

日本医科大学医学雑誌

第15巻 2019年6月 第3号

目次

INDEX

● 橘桜だより 同窓会会長に就任して	渋谷 哲男	92
● グラビア ディーゼル排ガス吸入曝露によるマウス肺胞上皮細胞の変化を示す電顕写真	李 英姫 他	94
● 綜 説 ストレスによるミクログリア活性化メカニズムについての考察 C型慢性肝炎・肝硬変に対する抗ウィルス療法の進歩	洲鎌 秀永 他 厚川 正則	96 106
● 論 説 臨床現場における薬剤師の役割（4）～病棟における薬剤師の役割	林 太祐 他	115
● 原 著 切除不能進行再発胃癌に対する S-1 + シスプラチン療法の有害事象対策と外来化学療法	前島顕太郎 他	128
● 看護師シリーズ 救急看護認定看護師の活動	山崎 直人 他	134
● 話 題 乳癌の腋窩リンパ節転移に対する仮説および治療の変遷	武井 寛幸 他	136
● 関連施設だより 地域包括ケアを目指して	横倉 稔明	138
● JNMSのページ Journal of Nippon Medical School Vol. 85, No. 5 Summary Journal of Nippon Medical School Vol. 85, No. 6 Summary		140 141
● 集会記事 第29回学校法人日本医科大学外国人留学者研究会抄録		143
● 会 報		150

第 87 回日本医科大学医学会総会 一般演題募集について

時下、ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、第 87 回日本医科大学医学会総会を下記の要領により開催いたしますので、演題をご提出くださいますようお願い申し上げます。

なお、医学会役員会にて、今回の総会においては幅広い分野からの発表を期待し、大学院医学研究科の各分野から、1 演題以上の発表を募ることとしましたので、ご協力ください。

記

日 時 令和元年 9 月 7 日（土）午前 9 時 00 分から
会 場 日本医科大学橘桜会館
講演会 1. 新任教授特別講演 2. 一般演題発表（ポスター展示）
3. 特別講演 4. 優秀論文賞受賞記念講演 5. 奨学賞受賞記念講演
6. 丸山記念研究助成金受賞記念講演 7. 同窓会医学研究助成金受賞記念講演
8. 海外留学者講演
総 会 昼休憩終了後、会務ならびに会計報告、各賞授賞式。

一般演題の申し込みについて

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

(2) 一般演題は、ポスター展示で筆頭発表者 1 名につき 1 題とします。

なお、筆頭発表者は説明（2 分）・討論（2 分）のため、当日 11：30～12：50 の間、展示場所にお立ち合ってください。

(3) 演題申込み希望者は、ホームページ <http://www.nms.ac.jp/ma/> より「演題・抄録申込用紙」をダウンロードし、目的・対象および方法・結果・考察の順に本文 600 字以内を入力後、7 月 12 日（金）までに manms@nms.ac.jp 宛メールに添付してお申し込みください。

(4) 演題の採否は、医学会役員会に一任されます。採択演題の抄録原稿は、日本医科大学医学会雑誌（第 15 巻 4 号）に掲載いたします。

(5) 演題発表は、筆頭発表者および共同発表者（全員）が医学会に入会していることが条件となります。入会されていない場合には、演題申し込みと同時に、令和元年度会費（A 会員 5,000 円・B 会員 3,000 円・学生会員 1,500 円）を添えて、入会の手続きをしてください。

(6) 一般演題の中から優秀なものに対して「優秀演題賞」を 3 題選出し、賞状ならびに副賞を以って総会にて表彰いたします。「優秀演題賞」に選出された演題は、Journal of Nippon Medical School に掲載いたしますので英文での抄録と、ポイントとなる図表を後日、提出してください。

※「優秀演題賞」に応募される方は、「演題・抄録申込用紙」の所定欄にチェックして提出してください。

令和元年 6 月

日本医科大学医学会

会 長 弦 間 昭 彦



同窓会会長に就任して

渋谷哲男

日本医科大学同窓会会長

昨年5月20日の同窓会総会で会長に任命されて1年が経過します。

卒業式・入学式、全国の支部会、教授就任・退任、卒後25周年のクラス会、私立医科大学同窓会、法人理事との懇談会などお呼び頂いた会にはできうる限り出席して参りました。中でも卒業式・入学式はモーニング着用とのことで大変厳かにとり行われ感激しました。

全国に支部会は89ありますが地方からの入学者は年々減少し、会員の激減、高齢化が問題になっています。昨年男女差別による入学試験が大きな問題になり、日本医大は全くそのような事がないと報道で明らかになりました。同窓生からは「良かった良かった」と誇らしい意見が出るようになりほっとし、同時にうれしく思っています。地方での支部会の開催は合同で行うケースが増加しており今後ますますこのような形式で行われるように感じております。

同窓会役員も昨年の改選で若手が多く理事になり変革をしています。昨年同窓会会員名簿をお届けしましたが次回からは4年に1回となります。従来は紙媒体でしたが次回からはWEBによる同窓会会員管理情報システムを導入する事が決まっております。現在企画部を中心に会社を選定しており、先日2社にプレゼンテーションを行ってもらい1年以内には決定する予定です。紙媒体に関しては一部継続も考慮していますがこれを機会にWEB方式を覚えて頂きたいと思います。

同窓会会報は年6回発行しており昨年からカラー刷りになり好評を博しております。広報部は北は北海道から、南は沖縄、海外まで原稿を集めております。先生方で会報に掲載するにふさわしい内容がありましたら是非事務局の方にご連絡頂きたいと思います。

学術部を中心に研究助成を行っています。応募された内容を審査委員10人の厳正な投票で決めており多くの先生方の応募を期待しております。

事業部もタイピン、カフスボタン、クリアファイル、ノートなどのデザインを一新して使いやすい物を作り販売しており是非購入して頂きたいと思っています。





現在問題となっている女性医師の働き方改革においては、女性医師の会を立ち上げ卒後女性医師が高い目標を持って医学界で活躍できるように努力しております。

同窓会は1926年初代会長塩田廣重先生から私で13代目と93年の歴史があり、日本で最も古いと思っていましたが、某大学は100周年と言われ母校より歴史があり驚きました。大学創立後、3年で同窓会が創立されており、本学は1876年、同窓会は1926年、この間50年ありもっと早い時期に創立されたのではと言う同窓生もあり、今後同窓会の歴史を調べたいと思っております。些細な事でも資料がありましたら是非提供をお願い致します。

会長に就任して1年ですが今後も先生方のご指導、ご鞭撻のほどよろしくお願い致します。

(受付：2019年5月15日)

—グラビアー—

ディーゼル排ガス吸入曝露によるマウス肺胞上皮細胞の変化を示す電顕写真

李 英姬¹ 菅又 昌雄² 武田 健³ 川田 智之¹¹ 日本医科大学衛生学・公衆衛生学² 栃木臨床病理研究所³ 山口東京理科大学薬学部

Changes of Mouse Alveolar Epithelial Cells by Diesel Exhaust Gas Inhalation Exposure in Electron Micrograph

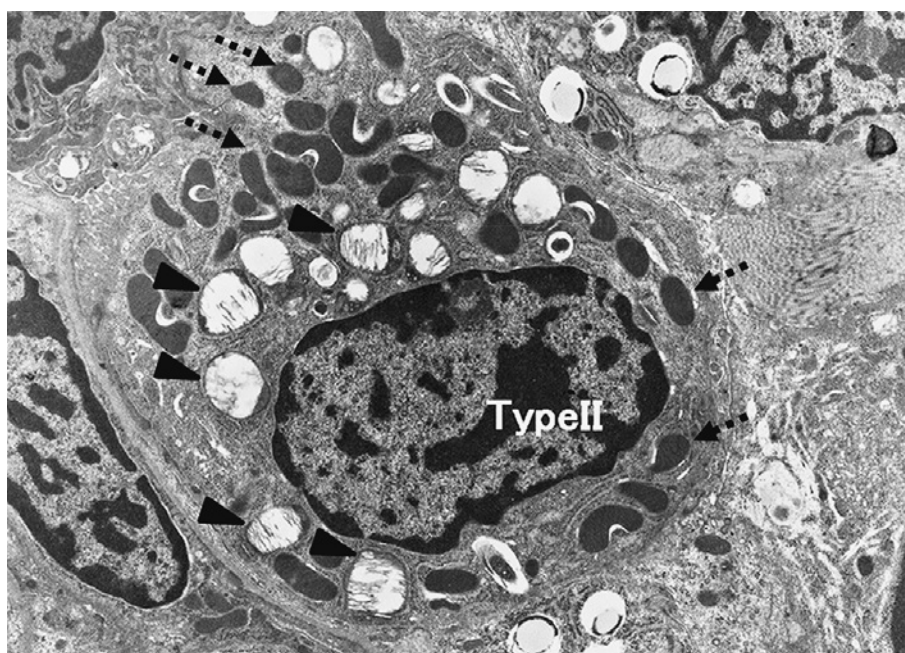
Ying-Ji Li¹, Masao Sugamata², Ken Takeda³ and Tomoyuki Kawada¹¹Department of Hygiene and Public Health, Nippon Medical School²Tochigi Institute of Clinical Pathology³Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sanyo-Onoda City University

図1 コントロール群

ディーゼル排ガス (DE, Diesel Exhaust) に含まれている粒子 (DEP, Diesel Exhaust Particles) の大部分は重量的には微小粒子状物質 (PM_{2.5}) であり、個数的には超微小粒子状物質 (PM_{0.1}) である。粒子径が小さいほど肺の奥深くまで入りやすい。われわれは、C57BL/6J マウスを用い、コントロール群 (清浄空気)、DE 曝露群 (DEP 濃度 1 mg/m³) を設定し、DE 吸入曝露を行い、曝露 4 週目に肺組織を採取し、電顕による肺組織の形態学的変化について検討した。図 1 では、コントロール群の肺組織の II 型肺胞上皮

細胞を示す。細胞質にミトコンドリアと同心円状の層板構造を有したラメラボディー (lamellar body) がみられる。ラメラボディーからは表面活性物質である肺サーファクタントが産生される¹⁾。図 2 では、DE 曝露群の肺組織の II 型肺胞上皮細胞を示す。コントロール群と比較し、ラメラボディーの明らかな形態的变化がみとめられ、ラメラボディーの変性所見とみられる。また、肺胞上皮細胞のアポトーシスを示唆する所見がみられる。核は陥入し、断片化するために摘み取られ (irregular-condensed chromatin

連絡先：〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-5-5 日本医科大学衛生学・公衆衛生学

Email: li-yingji@nms.ac.jp

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

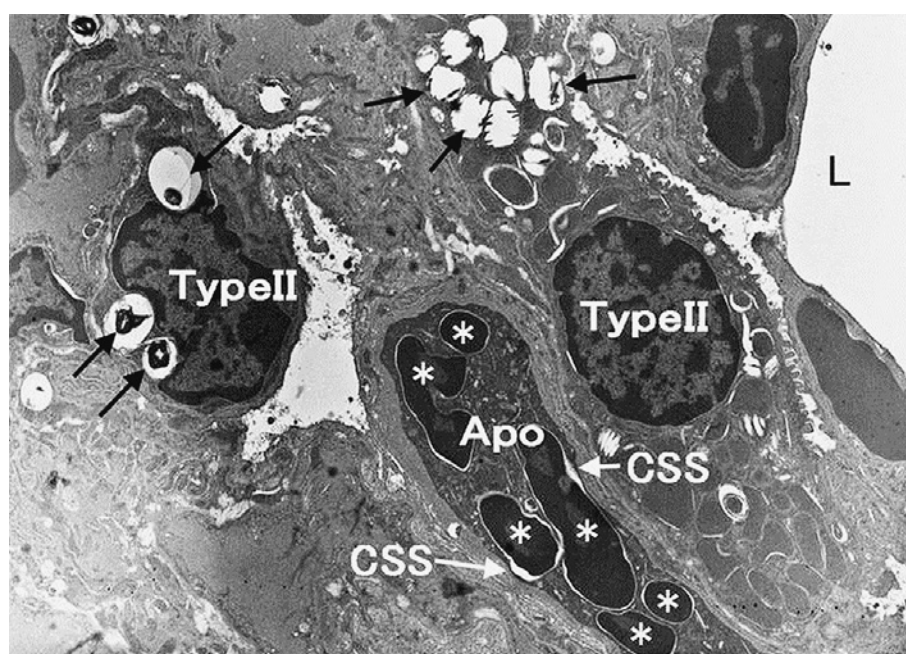


図2 DE曝露群

and nuclear fragmentation), 細胞の核エンベロープの周りに三日月形の空間 (crescent-shaped spaces, CSS) が観察される。CSS 所見はアポトーシスを引き起こす初期段階における細胞核の周りに現れることは報告されている²。アポトーシスが誘導されているため、細胞の分類 (I 型または

図1 コントロール群の肺組織のII型肺胞上皮細胞 (Type II) を示す。細胞核周囲の細胞質にラメラボディー (アローヘッド) とミトコンドリア (黒い点線矢印) がみられる。

図2 DE曝露群の肺組織のII型肺胞上皮細胞 (Type II)

文 献

1. Cross PC, Mercer KL: Cell and Tissue Ultrastructure. 1993; pp 314-315, W.H. Freeman and Company, New York.
2. Ihara T, Yamamoto T, Sugamata M, Okumura H, Ueno Y: The process of ultrastructural changes from

II 型) についての判断は難しい。in vitro 研究において, DEP は酸化ストレス作用によりアポトーシスを誘発することが報告されており³, 本実験系においても, DE 吸入曝露により, 肺胞上皮細胞のアポトーシスが誘導されることが示唆された。

を示す。ラメラボディーの変性所見 (黒い矢印), および核の断片化 (*), 三日月形の空間 (CSS, 白い矢印) など肺胞上皮細胞のアポトーシス (Apo) を示唆する所見が観察される。L: lumen (肺胞腔)

nuclei to apoptotic body. Virchows Arch 1998; 433: 443-447.

3. Tseng CY, Wang JS, Chao MW: Causation by diesel exhaust particles of endothelial dysfunctions in cytotoxicity, pro-inflammation, permeability, and apoptosis induced by ROS generation. Cardiovasc Toxicol 2017; 17: 384-392.

— 綜 説 —

ストレスによるミクログリア活性化メカニズムについての考察

洲鎌 秀永 柿沼 由彦

日本医科大学身体統御科学

An Overview for Possible Mechanisms Governing Stress-induced Microglial Activation

Shuei Sugama and Yoshihiko Kakinuma

Department of Physiology, Nippon Medical School

Abstract

Stress has been well documented to bring about various clinical disorders, ranging from neurodegeneration, as seen in such conditions as Parkinson disease and Alzheimer disease, to metabolic disorders, including diabetes mellitus. It is also known that dysregulation of immune responses in the brain is closely linked to clinical disorders. In fact, it is accepted that stress associated with daily activities, be it good or not, can affect immunity as well as general health. However, the effects of stress on immune functions, especially brain immune cells, are not fully understood. As for immune cells, three types of glial cells contribute mainly to brain immunity: astrocytes, oligodendrocytes, and microglia. Microglia differ from the others in several aspects: first, they have a monocyte lineage; and second, they originate from the mesoderm, while astrocytes and oligodendrocytes, like neuronal cells, originate from the ectoderm. Thus, microglia are considered to be the central player in exerting immune functions in the brain. In this review, we describe the microglial responses induced by various kinds of stress and propose a possible mechanism by which stress induces microglial activation.

(日本医科大学医学会雑誌 2019; 15: 96-105)

Key words: stress, microglia, glucocorticoids, noradrenaline, beta blocker

はじめに

脳は、人間の精神活動のみならず、知的活動、運動、摂食、代謝、睡眠、免疫活動など様々な活動を統合している。しかしながら、脳にも活発な免疫活動が存在することが明らかになってきたのは比較的最近のことである。このような経緯の背景には、脳には白血球、B細胞、T細胞などの末梢免疫細胞が存在しないということがあると言われている。末梢免疫細胞は血液・

脳・脊髄関門 (Blood-Brain Barrier, 通称 BBB) を通過できないため、脳には免疫細胞が存在しないとさえ考えられていた。しかしながら、近年ではその BBB の透過性が何等かの要因によって障害されることによって、末梢の免疫細胞が脳内に侵入し炎症を引き起こしているという報告も出ている。このように末梢免疫細胞が存在しない脳において、その代わりとして免疫作用を司っているのが、ミクログリア細胞である。脳内には、主にアストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリアの非神経細胞が存在するが、ミクロ

Correspondence to Shuei Sugama, Department of Physiology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: Sugama@nms.ac.jp

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

グリアは脳内免疫細胞として重要な役割を担っている。ミクログリアは、他と異なっており、単球由来 (Monocyte) である。また、ミクログリアは血液細胞や末梢免疫細胞と同じく、中胚葉由来 (Mesoderm) である¹。その点、オリゴデンドロサイトとアストロサイトは、神経細胞と同じく、外胚葉由来 (Ectoderm) である。従って、ミクログリアが、脳内において末梢免疫細胞に最も近いと言える。

ミクログリアは1932年に、スペインの神経解剖学者 Del Rio-Hortega によって最初に報告された²。脳内細胞の約10%に相当し、その形態的变化はダイナミックである。ミクログリアは非活性化状態では小さい細胞体、細長い突起を有するが、活性化してくると細胞体が肥大し、突起が太く短くなる。さらに、活性化が進むと、アメーバ状を呈する。その活性化は、虚血 (Ischemia)、損傷 (Injury)、神経切断 (Axotomy)、有毒物質曝露 (Toxic substance) などによって引き起こされる^{3,4}。活性化したミクログリアは、IL-1 β 、IL-6、TNF α などの炎症性サイトカインを分泌し、神経細胞に障害的に作用する⁵⁻⁷。そのような炎症促進型はM1型と呼ばれる。対照的に、IL-4、IL-10、TGF β などの抗炎症性サイトカインを分泌し、神経保護的に作用するものはM2型と呼ばれる。従って、神経障害的に働くのはM1型であり、神経保護的に働くのはM2型であると考えられる。最近の興味深い報告の中に、DAMPs (Damage-associated molecular pattern molecules) の存在がある。DAMPsとは損傷細胞・組織から放出される分子構造であり、炎症反応の促進に関与するとされる。非蛋白性、蛋白性に分けられるが、その中で、PRXs (Peroxiredoxins)、HMGB1 (High-mobility-group box1)、S100A8/A9などの蛋白性DAMPsが脳内のマクロファージ・ミクログリアによって取り込まれ炎症を抑制するということが分かっている⁸。特に、スカベンジャー受容体であるMSR1の障害によって脳卒中中のダメージが増大していることが示された。このように、脳内の中に神経障害的作用、神経保護的作用の分子機構の解明も進められている。

活性化したミクログリアは様々な病態に関与することが報告された。例えば、うつ病^{9,10}、双極性障害¹¹、自閉症¹²、心筋梗塞¹³、嘔み合せ異常¹⁴、アルコール飲酒¹⁵、睡眠障害^{16,17}、肥満¹⁸、高血糖¹⁹、高血圧²⁰、脳卒中⁸などが挙げられる。

興味深いことに、近年、ストレスによるミクログリア活性化が明らかになりつつある。ストレスという概念は1930年代にカナダ人ハンス・セリエ (Hans

Selye) によって初めて提唱された。セリエは、「ストレスとは体の消耗の度合いである (Stress is essentially the rate of wear and tear in the body)」と述べ、ストレス応答を引き起こすものをストレッサー (Stressor) と呼んだ²¹。人体におけるストレス時において、視床下部—下垂体—副腎皮質のHPA軸と、交感神経系の活性化が生じることが分かっている (図1)。この交感神経系の活性化を明らかにしたのはウォルター・キャノン (Walter B. Cannon) である。Cannonは、ストレス時に循環血液中のカテコールアミンが上昇することを初めて発見し、そのソース (源) は副腎であることを明らかにした。ストレス時には、青斑核 (LC) でノルアドレナリンが合成され (図2)、脳内の海馬、視床下部、視床、大脳皮質、中脳などの各部位に軸索輸送されて分泌される。そして、それが脳内各部位に存在するミクログリアを取り囲むように突起を伸ばすことも明らかになっている。このように、アドレナリン、ノルアドレナリンなどの交感神経系関連の神経伝達物質、そしてグルココルチコイド (コルチゾール、コルチコステロン) などが、ストレス時の神経免疫 (ミクログリア) に関与するということが明らかになってきている。本稿では、著者らはストレスがミクログリアにどのような影響を及ぼすのかという点に注目し、現在まで報告された論文を紹介し、その活性化メカニズムについて解説を加える。

1. ストレスとミクログリア活性化

急性ストレス

ミクログリアが神経炎症に関与するということが2000年頃より明らかになったが、ストレスとミクログリアの関係について報告がなされたのは2005年以降である。ミクログリアは神経支持細胞として限定的な役割に留まり、現在のように様々な病態に関与するという事実は知られていなかった。急性ストレスとミクログリア活性化に関しては2007年に最初の報告がなされている^{22,23}。FrankらはSDラット (3カ月齢オスのSprague-Dawley rats) を用いて、テイルショック・ストレス (Inescapable shock, 1.6 mA, 5秒, 100回) を負荷した。その結果、彼らは海馬CA3領域、歯状回 (Dentate gyrus) においてMHC II陽性の細胞の増加を確認した。そのMHC II陽性細胞はIba1陽性のミクログリアであった²²。一方、GFAP陽性のアストロサイトは変化を示さなかった。但し、CD11bはストレスによって増加していなかったと報告した。洲鎌 (著者) らは、脳内の領域をさらに広げ、3

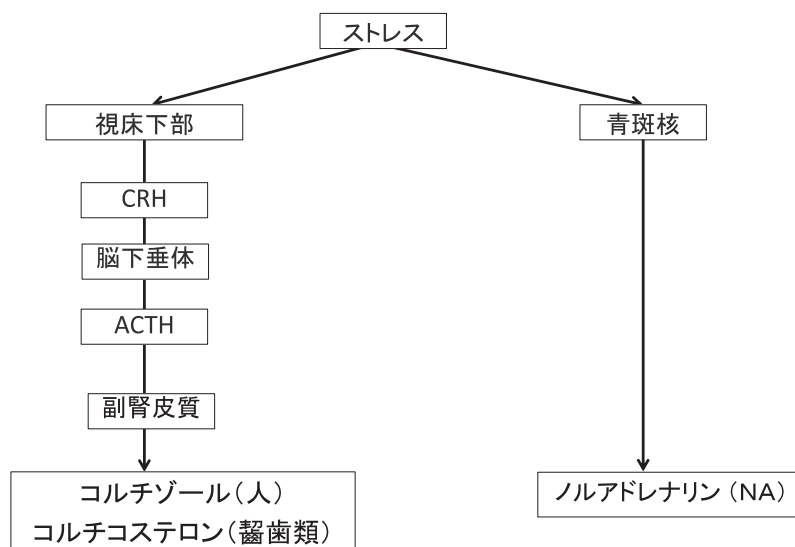


図 1

ストレス時活性化する交感神経系と視床下部—下垂体—副腎皮質（HPA）軸を示す。青斑核ノルアドレナリン神経が活性化し神経終末からノルアドレナリンを分泌する。HPA 軸では副腎皮質の束状層よりグルココルチコイドが分泌される。

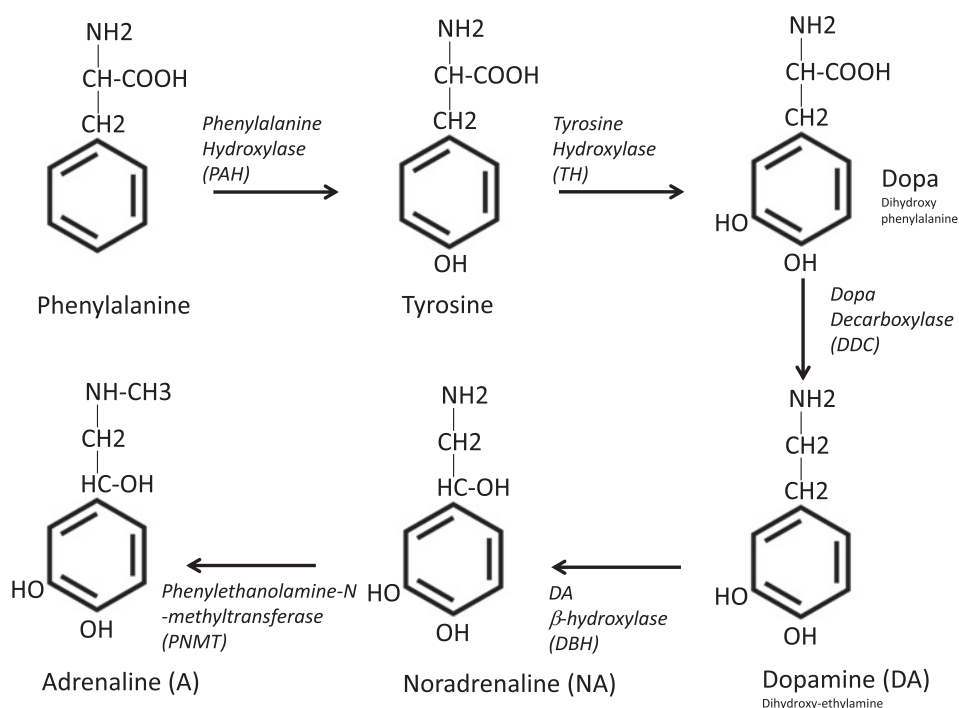


図 2

カテコラミン合成経路を示す。特に、ドーパミンから DBH によってノルアドレナリンが合成される経路を示す。

カ月のオスの Wistar ラットの海馬，視床下部，視床に焦点を当て，拘束浸水ストレス（Restraint Water Immersion Stress，拘束ストレス＋浸水ストレス，2 時間）を負荷した。その結果，著者らは脳の広汎な部

位における OX-42 陽性（CD11b 相当）のミクログリア細胞の活性化（肥大化）を見出した²³。興味深いことに，一旦活性化したミクログリアは，ストレス負荷終了後，数時間以内に形態を正常化へと移行させて

いった。これらの結果は重要な示唆を与えた。つまり、ミクログリア活性化がストレス刺激で1時間以内に急速に起こったことにより、反応時間が数時間以上もかかり作用時間が遅いコルチコステロンなどのホルモンではなく、急速反応を起こす神経伝達物質による可能性が示唆されたからである。また、活性化したミクログリアは、IL-1 β , IL-6, iNOS の mRNA 増加を伴っておらず、ED1 (phagocytic marker), OX-6 (MHC II marker) は少なくとも陰性であった。このように、形態的な活性化と炎症マーカーの乖離が生じている結果となった。Frank らの報告では CD11b の増加は生じなかったが、MHC II の増加があるという結果であった。対照的に、著者らは OX-42 (CD11b) 陽性細胞の増加を認め、MHC II は陰性とした。この時点で両者の報告においてミクログリア活性化のパターンに相違があり、ミクログリア活性化の定義を規定するのは困難なところもあった。著者らは CD11b 陽性ミクログリアの細胞肥大化 (MHCII は陰性)、Frank らは MHCII 陽性細胞の出現 (CD11b 増加なし) を、ストレスによるミクログリア活性化の判断基準としたからである。しかし、MHCII 陽性反応は、その後の研究において、慢性ストレスモデルにおいても陰性と報告されており^{24,25}、ストレスによるミクログリア活性化の基準として MHCII を用いることに対して、著者らは検証の余地があると考えている。この MHCII 反応陽性は、神経損傷や LPS などの炎症反応惹起で出現することは報告されている^{23,26,27}。急性ストレスなどのような非感染性刺激においては MHC II 陽性細胞の出現は、その後の実験においても確認出来ていない。よって、著者らは、その両者の実験結果の相違については、実験手法や動物種の相違が関与しているものと推測する。いずれにしても、これらの論文が急性ストレスによる形態的な活性化を報告した最初のものであると紹介されている^{28,29}。

慢性ストレス

ストレスによるミクログリア活性化は急性のみに限らなかった。慢性ストレスを用いて最初にミクログリアの増加を報告したのは、Nair らの研究である³⁰。Nair らは、C57BL/6 マウスに一日6時間の拘束ストレスを負荷し、それを15日連続で行った。その結果、彼らはストレス開始4日目以降にミクログリア数が増加することを見出した。さらに、そのミクログリア増加は、血中のコルチコステロンレベルと相関していた。さらに、合成コルチコステロンを飲水 (400 $\mu\text{g/mL}$, 1,400 $\mu\text{g/kg/day}$ に相当) に溶解し投与した結果、ミ

クログリア数は増加し、前述の所見と一致した。さらに、MK-801 (NMDA receptor antagonist) を投与すると、ミクログリア増加が抑制された。その結果を受け、彼らは NMDA 受容体がミクログリア増加に関与していると結論付けた³⁰。さらに、反復性ストレスによるミクログリアへの影響を検討する研究も行われた。Kwon らは ICR マウスを用いて、1日2時間の拘束ストレス (Immobilization stress) を4日連続して負荷した。その結果、彼らは、海馬 CA1 領域、線条体に OX-42 陽性のミクログリアの活性化を報告した³¹。また、彼らは、ストレスによる IL-1 β の増加も伴っていたが、その発現はミクログリアではなく神経細胞であると報告した。

慢性ストレスによるミクログリア活性化を決定的にしたのは Tynan らの報告である。彼らは SD ラットを用い、1日2回の拘束ストレス (1回30分, Unpredictable restraint stress) を2週間負荷した。ストレスに関与する領域として大脳皮質、側坐核、線条体、視床下部、扁桃核、海馬、中心灰白質、腹側被蓋野から15個の領域が調べられた。その結果、大脳皮質、側坐核、線条体、海馬、中心灰白質で有意にミクログリア数が増加した²⁴。その領域においては形態的にも変化を示した。但し、MHCII は陰性であった。また、ミクログリア増殖の原因について、Ki67 陽性細胞数に変化は見られず、細胞分裂によるものではなく、CD11b 陽性細胞の増加によるものであると結論付けられた。さらに、同じ研究所から、Hinwood らはストレス手法を変えて慢性ストレス実験を報告した。彼らは SD ラット (350~450 g) を用いて、1日6時間の拘束ストレスを21日間負荷した。前頭前皮質 (Prefrontal cortex) にて、ミクログリアの形態的肥大が確認された。やはり、ここでも MHC II, CD68, Caspase-3, TUNEL など炎症所見は陰性であった。彼らは、前頭前皮質におけるこのミクログリア活性化を記憶力に影響するものと考え、ミノサイクリン (ミクログリア抑制抗生物質) を投与した。興味深いことに、ミクログリア活性化抑制と同時に、DAT (Delayed alternating T-maze performance) にて記憶力の改善が見られた。その結果を基に、Hinwood らはストレスによるミクログリア活性化が記憶力、銘記力低下に関与するものと提唱している。

慢性ストレスとして、その他の手法を用いて研究もなされている。Wang らは、SD ラットを用いて、9種類のストレス (水分制限, 食事制限, 光照射の逆転, 騒音, 熱, 振盪, 強制水泳, 拘束, フラッシュ光) をランダムで12週間負荷した³²。Liu らは、C57BL/6 マ

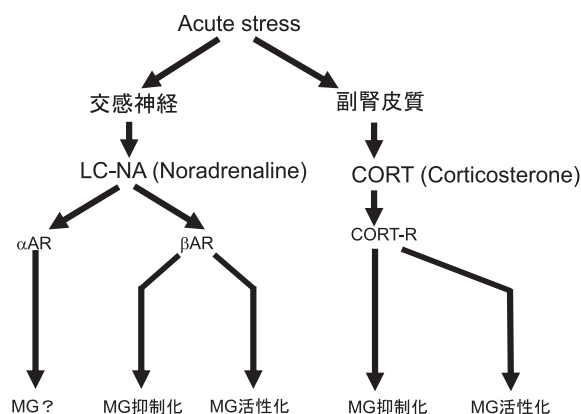


図 3

ストレスによるミクログリア活性化メカニズムに関し、本稿で扱った諸説を示す。

ウスを用いて、2時間の拘束ストレスを7日間負荷した³³。その結果、前者では海馬、後者では扁桃体でそれぞれミクログリア活性化が検出された。両者の報告において、活性化したミクログリアをミノサイクリンで抑制したところ、鬱病症状が改善されたと報告した。このように、慢性ストレスにおいても、ミクログリア活性化が示されている。

胎児性ストレス

ミクログリア活性化への影響は個体そのもののストレスに留まらないことが分かってきている。胎児が母体内にいる間に母親がストレスに晒されると、胎児が成人した後に、うつ病、統合失調症、自閉症、心疾患、代謝性疾患など様々な疾患に罹患する割合が上昇する説は以前から知られていた。その点に着目し、Dis-Chavesらは妊娠したC56BL/6マウスに、妊娠12日目から出産までの間、45分間の拘束ストレスを一日3回負荷し、その影響を検討した。その母体から生まれた仔が生後4カ月に到達した時点で、LPS (5 mg/kg)を投与した。実験では、①コントロール群 (CTRL)、②胎児期にストレスを受けた群 (Prenatal RS)、③胎児期ストレスは受けずLPS投与群 (LPS)、④胎児期ストレスを受けLPS投与群 (Prenatal RS+LPS)、に分類され検討が加えられた。その結果、海馬歯状回において、②群で①に比べミクログリアの増加が認められた。さらに、非常に強いミクログリア活性化が認められたのは④群であった³⁴。その他、海馬でTNFα, IL6, TLR4 (Toll-like receptor 4) が、④群において③群より、有意に上昇した点が明らかにされた。但し、②群と①群の比較において、有意な上昇は見られなかった。ここで注目される点は、Prenatal RSによってLPS負荷で炎症反応が増大した点であろう。その

点は、成長した子が成人した後に、同じように感染症に罹患した場合に、その重症度が強くなることを示唆している。その他、Dis-Chavesらの報告の特徴的な点は、ミクログリアを形態的に5つに分類して比較した点にある。彼らは、形態的な活性化を静止型から活性化までI, II, III, IV, V型に分類している。その分類に依れば、活性化の度合いは、④, ③, ②, ①の順で活性化が強くなることが報告された³⁴。

2. グルココルチコイドはミクログリア活性化を抑制か促進か？

グルココルチコイドによるミクログリア促進説

田中らはミクログリアがグルココルチコイド受容体を有することを突き止め、ミクログリア形態・機能変化に関与することを最初に報告している³⁵。その後、グルココルチコイドに関する研究は進んでいる。現在までのところ、その所見は大きく二つに分けられている。一つは、グルココルチコイドがミクログリアに関与する炎症反応を増幅するという所見である(図3)。もう一方は、グルココルチコイドがその炎症反応を逆に抑制するというものである。

まず、促進説について幾つかの結果を検討してみる。Dinkelらは、SDラットを用いて、カイニン酸によって惹起された炎症に対してのグルココルチコイドの作用を検討した。その実験方法であるが、彼らはラットを3つのグループに分けた。①コントロールグループ、②副腎摘除後グルココルチコイド補充グループ、③グルココルチコイド投与グループである。驚いたことに、グルココルチコイド投与によって、単球、マクロファージ、顆粒球、そしてミクログリアがその炎症部位において増加を示した。さらに興味深いことには、炎症性サイトカインであるIL-1α, IL-1β, TNFαなどが有意に上昇を示した³⁶。その結果と一致するものとして、McPhersonらの報告がある。McPhersonらは、海馬神経細胞を培養して、同じくカイニン酸とグルココルチコイドを投与して比較検討を行った。その結果、グルココルチコイドがTNFα, IL1βなどの炎症性マーカーの増加を引き起こしたと報告している³⁷。

グルココルチコイドによるミクログリア抑制説

田中らは、培養ミクログリアを用いて、グルココルチコイド (コルチコステロン)、ミネラルコルチコイドの作用を調べている。同氏らは、ミクログリア細胞のサイズ (Cell Size)、周囲長 (Perimeter) を測定し、

コルチコステロンによりミクログリアの形態学的縮小化を最初に見出している。さらに、縮小化に加え、ミクログリアの増殖能の抑制も生じていたが、抗コルチコステロン薬 (RU38486) にてその作用が消失したことを受け、コルチコステロンによるミクログリアによる抑制作用を明らかにした³⁵。

著者らは、*in vivo* 実験を用いて、グルココルチコイド作用を検討した。まず、グルココルチコイドの作用を除去する目的で、Wistar ラットを用いて副腎摘除術 (Adrenalectomy) を行い、ストレス負荷実験を行った。①コントロールグループ (Sham ope 施行) ②ADX グループ (Adrenalectomy 術施行) ③ADX +CORT グループ (Adrenalectomy 後、経口でコルチコステロンを補充) の3群に分け、拘束浸水ストレスを2時間負荷し、海馬と視床下部領域を検討した。その結果、OX-42 陽性ミクログリアは海馬、視床下部いずれにおいても②で一番強く増強を示し、③のグループは、②に対し活性化が有意に抑制された。さらに、ここではOX-6 (MHC II) 陽性細胞が、②と③のグループにのみ検出された。その結果より、著者らはストレス性ミクログリア活性化においてグルココルチコイドは抑制的に作用することを報告した³⁸。この所見は、これまで提唱されていたグルココルチコイドの炎症抑制説を支持した³⁹⁻⁴¹。

グルココルチコイドがミクログリアに相反する作用を有するのはなぜか

これまでグルココルチコイドがミクログリア活性化を促進する説、あるいは抑制する説の両者が存在してきた。では、なぜ、一見矛盾するようなことが起こるのであろうか？以下の諸説を紹介する。(1) まず、グルココルチコイドの作用における濃度依存性である。MacPherson らは、グルココルチコイドによる炎症抑制が濃度依存的に起こることも見出している。つまり、0.2 μ M から 0.6 μ M という低濃度においてグルココルチコイドは炎症性サイトカインの発現を抑制した。しかし、一方では、1 μ M の高濃度ではこれらの炎症性サイトカインの発現を促進した。この所見は、グルココルチコイドが低濃度であれば炎症抑制を示し、高濃度であれば炎症促進をするという濃度依存性を示唆した³⁷。実際、田中らはコルチコステロン 100 nM (0.1 μ M) でミクログリア抑制を報告している³⁵。(2) 次に、ミクログリア細胞をグルココルチコイドに前もって処理しておくのか、それとも後で処理しておくのか、という Priming 説がある (感作説?とも呼べる)。Frank らは、ミクログリアに LPS を加える前に

グルココルチコイドを添加するか、あるいは後に添加するのかで、その炎症が逆になることを見出した。つまり、LPS より先にグルココルチコイドを添加しておくことと炎症が増悪するのに対し、LPS より後に添加すると炎症が抑制された⁴²。その理由として、最初にグルココルチコイドに添加すると Toll-like 受容体 (TLR) が発現してくることが考えられた。対照的に、LPS より後に添加するとグルココルチコイドは抑制作用を示している。

3. ノルアドレナリンはミクログリア活性化を抑制か促進か？

ノルアドレナリンによるミクログリア活性化促進説

ミクログリアは α , β アドレナリン受容体 (AR) を発現しており⁴³, ノルアドレナリン, アドレナリンから直接シグナルに反応していると考えられる。アドレナリン受容体 (AR) の Ligand はノルアドレナリン, アドレナリン両者であるが、脳内における比率はほとんどがノルアドレナリンであり、こちらでは中心的 Ligand と考えられる。一方、ノルアドレナリンからアドレナリンへの変換酵素である Phenylethanolamine N-methyltransferase (PNMT) が視床下部で検出されている^{44,45}。PNMT 存在下で生成されたアドレナリンは、微量であっても、アドレナリン受容体と結合することは十分に可能であるし、その親和性の方がむしろ高いことも知られている。従って、脳内ではノルアドレナリンと微量のアドレナリンが AR に作動していると考えられる。

以前から交感神経による炎症促進反応は報告されていた。拘束ストレスによって脳内 IL-1 β mRNA の上昇を最初に報告したのは、著者らの知る限り、南らの論文と見られる⁴⁶。同氏らはSD ラットに30分から4時間の拘束ストレスを負荷し、脳の各部位での IL-1 β を比較した。その結果、視床下部に特異的に IL-1 β が誘導されることが報告された。興味深いことに、その発現は視床下部以外の部位では検出されなかった。続いて、山口らはノルアドレナリン受容体のアゴニストであるイソプロテレノール (Isoproterenol) を脳内投与することによって、視床下部で IL-1 β mRNA の上昇を報告している⁴⁷。さらに、培養ミクログリア細胞に同じくイソプロテレノールを投与した実験において IL-1 β mRNA の有意な上昇も報告された⁴⁸⁻⁵⁰。また、同様な処置をアストロサイトにおこなったところ、IL-1 β mRNA の発現は誘導されなかった。この結果より、友沢らはノルアドレナリン $\rightarrow$ β AR $\rightarrow$ cAMP $\rightarrow$ Protein

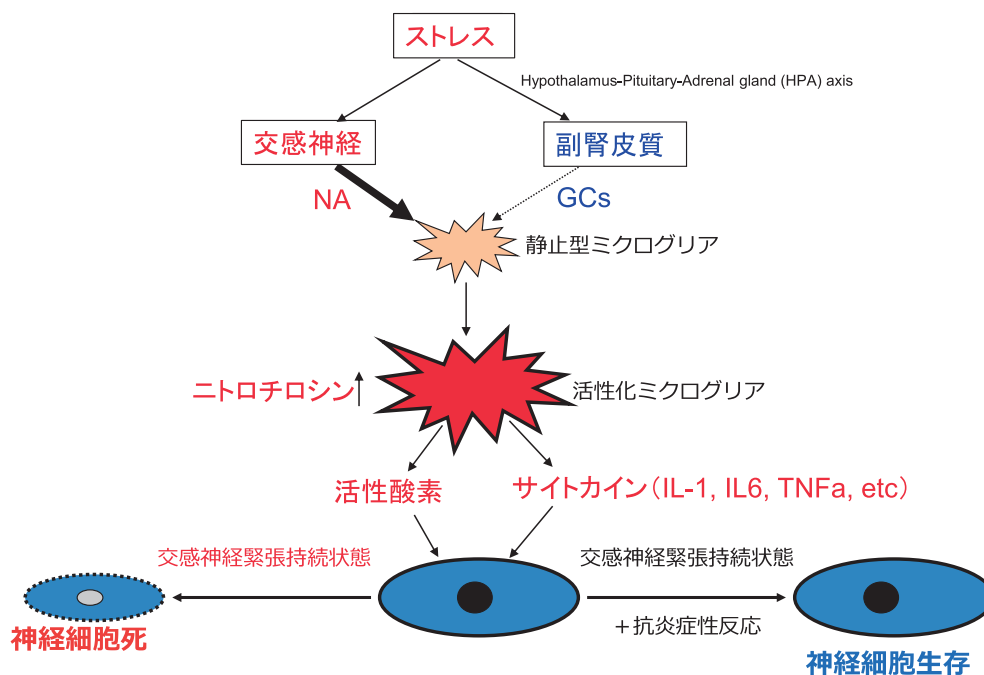


図 4

活性化したミクログリアから活性酸素、サイトカインなどが分泌され神経障害を引き起こすメカニズムを示す。

Kinase A 活性化→IL1 β mRNA 誘導という経路を提唱している⁴⁸。実際、その説は、ミクログリア活性化が30分以内という早い時間に起こるという所見に一致するものである²³ (図4)。

Blandino らは、ノルアドレナリンの作用を調べるため、SD ラットを用いて、Footshock ストレス (2.0 mA, 5 秒間, 80 回) を負荷した。ストレス負荷前に、 β ブロッカー (Propranolol, 20 mg/kg i.p), ノルアドレナリン再吸収阻害薬のデシピラミン (Desipramine, 20 mg/kg, s.c) が負荷された。その結果、視床下部、脾臓での IL-1 β がストレスに有意に上昇を示したのに対し、 β ブロッカーで抑制され、さらにはデシピラミンでは、上昇がさらに増強した。さらに、IL-1 β の発現細胞を調べるために、ミノサイクリン (40 mg/kg, i.p) を投与したところ、IL-1 β の発現は抑制された。それらの結果を基に、彼らはノルアドレナリンがミクログリアからの IL-1 β 発現を促進したものと結論付けた。ただし、彼らの実験では、実際にミクログリアを同定した訳ではなく、薬物抑制によって推測した状況であった⁵¹。実際に、 β ブロッカーによるミクログリア抑制を示したのは Wohleb らの報告である。Wohleb らは、C57BL/6 マウス (2 カ月齢) を用い、社会的敗北ストレス (Social Disruption Stress, SDF) を1日2時間で6日連続で負荷した。ストレス前に β ブロッカー (Propranolol, 10 mg/kg,

s.c) が投与された。その結果、ストレスによって海馬で活性化された Iba1 陽性のミクログリアが、著しく抑制された⁵²。興味深いことに、SDF によってマウスでは不安行動が出現していたが、その不安も β ブロッカーによって完全に抑制されていた。それらの結果を基に、社会的ストレスによって活性化したミクログリアが不安行動を引き起こし、その原因はノルアドレナリンであると彼らは結論付けた⁵²。

Barnard らは、ノルアドレナリンの作用を調べるために、 β ブロッカーを用いた実験を行っている。Fischer ラットを用いて、4日間の拘束ストレスおよび混合ストレス (絶食、ケージ傾斜化、足場浸水ストレスなど) を負荷し、プロプラノロールを負荷し、脳内の IL-1 β などを検討した。その結果、IL-1 β の発現量が β ブロッカー投与群のラットにおいて、海馬、扁桃体に有意に減少していた。興味深いのは、Corticosterone 産生阻害剤であるメチラポン (Metyrapone) を投与するとノルアドレナリンの Turn Over (産生率) が海馬、扁桃体、視床下部、大脳皮質で有意に上昇している。このことは HPA 軸と交感神経系に抑制的に作用していることを示唆している。以上より、同グループは、ノルアドレナリンがストレスによって IL-1 β を産生していると報告した⁵³。

ノルアドレナリンによるミクログリア活性化抑制説
一方、ノルアドレナリンによるミクログリア抑制についても幾つかの報告がなされている。

田中らはミクログリアの初代培養細胞および細胞株を用いて、ノルアドレナリン (0~10 μ M) を負荷したところ cAMP が濃度依存的に上昇を示すことを明らかにした。さらに β 1AR に特異的な阻害剤 (Acebutolol, 10 μ M) で cAMP 上昇が抑制された。その結果を基に、ノルアドレナリンが β 1AR を介して cAMP 上昇を引き起こし、炎症性サイトカイン IL-1 β の抑制をするものと結論付けた⁵⁴。また、初代培養細胞を用いて Nitrite, iNOS の測定を行ったところ、 α 1AR, β 2AR の両者が抑制されていることが報告されている⁵⁵。彼らは、培養ミクログリアに LPS (1 μ g/mL) とノルアドレナリンと α 1AR agonist のフェニレフリン、 β 2AR agonist のテルブタリンを負荷した実験において、LPS によって惹起された iNOS, IL-1 β , IL-6 mRNA 発現が有意に減少することを明らかにした。また、LPS によって惹起された NF κ B (p65) の核内移行を調べる実験でも、ノルアドレナリンにより NF κ B (p65) の核内移行が抑制された結果を報告している。これらの結果に基づいて、彼らは、ノルアドレナリンが NF κ B の核内移行を抑制することで、LPS によって惹起された炎症性変化を抑制するものと結論付けた⁵⁵。さらに、Dello Russo らはラット由来の初代ミクログリア細胞を用いて、LPS により NOS2, IL-1 β を誘導し、ノルアドレナリンの作用を検討している。その結果、ノルアドレナリンが濃度依存的に、LPS による NOS2, IL-1 β の発現を有意に抑制していることが明らかになった⁵⁶。また、同様にラット由来の初代培養を用いて、ノルアドレナリン再吸収阻害剤であるデシプラミン (Desipramine 1~10 μ M)、アトモキセチン (Atomoxetine, 1~10 μ M) でノルアドレナリンの作用を調べた報告もなされた。O'Sullivan らは、LPS によって誘導された TNF α , IL-1 β , iNOS が、デシプラミン、アトモキセチンによって抑制されることを明らかにした⁵⁷。以上より、ノルアドレナリンによるミクログリア活性化抑制の経路も示唆されている。

ノルアドレナリンがミクログリアに相反する作用を有するのはなぜか

グルココルチコイドと同様にノルアドレナリンにおいても、ミクログリア活性化においてノルアドレナリンによる促進説と抑制説が報告されている (図 3)。ここでも、その理由を考察してみたい。Tan らは、

炎症性の刺激 (LPS) の存在の有無によって β AR がミクログリアの炎症を促進する場合と、抑制する場合があることを報告した⁵⁸。LPS 刺激の無い状態において、 β 2AR 刺激によって炎症性反応が約 80 倍に増強された。しかも、PKA 阻害剤を用いても、その反応 (増強) は影響されず、CRE 結合部位において ATF-1 と ATF-2 が ERK1/2 と p38-MAPK 依存性にリン酸化されていた。それらの結果より、ノルアドレナリンは LPS が存在しない条件下においては、PKA 非依存性に、p38 MAPK と ERK1/2 依存性に、炎症反応を引き起こしていることが示された。それとは対照的に、ノルアドレナリンによる抑制実験では、ほとんどの実験が LPS 刺激下で行われていることが分かる。その場合、ノルアドレナリンが cAMP を刺激し、PKA 依存性に炎症反応を抑制している。従って、ノルアドレナリンのミクログリアへの相反する作用の原因として考えられるのは、PKA 依存性か、非依存性に起因するという報告もある⁵⁹。

おわりに

本稿で著者らは、ストレスによるミクログリア活性化メカニズムについて検討を加えてきたが、その脳内免疫におけるミクログリア活性化機構においては未知の部分が多い。少なくとも、相反する説が存在し、断定的な結論は容易に導き出せていない。しかし、少なくとも言えることは、人体に備わったストレスに対する適応力は、様々な状況下で、いくつものパターンに対応して発達していったということではないだろうか。過酷なストレスを受けながらも、一方では逞しさを備え、他方では脆弱性も有し、人体はこれまで適応してきたものと想像出来る。生命がここまで生き延びてきた過程の中で、適応のパターンも増えたと考えられる。著者らは本稿の中心テーマであるストレスが疾患に結びつくのは、応答の調和を失った時にそのバランスが失われ様々な病態が発生するのではないだろうかと考えて、現在も研究を進めている。今後、ミクログリアの活性化機構のさらなる解明が待たれるところである。

文 献

1. Streit WJ: Microglia and macrophages in the developing CNS. *NeuroToxicol* 2001; 22: 619-624.
2. Del Rio-Hortega P: (Penfield W ed), Microglia. In *Cytology and Cellular Pathology of the Nervous System*. 1932; pp 481-534.
3. Graeber MB: Changing face of microglia. *Science* 2010; 330: 783-788.

4. Kreutzberg GW: Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci* 1996; 19: 312–318.
5. Block ML, Hong JS: Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: Multiple triggers with a common mechanism. *Prog Neurobiol* 2005; 76: 77–98.
6. Gao HM, Kotzbauer PT, Uryu K, Leight S, Trojanowski JQ, Lee VM: Neuroinflammation and oxidation/nitration of α -synuclein linked to dopaminergic neurodegeneration. *J Neurosci* 2008; 28: 7687–7698.
7. Lenz KM, Nugent BM, Haliyur R, McCarthy MM: Microglia are essential to masculinization of brain and behavior. *J Neurosci* 2013; 33: 2761–2772.
8. Shichita T, Ito M, Morita R, et al: MAFB prevents excess inflammation after ischemic stroke by accelerating clearance of damage signals through MSR1. *Nature Med* 2017; 23: 723–732.
9. Torres-Platas SG, Cruceanu C, Chen GG, Tureck G, Mechawar N: Evidence for increased microglial priming and macrophage recruitment in the dorsal anterior cingulate white matter of depressed suicides. *Brain Behav Immun* 2014; 42: 50–59.
10. Yirmia R, Rimmerman N, Reshef R: Depression as a microglial disease. *Trends in Neurosciences* 2015; 38: 637–658.
11. Haarman BC, Riemersma-Van der Lek RF, de Groot JC, et al: Neuroinflammation in bipolar disorder-A [(11)C]-(R)-PK11195 positron emission tomography study. *Brain Behav Immun* 2014; 40: 219–225.
12. Tetreault NA, Hakeem AY, Jiang S, et al: Microglia in the cerebral cortex in autism. *J Aut Development Disord* 2012; 42: 2569–2584.
13. Rana I, Stebbing M, Kompa A, Kelly D, Krum H, Badoer E: Microglia activation in the hypothalamic PVN following myocardial infarction. *Brain Res* 2010; 1326: 96–104.
14. Kojo A, Yamada K, Kubo K, Yamashita A, Yamamoto T: Occlusal disharmony in mice transiently activates microglia in hippocampal CA1 region but not in dentate gyrus. *Tohoku J Exp Med* 2010; 221: 237–243.
15. Walter JT, Vetreno RP, Crews FT: Alcohol and stress activation of microglia and neurons: Brain regional effects. *Alcohol Clin Exp Res* 2017; 41: 2066–2081.
16. Huang CT, Chiang RP, Chen C, Tsai Y: Sleep deprivation aggravates median nerve injury-induced neuropathic pain and enhances microglial activation by suppressing melatonin secretion. *Sleep* 2014; 37: 1513–1523.
17. Bellesi M, de Vivo L, Chini M, Gilli F, Tononi G, Cirelli C: Sleep loss promotes astrocytic phagocytosis and microglial activation in mouse cerebral cortex. *J Neurosci* 2017; 37: 5263–5273.
18. Tapia-Gonzalez S, Garcia-Segura LM, Tena-Sempere M, et al: Activation of microglia in specific hypothalamic nuclei and the cerebellum of adult rats exposed to neonatal overnutrition. *J Neuroendocrinol* 2011; 23: 365–370.
19. Rana I, Badoer E, Alahmadi E, Leo CH, Woodman OL, Stebbing MJ: Microglia are selectively activated in endocrine and cardiovascular control centres in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Neuroendocrinol* 2014; 26: 413–425.
20. Bhat SA, Goel R, Shukla S, Shukla R, Hanif K: 2017. Angiotensin receptor blockade by inhibiting glial activation promotes hippocampal neurogenesis via activation of Wnt/ β -catenin signaling in hypertension. *Mol Neurobiol* 2017; 55: 5282–5298.
21. Selye H: *The Stress of Life*. (Second Edition). 1975; McGraw Hill, NY.
22. Frank MG, Baratta MV, Sprunger DB, Watkins LR, Mair SF: Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. *Brain Behav Immun* 2006; 21: 47–59.
23. Sugama S, Fujita M, Hashimoto M, Conti B: Stress induced morphological microglial activation in the rodent brain: involvement of interleukin-18. *Neuroscience* 2007; 146: 1388–1399.
24. Tynan RJ, Naicker S, Hinwood M, et al: Chronic stress alters the density and morphology of microglia in a subset of stress-responsive brain region. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 1058–1068.
25. Hinwood M, Morandini J, Day TA, Walker FR: Evidence that microglia mediate the neurobiological effects of chronic psychological stress on the medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 2011; 22: 1442–1454.
26. Block ML, Zecca I, Hong JS: Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 57–69.
27. Moss A, Beggs S, Vega-Avelaira D, et al: Spinal microglia and neuropathic pain in young rats. *Pain* 2007; 128: 214–224.
28. Walker FR, Nilsson M, Jones K: Acute and chronic stress-induced disturbances of microglial plasticity, phenotype and function. *Curr Drug Targets* 2013; 14: 1262–1276.
29. Walker FR, Yirmia Y: Microglia, physiology and behavior: A brief commentary. *Brain Behav Immun* 2016; 55: 1–6.
30. Nair A, Bonneau RH: Stress-induced elevation of glucocorticoids increases microglia proliferation through NMDA receptor activation. *J Neuroimmunol* 2006; 171: 72–85.
31. Kwon M, Seo Y, Lee J, et al: The repeated stress increases IL-1 β immunoreactivities in only neuron, but not astrocyte or microglia in hippocampal CA1 region, striatum and paraventricular nucleus. *Neurosci Lett* 2008; 430: 258–263.
32. Wang Y, Han Q, Gong W, et al: Microglial activation mediates chronic mild stress-induced depressive- and anxiety-like behavior in adult rats. *J Neuroinflamm* 2018; 15: 21.
33. Liu H, Yue J, Hu L, et al: Chronic minocycline treatment reduces the anxiety-like behaviors induced by repeated restraint stress through modulating neuroinflammation. *Brain Res Bull* 2018; 143: 19–26.
34. Diz-Chaves Y, Pernia O, Carrero P, Garcia-Segura LM: Prenatal stress causes alterations in the morphology of microglia and the inflammatory response of the hippocampus of adult female mice. *J Neuroinflamm* 2012; 9: 7.
35. Tanaka J, Fujita H, Matsuda S, Toku K, Sakanaka M, Maeda N: Glucocorticoid- and mineralocorticoid receptors in microglial cells: the two receptors mediate differential effects of corticosteroids. *Glia*

- 1997; 20: 23–37.
36. Dinkel K, MacPherson A, Sapolsky RM: Novel glucocorticoid effects on acute inflammation in the CNS. *J Neurochem* 2003; 84: 705–716.
 37. MacPherson A, Dinkel K, Sapolsky RM: Glucocorticoids worsen excitotoxin-induced expression of pro-inflammatory cytokines in hippocampal cultures. *Exp Neurol* 2005; 194: 376–383.
 38. Sugama S, Takenouchi T, Fujita M, Kitani H, Conti B, Hashimoto M: Corticosteroids limit microglial activation occurring during acute stress. *Neuroscience* 2012; 232: 13–20.
 39. Molare MC, Serra PA, Delogu MR, et al.: Glucocorticoid receptor deficiency increases vulnerability of the nigrostriatal dopaminergic system: critical role of glial nitric oxide. *FASEB J* 2004; 18: 164–166.
 40. Nadeau S, Rivest S: Glucocorticoids play a fundamental role in protecting the brain during innate immune response. *J Neurosci* 2003; 23: 5536–5544.
 41. Ros-Bernal F, Hunot S, Herrero MT, et al.: Microglial glucocorticoid receptor play a pivotal role in regulating dopaminergic neurodegeneration in parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci* 2011; 108: 6632–6637.
 42. Frank MG, Miguel ZD, Watkins LR, Maier SF: Prior exposure to glucocorticoids sensitizes the neuroinflammatory and peripheral inflammatory responses to E.coli lipopolysaccharide. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 19–30.
 43. Mori K, Ozaki E, Zhang B, et al.: Effects of norepinephrine on rat cultured microglial cells that express α_1 , α_2 , β_1 , β_2 adrenergic receptors. *Neuropharmacology* 2002; 43: 1024–1034.
 44. Trocewicz J, Oka K, Nagatsu T: Highly sensitive assay for phenylethanolamine N-methyltransferase activity in rat brain by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatogr* 2005; 227: 407–413.
 45. Algeri S, Calderini G, Lomuscio G, et al.: Differential response to immobilization stress of striatal dopaminergic and hippocampal noradrenergic systems in aged rats. *Neurobiol Aging* 1988; 9: 213–216.
 46. Minami M, Kuraishi Y, Yamaguchi T, Nakai S, Hirai Y, Satoh M: Immobilization stress induces interleukin- 1β mRNA in the rat hypothalamus. *Neurosci Lett* 1991; 123: 254–256.
 47. Yamaguchi T, Kuraishi Y, Minami M, Yabuuchi K, Satoh M: Involvement of central β -adrenoceptors in the induction of hypothalamic interleukin- 1β mRNA by methamphetamine. *Neurosci Res* 1991; 12: 432–439.
 48. Tomozawa Y, Yabuuchi K, Inoue T, Satoh M: Participation of cAMP-dependent protein kinase in β -adrenoceptor-mediated interleukin- 1β mRNA induction in cultured microglia. *Neurosci Res* 1995; 22: 399–409.
 49. Maruta E, Yabuuchi K, Nishiyori A, Takami S, Minami M, Satoh M: β_2 -adrenoceptors on the glial cells mediate the induction of interleukin- 1β mRNA in the rat brain. *Mol Brain Res* 1997; 49: 291–294.
 50. Yabuuchi K, Maruta E, Yamamoto J, et al.: Intracerebroventricular injection of isoproterenol produces its analgesic effect through interleukin- 1β production. *Eur J Pharmacol* 1997; 334: 133–140.
 51. Blandino Jr P, Barnum CJ, Deak T: The involvement of norepinephrine and microglia in hypothalamus and splenic IL- 1β responses to stress. *J Neuroimmunol* 2006; 173: 87–95.
 52. Wohleb ES, Hanke ML, Corona AW, et al.: β -Adrenergic receptor antagonism prevents anxiety-like behavior and microglial reactivity induced by repeated social defeat. *J Neurosci* 2011; 31: 6277–6288.
 53. Barnard D, Gabella KM, Kulp AC, Parker AD, Dugan PB, Johnson JD: Sex differences in the regulation of brain IL- 1β in response to chronic stress. *Psychoneuroendocrinology* 2019; 103: 203–211.
 54. Tanaka KF, Kashima H, Suzuki H, Ono K, Sawada M: Existence of functional β_1 and β_2 adrenergic receptors on microglia. *J Neurosci Res* 2011; 70: 232–237.
 55. Ishii Y, Yamaizumi A, Kawakami A, et al.: Anti-inflammatory effects of noradrenaline on LPS-treated microglial cells: Suppression of NF κ B nuclear translocation and subsequent STAT1 phosphorylation. *Neurochemistry International* 2015; 90: 56–66.
 56. Dello Russo C, Boullerne AI, Gavrilyuk V, Feinstein DL: Inhibition of microglial inflammatory responses by norepinephrine: effects on nitric oxide and interleukin- 1β production. *J Neuroinflammation* 2014; 1: 9.
 57. O'Sullivan JB, Ryan KM, Curtin NM, Harkin A, Connor TJ: Noradrenaline reuptake inhibitors limit neuroinflammation in rat cortex following a systemic inflammatory challenge: implications for depression and neurodegeneration. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2009; 12: 687–699.
 58. Tan KS, Nackley AG, Satterfield K, et al.: Beta 2 adrenergic receptor activation stimulates proinflammatory cytokine production in macrophages via PKA- and NF- κ B-independent mechanisms. *Cell Signal* 2007; 19: 251–260.
 59. Qian L, Hu X, Zhang D, et al.: β_2 adrenergic receptor activation induces microglial NADPH oxidase activation and dopaminergic neurotoxicity through an ERK-dependent/protein kinase A-independent pathway. *GLIA* 2009; 57: 1600–1609.

(受付 : 2019 年 2 月 27 日)

(受理 : 2019 年 4 月 22 日)

C 型慢性肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス療法の進歩

厚川 正則

日本医科大学内科学（消化器内科学）

Advances in Antiviral Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C

Masanori Atsukawa

Division of Gastroenterology and Hepatology, Nippon Medical School

Abstract

Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the most prevalent infectious diseases in the world, with approximately 170 million people infected. Persistent HCV infection induces liver inflammation and fibrosis, increasing the risks of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The sustained virologic response rate of genotype 1 chronic hepatitis C patients on a previously used treatment regime (pegylated interferon and ribavirin therapy) was only 40%-60%. This combination therapy causes various adverse events and cannot be tolerated by or is contraindicated for some patients. The use of ribavirin in patients with an estimated glomerular filtration rate of <50 mL/min/1.73 m² is particularly problematic, because ribavirin and its metabolites are excreted by the kidneys. Recently, remarkable advances have been made in the treatment of patients with chronic hepatitis C, and interferon-free, direct-acting antivirals have become the primary treatment strategy instead of interferon-based treatments. Direct-acting antiviral treatments comprise combinations of NS3/4 protease inhibitors, NS5A inhibitors, and NS5B polymerase inhibitors. The combination of asunaprevir (NS3/4 protease inhibitor) and daclatasvir (NS5A inhibitor) was the first interferon-free treatment to be approved in Japan. Thereafter, several combination treatments have been approved, including ledipasvir (NS5A inhibitor)/sofosbuvir (NS5B polymerase inhibitor), ombitasvir (NS3/4 protease inhibitor)/paritaprevir (NS5A inhibitor)/ritonavir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir (NS5B polymerase inhibitor), grazoprevir (NS3/4 protease inhibitor)/elbasvir (NS5A inhibitor) and glecaprevir (NS3/4 protease inhibitor)/pibrentasvir (NS5A inhibitor). All these treatments have demonstrated high efficacy and safety, with over 90% of the patients achieving a sustained virologic response. Thus, HCV has become easy to eliminate in most patients with hepatitis C. However, there may still be some patients who are currently infected with HCV, and identifying those who have not received treatment may be a problem. Lastly, considerable numbers of patients attending institutions without hepatologists or hemodialysis facilities are not receiving anti-HCV treatment, so cooperation is required between hepatologists and physicians working in other fields.

(日本医科大学医学会雑誌 2019; 15: 106-114)

Key words: chronic hepatitis C, interferon, ribavirin, direct-acting antivirals

はじめに

2017年のWHOの報告では世界中で約1,700万人のC型肝炎ウイルス（chronic hepatitis C：HCV）感染者が存在し、試算では年間約40万人がC型慢性肝炎を背景とした肝硬変、肝細胞癌などの疾患で死亡するとされている¹。本邦では、HCV感染者数は150～200万人と推定されているが、治療をうけている患者は約50万人程度であり、またHCV感染があるものの診断されていない潜在的な患者が約30万人存在すると試算されている²³。

HCV感染患者の多くはHCVの持続感染により、肝臓で慢性的な弱い炎症が継続し肝細胞障害と再生が繰り返されるC型慢性肝炎を発症し、約15～20年で肝硬変、20～30年で肝細胞癌へと進展する。また、HCV感染はリンパ増殖性疾患や代謝性疾患、心疾患など肝臓以外の臓器、組織に多彩な肝外病変を伴うことが報告されており、HCV感染がこれらの症例におけるQOLや予後に影響を及ぼすことが示されている⁴。

HCV感染に対する抗ウイルス療法として、1990年代からインターフェロン（IFN）製剤による治療が行われてきたが、治癒、すなわちウイルスの持続的排除（sustained viral response rate：SVR）が得られるのは40～50%前後であった。また、有害事象の発生による忍容性の低下、安全性といった面から治療適応外とされる症例も一定数存在することが問題であった。しかしながら、近年さらなる治療効果の向上と副作用の軽減を目的として、DAAs（direct acting antivirals）と呼ばれる薬剤が開発されたことにより、HCVに対する抗ウイルス療法は大きな転換期を迎え、初めて治療を行う症例のSVR率は95%以上と飛躍的に改善した。本稿では近年劇的な進化を遂げたHCVに対する抗ウイルス療法の現状、および拡大されつつある治療適応について概説を述べる。

C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の変遷

日本肝臓学会では肝炎の診断・治療に関する公式な見解の表明、および実臨床における肝炎治療の標準化と充実を目的として、2012年5月に「C型肝炎治療ガイドライン」の第1版を作成している。その後2013年までは年1～2回程度の小さな改訂がなされる程度であったが、2014年からは年3～5回の大幅な改訂が繰り返されるようになり、現在では2018年10月に第6.2版が公表され、第1版の公表から6年の間に実に

20回近くの改訂がなされている。この改訂の回数をみてもわかる通り、C型肝炎の治療は本邦においては2014年以降、急激な変化を遂げた。その理由は2014年のDAAの登場である。

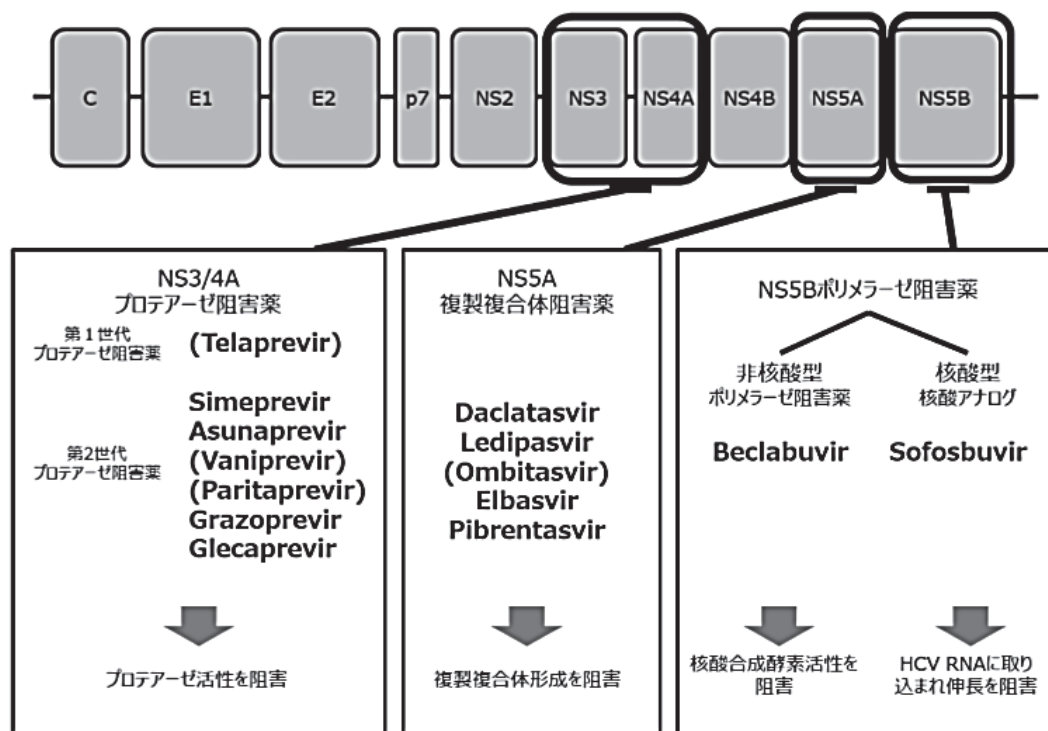
①IFNベース治療

従来C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法として1990年代から行われてきたのはIFNをベースとした治療である。本邦では1992年から実臨床においてIFN単独療法が行われるようになり、その後リバビリン（RBV）併用療法や、IFN製剤に高分子化合物であるポリエチレングリコール（PEG）を結合し代謝を遅らせることで週1回投与を可能にしたPEG-IFN製剤を用いた治療へと変化し、DAA併用療法が主流となるまではPEG-IFN、RBV併用療法が行われてきた。しかしながら、IFNベースの治療の問題点として、治療効果が患者の年齢や性別、肝線維化や、IFNの応答性を規定するIL28B遺伝子近傍の1遺伝子多型（SNP）に強い影響を受けること⁵⁻⁸、またHCVの遺伝子型やHCVコア70/91番のアミノ酸変異、ISDR変異といったウイルス側の因子により治療効果が大きく異なること⁹⁻¹²、さらに治療に関連する有害事象の発現頻度が非常に高く、また治療期間も長期にわたることから、治療に対する忍容性が低下し、治療不成功につながるなどがあった。そこでこれらの問題点を克服するために新たな抗ウイルス薬として、DAAが開発された。

②IFNベースDAA併用療法の登場

DAAは、HCV RNA ゲノムのうち、ウイルス粒子に取り込まれない非構造蛋白領域であるNS3/4A、NS5A、NS5B領域を標的としており（図1）、DAA製剤は単独で使用すると早期に薬剤耐性変異が出現することが開発段階で知られていたため、現在ではこれらの薬剤を併用する治療レジメンが多数開発されている。

DAA製剤の黎明期に、第一世代のDAA製剤として2011年に発売されたテラプレビル、第二世代として2013年に発売されたシメプレビルはPEG-IFN、RBVとの併用を要する3剤併用レジメンで用いられたが、IFNベース治療に対する治療反応性が不良であるゲノタイプ1型のC型慢性肝炎症例に対してもSVR率は75%～80%と従来のPEG-IFN、RBV併用療法のSVR率に比較して著明な改善が得られた。しかし、テラプレビルは有害事象として重篤な皮膚症状や貧血、腎機能障害などが見られたことや、第二世代のシメプレビルが発売されたことなどから、現在は製



日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編「C型肝炎治療ガイドライン（第6.2版）」
2018年10月・P12 図1より一部改変して転載
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c
(2019年5月20日参照)

図1 DAA の分類と作用機序

造販売が中止されている。シメプレビルについては日本国内の市販後成績の報告ではゲノタイプ1型の症例に対するSVR率は、初回治療例、前治療再燃例では約90%と高い有効性が確認されたものの、前治療無効例では成績不良であった¹³。

③IFNフリーDAA併用療法の開発～C型慢性肝炎治療のパラダイムシフト

これらの初期のIFNベースDAA併用療法の時代を経て、2014年7月に本邦においてはじめて、IFNフリーDAA製剤による治療レジメンであるダクラタスビル・アスナプレビル（DCV/ASV）併用療法が認可された。このレジメンが使用可能となったことで、従来抗ウイルス療法の施行が困難であったIFN不適格例やIFN無効例に対する治療が可能となった。その後、2015年6月には第二世代のIFNフリーDAA製剤であるソホスブビル（SOF）、レジパスビル（LDV）の配合剤、2015年9月には、パリタプレビル（PTV）とオムビタスビル（OMV）、およびこれらの薬剤のブースター効果をもつトリナビルの配合錠（現在は製造販売中止）、2016年9月にはグラゾプレビル（GZR）、

エルバスビル（EBR）の併用療法が認可され、2016年12月には、DCV、ASVとベクラブビル（BCV）の併用が可能となった。これらいずれの治療も、国内第三相臨床試験ではSVR率がおおむね90%以上と、極めて高いSVR率が報告されている¹⁴⁻¹⁷。

一方で、国内では比較的感染者の割合が少なく、PEG-IFN、RBV併用療法により80%前後とゲノタイプ1型に比較して高いSVR率が報告されていたゲノタイプ2型の症例に対しても、2014年9月に、PEG-IFN、RBV併用療法などの前治療不成功例に対してTPV、PEG-IFN、RBVの三剤併用療法が認可された。続いて2015年3月にはIFNフリーのDAA併用療法であるSOF/RBV併用療法が使用可能となり、SVR率はほぼ100%近くまで向上した¹⁸。また、後にSOF/LDV併用療法についてもSOF/RBV併用療法を対照とした比較試験により非劣性が示され、ゲノタイプ2型への投与が認可された¹⁹。

そして、2017年9月にはゲノタイプを問わず使用可能なIFNフリーDAA併用療法である、グレカプレビル（GLE）、ピブレンタスビル（PIB）併用療法が承認されるに至った²⁰⁻²²。現在ではこのGP療法を

表1 PEG-IFN/RBV 併用療法と IFN フリー DAA 併用療法の比較

PEG-IFN, RBV 併用療法	IFN フリー DAA 併用療法
・治療効果が患者背景因子、ウイルス因子による影響を受けやすい ・副作用が多い ・治療期間が長い ・治療可能な症例が限定される ・治療効果が低い ・併用禁忌薬が少ない ・非奏功例でも薬剤耐性変異の出現は少ない ・SVR を獲得した症例はもちろん、non SVR となった症例においても肝発癌抑制効果が期待できる	・治療効果が患者背景因子、ウイルス因子による影響を受けにくい ・治療期間が最短8週間と短い ・肝硬変患者や高齢者など治療適応となる症例が多い ・治療効果が非常に高い ・併用禁忌薬に注意を要する ・非奏功例で薬剤耐性変異が出現することがある ・IFN 治療と同様に肝発癌抑制効果がある ・副作用が少ない

中心として、いくつかのレジメンが本邦における C 型慢性肝炎治療ガイドラインで推奨されている。

従来の IFN ベース治療と IFN フリー DAA 併用療法の比較

従来の IFN ベース治療のうち、DAA が登場するまで C 型慢性肝炎症例に対する抗ウイルス療法の主流であった PEG-IFN, RBV 併用療法と IFN フリー DAA 併用療法の違いを表 1 にまとめた。

前述のとおり PEG-IFN, RBV 併用療法においては、治療効果が患者側、ウイルス側の様々な因子により影響を受ける。一方、IFN フリー DAA 併用療法では、治療レジメンによる差はあるものの、これらの因子による治療効果の違いはほとんど見られなくなった。また、PEG-IFN, RBV 併用療法では 24 週間から 48 週間という長期の治療期間が必要であったが、IFN フリー DAA 併用療法では、治療期間が最短 8 週間と短縮されており、患者の通院に対する負担軽減と、治療に対する忍容性の向上が得られるようになった。さらに、PEG-IFN, RBV 併用療法では、IFN 製剤によるうつや倦怠感、汎血球減少や RBV による貧血、腎機能障害などの副作用が高率に認められるため、高齢者や腎機能障害例、肝硬変症例といった症例では治療継続困難、あるいは治療適応外となる症例が多く認められていたが、IFN フリー DAA 併用療法では、治療経過中の副作用が極めて少なく、これまで治療にふみきれなかった症例であってもウイルス排除が可能となった。

しかし一方で、IFN フリー DAA 併用療法では、既往疾患の治療のために投与されている様々な薬剤との併用には注意が必要である。例えばスタチン製剤やカルシウム拮抗剤などの日常診療でよく使用される薬剤についても、併用注意、あるいは併用禁忌となってい

る場合があるため、既往疾患の服薬歴については慎重な情報収集を行い、IFN フリー DAA 併用療法施行中の薬剤変更などの検討が必要である。

さらに IFN フリー DAA 併用療法では、治療により SVR が得られなかった症例ではしばしば薬剤耐性変異が出現することがあるため、特に 2 回目以降の DAA による治療を行う症例では注意が必要であり、詳細については後述したい。

抗ウイルス療法による肝発癌抑制効果については、PEG-IFN, RBV 併用療法では SVR 獲得例、非獲得例ともに、無治療の症例に比較して肝発癌抑制効果が多数報告されている。IFN フリー DAA 併用療法では、使用可能となってしばらくの間には様々な意見があったものの、近年では IFN フリー DAA 併用療法にも肝発癌抑制効果があり、その効果は IFN ベースの治療と差がないとする報告が多くなっている²³⁻²⁵。

C 型慢性肝炎・代償性肝硬変に対する治療ガイドラインに基づいた治療戦略

前述のとおり、現在 C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は日本肝臓学会により治療ガイドラインが示されている²⁶。HCV は現在ゲノタイプ 1 型から 6 型の 6 つのゲノタイプが存在することが知られており、ゲノタイプにより抗ウイルス療法への反応性が異なるが、現在の治療ガイドラインでは、いずれのゲノタイプにおいても、初回治療・再治療ともに IFN フリー DAA 併用療法が推奨されている。

ここで注意しておきたいのは、ゲノタイプの判定における問題点である。本邦ではゲノタイプ検査は保険適応となっておらず、実臨床においてはセロタイプ検査のみが保険適応となっている。セロタイプ検査は、HCV の NS4 領域の抗原性がゲノタイプ 1 型と 2 型で異なることを利用し、NS4 領域に対する抗原抗体反

応を用いてゲノタイプの判別を行う方法であり、大半の症例ではゲノタイプとセロタイプの結果が一致しているが、実臨床においてはしばしば「判定保留」あるいは「判定不能」という結果を認める場合がある。このような症例にはゲノタイプ1型と2型の混合感染例や、本邦では稀であるもののゲノタイプ3~6型の感染例が含まれている。また、セロタイプ検査ではこのような混合感染例や3~6型の症例がセロタイプ1型もしくは2型と判定される場合もあるため、ゲノタイプ特異的な治療を行う場合には注意が必要である。

ガイドラインでは、①これまでにDAA製剤を用いた治療歴があるか否か、②慢性肝炎か代償性肝硬変か、③ゲノタイプ1型か2型か、により治療法が大別される。特に治療を選択するにあたって、①については注意が必要である。これまでにDAA製剤を用いた治療により治療不成功に終わった症例では、DAA製剤に対する薬剤耐性変異が惹起されている症例が存在し、特に2回以上DAA治療を行っても不成功に終わった場合、その後のウィルス排除が極めて困難になる可能性が高い。そのため、DAA治療歴のある症例、言い換えれば1回目のDAA治療により治療不成功に終わった症例の2回目の治療選択には高い専門性が要求される。そのため、このような症例に対する2回目以降のDAA再治療の選択については、肝臓専門医が治療方針の決定、薬剤選択を行うべきであり、適切なコンサルテーションが必要であることに留意いただきたい。また、今後本邦においても非代償性肝硬変症例に対するIFNフリーDAA併用療法が認可される可能性はあるものの、2019年1月現在、非代償性肝硬変に対するIFNフリーDAA併用療法は治療適応外である。今後治療を検討する際には、最新の治療ガイドラインを参照することを強くお勧めしたい。

上記をふまえ、DAA治療歴のない慢性肝炎、代償性肝硬変症例に対する治療ガイドラインと、近年新たな治療レジメンの登場により安全かつ有効性の高い治療が可能となったspecial populationの治療について以下に概説する。これまでにDAA製剤による治療歴のないC型慢性肝炎症例、代償性肝硬変例に対する治療ガイドラインを図2、図3に示す。

ゲノタイプ1型の慢性肝炎・代償性肝硬変例に対する第一選択としては、SOF/LDV、EBR+GZR、GLE/PIBの3つの治療レジメンが推奨されている。しかしながら、SOFは $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ の重度腎機能障害例や透析例に対する投与は禁忌であり、これら重度腎機能障害・透析例に対する治療はspecial populationに対する治療として後述する。また、GLE/

PIBは慢性肝炎例と代償性肝硬変例では投与期間が異なり、慢性肝炎例では8週間、代償性肝硬変例では12週間投与となる。慢性肝炎例では、第二選択としてBCV/DCV/ASVも投与可能である。

ゲノタイプ2型の慢性肝炎・代償性肝硬変例に対する第一選択としては、SOF+RBV、GLE/PIB、SOF/LDVの3つの治療レジメンが推奨されている。こちらもゲノタイプ1型同様に、SOFを含むレジメンは $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ の重度腎機能障害例や透析例に対しては禁忌であるため、ゲノタイプ2型の重度腎機能障害・透析例についてはGLE/PIBのみが推奨レジメンであること、GLE/PIBは慢性肝炎例と代償性肝硬変例では投与期間が異なり、慢性肝炎例では8週間、代償性肝硬変例では12週間投与となることに注意が必要である。

また、前述のとおり実臨床においては、しばしばゲノタイプ1型と2型の混合感染例に遭遇することがある。このような症例ではすべてのゲノタイプに有効なGLE/PIBによる治療を行う。

国内第三相試験におけるIFNフリーDAA 併用療法の治療成績

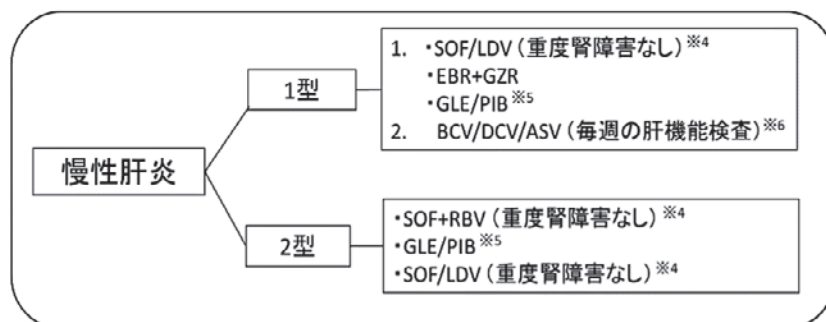
これまでに触れてきたIFNフリーDAA併用療法はいずれも国内第三相臨床試験においてはSVR率が90%以上と非常に良好な治療成績が示されている。ゲノタイプ1型、2型の第一選択となっている治療レジメンの国内第三相臨床試験の結果についてまとめた。

①SOF/LDV 併用療法

ゲノタイプ1型に対する国内第三相臨床試験は、C型慢性肝炎・代償性肝硬変例を対象として行われ、対象症例は341例、初回治療166例、既治療175例（うちDAAを含む治療歴のある症例が40例）、肝硬変例が22%含まれた。SOF/LDV投与群のSVR率は全体で100%、代償性肝硬変例で100%であった。ゲノタイプ2型に対しては、SOF/RBV併用療法を対照とした第三相試験が実施されており、肝硬変例30例を含む214例が対象となった¹⁰。その結果SVR率はSOF/LDV群96%、SOF/RBV95%であり、SOF/RBVに対するSOF/LDVの非劣性が確認された。

②EBR+GZR 併用療法

国内の第三相臨床試験は、プラセボ対照二重盲検試験が行われた。対象はゲノタイプ1型のC型慢性肝



※4 重度の腎機能障害 (eGFR < 30 mL/分/1.73m²) 又は透析を必要とする腎不全の患者に対する SOF の投与は禁忌である。

※5 国内臨床試験における G/P の投与期間は、DAA 治療歴のない慢性肝炎では 8 週間である。

※6 BCV/DCV/ASV 投与中は毎週必ず肝機能検査を実施し、肝機能の悪化を認めた場合にはより頻回の検査を行い、投与中止を検討する。

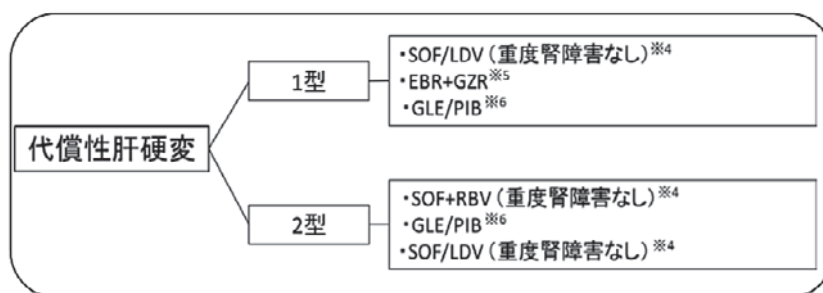
日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編

「C型肝炎治療ガイドライン (第6.2版)」2018年10月・P60 図20より一部改変して転載

https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c

(2019年5月20日参照)

図2 C型肝炎 (DAA 治療歴なし) 治療フローチャート



※4 重度の腎機能障害 (eGFR < 30 mL/分/1.73m²) 又は透析を必要とする腎不全の患者に対する SOF の投与は禁忌である。

※5 Child-Pugh 分類 grade B に対する投与は禁忌である。

※6 国内臨床試験における GLE/PIB の投与期間は、代償性肝硬変では 12 週間である。

日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編

「C型肝炎治療ガイドライン (第6.2版)」2018年10月・P70 図23より一部改変して転載

https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c

(2019年5月20日参照)

図3 C型代償性肝硬変 (DAA 治療歴なし) 治療フローチャート

炎例症例 336 例 (慢性肝炎が 301 例, 代償性肝硬変 35 例) であり, DAA を含む前治療不成功例や CCr50 mL/分未満の腎機能障害例は対象から除かれている。慢性肝炎例は二重盲検下で実薬投与群と対照群, 代償性肝硬変例はオープンラベルで治療開始時より実薬投与が行われ, SVR 率は慢性肝炎実薬投与群で 96.5%, 代償性肝硬変例では 97.1% であった¹⁶。

③GLE/PIB 併用療法

GLE/PIB 併用療法は, 国内の第三相臨床試験として行われた CERTAIN-1 試験, CERTAIN-2 試験の結果が報告されている²⁰⁻²²。これらの検討では, おおまかには①ゲノタイプ 1 型, DAA 未治療かつ eGFR30 mL/min/1.73 m² 以上の症例, ②ゲノタイプ 2 型, DAA 未治療かつ CCr50 mL/分以上, ③治療困難例 (ゲノタイプ 3~6 型症例, ゲノタイプ 1 または 2 型の重度腎機能障害例, ゲノタイプ 1 または 2 型の DAA 既治

療例)の3つにわけて検討された。

ゲノタイプ1型非肝硬変症例についてはGLE/PIB療法8週投与群とOMV/PTV/r 12週投与群の2:1無作為割付け比較試験が行われ、代償性肝硬変症例ではGLE/PIB 12週投与が行われた。SVR12率は非肝硬変GLE/PIB療法8週投与群で99.1% (non SVRとなった症例は治療終了後来院しなかった症例のみ)、非肝硬変OMV/PTV/r 12週投与群で100%、代償性肝硬変GLE/PIB療法12週投与群100%といずれも良好であった。

ゲノタイプ2型非肝硬変症例では、GLE/PIB8週投与群とSOF/RBV12週投与群の2:1無作為割付け比較試験が行われ、代償性肝硬変例ではGLE/PIB12週投与が行われた。SVR12率は非肝硬変GLE/PIB療法8週投与群で97.8% (non SVRとなった症例は副作用中止1例、経過中未来院1例)、非肝硬変SOF/RBV 12週投与群で93.5%、代償性肝硬変GLE/PIB療法12週投与群100%といずれも良好であった。

治療困難例としては、ゲノタイプ3型症例が12例登録され、GLE/PIB 12週投与を行い、SVR率は83.3%であった。また、eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満の重度腎機能障害例は12例 (うち透析例4例、ゲノタイプ1型が3例、ゲノタイプ2型が9例)が登録され、非肝硬変例ではGLE/PIB8週、肝硬変例では12週投与が行われ、全例がSVRを達成した。DAA既治療例は33例に対しGLE/PIB12週投与が行われ、SVR率は93.9%であった。

④SOF+RBV 併用療法

国内第三相臨床試験では、ゲノタイプ2型のC型慢性肝炎・代償性肝硬変153例が対象となった、初回治療が90例、既治療例が63例、eGFRの中央値は85 mL/min/1.73 m² (51~209)であった。全体のSVR率は97%、慢性肝炎例97%、肝硬変例94%であった¹⁸。

実臨床におけるIFNフリーDAA併用療法の 治療成績～腎機能障害例を中心に

本邦のC型慢性肝炎症例の中央値は約70歳と諸外国に比較して高齢化が進行しており、長期にわたる炎症の継続により肝線維化が進展している症例が多い。すなわち肝癌のリスクが高い症例が多いということであり、これらの症例に対する治療戦略は重要な課題である。また高齢者では腎機能の低下を高頻度に認めることが報告されており、70歳以上79歳未満の高齢者におけるeGFR<60 mL/min/1.73 m²の慢性腎臓病

(chronic kidney diseases: CKD) 症例の割合は男性では27%、女性では31%にのぼるとされている²⁷。

また、血液透析患者におけるHCV抗体陽性率は約10%と一般人口に比較して高率であり、そのうちの約60%がHCV持続感染者であると考えられている。一方で、2011年のAraseらの報告によれば、HCVを排除することによりCKDへの進展率が著明に低下することが示されている²⁸。さらに、透析症例では血清AST、ALT、AFPといったバイオマーカーの値が非透析例に比較して低値であることが知られているが、トランスアミナーゼ正常の症例においても10年の経過で約10%程度の症例で肝発癌がみられることが報告されており²⁹、これらの理由により本邦においてはCKDを合併したC型慢性肝炎症例に対する積極的な治療導入が推奨されている。現在の治療ガイドラインでは、CKD stage4以上 (eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満)の重度腎機能障害・透析症例における推奨レジメンはEBR/GZR、GLE/PIBである (表2)。

EBR/GZR併用療法は、海外においてCKD stage 4~5 (eGFR<30 mL/min/1.73 m²)のCKD症例、血液透析症例を対象としたC-SURFER試験が行われSVR12率は99.1% (115/116)と良好な成績であった³⁰。しかし国内の第三相試験ではCCr 50 mL/分未満の腎機能障害例は対象から除外されていた。そこで著者らは市販後の治療成績ゲノタイプ1型の腎機能障害を有する症例に対するEBR/GZR併用療法の治療成績を報告した³¹。多施設共同後ろ向き研究により、2016年11月から2017年12月にEBR/GZR併用療法を施行されたゲノタイプ1型のC型慢性肝炎例の患者背景、治療成績、および安全性について検討した結果、全症例337例のうち、CKD stage 3aの症例が49例、stage 3bの症例が23例、stage 4の症例が14例、CKD stage5の症例が23例 (透析例20例を含む)認められ、SVR12率はいずれの群においても良好であった。また、有害事象の頻度についても、stage 3以上のCKD群では6.4% (7/109)、stage 2以下の非CKD群では9.7% (22/228)であり、有意な差を認めなかった (P=0.323)。

一方、GLE/PIB併用療法は前述のとおり、国内第3相試験であるCERTIN-1試験において、重度腎機能障害・透析例に対するSVR率が検討されたが、少数例の解析であったため、著者らは市販後の実臨床におけるゲノタイプ1型、2型、その他のゲノタイプを含むstage 4以上の重度腎機能障害を有する症例に対するGLE/PIB併用療法の治療成績について、多施設共同前向き研究を行い、患者背景、治療成績、および安

表2 CKD ステージ別の IFN フリー DAA 製剤治療推奨

CKD ステージ	1	2	3	4	5	5D	
	eGFR (mL/分/ 1.73 m ²)	≥ 90 (正常・亢進)	60 ～ 89 (軽度低下)	30 ～ 59 (中等度低下)	15 ～ 29 (高度低下)	<15 (腎不全)	(透析例)
GT1	NS5A 変異あり	1. SOF/LDV EBR + GZR GLE/PIB 2. BCV/DCV/ASV	1. SOF/LDV EBR + GZR GLE/PIB 2. BCV/DCV/ASV	1. SOF/LDV EBR + GZR GLE/PIB 2. BCV/DCV/ASV	EBR + GZR GLE/PIB	EBR + GZR GLE/PIB	EBR + GZR GLE/PIB
	NS5A 変異なし	1. SOF/LDV EBR + GZR GLE/PIB 2. BCV/DCV/ASV	1. SOF/LDV EBR + GZR GLE/PIB 2. BCV/DCV/ASV	1. SOF/LDV EBR + GZR GLE/PIB 2. BCV/DCV/ASV	EBR + GZR GLE/PIB	EBR + GZR GLE/PIB	EBR + GZR GLE/PIB
GT2		SOF + RBV GLE/PIB SOF/LDV	SOF + RBV GLE/PIB SOF/LDV	GLE/PIB SOF/LDV (SOF + RBV)	GLE/PIB	GLE/PIB	GLE/PIB

日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編「C型肝炎治療ガイドライン (第6.2版)」

2018年10月・P82 表14より一部改変して転載

https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c

(2019年5月20日参照)

全性を報告した³²。2017年11月から2018年6月にGLE/PIB併用療法を施行されたC型慢性肝炎・代償性肝硬変例のうち、SVR判定が可能であった症例832例のうち、CKD stage4の症例が32例、stage 5の症例が109例 (透析例100例を含む)、合計141例含まれた。これらの症例のうち、ゲノタイプ1型の症例が38例、2型の症例が102例、3型の症例が1例含まれた。CKD stage 4以上の症例全体におけるSVR12率は99.3% (140/141)、CKD stage 4の症例、stage 5の症例 (透析例を含む)、および透析例のみにおけるSVR12率はそれぞれ100% (32/32)、99.1% (108/109)、99.0% (99/100) といずれも良好であった。

以上の結果からも、これまで治療困難例とされてきた重度腎機能障害・透析症例については、DAA併用療法が登場したことによって、安全かつ有効な治療が可能となっており、もはや治療困難例ではなくなりつつあると考えられ積極的な治療導入が望まれる。一方で我々が2016年に施行した血液透析専門医に対するアンケートの結果、約半数の医師が上記の腎機能障害例に対するC型慢性肝炎治療の進歩を熟知していないという結果が得られた³³。このような状況を改善するためには肝臓専門医と非肝臓専門非医の医療連携が非常に重要であることが示唆される。

おわりに

近年のC型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の進歩は目覚ましく、治療導入にこぎつけた症例では、ほ

ぼ全例が治癒を得られる時代となった。一方で、未だ医療者や患者の間にこれらの治療の選択肢や治療成績が周知されておらず、感染の有無の確認や治療導入へ至っていない症例が多数存在するのも事実である。C型慢性肝炎の撲滅に向けて、今後さらに積極的な肝臓専門医と非肝臓専門医の間の医療連携やC型肝炎患者に対する啓発活動が行われ、より一層積極的な治療導入が行われることを期待する。

文 献

1. WHO: Global Hepatitis Report 2017. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
2. Tanaka J, Koyama T, Mizui M, et al.: Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age-and area-specific prevalence on the national scale. Intervirology 2011; 54: 185-195.
3. Tanaka J, Akita T, Ohisa M, et al.: Trends in the total numbers of HBV and HCV carriers in Japan from 2000 to 2011. J Viral Hepat 2018; 25: 363-372.
4. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP: Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. Gastroenterology 2015; 149: 1345-1360.
5. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al.: Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature 2009; 461: 399-401.
6. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C: Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. J Hepatol 2008; 49: 634-651.
7. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al.: IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. Nat Genet 2009; 41: 1100-1104.

8. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al.: Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41: 1105-1109.
9. Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, et al.: Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology* 2005; 48: 372-380.
10. El-Shamy A, Nagano-Fujii M, Sasase N, et al.: Sequence variation in hepatitis C virus nonstructural protein 5A predicts clinical outcome of pegylated interferon/ribavirin combination therapy. *Hepatology* 2008; 48: 38-47.
11. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al.: Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region. *J Clin Invest* 1995; 96: 224-230.
12. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al.: Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 77-81.
13. Ogawa E, Furusyo N, Yamashita N, et al.: Efficacy of second-generation protease inhibitor-based triple therapy for chronic HCV genotype 1b patients. In 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. 2016; pp 64, Tokyo.
14. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al.: Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014; 59: 2083-2091.
15. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et al.: Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 645-653.
16. Kumada H, Suzuki Y, Karino Y, et al.: The combination of elbasvir and grazoprevir for the treatment of chronic HCV infection in Japanese patients: a randomized phase II/III study. *J Gastroenterol* 2017; 52: 520-533.
17. Toyota J, Karino Y, Suzuki F, et al.: Daclatasvir/asunaprevir/beclabuvir fixed-dose combination in Japanese patients with HCV genotype 1 infection. *J Gastroenterol* 2017; 52: 385-395.
18. Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, et al.: Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat* 2014; 21: 762-768.
19. Asahina Y, Itoh Y, Ueno Y, et al.: Ledipasvir-Sofosbuvir for Treating Japanese Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection. *Liver Int* 2018; 38: 1552-1561.
20. Chayama K, Suzuki F, Karino Y, et al.: Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis. *J Gastroenterol* 2017.
21. Kumada H, Watanabe T, Suzuki F, et al.: Efficacy and safety of glecaprevir / pibrentasvir in HCVinfected Japanese patients with prior DAA experience, severe renal impairment, or genotype 3 infection. *J Gastroenterol* 2017.
22. Toyoda H, Chayama K, Suzuki F, et al.: Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2017.
23. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, et al.: Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 2017; 153: 996-1005.e1001.
24. Backus LI, Belpiero PS, Shahoumian TA, et al.: Impact of sustained virologic response with direct-acting antiviral treatment on mortality in patients with advanced liver disease. *Hepatology* 2019; 69: 487-497.
25. Ioannou GN, Green PK, Berry K: HCV eradication induces by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017 (Epub ahead of print).
26. 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編：C型肝炎治療ガイドライン（第6.2版）2018年10月。
27. 日本腎臓学会編：CKD診療ガイド2012。
28. Arase Y, Suzuki F, Kawamura Y, et al.: Development rate of chronic kidney disease in hepatitis C virus patients with advanced fibrosis after interferon therapy. *Hepatol Res* 2011; 41: 946-954.
29. Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, et al.: Relation between incidence of hepatic carcinogenesis and integration value of alanine aminotransferase in patients with hepatitis C virus infection. *Gut* 2007; 56: 738-739.
30. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al.: Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015; 386: 1537-1545.
31. Atsukawa M, Tsubota A, Toyoda H, et al.: Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir for Japanese patients with genotype 1b chronic hepatitis C complicated by chronic kidney disease, including those undergoing hemodialysis: A post hoc analysis of a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 364-369.
32. Atsukawa M, Tsubota A, Toyoda H, et al.: The efficacy and safety of glecaprevir plus pibrentasvir in 141 patients with severe renal impairment: a prospective, multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 1230-1241.
33. Okubo T, Atsukawa M, Tsubota A, et al.: Epidemiological Survey of Patients With Hemodialysis Complicated by Hepatitis C in Japan. *Ther Apher Dial* 2019; 23: 44-48.

(受付：2019年2月24日)

(受理：2019年5月23日)

—論 説—

臨床現場における薬剤師の役割 (4)

病棟における薬剤師の役割

林 太祐 伊勢 雄也 片山 志郎

日本医科大学付属病院薬剤部

Role of Pharmacists in a Clinical Setting: Effectiveness of Pharmacists in Charge of Ward Work

Daisuke Hayashi, Yuya Ise and Shirou Katayama

Department of Pharmacy, Nippon Medical School Hospital

Abstract

Extending the role of pharmacists beyond the dispensing room to the ward bedside is essential for the advancement of medical care, and clinical pharmacists now provide pharmacological care-based drug therapy to patients through drug management guidance and hospital medical services. At hospitals, pharmacists support doctors by checking the dosage and content of prescriptions, monitoring efficacy and side effects, and providing information on drug interactions, thereby ensuring that advanced drug treatment is efficient and safe. We analyzed the records of interventions in drug therapy by clinical pharmacists working in the wards at our hospital and found that they contributed to the efficacy and safety of treatment. The clinical pharmacists made over 300 pharmaceutical interventions each month. Most of these interventions involved such important elements as treatment proposals and dosages, and more than 80% of them helped eliminate potential problems for patients, such as the necessity of additional treatment.

(日本医科大学医学会雑誌 2019; 15: 115-127)

Key words: clinical pharmacist, pharmaceutical care, drug management guidance, pharmaceutical intervention

はじめに

近代医療制度は明治7年に制定された『医制』がその礎となっている。そこで初めて医師が薬を調剤することを禁じ、薬剤師が薬を調剤することと定められたことで医薬分業が本格的に制度化された。明治22年には『薬律』の制定により、薬剤師という呼称が使われるようになった¹⁾。薬剤師法第一条では、「薬剤師は

調剤、医薬品の供給その他薬事衛生をつかさどることによって公衆衛生の向上および増進に寄与し、もって国民の健康な生活を確保するものとする」と示されている。薬剤師法が制定された昭和35年は医薬品の種類も少なく、品質のばらつきが大きく、供給が不安定であり、モノとしての医薬品を高品質で、安定供給して国民のもとへ届けることが最大の使命であった。そのため薬剤師は専ら医師の発行した処方せんに基づく調剤・製剤、医薬品の供給を中心とした業務を行うこ

Correspondence to Daisuke Hayashi, Department of Pharmacy, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan
E-mail: d-hayashi@nms.ac.jp
Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

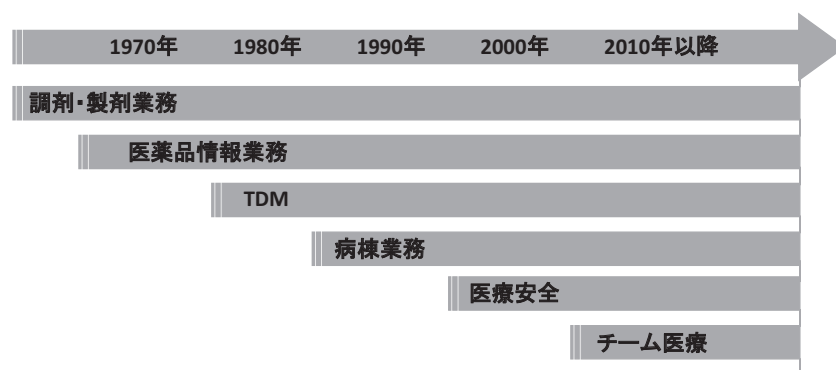


図1 病院における薬剤師業務の変遷

1990年代ごろより病棟業務が普及すると薬剤師の業務は一気に広がりを見せ、近年では医療安全への関与、チーム医療の実践など幅広い業務を行っている。

とで医療を支えてきた。薬剤師の業務変遷を図1に示す。

1970年代になると医薬品の製造技術、供給能力が向上し調剤・製剤業務に加えて、医薬品情報業務が導入された。これまでの医薬品を患者へ調剤し供給するだけでなく、薬の適正使用を進めるうえで医薬品情報はその根幹となる業務である。効能効果や用法用量、副作用といった基本的な情報だけでなく、禁忌、医薬品の併用による相互作用や体内動態、特殊病態下での医薬品使用などの情報を提供することで医薬品の適正使用を推進するものである。1980年代にはTDM（治療薬物モニタリング：Therapeutic Drug Monitoring）の診療報酬が認められた。これは薬物血中濃度の測定で得られた血中濃度に基づいて、患者の薬物動態を把握し、最適な用量、投与方法を設計することで、患者ごとに個別化された薬物治療の提供を目的としている。画一的な投与量では薬物血中濃度が安全域を上回ること副作用が発現する薬剤や、有効域を下回ること治療効果が望めない薬剤の投与量を患者個々に設定することで安全で効率的な薬物療法を推進することが可能である。

このころより医療の進歩とともに、新たな医薬品が多数開発されるようになると、サリドマイド事件、薬害エイズ事件、ソリブジン事件などに代表される薬害の発生もあり、医薬品の危険性が世間に大きく取り上げられることとなった²。医薬品の安定供給や調剤を行うだけでは国民のニーズに十分に答えられない状況へと時代が変化してきた。薬剤師の役割はこれまでの医薬品という「モノ」としての管理から「患者」とその「薬物療法」を管理するという業務内容の大きな変革を迫られることとなった³。患者の治療、安全管理、QOLなどの向上を目的とした薬剤師業務はファーマ

シューティカルケアと定義され、薬剤師の行動規範となり^{4,5}、薬剤師業務は時代とともに変遷し、医療の質の向上に寄与している。本稿では薬剤師業務の中でも最も変化した病棟業務における薬剤師の役割について説明する。

病棟における薬剤師業務の変遷

ひと昔前の病院の薬剤師と言えば、病院の調剤室に籠って調剤しており、他の場所で見かけたことがないといった存在であった。一部の熱心な薬剤師のみが、診療報酬に関係なく病棟へ赴き薬剤師の役割を模索していた。医師や看護師からはなぜ薬剤師が病棟に居るのか、何しに來たのか、責任はとれるのかなどといった厳しい意見が浴びせられた。逆境をものともせず、薬物治療の適正化に貢献すべく努力を続けた結果診療報酬が認められることとなった。薬剤師の診療報酬は調剤業務にのみ認められていたが、1988年に現在の薬剤管理指導料の前身である入院調剤技術基本料が新設された。これまでの診療報酬とは異なり医薬品を対象としない診療報酬として、薬剤師が入院患者に対して投薬歴、指導記録を作成し、投薬の都度必要事項を記入するとともに当該記録に基づく適切な指導を行うことで、患者一人あたり1回/月100点の指導料が認められた。この入院調剤技術基本料が薬剤師にとって初の病棟業務における診療報酬として、薬剤師の病棟業務の発展のきっかけとなり薬剤師は大きな転換期を迎えることになった。

これを機に薬剤師は病院の調剤室から病棟へ業務を展開することになった。時を同じくして医薬分業を当時の厚生省（現厚生労働省）が推進し、調剤業務が院内から院外薬局へ移ったことで薬剤師による病棟業務

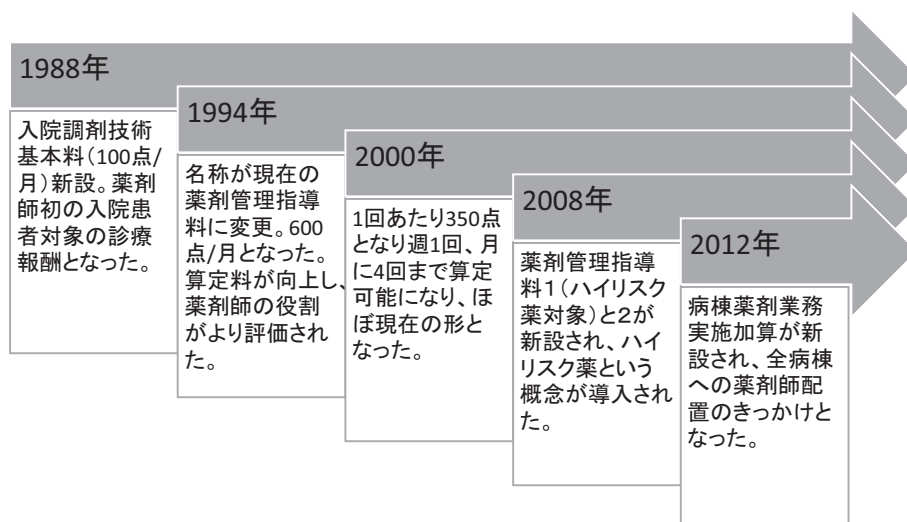


図2 病棟における薬剤師業務の変遷

病棟での薬剤師の業務は1988年の入院調剤技術基本料が認められてから、約20年かけて薬剤師は病棟での業務を拡大していった。

表1 薬剤管理指導業務と病棟薬剤業務の比較

薬剤管理指導業務 (主に投与後における患者に対する業務)	病棟薬剤業務 (主に投与前における患者に対する業務、医薬品の情報及び管理に関する業務、医療スタッフとのコミュニケーション)
薬歴の確認	患者背景及び持参薬の確認とその評価に基づく処方設計と提案
処方内容の確認	患者状況の把握と処方提案
ハイリスク薬・麻薬等への対応	医薬品の情報収集と医師への情報提供等
患者等への説明と指導等	薬剤に関する相談体制の整備
退院指導	副作用等による健康被害が発生した時の対応
薬剤管理指導記録簿の作成	多職種との連携
	抗がん薬等の適切な無菌調製
	当該病棟における医薬品の投与・注射状況の把握
	当該病棟における医薬品の適正な保管・管理
	当該病棟に係る業務日誌の作成等

薬剤管理指導業務と病棟薬剤業務は、厳密に区別されるものではなく患者を中心として、他の医療スタッフと協働しながら薬物治療を支援している。

へのシフトに拍車がかかった。その後病棟で薬剤師が業務を行うことが医師、看護師など現場レベルでも認められ、図2に示すように「入院調剤技術基本料」は診療報酬の改定のたびに算定料が200点、400点と増加し、1994年には現在と同じ「薬剤管理指導料」という名称になり1回600点の算定が認められるようになり薬剤師の病棟業務への期待感と評価は高まっていった。さらに患者ひとりあたり1回/月の算定から1回/週、かつ毎月に2回までの算定が認められるようになり、薬剤師が薬物治療へ介入することが安全で効率的な医療を実現するのに効果的であるとの評価を得るに至り、活躍の場が広がっていった。2000年には薬剤管理指導料は毎月の1回/週までの算定が認め

られるようになり、2018年現在とほぼ同様の制度となった⁶。さらに2012年には薬剤師を全病棟へ配置するきっかけとなった病棟薬剤業務実施加算も新設された。薬剤師による病棟業務は、効果的で安全な薬物治療の推進に大いに寄与することとなり、病棟における薬剤師の存在は必要不可欠となってきた。

薬剤管理指導業務と病棟薬剤業務実施加算

病棟での薬剤師の役割は大きく2種類の業務に大別される。薬剤管理指導業務と病棟薬剤業務の業務内容を表1に示す⁷。薬剤管理指導は主に処方された薬剤を服用・使用している患者を対象に服薬指導を実施す

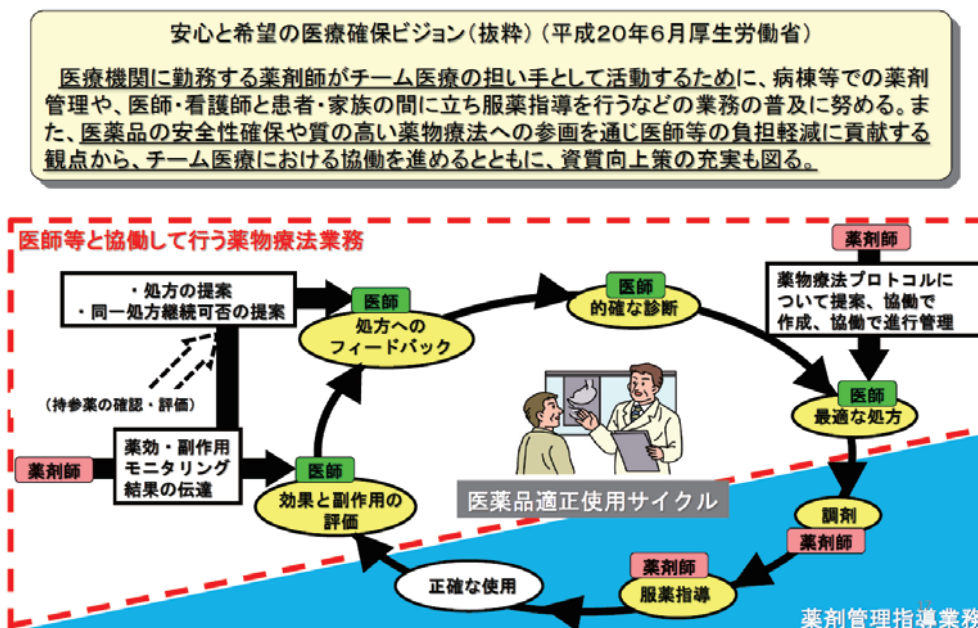


図3 薬物療法における医師と薬剤師の協働（イメージ）

厚生労働省ホームページ平成24年度診療報酬改定説明（調剤・薬価）（平成24年3月6日修正）⁸より引用。表1の薬剤管理指導業務と病棟薬剤業務により医師と協働での薬物療法を行うことが求められている。

る業務である。患者の正しい医薬品使用を支援するとともに期待する効果が得られているか、副作用が発現していないかをモニタリングし、患者の服薬アドヒアランスやモニタリングの結果を医師へフィードバックすることを目的としている。病棟薬剤業務は主に患者に薬剤が投与される前の患者に対する業務と、医療者への情報提供や医薬品の安全管理を行う業務となっている。2つの業務の概念図を図3に示す。図の下段に位置する業務が薬剤管理指導業務、医師等と協働して行う薬物療法業務の部分が病棟薬剤業務実施加算の対象業務となっている。これら2つの業務は患者の入院から退院までの流れに沿って実施している⁸。

入院診療のフローと病棟薬剤師の関わりについて図4および表2に示す⁹。患者が入院すると薬剤師も患者情報を収集した上で、患者や家族と面談し持参薬の確認を行う。持参薬の有無、薬剤名、規格、剤形等を確認し服薬計画を書面で医師等に提案する。その後は患者状態をモニタリングや服薬指導、処方医へ処方提案を行い薬物治療を支援している。

薬剤管理指導業務は、入院患者における患者の薬歴管理、直接服薬指導、服薬支援その他の薬学的管理指導（処方された薬剤の投与量、投与方法、投与速度、相互作用、重複投薬、配合変化、配合禁忌等に関する確認並びに患者の状態を適宜確認することによる効果、副作用等に関する状況把握を含む。）を行う業務

である。退院指導服薬指導では、薬の服用方法、使用方法、保管方法の指導だけでなく、期待される効果や起こりうる副作用、その発現時期や自覚症状および対策についても説明している。服薬指導を通じて得られた情報は必要に応じて医師へ文書で情報提供する必要があるため、薬剤管理指導記録としてカルテへ指導内容を記載している。記録様式の例を表3に示す¹⁰。薬剤管理指導記録は患者の氏名、生年月日、性別、入院年月日、退院年月日、診療録の番号、投薬・注射歴、副作用歴、アレルギー歴、薬学的管理指導の内容、患者への指導及び患者からの相談事項、薬剤管理指導等の実施日、記録の作成日及びその他の事項について医師を含む他のメディカルスタッフも参照することが可能であり、多職種との情報共有がなされている。

ハイリスク薬と定義されている医薬品による治療を受ける患者にはそれぞれの特性にあった薬学的管理を提供する必要がある。日本病院薬剤師会が提示しているハイリスク薬に関する業務ガイドラインに準じた業務を実施している¹¹。ハイリスク薬は薬物血中濃度の治療域が狭く副作用が発現しやすいもの、重篤な副作用が発現するもの、相互作用が多い薬剤などの特徴があり、特に注意が必要な薬剤である。ハイリスク薬は抗悪性腫瘍剤、免疫抑制剤、不整脈用剤、抗てんかん剤、血液凝固阻止剤、ジギタリス製剤、テオフィリン製剤、注射用カリウム製剤、精神神経用剤、糖尿病用

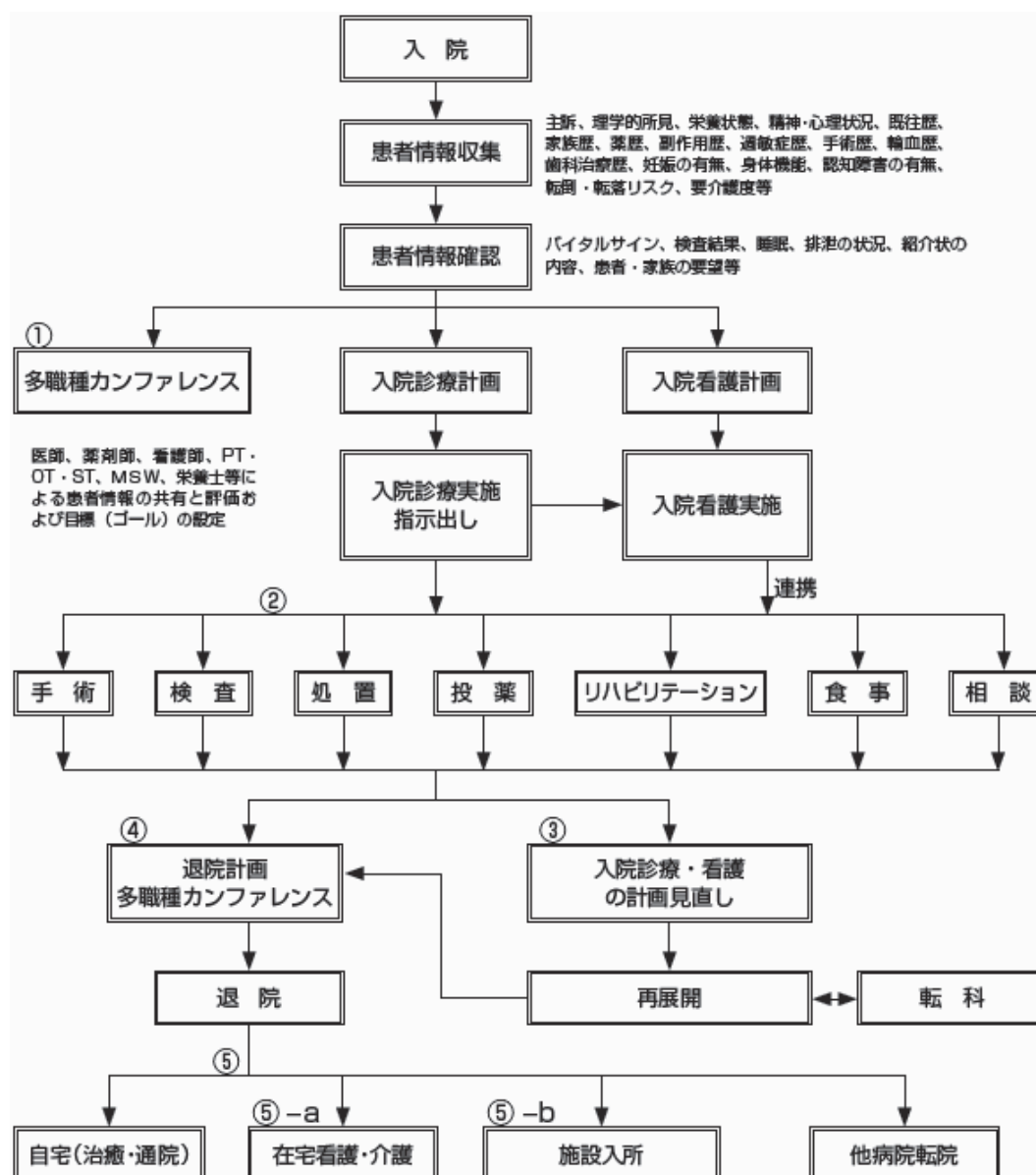


図4 入院診療フローと薬剤師の関わり

薬剤師の将来ビジョン。日本薬剤師会 2013年改定⁹より引用。入院後より、退院まで様々な場面で薬剤師が関わっている。(①から⑤の具体的な関わりは表2を参照)

剤、膵臓ホルモン剤、抗HIV薬のほかに厚生労働省が定めるものと定義されている。ハイリスク薬の種類と注意すべきポイントを表4にまとめる。これらのハイリスク薬が処方されている場合、薬剤師は特に重点的に医師への疑義照会や副作用回避・有効性の確保のための処方提案、適正使用のための処方設計、アドヒアランスの確認、副作用等の確認を含めた薬学的管理を行っている。

これらハイリスク薬の中でも特にがん薬物療法は、薬剤師による介入が特に望まれる分野である。入院時からがん化学療法を開始する患者は少なくない。がん化学療法を行う患者には特に重点的に服薬指導を実施

しており、副作用についてはその発現時期、予防方法、対策、抗がん剤の投与スケジュールについて、患者やその家族、支援者などに詳細な説明を行っている。その後は、患者の自覚症状や他覚症状、臨床検査値などをモニタリングすることで副作用が発現していないか、発現している場合はその対策方法や検査の実施について提案を行っている。

麻薬を使用している患者に対しては薬剤管理指導料に加えて1回につき50点の麻薬管理指導加算を算定できる。麻薬に係る薬学的管理指導の内容（麻薬の服薬状況、疼痛緩和の状況等）、麻薬に係る患者への指導及び患者からの相談事項、その他麻薬に係る事項を

表2 入院患者への薬剤師の関わり

入院患者のケアプロセスとチーム医療における薬剤師の関わり例	
① ケアの準備	カンファレンスへの関わり 目標（ゴール）到達までの障害（遅延）要因の洗い出しと薬学的対策案 1. 転倒・転落リスク評価に影響を及ぼす使用中または処方された薬の提示と対策の提案 2. 服薬に関する障害（嚥下、認知、手指機能等）の程度と使用中または処方された薬の剤形の整合性評価及び対策の提案 3. リハビリテーションの障害となりうる使用中または処方された薬の提示と対策の提案 4. 過敏症・有害事象対策 5. 閉鎖行動を誘発する使用中または処方された薬の情報提供
② ケアの展開	手術・麻酔機能への関わり 1. 備蓄医薬品（中央材料室の薬物を含む）の保管・在庫管理と品質保証 2. 術中使用薬剤（輸血用血液製剤含む）の出入庫管理と術中使用薬剤の使用量入力・記録 3. 術中・術後使用薬剤の調製 4. 手洗い水の品質管理 5. ホルムアルデヒドの管理（病棟医師不在の施設） 検体検査機能への関わり 1. 有機溶媒、試薬、毒・劇物等の危険を伴う薬物の適正な管理の推進（委託の場合は介入） 2. 検査に影響を及ぼす医薬品の情報提供 生理検査機能への関わり 1. 検査に影響を及ぼす医薬品の情報提供 画像検査機能への関わり 1. 備蓄医薬品の保管・在庫管理（放射性同位元素の取扱を含む） 2. 検査に影響を及ぼす医薬品の情報提供 3. 重大な副作用の恐れのある医薬品の情報提供（例：コード系薬剤の禁忌・相互作用・副作用等） 処置への関わり 1. 褥瘡対策 1) 最適な外用剤の提案 投薬への関わり 1. 入院調剤及び医薬品の供給、医薬品情報の提供（全ての医療機関で行われている薬剤業務） 2. 薬剤管理指導（入院から退院後の療養までの過程の薬事に関する管理・指導） 1) 全入院患者の薬歴作成（服薬指導の有無に無関係に） 2) 薬歴にもとづく服薬指導（自己注射指導、血糖測定器取り扱い指導、吸入器取り扱い指導等を含む） 3) 服薬指導記録の作成と排他内容の共有（医師・看護師等への情報伝達） 4) 入院時持参薬管理（鑑別、残数管理、入院処方との禁忌・相互作用監査及び処方日数調整） 3. 注射薬調剤 1) 注射処方箋にもとづく計数調剤 2) 注射薬の無菌調製（抗がん剤、高カロリ輸液、末梢輸液） 3) 無菌調製後の輸液への輸液セット装着 4) 疼痛緩和のためのパレーン式注入ポンプへの麻薬の充填（調剤） 4. 処方支援 1) 特定薬剤治療管理料算定対象薬剤の採血と血中濃度測定依頼及び解析 2) 適正使用のための検査（血算・生化学・心電図等）依頼と評価
③ ケアの継続	3) 包括指示（チェックリスト）を満たした病態安定期患者の代行処方（オーダリング入力等） 4) 最適な剤形への変更（嚥下障害、胃ろうからの投与等） 5) 注射薬の適切な投与経路の提案 6) 処方済みの薬剤の数量調節のための処方日数調整 7) 薬剤感受性試験の依頼 8) がん化学療法レジメン管理 9) 疼痛緩和のための評価と処方提案及び副作用対策 5. 輸血・血液管理（部門として独立していない場合） 1) 輸血・血液製剤の発注・保管・交差試験依頼・供給・返却・廃棄（検体検査室が委託の場合は必須） 2) 複数回輸血実施患者の不規則抗体検査依頼 6. 院内製剤 1) GMPに準拠した特製剤の提供 7. 巡回同行 リハビリテーション機能への関わり 1) リハビリテーションに影響を及ぼす医薬品の情報提供 2) 手指機能障害患者の服薬補助員の依頼 3) リハビリテーションカンファレンスへの参加 栄養・食事機能への関わり 1) 食事・栄養療法に影響を及ぼす医薬品の情報提供 2) NSTカンファレンスへの参加 相談機能への関わり 1) 退院後の社会的背景や社会的資源の利用を考慮した処方案及び剤形の提案
④ ケアの完了	カンファレンスへの関わり 1. 目標（ゴール）到達までの障害（遅延）要因の薬学的検討と対策案
⑤ 退院準備	退院計画とカンファレンスへの参加 1. 服薬に影響を及ぼす障害（嚥下、認知、手指機能等）の評価 2. 評価にもとづく服薬遵守の具体的な対策の実施 3. 保険薬剤師、訪問看護師との情報共有
⑥ 退院	1. 退院時服薬指導と薬剤情報提供書の提供 2. お薬手帳への記載 3. 調剤情報提供書の作成 a-1. 同一法人内の事業所の場合は、毎月のカンファレンス参加 a-2. 訪問薬剤管理指導を実施している場合は、医師及び訪問看護師との情報共有 b-1. 同一法人内の事業所の場合は、入所判定会議への参加 b-2. 同一法人内の施設では、医薬品管理と入所者の調剤及び薬剤管理指導の実施 b-3. 同一法人内の施設では、適正使用のための定期的検査依頼

薬剤師の将来ビジョン. 日本薬剤師会 2013年改定⁹より引用. 図4の①から⑤の各タイミングでの薬剤師が関与する内容について示す.

指導しカルテに記録を記載することで算定が可能である. これら薬剤管理指導業務として、患者の薬物治療モニタリング、副作用モニタリング、患者指導などを行い薬物治療の安全かつ効率的な施行を支援している.

薬剤管理指導料の算定が認められて以来約20年の間に薬剤師は、病棟において薬物治療に関わる業務を行うことで徐々に活躍の場を拡大してきた. 一方、医療現場では深刻な医師不足のため医師の業務負担軽減が急務となった. そこで厚生労働省は多職種によるチーム医療を推進し、医師の業務負担軽減をはかる方策を打ち出した. その方策は2010年に医政局長通知にて、多種多様な医療スタッフが個々の高い専門性を前提として、目的と情報を共有して業務を分担するとともに互いに連携・補完し合い、患者の状況に的確に対応した医療を提供するチーム医療を推進することの方策が打ち出された. さらに通知の中で、医療の質の向上及び医療安全の確保の観点から、チーム医療において薬剤の専門家である薬剤師が主体的に薬物療法に参加することが非常に有益であることが指摘されている¹². このような背景から、2012年4月より病棟薬

剤業務実施加算が新設された. 病棟薬剤業務実施加算では、入院患者について薬剤師が病棟等において医師等の負担軽減及び薬物療法の有効性、安全性の向上に資する薬剤関連業務を実施している場合に、週1回算定可能となる⁷. 病棟薬剤業務実施加算の中で医師への処方提案、処方設計支援、医療者からの医薬品や薬物治療に関する質問や相談応需、関係各所より発信される医薬品安全性情報の周知などが主たる業務となっている. 薬剤師が積極的な薬物療法の提案、処方の支援を行うことは安全かつ有効な薬物治療の推進に有用であることが示されている¹³.

プレアボイド報告制度と医療安全への貢献

日本病院薬剤師会が主体となって薬剤師が薬物療法に直接関与し、薬学的患者ケアを実践して患者の不利益（副作用、相互作用、治療効果不十分など）を回避あるいは軽減した事例を“プレアボイド”と称して報告を収集している¹⁴. プレアボイドとは“PREvent and AVOID the adverse drug reactions”の略称であり、薬剤師にとって、薬物療法の安全管理機能がわかる言

表3 薬剤管理指導記録様式の例示

薬 剤 管 理 表		初回面接日 年 月 日	
病 歴	科	入院	年 月 日
I D		退院	年 月 日
患者名		左記患者を服薬指導することに同意します。	
(M・F)		医師	印
生年月日		歳	
診断		嗜好等 アルコール ☐ YES /day ☐ NO タバコ ☐ YES /day ☐ NO (STOP 年)	
既往歴		1. 常備薬 ☐ YES・ ☐ NO 2. O T C ☐ YES・ ☐ NO 3. 健康食品 ☐ YES・ ☐ NO 4. 医療用 ☐ YES・ ☐ NO	
禁忌		5. 投薬歴 ☐ YES・ ☐ NO	
アレルギー歴 ☐ 有 ☐ 無			
原因物質 症状/時期			
抗生物質 ☐ YES ☐ NO			
ヨード剤 ☐ YES ☐ NO			
解熱鎮痛剤 ☐ YES ☐ NO			
牛 乳 ☐ YES ☐ NO		理解力 (良・悪)	
その他 ☐ YES ☐ NO		視力 (良・悪)	
		手技力 (良・悪)	
		聴力 (良・悪)	
副作用発現歴 ☐ 有 ☐ 無		患者背景	
原因物質 症状/時期		職業	
		家族状況	
		服薬状況 ☐ 正しく服用できている ☐ だいたい正しいが時々忘れる ☐ あまり服用していない	
体調 ☐ 神経質 ☐ 胃弱 ☐ 不眠 ☐ 便秘しやすい ☐ 下痢しやすい その他		薬剤師	

服薬指導記録		患者名		病 歴		(年 月)	
検 査 値	項目	単位	/ / / / / /	項目	単位	/ / / / / /	
	TP	g/dL		Ca	mg/dL		
	Alb	g/dL		P	mg/dL		
	T.Bil	mg/dL		Fe	μg/dL		
	GOT(AST)	IU/L		TC	mg/dL		
	GPT(ALT)	IU/L		中性脂肪	mg/dL		
	ALP	IU/L		HDL-C	mg/dL		
	γ-GTP	IU/L		LDL	mg/dL		
	ChE	mg/dL		CRP	mg/dL		
	CK	IU/L		WBC	× 10 ³ /μL		
BUN	mg/dL		RBC	× 10 ³ /μL			
クレアチニン	mg/dL		HGB	g/dL			
UA	mg/dL		HCT	%			
Na	mEq/L		PLT	× 10 ³ /μL			
K	mEq/L						
Cl	mEq/L						
日	①薬効説明		☐				
	②薬識の評価		☐ 有 ☐ 無				
	③服薬コンプライアンスの評価		☐ 良 ☐ 悪				
	④投与禁忌の確認		☐				
	⑤投与量の確認		☐				
日	⑥相互作用の確認		☐				
	⑦重複投薬の確認		☐				
	⑧副作用の確認		☐				
	①薬効説明		☐				
	②薬識の評価		☐ 有 ☐ 無				
日	③服薬コンプライアンスの評価		☐ 良 ☐ 悪				
	④投与禁忌の確認		☐				
	⑤投与量の確認		☐				
	⑥相互作用の確認		☐				
	⑦重複投薬の確認		☐				
日	⑧副作用の確認		☐				
	①薬効説明		☐				
	②薬識の評価		☐ 有 ☐ 無				
	③服薬コンプライアンスの評価		☐ 良 ☐ 悪				
	④投与禁忌の確認		☐				
日	⑤投与量の確認		☐				
	⑥相互作用の確認		☐				
	⑦重複投薬の確認		☐				
	⑧副作用の確認		☐				
	①薬効説明		☐				
日	②薬識の評価		☐ 有 ☐ 無				
	③服薬コンプライアンスの評価		☐ 良 ☐ 悪				
	④投与禁忌の確認		☐				
	⑤投与量の確認		☐				
	⑥相互作用の確認		☐				
日	⑦重複投薬の確認		☐				
	⑧副作用の確認		☐				
	①薬効説明		☐				
	②薬識の評価		☐ 有 ☐ 無				
	③服薬コンプライアンスの評価		☐ 良 ☐ 悪				
日	④投与禁忌の確認		☐				
	⑤投与量の確認		☐				
	⑥相互作用の確認		☐				
	⑦重複投薬の確認		☐				
	⑧副作用の確認		☐				

日本病院薬剤師会会誌 1999.35 (11) : 132 より引用¹⁰。薬剤管理指導記録は、日本病院薬剤師会が提示したこのフォーマットに準拠したものを、各病院で改変し利用している。

薬として創られた造語である。このプレアボイド事例の収集目的は、薬剤師の臨床における業務を可視化し、患者の不利益回避や患者 QOL 向上への貢献をアウトカムとして集積する目的で行われている¹⁵。表 5 に示すように、プレアボイドには有害事象の発現がみられた後に介入し、症状が重篤化や遷延化する前に介入した重篤化回避例（様式 1）、有害事象が発現することが予測され薬物治療へ事前に介入した未然回避例（様式 2）、薬物治療効果の向上を目的とした介入例（様式 3）として報告事例を収集している¹⁶。

様式 1 および様式 2 は 1999 年より、様式 3 は 2016 年 4 月より報告を収集しており、報告件数は年々増加

している。図 5 に示すように制度開始当初は年間数千件程度の報告件数であったが、2005 年度に初めて年間報告件数が 10,000 件を超えると、2015 年度は 39,770 件、2016 年度は 50,132 件と当初の 10 倍以上の報告がなされている¹⁷。プレアボイド事例の集積により、医薬品を使用した患者の安全管理（副作用・相互作用回避・薬物治療効果の向上）に寄与する薬剤師の職能を可視化し、医療安全のみならず医療の質や医療経済への薬剤師の関与を裏付ける結果となっている^{18,19}。

表4 ハイリスク薬の種類と注意すべきポイント

ハイリスク薬薬効分類	注意点など
抗悪性腫瘍薬	治療内容（レジメン）に基づく処方内容の確認、副作用の防止及び副作用の早期発見とその対策、適切な支持療法の提案
免疫抑制薬	血液検査等による治療経過と白血球数の確認、感染症の発症や悪化防止のための注意事項の患者への説明
不整脈用薬	QT 延長を起こしやすい薬剤等、併用薬による症状の変化のモニタリング、必要に応じて心電図や薬物血中濃度の確認
抗てんかん薬 血液凝固阻止薬	発作状況の聴取による効果モニタリング、薬物血中濃度等による併用薬との相互作用の確認 検査・手術前の服薬中止、検査・手術後の服薬再開の確認、定期的な血液検査結果の確認による副作用のモニタリング、出血傾向の確認、日常生活の注意点の指導
ジギタリス製剤	ジギタリス中毒症状、薬物血中濃度等による治療経過の確認、血清電解質のモニタリングと併用薬との相互作用の確認
テオフィリン製剤	併用薬との相互作用の確認、悪心、嘔吐、けいれんなどの副作用症状の説明、薬物血中濃度の確認
カリウム製剤 (注射剤に限る)	投与量および投与方法の妥当性の確認、電解質バランス、腎機能などの確認
精神神経用薬 (催眠鎮静薬を除く)	錐体外路症状、悪性症候群、セロトニン症候群などのモニタリング、患者および家族への教育とアドヒアランスの向上、転倒・転落に関する要因の把握と注意喚起
糖尿病薬	低血糖および低血糖症状出現時の対処法の指導、服用時間、服用忘れ時の対処法についての指導
膵臓ホルモン剤 (インスリンなど)	血糖値の測定等による治療経過の確認、低血糖および低血糖症状出現時の対処法の指導、薬剤の保管方法、空打ち等操作方法についての説明
抗 HIV 薬	アドヒアランス低下による薬剤耐性 HIV 出現リスクについて、併用薬との相互作用の確認、症状や検査値などの確認による副作用モニタリング

表5 プレアボイド様式の違いと具体例

様式1： 副作用の重篤化回避	患者面談によって薬剤の副作用（錐体外路障害）を発見し、被疑薬の中止・減量を提案した。 →副作用は軽微な段階で回避でき、重篤化の回避に寄与しているため、「様式1」
様式2： 副作用の未然回避	薬剤の投与量は通常量であったが、この患者は入院時の問診で腎障害のあることを知っていたので、医師に減量するように依頼した。 →副作用は未然に防がれたので、「様式2」
様式3： 薬物治療効果の向上	患者面談により、がん性疼痛のコントロールが不十分であることが判明したので、オピオイドの増量を提案し、翌日より改善した。 →疼痛緩和に寄与しているため、「様式3」

日本病院薬剤師会プレアボイド様式の違いと具体例 <http://www.jshp.or.jp/member/preavoid/preavoid3.html> より引用¹⁶

日本医科大学付属病院における病棟薬剤師の介入効果

目的

これまで述べたように、病棟薬剤師が薬物治療へ介入することは効果的かつ効率的な医療の提供、医療安全への貢献という観点からも非常に大きな意義がある。そこで病棟薬剤師の薬物治療への介入効果を可視化するために、日本医科大学付属病院における薬剤師による薬物治療への介入効果を評価した。

方法

日本医科大学付属病院において、2015年6月から2016年3月までの調査期間のなかで、高度救命救急センターや集中治療室を除く一般病棟の病棟担当薬剤

師が薬物治療への薬学的介入を実施した事例について、病棟薬剤業務実施加算業務日誌より抜粋し分類を行った。一件の薬学的介入について、薬学的介入内容の分類、薬剤師の介入のタイミング、薬剤師が未介入だった場合に予測される結果、医師の薬剤師による薬学的介入による提案受け入れ状況の4つの項目について以下のごとく調査した。

1) 薬学的介入内容の分類は、若杉らの報告²⁰を参考とし、用法用量・効能について、薬物治療提案、副作用 薬物間相互作用、重複投薬、過量・過少投与、腎障害時投与量、検査実施提案、処方ミス・指示ミス、アレルギー、その他の11項目に分類した。

2) 薬剤師の介入のタイミングは、患者に治療を行う前に介入した未然回避と、治療中の患者の状態が悪化することを防いだ重篤回避、薬剤師が薬学的介入を

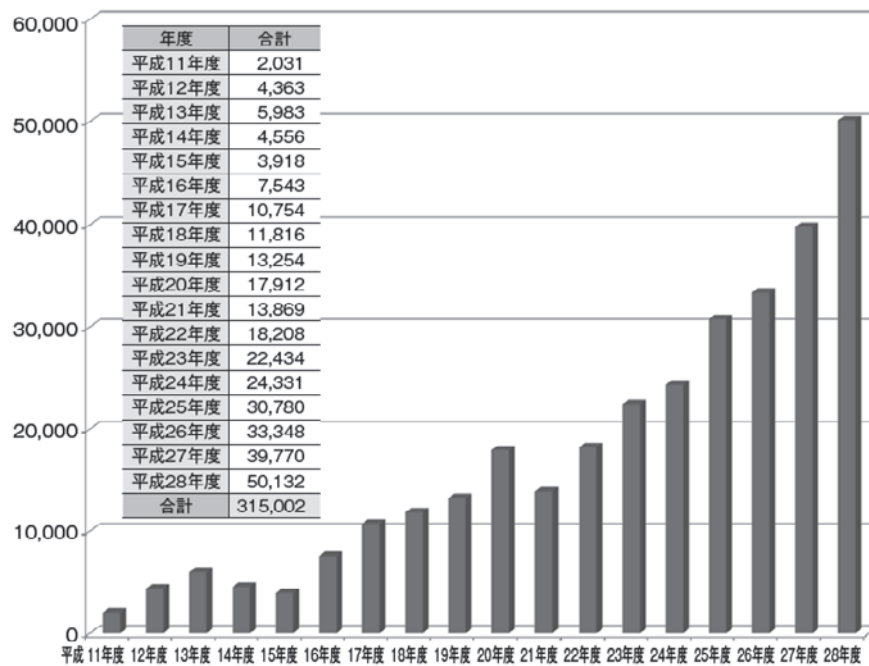


図5 プレアボイド報告数の年度推移

プレアボイド報告数の年度推移, 日本病院薬剤師会雑誌, 2018; 54 (2), 115 より¹⁷⁾引用

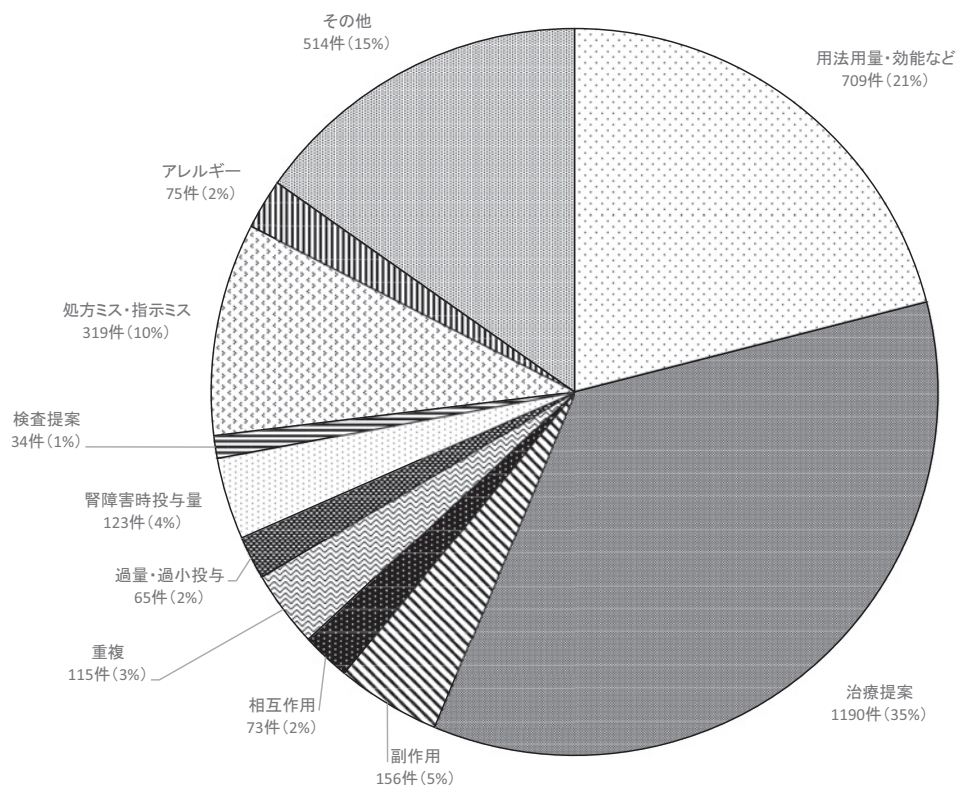


図6 日本医科大学付属病院での薬剤師介入のカテゴリーと介入件数

付属病院において2015年6月から2016年3月までの病棟薬剤師が薬物治療について医師へ、疑義照会や処方提案など薬学的介入をおこなった件数は3,373件であった。各カテゴリーの件数および全体に占める割合を記載した。



図7 日本医科大学付属病院での薬剤師の介入カテゴリーに対する薬剤師介入タイミングの割合
 付属病院において薬学的介入をおこなったタイミングについて各薬学的介入カテゴリーごとの割合を示す。患者へ薬が使用される前に介入した場合が未然回避である。患者へ薬が使用された後で、副作用が悪化する前に介入した場合は重篤化回避、治療効果が十分発揮されていない場合の介入は治療効率化である。



図8 日本医科大学付属病院での薬剤師未介入の場合に考えられる患者への影響の割合
 付属病院において薬剤師が介入しなかったと仮定し、その際に考えられる患者への影響と各薬剤師介入カテゴリー別にその割合を示す。要経過観察は、バイタルサインなどの患者状態の観察を要すると想定される場合、要治療は何らかの治療が必要になると想定される場合、重篤な障害発生は場合によっては生命を脅かす結果になると想定される場合を示す。

表6 日本医科大学付属病院での医師が薬剤師の介入を受け入れた割合

	提案受け入れられた	検討・保留	提案受け入れられず
1 用法用量・効能など	135 件 (95.1%)	5 件 (3.5%)	2 件 (1.4%)
2 治療提案	270 件 (87.1%)	31 件 (10%)	9 件 (2.9%)
3 副作用	57 件 (93.4%)	3 件 (4.9%)	1 件 (1.6%)
4 相互作用	44 件 (91.7%)	4 件 (8.3%)	0 件 (0%)
5 重複	44 件 (93.6%)	1 件 (2.1%)	2 件 (4.3%)
6 過量・過少投与	36 件 (90%)	2 件 (5%)	2 件 (5%)
7 腎障害時投与量	26 件 (81.3%)	2 件 (6.3%)	4 件 (12.5%)
8 検査提案	13 件 (81.3%)	2 件 (12.5%)	1 件 (6.3%)
9 処方ミス・指示ミス	108 件 (99.1%)	0 件 (0%)	1 件 (0.9%)
10 アレルギー	27 件 (96.4%)	0 件 (0%)	1 件 (3.6%)
11 その他	402 件 (92.4%)	21 件 (4.8%)	12 件 (2.8%)
全体	1,160 件 (91.6%)	71 件 (5.6%)	350 件 (2.8%)

付属病院において各薬剤師の介入カテゴリごとに医師が薬剤師の提案を受け入れたか、受け入れなかったか、要検討とした件数と割合を示す。

することで治療効果が向上した治療効率化に分類した。

3) 薬剤師が未介入の場合に予測される結果については、経過観察を必要の可能性あり、治療を要する可能性あり、重篤な障害発生する可能性ありの3つの項目に分けて検討した。

4) 薬剤師の介入に対する医師の受け入れ状況については、受け入れた、受け入れられず、保留・要検討の3つの項目に分けて検討した。

結果

病棟薬剤師による薬学的介入内容と件数を示す(図6)。期間内の病棟薬剤師による薬学的介入の総件数は3,373件であった。

1) 薬学的介入のカテゴリ別件数では約1/3が治療提案、次いで用法用量・効能効果について、処方ミス・指示ミスなどに関する介入が多い結果となった。幅広いカテゴリで薬剤師が介入していることが示された。

2) 薬剤師の介入のタイミングについて介入カテゴリごとの割合を示す(図7)。薬剤師の介入タイミングにおいては、患者に医療行為が実施される前に介入し、不利益が起こる前に介入した未然回避が全体で80%以上となった。各薬学的介入カテゴリ別の介入タイミングを見ると、副作用と過量・過少投与に関する介入では、患者に医療行為が実施され何らかの症状が出現してから介入をした重篤化回避の割合が他の介入カテゴリより多かった。

3) 次にこれら薬学的介入を病棟薬剤師が実施しなかった場合に、患者にどのような不利益がもたらされる可能性があったかについて示す(図8)。要経過観

察とは、仮に薬剤師が介入を実施しなかった場合に想定される患者状態が、経過観察を要した可能性があったことを示している。要治療の可能性では、薬剤師が介入しなかったことで入院期間の延長や一時的な治療の実施といった患者に実害が起こり得る可能性があった場合を示している。重篤な障害発生の可能性では、薬剤師が介入しなかったことで、恒久的な治療の継続の必要性や後遺症の発生が起こる可能性があった場合を示している。全体では、薬剤師が未介入であることにより予測される結果は20%が要治療の可能性、10%が重篤な障害発生の可能性があったと予測された。治療提案、副作用、過量・過少投与、腎障害時投与量、アレルギーでは特に薬剤師が未介入であった場合に、要治療以上の可能性があったと予測される割合が高かった。また副作用、過量・過少投与、腎障害時投与量、検査提案では、重篤な障害発生の可能性が20%程度と高かった。

4) 病棟薬剤師によるこれらの介入を医師が受け入れた件数を示す(表6)。ほとんどの介入カテゴリで、薬剤師の提案は80~90%程度医師に受け入れられ、処方の変更などの行動に結び付いた。

考察

薬剤師が薬物治療へ積極的に介入することは、効果的かつ効率的な医療の提供、医療安全への貢献において重要な役割を果たす。本研究では、当院における病棟薬剤師による一般病棟での薬物治療への介入は月平均300件以上であり、その介入内容は治療提案や薬剤用量の変更など治療に関わる重要な内容が過半数であり、80%以上の患者において、不利益が起こる前に、その不利益を未然回避できた。患者に不利益が起こる

前に薬剤師が介入し、薬物治療が回避できていなければ、さらに追加の治療を要した可能性があるものも少なくなかった。また薬剤師の介入に対する医師の受け入れも良好であった。このように大規模な臨床現場では病棟薬剤師は重要な存在意義があることを実証できた。

薬学的介入内容の内訳は、若杉らの報告²⁰の報告と似た傾向を示した。その中で最も多かった薬物治療提案は、患者の自覚症状や他覚症状の改善に薬剤を追加することで対応できる介入である。便秘が長く続く患者への下剤処方の提案や、不眠患者の睡眠薬の選択と提案などの提案、より狭域なスペクトルの抗生剤への変更、組織移行性を考慮した抗生剤への変更の提案、輸液組成の提案、疼痛管理のための薬剤追加や変更の提案など治療に影響を及ぼす介入が多く見られた。治療提案を行うことで、未然に患者の症状が悪化することを防ぐのはもとより、より効率的な治療を実施することで患者の治療満足度、治療期間、入院期間の短縮に少なからず寄与すると考えられる。副作用や相互作用や重複投薬、過量・過少投与、腎障害時投与量、検査提案、処方ミス・指示ミスに関する介入はいずれも、医薬品の安全な使用に関わる介入である。これらの介入の中では特に副作用や過量・過少投与に関する介入は他の介入と比べて、症状が発現してから症状が悪化する前の重篤化回避のタイミングでの介入が多い傾向であった。これは薬剤師がベッドサイドで患者状態を観察した結果、副作用の初期症状の発現、過量・過少投与の影響による症状が強くなる前の軽微な症状の出現に対して、早期に対応した結果であると考えられる。他の施設の報告でも薬剤が投与されてから何らかの症状や変化が生じた後に介入した、重篤化回避のタイミングでの介入は7%程度²¹と、当院と同水準であった。このことから当院薬剤師による介入は薬剤が原因で患者の状態が悪化する前に介入できており医療安全に寄与していると考えられる。

薬剤師が介入しなかった場合に予想される結果についてより重篤な結果が予想されるものでは、抗がん剤の用量の超過や、誤った休薬期間での治療の未然回避例や薬剤が原因である血清カリウム値の異常の発見と原因薬剤の中止提案など、そのまま見過ごされれば重篤な障害発生の可能性があった介入も少なくない。万が一、薬剤師が薬物治療に介入していなかった場合、入院期間の延長や最悪の場合死に至る可能性があったことを示していると考えられる。また病棟薬剤師による介入の多くが医師へ受け入れられており、当院での病棟における薬剤師の存在が医師にとっても受け入れ

られつつある状況が明らかとなった。

結 語

病棟における薬剤師の役割とその変遷、当院での薬剤師の介入効果について述べてきた。薬剤師が病棟で薬物治療に介入することでより効率的で、安全な薬物治療の実践につながることが示された。また当院薬剤部は多施設との共同研究において、病棟薬剤業務実施加算を算定している施設ではポリファーマシーを解消できる可能性があることを報告している²²。ポリファーマシーの解消はわが国の医療における喫緊の課題のひとつであると考えられる。これらにも薬剤師が積極介入することで、問題を解決できると考えられる。

文 献

1. 日本薬剤師会：医薬分業とは。 <https://www.nichiyaku.or.jp/activities/division/about.html> (最終アクセス 2019.1.10)。
2. 片平洸彦：「薬害の歴史」からみた薬害防止策の基本とその具体策。社会医学研究 2009; 26。
3. 日本病院薬剤師会五十年史編集委員会：日本病院薬剤師会の歴史 概説 医療事故多発。日本病院薬剤師会雑誌 2005; 41: 1497-1510。
4. Hepler CD, Strand LM: Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. Am J Hosp Pharm 1990; 47: 533-543。
5. WHO: The Role of the Pharmacist in the Health Care System. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2995e/2.2.html> (最終アクセス 2017.12.1)。
6. 日本病院薬剤師会五十年史編集委員会：日本病院薬剤師会の歴史 概説 病棟業務への転進と日本病院薬学会の設立。日本病院薬剤師会雑誌 2005; 41: 961-966。
7. 日本病院薬剤師会：薬剤師の病棟業務の進め方 (Ver 1.2)。 <http://www.jshp.or.jp/cont/16/0609-2.pdf> (最終アクセス 2019.1.10)。
8. 厚生労働省ホームページ平成 24 年度診療報酬改定説明 (調剤・薬価) (平成 24 年 3 月 6 日修正)。 http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryouhoken/iryouhoken15/dl/h24_01-06-3.pdf (最終アクセス 2019.1.10)。
9. 児玉 孝：薬剤師の将来ビジョン。日本薬剤師会 2013 年 改 変。 <https://www.nichiyaku.or.jp/assets/pdf/vision.pdf> (最終アクセス 2019.1.10)。
10. 薬剤管理指導記録様式。日本病院薬剤師会雑誌 1999; 35: 132。
11. 日本病院薬剤師会ハイリスク薬に関する業務ガイドライン Ver2.2。 <http://www.jshp.or.jp/cont/16/0609-1.pdf> (最終アクセス 2019.1.10)。
12. 厚生労働省医政局長通知 (平成 22 年 4 月 30 日, 医政発 0430 第 1 号)。
13. 木幡華子, 計良貴之, 田中恒明：薬剤師の病棟配置が薬物療法の質および医療安全に与える影響。日本病院薬剤師会雑誌 2012; 48: 173-176。
14. 日本病院薬剤師会：プレアボイド—薬学的患者ケアの実践とその成果 (1)。2003; じほう。
15. 笠原英城：プレアボイドの歩み—歴史と今後の展望。月刊薬事 2009; 51: 1777-1782。
16. プレアボイド様式の違いと具体例。 <http://www.jshp>

- or.jp/member/preavoid/preavoid3.html (会員用サイト) (最終アクセス 2019.1.10).
17. プレアボイド報告数の年度推移. 日本病院薬剤師会雑誌 2018; 54: 115.
 18. 日本病院薬剤師会: 平成 27 年度プレアボイド概要の報告. <http://www.jshp.or.jp/banner/oldpdf/p53-2.pdf> (最終アクセス 2019.1.10).
 19. 関本裕美, 和田恭一, 中村 慶ほか: 薬剤師の病棟常駐による医薬品適正使用と医療安全に果たす役割. 医療薬学 2010; 36: 171-179.
 20. 若杉博子, 中桐真樹子, 石井淳子ほか: 薬学管理指導での医薬品情報提供に基づく薬物治療への介入とその評価. 医療薬学 2003; 29: 415-420.
 21. 井出直仁, 後藤誠一, 森 雅美: 薬学介入の医療処置への反映度に基づいた新しい薬剤管理指導業務評価法の開発. YAKUGAKU ZASSHI 2008; 128: 1215-1220.
 22. Yasu T, Koizumi M, Hayashi D, et al.: Association between polypharmacy and clinical ward pharmacy services in hospitals in Tokyo. Geriatr Gerontol Int 2018; 18: 187-191.

(受付: 2018 年 3 月 13 日)

(受理: 2019 年 6 月 3 日)

—原 著—

切除不能進行再発胃癌に対する S-1 + シスプラチン療法の 有害事象対策と外来化学療法

前島顕太郎^{1,2} 谷合 信彦² 吉田 寛³¹蓮田病院外科²日本医科大学武蔵小杉病院消化器外科³日本医科大学付属病院消化器外科

Measures for Adverse Events and Outpatient Chemotherapy of S-1 + Cisplatin for Unresectable Progressive Recurrent Gastric Cancer

Kentarō Maejima^{1,2}, Nobuhiko Tanai² and Hiroshi Yoshida³¹Department of Surgery, Hasuda Hospital²Department of Surgery, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital³Department of Surgery, Nippon Medical School Hospital

Abstract

Although S-1 + cisplatin therapy is used as first-line therapy for unresectable progressive/recurrent gastric cancer, the incidence of adverse events is not low. Renal dysfunction, especially, is an important side effect of dose-limiting toxicity and requires caution. Conversely, outpatient chemotherapy is becoming popular nationwide, but at the time of cisplatin administration, it is burdensome for patients to be infused for hospitalization to prevent renal dysfunction. It is possible that there is no difference between the incidence of renal dysfunction in patients to whom cisplatin is administered during hospitalization and that in outpatients treated with a short hydration regimen. Furthermore, currently, because of the increase in the infusion speed and use of magnesium, data on renal dysfunction associated with cisplatin administration in outpatient settings have not been reported. Here we report a case of the onset of renal dysfunction.

(日本医科大学医学会雑誌 2019; 15: 128–133)

Key words: cisplatin, renal dysfunction, outpatient chemotherapy

緒 言

現在の切除不能進行・再発胃癌に対する治療方針は、胃癌治療ガイドライン第5版に記載されているように、化学療法が第一選択であり、HER2 陰性胃癌に

対しては SPIRITS trial の結果¹により S-1 + CDDP が推奨されている。

しかし、それによる有害事象の頻度、程度は低いとは言えず施行に当たっては慎重を要する。特に腎機能障害については注意が必要である。

一方、外来化学療法室の整備が全国的に広がり、多

Correspondence to Kentarō Maejima, Department of Surgery, Hasuda Hospital, 1662-1 Negane, Hasuda-shi, Saitama 349-0131, Japan

E-mail: ken3363-attacker@nms.ac.jp

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

Table 1 Eligible criteria for chemotherapy

Administration start criteria (Next course start criteria)	
Performance Status	PS 0 ~ 2
White blood cell count	3,000/mm ³ or more and less than 12,000/mm ³
Neutrophil count	2,000/mm ³ or more
Hemoglobin	9.0 g/dL or more
Platelet count	75,000/mm ³ or more
AST, ALT	Less than 2.5 times the upper limit of facility standard value
Total bilirubin	Less than 1.5 mg/dL
Serum creatinine	Less than 1.2 times the upper limit of the facility standard value
Infection	There is no fever (more than 38 degrees) to suspect infection
Other	Nausea, vomiting, diarrhea, stomatitis and skin symptoms (except pigment abnormality) that occurred in the previous course have all recovered to Grade 1 or lower
Withdrawal criteria	
Leukopenia	Less than 2,000/mm ³ (Grade 3 or more)
Neutropenia	Less than 1,000/mm ³ (Grade 3 or more)
Hemoglobin reduction	Less than 8.0 g/dL (Grade 3 or more)
Thrombocytopenia	Less than 50,000/mm ³ (Grade 3 or more)
Serum creatinine elevation	1.5 mg/dL or more
Infection	A clinical symptom that suggests infection such as fever over 38 degrees that lasts for 3 days or more appears
Non-hematologic	Grade 2 or more diarrhea, stomatitis, skin symptoms
Other	When non-hematologic toxicity of Grade 2 or more appears that the causal relationship with the drug can not be denied, and the doctor in charge decides that withdrawal is necessary
In-course dosing resumption criteria	
White blood cell count	3,000/mm ³ or more
Neutrophil count	2,000/mm ³ or more
Hemoglobin	9.0 g/dL or more
Platelet count	75,000/mm ³ or more
Serum creatinine	Less than 1.2 times the upper limit of the facility standard value
Infection	There is no fever (more than 38 degrees) to suspect infection
Other	Nausea, vomiting, diarrhea, canker sores, skin symptoms (except pigment abnormalities) and other non-hematological toxicological reasons for withdrawal have all returned below Grade 1

くの治療レジメンで外来投与が基本となる中、CDDP投与時に腎障害予防の輸液のため多くの施設で入院での投与が行われていることは、患者の負担となると考えられる。

そこでわれわれの行っている実際の施行方法、有害事象対策と輸液療法室での外来化学療法への導入について検討を行った。

研究材料および方法

対象は2009年から2015年にかけてわれわれが行ってきた切除不能・再発胃癌でS-1+CDDPが1st lineであった40例（男性30例、女性10例）について検討した。平均年齢は64.6歳（33～81歳）。症例の選択基準は、病理組織学的又は細胞学的所見に基づき胃癌

と診断されかつ外科的切除不能な進行胃癌もしくは外科的切除不能な再発胃癌の患者。年齢制限は設けず、Performance Status 0～2、白血球数3,000/mm³以上かつ12,000/mm³未満、好中球数2,000/mm³以上、ヘモグロビン9.0 g/dL以上、血小板数75,000/mm³以上、肝機能（AST, ALT）施設基準値の上限（40 U/L）の2.5倍以下、総ビリルビン値1.5 mg/dL以下、血清クレアチニン施設基準値の上限（1.04 mg/dL）の1.2倍未満、感染を疑う発熱（38度以上）がないことを適格基準とし、休薬基準、コース内投与再開基準も設定した（Table 1）。

S-1 80 mg/m²/日、3週経口投与2週休薬、day 8にCDDP 60 mg/m²を経静脈投与し1コースとした。

CDDP投与は2010年までは全例入院で施行。2011年からは初回投与時は入院で行い、2回目以降は患者

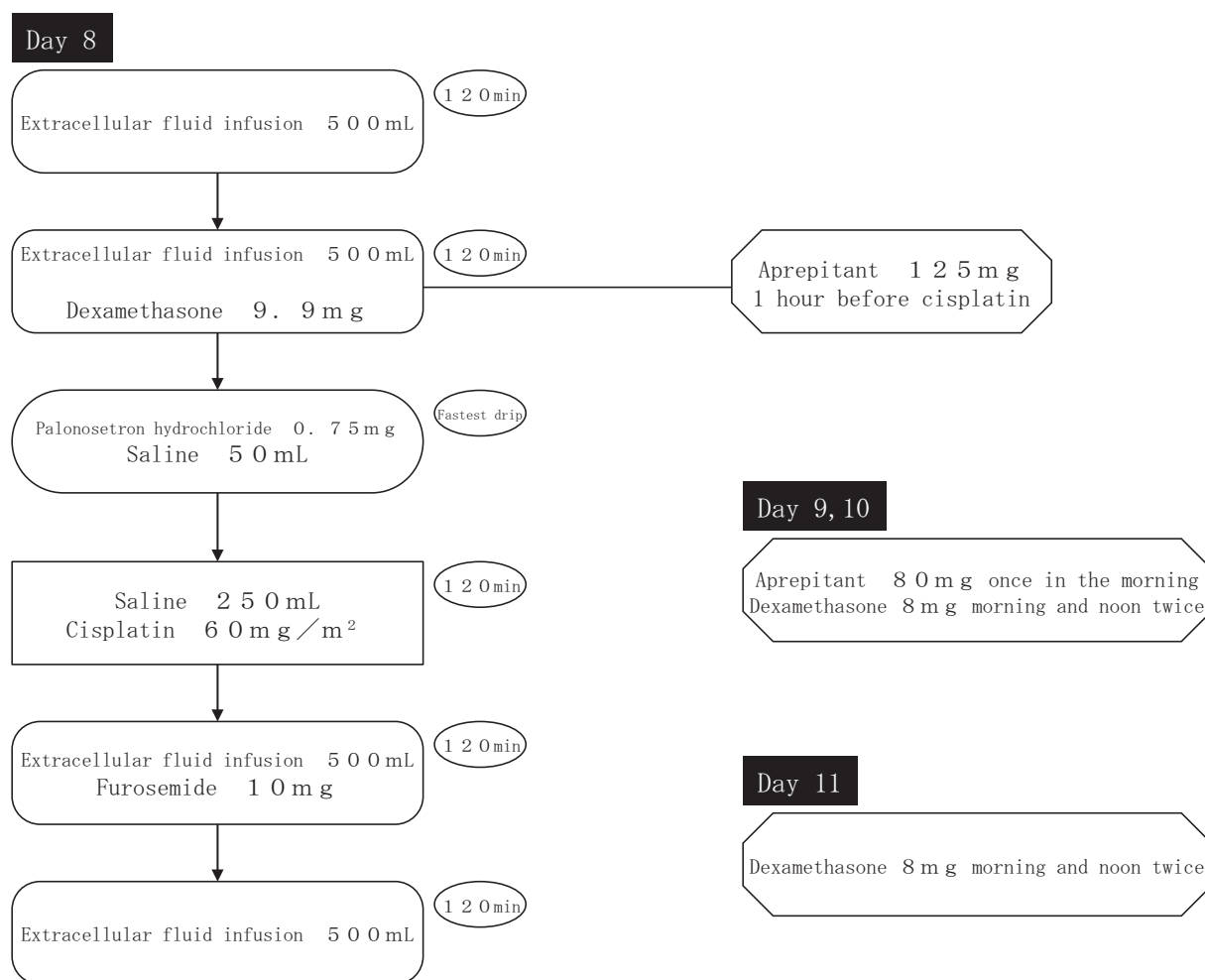


Fig. 1 Hospitalization regimen (A group)

の同意が得られれば、外来で投与を行い、同意が得られなかった患者は入院で継続した。2009年から2012年まででCDDP投与を入院で行った症例をA群、2011年から2012年まででCDDP投与2回目以降を外来で行った症例をB群とした。入院投与では輸液量2,300 mL/10時間（A群，**Fig. 1**），外来投与では輸液量1,600 mL/6.5時間（B群，**Fig. 2**）で施行した。2013年からはさらなる腎機能障害予防対策として輸液スピードの上昇とマグネシウムの使用を開始し、輸液量2,100 mL/4.5時間（C群）とし入院・外来とも全例共通の内容とした（**Fig. 3**）。

制吐対策は2010年から日本癌治療学会編 制吐薬適正使用ガイドラインに従いCDDP点滴当日（Day 8）にパロノセトロン0.75 mgとデキサメタゾン9.9 mgの静注とアプレピタント125 mgの内服を行い、Day 9, 10にアプレピタント80 mg内服、Day 9～11にデキサメタゾン8 mgの内服とした。

結 果

A群13例，B群10例，C群17例において年齢，男女比，Performance Status，組織型，切除不能因子，奏効率，median survival time，1年生存率に有意差は認めなかった（**Table 2**）。投薬コース数については，A群で有意に少ない結果であった（ χ^2 検定， $p < 0.01$ ）。化学療法開始前の血液生化学的所見に有意な差は認めなかった（**Table 3**）。各群における有害事象発生頻度を調査した（**Table 4**）。なお有害事象はCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0に従い判定した。クレアチニン上昇（腎機能障害）においては，A群（入院）とB群（外来）で明らかな差は認めなかった。また，C群ではA，B群に比べクレアチニン上昇率が減少していた（尤度比検定， $p=0.0121$ ）。

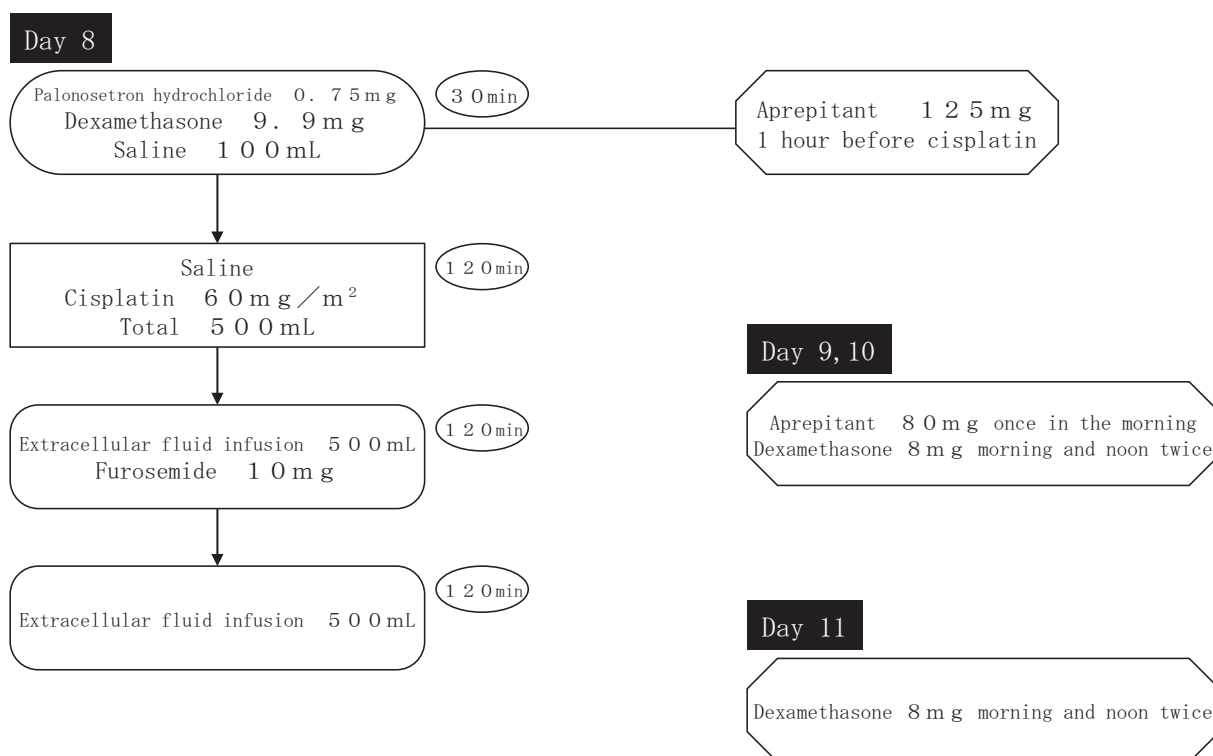


Fig. 2 Outpatient regimen (B group)

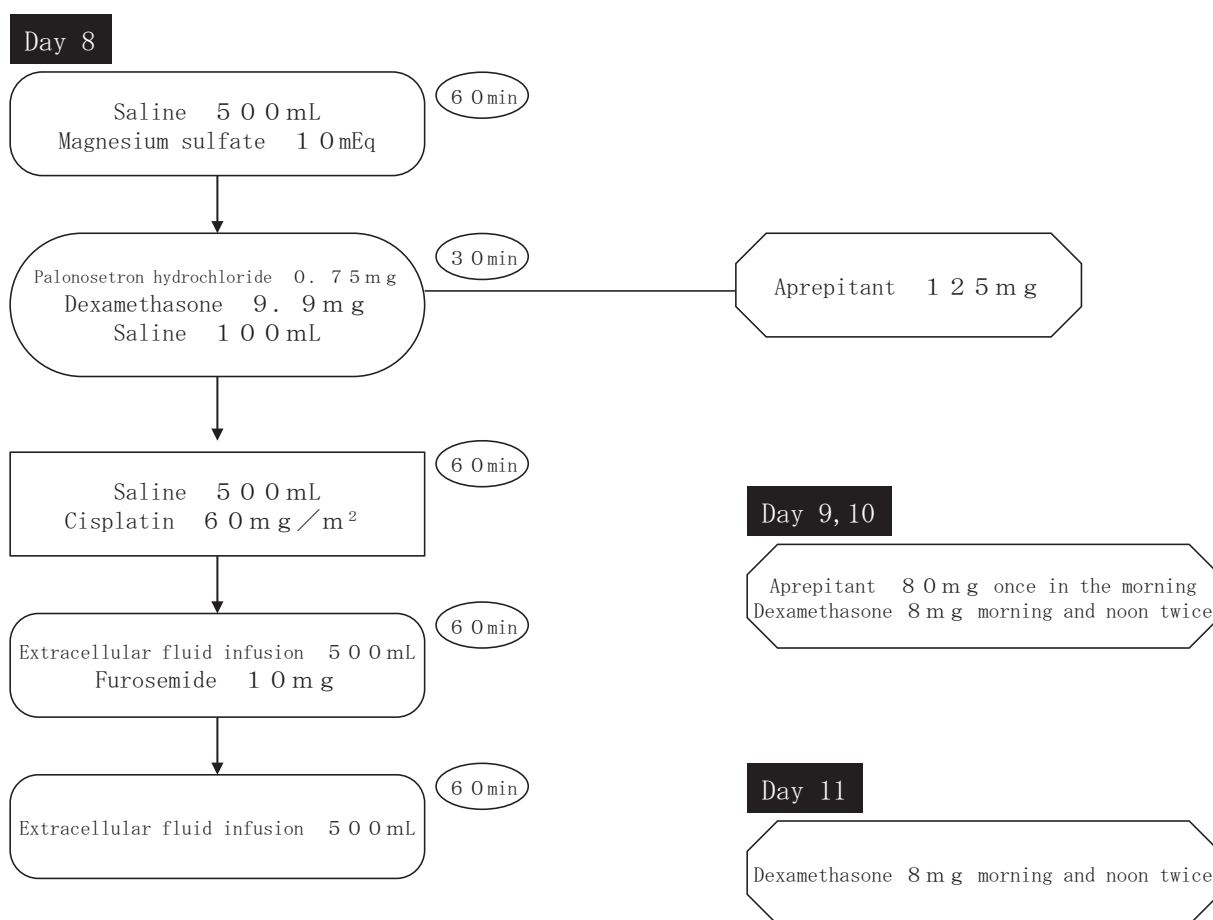


Fig. 3 Regimen from 2013 (C group)

Table 2 Patient background for each group

	A group	B group	C group	
Cases	13	10	17	
Age (years old)	60.3	68	65.8	N.S.
Male:Female	10:3	7:3	13:4	N.S.
PS (0:1)	11:2	10:0	17:0	N.S.
Pathological type (tub:por:sig)	5:6:2	2:7:1	4:10:3	N.S.
Number of courses	2.5	6.2	5.6	$p < 0.01$
Unresectable factor (LN:P:Liver meta:Other organs invasion)	5:2:2:6	7:3:2:2	10:8:4:0	N.S.
Response rate	23.1%	50.0%	29.4%	N.S.
MST (days)	338	328	320	N.S.
1 year survival rate	48.6%	30.0%	32.5%	N.S.

Table 3 Hematological and biochemical findings before chemotherapy

	A group	B group	C group	
White blood cell (/mm ³)	5,826	6,373	6,368	N.S.
Hemoglobin (g/dL)	13.8	13.5	13.7	N.S.
Platelet ($\times 10^4$ /mm ³)	26.1	23.4	24.6	N.S.
Average of AST and ALT (U/L)	27	30	29	N.S.
Total bilirubin (mg/dL)	0.66	0.65	0.72	N.S.
Serum creatinine (mg/dL)	0.64	0.71	0.73	N.S.

Table 4 Adverse events for each group by CTCAE ver.4.0

	A group all Grade	A group Grade 3 or more	B group all Grade	B group Grade 3 or more	C group all Grade	C group Grade 3 or more	
Leukopenia	69.2%	30.8%	90%	20%	41.2%	23.5%	N.S.
Neutropenia	61.5%	46.2%	90%	60%	64.7%	35.3%	N.S.
Hemoglobin reduction	76.9%	46.2%	80%	40%	52.9%	11.8%	N.S.
Thrombocytopenia	61.5%	7.7%	70%	30%	17.6%	0%	$p < 0.01$
Rising average of AST and ALT	7.7%	0%	10%	0%	5.9%	0%	N.S.
Total bilirubin increase	30.8%	0%	10%	0%	17.6%	0%	N.S.
Creatinine increase	30.8%	7.7%	30%	0%	0%	0%	$p = 0.0121$
Stomatitis	15.4%	0%	10%	10%	5.9%	5.9%	N.S.
Pigmentation	0%	0%	0%	0%	5.9%	0%	N.S.
Exanthema	15.4%	15.4%	20%	0%	0%	0%	N.S.
Anorexia nausea vomiting	61.5%	23.1%	70%	10%	23.5%	5.9%	$p < 0.01$
Diarrhea	7.7%	7.7%	10%	0%	5.9%	0%	N.S.

考 察

CDDP には強い催吐性、聴力障害、末梢神経障害、骨髄抑制などの副作用が知られているが、なかでも腎障害はCDDPの用量制限毒性となる重要な副作用である²。CDDPによる腎障害は排泄された白金化合物による尿細管障害、特に近位尿細管の障害によると考えられている³。CDDPが近位尿細管の基底膜側から

細胞内に取り込まれ、ミトコンドリアDNAを障害してアポトーシスを引き起こすとともに、細胞内に沈着することで炎症反応や酸化ストレス、虚血性障害を引き起こす⁴。また、マグネシウムは尿細管における能動輸送機構に関与すると考えられ、低マグネシウム血症も腎障害の誘因となる⁵。

CDDPは投与量が50 mg/m²を超えると嘔気、嘔吐、食思不振などの消化器症状が90%以上の患者で出現するとされ、消化器毒性に対しては5-HT3拮抗

剤やステロイド剤が有効とされる⁶。また、同様に 50 mg/m²を超えると腎障害を予防するため尿量が 100 mL/hr 以上になるように補液が必要とされる⁷。

本研究においては、クレアチニン上昇(腎機能障害)について、A 群(入院)と B 群(外来)で明らかな差は認めず、外来でも施行できる可能性が示唆された。また、C 群では A、B 群に比べクレアチニン上昇率が減少していたため、腎機能障害対策として輸液スピードの上昇とマグネシウムの使用は有用である可能性が示唆された。

「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016」では、ショートハイドレーション法は弱い推奨となった。特に外来でシスプラチンをショートハイドレーション法で投与する際には腎機能、パフォーマンスステータス(performance status: PS)、年齢をよく考慮した上で行うことが推奨された。つまりは、腎機能低下例、PS の悪い例、高齢者においては、入院での施行が望ましいと考えられる。また、そのような症例では、SOX や CapeOX といったシスプラチンを含まないレジメンの選択も考慮されるべきと考えられる。ショートハイドレーション法が従来法と比較して腎障害の発現率の増加がなく、安全に実施可能であることが複数の文献で報告されている⁸⁻¹⁰。ただし、ショートハイドレーション法を安全に行うには十分な経口水分補給と尿量確保が必須である。このためわれわれは、CDDP 投与前日から通常より 1,000 mL 以上飲水量を増やすよう患者に指導を行っている。これが守られれば今回の検討での C 群レジメンで外来で施行していても腎機能障害の発症は抑制できる可能性が示唆された。

結 論

外来化学療法は患者の QOL の改善をもたらし、安全に施行できれば医療経済的にもメリットは大きい。

S-1 + CDDP 療法は適切な患者指導と患者選択により外来で施行できる可能性があると考えられた。

文 献

1. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 215-221.
2. 松岡 歩, 安藤雄一: がん薬物療法と腎障害—白金製剤(シスプラチン, カルボプラチン)—。癌と化学療法 2017; 44: 200-203.
3. Dobyan DC, Levi J, Jacobs C, et al: Mechanism of cis-platinum nephrotoxicity: II. Morphologic observations. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 213: 551-556.
4. Pabla N, Dong Z: Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int* 2008; 73: 994-1007.
5. Sobrero A, Guglielmi A, Aschele C, et al: Current strategies to reduce cisplatin toxicity. *J Chemother* 1990; 2: 3-7.
6. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al: American Society of Clinical Oncology Guideline for antiemetics in Oncology: Update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2932-2947.
7. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA: In *Cancer*. (6th ed). 2001; pp 2968-2969, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
8. Hotta K, Takigawa N, Hisamoto-Sato A, et al: Reappraisal of short-term low-volume hydration in cisplatin-based chemotherapy: results of a prospective feasibility study in advanced lung cancer in the Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1002. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 1115-1123.
9. Horinouchi H, Kubota K, Itani H, et al: Short hydration in chemotherapy containing cisplatin (≥ 75 mg/m²) for patients with lung cancer: a prospective study. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 1105-1109.
10. Tiseo M, Martelli O, Mancuso A, et al: Short hydration regimen and nephrotoxicity of intermediate to highdose cisplatin-based chemotherapy for outpatient treatment in lung cancer and mesothelioma. *Tumori* 2007; 93: 138-144.

(受付: 2019 年 3 月 8 日)

(受理: 2019 年 5 月 2 日)

救急看護認定看護師の活動

山崎 直人 齊藤 徳子

日本医科大学付属病院看護部

The Role of the Certified Nurse in Emergency Nursing

Naoto Yamazaki and Noriko Saito

Department of Nursing Service, Nippon Medical School Hospital

(日本医科大学医学会雑誌 2019; 15: 134-135)

はじめに

救急看護とは「突発的な外傷、急性疾患、慢性疾患の急性増悪などのさまざまな状況によって、救急処置が必要な対象に実施される看護活動。救急処置を中心とした初療段階での看護実践で、場所、疾患、臓器、対象の発達段階、診療科、重症度を問うことはない。主に、救急外来や救命救急センターなどの救急医療施設での看護をさすが、院内急変、病院前救護、災害救急医療、学校保健、産業看護などの場にも救急看護実践がある」と示されている。(医学書院、看護大事典(第2版)より)

救急看護認定看護師とは

救急看護認定看護師は、皮膚・排泄ケア認定看護師とともに公益社団法人日本看護協会にて認定制度の発足された1995年11月に特定され、1997年6月に認定が開始されている。救急看護認定看護師の役割としては、救急医療現場における病態に応じた迅速な救命技術、トリアージの実施や災害時における急性期の医療ニーズに対するケア、危機的状況にある患者・家族への早期的介入及び支援がある。また、高度先進医療を担う救急医療ニーズにこたえて、救命技術から危機的状況にある患者及び家族への精神面の看護に至る幅

広い救急看護領域の知識や技術に熟達し、的確な判断に基づいた確実な救命技術の実践や指導が求められている。

当院での救急看護認定看護師の活動

現在、日本医科大学付属病院には、5名の救急看護認定看護師が在籍している。救急・総合診療センターに1名、高度救命救急センターに2名、他の2名もそれぞれの部署で活動している。

主に救急・総合診療センターでは救急外来患者の緊急度判定のためのトリアージ実践、高度救命救急センターでは、初療室における初療初期看護の実践と入院患者家族を含む看護の提供を日々行っている。院内蘇生教育では、新人オリエンテーションとして救急看護の講義や心肺蘇生フォーラムの中でBLS・ICLS・ACLSなどを看護師だけでなく、医師や研修医に加えて、医療事務などの医療スタッフへの指導を行っている。また、院内の各部署に設置されている救急カートの物品管理、整備を行っている。院外活動として、看護学校や大学、ナースプラザなどでの救命技術や災害看護に関する講義、シミュレーションを通してわかりやすく教育を行っている。

今までには、一般社団法人日本救急医学会の救急医療における終末期医療のあり方に関する委員会委員長である横田裕行教授(日本医科大学付属病院 高度救

命救急センター部長)の指導のもと「高度救命救急センターにおける終末期医療に関しての看護師としての関わり」として入院患者家族との関わりを振り返り救急医学会関東地方会にて発表させていただいた。他にも「脳死下臓器提供における手術室対応」として救命センター内で臓器提供のための手術を行う際の準備や手順、一連の流れをまとめている。

また、院内教育のスキルアップコースの一環として、一般病棟のスタッフに対し、急変時の対応についての講義、実践の教育指導を行っている。急変が起こった病棟を優先的に調整し、急変時の場面や実際に起こった急変の事例に基づき内容を決定している。特に、急変前の兆候や急変時の気づき、エマージェンシーコールを含むその後の対応をリーダー看護師、スタッフ看護師それぞれに目標、役割分担をし、医師が到着するまでのBLSを中心とした内容で行っている。

今後の課題

今後の課題として、現在行っているスキルアップコースでの急変時対応を主に、病棟を含む院内の急変時の対応に関する教育を継続し、急変対応の知識、技術の普及に努めていきたいと考えている。また、RRS、エマージェンシーコール時の発見から一次、二次救命処置を医師や他職種との連携を行いながら、院内の急変時に迅速な対応が行えるように整備し、院内の急変による死亡件数の減少の一助となるよう継続的に活動を行なっていきたいと考えている。最後に、救急看護認定看護師だけでなく他分野の認定看護師や専門看護師と協働しながら社会のニーズに合わせた救急医療を展開するように努めていきたいと考えている。

(受付：2019年3月11日)

(受理：2019年6月3日)

一話 題一

乳癌の腋窩リンパ節転移に対する
仮説および治療の変遷

日本医科大学付属病院乳腺外科

武井 寛幸, 柳原 恵子, 栗田 智子
中井 麻木, 范美 明志, 佐藤 あい

Halsted の仮説

1889 年, Johns Hopkins 病院の Halsted 医師は乳癌に対する根治的乳房切除術を行った¹。この手術は乳房, 大小胸筋, 腋窩リンパ節および鎖骨下リンパ節を一塊に切除する術式で解剖学的に最も高い根治度を有する術式と考えられる。私が外科に入局した 1980 年代, この手術は Standard radical mastectomy と呼ばれ, 本邦の多くの施設で施行されていた。内胸リンパ節郭清 (第 2~4 肋骨を胸骨近傍で切除して郭清), さらに鎖骨上リンパ節郭清 (胸骨を切除, 開排して郭清) を伴う拡大手術 (Extended radical mastectomy と呼ばれる) も施行されていた。Halsted の手術の有効性の根拠となる仮説は, 乳癌は解剖学的にリンパ行性に順序立って浸潤, 転移するというもので Halsted の仮説と呼ばれている。

代替仮説

1950~60 年代, Pittsburg 大学の Fisher 医師は, 乳癌は比較的早期の段階から全身性潜在性転移を有しており, 局所の手術術式は患者の生存期間に大きな影響を与えないという仮説 (代替仮説と呼ばれる) を提唱した²。この仮説に基づいて, Fisher 医師は 1971 年にランダム化比較試験を開始した³。この臨床試験は臨床的にリンパ節転移陰性と診断された症例を対象に①Halsted の手術, ②乳房全切除術のみ (ただし, 手術後腋窩リンパ節転移が顕在化した場合, 腋窩リンパ節郭清を施行), ③乳房全切除術+リンパ節領域への放射線治療の 3 群を比較する試験であった。術後の薬物療法は投与されず, 局所治療の差のみの生存期間への影響が検討された試験である。この試験はリンパ節に着目すると郭清, 非郭清→郭清 (転移顕在化), 放射線治療の比較であった。②群の 19% でリンパ節転移が顕在化し, 腋窩リンパ節郭清が施行された。リンパ節転移顕在化までの期間の中央値は 15 カ月 (3~135 カ月) であった。また, ①群の 40% が病理学的にリンパ節転移陽性であったことから, リンパ節転移が臨床的に顕在化するのはいくぶん早いことが示された。術後 25 年間という長期の経過観察において 3 群間で全生存期間に差は認められなかった。この結果は, 乳癌の所属リンパ節は腫瘍細胞進

展のバリエーションとして有効でなく, 転移陽性リンパ節は遠隔転移を許容する宿主と腫瘍の関係の指標である, という代替仮説を支持するものであった。このような結果にもかかわらず, 腋窩リンパ節郭清にはリンパ節転移の有無の診断という意義もあり, 1990 年代, センチネルリンパ節生検の登場まで継続して行われた。

スペクトラム仮説

1994 年, シカゴ大学の Hellman 医師は, リンパ節転移は重要な予後因子であり, それは生物学的悪性度を示すのみならず, 遠隔転移の供給源にもなる, また, 局所に持続的に存在する腫瘍は遠隔転移を生じさせるため, 代替仮説と対照的に, 局所治療が重要である, という第 3 の仮説 (スペクトラム仮説と呼ばれる) を提唱した⁴。Halsted の仮説と代替仮説の両者を統合した内容である。2005 年, Lancet に発表された局所治療の拡大および縮小の生存期間に及ぼす影響を比較したランダム化比較試験のメタ解析によると, 術後 5 年の局所再発率と術後 15 年の乳癌死亡率は相関し, 術後 5 年以内に局所再発が認められた症例の 4 分の 1 は術後 15 年以内に乳癌により死亡するというものであった⁵。この結果はスペクトラム仮説を支持するもので, 局所治療により遺残した乳癌は遠隔転移を生じさせるリスクがあり, 局所治療の重要性を示している。

センチネルリンパ節生検

スペクトラム仮説が提唱された 1990 年代, 乳癌においてセンチネルリンパ節の概念が導入された。センチネルリンパ節とは腫瘍からのリンパ流が最初に到達し, 最初に転移を形成するリンパ節であり, 陰茎癌でその存在が証明された⁶。センチネルリンパ節を同定するトレーサーとして放射性コロイドおよび色素が用いられ, これらのトレーサーを乳房に注射し, センチネルリンパ節の同定が試みられ, さらに腋窩リンパ節郭清が引き続き施行され, センチネルリンパ節の転移の有無と非センチネルリンパ節の転移の有無との関連性が検討された^{7,8}。これらの多くの臨床試験の, メタ解析により, センチネルリンパ節の同定率は 96%, 偽陰性率は 7% と報告された⁹。これらの結果を受けて 1999 年から 2002 年にかけて, 第 3 相多施設共同臨床試験が開始された。すなわち, センチネルリンパ節転移陰性症例, さらに転移陽性症例も対象とし, 無病生存率, 全生存率, リンパ節再発率などをエンドポイントとして腋窩リンパ節郭清 vs 非郭清, 腋窩リンパ節郭清 vs 放射線治療のランダム化比較が行われた。これらの結果から, センチネルリンパ節転移陰性または微小転移 (転移径, 2 mm 以下) であれば, 腋窩リンパ節郭清の有無でリンパ節再発率, 全生存率に有意差は認められなかった¹⁰。また, センチネルリンパ節転移陽性でも, 転移長径に関わらず 2 個ま

での転移であり、乳房部分切除術、全乳房への放射線治療が施行されれば、腋窩リンパ節郭清の有無でリンパ節再発率、全生存率に有意差は認められなかった¹¹。また、転移径・個数に関わらず、腋窩リンパ節郭清と腋窩から鎖骨上領域への放射線治療とで局所再発率、全生存率に有意差は認められなかった¹²。その他の臨床試験も加えたメタ解析結果でもこれら2群間に有意差は認められなかった¹³。以上より、日本乳癌学会のガイドライン¹⁴では、センチネルリンパ節転移陰性または微小転移であれば、腋窩リンパ節郭清の省略が強く推奨され、センチネルリンパ節にマクロ転移があれば、乳房温存療法の場合、腋窩リンパ節郭清の省略が弱く推奨され、乳房全切除術で放射線治療なしの場合、腋窩リンパ節郭清が強く推奨され、乳房全切除術で放射線治療ありの場合、腋窩リンパ節郭清の省略が弱く推奨される、と示されている。現在、センチネルリンパ節生検自体を省略する臨床試験も行われており、腋窩リンパ節に対する治療はさらなる個別化が進展すると考えられる。

文 献

- Halsted WS: The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 1894; 20: 497-555.
- Fisher B: Laboratory and clinical research in breast cancer: A personal adventure—The David A. Karnofsky Memorial Lecture. *Cancer Res* 1980; 40: 3863-3874.
- Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al: Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002; 347: 567-575.
- Hellman S: Natural history of small breast cancers. *Karnofsky Memorial Lecture. J Clin Oncol* 1994; 12: 2229-2234.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-2106.
- Cavanis R: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-466.
- Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT: Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-339; discussion 340.
- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-398; discussion 398-401.
- Kim T, Giuliano AE, Lyman GH: Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006; 106: 4-16.
- Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al., International Breast Cancer Study Group: Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297-305.
- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al: Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569-575.
- Donker M, Tienhoven G, Straver ME, et al: Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1303-1310.
- Schmidt-Hansen M, Bromham N, Hasler E, Reed MW: Axillary surgery in women with sentinel node-positive operable breast cancer: a systematic review with meta-analysis. *SpringerPlus* 2016; 5: 85.
- 日本乳癌学会編. 乳癌診療ガイドライン①治療編 2018年版. 2018; 金原出版 東京.

(受付：2019年3月11日)

(受理：2019年5月2日)

—関連施設だより—

地域包括ケアを目指して

横倉 稔明

医療法人・社会福祉法人愛正会

Build the Community-based Integrated Care System

Toshiaki Yokokura

AISEIKAI, Healthcare Corporation and Social Welfare Corporation

医療法人・社会福祉法人愛正会は昭和52年に茨城県日立市田尻町において田尻ヶ丘病院（70床）を開設しました。現在では茨城県北部を中心に医療・福祉分野において「田尻ヶ丘病院」270床、やすらぎの丘温泉病院172床、在宅支援診療所 安良川クリニック、安良川訪問看護ステーション、身体障害者療護施設「愛正園」60床、特別養護老人ホーム「松籟荘」88床、「松籟荘サテライト安良川別館」29床、介護老人保健施設「田尻ヶ丘ヘルシーケア」100床、重症心身障害児施設「水方苑」70床、小規模多機能型居宅介護支援事業所「やすらぎの家」、複合型福祉施設「一想園」80床、医療型障害児入所施設「愛正会記念茨城福祉医療センター」135床を展開しております。

課題としては、高齢者の医療と生活、障害者の医療と生活、重度心身障害者の医療と生活、と多岐に渡ります。

平成時代の多数回の医療法改正や介護保険法改正、福祉制度の改正は、国家の一元的医療・介護・福祉の提供施策を地方に委ねることになりました。

医療圏毎にそれぞれの医療機関は自らの提供する医療機能を定め、医療機関同士の連携を強めることを求められています。当法人の所有する2病院は、回復期と慢性期の医療を担う存在とその性格を明らかにしました。即ち急性期医療や高度専門医療を支える医療機関を支えつつ、医療と福祉・介護施設との密接な連携のみならず地域社会生活の一部としての医療を常に意識した展開を追求しています。多彩な疾病を併せ持つ高齢者への医療提供は、



やすらぎの丘温泉病院



必然的に疾病毎の治療のみでは完結しません。患者さんの社会生活をも視野に入れた医療提供が求められます。そこで働く医師は、急性期、専門病院の医師並みの知識が要求されることもあり、かつ非専門領域の医療知識をも必要とされる場合が多々あります。看護師に至っては急性期医療の看護師に比してはるかに全人的看護を要求されております。

当法人では、積極的に生活の場での医療提供を図っており、24時間の在宅支援診療および訪問リハビリテーション、過疎集落でのフレイル予防、介護予防事業に取り組んでいます。このことは「住み慣れた地域で、最後まで健康に人生を全うする」という「地域包括ケア」の考え方の実践につながるもので、医師は診療科毎の専門性のみならずジェネラリストとして、その専門性を通して地域の街づくりに関わることになります。

私たちの地域においても、行政を中心とした「地域において顔の見える協力体制を構築する」ため、多職種連携による活動を行うための様々な会議を開催し、地域の医師、看護師、薬剤師、セラピスト、社会福祉士、介護支援専門員、行政の担当職員等の様々な人々が集まり、地域における医療・福祉に関する諸問題を話し合い、地域一体となって自分たちの住む地域と住民の健康生活を守る方策を必死に模索しているところであります。これからの地方における医療・福祉は、自分たちは「何がしたいか」から「何ができるか」の時代に大きく変化していくと感じております。これからも医療従事者が圧倒的に不足している茨城県北部においてぎりぎりの職員数でも、地域医療福祉を守り、街づくりに貢献してゆきます。最後に、日本医科大学神経内科、腎臓内科、放射線科、小児科からの甚大なご支援に感謝して筆を擱きます。

(受付：2019年5月13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. 5 (2018 年 10 月発行) 掲載

Anti-Inflammatory Effects of EM900 on Cultured Human Nasal Epithelial Cells
(J Nippon Med Sch 2018; 85: 265–270)

鼻茸由来培養上皮細胞を用いた CAM, EM900 の炎症性サイトカイン抑制効果の検討

若山 望¹ 松根彰志¹ 高原恵理子¹ 関根久遠¹
吉岡友真¹ 石田麻里子¹ 山口 智¹ 大久保公裕²
砂塚敏明³ 大村 智³

¹日本医科大学武蔵小杉病院耳鼻咽喉科

²日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科

³北里大学北里生命科研究所創薬科学部門生物有機化学研究室

目的：慢性副鼻腔炎は耳鼻咽喉科領域の代表的な慢性炎症性疾患の 1 つである。慢性副鼻腔炎の保存的治療としてマクロライドの少量長期投与は中心的治療として定着している。マクロライドの少量長期療法の作用機序は抗菌活性によるものではなく、抗炎症作用によると考えられている。しかし、抗菌作用も持つマクロライドが少量長期に投与されることによる、耐性菌の増加の問題がある。EM900 は、抗生物質としての活性はなく、抗炎症作用を特化したエリスロマイシン (EM) の誘導体であり、これまでのマクロライド少量長期投与における耐性菌の出現をなくすことが期待されている。今回われわれは、ヒト鼻腔上皮細胞 (HNEpC: Human Nasal Epithelial cells) を使用して EM900 の炎症性サイトカイン抑制効果の検討をした。また従来のマクロライドであるクラリスロマイシン (CAM) との比較検討を行うことで、EM900 の慢性副鼻腔炎への治療有効性についても検討した。

方法：HNEpC の培養細胞を使用した。4 日間培養後 CAM 及び EM900 を投与。48 時間後に TNF- α 刺激し、16 時間後に Real Time PCR, 24 時間後に ELISA を用いて IL-8 を計測した。

結果：EM900, CAM は有意に IL-8 の産生抑制効果を認めた。

結論：IL-8 は炎症巣に好中球を動員する代表的なサイトカインであり、EM900 は抗炎症作用を持つ薬剤と考えられる。そのため、EM900 は慢性副鼻腔炎の治療として従来のマクロライドと同等の治療効果が得られるものと考えられた。

Challenges in the Diagnosis of Bone Metastasis in Patients Without a History of Malignancy at Their First Clinic Visit
(J Nippon Med Sch 2018; 85: 271–278)

がんの既往のない骨転移患者の早期診断における課題

北川泰之¹ 伊藤寿彦¹ 水野祥寛¹ 須藤悦宏¹
金 竜¹ 角田 隆¹ 宮本雅史² 高井信朗¹

¹日本医科大学整形外科

²日本医科大学多摩永山病院整形外科

目的：多くの骨転移は病態が進行してから診断される。しかし、骨転移の早期診断に関するこれまでの研究は十分とは言えない。われわれは骨転移が臨床的に診断された状況について明らかとするため、2004 年から 2014 年に経験した初診時にがんの既往のない骨転移患者の臨床経過をレトロスペクティブに検討した。

方法：2004 年から 2014 年に当科を受診したことのある骨転移患者のうち、医療機関で初診時にがんの既往がなかった患者 56 人について、レトロスペクティブに臨床経過を検討した。クリニックなどで初診時の診断、その初診から骨転移の診断までの期間、診断に至るまでの過程、診断時における重症骨関連事象の合併頻度、診断の根拠となった検査について検討した。

結果：初診時に骨転移の診断が可能であった患者は 56 例中 6 例のみであった。骨転移が診断された際に病的骨折、脊髄麻痺および高カルシウム血症が 62.5% の患者にみられた。初診から診断までの期間の中央値は 7.0 週であった。診断は通院中に合併症を伴うなど進行してから診断されることが多かった。診断の根拠となった検査で最も多かったものは MRI であった。

結論：がんの既往のない患者の骨転移の初診時診断は困難である。このことを認識すること、そして、患者の診療を継続する中でこのことを留意しつづけることが早期診断に重要である。

Journal of Nippon Medical School

Vol. 85, No. 6 (2018 年 12 月発行) 掲載

Effects of Endoprosthesis Head Material on Acetabular Cartilage Metabolism: An Animal Study Using Crossbred Pigs

(J Nippon Med Sch 2018; 85: 309-314)

人工骨頭置換術においてセラミック製骨頭が臼蓋の軟骨に与える影響：豚股関節器官培養モデルを使用した実験

松井秀平¹ 眞島任史¹ 樫木勝巳² 平山晴子²
大島康史¹ 高橋謙治¹ 高井信朗¹

¹日本医科大学大学院医学研究科整形外科²岡山大学自然生命科学研究支援センター

目的：セラミックは生体組織に不活性という研究がある一方、コバルトクロム (Co-Cr) を含む金属は組織に有害であるという研究がある。しかし、それらを用いた人工骨頭置換術後の臼蓋の軟骨代謝に関する研究はない。研究の目的はセラミック製とコバルトクロム製人工骨頭を用いた人工骨頭置換術の器官培養モデルにおいて、培養液中の炎症反応関連サイトカインのタンパク量、ヒアルロン酸量、軟骨中の mRNA を測定し比較することである。

方法：3 匹の交雑種豚計 6 つの臼蓋を使用した。屠殺後、臼蓋にコバルトクロム製とセラミック製骨頭を用いて培養液中で Instron Testing Machine を用いて 1 万回の圧縮 (0.15~1.5 KN) 及び回旋 (±12°) 負荷を加えた。培養液中の炎症反応関連サイトカインのタンパク量 (MMP-1, 3, IL-1a, IL-1b, TNF-α) とヒアルロン酸量を測定した。臼蓋から軟骨を採取し、定量的 RT-PCR 法にて軟骨中の mRNA (I・II・III 型コラーゲン, アグリカン, TNF-α, IL-1a, IL-1b, MMP-1, 3, 13) を測定した。

結果：培養液中の IL-1b タンパク量とヒアルロン酸量はコバルトクロム群でセラミック群より有意に高値であった。MMP-3 タンパク量はコバルトクロム群で高い傾向にあった。

II 型コラーゲンの mRNA 発現量はセラミック群が 3 倍高値であった。IL-1b の mRNA 発現量はコバルトクロム群で 4 倍高値であった。

考察：結果からセラミック骨頭は軟骨細胞代謝に及ぼす有害な影響はごくわずかであったが、コバルトクロム骨頭ではより大きな障害が見られたと考察した。今回の研究は、軟骨との直接の関節摩擦におけるコバルトクロムとセ

ラミック骨頭の軟骨への生物学的影響を比較した最初の報告である。さらに、mRNA 発現だけでなく炎症性サイトカインのタンパク質レベルも測定しているので価値があると考ええる。

Diagnostic Value of Plain Radiography for Symptomatic Bone Metastasis at the First Visit

(J Nippon Med Sch 2018; 85: 315-321)

初診時単純 X 線検査の有症性骨転移に対する
診断学的有用性

北川泰之 山岡卓司 横内麻里 伊藤寿彦
水野祥寛 須藤悦宏 金 竜 角田 隆

高井信朗

日本医科大学整形外科

目的：骨関連事象の予防または増悪を抑制する上で骨転移の早期診断は重要である。単純 X 線検査は骨転移の診断において感度が低く無症候性の骨転移のスクリーニングには不適であると報告されている。しかし、有症性骨転移の診断における単純 X 線の診断価値についてはほとんど報告されていない。有症性骨転移の診断における単純 X 線の診断学的有用性について検討することを目的とした。

方法：2011 年から 2014 年において当科を初診した有症性骨転移患者 39 例の単純 X 線を対象とした。まず、経験豊富な整形外科医 2 名が単純 X 線による骨転移の描出の有無について後方視的に評価した。次に、他の経験豊富な整形外科医 2 名が同じ単純 X 線データを盲検法で評価し、2 つの基準 (骨転移の実際の有無と前述の後方視的评价の結果) をもとに成績を算出した。さらに、整形外科専門医 2 名と整形外科医 7 名によって同様に盲検法による評価と成績の算出を行った。

結果：初診時における単純 X 線の有症性骨転移の診断感度は 71.4% であった。経験豊富な整形外科医 2 名による盲検法による評価では、実際の有無を基準とした場合、平均診断精度 55.8%, 感度 54.3%, 特異度 68.8% であり、後方視的评价の結果を基準とした場合、平均診断精度 77.6%, 感度 73.0%, 特異度 85.7% であった。また、整形外科未専門医において、診断精度は整形外科の経験年数と有意に強い関連性を示した (R=0.942, p=0.0015)。

結論：初診時単純 X 線検査は有症性骨転移の早期診断において診断学的有用性を有している。

The Contribution of Alcohol Dehydrogenase 3 to the Development of Alcoholic Osteoporosis in Mice

(J Nippon Med Sch 2018; 85: 322-329)

アルコール脱水素酵素 3 のアルコール性骨粗鬆症発症への関与

奥田貴久¹ 成尾宗浩¹ 飯島 修² 五十嵐勉³
勝山 碧¹ 丸山基世⁴ 秋元敏雄⁴ 大野曜吉¹
長谷場健^{1,5}

¹日本医科大学法医学

²日本医科大学研究統括センター研究管理部門

³日本医科大学眼科学

⁴日本医科大学実験動物管理室

⁵神奈川歯科大学法医学

目的：アルコール脱水素酵素 (Alcohol dehydrogenase : ADH) は生体内におけるアルコール代謝経路のうち、エタノールを酸化しアセトアルデヒドに変換する役割を担っている。ADH は 6 つのアイソザイムを持つが、そのうち ADH3 は骨に分布し、アルコール代謝のみならず、ニトロシル化調節機構にも関与している。ADH3 は骨において peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ) を脱ニトロシル化し、間葉系幹細胞を脂肪分化または骨分化に適切に誘導するよう調節している。本研究は慢性飲酒に伴う骨粗鬆症について、ADH3 がどのように病態発現に関与しているかを明らかにすることを目的とする。

方法：Wild Type (WT) および *Adh3* 遺伝子欠損マウスを 10% エタノール水で 12 カ月飼育し、骨形態解析、組織染色、mRNA 解析を行った。

結果：エタノール水を慢性摂取した WT マウスおよび水飼育した *Adh3* 遺伝子欠損マウスは類似した骨形態変化を示し、骨粗鬆症を発症した。一方で、ADH3 の mRNA 発現はエタノール水飼育群で有意に増加した。

結論：骨に存在する ADH3 は骨粗鬆症を予防する役割を果たしていると考えられるが、慢性飲酒によって ADH3 がアルコール代謝に寄与し脱ニトロシル化の役割を阻害されることで、アルコール性骨粗鬆症を発症していることが示唆された。このように、多機能を有する ADH が本来の役割を疎かにしてアルコール代謝を行わなければならない状況が長く続くと、諸臓器の細胞生理機能は破綻し様々な障害を発症すると思われる。

—集会記事—

第 29 回学校法人日本医科大学
外国人留学者研究会抄録

日 時：2019 年 2 月 16 日（土）午後 1 時 00 分～午後 4 時 30 分

会 場：日本医科大学橘桜会館 2 階 橘桜ホール（千駄木校舎）

CT 血管造影を用いた橈骨動脈浅掌枝とその穿通枝の血管
解剖研究Tien Linh Nguyen Doan^{1,2}, 小野真平¹,
林 宏光², 秋山 豪¹, 小川 令¹¹日本医科大学形成再建再生医学²日本医科大学放射線医学³Plastic, Reconstructive and

Aesthetic Surgery Department of

Viet Nam National Institute of Burn・ベトナム

【緒言】皮弁の栄養血管となる皮膚穿通枝の血管解剖研究において、橈骨動脈浅掌枝に焦点を当てて解析した報告は少ない。本研究の目的は、CT 血管造影を用いて手関節掌側における橈骨動脈浅掌枝とそこから分岐する皮膚穿通枝の血管解剖を明らかにすることである。

【対象と方法】手部の CT 造影検査を施行した 10 症例（男 6，女 4）を対象にした。DICOM データは SYNAPSE VINCENT（Fujifilm Medical Co., Tokyo, Japan）で解析した。検査項目は、（1）皮膚穿通枝の血管径、（2）皮膚穿通枝の深筋膜～真皮までの長さ、（3）皮膚穿通枝の位置、とした。

【結果】SPBRA は全例で存在していた。血管径は 0.6～1.1 mm であった。2 本の穿通枝を有していたのは 5 例、残り 5 例は穿通枝は 1 本のみであった。全部で 15 本の穿通枝を確認した。Direct perforator は 100% に認め、musculocutaneous perforator は 33.3% に認めた。

【結論】CT 血管造影を用いて橈骨動脈浅掌枝とそこから分岐する皮膚穿通枝の血管解剖を明らかにした。手部の皮弁選択の一助になることが示唆された。

MDCT Anatomical Analysis of the Superficial Palmar
Branch of Radial Artery Perforator in Wrist Region

Tien Linh Nguyen Doan

Introduction: Early coverage of soft tissue defects of the hand caused by trauma or tumor resection is crucial to achieve optimal functional and aesthetic outcomes. However, a few studies have investigated an anatomical aspect of the perforators of the superficial palmar branch of radial artery (SPBRA). The aim of this study is to reveal 3-dimensional anatomical structure and morphology of perforators in the volar wrist by using the MDCT angiography on the living body.

Material and Method: A total of 10 patients (6 males and 4 females) who underwent reconstruction for soft tissue defects of the hand were examined by MDCT

angiography. All collected DICOM data was analyzed by SYNAPSE VINCENT (Fujifilm Medical Co., Tokyo, Japan). The parameters that were examined included: (1) diameters of perforators, (2) length of perforators above deep fascia, (3) location of perforators measured on skin surface.

Result: The SPBRA was present in all cases. The diameter of perforators ranged from 0.6 to 1.1 mm. There had been 5 cases with 2 perforators; on the other hand, other 5 cases had 1 perforator. Totally 15 perforators were detected; The direct perforator and the musculocutaneous perforator were detected in 100% and 33.3%, respectively.

Conclusion: Our MDCT angiographic study showed characteristic findings of the perforators of the SPBRA in the volar wrist region. The results may assist plastic surgeons to accurately select the appropriate flaps.

マウス植皮モデルにおける血管新生の移植片・移植床間ク
ロストークの解析Mohamed Abdelhakim^{1,2}, 高田弘弥¹, 小川 令¹¹日本医科大学形成再建再生医学²Cairo University・エジプト

はじめに：皮膚が障害されたとき、植皮によって新しい皮膚に置換することは、創傷治癒にとって非常に重要である。バイオプリンティングおよび組織工学の新しい技術により、移植片の生着を加速するための血管ネットワークを有する様々な人工皮膚の可能性が示されてきた。しかし、これらの技術は、移植片・移植床間の血管形成におけるクロストークの理解が不十分であるために、完全な人工皮膚を開発するには至っていないのが現状である。そこでわれわれは、マウスの植皮モデルを用い、血管形成をモニタリングすることを試みたため報告する。

方法：野生型マウスを GFP マウスおよび Flk1 マウスと交叉移植した。各マウスで異なる系統から皮膚移植を行った。皮膚移植片および移植床を、顕微鏡的および組織学的に解析し、血管形成をモニタリングした。

結果と考察：早期において移植片内へ移植床の血管が浸入することが観察されたが、移植床において移植片からの血管新生も観察され、血管新生は相互に生じることが示された。今後さらに詳細に血管新生過程をモニタリングしていく必要がある。

In Vivo Analysis of the Skin Graft-host Angiogenic Cross-talk in Multiple Mice Strains

Mohamed Abdelhakim

Introduction: Fast skin replacement is critical for tissue survival and optimal wound healing. The new technology of bio-printing and tissue engineering has shown promising results by providing various skin substitutes including pre-existing vascular network to accelerate the graft intake. However, these innovations are still unable to meet the conditions of the fully functioning skin due to lack of understanding of the graft-host angiogenic cross-talk process. Therefore, we examined *in vivo* mice models to monitor the vessel formation during revascularization.

Method: Wild-type mice were cross grafted with GFP mice and Flk1 mice. Skin transplantation was performed in which each mouse carries a graft from a different strain. Repetitive analysis of the skin graft and wound bed was performed microscopically and histologically to monitor the vessel formation.

Results and discussion: The *in vivo* observations indicated early in-growth of angiogenic bed vessels into the graft, however, an angiogenic response from the capillaries of the skin graft was also observed, supporting the concept of the vascular interconnection and integration between wound bed and skin graft. Therefore, our further studies might help in providing better skin substitutes and improved survival of engrafted tissues.

マウスを用いた創傷治癒促進を目的とした光線力学療法の効果の検討

孫 艶^{1,2}, 高田弘弥¹, 土佐真美子¹, 小川 令¹

¹日本医科大学形成再建再生医学

²中国医科大学附属第一医院皮膚科・中国

目的: 光線力学療法 (PDT) には, 多くの抗悪性腫瘍, 抗炎症および抗菌効果があることが判明している。われわれの以前の研究では, 5-アミノレブリン酸 (ALA) を用いた局所 PDT の尖圭コンジローマ (CA) に対する臨床的有効性が示された。今回は, 創傷治癒促進のための光力学療法の効果を評価するために, マウスを用いた研究を計画した。

方法: BL57/6J および糖尿病マウスの背側皮膚の切除創モデルをパンチ切除により作製した。1時間, 2時間または3時間のインキュベーションの後, 右の創傷領域にメチルアミノレブリン酸 (MAL) を 5%, 10% または 20% の濃度で適用した。この部位には, 60, 80, 100 mW/cm² のエネルギーで光線を照射した。左の創傷は対照として観察した。最適なパラメーターを選択した後, 0日目, 2日目, 5日目, 7日目, 10日目および14日目に, デジタル画像撮影, 病理学, 免疫組織病理学およびPCRを実施した。

結果: 光力学療法は急性創傷治癒過程を遅延させた。

結論: 将来, 慢性および感染した創傷を含む他の種類の創傷に対する PDT の効果を評価する必要があると考えられた。

Photodynamic Therapy for Acceleration of Wound Healing in Mice

Yan Sun

Purpose: Photodynamic therapy (PDT) has a number of antineoplastic, anti-inflammatory and anti-microbial effects. In our previous study, clinical observation of topical PDT with 5-aminolevulinic acid (ALA) on condylomata acuminata (CA) on the distal urethra has been effective. In this time, we planned a study to evaluate the effect of photodynamic therapy for acceleration of wound healing in mice.

Method: Excisional wound models of dorsal skin on both BL57/6J wild and diabetic mice were made by punch excision. 5%, 10% or 20% concentration of methyl aminolevulinate (MAL) were applied on the right wound area, after 1, 2 or 3 hours of incubation. Radiation energy of 60, 80 or 100 mW/cm² was conducted to the area. The left wound area was set as a control. After optimal parameter was selected, digital image, pathology, immunohistopathology and PCR were performed at Day 0, 2, 5, 7, 10 and 14.

Results: Photodynamic therapy delayed acute wound healing process.

Conclusions: In the future, we need to evaluate the effects of PDT for other types of wound including chronic and infected wounds.

創傷や瘢痕治療における日本と中国の差異の比較検討

丁 爽^{1,2}, 土肥輝之¹, 小川 令¹

¹日本医科大学形成再建再生医学

²哈尔滨医科大学附属第一医院形成外科・中国

背景: 病的瘢痕は, 萎縮性瘢痕, 肥厚性瘢痕およびケロイドに分類され, 創傷治癒プロセスの線維化の異常に起因する。肥厚性瘢痕およびケロイドは整容的および機能的な問題を呈することがあり問題となる。しかし創傷治癒の専門家は, 現在の文献を体系的にレビューし, エビデンスに基づいた治療指針づくりを開始している。急速に進化する治療方法と技術的進歩が多くあるにもかかわらず, 日本と中国の間にはいくつかの治療法の差異がある。

方法: 本報告では, 臨床的エビデンスに基づいたレビューから, 創傷および瘢痕の治療および予防における現在の戦略および今後の動向を評価することを目的とする。両国の比較は, 病因, リスク因子, 治療法, 補助療法, 予防法などを通して行われた。

結果: 小さな傷跡や単一の傷跡の治療において, 両国には大きな差は認めなかった。しかし, 保存的治療において, また特に大きなあるいは複数の瘢痕の治療にはいくつかの違いが認められた。日本では, 様々な外用剤や内服剤たとえばトラニラストやステロイドテープ, あるいは積極的な

放射線治療などで、症状を改善することができるが、中国では伝統的な漢方薬や食事療法などの全身の治療が行われていた。外科的治療では大きな差異は認めなかった。人々の生活と国の状況には違いがある。したがって、各国はそれぞれの状況に応じた独自の治療法を持っており、既存の治療法を補完するための高度な技術を学ぶ必要がある。

Comparison of Current Strategies for the Treatment of Wounds and Scars between Japan and China

Shuang Ding

Background: Pathological scars result from an abnormal fibrous wound healing process, which can be classified into atrophic scars, hypertrophic scars (HTSs) and keloids. HTSs and keloids are a major health concern for aesthetic and functional reasons. However, expert advisory panels have begun to systematically review the current literature and provide an evidence-based framework. Despite a plenty of rapidly evolving treatment options and technical advances. There are also some different treatments between Japan and China.

Methods: This article aims to evaluate the current strategies and upcoming trends in the therapy and prevention of scars and wound healing from evidence-based review of previous articles and clinical perspectives. The comparison between the two countries will be carried out through the following aspects: pathogenesis, inducement, therapeutic method, auxiliary method, prevention and so on.

Results: There is no significant differences between the two countries in the treatment of small or single scars. However there are some differences in the treatment of large or multiple scars specially in non-surgical therapy. In Japan, various external agents and internal agents can improve symptoms, such as tranilast and steroid plasters. Moreover, radiation therapy has been used widely in Japan. In China, there are systemic treatments which include traditional Chinese medicine and dietotherapy. Two countries are almost the same surgical therapy. There are differences in way of life and national conditions between two countries. Therefore each country has their own treatment that is appropriate for their own condition. Learn advanced techniques from each other to complement existing treatments.

水族館飼育ホソアオトビ個体群における黒色真菌感染を伴う非結核性抗酸菌症の一例

Saralee Srivorakul^{1,3}, 小峰壮史¹, 山本 宇¹, 田中謙顕², 倉田 修¹, 和田新平¹

¹日本獣医生命科学大学獣医学部獣医学科水族医学研究室

²鳥根県立しまね海洋館

³Chiang Mai University・タイ

[目的]

国内水族館の飼育下ホソアオトビ死亡事例の死因を明ら

かにすることを目的とした。

[方法]

死亡個体の主要臓器を採取し冷凍標本、エタノール固定標本、ホルマリン固定標本を作製し、病理組織学的、微生物学的および分子生物学的検討を実施した。

[結果]

病理組織学的検査により、全身性に多数の抗酸菌性肉芽腫が認められ、同時に菌体壁にメラニン色素を有する不完全菌と思われる菌糸の伸長部を圍繞する肉芽腫が確認された。微生物学的・分子生物学的検査の結果、肉芽腫性病変が観察された部位より、*M. marinum* と同定される非結核性抗酸菌および *Exophiala aquamarina* と同定される黒色真菌が検出された。

A Case of Nontuberculous Mycobacteriosis in Aquarium-reared Sharphead Flyingfish (*Hirundichthys oxycephalus*) Population Associated with a Dematiaceous Fungal Infection

Saralee Srivorakul

Serial mortality events of sharphead flyingfish (*Hirundichthys oxycephalus*) occurred in Shimane aquarium during September 2017 until July 2018. Dead fish displayed characteristic multifocal granulomatous formations in various visceral organs, mainly in the spleen, kidney and liver, together with dematiaceous fungal hyphae penetrating into splenic and renal parenchyma. Furthermore, central nervous system (CNS) was occasionally found granulomas and fungal hyphae, referred as meningitis and encephalitis. *Mycobacterium* spp. and dematiaceous fungal infection were suspected to be the caused of death regarding to positive acid fast bacteria from Ziehl-Neelson stain together with smooth white colonies grew on 7H11 Middlebrook agar, and prominent velvet black fungal colonies on GY agar. Polymerase chain reaction (PCR) was used to confirm by using 16SrRNA, *hsp65*, and *rpoB* gene for diagnose the *Mycobacterium* spp. In addition, ITS gene was determined to diagnose fungal. Genetic variation and phylogentic tree confirmed *Mycobacterium marinum* and *Exophiala aquamarina* with high similarity about 99% from BLAST. Therefore, *M. marinum* and *E. aquamarina* might be primary and opportunistic infection, respectively. This is the first report indicating co-infection of a nontuberculous mycobacterium and a dematiaceous fungus in sharphead flyingfish.

カサゴのオクロコニス症感受性における魚体サイズの影響

Lee Yih Nin^{1,2}, 倉田 修¹, 和田新平¹

¹日本獣医生命科学大学獣医学部獣医学科水族医学研究室

²Universiti Malaysia Sabah・マレーシア

オクロコニス症は海産魚の稚魚期で発症する真菌症である。本症感受性と魚体サイズの関係を明らかにするために、異なる魚体サイズのカサゴを用いてオクロコニス症の実験

感染を試みた。実験感染は、原因菌胞子を腹腔内に接種する方法（トライアル1）と傷付けた頭部を原因菌胞子に曝す方法（トライアル2）で実施した。トライアル1の死亡率は90%（小型魚）、100%（中型魚）、0%（大型魚）であり、トライアル2の死亡率は100%（小型魚）、20%（中型魚）、0%（大型魚）であった。トライアル1の病理組織学的所見では、小型魚および中型魚の脾臓、肝臓、脂肪組織および腎臓に菌糸の侵襲と重度な炎症反応、また組織壊死も見られた。生存した大型魚では、脂肪組織に少数の菌糸と軽度な炎症反応が観察された。トライアル2の病理組織学的所見では、小型魚および中型魚の頭部に潰瘍が見られ、脳は多数の菌糸の侵襲と重度な炎症反応を呈していた。大型魚は頭部に軽度な炎症は見られたが、脳内に菌糸は観察されなかった。これらの結果から、カサゴのオクロコニス症において魚体サイズがその感受性を変化させることを明らかにした。

Influence of Fish Size on Susceptibility to Fungal Infection Caused by *Ochroconis humicola* in Marbled Rockfish, *Sebastes marmoratus*

Yih Nin Lee

Ochroconis infection caused by *Ochroconis humicola* has been reported in juvenile stages in aquaculture marine fish. To determine the relationship between susceptibility and body size, we attempted an experimental infection using *O. humicola* against small (25~35 mm), medium (50~60 mm) and large (70~80 mm) marbled rockfish. Each size class was exposed to conidia with two different trials. Fish in the first trial were intraperitoneally injected with the conidia while fish in the second trial were artificially injured at head and followed by direct contact of the conidia. The cumulative mortality of small, medium and large fish was 90, 100 and 0% respectively in first trial and was 100, 20 and 0% respectively in the second trial. Histopathologically, small and medium fish in the first trial showed severe inflammation with the presence of hyphae and necrosis in the spleen, liver, adipose tissues and kidney. Survived fish in large group of first trial showed slight inflammation with a few hyphae in adipose tissues. In second trial, small and medium fish showed ulceration on the head part, and the brain was affected with numerous hyphae resulting in severe inflammation. Large fish of second trial showed slight inflammation at the head area and the hyphae were not observed in the brain. These results indicated that the susceptibility to *Ochroconis* infection in marbled rockfish changes with body size.

Wwox タンパク質は精子形成過程においてゴルジ体と細胞質に局在する

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

¹日本獣医生命科学大学獣医学部獣医学科獣医生理学研究室

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

WW ドメインを含むオキシドリダクターゼ (Wwox) は腫瘍抑制因子であり、生殖器の正常発生で重要であると考えられている。しかし、精子形成での Wwox の生理機能は分かっていない。Wwox を欠損する *lde/lde* ラットは、生殖細胞の発生異常を伴う精巣低形成を示す。本研究では、正常精巣の生殖細胞での Wwox の細胞内局在と発現パターンをウエスタンブロッティングと免疫組織化学により調査した。生後の精巣における Wwox の発現は日齢と共に徐々に増加した。Wwox は精原細胞、精粗細胞、精母細胞、精子細胞の細胞質に拡散して存在すると共に、点状の強いシグナルを示した。細胞質の発現は精粗細胞から精母細胞までに増加したが、円形精子細胞と伸長精子細胞では減少し、逆に強いシグナルは凝集し、ドット状ないし馬蹄形を呈した。精子では Wwox の発現は認められなかった。強いシグナルはゴルジマーカ以外以外の細胞小器官のマーカータとは共局在せず、一貫して Giantin (シス-ゴルジ) と、部分的に Golgin97 (トランス-) およびマンノシダーゼ II (メディアール-) と共局在した。Wwox は生化学的にゴルジ濃縮画で検出された。これらの結果は、Wwox が精巣のほとんどの生殖細胞で機能し、ゴルジタンパク質を介してゴルジ体に局在することを示唆している。この興味深い局在性は、精子形成過程における Wwox の機能と関連しているのかも知れない。

Wwox Protein Resides in Golgi and Cytoplasm during Spermatogenesis

Md. Abdullah-Al Mahmud

WW domain-containing oxidoreductase (Wwox), a tumor suppressor, considered important for normal development of reproductive organs. However, physiological function of Wwox in spermatogenesis is almost unknown. Wwox deficient *lde/lde* male rats show hypogonadism with defective development of testicular germ cells. In this study, we investigated the intracellular localization and expression pattern of Wwox in normal testicular germ cells using Western blotting and immunohistochemistry. The postnatal testicular expression of Wwox was gradually increased with age. Wwox localized diffusely in cytoplasm with focal intense signals in gonocytes, spermatogonia, spermatocytes, and spermatids. The cytoplasmic expression gradually increased from spermatogonia to spermatocyte but it gradually reduced and intense signals condensed to form dot or horseshoe-shaped appearance in round and elongated spermatids. Mature sperms did not express Wwox. The intense signals were not co-localized with

markers for cellular organelles rather than Golgi markers. These intense signals were consistently co-localized with Giantin (cis-Golgi), and partially with Golgin97 (trans) and Mannosidase II (medial). Wwox was biochemically detected in Golgi-enriched fraction. These results indicate that Wwox is functional in most of the testicular germ cells and might locate into Golgi via interacting with Golgi proteins. These unique localizations might be related with the function of Wwox in spermatogenesis.

馬を用いた動物介在教育の評価方法の検討—小学校3年生を対象とした事例から—

牛 溪童^{1,4}, 上田祐子¹, 折田琴美²,
西田奈央³, 野瀬 出¹, 柿沼美紀¹

¹日本獣医生命科学大学獣医学部獣医学科
比較発達心理学研究室

²ハーモニセンター

³三鷹市

⁴Qiqihaer Mental Health Center・中国

学校の授業で動物を介在させる教育(AAE)は近年日本でも広がりつつあるが, その効果の検証が課題となっている。これまでに学校で犬を用いた介在教育の研究報告は存在する(例えば的場・柿沼 2009, 伊澤他 2012)。学校現場で馬を用いた介在教育は限定的であり, 報告も少ない。本研究では小学校で馬を介在させた教育の効果の評価を行う。

方法: 対象者は三鷹市小学校の3年生 322名。実施回数は28年度・29年度・30年度 各4回。活用動物は(公財)ハーモニセンターの馬。

評価方法は乗馬前の不安, 乗馬後の気分, 授業内に作成する絵画, 作文, 春に実施される運動能力テストの結果を利用。

結果: 絵画分析からは, 乗馬体験後は馬を乗る動物として描く子どもが増えた。またたてがみ, 色, 馬具など, 記述が正確になっていく。8~9割の児童が乗馬前後とも不安や疲れを示していない。運動能力に関しては, AAE実施前と実施一年後の調査結果を市内の平均と比較したが, 差は見られなかった。

考察: 年に4回の乗馬では運動能力に影響しなかった。また毎回一定数の子どもが事前に不安を示しているが, これは, 乗馬の技の難易度が上がっていることも影響しているようだ。

Evaluation of Animal Assisted Education (AAE) Using Horses with Elementary School Students

Xitong Niu

In current studies, horses are intervened in animal assisted education (AAE) to promote learning about animal and also enhance gross motor ability.

Method: Total of 354 third year students at Mitaka Daiichi elementary school participated in AAE. The program consisted of riding the horse for 2~3 minutes

and learn about horses four times a year. Students reported their feelings before and after the riding the horse and also drew drawings of horses each time. Their gross motor ability is compared with other 3rd year students in the local area.

The result drawings show that children learn the structure of horses better and also the relationship with the horse. For example, after the activity, some children described the details of horses, such as the horse's mouth, nose and hair color, while some children drew closer to the horse. These features were not present before the event. In this case 80~90% of children were happy riding horses and also were satisfied. However gross motor ability did not improve just by riding horses 4 times a year.

腹腔鏡下大腸切除後の感染性合併症予測におけるリンパ球—単球比の有用性—

Tunyaporn Kamonvarapitak^{1,3}, 松田明久¹,
鈴木英之¹, 横室茂樹¹, 松本智司¹,
櫻澤信行¹, 川野陽一¹, 宮下正夫¹, 吉田 寛²

¹日本医科大学千葉北総病院外科・消化器外科

²日本医科大学消化器外科

³Surgery, Queen Savang Vadhana Hospital・タイ

【目的】大腸癌手術においては低侵襲手術が急速に広がっているが, 術後感染性(postoperative infection: POI)は依然として主要な合併症である。リンパ球-単球比(lymphocyte-to-monocyte ratio: LMR)は新しいinflammation-based markerとして長期予後予測因子であることが報告されているが, 短期成績との関連を検討した報告はない。

【方法】当科で施行した腹腔鏡下大腸癌手術211例を対象とし, inflammation-based markerとPOIとの関係を検討した。

【結果】POIは16.6%に認め, POIなし(n=176)とあり(n=35)の2群に分けて検討した。単変量解析で両群間に有意差を認めたのは, 性別, BMI, 喫煙, 開腹移行, 手術時間, 輸血, 同時切除, 血中アルブミン値, LMRであった(P<0.05)。多変量解析では, 手術時間, 喫煙とともに低LMR(cut off: 3.46)が独立したPOI予測因子であった(オッズ比3.97, 95% CI 1.44~10.9, P=0.008)。

【結語】術前低LMRは腹腔鏡下大腸癌手術後のPOIの予測因子である。

Preoperative Lymphocyte-to-monocyte Ratio Predicts Postoperative Infectious Complications after Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery

Tunyaporn Kamonvarapitak

Background: Minimally invasive surgeries have been widely accepted as a curative surgical modality for colorectal cancer (CRC) patients. However, postoperative infectious complications (POIs) is still a major concern. Lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), a relative new inflammation-based score, is reported to be an

independent predictor of long-term survival for CRC patients. However, the study evaluating LMR as a predictor of short-term postoperative outcomes is lacking. The aim of this study is to investigate the predictive potential of the preoperative LMR on POI after laparoscopic CRC surgery.

Methods: This is a retrospective single-institutional cohort study at Department of Surgery, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital. Consecutive 211 patients who underwent laparoscopic CRC surgery from Jan 2014 to Aug 2015 were enrolled. Patients were divided into two groups (no POI; n=176 and POI; n=35). The association of the inflammation-based scores with POI were investigated.

Results: The low LMR (cut off: 3.46), longer operative time, and smoking were statistically associated with POI in multivariate analyses. Patients with low LMR had more advanced and aggressive tumor characteristics.

Conclusion: Low LMR is a predictive factor for POI after laparoscopic CRC surgery.

消化管吻合における非ステロイド系消炎鎮痛剤の縫合不全への影響—メタ解析による検討—

Supaschin Jamjitrong^{1,3}, 松田明久¹, 鈴木英之¹,
横室茂樹¹, 松本智司¹, 櫻澤信行¹,
川野陽一¹, 宮下正夫¹, 吉田 寛²

¹日本医科大学千葉北総病院外科・消化器外科

²日本医科大学消化器外科

³Surgery, Queen Savang Vadhana Hospital・タイ

【目的】消化器手術においては術後の鎮痛目的に非ステロイド系消炎鎮痛剤 (NSAIDs) が頻用される。以前より消化管吻合手術において術後の NSAIDs の使用が縫合不全に関与することが指摘されているが、しかし、大規模 RCT の報告もなくエビデンスに乏しい。そこで今回、関連論文を網羅的にレビューしメタ解析を行ったので報告する。

【方法】医学データベースを用い、術後 NSAIDs 使用の有無と縫合不全発生に関する比較研究を網羅的に抽出した。統合オッズ比 (OR) を、Random-effects meta-analytical model で解析した。

【結果】最終的に 24 研究 (31,877 症例) が抽出された。メタ解析の結果、術後 NSAIDs 使用群は有意に縫合不全の発生頻度が高かった (OR 1.73; 95% CI=1.31~2.29, P<0.0001)。サブ解析において、非選択的 NSAIDs 使用は縫合不全に有意に関与する一方、選択的 COX-2 阻害剤関与しなかった。

【結論】消化管吻合手術において、術後の NSAIDs 使用は縫合不全の有意な発症リスクとなりうる。

Postoperative Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs with Anastomosis Leakage after Gastrointestinal Anastomosis: A Systematic Review and Meta-analysis

Supaschin Jamjitrong

Background: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

(NSAIDs) are commonly used to control postoperative pain. However, the association of postoperative NSAIDs use and the anastomotic leakage (AL) after gastrointestinal surgeries has been reported. Primary objective of this systematic review and meta-analysis was to determine the correlation between NSAIDs and AL. Secondary objective was to determine whether AL incidence varies among NSAIDs class.

Methods: A comprehensive electronic literature search through August 2018 was conducted to identify studies evaluating AL between patients with or without postoperative NSAIDs use. A meta-analysis was performed using the random-effects models to calculate odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (CI).

Results: Twenty four studies were included in this meta-analysis, yielding a total of 31,877 patients. A meta-analysis showed the significant association between NSAIDs use and AL (OR 1.73; 95% CI=1.31~2.29, P<0.0001). In subgroup analyses, non-selective NSAIDs had a significant association with AL, but not in selective COX-2. However there is no significant difference between selective and non-selective NSAIDs.

Conclusion: From the results of this meta-analysis, Postoperative NSAIDs use was associated with AL in gastrointestinal surgeries. Although the difference was not statistically significant, selective NSAIDs maybe safer than non-selective NSAIDs.

腎臓発生におけるネフロンの立体的な発達過程

余 暁洋^{1,3}, 康 徳東², 田川雅子¹,
澤田杏里¹, 梶本雄介¹, 遠藤陽子¹,
高木孝士², 本田一穂², 清水 章¹

¹日本医科大学解析人体病理学

²昭和大学医学部顕微解剖学

³西安交通大学附属第一医院腎臓内科・中国

目的:腎臓の発生におけるネフロンの立体的な発達過程の詳細を明らかにする。

方法:Wistar ラットの胎齢 18 日 (未熟腎)、胎齢 20 日 (発達過程)、生後 8 日 (成熟腎) の腎臓全体の光顕 PASM-HE 染色連続標本を作成した。高度 3D 画像処理ソフトウェア Dragonfly software (Maxnet, Tokyo) を用い、腎ネフロンを 3 次的に立体構築し発達過程を解析した。

結果と考察:胎齢 18 日では、腎臓表層部で尿管芽周囲に C 字体や S 字体を認め、S 字体の遠位部は尿管芽に連続していた。胎齢 20 日では、腎臓が大きくなりながら、腎臓表層部では C 字体や S 字体を形成し続けているが、すでに腎臓の表層部で形成されていた糸球体は成熟しながら同部位に留まり、結果として皮髄境界部にはより成熟した糸球体が、表層部までの間には発達段階の糸球体がみられた。生後 8 日目の腎臓では尿管芽は集合管に分化し、全ての糸球体の遠位尿管と集合管との移行部は腎臓の表層部にみられ、皮髄境界部の糸球体ほど長い遠位尿管が集合管に近

接して走行し、それらの束が髄放線を形成していた。近位尿細管、ヘンレのループ、遠位尿細管のループは、皮髄境界部糸球体は長いループを、表層部糸球体は短いループを形成し、それらは尿管芽（集合管）に近接して走行していた。ラット腎臓の発生におけるネフロン of の立体的な発達を確認した。個々のネフロンの発達は尿管芽の走行に沿って成熟していた。

Digital Three-Dimensional Reconstruction and Ultrastructural Analysis of Embryonic Nephrogenesis

Xiaoyang Yu

Objective: To clarify the maturation processes of renal nephron precisely by establishing virtual 3D images of nephron during the development of rat kidney.

Methods: For the kidneys of Wistar rats at embryonic day 18 (E18, immature nephron), E20 (developing nephron) and postnatal day 8 (P8, mature nephron), histological serial sections of the whole kidney were stained with PASM-HE and reconstructed 3D structure of nephron using Dragonfly software (Maxnet, Tokyo).

Results and Discussion: At E18, comma- and S-shaped bodies were observed around the ureteric buds in the surface layer of the kidney, and the distal part of the S-shaped body connected to the ureteric bud. At E20, the formation of comma- and S-shaped bodies continued to surround the branched ureteric buds in the surface layer of the kidney. Kidney got bigger with maturation of nephrons, and glomeruli in the renal corticomedullary junction developed more mature glomeruli than those in the surface layer. At P8, ureteric buds developed to collecting ducts, and the transitions between distal tubules of all nephrons and collecting ducts were found in the surface layer of the kidney. Long distal renal tubules from juxtaglomerular apparatus of nephrons traveled closely to the collecting ducts, forming medullary rays. The juxtamedullary glomeruli exhibited long loops which were composed of the proximal tubule, Henle's loop and the distal tubule, while the renal superficial glomeruli formed short loops. Those loops were closed to and in parallel with the ureteric buds (collecting ducts). In this study, we confirmed the stereoscopic development of nephrons during rat nephrogenesis. Each nephron developed and matured accompanied closely with the ureteric bud.

LC-MS/MS を用いた保存ヒト血清中におけるフェノチアジン系薬物の化学変化に関する研究

解 通^{1,2}, 山口晃志¹, 大野曜吉¹

¹日本医科大学法医学

²南方医科大学法医学院・中国

目的：司法解剖において、血液中の薬物の検出及び定量は、死因が薬物の過量服用かどうかを判断するうえで非常に重要である。しかし、死亡時の正確な血中薬物濃度を推定することは、死亡から分析までの間に薬物が化学変化する可能性があり、とても困難である。本研究では、フェノチアジン系薬物のヒト血清中の安定性を調べ、薬物由来物質の同定を目指した。

方法：フェノチアジン系薬物をヒト血清に添加し、室温で7日間ほど放置した。その間、試料の一部を分取し、含まれる薬物を抽出し、MRM モードにより分析した。ピーク面積が減少した薬物については、薬物由来物質をスキャンモードとプロダクトスキャンモードを組み合わせで探索した。

結果：プロメタジンとクロルプロマジンのピーク面積が減少した。これらの生成物の m/z 値は未変化体よりも 16Da 増加していた。このことから、生成物は酸化によって生成したと考えられた。

LC-MS/MS Study of Stability of Phenothiazines in Human Serum

Tong Xie

Purpose: In medico-legal autopsy, it is of great importance to detect drugs and to determine their concentrations because it can clarify whether the cause of death is drug-overdose or not. However, estimating accurate drug concentration in blood at the time the deceased passed away is very difficult because the drug can undergo chemical changes during the interval between death and drug analysis. In this study, we investigated stability of phenothiazines in human serum and tried to identify the products derived from the parent drugs.

Method: Phenothiazines were added to human serum and the samples were kept in room temperature for seven days. During the period, portions of samples were taken, and the drugs were extracted and analyzed by LC-MS/MS in MRM mode. For drugs that showed decrease in peak areas, the products derived from the parent drugs were searched by combination with scan mode and product ion scan mode.

Results: The peak areas of promethazine and chlorpromazine decreased. The m/z values of the products increased by 16 Da than those of the parent drugs, which indicates the products were formed by oxidation.

(外国人留学者研究会抄録監修：
学校法人日本医科大学国際交流センター)

— 会 報 —

定例（1月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 平成 31 年 1 月 25 日（金）
午後 3 時 30 分～午後 4 時 23 分
場 所 第一会議室（橘桜会館 1 階）
出席者 弦間会長
鈴木（秀）、伊藤 各副会長
高橋、竹下、岩切、杉原、新田、安武、吉田 各理事
田中監事
石川、山口、石井、松谷、横堀 各会務幹事
岩崎、桑名、永山、谷合、廣瀬、藤森、中嶋 各施設幹事
委任出席者 猪口、小川、横田 各理事
岡監事
新谷、小原 各会務幹事
根本、中村、藤崎、足立、東、宮内、福原 各施設幹事
陪席者 丹羽税理士（丹羽会計事務所）
事務局 五箇、青柳、下原、小久保

議事に先立ち、弦間会長から、武蔵小杉病院の施設幹事交代の報告があった。続いて陪席者について諮られ承認された。なお、議事録署名人として、新田・安武両理事が指名された。

I. 確認事項

1. 定例（10 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 10 月 5 日開催）について内容の説明があり、承認された。

II. 報告事項

1. 庶務関連報告（竹下庶務担当理事）
(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
H31 年 1 月現在	1,658 名	156 名	71 名	2 名	3 社	1,890 名
H30 年 1 月現在	1,617 名	158 名	71 名	9 名	3 社	1,858 名

- (2) 平成 30 年度における会費滞納者について

平成 31 年 1 月 1 日現在の会費滞納者は 269 名（前年度同時期 258 名）である。

2. 学術関連報告（杉原学術担当理事）

- (1) 平成 30 年度優秀論文賞授賞者について

優秀論文賞選考委員会の厳正かつ慎重な選考の後、医学会理事会の議を経て、下記 2 名（Review と Original から各 1 篇）への授賞が決定した。

＜ Review ＞

論文タイトル：Brain Plasticity and Rehabilitation in Stroke Patients

(J Nippon Med Sch 2015; 82: 4-13)

著者名：故・原 行弘 氏 [元大学院教授（リハビリテーション学）]

＜ Original ＞

論文タイトル：Ethanol Dose- and Time-dependently Increases alpha

and beta Subunits of Mitochondrial ATP Synthase of Cultured Neonatal Rat Cardiomyocytes
(J Nippon Med Sch 2015; 82: 237-245)

著者名：真下 啓子 氏 [講師（法医学）] 他

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 12 月 31 日現在の会費納入額は 7,899,000 円（1,528 名）である。

[昨年同時期納入額 7,587,500 円（1,494 名）]

- (2) 平成 30 年度 3 回目の会費請求を 2 月中旬に実施予定で、3 年分滞納者で 2 月に入金が無い者については、3 月中旬に 4 回目の会費請求を実施する予定である。

4. 編集関係（吉田編集担当理事）

- (1) JNMS の電子ジャーナル早期公開について

前回（10 月）の医学会役員会において、JNMS の早期公開の実施とアップロード費用（1 回 6,500 円×年間 12 回程度＋消費税）の医学会からの支出が承認されたことに伴い、引き続き編集委員会にて検討した結果、著者からはデータ作成費用（論文 1 篇 7,000 円＋消費税）を徴収することとした。なお、費用の自己負担およびアクセプト原稿をそのまま掲載することに抵抗感がある場合などが考えられるため、著者に早期公開の希望を確認し、希望者のみ実施することとした。実施開始時期に関しては、調整中である。

- (2) 海外投稿料について

海外からの投稿について、掲載料とは別に、「海外投稿料」の徴収という提案があった。「投稿料」を徴収することにより、むやみやたらな投稿を防ぎ、投稿論文の質向上にもつながることから、役員会において、医学会の収益事業にあたる可能性がある事項の今後の方針が決定後、検討することとした。

- (3) 転載利用料について

JNMS および日医大医会誌について、転載申請があった場合、無料で許可しているが営利に関わる転載に関しては、有料化が望ましいとの提案があった。役員会において、医学会の収益事業にあたる可能性がある事項の今後の方針が決定後、検討することとした。

- (4) JNMS 論文引用数上位者表彰について

現在、被引用数の高い論文を「優秀論文賞」として表彰しているが、その逆に JNMS から論文を多く引用している者を表彰するという提案があり、今後、具体的な検討を進めることとした。

なお、弦間会長より、上記の提案について、「表彰」に値するほどの大義があるかとの疑義があり、何らかの方法で引用数が多いことを公表するのは良いが、「表彰」という表現の見直し等、再検討することとした。

また、IF 向上のため、医学会ホームページにある JNMS の「Recommended quote articles」リストを再構成し、参照を促進し、論文への引用を促していくこととした。

(5) 広告掲載について

日医大医会誌（和文誌）の平成 31 年発行（第 15 巻）に広告 3 社、合計 230,000 円の掲載申し込みがあった。

(6) 編集状況について

JNMS Vol. 85 No. 6（平成 30 年 12 月発行）および Vol. 86 No. 1（平成 31 年 2 月掲載予定）、日医大医会誌 15 巻 1 号（平成 31 年 2 月掲載予定）について、平成 31 年 1 月 25 日現在の編集状況が報告された。

III. 審議事項

1. 医学会会員における退会の取り扱いについて

竹下庶務担当理事から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

杉原学術担当理事から、標記講演会の各教授の演題および座長が決定した旨、報告がなされ、講演会の次第（案）が提示された。審議の結果、提案どおり承認された。

竹下庶務担当理事から、同祝賀会の次第（案）が提示され、乾杯の挨拶は、伊藤副会長、中締めおよび閉会は庶務担当理事で担当することとし、了承された。

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 6 月 1 日（土）に開催予定の標記シンポジウムの具体的な案が提示され、承認された。

なお、シンポジウム当日、学長が都合により不在のため、冒頭の「会長挨拶」について検討した結果、「開会挨拶」として、伊藤副会長にさせていただくこととし承認された。

また、「日本医師会 生涯教育講座参加証」については、日本医科大学医師会に「後援」を依頼し、発行手続を進めることが報告され、審議の結果、承認され

た。

「情報交換会」についても審議の結果、例年通り開催することが承認された。

4. 第 87 回医学会総会における「特別講演」について

杉原学術担当理事から、第 85 回の医学会総会から「特別講演」を企画し、本学と協定関係にある東京理科大学および早稲田大学に講演依頼をした旨、説明があった。

平成 31 年 9 月 7 日（土）に開催予定の標記総会の「特別講演」について、弦間会長から、東京理科大学の学長が交代し、脳神経外科学の森田大学院教授（本年 4 月より大学院医学研究科長に就任し、医学会の副会長に就任予定）と交友関係（先輩後輩）があるので、森田大学院教授に講演交渉を依頼するという案が出され、審議の結果、了承された。

5. 収益事業について

竹下庶務担当理事から、医学会における収益事業に当たる可能性がある事業の検討の経緯が説明され、陪席の丹羽税理士から補足説明があった。

収益事業を実施するかどうかについて審議の結果、会員内の運用であれば、納税対象ではないので、医学会会則と細則に規定されている会員の定義を見直し、整備することとした。

IV. その他

1. 弦間会長から、長きにわたり医学会の理事を務められた高橋秀実理事が、本年 3 月末にて定年退職を迎え、今回の役員会が最終の出席となるとの報告があり、これまでの医学会へのお力添えに感謝の言葉が述べられた。引き続き、高橋理事から挨拶があった。

2. 次回役員会は平成 31 年 4 月 5 日（金）午後 4 時から開催することとした。

以上

議事録署名 安 武 正 弘 ㊞

議事録署名 新 田 隆 ㊞

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2.5cmずつ、左右を約3cmずつあける。外国語の原語綴は行末で切れないようにする。
原稿の構成は、①表紙、②抄録、③Key words（英語）5語以内、④本文（緒言、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論、文献）、⑤図・表・写真とその説明、⑥その他とする。
8. 原稿の内容は、
1) 表紙：表題、所属名、著者名、連絡先（所属機関、勤務先または自宅の住所、電話番号、Fax番号、またはe-mail address）。表題には略語を使用しない。著者は原則として10名以内とする。

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

i. 雑誌の記載例

田尻 孝、恩田昌彦、秋丸琥甫ほか：成人に対する生体肝移植。J Nippon Med Sch 2002; 69(1): 83.
Katoh T, Saitoh H, Ohno N et al.: Drug Interaction Between Mosapride and Erythromycin Without Electrocardiographic Changes. Japanese Heart Journal 44 (2003), 225-234.

ii. 単行書の記載例

荒木 勤：最新産科学—正常編。改訂第21版，2002; pp 225-232, 文光堂 東京。
Mohr JP, Gautier JC: Internal carotid artery disease. In Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management (Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA, eds), 2004; pp 75-100, Churchill Livingstone, Edinburgh.

3) 図・表、写真：

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

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

4) 見出し符号：

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

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

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

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

（平成22年9月2日）