

# 日本医科大学医学雑誌

第15巻 2019年4月 第2号

目次

INDEX

- 橘桜だより  
図書館報告 高井 信朗 46
- グラビア  
メラノソーム内の線維形成はmelanoma antigen recognized by T cells 1 (MART-1)により制御されている 帆足 俊彦 48
- 定年退職教授記念講演会要旨  
外科医として、研究者として、そして大学の国際化をめざして 宮下 正夫 50  
古代東洋医学と現代免疫学 新たな医学の到来に向けて 高橋 秀実 57  
トリカブト事件とその実験的検討 大野 曜吉 65
- 綜 説  
頭部外傷の病態と治療 横堀 将司 他 71
- 話 題  
糖尿病性腎臓病 (Diabetic Kidney Diseases ; DKD) 鶴岡 秀一 80
- 関連施設だより  
地域密着病院としての南町田病院の活動 二宮 宣文 82
- JNMS のページ  
Journal of Nippon Medical School Vol. 85, No. 4 Summary 84
- 会 報 86

# 2019 年度日本医科大学医学会奨学賞候補者公募

2019 年 2 月 15 日

会 員 各 位

日本医科大学医学会  
会 長 弦 間 昭 彦

下記のとおり、日本医科大学医学会奨学賞候補者を公募します。

## 1. 応募規定

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

## 2. 申込方法

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

## 3. 締切期日 2019 年 5 月 15 日（水）

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

## 5. その他

- (1) 選考については、選考委員会を設けて選考をいたします。  
（授賞内定期日は 2019 年 7 月下旬の予定です。）
- (2) 授賞者には、賞状・副賞及び記念品の贈呈がありますので、授賞式に出席のうえ授賞研究内容を講演いただきます。  
（授賞式は、9 月 7 日（土）に開催される「第 87 回日本医科大学医学会総会」にて行なう予定です。）
- (3) 総会での記念講演の英文抄録は、本会機関誌「Journal of Nippon Medical School」に掲載いたします。ポイントとなる図表とともに後日提出してください。

\*1 書類は、本会ホームページから出力してください。

(<https://www.nms.ac.jp/ma/>)

\*2 原本は、日本医科大学医学会事務局（弥生 2 号館 3 階）までご提出ください。

上記お問い合わせ先 医学会事務局 小久保  
電話 03-3822-2131（内線 5111）  
FAX 03-3868-9209  
E-mail manms@nms.ac.jp

**日本医科大学医学会**  
**第29回公開「シンポジウム」の開催について**

2019年4月15日

各 位

日本医科大学医学会  
会 長 弦 間 昭 彦

日本医科大学医学会は、年1回、公開「シンポジウム」を開催しています。今年も次の通り、日本医科大学大学院及び日本医科大学医師会の共催、日本医科大学同窓会の後援を得て開催いたします。

記

日 時 2019年6月1日(土) 14:00~17:05  
会 場 日本医科大学橋桜会館 2階橋桜ホール  
入場料 無料(予約不要)  
主 題 「心原性脳梗塞の治療と予防」  
詳 細 URL <https://www.nms.ac.jp/ma/>

総合司会 新田 隆  
学術担当理事 猪口 孝一・杉原 仁・新田 隆・小川 令

**1. 脳梗塞の急性期治療 update**

日本医科大学 神経内科学 准教授 西山 康裕

**2. 心房細動に対するカテーテルアブレーション：テクノロジーの進歩と根拠的治療の意義**

東京慈恵会医科大学 循環器内科学 教授 山根 禎一

**3. 心房細動における左心耳マネージメント**

日本医科大学 心臓血管外科学 准教授 石井 庸介

**4. 脳梗塞のリハビリテーション治療**

日本医科大学 リハビリテーション学 大学院教授 松元 秀次

**5. iPS細胞による脳梗塞の再生治療：脳梗塞に対する細胞治療の中での位置づけ**

東京都済生会中央病院 神経内科 医長 大木 宏一

本公開「シンポジウム」は、日本医科大学大学院特別講義Bに認定されております。

また、日本医師会生涯教育制度による講演会に認定されており、受講者には、「生涯教育講座参加証」を交付します。

会場までの交通機関：地下鉄 南北線東大前駅下車 徒歩10分  
千代田線千駄木駅・根津駅下車 徒歩10分



## 図書館報告

高井信朗

日本医科大学図書館長


日本医科大学大学院医学研究科 整形外科学分野 大学院教授

日本医科大学は、1876年に長谷川泰先生により創設された済生学舎を前身とし、創立140年を超えるわが国最古の私立医科大学です。本学の源流である済生学舎は、明治維新から間もない明治9年（1876年）、医師の早期育成を目的として設立されました。

その教育・研究活動を支えてきた図書館は、大正8年（1919年）に創設され、今年が創設100年目に当たります。図書館は、日本医科大学の教育理念である「愛と研究心を有する質の高い医師と医学者の育成」のもとに、知的財産の蓄積や学術情報の創造を支える根幹となってきました。一方、武蔵小杉病院、多摩永山病院、千葉北総病院などの新たな付属病院の設立に伴い、それぞれが独自に図書室を設け、教育・研究に不可欠な資料を収集・提供する場を築いてきました。日本医科大学図書館は、これらの集合体として機能を発展させて参りました。現在の蔵書数は図書館（4病院）の蔵書数は中央図書館（和書：47,400冊 洋書：12,580冊 計：59,980冊）、武蔵小杉病院図書室（和書：2,378冊 洋書：233冊 計：2,611冊）、多摩永山病院図書室（和書：3,192冊 洋書：259冊 計：3,451冊）、千葉北総病院図書室（和書：1,537冊 洋書：346冊 計：1,883冊）、定期購読雑誌数は和雑誌：320種、洋雑誌：79種です。また、100年の歴史の中で貴重な資料も多く所蔵しています。

冊子体としての図書だけでなく、リアルタイムで進展する科学技術の教育・研究活動に無くてはならない電子ジャーナルの総数は8,093タイトル、電子ブックの総数は12,826冊です。そして、その年間アクセス総数は333,235件であり、学術インフラとして購読・利用環境を整えています。創設100年目の日本医科大学図書館の歴史において、電子化の流れは従来の図書の集積を中心としてきた図書館の機能および環境を大きく変えています。電子ジャーナルや電子ブックへのアクセスばかりでなく多彩な検索エンジンから瞬時に文献にたどり着くことができるなどの利便性は以前を圧倒します。また、総図書館Webサービスでは貸出状況の確認（貸出期間の延長、返却期限通知メールの受取設定）、文献複写・貸借申込、購入希望申込、施設予約（中央図書館視聴覚室）がonlineで可能です。日本医科大学図書館はより利用者の視点で、教育・研究を支える運営を行い、施設の整備や環境改善を進める責務を果たしていきます。





これからの図書館はその知的生産物を電子的形態で集積し保存・公開するために設置する電子アーカイブシステムすなわち機関リポジトリの発信活動を担うこととなります。すなわち学術資料を学術リポジトリとして公開することが図書館の重要な活動となっていきます。

日本医科大学にふさわしい大学図書館・ネットワークの構築に向けた努力を続けていきますので、皆様のご理解とご支援を心よりお願いいたします。

(受付：2019年3月25日)

## —グラビアー—

## メラノソーム内の線維形成は melanoma antigen recognized by T cells 1 (MART-1) により制御されている

帆足 俊彦

日本医科大学医学部付属病院皮膚科

## Melanosomal Fibrillogenesis Is Regulated by MART-1 (Melanoma Antigen Recognized by T Cells 1)

Toshihiko Hoashi

Department of Dermatology, Nippon Medical School

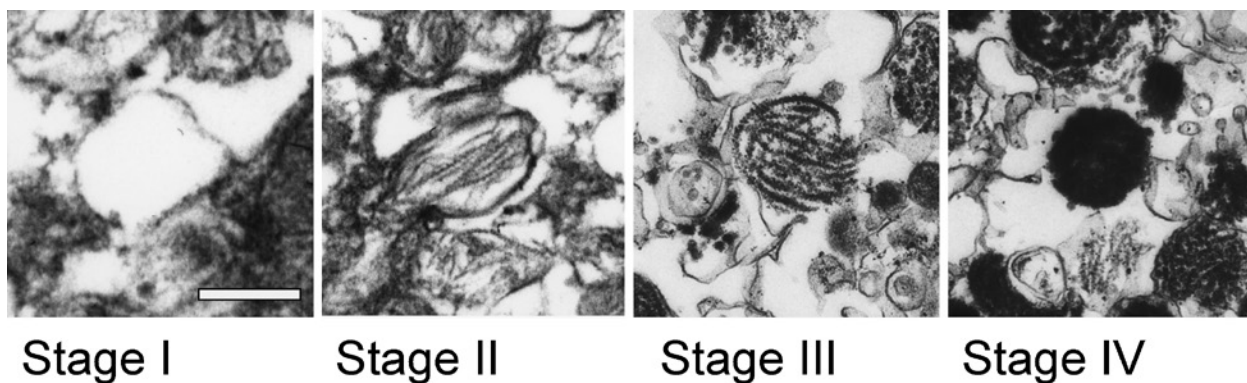


図 1

人の皮膚の色, 毛の色はメラニン色素で規定されている。メラニンを産生する細胞は色素細胞 (メラノサイト) である。メラノサイトは細胞内に、メラノソームと呼ばれる、ライソソーム由来の細胞内小器官を有し、メラノソーム内でメラニン産生が起こる。メラノソームは図 1 のような 4 つの段階で成熟することがわかっている<sup>1)</sup>。ライソソーム類似の空胞が stage I メラノソームである。Pmel17 が細胞内輸送され、線維構造が生じる (stage II メラノソーム)。線維構造を足場として、メラニンが生成されていき (stage III メラノソーム)、メラニン色素で満たされる (stage IV メラノソーム)。Stage IV メラノソームは細胞外に運ばれ、皮膚の角化細胞や毛に輸送される。

ここで Pmel17 が発現しているのにも関わらず、stage II メラノソームがみられない、悪性黒色腫 (メラノーマ) 細胞に注目した (図 2A)<sup>2)</sup>。メラノサイトやメラノーマ細胞には通常 melanoma antigen recognized by T cells 1

(MART-1) が発現している<sup>3)</sup>。MART-1 のメラノサイト内での機能は不明であったが、先ほどの細胞を調べると、MART-1 の発現がみられなかった。Exogenously MART-1 の遺伝子導入をすると、stage II メラノソーム様構造を電顕で確認できた (図 2B)。

次に Pmel17、MART-1 の発現がみられ、stage II メラノソームがみられるメラノーマ細胞を用意した。MART-1 陽性細胞において、Pmel17 がメラノソームに正しく輸送されている (図 3A)。MART-1 siRNA を作製し、MART-1 の発現を抑制した。すると、MART-1 陰性細胞において、Pmel17 がメラノソームに正しく輸送されていなかった (図 3B)。

このように MART-1 が Pmel17 の輸送を規定していることがわかった。後に Pmel17 の線維構造は、Pmel17 内の反復ドメインから生じることがわかり<sup>4)</sup>、またアミロイドであることが明らかになった<sup>5)</sup>。

## 図 1 メラノソームの成熟

メラノソームは 4 段階に成熟する。Stage I: ライソソーム類似 (ライソソームと共通のタンパクを有する) の空胞構造である; stage II: Pmel17 が細胞内輸送され、線維構造が生じる; stage III: 線維構造を足場として、チロシンが

チロシナーゼにより酵素的反応を起こし、メラニンが生成されていく; stage IV: メラノソーム内でメラニン色素が充満し、成熟メラノソームとなり、皮膚の角化細胞や毛に輸送される。

図 2 MART-1 の強制発現により、stage II 様メラノソーム

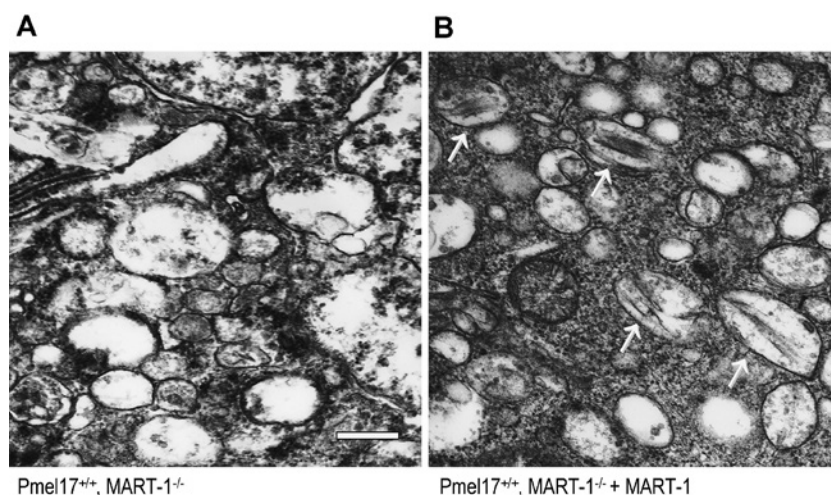


図 2

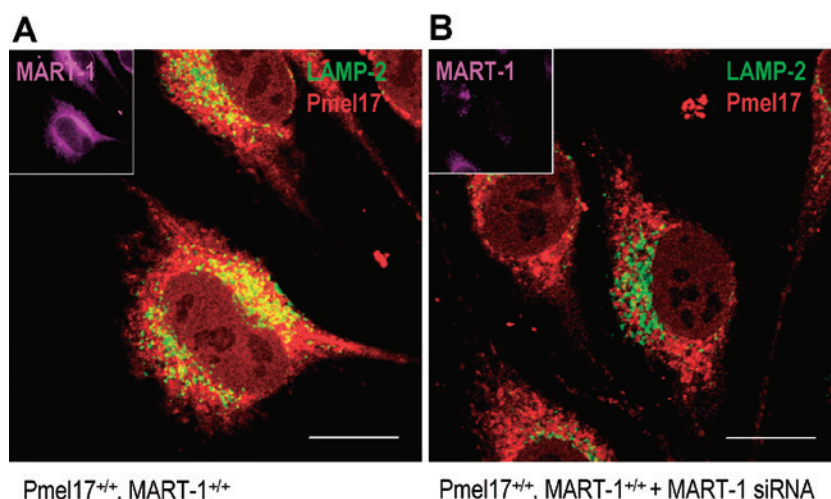


図 3

ムが生成される。

**A** : Pmel17<sup>+/+</sup>, MART-1<sup>-/-</sup>細胞の電顕像である。Stage IIメラノソームがみられない。

**B** : Pmel17<sup>+/+</sup>, MART-1<sup>-/-</sup>細胞に MART-1 を遺伝子導入した。Stage IIメラノソーム様構造がみられる (矢印)。スケール：200 nm。

**図 3** MART-1 発現を抑制すると、Pmel17 のメラノソームへの輸送が障害される。

**A** : MART-1, Pmel17 を共に発現するメラノーマ細胞を、MART-1 (inset: 紫), Pmel17 (赤), LAMP-2 (メラノ

ソームに発現がみられるライソソーム関連タンパク; 緑) で 3 重染色している。MART-1 陽性細胞 (紫) において、Pmel17 と LAMP-2 が共局在している (赤と緑が重なって、黄色に見える)。つまり Pmel17 がメラノソームに輸送されている。

**B** : MART-1 siRNA で MART-1 発現を抑制した。MART-1 陰性細胞 (紫色にならない) において、Pmel17 と LAMP-2 が共局在しない (赤と緑が重ならず、黄色に見えない)。つまり Pmel17 がメラノソームに正しく輸送されていない。スケール：20 μm。

### 文 献

1. Seiji M, Fitzpatrick TB, Simpson RT, Birbeck MS. Chemical composition and terminology of specialized organelles (melanosomes and melanin granules) in mammalian melanocytes. *Nature* 1963; 197: 1082-1084.
2. Hoashi T, Watabe H, Muller J, Yamaguchi Y, Vieira WD, Hearing VJ. MART-1 is required for the function of the melanosomal matrix protein PMEL17/GP100 and the maturation of melanosomes. *J Biol Chem* 2005; 280: 14006-14016.

3. Kawakami Y, Eliyahu S, Delgado CH, et al. Cloning of the gene coding for a shared human melanoma antigen recognized by autologous T cells infiltrating into tumor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 3515-3519.
4. Hoashi T, Muller J, Vieira WD, et al. The repeat domain of the melanosomal matrix protein PMEL17/GP100 is required for the formation of organellar fibers. *J Biol Chem* 2006; 281: 21198-21208.
5. McGlinchey RP, Lee JC. Why Study Functional Amyloids? Lessons from the Repeat Domain of Pmel17. *J Mol Biol* 2018; 430: 3696-3706.



宮下 正夫 教授

#### 略 歴

- |         |  |          |                                       |
|---------|--|----------|---------------------------------------|
| 1980年3月 | 日本医科大学卒業   | 1992年7月  | 日本医科大学第一外科学助手                         |
| 1980年3月 | 日本医科大学第一外科入局，研修医   | 1998年10月 | 日本医科大学第一外科学講師                         |
| 1981年4月 | 日本医科大学大学院入学（第一病理学）   | 2004年10月 | 日本医科大学第一外科学准教授                        |
| 1985年3月 | 同大学院修了，医学博士取得  | 2008年10月 | 日本医科大学第一外科学教授                         |
| 1985年6月 | 米国国立癌研究所 Visiting fellow<br>(National Cancer Institute, NIH) | 2010年4月  | 日本医科大学付属病院がん診療センター部長                  |
| 1988年7月 | 三菱重工大倉山病院外科医員  | 2012年4月  | 日本医科大学千葉北総病院消化器センター長                  |
| 1989年7月 | 日本医科大学第一外科助手，日本医科大学麻酔科研修                                     | 2013年4月  | 日本医科大学千葉北総病院外科部長                      |
| 1990年1月 | 日本医科大学付属多摩永山病院救命救急センター助手                                     | 2015年4月  | 日本医科大学千葉北総病院副院長，同外科・消化器外科部長兼がん診療センター長 |
| 1990年7月 | 国立横須賀病院外科医員  | 2019年3月  | 日本医科大学定年退職                            |
| 1991年7月 | 北村山公立病院外科医長  |          |                                       |

#### 専門および研究

食道癌胃癌の外科治療  
手術侵襲の研究

がんのバイオマーカー研究  
がん探知犬とがん関連揮発性物質の研究

#### 主な所属学会，役員等

日本外科学会 指導医，専門医  
日本消化器外科学会 指導医，専門医  
日本消化器病学会 指導医，専門医

日本消化器内視鏡学会 専門医  
日本腹部救急学会，評議員，評議員選考委員長  
日本 Shock 学会 理事，評議員



IFSS (国際 Shock 学会連盟) 代表役員  
 日本消化管学会 評議員, 指導医  
 日本食道学会 評議員  
 日本外科系連合学会 評議員  
 日本がん治療認定医機構 認定医, 暫定教育医  
 外科侵襲とサイトカイン研究会 世話人  
 Acute Care Surgery 世話人  
 日本臨床外科学会

日本胃癌学会  
 日本癌学会  
 日本癌治療学会  
 日本消化器癌発生学会  
 AACR (米国癌学会)  
 Shock Society (米国 SHOCK 学会)  
 ISDE (国際食道疾患学会)

**主催学会**

2012 年 第 27 回日本 Shock 学会

**社会的活動**

千葉県医師会医療事故調査制度委員会委員

**公的研究助成他**

2016~2019 年 文科省科学研究費基盤 C  
 「重症敗血症における CRP の役割と治療効果」  
 2016~2019 年 文科省科学研究費基盤 C  
 「胃の発癌に係るハイリスク胃炎に対するブラックラズベリーパウダーの効果の検討」  
 2015~2018 年 文科省科学研究費基盤 C  
 「MMP-9 の発現に関わる miRNA に着目した食道癌 新規診断・治療法の検討」  
 2017 年 医療・福祉ネットワーク千葉先端が

ん医療研究助成  
 「がん患者の体験する全人的苦痛に対するホースセラピーの効果」  
 2014~2016 年 文科省科学研究費研究活動スタート支援  
 「重症敗血症後の長期認知機能障害機構の解明」  
 2009~2011 年 文科省科学研究費基盤 C  
 「食道扁平上皮癌における SnoN と miRNA に関する分子生物学的解析」

## 記念講演会要旨

### 外科医として、研究者として、そして大学の国際化をめざして

宮下 正夫

外科学（消化器外科学）

#### はじめに

1980年に日本医科大学を卒業し、当時代田明朗教授が主催されていた第一外科に入局しました。外科医の道を志してから39年の年月があっという間に流れ、本年度で定年退職を迎えるに至りました。この間、多くの方が支えてくださったおかげで今日の自分があると痛感しています。退職するにあたり、携わってきた食道がん外科治療、研究、そしてこだわり続けた国際交流活動に関してまとめます。

#### 大学院から NIH

第一外科に入局した一年後、矢島権八教授が主宰されていた第一病理学の大学院に入学しました。当時、米国の NIH から戻られたばかりの川並汪一先生に師事し、ARDS（急性肺傷害）の発生機序について特に活性酸素など白血球の関与についての研究で学位を取得しました。この間、臨床病理、学会発表などに関して厳しくも温かいご指導を受けました。活性酸素の研究が縁で米国 NIH の National Cancer Institute に留学する機会を得ました。Curtis Harris 博士のヒト発がん研究室に所属し、正常気管支上皮細胞を培養して細胞の分化、不死化、癌化にかかわる増殖因子、細胞内シグナル、タバコ成分などの研究を約3年間行ってきました。世界中の研究者が集まって大家族のような環境の中で情報交換をしながら実験をすすめ、成果を上げていく仕組みを身につけることができたことは後の人生に大きな意味を持ったと思っています。

#### 食道外科医としての研究

帰国後は、多摩永山病院、三菱重工大倉山病院、国立横須賀病院、北村山公立病院などで研鑽を積んだ後、付属病院第一外科に復帰し、当時もっとも困難といわれた食道がんの外科治療に挑戦しました。当時の食道がんグループには山下精彦教授と笹島耕二准教授がおられ、大学院生、研究生などが一丸となって臨床から研究まで文字通り日夜励んでおりました。その結果、手術では頸胸腹部の広範囲三領域リンパ節廓清を標準化し、また縫合不全を起こさないための再建術式を確立することができました。研究面では術後合併症を克服するために各種の急性期蛋白、炎症性あるいは抑制性サイトカイン等を血液中や肺胞洗浄液中で測定し検討した結果、最終的に術前にステロイドホルモンを少量投与することで大手術に伴う過大な生体反応を制御し合併症を予防するプロトコールができました。さらに、食道がんの悪性度に関わるバイオマーカーとしてサイトケラチン、VEGF、HIF、p53 変異などを検討しました。また、留学先の Harris 博士との共同研究で始めた血清 p53 抗体と食道がんの研究はさらに進み、がん検診に応用する計画にまで発展させることができました。共同研究はこれにとどまらず、microRNAs さらには種々のサイトカインとがん悪性度の研究にも成果を得ることができました。

#### 揮発性バイオマーカーの研究

2010年、付属病院がん診療センター長に就いたのが契機で食道がんから広くがん全体に視点を移しました。そこで、がん探知犬の存在を知りました。つまり、犬が嗅ぎ分けることができるにおい物質、すなわち、がんの揮発性バイオマーカーの存在です。まず、検体は何が良いのか、どのがんを嗅ぎ分けることができるのか、どこまで嗅ぎ分けることができるのかなどを調べました。その結果、検体は呼気でも尿でも良いことがわかりました。また、がん探知犬は固形がんであれば早期がんであってもほぼすべて嗅ぎ分けることができました。現在、この結果をもって山形県金山町と協力して町民を対象にがん探知犬を用いた研究のがん検診を行っています。また、がんの揮発性バイオマーカーの研究はがん探知犬にとどまらず、すでに複数の企業と産学共同体制で e-nose と呼ばれるようながん診断用の最新センサーの開発を進めています。

### 国際交流

NIH への留学は私の人生を豊かにしてくれました。視野を広げ見識を深めることができたからです。当然、多くの友人ができました。大学の国際交流活動を活性化する重要性を感じていたため、後輩たちに海外留学を促す一方で、学生の臨床実習交換プログラムの推進に携わりました。当時、国際交流センター長であった島田隆先生とともに縁が深かったジョージワシントン大学をはじめとして、南カリフォルニア大学、デンバーヘルスなど米国の施設と協定を結び、さらにタイ国のチェンマイ大学、タマサート大学とも協定を結び、交流の枠を広げることができました。以降、多くの学生が海外の臨床実習に参加しています。

2008年に山本保博先生の後任として本学の東南アジア医学研究会会長を務めることになり、これを契機にチェンマイ大学との活動に本格的に参加しました。長年にわたり三樹勝先生が行ってきた胆石調査に加え、タイ北部に多発する胆管がんの早期スクリーニング、HIV陽性者のがんスクリーニング、乳がんの画像診断など多くのプロジェクトを導入しました。これに伴い、この活動に参加する学生数は年々増加しています。また同時に、学生間の交流も本格化したのは喜ばしい成果です。10年前から毎年のようにミャンマーから若い外科医が留学し当科で腹腔鏡手術を研鑽しています。ミャンマーは民主化してからまだ日が浅く、将来の医療の発展が期待されています。そのため、Myanmar-Japan Surgery Workshopを設立し、毎年開催することによって近代的な外科技術の導入を図るよう努めているところです。教育、研究、医療すべての分野において本学がさらに国際化していくことをつよく希望しています。

### おわりに

外科医であるとともに、教育、研究、国際交流と幅広く活動させていただきました。すべてにおいて目標を達成したわけではありませんが、定年を迎え一区切りとなります。大学関係者の皆様のご支援に心から厚く感謝申し上げます。

## 研究業績

- |   |                         |      |     |           |
|---|-------------------------|------|-----|-----------|
| 1. Role of oxygen radicals in 12-0-tetradecanoyl phorbol-13-acetate-induced squamous differentiation of cultured normal human bronchial epithelial cells  | Cancer Res              | 1988 | 48  | 822—825   |
| 2. Human bronchial epithelial cells with integrated SV40 virus T antigen genes retain the ability to undergo squamous differentiation   | Differentiation         | 1988 | 38  | 60—66     |
| 3. Effects of serum, transforming growth factor type beta, or 12-0-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate on ionized cytosolic calcium concentration in normal and transformed human bronchial epithelial cells | Cancer Res              | 1989 | 49  | 63—67     |
| 4. Differential effects of cigarette smoke condensate and its fraction on cultured normal and malignant human bronchial epithelial cells  | Exp Pathol              | 1990 | 38  | 19—29     |
| 5. Serum neuron-specific enolase as a marker of small-cell carcinoma of the esophagus   | J Clin Gastroenterol    | 1990 | 12  | 384—388   |
| 6. Assessment of adventitial involvement of esophageal carcinoma by endoscopic ultrasonography  | Surg Endosc             | 1990 | 4   | 195—197   |
| 7. Detection of direct mutagenesis of cigarette smoke condensate in mammalian cells   | Carcinogenesis          | 1991 | 12  | 685—689   |
| 8. Increases in pulmonary artery pressure and cardiac output due to the inhibition of nitric oxide synthesis during operative stress  | Surg Today              | 1995 | 25  | 927—929   |
| 9. Changes of urinary nitrate and nitrite during treatment of ulcerative colitis  | Digestion               | 1996 | 57  | 170—173   |
| 10. Endoscopic dexamethazone injection following balloon dilatation of anastomotic stricture after esophagogastrectomy  | Am J Surg               | 1997 | 174 | 442—444   |
| 11. The effect of preoperative high dose methylprednisolone in attenuating the metabolic response after oesophageal resection   | Eur J Surg              | 1997 | 163 | 511—517   |
| 12. Telomerase activity in esophageal carcinoma   | J Surg Oncol            | 1997 | 66  | 88—92     |
| 13. Glucocorticoid attenuates a decrease of antithrombin III following major surgery  | J Surg Res              | 1998 | 79  | 158—163   |
| 14. Systemic and pulmonary responses of inflammatory cytokines following esophagectomy  | J Nippon Med Sch        | 1998 | 65  | 42—49     |
| 15. Primary undifferentiated small cell carcinoma of the esophagus  | Hum Pathol              | 1999 | 30  | 216—221   |
| 16. Serum level of cytokeratin 19 fragment(CYFRA21-1) indicates tumour stage and prognosis of squamous cell carcinoma of the oesophagus   | Medical Oncol           | 1999 | 16  | 31—37     |
| 17. Detection of T cell apoptosis after major surgery   | Eur J Surg              | 1999 | 165 | 1020—1023 |
| 18. Detection of circulating anti-p53 antibodies in esophageal cancer patients  | J Nippon Med Sch        | 2000 | 67  | 110—117   |
| 19. Inhibited serum phospholipase A2 activity in hyperbilirubinemia   | Hepato-gastroenterology | 2000 | 47  | 1223—1226 |
| 20. Multiple primary malignant neoplasms in patients with esophageal cancer   | Dis Esophagus           | 2000 | 13  | 226—230   |
| 21. Cyclin D1 over-expression as a prognostic factor in patients with esophageal carcinoma  | J Surg Oncol            | 2001 | 78  | 208—214   |
| 22. Wide-spread distribution of sentinel lymph nodes in esophageal cancer   | J Nippon Med Sch        | 2001 | 68  | 393—396   |
| 23. Role of L-selectin in the development of ventilator-associated pneumonia in patients after major surgery  | J Surg Res              | 2002 | 105 | 123—127   |
| 24. Effects of preoperative chemotherapy on metastatic lymph nodes in esophageal squamous cell carcinoma  | Dis Esophagus           | 2002 | 15  | 226—231   |
| 25. Effectiveness of preoperative chemotherapy using carboplatin (CBDCA) and surgery against an esophageal small cell carcinoma   | Dis Esophagus           | 2002 | 15  | 237—241   |
| 26. Endoscopic mucosal resection scissors for the treatment of early gastric cancer   | Endoscopy               | 2003 | 35  | 611—612   |

- |   |   |      |     |           |
|---|---|------|-----|-----------|
| 27. Serum levels of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor and endostatin in human metastatic liver tumors                            | Hepato-gastroenterology                 | 2003 | 50  | 308—309   |
| 28. Preoperative administration of methylprednisolone attenuates cytokine-induced respiratory failure after esophageal resection                                  | J Nippon Med Sch                        | 2003 | 70  | 16—20     |
| 29. Response to preoperative chemotherapy affects prognosis in esophageal cancer  | Dis Esophagus                           | 2003 | 16  | 99—101    |
| 30. Biological behavior of mucoepidermoid carcinoma of the esophagus  | J Nippon Med Sch                        | 2003 | 70  | 401—407   |
| 31. Detection of lymph node micrometastasis in esophageal carcinoma   | Hepato-gastroenterology                 | 2003 | 50  | 1407—1410 |
| 32. Esophageal motility in Japanese patients with Barrett's esophagus   | J Gastroenterol                         | 2003 | 38  | 1036—1041 |
| 33. Differential expression of TCEAL1 in esophageal cancers by custom cDNA microarray analysis  | Dis Esophagus                           | 2005 | 18  | 37—40     |
| 34. Correlation of hypoxia inducible factor-1 alpha with lymphatic metastasis via vascular endothelial growth factor-C in human esophageal cancer                 | Exp Mol Pathol                          | 2005 | 78  | 123—130   |
| 35. Quantitative detection of p53 mutations in plasma DNA from tobacco smokers  | Cancer Res                              | 2006 | 66  | 8309—8317 |
| 36. Cyclo-oxygenase-2 over-expression is associated with human esophageal squamous cell carcinoma   | J Nippon Med Sch                        | 2006 | 73  | 308—313   |
| 37. Serum p53 antibody as a predictor of early recurrence in patients with postoperative esophageal squamous cell carcinoma                                       | Dis Esophagus                           | 2007 | 20  | 117—122   |
| 38. Young and middle-age associated differences in cytokeratin expression after bone fracture, tissue trauma, and hemorrhage                                      | Am J Surg                               | 2007 | 193 | 61—68     |
| 39. Liver cytokine production and intercellular adhesion molecule-1 expression following bone fracture, tissue trauma and hemorrhage in middle-aged mice          | Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol | 2007 | 292 | 268—274   |
| 40. Increased serum vascular endothelial growth factor following major surgical injury  | J Nippon Med Sch                        | 2007 | 74  | 223—229   |
| 41. Surgical trauma-induced adrenal insufficiency is associated with postoperative inflammatory responses   | J Nippon Med Sch                        | 2007 | 74  | 274—283   |
| 42. SnoN overexpression is predictive of poor survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma  | Ann Surg Oncol                          | 2008 | 15  | 2965—2975 |
| 43. Overexpression of PIK3CA is associated with lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma   | Int J Oncol                             | 2009 | 34  | 767—775   |
| 44. MicroRNA expression in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus: associations with survival  | Clin Cancer Res                         | 2009 | 15  | 6192—6200 |
| 45. Expression of Akt and Mdm2 in human esophageal squamous cell carcinoma  | Exp Mol Pathol                          | 2009 | 87  | 42—47     |
| 46. Inflammatory and microRNA gene expression as prognostic classifier of Barrett's-associated esophageal adenocarcinoma  | Clin Cancer Res                         | 2010 | 16  | 5824—5834 |
| 47. Relationship between altered expression levels of MIR21, MIR143, MIR145, and MIR205 and clinicopathologic features of esophageal squamous cell carcinoma      | Dis Esophagus                           | 2011 | 24  | 523—530   |
| 48. Determination of urinary trypsin inhibitor provides insight into postoperative complications in patients following esophagectomy                              | Exp Ther Med                            | 2012 | 4   | 84—88     |
| 49. Hepatic Pedicle Clamping Does Not Worsen Survival after Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastasis: Results from a Systematic Review and Meta-analysis | Ann Surg Oncol                          | 2013 | 20  | 3771—3778 |
| 50. SnoN/SKIL modulates proliferation through control of hsa-miR-720 transcription in esophageal cancer cells   | Biochem Biophys Res Commun              | 2013 | 30  | 101—106   |
| 51. Combination of protein coding and noncoding gene expression as a robust prognostic classifier in stage I lung adenocarcinoma                                  | Cancer Res                              | 2013 | 73  | 3821—3832 |
| 52. 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   |

- |  |                                    |      |     |           |
|--|------------------------------------|------|-----|-----------|
| 53. Isoperistaltic versus antiperistaltic stapled side-to-side anastomosis for colon cancer surgery: a randomized controlled trial   | J Surg Res                         | 2015 | 196 | 107—112   |
| 54. Abdominoperineal resection provides better local control but equivalent overall survival to local excision of anorectal malignant melanoma: a systematic review              | Ann Surg                           | 2015 | 261 | 670—677   |
| 55. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Oncologic Outcomes of Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis | Ann Surg Oncol                     | 2016 | 23  | 646—654   |
| 56. Impact of Neoadjuvant Chemoradiation on Short-Term Outcomes for Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients: A Meta-analysis   | Ann Surg Oncol                     | 2016 | 23  | 3632—3640 |
| 57. Comparison between metallic stent and transanal decompression tube for malignant large-bowel obstruction   | J Surg Res                         | 2016 | 205 | 474—481   |
| 58. Characteristics predicting laparoscopic skill in medical students: nine years7 experience in a single center   | Surg Endosc                        | 2018 | 32  | 96—104    |
| 59. Lysophosphatidylcholine as a predictor of postoperative complications after colorectal cancer surgery  | Surg Today                         | 2018 | 48  | 936—943   |
| 60. Optimal Interval from Placement of a Self-expandable Metallic Stent to Surgery in Patients With Malignant Large Bowel Obstruction: A Preliminary Study                       | Surg Laparosc Endosc Percutan Tech | 2018 | 28  | 239—244   |



高橋 秀実 大学院教授

#### 略 歴

- |          |   |   |
|----------|---|---|
| 1980年3月  | 日本医科大学医学部卒業   | (2017年3月まで)                                     |
| 1980年5月  | 日本医科大学附属病院第三内科学教室<br>入局 (研究生)   | 1994年10月 日本医科大学微生物学・免疫学教室<br>助教授                |
| 1985年3月  | 日本医科大学大学院医学研究科修了,<br>医学博士 (日本医科大学)  | 1997年4月 日本医科大学微生物学・免疫学教室<br>主任教授                |
| 1987年2月  | 米国国立癌研究所客員研究員<br>(Immunogenetics and Vaccine<br>Research Section, Metabolism Branch,<br>NCI, NIH) J.A. Berzofsky 博士のもと<br>で抗原認識機構, 抗原呈示過程の解明<br>及びHIVに対するワクチンの開発に関<br>する研究に従事 | 1998年4月 京都大学 客員教授 (ウイルス研究所<br>エイズ研究施設感染制御領域)    |
| 1989年10月 | 帰国し日本医科大学微生物学・免疫学<br>教室 助手に着任   | 2005年2月 日本医科大学附属病院 東洋医学科<br>部長 (兼務)             |
| 1990年4月  | 日本医科大学微生物学・免疫学教室<br>講師  | 2006年4月 日本医科大学教務教育委員長 (現 教<br>務部長) (2010年3月まで)  |
| 1992年4月  | 日本医科大学第三内科学教室 兼担  | 2006年4月 日本医科大学学生アドバイザー委員会<br>委員長 (2019年3月まで)    |
|          |   | 2013年4月 日本医科大学附属病院 日本医科大学<br>ワクチン療法研究施設 顧問 (兼務) |
|          |   | 2019年3月 日本医科大学定年退職                              |

#### 主な所属学会及び公的学会委員

- |   |  |
|---|--|
| 日仏医学協力会議エイズ及びレトロウイルス部門委員<br>(1993年~2000年) | ~2016年)                                  |
| 日米医学協力会議エイズ及び感染症部門委員 (1995年               | 日本医科大学医学会 理事 (学術担当, 庶務担当, 学<br>会誌編集委員など) |

日本医科大学医師会 理事  
 日本エイズ学会 理事, 専門医, 学会誌 編集長 (2018  
 年6月まで), 現在は副編集長  
 米国免疫学会 Active Member  
 日本免疫学会 運営委員  
 日本ウイルス学会 評議員  
 日本細菌学会 評議員  
 日本東洋医学会 評議員, 編集委員 (英文査読委員),  
 専門医, 指導医

日本小児東洋医学会 相談役  
 日本中医学会 顧問  
 日本医師会, 認定産業医  
 日本内科学会, 認定医  
 日本消化器病学会, 専門医  
 日本肝臓学会, 専門医  
 日本アレルギー学会, 代議員, 専門医  
 日本感染症学会, ICD (Infection Control Doctor)

#### 主催学会

2007年 第5回日本中医学交流会大会会長  
 2009年 第32回日本小児東洋医学会会長  
 2011年 平成23年度日本東洋医学会東京都部会長

2013年 第25回日本エイズ学会会長  
 2017年 平成29年度日本東洋医学会東京都部会長

#### 英文誌 Editorial Board

Biomedical Research (Biomedical Research Press)  
 Editorial Board  
 Integrative Medicine (Elsevier 社編) Editorial Board  
 Viral Immunology (Mary Ann Liebert 社編) Editorial  
 Board

Journal of Nippon Medical School (JNMS) Editorial  
 Board  
 Traditional & Kampo Medicine (John Willey & Sons  
 社編) Associate Editor

#### 受賞

1995年 日本医科大学医学会奨学賞  
 1996年 日本生命保険協会研究助成賞

1997年 東京都医師会医学研究奨励賞  
 1998年 日本ワックスマン財団学術研究助成 奨励賞

#### 公的研究助成

1. 重点領域研究 (1990年度~1991年度)  
 エイズウイルスに対する特異的細胞傷害性 T 細胞を  
 誘導しうるワクチンの開発  
 2. ガン特別研究 (1991年度)  
 ヒト DNA ミスマッチ修復機構の解明とその発癌への  
 関与  
 3. 重点領域研究 (1992年度~1994年度)  
 エイズ制圧に向けての基礎研究 (柱3: エイズの血液  
 免疫異常)  
 4. 重点領域研究 (1995年度~1997年度)  
 エイズの病態と制圧に関する基礎研究 (柱3: 病態の  
 免疫学的基盤)  
 5. 重点領域研究 (1994年度~1996年度)  
 T 細胞活性化のシグナル伝達  
 6. CREST (1995年度~2000年度)  
 ウイルス持続感染による免疫均衡の破綻とその免疫治  
 療法の開発  
 7. 特定領域研究 A (1998年度~2001年度)  
 エイズ制御のための基礎研究 (柱2: HIV 感染症の病

態と免疫)  
 8. 特定領域研究 (2003年度)  
 HIV 感染細胞を制御する細胞性免疫の解明とその賦  
 活法の開発  
 9. 厚生科学研究費補助金: エイズ対策研究推進事業  
 (1991~1993)  
 HIV 感染による免疫異常に関する研究「HIV 免疫班」  
 10. 厚生科学研究費補助金: ワクチン開発推進事業  
 (1991~1993)  
 「遺伝子組み換え技術を用いたワクチン開発に関する  
 研究班」  
 11. 厚生科学研究費補助金: エイズ対策研究推進事業  
 (1994~1996)  
 HIV 感染による免疫異常に関する研究「HIV 免疫班」  
 12. 厚生科学研究費補助金: エイズ対策研究推進事業  
 (1997~1999)  
 「HIV 感染/AIDS の感染病態とその生体防御に関する  
 研究」  
 13. 厚生科学研究費補助金: エイズ対策研究推進事業



(2000~2002)

「HIV 感染予防に関する研究」

14. 厚生科学研究費補助金：エイズ対策研究推進事業  
(2003~2005)

「HIV 感染予防に関する研究」

15. 厚生科学研究費補助金：エイズ対策研究推進事業  
(2006~2008)

「HIV 感染予防に関する研究」

16. 厚生科学研究費補助金：エイズ対策研究推進事業  
(2009~2012)

「HIV の感染防止, AIDS 発病防止に関する免疫学的基礎研究」

17. 厚生科学研究費補助金：エイズ対策研究推進事業  
(2011~2012)

「日米医学協力を基軸とした HIV/AIDS の研究とアジアとの連携」

18. 厚生科学研究費補助金：エイズ対策研究推進事業  
(2005~2009)

「HIV 感染症における免疫応答の解析とその臨床応用に関する研究」

19. 厚生科学研究費補助金：エイズ対策研究推進事業

(2011)

「HIV 感染症制圧のためのワクチン及び薬剤開発に関する研究」

20. 基盤研究 (C) (2001 年度~2003 年度)

「ヘリコバクター・ピロリウレアーゼ活性を抑制する抗体の認識エピトープの同定」

21. 基盤研究 (C) (2006 年度~2008 年度)

「ピロリ菌ウレアーゼによる B-1 細胞活性化と自己免疫疾患の誘発に関する研究」

22. 基盤研究 (C) (2010 年度~2012 年度)

「膀胱癌に対する BCG 注入療法作用機序の解明」

23. 文部科学省補助金「私立大学戦略的基盤形成支援事業 (癌再発を抑制する抗癌剤との併用を考慮した免疫賦活法開発)」(2013 年~2017 年度)

24. 基盤研究 (C) (2013 年度~2015 年度)

「ランゲルハンス細胞活性化による新たな免疫療法の開発」

25. 基盤研究 (C) (2016 年度~2018 年度)

「V $\gamma$ 1V $\delta$ 1 型  $\gamma\delta$ T 細胞活性化生薬成分の同定：新たな HIV 制御法開発に向けて」

## 記念講演会要旨

### 古代東洋医学と現代免疫学 新たな医学の到来に向けて

高橋 秀実

微生物学・免疫学分野

#### はじめに

今から2000年以上前に記載された中国における最古の医学書である「黄帝内経」は、黄帝と呼ばれる名君とその家臣であった岐伯（きはく）や雷公（らいこう）等の医師群との問答をもとに記載された生理・病理（免疫を含む）などの人体に備わったシステムの解明をもとに、様々な疾病の診断・治療法をまとめたものです。この「黄帝内経」には「真気」これに従い、精神内に守る、病いずくんぞ従い来らんや。あるいは「正気」内に存せば、「邪」犯すあたわず、との記載があります。ここで、「真気」と「正気」とは同義であり、「邪」とは人体内外に存在する病原要因の総称と考えられます。この「真気」と「正気」とは別名「免疫力」と考えられますが、その意味するところは、現代医学における「記憶と特異性」とを具えた「免疫システム」とは些か意味が異なると考えられておりました。すなわち、「黄帝内経」に記載されていた「邪」を制御する「免疫力」は、「記憶と特異性」を具え、抗原に接触することによってその活性化が促進されるとする現代医学における「獲得免疫」を指しているのではなく、体内に侵入・発生した異物を速やかに制御する「自然免疫」の存在を示唆していたものと想定されます。1990年までの免疫学はT細胞ならびにB細胞などのリンパ球群を主体とした「獲得免疫」の解明が主体でありましたが、21世紀を目前とした1990年代、われわれの体内に存在する免疫システムは、異物の存在をその表面に発現した固定型レセプターである toll-like receptor (TLR) によって認識し、それら異物を排除するシステムの存在が解明され、「自然免疫」の存在が明らかとなりました。この「自然免疫」の中心的な役割を演じていた細胞が「樹状細胞」であり、その発見者である Steinman 博士が、没後ではあったものの、2011年にノーベル医学生理学賞を受賞したことは今でもよく覚えております。

#### 衛気と営気

このように、現代免疫学はわれわれの免疫システムが「自然免疫」と「獲得免疫」双方のシステムに大別されることを明らかにして参りましたが、驚くべきことに2000年以上前に記載された「黄帝内経」には、すでにわれわれの免疫システムが2つの異なるシステムによって形成され、それら双方が有機的に作用し合うことによって生体防御システムが構築されることを見出しておりました。すなわち、体内の免疫システムは体表面に局在し、侵入異物の制御に関わる「衛気（えき）」と呼ばれるシステムと、栄養素の吸収による体組織の構築に関わる「栄気あるいは営気（えいき）」と呼ばれるシステムとに大別されることが記載されております。この黄帝内経に記載された内容は、「衛気」は「Defense Qi」, 「栄気（営気）」は「Nutritional Qi」と英文として訳出されており、まさにそれぞれの内容が見事に表現されております。今後は、「Defense Qi」と「Nutritional Qi」との相互作用により生体防御システムが構築されていることが、科学的にも解明されてくるものと考えられます。

#### タンパク質抗原と脂質抗原：MHC分子とCD1分子

ここで注目すべきこととして、「獲得免疫システム」は主として遺伝子により構築された「タンパク質」をT細胞レセプターあるいはB細胞レセプターを介して特異的に認識応答するのに対し、「自然免疫システム」は「脂質」あるいは「糖脂質」によって活性化することです。そして前者「タンパク質」抗原は個体内で統一されている「MHC」と呼ばれる抗原提示分子によって捕捉提示されるのに対し、後者（糖）脂質抗原は、新たに注目を集めている種特異的なCD1という抗原提示分子を介して提示されていることが明らかとなって参りました。このCD1という脂質抗原提示分子は、人類の中では全く共通であり、チンパンジーとは酷似しているものの、サルはCD1分子とは異なっております。CD1分子の生物学的な役割の詳細は不明ですが、このCD1分子が一致した個体では、同じウイルスに感染し同じような病態が惹起されることが判明して参りました。例えば、ヒトとチンパンジーはHIV (human immune-deficiency virus) という免疫不全を引き起こすウイルスに罹患するのに対し、サルはHIVには罹患せず

SIV (simian immune-deficiency virus) というレトロウイルスに罹患し免疫不全状態に陥ります。

### 自然免疫と獲得免疫双方を制御する樹状細胞

以上、2種類の異なる免疫システムに関し説明をして参りましたが、「獲得免疫システム」と「自然免疫システム」双方を繋ぎ、両者の制御を担う細胞が、上述した「樹状細胞」だと考えられます。事実「樹状細胞」上には、MHC分子ならびにCD1分子双方が発現し、「タンパク抗原」ならびに「(糖)脂質抗原」を介して、MHC分子を介した獲得免疫実行部隊である「キラー T 細胞」や「ヘルパー T 細胞」、あるいは「CD1」分子を介した自然免疫実行部隊である「ナチュラルキラー T (NKT) 細胞」や「ガンマ・デルタ ( $\gamma\delta$ ) 型 T 細胞」の制御を行っております。最近私も、前者 NKT 細胞が、後世への遺伝情報の伝達を制御するために妊娠時のウイルス感染などに伴い遺伝情報の異なる固体が発生した場合には「流産」を惹起すること、また、生薬由来の脂質抗原が  $\gamma\delta$  型 T 細胞を特異的に活性化すること、ならびに活性化された  $\gamma\delta$  型 T 細胞が HIV を含めわれわれの「進化」に参与するウイルス増殖の制御を行っていることを見出しました。すなわち、CD1分子は、自然免疫担当細胞を介し「体内因子の情報制御」を、MHC分子は獲得免疫担当細胞を介し「体外因子による情報制御」を担うものとしての視点から研究を展開して参りました。

### 樹状細胞活性化を担う「丸山ワクチン」

このような中、私も体内に発生した「腫瘍(癌)」が様々な腫瘍因子を放出することによって、腫瘍内の「樹状細胞」の機能を低下させることを見出し、樹状細胞の機能が低下した状態では、様々な T 細胞の機能が障害されることを見出しました。そして、機能低下を起こした免疫抑制型樹状細胞 (tolerogenic DC) が、その表面に発現した CD1 分子を介して脂質抗原で活性化されると、免疫活性型樹状細胞 (immunogenic DC) に変換され抗腫瘍免疫が誘導されることを見出しました。一般に CD1 分子は、マウスでは CD1d 分子しか発現されていないため、マウス CD1d 分子をその特異抗原脂質分子である、 $\alpha$ -Galactosyl Ceramide ( $\alpha$ -GalCer) で刺激した場合、マウス個体内の腫瘍塊が、見事に縮小することを見出し報告しました。また、ヒト樹状細胞においては、CD1d 分子のみならず、CD1a, CD1b, CD1c 分子が発現していることを確認した上で、CD1a に対する特異的脂質抗原分子である Squalene では樹状細胞の明らかな活性化が認められなかったのに対し、CD1b 分子の特異的脂質抗原分子である結核菌由来のミコール酸 (mycolic acid) で樹状細胞を刺激した場合、樹状細胞が活性化されることを見出しました。さらにはミコール酸で活性化された樹状細胞を腫瘍抗原で暴露した場合、近傍の T 細胞が腫瘍特異的なキラー T 細胞へと誘導されることを見出しました。故丸山千里博士は、「皮膚結核患者には発癌患者が少なく、かつ癌の進行が遅い」という視点に立脚し、結核菌から「丸山ワクチン」を開発されました。丸山ワクチンには、この結核菌由来のミコール酸が含有されております。すなわちこれまでの私の研究により、「丸山ワクチン」の科学的な作用機序を解き明かすことができたものと確信致しております。

### おわりに

以上、私のこれまでの研究生活を振り返ってみますと、米国に渡るまでの 1980 年代から 1990 年代半ばまでは、合成ペプチドを用いたタンパク質による「獲得免疫」の研究に勤しんで参りました。1990 年に樹皮から抽出したサポニンに遭遇し、Nature 誌の News and Views に「Fresh pathway to follow」として取り上げられた樹状細胞におけるその興味深い新たな抗原提示能 (cross-presentation) に出会い、1993 年には抗原を付与した樹状細胞によるキラー T 細胞を主体とした「獲得免疫」活性化法を見出すとともに、客員教授として赴任した京都大学では、2000 年から種族内で固定化された CD1 分子の意義を考えるに至りました。そして現在、CD1 分子群の意義を考えるようになるとともに、「脂質抗原」による「自然免疫システム」制御に関する研究を展開するに至り、「樹状細胞」を介した生体制御の意義を見出すようになりました。こうした「脂質制御の医学」は、現代免疫学の中で新たな発展をとげ、「黄帝内経」に記されていた「衛氣」ならびに「榮(營)氣」の本質を解明することになり、今後の医学の本質を知る上で非常に大切な事実を提示するようになると思います。まさに、タイトルにも記した「古代東洋医学と現代免疫学：新たな医学の到来に向けて」のとおりであります。以上、述べて参りましたように、私自身は運命の赴くまま、内科学を中心に、免疫学、そして東洋医学と科学的な研究、あるいは患者さんや学生さんから得られる情報をもとに学んできました。今後はどのような人生が待ち受けているかわかりませんが、天命に従い、これからも現場から学んでゆくことを大切にしたいと考えております。

## 主たる研究業績

(英文原著・総説)

- |   |                        |      |     |           |
|---|------------------------|------|-----|-----------|
| 1. An immunodominant epitope of the human immunodeficiency virus envelope glycoprotein gp160 recognized by class I major histocompatibility complex molecule-restricted murine cytotoxic T lymphocytes                | Proc Natl Acad Sci USA | 1988 | 85  | 3105—3109 |
| 2. Antigen processing for presentation to T lymphocytes: Function, mechanisms, and implications for the T-cell repertoire (Review)  | Immunol Rev            | 1988 | 106 | 5—31      |
| 3. Identification of proteases that process distinct epitopes on the same protein   | J Immunol              | 1989 | 142 | 2221—2229 |
| 4. A single amino acid interchange yields reciprocal CTL specificities for HIV-1 gp160  | Science                | 1989 | 246 | 118—121   |
| 5. Structural requirements for class-I MHC molecule-mediated antigen presentation and cytotoxic T-cell recognition of an immunodominant determinant of HIV envelope protein   | J Exp Med              | 1989 | 170 | 2023—2035 |
| 6. Induction of CD8+ cytotoxic T cells by immunization with purified HIV-1 envelope protein in ISCOMs   | Nature                 | 1990 | 344 | 873—875   |
| 7. An immunodominant class I-restricted cytotoxic T lymphocytes determinant of human immunodeficiency virus type 1 induces CD4 class II-restricted help for itself  | J Exp Med              | 1990 | 171 | 571—576   |
| 8. Excess $\beta$ 2-microglobulin promotes functional peptide association with purified soluble class I MHC molecules   | Nature                 | 1991 | 349 | 74—77     |
| 9. Detection of cytotoxic T lymphocytes specific for synthetic peptides of gp160 in HIV-seropositive individuals  | J Immunol              | 1991 | 146 | 2214—2219 |
| 10. Induction of broadly crossreactive cytotoxic T cells recognizing an HIV-1 envelope determinant  | Science                | 1992 | 255 | 333—336   |
| 11. Antigen processing and presentation (Review)  | Microbiol Immunol      | 1993 | 37  | 1—9       |
| 12. Induction of CD8+ cytotoxic T lymphocytes by immunization with syngeneic irradiated HIV-1 envelope derived peptide-pulsed dendritic cells   | Int Immunol            | 1993 | 5   | 849—857   |
| 13. Molecular analysis of the same HIV peptide functionally binding to both a class I and a class II MHC molecule   | J Immunol              | 1995 | 154 | 1973—1986 |
| 14. DCC protein expression in hematopoietic cell populations and its relation to leukemogenesis   | J Clin Invest          | 1996 | 97  | 852—857   |
| 15. Inactivation of human immunodeficiency virus (HIV)-1 envelope-specific CD8+ cytotoxic T lymphocytes by free antigenic peptide: a self-veto mechanism?   | J Exp Med              | 1996 | 183 | 879—889   |
| 16. Reciprocal cytotoxic T lymphocyte cross-reactivity interactions between two major epitopes within HIV-1 gp160   | J Immunol              | 1996 | 154 | 4399—4411 |
| 17. Systemic and local immune responses against Helicobacter pylori urease in patients with chronic gastritis: distinct IgA and IgG productive sites  | GUT                    | 1999 | 43  | 168—175   |
| 18. Purification of antigenic peptide from murine hepatoma cells recognized by Class-I major histocompatibility complex molecule-restricted cytotoxic T-lymphocytes induced with B7-1-gene-transfected hepatoma cells | J Hepatol              | 1999 | 30  | 1119—1129 |
| 19. Identification of an antigenic epitope in Helicobacter pylori urease that induces neutralizing antibody production  | Infect Immune          | 2001 | 69  | 6597—6603 |
| 20. Homeostatic regulation of intestinal villous epithelia by B lymphocytes   | J Immunol              | 2002 | 168 | 2626—2633 |
| 21. Predominant role of T cell receptor (TCR)-alpha chain in forming preimmune TCR repertoire revealed by clonal TCR reconstitution system  | J Exp Med              | 2002 | 195 | 991—1001  |
| 22. Rapid induction of apoptosis in CD8+ HIV-1 envelope-specific murine CTLs by short exposure to antigenic peptide   | J Immunol              | 2002 | 169 | 6588—6593 |
| 23. Induction of hepatic injury by hepatitis C virus-specific CD8+ murine cytotoxic T lymphocytes in transgenic mice expressing the viral structural genes  | BBRC                   | 2003 | 301 | 330—337   |

24. Breast milk macrophages spontaneously produce granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and differentiate into dendritic cells in the presence of exogenous interleukin-4 alone	Immunology	2003	108	189—195
25. Perforin-dependent killing of tumor cells by Vgamma1Vdelta1-bearing T-cells	Immunol Lett	2003	86	113—119
26. Down-regulation of Toll-like receptor expression in monocyte-derived Langerhans cell-like cells: implications of low-responsiveness to bacterial components in the epidermal Langerhans cells	BBRC	2003	306	674—679
27. Antigen presentation in vaccine development (Review)	CIMID	2003	26	309—328
28. Induction of CD4+ murine natural killer T-like cells by immunization with syngeneic thymoma expressing embryonic alpha-fetoprotein	Cell Immunol	2003	226	1—10
29. Age-dependent decrease of polymeric Ig receptor expression and IgA elevation in ddY mice: a possible cause of IgA nephropathy	Lab Invest	2004	84	63—70
30. Polyriboinosinic polyribocytidylic acid [poly (I: C)]/TLR3 signaling allows class I processing of exogenous protein and induction of HIV-specific CD8+ cytotoxic T lymphocytes	Int Immunol	2004	16	55—63
31. Resistance to viral infection by intraepithelial lymphocytes in HIV-1 P18-I10-specific T-cell receptor transgenic mice	BBRC	2004	316	356—363
32. In vivo priming of natural killer T cells by dendritic cells pulsed with hepatoma-derived acid-eluted substances	Cancer Immunol Immunother	2004	53	383—390
33. Endogenously expressed HIV-1 nef down-regulates antigen-presenting molecules, not only class I MHC but also CD1a, in immature dendritic cells	Virology	2004	326	79—89
34. Transmission of macrophage-tropic HIV-1 by breast-milk macrophages via DC-SIGN	J Infect Dis	2005	191	174—181
35. Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells by Helicobacter pylori urease	Infect Immune	2006	74	248—256
36. Importance of gastrointestinal ingestion and macromolecular antigens in the vein for oral tolerance induction	Immunology	2006	119	167—177
37. Molecular analysis of TCR and peptide/MHC interaction using P18-I10-derived peptides with a single D-amino acid substitution	Biophysical J	2007	92	2570—2582
38. Suppression of virus replication via down-modulation of mitochondrial short chain enoyl-CoA hydratase in human glioblastoma cells	Antiviral Res	2007	75	152—158
39. Suppression of an already established tumor growing through activated mucosal CTLs induced by oral administration of tumor antigen with cholera toxin	J Immunol	2008	180	4000—4010
40. Hepatitis C virus and disrupted interferon signaling promote lymphoproliferation via type II CD95 and interleukins	Gastroenterology	2009	137	285—296, 296.e1
41. A possible mechanism of intravesical BCG therapy for human bladder carcinoma: involvement of innate effector cells for the inhibition of tumor growth	Cancer Immunol Immunother	2009	58	1245—1255
42. Species-specific CD1-restricted innate immunity for the development of HIV vaccine (Review)	Vaccine	2010	28	B3—B7
43. Induction of tumor-specific acquired immunity against already established tumors by selective stimulation of innate DEC-205(+) dendritic cells	Cancer Immunol Immunother	2010	59	1083—1095
44. Inhibition of DC-SIGN-mediated transmission of human immunodeficiency virus type 1 by Toll-like receptor 3 signalling in breast milk macrophages	Immunology	2010	130	597—607
45. Production of autoantibodies by murine B-1a cells stimulated with Helicobacter pylori urease through toll-like receptor 2 signaling	Infect Immun	2011	79	4791—4801
46. HTLV-I-infected breast milk macrophages inhibit monocyte differentiation to dendritic cells	Viral Immunol	2012	25	106—116
47. Disruption of maternal immune balance maintained by innate DC subsets results in spontaneous pregnancy loss in mice	Immunobiol	2012	217	951—961
48. Induction of apoptosis-resistant and TGF-β-insensitive murine CD8(+) cytotoxic T lymphocytes specific for HIV-1 gp160	Cell Immunol	2012	280	138—147

- |  |                          |      |     |           |
|--|--------------------------|------|-----|-----------|
| 49. Induction of rapid apoptosis for class I MHC molecule-restricted CD8(+) HIV-1 gp160-specific murine activated CTLs by free antigenic peptide in vivo   | Int Immunol              | 2013 | 25  | 11—24     |
| 50. E-cadherin interactions are required for Langerhans cell differentiation   | Eur J Immunol            | 2013 | 43  | 270—280   |
| 51. Increased mitochondrial functions in human glioblastoma cells persistently infected with measles virus   | Antiviral Res            | 2013 | 99  | 238—244   |
| 52. Inactivation of tumor-specific CD8 <sup>+</sup> CTLs by tumor-infiltrating tolerogenic dendritic cells   | Immunol Cell Biol        | 2013 | 91  | 545—555   |
| 53. A possible origin of emerged HIV-1 after interrupting anti-retroviral therapy  | Biomed Res               | 2014 | 35  | 1—8       |
| 54. Inhibition of R5-tropic HIV type-1 replication in CD4 <sup>+</sup> natural killer T cells by $\gamma\delta$ T lymphocytes  | Immunology               | 2014 | 141 | 596—608   |
| 55. Effects of Dendritic Cell Subset Manipulation on Airway Allergy in a Mouse Model   | Int Arch Allergy Immunol | 2015 | 168 | 219—232   |
| 56. Dichloroacetate induces cell cycle arrest in human glioblastoma cells persistently infected with measles virus: a way for controlling viral persistent infection   | Antiviral Res            | 2015 | 113 | 107—110   |
| 57. Hemopoietic cell kinase (Hck) and p21-activated kinase 2 (PAK2) are involved in the down-regulation of CD1a lipid antigen presentation by HIV-1 Nef in dendritic cells                                       | Virology                 | 2016 | 487 | 285—295   |
| 58. $\alpha$ -Galactosylceramide-activated murine NK1.1(+) invariant-NKT cells in the myometrium induce miscarriages in mice   | Eur J Immunol            | 2016 | 46  | 1867—1877 |
| 59. Suppression of murine tumour growth through CD8 <sup>+</sup> cytotoxic T lymphocytes via activated DEC-205 <sup>+</sup> dendritic cells by sequential administration of $\alpha$ -galactosylceramide in vivo | Immunology               | 2017 | 151 | 324—339   |
| 60. Differentiation of Langerhans Cells from Monocytes and Their Specific Function in Inducing IL-22-Specific Th Cells   | J Immunol                | 2018 | 201 | 3006—3016 |



大野 曜吉 大学院教授

#### 略 歴

- |          |                              |           |                           |
|----------|------------------------------|-----------|---------------------------|
| 1978年 3月 | 東北大学医学部卒業                    | 1985年 6月  | 琉球大学助手（医学部・法医学教室）         |
| 1978年 4月 | 東北大学大学院医学研究科博士課程社会医学系法医学専攻入学 | 1985年 11月 | 琉球大学助教授（医学部・法医学教室）        |
| 1981年 4月 | 日本学術振興会大学院博士課程特別研究員          | 1990年 6月  | 日本大学医学部助教授（法医学教室）         |
| 1982年 3月 | 東北大学大学院医学研究科博士課程社会医学系法医学専攻修了 | 1992年 5月  | 日本医科大学教授（法医学教室主任）         |
| 1982年 4月 | 東北大学助手（医学部・法医学教室）            | 2002年 4月  | 日本医科大学大学院医学研究科法医学分野 大学院教授 |
|          |                              | 2019年 3月  | 日本医科大学定年退職                |

#### 主な研究領域

法医学

#### 所属学会

日本法医学会 評議員，理事，監事  
日本賠償科学会 評議員，理事  
日本法中毒学会 評議員，理事

The International Association of Forensic Toxicologists 会員

#### 学会活動

第71回日本法医学会関東地方会会長（2002年）  
第45回日本賠償科学会研究会会長（2004年）

日本法中毒学会第29年年会会長（2010年）

### 公的委員

2014年4月～2017年3月 法務省刑事施設被収容者不  
服審査調査検討会委員

### 社会活動など

1991年11月～2018年3月 東京都監察医務院非常勤  
監察医

1998年4月～2006年3月 早稲田大学大学院法学研究  
科非常勤講師

1998年4月～現在まで 早稲田大学法学部非常勤講師

2004年4月～現在まで 早稲田大学大学院法務研究科  
非常勤講師

2011年4月～現在まで 専修大学大学院法務研究科客  
員教授

2014年9月～現在まで 慶應義塾大学大学院法務研究  
科非常勤講師

2008年11月 中国山西医科大学客座教授（第167号）

2011年9月～2014年9月 中国浙江警察学院名誉教授

2015年9月～2018年9月 中国西安交通大学医学部客  
座教授

2015年9月～2020年9月 中国浙江警察学院名誉教授



## 記念講演会要旨

## トリカブト事件とその実験的検討

大野 曜吉

法医学分野

はじめに

1978年、東北大学を卒業し大学院、助手を経て、琉球大学助教授となっていた1986年5月、その後の人生に大きな影響を与えた一解剖例と遭遇した。いわゆる「トリカブト殺人事件」である。本学を定年退職するにあたり、日本医科大学に転任以降の事件に関連した本教室の研究結果を紹介したい。

事件の概要は字数の制限上省略せざるを得ないが、被疑者（被害者の夫）逮捕（1991年7月）後トリカブト毒とともにフグ毒も使われたことが判明した。aconitineとtetrodotoxinはともに興奮性細胞膜のナトリウムチャンネルに作用するが、tetrodotoxinは膜興奮時のナトリウムの流入を阻害するのに対し、aconitineは逆にチャンネルを開きナトリウムの細胞内への流入を促進するとされる。そのため両者の拮抗作用により死亡時間を遅らせる効果が考えられた。そこでマウスにaconitineとtetrodotoxinを混合投与したところ、aconitine経口3 mg/kg単独群では全例死亡したが、tetrodotoxin 0.33 mg/kg混合群では5例中2例が生存、死亡時間も延長した。この実験を踏まえて教室での両毒物についての研究が開始された。

## I. アコニチン系アルカロイドの体内動態

## (1) GC/MSによるマウス血中アコニチンの分析

aconitineの体液および諸臓器からの抽出法とBond Elut Certifyを用いた精製法を確立した。「tetrodotoxinはaconitineと比較して代謝・消失速度が速いため、aconitineの毒作用が遅れて発現した」との仮説のもと、マウスを用いてaconitineの血中濃度を経時的にGC/MSにて測定し、aconitine 0.3 mg/kgおよび0.35 mg/kg腹腔内投与における血中消失速度・半減期を求めた。

## (2) GC/MSによるマウス臓器中アコニチンの分析

aconitine投与マウスにおいて経時的に臓器中濃度と血中濃度を比較した。0.3 mg/kgのaconitineを腹腔内投与すると、aconitine濃度は血液・心・肝・腎で15分後にそれぞれ最高値を示し、120分後まで肝・腎では血液・心よりも遥かに高濃度を示した。中毒死の検査には臓器の濃度分析が有効であることが示された。

## (3) 腐敗死体・臓器中のアコニチン系アルカロイドの分析

aconitine中毒死が疑われた水中死体事例の検討のため、マウスをaconitine経口投与で中毒死させ、死体保存群（死体を水没させて20℃および35℃の恒温槽内で最長4週間保存した後に肝臓・脳を摘出）と臓器保存群（死亡直後に肝臓・脳を摘出して同条件で保存）を作成。各臓器を細切してBond Elut SIカートリッジを用いた固相抽出後にGC/MSによるaconitine及び代謝物の定量を行った。両群とも、aconitine類全量（aconitine + benzoyleaconine + aconine）に占めるaconitineの割合は次第に低下し、代謝物の割合が増加する傾向が見られたが、4週経過した試料でもaconitineの減少率は数%程度に過ぎなかった。したがって、死後4週間程度ではaconitine濃度は大きく低下するわけではなく、腐敗臓器から十分中毒の評価をし得ると結論された。

## (4) 慢性アコニチン投与マウスのアコニチン系アルカロイド濃度変化と心電図への影響

マウスにaconitineを最長22日間投与し、aconitineの生体への影響を検証した。マウスにaconitine 1回1.0 mg/kgを経口投与した。急性群（初回投与のみ）は投与後0, 15, 30, 60, 90, 120分, 24時間群に、慢性群（連日投与）は1, 3, 7, 10, 15, 19, 22日群に分類した。全個体に対して投与開始直前より最長90分間心電図を記録後、直ちに臓器（肝臓・腎臓・心臓）・血液を採取、濃度分析直前まで-80℃で冷凍保存した。初回aconitine投与後3~15分後にマウスは嘔吐様運動を始め、約3時間持続した。本症状は実験第22日まで変化しなかった。aconitine投与後30~60分後より下痢を起こす個体を認めた。第22日でも下痢を認めた。また投与後2~12分後に突然痙攣した個体は直後に死亡した。死亡率は第0~3日で高く、慢性投与の日数の経過とともに徐々に死亡率が減少する傾

向を認めた。aconitine 血中濃度は経日的に低下傾向を示し、逆に benzoylaconine・aconitine は増加傾向を示した。また心電図では初期に見られた心室頻拍や心室細動が慢性投与で消失していくことが観察された。

## II. アコニチン・テトロドトキシン混合投与時の生体内薬物動態

### (1) カラムスイッチング LC/ESI/MS を用いたマウス試料中テトロドトキシンの分析

tetrodotoxin の分析法としてカラムスイッチング LC/ESI/MS を用いた微量分析を検討した。tetrodotoxin はエレクトロスプレー (ESI) でイオン化良好で、フラグメント電圧 100 V において最大強度の  $[M+H]^+$  イオン  $m/z320.1$  が観察された。この条件で tetrodotoxin は 18.6 分で溶出され、検量線、再現性とも良好であった。検出限界は 0.1 ~ 0.2 ng/mL で、10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を腹腔内投与したマウス血清中 tetrodotoxin 濃度は、投与後 5 分で 0.9 ng/mL、15 分で 0.8 ng/mL、30 分で 2.4 ng/mL、45 分で 1.4 ng/mL、60 分で 0.7 ng/mL であった。したがって、ピークは aconitine よりやや遅く、消失はやや早いものと思われた。

### (2) 経時的血清中アコニチン濃度変化におよぼすテトロドトキシンの影響

マウスを用いて aconitine と tetrodotoxin の体内動態に関する相互作用について検討した。マウスに aconitine 0.3 mg/kg (単独群)、aconitine 0.3 mg/kg、tetrodotoxin 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (混合群) を腹腔内投与した。混合群では単独群に比べ aconitine 濃度が低く、benzoylaconine 濃度が高かったことから、tetrodotoxin の影響下で aconitine 代謝に何らかの変化が生じていることが示唆された。

### (3) アコニチン・テトロドトキシン混合投与による心電図への影響

aconitine と tetrodotoxin の混合投与によってマウス心電図上にどのような変化が起こるかを検討した。マウスに、aconitine 単独 (A 群)、tetrodotoxin 単独 (B 群)、aconitine・tetrodotoxin 混合 (C 群) を腹腔内投与し、心電図を記録した。これらから不整脈開始及び持続時間、R-R インターバル、VT・VF といった重篤な不整脈の程度や頻度について検討した。その結果、A・C 群では R-R インターバルに著明な変化が見られたのに対し、B 群では明瞭な変化は認められなかった。A 群では、心電図上で VT や VF が頻回に観察され、異常波の継続時間は aconitine 濃度に用量依存的であった。実験中に死亡した個体数は高濃度ほど多く、致死性不整脈が原因と考えられた。B 群の心電図には変化が見られなかった。C 群では aconitine 0.15 mg/kg + tetrodotoxin 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の混合群で、心電図の VT・VF はおさえられるが、異常波が長く続く傾向が見られた。さらに tetrodotoxin を増やすと、死亡数が急増した。一方、aconitine 0.4 mg/kg + tetrodotoxin 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の混合群では、心電図の波形に異常が出現するまでの時間が延長するものが見られ、VT や VF はその頻度・程度が減弱・消失する傾向が見られた。以上、aconitine が LD<sub>50</sub> (0.308 mg/kg) 以上の場合には心電図上も致死率からも拮抗的に作用する例があることが再確認された。しかし、一方で、早期に死亡するものも見られ、心電図以外のモニタリングも必要と考えられた。

### (4) 混合投与による心電図・呼吸・酸素飽和度への影響

そこで心電図のみならず呼吸数、血中酸素飽和度を比較したところ、早期死亡が急増した tetrodotoxin と aconitine の同時投与群では、tetrodotoxin による呼吸抑制が死因になったことが明らかとなった。また死亡率の低下や死亡時間の延長など aconitine による心臓毒性を弱めた組み合わせも観察された。tetrodotoxin は、中枢神経系のサブタイプ Nav1.1、Nav1.2、Nav1.3、Nav1.6 や骨格筋タイプの Nav1.4 では半数阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) は 10 nM 程度であるが、心筋タイプの Nav1.5 では  $\mu\text{M}$  オーダーの IC<sub>50</sub> を示すため、tetrodotoxin の Nav1.5 に対する作用は非常に低いというこれまでの知見から考えると、低濃度で aconitine と同時に投与する場合、aconitine の心臓毒性を tetrodotoxin が抑えることは難しいと予測されたが、本動物実験結果はその予測に反していた。これは、心臓において、すでに報告がある Nav1.5 以外にも tetrodotoxin 感受性のサブタイプが発現しているという報告を裏付けるものであり、その影響はこれまで考えられているより顕著であると考えられた。

## おわりに

以上、本教室で行われた aconitine と tetrodotoxin の毒性に関する研究を紹介した。両毒物を混合投与したときの死亡に至る機序や相互作用にはまだ不明な部分が残っているが、これまで研究に従事した教員・大学院生・研究生らの努力と尽力にはあらためて感謝したい。そして、法医中毒分析の進歩・発展により毒物を用いた犯罪が防止されることを願うものである。

## 主たる研究業績

## 論文 (筆頭, 主要のみ)

1. Estimation of Postmortem Interval from Rectal Temperature by Use of Computer	Med Sci Law	1980	20	115—125
2. Homicidal and Camouflaged Carbon Monoxide Poisoning in Japan	Z Rechtmed	1982	88	297—304
3. A Simple Method for Calculating the Probability of Excluding Paternity with Any Number of Codominant Alleles	Forensic Sci Int	1982	19	93—98
4. Sex Determination from Buccal Mucosa and Hair Root by the Combined Treatment of Quinacrine Staining and the Fluorescent Feulgen Reaction using a Single Specimen	Forensic Sci Int	1986	31	119—128
5. Calculation of the True Length from Length and Width of an Open Wound	Res Pract Forens Med	1990	33	103—106
6. The Influence of Tetrodotoxin on the Toxic Effects of Aconitine in vivo	Tohoku J Exp Med	1992	167	155—158
7. Toxicokinetics of Aconitine in vivo	Adv Leg Med	1997	3	516—519
8. THE EXPERIMENTAL APPROACH TO THE MURDER CASE OF ACONITE POISONING	Journal of Toxicology: Toxin Reviews	1998	17	1—11
9. Gas chromatographic/mass spectrometric analysis of aconitine; changes of aconitine level in several organs after its administration to mice	Jpn J Forensic Toxicol	2003	21	38—46
10. Influence of putrefaction on concentrations of aconitum alkaloids in tissues	Jpn J Forensic Toxicol	2003	21	235—244
11. Effects of long-term administration of aconitine on electrocardiogram and tissue concentrations of aconitine and its metabolites in mice	Forensic Sci Int	2005	148	21—29
12. Effects of chronic administrations of aconitine on body weight and rectal temperature in mice	J Ethnopharmacol	2006	105	89—94
13. An accidental case of aconite poisoning due to Kampo herbal medicine ingestion	Leg Med	2009	11	132—135
14. Fatal penetrating head injury by bamboo fragments	Leg Med	2012	15	99—102
15. Antagonistic Effects of Tetrodotoxin on Aconitine-induced Cardiac Toxicity.	J Nippon Med Sch	2013	80	350—361
16. Tetrodotoxin-Mediated Delay in Aconitine Toxicity: A Murder in Okinawa	Forensic Sci Rev	2014	16	218—221
17. Quantitative analysis of quazepam and its metabolites in human blood, urine, and bile by liquid chromatography-tandem mass spectrometry	Forensic Sci Int	2014	241	e5—e12
18. Forensic toxicological analyses of drugs in tissues in formalin solutions and in fixatives	Forensic Sci Int	2015	249	165—172
19. Structural analysis of quazepam metabolites in bile by ion trap time-of-flight mass spectrometry	Forensic Sci Int	2015	256	7—16
20. Real-time PCR assay for the detection of picoplankton DNA distribution in the tissues of drowned rabbits	Leg Med	2016	20	33—36
21. Metabolic pharmacokinetics of early chronic alcohol consumption mediated by liver alcohol dehydrogenases 1 and 3 in mice	J Gastroenterol Hepatol	2018	33	1912—1919
22. Association between sudden unexpected deaths in bathtubs and ambient temperature among elderly Japanese adults: A time-series regression study	Leg Med	2019	36	21—27
23. 42種の索条で緊縛された特異な死体例	法医学の実際と研究	1979	22	187—196
24. 連続嬰兒殺事件	法医学の実際と研究	1981	24	83—88
25. 死後産生エタノールについて	法医学の実際と研究	1982	25	73—77
26. 保険金殺人事件	法医学の実際と研究	1982	25	85—88
27. 脳性麻痺発症因子の分析	法医学の実際と研究	1982	25	141—158
28. 画像処理システムを用いた皮下出血の判定	SENAC	1984	17	25—33
29. 沖縄県におけるデジタル温度計による直腸温測定の試行と死後経過時間推定について	法医学の実際と研究	1985	28	179—183

30. 胸部刺創後に劇症肝炎を併発した死亡例の臨床的検討	法医学の実際と研究	1986	29	195—201
31. 法医鑑定例概要のデータベース化に関する研究	法医学の実際と研究	1986	29	235—240
32. 法医剖検例のデジタル画像検索システムに関する研究	法医学の実際と研究	1987	30	245—250
33. 画像処理を用いた皮膚色からの死後経過時間の推定	法医学の実際と研究	1987	30	251—256
34. 感電による他殺の1例	法医学の実際と研究	1987	30	185—189
35. 沖縄県におけるデジタル温度計による直腸温測定と死後経過時間推定の実際と問題点	法医学の実際と研究	1988	31	307—311
36. ガスクロマトグラフィー/セレクトッドイオンモニタリングによるアコニチン系アルカロイドの分析	衛生化学	1988	34	359—365
37. 小型カラー画像処理装置による皮膚色からの死後経過時間推定システムの開発	法医学の実際と研究	1989	32	177—181
38. 頭部の発見されないバラバラ殺人事件の死因鑑定例	法医学の実際と研究	1989	32	269—276
39. 無限円柱モデルによる直腸温降下曲線法のコンピュータシミュレーションプログラム	法医学の実際と研究	1990	33	335—341
40. 小型画像処理装置による皮下出血・死斑の判定	日大医学雑誌	1991	50	499—504
41. 「病死か災害死か」民事鑑定例	法医学の実際と研究	1991	34	231—235
42. 異状死体と行政解剖	日医大誌	1992	59	55—57
43. 小型画像処理装置による剖検例画像データベースの構築	法医学の実際と研究	1992	35	129—134
44. 直腸温降下曲線法による死後経過時間推定	日医大誌	1993	60	1—6
45. 刑事裁判控訴審における創傷鑑定の1例	法医学の実際と研究	1994	37	351—359
46. 火葬骨鑑定の1例	法医学の実際と研究	1996	39	67—70
47. 法医鑑定の立場から(2)創傷鑑定の読み方“連載 科学鑑定の動き 8”	季刊 刑事弁護	1997	11	106—110
48. 法医鑑定の立場から(4)薬物鑑定の読み方“連載 科学鑑定の動き 10”	季刊 刑事弁護	1998	13	134—140
49. 異状死体	救急・集中治療	2001	13	e11—e14
50. ある殺人事件裁判に関する直腸温および胃内容についての人体実験例	法医学の実際と研究	2002	45	181—187
51. 早稲田大学法学部賠償医学を担当して	賠償科学	2002	28	87—80
52. 保険金支払紛争例における鑑定：鑑定人の立場から	賠償科学	2003	29	37—45
53. 3次元CTが運転者の特定に役立った2人乗りバイク事故	法医学の実際と研究	2004	47	109—112
54. 散弾銃による殺人事例	法医学の実際と研究	2004	47	79—83
55. 焼死体の顔面表皮剥離による身元確認	法医学の実際と研究	2005	48	143—145
56. コンピュータスーパーインポーズにより受傷部位から成傷器を特定し得た轢過事故剖検例	法医学の実際と研究	2006	49	107—110
57. アコニチン毒に関する法医中毒学的検証実験	日本法医誌	2006	60	101—109
58. 臨床医のための法医学の知識	宮城県医師会報	2010	779	912—914
59. 東日本大震災における検案活動	日医大医会誌	2011	7	26—29
60. トリカブト毒性のフグ毒による遅延作用：沖縄トリカブト殺人事件	法医学の実際と研究	2017	60	1—7

## 頭部外傷の病態と治療

横堀 将司 横田 裕行

日本医科大学大学院医学研究科救急医学分野

日本医科大学附属病院高度救命救急センター

## Pathophysiology and Treatment of Traumatic Brain Injury

Shoji Yokobori and Hiroyuki Yokota

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

## Abstract

Despite extensive research, the prognosis for patients with severe traumatic brain injury (TBI) remains poor. TBI is the leading cause of mortality and morbidity in young adults worldwide, so it is also a major health and socioeconomic problem. The most important factor determining prognosis is the severity of the primary brain injury, but if the primary injury leads to delayed secondary brain damage, this also combines to determine outcome. A key strategy in TBI treatment should, therefore, be surgical management of the injury and intensive care to prevent additional secondary brain injury. To achieve optimal and seamless care for patients with TBI, clinicians need an adequate understanding of the pathophysiology and mechanisms of TBI, and a universal strategy for its treatment must be established. This paper focuses on the pathophysiological basis of primary and secondary brain injuries, and discusses the indications for surgical treatment in each type of TBI.

(日本医科大学医学会雑誌 2019; 15: 71-79)

**Key words:** traumatic brain injury, primary brain injury, secondary brain injury, concussion, talk and deteriorate

## はじめに

外傷による死亡は解決すべき世界共通の問題である。2014年のWHOレポートによると<sup>1</sup>、外傷による死亡者数は全世界でおよそ年間500万人とされ、全死亡原因の9%にあたる。これはHIV/AIDS、結核、マラリアによる総死亡者数の1.7倍にも匹敵する。また15歳~29歳の若年者死亡原因の第1位が交通外傷であり、生産年齢人口を減ずる要因にもなっている。発

展途上国、特にモータリゼーションが急速に進んでいるインドやカンボジアなどでは、この10年間で交通事故死亡患者が1.5~2倍に増加しており、救急医療体制の確立が急務とされている。このように外傷患者の増加は、医療・経済を圧迫する世界的問題である。

外傷の中でも特に頭部外傷患者の頻度は高い。日本外傷データバンク(Japan Trauma Data Bank, JTDB)の報告では<sup>2</sup>、2012年から2016年の4年間で、入院を要した頭部外傷患者は20,830人であり、骨折など下肢外傷の発生率とほぼ同等であった<sup>2</sup>。わが国におい

Correspondence to Shoji Yokobori, Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: shoji@nms.ac.jp

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

でも、いかに頭部外傷が common injury であるかが窺える。

上記の問題を解決すべく、従来、頭部外傷研究に多くの時間と労力が費やされている。例えば1990年代より日本神経外傷学会（現 日本脳神経外傷学会）が主導したデータバンク事業により、頭部外傷診療の実態が明らかになってきた。また、2004年に日本救急医学会主導での初期診療の標準化コース（Japan Advanced Trauma Evaluation and Care : JATEC）の開発がなされ、さらには救急隊向け診療コース（Japan Prehospital Trauma Evaluation and Care : JPTEC）、看護師向け診療コース（Japan Nursing Trauma Evaluation and Care : JNTEC）、そして根本治療の標準化コース（Japan Expert Trauma Evaluation and Care : JETEC）など、外傷診療の標準化と質の向上が進んでいる。このように、病院前から初期診療、手術、集中治療まで、外傷診療のシームレス化を目指した様々な取組が行われ今に至っている。また、近年では社会的関心をうけスポーツ頭部外傷、中等症・軽症頭部外傷や脳振盪に関する診療指針も明記されるようになってきている<sup>3</sup>。

本総説は、頭部外傷を取り巻く上記の情勢を踏まえ、まず頭部外傷の病態を概説したうえで、それらに対する対処法や治療法を、文献的考察を加えつつ明示したい。

## 頭部外傷の病態

### 1. 形態的分類

頭部外傷の形態は古典的に大きく2つに分けられる。臨床的にはこれらが混在することもあるが<sup>4</sup>、容易な病態の理解にはこの分類が適している<sup>5</sup>。

#### (1) 局所性脳損傷

局所性脳損傷はさらに以下に分類され、いずれも占拠性病変が頭蓋内圧（Intracranial Pressure : 以下 ICP）を亢進させることで脳ヘルニアを招く危険性があり、その際は外科手術による血腫除去が必要になる<sup>3</sup>。

##### 1) 脳挫傷

病理学的には実質組織の破壊と微小血管の破綻である。浮腫と出血が混在し、頭部 CT では血管支配に関係ない低吸収域（脳浮腫）の中に高吸収域（小出血）が散見される所見（いわゆる“ごま塩状”所見 : salt and pepper appearance）を呈する。CT で血腫や挫傷性浮腫により脳幹の圧迫所見を呈する症例のうち、神経症状が進行性に悪化する症例や、保存的治療でも

ICP が制御不能な症例は手術適応になる<sup>3</sup>。必要に応じ挫傷脳の切除による mass reduction が考慮される。

##### 2) 急性硬膜外血腫

CT 上の凸レンズ型の高吸収域を特徴とする。打撲により頭蓋骨骨折が生じ、その直下の硬膜動脈からの出血により硬膜外に血腫を生じる。硬膜を剝がすように血腫増大が起こるため両側が凸のレンズ形を呈する。臨床的には意識清明期（lucid interval）の存在が特徴的であるが、これが無い場合もある。意識障害や巣症状が出現する場合、緊急開頭術の適応となる。わが国のガイドラインの推奨では、厚さ1~2 cm 以上の血腫あるいは20~30 mL の血腫の存在では開頭血腫除去術が推奨されている<sup>3</sup>。

##### 3) 急性硬膜下血腫

頭部 CT では硬膜と脳表の間に血腫が広がり、三日月状の形状を取ることが特徴である。急速に進行し、脳表面を圧迫することで虚血性脳障害を併発し、減圧術後の脳腫脹もしばしばみられる。脳の回転加速度によるせん断力により脳表架橋静脈（bridging vein）が破綻することで硬膜下血腫を呈する場合はいわゆる simple type といわれ、脳挫傷が少ない場合が多い。一方、脳挫傷に合併し脳表の小動脈や脳実質から出血する場合は complicated hematoma type（複雑型）といわれ、外傷初期から強い意識障害や片麻痺を有することが多い。血腫の厚さが1 cm 以上の場合や意識障害を呈し正中偏位5 mm 以上の場合、明らかな mass effect があり血腫による神経症状を呈する場合には、大開頭による血腫除去術が推奨されている<sup>3</sup>。

##### 4) 外傷性脳内血腫

前述の脳挫傷による小出血が癒合すると脳内血腫に進展する。脳内の穿通枝が外傷によって破綻して生じることもあり、この場合は受傷早期から血腫の形成がみられる。受傷後に遅れて脳内血腫が出現する場合は遅発性外傷性脳内血腫（delayed traumatic intracranial hematoma : DTICH）というが、これは凝固系の消費により出血傾向に陥っての出血や、外傷性動脈瘤の破裂などの機序が考えられる<sup>6</sup>。

ガイドラインにおける手術の推奨は前述の脳挫傷に準じているが<sup>3</sup>、近年のRCTでは、手術に迷う症例の場合は積極的に開頭血腫除去術を施行することで生命転帰が改善したとの報告があり（非手術群死亡率33% vs. 手術群15%）<sup>7</sup>、救命のためにはより積極的な手術も許容される。

##### (2) びまん性脳損傷

治療はICP亢進に対する対症療法や全身管理が主

表1 二次的脳損傷をきたす因子

全身性因子	頭蓋内因子
低血圧	頭蓋内圧亢進
低酸素	頭蓋内占拠性病変
貧血	脳浮腫
高体温	脳血管攣縮
高二酸化炭素血症	水頭症
低血糖	頭蓋内感染症
酸塩基異常・代謝異常	てんかん
全身炎症・感染	脳血流低下
血液凝固異常	脳代謝障害
	電解質異常
	フリーラジカル産生

体となり、外科的減圧を含めて手術になるケースは少ない。

1) びまん性軸索損傷

脳組織全体に強い回転加速度が加わり、せん断力がかかることでびまん性に神経線維が断裂する病理学的概念である。臨床的には、頭部CTの微細な所見（小出血の散在）のみにも関わらず、意識障害が遷延するのが特徴である。確定診断は頭部MRI検査によることが多く、大脳基底核や脳室周囲などの比較的脳深部にT2強調画像で高信号が描出される。現在ではT2\*画像やSusceptibility-weighted image (SWI) 画像にて、微小出血が高感度に描出される<sup>8</sup>。びまん性軸索損傷そのものに対する外科的治療は現在有効なものはない<sup>3</sup>。

2) 外傷性くも膜下出血

前述のびまん性脳損傷に合併することが多く、びまん性脳損傷の間接的所見ともいわれている。くも膜下出血が脳底槽に存在する場合や脳底槽から円蓋部に拡がる場合は不良転帰の兆候と考えられている<sup>9,10</sup>。外傷性くも膜下出血においても脳血管攣縮の合併が数多く報告されているが<sup>11</sup>、脳動脈瘤の破裂によるくも膜下出血が脳底槽や両側のシルビウス裂に広範囲に濃く存在するのに対して、外傷局所やその対側、脳底槽の一部に薄くみられることが多く、一般的には内因性に比べ脳血管攣縮を起こす率は低いとされている。

外傷性の脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血の場合は破裂例の死亡率は50%以上と高く、直達手術が原則である。動脈瘤壁が仮性動脈瘤であるために血管構造に乏しく壁が薄いこともあり、クリッピング術が困難な場合はトラッピング+バイパス手術を要する。

3) びまん性脳腫脹

血管床増大による頭蓋内血液量の増加や血管性浮腫、細胞性浮腫の病態が関与しているといわれる<sup>12,13</sup>。

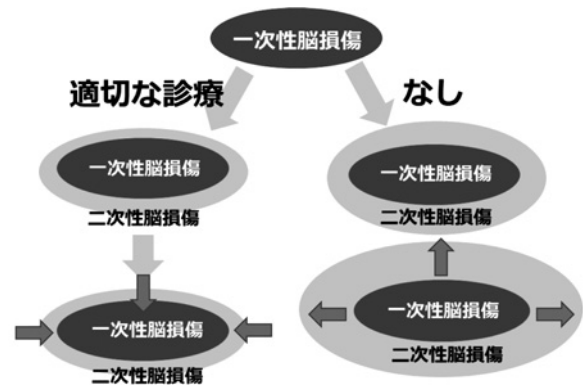


図1 一次的脳損傷と二次的脳損傷の概念

一次的脳損傷は受傷インパクトの大きさによって決まる損傷であり、一次的脳損傷自体を治療することは難しい。一方、二次的脳損傷は一次的脳損傷の受傷後に、低酸素や低血圧などの付加的な様態により生じる損傷であり、治療介入を行うことで損傷の更なる増悪を予防しうる。

急激なびまん性脳腫脹、頭蓋内圧亢進を来たし内科的治療に抵抗性を示すことが多い。一度発生すると予後不良である。頭蓋内圧亢進を伴うびまん性脳損傷やびまん性脳腫脹に対しては、従来積極的な減圧開頭術が施行されてきた。しかし、2011年のDECRA Trialによると、頭蓋内圧に対する両側前頭部の減圧開頭術施行群は、有意に頭蓋内圧を低下させるものの（減圧群 14.4 mmHg vs. 非減圧群 19.1 mmHg, p<0.001）、転帰の改善は得られず、むしろ減圧開頭術施行群の転帰が不良であった<sup>14</sup>。この要因として、急速な減圧による脳のねじれ現象に伴う二次性の軸索断裂の可能性が指摘されている。この結果を受け、米国のガイドラインでは、びまん性脳損傷に対して減圧開頭術は推奨しないとされている<sup>15</sup>。

2. 病態的分類

頭部外傷の病態は一次的脳損傷と二次的脳損傷に分類される。一次的脳損傷は受傷時に脳組織が受ける器質的障害を意味する。一方で、二次的脳損傷は、そののちに全身あるいは頭蓋内の要因が悪化することで付加的に加わる脳損傷と理解されている（表1, 図1）。

一次的脳損傷は受傷時のインパクトの大きさによって受傷の程度が決まり、患者が医療機関を受診する際にはすでに完成していることが多い。一次的脳損傷に直接的な治療介入が難しい所以である。一方、二次的脳損傷は図1のごとく、一次的脳損傷に更に増悪因子が加わることで脳損傷がさらに進行、悪化するものである。

二次的脳損傷をきたす原因は頭蓋内因子と全身性因

子（頭蓋外因子）に分類される（表1）。頭蓋内因子は占拠性病変（頭蓋内血腫や脳浮腫）による周囲脳実質への圧迫や破壊，脳ヘルニアによる脳幹障害，脳灌流圧の低下による脳実質の虚血などである。頭蓋内因子による二次性脳損傷は，血腫除去術や減圧開頭術を含めたICPと脳灌流圧（cerebral perfusion pressure：以下CPP，平均動脈圧からICPを除いたもので，脳血流量を間接的に規定する）の管理により軽減が可能である。また，てんかん，髄膜炎なども頭蓋内因子による二次性脳損傷の原因となるため，治療が必要である。

一方，低酸素血症などは二次性脳損傷の全身性因子として重要である。すなわち，不十分な換気による高二酸化炭素血症では，脳血管拡張に起因する血管床の増大によるICP上昇がみられる。一方，過換気による低二酸化炭素血症では，脳血管収縮による脳血流低下が生じ，脳虚血の増悪をみとめる。出血性ショックなどによる脳組織の低灌流状態も脳虚血をきたす一因となる。また，出血による貧血状態や高体温も頭蓋外因子として重要である。これらの頭蓋外因子による二次性脳損傷を防ぐには，適切な脳モニタリングによる厳密な呼吸・循環管理，すなわち脳指向型の全身管理が必要である。

### 3. 重症度による分類

頭部外傷の重症度診断としてはグラスゴー・コーマ・スケールによる分類が一般的である。JATECでは重症頭部外傷はGCS 3～8，中等症は9～13，軽症は14～15とされている<sup>16</sup>。一方，わが国の重症頭部外傷ガイドライン<sup>3</sup>やそのほかの国際的ガイドライン<sup>17</sup>では中等症を9～12，軽症を13～15と定義している。

近年，スポーツ人口の増加や高齢者の増加に伴い，中等症・軽症頭部外傷への適切な対応が求められている。例えば，脳振盪を起こしたスポーツ選手の競技復帰の判断や高齢者軽症頭部外傷患者の入院基準など，臨床医にとって日常的に対応を迫られる可能性がある。以下に中等症・軽症頭部外傷の代表的疾患とその対処法を列挙する。

#### 1) 脳振盪

脳振盪は，外傷による一過性の脳機能障害と定義される。通常，短期間の意識消失を伴うことが多いが，以下のような脳振盪関連症状があるときも脳振盪の可能性が高い。

①健忘（逆行性・順行性），記憶力障害などの認知機能障害

②頭痛，めまい，耳鳴り，悪心，視覚障害，平衡感

覚障害など

これらの諸症状は2週間以内に改善する 경우가多い<sup>3</sup>。また，脳振盪の重症度は意識消失や健忘の有無よりも，諸症状の継続時間により判断するのが望ましい。高齢者や小児は脳振盪関連症状が継続することがあり，注意が必要である。特にスポーツや転倒による頭部打撲で上記の脳振盪症状を併せ持つ場合は，頭部の精査が可能である病院への受診が勧められる。また，意識障害などをきたしている場合には，救急車を要請し適切な初期対応を行うことが必要となる。

脳振盪の客観的診断法として確定的なものはない。最近では，スポーツの現場で使用されるものとして，sports concussion assessment tool (SCAT) と呼ばれる管理ツールが推奨されている。（2016年ベルリンで行われた国際スポーツ脳振盪会議で，第5版であるSCAT5が報告されている<sup>18</sup>）この中でも“RED FLAGS”として挙げられている，下記の諸症状を認めた場合には，迅速かつ安全にスポーツ競技から離れるべきであるとされている。

【RED FLAGS】複視，嘔吐，痙攣発作，意識障害，意識変容，頸部痛，四肢の運動感覚障害，不穩，攻撃的態度，頭痛など。軽度意識障害を伴う場合，主観的評価が難しい場合がある。病歴聴取と神経学的診察が必須である。

スポーツ中に脳振盪を起こしたときは，競技や練習はすぐに中止させる。また受傷時に症状がごく軽微であっても1時間程度の安静臥床を要する。その間も症状を頻回に確認することが勧められている。

#### 2) セカンドインパクト症候群

second impact syndrome (SIS) 1984年にSaundersらにより提唱されたSISはそのセンセーショナルな概念からその名が知られることになった<sup>19</sup>。定義については様々な報告があるが、『脳振盪あるいはそれに準ずる軽度の頭部外傷を受け，数日から数週間後に二回目の頭部外傷を負い，致命的な脳腫脹をきたすもの』と定義されている。この詳細な病態は依然明確でないが，vasoparalysisによると思われる急性脳腫脹，あるいは1回目の脳振盪で軽微な脳出血を起こし，2回目の衝撃を受けてさらに致命的な脳出血を起こす病態の存在を指摘されている。

SISは現在，科学的にその病態が解明されておらず，診断名としては確立していない。病態についても依然議論がある。しかしSISの病態がどうであれ，頭痛の症状がある場合は必ずスポーツを中止して，医師の診察を受けるよう促すことが重要である。またセカンドインパクトの予防自体が重要である。



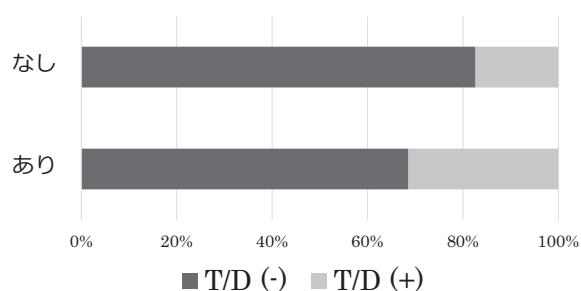


図2 日本神経外傷データバンク (JNTDB2015) における抗凝固薬と Talk and Deteriorate (T/D) の関連 (P < 0.0013)

競技復帰、学業復帰に関しての注意点としては、自覚的・他覚的所見が消失するまでは競技復帰を許可しないことが重要である。また、所見消失後の競技復帰は徐々に負荷を加える段階的復帰が推奨されている<sup>18</sup>。

段階的復帰の例として、

- ①活動なし（体と認知機能の完全な休息）
  - ②軽い有酸素運動（ウォーキングなど）
  - ③スポーツに関連した運動（ランニングなど頭部への衝撃がないもの）
  - ④接触プレーのない運動、訓練
  - ⑤メディカルチェックを受けたあとに接触プレーを含む訓練
  - ⑥競技復帰
- が挙げられる。

このように、徐々に運動負荷を高め、それぞれ間に24時間の間隔を入れ、メディカルチェックを受けたうえでコンタクトスポーツへの復帰は許可される。脳振盪症状が再燃する場合はその一つ前の段階に戻り、24時間の休息後に再度レベルアップを図る。

### 3) Talk and Deteriorate

中等症頭部外傷は頭部外傷の10%程度といわれている。そのうち1~2割の患者では意識障害が悪化して昏睡状態になる可能性がある。また中等症頭部外傷でも、その7%に外科的治療が必要になるといわれている<sup>20</sup>。特に注意すべきは、頭部外傷後、来院時には話ができる程度の軽い意識障害の患者が、その後急激な意識障害をきたすことがある。これを「Talk and Deteriorate」という。この病態は高齢者に多く、脳浮腫や遅発性外傷性脳内血腫の進展により急変するため注意が必要である。

抗血小板薬や抗凝固薬を服用している患者も Talk and Deteriorate のハイリスクとなる。高齢化に伴い心房細動を持つ患者が増加し、ワーファリンや DOAC

（直接経口抗凝固薬）の内服患者も増えている。図2に日本頭部外傷データバンク2015からのデータを示すように、抗凝固薬を服用している患者の病態急変のリスクは有意に高値である。このような患者は、たとえGCSで中等度患者と分類されていても入院・経過観察を企図した上で、入院中の頭部CT撮影は必須である。

また、軽症患者にあっても必要に応じてCT撮像を要する。現在、多くの撮影基準があるが、意識清明でも60~65歳以上の高齢者や、アルコール・薬物服用者、頭痛、嘔吐、健忘や痙攣が認められた場合は、CT撮影による精査を行うべきである<sup>3</sup>。

CT所見で出血や骨折が見られた場合は観察入院させ、24時間以内に再度CT撮影を行い増悪の有無を確認する。CT所見で異常がない場合でも上記ハイリスク症例に当てはまる場合は経過観察入院が望ましい<sup>3</sup>。

### 頭蓋内圧の管理法：Stepwise protocol を中心に

頭部外傷の病態は多様かつダイナミックである。ICP上昇に関与する因子も多く、時々刻々とその主因は変化する<sup>21</sup>。集中治療管理において大切なことは、CPPを適正に管理するために、CPPに変調をきたす様々な因子を常に意識し、段階的に治療手段を強化するプロトコルを用いることである。

神経集中治療専門医によるプロトコルに準拠した治療で適正にCPP、ICPが管理された場合、頭蓋内占拠性病変に対する手術療法を行わない患者を含め、すべての重症頭部外傷の予後が改善したとの報告がある<sup>22</sup>。繊細なICP管理は脳神経関連の臨床医が必ず体得すべき知識、技術である。

施設ごとに様々なプロトコルが使用されているのが現状であるが、一般的にはICPコントロールのためのbasicな治療がまず選択され、これが有効でない場合、より侵襲的なモニタリングの方法が選択され (stepwise algorithm)、段階的に治療法が強化される治療プロトコルが用いられる。ENLSガイドラインではTier 0から3までの、4段階のアルゴリズムが記載されている<sup>23</sup>。ここではマイアミ大学の7段階の基本プロトコルを紹介し (図3)<sup>20</sup>、これに沿って各治療段階につき説明する。どの段階においてもICP上昇、神経学的所見の悪化の原因をCTにて迅速にチェックし、mass effectを伴うものは手術による除去を考慮する<sup>24-28</sup>。また、適正CPP (60 mmHg) を維持するよう努める。

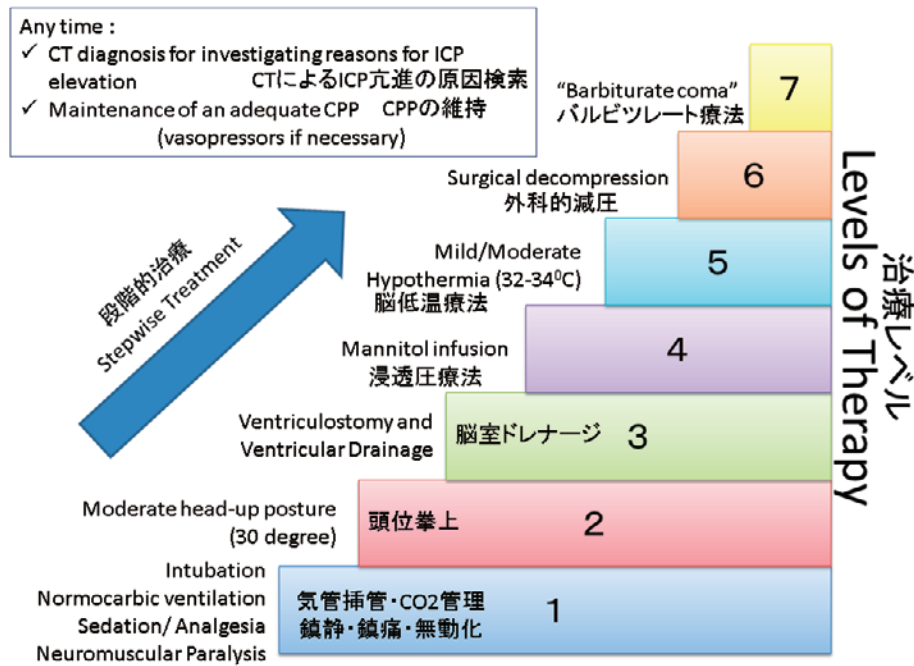


図3 頭蓋内圧亢進に対する Stepwise protocol

横堀 将司：神経集中治療：頭蓋内圧モニタリングと管理. *Intensivist* 2013; 5(3): 525-537.

図3より転載

### 第1段階：全身管理（呼吸管理，鎮静，鎮痛）

ICPが20～25 mmHgが5分以上続いた場合，まず気管挿管を含めた呼吸管理，鎮静，鎮痛，無動化を含めた全身管理を行う。特に，PaCO<sub>2</sub>の高値(>36 mHg)や呼気終末の軌道内圧上昇（ベンチレータとのファイティングなど）に注意し必要に応じ補正する。重症頭部外傷患者の鎮静鎮痛に明確なエビデンスはなく，唯一，Kellyらのdouble-blinded RCTが，モルヒネ群とプロポフォール使用群でのICPコントロールと患者転帰の比較を行っている<sup>29</sup>。彼らは，プロポフォール群のほうが多くの転帰不良因子を認めたものの，ICPコントロールは容易で，治療3日目のICPは有意に低かったが，しかし，長期予後に関しては差がなかったと報告している<sup>29</sup>。最新のガイドラインによれば，むしろpropofol infusion syndrome (PRIS)などの副作用に注意する必要がある，高用量のプロポフォール投与には特に留意するようにと記載されている<sup>15</sup>。

頭部外傷におけるルチーンの過換気療法（PaCO<sub>2</sub>を20～25 mmHgに維持）は1991年のMuizelaarらのRCTによりその有効性が否定され<sup>30</sup>，現在ではPaCO<sub>2</sub>が25 mmHg以下となるような過換気療法は推奨されていない<sup>15</sup>。また，いわゆる脳虚血期に相当する受傷後24時間以内は過換気を避けること，もし過換気療法を行う場合は，脳局所酸素分圧（PbtO<sub>2</sub>）や頸静脈

酸素飽和度（SjvO<sub>2</sub>）を測定し，脳虚血を予防すべきとされている<sup>15</sup>。

### 第2段階：頭位挙上（30度）

ICPコントロールの目的で頭位挙上は有用である<sup>31,32</sup>。しかし過剰な挙上は脳灌流を低下させるため15～30度が推奨されている。また頸部が屈曲して静脈還流が障害されると，脳組織の充血に伴いICPが上昇するため頭位を正中位に維持する。Ledwithらは，30度以上の頭位挙上でPbtO<sub>2</sub>が有意に低下すると報告しており，30度までの頭位挙上が望ましいとされている<sup>32</sup>。

### 第3段階：脳室ドレナージ

頭蓋内コンプライアンスが低下した状態では，効果は短期間ではあるものの，わずかに髄液を排出除去させただけでもICPを急激に低下させ，CPPを上昇させることができる<sup>33</sup>。しかし，脳腫脹が強く脳室容積が虚脱してしまった場合，ドレナージできる脳脊髄液の量は少なくなり，ドレナージの治療効果は少なくなってしまう。また，脳室ドレナージは脳室の狭小化や正中偏位で挿入が難しくなる。脳室の虚脱を防ぐため，髄液排出は間欠的かつ頭蓋内圧の治療閾値を獲得できるように行う（外耳孔上20 cm H<sub>2</sub>O以上の圧設定で2分間排出）。その後，廃液を中止し頭蓋内圧を測

定する。

#### 第4段階：浸透圧療法(マンニトール、高張食塩水)

浸透圧療法は血液脳関門 (blood brain barrier : BBB) 内外での浸透圧勾配を用いて間質の水分を血管内に引き込むことで頭蓋内圧を下げる方法であるが、米国では主にマンニトールや高張食塩水が使われる。またわが国ではグリセオールが使用されている。マンニトールは神経集中治療分野で広く普及した薬剤であるが、頻回投与による ICP コントロールの有効性を示したエビデンスはない。投与方法は 0.25~1 g/kg のボラス投与が推奨されている<sup>15</sup>。ボラス投与により 1~5 分以内に ICP 低下の効果が表れ、20~60 分にその効果がピークとなり、その効果は 1.5~6 時間続くとされる<sup>34</sup>。2~6 時間おきに反復投与可能で、血清浸透圧を 300~320 mOsm まで上昇させるべく使用するが、低血管内容量、高浸透圧および腎不全を避けるため、320 mOsm 以上の浸透圧上昇は避けるべきである。また、体液喪失があれば十分な輸液量の確保を行い、血清ナトリウム 155 mEq/L 以下となるよう調節する。

高張食塩水はナトリウム濃度が 3% から 23.4% までのものが報告されている<sup>35</sup>。7.5% 高張食塩水の方が 20% マンニトールのボラス投与より ICP 低下に効果的であったという報告がある<sup>36,37</sup>。特に、循環血液量減少や低血圧を呈した ICP 亢進患者ではマンニトールは使いにくく、高張食塩水のほうが血圧上昇効果も期待でき、有効であるといわれている。また、CPP を上昇させ脳酸素化も改善させるとの報告がある<sup>38</sup>。一方で Cooper らは、低血圧を伴う頭部外傷患者への 7.5% 食塩水のボラス投与が同量のリンゲル液投与と比較して神経学的予後を改善させなかったと報告している<sup>39</sup>。また、20% マンニトールと 15% 食塩水を後方視的に比較した報告では、ICP 低下作用と持続時間に差はなかったとの報告もある<sup>40</sup>。いずれにせよ、高張食塩水による浸透圧療法については、より大規模な RCT の出現が待たれる。

高張食塩水の副作用や合併症として注意すべきは血小板凝集障害による出血、血液凝固時間の延長 (PT, PTT の延長) 低カリウム血症や低塩素性アシドーシスである。また、理論上は Na の 20 mEq/L/日以上の上昇で浸透圧性脱髄症候群 (橋中心髄鞘崩壊症) を起こす可能性がある。

#### 第5段階：低体温療法

患者体温を 33~34℃ にコントロールする mild

hypothermia は基礎実験やいくつかの臨床研究によって ICP 低下作用を含む有効性が報告されてきたが、残念ながら多施設研究では生命予後、機能予後への有効性が実証されなかった。したがって、依然 BTF ガイドラインの中でもその推奨度は低い<sup>15</sup>。2001 年に Clifton らによって報告された多施設研究では、392 例の重症頭部外傷が平温療法と低体温療法の転帰が比較された。全体では低体温療法の有効性は示されなかったが、来院時低体温の症例でそのまま復温せず 24 時間低体温を施行した群の転帰が改善された<sup>41</sup>。この結果を受け、早期導入脳低温療法の有効性を検討した NABISH : II が行われ<sup>42</sup>、全体での有効性は示されなかったものの、患者をびまん性損傷群と局所性開頭手術群 (evacuated-mass) によるサブ解析では、後者に対する早期導入脳低温療法の有効性が示された<sup>42</sup>。実験的にも開頭手術症例に対する早期低体温療法の有効性が示され<sup>43</sup>、さらなる臨床研究が待たれる。上記のエビデンスからは、びまん性脳損傷に対する予防的脳低温療法は推奨されていない (Level IIB)<sup>15</sup>。

#### 第6段階：減圧開頭術

減圧開頭術は、頭部外傷や脳梗塞、くも膜下出血などの ICP 上昇に対して内科的治療に効果が乏しい場合に選択される。小児では頭部外傷における早期両側前頭部減圧開頭の有効性が検討され、その生命・機能転帰への有効性が示された<sup>44</sup>。また、最近の成人例における検討では、3年後の長期成績において減圧開頭術の有効性が示された<sup>45</sup>。一方、2011年に報告された DECRA study では、びまん性脳損傷に対する両側前頭開頭術の有効性が否定された結果となった<sup>46</sup>。この報告は、患者の inclusion criteria や治療群のランダム化のバランス、減圧手術の方法の不備、などいくつかの点で大きな議論を引き起こした<sup>47,48</sup>。現在のガイドラインではこの DECRA study が反映されており、ICP 亢進を伴うびまん性脳損傷患者に対する両側前頭開頭は推奨されていない (LEVEL IIA recommendation)<sup>15</sup>。

近年、もう一つの臨床研究である RESCUEicp (Randomised Evaluation of Surgery with Craniectomy for Uncontrollable Elevation of Intra-Cranial Pressure) が報告された。これは頭部外傷受傷後 ICP が 25 mmHg 以上になった群を外科的減圧治療 VS 内科的治療に分けた群でのランダム化試験であるが、外科的減圧治療を施行した群の生命転帰は有意に改善した一方で、機能転帰不良例の有意な増加という結果になり、手術適応を再考すべきであるという結論になっ

た<sup>49</sup>。しかしこの結果は、最新のガイドラインには反映されておらず、今後の臨床プラクティスに影響を及ぼす可能性がある。一方で、いかに患者の機能転帰の回復を促すか、治療戦略の革新も必要であると思われる。

### 第7段階：バルビツレート療法

バルビツレート療法は神経保護作用とICP低下作用を併せ持つ治療法として普及している。しかし、重症頭部外傷患者におけるRCTでは、神経保護作用を目標とした予防的バルビツレート治療の有効性は示されなかった<sup>50,51</sup>。一方、ICPコントロール不応の患者に対する多施設研究では、対照群に比してICPコントロールし得た症例がおよそ2倍になった<sup>52</sup>との報告がある。以上から、ICPコントロールを目的としたバルビツレート治療はICPコントロールのための強力な手段であるといえる。これを踏まえ、BTFのガイドラインでは、EEGによるburst suppressionを指標とした予防的バルビツレート療法は推奨されていない (Level IIB)<sup>15</sup>。しかし、他の内科的・外科的治療法に反応しないICPコントロール困難例に対しては大量バルビツレート療法が推奨されている (Level IIB)<sup>15</sup>。バルビツレート大量療法の合併症は全身血管抵抗の低下および心筋抑制に伴う低血圧、肺炎などであるが、特に、低血圧に伴うCPP低下に注意を払うべきである<sup>15</sup>。

### おわりに

本稿では頭部外傷の病態生理、病型とそれに対する治療・対処について概説した。重要なことは頭蓋内圧亢進症状を的確に評価し、治療のタイミングを逃さないことである。一方、ICP上昇に対する治療は現時点では依然不明の点も多く、evidence basedの治療として定まっていない。また、今後の研究データの蓄積によりICP管理の推奨度も変化する可能性がある。防ぎ得た死亡を減らすためにも脳振盪や軽症頭部外傷患者、特に、近年増加している抗凝固薬内服患者への適切な対処が求められる。高齢化社会が進むわが国においては日常的に抗血栓薬を内服している患者も多く、救急医、脳外科医のみならず、一般内科医も頭部外傷への初期対応を熟知しておくべきである。

### 文献

1. World Health Organization: Injuries and Violence, the Fact 2014. [http://www.who.int/violence\\_injury\\_](http://www.who.int/violence_injury_)

prevention/en/ (2018.12.16 accessed).

2. Japan Trauma Care and Research (日本外傷診療機構): Japan Trauma Data Bank Report 2017 <https://www.jtcr-jatec.org/traumabank/dataroom/data/JTDB2017.pdf> (2018.12.16 accessed).

3. 重症頭部外傷治療・管理のガイドライン作成委員会編, 日本脳神経外科学会, 日本脳神経外傷学会監修: 重症頭部外傷治療・管理のガイドライン. 第3版, 2013; 医学書院 東京.

4. Yokobori S, Yamaguchi M, Igarashi Y, et al: Outcome and Refractory Factor of Intensive Treatment for Geriatric Traumatic Brain Injury: Analysis of 1165 Cases Registered in the Japan Neurotrauma Data Bank. *World Neurosurg* 2016; 86: 127-133 e1.

5. Yokobori S, Watanabe A, Matsumoto G, et al: Lower extracellular glucose level prolonged in elderly patients with severe traumatic brain injury: a microdialysis study. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2011; 51: 265-271.

6. Yokota H, Naoe Y, Nakabayashi M, et al: Cerebral endothelial injury in severe head injury: the significance of measurements of serum thrombomodulin and the von Willebrand factor. *J Neurotrauma* 2002; 19: 1007-1015.

7. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al: Early Surgery versus Initial Conservative Treatment in Patients with Traumatic Intracerebral Hemorrhage (STITCH[Trauma]): The First Randomized Trial. *J Neurotrauma* 2015.

8. Moeninghoff C, Kraff O, Maderwald S, et al: Diffuse axonal injury at ultra-high field MRI. *PLoS One* 2015; 10: e0122329.

9. Maas AI, Steyerberg EW, Butcher I, et al: Prognostic value of computerized tomography scan characteristics in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007; 24: 303-314.

10. 卯津羅雅彦, 奥野憲司, 小川武希ほか: 転帰からみた重症頭部外傷の現状: 頭部外傷データバンクから. *神経外傷* 2008; 31: 107-112.

11. Kramer DR, Winer JL, Pease BA, Amar AP, Mack WJ: Cerebral vasospasm in traumatic brain injury. *Neurol Res Int* 2013; 2013: 415813.

12. Bouma GJ, Muizelaar JP, Fatouros P: Pathogenesis of traumatic brain swelling: role of cerebral blood volume. *Acta Neurochir Suppl* 1998; 71: 272-275.

13. Marmarou A, Signoretti S, Fatouros PP, Portella G, Aygok GA, Bullock MR: Predominance of cellular edema in traumatic brain swelling in patients with severe head injuries. *J Neurosurg* 2006; 104: 720-730.

14. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, et al: Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2011; 364: 1493-1502.

15. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al: Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery* 2016.

16. 日本外傷学会, 日本救急医学会監修: 外傷初期診療ガイドライン. 第5版, 2013; へるす出版 東京.

17. Garvin R, Venkatasubramanian C, Lumba-Brown A, Miller CM: Emergency Neurological Life Support: Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care* 2015; 23 (Suppl 2): S143-S154.

18. 中山晴雄, 荻野雅宏, 永廣信治, 岩淵 聡: 脳振盪・スポーツ頭部外傷の検査と対応. *脳外誌* 2018; 27: 4-8.

19. Saunders RL, Harbaugh RE: The second impact in catastrophic contact-sports head trauma. *JAMA*

- 1984; 252: 538-539.
20. 横堀将司：神経集中治療：頭蓋内圧モニタリングと管理. *Intensivist* 2013; 5 (3): 525-537.
  21. Maas AI, Dearden M, Servadei F, Stocchetti N, Unterberg A: Current recommendations for neurotrauma. *Curr Opin Crit Care* 2000; 6: 281-292.
  22. Patel HC, Menon DK, Tebbs S, Hawker R, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ: Specialist neurocritical care and outcome from head injury. *Intensive Care Med* 2002; 28: 547-553.
  23. Stevens RD, Huff JS, Duckworth J, Papangelou A, Weingart SD, Smith WS: Emergency neurological life support: intracranial hypertension and herniation. *Neurocrit Care* 2012; 17 (Suppl 1): S60-S65.
  24. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al.: Surgical management of traumatic parenchymal lesions. *Neurosurgery* 2006; 58: S25-46; discussion Si-iv.
  25. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al.: Surgical management of posterior fossa mass lesions. *Neurosurgery* 2006; 58: S47-55; discussion Si-iv.
  26. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al.: Surgical management of depressed cranial fractures. *Neurosurgery* 2006; 58: S56-60; discussion Si-iv.
  27. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al.: Surgical management of acute subdural hematomas. *Neurosurgery* 2006; 58: S16-24; discussion Si-iv.
  28. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al.: Surgical management of acute epidural hematomas. *Neurosurgery* 2006; 58: S7-15; discussion Si-iv.
  29. Kelly DF, Goodale DB, Williams J, et al.: Propofol in the treatment of moderate and severe head injury: a randomized, prospective double-blinded pilot trial. *J Neurosurg* 1999; 90: 1042-1052.
  30. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, et al.: Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1991; 75: 731-739.
  31. Ng I, Lim J, Wong HB: Effects of head posture on cerebral hemodynamics: its influences on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral oxygenation. *Neurosurgery* 2004; 54: 593-597; discussion 8.
  32. Ledwith MB, Bloom S, Maloney-Wilensky E, Coyle B, Polomano RC, Le Roux PD: Effect of body position on cerebral oxygenation and physiologic parameters in patients with acute neurological conditions. *J Neurosci Nurs* 2010; 42: 280-287.
  33. Kerr EM, Marion D, Sereika MS, et al.: The effect of cerebrospinal fluid drainage on cerebral perfusion in traumatic brain injured adults. *J Neurosurg Anesthesiol* 2000; 12: 324-333.
  34. Knapp JM: Hyperosmolar therapy in the treatment of severe head injury in children: mannitol and hypertonic saline. *AACN Clin Issues* 2005; 16: 199-211.
  35. White H, Cook D, Venkatesh B: The use of hypertonic saline for treating intracranial hypertension after traumatic brain injury. *Anesth Analg* 2006; 102: 1836-1846.
  36. Violet R, Albanese J, Thomachot L, et al.: Isovolumetric hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. *Crit Care Med* 2003; 31: 1683-1687.
  37. Battison C, Andrews PJ, Graham C, Petty T: Randomized, controlled trial on the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. *Crit Care Med* 2005; 33: 196-202; discussion 57-8.
  38. Pascual JL, Maloney-Wilensky E, Reilly PM, et al.: Resuscitation of hypotensive head-injured patients: is hypertonic saline the answer? *Am Surg* 2008; 74: 253-259.
  39. Cooper DJ, Myles PS, McDermott FT, et al.: Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1350-1357.
  40. Sakellaridis N, Pavlou E, Karatzas S, et al.: Comparison of mannitol and hypertonic saline in the treatment of severe brain injuries. *J Neurosurg* 2011; 114: 545-548.
  41. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al.: Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001; 344: 556-563.
  42. Clifton GL, Valadka A, Zygun D, et al.: Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2011; 10: 131-139.
  43. Yokobori S, Gajavelli S, Mondello S, et al.: Neuroprotective effect of preoperatively induced mild hypothermia as determined by biomarkers and histopathological estimation in a rat subdural hematoma decompression model. *J Neurosurg* 2012.
  44. Taylor A, Butt W, Rosenfeld J, et al.: A randomized trial of very early decompressive craniectomy in children with traumatic brain injury and sustained intracranial hypertension. *Childs Nerv Syst* 2001; 17: 154-162.
  45. Morgalla MH, Will BE, Roser F, Tatagiba M: Do long-term results justify decompressive craniectomy after severe traumatic brain injury? *J Neurosurg* 2008; 109: 685-690.
  46. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, et al.: Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2011; 364: 1493-1502.
  47. Honeybul S, Ho KM, Lind CR, Gillett GR: The future of decompressive craniectomy for diffuse traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2011; 28: 2199-2200.
  48. Kitagawa RS, Bullock MR: Lessons from the DECRA Study. *World Neurosurg* 2012.
  49. Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS, et al.: Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. *N Engl J Med* 2016; 375: 1119-1130.
  50. Schwartz ML, Tator CH, Rowed DW, Reid SR, Meguro K, Andrews DF: The University of Toronto head injury treatment study: a prospective, randomized comparison of pentobarbital and mannitol. *Can J Neurol Sci* 1984; 11: 434-440.
  51. Ward JD, Becker DP, Miller JD, et al.: Failure of prophylactic barbiturate coma in the treatment of severe head injury. *J Neurosurg* 1985; 62: 383-388.
  52. Eisenberg HM, Frankowski RF, Contant CF, Marshall LF, Walker MD: High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 1988; 69: 15-23.

(受付：2018年12月17日)

(受理：2019年2月14日)

## 一話 題一

## 糖尿病性腎臓病 (Diabetic Kidney Diseases ; DKD)

日本医科大学大学院医学研究科腎臓内科学分野  
鶴岡 秀一

## DKD とは

維持透析患者の数はまだ増加傾向にあり、医療経済学的な面も含め大きな問題となっている。この末期腎不全の基礎疾患として最も多いものは糖尿病であり、この患者を少なくする対策が最も重要となっている。しかし残念ながら、特効薬のないのが現状である。

古くから、糖尿病による腎病変は高血糖などに基づく細小血管症によるとされており、これを糖尿病性腎症 (Diabetic nephropathy ; DN) と呼んでいた。DN はアルブミン尿と腎機能により腎症前期である 1 期から透析療法期である 5 期までに分けられ、1 期から 5 期へ順を追って徐々に進行していくとされていた。典型的な例では、糖尿病の発症から 20 年程度で蛋白尿が顕性化しネフローゼ状態となり、更に 2 年程度で急激に腎機能が悪化する。その結果、利尿薬など既存の薬物療法では心不全や胸水貯留など体液過剰状態を改善することができなくなり、透析療法が必要となっていく。このため 20~30 代で糖尿病 (特に 2 型) を発症した症例では、40~50 歳代で透析療法が必要となるのが「典型的なもの」であった。

しかし社会の高齢化に伴い、80 歳以上になってから維持透析療法を開始する患者の中にも糖尿病を基礎疾患とする、「非典型例」が非常に増えてきている。このような患者の特徴としては透析導入年齢が高齢化していること以外に、1) 腎機能障害の進行が比較的緩徐であること、2) 高血圧、脂質異常症など他の生活習慣病も合併していて、腎のみならず心臓、脳、四肢の末梢血管など全身の動脈硬化性病変が顕著であること、3) 細動脈硬化が強い反面糸球体内病変が少ないことを反映して尿蛋白が少ない、などの点が共通している。このような「非典型」的な糖尿病に伴う腎病変の増加傾向を背景として、DN と「非典型例」を合わせて、糖尿病による腎病変を糖尿病性腎臓病 (Diabetic Kidney Diseases ; DKD) と総称することが多くなっている<sup>1)</sup>。もちろんこのような変化には、かかりつけ医などを中心として糖尿病、高血糖に対する治療が充実し、「典型的」DN となる患者が少なくなったことも大きく関与している。

## DN との DKD との相違点

新しい名称 DKD のうち、最近増えている「非典型」症

例が本稿の主題である。実はその臨床的な特徴をみると、高血糖以外は古くから「良性 (高血圧性) 腎硬化症」と呼ばれていたものに相当する。腎硬化症は良性という名称のせいか腎不全にならないと誤解されがちであった。しかし緩徐な進行ではあるものの、人口の高齢化に伴い高齢者における透析導入の原因疾患として徐々に増えつつあることで注目されており、最近では「良性」を省くことが多い。そして腎硬化症という疾患名、更には腎硬化症の増加に対する認知度が低かったことも他方大きな問題となっていた。これらを背景として、DKD 中の「非典型」例は DKD には含めずに「糖尿病を合併した慢性腎臓病患者 (CKD with diabetes)」と呼び、さらにはこの中でも最も頻度の高い腎硬化症を背景とした DKD を「糖尿病を合併した腎硬化症 (Nephrosclerosis with diabetes)」と呼ぶ意見も出てきている<sup>2)</sup>。そのため DKD という名称を聞いた場合には、DN なのか「非典型例」を含んだ話なのか注意をする必要がある。

組織学的にも臨床的にも異なる 2 つの疾患を合わせた総称が DKD であるということを説明してきたが、高血圧を合併した際の治療方針は更に大きく異なる。DN では糸球体内圧が早期から上昇するとされ、これを是正するためにレニン・アンジオテンシン系 (RAS) 抑制薬が汎用される。これに対して「非典型例である」糖尿病を合併した腎硬化症では腎動脈を含めた動脈の硬化が顕著なため糸球体内圧も高くはなく、RAS 抑制薬を使うとさらに糸球体内圧を下げることで腎機能低下を強く来すことが多いために、その使用に注意が必要である。むしろ Ca 拮抗薬など糸球体内圧に影響しにくい薬剤を選びながら、全身血圧を緩徐にそして確実に下げることが肝要である。腎臓内科への紹介の推奨される時期も、DN では糸球体濾過 (GFR) が正常でも顕性蛋白尿となった時期から、非典型例では eGFR が 50 mL/min/m<sup>2</sup> を低下した時期からと異なっている。また近年 DKD に対する新薬として抗炎症薬の治験が国内でも行われつつあるが、この効果も DN と「非典型例」である糖尿病を合併した腎硬化症では、多少異なるようである<sup>3)</sup>。病態のみならず腎不全の進行速度も異なるため、得られる効果が異なるのかもしれない。

糖尿病は大血管症、細小血管症など全身において合併症を起こす点でも非常に恐ろしい疾患である。腎病変は末期になるまでほとんど無症状のまま進行するが、無症状なために治療が遅れることも多い。このように恐ろしい腎病変の存在を広く認知させるために、DKD というより広い概念を用いて啓蒙し早期から治療介入させることは非常に重要なことである。しかし DKD は新たな疾患ではなく既存の全く異なる疾患の総称であることを理解した上で、この名称を上手に用いることが重要である。特に臨床経過や治療方針など全く異なる点が多いので、読者にも多数いると思われるかかりつけ医をはじめとした臨床医は注意が必要である。

文 献

1. KDOQI: KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 (2 Suppl 2): S12-S154.
2. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al.: Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 510-533.
3. de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, et al.; BEACON Trial Investigators: Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 2492-2503.

(受付 : 2018 年 12 月 20 日)

(受理 : 2019 年 1 月 31 日)

---

—関連施設だより—

## 地域密着病院としての南町田病院の活動

二宮 宣文

社会医療法人社団正志会 南町田病院

Social Medical Corporation Seishikai Minami Machida Hospital as Community-Based Hospital

Norifumi Ninomiya

Social Medical Corporation Seishikai Minami Machida Hospital

南町田病院は平成16年に開設され平成31年で15年目を迎えた比較的新しい病院です。開設者は正志会理事長猪口正孝で学校法人日本医科大学理事も兼任されており日本医科大学とは密接な関係にあります。地理的には、東京都町田市にあります。アクセスは東急田園都市線南町田駅から徒歩で7分のところにあり、今改築中の隣接するグランベリーモールが完成すると5分の距離になります。車では東名高速横浜町田インターから5分の場所にあります。また国道246号線、16号線の交差点より3分で非常に交通の便の良いところに位置しています。医療圏は町田市の南地域を受け持っており、さらに隣接する神奈川県横浜市、大和市、相模原市からもたくさんの患者が受診され、受診外来患者は年間10万人以上に達しています(図1 外来患者数)。

当病院は急性期病棟に加え平成26年に34床の回復期リハビリテーション病棟、平成30年に56床を地域包括ケア病棟にして現在222床の地域密着型病院として運用されています。診療科は内科、外科、整形外科、脳神経外科、泌尿器科、小児科、眼科、耳鼻科、婦人科、皮膚科、形成外科、麻酔科、リハビリテーション科、救急科などがあり24時間365日対応の救急病院となっています。入院患者数は平成29年度(調査期間:平成29年10月1日~平成30年9月30日)は4,134名でさらに増加傾向にあります(図2 入院患者数)。

地域別入院患者(平成29年度海外を除く)は、69.7%が東京都、28.6%が神奈川県からで県境にある病院である特徴が出ています。東京都では町田市が94.9%で地域密着型病院であることがわかります(図3 地域別入院患者)。





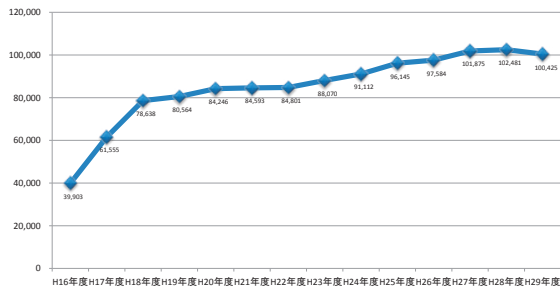


図1 外来患者数

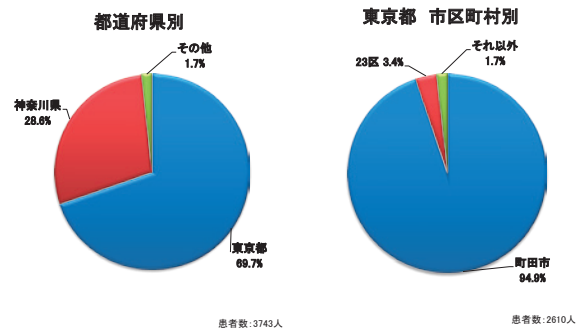


図3 地域別入院患者

(平成29年10月1日～平成30年9月30日 海外を除く)

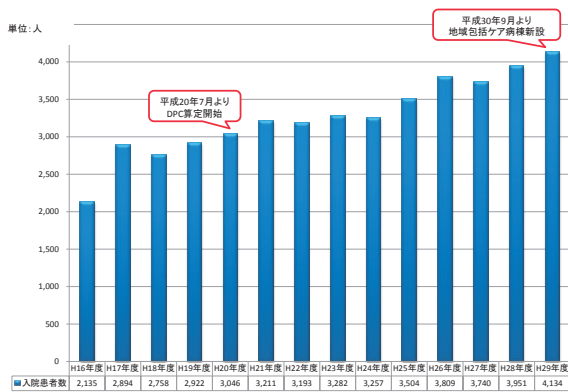


図2 入院患者数

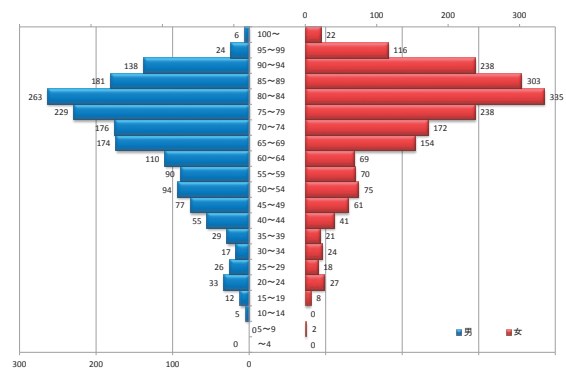


図4 年齢別・男女別 入院患者数  
(平成29年10月1日～平成30年9月30日)

平成29年度年齢別・男女別・入院患者数は、町田市でも高齢化が進行し入院患者数で見ると男女共に80歳から84歳が最も多く、65歳から94歳の高齢者がそのほとんどを占めています。今後ますますの高齢化が進むと思われます(図4 年齢別・男女別入院患者数)。

平成29年度の各科の疾患別割合は、内科は誤嚥性肺炎(21%)、肺炎(14%)、心不全(9%)と高齢者特有の疾患が多く、外科は癌疾患(14%)、大腸ポリープ(13%)が多いです。また当院では形成外科手術も行っており反母趾が8%を占めています。整形外科は高齢者の転倒による大腿骨骨折が29%、腰椎および骨盤骨折が14%、前腕骨折が12%を占めています。脳神経外科は脳梗塞42%、頭蓋内損傷18%、脳内出血14%です。

法人は、南町田病院の隣に在宅医療の南町田ペンギン在宅診療所、ショートステイ施設であるペンギンステイ南町田、訪問看護の南町田訪問看護ステーションペンギンを設置し、地域や病院と密接な連携を取りながら通常診療、救急医療、在宅医療を含め地域包括医療の中心的医療施設として稼働しています。また平成26年に災害拠点病院に認定され、DMAT、AMATなどの災害医療派遣チームを擁し、災害医療拠点病院として被災者の医療に携わっています。

学校法人日本医科大学とは今後とも密接なく知の連携を取りながら地域に密着した<暗黙知>としての医療活動を行なっていく病院であります。

(受付：2019年3月1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. 4 (2018 年 8 月発行) 掲載

**Early Transcatheter Arterial Embolization for the American Association for the Surgery of Trauma Grade 4 Blunt Renal Trauma in Two Institutions**

(J Nippon Med Sch 2018; 85: 204-207)

**重症の鈍的腎外傷に対する迅速経カテーテル的動脈塞栓術**

柳 雅人<sup>1,2</sup> 鈴木康友<sup>1,2</sup> 濱崎 務<sup>3</sup> 水沼仁孝<sup>3</sup>  
新井正徳<sup>4</sup> 横田裕行<sup>4</sup> 村田 智<sup>5</sup> 近藤幸尋<sup>2</sup>  
西村泰司<sup>6</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学千葉北総病院泌尿器科

<sup>2</sup>日本医科大学付属病院泌尿器科

<sup>3</sup>大田原(現 那須)赤十字病院放射線科

<sup>4</sup>日本医科大学付属病院高度救命救急センター

<sup>5</sup>日本医科大学付属病院放射線科

<sup>6</sup>立川相互病院泌尿器科

**目的：**血行動態が安定している American Association for the Surgery of Trauma 分類 Grade 4 の鈍的腎外傷に対する迅速経カテーテル的動脈塞栓術を評価した。

**方法：**2001 年から 2013 年の期間で救命救急センターを擁する日本の 2 施設に搬送された Grade 4 の鈍的腎外傷で迅速に経カテーテル的動脈塞栓術を施行した症例を後ろ向きに検討した。治療失敗の定義を、最初の経カテーテル的動脈塞栓術後に再度の経カテーテル的動脈塞栓術や手術を要した症例とした。また生存群と死亡群に分け死亡に寄与する因子を調査した。

**結果：**症例は 17 例であった。病院着から塞栓までの平均時間は 125 分 (66~214 分) であり治療失敗の症例はなかった。死亡例 3 例のうち腎単独での死亡例はなく、死亡に寄与する因子は合併損傷の数 ( $p=0.04$ )、骨盤骨折 ( $p<0.01$ )、内臓損傷 ( $p<0.01$ ) であった。また腰椎骨折 ( $p=0.09$ ) も死亡に寄与する傾向にあった。

**結論：**多数の合併損傷が無い Grade 4 の鈍的腎外傷に対する迅速経カテーテル的動脈塞栓術は有効であり積極的

に施行するべきである。

**Pulmonary Dysfunction Function and Poor Nutritional Status are Risk Factors for Remote Infections Following Surgery for Colorectal Cancer**

(J Nippon Med Sch 2018; 85: 208-214)

**大腸癌患者における術前の肺機能障害と低栄養状態は、術後遠隔部位感染症発症の危険因子である**

佐川まさの<sup>1</sup> 吉松和彦<sup>1</sup> 横溝 肇<sup>1</sup> 矢野有紀<sup>1</sup>  
岡山幸代<sup>1</sup> 山田泰史<sup>1</sup> 碓井健文<sup>1</sup> 山口健太郎<sup>1</sup>  
塩沢俊一<sup>1</sup> 島川 武<sup>1</sup> 勝部隆男<sup>1</sup> 加藤博之<sup>2</sup>  
成高義彦<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東京女子医科大学東医療センター外科

<sup>2</sup>東京女子医科大学東医療センター検査科

**目的：**大腸癌手術後の遠隔部位感染症発症の危険因子を検討した。

**対象および方法：**大腸癌と診断されて、吻合伴う切除術を施行された 351 例を対象とし、術後遠隔部位感染症発症 (Clavien-Dindo 分類 Grade II 以上) に影響する背景因子をロジスティック回帰分析、ステップワイズ法を用いて検討した。

**結果：**遠隔部位感染症発症 (27 例/7.7%) に影響する背景因子は、単変量解析では肺機能障害 (%肺活量 < 80% または 1 秒率 < 70%)、腸閉塞、Performance Status  $\geq 1$ 、American Society of Anesthesiologists Classification > II、小野寺式栄養指数 ( $\leq 40$ )、Controlling Nutritional Status  $\geq 2$ 、modified Glasgow Prognostic Score (Score 2)、手術時間 (> 279 分)、出血量 (> 423 mL) であり、多変量解析では肺機能障害、小野寺式栄養指数であった。

**結論：**大腸癌手術後の遠隔部位感染症発症には、術前の栄養・免疫状態の低下や肺機能障害が影響する可能性が示唆された。

**Inhibitory Effects of S-carboxymethylcystein on Goblet Cell Proliferation in Cultured Epithelium**

(J Nippon Med Sch 2018; 85: 215-220)

**カルボシステインによる鼻茸上皮内の杯細胞に対する増殖抑制効果**

山口 智<sup>1</sup> 松根彰志<sup>1</sup> 北村康彦<sup>2</sup> 関根久遠<sup>1</sup>  
石田麻里子<sup>1</sup> 若山 望<sup>1</sup> 大久保公裕<sup>3</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学武蔵小杉病院耳鼻咽喉科

<sup>2</sup>日本医科大学武蔵小杉病院病理部

<sup>3</sup>日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科

上田純志<sup>1,2</sup> 吉田 寛<sup>1</sup> 真々田裕宏<sup>1</sup> 谷合信彦<sup>1</sup>  
吉岡正人<sup>1</sup> 平方敦史<sup>2</sup> 川野陽一<sup>1</sup> 清水哲也<sup>1</sup>  
神田知洋<sup>1</sup> 高田英志<sup>2</sup> 内田英二<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学付属病院消化器外科

<sup>2</sup>日本医科大学多摩永山病院外科

**目的：**カルボシステインの鼻茸上皮内の炎症刺激に対する杯細胞増殖能への影響を検討した。

**方法：**対象は慢性副鼻腔炎患者の内視鏡下副鼻腔手術時に得られた鼻茸粘膜である。その鼻茸粘膜を用いて、上皮細胞の培養系を確立した。Sampleを4群に分けた(a群：コントロール群, b群：TNF- $\alpha$  10 ng/mL投与群, c群：カルボシステイン  $10^{-7}$ M および TNF- $\alpha$  10 ng/mL投与群, d群：カルボシステイン  $10^{-8}$ M および TNF- $\alpha$  10 ng/mL投与群)。試薬投与後、顕微鏡下に上皮細胞総数および杯細胞数を測定し、杯細胞数の上皮細胞総数に占める比率を算出した。

**結果：**a群, b群の比較ではTNF- $\alpha$  10 ng/mL投与により杯細胞数は有意に増加し、TNF- $\alpha$ の杯細胞増殖への関与が示唆された。b群, c群, d群の比較では、杯細胞数は、d群においてb群と比べて有意に減少した。また、c群における杯細胞数は有意ではないがb群と比較して減少し、d群と比較して減少の割合が低かった。カルボシステインは培養鼻茸上皮内の杯細胞数を濃度依存性に減少させた。

**結論：**TNF- $\alpha$ 投与、カルボシステイン投与によるヒト由来の培養鼻茸上皮内の杯細胞数の変化を検討した。TNF- $\alpha$ により杯細胞数は有意に増加し、TNF- $\alpha$ は杯細胞増殖に関与するとともに鼻茸形成に影響を及ぼす可能性が示唆された。カルボシステインは、培養上皮内の杯細胞数を減少させたことから、鼻茸の縮小効果と共に粘液繊毛輸送機能の正常化に関与し、副鼻腔炎治療への貢献が期待されると考えられた。

**Evaluation of the Impact of Preoperative Values of Hyaluronic Acid and Type IV Collagen on the Outcome of Patients with Hepatocellular Carcinoma After Hepatectomy**  
(J Nippon Med Sch 2018; 85: 221-227)

肝切除を施行した肝細胞癌患者における術前血清ヒアルロン酸およびIV型コラーゲン値の検討

**はじめに：**肝線維化の評価としてさまざまな肝線維化マーカーが開発され臨床応用されている。特にヒアルロン酸は代表的な肝線維化マーカーであり、肝類洞毛細血管化を反映するとされる。また、IV型コラーゲンは肝線維化の進行過程において類洞Disse腔に基底膜物質が沈着することで増加することが知られている。今回、我々は肝切除を施行した肝細胞癌患者における血清ヒアルロン酸値およびIV型コラーゲン値と臨床病理学的因子および予後の関連を検討した。

**方法：**1993年から2013年までに当院で施行された肝細胞癌手術360例を対象とし、術前血清ヒアルロン酸値およびIV型コラーゲン値の正常値群と異常高値群の2群に分けて検討した。

**結果：**血清ヒアルロン酸値およびIV型コラーゲン値のいずれでも正常値群において有意に生存期間と無再発期間の延長を認めた。また、血清ヒアルロン酸値正常値群において、有意に術前血清アルブミン値、PT%が高く、ICG15分値、術前血清IV型コラーゲン値、IV型コラーゲン7s値が低値であった。また、正常値群においてHCV抗体陽性数および肝硬変症例数が有意に少なく、Child-Pugh分類A症例が多かった。また、IV型コラーゲン正常値群において術前血清アルブミン値が有意に高く、HCV抗体陽性数、ICG15分値、肝硬変患者数、術前血清ヒアルロン酸値およびIV型コラーゲン7s値が低かった。続いて多変量解析を施行した。全生存率において血清IV型コラーゲン値が独立した因子として残り、無再発率においては血清ヒアルロン酸値が独立した因子であった。

**結語：**術前血清ヒアルロン酸値およびIV型コラーゲン値は肝線維化マーカーとしてだけでなく肝機能および予後にも影響を与える重要な因子であると考えられた。

## — 会 報 —

## 定例（10月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 平成30年10月5日（金）  
午後4時～午後4時55分  
場 所 第一会議室（橋桜会館1階）  
出席者 弦間会長  
鈴木（秀）、伊藤 各副会長  
高橋、猪口、杉原、新田、小川、安武、横田、  
吉田 各理事  
田中監事  
新谷、山口、松谷、横堀、小原 各会務幹事  
岩崎、永山、足立、東、藤森、福原、中嶋  
各施設幹事  
委任出席者 竹下、岩切 各理事  
岡監事  
石川、石井 各会務幹事  
根本、中村、藤崎、桑名、廣瀬、宮内  
各施設幹事  
欠席者 鈴木（英）施設幹事  
事務局 五箇、青柳、下原、小久保

弦間会長から、議事録署名人として、伊藤・杉原両理事が指名された。

## I. 確認事項

1. 定例（7月）医学会理事会の議事録確認  
弦間会長から、標記理事会議事録（平成30年7月6日開催）について内容の説明がされ、承認された。
2. 定例（7月）医学会役員会の議事録確認  
弦間会長から、標記役員会議事録（平成30年7月6日開催）について内容の説明がされ、承認された。

## II. 報告事項

## 1. 庶務関連報告（高橋庶務担当理事）

## (1) 会員数について

	A 会員	B 会員	名誉会員	学生会員	購買会員	合 計
平成30年 9月28日現在	1,631名	157名	70名	2名	3社	1,863名
平成29年 10月31日現在	1,562名	158名	72名	9名	3社	1,804名

## (2) 平成30年度における会費滞納者について

平成30年9月28日現在の会費滞納者は380名（前年度同時期358名）である。

## 2. 学術関連報告（小川学術担当理事）

## (1) 第86回医学会総会開催報告

標記総会は、平成30年9月1日（土）に各記念講演および一般演題発表等が行われた。なお、演者の体調不良等の理由で5演題を来年度へ延期することとした。

## (2) 第86回医学会総会「優秀演題賞」について

標記総会において、優秀演題賞に下記3題が選出された。

・受賞者：若林 奈緒（わかばやし なお）（付属病院形成外科・再建外科・美容外科）

演題名：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—

・受賞者：大橋 隆治（おおはし りゅうじ）（武

蔵小杉病院病理診断科）

演題名：乳癌組織標本における非典型的細胞分裂の臨床的意義

・受賞者：梅田 将光（うめだ まさみつ）（付属病院薬剤部）

演題名：薬剤師による入院前中止薬確認の有用性に関する検討

## 3. 会計関係（安武会計担当理事）

## (1) 平成30年度会費について

平成30年9月28日現在の会費納入額は6,743,000円・1,397名（前年10月31日現在6,796,500円・1,428名）である。

なお、未納者に対しては、10月末頃に再請求を予定している。

## 4. 編集関係（横田編集担当理事）

## (1) JNMSの電子ジャーナル早期公開について

JNMSについて、インパクトファクター向上につながるため、J-STAGEへの早期公開をAccept論文が5本程度集まった時点を目安にアップロード（年12回まで）する想定で運用してよいか、必要経費の見積等を基に10月の役員会に諮ることとした。

なお、海外からの投稿については、掲載料の徴収方法の見直し（投稿料の名目で徴収した後早期公開とする等）を編集委員会にて検討中である。

## (2) 編集状況について

オリジナル論文の投稿ならびに海外からの投稿が増加している。査読を講師以上の教員に依頼しているが、論文数の増加に伴い、査読への協力を講師以上の責務として、教授会で依頼したほか准講会においても周知いただく旨、准講会会長に要請し、すでに同会長より、准講会の先生方に査読への協力をメール配信していただいた。

## (3) JNMSのインパクトファクター向上への取り組みについて

標記について、編集委員会およびIFワーキンググループ会議において議論し、「JNMSのインパクトファクター向上用の論文リストをHPに掲載」、「高名な先生にReviewの執筆依頼」、「セルフサイテーション数を上げるよう周知」、「被引用が多いと予想されるReviewは、年初めの発行号に掲載し、インパクトファクター算定時の対象期間をなるべく長くする」等の取り組みをしている。

## III. 審議事項

## 1. 医学会会員における退会の取り扱いについて

高橋庶務担当理事から標記について説明があり、審議の結果、退会届提出者および逝去者等の退会が承認された。

## 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

弦間会長から、標記案内状が提示され、審議の結果、提案どおり承認された。対象の先生方に例年同様に、記念講演と小冊子作成の原稿依頼等を進めることとした。

3. 第 29 回日本医科大学医学会公開「シンポジウム」について

新田学術担当理事から、平成 31 年度の標記「シンポジウム」の企画案が提示され、審議の結果、主題を「心原性脳梗塞の治療と予防」として平成 31 年 6 月 1 日（土）開催、学内演者 3 名、学外演者 2 名の計 5 講演の企画が承認された。今後、演者および座長への依頼等を進め、周辺地域の開業医の先生方にも周知することとした。

4. 第 87 回医学会総会開催について

高橋庶務担当理事から、平成 31 年度の標記総会について企画案が提示され、審議の結果、提案どおり平成 31 年 9 月 7 日（土）に開催することが承認された。

なお、一般演題について、発表する分野の片寄りを減らすため、大学院各分野から 1 演題以上応募することを医学会役員会で決定した旨、募集要項に追加することとした。

また、「学部生の研究配属発表会との連携」や「テーマを設けて会長要望演題とする」などの案については、今後検討していくこととした。

5. 平成 31 年度医学会奨学賞候補者公募について

猪口学術担当理事から、標記について前年度との変

更点の説明があり、応募規定および申込方法等の確認がなされ、審議の結果、提案どおり承認された。

6. JNMS の電子ジャーナル早期公開について

横田編集担当理事から、標記の早期公開にかかる費用等の説明がされ、審議の結果、提案どおり実施することが承認された。今後、編集委員会にて著者負担額・徴収方法等を検討し、早期公開を実施することとした。

IV. その他

1. 収益事業について

弦間会長から、以前より課題の医学会の収益事業について、医学会の基本路線としては、税務申告書の提出と納税をする方向が示され、想定される収益の概算を集計し、納税額が示された後、来年度以降、収益事業を実施するか検討することとした。

2. 次回役員会は平成 31 年 1 月 25 日（金）午後 4 時から開催することとした。

以上

議事録署名 伊藤 保彦 ㊞

議事録署名 杉原 仁 ㊞

## 査読をお願いした先生方へ

日本医科大学医学会雑誌は2005年2月創刊以来、査読制度を導入し最適と考えられる先生方に編集委員会から査読をお願いしております。

審査にあられた先生方のご協力によって、論文の質的向上は目覚ましいものがあります。2018年1月から2018年12月までに、本誌編集委員会より査読をお願いいたしました諸先生方のご氏名を、誌上に掲載し謝辞に代えさせていただきます。

2019年3月

日医大医会誌編集委員会

編集主幹 横田 裕行

編集副主幹 吉田 寛

## 担当者一覧

穂山 真理	浅井 邦也	石渡 明子	白杵 二郎	衛藤 誠二	(鹿児島大学病院リハビリテーション科)		
太田恵一朗	小澤 一史	勝俣 範之	金沢 義一	川田 智之	木村 和美	木村 弘	
鈴木 英之	高橋 浩	前田 眞治	(国際医療福祉大学大学院 リハビリテーション学分野)				
松本 尚	右田 真	南 史朗	宮内 靖史	宮本 雅史	八木 貴典	山田 岳史	
吉岡 正人							

(五十音順敬称略)

---

# 日医大医会誌論文投稿チェック表

種 目： 投稿日：平成 年 月 日  
著者名： 所 属：  
表 題：

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

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

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

連絡先 希望する連絡先  
E-mail @

メモ：

## 誓約書・著作権委譲書

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

論文名

---

---

---

---

---

氏名（自署）

日付

No. 1

No. 2

No. 3

No. 4

No. 5

No. 6

No. 7

No. 8

No. 9

No. 10

注：著者は必ず全員署名して下さい。



## 日本医科大学医学会雑誌（和文誌）論文投稿規程

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

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

- \*ただし、図・表・写真に関しては、400字に相当し、原稿用紙一枚と数える。
5. 投稿は原稿および図・表・写真ともにオリジナルに加え各3部が必要である。
  6. 所定の論文投稿チェック表・誓約書・著作権委譲書を添付する。
  7. 文章は現代かなづかいに従い、A4判の白紙に横書き（20字×20行の400字）で、上下を約2.5 cmずつ、左右を約3 cmずつあける。外国語の原語綴は行末で切れないようにする。  
原稿の構成は、①表紙、②抄録、③Key words（英語）5語以内、④本文（緒言、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論、文献）、⑤図・表・写真とその説明、⑥その他とする。
  8. 原稿の内容は、  
1) 表紙：表題、所属名、著者名、連絡先（所属機関、勤務先または自宅の住所、電話番号、Fax番号、またはe-mail address）。表題には略語を使用しない。著者は原則として10名以内とする。

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

- i. 雑誌の記載例  
田尻 孝, 恩田昌彦, 秋丸琥甫ほか：成人に対する生体肝移植. J Nippon Med Sch 2002; 69(1): 83.  
Katoh T, Saitoh H, Ohno N et al.: Drug Interaction Between Mosapride and Erythromycin Without Electrocardiographic Changes. Japanese Heart Journal 44 (2003), 225-234.
- ii. 単行書の記載例  
荒木 勤：最新産科学—正常編。改訂第21版, 2002; pp 225-232, 文光堂 東京。  
Mohr JP, Gautier JC: Internal carotid artery disease. In Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management (Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA, eds), 2004; pp 75-100, Churchill Livingstone, Edinburgh.

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

表の上には必ず表題、図には図題をつける。また、本文を併読しなくともそれだけでわかるよう実験条件を表の下に簡単に記載することが望ましい。

- 4) 見出し符号：  
1, (1), 1), i, (i), i) を基本順位とする。ただし、緒言、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論など論文項目の各項目には見出し符号は必要でない。

- 5) 原則として国際単位系（SI）を用いる。記号のあとにはピリオドを用いない。数字は算用数字を用いる。

9. 原稿採択後は、受理が決定した最終稿を入力した電子データを印字原稿と共に提出する。
10. 論文の採否は、編集委員会が決定する。
11. 投稿前に英文校閲を希望する場合は、事務局にご連絡下さい。（有料）
12. 投稿原稿は原則として返却しない。
13. 著者校正は原則として初校のみとし、指定期限以内に返却するものとする。校正は脱字、誤植のみとし、原文の変更、削除、挿入は認めない。
14. 投稿原稿は原則として、その印刷に要する実費の全額を著者が負担する。
15. 別刷を必要とする場合は、所要部数を原稿の表紙に明記する。別刷の費用は著者負担とする。ただし、依頼原稿は別刷50部を無料贈呈する。
16. 投稿論文の提出先

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

（平成22年9月2日）