; 394: 371–373.
17. Ishii H, Kobayashi M, Sakuma Y: Alternative promoter usage and alternative splicing of the rat estrogen receptor alpha gene generate numerous mRNA variants with distinct 5'-ends. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 2011; 118: 59–69.
18. Okuda Y, Hirata S, Watanabe N, Shoda T, Kato J, Hoshi K: Novel splicing events of untranslated first exons in human estrogen receptor alpha (ER alpha) gene. Endocrine Journal 2003; 50: 97–104.
19. Kobayashi M, Ishii H, Sakuma Y: Identification of novel splicing events and post-transcriptional regulation of human estrogen receptor alpha F isoforms. Molecular and Cellular Endocrinology 2011; 333: 55–61.
20. Ishii H, Kobayashi M, Munetomo A, Miyamoto T, Sakuma Y: Novel splicing events and post-transcriptional regulation of human estrogen receptor alpha E isoforms. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 2013; 133: 120–128.
21. Ishii H, Sakuma Y: Complex organization of the 5'-untranslated region of the mouse estrogen receptor alpha gene: identification of numerous mRNA transcripts with distinct 5'-ends. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 2011; 125: 211–218.
22. Kato J, Hirata S, Koh T, Yamada-Mouri N, Hoshi K, Okinaga S: The multiple untranslated first exons and promoters system of the oestrogen receptor gene in the brain and peripheral tissues of the rat and monkey and the developing rat cerebral cortex. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 1998; 65: 281–293.
23. Osada N, Hirata S, Shoda T, Hoshi K: The novel untranslated exon "exon 0T" encoded between the exon 0 and exon 1 of the rat estrogen receptor alpha (ER alpha) gene. Endocrine Journal 2001; 48: 465–472.
24. Higuchi T, Gohno T, Nagatomo T, et al.: Variation in use of estrogen receptor-α gene promoters in breast cancer compared by quantification of promoter-specific messenger RNA. Clinical Breast Cancer 2014; 14: 249–257.
25. Sanyal A, Riggs BL, Spelsberg TC, Khosla S: Bone marrow stromal cells express two distinct splice variants of ER-alpha that are regulated by estrogen. Journal of Cellular Biochemistry 2005; 94: 88–97.
26. Hattori Y, Ishii H, Morita A, Sakuma Y, Ozawa H: Characterization of the fundamental properties of the N-terminal truncation (Δ exon 1) variant of estrogen receptor α in the rat. Gene 2015; 571: 117–125.
27. Kos M, Denger S, Reid G, Gannon F: Upstream open reading frames regulate the translation of the multiple mRNA variants of the estrogen receptor alpha. Journal of Biological Chemistry 2002; 277: 37131–37138.
28. Turner JD, Vernocchi S, Schmitz S, Muller CP: Role of the 5'-untranslated regions in post-transcriptional

regulation of the human glucocorticoid receptor. Biochimica et Biophysica Acta 2014; 1839: 1051–1061.
29. Xin D, Hu L, Kong X: Alternative promoters influence alternative splicing at the genomic level. PLoS One 2008; 18: e2377.
30. Flouriot G, Brand H, Denger S, et al.: Identification of a new isoform of the human estrogen receptor-alpha (hER-alpha) that is encoded by distinct transcripts and that is able to repress hER-alpha activation function 1. EMBO Journal 2000; 19: 4688–4700.
31. Ohe K, Miyajima S, Abe I, et al.: HMGA1a induces alternative splicing of estrogen receptor alpha in MCF-7 human breast cancer cells. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 2018; 182: 21–26.
32. Ohe K, Miyajima S, Tanaka T, et al.: HMGA1a Induces Alternative Splicing of the Estrogen Receptor-alpha Gene by Trapping U1 snRNP to an Upstream Pseudo-5' Splice Site. Frontiers in Molecular Biosciences 2018; 5: 52.

（受付：2018 年 8 月 21 日）
（受理：2018 年 9 月 27 日）

―症例報告―

強直性脊椎障害・高度な骨粗鬆症を伴った脊椎骨折の１例

伊藤 寿彦　金　竜　須藤 悦宏　高井 信朗
日本医科大学付属病院整形外科

A Case of Severe Osteoporotic Vertebral Fracture with Ankylosing Spinal Disorder (ASD)

Toshihiko Ito, Kim Yong, Yoshihiro Sudo and Shinro Takai
Department of Orthopedics, Nippon Medical School Hospital

Abstract

We report a case of lumbar vertebral fracture with severe osteoporosis due to ankylosing spinal disorder (ASD) in a 79-year-old woman who fell on her behind and was hospitalized for low back pain with first lumbar vertebral fracture (L1 fx.). She was transferred to our hospital for detailed investigation of the fracture after twelve days of conservative therapy. X-ray and CT images showed L1 fx. with ossification of the anterior longitudinal ligament at the level of the first thoracic vertebra to the fifth lumbar vertebra. Disc heights at each level between the vertebrae were maintained. Her bone mineral density was only 36% of the young adult mean. We concluded that the L1 fx. had occurred due to ASD with severe osteoporosis. After fifteen days of hospitalization for observation, an operation was performed for firm fixation with instrumentation and fiber cables from the eighth thoracic vertebra to the fifth lumbar vertebra (five above and four below fixation to L1 fx.). The patient was kept in bed for rest for four weeks after surgery so that the soft tissue in the operated region could heal. Rehabilitation was started with a tilting table for standing five weeks after the operation. Rehabilitation was suspended at six weeks because the patient suffered shortness of breath with pleural effusion, but it was re-started at nine weeks after three weeks of pleural effusion therapy in intensive care. She was able to walk at twelve weeks after the operation without any paralysis and was then transferred to another hospital for further rehabilitation. In cases of ASD, it is necessary to achieve firm fixation with instrumentation for vertebral fx. due to osteoporosis. This case of ASD showed the importance of long fusion fixation with instrumentation and fiber cables to maintain the posture of a patient with severe osteoporosis and to avoid instrumentation failure.
（日本医科大学医学会雑誌　2018; 14: 165–168）

Key words: ankylosing spinal disorders, vertebral fracture, osteoporosis

はじめに

強直性脊椎障害 ankylosing spinal disorders（ASD）に伴う脊椎骨折は長管骨の横骨折のように折れる．骨折部に応力が集中するため，不安定で保存加療では骨癒合が得られにくく，偽関節や遅発性麻痺を発生する頻度が高い[1,2]．本骨折で高度な骨粗鬆症を伴う場合，

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

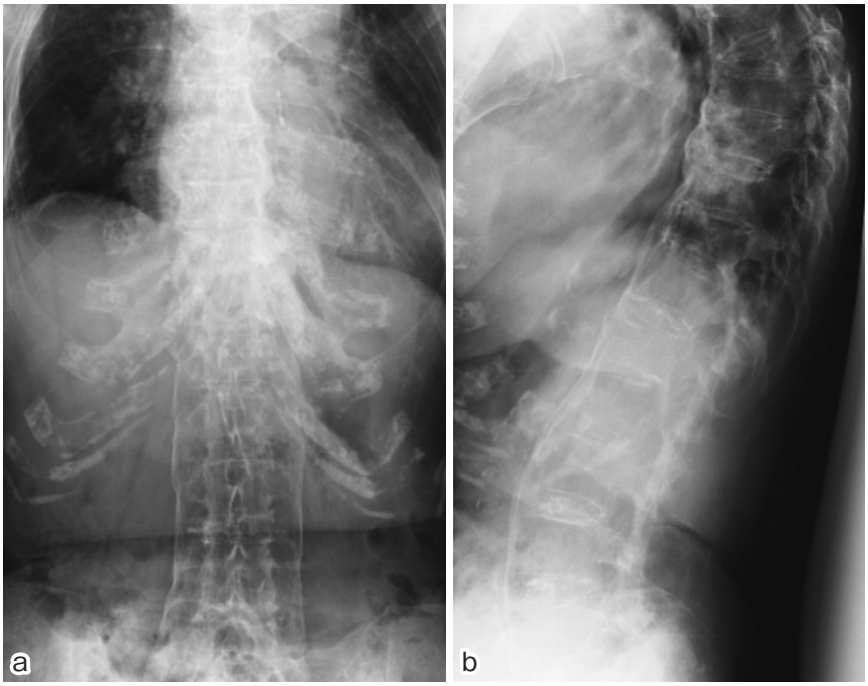

Fig. 1 X-rays on admission
(a) anteroposterior (b) lateral

スクリューのみでの固定では不十分であり，さらに刺入方向の同定が困難になることがある．ASD・高度な骨粗鬆症を伴った脊椎骨折の1例を経験したので報告する．

症 例

患者：79歳，女性．

主訴：腰痛

既往歴：高血圧

現病歴：自宅で転倒し，受傷した．腰痛が出現し，体動困難となった．同日，近医受診し，第1腰椎椎体骨折と診断され入院した．受傷後12日目に精査加療目的で当院整形外科に転院した．

身体所見：腰背部痛を認め，座位が困難であった．明らかな下肢筋力低下・知覚鈍麻などの神経学的所見は認めなかった．

血液所見：WBC 8,500/μL，CRP 3.70 mg/dLとやや炎症反応が上昇していた．

骨密度検査：DXA法BMD 0.475 g/cm^2，YAM値43%と高度な骨粗鬆症を認めた．

画像所見（Xp（**Fig. 1**）・CT（**Fig. 2**））：胸椎から仙椎まで連続した前縦靭帯の骨化を認めた．椎体高，椎間板高は保たれていた．L1に椎体骨折を認めた．

画像所見（MRI（**Fig. 3**））：L1椎体レベルでの血腫による軽度の脊髄圧迫の所見を認めた．

手術所見：X線透視で椎弓根の同定が困難であった．Pedicle Screwはナビゲーションシステムを用いて刺入方向を確認した．スクリュー挿入時の抵抗はほとんど感じられなかった．Th8からL5（L1を除く）まで椎弓根スクリューを挿入（**Fig. 4**）し，ネスプロンテープを各椎弓に使用し補強した．椎弓はネスプロンテープの締結力が10N以上で没入するほど脆弱であったため，5N以下とした．

術後経過：術後4週間はベッド上安静とした．術後5週から硬性コルセット装着下にtilting bedを用いて90度まで徐々にbed upした．術後6週で，術前より認めていた胸水が増量して呼吸状態が悪化したため，集中治療室で加療した．その後全身状態改善し，術後9週で立位訓練を再開，術後12週で歩行訓練を開始した．術後15週でリハビリ病院に転院とした．術後10カ月の診察時には，呼吸障害なく歩行可能となった．

考 察

強直性脊椎障害ankylosing spinal disorders（ASD）はびまん性特発性骨増殖症diffuse idiopathic skeletal hyperostosis（DISH）および強直性脊椎炎ankylosing

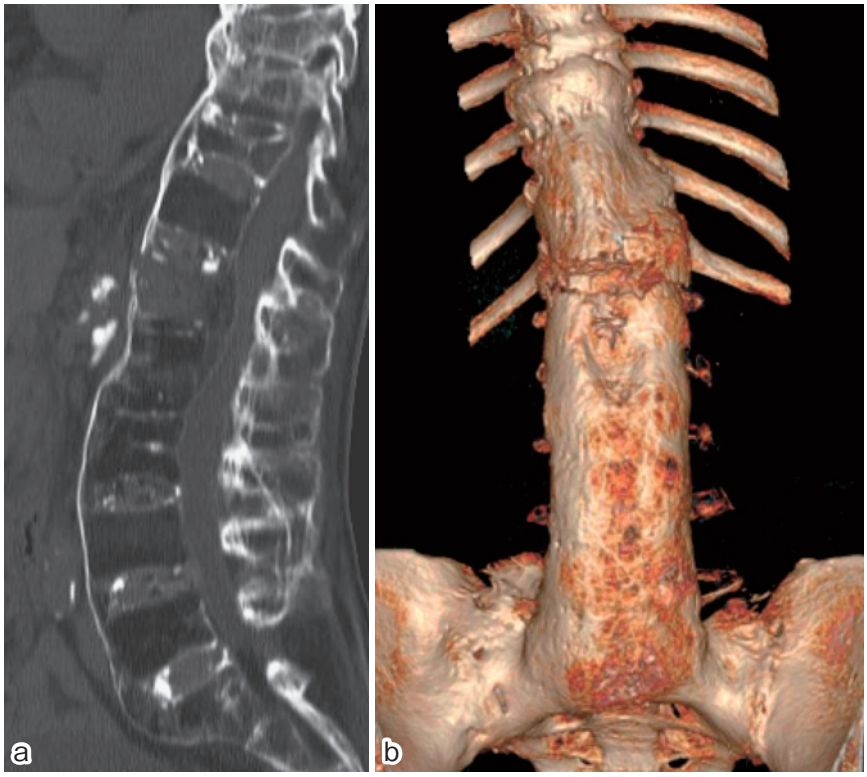

Fig. 2 computed tomography (CT) on admission
(a) Sagittal CT image (b) 3D-CT

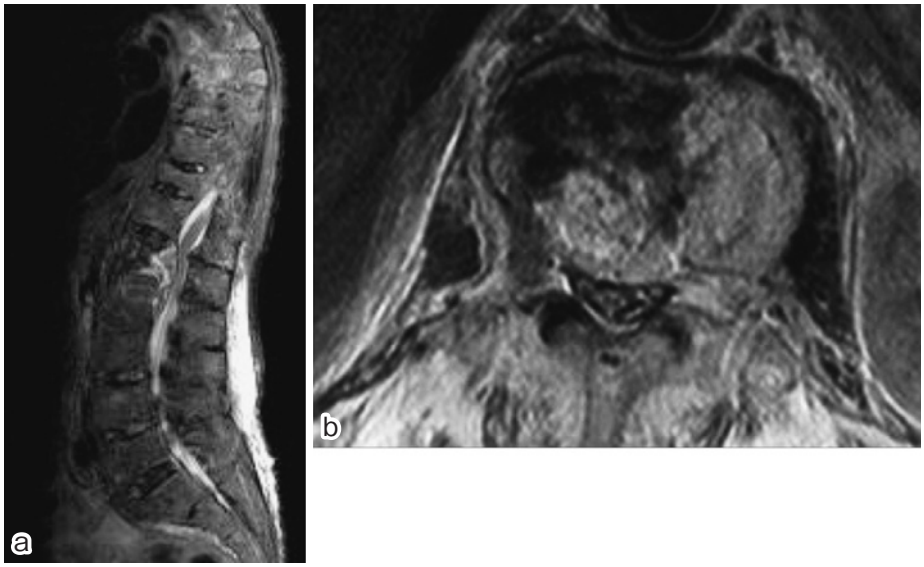

Fig. 3 Magnetic resonance (MR) on admission
(a) T1-weighted sagittal imaging
(b) T2-weighted axial imaging

spondylitis（AS）により脊椎強直をきたした病態であり，ASD に伴った脊椎損傷について，Caron[3]ら，岡田[4]らは 19%～54.5% で診断の遅れを認め，58%～64% と高率に神経症状を伴うことが多いと報告した．また，都島[1]らは遅発性麻痺の危険因子として高齢（75 歳以上）や 1 週間以上の診断の遅れを挙げている．自験例では初診時に第 1 腰椎椎体骨折の診断に至り，同日入院し，骨折部の転位の増悪がなかったため，麻痺症状は出現しなかったと考えられた．

治療は保存加療では骨癒合が得られにくく，手術に

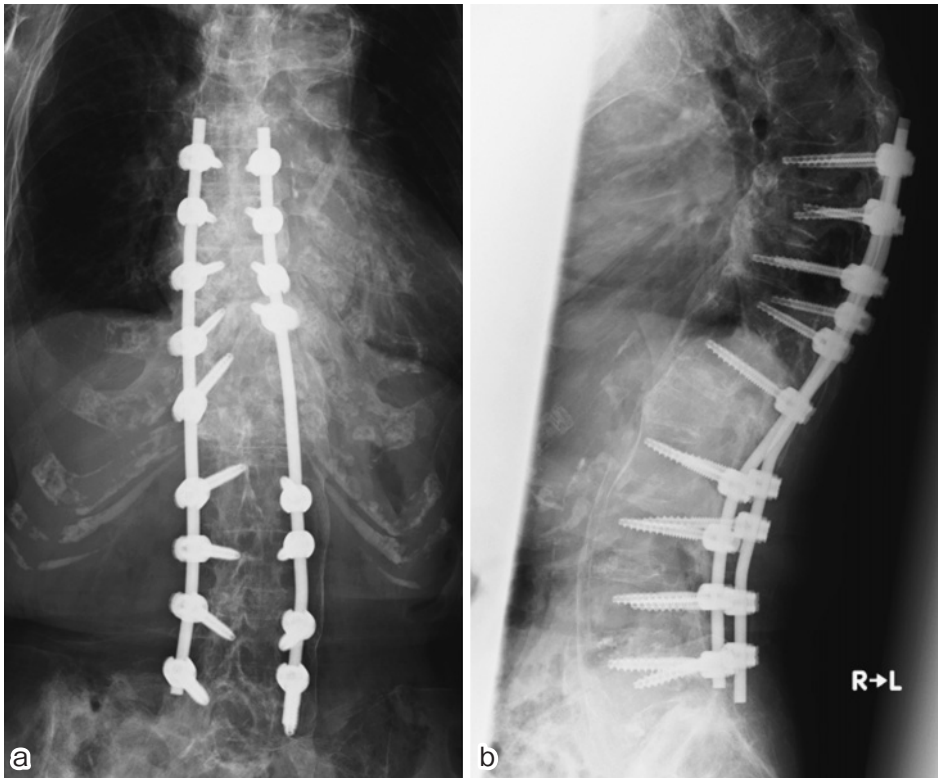

Fig. 4 Postoperative X-rays
(a) anteroposterior (b) lateral

よる安定性獲得を目指すが，周術期合併症も 31%～84% と多く認める[3,4]ため，基礎疾患の影響で手術加療を行えない場合もありうる．手術加療は Pedicle Screw（PS）を用いた広範囲後方固定（3 above 3 below 以上）を推奨する意見が多い[3,4]．自験例では PS 挿入時の抵抗をほとんど感じられず固定性が不良であると判断したため，4 above 4 below で固定した．補強方法としては，Hook，sublaminar wiring，棘突起 wiring，腸骨へのアンカー設置，骨セメント・ハイドロキシアパタイト・リン酸カルシウムペースト充填による PS 引き抜き強度強化など[5]があり，自験例では sublaminar wiring を併用した．

また，自験例は高度な骨粗鬆症を伴う ASD で，X 線透視で椎弓根の同定が困難であったため，術前にナビゲーションシステムで PS の刺入部位・方向のプランニングを行うことにより，術中に安全な PS の刺入が可能であった．

結　語

1. ASD・高度な骨粗鬆症を伴った脊椎骨折に対し，広範囲な内固定を必要とした症例を経験した．
2. 本骨折では固定性が不良であることが多いため，様々な工夫が必要であると考えられた．
3. 安全な PS の刺入のために，術前のナビゲーションによるプランニングが有効であった．

（**Conflict of Interest**：本件に関連し開示すべき利益相反はありません．）

文　献

1. 都島幹人，今釜史郎，加藤文彦，佐藤公治，石黒直樹：びまん性特発性骨増殖症例における骨折　びまん性特発性骨増殖症における脊椎損傷の不安定性評価の重要性と麻痺の関連．別冊整形外科 2016; 70: 211–214.
2. 加藤慎一，寺田信樹，志津直行ほか：強直性脊椎骨増殖症に合併した椎体骨折の治療成績について．J Spine Res 2015; 6: 1515–1518.
3. Caron T, Bransford R, Nguyen Q, et al.: Spine fracture in patients with ankylosing spinal disorders. Spine 2010; 35: 458–464.
4. 岡田英次朗，手塚正樹，高橋勇一郎ほか：Ankylosing spinal disorders に伴った脊椎損傷．臨整外 2013; 48: 855–861.
5. 渡辺　慶，菊地　廉，田仕秀希：強直性脊椎症に伴う脊椎骨折．整形外科 2016; 67: 807–813.

（受付：2018 年 6 月 18 日）
（受理：2018 年 7 月 26 日）

―特集〔各種癌の分子標的療法の現況と展開〕―

第 28 回公開「シンポジウム」
大腸癌の分子標的治療

山田 岳史[1] 小泉 岐博[1] 進士 誠一[1] 松田 明久[2] 高橋 吾郎[1]
岩井 拓磨[3] 横山 康行[1] 武田 幸樹[1] 上田 康二[1] 原 敬介[1]
堀田 正啓[1] 栗山 翔[1] 松本 智司[2] 吉田 寛[1]

[1]日本医科大学消化器外科学
[2]日本医科大学千葉北総病院外科
[3]日本医科大学多摩永山病院外科

Molecular Target Therapy for Digestive Malignancy

Takeshi Yamada[1], Michihiro Koizumi[1], Seiichi Shinji[1], Akihisa Matsuda[2], Goro Takahashi[1], Takuma Iwai[3], Yasuyuki Yokoyama[1], Kohki Takeda[1], Kohji Ueda[1], Keisuke Hara[1], Masahiro Hotta[1], Sho Kuriyama[1], Satoshi Matsumoto[2] and Hiroshi Yoshida[1]

[1]Department of Gastrointestinal and Hepato-Billiary-Pancreatic Surgery, Nippon Medical School
[2]Department of Surgery, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital
[3]Department of Surgery, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

Key words: molecular target therapy, digestive cancer, anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) antibody, anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody

はじめに

消化器癌に使用される分子治療薬は抗 human epidermal growth factor receptor 2（HER2）抗体，抗 vascular endothelial growth factor（VEGF）抗体，抗 epidermal growth factor receptor（EGFR）抗体，などがあり，主に胃癌と大腸癌に用いられる．

その他 imatinib が消化管間葉腫瘍に，regorafenib が大腸癌と消化管間葉腫瘍に，sorafenib や lenvatinib が肝細胞癌に，sunitinib が消化管間葉腫瘍と膵原発神経内分泌腫瘍に，erlotinib が膵癌に everolimus が膵原発神経内分泌腫瘍に有効である．本稿では消化器癌の中で最も分子治療薬が多く使われる大腸癌について概説する．

大腸癌に対する分子標的治療は EGFR の下流にある *RAS* 遺伝子の変異の有無で異なる．*RAS* 野生型には抗 EGFR 抗体と抗 VEGF 抗体，regorafenib が投与されるが，*RAS* 変異型では抗 EGFR の効果は期待できない．

大腸癌に対する化学療法は 1 次治療，2 次治療，3 次治療以降にわけて考えられている．治療ライン別に用いられる分子標的薬を**表 1** に示す．

1. 抗 VEGF 抗体

VEGF と VEGF 受容体に調節される血管新生はがんの発育や転移に重要な役割を果たす[1]．中でもチロシンキナーゼ受容体である VEGF-A は腫瘍血管新生，血管内皮細胞の増殖，血管透過性の調節に中心的な役割をはたし，腫瘍血管に高発現する VEGFR-1 と VEGFR-2 に高い親和性を示す[2]．

VEGF 阻害剤は腫瘍の分子プロファイルに左右されず有効性が期待できる薬剤である．胃癌では

Correspondence to Takeshi Yamada, Department of Gastrointestinal and Hepato-Billiary-Pancreatic Surgery, Nippon Medical School, 1–1–5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113–8603, Japan
E-mail: y-tak@nms.ac.jp
Journal Website（http://www2.nms.ac.jp/jmanms/）

表1 大腸癌治療に用いられる分子標的薬

	1次治療	2次治療	3次治療以降
抗VEGF抗体			
Bevacizumab	●	●	●
Ramucirmab		●	
Aflibercept		●	
抗EGFR抗体			
Cetuximab	●	●	●
Panitumumab	●	●	●
マルチキナーゼ			
Regorafenib			●

ramucirumabのみであるが，大腸癌ではこれに加えbevacizumab, afliberceptが有効である．bevacizumabは1次治療から3次治療までその有効性が報告されているが，ramucirumabとafliberceptの有効性が確認されているのは2次治療のみである．

a）Bevacizumab

bevacizumabは最も頻繁に使用される抗VEGF抗体であり，irinotecanと5-FUとの併用[3]，あるいはoxaliplatinと5-FUとの併用により生存期間を延長する[4]．1次治療にbevacizumabを投与した患者では，2次治療を行う際，化学療法単独で行うよりもbevacizumabを継続した方が（bevacizumab beyond first progression：BBP）生存期間が良好である[5]．BBPは*RAS*野生型，変異型いずれであってもPFSを延長するが，*RAS*野生型ではOSも改善されるのに対し，変異型のOSは改善されない[6]．

強力な化学療法を初期治療として短期間（3〜6カ月）行い，病勢がコントロールされた後に，その状態を維持するために侵襲の少ない化学療法を行う治療をメンテナンス療法と呼ぶ．従来血液がんや，肺癌で行われていたが，大腸癌でもその効果が期待されている．初期治療による最良効果を，より侵襲の少ない治療により維持することで病勢コントロール期間を延長させることを目的とする．bevacizumabを用いたメンテナンス治療の有効性はAIO 0207やCAIRO3などの臨床試験にて示されている[7,8]．

b）Ramucirumab

VEGFR2は腫瘍血管新生に重要な受容体であり，腫瘍増殖や転移に関わる．ramucirumabはVEGFR2の完全ヒトモノクローナルIgG1抗体であり，VEGFがVEGFR2に結合して下流に血管新生シグナルを送るのを防ぐことで腫瘍増殖を抑制する．Ramucirumabは2次治療においてFOLFIRIと併用することで，FOLFIRI単剤と比較してOSとPFSを延長するが（RAISE試験）[9]，FOLFOXと併用してもOS，PFSを延長しない[10]．VEGF-Dが高値を示す症例で，その効果が高く，VEGF-Dが低値を示す症例では効果がない[11]．また，carinoembryonic antigen（CEA）が10 ng/mL以下の症例で効果が高い[12]．

c）Aflibercept

afliberceptはヒトVEGFR1，VEGFR2，placental growth factor（PGF）1及び2蛋白質の細胞外ドメインとヒト抗体IgG1のFc部分からなる遺伝子組み換え融合蛋白質である．oxaliplatin投与後の2次治療においてFOLFIRIと併用することでOS，PFSを改善し，RRも19.8%と2次治療の中では良好な成績である[13]．afliberceptの効果は1次治療におけるbevacizumabの使用の有無にかかわらず同等である[14]．

2. 抗EGFR抗体

EGFR阻害剤であるcetuximabとpanitumumabは*RAS*野生型大腸癌に有効である．

d）Cetuximab

cetuximabはFOLFOX4と併用することで，1次治療において奏功率，PFS，OSともに改善され（OPUS試験）[15]，FOLFIRIと併用することでPFSが延長される（CRYSTAL試験）[16]．3次治療としてcetuximabを投与する場合には単独で投与するよりもirinotecanと併用したほうが，奏功率，PFSともに良好である[17]．

e）Panitumumab

FOLFOX に panitumumab を併用することで，PFS，OS ともに改善される（PRIME 試験）[18]．*KRAS* 野生型肝限局症例では 1 次治療における FOLFOX/panitumumab と FOLFIRI/panitumumab の効果は同等である（PLANET-TTD trial）[19]．3 次治療において cetuximab と panitumumab の効果は同等である（ASPECCT 試験）[20]．

3. マルチキナーゼ

複数のチロシンキナーゼを阻害し，シグナル伝達を阻害することで，細胞増殖を抑制する薬剤である．手足症候群，発疹，高血圧，出血，肝機能障害，などの多彩な有害事象を引き起こす．

f）Regorafenib

regorafenib は経口 multikinase 阻害薬であり，VEGFR1，VEGFR2，VEGFR3，TIE2 などの血管新生因子やがん遺伝子である *KIT*，*RET*，*RAF1*，*BRAF*，腫瘍微小環境に関わる PDGFR や FGFR を阻害する[21]．大腸癌 late line 治療において生存期間の延長に寄与する（CORRECT 試験[22]，CONCUR 試験[23]）が，その効果は *KRAS* や *PIK3CA* の変異の有無に影響されず[24]，epithelial-to-mesenchymal transition（EMT）を阻害し[25]，cetuximab との相乗効果が示されている[26]．肺単独転移での効果が高く[27]，空洞化を呈する症例では PFS が良好である[28]．

160 mg を 1 日 1 回内服が標準的投与法であるが，多くの患者が深刻な有害事象を発症し，継続できない．Grothey らは 80 mg から開始し，120 mg，160 mg と漸増する dose escalation 療法の有用性を報告している[29]．現在，われわれも日本人を対象に同様の試験を行っている（RECC study，UMIN：UMIN 000028933）．

終わりに

大腸癌に対する分子治療薬の開発はめざましく，多くの小分子化合物や抗体薬の有効性が示されてきた．近いうちに免疫チェックポイント分子阻害薬が保険承認される予定であり，今後も多くの治療薬の開発が期待される．

文　献

1. Carmeliet P, Jain RK: Angiogenesis in cancer and other diseases. Nature 2000; 407: 249–257.
2. Inoue M, Hager JH, Ferrara N, et al.: VEGF-A has a critical, nonredundant role in angiogenic switching and pancreatic beta cell carcinogenesis. Cancer Cell 2002; 1: 193–202.
3. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al.: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 350: 2335–2342.
4. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al.: Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007; 25: 1539–1544.
5. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al.: Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14: 29–37.
6. Kubicka S, Greil R, Andre T, et al.: Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML18147 study KRAS subgroup findings. Ann Oncol 2013; 24: 2342–2349.
7. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA, et al.: Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology 2015; 16: 1355–1369.
8. Simkens LHJ, van Tinteren H, May A, et al.: Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO 3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. The Lancet 2015; 385: 1843–1852.
9. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al.: Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol 2015; 16: 499–508.
10. Moore M, Gill S, Asmis T, et al.: Randomized phase II study of modified FOLFOX-6 in combination with ramucirumab or icrucumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after disease progression on first-line irinotecan-based therapy. Ann Oncol 2016; 27: 2216–2224.
11. Tabernero J, Hozak RR, Yoshino T, et al.: Analysis of Angiogenesis Biomarkers for Ramucirumab Efficacy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer from RAISE, a Global, Randomized, Double-Blind, Phase III Study. Ann Oncol 2017; 29: 602–609.
12. Yoshino T, Obermannova R, Bodoky G, et al.: Baseline carcinoembryonic antigen as a predictive factor of ramucirumab efficacy in RAISE, a second-line metastatic colorectal carcinoma phase III trial. Eur J Cancer 2017; 78: 61–69.
13. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al.: Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic

colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol 2012; 30: 3499–3506.
14. Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomy R, et al.: Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. Eur J Cancer 2014; 50: 320–331.
15. Tabernero J, Van Cutsem E, Diaz-Rubio E, et al.: Phase II trial of cetuximab in combination with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 5225–5232.
16. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al.: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009; 360: 1408–1417.
17. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al.: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 351: 337–345.
18. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al.: Panitumumab-FOLFOX 4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med 2013; 369: 1023–1034.
19. Carrato A, Abad A, Massuti B, et al.: First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). European Journal of Cancer 2017; 81: 191–202.
20. Price T, Kim TW, Li J, et al.: Final results and outcomes by prior bevacizumab exposure, skin toxicity, and hypomagnesaemia from ASPECCT: randomized phase 3 non-inferiority study of panitumumab versus cetuximab in chemorefractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. European Journal of Cancer 2016; 68: 51–59.
21. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al.: Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. Int J Cancer 2011; 129: 245–255.
22. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al.: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013; 381: 303–312.
23. Li J, Qin S, Xu R, et al.: Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology 2015; 16: 619–629.
24. Tabernero J, Lenz HJ, Siena S, et al.: Analysis of circulating DNA and protein biomarkers to predict the clinical activity of regorafenib and assess prognosis in patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective, exploratory analysis of the CORRECT trial. Lancet Oncol 2015; 16: 937–948.
25. Fan LC, Teng HW, Shiau CW, et al.: Regorafenib (Stivarga) pharmacologically targets epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. Oncotarget 2016; 7: 64136–64147.
26. Napolitano S, Martini G, Rinaldi B, et al.: Primary and Acquired Resistance of Colorectal Cancer to Anti-EGFR Monoclonal Antibody Can Be Overcome by Combined Treatment of Regorafenib with Cetuximab. Clin Cancer Res 2015; 21: 2975–2983.
27. Martinelli E, Sforza V, Cardone C, et al.: Clinical outcome and molecular characterisation of chemorefractory metastatic colorectal cancer patients with long-term efficacy of regorafenib treatment. ESMO Open 2017; 2: e000177.
28. Ricotta R, Verrioli A, Ghezzi S, et al.: Radiological imaging markers predicting clinical outcome in patients with metastatic colorectal carcinoma treated with regorafenib: post hoc analysis of the CORRECT phase III trial (RadioCORRECT study). ESMO Open 2016; 1: e000111.
29. Grothey A: Regorafenib in metastatic colorectal cancer. Clin Adv Hematol Oncol 2012; 10: 324–325.

（受付：2018 年 8 月 7 日）
（受理：2018 年 9 月 6 日）

―特集〔各種癌の分子標的療法の現況と展開〕―

慢性骨髄性白血病にみる造血器腫瘍発生のメカニズムと治療法の開発
～From bench to bedside～

後藤　明彦
順天堂大学医学部内科学血液学講座

Elucidation of the Pathogenesis of Chronic Myelogenous Leukemia and Development of its Treatment
～From Bench to Bedside～

Akihiko Gotoh
Department of Hematology, Juntendo University School of Medicine

Key words: chronic myelogenous leukemia, Philadelphia chromosome, BCR-ABL, tyrosine kinase inhibitor

はじめに

慢性骨髄性白血病（chronic mylogenous leukemia；CML）は多能性造血幹細胞が腫瘍化し，不可逆的かつ無制限に増殖する造血器腫瘍である．William Damshek（Blood 誌の初代編集長）は 1951 年に CML，本態性血小板血症，骨髄線維症と真性多血症が造血幹細胞レベルの異常で発症し，細胞の分化能を失わず相互に病型移行することから，この 4 疾患（＋赤白血病；FAB 分類の M6）を骨髄増殖性疾患（myeloproliferative disease）として疾患群とする概念をすでに提唱していた．現在の WHO 分類にも基本的な枠組みは引き継がれており，その先見性が窺われる．この原稿では“From bench to bedside.”を具現化したストーリーを歴史とともに辿り，CML 発症のメカニズムと分子標的療法の開発を概説したい．

1. CML の自然経過

無治療の場合，数年の慢性期の後（平均 4 年），移行期（3～6 カ月，ない場合もある）を経て急性転化に至る．急性転化してからの予後はきわめて不良で平均半年以内に死亡する致死的疾患である．各病期の特徴は以下の通りである．

【慢性期】疲労感，微熱，体重減少など自覚症状は軽度で不特定である．白血球増加，比較的軽度の貧血，血小板増加，脾腫が主な所見であるが，現在は脾腫の出現以前に健診などで軽度な血液異常で見つかる場合が多い．白血球は成熟顆粒球を中心に通常末梢血に出ない未熟なものまでバラエティに富む．特に好塩基球の増加は特徴的である．急性白血病の末梢血は未熟な芽球と残存した正常成熟白血球で分化途中の白血球が無い（これを白血病裂孔と呼ぶ）のと対照的である．

【移行期】肝脾腫の増悪，発熱，骨痛などの全身症状が出現する．白血球数や血小板数の急激な増加がみられる．

【急性転化期】骨髄，末梢血に芽球が著増し，白血病裂孔がみられる．血小板減少や播種性血管内凝固による出血傾向，成熟好中球減少による感染症，貧血症状といった急性白血病と同様な兆候が出現する．巨脾や緑色腫（白血病細胞の腫瘤），骨髄線維化がみられることがある．化学療法に対する感受性は不良で予後は不良である．

2. CML の発見と病態解明・治療法開発の歴史

1845 年に Craigie[1] らによって脾臓が腫れて白血球

Correspondence to Akihiko Gotoh, Department of Hematology, Juntendo University School of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan
E-mail: akgotou@juntendo.ac.jp
Journal Website（http://www2.nms.ac.jp/jmanms/）

が著増し死亡する病気として記載された．このため脾性白血病と呼ばれたこともある．20 世紀はじめには脾臓に対する放射線照射も行われていたが，脾腫の縮小がみられても予後の改善には至らなかった．1950 年代にブスルファン，1960 年代にはハイドロキシウレアといった内服抗癌剤が使われるようになり，白血球数や脾腫のコントロールができるようになってきた．しかし，白血病細胞を特異的に抑制するわけではないので急性転化を阻止することはできず，予後が改善することはなかった．

1960 年，Nowell と Hungerford は CML では特徴的な異常染色体が発現していることを見出した[2]．すなわち，ほとんどの CML 患者で 22 番染色体の 1 本が短く，これを研究機関の所在地に因んでフィラデルフィア（Ph）染色体と名付けた（**図 1**）．1970 年代にはこれが，9 番と 22 番の染色体の一部分が互いに入れ替わる相互転座によって生じることが示された[3]．この際，入れ替わる部分が，22 番にあった部分の方が 9 番から移動する部分より大きかったため 22 番染色体が短くなったわけである．1980 年代には，22 番に移動する 9 番染色体上にがん遺伝子として知られる v-*abl* のホモローグ，c-*abl* が存在しており，一方の 22 番染色体側には *bcr* 遺伝子の中に切断点があり，転座によって c-*abl* と結合し融合遺伝子 *bcr-abl* を形成する[4,5]こと（**図 2**）などが次々と明らかになった．当然この異常染色体および融合遺伝子が白血病の発症に関与していることが想定された．

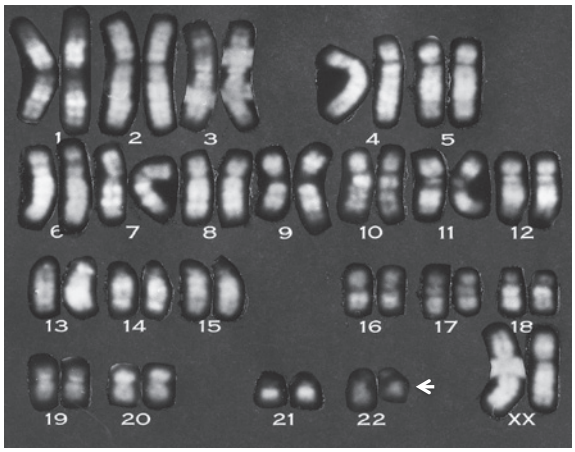

図 1　慢性骨髄性白血病患者の染色体分析
←は短縮した 22 番染色体＝フィラデルフィア染色体を示す

一方，CML に対する治療としては，正常な骨髄と取り替えるのが完治への道というわけで骨髄移植への期待がかけられた．HLA の適合ドナーの必要性が明らかになり，免疫抑制療法，支持療法も発達し急速に成功率が向上してきたことで，若年で同胞ドナーがいる症例では第一選択となった．しかしながら，それでも長期生存は 55% であり，また移植の適応とならない症例では長期生存は困難であった．唯一，1983 年 Talpaz らがインターフェロン α の CML に対する有効性を発表し，一部の患者では Ph 陽性細胞減少や消失が認められ，Ph 陽性細胞減少もしくは消失した患者では生存期間の延長があることが示された[6]．しかし，インターフェロン α の恩恵を被り長期生存できる患者も 30% 程度であった．

3. CML 発症の分子生物学的メカニズムの解明

1970 年代後半から 1980 年代にある種のがん遺伝子産物がタンパク質のチロシン残基をリン酸化することが明らかになった[7]．そもそもタンパク質のアミノ酸残基でリン酸化されうるのはセリン，スレオニン，チ

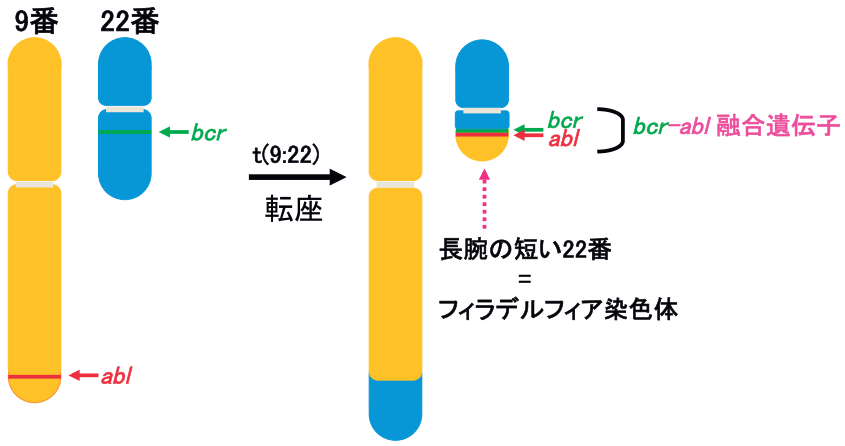

図 2　フィラデルフィア染色体の形成と *bcr-abl* 融合遺伝子の生成

ロシンの3種のみであるが，細胞内タンパクのリン酸化残基の90%以上がセリンであり，チロシン残基のリン酸化はわずか0.02～0.05%程度で，その意義は明らかではなかった．しかし，一部のがん遺伝子がチロシン残基をリン酸化するチロシンキナーゼ（TK）活性を有しているだけでなく，細胞表面の種々の受容体そのものがTKを細胞内ドメインに持っていたり，受容体自体にTKドメインがなくてもリガンドが結合するとTKを受容体にリクルートして活性化させる，すなわち，細胞内情報伝達の分子スイッチの役割を担っていることが明らかにされた[8]．

CMLにおいては野生型c-ABLはTKドメインを有するが核内に留まり非活性であるのに対し，キメラ遺伝子*bcr-abl*から生成されるBCR-ABLは細胞質内に局在が変わり，ABLのTK活性が恒常的かつ著しく亢進していることが示された．これにより，細胞内情報伝達経路が受容体とリガンドによるコントロールとは無関係に常時オンとなり，情報伝達分子間の結合や細胞内局在の変化，ほかの酵素の活性化がカスケードとなって起こり，細胞増殖の亢進，アポトーシスの抑制，細胞の接着性や運動性の変化などが起こり，骨髄中で正常造血細胞を駆逐していく[9]．これがCMLの発症と白血病細胞増殖の本態であることが，*bcr-abl*をマウスに導入するとCML様病態を発症することで証明された[10]．また，常に情報伝達経路が活性化されて，細胞分裂が行われていくPh陽性細胞内では染色体も不安定で，遺伝子にさらに異常が起こりやすくなる（ミスコピーがさらにミスコピーを呼ぶ）．こうして分化能がなくなり，細胞増殖がさらに急速となるようなクローンが出現すると急性転化となることが想定されたのである．

4. 分子標的療法の時代

こうした研究の成果を受けて，1990年代BCR-ABL自体をターゲットとしたTK抑制剤（TKI）の開発が始まった．ABLに特異性が高く副作用が少ないTKIとして，メシル酸イマチニブ（STI571）が有力候補となり，1998年，臨床治験が開始された．IRIS研究（International Randomized Study of Interferon and STI571 study）と題された臨床試験はCMLの病期進行を指標とした無増悪生存率90%以上と圧倒的な治療効果を示し，適切な分子標的療法で不治の病を治せる可能性があることを示したのである[11]．2001年には欧米諸国で認可され，それまでのインターフェロンはもちろん，骨髄移植も第一選択の座から引きずり落とされた．

現在残されているCML治療の課題として，まず①イマチニブが副作用で内服を続けられない不耐用②イマチニブ不応もしくは耐性出現の問題が挙げられる．これらに対しては，第二世代TKI（ニロチニブ，ダサチニブ）が開発され，初発CMLに対してもイマチニブよりも優れた効果が示されているだけでなく，各々特異的な有害事象が異なるため，不耐用の問題にも有用である．その後，ボスチニブ，第三世代TKIと呼ばれるポナチニブが登場している[12]．特にポナチニブは，既存のTKIすべてに耐性であり臨床的に問題であったBCR-ABLの変異型，T315Iにも効果がある．いずれのTKIもBCR-ABLのATP-binding pocketと呼ばれるATP結合部位を阻害するが，アロステリック阻害薬と呼ばれるATP結合部位以外に作用するTKIも開発されてきている[13]．

次の課題として，TKIを継続すれば大多数の人が長期生存できるようにはなったが，PCRなど感度の高い検査でPh陽性細胞が消失したようにみえる症例でも，休薬するとおよそ半数が再発する．したがって，③TKIの薬価は高いため，患者個人の負担とともに社会全体の医療費という両面での経済的負担の無視しえない増加や④妊娠中はTKIが禁忌のため挙児希望の若年者，特に女性患者の問題が生じている．これに対してTKIをストップしても再発しない要件を明らかにするための臨床研究が種々進行しているが決定的な知見はいまだ得られていない[14]．“From bench to bedside.”によるブレイクスルーを期待したい．

文 献

1. Craigie D: Case of disease of the spleen, in which death took place in consequence of the presence of purulent matter in the blood. Edinb Med Surg J 1845; 64: 400.
2. Nowell P, Hungerford D: A minute chromosome in chronic granulocytic leukemia. Science 1960; 132: 1497.
3. Rowley JD: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. Nature 1973; 243: 290–293.
4. Heisterkamp N, Stephenson JR, Groffen J, et al.: Localization of the c-abl oncogene adjacent to a translocation break point in chronic myelocytic leukaemia. Nature 1983; 306: 239–242.
5. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, et al.: Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. Cell 1984; 36: 93–99.
6. Talpaz M, McCredie KB, Mavligit GM, et al.: Leucocyte interferon-induced myeloid cytoreduction in chronic myelogenous leukemia. Blood 1983; 62:

689–692.
7. Collett MS, Purchio AF, Erikson RL, et al.: Avian sarcoma virus-transforming protein, pp60src shows protein kinase activity specific for tyrosine. Nature 1980; 285: 167–169.
8. Brizzi MF, Avanzi GC, Pegoraro L: Hematopoietic growth factor receptors. (review). Int J Cell Cloning 1991; 9: 274–300.
9. Gotoh A, Broxmeyer HE: The function of BCR/ABL and related proto-oncogenes.(review). Curr Opin Hematol 1997; 4: 3–11.
10. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D: Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210 bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. Science 1990; 247: 824–830.
11. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al.: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2006; 355: 2408–2417.
12. Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J: Use of second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia: an evolving treatment paradigm. (review). Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2015; 15: 323–334.
13. Wylie AA, Schoepfer J, Jahnke W, et al.: The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. Nature 2017; 543: 733–737.
14. Laneuville P: When to stop tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia. Curr Treat Options Oncol Mar 8; 19: 15. doi: 10.1007/s 11864-018-0532-2, 2018.

（受付：2018 年 8 月 13 日）
（受理：2018 年 8 月 27 日）

―特集〔各種癌の分子標的療法の現況と展開〕―

肺癌の分子標的療法

清家 正博
日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野

Molecular Targeted Therapy of Lung Cancer

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

Key words: lung cancer, molecular targeted therapy, immuno-oncology

はじめに

IV 期小細胞肺癌（NSCLC）においては，2002 年に初の分子標的薬ゲフィチニブ，2015 年に免疫チェックポイント阻害薬ニボルマブが使用可能になり，肺癌薬物薬物療法は大きな変革を遂げた．現在の IV 期非小細胞肺癌の 1 次治療は，① 遺伝子変異陽性，② PD-L1≧50%，③ 遺伝子変異陰性/PD-L1＜50% もしくは不明の 3 群に分けて，分子標的薬，免疫チェックポイント阻害薬または殺細胞性抗癌剤を選択することが 2017 年肺癌診療ガイドラインにおいても推奨され，信頼度の高いバイオマーカーに基づいた患者選択いわゆる Precision Medicine が実現化した．遺伝子変異陽性群はさらに，EGFR 遺伝子変異，ALK 遺伝子転座，ROS1 遺伝子転座および BRAF 遺伝子変異の 4 群に分類され，それぞれ対応する分子標的薬が優れた治療成績を示し，患者予後は着実に延長している．

本シンポジウムでは，日進月歩の進歩を遂げている肺癌の分子標的治療，がん免疫療法に関する治療法の現状と課題を概説する．

1. 分子標的薬治療

EGFR 遺伝子は，転写産物 EGFR が増殖刺激を細胞内シグナル伝達系に伝える膜貫通型受容体タンパク質である．シグナルは，主に 3 つの経路（PI3K-AKT, RAS-MAPK および STAT 経路）に伝わり，細胞増殖，血管新生，アポトーシス抑制などが引き起こされる．2002 年 NSCLC に対して EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）であるゲフィチニブが日本において発売された．2004 年には，EGFR 遺伝子変異を有する症例では EGFR-TKI 感受性が高いという報告がなされ，個別化医療が進むこととなった[1,2]．EGFR 変異陽性肺癌は，腫瘍の増殖や生存において EGFR シグナルに強く依存しており，このドライバー遺伝子変異を標的とする分子標的薬 EGFR-TKI は劇的な効果をもたらす．EGFR 遺伝子変異は，東アジア人，女性，非喫煙者，腺癌に多く認められる[3]．EGFR 遺伝子変異は，exon 19 欠失変異（Ex19del）と exon 21 点突然変異（L858R）が約 9 割を占め，EGFR-TKI 感受性の活性型変異（sensitive mutation）であると報告されている．

EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC を対象にした複数の第 III 相試験において，EGFR-TKI（ゲフィチニブ，エルロチニブ，アファチニブ）の使用により無増悪生存期間（PFS）中央値は，プラチナ併用化学療法に比べ 9～14 カ月（ハザード比（HR）0.16～0.49）と 2 倍以上延長することが示された[4-9]．2017 年肺癌診療ガイドラインにおいては，活性型 EGFR 変異陽性 NSCLC（PS 0～1）に対して，1 次治療における EGFR-TKI 使用を推奨（1A）している[10]．2 次治療においても，EGFR T790M 耐性変異陽性例においては，第 3 世代 EGFR-TKI オシメルチニブの有効性が報告され，PFS

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

中央値は，オシメルチニブ群 10.1 カ月，化学療法群 4.4 カ月（HR 0.30，p＜0.001）と，オシメルチニブ群で有意な延長を認め[11]，ガイドラインにおいても推奨度 1B として推奨されている[10]．EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者の OS に関しても，主にゲフィチニブ，エルロチニブが投与された日本人 1,660 名の実臨床のデータにおいて，OS 29.7 カ月，5 年生存率 21.5% と報告され[12]，さらに現在進行中の EGFR-TKI と殺細胞性抗癌剤併用の第 III 相試験においては，4 年を超える OS データも示されている[13]．現在は 5 年生存または治癒を目指した治療戦略が模索されており，EGFR-TKI と殺細胞性抗癌剤/分子標的薬の併用療法はその有力な治療戦略法の 1 つとして考えられている．

ALK 遺伝子転座は，2007 年に曽田，間野らによって発見された肺腺癌の 5% 程度に存在する肺癌のドライバー遺伝子の 1 つである[14]．EML4-ALK 融合遺伝子は，第 2 染色体短腕上に近接して存在する微小管会合蛋白である EML4 と受容体チロシンキナーゼである ALK をコードするそれぞれの遺伝子が染色体転座によって融合したものである．ALK 遺伝子は正常肺組織では発現は認められていないが，染色体逆位によって EML4 プロモーター下に置かれるため，恒常的に活性化する．EML4-ALK キナーゼを肺胞上皮細胞特異的に発現するトランスジェニックマウスでは，生後数週で多発性の肺癌が発症することが報告されており，強い癌化因子として働く[15]．EML4 以外にも KIF 5B，KLC1，TFG などが転座パートナーとして報告されている．ALK 遺伝子転座陽性肺癌は EGFR 変異と同様に若年者，女性，非喫煙者に多い傾向にある．EGFR 遺伝子変異とは排他的であると報告されている．EGFR-TKI と同様に，ALK 陽性肺癌に対しては，ALK チロシンキナーゼ阻害薬（ALK-TKI）であるクリゾチニブ，アレクチニブ，セリチニブの劇的な効果が示されている．アレクチニブとクリゾチニブを直接比較した第 III 相試験（ALEX，J-ALEX 試験）においては，アレクチニブ群が主要評価項目である PFS を有意に改善し[16,17]，2017 年肺癌診療ガイドラインにおいては，ALK 陽性 NSCLC（PS 0～1）に対しては，アレクチニブ使用を 1A として推奨している[10]．その他，NSCLC のドライバー遺伝子としては，ROS1 遺伝子転座，RET 遺伝子転座や BRAF 遺伝子変異などが報告され，ROS1 遺伝子転座に対してはクリゾチニブ[18]，BRAF 遺伝子変異に対しては，ダブラフェニブ/トラメチニブ[19]の有効性が示され，保険適応となっている．

現在，各遺伝子異常検査に対しては，各薬剤に対するコンパニオン診断薬を用いて個々に遺伝子/分子診断を行っているが，臨床の現場から切実に求められていることは，治療選択に必要な遺伝子/分子検査を一度で検査可能な包括的解析，いわゆる Multiplex 診断薬の開発である．Multiplex 診断薬の開発は現在国内外で試みられており，2019 年度には臨床の現場に登場することが予想されている．真の個別化医療実現のためには欠かせないツールと考えられる．

2. がん免疫療法

肺癌は元々免疫原性が低く，免疫療法は期待できないと考えられていたが，細胞障害性 T リンパ球抗原 4（CTLA-4）や programmed cell death 1（PD-1）およびそのリガンドである PD-L1 と PD-L2 などの免疫回避を誘導する免疫チェックポイントに対する抗体の有効性が近年複数の臨床試験で報告された[20–24]．既治療進行肺扁平上皮癌に対して，抗 PD-1 抗体ニボルマブとドセタキセル（DTX）を比較する国際共同第 III 相試験：CheckMate-017 試験の結果が報告され[20]，主要評価項目である OS は 9.2 カ月と 6.0 カ月（HR 0.59，p=0.0002）と有意差を認め，PD-L1 発現有無に関わらずニボルマブが明らかな優位性を示した．既治療進行非扁平上皮癌に対するニボルマブと DTX を比較する国際共同第 III 相試験：CheckMate-057 試験の結果にても，OS は 12.1 カ月と 9.4 カ月で，ニボルマブ群の優越性が示された（HR 0.73，p=0.0015）[21]．これらの結果を元に，2015 年ニボルマブが既治療進行期 NSCLC に対して国内で承認となり，NSCLC の 2 次治療以降の標準治療になった[10]．1 次治療においては，PD-L1 高発現（TPS 50% 以上）の IV 期 NSCLC において，ペムブロリズマブ単剤と化学療法を比較した KEYNOTE-024 試験が報告され，PFS の HR 0.50（p＜0.001），OS の HR 0.60（p＝0.005）とペムブロリズマブの優越性が示され[22]，EGFR 遺伝子変異や ALK 遺伝子転座のない PD-L1≧50%（PS 0～1）に対する 1 次治療としては，ペムブロリズマブ単剤療法を行うよう推奨されることとなった（1B）[10]．さらに 2018 年には，NSCLC 2 次治療としてアテゾリズマブ[23]，III 期 NSCLC の同時化学放射線療法後の地固め療法としてデュルバルマブの有効性[24]が示され，標準治療の 1 つとなった[10]．2018 年米国癌学会（AACR）では，1 次治療でのペンブロリズマブと殺細胞性抗癌剤の併用療法の有効性が報告され[25]，米国 FDA はこの併用治療をすでに承認した．来年度には本邦においても免疫チェックポイント阻害薬と殺細胞性抗癌剤の併用療法

が承認となる見込みであり，併用療法の時代に突入することになる．

おわりに

2002年の分子標的薬登場前のIV期NSCLCのOSは1年足らずであったが，EGFR肺癌においては4年を超えるOS，ニボルマブ投与を受けた既治療歴進行NSCLC患者の5年生存率は16%[26]と，分子標的薬および免疫チェックポイント阻害薬の登場により，IV期NSCLCにおいても，5年生存を目指せる時代に突入した．現在も更なる臨床試験およびバイオマーカー研究が行われ，肺癌診療および研究は日進月歩に進歩している．

文　献

1. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al.: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor. N Engl J Med 2004; 350: 2129–2139.
2. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al.: EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 2004; 304: 1497–1500.
3. Mitsudomi T, Kosaka T, Yatabe Y: Biological and clinical implications of EGFR mutations in lung cancer. Int J Clin Oncol 2006; 11: 190–198.
4. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al.: Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 2010; 362: 2380–2388.
5. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al.: Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2010; 11: 121–128.
6. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al.: Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2011; 12: 735–742.
7. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al.: Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012; 13: 239–246.
8. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al.: Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol 2013; 31: 3327–3334.
9. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al.: Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 213–222.
10. 日本肺癌学会編：EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2017年版ver1．金原出版.
11. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al.: Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med 2017; 376: 629–640.
12. Okamoto I, Morita S, Tashiro N, et al.: Real world treatment and outcomes in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: Long-term follow-up of a large patient cohort. Lung Cancer 2018; 117: 14–19.
13. Nakamura A, Inoue A, Morita S, et al.: Phase III study comparing gefitinib monotherapy (G) to combination therapy with gefitinib, carboplatin, and pemetrexed (GCP) for untreated patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ 009). 2018 ASCO Annual Meeting .
14. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al.: Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature 2007; 448: 561–566.
15. Soda M, Takada S, Takeuchi K, et al.: A mouse model for EML4-ALK-positive lung cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105: 19893–19897.
16. Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al.: Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet 2017; 390: 29–39.
17. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al.: Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2017; e-pub ahead of print 6 Jun 2017.
18. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al.: Crizotinib in ROS 1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2014; 371: 1963–1971.
19. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al.: Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF (V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label. phase 2 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 1307–1316.
20. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al.: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 373: 123–135.
21. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al.: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 373: 1627–1639.
22. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al.: Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2016; 375: 1823–1833.
23. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al.: Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet 2017; 389: 255–265.
24. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al.: Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2017; 377: 1919–1929.
25. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 378: 2078–2092.
26. Gettinger S, Horn L, Jackman D, et al.: Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. J Clin Oncol 2018; 36: 1675–1684.

（受付：2018年9月25日）
（受理：2018年9月27日）

―特集〔各種癌の分子標的療法の現況と展開〕―

乳癌の分子標的治療薬

武井 寛幸
日本医科大学大学院医学研究科乳腺外科学分野

Molecular Targeting Agents for Breast Cancer

Hiroyuki Takei
Department of Breast Surgery and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Key words: breast cancer, molecular targeting agents, antibodies, small molecules

はじめに

乳癌の薬物療法として抗エストロゲン薬であるタモキシフェンはエストロゲン受容体（ER）に結合し，エストロゲンの競合阻害薬として作用する．現在，タモキシフェンは選択的 ER モジュレーターと呼ばれ，ER を標的とした薬剤であるが，当初は経口避妊薬として開発されており，創薬の時点から標的分子が存在する分子標的治療薬とは異なる経緯である．アロマターゼ阻害薬は分子標的治療薬の一つと考えられるが，一般的にタモキシフェンと同じ内分泌療法薬というカテゴリーに入れられている．

乳癌領域での分子標的治療は，ヒト上皮成長因子受容体 2 型（HER2）に対する抗体薬として開発されたトラスツズマブに始まる．分子標的治療薬は抗体薬と低分子薬に分類される．本稿では対象となる腫瘍の生物学的特徴を HER2 および ER の発現で分類し，それぞれに適応となる分子標的治療薬について述べる．

1. HER2 過剰発現陽性

HER2 は膜貫通型の受容体型チロシンキナーゼであり，HER ファミリー（HER1，2，3，4）とホモまたはヘテロ 2 量体を形成し，細胞外からの増殖シグナルを細胞内に存在する下流の分子に伝達し，細胞の増殖，生存，浸潤，転移，血管新生などに関与する．このシグナル伝達を阻害する抗 HER2 療法の有効性が示されている．

(1) 抗体薬

1）抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体

i. トラスツズマブ

エピトープ結合部位を除きヒト化されたモノクローナル抗体で，HER2 の細胞外ドメイン IV に結合し，HER2 のシグナル伝達を阻害する．化学療法単独に比べ本薬剤の併用は転移性乳癌の全生存期間を有意に延長し[1]，さらに早期乳癌の無再発生存期間，全生存期間を有意に延長した[2]．本薬剤は手術可能乳癌の周術期補助療法としてタキサン系薬剤（パクリタキセルまたはドセタキセル）との同時併用で投与され，その後化学療法終了後に単独で投与され，合計 1 年間の投与が推奨される．進行再発乳癌に対しては後述するペルツズマブおよびタキサン系薬剤との併用で投与され，ER 陽性乳癌に対してはホルモン療法との併用で投与される．

ii. ペルツズマブ

HER2 の細胞外ドメイン II に結合し，HER2 と HER ファミリーとの 2 量体形成を阻害する．本薬剤はトラスツズマブとの併用で HER2 のシグナル伝達をより強力に阻害する．進行再発乳癌の 1 次治療としてトラスツズマブおよびドセタキセルに比べ，本薬剤の併用は無増悪生存期間および全生存期間を有意に延長し[3]，術後補助療法としてトラスツズマブおよび化学

Correspondence to Hiroyuki Takei, Department of Breast Surgery and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan
E-mail: takei-hiroyuki@nms.ac.jp
Journal Website（http://www2.nms.ac.jp/jmanms/）

療法に比べ，本薬剤の併用は無病生存期間を有意に延長した[4]．本薬剤は進行再発乳癌に対してトラスツズマブおよびタキサン系薬剤との併用で用いられる．

iii. トラスツズマブ エムタンシン

トラスツズマブにリンカーを介してエムタンシンという細胞毒性の強い分子を結合させた薬剤である．細胞内に取り込まれ，ライソゾームで分解され，エムタンシンがトラスツズマブから遊離され，細胞障害性に働く．血液中でエムタンシンが遊離されることはなく化学療法薬に比べ副作用が少ない．トラスツズマブ既治療の進行再発乳癌に対し，ラパチニブおよびカペシタビンの併用に比較して，本薬剤は無増悪生存期間および全生存期間を有意に延長した[5]．本薬剤はトラスツズマブおよびタキサン系薬剤の治療歴のある進行再発乳癌に対して投与される．

(2) 低分子薬

1）ラパチニブ

HER1，HER2 のチロシンキナーゼの ATP 結合部位に結合し，その作用を阻害し下流へのシグナル伝達を抑制する．HER2 陽性進行再発乳癌で，アンスラサイクリン系薬剤，タキサン系薬剤，トラスツズマブの治療歴のある症例に対し，カペシタビン単独に比較して，本薬剤の併用は無増悪生存期間を有意に延長した（全生存期間は有意差なし）[6]．本薬剤はカペシタビンまたはレトロゾール（ER 陽性閉経後乳癌の場合）との併用で用いられ，カペシタビンとの併用ではアンスラサイクリン系薬剤，タキサン系薬剤，トラスツズマブの既治療例に投与される．

2. ER 陽性

ER はエストロゲンと結合し 2 量体を形成し，DNA のエストロゲン応答配列に結合し，遺伝子の転写を活性化する．ER 陽性乳癌ではホルモン療法の効果が認められるが，進行再発乳癌ではホルモン療法単独ではその有効性が乏しいため，以下に述べるような薬剤が用いられる．

(1) 低分子薬

1）エベロリムス

エストロゲンおよび他の増殖因子（インスリン様成長因子など）によるシグナルは細胞内の PI3K，Akt，mTOR へと伝達される．本薬剤は mTOR を阻害し細胞増殖を抑制する．非ステロイド性アロマターゼ阻害剤（アナストロゾールまたはレトロゾール）治療後の進行再発乳癌症例に対し，ステロイド性アロマターゼ阻害剤であるエキセメスタンに比較して，本薬剤の併用は無増悪生存期間を有意に延長した（全生存期間は有意差なし）[7]．本薬剤は非ステロイド性アロマターゼ阻害剤既治療の進行再発乳癌症例に対してエキセメスタンとの併用で用いられる．

2）パルボシクリブ

エストロゲンなどの増殖因子はサイクリンの発現を促進し，サイクリンとサイクリン依存性キナーゼ（CDK）の複合体は Rb 蛋白をリン酸化し，転写因子である E2F 蛋白を Rb 蛋白から乖離させ，E2F 蛋白は細胞周期の G1 から S 期への移行を促進する．本薬剤は CDK4/6 を阻害し，細胞周期の進行を停止させる．進行再発乳癌の 1 次治療として，レトロゾール単独に比較して本薬剤の併用は無増悪生存期間を有意に延長した[8]．また，2 次治療として，フルベストラント単独に比較して本薬剤の併用は無増悪生存期間を有意に延長した（全生存期間は有意差なし）[9]．本薬剤は ER 陽性，HER2 陰性の進行再発乳癌に対してアロマターゼ阻害剤，フルベストラント，フルベストラントおよびゴナドトロピン放出ホルモンアナログ，それぞれとの併用で用いられる．

3. その他

進行再発乳癌に対して前述した薬剤の他に有効性が認められる薬剤を以下に示す．標的となる分子として，血管内皮細胞増殖因子（VEGF），Receptor Activator of NF-κB Ligand（RANKL）がある．また，癌抑制遺伝子である BRCA1 または BRCA2（BRCA1/2）の生殖細胞での変異陽性が有効性の指標となる薬剤もある．

(1) 抗体薬

1）ベバシズマブ

VEGF は血管新生促進作用を有する蛋白で，7 つの異なる分子からなるファミリーを形成する．VEGF 受容体（VEGFR）には 3 つの異なる分子があり，血管内皮，リンパ管内皮，単球・マクロファージに分布し，脈管形成，脈管透過性亢進，単球・マクロファージの活性化などを担う．本薬剤は VEGF ファミリーのうち VEGF-A に対するヒト化モノクローナル抗体で VEGFR への結合を阻害する．進行再発乳癌の 1 次治療として，パクリタキセル単独に比べ，本薬剤の併用は無増悪生存期間を有意に延長した（全生存期間は有意差なし）[10]．本薬剤は進行再発乳癌に対しパクリタ

キセルとの併用で用いられる．

2）デノスマブ

RANKL は破骨細胞分化因子であり，膜結合型サイトカインとして骨芽細胞などに発現している．RANKL の受容体である RANK は破骨細胞前駆細胞に発現し RANKL が結合し破骨細胞への分化および活性化がおこる．乳癌骨転移病巣では RANKL の発現が亢進し，破骨細胞が活性化され溶骨性変化がおこる．本薬剤は RANKL に対するヒト化モノクローナル抗体で，破骨細胞の活性化を阻害する．本薬剤は乳癌骨転移症例においてゾレドロン酸に比較して骨関連有害事象の発症までの期間を有意に延長した[11]．本薬剤は乳癌を含む固形癌の骨転移，多発性骨髄腫に対して用いられる．

(2) 低分子薬

1）オラパリブ

BRCA1/2 は DNA の二本鎖切断の相同組換え修復などに関与する蛋白であり，生殖細胞においてその遺伝子変異がある場合，乳癌，卵巣癌の生涯罹患率が高く，遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC 症候群）と呼ばれ，常染色体優性遺伝形式をとる．一方，ポリ ADP リボースポリメラーゼ（PARP）は DNA の一本鎖切断の修復に関与する蛋白で，この PARP を阻害することで BRCA1/2 変異陽性の乳癌細胞は合成致死に陥る．本薬剤は PARP 阻害剤であり，HBOC 症候群の HER2 陰性進行再発乳癌において主治医選択の化学療法に比較して，無増悪生存期間を有意に延長した（全生存期間は有意差なし）[12]．本薬剤は HER2 陰性進行再発乳癌でアンスラサイクリン系薬剤およびタキサン系薬剤の治療歴にある症例に投与される．

おわりに

乳癌においても他臓器癌と同様に分子標的治療薬の開発が進んでいる．HER2 陽性乳癌では分子標的治療薬によって生存率の著しい改善が認められている．HER2 陰性，ER 陽性乳癌でも分子標的治療薬の恩恵が得られている．HER2 陰性，ER 陰性乳癌では PD-1，PD-L1 を標的とした分子標的治療薬の開発が進行中である．HER2 陰性乳癌において BRCA1/2 の生殖細胞での変異がコンパニオン診断として調べられるようになったことは，遺伝子検査が日常診療に組み入れられるという点で非常に画期的なことと考えられる．

文 献

1. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al.: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER 2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001; 344: 783–792.
2. Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J: Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. PLoS One 2011; 6: e 21030.
3. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al.; CLEOPATRA Study Group: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med 2015; 372: 724–734.
4. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al.; APHINITY Steering Committee and Investigators: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early her 2-positive breast cancer. N Engl J Med 2017; 377: 122–131.
5. Diéras V, Miles D, Verma S, et al.: Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 732–742.
6. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al.: Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2006; 355: 2733–2743.
7. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al.: Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012; 366: 520–529.
8. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al.: The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol 2015; 16: 25–35.
9. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al.: Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestran plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016; 17: 425–439.
10. Miller K, Wang M, Gralow J, et al.: Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. New Engl J Med 2007; 357: 2666–2676.
11. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al.: Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol 2010; 28: 5132–5139.
12. Robson M, Im SA, Senkus E, et al.: Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline brca mutation. N Engl J Med 2017; 377: 523–533.

（受付：2018 年 9 月 5 日）
（受理：2018 年 10 月 4 日）

―話　題―

大腸癌 Oncologic Emergency を克服するために：閉塞症例に対する bridge to surgery（BTS）

[1]日本医科大学千葉北総病院外科・消化器外科
[2]日本医科大学消化器外科学
松田　明久[1]，宮下　正夫[1]，吉田　　寛[2]

1. Oncologic Emergency とは

Oncologic Emergency（OE）とは癌自体もしくは癌治療に関連する病態による生命の危機的状態である．OE 診療においては，通常の癌治療と異なり，癌に対する治療の有効性，根治性のみならず，全身状態の評価，管理を念頭においた治療方針の決定が必要となり，極めて難しい病態である．OE は成因により，機械的（穿孔，閉塞，出血など），代謝性（電解質異常など），精神的（せん妄など），化学療法の副作用（血栓症，アナフィラキシーなど）などに分類され，非常に多岐にわたる病態である．消化器疾患における主成因は，機械的 OE であるが，他成因も混在していることも多く multidisciplinary な対応が要求される．

2. 大腸癌による Oncologic Emergency

大腸癌による OE として，閉塞，穿孔，出血などがあげられる．大腸癌緊急手術症例は，待機手術症例に比較して，その病期によらず予後不良であることが報告されており[1]，また，米国の試算では結腸癌症例における緊急手術と待機手術の医療コスト差は，1 症例当たり 7,800 ドルで，緊急手術を 10% 減らすことで年間 1,800 万ドルの医療コスト削減に繋がると報告している[2]．リスクが高い大腸癌 OE 患者に対する緊急手術の回避は，治療成績の向上はもちろんのこと，医療者側の負担軽減，医療安全，医療コストの観点からも重要である．大腸癌 OE のなかでも閉塞は大腸癌症例の 7～29%[3]を占めるとされ最も頻度が高く，日常臨床においてもよく遭遇する病態である．閉塞性大腸癌に対する標準治療は緊急手術とされてきたが，複数回の手術を要することも多く，かつその高い術後合併症率，致死率，人工肛門造設率が問題とされてきた．さらに，現在では標準治療となった腹腔鏡手術などの低侵襲治療の適応外となるため，われわれ外科医にとっては時代に逆行した治療を余儀なくされる．

3. 閉塞性大腸癌に対する bridge to surgery（BTS）

2012 年に腸管減圧目的の金属製自己拡張型大腸ステントが保険収載され，昨年には日本製も市販され，現在，4 種類の大腸ステントが使用可能となっている．これに伴い閉塞性大腸癌に対する治療戦略が大きく変わりつつある．これまでの緊急手術に代わり，まず内視鏡的に大腸ステントを腫瘍狭窄部に留置することで良好な腸管減圧が得られ，十分な耐術能評価，Staging，栄養・腸管状態の改善の後に待機的一期的手術（切除・吻合）が腹腔鏡下に安全に行えるようになった（術前狭窄解除目的のステント留置を bridge to surgery（BTS）と呼ぶ）．

4. BTS の治療成績

閉塞性大腸癌に対する大腸ステントの留置成功率は 83～100% と高く，大腸ステント留置後の手術（BTS）は，緊急手術に比べ，術後合併症率，人工肛門造設率，一期的手術率，入院期間等の短期成績において優れていることが数多く報告されている[4,5]．また，本邦を中心としたアジアのみで用いられている腸管減圧目的の経肛門的イレウス管とのメタ解析による比較においても，術後合併症率に差は認めないものの，大腸ステントは留置成功率，一期的手術率，人工肛門造設率に優れ，経口摂取，術前の一時的退院といった Quality of life の維持に優れていることが示されている（投稿中）．

5. BTS の今後の課題

最も注意すべき大腸ステント関連合併症は穿孔である．海外の報告に比べ，本邦の穿孔率（0～4%）は極めて低いが，穿孔を起した症例では，腹膜播種などの再発を起しやすいことが報告されており[6]，さらなる安全な留置手技の伝播，穿孔を起こしにくいステントの開発が望まれる．また，ステントによる機械的刺激が腫瘍増殖を誘導する可能性が以前から危惧されているが，我々の臨床検体を用いた検討ではそれを示唆する所見は認めなかった[7]．良好な短期成績の一方，BTS の長期成績に関しては依然として結論を得ていない．BTS が緊急手術に比べ長期予後を悪化するとの結果[8]が発表されたが，その後のほとんどの追試では予後への悪影響はない報告されている[9]．BTS は比較新しい治療法であるため良質なランダム化試験の結果が乏しいことがその要因であり，今後，内視鏡，手術手技に優れた本邦からのエビデンスの創出が期待される．

文　献

1. McArdle CS, Hole DJ: Emergency presentation of colorectal cancer is associated with poor 5-year survival. Br J Surg 2004; 91: 610–617.
2. Haider AH, Obirieze A, Velopulos CG, et al.: Incremental cost of emergency versus elective surgery. Ann Surg 2015; 262: 260–266.
3. Yeo HL, Lee SW: Colorectal emergencies: review and controversies in the management of large bowel

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

obstruction. J Gastrointest Surg 2013; 17: 2007–2012.
4. Cirocchi R, Farinella E, Trastulli S, et al.: Safety and efficacy of endoscopic colonic stenting as a bridge to surgery in the management of intestinal obstruction due to left colon and rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Surg Oncol 2013; 22: 14–21.
5. Tan CJ, Dasari BV, Gardiner K: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials of self-expanding metallic stents as a bridge to surgery versus emergency surgery for malignant left-sided large bowel obstruction. Br J Surg 2012; 99: 469–476.
6. Gorissen KJ, Tuynman JB, Fryer E, et al.: Local recurrence after stenting for obstructing left-sided colonic cancer. Br J Surg 2013; 100: 1805–1809.
7. Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, et al.: Colonic stent-induced mechanical compression may suppress cancer cell proliferation in malignant large bowel obstruction. Surg Endosc (in press).
8. Sabbagh C, Browet F, Diouf M, et al.: Is stenting as "a bridge to surgery" an oncologically safe strategy for the management of acute, left-sided, malignant, colonic obstruction? A comparative study with a propensity score analysis. Ann Surg 2013; 258: 107–115.
9. Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, et al.: Comparison of long-term outcomes of colonic stent as "Bridge to Surgery" and emergency surgery for malignant large-bowel obstruction: a meta-analysis. Ann Surg Oncol 2015; 22: 497–504.

(受付：2018 年 9 月 18 日)
(受理：2018 年 10 月 4 日)

―関連施設だより―

地域医療支援病院としての府中恵仁会病院の取り組み

立澤　孝幸
医療法人社団恵仁会府中恵仁会病院

Fuchu-Keijinkai Hospital as a Community Healthcare Support Center

Takayuki Tachizawa
Fuchu-Keijinkai Hospital

府中恵仁会病院は 1955 年に中河原病院として開設された後，業務の拡大とともに武蔵府中病院を経て，1981 年より府中恵仁会病院と名称変更され，今年で創設 63 年を迎える地域医療支援病院です．病床数は一般床 151 床，地域包括ケア病床 34 床，回復期リハビリテーション病棟 32 床の計 217 床です．2006 年にはなごみ訪問看護ステーション，2007 年には 366 リハビリテーション病院（58 床）を開設，2010 年には心臓血管病センター，脳卒中センター，東京 UAE センター，2012 年には消化器病センターを開設，同年東京都 CCU ネットワークに加盟し，2016 年には血管内治療を特色とした調布 keijinkai クリニック（10 床）を開設しております．現在の診療科は循環器内科，消化器内科，脳神経内科，整形外科，脳神経外科，消化器外科，麻酔科，放射線科，リハビリテーション科に加え，糖尿病内科，呼吸器内科，泌尿器科，婦人科，形成外科，心臓血管外科でも非常勤医による外来診療を行っております．

現在，地域医療支援病院として 24 時間 365 日の救急診療体制をとっており，2 次救急を中心に年間約 5,000 例の救急搬送を収容しており，日本医科大学多摩永山病院，都立多摩総合医療センター，武蔵野赤十字病院，榊原記念病院などの 3 次救急医療機関と連携することで安全安心な医療を心がけております．

連絡先：立澤孝幸　〒183-8507　東京都府中市住吉町 5 丁目 21 番 1 号
URL：http://www.fuchu-keijinkai.or.jp/
E-mail：t_tachizawa@fuchu-keijinkai.or.jp

平成 27 年～ 29 年手術数統計

診療科	手術		
	平成 27 年	平成 28 年	平成 29 年
消化器内科	208	227	233
循環器内科	337	287	310
外科	371	311	318
整形外科	439	492	620
脳神経外科	178	171	200
脳神経内科			
放射線科	252	96	
一般内科			
健診			
総計	1,785	1,584	1,681

現在，当院の日本医大出身者は理事長の布施喜八（1959 年卒（第二内科））を筆頭に私が 1980 年卒，副院長の福地孝明（1985 年埼玉医大卒，日本医大神経内科医局）の 2 名ですが，調布 keijinkai クリニックの瀧康紀（子宮筋腫に対する子宮動脈塞栓術（UAE）は 3,400 症例を超え日本有数の手術件数）も 1986 年の日本医大卒（慶應義塾大学放射線科）です．さらに脳神経外科，神経内科，消化器外科には非常勤で数名の日本医大卒の医師が勤務してくれています．今後はさらに日本医大との連携を深め，充実した医療を地域に提供していきたいと考えております．

私自身は 1980 年に日本医大を卒業後，東京労災病院脳神経外科杉浦和朗先生の医局に入局いたしました．当時，東京労災病院の名誉院長であった近藤俊四郎先生は日本医大の脳神経外科の初代の教授（齋藤　洊先生が主宰していた第二外科の客員教授）であり，近代の脳神経外科の礎となった Harvey W. Cushing, Walter E. Dandy の両先生に直接師事した数少ない日本人の一人で，カンファランスや病棟回診など多くの局面において薫陶を授かったことは私の脳神経外科医としての誇りの一つです．その後，日本医大の派遣病院である山形県北村山公立病院，栃木県県南総合病院を経て，1998 年より東京労災病院の脳神経外科部長，2008 年より関東労災病院の脳神経外科部長を経て本年 4 月より当院院長として着任いたしました．したがいまして，卒業後一貫して学外から母校を眺めてまいりました．現在，関東労災病院脳神経外科部長は杉山　誠（福島県立医大卒，日本医大脳神経外科医局）が継いでくれており，私も週に 1 回水曜日の午後に術後の患者様のフォローを中心に関東労災病院にて外来診療を行っております．

また，京都大学原子炉実験所の共同利用研究として 10 年ほど前より開始した「悪性神経膠腫に対するホウ素中性子捕捉療法（BNCT）」を公益財団法人ルイパストゥール医学研究センター文理融合型先端医科学研究室長の高垣雅緒博士および大阪医大の宮武伸一先生にご協力いただき，適応症例には治療を行っております．悪性神経膠腫と診断され，標準治療ではなく BNCT を希望されている方，あるいは不幸にして（大多数の方はそうなのですが）再発してしまった患者様で BNCT をご希望の方がいらっしゃった場合には恵仁会病院あるいは関東労災病院脳神経外科にてご相談を受け付けておりますので，ご連絡ください．

当院は小規模ながら地域医療支援病院として，地域住民に選ばれる病院を目指し病院一丸となって取り組んでおります．日本医大関係者で地域医療に貢献したいと考えている方がいらっしゃいましたら，是非ご連絡ください．

（受付：2018 年 8 月 31 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. 2（2018 年 4 月発行）掲載

Evaluation of Teneligliptin Effects on Transcriptional Activity of PPARγ in Cell-Based Assays
（J Nippon Med Sch 2018; 85: 95–101）

セルベースアッセイによる PPARγ の転写制御活性にテネリグリプチンが及ぼす効果の検証

竹中康浩[1]　井上郁夫[2]　中野貴成[3]　池田正明[4]
柿沼由彦[1]　池上裕一[2]　島田　朗[2]　野田光彦[2]
[1]日本医科大学生理学（生体統御学）
[2]埼玉医科大学内分泌内科・糖尿病内科
[3]埼玉医科大学生化学
[4]埼玉医科大学生理学

PPARγ は核内受容体型転写因子であり，特に前駆脂肪細胞から成熟脂肪細胞への分化時に多くの遺伝子の転写を制御するマスターレギュレーターの 1 つと考えられている．PPARγ を活性化する外因性リガンドとしてトログリタゾン，ピオグリタゾン，ロシグリタゾンが糖尿病治療薬として開発されてきた．これら PPARγ アゴニストはチアゾリジンジオン環という共通構造をもち，2 型糖尿病患者のインスリン抵抗性と血糖コントロールを改善する．現在インクレチン関連薬として販売されているテネリグリプチン（商品名テネリア®）はインクレチンを速やかに分解する DPP-4 を選択的に阻害する．テネリグリプチンは，発売されている DPP-4 阻害薬の中で唯一，前述のチアゾリジンジオンの類縁構造であるチアゾリジン骨格を有しているが，このチアゾリジン骨格に PPARγ 活性化作用があるか否かは明らかになっていない．本研究では，テネリグリプチンが PPARγ の転写制御活性に及ぼす効果を明らかにすることを目的に以下の実験を行った．まず PPARγ が特異的に認識する DNA 配列（PPRE）をルシフェラーゼ遺伝子上流に組み込んだコンストラクトを NIH3T3 細胞に導入し，その培地中に種々の濃度のテネリグリプチンを添加してレポーターアッセイ系による PPARγ の活性化作用を解析した．その結果テネリグリプチンは培地中 10～50 μM の間で濃度依存的にレポーター遺伝子の発現を活性化した．一方で選択的 PPARγ アンタゴニストである GW 9662 の存在下でもこのテネリグリプチンの活性化は阻害されなかったことから，PPARγ のリガンド結合部位以外への作用による活性化メカニズムが考えられる．

Current Practice and Outcomes of Peritoneal Dialysis in the Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital
（J Nippon Med Sch 2018; 85: 102–109）

日本医科大学武蔵小杉病院における腹膜透析療法の現状と治療成績

住祐一郎[1,2]　酒井行直[1,2]　大塚裕介[1,2]　鈴木安奈[1]
麦島康司[1]　大塚智之[1]　鶴岡秀一[2]
[1]日本医科大学武蔵小杉病院腎臓内科
[2]日本医科大学大学院医学研究科腎臓内科学

背景と目的：約 35 年前に慢性腎不全に対する腹膜透析（PD）による治療が確立された．合併症の予防および患者の QOL の向上のために，様々な革新がなされてきた．今回，われわれは日本医科大学武蔵小杉病院における約 20 年間の腹膜透析治療の実態と成果をまとめ，長期予後改善に対する考察を行った．

方法：1999 年 9 月から 2017 年 8 月までに当院において新規導入および加療を行った腹膜透析患者 114 名を対象に導入後の継続期間，生存期間，腹膜透析導入時の腎機能，年齢，原疾患，計画的導入，DM および腹膜炎の有無，各種血液検査項目を検討した．

結果：全患者の PD 期間は 35.62±29.88（Mean±SD）月であった．5 年間の継続率と生存率はそれぞれ 40.41% と 55.74% であった（p = 0.0061）．しかし，65 歳以上の患者では，継続率と生存率に有意差はなかった（p = 0.1250）．また，原疾患が糖尿病性腎症の症例とそれ以外の症例について生存率と継続率を比較したところ，有意差は認められなかった（p = 0.1334，p = 0.7140）．Cox 比例ハザードモデルにより，年齢（p = 0.0455）および T-Cho（p = 0.0494）は，PD 離脱に影響を与える独立した危険因子として同定された．

PD 継続期間に影響を与える因子の検討を行ったところ，重回帰分析では腹膜炎（p = 0.0063）および LDL-Cho（p = 0.0087）が有意な因子であった．当院における腹膜炎発症率は 0.077 回/患者・年であった．腹膜炎のリスク

因子の検討をステップワイズ法にて多変量解析を行ったところ，PD 継続期間（p = 0.0009）と LDL-C（p = 0.0054）が独立した危険因子して同定された．

結論：この研究によって，PD 療法の継続には腹膜炎の予防に加え，LDL コレステロールが予後規定因子になる可能性が考えられた．腹膜炎予防のための正確かつ清潔な操作のための技術習得に加えて，コレステロールをはじめとした適正な栄養状態の評価が重要であると再認識された．

Variation in the Phenotype of Photosensitive Cells Produced from Human Fibroblast Cell Lines

（J Nippon Med Sch 2018; 85: 110–116）

ヒト線維芽細胞由来光感受性細胞は細胞株の起源により表現型が異なる

石井俊行[1]　尹　成珠[1]　世古裕子[2]　梅澤明弘[3]
金田　誠[1]

[1]日本医科大学大学院医学研究科感覚情報科学分野

[2]国立障害者リハビリテーションセンター研究所感覚機能系障害研究部視覚機能障害研究室

[3]国立研究開発法人国立成育医療研究センター生殖・細胞医療研究部

背景：体細胞から分化し作製された視細胞は，移植や薬物のスクリーニングに有用なツールとなることが期待されている．われわれは以前に，ダイレクトリプログラミング法によりヒト線維芽細胞を光感受性細胞に分化させる方法を報告した．人工多能性幹細胞（iPS）や胚性幹細胞（ES）から誘導された細胞では，分化した細胞の特性が細胞株の起源により異なる場合があることが報告されている．しかしながら，ダイレクトリプログラミング法により作製された光感受性細胞の特性が，細胞株の起源により影響を受けるかどうかについては明らかになっていなかった．

方法：異なる起源をもつ 2 種類の線維芽細胞株から，ダイレクトリプログラミング法により作製した光感受性細胞について，形態学的ならびに生理学的に比較検討した．

結果：分化誘導された細胞は，いずれの細胞株を由来とする細胞においても，コントロール群の細胞よりも細胞体が大きく，細胞体から出る突起の数が多かった．しかしながら，形態の変化の程度は，2 つの細胞株間で有意に異なっていた．それに加えて，光に対する生理学的な応答も 2 つの細胞株間で異なっていた．両細胞株において，外向き電流（視細胞様応答）を示す細胞が認められたが，1 つの細胞株では内向き電流（光感受性網膜神経節細胞様応答）をする細胞も認められた．

結論：以上の結果から，ダイレクトリプログラミング法により異なる細胞株から作製された光感受性細胞は，異なる表現型を示す可能性が示唆された．

―総会抄録―

新任教授特別講演（1）

機能性ディスペプシアと慢性膵炎

二神　生爾
日本医科大学内科学（消化器内科学）

H. pylori 除菌療法の定着と若年世代の *H. pylori* 感染率の低下，そして複雑な社会によるストレスによって，以前と比較し機能性消化管疾患（Functional Gastrointestinal Disorders：FGIDs）が増加し，その関心が高まってきている．機能性消化管障害の患者とは，基本的には内視鏡的観察によっても，あるいは腹部 CT 検査等による画像検査によっても器質的疾患および異常は認められないものの，心窩部痛・食後の腹部膨満感・早期飽満感を認める機能性ディスペプシア（functional dyspepsia：FD）と胸やけや呑酸などの胃食道逆流症状を主症状として認める，非びらん性胃食道逆流症（non-erosive reflux disease：NERD）と腹痛および腹部不快感と便通異常が連動する，過敏性腸症候群（irrirable bowel syndrome：IBS）が代表疾患とされている．これらの 3 群は互いに overlap していることが知られている．つまり，機能性消化管障害の患者さんの臨床症状として何が主症状であるのかによって，臨床診断が変わるといってよい．

FD 診療ガイドラインにあるように，FD に対する治療としては酸分泌抑制剤と消化管運動賦活薬による一次治療と，漢方薬，抗うつ剤による二次治療を行っている．日常診療においては，経験的に食後愁訴症候群に対しては FD の保険適用薬である acotiamide を用いており，症状の改善が得られなければ，酸分泌抑制剤を併用している．しかし，PPI 製剤と acotiamide との併用による FD に対する治療成績については報告が少なく，私たちは，acotiamide と rabeprazole を acotiamide 単独投与群，rabeprazole 単独投与群，acotiamide+rabeprazole 併用投与群に分けて，食後膨満感，早期飽満感，心窩部痛の症状改善度を検討したが，acotiamide 単独投与群においては PDS 症状の有意な改善効果を認めており，acotiamide+rabeprazole 併用群においては食後膨満感，早期飽満感に加えて心窩部痛も rabeprazole 単独投与群に比較して有意に改善させるとする，結果を得ている．しかし症状改善の乏しい難治性 FD（refractrory FD）患者の対応に苦慮する場合がある．最近そのような症例に膵酵素異常の患者が含まれていることが指摘されてきている．一方で 2015 年に改訂された慢性膵炎ガイドラインでは，①反復する上腹部痛発作，②血中または尿中膵酵素値の異常，③膵外分泌障害，④1 日 80 g 以上の持続する飲酒歴の 4 項目中 2 項目が該当し，超音波内視鏡検査，ERCP で該当する画像所見を認めるときに早期慢性膵炎と診断することが提唱されている．注目すべきことは，早期慢性膵炎は心窩部痛症候群と同様に，反復する上腹部痛発作があり，腹部エコーや CT では所見を指摘できない点である．そのため心窩部痛症候群を疑う際には，常に早期慢性膵炎の可能性も考慮する必要がある．慢性膵炎は腹痛発作を繰り返しながら 10 年程かけて進行するとされており，早期慢性膵炎はその慢性膵炎の早期の段階にあるとされており，その病態を明らかにするとともに，介入を行うことで慢性膵炎への進展を抑える目的で疫学的・病態的解析が進んでいる．慢性膵炎は飲酒や高脂肪食で増悪することが知られているが，FD も高脂肪食で症状増悪を引き起こすことから FD 患者と慢性膵炎患者には共通の病態が潜んでいる可能性も疑われる．われわれは，この難治性心窩部痛患者の中に早期慢性膵炎患者がどの程度いるのかを検証してみたところ難治性心窩部痛患者のうち，膵酵素異常をきたす患者において，高率に早期慢性膵炎患者が認められることが分かってきた．早期慢性膵炎患者では膵臓に軽微な炎症所見がある状態と考えられ，当施設を含め多施設共同研究による疫学調査が進行中であり，今後より詳細なデータが明らかになるものと思われる．

新任教授特別講演（2）

眼組織の移植と再生のための免疫特権の分子機構：眼内免疫チェックポイント分子群の役割

堀　純子
日本医科大学眼科学

ヒトが外界から得る情報の8割は視覚情報であり，眼は高度な生命活動に必須の臓器と言える．眼内の過剰な炎症は，眼組織を破壊して不可逆的な視覚障害を起こす．角膜の透明性を維持する角膜内皮細胞や，光受容体である網膜視細胞などの緻密な細胞は生体内では再生しないため，その傷害は失明に直結する．そのために眼には視機能を温存するために，過剰な炎症を制御して眼内の恒常性を維持する免疫特性が備わっている．この特性は1940年代にPeter Medawarにより，眼，中枢神経系，生殖器官に備わる“免疫特権，Immune privilege”という概念で提唱され，Medawarは後にノーベル賞を受賞している．

“免疫特権”の分子機構は躍進的に解明されつつあり，Medawarの時代の“免疫学的無視”だけではなく，“眼内免疫抑制性微小環境”や，“眼由来末梢性免疫寛容”を含むダイナミックな免疫制御機構と理解されている．角膜移植が他の臓器移植と比べて生着しやすいことも免疫特権の恩恵であり，本講演では，主に角膜移植モデルから学んだ免疫特権の分子機構について，眼内免疫チェックポイントの役割を中心に下記を述べた．

前眼部では主に角膜深層から前房にかけて多くの免疫制御因子が恒性発現しており，眼内に浸潤した免疫細胞の機能を抑制する．このような眼内環境を“免疫抑制性眼内微小環境，immune suppressive ocular microenvironment”という．前房内の液性因子α-MSH，vasoactive intestinal peptide（VIP），CGRP，TGF-β2，TSP-1は，マクロファージや樹状細胞の機能を調節し，“眼由来末梢性寛容，ACAID”の誘導に必須である．また，角膜細胞には下記に示す多様な免疫制御因子が発現している．

FasLは角膜内皮細胞に恒性発現しており，エフェクターT細胞上のFas を介してT細胞にアポトーシスを誘導する．角膜内皮細胞に発現するFasLは，攻撃相において抗原特異的T細胞から内皮を守るのみならず，認識相においてMHC特異的な抗原認識を抑制する役割をもつ．

PD-L1（B7-H1）は，活性化T細胞表面のPD-1に結合し，T細胞に抑制性シグナルを送るB7ファミリー分子である．角膜移植モデルにおいて，角膜内皮細胞に恒性発現するPD-L1はT細胞表面のPD-1に結合して，エフェクターT細胞のアポトーシスを誘導する．正常の角膜上皮細胞はPD-L1を未発現であるが，炎症環境下ではPD-L1を発現し，上皮から内皮の角膜全層でエフェクターCD4＋T細胞のアポトーシスが誘導される．

別のB7ファミリー分子であるICOS-L（B7-H2，B7RP1）も角膜に恒性発現し，T細胞表面のICOSを介して眼局所にICOS＋Foxp3＋CD4＋制御性T細胞を誘導するのみならず，末梢性免疫寛容ACAIDの誘導にも関与する．B7-H3も角膜内皮細胞と虹彩毛様体に恒性発現しており，TLT2を介してACAIDの誘導に関与する．

制御性T細胞の機能を調節する分子として知られるGlucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor family-related protein（GITR）のリガンドであるGITR-Lは，角膜内皮細胞と虹彩に恒性発現しており，CD4＋T細胞表面のGITRを介してFoxp3＋CD4＋制御性T細胞を角膜局所で誘導する．

Tim family分子であるT-cell immunoglobulin and mucin domain（Tim）-3はTh1細胞に発現し，リガンドであるGalectin 9と結合してTh1応答を抑制する．Galectin9は角膜内皮細胞に発現し，Tim-3/Galectin9はエフェクターCD4＋T細胞のアポトーシスを誘導し，角膜内皮を保護している．

このように，眼内には多様な免疫チェックポイント分子が恒性発現し，各々異なる役割を担って眼内炎症を自動制御している．これらの分子の局在を活かした組織再構築により，“拒絶されないキメラ状角膜組織”の開発に成功した．眼内免疫チェックポイントに代表される免疫特権の分子機構のさらなる解明は，移植後拒絶反応や自己免疫性眼炎症の制御の新治療につながると期待される．

新任教授特別講演（3）

肺癌の Precision Medicine に向けたバイオマーカー研究

清家　正博
日本医科大学呼吸器内科学分野

肺癌は，依然として日本人がん死亡原因の第１位を占めるが，一方で近年のゲノム解析および分子生物学的進歩による EGFR 遺伝子変異，ALK 転座遺伝子，ROS1 遺伝子転座などのドライバー遺伝子変異の発見と分子標的薬の開発および免疫チェックポイント阻害薬の登場により，劇的な治療成績の改善がもたらされた．第２世代殺細胞性抗癌剤が中心であった 1990 年代の進行期肺癌の生存期間中央値は１年に満たない成績であったが，現在は生存期間が３年を超える患者も多くなってきており，５年生存さらには治癒も現実的な時代に突入した．遺伝子/分子診断に基づくいわゆる Precision Medicine（精密医療）も定着し，トランスレーショナルリサーチ，バイオマーカー研究は重要な位置を占めている．特に，薬剤耐性克服は大きな命題として残っており，“治癒”に向けた分子生物学的機序の解明と抜本的な新規治療法の確立が望まれている．

呼吸器内科学分野においてはこれまでに，EGFR 陽性肺癌，III 期肺癌，間質性肺炎合併肺癌などの世界的な肺癌診療のエビデンスの基になる臨床試験や治験に貢献する一方，Precision Medicine（精密医療）に直結するトランスレーショナルリサーチとして，ゲノム，エピゲノムおよびタンパク質レベルでの多方面からのオーミクス研究を駆使して，新規血清診断マーカー，術後予後予測マーカー，分子標的薬耐性メカニズムなどを明らかにしてきた．

現在は，“Cancer Stem Cell（癌幹細胞）”，“EMT（上皮間葉移行）”，“Drug tolerant subpopulation（薬剤耐性亜集団）”などの薬剤耐性の根幹に関与する領域をメインテーマに，肺癌の新規治療法の確立を目指して研究を行っている．これまでに，EGFR 変異陽性肺癌における ANKRD1，ALK 転座陽性肺癌における AXL および MET 増幅陽性肺癌における ABCB1 などの薬剤耐性の根幹に関わる因子および治療シーズを見出し，PDGF 阻害薬，HSP 阻害薬および ABCB1 阻害薬などの新規治療戦略の可能性を示した．その他，免疫チェックポイント阻害薬のバイオマーカー探索として，血清エクソソーム内のマイクロ RNA 解析を行うとともに，肺癌のアンメット領域である間質性肺炎合併肺癌に関しては，本学の文科省戦略研究「Clinical Rebiopsy Bank Project を基盤とした包括的がん治療開発拠点形成」とリンクした次世代シークエンサーを用いた全エクソーム解析を施行し，東京理科大学との共同研究で責任遺伝子の同定を試みている．

今後は，肺癌や悪性胸膜中皮腫に対するトランスレーショナルリサーチを継続していくとともに，これまで明らかにした知見を確実に臨床応用し，“治癒”に結び付く新規治療法を確立したいと考えている．

新任教授特別講演（4）

PD-1 抗体ニボルマブの開発

岩井　佳子
日本医科大学先端医学研究所　細胞生物学分野

がん免疫療法の歴史は古く，William Coley 博士が腫瘍内に細菌を投与する治療を行った 1891 年までさかのぼる．それから 1 世紀あまりたった 2014 年に，新しいがんの治療薬が世界に先駆けて本邦で承認された．免疫チェックポイント阻害剤 PD-1 抗体（ニボルマブ，商品名オプジーボ®）である．この新薬の登場により，手術，化学療法，放射線療法に加えて，免疫療法はがん治療の第 4 の柱となり，現在，世界中でがん治療のパラダイムシフトが起こりつつある．私は偶然にも京都大学大学院（本庶佑教授研究室）在籍時にニボルマブの開発に携わったので，PD-1 の機能解明から PD-1 抗体の開発に至る経緯と，今後の展望について述べたい．

免疫システムには，免疫系を活性化するアクセル（共刺激分子）と抑制するブレーキ（共抑制分子）が存在する．従来のがん免疫療法はアクセルを踏む戦略であったのに対して，発想の転換により，ブレーキ解除によって免疫応答のスイッチが入るようにしたのが免疫チェックポイント阻害剤である．T 細胞上に発現する PD-1 や CTLA-4 などの共抑制分子は「免疫チェックポイント」として機能し，自己への不適切な免疫応答や過剰な炎症反応を抑制する重要な役割を担っている．

PD-1 遺伝子は 1992 年に京都大学本庶研究室においてクローニングされた．PD-1 は活性化 T 細胞に発現して T 細胞の増殖とサイトカイン産生などを抑制する．PD-1 欠損マウスは遺伝的背景によって多彩な自己免疫症状を示す．C57BL/6 背景では Lupus 様の糸球体腎炎や関節炎を，BALB/c 背景では自己抗体の沈着を伴う拡張型心筋症を発症することから，PD-1 は自己免疫寛容に重要な役割を果たすことが明らかとなった．

興味深いことに，PD-1 リガンドの一つである PD-L1 は，リンパ組織ばかりでなく末梢組織でも発現がみられ，がん細胞やウイルス感染細胞は PD-L1 を発現することによって，宿主の免疫監視から逃れるメカニズムの一つとして PD-1/PD-L1 シグナルを利用していることが明らかとなった．そこで動物モデルで抗 PD-1/PD-L1 抗体によりこの抑制性シグナルを遮断すると，T 細胞が活性化し，がんやウイルス感染症に対する免疫応答が増強することから，ヒトへの臨床応用を目指して，完全ヒト型抗 PD-1 抗体が開発された．2006 年より米国で開始された第 1 相臨床試験では既治療進行性・転移性がん患者（メラノーマ，非小細胞性肺がん，腎細胞がん）に対して約 30％の奏効率を示し，2014 年にニボルマブ（オプジーボ®）は世界に先駆けて本邦で販売承認となった．

PD-1 を標的とした免疫療法はがん細胞ではなくリンパ球を標的とするので，がんが突然変異を起こしても効果が長期間持続する．また，がん抗原の特異性によらないのでさまざまな種類のがんに適応可能である．すでに適応となったメラノーマ，肺がんなどに続いて多くの臨床試験が進行中で，さらに適応が拡大している．PD-1 抗体の奏効率は約 30％で，残りの 70％の症例では効果がなく，高額医療費の問題もある．今後は有効例を見分ける診断法の確立と，無効例に対する新しい治療法の開発を目指して，研究を推進し，本学および社会に貢献したい．今後ともご指導ご支援をよろしくお願い申し上げます．

新任教授特別講演（5）

安全性の高い肝切除術の周術期管理

吉田　寛
日本医科大学消化器外科学分野

肝細胞癌では肝切除術が有効な治療法であるが，肝硬変，食道胃静脈瘤，門脈圧亢進症，腹水などを合併することが多く，安全性の高い周術期管理が要求される．われわれは肝切除術の周術期合併症対策に取り組み，他施設で切除不能と診断された症例を積極的に受け入れて肝切除術を施行してきた．

本講演では，肝切除術の周術期管理の安全性を追求した取り組みの変遷を報告する．

①脾臓・門脈血行動態研究

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

a）術前門脈塞栓術による残肝容量増大

術前門脈塞栓術を早期から導入した．大量肝切除例や肝予備能不良例に対して，術前に切除予定肝の門脈塞栓術を施行し残肝容量を増大させて術後の安全性を高めている．

b）術前部分的脾動脈塞栓術（PSE）

汎血球（特に血小板）減少対策，門脈圧低下目的に術前PSEを施行し，その効果を研究している．現在のところPSEにより肝予備能も改善することが判明し報告している．

c）食道胃静脈瘤治療

食道静脈瘤に対する手術の改良や塞栓術に関して多数報告してきたが，最終的に低侵襲の内視鏡的静脈瘤結紮術（EVL）を2ヵ月毎に3回施行するEVL Bi-monthly法を開発・報告し，食道静脈瘤に対する最良の治療法として国内外に普及させている．胃静脈瘤は出血率が低いことを報告し，簡便な止血法を開発・報告した．また消炎鎮痛剤等による潰瘍が胃静脈瘤出血の主因であることを解明した．

従来は肝切除前に食道胃静脈瘤の完全消失を試み過大侵襲となっていたが，食道静脈瘤はEVLで治療し，胃静脈瘤も抗潰瘍剤を投与し術後の消炎鎮痛剤投与を避けることでコントロール可能となった．

②左側肝切除術後の胃排泄遅延への対策

左側肝切除術の最後に大網を腹壁に固定することにより切除面と胃との癒着が原因の術後胃排泄遅延が大幅に改善し，早期退院が可能となり報告した．

③術後早期離床・摂食と新鮮凍結血漿大量投与の中止

以前は肝切除術中術後の新鮮凍結血漿大量投与と，術後5日間安静臥床・禁食が国内の常識であったが，新鮮凍結血漿投与を中止し，さらに術翌日歩行・摂食開始とし，術後10日目退院として当時大反響となった．現在は肝切除術後の早期離床・摂食の循環動態や腸管運動に及ぼす影響を研究中である．

④腹腔鏡下肝切除術の早期導入

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

⑤CT volumetryとTc-99mGSA scintigraphyのfusion imagingによるFunctional volumetryの開発

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

⑥肝胆膵外科高度技能専門医育成

消化器外科領域では最難関と云われている「肝胆膵外科高度技能専門医」を2018年7月現在，日本医科大学消化器外科から5名育成した．高い肝切除技術を有していることが，合併症の低減に繋がっている．

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

―総会抄録―

新任臨床教授特別講演

整形外科研究における Biomechanics と Biology の融合

眞島 任史
付属病院整形外科・リウマチ外科

バイオメカニクスとは生体の外部または内部に作用する力とその力によって生じた様々な現象を解析する学問で，骨格系障害の治療のためには十分な理解が必要である．整形外科における力学的環境の変化に対する生体の反応は 1892 年 Wolff によって提唱された「骨に荷重ストレスがかかると，これに拮抗するように微小構造が改変される」という報告がその先駆けである．一方，研究手法の複雑さから，腱・靱帯などの生体軟組織に関するバイオメカニクス研究は非常に少なかった．演者は，正常腱に負荷がかからないと，単位面積あたりの強度は低下し，その強度の低下は負荷軽減量に比例すること．さらに，生体ではこれを補うために，断面積が増加することを初めて明らかにした．またこの現象において，コラーゲンフィブリルの径が減少し，単位面積当たりにしめるコラーゲンフィブリルの面積が減少することを明らかにした．この結果は，ギプス治療で関節の不動化を行った場合や靭帯損傷に対する自家腱移植の術後リハビリに応用できる．

従来のバイオメカニクス研究では現象の解析に主眼が置かれ，生体反応のメカニズムを明らかにすることはできない．この問題点を解決するために，演者は靱帯再建モデルにバイオメカニクスの手法を用いて力学的負荷を加えることで，生体内の環境を模倣した organ culture model を作成し，その変化の原因を遺伝子発現の観点から明らかにした．スポーツ損傷に多い膝前十字靭帯損傷では靱帯縫合術の成功率が非常に低いため，自家腱移植が行われる．自家移植腱モデルでは，腱に負荷がかからないと，単位面積あたりの強度が負荷軽減量に応じて低下する原因は，コラーゲナーゼ（MMP-1）と炎症性サイトカイン（TNF-alpha）さらには靱帯の主要構成成分である type I collagen の遺伝子発現抑制が原因であることが分かった．また，高齢化社会の現在，患者が増加している大腿骨頸部骨折時には，骨折部位によっては骨癒合が得られないことが多いため人工骨頭が多用されている．近年開発された生体内で不活性であるセラミックを使用した大腿骨頸部骨折に対するインプラントは，従来から使用されているコバルトクローム合金でできたインプラントに比べて，炎症性サイトカインである IL-1 beta の発現が遺伝子およびタンパクレベルで少なく，軟骨の主要構成成分である type II collagen の遺伝子発現の抑制が少なかった．今後は機械刺激に対する細胞内応答がどの経路で影響を及ぼしているかを明らかにする予定である．

最後に，附属病院倫理審査委員会承認を受け，現在進行中の研究を紹介する．人工膝関節置換術は人工股関節置換術に比べて患者の満足度が低いことが近年明らかになってきた．この原因として，術後の患者の膝関節の kinematics が正常パターンと異なることを我々は術中にコンピューターナビゲーションシステムによる膝関節キネマティクス測定法（以下，術中キネマティクス測定法）により明らかにしてきた．近年，健常膝の medial pivot 動作を再現するように設計されたデザインのインプラントが開発された．この研究で術前の膝キネマティクスを測定し，術前 non-medial pivot パターンの患者に対して medial pivot タイプデザインのトライアルを設置すると medial pivot パターンを示す否かを計測する．術前の膝キネマティクス，インプラントのデザイン特性と，それによる術後膝キネマティクスの変化，術後成績の関連性が解明できれば，今後の TKA の成績向上に寄与する重要なデータとなると考える．

―総会抄録―

平成 30 年度　奨学賞受賞記念講演（1）

アルコール脱水素酵素のアルコール関連臓器障害発症への関与

奥田　貴久
日本医科大学法医学

アルコール脱水素酵素（Alcohol dehydrogenase：ADH）は生体内におけるアルコール代謝経路のうち，エタノールを酸化しアセトアルデヒドに変換する役割を担っている．ADH は 6 つのアイソザイムを持つが，そのうち ADH1 はエタノール酸化の 80% を担う鍵酵素である．一方で ADH3 は，エタノールに対する Km が全 ADH アイソザイムの中で最も高く，生体では血中アルコール濃度が高い状況においてアルコール代謝に寄与する．また，ADH3 は哺乳類の全臓器組織に存在し生命の維持管理に欠かせない酵素であり，NO 代謝やビタミン A 代謝においても重要な役割を果たす．*Adh3* 遺伝子欠損マウスにおいては，S- ニトロソグルタチオンの蓄積により気管支喘息の症状が軽くなることや，DNA 修復タンパクである AGT の S- ニトロシル化が促進されることにより DNA 修復能が低下することが知られており，ADH3 の有無がさまざまな疾患の発症と関連していることが示唆されている．われわれはアルコール関連臓器障害の本質を，「慢性飲酒における肝障害の進展に伴い諸臓器に存在する ADH3 がアルコール代謝を行うため，本来 ADH3 が有する細胞生理機能が充分に果たせなくなり発症する病態」と考えている．しかし，これまで，慢性飲酒やアルコール血中濃度の高い状況下では，ADH にはアルコール代謝耐性がないために，アルコール代謝への寄与は低下すると考えられていた. ADH の生理的代謝とアルコール関連疾患を結びつけた病態機序の研究はなく，われわれは慢性飲酒に伴う肝障害および骨粗鬆症について，ADH の病態発現への関与を明らかにするために，ADH1 および ADH3 の酵素動態に着目し研究を行った．まず，アルコール性肝障害について Wild Type（WT）/*Adh1* および *Adh3* 遺伝子欠損マウスを 10％エタノール水で 1 カ月飼育した．その後，4.0 g/kg エタノールを腹腔内に急速投与し経時的にアルコール血中濃度を測定するとともに，肝 ADH1 および ADH3 の酵素量・酵素活性・mRNA 解析を行った．その結果，エタノール水飼育群が水飼育群よりもアルコール濃度時間曲線下面積（AUC）は有意に低く，マウスの *Adh* 遺伝型に関わらず代謝耐性があった．さらに，酵素活性・mRNA 発現は慢性飲酒によって変化しないものの，酵素量は ADH1 および ADH3 ともに代謝速度の亢進に相関して増加した. 以上より，肝 ADH1・ADH3 ともに代謝適応があり，慢性飲酒の初期には酵素量を増加させてアルコール代謝の亢進に寄与していることが示唆された．次に，骨に存在する ADH3 は PPAR-γ を脱ニトロシル化し間葉系幹細胞を脂肪分化または骨分化に適切に誘導するよう調節していることが知られているが，われわれは，WT/*Adh3* 遺伝子欠損マウスを 10％エタノール水で 12 カ月飼育し骨形態解析，組織染色，mRNA 解析を行い ADH3 のアルコール性骨粗鬆症発症との関連を検討した．その結果，エタノール水を慢性摂取した WT マウスおよび水飼育した *Adh3* 遺伝子欠損マウスは類似した骨形態変化を示し，骨粗鬆症を発症した．一方で，ADH3 の mRNA 発現はエタノール水飼育群で有意に増加した. したがって，骨に存在する ADH3 は本来骨粗鬆症を予防する役割を果たしていると考えられるが，慢性飲酒によって ADH3 がアルコール代謝に寄与し脱ニトロシル化の役割を阻害されることで，アルコール性骨粗鬆症を発症していることが示唆された．

このように，ADH は慢性飲酒においても代謝耐性を獲得し，アルコール代謝に強く関与している．多機能を有する ADH が本来の役割を疎かにしてアルコール代謝を行わなければならない状況が長く続くと，諸臓器の細胞生理機能は破綻しさまざまな障害を発症すると思われる．

平成 30 年度　奨学賞受賞記念講演（2）

造血幹細胞移植後の腎血栓性微小血管症と移植片対宿主病の関与

三井亜希子
日本医科大学内科学（腎臓内科学）

はじめに
～造血幹細胞移植と腎障害～

造血幹細胞移植は，主に白血病や悪性リンパ腫などの造血系腫瘍に対する治療を目的として近年飛躍的に症例数が増加している．本邦では，年間約 5,000 例を上回る症例に対して行われ，過去 20 年間で累計 70,000 例以上に施行されている．移植技術の向上に伴い長期生存例も増加しており，移植後晩期に合併する腎障害から末期腎不全へと進展し，腎代替療法の導入が必要となる症例が増えている．造血幹細胞移植に関連する腎障害は，移植後早期では，大量の化学療法や重篤な感染症，血栓性微小血管症（TMA）による急性腎障害の発症頻度が高い．晩期では，繰り返す急性腎障害から慢性腎臓病へ移行する例や，薬剤や全身放射線照射の影響による慢性腎臓病，移植片対宿主病（GVHD）に起因するネフローゼ症候群など，様々な原因により腎機能は悪化し末期腎不全へと進展する．このように，移植に関連する腎障害の病態は非常に複雑で，複合的な要素も大きく，病態の解明及び治療法の確立が重要かつ難しい課題となっている．中でも腎 TMA の原因は多岐にわたり，GVHD 予防に使用されるカルシニューリン阻害薬，感染症，全身放射線照射の影響などが考えられるため，免疫抑制薬を減量または中止することが一般的である．そのような流れの中で私たちは，同種造血幹細胞移植後の腎 TMA が GVHD により発症する可能性を報告し，その場合には免疫抑制薬の増量が必要となることを提唱してきた．

腎 TMA 症例の経験
～腎 TMA と GVHD の関与～

臍帯血移植後約 2 年の経過で，蛋白尿を伴う腎機能障害が進行する症例を経験した．腎組織は微小血管の強い内皮細胞障害の像を呈しており，腎 TMA と診断した．当初，原因はカルシニューリン阻害薬と考え，薬剤を漸減・中止したところ，予想に反して腎機能は悪化し透析導入となった．本症例の腎障害の原因は何なのか？という疑問から，病理学的解析を進めたところ，血管内皮細胞障害の像に加え，糸球体炎，傍尿細管毛細血管（PTC）炎，尿細管炎，さらに糸球体係蹄及び PTC への C4d 沈着といった腎臓移植における慢性抗体関連型拒絶の像に酷似した所見を認めた．これより，本症例の腎 TMA の原因は chronic GVHD の可能性があることを，腎微小血管の内皮細胞に対する抗体が関与した chronic humoral GVHD という概念の提唱と共に報告した．本症例のように GVHD が原因と考えられる場合には，免疫抑制薬の増量を考慮する必要があり，これまでの考え方とは大きく異なる．その後，生検例と剖検例の計 7 例に関しても検討を行い，同種造血幹細胞移植後の腎 TMA と chronic GVHD の関与について報告した．腎臓は一般的に GVHD の標的臓器になりにくいと考えられてきたが，これらの結果をふまえ，ラット急性 GVHD モデルの検討を行い，腎臓が急性 GVHD の標的臓器になることを示した．さらに症例の蓄積により，腎 TMA 所見を呈し chronic GVHD と診断した 4 例のうち 3 例に対して免疫抑制薬を増量したところ，全例で腎機能が改善した．この結果は，動物実験だけでなく実際の臨床症例においても，腎臓が GVHD の標的臓器となり，腎 TMA を発症することを裏付けるものと考えられた．

今後の展望

『同種造血幹細胞移植後の腎 TMA 発症に GVHD が関与する』という考え方は，徐々に認知されつつあるが，その病態や治療法は確立していない．今後も血液内科の先生方と連携し症例数を蓄積すること，また動物実験モデルのさらなる検討により，臨床病理学的な特徴や特異的なバイオマーカーを同定することで疾患概念と治療法の確立に寄与できればと考えている．

―総会抄録―

平成 29 年度優秀論文賞受賞記念講演

末梢動脈疾患に対する血管新生治療
低出力体外衝撃波を中心に

太良　修平
日本医科大学内科学（循環器内科学）

末梢動脈疾患（PAD）は，薬物治療や運動療法に加えて経皮的カテーテル治療やバイパス手術など血行再建術の適応となる．しかし，難治性潰瘍を合併する重症下肢虚血（CLI）において微小血管レベルでの血流改善が得られず下肢切断に至る症例も多い．下肢切断に至った患者の予後は不良であり，救肢は QOL だけでなく生命予後の改善にもつながる．

血管新生治療は，細動脈と毛細血管の血管新生を促し，微小血流を改善する．骨髄単核球細胞を用いた血管新生治療は，CLI において難治性潰瘍の創傷治癒を促進し，下肢切断率を低下させた．当初，移植した骨髄単核球細胞は，組織内で増殖しながら血管内皮などの血管構成組織に分化し，新しい血管を再生する脈管形成（vasculogenesis）を誘導するとされていた．しかし，その後の研究で，移植された細胞の多くは，種々の増殖因子を分泌することで，既存の血管から新たな血管が枝分かれする血管新生（angiogenesis）を引き起こしていることが明らかになった．これらの背景のもとにわれわれは，血管新生効果のある蛋白質（塩基性線維芽細胞増殖因子：bFGF）を一定期間かけて徐々に放出する新しい血管新生治療「bFGF 徐放化による血管新生治療」を開発，臨床応用した．これらの治療は一定の効果を示したが，局所投与のために全身麻酔が必要であり，程度の差はあるものの侵襲的なため実施のハードルは低くない．また，単回施行では十分な治療効果が得られない症例もある．そのため，「低侵襲」で「繰り返し施行可能」な血管新生治療が求められていた．

結石破砕用に開発された体外衝撃波の約 1/10 の低出力で，衝撃波に血流改善効果があることが示され，近年，重症虚血性心疾患に対して，一部の施設で臨床応用された．さらに，下肢末梢動脈疾患領域でも臨床研究が進んでおり，その安全性と有効性が示されつつある．われわれは，低出力衝撃波の血管新生効果に注目し，PAD 患者の腓腹部に照射（1 日おきに合計 6 回）し，微小血流の改善効果を検討した．微小血流評価として，皮膚組織還流圧（SPP），経皮酸素分圧（$TcPO_2$），RI による TcTF 血流指数を用いた．治療前後で，上肢下肢血圧比（ABI）に変化は認めず．足背部と足底部で測定した SPP は，治療後に改善傾向を示したものの，有意差はなし．$TcPO_2$ は，腓腹部，前脛骨部，足背部で治療前後に測定し，足背部で有意に改善した．TcTF 血流指数は，ROI を下腿部と足部に設定し，コントロールとして頭蓋内の数値で除して求めた．治療後，足部の指数のみ改善した．これらの結果は，ABI が示す下肢動脈の血圧を上昇させることなく血流を改善しており，微小血流の改善を示唆した．さらに興味深いのは，衝撃波による血流改善は，照射部位の腓腹部（下腿部）ではなく，より末梢の足部で有意となったことである．これは，衝撃波による微小血流の改善は，より虚血が顕著になる末梢部位に遠隔的に作用することを示唆している．側副血行路の増大が虚血部位まで有効に作用したためと考えられる．足部の潰瘍を有する CLI に衝撃波を応用した場合，創傷治癒のために潰瘍部や周囲に照射すべきか，あるいは，側副血行路増大を目的として新生血管の足場としての筋組織が豊富な腓腹部に行うべきか，今後の検討が必要である．

血管新生治療は，経皮的カテーテル治療やバイパス手術などの血行再建術にはない微小血流の改善効果がある．しかし，動脈の閉塞部位から虚血部位まで動脈血流を誘導するには力不足であり，それ単独で CLI を加療するには限界がある．そのため，治療効果を最大限に高めるために，ハイブリッド治療として血行再建術と組み合わせて行っていく治療戦略が重要である．

―総会抄録―

平成 29 年度　丸山記念研究助成金受賞記念講演

分子標的治療薬の耐性化における EMT の意義および関連因子の機能解析

菅野　哲平
日本医科大学内科学（呼吸器内科学）

近年 EGFR や ALK などのドライバー遺伝子変異を有する肺がんに対して，これらを標的とした分子標的薬が続々と開発されている．これらの分子標的薬は，従来の殺細胞性抗癌剤と比べて有意に無増悪生存期間を延長することが知られている．しかしながら，約一年でこれら分子標的薬に対する耐性化が生じるため，耐性化の解明と新たな治療法の確立が望まれている．肺がんの転移・浸潤の主要な機序の 1 つとして上皮間葉移行（EMT）が明らかになっているが，薬剤耐性機序における重要性も報告されている．本研究では，代表的な肺がん分子標的薬である MET 阻害剤の耐性機序における EMT の意義を明らかにし，EMT が関連する薬剤耐性の克服へ向けての治療法の確立を目指した．

MET 遺伝子増幅を有し MET 阻害剤（PHA-665752）に対する感受性を示した EBC-1 細胞株を用いて，PHA-665752 を低濃度から徐々に濃度を上げて曝露し，PHA-665752 に対する耐性細胞株（EBC-1R）を樹立した．EBC-1 と EBC-1R を用いて，Affymetrix GeneChip™ Arrays による cDNA マイクロアレイを用いて網羅的に遺伝子発現を検討した結果，EBC-1R では ABCB1 遺伝子の発現が有意に高いことを認めた．ABCB1 遺伝子は，癌幹細胞マーカーの一つであり，EBC-1R では CD44，ABCG2 などの癌幹細胞マーカーの発現も同時に上昇していた．sphere formation assay においても，EBC-1R では有意に sphere 形成能が高く，癌幹細胞の性質を有することが示唆された．さらに，EBC-1R 細胞では，上皮系マーカーの E-cadherin の上昇，間葉系マーカーの Vimentin の上昇を認め，EMT の特徴を有することが示された．ABCB1 遺伝子制御機序を検討するために，TaqMan Micro RNA array による網羅的 Micro RNA 発現解析データベース解析を施行し，miR-138 と miR-374a が ABCB1 制御に関わることを明らかにした．EBC-1R に対し，ABCB1siRNA および ABCB1 阻害剤にて ABCB1 発現を抑制したところ，sphere 形成能低下と EMT 解除および MET 阻害剤耐性解除を認めた．

今回われわれは，MET 阻害薬に感受性を持つ肺癌細胞株 EBC-1 の耐性化機序に，マイクロ RNA が関与した ABCB1 高発現，癌幹細胞・EMT の性質が関与することを見出した．ABCB1 阻害剤による EMT 制御は MET 阻害剤耐性克服の新たな治療戦略になり得ると考えられる．

―総会抄録―

平成 29 年度　同窓会医学研究助成金受賞記念講演（1）

下垂体腫瘍におけるエストロゲン受容体変異体の発現解析

服部　裕次郎
日本医科大学解剖学・神経生物学

女性ホルモンであるエストロゲンは，女性特有の生殖に関わる生理現象のみならず，骨密度調節とも深く関わり，閉経後の骨粗鬆症との関連がよく知られている．一方，男性においてはエストロゲンは精子形成にも関わることが知られており，その他の臓器においても多様な生理現象に関与している．疾病との関連では乳癌や子宮内膜癌の増殖，脳血管疾患などの病態生理現象にも関与しており，現在ではエストロゲンは性ホルモンとしてだけではなく，様々な機能を示す多機能ホルモンとしても認識されている．

近年，各種病態組織とエストロゲン受容体（ER）との関連が指摘されており，ER の発現調節分子機構の解明は標的部位のエストロゲン感受性や病態生理を検討するうえでも重要である．その背景のもと，われわれはERα遺伝子構造の詳細な解析を行い，その過程で新規のエクソンを同定しその遺伝子構造を明らかにするとともに，恒常的活性化能をもつ新規ヒトC末端欠損型ERα変異体を多数発見した．これら変異体は恒常的活性化能とともに ER アンタゴニスト耐性を有するため，ホルモン感受性腫瘍におけるホルモン非依存的増悪と薬剤耐性獲得に関与することが示唆される．これら変異体の腫瘍組織における発現・機能解析は未解決であるが，同じ性ステロイドホルモン受容体であるアンドロゲン受容体（AR）に関しては，薬剤治療抵抗性の前立腺癌においてC末端欠損型 AR 変異体が生じていることが報告されていることから，同様にエストロゲン感受性の腫瘍組織においてもC末端欠損型ERα変異体が生じていることが予想された．これら変異体は申請者らが初めて報告したものであるため，ホルモン感受性腫瘍における ERα 変異体発現に関して国内外で研究を行っている施設はいまだない．

下垂体腫瘍と ER の関連性は以前から議論されているものの，一定の見解は得られていない．そこでわれわれは，倫理委員会で承認された計画に基づき，全国でも有数の下垂体腫瘍手術症例数を誇る本学脳神経外科で得られた手術検体を用いて ER 発現解析を計画した．まず，腫瘍組織から total RNA を抽出し逆転写反応したのち，デジタル PCR 法を用いて ERα 全長型ならびに変異型の遺伝子発現量を測定する定量系を確立した．そして，非機能性下垂体腺腫，成長ホルモン産生腺腫など，各種の下垂体腫瘍における ER 発現を網羅的に調べた．その結果，いずれの腫瘍においても変異型ERαの発現はほとんど認められず，予想していた関連性は低いという意外な結果を得た．一方で，特にエストロゲン依存的増殖が知られているプロラクチン産生腺腫をはじめとしていくつかの腫瘍において，全長型ERαの発現が高い群を認めた．今後，さらに症例を蓄積し臨床像との相関について解析を加えていく予定である．

平成 29 年度　同窓会医学研究助成金受賞記念講演（2）

拡張型心筋症の電子顕微鏡所見の臨床的意義とオートファジー発現に関与する因子の探索

齋藤　恒徳
日本医科大学内科学（循環器内科学）

電子顕微鏡（電顕）は，光学顕微鏡（光顕）では観察できない超微形態変化を視覚化できる唯一の手法であるが，それぞれの所見の臨床的な意味付けが十分になされておらずエビデンスとしては不十分である．しかし個々の観察結果は非常に重要であり，筆者らは電顕所見を他の画像診断モダリティと照合したりアウトカムと比較検討したりすることによって各所見の臨床的意義を明らかにしてきた．

拡張型心筋症などにおいて，筋原線維のミオシン細線維がほどけて無方向に配列している像が認められたり，ほぼ全ての筋原線維が変性・消失している心筋細胞が認められたりする．筆者らは 250 例の拡張型心筋症の連続症例を電顕的に観察し，結果を臨床所見と比較した．筋原線維の変性・消失が認められる症例は有意に予後が悪く，多変量解析においても筋原線維の変性・消失は拡張型心筋症の家族歴・貧血とともに心不全死および心不全再発の危険因子であった．

筋原線維が変性・消失する原因として，先天的なもの（遺伝子変異など）と後天的なもの（自己免疫や心筋炎など）の関与が考えられる．筆者らの経験した症例を提示する．インフルエンザウイルスによる肺炎に罹患した 40 歳男性を人工呼吸器管理としたが，心電図異常を認めたため心臓超音波検査を行ったところ左室駆出率が 17% と低値を示していた．心筋逸脱酵素値も上昇しており冠動脈造影を施行も有意狭窄を認めず，心筋炎を疑い心筋生検を行った．光顕ではリンパ球浸潤を認めた．ペア血清によるウイルス抗体価はインフルエンザウイルス A 型およびコクサッキーウイルス B4 が高値であり，いずれか，または両方が起炎ウイルスと考えられた．電顕にて筋原線維の消失部位に直径 20～30 nm の小円型のウイルスおよび針状のウイルス結晶を認め，コクサッキーウイルス B4 が原因ウイルスと同定できた．大動脈バルンパンピング補助下，ステロイドを使用せず急性期を乗り切り，現在では後遺症なく社会復帰している．本症例では心筋細胞の筋原線維消失部位からウイルスが検出されたことより，ウイルス感染の主座が心筋細胞であり，またウイルス感染などの後天的要因によっても筋原線維の変性・消失が生じ得ることが示された．

筋原線維の変性・消失部位およびその近傍にオートファジー空胞が認められることがある．オートファジー空胞はリン脂質の 2 重膜構造に包まれ，内部に細胞質やグリコーゲン，ミトコンドリアなどの細胞小器官を含んでいる．筆者らはこれらの電顕的に認められた空胞にオートファゴソームのマーカーである LC3（microtubule-associated protein light chain 3）が発現していることを証明した．オートファジーは細胞の自己成分を細胞内消化器官であるリソソームに運び込み分解する作用で，細胞の発生・分化や様々な疾患（癌，感染症，神経変性疾患など）に関係している．当初，拡張型心筋症による末期心不全患者の心筋組織でオートファジー空胞が認められたことから，オートファジーの制御が困難となり細胞死をもたらす，いわゆるオートファジー細胞死との関連が示唆された．しかしオートファジー必須分子 Atg5 の心筋特異的ノックアウトマウスを用いた研究や末期心不全患者の補助人工心臓着脱におけるオートファジー関連遺伝子発現の研究によりオートファジーは細胞保護的に働くことが証明されており，臨床病理学的なエビデンスが待たれていた．筆者らは前述の 250 人を解析し，オートファジー空胞が認められない症例は有意に予後が不良であり，多変量解析では家族歴・貧血・筋原線維の変性および消失に加えオートファジー空胞を認めないことが心不全死および心不全再発の危険因子であることを突き止めた．

電顕は古典的なツールであるが，超微形態を視覚情報化することのできる唯一の大変有用なモダリティである．ポストゲノム時代の今，多角的に得られる情報と合わせて電顕を有効に活用することで，心筋疾患の病態解明に迫ることが期待できる．

平成 29 年度　同窓会医学研究助成金受賞記念講演（3）

ALK 肺癌における発癌の分子生物学的メカニズム

宮永　晃彦
日本医科大学内科学（呼吸器内科学）

Echinoderm Microtubule Associated Protein Like 4（EML4）と Anaplastic lymphoma kinase（ALK）との融合遺伝子（EML4-ALK）は，非小細胞肺癌の約 3～5% に存在し，その中でも腺癌で特異的に見られる．患者背景として若年者，非喫煙者および軽喫煙者で多く認められている．EML4-ALK 融合遺伝子は，EGFR 遺伝子変異や KRAS 遺伝子変異などとは排他的であり，TP53 遺伝子変異の頻度も低いことが知られている．これは ALK 肺癌の発達に強く ALK 融合タンパク質が依存していることを示唆し，それゆえ癌治療における有効な標的となり得る．実際，ALK チロシンキナーゼ阻害薬は ALK 融合遺伝子を有する肺癌患者の治療において大きな進歩をもたらしたが，依然としてこれらの ALK チロシンキナーゼ阻害薬に対する耐性を克服することが問題となっている．これらの知見は，EML4-ALK が他の発がん性の変化のないもしくは，最小限の変化で driver oncogene として機能する可能性を示唆する．過去の ALK 肺癌の研究では，NIH/3T3 線維芽細胞および Ba/F3 proB 細胞などのマウス細胞株あるいは，ヒト癌由来細胞株または染色体異常を伴う不死化ヒト細胞が使用されており，正常ヒト細胞による検討は少ない．したがって，これまでの ALK 融合タンパク質の発癌の生物学的メカニズムは完全に理解されていない．

そこでわれわれは，ALK 肺癌の発癌のメカニズムを探索するために，正常ヒト細胞およびヒトテロメラーゼ逆転写酵素（hTERT）不活化ヒト細胞を用いて，EML4-ALK の機能を調べた．

まず，複数の正常ヒト細胞に EML4-ALK 融合遺伝子をレンチウイルス形質導入し，EML4-ALK 融合遺伝子ヒト細胞を作成し，それぞれを長期培養することで細胞老化の形態を検討した．ここで typical oncogenic senescence を起こすことで知られる H-Ras 遺伝子を同様に正常ヒト細胞に導入し比較すると，EML4-ALK 融合遺伝子ヒト細胞は H-Ras 遺伝子ヒト細胞よりも senescence が緩徐に起こることから，EML4-ALK 正常ヒト細胞は従来の oncogenic senescence とは異なる独特の time course を辿ることが示された．ここで EML4-ALK 融合遺伝子ヒト細胞は，染色体異常はなく，TP53 変異は野生型で有ることを確認した．

またこれらの senescent EML4-ALK 融合遺伝子ヒト細胞や H-Ras 遺伝子ヒト細胞において，$p16^{INK4A}$ や $p21^{WAF1}$ が upregulate されることを示し，DNA damage や telomere shortening が起こっていることを確認した．

次に，hTERT 不死化ヒト正常細胞に EML4-ALK 融合遺伝子を導入すると，hTERT 不死化細胞における soft agar colony formation assay にて colony 形成を起こした．それらの soft agar clone においても，染色体異常はなく，TP53 変異は野生型であり，hTERT 不死化 EML4-ALK ヒト正常細胞における H-ras に対する $p16^{INK4A}$ response は維持されていた．以上から，hTERT 不死化 EML4-ALK ヒト正常細胞は細胞形質転換を引き起こすことを明らかにした．すなわち，ALK 肺癌が癌化するためには EML4-ALK 融合遺伝子と hTERT の 2 つの遺伝的因子だけを要する可能性が示唆された．

今回作成した EML4-ALK 融合遺伝子陽性のヒト正常細胞および EML4-ALK 遺伝子陰性のヒト正常細胞は，ALK チロシンキナーゼ阻害剤の薬物のスクリーニング試験に有用である可能性がある．

以上より，正常および不死化ヒト細胞に ALK 融合遺伝子を誘導すると，細胞老化や形質転換が異なることを示した．われわれの研究成果は，EML4-ALK 融合遺伝子の発癌におけるメカニズムの基本的な理解を深め，EML4-ALK 肺癌のメカニズムおよび新規治療戦略開発に貢献できると考えられた．

―総会抄録―

海外留学者講演

留学報告：力学的刺激と異常瘢痕の形成のメカニズム

日本医科大学形成外科学 **土肥 輝之**
研究施設：Department of Surgery, Stanford University School of Medicine, CA, USA
指 導 者：Geoffrey C. Gurtner

私は2016年5月～2018月4月まで，米国カリフォルニア州にあるスタンフォード大学の形成外科のGeoffrey Gurtner教授の研究室に留学させていただく機会をいただきました．留学期間，異常瘢痕・線維化の研究やエイジングと皮膚・創傷の研究などに従事してまいりましたが，その中で今回は力学的刺激と異常瘢痕の形成のメカニズムの研究について述べさせていただきます．なお，今回の留学は，“教員の海外研修助成事業”より助成を受け，遂行されました．

異常瘢痕であるケロイドおよび肥厚性瘢痕は，皮膚の線維増殖性疾患であり，ケロイドは小外傷などをきっかけとして発生し，元の傷を越えて炎症が拡大することが特徴とされる自然には改善しにくい難治性の皮膚疾患であります．肥厚性瘢痕は四肢の関節部位に好発し，日常生活動作による力学的刺激の関与は明らかでありますが，好発部位が異なるケロイドは機械的刺激の関係が指摘されていますが，そのメカニズムを十分に説明できるまでに至っておりません．

そこで今回，日常生活動作の中でヒトの基本3姿勢（座位，立位，臥位）に着目し，姿勢変化による皮膚の伸展変化をケロイドのa）好発部位，b）低発生部位，c）無発生部位で測定いたしました．次にこれらの実測の伸展変化をケロイドのモデルに適応し，有限要素法（Finite Element Method, FEM）でMechanical StrainおよびMechanical Stressを区別して解析を行いました．更にこれに基づき，ケロイド検体を用いてメカノシグナル伝達経路を免疫組織学的に定量的に解析いたしました．

その結果，ケロイドの好発部位では，姿勢変化により長時間の20%を超える伸展が起こっており，ケロイドモデルに適応しFEM解析を行いますと，ケロイドに隣接する辺縁正常皮膚の局所には45%を超えるMechanical Strainが発生しており，また最大のMechanical Stressはケロイド辺縁部に発生していました．そして，多くのメカノシグナル伝達経路はケロイド辺縁部で最大値を示しておりましたが，いくつかのメカノシグナル伝達経路は辺縁正常皮膚にて最大値を示しておりました．

今回の研究では，ヒトの姿勢に着目することで，長時間にわたる皮膚の強い伸展がケロイドの好発部位にかかることが判明し，この刺激が，ケロイドの正常皮膚への炎症の波及のきっかけとなっている可能性も示唆されました．今後は，これらのメカノシグナル伝達経路を更に詳細に検討することで，ケロイドの病態解明・治療法の開発へとつなげていくことができればと考えております．

最後になりましたが，この度海外留学という貴重な経験をさせていただき，ご支援いただきました，日本医科大学ならびに小川教授，赤石准教授をはじめとする形成外科学教室の皆様方に改めて心より感謝申し上げます．

Physiological Characterization of AMPA Receptor Positive Allosteric Modulators PF-04958242 and LY451395

日本医科大学生理学（システム生理学） **石井俊行**
研究施設：Department of Pharmacology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, USA
指 導 者：Geoffrey T. Swanson

Fast excitatory transmission in the central nervous system is mediated by α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors responding to the endogenous neurotransmitter L-glutamate. Dysfunction of AMPA receptors has been associated with various neurological and neuropsychiatric disorders, but therapeutic targeting of these channels has proved difficult due to the preponderance of side effects associated with AMPA receptor agonists. Positive allosteric modulators (PAMs) of AMPA receptors are thus conceptually attractive therapeutics because they rely on endogenous glutamate signaling to potentiate excitatory signaling. The objective of this work is to study the effects of two PAMs, PF-04958242 and LY451395, on the biophysical properties of recombinant and native AMPA receptors, with the expectation that the comparative data will prove informative for pro-cognitive preclinical or clinical studies with these small molecules.

We expressed a variety of AMPA receptor constructs with and without auxiliary subunits in HEK293T/17 cells, and characterized the effects of PAMs on currents elicited by fast-application of glutamate. Both PAMs increased glutamate-evoked current amplitudes and completely eliminated desensitization of all AMPA receptors containing the flip splice isoform, whereas desensitization of currents from flop-containing receptors was slowed to differing degrees. At saturating PAM concentrations, LY451395 slowed deactivation of GluA1 and GluA4 receptors to a greater degree than PF-04958242. AMPA receptors incorporating stargazin were slowed to a significant extent by PAMs compared to receptors complexed with the γ8 TARP auxiliary protein.

Comparable effects were seen on deactivation of excitatory synaptic currents (EPSCs) recorded from

hippocampal CA1 neurons and cerebellar granule cells in slice preparations from wildtype mice. Application of both PAMs slowed evoked and spontaneous EPSC decays. LY451395 prolonged decay of AMPA receptor currents to a greater extent than PF-04958242, and EPSCs at CA1 pyramidal cell synapses were slowed to a lesser degree by the PAMs than granule cell's EPSCs.

These results show that both PAMs slow the decay of EPSCs, and the PAMs efficacy were most sensitive to stargazin incorporated into AMPA receptor complexes. We predict from these data that both PAMs will impact cognition, but that PF-04958242 might have less risk of unwanted mechanism-mediated side-effects due to its more modest modulatory action on synaptic AMPA receptor function.

This study was supported by a grant from the Nippon Medical School Grant-in-Aid for Overseas Training funded by the Operating Costs Subsidies for Private Universities (to T.I.) and by a contract from Pfizer Neuroscience, Boston, Massachusetts (to G.T.S.).

生体吸収材性人工血管の臨床応用と血管再生の機序解明について

日本医科大学内科学（循環器内科学） **宮地秀樹**

研究施設：The Research Institute at Nationwide Children's Hospital

指 導 者：Dr. Christopher Breuer
Dr. Toshiharu Shinoka

日本医科大学の教員の海外研修助成事業より助成を頂き，2015年4月から2017年8月までオハイオ州コロンバスのThe Research Institute at Nationwide Children's Hospitalに留学させて頂く機会を頂きました．Dr. Shinoka and Dr. Breuerの下で生体吸収性人工血管の開発と臨床応用，さらに血管再生の機序解明の研究に従事させて頂いたため，以下に留学先での研究内容を報告いたします．

動脈硬化に伴う心血管疾患は日本のみならず世界でも主要な死因の一つである．治療としては，生活習慣の改善，薬物療法，外科的手術が挙げられるが，特に人工血管置換術は有用な治療法である．一方で現在の人工血管には，血栓閉塞や感染，長期の耐久性の欠如，さらに血管自体は再生しないといった問題点が存在する．生体吸収材料を用いた人工血管は，これらの問題を克服する可能性を秘めた有望なdeviceと考えられている．われわれは組織工学（Tissue engineering）に基づき，生体吸収材料を用いた人工血管を開発している背景から，生体吸収性の人工血管のことをTissue engineered vascular graft（TEVG）と呼んでいる．すでに静脈系へのTEVGの移植は臨床応用が始まっており，特に小児の先天性心疾患患者へのTEVGの移植は，成長に伴う再手術が必要ないことから良い適応であり，FDAの認可を受け臨床試験が開始されている．われわれのlabではこれらの臨床試験から認識された諸問題について，大動物および小動物実験を繰り返し行い，問題解決に向けて全力を尽くしている．以下にそれらの内容の概要を示す．

1，大動物実験

臨床試験で認められた無症候性グラフト狭窄に対し，その機序解明のため，大動物で同様の実験を行った．羊の下大静脈にヒトに臨床応用されたTEVGを植え込み，その経時的変化を1週，6週，24週後にAngiography，IVUSを用いて検討した．計52例にTEVGを植え込み，多くの症例で6週後に一旦グラフト狭窄を認め，24週後に狭窄が解除される現象を認めた．今後，組織標本からこの機序解明が得られると考えている．

2，小動物実験

TEVGが再生血管に入れ替わる血管リモデリングの機序は完全には解明されていない．そのためマウスにTEVGを植え込む実験を行いその機序解明を試みている．現在，臨床応用されているTEVGは，患者の骨髄から採取された単核球をTEVGに播種した後，患者に植え込んでいる．この骨髄由来の単核球は，幹細胞の一種であり，研究開始当初，血管細胞に分化していくことが期待されたが，現在では骨髄由来単核球はTEVG植え込み後，1週間でほぼ死滅することが判明している．一方で骨髄由来単核球は，マクロファージをTEVG内に誘導していることが示されており，血管リモデリング誘発因子として機能していると考えられている．さらにわれわれは骨髄由来単核球は，TEVG内の血栓生成を抑制することで急性の血栓閉塞を減らしていることを突き止めた（*Int J Cardiol*. 2018; 266: 61-66.）．

また，われわれのlabでは静脈系のみならず，動脈系のTEVGも開発している．しかし高圧系であるTEVGは依然として臨床応用されていない．それは材料が生体吸収されるまでの間に血管としての組織形成が完成しないと，瘤化し最終的には破裂してしまうためである．われわれはこの問題に対処すべく耐圧性を持った2層性の動脈グラフトを開発し，マウスでの植え込み実験を行い，良好な成績を得ている．しかし2層性の外層は密に重なったナノファイバーで作成されており，ポアサイズが小さいため，細胞の移動を阻害し，血管リモデリングを抑制している可能性が示唆されている．そのため，今後はこのポアサイズを調整しながら，強度を保った動脈系のTEVGを作成していく予定である．

最後に，新しい技術を用いた最先端の研究をlabの皆と奮闘しながら開発していく過程を経験できたことは，代えがたい喜びであった．今後もこの研究を日本でも継続していきたいと考えている．

網羅的タンパク機能解析が明らかにする新たな急性骨髄性白血病の治療戦略

日本医科大学内科学（血液内科学） **脇田知志**
研究施設：Leukemia Department, MD Anderson Cancer Center, USA
指 導 者：Steven M Kornblau

日本医科大学からの海外研修助成金をいただき，平成27年12月より，アメリカ・ヒューストンのM.D. Anderson Cancer Centerに留学し，Steven M. Kornblau先生の下で“急性白血病に対する網羅的タンパク質機能解析”を題材とした研究に従事する機会を頂きました．留学に際して，御尽力を賜りました関係者の方々にお礼を申し上げます．

Reverse Phase Protein Array（RPPA）は少量の細胞溶解液を特殊なスライドにプリントしタンパク特異的抗体を用いて染色することで標的とするタンパク質のリン酸化修飾などを網羅的に解析することを可能とした網羅的タンパク質機能解析システムである．今回，このRPPAシステムを利用したProtein Localization Profilingを行い，急性白血病におけるCRM1 inhibitorの有用性とその作用機序の解明を課題として研究を行った．

CRM1は，最もメジャーな核外輸送受容体であり，Leu-rich Nuclear Export Signal（NES）をもつ輸送基質“NES-cargo”を核から細胞質へ輸送する働きを持っている．このNES-cargoには多種多様な基質があり，転写因子をはじめとする様々なタンパク質や，リボソームなどのRNA-蛋白質複合体が含まれることが明らかにされてきている．このCRM1のinhibitorであるKPT8206は，急性白血病でPhase 3 studyが開始され，その臨床効果にも強い期待が持たれているが，CRM1と輸送複合体を形成するNES-cargoは非常に多く，CRM1 inhibitorが標的としている作用経路はいまだ解明されていない．

まず，われわれはKPT8602のeffector分子を同定するため，その生理的活性化体であるKPT185を用いて20種の急性白血病細胞株の暴露前後での核内タンパク質発現変化を観察した．この結果，暴露後6時間値では51種の，暴露後24時間値では138個のタンパクがeffector分子の候補として抽出された．次に，この発現変化量についてクラスター解析を行うと，複数のクラスターで強い細胞増殖抑制効果が示されることが明らかになった．そこで，effector分子ならびにその作用経路を探索するため，タンパク質の生理機能ごとに再度クラスター解析を行うと，DNA damage responseに関わるタンパク質とCell cycleに関わるタンパク質の核内発現変化が強く細胞障害と関連し，特にNES-cargo分子であることが知られている分子ではTP53，CHK1，Survivin，CyclinB1などの発現変化が治療反応性と関連していることが分かった．

さらに，Sensitive clusterとRefractory clusterの2群間解析を行うと，暴露前のCytoplasmic MDM4の高発現がSensitive clusterに（p.＝0.002），暴露前のNuclear H2AX p140の高発現がRefractory clusterに（p.＜0.001）おいて特徴的な形質であることが分かった．これらの事実から，CRM1 inhibitorはこのMDM4を介した細胞質へのTP53移動を抑制しアポトーシスを誘導して効果を発揮している可能性が考えられた．またNuclear H2AX p140の高発現の細胞株の多くがTP53遺伝子変異を保有していたことから，TP53遺伝子変異を有する腫瘍ではCRM1 inhibitorの主たる作用経路であるDNA damage responseが応答しておらず治療抵抗性を示すものと予想された．

RPPAのシステムを利用したProtein Localization Profilingは CRM1 inhibitorである KPT185のeffector分子とその作用経路を同定することに有効であった．網羅的な遺伝子変異解析や発現解析が一般的な研究手法になる中で，網羅的なタンパク質機能解析はその研究基盤となる技術を模索し始めた段階といえる．今回われわれが用いたRPPAは，将来のタンパク質の発現・修飾・細胞内局在の網羅的解析の礎となる重要な技術となりえる有望なシステムと考えられる．

肺癌とマイクロバイオームの研究

日本医科大学内科学（呼吸器内科学） **宮永 晃彦**
研究施設：Laboratory of Human Carcinogenesis (LHC)/Center for Cancer Research (CCR)/National Cancer Institute (NCI)/National Institutes of Health (NIH), USA
指 導 者：Curtis C. Harris

私は，平成28年1月から平成30年3月までの2年3カ月間，米国メリーランド州にあるNIH国立癌研究施設のCurtis C. Harris博士の下に留学させていただき，肺癌の発がんに関わる基礎研究に従事してきました．それらの研究の中で，今回は肺癌とマイクロバイオームの研究内容を報告させていただきます．また，留学に際し本学研究部委員会より平成28年度から2年度にわたり「教員の海外研修」支援事業から補助をいただきましたことに厚く感謝申し上げます．

マイクロバイオームは腫瘍組織の近傍に存在しており，周囲組織に浸潤する可能性があるため，発がんにおける重要なバイオマーカーとして近年注目されています．特定のバクテリアが，慢性炎症や肺癌・大腸癌のリスクを上昇させることが報告されており，肺癌と*Mycobacterium Tuberculosis*，大腸癌と*Bacteroides fragilis*や*Fusobacterium nucleatum*などの関連が明らかにされています．大腸癌におけるマイクロバイオーム研究では，癌化にバクテリアが関与していることが示唆されており，特に炎症性腸疾患患者から一般的に単離されたバクテリアである*Fusobacterium nucleatum*は，大腸癌のリスク増加と関連していることが報告されています．呼吸器疾患においても，気管支喘息やCOPDや肺線維症において，マイクロバイオームの存在が報告されており，肺癌においても発がんや腫瘍の浸潤に関わるマイクロバイオームの存在が示唆されています．肺癌と関連性のあるマイクロバイオームは，肺癌の早期診断もしくは新規バイオマーカーとして貢献できる可能性があります．

肺癌における癌化や腫瘍進展に関与するマイクロバイオームを同定するために，398 例の肺癌症例の検討を行いました．121 例の肺癌手術組織および近傍の非腫瘍組織のペア検体からの新鮮凍結検体から DNA を抽出し，次世代シーケンサー MiSeq Illumina platform による 16S rRNA 解析を施行しました．コントロールとして良性肺結節からの新鮮凍結検体の DNA を用いて，同様に 16S rRNA 解析を施行しました．肺腺癌と肺扁平上皮癌を比較し，9 つのマイクロバイオームが有意に発現していることを見出しました．さらに肺扁平上皮癌では，特定のバクテリアが喫煙者にて有意に発現しており，TP53 変異群においても高発現でした．The Cancer Genome Atlas からの 1,112 例（腫瘍 1,006 例，非腫瘍 106 例）を用いた解析にて，上記の解析結果が検証され，この結果は 2 つの異なる 16S rRNA シーケンス手法においても検証されました．以上より，喫煙に関わる TP53 変異を有する肺扁平上皮癌に特異的なマイクロバイオームが同定されました．現在，細胞株におけるマイクロバイオームの発現とそのマイクロバイオームと免疫担当細胞やサイトカイン等との相互作用についての研究を行っております．

最後になりますが，今回の海外留学の機会を与えていただきました弦間昭彦学長，清家正博教授をはじめ呼吸器内科学教室の皆様方に深く感謝申し上げます．またご指導いただきました LHC/CCR/NIH の Curtis C. Harris 博士および LHC ラボメンバーの方々に心より感謝致します．

展示発表

P-1）複数科の連携により救命した腹部大動脈瘤破裂の1例

付属病院救命救急科 原口尚子・重田健太・遠山健太郎
尤 礼佳・石木義人・中江 竜太
原 義明・横田裕行
付属病院心臓血管集中治療科 中田 淳・山本 剛・清水 涉
付属病院心臓血管外科 宮城泰雄・新田 隆
付属病院放射線科 安井大祐・上田達夫・汲田伸一郎

はじめに：CCM，CCU，心臓血管外科，放射線科の連携により救命した腹部大動脈瘤破裂の1例を経験したので報告する．

症例：61歳，男性．仕事中に腰痛を訴えた後倒れ，当院CCMに救急搬送された．病着時意識レベルGCS E4V1M5，血圧測定不能でショック状態であった．初期診療後の造影CTで，大量の後腹膜出血を伴う破裂腹部大動脈瘤（AAA）と診断された．CCM担当医がバイタルサインを維持しつつ血管撮影室に移動し，CCU/放射線科担当医により大動脈遮断バルーンを挿入し，出血のコントロールを行った．ついでハイブリッド手術室に移動し，CCU/心臓血管外科/放射線科担当医によりステントグラフト内挿術を施行した．IVR終了時までに大量輸液と大量輸血（RCC 58 U，FFP 58 U，Plt 40 U）を要し，腹部コンパートメント症候群を呈したため，CCM担当医によりopen abdominal managementがなされた．術後の集中治療はCCMが担当し，第9病日に閉創した．現在は意識レベル清明で，神経脱落症状は認めず，リハビリを行っている．

結語：本症例は，複数科連携による円滑な診療体制により救命できた症例であると考えられた．

P-2）バルプロ酸ナトリウムに起因する重症急性膵炎の1例

付属病院救命救急科 前島 璃子・大元文香・金谷貴大
溝渕 大騎・石井浩統・恩田秀賢
小笠原智子・増野智彦・布施 明
新井 正徳・辻井厚子・横田裕行

バルプロ酸ナトリウムは抗けいれん薬として長期間内服をされることが多い薬剤であるが，服用中に急性膵炎を生じた一例を経験したので文献的考察を加えて報告する．

症例は22歳，男性．基礎疾患としてコルネリア・デ・ランゲ症候群を持ち，てんかんのためにバルプロ酸ナトリウムを内服していた．発熱，腹痛，嘔吐あり近医クリニックに受診，ロキソニン服用で一時的な症状の改善は認めたものの翌日症状再燃したため当院総合診療科受診，CTにて急性膵炎と診断され当科入院管理となった．CT上は膵実質の造影不良域はないものの腎下極まで炎症が波及しておりCTgrade2，予後因子0点の重症急性膵炎と診断した．同日よりMEPM，Gabexate全身投与にて治療開始し，その後経時的に炎症所見改善，アミラーゼ値も正常化した．入院中の画像検査にて膵胆管合流異常もなく，明らかな閉塞起点も認められず，原因としてはかかりつけで処方され長期間内服していたバルプロ酸ナトリウムが考えられた．

バルプロ酸ナトリウムの主たる有害事象として高アンモニア血症，肝機能障害が挙げられ，急性膵炎も記載はされているものの頻度は少ない．本症例のように先天性疾患により精神遅滞があるために自覚症状の訴えに乏しい例では早期段階での診断は困難となるが，バルプロ酸ナトリウム投与中の患者において腹痛や発熱の訴えがあった場合は，急性膵炎の可能性を常に念頭において診療を行うことが重要と考えられた．

P-3）分節性動脈中膜融解（Segmental Arterial Mediolysis：SAM）による腹腔内出血を来たした1例

付属病院救命救急科 遠山健太郎・尤 礼佳・重田健太
石木 義人・中江竜太・増野智彦
原 義明・新井正徳・辻井厚子
横田 裕行
付属病院消化器内科 斉藤 英正
付属病院放射線科 星野慎太朗 安井大祐 杉原史恵

はじめに：腹部内臓動脈瘤は人口の1%と頻度が低い．今回我々はSegmental Arterial Mediolysis：SAMによる動脈瘤破裂の症例を経験したので報告する．

症例：38歳，女性．3日間継続する腹痛，下痢，嘔吐を主訴に当院救急外来を受診し，虚血性腸炎の疑いで入院，同日夜間に血圧低下，ショックバイタルを呈し当科コンサルトとなった．造影CTにて腹水および中結腸動脈と左結腸動脈遠位に動脈瘤が複数みられ，SAM動脈瘤破裂による腹腔内出血が疑われた．気管挿管，急速輸血を行い緊急TAEを施行し，中結腸動脈2カ所，左結腸動脈をコイリングして止血が得られた．その後，腸管虚血が疑われたため，試験開腹術を行った．腹腔内に凝血塊あるも活動性の出血なく，腸管および腸間膜は色調保たれており仮閉腹とした．翌日2nd lookを行った後に閉腹とした．術後9病日に抜管，同日のフォローCTで新規動脈瘤は確認されなかった．症状安定して経過し，術後11病日に食事開始とし術後24病日に退院とした．以後当科外来フォロー中であり再発は認めていない．

考察：本例のように多発する内臓動脈瘤を認めたときには，SAMを鑑別疾患に挙げる必要がある．文献的考察を加えて報告する．

P-4）亜硝酸ガスによる化学性肺炎の1例

付属病院救命救急科 **濱口拓郎・富永直樹・瀧口 徹**
五十嵐豊・萩原 純・金 史英
新井正徳・辻井厚子・増野智彦
横堀將司・横田裕行

はじめに：亜硝酸ガスによる化学性肺炎の症例を経験したため報告する．

症例：70歳，男性．硝酸鉄を生成する作業現場発生した亜硝酸ガスに曝露し，数時間後から呼吸困難を自覚したため救急搬送された．

経過：来院時，意識清明であったが，頻呼吸と酸素化不良を認めた．胸部単純X線写真では両肺野粒状斑状影を認めた．亜硝酸ガス吸引による化学性肺炎と考えられ，気管挿管を行い人工呼吸器管理開始した．入院数日で呼吸状態が徐々に悪化しP/F ratioは100〜150程度と酸素化不良を認めていた．また胸部単純X線写真では両側肺浸潤影を認めており非心原性肺水腫の所見を認めた．呼吸状態の改善に乏しく第14病日よりmPSL 125 mg/日から投与開始した．以後，呼吸状態は改善を認め呼吸器離脱も可能となった．その後も呼吸状態の悪化なく経過し第31病日にリハビリ目的に転院となった．

考察/結語：硝酸・亜硝酸ガスは曝露後3〜30時間経過してから呼吸器症状が発生し，急激に悪化して肺水腫にいたる．治療は抗炎症作用と慢性期の線維性閉塞性細気管支炎の発症予防目的にステロイドを投与した報告が散見される．また，人工呼吸器管理や体外循環が必要となる場合もある．今後，治療法の確立のためにさらなる症例の蓄積が望まれる．

P-5）高度救命救急センターにおける薬剤師による治療介入効果

付属病院薬剤部 **三浦 義彦・礒江雄人・坂野博之**
長原新太郎・久保村優・平井瑞希
岡本 早織・伊勢雄也・片山志郎

目的：薬剤師が救急医療に関与することで，医薬品適正使用の確保やインシデントの軽減に貢献できると報告されているが，薬剤師の薬物療法への介入については，各施設・各薬剤師によって差があり，多種多様である．そこで，当院における介入内容を解析することで，理想的な介入のあり方について検討した．

方法：2017年4月から2018年3月までの1年間に担当薬剤師が介入を行い治療の適正化を試みた例を対象とし，介入内容別・器官系統別にそれぞれ分類して集計解析を行った．

結果：期間内の総介入件数は1,762件で1日平均約6件，介入患者割合は46.0%であった．また，各介入に対する全体の採用率は87.9%であった．介入内容別分類では薬剤中止の提案（17.4%），薬剤の投与量調整（17.2%），薬剤変更の提案（9.9%）の順に多い結果となった．一方で，一般的に薬剤師の職能として求められると予測される剤形変更の提案や相互作用の回避などは少ない結果となった．器官系統別分類では，感染・炎症に関するものが47.8%で約半数を占めた．

考察：薬剤師による介入内容については個々の薬剤師の能力や専門性に依存すると考える．また，病態の総合的な評価を要する介入が上位を占める結果となったのは，様々な病態を扱い，多岐に渡る知識を要求される救急領域の特殊性であると考えられた．

P-6）オーバートリアージの減少を目的としたドクターカー出動要請基準の検討

医学部第3学年 **松本成未**
付属病院救命救急科 **五十嵐豊・濱口拓郎・富永直樹**
瀧口 徹・萩原 純・横堀將司
増野智彦・金 史英・新井正徳
辻井厚子・布施 明・横田裕行

目的：覚知同時要請方式のドクターカーは，患者に早期接触が可能になる一方で，オーバートリアージ（OT）が増加する．覚知同時要請を維持しながらOTを減少させるため，東京でドクターカーを運用する4施設のデータベースを用いて，出動要請基準のキーワードなどの検討を行った．

対象および方法：OTの定義を，医師の判断で二次救急医療機関へ搬送した症例または医師接触時のバイタルサインに異常値がなく重症外傷・急性冠症候群・脳卒中を否定した症例とした．データベースより，年齢，性別，該当する出動要請基準，季節・曜日・時間などを抽出し，OTに影響を及ぼす因子を検討した．

結果：全出動件数1,399件のうち，バイタルサインに欠損値のある症例を除いた989例を対象とした．OTは520件（52.6%）であった．出動要請基準ごとのOT率は，心停止2.0%，呼吸異常28.6%，循環異常39.1%，意識障害64.5%，脳卒中疑い62.2%，心疾患疑い62.9%，外因34.4%であった．各項目に対して2群間比較を行うと，40歳未満，女性，屋外，日勤，季節（春）は有意にOT率が高かった．40歳未満で，駅，商業施設，月，火，木，土，13〜14時の症例は，OT率が80%以上と高かった．

考察：出動要請基準等からOT率を算出した．出動要請基準を見直すことで，OT率を減少させることができ，ドクターカーのより有効な活用が期待される．

P-7）ラオス人民共和国における救急医療セミナーを開催して

多摩永山病院薬剤部 **近藤匡慶・菅谷量俊・髙瀬久光**
多摩永山病院救命救急センター **久野将宗**
付属病院救命救急科 **五十嵐豊**

目的：ラオス人民共和国は急激な経済成長を遂げているが，依然として医療水準は乏しい．日本医科大学では，2011年より災害セミナーを開催し医療情報を提供してきた．

2017年から新たに救急医療セミナーを併せて開催した．今回，救急医療セミナーの有用性を評価した．

方法：首都ビエンチャンにて2017年12月に開催した救急医療セミナー受講者を対象に，講義終了後に実施した確認テストおよびアンケートにて評価を行った．講義は，外傷，心肺蘇生法（CPR），敗血症などを実施した．

結果：受講者は医師32名であった．確認テストの平均正答率は，外傷（3問）78%（56～97%），CPR（3問）43%（6～91%）および敗血症（2問）22%（9～34%）であった．正答率が低い問題として，心室細動時の治療に関する問題（正答率6%），qSOFAスコアに関する問題（正答率9%）および敗血症診断時の抗菌薬投与のタイミングに関する問題（正答率34%）であった．アンケートでは，講義内容が簡単または適切と返答した割合は，外傷81%，CPR91%および敗血症66%であった．講義内容の有用性に関して，非常に有用または有用であると返答した割合は98%であった．

考察：心肺停止時の治療や敗血症に関する認識は十分とは言えず，救急医療の普及活動の重要性が明らかとなった．講義内容が有用と返答した受講者が98%と多く，講義内容は適切であったと考える．今後とも継続的に救急医療セミナーを開催し医療情報を提供していきたい．

P-8）外国人患者の診療における翻訳アプリの有用性

付属病院形成外科・再建外科・美容外科　**鶴ヶ谷祐太・小野真平・栄　由貴・松永　宜子・小川　令**

目的：近年，外国人患者の診療機会が増加している．外国人患者の外来診療におけるスマートフォン翻訳アプリの有用性を検討したので報告する．

対象および方法：2018年4～6月に日本医科大学付属病院 形成外科・再建外科・美容外科を受診した日本語を母国語としない外国人患者（ヨーロッパ共通参照枠CEFRスケール：A1またはA2）を対象に，スマートフォン翻訳アプリ（Google翻訳®）を使用して外来診療をおこなった．調査項目は母国語，日本語の理解度，翻訳アプリ使用前後の理解度を0～100%でスコアリングした．また，医療通訳士の派遣サービスに関する認知度も調査した．

結果：対象患者は男5，女3人であり，母国語は中国語2人，ベトナム語2人，ヒンディー語2人，ミャンマー語1人であった．翻訳アプリの使用前後で説明の理解度は平均29%上昇した．Google翻訳における医療用語の的確な翻訳率は76%あった．医療通訳士は2/8人（25%）が認知していたが，1時間数千～万円と高額なため利用していなかった．

考察：外国人患者の診療における翻訳アプリの有用性は以前より指摘されているが，論文報告は少ない．医療通訳士は国家資格ではなく，対応する言語の多さ，高額な費用，利便性の悪さを考慮すると普及に限界があると考える．一方で，翻訳アプリは費用対効果の観点から有用であることが示唆された．医療に特化した翻訳アプリの開発が望まれる．

P-9）日本の医学界におけるメディカルイラストレーションの歴史と現状

付属病院形成外科・再建外科・美容外科　**小野真平・小川　令**

背景：メディカルイラストレーション（以下，MI）は医学情報を相手に的確に伝えるための有用なツールである．欧米ではMI専門の資格制度が整備されているが，日本では2016年に日本MI学会が設立され，制度確立の準備がはじまった段階である．日本の医学界におけるMIの歴史と現状を調査したので報告する．

方法・対象：Google，医中誌Webを用いてMIに関する論文，書籍，学会・講習会，会社情報を検索した．キーワードは「メディカルイラスト」「手術記録」とした．

結果：医学界におけるMIの有用性は脳神経外科医である馬場元毅が1993年Physicians’ Journalにはじめて報告した．また同年，法橋尚宏は医療とコンピュータにMacintoshを用いたMIの描き方を解説している．その後，2003，2008年の脳神経外科速報に手術記録におけるMIの有用性，2015年のPEPARSに著者を含む形成外科医4人が論文や手術記録におけるMIの有用性を報告している．MIに関する日本語書籍は4冊であり，うち3冊が2016年以降に発刊されている．MIの学会講演・講習会は，脳神経外科，形成外科，一般外科の学会で過去に4回開催されている．MIを提供している大手会社は株式会社7社，有限会社1社であり，医師が描画に携わっている会社は確認できなかった．

考察：日本の医学界におけるMIは脳神経外科と形成外科医を中心に発展してきた．両科はマイクロサージャリーを専門とする科であり，詳細な手術記録を描画するなかでMIの有用性を認識するようになったと推察する．

P-10）The Effect of Language on the Stroop Effect

医学部第3学年　**豊田早希**

The purpose of this research is to find the difference in the Stroop effect between the first language and the second language. The Stroop effect is where it takes longer to name the ink color of the word if the ink color and the meaning do not match. The hypothesis is that the Stroop effect should be larger for the native language than the second language. The research is aimed at Japanese people with some knowledge of English. Subjects pressed the key that corresponds to the ink color of the word in Japanese and in English. Reaction times were significantly longer when the ink color and the meaning were different, when the language was in Japanese and as the age increased. There was no significant interaction between language and whether the ink color and the meaning was matching or not. The findings did not support the hypothesis however they were surprising because it can be expected for Japanese people to react faster in Japanese.

P-11）溶融金属による熱傷の治療経験

付属病院形成外科・再建外科・美容外科　中島大智・小野真平・本田　梓栄　由貴・小川　令

背景：溶融金属による熱傷は特殊な職場や環境下で生じるため過去の報告が少ない．今回われわれは，溶融銅による熱傷の治療を経験したため報告する．

症例：26歳男性．工芸作品の制作中，溶融した銅を鋳型に流し込む際に一部が右手背に飛散し，熱傷を受傷した．受傷直後に手袋を外し速やかに冷水と氷嚢による冷却を行った．来院時，右手背に白色から紅色のまだらなびらんと表皮が焦げたと思われる煤を認めた．II度熱傷の診断にて入院管理とし，ステロイド含有ワセリン軟膏外用，患部の冷却，患肢挙上を徹底して行った．その後，熱傷深達度の進行を認めなかったため第4病日に退院した．第28病日に上皮化を確認した．患手の機能障害は認めていない．

考察：溶融金属熱傷は稀である．本邦における過去の報告ではアルミニウム8例，鉄7例，亜鉛4例，真鍮2例であり，溶融銅による熱傷は2例であった．金属の融点は200～1,000℃以上と非常に高温のため，溶融金属熱傷ではたとえ接触時間がわずかであっても熱傷深達度が深くなる可能性が高い．また溶融金属熱傷は，金属の皮膚への埋入，金属アレルギー，水蒸気爆発の危険性が指摘されている．溶融金属を取り扱う現場では安全対策マニュアルの作成と予防教育を徹底することが重要であると考える．

P-12）ポビドンヨードゲル併用バイアテン®処置の有用性

千葉北総病院形成外科　石井暢明
付属病院形成外科・再建外科・美容外科　小川　令

目的：外来において自宅・施設での処置に不安がありながらも頻回の通院が困難な患者は珍しくない．

今回われわれは，ポビドンヨードゲルとフォーム状創傷被覆材（バイアテン®）を併用（以下本法）し，週1回の処置でスキンテア患者を保存的に治療したため報告する．

症例・結果：症例1：91歳女性．左下腿スキンテアで当科を受診した皮膚の脆弱な患者．剝脱皮膚を可及的に整復し皮膚接合用テープ（ステリストリップ®）で固定したが一部潰瘍が残存した．別の処置では浸軟や膿様の滲出液を認めたが，本法を施行したところ良好な経過をたどり治癒した．　症例2：93歳男性．左前腕皮膚剝脱創を受傷し11日後に他科受診．受傷22日後の当科初診時には過剰肉芽を認めた．本法で処置を開始したところ，1週間後より過剰肉芽の改善を認め，初診より6週間で治癒した．なお，上記2例はほぼ週1回の処置を行い，抗菌薬の内服はしていない．被覆材の創面への接着などの問題は特に認めなかった．

考察：外用消毒剤であるポビドンヨードゲルを創面に厚めに塗布し，吸水性の高いバイアテン®を併用する事で創処置回数を減らしながら限界保菌状態を改善，感染のリスクを軽減することが可能であった．

まとめ：滲出液がやや多く皮膚の薄いスキンテア患者や，頻回に通院できず疼痛やマンパワー不足のため自宅処置に不安のある患者に本法が有用であると考えた．

P-13）銀含有ハイドロファイバー被覆材の植皮術後創への有用性

多摩永山病院形成外科　藪野雄大・森本摩耶
付属病院形成外科・再建外科・美容外科　小川　令

はじめに：広範囲の熱傷に対し植皮術を施行した後，創面の浸出液管理に難渋することがある．過剰な浸出液により肉芽が浮腫状となり植皮片からの上皮化が遅延することとなる．植皮術後に銀含有ハイドロファイバー被覆材（以下アクアセル Ag BURN）を用いることで感染制御および浸出液制御をし，植皮片の脱落なく生着を認めた一例を経験したので報告する．

症例：74歳男性．携帯灰皿内の吸殻からズボンに引火し熱傷を受傷した．同日当院入院し，2週経過後に手術適応と判断され当科紹介となり受傷後20日に手術となった．左大腿の3/4周にDDB～DBの熱傷を認め，右大腿外側より薄目分層植皮を3倍メッシュ加工し植皮した．

結果：術後4日で8割方の生着を認め，ワセリン基剤の外用で経過観察したが，肉芽表面への感染組織の付着や緑色膿を認め，感染制御および浸出液のコントロールを目的にアクアセル Ag BURN を使用したところ肉芽の収縮を認め植皮片からの上皮化を認め閉創した．

考察：広範囲熱傷では十分なWound Bed Preparationがなされず，術後の浸出液管理に難渋することがある．本症例では植皮術後の浸出液のコントロールおよび感染制御目的にアクアセル Ag Burn を用い肉芽が平坦となったところで生着していた植皮片からの良好な上皮化を得ることができた．今後同様の症例に対して植皮後に同被覆材を使用することは選択肢の一つとして考慮して差し支えないと考えられた．

P-14）指背部ヒートプレス損傷に対する腹部遠隔皮弁の切り離し法の最適化の検討

武蔵小杉病院形成外科　上田百蔵
付属病院形成外科・再建外科・美容外科　小川　令

目的：手指部の皮膚欠損に対して，しばしば腹部遠隔皮弁術が適応とされる．その被覆方法と切り離し法の最適化について考察を加えて報告する．

症例：70歳女性，勤務中にクリーニングの機械に左手指部を挟まれて左小指～示指背部に3度熱傷受傷した．同部の皮膚の壊死および伸筋腱の露出と屈曲伸展拘縮を認めた．今回，皮膚の壊死に対してデブリードマン，露出した腱の被覆と皮膚の再建に対して腹部からBipedicle遠隔皮弁術を施行した．POD8で中環指間の皮弁を切離，POD21で腹部から皮弁を切離しリハビリ開始，POD28で示中指間及び環小指間の皮弁切離した．術後，示中指間と中環指間に拘縮を認め瘢痕拘縮解除術施行した．今後はリハビリ

テーション治療を継続して手の機能の回復に努める必要がある．

考察：手指部の外傷による皮膚欠損に対して，しばしば腹部遠隔皮弁術が適応とされる．皮弁は欠損した皮膚を完全に覆いつつ，創部感染を防ぐため raw surface をできるだけ減らすことが重要である．また，皮弁の血流を考慮して切り離していかなくてはならない．

今回はそのデザインや切り離し法の最適化について検討したので発表する．

P-15）ケロイド・肥厚性瘢痕の病態とその診断と治療

付属病院形成外科・再建外科・美容外科　**小川　令・土佐眞美子・土肥　輝之・青木　雅代・杉本　貴子・松本　典子・野一色千景・加来知恵美・市野瀬志津子**
武蔵小杉病院形成外科　**赤石　諭史**

背景：ケロイドや肥厚性瘢痕は創傷治癒過程での異常が原因で生じる皮膚の線維増殖性疾患であり，真皮網状層で慢性的に持続する炎症が特徴的である．体質（遺伝因子，全身的因子）と局所的因子（物理的刺激や創傷治癒遅延など）が関与した多因子疾患であることが示唆される．臨床的にこれらは難治であると考えられてきたが，病態への理解が深まったことから，効果的な治療の方法論が提唱されつつある．

方法：当科で治療したケロイド・肥厚性瘢痕症例を後ろ向きに解析した．

結果：診断においては，ケロイド・肥厚性瘢痕が多発しているか単発か，1つ1つの大きさが大きいか小さいか，が治療指針を決定するのに大切な情報となることが判明した．さらに，難治であると診断された症例では，高血圧をはじめとした全身的因子が多分に関与していることが示唆された．

考察：ケロイド・肥厚性瘢痕治療では，再発のリスクを診断した上で，症例ごとに放射線や副腎皮質ホルモン剤などの炎症を直接的に軽減する治療，張力分散を目的とした形成外科的手術，新生血管を標的としたレーザー治療や圧迫・固定療法，内服薬などを用いることで，治癒させることができると考えられた．さらに本年報告された瘢痕・ケロイド治療研究会の診断・治療指針がケロイド・肥厚性瘢痕診療を専門としない形成外科医・皮膚科医にも有用であると考えられた．

P-16）腰背部皮下膿瘍で発見に至った下行結腸癌腹壁浸潤の1例

付属病院形成外科・再建外科・美容外科　**亀谷美菜・秋山　豪・土佐眞美子・小川　令**
付属病院救命救急科　**重田健太**
付属病院消化器外科　**高橋吾郎**

目的：結腸癌の腹壁浸潤から皮下膿瘍を形成することは一般的ではないが，今回われわれは左腰背部の皮下膿瘍から発見された下行結腸癌の1例を経験した．腰背部の皮下膿瘍を認めたら，癌の腹壁浸潤なども念頭に精査加療する必要があると考えられたため，考察を加え報告する．

症例：70歳，女性．左腰背部に炎症性の腫瘤を認め，敗血症の疑いで当院救命救急センターに搬送となった．腹部単純CTにて下行結腸の腫瘤影および同部位より腰背部皮下へ広がる低吸収域を認めた．下行結腸癌の穿通に伴う皮下膿瘍の診断で，救命救急センターにて切開排膿・人工肛門造設術を施行した．第20病日，下部消化管内視鏡の生検の結果腺癌の診断となり，第35病日に消化器外科にて開腹左側結腸切除術を施行された．後腹膜へ浸潤していた腫瘍は可及的に摘出し，腹壁欠損部は大網充填した後に腹膜と大腰筋膜で縫合閉鎖された．病理組織学的所見にて低分化腺癌の後腹膜浸潤を認め，下行結腸癌が壁外浸潤し後腹膜を越えて皮下に膿瘍を形成したものと考えられた．残存病変に対しては放射線治療を選択する方針となり，残存した皮下瘻孔に関しては形成外科にて保存的加療を行い徐々に瘻孔の閉鎖を認めた．

考察：大腸癌が壁外性に発育し腹壁膿瘍を形成する病態は珍しく，特に左側結腸癌の腹壁浸潤で皮下膿瘍を形成する症例はまれである．腰背部の皮下膿瘍を認めた場合，結腸癌の腹壁浸潤の可能性を考慮する必要がある．

P-17）迅速診断キットが有用であったA群β溶連菌による壊死性筋膜炎の2例

付属病院形成外科・再建外科・美容外科　**山本寛也・小野真平・柘植　琢哉・栄　由貴・松永宜子・鶴ヶ谷祐太・小川　令**

背景：A群β溶連菌による壊死性筋膜炎は致死率が30%以上と高率である．早期の診断と治療が求められる一方で，初期症状が発赤や腫脹のみであり蜂窩織炎との鑑別が困難である．小児の咽頭・扁桃炎の診断で用いるA群β溶連菌迅速診断キット（以下，迅速キット）を用いて早期に診断し救命・救肢し得た2例を経験したため報告する．

症例：症例1は49歳男性，右肘擦過傷を受傷後に，発赤・腫脹・疼痛が悪化したため受傷3日後に当院受診した．右上肢全体の上記症状に加え，右肘頭に水疱形成を認めた．壊死性筋膜炎を疑い（LRINEC 8点），受診3時間後に水疱内容液を迅速キットで検査し陽性を確認した．受診5時間後に広範囲デブリードマンを施行し，救命・救肢し得た．症例2は47歳男性，海外旅行中に川で左足趾挫創を受傷した．受傷4日後から疼痛増悪し，帰国した7日後に当院受診した．左足背全体の発赤・腫脹を認めたため，壊死性筋膜炎を疑い（LRINEC 8点），受診後すぐに試験切開した．排液を迅速キットで検査し陽性の判定であった．受診2時間後に追加切開をおこない，救命・救肢し得た．

考察：通常の細菌培養検査が確定診断まで数日を要する一方で，迅速キットは5分程度で結果がでるため壊死性筋膜炎の早期診断において有用である．しかし，迅速キットは感度が77.9～92.3%とやや低いこと，A群以外の溶連菌を検出できないこと，咽頭外使用は保険適応外であること

が問題として挙げられる.

P-18）手術部位感染症を生じた4症例：ノットフリー縫合糸使用に関する提言

千葉北総病院形成外科 下元麻梨子・石井暢明・香西達一
中村加奈恵・権 知華・土屋未央
秋元 正宇
付属病院形成外科・再建外科・美容外科 小川 令

背景：手術部位感染症（Surgical site infection（以下SSI））は，術後合併症としてしばしば認められ，治療に難渋することもあり，長期的な入院が必要になる場合がある．今回，当院の手術後に生じたSSIに対して治療介入を行った4例について検討した．

対象：当院で生じたSSIの4症例について検討した．男性2例，女性2例であり，平均年齢は78歳であった．

部位はすべて腹部であった．

結果：今回経験した4症例は，切開部深層SSIが3症例，臓器/体腔SSIが1症例であった．いずれにおいても初回手術時にノットフリー縫合糸を使用していた．切開部深層SSIの3例は，デブリードマンと腹直筋前鞘弁による筋膜再建とともに1期的創閉鎖を行った．臓器体腔SSIの1症例は，デブリードマン後，感染コントロールのためNPWTを使用した．NPWT使用中に腸管露出を認めたため中止し，洗浄と軟膏処置を行い，2期的に創閉鎖を行った．

考察：ノットフリー縫合糸は糸表面に多数の返しがついた糸である．糸結び操作を必要とせず，手術時間の短縮を可能とし，筋膜縫合にも用いられる．

今回経験した4症例はノットフリー縫合糸に沿った感染壊死筋膜を認め，糸に沿って感染が波及していたと思われる．またノットフリー縫合糸の抜去は困難であるため，周囲感染組織の切除を要し，再切開線も長くなる．

ノットフリー縫合糸は手術時間の短縮などには有用であるが，感染が懸念される症例においては適応に注意する必要があると考えた．

P-19）外用S1Pの温熱損傷急性期におけるiNOS産生抑制と組織保護効果の検討

付属病院形成外科・再建外科・美容外科 豊原瑛理・青木雅代・柘植琢哉
小川 令

目的：温熱損傷，特に2度深達熱傷（DDB）における急性期の管理は，組織障害の進行または抑制により予後を左右する．スフィンゴシン-1-リン酸（S1P）は，炎症や血管新生に関与する脂質メディエーターである．われわれは，ラットDDBモデルを用い，S1P局所投与による急性期組織保護効果，治癒促進効果，血管新生促進効果につき検討した．

方法：F344ラットを用い，背部に10 mmのDDBを左右対称に4カ所作成した．左2カ所にコントロール，右2カ所にS1Pを外用で投与した．2日後に組織を採取し，外傷後の組織障害のマーカーである，inducible nitric oxide synthase（iNOS）について，Griess法および免疫染色（蛍光法）にて分析した．また，1日おきに投与し熱傷エリア解析を行うとともに，7日目における新生血管の数を免疫染色により評価した．

結果：S1P治療群は，コントロール群と比較し，受傷2日目におけるNOSの産生量が低い傾向にあった．また，S1P治療群の組織では，特に熱傷表面において，iNOSの発現がコントロール群より低かった．熱傷治癒はS1P群で有意に促進された．また，新生血管の数はS1P群で有意に多かった．

考察：熱傷におけるS1P投与は，血管新生を促し，治癒を早めることが明らかになった．また，急性期の組織障害の進行を抑制する傾向にあったものの，サンプル数を増やした解析が必要であると考えられた．S1Pは，熱傷治療に新たなアプローチとして期待できると考えられ，その効果について，さらなる検討を進めていく．

P-20）周期的圧刺激による創傷治癒メカニズムの解明：非接触超音波を用いた創傷治療法の開発を目指して

付属病院形成外科・再建外科・美容外科 若林奈緒・高田弘弥・佐野仁美
小川 令
薬理学 坂井 敦・鈴木秀典
ピクシーダストテクノロジーズ株式会社 星 貴之

目的：創傷治癒において，局所陰圧閉鎖療法（NPWT）や体外衝撃波（ESWT）は機械刺激を応用した治療法として定着してきた治療法である．一方で，機器のメカニカルな力を応用した創傷治癒では感染など無視できない合併症もある．

今回われわれは組織ダメージを最小限にした創傷治癒機器の開発目的に，低侵襲かつ再現性の高い非接触低周波超音波を作製した．刺激後の創を組織学的に評価，さらに遺伝的なメカニズムを追うことを目的とした．

対象および方法：マウスの背部正中対象に2カ所創傷を作成し，右側の創部のみ非接触低周波超音波で刺激を与え，創傷治癒を時系列で評価した．創傷治癒については創の上皮化，肉芽内コラーゲン量，肉芽内新生血管量を定量した．また肉芽組織からRNAを抽出し，血管新生に関わる遺伝子を測定しメカニズムを考察した．

結果：デバイスで負荷を加えた創では有意に上皮化が促進し，コラーゲン量，新生血管量いずれも有意に上昇することが分かった．血管新生に関連するmRNAの計測ではデバイスで刺激を加えた創で有意に上昇することを確認した．

考察：非接触低周波超音波刺激で組織学的に創傷治癒が促進することを確認しメカニカルな力を応用した新たな治療法の可能性を示した．そのメカニズムの一つとして血管新生に重要とされるNotch signal遺伝子群の一部が創傷早期から上昇することを確認した．今後さらなる遺伝子的な検索でメカニズムを追うとともに，糖尿病慢性潰瘍モデルマウスにおいても創傷治癒の促進に応用していく．

P-21）眼瞼全層欠損に対する当科での治療経験

付属病院形成外科・再建外科・美容外科 久保村憲・中島大智・安藤有佳利
近藤 暁・張 萌雄・外薗 優
梅澤裕己・江浦重義・小川 令

背景：皮膚悪性腫瘍切除後の上眼瞼・下眼瞼全層欠損の再建方法は多くの術式が報告されている．近年当科で経験した眼瞼全層欠損症例に対し文献的考察を加え報告する．

症例：症例 1：74 歳女性，Zone II〜III，26×10 mm の右下眼瞼基底細胞癌に対し 5 mm マージンで切除した．皮膚は頬部回転皮弁，瞼板は耳介軟骨で再建し，結膜・涙小管は再建しなかった．整容的予後は良好で，兎眼・流涙等の合併症も認めなかった．

症例 2：69 歳女性，Zone II〜III，10×5 mm の右下眼瞼有棘細胞癌に対し 4 mm マージンで切除した．皮膚は頬部回転皮弁，瞼板・結膜は粘膜弁付き鼻中隔軟骨で再建した．涙小管は再建しなかった．整容的予後は良好で，兎眼・流涙などの合併症も認めなかった．

症例 3：85 歳女性，Zone I〜IV〜II の瞼縁から結膜側にも広がる 27×10 mm の境界不明瞭な右上下眼瞼有棘細胞癌に対し，6 mm マージンで上下瞼板を含めて切除した．2 週間後に皮膚は頬部回転皮弁，瞼板は耳介軟骨，結膜は口蓋粘膜で再建した．術後，開瞼困難が残存した．

考察：症例 1，2 では瞼板・結膜の再建に異なる材料を用いても，結果に違いはなかった．症例 3 の開瞼困難は腫瘍切除時に瞼板と挙筋腱膜・ミュラー筋を切離したため，筋の退縮または切離断端の後退が原因の一つと思われる．上眼瞼再建は一次一期的に行うか，ミュラー筋・挙筋腱膜が退縮しないように残存皮膚に縫着し再建を待つべきと考えられた．

P-22）長期間ティッシュエキスパンダーを留置せざるを得なかった 1 例

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

はじめに：われわれは長期間ティッシュエキスパンダー（以下 TE）を留置していた症例を経験したため，若干の考察を加えて報告する．

症例：54 歳女性．うつ病の既往あり．左乳癌に対して乳房全摘術，センチネルリンパ節生検，TE 挿入を施行したが，感染を起こし術後 1 カ月で抜去することとなった．それから約 5 カ月後，TE を再挿入した．感染し TE を抜去した恐怖が非常に強く，TE の拡張が完了した後もシリコン乳房インプラント（以下 SBI）への入れ換えへ踏み切れずにいた．患者の希望により，現在まで約 4 年間 TE 留置を継続しているが，明らかな合併症は認められていない．

考察：TE の拡張が充分に得られれば，感染や破損のリスクを考慮し，可能な限りすみやかに SBI や自家組織の再建を行うことが一般的である．山下らの報告では，化学療法の後遺症や合併症，他疾患の合併などにより，SBI への入れ換えができず，やむを得ず TE を長期間留置するケースも少なくないとある．本症例は，TE が感染し抜去したことにより，手術への強い恐怖感が植えつけられてしまったこと，また日常生活で何の不自由もなかったため TE のままで本人が満足してしまったことが，長期留置に至った原因と思われる．TE の長期間留置は，破損のリスクがある上に，MRI を施行できないため，患者にとってデメリットが多い．今後同じような患者を増やさないためにも，心療内科との連携を見直すべきであると考える．

P-23）胸部軟部悪性腫瘍再建におけるアルゴリズムの考案

武蔵小杉病院形成外科 桑原大彰
ヘルシンキ大学形成外科
付属病院形成外科・再建外科・美容外科 小川 令

背景：胸部軟部悪性腫瘍はまれな疾患である．異種の起源を持ち（Heterogeneous）多彩な発生部位のためその再建に苦慮する場合がある．特に横隔膜や胸壁硬再建の適応理解は奇異呼吸やヘルニアの予防に必要不可欠であり，体系的アルゴリズムの作成が急務である．

方法：胸壁を解剖学的に 4 つのパートに分割した（1. 胸骨部，2. 側胸部，3. 季肋部，4. フォークウォーター切断部）. 軟部悪性腫瘍の必要切除縁に横隔膜がかかる場合とかからない場合，胸骨部にかかる場合とその大きさ，肋骨切除を要する場合と切除本数との関連．以上の観点から必要な再建方法についてのアルゴリズムを考案した．

結果：胸壁 10×10 cm 以上もしくは肋骨 3 本以上の欠損ではメッシュ＋セメント再建が必要，横隔膜の欠損は 3 cm 以上でメッシュ再建が必要，胸骨部，フォークウォーター切断部では小欠損であっても硬再建が望ましい．

結論：われわれのアルゴリズムは胸部動揺性を低減，Water-and-air tight な閉創をすることにより死亡率や合併症の低減を可能にすると考えられた．検討症例に置いて奇異呼吸やヘルニアは合併しなかった．

P-24）腹壁再建症例の検討：再建方法選択のアルゴリズム

付属病院形成外科・再建外科・美容外科 柘植琢哉・梅澤裕之・桑原大彰
小川 令

目的：腹壁腫瘍や腹腔内腫瘍の腹壁浸潤，腹部手術後の創感染などによる腹壁の全層欠損に対して様々な腹壁再建が報告されているが，感染を伴った症例に対してはメッシュなどの人工材料や腹直筋などの近傍組織を用いた component separation などの再建が困難であることが多い．腹壁欠損に対する再建術の第 1 目的は創閉鎖と腹腔内臓器の保護であるが，近年では支持組織補強や筋力回復，整容性まで求められることがある．腹壁欠損症例に対する各再建法について考察する．

対象および方法：当科において腹壁欠損に対して再建を行った症例に対し，筋膜・皮膚それぞれの欠損の大きさや

腹部における局在，感染歴の有無などに関して後ろ向きに検討を行った．

結果：再建方法は腹部双茎皮弁による再建が1例，植皮術が1例，遊離前外側大腿皮弁（ALT）による再建が1例，有茎 ALT 皮弁による再建が2例，有茎大腿筋膜張筋皮弁（TFL）で再建による再建が1例であった．全例で術後合併症なく皮弁は生着し，機能的・整容的再建を行うことができた．

考察：腹壁再建では，患者の全身状態，欠損の局在や大きさ，筋膜の欠損・皮膚の欠損，感染の有無などを症例ごとに検討し再建方法を決定する必要がある．特に，有茎 TFL 皮弁は腸脛靭帯という強固で長い組織を皮弁に含めることができ，有茎 ALT 皮弁と比較しても上腹部の欠損を補填できる血流の安定した有茎皮弁として採取が可能である．これら症例やほかの文献を含め，腹壁再建方法の選択のアルゴリズムを作成した．

P-25）仙骨部褥瘡・毛巣洞に対する上殿動脈穿通枝皮弁の有用性の検討

付属病院形成外科・再建外科・美容外科　**兼行慎太郎・土肥輝之・江浦重義・黒川　優太・小川　令**

目的：仙骨部褥瘡・毛巣洞は難治性であり，しばしばデブリードマンや切除を行った上でその欠損に対して皮弁術による再建を要する．この度，仙骨部含む臀部正中部に広い欠損を有する症例に対する上殿動脈穿通枝皮弁の有用性を，文献的考察を交えて臨床例とともに検討する．

対象および方法：症例は仙骨部褥瘡・毛巣洞患者の男女10名（男6例，女4例，平均年齢55.9歳）で，いずれも術前にエコードップラーで穿通枝を確認し，上殿動脈穿通枝を含めた有茎または島状皮弁術を行い，術後半年以上を経過した10例を検討した．

結果：10例すべてで皮弁は完全生着し，術後創部離開などの合併症もなく，良好な結果を認めている．

考察：仙骨部褥瘡は仙骨部を中心とした大きな欠損やポケットが問題となり，毛巣洞は仙骨中心とした骨突出部に欠損を有して単純縫縮では日常生活動作の負荷により創部離開のリスクが高い．上殿動脈穿通枝皮弁を用いることで，比較的容易に血流の安定した必要十分な大きさの皮弁を自由度も高く充填でき，術後の再発・合併症のリスクも抑えることができる．仙骨部褥瘡の大きさや位置によってどの皮弁が適しているか考察した報告や，再発を防止するための様々な皮弁の工夫の報告がされているが，上殿動脈穿通枝皮弁は仙骨部の再建において第一選択となり得る皮弁と考えられ，毛巣洞における皮弁の再建の適応基準も含め，更なる検討が望まれる．

P-26）母斑性基底細胞癌症候群患者に対して中顔面再建を施行した1例

千葉北総病院形成外科　**土屋　未央・秋元　正宇・石井暢明・香西　達一・中村加奈恵・権　知華・下元麻梨子**
付属病院形成外科・再建外科・美容外科　**小川　令**

目的：母斑性基底細胞癌症候群は発達上の奇形と遺伝性高発癌性を併せ持つ神経皮膚症候群である．症状のひとつである基底細胞癌は，20歳以降に加齢や紫外線，放射線照射等により好発し，外科的切除が推奨されている．今回われわれは中顔面に多発する基底細胞癌を切除・再建した症例を経験したため報告する．

方法：68歳女性．38歳から顔面に皮膚腫瘍が出現し徐々に増加した．65歳時に生検を施行したところ病理結果は基底細胞癌であり，大脳鎌石灰化と髄膜腫も認めたため臨床診断基準より母斑性基底細胞癌症候群の診断となった．

結果：中顔面に多発した基底細胞癌を切除し，両側頬部皮弁とワイヤーフレーム法を用いた左鎖骨部からの全層植皮による再建を行った．

考察：母斑性基底細胞癌症候群の責任遺伝子はがん抑制遺伝子の PTCH1 であり，臨床診断基準に基づいて診断される．発達上の奇形には手掌・足底皮膚小陥凹，二分肋骨や癒合肋骨，椎骨異常，顎骨嚢胞，大脳鎌石灰化などがある．発癌には基底細胞癌，髄芽腫，卵巣腫瘍などの発生があり，基本的には対症療法である．広範囲中顔面の再建は局所皮弁と全層植皮を適切に組み合わせることで可能となる．額部から鼻背部にかけての皮下脂肪が薄く，下床に骨が触れる部分には全層植皮が適している．また鼻頬移行部の再建には頬部回転皮弁が適している．上口唇は比較的広い自由縁であり，ワイヤーフレーム法が有用であった．

P-27）顔面領域における軟部悪性腫瘍切除縁の検討

武蔵小杉病院形成外科　**岩永　洋平・桑原大彰・児玉詠美・西本あか奈・上田百蔵・赤石論史**
付属病院形成外科・再建外科・美容外科　**小川　令**

目的：顔面の悪性腫瘍を切除再建する場合，機能面ばかりでなく整容面に対して十分に配慮することが求められる．腫瘍学的必要切除縁を確保した上で顔面のエステティックユニットの再建を行うことが重要であると考えられる．今回われわれは上口唇部の悪性軟部腫瘍再建の経験から，顔面悪性腫瘍の切除範囲と再建の最適化について報告する．

症例：68歳男性．増大する右上口唇部から鼻腔におよぶ隆起性病変を主訴に当院皮膚科通院していた．同科で行われた生検術の結果 Malignant Fibrous Histiocytoma であり，根治的加療目的で当科紹介受診の運びとなった．

結果：腫瘍を反応層外側で切除した後，人中・口唇・鼻翼の再建をそれぞれ Abbe's flap および nasolabial orbicularis oris myocutaneous flap で行った．

考察：顔面では軟部悪性腫瘍の推奨 Wide margin resection を行うと多くの遊離縁や代替が困難な組織を切除せざるを得ず，術後の患者 QOL は極端に下がることになる．したがって症例によっては確実な wide margin ではなく marginal margin＋adjuvant therapy による根治治療を選択するべきである．口唇はその際たる領域であり口唇の再建には口唇を用いる以上の再建は存在しないと考えられた．また腫瘍切除範囲がエステティックユニットにかかる場合は必ずしも反応層外側で切除される必要はなく，エステティックユニットを切除した上で各 unit を皮弁再建することで整容的満足度が高くなると考えられた．

P-28）頭蓋底手術に関わる再建術

付属病院形成外科・再建外科・美容外科　**張　萌雄・外薗　優・梅澤裕己・小川　令**

目的：頭蓋底腫瘍切除は脳外科と耳鼻科の複数科が関与し，切除後は形成外科介入下での再建術が必要となる．再建を行う上で重要なことは頭蓋底の死腔を再建材料により充填閉鎖すること，合併症予防，整容性である．加えて切除後の再発が一定の割合で生じるため，二期的またはそれ以降の手術を念頭に入れ再建術を検討・施行しなければならない．遊離皮弁による再建術を行う場合は使用血管に制限がある場合や，採取した皮弁に問題が生じたケースも想定する必要がある．われわれは経験した 11 例の頭蓋底手術に対する再建を経験し，これらの再建方法について考察したため報告する．

方法：2013 年 10 月から 2018 年 5 月までの頭蓋底腫瘍切除後の再建症例 11 例について後ろ向きに検討した．再建材料の選択肢や術後の合併症，整容性について比較検討した．

結果：再建材料の内訳は遊離皮弁による軟性再建が 8 例，人工骨による硬性再建が 2 例，チタンプレートによる硬性再建が 1 例で，遊離皮弁による再建で用いた recipient 血管 5 種類であった．11 例のうち，同一患者症例は遊離皮弁による再建が 3 例，人工骨による再建が 2 例だった．軟性再建では全症例で皮弁生着を認め，髄液漏などの合併症なく経過した．硬性再建では 3 種類の人工物を使用し，整容面改善目的に 1 例再手術施行したが，感染症含めその他の合併症を認めなかった．

考察：死腔充填に用いる筋体を採取しやすい点と，腫瘍切除と併行して 2 team approach で皮弁挙上可能な点から，われわれは遊離皮弁では前外側大腿皮弁を第一選択としている．再手術の際は腹直筋皮弁や広背筋皮弁を選択している．硬性再建では症例に合わせた再建材料を選択することが重要である．

P-29）耳下腺悪性腫瘍に関わる再建術

付属病院形成外科・再建外科・美容外科　**近藤　曉・梅澤裕己・外薗　優・張　萌雄・小川　令**

目的：耳下腺悪性腫瘍の根治切除のために顔面神経はしばしば犠牲とされるが，再建術の進歩により術後の表情筋機能および患者満足度を向上させている．今回われわれは，耳下腺悪性腫瘍切除に伴う顔面神経麻痺に対し一期的あるいは二期的に動的再建を行ったため，手技方法や結果について文献的考察を交え報告する．

対象および方法：2012 年 8 月から 2018 年 5 月まで，顔面神経再建を行った 14 症例（男性 10 例，女性 4 例，平均年齢 60.7±16.4 歳）について後ろ向きに調査した．全例で nerve graft を用いた再建を行い，遊離皮弁を用いた場合は種類と術後の顔面神経麻痺を術後放射線治療の影響も加味し評価した．

結果：14 例中 13 例は軟部組織欠損に対する充填も兼ね遊離皮弁を用いた再建とした．ALT 9 例の nerve graft は外側大腿回旋動静脈に伴走する大腿神経筋枝（vascularized nerve graft，以下 VNG）であり，うち 6 例（67%）で良好な表情筋の運動を認めた．術後放射線治療は，ほぼ全症例で 60 Gy 照射しており，皮膚硬化や拘縮，味覚障害などが生じたケースがあった．

考察：過去には耳下腺悪性腫瘍再建では遊離皮弁を用いた死腔の充填のみを行っていたものの，腓腹神経などを用いた NVNG，舌下神経や副神経を用いた VNG なども考案された．今回われわれの方法の中で外側広筋を支配する運動神経を VNG として用い，外側広筋を加工して口角を動的に再建し，補助筋肉として用いる方法は文献を渉猟する限り報告はなく，今後の新たな再建方法の有用性が期待できる結果と言える．

P-30）下顎再建手術における血管柄付き遊離腓骨弁と肩甲骨弁との比較

付属病院形成外科・再建外科・美容外科　**外薗　優・梅澤裕己・小川　令**
国立がん研究センター東病院形成外科　**東野琢也**

目的：当院では下顎の硬性再建に血管柄付きの遊離腓骨皮弁，または肩甲骨弁を主に用いている．今回，国立がん研究センター東病院における下顎再建の際の腓骨皮弁と肩甲骨弁との比較，検討を行った．

対象および方法：2005 年 1 月から 2014 年 12 月までに国立がん研究センター東病院で腓骨皮弁，または肩甲骨弁を用いて下顎再建を施行した症例について検討した．

結果：腓骨皮弁は 80 例（平均年齢 57.6 歳），肩甲骨弁は 31 例（平均年齢 65.4 歳）に使用されていた．平均手術時間は腓骨皮弁群で 9 時間 40 分，肩甲骨弁群で 10 時間 39 分だった．肩甲骨弁群では全例術中に体位変換を行っていた．移植部位での合併症は腓骨皮弁で 22 例（27.5%），肩甲骨弁で 9 例（29.0%），皮弁採取部位の合併症は各々 21 例（26.3%），4 例（12.9%）だった．

考察：周術期全体の合併症発生率は，肩甲骨弁と比較して腓骨皮弁のほうが高い傾向がみられた．一方，肩甲骨弁は手術時間が長くなる傾向がみられた．両皮弁の特性を理解し，症例に応じた皮弁を選択することが重要であると考えられた．

P-31）相同モデルを用いた日本人健常乳児の頭蓋形態の網羅的解析

付属病院形成外科・再建外科・美容外科 桑原広輔・小川 令
国立成育医療研究センター形成外科 金子 剛・彦坂 信
高松亜子
株式会社メディックエンジニアリング 谷尻豊寿

目的：日本人健常児における頭蓋形態を解析した報告は非常に少ない．欧米でも，頭囲や Cephalic Index の測定などの報告はあるが大部分が二次元的な解析である．今回われわれは相同モデルを用いて，平均形状の作成を含む日本人健常乳児の頭蓋形態の三次元的・網羅的解析を試みた．

方法：0 歳 1 カ月以上～12 カ月未満の乳児の頭部 CT のうち，明らかな異常所見を認めないと判断された CT データを収集した．頭部 CT データを産総研製相同モデル作成ソフトウェア mHBM とメディックエンジニアリング社製相同モデル支援ソフトウェア BODY-Rugle を用いて相同モデル化した．構成する頂点数と特徴点が同一となり，統計処理が可能となった三次元データから平均形状を作製した．また頂点座標の主成分分析を行い，頭蓋形態を特徴付ける要素を抽出し視覚的に表現した．

結果：日本人健常乳児の頭蓋の平均形状を作成できた．現在までに詳しく言及されていない頭蓋形態を特徴付ける要素を抽出することができた．

考察：相同モデルは，頭蓋形態の網羅的分析のための有効かつ強力なツールであると考えられた．今後はデータ数を増やし，より正確な日本人健常乳児の頭蓋の平均形状を作成したい．また頭蓋形態を特徴付ける要素を明らかにし，新しい形態分類や，成長に伴う形態変化，頭蓋変形を来す疾患の病態の解明・治療指標の作成などを行っていきたい．

P-32）下顎骨関節突起骨折の術前に 3D プリンターを用いて 3D モデルを作成することの有用性

千葉北総病院形成外科 中村加奈恵・秋元正宇
付属病院形成外科・再建外科・美容外科 小川 令

背景：下顎骨関節突起骨折は顔面骨骨折手術の中でも高い技術が必要とされ，熟練した形成外科医であっても術前に固定方法を決定することは難しく，術中にプレート固定が困難であると判断した場合はワイヤー固定に変更することもしばしばある．

われわれの病院では形成外科医が電子カルテ上で患者の顎顔面骨 CT 画像から 3DCT を構築することができるシステムを導入している．また形成外科医専用の 3D プリンターを導入しており，3DCT の情報から 3D モデルを作成することができる．約半日で作成することができるため，手術日まで日数が短い患者であっても問題なく作成することができる．

今回われわれは下顎骨関節突起骨折の術前患者の顎顔面骨 3D モデルを作成しアプローチ方法や固定方法の術前シミュレーションを行い，実際の手術にどう反映するか検討した．

方法：当院の下顎骨関節突起骨折の術前患者すべてに対し 3D モデルを作成し，術前シミュレーションをカンファレンスで行いアプローチ方法や固定方法を検討した．

結果・考察：3D モデルを使用し関節突起骨折の術前シミュレーションを行うことで骨折部位へのアプローチを短時間に行うことができ，また固定法の意思決定も容易になった．

顔面骨骨折の術前，特に難易度が高い下顎骨関節突起骨折の術前患者の顎顔面骨 3D モデルを作成することで，手術は短時間，円滑に行うことができ大変利便性が高く有用と考える．

P-33）ハロー型創外固定による顔面骨骨折治療

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

はじめに：転落外傷での顔面骨骨折は多発外傷を伴い二期的な整復が多いが，陳旧化で整復に難渋し，粉砕骨折のため内固定で整復不十分な例も見受けられる．今回われわれは，転落外傷に伴う顔面多発骨折を 3 例経験し，ハロー型骨延長器での創外固定で良好な整復を得たため報告する．

症例：症例 1 は 19 歳男性，ビルの 14 m から飛び降り，上下顎粉砕骨折，左眼球破裂，両側大腿骨開放骨折を受傷．受傷 11 日目に左眼球摘出，上顎骨骨折の内固定と，中顔面牽引のため RED（Rigid External Distraction）system®による創外固定を行った．下顎骨骨折は粉砕が激しく保存的治療とした．

症例 2 は 20 歳女性，6 m の陸橋から飛び降り，上下顎粉砕骨折，両側関節突起，右筋突起骨折を受傷．頭蓋底，左大腿骨幹部骨折もあり，受傷後 11 日で内固定と中顔面牽引目的に Blue Device®による創外固定を行った．

症例 3 は 46 歳男性，仕事中 8 m から転落し，上顎，左頬骨，鼻篩骨骨折を受傷．左大腿骨開放骨折を伴い，骨片と軟部組織を一塊に挙上する目的で，受傷 22 日目で内固定と Blue Device による創外固定で整復した．

考察：創外固定による顔面骨骨折整復はいくつか報告がある．粉砕骨折で内固定が困難な場合，創外固定による直達牽引は簡便で，剝離後の拘縮による後戻りの心配も少ない．創外固定器の数週間の装着が短所ではあるが，バットレスが粉砕，偏位した症例や陥凹の割に転位が少ない症例には内固定と創外固定を組み合わせることは有用であると考えた．

P-34）指粘液嚢腫に対する背側関節包切除術の治療成績

付属病院形成外科・再建外科・美容外科 松永宜子・小野真平・小川 令

背景：指粘液嚢腫は遠位指節間関節（DIP 関節）の変形性関節症に続発する．背側関節包から発生した茎が嚢腫に連続しており，DIP 関節から発生したガングリオンと考え

られている．指粘液嚢腫に対する背側関節包切除の治療成績を報告する．

方法・対象：2013年5月～2018年3月に指粘液嚢腫に背側関節包切除術を施行した24例24指（男6，女18，平均63.5歳）を対象とした．術後の観察期間が3カ月未満の症例は除外した．調査項目は主訴，嚢腫径，嚢腫と茎の位置，爪変形・疼痛の有無，罹患指，皮膚切開の形状，骨棘切除の有無，再発率，合併症とした．

結果：主訴は醜形（膨らみや爪変形）が71%，嚢腫径は平均6.2 mm，嚢腫茎は他院手術後に再発した2例で終止伸筋腱の下から発生し，ほかは1例を除き全例で背側関節包から発生していた．爪変形は42%，疼痛は17%に認めたが，いずれも術後に改善した．罹患指は中指が最も多く50%であった．皮膚切開の形状は，初期3例はDIP関節背側のH切開，その後は患側のみT切開とし（19例），直近2例ではL切開を選択した．骨棘切除は前半14例で行い，後半10例では骨棘は放置したが全例で再発を認めていない．合併症は1例で感染を認めた．

考察：指粘液嚢腫に対する背側関節包切除術は低侵襲かつ再発率の低い手術法である．他院で手術後に再発した2例で嚢腫茎が終末伸筋腱の下から発生していたことを考慮すると，直視下での嚢腫茎切除が望ましいと考える．

P-35）植皮を要しない新たな合趾症手術の考案

武蔵小杉病院形成外科　**児玉詠美・桑原大彰・赤石諭史**
付属病院形成外科・再建外科・美容外科　**小川　令**

目的：合趾症は足の先天奇形のうち比較的頻度の高い疾患であり，これまでにも手術方法については十分に議論されてきた．しかし指骨分岐や余剰皮膚の程度は症例により様々であり，治療にあたっては術式に苦慮することがしばしばある．今回われわれは合趾部を三次元的に四角錐として捉え，手術デザインに小三角弁を付加することで植皮を必要としない術式を考案したため文献的考察を含め報告する．

症例：1歳6カ月女児．両側第2/3趾間にPIP関節までおよぶ合趾を認めた．全身麻酔下，駆血下で両側一期的に手術は行われた．

結果：合計3枚の四角形の皮弁と，うち1枚に三角形の皮弁を趾末梢に付加したデザインを作成したところ植皮の必要はなかった．術後経過は良好で術後第4病日で退院，術後第14病日で全抜糸の運びとなった．

考察：邦人は素足になる頻度が欧米人に比べて高いため，正常に近いと思われる指間と指形態を維持しつつ整容面の配慮を要するため，可能であれば植皮をしない趾形成が望ましい．これまでも多くの手術手技とその改良法が開発されてきた．その多くは合趾部を三角柱や2枚の平面に見立て，直線・ジグザグ・三角弁・矩形をデザインすることが多い．今回われわれは合趾部を四角錐と考えることで効率的に皮膚欠損部を被覆することができた．また末梢部に作成する三角弁の存在が，より遠位におよぶ合趾症例に対しても植皮を必要としない術式として効果的であると考えられた．

P-36）肥厚性瘢痕およびケロイドと類似した外観を呈した顆粒細胞腫の2例

付属病院形成外科・再建外科・美容外科　**土佐眞美子・秋山　豪・亀谷美菜**
小川　令
武蔵小杉病院皮膚科　**安齋　眞一**

目的：顆粒細胞腫（granular cell Tumor：以下GCT）は，比較的まれな良性の腫瘍で，特徴的な臨床所見が乏しく，診断に難渋することが少なくない．今回われわれは，肥厚性瘢痕とケロイドに類似した外観を呈した項部と臍部に発生したGCTの2症例を経験したので報告する．

症例：症例1は84歳の女性で，項部に，2年前から出現し徐々に大きくなり痛みを伴う腫瘤を自覚した．腫瘤の大きさは3×2cmでやや赤く，弾性硬であり，肥厚性瘢痕と診断されて紹介となった．病理組織学的所見では，真皮内の結節状の病変で，核の大きさがほぼ均一で，胞体に多数の顆粒を持つS-100蛋白陽性の細胞が密に分布しておりGCTと診断した．

症例2は，54歳の女性で，臍部に6カ月前から有痛性の赤く弾性硬の隆起性腫瘤を認め，ケロイドと診断されて紹介となった．病理組織学的所見は，腫瘍は皮膚および皮下組織に存在していたが，それ以外は症例1と同様であった．

考察：GCTは特徴的な臨床所見がなく，肥厚性瘢痕やケロイドと類似した外観を呈することもあり，頻度こそ高くないが，悪性化の可能性もあることから，今後，皮膚軟部腫瘍の診療を行う際には鑑別診断のひとつとして考慮する必要があると考える．

P-37）炎症性粉瘤の切開排膿の最適部位：切開部に発生したケロイド症例の検討

付属病院形成外科・再建外科・美容外科　**秋山　豪・土佐眞美子・亀谷美菜**
小川　令

目的：炎症性粉瘤に対する切開排膿は，日常の外来診療で行う手技であるが，切開部からケロイドが発生する可能性があることを意識して行うことが大切である．炎症性粉瘤切開部に発生したケロイド症例について，粉瘤の開口部と切開排膿部の位置関係に着目し，炎症性粉瘤に対する切開排膿の最適部位について検討したので報告する．

対象と方法：2018年1月から6月までに，当院を受診した炎症性粉瘤切開部から発症したケロイド症例を対象とした．粉瘤開口部とケロイド中心との位置関係と，ケロイド長径およびケロイド手術後縫合創の長さを計測した．

結果：対象症例は6例で，発生部位は肩甲部3例，前胸部1例，腋窩1例，腹部1例であった．粉瘤開口部がケロイドから離れているほど，手術後縫合創長径は長くなる傾向を認めた．

考察：炎症性粉瘤切開部から発生したケロイドでは，その周囲に残存する粉瘤も同時に摘出する必要があるため，

粉瘤の開口部がケロイド外に存在している場合はケロイド単独で摘出する場合に比較して手術の際の縫合創が長くなり，それだけ術後のケロイド再発のリスクも高くなる．そのため，ケロイドの好発部位である肩甲部や前胸部などに発生した炎症性粉瘤を切開する際には，可能な限り開口部に近い箇所での切開を意識することが重要であることが示唆された．

P-38）皮膚硬度計を用いたケロイドの硬さの評価

付属病院形成外科・再建外科・美容外科　**加来知恵美・小川　令**

目的：ケロイドの保存的治療において，疼痛や掻痒といった自覚症状や隆起，発赤などの他覚的所見と異なり，硬度については診察医の感覚的な評価であり正確性に欠ける．今回われわれは皮膚硬度計を用いて正常皮膚およびケロイドの皮膚硬度を数値化して評価を行った．

方法：ケロイドの初診患者で保存的治療を行う患者を対象とし，皮膚硬度計（Indentometer IDM400）を用いてケロイドの硬度を測定した．ケロイドおよび周囲の健常皮膚をそれぞれ3カ所以上，1カ所につき3回計測し平均値を算出し比較検討した．初診時と9カ月後の受診時に硬度を計測し，JSW scar scaleを用いてケロイドの改善を評価した．

結果：初診時ケロイドは周囲健常皮膚と比較して，著明に硬度が上昇しており，治療開始後9カ月の時点で，初診時と比較し全例で硬度が低下した．ケロイドのJSW scar scaleにおける改善度は，硬度の低下とほぼ相関していた．

考察：ケロイドの硬度上昇は，ケロイドの診断における他覚的所見として重要であり，治療過程でその硬度が低下することから，治療効果の指標となることが示唆された．今後，より正確な測定法の検討や，硬度の経時的な変化を測定することで，治療法の選択や再発の早期発見に役立てたい．

P-39）若年発症ケロイドの統計学的観察

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

目的：われわれは，以前よりケロイドの若年発症と血管内皮機能低下の関連を報告してきた．また当施設はケロイド外来を常設しており，今回，2014年度に受診した約1,700例のうち，思春期より前にケロイドの発症をきたした症例に対し，性別，初発部位，原因との関連を検討したため，若干の考察を加えて報告する．

方法：2014年4月から2015年3月までに日本医科大学付属病院のケロイド外来を受診し，ケロイドと診断された1,659症例に対し，初診時問診表などから調査した．対象は，初発が10歳以下である177症例であり，性別，原因，家族歴について検討した．

結果：177症例（男性24.3%，0～78歳）のうち，男性は43症例，女性は134症例であり，初診時の平均年齢は28±76歳であった．発症原因は，BCGを含めた予防接種によるものが65症例（36.7%）で最多であり，次いで水痘・帯状疱疹が27症例（15.3%）であった．また，水痘・帯状疱疹を契機とした発症は2歳以降より，外傷を契機とした発症は4歳以降より認められた．

考察：ケロイドの若年発症は原因により初発年齢も異なり，家族歴の保有率も異なっていた．これは遺伝的素因や乳幼児期の性ホルモンの影響も関与していると考えられる．今後，ケロイド若年発症における性差・誘因・家族歴と血管内皮機能がどのように関与しているか，組織学的・遺伝学的にもさらなる検討を要する．

P-40）ケロイド血管内皮細胞の遺伝子発現プロファイル

付属病院形成外科・再建外科・美容外科　**松本典子・青木雅代・小川　令**

背景と目的：われわれは，ケロイド組織で硝子化した膠原線維が血管周囲で著明であることを報告し，血管内皮細胞に着目したが，ケロイドではこれまで同細胞の単離は困難であった．今回，磁気細胞分離法を用いることでケロイド組織から血管内皮細胞を単離し，ケロイド形成に関わる遺伝子解析を行ったので報告する．

対象と方法：2016年5月から2016年10月までに切除されたケロイドと，その他の疾患からそれぞれ皮膚組織を採取し，gentle MACS Octo Dissociator with Heatsで組織分散，Ultra Pure Microbeadを用いてCD31陽性の血管内皮細胞を分離した．ケロイド由来血管内皮細胞（KECs）と，正常皮膚由来血管内皮細胞（NECs）の回収率をフローサイトメーターで測定後，RNA抽出し，マイクロアレイで網羅的遺伝子発現解析を行った．KECs群で高発現した遺伝子をqRT-PCR，免疫組織化学で検証した．

結果：回収率85%以上のKECs 5例，NECs 6例で解析を行った．29,203プローブのうち，NECs群と比しKECs群では1,176プローブで2倍以上発現が低下し，627プローブで2倍以上発現が上昇していた．t検定（$p<0.05$）では，NECs群と比しKECs群で，3遺伝子が有意に発現低下し，15遺伝子が有意に上昇していた．そのうちKECs群で16倍，11倍に上昇していたSERPINA3とLAMC2遺伝子に着目した．qRT-PCRによる検証でも，KECs群で有意に高値を示した（$p<0.05$）．免疫組織化学では，ケロイド組織の血管内皮細胞で正常皮膚に比し高発現を認めた．

考察：ケロイドの血管内皮細胞の単離に成功した初めての報告である．

P-41）ケロイドの全身的因子の解明に向けて

付属病院形成外科・再建外科・美容外科　**黒川優太・加来知恵美・土肥輝之**
小川　令
順天堂大学形成外科　**田中里佳**

背景：ケロイドの発生機序は複雑だが，近年その病態は「真皮網状層における慢性炎症」であり，真皮網状層が傷つき炎症が生じることが契機となり，創にかかる張力やホル

モン・サイトカイン，その他遺伝的因子などの要素が加わり，炎症が持続することで発生・増大することが分かってきた．そこでケロイドの全身的因子につき，重症ケロイド症例における血管内皮前駆細胞の機能解析，ならびに血液生化学検査を施行した．

方法：血管内皮前駆細胞の機能解析では，15 症例から血液を採取し，MACS にて CD34+ 細胞を採取した．コロニー形成アッセイならびにチューブ形成アッセイ，さらに Realtime RT-PCR を用い各種遺伝子発現を確認した．血液生化学検査では，キャッスルマン病を発症しケロイドが急性増悪した患者を含む 7 名から採血を行い，IL-6 を含む炎症性サイトカインやコルチゾールなどを検査した．

結果：ケロイド患者における CD34＋血管内皮前駆細胞は，正常な血管形成能を有していた．しかし，IL-8 および VEGF の発現が，正常人と比較して有意に増加していた．キャッスルマン病を発症した症例では血中の IL-6 が基準値より高く，また 2 症例においてはコルチゾールが上限値以上を呈していた．

考察：ケロイドが多発する重症症例では全身的な炎症反応が強くなり，局所の炎症がさらに持続する悪循環が生じている可能性が示唆された．今後，重症熱傷後のストレスホルモンやサイトカインストームとの関連も含め，検討を重ねたい．

P-42）子宮腺筋症の経過中に脳梗塞を発症し主幹脳動脈狭窄を伴った 1 例

付属病院 神経・脳血管内科
本　隆央・下山　隆・松本典子
村賀香名子・鈴木健太郎・木村和美

症例：52 歳女性．

既往歴：特に脳血管リスク因子はなく，子宮腺筋症で手術予定であった．

主訴：右上下肢・口唇のしびれ，右上下肢脱力，構音障害．

現病歴：2018 年 5 月 16 日 15 時から上記症状を 5 分程度認め，同様の症状が 5 月 17 日 0 時から 5 分程度あった．東京リバーサイド病院を受診し，頭部 MRI 拡散強調画像で左大脳半球に散在する高信号病変を認めたため，同日当院に転院搬送された．

神経学的所見：有意な神経学的所見は認めなかった．

画像所見：頭部 MRI DWI で左大脳半球 MCA 領域に高信号域を認めた．MRA で両側 MCA に壁不整・狭窄像を認めた．

経過：入院後アスピリンによる抗血小板療法，貧血の是正，子宮腺筋症の評価，血管病変の評価を行った．経過で右 MCA の狭窄は改善し，左 MCA の狭窄も軽度改善した．子宮腺筋症に関しては GnRH アゴニスト投与後に手術予定となった．

経過で再発はなく，第 14 病日に退院となった．

結語：子宮腺筋症の経過中に脳梗塞を発症する症例は過去にも数例報告されているが，今回のように主幹動脈狭窄を伴う子宮腺筋症合併脳梗塞の報告は少なく，病態を考えるうえでも貴重と思われたので報告する．

P-43）Fisher 症候群に伴う遅発性顔面神経麻痺の 1 例

武蔵小杉病院臨床研修医　中村　拳
武蔵小杉病院神経内科 脳病態画像解析学講座　三品雅洋
神経内科学分野　木村和美

目的：Miller Fisher 症候群（Miller Fisher syndrome：MFS）の 6〜16% に遅発性顔面神経麻痺（delayed facial palsy：DFP）が合併するとされるが，その症例報告は多くない．今回，MFS に伴う DFP を経験したので報告する．

現病歴：33 歳女性．咽頭痛，咳嗽，耳の違和感があり近医受診したが異常指摘なし．第 5 病日よりふらつき，右上半身の違和感があり，翌日に右注視時の複視を自覚し当院受診．複視が正中視時にも出現したため，第 9 病日に入院とした．

経過：外眼筋麻痺，運動失調より MFS を疑い，第 9 病日より免疫グロブリン療法を開始した．症状改善傾向にあったが，第 19 病日より右顔面神経麻痺が出現した．MFS に伴う DFP と考えられたが，Bell 麻痺や Ramsay-Hunt 症候群も鑑別であり，第 23 病日より prednisolone（PSL）と valaciclovir（VACV）を開始した．免疫学的にヘルペスウイルスの感染は否定され，VACV の投与は 5 日間で終了した．経過中，抗 GQ1b 抗体陽性の報告があった．治療により顔面神経麻痺は改善したため PSL 漸減し，第 32 病日に自宅退院とした．

考察：MFS による DFP の原因として，Guillain-Barré 症候群でみられる reversible conduction failure と同様の機序や，抗 GQ1b 抗体以外の関与，顔面神経の血流の少なさや血液神経関門の強固さから抗体の結合量が神経障害を生じる程度にまで達するのに時間を要することなどが報告されているが，いまだ機序の完全な解明には至らず，さらなる症例の蓄積が望まれている．

P-44）妊娠 25 週の前期破水・絨毛膜羊膜炎の適応による帝王切開術後に敗血症を発症した 1 例

武蔵小杉病院女性診療科・産科
武蔵小杉病院新生児内科
岡田知之・針金永佳
深見武彦・松島　隆
米山剛一・島　義雄
武蔵小杉病院循環器内科　佐藤直樹

緒言：周産期における敗血症の頻度は全分娩の 0.01％未満と比較的まれだが，母体死亡例の原因となり得る過誤できない合併症である．今回妊娠 25 週の破水より絨毛膜羊膜炎を来たし，帝王切開後に敗血症を発症した 1 例を経験したので報告する．

症例：42 歳，8 妊 4 産．妊娠 24 週 4 日に破水感を自覚したが放置され，妊娠 25 週 0 日に当院へ母体搬送された．来院時に母体頻脈（110/分）を認め，白血球数 3 万と著明に上昇していた．エコー所見では羊水腔はほとんどなく，胎児心拍モニタリング所見では基線 160 bpm であった．前期

破水，絨毛膜羊膜炎の診断で緊急帝王切開を施行した．児は 821 g，アプガースコア 3/4 点のため NICU で管理された．胎盤病理組織学検査では絨毛膜羊膜炎 3 度を認めた．術後患者は呼吸苦と頻脈（130/分），低血圧（＜100 mmHg），低酸素化（$SpO_2$80%）状態を来たした．当初肺血栓塞栓症を疑ったが，胸部 X 線写真，胸部 CT 画像より肺水腫と肺炎合併が示唆され ICU 管理へ移行した．ICU 管理後 SOFA スコアより敗血症と診断がつき抗菌薬治療（MEP, CLDM, MINO）が開始された．治療開始時 39℃の発熱を認めたが 5 日目には平熱となり，患者は一般病棟へ転出できた．抗菌薬は 5 日目に MEP から SBT/ABPC へ変更され 13 日目まで継続後，患者は退院した．培養検査の結果母体側からは起炎菌が検出されなかったが，新生児血液培養からインフルエンザ菌が検出された．

考察：頻脈，低血圧，低酸素化から敗血症を想起することが重要であると考えられた．

P-45）子宮動脈塞栓術後に再発し保存的に加療した子宮仮性動脈瘤の 1 例

付属病院女性診療科・産科　**山口　祐・倉品隆平・米澤美令・大内　望・市川智子・桑原慶充・澤倫太郎・竹下俊行**

子宮仮性動脈瘤は帝王切開術や子宮内容除去術など子宮内操作後に発症することが多く，産婦人科的イベントの後に大量の性器出血を認める場合，念頭に置くべき病態である．

症例：36 歳 4 妊 0 産，体外受精 - 胚移植による妊娠成立，妊娠 9 週 2 日に胎児心拍消失し，子宮内容除去術を施行した．術後 26 日目中等量の性器出血を認め，経腟超音波断層法で子宮内腔に 19×8 mm 大の低輝度領域を認めた．ドップラー法で同部位に動脈性の血流波形を認め，造影 CT 検査で血管外溢出像を認め，仮性動脈瘤の診断に至った．ゼラチンスポンジで子宮動脈塞栓術（UAE）を施行し，止血し 3 日後に退院となった．UAE から 20 日後に多量性器出血を認めた．造影 CT で血管外溢出像を認め，UAE 後の再開通による子宮仮性動脈瘤からの再出血と判断した．UAE 再試行を考慮したが，短時間での反復による妊孕性への影響が懸念された．子宮内バルーンタンポナーデを施行したところ止血が得られ，2 日後に抜去した．以降活動性の出血は認められず，経腟超音波断層法にて病変の縮小傾向を認めたため，十分な説明と同意のもと経過観察とし，11 日目に退院となった．26 日目に月経が再開し，30 日目に経腟超音波断層法にて仮性動脈瘤の消失を確認した．UAE 後再発子宮仮性動脈瘤の取り扱いについては一定の見解はないが，出血がコントロールできる場合，保存的加療で自然消失の可能性があることが示唆された．

P-46）治療前有痛性脊椎転移の単純 X 線における椎弓根サインの形態学的多様性

医学部第 3 学年　**本田侑哉**
付属病院整形外科　**北川泰之・春日勇輝・若宮みあり・大久保敦・高井信朗**

目的：椎弓根サインは脊椎転移を疑う単純 X 線検査における重要なサインである．しかし，その知名度とは裏腹に詳細な検討はほとんど行われておらず詳細な形態学的検討もなされていない．今回，椎弓根サインの出現頻度や形態学的特徴を詳細に検討した．

対象および方法：日本医科大学整形外科骨腫瘍ファイルに登録されている 2015 年から 2017 年の骨転移患者のうち，脊椎転移による症状を主訴とした患者を対象とした．初診から 2 週間以内に撮影した単純 X 線データを用い椎弓根サインの有無と形態学的特徴について検討し，それらと臨床情報との関連を調査した．

結果：対象症例は 58 例，頸椎 10 例，胸椎 13 例，腰椎 35 例であった．椎弓根サイン陽性例は 30 例（52%），そのうち，全輪郭が不明瞭であったもの（全溶骨型）16 例，輪郭の一部が不明瞭であったもの（部分溶骨型）8 例，輪郭が拡大したもの（拡大型）3 例，椎弓根のみに造骨性変化があったもの（造骨型）1 例，椎体の造骨性変化により椎弓根像が不明瞭化したもの（造骨背景型）2 例であった．

考察：当院に受診した有痛性脊椎転移の患者において，初診から 2 週間以内に撮影した単純 X 線像の 52% に椎弓根サインが陽性であった．椎弓根サインには様々な形態学的特徴があることが示唆され，これらを理解することは脊椎転移の早期発見の一助となると思われる．

P-47）当科における下眼瞼注入異物への治療戦略

付属病院形成外科・再建外科・美容外科　**上井康絵・野本俊一・小川　令**

目的：他院で非吸収性フィラーを未熟な注入施術で注入され，狭く複雑な下眼瞼組織で異物肉芽腫が様々な層に点在している後遺症症例が数多く存在し，他院で治療を断られて最終的に当院を受診することが多い．これら症例の治療経験と，注入治療における危険部位に関しての文献的考察を報告する．

方法：他院で下眼瞼組織への非吸収性フィラーを施術された症例に対して手術治療を行った症例を後向きに検討した．

結果：下眼瞼皮下組織は薄い膜様組織や支持靭帯が混在するため，ここに注射されて異物肉芽腫を形成すると術前の正確な位置診断が難しく，また摘出手術でも正確な解剖知識と剝離技術が要求された．

層ごとにアプローチして解剖学的に正しい位置にリセットしていくことが重要であると考えられた．

考察：下眼瞼を含むミッドフェイスエリアはその複雑な構造から Tear trough deformity や Baggy eyelid，Lid cheek junction など老化のサインも多く，抗加齢治療に難

渋する部位である．治療の選択肢は様々であるが，その中でもフィラー注入は近年ますますの発展を遂げ，低侵襲美容施術として圧倒的な支持を得ている．浅層のシワを持ち上げるだけの治療から，深部注入による輪郭形成や靭帯基部のサポートによる軟部組織のリフトアップなど，多岐に渡る注入技術が発展している．しかしその一方で，非吸収性フィラーを未熟な注入施術で注入された場合，その治療には難渋する．

P-48）生検にてBowen病の所見を示した乳房外パジェット病の1例

武蔵小杉病院形成外科　**西本あか奈・桑原大彰・金子繭子・赤石　諭史**
北九州総合病院病理診断科　**入江　康司**
付属病院形成外科・再建外科・美容外科　**小川　　令**

目的：術前生検にてBowen病と診断されたが最終的に免疫染色にてEMPDと診断された症例を経験した．生検の結果に関わらず，臨床所見からEMPDが疑われた場合は慎重に評価する必要性が感じられたため，注意喚起を促す意味で報告する．

対象（症例）：77歳男性．前医での一部生検にてBowen病の診断であった10年来の陰茎基部皮膚腫瘍を主訴に来院．持参のプレパラート（部分皮膚生検）ではBowen病に典型的な表皮全層にわたる過角化を伴う異形細胞を認め，Paget細胞は認めなかった．1 cmマージンにて腫瘍を全切除し，大腿からの分層植皮にて創閉鎖した．

結果：HE染色では腫瘍周辺には典型的なPaget細胞を認めた．腫瘍中央部ではPaget細胞を認めず，Bowen病様の所見を認めた．免疫染色では，腫瘍全体でCK7（＋），MUC-5AC（＋），CAM5.2（＋），p40（－）であった．結果的にBowen病様に見えた腫瘍中央部分も含め，全体がEMPDと考えられた．

考察：HE染色にてBowen病とEMPDの鑑別が困難だった症例はBowenoid EMPDとして複数の報告がある．術前生検HE染色にてBowen病と診断されても，臨床的に強くEMPDが疑われた場合には生検の段階で免疫染色を依頼するなど慎重な評価が望まれると考えられた．

P-49）母斑切除後瘢痕に生じた足底部悪性黒色腫の1例

付属病院形成外科・再建外科・美容外科　**安藤有佳利・江浦重義・久保村憲・中島　大智・小川　令**

はじめに：悪性黒色腫の発生機序は未解明だが，何らかの刺激によって細胞増殖に関わる遺伝子の変異が起きた結果，異型メラノサイトが増殖することで発生するとされる．Clarkらは色素性母斑からの多段階発生を提唱していたが，Ackermanらは母斑とは無関係にde novoに，melanoma in situ病変として発生するとした．熱傷瘢痕からの悪性黒色腫の発生は多数報告があるが，本症例では母斑切除後瘢痕から無色素性悪性黒色腫が発生したと考えられため報告した．

症例：70代男性．

主訴：右足底第4趾間部腫瘤からの出血．

現病歴：2010年に右足底第4趾間部の母斑切除術を施行され，病理組織診は境界母斑の診断であった．2017年頃から同部位に腫瘤が発生し，時折出血を認めるようになったため，2018年4月に形成外科受診した．右足底第4趾間部に表面に一部びらんを伴う2×2 cm大の灰白色広基性腫瘤を認めた．CT検査では，深部への浸潤は認めなかった．瘢痕からの発生であり，肉眼的所見から有棘細胞癌を最も疑い生検を行ったが，病理組織診で悪性黒色腫と診断された．

考察：異型メラノサイト発生には外的刺激が関与すると言われている．本症例では母斑切除時に電気メスを使用したことで周囲皮膚に熱傷が生じ発生母地となった可能性や，切除後瘢痕に加重による圧刺激が続いたことも原因と思われた．今後，細胞レベルでの圧刺激によるメラノサイトの反応に関し研究の余地があると考えられた．

P-50）大学病院における爪外来の現状と展望

付属病院形成外科・再建外科・美容外科　**栄　由貴・小野真平・小川　令**

背景：日本医科大学形成外科では2018年6月に爪の専門外来を開設した．爪疾患の診療は専門医が少なく，複数科（形成外科，皮膚科，整形外科など）で診療が行われており，患者も何科を受診すれば良いか分からない．全国の大学病院における爪疾患の診療の状況を調査したので報告する．

方法・対象：全国の大学病院73施設を対象にホームページ上で（a）爪疾患の診療案内の有無，（b）爪の専門外来開設の有無，（c）開設している診療科，（d）治療内容，を調査した．

結果：爪疾患の診療案内は，形成外科28施設（38%），皮膚科22施設（30%），整形外科1施設（0.02%）で認めた．爪の専門外来を開設しているのは4施設（すべて皮膚科）であった．治療内容の記載は12施設で認め，その中で自費診療（ワイヤー矯正など）の案内が92%であり，保険診療（外科的手術など）を詳説しているのは1施設のみであった．

考察：爪疾患は有病率約10%の日常診療でよく遭遇する疾患の一つである．一方で爪疾患の診療は複数科にまたがり，専門外来や専門医数が少ないために患者が質の高い医療を受けられていない可能性が高い．本調査で，爪疾患の大学病院での診療案内率は低く，患者は市中病院やクリニックを受診していることが予想された．大学病院における爪の専門外来の開設は，爪疾患の病態生理の解明や治療法の確立のために不可欠であり，爪診療の教育的意義も高いと考える．

P-51）ヒト毛乳頭細胞に対するミノキシジルの作用機序の解明

付属病院形成外科・再建外科・美容外科 **高田弘弥・小川 令**

目的・対象：ヒト毛乳頭細胞に対するミノキシジルの影響を検討した．

方法：AGA（男性型脱毛症）治療外用薬のミノキシジルのヒト毛乳頭細胞に対する影響を調べるため，ここではミノキシジルの活性代謝物である硫酸ミノキシジルを用いて，その添加時に誘起される K^+チャネルの開口や Ca^{2+}動態をリアルタイム観察した．従来の2次元的なイメージング手法に加えて，細胞の垂直方向の蛍光断層イメージングを試みた．チャネルアッセイ蛍光試薬としてそれぞれ Thallos，Fluo-8 AM を用いた．また，垂直方向のイメージングは共焦点レーザ顕微鏡を用いた．

結果：24時間培養したヒト毛乳頭細胞へ硫酸ミノキシジル（100 μM）を添加すると，細胞外 K^+放出，細胞内 Ca^{2+}流入を引き起こした．K^+チャネル，Ca^{2+}チャネルに関する細胞の断層観察から，硫酸ミノキシジルによってそれぞれのチャネルが開口されるとともに一過性の細胞膨張（15%）が観察された．一方，K_{ATP}チャネル（SUR2B/Kir6.1 選択的）阻害剤 U-37883 共存下では細胞膨張は観察されなかった．

考察：硫酸ミノキシジル添加によるヒト毛乳頭細胞の一過性の細胞膨張現象を初めて観察した．こうした細胞膨張現象は，細胞内へ水が流入することによってもたらされる細胞体積の膨張である．硫酸ミノキシジルがなぜ細胞膨張を引き起こすのかその分子機構の詳細は不明であるが，U-37883 の共存により抑制されることから，K_{ATP}チャネルの開口が細胞膨張の一因であると考えられる．

P-52）高電圧電界治療に対するヒト皮膚由来細胞の転写応答

付属病院形成外科・再建外科・美容外科 **青木雅代・松本典子・大久保ゆり 小川 令**

目的：創傷治癒はダイナミックで複雑なプロセスであり，異常瘢痕はリモデリング期の過剰な線維化によって引き起こされる．電界治療は，ノンケミカルな健康増進療法として長年用いられてきた．創傷治癒を含む様々な疾患への効果が報告されているが，本質的なメカニズムはいまだ不明である．われわれは，ヒト皮膚由来のいくつかの細胞を高電圧電界に曝露し，転写応答を解析した．

方法：フィットラボ社製 SE-14000 を用いて，ヒト表皮角化細胞株（HaCaT），ヒト真皮由来線維芽細胞（NHDF）およびヒト真皮毛細血管由来血管内皮細胞株（HMEC-1）を 14,000 V，90 Hz の高電圧交流電界に曝露した．各細胞でコントロール群と治療群を作成し，トータル RNA を抽出し，マイクロアレイ法を用いて遺伝子発現の網羅的解析を行った．

結果：HaCaT で最も多数の遺伝子の変動が見られた．細胞間の発現変動パターンは大きく異なった．HaCaT では，CYP1A1 と CYP1B1 の発現上昇および CYP26A1 の発現低下を認め，ネットワークの中心に存在した．これらのシトクロム P450 ファミリーが，HaCaT における応答の中心であると考えられた．一方，NHDF と HMEC-1 では，大きな発現変動は確認されなかった．

考察：シトクロム P450 は酸化還元酵素ファミリーで，様々な基質を酸化し，肝臓における解毒，ステロイドホルモンの生合成，脂肪酸の代謝など多くの役割をもつ．シトクロム P450 が糖尿病マウスの創傷治癒遅延に対する治療ターゲットとなるという報告がある．電界治療は，創傷治癒や瘢痕制御に何らかの効果があると考えられ，さらなる検討が望まれる．

P-53）乳癌組織標本における非典型的細胞分裂の臨床的意義：細胞増殖能マーカー Ki67・PHH3 との比較研究

武蔵小杉病院病理診断科 **大橋隆治**
付属病院病理診断科 **並松茂樹・坂谷貴司**
統御機構診断病理学 **内藤善哉**
乳腺外科学 **武井寛幸**
解析人体病理学 **清水 章**

目的：非典型的細胞分裂（atypical mitosis，AM）は，悪性腫瘍の遺伝子変異によって発現する．過去に，子宮頸癌や膵癌の AM に関する報告はあるが，乳癌の AM とその臨床的意義に関する研究報告はない．われわれは，乳癌における AM と臨床病理像との関係を評価することにより，予後予測マーカーとしての AM の有用性について検討した．

対象，方法：日本医科大学付属病院で，乳房切除術を施行された乳癌患者 109 例を対象とした．手術標本にて，全細胞分裂数（total mitosis，TM），AM の発現を組織学的に評価し，臨床病理像との関係につき統計学的解析を加えた．細胞増殖能のマーカーである Ki67 と細胞分裂の指標である PHH3 との比較検討も行った．

結果：AM は，形態学的に，multipolar，lagged，ring，asymmetrical mitosis，anaphase-bridge の 5 タイプに分類できた．AM は，乳癌細胞にのみ観察され，非癌細胞には認められなかった．AM，TM，PHH3 は，overall survival（OS）の短縮と有意に相関したが，多変量解析にて，AM のみが OS の短縮と独立した関係性を呈した（$p<0.001$）．

結語：外科手術標本における AM は，日常病理診断において，簡便，かつ有用な予後予測マーカーとなりうる．（他学会では，未発表です）

P-54）ブアン液の有用性：ブアン液の媒染でアザン染色とマッソン・トリクローム染色の染色性は改善される

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

目的：膠原線維染色としてアザン染色とマッソン・トリクローム染色が一般的であるが，どちらも第一媒染剤に使用時調整のトリクロロ酢酸水溶液と重クロム酸カリウム水溶液の等量混合液を使用する．重クロム酸カリウムは使用後の処分の際に廃液処理業者による処理が必要である．今回これに代わる媒染剤として海外では一般的であるブアン液について検討した．

材料および方法：手術材料（ホルマリン固定1〜7日）腎臓，肝臓，および剖検例（ホルマリン固定8〜9カ月）腎臓，肝臓，心臓のパラフィンブロックから4 μmの薄切切片を作成し使用した．第1媒染のトリクロロ酢酸と重クロム酸の等量混合液を対照（室温，20分）として，ブアン液を53℃で20分，40分，60分として染色した．

結果：1）両染色とも対照に比べブアン液による20分間の媒染で赤色と青色の染め分けが良好であった．2）ブアン液による媒染時間が長いほど，青色の染色性は抑制傾向が見られた．3）マッソン染色では核の染色性が良く保たれており観察しやすい標本となった．4）ブアン液は調整後，2カ月でも使用可能であった．

まとめ：ブアン液の媒染により良好な染色結果を得ることができた．加えてブアン液による媒染液は調整後，2カ月でも使用可能でクロム酸の廃液処理が不要になり軽微であるが病理診断科のコストダウンに貢献できると考えられた．

P-55）バンコマイシンとピペラシリン・タゾバクタム配合剤併用による急性腎障害リスクに関する検討

付属病院薬剤部 稲毛俊介・中村翔太郎・礒江雄人
岡本早織・植竹 将・村上美聖
山口礼華・伊勢 雄也・片山志郎

背景：バンコマイシン（以下VCM）は細菌感染症治療薬として広く用いられている．VCMは高用量投与，長期投与，血中濃度高値により腎機能低下を引き起こすことが知られており，臨床上たびたび問題となる．近年，VCMに加えて広域抗菌薬であるピペラシリン・タゾバクタム配合剤（以下PIPC/TAZ）を同時に併用することにより急性腎障害（以下AKI）発生リスクが増加するという後ろ向き観察研究が報告されているが，結果にはばらつきがあり議論がある．本研究は，VCMとPIPC/TAZ併用によるAKIの発生とリスク因子について明らかにすることを目的とした．

研究デザイン：単施設後ろ向きコホート研究．

方法：日本医科大学付属病院に入院し，西暦2016年1月1日から西暦2017年12月31日までにVCMの投与を2日以上受けた18歳以上の患者のうち，併存疾患として腎機能障害を有さないものを対象として診療録を後ろ向きに調査した．主要評価項目はAKIの発生とした．

結果：対象となった患者は593名で，そのうち131名がPIPC/TAZを併用していた．また，ICU入室患者は187名で，そのうち44名がPIPC/TAZを併用していた．全体のAKI発生率はPIPC/TAZ非併用群で8.0%，PIPC/TAZ併用群で19.8%（OR：2.83 p＝0.0003）であり，PIPC/TAZの併用は有意にAKI発生率の増加と関連していた．また，PIPC/TAZ非併用群と併用群のAKI発生率は，ICUにおいてはそれぞれ10.5%と22.5%（OR：2.49 p＝0.045），非ICUにおいてはそれぞれ6.9%と18.4%（OR：3.03 p＝0.002）であり，VCMとPIPC/TAZの併用は患者の重症度にかかわらずAKI発生率の増加と関連するということが示唆された．

P-56）NUDT15遺伝子多型に関連するアザチオプリン副作用をきたした全身性エリテマトーデスの1例

付属病院リウマチ・膠原病内科 海野 幸紀・岳野光洋・小林政司
白井悠一郎・五野貴久・桑名正隆

背景：炎症性腸疾患患者においてチオプリン製剤であるアザチオプリン（AZA）の有害事象は代謝酵素の遺伝子多型と関連する．

症例：78歳女性．X−2年11月，発熱，関節炎，漿膜炎，汎血球減少，抗DNA抗体高値，低補体血症より全身性エリテマトーデス（SLE）と診断され，プレドニゾロン（PSL）単独治療で寛解に至り，維持されていた．X年4月，PSL 8 mgへの減量時より抗DNA抗体価が再上昇しはじめ，8/24よりAZA 50 mg併用開始後，9/20汎血球減少（WBC 400/mL，Hb 9.3 g/dL，Plt 5万/mL）にて緊急入院．AZA中止とともに抗菌薬，抗真菌薬，G-CSF製剤，血小板輸血などの支持療法で第16病日より血球系は回復したが，全脱毛となった．NUDT15コドン139はT/T（リスクアレルホモ）であった．

考察：AZAはSLE，炎症性筋疾患などの膠原病，ANCA関連血管炎などでも汎用され，その有害事象は白人ではTPMTと，日本人ではNUDT15コドン139の一塩基多型（野生型C/リスク型T）と関連する．この多型により，ArgからCysへのアミノ酸置換に伴う酵素活性低下が見られ，これがホモである日本人の約1%では本例同様の白血球減少などの重症の有害事象が必発する．

結語：リウマチ性疾患においてもチオプリン製剤導入前にNUDT15遺伝子多型検査のスクリーニングを行うことで，重篤副作用の回避が期待される．

P-57）当院における医薬品使用の実態調査

付属病院薬剤部 **渡邉友起子・植田るか・萩原 研**
伊勢 雄也・片山志郎

目的：当院における高額医薬品，限定医薬品の使用の現状について調査する．

対象および方法：平成 29 年 4 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日までの期間において，高額医薬品，限定医薬品の使用の現状について調査を行った．高額医薬品として生物学的製剤・分子標的薬を挙げ，購入金額の推移を検討した．限定使用医薬品については申請件数，薬価ベースでの購入金額とした．

結果：限定使用医薬品の購入金額は増加の一途をたどっており，29 年度は 265 品目，購入金額は 12 億円を超え，品目数は減少したが，購入金額は約 1.3 倍に増加していた．高額医薬品の件数，購入金額についても増加傾向が見られ，中でも免疫チェックポイント阻害薬，上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤の購入量，購入金額が増加していた．

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

P-58）薬剤師による入院前中止薬確認の有用性に関する検討

付属病院薬剤部 **梅田将光・稲毛俊介・林 太祐**
伊勢雄也・片山志郎

目的：2018 年 4 月より，入院予定患者の指導などを行う患者支援センターにおいて，薬剤師による手術・検査前の中止薬の確認を開始した．中止が必要な薬剤の中止または継続指示の確認を行うことによる，手術・検査の中止や延期の回避についての有用性について検討したので報告する．

方法：調査期間は，調査を開始した 2018 年 4 月から 6 月までの 3 カ月間とし，調査対象は，その期間に患者支援センターで入院の説明を受ける入院予定の患者とした．

調査項目は，手術・検査前に中止が必要な薬剤の中止または継続指示の有無とした．

結果：2018 年 4 月から 6 月までの間に患者支援センターで術前中止薬確認を行った入院予定患者は 2,828 名であり，その内，要中止薬を服用しているものは 806 例（28.5%），その内薬剤師の面談時に中止指示がなかった（または指示が不明であった）件数は 93 例（11.6%）であった．その 93 例の内薬剤師より主治医に問い合わせを行い，その薬剤が継続指示となったものは 7 例（7.5%），中止指示となったものは 51 例（54.8%）．また，手術までに再診のあるものは 35 例（37.6%）であり，その時点での判断を医師に依頼した．

中止指示がなく，問い合わせを行い中止指示となった薬剤の内訳を見ると，造影検査前のメトホルミン（10 例）が一番多く，次いで手術前のアスピリン（8 例），リマプロスト（8 例）といった抗血小板作用を有する薬剤が続く形となった．

考察：中止が必要な薬剤を服用したまま入院した場合，休薬期間の不足により手術・検査が中止や延期となった可能性が考えられる．調査の結果，薬剤師により術前中止薬確認は，中止が必要な手術・検査の延期や中止の回避について有用であることが示され，患者および病院にとっての利益になるものと考えられた．

P-59）がん薬物療法における薬剤師外来の有用性と今後の課題

付属病院化学療法科 **輪湖哲也・田中弘人・久保田馨**
付属病院薬剤部 **片山志郎**

目的：がん薬物療法は入院から外来へシフトしており，安全かつ効果的な薬物療法を実施するためには薬剤師の介入は必須である．当院では専門・認定薬剤師による薬剤師外来を開設し，以前より乳腺科の患者を中心に介入を行っていたが，さらなる医師の診療支援や安全ながん治療の実践を目的として，本年 4 月より対象患者を全診療科（内服抗がん薬を含む）に拡大した．まだ数カ月しか経過していないが，現状把握と問題点の抽出を目的として薬剤師外来の有用性の評価を行った．

対象および方法：開設から現在までの，薬剤師外来（がん患者指導管理料ハ）の件数や介入内容などについて調査した．また，薬剤師外来に対する医師の評価などについても調査した．

結果：昨年度までの算定件数は 20～30 件/月程度であったが，拡大後の本年 4 月は 88 件，5 月は 177 件，6 月は 188 件と件数は増加した．介入内容としては支持療法の提案や検査提案に関する介入が多かった．医師からは，「診察時間の短縮につながる」「患者からの薬剤に対する質問が減少」などの意見が挙げられた一方で，「（すべて）診察前に介入をしてほしい」といった意見もあった．

考察：薬剤師外来の拡大により介入患者が大幅に増加し，医師の診察支援や安全ながん薬物療法に寄与できることが示唆された．今後は介入タイミングなどの再検討を行うなどの体制整備を行い，指導内容の質を高めることによりさらに医療に貢献できると考える．

P-60）外来化学療法室における薬剤師の疑義照会内容調査

付属病院薬剤部 **井上優衣・中村博子・岩出佳樹**
片山志郎
付属病院化学療法科 **輪湖哲也・田中弘人・久保田馨**

目的：近年，化学療法のほとんどが入院から外来へ移行しており，外来における薬剤師の関わりは重要である．当院では2018年5月から薬剤師外来を拡大し，外来患者への介入を強化している．外来化学療法室の薬剤師業務は増加しており，今後の更なる業務発展には現状把握は重要である．今回外来化学療法室の薬剤師による疑義照会内容の評価を行った．

対象および方法：2018年1〜6月までの半年間の外来化学療法室の薬剤師による疑義照会について，薬剤師が毎日記載している疑義照会記録をもとにその内容別に分類し，件数，変更割合について集計，比較した．

結果：上記期間の実施延べ患者数は5,394人（約899人/月）であった．疑義照会の総件数は523件で，変更数は423件，変更割合は80.9%であった．処方もれに関する疑義照会件数が117件（33.8%）と最も多かった．また，処方および検査提案に関する疑義照会の変更割合は92.1%（58/63件）と高かった．抗がん薬以外の疑義照会数が253件（48.3%）であり，その中で支持療法に関する内容は161件（63.6%）であった．

考察：疑義照会による処方内容変更割合が高く，薬剤師の介入により処方もれの回避に繋がり，治療の安全性を高めていることが示唆される．また，抗がん薬以外の疑義照会では支持療法に関する内容が多く，支持療法提案などの積極的な薬学的介入により，さらに質の高い治療を患者に提供できると考える．

―総会記事―

第 86 回日本医科大学医学会総会次第

平成 30 年 9 月 1 日（土）13 時 00 分～13 時 30 分

司会　高橋　庶務担当理事

1. 会長挨拶　弦間　昭彦　会長
2. 議長　弦間　昭彦　会長
3. 業務報告
   - 岩切　庶務担当理事
   - 杉原　学術担当理事
   - 安武　会計担当理事
   - 横田　編集担当理事
4. 議事
   - (1) 平成 29 年度医学会収支決算承認の件
     安武　会計担当理事
   - (2) 平成 29 年度医学会収支決算監査報告の件
     岡　監事
   - (3) 平成 31 年度医学会予算案承認の件
     安武　会計担当理事
5. 各賞授賞式
   - ・平成 30 年度医学会奨学賞授賞式（2 件）
   - ・平成 29 年度優秀論文賞授賞式（1 件）
   - ・平成 30 年度医学会総会優秀演題賞授賞式（3 件）
   - ・平成 30 年度丸山記念研究助成金授賞式（2 件）

以上

業務報告

（自　平成 29 年 10 月 至　平成 30 年　9 月）

I. 庶務関連報告（岩切庶務担当理事）

1. 医学会会員について

	平成 30 年 3 月末日	平成 29 年 3 月末日
A 会員	1,638 名	1,577 名
B 会員	152 名	160 名
名誉会員	71 名	69 名
学生会員	0 名	0 名
購買会員	3 社	3 社
合　計	1,864 名	1,809 名

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

平成 30 年 3 月末日で定年退職された教授 3 名の記念講演会および記念祝賀会を平成 30 年 3 月 3 日（土），橘桜ホール（橘桜会館 2 階），講堂（教育棟 2 階）で開催した．

3. 平成 30・31 年度の医学会役員および JNMS/日医大医会誌編集委員について

平成 30・31 年度の医学会理事選挙が本年 3 月に実施され，標記の役員および編集委員が決定した．（別紙参照）

4. 医学会役員の人事異動について

平成 30 年 7 月 1 日付で，伊藤医学部長が医学会の副会長に就任し，後任として，理事選挙次点者の安武評議員が繰り上げで理事に選出された．

5. 税理士との顧問契約について

予算支出などにあたり，業務内容を明確にするため税理士と顧問契約を結ぶこととなり，本年 4 月から，以前より協力いただいていた丹羽会計事務所税理士丹羽正裕先生と顧問契約を結んだ．

II. 学術関連報告（杉原学術担当理事）

1. 第 85 回総会「優秀演題賞」について

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

・受賞者：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（ひらい）　瑞希（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ール導入とその評価
・受賞者：井森（いもり）　洋一（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中隔心筋焼灼術

2. 平成 29 年度医学会優秀論文賞について

標記について優秀論文賞選考委員会の厳正かつ慎重な選考の後，本会理事会の議を経て，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（たら）　修平（しゅうへい）　内科学（循環器内科学）

3. 平成 30 年度医学会奨学賞について

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

・受賞者：奥田（おくだ）　貴久（たかひさ）　法医学
　研究課題：アルコール脱水素酵素（ADH）のアル

コール関連臓器障害発症への関与
・受 賞 者：三井亜希子（みいあきこ）　内科学（腎臓内科学）
研究課題：造血幹細胞移植後の腎血栓性微小血管症と移植片対宿主病の関与

4. 第 28 回公開「シンポジウム」について

標記シンポジウム（主題：「各種癌の分子標的療法の現況と展開」）は，本学医師会および同窓会の後援，大学院特別講義Bと日本医師会生涯教育制度の認定講演会として，学外から順天堂大学後藤明彦先生，学内から山田岳史先生，木村剛先生，清家正博先生，武井寛幸先生の合計 5 名の演者により，平成 30 年 6 月 2 日（土）橘桜ホール（橘桜会館 2 階）にて開催した．

5. 第 86 回医学会総会および講演会について

平成 29 年 10 月の役員会において，今回の第 86 回総会および講演会について平成 30 年 9 月 1 日（土）に開催することを決定した．今回は，特別講演 1 題，奨学賞受賞記念講演 2 題，優秀論文賞 1 題，丸山記念研究助成金受賞記念講演 1 題，同窓会医学研究助成金受賞記念講演 3 題，海外留学者講演 6 題，新任教授特別講演 6 題，新任臨床教授特別講演 1 題，展示発表 60 題の総計 81 題である．

III. 会計関連報告（安武会計担当理事）

1. 預金口座自動振替について

平成 30 年 4 月 27 日に 124 名（昨年度 91 名）の預金口座自動振替を実施した．

IV. 編集関連報告（横田編集担当理事）

1. 発行部数について

Journal of Nippon Medical School（以下，JNMS）Vol.85 No.1 の発行部数は 1,945 部，日本医科大学医学会雑誌第 14 巻第 1 号の発行部数は 2,060 部である．配付先は名誉会員 70 部，A 会員 1,578 部，B 会員 151 部，学生会員 0 部，講読会員 3 部，交換 150 部（外国 30 部），寄贈 70 部（外国 12 部）とその他 38 部である．

2. JNMS のインパクトファクターについて

本年 6 月に最新版（2017 年）の JCR インパクトファクターが発表され，JNMS のインパクトファクターは，0.484（昨年 0.436），5 年間インパクトファクターは，0.647（昨年 0.573）であった．

3. JNMS ホームページへの引用推薦論文一覧掲載について

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

4.「今後の JNMS に関する提案」について

本年 3 月末で内田編集主幹が定年退職されるにあたり，「全学的なプロジェクトを構築し，JNMS のインパクトファクター向上への取り組みを日本医科大学執行部で考えていただきたい」との提案書を学長に提出した．

5. JNMS の投稿規程変更について

昨年 9 月の編集委員会において投稿規程の変更が承認され，下記のことが追記された．

・倫理審査委員会の承認と研究対象者からのインフォームドコンセントが得られていることを Methods のセクションに明記すること．
・論文の word 数はタイトルページ，本文，引用文献，表，図説，全部含んだ数とすること．
・略語表記のルールを明記した．
・掲載料の著者負担料を明記した．

6. e-form について

オンライン投稿査読システムに Copyright Transfer の機能（投稿後，共著者含め全著者からオンラインで回答を収集する機能）を追加した．

以上

別紙

◆役員構成
会長　弦間　昭彦
副会長　鈴木　秀典・伊藤　保彦
◆理事
庶務担当　高橋　秀実・竹下　俊行・岩切　勝彦
学術担当　猪口　孝一・杉原　仁・
新田　隆・小川　令
会計担当　安武　正弘
編集担当　横田　裕行・吉田　寛
◆監事
田中　信之・岡　敦子
◆会務幹事
庶務担当　新谷　英滋・石川　源
学術担当　山口　博樹・石井　庸介
編集担当　松谷　毅・横堀　將司
会計担当　小原　俊彦
◆施設幹事
基礎医学　根本　崇宏・岩崎　俊雄
武蔵境校舎　中村　成夫・藤﨑　弘士
付属病院　桑名　正隆・永山　寛
武蔵小杉病院　足立　好司・鈴木　英之
多摩永山病院　廣瀬　敬・東　直行
千葉北総病院　藤森　俊二・宮内　靖史
先端医学研究所　福原　茂朋・中嶋　亘
◆JNMS/日医大医会誌編集委員会委員
横田　裕行　編集主幹
吉田　寛　編集副主幹
松谷　毅　編集担当会務幹事
横堀　將司　編集担当会務幹事
明樂　重夫　足立　好司　五十嵐　勉
伊勢　雄也　伊藤　保彦　岩切　勝彦
大石由美子　小川　令
モハマッド　ガジザデ　金田　誠
上村　尚美　北川　泰之　小谷英太郎
鈴木　康友　高木　元　瀧澤　俊広
内藤　善哉　中澤　秀夫　永原　則之
中峯　聡子　西川　律子　藤倉　輝道
二神　生爾　松田　明久　三宅　弘一
ティモシー　ミントン　安武　正弘
山田真吏奈

財 産 目 録

平成 30 年 3 月 31 日現在

（単位：円）

科　　目	金　　額		
資産の部			
流動資産			
普通預金　みずほ銀行根津支店	9,309,659		
郵便振替　本郷郵便局	3,599,558		
小口現金次年度繰越資金	100,000		
現金	70,000		
流動資産合計		13,079,217	
負債の部			
流動資産			
未払金		397,880	
正 味 財 産			**12,681,337**

監 査 報 告

平成 29 年度日本医科大学医学会帳簿、その他照合書類により調査の結果、収支決算は収入および支出項目につき正しく表示し、その内容は公正妥当なものであることを認めます。

平成 30 年 6 月 22 日

日本医科大学医学会監事　岡　　敦子　　㊞

日本医科大学医学会監事　田中 信之　　㊞

日本医科大学医学会平成 29 年度収支決算

自　平成 29 年 4 月　1 日
至　平成 30 年 3 月 31 日

収入の部

科　　目	平成 29 年度予算額（a）	平成 29 年度決算額（b）	増 減 (b) − (a)
前年度繰越金	1,901,000	10,849,886	8,948,886
会費	8,200,000	8,086,500	▲ 113,500
会誌掲載料	2,580,000	3,478,084	898,084
（論文掲載料）	2,500,000	3,168,084	668,084
（広告掲載料）	80,000	310,000	230,000
雑収入	13,000	15,552	2,552
（雑収入）	12,000	15,458	3,458
（利息）	1,000	94	▲ 906
助成金	6,000,000	6,000,000	0
当該年度事業費計	16,793,000	17,580,136	787,136
合　　計	18,694,000	28,430,022	9,736,022

支出の部　（単位：円）

科　　目	平成 29 年度予算額（a）	平成 29 年度決算額（b）	増 減 (a) − (b)
総会費	338,000	328,167	9,833
会誌出版費	10,254,000	8,781,957	1,472,043
（印刷製本費）	7,563,000	6,711,942	851,058
（原　稿　料）	275,000	21,761	253,239
（郵　送　料）	1,246,000	1,136,631	109,369
（査読謝礼費）	60,000	28,000	32,000
（年間システム利用料）	300,000	64,800	235,200
（剽窃チェック利用料）	10,000	18,823	▲ 8,823
（英文査読費）	800,000	800,000	0
電子ジャーナル費	1,450,000	1,405,080	44,920
奨学賞費	880,000	334,720	545,280
交　通　費	10,000	1,010	8,990
特別講演会費	201,000	187,316	13,684
シンポジウム費	566,000	679,037	▲ 113,037
一般事務費	870,000	620,261	249,739
業務委託費	3,975,000	3,411,137	563,863
予　備　費	150,000	0	150,000
当該年度事業費計	18,694,000	15,748,685	2,945,315
次年度繰越金	0	12,681,337	12,681,337
合　　計	18,694,000	28,430,022	▲ 9,736,022

日本医科大学医学会平成 31 年度予算（案）

自　平成 31 年 4 月　1 日
至　平成 32 年 3 月 31 日

収入の部　　支出の部　（単位：円）

科　　目	平成 31 年度予算	科　　目	平成 31 年度予算
会費収入	8,100,000	総会費	330,000
会誌掲載収入	3,500,000	会誌出版費	9,575,000
論文掲載料	(3,300,000)	印刷製本費	(6,800,000)
広告掲載料	(200,000)	原　稿　料	(275,000)
雑収入	12,000	郵　送　料	(1,200,000)
雑収入	(12,000)	査読謝礼費	(60,000)
受取利息	(　0)	年間システム利用料	(320,000)
助成金収入	5,000,000	剽窃チェック利用料	(20,000)
		英文査読費	(900,000)
		電子ジャーナル費	1,450,000
		奨学賞費	880,000
		交　通　費	10,000
		特別講演会費	201,000
		シンポジウム費	566,000
		一般事務費	1,748,000
		業務委託費	3,975,000
		予　備　費	500,000
当期収入合計（A）	16,612,000	当期支出合計（D）	19,235,000
前期繰越収支差額（B）	2,623,000	当期収支差額（A）−（D）	▲ 2,623,000
収入合計（A）+（B）=（C）	19,235,000	次期繰越収支差額（C）−（D）	0

―会　報―

定例（4月）日本医科大学医学会役員会議事録

日　時　平成30年4月20日（金）
　　午後4時～午後4時55分
場　所　第一会議室（橘桜会館1階）
出席者　弦間会長
　　鈴木（秀）副会長
　　高橋，猪口，杉原，横田，吉田　各理事
　　新谷　会務幹事
　　根本，岩崎，中村，永山，足立，廣瀬，藤森，
　　福原，中嶋　各施設幹事
委任出席者　竹下，岩切，新田，小川，伊藤　各理事
　　石川，石井，松谷，横堀　各会務幹事
　　藤﨑，桑名，鈴木（英），東，宮内　各施設幹事
欠席者　山口　会務幹事
陪席者　丹羽税理士（丹羽会計事務所）
事務局　五箇，青柳，小久保

議事に先立ち，平成30年度・31年度の理事改選後，初の役員会となるため，各役員の自己紹介が行われた．

弦間会長から，陪席者について諮られ承認された．なお，弦間会長から，議事録署名人として，鈴木（秀）副会長および高橋理事が指名された．

I. 確認事項

1. 定例（1月）医学会役員会の議事録確認
　弦間会長から，標記の議事録について内容の説明がされ，承認された．
2. 医学会（臨時）理事会記録確認
　弦間会長から，平成30年度・31年度の理事改選に伴い行われた標記の記録について，各理事の役割分担が決定したこと等の説明がされ，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	名誉会員	学生会員	購買会員	合　計
平成30年4月13日現在	1,579名	150名	71名	0名	3社	1,803名
平成29年4月20日現在	1,543名	152名	70名	0名	3社	1,768名

　(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
　本年3月末日で定年退職された教授3名の記念講演会および記念祝賀会を3月3日（土），橘桜ホール（橘桜会館2階），講堂（教育棟2階）にて開催した．
　(3) 平成30年3月31日現在の会費滞納者（3年分）について
　標記滞納者の36名（昨年34名）が報告され，昨年同様に引き続き会費納入を促すこととし，学内の滞納者に対しては，大学院教授から指導をしていただくこととした．
2. 学術関連報告（猪口学術担当理事）
　(1) 第28回公開「シンポジウム」について
　平成30年6月2日（土）開催予定の標記「シンポジウム」について，「各種癌の分子標的療法の現況と展開」を主題にそれぞれの講演の座長が決定した．
3. 会計関連報告（杉原学術担当理事）
　(1) 平成30年度年会費について
　標記の年会費を職員は，6月22日に給与より天引きし，職員以外の会員は，5月中に請求書を送付する予定である．
　(2) 預金口座自動振替について
　年会費の預金口座自動振替を4月27日に124名（昨年度91名）に対し実施予定である．
4. 編集関連報告（吉田編集担当理事）
　(1) 内田編集主幹が定年退職されるにあたり，次期編集委員会への申し送り事項を検討した．「全学的なプロジェクトを構築し，JNMSのインパクトファクター向上への取り組みを日本医科大学執行部で考えていただきたい」との提案書を提出することとした．

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，退会届提出者および逝去者合計25名の報告があり，審議の結果，退会が承認された．
2. 平成30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，標記について説明があり，審議の結果，下記のとおり開催することが承認された．
　開催日時：平成31年3月2日（土）
　　講演会　午後3時00分～午後5時15分
　　祝賀会　午後5時30分～午後7時30分
　会　場：講演会/橘桜ホール（橘桜会館2階）祝賀会/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）〉
　＊各教授の講演45分（紹介含む）および紹介用の小冊子作成・配布を予定．
3. 平成31年度定年退職教授記念講演会・記念祝賀会会場について
　高橋庶務担当理事から，標記について対象者が8名と多いため，学外の会場での開催が提案され，審議の結果，承認され，東京ガーデンパレスでの開催を前提に準備を進めることとした．
　開催日時：平成32年3月7日（土）
　　講演会　午後1時00分～午後5時15分予定
　　祝賀会　午後5時30分～午後7時30分予定
　対象者：南　史朗，内藤善哉，高井伸郎，横田裕行，
　　新田　隆　各大学院教授
　　野村俊明，江本直哉，田島廣之　各教授
　　（合計8名）
　＊各教授の講演30分（紹介含む）および紹介用の小冊子作成・配布を予定．
4. 第86回医学会総会一般演題募集要項（運営）について
　高橋庶務担当理事から，募集要項，総会・講演進行案，講演対象者一覧について説明があり，審議の結果，提案どおり開催することが承認された．
　なお，「各賞授賞式」において，新たに「丸山記念研究助成金」の授賞式も実施することが承認され，今回平成30年度の受賞者（7月頃決定予定）から，実

施することとした. 同賞受賞者は, 総会にて講演することになっているが, 講演は例年どおり翌年度に行うこととした.

5. 前編集主幹からの提言について
　横田編集担当理事から,「今後の JNMS に関する提案」について説明がされ, 審議の結果, JNMS のインパクトファクターを更に向上させるために, 学内外を問わず高名な先生のレビューの執筆依頼, JNMS のホームページに推奨引用論文リストの掲載等および各教室に JNMS 掲載論文の引用の働きかけを行う等, 具体策を取りまとめて弦間学長に提案し, それを徹底させていくことが承諾された.
6. 収益事業について
　丹羽税理士（丹羽会計事務所）から, 国税局からの指摘により, 法人格の医学会として収益事業とみなされる項目の件で, 本郷税務署の見解と今後の対応策についての説明があった.
　税務署からは, 医学会の自主的対応を要請されているが, 収益事業として確定している許諾利用料については, 損益がマイナスのため法人税はかからないものの税務署に申告する義務はあるとのことであった.
　しかし, それに伴い地方税の税務申告義務が生じ, 法人住民税の支払いが年間最低７万円生じるとの報告がされた.
　今後について, 丹羽税理士の見解は, ①今回の指摘に対しては, すでに確定している昨年度分を本年５月末まで, 今年度分を来年度に, それぞれ収益事業として申告し, 法人住民税の年間７万円も支払う, ②今後は, この収益事業を無くしていくかの検討と, 購買会員や雑誌販売および広告収入についても「会員向け」ということから外れると収益事業とみなされる可能性もあるので, その対応を検討することが提案された.
　引き続き, 丹羽税理士に相談しながら, 上記の対応を進めることとした.

以上

議事録署名　鈴 木　秀 典　㊞

議事録署名　高 橋　秀 実　㊞

Key Words Index

Vol 14 2018

5

5'-UTR …… (4) 157

A

air pollution …… (4) 152
alteplase …… (2) 81
alternative promoter usage …… (4) 157
alternative splicing …… (4) 157
ankylosing spinal disorders …… (4) 165
anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody …… (4) 169
anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) antibody …… (4) 169
antibodies …… (4) 180
atrioventricular block …… (1) 14
autoimmune hepatitis …… (3) 121

B

BCR-ABL …… (4) 173
breast cancer …… (4) 180
bronchiectasis …… (2) 72

C

children …… (3) 121
chronic myelogenous leukemia …… (4) 173
cirrhosis …… (3) 121
congenital long QT syndrome …… (1) 14
cribriform pattern …… (1) 25

D

Dermatophagoides siboney …… (1) 18
diesel exhaust particulates …… (4) 152
digestive cancer …… (4) 169
direct oral anticoagulants …… (3) 113

E

endovascular thrombectomy …… (2) 81
ERα …… (4) 157
esophageal reconstruction …… (4) 146
etiology …… (2) 72

F

free flap …… (4) 146
free tissue transfer …… (4) 146

G

gene expression …… (4) 157

H

hand arch …… (3) 126
hypothermia …… (2) 81

I

Immuno-Oncology …… (4) 177
intrinsic muscles …… (3) 126
ischemic stroke …… (3) 113

K

koritsu-shi …… (3) 100

L

local recurrence …… (1) 25
loneliness …… (3) 100
lung cancer …… (4) 177

M

management …… (2) 72
methylprednisolone pulse therapy …… (3) 121
microvascular anastomosis …… (4) 146
middle finger abduction exercise …… (3) 126
molecular target therapy …… (4) 169
molecular targeted therapy …… (4) 177
molecular targeting agents …… (4) 180

N

neuronal invasion …… (1) 25
neuroprotection …… (2) 81

O

okonomiyaki mix …… (1) 18
opposition improvement …… (3) 126
oral mite anaphylaxis …… (1) 18

osteoporosis …… (4) 165
outcome study …… (1) 8
oxidants/antioxidants …… (4) 152

P

pancake syndrome …… (1) 18
patient satisfaction …… (1) 8
patient-reported outcome …… (1) 8
pharyngeal reconstruction …… (4) 146
Philadelphia chromosome …… (4) 173
$PM_{2.5}$ …… (4) 152
primary cutaneous adenoid cystic carcinoma (1) 25
primary sclerosing cholangitis …… (3) 121

Q

quality of life …… (1) 8
questionnaire …… (1) 8

S

small molecules …… (4) 180
social isolation …… (3) 100
solitary death …… (3) 100
sudden death …… (1) 14
systemic embolism …… (3) 113

T

thumb carpometacarpal arthritis …… (3) 126
transarterial regional hypothermia …… (2) 81
tyrosine kinase inhibitor …… (4) 173

V

vertebral fracture …… (4) 165
vitamin K antagonist …… (3) 113

著 者 名 索 引

第 14 巻 2018 年

A

秋元 正宇……(1)25
秋山 豪……(4)216
安藤有佳利……(4)220
安齋 眞一……(1)25
青木 雅代……(4)221
東 敬子……(4)222

C

張 萌雄……(4)214

D

土肥 輝之……(4)202

F

藤田 敦士……(3)121
深澤 隆治……(1)14
福原 茂朋……(3)131
伏屋 洋志……(3)125
二神 生爾……(4)189

G

権 知華……(4)215
後藤 明彦……(4)173

H

萩原 祐介……(3)125
濱口 拓郎……(4)207
原 敬介……(4)169
原口 尚子……(4)206
橋本 康司……(1)14
橋本 知幸……(1)18
橋本 佳亮……(1)14
服部裕次郎……(4)157, 199
東 直行……(1)18
外薗 優……(4)214
本田 侑哉……(4)219
堀 純子……(4)190
堀田 正啓……(4)169

I

池田裕美子……(3)98
稲毛 俊介……(4)222
井上 優衣……(4)224
伊勢 雄也……(3)113
石井 寛高……(4)157
石井 暢明……(1)25, (4)209
石井 俊行……(4)202
伊藤 雅之……(1)35
伊藤 寿彦……(4)165
伊藤 保彦……(1)14, (4)143
岩井 拓磨……(4)169
岩井 佳子……(4)192
岩永 洋平……(4)213

K

加来知恵美……(4)217
亀谷 美菜……(4)210
上井 廉絵……(4)219
金涌 佳雅……(3)100
兼行慎太郎……(4)213
片山 映……(2)46
片山 志郎……(3)113
勝部 康弘……(3)121
川上 康彦……(3)121
金 竜……(4)165
木村 和美……(2)81
児玉 詠美……(4)216
小泉 岐博……(4)169
近藤 曉……(4)214
近藤 匡慶……(4)207
近藤 幸尋……(1)31
琴 基天……(1)18
香西 達一……(1)25, (4)212
久保村 憲……(4)212
栗原佐知子……(2)46
栗山 翔……(4)169
黒川 優太……(4)217
桑原 大彰……(4)212
桑原 広輔……(4)215

L

李 英姫……(4)152

M

前田 美穂……(2)51
前島 璃子……(4)206
眞島 任史……(4)194
松田 明久……(4)169, 183
松本 成未……(4)207
松本 典子……(4)217
松本 智司……(4)169
松元 秀次……(3)125
松永 宜子……(4)215
松山 琴音……(2)44
三井亜希子……(4)196
三浦 義彦……(4)207
宮地 秀樹……(4)203
宮永 晃彦……(4)201, 204
宮下 正夫……(4)183
森田 明夫……(1)6
森田 孝……(1)25
本 隆央……(4)218

N

中村加奈恵……(4)215
中村 拳……(4)218
中島 大智……(4)209
西本あか奈……(4)220
西山 康裕……(2)81
野一色千景……(4)217

O

大林康太郎……(1)31
小川 令……(1)25, (4)210
荻田あづさ……(1)25
小黒 辰夫……(2)46
大橋 隆治……(1)33, (4)221
岡田 知之……(4)218
大久保善朗……(3)98
奥田 貴久……(4)195
小野 真平……(1)8, (4)208
折茂 英生……(2)46, 59
小澤 一史……(4)157

S

齋藤 恒徳……(4)200
齋藤 好信……(2)72
栄 由貴……(4)220
櫻井 まみ……(3)113
櫻井 透……(1)25
清家 正博……(4)177, 191
下元麻梨子……(4)211
進士 誠一……(4)169

須藤　悦宏……(4)165
菅野　麻希……(3)125
菅野　哲平……(4)198
鈴木　英紀……(2)46
鈴木　秀典……(3)98
鈴木たまほ……(3)121

T

立澤　孝幸……(4)185
高田　弘弥……(4)221
高橋　吾郎……(4)169
高橋　美香……(3)125
高井　信朗……(4)165
武田　幸樹……(4)169
武井　寛幸……(4)180
瀧澤　敬美……(4)144
太良　修平……(4)197
舘野　　周……(3)98
土佐眞美子……(4)216
遠山健太郎……(4)206
豊田　早希……(4)208
豊原　瑛理……(4)211
土屋　未央……(4)213
柘植　琢哉……(4)212
築野　香苗……(1)14
鶴ヶ谷祐太……(4)208

U

内田　英二……(1)4, (2)66
上田　百蔵……(4)209
上田　康二……(4)169
梅田　将光……(4)223
梅澤　裕己……(4)146
海野　幸紀……(4)222

W

我妻　朋美……(3)125
若林　奈緒……(4)211
脇田　知志……(4)204
輪湖　哲也……(4)223
渡邉友起子……(4)223

Y

藪野　雄大……(4)209
山田　岳史……(4)169
山口　　祐……(4)219
山本　寛也……(4)210
柳原　　剛……(3)121
楊井　瑛美……(3)121
横堀　將司……(2)90
横田　裕行……(2)90, (3)96
横山　康行……(4)169
吉田　　寛……(4)169, 183, 193

日本医科大学医学会雑誌

第 14 巻（平成 30 年）総目次

（第 1 号―第 4 号）

橘桜だより

編集主幹からみた Journal of Nippon Medical School……内田　英二…　4
研究統括センターの活動について ……松山　琴音…　44
Journal of Nippon Medical School の新たな展開……横田　裕行…　96
医学部長に就任して ……伊藤　保彦…143

グラビア

神経線維腫 2 型症例の聴覚回復について：蝸牛インプラントと脳幹インプラント ……森田　明夫…　6
骨芽細胞の基質小胞による初期石灰化 ……片山　　映・栗原佐知子
鈴木　英紀・小黒　辰夫・折茂　英生…　46
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・舘野　　周
大久保善朗・鈴木　秀典…　98
日本医科大学解剖学秘蔵の標本：イヌ胃腺アルシアンブルー・PAS 染色 ……瀧澤　敬美…144

定年退職教授記念講演会要旨

小児がんの晩期合併症と長期フォローアップの重要性 ……前田　美穂…　51
石灰化の分子機構とアルカリホスファターゼ―硬い組織のでき方― ……折茂　英生…　59
外科医と研究―Academic Surgeon を目指して― ……内田　英二…　66

綜　説

医療従事者が満足する治療から患者が喜ぶ治療へ：患者立脚型アウトカム
（Patient-reported outcomes；PROs）研究への扉 ……小野　真平…　8
気管支拡張症 ……齋藤　好信…　72
脳梗塞急性期治療：再開通療法とその先にある道 ……西山　康裕・木村　和美…　81
孤立（孤独）死とその実態 ……金涌　佳雅…100
下咽頭・食道悪性腫瘍切除後の再建手術と機能 ……梅澤　裕己…146
PM_{25} の健康影響……李　　英姫…152
エストロゲン受容体 α 遺伝子の 5'-非翻訳領域の構造と発現制御……石井　寛高・服部裕次郎・小澤　一史…157

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…113

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・萩原　祐介・伏屋　洋志
菅野　麻希・高橋　美香・松元　秀次…125

症例報告

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 ……築野　香苗・深澤　隆治・橋本　佳亮・橋本　康司・伊藤　保彦…　14

お好み焼きに混入した *Dermatophagoides Siboney* による
Oral mite anaphylaxis の 1 例 ……琴　基天・東　直行・橋本　知幸… 18
皮膚原発腺様嚢胞癌 2 例の治療経験 ……香西　達一・石井　暢明・秋元　正宇・櫻井　透
森田　孝・荻田あづさ・安齋　眞一・小川　令… 25
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・藤田　敦士
鈴木たまほ・柳原　剛・川上　康彦・勝部　康弘…121
強直性脊椎障害・高度な骨粗鬆症を伴った脊椎骨折の 1 例 ……伊藤　寿彦
金　竜・須藤　悦宏・高井　信朗…165

特集〔各種癌の分子標的療法の現況と展開〕

大腸癌の分子標的治療 ……山田　岳史・小泉　岐博・進士　誠一・松田　明久
高橋　吾郎・岩井　拓磨・横山　康行・武田　幸樹・上田　康二
原　敬介・堀田　正啓・栗山　翔・松本　智司・吉田　寛…169
慢性骨髄性白血病にみる造血器腫瘍発生のメカニズムと治療法の開発～From bench to bedside～……後藤　明彦…173
肺癌の分子標的療法 ……清家　正博…177
乳癌の分子標的治療薬 ……武井　寛幸…180

話　題

泌尿器癌における末梢血循環腫瘍細胞捕捉の試み ……大林康太郎・近藤幸尋… 31
病理診断とデジタルパソロジー：その現状と近未来像 ……大橋　隆治… 33
外傷診療の標準化がもたらしたものは何か：新たなる挑戦へ ……横堀　將司・横田　裕行… 90
血管生物学研究における最近のトピック ……福原　茂朋…131
大腸癌 Oncologic Emergency を克服するために：
閉塞症例に対する bridge to surgery（BTS） ……松田　明久・宮下　正夫・吉田　寛…183

関連施設だより

会津外傷再建センター ……伊藤　雅之… 35
地域医療支援病院としての府中恵仁会病院の取り組み ……立澤　孝幸…185

JNMS のページ

Journal of Nippon Medical School Vol. 84, No. 5（2017 年 10 月発行）…… 37
Journal of Nippon Medical School Vol. 84, No. 6（2017 年 12 月発行）…… 92
Journal of Nippon Medical School Vol. 85, No. 1（2018 年 2 月発行）……132
Journal of Nippon Medical School Vol. 85, No. 2（2018 年 4 月発行）……187

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

第 86 回日本医科大学医学会総会抄録

新任教授特別講演
1. 機能性ディスペプシアと慢性膵炎……二神　生爾…189
2. 眼組織の移植と再生のための免疫特権の分子機構：眼内免疫チェックポイント分子群の役割……堀　純子…190
3. 肺癌の Precision Medicine に向けたバイオマーカー研究 ……清家　正博…191
4. PD-1 抗体ニボルマブの開発 ……岩井　佳子…192
5. 安全性の高い肝切除術の周術期管理……吉田　寛…193
新任臨床教授特別講演
整形外科研究における Biomechanics と Biology の融合……眞島　任史…194

平成 30 年度　奨学賞受賞記念講演
1. アルコール脱水素酵素のアルコール関連臓器障害発症への関与……奥田　貴久…195
2. 造血幹細胞移植後の腎血栓性微小血管症と移植片対宿主病の関与……三井亜希子…196
平成 29 年度　優秀論文賞受賞記念講演
末梢動脈疾患に対する血管新生治療：低出力体外衝撃波を中心に ……太良　修平…197
平成 29 年度　丸山記念研究助成金受賞記念講演
分子標的治療薬の耐性化における EMT の意義および関連因子の機能解析 ……菅野　哲平…198
平成 29 年度　同窓会医学研究助成金受賞記念講演
1. 下垂体腫瘍におけるエストロゲン受容体変異体の発現解析……服部裕次郎…199
2. 拡張型心筋症の電子顕微鏡所見の臨床的意義とオートファジー発現に関与する因子の探索……齋藤　恒徳…200
3. ALK 肺癌における発癌の分子生物学的メカニズム ……宮永　晃彦…201
海外留学者講演
力学的刺激と異常瘢痕の形成のメカニズム ……土肥　輝之…202
Physiological Characterization of AMPA Receptor Positive Allosteric Modulators
PF-04958242 and LY451395 ……石井　俊行…202
生体吸収材性人工血管の臨床応用と血管再生の機序解明について ……宮地　秀樹…203
網羅的タンパク機能解析が明らかにする新たな急性骨髄性白血病の治療戦略 ……脇田　知志…204
肺癌とマイクロバイオームの研究 ……宮永　晃彦…204
展示発表 ……206
総会記事 ……225

Letter to the Editor

「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 ……134

会　報

定例（4 月）日本医科大学医学会役員会議事録 ……230

Key Words Index ……232
著者名索引 ……234
日本医科大学医学会雑誌　第 14 巻総目次（第 1 号―第 4 号） …… I―V

NIHON IKA DAIGAKU IGAKKAI ZASSHI

Vol 14 (No 1—4)

(2018)

CONTENTS

Photogravures

Recovery of hearing function in cases with NF2
Cochlear implant and Brainstem implant ····· Akio Morita··· 6
Osteoblasts Secrete Matrix Vesicles and Initiate Primary Mineralization ····· Akira Katayama, Sachiko Kurihara, Hidenori Suzuki,Tatsuo Oguro, Hideo Orimo··· 46
Effect of Tramadol on Nucleus Accumbens Activation in Monetary Reward Anticipation ····· Yumiko Ikeda, Amane Tateno, Yoshiro Okubo, Hidenori Suzuki··· 98
A Fine Slide in the Nippon Medical School Histology Slide Collection: The Gastric Glands of the Dog Stained with Alcian Blue and Periodic Acid-Schiff ····· Takami Takizawa···144

Reviews

Patient-reported Outcomes: A Paradigm Shift in the Measurement of Clinical Outcomes ····· Shimpei Ono··· 8
Bronchiectasis ····· Yoshinobu Saito··· 72
Development of Reperfusion Therapies and Exploration of Prospective Treatment Strategies beyond this Modality to Manage Acute Ischemic Stroke ····· Yasuhiro Nishiyama, Kazumi Kimura··· 81
Koritsu-shi (Solitary Death) and Its Actual Situation ····· Yoshimasa Kanawaku···100
Pharyngeal and Esophageal Surgical Reconstructive Techniques ····· Hiroki Umezawa···146
Health Effects of $PM_{2.5}$ ····· Ying-Ji Li···152
Genomic Organization of the 5'-untranslated Regions of Estrogen Receptor α Genes····· Hirotaka Ishii, Yujiro Hattori, Hitoshi Ozawa···157

Articles

Distinguishing between Individual Direct Oral Anticoagulants on the Basis of their Specific Characteristics ····· Mami Sakurai, Yuya Ise, Shirou Katayama···113

Reports on Experiments and Clinical Cases

Middle Finger Abduction Exercise Focusing on the Intrinsic Muscles as Components of the Hand Arch ····· Tomomi Wagatsuma, Yusuke Hagiwara, Hiroshi Fuseya, Maki Sugano, Mika Takahashi, Shuji Matsumoto···125

Case Reports

Congenital Long QT Syndrome with a 2:1 Atrioventricular Block Resulting in Sudden Death····· Kanae Tsuno, Ryuji Fukazawa, Yoshiaki Hashimoto, Koji Hashimoto, Yasuhiko Ito··· 14
A Case of Oral Mite Anaphylaxis Caused by Okonomiyaki mix Contaminated with *Dermatophagoides Siboney* ····· Mototaka Koto, Naoyuki Higashi, Tomoyuki Hashimoto··· 18
Treatment Experience of Two Cases of Primary Cutaneous Adenoid Cystic Carcinoma ····· Michikazu Kozai, Nobuaki Ishii, Masataka Akimoto, Toru Sakurai, Takashi Morita, Azusa Ogita, Shinichi Ansai, Rei Ogawa··· 25
A Case of AIH Treated with Methylprednisolone Pulse Therapy ····· Emi Yanai, Atsushi Fujita, Tamaho Suzuki, Takeshi Yanagihara, Yasuhiko Kawakami, Yasuhiro Katsube···121
A Case of Severe Osteoporotic Vertebral Fracture with Ankylosing Spinal Disorder (ASD) ····· Toshihiko Ito, Kim Yong, Yoshihiro Sudo, Shinro Takai···165

Special Features（Current situation and development of molecular target-therapy for various cancers）

Molecular Target Therapy for Digestive Malignancy …… Takeshi Yamada, Michihiro Koizumi, Seiichi Shinji, Akihisa Matsuda, Goro Takahashi, Takuma Iwai, Yasuyuki Yokoyama, Kohki Takeda, Kohji Ueda, Keisuke Hara, Masahiro Hotta, Sho Kuriyama, Satoshi Matsumoto, Hiroshi Yoshida…169
Elucidation of the Pathogenesis of Chronic Myelogenous Leukemia and Development of its Treatment～From Bench to Bedside～…… Akihiko Gotoh…173
Molecular Targeted Therapy of Lung Cancer ……Masahiro Seike…177
Molecular Targeting Agents for Breast Cancer……Hiroyuki Takei…180

From Our Affiliated Hospitals

Aidu Traumatology and Reconstructive Surgery Center……Masayuki Ito… 35
Fuchu-Keijinkai Hospital as a Community Healthcare Support Center…… Takayuki Tachizawa…185

日医大医会誌論文投稿チェック表

種　目：　　投稿日：平成　　年　　月　　日

著者名：　　所　属：

表　題：

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

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

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

連絡先　希望する連絡先
E-mail　　@

メモ：

誓約書・著作権委譲書

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

論文名

氏名（自署）　　日付

No. 1

No. 2

No. 3

No. 4

No. 5

No. 6

No. 7

No. 8

No. 9

No. 10

注：著者は必ず全員署名して下さい．

日本医科大学医学会雑誌（和文誌）論文投稿規程

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

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

*ただし，図・表・写真に関しては，400 字に相当し，原稿用紙一枚と数える．

5. 投稿は原稿および図・表・写真ともにオリジナルに加え各 3 部が必要である．
6. 所定の論文投稿チェック表・誓約書・著作権委譲書を添付する．
7. 文章は現代かなづかいに従い，A4 判の白紙に横書き（20 字×20 行の 400 字）で，上下を約 2.5 cm ずつ，左右を約 3 cm ずつあける．外国語の原語綴は行末で切れないようにする．
   原稿の構成は，①表紙，②抄録，③ Key words（英語）5 語以内，④本文（緒言，研究材料および方法，結果（成績），考察，結論，文献），⑤図・表・写真とその説明，⑥その他とする．
8. 原稿の内容は，
   1）表紙：表題，所属名，著者名，連絡先（所属機関，勤務先または自宅の住所，電話番号，Fax 番号，または e-mail address）．表題には略語を使用しない．著者は原則として 10 名以内とする．
   2）文献：本論文の内容に直接関係のあるものにとどめ，本文引用順に，文献番号を 1．2．3，…とつける．文献には著者名（6 名以下は全員，7 名以上は 3 名を記載し，4 名からはほか，英文は et al. で記載する．）と論文の表題を入れ，以下のように記載する．なお，雑誌の省略名は和文の場合は医学中央雑誌・収載誌目録，欧文誌では *Index Medicus* による．
   i. 雑誌の記載例
   田尻　孝，恩田昌彦，秋丸琥甫ほか：成人に対する生体肝移植．J Nippon Med Sch 2002; 69(1): 83.
   Katoh T, Saitoh H, Ohno N et al.: Drug Interaction Between Mosapride and Erythromycin Without Electrocardiographic Changes. Japanese Heart Journal 44 (2003), 225–234.
   ii. 単行書の記載例
   荒木　勤：最新産科学―正常編．改訂第 21 版，2002; pp 225–232，文光堂　東京．
   Mohr JP, Gautier JC: Internal carotid artery disease. *In* Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management (Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA, eds), 2004; pp 75–100, Churchill Livingstone, Edinburgh.
   3）図・表，写真：
   表題，説明を含め英文で作製する．表は Table 1（表 1），Table 2（表 2）…，図は Fig. 1（図 1），Fig. 2（図 2）…とし本文の欄外に挿入個所を明示する．
   表の上には必ず表題，図には図題をつける．また，本文を併読しなくともそれだけでわかるよう実験条件を表の下に簡単に記載することが望ましい．
   4）見出し符号：
   1，(1)，1)，i，(i)，i）を基本順位とする．ただし，緒言，研究材料および方法，結果（成績），考察，結論など論文項目の各項目には見出し符号は必要でない．
   5）原則として国際単位系（SI）を用いる．記号のあとにはピリオドを用いない．数字は算用数字を用いる．
9. 原稿採択後は，受理が決定した最終稿を入力した電子データを印字原稿と共に提出する．
10. 論文の採否は，編集委員会が決定する．
11. 投稿前に英文校閲を希望する場合は，事務局にご連絡下さい．（有料）
12. 投稿原稿は原則として返却しない．
13. 著者校正は原則として初校のみとし，指定期限以内に返却するものとする．校正は脱字，誤植のみとし，原文の変更，削除，挿入は認めない．
14. 投稿原稿は原則として，その印刷に要する実費の全額を著者が負担する．
15. 別刷を必要とする場合は，所要部数を原稿の表紙に明記する．別刷の費用は著者負担とする．ただし，依頼原稿は別刷 50 部を無料贈呈する．
16. 投稿論文の提出先

〒113–8602　東京都文京区千駄木 1 丁目 1 番 5 号
日本医科大学医学会事務局内
日医大医会誌編集委員会

（平成 22 年 9 月 2 日）