

日本医科大学医学雑誌

第16巻 2020年4月 第2号

目次

INDEX

- 橘桜だより
Journal of Nippon Medical School の現状と未来 横田 裕行 42
- グラビア
補償光学眼底カメラによる網膜中心動脈閉塞症の観察 後町 清子 他 44
- 定年退職教授記念講演会要旨
日本医大での12年 野村 俊明 46
内分泌学から行動経済学までの40年 江本 直也 53
IVR（画像下治療）の進歩と発展 田島 廣之 61
脳と体をつなぐホルモンたち 南 史朗 70
私の歩みと病理学 内藤 善哉 78
不整脈外科の深淵を覗いて 新田 隆 86
膝関節外科とバイオメカニクス 高井 信朗 95
外傷学における頭部外傷の位置づけ 横田 裕行 102
- 綜 説
生殖機能の制御に関わる視床下部の新規生理活性kisspeptin（キスペプチン）ニューロン 岩田 衣世 他 110
- 話 題
関節リウマチはもはや高齢者の疾患か？ 桑名 正隆 117
- 関連施設だより
地域医療を担う中核病院として 前島頭太郎 119
- JNMSのページ
Journal of Nippon Medical School Vol. 86, No. 3 Summary 121
- 会 報 124

令和2年度日本医科大学医学会奨学賞候補者公募

令和2年2月15日

会 員 各 位

日本医科大学医学会
会 長 弦 間 昭 彦

下記のとおり、日本医科大学医学会奨学賞候補者を公募します。

1. 応募規定

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

2. 申込方法

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

3. 締切期日 令和2年5月15日（金）

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

5. その他

- (1) 選考については、選考委員会を設けて選考をいたします。
（授賞内定期日は令和2年7月下旬の予定です。）
- (2) 授賞者には、賞状・副賞及び記念品の贈呈がありますので、授賞式に出席のうえ授賞研究内容を講演いただきます。
（授賞式は、9月5日（土）に開催予定の「第88回日本医科大学医学会総会」にて行なう予定です。）
- (3) 総会での記念講演の英文抄録は、本会機関誌「Journal of Nippon Medical School」に掲載いたします。ポイントとなる図表とともに後日提出してください。

*1 書類は、本会ホームページから出力してください。
(<https://www.nms.ac.jp/ma/>)

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

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



Journal of Nippon Medical School の 現状と未来

横田裕行

日本医科大学医学会 編集担当理事
JNMS/日医大医学会誌編集委員会 編集主幹
日本医科大学大学院医学研究科 救急医学分野 大学院教授

前任の編集主幹であった内田英二現名誉教授から Journal of Nippon Medical School (以下 JNMS), および日医大医学会誌の編集主幹を引き継いで2年が経ちました。私自身も今回定年を迎え、編集主幹としては短い期間でありましたが、JNMS/日医大医学会誌編集委員会の委員としては12年間務めさせていただきました。特に、2016年からは編集副主幹として内田英二前編集主幹を補佐してまいりました。そのような立場から、Journal Citation Reports (JCR) のインパクトファクター (IF) を取得している JNMS がさらに発展し、今まで以上に医学会に貢献するためにはどのような課題を解決しなければならないかについて努力をしてまいりました。また、IF を取得したものの一時的にはその数値が下降傾向を示した際に、作業班を組織し IF の数値向上のために様々な取り組みや工夫を行ってまいりました。

ご存知のように JNMS は 2005 年に当時の編集主幹の荒木勤名誉教授 (元学長) が医学会誌の国際化の中で強い指導力をもって旧日本医科大学雑誌を英文専門誌として発展させたものです。その後、歴代の編集主幹の指導力、編集委員のご努力、特にガジザデ編集委員のお力によって 2013 年度より JNMS は日本の医科系大学誌では 5 番目、私立医科大学誌では初めて IF が付与されました。ちなみに、2013 年に付与された IF は 0.588 でありました。IF が付与された JNMS は国際的医学誌として認知され、その効果は大変大きく、海外からの投稿も急激に増加しました。また、電子ジャーナル化の効果も相まって、本邦はもちろん、米国、ヨーロッパ、中国や韓国、東南アジアを中心に全世界からきわめて多くのアクセス件数があります。一方で、前述のように 2013 年に付与された IF は 0.588 でしたが、その後下降傾向が続き、2016 年には 0.436 とかなり低下をしてしまいました。私は前述のように IF を向上するためのワーキンググループ (WG) を立ち上げ、JNMS 投稿論文の質の向上を前提に、IF を向上させるため様々な取り組みを行いました。たとえば本学や JNMS に関連の深い国内外で活躍する教授の皆様に Review を執筆いただいたり、投稿者が JNMS の論文を引用し易くするために、過去の優れた論文をリスト化しました。 (http://www.nms.ac.jp/sh/jnms/recommended_articles.html)。このような取り組みが徐々にではありますが効果を発揮し、IF 値は 2017 年 0.484、2018 年は 0.615 と上昇し、2019 年の事務局推定では、さらに上昇して 1 に迫る状況に





なっています。

一方でJNMSは学内誌、特に本学においての学位論文の発表学術誌としての役割があり、今後もこの役割を担っていくことは重要です。しかし、国内外からの優秀な論文をIFが付与された学術誌として国際的ルールに則って優秀な論文を採用していくことが、JNMSの評価を高める唯一の方法と考えています。そのためには何よりも質が高く、効率的な査読作業が必須となります。編集委員会としては査読の効率化のために、JNMSは電子査読を取り入れ、査読に係る時間の短縮化を図っています。実際の査読作業は本学の講師以上の教員の皆様を中心に、それぞれの専門性に合わせてお願いをしてきました。また、投稿者の希望を取り入れ、学外の著名な研究者に査読をお願いもしています。日常診療や研究、教育でお忙しい教員の皆様に査読をお願いするのは甚だ恐縮であると十分認識しているのですが、本誌の質の向上のために引き続き教員の皆様方にはご協力をお願いする次第です。

この度、私は定年を迎えるにあたり、JNMSのIFが近い将来に1を超え、さらに評価の高い学術誌として国内外に広く認知され、日本医科大学ならびに医学会に大きく貢献することを願っております。後任の本学大学院消化器外科吉田寛教授の強力なリーダーシップのもとにJNMS、そして日医大医会誌が益々素晴らしい学術誌になることを確信しています。

最後に私の様々な要望に対して、迅速で的確に対応していただきましたJNMS/日医大医会誌編集委員会事務局の皆様には、心より感謝を申し上げます。ありがとうございました。

(受付：2020年1月16日)

—グラビア—

補償光学眼底カメラによる網膜中心動脈閉塞症の観察

後町 清子, 久保田大紀, 亀谷 修平

日本医科大学千葉北総病院眼科

High-resolution Imaging of Central Retinal Artery Occlusion using Adaptive Optics Retinal Camera

Kiyoko Gocho, Daiki Kubota and Shuhei Kameya

Department of Ophthalmology, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

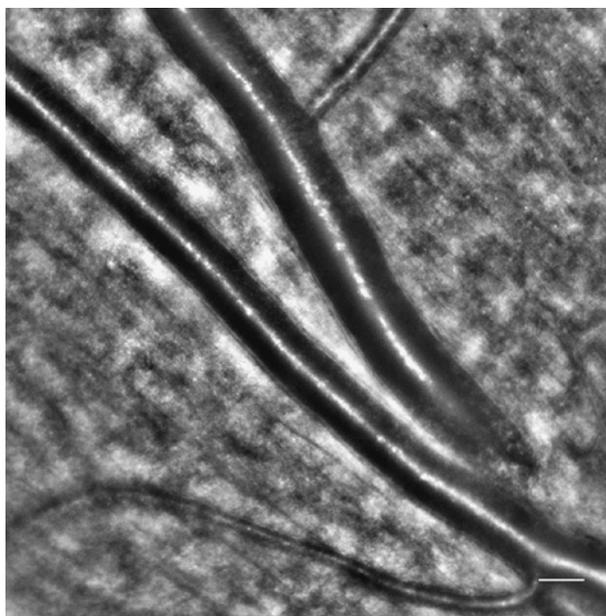


図 1

補償光学 Adaptive optics (AO) とは、元来天文学分野において発達した技術である。大気中の揺らぎによって発生する光の歪み、すなわち波面収差を補正し、より鮮明な天体画像を得るために開発された。この技術を眼科的に応用し、眼底カメラに加えたものが補償光学眼底カメラである。通常の眼底カメラの水平解像度は 15 から 20 μm 程度であるが、補償光学眼底カメラは 2 から 4 μm と詳細な生体内網膜観察を可能にする。眼科分野では、AO 技術は眼底カメラのみならず、走査レーザー検眼鏡 (SLO)、光干渉

断層計 (OCT) にも用いられ、臨床あるいは研究目的に使用されている。

AO 眼底カメラで最も研究が進んだ分野は錐体細胞の解析であるが、網膜の他の微細構造の観察も可能である¹⁾。網膜動脈の血管壁の厚さが測定できることから、高血圧など全身疾患との関連についても研究報告がされている。血管壁厚と血管径の比 (wall to lumen ratio, WLR) と高血圧症との相関があることが報告されている²⁾。

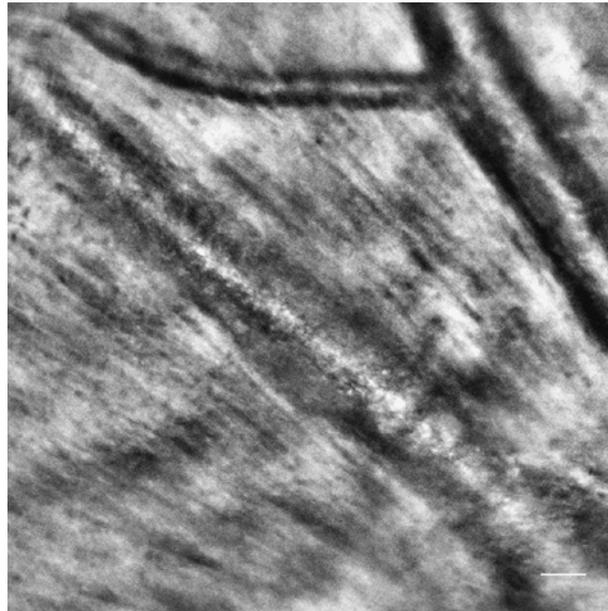


図 2

写真に健常者の網膜動静脈の写真（図 1）と網膜中心動脈閉塞症を発症した症例（図 2）を示す。健常者では動脈壁と血管内腔が明瞭に観察される。閉塞を起こした部分では動脈壁の肥厚、血管内腔の閉塞状態が観察される。

図 1 正常網膜動静脈. 29 歳女性 (scale bar 100 micron)

他の糖尿病やぶどう膜炎など全身症状に伴う血管の変化に対する観察の報告もあり³⁾, AOを用いたより詳細な生体内微細構造の解明と臨床応用が期待されている。

図 2 網膜中心動脈閉塞症. 70 歳男性 (scale bar 100 micron)

文 献

1. Gocho K, Kikuchi S, Kabuto T, et al. "High-Resolution En Face Images of Microcystic Macular Edema in Patients with Autosomal Dominant Optic Atrophy." *BioMed Research International* 2013; 2013: 1-12.
2. Koch E, Rosenbaum D, Brolly A, et al. "Morphometric Analysis of Small Arteries in the Human Retina Using Adaptive Optics Imaging." *Journal of Hypertension* 2014; 32: 890-898.
3. Errera MH, Coisy S, Fardeau C, et al. "Retinal

Vasculitis Imaging by Adaptive Optics." *Ophthalmology* 2014; 121: 1311-1312. e2.

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。



野村 俊明 教授

略 歴

- | | | | |
|---------|------------------------------|---------|--------------------------|
| 1978年3月 | 東京大学文学部卒業 | 2001年4月 | 創価大学大学院文学研究科教授 |
| 1986年3月 | 東京大学大学院教育学研究科博士課程満期退学 | 2004年4月 | 法務省東京拘置所保健課長 |
| 1992年3月 | 日本医科大学卒業 | 2005年4月 | 法務省八王子医療刑務所医療第一課長 |
| 1992年5月 | 日本医科大学付属第一病院神経科研修医(精神医学教室入局) | 2008年4月 | 日本医科大学心理学教授 学生相談室長兼務 |
| 1994年4月 | 根岸病院医師 | 2011年4月 | 日本医科大学新丸子主任 (現基礎科学主任) |
| 1997年7月 | 法務省関東医療少年院医師 | 2020年3月 | 日本医科大学定年退職 |

主な研究領域

司法精神医学・医療心理学

所属学会

- | | |
|------------------|-----------------|
| 日本精神神経学会 専門医・指導医 | 日本総合病院精神医学会 評議員 |
| 日本司法精神医学会 評議員 | 日本産業精神保健学会 評議員 |
| 日本矯正医学会 利益相反委員 | |

公的委員

東京労働局労災医員

人事院健康専門委員

地方公務員災害補償基金専門委員

法務省刑事施設被収容者不服申し立て調査検討委員会
委員

社会的活動

法務省東日本矯正医療センター篤志面接員

厚生労働省認知行動療法研修事業スーパーバイザー

社会福祉法人武蔵野会武蔵野児童学園嘱託医

首都大学東京学生相談室精神医学アドバイザー

首都大学東京大学院人文学研究科非常勤講師

記念講演会要旨

日本医大での12年

野村 俊明

心理学

はじめに

私は10代の後半に人生の意義について懐疑的になり、哲学を勉強しようと文学部に進学、卒業後は大学院教育学研究科で臨床心理学を専攻、博士課程の終盤から数年総合病院で心理士（非常勤）として仕事をしました。紆余曲折を経て日本医大を卒業したのが1992年（平成4年）で、すでに37歳になっていました。入学時から精神科医を目指しており、あまり迷うことなく精神医学教室に入局。附属第一病院神経科の研修医になりました。

第一病院での研修後、精神科病院（根岸病院）に派遣され、そのまま常勤医になりました。精神保健指定医（専門医）取得後、誘いを受けて法務省関東医療少年院に入職しました。ここは精神障害をもつ非行少年少女を収容している施設です。私が赴任を決めた時期に神戸の連続児童殺傷事件があり、医療少年院は俄かに社会の注目を浴びることになりました。その後、先輩の誘いを受けて臨床心理士養成のための文科系大学院の教員を短期間やり、再び矯正医療に戻り、今度は成人の触法精神障害の治療に携わりました。そして、2008年4月に基礎科学の教員として母校に戻り今日に至っています。何と一貫性のない人生を送ってきたのだろうと自分でも呆れるほどです。

心理学・生命倫理学・行動科学

本学で当初私が担当した科目は心理学でした。医学生に必要な内容を考えて基礎心理学や医療心理学を講義しました。興味を持ってくれる学生も多く、やりがいも感じていました。一方、基礎科学（教養課程）のカリキュラムを眺めていて生命倫理学が教えられていないことに疑問を感じ、哲学の非常勤講師の先生にお願いして生命倫理学を科目として設置しました。ところがその先生が急に地方に就職され、担当者がいなくなってしまったので、仕方なく自分で担当することにしました。哲学科の学生だったこと、司法精神医学を専門としていて法と医学の関心に関心があったことなどがこの決心を可能にしました。また、国際認証評価との関連で行動科学が俄かに注目され本学でもカリキュラムの構成要素の一つになりましたが、哲学・心理学・教育学などの学問をかじってきたことが役に立ったと感じています。行動科学は重要性が強調されるわりにその概念がまだはっきりしていません。今後、日本医大における行動科学教育の内容を明確にしていくことが求められると思われます。

学生相談

学内での役割の一つに学生相談がありました。赴任前から幾つかの国公立大学の保健センターや学生相談室で嘱託医の経験があり、なじみがありました。しかし、非常勤の嘱託医として面接や治療をするのと常勤として相談室を運営するのは大きな違いがありました。学生支援の立場と場合によっては処分に関わる教員の立場という二重役割の難しさを感じたこともあります。12年の間にそれなりの数の学生と個別面接をしました。メンタルヘルス上の問題で悩む学生は決してまれではなく、十分な支援ができず志半ばで大学を去っていった多くの学生たちがいました。一方、継続的に面接を行い、それなりに力になれたのではないかと感じる学生・保護者・卒業生も少数ながらいます。これは私が日本医大でやってきたことのなかで誇れることの一つだと密かに思っています。

基礎科学主任

赴任後4年目からは基礎科学主任を拝命し、退職までの9年間続けさせていただきました。学部教育のかなりの会議に出席することになり、とりわけ学生部・教務部・入試などには在任した12年間継続して関わり続けました。これほどの学事負担があることは想定外でしたが、多くの先生方と親交を持たれたことで得るところも多かったと感じます。

赴任した時、千駄木と新丸子の職員間の交流が乏しいことが気になりました。この12年、その溝を埋めることを

意識してきましたが、これについてはどこまで進んだのか、多少とも成果があったように感じることもあります、心許ないと感じることもあります。

2014年には新丸子から武蔵境へのキャンパス移転という一大事がありました。移転後の設備や教室の配置を決めていく各教室との討議にはそれなりの時間と配慮を必要としました。幸い基礎科学の先生方は協力的で大過なく移転を進めることができました。懸案だった日本獣医生命科学大学との関係も、池本・阿久澤両学長と親しくさせていただいたこともあって大きな問題なく進みました。

研究

私は医学部に転じた時点で臨床中心に生きていく意思を固めていました。臨床心理学専攻で大学院博士課程まで進んでおり、大学教員としての就職先の斡旋も幾つか受けていましたが、研究や教育ではなく臨床をしたいと考えて医学部に再入学しました。それなのに日本医大に戻ってきたのは、今から思うと矛盾した行動でした。正直なところ教養課程なので医学的な研究はしなくても大目にもてもらえるだろうという甘い考えがありました。

私の主たる関心は精神療法を診療の中にどのように取り入れていくかということとありました。精神科医としてどう工夫するかということと専門家である臨床心理士とどのような協働関係を構築するかという二点が重要だと思っていました。そこで臨床心理学の先生方と幾つかの研究会を行い、その成果を活字にしていく作業をしました。この方面では幾つかの論文や単行本を形にできました。

ただ、これはデータをとってまとめていくという研究スタイルにはなりません。医学部の教員である以上、もう少し研究らしい研究をする必要があると感じました。私は医療少年院時代に「少年非行と双極性障害の関係」をテーマに学位をいただいていた。その延長上で自分のバックグラウンドだった司法精神医学、とりわけ矯正施設における精神医療を研究対象にしようと考えました。本学赴任と同時に武蔵小杉病院街ぐるみ認知症相談センター長を兼務することになり高齢者の医療が守備範囲になったことと、医師不足に悩む矯正施設で診療の手伝いを少ししたところ高齢受刑者の急増を実感したことから「高齢受刑者問題」を自分のテーマにしました。あまり知られていないことですが、わが国の刑法犯総検挙人員や受刑者数はこの10年以上減少の一途をたどっています。しかし、65歳以上の高齢者による犯罪は著しい増加傾向にあり、刑務所内が急速に高齢化しているのです。私は刑務所に通って面接調査を行い、高齢受刑者の認知機能や生活背景をまとめて幾つか学会発表を行い論文化しました。幸い科研費や学会の研究費を受託することもでき、北欧の高齢者医療や刑務所の事情を視察する機会も得ました。

高齢受刑者問題は、若い時代から微罪を繰り返す累犯受刑者、高齢になって初めて受刑する者、若い時代に長期刑が確定して刑務所の中で年を重ねていく受刑者の三類型に分けて分析することが必要であり、私は前二者について調査研究をしました。社会的孤立・貧困・認知機能低下などの要因の関与を示しました。認知機能が低下している受刑者が少なくないことをデータで示し、高齢者が微罪で受刑することの意味について多面的に検討することが必要であることを述べました。また、65歳以上になって殺人・殺人未遂・傷害致死などの重大犯罪をして受刑する高齢者も少なくないのですが、症例分析をするとほとんどが家族の介護負担が背景にあり、わずかな例外は認知機能低下や立場の弱さにつけこまれて教唆されて犯行に及んだものであることを示しました。これらのことから、刑務所での高齢者処遇の方針を再検討すること、刑務所を出所する際に回転ドア現象がおきないためにできる支援のあり方、そもそも意義に乏しい高齢者の受刑をどのように回避するかなどについて検討して意見を述べました。また、地域における高齢者の迷惑行為の相談窓口になっている保健所や地域包括支援センターを対象に調査を行い、高齢受刑者のプロフィールがこれらの相談窓口で対応されている人たちと重なることを示しました。高齢受刑者の増加は、高齢社会化が進むわが国の医療・福祉、さらには社会のあり方とつながっているのではないかという問題意識がありました。

私は自分の研究成果が実務や臨床に反映されることを期待していたので、学会誌だけでなく読者の多い学術雑誌への掲載を重視していました。幸いこうした一連の成果が法務省の研究者や検事に注目され、検事総長をはじめとする裁判所や法務省など司法関係者が一堂に会する刑事政策研究会で基調講演を行う機会を与えられました。平成30年度版犯罪白書は高齢者犯罪の特集を組んでいますが、そこには私の調査研究が多少とも反映されています。この研究は法務省に勤める医師・研究者が引き継いでくれることになっていますので大いに期待しています。

おわりに

日本医大での12年についてまとめさせていただきました。医師になって以降、というより人生全般において転身・転職をくりかえしてきた私が最後まで職務を全うできたのは大学関係者の皆様のおかげだと深く感謝しております。

主たる研究業績

著作（編著）

| | | |
|-----------------------------|---------|------|
| 1. 非行精神医学 | 医学書院 | 2006 |
| 2. 非行と犯罪の精神科臨床 | 星和書店 | 2007 |
| 3. 精神医療の最前線と心理職への期待 | 誠信書房 | 2011 |
| 4. 精神療法の基本 | 医学書院 | 2012 |
| 5. 生命倫理の教科書 | ミネルヴァ書房 | 2014 |
| 6. 暮らしの中の心理臨床 第1巻 うつ | 福村出版 | 2015 |
| 7. 暮らしの中の心理臨床 第2巻 パーソナリティ障害 | 福村出版 | 2016 |
| 8. 暮らしの中の心理臨床 第4巻 不安 | 福村出版 | 2017 |
| 9. 暮らしの中の心理臨床 第5巻 認知症 | 福村出版 | 2017 |
| 10. 暮らしの中の心理臨床 第6巻 少年非行 | 福村出版 | 2018 |

論文

| | | | | |
|---|---------------------------|------|----|-----------|
| 1. 心理療法と<現象学>—K.ヤスパースに即して | 東京大学教育学部教育相談室紀要第3集 | 1980 | | 105—110 |
| 2. 接続詞の獲得にみる因果的思考の発達 | 東京大学教育学部紀要第21巻 | 1981 | | 173—181 |
| 3. ある女子高校生の不登校をめぐって | 東京大学教育学部教育相談室紀要第5集 | 1982 | | 71—81 |
| 4. 新総合健康調査表（WAC）によるストレス評価 | 教育心理学フォーラムレポート | 1995 | | FR—95—003 |
| 5. 日本における精神療法の現況 | 上海精神医学 | 1996 | 8 | 215 |
| 6. パーソナリティとストレス反応の関係の研究 | 産業精神保健 | 1997 | 5 | 51—58 |
| 7. 精神医学と心理学的アセスメント | 精神科診断学 | 1998 | 9 | 525—532 |
| 8. 行為障害と少年非行 | 精神科治療学 | 1999 | 14 | 147—152 |
| 9. 躁状態で非行を重ねた少女の一例 | 犯罪学雑誌 | 1999 | 65 | 61—65 |
| 10. 双極性障害と少年非行の関係についての研究 | 犯罪学雑誌 | 2000 | 66 | 21—29 |
| 11. 東京都の一私立病院における措置入院および精神科救急入院の入院継続率と転帰について | 臨床精神医学 | 2000 | 29 | 1277—1282 |
| 12. 突発的に暴力犯罪を行なったアスペルガー障害と考えられる一例：少年非行と発達障害の関係について | 犯罪学雑誌 | 2001 | 67 | 56—62 |
| 13. 注意欠陥/多動性障害 ADHD を理解する | 更生保護 | 2002 | 53 | 30—34 |
| 14. 注意欠陥/多動性障害 ADHD と行為障害—医療少年院の経験から | 犯罪心理学研究 | 2002 | 39 | 29—36 |
| 15. 精神医学と臨床心理学に共通する基礎 | 精神療法 | 2002 | 28 | 419—424 |
| 16. 非行少年への臨床心理学的精神医学的介入の必要性和有効性 | 犯罪心理学研究 | 2002 | 40 | 254—266 |
| 17. 哲学・臨床心理学・精神医学 | 東京大学大学院教育学研究科心理教育相談室年報第2号 | 2007 | | 26—33 |
| 18. 虐待を受けた少年たちの「生」 | 死生学研究 | 2008 | 10 | 97—111 |
| 19. 精神障害を有する受刑者の社会復帰 | 死生学研究 | 2009 | 11 | 102—118 |
| 20. Current Situation and Future Tasks for Psychiatric Services in Japanese Prisons | J Nippon Med Sch | 2009 | 76 | 182—187 |
| 21. “ひきこもり”と反社会的行動との関連について | 日本社会精神医学会雑誌 | 2010 | 19 | 210—222 |
| 22. 精神障害を有する受刑者の社会復帰—リスクアセスメントの観点から | 死生学研究 | 2010 | 14 | 111—121 |
| 23. 地域での認知症相談において認知機能低下を鑑別する評価指標 | 老年精神医学雑誌 | 2011 | 22 | 1423—1431 |
| 24. 26条（矯正施設長）通報の実態調査 | 司法精神医学 | 2012 | 7 | 2—10 |
| 25. 認知症の早期発見システムを考える—街ぐるみ認知症相談センター利用者アンケートから | 認知症ケア学会誌 | 2012 | 11 | 544—550 |

| | | | | |
|---|--|------|-----------|-----------|
| 26. Roles of Organizations in the Early Detection of Dementia: From the Practice of the Community Consultation Center for Citizens with Mild Cognitive Impairment and Dementia, Nippon Medical School | J Nippon Med Sch | 2012 | 79 | 438—443 |
| 27. 高齢受刑者の認知機能に関する研究 | 矯正医学 | 2014 | 62 | 78—79 |
| 28. Effectiveness of a self-compassionate task for enhancing mental health in Japanese college students | 3 rd Annual International Conference Proceedings of Cognitive and Behavioral Psychology | 2014 | | 48—55 |
| 29. 刑事施設における精神医療の現状と課題 | 司法精神医学 | 2014 | 9 | 95—101 |
| 30. Eating disorders among patients incarcerated only for repeated shoplifting: a retrospective quasi-case-control study in a medica | BMC psychiatry | 2014 | 14 | 169 |
| 31. Early Identification of Cognitive Impairment and Dementia: Result from Four Years of the Community Consultation Center | Arch Gerontol Geriatr | 2014 | 59 | 457—461 |
| 32. 司法精神医学と触法精神障害者の社会内処遇のための司法と福祉の連携—地域生活定着支援センターの活動を通して | 臨床精神医学 | 2014 | 43 | 1303—1308 |
| 33. 地域在住の中・高齢者における認知症ケアに関連したニーズの実態：もの忘れ相談の実践に関する示唆 | 認知症ケア学会誌 | 2014 | 13 | 618—626 |
| 34. もの忘れの相談機関が展開する地域連携の実際—連携ネットワーク構築のための活動と相談実践を通じた連携 | 老年精神医学雑誌 | 2014 | 25 | 1395—1399 |
| 35. 加害者に対する精神療法 | 精神療法 | 2015 | 41 | 15—18 |
| 36. 高齢初回受刑者のプロフィールに関する研究 | 老年精神医学雑誌 | 2015 | 26 | 297—303 |
| 37. Treatment for female patients with eating disorder in the largest medical prison in Japan | Biopsychosoc Med | 2015 | 9 | 13 |
| 38. ロジャーズ派の精神療法およびカウンセリングの副作用 | 精神神経学雑誌 | 2015 | 117 | 452—456 |
| 39. ロジャーズ派の精神療法から始めて | 精神療法 | 2015 | 増刊 第2号 | 77—83 |
| 40. 高齢累犯受刑者のプロフィールに関する研究 | 老年精神医学雑誌 | 2015 | 26 | 1028—1036 |
| 41. 高齢受刑者のプロフィール調査からみる矯正医療の今後 | 矯正医学 | 2016 | 64 | 92—103 |
| 42. 刑事施設における高齢者の動向と健康管理 | 矯正医学 | 2016 | 65 | 21—36 |
| 43. 医学生を対象とする認知行動療法の教育 | 精神療法 | 2017 | 増刊 第4号 | 120—125 |
| 44. 介護家族および介護準備家族を対象とした集団版認知行動的プログラムの試み | 家族療法研究 | 2017 | 34 | 281—290 |
| 45. 高齢者の反社会的行動をめぐって—高齢受刑者の増加問題をめぐって | 老年精神医学雑誌 | 2017 | 28 | 1193—1199 |
| 46. 高齢者の反社会的行動とその処遇 | 老年精神医学雑誌 | 2017 | 28 | 1242—1252 |
| 47. 地域在住高齢者にみられる迷惑行為に関する検討 | 老年精神医学雑誌 | 2018 | 29 | 65—74 |
| 48. Feasibility of Applying the Psychological Intervention “START” to Family Caregivers of Patients with Dementia | Psychogeriatrics | 2018 | 18 | 235—238 |
| 49. 精神療法のインフォームド・コンセント | 精神療法 | 2018 | 44 | 15—20 |
| 50. 高齢受刑者の現状と支援 | 罪と罰 | 2018 | 55 | 8—54 |



江本 直也 教授

略 歴

- | | | | |
|----------|---|---------|-------------------------------|
| 1980年3月 | 鹿児島大学医学部卒業 | 2006年4月 | 日本医科大学外科学（内分泌・心臓血管・呼吸器外科部門）兼任 |
| 1980年4月 | 東京女子医科大学 内科二（内分泌内科）入局 | 2008年4月 | 日本医科大学千葉北総病院 内分泌内科部長 |
| 1986年7月 | 米国The Salk Institute, visiting research associate | 2010年4月 | 日本医科大学千葉北総病院 病院教授 |
| 1989年6月 | 東京女子医科大学 内分泌疾患総合医療センター内科 助手 | 2016年4月 | 日本医科大学 内科学（内分泌糖尿病代謝内科学）教授 |
| 1995年10月 | 日本医科大学 内科学（第三）講師 | 2018年4月 | 日本医科大学千葉北総病院 医療連携支援センター長 |
| 1999年1月 | 日本医科大学千葉北総病院内科に配置換 | 2020年3月 | 日本医科大学定年退職 |
| 1999年4月 | 日本医科大学 内科学（第三）助教授 | | |

主な研究領域

内分泌代謝内科学
行動経済学
医療社会学
医療経済学

所属学会・学会活動

| | |
|------------------------------------|---|
| 日本内科学会総合内科専門医 | 日本糖尿病学会学術評議員 |
| 日本内分泌学会内分泌代謝専門医/指導医/評議員 | 2002年～2006年 Journal of Endocrinology, Editorial Board |
| 2013年～2016年 日本内分泌学会専門医認定部会内科試験小委員長 | 米国内分泌学会, 日本癌学会, 医療マネジメント学会, 医療経済学会, 行動経済学会 |
| 日本甲状腺学会専門医/評議員 | |

社会活動

千葉県国民健康保険審査委員
千葉県糖尿病対策推進会議理事

公的研究助成

| | |
|--|--|
| 1989～1991年 科研費 一般研究 (B) 甲状腺細胞の増殖調節機構に関する研究 | 2010～2011年 厚生科研費 ICFを用いた慢性疾患病状推移統計システムの構築 |
| 1990年 科研費 奨励研究 (A) 中枢神経系に於ける FGFmRNA 発現のホルモンによる調節機構に関する研究 | 2011～2013年 科研費 基盤研究 (C) 糖尿病地域医療連携コーディネーター養成プログラムの開発研究 |
| 1991年 科研費 奨励研究 (A) 脳内の FGFmRNA 発現を指標とした脳の機能老化に対する甲状腺ホルモンの役割 | 2011～2013年 科研費 挑戦的萌芽研究 神経経済学的観点に基づく糖尿病患者の行動経済学的分析 |
| 1992年 科研費 一般研究 (C) 内分泌組織における FGF の活性化機構についての研究 | 2014～2016年 科研費 挑戦的萌芽研究 神経経済学的適応障害としての2型糖尿病の行動経済学的病態分析 |
| 1998～1999年 科研費 基盤研究 (C) 腫大性甲状腺疾患における細胞タトマトリックス・プロテオグリカンの病態生理的意義 | 2017～2019年 科研費 基盤研究 (C) 糖尿病患者の社会経済状況が慢性合併症進行に影響するメカニズムの行動経済学的解明 |

記念講演会要旨

内分泌学から行動経済学までの40年

江本 直也

内科学 (内分泌糖尿病代謝内科学)

はじめに

1980年に鹿児島大学を卒業し、東京女子医科大学を経て、1995年より25年間日本医科大学に勤めさせていただきました。この度、無事定年を迎えるにあたり、これまでにご支援を賜りました多くの方々に深謝いたしますとともに、これまでの大学での歩みを振り返らせていただきたいと思います。これからの日本の医療を担う次の世代の人たちの参考となれば幸いです。

1980年の内分泌学

私が東京女子医科大学内分泌内科（当時は内科二 鎮目和夫教授）に入局した1980年の内分泌学はまだACTH放出因子（CRH）も成長ホルモン放出因子（GHRH）も構造決定されておらず、TSHは1 μ IU/mL未満は測定することができないという状態で、TSHの値で甲状腺中毒かどうかを判断できないという時代でした。しかし、日進月歩で怒涛のごとく進歩する内分泌学の黄金時代であったともいえます。私の女子医大での研究は対馬敏夫教授のグループに加えていただき、甲状腺と下垂体の研究で、細胞生物学の基本を身につけさせていただきました。

内分泌学の鬼っ子、FGF

内分泌学とは、ある臓器から別の臓器へ血液を介してメッセージを届ける血中ホルモンを分析する学問です。ホルモンの命名にはその特徴的作用が用いられ、下垂体にある成長ホルモン（growth hormone）は欠損すると低身長になることから成長ホルモンと名付けられたのでした。しかし、成長ホルモンがなくてもヒトはある程度のサイズにまでは成長します。下垂体前葉には他にも未知のペプチドが多数存在しており、それらの中に成長に関わる未知のホルモンが存在するのではないかと考えられていました。そして下垂体に培養線維芽細胞の増殖を刺激する物質が存在することが証明され、FGF（Fibroblast Growth Factor）と呼ばれていました。やがてLHRHとTRHの構造決定でノーベル賞を受賞していた米国のSalk研究所のGuillemin博士の研究室で1985年にbasic FGF（FGF2：この時点でFGFはまだ2種類だけでした）の構造決定がなされ、1986年に私はFGFに関する研究でこの研究室に留学する機会を得ました。最初はFGFを成長ホルモンと同じように下垂体から血中に分泌されるホルモンとして血中濃度を測ろうとしましたが、実際には血中にはほとんど存在しないことがわかりました。実はFGFは下垂体だけでなく全身のあらゆる場所に存在し、場所によって様々な機能を持つことがわかってきました。特に脳では脳の機能局在と密接に関係していることを当時最新の技術であったin situ hybridizationを使って証明し、現在でも引用される論文の1つとなっています。しかし、ここではっきりしたことは、FGFはホルモンでもなければ単なる細胞増殖因子でもなかったということでした。

謎の巨大蛋白サイログロブリンに突き当たる

多様な作用があるとはいえ、FGFには強力な細胞増殖刺激作用があることは確かで、あらゆる組織に存在するのになぜ正常状態では細胞は増殖しないのか、その制御機構が私の研究の焦点となりました。FGFは細胞内ではなく細胞外マトリックス内に存在しているので、細胞外マトリックスの組成変化が鍵を握っていると考えました。1995年に日本医大の第三内科若林一二教授の教室に迎えていただき、内分泌外科の清水一雄教授のご協力を得て、甲状腺癌組織の細胞外マトリックスの組成の変化を調べ始めました。FGFは細胞外マトリックスのプロテオグリカンと結合していたため、甲状腺組織からプロテオグリカンを抽出していました。するとサイログロブリンと一緒に抽出されてきます。サイログロブリンはプロテオグリカンとしての成分も持っていたのです。さらにサイログロブリンに甲状腺細胞増殖刺激作用を認めました。そうやってサイログロブリンの研究に手を広げて行ったところ、虎ノ門病

院の紫芝良昌先生から「サイログロブリンはやめといたほうがいいよ。あんな大きな蛋白質はわれわれの手には負えないよ。とにかくデカすぎて訳のわかんない物質なんだよ」と言われ、かえってファイトが湧きましたが、結局のところ重い言葉であったことを思い知るようになります。次の世代の人々に挑戦していただきたいと思います。

医学では全く相手にされなかった「行動経済学理論の糖尿病への応用」

1999年1月より日本医科大学千葉北総病院に勤務し、糖尿病と内分泌疾患の診療を行うことになりました。糖尿病という病気は科学的根拠のある治療法が確立していたにもかかわらず、コントロール不良患者が多く存在するという不思議な病気でした。当時は多すぎる糖尿病患者に対し専門医が少なく、十分な医療が供給されていないと考えていました。この問題は需要と供給の問題であり、これは経済学の扱う領域だと考えて、独学で経済学の勉強を始めました。経済学では「人間は自己の利益を最大化するように行動する」ということが大前提となって多くの理論が構築されていました。ところがちょうど私が経済学の勉強を始めたころに「行動経済学」という新しい概念が注目を集めていました。「人間は必ずしも経済合理的に行動するわけではない」というこの理論は、当初は「中にはバカもいるさ」と言って、そんなことを真面目に研究する必要はないと排斥されていました。しかし、次々と証明される多くの動かしがたい科学的事実が経済学界に大きな衝撃を与え、2002年には遂にその提唱者のダニエル・カーネマンがノーベル経済学賞を受賞するに至りました。この理論を知った時、まさにこれこそは糖尿病という病気の核心をつくものだとひらめきました。早速、「血糖コントロールの悪い糖尿病患者はなぜ自分の健康にとって不利益な行動をとるのかを行動経済学の理論を使って解明する」という内容で科研費の申請書を作成し、医学分野の糖尿病領域に挑戦的萌芽研究として申請しました。しかし、医学の領域では経済学界の衝撃は通用せず、問題外ともいえる最低評価で落とされてしまいました。参考資料が証券アナリストジャーナルでは、確かに理解不能だったかもしれません。気を取り直して、翌年、ほぼ同じ内容で人文科学系の応用経済学の分野に申請すると見事採択されました。日本医科大学の歴史上、経済学で科研費を取得したのは私だけだと思います。その後は後述のように医療社会学へと領域を移し、定年の今日まで科研費の取得を続けることができました。

糖尿病合併症は社会経済環境の問題である

糖尿病患者に行動経済学の理論を応用して立てた仮説は、「コントロールの悪い糖尿病患者は危険回避度が低い」というものでした。自分にとって不利益なことがまだ起こっておらず、未来に起こるとするならば、それは確率でしか表現できません。どのくらいの確率なら危険と感じるかも個人差があります。経済学では低い確率でも危険回避行動をとる人を危険回避度が高いといい、かなり高い確率でないと危険回避行動をとらない人を危険回避度が低い、あるいは危険愛好的であると言います。「虎穴に入らずんば虎子を得ず」が典型的な危険愛好的な人の考え方です。糖尿病患者で調査してみると、確かに糖尿病合併症が進んでいる患者は危険愛好的であることが証明できました。ところが、さらに研究を進めていくと、危険愛好的な選択をする患者たちが確信犯的に危険愛好的なのかどうか疑わしいことがわかってきました。まず、確率というものを理解できているのかという問題です。さらに追求していくと質問の意味を正しく理解しているのか、質問文の読解力の問題に直面することになりました。認知能力が低いと危険愛好的な選択をすることはよく知られており、正しく理解できていないことと危険愛好的であることを切り離すことは極めて困難な問題です。この問題に注目して調査をすすめると、今度は学歴という問題が浮かび上がってきます。高卒以下の学歴では、質問票に対して指示通りの答えができない人が多くなり、さらに初診の段階からすでに合併症が進行している患者が多いことが判明しました。学歴とはその人の若年時の認知能力を示すものといえますが、認知能力は、その人の置かれた社会経済状況 socioeconomic status で簡単になってしまう可逆的なものであることも証明されています。糖尿病のコントロールは、患者が生まれ育って現在に至る社会経済状況から切り離して考えることはできないのです。私の科研費も医療社会学へと分野を変えて行きました。患者のおかれた社会経済状況と健康の問題は世界的には極めて重要な問題として研究が盛んに行われていますが、日本の臨床系の医学会ではなぜかあまり取り上げられていません。政治的な問題が絡んでくるからかもしれませんが、今後取り組むべき重要な課題であることを私の研究は示していると考えています。

おわりに

細胞レベルの内分泌学から始まった私の大学での研究人生は医療社会学という分野に行き着いて定年を迎えます。糖尿病と経済学関連の研究は、一見細胞生物学の研究とは無縁のように見えます。しかし、糖尿病合併症は高血糖という環境に細胞が置かれたことが原因であり、そこから遡って原因をたどると究極的に患者が置かれた社会経済環境に行き着きます。細胞も臓器も人も社会も「自己の利益を最大化する」ように行動しているはずが、想定外の環境が逆の結果をもたらすのではないかと考えています。私の研究の歩みが次の時代を担う人々の新しい医療の創造に、ささやかなヒントとなることを願って本講演を閉じたいと思います。

主たる研究業績

- | | | | | |
|---|---|------|-----|-----------|
| 1. Identification and initial characterization of transforming growth factor-like mitogen(s) in human anterior pituitary | Biochem Biophys Res Commun | 1985 | 133 | 951—957 |
| 2. Thyroid-stimulating antibody bioassay using porcine thyroid cells cultured in follicles | J Clin Endocrinol Metab | 1985 | 61 | 1105—1111 |
| 3. Triiodothyronine binding immunoglobulin in a euthyroid man without apparent thyroid disease; its properties and effects on triiodothyronine metabolism | Acta Endocrinol (Copenh) | 1985 | 108 | 498—503 |
| 4. Effects of tumor promoters (mezelein, teleocidin and palytoxin) on growth hormone secretion from rat anterior pituitary cells cultured in monolayer | Life Sci | 1987 | 41 | 691—696 |
| 5. Salivary immunoreactive human epidermal growth factor (IR-hEGF) in patients with peptic ulcer disease | Hepatogastroenterology | 1987 | 34 | 160—163 |
| 6. Biological activities of human growth hormone and its derivatives estimated by measuring DNA synthesis in Nb2 node rat lymphoma cells | Acta Endocrinol (Copenh) | 1987 | 114 | 283—291 |
| 7. Complementary DNA cloning and sequencing of rat ovarian basic fibroblast growth factor and tissue distribution study of its mRNA | Biochem Biophys Res Commun | 1988 | 157 | 256—263 |
| 8. The effect of tumor necrosis factor/cachectin on follicle-stimulating hormone-induced aromatase activity in cultured rat granulosa cells | Biochem Biophys Res Commun | 1988 | 153 | 792—798 |
| 9. Basic fibroblast growth factor (FGF) in the central nervous system: identification of specific loci of basic FGF expression in the rat brain | Growth Factors | 1989 | 2 | 21—29 |
| 10. Fibroblast growth factors as local mediators of gonadal function | GROWTH FACTORS AND THE OVARY (New York Press) | 1989 | | 151—160 |
| 11. Effects of retinoids on iodine metabolism, thyroid peroxidase gene expression, and deoxyribonucleic acid synthesis in porcine thyroid cells in culture | Endocrinology | 1991 | 129 | 2827—2833 |
| 12. Methimazole regulation of thyroglobulin biosynthesis and gene transcription in rat FRTL-5 thyroid cells | Endocrinology | 1991 | 128 | 3113—3121 |
| 13. Phorbol ester, not growth hormone releasing factor, consistently stimulates growth hormone release from somatotroph adenomas in culture | Clin Endocrinol (Oxf) | 1991 | 34 | 377—382 |
| 14. Growth factor-mediated regulation of aromatase activity in human skin fibroblasts | Proc Soc Exp Biol Med | 1991 | 196 | 351—358 |
| 15. An immunoneutralizing anti-basic-FGF antibody potentiates the effect of basic FGF on the growth of FRTL-5 thyroid cells | Ann N Y Acad Sci | 1991 | 638 | 456—458 |
| 16. Identification and characterization of basic fibroblast growth factor in porcine thyroids | Endocrinology | 1991 | 128 | 58—64 |
| 17. Opposite regulation of deoxyribonucleic acid synthesis and iodide uptake in rat thyroid cells by basic fibroblast growth factor: correlation with opposite regulation of c-fos and thyrotropin receptor gene expression | Endocrinology | 1992 | 131 | 2723—2732 |
| 18. Autocrine role of insulin-like growth factor (IGF) -I in a human thyroid cancer cell line | Eur J Cancer | 1992 | 28A | 1904—1909 |
| 19. Iodine regulation of endothelin-1 gene expression in cultured porcine thyroid cells: possible involvement in autoregulation of the thyroid | Thyroid | 1993 | 3 | 239—244 |
| 20. Inhibition of human pancreatic cancer cell (MIA PaCa-2) growth by cholera toxin and 8-chloro-cAMP in vitro | Br J Cancer | 1993 | 67 | 279—283 |
| 21. FGF: その研究の歩みと名称の混乱. 新しい名称統一の提唱についての解説 | ホルモンと臨床 | 1993 | 41 | 357—362 |
| 22. Basic fibroblast growth factor (FGF-2) in renal cell carcinoma, which is indistinguishable from that in normal kidney, is involved in renal cell carcinoma growth | J Urol | 1994 | 152 | 1626—1631 |
| 23. Interaction of endothelin-1 with porcine thyroid cells in culture: a possible autocrine factor regulating iodine metabolism | J Endocrinol | 1994 | 142 | 463—470 |

- | | | | | |
|---|------------------------------|------|-----|-----------|
| 24. Progressively increased serum 1,25-dihydroxyvitamin D2 concentration in a hypoparathyroid patient with protracted hypercalcemia due to vitamin D2 intoxication | Endocr J | 1994 | 41 | 329—337 |
| 25. Increased activity of insulin-like growth factor-binding protein in human thyroid papillary cancer tissue | Jpn J Cancer Res | 1994 | 85 | 46—52 |
| 26. Mechanism of inhibitory actions of minocycline and doxycycline on ascitic fluid production induced by mouse fibrosarcoma cells | Life Sci | 1994 | 54 | 703—709 |
| 27. Degradation of cell surface heparan sulfates decreases the high affinity binding of basic FGF to endothelial cells, but not to FRTL-5 rat thyroid cells | Thyroid | 1995 | 5 | 455—460 |
| 28. Effects of transforming growth factor alpha (TGF-alpha) on DNA synthesis and thyrotropin-induced iodine metabolism in cultured porcine thyroid cells | Eur J Endocrinol | 1995 | 132 | 242—248 |
| 29. Increased pituitary growth hormone-releasing factor (GRF) receptor messenger ribonucleic acid expression in food-deprived rats | Brain Res | 1996 | 742 | 355—358 |
| 30. Cushing's syndrome due to bilateral adrenocortical adenomas with different pathological features | Intern Med | 1997 | 36 | 804—809 |
| 31. Microinjection of rat GH but not human IGF-I into a defined area of the hypothalamus inhibits endogenous GH secretion in rats | J Endocrinol | 1997 | 153 | 283—290 |
| 32. Oncostatin M: a new potent inhibitor of iodine metabolism inhibits thyroid peroxidase gene expression but not DNA synthesis in porcine thyroid cells in culture | Thyroid | 1997 | 7 | 71—77 |
| 33. 血管新生促進因子レセプターの病態—病的状態における変化など— | 血管新生療法—基礎と臨床— (真興交易医書出版部) | 1997 | | 123—127 |
| 34. Fibroblast growth factor-2 free from extracellular matrix is increased in papillary thyroid carcinomas and Graves' thyroids | Thyroid | 1998 | 8 | 491—497 |
| 35. Growth factors increase pericellular proteoglycans independently of their mitogenic effects on A10 rat vascular smooth muscle cells | Int J Biochem Cell Biol | 1998 | 30 | 47—54 |
| 36. Effect of insulin-like growth factor-I on growth hormone-releasing factor receptor expression in primary rat anterior pituitary cell culture | Neurosci Lett | 1999 | 276 | 87—90 |
| 37. Overexpression of fibroblast growth factor receptor 3 in a human thyroid carcinoma cell line results in overgrowth of the confluent cultures | Eur J Endocrinol | 1999 | 140 | 169—173 |
| 38. A subpopulation of fibroblast growth factor-2-binding heparan sulfate is lost in human papillary thyroid carcinomas | Thyroid | 2000 | 10 | 843—849 |
| 39. 糖尿病病診連携システム導入時の問題点 | 日本医師会雑誌 | 2005 | 133 | 481—484 |
| 40. 糖尿病は誰が診る？ 糖尿病病診連携構築における地域特異的問題と普遍的問題 | 日医大医会誌 | 2005 | 1 | 6—11 |
| 41. Analysis of the factors associated with Tc-99m pertechnetate uptake in thyrotoxicosis and graves' disease | J Nippon Med Sch | 2006 | 73 | 10—17 |
| 42. Reduced sulfation of chondroitin sulfate in thyroglobulin derived from human papillary thyroid carcinomas | Cancer Sci | 2007 | 98 | 1577—1581 |
| 43. Proliferative effects of bovine and porcine thyroglobulins on thyroid epithelial cells | Endocr J | 2009 | 56 | 509—519 |
| 44. 高齢者のバセドウ病の特徴 | よくわかる甲状腺疾患のすべて改訂第2版 (永井書店) | 2009 | | 182—185 |
| 45. 当院糖尿病地域連携における基幹病院から診療所への紹介システムの有用性に関する検討 | 糖尿病 | 2011 | 54 | 675—680 |
| 46. 糖尿病患者に対する行動経済学的アンケートの有用性の検証 | 行動経済学 | 2012 | 5 | 201—203 |
| 47. Incidental detection of thyroid nodules at magnetic resonance imaging of the cervical spine | Neurol Med Chir (Tokyo) | 2013 | 53 | 77—81 |
| 48. 糖尿病専門医不足状況下での地域医療連携基幹病院の専門外来における人的医療資源配分の定量的分析 | 日本医師会雑誌 | 2013 | 142 | 1325—1329 |
| 49. Acute pericarditis: unique comorbidity of thyrotoxic crisis with Graves' disease | Int J Cardiol | 2014 | 171 | e129—130 |

- | | | | | |
|---|-------------------------------|------|----|-----------|
| 50. Behavioral economics survey of patients with type 1 and type 2 diabetes | Patient Prefer Adherence | 2015 | 9 | 649—658 |
| 51. A socioeconomic and behavioral survey of patients with difficult-to-control type 2 diabetes mellitus reveals an association between diabetic retinopathy and educational attainment | Patient Prefer Adherence | 2016 | 10 | 2151—2162 |
| 52. Preventive effect of ipragliflozin on nocturnal hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with basal-bolus insulin therapy: An open-label, single-center, parallel, randomized control study | J Diabetes Investig | 2017 | 8 | 341—345 |
| 53. Effect of Glycemic Control on Chylomicron Metabolism and Correlation between Postprandial Metabolism of Plasma Glucose and Chylomicron in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Basal-bolus Insulin Therapy with or without Vildagliptin | J Atheroscler Thromb | 2017 | 24 | 157—168 |
| 54. だれでもわかる甲状腺の基礎知識：謎の巨大分子サイログロブリン | 日本甲状腺学会雑誌 | 2017 | 8 | 69 |
| 55. Postprandial Hyperchylomicronemia and Thin-Cap Fibroatheroma in Nonculprit Lesions | Arterioscler Thromb Vasc Biol | 2018 | 38 | 1940—1947 |
| 56. Basal-Bolus Insulin Therapy with Gla-300 During Hospitalization Reduces Nocturnal Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Study | Diabetes Ther | 2018 | 9 | 1049—1059 |
| 57. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein more reliably distinguishes liver fibrosis stages in non-alcoholic fatty liver disease than serum Mac-2 binding protein | Hepatol Res | 2018 | 48 | 424—432 |
| 58. Factors influencing subclinical atherosclerosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease | PLoS One | 2019 | 14 | e0224184 |
| 59. Painless destructive thyroiditis in a patient with resistance to thyroid hormone: a case report | Thyroid Res | 2019 | 12 | 8 |
| 60. Association of vitamin D levels and vitamin D-related gene polymorphisms with liver fibrosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease | Dig Liver Dis | 2019 | 51 | 1036—1042 |



田島 廣之 教授

略 歴

- | | | | |
|-----------|---|-----------|---------------------------------|
| 1981年 3月 | 日本医科大学卒業 | 1989年 8月 | 日本医科大学医員・助手（放射線医学） |
| 1981年 6月 | 日本医科大学付属病院研究生 （放射線科） | 1991年 4月 | 日本医科大学講師（定員外） （放射線医学） |
| 1982年 4月 | 日本医科大学大学院医学研究科入学 （内科系放射線医学専攻） | 1992年 4月 | 日本医科大学講師（放射線医学） |
| 1983年 7月 | 慈山会医学研究所坪井病院医員 （放射線科） | 1997年 10月 | 日本医科大学助教授（放射線医学） |
| 1984年 1月 | 日本医科大学付属病院研究生 （放射線科） | 2003年 11月 | 日本医科大学付属病院医療情報室室長 （兼任） |
| 1986年 3月 | 日本医科大学大学院医学研究科修了 医学博士（日本医科大学） | 2004年 4月 | 日本医科大学教授（放射線医学） |
| 1986年 4月 | 日本医科大学医員・助手（放射線医学） | 2010年 4月 | 日本医科大学武蔵小杉病院血管内・ 低侵襲治療センター部長 |
| 1986年 11月 | スウェーデン王国カロリンスカ研究所 病院客員研究員・医員（放射線診断学） | 2011年 4月 | 日本医科大学武蔵小杉病院副院長 |
| 1987年 11月 | 日本医科大学医員・助手（放射線医学） | 2011年 12月 | 日本医科大学評議員 |
| 1988年 5月 | 栃木県立がんセンター医員 （画像診断部） | 2016年 4月 | 日本医科大学武蔵小杉病院院長 |
| | | 2020年 3月 | 日本医科大学定年退職 |

主な研究領域

IVR（画像下治療）、救急放射線

主な所属学会, 学会役員等

| | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| 日本インターベンショナル・ラジオロジー学会 副理事長, 専門医 | Advanced CT・MR 研究会 副代表 |
| 日本血管内治療学会 理事 | 日本核医学会 専門医, PET 核医学認定医 |
| 日本静脈学会 理事 | 日本がん治療認定医機構 がん治療認定医 |
| 日本腹部救急医学会 理事, 暫定教育医・認定医 | 胸部ステントグラフト 指導医 |
| 日本医学放射線学会 評議員, 専門医 (診断専門医), 研修指導者 | 腹部ステントグラフト 指導医 |
| 日本救急放射線研究会 代表 | 下肢静脈瘤血管内焼灼術 指導医 |
| 日本北欧放射線医学協会 代表 | 浅大腿動脈ステントグラフト 実施医 |
| 東京アンギオ・IVR 会 代表 | マンモグラフィ検診精度管理中央委員会 読影認定医 |
| 川崎心臓血管マルチモダリティ・カンファレンス 代表 | 肺がん CT 検診 認定医 |
| | 日本医師会 認定産業医 |

社会的活動

| | |
|------------------------|---------------|
| 日本学術振興会科学研究費委員会 委員 | 川崎市地域医療審議会 委員 |
| 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 専門委員 | 川崎市病院協会 理事 |

学術誌関連

| | |
|--|-----------------|
| 欧文誌 | 和文誌 |
| Associate Editor: Japanese Journal of Radiology | 編集委員: 静脈学, 臨床画像 |
| Reviewer: American Journal of Roentgenology, Cardiovascular and Interventional Radiology, Journal of Vascular and Interventional Radiology, Emergency Radiology, Lung Cancer, International Journal of Urology, Heart and vessels, Annals of Vascular Diseases | |

主催学会

| | |
|---|---|
| 2008年 Progress in Radiology 2008 (7th Symposium of the Scandinavian Japan Radiological Society, 10th Nordic Japan PACS Symposium, 第19回医用デジタル動画像研究会) | 2018年 JSIR & ISIR 2018 (第47回日本IVR学会総会, 第13回国際IVRシンポジウム) |
|---|---|

公的研究助成

| | |
|--|---|
| 1986年 日本北欧放射線医学協会留学給費: 代表 High voltage エックス線撮影に関する研究 | 1996年~1998年 文部省科学研究費補助金 基盤研究 (C) (2): 代表 重症骨盤骨折の出血に関する研究—回転デジタル血管撮影を用いた診断と治療— |
| 1990年 日本医科大学同窓会医学研究助成金: 代表 回転デジタル血管撮影による血栓閉鎖型大動脈解離の診断 | 1997年~2002年 放射線医学総合研究所 らせんCT肺がん検診システム開発評価班研究: 分担 (研究代表者: 松本徹) |
| 1993年~1994年 文部省科学研究費補助金 一般研究 (C): 代表 血栓閉鎖型大動脈解離の臨床経過に関する研究—画像診断による検討— | 2000年~2001年 文部科学省研究費補助金 基盤研究 (C): 分担 超音波検査による下肢静脈血流および弁機能の解析—静脈疾患危険因子の同定 (研究代表者: 保坂純郎) |

2000年～2002年

文部科学省研究費補助金 基盤研究(C):代表 致死
的急性肺血栓塞栓症に対する血栓破碎吸引療法の基礎
並びに臨床応用に関する研究

2002年～2003年

文部科学省研究費補助金 基盤研究(C):分担 肝悪
性腫瘍に対する非侵襲的閉鎖循環下抗癌剤灌流療法
の基礎的研究(研究代表者:村田智)

2003年～2005年

文部科学省研究費補助金 基盤研究(C):代表 致死
的深部静脈血栓症に対する血栓破碎吸引療法の基礎
並びに臨床応用に関する研究

2005年～2007年

文部科学省研究費補助金 萌芽研究:分担 腹部外傷
に対するCT所見を基本とした臓器損傷画像診断分類
作成(研究代表者:中島康雄)

2006年～2008年

文部科学省研究費補助金 基盤研究(C):代表 重症
静脈血栓塞栓症に対するハイブリッドIVRシステム
の基礎・臨床応用に関する研究

2009年～2011年

文部科学省研究費補助金 基盤研究(C):代表 重症
静脈血栓塞栓症に対するハイブリッドIVR治療シ
ステムの新たな研究展開

2013年～2015年

文部科学省研究費補助金 基盤研究(C):代表 新規
システムを用いた致死性静脈血栓塞栓症に対するハイ
ブリッドIVRに関する研究

2016年～2019年

文部科学省研究費補助金 基盤研究(C):代表 新規
ステント・フィルターを用いた重症静脈血栓塞栓症に
対するハイブリッドIVR治療

賞 罰

1997年 Certificate of Appreciation (European
Congress of Radiology)

1998年 President Award (3rd Symposium of
Scandinavian Japan Radiological Society)

1998年 Travel Award (World Congress of
International Union of Angiology)

2000年 Certificate of Appreciation (European
Congress of Radiology)

2006年 Silver Prize (第65回日本医学放射線学会
学術集会)

2006年 Bronze Prize (第65回日本医学放射線学会
学術集会)

2007年 東京都医師会グループ研究賞

2008年 Bronze Prize (第67回日本医学放射線学会
学術集会)

2011年 Certificate of Appreciation (European
Society of Gastrointestinal and Abdominal
Radiology)

2013年 画像診断 MVP賞

2013年 Recommended Poster Award (European
Society of Gastrointestinal and Abdominal
Radiology)

記念講演会要旨

IVR（画像下治療）の進歩と発展

田島 廣之

放射線医学

はじめに

IVRとはInterventional Radiologyの略で、日本語では画像下治療と訳されます。エックス線透視・超音波・CTなどの画像診断装置を見ながら、経皮的に体内に細い管（カテーテルや針）を入れて標的となる病気を治す新しい治療法です。

従来の外科手術のように開頭・開胸・開腹手術を必要としないため、身体の負担が小さく、病気の場所だけを正確に治療でき、入院期間も短縮できるなど優れた特徴を有しています。管を入れる穴も数ミリ程度と小さく、器具を抜いた後は縫う必要もないので、処置後の傷もほとんど残りません。高齢者や全身状態の悪い患者さんにおけるがんの治療に広く応用され、大出血からの救命や、血管などの閉塞や動脈瘤に対する治療にも有効な治療方法です。多くは血管からアプローチしますので、「血管内治療」「血管内手術」(Endovascular Intervention)とも呼ばれます。一方、広義の「血管内治療」としては、「非血管系」低侵襲治療がありますが、これには、生検、ドレナージ、ラジオ波熱焼灼術などが含まれます。

IVRは1970年代に欧米で広まった技術で、日本では80年代のはじめから周知されるようになり、今やさまざまな医療の領域で欠かせない存在となっています。本講演では、IVRに関する総論と、本学におけるIVRの進歩と発展につき私の経験を中心にお話いたします。

IVRの歴史

名称の由来は、1967年University of California, San FranciscoのAR Margulisが、American Journal of Roentgenology誌のeditorとして記述した“Interventional diagnostic radiology -A new subspecialty-”の中で用いられたのが嚆矢です。穿刺などによる診断だけでなく、「診断の治療的応用」として発展することが予測される放射線医学の新分野を“Interventional Radiology”という言葉で総括されました。その後しばらくは一般化しませんでした。1976年M.D. AndersonのS WallaceがCancer誌に“Interventional Radiology”のタイトルで総説を書かれた頃から、その意味するところが徐々に理解され浸透するようになりました。

IVRの実際

基本的手技は、穿刺針、ガイドワイヤー、カテーテルを用いるSeldinger法 (Acta Radiol Diagn 39: 368, 1953)にて血管、胆道、尿路、気道、消化管などの奥深くまでカテーテルを誘導して様々な治療を行います。大きく、血管 (Vascular) IVRと非血管 (Non-vascular) IVRに分けられ、代表例として以下のような種類があり、病気の種類や状態によって選択し、時には組み合わせて治療します。

血管 (Vascular) IVR

1. 動注

抗癌剤 (悪性腫瘍)、血栓溶解剤 (血栓症)、酵素阻害剤・抗生剤 (急性膵炎)、ほか、リザーバー (ポート) という薬剤注入用デバイスも用いられています。

2. 血管塞栓術

ゼラチンスポンジ細片などの一時的塞栓物質や、コイルやヒストアクリル (NBCA) などの永久塞栓物質を用いて、癌、出血、動脈瘤、血管奇形、静脈瘤、動脈管などの治療を行います。

3. 血管形成術・弁形成術

バルンPTA、ステント (頸動脈・冠状動脈・腎動脈・末梢動静脈・大静脈狭窄/閉塞)、ステントグラフト (大動

脈瘤/解離), 弁形成術 (僧帽弁・肺動脈弁・大動脈弁狭窄), TAVI, ほか.

4. その他

血栓破砕吸引療法 (回収療法), 下大静脈フィルター, TIPS (頸静脈性肝内門脈肝静脈シャント), 選択的採血術, ほか.

非血管 (Non-vascular) IVR

1. 生検 (腫瘍)
2. ドレナージ (膿瘍, 減黄, 水腎症)
3. 結石除去 (胆道, 尿路)
4. ステント (胆道, 気道, 消化管, 尿路閉塞)
5. エタノール注入 (肝癌, 副甲状腺機能亢進症)
6. ラジオ波焼灼術・凍結術 (肝癌, 肺癌, 腎癌, 骨腫瘍)
7. 骨セメント (椎体形成術)
8. リンパ管造影・塞栓術 (乳び瘻)
9. その他

日本医科大学放射線医学における IVR の発展

私が入局した 1981 年頃には, 原発性肝細胞癌に対する動脈塞栓術が既に始められていました. まずは, 抗がん剤を染み込ませたゼラチンスポンジ細片を用いた動脈塞栓術が行われ, これにリピオドールを組み合わせた治療に発展しました. 当初は治療法自体も未成熟でしたが, 多くの未治療の患者さんがおられたこととも相俟って, 1 年生存率 43% という当時としては驚異的な生存率が得られることが分かり, TACE (経カテーテル的動注化学塞栓療法) が広く行われるに至りました.

また, 救命救急センターには交通事故などの高エネルギー外傷患者さんが毎日のように運ばれておりました. 当時研修医制度はありませんでしたが, 他の科を回る研修制度が始まり, 救命救急センターに 2 カ月間お世話になりました. ちょうどその頃, 重度骨盤骨折による後腹膜出血に対して内腸骨動脈塞栓術が始まりました. 本邦ではほとんど行われていなかった治療法でしたが, われわれによりその止血効果が絶大であることが初めて明らかになり, 現在では重度骨盤骨折に対しては真っ先に行われる治療手段となっています. その後, 全身の様々な外傷に対しても動脈塞栓術が有用な止血法であることも明らかに致しました. 現在私は日本救急放射線研究会の代表と日本腹部救急医学会の理事を務めておりますが, これは日本医科大学が救急 IVR の領域で極めて多くの実績を残してきたからです.

一方, 血管形成術・弁形成術に関してはその歩みはやや遅いものでしたが, 1983 年ごろには腎動脈, 腸骨動脈, 鎖骨下動脈などのバルン PTA は導入されており, 全国的にみると極めて早い時期であります. 私は 1986 年に日本スカンジナビア放射線医学協会からの給費を受け, カロリンスカ研究所病院に留学させて頂きました. そこではちょうど大動脈弁狭窄に対する経皮的弁形成術が開始されたところであり, 帰国後日本医科大学医学会にその成果を報告させて頂きました. 現在の TAVI につながるものであります. 爾来私は北欧各国との国際交流や国際共同研究を推進し, 現在は日本スカンジナビア放射線医学協会日本支部代表を務めております.

経カテーテル的血栓溶解療法やバルン PTA は, 狭窄病変は治療可能ですが閉塞病変にはなかなか太刀打ちできず, また再狭窄が高頻度に見られておりましたが, ようやく 1990 年代後半になりステントが開発されこれらに対応可能になりました. そして, ステントに人工血管を縫い付けたステントグラフトが開発され, 大動脈瘤・大動脈解離に対しても IVR 治療が開始されました. 当初のデバイスは自作であったため, 様々な工夫が必要でしたが, 2006 年になって企業製デバイスが本邦でも認可されるようになったこともあり現在の隆盛に至っています.

静脈疾患に対する IVR も, 本学が特に高く評価されている領域のひとつです. 急性肺血栓塞栓症は急性期死亡率が極めて高く, 迅速で的確な診断と治療が不可欠です. 本学では, いちはやく集中治療室を中心としたチームが確立し, 集学的診断・治療を行うことができるようになりました. 私が入局した頃は血管造影を用いて確定診断し, カテーテルからの局所血栓溶解療法が行われておりました. その後診断は造影 CT に代わりましたが, 1995 年からは血栓吸引療法, 1999 年からは血栓破砕療法を導入し, われわれが提唱したこれらを統合したハイブリッド治療は

IVR のスタンダードとして評価されるまでに至っております。また、このハイブリッド治療は深部静脈血栓症などにも応用され、良好な成績が得られています。さらに最近では、慢性肺血栓塞栓症に対するバルン PTA (BPA) や下肢静脈瘤の血管内焼灼術や硬化療法なども積極的に推進しております。

ここまで、主に IVR の臨床応用について述べてきましたが、基礎的な研究を疎かにしていたわけではありません。

画像診断の進歩に欠かすことのできないのが、様々な形で画像を増強できる造影剤です。1980 年代になり急速に発展してきたいわゆる低浸透圧性造影剤につきましては、様々な領域において基礎並びに臨床応用に関する研究を重ねてまいりました。造影剤注入に伴う血行動態の変動に関する詳細な検討は私の学位論文になっただけでなく、当時極めて危険であった肺動脈造影における安全性の向上に大きく寄与しております。また、生理学教室のご指導による赤血球に対する造影剤の様々な影響に関する研究も、安全性の強化につながりました。さらに、企業とのコラボレーションにより、回転デジタル血管撮影装置をプロトタイプ段階から開発できたのも特筆すべきことです。

腫瘍放射線の領域におきましても、骨盤のみならず肝臓・膵臓などの閉鎖循環下非均衡抗がん剤灌流療法を基礎研究の段階から開発しており、これもまた高い評価を得ております。

おわりに

私が医者になった頃はちょうど CT が普及し始め、MRI が台頭し、さらには IVR (画像下治療) など放射線医学の新しい領域が次々と立ち上がった時代でもありました。39 年間放射線医学を専門としてまいりましたが、振り返ってみると、新しい放射線医学の黎明期からの医療の移り変わりに立ち会うことができたことはとても感慨深いものがあります。また、Progress in Radiology 2008, JSIR & ISIR 2018 と 2 回の国際学会を無事成功裏に終わらせることができ、嬉しく思っております。これまで教育、研究、診療、そして社会貢献と幅広く活動できたのも、関係各位のご支援のお陰であり、ここに厚く御礼申し上げます。

主たる研究業績

| | | | | |
|--|---------------------------|------|-----|-----------|
| 1. Effect of iohexol and diatrizoate on pulmonary arterial pressure following pulmonary angiography | Acta Radiol | 1988 | 29 | 487—490 |
| 2. Portal hypertension secondary to intrahepatic arterio-portal shunt in primary amyloidosis | Gastroenterol JPN | 1989 | 24 | 410—413 |
| 3. Effect of an iso-osmolar contrast medium on pulmonary arterial pressure at pulmonary angiography | Acta Radiol | 1991 | 32 | 134—136 |
| 4. Aberrant left gastric vein directly draining into left portal venous system | Acta Radiol | 1992 | 33 | 462—463 |
| 5. Effect of iohexol on pulmonary arterial pressure at pulmonary angiography in patients with pulmonary hypertension | Radiat Med | 1994 | 12 | 197—199 |
| 6. Gallbladder visualization on CT shortly after angiography with ioxaglate | Acta Radiol | 1994 | 35 | 634—635 |
| 7. Aberrant right gastric vein draining directly into the quadrate lobe of the liver | Acta Radiol | 1995 | 36 | 270—272 |
| 8. Rotational digital angiography of ulcer-like projection of pelvis | Radiat Med | 1996 | 14 | 49—51 |
| 9. Effect of iomeprol on renal function immediately after abdominal angiography | Acta Radiol | 1996 | 37 | 962—965 |
| 10. Arteriovenous malformation of the gallbladder | Eur Radiol | 1997 | 7 | 333—334 |
| 11. Effect of iodixanol on renal function immediately after abdominal angiography. Clinical comparison with iomeprol and ioxaglate | Acta Radiol | 1998 | 39 | 368—371 |
| 12. Acute traumatic injury of the distal descending aorta associated with thoracic spine injury | Eur Radiol | 1998 | 8 | 60—62 |
| 13. Mesenteric schwannoma | Eur Radiol | 1998 | 8 | 277—279 |
| 14. Primary leiomyoma of the ovary | Eur Radiol | 1998 | 8 | 1444—1446 |
| 15. Peripheral directional atherectomy evaluated with a rotational angiography system | J Nippon Med Sch | 2000 | 67 | 335—341 |
| 16. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in a patient with cavernous portal vein occlusion | Cardiovasc Interv Radiol | 2000 | 23 | 145—149 |
| 17. A variant form of Churg-Strauss syndrome: Initial temporal non-giant cell arteritis followed by asthma. -Is this a distinct clinicopathologic entity? | Hum Pathol | 2000 | 31 | 1169—1171 |
| 18. Direct MR arthrography of plica synovialis mediopatellaris | Acta Radiol | 2001 | 42 | 286—290 |
| 19. Development of rotational digital angiography system. Clinical value in acute pulmonary thromboembolism | Computer Meth Prog Biomed | 2001 | 66 | 111—114 |
| 20. Study on the treatment of tracheobronchial stenosis using expandable metallic stent | J Nippon Med Sch | 2001 | 68 | 318—327 |
| 21. Plasma endothelin, nitric oxide and atrial natriuretic peptide levels in humans after abdominal angiography | Acta Radiol | 2002 | 43 | 340—343 |
| 22. Clinical application of a CT-guided lung biopsy system: Core needle biopsy at the IVR center | J Nippon Med Sch | 2002 | 69 | 434—444 |
| 23. Effect of postaglandin E1 on contrast enhanced CT of the liver. Statistical analysis during arterial porography | J Nippon Med Sch | 2003 | 70 | 307—312 |
| 24. Differences in the clinical course of acute massive and submassive pulmonary thromboembolism -In-hospital onset vs out-of-hospital onset- | Circulation J | 2004 | 68 | 988—992 |
| 25. Manual aspiration thrombectomy with a standard PTCA guiding catheter for treatment of acute massive pulmonary thromboembolism | Radiat Med | 2004 | 22 | 168—172 |
| 26. Rupture of a thoracic aortic aneurysm: a rare adverse reaction following systemic tissue plasminogen activator infusion | Heart Vessels | 2004 | 19 | 208—211 |
| 27. Successful interventional treatment of acute internal jugular vein thrombosis | Am J Roentgenol | 2004 | 182 | 467—469 |
| 28. Hybrid treatment of acute massive pulmonary thromboembolism: Manual fragmentation with a modified rotating pigtail catheter, local fibrinolytic therapy, and clot aspiration followed by systemic fibrinolytic therapy | Am J Roentgenol | 2004 | 183 | 589—595 |

- | | | | | |
|--|-----------------------------|------|---------------|-----------|
| 29. Transcatheter management for multiple liver tumors after hepatic artery obstruction following reservoir placement | Hepatogastroenterology | 2005 | 52 | 852—856 |
| 30. Temporary occlusion of two hepatic veins for chemoembolization of hepatocellular carcinoma with arteriohepatic vein shunts | Am J Roentgenol | 2005 | 184 | 415—417 |
| 31. Urinary excretion of vasoactive factors following contrast media exposure in humans | Nephron Clin Pract | 2005 | 101 | c150—c154 |
| 32. Reduction of drug leakage by negative-balance isolated pelvic perfusion: Correlation between leakage and in-out flow rate in a pig model | J Cancer Res Clin Oncol | 2005 | 131 | 575—580 |
| 33. Recent advances in Interventional Radiology for acute massive pulmonary thromboembolism | J Nippon Med Sch | 2005 | 72 | 74—84 |
| 34. Pulmonary artery perforation repair using microcoil embolization | Cardiovasc Intervent Radiol | 2006 | 29 | 155—156 |
| 35. Management of pancreaticoduodenal artery aneurysm: results of superselective transcatheter embolization | Am J Roentgenol | 2006 | 187 | W290-W298 |
| 36. Changes in pelvic and systemic platinum concentrations during negative-balance isolated pelvic perfusion: correlation between platinum concentration and method of administration in a pig model | J Cancer Res Clin Oncol | 2007 | 133 | 417—422 |
| 37. Hemodynamic change in the liver under balloon occlusion of a portal vein branch: Evaluation with single level dynamic computed tomography during hepatic arteriography | Clinical Radiology | 2007 | 62 | 579—586 |
| 38. Large volume loading to prevent cisplatin-induced nephrotoxicity during negative-balance isolated pelvic perfusion | J Cancer Res Clin Oncol | 2007 | 133 | 741—747 |
| 39. Oily chemoembolization combined with degradable starch microspheres for HCC with cirrhosis | Hepatogastroenterology | 2008 | 55 | 1041—1046 |
| 40. Catheter fragmentation of acute massive pulmonary thromboembolism; distal embolization and pulmonary arterial pressure elevation | British J Radiol | 2008 | 81 | 848—854 |
| 41. Application of a stent-graft after initial occlusion with interlocking detachable coils for treatment of penetrating atherosclerotic ulcer of the aorta | Cardiovasc Intervent Radiol | 2008 | 31 Suppl 2 | S77—S78 |
| 42. Pilot study of transcatheter arterial ethanol embolization under closed renal circuit for large renal cell carcinomas | Eur Radiol | 2008 | 18 | 1464—1472 |
| 43. Thrombolysis with a novel modified tissue-type plasminogen activator, monteprase, combined with catheter-based treatment for major pulmonary embolism | Circulation J | 2009 | 73 | 106—110 |
| 44. Comparative study of transcatheter renal arterial embolization with and without closed renal circuit: Pharmacokinetic and histologic assessment in pigs | Radiology | 2009 | 250 | 714—720 |
| 45. Initial experience of transcatheter arterial chemoembolization during portal vein occlusion for unresected hepatocellular carcinoma with marked arterialportal shunts | Eur Radiol | 2009 | 19 | 2016—2023 |
| 46. Clinical usefulness of hybrid intervention for the treatment of primary thrombosis of axillary-subclavian vein | Ann Vasc Dis | 2009 | 2 | 62—65 |
| 47. Successful long-term management of adenomyosis associated with deep thrombosis by low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy | Clin Exp Obstet Gynecol | 2009 | 36 | 123—125 |
| 48. An accurate diagnosis of Noguchi classification is possible after the modification of preoperative biopsy-induced fibrosis | Ann Thorac Cardiovasc Surg | 2009 | 15 | 221—226 |
| 49. Glue embolization for endoscopically unmanageable gastrointestinal haemorrhage | Hepatogastroenterology | 2012 | 59 | 1126—1130 |
| 50. Massive pulmonary embolism requiring extracorporeal life support treated with catheter-based interventions | Int Heart J | 2012 | 53 | 370—374 |
| 51. Negative-balanced isolated pelvic perfusion in patients with incurable symptomatic rectal cancer: results and drug dose correlation to adverse events | Acta Radiol | 2014 | 55 | 793—801 |
| 52. Evaluation of right adrenal vein cannulation by computed tomography angiography in 140 consecutive patients undergoing adrenal venous sampling | Eur J Endocrinol | 2014 | 170 | 601—608 |
| 53. Angiography-assisted computed tomography for the detection and intervention of a subtle aneurysm of the omentum | Jpn J Radiol | 2014 | 32 | 238—241 |

- | | | | | |
|---|-----------------------------|------|----|---------|
| 54. Treatment of nostril and nasal stenosis due to facial burn using a self-expandable metallic esophageal stent | Auris Nasus Larynx | 2015 | 42 | 348—352 |
| 55. Can an enhanced thin-slice computed tomography delineate the right adrenal vein and improve the success rate? | Jpn J Radiol | 2016 | 34 | 611—619 |
| 56. Diaphragm height varies with arm position: comparison between angiography and CT | Jpn J Radiol | 2016 | 34 | 724—729 |
| 57. Endovenous treatment for acute massive pulmonary thromboembolism | Ann Vasc Dis | 2017 | 10 | 338—344 |
| 58. Endovascular treatment strategy using catheter-directed thrombolysis, percutaneous aspiration thromboembolism, and angioplasty for acute upper limb ischemia | Cardiovasc Intervent Radiol | 2017 | 40 | 978—986 |
| 59. Multicenter investigation of the incidence of inferior vena cava filter fracture | Jpn J Radiol | 2018 | 36 | 661—668 |
| 60. An extremely rare complication: abdominal aortic aneurysm rupture caused by migration of a Zenith main body years after repair of the suprarenal stent separation | J Endovasc Ther | 2019 | 26 | 269—272 |



南 史朗 大学院教授

略 歴

| | | | |
|------------|--|-------|---|
| 1954年 | 広島に生まれる | 1990年 | 日本医科大学第三内科 講師就任 |
| 1973年 | 広島大学附属高等学校卒業 | 1997年 | 日本医科大学老人病研究所 (現・先端医学研究所)生体機能制御学分野 大学院教授就任 |
| 1981年 | 日本医科大学卒業 | 2020年 | 日本医科大学定年退職 |
| 1981年 | 日本医科大学第三内科入局 | | |
| 1986年 | 日本医科大学大学院（神経生理学専攻） 修了 | | |
| 1989-1990年 | 米国ワシントン州立大学VCAP(Veterinary medicine, Comparative Anatomy, and Pharmacology) ポスドク就任 | | |

主な研究領域

神経内分泌学：成長ホルモンの分泌調節機構，神経ペプチドの生理作用，プロラクチン分泌調節機構，思春期発来機序

内分泌代謝学：栄養状態の変化に対応するホルモンの作用，インスリン・IGF-Iの作用機序

所属学会

日本内分泌学会（評議員）内分泌代謝科専門医および指導医
日本神経内分泌学会（評議員）
日本内科学会 認定内科医
日本糖尿病学会

日本間脳下垂体腫瘍学会
米国内分泌学会
国際神経内分泌学会
Growth Hormone Research Society

社会的活動

文部科学省 21 世紀リーディングプロジェクト
「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」
日本医科大学研究責任者 2003～2018 年

川崎糖尿病懇話会 代表監事
川崎内分泌の会 代表世話人

受賞

1986 年 日本医科大学同窓会賞

1991 年 日本医科大学医学会奨学賞

1992 年 第 5 回成長ホルモン研究奨励賞
(成長科学協会)

1993 年 第 25 回内藤記念科学奨励金受賞
(内藤記念科学振興財団)

1996 年 第 1 回 NovoNordisk Growth 賞
(NovoNordisk Growth 研究会)

公的研究費

文部科学省科学研究費 奨励研究 (A) 1987～1988 年

文部科学省科学研究費 奨励研究 (A) 1991 年

文部科学省科学研究費 一般研究 (C) 1993～1994 年

文部科学省科学研究費 基盤研究 (C) 1995～2003 年

文部科学省 21 世紀リーディングプロジェクト「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」2003～2018 年

記念講演会要旨

脳と体をつなぐホルモンたち

南 史朗

生体機能制御学分野

1. はじまり

若林一二先生との遭遇がすべての始まりでした。1980年、私が日本医科大学6年生の時に、若林先生は東京女子医大から本学第三内科に赴任して来られました。「若林助教授」と表札の出ている部屋のドアをノックし、若林先生のお話を聞き、「神経内分泌学」という領域があることを知り、先生の研究に対する熱い思いを聞くにおよび、弟子入りすることに決めました。若林先生は、米国チューレーン大学のノーベル賞学者 Andrew V. Shally 博士のもとに留学され、その後、内科専門医の資格を取得されて内科医として勤務され、帰国されました。研究者としても臨床医としても、そのあり様や考え方が今までに接したことのない新鮮なものであり、学生の身ながらも強い衝撃を受けました。

2. 神経生理学—てんかんの研究

1981年卒業後、第三内科に入局し研修した後、第二生理学大学院生として3年半、藤田安一郎先生と実験を行いました。そこでは、ウサギを用いて徹底して神経細胞の細胞内電位を調べ、てんかん脳波に見られるスパイクは錐体細胞の活動電位の後に続く大きく深い Post-excitatory depression に対応していることを観察しました。これは、てんかん脳波スパイクが錐体細胞の抑制性の電位を反映しているという、これまでに見つかったことのない発見でした。また、仔豚を用いて脊髄前角の運動ニューロンの電気活動を観察し、樹状突起で生じる小さな活動電位の集積が運動ニューロンに EPSP を介さない活動電位スパイクを惹起することを発見しました。これは、ノーベル生理学賞を受賞した E. C. Eccles 博士の定説に一石を投じることになりました。藤田先生との実験研究を通して、先入観なく現象を観察することの重要性を徹底的に教えられました。

3. 成長ホルモン (GH) 分泌調節機構の研究

第三内科若林研究室で本格的に研究を始めたのは1985年からでした。1980年にはコルチコトロピン分泌促進因子が、1981年には GH 分泌促進因子 (GRF) が発見され、神経内分泌学が一気に進展をした時でした。若林先生とその下で研究をされていた三好均博士の研究テーマ「GH の中枢性分泌調節」を継承してスタートしました。1970年代に開発された GH のラジオイムノアッセイによって、下垂体からの GH 分泌は哺乳類では拍動性に発現することは分かっていました。GH は、視床下部からの促進系と抑制系、つまり GRF とソマトスタチンによって分泌調節されるのですが、これらがどのようにして拍動性分泌を作っているのかが課題でした。

私たちの仮説は、「GH の分泌リズムを作っているのは、視床下部室周囲核のソマトスタチン細胞である」というものでした。ほとんどが *in vivo* の実験であり、たいへんな労力と時間をかけて、それでも創意工夫をこらしとても楽しく研究を行いました。杉原仁博士、本山敦子博士、高橋文恵博士、岡田憲明博士、澤田秀雄博士らをはじめとする第三内科内分泌チームの仲間たちに改めて感謝したいと思います。その結果、ソマトスタチンは下垂体からの GH 分泌を直接抑制するのみならず、視床下部で GRF の分泌を抑制している、つまり、GRF 細胞の活動はソマトスタチン細胞によって抑制的に制御されていると結論づけました。さらに、ラットの GH 分泌リズムの雌雄差は、アンドロゲンの脳内作用によることを、明樂重夫博士、田村秀樹博士らとともに明らかにしました。

GH が血液・脳関門を通過して視床下部にフィードバック作用を持つのかどうかは不明であり、長年の未解決課題でした。亀谷純博士、長谷川修博士、新谷英滋博士らとともに研究し、GH は視床下部弓状核のニューロペプチド Y (NPY) 細胞に作用することを発見しました。鈴木信周博士は、NPY はソマトスタチンの分泌促進を介して GH 分泌を抑制することを明らかにしました。加えて、GH 受容体が NPY 細胞にあることを証明し、「GH は視床下部弓状核 NPY 細胞に作用し、NPY 細胞は室周囲核ソマトスタチン細胞を活性化してネガティブフィードバック

ループを形成する」ことを明らかにし、論争に終止符を打ちました。この成果は、内分泌学のバイブルである Williams Textbook of Endocrinology に図解とともに記載されています。その後、GH が視床下部に作用する証拠として細胞内の抑制シグナル SOCSs が発現していることを笠木陽子博士が突きとめました。

4. 飢餓と戦う哺乳類の歴史における GH の意義

GH は脂肪細胞に作用して脂肪を分解し、血中遊離脂肪酸を増加させ、インスリン抵抗性をもたらす、血糖値を上昇させます。GH が視床下部 NPY 細胞に作用することは、じつに示唆に富む発見でした。なぜならば、その頃に脂肪細胞がレプチンを分泌して摂食を抑制することが解り、かつ視床下部弓状核 NPY 細胞にはレプチン受容体が多く発現していることが報告されたからです。視床下部の NPY は強力な摂食促進ペプチドです。つまり、「飢餓状態になると、NPY 細胞の活動が亢進して摂食をうながし脂肪を増やす→肥満した脂肪細胞からレプチンが分泌されて NPY 細胞の活動を抑制する→ NPY 細胞の活動が抑制されると GH 分泌が促進され、脂肪分解が進み、血糖値を上昇し、ブドウ糖不足を解除する」という脳と体の代謝ループがあることを提唱しました。1997 年当時、私たちのこの仮説から、GH は哺乳類の進化の過程で飢餓と戦うホルモンとして存在していたと推察しました。岡田憲明博士の実験から飢餓状態で低下した雄ラットの拍動性 GH 分泌は、タンパク質摂取とある程度のカロリー補給とによって回復することが解りました。

これらの成果から、栄養状態に対応するホルモンの役割についての研究を展開することにしました。

5. 栄養状態の変化に対応するホルモンたち

ヒトの GH 分泌不全症の糖・脂質・蛋白代謝は、メタボリックシンドロームのそれらと類似しています。岡本芳久博士、福島誠博士、石井聡博士は、肥満マウスに GH を慢性投与すると、耐糖能およびインスリン抵抗性が改善すること、脂肪細胞から分泌される様々なアディポサイトカインの産生パターンや脂肪組織の酸化ストレスが改善することを見出しました。また、これらの現象はアディポネクチンをノックアウトしたマウスでは認められないことから、GH の代謝改善作用の一部はアディポネクチンを介するものであることを示しました。

GH にはインスリン様成長因子 I (IGF-I) の産生を促進する作用があります。IGF-I とインスリンは、受容体も含めて構造が類似しており、細胞内シグナル因子も共通しています。これらはともに、動物の生命現象において重要な役割を果たしていますが、IGF-I は蛋白同化作用に、インスリンは糖・脂質代謝により多く寄与しています。肥満のみならず、低タンパク質栄養状態もまた、重大な問題です。低出生体重児、高齢化に伴うフレイル、癌など消耗性疾患、ほか低タンパク質栄養を伴う病態が増加しています。そこで、豊島由香博士、田口雄亮博士、八木孝博士らは低タンパク質栄養状態に対応する IGF-I およびインスリン作用の変化を観察しました。

低タンパク質栄養状態では、血中 IGF-I 濃度は低下するのみならず、IGF-I 感受性も低下していました。一方で、インスリン感受性は上昇していることが解りました。さらに、ラットの肝では脂肪酸合成酵素の活性亢進によって中性脂肪量が増加し、その結果、顕著な脂肪肝を生じていました。インスリンシグナリングの亢進に伴い、インスリン受容体基質 (IRS) の下流のシグナル因子のうち、PI3K/mTORC1 を介したシグナルが増強しており、中でも mTORC1 の基質である翻訳抑制因子 4E-BP1 の活性亢進が認められました。「低タンパク質栄養状態では、IGF-I の感受性が低下して蛋白同化が抑制され、インスリン感受性が亢進してエネルギーを有効に利用し、余剰なエネルギーは異所性脂肪として肝などに蓄えられる」というメカニズムが想定されます。

この結果をふまえ、豊島由香博士らは、肝特異的に 4E-BP1 をノックダウンしたラットを作成したところ、低タンパク質栄養状態における肝脂肪沈着は顕著に抑制されていました。これまで主にタンパク質代謝に関与するとされていた 4E-BP1 の新たな作用を発見することになり、脂肪肝の治療薬開発に寄与するものと思います。

6. GH の新たな生理作用の探求

上記のように GH には多面的な作用があるため、私たちは GH の新たな作用を発見する目的でスクリーニングを行い、GH によって誘導されるいくつかのタンパクを同定しました。そのうち、小胞体ストレス反応の枢軸的転写因子である X-box binding protein 1 (XBP1) に着目しました。小胞体ストレスは、細胞内でタンパクが合成される際に異常なタンパクができたときに修復または破壊を行う監視機構で、さまざまな疾病の原因ともなります。中田朋子博士を中心に研究を行い、GH は細胞内のシグナル因子である ERK/CEBPβ の活性化によって XBP1 の転

写・合成を促進し活性化すること，そして異常タンパクの構造を修復するシャペロンを誘導することが明らかとなりました。GH の新たなシグナル経路と作用の発見で，GH 分泌不全症に対する GH 補充の意義の一つを解明しました。

7. これから

脳からの指令によってホルモン分泌が変化し体の代謝を調節する，そして体の栄養・代謝状態は脳にフィードバックする—この脳と体をつなぐホルモンの作用メカニズムをずっと研究してきました。研究を続けていると，うまくいかない時もあります。ネガティブデータの連続で，不眠に苦しんだこともありました。大量のネガティブデータを若林先生に見せたとき，「これ，いいじゃないか。こういう条件では変わらないということも大事なことだ」という先生の言葉に救われました。研究に必要なのは直観と継続だと思ってやってきました。本学には多くの才能があふれています。これからますます研究をする楽しさと喜びを追い続けていってほしいと思います。

最後に，山田仁三博士，今城俊浩博士，折笠千登世博士，山中大介博士，技術員の伊崎寿美代さん，勝又晴美さん，時田玲子さん，大木佳菜子さん，事務の長久美江子さんをはじめ，これまで一緒に研究生活を支えてくれた人々に深く感謝いたします。

主たる研究業績

神経生理学—てんかんの研究

- | | | | | |
|---|-------------------------|------|-----|---------|
| 1. Enhancement of EEG spikes and hyperpolarizations of pyramidal cells in the kindled hippocampus of the rabbit | Jpn J Physiol | 1983 | 33 | 227—238 |
| 2. Median raphe- and contralateral hippocampus-elicited EEG spikes which correspond to hyperpolarizations of pyramidal cells in the kindled hippocampus of the rabbit | Brain Res | 1983 | 278 | 313—317 |
| 3. Dendritic activities of spinal motoneurons in pigs and rabbits enhanced through chronic stimulation of a dorsal root | J Physiol | 1987 | 383 | 171—190 |
| 4. Barrel rotation evoked by intracerebroventricular injection of somatostatin and arginine-vasopressin is accompanied by the induction of <i>c-fos</i> gene expression in the granular cells of rat cerebellum | Brain Res Mol Brain Res | 1993 | 18 | 115—120 |

成長ホルモン分泌調節機構の研究

- | | | | | |
|--|--------------------|------|-----|-----------|
| 5. Effects of neonatal administration of monosodium glutamate on plasma growth hormone (GH) response to GH-releasing factor in adult male and female rats | Brain Res | 1986 | 372 | 361—365 |
| 6. Effect of testosterone on growth hormone secretion in female rats during a continuous infusion of growth hormone releasing factor | Neuroendocrinology | 1988 | 47 | 116—124 |
| 7. Post-somatostatin rebound secretion of growth hormone is dependent on growth hormone-releasing factor in unrestrained female rats | J Endocrinol | 1989 | 122 | 583—591 |
| 8. Effect of intermittent infusions of somatostatin on growth hormone secretion in unrestrained male rats with hypothalamic deafferentation | Brain Res | 1990 | 509 | 293—298 |
| 9. Electrical stimulation of hypothalamic periventricular nucleus is followed by a large rebound secretion of growth hormone in unanesthetized rats | Neuroendocrinology | 1991 | 53 | 306—312 |
| 10. Masculinization of growth hormone (GH) secretory pattern by dihydrotestosterone is associated with augmentation of hypothalamic somatostatin and GH-releasing hormone mRNA levels in ovariectomized adult rats | Peptides | 1992 | 13 | 475—481 |
| 11. Systemic administration of recombinant human growth hormone induces expression of the <i>c-fos</i> gene in the hypothalamic arcuate and periventricular nuclei in hypophysectomized rats | Endocrinology | 1992 | 131 | 247—253 |
| 12. Somatostatin reduces transcription of the growth hormone gene in rats | Endocrinology | 1993 | 132 | 1225—1229 |
| 13. Effect of parenteral administration of selected nutrients and central injection of γ -globulin from antiserum to neuropeptide Y on growth hormone secretory pattern in food-deprived rats | Neuroendocrinology | 1993 | 57 | 678—686 |
| 14. Expression of growth hormone receptor gene in rat hypothalamus | J Neuroendocrinol | 1993 | 5 | 691—696 |
| 15. Restoration of growth hormone secretion in prolonged food-deprived rats depends on the level of nutritional intake and dietary protein | Neuroendocrinology | 1994 | 59 | 380—386 |
| 16. Growth hormone induces expression of the <i>c-fos</i> gene on hypothalamic neuropeptide-Y and somatostatin neurons in hypophysectomized rats | Endocrinology | 1994 | 135 | 2765—2771 |
| 17. Caloric intake stimulates growth hormone secretion in food-deprived rats with anterolateral deafferentation of the medial basal hypothalamus or administered antiserum to somatostatin | J Neuroendocrinol | 1995 | 7 | 483—490 |
| 18. Effects of hyper- and hypoglycemia on blood growth hormone level in free-feeding rats with anterolateral deafferentation of the medial basal hypothalamus | Brain Res | 1995 | 699 | 33—41 |
| 19. Growth hormone receptor gene is expressed in neuropeptide Y neurons in hypothalamic arcuate nucleus of rats | Endocrinology | 1996 | 137 | 2109—2112 |

- | | | | | |
|---|---|------|-----|---------|
| 20. Inhibitory effect of neuropeptide Y on growth hormone secretion in rats is mediated by both Y1- and Y2-receptor subtypes and abolished after anterolateral deafferentation of the medial basal hypothalamus | Regul Pept | 1996 | 65 | 145—151 |
| 21. Microinjection of rat GH but not human IGF-I into a defined area of the hypothalamus inhibits endogenous GH secretion in rats | J Endocrinol | 1997 | 153 | 283—290 |
| 22. Growth hormone inhibits its own secretion by acting on the hypothalamus through its receptors on neuropeptide Y neurons in the arcuate nucleus and somatostatin neurons in the periventricular nucleus | Endocr J | 1998 | 45 | S19—26 |
| 23. Masculinizing effect of dihydrotestosterone on growth hormone secretion is inhibited in ovariectomized rats with anterolateral deafferentation of the medial basal hypothalamus or in intact female rats | J Neuroendocrinol | 2000 | 12 | 369—375 |
| 24. Microinjection of dihydrotestosterone into the medial preoptic area produces male-like pattern of growth hormone secretion in ovariectomized female rats | Neuroendocrinology | 2002 | 75 | 384—391 |
| 25. Human growth hormone induces SOCS3 and CIS mRNA increase in the hypothalamic neurons of hypophysectomized rats | Endocr J | 2004 | 51 | 145—154 |
| 26. Volley-like male GH secretion indicates existence of an intrinsic 1-h oscillator in the hypothalamus | Applied Mathematical and Computational Sciences | 2010 | 1 | 225—242 |

栄養状態の変化に対応するホルモンの研究

- | | | | | |
|--|-----------------------------|------|-----|---|
| 27. Hepatic insulin signals are enhanced in rats fed on low-protein diets, a model of IGF resistance | Growth Horm IGF Res | 2008 | 18 | S23 |
| 28. Dietary protein deprivation upregulates insulin signaling and inhibits gluconeogenesis in rat liver | J Mol Endocrinol | 2010 | 45 | 329—340 |
| 29. Phosphatidylinositol 3-kinase-binding protein, PITKAP/XB130, is required for cAMP-induced amplification of IGF mitogenic activity in FRTL-5 thyroid cells | Mol Endocrinol | 2012 | 26 | 1043—1055 |
| 30. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) activity bound to insulin-like growth factor-I (IGF-I) receptor, which is continuously sustained by IGF-I stimulation, is required for IGF-I-induced cell proliferation | J Biol Chem | 2012 | 287 | 29713—29721 |
| 31. Tissue-specific effects of protein malnutrition on insulin signaling pathway and lipid accumulation in growing rats | Endocr J | 2014 | 61 | 499—512 |
| 32. Growth hormone ameliorate adipose dysfunction during oxidative stress and inflammation and improves glucose tolerance in obese mice | Horm Metab Res | 2014 | 46 | 656—662 |
| 33. Phosphatidylinositol 3-kinase-associated protein (PI3KAP)/XB130 crosslinks actin filaments through its actin binding and multimerization properties in vitro and enhances endocytosis in HEK293 cells | Front Endocrinol (Lausanne) | 2016 | 7 | 89 |
| 34. Triglyceride synthesis in hepatocytes isolated from rats fed a low-protein diet is enhanced independently of upregulation of insulin signaling | Biochem Biophys Res Commun | 2017 | 490 | 800—805 |
| 35. PHD3 regulates glucose metabolism by suppressing stress-induced signaling and optimizing gluconeogenesis and insulin signaling in hepatocytes | Sci Rep | 2018 | 8 | 14290 |
| 36. Low-protein diet enhances adiponectin secretion in rats | Biosci Biotechnol Biochem | 2019 | 83 | 1774—1781 |
| 37. Growth hormone activates X-box binding protein 1 in a sexually dimorphic manner through the extracellular signal-regulated protein kinase and CCAAT/enhancer-binding protein β pathway in rat liver | Endocr J: in press | 2019 | | Doi : https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ19-0240 |

ゲノム科学, オーダーメイド医療実現化プロジェクト関連の研究

- | | | | | |
|---|--------------------------|------|----|-----------|
| 38. Genomic organization and chromosomal mapping of ELKS, a gene rearranged in a papillary thyroid carcinoma | J Hum Genet | 2000 | 45 | 6—11 |
| 39. Differential expression of multiple isoforms of the ELKS mRNAs involved in a papillary thyroid carcinoma | Genes Chromosomes Cancer | 2002 | 35 | 30—37 |
| 40. Genome-wide association study identifies genetic determinants of warfarin responsiveness for Japanese | Hum Mol Genet | 2010 | 19 | 4735—4744 |
| 41. Genetic risk score based on the prevalence of vertebral fracture in Japanese women with osteoporosis | Bone Rep | 2016 | 5 | 168—172 |
| 42. Biobank Japan project: Epidemiological study | J Epidemiol | 2017 | 27 | S1 |
| 43. Association of HLA-A*31:01 screening with the incidence of carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions in a Japanese population | JAMA Neurol | 2018 | 75 | 842—849 |

その他の研究

- | | | | | |
|---|-----------------------------|------|-----|-----------|
| 44. A radioimmunoassay for human pro-luteinizing hormone-releasing factor [pro-LRF (14-69) OH] | Endocrinol Jpn | 1987 | 34 | 133—137 |
| 45. Facilitatory role of neuropeptide Y on the onset of puberty: effect of immunoneutralization of neuropeptide Y on the release of luteinizing hormone and luteinizing hormone-releasing hormone | Neuroendocrinology | 1990 | 52 | 112—115 |
| 46. Transforming growth factor- β 1 messenger RNA and protein expression in the pituitary gland: its action on prolactin secretion and lactotropic growth | Mol Endocrinol | 1992 | 6 | 1825—1833 |
| 47. Central administration of neuropeptide Y induces precocious puberty in female rats | Neuroendocrinology | 1992 | 56 | 930—934 |
| 48. Diurnal variation in luteinizing hormone-releasing hormone and beta-endorphin release in pituitary portal plasma during the rat estrous cycle | Biol Reprod | 1995 | 53 | 38—45 |
| 49. Central glucoprivation evoked by administration of 2-deoxy-D-glucose induces expression of the <i>c-fos</i> gene in a subpopulation of neuropeptide Y neurons in the rat hypothalamus | Brain Res Mol Brain Res | 1995 | 33 | 305—310 |
| 50. Transforming growth factor β -1 inhibits prolactin secretion and lactotropic cell proliferation in the pituitary of estrogen-treated Fischer 344 rats | Neurochem Int | 1998 | 30 | 499—506 |
| 51. Fibroblast growth factor-2 free form from extracellular matrix is increased in papillary thyroid carcinomas and graves' thyroids | Thyroid | 1998 | 8 | 491—497 |
| 52. Prolactin secretion in response to prolactin-releasing peptide (PrRP) and the expression of the PrRP gene in the medulla oblongata are estrogen dependent in rats | Neurosci Lett | 1999 | 276 | 103—106 |
| 53. Expression of corticotropin-releasing hormone type 1 receptor in paraventricular nucleus after acute stress | Neuroendocrinology | 2001 | 73 | 293—301 |
| 54. Regulation of corticotropin-releasing factor (CRF) type-1 receptor gene expression by CRF in the hypothalamus | Endocr J | 2003 | 50 | 21—36 |
| 55. Corticotropin-releasing factor type-1 receptor mRNA is not induced in mouse hypothalamus by either stress or osmotic stimulation | J Neuroendocrinol | 2003 | 15 | 916—924 |
| 56. Activation of leukemia-associated RhoGEF by Galpha13 with significant conformational rearrangements in the interface | J Biol Chem | 2009 | 284 | 5000—5009 |
| 57. Adiponectin inhibits macrophage tissue factor, a key trigger of thrombosis in disrupted atherosclerotic plaques | Atherosclerosis | 2013 | 226 | 373—377 |
| 58. Sunitinib, a small-molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, suppresses neointimal hyperplasia in balloon-injured rat carotid artery | J Cardiovasc Pharmacol Ther | 2013 | 18 | 359—366 |
| 59. Social isolation prompts maternal behavior in sexually naïve male ddN mice | Physiol Behav | 2015 | 151 | 9—15 |
| 60. Vomeronasal signal deficiency enhances parental behavior in socially isolated male mice | Physiol Behav | 2017 | 168 | 98—102 |



内藤 善哉 大学院教授

略 歴

- | | | | |
|----------|---------------------------------|---------|---|
| 1981年7月 | 日本医科大学医学部卒業 | 2003年7月 | 日本医科大学病理学第二講座 主任教授 |
| 1982年6月 | 日本医科大学病理学第二講座 助手 | 2007年4月 | 日本医科大学病理学講座（統御機構・腫瘍学）に講座名を変更 |
| 1983年4月 | 日本医科大学大学院医学研究科 入学 | 2009年4月 | 日本医科大学共同研究センター 形態解析共同研究施設 施設長兼任（2013年3月まで） |
| 1985年3月 | 国立衛生試験所病理部 リサーチレジデント | 2012年4月 | 日本医科大学大学院分野の改組 統御機構病理学分野大学院教授 |
| 1987年5月 | 日本医科大学大学院医学研究科 修了 | 2014年4月 | 統御機構診断病理学分野に分野名変更 日本医科大学附属病院 病理診断科部長兼任（2017年3月まで） |
| 1987年12月 | 日本医科大学附属病院第一外科 医員・助手代理 | 2020年3月 | 日本医科大学定年退職 |
| 1988年7月 | 米国オハイオ州立医科大学病理学教室 留学（1990年8月まで） | | |
| 1990年12月 | 国立横須賀病院研究検査科 科長 | | |
| 1991年1月 | 日本医科大学病理学第二講座 助手 | | |
| 1992年5月 | 日本医科大学病理学第二講座 講師 | | |
| 2001年4月 | 日本医科大学病理学第二講座 助教授 | | |

資 格

- | | | | |
|---------|----------------------------|----------|--------------------------|
| 1982年5月 | 第78回医師国家試験合格 医籍登録 第266541号 | 2003年12月 | 日本臨床細胞学会 細胞診専門医認定 第1841号 |
| 1994年3月 | 死体解剖資格認定 第6348号 | 2019年1月 | 日本臓器学会 指導医認定 第180号 |
| 1994年8月 | 日本病理学会 病理専門医認定 第1792号 | | |

所属学会

日本医科大学医学会（編集委員 2004～2020 年，理事 2016～2018 年）
 日本病理学会（評議員 1992 年～現在，理事 2016 年 5 月～2018 年 3 月，関東支部長 2014～2018 年）
 国際病理アカデミー日本支部（副教育委員長 2004～2006 年，教育委員長 2007～2009 年）
 日本臨床細胞学会（評議員 2004～2006 年，理事 2007～2016 年，東京都支部長 2011 年，副理事長 2017～2019 年 6 月）
 東京都臨床細胞学会（理事 2015 年）

日本癌学会（評議員 2010～2018 年）
 日本臨床分子形態学会（評議員 2008～2014 年，理事 2008～2011 年）
 日本臨床検査同学院（理事 2008～2011 年，2013～2015 年）
 日本消化器癌発生学会（評議員 2011 年）
 日本膵臓学会，日本外科学会，日本消化器外科学会，日本肝臓学会，日本脈管学会，日本臨床検査医学会，日本組織細胞化学会，米国癌学会，米国膵臓学会

学会主催

2006～2015 年 第 13～22 回 日一タイ細胞診ワーク
 ショップ 日本側オーガナイザー
 2010 年 12 月 11 日 第 49 回 日本病理学会関東支部学術
 集会 世話人
 2011 年 7 月 2 日 第 30 回 日本臨床細胞学会東京都支
 部学術集会 学会長

2017 年 11 月 2～3 日 第 63 回 日本病理学会秋期特別
 総会 会長
 2018 年 6 月 7～9 日 第 60 回 日本臨床細胞学会総会
 春期大会 名誉会長

公的研究助成金

2003～2004 年 基盤研究 C 膵癌，随伴性膵炎におけ
 る Lumican の役割と応用
 2005～2006 年 基盤研究 C 膵癌，膵炎における
 Lumican の細胞増殖分化に及ぼす役割
 2007～2008 年 基盤研究 C ケラチノサイト増殖因子
 受容体系を用いた新たな膵臓癌治療
 戦略の検討

2011～2013 年 基盤研究 C 膵臓癌幹細胞の同定と新
 たな治療への試み
 2016～2017 年 厚労科研 医療安全指標の開発及び
 他施設間比較体制の検討と病理部門
 等と安全管理部門との連携が院内の
 医療安全体制に与える影響に関する
 研究

公的活動

2011～2013 年 医道審議会専門委員（厚生労働省）
 2015～2017 年 医療事故調査・支援事業運営委員会委
 員（日本医療安全調査機構）

記念講演会要旨

私の歩みと病理学

内藤 善哉

統御機構診断病理学分野

1. 外科医から病理医に

私が医学の道を志したのは祖母が膵臓癌を患ったことがきっかけです。1981年に日本医科大学を卒業すると郷里の先輩医師の薦めで当時、第二病理学助教授であった浅野伍朗先生を訪ねました。助手として富士勝成教授の主宰する第二病理に入れていただきましたが、外科医の夢も捨てがたく、大学院に進み、第一外科（代田昭朗教授主宰）、そして、第二病理（浅野伍朗教授主宰）の両教室のお世話になりました。国立衛生試験所病理部のリサーチレジデントを経て、膵癌細胞の形態に関する研究で学位をいただきました。しばらくの間、第一外科に勤務し、1988年からオハイオ州立大学病理学教室に留学しました。その後、浅野先生の依頼もあり、国立横須賀病院で2年間、研究検査科の科長として派遣となりましたが、当時は外科医が少なく手術や麻酔の応援もしました。大学に戻る際には、浅野先生から「また頑張ってください」と言われ、当時の第二病理は人員が少ないこともあり、外科に戻るのには忍びがたく、第二病理で病理医を目指すことにしました。病理専門医を取得するとともに、細胞診の重要性を認識し、細胞診専門医を取得しました。2003年には主任教授に選出され、腫瘍の診断と研究を中心とする教室を目指しました。

2. 病理診断の役割と難しさ

外科での経験と病理医としての経験の中で心に残るのは、やはり膵臓の疾患でした。外科にいた時に苦労した疾患は急性膵炎で、患者さんは一旦治療が奏功して退院しましたが、再発し、再度入院となりました。私が治療にあたっていたところ、外科の先輩医師が嚢胞と診断して手術しましたが脱水や出血が起こり治療は難渋しました。ドレーンを入れ、膵液を排出させて何とか持ち直すことができました。腫瘍性ではなく仮性嚢胞であり、先輩医師は私に「悪かったなあ、私も苦労したよ」と言ってくれました。外科医としての本音に聞こえました。外科医はどうしても手術して早く患者さんを助けたいと思いがちですが、正しい診断と病態の把握をしないと治療法を誤ります。外科医として膵臓という臓器の難しさを痛感しました。

病理医としては、膵臓癌と自己免疫性膵炎の鑑別がいかに重要か思い知らされることが多いです。自己免疫性膵炎は、昔は腫瘤形成性膵炎などともいわれていました。画像的に、膵臓の腫瘤とともに主膵管の狭窄像を認め、あたかも膵臓癌のように見え、手術で切除されることもありました。現在では、自己免疫性膵炎の多くがIgG4関連疾患であることが明らかにされ、血液検査で高 γ -グロブリン血症や高IgG4血症が診断の糸口となります。病理学的にはリンパ球と形質細胞の浸潤、膵組織の線維化が見られ、組織学的にもIgG4陽性の形質細胞が特徴的です。膵臓癌と自己免疫性膵炎はしっかり鑑別する必要性があり、それは治療法が全く異なるためです。膵臓癌は手術で切除しますが、自己免疫性膵炎はステロイドで治療します。膵臓は術前の確定診断が難しい臓器です。現在では内視鏡下に針生検も行えますが、必ずしもうまく病変を採取できないこともあります。採血でIgG4を測定することもうっかりすると忘れてしまいます。術中の迅速診断が最後の砦となりますが、核の異型を伴う細胞の出現や線維化は、ややもすると膵臓癌の診断をしてしまうことがあります。しかし、多数の形質細胞の出現や炎症細胞の存在を見落とすことは許されません。現在でも、時に切除されてしまう症例もあり、外科医には、膵臓癌が疑われるものの腫瘍マーカーは高くなく、他の疾患も考えられる場合は生検か、穿刺吸引細胞診をするよう、また血中IgG4の検査をするよう要望します。自己免疫性膵炎は外科医にとっても、病理医にとっても注意が必要な疾患で、膵臓の疾患の診断の難しさを痛感しました。

膵臓癌をはじめ多くの腫瘍の手術では、術中迅速診断が行われます。迅速診断には熟練が必要です。また、注意深い観察と多くの知識が必要です。患者さんは手術室で患部を解放されたまま、外科医は病理医の診断報告を待っています。診断内容により術式や治療が全く変わってしまうことがあります。病理医が的確な診断をしないと、患

部の残存や、逆に不要な切除が行われてしまうこともあります。病理医は患者さんの治療に貢献できるよう臨床医の要求は何かを考え、診断する必要があります。私は臨床医の要求に的確に呼応できる病理専門医が今後増えることを祈念してやみません。

3. 病理の研究と診療

病理学は疾患のメカニズムを解明するための基礎医学と、組織診断や治療応用を中心とする臨床医学の二つの側面を有しています。私の研究は、大学院の研究テーマである「培養ヒト膵癌細胞の形態変化に対する細胞外基質の役割」に始まります。大学院では浅野先生と第二病理学講師であった中澤南堂先生の指導で実験・研究しました。米国留学中は Gary D Stoner 教授の指導で食道癌の研究をしました。大学復帰以降は膵臓を中心に研究を進め、膵臓癌における Lumican, ケラチノサイト増殖因子受容体, 癌幹細胞などをテーマとしました。さらに、膵臓癌以外の腫瘍の病態に関わる分子についても研究を行い新規診断マーカーや、増殖・脈管侵襲に関連する癌幹細胞マーカーを同定しました。これらの研究は大学院生や研究生とともに行ってきたもので、33名の大学院生・研究生が研究成果を論文として博士号を取得しました。また、新しい治療薬についても研究を進めています。グルコースの誘導体である 2-Deoxy-D-glucose を用いて、膵臓癌の代謝経路を阻害して癌細胞の細胞死を誘導する可能性を考えています。この誘導体については肺の炎症性疾患にも応用できないか検討しています。

病理診断には生検・手術材料組織診断、術中迅速診断、細胞診、病理解剖があります。私は教授就任後の16年間で、病理診断として組織診断32,460件、細胞診断9,328件、迅速診断317件、電顕診断221件を、病理解剖は教室員となってから122件を行ってまいりました。病理診断科部長を兼務してからは、当院の病理部が国際的に適切な能力があると示すことにも携わりました。日本適合性認定協会では国際規格に基づき臨床検査室の審査を行い、その能力を認定 (ISO15189) しています。ISO15189取得は国際的に臨床検査・病理検査・輸血検査の精度が保証され、病院の評価と収益が上がります。附属病院臨床検査部の当時部長の本間先生が以前より、ISO15189取得を考えておられましたが、定年となり私が任されました。慎重に準備をして審査に臨み、2016年12月8日に認定され現在も継続されています。2019年現在、東京に限っても病理でISO15189を取得しているのは17施設であり、そのうち大学病院は7施設です。本学の病理は国際的にも評価されたことになり、患者さんには安心して病理検査を受けていただきたいと思えます。

4. 学会活動、公的活動

私の病理医としての活動は日本病理学会、日本臨床細胞学会、日本膵臓学会などを通してさらに広がることができました。病理学会では関東支部長として支部会の開催や会の取りまとめを行い、多くの病理医、研究者とつながることができました。2017年には、日本病理学会秋期総会を主催いたしました。また、国際病理アカデミー日本支部の教育委員長を拝命し、病理医の教育のためのスライドセミナーを開催しました。

細胞学会では副理事長を拝命し、学術、国際の委員活動を行いました。多摩永山病院病理部元部長の前田昭太郎先生の後任として、日一タイ細胞診ワークショップの日本側オーガナイザーを務めさせていただき、タイ国と日本の細胞診の国際的な発展に携われたことは楽しい経験です。2008年11月の第47回日本臨床細胞学会秋期大会ではプログラム委員長および併催された第15回日一タイ細胞診ワークショップのChairmanを、2011年10月の第50回日本臨床細胞学会秋期大会では副会長を、2019年6月の第58回日本臨床細胞学会総会春期大会では名誉会長をさせていただきました。また、細胞診ガイドラインの作成は大きな成果といえます。日本臨床細胞学会は2013年に公益社団法人化され、全臓器にわたる細胞診のテキストの必要性が議論されました。私は学会より細胞診ガイドライン作成ワーキンググループ委員統括委員長を委嘱され、細胞診断の系統立った指針をはじめ示すことができました。私自身は消化器、肝胆道系、膵臓の領域の執筆も担当しました。2015年には全5巻のガイドラインが出版され、好評を得ています。

膵臓学会では膵癌取り扱い規約検討委員会の細胞診の委員として、第7版の規約作成に携わりました。この取り扱い規約を基に膵癌診療ガイドラインが作成されています。2018年には学会認定の膵臓指導医(病理)を取得しました。

公的活動としては2011年に厚生労働大臣より医道審議会専門委員を任命されました。2015年には日本医療安全調査機構より医療事故調査・支援事業運営委員会委員を委嘱され、医療事故に対して行われる病理解剖の体制を構

築しました。病理解剖は病態を明らかにするのみならず、医療事故の原因究明に重要な役割を持つようになってきています。病理を取り巻く状況の変化を痛感します。

謝 辞

私は大学を卒業後、第一外科で7年、病理で31年勤務させていただきました。医師として、また大学の教員として教育、研究、診療に携わり、多くの皆様に支えられました。お世話になった日本医科大学の皆様に感謝申し上げます。

主たる研究業績

欧 文

- | | | | | |
|--|----------------------|------|-----|-----------|
| 1. Scanning electron microscopic study of precancerous and cancerous pancreatic lesions induced by N-nitrosobis (2-oxopropyl) amine in Syrian golden hamsters | Acta Pathol Jpn | 1986 | 36 | 1359—1366 |
| 2. Role of the adrenal renin-angiotensin system on adrenocorticotrophic hormone- and potassium-stimulated aldosterone production by rat adrenal glomerulosa cells in monolayer culture | Hypertension | 1990 | 16 | 635—641 |
| 3. Establishment and characterization of SV40 T-antigen immortalized human esophageal epithelial cells | Cancer Res | 1991 | 51 | 365—371 |
| 4. The role of the heat shock protein in human breast cancer | Chin J Pathol | 1998 | 27 | 35—39 |
| 5. Effects of quercetin and sunphenon on responses of cancer cells to heat shock damage | Exp Mol Pathol | 1999 | 66 | 66—75 |
| 6. Ultrastructural changes and immunohistochemical localization of advanced glycation end products in the heart of streptozotocin-treated Mongolian gerbils | Med Electron Microsc | 1999 | 32 | 43—49 |
| 7. Immunohistochemical localization of mitogen-activated protein kinase (MAPK) family and morphological changes in rat heart after ischemia-reperfusion injury | Med Electron Microsc | 2000 | 33 | 74—81 |
| 8. Localization of extracellular matrix and mitogen-activated protein kinase (MAPK) in aorta of streptozotocin treated Mongolian gerbils | J Nippon Med Sch | 2001 | 68 | 37—44 |
| 9. Expression and accumulation of lumican protein in uterine cervical cancer cells at the periphery of cancer nests | Int J Oncol | 2002 | 20 | 943—948 |
| 10. Different influences of hyperglycemic duration on phosphorylated extracellular signal-regulated kinase 1/2 in rat heart | Exp Mol Pathol | 2003 | 74 | 23—32 |
| 11. Transient and ectopic expression of lumican by acinar cells in L-arginine-induced acute pancreatitis | Exp Mol Pathol | 2003 | 74 | 33—39 |
| 12. Contradictory effects of short- and long-term hyperglycemias on ischemic injury of myocardium via intracellular signaling pathway | Exp Mol Pathol | 2004 | 76 | 57—65 |
| 13. Expression of keratinocyte growth factor receptor (KGFR/FGFR2 IIIb) in human uterine cervical cancer | Oncol Rep | 2004 | 11 | 987—991 |
| 14. Correlation of hypoxia inducible factor-1 alpha with lymphatic metastasis via vascular endothelial growth factor-C in human esophageal cancer | Exp Mol Pathol | 2005 | 78 | 123—130 |
| 15. The Role of Small Leucine-rich Proteoglycan (SLRP) Family in Pathological Lesions and Cancer Cell Growth | J Nippon Med Sch | 2005 | 72 | 137—145 |
| 16. Defined localization of nestin-expressing cells in L-arginine-induced acute pancreatitis | Pancreas | 2006 | 32 | 360—368 |
| 17. Expression of keratinocyte growth factor receptor correlates with expansive growth and early stage of gastric cancer | Int J Oncol | 2006 | 28 | 307—314 |
| 18. Keratinocyte growth factor-transfection-stimulated adhesion of colorectal cancer cells to extracellular matrices | Exp Mol Pathol | 2007 | 83 | 443—452 |
| 19. Expression of keratinocyte growth factor and its receptor in human endometrial cancer in cooperation with steroid hormones | Int J Oncol | 2008 | 32 | 565—574 |
| 20. Overexpression of fibroblast growth factor receptor 4 in high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia and pancreatic ductal adenocarcinoma | Int J Oncol | 2011 | 38 | 133—143 |
| 21. Neuroepithelial stem cell marker nestin regulates the migration, invasion and growth of human gliomas | Oncol Rep | 2011 | 26 | 91—99 |
| 22. Expression of cancer stem cell markers in pancreatic intraepithelial neoplasias and pancreatic ductal adenocarcinomas | Int J Oncol | 2012 | 41 | 1314—1324 |
| 23. CD44 in human glioma correlates with histopathological grade and cell migration | Pathol Int | 2012 | 62 | 463—470 |
| 24. Secreted 70kDa lumican stimulates growth and inhibits invasion of human pancreatic cancer | Cancer Lett | 2012 | 320 | 31—39 |

- | | | | | |
|---|---------------------------|------|-----|-------------|
| 25. Keratinocyte growth factor induces matrix metalloproteinase-9 expression and correlates with venous invasion in pancreatic cancer | Int J Oncol | 2012 | 40 | 1040—1048 |
| 26. Enhanced expression of fibroblast growth factor receptor 2 IIIc promotes human pancreatic cancer cell proliferation | Am J Pathol | 2012 | 180 | 1928—1941 |
| 27. Inhibition of the stem cell marker nestin reduces tumor growth and invasion of malignant melanoma | J Invest Dermatol | 2013 | 133 | 1384—1387 |
| 28. Lumican as a novel marker for differential diagnosis of Bowen disease and actinic keratosis | Am J Dermatopathol | 2013 | 35 | 827—832 |
| 29. Altered expression of fibroblast growth factor receptor 2 isoform IIIc: relevance to endometrioid adenocarcinoma carcinogenesis and histological differentiation | Int J Exp Pathol | 2014 | 7 | 1069—1076 |
| 30. Case of basal cell carcinoma with ductal differentiation | J Dermatol | 2014 | 41 | 176—178 |
| 31. Nestin regulates proliferation, migration, invasion and stemness of lung adenocarcinoma | Int J Oncol | 2014 | 44 | 1118—1130 |
| 32. Expression of lumican in hidroacanthoma simplex and clonal-type seborrheic keratosis as a potent differential diagnostic marker | Am J Dermatopathol | 2014 | 36 | 655—660 |
| 33. Cystatin B as a potential diagnostic biomarker in ovarian clear cell carcinoma | Int J Oncol | 2015 | 46 | 1573—1581 |
| 34. P16-positive continuous minimal deviation adenocarcinoma and gastric type adenocarcinoma in a patient with Peutz-Jeghers syndrome | Int J Clin Exp Pathol | 2015 | 8 | 5877—5882 |
| 35. A rare case of myxoid liposarcoma of the adult foot diagnosed using fine needle aspiration cytology (FNAC) | Pathol Lab Med Int | 2015 | 7 | 1—5 |
| 36. The increased expression of PDIA3 and its association with cell proliferation and worse prognosis in hepatocellular carcinoma | Oncol Lett | 2016 | 12 | 4896—4904 |
| 37. Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein-3 as a marker for distinguishing between cutaneous squamous cell carcinoma and keratoacanthoma | Int J Oncol | 2016 | 48 | 1007—1015 |
| 38. Identification of aldolase A as a potential diagnostic biomarker for colorectal cancer based on proteomic analysis using formalin-fixed paraffin-embedded tissue | Tumour Biol | 2016 | 37 | 13595—13606 |
| 39. “Wild type” GIST-Clinicopathological features and clinical practice. | Pathol Int | 2016 | 66 | 431—437 |
| 40. A case of ulcerative colitis with squamous cell carcinomas and multiple foci of squamous dysplasia | Pathol Int | 2017 | 67 | 414—418 |
| 41. Expression of DNA damage response proteins in gastric cancer: Comprehensive protein profiling and histological analysis | Int J Oncol | 2018 | 52 | 978—988 |
| 42. 2-Deoxy-d-glucose increases GFAT1 phosphorylation resulting in endoplasmic reticulum-related apoptosis via disruption of protein N-glycosylation in pancreatic cancer cells | Biochem Biophys Res Com | 2018 | 501 | 668—673 |
| 43. Enhanced Sternal Healing Through Platelet-Rich Plasma and Biodegradable Gelatin Hydrogel | Tissue Engineering Part A | 2018 | 24 | 1406—1412 |
| 44. Prognostic utility of atypical mitoses in patients with breast cancer: A comparative study with Ki67 and phosphohistone H3 | J Surg Oncol | 2018 | 18 | 557—567 |
| 45. Relationship between genetic alterations and clinicopathological characteristics of papillary thyroid carcinoma | Med Mol Morphol | 2019 | 20 | 1—6 |
| 46. Crystalloid Granuloma of Parotid Gland: A case report with review of the literature | Int J Surg Pathol | 2019 | 27 | 216—220 |
| 47. Downregulation of protein disulfide-isomerase A3 expression inhibits cell proliferation and induces apoptosis through STAT3 signaling in hepatocellular carcinoma | Int J Oncol | 2019 | 54 | 1409—1421 |
| 48. Expression of protein disulfide isomerase A3 and its clinicopathological association in gastric cancer | Oncol Rep | 2019 | 41 | 2265—2272 |
| 49. Toll-like receptor 4 plays a tumor-suppressive role in cutaneous squamous cell carcinoma | Int J Oncol | 2019 | 54 | 2179—2188 |
| 50. Exfoliation of Alveolar Rhabdomyosarcoma Cells in the Ascites of a 50-Year-Old Woman: Diagnostic Challenges and Literature Review | J Nippon Med Sch | 2019 | 86 | 236—241 |

- | | | | | |
|---|-------------------------|------|-----|-----------|
| 51. Incidence of BRAF V600E mutation in patients with papillary thyroid carcinoma: a single-institution experience | J Int Med Res | 2019 | 47 | 5560—5572 |
| 52. In vitro and in vivo studies on the association of long non-coding RNAs H19 and urothelial cancer associated 1 with the susceptibility to 5-fluorouracil in rectal cancer | Int J Oncol | 2019 | 55 | 1361—1371 |
| 53. Histology and molecular biology studies on the expression and localization of angiopoietin-like protein 8 in human tissues | Biomedical Rep | 2019 | 11 | 215—221 |
| 54. Farnesoid X receptor induces cell death and sensitizes to TRAIL-induced inhibition of growth in colorectal cancer cells through the up-regulation of death receptor 5 | Biochem Biophys Res Com | 2019 | 519 | 824—831 |

和 文

- | | | | | |
|--|-------------|------|----|-----------|
| 55. 培養ヒト膵癌細胞の形態変化に対する細胞外基質の役割 (博士論文) | 日本医科大学雑誌 | 1987 | 54 | 642—652 |
| 56. 神経内分泌細胞への分化を伴った浸潤性乳癌の3例 | 日本臨床細胞学会雑誌 | 2002 | 41 | 14—20 |
| 57. 基礎研究から学ぶ 組織細胞化学シリーズ (若手研究者へのヒント) 共焦点レーザー顕微鏡による形態, 機能解析 マルチモード顕微鏡による癌細胞の形態, 機能解析の実際 (2) | 日本医科大学医学会雑誌 | 2009 | 5 | 159—166 |
| 58. 【膵癌取扱いに関する新たな知見と基準】 膵生検, 細胞診の判定と報告様式 | 病理と臨床 | 2016 | 34 | 824—831 |
| 59. 【病理解剖の現在—医療における相互検証文化を築くため—】 現在の問題点 診療関連死の現在・医療事故 (安全) 調査機構 | 病理と臨床 | 2016 | 34 | 1158—1161 |
| 60. 【病理医育成の新時代】 細胞診に関する病理医育成 | 病理と臨床 | 2019 | 37 | 73—77 |



新田 隆 大学院教授

略 歴

- | | | | |
|----------|--|-----------|--|
| 1981年 3月 | 日本医科大学卒業 | 1993年 9月 | 日本医科大学外科学第二 助手 |
| 1981年 6月 | 日本医科大学第二外科学教室 胸部外科 入局（研究生） | 1995年 9月 | 米国ミズーリ州セントルイス, ワシントン大学心臓外科 上級客員研究員 |
| 1982年 4月 | 日本医科大学大学院入学（第二外科学） | 1998年 4月 | 日本医科大学外科学第二 講師 |
| 1982年 7月 | 東京船員保険病院 外科研修医 | 2001年 4月 | 日本医科大学外科学第二 助教授 |
| 1986年 1月 | 海老名総合病院 | 2006年 10月 | 日本医科大学外科学 教授 |
| 1987年 4月 | 榊原記念病院 心臓血管外科研修医 | 2014年 4月 | 日本医科大学大学院 医学研究科 心臓血管外科学分野 大学院教授 |
| 1988年 3月 | 日本医科大学大学院医学研究科修了, 医学博士 | 2014年 4月 | 日本医科大学 国際交流センター長 |
| 1991年 7月 | 米国ミズーリ州セントルイス, ワシントン大学心臓外科 客員研究員 | 2020年 3月 | 日本医科大学定年退職 |

主な所属学会・役員など

| | |
|--|---|
| 日本心臓血管外科学会 | 理事, 監事 |
| 日本不整脈心電学会 | 理事, 副会頭 |
| 日本不整脈外科研究会 | 代表幹事 |
| 日本外科学会 | 代議員 |
| 日本胸部外科学会 | 評議員 |
| 日本血管外科学会 | 評議員 |
| 日本循環器学会 | 社員 |
| 日本低心侵襲心臓手術学会 | 世話人 |
| 日本冠動脈外科学会 | 評議員 |
| American Association for Thoracic Surgery | member program committee member (Surgical Treatment of Arrhythmias and Rhythm Disorders) |
| Society of Thoracic Surgery | member |
| European Society of Cardiothoracic Surgery | member |
| International Society of Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery | member board of director (Innovations) |
| American Heart Association | member council member (Cardio-thoracic and Vascular Surgery) |
| Heart Rhythm Society | member |
| Asia-pacific Heart Rhythm Society | chair of Surgery Subcommittee representative of Japan |
| World Society of Arrhythmias | councilor |

主催学会

| | |
|-------|--|
| 2006年 | 第3回 Advanced Technique in Cardiovascular Surgery |
| 2009年 | 第23回日本不整脈外科研究会 |
| 2009年 | 第6回 Advanced Technique in Cardiovascular Surgery |
| 2009年 | 第1回植込み型デバイス関連冬季大会 |
| 2012年 | 第9回 Advanced Technique in Cardiovascular Surgery |
| 2013年 | 第3回 Heart Valve Conference |
| 2014年 | 第29回日本不整脈学会 |
| 2017年 | 第173回日本胸部外科学会関東甲信越地方会 |

学会活動, 社会活動

| | |
|--|----------------------|
| 日本心臓血管外科学会雑誌 | 編集長 |
| 心臓血管外科専門医認定試験問題委員会 | 委員長 |
| 日本循環器学会 ICD-CRT 研修制度協議会 | 委員長 |
| 日本不整脈心電学会 将来構想検討委員会 | 委員長 |
| 日本不整脈学会 植込み型デバイス委員会 | 統括委員長 |
| 日本胸部外科学会 70周年記念誌 | 編集長 |
| General Thoracic and Cardiovascular Surgery | vice editor-in-chief |
| Circulation Journal | associate editor |
| Innovations | associate editor |
| Guest Reviewer: Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Annals of Thoracic Surgery, etc. | |
| 文部科学省科学研究費助成事業 | 審査委員 |

| | |
|-----------------------|------------|
| 文部科学省科学技術・学術政策 | 論文実態調査委員 |
| 医薬品医療機器総合機構 | 専門協議委員 |
| 受療者医療保険学術連合会 | 循環器系委員 |
| 外科系学会社会保険委員会連合 | 手術委員, 実務委員 |
| 東京都社会福祉審議会 身体障害者福祉分科会 | 委員 |

受賞

1997年 日本不整脈学会 第2回木村栄一記念研究奨励賞

公的研究助成

1. 文部省研究設備整備費 (1996年度)
心臓電気生理解析処理システム
2. 文科省研究費補助金基盤研究 (C) (2001年度~2003年度)
左心房容量負荷モデルにおける心房細動の電気生理学的機序
3. 大学院教育研究特別経費 (2001年度)
重症心不全に伴う致死性不整脈の外科治療
4. 文科省研究費補助金基盤研究 (C) (2002年度~2003年度)
虚血心筋 Gap Junction における Cx43 の動態と不整脈発生のメカニズム
5. 文科省研究費補助金基盤研究 (C) (2004年度~2005年度)
左心房容量負荷モデルにおける肺静脈の電気生理学的特性
6. 文科省研究費補助金基盤研究 (C) (2004年度~2006年度)
虚血心筋における不整脈発生のメカニズム
7. 文科省研究費補助金基盤研究 (C) (2006年度~2007年度)
左心房容量負荷モデルにおいて肺静脈隔離が心房細動の発生と維持に及ぼす影響
8. 文科省研究費補助金基盤研究 (C) (2007年度~2008年度)
心筋ギャップ結合におけるコネキシン 43 の発現異常と周術期不整脈
9. 文科省研究費補助金基盤研究 (C) (2008年度~2010年度)
左心房容量負荷モデルにおける肺静脈隔離の心房細動発生予防効果の検討
10. 文科省研究費補助金基盤研究 (C) (2011年度~2013年度)
ダブル・ポテンシャル・マッピング法: 伝導ブロックの新しい検証法の開発
11. 文科省研究費補助金基盤研究 (C) (2017年度~2019年度)
ずり応力による iPS 細胞由来血管内皮細胞の形態変化に伴う細胞機能・応答機構の解明
12. 文科省研究費補助金基盤研究 (C) (2018年度~2020年度)
3次元プリンターにより作製した心房電極を用いた心房細動の多点同時マッピング
13. 文科省研究費補助金基盤研究 (C) (2018年度~2020年度)
開心術後心房細動を予防する革新的な心房局所に対する抗炎症薬剤徐放化システムの構築

記念講演会要旨

不整脈外科の深淵を覗いて

新田 隆

心臓血管外科学分野

はじめに

思えば、日本医科大学に入学してから半世紀近くも経ったのである。入学願書を提出するために千駄木駅から坂を上って来た日が昨日のことに思い出される。医師あるいは研究者としてはいまだ道半ばであるが、大学院教授として定年を迎えるにあたり改めて感謝するのは、良き師と素晴らしい仲間にも恵まれたことである。今日まで私を導き、時に叱咤激励してくれた多くの方々に感謝の意を込めて、私の大学人生活を振り返ってみたい。

心臓外科と不整脈外科

私が日本医科大学を卒業後、庄司佑教授が主宰していた第二外科の胸部外科に入局したのは1981年のことである。学生時代に故木村栄一教授の講義を聴いて循環器に強い興味を持ったが、卒後の進路として心臓外科の道を選んだ。その最大の動機は、臨床実習で「一度心臓を止めて、手術のあと心拍動が再開する」のを見て、その治療手段の大胆さに驚いたからであり、さらに直接人命を救える医師になりたかったからである。消化器外科医であった亡父の反対を押し切って、心臓外科の道を選んだ。

心臓外科医としては、ほぼすべての領域の手術を手掛けてきたが、私が専門としたのは不整脈外科であり、この領域は心臓外科の黎明期から継承されてきた教室のメインテーマの一つでもある。入局した時は小児先天性心疾患に興味があったが、2年目に大学院に進学し、Duke大学での留学から帰国されたばかりの故池下正敏講師（当時）にご指導いただいたのが不整脈に興味を持ったきっかけだった。大学院で動物実験を行っていた2年間は付属病院集中治療室に出向させていただき、心臓手術後の管理とともに心筋梗塞など重症患者の管理に携わった。集中治療室は高野照夫助教授（当時）が室長で、加藤貴雄講師（当時）をはじめとする第一内科不整脈グループの精鋭が数名出向しており大変な刺激を受けた。大学院の研究で心臓電気生理の面白さに魅了されるのと同時進行で、不整脈の深みにどんどん引き込まれていった。元来、興味を持ったことにのめりこむ性格で、理路整然としたものを好むところがあり、今思えばこの不整脈外科はそんな私にはぴったりの専門領域だったと感じている。

多くの外科手術は目で見える病変に対して切除や切開などを行うが、不整脈外科は目では見えない病気を手術で治す点に特殊性と困難がある。まず心臓外科のダイナミックさに惹かれてこの道に入り、その後に不整脈外科の不思議な魅力に取り憑かれ、気がついたら40年以上が経った。

心室頻拍の return cycle mapping

植込み型除細動器がなかった当時は、難治性の致死性心室頻拍に対しては外科治療が唯一の治療手段であった。1981年に日本医大で心筋梗塞に伴う心室頻拍に対する本邦最初の心内膜切除術が行われたが、多くの患者は梗塞範囲が広く重篤な心原性ショックを合併しており、手術室への移動中に不整脈が出現し、心臓マッサージを行いながら手術が開始されたこともあった。

不整脈は心臓の電氣的異常による病態であり、その発生源あるいは頻拍回路が目で見える訳ではないので、外科治療ではこれらの局在を明らかにするマッピングが必須である。心室頻拍のマッピングは、すでに手法が確立されていたWPW症候群と異なり、よく分からないことが多かった。特に心筋梗塞に伴う心室頻拍では多種類の心室頻拍が出現し、個々の頻拍の再早期興奮部位を同定して凍結凝固を行っても、必ずしも心室頻拍が治るわけではなかった。頻拍回路の器質は梗塞巣内に斑状に残存する心筋であり、再早期興奮部位はその器質から出てくる興奮の出口にすぎないからである。カテーテルアブレーションの分野では、頻拍中の高頻度刺激でconcealed entrainmentを示す刺激部位への高周波焼灼が行われているが、刺激部位を変えてその都度、post pacing intervalを計測する必要がある。このentrainmentの機序を多極電極を用いた術中マッピングに応用して、1回の刺激で頻拍回路の局在を

同定できないものかと考えていた。

1991年に不整脈外科のメッカである米国セントルイス、ワシントン大学のCox教授のリサーチラボに留学する機会を頂いた。ラボには256チャンネルのマッピングシステムが複数あり、心室頻拍に対してentrainment後最初の興奮周期の分布図をコンピュータで描くreturn cycle mappingの研究を行った。Cox教授には「日本ではどうか知らないが、ここ米国では心室頻拍に対しては植込み型除細動器が第1選択の治療で、外科治療はもうあまり行われていない」と言われたが、梗塞犬を用いた心室頻拍のマッピングの研究を自由にやらせて頂いた。Entrainmentの刺激部位を変えてもreturn cycleが頻拍周期に等しい等時線は頻拍回路のcentral common pathwayを挟む伝導ブロックラインに収束することが分かり、この等時線の交点から頻拍回路の器質の局在を同定する手法を開発した。従来のマッピングでは、手術のターゲットとなる頻拍回路の器質の局在を同定するには、様々な部位での高頻度刺激を繰り返してpost pacing intervalが頻拍周期に近い場所を探し求める必要があるのに対して、return cycle mappingではcentral common pathwayから離れた部位で刺激しても頻拍回路の器質の局在を同定できる。電気生理学的には多少難解な理論であり、論文で説明するのに苦労したがCirculation誌に掲載された。

心房細動に対するRadial手術の開発

1993年に帰国すると、不整脈外科領域だけでなく心臓血管外科全体でも、Cox教授らが開発した心房細動に対するMaze手術が大変な話題であった。私はCox教授がやっていたとおりにMaze手術の原法を行ったが、当時は現在のようなアブレーションデバイスはないうえに、全てのブロックラインを切開縫合で作製するため手技的に難度が高く、簡略化手術や種々の変法を試みる施設も多かった。

翌1994年秋にCox教授から手紙を貰った。Maze手術を改良して、より生理的な心房興奮を温存する術式の開発をやらないか、という誘いだった。Maze手術にもようやく慣れ、他の心臓外科手術も数多く執刀させていただき、子供も小学校に入学したばかりなので、再び留学すべきか非常に悩んだ。1995年春、名古屋で開かれた日本循環器学会の美甘レクチャーにCox教授が招聘され、庄司先生と故池下先生との食事の席で改めて説得され、そこで再渡米する決断をした。

米国の新学期が始まる前に渡米して子供たちの小学校と幼稚園の手続きを済ませて、二度目の留学で勝手知ったラボなので、すぐにでも実験を始めて早々に仕事を仕上げようと考えていた。どのような心房切開線で実験をすれば良いのかと聞いたところ、それを君がこれからデザインするのだ、と言われた。アイデアの出処はラボの知恵袋である故Boineau教授であることが分かったが、彼の頭の中には、冠動脈心房枝をできる限り温存し、心房切開線を洞結節から放射状に興奮が広がるようにデザインすればより生理的な心房収縮が得られるはずだという基本コンセプトだけが合ったが具体的な案は全くなかった。まず、イヌの心臓を用いて、心室枝をすべて結紮した後に左右の冠動脈に別々の色のシリコン樹脂を注入して冠動脈心房枝の走行を調べた。次に心房の興奮伝播を調べた。心房中隔の興奮伝播も知る必要があり、人工心肺下に両心室を切開して左右の房室弁越しに両心房内に各心房の形をした多極電極を留置して心房心内膜の興奮伝播を調べた。予備実験に1年以上を費やしたが、お陰で心房の解剖と興奮伝播が良く理解できた。これらの冠動脈心房枝と心房興奮伝播のデータを基に、生理的な心房収縮が得られる理想的な心房切開線をデザインして慢性実験を行った。術式の名称はBoineau教授と二人でいろいろと悩んだ末にRadial Incision Approachと決めたが、便宜上Radial手術と呼んでいる。Radial手術ではMaze手術より生理的な心房興奮パターンが得られ、術後4週で計測した心房収縮能も有意に勝っていた。最終的に得られた結果は比較的単純であるが、その理論的根拠の検討に十分な時間と労力を注ぐ研究姿勢が一番勉強になった。Radial手術の論文では、提出期限の前日にBoineau教授に真っ赤に添削された挙げ句、提出期限は無視して良いから2部作で書き直せと言われた。現在の日本医大の心房細動に対する基本術式はこのRadial手術である。

素晴らしい同僚に恵まれて

帰国後も不整脈外科を中心とした臨床と研究を行った。幸いにも優秀で研究心旺盛な同僚に恵まれ、不整脈外科の本流に行く仕事が出来た。基礎研究では、心臓手術後に発生する心房切開線周囲を旋回するリエントリー性頻拍の維持には切開線に挟まれた伝導峡部の幅が重要な役割を果たしていることを動物実験で示した。また、4本ある心房間伝導路の局在を心房心内膜マッピングで示し、興奮発生部位によって対側心房に興奮伝播する伝導路が異なることを明らかにした。これらの論文で作製した図はそれぞれの雑誌掲載号の表紙に使用された。高周波を用いた

心房心外膜焼灼では内腔を還流する血液による冷却効果のために心内膜側が焼灼されず、全層性の壊死と伝導ブロックが作製されないことを示した。また、鎖骨下動脈-肺静脈シャントによる左室容量負荷に心房高頻度刺激の組み合わせによる心房細動モデルを確立した。心拍動下心房細動手術を行うには、高周波などで作製した焼灼ラインに完全な伝導ブロックが作製されているかの確認が重要である。肺静脈隔離や冠静脈内伝導ブロックは既存の方法で確認可能であるが、心房自由壁の伝導ブロックの証明に焼灼ラインを跨ぐように配置した双極電位で記録されるダブルポテンシャルを用いて検証する手法を考案した。

臨床では心房細動と心室頻拍の手術と研究を行った。256チャンネル（のちに512チャンネル）マッピングシステムと多極電極を用いてヒト心房細動の心表面マッピングを行った。心房細動では肺静脈などから発生する複数の巣状興奮が認められ、これらが左房全体に伝播するとともにバツハマン束などを介して右房に伝播していた。巣状興奮の興奮周期が短いために、心房間の興奮伝播が不規則となり、その結果、心房には複数の興奮波が同時に存在していた。オフポンプ冠動脈バイパス手術において、左前下行枝閉塞中の左室心外膜の伝導速度と局所興奮回復時間（ARI）で計測した不応期の空間的ばらつきから、心筋虚血に伴う心室性不整脈発生の予測する手法を考案した。心室頻拍の外科治療では、循環器内科の協力による術中マッピングを行って、他施設からご紹介いただいた難治性心室頻拍の外科治療を数多く行い、良好な結果を得た。

おわりに

大学を卒業した時は、定年まで大学に勤務するとは夢にも思わなかった。将来のキャリアパスなどを描かず、その時々で興味のあることに没頭してきただけで、いつまでも大学を卒業していないような感覚であった。音楽部の部長やOB会長を経験し、学生アドバイザー制度にも発足当時から定年まで参加するなど、常に学生と接する機会があり、最後まで学生気分浸らせていただいた。

一方で、若い人には常に好奇心と探究心を保つとともにプロフェッショナルとしてのこだわりと責任を持つよう指導してきた。臨床実習の学生を指導するのが楽しかった。基礎配属に倣って臨床配属をはじめ、それが現在の研究配属に繋がっている。最後には国際交流センター長を拝命し、学生の留学や外国人の受入れに力を注ぎ、留学制度の活性化とともに安全管理と危機管理体制を整備した。

日本医科大学から世界をリードするような人材が一人でも多く輩出されることを祈って、いよいよ日本医科大学を卒業いたします。

主たる研究業績

| | | | | |
|---|---|------|-----|-----------|
| 1. The effect of transatrial chemical ablation with Lugol's solution on ventricular vulnerability | Cardiac arrhythmias: Current topics | 1986 | 1 | 448—451 |
| 2. Surgical laser ablation of a pediatric idiopathic ventricular tachycardia | Ann Thorac Surg | 1992 | 53 | 692—693 |
| 3. Successful combined operation for mitral stenosis and atrial fibrillation | Ann Thorac Surg | 1993 | 55 | 776—778 |
| 4. Characterization and surgical ablation of acute atrial flutter following the Mustard Procedure: A canine model | Circulation | 1993 | 88 | 461—471 |
| 5. Profound systemic hypothermia protects the spinal cord in a primate model of spinal cord ischemia | J Thorac Cardiovasc Surg | 1993 | 106 | 1024—1035 |
| 6. Human ventricular tachycardia: Precise intraoperative localization with potential distribution mapping | Ann Thorac Surg | 1994 | 57 | 1628—1635 |
| 7. Continuous and stable recording of the His bundle electrogram during open heart operations | Ann Thorac Surg | 1995 | 59 | 535—537 |
| 8. Profound systemic hypothermia inhibits the release of neurotransmitter amino acids in spinal cord ischemia | J Thorac Cardiovasc Surg | 1995 | 110 | 27—35 |
| 9. Superior-septal approach for trans-mitral mapping and cryoablation of ventricular tachycardia | J Cardiovasc Surg | 1997 | 38 | 615—617 |
| 10. Return cycle mapping after entrainment of ventricular tachycardia | Circulation | 1998 | 97 | 1164—1175 |
| 11. Retrograde infusion of lidocaine or L-arginine before reperfusion reduces myocardial infarct size | Ann Thorac Surg | 1998 | 65 | 1353—1359 |
| 12. Radial approach: A new concept in surgical treatment for atrial fibrillation: 1. Concept, anatomical and physiological bases, and development of a procedure | Ann Thorac Surg | 1999 | 67 | 27—35 |
| 13. Radial approach: A new concept in surgical treatment for atrial fibrillation: 2. Electrophysiological effects and atrial contribution to ventricular filling | Ann Thorac Surg | 1999 | 67 | 36—50 |
| 14. Wavelength and conduction inhomogeneity in each atrium in patients with isolated mitral valve disease and atrial fibrillation | J Cardiovasc Electrophysiol | 1999 | 10 | 521—528 |
| 15. The closed heart MAZE: A nonbypass surgical technique | Ann Thorac Surg | 1999 | 67 | 1696—1701 |
| 16. Initial experience with the radial incision approach for atrial fibrillation | Ann Thorac Surg | 1999 | 68 | 805—811 |
| 17. Analysis of posterior mitral annular activation during entrainment and catheter ablation of mitral isthmus ventricular tachycardia using a coronary sinus catheter | J Interv Cardiac Electrophysiology | 2000 | 4 | 427—434 |
| 18. Cryoablation of ventricular tachycardia guided by return cycle mapping after entrainment | J Thorac Cardiovasc Surg | 2001 | 121 | 249—258 |
| 19. Serial change in the atrial transport function after the radial incision approach | Ann Thorac Surg | 2001 | 71 | 572—576 |
| 20. Modification of the radial procedure in a patient with partial atrioventricular septal defect | Ann Thorac Surg | 2002 | 73 | 661—663 |
| 21. Incisional atrial reentrant tachycardia: Experimental study on the conduction property through the isthmus | J Thorac Cardiovasc Surg | 2003 | 126 | 254—262 |
| 22. Concurrent multiple left atrial focal activations with fibrillatory conduction and right atrial focal or reentrant activation as the mechanism in atrial fibrillation | J Thorac Cardiovasc Surg | 2004 | 127 | 770—778 |
| 23. The radial procedure for atrial fibrillation | Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery | 2004 | 9 | 83—95 |
| 24. Map-guided surgery for atrial fibrillation | J Thorac Cardiovasc Surg | 2005 | 129 | 291—299 |
| 25. Surgery for atrial fibrillation | Ann Thorac Cardiovasc Surg | 2005 | 11 | 154—158 |
| 26. Interatrial electrical connections: The precise location and preferential conduction | J Cardiovasc Electrophysiol | 2005 | 16 | 1077—1086 |

- | | | | | |
|---|------------------------------|------|-----|-----------|
| 27. Histopathological features of the resected left atrial appendage as predictors of recurrence after surgery for atrial fibrillation in valvular heart disease | Circ J | 2007 | 71 | 70—78 |
| 28. Surgery for atrial fibrillation: a worldwide review | Semin Thorac Cardiovasc Surg | 2007 | 19 | 3—8 |
| 29. Histopathological evaluation of left atrial appendage thrombogenesis removed during surgery for atrial fibrillation | Am Heart J | 2007 | 153 | 704—711 |
| 30. A prospective study on the risk-stratification for patients with non-sustained ventricular tachycardia using a novel algorithm | Circ J | 2007 | 71 | 1107—1114 |
| 31. Atrial fibrillation surgery for patients with rheumatic valve disease | J Interv Card Electrophysiol | 2007 | 20 | 109—112 |
| 32. Intraoperative verification of conduction block in atrial fibrillation surgery | J Thorac Cardiovasc Surg | 2008 | 136 | 998—1004 |
| 33. Electrophysiological and histological assessment of transmural ablation after epicardial ablation using unipolar radiofrequency energy | J Card Surg | 2009 | 24 | 34—40 |
| 34. A less invasive examination for atrial tachycardias after surgery for congenital heart disease | Circ J | 2009 | 73 | 430—431 |
| 35. Surgical ablation for atrial fibrillation in cardiac surgery: A consensus statement of the international society of minimally invasive cardiothoracic surgery (ISMICS) 2009 | Innovations | 2010 | 5 | 74—83 |
| 36. Surgical ablation for atrial fibrillation in cardiac surgery: A meta-analysis and systematic review | Innovations | 2010 | 5 | 84—96 |
| 37. Serial changes in epicardial electrograms during and after a coronary artery occlusion | Gen Thorac Cardiovasc Surg | 2010 | 58 | 323—330 |
| 38. Electroanatomical mapping-guided endocardial and epicardial ablation of sustained ventricular tachycardia originating from alcohol septal ablation-induced scar in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy | J Cardiovasc Electrophysiol | 2010 | 21 | 1296—1299 |
| 39. Surgery for atrial fibrillation: recent progress and future perspective | Gen Thorac Cardiovasc Surg | 2012 | 60 | 13—20 |
| 40. Electroanatomical mapping-assisted surgical treatment of incessant ventricular tachycardia associated with an intramyocardial giant lipoma | J Interv Card Electrophysiol | 2012 | 33 | 109—112 |
| 41. Clinical and electrophysiological characteristics in patients with sustained monomorphic reentrant ventricular tachycardia associated with dilated-phase hypertrophic cardiomyopathy | Europace | 2012 | 14 | 734—740 |
| 42. Intraoperative electroanatomic mapping | Ann Thorac Surg | 2012 | 93 | 1285—1288 |
| 43. Double potential mapping: A novel technique for locating the site of incomplete ablation | Innovations | 2012 | 7 | 429—434 |
| 44. A case of thoracoscopy-guided lead extraction with an excimer laser sheath | Journal of Arrhythmia | 2012 | 28 | 247—249 |
| 45. Reentrant and focal activations during atrial fibrillation in patients with atrial septal defect | Ann Thorac Surg | 2013 | 96 | 1266—1272 |
| 46. Exploration of theoretical ganglionated plexi ablation technique in atrial fibrillation surgery | Ann Thorac Surg | 2014 | 98 | 1598—1604 |
| 47. Treatment of Wolff-Parkinson-White syndrome with thoracoscopic surgery | Ann Thorac Surg | 2015 | 100 | e11—e13 |
| 48. Intraoperative cardiac mapping in the treatment of an infant congenital fibroma | Ann Thorac Surg | 2015 | 99 | 1064—1066 |
| 49. Epicardial catheter ablation of ventricular tachycardia in no entry left ventricle: mechanical aortic and mitral valves | Circ Arrhythm Electrophysiol | 2015 | 8 | 381—389 |
| 50. Restoration of sinus rhythm and atrial transport function after the maze procedure: U lesion set versus box lesion set | J Thorac Cardiovasc Surg | 2016 | 151 | 1062—1069 |
| 51. Expert consensus guidelines: examining surgical ablation for atrial fibrillation | J Thorac Cardiovasc Surg | 2017 | 153 | 1330—1354 |
| 52. Enhanced sternal healing through platelet-rich plasma and biodegradable gelatin hydrogel | Tissue Eng Part A | 2018 | 24 | 1406—1412 |
| 53. Risk factors of recurrence of atrial fibrillation (AF) after AF surgery in patients with AF and mitral valve disease | Semin Thorac Cardiovasc Surg | 2018 | 30 | 271—278 |

- | | | | | |
|---|----------------------------|------|----|---|
| 54. Coronary artery bypass surgery in patients with chronic brain hypoperfusion | J Cardiovasc Surg | 2018 | 59 | 640—647 |
| 55. Surgical outcomes of modified-maze procedures in adults with atrial septal defect | Surg Today | 2019 | 49 | 124—129 |
| 56. Mitral valve replacement and trans-mitral myectomy for a child with Noonan syndrome accompanied by hypertrophic obstructive cardiomyopathy | Gen Thorac Cardiovasc Surg | 2019 | | doi: 10.1007/ s11748-019- 01084-9 |
| 57. Long-term impact of critical silent cerebrovascular disease in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a propensity score and multivariate analyses | Perfusion | 2019 | 34 | 147—153 |
| 58. Therapeutic efficacy of coronary artery bypass grafting evaluated by hybrid cardiac single-photon emission computed tomography/computed tomography imaging | Eur J Cardiothorac Surg | 2019 | 56 | 1206 |
| 59. Spatiotemporal imaging documented the maturation of the cardiomyocytes from human induced pluripotent stem cells | J Thorac Cardiovasc Surg | 2019 | | doi: 10.1016/ j.jtcvs. 2019.06.060 |
| 60. Surgical procedure for targeting arrhythmogenic substrates in the treatment of ventricular tachycardia associated with cardiac tumors | Heart Rhythm | 2020 | 17 | 238—242 |



高井 信朗 大学院教授

略 歴

- | | | | |
|----------|---|---------|-----------------------------------|
| 1980年3月 | 京都府立医科大学医学部医学科卒業 | 1990年7月 | 京都府立医科大学整形外科学教室 (助手) |
| 1980年4月 | 京都府立医科大学整形外科入局 | 1993年8月 | 京都府立医科大学整形外科学教室 (講師) |
| 1982年4月 | 大阪労働衛生センター整形外科医員 | 2003年4月 | 帝京大学医学部 整形外科学講座 (教授) |
| 1984年4月 | 公立湖北総合病院整形外科医員 | 2011年4月 | 日本医科大学大学院医学研究科 整形外科学分野 (大学院教授) |
| 1985年10月 | 京都府立医科大学附属病院整形外科 (修練医) | 2019年4月 | 日本医科大学図書館長 |
| 1986年4月 | 健康保険鞍馬口病院整形外科医長 | 2020年3月 | 日本医科大学定年退職 |
| 1988年7月 | 米国 California 大学 San Diego 校 医学部整形外科学講座 (Research fellow) | | |

主な研究領域

整形外科学, 生体工学, 人工関節, 関節症

所属学会

日本整形外科学会 (監事), 日本関節病学会 (理事),
日本人工関節学会 (理事), 東日本整形災害外科学会
(理事), 関東整形災害外科学会 (理事), 日本シミュ
レーション外科学会 (理事), International Society for
Technology in Arthroplasty (理事),

日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 (評議員),
日本臨床バイオメカニクス学会, 日本リハビリテー
ション学会, 日本抗加齢学会

主催学会

| | | | |
|----------|--|----------|--|
| 2012年11月 | 第22回日本シミュレーション外科学会 | 2017年11月 | The 8th Annual Meeting of Asia-Pacific Organization of Knee Arthroplasty |
| 2014年9月 | The 27th Annual Congress of the International Society for Technology in Arthroplasty | 2018年2月 | 第48回日本人工関節学会 |
| 2016年9月 | 第65回東日本整形災害外科学会 | 2019年3月 | 第59回関東整形災害外科学会 |
| 2017年11月 | 第45回日本関節病学会 | | |

社会的活動

| | | | |
|-------|-------------------------------|-------|---------------------------|
| 2012年 | 大学設置・学校法人審議会大学設置分科会 医学専門委員 | 2017年 | 特許庁技術動向調査（人工関節）委員会 委員長 |
|-------|-------------------------------|-------|---------------------------|

受賞

| | | | |
|-------|-----------------------|-------|-----------------------------|
| 1991年 | 米国スポーツ医学会 1990年度優秀研究賞 | 1995年 | 第11回西太平洋整形外科学会 Best Paper 賞 |
|-------|-----------------------|-------|-----------------------------|

公的研究助成

1. 文部省科学研究費補助金（基盤研究 B）（1992～1994）
「超音波による骨強度診断に関する新技術の確立の研究」
2. 文部省科学研究費補助金（重点領域研究）（1992～1994）
「靱帯の力学的負荷変化に伴う生理学的，生化学的，組織学的対応」
3. 文部省科学研究費補助金（一般研究 C）（1995）
「骨折治癒評価に関する非侵襲的モニタリング法の開発と応用」
4. 文部省科学研究費補助金（基礎研究 C）（1995）
「小児長管骨の成長速度および方向制御に関する基礎的研究」
5. 文部省科学研究費補助金（基盤研究 B）（1997～1999）
「超音波による骨強度診断に関する新技術の確立」
6. 文部省科学研究費補助金（基盤研究 C）（1998～1999）
「組織修復過程における間葉系幹細胞の起源と役割に関する分子生物学的研究」
7. 文部科学省科学研究費補助金（地域連携推進研究費 1）（2000～2001）
「超音波による骨密度二次元断層画像技術の確立及び骨粗鬆症診断システムの開発」
8. 文部省科学研究費補助金（一般研究 C）（2000～2001）
「骨折治癒モニタリングの開発と実用化による科学的リハビリテーションの確立」
9. 文部科学省科学研究費補助金（基盤研究 C）（2000～2001）
「臍帯血由来細胞の関節軟骨細胞および靱帯細胞への分化に関する研究」
10. 文部科学省科学研究費補助金（基盤研究 C）（研究代表者）（2002～2003）
「再生関節軟骨における石灰化機序の解明」
11. 文部科学省科学研究費補助金（基盤研究 C）（2002～2003）
「ヒト骨芽細胞刺激因子 1 を高発現するマウス骨芽細胞の選択的培養系と細胞移植系」
12. 文部科学省科学研究費補助金（基盤研究 C）（2002）
「力学的環境が関節軟骨の変性に及ぼす影響」
13. 文部科学省科学研究費補助金（基盤研究 C）（2005～2006）
「高密度骨髄間葉系細胞および骨形成因子を用いた移植方法の開発による関節軟骨の再生」
14. 文部科学省科学研究費補助金（基盤研究 C）（2012～2013）
「アクリジンオレンジ光線力学療法による耐性菌の制御」
15. 文部科学省科学研究費補助金（基盤研究 C）（2013～2015）
「関節鏡視下色彩色差計測による関節軟骨評価法の開発」
16. 文部科学省科学研究費補助金（基盤研究 C）（2016～2018）
「3D 画像を用いた膝関節症発生要因としての回旋不安定性解析」

記念講演会要旨

膝関節外科とバイオメカニクス

高井 信朗

整形外科学分野

はじめに

1980年に京都府立医科大学を卒業し整形外科学教室に入局しました。整形外科医師として過ごした40年を振り返ってみると、素晴らしい恩師、先輩、同僚、後輩に恵まれ感謝に堪えません。

関節外科との出会い

膝関節は体の中で最も大きな関節で、筋、骨、関節軟骨、半月板、靭帯で構成されています。膝が体の重心から離れていることや膝の周囲には膝を保護する筋が少ないことなどの理由によって、それぞれの組織は損傷を受けやすい環境にあります。スポーツ中に前十字靭帯や半月板が簡単に断裂や損傷を受けることでも分かります。一方、関節軟骨の損傷や変形性関節症で代表される高齢者の関節軟骨の変性は不可逆的变化であり、それを完全に再生させることはできていません。関節の痛みが有訴率の上位にあるのもこのような背景があるからです。卒後2年目に研修医として受け持った離断性骨軟骨炎の18歳男子スポーツマンの膝関節は荷重部である大腿骨内顆に4×5cmの大きな骨軟骨欠損を認め、治療法がありませんでした。そこで膝関節の非荷重部から骨軟骨を採取する自家骨軟骨移植法を開発し英文論文にしました。論文発表後にreprintの希望が殺到したことを思い出します。その後、変形性膝関節症患者の下肢の捻転異常に関する研究結果を、SICOT（国際整形・災害外科学会、London, 1984）において発表しましたが、それが私の初の海外発表でした。Int. Orthop.(1985)に掲載され、Year Book of Orthopaedics 1986 (USA)に臨床的に有用な研究として紹介されました。この二つの出来事が私を関節外科とくに膝関節外科を専門分野とするきっかけになったと思います。

他の臨床医学と異なり、整形外科学は、四肢と脊椎という身体を支持し動かす運動器を対象とするため、その探求には力学的あるいは物理学的な知識や思考が重要です。また、スポーツ医学においても、力学的な研究視点は必須のものです。スポーツ外傷の中でも最も多い膝の靭帯損傷である膝前十字靭帯損傷に関するバイオメカニクス研究を、まだ、日本で診断・治療が確立されていなかった1980年代末よりスタートし、1988年から2年間、整形外科バイオメカニクス研究のメッカであったカリフォルニア大学サンディエゴ校に留学しました。その経験は後に現在世界的に主流となっている二重束前十字靭帯再建術に結実しました。

文部省科学研究費補助重点研究「バイオメカニクス」

1990年に帰国し、京都府立医科大学整形外科学教室助手に着任しました。以後、膝関節疾患を中心に、生体工学的手法を用いて研究し、とりわけ、文部省科学研究費補助重点研究「バイオメカニクス」の組織研究者として業績をあげました。その後、コンピューターを用いた有限要素法による膝関節の解析に範囲を広げ、人工関節のゆるみに関する研究へと発展しました。後にこの研究はフランス整形外科学会から執筆依頼を受け、毎年発行されるフランス整形外科学会教育研修講座の一つの章を受け持つに至りました。今まで識別できなかった自家移植後の自家組織あるいは細胞の追跡に遺伝子導入したラットを用いるという新しいモデルを確立しました。その研究は米国整形外科基礎学会において注目を浴び、Cell Tissue Res.(1999)に掲載されました。これら一連の研究が評価されMicrosc Res Techniq 58巻ではGuest Editorに招かれ、移植に関する特集号を作りました。さらに、米国整形外科学会（基礎部門）関節鏡・膝・スポーツ医学国際学会での教育研修講演、日本整形外科学会学術集会国際シンポジウム、国際軟骨修復学会シンポジウム（米国）で講演するという栄誉を授かりました。

人工膝関節との出会い

1970年代に人工膝関節の基本的コンセプトが完成して以来、手技、材料、デザインなどが発展し、現在広く普及

している人工膝関節置換術の長期成績も次第に安定し、とりわけ除痛については優れた臨床成績が報告されてきましたが、1990年代後半においても患者満足度が必ずしも高いとは言えませんでした。

膝関節は人体の関節の中で最大の関節であり、単に体重を支えるばかりでなく重心から離れているためにモーメントアームが大きく、膝伸展・屈曲にともなって負荷が大きくなります。膝関節は大腿脛骨関節と膝蓋大腿関節に分けられます。大腿脛骨関節が強靭な靭帯や軟部組織によって支持され、その運動は転がりと滑りの組み合わせで成り立っているのに対し、膝蓋大腿関節は大腿四頭筋と内外側支帯により支持され、滑りを主体にした運動を行なっています。人工関節という材料学ではなく、靭帯も含めた力学や運動学の立場からの人工膝関節の研究を始めました。

一般に手術侵襲とはストレス反応と創傷治癒反応と定義されています。表層から深層に向かって、皮膚、皮下組織、筋、骨、骨髓が存在します。最小侵襲の点では小さな皮膚切開、少ない皮下組織の剝離、筋組織への最小切開、最少骨切除量、骨髓の温存ということになります。骨切除量に関しては人工関節の形状でその量が決まる以上、変えることができません。しかし、皮膚切開に関して言えば従来の15~17 cmにおよぶ切開幅よりは8~10 cmの方が皮下組織の剝離量も当然少なくなるので痛みも少なく、心理的にも良い影響を与えます。さらに切開が短ければ落下細菌を補足する率も理論的には少なくなります。以上の理由により最小侵襲人工膝関節の術式を考案し、現在普及している術式の基盤となっています。膝関節を支持する軟部組織の力学的特性は研究されていますが、手術中には術者の経験に頼っているのが実状です。この術者の経験を客観的に評価する方法について研究し、膝屈曲90度における外側軟部組織の力学特性が個人によって多様であることを発見しました。1980年代から変形性膝関節症患者の下肢の捻転異常に関する研究についてはライフワークとして行ってきましたが、その成果は下肢の回旋位置の決定にKneeling Viewという新しいX線撮影法の開発に結実しました。人工膝関節の回旋位置の決定にはCT以外に方法がありませんでした。このKneeling Viewという撮影方法によって、CTの術前撮影が不要になり、変形性膝関節症の下肢の回旋変形評価を短時間に行えるようになり人工膝関節の回旋設置角を容易に設定できるようになりました。

また、破損したチタン合金製人工関節から漏出する金属イオンの分析を行い、アルミニウムの血中濃度が極端に上昇することを明らかにしました。しかし、高アルミニウム血症であるにもかかわらず、痙攣や脳症を引き起こす症例はなかったことに関して、その機序を突き止め、人工関節の破損が疑われる場合にはアルミニウムを含む健胃薬や製剤の投与を慎むべきであるという警告を発し摺動面にチタン合金が使われることがなくなりました。

日本人の生活習慣に合った人工関節の開発、すなわち、正座も可能な人工膝関節の開発に努めてきました。その結果デザインした人工関節は、現在世界で広く用いられています。

おわりに

常に基礎研究と臨床研究の融合を念頭に教育、研究、臨床を行ってまいりました。日本医科大学整形外科分野の発展にお役に立てたかは些か疑問の残るところではありますが、精一杯努めましたのでお許しください。皆様のご支援に厚く感謝申し上げます。

主たる研究業績

(英文原著)

| | | | | |
|---|--------------------------|------|-----|---------|
| 1. Rotational alignment of the lower limb in osteoarthritis of the knee | Int Orthop | 1985 | 9 | 209—215 |
| 2. The transplantation of autogeneic osteochondral fragment for osteochondritis dissecans of the knee | Clin Orthop | 1985 | 201 | 43—50 |
| 3. Healing of digital flexor tendons: Importance of the interval from injury to repair | J Bone Joint Surg Am | 1991 | 73 | 66—75 |
| 4. The effects of knee motion and external loading on the length of the anterior cruciate ligament (ACL): a kinematic study | J Biomech Eng | 1991 | 113 | 209—215 |
| 5. Tensile properties of the human femur-anterior cruciate ligament-tibia complex | Am J Sports Med | 1991 | 19 | 217—225 |
| 6. The effects of frequency and duration of controlled passive mobilization on tendon healing | J Orthop Res | 1991 | 9 | 705—713 |
| 7. Healing of the medial collateral ligament following a triad injury: A biomechanical and histological study of the knee in rabbit | J Orthop Res | 1992 | 10 | 485—495 |
| 8. Determination of the in situ loads on the human anterior cruciate ligament | J Orthop Res | 1993 | 11 | 686—695 |
| 9. Recurrent horizontal dislocation of the patella in the sagittal plane | J Bone Joint Surg Am | 1996 | 78 | 278—280 |
| 10. Delayed aseptic swelling after fixation of talar neck fracture with a biodegradable poly-L-lactide rod | Foot Ankle | 1998 | 19 | 634—637 |
| 11. Arthroscopic treatment of voluntary superior dislocation of the patella | Arthroscopy | 1998 | 14 | 753—756 |
| 12. A methodology in tracking donor cells after stimulated autologous transplantation. A study using synovial cells of transgenic rats | Cell Tissue Res | 1999 | 298 | 519—525 |
| 13. Impact load transmission of the knee joint-influence of leg alignment and the role of meniscus and articular cartilage | Clin Biomech | 2000 | 15 | 516—521 |
| 14. Bilateral epiphyseal fractures of the proximal tibia within a six-month interval | J Orthop Trauma | 2000 | 14 | 585—588 |
| 15. The effects of growth factors on proliferation and matrix synthesis of fibroblasts from goat medial collateral ligament | J Musculoskeletal Res | 2000 | 4 | 257—264 |
| 16. Bilateral isolated tarsal navicular fracture dislocation | J Orthop Trauma | 2001 | 15 | 77—80 |
| 17. Primary total knee arthroplasty for supracondylar/condylar femoral fracture in osteoarthritic knees | J Arthroplasty | 2001 | 16 | 471—475 |
| 18. Computed tomography measurement of the surgical and clinical transepicondylar axis of the distal femur in osteoarthritic knees | J Arthroplasty | 2001 | 16 | 493—497 |
| 19. Prediction of mechanical properties of healing fractures using acoustic emission | J Orthop Res | 2001 | 19 | 209—215 |
| 20. Symptomatic Spur Formation of Bilateral Proximal Tibiofibular Joints | Orthopaedics | 2001 | 24 | 843—845 |
| 21. Second-generation intramedullary suprachondylar nail for fractures of the distal femur | Int Orthop | 2002 | 26 | 85—88 |
| 22. Behavior of graft and host cells in underlying subchondral bone after transplantation of osteochondral autograft | Microsc Res Techniq | 2002 | 58 | 19—24 |
| 23. Fate of donor bone marrow cells in medial collateral ligament after simulated autologous autograft | Microsc Res Techniq | 2002 | 58 | 39—44 |
| 24. Biomechanical monitoring of healing bone based on acoustic emission technology | Clin Orthop | 2002 | 402 | 236—244 |
| 25. Kneeling view: a new roentgenographic technique to assess rotational deformity and alignment of the distal femur | J Arthroplasty | 2003 | 18 | 478—483 |
| 26. Dissemination of metals from a failed patellar component made of titanium-base alloy | J Arthroplasty | 2003 | 18 | 931—935 |
| 27. Fate of transplanted bone-marrow-derived mesenchymal cells during osteochondral repair using transgenic rats to simulate autologous transplantation | Osteoarthritis Cartilage | 2004 | 12 | 811—817 |

- | | | | | |
|---|--|------|-----|-----------|
| 28. Total knee arthroplasty with long stem for treatment of nonunion after high tibial osteotomy | J Arthroplasty | 2004 | 19 | 528—531 |
| 29. Behavior of transplanted bone marrow-derived GFP mesenchymal cells in osteochondral defect as a simulation of autologous transplantation | J Histochem Cytochem | 2005 | 53 | 207—216 |
| 30. Development of novel ultrasonic bone densitometry using acoustic parameters of cancellous bone for fast and slow waves | Jpn J Appl Phys | 2006 | 45 | 4700—4702 |
| 31. Permanent patellar dislocation due to malunion of supracondylar fracture after total knee arthroplasty | J Orthop Sci | 2006 | 11 | 521—523 |
| 32. Anatomical reconstruction of popliteofibular ligament using looped biceps femoris tendon | Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc | 2008 | 16 | 393—395 |
| 33. New technique for knee flexion contracture with patella infera using patellar tendon reconstruction combined with anterior capsular shift | Arch Orthop Trauma Surg | 2009 | 129 | 209—215 |
| 34. Measurement of joint gap load in patella everted and reset position during total knee arthroplasty | Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc | 2009 | 17 | 484—490 |
| 35. Transduction of anti-cell death protein FNK suppresses graft degeneration after autologous cylindrical osteochondral transplantation | J Histochem Cytochem | 2009 | 57 | 197—206 |
| 36. Simultaneous bilateral Salter-Harris type II injuries followed by unilateral type III injury of the proximal tibia in an adolescent with osteogenesis imperfecta | J Orthop Sci | 2010 | 15 | 153—158 |
| 37. The influence of patellar dislocation on the femoro-tibial loading during total knee arthroplasty | Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc | 2011 | 19 | 1817—1822 |
| 38. Chronic expanding hematoma extending over multiple gluteal muscles associated with piriformis syndrome | J Nippon Med Sch | 2012 | 79 | 478—483 |
| 39. Intravascular papillary endothelial hyperplasia of the digit: MRI features with histological correlation | I Hand Surg Eur Vol | 2013 | 38 | 306—312 |
| 40. Economic impact of venous thromboembolism following major orthopedic surgery in Japan | Value in Health Regional | 2013 | 2 | 81—86 |
| 41. Serum KL-6 elevation and possible pulmonary involvement in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents | J Nippon Med Sch | 2014 | 81 | 364—371 |
| 42. Pseudotumor and deep venous thrombosis due to crevice corrosion of the head-neck junction in metal-on-polyethylene total hip arthroplasty | J Orthop Sci | 2015 | 20 | 1142—1147 |
| 43. Medial meniscal posterior root/horn radial tears correlate with cartilage degeneration detected by T1ρ relaxation mapping | Eur J Radiol | 2015 | 84 | 1098—1104 |
| 44. Transverse ultrasound assessment of the displacement of the median nerve in the carpal tunnel during wrist and finger motion in healthy volunteers | J Nippon Med Sch | 2015 | 82 | 170—179 |
| 45. Transverse ultrasound assessment of the flexor pollicis longus tendon movement on the distal radius during wrist and finger motion in distal radius fracture with volar plating | J Med Ultrason | 2016 | 43 | 29—36 |
| 46. A pilot study comparing the efficacy of radiofrequency and microwave diathermy in combination with intra-articular injection of hyaluronic acid in knee osteoarthritis | J Phys Ther Sci | 2016 | 28 | 525—529 |
| 47. Influence of the medial knee structures on valgus and rotatory stability in total knee arthroplasty | J Arthroplasty | 2016 | 9 | 209—215 |
| 48. Kisspeptin expression is decreased in the arcuate nucleus of hypothalamic female rats with irregular estrus cycles | Neurosci Res | 2017 | 117 | 35—41 |
| 49. Split fracture of the posteromedial tubercle of the talus | J Foot Ankle Surg | 2017 | 56 | 187—190 |
| 50. Electrophysiological Assessment for Splinting in the Treatment of Carpal Tunnel Syndrome | Neurol Med Chir | 2017 | 15 | 472—480 |
| 51. Effectiveness of radiofrequency hyperthermia for treating cartilage in Guinea pigs with primary osteoarthritis | Cartilage | 2017 | 9 | 71—79 |
| 52. Bone morphological factors influencing cartilage degeneration in the knee | Mod Rheumatol | 2018 | 28 | 351—357 |
| 53. Morphological analysis of trafficking and processing of anionic and cationic liposomes in cultured cells | Acta Histochem Cytochem | 2018 | 51 | 81—92 |

- | | | | | |
|--|-------------------------------------|------|----|-----------|
| 54. Suitable reference gene selection for gene expression studies in knee osteoarthritis synovium using quantitative PCR analysis | Connect Tissue Res | 2018 | 59 | 356—368 |
| 55. Functional outcomes after the Sauvé-Kapandji procedure for distal radio-ulnar post-traumatic instability: a case-control comparison of three different operative methods of stabilization of the ulnar stump | Int Orthop | 2018 | 42 | 2173—2179 |
| 56. Combinatorial CRISPR/Cas9 approach to elucidate a far-upstream enhancer complex for tissue-specific Sox9 expression | Dev Cell | 2018 | 46 | 794—806 |
| 57. A computed-tomography-scan-based template to place the femoral component in accurate rotation with respect to the surgical epicondylar axis in total knee arthroplasty | Knee | 2018 | 25 | 195—202 |
| 58. Volume change in infrapatellar fat pad is associated not with obesity but with cartilage degeneration | J Orthop Res | 2019 | 37 | 593—600 |
| 59. Effect of physical therapy on early knee osteoarthritis with medial meniscal posterior tear assessed by MRI T2 mapping and 3D-to-2D registration technique: A prospective intervention study | Mod Rheumatol | 2019 | 6 | 1—10 |
| 60. Posterior tibial slope angle is associated with flexion-type Salter-Harris II and Watson-Jones type IV fractures of the proximal tibia | Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc | 2019 | 27 | 2994—3000 |



横田 裕行 大学院教授
 (2018年7月 西日本豪雨災害医療支援にて)

略 歴

- | | | | |
|---------|--|----------|------------------------------------|
| 1980年3月 | 日本医科大学医学部卒業 | 2000年11月 | 米国 テキサス州ベイラー医科大学 脳神経外科留学(客員准教授) |
| 1985年3月 | 日本医科大学大学院修了(脳神経外科) | 2003年4月 | 日本医科大学附属病院高度救命救急 センター 副センター長 |
| 1985年4月 | 日本医科大学脳神経外科学教室 助手 | 2007年4月 | 日本医科大学救急医学教室 教授 |
| 1991年4月 | 日本医科大学救急医学教室 講師 | 2008年4月 | 日本医科大学大学院医学研究科 大学院教授 |
| 1994年1月 | 日本医科大学救急医学教室 助教授 日本医科大学附属千葉北総病院 救命救急部 部長 | | 日本医科大学附属病院高度救命救急 センター センター長 |
| 1997年9月 | 日本医科大学附属多摩永山病院 救命救急センター | 2019年8月 | 中国 蘭州大学第一医院 客員教授 |
| 2000年4月 | 日本医科大学附属多摩永山病院 救命救急センター 副センター長 | 2020年3月 | 日本医科大学定年退職 |

主な研究領域

重症頭部外傷, 脳血管障害の病態と治療, 脳蘇生の臨
 床的研究, 脳死移植と臓器提供システムの研究

主な専門資格

日本救急医学会指導医, 専門医, 日本脳神経外科学会
 専門医, 日本脳卒中学会指導医, 専門医, 日本外傷
 学会専門医, 日本臨床高気圧酸素・潜水医学会専門医,

日本中毒学会 Clinical toxicologist,
 日本神経救急学会フェローなど

主な所属学会, 役職等

日本救急医学会前代表理事 (現, 監事), 日本脳死・脳蘇生学会代表理事, 日本神経救急学会理事長, 日本在宅救急医学会代表理事, 日本外傷学会理事, 日本脳神経外傷学会理事, 日本臨床高気圧酸素・潜水医

学会理事, 日本組織移植学会理事, 日本脳神経外科学会代議員, 日本臨床救急医学会評議員, 日本腹部救急医学会評議員, 日本脳卒中学会評議員, 日本中毒学会評議員など

主催学会

第3回脳静脈酸素飽和度 (SjO₂) 研究会 (現日本脳代謝モニタリング学会) 会長 (1993年6月)

第5回神経救急研究会 (現日本神経救急学会) 会長 (1994年5月)

第4回多摩神経外傷カンファレンス会長 (2001年7月)

第22回多摩地区脳卒中研究会会長 (2001年11月)

第8回多摩脊椎・脊髄カンファレンス会長 (2002年5月)

第26回日本脳死・脳蘇生学会総会・学術集会会長 (2013年6月)

第10回日本臨床高気圧酸素・潜水医学会/第4回日本高気圧酸素医療技術学会学術集会・総会会長 (2013年7月)

第28回日本外傷学会総会・学術集会会長 (2014年6月)

第66回日本救急医学会関東地方学術集会会長 (2016年2月)

第44回日本救急医学会総会・学術集会会長 (2016年11月)

第41回日本脳神経外傷学会会長 (2018年2月)

第13回日本病院前救急診療医学会総会・学術集会会長 (2018年12月)

主な社会的活動

平成25年度総務大臣表彰, 令和元年度救急医療関係功労者等知事賞 (東京都), 一般財団法人日本救急医療財団 副理事長, WHO clinical criteria for the determination of death メンバー, 内閣府野口英世アフリカ賞医療活動分野推薦委員会委員, 厚生労働省医療技術参与, 厚生労働省厚生科学審議会専門委員 (疾病対策部会臓器移植委員会委員), 厚生労働省循環器病対策推進協議会委員, 総務省消防庁救急業務のあり方に関する検討委員会委員, 全国メディカルコントロール協議会連絡会世話人会副会長, 東京都 (大規模イベント時における救急災害医療体制検討部会部会長, 転院

搬送における救急車の適正利用に関する検討委員会委員長, ドクターヘリ導入検討委員会委員長, メディカルコントロール協議会委員, 救急医療機関認定審査会委員, 小児医療協議会委員, 脳卒中医療連携協議会委員, 東京 DMAT 運営協議会委員), 日本医師会 (学術企画委員会委員, 生命倫理懇談会委員, 救急災害医療対策委員会委員), 東京都医師会救急委員会委員, 独立行政法人大学改革支援・学位授与機構国立大学教育研究評価委員会専門委員, 独立行政法人宇宙航空研究開発機構人間を対象とする研究開発倫理審査委員会委員など

公的研究助成 (研究代表研究のみ記載)

・文部科学省

1. 科学研究費補助金 (1990年度から1992年度)

「切迫脳死及び脳死症例における頭蓋内循環とその病態」

2. 科学研究費補助金 (1994年度から1996年度)

「重症頭部外傷における脳代謝・脳血流の持続モニタリングシステムの開発」

3. 科学研究費補助金 (2004年度から2006年度)

「ポテンシャルドナーを増やすための電気生理学的検査を用いた脳死判定に関する研究」

4. 基盤研究 (C) (2008年度から2011年度)

「ポテンシャルドナーを増やすための補助検査を用いた脳死判定に関する研究」

5. 基盤研究 (C) (基金) (2012年度から2015年度)

「臓器提供に関する本人，家族意思を反映し得る脳死判定補助検査に関する研究」

6. 科学研究費基盤研究 (C) (基金) (2017 年度から 2019 年度)

「脳死下臓器提供への本人意思を実現するために救急医療施設が対応すべき脳死判定の研究」

・厚生労働省

主任研究

1. 厚生科学研究費ヒトゲノム・再生医療等研究事業 (2001 年度から 2004 年度)
「脳死下での臓器移植の社会基盤に向けての研究」
2. 厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業 (2009 年度)
「救急患者の搬送・受入実態と救急医療体制の評価に関する研究」
3. 厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業 (2011 年度)
「円滑な脳死下臓器提供に資するための科学的分析に関する研究」
4. 厚生労働科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業 (2013 年度から 2015 年度)
「脳卒中や心筋梗塞に関する医療連携構築に関する研究」
5. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等政策研究事業 (移植医療基盤整備研究分野)) (2014 年度から 2016 年度)
「脳死患者の家族に選択肢提示を行う際の対応のあり方に関する研究」
6. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
(免疫アレルギー疾患等政策研究事業 (移植医療基盤整備研究分野)) (2017 年度から 2019 年度)
「脳死下・心停止下における臓器・組織提供ドナー家族における満足度の向上及び効率的な提供体制構築に資する研究」
7. 厚生労働行政推進調査事業費補助金厚生労働科学特別研究事業 (2017 年度)
「2020 年東京オリンピック・パラリンピック競技大会に向けての救急・災害医療体制の構築に関する研究」
8. 厚生労働行政推進調査事業費補助金地域医療基盤開発推進研究事業 (2018 年度から 2020 年度)
「2020 年東京オリンピック・パラリンピック競技大会における救急・災害医療提供体制に関する研究」

分担研究

1. 厚生労働科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業 (2019 年度)
「市民による AED のさらなる使用促進と AED 関連情報の取扱いについての研究」:
分担研究「全国の AED の販売台数調査, より正確な AED 設置台数の把握を可能にする体制と手法の検討」
2. その他 66 課題 (AMED 2 課題含む) (2001 年度から 2019 年度)

・その他競争的資金

1. (財) 交通・予防医学研究財団 (1994 年度)
「重症頭部外傷における新しいモニタリングシステムの開発」
2. 救急振興財団 (1994 年) 「効果的心肺蘇生法の研究」
3. 救急振興財団 (1999 年) 「多機能心電図モニターの開発」
4. 日本損害保険協会 (2007 年～2008 年)
「高齢者重症頭部外傷における脳循環測定に基づいた治療戦略の確立 - 転帰改善を目指して」
5. 救急振興財団救急に関する調査研究助成事業 (2010 年度)
「病院前救急医療における心的外傷ストレス評価とケアシステムの構築に関する研究」
6. 日本財団研究助成 (2011 年度)
「多数傷病者事業への医療対応に関する有識者会議の開催」
7. 日本損害保険協会交通事故医療特定課題研究助成 (2013 年)
「高齢者重症頭部外傷における進行性神経変性性に対する治療戦略の確立 - 血管内冷却法を用いた超早期導入脳低温療法の有効性と細胞外バイオマーカーによる高齢者に特化した治療閾値の検討」

記念講演会要旨

外傷学における頭部外傷の位置づけ

横田 裕行

救急医学分野

はじめに

頭部外傷は外傷の中でも頻度や死亡率が高く、外傷学においては重要な位置付けがなされている。近年、外傷診療の質の向上や「防ぎ得る外傷死」の回避のために救急医と脳神経外科医が協力して様々な体制が構築されつつある。また、高齢化社会を反映して頭部外傷を含む高齢者外傷が急増している。高齢者外傷では年齢による身体的、生理的脆弱性だけではなく、多臓器疾患を既往に抱えていることが多いため、若年者とは異なった対応が必要となる。

1. 外傷における頭部外傷の疫学

・外傷の疫学

厚生労働省の「平成 29 年（2017）患者調査の概況」では、調査日現在において、継続的に医療を受けている推計患者数（調査日には医療施設で受療していない者を含む。）を公表している（<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/index.html>）。それによると、外傷、中毒及びその他の外因の影響で入院している推定患者数は約 13.7 万人で、1 位の精神及び行動の障害 25.2 万人、2 位循環器系の疾患 22.8 万人、3 位新生物 14.2 万人に次いで 4 位である。一方、外来受診推定患者数は 29.9 万人で全体の 9 位である。

一方、わが国の代表的な外傷診療を行っている 272 医療施設が登録している日本外傷データバンク（Japan Trauma Data Bank：JTDB）は、外傷患者の解剖学的重症度を示す AIS（abbreviated injury score）が 3 点以上の外傷患者を対象としているので、一定以上の重症外傷患者の実態を反映している。最新の統計で 2013～2017 年の間に登録された 160,065 例中、最も頻度が高いのは下肢外傷、次いで頭部外傷、胸部外傷、上肢外傷、脊椎外傷、顔面外傷、腹部外傷の順であった。

また、超高齢社会を反映し年齢分布では 80 歳代にピークを有するが、受傷機転としては 80 歳代の転倒が圧倒的に多い。また、60 歳代には墜落・転倒が多く、高齢者の日常生活の中で重症外傷が発生していることが明らかとなっている。一方、交通事故は 15 歳から 24 歳にピークを有するが、10 歳代から 80 歳代まで全年齢を通じてほぼ一定以上の登録数を有している。

本邦で重症頭部外傷のデータバンクとして日本脳神経外傷学会の Japan Neurotrauma Data Bank（JNTDB）が知られているが、前述の JTDB と同様に高齢者の割合が有意に上昇している。

・外傷による死亡者数

平成 29 年の人口動態統計月報年計（概数）の概況によると「不慮の事故」は年間 40,395 人で死因の 6 位である。年齢別の死因では 1～9 歳、15～29 歳で 2 位、10～14 歳、30～34 歳で 3 位となっている。これら「不慮の事故」には外傷死以外も含まれるが、外傷が起因となっている交通事故死、転倒・転落死は合計 14,077 人である。これら外傷死の約 60～70% が頭部外傷が原因と言われていることを考慮すると、外傷死における頭部外傷は大きな位置を占めている。

このように頭部外傷は外傷の中でも頻度が高く、死亡率も高い。また、救命されても様々な後遺症が残存することがあり、その支援のために多くの社会資源を必要とすることが大きな課題で、外傷学における頭部外傷の重要性を示唆している。

2. 外傷初期診療体制構築の経緯と頭部外傷

・防ぎ得る外傷死（preventable trauma death：PTD）とその回避

1970 年代後半の救急医療体制の確立、いわゆる初期、二次、三次救急医療機関の整備により、外傷診療の整備が

整っていると考えられていたわが国の医療であるが、平成13年度厚生労働科学特別研究事業「救命救急センターにおける重症外傷患者への対応の充実に向けた研究」の結果は、その後の外傷診療体制の構築に大きな影響を与えた。報告書は当時の全国救命救急センターにおける外傷死亡症例のうち、適切な診療が行われていれば回避できた可能性の高い死亡（防ぎ得る外傷死、preventable trauma death：PTD）が、実に38.6%にのぼることを報告した。救命救急センターは地域の救急医療に中心的な役割を持つ医療機関であり、報告された内容は救急医療に関わる医療機関や行政に大きな影響を与えた。PTDによる社会的損失は多大であり、特に外傷死亡が20～30歳代の若年生産人口における死因の第1位であることから考えると、その回避は極めて重要で、早急な対応の必要性が強調された。

同報告書はPTDが、初期の生理学的異常に対する不適切な対応や治療によって発生したとし、その中で特に頭部外傷を原因としている症例が多いことが強調された。また、外傷初期診療体制の充実化が強調され、意識障害や脳ヘルニア徴候を示した重症頭部外傷における呼吸・循環の安定化の重要性が示された。

・病院前救護と外傷初期診療の標準化

そのような状況のもとに日本救急医学会や日本外傷学会はPTD回避を目的として外傷初期診療の標準化コース開発に着手し、その後全国的に急速に普及したのが外傷初期診療コース（Japan Advanced Trauma Evaluation and Care：JATEC）である。JATECはATLS（Advanced Trauma Life Support）など欧米の外傷初期診療コースを基盤として開発されたコースで2003年から全国的にコース開催が行われ、その内容は講義と実技からなる。8つのスキルステーションと4つのケースシナリオからなる実技実習においてシミュレーター等を使用して実践に即したコースが年間32回（平成26年度からは40回）開催されている。

3. 超高齢社会と頭部外傷

・超高齢社会と高齢者頭部外傷

日本外傷データバンクに登録されている症例の年齢分布は18～20歳代と高齢者に二峰性になっているが、高齢者でより高いピークを示している。前述の日本脳神経外傷学会のデータバンクであるJNTDB（Japan Neurotrauma Data Bank）でもその傾向は同様である。

頭部外傷の一般的特徴として、転帰は加齢とともに悪化するといわれており、受傷時年齢は重要な転帰規定因子のひとつとして挙げられている。これには高齢者脳組織の生理的脆弱性自体に原因があると結論している報告もあり、積極的治療を行っても、脳組織自体の“老化”により多くの症例が転帰の改善を得られない厳しい現状がある。われわれの研究では頭部へ作用した外力が同様でも、若年者に比較して高齢者の脳実質損傷は重篤となり、その背景には脳血管内皮損傷が高齢者で高度であることが明らかになっている。また、現在のところ高齢者特有の病態を加味した高齢者に特化した治療やエビデンスレベルの強いガイドラインはなく、どのような患者にどこまで積極的治療の判断を行うべきかの判断は難しい。救急医療に携わる医療スタッフは治療すべきかの判断に困惑する場合も経験する。以前、われわれが報告した検討では、若年者に比して高齢者頭部外傷では有意に積極的治療が少なかったことから、高齢者頭部外傷における治療方針決定の難しさが課題である。

4. 頭蓋内モニタリング、分子マーカーの治療への応用

重症頭部外傷の治療には急性期における呼吸、循環の安定化を前提に病態に則した適切な治療が求められる。特に、他部位損傷を合併する多発外傷の際には呼吸や循環が不安定であるため、単独頭部外傷と比較してCTなどの画像診断が制約される場合がある。したがって、頭蓋内環境を正確に把握する頭蓋内モニタリングの重要性が強調されている。最近発表された大規模な検討においてもICPモニターを使用することで頭部外傷の死亡率を有意に低下させたことが示されている。しかし、Chesnutらは頭部外傷における頭蓋内圧（intracranial pressure：ICP）モニタリングに関する世界初のrandomized control trial（RCT）に基づく南米でのデータを発表したが、彼らはPrimary endpointとして生存期間と6か月後の機能転帰にICP測定群と非測定群に有意な差が見られなかったことを発表した。しかし、彼ら自身も述べているように対象施設や患者背景の相違などが指摘され、重症頭部外傷におけるモニタリング、特にICPの重要性には異論のないところである。

一方、脳実質損傷や同部位から細胞外に漏出される様々なバイオマーカーの動態を把握することで予後予想や病態推測をする手法が行われている。その中で近年注目されたのがmicrodialysis法による各種バイオマーカーの動態である。たとえば、バイオマーカーとしてのブドウ糖は脳血流量、乳酸は虚血状態、グリセロールは細胞膜破壊状

態, グルタミン酸は細胞障害の程度を反映するとされ, 症例ごとの病態に合わせた治療選択の指標になることが期待されている. われわれの検討においても重症頭部外傷への脳低温療法を導入した際に, 若年者に比して高齢者では有意にブドウ糖が低値で, グリセロールが高値であったことが示され, 若年者と高齢者の脳損傷様式の相違が示唆されている.

さらに, 容易に測定可能で, 治療方針の決定に大きく関わる凝固線溶系バイオマーカーの存在がわれわれの研究で注目されてきている. 特に, われわれは受傷3時間以内の異常線溶亢進の指標である D-Dimer が重症頭部外傷の転帰を不良にする要因であることを発表し, 2019年10月に公表された「頭部外傷治療・管理のガイドライン」でも記載された. さらに, 同時期に公表された国際的多施設研究である CRASH-III においても頭部外傷急性期における線溶阻害物質である早期トラネキサム酸投与が死亡率を改善することが示されている.

おわりに

外傷の中でも頭部外傷は頻度や死亡率が高く, また救命された場合の後遺症も大きな問題となるため, 外傷学においては重要な位置付けがなされている. また, 高齢化社会を反映して高齢者外傷が急増する背景から, 若年者とは異なった対応が必要である. そのような中, 体幹外傷の治療を専門とする救急医と脳神経外科医が協力して外傷診療の質の向上や「防ぎ得る外傷死」の回避のための体制構築がますます求められている.

主たる研究業績

●英文

- | | | | | |
|--|---|------|-----|-----------|
| 1. Diffuse cerebral swelling | J Nippon Med Sch | 1983 | 50 | 289—291 |
| 2. Effect of Lidocaine on ICP Response to Endotracheal Suctioning | Anesthesiology | 1986 | 64 | 651—653 |
| 3. Diffuse axonal injury in severe head trauma | Neurosrg Rev | 1989 | 12 | 451—457 |
| 4. Significance of Magnetic Resonance Imaging in Acute Head Injury | J Trauma | 1991 | 31 | 351—357 |
| 5. Significance of Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Diffuse Axonal Injury | Recent Advances in Neurotraumatology | 1993 | | 171—174 |
| 6. Continuous monitoring of jugular venous oxygen saturation in neurosurgical Intensive Care Units | Neurochemical Monitoring in the Intensive Care Unit | 1995 | 19 | 98—104 |
| 7. Causes and Treatment of Desaturation in SjO ₂ monitoring | Neurochemical Monitoring in the Intensive Care Unit | 1995 | 104 | 120—126 |
| 8. Clinical studies of neuroimaging in diffuse axonal injury | XXX World Congress of the International College of Surgeons | 1996 | | 1749—1752 |
| 9. Urinalysis of body packers in Japan | J Anal Toxicol | 1998 | 22 | 61—65 |
| 10. The psychological and physiological effects of an intensive-care unit environment on healthy individuals | Clin Perform Qual Health Care | 1999 | 7 | 77—82 |
| 11. Measurements of cortical cellular pH by intracranial tonometer in severe head injury | Crit Care Med | 2000 | 28 | 3275—3280 |
| 12. Cerebral endothelial injury in severe head injury. The significance of measurements of serum thrombomodulin and the Von Willebrand factor | J Neurotrauma | 2002 | 19 | 1007—1015 |
| 13. Regional cerebral blood flow in delirium patients | Psychiatry clin Neurosci | 2003 | 57 | 337—339 |
| 14. Comparison of hemodynamic and respiratory parameters, and outcomes between high and low cerebral perfusion pressure groups in a severe head injury | JJAAM | 2004 | 15 | 627—635 |
| 15. Pediatric Posterior Reversible Leukoencephalopathy syndrome and NSAID-Induced Acute Tubular Interstitial Nephritis | Pediatr Neurol | 2006 | 34 | 245—247 |
| 16. Increased regional interleukin-4 during the acute stage of severe intracranial disorders | Neurol Med Chir | 2006 | 46 | 471—475 |
| 17. Extracellular ascorbic acid radical formation during cerebral ischemia-reperfusion utilizing 4 vessel occlusion in rats | JJAAM | 2006 | 17 | 803—809 |
| 18. Cerebral endothelial injury in elderly patients with severe head injury measured by serum thrombomodulin and von Willebrand factor | Neurol Med Chir | 2007 | 47 | 383—389 |
| 19. Significance of magnetic resonance imaging in the diagnosis of vertebral artery injury associated with blunt cervical spine trauma | J Nippon Med Sch | 2007 | 74 | 293—299 |
| 20. Recent trends in 30-day mortality in patients with blunt splenic injury: A nationwide trauma database study in Japan | PLoS ONE | 2017 | 12 | e0184690 |
| 21. Prehospital removal improves neurological outcomes in elderly patient with foreign body airway obstruction | Am J Emerg Med | 2017 | 35 | 1396—1399 |
| 22. Serum glucose/potassium ratio as a clinical risk factor for aneurysmal subarachnoid hemorrhage | J Neurosurgery | 2018 | 129 | 870—875 |
| 23. Feasibility and Safety of Intravascular Temperature Management for Severe Heat Stroke: A Prospective Multicenter Pilot Study | Crit Care Med | 2018 | 46 | e670—e676 |
| 24. Quantitative pupilloetry and neuron-specific enolase independently predict return of spontaneous circulation following cardiogenic out-of-hospital cardiac arrest: a prospective pilot study | Sci Rep | 2018 | 8 | 15964 |

●和文

| | | | | |
|---|-----------------------|------|------|-----------|
| 1. び慢性軸索損傷における画像診断と各種モニタリングの意義 | 神経外傷 | 1994 | 17 | 165—168 |
| 2. 持続脳表温度測定の意義 | 日救急医学会誌 | 1995 | 6 | 43—48 |
| 3. 急性期脊髄損傷におけるメチルプレドニソロン大量療法の臨床的意義 | 日救急医学会誌 | 1995 | 6 | 349—354 |
| 4. 重症頭部外傷後の急性期脳浮腫に対する治療—保存的療法か外科的減圧療法か | 救急医学 | 1995 | 19 | 1008—1011 |
| 5. 瀰漫性軸索損傷の臨床的位置づけ | 神経外傷 | 1996 | 18 | 142—145 |
| 6. 頭部外傷を伴う多発外傷死亡例の検討 | 日救命医療研究会誌 | 1996 | 10 | 141—146 |
| 7. 頭部外傷後の脳血流障害：Xe-CTによる経時的検討 | 神経外傷 | 1997 | 20 | 49—53 |
| 8. 重症頭部外傷における低体温療法時の循環呼吸器合併症 | 脳神経外科ジャーナル | 1998 | 7 | 9—13 |
| 9. 救命救急部救急医療の立場からみた臓器提供システムに関する問題点 | 今日の移植 | 1998 | 11 | 115—117 |
| 10. 重症頭部外傷における低体温療法時の循環・呼吸器合併症 | 脳外誌 | 1998 | 7 | 9—13 |
| 11. 低体温療法の現状と問題点 | Clinical neuroscience | 1999 | 17 | 572—575 |
| 12. ヒト心房性利尿ホルモン (hANP) の動態からみたエンドトキシン吸着カラム (PMX) の効果 | エンドトキシン血症治療研究会誌 | 1999 | 3 | 79—84 |
| 13. わが国における脳死の発生と臓器提供者の登録 | 救急医学 | 2000 | 24 | 1765—1768 |
| 14. 脳死判定における短潜時体性感覚誘発電位 (SSEP) の意義：聴性脳幹反応 (ABR) との比較から | 日臨救急医学会誌 | 2002 | 6 | 8—14 |
| 15. 頭蓋内疾患のモニタリングとしての血液マーカー、血管内皮損傷の指標 | 神経外傷 | 2003 | 25 | 24—27 |
| 16. 大規模災害における国際緊急援助チーム | 日本医事新報 | 2005 | 4229 | 59—64 |
| 17. スマトラ沖地震津波災害における国際緊急援助医療チームの活動 | 近代消防 | 2005 | 533 | 36—37 |
| 18. 海外医療援助 スリランカ津波災害から学ぶもの | 防衛衛生 | 2006 | 53 | 23—32 |
| 19. 脳死下臓器提供時の負担とその軽減 | 外科治療 | 2008 | 98 | 286—288 |
| 20. 救急医学におけるシミュレータ | 人工臓器 | 2008 | 37 | 76—80 |
| 21. 病院前からの脳卒中診療体制 | ICUとCCU | 2008 | 23 | 347—355 |
| 22. 標準的蘇生法と脳蘇生 | 日医大医会誌 | 2008 | 4 | 143—147 |
| 23. 出血性ショック治療の最前線 | Shock | 2008 | 23 | 59—64 |
| 24. 医療訴訟と診療録管理：終末期における一事例から考える | 診療録管理 | 2009 | 20 | 30—47 |
| 25. 日本外傷学会臓器損傷分類2008の公表について (Classification 2008 of organ injury of the Japanese Association for the Surgery of Trauma) | 消化器外科 | 2009 | 32 | 453—456 |
| 26. 脳死の診断と有力な補助検査 | 脳死・脳蘇生 | 2010 | 22 | 181—187 |
| 27. 法的脳死判定の結果と課題：102例の検証結果から | 移植 | 2013 | 48 | 89—95 |
| 28. 「救急医1,000人アンケート」考察；学会長の立場から | 救急医学 | 2017 | 41 | 263—275 |
| 29. 臓器移植法施行から20年の現状と展望 | 日本医師会雑誌 | 2017 | 149 | 1749—1760 |
| 30. (座談会) 外傷診療の現状と課題 | 日本医師会雑誌 | 2018 | 146 | 2197—2209 |
| 31. 救急医療における外傷診療の最前線 | 日本医師会雑誌 | 2018 | 146 | 2193 |
| 32. (座談会) 食中毒を考える | 日本医師会雑誌 | 2018 | 147 | 1173—1184 |
| 33. 日本医大“チャレンジ”救急科専門研修プログラム | 救急医学 | 2019 | 43 | 72—73 |
| 34. 救急・集中治療における人工呼吸器管理の中止 | 日本医師会雑誌 | 2019 | 148 | 27—30 |
| 35. 三次救急施設における高齢者救急医療 | Modern Physician | 2019 | 39 | 886—890 |
| 36. 救急・集中治療における終末期 | 診断と治療 | 2019 | 107 | 1215—1221 |

生殖機能の制御に関わる視床下部の新規生理活性 kisspeptin (キスペプチン) ニューロン

岩田 衣世 小澤 一史

日本医科大学大学院医学研究科解剖学・神経生物学分野

The Role of Hypothalamic Kisspeptin Neurons in Regulating Reproductive Function

Kinuyo Iwata and Hitoshi Ozawa

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

Abstract

Kisspeptin neurons in the brain stimulate gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and luteinizing hormone (LH) release. Kisspeptin neurons are mainly localized in the anteroventral periventricular nucleus (AVPV) and arcuate nucleus (ARC) in rodents. Kisspeptin neurons in the AVPV induce LH surges to stimulate ovulation in females, and those in the ARC regulate LH pulses for follicle development and spermatogenesis. This review shows that androgen and aging negatively affect kisspeptin neurons in the ARC. Additionally, kisspeptin neurons regulate prolactin release through hypothalamic tuberoinfundibular dopaminergic (TIDA) neurons. For this reason, kisspeptin neurons may be involved in the development of hyperprolactinemia in older rats. Thus, kisspeptin neurons in the brain act as the main regulator for the release of LH, so their dysfunction leads to attenuated reproductive function.

(日本医科大学医学会雑誌 2020; 16: 110–116)

Key words: kisspeptin, hypothalamus, luteinizing hormone, reproduction, GPR54

はじめに

Kisspeptin (キスペプチン) は、2001年にGタンパク質共役型受容体 (GPR54) の内因性リガンドとしてヒト胎盤より発見された新規生理活性神経ペプチドである¹²。GPR54の機能不全を示すヒトやマウスが低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を示したことをきっかけに、生殖機能の制御に対するkisspeptinの働きに関心が集まるようになった³⁴。その後の研究によりkisspeptinは性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) の分泌を促進することにより、生殖機能を制御する中

心的な役割を担っていることが明らかとなった。

1. 生殖機能を制御する kisspeptin ニューロン

齧歯類において、kisspeptinは主に視床下部にある2つの神経核に発現している。前腹側室周囲核 (AVPV) のkisspeptinニューロンは、高濃度のエストロゲンに反応し (すなわち正のフィードバックを受け)、GnRHを介して排卵誘起に関わる黄体形成ホルモン (LH) のサージ状分泌に関与していると考えられている⁵。弓状核 (ARC) のkisspeptinニューロンは、neurokinin B (NKB) と dynorphin を共発現し

Correspondence to Kinuyo Iwata, Department of Anatomy and Neurobiology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: kiwata0309@nms.ac.jp

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

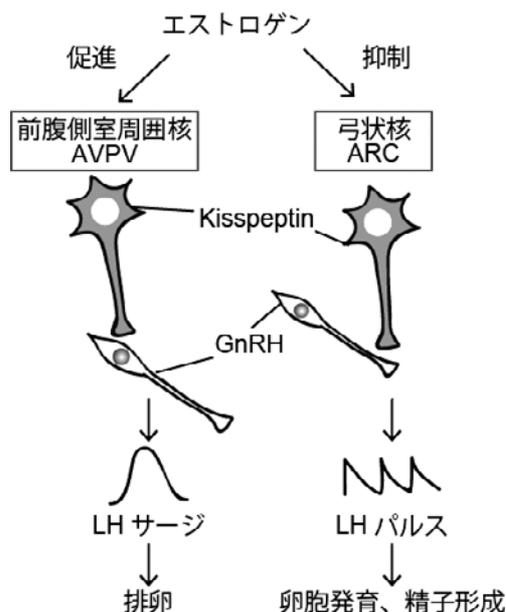


図1 視床下部 kisspeptin ニューロンの概要図
前腹側室周囲核 (AVPV) の kisspeptin ニューロンは、エストロゲンの正のフィードバックを受け、GnRH を介して LH サージを誘起し、排卵に関わっている。弓状核 (ARC) の kisspeptin ニューロンは、エストロゲンによる負のフィードバックを受け、GnRH を介して卵胞発育や精子形成に関わる LH パルス分泌の制御に関与している。

ていることから KNDy ニューロンと呼ばれており、3つのペプチドが相互作用することにより卵胞発育や精子形成に関わる GnRH/黄体形成ホルモン (LH) のパルス状分泌に関わっていると考えられている⁶(図1)。AVPV の kisspeptin ニューロンとは対照的に、ARC の kisspeptin, NKB, dynorphin はエストロゲンによる負のフィードバックを受ける⁷。また、電子顕微鏡観察により、この3つのペプチドは、神経細胞内で別々の小胞に存在していることが明らかとなった^{8,9}。すなわち、kisspeptin, NKB, dynorphin は、KNDy ニューロン内で別々に合成、分泌されていると考えられる。

齧歯類の GnRH ニューロンの細胞体は主に視索前野などに存在し、その軸索は正中隆起に投射している。AVPV の kisspeptin ニューロンは主に GnRH の細胞体の方に投射し、ARC の kisspeptin ニューロンは GnRH ニューロンの軸索が多く存在する正中隆起へ投射している^{10,11} (図1)。

2. アンドロゲンと kisspeptin ニューロン

kisspeptin ニューロンに対する性ホルモンの影響については、エストロゲンは AVPV の kisspeptin の発

現を増加させ、ARC の kisspeptin の発現を減少させる。アンドロゲンについては、雄マウスの ARC の kisspeptin ニューロンにアンドロゲン受容体 (AR) が発現しており、5 α -dihydrotestosterone (DHT) を投与すると ARC の kisspeptin の発現は低下することが明らかとなっている¹²。すなわち、雄では LH パルス分泌に関わる ARC の kisspeptin ニューロンはアンドロゲンによる負のフィードバックを受けると考えられる。

それでは、雌ではアンドロゲンの影響を受けるのだろうか。高アンドロゲン血症の女性では排卵異常がみられ、不妊を呈することが明らかとなっている¹³。また、高アンドロゲン血症は多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) の診断基準の一つでもある¹⁴ことから、雌でもアンドロゲンの影響を受ける可能性はあり得る。動物実験の結果より、DHT を長期投与した雌ラット (DHT ラット) では不規則な性周期を示していたため¹⁵、われわれが更なる解析を行ったところ LH パルスが抑制されていることが明らかとなった¹⁶ (図2a)。LH パルスに関わる ARC の kisspeptin の発現も抑制されていたことから¹⁶ (図2a)、雌でもアンドロゲンは ARC の kisspeptin の抑制を介して、LH のパルス分泌を抑制していると考えられる。一方、DHT ラットの AVPV の kisspeptin の発現は、対象群と差はなく発現していたが、高濃度のエストロゲン投与による LH サージは誘起されなかった (図2b)。そこで、GnRH 作動薬を投与したところ、DHT ラットでは GnRH 作動薬による LH 分泌が低下していた¹⁶。このことから、DHT ラットの AVPV の kisspeptin の発現に変化はみられないが、長期間の LH 放出の抑制により下垂体の GnRH に対する反応性が低下し、その結果 LH サージが起こりにくい状態になっていると考えられた。

アンドロゲン受容体が ARC の kisspeptin ニューロンに発現していることが、雄マウスと雌ヒツジの結果から明らかになっている^{6,12}。われわれは雌ラットの脳でもアンドロゲン受容体が発現しているのかを検討したところ、ARC の kisspeptin ニューロンの約6割にアンドロゲン受容体が発現していた。一方、AVPV の kisspeptin ニューロンはアンドロゲン受容体をほとんど発現していなかった^{9,16}。アンドロゲンはエストロゲンに変換されて脳に働いていることもあるが、この結果は雌でもアンドロゲンが直接 kisspeptin ニューロンに作用している可能性があることを示している。以上の結果から、雌が高アンドロゲン状態になると、AVPV の kisspeptin は、エストロゲンが存在すれば発現するが、ARC の kisspeptin は雄と同様に

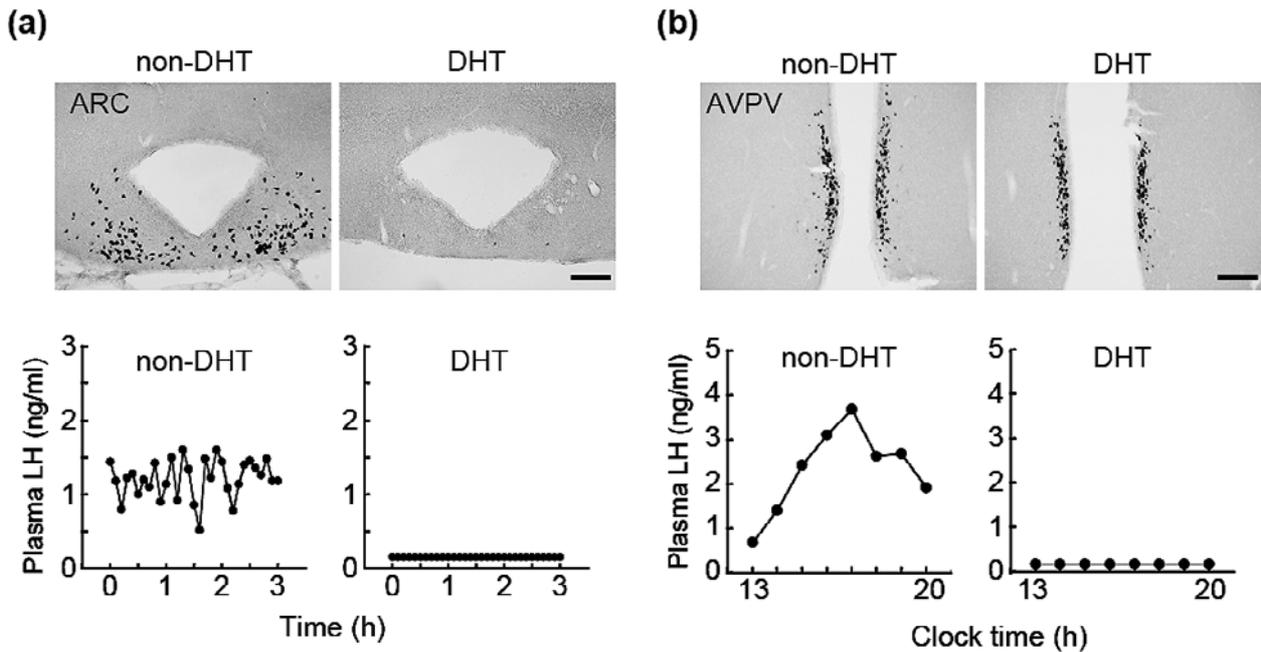


図2 長期アンドロゲン投与した雌ラットの kisspeptin の発現と LH 分泌

- (a) 長期アンドロゲン投与群 (DHT) と偽手術 (non-DHT) の雌ラットの弓状核 (ARC) の *Kiss1* (kisspeptin をコードする遺伝子) mRNA の発現を *in situ* hybridization 法により可視化した結果と LH パルスの代表例を示す (Bar = 200 μ m).
 (b) 高濃度のエストロゲンを投与したときの前腹側室周囲核 (AVPV) の *Kiss1* の発現と LH サージの代表例を示す (Bar = 200 μ m).

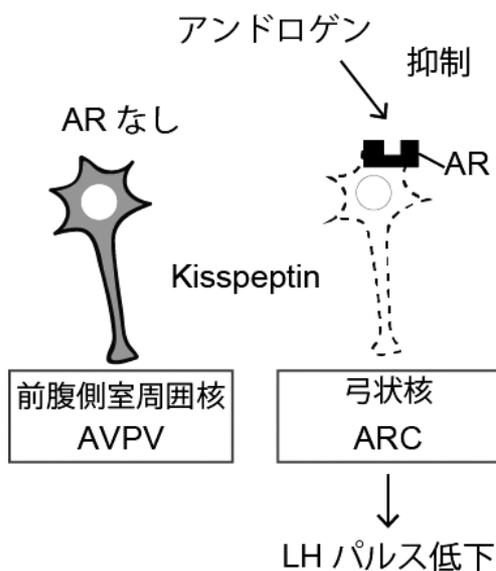


図3 アンドロゲンと kisspeptin ニューロンの概略図
 ARC の kisspeptin ニューロンはアンドロゲン受容体 (AR) を介してアンドロゲンにより抑制され、その結果 LH パルスが低下する。一方、AVPV の kisspeptin ニューロンは AR を発現しておらず、アンドロゲン存在下でも *Kiss1* は発現する。

アンドロゲン受容体を介して抑制され、その結果 LH パルスが抑制されることにより卵胞発育に障害が起ると考えられる (図3)。不妊につながる PCOS では、

LH の上昇と高アンドロゲン血症を呈する。動物実験の結果から、少なくともアンドロゲンは弓状核の kisspeptin を抑制すると考えられるため、PCOS にみられる LH の上昇は、アンドロゲンによる抑制を相殺し、その抑制以上に LH を放出させる別の因子が関わっているのではないかと考えている。

3. 加齢と kisspeptin ニューロン

閉経後の女性では卵巣機能の低下により脳への負のフィードバックが弱まり、LH や FSH の分泌が亢進することが知られている。しかし、閉経直後の女性と比べて、閉経後から長期間経った高齢の女性では、LH パルスの頻度または振幅が減少していることが報告されている¹⁷⁻²⁰。男性については、加齢とともにテストステロンが減少する結果と²¹、高齢男性でもテストステロンは減少しない結果が報告されている^{22,23}。また、男性の LH 濃度はゆっくりだが、加齢とともに上昇する結果が報告されている²³。

齧歯類においては、雌ラットで加齢に伴い LH 分泌の低下と LH パルスの振幅の低下が見られる²⁴。また、雄マウスでも、若齢と比べて老齢で LH パルスの頻度と振幅が減少している²⁵。われわれのラットの結果でも、雌雄ともに加齢に伴い、3時間の LH 分泌量が低

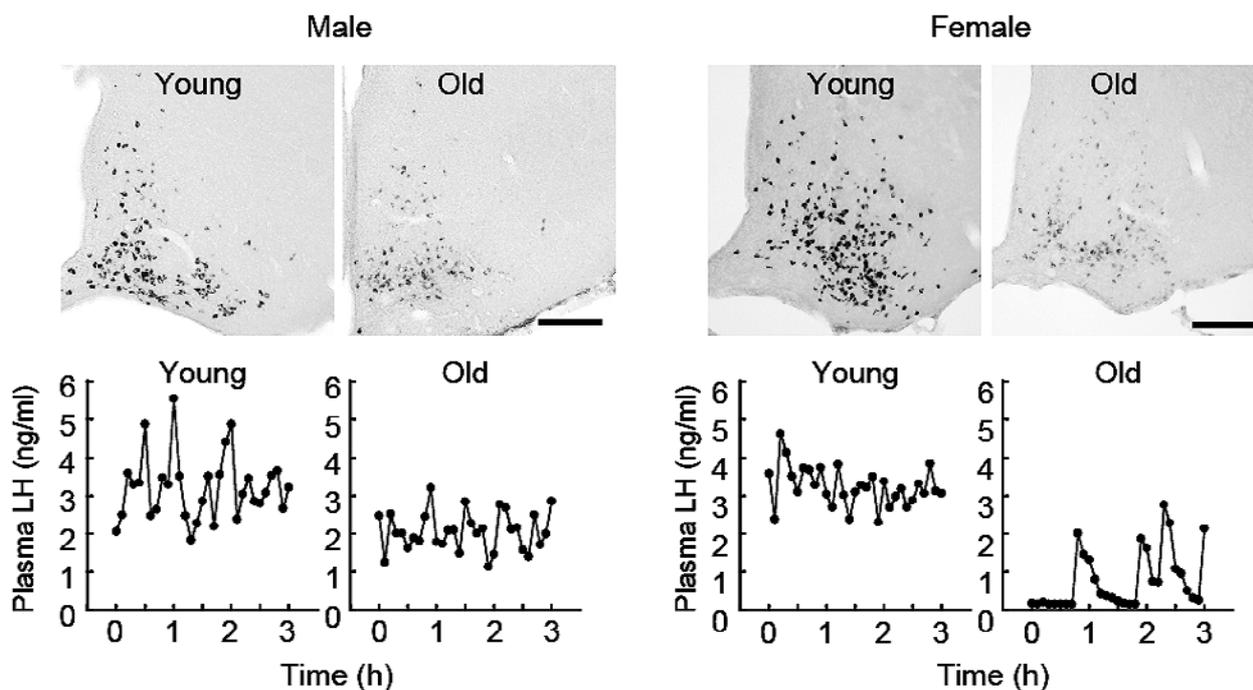


図4 老齢ラットの kisspeptin の発現と LH パルス

若齢 (Young, 2～3カ月齢) と老齢 (Old, 24～26カ月齢) の雌雄ラットの弓状核の *Kiss1* mRNA の発現 (上段, Bar = 200 μm) と黄体形成ホルモン (LH) の分泌動態 (下段) の代表例を示す。

下することが明らかとなっている²⁶ (図4)。以上の結果から、齧歯類もまた加齢に伴い雌雄ともに LH 分泌が低下していくと考えられる。

加齢に伴う LH 分泌の低下に ARC の KNDy ニューロンが関与しているのか検討したところ、老齢ラットでは雌雄ともに kisspeptin, NKB, Dyn の mRNA とペプチド発現がそれぞれ低下していた²⁶ (図4)。しかし、その3つのペプチドの減少する時期や割合がそれぞれ違っていったことから、加齢に伴う KNDy ニューロンの発現の低下は、ニューロンがアポトーシスにより減少していくのではなく、各遺伝子の発現が低下していくことにより、KNDy ニューロンの発現が減少し、結果として LH 分泌に影響していると考えられる。加齢に伴う KNDy ニューロンの減少に関するメカニズムについては、未だ明らかになっていないため、今後さらなる検討が必要である。

4. プロラクチンと kisspeptin ニューロン

背側弓状核のドーパミン (TIDA) ニューロンは、下垂体からのプロラクチン分泌に関与していることが知られている。背側弓状核に起始核をもつ TIDA ニューロンは、正中隆起に投射し、下垂体門脈を介して下垂体のラクトトロフに働き、プロラクチン分泌を

抑制している^{27,28}。セロトニンやノルアドレナリン、エストロゲンは、TIDA ニューロンを抑制し、プロラクチン分泌を促進させる²⁷。Kisspeptin もまた、TIDA ニューロンを抑制し、プロラクチンを分泌させることが報告されており^{29,30}、kisspeptin の線維が TIDA ニューロンに直に接触していることも明らかとなっている^{30,31}。kisspeptin ニューロンにはプロラクチン受容体が発現しており³²、プロラクチンによって抑制される³³ことから、kisspeptin とプロラクチンの間には相互作用があると思われる。

老齢ラットは雌雄ともに高プロラクチン血症を示すことが昔から知られている^{34,35}。チロシン水酸化酵素 (TH) は、カテコールアミンの合成酵素で、ドーパミンニューロンの指標として使用されている。高プロラクチン血症がみられる老齢ラットの TH 陽性細胞数や TH mRNA 発現量は若齢と比べて差は見られないが^{36,37}、下垂体門脈中のドーパミン量が、若齢と比べて老齢ラットで低いことが報告されている³⁷。また、TH 活性が老齢ラットで低いことから³⁶、老齢ラットで見られる高プロラクチン血症は、TIDA ニューロンの数の減少によるものではなく、TH 活性の減少により、プロラクチン分泌が亢進しているのかもしれない。

われわれは高プロラクチン血症モデルとして老齢雌

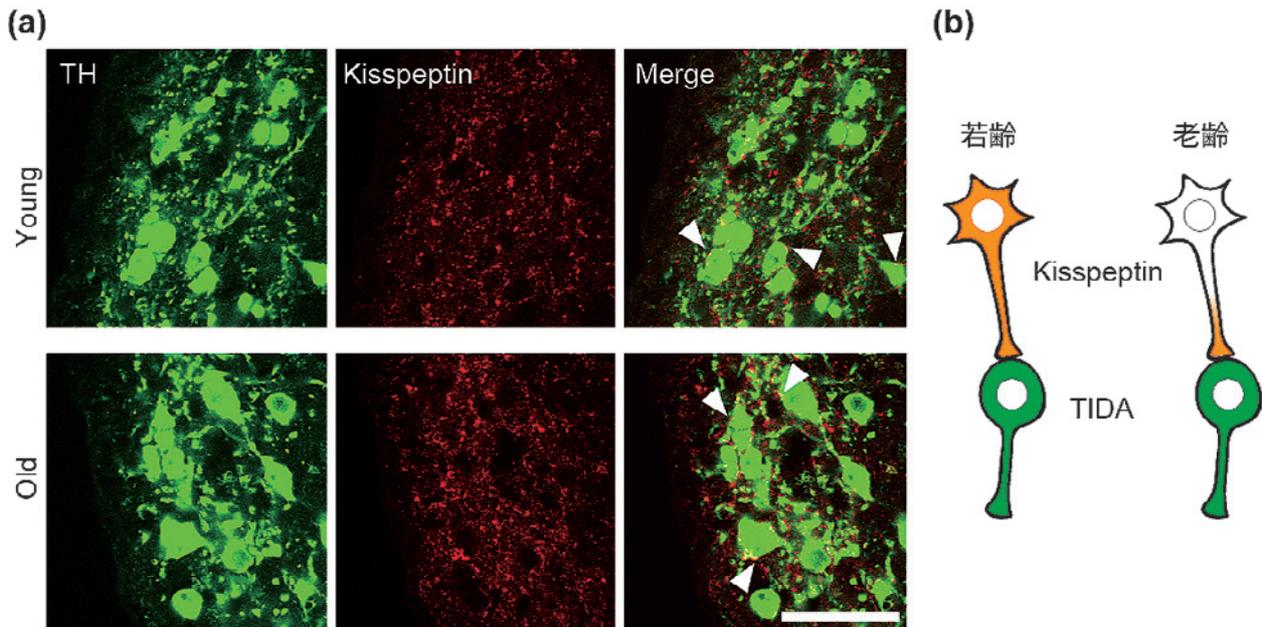


図5 老齢ラットの kisspeptin ニューロンと TIDA ニューロンの免疫染色画像

(a) 若齢 (Young, 2カ月齢) と老齢 (Old, 24カ月齢) の雌ラットの kisspeptin 線維 (red) と背側弓状核ドーパミン (TIDA) ニューロンの写真を示す (Bar=50 μm). チロシン水酸化酵素 (TH, green) は、ドーパミンニューロンの指標として使用されている。矢頭は、TIDA ニューロンに kisspeptin 線維が接触しているところを示す。(b) (a) の結果の模式図を示す。若齢と老齢ともに kisspeptin 線維が TIDA ニューロンに接触していたが、老齢では弓状核の *Kiss1* の発現が低下していたことから、老齢の背側弓状核の kisspeptin 陽性線維は、kisspeptin の分泌が抑制されたことによりペプチドが蓄積して可視化されたと考えられる。

ラットに着目し、高プロラクチン血症で TIDA ニューロンと kisspeptin の接触に変化があるのか検討したところ、若齢と差はなく、老齢でも背側弓状核にて kisspeptin 陽性線維が観察され、背側弓状核の TIDA ニューロンの数および kisspeptin と接している TIDA ニューロンの数も有意差は見られなかった³⁸ (図 5a)。しかし、弓状核の kisspeptin の発現は老齢ラットで低下していたことから³⁸、老齢ラットで観察された背側弓状核の kisspeptin 陽性線維は、kisspeptin ニューロンの分泌が抑制されたことで神経末端に kisspeptin が蓄積し、免疫組織化学で可視化されたと考えられた (図 5b)。この結果から、少なくとも背側弓状核において kisspeptin と TIDA ニューロンの接触は老齢でも維持していることが明らかとなった。老齢ラットで見られる高プロラクチン血症は、加齢に伴う kisspeptin の発現の変化が TIDA ニューロンを介して、プロラクチン分泌に影響しているのかもしれない。

Kisspeptin ニューロンが TIDA ニューロン以外の経路を介してプロラクチン分泌に関与していることも考えられる。TIDA ニューロンは約 15% しか kisspeptin 受容体を発現していない³⁹。また、最近発表された論文では kisspeptin ニューロンは TIDA

ニューロンではなく、室周囲核のドーパミンニューロンを介してプロラクチン分泌を制御している可能性を示している⁴⁰。今回われわれの実験結果から高プロラクチン血症を示す老齢ラットでは TIDA ニューロンと kisspeptin の接触について免疫染色による差は見られなかったが³⁸、今後、TIDA ニューロン以外のプロラクチン分泌に関わるニューロンについても検討する必要があると考えている。

まとめ

視床下部の kisspeptin は生殖機能の制御に非常に重要な神経ペプチドであり、kisspeptin ニューロンの機能不全は、生殖機能の抑制につながる。今回、アンドロゲンや加齢が ARC の kisspeptin ニューロンに対して負に働くことを説明したが、ほかにも、レプチン^{41,42} や甲状腺ホルモン⁴³、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH)^{44,45} が直接、もしくは間接的に kisspeptin の発現に影響を与えることが明らかとなっている。このことから視床下部の kisspeptin ニューロンは体内の様々な情報を感知し、それらを統合して下位の GnRH ニューロンを制御することにより生殖機能を制御していると考えられる。

文 献

1. Kotani M, Detheux M, Vandenberghe A, et al: The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J Biol Chem* 2001; 276: 34631-34636.
2. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, et al: Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature* 2001; 411: 613-617.
3. de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E: Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10972-10976.
4. Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, et al: The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003; 349: 1614-1627.
5. Adachi S, Yamada S, Takatsu Y, et al: Involvement of anteroventral periventricular metastin/kisspeptin neurons in estrogen positive feedback action on luteinizing hormone release in female rats. *J Reprod Dev* 2007; 53: 367-378.
6. Lehman MN, Coolen LM, Goodman RL: Minireview: kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) cells of the arcuate nucleus: a central node in the control of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology* 2010; 151: 3479-3489.
7. Kanaya M, Iwata K, Ozawa H: Distinct dynorphin expression patterns with low- and high-dose estrogen treatment in the arcuate nucleus of female rats. *Biol Reprod* 2017; 97: 709-718.
8. Murakawa H, Iwata K, Takeshita T, Ozawa H: Immunoelectron microscopic observation of the subcellular localization of kisspeptin, neurokinin B and dynorphin A in KNDy neurons in the arcuate nucleus of the female rat. *Neurosci Lett* 2016; 612: 161-166.
9. Iwata K, Kunimura Y, Ozawa H: Hypothalamic Kisspeptin Expression in Hyperandrogenic Female Rats and Aging Rats. *Acta Histochem Cytochem* 2019; 52: 85-91.
10. Yip SH, Boehm U, Herbison AE, Campbell RE: Conditional Viral Tract Tracing Delineates the Projections of the Distinct Kisspeptin Neuron Populations to Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Neurons in the Mouse. *Endocrinology* 2015; 156: 2582-2594.
11. Clarkson J, Herbison AE: Dual phenotype kisspeptin-dopamine neurones of the rostral periventricular area of the third ventricle project to gonadotrophin-releasing hormone neurones. *J Neuroendocrinol* 2011; 23: 293-301.
12. Smith JT, Dungan HM, Stoll EA, et al: Differential regulation of KiSS-1 mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology* 2005; 146: 2976-2984.
13. Goodman NF, Bledsoe MB, Cobin RH, et al: American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. *Endocr Pract* 2001; 7: 120-134.
14. Ehrmann DA: Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223-1236.
15. Manneras L, Cajander S, Holmang A, et al: A new rat model exhibiting both ovarian and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology* 2007; 148: 3781-3791.
16. Iwata K, Kunimura Y, Matsumoto K, Ozawa H: Effect of androgen on Kiss1 expression and luteinizing hormone release in female rats. *J Endocrinol* 2017; 233: 281-292.
17. Hall JE, Lavoie HB, Marsh EE, Martin KA: Decrease in gonadotropin-releasing hormone (GnRH) pulse frequency with aging in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1794-1800.
18. Lambalk CB, de Boer L, Schoute E, Popp-Snyders C, Schoemaker J: Post-menopausal and chronological age have divergent effects on pituitary and hypothalamic function in episodic gonadotrophin secretion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 439-443.
19. Rossmanith WG: Gonadotropin secretion during aging in women: review article. *Exp Gerontol* 1995; 30: 369-381.
20. Santoro N, Banwell T, Tortoriello D, Lieman H, Adel T, Skurnick J: Effects of aging and gonadal failure on the hypothalamic-pituitary axis in women. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 732-741.
21. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR: Baltimore Longitudinal Study of A: Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 724-731.
22. Abbara A, Narayanaswamy S, Izzi-Engbeaya C, et al: Hypothalamic Response to Kisspeptin-54 and Pituitary Response to Gonadotropin-Releasing Hormone Are Preserved in Healthy Older Men. *Neuroendocrinology* 2018; 106: 401-410.
23. Xia F, Wang N, Han B, et al: Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Aging Men and Women: Increasing Total Testosterone in Aging Men. *Neuroendocrinology* 2017; 104: 291-301.
24. Estes KS, Simpkins JW, Chen CL: Alteration in pulsatile release of LH in aging female rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980; 163: 384-387.
25. Coquelin A, Desjardins C: Luteinizing hormone and testosterone secretion in young and old male mice. *Am J Physiol* 1982; 243: E257-263.
26. Kunimura Y, Iwata K, Ishigami A, Ozawa H: Age-related alterations in hypothalamic kisspeptin, neurokinin B, and dynorphin neurons and in pulsatile LH release in female and male rats. *Neurobiol Aging* 2017; 50: 30-38.
27. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80: 1523-1631.
28. Grattan DR: 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol* 2015; 226: T101-122.
29. Ribeiro AB, Leite CM, Kalil B, Franci CR, Anselmo-Franci JA, Szawka RE: Kisspeptin regulates tuberoinfundibular dopaminergic neurones and prolactin secretion in an oestradiol-dependent manner in male and female rats. *J Neuroendocrinol* 2015; 27: 88-99.
30. Szawka RE, Ribeiro AB, Leite CM, et al: Kisspeptin regulates prolactin release through hypothalamic

- dopaminergic neurons. *Endocrinology* 2010; 151: 3247-3257.
31. Sawai N, Iijima N, Takumi K, Matsumoto K, Ozawa H: Immunofluorescent histochemical and ultrastructural studies on the innervation of kisspeptin / neurokinin B neurons to tuberoinfundibular dopaminergic neurons in the arcuate nucleus of rats. *Neurosci Res* 2012; 74: 10-16.
 32. Kokay IC, Petersen SL, Grattan DR: Identification of prolactin-sensitive GABA and kisspeptin neurons in regions of the rat hypothalamus involved in the control of fertility. *Endocrinology* 2011; 152: 526-535.
 33. Araujo-Lopes R, Crampton JR, Aquino NS, et al.: Prolactin regulates kisspeptin neurons in the arcuate nucleus to suppress LH secretion in female rats. *Endocrinology* 2014; 155: 1010-1020.
 34. Steger RW: Age related changes in the control of prolactin secretion in the female rat. *Neurobiol Aging* 1981; 2: 119-123.
 35. Gudelsky GA, Nansel DD, Porter JC: Dopaminergic control of prolactin secretion in the aging male rat. *Brain Res* 1981; 204: 446-450.
 36. Reymond MJ, Arita J, Dudley CA, Moss RL, Porter JC: Dopaminergic neurons in the mediobasal hypothalamus of old rats: evidence for decreased affinity of tyrosine hydroxylase for substrate and cofactor. *Brain Res* 1984; 304: 215-223.
 37. Porter JC, Aguila-Mansilla N, Ramin SM, Kedzierski W: Secretion by hypothalamic dopaminergic neurons of the aged brain. *Neurobiol Aging* 1994; 15: 535-539.
 38. Iwata K, Ikehara M, Kunimura Y, Ozawa H: Interactions between Kisspeptin Neurons and Hypothalamic Tuberoinfundibular Dopaminergic Neurons in Aged Female Rats. *Acta Histochem Cytochem* 2016; 49: 191-196.
 39. Higo S, Iijima N, Ozawa H: Characterisation of Kiss1r (Gpr54)-Expressing Neurones in the Arcuate Nucleus of the Female Rat Hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 2017; 29.
 40. Aquino NSS, Kokay IC, Perez CT, et al.: Kisspeptin Stimulation of Prolactin Secretion Requires Kiss1 Receptor but Not in Tuberoinfundibular Dopaminergic Neurons. *Endocrinology* 2019; 160: 522-533.
 41. Nakao K, Iwata K, Takeshita T, Ozawa H: Expression of hypothalamic kisspeptin, neurokinin B, and dynorphin A neurons attenuates in female Zucker fatty rats. *Neurosci Lett* 2018; 665: 135-139.
 42. Quennell JH, Howell CS, Roa J, Augustine RA, Grattan DR, Anderson GM: Leptin deficiency and diet-induced obesity reduce hypothalamic kisspeptin expression in mice. *Endocrinology* 2011; 152: 1541-1550.
 43. Tomori Y, Takumi K, Iijima N, Takai S, Ozawa H: Kisspeptin expression is decreased in the arcuate nucleus of hypothyroid female rats with irregular estrus cycles. *Neurosci Res* 2017; 117: 35-41.
 44. Kinsey-Jones JS, Li XF, Knox AM, et al.: Down-regulation of hypothalamic kisspeptin and its receptor, Kiss1r, mRNA expression is associated with stress-induced suppression of luteinising hormone secretion in the female rat. *J Neuroendocrinol* 2009; 21: 20-29.
 45. Takumi K, Iijima N, Higo S, Ozawa H: Immunohistochemical analysis of the colocalization of corticotropin-releasing hormone receptor and glucocorticoid receptor in kisspeptin neurons in the hypothalamus of female rats. *Neurosci Lett* 2012; 531: 40-45.

(受付：2019年12月25日)

(受理：2020年2月10日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

— 話題 —

関節リウマチはもはや高齢者の疾患か？

日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野
桑名 正隆

はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) は多関節炎を主徴とする慢性炎症性疾患で、その主病変は関節滑膜の炎症と細胞増殖で、持続すると軟骨、骨の破壊を生じ、関節変形に至る。病初期は炎症に伴う痛み、こわばりが主体だが、関節破壊が進行すると非可逆的な著しい日常生活動作 (activities of daily living : ADL)、生活の質 (quality of life : QOL) の低下をきたす。さらに、慢性炎症が長期に渡って持続すれば、二次性アミロイドーシス、さらに感染症、心血管イベント、悪性腫瘍など合併症リスクが高まり、生命予後も悪化する。RA 診療は最近 20 年間で飛躍的に進歩し、早期に診断、治療介入することで滑膜炎を速やかに沈静化し、関節破壊や機能障害の進行を防止する治療戦略が定着した¹。臨床症状の改善のみならず、関節破壊の抑制を介して長期予後を改善する治療目標の実現のため、日々の診療では臨床的寛解を速やかに導入し、それを長期間維持する専門的治療が求められている。アウトカム改善のエビデンスが蓄積されているが疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease-modifying anti-rheumatic drugs : DMARDs) が治療薬として用いられ、特にメトトレキサートや炎症性サイトカインやそのシグナルを標的とした分子標的薬 (生物学的製剤、低分子化合物) が中心となっている²。これら診療体系の革新的進歩により、多くの症例で発症前と同様の生活、仕事、趣味ができるようになっていく。一方で、合併症、社会的背景などにより治療の進歩による恩恵を十分に享受できない例も存在し、その代表が高齢者である。

RA 発症の高齢化

かつて RA は 20~40 歳代の女性に多い疾患とされてきた。実際に 2000 年前後に実施された疫学調査では 60 歳未満の発症が 80% 以上を占めていた。最近のわが国のコホートをみると、新規発症例に限ると 60 歳以上での発症が 60% 以上であることが報告されている³。日本医科大学付属病院での集計でも平均発症年齢は 65 歳、60 歳以上の発症が全体の 65% を占めており、RA 発症年齢の高齢化が急速に進行している。元来、欧米では 60 歳以上で発症する例を高年齢発症 RA (elderly-onset RA : EORA) と呼び、RA の特殊病型として扱ってきた。60 歳未満での発症例と

比較して、EORA では男性例が多く、亜急性~急性発症、肩や股関節など大関節罹患、微熱や体重減少など全身症状を伴い、炎症反応が高く、リウマトイド因子や抗 CCP 抗体の陽性率が低いことが報告されてきた⁴。EORA は関節滑膜炎により軟骨、骨の破壊を生じる RA としての特徴を有し、高齢者特有のリウマチ性疾患であるリウマチ性多発筋痛症 (polymyalgia rheumatica : PMR) や RS3PE (remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema) 症候群に類似した徴候を併せもつ病型である。EORA、PMR、RS3PE 症候群はいずれも高齢者で亜急性~急性に発症し、微熱や疼痛のため ADL の顕著な低下をきたす疾患だが、診療においてその鑑別が難しいケースにしばしば遭遇する。しかし、EORA では DMARDs による治療を速やかに導入しなければ関節破壊が進行するのに対し、PMR や RS3PE では少量ステロイドへの反応が良好で関節破壊を認めない。そのため、専門医による速やかな鑑別がきわめて重要で、診断することなく安易なステロイド使用は避けるべきである。

EORA 治療の課題

高齢者では肝、腎、肺、心、代謝、筋骨格系、免疫などの生理機能の低下、複数の合併症を有してポリファーマシーの場合が多く、さらに要介護など社会的弱者などの背景を有することから、RA で確立されている治療体系での治療は困難な場合が多い。メトトレキサートなど低分子化合物は薬剤代謝、排泄機能の低下から有害事象のリスクが上がり、免疫抑制作用のある免疫抑制薬や分子標的薬の投与では肺炎などの重篤感染症のリスクが高まる。そのため、合併症をはじめとする高齢者特有の背景に留意し、個々の症例でリスク、ベネフィットを勘案して治療目標や薬剤選択をする必要がある。原則として早期診断、治療開始により、速やかに疾患活動性を抑えることがゴールになるが、高齢者では ADL を維持するために必要な低疾患活動性を目標設定とせざるを得ない場合もある⁴。特に高齢者におけるステロイド使用は、生理機能の低下から感染症、骨折など重篤な合併症をたやすく引き起こしアウトカムを悪化させることから、その使用は避けるべきである。一方、高齢者では ADL 低下に伴う不動により急速に運動器や認知機能の低下が進行し、たやすく寝たきりになってしまう。そのため、ADL 障害を伴う EORA は速やかに改善が必要な “Medical emergency” との認識が必要である。EORA では画一的な治療ではなく、合併症、社会的背景も勘案した個別医療の実践が必要である。

おわりに

RA はもはや PMR や RS3PE 症候群と同様に高齢者のリウマチ性疾患といっても過言ではない。RA の発症機転

として遺伝素因に加えて喫煙、歯周病などの環境要因が明らかにされている。わが国の急速な高齢化に加えて、若年層の喫煙率の低下、口腔内衛生の改善などが複合的に作用して疾患そのものの疫学が大きく変貌していると考えられる。今後も増え続けるであろう EORA に対し、専門医への早期紹介、治療アルゴリズムの策定が喫緊の課題である。

文 献

1. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al: Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 631-637.
2. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 960-977.

3. Murata K, Ito H, Hashimoto M, et al: Elderly onset of early rheumatoid arthritis is a risk factor for bone erosions, refractory to treatment: KURAMA cohort. *Int J Rheum Dis* 2019; 22: 1084-1093.
4. Sugihara T, Harigai M: Targeting low disease activity in elderly-onset rheumatoid arthritis: current and future roles of biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Drugs Aging* 2016; 33: 97-107.

(受付：2019年12月13日)

(受理：2020年1月9日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

—関連施設だより—

地域医療を担う中核病院として

前島顕太郎

医療法人顕正会蓮田病院

As a Core Hospital Responsible for Community Medicine

Kentaro Maejima

Hasuda Hospital

医療法人顕正会蓮田病院は1988年に121床で開設、開設時より「思いやりのあるやさしい医療」「最新の高度医療」の理念実現を目指しております。日々の医療で最も必要性が高いものは地域完結型医療だと痛感し、増築を重ね2012年に現在の353床に至りました。2020年1月1日現在、急性期一般211床・地域包括ケア病棟70床、療養病棟72床、職員数523名/常勤医師21名 非常勤医師77名 看護師200名 看護助手71名 その他154名となっております。開業時は外科・内科を中心に行って行りましたが、現在19科の診療を擁する総合病院となりました。現在、標榜している診療科は、内科、循環器内科、皮膚科、外科、呼吸器外科、消化器外科、胃腸外科、泌尿器科、肛門外科、脳神経外科、整形外科、形成外科、眼科、耳鼻咽喉科、リハビリテーション科、放射線科、麻酔科、歯科、歯科口腔外科となっております。

急性期医療に威力を発揮する心臓血管撮影装置も配備し、心臓カテーテルによる検査や治療が可能となりました。2015年にはサービス付高齢者向け住宅を開設し、高齢者の住まいの安定を支援しています。また地域連携の充実こそ患者様にとって一番大切なことであり地域医療の最重要課題と考えています。いつでもご自分のすぐ近くに信頼できる医師がいること、そして医師間で緊密な連携が出来ている事、その結果一刻を争う急変があっても適切な医療で救命出来た事例が多々あります。



連絡先：前島顕太郎 〒349-0131 埼玉県蓮田市根金 1662-1 医療法人顕正会蓮田病院

URL：http://www.hasuda-hp.or.jp/

E-mail：ken3363-attacker@nms.ac.jp

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

【手術・検査実績】2019年度

| | |
|----------------|--------|
| 心臓カテーテル検査 | 117例 |
| 経皮的冠動脈形成術 | 32例 |
| 経皮的冠動脈ステント留置術 | 59例 |
| 経皮的冠動脈血栓吸引術 | 10例 |
| ペースメーカー移植術・交換術 | 18例 |
| 心臓CT | 48例 |
| 心臓超音波 | 1,439例 |
| 上部消化管内視鏡 | 3,084例 |
| 下部消化管内視鏡 | 1,410例 |
| 腹部超音波 | 3,450例 |
| 乳腺超音波 | 1,732例 |

各診療科の専門医，病棟担当看護師のみならず，臨床検査技師，放射線技師，理学療法士，管理栄養士，薬剤師，他科医師などの他職種の職員と情報交換しながら，治療を行っております。また当院は急性期病棟の他にも地域包括ケア病棟，医療療養病棟が併設されており，急性疾患は治療されたものの，心身の衰弱などの理由により，すぐには退院が出来ない場合，自宅や介護保険施設での生活に自信が持てるようになるまでの間，当院の地域包括ケア病棟，療養病棟を活用していただいています。介護保険の申請（新規・継続）の際は，当院の医療相談員（medical social worker）がご協力し，申請のお手伝いをさせていただきます。なお，大学病院などの第3次医療機関からの退院患者様も，継続治療を要する患者様の転院の受け入れも積極的に行っています。

私自身は，2000年に日本医大を卒業後，当時院長及び部長をしておられた森山雄吉先生のもと，日本医科大学付属第二病院消化器病センター（現，武蔵小杉病院消化器外科）に入局いたしました。その後，徳永昭先生，鈴木英之先生と部長が変わられるなか消化器外科医としてのご指導を賜り研鑽してまいりました。また，内田英二教授のもと医学博士号取得のご指導を賜ることができました。2017年春に実父の跡を継ぐ形で蓮田病院の常勤となりました。今でも日本医科大学武蔵小杉病院では週に1日勤務をさせていただき最新の知見を得ることができております。また，吉田寛教授，谷合信彦教授のお力で施設連携もしていただいております。今後ともご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

（受付：2020年1月30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. 3 (2019 年 6 月発行) 掲載

Blood Galectin-3 Levels Predict Postoperative Complications after Colorectal Cancer Surgery
(J Nippon Med Sch 2019; 86: 142-148)

血中ガレクチン 3 は大腸癌手術における術後合併症予測因子である

松田明久¹ 山田真吏奈¹ 松本智司¹ 櫻澤信行¹
川野陽一¹ 関口久美子¹ 山田岳史² 松谷 毅²
宮下正夫¹ 吉田 寛²

¹日本医科大学千葉北総病院外科・消化器外科

²日本医科大学付属病院消化器外科

背景: ガレクチン 3 は、 β ガラクトシドに親和性を持つ糖認識ドメインを 1 つ以上有するガレクチンファミリーのサブタイプであり、マクロファージなどの免疫細胞に発現している。ガレクチン 3 は、細胞増殖、接着、分化、アポトーシス、血管新生などの多様な作用を有するとともに、炎症誘導性ダメージ関連分子パターン (DAMPs: damage-associated molecular pattern) としての役割も報告されている。大腸癌術後合併症は、手術侵襲後の過剰な炎症性生体反応がその 1 要因であり、入院期間の延長、医療費の増大のみならず長期予後の悪化因子となることが知られている。今回、血中ガレクチン 3 と大腸癌術後合併症との関連を検討した。

方法: 待機的大腸癌手術 35 症例を対象とした。術前、術直後、術後 1, 3, 5, 7 日目の末梢静脈血を採取し、ガレクチン 3, IL-6 を ELISA 法にて測定した。対象症例を術後合併症無群 (25 例)、有群 (10 例) に分けて比較検討した。

結果: 周術期における血中ガレクチン 3 は、術直後に最高値となり術後 5 日目までに術前レベルに回復した。術後合併症有群における血中ガレクチン 3 は、術前、術後の全測定区間において術後合併症無群に比べ有意に高値で推移した。術前、術直後、術後 1 日目における血中ガレクチン 3 の術後合併症予測能を検討したところ、術直後が最も良好な予測能を有していた (カットオフ: 3.18 pg/mL, Area

under the curve: 0.868)。

結論: 大腸癌周術期における血中ガレクチン 3 高値は、過剰な炎症性生体反応から術後合併症発生に関与していることが示唆され、術後合併症の予測因子となる。

Polymorphism in Organic Anion-Transporting Polypeptide Gene Related to Methotrexate Response in Rheumatoid Arthritis Treatment
(J Nippon Med Sch 2019; 86: 149-158)

関節リウマチ治療においてメトトレキサート応答に関連する有機アニオン輸送ポリペプチド遺伝子多型

高橋謙治¹ 中村 洋² 渡部 淳³ 眞島任史⁴
小岩成仁⁵ 鎌田利一⁶ 高井信朗⁴

¹国際医療福祉大学整形外科

²山王病院整形外科

³日本医科大学大学院医学研究科分子遺伝医学専攻

⁴日本医科大学整形外科

⁵秀和総合病院整形外科リウマチ科

⁶原整形外科病院

目的: メトトレキサート (MTX) は、関節リウマチ (RA) 治療の第一選択薬である。日本では 2011 年に最大 16 mg/週の MTX 用量が承認された。本研究は現在の用量設定で日本人患者の MTX の治療効果を予測できる遺伝子多型を特定することを目指した。

方法: MTX を投与した 171 人の RA 患者 (すべての日本人, 63.5 \pm 10.0 歳) を解析した。分析された遺伝子多型は、MTX の薬理的経路または RA の病因に関与する 82 の単一ヌクレオチド多型 (SNP) が含まれた。レスポンドは MTX または従来の疾患修飾抗リウマチ薬 (DMARD) 治療で 6 カ月を超えて持続的寛解または低疾患活動性を示した患者とした。ノンレスポンドは、中等度または高度の疾患活動性を示し、生物学的 DMARD を処方された患者とした。目的変数としてレスポンド/ノンレスポンドを使用してロジスティックモデルを構築し、マイナーアレル頻度を説明変数として設定した。

結果: 分析対象の 82 個の SNP のいずれも、6.098 \times 10⁻⁴ のボンフェローニ有意値を満たしていなかった。しかし、SLCO1B1 rs11045879 は、患者数を増やした場合に重要な結果をもたらす可能性のある SNP であると特定した (P = 0.015)。

結論: SLCO1B1 遺伝子の rs11045879 マイナーアレル

は、日本人RA患者のMTX治療に対するノンレスポナーの潜在的な予測因子となりうる。将来より多くの研究集団で統計分析を行ってSLCO1B1多型との関連が重要か調査する必要がある。

Symptoms Related to Moderate Skeletal-Related Events as Clues for the Diagnosis of Bone Metastasis

(J Nippon Med Sch 2019; 86: 159-164)

中程度の骨格関連事象に関連する症状が骨転移の診断における有用な手掛かりである

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：骨転移の早期診断は困難である。本研究の目的は、骨格関連事象（SRE）に関連する症状が、スクリーニングによらない骨転移の診断において有用であるか否かについて判断することである。

方法：骨転移のある81人の患者を後方視的に検討し骨転移診断時のSREについて評価した。病的骨折や麻痺を生じる前の骨転移への放射線照射・骨手術、および透析なしの高カルシウム血症を中程度のSREに、病的骨折、脊髄圧迫、透析を必要とする高カルシウム血症を重度のSREに分類した。

結果：骨転移が診断された時点でのSREの合併症率は、重度および中等度のSREでそれぞれ59.3%および24.7%であり、非合併症は16.0%のみであった。SREの重症度と有意な関係を示した臨床的要因は年齢と悪性腫瘍の既往であった。しかし、総SREの合併症率と悪性腫瘍の既往の有無の間に有意な関係はなかった（83.3%対85.2%, $p=0.83$ ）。

結論：本研究の結果は、スクリーニングによらない骨転移はSREに関連する症状を伴った状態で診断されることがほとんどであることから、SREに関連した症状が診断に必要であることを示唆している。また、一般に悪性腫瘍の既往のある患者ではそうでない患者よりも早く診断される傾向にあるが、悪性腫瘍の既往がある症例においてもほとんどの症例で少なくとも中等度のSREに関連する症状を必要としていることが示唆された。骨転移はなるべく中等度のSREに関連する症状があるうちに診断し、患者が重度のSREを発症する前にできるだけ早く治療する必要がある。

Multicenter Observational Study of Fulvestrant 500 mg in Postmenopausal Japanese Women with Estrogen Receptor-Positive Advanced or Recurrent Breast Cancer after Prior Endocrine Treatment (SBCCSG29 Study)

(J Nippon Med Sch 2019; 86: 165-171)

閉経後進行・再発乳癌患者におけるフルベストラント500 mgの有効性・安全性に関する多施設共同観察研究 (SBCCSG-29)

君塚 圭¹ 井上賢一² 永井成勲² 齊藤 毅³
中野聡子⁴ 蓬原一茂⁵ 山田博文⁶ 金子しおり⁷
櫻井孝志⁸ 秦 怜志⁹ 黒住昌史¹⁰

¹春日部市立医療センター乳腺外科

²埼玉県立がんセンター乳腺腫瘍内科

³日本赤十字社さいたま赤十字病院乳腺外科

⁴川口市立医療センター外科

⁵自治医科大学附属さいたま医療センター一般消化器外科

⁶赤心堂病院外科

⁷埼玉協同病院乳腺外科

⁸埼玉メディカルセンター外科

⁹三井病院乳腺外科

¹⁰埼玉県立がんセンター病理診断科

背景：フルベストラント（500 mg）はホルモン陽性進行・再発乳癌に対するホルモン治療薬として2011年11月から本邦で使用されている。この研究の目的は実臨床におけるフルベストラントの効果と安全性を明らかにすることである。

方法：埼玉乳癌臨床研究グループの9施設で2012年10月から2014年4月までにフルベストラントを投与された閉経後局所進行もしくは転移性乳癌患者132人（全員女性、年齢中央値66歳）を対象とし診療録からの情報をもとに、観察研究を行った。主要評価項目はフルベストラントの治療成功期間（TTF）とし、全生存期間（OS）、奏効率、有害事象（CTCAE ver.4）、フルベストラント後の治療法とフルベストラント後の治療のTTFを副次評価項目とした。

結果：TTFの中央値は6.1カ月。OSの中央値は28.5カ月（フルベストラント投与開始日を起点）。奏効率は12.9%。臨床的有用率は45.5%。最も頻度の高い有害事象は注射部位反応（9.1%）。grade 3の有害事象の割合は2.3%（3/132）のみであった。フルベストラント投与に引き続き

て施行された治療は化学療法が54 (55.7%) 例, ホルモン治療が42 (43.3%) 例, エベロリムス+エキセメスタンが1例であった. フルベストラント直後の化学療法の TTF は6.2 カ月, ホルモン治療の TTF は2.8 カ月と有意な差 (HR=0.46; 95% CI, 0.293~0.728; $P=0.0019$) を認めた.

結論: フルベストラントはホルモン治療後の進行・再発乳癌患者に対する有効で安全な治療法である.

— 会 報 —

定例（10月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 令和元年10月18日（金）
午後3時30分～午後4時

場 所 第3演習室（大学院棟地下2階）

出席者 弦間会長
伊藤副会長
竹下、岩切、鶴岡、猪口、杉原、安武、横田、
吉田 各理事
田中監事
厚川、石井、松谷、横堀、小原 各会務幹事
岩崎、永山、廣瀬、東、福原、中嶋 各施設幹事

委任出席者 森田副会長
新田、小川 各理事
岡監事
石川、山口 各会務幹事
根本、中村、藤崎、桑名、足立、谷合、藤森、
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 枝、小久保、下原、青柳

議事に先立ち、弦間会長から、新谷庶務担当会務幹事（本年6月末で退職）の後任として、厚川正則幹事（本年7月1日付）が紹介され、同幹事から挨拶があった。

また、議事録署名人として、小原会計担当会務幹事及び岩崎基礎医学施設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（7月）医学会理事会の議事録確認
弦間会長から、標記理事会議事録（令和元年7月19日開催）について内容の説明があり、承認された。
2. 定例（7月）医学会役員会の議事録確認
弦間会長から、標記役員会議事録（令和元年7月19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（鶴岡庶務担当理事）

(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 |
|------------------|--------|------|------|------|------|--------|
| 令和元年 9月30日現在 | 1,707名 | 157名 | 70名 | 12名 | 3社 | 1,949名 |
| 平成30年 9月28日現在 | 1,631名 | 157名 | 70名 | 2名 | 3社 | 1,863名 |

(2) 令和元年度における会費滞納者について

令和元年9月30日現在の会費滞納者は412名（前年度同時期380名）である。

(3) 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Online JournalのURLが、令和元年8月から下記のとおり変更となった。

- ・ Journal of Nippon Medical School (J Nippon Med Sch)
新 URL : <https://www.nms.ac.jp/sh/jnms/>
- ・ 日本医科大学医学会雑誌（日医大医会誌）
新 URL : <https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>

2. 学術関連報告（猪口学術担当理事）

(1) 第87回医学会総会について

標記総会における各賞受賞記念講演、海外留学者講演、特別講演、一般演題の演題数は、下記のとおりである。

なお今回は、一般演題を各分野から1題以上は発表することとしたため、演題数が例年より倍増し、地下のSGL室にもポスターの掲示場所を設けて盛況であった。

開催日時/令和元年9月7日（土）午前9時30分

開催会場/総会・授賞式・講演：橘桜会館橘桜ホール

ポスター発表：橘桜会館（3階及び地下1階）SGL室

丸山記念研究助成金受賞記念講演

3題（1）〔（ ）内は昨年度〕

同窓会医学研究助成金受賞記念講演 3題（3）

海外留学者講演 5題（5）

優秀論文賞受賞記念講演 1題（1）

特別講演 1題（1）

奨学賞受賞記念講演 1題（2）

新任教授特別講演 7題（5）

新任臨床教授特別講演 0題（1）

新任寄附講座教授特別講演 0題（0）

一般演題（展示発表） 115題（60）

計 136題（79）

(2) 第87回医学会総会「優秀演題賞」について

標記総会にて、優秀演題賞に下記3題が選出された。

・受賞者：近藤 匡慶（多摩永山病院薬剤部）

演題名：注射薬添加物による化学的配合変化の解明

—バ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—

・受賞者：中川 晏那（日本医科大学医学部第3学年）

演題名：メカニカルストレスと炎症応答のクロストーク

・受賞者：加来知恵美（形成外科学）

演題名：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—

3. 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

令和元年9月30日現在の会費納入額は7,445,000円・1,445名（前年度同時期6,743,000円・1,397名）である。

(2) 令和元年度会費未納者への再請求について

令和元年度の会費未納者に対して、10月末頃に再請求を実施予定である。

4. 編集関連報告（横田編集担当理事）

去る9月12日（木）に定例のJNMS/日医大医会誌編集委員会が行われ、下記の件等が報告された。

(1) JNMS引用文献書式の変更について

投稿者の執筆作業を軽減し、投稿数の増加につながるよう第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したこととした。

- (2) 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、他誌掲載の論文から図表を転載していた場合、「転載許諾証」を提出するよう投稿規程に明記することとした。
- (3) 編集状況について
JNMS 第 86 巻第 5 号 (10 月号) 及び第 86 巻第 6 号 (12 月号)、日医大医会誌第 15 巻第 4 号 (10 月号) の編集状況について、JNMS の投稿数が増えていることから、来年度以降のインパクトファクターへの良い影響が期待されている。

III. 審議事項

1. 医学会会員における退会の取り扱いについて
鶴岡庶務担当理事から、標記について、7 月 18 日～10 月 15 日までの退会届提出者及び逝去者の説明があり、審議の結果、退会が承認された。
2. 令和元年度定年退職教授記念講演会・記念祝賀会について
岩切庶務担当理事から、令和 2 年 3 月 7 日 (土) に開催の標記の企画案 (次第と案内状の素案) について説明があり、審議の結果、承認された。
今後、企画案にそって、対象の 8 名の大学院教授及び教授に講演依頼、講演要旨等の執筆を依頼することとした。
3. 令和 2 年度定例行事について
 - (1) 第 30 回公開「シンポジウム」について
杉原学術担当理事から、令和 2 年 6 月 6 日 (土) に開催予定の標記シンポジウムの企画について、岩切庶務担当理事に「消化器疾患の検査、治療の最近の話題 (案)」を主題として企画立案いただくことが諮られ、審議の結果、承認された。
なお、弦間会長から、企画を立てる際には、主題が中心ではあるが、幅広い分野からの講演が望ましい旨、要望があった。
 - (2) 第 88 回医学会総会について
杉原学術担当理事から、標記総会について、令和 2 年 9 月 5 日 (土) に開催予定とし、概要の説明があった。審議の結果、提案どおりの日程と次第で実施することが承認された。
なお、本年度と同様に一般演題は、各分野から 1 題以上発表することとした。
また、特別講演 (本学連携協定校) は、早稲田大学から演者を選ぶこととし、横田編集担当理事に講演候補者の選択を依頼し、杉原学術担当理事と相談しながら、企画を詰めていくこととした。

- (3) 令和 2 年度定年退職教授記念講演会・記念祝賀会について

岩切庶務担当理事から、標記について、概要は例年同様として、下記のとおり実施することが諮られ、審議の結果、提案どおり承認された。

開催日時/令和 3 年 3 月 6 日 (土)

講演会：午後 2 時～午後 4 時 25 分、祝賀会：午後 5 時～午後 7 時

対象者 (4 名)/鈴木 秀典 大学院教授 (薬理学)

猪口 孝一 大学院教授 (血液内科学)

大久保善朗 大学院教授 (精神・行動医学)

竹下 俊行 大学院教授 (女性生殖発達病態学)

会場/講演会：橘桜会館橘桜ホール、祝賀会：教育棟講堂

4. 医学会理事選挙について
岩切庶務担当理事から、標記の概要説明があり、来年 3 月に令和 2 年度・3 年度の医学会理事を選出する選挙を実施するにあたり、スケジュール案が提示された。
審議の結果、今後、スケジュール案にそって進めていくことが承認された。
5. 医学会細則の一部変更について
岩切庶務担当理事から、定例 (7 月) 医学会役員会において、医学会細則の一部変更を承認したが、その変更点の内、弦間会長から、「一般幹事」を削除することについては、再度検討の必要があるとの差し戻しがあり、今回の定例 (10 月) 役員会において再検討することとなった経緯の説明があった。
現在、「一般幹事」(技術職・看護職) の選任は行っておらず、医学会細則が現況に合っていない状態であるが、それを理由に削除をするのではなく、今後、「一般幹事」を選出する方向で検討することが提案され、審議の結果、承認された。
6. 令和 2 年度医学会奨学賞候補者公募について
猪口学術担当理事から、標記について前年度との変更点等の説明があり、応募規定及び申込方法等の確認がなされ、審議の結果、提案どおり承認された。

IV. その他

次回医学会役員会は、令和 2 年 1 月 24 日 (金) 午後 4 時から、第一会議室 (橘桜会館 1 階) にて開催予定である。

以上

議事録署名 小原 俊彦 ㊞

議事録署名 岩崎 俊雄 ㊞

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（全共著者を含む）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. 日本医科大学医学会雑誌、第16巻第2号（令和2年4月）以降に掲載するすべての論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示4.0国際（CC BY NC ND）ライセンス（<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>）を採用した。すべての論文の著作権については、論文が採用された場合、日本医科大学医学会に委譲されるが、ライセンス採用後も日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。営利使用または改変を行う場合は、編集主幹による利用許諾を要する。また、第16巻第2号（令和2年4月）以前に掲載された論文についても同様に利用許諾を要する。
4. 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」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。
5. 投稿時点で施行されている個人情報保護法を遵守したものであること。
 なお、臨床研究を投稿する場合は、研究対象者を特定できる文面・写真を掲載しないことおよび人権を損なうことのないように配慮し、研究対象者からインフォームドコンセントが得られていること。
 また、動物実験の場合は、動物の維持・管理や実験操作に伴う疼痛の緩和に配慮したことを明記すること。
6. 法的あるいは倫理的に審査が必要とされている研究については、倫理審査委員会の承認を得ていることを証明する書類を提出または承認番号を明記する。
7. 本誌には次のものを掲載する。
 (1) 原著、(2) 綜説（論説）、(3) 臨床医のために、(4) 臨床および実験報告、(5) 症例報告、(6) CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ、(7) 話題、(8) その他編集委員会が認めたもの。

| 種目 | 原稿 | 英文抄録 | 図表写真の点数 |
|---------|-----------|--------|---------|
| 原著 | 16,000字以内 | 400語以内 | 制限なし |
| 綜説（論説） | 16,000字以内 | 400語以内 | 12点以内 |
| 臨床医のために | 4,000字以内 | 400語以内 | 6点以内 |

| | | | |
|---------------------|-----------|--------|--------|
| 臨床および実験報告 | 3,200字以内 | 400語以内 | 6点以内 |
| 症例報告 | 3,200字以内 | 400語以内 | 6点以内 |
| CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ | 6,400字以内* | 400語以内 | 文字数に含む |
| 話題 | 2,200字以内 | — | — |

*ただし、図・表・写真に関しては、1点400字に相当。

8. 論文の投稿は、電子投稿システム「ScholarOne Manuscripts」で行う。
 投稿ウェブサイト：
<https://mc.manuscriptcentral.com/manms>
 *事前にアカウント登録が必要。
9. 所定の「論文投稿チェック表」・「誓約書・著作権委譲書」（全共著者を含む）を添付する。
 なお、論文内に利益相反の状態（利益相反が無い場合もその旨）を明記する。
10. 原稿の構成は、(1) 表紙、(2) 抄録、(3) Key words（英語）5語以内、(4) 本文〔緒言、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論、文献〕、(5) 図・表・写真とその説明、(6) その他とする。
11. 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、e-mail address）。以上を全て和文と英文で提出する。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“NLM Catalog: Journals referenced in the NCBI Databases”による。
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>
 i. 雑誌の記載例
 松谷 毅, 藤田逸郎, 金沢義一ほか：残胃癌に対する腹腔鏡補助下残胃全摘術。
 日医大医会誌 2014；10：178-181。
 Yokota H: Cerebral endothelial damage after severe head injury. J Nippon Med Sch. 2007; 74: 332-337.
 ii. 単行書の記載例
 横田裕行：救急医療における終末期医療。第10巻救急医療（シリーズ生命倫理学）。有賀 誠, 手嶋 豊編。2012; pp 79-100, 丸善出版 東京。
 Ogawa R: Diagnosis, Assessment, and Classification of Scar Contractures. In Color Atlas of Burn Reconstructive Surgery (Hyakusoku H,

Orgill DP, Téot L, Pribaz JJ, Ogawa R, eds), 2010; pp 44-60, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin.

iii. オンラインジャーナルの記載例

Yoshida H, Taniai N, Yoshioka M, et al: The current status of laparoscopic hepatectomy. J Nippon Med Sch. 2019 Aug 15; 86: 201-206 https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2019_86-411

iv. Webサイトの記載例

National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer Ver. 2; 2018. https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/english/non_small.pdf

v. データベースの記載例

U.S National Institutes of Health. SEER Summary Staging Manual-2000. <http://seer.cancer.gov/tools/ssm/> Accessed Jan 26 2015.

(3) 図・表、写真：

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

表の上には必ず表題、図には図題を付ける。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図・表・写真の下に簡単に記載することが望ましい。

(4) 見出し符号：

見出し符号を付ける場合は 1, (1), 1), i, (i), i) を基本順位とする。ただし、緒言、結論には見出し符号は付けない。

(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。

12. 論文の採否は、編集委員会が決定する。

13. 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）

14. 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。

15. 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。

16. 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。

17. 投稿に関する問い合わせ・連絡先

〒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

電話：03-3822-2131（内線 5111）

FAX：03-3868-9209

E-mail：jmanms@nms.ac.jp

（令和 2 年 4 月 15 日）