

日本医科大学医学雑誌

第15巻 2019年10月 第4号

目次

INDEX

● 橘桜だより 大学院医学研究科長を拝命して	森田 明夫	154
● 綜 説 胃癌化学療法の変遷	金沢 義一 他	155
● 論 説 臨床現場における薬剤師の役割（5）：薬剤師外来の現状と今後の課題	井ノ口岳洋 他	164
● 原 著 施策検討を可能とする首都直下地震を想定した災害医療シミュレーション・システムの開発	布施 理美 他	170
● 症例報告 乳癌術後半年で骨髄癌症を呈し急速な転帰で死亡に至った1例	関 奈紀 他	182
● 特集「心原性脳梗塞の治療と予防」第29回公開「シンポジウム」 脳梗塞急性期治療update 心房細動に対するカテーテルアブレーション：テクノロジーの進歩と根治的治療の意義 心房細動における左心耳マネージメント 脳梗塞のリハビリテーション治療 iPS細胞による脳梗塞の再生治療：脳梗塞に対する細胞治療の中での位置づけ	西山 康裕 他 山根 禎一 石井 庸介 他 松元 秀次 大木 宏一	187 191 196 201 210
● 話 題 「木、林、森」独創的研究の萌芽と発展	川田 智之	215
● JNMSのページ Journal of Nippon Medical School Vol. 86, No. 1 Summary		216
● 第87回日本医科大学医学会総会抄録 特別講演（松本洋一郎） 新任教授特別講演（藤崎 弘士・山崎 峰雄・浅野 健・布施 明・金涌 佳雅・大石由美子・森田 林平） 令和元年度 奨学賞受賞記念講演（土肥 輝之） 平成30年度優秀論文賞受賞記念講演（真下 啓子） 丸山記念研究助成金受賞記念講演（了徳寺 剛・小林 研一・桑原 大彰） 同窓会医学研究助成金受賞記念講演（村田 広茂・吉川 明子・土肥 輝之） 海外留学者講演 展示発表 総会記事		218 219 226 227 228 231 234 238 274
● 会 報		279
● Key Words Index		
● 著者名索引		
● 日本医科大学医学会雑誌第15巻総目次		



大学院医学研究科長を拝命して

森田明夫

日本医科大学大学院医学研究科長

日本医科大学大学院医学研究科 脳神経外科学分野 大学院教授

2019年4月1日付での鈴木秀典教授の後任として大学院医学研究科長を拝命しました。私は当大学に赴任して6年が過ぎたところでございます。いくつか他学出身の目から見てこれはおかしいと思うことを教授会では意見してきておりましたが、寺本教授の後の脳神経外科をさらにもり立てるべく教室運営の向上に努めてきており、実際にはあまり大学全体のことに注意を払って参りませんでした。

医科大学は、医師国家試験に合格する実力をつけることを一番の目的としてはいますが、その前に人として、余裕を持って患者さんを診ることのできる人格と素養を作ることも極めて重要な医育教育機関の努めと思っております。医学部の教授としては夢を育てるような講義を心がけて参りました。

そして今回大学院の研究科長としての役割は、医師としての素養と知識・技術を身につけた上で、さらに社会や人のためになる研究力をつけ、広い国際的な視野を持った医科学者を世に送り出すことと思っております。寺本先生、鈴木先生が進めて来られました大学院改革をさらに推し進めるとともに、より「実」のある大学院教育ができる機関となり、日本医大の大学院を卒業し学位を取得することが、本当の研究力を涵養し、自分の中の自信や誇りを構築するきっかけとなる教育機関としてゆきたいと思います。

そのために、研究力向上のための共通科目の強化、実験実習の充実、英語力向上のための教育の充実、一段上の研究や雑誌を目指すための論文投稿の査読および科学的指導システムを拡充、分野横断的、獣医学も含めた他の学問領域との連携・産学連携研究を後押しし、さらにがんプロフェッショナル育成のための体制を拡充してゆきたいと思います。また今年から本学の推進項目となっているダイバーシティ強化にも大学院全体で協力体制をとってゆきたいと思います。さらに多くの学生が大学院の門戸を叩いてくれることを祈っております。

まだ慣れないことばかりですが、精一杯務めようと思っております。何卒ご協力またご意見をいただければ幸いです。

(受付：2019年9月10日)

— 綜 説 —

胃癌化学療法の変遷

金沢 義一 柿沼 大輔 松野 邦彦 藤田 逸郎 萩原 信敏
 松谷 毅 野村 務 吉行 俊郎 加藤 俊二 吉田 寛

日本医科大学消化器外科

Historical Changes in Chemotherapy for Gastric Cancer in Japan

Yoshikazu Kanazawa, Daisuke Kakinuma, Kunihiro Matsuno, Itsuo Fujita,
 Nobutoshi Hagiwara, Takeshi Matsutani, Tsutomu Nomura, Toshiro Yoshiyuki,
 Shunji Kato and Hiroshi Yoshida

Department of Gastrointestinal and Hepato-biliary-pancreatic Surgery, Nippon Medical School

Abstract

In Japan, the three major treatment options for gastric cancer are gastrectomy, endoscopic mucosal resection, and anticancer drugs (or combinations of the three). The surgical procedures are well established and the results are satisfactory, but there is no prospect of extending surgical approaches beyond the techniques that already exist. On the other hand, remarkable developments have been made in chemotherapy and molecularly-targeted therapy, and these have contributed to a reduction in deaths from gastric cancer. However, patients with gastric cancer that progresses to a certain level are classified as having systemic disease with an increased risk of postoperative recurrence. Therefore, adjuvant chemotherapy aimed at preventing recurrence, such as metastases or peritoneal dissemination, after surgery can be said to be an indispensable partner of surgical treatment. S-1 is still a key drug in gastric cancer treatment, and maintenance of nutrition and skeletal muscle mass after gastrectomy are important for the continuous use of S-1 after surgery. Taking skeletal muscle mass measurements after surgery is a useful and simple way to predict prognosis.

(日本医科大学医学会雑誌 2019; 15: 155-163)

Key words: gastric cancer, chemotherapy, surgery, long-term survival, skeletal muscle mass evaluation

はじめに

胃癌は、世界で4番目に多いヒトの悪性疾患であり、2番目に多い癌関連の死因である¹。日本での胃癌

による死亡例数は年間約5万人であり、国内の悪性新生物による死因の第2位である。対人口10万人として、その死亡率は男女それぞれ53.9, 33.2(1980年), 53.3, 26.3(2011年)と減少傾向にあるが、一方の罹患率は依然として高く、1980年には男女それぞれ

Correspondence to Yoshikazu Kanazawa, Department of Gastrointestinal and Hepato-biliary-pancreatic Surgery, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan
 E-mail: kanazawa-y@nms.ac.jp
 Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

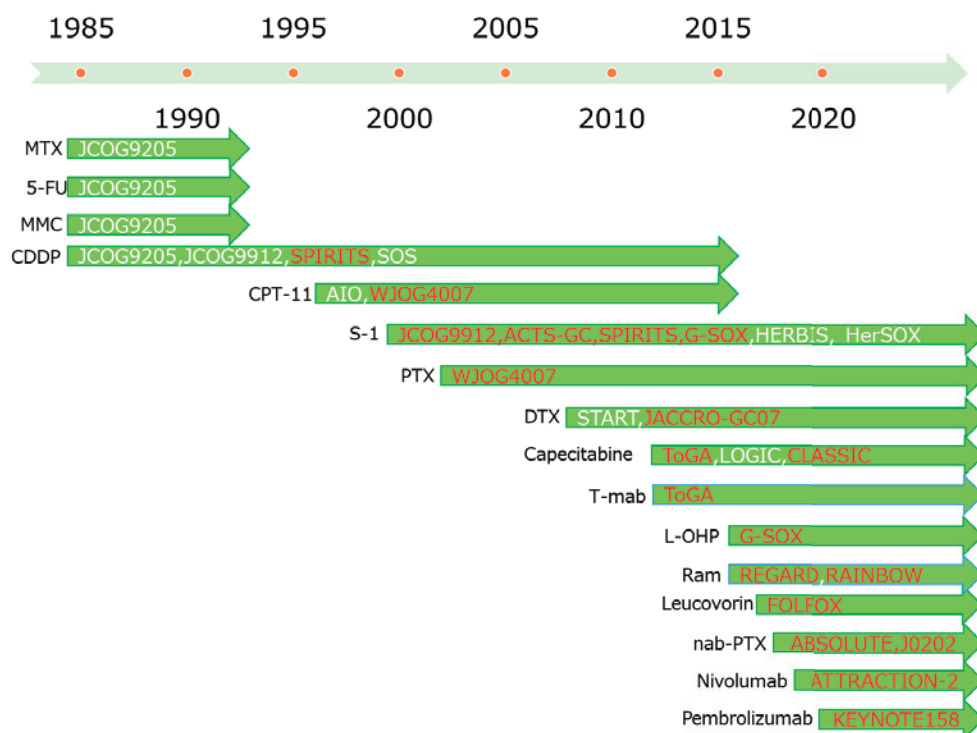


図1 本邦における胃癌化学療法の変遷

MTX ; Methotrexate, 5-FU ; Fluorouracil, MMC ; Mitomycin C, CDDP ; Cisplatin, CPT-11 ; irinotecan, PTX ; Paclitaxel, DTX ; Docetaxel, T-mab ; Trastuzumab, L-OHP ; Oxaliplatin, Ram ; Ramucirumab, nab-PTX ; nab- Paclitaxel

86.8, 49.3であったのが, 2011年にはそれぞれ144.9, 63.9と上昇し, 男性では第1位, 女性では乳癌について第2位となっている²³.

本邦の胃癌治療において, 外科治療, 抗癌剤治療, 内視鏡的治療と, これら3つが癌に立ち向かう手段である。なかでも進行癌に対しては, 外科治療と抗癌剤治療は治療の主体となる。胃癌治療は, 手術的切除のみが根治をもたらす可能性があるが, 進行胃癌では再発の可能性が残る。日本では1990年代後半より, 胃癌手術におけるD2リンパ節郭清という手技の重要性を示され, 広く標準的術式となってきた⁴。日本における胃癌の標準手術は, 検証をもとに一定の治療成績をあげながら, 着実な進歩と安定性を示してきた。一方で, 抗癌剤治療は1980年代後半より数々の殺細胞性治療薬が登場し, 様々な試験が試みられたが, コントロール群に対して有意性を見出すことはできなかった。しかし, 2000年以降はFluorouracil系薬剤であるUFTやS-1などの有用性が示され, 特にS-1を主軸にさまざまな併用を工夫され急速に治療は発展してきた⁵⁶。S-1が中心となる胃癌化学療法はガイドラインに切除不能・再発胃癌に対する化学療法と補助化学療法に分類されている⁷。そして最近では, 分子標的薬, そして免疫チェックポイント阻害へと治療の進化

は目覚ましい。本稿では, 胃癌治療における抗癌剤治療の変遷と胃癌治療Key DrugであるS-1治療における予後マーカーとしての大腰筋面積の有用性についての概説を述べる。

1. 胃癌抗癌剤治療の変遷

抗癌剤治療はまだ歴史が浅く35年ほどである。胃癌における化学療法はMitomycin C, Fluorouracil, Tegafur, Adriamycinといった殺細胞性薬剤の登場によってその端緒を開いた。1990年代に入るとFluorouracilの新たなbiochemical modulationとしてS-1が登場し, 2000年以降はUFT (N-SAS-GC) やS-1 (ACTS-GC試験) などが報告されるようになり, 術後補助化学療法としてS-1の有効性を確立した⁵⁶。その後, 次々と新規抗癌剤が開発されるなか, S-1は術後補助化学療法のみならず進行胃癌に対する化学療法において重要なKey Drugとしての揺るぎない位置づけを確立している (図1)。

以上の抗癌剤治療発展の根底には, 本邦ではリンパ節郭清の重要性を示されたことにある⁴。1990年後半から, D2リンパ節郭清という根治手術が広く普及し標準的となった。さらなる外科治療による根治性を求

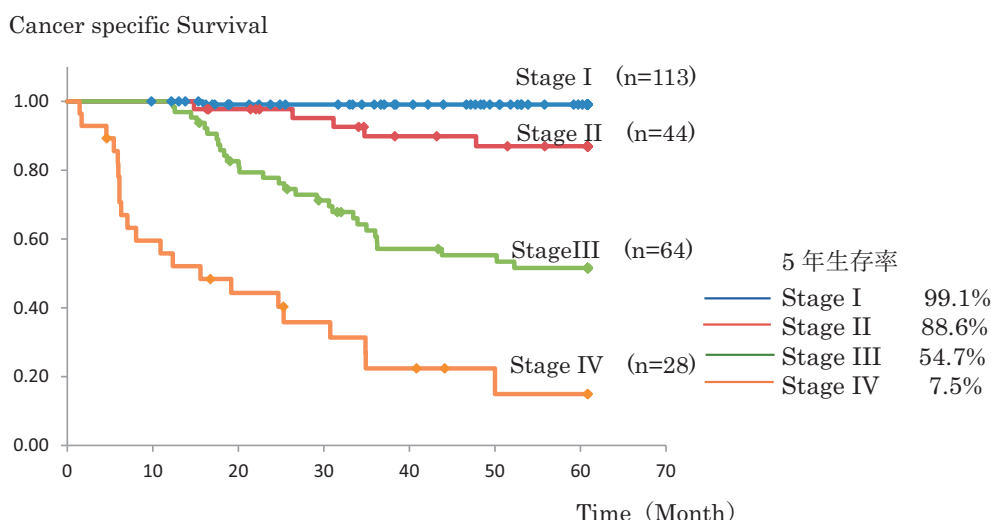


図2 全280症例における胃癌特異的5年生存率
5YC5S : 5 years cancer specific survival

め、上部胃癌に対する傍大動脈リンパ節の予防的郭清、左開胸胃全摘手術、上部胃癌胃全摘における郭清を伴う脾合併切除、網嚢内遊離癌細胞摘除、4つの臨床試験が行われたが、それぞれの有効性は立証されなかった⁷⁻¹⁰。当院での手術成績において、2010年3月から2013年12月までの予後を5年間の追跡し得た280例において後方視的に解析した。胃切除術は、当時の胃癌取り扱い規約第4版と治療ガイドライン第14版に従って、D1またはD2リンパ節郭清が行われた^{11,12}。Stage I/II/III/IVのそれぞれの5年生存率は99.1%/ 88.6%/ 54.7%/ 7.5%であった(図2)。この成績は、既存の報告と遜色ない安定したデータといえる^{13,14}。

よって、最近の胃癌治療においては、確かな検証のもとに安定した手術成績があるゆえに、抗癌剤治療は進化をできている。抗癌剤治療は、S-1以外にも分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤など作用機序を変えて発展してきた。さらには、様々な薬剤の組み合わせにより Doublet や Triplet 治療が開発され、より高い治療奏功を期待された。しかし殺細胞性薬剤としての有害事象は必須であり、患者のコンプライアンス管理は複雑となる。つまり有害事象がある以上、治療継続性を重視され Relative Dose Intensity (RDI) が腫瘍縮小や予後に相関することが検討された¹⁵⁻¹⁷。さらには、われわれは患者個々からの摘出した腫瘍検体をサンプルとし、collagen gel droplet embedded culture drug test (CD-DST) の手法を用いて薬剤選択性の研究やその有用性を報告してきた(図3)^{18,19}。

現在、臨床で使用されている主な抗癌剤治療レジメ

ンについて行われ臨床試験とその成績を示す(表1)。現行の胃癌治療ガイドライン第5版では、胃癌化学療法は切除不能・再発胃癌に対する化学療法と補助化学療法に分類されて扱われている²⁰。最近では、高齢、臓器機能低下、合併症などを考慮した社会の変化や実臨床に合わせた治療を必要される場合が多い。第5版ガイドライン上で抗癌剤治療実施においては、「条件付きで推奨されるレジメン」として多様性を示されている(図4)。

2. 切除不能・再発胃癌に対する化学療法

1) 一次化学療法

一次化学療法とは、切除不能進行・再発のように全身性疾患を有する場合に適応となる。化学療法の survival benefit については best supportive care (BSC) を対象としたランダム化比較試験が施行された。国内外の臨床試験の結果から切除不能進行・再発胃癌における median survival time (MST) は、7～13カ月である。このため、癌の進行に伴う臨床症状の発現時期を遅らせることと全生存期間の延長が outcome となる。進行胃癌に対する標準治療のひとつとして、Fluoropyrimidine + Cisplatin 療法が使用され、日本では S-1 + Cisplatin (SP) が標準治療であった。これは2つの大規模試験を根拠としている。それらは、2007年に発表された Fluorouracil 持続静注に対しての Irinotecan + Cisplatin の優越性および S-1 の非劣性を検証した JCOG9912 試験において S-1 単剤がそれぞれの治療に対して非劣性を証明され、さらに S-

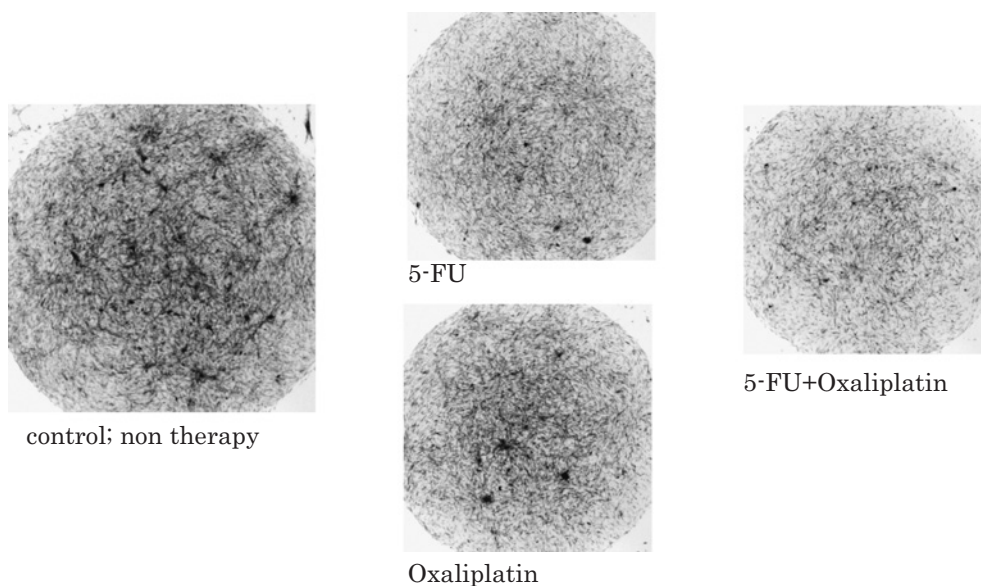


図3 CD-DST 法による薬剤感受性試験

CD-DST ; collagen gel droplet embedded culture drug test

手術検体をサンプルとし、collagen gel 上で培養。Control は薬剤未使用で、それぞれ 5-FU (Fluorouracil), Oxaliplatin, 5-FU + Oxaliplatin 併用で細胞増殖が抑制されている。

表1 抗癌剤における各臨床試験とその成績

	Title	Arm	RR (%)	PFS (month)	OS (month)
1st line	SPIRITS	S-1	31	4	11
		S-1 + CDDP	54	6	13
	START	S-1	26.8	4.2	10.8
		S-1 + DTX	38.8	5.3	12.5
	ML17032	5-FU + CDDP	32	5	9.3
		Cape + CDDP	46	5.6	10.5
	G-SOX	S-1 + CDDP	52.2	5.4	13.1
		S-1 + L-OHP	55.7	5.5	14.1
	SOS	S-1 + CDDP (5 weeks)	50	4.9	13.9
		S-1 + CDDP (3 weeks)	60	5.5	14.1
2nd line	ToGA	(5-FU or Cape) + CDDP	35	5.5	11.1
		(5-FU or Cape) + CDDP + Tmab	47	6.7	13.8
	WJOG4007	weekly PTX	21	3.6	9.5
		IRI	14	2.3	8.4
	ABSOLUTE	weekly PTX	24	3.8	10.9
		weekly nab-PTX	33	5.3	11.1
	RAINBOW	weekly PTX	16	2.9	7.4
		weekly PTX + Ram	28	4.4	9.6
	REGARD	BSC	3	1.3	3.8
		Ram	4	2.1	5.2
3rd line	ATTRACTION-2	BSC	0	1.45	4.14
		Nivo	11.2	1.61	5.26

RR ; Response Rate, PFS ; Progression Free Survival, OS ; Overall Survival

5-FU ; Fluorouracil, CDDP ; Cisplatin, DTX ; Docetaxel, Cape ; Capecitabine, L-OHP ; Oxaliplatin, PTX ; Paclitaxel, IRI ; Irinotecan, nab-PTX ; nab-Paclitaxel, T-mab ; Trastuzumab, Ram ; Ramucirumab, BSC ; Best Supportive Care, Nivo ; Nivolumab

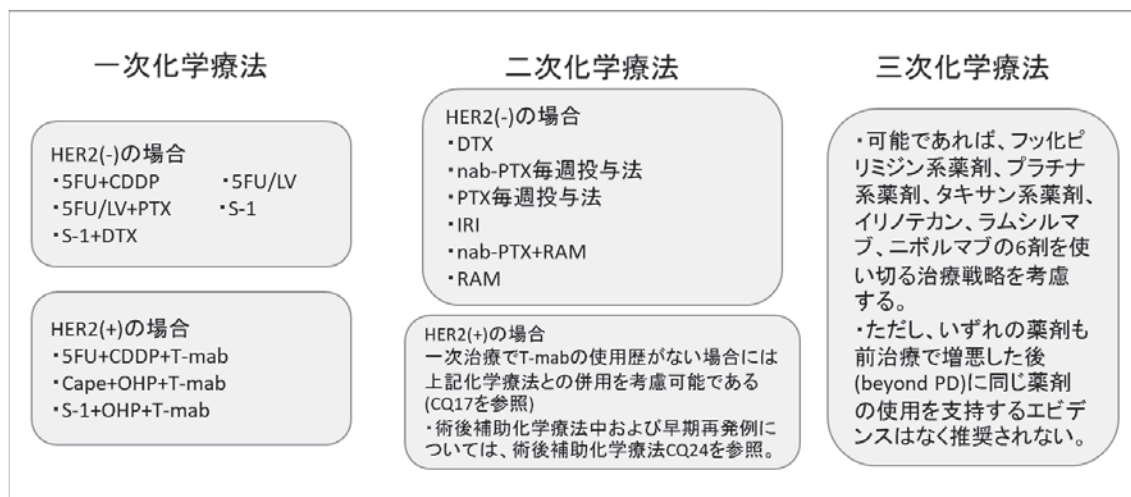


図4 条件付きで推奨される化学療法レジメン

胃癌治療ガイドライン第5版より転載

5-FU: Fluorouracil, CDDP: Cisplatin, DTX: Docetaxel, I-LV: Levofolinate, PTX: Paclitaxel, Cape: Capecitabine, OHP: Oxaliplatin, IRI: Irinotecan, nab-PTX: nab-Paclitaxel, T-mab: Trastuzumab, Ram: Ramucirumab

1 に対し S-1 + Cisplatin (SP) の優越性を証明したことによる SPIRITS 試験であり、S-1 + Cisplatin は生存期間中央値 SP 療法群 13.0 カ月、S-1 単独群 11.0 カ月であったことによる^{21,22}。一方、Cisplatin 投与による腎障害などが問題となり、それに変わるプラチナ製剤として Oxaliplatin が期待されてきた。2006 年に報告された REAL-2 試験では、Fluorouracil を Capecitabine に、Cisplatin を Oxaliplatin に置き換え可能であることが示唆された²³。国内でも、S-1 + Oxaliplatin 併用 (SOX) 療法の SP 療法に対する非劣勢を検証するための G-SOX 試験が実施され、SP 療法に対する SOX 療法の非劣勢が検証されている²⁴。また、それぞれの一次化学療法には HER2 陽性である場合に Trastuzumab の上乗せ効果の可能性がある。それは、切除不能な進行再発の胃癌・食道胃接合部癌を対象に、主評価項目を全生存期間として、コントロール群である 5-FU + Cisplatin あるいは Capecitabine + Cisplatin 療法に対する Trastuzumab を上乗せした治療法の優越性を本邦が参加した国際共同試験 (ToGA 試験) で示された²⁵。

2) 二次化学療法以降

本邦における二次化学療法に関しては、過去より、Irinotecan もしくは Taxan 系薬剤が多く使用されてきていた。いずれにおいても一次化学療法以降の前化学療法ありの症例では、奏効率約 20% と考えられており、この場合も各薬剤の副作用プロファイルを考慮

しつつ選択することとなる。セカンドライン以降の治療は performance status の維持が必要である。本邦では Taxan 系薬剤である Paclitaxel 毎週投与が選択されることが多く、それは community standard であった。Irinotecan と Paclitaxel を比較した検討としては、西日本がん研究機構 (WJOG4007) で、試験の主要評価項目である Paclitaxel に対する Irinotecan の優越性は検証出来なかったものの、生存期間においては 8~9 カ月の生存期間が期待できることが報告された²⁶。さらに、腹膜転移を有する胃癌に対する best-available として、Fluorouracil と Paclitaxel を比較したランダム化 II 相試験の結果 (JCOG0407) では、無増悪生存期間は 2.4 カ月 vs 3.7 カ月と Paclitaxel 群で有意に良好であった²⁷。

血管新生阻害剤として抗 VEGFR-2 抗体である Ramucirumab が開発され、単剤でもその治療効果を示し、2013 年に報告された REGRAD 試験 (日本は不参加) において、二次治療以降で BSC と比較し、その有用性が見いだされている²⁸。2014 年に Paclitaxel に対する Ramucirumab の上乗せ効果を検証した RAINBOW 試験の結果により、国内の二次治療の標準は Paclitaxel + Ramucirumab 併用療法となった²⁹。一方で、Taxan 系で主薬の組織移行性を特徴とした nab-Paclitaxel が開発され、Paclitaxel との比較第三相試験の結果もって、その有用性が認められ、特に腹膜転移を有する症例においてその有用性を示している³⁰。また、nab-Paclitaxel と Ramucirumab の併用試

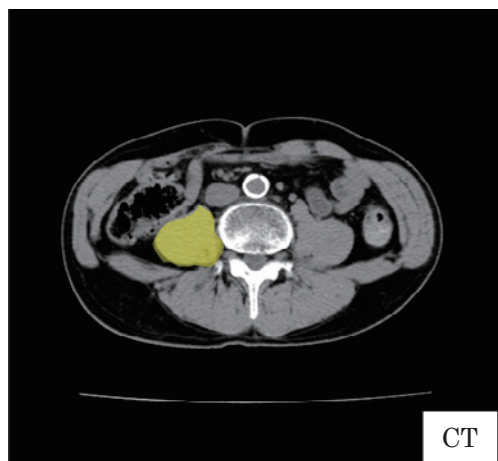


図5 腹部CT画像による大腰筋断面積測定
CT: computed tomography, 第3腰椎の下縁におけるコンピュータ断層撮影画像で測定された大腰筋断面積の輪郭がトレースして測定

験においては、奏効率54.8%, 無増悪生存期間7.6カ月と良好な成績を示している³¹。

その後、免疫チェックポイント阻害剤としてのNivolumabが、進行再発胃癌三次治療以降症例を対象とし、BSCと比較して全生存期における優越性を検証した(ATTRACTION-2試験)³²。免疫チェックポイント阻害剤であるNivolumabは、抗PD-1抗体であり、腫瘍の免疫監視機構からの逃避因子であるPD-1とPD-L1の結合を阻害することで、ヒトの免疫力を高め、リンパ球による癌細胞への攻撃を行わせる薬剤である。免疫チェックポイント阻害剤は、各癌腫への適応拡大に至っており、胃癌治療における2019年現時点での適応は3次治療以降の症例が対象であるが、今後はよりフロントラインでの殺細胞性抗悪性腫瘍剤との併用療法などの結果に期待が持たれている。

3. 補助化学療法

補助化学療法とはD2郭清胃切除後のT1症例を除く病理学的Stage II/IIIの胃癌治療切除症例に対する予後改善を目的とする治療である。ACTS-GC試験は、結果として1,000例を超える大規模研究であり、5年無再発生存率は手術単独群53.1% (95% CI: 48.7~57.4) に対して、S-1群65.4% (95% CI: 61.2~69.5) と10%以上の予後寄与の結果をもたらした⁵⁶。

最新の補助化学療法における知見として、前述のACTS-GC試験におけるStage III症例の予後改善のためにS-1+Docetaxel併用による治療がStart2試験(JACCRO GC-07)として登場した。3年無再発生存

期間はS-1+Docetaxel群66%, S-1単剤群50%と、併用群で有意に延長した(HR: 0.632, 99.99%CI: 0.400~0.998, $p < 0.001$)。よって試験は1,100例の登録が計画されていたが、中間解析において、有効中止という形で実証された³³。本試験の結果は、術後Stage III症例における標準治療になると考えられる。

European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)として「サルコペニア」診断基準が報告された³⁴。そして、周期消化器がん患者においてもサルコペニアの概念が導入され、EWGSOP診断基準の項目は、各々独立して予後不良因子として報告されている³⁵⁻³⁸。その検査手段として画像診断を用いた報告が多く、そのひとつとして、腹部CT上の大腰筋面積値は骨格筋の輪郭をトレースし、region of interest (ROI)として面積値を算定する(図5)³⁹⁻⁴¹。本研究の目的は、日常診療で検査される腹部CTを用いて、胃癌根治切除前と手術後1年の大腰筋面積を簡便的に評価し、長期予後の指標となることを評価することである。

当科の研究では、前述で手術成績を示した2010年3月から2013年12月における胃癌手術患者280症例のうち、当時の胃癌治療ガイドラインに沿って根治手術を施行したStage II~III症例に、S-1単剤またはS-1を含む他剤併用治療補助化学療法が行われた84症例において検討した^{11,12}。S-1は手術後8週間以内で開始され、投与量は体表面積に応じて80~120 mg/日で、投与方法は2週間投与1週間休薬または4週間投与2週間休薬であり、約1年間投与した⁵⁶。

研究パラメータとして、手術前4週以内と手術後1年で実施された腹部CTを用いて、腸骨最頭側レベルをランドマークとして腹部CT横断像上の大腰筋の輪郭を術后面積値/術前面積値×100(%)として算出した。解析結果は、Cox比例ハザードモデルにより多変量解析され、術後/術前の面積比で90%が独立した予後因子であった。面積比が≥90%群と<90%群の生存期間を解析すると、5年生存率はそれぞれ83.7%, 56.1%であり有意に差があった($p = 0.009$, HR=3.19, 95% CI: 1.33-7.64)(図6)。

胃切除をされた場合、身体への侵襲に加えて術後の栄養摂取量は減る。よって体重や骨格筋量の減少は免れない^{42,43}。診療上、ルーチンで検査するCT所見による大腰筋面積を計測することは簡便であり、かつ予後を反映するサロゲートマーカーとして有用である。また、術後化学療法において、大腰筋量を維持してS-1治療を完遂することが重要である。

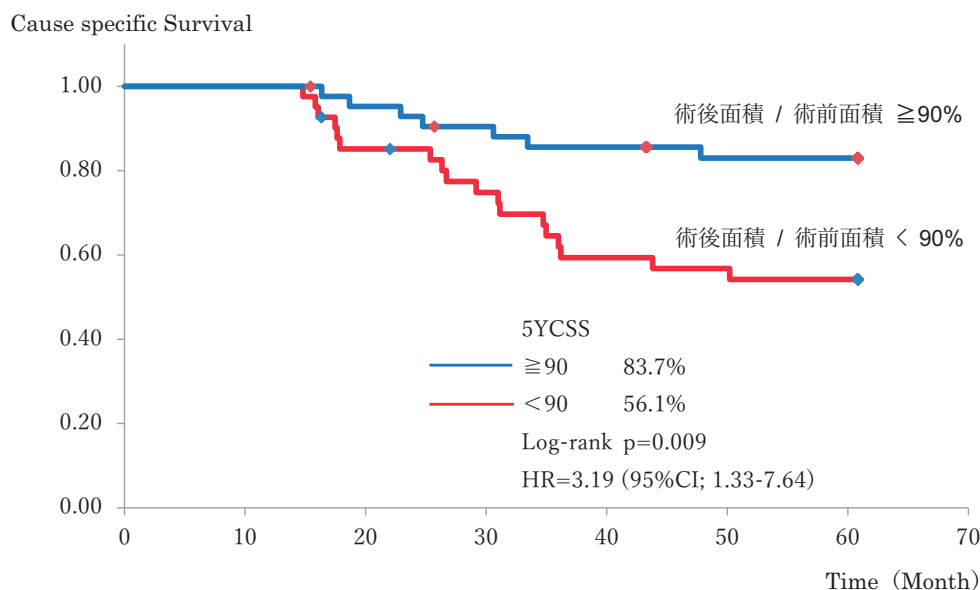


図6 補助化学療法症例における大腰筋術後面積/術前面積比と胃癌特異的生存率
HR: Hazard Ratio, 5YCSS: 5 years cancer specific survival

おわりに

日本での胃癌による死亡例数は年間約5万人であり、治療の発展や診断技術の向上により死亡率は減少傾向にあるが、罹患率は依然として高い。胃癌外科手術治療において、手術手技は安定している。つまり早期発見による治療と化学療法の向上が死亡率改善に寄与されている部分が多い。手術は癌切除においては主軸ではあるが、壁深達度やリンパ節転移の多い症例は、全身疾患の概念で取り扱われ、術後の再発抑制を目的とする補助化学療法は根治のための外科的治療における不可欠なパートナーとも言える。胃癌治療においてS-1はkey drugであり、その継続性には骨格筋維持が重要であり、大腰筋面積比は予後を反映し、簡便なサロゲートマーカーとして有用である。

文 献

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.
2. 厚生労働省 人口動態調査. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1.html>
3. 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービス. <https://ganjoho.jp/public/index.html>
4. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, et al.: The number of metastatic lymph nodes: A promising prognostic determinant for gastric carcinoma in the latest edition of the TNM classification. J Am Coll Surg 1998; 187: 597-603.
5. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al.: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N Engl J Med 2007; 357: 1810-1820.
6. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al.: Five Year Outcomes of a Randomized Phase III Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With S-1 Versus Surgery Alone in Stage II or III Gastric Cancer. J Clin Oncol 2011; 29: 4387-4393.
7. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al.: Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy-Japan Clinical Oncology Group study 9501. J Clin Oncol 2004; 22: 2767-2773.
8. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al.: Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. Japan Clinical Oncology Group (JCOG9502). Lancet Oncol 2006; 7: 644-651.
9. Sano T, Sasako M, Mizusawa J, et al.: Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma. Stomach Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Ann Surg 2017; 265: 277-283.
10. Kurokawa Y, Doki Y, Mizusawa J, et al.: Bursectomy versus omentectomy alone for resectable gastric cancer (JCOG1001): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018; 3: 460-468.
11. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese classification of gastric cancer: 3rd English edition. Gastric Cancer 2011; 14: 101-112.
12. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese gastric Cancer Treatment Guidelines 2010 (ver 3). Gastric Cancer 2011; 14: 113-123.
13. Katai H, Registration Committee of the Japanese

- Gastric Cancer Association: Five-year survival analysis of surgically resected gastric cancer cases in Japan: a retrospective analysis of more than 100,000 patients from the nationwide registry of the Japanese Gastric Cancer Association (2001-2007). *Gastric Cancer* 2018; 21: 144-154.
14. Kano Y, Ohashi M, Hiki N, et al.: Favorable long-term outcomes of one-year adjuvant S-1 monotherapy for pathological stage II or III gastric cancer treated at a high-volume center. *Gastric Cancer* 2018; 21: 1024-1030.
 15. Kanazawa Y, Furukawa K, Yamada T, et al.: Evaluation of S-1 for stage IV gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2011; 38: 1619-1622.
 16. Kanazawa Y, Fujita I, Kakinuma D, et al.: Initial Experience with Nab-Paclitaxel for Patients with Advanced Gastric Cancer: Safety and Efficacy. *Anticancer Res* 2017; 7: 2715-2720.
 17. Makiyama A, Arimizu K, Hirano G, et al.: Irinotecan monotherapy as third-line or later treatment in advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2018; 21: 464-472.
 18. Maejima K, Tokunaga A, Kiyama T, et al.: Chemosensitivity test for 5-fluorouracil and 5-chloro-2, 4-dihydropyridine predicts outcome of gastric cancer patients receiving S-1 postoperatively. *Gastric Cancer* 2010; 13: 231-237.
 19. Kanazawa Y, Yamada T, Fujita I, et al.: In Vitro Chemosensitivity Test for Gastric Cancer Specimens Predicts Effectiveness of Oxaliplatin and 5-Fluorouracil. *Anticancer Res* 2017; 37: 6401-6405.
 20. 日本胃癌学会編：胃癌治療ガイドライン. 第5版, 2018; 金原出版 東京.
 21. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al.: Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomized phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1063-1069.
 22. 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.
 23. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al.: Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36-46.
 24. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al.: Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2015; 26: 141-148.
 25. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al.: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697.
 26. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al.: Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4438-4444.
 27. Nishina T, Boku N, Gotoh M, et al.: Randomized phase II study of second-line chemotherapy with the best available 5-fluorouracil regimen versus weekly administration of paclitaxel in far advanced gastric cancer with severe peritoneal metastases refractory to 5-fluorouracil-containing regimens (JCOG0407). *Gastric Cancer* 2016; 19: 902-910.
 28. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al.: Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 31-39.
 29. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al.: Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1224-1235.
 30. Shitara K, Takashima A, Fujitani K, et al.: Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE): an open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 277-287.
 31. Bando H, Shimodaira H, Fujitani K, et al.: A phase II study of nab-paclitaxel in combination with ramucirumab in patients with previously treated advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2018; 91: 86-91.
 32. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al.: Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 2461-2471.
 33. Yoshida K, Kodera Y, Kochi M, et al.: Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine Improves Efficacy in Patients With Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of JACCRO GC-07, a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1296-1304.
 34. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al.: Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39: 412-423.
 35. Peng PD, van Vledder MG, Tsai S, et al.: Sarcopenia negatively impacts short-term outcomes in patients undergoing hepatic resection for colorectal liver metastasis. *HPB (Oxford)* 2011; 13: 439-446.
 36. Van Vledder MG, Levolger S, Ayez N, et al.: Body composition and outcome in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2012; 99: 550-557.
 37. Peng P, Hyder O, Firoozmand A, et al.: Impact of sarcopenia on outcomes following resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1478-1486.
 38. Lieffers JR, Bathe OF, Fassbender K, et al.: Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer* 2012; 107: 931-936.
 39. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, et al.: Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes:

- estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol* 2004; 97: 2333-2338.
40. Lieffers JR, Mourtzakis M, Hall KD, et al.: A viscerally driven cachexia syndrome in patients with advanced colorectal cancer: contributions of organ and tumor mass to whole-body energy demands. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1173-1179.
41. Baracos VE, Reiman T, Mourtzakis M, et al.: Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1133S-1137S.
42. Kiyama T, Mizutani T, Okuda T, et al.: Postoperative changes in body composition after gastrectomy. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 313-319.
43. Aoyama T, Sato T, Segami K, et al.: Risk Factors for the Loss of Lean Body Mass After Gastrectomy for Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1963-1970.
- (受付 : 2019 年 7 月 21 日)
(受理 : 2019 年 9 月 2 日)
-

—論 説—

臨床現場における薬剤師の役割 (5)

薬剤師外来の現状と今後の課題

井ノ口岳洋 輪湖 哲也 伊勢 雄也

日本医科大学付属病院薬剤部

The Role of the Pharmacist in Clinical Settings: Current Situation Regarding
the Role of Pharmacists in Treating Outpatients and Potential Future Problems

Takehiro Inokuchi, Tetsuya Wako and Yuya Ise

Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital

Abstract

According to the National Cancer Center's Cancer Information Service, the number of people who died of cancer in Japan in 2017 was about 370,000, making it the leading cause of death among Japanese people and accounting for 1 in 3 deaths. Nevertheless, great progress has been made in the areas of cancer treatment and supportive care for patients with cancer, and most anticancer drugs are now available to outpatients, increasing the importance of outpatient care. With the aim of improving the management of cancer guidance services, the guidelines on charges for medical treatment and care were revised in 2014, and a fee for giving instruction to patients with cancer was introduced; the guidelines also specified the roles those providing medical care, including pharmacists, were expected to play. Previously, it was simple enough to calculate drug management instruction fees for inpatients, charges for drugs prescribed on the wards, etc., but the new instruction fee is the first one specifically aimed at pharmacists involved in cancer treatment for outpatients. In our hospital, we had already been providing drug guidance to outpatients with cancer, but we opened a new pharmacology outpatient clinic in April 2018 to provide guidance from specialists and accredited pharmacists with specialized knowledge about cancer. In this paper, we consider the current situation regarding the roles of pharmacists in treating outpatients in our hospital, along with potential that may arise in the future.

(日本医科大学医学会雑誌 2019; 15: 164-169)

Key words: cancer treatment, cancer pharmacotherapy, high specialty, team approach,
oncology pharmacist

はじめに

日本においては3人に1人が、がんで死亡している。2017年ではがんによる死亡数は約37万人であり、日本人の死亡原因の第1位となっている¹⁾。その一方で、がん医療は進歩し、支持療法の発展もみられ、抗がん薬治療はそのほとんどが外来で施行可能となったことで、外来患者に対するケアの重要性は増している。

2014年度診療報酬改定において「がん患者指導管理料」が新設された。ここでは、がん指導管理の充実を目的とし、医師、看護師だけでなく薬剤師の役割も明記されている。これまで入院においては、薬剤管理指導料や病棟薬剤業務実施加算などが算定可能であったが、「がん患者指導管理料」は、がんの外来診療に携わる薬剤師にとって初めて認められた診療報酬である。

当院では以前から外来のがん患者に対して薬剤指導は行っていたが、2018年4月より新たに薬剤師外来を開設し、がんに関する専門的知識を有した専門・認定薬剤師による指導をこれまで以上に強化して行っている。

本稿では当院における薬剤師外来の役割や現状と今後の課題について考察する。

がん薬剤師外来

当院では月曜日から土曜日まで常時1~2名の薬剤師が担当している。外来抗がん薬治療患者に対してすべての診療科において治療方針が決定した段階から介入を開始し、まず治療導入前に抗がん薬の効能・効

果、用法用量、投与スケジュール、副作用や副作用に対する支持療法などの説明を行い、その後の外来では診察前に抗がん薬の服用状況や副作用の確認を行い、必要があれば医師に抗がん薬の中止や減量の提案、副作用に対する薬剤の処方提案を行っている(図1)。患者に対して薬剤指導を行った際には「がん患者指導管理料ハ」の算定を行っている。薬剤師外来は原則として予約制であるが、当日対応も可能な限り行っている。

がん患者指導管理料ハについて

冒頭でも先述したが、2014年度診療報酬改定にて「がん患者指導管理料」が新設された。その中で薬剤師による指導に関わる算定は「がん患者指導管理料3」であり、2018年度の診療報酬改定にて「がん患者指導管理料ハ」に名称変更となった。

「がん患者指導管理料ハ」は「医師又は薬剤師が抗悪性腫瘍剤を投薬又は注射の必要性等について文書により説明を行った場合」に患者1人につき6回までに限り1回200点を算定することができる(表1)。算定可能な薬剤師は各学会が公認する薬剤師に限られており、がん専門薬剤師(日本医療薬学会)、がん薬物療法認定薬剤師(日本病院薬剤師会)、外来がん治療認定薬剤師(日本臨床腫瘍薬学会)のみとなっている。いずれもがんに関する知識だけでなく、がん患者に対する十分な指導経験を有し、指定された試験に合格した者にだけ与えられる資格となっている。これらの専門資格をもつ薬剤師が患者の同意を得て、医師の指示に基づき抗がん薬の必要性について文書にて説明を行ったうえで、算定を行っている(図2)。

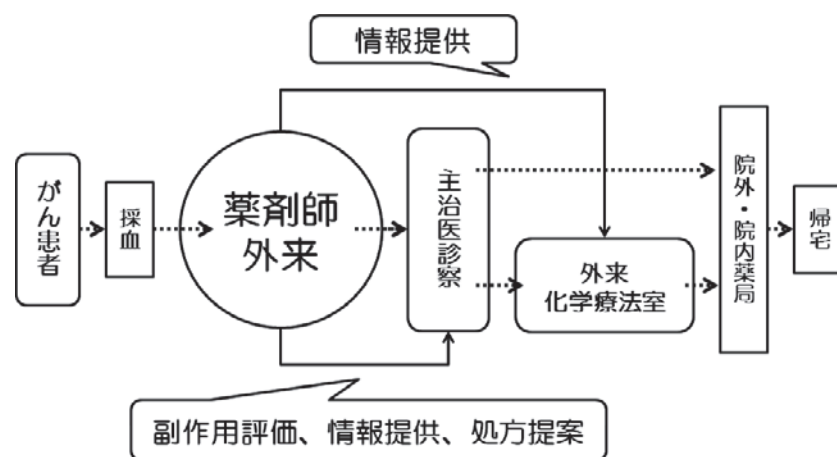


図1 薬剤師外来の流れ

表1 がん患者指導管理料ハ算定条件

対象	患者本人（家族のみは不可）
点数	200点（患者1人につき6回まで）
内容	医師又は薬剤師が抗悪性腫瘍剤の投薬又は注射の必要性等について文書により説明を行った場合
実施場所	患者の心理状態に十分配慮された環境
薬剤師の条件	がん専門薬剤師 がん薬物療法認定薬剤師 外来がん治療認定薬剤師
施設基準	化学療法の経験を5年以上有する医師および専任の薬剤師がそれぞれ1名以上配置されている

薬剤師による説明の同意書

患者交付用

ID: @PATIENTID 患者氏名 @PATIENTNAME 様

<医師記載欄>

化学療法の詳細について薬剤師より説明を受けていただきます。

説明日 _____ 年 ____ 月 ____ 日 _____

医師名 @USERNAME _____

<薬剤師記載欄>

以下の項目についてご説明します。ご質問があれば、お気軽におきください。

1. 疾患名 _____
2. 治療内容 使用薬剤(レジメン) _____
3. 説明項目（別紙・パンフレット使用）
 - ☐ 効能・効果
 - ☐ 服用方法
 - ☐ 投与計画
 - ☐ 副作用の種類と対策
 - ☐ 日常生活での注意点
 - ☐ 副作用に対応する薬剤の使い方
 - ☐ 医療用麻薬の使い方（該当する場合）
 - ☐ 相互作用（該当する場合）
 - ☐ 口腔ケア
 - ☐ その他不明な点に対する説明

主治医からの指示に従い上記内容についてご説明しました。

ご不明な点があれば再度説明する機会を設けますので申し出てください。

説明日 _____ 年 ____ 月 ____ 日 _____

薬剤師名 _____

<患者記載欄>

日本医科大学付属病院 院長 殿

私は、薬剤師より化学療法について十分説明を受けるとともに質問する機会を得ました。

この説明により、予定されている化学療法及び関連する事項について理解しました。

日付 _____ 年 ____ 月 ____ 日 _____

患者氏名 _____

同席者氏名 _____ （患者との続柄 _____ ）

図2 同意書様式

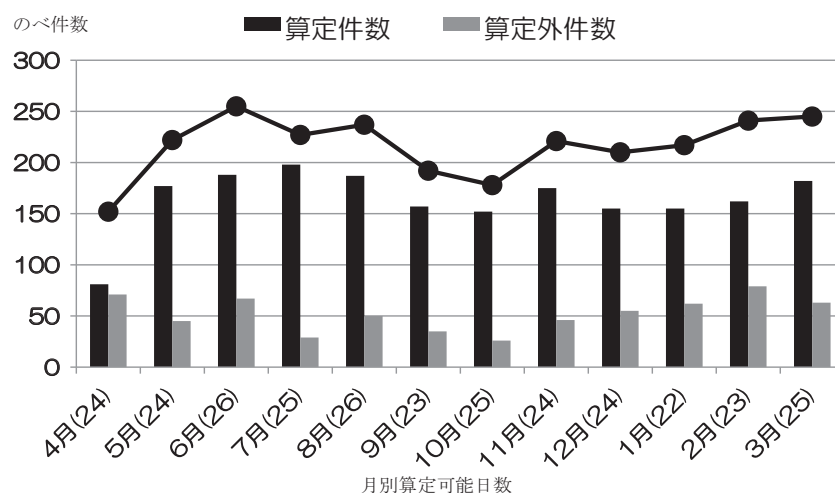


図3 2018年度がん患者指導管理料ハ算定件数

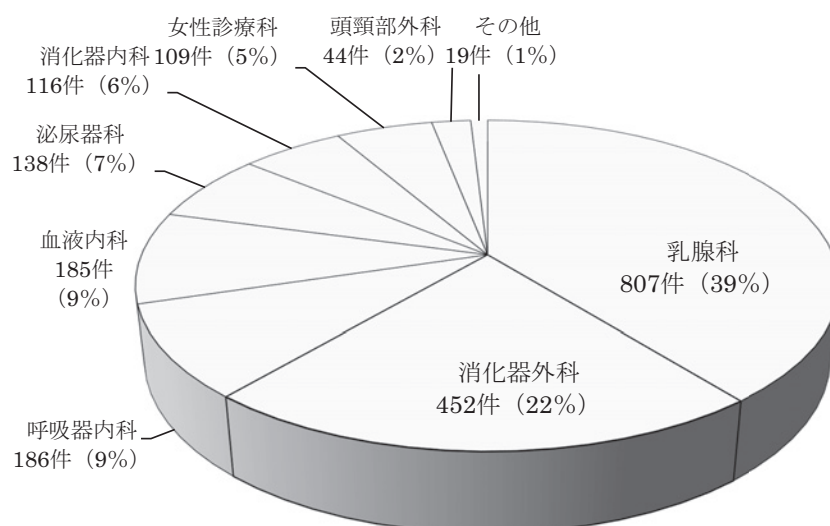


図4 がん患者指導管理料ハ算定件数診療科割合

がん患者指導管理料ハの算定件数

2018年度におけるがん患者指導管理料ハの算定件数は合計1,969件であり、月平均件数は164件(81～198件/月)であった(図3)。そのうち注射薬(注射薬と内服薬の併用療法含む)が約8割を占めていた。診療科別件数は、乳腺科が最も多く、次いで消化器外科、呼吸器内科、血液内科、泌尿器科の順であった(図4)。乳腺科が最も多いのは抗がん薬の導入が外来で行われるケースがほとんどであるためと考えられる。一方で、現状の制度では1人につき6回までしか算定が認められていないため、7回目以降は算定不可であること、また患者本人の理解力が乏しければ家族に説明

を行っても算定不可であるため、同じように十分な指導を実施しても算定が取れない「算定外件数」が増えている。算定外の月平均件数は60件(50～80件/月)であった(図3)。

1件あたりの所要時間は約20分であり、特に初回は患者の基礎情報(アレルギー・副作用歴、持参薬、健康食品・サプリメントの有無、仕事の有無など)を収集することから開始し、薬剤師が介入することに対する同意書を取得する必要があるため、より多くの時間を要する。

薬剤師外来の今後の課題

先程の算定件数で取り上げたように注射薬を含む治

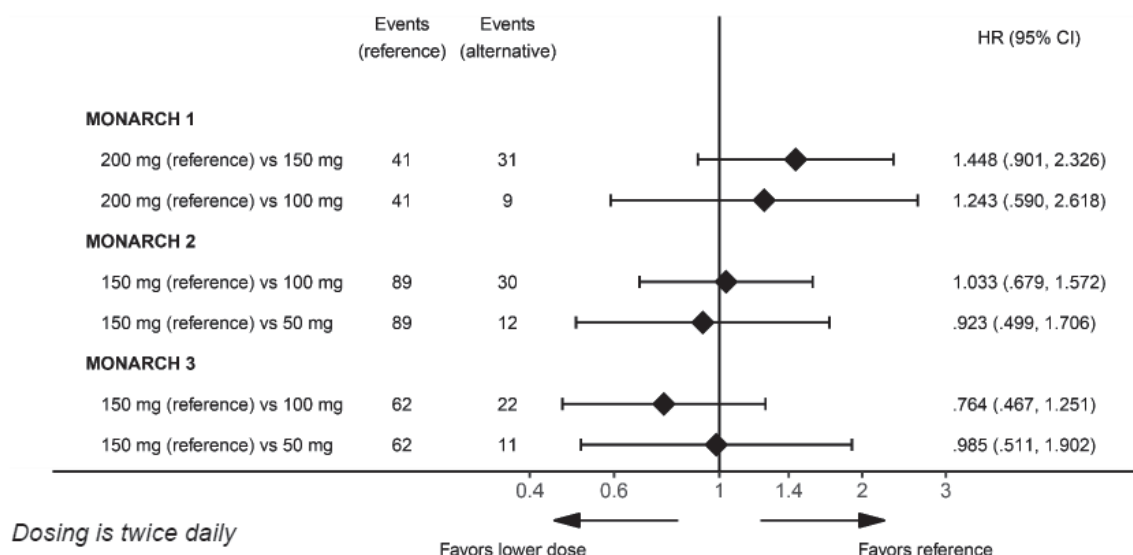


図5 アベマシクリブ減量が無増悪生存期間（PFS）に及ぼす影響について

療への算定件数が全体の8割を占めている。注射薬については外来化学療法室にて施行するため、患者への薬剤指導が行いやすいという利点がある。一方、内服薬については患者が外来化学療法室に来室する機会がないために、場所やタイミングなども含め薬剤指導をスムーズに実施できていない現状がある。院内処方であれば、調剤室の薬剤師から情報を入手し、投薬の際に面談を行うなど対策を講じているが、今後は医師からも新規導入患者については薬剤師外来の予約を入れていただくなどご協力いただきたいと考える。

症 例

薬剤師外来において筆者が介入した症例について以下に取り上げる。

60代女性乳がん術後再発でアベマシクリブ（サイクリン依存性キナーゼ（CDK4/6）阻害薬）導入となった患者である。パクリタキセル、ペバシズマブ併用療法施行後 Progressive Disease (PD) となり、アベマシクリブ 300 mg/day 開始となった。まず主治医から薬剤師外来の依頼があり、アベマシクリブの効能・効果、用法用量、副作用などについて説明を行った。Day 8では採血データでは骨髄抑制、肝機能障害、間質性肺炎などの有害事象の発現はなかったが、血清カリウム値が2.9 mEq/Lと低下しており、面談の際に下痢の訴えがあった。アベマシクリブが承認となったMONARCH試験では全グレードで約80%に下痢の発現があり、日本人集団に限ると約95%に認められている²³。アベマシクリブと下痢に関する機序は不明

であるが、Grade2（CTCAE v5.0）の下痢であり、ロペラミドが有効との報告があるため、アベマシクリブは継続しつつ、医師にロペラミド（1日2回1回1mg）の処方を提案し、症状が消失するまで使用するよう指導を行った。またカリウム値低下についてもスポーツドリンクなどの水分の摂取を促した。Day15の面談の際には、ロペラミドを正しく使用していたにも関わらず下痢はさらに悪化し、Grade3にまで及んでいた。MONARCH試験での統合解析によるとアベマシクリブの減量をして、無増悪生存期間（PFS）に差がないことが報告されている⁴（図5）。アベマシクリブ休薬を提案し、症状改善後は減量して再開することを提案した。Day28には下痢はGrade1にまで改善し、アベマシクリブ 200 mg/day に減量にて再開となった。その後は下痢は悪化することなく、症状がある時にはロペラミドを使用しながら治療継続となっている。

この経験からアベマシクリブ開始患者には下痢のリスクを考慮し、早期の段階からロペラミドを使用することが望ましいと考え、あらかじめロペラミドの処方を提案することとしている。

おわりに

外来において薬剤師が活躍するためには患者の服薬アドヒアランスや治療完遂率の向上に寄与する必要がある。そのためには多くの症例を経験し、患者それぞれの状況に応じて、常にベネフィットとリスクを想定した上で、副作用対策を講じるなど、治療介入を行う判断力が必要である（算定が可能な「がん専門薬剤師」

資格を取得するためには、50 症例のサマリ作成および試験合格が必須)。今後も勉強会や症例検討などを積極的に行い、医療に貢献できるより専門性の高い薬剤師を増やしていきたいと考える。

文 献

1. 国立がん研究センターがん情報サービス：がん登録・統計, 1. 日本の再診がん統計まとめ. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
2. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al.: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. J Clin Oncol 2017; 35: 2875-2884.
3. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al.: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol 2017; 35: 3638-3646.
4. Hope S, Rugo T: The association of early toxicity and outcomes for patients treated with abemaciclib. American Society of Clinical Oncology (ASCO); Chicago, IL 2018; June 1-5.

(受付：2019 年 7 月 2 日)

(受理：2019 年 10 月 7 日)

—原 著—

施策検討を可能とする首都直下地震を想定した 災害医療シミュレーション・システムの開発

布施 理美^{1,2} 鈴木 進吾¹ 布施 明² 林 春男³¹ 国立研究開発法人防災科学技術研究所災害過程研究部門主幹研究² 日本医科大学救急医学³ 国立研究開発法人防災科学技術研究所

Development of A Novel Disaster Medical Simulation System for Validating the Flow of Medical Support Activities Following A Major Tokyo Inland Earthquake

Rimi Fuse^{1,2}, Shingo Suzuki¹, Akira Fuse² and Haruo Hayashi³¹Disaster Resilience Research Division, National Research Institute for Earth Science and Disaster Resilience²Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nippon Medical School³National Research Institute for Earth Science and Disaster Resilience

Abstract

In the event of a major earthquake in the Tokyo metropolitan area, the number of people injured is predicted to be nearly 150,000 in Tokyo alone. Therefore, the Japanese government must be prepared to respond promptly by deploying medical teams and implementing appropriate medical systems in disaster-stricken areas with the support of base hospitals. Large-scale training of medical professionals is also required annually. Furthermore, all of these measures need to be validated. However, to date, no method has been established to validate measures for medical support activities after a disaster. In this study, we constructed a disaster medical simulation system using discrete-event simulation, reproduced the flow of medical support activities after a disaster, and quantified expected outcomes. The medical activity simulation was conducted in response to a hypothetical major earthquake in Tokyo. Results were assessed according to location by dividing Tokyo into the 12 districts specified as secondary medical districts by the Tokyo Metropolitan Government. The simulation time frame started from when an injury was first sustained due to the earthquake and concluded when all victims reached one of the following endpoints: admission to hospital, transport out of a staging care unit, or death. In this scenario, more than 3,000 yellow or red tag patients would be admitted to hospitals located in the Central Northeast and Central East districts of Tokyo, which is a very serious medical situation. In terms of load per hospital, affiliated hospitals in the Central East district can accept the largest number of yellow and red tag patients (more than 250) at one time, followed by affiliated hospitals in the Central South district, and disaster base hospitals and affiliated hospitals in the Central Northeast district. Under current assumptions for medical assistance, the disaster medical simulation system found that due to a lack of medical staff only 67.1% of yellow or red tag patients would survive a disaster through treatment, hospitalization, and wide-area medical transportation. In the future, it is hoped that this simulation system will be used to investigate and resolve bottlenecks for disaster medical care and to implement appropriate response measures.

(日本医科大学医学会雑誌 2019; 15: 170–181)

Key words: preventable disaster death, disaster response, medical relief team, wide area
medical transportation, disaster base hospital

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

E-mail: fuse@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

緒 言

首都直下地震の被害想定では、湾岸北部 M7.3 の場合、東京都における死者数 9,700 人、負傷者数 147,600 人と想定されている¹⁾。同地震に対し中央防災会議幹事会は、「首都直下地震における具体的な応急対策活動に関する計画」（令和元年 5 月 27 日）の「医療活動に係る計画」の趣旨のなかで、「多数の負傷者の発生」、「多数の要転院患者の発生」によって、急激に増大する「1 都 3 県の区域内の医療ニーズ」に対して、被災地内の「医療資源を最大限活用する必要がある」としている²⁾。そのために、「医療チームによる応援を迅速に行い、（中略）災害拠点病院を中心に被災地内の医療体制を確保する必要がある」あり、地域医療搬送、広域医療搬送を実施する必要があるとしている。同計画の中にはそのためにどのように災害派遣医療チーム（Disaster Medical Assistance Team, 以下 DMAT）が参集し、被災地内で任務付与され、災害拠点病院を支援し、重症患者を医療搬送するのかが示されている。しかしながら、想定される負傷者が同計画を実施することによって、発災後も災害関連死に陥らずに経過できるのかについての予測はこれまでなされていないのが現状である。

なお、本検討での災害関連死は、内閣府が定めた定義（2019 年 5 月）にある「当該災害による負傷の悪化又は避難生活等における身体的負担による疾病により死亡」のうち、“当該災害による負傷の悪化”が発災後の医療救護活動中に起こることによる死亡（以下、災害関連死 A とする）のみである、とする。一方、“避難生活等における身体的負担による疾病”によるものを災害関連死 B とするが、今回の検討では災害関連死 B は含まれていない。

現実に医療資源は有限であり、効果的な医療救護活動を行わないと、“防ぎえる災害死”は増えることが懸念される。

そこで、本研究では、首都直下地震における既存の災害想定のもと、有限な医療資源を効率的に活用して、災害関連死 A を減らすことを目的とした災害医療シミュレーションを構築し、その結果をもとに考察を加えた。

対象・方法

1. 災害医療対応シミュレーション

災害医療活動のシミュレーションを行うためには、以下のことを考慮する必要がある。まず、被災状況が想定できるシミュレーション・システムが必要で、建物・ライフライン等対応資源の被災状況も組み込めることが望ましい。災害医療対応は、医療機関、医療従事者、警察、消防、自衛隊など様々な機関・組織による対応からなる複合的なものである。

本研究では、以上の要件を考慮して、災害時の地域における医療機関活動の全体像をシミュレートし、資源の配分ルールや準備について検討する手法として、待ち行列タイプの離散事象シミュレーションを用いた。待ち行列シミュレーションとは、工場における生産シミュレーションや交通シミュレーションなどの分野で利用されてきたもので、例えば生産工程、道路走行、窓口で順番を待っている列の最大長や平均待ち時間などを予測するためのシミュレーションである。災害医療で後述する設定を行って、処置前、処置後、入院、広域医療搬送拠点などの混雑具合等を再現し、傷病者に手当てが施されない時間をカウントしてトリアージタグを変化させ、傷病者の転帰を決定すれば、設定した項目の有用性を検討することが可能となる。

災害医療対応における組織の多様性に鑑み、離散的に発生する事象に対して、複数の要素からなる複雑なシステムの挙動をコンピューター上で再現することを試みた。離散事象シミュレーションにおいては、システムの状態変化を引き起こす事象が不連続で離散的な時点において発生する。この事象の発生をトリガーとして、その事象に関連する処理を実行し、システム状態を変化させる。また、これと同時に指定時間間隔等のトリガーを設定し、次々に処理を連鎖させて、シミュレーションを進めていく。

災害時の医療活動に、離散事象シミュレーションを当てはめると、不連続で離散的な時点において発生する事象は“傷病者の病院への到着”である。この事象をトリガーとして、医療活動の全体を構成する各医療機関では、トリアージ・医療処置が行われた後に、当該病院で受け入れるか、他の病院あるいは広域医療搬送拠点（Staging Care Unit, 以下、SCU）へ転送するかなどが判断され、実行される。これによって、システムとしての各病院の状態、具体的には傷病

者数などが変化する。

医療機関が医療処置を開始するためには医療スタッフなどが、他の医療機関等へ転送するためには救急車などが、資源として必要となる。離散事象シミュレーションでは、これらの資源については、要求者に先着順または優先順位順に割り当てられ、要求者は資源が割り当てられるまで待機しなければならない。すなわち、傷病者は対応する医療機関が決定したら医療スタッフを要求し、医療スタッフが空くのを待ち、割り当てられたらそれをトリガーとして、続く医療処置に進むことができる。

さらに、医療処置には時間がかかるため、処置に要する時間を待って、傷病者は次の行動、すなわち入院や搬送に移る。このように、傷病者の発生、スタッフの割り当て、処置にかかる時間経過、入院や搬送に至る一連の医療活動を追って、シミュレーションを進めるものである。その中で、有限な資源を考慮しながら、システム総体としての医療活動が分析可能である。

本研究では、離散事象シミュレーションを実施するために、プログラミング言語 Python を利用し、当該言語の離散事象シミュレーションライブラリ SimPy を組み込んで、医療活動シミュレーションを構築した。

2. シミュレーションの手法

本研究では、首都直下地震発生時における東京都の範囲を対象として医療活動シミュレーションを行う。シミュレーションの時間軸としては、地震による傷病者の発生から、全傷病者が医療機関に入院するか SCU から域外へ搬送されるか、あるいは死亡するまでを扱うこととした。シミュレーションを行う上で必要な各医療機関の対応の流れについては、東京都福祉保健局が2018年3月に公表した災害時医療救護活動ガイドライン（第2版）に規定されているものに沿って定義することとした³。

(1) 傷病者の発生

首都直下地震の想定として、2004年に内閣府が公表した東京湾北部地震を用いる。まず、この地震によって各医療機関にくる傷病者を仮定する必要があるが、詳細な被害分布は公表されていないため、以下の方法で求めることにした。

まず、東京湾北部地震として想定されている地表面最大速度 (PGV) 分布から、童らの木造建物の揺れによる被害の算定式を用いて建物被害率を算出する。次に、これと2010年国勢調査地域メッシュ統計の「住宅の建て方別住宅に住む一般世帯」に関する項目の

中、一戸建て世帯数、長屋建世帯数、及び1・2階共同住宅世帯数の合計値の分布を掛け合わせることで、木造建物被害を算定する。そして、ここでは、「首都直下地震の被害想定項目及び手法の概要」（中央防災会議）に準じて、木造建物被害の分布と、傷病者の発生分布を同等と仮定し、傷病者総数を木造建物被害の分布に応じて按分して、傷病者発生分布とした⁴。ただし、傷病者総数は、医療機関での入院や集中治療が必要となるものに限定するため、重傷者数の値を用いた。

次に、この傷病者数分布から、各医療機関に来院する傷病者数を、傷病者が負傷した地点の最も近い医療機関に来院するという仮定のもとに算出した。また、1995年の阪神・淡路大震災における傷病者の医療機関到着の時間的推移に関する記録を参考に、地震発生から24時間以内に全傷病者数の36%、24時間から48時間以内に18%、以降1日ごとに9%という割合で受診するように、各医療機関を受診する傷病者をランダムな時間間隔で発生させ、シミュレーションを実施した⁵。

医療機関を受診し、入院等の処置が必要となる傷病者のうち、トリアージタグの色が赤となるような重症者の比率は、2割程度になることがわかっている⁶。このことから、本研究では、傷病者の医療機関受診時の状態を、トリアージタグの色で、赤、黄がそれぞれ1:4の比率となるように設定した。緑及び黒は考慮していない。

(2) 傷病者の処置

医療機関に到着した傷病者の到着後の処置は次の通りとした。まず、医療機関は到着した傷病者に対して最初にトリアージを実施する。ガイドラインに示された超急性期に想定される傷病者の流れに従って、黄タグとされた傷病者については、そのまま次のステップに移る。赤タグとされた傷病者について、その傷病者のいる病院が拠点病院であれば、次のステップに移る。連携病院であれば、拠点病院に搬送し、次のステップに移る。ここで、搬送先の拠点病院は同じ医療圏内の病院とし、搬送するためには当該拠点病院の医師1名と看護師1名（以下、このユニットをスタッフという）及び救急車を必要とする。次に、それぞれ病院において処置を行う。処置を行う際にはスタッフが1ユニット必要であるとし、傷病者はスタッフが割り当てられるまで待機する。スタッフの割り当ては拠点病院においては赤タグの者を優先して割り当て、赤タグの者がいなくなれば黄タグの者に割り当て、あるいは余っていたら割り当てる。処置にはステー

タスに応じてそれぞれ3. で設定する時間を必要とする。

(3) 傷病者の処置後

処置後、傷病者は病院内の処置後待機場所にて待機する。病院は病床に空きがある場合、処置後待機場所にいる患者を入院させる。入院させる場合は、患者1人につき1ベッドと、急性期一般病棟の看護基準を参考に患者7人につき、1ユニットのスタッフを必要とする⁷。拠点病院においては、入院できる者は赤タッグの者のみとする。

また、病院は、処置後待機場所にいる患者数と、処置待ちの患者数を比較し、処置後待機場所にいる患者数が多くなった場合、SCUの空きを確認し、患者1人あたりスタッフ1ユニットと、救急車1台を割り当て、SCUに搬送する。この場合も、拠点病院においては赤タッグを優先して搬出する。さらに、処置待ちの患者がいなくなり、スタッフに余裕が出てきた場合、入院している患者を同様にSCUに搬送する。

(4) 傷病者の地域医療搬送

傷病者は、次の場合に、搬送が必要となる。1. 連携病院で赤タッグのステータスであり、拠点病院での処置が必要である場合、と2. 連携病院および拠点病院において処置が完了している、または入院済みでSCUへの後方搬送が必要な場合、である。搬送には、スタッフ1ユニットと救急車1台が必要となる。

これらの場合における搬送の優先順位付けは、医療圏単位で先着順に実施するものとする。医療圏の拠点病院は、スタッフおよび救急車に余裕がある場合、医療圏の連携病院から拠点病院への搬送待ちリストの順位が上位のものから順に、搬送するものとする。それでもまだスタッフや救急車に余裕がある場合は、SCUの定員に空きがあればSCUの搬送待ちリストの上位のものから順に、他の拠点病院や連携病院からSCUへ搬送するものとする。

(5) 傷病者の広域医療搬送

SCUに搬送された患者については、患者4人につき先着順にSCUのスタッフ1ユニットを割り当て、ヘリコプター1台を使用して、遠方に転送することとした²。遠方に転送するためにかかる時間は次項で設定するものとする。

(6) 傷病者のステータスの変化

傷病者は、スタッフの割り当てがない場合、時間が経過すると、ステータスが悪化していくものとする。

傷病者が病院に来院した時点を経点として、スタッフが割り当てられない限り、時間経過とともに、黄タッグから赤タッグ、赤タッグから黒タッグと状態が悪化

するものとする。状態が悪化するまでの時間はそれぞれ3. で設定するものとする。すなわち、未処置のままスタッフが割り当てられない場合、一定時間経過後、死亡する。

次に、処置が終わった時点を経点として、入院又は、SCUに向けて搬送が開始されるまで、再度時間経過に従って、ステータスを変化させる。処置後のステータスは処置前のステータスと同じとし、ステータスに応じてステータスが変化するまでの時間を次項のとおり設定する。

(7) 医療救護班の投入

医療救護班は、次項で設定する医療救護班総数のパラメーターを元に一定間隔で医療救護班集結拠点に到着するものとする。医療救護班集結拠点に到着する医療救護班の中には、次項で設定する比率パラメーターに基づいて救急車付きの医療救護班があるものとする。医療救護班集結拠点に到着した医療救護班は1時間おきに、災害医療コーディネーターの采配に基づいて、各拠点病院・連携病院または各SCUに投入されるものとする。

災害医療コーディネーターの采配として、医療救護班を各拠点病院・連携病院または各SCUに投入する際のルールは下記の通り定義した。

医療救護班を拠点病院へ配置する際は、処置や搬送を要する傷病者数が最多となる拠点病院へ1隊配置し、配置後、同様の操作を繰り返す。この操作を集結拠点に留まっている医療救護班がいなくなるか、もしくは処置/搬送を要する傷病者が全病院で0になるまで繰り返す。医療救護班をSCUに配置する際は、次の順で満たしていくものとする。

- 1) 当該SCUの指揮者となる医療救護班1隊
- 2) 当該SCUのヘリコプター数分の医療救護班
- 3) 当該SCUの定員4人に対して医療救護班1隊

なお、救急車付き医療救護班を配置する際は、拠点病院への配置を優先とし、救急車を持たない医療救護班を配置する際は、SCUへの配置を優先するものとする。

3. シミュレーションのパラメーター設定

本研究で開発したシミュレーションの手法は前項に示したとおりであるが、その中で、パラメーターとして、変更できるように設定した項目について本章で記述する。2. で記述したものが医療機関等の動きのルールであるのに対して、これらのパラメーターは戦術的に可変であるものが多く、ルールを決めた時に、どのくらいの資源等を準備すべきかなどの検討を行うこ

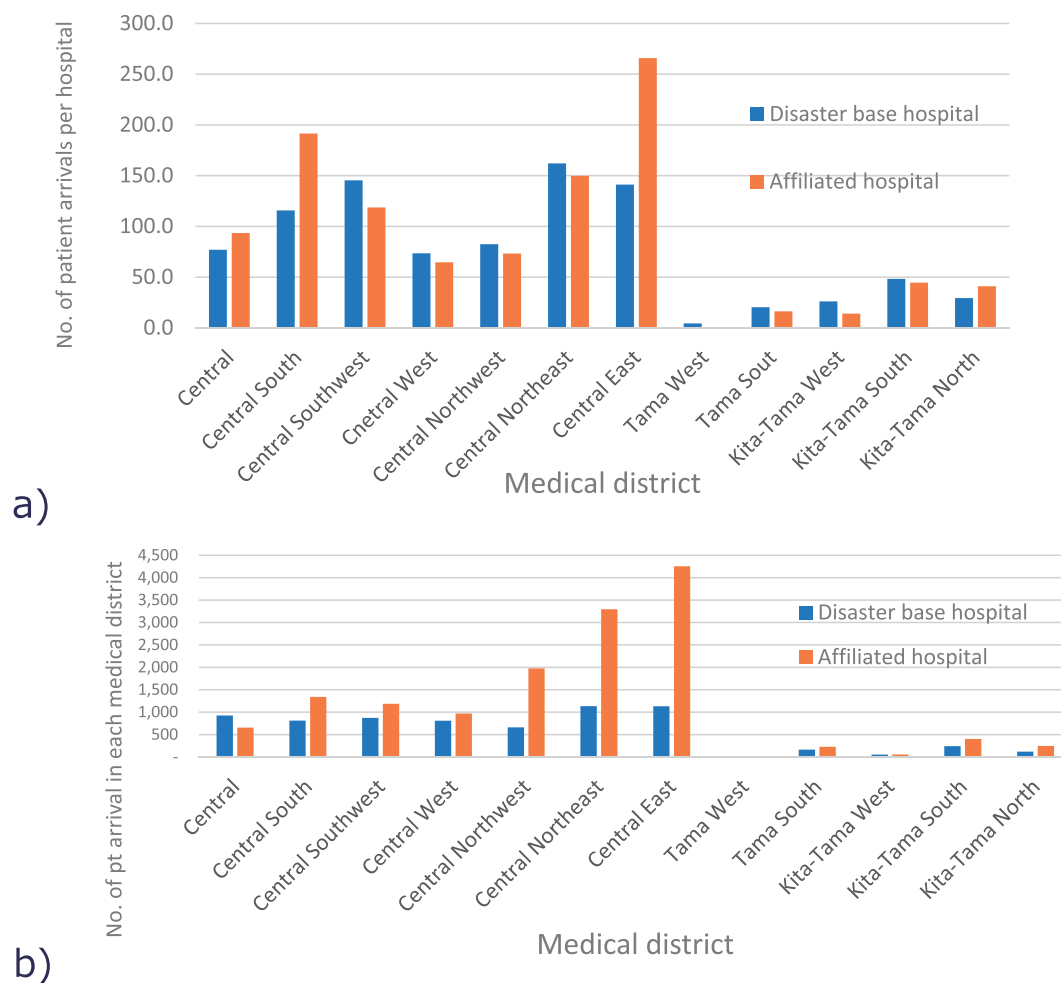


Fig. 1 a) Number of patient arrivals per hospital in each medical district, b) Number of patient arrivals in each medical district

とができるようになっている。

(1) 傷病者のステータス変化に関わるパラメーター

傷病者のステータス変化する時間については、「外傷死の3つのピーク」の早期死亡のヤマが2時間弱にピークがあることを参考として、以下のように仮定した⁸。黄タグの傷病者が未処置のまま時間が経過し、赤タグにステータス変化するまでの時間は、24時間後に90%が赤タグに変化する指数分布とした。赤タグの傷病者が未処置のまま時間が経過し、死亡するまでの時間は、平均3時間、標準偏差0.5時間の正規分布に従うものとした。黄タグの傷病者が処置後、入院も後方搬送もできずに時間が経過し、赤タグに変化するまでの時間は平均24時間、標準偏差1時間とした。赤タグの傷病者が処置後同様に死亡するまでの時間は、平均4時間、標準偏差0.5時間の正規分布に従うものとした。

(2) 医療資源に関わるパラメーター

各医療機関の初期スタッフ数は、平常時の東京都の

医療機関の100病床数あたり常勤医師数を参考として15.0スタッフとし、3交代で対応に当たるものとした⁹。このパラメーターを変更させることで、災害対応時の人的資源を増減することによる効果を算定でき、この対策の必要性を検討することができる。

各医療機関の災害時に新たに受け入れ可能な人数は、災害拠点病院の指定要件から平常時の各医療機関の病床数の1倍とした。このパラメーターを変更することで、地域内に傷病者を留めるか、地域外に転送するかの対応を検討することができ、域内の収容力に関する対策を検討することができる。

地域内の救急車の初期台数は、東京消防庁の救急車運用数が253台(2017年実績)であることを参考に、拠点病院81に対してそれぞれ3台として243台とした¹⁰。このパラメーターを変更することで、病院間や病院とSCU間の搬送に対策を行う必要性を検討することができる。

地域内を救急車が移動する際の移動速度は、人口密

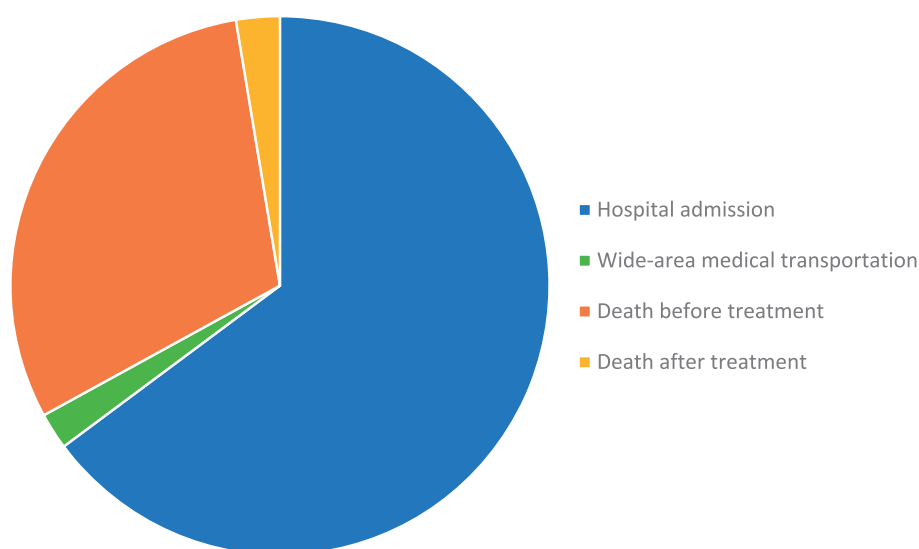


Fig. 2 outcomes of patients after medical support activities

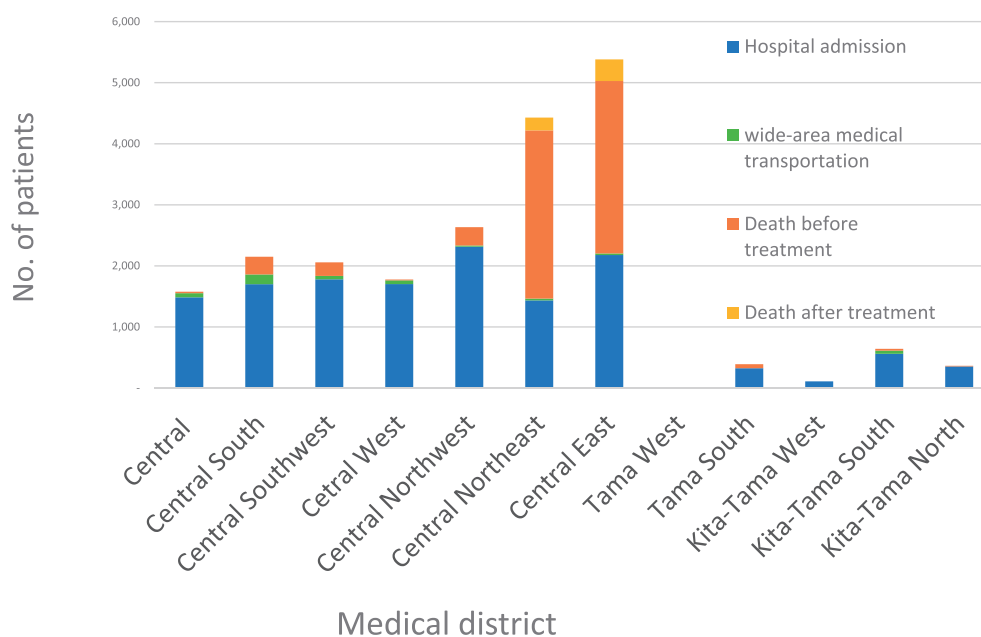


Fig. 3 Patient outcomes in each medical district

集地域の混雑時旅行速度を参考に 20km/hr とした。このパラメーターにより、域内の交通の啓開の必要性が検討できる。

期間内に参集する医療救護班の総数は、厚労省研究班の検討で DMAT が 250 隊としているのを参考として、現在、隊数が増加し DMAT 以外の医療救護班も参画するとして 350 隊とした²。このパラメーターを変更することで、医療救護班を増やす必要性の検討が可能となる。各 SCU の定員、ヘリコプター数はこれまでの訓練実績を参考にそれぞれ 20 人、2 機と設定した。また、各 SCU からヘリコプターが域外の医療

機関に傷病者を搬送し、SCU に戻ってくるまでの往復にかかる時間は、3 時間と設定した。これらのパラメーターにより、域外への搬送力を強化する対策の有効性が検討できる。

結 果

Fig. 1 は東京の 12 医療圏別の来院傷病者数及び、12 医療圏別の 1 病院あたりの来院傷病者数を示している。医療圏別では区東北部・区東部の連携病院に 3,000 人を超える黄タグ/赤タグの傷病者が来院する極

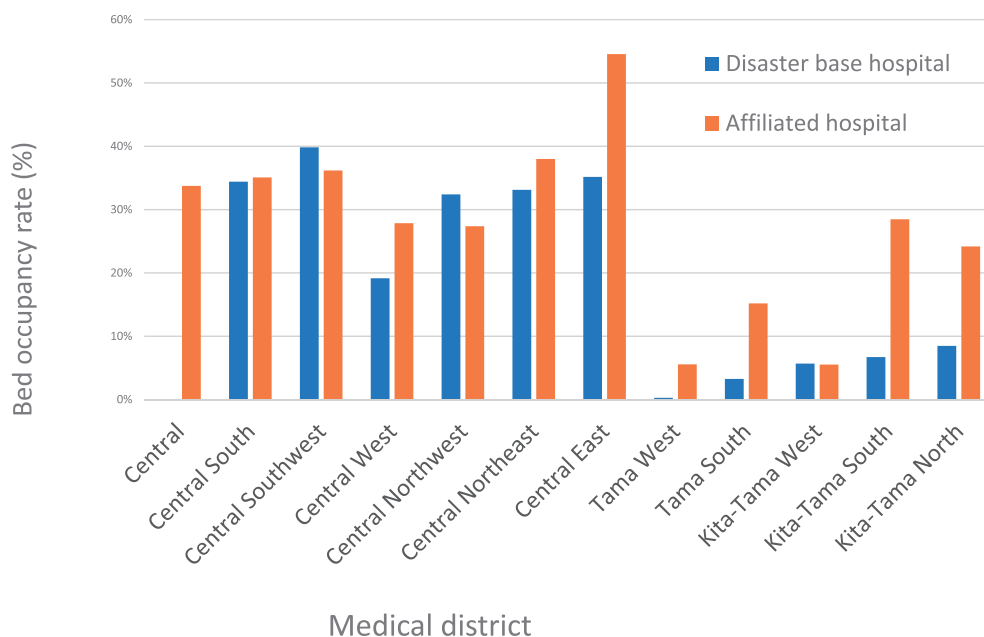


Fig. 4 Bed occupancy rate in each medical district

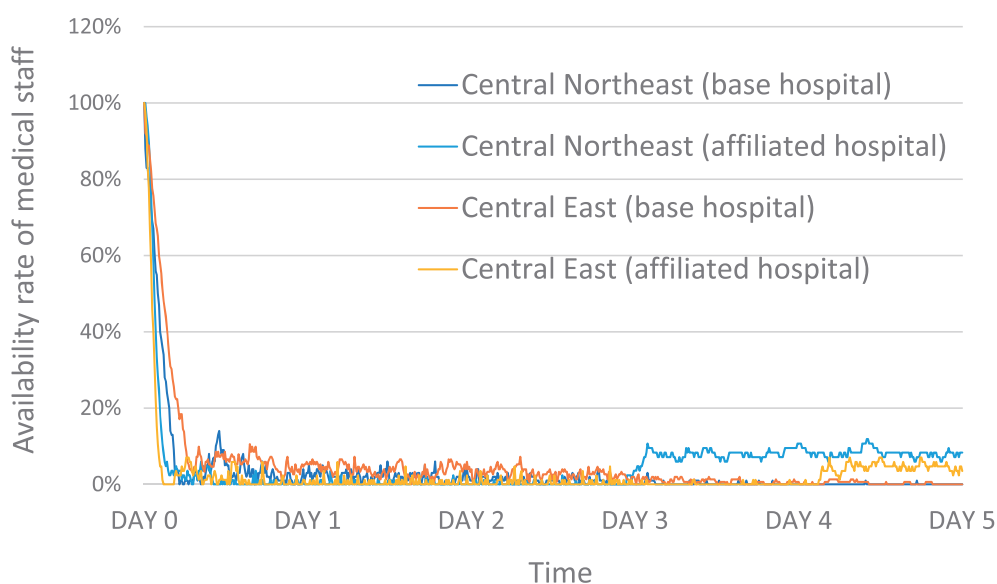


Fig. 5 Availability rate of medical staff in the Central Northeast and Central East medical districts

めて深刻な状況であることがわかる。1病院あたりの負荷をみてみると、250人を超える黄タッグ/赤タッグを受け入れることになるのは区東部の連携病院であり、続いて区南部連携病院、区東北部拠点病院/連携病院と続き、直近の病院を受診する場合には3医療圏の連携病院に相当な負荷がかかっていることがわかる。

次に医療救護活動を行った傷病者の転帰を示す(Fig. 2)。ここで“入院 (Hospital admission)”は医療機関での処置が完了し、域内の医療機関に入院する

ことができた傷病者数，“広域搬送(Wide-area medical transportation)”は医療機関での処置が完了し、域外に搬送が完了した傷病者数，“処置前に死亡 (Death before treatment)”は傷病者の当初の医療機関到着から設定した時間内に処置に着手できず死亡とした傷病者数，“処置後に死亡 (Death after treatment)”は傷病者の処置は完了したが、設定した時間内に入院または域外搬送ができず死亡とした傷病者数とした。本シミュレーションの設定条件下においては、全傷病者(21,520人)のうち医療機関で処置ができたのは、

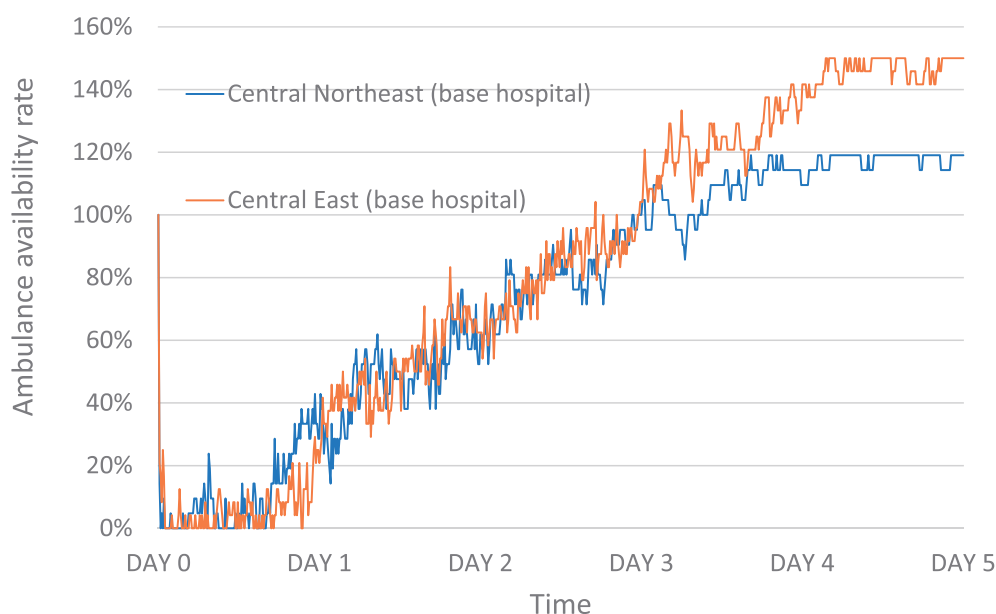


Fig. 6 Ambulance availability rate in 2 medical districts (Central Northwest and Central East) up to 5 days after the earthquake

14,986人(69.6%)にとどまり、67.0%にあたる14,422人は生存可能であった。また、処置が完了した傷病者(14,986人)のうち564人、3.8%は入院/広域搬送ができずに時間が経過してしまっている。傷病者の転帰を医療圏別に示したのがFig. 3である。傷病者が多数発生すると想定されている区東部/区東北部での処置前死亡が際立っている。

医療圏別に病床利用率を示したのがFig. 4であるが、区東部連携病院で病床利用が50%を超える程度で、それ以外の地域での病床利用は40%以下にとどまっていた。

医療スタッフの待機割合を処置前死亡の多い区東部/区東北部でみると発災当日の早い時点で待機者がいなくなる状況となり、医療救護班が支援に入っても人的リソースが圧倒的に不足している(Fig. 5)。ここで、Fig. 5以降の横軸でDay0と表示があるのは発災当日とし、Day1が発災翌日を示し、以降、Day2、Day3と続く。救急車両についてはDay1から待機車両が出現し日を追うごとに待機割合が上昇している(Fig. 6)。区東部/区東北部の処置前死亡の2時間当たりの推移と累積数をFig. 7-a, Fig. 7-bに示す。処置前死亡のピークはDay1からDay2にあり、発災後72時間以内の早期に多くの処置前死亡が起きている。同時期に処置待ち患者、処置患者のピークがある(Fig. 8-a, Fig. 8-b)。そのあとDay3頃から入院・搬送待ち患者数が増え始め(Fig. 9-a)、Day4頃から処置後死亡者が増え始めることが明らかとなった(Fig. 9-b)。

考 察

これまでの災害医療施策は過去の災害の教訓に基づくあるべき論によって計画が立案され、その計画に基づいて訓練が行われ、訓練の反省に基づいて施策が改善されていくという手法で行われてきている。阪神・淡路大震災(1995年)を一つの起点とし東日本大震災(2011年)等の自然災害で得られた教訓をもとに現在の災害医療体制は構築されている。災害拠点病院の整備、DMATの創設など阪神・淡路大震災以降の災害医療体制の確立は大きな進展である。一方、同震災で重要であると指摘された広域医療搬送の体制が整備され、毎年のように内閣府が主催して大規模に広域医療搬送訓練が行われているが、首都直下地震のような甚大な被害が想定される自然災害に対して広域医療搬送がどこまで有効なのか、災害医療対応の全体像からデータを算出して議論する手段が今までなかった。今回、我々が開発した災害医療シミュレーション・システムは、首都直下地震で想定される任意の震源地、任意の深さ、任意のマグニチュードから人的被害データが自動算出される開発済みのプラットフォーム上に、発災後の医療対応のフローを、待ち行列タイプの離散事象シミュレーションとして、再現させ、転帰を生存(入院/広域医療搬送)、死亡(処置前・後死亡)で算出して、施策の有効性を検討可能としたシステムである。このようなシステムは災害医療対応の分野で

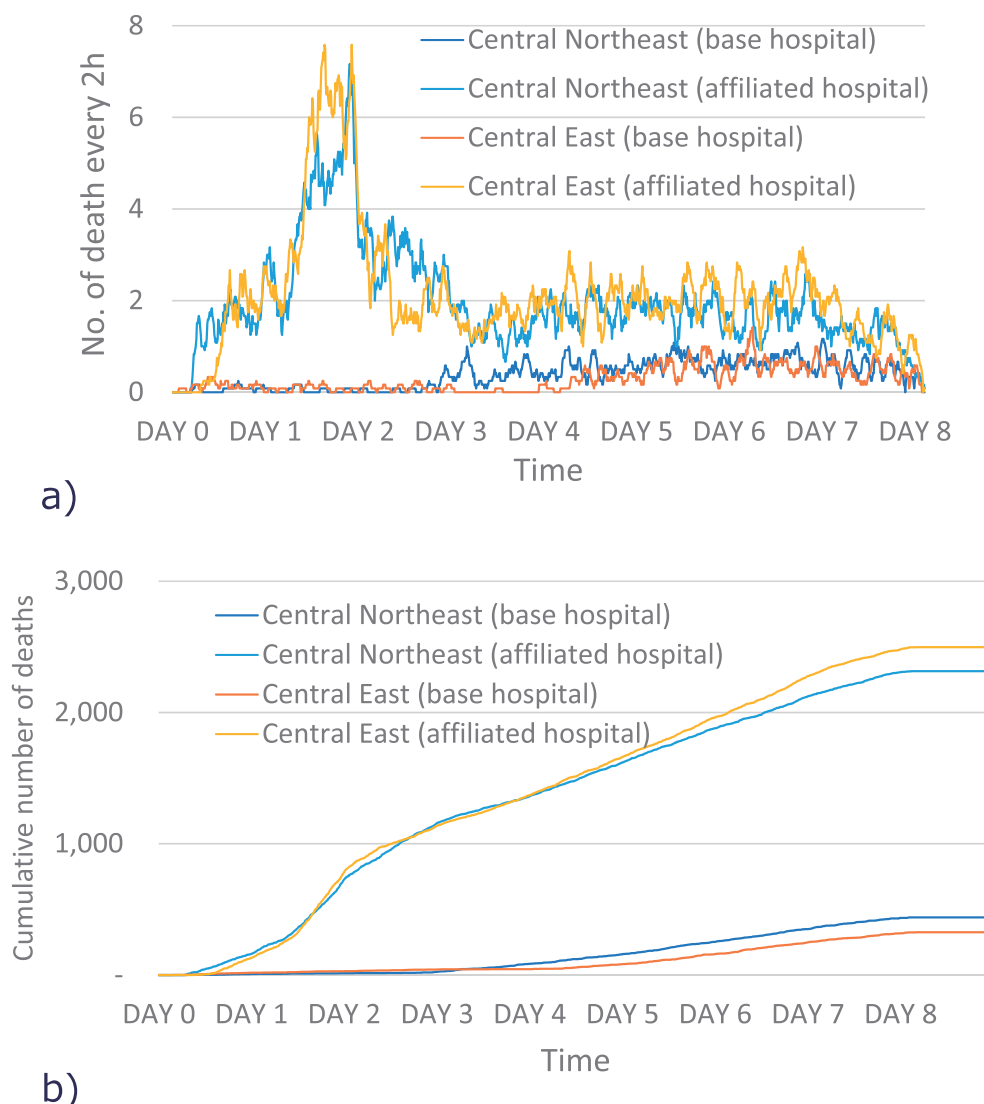


Fig. 7 a) Number of deaths every 2 h up to 8 days after the earthquake, b) Cumulative number of deaths before treatment up to 8 days after the earthquake

は皆無であり、本システムを活用することにより初めて、施策の有効性をデータで検討することが可能となった。

被害想定で示される人的被害の数字は、死者数、負傷者数とそのうちの重傷者数のみである。想定されるタイプの地震規模の大きさはこれらの数字から容易に想像できるが、それ以上の情報は得ることができない。人的被害の数字は発災直後のものであり、その後の時間経過のなかでさまざまな医療対応状況において負傷者数/重傷者数がどのように推移するのかについて算出されたデータはない。それは災害医療対応の全体を俯瞰できるシミュレーションが存在しなかったからである。これまで、災害関連死 A、すなわち“防ぎえる災害死”をどのように 0 にするのか、全体像から客観的に検討する術がなく、実地訓練で検証した

“パーツ”を組み合わせるしか方法がなかった。今回、開発した手法を用いて、【対象・方法】で記述した内容でパラメーターを設定した場合に、“当該災害による負傷の悪化が発災後の医療救護活動中に起こって死亡”する災害関連死 A がいつ、どのように起こるのかが明らかとなった。災害関連死 A は発災早期の発災後 72 時間以内に発生しており、多くは処置をする前に医療救護班の不足によって、処置を行わずに発生することが明らかとなった。これは現在の施策に大きく影響する。すなわち、これまでの災害医療対応は医療救護班が支援に入る際に、災害拠点病院の支援、広域医療搬送の体制確立に医療救護班が配置され、同部分の機能強化を災害医療の体制強化としている傾向がある。このことに異論はないものの、今回のシミュレーションで明らかになったのは、災害拠点病院の支援、

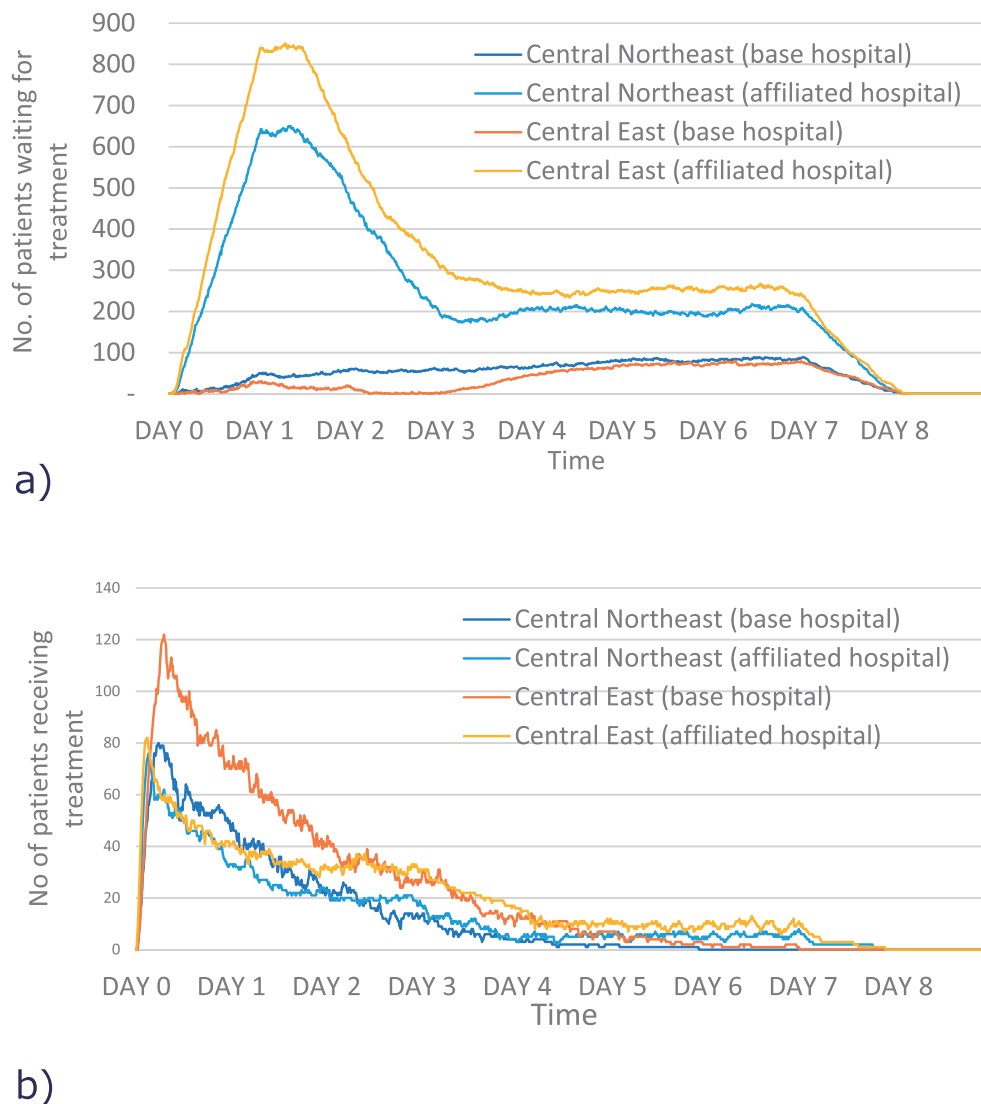


Fig. 8 a) Number of patients waiting for treatment up to 8 days after the earthquake, b) Number of patients receiving treatment up to 8 days after the earthquake

広域医療搬送の体制確立という現在の施策と比較検討した場合、災害関連死 A は災害拠点連携病院に傷病者が殺到している超急性期に発生しており、災害関連死 A を防ぐためにはより早期により多くの医療救護班を投入しないといけないということである。災害関連死 A を防ぐボトルネックは、現在、対策を重点的に講じている広域医療搬送や災害拠点病院のステップより前に存在しており、そのボトルネックを解消しない限り、重点的に施策を講じているステップにつながらないのではないかとこの危惧が生じる。実際に、Fig. 4 が示すように新規に受け入れ可能な人数を平常時病床数分としてもその全部が埋まることは時間経過の中でなく、病院間搬送に使用する救急車も発災当日こそ待機車両がないほど運用されているものの、発災翌日から待機車両が出現していることがわかる。一方、医

療救護班が支援に入っても被災地内の人的リソースは時間経過中、圧倒的に不足している状況が続いている。この状況下で処置ができない傷病者があふれ、処置前死亡が著しく増加し、そのあとのフェーズから入院・搬送待ち傷病者数が増え始め、入院できず、かつ搬送できない処置後死亡が増加していることが結果からみてとれる。

災害関連死 A を 0 にすることを目標とした場合、発災現場からの傷病者の流れに沿って、ボトルネックを一つ一つ丁寧に解決していかなければならない。ボトルネックが前に存在しているのに、後方の対策を講じるのは合理的ではない。最初に存在するボトルネックを解消させ、解消後に新たに生じるボトルネックを究明し、その新たなボトルネックを解消するということを繰り返す手法で、丹念に検討を重ねることが肝要

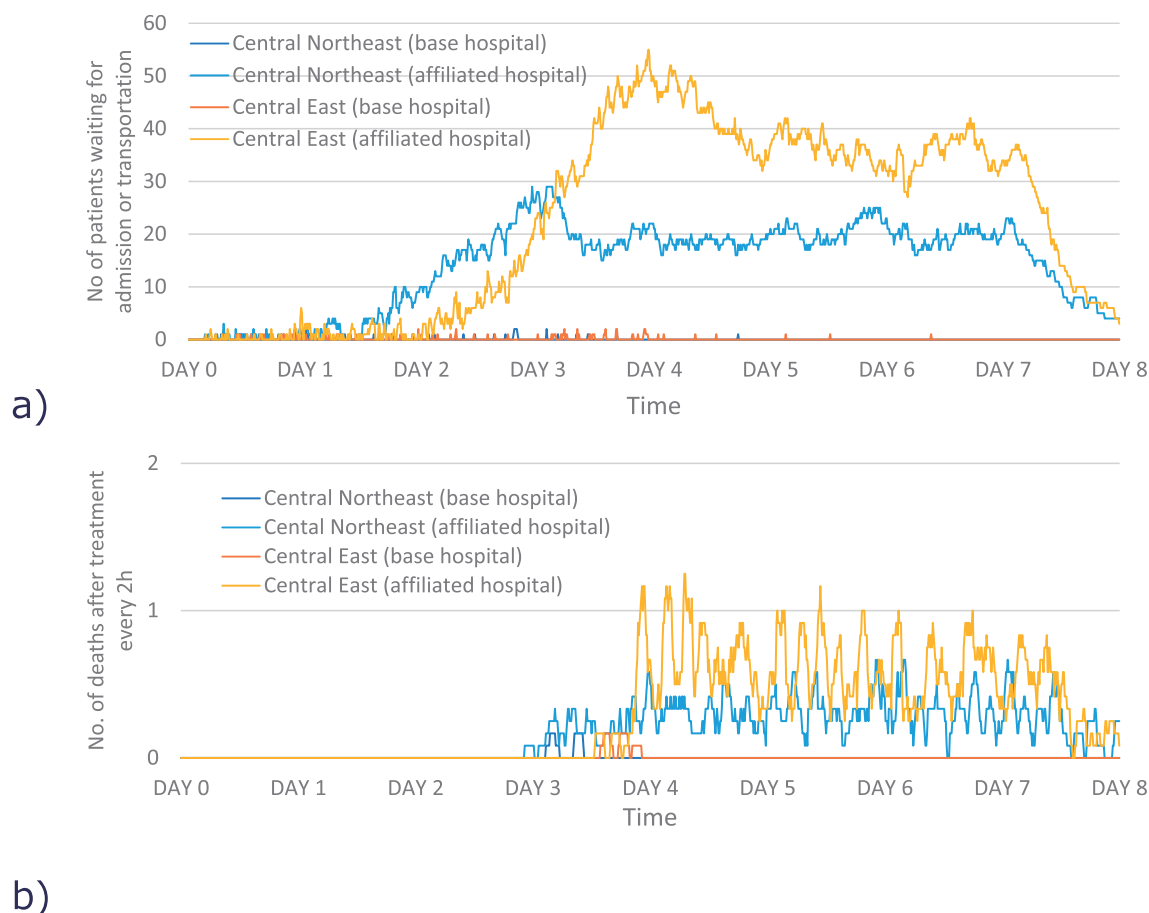


Fig. 9 a) Number of patients waiting for admission or transportation up to 8 days after the earthquake, b) Number of deaths after treatment every 2 h up to 8 days after the earthquake.

である。

今回の検討で明らかになったのは、圧倒的な人的リソースの不足である。しかも、早期、大量に投入しないとイケない。今回の検討では医療資源については人的リソースに付随するという仮定で行っているため、実際には人的リソースを投入する際には、同様に医療資源の投入も必要である。つまり、早期、大量に人的リソース、医療資源を投入しないと最初のボトルネックは解消されない。しかし、これを行うのは相当な困難があることが容易に想定されるため、ほかにも追加的に行える解決手法がないか十分な検討が必要である。

本検討での主な Limitation は次の通りである。

1. シミュレーション・システムのため、現実をそのまま反映しているわけではない。現実により近づけるため、今後、さらにシステムを精緻化する必要がある。
2. 病院の建物被害・ライフライン（水、電気など）の使用制限は今回、反映していない。現実はより厳しい状況であると想定される。

3. 支援病院は計算に入れていないので、連携病院への負荷が変動する可能性がある

結 論

災害医療シミュレーション・システムの開発で災害医療対応の全体を時間経過とともに俯瞰することが可能となり、パラメーター設定を変えてシミュレーションを繰り返し行うことで、より効果的な施策検討を短時間で行うことが可能となった。今後、本シミュレーション・システムを活用し、災害医療対応のボトルネックの究明と解消の検討を行って、施策に反映することが望まれる。

文 献

1. 東京都：東京都の新たな被害想定について。 https://www.bousai.metro.tokyo.lg.jp/_res/projects/default_project/_page_001/000/401/20120418gaiyou.pdf（最終アクセス 2019.7.31）。
2. 中央防災会議幹事会：首都直下地震における具体的な応急対策活動に関する計画。 http://www.bousai.go.jp/jishin/syuto/pdf/syuto_oukyu_5-1.pdf（最終アクセス

- 2019.7.31).
3. 東京都福祉保健局：災害時医療救護活動ガイドライン（第2版）。http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/iryo/kyuukyuu/saigai/guideline.files/hyosi_guideline2.pdf（最終アクセス 2019.7.31）。
 4. 中央防災会議：首都直下地震の被害想定項目及び手法の概要。http://www.bousai.go.jp/jishin/syuto/taisaku_wg/pdf/syuto_wg_butsuri.pdf（最終アクセス 2019.8.13）。
 5. 田中 裕：吉岡敏治，田中 裕，松岡哲也，中村 顕編：阪神・淡路大震災の患者動態（初動体制と患者転送の実態）。集団災害医療マニュアル。2000; pp 43-50, へるす出版 東京。
 6. 阿南英明：分担研究報告“首都直下地震発生時の神奈川県における DMAT の対応に関する研究”（平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金。地域医療基盤開発推進研究事業「首都直下地震に対応した DMAT の戦略的医療活動に必要な医療支援の定量的評価に関する研究」（研究代表者：定光大海）。2015; pp 47-56。
 7. 厚生労働省保健局医療課：平成 30 年度診療報酬改定の概要。医科 I。<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000198532.pdf>（最終アクセス 2019.7.5）。
 8. 一般社団法人 JPTEC 協議会：JPTEC ガイドブック。改訂第 2 版，2016; pp 7-9, へるす出版 東京。
 9. 東京都福祉保健局：平成 28 年医療施設（動態）調査・病院報告結果報告書。http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/kiban/chosa_tokei/iryosisetsu/heisei28nen.html（最終アクセス 2019.7.5）。
 10. 東京消防庁：救急活動状況。<http://www.tfd.metro.tokyo.jp/ts/ems/page01.html>（最終アクセス 2019.7.5）。

（受付：2019 年 8 月 8 日）

（受理：2019 年 8 月 26 日）

—症例報告—

乳癌術後半年で骨髄癌症を呈し急速な転帰で死亡に至った1例

関 奈紀¹ 横山 正¹ 丸山 弘¹
牧野 浩司¹ 吉田 寛² 武井 寛幸³

¹日本医科大学多摩永山病院消化器・乳腺・一般外科

²日本医科大学付属病院消化器外科

³日本医科大学付属病院乳腺科

A Case of Bone Marrow Carcinomatosis Developing 6 Months after Surgery for Breast Cancer and Resulting in Rapid Death

Natsuki Seki¹, Tadashi Yokoyama¹, Hiroshi Maruyama¹,
Hiroshi Makino¹, Hiroshi Yoshida² and Hiroyuki Takei³

¹Department of Gastrointestinal, Breast and General Surgery, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

²Department of Gastrointestinal and Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Nippon Medical School Hospital

³Department of Breast Oncology, Nippon Medical School Hospital

Abstract

A 52-year-old woman diagnosed at our hospital with breast cancer (ER-/PgR-/HER2-) with lymph node and bone metastasis was given systemic chemotherapy with epirubicin plus cyclophosphamide and zoledronic acid. This proved ineffective, so breast-conserving surgery with axillary lymph node dissection was performed for the purpose of local control and pathological evaluation. The pathological therapeutic effect was classified as grade 1, and the endocrine receptor status changed to positive. After surgery, the patient received chemotherapy with docetaxel plus cyclophosphamide twice and paclitaxel twice. Endocrine therapy was subsequently administered. One month after the start of endocrine therapy, the patient experienced pain throughout her body and fatigue, and a blood test showed thrombocytopenia. A bone marrow biopsy led to a diagnosis of disseminated carcinomatosis of the bone marrow resulting from metastatic breast cancer. Her symptoms did not improve even after hospital treatment, and she died 6 months after the breast surgery. This case of breast cancer resulting in rapid death from disseminated intravascular coagulation (DIC) caused by disseminated carcinomatosis of the bone marrow illustrates the urgent need for further consideration of the risk factors for this disease and determination of optimal therapy.

(日本医科大学医学会雑誌 2019; 15: 182-186)

Key words: bone marrow carcinomatosis, breast cancer, disseminated intravascular coagulation

Correspondence to Natsuki Seki, Department of Gastrointestinal, Breast and General Surgery, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital, 1-7-1 Nagayama, Tama, Tokyo 206-8512, Japan

E-mail: s9054@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

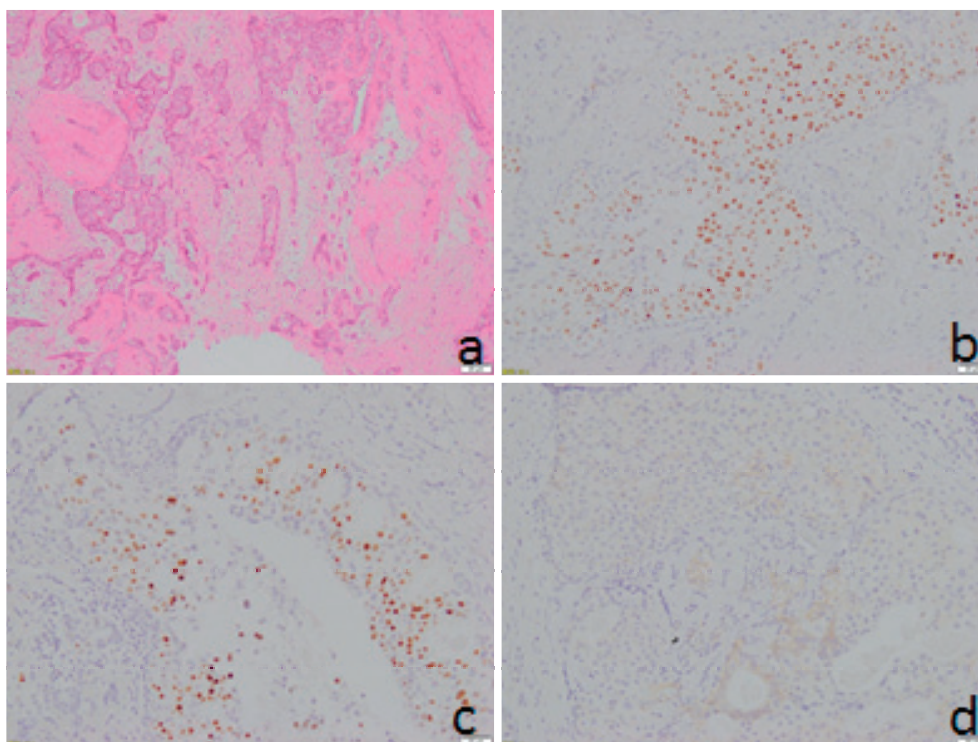


Fig. 1 Pathological findings in surgical specimens; HE (a), ER (b), PgR (c) and HER2 (d)
Approximately half of the tumor was necrotic following chemotherapy.

緒 言

骨髄癌症は原発巣の形態に関わらず、骨髄における腫瘍増殖様式がびまん性浸潤性の傾向を有し、結節形成性に乏しい特殊な転移癌の一病型として提唱された¹。乳癌においてはまれな病態であり、高率に DIC (disseminated intravascular coagulation) または MHA (microangiopathic hemolytic anemia) を併発し予後不良である。乳癌術後半年で骨髄癌症を発症し、急激な病状進行により死亡した症例を経験したので報告する。

症 例

患者；女性，52 歳

主訴；全身疼痛，倦怠感

既往歴；甲状腺機能亢進症に対しメルカゾール内服
44 歳 甲状腺癌に対し甲状腺全摘術および内照射療法施行

現病歴；51 歳，左乳房に腫瘤を自覚し当院受診。
触診にて左乳房中央部領域に長径 25 mm の円形腫瘍を認めた。マンモグラフィーでは境界不明瞭な高濃度腫瘍を認め、日本乳がん検診精度管理中央機構のカテ

ゴリー 4，また超音波検査では辺縁不整で内部に石灰化を伴う低エコー，楕円形の腫瘍性病変を認めた。針生検による病理診断は浸潤性乳管癌，NG (Nuclear grade) 2，ER (Estrogen receptor) 0%，PgR (Progesterone receptor) 0%，HER2 (Human epidermal growth factor receptor type 2) スコア 0，Ki67 陽性率 10%，サブタイプは triple negative であった。FDG-PET/CT では左鎖骨下・腋窩リンパ節，胸腰椎，両側大腿骨に FDG 集積を認めた。初期全身療法としてエピルビシン (80 mg/m²) とシクロフォスファミド (800 mg/m²) による化学療法とゾレドロン酸を 3 週毎 5 クール施行したが，病変の縮小は得られなかった。局所制御および腫瘍の病理学的再評価目的にて乳腺部分切除術および腋窩リンパ節郭清を施行した。切除検体の病理組織学的治療効果判定はグレード 1a であった。また免疫組織化学染色により ER>50%，PgR>50%，HER2 スコア 1，Ki67 10% と luminal A の診断となり，初診時と異なるサブタイプとなった (Fig. 1)。

術後，左側全乳房および左側腋窩・鎖骨上下領域への放射線療法 (50 Gy/25 fr) を施行した。その後ドセタキセル (70 mg/m²) とシクロフォスファミド (600 mg/m²) を 3 週毎 2 クール，さらにパクリタキセル (260 mg/m²) を 3 週毎 2 クール施行し，その後内分

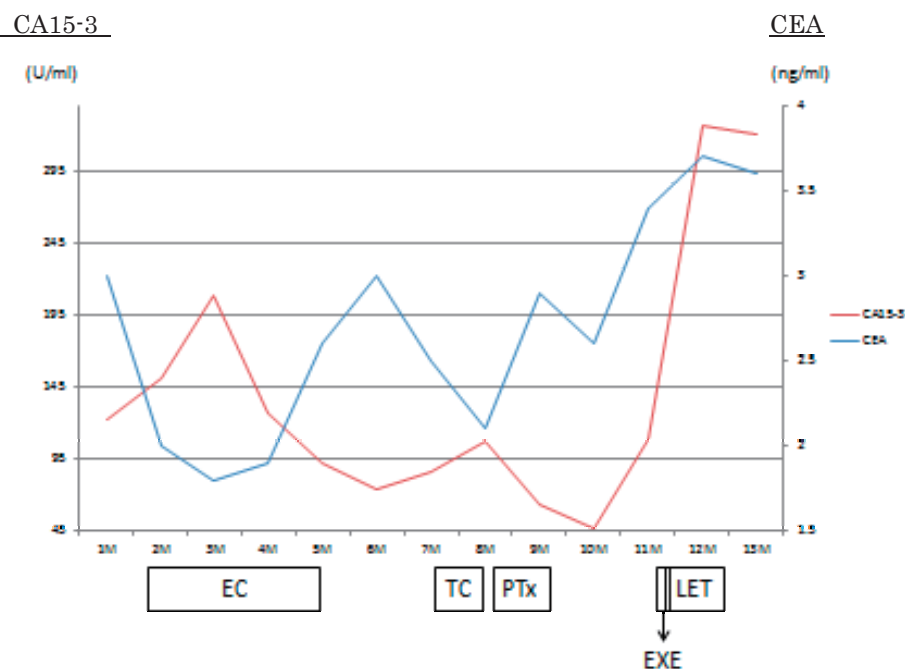


Fig. 2 Tumor marker changes in the patient. CA15-3 increased markedly as soon as the treatment shifted from chemotherapy to endocrine therapy.

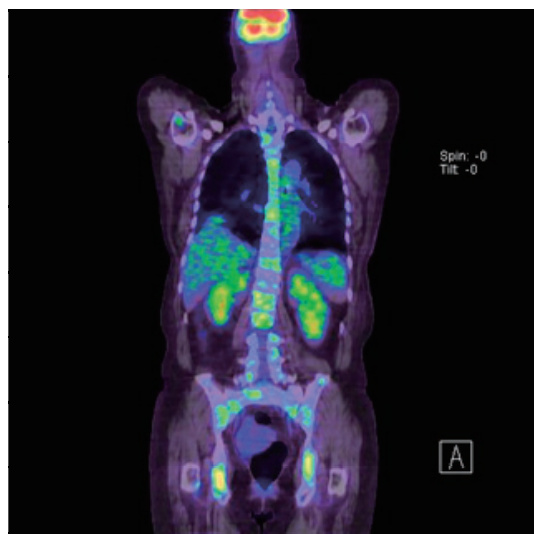


Fig. 3 PET-CT imaging after increase in tumor marker expression. PET-CT image showing accumulation of FDG in diffuse bone including thick bone, humerus, and femur.

Table 1 Blood test results following emergency hospitalization.

WBC	$39 \times 10^2 / \mu\text{L}$	AST	60 IU/L
RBC	$286 \times 10^4 / \mu\text{L}$	ALT	10 IU/L
HGB	9.3 g/dL	LDH	381 IU/L
HCT	25.9 %	ALP	1,837 IU/L
MCV	90.6 fL	GGT	16 IU/L
MCH	35.9 %	TP	6.7 g/dL
PLT	$1.2 \times 10^4 / \mu\text{L}$	Alb	4.0 g/dL
		T-bil	0.8 mg/dL
		CK	140 IU/L
PT	13.0 sec	BUN	17.2 mg/dL
PT INR	1.06	Cr	0.54 mg/dL
APTT	32.2 sec	Ca	8.4 mg/dL
Fib	113 mg/dL	Na	143 mEq/L
AT3	81.3 %	K	3.8 mEq/L
FDP	49.6 $\mu\text{g/mL}$	Cl	112 mEq/L
D-d	10.39 $\mu\text{g/mL}$	CRP	0.11 mg/dL

の所見を認め、初診時と比較し不変であった。

その後倦怠感が出現し、血液検査にて血小板数の著明な減少を認め (Table 1)、緊急入院となった。

入院後経過：来院時の血液検査所見から DIC と診断した。骨髓穿刺を施行し、乳癌の骨髓転移と診断された。

泌療法としてエキセメスタン (EXE) を開始した。EXE 開始後 1 週間で嘔気・下痢が出現し、レトロゾールに変更。変更後より腰背部痛が出現し、CA15-3 が増加 (Fig. 2)、病状の悪化を疑い FDG/PET-CT を施行した。胸腰椎および上腕・大腿骨を中心にびまん性に FDG 集積を (Fig. 3)、CT では多数の骨硬化性転移

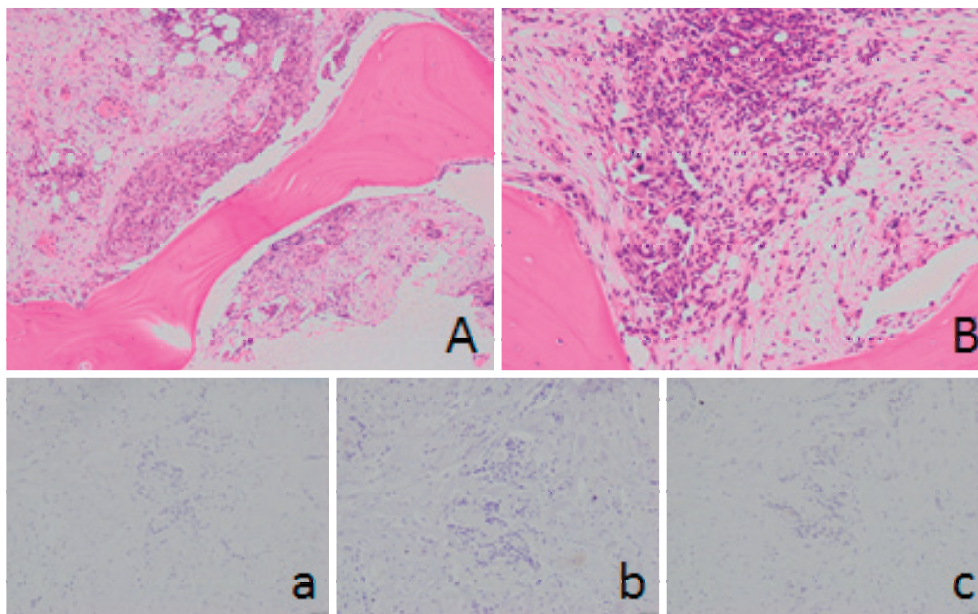


Fig. 4 Pathological findings in bone marrow. Images show diffuse cancer cell proliferation in bone marrow. Conspicuous myelofibrosis is evident in the bone marrow, but necrotic areas were not observed. (HE (A, B), ER (a), PgR (b), HER2 (c))

骨髄病理所見

骨髄内に一部は充実性胞巣を形成し、一部はびまん性に増殖する癌細胞を認める。骨髄自体は溶骨性変化を認めるも、myelofibrosisが目立ち、壊死部分は認められなかった。ER、PgR、HER2は全て陰性であった (Fig. 4)。

血小板輸血を施行したが、輸血を中止すると血小板数は数日で $2.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以下に減少し、化学療法を再開することはできなかった。メドロキシプロゲステロン酢酸エステルを開始したが、病状の改善には至らなかった。血小板輸血を中止し best supportive care を選択されてから1週間後、上肢筋力の低下が出現し、頭部CT検査にて脳出血の所見を認めた。翌日 (入院第35病日) 意識レベルが低下し、乳癌術後7カ月に永眠された。

考 察

播種性骨髄癌症は1979年 林ら¹によって提唱された転移癌の特殊な一病型である。30歳代と50歳代の女性に好発し、原発巣は胃癌が92.5%と最も多く、他に前立腺癌、胆嚢癌、卵巣癌が挙げられ、乳癌は稀である。臨床症状には出血傾向、腰背部痛、貧血が三徴に挙げられ、90%にMHAまたはDICを併発し急速に病状が進行し平均生存期間は2.3カ月と予後不良である。肝胆道系酵素に比べALPおよびLDHの高値

が特徴として挙げられる²。

本症例はCA15-3が著増し、その後血小板減少、ALP増加 (Table 1) を認めた。腰背部痛が出現した時点で骨髄転移を疑ったが、既にDICを呈しており化学療法の適応はなかった。

骨髄癌症の治療はDICの併発を認めた場合はその治療を行いつつ、原発巣の治療を行う³。しかし病状進行が急速であり、原発巣の治療を施行出来ない症例も多い。より迅速に骨髄癌症を診断し、治療を開始する事が重要である。ただし化学療法が延命につながるかは明らかでない。

本症例ではCA15-3が著増した際に施行したFDG/PET-CTで脊椎のびまん性FDG集積から骨髄転移を疑い骨髄穿刺を施行すれば1カ月早く骨髄癌症を診断し治療を開始出来た可能性がある。

医学中央雑誌にて「乳癌」「骨髄癌症」で検索した会議録を除く症例報告14例のうち治療を開始出来た13例において選択された薬物治療はパクリタキセル (PTx) が5例、PTx+ベバシズマブが2例、PTx+トレミフェンが2例、ドセタキセルが3例、シクロフォスファミド+エピルビシン+フルオロウラシルが1例であり、骨髄抑制の比較的弱いタキサン系薬剤の使用が多かった。吉富ら⁴は乳癌の骨髄癌症はDICを呈する事が多く、骨髄抑制の少ないPTx毎週投与が使用しやすく効果も期待できると述べている。

Braunら⁵は病期I~IIIの乳癌患者の剖検例におい

て30.6%に微小骨髄転移を認めたと報告している。乳癌において潜在的骨髄転移症例は決して少なくないと考えられる。潜在的骨髄転移が骨髄癌症に進行するリスク因子は同定されていない。さらに骨髄癌症に移行する前段階での早期診断、骨髄癌症に移行した際の治療方針の確立など、さらなる検討が必要と考えられる。

結 語

術前後化学療法を施行していたが、術後半年で骨髄癌症を呈し、急速な病態進行により死亡した乳癌症例を経験した。

骨髄癌症はDICを併発することが多く、その予後は著しく不良である。より早期に診断し治療を開始することが重要だが、治療による延命が可能か、最適な治療法も明らかになっておらず、今後の検討が望まれる。

文 献

1. 林 英夫, 春山春枝, 江村芳文, 貝塚逸郎, 小関忠尚: 播種性骨髄癌症－転移癌の一病型としての考察ならびにmicroangiopathic hemolytic anemia または disseminated intravascular coagulation との関連について－. 癌の臨床 1979; 25: 329-342.
2. 原武讓二, 堀江昭夫: 骨髄癌腫症の臨床病理学的検討. 癌の臨床 1985; 31: 168-178.
3. 秋山昌希, 鈴木裕子, 山口朋子ほか: Disseminated intravascular coagulation (DIC) を合併した播種性骨髄癌症の凝血学的および抗凝固療法の検討. 癌の臨床 1993; 39: 1819-1824.
4. 吉富誠二, 辻 尚志, 賀島 肇, 宮原一彰, 安部優子, 大原信哉: Weekly paclitaxel が有効であった乳癌骨髄転移の1例. 日本臨床外科学会雑誌 2014; 75: 34-39.
5. Braun S, Vogl F, Naume B, et al.: A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. N Engl J Med 2005; 353: 793-802.

(受付: 2019 年 5 月 27 日)

(受理: 2019 年 7 月 4 日)

第29回公開「シンポジウム」

脳梗塞急性期治療 update

西山 康裕 木村 和美

日本医科大学脳神経内科

Update on the Management of Acute Ischemic Stroke

Yasuhiro Nishiyama and Kazumi Kimura

Department of Neurology, Nippon Medical School

Key words: ischemic stroke, mechanical thrombectomy, atrial fibrillation, stroke chain of survival, ELVO screen

はじめに

～脳卒中診療の新たな時代の到来～

本年は令和元年であるが、脳卒中元年とも言える。なぜなら、2018年12月10日、第197回国会最終日に「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」（以下は「脳卒中・循環器病対策基本法」とする）が成立したからである。本法律の基本理念を解釈すると、3つの柱がある。その1「生活習慣の改善等による循環器病の予防」すなわち、一次予防であり、その2「循環器病を発症した疑いがある場合における迅速かつ適切な対応の重要性に関する国民の理解と関心を深めるようにすること」すなわち、脳卒中などの循環器病の啓発活動である。その3は「循環器病患者等の生活の質の維持向上」、すなわち循環器病患者への適切な治療およびリハビリテーションや社会福祉的サポートなどである。本法律が整備されてくることにより、従来では目が届かなかった裾野の広いネットワーク構築、すなわち、一次予防から救急体制までのシステム構築が完成し、最終的には医療費の削減につながる可能性が指摘されている。

さて、脳卒中は法律ができるほどに患者が多いのかと時々聞かれるが、厚生労働省の人口動態統計（平成

29年）によると死亡率については人口10万人あたり299.5の悪性新生物、164.3の心疾患につき、88.2の第3位であるが、入院受療率は115であり、悪性新生物(100)や心疾患(50)よりも多いことが示されている。そして、医療費の割合からは、悪性新生物が約12%、心疾患6%、脳卒中6%と「脳卒中+心臓病」の医療費は悪性新生物に匹敵することがわかる。先に法律となった「がん対策基本法」は2006年に成立し、その後は全例登録制度、がん予防の促進、がん検診の質の向上に加え、専門的な医師の育成、医療体制の整備など、法律が後押しして様々な社会的インフラが備わった。今後は脳卒中・循環器病対策基本法が成立したことにより、同様の動きが起こっていくものと考えられる。

1. 高齢化社会と心原性脳塞栓症の増加

1) 脳梗塞の概要

脳卒中データバンク2015によると、脳卒中（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血の総称）のうち脳梗塞は75.9%を占め、全体の3/4まで増えてきている。脳梗塞は大きく分けて4つに分類され、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、その他に分けられる。ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症は概ね同じ割合で約30%を占める。この

うち心原性脳塞栓症は、基礎心疾患がある患者の心腔内に生じた血栓が遊離し脳内に流入する、または下肢深部静脈などに存在する血栓が右左シャント性心疾患(卵円孔開存など)を介して左心系に移動することによって脳動脈の閉塞をきたし、塞栓症を起こす病態である。

2) 心原性脳塞栓症の特徴

こうした機序から、突発発症型であること、眼球共同偏倚や失語、半側空間無視などの皮質症状を認めることが多いこと、さらに主幹動脈の閉塞により広範な梗塞巣を形成するため転帰が不良なことが特徴¹である。心原性脳塞栓症の原因は心房細動が7~8割を占めるが、心房細動を有する場合は心房細動を認めない場合に比して脳梗塞発症は4.7倍、心原性脳塞栓症は17.5倍に増える²。よって、心房細動の早期発見および治療介入は極めて重要である。

2. 脳梗塞患者の発見から搬送まで

2010年米国心臓協会(American Heart Association, AHA)ガイドラインによるとStroke chain of survival, すなわち「脳卒中救命の連鎖」は8つの「D」で成り立つことが記されている³。最初の4つのDである、発見、119番通報(detection)、救急隊出動(dispatch)、病院への搬送(delivery)、Emergency room入室(door)が時短という観点から特に重要である。Detectionについては啓発活動が主となる。日本脳卒中協会を中心として、一般市民や患者・家族、医療関係者に対して脳卒中症状の認識を高め、救急対応の必要性についての啓発活動を行い、公益社団法人ACジャパンからテレビなどのメディアを通じた活動も行っている。また、日本脳卒中学会や日本脳神経外科学会などの各学会は市民講座やシンポジウム、街頭イベント、標語ポスターの掲示を通じて、一般市民への啓発を継続し、脳卒中発症から通報までの時間を短縮する活動を行っている。次に、救急隊が現場に到着してから病院に運ばれるdeliveryも重要な要素である。これについては、最近の急性期脳梗塞治療の変貌が大きく関わってくる。

3. 急性期血行再建療法について

近年、急性期脳梗塞治療は劇的な変化を遂げている。発症時間が明らかで、発見時間が発症時間から間もない場合は、救急隊により脳卒中救急管理ができる

病院に搬送されるシステムが導入されている。例えば、東京都の場合は発症24時間以内の脳卒中が疑われる患者は脳卒中A選定の病院に搬送されることになっている。さらに、血栓回収療法の対象症例が多く含まれる意識障害を伴う重症脳卒中症例は、今後S選定(血栓回収療法実施可能施設)が救急隊端末に加わる予定である。実際にこうした重症脳卒中患者が搬送される病院においては、急性期血行再建療法が行われており、具体的にはアルテプラゼ静注療法と血栓回収療法が行われる。詳細は以下の通りである。

a) アルテプラゼ静注療法: 脳梗塞の治療戦略を大きく変えたのは2005年10月からわが国でも使用可能となったアルテプラゼ静注による血行再建療法である⁴。当初は発症3時間以内の使用に限られたが、2012年8月からは発症4.5時間以内に拡大された。脳卒中治療ガイドライン2015においてグレードAとして推奨されており、投与前チェックリストを確認し、適応基準を満たす場合は本治療を速やかに1分でも早く行うことが推奨される⁵。アルテプラゼ静注療法には注意すべき点があり、それは出血性合併症および脳主幹動脈(内頸動脈や中大脳動脈起始部)閉塞例での再開通率が低いことである。Kimuraらは内頸動脈閉塞及び中大脳動脈の閉塞後にアルテプラゼ静注療法を行った場合の再開通率を報告し⁶、内頸動脈閉塞では約5%、中大脳動脈閉塞では約15%しか投与後1時間で完全再開通を得られていないことが明らかとなっている。このため一次脳卒中センター(rt-PA静注療法が施行可能な脳卒中治療を行う施設)において、急性脳主幹動脈閉塞例に対するアルテプラゼ静注療法を行った場合、速やかに包括的脳卒中センター(脳血管内治療を含む高度な脳卒中診療を行う施設)への搬送を行う診療体制を地域ごとに構築していく時代が到来している。

b) 血栓回収療法: 脳血管内治療はこの数年で劇的に治療デバイスが進歩し、脳梗塞医療に大きな変革を与えている。この変化の契機となったのが2014~15年にかけて次々と発表されたrandomized controlled trialである⁷⁻⁹。これらの特徴は主にステント型血栓回収デバイスを用いて脳主幹動脈、特に内頸動脈閉塞や中大脳動脈起始部閉塞に対する治療を行った場合、再開通率が劇的に上昇し、内科的治療(アルテプラゼ単独療法を含む)に優る有効性が示されたことである。このため、これらの脳主幹動脈閉塞への急性期血行再建療法の治療戦略として、アルテプラゼ静注療法を行わずに直接血栓回収療法を行うことの安全性及び有効性を検証する「超急性期脳梗塞に対する血管内

治療単独療法の有効性に関する多施設共同ランダム化比較研究 (Randomized study of EVT with vs. without IV-tPA in acute Stroke with ICA and M1 occlusion)」いわゆる SKIP study を立ち上げ、当科が研究代表施設となり関東を中心とした多施設にて共同研究を進めてきた。順調に登録が進んでいるため、結果が待たれる。しかしながら、こうした時間短縮を目標にしたシステム構築の議論が行われてきた一方で、最近 DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch with Trevo (DAWN trial) が報告され¹⁰、発症から時間が経過していても、神経症状と脳血流のミスマッチがあれば血管内治療を行うことで転帰が良好になる可能性が示された。この報告により、これまでの時間短縮だけでなく、ミスマッチの存在の有無を確認した上で血栓回収療法の適応を判断する時代に突入する。つまり脳血管内治療の適応時間が延長される可能性があり、今後脳卒中急性期診療のシステムが大きく変わることが期待される。

4. 救急隊からの搬送システムの変化

こうした脳梗塞急性期の治療の変化に伴い、日本脳卒中学会は Stroke Care Pyramid の体制づくりを開始している。すなわち、包括的脳卒中センターを頂点とした、血栓回収脳卒中センター、一次脳卒中センター、一般救急病院のピラミッド体制である。脳卒中・循環器病対策基本法の成立や施行時期に後押しされ、本年7月から一次脳卒中センターの募集が開始となり、すみやかに認定が始まる予定である。さらに、今後は血栓回収脳卒中センターの施設要件も発表され、脳卒中患者の施設集約化が検討される可能性がある。しかしながら、急性期であれば全ての患者を血栓回収脳卒中センターに運べばいいということではない。そこで、主幹動脈閉塞を疑う症状の判定方法に着目して作成されたのが ELVO screen である。これは救急隊に対して①眼球共同偏倚がある、②物品呼称ができない (例えば、メガネを見せて答えられるか?), ③指を目の前に4本出して、数を答えられるか、というたった三つの質問をお願いするものである。多施設前向き共同研究が行われ、最近報告された¹¹が、結果は感度86%、特異度72%であるだけでなく、偽陰性が7%と低く、3つの項目の1つでも当てはまらなければ主幹動脈閉塞がある可能性は7%しかないという非常に有用なスクリーニング方法と考えている。今後、都道府県レベルで試験的に導入され、評価を受ける予定であり、その結果が待たれる。

おわりに

近年の脳梗塞急性期治療の変革はまさに凄まじく、10年前なら主幹動脈閉塞が原因となり重篤な転帰をたどる例が、急性期血栓回収療法にて1週間で歩いて退院する例がまれでなくなっている。この治療のキーワードは時間短縮であるため、どの施設も患者の病院到着から治療開始までの時間を1分1秒でも短くするにはどうすれば良いか、に力を注いできた。今回、脳卒中・循環器病対策基本法が成立したことにより、時間短縮のみならず、社会インフラを含めて様々なシステム構築が加速的に進むと期待される。がん対策基本法がその道を作ったように、今後はこの法律の施行を契機に、脳卒中の発見・通報から急性期治療の啓発、社会的サポートまで包括的に取り組んでいく必要があると考える。

文 献

1. Arboix A, Alió J: Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev* 2010; 6: 150-161.
2. Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al.: Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2009; 137: 102-107.
3. Jauch EC, Cucchiara B, Adeoyo O, et al.: Part 11: adult stroke: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122: S818-828.
4. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al.: Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 2006; 37: 1810-1815.
5. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al.: Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384: 1929-1935.
6. Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, et al.: Early recanalization rate of major occluded brain arteries after intravenous tissue plasminogen activator therapy using serial magnetic resonance angiography studies. *Eur Neurol* 2009; 62: 287-292.
7. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al.: MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11-20.
8. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al.: ESCAPE trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019-1030.
9. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al.: EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection.

- N Engl J Med 2015; 372: 1009–1018.
10. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al.: Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. N Engl J Med 2018; 378: 11–21.
 11. Suzuki K, Nakajima N, Kunimoto K, et al.: Emergent Large Vessel Occlusion Screen Is an Ideal

Prehospital Scale to Avoid Missing Endovascular Therapy in Acute Stroke. Stroke 2018; 49: 2096–2101.

(受付：2019年 8 月 3 日)

(受理：2019年 10 月 10 日)

—特集「心原性脳梗塞の治療と予防」—

心房細動に対するカテーテルアブレーション

テクノロジーの進歩と根治的治療の意義

山根 禎一

東京慈恵会医科大学循環器内科

The Meanings of Curative Ablation Therapy for Atrial Fibrillation

Teiichi Yamane

Cardiology Department, The Jikei University School of Medicine

Key words: atrial fibrillation, catheter ablation, early diagnosis

はじめに

心房細動は加齢とともに罹患率が急増する疾患であり、70歳以上の人口の約1割が罹患する頻度の高い疾患である。著名人が心房細動に起因する脳梗塞を発症したことなどから注目を集めてはいるものの、「直ちに命に関わる疾患ではない」という解釈から軽視されることも多く、治療の開始が遅れてしまうこともまれではない。一方で心房細動という病気の概念および対処法は過去10年間ほどの間に大きく変わってきており、特に早期発見の重要性が叫ばれている。本稿では心房細動患者（またはその予備軍）、および医療サイドがどのようなコンセプトで心房細動という病気に対処すべきなのかを概説する。

心房細動の疾患概念の変化

21世紀に入ってから、心房細動という病気の考え方および取り組み方は大きく変わってきている。まず脳梗塞等の塞栓症についてのマネジメントが激変した。抗凝固治療の必要な症例が明らかになり、さらに使用薬剤としてワルファリン以外に4種類の直接作用型経口抗凝固薬が使用可能になった。抗凝固治療の適応を簡便に判断する方法としてCHADS2スコアの重要性が啓蒙され、血栓リスクの高い症例に対する抗凝

固治療の適正施行割合は飛躍的に増加している。

もう一つの疾患概念の大きな変化は、不治の病とされてきた心房細動が、カテーテルアブレーションによって根治可能な疾患へと変わったことであろう。2000年より開始された肺静脈隔離術によって多くの心房細動患者が治療の恩恵を受けているが、実際にどのような患者がアブレーション手術の適応なのかについては、いまだに十分に理解されていない面も多いのが実情である。

心房細動は良性疾患ではない

心房細動は、直ちに命に関わる病気ではないという理由から、良性疾患に分類されることが多く、その治療方針においても軽視される傾向がある。しかしそれは本当なのであろうか？心房細動患者の予後を、非心房細動患者の予後と比較した研究を以下に提示する。心房細動のある患者と無い患者の長期的な予後を比較観察した場合、図1に示すように両者の間には有意な差があり、心房細動は患者の予後を悪化させている¹。つまり心房細動は患者の生命予後に関わる疾患であり、良性疾患と呼ぶべきではない。

心房細動患者は心原性の原因で死亡する率が高い

従来、心房細動患者の管理においては、脳梗塞を始

Correspondence to Teiichi Yamane, Cardiology Department, The Jikei University School of Medicine, 3-19-18 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8471, Japan

E-mail: tyamane@jikei.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

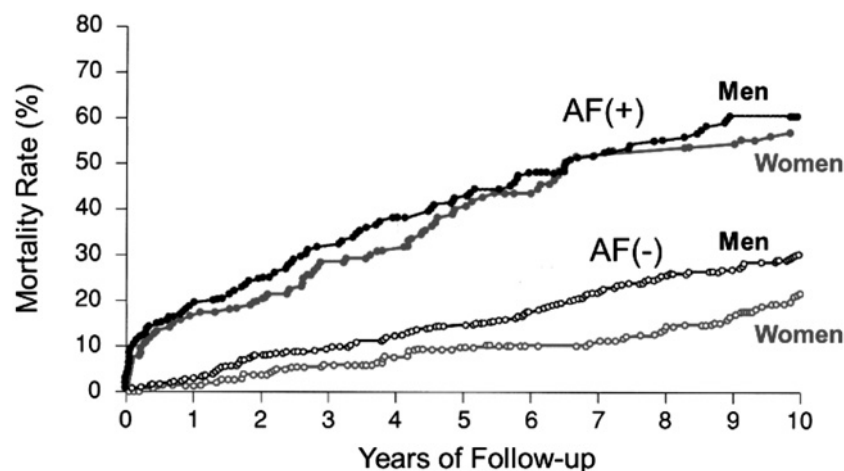


図 1

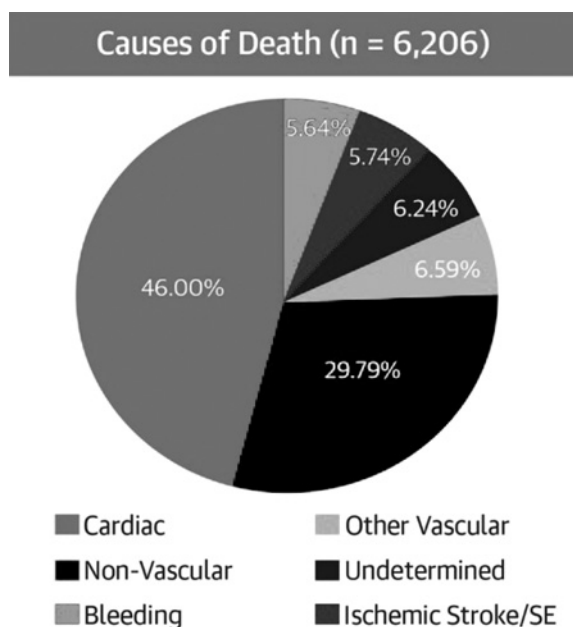


図 2

めとする血栓塞栓症の予防に大きな比重が置かれてきた。これは言い方を変えれば、脳梗塞さえ起こさなければ、あとはあまり心配なくて良い疾患、というイメージで扱われてきた疾患とも言えるであろう。

この概念を覆すような報告が近年相次いで出されている。

図 2 は抗凝固治療が施行されている心房細動患者の死因を調査した結果である。全 71,683 人の患者が登録され、年間の死亡率は 4.72%/年と同年代の一般人口の年間死亡率 (1.46%) の約 3 倍であり、その半分近く (46%) の患者において、死因は心原性 (心不全) であることが報告されている²。このことは、心房細動患者の管理においては、脳梗塞の予防が第 1 であることは無論であるけれども、心原性の死因 (つまり心

不全) も決して軽視できるものではないことを意味している。そして、患者が心原性の原因で命に関わるか否かという面において、心房細動が無症候性か有症候性かということは全く無関係であり、心房細動という病気を根治させることの重要性が増してきている。

心房細動はアブレーションによって 根治可能な疾患となった

心房細動は長い間不治の病とされ、薬物治療で一生付き合っていく他には治療法がない疾患とされてきた。21 世紀の到来とともに、①心房細動の発生および維持には肺静脈内心筋が大きく関わっていること、②肺静脈内心筋を心房から電氣的に隔離することで多くの (特に早期段階の) 心房細動は根治が可能になった^{3,4}。治療法としても、当初は細いカテーテルの先端で焼灼する方法のみが行われていたが、最近ではバルーンカテーテルを用いて冷凍凝固や焼灼を行う方法が一般的になりつつある⁵。その治療効果は、早期段階 (発作性心房細動) であれば 90% 程度と高いが、持続性および長期持続性へと進行するに従って低くなることが報告されている⁶。

心房細動に対するカテーテルアブレーション治療と薬物治療の効果を比較した研究はこれまでに多くの報告が出されている。図 3 は発作性心房細動患者を薬物治療とアブレーション治療の 2 群に分けて前向きに洞調律維持率を比較した結果であるが、有意差をもってアブレーション治療群が良好な洞調律維持率を呈している⁷。薬物治療には心房細動を治す作用は無いこと、および心房細動は薬物治療下にも進行性を有することを考えれば、根治治療であるアブレーション群が良好な成績を示すのは当然の結果とも言えるであろう。

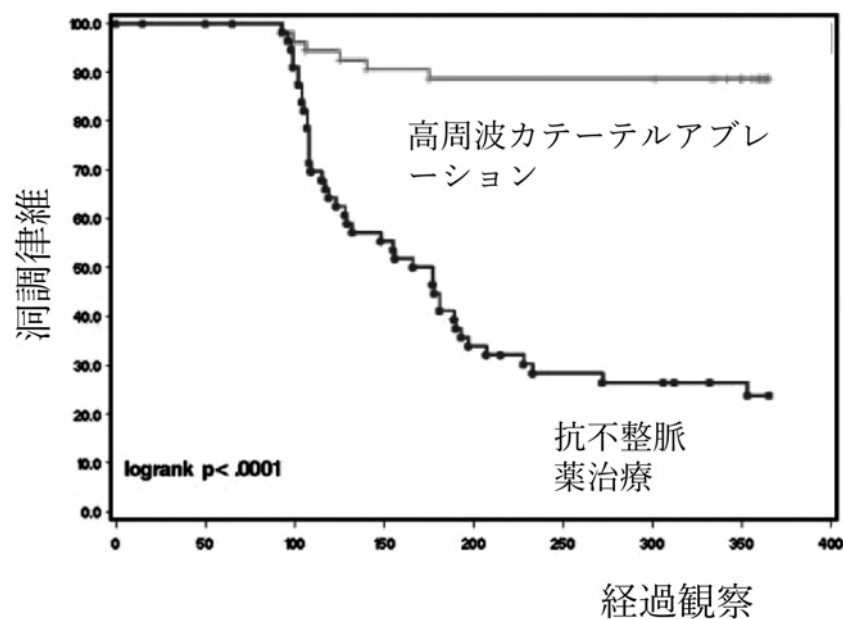


図 3

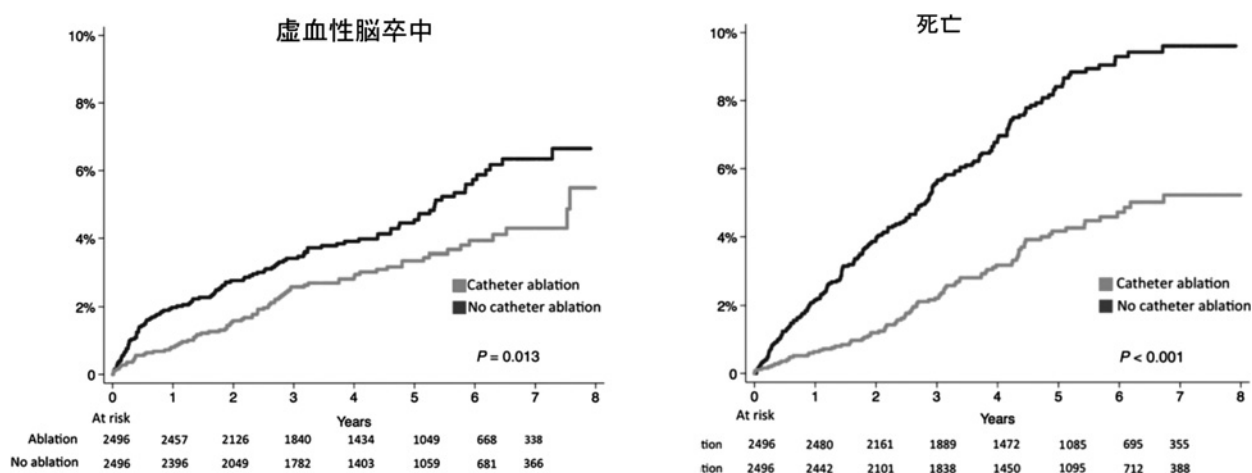


図 4

心房細動に対して根治的アブレーションを行うことは患者の予後を改善させる

さてそれでは、実際に心房細動患者にカテテルアブレーション治療を行うことは、患者の予後の改善に繋がるのであろうか。この論点は心房細動患者の治療方針を考える上で大きなテーマでもあり、長い間その検討結果の報告が待たれてきた。

図 4 にスウェーデンのヘルスレジストリの解析結果報告を示す。

心房細動患者の中で、カテテルアブレーション治療を施行した患者は、保存的薬物治療を施行した患者と比して、虚血性脳卒中発症率および死亡率の両者に

おいて有意に予後が良好であった⁸。

さらに、最近論文発表された CAVANA 研究においても、カテテルアブレーション治療を実際に施行した患者の予後は、保存的治療を継続した患者と比して有意に良好であったことが報告されている⁹。

以上のエビデンスを纏めてみよう。心房細動は患者の予後に影響する疾患であり、②特に無症候性心房細動の予後は有症候性よりも悪い。脳梗塞予防の重要性はもちろんであるが、③カテテルアブレーションによって心房細動を治療することは、脳梗塞の発生予防効果以上に、患者の死亡率の軽減に繋がる、という結果がこれまでに報告されている。

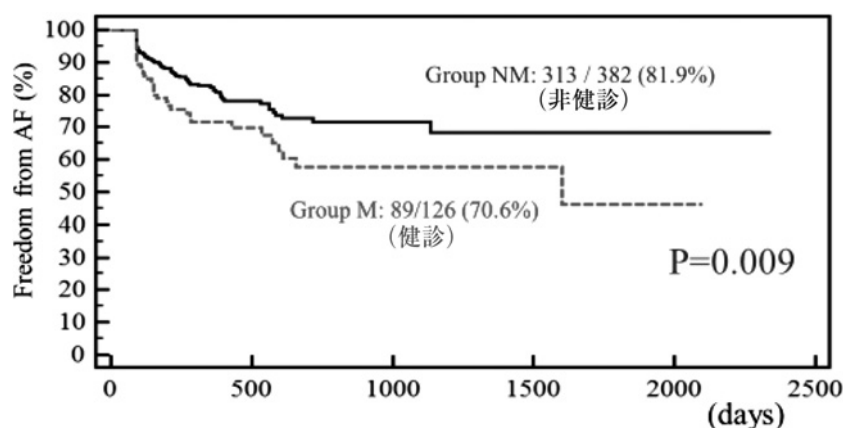


図5 心房細動カテーテルアブレーションの治療成績（健診 vs 非健診）

心房細動を早期発見することの重要性

前述したようにアブレーションによって心房細動は根治が可能な疾患になった訳であるが、そこには「早期段階であれば治りやすい」という条件が付く。心房細動は進行性疾患であり、早期段階の「発作性心房細動」から、持続性心房細動（1週間以上持続）および長期持続性心房細動（1年以上持続）へと進行し、それとともに根治は困難となってゆく。早期段階（発作性心房細動）での根治率は9割を超えるが¹、長期持続性心房細動へと進行してからは根治率5~6割へと大きく低下してしまう²。そしてこの進行は数カ月~数年の間に生じてしまう。症状の強い心房細動の場合には自発的に病院を受診することで早期に発見可能な場合が多いが、無症状や症状の軽い症例においては、どのようにして心房細動を早期に発見するかが大きな課題となっている。

1) 健診で心房細動を早期に発見できるか？

一般的に“病気の早期発見”というと、健診を受けていれば大丈夫とイメージする方が多いかもしれない。しかし心房細動に関しては、健診による早期発見は難しい場合が多いと言わざるを得ない。早期段階（発作性心房細動）では、“たまに”心房細動が出現する状態であり、それが健診の心電図で記録できる可能性は極めて低いからだ。そのために、発作性心房細動の時期に施行した健診心電図では異常がなく、持続性~長期持続性心房細動へと進行してからようやく健診心電図で異常が指摘されることが多いのである。

我々は心房細動が健診で診断された患者と、健診以外で診断された患者の2群間で心房細動カテーテルアブレーションの治療成績を比較検討したところ、健診

で診断された患者群で治療成績が悪いという結果を報告している¹⁰。（図5）

このような結果より、健診で心房細動を早期発見することには大きな限界があることがわかる。

2) どうやって心房細動を早期発見するのか？

それでは心房細動を早期発見するにはどうしたら良いのだろうか？以下にそのポイントを挙げてみよう。

1. 検脈を奨励する。
2. 自動血圧計の脈拍数に注目する：最近では脈拍の乱れを検知する機能が付いた血圧計も開発されている。
3. ホルター心電図を施行する（できれば繰り返して）。
4. スマートフォンアプリなどを用いて、脈波を記録する：脈波の乱れから心房細動が発見される場合も少なくない。
5. 携帯型心電計を使用する：自分で記録が可能な携帯型心電計が市販されている。
6. 植込み型ループ記録装置を用いる：体内に植え込むタイプの心電図記録装置である。

以上のような方法を用いて心房細動を早期に発見し、治療を開始することが、今後の心房細動管理においては非常に重要なポイントとなることを重ねて強調しておきたい。

まとめ

心房細動という疾患は罹患率が高く悲惨な転帰を辿るケースもまれではないにも関わらず、直ちに致命的な疾患ではないという理由から、やや軽視されてきた歴史がある。しかし近年、心房細動患者の予後は非心房細動患者と比して有意に悪いこと、および心房細動

患者の死因の多くは心原性であることが指摘され、心房細動を軽視せずに洞調律維持を目指すことの重要性が注目されている。進行性疾患である心房細動を根治させるためには、早期発見および早期治療が重要であり、今後の超高齢化社会での寝たきり患者を減らし、患者の健康寿命を延ばす上で大きな変化が生じてきていると言えるであろう。

文 献

1. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al.: Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-952.
2. Gómez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernández AI, et al.: Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2508-2521.
3. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al.: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-666.
4. Haïssaguerre M, Shah DC, Jaïs P, Hocini M, et al.: Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000; 102: 2463-2465.
5. Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, et al.: the FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *New Eng J Med* 2016; 374: 2235-2245.
6. Matsuo S, Yamane T, Date T, et al.: Comparison of the clinical outcome after pulmonary vein isolation based on the appearance of adenosine-induced dormant pulmonary vein conduction. *Am Heart J* 2010; 160: 337-345.
7. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, et al.: Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008; 118: 2498-2505.
8. Friberg L, Tabrizi F, Englund A: Catheter ablation for atrial fibrillation is associated with lower incidence of stroke and death: data from Swedish health registry. *Eur Heart J* 2016; 37: 2478-2487.
9. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al.: Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 1261-1274.
10. Narui R, Tokuda M, Ikewaki H, et al.: Atrial Fibrillation Diagnosed by a Medical Checkup is Associated with a Poor Outcome of Catheter Ablation. *Heart and Vessels* 2018; 33: 770-776.

(受付：2019年8月9日)

(受理：2019年8月26日)

—特集「心原性脳梗塞の治療と予防」—

心房細動における左心耳マネジメント

石井 庸介 新田 隆

日本医科大学外科学（心臓血管外科学）

Management of Left Atrial Appendage for Atrial Fibrillation

Yosuke Ishii and Takashi Nitta

Cardiovascular Surgery, Nippon Medical School

Key words: atrial fibrillation, left atrial appendage management, left atrial appendage closure

はじめに

臨床上で最もよく遭遇する不整脈に心房細動（AF）がある。その発症頻度は、40歳以上の男女において4人に一人と言われている¹。患者は不規則な心拍や動悸が不快な場合があり、心房収縮が効果的でないために心機能は低下する。さらに心房内血流滞留から左房内血栓に起因する血栓塞栓症を発症する危険性が高く、脳梗塞発症率は年6～24%と高率である²。したがって、心房細動に対する治療では、①血栓塞栓症の予防、②不整脈と頻拍の解除、③有効な心房収縮による心機能の改善が要求される。薬物治療では、十分な心拍数のコントロールが得られないばかりでなく、その副作用により心機能の悪化を来すことがあり、その治療効果には限界がある。このため、外科治療、カテーテルアブレーションなどの非薬物療法が注目されている。

心房細動に対する治療は、心房細動を洞調律に復帰させるリズムコントロールと心房細動のままであってもその心拍数を頻脈から徐脈化させるレートコントロールに分けられる。The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study や Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation (RACE) study などの大規模臨床試験で、心拍数コントロールとリズムコントロールの有効性が検証され

た³⁻⁵。これらの研究によって、AF患者のイベントフリー生存率は心拍数コントロールとリズムコントロールの間に差が無いことが示された。しかし、薬物治療による洞調律復帰率は約50%でしかないために、AFが残存している症例では、脳梗塞の予防に一生の抗凝固療法が必要になる。また、現在使用されている心拍数をコントロールする薬剤には低血圧、気管支攣縮、陰性変力作用などの重篤な副作用を起こす危険性がある。一方、リズムコントロールを目的とした薬物の副作用もまた報告されている。抗不整脈薬による死亡率が増加傾向にあることはThe Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) study や AFFIRM study で報告されており^{7,8}、薬物治療における限界とその副作用から、手術療法などの非薬物療法が、注目されている。近年、国内外を問わず盛んに試みられている心房細動に対するカテーテルアブレーションは、徐々にその成績は向上しているものの、その5～20%に肺静脈の狭窄を生じ^{6,7}、さらに15～20%に再発が見られる^{8,9}。

過去約30年間にわたって、心房細動の外科治療は洞調律の維持（リズムコントロール）を目標としたメイズ手術が主流であった。メイズ手術は心停止下に左右肺静脈隔離、左右心房の外科的アブレーションと左心耳切除から構築されている。しかし、近年、人工心肺を用いずに心拍動下に左心耳を閉鎖できるデバイスが発明された。本講演ではメイズ手術とともに左心耳閉鎖の脳梗塞予防における効果を検証する。

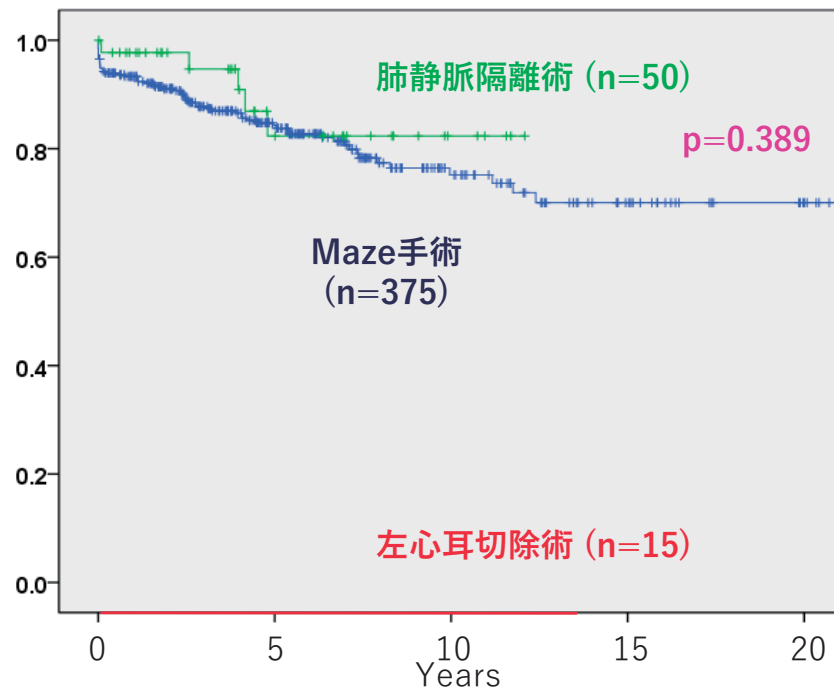


図1 心房細動治癒率（全心房細動）

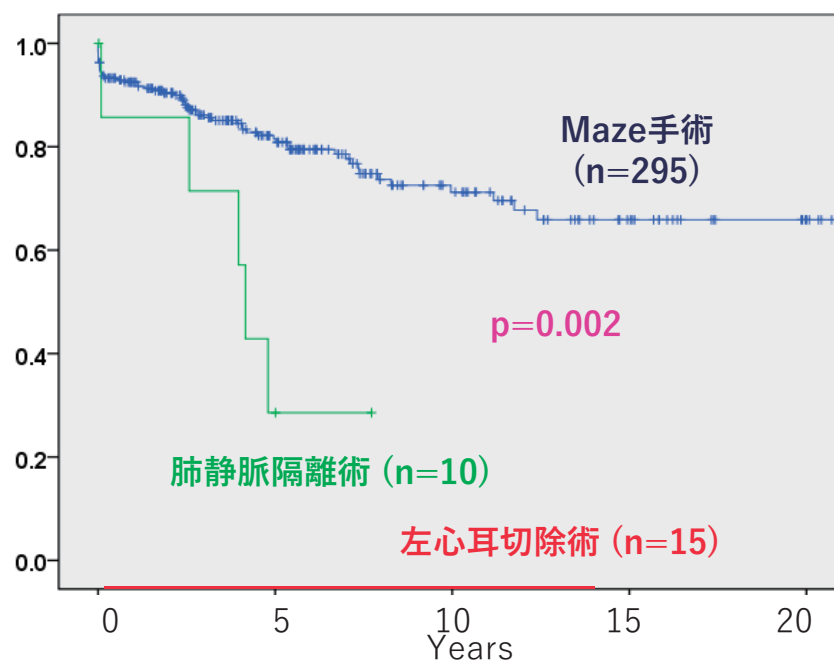


図2 心房細動治癒率（慢性心房細動）

方 法

1993年から2015年までに日本医科大学 心臓血管外科では425症例に心房細動手術を行ってきた。このうち、メイズ手術は375例、肺静脈隔離術は50例であった。15例にはリズムコントロールすることなく

左心耳切除のみ施行された。心房細動治癒率、脳梗塞回避率を比較した。

結 果

心房細動治癒率は全心房細動に対して、術後10年でメイズ手術75%、肺静脈隔離術85%、左心耳切除

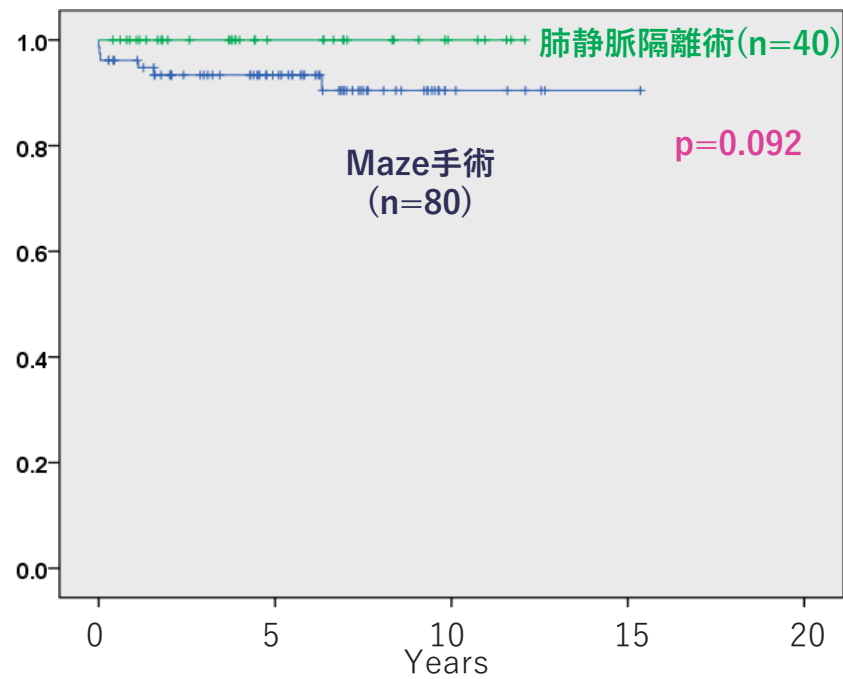


図3 心房細動治癒率（発作性心房細動）

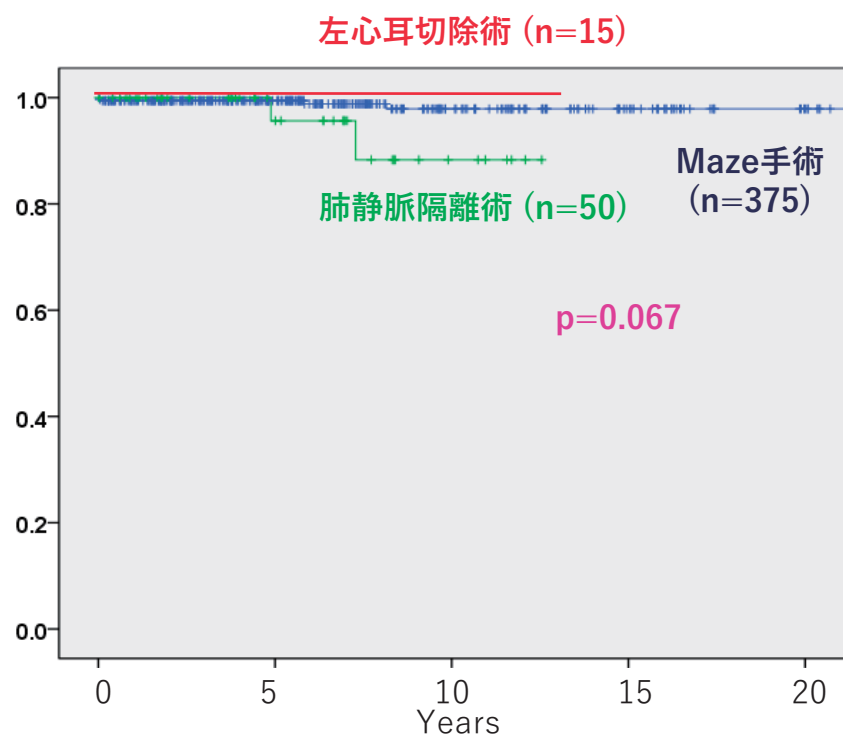


図4 脳梗塞回避率

術0%であった（図1）。術後20年ではメイズ手術が70%と長期間の心房細動治癒に有効であったものの、メイズ手術と肺静脈隔離術には有意差はなかった（log-rank $p=0.39$ ）。慢性心房細動に対してはメイズ手術が術後15年以降で心房細動治癒率70%を保ってい

たが、肺静脈隔離術は術後5年で30%まで低下し、左心耳閉鎖では0%であった（log-rank $p=0.002$ ）（図2）。これに対し、発作性心房細動では心房細動治癒率が肺静脈隔離術は100%を保っていたがメイズ手術は90%であり、有意差はなかった（log-rank $p=0.092$ ）

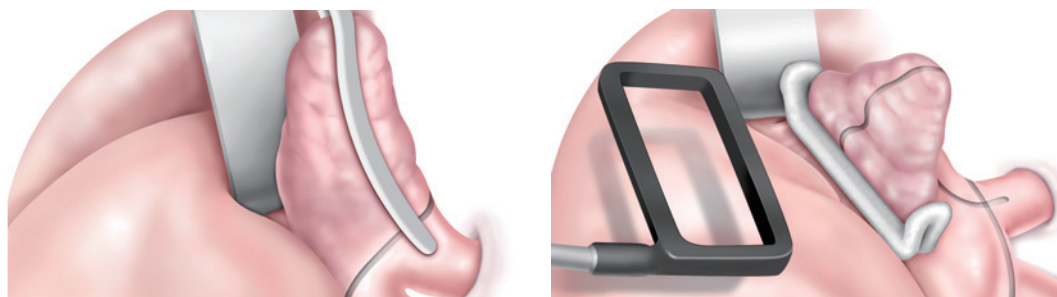


図5 肺静脈・左心耳アブレーションと左心耳クリップ



図6 冠動脈バイパス術後負荷心筋シンチと左心耳クリップ

(図3). 脳梗塞回避率は術後10年でメイズ手術95%, 肺静脈隔離術85%, 左心耳切除術100%であった. 各手術群間に有意差は無かった(log-rank $p=0.067$) (図4).

昨年より左心耳閉鎖クリップが発売され, 心拍動下で人工心肺を使用すること無く, 左心耳を閉鎖できるようになった(図5). この際に肺静脈隔離術と左心耳アブレーションを施行することで, リズムコントロールと左心耳マネージメントを可能にする. 左心耳閉鎖クリップは心拍動下で左心耳閉鎖ができることから, 虚血性心疾患に対する心拍動下冠動脈バイパス術とともに心拍動下で左心耳を閉鎖することが可能となる. 図6は冠動脈バイパス術後に薬剤負荷心筋シンチを造影CTと共に撮影し, 心筋への虚血がないことを示しており, 同時に左心耳クリップを施行したことによって左心耳内の血流は遮断されていることを示している.

結 語

メイズ手術や肺静脈隔離術は長期間のリズムコントロールとともに脳梗塞予防に有効であった. 左心耳切

除術はリズムコントロールを得られなかったものの, 脳梗塞回避には有効であった. 今後, 心拍動下に肺静脈隔離・左心耳アブレーションとともに左心耳閉鎖デバイスを使用することで, 心房細動から洞調律へ復帰するとともに, 人工心肺を使用することなく低侵襲に脳梗塞を予防できることが大いに期待できる.

文 献

1. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al: Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the framingham heart study. *Circulation* 2004; 110: 1042-1046.
2. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr JP, Hier DB: The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke* 1988; 19: 547-554.
3. AFFIRM Investigators: Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Study. *Am Heart J* 2002; 143: 991-1001.
4. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al: Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004; 109: 1509-1513.
5. Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, et al: Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 241-247.

6. Dill T, Neumann T, Ekinici O, et al.: Pulmonary vein diameter reduction after radiofrequency catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation evaluated by contrast-enhanced three-dimensional magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003; 107: 845–850.
7. Saad EB, Rossillo A, Saad CP, et al.: Pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation of atrial fibrillation: functional characterization, evolution, and influence of the ablation strategy. *Circulation* 2003; 108: 3102–3107.
8. Stabile G, Turco P, La Rocca V, Nocerino P, Stabile E, De Simone A: Is pulmonary vein isolation necessary for curing atrial fibrillation? *Circulation* 2003; 108: 657–660.
9. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al.: Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 109: 327–334.

(受付 : 2019 年 7 月 5 日)

(受理 : 2019 年 7 月 18 日)

—特集 [心原性脳梗塞の治療と予防] —

脳梗塞のリハビリテーション治療

松元 秀次

日本医科大学大学院医学研究科リハビリテーション学分野

A Novel Rehabilitation Therapy to Improve Stroke Recovery

Shuji Matsumoto

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

Abstract

Stroke is clinically characterized by hemiplegia and exercise intolerance, both of which not only interfere with the ability to perform activities of daily living (ADL), but also significantly reduce quality-of-life (QOL). Neurological and functional recovery occurs mainly within the first 6 weeks after onset of stroke, but the process continues for several months, with maximal functional recovery usually achieved within 6 months. In Japan, convalescent rehabilitation wards play an important role in the rehabilitation of post-stroke patients who have impaired ADL and health status after the acute phase. Various physiotherapies have been developed to improve functional recovery in patients with hemiplegia due to stroke, including the facilitation technique with proprioceptive neuromuscular facilitation, and constraint-induced movement therapy. A novel facilitation technique is repetitive facilitative exercises (RFE), which promote the functional recovery of the hemiplegic limbs to a greater extent than conventional rehabilitation sessions.

Functional electrical stimulation (FES) is a technique used to produce contractions in paralyzed muscles by the application of small pulses of electrical stimulation to the nerves that supply the paralyzed muscle. FES is used as an orthosis to assist walking, and also as a means of practicing functional movements for therapeutic benefit. New training technologies involving the use of robots have recently been developed to help in the rehabilitation of post-stroke patients.

Robot-assisted rehabilitation therapy provides functional training of the upper and lower limbs in an effective, easy and comfortable manner. Furthermore, the robot-assisted training paradigm offers intensive, repetitive, sufficient, and accurate kinematic feedback along with symmetrical practice while reducing the workload for the therapist, thus reducing the cost of post-stroke rehabilitation. Exoskeleton-type robotic devices have robot axes aligned with the anatomical axes of the wearer. These robots provide direct control over individual joints, which can minimize abnormal posture or movement. Robot-assisted gait training is effective in the long term in improving balance and walking ability, and it has a positive impact on patients' QOL. Several well-designed studies have provided evidence that robot-assisted training promotes motor recovery and functional improvement in post-stroke patients. However, the evidence is insufficient to draw conclusions about the effectiveness because of small samples sizes, methodological flaws, and heterogeneous training procedures. More well-designed randomized controlled trials are needed.

(日本医科大学医学会雑誌 2019; 15: 201-209)

Key words: neuro-rehabilitation, stroke, facilitative exercise, functional electrical stimulation, robot

Correspondence to Shuji Matsumoto, MD, PhD, Department of Rehabilitation and Physical Medicine, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: m-shuji@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

表1 早期離床・リハビリテーション加算

1日につき500点

〔算定対象〕

① 特定集中治療室に入室後早期から離床に向けた取組が行われた場合に、14日を限度として、所定点数（特定集中治療室管理料）に加算する。

② 特定集中治療室に入室した患者に対し、患者に関わる医師、看護師、理学療法士、作業療法士、臨床工学技士等の多職種と早期離床・リハビリテーションに係るチームとによる総合的な離床の取り組みを行う。

(1) チームは、当該患者の状況を把握・評価したうえで、当該患者の各種機能の維持、改善または再獲得に向けた具体的な支援方策について関係学会の指針等に基づき患者が入室する治療室の職員とともに計画を作成する。

(2) 当該患者を診療する医師、看護師、理学療法士、作業療法士、臨床工学技士等が、チームと連携し、当該患者がICUに入室後48時間以内に、当該計画に基づく早期離床の取組を開始する。

(3) チームは、当該計画に基づき行われた取組を定期的に評価する。

〔施設基準〕

① 特定集中治療室内に、以下から構成される早期離床・リハビリテーションに係るチームを設置すること。

(1) 集中治療の経験を5年以上有する専任の医師

(2) 集中治療に関する経験5年以上及び適切な研修を修了した専任の常勤看護師

(3) 特定集中治療室等を届け出ている病院において5年以上の経験を有する専任の常勤理学療法士または専任の常勤作業療法士

② 特定集中治療室における早期離床・リハビリテーションに関するプロトコルを整備し、定期的に見直すこと。

③ 心大血管疾患リハビリテーション料、脳血管疾患等リハビリテーション料又は呼吸器リハビリテーション料に係る届出を行っている保険医療機関であること。

表2 廃用症候群

器官	状態
中枢神経系	感覚鈍麻、認知機能低下、バランスや協調運動の低下
循環器系	心機能低下、起立性低血圧、深部静脈血栓症、血栓塞栓現象、血栓性静脈炎、血漿量低下
呼吸器系	呼吸機能低下（肺活量低下、気道抵抗増大、咳嗽機能低下）、誤嚥性肺炎、肺塞栓症
運動器	骨粗鬆症、関節拘縮（尖足、股関節・膝関節屈曲位など）、関節脱臼、筋力低下、筋・骨萎縮、耐久性低下、麻痺肢の疼痛・腫脹
皮膚	褥瘡、皮膚萎縮
消化器系	食欲不振、便秘、便失禁
泌尿器系	尿路感染、尿路結石、膀胱機能低下
内分泌系、代謝	副甲状腺ホルモン増加、男性ホルモン・精子形成減少、インスリン結合部位減少、窒素・Ca・硫黄・リン酸平衡が負に傾く
精神機能	不安、うつ、認知症、精神活動低下（やる気低下など）、睡眠障害

はじめに

近年、静注血栓溶解（rt-PA）療法や脳血管内治療の登場により脳梗塞の急性期治療は劇的に変化した。これらの有効性は大規模臨床試験で確立しており、リハビリテーション（リハ）治療にも影響しているといえる¹⁾。すなわち、十分なリスク管理のもとでの早期離床・早期リハ介入を行うという概念で、2018年から診療報酬にも盛り込まれている（表1）。

急性期リハ治療の目的は、廃用症候群の予防と日常生活活動（ADL）の再獲得にある。廃用症候群（表2）は、筋肉や骨、関節だけでなく心肺機能、消化器機能、精神活動にまで及ぶことから早期リハ介入は重要である。実際にわずか1～2週間の急性期リハ治療が、そ

の後のADL自立度の向上や在院日数の短縮化、施設入所率の低下、社会復帰率の向上、死亡率の低下に貢献することがガイドラインに明記されている²⁾。Japan Coma Scale（JCS）I桁で、運動の禁忌となる心疾患や全身合併症がないことや、神経症候の増悪がないことを確認してリハを可及的早期に開始することはグレードBで推奨される。

1. 脳卒中リハの実際

脳卒中では、どの病期においても病態や生活背景に合わせたリハ治療が重要である³⁾。病期は、急性期、回復期、生活期（維持期）に分けられ、明確な定義はないが、急性期は発症からおおむね2週間程度、回復期は発症2週間後から6カ月まで、生活期はそれ以降を



図1 急性期リハビリテーションの実際

表3 急性期リハビリテーションプログラム

訓練内容	リハビリテーションの目的
離床 (ギャッジアップ 訓練, 座位, 起立, 歩行訓練)	端座位, 車椅子座位 体幹機能の改善, 健側下肢筋力の維持 麻痺側体幹・下肢への荷重負荷 歩行能力の早期獲得
関節可動域訓練, モビライゼーション	関節拘縮の予防 筋短縮・筋萎縮の予防 痙縮コントロール
上肢・下肢の機能 訓練	不使用・廃用症候群の予防 麻痺肢の機能回復促進 (促通訓練)
ADL 訓練	各 ADL 項目の動作訓練 食事動作, 整容動作, 更衣動作, 移乗動作, 排泄動作, 歩行獲得などの早期自立 病棟から開始し, 移乗や車椅子座位が可能になったら OT 室にて生活空間の拡大を図る
高次脳機能訓練	高次脳機能障害の評価とアプローチ
言語訓練	言語機能の刺激, 言語・認知機能の改善 コミュニケーション能力の改善
摂食・嚥下訓練	嚥下機能の改善, 経口摂取の早期再獲得 誤嚥性肺炎の予防 低栄養の予防・改善

指すことが多い。

脳卒中の機能回復は発症早期ほど良好で、時間の経過とともに緩徐になることが多い。Jørgensen らは、80% の機能回復に要する期間は 4.5 週間、95% の回

復に必要な期間は 11 週間とし、重症例ほど回復に長期間かかると報告している⁴⁾。このことから、急性期から積極的にリハ治療を行うことが重要といえる。離床が 1 日でも遅れることは、単に廃用症候群予防だ

表4 病型別の早期離床開始基準

疾患	病型	開始基準
脳梗塞		入院2日までにMRI/MRA/頸動脈エコーなどを用いて、病型と病巣の診断を行う 離床開始の収縮期血圧上限を200 mmHgと設定
	アテローム 血栓性脳梗塞	MRI/MRAにて主幹動脈の閉塞ないし狭窄が確認された場合、進行型脳卒中へ移行 する可能性があるために、発症3～5日は神経症候の増悪が起こらないことを確認し て離床開始する ・血行力学性機序：血圧低下、脱水に注意 ・塞栓性機序：新たな塞栓子による再発に注意 ・血栓性機序：神経症候の進行の可能性が高いので注意
	ラクナ梗塞	診断日より離床開始
	心原性脳塞栓症	左房内血栓の有無、心機能を心エコーにてチェックし、心不全の徴候がなければ離床 開始 経過中に出血性梗塞の発現に注意
	BAD	神経症候の進行に注意しながら離床開始
	t-PA 施行例	施行後24時間経過してから離床開始 出血リスクを避けるため収縮期血圧160 mmHg以下で管理
脳出血		発症後24時間血種増大と水頭症発現がないことを画像で確認後離床開始 離床開始の収縮期血圧上限を160 mmHgと設定
	脳出血手術例	術前でも意識障害が軽度（JCS II-10以下）であれば離床開始 ドレーン挿入中でも関節可動域訓練、座位訓練などは積極的に行うが、本格的離床は ドレーン抜去を目処とする
くも膜下 出血		重症度や病型、術後の処置などを考慮し、慎重に検討のうえ離床開始 脳血管攣縮期の離床は、厳重なリスク管理のうえ実施
頸動脈 狭窄	頸動脈内膜剝離 術例	手術翌日から離床を検討 ただし全身状態や合併症の有無による

けでなく、機能回復の観点からも避けるべきである。

図1に急性期リハの様子を示す。Stroke care unit (SCU)では、カルテの参照と情報収集につとめる。SCUカンファレンスでは、リハ適応とリスク管理について情報共有し、治療方針を明確にしたうえで早期介入とする。また経過報告や安静度確認は怠らない。抗重力位をとる tilt table を用いた起立訓練や肺理学療法、リクライニング車椅子を用いた座位訓練を段階的に行うことは、早期離床や廃用症候群予防、脳活動の賦活、機能改善、ADL向上、気分転換につながる(表3)。

われわれの施設での脳卒中の病型別の早期離床開始基準を表4に示す⁵。簡略化すると、意識レベルがJCS I桁(自発の開眼)で、障害(麻痺、意識障害、ADL)の進行停止状態であること、症状固定後24～48時間を目安とする。リハ中止基準(表5)とリハ実施時の中止検討基準(表6)も忘れてはならない^{6,7}。

2. 新しい脳卒中リハの取り組み

脳は機能的に柔軟な臓器であり、脱神経などの末梢

の変化により、脳の体性感覚や運動の体部位再現(マップ)が変化することが知られており、「脳の可塑性」と表現される。この脳の可塑性を含むニューロサイエンスを基盤としたリハビリテーション医療(評価法、治療法、薬物療法、医療機器など)を総称して「ニューロリハビリテーション」と呼ぶ。脳の可塑性の法則は、Donald O. Hebbが提唱した“ヘッブの法則”であり、脳神経細胞がつくるネットワークの同じ部分に繰り返し電気信号が走る(同じ刺激が加えられる)と、関連するシナプスの強度が上がり、伝達効率が增強される。すなわち、“Neurons that fire together, wire together”であり、2つの繋がったニューロンが同時に発火すればその間の結合が強まることを指す。ヘッブの法則は、①使用頻度依存性脳可塑性⁸、②誤りなき学習⁹、③課題指向型訓練¹⁰と要約される。正しい運動を繰り返し行い、麻痺肢を使った動作を日常生活に汎化させるリハビリテーション治療が「ニューロリハビリテーション」として重要である。

本稿では、最新の「ニューロリハビリテーション」治療法として、促通反復療法(RFE: repetitive facilitative exercise)、反復経頭蓋磁気刺激(rTMS:

表5 リハビリテーション中止基準

分類	項目・指標	判定基準あるいは状態	備考
全体像神経系	反応 表情 意識 不穏 四肢の随意性 姿勢調整	明らかな反応不良状態の出現 苦悶表情、顔面蒼白、チアノーゼの出現 軽度以上の意識障害の出現 危険行動の出現 四肢脱力の出現、急速な介助量の増大 姿勢保持不能状態の出現、転倒	呼びかけに対して 傾眠、混迷の状態
自覚症状	呼吸困難 疲労感	突然の呼吸困難の訴え、努力呼吸の出現 耐え難い疲労感、患者が中止を希望、苦痛の訴え	気胸、肺塞栓症 修正 Borg scale 5-8
呼吸器系	呼吸数 酸素飽和度 (SpO ₂) 呼吸パターン 人工呼吸器	<5 fpm または >40 fpm <88% 突然の吸気あるいは呼気努力の出現 不同調、パッキング	一過性の場合は除く 聴診など気道閉塞の 所見もあわせて評価
循環器系	心拍数 (HR) 心電図所見 血圧	運動開始後の HR 減少や徐脈の出現 <40 bpm または >130 bpm 新たに生じた調律異常、心筋虚血の疑い 収縮期血圧 >180 mmHg 収縮期または拡張期血圧の 20% 低下 平均動脈圧 <65 mmHg または >110 mmHg	一過性の場合は除く
デバイス	人工気道の状態 経鼻胃チューブ 中心静脈カテーテル 胸腔ドレーン 創部ドレーン 膀胱カテーテル	抜去の危険性あるいは抜去	
その他	患者の拒否 中止の訴え 活動性出血の示唆 術創の状態	ドレーン排液の性状 創部離開のリスク	

repetitive transcranial magnetic stimulation), 機能的電気刺激 (FES: functional electrical stimulation), リハロボットを取り上げる。

3. 促通反復療法 (RFE)

RFE はいわゆる神経生理学的アプローチのひとつで、ガイドライン²ではグレード B で推奨されている治療法である。川平によって提唱されたこの RFE¹¹は、目標の神経路への興奮伝導と反復を重視し、神経路の強化が神経路への興奮伝導によるシナプス伝達効率の向上、組織的結合強化の過程を経る事実に基づいている。

以下の4つの視点から効率的かつ効果的な治療成績を生んでいる。また、意図した運動を実現したうえでさらに高頻度に繰り返す (反復する) 点は、“ヘップの法則” に則っている¹²。上肢、手指、下肢、体幹、

眼球運動それぞれに細かく促通手技を分けて体系化している。

1. 片麻痺回復は、新たな神経路の形成・強化である。
2. 目標の神経路の選択的興奮を実現し強化する。目標の運動と実際の運動の誤差を修正する。
3. 神経側芽やアンマスキングによる神経路の組み替えが行われている時期が効果的である。
4. 筋力増強訓練と神経路の再建と強化を目的とした運動パターン反復を区別する。

4. 反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS)

非侵襲的に大脳を刺激するもので、リハ訓練に先立って脳の可塑性を高めるのに有用である¹³。脳卒中後の麻痺肢機能の改善の戦略として、rTMSを用いて病巣側運動野の興奮性増加や健側運動野の興奮性低下

表6 リハビリテーション実施時の中止検討基準

リハビリテーション介入を行わないほうがよい場合（医師へ相談する場合）	
1. 意識レベル低下，神経症候の増悪・出現	
2. 安静時脈拍 120/分以上	
3. 収縮期血圧 180 mmHg 以上（脳出血初期 140 mmHg 以上）	
4. 拡張期血圧 120 mmHg 以上	
5. 発熱 37.5℃ 以上	
6. 呼吸数 30 回/分以上	
7. 運動が禁忌となる心疾患や不整脈（心筋梗塞，Lawn 分類 4b 以上の心室性期外収縮）などの出現	
8. 安静時すでに動悸，息切れがある場合	
9. 動作時しばしば狭心痛がある場合	
リハビリテーション介入を途中で中止する場合	
1. 運動中の動悸，めまい，嘔気，狭心痛，呼吸困難の出現	
2. 運動時脈拍 140/分以上	
3. 収縮期血圧 200 mmHg 以上（脳出血初期 160 mmHg 以上）	
4. 収縮期血圧 40 mmHg 以上上昇，拡張期血圧 20 mmHg 以上上昇	
5. SpO ₂ 90% 未満	
6. 呼吸数 30 回/分以上	
7. 運動中に 10 回/分以上の不整脈が出現	
リハビリテーション介入を一時中止する場合（休ませて様子を見る場合）	
1. 軽い息切れ，動悸の出現	
2. 脈拍が運動前より 30% 以上増加した場合	
3. 脈拍が 120/分を越えた場合	
4. 10 回/分以下の不整脈が出現	

を引き起こすことが重要であると報告されている。病巣側運動野への高頻度 rTMS および健側運動野への低頻度 rTMS は，病巣側運動野の興奮性を増加させ，錐体路機能の活性化および大脳皮質の可塑性を増大させるため，リハ治療効果が増大すると期待される。

rTMS は脳の可塑性を引き起こすことができるとはいえ，その効果は一時的なものであるため，治療的応用には他のリハ治療との併用が必須である。「治療の質」の向上のためにもリハ治療前の rTMS 導入は合理的である。Etoh らは rTMS と RFE の併用によって慢性期でも手指の麻痺の改善が図られることを報告している¹⁴。今後は rTMS と組み合わせた効率的なりハプログラムが期待される。

5. 機能的電気刺激（FES）

FES は，電気刺激を用いて生体の失われた機能を再建する治療法であり，中枢性運動麻痺において，末梢の motor unit が電気刺激に対する反応性を有していることを利用するものである¹⁵。ガイドライン²ではグレード B で推奨されている。FES のなかでも最も長い歴史をもち今日に至るのが，下垂足の歩行障害に対する下肢の FES である。表面電極による装置が

一般に普及しており，我が国で「歩行神経筋電気刺激装置」として承認されているのは，NESS L300（米国 Bioness 社製）や WalkAide（米国 Innovative Neurotronics 社製），NM-F1（伊藤超短波社製）である（図 2）。いずれも上市されてまだ日が浅く，臨床で頻回に活用されているとはいえない。

下肢の FES には，「歩行の中で装具の代替として用いる使い方」や「リハ治療の中で訓練機器として用いる使い方」の 2 つの使い方がある。FES による介入によって歩行速度や歩行距離を改善することやバランス，転倒リスク，階段昇降にも好影響を及ぼし，患者満足度が高いことが分かっている¹⁶。理学療法との併用で効果が大きくなり，自宅使用でも有害事象がない点は利点である。また，歩行速度などの活動レベルに対する治療効果では短下肢装具と比べて優位性をもたないが，患者は FES を好む傾向にあることが知られる。

6. リハロボット

ロボットは，「ヒトの代わりに何らかの作業を自律的に行う装置または機械」と定義づけられる。近年の医用工学技術の発展は目覚ましく，それを背景とした

NESS L300



WalkAide



NM-F1



図2 歩行神経筋電気刺激装置

表7 リハロボットの適応と制限

適応：

1. 意識レベルがよい
2. 全身状態が安定している
3. 重度な麻痺で、通常の歩行訓練が難しい
4. 安全と危険の認識ができる
5. 重篤な合併症、合併障害（たとえば起立性低血圧、深部静脈血栓症、認知症など）がない、もしくはコントロールできている

制限：

1. 発症前からの運動機能障害
2. 関節拘縮
3. 強い痙縮
4. 皮膚や軟部組織の損傷
5. 循環障害（血圧の変動、下肢の循環障害など）
6. ペースメーカー植え込み例、インプラント

医療へのロボット技術導入も日進月歩といえる。リハ医療の臨床現場では、限られた訓練時間（質と量）、

在院日数、マンパワー、医療費の中で最大限の結果を出すのが理想であり、新しい取り組みとして注目され



図3 主な上肢訓練ロボット



図4 主な歩行補助ロボット

ているのが「ロボットを用いたリハビリ医療」である。そのためには治療効果の向上だけでなく、十分なリハビリ時間の確保や在院日数の短縮に役立つかが鍵となる。

ロボットを用いたリハビリ医療の適応と制限を表7にあげる¹⁷⁾。上肢訓練ロボット(図3)や歩行補助ロボット(図4)が多数開発されてきている。

ロボットを用いた歩行訓練の長所は、①アシストによって歩行障害がある患者の訓練量を増加させることができること、②多様な客観的なフィードバックの提供ができること、③訓練中の計測による効果の検討ができること、④疾患や病態に応じた設定で歩行訓練が行えること、といえる。歩行補助ロボット(図4)は、

設置型（据え置き型，外部支援型ともいう）と装着型に分類される^{17,18}。設置型は，体幹を保持し，トレッドミルなどを併用して下肢周期運動を補助するものである。装着型は，下肢や体幹に内・外骨格ロボットもしくは装具を装着し，日常生活に近い形で歩行訓練を実施する。装着型は，比較的小型で自由に床面を歩くことができる。

リハロボットに求められることは，機能改善と能力向上という結果であり，信頼性・安全性と使いやすさといえる。つまり，医療的な治療手段として現場で“使えるか”，“使いたくなるか”どうかである。リハロボットの個々の取扱説明書はあっても統一したガイドラインは未だない。装着や機器設定に時間がかかるようでは，優れた治療手段とはいえない。現在のところ，リハロボットは施設基準にも該当しなければ，（ロボットスーツ HAL を除けば）保険収載もない。自己負担がほとんどであることから，費用対効果は大きな問題である。ロボットの長所と短所を正確に把握したうえで，個々の患者に適したロボットの選択と設定，そして訓練プログラムを医療者が判断し，効率的で満足度の高いリハ医療に生かさなければならない。

さいごに

超高齢化社会や社会制度の確立，再生医療の現実化を受けてリハ医療への期待はますます大きくなっている。本稿で取り上げたりハロボットなどの最先端医療は，機能改善と能力向上に向けた大きな鍵となる。臨床家と研究者の育成は急務であり，医師や理学療法士などの医療者のスペシャリストとしての意識づけや知識・技術の習得は最重要課題である。

Conflict of Interest：利益相反公表基準に該当なし

文 献

- Momosaki R, Yasunaga H, Kakuda W, et al: Very Early versus Delayed Rehabilitation for Acute Ischemic Stroke Patients with Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *Cerebrovasc Dis* 2016; 42: 41-48.
- 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会：脳卒中治療ガイドライン 2015 [追補 2017 対応]。2017; pp 273-322, 協和企画 東京。
- 橋本洋一郎：地域完結型の脳梗塞診療 治療とリハビリテーションの継続 脳卒中診療ネットワークの構築。日本臨床内科医会誌 2016; 30: 649-655.
- Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, et al: Outcome and time course of recovery in stroke. Part II: Time course of recovery. The Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 406-412.
- 原 寛美：脳卒中の急性期治療 急性期リハビリテーション。Prog Med 2007; 27: 299-304.
- Adler J, Malone D: Early mobilization in the intensive care unit: a systematic review. *Cardiopulm Phys Ther J* 2012; 23: 5-13.
- 高見彰淑：わが国の Stroke Unit における理学療法 脳卒中診療部における理学療法士の役割。理学療法ジャーナル 2008; 42: 491-496.
- Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, et al: Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci* 1996; 16: 785-807.
- Rădulescu A, Cox K, Adams P: Hebbian errors in learning: an analysis using the Oja model. *J Theor Biol* 2009; 258: 489-501.
- Morris DM, Taub E, Mark VW: Constraint-induced movement therapy: characterizing the intervention protocol. *Eura Medicophys* 2006; 42: 257-268.
- 川平和美：片麻痺回復のための運動療法 促通反復療法「川平法」の理論と実際。第3版，2017; 医学書院 東京。
- 松元秀次，衛藤誠二，下堂蘭恵ほか：経頭蓋磁気刺激の臨床応用 update 反復経頭蓋磁気刺激と促通反復療法の併用療法。神経内科 2014; 80: 338-346.
- Pekna M, Pekny M, Nilsson M: Modulation of neural plasticity as a basis for stroke rehabilitation. *Stroke* 2012; 43: 2819-2828.
- Etoh S, Noma T, Ikeda K, et al: Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on repetitive facilitation exercises of the hemiplegic hand in chronic stroke patients. *J Rehabil Med* 2013; 45: 843-847.
- 松元秀次，下堂蘭恵：脳卒中 回復期・生活期～ウォークエイド～。MB Med Reha 2016; 194: 22-29.
- Bosch PR, Harris JE, Wing K: American Congress of Rehabilitation Medicine (ACRM) Stroke Movement Interventions Subcommittee. Review of therapeutic electrical stimulation for dorsiflexion assist and orthotic substitution from the American Congress of Rehabilitation Medicine stroke movement interventions subcommittee. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; 95: 390-396.
- 和田 太，蜂須賀研二：リハビリテーションとロボット 歩行訓練ロボット。総合リハ 2013; 37: 813-819.
- 蜂須賀研二：医療福祉ロボットー実用化に向けて 臨床現場から。総合リハ 2014; 42: 727-732.

(受付：2019年7月31日)

(受理：2019年8月26日)

—特集「心原性脳梗塞の治療と予防」—

iPS 細胞による脳梗塞の再生治療

脳梗塞に対する細胞治療の中での位置づけ

大木 宏一

東京都済生会中央病院脳神経内科・脳卒中センター

Regenerative Therapy for Ischemic Stroke Using iPS Cells;
Positioning among Cell-based Therapies for Ischemic Stroke

Koichi Oki

Department of Neurology, Stroke Center, Tokyo Saiseikai Central Hospital

Key words: iPS cell, ischemic stroke, cell transplantation, stem cell, cell-based therapy

はじめに

2007年にヒトの induced pluripotent stem cells (iPS 細胞：人工多能性幹細胞)が報告されて以降、iPS 細胞を神経疾患の治療にも応用すべく様々な研究が行われている。iPS 細胞は、皮膚線維芽細胞等の体細胞に少数の因子を導入することにより得られる幹細胞であり、その細胞をさらに神経系へ分化誘導することによって、神経細胞やグリア細胞を得ることができる。従って、「生検等による病変組織の取得」に対するハードルが高い中枢神経系疾患の病態解明や診断に関して、あるいは再生能力の乏しい中枢神経系の再生医療に対するツールとして、その臨床応用が期待されている。

本稿では、iPS 細胞を中枢神経系疾患に対する細胞移植療法として用いる場合の現状と今後の展望につき、パーキンソン病のような神経変性疾患と、脳梗塞のような神経系以外の素因で発症する中枢神経系疾患に分けて概説し、さらには脳梗塞に対するさまざまな治療の中での iPS 細胞移植療法の位置づけについて述べていく。

1. パーキンソン病に対する細胞移植療法

(1) パーキンソン病に対する細胞移植療法の歴史

パーキンソン病に対して細胞移植治療の歴史は古く、中絶胎児由来の中脳組織をパーキンソン病患者の被殻と尾状核に移植した報告がスウェーデンより1988年になされている¹。この治療に関しては、長期的な経過も報告されており、

①移植後10年以上にわたり運動機能改善が保たれている例もあり、また剖検脳やPETにて移植細胞と宿主脳の間に機能的神経回路が確認された。

②移植細胞数が少ない、または免疫抑制剤中止により生存移植細胞数が少なくなると機能回復が認められない。

③移植した細胞にも、宿主と同じパーキンソン病の病理変化が認められた。

等の知見が得られている²。

(2) パーキンソン病に対する細胞移植療法の今後

パーキンソン病に対する治療としては、さまざまな薬物療法や脳深部刺激療法等の手術療法等が臨床応用されているが、これらは全て対症療法である。一方で、失われたドパミン神経回路を再構築する根本的治療としては、細胞移植治療がその選択肢として挙げられ

る。前述のスウェーデンからの報告において、移植細胞と宿主脳に機能的神経回路が確認された点は、この治療が neural replacement（移植細胞が神経系細胞に分化し病的脳組織を置換すること）を目指す治療として有用性があることを示しているが、一方で移植した細胞にも、宿主と同じパーキンソン病の病理変化が認められた点は、神経変性疾患に移植細胞を行うことを考えた場合、非常に重要な知見である。すなわち治療のために移植した細胞に宿主と同様の病態が生じてしまえば、治療としての効果が少なくなるからである。しかしながら実臨床では、移植したことによる機能回復がある程度の期間維持できれば、既存の薬物治療を温存できる可能性もあり、その有用性が全くなくなるわけではないことも事実である。

パーキンソン病に対する細胞移植治療は、今後も検討すべき治療であるが、それを臨床に応用する際に問題となるのは、倫理的側面である。スウェーデンでの胎児脳組織の移植では、多くの胎児脳が必要なこと、また中絶胎児とはいえ胎児脳を移植源にしていることに関して、倫理的問題が生じ得る。また embryonic stem cell (ES 細胞：胚性幹細胞) を用いる場合にも、一個体になり得る受精卵を破壊して作成するために、倫理的問題は避けられない。一方で iPS 細胞は、そのような倫理的問題が少ないために、今後の臨床応用が期待されている。すでに京都大学では、2018 年に iPS 細胞由来の細胞をパーキンソン病患者脳に移植する臨床研究が開始されている。しかしながら iPS 細胞の臨床応用には、それ以外のさまざまな課題も山積している（詳細については後述）。

2. 脳梗塞に対する細胞移植療法

(1) 移植細胞の種類と期待される作用機序

現在研究されている脳梗塞に対する細胞移植療法の移植源としては、①間葉系幹細胞³や血球系細胞⁴等の非神経系細胞（骨髄、歯髄、臍帯、胎盤由来等）、②ES 細胞や iPS 細胞、胎児脳を由来とする神経幹細胞が挙げられる。

これらの細胞移植療法による機能回復は、下記の機序を介して促進されていると考えられており⁵、大別すると、移植細胞からの分泌物等を介した作用機序の「By stander 効果」（移植細胞の生存は必須ではない）と、移植細胞自体の生存が必須の「Neural replacement 効果」によると考えられる。

■ By stander 効果

- ・神経保護効果
- ・炎症反応の修飾
- ・血管・神経新生、再髄鞘化
- ・栄養因子の分泌

■ Neural replacement 効果

- ・移植細胞による損傷神経組織・回路の再構築

「細胞移植療法」と、神経組織の「再生医療」は混同して理解される場合も多いが、細胞移植療法は、いわゆる「再生」という意味合いの neuronal replacement 効果以外にも、上述のようなさまざまな機序を介して機能回復に寄与しており、各細胞移植治療の作用機序を理解して、最適な細胞種を選択することが重要である。

非神経系細胞の移植療法については、既にヒトにおける臨床試験が行われており、より臨床応用に近いと考えられる。この非神経系細胞移植により期待される効果としては By stander 効果によるものが大きいと考えられている。一方で neuronal replacement を目標にする場合には、おそらく神経幹細胞を用いた方が効率は良いであろうと考えられる⁵。

(2) iPS 細胞由来神経幹細胞移植療法について

神経幹細胞の移植療法は、neuronal replacement 効果および bystander 効果の双方の機能回復機序を有していると考えられ、移植細胞の安全性や倫理的問題が解決するのであれば、理想的な移植細胞となる。しかしながら、実際にはその安全性等を担保するための基礎実験が必要な段階であり、非神経系細胞移植に比べ臨床応用は遅れている。

移植する神経幹細胞の供給源としては、ES 細胞や胎児脳、iPS 細胞等が考えられるが、パーキンソン病における移植療法と同様に、ES 細胞や胎児脳を供給源とする場合には倫理的問題が不可避であり、実用化へのハードルは高いと考えられる。一方、iPS 細胞は皮膚や血液といった体細胞から得ることができ、倫理的問題は少ないと考えられる。しかし臨床応用に関しては、パーキンソン病の場合と同様に様々な問題点を解決しなければならず、現在は動物を用いた基礎研究の段階にある。

初期の基礎研究においては、iPS 細胞を未分化のまま移植すると腫瘍化することが報告されており⁶、iPS 細胞を脳梗塞治療に用いる場合、少なくとも神経幹細胞まで分化させて用いることが必須である。現在までに、神経幹細胞へ分化誘導させた iPS 細胞を脳梗

塞モデル動物に移植する基礎研究が複数報告されているが⁷⁻⁹, 筆者らも Sweden Lund 大学において, ヒト iPS 細胞を接着培養法で分化させることにより得られる神経幹細胞 (lt-NES cells: long-term self-renewing neuroepithelial-like stem cells) を脳梗塞モデル動物に移植する基礎研究を行った¹⁰. この研究からは

①ヒト iPS 細胞由来神経幹細胞は, 移植後腫瘍形成することなくさまざまなタイプの成熟神経細胞及びアストロサイトに分化し, 研究観察期間の数カ月間, 生存が確認されたケースもある.

②神経細胞に分化した細胞は移植脳に軸索を伸長し, また電気生理学的にも移植脳からのシナプス入力を受ける成熟した神経細胞に分化した.

③虚血脳への神経幹細胞の移植により, 機能改善が移植後早期より認められたが, 移植細胞の生存とは無関係であった.

④機能回復は neuronal replacement 以外の他の機序 (VEGF 等の栄養因子の分泌) による可能性が高い.

ということが判明した.

他の研究室も含めたいずれの報告においても, ①安全性 (腫瘍形成なし), ②細胞レベルでの分化・成熟, ③機能回復という3点は認められているが, 移植により得られた機能回復が neuronal replacement による直接的なものと証明した報告は僅かである¹¹. この点は, “iPS 細胞を用いた” 神経幹細胞治療としての今後の課題の一つとなるであろう. すなわち, neuronal replacement を求めなければ, 既に臨床試験が始まっている非神経系細胞移植でも同等の効果が望めるかもしれないからである.

3. iPS 細胞移植療法の臨床応用に対する課題

(1) 安全性

iPS 細胞では, 外来遺伝子の挿入による内在性がん原遺伝子の活性化や, がん原遺伝子である *c-Myc* の導入による「腫瘍化」の可能性があり, 臨床応用も含めその安全性の評価・担保は非常に重要である.

腫瘍化に関しては, 樹立時の細胞の由来 (origin) やクローンの差異によって腫瘍形成能が異なることが報告されており¹², 事前の移植実験により腫瘍形成能が低い“安全な”クローンを選別することにより腫瘍化のリスクを避けられる可能性がある¹³. また腫瘍化の一因となる外来遺伝子の内在遺伝子への挿入を避けるため, その挿入なしで iPS 細胞を樹立する integration free の方法や⁹. また *c-Myc* なしでの iPS

細胞樹立も報告され¹⁴, 腫瘍化回避に関する研究は精力的に行われている.

(2) 自家移植と他家移植, 免疫抑制剤の要否

iPS 細胞を移植源とする場合, 自家移植と他家移植のどちらを選択するかについても議論する必要がある. 患者本人から体細胞を採取し自家 iPS 細胞を樹立した後に患者本人に移植する自家移植では, 免疫拒絶反応が少なく, またドナー細胞からの感染のリスクが低い等のメリットがあるが, 一方で分化誘導や安全性の確認までに非常に時間がかかり, 脳梗塞等の治療のタイムウインドウが限られた疾患には適さないと考えられる. 一方, パーキンソン病のような神経変性疾患の場合には治療のタイムウインドウは比較的広く, 自家移植が可能である.

コストの面を考えると, 個々の患者ごとに iPS 細胞を採取・培養する自家移植では多大な負担が生じると考えられる. その点, 他人の細胞から作成される, あらかじめ安全性の確認が済んだ iPS 細胞バンクから, HLA が一致するものを移植細胞として使用する他家移植では, 時間的な制約はなく, またコスト面での優位性もある. 一方で他家移植の場合, 免疫抑制剤の使用を検討しなければならないが, 基礎実験からは免疫抑制剤を使用せずに移植細胞が生着したとの報告もある⁹. 免疫抑制剤の使用の要否, 及び使用する場合の最適なプロトコルの策定も, 他家移植を選択した場合の今後の課題である.

(3) 最適な移植時期, 移植経路の選択 (脳梗塞において)

これまでの iPS 細胞由来神経幹細胞移植に関する脳梗塞の基礎研究では, 梗塞作成の1週間後に, 定位的細胞移植 (頭蓋骨に作成した穿頭孔より注入針を用いて脳内に移植する方法) を行っていることが多い. しかしながら脳梗塞後急性期の炎症が強い脳内環境は細胞の長期生存に対しては厳しいと考えられ¹⁵, neuronal replacement による機能回復に主眼をおくなら, 炎症が軽減する亜急性期以降に細胞移植を行う方が望ましいと考えられる. また細胞移植のルートとしては, 患者への侵襲や抗血栓薬投与中という観点からは経動脈・静脈的な投与の方が望ましいが, 一方で間葉系幹細胞の経動脈的移植実験においては, 梗塞作成1週間後の投与では移植細胞はほとんど脳内に生着しないと報告されており¹⁶, 亜急性期以降の細胞移植では定位的な細胞移植を選択した方が良いと考えられる.

表 神経組織再生戦略を検討するうえで重要な疾患による差異

	パーキンソン病	脳梗塞
障害される細胞・組織	ドパミン神経細胞（ターゲットは限定的）	神経細胞, グリア細胞, 血管, etc. (多岐にわたるターゲット)
障害される部位	黒質・線条体系（部位は限定的）	あらゆる部位（部位特異的な戦略が必要?）
発症の要因	内因性（神経細胞自体の変性）	血管障害に伴う神経障害（非損傷ホスト組織は正常）
発症様式	慢性進行（治療介入時期はさまざま）	急性発症（治療時期が重要）
機能障害の自然回復	なし	あり（症例によっては、組織再生の必要なし）
神経再生以外の治療	抗パーキンソン病薬, 脳深部刺激療法 etc. (可能であれば, 神経再生が最善の治療)	抗血栓薬, 抗脳浮腫薬, フリーラジカル消去薬 etc. (他治療で後遺症なければ, 組織再生の必要度低)

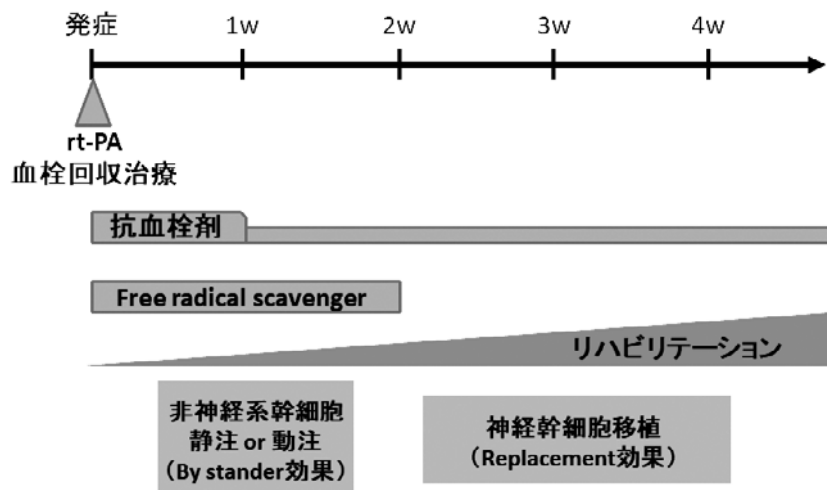


図 脳梗塞の治療戦略

4. 各疾患による細胞移植療法の戦略

特定の神経細胞が内因的な機序により徐々に障害を受けていく神経変性疾患と、神経細胞のみならずグリア細胞や血管等のさまざまな組織が外的な要因によって突然障害を受ける脳血管障害では、細胞移植療法の位置づけや治療戦略も自ずと違ってくる（表）。

神経変性疾患では神経組織の変性を治すような根本的な治療法は現時点では開発されておらず、何もしなければ症状は進行性であり、機能の回復は限定的である。

一方脳梗塞等の脳血管障害では神経組織の解剖学的修復・再生が困難でも、既存の治療やリハビリテーションによって、機能的には回復する症例も多く、全ての症例が神経幹細胞移植療法の対象にはならないと考える。一方非神経系細胞移植は、炎症反応の修飾や神経保護効果等の既存の治療の延長線上にあるような機序を介して機能回復に寄与する可能性が高く、他の薬剤と同列にある選択肢の一つとして、急性期から亜急性期にかけて使用されるようになることが予想され

る。そのような治療の流れの中で、既存の治療または非神経系細胞移植療法によっても機能回復が得られない場合にはじめて、neural replacement 効果を目指とする神経幹細胞移植が検討されるべきであろう（図）。また脳梗塞において神経組織再生（= neural replacement）を目指す場合には、神経細胞のみならずグリア細胞や血管組織・支持組織等の全てを考慮した組織の再生と、その結果として構築される新規神経回路が痙攣等の有害事象を呈することなく機能的に有効に働くことが重要となってくる。そのためには、細胞移植とリハビリテーションをうまく組み合わせ、有効な神経回路の取捨選択が行われるような環境を整えることも重要であると考えられる。

おわりに

さまざまな細胞移植療法の中で、iPS細胞等を由来とした神経幹細胞の移植は、neuronal replacement を目指した治療として最適な方法と考えられる。一方で脳梗塞の場合には、神経細胞以外にもグリア細胞や血管組織・支持組織等の全ての脳組織が再生されるこ

とが必要であり、それらによる有効な神経回路が再構築されなければ、有効な機能回復は得られないと考えられる。今後は、iPS細胞の腫瘍化の問題を克服することはもとより、既存の治療とうまく組み合わせることで総合的に機能回復を図るような治療戦略を練ることも重要な課題であると考えられる。

文 献

1. Lindvall O, Rehncrona S, Gustavii B, et al.: Fetal dopamine-rich mesencephalic grafts in Parkinson's disease. *Lancet* 1988; 2: 1483-1484.
2. Bega D, Krainc D: Long-term clinical outcomes after fetal cell transplantation in parkinson disease: implications for the future of cell therapy. *JAMA* 2014; 311: 617-618.
3. Honmou O, Houkin K, Matsunaga T, et al.: Intravenous administration of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in stroke. *Brain* 2011; 134: 1790-1807.
4. Taguchi A, Soma T, Tanaka H, et al.: Administration of CD34+ cells after stroke enhances neurogenesis via angiogenesis in a mouse model. *J Clin Invest* 2004; 114: 330-338.
5. Lindvall O, Kokaia Z: Stem cell research in stroke: how far from the clinic? *Stroke* 2011; 42: 2369-2375.
6. Kawai H, Yamashita T, Ohta Y, et al.: Tridermal tumorigenesis of induced pluripotent stem cells transplanted in ischemic brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30: 1487-1493.
7. Gomi M, Takagi Y, Morizane A, et al.: Functional recovery of the murine brain ischemia model using human induced pluripotent stem cell-derived telencephalic progenitors. *Brain Res* 2012; 1459: 52-60.
8. Jensen MB, Yan H, Krishnaney-Davison R, et al.: Survival and differentiation of transplanted neural stem cells derived from human induced pluripotent stem cells in a rat stroke model. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22: 304-308.
9. Mohamad O, Drury-Stewart D, Song M, et al.: Vector-free and transgene-free human iPS cells differentiate into functional neurons and enhance functional recovery after ischemic stroke in mice. *PLoS One* 2013; 8: e64160.
10. Oki K, Tatarishvili J, Wood J, et al.: Human-Induced Pluripotent Stem Cells form Functional Neurons and Improve Recovery After Grafting in Stroke-Damaged Brain. *Stem Cells* 2012; 30: 1120-1133.
11. Fujimoto Y, Abematsu M, Falk A, et al.: Treatment of a mouse model of spinal cord injury by transplantation of human induced pluripotent stem cell-derived long-term self-renewing neuroepithelial-like stem cells. *Stem Cells* 2012; 30: 1163-1173.
12. Miura K, Okada Y, Aoi T, et al.: Variation in the safety of induced pluripotent stem cell lines. *Nat Biotechnol* 2009; 27: 743-745.
13. Tsuji O, Miura K, Okada Y, et al.: Therapeutic potential of appropriately evaluated safe-induced pluripotent stem cells for spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 12704-12709.
14. Nakagawa M, Koyanagi M, Tanabe K, et al.: Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts. *Nat Biotechnol* 2008; 26: 101-106.
15. Okano H: Stem cell biology of the central nervous system. *J Neurosci Res* 2002; 69: 698-707.
16. Ishizaka S, Horie N, Satoh K, et al.: Intra-arterial cell transplantation provides timing-dependent cell distribution and functional recovery after stroke. *Stroke* 2013; 44: 720-726.

(受付：2019年7月30日)

(受理：2019年8月5日)

一話 題一

「木、林、森」独創的研究の萌芽と発展

日本医科大学大学院医学研究科衛生学・公衆衛生学

川田 智之

1928年ベルリン生まれの数学者アレクサンドル・グロタンディークが書いた、「数学者の孤独な冒険」の翻訳を読んでみた¹。自らの半生や数学上の仕事について語る自省録（自伝）であるが、表現が固くまた、婉曲表現が多いため、真意が理解しにくい箇所も多い。しかしながら、20世紀で最も創造的な数学者であるとの評価もあり、私自身は実によく、中身を舐めるようにして読みすすめた。

ユダヤ系出身者であるため、身近な人の生死に直面する環境の中での生活を強いられたためか、時間的制約の中で、数学分野の系統的学習はかなわず、切実なる眼前の問題を解決するため、自らそのアプローチを発明する必要性に迫られ、結果として学問の裾野を広げかつ深化させていく過程が、日常の生活とともに語られている。

以前、本誌話題に「心の問題と医学的アプローチ」という小文を掲載していただいたが、その中で、フランスの哲学者ベルクソンが、心と体の問題（関係性）に対する考えを、既存の知識にとらわれることなく、自由な発想で考察していく過程と重なるような印象をもった次第である。

同じ1928年生まれの日人数学者佐藤幹夫先生について、ネット上の記載資料で知りうる情報から、数学に対する基本的アプローチが、前出のグロタンディークに類似しているのではないかと感じた。前出の著書の中に「大きなアイデア『木と森』」というセッションがあり、一つの独創的アイデアを自分の研究方法論として十分に身につけ、それを発展開花できる研究者は少なくないが、森をみることができる人はまれであるとの記述がある。佐藤先生がどのように思われているか、ご本人にお聞きしていないし、またご自身が自覚されているかどうかともわからないが、一人の限られた身体の中で森を見られなくても、後継者たちが、それらの認識を深め位置づける作業を重ねることで、林や森が形成されると考えることもできるし、むしろ学問の発展はそうように蒔いた種が収穫につながることを世代間というより長い時間軸で考える方が自然であると思われる。「佐藤幹夫の数学」という書籍が、複数の関係者によっ

て編集出版されたが²、分担執筆されていない、「佐藤学校」卒業生も多く、また、森の形成を俯瞰する専門家も輩出されていると思う。

私が恩師に少し寄与する形で分担執筆した単行書³でも一部述べているが、「木がたくさん集まって林や森を造っている状況を考える時、木々の特性をその生育条件とともに記述し、森を説明するための資料を残すのが事例報告、新事実を過去の成果を踏まえて明記するのが原著、さらに関連報告を総括し、今後の研究指針を提示するのが綜説」と考えられる。ここでの「森」とグロタンディークのいう「森」は、医学と数学という異なる学問領域の違いから、意味することに多少の差異はあるだろうが、現在の先端医学は見方を変えると末端医学になってしまうおそれがあり、全体の中での位置づけを把握しつつ、研究を推進していかないと、結果的には研究自体の遂行に支障が生じることもあらと感じる。

京都大学数理解析研究所の望月新一教授が、宇宙際タイヒミュラー理論という数理論科学の新しい概念を提示し、学問の裾野を広げ深化させつつあるが⁴、これも降って湧いたものではなく、過去の学術的洞察を基にした直観と論理が織り成す成果を基に、木が林や森になっていくとも考えられる。理解可能な者が初めのうちは少なくとも、のちにその意義が認められるようになるのは科学史の常である。研究の熟成を見守りつつも、一挙解決ということではなく、その深化発展を支える視点がより重要であると考える次第である。

文 献

1. アレクサンドル グロタンディーク：数学者の孤独な冒険 数学と自己発見への旅。辻 雄一訳。2015; 現代数学社 京都（原著「収穫と蒔いた種と一数学者のある過去についての省察と証言」第0部と第1部）。
2. 佐藤幹夫ほか：木村達雄編。佐藤幹夫の数学。2014; 日本評論社 東京。
3. 鈴木庄亮、川田智之：保健・医療・福祉のための論文のまとめ方と書き方（改訂第2版2006年）。1999; 南江堂 東京。
4. 望月新一教授 HP。http://www.kurims.kyoto-u.ac.jp/~motizuki/

(受付：2019年7月5日)

(受理：2019年7月18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. 86, No. 1 (2019 年 1 月発行) 掲載

Immunohistochemical Study of Non-Epithelial Cells in Spiradenoma

(J Nippon Med Sch 2019; 86: 15-21)

らせん腺腫における非上皮性細胞の免疫組織化学的検討

伊東慶悟¹² 安齋眞一¹ 佐伯秀久³

¹日本医科大学武蔵小杉病院皮膚科および皮膚病理診断室

²東京慈恵会医科大学皮膚科学講座

³日本医科大学皮膚科学

背景：腫瘍内のリンパ球浸潤は、らせん腺腫の特徴とされているが、その表現型に関しては、少数の報告しか無い。また、らせん腺腫には多くの S-100 蛋白陽性細胞が含まれているが、その細胞は筋上皮分化細胞という意見と Langerhans 細胞であるという意見があり、いまだに議論があるところである。

方法：上記の疑問点に関して、10 例のらせん腺腫を用いて、臨床病理学および免疫組織化学的検討を行った。

結果：使用した症例は男性 7 例、女性 3 例であった。病理組織学的検討では、らせん腺腫は 2 つの亜型に分類された。1 つは、5 例の血管増殖 (VP) 型であり、それらは、間質の浮腫、血管増殖、炎症細胞浸潤をともなっていた。もう 1 つも 5 例で、上記の様な所見を欠き、通常型と名付けた。免疫組織化学染色では、多数の S-100 蛋白陽性細胞がみられた。その陽性細胞は大型の淡染する核を持つ細胞、樹枝状突起を持つ細胞、そして、 α -smooth muscle actin 陽性の小型の濃染する核を持つ細胞が含まれていた。腫瘍実質に浸潤しているリンパ球は、ほとんど CD3+ であった。CD4 および CD8 陽性細胞の比較では、ほぼ同数の場合と CD8 陽性細胞の方が多い場合があった。CD20 陽性細胞の浸潤は 5 例でみられ、疼痛を伴った例では、腫瘍近傍に多数の神経線維がみられた。

結論：らせん腺腫の腫瘍実質では、CD3 陽性細胞が浸潤しており、CD8 陽性細胞の方が CD4 陽性細胞より優位であることが多かった。CD20 陽性細胞は特に VP 型の腫

瘍実質と間質に巣状にみられることがあった。らせん腺腫の S-100 蛋白陽性細胞は、Langerhans 細胞のみでなく筋上皮分化細胞も含まれている。

Diagnosis of Bone Metastasis in Patients Without a History of Cancer

(J Nippon Med Sch 2019; 86: 22-26)

がんの既往のない患者における骨転移の診断

北川泰之 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：がんの既往のない患者の骨転移の早期診断は困難である。しかし、がんの既往のない患者における骨転移の困難さに関する研究はほとんどみられない。本研究では、そのような骨転移の診断が、既往のある患者よりも困難であるか否かということについて自験例を使って後方視的に検討した。

方法：2011 年から 2014 年において当科にて診療を行った骨転移患者の検討により、初診時の診断 (当該疾患による症状が理由で初めて訪れた医療機関)、発症から初診時までの期間、初診から骨転移の診断までの期間、骨転移診断時の重症骨関連事象の有無について、悪性腫瘍の既往のない患者群 (A 群, 27 例) と既往のある群 (B 群, 54 例) の比較を行った。

結果：A 群は B 群に比較して、初診時の診断率は有意に低く (11.5% と 52.4%, $p=0.00069$)、初診から骨転移の診断までの期間は有意に長く (中央値 7 週と 3 週, $p=0.018$)、骨転移診断時の重症骨関連事象の頻度は有意に多かった (81.4% と 50.0%, $p=0.05$)。

結論：悪性腫瘍の既往のない患者の骨転移の診断はきわめて困難である。われわれは、骨転移の早期診断のためにこの事実を常に留意し注意深い診察によって重症骨関連事象の発生を抑制しなければならない。

The Effect of a Frequency-Doubled Q-Switched Nd:YAG Laser on Hairless Mice Harboring Eumelanin and Pheomelanin in the Epidermis
(J Nippon Med Sch 2019; 86: 27-31)

表皮にユーメラニン、フェオメラニンを有するヘアレスマウス皮膚への Q スイッチ Nd : YAG レーザー (532 nm) の作用

山口華央 船坂陽子 佐伯秀久
日本医科大学皮膚科学

背景：レーザー治療において、濃い皮膚色に対して照射する場合、注意深く照射することが必要なことが知られている。しかしながら皮膚におけるメラニン含量やメラニンの種類の正確な役割、ならびにレーザーのこれらメラニン種に対する温熱効果については、*in vivo*での検討は十分に行われてこなかった。

方法：われわれはユーメラニン、フェオメラニン、あるいはメラニンを産生しないメラノサイトを表皮に保持するマウスを作成した。これらのマウスを用いて Q スイッチ Nd : YAG レーザー (532 nm) の作用について検討した。

結果：ユーメラニンを持つマウス表皮は、フェオメラニンを持つマウス表皮と比較して、より低いフルエンスにて熱変性を示した。一方メラニンを有さないマウス皮膚では表皮の熱変性はみられなかった。

結論：Q スイッチ Nd : YAG レーザー (532 nm) はメラニンに吸収されることにより細胞の熱変性を誘導すること、そして異なるメラニン種を含有する細胞に対して、Q スイッチ Nd : YAG レーザー (532 nm) の効果が異なることを *in vivo* の照射システムにおいて明らかにした。

A 10-Year History of Anti-Smoking Campaigns and Enlightenment Activities for Chronic Obstructive Pulmonary Disease for Citizens at the Plaza in Ebina City
(J Nippon Med Sch 2019; 86: 32-37)

神奈川県海老名市において 10 年間実施した慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 啓蒙活動と有病率・認知度に関する調査

佐藤陽三^{1,2} 谷内七三子^{1,2} 鎗木翔太^{1,2} 有賀直広¹
久保田馨² 清家正博² 山野義光^{1,2} 弦間昭彦²

¹海老名総合病院呼吸器科

²日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野

目的：慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) の有病率は日本において 8.6%、世界的に 10% 程度と報告されている。しかしながら多くの COPD 患者が未診断の状態が存在し、COPD についての正しい知識が普及していない現状がある。本研究は、咳・たん・息切れなどの症状があるにもかかわらず未診断の状態にある COPD 患者の存在を明らかにするとともに、地域における 10 年間の啓蒙活動を通じ COPD 認知率を向上させることを目的とした。

方法：2006 年から 2015 年の 10 年間、海老名市内の広場において街頭の通行人より参加者を募り、スライドやパンフレットを用いた講演、肺機能検査、自覚症状や COPD 認知に関するアンケートを行った。

結果：40 歳以上の参加者 1,206 名のうち、閉塞性換気障害 (FEV1% < 0.70) を認め COPD が疑われる参加者は全体の 5.6% であった。彼らの大部分は COPD 未診断の状態にあり、その半数は症状があるにも関わらず医療機関を受診していないことが判明した。1,055 名に実施した COPD 認知度に関するアンケートでは、COPD を「知らない」と答えた参加者が全体の 65% を占めた。

結論：症状があり COPD が疑われるにもかかわらず病気に気づいていない市民が多く存在することが証明された。COPD 有病率および死亡率改善のために、知識の普及と認知率を向上させることがわれわれ臨床医の使命であることが示された。

第 87 回日本医科大学医学会総会抄録

特別講演

超音波治療の新展開

松本洋一郎¹, 吉澤 晋²¹ 東京理科大学学長, ² 東北大学工学研究科

医療機器開発にあたっては、より侵襲性の低い治療方法が望まれており、様々な低侵襲、非侵襲的な治療機器、手法が開発されてきている。そのためには、医理工業連携に見るまでも無く、様々な分野の基礎研究の成果を統合して、医療分野における新たな価値を創造することが必須となっている。ここではそのような開発の例として、超音波治療を取り上げる。

超音波はすでに診断法としては数多く利用されており、非線形音響分野の発展、医工連携の進展に伴い、診断あるいは治療法として高度化が図られている。治療時の超音波は、診断時と異なり、強力集束超音波が用いられる。集束超音波を用いた治療では、体外から照射した超音波を患部に集束させ、局所的に高い音響エネルギーを生体組織に作用させることにより、患部を非侵襲かつ選択的に治療することが可能となる。超音波のエネルギーは生体組織に吸収され熱に変わり、腫瘍等の組織が熱変成を受ける。さらに腫瘍部位に微細気泡を注入または発生させておけば、微細気泡は音響エネルギーを吸収し熱に変換するとともに、より周波数の高い超音波を発生するなどの効果があるため、それらも利用しうる。

超音波治療の有利な点は、強弱の差はあれ、同じ超音波を用いて、診断と治療を同時に行えることである。すなわち、患部の状態を観察しながら、治療を進め、加えて治療効果の確認を行う事も可能で、超音波による診断・治療統合システムの開発も進められている。こうした超音波による治療は、治療機器の開発とともに、徐々に臨床に使われ始めており、多くの成果が得られている。例えば米国財団がメーカーからの情報をまとめた報告では、これまでの累計で25万件強の治療例があり、子宮筋腫が10万件、前立腺疾患が7万件、肝がんが3万6千件、乳がんが2万2千件などとなっている。さらに本態性振戦、骨転移や痔がんなどへの展開も図られている。わが国でも、薬剤抵抗性の本態性振戦を対象とした集束超音波治療が2019年6月1日

から保険適用となっており、治療例の今後の増加が見込まれる。

集束超音波と微細気泡等を組み合わせた治療法の例としては、微細気泡の振動による熱エネルギーなどを利用した組織の加熱凝固治療、薬剤を併用した音響力学的治療、気泡から放射される強い音響エネルギーを利用した血栓溶解、薬剤導入、遺伝子導入など様々なものが挙げられる。このような非侵襲医療の研究では、超音波の伝播挙動や微細気泡の振動挙動、超音波と生体組織との相互作用などの解明が重要となる。最近の研究例を挙げると、腫瘍部位に微細気泡を能動的に発生させ、それにより局所的な超音波エネルギーの熱変換効率を高めた加熱凝固治療法、集束超音波照射に伴う免疫効果増強手法、集束超音波の機械的作用により細胞膜の透過性を一時的に上げる手法、薬剤単体では薬理作用が少ない場合、超音波により薬剤を活性化させる手法、血栓に薬剤と共に集束超音波を作用させ溶解させる手法、薬剤を内包させたミセル、リポソームなどを超音波で破壊し、患部における薬剤濃度を上げる手法、強力集束超音波によって一時的に脳関門に隙間を明け、脳血管から脳組織への薬剤送達効率を高める手法など、様々な治療法が開発されつつある。

薬剤と超音波を併用することを前提とすると、それらはコンビネーション製品と見做され、薬剤が、医薬品として承認されていたとしても、新たな審査が必要になる。アメリカ食品医薬品局によれば、複数の規制製品で構成される製品で、物理的、化学的またはその他の方法で組み合わせられ、もしくは混合され、単一体として生産される医薬品と機器を組み合わせたもの、機器と生物製品を組み合わせたものなどと定義され、医薬品、機器、生物製品を一緒に使用する場合には、それらが複合された効果を反映させるため、既承認の製品表示などの変更を必要としている。

ここでは超音波治療のいくつかの例を紹介する。

—総会抄録—

新任教授特別講演 (1)

生命現象へのマルチスケールのなアプローチについて

藤崎 弘士

日本医科大学物理学

生命現象は原子・分子レベルの極微なスケールから始まって、細胞、臓器、個体（人体）などの様々なスケールの階層構造を持っている。物理学においては、このような階層的な生命現象を扱う分野を「生物物理学 (biophysics)」と呼ぶ。生命現象を理解するための最低限の構成要素は、タンパク質、DNA、RNA などの生体分子であり、これらの構造や動きは物理学によって規定される。水素原子などの小さい原子を除けば、タンパク質の動きは、古典力学の基本であるニュートン方程式によって決まるのだ。この考えをそのまま生体分子に適用することは、原子間に働く力の計算や大自由度のニュートン方程式を解く複雑さから、半世紀ほど前は不可能だと考えられていた。しかし、現在ではコンピュータの演算能力の指数関数的な進歩により、100 万原子ほどのウィルスの運動を原子レベルで調べることも可能になっている。

ただし、例えば生体内の基本的な反応である酵素反応の場合、化学結合の切り替えを伴うために、ニュートン方程式だけだとうまくいかない（単純にやっても化学結合が切れない）。化学反応は電子の運動が主体となる量子力学的な現象であり、これを扱うためには量子力学の方程式（シュレーディンガー方程式と呼ばれる）を解かなければならないからである。しかし、量子力学の方程式を使って、生体分子に含まれる電子を「まるごと」解くことは非常に難しいことが知られている。そこで、1970 年代に研究者たちは化学反応が起こる周辺だけを量子力学で解き、それ以外の部分をニュートン方程式で解く、というハイブリッドな手法を考案し、実際これによって酵素反応が理解できることが分かった。ここから電子の運動と原子の運動を連立させて解くという、マルチスケール (multiscale) の解法が始まり、これを最初に考案した Karplus, Warshel, Levitt には 2013 年のノーベル化学賞が与えられた。

上で述べたマルチスケールの手法は、実は電子と原子を連立して扱うだけにとどまらない。例えば、生体分子は機能を発揮するときには構造変化するが、これ

は原子の時間スケール（フェムト秒）からすると非常に遅い（マイクロ秒からミリ秒）ので、この場合も異なる時間スケールの問題を扱わなければならない。これを解くためのマルチスケールな手法の一つに、ストリング法がある¹。この手法では、原子の運動はニュートン方程式で取り扱うが、経路（パス）の自由度というものを考えて、それも動的に扱う。それらを連立させて解くことにより、ニュートン方程式を解くだけでは困難だった構造変化の問題を効率的に調べることができる。また動的な性質を調べるためのマルチスケールな手法である、重み付きアンサンブル法を使うことで、構造変化の動的な統計集団（アンサンブル）を得ることができる²。

創傷治癒や血管新生などの数理モデリングに向けて、多細胞の運動を扱うためには、単細胞の動きだけでなく、それらが感じる化学物質（やその勾配）をモデルに取り入れなければならない。そのための効率的なモデルの一つに、セルラーポッツモデルがある³。これは単細胞の動きを統計力学の原理に基づいて計算し、化学物質の運動は反応拡散方程式という別の方程式で計算して、それらを連立させるモデルである。その意味でこれもマルチスケールな解法である。このモデルを用いることで、ストレッチをかけることで創傷治癒が促進されるという実験事実⁴をシミュレーションである程度まで再現することが可能となった。

以上のようなマルチスケールな解法をさらに発展させ、機械学習などの人工知能の手法も援用することで、より幅広い生命現象や医学的な問題に適用することが可能になるものと確信している。

文 献

1. Fujisaki H, Moritsugu K, Matsunaga Y: Int J Mol Sci 2018; 19: 3177.
2. Fujisaki H, Moritsugu K, Mitsutake A, Suetani H: J Chem Phys 2018; 149: 134112.
3. 藤崎弘士：統計力学に基づく細胞ダイナミクスの計算手法について。日本医科大学基礎科学紀要 2016; 45: 29-50.
4. Takada H, Furuya K, Sokabe M: J Cell Sci 2014; 127: 4159-4171.

新任教授特別講演 (2)

認知症：病理から新規診断法の開発まで

山崎 峰雄

日本医科大学内科学（神経内科学）

認知症は、2025年には認知症と軽度認知障害を併せて1,500万人に迫る勢いと予測され社会問題化しているが、その7割近くをアルツハイマー型認知症（AD）が占める。ADの治療については、世界中のメガファーマが巨額の資金を投じてAD疾患修飾薬の開発を行っているが、第3相試験の中止が相次ぎ、いまだ臨床実地に登場する目処は立っていない。

AD疾患修飾薬開発失敗の原因は、たとえごく軽症だとしても認知症の症状が出現してからでは投与開始が遅きに失しているからだとして、現時点では解釈されている。ごく早期もしくは症状が明らかではない段階からAD疾患修飾薬の投与を開始するためには、AD類似疾患の除外、重複病態の診断、さらには、ADの新しいバイオマーカーが開発される必要がある。

現在、ADの臨床診断は臨床経過、頭部MRIおよび脳血流検査（画像統計解析）からなされるが、それでも約2割の誤診は避けられないとされている。ここで問題となるのが、AD mimicsの診断である。これらの認知症性神経変性疾患の病理学的特徴について、AD、パーキンソン認知症（PDC）や進行性核上性麻痺（PSP）などのグリア細胞の変性、およびcommunity-based cohortの高齢者連続剖検例でのPSPの超早期特徴的病理変化（脳幹のtufted astrocytesなど）の出現頻度・分布を検討した。また、グアム島PDC患者脳の

白質に他の神経変性疾患ではみられないオリゴデンドログリアのタウ構造物：tau-positive fine granule（TFG）を見出し、PSPのprodromal stageと考えられる段階を神経病理学的に初めて指摘した。

ADのバイオマーカーとしては、髄液Aβ42やリン酸化タウ、アミロイドPETおよびタウPETが中心的役割を果たしてきたが、相次ぐAD疾患修飾薬開発失敗の反省から、AD研究の根幹にあるアミロイドβ仮説の見直しを求める意見もある。ADの疾患修飾薬の治療を成功に導くためには、ADをより廉価に早期から正確に診断するバイオマーカーの確立がきわめて重要と考えられ、望まれている。

以上を背景に、現在、本学法医学、磁気共鳴分析室および京都大学と共同して、アミロイドβ仮説に基づかない（アミロイドβやタウによらない）振動工学におけるモード解析の概念を取り入れた新規診断法の開発に取り組んでいる。すでに3施設で前向きに集積した臨床データと血液サンプルを検討して、健常高齢者、軽度認知障害およびADの3群をoverlapがほとんではない状態で識別することが示された。今後は、現在のサロゲートマーカーであるAβやタウとの相関や、ADの病態との関連も検討しながら、新規バイオマーカーとして確立していくことが出来れば、と考えている。

新任教授特別講演 (3)

白血病の薬剤耐性における epigenetics の関与

浅野 健

日本医科大学小児科学

白血病の治療において抗癌剤の薬剤耐性は克服すべき最も重要な課題である。薬剤耐性には薬剤輸送の亢進, 解毒化の亢進, 薬剤の不活性化, 標的蛋白の減少・変異などが主に考えられ, これらの表現型に対してこれまで多くの研究がなされてきた。しかし, これらの変化をきたす大元のメカニズムはほとんど検討されてこなかった。私はまず, 薬剤耐性モデルを構築し, その耐性の克服のための遺伝子治療のモデルに関して研究を行った。その研究により当該遺伝子の発現変化をアデノウイルスベクターに組み込んだ遺伝子により元に戻すこと (restore) ができ, 薬剤耐性も克服できることを見出した。しかし, 遺伝子発現の変化には当該遺伝子の変異は実験上作成した細胞株でも, 臨床検体を用いた検討でも認めることは少なかった。そこで epigenetics が薬剤耐性を起こす機序であるという仮説のもと, 次の研究を開始した。Epigenetics は heritable changes in gene expression that occur without a change in DNA sequence といわれるように DNA のメチル基修飾, クロマチン, タンパク質の翻訳後修飾による遺伝子機能の発現の調節のことを示す。

われわれは etoposide, または膜透過型 doxorubicine に対する薬剤耐性白血病細胞を樹立し, その遺伝子発現, 蛋白発現を解析することで topoisomerase II α の発現低下を見出し, その低下が薬剤耐性と直接関係し, 当該遺伝子の発現低下を強制発現させると薬剤耐性が克服できることを示した。続いて, この遺伝子発現低下の大元のメカニズムを検討し, その発現低下が topoisomerase II α 遺伝子 promoter 領域の methylation によることを報告した。この methylation を解除する薬剤を使うことで当該遺伝子の発現の回復に伴って薬剤耐性を克服できることを示した。

しかしこれらは一つの遺伝子だけの話であり, 実際の薬剤耐性白血病細胞内ではいろいろな pathway が相補的に作用していることが考えられた。そこで genome wide の methylation 解析と網羅的遺伝子発現解析を行い, その二つのデータを統合した後, cascade 解析を行ったところ, apoptosis に関与する p38 α 遺伝子が最も重要であることを報告した。P38 α 遺伝子発現をその阻害薬, siRNA で抑制させると, 薬剤耐性は克服された。

一方, epigenetic なメカニズムには遺伝子の methylation 以外に histone の acetylation, methylation も関与している。白血病治療で最近注目を集めている抗がん剤である clofarabine に対して耐性を示す白血病細胞では deoxycytidine kinase の発現低下が認められ, その低下の原因は当該遺伝子と結合する Histone 3, 4 の acetylation の低下によることを報告した。同様なメカニズムは T 細胞性白血病で現在, first line で用いられるようになった nelarabine (ara-G) に対する耐性白血病細胞でも認めている。いずれも histone acetylation を解除する薬剤で薬剤耐性の克服はなされることも報告した。

以上のように薬剤耐性の発現と epigenetics は密接な関係を有することが解明されてきている。再発した白血病の患者さんに対する治療は再度, 完全寛解に導入した後, 造血幹細胞移植が引き続き行われることが多い。しかし再発し, 薬剤耐性を示している白血病細胞にこれまで使った抗癌剤の再投与だけで完全寛解に持ち込むのが難しいことも多い。われわれが得た知見に基づき, 薬剤耐性をきたした白血病に対しての新規薬剤の候補として epigenetics の状態を変化させる脱メチル化薬や HDAC 阻害剤が実臨床においてもこれまで以上に重要になると考えている。

新任教授特別講演 (4)

データに基づく災害過程における災害医療の検討

布施 明

日本医科大学救急医学

はじめに

首都直下地震の被害想定（湾岸北部 M7.3）では、死者数 9,700 人、負傷者数 147,600 人（東京都）と想定されているが、発災後も災害関連死に陥らずに経過できるのかについての予測はこれまでなされていないのが現状である。有限な医療資源を効率的に活用して、“防ぎえる災害死”を減らすことを目的とした災害医療シミュレーションを構築した。

対象・方法

1. 災害医療対応シミュレーション

災害時の地域における医療機関活動の全体像をシミュレートし、資源の配分ルールや準備について検討する手法として、待ち行列タイプの離散事象シミュレーションを用いた。災害医療で後述する設定を行って、処置前、処置後、入院、広域医療搬送拠点などの混雑具合等を再現し、傷病者に手当てが施されない時間をカウントしてトリアージタグを変化させ、傷病者の転帰を決定して、設定した項目の有用性を検討した。離散事象シミュレーションを実施するために、プログラミング言語 Python を利用し、当該言語の離散事象シミュレーションライブラリ SimPy を組み込んで、医療活動シミュレーションを構築した。

2. シミュレーションの手法

首都直下地震発生時における東京都の範囲を対象として医療活動シミュレーションを行った。シミュレーションを行う上で必要な各医療機関の対応の流れについては、東京都福祉保健局が 2018 年 3 月に公表した災害時医療救護活動ガイドライン（第 2 版）に規定されているものに沿って定義することとした。

3. シミュレーションのパラメーター設定

パラメーターとして、変更できるように設定した項目は、1) 傷病者のステータス変化に関わるパラメーター、2) 医療資源に関わるパラメーター（初期スタッフ数、病床数、救急車数・移動速度、参集医療救護班、広域医療搬送用回転翼機数など）等である。

結 果

医療圏別では区東北部・区東部の連携病院に 3,000

人を超える黄タグ/赤タグの傷病者が来院する極めて深刻な状況であった。次に医療救護活動を行った傷病者の転帰であるが、本シミュレーションの設定条件下においては、全傷病者（21,520 人）のうち医療機関で処置ができたのは、14,986 人（69.6%）にとどまり、67.0%にあたる 14,422 人は生存可能であった。また、処置が完了した傷病者（14,986 人）のうち 564 人、3.8%は入院/広域搬送ができずに時間が経過していた。

考 察

今回、われわれが開発した災害医療シミュレーション・システムは、首都直下地震で想定される任意の震源地・深さ・マグニチュードから人的被害データが算出される開発済みのプラットフォーム上に、発災後の医療対応のフローを、待ち行列タイプの離散事象シミュレーションとして再現させ、転帰を生存（入院/広域医療搬送）、死亡（処置前・後死亡）で算出して、施策の有効性を検討可能としたシステムである。このようなシステムは災害医療対応の分野では皆無であり、本システムを活用することにより初めて、施策の有効性をデータで検討することが可能となった。

災害関連死は発災早期の発災後 72 時間以内に発生しており、多くは処置をする前に医療救護班の不足によって、処置を行えずに発生することが明らかとなった。これは現在の施策に大きく影響する。災害関連死を防ぐボトルネックは、現在、対策を重点的に講じている広域医療搬送や災害拠点病院のステップより前に存在しているため、そのボトルネックを解消しない限り、現在、施策を講じているステップにつながらないことが明らかとなった。

まとめ

災害医療シミュレーション・システムの開発で災害医療対応の全体を時間経過とともに俯瞰することが可能となり、パラメーター設定を変えてシミュレーションを行うことで、より効果的な施策検討を短時間で行うことが可能となった。今後、本シミュレーション・システムを活用し、災害医療対応のボトルネックの究明と解消の検討を行って、施策に反映することが望まれる。

新任教授特別講演 (5)

孤立死や入浴死等の異状死の実態と対策
異状死統計研究の新しい展開に向けて

金 涌 佳 雅

日本医科大学法医学分野

死体検案・法医解剖の対象である異状死は、その時代の社会問題や人口構造等に大きく影響される。法医学では、これら異状死の死因究明を通じて「予防できる死」の削減に貢献する社会的な視点を持つことも大変重要と考えている。われわれは、東京都区部における異状死のデータを用いて、その統計的な実態把握を進めており、これらの研究をもとに得られた知見を社会へ還元してきた。本講演では、その代表的な結果について紹介した。

1. 孤立死

単身者が自宅で死亡し、死後発見されるいわゆる「孤立死」は、以前より異状死として死体検案されてきた。そして現在、高齢化の進行や単身者割合の増大を反映し、孤立死数はますます増加の一途を辿っている。平成元年では、異状死に占める孤立死例の割合は16.5%であったが、平成28年では36.0%と、異状死の4割弱が孤立死という実態が明らかになっている。

新聞、テレビ等では長期間放置された孤立死例が時折報道されているが、実際には、多くの事例では数日以内に発見となっていることも判明している。しかし、女性と比べて男性孤立死例では、発見まで日数を要する事例が多いといった特徴があった。こうした死後経過日数の長期化は、結果として死因が判明しない男性孤立死の事例が散見されることになる。これらは死亡時の目撃はなく、捜査も難渋することが多い。従って今後、法医実務上、孤立死例が大きな問題になる可能性があると考えられ、特に男性孤立死数の縮減や早期発見につながる施策が重要と考えられている。

そこでわれわれは、23区別の男性孤立死率の地域集積性の有無を統計的に解析した結果、城東ならび城北地域の区で、その発生リスクが有意に集積していることを明らかにした。これらの要因について更に検証すべく、東京都区部の男性孤独死と関連する地域要因を、多変量解析により変数選択した。その結果、区の孤独死発生率は、当該の区の婚姻状況、最終学歴、所得額、第2次産業従事者割合、失業率、火災件数等と関連が

あると認められた。

これらの研究結果は、孤立死の発生リスクが高い男性単身世帯者に対する効率的かつ効果的な施策の展開へ寄与できるものと考えられる。

2. 入浴関連死

冬期の死体検案では、入浴中に突然死する事例が増している。2015年中に浴槽内で急変・死亡した高齢異状死と、気温との関連を、Poisson回帰により解析した。説明変数は年齢、性別と入浴日の平均気温を、オフセット項は浴槽入浴者人口としたモデルとした。

その結果、浴槽内急死の発生率は、入浴日の平均気温が1度低下すると、1.092倍(95% C.I.: 1.082~1.102)増加することが判明した。これは急性心筋梗塞の死亡と気温との関連を解析した先行研究で得られた結果と比べても、相当高い値となっており、浴槽内急死と入浴日における気温との強い相関関係が示された。

3. 今後の研究展開

令和元年6月に「死因究明等推進基本法」が公布され、同法第17条には、死因究明により得られた情報の活用の推進が定められている。孤立死や入浴死等の異状死に関する統計的研究の実績をもとに、異状死統計研究の新しい展開として、小地域ごとの異状死地理空間情報の活用に関する研究について、本講演で紹介した。

また同法において、大学における死因究明に関する人材の育成及び研究の努力義務と、死因究明施策が円滑に実施されるよう大学、国・地方公共団体や医療機関等との相互連携の義務が定められている。本学における法医解剖室の新設により、より一層充実した死因究明に関する教育・研究が展開されることが期待できる。そして死亡例のみの研究の限界もあることから、今後は、法医事例と臨床事例との統合的な解析の有用性が増すと考えている。本学法医学分野としては、他機関との連携のみならず、教育・研究での学内他科との相互連携も重要なものと認識している。

新任教授特別講演 (6)

マクロファージの「脂質」による炎症の制御

大石由美子

日本医科大学代謝・栄養学分野

免疫と代謝は、個体や組織の恒常性を司る重要なシステムである。最近、肥満・糖尿病などの生活習慣病が、慢性炎症を基盤として発症することが知られるようになった。また、代謝異常により、免疫細胞の機能が障害され、炎症が慢性化することも知られている。このように、免疫と代謝は個体の恒常性のみならず、病態の形成においても密接に連携している。

炎症の慢性化に、マクロファージが重要な役割を果たす。マクロファージは多彩な機能を持ち、異なる分化を遂げたマクロファージ (M1/M2) が炎症の促進と収束を担うと考えられてきた。ところが、マクロファージの機能は、炎症応答の過程で M1 様 (炎症促進) から M2 様 (炎症収束) へと変化し、その細胞自律的な機能変化は、転写因子 SREBP1 を介した脂肪酸の不飽和化によって調節されることを見いだした。SREBP1 を欠損したマウスは、マクロファージ中の不飽和脂肪酸が低下し、炎症応答が遷延した。しかし、SREBP1 欠損マウスにあらかじめ不飽和脂肪酸 (EPA, C20:5, n=3) を投与すると、炎症応答の遷延が回避され

た。このように、マクロファージにおける脂肪酸の不飽和化は炎症の適切な収束に必須であり、細胞代謝と細胞機能とは深く連携することが明らかとなった。

また、最近では、マクロファージのコレステロール代謝も炎症応答の過程でダイナミックに変動することや、細胞内コレステロール代謝に治療的に介入することによって、炎症応答を制御できる可能性も見いだし

ている。このように、免疫・代謝は密に連携しており、生活習慣病をはじめとした、加齢関連疾患に対する新しい治療標的となる可能性が高いと考えられた。

本研究は、筑波大学内分泌代謝・糖尿病内科学の島野仁先生・松坂賢先生、東京医科歯科大学生体材料研究所の由井伸彦先生、田村篤志先生、カリフォルニア大学サンディエゴ校の Christopher K. Glass 先生との共同研究として実施した。

また、本研究結果は、Cell Metabolism 誌 25 巻 412~427 頁、2017 に掲載された。

新任教授特別講演 (7)

炎症誘導分子複合体インフラマソームと炎症性疾患の解明

森田 林平

日本医科大学微生物学・免疫学分野

マクロファージや樹状細胞から産生される IL-1 β は IL-6 や TNF- α と共に炎症反応の中心的な役割を担うサイトカインである。しかし IL-1 β の産生機序は他の炎症性サイトカインと大きく異なり、Toll 様受容体/NF- κ B シグナル (シグナル 1) は生理活性を持たない pro-IL-1 β を細胞内に産生するのみである。Pro-IL-1 β を活性型 IL-1 β p17 に転換するには、シグナル 2 により形成された分子複合体 inflammasome が caspase-1 を活性化させることが必須である。言い換えると、他の炎症性サイトカインと異なり IL-1 β の産生は 2 つのシグナルにより厳密に制御されている。

これまでに複数種類の inflammasome の存在が報告されているが、中でも NLRP3 inflammasome は感染症のみならず生活習慣病やがんにおける炎症反応の形成に重要な役割を果たすことが報告されており、その重要性は増すばかりである。しかし細胞内において NLRP3 inflammasome 形成はどの様に制御されているのか? という問いに対してはいまだ具体的な解答はない。

私は慶應義塾大学在籍時に、上記の問いへのアプローチとして「低分子阻害剤のスクリーニング」を行い、非受容型チロシンキナーゼである BTK が NLRP3 inflammasome の活性化の制御に必須であることを見出した。現在リンパ系悪性腫瘍の治療薬として臨床で

用いられている BTK 阻害薬 iburutinib が NLRP3 inflammasome の活性化を抑制することを証明すると同時に、マウス脳梗塞モデルにおいて iburutinib は脳虚血後炎症を抑制し神経症状を改善することを見出した (Ito *et al.* Nat. Commun. 2015)。

上述の研究成果を含め、従来の NLRP3 inflammasome の研究はほぼ全てシグナル 2 の作用後、つまり「inflammasome が出来上がった後」の細胞を用いて進められてきた。では、inflammasome 形成前の NLRP3 はどのような分子状態で炎症シグナルの到来を待ち構えているのであろうか? この従来とは異なる視点により、これまでに NLRP3 inflammasome 形成を制御すると期待される新たな候補因子を複数見出してきた。いずれも既知の分子であるが、炎症制御というユニークな機能を持つことは知られていない。

本学においては、これらの候補因子による NLRP3 inflammasome 形成制御のメカニズムを詳細に解明してゆく。さらには遺伝子改変マウスを作製し個体レベルでの生理的意義も明らかにしてゆきたい。

本学の微生物学・免疫学教室ではこれまでに腫瘍免疫・生殖免疫・食物アレルギー・ウイルス感染の研究が進められており、今後はこれらの研究分野と融合することで、炎症学のユニークな成果を日本医科大学より世界に発信したい。

令和元年度 奨学賞受賞記念講演

力学的刺激が創傷治癒・瘢痕形成に与える影響の解析
力学的環境を調整する革新的治療法の開発に向けて

土肥 輝之

日本医科大学形成外科学

はじめに

皮膚はヒトにおいて外界と最も接する部位であり、紫外線や温度・湿度の急激な変化や力学的な刺激を含めたあらゆる周辺環境からの刺激を受ける部分である。しかしその中で力学的な刺激が、皮膚の恒常性および外傷や創傷に対して与える影響についてはいまだ不明な部分が多い。異常瘢痕であるケロイド・肥厚性瘢痕は、強皮症とともに皮膚の線維増殖性疾患として定義されている。過剰な瘢痕形成によって特徴づけられる線維増殖性疾患は、組織の傷害に対する病的線維化反応の結果として起こっており、肺線維症・肝硬変・進行性腎不全など、全ての臓器で起こり、高い罹患率や死亡率の原因となっている。ケロイド・肥厚性瘢痕といった皮膚の線維増殖性疾患において、皮膚への力学的な刺激の強い関与が近年指摘されてきているが、特にケロイドでは詳細についてはいまだ不明な点が多い。

ケロイドと、肥厚性瘢痕や成熟瘢痕の違いは、周囲正常皮膚への炎症の波及が起こるか起こらないかで臨床的には定義され、ケロイドは根治的治療法がなく、副腎皮質ホルモン剤のテープや注射、外科的切除術及び術後放射線治療などを用いた集学的治療が行われている。

力学的刺激が異常瘢痕形成に与える影響について

本研究では、日常生活動作の中で、ヒトの基本姿勢（立位・座位・臥位）の変換時におこる皮膚の伸展変化

に着目することで、ケロイド好発部位では長時間におよぶ2軸方向の強い伸展がかかっていることが判明した。そして、次に力学的刺激の要素である応力とひずみを明確に区別し、姿勢変換時に起こる好発部位での伸展変化の実測値を有限要素法解析にてケロイドモデルに適応し、定量化を行った。その結果、ケロイドの進展する辺縁正常皮膚ではおよそ50%にもおよぶ最大のひずみが発生し、ケロイド内部辺縁ではおよそ70 kPaにおよぶ最大の応力が発生し、ケロイド内部と辺縁正常皮膚では異なる応力、ひずみの分布を示すことが判明した。この分布に基づき、実際の検体を使ってメカノシグナル伝達経路の免疫組織学的な検討による発現の定量化を行った。その結果、Integrin-FAK経路、 β Catenin経路、IGF経路を始め、多くのメカノシグナル伝達経路は応力や硬さに強く関連していることが判明し、ケロイド辺縁内部に高発現を認めた。一方、興味深いことにCaveolin1-ROCK経路はケロイド辺縁正常皮膚にて最も高発現し、ひずみと強く関連していることが判明し、炎症や細胞増殖の亢進も認めた。このことより、ケロイドの正常皮膚への拡がりに関して、まずは、約50%に及ぶひずみが長時間辺縁正常皮膚にかかり炎症が惹起され、次に応力や硬さの影響を受け、その炎症部に線維化が拡がっていく過程が示唆された。今後さらにメカニズムを詳細に解明し、力学的環境・メカノシグナル伝達経路の適切な調整により、異常瘢痕の革新的治療法の開発を目指し、研究を進めてまいりたい。

—総会抄録—

平成 30 年度優秀論文賞受賞記念講演

エタノールは培養ラット心筋細胞の
ミトコンドリア ATP 合成酵素を濃度・時間依存的に増加させる

真下 啓子

日本医科大学法医学

エタノールは心筋細胞の様々な生理機能に影響を与える。培養マウス心房筋細胞の自発拍動数は 12.5~200 mM のエタノール曝露 2 時間後に、単一細胞では濃度依存的に減少し¹ 細胞シートでは変化がなかった² が、心室筋細胞では逆に拍動数が増加した^{1,2}。心房・心室筋両細胞シートに対するエタノールの細胞傷害は、12.5~200 mM 曝露 24 時間後に検出されなかったが 500 mM では傷害された²。

マウス心室筋細胞シートを電顕で観察すると、12.5~200 mM のエタノール曝露 5 分後にはミトコンドリア外膜が流動化して融合し始め、グリコーゲン顆粒が著増したが、流動化とグリコーゲン量は次第に回復した³。しかし 50 mM 以上では 14 日目まで融合が進み、クリステ膜が増加した巨大ミトコンドリアが出現してその数が濃度・時間依存的に増加し^{3,4}、エネルギー代謝が影響を受けていることが示唆された。ミトコンドリア ATP 合成酵素 (Complex V) の粒子をリンタンゲステン酸で陰性染色して電顕で観察したところ、12.5~200 mM の曝露直後には粒子の並びが乱れて数が減少した。しかし 200 mM に曝露後 24 時間にはクリステ膜は半透明になり、合成酵素の活性量は細胞化学的・生化学的に有意な変化がなく、酵素の粒子はクリステ膜内に埋もれていると考えられた⁵。蛍光色素の DHR と JC-1 を用いて、50 mM と 200 mM のエタノール曝露 24 時間後に ROS 発生量が濃度依存的に増加し、ミトコンドリアの容積と膜電位が濃度・時間依存的に増加した結果が得られ⁶、電顕の結果^{3,4}と一致した。

一方ラット由来の培養心室筋細胞では、10~100 mM のエタノール曝露後 48 時間まで濃度・時間依存的に細胞 1 個当たりのタンパク質量が減少したが、細胞傷害や ROS 発生量、ミトコンドリア膜電位は 24 時間後に変化がなかった⁷。

この論文では、ラット心室筋細胞のタンパク質発現量のエタノールによる変動を網羅的に検索するために、100 mM エタノールに 24 時間曝露した心筋細胞の

タンパク質抽出液を二次元電気泳動した (西オーストラリア大学の Dr. Peter G. Arthur の研究室に留学中に行った) ところ、ミトコンドリア ATP 合成酵素の α と β サブユニットの増加が推測された。Western blot で確認したところ、エタノール (10, 50, 100 mM) 曝露 0.5 時間後に両サブユニットとも 0 mM 群と比べて量的変化はなかったが、24 時間後にはどちらも濃度依存的に有意に増加し、100 mM 群ではともに約 1.5 倍の増加であった。ところが、全 RNA 抽出液を DNA microarray にアプライして調べた当該 mRNA 発現量と、細胞内 ATP 量には、曝露 24 時間後にどの群間にも有意差はなかった。

ミトコンドリア ATP 合成酵素の 2 つのメインのサブユニットがエタノールで増加したので、この酵素自体の細胞当たりの数が増加したと考えられた。また、細胞内 ATP 量が減少しなかったので、合成酵素の増加によって補う適応反応とみられた。これらの結果はマウス心室筋細胞の結果³⁻⁶と矛盾しなかった。そしてこの酵素の mRNA 発現量に変化がなかったことから、転写レベルではなく翻訳レベルでの増加か、タンパク質分解の減少による調節と考えられた。既報も考慮すると、エタノールや抗炎症剤、鉄過剰などがミトコンドリアの機能低下を引き起こすと ATP 合成酵素量が変動し、変動の方向は臓器により異なると推論された：心では増加し、肝と脳では減少する。心の拍動維持には、臓器タンパク質当たりに換算したエネルギー必要量が肝や脳より多いためと考えられる。

文 献

1. Jpn J Physiol 1985; 35: 659-671.
2. Jpn J Alcohol Stud Drug Depend 2001; 36: 142-153.
3. Alcohol Alcohol 1990; 25: 651-660.
4. Virchows Arch 2003; 442: 356-363.
5. Virchows Arch B Cell Pathol 1993; 63: 365-371.
6. Arch Toxicol 2006; 80: 421-428.
7. Jpn J Alcohol Stud Drug Depend 2010; 45: 543-556.

丸山記念研究助成金受賞記念講演 (1)

DNA メチル化制御遺伝子の変異を伴った
急性骨髄性白血病の臨床的特徴と予後

了徳寺 剛

日本医科大学内科学 (血液内科学)

急性骨髄性白血病 (Acute myeloid leukemia : AML) の発症や予後に染色体異常をはじめ、様々な遺伝子変異が関与している。従来から知られる予後分類である染色体検査では予後中間群が60%もあり標準治療に対する予後の検討は困難であった。その後 *FLT3*-ITD, *NPM1* 変異, *CEBPA* 変異といった遺伝子変異が見つかり、AML の予後や治療方針決定に期待が持たれたが、それでも染色体予後中間群の30%程が明らかになるに留まった。次いで *DNMT3A* 変異, *TET2* 変異, *IDH1* 変異, *IDH2* 変異に引き続き数多くの遺伝子異常変異が次々と見つかったが、遺伝子変異の種類が増加し、AML に見つかる頻度の低い変異も多いことで、結局予後の推察は困難になってしまった。そこで DNA メチル化制御遺伝子 (*DNMT3A*, *TET2*, *IDH1*, *IDH2*) に変異を伴ったものを DMRGM (DNA-methylation regulatory gene mutations) としてグループ化し、遺伝子変異のグループ化により標準治療に対する予後が推察できるのかを検証するため本研究を行った。

308 例の急性前骨髄球性白血病を除く *de novo* AML を後方視的に解析した。変異の Hot Spot の知られる *IDH1*, *IDH2*, 他 7 遺伝子はダイレクトシーケンス法を用い、その他の遺伝子 (*DNMT3A*, *TET2*, 他 18 遺伝子) は次世代シーケンサーを用いて変異の同定を行った。

308 例の AML の平均年齢は 54.1 歳 (16~86 歳) であり、染色体予後良好群は 60 例 (19.5%) で予後不良群が 51 例 (16.6%)、予後中間群は 184 例 (59.8%) で

あった。DMRGM は、*DNMT3A* 変異が 71 例 (23.1%)、*TET2* 変異が 57 例 (18.5%)、*IDH2* 変異が 28 例 (9.1%)、*IDH1* 変異が 17 例 (5.5%) であった。*DNMT3A* 変異と *TET2* 変異と *IDH2* 変異は染色体予後中間群に多かった ($P<0.0001$, $P=0.0087$, $P=0.0199$)。

308 例中 135 例 (43.8%) に DMRGM を認め、DMRGM を有する AML と有していない AML とで overall survival (OS) を比較すると DMRGM を有する AML は予後不良であった ($P=0.0018$)。70 歳以下、染色体予後中間かつ *FLT3*-ITD 陰性という条件で解析しても DMRGM を有する AML は OS において予後不良であった ($P=0.0409$)。Relapse free survival (RFS) においては DMRGM を有する AML と有さない AML とでは有意差は認めなかった ($P=0.1823$)。

DMRGM および本研究で比較した各種遺伝子異常と、従来より知られる強力な予後因子 (年齢、染色体予後不良群、造血幹細胞移植の有無) とで Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析 (Step-wise 法) を行ったら OS においては DMRGM が予後不良因子として抽出 ($P=0.0424$, $HR=1.5782$) されたが RFS では抽出されなかった。また、DMRGM を有する症例で第一寛解期での造血幹細胞移植を施行した症例では著しい予後改善を認めた (OS で $P=0.0254$, RFS で $P=0.0049$)。

DMRGM は本邦において *de novo* AML の 43.8% に認め染色体予後中間群に多く、特に OS において予後不良に働き、第一寛解期での造血幹細胞移植が予後改善に期待されることが示された。

丸山記念研究助成金受賞記念講演 (2)

非小細胞肺癌手術症例における PD-L1 発現と予後の相関の検討及び
EGFR 陽性肺癌における EGFR-TKI 治療効果予測の検討

小林 研一

日本医科大学内科学 (呼吸器内科学)

背 景

進行非小細胞肺癌において、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) である抗 PD-1 抗体/抗 PD-L1 抗体の有効性が示され、1 次治療および 2 次治療以降の標準治療の 1 つとなった。III 期非小細胞肺癌においても、化学放射線療法後の維持療法として承認された。PD-L1 発現は ICI の効果予測マーカーとして临床上用いられているが、予後因子としての意義は明らかになっていない。一方、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌においては、ICI の効果は乏しいとされ投与を推奨する十分な根拠はない。

本研究は、非小細胞肺癌手術症例における PD-L1 発現と予後の相関を検討することおよび EGFR 変異陽性肺癌における PD-L1 発現と EGFR チロシキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) 治療効果と予後の関連を検討することを目的とした。

方 法

完全切除された I~III 期の非小細胞肺癌の組織検体を用いて、免疫染色法により腫瘍組織内の PD-L1 発現を評価し、PD-L1 発現と予後との相関を後方視的に検討した。また、1 次治療として EGFR-TKI による薬物治療が施行された EGFR 陽性肺癌において、PD-L1 発現と治療効果および予後との相関を検討した。PD-L1 発現の評価は、抗 CD274/B7-H1/PD-L1 ウサギポリクローナル抗体を用いて、染色強度により 0 から 3 までスコア化し、強度 3 を陽性細胞とし、腫瘍陽性細胞が 5% 以上を陽性と判定した。

結 果

非小細胞肺癌 211 例中、PD-L1 発現陽性は 104 例、陰性は 107 例であった。PD-L1 発現と病期、EGFR 遺伝子変異等の患者背景の間には有意な相関は認めなかった。組織型に関しては、扁平上皮癌と比較し腺癌にて PD-L1 陽性例が多かった ($p=0.01$)。

PD-L1 発現と予後との検討では、PD-L1 陽性例は、陰性例と比較して有意に全生存期間は短かった ($p<0.01$)。組織型別では、PD-L1 陽性例は、扁平上皮癌において予後不良であった ($p=0.01$)。臨床病期別では、I 期非小細胞肺癌において、PD-L1 陽性例は陰性例と比較して全生存期間、無病生存期間は有意に短かった ($p=0.02$, $p=0.03$)。多変量解析において、扁平上皮癌では、病期 (II~III 期)、PD-L1 発現 ($p<0.01$, $p=0.02$)、I 期非小細胞肺癌においては、男性、PD-L1 発現が独立した予後因子であった ($p<0.01$, $p=0.04$)。

EGFR 変異陽性肺癌 32 例の検討では、PD-L1 発現陽性 21 例、陰性 11 例であった。PD-L1 発現と EGFR-TKI 効果に相関はなく、PD-L1 陽性例と陰性例において、無増悪生存期間および全生存期間に有意差は認めなかった ($p=0.58$, $p=0.20$)。

考 察

本研究において、I~III 期扁平上皮癌および I 期非小細胞肺癌において PD-L1 陽性例は予後不良であり、PD-L1 発現は独立した予後因子であることが示された。IB~III 期非小細胞肺癌の完全切除例においては、術後補助化学療法の有効性が証明され、標準治療として推奨されている。しかしながらその上乗せ効果は十分とはいえず、患者選択による術後補助化学療法が治療成績向上のための方策の 1 つとして考えられている。本研究の結果から、PD-L1 発現が非小細胞肺癌の術後再発のハイリスク群の抽出に有用であり、ICI を用いた術後補助化学療法の新規治療法の開発に繋がる可能性がある。

EGFR 陽性肺癌においては、PD-L1 発現と EGFR-TKI 治療効果および患者予後に有意差は認めなかった。EGFR 変異陽性肺癌においては、ICI の効果は乏しいとの報告があり、PD-L1 発現の予後における意義は、治療効果と同様に EGFR 野生型肺癌に比べ低いと考えられる。

丸山記念研究助成金受賞記念講演 (3)

ケロイドにおける上皮間葉転換の免疫学的検討

桑原 大彰

日本医科大学形成外科学

ケロイドは皮膚の線維増殖性疾患であり、著明な搔痒や疼痛そして醜形が大きな問題となる精神的悪性疾患である。ケロイドには動物モデルが存在しないためその発生機序はいまだに不明な点が多く、治療に難渋しているのが現状である。したがって既存の研究で明らかになった、ケロイドと線維芽細胞の関係やケロイドにかかる力学的要因以外にも新たな活路を見出す必要があると考えられた。本研究は悪性腫瘍領域で良く知られた上皮間葉転換 (EMT) が、ケロイドの特徴的な臨床所見である「周囲正常皮膚への浸潤」にも関与しているのではという考えからケロイド組織内の EMT 発現を証明すること、EMT が免疫システムを介してコラーゲンの産生調節に関わるかを解析することを目的としている。

EMT は悪性腫瘍領域で広く知られた上皮細胞が間葉系細胞に形態変化する現象であり、起源が異なる (Heterogeneous) 腫瘍であってもその増殖、浸潤や転移に関与している共通の現象である。ケロイド表皮内では上皮系マーカーである E-cadherin に混じて間葉系マーカー Vimentin が優位に高く発現していた。またケロイドで高発現している炎症性サイトカインや成長因子 (TNF- α , TGF- β) をケロイド由来上皮細胞に添加することで EMT が誘導された。

がん細胞において EMT は T 細胞を介して異常免疫を誘導するため、ケロイドにおいても T 細胞は重要な働きをしているのではと考えられる。EMT は間葉系幹細胞や間質線維芽細胞の増殖・活性化を介して免疫

抑制機能を有する制御性 T 細胞 (Treg 細胞) を誘導する。正常皮膚組織では FOXP3, CD4 陽性細胞が少なかったことに対してケロイド真皮内 (病変の主座は真皮) で FOXP3, CD4 陽性細胞 (Treg 細胞) の発現が明らかに高かった。ケロイドにおける Treg 細胞はコラーゲン産生を調整する可能性があるためシグナル抑制 (サイトカイン抑制) した際に EMT が抑制されその結果コラーゲン産生能に影響するか、Treg 細胞の分布は変化するかの検討を行っている。しかし TGF- β は Treg 細胞の分化を誘導する一方で Th17 細胞の分化も誘導する。ケロイド組織内に Treg 細胞が存在する一方で、炎症を強め、コラーゲン産生に関わる Th17 細胞も発現していることが近年示唆されてきており、CD4 陽性 T 細胞のバランスやコラーゲン産生能の関与がケロイドの病態生理に関わっている可能性がある。

これまでケロイドにおいて注目されていなかった「EMT と免疫細胞」の相関は既存の研究では検索されていない分野であるため「ケロイドにおける EMT と免疫細胞」という新たな観点は、現状治療が困難であるケロイドのメカニズムを解明するばかりでなく新薬開発に繋がる可能性もあると考えられる。ケロイド組織で EMT や Treg 細胞の発現が確認されたことから、EMT がケロイドの発生や進展に関与している可能性、また EMT 関連遺伝子あるいは Treg 細胞、Th17 細胞の選択的分化誘導/抑制薬がケロイド治療のターゲットになる可能性が示唆された。

—総会抄録—

同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (1)

エピゲノム・データベースとゲノム構造化解析,
包括的バイオインフォマティクス技術を用いた
全ゲノム解析による遺伝性不整脈疾患の疾患メカニズムの解明

村田 広茂

日本医科大学内科学 (循環器内科学)

講演概要

私は、平成 28 年より 2 年間、フランス国立保健医学研究機構 (ナント大学) へ留学させていただく機会に恵まれました。そこでは Brugada 症候群や洞不全症候群をはじめとした遺伝性不整脈疾患に対するバイオインフォマティクス技術を駆使した全ゲノム解析を研究しました。本講演では、この留学経験を生かし、日本において現在行っている研究課題の内容をご報告いたします。

遺伝性不整脈疾患は、心臓突然死の原因となる致死性不整脈を発症する疾患群である。本疾患群には、若年者で失神、突然死の原因となる先天性 QT 延長症候群 (LQTS)、Brugada 症候群をはじめとして多彩な疾患を含む。また、症候性徐脈を介して致死性不整脈、突然死を発症するため恒久的ペースメーカ植え込み術の適応となる進行性心臓伝導欠損、家族性洞不全症候群なども含まれる。これら疾患は、従来健康で社会に貢献する世代を突然襲う疾患であり、それにより失われる文化経済的損害は多大なものである。しかし、遺伝子検査が保険適応になり臨床の診断治療に生かされているのは LQTS のみである。その理由は、LQTS では遺伝子同定率も高く、遺伝型によって治療法の選択や予後予測が可能となるためである。一方、LQTS 以外の遺伝性不整脈疾患では、遺伝子変異同定率が低く、家族集積のある疾患においても、遺伝子異常が発見されない患者が数多く存在する。実際、最も研究が進んでいる LQTS で 3 割ほど、Brugada 症候群にいたっては約 8 割の患者の原因遺伝子は不明である。そこで、本研究では、これまでに原因遺伝子変異が同定されていない遺伝性不整脈患者の全ゲノム解析を行い、遺伝性不整脈疾患の真の原因を解明する一助となるかどうかを研究課題とした。

結果、各症例平均 450 万の一塩基バリエーションと 5 千～1 万のコピー数バリエーションからなる膨大な情報から

候補バリエーションを絞り込み、各種エピジェネティクス・データベースを包括的に用いたバイオインフォマティクス解析により、コード領域だけでなく、非コード領域の異常と疾患表現型との強い関連性を見出すことに成功した。今回は、洞機能不全症候群における解析例を示す。まずわれわれは、染色体 4q25 の非コード領域 (PITX2-C4orf32 遺伝子間領域) におよそ 13kbps のヘテロ欠損領域を発見した。そして、エピジェネティクス・データベースを解析プログラムに導入しバイオインフォマティクス解析を行った。Hi-C 法によるゲノム構造化解析のデータは、PITX2 遺伝子領域と欠損領域が、核内において topological associating domain (TAD) と呼ばれる空間的に同じドメインに含まれていることを予測した。さらに、欠損領域周囲のヒストン修飾状態を評価すると、心筋細胞の元となる中内胚葉細胞の H3K27ac プロファイルからは、Enhancer 活性が非常に強い領域であることがわかり、一方で胎児心筋細胞の H3K27me3 プロファイルからは、非常に強く抑制されたクロマチン状態であることがわかる。これらの所見は、この欠損領域が心筋細胞分化の過程で活性化したり抑制されたりすることで、同じ TAD 内の PITX2 遺伝子に対してなんらかの調節因子として機能していることを示唆する。PITX2 遺伝子は、ペースメーカ細胞の分化および心房細動発症への関与が報告されている転写因子である。現在、欠損領域周囲の制御機能を評価するため、患者 iPS 細胞による検証およびトランスジェニックマウスを用いた機能解析を行っている。今後、このバイオインフォマティクス技術を駆使した全ゲノム解析法は、さまざまな遺伝性疾患の新規発症機序の解明に寄与するものと思われる。現在も鋭意研究をすすめている。

この度は、栄誉ある日本医科大学同窓会医学研究助成金を賜り、光栄に存じます。同窓会長の渋谷哲男先生、選考委員の諸先生方に心より御礼申し上げます。

同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (2)

EGFR 遺伝子変異陽性肺癌のアファチニブ・オシメルチニブ耐性に
関与する Ankyrin Repeat Domain 1 過剰発現

吉川 明子

日本医科大学内科学 (呼吸器内科学)

背景

進行肺癌の多くは、新規抗癌剤が次々と臨床応用されている昨今においても、薬剤耐性により他の固形癌と同様に完治は難しい病気である。また、他の癌腫と同様に、様々な癌特有の遺伝子変異が発見されており、その中でもEGFR(epidermal growth factor receptor)遺伝子変異は、非小細胞肺癌の約40~50%に認められる。EGFRチロシンキナーゼ阻害(EGFR-TKIs)は劇的な治療効果を示すが、約1年程度で耐性が生じ、耐性克服が大きな課題である。EGFR-TKIs耐性機序としてEGFR2次変異(Exon 20 T790M, C797S)やバイパス経路活性化がこれまでに報告されているが、治療に向けた新規治療戦略が求められている。

目的

第2・3世代EGFR-TKIs新規耐性メカニズムを明らかにし、EGFR遺伝子変異陽性肺癌の治療に向けた新規治療戦略を構築することを目的とした。

方法

EGFR遺伝子変異陽性肺癌細胞株PC-9, HCC827を用い、ステップワイズ法にて、第2・3世代EGFR-TKIs(アファチニブ、オシメルチニブ)に対する4種類の耐性株(PC-9-AR, PC-9-OR, HCC827-AR, HCC827-OR)を樹立した。元株と耐性株を用いて、cDNAアレイによる網羅的遺伝子発現解析、マイクロRNAアレイ解析およびタンパク質発現解析等にて、第2・3世代EGFR-TKIs耐性因子の同定を行った。耐性因子に対して、*in vitro*における機能解析を行い、耐性克服を試みた。さらにEGFR-TKIsを投与したEGFR遺伝子変異陽性肺癌患者の組織検体を用いて、免疫染色にてEGFR-TKIs使用前と耐性後の耐性因子発現を評価した。

結果

PC-9-AR, PC-9-OR, HCC827-AR, HCC827-ORは、次世代シーケンサーを用いた解析にて2次変異(T790M, C797S)は認めず、細胞形態が上皮間葉転換(epithelial-mesenchymal transition: EMT)の形態を示した。4種類の耐性株は、ウェスタンブロット解析におけるE-cadherin発現低下とvimentin/ZEB1発現上昇およびマイクロRNA解析におけるEMT抑制因子miR-200 family発現低下を認め、EMTが耐性に共通して関与していることを認めた。さらに、4種類の耐性株は、ウェスタンブロット解析にて、抗アポト

シス関連因子BCL2発現上昇を認め、アポトーシス抵抗性であった。cDNAアレイ解析では、4種類の耐性株にてZEB1下流経路に位置するAnkyrin Repeat Domain 1 (ANKRD1)過剰発現を認め、ウェスタンブロット解析、定量的RT-PCRにおいても過剰発現していた。4種類の耐性株に対し、ANKRD1発現をsiRNAおよびマルチキナーゼ阻害剤(イマチニブ)にて抑制したところ、抗アポトーシス因子の抑制およびアファチニブ、オシメルチニブ感受性の改善が得られた。

臨床検体を用いた検討では、EGFR-TKIsを使用したEGFR遺伝子変異陽性患者10名の治療前および耐性後の組織検体を用いて、ANKRD1発現を免疫染色法にて評価した。EGFR-TKIsが早期に無効になった患者では、治療前よりANKRD1高発現を認め、EGFR-TKIs有効例においても、耐性時には治療前と比較してANKRD1高発現を認めた。

以上より、第2・3世代EGFR-TKIs耐性にEMTおよび抗アポトーシスに関連するANKRD1過剰発現が共通に関与していることを明らかにし、EGFR-TKIsとイマチニブの併用が耐性克服において有効であることが示唆された。

考察

本研究にて、EMTや抗アポトーシスに関連するANKRD1過剰発現が第2・3世代EGFR-TKIsの初期耐性および獲得耐性に関与する共通のメカニズムであることを明らかにした。ANKRD1は、EMT関連因子であるZEB1の下流に位置し、卵巣癌においてシスプラチン耐性や抗アポトーシスに関与することなどが報告されているが、肺癌での薬剤耐性における意義は明らかではない。EGFR遺伝子変異陽性肺癌に対するEGFR-TKIs耐性機序は多岐にわたるが、第2・3世代EGFR-TKIsの初期耐性および獲得耐性に関与する共通の因子であるANKRD1の同定およびイマチニブによる制御は、治療に向けた新規治療戦略になり得ると考えられる。

結論

EMT及び抗アポトーシスに関連するANKRD1は、第2・3世代EGFR-TKIs耐性の根幹であり、EGFR-TKIsとイマチニブの併用は、EGFR遺伝子変異陽性肺癌の治療に向けての新規治療戦略になり得ると考える。

同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (3)

力学的刺激による異常癬痕形成メカニズムの解明および
メカノシグナル伝達経路の制御による治療

土肥 輝之

日本医科大学形成外科学

異常癬痕であるケロイド・肥厚性癬痕は、強皮症とともに皮膚の線維増殖性疾患と定義され、ケロイドは小外傷などをきっかけとして発生し、元の傷を越えて炎症が拡大することが特徴とされる自然には改善しにくい難治性の皮膚疾患である。肥厚性癬痕は四肢の関節部位に好発し、日常生活動作による力学的刺激の関与は明らかであったが、好発部位が異なるケロイドは機械的刺激の関係が指摘されていたが、そのメカニズムを十分に説明できるまでに至っていない。またケロイドの研究が進みづらい原因として、いまだマウスモデルが確立されていないことが挙げられ、ヒト特有の疾患であることも示唆されている。

われわれは、ヒトに特徴的とも言える、日常生活動作の中での基本3姿勢（座位、立位、臥位）に着目し、姿勢変換による皮膚の伸展変化をケロイドのa) 好発部位、b) 低発生部位、c) 無発生部位で測定した。その上で、これらの実測の伸展変化をケロイドのモデルに適応し、有限要素法でひずみ及び応力を明確に区別して解析を行った。その結果、ケロイドの好発部位では姿勢変化により長時間の20%を超える伸展が起こっており、好発部位とこの伸展変化の強さの相関関係が明らかとなった。そして有限要素法解析を行うと、好発部位では、ケロイドが進展する辺縁正常皮膚の局所には50%に及ぶ最大のひずみが発生し、また最大の

応力はケロイド辺縁部に発生していた。このひずみと応力の分布をもとに、メカノシグナル伝達経路の免疫組織学的検討を行うと、多くのメカノシグナル伝達経路は応力の高いケロイド辺縁部で最大値を示していたが、メカノシグナル伝達経路の一つであるCaveolin-1/ROCK経路はひずみの高い辺縁正常皮膚にて最大値を示していたことが判明した。現在ROCK1のみならずROCK2もケロイド辺縁正常皮膚で活性化されていることがわかってきており、今後さらに詳細に検討することで、ケロイドの病態解明、そして選択的な治療薬の使用・開発へとつなげていくことができればと考えている。

今まで体質と片付けられていたケロイドも、ヒトの基本姿勢変換に着目することで、この力学的刺激との相関関係を説明することができた。異常癬痕の形成過程において、力学的刺激の複雑な相互作用を応力やひずみなど各要素に整理し、メカノシグナル伝達経路との関連を解明していくことで、異常癬痕・癬痕の形成のメカニズムを詳細に明らかにすることができるのではないかと考えられる。その上で、力学的環境やメカノシグナル伝達経路を適切に制御していくことが、異常癬痕の直接的な治療に繋がると考えており、今後とも検討を重ねてまいりたい。

—総会抄録—

海外留学者講演

日本と北欧の文化的違いによる形成外科手術の相違と最適化：性転換手術や乳房再建から癌・肉腫の治療まで

日本医科大学形成外科学 桑原大彰

研究施設：Department of Plastic Surgery, Helsinki University Hospital, Finland

指導者：Erkki Tukiainen

私は2016年7月から2017年10月まで、フィンランド国ヘルシンキにあるヘルシンキ大学形成外科に臨床留学をさせて頂きました。同施設はひとこと言えば再建外科の病院で、Erkki Tukiainen 教授のもと様々な再建術や、肉腫の集学的治療、哲学を学ぶことができました。本稿にその概要について報告させて頂きます。なお、本留学は日本医科大学平成29年度教員の海外研修助成事業「私立大学等経常費補助金による海外研修のための2016年日本医科大学グラント」を取得し遂行したものであり、このご支援に感謝致します。

近年、“臨床”留学の場として海外を選択する医師が激減しております。この背景には日本の医療水準がトップレベルに達していることや、本邦のシステムは個人に段階的そして確実に教育を享受することを約束してくれるため、あえて大変な思いをしてまで海外に学びの場を求めなくても良く、キャリアの効率を優先するのであればなおさらのこととの考えに至るのかもしれませんが、しかし価値観や言語が通じない環境に身を置くことで個人は限りない成長が可能であり、生涯を通じて仕事の良きパートナーを海外に持つことができました。

フィンランド国では留学者であっても自主性と個人を限りなく尊重する面があります。たとえば手術では、手技的に十分備え、責任をもって向かい合えば私はオペレータでありましたし、そうでなければ完全な見学者になっていたと思います。また手術助手は手術室看護師が行い、いわゆる前立ちは医師ではありませんでした。本邦に比べれば特殊な環境ではありましたが、肉腫、癌、性転換手術、乳房再建の分野を生業とする自信を得るには十分でした。またMultidisciplinary tumor boardの参加や理解は一個人として多角的マネージメントを理解し表現するために必要なツールでありましたし、デシジョンメイキングを強化する要素になりました。また併せて臨床研究を行わせていただきました。発症まれな胸腹部の悪性軟部腫瘍の症例集積研究では、横隔膜の解剖学的・生理学的観点から再建の適応や最適化を述べました。また胸壁の悪性軟部腫瘍の症例集積研究では、発生源の異なる肉腫では一様の治療方針を持っていないという現状に警鐘を鳴らし外科治療のみならず補助療法の重要性、またそれぞれについて生存率や再発、転移率を解析し体系的にまとめました。他にもヘルシンキ大学と共同で行ったメルケル細胞癌の疫学調査などを合わせて研究成果とし文末に列記いたします。

臨床留学を海外で行うこと、これは何にも代えがたい経験でありました。日芬の相違や見地を活かし今後も研究を続け国内外に発信していきます。先方との関係はこれからも継続されますが、この経験を後進に伝え延いては日本形成外科への貢献ができるよう邁進する所存です。

最後になりますが、今回の海外臨床留学の機会を与えてくださいました弦間昭彦学長、小川令教授をはじめ形成外科学教室の皆様、ヘルシンキ大学形成外科をご紹介下さいました佐賀大学上村哲司教授、ヘルシンキ大学形成外科 Errki Tukiainen 教授と医局員の方々に心より感謝申し上げます。

【研究成果】

本日現在で掲載済みの著作物は欧文原著2編、和文総説1編。なお国内外の関連学会発表、講演については割愛させて頂きます。

文献

1. Kuwahara H, Salo J, Nevala R, Tukiainen E. Single-institution, multidisciplinary experience of soft tissue sarcomas in the chest wall. *Annals of Plastic Surgery*. 2019 Jul; 83 (1): 82-88.
2. Kuwahara H, Salo J, Tukiainen E. Diaphragm Reconstruction Combined with Thoraco-Abdominal Wall Reconstruction After Tumor Resection. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery*. 2018; 52: 172-177.
3. メルケル細胞癌の実態と本邦における現状. 桑原大彰, ヴィルベ・コルヨネン, 小川令. 日本形成外科学会会誌 2017; 37: 365-373.

バイオインフォマティクス技術を用いた全ゲノム解析による遺伝性不整脈疾患の疾患メカニズムの解明

日本医科大学内科学（循環器内科学） 村田広茂

研究施設：L'institut du thorax, Institut Nationale de la Santé et la Recherche Médicale (Inserm), University of Nantes, France

指導者：Jean-Jacques Schott

私は、平成28年より2年間、フランスのナント大学に付属する研究所 L'institut du thorax へ留学させていただく機会に恵まれました。そこでは遺伝性不整脈疾患に対するバイオインフォマティクス技術を駆使した全ゲノム解析を研究しました。本講演では、留学中の研究成果と今後の展望をご紹介します。

遺伝性不整脈疾患は、心臓突然死の原因となる致死性不整脈を発症する疾患群である。本疾患群には、若年者で失神、突然死の原因となる先天性QT延長症候群（LQTS）、Brugada 症候群をはじめとして多彩な疾患を含む。また、症候性徐脈を介して致死性不整脈、突然死を発症するため恒久的ペースメーカー植え込み術の適応となる進行性心臓伝

導欠損、家族性洞不全症候群なども含まれる。これら疾患は、従来健康で社会に貢献する世代を突然襲う疾患であり、それにより失われる文化経済的損害は多大なものである。本留学では、これまでに原因遺伝子変異が同定されていない遺伝性不整脈患者の全ゲノム解析を行い、遺伝性不整脈疾患の真の原因を解明する一助となるかどうかを研究課題とした。なお、詳細な発表内容は、同窓会医学研究助成金受賞記念講演にて発表した。

結果、各症例平均 450 万の一塩基バリエーションと 5 千〜1 万のコピー数バリエーションからなる膨大な情報から候補バリエーションを絞り込み、各種エピジェネティクス・データベースを包括的に用いたバイオインフォマティクス解析により、コード領域だけでなく、非コード領域の異常と疾患表現型との強い関連性を見出すことに成功した。われわれは、家族性洞不全症候群の家系において、染色体 4q25 の非コード領域 (PITX2-C4orf32 遺伝子間領域) におよそ 13kbps のヘテロ欠損領域を発見した。そして、エピジェネティクス・データベースを解析プログラムに導入しバイオインフォマティクス解析を行った。Hi-C 法によるゲノム構造化解析のデータは、PITX2 遺伝子領域と欠損領域が、核内において topological associating domain (TAD) と呼ばれる空間的に同じドメインに含まれていることを予測した。PITX2 遺伝子は、ペースメーカ細胞の分化および心房細動発症への関与が報告されている転写因子であり、本研究で明らかにした結果は、洞機能不全や心房細動発症の機序解明に寄与する有用な情報と考える。

今後、このバイオインフォマティクス技術を駆使した全ゲノム解析法とその応用は、さまざまな遺伝性疾患の新規発症機序の解明に寄与するものと思われる。なお、今回の成果は、留学に際して「日本医科大学教員の海外研修助成事業」による助成を受けることで、得られたものであり、この場を借りて感謝申し上げます。

CD36 を起点としてエキソサイトーシス障害に至る β 細胞機能障害機構の解明

日本医科大学内科学 (内分泌糖尿病代謝内科学) 長尾元嗣
研究施設: Islet Cell Exocytosis, Department of Clinical Sciences Malmö, Lund University, Sweden

指導者: Lena Eliasson

2 型糖尿病の発症前後において、 β 細胞からのインスリン分泌は緩徐ながらも進行性に低下することが知られている。その原因として、高血糖や脂肪蓄積による β 細胞機能障害 (いわゆる糖毒性や脂肪毒性) の関与が示唆されている。CD36 は細胞内への脂肪酸取り込みに関与するスカベンジャー受容体であり、 β 細胞にも存在していることを当分野が世界に先駆けて報告した (Biochem Biophys Acta 2005)。その後、スウェーデンの Björklund らのグループによって、 β 細胞株における CD36 の過剰発現がインスリン分泌能を低下させることが示されたが、その詳細な機序や 2 型糖尿病発症との関連は長らく不明であった。私達は近年、当分野で独自に開発した 2 型糖尿病モデル動物である

Oikawa-Nagao (ON) マウス (J Diabets Investig 2012, J Atheroscler Thromb 2019) の形質解析によって、前糖尿病状態にある ON マウスの膵ランゲルハンス島 (膵島) では CD36 の遺伝子発現が高い一方で、インスリン顆粒と細胞膜との接着や開口放出 (いわゆるエキソサイトーシス) を制御する SNARE 蛋白質 (STX1A や SNAP25) の遺伝子発現やインスリン分泌能が低いことを見出した (PLoS One 2014)。これらの研究成果から私達は、『 β 細胞における CD36 の発現増加が、エキソサイトーシス障害を介したインスリン分泌不全を惹起して 2 型糖尿病発症に寄与する』という新たな病態仮説を提唱している。

この病態仮説を検証するために、私は 2015 年 10 月から 2019 年 3 月にかけてスウェーデンにある Lund 大学糖尿病センターに留学し、日本医科大学教員の海外研修助成事業の支援を得ながら、CD36 と β 細胞機能に関する研究を行った。まず、ヒト膵島における CD36 発現と 2 型糖尿病発症との関連を明らかにするために、死亡ドナー 99 例から採取したヒト膵島の RNA シークエンスデータを解析した。その結果、肥満ドナー由来の膵島では、2 型糖尿病患者と非糖尿病患者との間で CD36 の遺伝子発現に差異がみられた。その一部ドナーの膵島を用いた解析から、2 型糖尿病患者では CD36 の蛋白発現量が 2 型糖尿病患者の約 2 倍であることや、 β 細胞でのエキソサイトーシスが障害されていることがわかった。次に、CD36 がインスリン分泌低下をもたらす β 細胞内メカニズムを解析するため、ラット由来 β 細胞株 (INS-1 細胞) に Tet-On システムを使って CD36 を発現誘導した。発現誘導 72 時間後の時点において、CD36 誘導群では SNARE 蛋白質の発現量が低下し、細胞膜に接着するインスリン顆粒 (接着顆粒) 数が半減した。結果的にエキソサイトーシスは障害され、インスリン分泌能も低下した。最後に、CD36 を標的とした 2 型糖尿病治療の可能性を検証するために、ヒト由来 β 細胞株である Endo-C β H1 細胞に対して CD36 の機能を阻害したところ、SNARE 蛋白質の発現量や接着顆粒数は顕著に増加し、インスリン分泌能も改善することが明らかとなった。

以上の研究結果はいずれも、 β 細胞における CD36 の発現増加がエキソサイトーシス障害を通じたインスリン分泌不全をもたらすという前出の病態仮説を支持するものと考えられる。特にヒト膵島で得られた研究成果は、肥満者におけるインスリン分泌不全の形成や 2 型糖尿病発症に、本病態仮説が強く関与する可能性を示している。今後、 β 細胞の CD36 を標的とした介入とその効果の検証を ON マウスやヒト膵島を使って行い、新しい 2 型糖尿病治療法の開発へと繋げていきたい。

PKC α 発現を示す乳癌の生物学的特徴と新規薬物療法の動物実験モデルの確立について

日本医科大学外科学（乳腺外科学） 柳原恵子
研究施設：Department of Biopharmaceutical Science,
University of Illinois at Chicago (UIC), USA
指導者：Debra Tonetti

今回、海外留学中講演にて発表の機会を頂き、ありがとうございます。また、留学に際し、「教員の海外研修助成事業」より助成を頂きましたことに厚く感謝申し上げます。

私は2017年4月から米国シカゴにあるイリノイ大学のDebra Tonetti教授の研究室に留学させていただく機会を頂きました。Tonetti先生は、PKC α 発現を示す乳癌と内分泌療法耐性の関連について研究しており、同大学のGregory R Thatcher教授の研究室とともに、研究室で開発された新規薬剤の内分泌療法耐性乳癌に対する効果をin vitroやin vivoで検討し、新規薬剤の開発を行っています。留学期間中の研究テーマとして、PKC α 発現を示す乳癌の生物学的特徴を調べることで、新規薬物療法の実験モデルとしての患者由来新鮮癌組織をマウスに移植するpatient derived xenograft (PDX)法の確立を目指しました。

乳癌の約7割はエストロゲン受容体(ER)陽性であり、内分泌療法の適応となります。しかし、ER陽性乳癌にPKC α が発現すると内分泌療法抵抗性であり、予後不良であることが報告されています。われわれはER陽性乳癌細胞株を用いた実験で、PKC α 発現細胞はin vitroではエストロゲンが存在しなくても増殖し、選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)で治療しても抵抗性の増殖を示しますが、この細胞をマウスに注射し増大した腫瘍を用いたin vivo試験では、エストロゲン投与で腫瘍が著明に縮小、消失することを確認しました。このことはin vitroとin vivoで薬剤反応性が異なることを示しており、新規薬物療法の開発には動物実験モデルが重要であることを裏付けています。また、癌周囲環境が薬剤の効果に影響している可能性も報告されています。そこでわれわれは、in vivo治療モデルとして患者由来の新鮮癌組織をマウスへ移植するPDX法の確立を目標に取り組みました。この方法は、腫瘍を細胞のみでなく癌周囲の組織環境を保ったまま増殖させることが可能で、細胞株の細胞を注射し腫瘍を増殖させる従来の方法よりも、より正確に薬物に対する反応性を確認できると考えられています。われわれは、患者から得られた肺癌ならびに乳癌組織をマウスに移植、数世代継代して増殖させ、凍結保存し新規薬物療法の動物実験モデルとしてのバイオバンク作成を行いました。また、それらのERやPKC α の発現状況や内分泌療法抵抗性を示す要因の一つとされているESR1変異の有無を調べました。肺癌では約3割でバイオバンクとして組織を得ることができましたが、乳癌では1割未満であり、増殖の遅い乳癌でのPDX法確立の難しさを実感しました。しかし、肺癌のPDX成功例のうち1例でER陽性が組織で確認されたこと、乳癌の成功例の1例でESR1変異が確認されたことから、これらのバイオバンク組織を利用して今後

ERをターゲットにした新規薬物療法のin vivo試験が研究室で予定されています。

最後になりましたが、今回留学という貴重な機会を与えてくださいました日本医科大学ならびに武井寛幸教授、乳腺外科学教室の皆様方に深く感謝します。またご指導いただきましたUICのDebra Tonetti教授、Gregory R Thatcher教授およびラボメンバーの方々に心より感謝いたします。

PETを用いたセロトニン1B受容体のイメージング研究留学体験記

日本医科大学精神医学 野上 毅
研究施設：Karolinska Institute, Sweden
指導者：Christer Halldin, Ryousuke Arakawa

はじめに

精神科領域において、モノアミン神経伝達物質の一つであるセロトニンは多くの疾患に関与していることが古くから言われている。セロトニンは7つのfamilyと14のsubtypeが存在し、その中でセロトニン1B受容体はうつ病、薬物乱用、不安障害の病態や治療への関与が示唆されている。この度、スウェーデンのカロリンスカ研究所に留学し、セロトニン1B受容体のPET研究に携わらせて頂く機会を得た。その研究の一端を紹介する。

1. セロトニン1B受容体とPETリガンド

セロトニン1B受容体は、Gタンパク質共役受容体であり、高親和性と低親和性の二つの状態をとる。高親和性状態は、低親和性状態に比べて、内在性のセロトニンに極めて高い親和性を有する。そのことから高親和性状態の受容体が、より機能を反映すると考えられる。

PETリガンドは、その固有活性によりアンタゴニストから完全アゴニストまで分類される。アンタゴニストは、高親和性受容体と低親和性受容体に同様に結合するが、完全アゴニストは主に高親和性受容体に結合する。アゴニストリガンドを用いることにより、より機能を反映する高親和性状態の受容体を選択的に評価することができる。強力なセロトニン放出作用を有するfenfluramineを投与することで、シナプス間隙に放出されたセロトニンとの競合阻害により、見かけ上PETリガンドの結合が低下する。これらの機序から、アゴニストリガンドは、より鋭敏に内在性セロトニン変化をとらえることができる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、強力なセロトニン放出作用薬剤fenfluramineを用いて、3つの異なる(アゴニスト、部分アゴニスト、アンタゴニスト)セロトニン1B受容体PETリガンドの固有活性が内在性セロトニン濃度の変化を測定する能力に影響を及ぼすか評価した。

3. 方法

マカクザルを用いて、baselineのPET検査及び、同日の3時間後に2回目のPET検査を行った。2回目のPET検査開始15分後にfenfluramineの投与を行った。Fenfluramineは低用量(1.0 mg/kg)と高用量(5.0 mg/

kg) の2つの濃度で行った。

PET の解析は、セロトニン 1B 受容体が多く存在する後頭皮質を関心領域に、ほとんど存在しない小脳を参照領域に設定した。時間放射能曲線 (45 分～123 分) から ratio method を用い、結合能を算出し、fenfluramine 投与前後の結合能の減少率を評価した。

4. 結果

全てのリガンドで、結合能の減少率には fenfluramine の用量依存性が認めれた。また、高用量の fenfluramine 投与においては、アゴニスト、部分アゴニスト、アンタゴニス

トの順に結合能の減少率が大きかった。

5. 結語

アンタゴニストリガンドに比べて、アゴニストリガンドがより内在性セロトニンの変化を反映していることが確認できた。アゴニストリガンドを用いることで、より詳細にセロトニン 1B 受容体の機能を評価できる可能性が示唆された。

最後に

今回留学するにあたり、本学研究部委員会より補助をして頂き、この場を借りて感謝を申し上げます。

展示発表

P-1) 術後膿胸に対して遊離両側前外側大腿皮弁移植および陰圧閉鎖療法を併用して再建した1例

付属病院形成外科・ 外 菌 優・梅澤裕己・小川 令
再建外科・美容外科

目的：胸部外科領域における術後膿胸は一定の割合で生じうる合併症であり、再建するにあたりその広大な死腔を充填するのにしばしば難渋する。今回われわれは肺癌術後に生じた膿胸治療後の欠損に対して前外側大腿皮弁(以下、ALT)を両側で採取し、2皮弁を充填した上で陰圧閉鎖療法(以下、NPWT)を併用して再建した症例を経験したため報告する。

症例：68歳、男性。右下葉肺癌に対して手術施行後に膿胸を併発、開窓術施行するも良好な癒着が得られず、心膜および大血管が露出した状態となり死腔が残存したため再建術を立案した。一部残存する肺組織および瘢痕組織を除去後、両側ALT皮弁を挙上し、それぞれ内胸動静脈、胸背動静脈に吻合し2皮弁を重ねて縫着、死腔を充填した。右側胸部に一部raw surfaceを認めたため、NPWTを装着し閉鎖した。

結果：術後に血腫が原因と思われる胸背静脈血栓を認めたが、血栓除去および再吻合で皮弁は救済された。その後は特記すべき合併症なく経過し、術後34日で退院となった。現在創部は問題なく閉鎖され経過良好である。

考察：膿胸に対する再建素材として通常腹直筋皮弁等が頻用されるが、痩せ型体型の症例ではそれでも不十分である。今回選択したALT皮弁については外側広筋をほぼ全長全幅で付帯させており、それを2皮弁で重ねることで十分なvolumeを得られた。raw surfaceの2次治癒目的に併用したNPWTについても、胸腔内の浸出液コントロールの一助となり得たと考える。

P-2) 上肢リンパ浮腫に対するリンパ管静脈吻合手術の検討

付属病院形成外科・ 小川 令・土肥輝之・野田良博
再建外科・美容外科 森本摩耶・近藤 暁

目的：リンパ管細静脈吻合術(LVA)の術前評価として当科では術前にlymphoscintigraphy(LS)に加えSPECT-CTを施行しており、リンパ動態の経時的評価のみならず深部評価および解剖学的評価を行っている。さらに術前日にICGを注射し、手術部位を決定している。これらの検査により効率的に吻合可能なリンパ管の部位を予測でき手術時間の短縮が図れる。今回、当科で行っている上肢のリンパ浮腫の評価法および手術症例を検討したため報告する。

対象および方法：対象は2016年以降、上肢リンパ浮腫が疑われ、LSおよびSPECT-CTを施行し手術適応の判断のもとLVAを行った9例。99mTc-phytateを両側第I・IV

指間に皮下注射し、12分後にplanar、25分後にSPECT-CT、90分後にplanar撮影をした。リンパ管機能およびリンパうっ滞の程度からType 0からType 5までの、6Typeに分類した。SPECT-CTの結果に基づいて局所的に手術前日にICGを皮下注射した。当日、遠赤外線カメラで反応を示した部位にマーキングをし、LVAを行った。

結果：9症例中、2症例で弾性包帯から離脱できた。変化なし〜軽度悪化が1名で、他の8例は全例周径が改善した。術前にLSを施行することによりタイプ分類からの手術難易度の予測が可能であった。さらに具体的な吻合可能なリンパ管の位置を把握するためにSPECT-CTの集積を参考にし、ICGを皮下注射したが、SPECT-CTの集積と吻合可能なリンパ管の位置はほぼ全例で一致した。

考察：上肢のLVAは、下肢に比較して良い結果が得られやすい印象を持った。術前の評価としてLSにより経時的なリンパ動態を把握することができ、手術適応、そして手術難易度の判断が可能であった。さらにSPECT-CTによりリンパ管の浅部・深部評価といった解剖学的評価が可能となったが、SPECT-CTとICGは結果がほぼ同等であり、術前の評価だけであればSPECT-CTを施行しない選択肢もあると考えられた。今後さらに症例を集積し、これらの検査の有用性、効果の高い吻合部位を検討していきたい。

P-3) 皮下脂肪組織厚を考慮した造臍術の検討

武蔵小杉病院形成外科 西本あか奈・桑原大彰・赤石諭史
付属病院形成外科・ 森本 摩耶・小川 令
再建外科・美容外科

目的：尿膜感遺残症術後の臍欠損や臍突出症に対する再建方法は多岐にわたるが、こと成人女性の手術時にはより整容的満足度が求められる傾向にある。これまでも皮膚の過不足とその再建方法を述べた報告は存在するが、皮下脂肪組織の厚さを考慮した臍再建法に対する整容満足度を論じた報告はない。今回われわれは皮下脂肪組織厚、臍皮膚量と患者の臍窩外瘢痕に対する希望を考慮した臍再建のアルゴリズムを作成したため、文献的考察を加え報告する。

方法：当院形成外科にて2019年3月までの7年間に撮像された16歳から45歳までの女性の腹部CT56件において臍周囲の脂肪厚を測定し、世代別にその中央値を求めた。この結果を参考とし、①皮膚欠損量(皮膚緊張)、②皮下脂肪厚、③患者の臍窩外瘢痕に対する希望、の3つをカテゴリとしてアルゴリズムを作成した。

結果・考察：臍周囲の脂肪組織厚には世代間の有意差を認めず、全世代を通じて中央値は19.2mm(±2.4)であった。臍突出症のように皮膚欠損のない症例においても皮下脂肪組織厚が薄く腹直筋の肥大も乏しいケースでは、上下から皮弁を作成し臍堤を形成する手法が望ましい。比較的大きな臍皮膚欠損に対しては仕上がりが横長になる傾向があるため、左右のplicationを十分に行う必要がある。このように、術後の臍形態に対する患者希望を十分に聴取した上

で臍再建を行うことが肝要であると考えられた。

P-4) インプラント乳房再建：傍乳輪下＋横切開における乳頭乳輪の位置修正の利点

付属病院形成外科・**青木宏信・梅澤裕己・外園 優**
再建外科・美容外科 **小川 令**

目的：乳頭乳輪温存乳房切除術（Nipple Sparing Mastectomy：以下 NSM）後のエキスパンダー（Tissue Expander：以下 TE）拡張時に乳輪乳頭の位置が上方偏位することがしばしば問題になる。

今回傍乳輪下＋横切開による NSM 後に TE 挿入術を施行し、拡張中に乳輪乳頭が上方偏位したが、シリコンプレストインプラント（Silicone Breast Implant：以下 SBI）挿入時に修正でき、良い結果が得られたため報告する。

対象および方法：49 歳女性、右乳癌に対し傍乳輪下＋横切開による NSM と TE 挿入術を施行し、拡張中に乳輪乳頭が上方偏位した。TE 術後 6 カ月の SBI 挿入術時、創部に沿って乳輪下縁に三日月状の皮膚切開線をデザイン・皮膚切除を行なった。SBI を大胸筋下に挿入した後に上胸部の大胸筋上を剥離し、乳輪乳頭を下方に移動させやすいようにして閉創した。

結果：術後、乳輪乳頭は左右対称の位置に修正ができた。

考察：NSM の切開法において正面から患者が見たときに傷が見えない乳房下溝線切開、側胸部切開、腋窩切開＋傍乳輪切開が整容面で良いとされるが、乳頭乳輪の位置修正を行う場合、正面から見える追加の切開が必要になる場合がある。また乳輪縁上切開では上方偏位した乳頭に対し乳輪縁切開を行うと大胸筋からの血流のみとなり血流が不安定となる。傍乳輪下＋横切開は既存の創部を工夫し、容易に乳頭乳輪の位置修正ができるため優れた術式であると考えられた。

P-5) 非吸収性注入剤による豊胸手術後遺症症例の検討

付属病院形成外科・**土屋未央・宮澤美昂・野本俊一**
再建外科・美容外科 **小川 令**

目的：非吸収性注入剤による豊胸手術後において、近年ポリアクリルアミドに代表される合成樹脂による異物肉芽腫や感染症の症例が散見されるようになってきた。問題症例を供覧し、若干の考察を加えて報告する。

対象および方法：当院を受診した非吸収性注入剤による豊胸手術後遺症の中で代表的な症例を供覧し考察する。

結果：ポリアクリルアミドに代表される合成樹脂製剤による後遺症症例が増加傾向にあった。特に韓国乳房再建学会で禁止勧告が出されているアクアフィリング®の除去希望患者が目立つようになってきた。4～50 年前に注入したシリコンによる後遺症患者も減少傾向にはあるが依然として受診しており、乳がんとの鑑別を要した症例もみられた。

考察：非吸収性注入剤による豊胸術に関して、われわれは一貫して反対の立場を表明し学会活動等を通じて警鐘を

鳴らしてきた。シリコン等の古い素材は減少傾向だが、新素材であるアクアフィリング®等による後遺症患者の増加は社会現象になっている。日本美容外科学会等の関連 4 団体による共同声明は記憶に新しいところである。当科で摘出を行ったアクアフィリング®においては、汚染した合成樹脂物質であり“水に溶ける”といった所見は認めなかった。含有成分が異物である以上、肉芽腫の形成や不適切な注入施術による感染を起こす可能性が高い。引き続きこのような症例に関して積極的に学会報告して問題提起していきたい。

P-6) Le fort3 型骨折のアプローチ第一選択は冠状切開なのか

武蔵小杉病院形成外科 **安藤有佳利・桑原大彰・近藤 暁**
柘植 琢哉・赤石論史
付属病院形成外科・**小川 令**
再建外科・美容外科

目的：Le Fort3 型骨折に対しては通常、整容面の配慮から冠状切開を用いることが多いが、短髪や壮年期の男性では術後の切開跡が顕著となり整容的に優れたアプローチとは言い難い症例がある。また術中の出血量は比較的多く手術時間も長くなるため侵襲の大きい術式と言える。今回われわれは、鼻篩骨へのアプローチを両側眼窩内側切開で行うことにより、手術操作が簡易的でリスクが少なく整容的配慮も可能であった Le Fort3 型骨折症例を経験したため、若干の文献的考察を加えて報告する。

症例：39 歳男性。飲酒後バイク運転中に対向車と衝突し受傷。身体所見として顔面腫脹、中顔面の平坦化、髄液漏、下口唇挫創を認めた。来院時 CT で Le Fort3 型骨折に加え、左頬骨体部・左上顎骨・下顎骨正中骨折も認めた。全身状態が安定した受傷 6 日後に観血的整復固定術を施行した。

結果：全身麻酔下で両側眉毛外側および両側眼窩内側から頬骨・鼻篩骨にアプローチした。上顎骨・下顎骨は口腔前庭よりアプローチした。鼻篩骨、両側眼窩下縁、両側前頭頬骨縫合部にプレート固定を行なった。さらに顎間固定と下顎骨正中中部プレート固定も施行した。術後経過良好で退院となった。

考察：冠状切開は顔面神経や眼窩上神経損傷のリスクがあり出血も多いほか術者が不慣れな場合には時間を要する。また術後ドレーン管理が必要であるため退院まで日数を要し、壮年期や短髪の男性は特に瘢痕化や脱毛のため創部が目立つというリスクを考えれば必ずしも Le Fort3 型骨折の第一選択は冠状切開ではないと考えている。本症例では頬骨骨折や眼窩骨折の際に用いられる一般の手技を組み合わせて切開を最小限に留め、出血量減少、手術時間短縮など侵襲を軽減することが可能であった。一方、デメリットは眼角動脈損傷の危険性があるため術野の展開に注意が必要である。適応を考慮する必要があるものの今後本アプローチが Le fort3 型骨折の一つの選択肢となり得る可能性がある。

P-7) 顔面神経麻痺に対する再建美容外科手術 (第2報)

付属病院形成外科・**宮澤美昂・土屋未央・野本俊一**
再建外科・美容外科 **小川 令**

目的: 顔面神経麻痺の静的再建術には様々な方法が報告されている。われわれは表情の左右不均等に対して患側だけでなく健側の表情筋まで着目し、美容外科手術の技術を応用して、良好な結果を得ている。今回は術式に改良を加え、整容的改善のさらなる向上を目的とした。

対象および方法: 耳下腺腫瘍摘出後の顔面神経麻痺患者に対して静的再建手術を行った。患側の皮膚軟部組織の挙上 (Lateral SMASectomy) と健側前額のしわ取り (Temporal~Blow lift) に加えて、健側の前頭筋切除を行うことにより健側眉毛挙上を停止させ、表情の左右不均等を改善させた。今回はさらに、MACS lift を応用して非吸収糸を皮下に埋没し側頭筋膜に牽引することで鼻唇溝の作成も試みた。患側の下眼瞼外反に対しては Lateral tarsal strip 法で再建を行った。

結果: 前額部のしわは左右均等に消失し、眉毛高、中顔面の頬脂肪体、鼻唇溝の形態まで左右の対称性を得られた。整容面において、患者満足度の高い結果を得た。

考察: 2017 年にわれわれは、フェイスリフトによる静的再建手術の新しい手法を報告したが、今回はさらなる改良を試みて良好な結果を得た。フェイスリフト技術を応用した顔面神経麻痺の静的再建術、また整容改善のための健側表情筋切除は、再建美容外科の手法として有用であると思われた。

P-8) 巨口症の手術法とその考察

付属病院形成外科・**山岡秀司・張 萌雄・江浦重義**
再建外科・美容外科 **小川 令**

目的: 巨口症は2~4万人に1人の割合で見られる比較的多い先天性疾患であるため、今日に至るまで明確な治療法が存在しない。今回、われわれは当科で行った片側性巨口症の1例について、これまでの症例報告を基に適当と思われる手術法を選択し、術後成績を評価したので若干の文献的考察を加えて報告する。

対象および方法: 対象は出生時より、巨口症に加え、唇小帯短縮症と多発副耳を認めた症例である。手術時年齢は1歳3カ月で術後経過観察期間は2カ月である。手術方法は過去に発表された手術方法を比較検討し、本症例に適していると思われる方法を選択した。手術法は、患側での予定口角位置に隣接してZ形成術を1カ所行った。また、下口輪筋の上に上口輪筋を重ねあわせ口角を形成した。頬部皮膚は直線法に加え、口角部に1辺3mmのZ形成術を追加閉鎖した。

結果: 手術結果の評価は演者ら3名の医師によって手術前の写真と術後に得た最新の写真を比較し頬部の瘢痕、安静時の口角の対称性や開口時の拘縮について検討し評価した。術後1カ月時点では口唇の軽度の非対称性が認められ

たが、比較的良好な結果が得られた。

考察: 巨口症の治療の目的は口角の自然な形態の形成、左右対称な口唇の作成、口輪筋再建による口唇機能の回復であり、その術式の重要点は皮膚の縫合法、筋層の再建法、口角再建の方法である。今回、われわれは筋層再建では重ね合わせ縫合を用い、皮膚縫合では瘢痕や二次修正術、組織温存などを考慮し直線法と小さいZ形成術を追加することによって良好な結果が得られたことを報告する。

P-9) 新しい人工真皮 (インテグラ単層式: Thin) は形成外科診療のブレイクスルーになるか?: これまで経験した25症例の治療成績と今後の可能性

付属病院形成外科・**初岡佑一・小野真平・秋山 豪**
再建外科・美容外科 **児玉詠美・小川 令**

目的: 1980年にYannasらによって人工真皮が開発されて以来、40年が経過しようとしている。従来の人工真皮はシリコンとコラーゲン層の2層で構成されるが、2019年1月からシリコン層を有さないコラーゲン層のみから成る単層式(Integra Single Layer Thin®: 以下、単層式Thin)が本邦で使用可能となった。単層式Thinの治療経験と短期治療アウトカムを報告する。

方法: 2019年1月~2019年6月に単層式Thinをもちいで治療した25例(男12, 女13)を対象にした。調査項目は、部位、原疾患、欠損の大きさ、陰圧閉鎖療法の併用、同時植皮の有無、合併症とした。

結果: 部位は、四肢21, 頭頸部3, 体幹1例であった。原疾患は外傷9, 熱傷7, 腫瘍切除後4, デュブイトラン拘縮3, 感染1, 皮弁採取部1例であった。陰圧閉鎖療法は7/25例で併用し、5/25例で同時植皮を施行した。同時植皮をおこなった2例で感染による30%の植皮片脱落、指切断1例で複層化して単層式Thinの表層50%の感染・脱落を認めたが、いずれも追加手術することなく治癒した。

考察: 従来のシリコン層を有する人工真皮では擬似真皮構築までに3~4週を要したが、単層式Thinでは薄いのが故に2週間程度で構築可能である。また、単層式Thinは植皮の同時移植も可能であり、治療期間の短縮を図ることができる。単層式Thinが介在することで、炎症性創傷治癒が抑制され、二次収縮が少ない良質な瘢痕が形成されることが示唆された。

P-10) 副耳・先天性耳瘻孔の発生学的・病理学的考察

付属病院形成外科・**福満紅実・土肥輝之・泉 日輝**
再建外科・美容外科 **上井廉絵・小川 令**

目的: 副耳・先天性耳瘻孔の安易な手術は再発を生じうる。発生学的・病理学的観点から確実な手術方法を考察し、確認すべき合併症も報告する。

対象および方法: 2015年4月1日~2019年6月30日で、当院で手術した副耳・先天性耳瘻孔症例の初診時合併症、病理所見、術後経過を、診療記録より調査した。

結果：副耳 18 例中、1 例に右外耳道狭窄を認め、術後再発は 0 例だった。耳瘻孔 18 例中、1 例に小耳症を認め、2 例は術後再発し、1 例は術後感染した。

考察：副耳・先天性耳瘻孔は、耳介小丘の癒合不全で生じる先天奇形であり、他の耳介奇形や全身奇形を伴うことがある。病理学的には、副耳は脂肪織内に毛包や軟骨を含む軟骨母斑であり、耳瘻孔は毛嚢や汗腺を含む重層扁平上皮に覆われた瘻孔壁である。

副耳は、軟骨も含めた摘出により再発予防でき、同術式にて再発は 0 例である。耳珠隣接例では、耳珠の形態を維持する工夫が必要である。先天性耳瘻孔は通常耳輪前脚に沿って尾側に進み、軟骨に接して盲端で終わるが、軟骨貫通して後面に及ぶこともある。術後 2 カ月の再発例では、再手術にて耳介軟骨の裏側に回り込む残存嚢胞を摘出した。術後 10 カ月の再発例では、瘻管と癒着した軟骨も一部摘出するも再発した。反復感染例では瘻管の分岐や周囲瘢痕化を認め、取り残しが生じやすい。ピオクタニン染色で瘻管を同定し、走行を深部まで観察し、瘢痕組織も含めて瘻管を完全に切除することが大切である。

P-11) 末梢血幹細胞採取を単回でおこなう為の最適な時期予測における前骨髄球発現の有用性の検討

付属病院血液内科 丸毛淳史・山口博樹・平川経晃
稲井一貴・尾内大志・大森郁子
山中 聡・藤原裕介・阪口正洋
岡部雅弘・脇田知志・岡本宗雄
由井俊輔・猪口孝一

自己末梢血幹細胞移植では抗腫瘍効果を増強させるために抗がん剤を最大限に使用し、遷延性骨髄抑制を救援するために自己造血幹細胞の輸注が行われる。末梢血幹細胞採取は患者への負担の観点からも単回で採取する事が理想であり、実臨床において最適なタイミングの為の簡便な予測因子が望まれている。今回 2006 年から 2016 年までに日本医科大学付属病院で末梢血幹細胞採取をおこなった 72 症例を後方視的に解析した。初日に $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 以上 CD34 陽性細胞が採取できなかった 24 人 (33.3%) を Failure group、残りの 48 人 (66.7%) を Success group と定義した。Success group は末梢血幹細胞採取日における末梢血白血球分画に前骨髄球が認められた症例が有意に多かった (success group 34 (71%) vs. failure group 11 (46%), $P=0.008$)。自家末梢血骨髄移植が 62 症例でおこなわれた。移植症例を Success group と Failure group にわけて好中球、血小板、赤血球生着までの日数を比較したが有意な違いは認めなかった。単回で末梢血幹細胞採取をおこなう為の最適な時期の予測に末梢血前骨髄球の発現が有用な予測因子である可能性がある。

P-12) *In silico* 解析を活用したホルマリン臓器中の薬物および代謝物のデータベース検索

法医学 植草協子・金涌佳雅
病理学 (統御機構・腫瘍学) 石野孔祐・内藤善哉

目的：ホルマリン臓器中の薬物分析では臓器と保存液の保存期間や代謝物をも鑑みた分析が重要である。Q-TOF 分析・解析ソフトにより薬物と代謝物の検索を実施した。

対象と方法：薬物陽性事例の肝を 1~13 カ月後までホルマリン保存しホモジナイズしたもの、保存液、薬物陰性事例の保存肝ホモジネートとホルマリン液に標準品を一定量添加したものを液-液抽出または QuEChERS 法で抽出し Agilent 6530 Q-TOF LC/MS system で分析し、精密質量/保持時間 (RT)/スペクトルをライブラリ上に登録し薬物と代謝物の有無を検索した。本研究は本学倫理委員会の承認を得て実施した。

結果と考察：液-液抽出 (保存液) で 13 カ月までクエチアピン (QTP)、クロルプロマジン (CLP)、クロルプロマジン S 酸化物とレボメプロマジン S 酸化物が、QuEChERS 法抽出 (肝と保存液) でスルピリドと QTP が検出された。精密質量より QTP 酸素付加体と考えられるピークが 2 本確認された。CLP とレボメプロマジン (LVP) について、それぞれの酸素付加体と組成式が同一で RT の異なるピークが 2 本検出され、RT の速い方が S 酸化物の標準品と RT が一致したため他方は水酸化物と考えられた。5 年保存した標準品添加ホルマリン液から QTP、LVP とその S 酸化物が検出された。ACD/MetaSense ソフトで予測された QTP 芳香環の水酸化物や酸化物が代謝物の候補として挙げられた。ホルマリン臓器中の薬物と代謝物の検索には、Q-TOF 分析と代謝物解析ソフトの併用が有用と考えられた。

本発表内容は第 87 回日本法医学会学術関東地方集会 (2018 年) において、演題名「QTOF 解析ソフトを用いたホルマリン臓器中の薬物および代謝物の検索」として発表した。

P-13) 進行再発非小細胞肺癌に対するアテゾリズマブ単剤療法の有効性と安全性に関する後方視的検討

呼吸器内科学 高野 夏希・峯岸裕司・久金 翔
高橋 聡・菅野哲平・宮永晃彦
野呂林太郎・久保田馨・清家正博
弦間 昭彦

背景：進行・再発非小細胞肺癌に対し、PD-L1 阻害薬であるアテゾリズマブ (ATZ) 単剤療法は 2 次治療以降の標準治療の一つになったが、実臨床における ATZ の有効性と安全性に関するデータは十分でない。

対象と方法：2018 年 5 月~2019 年 6 月に当院で ATZ が投与された患者を対象に、患者背景、有効性、及び安全性に関して後方視的に検討した。

結果：対象症例は 36 例。年齢中央値 (範囲) : 65 歳 (44

～84), 男/女: 21/15, PS 0～1/≥2: 29/7, 病期 III/IV/術後再発: 14/13/9, 腺癌/扁平上皮癌/その他: 22/10/4, 治療ライン 2nd/3rd/4th/5th 以上: 19/10/3/4, PD-L1 発現割合 1%未満/1～49%/50%以上/不明: 11/11/11/3 であった。6/36 例が, 免疫チェックポイント阻害薬の再投与を受けた。投与サイクル中央値は 10.5 サイクル (1～20), 奏効割合は 14%, 病勢制御割合は 39%, 無増悪生存期間中央値は 2.2 カ月 (95%信頼区間 2.0～3.9 カ月) であった。Grade3 以上の免疫関連有害事象は, 肺臓炎 1 例であった。

結論: 当院で ATZ 投与を受けた患者の抗腫瘍効果は既報と同等であった。総会ではさらなる症例集積を行い, アップデートした結果を発表する。

P-14) MN with TIP lesion

付属病院腎臓内科 荒川裕輔・三井亜希子・鶴岡秀一
解析人体病理学 清水 章

背景: TIP lesion は FSGS のみならず IgA 腎症や糖尿病性腎症, MN でも認められると報告されており, MN は 64% に TIP lesion が認められるという報告もある。また, MN に合併した場合では尿細管障害と相関し, later stage で見られるといわれている。しかし, 実臨床において FSGS 以外の症例に合併しているのはごくわずかである。今回 MN に TIP lesion を合併した 5 症例を経験したため報告する。

方法: 当大学 4 施設において過去腎生検を行った症例のうち MN と診断された症例において TIP lesion を認めた 5 症例に対して検討を行った。

結果: 5 症例全てが男性であり, 全ての症例でネフローゼレベルの蛋白尿を認めており, 潜血も認めていた。Selectivity index は 1 症例を除いて高選択性であり, Ehrenreich-Churg の病期分類で比較的早期の症例が多かった。PLA2R は 3 症例においてのみ陽性であった。IgG サブクラスでは 1 症例を除いて IgG1 または IgG4 が優位に陽性であった。

考察: 既報とは異なり, 早期の症例が多く, ネフローゼレベルの蛋白尿を全て呈していたが, 治療反応は良好であった。IgG サブクラスと PLA2R を組み合わせると TIP lesion を合併した MN は IMN であり, early stage である可能性が高く, そのため治療反応性が高いと思われた。

P-15) 卵巣癌化学療法に対する制吐療法の現状調査

付属病院化学療法科 久保村優・輪湖哲也
付属病院薬剤部 伊勢雄也

目的: 卵巣癌化学療法の key drug であるカルボプラチン (CBDCA) は, 中等度催吐性リスクに分類されていたが, 近年海外のガイドラインでは高度催吐性リスクに準じた制吐療法が推奨されている。日本癌治療学会の制吐薬適正使用ガイドラインも, 2018 年 10 月に改訂されている。今回卵巣癌の CBDCA 併用レジメンにおけるアプレピタント (APR) 追加の効果や必要性を検討するために, ガイド

ライン改訂前の APR の使用状況と悪心嘔吐の発現状況について調査した。

方法: 2015 年 6 月～2018 年 6 月に卵巣癌の初回化学療法として ddTC 療法ならびに TC 療法を施行した患者を対象とし, 初回化学療法開始日から 7 日間における悪心・嘔吐の事象の有無などについて電子カルテより後方視的に調査した。

結果: 調査対象は全 37 例のうち初回 APR 使用患者は 5 例であった。初回 APR 未使用患者 32 例中, 悪心嘔吐症状を発現した患者は 16 例, APR 使用患者 5 例中では ddTC 療法: 1 例であった。また, 初回に悪心嘔吐症状 (Grade1 以上) を発現し救済療法を行った患者 19 例のうち次コースから APR が追加となった患者は 5 例であり, そのうち悪心嘔吐症状の改善がみられた患者は ddTC 療法の 3 例であった。

考察: 使用症例数は少ないものの卵巣癌の CBDCA 併用レジメンにおいて APR 予防内服により催吐リスクを減らす可能性が示唆された。一方で, 後ろ向き調査であるため悪心嘔吐症状の評価には限界があるため, 今後は前向きで検証されたツールを用いた評価などが必要である。

P-16) KRAS 遺伝子変異を持つ肺癌発症の新しい分子機構の解析と治療への応用

医学部第 3 学年 佐野 匠
先端医学研究所遺伝子制御学 (遺伝子制御学部門) 阿部芳憲・田中信之

目的: われわれはこれまでに, hedgehog シグナル伝達経路下流で機能し, 細胞の癌化と深く関わる転写制御因子 GLI1 の新たな活性化分子を見出した。この分子を介した GLI1 活性化経路は癌幹細胞の維持に重要な役割を果たし, KRAS 遺伝子変異を持つ肺癌細胞などで機能していることも分かった。本研究では KRAS 遺伝子肺癌でこの経路を遮断することが, 新しい癌治療法となる可能性を探る。さらにわれわれが見出した新しい GLI1 活性化機構の分子機構についても詳細な解析を行う。

方法: KRAS 遺伝子変異を持つ肺腺癌細胞株を用い, この経路を遮断する阻害剤を 1 週間処理し, 腫瘍形成能の抑制効果について clonogenic assay を行なって調べた。さらに GLI1 の活性化に関与する新規分子の活性制御機構についても, 阻害剤を用いた実験を行なって明らかにする。

結果: KRAS 遺伝子変異を持つ肺腺癌細胞株を用いた実験から, この経路を遮断すると, 腫瘍形成能が抑制されることが分かった。さらに GLI1 の活性化に関与する新規分子の新たな活性制御機構も明らかになった。

考察: 本研究結果から, われわれが見出した新しい GLI1 活性化機構を遮断することが, KRAS 遺伝子変異を持つ肺癌に対する新たな治療法となる可能性が考えられた。今後は癌幹細胞に焦点をあてた解析を, *in vitro* および *in vivo* 実験系を用いて行う。

P-17) PKC α 発現を示す乳癌の生物学的特徴と新規薬物療法の動物実験モデルの確立について

付属病院乳腺外科 柳原恵子・武井寛幸

目的: エストロゲン受容体 (ER) 陽性乳癌の内分泌療法抵抗性を検討し、患者由来新鮮癌組織をマウスへ移植 (PDX) し、新規薬物の治療モデルを作成することを目的とした。

方法: 内分泌療法抵抗性とされる ER 陽性 PKC α 発現乳癌細胞株を用い、in vitro ならびに in vivo でエストロゲンと選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) 下での増殖能の違いを検討した。また、肺癌や乳癌患者から得られた新鮮癌組織をマウスへ移植し継代を重ね、新規薬物治療モデルと組織バンク作成を行った。

結果: ER 陽性 PKC α 発現細胞株は in vitro ではエストロゲン非依存性、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) 抵抗性の増殖を示すが、マウスを用いた in vivo ではエストロゲン投与で腫瘍は著明に縮小、消失した。また、PDX モデル作成では、2 世代継代し組織バンク作成に至ったのは肺癌で約 30% であったが、乳癌では約 10% であった。

考察: 今回の細胞株の実験で in vitro と in vivo で薬剤反応性が異なることが示され、新規薬物療法の確立には in vivo の動物実験モデルが重要であることを裏付けていた。そのため、PDX モデル作成を試みたが、乳癌では困難であると報告されており、肺癌では他施設の報告と同程度の成功率を示すことができたが、乳癌組織、特に ER 陽性組織で困難であり、改善の必要があった。

P-18) 剖検で診断しえた Desmoplastic malignant mesothelioma の 1 例

病理学 (統御機構・腫瘍学) 河本 陽子・呉 壮香・川原 清子
手塚 潔・恩田宗彦・和田 龍一
内藤 善哉
付属病院病理診断科 呉 壮香・石井英昭・功刀しのぶ
恩田 宗彦・和田龍一・内藤 善哉
多摩永山病院病理部 片山 博徳
付属病院病理部 石井 英昭
病理学 (解析人体病理学) 功刀しのぶ

目的: Desmoplastic malignant mesothelioma (以下 DMM) は、悪性中皮腫の中でまれな組織型である。今回、生前診断に苦慮し、剖検にて DMM と確定された一例を経験したので報告する。

症例: 60 代男性、アスベスト曝露歴あり。主訴は右胸痛、画像検査で右胸水貯留と間質性肺炎が疑われ当院を受診した。胸水ヒアルロン酸上昇を認め、中皮腫を疑い胸膜鏡下生検を施行したが確定診断には至らなかった。その後、全身状態が悪化し、約 13 カ月後に呼吸不全で永眠された。

細胞診・組織所見: 生前の胸水細胞診で悪性中皮腫と確定可能な異型細胞は出現せず、胸膜組織は線維性に肥厚し、

N/C 比大で核濃染性の紡錘形及び類上皮様異型細胞がみられた。剖検時の胸水細胞診では比較的異型に乏しい紡錘形細胞が 30 個程度の集塊又は孤立性に出現し、腫瘍捺印細胞診と組織では線維性間質を伴う異型紡錘形細胞が増生、線維性組織を 50% 以上認めた。免疫染色では上皮系と間葉系のマーカーが陽性、中皮マーカーは一部陽性、fluorescence in situ hybridization では p16 遺伝子ホモ接合性欠失を確認し、最終的に DMM と診断した。

考察: DMM は、線維形成して増殖する為に細胞が剥離しづらく判断が難しい。しかし、胸水や腫瘍捺印細胞診で線維性間質を伴った異型紡錘形細胞が集塊で出現した場合は、中皮腫を考慮する必要がある。また、 α -SMA 陽性症例が多いとの報告があり、参考になると考える。

本内容は、第 60 回日本臨床細胞学会総会 (2019 年) にて、「剖検で診断しえた線維形成型悪性胸膜中皮腫の一例」として発表した。

P-19) 診断に苦慮した両側多発肺平滑筋肉腫の 1 例

多摩永山病院呼吸器外科 竹内真吾・吉野直之
付属病院呼吸器外科 臼田実男

はじめに: 両側多発平滑筋肉腫は子宮筋腫の既往のある女性に見られるまれな病態で、良性の子宮平滑筋腫が悪性転化し遠隔転移を引き起こすと考えられている。今回最終病理診断に難渋した多発平滑筋肉腫の症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症例: 症例は 66 歳女性。検診で胸部異常影を指摘され近医受診し胸部 CT で両側多発肺結節を認めた。精査目的に当院へ紹介となり PET/CT で肺結節の大きさに比例して FDG の集積が見られた。診断目的に胸腔鏡下左肺部分切除術を行った。病理報告の第 1 報では硬化性肺胞上皮腫であったが、子宮筋腫の既往を含めて再度病理医と相談したところ平滑筋肉腫と最終診断された。術後は外来経過観察しているが 15 カ月で腫瘍に大きな変化はない。

考察: 本症例では両側多発肺平滑筋肉腫を認め、子宮筋腫の既往があることから平滑筋腫の悪性転化・転移と診断した。文献的に子宮平滑筋腫瘍の転移先は肺が最も多く、その他リンパ節・大網・腸間膜・骨・骨髄・心臓への転移例も報告される。本症例では子宮筋腫の手術から肺病変発見まで 22 年と長期に及んだが文献上では最長 26 年平均で 12.0 $\pm$ 6.7 年であった。本疾患での確立された治療法はないが 70 から 80% でエストロゲンやプロゲステロンレセプター陽性とされておりホルモン治療の可能性が示唆されている。本症例では緩徐な経過の為に外来経過観察中である。

P-20) Differential diagnosis of mesothelioma by effusion cytology.: the utility of immunohistochemical staining and p16/CDKN2A FISH using cell transfer method and/or cell block method

Hironori Katayama¹, Masaru Hosone¹, Satoru Arai¹, Keiko Azuma¹, Hiroaki Isobe¹, Yumi Yanagida¹,

Kiyoko Kawano¹, Hiromi Iwase¹, Shotaro Maeda²,
Zenyua Naito³

¹Department of Pathology of Nippon Medical School
Tama Nagayama Hospital

²Pathology and Cytology Center, LSI Medience
Corporation, Mitsubishi Chemical Holdings Group

³Department of Integrative Pathology of Nippon Medical
School

Background: In mesothelioma, body fluid accumulates in early stage (stage I) different from other malignant tumors. Therefore, body fluid cytology is very important for early detection and treatment of mesothelioma. Particularly, the prognosis of pleural mesothelioma in early stage has become better recently because of pleurectomy/decortication. The purpose of this study is to determine whether malignant mesothelioma can be diagnosed definitively by effusion cytology.

Patients and Methods: This study included 13 patients with malignant mesothelioma diagnosed by effusion cytology in the past 15 years in our institute. These patients were considered as having mesothelioma by body fluid cytology from the cytological findings which are characteristic of mesothelioma. Furthermore, immunochemical staining were carried out for a definitive diagnosis using the cell transfer method and/or the cell block method for these patients. Furthermore, p16/CDKN2A FISH was also performed when needed.

Results: 1) Immunochemical staining, Calretinin was positive in 13/13 patients (100%), CK5/6 in 13/13 patients (100%), D2-40 in 13/13 patients (100%), WT-1 in 12/13 patients (92%), p53 protein in 10/13 patients (77%), EMA in 13/13 patients (100%). In contrast CD146 in 11/13 patients, CEA, MOC31, BerER4 and Desmin was 0/13 patients (0%). As a result, the 13 patients were definitively diagnosed as having malignant mesothelioma. EMA, CD146 and desmin were especially useful for discrimination of mesothelioma and reactive mesothelial cells. 2) p16/CDKN2A FISH was useful to distinguish mesothelioma cells from reactive mesothelial cells.

Conclusions: Good immunochemical staining results were obtained, enabling the definitive diagnosis of mesothelioma. Immunochemical staining and p16/CDKN2A FISH using the cell transfer method and/or cell block method are important for the definitive diagnosis of mesothelioma by effusion cytology.

P-21) Lipid cell variant の 1 例

泌尿器科学 高橋圭吾・木村 剛・林 達郎
濱崎 務・近藤幸尋

背景: Lipid cell variant は Mostofi らにより 1999 年に初

めて報告された極めてまれな Urothelial carcinoma (UC) の亜型である。報告例は世界で 50 例に満たず、本邦では 3 例の報告があるのみ。予後は極めて不良とされているが腫瘍の詳細は示されていない。今回、われわれは当院で認めた LCV の症例を報告する。

症例: 87 歳 男性。1 カ月前からの肉眼的血尿を主訴にて精査行い、膀胱内に 40 mm の広基性非乳頭状腫瘍を認めた。MRI では筋層浸潤が示唆され、CT では遠隔転移はなく、膀胱癌 cT2N0M0 の術前診断で経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行した。特殊免疫染色では上皮系マーカーの CK7, 20, EMA, CAM5.2, 34betaE12 で陽性、vimentin, S100 で陰性を示したことから G3 UC with lipid cell variant pT2 以深と診断。即時の根治療法を選択し膀胱全摘+拡大リンパ節郭清を施行し pT2pN0 と診断。膀胱全摘から 17 カ月後に肺転移を認めるも現在 37 カ月で alive with disease を確認している。文献的考察を含め報告させていただく。

P-22) ストレス誘導性ミクログリア活性化メカニズムの 解明

生理学 (生体統御学) 洲鎌秀永・柿沼由彦

ミクログリアは脳内炎症の中心的細胞であり、これまで様々な報告がなされてきた。近年、急性ストレスおよび慢性ストレスによってミクログリア活性化が生じる事が明らかとなっている。本研究の目的は、ストレスがいかにミクログリア活性化を引き起こすのかを調べる事であった。まず、ノルアドレナリン合成酵素である DBH の分布を調べた所、海馬、視床下部、視床、黒質を含む脳の広範にわたる領域で検出された。一部の DBH 陽性神経突起はミクログリアを取り囲み、ミクログリアとコロライズを示すものも確認された。又、PCR, In-situ hybridization 法、Immunohistochemistry 法の結果では、ミクログリアは $\beta 1$, $\beta 2$ アドレナリン受容体 (AR) に陽性で、 $\beta 3$ AR は陰性であった。次に、 β AR ブロッカーであるプロプラノロール (10 mg/kg) による反応を見てみた。その結果、Iba1 陽性のミクログリアが数、細胞サイズ、サイトカイン発現において、有意に抑制された。 α AR ブロッカーである、プラゾシン (0.5 mg/kg)、ヨヒンビン (3 mg/kg) でも同様に調べた所、プラゾシンでの反応は弱かったが、ヨヒンビンではミクログリア数、サイズにおいて増加しており、むしろ活性化を示した。最後に、 β AR 1 & 2 のダブルノックアウトマウスを用いて、ストレスによるミクログリア応答を調べた結果、DKO マウスではストレスによるミクログリア活性化が殆ど生じなかった。以上の結果より、ストレス性のミクログリア活性化は β AR を介して生じている事が示唆された。

P-23) 骨免疫学に基づいたアルコール性骨粗鬆症の発症メカニズム解析

微生物学・免疫学 根岸靖幸・森田林平
法医学 成尾宗浩・奥田貴久

目的：長期アルコール摂取による骨粗鬆症は、社会的意義は大きいにも関わらずその発症メカニズムはほとんど不明である。本研究では「免疫細胞による破骨細胞制御」の着想の元、アルコール性骨粗鬆症発症メカニズムを免疫学的に考察した。

方法：C57BL/6 マウスに 10% エタノールを 4 週間摂取させ、定量的コンピューター断層撮影による大腿骨、頸骨の骨密度測定、FACS による骨内免疫細胞解析を行った。

結果：骨内には NKT 様細胞 (CD3+NK1.1+) が有意に集積しており、この細胞群が破骨細胞分化を抑制する IL-4 の主たる産生源である事を見出した。またアルコール負荷ではその細胞数の割合は変化しないものの、IL-4 産生が有意に抑制された。次に NKT 様細胞を制御し得るマクロファージ、樹状細胞を検索したところ、アルコール負荷により脂質抗原提示分子 CD1d 発現低下、炎症性サイトカイン IL-12 の産生低下を認めた。さらに NKT 細胞から IL-4 を有意に産生亢進させる糖脂質抗原 OCH のマウスへの投与は、アルコール負荷による骨密度減少を予防した。

考察：抗原提示細胞-NKT 様細胞系の抑制がアルコール性骨粗鬆症発症に重要な役割を担う可能性が示唆された。骨免疫学は 2000 年頃から提唱された新概念であるが、自然免疫、NKT 細胞の骨形成制御に対する報告はこれまでなく、本研究は骨免疫学における骨形成制御の新しい知見を提供するものである。

P-24) ディーゼル排気ガス曝露による気道炎症病態における Nrf2 の役割

衛生学・公衆衛生学 李 英姫・加藤活人・稲垣弘文
川田 智之
武蔵小杉病院呼吸器内科 吾妻安良太

目的：Nrf2 欠損マウスを用い、ディーゼル排ガス (DE) 吸入曝露による気道炎症病態における Nrf2 の役割について検討する。

対象および方法：C57BL/6J 由来の Nrf2+/+, Nrf2-/- マウスを用い、東京理科大学の DE 曝露システムを利用した。ディーゼル排気粒子 (DEP) 濃度は 1 mg/m³ に設定し、8 時間/日、6 日/週、吸入曝露を行った。DE 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検討を行った。気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の細胞分画算定を行い、BALF、肺組織の炎症性サイトカインは ELISA 法にて測定し、肺組織の抗酸化酵素の mRNA 発現は Real-time PCR にて検討した。

結果：DE 曝露により、電顕検索では Nrf2-/- マウスの肺組織の II 型上皮細胞の傷害、ラメラ小体の変性所見がみられた。BALF 中の好中球数、DEP を貪食したマクロ

ファージ数は Nrf2-/- マウスで有意に上昇し、肺組織の抗酸化酵素の mRNA 発現は Nrf2+/+ マウスで有意に増多した。BALF 中の MIP-2、肺組織の IL-17 の発現は Nrf2-/- マウスで有意に上昇したが、肺組織の TNF- α の発現は減少し、BALF 中の SP-D の含有量の変化はみられなかった。

考察：Nrf2 は DE 吸入曝露による好中球を中心とした気道炎症病態を制御する主要因子である可能性が示唆された。

P-25) Intense Pulsed Light の UVB 照射による DNA 損傷及びアポトーシス誘導における作用の解析

医学部第 3 学年 横田将大・成瀬貴文
皮膚科学 船坂陽子・佐伯秀久

背景及び目的：Intense Pulsed Light (IPL, 580~1,200 nm) は光老化皮膚を改善させる治療として広く用いられている。近年近赤外線 (760~1,200 nm) がミトコンドリアに酸化ストレスを生じさせる結果光老化を促進するとの報告がある。UVB 照射による光老化形成の重要因子である DNA 損傷ならびにアポトーシス誘導における IPL 照射の作用について検討した。

方法：われわれが以前作成した表皮に eumelanin, pheomelanin 産生メラノサイトを保持するマウスおよびメラニン産生のないヘアレスマウスかつ DNA 修復能の欠損した XPA ノックアウトマウスに、UVB を 0.3~5.0 J/cm² (4 MED 相当) で 1 回照射直後に IPL を 0.91~6.30 J/cm² で 1 回照射し、UVB 照射 15 分後、3, 24, 72 時間後に皮膚を採取し、DNA 損傷は抗 CPD (cyclobutene pyrimidine dimer) 抗体による免疫組織染色で、アポトーシスは TUNEL 法にて検出した。

結果及び考察：UVB 照射後の IPL 照射は、UVB 照射のみに比べ、24 時間後の CPD の明らかな減少が見られ TUNEL 法にてアポトーシスが誘導されていた。以上より IPL 照射は UVB による DNA 損傷を修復能亢進によるのではなく、アポトーシス誘導によりすみやかに排除することで光老化を抑制することが示唆された。

P-26) リンパ管内皮細胞に対する物理的刺激の影響とその作用機序について

形成再生再生医学 栄 由貴・下山明日香・高田弘弥
小川 令

背景：単層構造である毛細リンパ管は血管平滑筋で覆われる血管と比較して、より大きな物理的刺激に常にさらされており、それに応じた細胞応答をしていることが予想される。そこでわれわれはどのような物理的刺激がリンパ管形成の促進・阻害をするのか検討した。現在までに得られている結果と今後の展望について発表する。

方法：ヒト毛細リンパ管内皮細胞 (HDLEC) を使用し、マトリゲル上、および、I 型コラーゲンゲル上での細胞動態や管腔形成について、タイムラプスイメージングや共焦

点レーザー顕微鏡下で観察を行なった。さらに、細胞頂上面 (apical 位) からの圧刺激に対してどのような変化を起こすのかを調べるために、細胞内カルシウム濃度変化をリアルタイムイメージング観察した。

結果: マトリゲル上では管腔様構造を形成することは知られているが、I 型コラーゲンゲル上では圧刺激を加えると管腔様構造形成が促進された。圧刺激を負荷すると、細胞内でカルシウム濃度の上昇と下降を繰り返す、高頻度のカルシウム振動 (カルシウムオシレーション) が観察された。

考察: リンパ管内皮細胞は圧刺激を感知し、それに応じた形態形成を行うことが示唆された。より生体を模した I 型コラーゲンゲル上でのリンパ管新生の一連の過程についてさらなる研究を重ねたい。

P-27) ミノキシジルの発毛作用機序の解明

抗加齢予防医学講座 高田弘弥・下山明日香・長田康孝
小川 令

目的・対象: AGA (男性型脱毛症) 治療外用薬のミノキシジル (MNX) が FDA (アメリカ食品医薬品局) に承認されて 30 年が過ぎ、後発医薬品も続々と市販されている。しかしながら、MNX がヒト毛乳頭細胞 (DPC) やマウスの発毛に及ぼす作用機序の詳細はまだ不明な点が残されている。ヒト毛乳頭細胞と剃毛マウスに対する MNX の影響を検討した。

方法: MNX の活性代謝物である硫酸 MNX を用いて、その添加時に誘起される K^+ チャネルの開口をリアルタイム観察した。チャネルアッセイ蛍光試薬として Thallos を用い、 K_{ATP} チャネル阻害剤共存下でのイメージングも試みた。硫酸ミノキシジルを投与 1 時間後、24 時間後の発毛関連遺伝子の発現変化も調べた。また、剃毛マウスの背部一カ所に 5% MNX を塗布した場合の遺伝子発現変化も解析した。

結果: 24 時間培養した DPC へ硫酸 MNX を添加すると、 K_{ATP} チャネルが開口されるが、 K_{ATP} チャネル (SUR2B/Kir6.1 選択的) 阻害剤 U-37883 共存下で完全に開口が抑制された。DPC へ硫酸 MNX を投与 1 時間後では FGF7, BMP4, WISP1 が、24 時間後には FGF12 などの発毛関連遺伝子が、経過時かつ一過性の有意な増加を示した。5% MNX 溶液をマウスに塗布後、1 週間後に組織を採取し、遺伝子発現の変化を調べた結果、FGF7, WISP1 の発毛関連遺伝子が有意に増加した。

考察: これらの結果から MNX の発毛機序は、MNX の硫酸抱合体である硫酸 MNX が、毛乳頭細胞の SUR2B/Kir6.1 サブユニットを活性化し、比較的早い段階で発毛関連遺伝子発現の増加を引き起こし、発毛を促進するものと考えられる。

P-28) ゼブラフィッシュ成魚の創傷治癒で起こる血管新生と周皮細胞のライブイメージング

先端医学研究所 弓削進弥・安藤康史
分子細胞構造学 (病態解析学部門) 福原茂朋
形成再生再生医学 小川 令

目的・対象: 新生血管は、既存の血管から出芽・伸長する血管新生によって形成され、さらに周皮細胞に被覆されて安定化する。成体では、創傷や癌など虚血に陥った組織において血管新生が誘導されるが、その詳細な過程は不明である。私たちは、ゼブラフィッシュ成魚の体内を生きのまま解析できるライブイメージング法を開発し、創傷治癒過程の血管新生と周皮細胞被覆の解明を試みた。

方法: 内皮細胞と周皮細胞を蛍光タンパク質で可視化したゼブラフィッシュ成魚の皮膚に、真皮に至る創傷を加え、そこで起こる血管新生と周皮細胞被覆をライブイメージングで解析した。

結果: 内皮細胞・周皮細胞は、正常皮膚では休止期にあり安定な血管構造を維持していたが、創傷により迅速に活性化し血管新生を誘導した。創傷後 4 日程度で損傷血管の伸長と非損傷血管の出芽・伸長により創部に血管網が形成されたが、その後も内皮細胞が増殖し血管の蛇行が見られた。また、予想に反して、血管新生の誘導により、周皮細胞も増殖し蛇行血管を被覆した。その後、数カ月に渡って内皮細胞・周皮細胞は減少し血管が正常化した。

考察: 本研究により、創傷治癒において血管新生により新生血管が構築されるプロセスが明らかになった。また、血管新生によって周皮細胞は増殖し活性化した内皮細胞を被覆することで、過剰な血管の出芽を抑え、機能的な血管の構築に寄与している可能性が示唆された。

P-29) 振動工学におけるモード解析の概念を取り入れた脳腫瘍およびアルツハイマー型認知症の新規血清診断法の開発

共同研究施設 平川慶子・大野曜吉・小川 令
磁気共鳴分析室 金浦佳雅・大野曜吉
法医学 山崎峰雄
千葉北総病院脳神経内科 足立好司
武蔵小杉病院脳神経外科

目的: われわれは、NMR 技術を用いた新規血清診断技術の開発を目指すなか、振動工学におけるモード解析の概念を取り入れた全く新たな発想に基づく NMR データ解析技術を開発した (特許第 6281973 号, Journal of oleo science (2019, 68 (4), 369-378))。本法の医療応用をめざし、NMR モード値と各種臨床情報を照合し、病態との関連づけを進めている。今回、「脳腫瘍」および「アルツハイマー型認知症」の血清診断に応用可能かどうかを検討した。

対象および方法: 1) 脳腫瘍: グリオーマ 20 例、非グリオーマ系脳腫瘍 15 例、非腫瘍性疾患 6 例

2) アルツハイマー型認知症: アルツハイマー型認知症 62 例、軽度認知障害 24 例、認知機能正常 29 例

ICを取得して得られた血清を、7テスラ FT-NMR 装置 (JEOL) にてプロトン測定を行い、NMR モード解析の手法に従って時間周波数解析した。結果をスペクトログラム表示した後、数値列として出力し、PLS-DA 法などパターン認識による解析を行った。

結果：「脳腫瘍」および「アルツハイマー型認知症」の症例検体について PLS-DA 法におけるスコアプロット上で各グループを精度良く識別することができた。

考察：本研究の結果から、血清の NMR モード解析は「脳腫瘍」および「アルツハイマー型認知症」の診断において新しいサロゲートマーカーになる可能性が示された。

P-30) メカニカルストレスと炎症応答のクロストーク

医学部第3学年 中川晏那

生化学・分子生物学 (代謝・栄養学) 早川清雄・大石由美子

生体は、細菌やウイルスなど異物の侵入を防ぐため、免疫システムを備えている。免疫応答は自然免疫応答と適応免疫応答の2つに分類され、このうち、自然免疫応答は、マクロファージや好中球、樹状細胞によって行われる反応で、最初に異物を認識して抗原非特異的に病原体を貪食・消化して排除するのみならず、炎症性サイトカインやインターフェロンの産生を介してリンパ球など他の免疫細胞を活性化し、抗ウイルスタンパク質を誘導する。これまで、*in vitro* 研究の多くは、細胞をプラスチック製の容器に入れて培養し、静止状態で行われてきた。しかしながら、生体は常に動き (ストレッチ) を伴う環境にあり、免疫細胞もその中で機能している。そこで、本研究では、ストレッチ刺激がマクロファージの炎症応答に与える影響を解析した。

マウスマクロファージ細胞株 Raw264.7 細胞を、ストレッチ刺激下に 16 時間培養した。16 時間目に、リポポリサッカライド (LPS) を加えて炎症応答を引き起こし、細胞の形態および遺伝子発現の変化を解析した。通常培養下において Raw 細胞は丸い形であったが、炎症応答を引き起こすと細胞が伸展した。ところが、ストレッチ刺激下に炎症応答を引き起こすと、細胞の伸展が抑制された。遺伝子発現解析の結果、ストレッチ刺激を行うと、LPS 刺激による炎症性サイトカイン IL-6 や IL-1 の発現が抑制された。これらの実験結果から、ストレッチ刺激と炎症応答に関わる遺伝子発現調節が密接に関わっていることが示唆された。

ストレッチ刺激は、創傷治癒を制御する重要な因子である。物理的刺激と炎症応答の分子メカニズムを解明することは、創傷治癒をはじめとした病態の解明につながる基盤的研究となることが期待される。今後、炎症応答に関わる転写因子 NF- κ B の活性化やマクロファージを取りまく細胞集団との連関についても解析を進めたい。

P-31) 内耳性耳鳴における ERK シグナルの機能的役割

耳鼻咽喉科学 鈴木宏隆・松延 毅・大久保公裕

目的：音響外傷は耳鳴を伴う疾患であるが、発症機序に関する分子学的メカニズムはほとんど分かっていない。

Extracellular signal-regulated kinase (ERK) は mitogen-activated protein kinase (MAPK) の 1 つであり、遺伝子発現の調整、分裂、代謝、生存、アポトーシス、分化に関与するとされている細胞内シグナルであるが、音響負荷などの細胞外からの刺激に反応して活性化される。今回マウスを用いて音響曝露を行い耳鳴を解析することにより耳鳴と内耳における ERK2 の役割について検討を行った。

対象および方法：内耳有毛細胞特異的 ERK2 遺伝子ノックアウトマウス (HC-E2CKO) を作製し、音響外傷における ERK1/2 のリン酸化と発現について検討を行った。PTS 条件の音響曝露後の聴力聴覚機能と耳鳴について評価した。耳鳴の評価には Gap detection test を用いた。

結果：HC-E2CKO マウスを用いて、有毛細胞での ERK2 の役割について解析した。まず、HC-E2CKO マウス (8 週齢) で蝸牛の形態を検討したが、コントロールと比較して明らかな形態異常を示さず、有毛細胞と一部の支持細胞を除いては ERK2 の発現に変化は認めなかった。Wild type に PTS 条件 (severe) を引き起こす程度の音響曝露を HC-E2CKO マウスに行って聴力評価をしたところ、聴覚障害は軽度であったが、Gap detection test においては wild type に対して ERK-2 CKO では有意に耳鳴が観察された。

考察：HC-E2CKO は PTS 程度の音響曝露に対して、CKO マウスと wild type マウスでは耳鳴行動の相違が見られた。内耳における ERK2 は音響外傷時の耳鳴において何らかの耳鳴感知機構に関与している可能性が示唆された。

P-32) 当院における未成年の急性医薬品中毒症例の検討

付属病院救命救急科 平野瞳子・重田 健太・中江竜太
富永直樹・山口 昌紘・平林篤志
萩原 純・小笠原智子・宮内雅人
増野智彦・横田 裕行

背景：三次医療機関である当施設には、薬物を過量内服し、臓器障害や意識障害など全身管理が必要な症例が数多く搬送されるが、本邦において未成年を対象とした報告はない。今回、当施設に搬送された 20 歳未満の急性医薬品中毒症例を検討した。

対象と方法：2012 年 9 月から 2019 年 1 月までに当施設に搬送された 20 歳未満の自傷による急性医薬品中毒症例を対象として、年齢、精神疾患の既往、医薬品内容を後方視的に検討した。

結果：対象は 27 例で、年齢は 12 歳以上であった。精神疾患の既往がある症例は 27 例中 21 例で、常用薬を内服した症例が 14 例、市販薬を内服した症例が 5 例、常用薬と市販薬を混合内服した症例が 2 例であった。精神疾患の既往がない症例は 27 例中 6 例で、市販薬を内服した症例が 4 例、他人の処方薬を内服した症例が 2 例であった。市販薬を過量内服した 11 例中 8 例は、成分にアセトアミノフェンが含まれていた。

結語：過去の成人症例の報告と比較して、未成年の急性

医薬品中毒は、精神疾患の診断がされていない患者が多いこと、市販薬の過量内服が多いことが特徴であると考えられた。

P-33) 救急領域における 4F-PCC の有用性に関する検討

付属病院救命救急科 斎藤大暉・中江竜太・恩田秀賢
秋月 光・田山英樹・瀧口 徹
平林篤志・金 史英・原 義明
横堀将司・横田裕行

目的：4F-PCC（ケイセントラ）は血液凝固第 II, VII, IX, X 因子、プロテイン C およびプロテイン S を含む濃縮製剤であり、ワルファリンの抗凝固状態を迅速に是正することが可能である。今回、当施設において 4F-PCC を使用した症例を検討した。

対象と方法：2017 年 11 月から 2019 年 5 月までに 4F-PCC を使用した 12 症例を対象とした。病名、使用前後の PT-INR の経時的変化、検査所見、手術所見を後方視的に調査した。

結果：頭部外傷 4 例、消化管出血 3 例、腹部外傷 2 例、脳出血 1 例、肺出血 1 例、急性化膿性胆管炎 1 例であった。4F-PCC 投与直前の PT-INR が中央値 2.96（範囲 2.17～26.15）が、平均 49 分後には 1.20（1.05～2.13）と有効な抗凝固状態の是正が得られていた。頭部外傷の 3 例に開頭血腫除去術を行ったが、術中所見で活動性出血は認めず、術中 RCC 輸血は必要なかった。消化管出血の 3 例に上部消化管内視鏡を行ったが、2 例は止血していた。消化管出血の 1 例と腹部外傷の 2 例に対しては IVR を施行した。脳出血の 1 例は 4F-PCC 使用後に出血の増大は認めなかった。肺出血の 1 例は保存的に止血した。また、血栓性合併症は認めなかった。

結語：救急領域において 4F-PCC は強力な止血ツールとなる。血腫増大の抑制、抗凝固療法の早期再開のために 4F-PCC を積極的に使用するべきである。

P-34) 気道異物による窒息に対する気道再開通のタイミングと予後の関係：Multi-center observational choking investigation (MOCHI)

付属病院救命救急科 栗原 貫・五十嵐豊・井上正章
遠山健太郎・溝渕大騎・石井浩統
新井 正徳・辻井厚子・増野智彦
横堀 将司・布施 明・横田裕行

目的：本邦の窒息による年間死亡数は 9,000 人以上であり、不慮の事故による死亡原因の第一位である。気道異物による窒息は、急速に低酸素状態となる為、発生現場での窒息の解除が極めて重要である。本研究では、気道再開通のタイミングと予後の関係について明らかにする。

方法：多施設共同後ろ向き観察研究である。2014 年から 5 年間に、気道異物による窒息で救急搬送された患者を対象とした。救急現場で目撃者によって気道再開通が得られた群（バイスタンダー群；B 群）、現場で救急隊員によって

気道再開通が得られた群（救急隊群；A 群）、病院で医師によって気道再開通が得られた群（病院群；H 群）の 3 群に分類し、生存および神経学的転帰、心肺停止に至ったかを評価項目とした。神経学的転帰は、Cerebral Performance Category (CPC) scale で評価し、CPC1, 2 を転帰良好とした。

結果：対象 323 例（年齢中央値 82 歳）であり、B 群 68 例、A 群 145 例、H 群 110 例であった。B 群は、A 群および H 群と比較して、生存例（91.2% vs. 40.7%, $p < 0.0001$ ；91.2% vs. 29.1%, $P < 0.0001$ ）、神経学的転帰良好例（63.2% vs. 15.2%, $p < 0.0001$ ；63.2% vs. 17.3%, $p < 0.0001$ ）は有意に高く、心肺停止に至った症例は有意に少なかった（20.6% vs. 77.9%, $p < 0.0001$, 20.6% vs. 72.7%, $p < 0.0001$ ）。また、A 群と H 群はいずれも有意な差を認めなかった。

結語：気道異物による窒息において、救急現場で目撃者によって気道再開通が得られた場合は、救急隊や病院搬送後に医師によって気道再開通が得られた場合より、生存例および神経学的転帰良好例を有意に増加させ、心肺停止例を有意に減少させることが明らかになった。

P-35) 窒息による院外心停止患者に対する病院前気管挿管の有用性：Multi-center observational choking investigation (MOCHI)

付属病院救命救急科 遠山健太郎・五十嵐豊・井上正章
栗原 貫・溝渕大騎・石井浩統
辻井 厚子・新井正徳・増野智彦
横堀 将司・布施 明・横田裕行

目的：本邦の窒息による年間死亡数は 9,000 人以上であり、不慮の事故による死亡原因の第一位である。近年、院外心停止（OHCA）患者に対する病院前の高度な気道管理を否定する研究が多いが、窒息による OHCA は低酸素が原因であるため、早期に人工呼吸を開始することが重要とされている。窒息による OHCA 患者に対して、病院前の気管挿管は予後を改善するか検討する。

対象および方法：多施設共同後ろ向き観察研究である。2014 年から 5 年間に、気道異物による窒息で OHCA となった患者を対象とした。病院前で気管挿管（声門上デバイスを除く）した群と病院搬送後に気管挿管した群に分類した。

評価項目を退院時生存、退院時神経学的転帰、自己心拍再開（ROSC）とした。神経学的転帰は、Cerebral Performance Category (CPC) scale で評価し、CPC1, 2 を転帰良好とした。

結果：対象 142 例中（年齢中央値 83 歳）、病院前群 45 例、病院搬送後群 87 例であった。病院前群は病院搬送後群に比べて有意に生存率が高かった（82.2 vs. 71.3%, $p = 0.02$ ）。神経学的転帰良好群（2.2% vs. 5.8%, $p = 0.34$ ）および ROSC 率（82.2 vs. 71.3%, $p = 0.24$ ）は有意な差を認めなかった。

考察：窒息による OHCA 患者に対して、病院前の気管挿管は退院時生存率を有意差に改善した。現在、窒息患者に対する救急隊の活動指針は統一されておらず、救急搬送を

優先するプロトコルを用いている自治体も存在する。今後、さらなる研究とエビデンスに基づいた窒息に対する病院前救急活動プロトコルの策定が期待される。

P-36) 腰椎化膿性脊椎炎から2次性胆嚢炎を来した1例

付属病院救急・総合診療科 高橋應仁・若栗大朗・出川龍哉
 付属病院消化器外科 須崎 真・川井 真・安武正弘
 青木悠人・清水哲也・吉岡正人
 吉田 寛

症例：83歳、女性。主訴：食欲不振、体動困難。現病歴：平成〇年11月11日から食欲不振が出現、12日体動困難となり家族が救急要請、救急・総合診療センターに搬送。搬送時の採血にて、WBC 21,400/ μ L、CRP 31.7 mg/dLと炎症所見の上昇を認めた。身体所見上で右上腹部に圧痛あり、腹部CTにおいて胆嚢腫大及び壁肥厚があったことから急性胆嚢炎と診断し、同日当院消化器外科入院。第1病日に経皮的胆嚢ドレナージ術を施行、入院時の血液培養と胆嚢ドレナージの際に提出した胆汁培養からMSSAが検出された。急性胆嚢炎の起炎菌としてMSSAは非典型的であるため、胆嚢炎はMSSA菌血症に2次的に発症したと推測され内科の精査目的で第5病日に総合診療科に転科。転科時から抗菌薬をCEZ 2 g/12 hに変更し治療を継続。MSSAの感染巣として感染性心内膜炎や深部膿瘍の評価が必要と考えた。経胸壁心エコーでは、明らかな疣贅はなく腸腰筋膿瘍や化膿性脊椎炎等の深部膿瘍の検索に対しては、腎機能障害あり、Gaシンチグラフィーを第10病日に行った。Gaシンチグラフィーにおいて、腰椎L2~4の椎間板周囲及び脊柱起立筋、腸腰筋に集積を認め、最終的に腰椎化膿性脊椎炎からMSSA菌血症に至り2次的に急性胆嚢炎を発症したと診断した。御本人のADL及び御家族の希望から保存的治療方針を選択し、第26病日に転院。

考察：急性胆嚢炎の起炎菌としてMSSAは非常にまれであり精査の結果、感染巣の特定に至った点において興味深い症例と考え報告する。

P-37) 手のII度熱傷創に対する手袋型銀含有被覆材の使用経験

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

目的：現在II度熱傷創に対して外用治療だけでなく創傷被覆材を利用して治療するのが一般的である。2018年に手袋型銀含有被覆材（アクアセル Ag BURN グローブ®）が発売された。以前から用いられてきた手袋型被覆材を用いるのと比べて処置が簡単で結果も良好であったため報告する。

結果：症例は66歳男性、薪を燃やしている際に衣服に火が燃え移り顔面、頸部、両手の熱傷を受傷した。5日間従来の外用治療を行った後、手のみアクアセル Ag BURN グ

ローブ®を使用した。3日後の1回の交換でかなりの上皮化を得ることができたため、外用による自宅処置に戻して治療を継続した。創部の経過は良好で癒着拘縮を起こすことなく経過している。

考察：銀含有被覆材の使用により処置回数と処置時の疼痛が軽減し、適正に使用することで医療コストの削減にもつながる。本症例はDDBが混在するII度熱傷創であったが創部の悪化を起こすことなく2週間以内の上皮化が得られている。処置開始日に疼痛が強かったが被覆材が浸出液を吸収する際に収縮したため創部に刺激がかかったものと考えられる。それに関してはあらかじめ生理食塩水で被覆材をゲル化させておくことで予防できる。今後は浸出液の量を考えながら使用していきたいと考える。

P-38) 植皮を用いない合趾症手術の考案

武蔵小杉病院形成外科 近藤 曉・桑原 大彰・安藤有佳利
 柘植琢哉・西本あか奈・金子 繭子
 赤石諭史
 付属病院形成外科・
 再建外科・美容外科 児玉詠美・小川 令

目的：合趾症は足の先天奇形のうち発生頻度の高い疾患である。趾骨分岐や余剰皮膚の程度により様々な趾間形成が考案されてきたが、植皮を用いることで整容的満足度が低下する症例が散見される。今回正常皮膚部にデザインを延長させることで植皮を要しない新たな術式を考案し良好な結果を得ることができたため、代表症例を供覧するとともに文献的考察を含め報告する。

方法：合趾部の皮膚形態を、従来の術式にみる平面や三角柱ではなく四角柱として捉える。四角柱天蓋部（末梢側）皮弁の一片を趾尖方向に延長するように小三角弁を付与するデザインを考案した。背側正方弁を趾間に倒し、足底部の皮膚を趾側面に移動し、天蓋部皮弁を対趾側面に移動した。付加した三角弁の採取部は単純縫縮した。

結果：新たに考案したデザインを用いて4例7趾の合趾症手術を行った。皮弁は完全生着し、Webの上昇・皮弁壊死・癒着拘縮を認めなかった。全例植皮を必要としなかった。

考察：本法は正常皮膚部から小三角弁を皮弁に付加することで、従来の術式では植皮を要することが多い片側趾基部を被覆可能である。また術後のweb上昇を認めず、PIP関節を越える合趾にも安定した深い趾間を得ることが可能であった。一方でDIP関節を越える症例や、多指症に対しては適応困難であることから、今後さらなるデザインの工夫、検討を行っていく。

P-39) 逆行性指動脈島状皮弁の弱点を克服する：ドナーに植皮を要さない“変法”の治療成績と可能性

付属病院形成外科・
 再建外科・美容外科 児玉詠美・小野真平・豊原瑛理
 小川 令

目的：逆行性指動脈島状皮弁はうっ血が生じやすく、皮

弁採取部に植皮を要するため拘縮をきたしやすいという欠点がある。われわれは植皮を要さない変法を開発したため、その治療成績を報告する。

対象と方法：変法では比較的皮膚に余裕のある指基節部の尺側～背側に紡錘形の島状皮弁を作図し、皮弁採取部は単純縫縮する。2018年5月～2019年4月に上記変法で再建した10例11指（男9，女1，平均53.3歳）を対象にした。調査項目は、部位、原疾患、欠損の大きさ、皮弁の位置・大きさ、骨移植の有無、皮弁の生着率、合併症、整容満足度とした。

結果：原疾患は外傷4指、偽関節3指、骨髓炎3指、腫瘍1指であった。欠損の大きさは平均17.9×11.0 mm、皮弁は中手骨遠位に作図した1例を除き、基節骨近位に作図した。皮弁の大きさは平均35.9×15.5 mmであり、偽関節3指では血管柄付き骨皮弁として移植し骨癒合を得た。皮弁は1指で虚血、1指でうっ血を認めたが、虚血症例で20%の部分壊死を認めた以外は全生着した。術後に中手指節関節の屈曲制限は認めなかった。整容満足度は全例でgood以上であった。

考察：変法では皮弁採取部に植皮を要さないため、術後早期から患指を動かすことが可能であり、植皮による二次収縮がないため手指拘縮もきたしづらい。また、原法より皮弁を1～2 cm 中枢に作図可能なため、血管柄を横連合枝まで剥離する必要がなく、うっ血が生じづらいことが示唆された。

P-40) 手の植皮術における工夫と文献的考察

付属病院形成外科・ 上井廉絵・土肥輝之・泉 日輝
再建外科・美容外科 福満紅実・小川 令

手指部は複雑な構造を有し、特に小児では熱傷受傷部位として頻度が高い部位である。そのため植皮術の際には確実な安静を保つための配慮や術後の機能面や整容面を保持する工夫が必要となる。

今回当院で経験した小児の手指部熱傷後瘢痕に対して瘢痕切除術と植皮術を行った。瘢痕切除は拘縮の原因となる硬く肥厚する部位を最低限切除し、ドナーには色調・質感が手部に類似する内果から全層採皮した。古典的タイオーバーにより植皮固定し、関節をまたぐ場合にはワイヤーフレーム外固定を追加で行なった。術翌日より退院としたが、脱落することなく良好な結果を得た。

手掌では一次拘縮の予防や皮膚の厚みを考慮し、分層植皮よりも全層植皮が望ましい。内果の皮膚は色調や質感が手掌と似ており手部のドナーにふさわしく、非荷重部であることや創部が目立たないことから適している。また瘢痕は最低限の切除のみで拘縮解除が可能であり、内果からの採皮が優れている。整容面から植皮は極力分断やドレーン孔を開けずに行うが、関節部をまたぐ場合には圧迫固定が難しい。その場合にワイヤーフレームを用いると簡単に伸展位を維持できるため早期退院も可能となる。

P-41) 橈骨動脈浅掌枝皮弁 (SPBRA flap) の欠点である短い血管茎を長く採取するための工夫

付属病院形成外科・ 落 智博・小野真平・小川 令
再建外科・美容外科

背景と目的：橈骨動脈浅掌枝皮弁 (SPBRA flap) は、手関節掌側に皮島を作図し、橈骨動脈浅掌枝 (SPBRA) に栄養される皮弁である。SPBRA は橈骨茎状突起から1～2 cm 近位で橈骨動脈から分岐し、遠位に向かって走行後、舟状骨結節上で穿通枝を分岐する。穿通枝を分岐後、遠位で浅掌動脈弓を形成する。SPBRA flap の血管茎は約2 cm と短いことが欠点である。SPBRA の遠位側を皮弁血管茎として挙上することでより長い血管茎を確保することができたため、その有用性を報告する。

方法：2012年3月～2017年12月にSPBRA の遠位側を血管茎とした free SPBRA flap で再建した4例5指を対象にした。調査項目は、原疾患、再建部位、皮弁のデザイン・大きさ、血管茎長、血管茎径、選択した静脈、ドナーの処理、皮弁の生着率、合併症、整容満足度とした。

結果：4例とも外傷であり、受傷指は示指1，中指1，環指2，小指1であった。皮弁デザインは横型が4皮弁，外側型が1皮弁であった。皮弁の大きさは平均57.4×23.0 mm，血管茎長は平均38 mm，血管茎径は平均1.2 mmであった。合併症は皮弁うっ血を1例で認め、20%の部分壊死を認めた。整容満足度は全例でgood 以上であった。

考察：SPBRA の遠位側を皮弁血管茎として挙上することで、通常約20 mm の血管茎長が平均38 mm まで長く採取することが可能となった。浅掌動脈弓の不完全動脈弓は3～34%と報告されており、解剖学的個体差により本術式が採用できない症例もあり、術前の画像評価が求められる。

P-42) MDCT Anatomical analysis of the superficial palmar branch of radial artery (SPBRA) perforators in the palmar wrist region

Tien Linh Nguyen Doan, Shimpei Ono, Goh Akiyama, Rei Ogawa

Department of Plastic, Reconstructive and Anesthetic Surgery

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, especially in palmar area. A few previous studies have investigated an anatomy of the superficial palmar branch of radial artery (SPBRA) and its perforators in hand cadavers. The aim of this study is to reveal 3-dimensional anatomical structure and morphology of perforators in the palmar wrist by using the MDCT angiography on the living body.

Material and Method: A total of 12 patients (9 males and 3 females), average age 45.9 years old (from 22 to 81) who underwent reconstruction for soft tissue defects of

the hand were examined by MDCT angiography. All collected DICOM data were analyzed by SYNAPSE VINCENT (Fujifilm Medical Co., Tokyo, Japan). The parameters that were examined included: (1) 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 mean diameter of SPBRA perforators was 0.69 mm (range 0.5~0.9 mm). Totally 16 perforators were detected: 4 cases had 2 perforators, other 8 cases had 1 perforator. The direct perforator and the musculocutaneous perforator were detected in 100% and 33.3% respectively. The location was detected inside a circle about 23.7 mm in diameter from scaphoid tubercle.

Conclusion: Our MDCT angiographic study showed characteristic findings of the perforators of the SPBRA in the palmar wrist region. The results may assist plastic surgeons designing the flaps safely.

P-43) 3Dプリンターの実用性：簡易カスタムメイド保護帽

千葉北総病院形成外科 井上真梨子・加来知恵美・石井暢明
秋元 正宇

千葉北総病院 脳神経外科 水成 隆之・柴田 あみ
付属病院形成外科・ 小川 令
再建外科・美容外科

目的：3D画像・模型の作成は医療の場で急速に普及してきている。今回われわれは、頭蓋骨欠損患者に対して3Dプリンターを用いて簡易カスタムメイド保護帽を容易に安価に作成できたため、その有用性や問題点について報告する。

症例：47歳女性、クモ膜下出血に対し、当院脳神経外科により緊急開頭クリッピングおよび血腫除去、減圧術を施行された。頭蓋骨欠損に対し保護帽が必要であったが、経済的な理由で保護帽の購入が困難であったため、3Dプリンターで保護帽の作成を行った。

方法：方法は、まずCTのダイコムデータをSTLデータに変換する。抽出したSTLデータを加工し、保護帽をデザインし、スライサーソフトでスライスしたデータをプリントし、保護帽を作成した。

結果：軽量で強度も十分であり、保護帽としての役割を果たせたと考えられた。安価に作成できたため、経済的な理由で保護帽の購入が困難であった本症例において、良い結果が残せたと考えられる。

考察：実物大臓器モデルによる手術支援の適応は広がってきており、今回の保護帽作成に限らず、今後3Dプリンターは医療現場でさらに普及してくると思われる。

P-44) 埋没耳に対して3Dカメラ・3Dプリンターを用いた術前シミュレーションが有用であった1例

武蔵小杉病院形成外科 若井英恵・柘植琢哉・桑原大彰
赤石諭史

付属病院形成外科・ 小川 令
再建外科・美容外科

目的：埋没耳に対する手術加療はこれまでも多く報告されているが、個々の症例の耳介変形の程度に応じて三次元的な特性があり、これを考慮した手術方法が選択されるべきである。今回われわれは、埋没耳の症例に対して3Dカメラ・3Dプリンターから3Dモデルを作成し、術前に手術シミュレーションを行う事で良好な結果を得ることができたため報告する。

症例：7歳女児、左埋没耳。3Dカメラ (VECTRA H1) を使用して埋没耳の立体データを取得し、3Dプリンターと弾性素材で患児の耳と実寸大の3Dモデルの出力を行った。モデルを複数個作成し、猫耳皮弁、正方皮弁のデザインで手術シミュレーションを行った。本症例では猫耳皮弁がより適当と考えられた。術後3カ月合併症はなく、機能的、整容的にも良好な結果を得ることができた。

考察：3Dカメラを用いて無侵襲的に耳介の立体データを取得し、3Dプリンターと弾性フィラメントを用いて実際の耳介軟骨に類似した軟性のモデルを出力する事で、正確に立体構造の把握をすることが可能であった。またモデルを用いたシミュレーションは術中の展開や術後の耳介形態をよく反映しており、手術操作を容易にし、手術時間を短縮させることが可能であると考えられた。今後中長期にわたるフォローアップとともに他疾患への応用にも繋げていきたい。

P-45) 一般用ソフトを用いた3DCT及び3Dモデルのロンバーク病治療シミュレーション

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

Introduction：3D画像の作成は医療の場では一般的に行われており、形成外科領域で言えば顔面骨で作成されることが多い。作成は技師や業者に委託する事がほとんどであるが医療用でなくとも一般用にダウンロードできるソフトが多く開発されている。今回一般向けのソフトを使用し、進行性顔面麻痺片側委縮症 (ロンバーク病) の患者に対し術前に3Dモデルを作成した。

Methods：19歳男性。ロンバーク病による左顔面軟部組織委縮を発症し、顔面左右非対称を認めていた。整容的な改善目的に左頬部へ硬化型骨補強材を注入し顔面整形を行なった。

術前に患者の顔面骨及び顔面体表面の3DCTを作成し左右頬部の容積の差を3次元で抽出し挿入する硬化型骨補強材の3Dモデルを作成した。作成したモデルを参考に術中に硬化型骨補強材の使用量や形の形成を行なった。

Results：実際の手術では作成したモデルの容積より多

く硬化型骨補強材を使用した。形や挿入する場所などを決定するにあたり非常に有用であった。

Discussion: 一般用のソフトを使用し、簡便な操作のみで短時間で作成することができた。高度な技術や知識が乏しくとも問題なく作成することが出来るため、普段の診療において簡便に導入することができる。

P-46) 前頭骨欠損に対する CT-Bone の使用経験

付属病院形成外科・張 萌雄・山岡秀司・秋山 豪
再建外科・美容外科 江浦重義・小川 令

目的: 頭蓋骨欠損に対する硬性再建は依然として自家骨移植が gold standard であるが、donor の犠牲など様々な合併症があり、昨今では様々な代替治療が登場している。われわれは前頭骨血管腫摘出後に生じた全層欠損に対しカスタムメイド人工骨の CT-Bone を用い良好な結果が得られたため、文献的考察を加えて報告する。

方法: 症例は 56 歳女性。右眉毛上に「しこり」を自覚し、精査加療目的に来院。腫瘍は 2 cm 大で硬、可動性を欠き、正常皮膚色調であった。CT では骨透亮像、MRI では T1 で骨格筋と等信号、T2 で高信号に描出され、脳実質とは境界明瞭で眼窩や頭蓋内進展は認めなかった。全身麻酔下で摘出術、硬性再建を施行した。

結果: 手術は冠状切開でアプローチし、骨膜下に外板と連続する暗赤色で易出血性の腫瘍を認めた。腫瘍は全層で摘出し、CT-Bone にて硬性再建を施行した。外観上良好な結果を得られ、病理結果は血管腫であった。

考察: CT-Bone は α 型リン酸三カルシウムを原料としたインクジェット方式により三次元積層造形される非焼結体である。生体骨と同質であるため生体親和性が高く、既存の人工骨に比して骨置換性に優れる。また DICOM データを元に術前に 3D プリンターで作成されるため、複雑な骨欠損部に対応でき、手術工程・時間の短縮に繋がり、頭蓋骨欠損に対する有用な選択肢と考えられる。

P-47) 3D プリンタを用いた先天性耳介変形に対する当科の試み

武蔵小杉病院形成外科 柘植琢哉・桑原大彰・赤石諭史
付属病院形成外科・小川 令
再建外科・美容外科

目的: 先天性耳介変形は、乳児早期から矯正加療を行う事によって手術加療を回避できる事が少なく無い。患児毎の変形に対応した矯正器具の作成が求められるが、患児を静止させて正確な矯正器具を作成することは容易ではなく、CT 解析も通常敬遠される。これらを踏まえ、われわれは 3D カメラ・3D プリンタを用いて変形耳の三次元的な解析と最適な装具作成を行っているためその実際を報告する。

方法: 患児の耳介を 3D カメラ (VECTRA H1) で撮影し構造解析の後に 3D プリンタと軟性素材で耳介モデルを出力した。作成した 3D モデルに合せて矯正器具を作成す

る方法や PC 上の解析の結果から理想的な矯正器具をフリーフォームで作成し、その矯正器具を 3D プリンタで出力する方法を使用して患児に器具を装着した。

結果: 非侵襲的に得られたデータから正確な耳介の 3D モデルを作成することが可能であった。作成した矯正器具はいずれの方法も実際の症例に適応して良好な装着感や形態の維持が可能であった。出生後早期に介入した症例に短期間かつ高い奏功率を認めた。

考察: 3D カメラを使用した 3D モデルの作成は非侵襲的に行うことができ、先天性耳介変形の形態解析や矯正器具作成において有効な方法であった。また個々の症例に最適な矯正器具を事前に作成する事が可能であり外来診療の限られた時間で患児の負担を軽減することが可能であると考ええる。

P-48) ケロイド真皮網状層エオジン好性エリアの電顕観察: 筋線維芽細胞と keloidal collagen

形成外科学 加来知恵美・市野瀬志津子・土肥 輝之
松本 典子・野一色 千景・有馬 樹里
青木 雅代・赤石 諭史・土佐真美子
小川 令

目的: ケロイドは、真皮の創傷治癒過程の異常によって生じる病的瘢痕である。その発症機序はいまだ判明しておらず、予防法や治療法は確立されていない。問題の解決には、その組織を正確に把握する必要がある。従来ケロイドには、keloidal collagen (以下 KC) という特徴的な膠原線維が出現することが知られてきた。今回われわれは真皮網状層エオジン好性部位に筋線維芽細胞の存在を確認し、KC が変性膠原線維とは異なる可能性が示唆されたため報告する。

対象および方法: ケロイドの手術予定患者を対象とし、同意を得て手術時に切除したケロイドを一部採取した。ケロイド組織の真皮網状層に着目し、トルイジンブルー・エオジン染色を行い、エオジン好性部位について電子顕微鏡で詳細に観察した。また、筋線維芽細胞を同定する目的で α SMA の免疫染色を行った。

結果: ケロイド組織のエオジン好性部位に、アクチン線維に富み暗調小体を有する α SMA 陽性の細胞が存在し、筋線維芽細胞と考えられた。KC は正常組織の線維芽細胞が産生する膠原線維と異なり、粒径が大小さまざまで、間隔も不均等であり、押しつぶされたり融合してみられた。

考察: ケロイド組織特有の KC は、線維芽細胞が産生した膠原線維が硝子変性したものではなく、筋線維芽細胞が産生する可能性が示唆された。今後はより詳細な観察を行い、筋線維芽細胞の由来についても解析したい。

P-49) 耳介ピアスケロイドの発症誘因の検討

形成外科学 出口祐樹・土佐真美子・兼行慎太郎
亀谷美菜・小川 令

近年、ピアス型イヤリングの装着は一般的であるが、その合併症としてのピアスケロイドについては、周知されていないのが現状である。ピアスケロイドを放置すれば、徐々に増大して、疼痛や搔痒感を自覚するようになり、さらには、整容的なストレスにもなるため、患者にとって大きな苦痛である。今回、ケロイド発生過程におけるケロイド発生誘因について検討した。

2019年4月～2019年6月に当科で外科的治療を行った19症例25部位を対象とした。対象の年齢の平均は26.8歳、男性が5人、女性が14人であった。対象症例において、ピアス孔作成者、発症前の炎症の有無、ピアス孔閉鎖の有無、他部位のケロイドの有無などについて検討した。

ピアス孔作成者は医療者が5部位、非医療者が17部位であった。全体の7割以上にケロイド発症前にピアス孔周辺の炎症を認めていた。さらに、炎症などによりピアスの装着をやめた後に、ケロイドが増大したというエピソードも7割程度に認められた。ピアスケロイドの発症には炎症が大きく関与していると考えられ、炎症の原因となる局所感染や金属アレルギーなどの管理がピアスケロイドの発生予防につながる可能性が示唆された。

P-50) ケロイド発生増悪における性差に関する統計学的観察

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

目的：当施設はケロイド外来を常設し、年間約1,700人が受診している。またわれわれは以前より、ケロイドの若年発症をきたした症例を解析し、性別・初発部位・原因などに関して報告してきた。今回、2014年度に受診した約1,700例のうち、初発年齢・初診時年齢・性別の関連を検討したため、若干の考察を加えて報告する。

方法：2014年4月から2015年3月までに当科を受診した22,339症例のうち、ケロイド外来を受診しケロイドと診断された1,659症例に対し、初診時間診表などから後ろ向きに統計学的解析を行った。

結果：初診時年齢が判明した1,072症例（男性34%、0～83歳）のうち、男性363症例、女性709症例で男女比は1:2であったが、15歳未満では1:1であった。最頻値は1峰性（男性 33.7 ± 15.4 歳 vs. 35.3 ± 14.8 歳）であった。初発年齢が判明した1,290症例（男性31%、0～78歳）のうち、男性403症例、女性887症例であり男女比は1:2であったが、15歳未満では1:2.7とより女性優位であった。最頻値は1峰性（男性 24.5 ± 14.4 歳 vs. 25.1 ± 15.1 歳）であった。初診時年齢および初発年齢が判明した795症例（男性33.6%）より、初発から初診までの所要期間（ケロイドが発生してから初めて病院を受診するまでの期間）は男女差を認めなかった（男性 9.5 ± 10.3 年 vs. 女性 10.1 ± 10.0 年）。

考察：今回、ケロイドの初発から初診時までの所要期間は男女差を認めなかった。また初診時年齢が15歳以下の場合、受診率に性差を認めないが、初発年齢は女性が男性の2.7倍と優位であった。これは、女性がケロイドのリスク

ファクターであることが考えられる。今後、ケロイド発症における性差・年齢・部位などがどのように関与しているか、組織学的・遺伝学的にもさらなる検討を要する。

P-51) 肥厚性瘢痕・ケロイドにおけるアパタイトナノ粒子を用いた TIMP-1 siRNA 治療

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

目的：肥厚性瘢痕・ケロイドは、細胞外マトリックスの生成と分解の不均衡に起因し、matrix metalloproteinases (MMP) と抑制因子 tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) が関与する。われわれは、アパタイトナノ粒子を用いた TIMP-1 標的 siRNA (siTIMP1) の局所送達の効果を検討した。

方法：siTIMP1 を3種類デザインし、*in vitro* ノックダウン効率を検討した。マウス肥厚性瘢痕モデルを作成した。また、*ex vivo* ケロイド組織培養を行った。siControl または siTIMP-1 包埋スーパーカーボネートアパタイト (sCA) を投与し、その効果を解析した。

結果：sCA を用いた *in vivo* 局所送達では、siControl 群と比較し、siTIMP-1 群で瘢痕の縮小を認めた。組織学的にエリア解析を行った結果、siTIMP-1 群で有意な瘢痕エリアの縮小を認めた。siTIMP-1 群で、コラーゲンタイプ I, III のタンパク発現が低下した。Ex vivo ケロイド組織培養では、ケロイダルコラーゲンが消失した。

考察：われわれは以前より、ケロイドにおける TIMP-1 標的 siRNA の効果を報告してきた。siRNA 医薬は、臨床応用への期待が高まっている。今後、オフターゲット効果や副作用の検討が必要である。

P-52) BCG ワクチン接種による上腕ケロイドに対する全切除・Z 形成術および術後放射線治療の治療結果の検討

付属病院形成外科・**土肥輝之・土佐眞美子・青木雅代**
再建外科・美容外科
赤石論史・小川 令

目的：近年、上腕 BCG 接種によるケロイド新規患者は、接種が乳児期1回のみとなり減少しているが、小学校時に再接種が行われていた際の患者はいまだ多く来院する。われわれの施設で BCG による上腕ケロイド患者に対して全切除・Z 形成術および術後放射線治療を行い良好な結果を得たため報告する。

方法：症例は2013年から2016年まで当院で手術および術後放射線治療を施行し、24カ月以上経過観察を行えた上腕 BCG ケロイド38例。全例ケロイドを辺縁にて直下の脂肪層を含め筋膜上で全切除し、減張縫合として深層・浅層の皮下を2.0・3.0 ポリジオキサノン糸にて2層縫合した。その後 Z 形成術を行い、必要最小限の真皮縫合・表面縫合をした。術後放射線照射 18 Gy/3 fr を行い、全例抜糸後シリコンテープで固定し、経過で創部硬結を認めた場合は

すぐに副腎皮質ホルモンテープ剤に変更した。発赤を伴った隆起を認めた場合を再発と定義した。

結果：術後の再発は38例中2例(5.3%)で、2例ともにステロイドの局所注射とテープ剤にて治癒した。またこれらの再発症例はケロイドの大きさや性別における統計学的有意差を認めなかった。

考察：ケロイドの手術方法としては脂肪層の中に確認できる線維性の組織(浅筋膜)でしっかり減張する垂直方向のアプローチに、Z形成といった水平方向のアプローチも組み合わせるべきだと考えられ、後療法として放射線療法と副腎皮質ホルモンテープ剤の有用性が確認された。

P-53) 初診年齢と主訴から考えるケロイド治療の問題点の検討

付属病院形成外科・土佐眞美子・小川 令
再建外科・美容外科

ケロイドは最悪の傷あと(瘢痕)である。強い痛みと痒みを伴い、赤く隆起した病変部位は放置すれば徐々に拡大し、患者は精神的にも悩むことになる。動物モデルが確立されていないため特効薬は存在せず、対処療法による早期治療が重要であるが、当院ケロイド外来を受診する患者の多くは、発症後数年が経過し悪化しているのが現状である。今回は、その理由を明らかにするために、初診年齢と主訴に着目して検討したので報告する。2018年1月から2019年7月までに当科初診したケロイド例について、初診年齢、主訴、発症年齢、治療歴などを調査して、ケロイド治療の問題点について検討した。初診年齢が30歳以下では、主訴は醜形が多く、自覚症状としては主に痒みを訴える傾向があり、50歳以上では、疼痛と痒みを主訴とする傾向が認められた。また、30歳以上では、治療歴を有する例が多く、治療を継続できなかった原因として、局所注射治療時の疼痛と答える例が少なかった。初診年齢層ごとに主訴に特徴があり、それらについてさらに検討し対応すれば、ケロイドに対する発症早期からの継続的治療実現につながる可能性が示唆された。

P-54) 胎盤における DROSHA の免疫組織化学的検出のための条件検討

分子解剖学 瀧澤俊広

目的：microRNA(miRNA)生合成関連酵素であるDROSHA(pri-miRNA産生に関与するRNase III酵素)のヒト胎盤絨毛、特に絨毛表面を覆っている合胞体栄養膜細胞における発現は必ずしも明らかでない。今回、胎盤におけるDROSHAの免疫組織化学的検出のための条件を検討したので報告する。

方法：倫理委員会の承認を得て胎盤を採取した。新鮮凍結切片を作製した後にエタノール酢酸固定した切片、または4%パラホルムアルデヒド固定した後に作製した凍結切片を用いた。切片を一次抗体(抗DROSHA抗体)と反応させ、Alexa Fluor 標識二次抗体で可視化し、蛍光顕微

鏡で解析した。一部の切片には、抗体浸透処理(Triton X-100など)、賦活化処理(無水シトラコン酸など)を行った。

結果：エタノール酢酸固定サンプルを用いることによりDROSHAの特異的蛍光シグナルが検出できた。パラホルムアルデヒド固定サンプルにおいて、浸透処理や賦活化処理を行ったが、エタノール酢酸固定サンプルのような特異的シグナルは得られなかった。DROSHAは、絨毛栄養膜(絨毛表面の合胞体栄養膜細胞、内層の細胞性栄養膜細胞)、絨毛内の胎児血管内皮細胞などの核に陽性であった。

結論：胎盤絨毛の合胞体栄養膜細胞にもDROSHAが発現しており、miRNA生合成能があることが示唆された。

P-55) 代謝型グルタミン酸6型受容体の細胞膜発現におけるC末端領域の役割

生理学(システム生理学) 赤木 巧・石井俊行・荻原郁夫
金田 誠

目的：代謝型グルタミン酸受容体6型(mGluR6)は網膜ON型双極細胞特異的に発現するグルタミン酸受容体であり、その機能異常は、先天性停止性夜盲症の発症と関連していることが報告されている。mGluR6は樹状突起の先端部に限局して集積する特徴的な局在を示すことが報告されているが、その局在化、細胞膜発現の分子機構の詳細は不明である。本研究の目的は、mGluR6の細胞膜発現にmGluR6のC末端細胞内領域(CTD)が関係しているのかどうかを明らかにしようというものである。

対象および方法：HEK293細胞およびマウス海馬初代培養細胞に、野生型mGluR6あるいはCTDのアミノ酸を欠損させた種々の変異型mGluR6を発現させ、免疫組織化学的手法、分子生物学的手法、電気生理学的手法を用いて、細胞表面への発現を定性的または定量的に解析した。

結果：いずれの系においても、野生型mGluR6は膜表面への発現が認められたが、CTDのC末端側のアミノ酸を欠損した変異体では、膜表面への発現が認められる変異体と認められない変異体が観察された。HEK293細胞発現系を用いた変異体のグルタミン酸応答の解析結果は、膜発現したもののみで応答が観察された。

考察：mGluR6のCTDには、mGluR6の細胞膜発現に必要なシグナル領域が存在し、mGluR6の膜発現を制御している可能性が高いことが示唆された。

P-56) エネルギー代謝へのキサンチン酸化還元酵素阻害剤の影響

生化学・分子生物学(代謝・栄養学) 草野輝男

背景：ヒポキサンチンを基質とするプリンサルベージ経路は、ATPに依存する*de novo*合成経路と比べエネルギー効率よくATPを産生できる。キサンチン酸化還元酵素(XOR)阻害剤は血中ヒポキサンチン濃度を上げるため、細胞のATP再生を*de novo*合成経路からプリンサルベージ

経路に傾ける効果が期待出来る。その結果、細胞は効率よく ATP を再生できる。

目的：XOR 阻害剤のエネルギー代謝への効果を、低酸素負荷によりプリン代謝を促進させたマウスで調べ、上述の仮説を実証することが目的である。

方法：マウスを低酸素 TENT 内に静置し負荷を与える。その後通常大気中で回復させる。マイクロウェーブ照射で瞬時に代謝停止させた脳を摘出し、その前頭葉部の組織抽出液を HPLC 分析しプリン代謝産物を同定・定量する。XOR 阻害剤は低酸素負荷の 30 分前に経口投与する。

結果：低酸素負荷マウスでは、アデニル酸エネルギーチャージ (EC) は 0.7 に低下し、プリン分解代謝物である AMP, IMP, ヒポキサンチンの増加も確認できた。一方で XOR 阻害剤投与マウスでは低酸素負荷をかけても EC の低下や AMP, IMP, の増加は認められなかった。

結論：XOR 阻害剤がプリンサルベージ経路を活性化することでエネルギーチャージやプリン代謝の中間産物量に影響を与える可能性がある。

本発表は第 52 回痛風尿酸代謝学会にて発表した。

P-57) がん治療用ウイルスベクター産生羊膜間葉系幹細胞の開発

生化学・分子生物学 (分子遺伝学) 山崎吉之・笠原優子・宮川世志幸
岡田尚巳
医学部第 4 学年 宮崎 海

目的：われわれは、腫瘍集積能のある間葉系幹細胞 (MSC) を活用した治療遺伝子の増幅とがん標的化治療を提案してきた。本研究では、次世代 MSC として期待されているヒト羊膜由来 MSC (AMSC) を用いてレトロウイルスベクター産生型 AMSC を作製し、そのベクター産生能を解析することで、がん治療用遺伝子の運搬および増幅の担体として AMSC が利用可能か検証する。

対象および方法：ヒト AMSC によるレトロウイルスベクターの産生効率を高めるためには、この細胞へのパッケージングプラスミドの導入効率を最大化する必要がある。われわれはまず、電気穿孔装置を用いて様々な刺激パターンにより AMSC に GFP 発現プラスミドを導入し、フローサイトメトリーによりその遺伝子導入率と細胞生存率を測定した。その後、パッケージングプラスミドを導入し、産生されたウイルスベクターの量をリアルタイム RT-PCR 法によって解析した。

結果：AMSC に対する GFP 遺伝子導入率の変化は電気パルス刺激条件の振幅の大きさと順相関しており、刺激後の細胞生存率は逆相関していた。レトロウイルスベクターの産生量もおおむね振幅の大きさと順相関していたが、ある程度の振幅の大きさを超えると、ウイルスベクター産生量はむしろ減少した。

考察：AMSC は高いベクター産生能を有しており、がん治療用遺伝子の運搬および増幅の単体として利用可能であることが期待される。

本研究結果は、第 25 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会

にて発表した。

P-58) デスモイド腫瘍とその治療戦略

武蔵小杉病院形成外科 桑原大彰・赤石論史
付属病院形成外科・小川 令
再建外科・美容外科

目的：デスモイド腫瘍は発症まれな軟部腫瘍である。遠隔転移は認めないものの浸潤傾向が強く、単純摘出では局所再発率が極めて高いため近年では低悪性軟部腫瘍として分類されるようになった。われわれは患者侵襲や機能障害を考慮すれば、自覚症状のない腹壁/腹壁外デスモイド腫瘍に対して外科的切除 (単独) は避けるべきであると考えている。今回デスモイド腫瘍の治療を概説するとともに、腫瘍の性質を考慮した治療の最適化について考察する。

方法：自験例の供覧や他施設報告から、デスモイド腫瘍の治療方法とそれぞれに対する転移率、再発率、5 年生存率などについて解析し、ケースバイケースの治療アルゴリズムを作成する。

結果：デスモイド腫瘍に対しては積極的監視療法、内分泌加療、外科的切除、放射線加療、NSAIDs、分子標的薬、あるいはそれらを組み合わせた治療を選択する。一定の治療効果を有するものの、局所再発率を有意に下げるまでには至らない。

考察：デスモイド腫瘍が許容範囲を超えて増大する場合や強い疼痛を認める場合、十分なマージンで切除再建することが望ましい。しかし腹壁/腹壁外デスモイドが致死性である可能性は低く、遠隔転移をしないこと、必要十分な切除再建は患者侵襲や機能障害が大きいこと、本邦では分子標的薬や内分泌加療が保険適応でないことを考慮すれば、自覚症状のないデスモイド腫瘍の第一選択は積極的監視療法であるべきであると考えられた。

P-59) 再発を繰り返したヌック管水腫の治療経験

湘南鎌倉総合病院 権 知華・高見佳宏・上田百蔵
形成外科 山本寛也
付属病院形成外科・小川 令
再建外科・美容外科

はじめに：ヌック管水腫は女性の鼠径管内に胎生期の腹膜鞘状突起が残存し腹水貯留したもので、形成外科領域での報告は少ない。

症例：症例は 51 歳女性、5 年前に激しい疼痛を伴う右鼠径皮下腫瘍を他医により 2 回切除され、ガングリオン等と診断されていた。同腫瘍の再発にて当科受診され全身麻酔下に切除された。腫瘍は多房性で大腿静脈、恥骨筋に付着し、子宮円索との癒着はなかった。内容物はゼリー状であった。腫瘍茎を結紮したのち外科により鼠径管を開放、メッシュで後壁を補強し閉鎖した。病理結果はヌック管水腫であった。

考察：ヌック管水腫は腹腔内との交通のある交通性と、交通のない非交通性に分類される。無痛性とされているが疼痛を伴う報告は多く、その機序は明らかになっていない。

また子宮内膜症やヘルニアの併存が多く、切除後腺癌発生の報告もある。本症例は用手的に還納されず子宮円索との癒着もなかったため非交通性と判断した。疼痛に関しては、鼠径管の中を通る隠部大腿神経隠部枝、腸骨下腹神経、腸骨鼠径神経の圧迫などが関与していると考えた。治療は腹腔鏡下と鼠径切開法があるが、いずれも腹膜鞘状突起の高位結紮である。

結語：鼠径部皮下腫瘍の鑑別に、ヌック管水腫を考慮すべきである。

P-60) 脂肪腫の摘出難易度を術前に判断する画像所見の特徴

付属病院形成外科・ 秋山 豪・小野真平・小川 令
再建外科・美容外科

目的：脂肪腫は一部の症例で摘出に難渋することがある。本研究の目的は、脂肪腫の摘出難易度を術前に判断するための画像所見を明らかにすることである。

方法：2016年4月～2018年9月まで、日本医科大学付属病院で手術を施行し、病理所見が脂肪腫であった114例を対象に後方視的カルテレビューを行った。調査項目は年齢、性別、腫瘍の部位・大きさ、画像所見とその特徴、手術の方法、摘出までの時間とした。また摘出が容易であった症例を「用手的に大部分が容易に剝離でき一塊に摘出し得たもの」と定義した。

結果：全ての調査項目で情報が得られたのは86例であった。腫瘍が深筋膜より浅層（皮下）に存在したものが70例、深筋膜より深層に存在したものが16例、そのうち摘出に難渋した症例はそれぞれ22例（31%）、9例（56%）であった。難渋した症例の画像上の特徴として、(a) 深筋膜あるいは骨膜に広範囲に接しているもの、(b) 被膜の周囲に炎症所見があるもの、(c) 腫瘍内に血管の流入所見のあるもの、(d) 周囲正常脂肪組織との境界が不明瞭であるものが挙げられた。また、腫瘍と深筋膜の間に正常脂肪組織が存在するものは全例で摘出が容易であった。

考察：脂肪腫の摘出難易度について検討した報告は渉猟し得た限りでなく、本研究結果は術前計画において有用である。

P-61) 前胸部の皮下皮膚様囊腫の6例

武蔵小杉病院形成外科 庄司真美・土佐真美子
武蔵小杉病院皮膚科 安齋真一
武蔵小杉病院眼科 村上正洋
付属病院形成外科・ 小川 令
再建外科・美容外科

目的：皮膚皮膚様囊腫は胎生期に骨の縫合線に沿って皮膚が埋入して発症し、毛髪、汗腺、脂腺、重層扁平上皮など皮膚構成成分のみからなる先天性の過誤腫である。前胸部は発生部位としては比較的多いとされているが、従来の報告より発生頻度が多い可能性があり、前胸部の皮下腫瘍で本疾患を鑑別する必要があると考えたため報告する。

対象：当院で2010年1月から2019年4月までに手術を

した皮膚皮膚様囊腫33例。そのうち前胸部に発生した6例より、代表症例2例を供覧する。

結果：本邦における皮膚皮膚様囊腫の部位記載のある報告例202例の内訳は、眼窩周囲56%、頭部21%、耳後部11%であった。前胸部の報告例全体中の割合は不明だが、その他11%内に含まれる。当院で手術をした皮下皮膚様囊腫33例の内訳は、眼窩周囲52%、頭部9%、耳後部12%で、本邦における報告とおおむね一致した。一方で前胸部が18%を占めており、過去の報告より割合として多かった。

考察：前胸部に発生しうる皮下腫瘍の鑑別疾患としては、正中頸嚢胞・異所性甲状腺・先天性胸鎖関節部皮膚瘻孔・血管腫・脂肪腫・嚢胞性甲状腺腫・先天性頸部嚢胞性リンパ管腫などが挙げられる。本疾患は経過観察で改善せず、また炎症を起こした場合切開排膿処置のみでは繰り返すことが多い。よって前胸部の皮下腫瘍では本疾患を鑑別に挙げ、早期に診断し、小児であっても全身麻酔下の手術による完全な摘出を要する。

P-62) 当院皮膚悪性腫瘍外来における7年9カ月の統計的検討

千葉北総病院形成外科 鶴ヶ谷祐太・石井暢明・岩永洋平
井上真梨子・秋元正宇
千葉北総病院皮膚科 琴 基天
付属病院形成外科・ 小川 令
美容外科・再建外科

目的：当院形成外科は2011年より皮膚科と合同の皮膚悪性腫瘍外来を開設し、診断から治療を一貫して行っている。今回全患者データを集計し検討を行ったので報告する。

対象と方法：2011年9月～2019年5月に千葉北総病院の皮膚悪性腫瘍外来を受診した285人、324病変を対象に集計した。特に頻度の高かった基底細胞癌、有棘細胞癌、Bowen病に対して男女比、発生部位、大きさ、発症から初診までの期間、再発率の統計的検討を行った。

結果：基底細胞癌の112人、22病変で男女比は認めず、部位は顔面が76例と最多であった。大きさは6mmを超えると受診傾向が高まり、大半は15mm以下で受診し、発症から1～5年での受診が多かった。術後の再発例は無かった。有棘細胞癌の71人、78病変で男女比は認めず、部位は顔面が42例と最多であった。大きさは6mm以上が大半で20mmを超す大型も多く認めた。術後の再発は1例、リンパ節転移は2例であった。Bowen病の42人、43病変では発生部位は四肢と軀幹に多く、非露光部に好発した。

考察：過去の報告とはほぼ同様の傾向であったが有棘細胞癌では比較的病変が大きい傾向があった。これは日光角化症が先行した場合に紅色を呈し、赤いシミや湿疹と誤認するため、黒色の腫瘍に比して受診が遅くなるのではないかと推察した。黒色腫瘍だけではなく、赤い病変についても啓蒙活動が必要であると考えた。

P-63) ダイレザーとプロプラノロールを併用し早期に治癒した乳児血管腫 27 症例の検討

グリーンウッドスキン
クリニック立川
付属病院形成外科・
再建外科・美容外科

杉本貴子・青木 律
豊原瑛理・小川 令

目的：ヘマンジオリシロップ小児用 0.375% は β ブロッカーであるプロプラノロール塩酸塩を有効成分とする国内初の乳児血管腫治療薬であり、健康保険が適用されて 3 年弱が経過した。今回ダイレザー (ALPDL) とヘマンジオリシロップ (PPL) 内服という異なる作用機序の治療を併用することで良好な結果が得られたため報告する。

方法：2016 年 11 月から 2019 年 3 月に ALPDL と PPL の併用治療を開始した 45 症例のうち、治癒に至った 27 症例 29 部位について検討した。ALPDL は 2 週間～3 カ月おきに照射した。PPL は小児科で心疾患を含めて身体所見がないことを確認後に開始し、漸減して内服終了とした。

結果：男児 5 例 (18.5%)、女児 22 例 (81.5%)、内服開始時年齢は生後 10.4 ± 11 カ月、腫瘍径 11.1 ± 14.0 cm²、局面型 8 部位 (27.6%)、腫瘤型 21 部位 (72.4%) であった。全例で腫瘍の縮小、退色、腫瘤型では平坦化を得た。PPL 内服期間は 10.5 ± 4.7 カ月であった。腫瘍消失を確認した後、漸減せずに内服を終了すると再燃する症例も認めた。

考察：ALPDL は表層の血管内皮細胞を熱エネルギーで直接破壊する。一方プロプラノロールは血管内皮細胞に発現している $\beta_{1,2}$ 受容体を介して①血管収縮作用、②血管内皮細胞の増殖抑制作用、③血管新生抑制作用、④アポトーシス誘導作用がある。異なる作用機序を持つ治療を併用することでより早期に、後遺症を最小限に腫瘍を消失させることができる。今後は乳児血管腫の型による治療方針の検討も必要であると考ええる。

P-64) ソーシャル・ネットワーキング・サービス (SNS) をもちいた教育システムの構築：留学ブログの経験を通して

付属病院形成外科・
再建外科・美容外科

小野真平・小川 令

背景・目的：著者は海外留学の機会を与えられた際、留学先を新規で開拓したため、乏しい情報のなか手探りで留学準備を開始した。情報集めに苦勞した経験から、自らの経験を後進のために残す目的で留学ブログを開設した。「形成外科医のアメリカ留学計画」と銘打ち、留学の準備、実際の生活、感じたことなど、留学生の「生の声」を記録し続けた。当ブログによるアウトカムを検証するとともに、診療科教育におけるソーシャル・ネットワーキング・サービス (SNS) の可能性に関して考察したので報告する。

方法：調査項目はブログの記事件数、閲覧数、留学の問い合わせ件数、留学に至った件数、ブログにより生じた副次的な効果とした。

結果：2019 年 5 月 15 日現在、投稿数は 795 件、閲覧数は 1,137,037 件であった。留学の問い合わせは計 22 件であり、うち 3 件が留学に至った。またブログはストック型メ

ディアとして優れており、蓄積した知識を教育目的に転用することが可能であり、教育ツールとしても有用であった。

考察：現在日本では、各大学・病院内のみでの教育が一般的である。しかし、専門医試験データベース、留学情報、手術動画、Web 講演などは各大学・病院間を超えて、より上のレベル (学会など) で共有されることが望ましい。米国形成外科ではすでに診療科教育を学会レベルでおこなう先進的な試み (EdNet など) が行われており、日本においても SNS を通した教育システムの構築が喫緊の課題である。

P-65) PET/MR 一体機における MR 吸収補正エラーが FDG-PET/MR 認知症診断に与える影響について：Mayo 大学/Zurich 大学データと ADNI データを組み合わせた simulation study

Tetsuro Sekine^{1,2}

¹Department of Nuclear Medicine, University Hospital Zurich

²Department of Radiology

Background: The purpose of this study was to assess the impact of vendor-provided atlas-based MRAC on FDG PET/MR for the evaluation of Alzheimer's disease (AD) by using simulated images.

Methods: We recruited 47 patients, from two institutions, who underwent PET/CT and PET/MR (GE SIGNA) examination for oncological staging. From the PET raw data acquired on PET/MR, two FDG-PET series were generated, using vendor-provided MRAC (atlas-based) and CTAC. The following simulation steps were performed in MNI space: After spatial normalization and smoothing of the PET datasets, we calculated the error map for each patient, PET_{MRAC}/PET_{CTAC} . We multiplied each of these 47 error maps with each of the 203 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) cases after the identical normalization and smoothing. This resulted in $203 \times 47 = 9,541$ datasets. To evaluate the probability of AD in each resulting image, a cumulative t-value was calculated automatically using commercially-available software (PMOD PALZ) which has been used in multiple large cohort studies. The diagnostic accuracy for the discrimination of AD and predicting progression from mild cognitive impairment (MCI) to AD were evaluated in simulated images compared with ADNI original images.

Results: The accuracy and specificity for the discrimination of AD-patients from normal controls were not substantially impaired, but sensitivity was slightly impaired in 5 out of 47 datasets (original vs. error; 83.2% [CI 75.0%~89.0%], 83.3% [CI 74.2%~89.8%] and 83.1% [CI 75.6%~88.3%] vs. 82.7% [range 80.4~85.0%], 78.5% [range 72.9~83.3%] and 86.1% [range 81.4~89.8%]). The

accuracy, sensitivity and specificity for predicting progression from MCI to AD during 2-year follow-up was not impaired (original vs. error; 62.5% [CI 53.3%~69.3%], 78.8% [CI 65.4%~88.6%] and 54.0% [CI 47.0%~69.1%] vs. 64.8% [range 61.5~66.7%], 75.7% [range 66.7~81.8%] and 59.0% [range 50.8~63.5%]). The worst 3 error maps show a tendency towards underestimation of PET scores.

Conclusion: FDG-PET/MR based on atlas-based MR attenuation correction showed similar diagnostic accuracy to the CT-based method for the diagnosis of AD and the prediction of progression of MCI to AD using commercially-available software, although with a minor reduction in sensitivity.

P-66) 頭頸部癌における PET/CT と PET/MR

Shogo Imai¹, Tetsuro Sekine^{1,2}

¹Department of Radiology

²Department of Nuclear Medicine, University Hospital Zurich

Introduction: The combined MRI components on PET/MR system serve detailed anatomy which could impact on the diagnosis of head and neck cancer. The aim of this presentation is to understand the role of PET/MR in the assessment of head and neck cancer by comparing it with PET/CT.

Cases: The contents of the case presentation is as below.

1. T staging
2. N staging
3. Tumor response
4. Resectability-defining findings
5. Perineural spreading
6. Artifact

Discussion: Compared with PET/CT, PET/MR is subtle superior in T staging and in the assessment of resectability. In the lesions with dental artifact, PET/MR could serve more precise images than PET/CT. PET/MR is at least comparable to PET/CT in the assessment of head and neck tumor. Good workflow on PET/MR study is important in the clinical setup.

References

1. Sekine T, Barbosa FG, Delso G, et al. Local resectability assessment of head and neck cancer: Positron emission tomography/MRI versus positron emission tomography/CT. Head Neck 2017.
2. Sekine T, Barbosa F, Kuhn FP, et al. PET+ MR versus PET/CT in the initial staging of head and neck cancer using a trimodality PET/CT+ MR system. Clin Imaging 2017.

P-67) スマホアプリ「医療記録」によるクラウド非依存型 PHR システムの構築

脳神経外科地域医療システム学講座 山口文雄

衛生学・公衆衛生学 李 英姫

緒言: 夜間、休日など救急外来において、初診患者から正確な医療情報（罹患中の疾患、既往歴、処方内容など）を聴取することは必ずしも容易ではない。近年、病院間での医療情報共有目的で、ネットワーク構築が試みられているが、コストやセキュリティの問題からその普及は遅れている。この問題を解決するため、Personal Health Record (PHR) として患者自身が自らの医療情報を携帯するシステム作りを進めてきた。

方法: 紹介状なし患者に対する医療提供に際し必要な医療情報をピックアップし、これらを患者個人のスマートフォン（スマホ）に保管するためのアプリケーション（アプリ）を Mahmoud Annaggar (King Faisal University, Saudi Arabia) と共に作成した。

結果: 診断名、検査結果、画像情報、処方内容などを記録する機能を持ったアプリ「医療記録」をリリースし、Google Play で無料ダウンロード可能とした。英語オリジナル版に加え、日本語、中国語簡体語、中国語繁体語、韓国語版などスマホのシステム言語切替に応じて自動的に言語切替が可能である。

考察: 複数の医療機関からの医療情報取得に便利であり、患者の全体像把握、重複投薬回避、アレルギーなどの見落とし防止など医療安全の観点からも有用と考えられる。さらに、多言語対応のため、外国からの患者医療情報入手にも役立つ。クラウドデータベースに頼らない方法であるため機密性が高く、個人情報保護の観点からも有用と思われる。本アプリの普及により医療現場での情報不足による医療過誤を最小限にできる可能性がある。今後利用者からのフィードバックをもとに改良を重ねていくことが重要である。

P-68) 4D Flow MRI 撮像の際に取得した magnitude imaging の dephasing を利用した乱流運動エネルギー測定：閉塞性肥大型心筋症患者における臨床応用

放射線科 岩田 琴美・関根鉄朗・安藤嵩浩
汲田伸一郎

循環器内科 井守 洋一・松田淳也・高野仁司

目的: 4D Flow MRI 撮像においては、双極傾斜磁場印加により magnitude image において、signal dephasing が生じる。この signal dephasing は測定 voxel 内の乱流運動エネルギー（TKE, Turbulent kinetic energy）と関連する事が知られている。われわれは、肥大型心筋症（HCM）患者における TKE 測定を行った。

対象・方法: 2018.4~2019.3 に 4D Flow MRI を施行された HCM 患者連続 17 例を対象とした。心臓超音波検査を用

いて閉塞性肥大型心筋症 (HOCM) 群 9 例 (67.0±9.9 歳, 男性 4 名), 非閉塞性肥大型心筋症 (HNCM) 群 8 例 (68.9±12.8 歳, 男性 5 名) に分類した。ボランティア群は 9 例 (30.9±3.0 歳, 男性 6 名) とした。撮像パラメーターは下記。3.0-T MRI (Philips-Achieva); TE/TR/FA = 4.4 ms/2.5 ms/11 degrees; resolution = 1.7*1.7*2.0 mm; VENC = 50/150/450 cm/s; k-t PCA (acceleration factor, 5~7), free breath acquisition with abdominal belt for restricting respiratory motion; and acquisition time 8~15 min. 解析 software は GT Flow (Gyrotools) を用いた。

結果: HOCM 群での TKEpeak は HNCM 群 ($p=0.008$), ボランティア群 ($p=0.002$) と比較し有意に高値であった。TKEpeak は最高流速 ($p=0.007$, $r=0.631$), 弁口の最大短径 ($p=0.006$, $r=-0.658$) との相関関係が認められた。僧帽弁の収縮期前方運動 (SAM) を有する HCM 患者の TKEpeak は, SAM の無い患者群より有意に高値であった ($p=0.008$)。TKEpeak は左心室重量と相関していた ($p=0.035$, $r=0.514$)。

考察: 4D Flow MRI を用いた TKE 測定は, 収縮期ジェット血流だけでなく HOCM 患者の SAM のような LVOT の幾何学的な変化によって引き起こされる血流変化を非侵襲的に検出することが可能である。TKE 上昇は左心室重量との相関関係を示した。左心室重量の増加は予後不良因子と考えられており, 今回の結果から, 乱流に伴う圧損失による心負荷の増加が左心室重量の増加を引き起こしている可能性が示唆された。

P-69) 内膜症性嚢胞と明細胞癌のバイオマーカー候補蛋白質の発現検討

医学部第 5 学年 伊藤有紗

医学部第 4 学年 寺口茉那

医学部第 6 学年 津浦海里

病理学 (解析人体病理学) 寺崎美佳・清水 章

目的: 卵巣内膜症性嚢胞からの癌化を早期に発見しうるバイオマーカーが求められている。内膜症性嚢胞から発生する明細胞癌の特徴を解析するため, 内膜症性嚢胞症例群 (Ch 群) と明細胞癌症例群 (CC 群) での発現蛋白の違いについて検討を行う。

対象と方法: Ch 群 ($n=10$), CC 群 ($n=10$) を質量分析 (LCMS/MS) にて網羅的蛋白発現解析を行い, 候補蛋白質および survivin, osteopontin について RT-qPCR を行い, 免疫組織化学にて, 発現局在を検討した。

結果: LCMS/MS による網羅的蛋白発現解析により Annexin A4, Clusterin, UBA-1 が CC 群の候補蛋白質として挙げられた。RT-qPCR にてそれらのうち, CC 群において, Annexin A4 に有意な mRNA 発現増加がみられ, また survivin の有意な mRNA 発現増加がみられた。また免疫組織化学にて Annexin A4, survivin は腫瘍細胞の細胞質に陽性像を認めた。

考察: 明細胞癌症例において有意に Annexin A4, survivin mRNA 発現増加がみられたことより, 両者は癌化

のバイオマーカーとなり得る可能性が示唆された。また, 免疫組織化学にて Annexin A4, survivin は, 内膜症性嚢胞上皮の一部にすでに陽性所見がみられることから, 内膜症性嚢胞からの癌化に関与する可能性が考えられ, 発現機序の詳細を今後, 検討する予定である。

本内容は, 第 108 回日本病理学会総会 (2019.4 東京) にてポスター発表した。

P-70) 手術待機中に腹膜炎を呈した完全閉塞型 OHVIRA 症候群の 1 例

付 属 病 院 菅原望央・小野修一・市川雅男
女性診療科・産科 明樂重夫・竹下俊行

目的: 完全閉塞型 OHVIRA 症候群において, 手術待機中に腹膜炎を呈し腹腔鏡下手術にて治癒した一例を経験したため報告する。

症例: 14 歳 9 カ月, 0 妊 0 産。性交渉歴なし。7 歳時に右腎無形成を指摘された。12 歳時に初経を迎え, 13 歳 6 カ月頃より月経困難症が出現した。症状増悪のため前医受診し, 重複子宮を指摘され精査加療目的に当科紹介受診した。腔鏡診で外子宮口は 1 つであることを確認した。経直腸超音波断層法にて子宮頸管から連続する左側子宮を確認し, 右側子宮は右側方に離れていた。骨盤部 MRI 検査で右側子宮内に血液貯留像を認め, 月経モリミナが疑われた。完全閉塞型 OHVIRA 症候群の診断で外科的治療を予定し, 待機中に月経困難症状緩和目的に低用量エストロゲンプロゲステン療法を開始した。内服開始 40 日目から腹痛と発熱を認め, 当科を受診し 39 度台の発熱と著明な腹膜刺激症状を認めた。骨盤部 CT 検査で右側子宮内腔と右卵管の拡張を認め, 子宮留膿腫, 卵管留膿腫による腹膜炎の診断となり緊急腹腔鏡下右側子宮摘出, 右卵管切除術を施行した。術後の経過は良好で術後 10 日目に退院となった。

結論: 閉塞型子宮奇形は治療が遅れると月経モリミナによる腹痛や感染による腹膜炎を来すため早期診断・治療が望ましい。今症例では, 完全閉塞型 OHVIRA 症候群の診断で手術を予定し, 手術待機中に行った薬物療法が奏功せず腹膜炎を呈したが, 外科的治療にて良好な結果を得た。

P-71) 娩出時期決定に苦慮した巨大絨毛膜下血腫 (Breus' mole) 合併胎児発育不全の 1 例

武蔵小杉病院 森優加里・針金幸代・横山 展子
女性診療科・産科 山田舞夕・針金永佳・角田 陽平
渡邊朝子・新村裕樹・稲垣 知子
加藤雅彦・黒木睦実・川端伊久乃
深見武彦・松島 隆・米山 剛一

目的: 早産期における胎児発育不全 (FGR) の至適娩出時期は, 胎児の未熟性や母児合併症によりその決定に苦慮することがある。今回妊娠 23 週より胎盤胎児側の巨大絨毛膜下血腫 (Breus' mole) を合併した FGR を認め, その娩出時期に苦慮した 1 例を経験したので報告する。

症例: 39歳2妊1産。今回妊娠20週より胎児発育不全を認め、妊娠23週6日に当院へ紹介された。初診時児推定体重377g(−2.8SD)および臍帯動脈血流拡張末期の途絶を認めた。また胎盤エコー像では、胎児側に長径10cm以上厚さ10mm以上の絨毛膜下血腫を認めBreus'moleと考えられ同日に管理入院とした。妊娠25週6日に静脈管血流の逆流が出現したが、Biophysical profile score 6/8以上で児のwell being良好と判断し妊娠継続とした。その後BPD、児推定体重増加が停滞したため妊娠27週0日に緊急帝王切開術を施行した。児は594gの男児、Apgar score 5/8(1分値/5分値)、臍帯動脈血pH7.289であった。胎盤胎児面には臍帯胎盤付着部直下に及ぶ絨毛膜下血腫を認めた。

考察: FGRにおける胎児静脈管血流の逆流所見は早期娩出を考慮すべき所見であるが、本症例では妊娠継続とした。FGRにBreus'moleを合併した場合の管理について文献的にも考察する。

P-72) 妊娠第三半期に腰背部痛より診断に至った進行腎癌合併妊娠の1例

付属病院女性診療科・産科 大野 礼・倉品隆平・前岡悠里
米澤美令・大内 望・市川智子
澤倫太郎・竹下俊行

腰背部痛は妊娠中の不定愁訴の一つであり、生命を脅かす重篤な合併症は想起しにくい。今回われわれは、妊娠第三半期に腰背部痛を来し、進行腎癌の診断に至った症例を経験したので報告する。症例は29歳3妊0産。自然妊娠成立し前医で妊婦健診を受けていた。妊娠30週より左背部痛が出現、前医にてNSAIDs外用薬投与で経過観察となった。妊娠36週2日自宅血圧140/90mmHg、腰背部痛増悪と肉眼的血尿を認め、経腹超音波断層法で左腎臓腫大が確認され、精査加療目的に当院に紹介となった。初診時血圧144/88mmHg、脈拍100/min、体温37.8℃、左腰背部叩打痛を認めた。骨盤部MRIでは左後腹膜に10×8cm大の拡散強調像で高信号を呈する充実性腫瘤を認め、腹部大動脈周囲のリンパ節腫大を伴い、腎由来悪性腫瘍が疑われた。妊娠37週3日分娩誘発にて2,710g女児を出産、産褥6日目に左腎腫瘍に対する手術療法が施行された。腫瘍は左腎由来で脾臓と脾臓に浸潤しており、左腎摘除術、脾尾部切除、脾臓摘除、腹部大動脈リンパ節郭清を行った。病理組織学的検査で腎盂由来の低分化尿路上皮癌の診断に至った。術後NivolumabとIpilimumabの2剤併用療法を開始したが、副作用出現し、1カ月後には多発骨転移を認めるなど厳しい転帰を辿っている。

妊娠に合併する進行腎癌は極めてまれであり、本症例では症状増悪まで腰背部痛病因検索はなかった。妊産婦の主訴に際しては、不定愁訴を前提とせず、背景に存在しうる疾患を念頭に置いた柔軟な対応が求められる事を再認識した。

P-73) MELF型浸潤を呈し卵巣転移を来した子宮体部類内膜癌G2の1例

武蔵小杉病院 久保田夢音・新村裕樹・針金永佳
女性診療科・産科 山田 舞夕・米山剛一
武蔵小杉病院病理診断科 許田 典男・大橋隆治

近年MELF(microcystic, elongated, and fragmented)と呼称される筋層浸潤パターンが注目されている。今回、MELFパターンを呈した子宮体部類内膜癌の一例を経験したので報告する。症例は60歳、女性。3妊2産で不正出血を主訴に他院を受診した。経腔超音波断層法にて内膜肥厚認め子宮体癌が疑われたが、易出血性で組織診を行えず当院紹介となった。子宮頸部細胞診はNILM、ビペットキュレットによる子宮内膜組織診は類内膜腺癌の疑いであった。経腔超音波断層検査では頸部への浸潤が疑われた。CTにて子宮内膜の肥厚を認め、MRIでは傍子宮組織浸潤が疑われたが、両側卵巣・リンパ節に異常所見は認めず子宮体癌IA相当の診断であった。術前腫瘍マーカーはCA125 48.0 U/mL、CEA 2.96 ng/mL、CA72-4 2.0 U/mLであった。子宮体癌の術前診断にて、拡大子宮全摘術、両側付属器切除術、骨盤リンパ節郭清を行った。腹水の術中迅速細胞診でclass IVであり、大網切除術を追加で施行した。

病理組織所見では子宮体部のほぼ全体に約6cm大のびまん性、内向型の腫瘤を認め、腫瘍の浸潤様式はMELFパターンを示していた。腫瘍は観察される範囲で漿膜面へ露出は認められなかったが、筋層のほぼ全面に浸潤していた。リンパ管侵襲を伴い、また、右卵巣にも転移所見を認めた。術後骨盤リンパ節への転移は認めず子宮体部類内膜癌G2、IIIA期の診断となった。MELF型浸潤の子宮体癌はびまん性に内向型の発育を示すとされている。リンパ節転移も多く一般的に予後は悪いとされているが、本症例のように術前に過小評価されやすく注意を要する。

P-74) 当院で挿入したレボノルゲステロン放出子宮内システム(LNG-IUS)の脱出15例の検討

千葉北総病院 山口 祐・奥田直史・長島 麻子
女性診療科・産科 一木 愛・坂田明子・大和田桃子
笠野小百合・中西一步・西方 紀子
山田 隆・石川 源

緒言: レボノルゲステル徐放型子宮内システム(LNG-IUS)は、子宮内に挿入・留置し、レボノルゲステロンが局所的なプロゲステン作用を示すことで過多月経・月経困難症の治療に使用される。LNG-IUSの有用性が示されている一方で、脱出率は6.2%とされ、それにより治療の継続に難渋することがある。

方法: 当施設で2014年1月から2019年6月の間にLNG-IUSを挿入した68例を対象に脱出背景や予後などに関して後方視的に検討した。

結果: 対象者の年齢は28歳から53歳(平均年齢42.8)、平均経妊回数0.5回、平均経産回数0.7回であった。脱出症

例は15例(23%)で、そのうち2経産以上が11例であった。また器質的病変がない子宮の者が5例、腺筋症や子宮筋腫合併の者が10例であった。挿入前に前処置を行った症例は3例(20%)で、GnRHa製剤が2例、ジェノゲストが1例、子宮内膜搔破術例はなく、12例(80%)は月経終了後の挿入であった。脱出後は再挿入が5例、経過観察が2例、他の薬剤に変更となった者が計4例、子宮全摘術となったものが1例であった。

考察: LNG-IUSの脱落例においては挿入前に前処置がなかった場合に、脱出例が多い傾向があった。また、2経産以上に脱出例が多くみられ、子宮サイズだけでなく、頸管や子宮内膜の状態が、LNG-IUSの脱出に影響する可能性が示唆された。

結語: LNG-IUS使用における脱落のリスクを検討した。本剤使用にあたっては、脱落リスクを加味し、患者コンプライアンスを考慮した治療戦略を立てることが肝要である。

P-75) 川崎病発症から1年以内と10年以上の冠動脈病変の組織評価の検討

小児科学 渡邊 誠・深澤隆治・松井亮介
築野香苗・橋本佳亮・橋本康司
阿部正徳・赤尾見春・上砂光裕
勝部康弘

背景: 冠動脈病変(CAL)を有する川崎病患者の成人期の冠動脈内膜組織では粥状硬化を認めることがあるが、川崎病発症初期の冠動脈内膜の組織変化を検討した報告はない。

目的: 冠動脈血管内超音波(IVUS)を施行し、virtual histology(VH)による冠動脈内膜の組織学的評価を川崎病発症後1年以内(A群)と10年以上(B群)に分けて検討する。

対象・方法: 対象はCALを合併し心臓カテーテル検査を施行した川崎病既往者(A群が11名、B群が7名)。発症からの平均年月はA群 6.1 ± 2.7 カ月・B群 14.9 ± 1.5 カ月。対象となる冠動脈はA群で28枝、B群で23枝。これらを退縮部、瘤部、健常部に分けて評価を行った。内膜病変の評価にはIVUS-VHを用いて、内膜肥厚および性状の評価を行った。

結果: 両群共に退縮部と瘤部の全ての枝で限局性に粥状硬化像を認めた。両群の各部位の粥状硬化像の割合で比較検討を行ったが、退縮部 $41.0 \pm 15.7\%$ vs $31.4 \pm 12.8\%$ (p値0.1912)、瘤部 $42.0 \pm 9.0\%$ vs $42.3 \pm 14.0\%$ (p値1.000)、健常部 $4.9 \pm 10.5\%$ vs $3.8 \pm 9.4\%$ (p値0.874)であり、いずれも有意差は認めなかった。

考察: VHでの評価によると、CALの退縮部と瘤部においてA群でもすでに粥状動脈硬化像を示唆する症例を認め、またB群と比較してもその割合に差を認めなかった。

P-76) 学校心臓検診で発見された左冠動脈肺動脈起始症の1例

小児科学 原口尚子・松井亮介・築野香苗
渡邊 誠・深澤隆治・伊藤保彦

緒言: 左冠動脈肺動脈起始症は心臓突然死をきたす代表的な先天性心疾患の1つであり、学校管理の上で重要な疾患であるが現在の学校心臓検診で発見されることは少ない。今回、小学1年生の学校心臓検診で発見された症例を経験したため報告する。

症例: 6歳女児。これまで自覚症状はみられなかったが学校心臓検診にて心電図異常と僧帽弁逆流症を指摘され当院紹介となった。既往歴・家族歴に特記すべきことはない。心電図検査で左室肥大、V5、V6のストレインパターン、aVLの異常Q波を認め、心エコー検査で重度の僧帽弁逆流症を認めたほか、左右冠動脈拡大、左冠動脈の逆行性血流と肺動脈内のシャント血流を疑う所見が確認され、左冠動脈肺動脈起始症が疑われたため心臓カテーテル検査を行った。右心カテーテルで主肺動脈部位での酸素化上昇し、Qp/Qs 1.3と左右シャントを認めた。左心室造影で左室拡大と僧帽弁逆流、右冠動脈造影では右冠動脈が拡張しており、側副血行路を介し左冠動脈に交通した後、肺動脈へ灌流する所見を認めた。上記結果から左冠動脈肺動脈起始症と診断され、心臓CTによる画像検査を加えた上で冠動脈移植術+僧帽弁形成術を行った。

考察: 冠動脈起始部異常および走行異常は突然死をきたす恐れがある。本疾患も突然死をきたす疾患として知られ、発見後速やかな根治治療が必要となる。学校検診による早期発見が重要である。

P-77) 出生後進行性に心不全が増悪したI型完全大血管転位の手術例

付属病院心臓血管外科 大高永宇・佐々木孝・鈴木憲治
川瀬康裕・新田 隆

背景・目的: I型完全大血管転位(TGA)と胎児診断され、生後の左室心筋重量減少開始前の手術を想定し待機していたが、生後急激に進行する心不全のために早期に動脈スイッチ術を施行した症例を経験した。想定した経過と異なるため、治療経過を振り返り考察を加える。

対象・方法・結果: 在胎38週2日経陰分娩で出生、Apgar 8/8、体重2,896g。出生後の心臓超音波検査でI型TGAと診断し、動脈管開存維持のためプロスタグランジン(PG)製剤を開始した。心房中隔欠損は大きく、心房間での静脈血の混合は良好であった。日齢3に肺血流増加による心不全に対しCPAPを開始し、利尿薬の追加やPG製剤の減量を行うも心不全は増悪し、日齢9に挿管人工呼吸管理となり、日齢10に動脈スイッチ術を施行した。動脈管は5mmと巨大であり、8mmの心房中隔欠損の閉鎖に自己心膜パッチを要した。術後経過は良好で、術後6日に抜管し、術後29日に退院した。

考察: I型 TGA の新生児が生存するには卵円孔と動脈管による体循環と肺循環の交通が必要であり、両者の均衡が維持されればチアノーゼを認めるものの安定した出生後経過が期待できる。本症例は巨大な心房間交通の存在、動脈管を通じた左右短絡の調節に難渋したため、出生後早期の生理的肺高血圧が残存する時期に心不全徴候が出現し、進行性に増悪した。両者の形態評価を慎重に行うこと、また術前の不安定な期間を短縮するべく早期に手術を計画する事も重要である。

P-78) 心膜播種による心タンポナーデをきたした子宮平滑筋肉腫の1例

付 属 病 院 施 紅蓮・岡田 知之・池田真利子
女性診療科・産科 山本晃人・川瀬里衣子・黒瀬 圭輔
竹下俊行

婦人科悪性腫瘍による心膜転移はまれであり、それによる心タンポナーデを経験する可能性は極めて低い。今回の症例は78歳、3妊0産。15年前に心筋梗塞に対して経皮的冠動脈インターベンションをおこない、以降当院の循環器内科に通院中であった。今回腹痛のため前医に緊急搬送され、CTで辺縁に造影効果を認める腹部巨大多房性腫瘍をみとめ、卵巣悪性腫瘍の疑いで当科に転院となった。当院での骨盤MRIでは16cm大の卵巣癌が疑われ、腹水は少量で、播種は認めなかった。腫瘍マーカーはCA125: 287.3 U/mL, CA19-9: 116.4 U/mLであった。術中所見では血性腹水を認め、腫大した腫瘍は子宮であり、両側付属器は正常大であった。子宮体下部前壁が漿膜破綻し、内容物の流出を認めた。腹式単純子宮全摘術と両側付属器摘出術を施行した。病理組織学では、凝固壊死を伴い、大型の強い異型のある核を有する紡錘形の腫瘍細胞が錯綜して増生し、核分裂も著明であり、平滑筋肉腫と診断した。術後は速やかに抗凝固薬を再開した。術後21日目朝トイレから病室に戻った時に突然心肺停止となった。心肺蘇生を行い、エコー上心嚢液貯留をみとめ、心タンポナーデの状態であった。心嚢穿刺を行い、300 mLの血液を排液した。原因検索のため造影CTを行ったが、心筋梗塞による心破裂は否定的であった。心膜と胸膜に結節を認め、転移が疑われ、心膜播種による心タンポナーデと推測した。積極的な治療は難しく、対症療法のみを行い、当日夜永眠した。

P-79) ソタロールの減量に伴いVF再発を来した特発性QT短縮症候群の1例

循環器内科学 丸 有人・岩崎雄樹・八島正明
淀川 顕司・山本哲平・村田広茂
西樂 顕典・林 洋史・岡英一郎
萩原かな子・藤本雄飛・新井俊樹
清水 渉

背景: QT短縮症候群(short QT syndrome: SQT)はイオンチャネル異常が原因の突然死を来す可能性がある遺

伝性不整脈疾患であり、その予防には植込み型除細動器(ICD)が有効である。致死性心室性不整脈発症の予防には薬物治療が行われる。海外ではキニジンの有用性が報告されているが、消化器症状の副作用の問題もあり本邦での使用は限定される。今回、カリウムチャネル(IKr)遮断薬であるソタロールが有効であったSQT症例を経験したので考察を交えて報告する。

症例: 50歳男性。47歳の時に自宅で心肺停止となり、救急隊により心室細動(VF)が確認され自動体外式除細動器により洞調律に復帰、当院緊急搬送された。初診時の心電図で著明なQTc短縮(296 msec)を認め、SQTと診断されICD植込み術を施行しソタロール240 mgが開始された。遺伝子検査は陰性であった。その後VF再発無く近医で加療継続となり、症状が安定していたためソタロールを80 mgに減量されたところ、VFに対するICDの正常ショック作動が生じ心電図ではQTcは328 msecへと短縮していた。再度240 mgへ増量後観察期間5カ月でVFは認めない。

考察: 本症例では、ソタロールのβ遮断効果により徐拍化し、ソタロールの薬理学的特性である逆頻度依存性にカリウムチャネル遮断作用が増強し、有効なQT延長を来しVF予防につながった可能性が考えられた。SQT症候群のVF予防としてソタロールは試みるべき有効な薬物治療であると考えられた。

P-80) 閉塞性動脈硬化症に対する人工高濃度炭酸泉足浴の効果

リハビリテーション学 小林美香・李 卿・北川恒実
松元秀次

千 葉 北 総 病 院 小林美香・松元秀次
リハビリテーション科
付 属 病 院 李 卿・北川恒実
リハビリテーション科

目的: 部分浴は全身浴に比べ心血管系に対する影響が少なく、心肺機能障害や下肢冷感を有する症例に対して優れた治療効果をもつ入浴法である。本研究では、高濃度炭酸泉温浴のもつ血管拡張効果が、閉塞性動脈硬化症患者において冷感や歩行といった自覚症状や血流量に与える影響を検証する。

症例: 70代後半男性。肺炎にて入院。既往歴に閉塞性動脈硬化症(ABI: 右0.5, 左0.7)で下肢の冷感の自覚と間欠性跛行を認めた。

方法: 足浴の方法は、浴槽20 Lの容器を使用し、足底から25 cm(膝下)まで浸漬させた。人工高濃度炭酸泉の製造には、中空糸膜を用いた炭酸泉製造装置を用い、炭酸ガス濃度1,000 ppm, 湯温36℃とした。足浴介入は1日1回10分間、10日間とした。評価には冷感をNumerical Rating Scale(NRS)、皮膚表面温度を赤外線放射温度計で測定し、組織血流計や赤外線サーモグラフィー、連続歩行距離も評価した。

成績: 介入前と10日後で両上下肢でのNRSの改善を認め、両下肢にて皮膚表面温度の上昇とサーモグラフィーでの色調改善を認めた。歩行距離は介入前に30 mほどで右

下肢の疼痛（間欠性跛行）が出現したが、7日目から250 mの連続歩行も疼痛なく行えるまでに改善した。

考察：冷感自覚症状の改善は下肢血流の増加によるものであると考えた。また連続歩行距離の延長は足浴による血流増加に伴い、虚血症状の結果として生じる疼痛の改善が得られたためと考える。今後は症例数を蓄積しメカニズム解明に努めたい。

P-81) E型肝炎による劇症肝炎の1例

付属病院臨床研修医 富田 恵実

付属病院救命救急科 五十嵐 豊・井上正章・栗原 貫
遠山健太郎・古梅 香・溝渕大騎
石井 浩統・横堀将司・新井正徳
横田 裕行

緒言：E型肝炎は本邦では比較的まれであるが、地域により急性肝不全の主因となっている。今回、われわれはインドから帰国後E型肝炎を発症し、劇症化したのが救命し得た症例を経験したため文献の考察を含めて報告する。

症例：24歳男性。インド国籍の本邦留学生。既往歴なし。インドより帰国後、発熱・黄疸・四肢掻痒感・右季肋部痛が出現。近医を受診し血液生化学検査で肝逸脱酵素値の著明な上昇を認めたため急性肝障害と診断され精査加療目的に当施設へ搬送となった。来院時は意識清明だが、AST 5,151 IU/L, ALT 6,132 IU/L, T-Bil 7.3 mg/dL, PT 活性26%で急性肝不全と診断し、ステロイドパルス療法および血漿補充療法を開始した。なお、A, B, C型肝炎は否定された。第3病日より肝性昏睡III度の意識障害に陥り、血漿交換および血液濾過透析を開始したが当初は治療抵抗性で、生体肝移植も念頭に治療を継続した。第12病日にHEV-IgA抗体陽性と判明し、劇症E型肝炎と診断した。第8病日から肝逸脱酵素は減少傾向となり、生体肝移植は回避することができた。第12病日には血液濾過透析を離脱、意識障害も改善し、第20病日に集中治療室を退室した。

考察および結語：E型肝炎はインドを含め、南アジアでは依然急性肝不全の主因であり、同地域からの外国人旅行者、留学生、労働者の増加により、今後も同様の症例が増加する可能性がある。あらためて同疾患に対する知識の整理と診療体制の整備が必要であると考えられた。

P-82) 当院で経験した上腸間膜動脈血栓症21例の検討

付属病院救命救急科 矢作竜太・重田健太・金 史英
中江竜太・富永直樹・平林 篤志
山口昌紘・萩原 純・小笠原智子
増野智彦・横田裕行

目的：上腸間膜動脈血栓症（SMA血栓症）は比較的まれな疾患である。多くの症例で腸管虚血から腸管壊死を来とし、救命できたとしても短腸症候群に至ることが多く死亡率も高く予後不良である。近年ではカテーテルによる血

栓回収療法や薬物療法なども増加しているが、外科的治療が必要なことも依然として多い。今回、当科で経験したSMA血栓症における残存小腸と転帰の関連性を検討し、手術選択の意義を考える。

対象・方法：2009年4月から2019年4月までに当科に搬送されたSMA血栓症を生存群と死亡群に分け、両群間で残存小腸、血液ガス、血液検査等を比較・検討した。

結果：対象は21例、平均年齢80.1歳、生存群11例、死亡群10例であった。手術は15例（生存群8例、死亡群7例）で施行され、残存小腸の中央値は生存群40 cm、死亡群30 cmで有意差は認めなかった。生存群の5例（70%）が短腸症候群となり、最短は25 cmであった。また、両群間でSOFAスコア、BE、BUN、Albに有意差を認めた。

考察：当科のSMA血栓症に対する基本治療方針は手術である。一般的にSMA血栓症は大量腸管切除により短腸症候群となることが多く、当科での手術施行症例も術後多くが短腸症候群となっていた。短腸症候群ではADLの著しい低下をきたしうる。しかし、本検討では手術症例の半数以上が生存しており、その内70%が短腸症候群であったことから、短腸症候群に至る可能性が高くても救命のために手術を考慮することも必要と考える。

P-83) 高齢者のPPI抵抗性逆流性食道炎患者の臨床的特徴

付属病院消化器・ 星野慎太郎・川見典之・岩切勝彦
肝 臓 内 科

目的：PPI抵抗性重症逆流性食道炎の多くは高齢者であり、その臨床的特徴を明らかにする。

方法：強皮症、3 cm以上のバレット食道、上部消化管術後患者を除いた標準量PPI抵抗性逆流性食道炎患者24例を75歳以上群（10例）と75歳未満群（14例）に分け、ピロリ感染、胃粘膜萎縮、裂孔ヘルニア、BMI、合併症（出血、狭窄）、抗血栓薬について検討を行った。ポノプラザン投与による有効性の検討も行った。

結果：75歳以上群、75歳未満群の全例がピロリ陰性であった。胃粘膜萎縮は75歳以上群で全てclosed typeであり、75歳未満群は2例がopen-type、残りはclosed typeであった。両群とも全例で2 cm以上の裂孔ヘルニアを有し、BMIは両群で差がなく、抗血栓薬も差を認めなかった。合併症は75歳以上群で10例中7例に出血、3例に狭窄を認めたが、75歳未満群で14例中1例に出血、1例に狭窄がみられ、75歳以上群で有意な合併症の増加を認めた。ポノプラザン20 mg、4週間投与により75歳以上群の10例中9例は治癒、75歳未満群では全例が治癒した。治癒例にポノプラザン10 mg、8週間投与が行われ、75歳以上の9例中7例が寛解、75歳未満群の14例中12例が寛解した。

考察：75歳以上の高齢者でも標準量PPI抵抗性逆流性食道炎患者が存在し、75歳未満の患者群に比し、有意な合併症の増加がみられた。

P-84) 腓頭部脂肪腫の1例

武蔵小杉病院中央検査室 水瀬 学・森本 進・岸 恵
 武蔵小杉病院小児科 勝部康弘
 武蔵小杉病院内分泌内科 八木 孝
 武蔵小杉病院消化器外科 助川 誠・水谷 聡

背景と目的：脂肪腫は脂肪細胞の存在する部位にはどこにでも発生する可能性があり、中でも腓組織に発生する脂肪腫は非常にまれな良性腫瘍であり、超音波検査で診断されることが少ない。

今回超音波検査により腓脂肪腫を疑いCT・MRIにより確定診断し得た1例を経験したので報告する。

症例：71歳男性、アルコール性肝障害および糖尿病にて消化器外科・内分泌内科を受診中にスクリーニング目的で腹部超音波検査を行った。

超音波所見：背景腓の実質エコーレベルはやや高エコーであり、腓鉤部に1.3 cmの比較的境界明瞭で内部やや低エコー不均一な腫瘤を認めた。カラードブラでは腫瘤内部に血流シグナルは認められず、また尾側の腓管の拡張も認められなかった。

CT所見：腓鉤部に境界明瞭な低吸収域認め、腫瘤内部は脂肪濃度を呈することより脂肪腫と診断された。

MRI所見：腓鉤部にT1Wでは高信号、T1W脂肪抑制で低信号、T2Wでは高信号T2W脂肪抑制で低信号を呈する腫瘤が認められ脂肪腫と診断された。

考察：腓脂肪腫は非上皮性のまれな良性腫瘍であり、全腓腫瘍の1~2%と少ないとされており中でも腓脂肪腫の割合は極めて少ない。超音波像は高エコー、低エコー、混合エコーと多岐にわたっており超音波検査で診断する上では背景腓とのエコーレベルの対比が重要であると考えられた。

結語：腓脂肪腫の診断は超音波検査のみでは困難であり、複数の画像診断による診断が不可欠である。

P-85) 内側軟部組織温存状態下では後十字靱帯切離は大腿骨脛骨間垂直距離に影響を与えない

付属病院整形外科 大島康史・眞島任史・飯澤典茂
 高井信朗

目的：人工膝関節置換術(TKA)において、大腿骨遠位・脛骨近位骨切り、膝関節内外側靱帯剥離後に後十字靱帯(PCL)を切離すると、大腿骨脛骨間垂直距離(gap)が膝伸展位と比較し屈曲位で選択的に開大することが報告されている。一方、TKA後の生理的な膝キネマティクス再現には膝内側軟部組織が重要であることから、近年、膝内側軟部組織を温存したTKAが注目されている。そこで、TKAにおいて膝軟部組織未剥離でのPCL切離によるgapの変化を検討した。

対象および方法：対象は一次性変形性膝関節症に対する初回TKA患者、41例41膝とした。

膝関節展開後、内側側副靱帯を温存した状態でテンショ

ナーを用いて膝伸展および屈曲90°における内側・外側コンパートメントのgapを計測した。次に前十字靱帯(ACL)とPCLを切離し、gapを再度計測した。

結果：ACL/PCL切離によって伸展・屈曲位の内側・外側のgapはそれぞれ増大したが、0.5 mm程度と臨床的にわずかであり、有意差を認めなかった。

考察：これまでPCL切離によって屈曲gapが増大すると考えられていた。しかし、これは従来の軟部組織剥離を伴ったTKAによる現象であり、近年の生理的な膝靱帯バランスを温存したTKAにおいては、膝外反制動性のfirst restraintである内側側副靱帯を温存するため、PCL切離はgapに影響を与えないことが明らかとなった。

本研究の一部は、第92回日本整形外科学会学術総会で報告した。

P-86) 超音波内視鏡膵管穿刺とランデブー法を用いて副乳頭切開を施行したPancreas divisumの1例

外科学(消化器外科学) 小川祐太郎・清水哲也・吉岡正人
 近藤 亮太・金谷洋平・青木悠人
 神田 知洋・松下 晃・中村慶春
 真々田裕宏・吉田 寛
 内科学(消化器内科学) 金子 恵子

80代の女性。アルコール飲酒なし。2年前にも急性膵炎で他院に入院既往有り。

上腹部痛、背部痛にて受診し、血液検査、腹部CTにて急性膵炎と診断され入院となる。ここ1カ月で3回目の急性膵炎での入院であった。

MRCPにて精査し、Santorini管と背側膵管の拡張を認め、Wirsung管との交通がなく、膵管癒合不全を強く疑った。

禁食にて一旦は腹痛改善するも、再度膵炎再燃した。繰り返す急性膵炎は膵管癒合不全によるものと判断し、ERCPにて内視鏡的副乳頭切開術を考慮した。

ERCPで副乳頭のカニューレを試みたが、副乳頭への深部挿管ができなかった。膵管へのアプローチの経路を検索し、超音波内視鏡で胃内より拡張した膵管が確認された。超音波内視鏡下の膵管穿刺により背側膵管への挿管が可能と考えられた。超音波内視鏡下に膵管を穿刺しガイドワイヤーを背側膵管から副乳頭を通して十二指腸腔に誘導し、これを内視鏡で受け取り副膵管内にカニューレが可能となった。内視鏡的副乳頭切開を施行し副乳頭切開後に膵管チューブを留置し手技を終了した。術後経過順調にて、処置7日目退院となった。

外来フォローで施行したMRCPでは背側膵管径は正常化しており、7年経過するも症状出現や膵炎再燃を認めていない。

今回、ERCP検査にて副膵管へのカニューレシオン困難な膵管癒合不全例に対し、超音波内視鏡下に膵管穿刺後にランデブー法を用いて、内視鏡的副乳頭切開術が可能となった一例を経験した。

当発表の要旨は日本消化器病学会関東地方会にて発表し

ております。

P-87) peroxisome proliferator activated receptor alpha 点眼剤の抗炎症・抗新生血管作用

眼科学 有馬武志・高橋 浩
解析人体病理学 有馬武志・清水 章

目的：peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α は核内受容体の1つで、脂質代謝だけでなく抗炎症効果への関与が近年注目されている。今回、われわれは角膜アルカリ外傷モデルを用いて PPAR α 点眼剤による炎症、血管新生への影響を明らかにした。

方法：PPAR α アゴニストである fenofibrate 点眼剤 (P 群) と基剤点眼剤 (V 群) を作成し、アルカリ外傷作成後のラット角膜にそれぞれを継続点眼 (2 回/day) した。炎症の指標として好中球エステラーゼ (EST), CD68 (ED1), nuclear factor-kappa B (NF-kB) の染色を行い、血管新生は nestin 及び aminopeptidase P (JG12) 染色を行い、各陽性細胞数を評価した。NF-kB に関して Western blotting を用いてタンパク質の発現を比較した。また、vascular endothelial growth factor-A (VEGF), angiopoietin-1 (Ang-1), angiopoietin-2 (Ang-2) の mRNA を real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) で測定し比較した。

結果：各 EST, ED1, nestin, JG12 染色において V 群に比べて P 群では陽性細胞が有意に減少していた。P 群では NF-kB の発現と核内移行の抑制を認めた。RT-PCR では V 群で VEGF に先んじて Ang-2 の急激な上昇を認めた一方、P 群で Ang-2, VEGF 共に有意に抑制していた。

結論：PPAR α 点眼は NF-kB の発現・核内移行を抑制することで抗炎症に作用した。血管新生に関しては VEGF だけでなく Ang-2 を抑制することで強力な抗新生血管作用を示した。

P-88) 急速に進行する多発動脈狭窄と脳梗塞を伴った本態性血小板血症の1例

付属病院脳神経内科 高橋 康大・片野雄大・村賀香名子
鈴木健太郎・鈴木文昭・鈴木 亨尚
木村 和美
付属病院血液内科 由井 俊輔・山口博樹・猪口 孝一

背景・目的：本態性血小板血症は、血小板が増加する骨髄増殖性疾患であり、脳梗塞の原因としては頻度が1%とまれである。さらに、本態性血小板血症症例において、多発脳動脈狭窄に加え冠動脈・下肢動脈などの全身血管狭窄を伴った報告はない。

症例：66歳女性。X-5年に頭痛、嘔吐で受診した際の血液検査で貧血、血小板増多を指摘。骨髄生検で巨核球の著増を認め、本態性血小板血症と診断。低用量アスピリン、ヒドロキシカルバミドとアナグレリドにて加療中であった。X年Y月に右上肢しびれ感及び脱力感の訴えあり、頭

部MRIで左前頭葉、頭頂葉皮質下、側頭葉に散在する急性期脳梗塞を認め、当科入院となった。MRAでは入院の16カ月前には認めなかった脳底動脈と右中大脳動脈の狭窄及び全体的な口径不整を認め、正常値であったABIが、両側0.6にまで低下していた。アスピリン増量にて加療開始するも、第6病日に右1/4盲の訴えあり、頭部MRIで脳梗塞拡大認め、シロスタゾールおよび補液を追加した。しかしながら、第16病日の頭部MRIで無症候性だが病巣のさらなる拡大を認め、アルガトロバン追加しその後の状態は安定した。

考察：今回、短期間で急速に進行する多発動脈狭窄と治療抵抗性の脳梗塞を伴った本態性血小板血症の1例を経験したため、文献的考察を交え報告する。

P-89) 電気けいれん療法を精神科病棟で施行することについての調査

付属病院精神神経科 山本 憲・朝山健太郎・館野 周
大久保善朗

目的：電気けいれん療法 (ECT) は精神科領域で行われる身体的治療として麻酔科医の管理のもと手術室で行われる形態 (手術室 ECT) が一般的である。日本医科大学付属病院 (当院) では年間に50症例 (総施術件数500件) 以上を行ってきた。その中で患者搬送の人員および手術室での術後管理スペースの効率のために、2017年10月より精神科病棟に麻酔管理設備を設置し、精神科病棟で施行する形態 (病棟 ECT) を試みている。それに伴い精神科病棟勤務スタッフの業務内容も大きく変化しており、病棟 ECT に対する看護師の意識調査を行うこととした。

方法：病棟 ECT を開始して約1年後の病棟看護師からの評価を、匿名の紙面アンケート形式にて聴取して結果をまとめた。アンケートは総合的な評価を VAS (visual analogue scale) にて、病棟 ECT の長所・短所を自由記載にて聴取した。

結果：全体として肯定的な評価が得られた。長所として、手術室に患者を送迎する人的・時間的負担の大幅な減少や観察しやすさなどが挙げられた。一方で、身体的な急変のリスク、せん妄への対処などの不安要素が増えたという意見もあった。

考察：病棟 ECT は手術室 ECT と比べて特に移送の負担が軽減され、全体として長所が上回ると考えられた。患者や麻酔科医からの評価も行い、より安全で負担の小さい形で ECT を行えるよう引き続き検討していく必要がある。

P-90) MRIで淡蒼球に異常信号域を認めた重症貧血の1例

付属病院救命救急科 前島璃子・中江竜太・秋月 光
田山英樹・瀧口 徹・恩田秀賢
辻井厚子・新井正徳・増野智彦
布施 明・横田裕行

重症貧血に伴いMRIで淡蒼球に異常信号域を認めた一例を経験したので報告する。

症例は33歳の女性。体動困難を主訴に救急搬送され、来院後の検査でHb 1.5 g/dLの重症貧血を認めた。体重37.5 kgと高度の低栄養状態であり、神経性食思不振症の診断で、栄養管理と輸血を開始した。来院時よりGCS E3V4M6と軽度の意識障害があり、Wernicke脳症を疑って第3病日にMRIを施行したところ、両側淡蒼球にFLAIRおよびDWIで高信号域を認めた。その後も全身管理を継続し、第36病日にMRIを再検したところ、両側淡蒼球病変はT1WIおよびFLAIRで低信号、T2WIおよびDIRで高信号を示した。MRIで淡蒼球に両側対称性に異常をきたす疾患として、一酸化炭素中毒や低血糖脳症、橋本脳症、ヘロイン中毒などが鑑別に上がる。本症例では経過や検査結果からこれらの疾患は否定的であり、MRIの信号変化からもPRESは否定的と考えた。経時的に意識レベルは改善し、明らかな錐体外路症状は見られなかった。全身状態の安定化につき、第49病日に自宅退院となった。本症例は、貧血に伴う酸素運搬能の低下・低酸素状態により両側淡蒼球壊死をきたしたまれな症例と考えられた。

P-91) 大動脈弓のバリエーション；脳血管内治療のためのBovine arch

付属病院脳神経外科 佐藤 俊・森田明夫

目的：脳血管内治療を行う上で大動脈弓から起始する血管はアプローチルートとして大変重要になる。8割以上が腕頭動脈、左総頸動脈、左鎖骨下動脈が順に大動脈弓から分岐するが、亜型として見られるのが腕頭動脈と左総頸動脈の共通幹が大動脈弓から分岐する形状や椎骨動脈直接起始である。これまでに臨床上総称してBovine archと言われるものがこれにあたるが、解剖学的にいくつか分類され、それぞれの発生率も論じられてきた。これらの亜型の発生率は人種間で差があるとこれらの論文から考えられ、これまで日本人を対象とした文献が少ないことから、今回3D-CT angiographyによるaortic arch branching patternについて検討した。

方法：2014年4月から2019年6月までに単施設で同一機器を用いて施行した3D-CTA 1,053例に対し、脳血管内治療に重要な側面からbovine archの発生率やその他のvariationを精査し、さらに疾患別に検討した。

結果：脳血管内治療の側面から大動脈弓の最初に分岐部で撮影を行うと腕頭動脈、左総頸動脈が描出されるという共通幹すべてをBovine archとあらためて総称した結果、日本人1,053例の検討でBovine archは16.1%に認められた。黒人では発生率が多く、白人には少ないと言われており、今回の結果からは日本人は白人に近い傾向がみられることが分かった。男女比は13.2:19.6%と女性に多かった。また疾患別にみると脳動脈瘤でBovine archの発生率が19.5%と高く、中でも女性が男性の3倍の発生率となった。

P-92) 持続血糖モニタリング (CGM) を用いて IGF-1 製剤の治療効果を検証したB型インスリン抵抗症の1例

内分泌糖尿病代謝内科 大庭健史・小林俊介・長尾 元嗣
原田太郎・稲垣恭子・福田いずみ
杉原 仁

アレルギー膠原病内科 桑名正隆

目的・対象：B型インスリン抵抗症はインスリン受容体抗体によりインスリン抵抗性と高血糖を呈する疾患であり、SLE、全身性硬化症、シェーグレン症候群などの自己免疫性疾患を合併することが多い。治療としてIGF-1製剤、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤、リツキシマブ、血漿交換、漢方薬などで改善した報告があるが、まだ確立されていない。今回われわれは、IGF-1製剤の治療効果についてCGM (continuous subcutaneous glucose monitoring) を用いて解析したB型インスリン抵抗症の1例を経験したので報告する。

方法：症例は68歳の男性。2016年4月より全身の点状皮疹が出現し精査目的で入院し、SLEと診断された。随時血糖値200~450 mg/dL、HbA1c 7.2%により糖尿病と診断され、当科に加療目的で紹介となった。

結果：強化インスリン療法を開始し、インスリン100単位/day以上投与したが、血糖改善なく、インスリン受容体抗体陽性よりB型インスリン抵抗症と診断した。インスリン580単位/day投与下の血糖をCGMで解析したところ、平均血糖値227 mg/dL、SD 53 mg/dL、血糖値180 mg/dLを超える部分の曲線下面積 (AUC_{>180}) 52.9 mg/dL/dayであった。IGF-1製剤7 mg/dayを開始後、30 mg/dayまで増量したところ高血糖は改善し平均血糖値186 mg/dL、SD 45 mg/dL、AUC 21.4 mg/dL/dayとなった。その後、IGF-1製剤30 mg/dayを継続し、インスリンを50単位/dayまで減量したが、平均血糖値191 mg/dL、SD 26 mg/dL、AUC_{>180} 16.5 mg/dL/dayと血糖プロフィールは改善した。

考察：B型インスリン抵抗症による高血糖にIGF-1製剤が有効であり、CGMが血糖変動の把握に有用であった。

本症例は第54回糖尿病学会関東甲信越地方会で発表しております。

P-93) 注射薬添加物による化学的配合変化の解明：パソプレシンはカテコールアミン系薬剤の添加物で含有量が低下する

多摩永山病院薬剤部 近藤匡慶・吉田直樹・菅谷量俊
高瀬久光
東京薬科大学薬学部 柳田顕郎
生体分析化学教室

目的：集中治療では、多種多様な注射薬を使用するため、同一点滴ルートから2剤以上の薬剤を同時投与せざるを得ない場合が多く、配合変化のリスクを伴っている。パソプレシン (VP) はノルアドレナリン (NAD) の昇圧効果不十分な敗血症性ショックに追加して使用されるが、含有量

の安定性など化学的配変化は明らかではない。今回、VPとNADを中心としたカテコールアミン系薬剤について高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析法を適用した配変化試験を実施した。

方法：対象薬剤（配合濃度）は、VP（20 U/mL）とカテコールアミン系4剤 [NAD（1 mg/mL）、ドパミン（3 mg/mL）、ドブタミン（3 mg/mL）、アドレナリン（1 mg/mL）] とした。各薬剤についてODS逆相HPLC/UV検出による分析条件を決定した後、VPと各カテコールアミン系薬剤の2剤を同量の体積比で混合し、配合直後及び1、3時間後の各薬剤の残存率をHPLCで計測し、配合変化の有無を検討した。

結果及び考察：カテコールアミン系薬剤は、全ての配合変化試験において、残存率90%以下となる配変化は認めなかった。VPは、4剤全ての配合変化試験で経時的な残存率低下を認めた（配合3時間時の残存率54～89%）。これは、カテコールアミン系薬剤の添加物である亜硫酸水素塩の強い還元作用により、VPの分子内ジスルフィド結合が開裂・変性したためと推定され、同一ルート内での配合は注意が必要である。

P-94) 小脳・脳幹病変初発の進行性多巣性白質脳症を合併した全身性エリテマトーデスの1例

内科学（アレルギー膠原病内科学） 櫻庭 未多・渡邊晋二・鈴木幹人
名和田隆司・五野貴久・桑名正隆
内科学（脳神経内科学） 駒井 侯太・須田 智・西山康裕
木村 和美
内科学（血液内科学） 田村 秀人

目的：進行性多巣性白質脳症（PML）は免疫不全患者に発症する中枢神経のウイルス感染症であり、典型例は脳白質病変を主体とし、テント下に限局した病変を呈することはまれである。今回小脳・脳幹病変初発のPMLを合併した全身性エリテマトーデス（SLE）の一例を経験したので報告する。

症例：SLEにてプレドニゾロン5 mg、ミコフェノール酸モフェチル、ヒドロキシクロロキンを投与し、ループス低疾患活動性であった50歳女性。MALTリンパ腫を合併し、リツキシマブ・ベンダムスチン療法6コース施行直後であった。1カ月前から舌右側の痺れ、右上下肢の動かしづらさ、歩行時のふらつきが出現し、頭部MRIで中小脳脚から右小脳半球に限局した異常信号を認め、精査目的に入院した。血液検査や髄液検査では診断に至らず、第20病日に小脳生検を施行した。術後から球麻痺・四肢麻痺が悪化し、ステロイドパルスを施行したが奏効せず、無言・無動に至った。経過および小脳半球の三日月型病変からPMLを疑い、第41病日にメフロキンを開始した。病理組織所見と生検組織のJCV DNA検出により、第64病日にPMLと確定診断した。

結論：リンパ球減少症を来す基礎疾患を有し、さらにモノクローナル抗体製剤使用後の易感染宿主では、テント下に限局した病変であっても、PMLを鑑別疾患として考慮す

べきである。

P-95) 不眠と高血圧は関連するか？：大企業職員における高血圧の重症度に注目した横断研究

医学部第3学年 長澤大輝・川田隼矢
衛生学・公衆衛生学 加藤活人・陣内裕成・大塚俊昭
川田智之

背景：現代人が広く抱える問題に高血圧と不眠がある。過去の研究では男性の不眠と高血圧の関連が指摘された。本研究では職域における男女の血圧と睡眠状況を調査し、高血圧の重症度を考慮して検討した。

対象と方法：対象は某企業の2017年健診を受診した20～64歳の男女25,502人である。血圧測定のほか飲酒や運動習慣の有無、睡眠、がん、心血管疾患、うつ問診項目を用いた。欠損がある69人は除外した。高血圧の定義は、収縮期血圧（SBP） ≥ 140 または拡張期血圧（DBP） ≥ 90 と降圧薬内服とした。また、中途覚醒の頻度を「いつも」と回答した人を中途覚醒（DMS）とし、入眠困難（DIS）も同様に定義した。関連はオッズ比で評価し、調整変数は年齢、BMI、飲酒と運動習慣の有無、睡眠時間とした。次に高血圧の重症度をI度（ $140 \leq \text{SBP} < 160$, $90 \leq \text{DBP} < 100$ ）とII度（ $160 \leq \text{SBP}$, $100 \leq \text{DBP}$ /降圧薬内服）に分類し、不眠との関連は多項ロジスティック回帰分析を用いた。またII度を降圧薬内服とそれ以外に層別した。

結果：DMS、DISどちらも降圧薬服用者と関連が見られた。

考察：降圧薬服用者と関連が見られたことは、長期間の高血圧との関連を示している。

P-96) C末端欠損型エストロゲン受容体 α 変異体による恒常的転写活性化プロファイルの同定

解剖学・神経生物学 石井寛高・服部裕次郎・小澤一史
医学部第3学年 小澤実那・小川裕美子

目的：われわれは、リガンド依存的転写調節因子であるエストロゲン受容体 α （estrogen receptor α , ER α ）遺伝子から選択的スプライシングにより産生される多数のC末端欠損型ER α 変異体を同定した。本研究は、同定したC末端欠損型ER α 変異体の機能とその役割を解析すべく、C末端欠損型ER α 変異体の転写活性化能の解析を行った。

対象および方法：C末端欠損型ER α 変異体の転写活性化能をレポーターアッセイにより解析した。ER α 変異体発現コンストラクト及びエストロゲン、AP-1, SP-1, NF- κ B応答配列制御化でルシフェラーゼを発現するレポーターベクターを作成し、それらをHEK293細胞へ導入した。導入後、エストロゲンまたは溶媒で24時間処理し、ルシフェラーゼ活性を測定した。

結果：全長型ER α は一連の応答配列を含むレポーターをエストロゲン依存的に調節する一方で、C末端欠損型ER α 変異体はエストロゲンの有無によらず、恒常的な転写活性

化能を示した。

考察：従来の予想と反し、C末端欠損型ER α 変異体は恒常的転写活性化能を有することが判明した。乳がんなどのエストロゲン感受性腫瘍は、エストロゲン非依存的増殖能を獲得し、悪性化する。そのため、恒常的転写活性化能を保持するC末端欠損型ER α 変異体は、エストロゲン感受性腫瘍悪性化に関与する候補分子であることが示唆され、臨床的応用の重要性が考えられた。

P-97) Marine-Lenhart 症候群に対して外科的治療を施行した1例

外 科 学 銭 真臣・長岡竜太・齋藤麻梨恵
(内分泌外科学) 杉谷 巖
付属病院病理診断科 功刀しのぶ・寺崎康弘・坂谷 貴司

緒言：Marine-Lenhart 症候群はバセドウ病と自律性機能性甲状腺結節 (AFTN) が合併するまれな病態である。今回、Marine-Lenhart 症候群に手術を施行した症例を経験したので報告する。

症例：69歳女性。

既往歴：心房細動 (アブレーション治療、2カ月前)、糖尿病 (HbA1c: 6.5、未治療)。

現病歴：9カ月前に甲状腺中毒症状で前医受診。精査で Marine-Lenhart 症候群が疑われ、薬物治療 (MMI 10 mg/日、KI 100 mg/日) で甲状腺機能をコントロールしていた。今回、手術目的で当科紹介となった。

現症：びまん性腫大は目立たず、甲状腺左葉に3 cm 大の弾性軟、可動性良好な腫瘤を認めた。

検査結果：血液検査は甲状腺機能正常、サイログロブリン 567.0 ng/mL、TgAb、TPOAb は陰性、TRAb 陽性 (結合阻害率: 77.1)。頸部超音波検査で左葉中下部に37 mm 大の混合性結節を認め、頸部CTでは甲状腺左葉に内部不均一の腫瘤を認めたが、腺外浸潤やリンパ節腫大はなかった。細胞診は良性。甲状腺シンチグラフィ (99mTc) で甲状腺左葉の結節部位に一致する高集積があり、背景の甲状腺にもびまん性に軽度の集積を認めた。

手術：甲状腺全摘術を施行した。甲状腺重量は23 g、左葉中下部に35 mm 大の境界不明瞭な充実性腫瘤を認めた。

病理診断：Adenomatous goiter

術後経過：反回神経麻痺、副甲状腺機能低下症等の合併症なく、術後5日目に退院となった。現在、LT 4.100 μ g 補充で甲状腺機能は正常。

結語：Marine-Lenhart 症候群では抗甲状腺薬による治癒は望めないため、早期の外科的治療を視野に入れたマネジメントが必要である。

P-98) 当院における医薬品使用の実態調査

付属病院薬剤部 岡島美侑・萩原 研・渡邊友起子
伊勢雄也

目的：近年、多数の分子標的薬や免疫チェックポイント

阻害薬が使用されており、個別化医療が推進されている。しかし、上記の薬剤は高額なものが多く、医療経済の面からも現状を把握し、適正な使用を継続していく必要がある。今回、当院における高額医薬品、限定医薬品の使用状況について調査する。

対象・方法：当院で平成30年4月1日から平成31年3月31日までの間に使用された高額医薬品、限定医薬品の購入量、購入金額について調査し、前年度との比較を行った。限定使用医薬品については申請件数、薬価ベースでの購入金額とした。

結果：平成30年度の限定使用医薬品の購入量は182,167品目、購入金額は3,769,105,527円であり、前年度と比較し1.2倍であった。そのうち、免疫チェックポイント阻害薬の購入金額は約6億円であり、前年度より1.38倍に増加した。また、新規分子標的薬であるCDK4/6阻害薬の購入金額は約1億円であり、前年度の7.5倍であった。

考察：平成30年度の高額医薬品、限定医薬品の購入量、購入金額いずれにおいても増加が認められた。要因として新規の分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬の使用や、適応疾患の追加などが考えられる。今後も調査を継続し、患者1人1人に適した医療を推進できるよう、情報提供を行っていききたい。

P-99) オキサリプラチン・イリノテカン併用レジメンにおけるアプレピタントの有効性の評価

付属病院薬剤部 谷田川美香・岡島美侑・中西里奈
伊勢 雄也
付属病院化学療法科 久保村 優・輪湖哲也

目的：大腸がんの標準治療に用いられるオキサリプラチン (L-OHP)、イリノテカン (CPT-11) は中等度催吐性リスク (MEC) に分類されるが、近年、高度催吐性リスクに準じた3剤併用療法を推奨する報告もされている。今回、大腸がんのL-OHP、CPT-11併用レジメンにおけるNK1受容体拮抗薬であるアプレピタント (APR) の必要性を検討するため、後方的に調査を実施した。

対象・方法：当院で2018年9月1日から2019年3月15日までの間にL-OHP又はCPT-11を含むレジメンを導入した大腸がん患者46名を対象とした。エンドポイントはgrade1以上の悪心又は嘔吐の発症とした。1コース目導入時の制吐剤の使用状況ならびに2コース目にて追加制吐薬の有無について電子カルテより調査し、エンドポイントに及ぼす影響をX²検定により明らかにした (p<0.05)。

結果：対象患者46名のうち、grade1以上の悪心を発症した患者は12名 (26%)、嘔吐を発症した患者は3名 (6.5%) であった。CINVを発症した12名の患者のうちAPRを使用していた患者は2名であり、2コース目にてAPRの追加投与を行った患者は4名であった。また、女性患者16名のうち7名 (43.75%) でCINVを発症し、男性と比較して有意にCINVの発症が多い結果となった (p=0.0463)。

考察：今回、CINVの発症に対し、APRの使用による有意な差は認められなかったが、CINVの発症率は低い傾向

にあった。今後さらに症例数を増やし、MECに対するAPRの必要性やCINV発症のリスク因子を前向きに調査していく必要があると考える。

P-100) 2018年度における薬剤師による入院前中止薬確認の有用性に関する検討

付属病院薬剤部 梅田将光・稲毛俊介・林 太祐
伊勢雄也

目的：薬剤師による手術・検査前の中止薬の確認を開始し1年が経過した。そこで、これまでの業務成果、問題点について報告する。

方法：2018年4月から2019年3月までに、患者支援センターにて薬剤師が常用薬を確認した患者を対象に調査した。調査項目は、手術・検査前に中止が必要な薬剤の中止または継続指示の有無とした。

結果：2018年4月から2019年3月までの間に患者支援センターで術前中止薬確認を行った入院予定患者は11,643名、そのうち入院前から中止が必要な薬剤のある患者は3,310名であった。

中止が必要な薬剤の中で、医師から指示のなかった患者は397名であった。その内、薬剤師が主治医に確認し中止となった患者は227名であった。これらの患者は、薬剤師が主治医へ確認することで、事前に薬剤の中止を患者へ指示することができた。

薬剤師による術前中止薬の確認を行った患者で、予定されていた手術・検査が延期や中止された件数は7件あった。

考察：薬剤師による、入院前の常用薬確認は中止が必要な薬剤の服用が原因による、手術・検査の延期や中止を大幅に減少させることが分かった。年間で227件の患者の手術検査を延期または、リスクが高い状態で実施せざるを得ない状況を回避した。これは患者にとっても病院にとっても、信頼性、経済性ともに重要な結果であると考えられる。

一方で、患者が指示を守れず手術・検査が延期となった例が散見された患者の理解不足が主な原因と考えられるため中止薬指示書を導入した。今後は指示書の導入効果についても検討をおこないたい。

P-101) 当院におけるESBL産生*E. coli*の検出状況とLVFX耐性率について

千葉北総病院中央検査室 吉田愛理・海老澤有介・木村裕子
微生物検査部門 岡本直人・亀山 雅弥
千葉北総病院循環器内科 高野雅充

目的：基質特異性拡張型βラクタマーゼ（以下ESBL）耐性遺伝子はプラスミド上に存在し菌種間を越えて伝搬するため検出状況を把握することは感染対策上重要である。今回ESBL産生菌の中でも特に検出率の高い*Escherichia coli*（以下*E. coli*）について調査した。また当院で増加傾向にあるレボフロキサシン（以下LVFX）耐性株にも焦点を当て調査した。

対象および方法：当院にて2009年1月から2018年12月までの10年間に分離された株を対象とし、入院・外来別ESBL産生*E. coli*の検出率や*E. coli*及びESBL産生*E. coli*のLVFX耐性率についてまとめた。菌種同定・薬剤感受性検査はベックマンコールター社MicroScanWalkAway 96Plusを用いた。

結果：ESBL産生*E. coli*の検出率（2009年及び2018年の比較）は入院が4%から21%、外来では9%から11%であった。*E. coli*のLVFX耐性率は入院が7%から16%、外来も7%から16%であった。ESBL産生*E. coli*のLVFX耐性率は入院が86%から88%、外来は58%から79%とそれぞれに増加傾向がみられた。

考察：ESBL産生*E. coli*の検出率は入院で約5倍増加していることが確認でき、再度感染対策の強化を行う必要性が明示された。またESBL産生*E. coli*のLVFX耐性率については入院の増加率に比し外来の増加率は顕著であった。今後は院内だけでなく市中感染にも着目していく必要があり、今後の課題となることが示唆された。

P-102) ترامadol内服開始時期が带状疱疹の疼痛に与える影響

麻酔科学 宮崎いづみ・鈴木規仁・岸川洋昭
坂本 篤裕

目的：トラマドール内服開始時期が、带状疱疹の疼痛強度に与える影響について後方視的検討を行った。

方法：2017年1月～2018年12月に带状疱疹関連痛にて当科外来を受診し、トラマドール製剤を処方された患者を対象とした。初診時に带状疱疹後神経痛に移行していた患者、神経ブロックを併用した患者、带状疱疹罹患前よりトラマドール製剤を内服していた患者、トラマドール製剤を自己判断にて中止した患者、外来受診が途絶えた患者は除外した。抗ウイルス薬投与後21日以内にトラマドール製剤の早期内服を開始した群（A群）、22日以降に開始した群（B群）に分け、初診時の疼痛強度が50%以上減少するまでに要した日数を群間比較した。

結果：2年間で41名の患者が抽出され、A群は21名、B群は20名であった。疼痛強度が50%以上減少するまでに要した日数は、A群10日（中央値）・B群28.5日であり、A群はB群に比較して、有意に短い日数であった（ $P=0.0008$ ）。

結語：带状疱疹の疼痛に対するトラマドール早期内服開始は、より早く疼痛強度を減少させる可能性が示唆された。

結果の一部は、日本ペインクリニック学会第53回大会にて発表した。

P-103) 脳内報酬系に対する注意欠如・多動性障害治療薬アトモセチンの効果

薬理学 池田裕美子・鈴木 千裕・鈴木秀典
付属病院精神神経科 館野 周・大久保善朗

目的: 注意欠如・多動性障害 (ADHD) の病態の一部として、意欲や動機付け、価値判断に重要な役割を担う脳内報酬系の障害が提唱されている。ADHD の治療薬であるアトモキセチンは、非中枢神経刺激薬で、選択的ノルアドレナリン再取り込み作用を有する。本研究では、機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) を用いて、健常成人の脳内報酬系における脳活動に対するアトモキセチンの効果を調べた。

対象および方法: 健常成人 14 名を検査対象とした。アトモキセチン (40 mg) またはプラセボを単回服用させ、1.5 時間後に fMRI 検査を行った。fMRI 検査では、被験者が monetary incentive delay 課題を行い、報酬予測時の側坐核および報酬獲得時の腹内側前頭前野 (vmPFC) における脳活動が計測された。本研究は日本医科大学付属病院 IRB の承認を得て行われた (承認番号 224016)。

結果: 報酬獲得時の vmPFC の脳活動については、プラセボと比較して、アトモキセチンは脳活動を有意に減少させた。一方で、報酬予測時の側坐核の脳活動については、プラセボとアトモキセチンで有意差はみられなかった。

考察: アトモキセチンは、獲得した報酬の価値を反映する vmPFC の活動を選択的に修飾することを示した。よって、vmPFC の脳活動が過剰に高い ADHD 患者に対し、治療的な効果をもたらす可能性を示唆している。

本演題の内容は、第 40 回日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学学会大会 合同年会および Journal of Nippon Medical School (2019) で発表した。

P-104) 腹壁手術部位感染症の治療検討

多摩永山病院 形成外科 下元麻梨子・中村加奈恵・黒川雄太
千葉北総病院形成外科 石井 暢明・秋元 正宇
付属病院形成外科・ 小川 令
再建外科・美容外科

背景: 手術部位感染症 (Surgical site infection (以下 SSI)) は術後合併症としてしばしば認められ、治療に難渋し入院期間を延長させる場合がある。今回二病院において手術後に生じた SSI に対し治療介入を行った 7 例について検討した。

結果: 今回経験した 7 症例は全て腹部であり、切開部深層 SSI が 5 症例、臓器/体腔 SSI が 2 症例であった。切開部深層 SSI においては、1 例はデブリードマン後一期的に創閉鎖し、2 例は腹直筋前鞘弁による筋膜再建とともに 1 期的創閉鎖、2 例はデブリードマン後局所陰圧閉鎖療法 (negative pressure wound therapy; 以下 NPWT)、洗浄機能付き NPWT (以下 NPWTi-d) を行った。臓器/体腔 SSI の 2 例はデブリードマン後にそれぞれ NPWT、NPWTi-d を使用した。

考察: 以前われわれは切開部深層 SSI では十分なデブリードマンによる 1 期的閉鎖が可能で、臓器/体腔 SSI では NPWT による 2 期的閉鎖を要すると発表した。しかし従来の NPWT は感染や壊死組織が残存している状態では使用できないため、NPWT 開始までに時間を要することが多かった。一方、NPWTi-d は壊死組織や感染が残存している

創部に対しても使用が可能であり、術直後より使用開始できるため、切開部深層 SSI、深層部 SSI どちらにおいても有用な選択肢の一つとして考えられる。

P-105) 広まる陰圧閉鎖療法: 適切な閉鎖のために 形成外科からの提言

八潮中央総合病院形成外科 久保村憲
付属病院形成外科・ 土屋未央・小川 令
再建外科・美容外科

目的: 陰圧閉鎖療法 (Negative Pressure Wound Therapy: 以下, NPWT) は一般的な治療法となり、形成外科以外の他科医師も使用するようになった。しかし、中には適切でない結果となり、形成外科に紹介される症例も散見される。形成外科の立場から適切な閉鎖に向けての NPWT マネジメントを提示する。

対象および方法: 症例 1: 77 歳男性、他院循環器科専門病院で治療中、虚血再灌流障害に伴う下腿コンパートメント症候群となり心臓血管外科によって NPWT を 3 週間施行した。植皮術のため当院へ紹介となったが、感染した壊死組織を含む不良肉芽のため植皮術は施行できず、デブリードマンと縫合による閉鎖を行なった。

症例 2: 79 歳女性、下腿コンパートメント症候群の診断で当院へ紹介となり、同日下腿血腫除去術と NPWT を施行した。皮膚壊死はほぼなく経過し、第 5 病日に縫合による閉鎖を行なった。

結果: 症例 1 では前医からの経過とあわせて第 37 病日、症例 2 では第 5 病日で閉鎖を完了した。

考察: 症例 1 では、壊死した筋組織に NPWT を継続していたため感染を伴い治療期間が延長した印象がある。確かに虚血再灌流後に筋組織が浮腫んでいたとしても、筋組織が生きていれば NPWT により筋組織の浮腫は軽減され、創部縫合閉鎖が可能となる症例もあり見極めが必要である。

不適切な NPWT を長期に行ってしまうと、過剰肉芽や創部感染を助長し治療が困難となる場合があり、NPWT 経験の多い形成外科の立場から、適正使用法や要領の提示を行っていく必要がある。

P-106) 毛巣洞好発部位に対する力学的検討に基づく上殿動脈穿通動脈皮弁による再建の検討 第 2 報

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

目的: 毛巣洞の切除後欠損に対する単純縫合では創離開がしばしば起こり、仙骨下部には日常生活動作による圧縮力やずり応力が強くかかるが、その詳細は不明であり、毛巣洞切除後の欠損創に対する適切な再建法の選択の基準を確立することは有用と考えられる。

方法: ボランティア 8 名を対象に、日常生活動作に基づいて、立位・端座位・深座位への姿勢変換での殿部 6 部位における圧縮力およびずり応力を、体圧・ずり応力同時測

定器（モルテン社製）を用いて調査した。その上で、8例の毛巣洞術後の仙骨下部の大きな皮膚欠損に対して、術後の力学的な負荷要素を加味し、上殿動脈穿通枝を含めた有茎または島状皮弁による再建を行った。

結果：殿部6部位にかかる圧とずり応力の調査では、殿部の正中部・下部にいくほど強い値を示し、毛巣洞の好発部位の仙骨下部で最も強い圧・ずり応力を示し、褥瘡の好発部位である仙骨部と比べても、深座位で1.6倍ものずり応力および2.3倍の圧を示した。仙骨下部の全摘後皮膚欠損には、一定の余裕を持った大きさの皮弁での再建を行い、どれも完全生着し、術後創部離開などの合併症もなく、良好な結果を認めた。

考察：毛巣洞の切除後の再建は、術後の日常生活による負荷を考慮した十分な再建を考えることが重要であることが示唆された。上殿動脈穿通枝皮弁は活動性の高い毛巣洞患者の全摘後再建術において第一選択となり得る皮弁であると考えられた。

P-107) 第III度圧挫熱傷に伴う Morel-Lavallee Lesion (MLL) に対し V.A.C. ULTA を用いた1例

多摩永山病院形成外科 黒川優太・中村加奈恵・下元麻梨子
藪野雄大

付属病院形成外科・
再建外科・美容外科 小川 令

背景：Morel-Lavallee Lesion（以下MLL）は主に鈍的外傷に伴う剪断力により皮膚・筋膜間に生じる体内のデブリーディング損傷であり、臀部周囲に発生し、骨盤や大転子部骨折に関連することが知られている。しかし初期評価においては骨折や熱傷等に隠れ見逃されることが多い疾患である。今回われわれは、熱傷の治療過程でMLLを発見しV.A.C.ULTAを用いた限局的間欠型局所陰圧閉鎖療法（以下NPWTi-d）にて治療し良好な治療成績を得たため報告する。

症例：36歳男性。自転車で走行中に転倒し車に乗り上げられ受傷し当院救急センター搬送となった。左臀部にTBSA 1.5%の第III度圧挫熱傷を認めた。全身麻酔下にデブリーディングを施行した。皮下及び大腿二頭筋間にポケット形成あり、内部には黄色漿液性の液体貯留を多量に認めた。術後は感染制御を行なった後NPWTi-dを使用し良好な肉芽形成を認め、分層植皮術を施行した。一部ポケットを残すもそれ以外は上皮化を認めた。

考察：MLLは1853年maurice morel-lavalleeにより、骨盤外傷に伴う症例として初めて報告された。MLLは多くが初期では見逃され加療中に体表面の膨隆などで発見されることが多く早期診断が非常に困難な疾患である。確立された治療は無い。本症例でも、手術時に筋間の死腔として発見された。また、V.A.C.ULTAを用いて良好な創閉鎖を得ることが出来た。本症例では僅かのポケット残存を認めたが、MLLの治療においてNPWTi-dは標準治療になり得ると考えた。

P-108) 放射線障害による頭蓋底骨融解及び脳壊死に対する治療：篩骨洞癌治療後合併症に対する再建経験

付属病院形成外科・
再建外科・美容外科 石黒 昂・梅澤 裕己・青木宏信
外 薗 優・安藤有佳利・小川 令

目的：頭蓋底再建において小さな欠損に対しては有茎の前頭筋弁や側頭筋弁のみで充填が可能であるが、一定面積以上の欠損には遊離自家組織移植の適応となり、様々な観点から皮弁が選択される。今回われわれは放射線治療（以下、RT）によって生じた頭蓋底骨融解および脳実質の壊死に対して遊離自家組織移植による頭蓋底再建をなし得た症例を経験し、文献的考察を含め報告する。

症例：50歳男性、左篩骨洞癌に対してRT施行された。RT後4年経過し髄液漏を認めたことから精査した結果、左前頭頭側後壁の骨融解および気脳症を認め、同部位のdebridementおよび再建が必要となり当院紹介となった。debridementは篩骨洞の搔爬および癰痕化した脳実質の除去であり、生じた硬膜欠損部は前頭蓋骨膜を用いて修復した。鼻腔に至る前頭蓋底の欠損は8×6×6cmの中程度欠損と判断し、遊離外側広筋弁を採取し充填することで頭蓋底再建を行った。recipient vesselは右浅側頭動脈および伴走静脈を用いた。

結果：術前に認めていた震え、ふらつきは消失。術中術後に特筆すべき合併症は認めず、術後21日で退院となった。現在ごく軽度の髄液漏を認めているものの皮弁の生着も問題なく、経過良好である。

考察：予想欠損範囲や血管茎の長さも考慮し、筋弁は外側広筋を選択した。またRT後の症例ということで移植床やrecipient vesselsの状態が新鮮症例と比較して困難なことが予想された。患側の左の血管系はRTの影響下にあると判断し右側での血管吻合を選択した。RT後の頭蓋底再建においては、移植床の状態や欠損範囲を綿密に想定し、最適な自家組織の選択が重要だと思われる。

P-109) 胸骨正中切開手術創に生じた胸骨骨髓炎に対する低侵襲な治療法の検討

付属病院形成外科・
再建外科・美容外科 泉 日輝・土肥輝之・小川 令

目的：胸骨骨髓炎は、開胸手術後に1%前後の頻度で生じる重篤な合併症であり、早期診断と適切なデブリーディングによる感染コントロールが治療の基本となる。欠損範囲の大きい症例などでは感染沈静化の後に血流の豊富な皮弁での再建が望まれる。一方で、高齢者や合併症を有する症例が多く、可能な限り侵襲を抑えた治療が望まれる。そのため、当院での胸骨正中切開手術創に生じた胸骨骨髓炎の治療戦略について検討した。

対象および方法：2013年1月～2019年5月までに当院および関連施設で心臓外科手術後胸骨骨髓炎と診断された成人患者（男性8名、女性2名、平均年齢72歳）に対し、原疾患、CABG目的での内胸動脈採取既往の有無、基礎疾

患、デブリードマンの時期、陰圧閉鎖療法（NPWT）の有無、再建の有無や転帰について、検討した。

結果：全症例でデブリードマン後 NPWT を行っていた。感染コントロールの上、筋皮弁による再建を行ったものが 8 症例、行わず治癒し得たものは 2 症例（ともに内胸動脈残存）であった。

考察：バイパス術による内胸動脈採取後の症例では、血流不全により骨髓炎の悪化をきたし易く、筋皮弁による再建を要することが多い。逆に両側内胸動脈が残存する場合、早期の必要十分なデブリードマン・NPWT にて再建を要さず治癒し得た症例を経験した。画像・術中所見に加え、内胸動脈の有無が治療・再建の方針、予後に重要であることが示唆された。

P-110) 外傷を契機に無菌性膿瘍を形成した前額部異物の 1 例

千葉北総病院 形成外科 岩永 洋平・石井 暢明・奈良 慎平
加来知恵美・鶴ヶ谷祐太・井上真梨子
秋元 正宇

付属病院形成外科・
再建外科・美容外科 小川 令

異物の挿入やその破損に伴う炎症反応は、美容後遺症として遭遇する頻度は高いが、多くは異物の挿入直後や、シリコンバッグの内容物の露出で感染を伴うものである。今回、異物の挿入後外傷を契機としたものの、異物自体の破損なく、無菌性膿瘍を形成した症例を経験した。長期間体内で安定していて感染のリスクがなくても、挿入異物は異物反応を起こすリスクがあると考えられたため、報告する。症例は 78 歳、女性。40 年以上前に美容外科クリニックにて前額部に異物を挿入した。受診 1 カ月前に転倒し、前額部を打撲し、その後から徐々に前額部の膨隆を自覚していた。膨隆が増悪し、皮膚潰瘍を形成したため当院当科受診となった。前額部膨隆部の穿刺にて、無臭の膿性の排液を認めた。CT 画像では嚢胞と周囲の強度な石灰化を認めた。局所麻酔下に前額部皮膚潰瘍を切除し、前額部皮下の異物を摘出した。皮下には膿瘍を形成し、異物はシリコンシートであった。異物周囲には強度な石灰化と被膜を形成していたが、肉眼的に明らかな破損は認めなかった。採取した膿の細菌培養検査の結果は陰性であった。本症例は挿入より 40 年経過しており、異物本体に破損は認めなかった。異物反応で徐々に形成された強度な石灰化が打撲により破損し、被膜を破ることで劣化した異物が皮下で再度露出し、急速に異物反応をきたしたと考えた。

P-111) 有機性異物（鉛筆）により手指の屈曲拘縮をきたした 1 例

付属病院形成外科・ 亀谷美菜・小野真平・張 萌雄
再建外科・美容外科 栄 由貴・小川 令

目的：日常診療で遭遇する機会の多い外傷性異物は、異物の刺入部が小さい割に深部まで埋没していることがあ

る。しかし画像検索で異物を同定することは一般に困難なことが多い。今回われわれは術前・術中の画像評価によって自傷行為による左前腕の鉛筆を同定し、左手指屈曲拘縮を治療した 1 例を経験したため若干の文献的考察を加えて報告する。

症例：統合失調症を罹患している 26 歳女性。鉛筆を左前腕に 2 カ所刺したことを黙秘したまま 1 カ月後に同部からの排膿、左手指屈曲拘縮を訴え当院紹介受診となった。術前 CT で前腕屈筋内と前腕皮下に長径 10 cm、3 cm の線状の高吸収域を認め、全身麻酔下に異物摘出術を施行した。前腕屈筋内の鉛筆周囲は膿瘍形成しており、左中環小指の浅指屈筋は拘縮の原因と考えられた。前腕皮下の鉛筆は術中同定に難渋したが、透視システムを併用することで小皮切から低侵襲に摘出することができた。その後感染は沈静化し、左手指の関節可動域も改善した。

考察：木片に代表される有機性異物は、感染による機能障害をきたすことが多い。早期に異物同定を行うことで機能異常の発生を予防することが可能である。本症例では鉛筆の芯の X 線透過性が低かったため、異物の有無と位置の把握は比較的容易であった。さらに無機性異物の摘出術においては術中透視システムを併用することで、小切開から低侵襲に手術することが可能であった。

P-112) レバー式テーピング法による爪甲外反の矯正

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

過去に報告されている爪の矯正法は主に彎曲爪、陥入爪に対するものであり、爪甲の外反に対しての報告は乏しい。今回われわれは爪甲の外反変形に対し、レバー式テーピング法を考案し、良好な結果を得たため報告する。

方法：伸縮性のあるテープに穴を開け、外反した爪甲の先端付近にひっかけてから足趾に螺旋状に巻いて内側に牽引する。適宜側爪郭や分界溝にテーピングをして周囲軟部組織を押し下げ、爪甲の成長や矯正の障害にならないようにする。

結果：48 歳女性と 59 歳女性における爪甲の外反 2 症例に対して良好な結果を得た。

考察：爪甲の異常に対しては各種テーピング法がよく用いられる。陥入爪に対するテーピング法にはアンカーテーピング法による爪郭の牽引や Window taping 法による爪甲と爪郭の間へのテープの挿入、過剰肉芽の圧迫が報告されている。他にも爪甲鉤彎症ではその原因の一つと考えられる足趾遠位端の隆起に対してテーピングを用いて圧迫することがある。今回われわれの考案したレバー式テーピング法は爪甲の外反に対して有用であり、テーピングによる爪甲矯正の幅をさらに広げることになると考えられた。

P-113) 熊による重症顔面外傷における形成外科の役割

温知会会津中央病院形成外科 中島大智・桑原広輔
 付属病院形成外科・小川 令
 再建外科・美容外科

目的：熊外傷による顔面損傷は致命的にはならずとも、顔面神経、眼周囲、顔面骨などの損傷により患者のQOLを著しく低下させるため、損傷の正確な評価と専門加療が必要となる。今回われわれは熊による重症顔面外傷の2例の経験から、形成外科の役割とその限界について考察する。

対象，方法，結果：症例1，66歳女性。山菜採り中に左顔面を熊に殴打された。顔面多発開放骨折認め、受傷日に全身麻酔下に損傷部位の評価、創閉鎖を施行した。翌日、顔面骨親血的整復術と耳下腺・顔面神経縫合を行った。第28病日に皮弁形成による鼻翼、口唇の再建を行った。第46病日に兎眼矯正術を施行し、第54病日に退院となった。

症例2，64歳男性。散歩中に熊に顔面を殴打された。上顎骨開放骨折と受傷直後から右の視力障害を認めた。眼球破裂が疑われ眼科的治療が最優先と判断し、対応可能な他院へ転院となった。

考察：熊による重症顔面外傷の局所治療の殆どは形成外科が担当する。顔面軟部組織損傷は早期に手術に臨む必要がある。その際に詳細な解剖を熟知していることが重要である。また手術は二期的、三期的と繰り返し行うことが多く、骨折固定やマイクロサージャリー、皮弁形成などの種々の形成外科の手技が必要とされ、まさに究極の顔面外傷と言える。しかし眼球損傷については、健側の交換性眼炎を防ぐため最も優先して評価を要し、眼科救急にて適切な対応をとるべきである。

P-114) 皮弁を用いた腹壁再建

神栖済生会病院形成外科 豊原瑛理
 付属病院形成外科・梅澤裕己・外園 優・小川 令
 再建外科・美容外科

目的：腹壁に発生あるいは浸潤した腫瘍の切除や、腹部手術後あるいは外傷後などに発生した腹壁全層欠損に対する再建方法には様々な報告がある。感染が懸念される時には人工材料の使用は制限され、皮弁などを用いた再建が行われることが多い。

腹壁欠損に対する再建術では、創部閉鎖及び腹腔内臓器の保護に加え、術後ヘルニアの予防も重要である。今回、当院で行われた皮弁を用いた腹壁再建について検討する。

方法：2015年6月から2019年6月までに行われた腹壁欠損に対する皮弁再建症例9症例を検討した。平均年齢は68歳で男性6名、女性3名であった。外科手術後の感染による腹壁欠損が5症例であり、広範な腹壁腫瘍切除後が

4症例であった。

結果：使用した再建材料は有茎大腿筋膜張筋皮弁が5症例でそのうち1症例では下行膝動脈穿通枝を血管付加した双茎皮弁として用いた。有茎前外側大腿皮弁が3症例でのこりの1症例は有茎腹直筋皮弁を用いた。

術後合併症は術後の皮弁部分壊死が1症例（大腿筋膜張筋皮弁症例）、瘻孔発生が1症例（腹直筋皮弁症例）で発生した。

考察：豊富な血流と強固な靱帯を有する大腿筋膜張筋皮弁は、広範囲の腹壁欠損の再建に有用である一方、皮膚欠損が大きい場合は前外側大腿皮弁での再建が適している。そのため皮膚・腹壁の欠損の形状により皮弁を選択し、症例によっては血管付加の必要があった。

P-115) 足底の皮膚欠損に対しNPWTを用い皮膚移植と装具装着により歩行を維持する治療戦略

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

はじめに：足底に生じた感染した神経原性糖尿病性足潰瘍に対して、デブリードマン後に局所陰圧閉鎖療法（以下NPWT）を用いWound Bed Preparation（以下WBP）した後に皮膚移植を行い装具装着を行った5症例を経験したので代表症例を供覧し症例の検討及び文献的考察を報告する。

症例：症例は当科にて手術加療を行った5症例である。疾患の部位、潰瘍面積、年齢、精査、経過、並びに治療期間、装具作成時期などについて比較検討をした。

結果：全ての症例でデブリードマン後にWBPを適宜行いNPWTを導入した。Critical Colonizationに至り治療に難渋した症例も経験したが全例に分層植皮術を行った。術後に装具を作成し歩行を維持することが出来た。

考察：足底荷重部の皮膚欠損に対して欠損範囲が大きい場合には皮弁が第一選択と考えられる。皮弁の利点としては皮下組織を含むため感染から離脱すれば治療期間の短縮となり得る。小さい欠損に対しては皮弁以外に皮膚移植も選択肢となるが、中程度～比較的大きな欠損に対しても十分なWBPを行った後の皮膚移植であれば創収縮も十分な下床も得られ、良好なContourを保持することができる。歩行の維持において重要なことはいかに免荷を行うかであり、適切な装具作成を行えば治療の選択肢の一つと考えられた。治療期間の延長が問題ではあるが、繰り返し再発する可能性のある糖尿病性足潰瘍においては本報告のような治療法は第1選択となり得ると考えられた。

—総会記事—

第 87 回日本医科大学医学会総会次第

令和元年 9 月 7 日 (土) 13 時 00 分～13 時 30 分

司会 鶴岡 庶務担当理事

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

鶴岡 庶務担当理事

杉原 学術担当理事

安武 会計担当理事

横田 編集担当理事

4. 議 事

- (1) 平成 30 年度医学会収支決算承認の件

安武 会計担当理事

- (2) 平成 30 年度医学会収支決算監査報告の件

田中 監事

- (3) 令和 2 年度医学会予算案承認の件

安武 会計担当理事

5. 各賞授賞式

- ・平成 30 年度優秀論文賞授賞式 (2 名)
 - ・令和元年度医学会奨学賞授賞式 (1 名)
 - ・令和元年度医学会総会優秀演題賞授賞式 (3 名)
 - ・令和元年度丸山記念研究助成金授賞式 (3 名)
- 以上

業務報告

〔自 平成 30 年 10 月〕
〔至 令和元年 9 月〕

I. 庶務関連報告 (鶴岡庶務担当理事)

1. 医学会会員について

	平成 31 年 3 月末日	平成 30 年 3 月末日
A 会員	1,670 名	1,638 名
B 会員	155 名	152 名
名誉会員	70 名	71 名
学生会員	2 名	0 名
購読会員	3 社	3 社
合 計	1,900 名	1,864 名

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

平成 31 年 3 月末日で定年退職された教授 3 名の記念講演会及び記念祝賀会を平成 31 年 3 月 2 日 (土), 橘桜ホール (橘桜会館 2 階), 講堂 (教育棟 2 階) で開催した。

3. 医学会役員の人事異動について

人事異動があり, 現在の医学会役員は「別紙 1」のとおりである。

4. 医学会 HP 一部移転 (「Online Journal」の URL 変更) について

医学会 HP の一部サーバ移転に伴い, 本会機関誌関連の URL が変更となった。

- ・ Journal of Nippon Medical School (以下, JNMS) の Online Journal

新 URL : <https://www.nms.ac.jp/sh/jnms/>

- ・ 日本医科大学医学会雑誌 (以下, 日医大医会誌) の Online Journal

新 URL : <https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>

5. 医学会会則の一部改正について

平成 31 年 1 月の役員会において, 収益事業に相当するものは行わず, 会員内での運用とすることが承認された。それに伴い会則を見直し, 医学会会則「(機関雑誌の刊行) 第 20 条」の「また, 会員以外にも有料にて頒布する」を削除することとした (別紙 2)。

II. 学術関連報告 (杉原学術担当理事)

1. 第 86 回総会「優秀演題賞」について

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

- ・受賞者: 若林 奈緒 (付属病院形成外科・再建外科・美容外科)

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

- ・受賞者: 大橋 隆治 (武蔵小杉病院病理診断科)

演題名: 乳癌組織標本における非典型的細胞分裂の臨床的意義

- ・受賞者: 梅田 将光 (付属病院薬剤部)

演題名: 薬剤師による入院前中止薬確認の有用性に関する検討

2. 平成 30 年度医学会優秀論文賞について

標記について優秀論文賞選考委員会の厳正かつ慎重な選考の後, 本会理事会の議を経て, 下記 2 名の受賞が決定した。

《Review》

- ・受賞者: 故・原 行弘 [元大学院教授 (リハビリテーション学)]

論文タイトル: Brain Plasticity and Rehabilitation in Stroke Patients (J Nippon Med Sch 2015; 82: 4-13)

《Original》

- ・受賞者: 真下 啓子 [講師 (法医学)]

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

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

3. 令和元年度医学会奨学賞について

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

・受賞者：土肥 輝之^{とひ てるゆき}（形成外科学）

研究課題：力学的刺激が創傷治癒・瘢痕形成に与
える影響の解析—力学的環境を調整す
る革新的治療法の開発に向けて—

4. 第29回公開「シンポジウム」について

標記シンポジウム（主題：「心原性脳梗塞の治療と予
防」）は、日本医科大学医師会及び大学院の共催、同窓
会の後援により、大学院特別講義B及び日本医師会生
涯教育制度の認定講演会として、令和元年6月1日
（土）橘桜ホール（橘桜会館2階）にて開催した。

学外から東京慈恵会医科大学山根禎一先生及び東京
都済生会中央病院大木宏一先生、学内から西山康裕先
生、石井庸介先生、松元秀次先生の合計5名による講
演があった。

なお、共催の日本医科大学医師会の本年度からの新
制度により、経費の6分の1（8万円）の助成金を受領
した。

5. 第87回医学会総会及び講演会について

平成30年10月の役員会において、第87回総会及び
講演会を本年9月7日（土）に開催することを決定し
た。

今回は、特別講演1題、奨学賞受賞記念講演1題、
優秀論文賞1題、丸山記念研究助成金受賞記念講演3
題、同窓会医学研究助成金受賞記念講演3題、海外留
学者講演5題、新任教授特別講演7題、展示発表115
題の総計136題である。

6. 医学会特別講演会について

第478回医学会特別講演会を令和元年7月24日（水）
に、遺伝子制御学部門担当で、米国オハイオ州 Kent
State 大学の黒川学先生を招いて開催した。

III. 会計関連報告（安武会計担当理事）

1. 令和元年度会費について

標記について、預金口座自動振替を令和元年5月7
日149名（昨年度124名）に実施、教職員（610名）に
は、6月21日（金）に給与天引き、教職員以外の会員
（917名）には、会費振込用紙を7月8日（月）に送付
した。

IV. 編集関連報告（横田編集担当理事）

1. 発行部数について

JNMS 第86巻1号の発行部数は1,995部、日医大医
会誌第15巻第1号の発行部数は2,105部であった。

主な配付先は、A会員1,667部、B会員155部（日
医大医会誌のみ）、名誉会員70部、学生会員2部、講
読会員3部、相互交換（JNMS 173部・内外国30部、
日医大医会誌143部）、寄贈（JNMS 38部・内外国12
部、日医大医会誌26部）、その他である。

2. JNMS のインパクトファクターについて

令和元年6月に最新版（2018年）のインパクトファ
クターが発表され、JNMSのインパクトファクターは、
0.615（昨年0.484）、5年間インパクトファクターは、
0.697（昨年0.647）で過去最高値であった。

3. JNMS ホームページへの引用推薦論文一覧掲載に ついて

JNMS に掲載の論文を引用しやすくするため、昨年に
引き続き、引用推薦論文一覧をホームページに掲載した。

4. JNMS の早期公開について

標記について、本年4月から、採用済の論文を
J-Stage 及び PubMed にて本公開する前に、著者に早
期公開の希望がある論文の早期公開を開始した。以降、
毎月1回4～6篇ずつ実施している。

なお、JNMS の早期公開実施の経費として、アップ
ロード費用（1回6,500円×年間12回程度＋消費税）
は医学会が負担し、データ作成費用（論文1篇6,500
円＋消費税）を著者負担とした。

5. JNMS 引用促進のための学内一斉メールについて

標記について、第86巻第5号（10月号）以降、発
刊月に学内一斉メールを送り、発刊のお知らせと共に
掲載論文の紹介をし、他誌への論文投稿の際に、JNMS
に掲載の論文を積極的に引用するよう促す内容のメー
ルを発信していくこととした。

6. JNMS の投稿規程変更について

（1）JNMS 引用文献書式の変更について

第86巻第5号（10月号）から、引用文献
の書式を国際規格 Citing Medicine に準拠し
た規程とし、その書式を EndNote にて利用
可能なものとする事とした。

（2）各種証明書（倫理委員会の承認、他誌からの 転載許諾証）の提出について

投稿の倫理を厳格化することで論文の質を
向上させるべく、「倫理委員会承認」の根拠資
料の提出義務及び他誌からの「転載許諾証」
の提出義務を投稿規程に明記することとした。

以上

(別紙 1)

医学会役員（令和元年 9 月 7 日現在）

会長 弦間 昭彦

副会長 森田 明夫・伊藤 保彦

◆理事

庶務担当 竹下 俊行・岩切 勝彦・鶴岡 秀一

学術担当 猪口 孝一・杉原 仁・

新田 隆・小川 令

会計担当 安武 正弘

編集担当 横田 裕行・吉田 寛

◆監事

田中 信之・岡 敦子

◆会務幹事

庶務担当 厚川 正則・石川 源

学術担当 山口 博樹・石井 庸介

編集担当 松谷 毅・横堀 将司

会計担当 小原 俊彦

◆施設幹事

基礎医学 根本 崇宏・岩崎 俊雄

武蔵境校舎 中村 成夫・藤崎 弘士

付属病院 桑名 正隆・永山 寛

武蔵小杉病院 足立 好司・谷合 信彦

多摩永山病院 廣瀬 敬・東 直行

千葉北総病院 藤森 俊二・宮内 靖史

先端医学研究所 福原 茂朋・中嶋 亘

(別紙 2)

日本医科大学医学会会則（一部改正）

改 正 案	現 行
(名称) 第 1 条 本会は、日本医科大学医学会と称する。 中略 (機関雑誌の刊行) 第 20 条 本会は、機関雑誌として英文誌「Journal of Nippon Medical School」、和文誌「日本医科大学医学会雑誌」を定期的に刊行し、名誉会員及び会員に配布する。 中略 附則 この会則は、平成 27 年 10 月 1 日より施行する。 附則 この会則は、令和元年 10 月 1 日より施行する。	(名称) 第 1 条 本会は、日本医科大学医学会と称する。 中略 (機関雑誌の刊行) 第 20 条 本会は、機関雑誌として英文誌「Journal of Nippon Medical School」、和文誌「日本医科大学医学会雑誌」を定期的に刊行し、名誉会員及び会員に配布する。 <u>また、会員以外にも有料にて頒布する。</u> 中略 附則 この会則は、平成 27 年 10 月 1 日より施行する。

財 産 目 録

平成 31 年 3 月 31 日現在

(単位：円)

科 目	金 額		
資産の部			
流動資産			
普通預金 みずほ銀行根津支店	7,206,157		
郵便振替 本郷郵便局	7,393,198		
小口現金次年度繰越資金	100,000		
流動資産合計		14,699,355	
負債の部			
流動負債			
未払金		297,414	
正 味 財 産			14,401,941

監 査 報 告

平成 30 年度日本医科大学医学会帳簿、その他照合書類により調査の結果、収支決算は収入および支出項目につき正しく表示し、その内容は公正妥当なものであることを認めます。

令和元年 7 月 3 日

日本医科大学医学会監事 岡 敦子 ㊞

日本医科大学医学会監事 田中 信之 ㊞

日本医科大学医学会平成 30 年度収支決算

自 平成 30 年 4 月 1 日
至 平成 31 年 3 月 31 日

収入の部				支出の部			
				(単位：円)			
科 目	平成 30 年度 予算額 (a)	平成 30 年度 決算額 (b)	増 減 (b) - (a)	科 目	平成 30 年度 予算額 (a)	平成 30 年度 決算額 (b)	増 減 (a) - (b)
前年度繰越金	1,676,000	12,681,337	11,005,337	総会費	350,000	340,895	9,105
会費	8,300,000	8,472,000	172,000	会誌出版費	9,501,000	8,996,439	504,561
会誌掲載料	3,488,000	4,904,256	1,416,256	(印刷製本費)	6,700,000	6,684,801	15,199
(論文掲載料)	3,288,000	4,674,256	1,386,256	(原 稿 料)	275,000	28,621	246,379
(広告掲載料)	200,000	230,000	30,000	(郵 送 料)	1,246,000	1,172,064	73,936
雑収入	12,000	12,481	481	(査読謝礼費)	60,000	34,000	26,000
(雑収入)	12,000	12,397	397	(年間システム利用料)	300,000	64,800	235,200
(利息)		84	84	(剽窃チェック利用料)	20,000	13,005	6,995
助成金	5,000,000	5,000,000	0	(英文査読費)	900,000	999,148	▲ 99,148
当該年度 事業費計	16,800,000	18,388,737	1,588,737	電子ジャーナル費	1,450,000	1,549,402	▲ 99,402
合 計	18,476,000	31,070,074	12,594,074	奨学賞費	880,000	746,604	133,396
				交 通 費	10,000	1,802	8,198
				特別講演会費	201,000	55,685	145,315
				シンポジウム費	566,000	403,035	162,965
				一般事務費	1,518,000	1,161,223	356,777
				業務委託費	3,500,000	3,413,048	86,952
				予 備 費	500,000	0	500,000
				当該年度 事業費計	18,476,000	16,668,133	1,807,867
				次年度繰越金	0	14,401,941	14,401,941
				合 計	18,476,000	31,070,074	▲ 12,594,074

日本医科大学医学会令和 2 年度予算 (案)

自 令和 2 年 4 月 1 日
至 令和 3 年 3 月 31 日

収入の部		支出の部	
		(単位：円)	
科 目	令和 2 年度予算	科 目	令和 2 年度予算
会費収入	8,522,000	総会費	400,000
会誌掲載収入	4,870,000	会誌出版費	10,766,000
論文掲載料	(4,670,000)	印刷製本費	(7,000,000)
広告掲載料	(200,000)	原 稿 料	(275,000)
雑収入	80,000	郵 送 料	(1,225,000)
雑収入	(80,000)	査読謝礼費	(60,000)
受取利息	(0)	年間システム利用料	(335,000)
助成金収入	5,000,000	剽窃チェック利用料	(21,000)
		英文査読費	(1,850,000)
		電子ジャーナル費	1,480,000
		奨学賞費	900,000
		交 通 費	10,000
		特別講演会費	205,000
		シンポジウム費	578,000
		一般事務費	2,283,000
		業務委託費	4,770,000
		予 備 費	500,000
当期収入合計 (A)	18,472,000	当期支出合計 (D)	21,892,000
前期繰越収支差額 (B)	3,420,000	当期収支差額 (A) - (D)	▲ 3,420,000
収入合計 (A) + (B) = (C)	21,892,000	次期繰越収支差額 (C) - (D)	0

— 会 報 —

定例（4月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 平成 31 年 4 月 5 日（金）
午後 4 時 15 分～午後 4 時 53 分
場 所 第一会議室（橘桜会館 1 階）
出席者 弦間会長
森田、伊藤 各副会長
竹下、岩切、猪口、杉原、新田、安武、吉田、
鶴岡 各理事
田中 監事
石川、山口、石井、小原 各会務幹事
根本、岩崎、中村、桑名、足立、廣瀬、東、藤森、
福原、中嶋 各施設幹事
委任出席者 小川、横田 各理事
岡 監事
新谷、松谷、横堀 各会務幹事
藤崎、永山、谷合、宮内 各施設幹事
陪席者 丹羽税理士（丹羽会計事務所）
事務局 小久保、下原、青柳

議事に先立ち、弦間会長から、本年 4 月 1 日付で就任した森田副会長（医学研究科長）及び鶴岡理事（本年 3 月末定年退職の高橋理事の後任）が紹介され、各々から挨拶があった。鶴岡理事は、欠員の庶務担当とすることとした。

なお、新谷庶務担当会務幹事（本年 6 月末で退職予定）の後任について、岩切庶務担当理事に推薦を依頼した。

また、議事録署名人として、田中監事・石川庶務担当会務幹事の指名並びに陪席者について諮られ、承認された。

I. 確認事項

1. 定例（1月）医学会役員会の議事録確認

弦間会長から、役員会議事録（平成 31 年 1 月 25 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（岩切庶務担当理事）

(1) 会員数について

	A 会員	B 会員	名誉会員	学生会員	購読会員	合計
平成 31 年 3 月 31 日現在	1,660 名	155 名	69 名	2 名	3 社	1,886 名
平成 30 年 4 月 13 日現在	1,579 名	150 名	71 名	0 名	3 社	1,803 名

(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

本年 3 月末日で定年退職の教授 3 名（高橋大学院教授、大野大学院教授、宮下教授）の記念講演会及び記念祝賀会を 3 月 2 日（土）、橘桜ホール（橘桜会館 2 階）及び講堂（教育棟 2 階）にて開催し、無事終了した。

(3) 平成 31 年 3 月 31 日現在の 3 年分会費滞納者は、48 名（学内 10 名、学外 38 名）である。（昨年度滞納者 36 名）

滞納者には、引き続き催促することとし、役員にも協力要請をした。

2. 学術関連報告（新田学術担当理事）

(1) 第 29 回日本医科大学医学会公開「シンポジウム」について

令和元年 6 月 1 日（土）午後 2 時より開催の標記シンポジウムは、「大学院特別講義 B」に 3 月

19 日認定された。

なお、日本医科大学医師会に申請していた「日本医師会生涯教育講座参加証」の発行及び補助金の受給が正式に決定した。

今後、医学会ホームページにて開催案内を掲載し、告知ポスターを昨年同様、学内外に配布する予定である。

3. 会計関係（安武会計担当理事）

(1) 平成 31（令和元）年度年会費について

職員については、令和元年 6 月 21 日に年会費を給与より天引きし、職員以外の会員へは、振込用紙を郵送する予定である。

(2) 預金口座自動振替について

令和元年 5 月 7 日（火）に 149 名（昨年度 124 名）の預金口座自動振替を実施予定である。

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

標記早期公開は、第 1 回目を 4 月中旬に予定している。今回は、JNMS Vol. 86 No. 4（令和元年 8 月）以降に掲載予定の論文で早期公開を希望した 6 篇とした。

(2) 編集状況について

JNMS Vol. 86 No. 1（平成 31 年 2 月発行）及び Vol. 86 No. 2（平成 31 年 4 月発行予定）、日医大医会誌 15 巻 1 号（平成 31 年 2 月発行）の編集状況を資料により報告した。

III. 審議事項

1. 医学会会員における退会の取り扱いについて

岩切庶務担当理事から資料の説明がなされ、審議の結果、退会が承認された。

2. 第 87 回日本医科大学医学会総会について

(1) 特別講演について

猪口学術担当理事から、前回の役員会（1 月 25 日）にて承認された東京理科大学松本学長への「特別講演」の依頼を森田副会長に仲介していただき、内諾を得たとの報告があった。

(2) 授賞式での優秀論文賞の表彰について

猪口学術担当理事から、授賞式における平成 30 年度優秀論文賞受賞者の故・原行弘先生の表彰について諮られ、検討の結果、後任のリハビリテーション学元大学院教授に代理での授賞式への出席を依頼することとした。

(3) 一般演題の募集について

猪口学術担当理事から、「各分野から 1 演題以上の応募」との条件を入れた一般演題の「募集案内」の説明があり、審議の結果、承認された。例年同様に和文誌及び医学会ホームページへ掲載し募集することとした。

なお、各分野から 1 演題以上応募依頼をするにあたり、他の学会等ですでに発表したものについても容認するか再検討した結果、判断は各分野に任せ、既出の場合は明記することとした。

(4) 一般演題の「応募用紙」について

従来の応募用紙では、共同演者を記載する場所が分かりにくいと、新様式が提案され、検討の結果、提案通り変更することとした。

3. 日本医科大学医学会会則・細則の一部変更について

岩切庶務担当理事から、前回の役員会（1 月 25 日）

において、「医学会の事業は、医学会会員内で行う」としたことに伴い、会則及び細則の見直しを進めるため、現行の会則及び細則の修正箇所が諮られた。その他に修正箇所がある場合は、医学会事務局に連絡することとし、事務局にて取りまとめて新旧対照表とし、7月の役員会・理事会で決定とすることが了承された。

なお、陪席の丹羽税理士から、細則の最後にある会員の条件についての定義等、助言があった。

4. JNMS 英文査読者の交代について

吉田学術担当理事から、JNMSのネイティブチェック者2名の内、1名の交代並びに査読料の変更について提案され、審議の結果、投稿数の増加による両者の負担増を鑑み、なおかつ英文査読費の相場を調査・検討したうえで両者と調整し、共に手取額80万円（源

泉徴収税除く）とすることが承認された。

IV. その他

1. 2019年度医学会年間予定について

弦間会長から、標記年間予定について説明があり、役員への協力要請がなされた。

2. 次回役員会は令和元年7月19日（金）午後4時から、演習室3（大学院棟地下2階）にて開催予定である。

以上

議事録署名 田 中 信 之 ㊞

議事録署名 石 川 源 ㊞

Key Words Index

Vol 15 2019

A

allergic conjunctivitis (1) 8
 anticoagulation (1) 12
 atrial fibrillation (1) 12, (4) 187, 196, (4) 191

B

beta blocker (3) 96
 bone marrow carcinomatosis (4) 182
 breast cancer (4) 182

C

cancer pharmacotherapy (4) 164
 cancer treatment (4) 164
 carcinosarcoma of the uterine body (1) 32
 catheter ablation (4) 191
 cell transplantation (4) 210
 cell-based therapy (4) 210
 chemotherapy (4) 155
 chronic hepatitis C (3) 106
 cisplatin (3) 128
 clinical pharmacist (3) 115
 concussion (2) 71

D

dimple bottle (1) 8
 direct-acting antivirals (3) 106
 disaster base hospital (4) 170
 disaster response (4) 170
 disseminated intravascular coagulation (4) 182
 drug management guidance (3) 115

E

early diagnosis (4) 191
 ELVO screen (4) 187
 epinastine hydrochloride ophthalmic solution 0.05%
 (1) 8

F

facilitative exercise (4) 201
 functional electrical stimulation (4) 201

G

gastric cancer (4) 155
 glucocorticoids (3) 96

H

hemorrhage (1) 12
 hepatectomy (1) 32
 high specialty (4) 164
 hypertension (1) 12

I

interferon (3) 106
 iPS cell (4) 210
 ischemic stroke (4) 187, 210

L

left atrial appendage closure (4) 196
 left atrial appendage management (4) 196
 long-term survival (4) 155

M

mechanical thrombectomy (4) 187
 medical relief team (4) 170
 metastatic liver tumor (1) 32
 microglia (3) 96

N

neuro-rehabilitation (4) 201
 noradrenaline (3) 96
 normalization (1) 24

O

oncology pharmacist (4) 164
 orthopaedic surgery (1) 24
 osteoarthritis (1) 24
 outpatient chemotherapy (3) 128

P

pharmaceutical care (3) 115
 pharmaceutical intervention (3) 115
 preventable disaster death (4) 170

primary brain injury (2) 71

R

reduced-dose therapy (1) 8

reference gene (1) 24

renal dysfunction (3) 128

ribavirin (3) 106

robot (4) 201

S

secondary brain injury (2) 71

skeletal muscle mass evaluation (4) 155

stem cell (4) 210

stress (3) 96

stroke (4) 201

stroke chain of survival (4) 187

surgery (4) 155

synovium (1) 24

T

talk and deteriorate (2) 71

team approach (4) 164

thromboembolism (1) 12

traumatic brain injury (2) 71

W

wide area medical transportation (4) 170

著 者 名 索 引

第 15 卷 2019 年

A

赤木 巧……………(4)254
 赤尾 昌治……………(1)12
 秋山 豪……………(4)256
 安藤有佳利……………(4)239
 青木 宏信……………(4)239
 青木 雅代……………(4)253
 荒川 裕輔……………(4)242
 有馬 武志……………(4)265
 浅野 健……………(4)221
 厚川 正則……………(3)106

C

張 萌雄……………(4)252

D

出口 祐樹……………(4)252
 土肥 輝之……………(4)226, 233, 253

F

藤崎 弘士……………(4)219
 藤田 逸郎……………(4)155
 福満 紅実……………(4)240
 布施 明……………(4)170, 222
 布施 理美……………(4)170

G

権 知華……………(4)255

H

萩原 信敏……………(4)155
 原口 尚子……………(4)261
 初岡 佑一……………(4)240
 林 太祐……………(3)115
 林 春男……………(4)170
 平方 敦史……………(1)32
 平川 慶子……………(4)246
 平野 瞳子……………(4)247
 帆足 俊彦……………(2)48
 外薗 優……………(4)238
 星野慎太郎……………(4)263

I

池田裕美子……………(4)269

Imai Shogo ……(4)258
 井ノ口岳洋……………(4)164
 井上真梨子……………(4)251
 伊勢 雄也……………(3)115, (4)164
 石黒 昂……………(4)271
 石井 寛高……………(1)24, (4)267
 石井 暢明……………(4)272
 石井 庸介……………(4)196
 石川吾利美……………(1)6
 伊藤 有紗……………(4)259
 岩永 洋平……………(4)272
 岩田 琴美……………(4)258
 泉 日輝……………(4)271

K

柿沼 大輔……………(4)155
 柿沼 由彦……………(3)96
 加来知恵美……………(4)252
 亀谷 美菜……………(4)272
 上井 廉絵……………(4)250
 上村 明子……………(1)38
 金涌 佳雅……………(4)223
 金沢 義一……………(4)155
 兼行慎太郎……………(4)270
 Katayama Hironori ……(4)243
 片山 志郎……………(3)115
 加藤 俊二……………(4)155
 川田 智之……………(3)94, (4)215
 河本 陽子……………(4)243
 木村 和美……………(4)187
 小林 研一……………(4)229
 小林 美香……………(4)262
 小林 茂樹……………(1)8
 児玉 詠美……………(4)249
 小谷英太郎……………(1)12
 近藤 暁……………(4)249
 近藤 匡慶……………(4)266
 久保村 憲……………(4)270
 久保村 優……………(4)242
 久保田夢音……………(4)260
 栗原 貫……………(4)248
 黒川 優太……………(4)271
 草野 輝男……………(4)254
 桑原 大彰……………(4)230, 234, 255
 桑原 尚美……………(1)6

L

李 英姬……………(3)94, (4)245

M

前島顕太郎……………(3)128
 前島 璃子……………(4)265
 牧野 浩司……………(1)32, (4)182
 丸 有人……………(4)262
 丸毛 淳史……………(4)241
 丸山 弘……………(4)182
 真下 啓子……………(4)227
 松元 秀次……………(4)201
 松本洋一郎……………(4)218
 松永 宜子……………(4)253
 松野 邦彦……………(4)155
 松谷 毅……………(4)155
 宮下 正夫……………(2)50
 宮崎いづみ……………(4)269
 宮澤 美昂……………(4)240
 水瀬 学……………(4)264
 森 優加里……………(4)259
 森田 明夫……………(4)154
 森田 林平……………(4)225
 村田 広茂……………(4)231, 234

N

長尾 元嗣……………(4)235
 長澤 大輝……………(4)267
 中川 晏那……………(4)247
 中井 章人……………(1)4
 中村加奈恵……………(4)251
 中島 大智……………(4)273
 奈良 慎平……………(4)249
 根岸 靖幸……………(4)245
 Tien Linh Nguyen Doan
 ……(4)250
 二宮 宣文……………(2)82
 西本あか奈……………(4)238
 西山 康裕……………(4)187
 新田 隆……………(4)196
 野上 毅……………(4)236
 野村 務……………(4)155
 成瀬 孝文……………(4)245

O

落 智博……………(4) 250
 小川 令……………(4) 238
 小川祐太郎……………(4) 264
 岡島 美侑……………(4) 268
 大木 宏一……………(4) 210
 小野 真平……………(4) 257
 大庭 健史……………(4) 266
 大石由美子……………(4) 224
 大野 礼……………(4) 260
 大野 曜吉……………(2) 65
 大高 永字……………(4) 261
 大島 康史……………(1) 24, (4) 264
 小澤 一史……………(1) 24

R

了徳寺 剛……………(4) 228

S

斉藤 徳子……………(3) 134
 斎藤 大暉……………(4) 248
 栄 由貴……………(4) 245
 櫻庭 未多……………(4) 267
 佐野 匠……………(4) 242
 佐藤 直樹……………(1) 41
 佐藤 俊……………(4) 266
 関 奈紀……………(1) 32, (4) 182
 Sekine Tetsuro……………(4) 257
 銭 真臣……………(4) 268
 施 紅蓮……………(4) 262
 渋谷 哲男……………(3) 92
 清水 章……………(1) 6
 清水 渉……………(1) 12

下元麻梨子……………(4) 270
 庄司 真美……………(4) 256
 洲鎌 秀永……………(3) 96, (4) 244
 菅又 昌雄……………(3) 94
 菅原 望央……………(4) 259
 杉本 貴子……………(4) 257
 鈴木 宏隆……………(4) 247
 鈴木 進吾……………(4) 170

T

高田 弘弥……………(4) 246
 高橋 秀実……………(2) 57
 高橋 圭吾……………(4) 244
 高橋 康大……………(4) 265
 高橋 應仁……………(4) 249
 高井 信朗……………(1) 24, (2) 46
 高野 夏希……………(4) 241
 武田 健……………(3) 94
 武井 寛幸……………(3) 136, (4) 182
 竹内 真吾……………(4) 243
 瀧澤 俊広……………(4) 254
 谷合 信彦……………(3) 128
 富田 恵実……………(4) 263
 土佐真美子……………(4) 254
 遠山健太郎……………(4) 248
 豊原 瑛理……………(4) 273
 土屋 未央……………(4) 239
 柘植 琢哉……………(4) 252
 鶴ヶ谷祐太……………(4) 256
 鶴岡 秀一……………(2) 80
 寺田 茉那……………(4) 259

U

上田 純志……………(1) 32

植草 協子……………(4) 241
 梅田 将光……………(4) 269

W

若井 英恵……………(4) 251
 輪湖 哲也……………(4) 164
 渡部 寛……………(1) 24
 渡邊 誠……………(4) 261

Y

藪野 雄大……………(4) 273
 矢作 竜太……………(4) 263
 山口 文雄……………(4) 258
 山口 祐……………(4) 260
 山本 憲……………(4) 265
 山根 禎一……………(4) 191
 山岡 秀司……………(4) 240
 山崎 峰雄……………(4) 220
 山崎 直人……………(3) 134
 山崎 吉之……………(4) 255
 柳原 恵子……………(4) 236, 243
 谷田川美香……………(4) 268
 横堀 将司……………(2) 71
 横倉 稔明……………(3) 138
 横田 裕行……………(2) 71
 横田 将大……………(4) 245
 横山 正……………(1) 32, (4) 182
 吉田 愛理……………(4) 269
 吉田 寛……………(1) 32, (3) 128, (4) 155, 182
 吉川 明子……………(4) 232
 吉行 俊郎……………(4) 155
 弓削 進弥……………(4) 246

日本医科大学医学会雑誌

第15巻（平成31年・令和元年）総目次

（第1号—第4号）

橘桜だより

私の中の「働き方改革」	中井 章人	4
図書館報告	高井 信朗	46
同窓会会長に就任して	渋谷 哲男	92
大学院医学研究科長を拝命して	森田 明夫	154

グラビア

質量分析と免疫電顕により確定診断に至った cryofibrinogen 関連糸球体腎炎の1例	石川 吾利美	
	桑原 尚美・清水 章	6
メラノソーム内の線維形成は melanoma antigen recognized by T cells 1 (MART-1) により制御されている	帆足 俊彦	48
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・菅又 昌雄	
	武田 健・川田 智之	94

定年退職教授記念講演会要旨

外科医として、研究者として、そして大学の国際化をめざして	宮下 正夫	50
古代東洋医学と現代免疫学：新たな医学の到来に向けて	高橋 秀実	57
トリカブト事件とその実験的検討	大野 曜吉	65

綜 説

心房細動患者における高血圧の意義と抗凝固療法中の血圧管理の重要性	小谷 英太郎	
	赤尾 昌治・清水 渉	12
整形外科領域における逆転写一定量 PCR (RT-qPCR) 法で使用する安定な参照遺伝子選択の重要性	渡部 寛・石井 寛高	
	大島 康史・高井 信朗・小澤 一史	24
頭部外傷の病態と治療	横堀 将司・横田 裕行	71
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	96
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	106
胃癌化学療法の変遷	金沢 義一・柿沼 大輔・松野 邦彦	
	藤田 逸郎・萩原 信敏・松谷 毅	
	野村 務・吉行 俊郎・加藤 俊二・吉田 寛	155

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	115
臨床現場における薬剤師の役割 (5) 薬剤師外来の現状と今後の課題	井ノ口 岳洋・輪湖 哲也・伊勢 雄也	164

原 著

エピナスチン塩酸塩点眼液 0.05% の点眼回数軽減の有効性	小林 茂樹	8
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・谷合 信彦・吉田 寛	128

施策検討を可能とする首都直下地震を想定した災害医療シミュレーション・システムの開発	布施 理美 鈴木 進吾・布施 明・林 春男...	170
---	-----------------------------	-----

症例報告

肝切除を含めた集学的治療により長期予後を得られた

子宮体部癌肉腫の1例	上田 純志・牧野 浩司・横山 正 平方 敦史・関 奈紀・吉田 寛...	32
乳癌術後半で骨髄癌症を呈し急速な転帰で死亡に至った1例	関 奈紀・横山 正・丸山 弘 牧野 浩司・吉田 寛・武井 寛幸...	182

看護師シリーズ

認定看護師の活動紹介：手術看護認定看護師	上村 明子...	38
救急看護認定看護師の活動	山崎 直人・斉藤 徳子...	134

特集〔心原性脳梗塞の治療と予防〕

脳梗塞急性期治療 update	西山 康裕・木村 和美...	187
心房細動に対するカテーテルアブレーション： テクノロジーの進歩と根治的治療の意義	山根 禎一...	191
心房細動における左心耳マネージメント	石井 庸介・新田 隆...	196
脳梗塞のリハビリテーション治療	松元 秀次...	201
iPS 細胞による脳梗塞の再生治療： 脳梗塞に対する細胞治療の中での位置づけ	大木 宏一...	210

話 題

日本の心不全診療の現状と課題	佐藤 直樹...	41
糖尿病性腎臓病 (Diabetic Kidney Diseases ; DKD)	鶴岡 秀一...	80
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・柳原 恵子・栗田 智子 中井 麻木・范姜 明志・佐藤 あい...	136
「木、林、森」独創的研究の萌芽と発展	川田 智之...	215

関連施設だより

地域密着病院としての南町田病院の活動	二宮 宣文...	82
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. 3 (2018 年 6 月発行)	42
Journal of Nippon Medical School Vol. 85, No. 4 (2018 年 8 月発行)	84
Journal of Nippon Medical School Vol. 85, No. 5 (2018 年 10 月発行)	140
Journal of Nippon Medical School Vol. 85, No. 6 (2018 年 12 月発行)	141
Journal of Nippon Medical School Vol. 86, No. 1 (2019 年 2 月発行)	216

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
-----------------------------------	-----

第 87 回日本医科大学医学会総会抄録

新任教授特別講演

- 超音波治療の新展開 松本洋一郎...218
1. 生命現象へのマルチスケールのなアプローチについて 藤崎 弘士...219
2. 認知症：病理から新規診断法の開発まで 山崎 峰雄...220
3. 白血病の薬剤耐性における epigenetics の関与 浅野 健...221
4. データに基づく災害過程における災害医療の検討 布施 明...222
5. 孤立死や入浴死等の異状死の実態と対策：異状死統計研究の新しい展開に向けて 金涌 佳雅...223
6. マクロファージの「脂質」による炎症の制御 大石由美子...224
7. 炎症誘導分子複合体インフラマソームと炎症性疾患の解明 森田 林平...225

令和元年度 奨学賞受賞記念講演

- 力学的刺激が創傷治癒・瘢痕形成に与える影響の解析：
力学的環境を調整する革新的治療法の開発に向けて 土肥 輝之...226

平成 30 年度優秀論文賞受賞記念講演

- エタノールは培養ラット心筋細胞のミトコンドリア ATP 合成酵素を濃度・
時間依存的に増加させる 真下 啓子...227

丸山記念研究助成金受賞記念講演

1. DNA メチル化制御遺伝子の変異を伴った急性骨髄性白血病の臨床的特徴と予後 了徳寺 剛...228
2. 非小細胞肺癌手術症例における PD-L1 発現と予後の相関の検討及び
EGFR 陽性肺癌における EGFR-TKI 治療効果予測の検討 小林 研一...229
3. ケロイドにおける上皮間葉転換の免疫学的検討 桑原 大彰...230

同窓会医学研究助成金受賞記念講演

1. エピゲノム・データベースとゲノム構造化解析、包括的バイオインフォマティクス技術を用いた全ゲノム解析による遺伝性不整脈疾患の疾患メカニズムの解明 村田 広茂...231
2. EGFR 遺伝子変異陽性肺癌のアファチニブ・オシメルチニブ耐性に
関与する Ankyrin Repeat Domain 1 過剰発現 吉川 明子...232
3. 力学的刺激による異常瘢痕形成メカニズムの解明および
メカノシグナル伝達経路の制御による治療 土肥 輝之...233

海外留学者講演

- 日本と北欧の文化的違いによる形成外科手術の相違と最適化：
性転換手術や乳房再建から癌・肉腫の治療まで 桑原 大彰...234
- バイオインフォマティクス技術を用いた全ゲノム解析による
遺伝性不整脈疾患の疾患メカニズムの解明 村田 広茂...234
- CD36 を起点としてエキソサイトーシス障害に至る β 細胞機能障害機構の解明 長尾 元嗣...235
- PKC α 発現を示す乳癌の生物学的特徴と新規薬物療法の動物実験モデルの確立について 柳原 恵子...236
- PET を用いたセロトニン 1B 受容体のイメージング研究留学体験記 野上 毅...236
- 展示発表 238
- 総会記事 274

会 報

- 定例（7 月）日本医科大学医学会役員会議事録 44
- 定例（10 月）日本医科大学医学会役員会議事録 86
- 定例（1 月）日本医科大学医学会役員会議事録 150
- 定例（4 月）日本医科大学医学会役員会議事録 279

Key Words Index 281

著者名索引 283

日本医科大学医学会雑誌 第 15 巻総目次（第 1 号—第 4 号） I—V

NIHON IKA DAIGAKU IGAKKAI ZASSHI

Vol 15 (No 1—4)

(2019)

CONTENTS

Photogravures

- A Case of Cryofibrinogen Associated Glomerulonephritis Arimi Ishikawa,
Naomi Kuwahara, Akira Shimizu... 6
- Melanosomal Fibrillogenesis Is Regulated by MART-1
(Melanoma Antigen Recognized by T Cells 1) Toshihiko Hoashi... 48
- Changes of Mouse Alveolar Epithelial Cells by Diesel Exhaust Gas Inhalation Exposure in
Electron Micrograph..... Ying-Ji Li, Masao Sugamata, Ken Takeda, Tomoyuki Kawada... 94

Reviews

- Impact of Hypertension in Patients with Atrial Fibrillation and Importance of Blood Pressure Management
during Anticoagulation Therapy Eitaro Kodani, Masaharu Akao, Wataru Shimizu... 12
- Stable Reference Gene Selection for Reverse Transcription-Quantitative PCR (RT-qPCR)
Analyses in Orthopaedic Research Hiroshi Watanabe, Hirotaka Ishii,
Yasushi Oshima, Shinro Takai, Hitoshi Ozawa... 24
- Pathophysiology and Treatment of Traumatic Brain Injury Shoji Yokobori, Hiroyuki Yokota... 71
- An Overview for Possible Mechanisms Governing
Stress-induced Microglial Activation..... Shuei Sugama, Yoshihiko Kakinuma... 96
- Advances in Antiviral Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C Masanori Atsukawa...106
- Historical Changes in Chemotherapy for Gastric Cancer in Japan Yoshikazu Kanazawa,
Daisuke Kakinuma, Kunihiko Matsuno, Itsuo Fujita,
Nobutoshi Hagiwara, Takeshi Matsutani, Tsutomu Nomura,
Toshiro Yoshiyuki, Shunji Kato, Hiroshi Yoshida...155

Articles

- Role of Pharmacists in a Clinical Setting: Effectiveness of Pharmacists in
Charge of Ward Work Daisuke Hayashi, Yuya Ise, Shirou Katayama...115
- The Role of the Pharmacist in Clinical Settings: Current Situation Regarding the Role of
Pharmacists in Treating Outpatients and Potential Future Problems Takehiro Inokuchi,
Tetsuya Wako, Yuya Ise...164

Originals

- Efficacy of Reduced-dose Epinastine Hydrochloride Ophthalmic Solution 0.05%..... Shigeki Kobayashi... 8
- Measures for Adverse Events and Outpatient Chemotherapy of S-1 + Cisplatin for Unresectable
Progressive Recurrent Gastric Cancer Kentaro Maejima, Nobuhiko Taniai, Hiroshi Yoshida...128
- Development of A Novel Disaster Medical Simulation System for Validating the Flow of
Medical Support Activities Following A Major Tokyo Inland Earthquake Rimi Fuse, Shingo Suzuki,
Akira Fuse, Haruo Hayashi...170

Case Reports

- A Successful Case of Long Time Management of a Uterine Carcinosarcoma
with Liver Metastases Junji Ueda, Hiroshi Makino, Tadashi Yokoyama,
Atsushi Hirakata, Natsuki Seki, Hiroshi Yoshida... 32

A Case of Bone Marrow Carcinomatosis Developing 6 Months after Surgery for Breast Cancer and Resulting in Rapid Death	Natsuki Seki, Tadashi Yokoyama, Hiroshi Maruyama, Hiroshi Makino, Hiroshi Yoshida, Hiroyuki Takei...	182
--	---	-----

Nurse's Series

The Role of the Certified Nurse in Perioperative Nursing	Akiko Kamimura...	38
The Role of the Certified Nurse in Emergency Nursing	Naoto Yamazaki, Noriko Saito...	134

Special Features (Treatment and prevention of cardiogenic cerebral infarction)

Update on the Management of Acute Ischemic Stroke	Yasuhiro Nishiyama, Kazumi Kimura...	187
The Meanings of Curative Ablation Therapy for Atrial Fibrillation	Teiichi Yamane...	191
Management of Left Atrial Appendage for Atrial Fibrillation	Yosuke Ishii, Takashi Nitta...	196
A Novel Rehabilitation Therapy to Improve Stroke Recovery	Shuji Matsumoto...	201
Regenerative Therapy for Ischemic Stroke Using iPS Cells; Positioning among Cell-based Therapies for Ischemic Stroke	Koichi Oki...	210

From Our Affiliated Hospitals

Social Medical Corporation Seishikai Minami Machida Hospital as Community-Based Hospital	Norifumi Ninomiya...	82
Build the Community-based Integrated Care System	Toshiaki Yokokura...	138

日医大医会誌論文投稿チェック表

種 目： 投稿日：平成 年 月 日

著者名： 所 属：

表 題：

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

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

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

連絡先 希望する連絡先

E-mail @

メモ：

誓約書・著作権委譲書

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

論文名

氏名（自署）

日付

No. 1

No. 2

No. 3

No. 4

No. 5

No. 6

No. 7

No. 8

No. 9

No. 10

注：著者は必ず全員署名して下さい。

日本医科大学医学会雑誌（和文誌）論文投稿規程

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

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

*ただし、図・表・写真に関しては、400字に相当し、原稿用紙一枚と数える。

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

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

i. 雑誌の記載例

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

ii. 単行書の記載例

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

3) 図・表、写真：

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

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

4) 見出し符号：

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

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

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

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

（平成22年9月2日）