

# 日本医科大学医学雑誌

第16巻 2020年6月 第3号

目次

INDEX

- 橘桜だより  
JNMS/日医大医会誌編集委員会 編集主幹に就任して 吉田 寛 127
- グラビア  
腎浸潤をきたした白血病患児のMRI所見 柳原 剛 128
- 綜 説  
細胞極性制御因子aPKCの毛包幹細胞の維持, および創傷治癒における役割  
早産の予防と管理 長田 真一 130  
林 昌子 138
- 論 説  
臨床現場における薬剤師の役割 (7) : 注射薬配合変化回避に向けた情報提供 近藤 匡慶 他 144
- 症例報告  
思春期腸重積症を発症し緊急手術後に判明した回盲部悪性リンパ腫の1例 福永 遼平 他 155  
片側型もやもや病に合併した破裂遠位前大脳動脈瘤の1例 山田 理 160  
陳旧性大腿直筋皮下断裂に対し筋縫合術を施行した1例 篠塚 洋祐 他 164
- 話 題  
甲状腺低リスク微小乳頭癌の非手術経過観察 杉谷 巖 168
- JNMSのページ  
Journal of Nippon Medical School Vol. 86, No. 4 Summary 170  
Journal of Nippon Medical School Vol. 86, No. 5 Summary 171
- 集会記事  
第30回学校法人日本医科大学外国人留学者研究会抄録 173
- 会 報 178

## 第 88 回日本医科大学医学会総会 一般演題募集について

時下、ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、第 88 回日本医科大学医学会総会を下記の要領により開催いたしますので、演題をご提出くださいますようお願い申し上げます。

医学会役員会にて、今回の総会においても昨年同様に、幅広い分野からの発表を期待し、大学院医学研究科の各分野から、1 演題以上の発表を募ることとしましたので、ご協力をお願いいたします。

尚、今後の新型コロナウイルスの収束状況により、Web 上にて開催（具体的な方法は未定）とする等、開催方法を変更する可能性があります。その場合詳細は、改めて通知いたします。

### 記

- 日 時 令和 2 年 9 月 5 日（土）午前 9 時 00 分から  
会 場 日本医科大学橘桜会館  
講演会 1. 新任教授特別講演 2. 臨床教授特別講演  
3. 一般演題発表（ポスター展示） 4. 特別講演 5. 優秀論文受賞記念講演  
6. 奨学賞受賞記念講演 7. 丸山記念研究助成金受賞記念講演  
8. 同窓会医学研究助成金受賞記念講演 9. 海外留学者講演  
総 会 昼休憩終了後、13：00 から、会務ならびに会計報告、各賞授賞式

#### 一般演題の申し込みについて

- (1) 発表内容は、他の学会等で発表したものも可としますが、その旨を明記してください。
- (2) 一般演題は、ポスター展示で筆頭発表者 1 名につき 1 題とします。  
なお、筆頭発表者は、説明（2 分）・討論（2 分）のため、当日 11：30～12：50 の間、展示場所にお立ち合ってください。（ただし、Web 開催等に変更の際は、後日、詳細及び方法等を通知いたします。）
- (3) 演題申込みは、ホームページ <https://www.nms.ac.jp/ma/> より「演題・抄録申込用紙」をダウンロードし、目的・対象および方法・結果・考察の順に本文 600 字以内を入力後、7 月 13 日（月）までに [manms@nms.ac.jp](mailto:manms@nms.ac.jp) 宛メールに添付してお申し込みください。
- (4) 演題の採否は、医学会役員会に一任されます。採択演題の抄録は、日本医科大学医学会雑誌（第 16 巻 4 号・10 月発行予定の和文誌）に掲載いたします。
- (5) 演題発表は、筆頭発表者および共同発表者（全員）が医学会に入会していることが条件となります。入会されていない場合には、演題申し込みと同時に、令和 2 年度会費（A 会員 5,000 円・B 会員 3,000 円・学生会員 1,500 円）を添えて、入会の手続きをしてください。
- (6) 一般演題の中から優秀なものに対して「優秀演題賞」を 3 題選出し、賞状ならびに副賞を以って総会にて表彰いたします。「優秀演題賞」に選出された演題は、Journal of Nippon Medical School に掲載いたしますので、受賞者は、英文での抄録とポイントとなる図表を後日、提出してください。  
※「優秀演題賞」に応募される方は、「演題・抄録申込用紙」の所定欄にチェックして提出してください。

令和 2 年 6 月

日本医科大学医学会  
会 長 弦 間 昭 彦



## JNMS/日医大医会誌編集委員会 編集主幹に就任して

吉田 寛

日本医科大学大学院医学研究科 消化器外科学分野 大学院教授

2020年4月より前任の編集主幹であった横田裕行現名誉教授からJournal of Nippon Medical School(以下JNMS)および日本医科大学医学会雑誌(以下、日医大医会誌)の編集主幹を引き継がせていただきました。何卒よろしくお願い申し上げます。

私は2012年よりJNMS/日医大医会誌編集委員会の委員として務めさせていただき、2018年からは編集副主幹として横田裕行前編集主幹を補佐してまいりました。2020年4月からは、副主幹は新しく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にご就任された横堀将司教授に引き継ぐこととなりました。重ねてよろしくお願い申し上げます。

JNMSは2005年に当時の編集主幹の荒木勤名誉教授(元学長)が旧日本医科大学雑誌を英文専門誌として発展させてくださり、2013年度より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Journal Citation Reports(JCR)のインパクトファクター(IF)を取得いたしました。

その後、歴代の編集主幹の先生方は作業班を組織してIFの上昇にご尽力され、現在では0.615(2018年)まで上昇しております。また電子ジャーナル化の効果も加わり、現在では海外からの投稿、アクセスも急激に増加しております。私も歴代の編集主幹のご意思を受け継ぎ、JNMSのIF上昇への取り組みを行っていく所存であります。

そのためには、

①迅速、的確に対応して、投稿から掲載までの時間短縮を目指す。

②他施設の先生方へのJNMSの周知を図る。

③大学院教授または大学院教授ご推薦の先生方に、他の論文に引用されやすいタイトル・内容のReview執筆を依頼させていただく。

ことに取り組みたいと思います。

JNMS/日医大医会誌の質の向上のために、引き続き皆様方のご協力をお願いする次第でございます。編集委員だけでなく日本医科大学の教職員全員が、日本医科大学には素晴らしいofficial journalがあることを誇りに感じていただき、皆様のJNMS/日医大医会誌を育てていただければと思います。

何卒よろしくお願い申し上げます。

(受付：2020年4月13日)

## 腎浸潤をきたした白血病患児の MRI 所見

柳原 剛

日本医科大学小児・思春期医学

## MRI Findings of Renal Infiltration Observed in a Child with Leukemia

Takeshi Yanagihara

Department of Pediatrics, Nippon Medical School

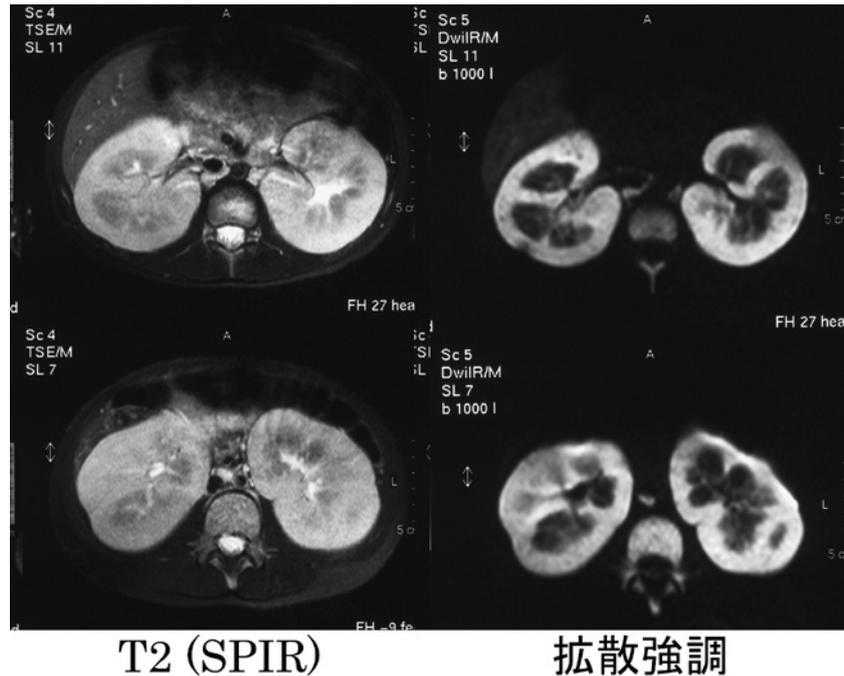


図 1

10歳女児が嘔吐、下痢および腹部腫瘍を主訴に来院した。腹部画像所見から白血病を疑った際のMRI T2脂肪抑制(SPIR: Spectral inversion recovery)像と拡散強調像を提示する(図1)。T2像で腎皮質領域の著明な肥厚を、拡散強調像で慢性に拡がる病変を認め、白血病を疑わせる所見である。同時に撮影したMRI T1(out of phase)(図2)や、エコー検査、CTでは、皮髄境界が不明瞭なびまん性に腫大した腎を認めるのみで、診断的価値は乏しかった。骨髄検査では、小型で高N/C比の芽球とやや大型で高N/C比の芽球が90%以上を占めた(図3)。

白血病や悪性リンパ腫の患者で、腎浸潤は30~50%の患者に認めるとされる<sup>1</sup>。しかし、腎機能障害に至る症例は0.5

**図1** MRI T2 SPIR像と拡散強調像 どちらの画像も水分が高信号として撮影されている。本症例のようにびまん性に病変が拡がる場合は白血病を疑い、斑状に病変を認める場合には悪性リンパ腫を疑うとされている。

**図2** MRI T1(out of phase)像 皮髄境界が不明瞭なびまん性腎腫大を認めるのみで、その他有意な所見を認めない。エコー検査やCTでも同様な所見である。

~1%程度<sup>2</sup>で、更にほとんどの症例で腎腫大を指摘される前に白血病や悪性リンパ腫の診断がついているため、腎症状を主訴に白血病が発見される例は非常にまれとされている<sup>3</sup>。このため、腎生検を行うことによって白血病の診断にいたり、その重要性を報告する論文が散見される<sup>2,4</sup>。実際本症例では、末梢血白血球分画に骨髄球を疑う細胞を200カウント中1個認めたものの、WBC 4,940/ $\mu$ L、Hb 12.3 g/dL、血小板14.1万/ $\mu$ Lと末梢血所見に大きな異常を認めなかった。生化学検査では腎機能障害や肝機能障害を認めるのみで、白血病を疑うことはできなかった。今回提示したMRI所見がなければ、われわれも腎生検を施行していたであろう。

**図3** 骨髄所見 小型で高N/C比の芽球(a)とやや大型で高N/C比の芽球(b)が90%以上を占め、各種細胞表面マーカーではCD19、CD20のほかCD33も陽性であった。ペロキシダーゼ染色・PAS染色ともに陰性で、遺伝子検査の結果も含め atypical precursor B-cell ALL (FAB L2) と診断した。

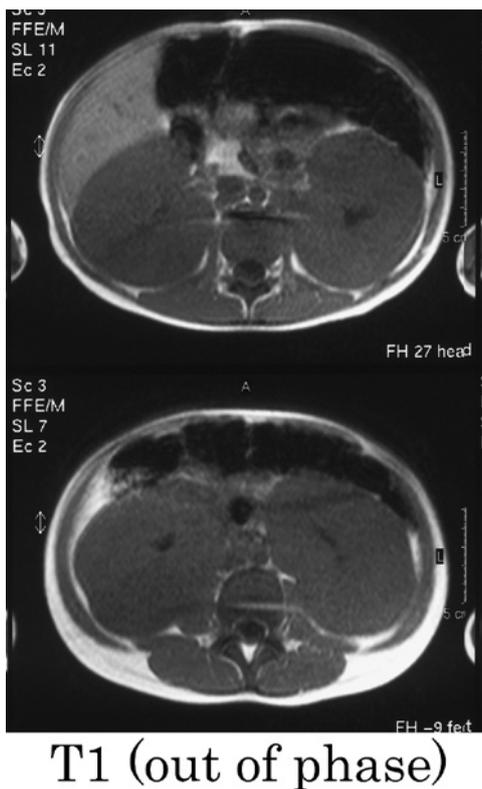


図 2

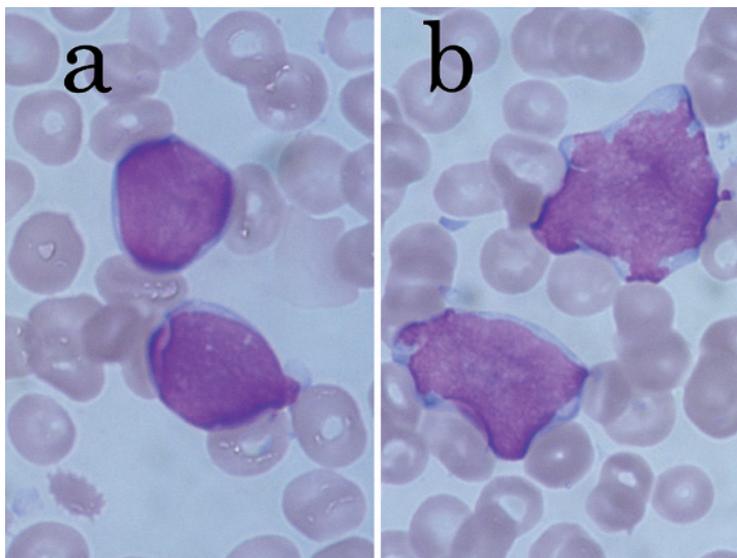


図 3

Conflict of interest : 開示すべき利益相反はありません.

文 献

1. Pickhardt PJ, Lonergan GJ, Davis CJ Jr, et al: From the archives of the AFIP. Infiltrative renal lesions: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2000; 20: 215-243.
2. Bunchman TE, Gale GB, O'Connor DM, et al: Renal biopsy diagnosis of acute lymphocytic leukemia. Clin Nephrol 1992; 38: 142-144.
3. Gilboa N, Lum GM, Urizar RE: Early renal involvement in acute lymphoblastic leukemia and nonHodgkin's lymphoma in children. J Urol 1983;

- 129: 364-367.
4. Boueva A, Bouvier R: Precursor B-cell lymphoblastic leukemia as a cause of a bilateral nephromegaly. Pediatr Nephrol 2005; 20: 679-682.

日本医科大学医学雑誌は、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、日本医科大学医学雑誌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。

## 細胞極性制御因子 aPKC の毛包幹細胞の維持, および創傷治癒における役割

長田 真一

日本医科大学多摩永山病院皮膚科

The Role of Cell Polarity Regulator aPKC in Hair Follicle Stem Cell Maintenance and Wound Healing

Shin-Ichi Osada

Department of Dermatology, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

### Abstract

The protein kinase C (PKC) family is a group of serine/threonine kinases that mediate intracellular signaling activated by growth factor receptors, tyrosine kinase receptors, and G-protein coupled receptors through lipid-derived secondary messengers. In mammals, the PKC family is composed of the following three structurally and functionally distinct subgroups: conventional PKCs (cPKC;  $\alpha$ ,  $\beta$ I/II, and  $\gamma$ ), novel PKCs (nPKC;  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\eta$ , and  $\theta$ ), and atypical PKCs (aPKC;  $\zeta$  and  $\iota/\lambda$ ;  $\lambda$  in mice). Among the PKC family members, aPKCs play essential roles in establishing epithelial cell polarity by interacting with partition-defective (Par) proteins, Par3 and Par6, which were first identified in genetic screening for regulators of asymmetric division in the early embryo of *Caenorhabditis elegans*. The aPKC-Par3-Par6 ternary complex is evolutionarily conserved and is implicated in a variety of cell polarity events. To clarify functional differences between aPKC $\zeta$  and aPKC $\lambda$  in the stratified epidermis *in vivo*, we have generated mutant mice with genetic deletion of each aPKC isoform. Epidermis-specific aPKC $\lambda$  conditionally knockout mice (aPKC $\lambda$  cKO) showed progressive hair loss, abnormal hair cycling, a gradual decrease of hair follicle stem cell (HFSC) population, and loss of the HFSC quiescence. In addition, cutaneous wound healing was significantly retarded in aPKC $\lambda$  cKO mice, and the correct orientation of cell protrusions toward the wound was disrupted in aPKC $\lambda$ -deleted keratinocytes, through the destabilization of Par6 $\beta$ . Conversely, HFSC maintenance, wound healing, and directional cell migration in aPKC $\zeta$ -deleted mice were comparable to those in their control littermates. These results indicate that aPKCs are not functionally equivalent; aPKC $\lambda$ , but not aPKC $\zeta$ , plays a primary role in maintaining HFSC population and cutaneous wound healing.

(日本医科大学医学会雑誌 2020; 16: 130–137)

**Key words:** aPKC, Par, cell polarity, hair follicle stem cells, wound healing

はじめに

私たちの体の表面を覆う皮膚や消化管上皮、網膜など、多くの組織の上皮細胞は、頂端面 (apical)、基底面 (basal) という極性構造をもっている。細胞極性が生み出されるメカニズムの一つは、細胞極性因子複合体が頂端 (apical) 側に非対称に分配されることである<sup>1</sup>。細胞内の重要なシグナル伝達分子である、プロテインキナーゼ C (protein kinase C, PKC) ファミリーに属する atypical PKC (aPKC) は、Par3 および Par6 と複合体を形成する。aPKC-Par3-Par6 複合体は進化的に保存されており、種を超えて細胞極性を制御している<sup>2</sup>。aPKC には aPKC $\zeta$  と aPKC $\lambda$  の 2 種の分子種が存在し、ともに細胞極性制御因子として働くが、両者の個体レベルでの機能の違いについてはほとんどわかっていない。本稿では、aPKC の毛包幹細胞の維持、および創傷治癒における役割、aPKC $\zeta$  と aPKC $\lambda$  の機能的差異について、私たちの研究を含めて概説する。

PKC ファミリー

プロテインキナーゼ C (protein kinase C, PKC) は、G 蛋白質共役受容体、チロシンキナーゼ受容体、および成長因子受容体によって活性化される細胞内シグナル伝達を仲介する<sup>3</sup>。哺乳類では、現在までに 10 種類の分子種が報告されており、conventional PKC (cPKC:  $\alpha$ ,  $\beta$ I/II,  $\gamma$ ), novel PKC (nPKC:  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\eta$ ,  $\theta$ ), および atypical PKC (aPKC:  $\zeta$ ,  $\iota/\lambda$ ) という、構造的、機能的に異なる 3 つのサブグループに分けられる (図 1)<sup>4,5</sup>。PKC ファミリーのメンバーは、高度に保存されたカルボキシ末端のキナーゼドメインを有

している。各分子種の活性化のメカニズムや機能は、アミノ末端の制御ドメインの構造と、そこに結合する活性化因子や結合蛋白質の違いによって規定されている<sup>5</sup>。

cPKC は、リン脂質やカルシウムで活性化される PKC のプロトタイプといえるグループで、C1 と C2 という 2 つの保存された領域で構成される制御ドメインがある。C1 領域はジアシルグリセロール (diacylglycerol, DAG) とリン脂質の結合部位として機能し、C2 領域にはカルシウムが結合する。C1 領域には、発癌プロモーターである 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) も結合する<sup>6</sup>。nPKC は cPKC 同様、DAG, リン脂質, TPA によって活性化されるが、C2 領域にカルシウム結合ループがないため、その活性化はカルシウムに依存しない<sup>5</sup>。aPKC は制御ドメインの構造が他の分子種と大きく異なるため、非定型 (atypical) と呼ばれる<sup>7,8</sup>。

皮膚の重層化と細胞極性

私たちの体の表面は、もともとは単層であったものが重層化した皮膚で覆われている。では、単層表皮が重層化し、肥厚するきっかけは何であろうか? 重層化の開始、すなわち分化と表皮基底細胞の分裂軸の方向は、密接に関係している<sup>1</sup>。発生初期の胎児の単層表皮では、基底細胞の分裂軸は基底膜に平行で、対称分裂 (symmetric cell division, SCD) により、等価な 2 つの細胞を生み出す (図 2A)。これは、急速に成長する胎児の表面積を大きくするのに役立っていると考えられる。

一方、発生がある程度進むと、SCD が減り、分裂軸が基底膜に垂直な分裂が増えてくる (図 2B)。垂直分裂は増殖能を持つ基底細胞と、分化する方向に運命

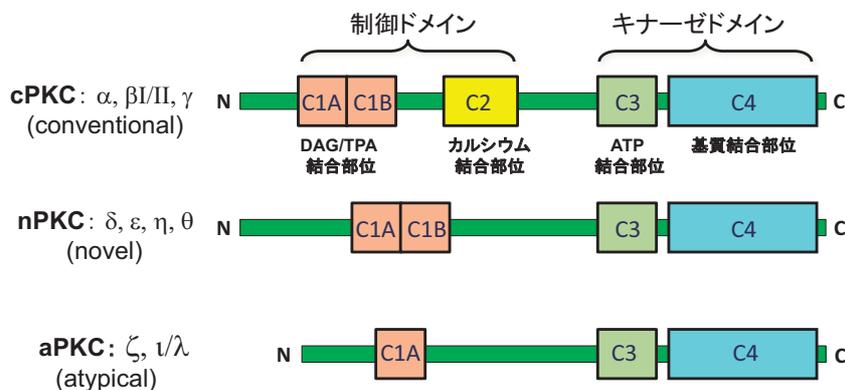


図 1 PKC 分子種の構造

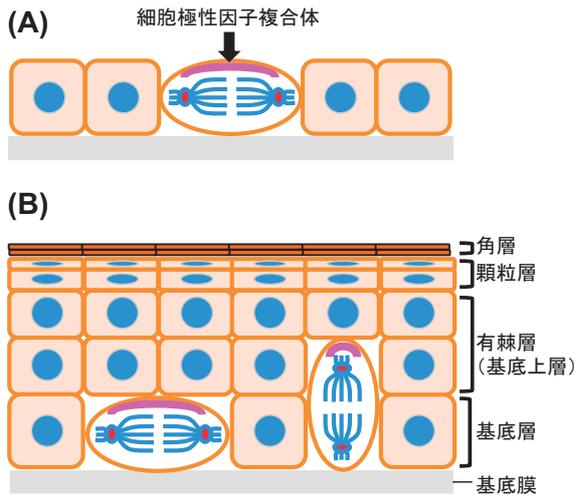


図2 表皮の重層化と細胞極性

(A) 単層表皮では、ほとんどの基底細胞の分裂軸は基底膜に平行である。(B) 重層化が始まる時には、分裂軸が基底膜に垂直な細胞が増えてくる。細胞極性因子複合体は頂端側に局在する。

づけられた上基底細胞 (suprabasal cell) という、非対称な細胞を生み出す (非対称分裂, asymmetric cell division, ACD)。胎生 12.5 日 (E12.5) のマウス表皮の大部分は単層であり、細胞分裂の 90% 以上は SCD であるのに対し、E14.5~18.5 では細胞分裂の 70% 以上が ACD となる<sup>9</sup>。ACD の増加は Notch シグナル経路を活性化し、細胞分化を促進する<sup>10</sup>。SCD, ACD いずれの場合も、細胞極性因子複合体は頂端側に非対称に分配され、頂底極性 (apicobasal polarity) を司る (図 2)。

### 細胞極性因子複合体

細胞極性因子複合体の骨格をなすのが、aPKC-Par 複合体である。aPKC には、aPKC $\zeta$  (ゼータ), aPKC $\lambda$  (ラムダ) の 2 種類の分子種があるが<sup>28</sup>, aPKC は、partition defective (Par) 蛋白質と相互作用することにより、上皮細胞の極性の確立に不可欠な役割を果たす。

もともと Par 遺伝子は、線虫 *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) の初期胚における、非対称分裂を制御する遺伝子のスクリーニングで同定されたものである<sup>11,12</sup>。aPKC と相互作用する蛋白質を探索する過程で、Par3 (*C. elegans* の par-3 の哺乳類オースログ) が同定されたことが、哺乳類における細胞極性の研究が進展する嚆矢となった<sup>13</sup>。一方、線虫でも PKC-3 (*C. elegans* の aPKC オースログ) を RNAi 法により枯渇させると、par-3 および par-6 変異体と同様の表現型

が得られることがわかり<sup>14,15</sup>, PKC-3, par-3, および par-6 間の機能的相互作用が示唆された。Par3 と Par6 はともに PDZ ドメインを含む足場蛋白質 (scaffold protein) として機能するが、実際 Par6 と aPKC は、それぞれの PBI ドメインを介して安定したヘテロダイマーを形成する<sup>16,17</sup>。さらに、aPKC-Par6 ヘテロダイマーは、Rho ファミリー GTPase である Rac1 や Cdc42 により活性化されると Par3 に結合する<sup>18,19</sup>。この aPKC-Par3-Par6 複合体は進化的に保存されており、さまざまな細胞極性イベントに関係している<sup>20,21</sup>。

### I. aPKC と毛包幹細胞の維持

#### (1) aPKC 欠損マウスの表現型

aPKC $\zeta$  と aPKC $\lambda$  はいずれも表皮基底層に強く発現している<sup>22</sup>。表皮における aPKC の機能を調べるために、私たちはそれぞれの遺伝子欠損 (knockout, KO) マウスを作製した。aPKC $\lambda$  の KO マウスは、胎生致死だったので、表皮基底細胞に特異的に発現する keratin 5 (K5) のプロモーターの下流に Cre 遺伝子を組み込んだ K5-Cre トランスジェニック・マウスを用い、Cre-lox システムにより表皮特異的に aPKC $\lambda$  を欠損したマウス (aPKC $\lambda$  cKO) を作製した<sup>23</sup> (註: 同じく基底層に発現する keratin 14-Cre マウスを用いて作製した aPKC $\lambda$  cKO マウスでも同様の表現型が得られている<sup>24</sup>)。一方、aPKC $\zeta$  KO マウスは、胎生致死となることはなかったため、そのまま表皮の解析に用いた。

aPKC $\lambda$  cKO マウスは、生後直後はコントロールマウスと外見上大きな差はなかったが、成長するにつれ徐々に体毛の脱毛が顕著となり (図 3)、生後約 1 年で全脱毛となった<sup>23,24</sup>。体毛のみならず、ヒゲも脱落した。aPKC $\lambda$  cKO マウスでは、毛周期も異常をきたしていた。正常の毛包は生後 4 週ほどで第 1 成長期に入り、退行期、休止期を経て、生後 12 週頃再び第 2 成長期に入る<sup>25</sup>。しかし、aPKC $\lambda$  cKO マウスの毛包は、第 1 成長期に入るのが生後 5 週以降と遅れ、しかもその後退行期、休止期に入ることなく成長期にとどまり、次第に変性して脱落した<sup>23,24</sup>。一方、aPKC $\zeta$  KO マウスは、脱毛をきたさず、毛周期の異常もみられなかった<sup>26</sup>。

#### (2) aPKC $\lambda$ による毛包幹細胞の動態制御

マウスの休止期毛包は、漏斗部、峽部、バルジ、バルジ下部といったコンパートメントから形成されているが、各々のコンパートメントに特異的なマーカーが知られている (図 4)。毛包幹細胞が存在するバルジ部のマーカーとしては、keratin 15 (K15)<sup>27,28</sup>, CD34<sup>29</sup>,

コントロール aPKCζ KO aPKCλ cKO

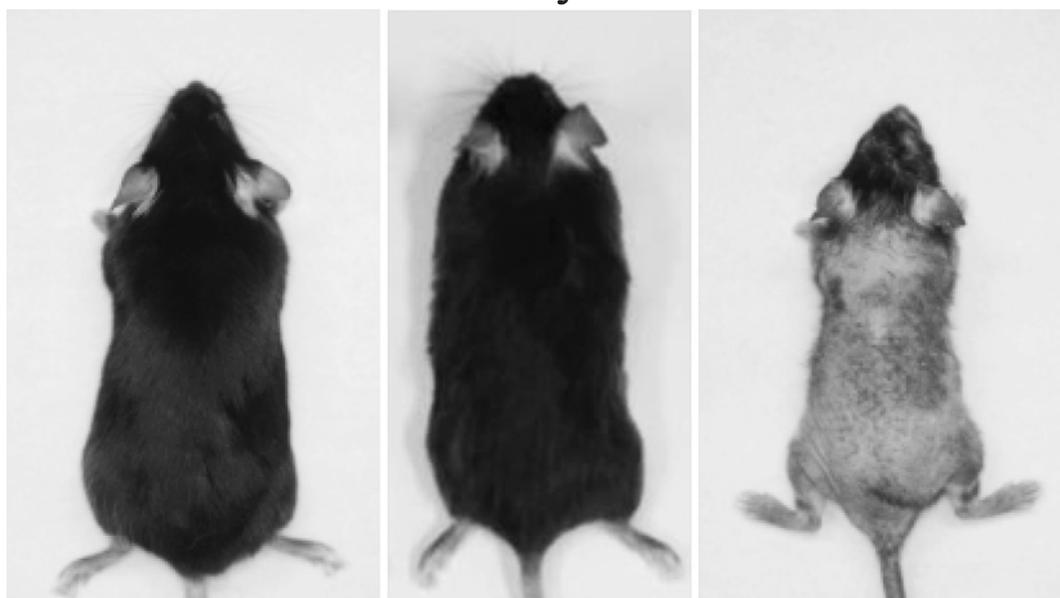


図3 aPKC欠損マウスの表現型  
aPKCλ cKO マウスは進行性の脱毛をきたすが、aPKCζ KO マウスでは体毛に異常はみられない。

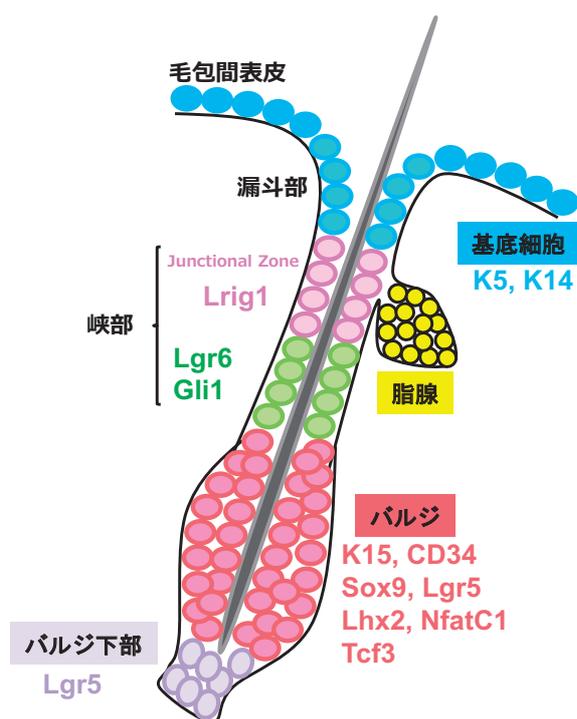


図4 マウス休止期毛包のコンパートメントとその特異的マーカー  
マウスの休止期毛包は、漏斗部、峡部、バルジ、バルジ下部のコンパートメントに分かれ、それぞれに特異的なマーカーが発現する。

Sox9<sup>30,31</sup>, Lhx2<sup>32,33</sup>, NfatC1<sup>34</sup>, Tcf3<sup>35</sup>, バルジ上部 (下部峡部に相当) のマーカーとして Lgr6<sup>36</sup>, Junctional

zone (上部峡部に相当) のマーカーとして Lgr1<sup>37</sup>, バルジ下部のマーカーとして Lgr5<sup>38</sup>などが報告されている。これらのマーカーの発現は、aPKCλ cKO マウスで減少するか、異所性に発現しており、aPKCλ が毛包幹細胞の発現と局在化を調節していることがわかった<sup>23,24</sup>。

aPKCλ cKO マウスにおける脱毛のメカニズムを解明するために、毛包幹細胞に着目した。毛包幹細胞はフローサイトメトリーでは、CD34<sup>High</sup>α6-integrin<sup>High</sup> の細胞として同定される。aPKCλ cKO マウスでは、CD34<sup>High</sup>α6-integrin<sup>High</sup> 細胞が減少し、しかも加齢とともに減少が顕著になることがわかった<sup>23,24</sup>。

一般に幹細胞は bromodeoxyuridine (BrdU) で標識すると、標識が長く留まるのが特徴であり、label-retaining cell (LRC) と呼ばれる。生後2週目にマウスを BrdU で標識し、50日後に調べてみると、コントロールマウスではバルジ領域に LRC が検出できたのに対し、aPKCλ cKO マウスのバルジ領域では LRC は検出されず、毛包幹細胞が消失していることがわかった<sup>23,24</sup>。

(3) aPKCλ による毛包幹細胞の休眠状態の制御

毛包幹細胞の大部分は通常休眠状態 (quiescence) にある。一般に、幹細胞の一部が休眠し「リザーブ状態」にあるからこそ、組織の一部が欠損しても「リザーブ状態」から覚め活性化した幹細胞が組織の再生に対応できる。上述のように、aPKCλ cKO マウスは、毛

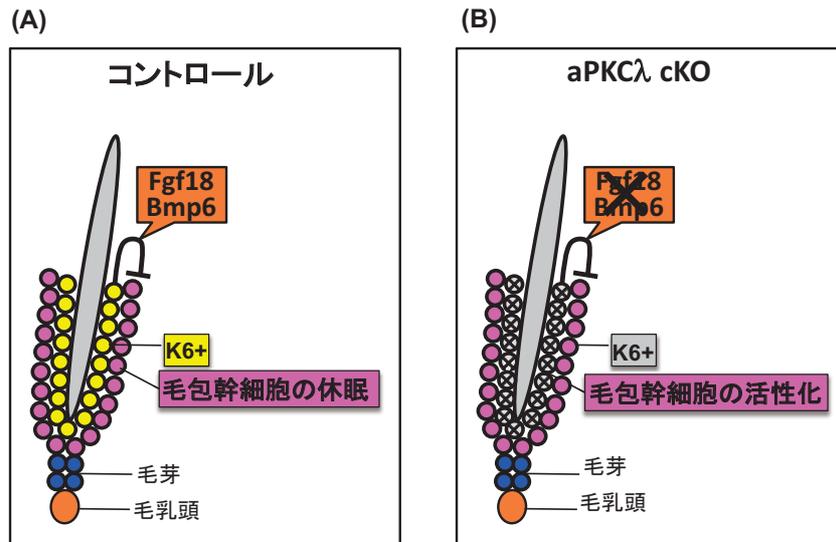


図5 aPKC $\lambda$  cKO マウスの脱毛メカニズム

(A) コントロールマウスでは、K6 陽性細胞から分泌される Fgf18, および Bmp6 により毛包幹細胞の休眠状態が維持されている。(B) aPKC $\lambda$  cKO マウスでは、Fgf18, および Bmp6 の発現が低下するため、毛包幹細胞の休眠状態が破綻し常に活性化された状態となる。その結果、毛包幹細胞が徐々に枯渇するため、脱毛をきたす。

周期が異常になり成長期が持続していること、毛包幹細胞が徐々に枯渇することから、毛包幹細胞の休眠状態を調べた。毛包幹細胞の休眠状態の維持は、毛包のバルジ領域の内層に存在する keratin6 (K6) 陽性細胞から分泌される Fgf18 と Bmp6 によって維持されると考えられている (図 5A)<sup>39</sup>。そこで、aPKC $\lambda$  cKO マウスの Fgf18, および Bmp6 の発現を調べたところ、定量的 PCR, 免疫組織化学染色いずれにおいても両者の発現が著しく低下しており、aPKC $\lambda$  cKO マウスでは毛包幹細胞の休眠状態が破綻していることがわかった (図 5B)<sup>23</sup>。以上より、aPKC $\lambda$  cKO マウスでは、aPKC $\lambda$  の欠損により、毛包幹細胞の休眠状態を維持する Fgf18, Bmp6 の発現が抑制される。そのため毛包幹細胞の休眠状態が破綻し、毛包幹細胞は常に活性化された状態になり、毛包の成長期が持続する。その結果、次第に毛包幹細胞が枯渇し、脱毛にいたると考えられた<sup>23</sup>。

## II. aPKC と創傷治癒

### (1) aPKC $\lambda$ 欠損マウスにおける創傷治癒の遅延

創傷治癒時には、傷周囲の毛包に存在する幹細胞や前駆細胞 (progenitor cell) が創傷部に移動して、表皮細胞に分化し、再上皮化を促すことが知られている<sup>40</sup>。バルジにある K15 陽性細胞は創傷部に移動して、一時的な再上皮化に関与する<sup>41</sup>。一方、峽部に存在する Lgr6 陽性細胞と漏斗部に存在する Lrig1 陽性

細胞は、長期的な再上皮化に関与する。私たちは aPKC $\lambda$  cKO マウスでは、毛包幹細胞が徐々に枯渇するため、傷の周りの毛包から幹細胞が供給されず、創傷治癒が異常をきたすのではないかと考えた。

図 6 にマウスを使った創傷治癒実験の結果を示す。7~8 週齢のマウスの背中の皮膚に、15 mm 四方の皮膚欠損創を作り創傷治癒過程を観察した。コントロールでは痂皮の脱落と上皮化が創傷後 3 週間までには完了したのに対し、aPKC $\lambda$  cKO マウスでは、痂皮の脱落が遅れ、3 週間を過ぎても上皮化が完了しなかった。創傷面積を計測すると、aPKC $\lambda$  cKO マウスでは、コントロールと比べて約 1.7 倍、有意に大きかった。一方、aPKC $\zeta$  KO マウスでは、創傷治癒の遅れはなく、創傷面積もコントロールと有意差がなかった<sup>26</sup>。

### (2) aPKC と細胞移動

創傷治癒が遅れる原因としては、傷周囲の細胞の増殖異常と移動障害の 2 つの可能性が考えられる。aPKC $\lambda$  cKO マウスの傷の周りの組織を BrdU で染色すると、コントロールよりも表皮の BrdU 陽性細胞が有意に増加していた<sup>26</sup>。また、変異マウスから表皮角化細胞を初代培養し、増殖能を調べたところ、aPKC $\lambda$  欠損細胞は、コントロールに比し高い増殖能を示したが、aPKC $\zeta$  欠損細胞はコントロールとほぼ差はなかった。以上より、aPKC $\lambda$  cKO マウスで創傷治癒が遅延するのは、細胞の増殖の異常によるものでないことがわかった<sup>26</sup>。



図6 aPKC $\lambda$  cKO マウスにおける創傷治癒の遅延  
創傷後 26 日目のマウス. aPKC $\lambda$  cKO マウスでは創傷治癒と収縮が遅延する.

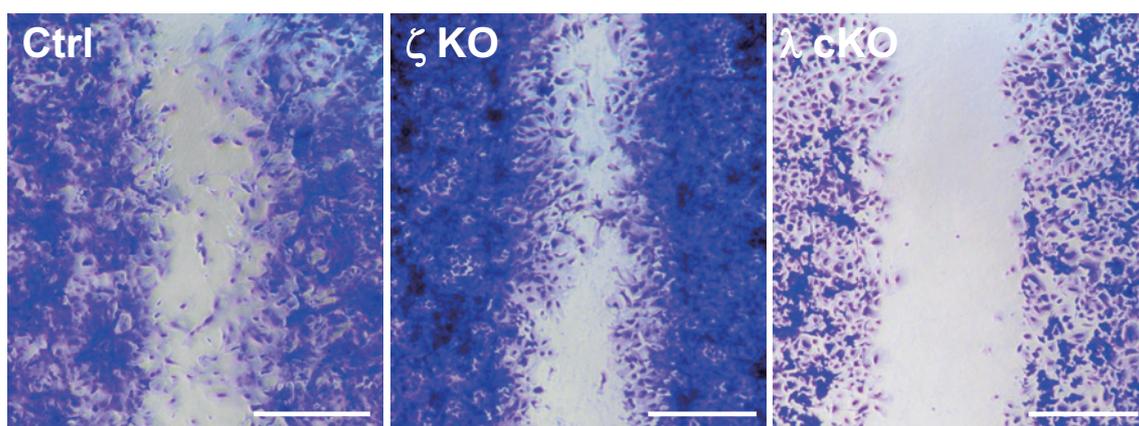


図7 培養表皮角化細胞を用いた創傷治癒実験  
生直後のマウスから採取した表皮角化細胞を初代培養し、コンフルエントになったところでチップで人工的に傷をつくり、48 時間後に傷の埋まり具合を観察した. Ctrl, コントロール.

次に細胞移動について検討した. 初代培養した表皮角化細胞がコンフルエントに達したところで、ディッシュにチップで傷をつける創傷治癒実験を行ったところ、コントロールと aPKC $\zeta$  欠損細胞では傷の中央に向かって細胞が移動し、傷が埋まってきているのに対して、aPKC $\lambda$  欠損細胞では、細胞の移動が少なく傷もほとんど埋まらなかった (図7). 傷が埋まった面積を測定したところ、aPKC $\lambda$  欠損細胞ではコントロールの 50% 未満だったのに対し、aPKC $\zeta$  欠損細胞ではコントロールと有意差はなかった<sup>26</sup>.

### (3) aPKC $\lambda$ による細胞移動の制御

一般に創傷治癒時には、傷に接している細胞は、傷の方向に向かって突起を伸ばして移動していく. この時ゴルジ体も傷の方向に再配列する (Golgi reorientation) ことが知られている<sup>42</sup> (図8). 創傷治癒時の aPKC 欠損細胞の動態を詳しく観察したところ、コントロールと aPKC $\zeta$  欠損細胞では、細胞突起が傷の方向に向かって一方向に伸び、ゴルジ体も傷の方向に再配列する傾向がみられた. 一方、aPKC $\lambda$  欠損細胞では、細胞の伸展がみられず、突起の方向、ゴ

ルジ体の再配列の方向は、傷の方向と関係なく、ランダム化していることがわかった<sup>26</sup>. 免疫プロットでは、aPKC $\lambda$  欠損角化細胞で Par6 $\beta$  の発現が低下しており、aPKC $\lambda$  が欠損することにより aPKC-PAR 複合体が不安定化し、極性が失われることが示唆された<sup>26</sup>.

以上の結果より、aPKC $\lambda$  は創傷治癒時に、細胞移動の極性を制御することがわかった. ラット培養アストロサイトを用いた *in vitro* の創傷治癒実験では、aPKC $\lambda$  より aPKC $\zeta$  が創傷治癒に重要と報告されている<sup>43</sup>. しかし、実際の創傷治癒過程により近い、表皮角化細胞を用いた私たちの実験の結果から、aPKC $\zeta$  より aPKC $\lambda$  が創傷治癒時の極性を制御していると考えられた.

### まとめ

1. 細胞極性制御因子である aPKC $\lambda$  は毛包幹細胞の維持に必須である.
2. aPKC $\lambda$  は創傷治癒時に表皮細胞が移動する方向を制御している.

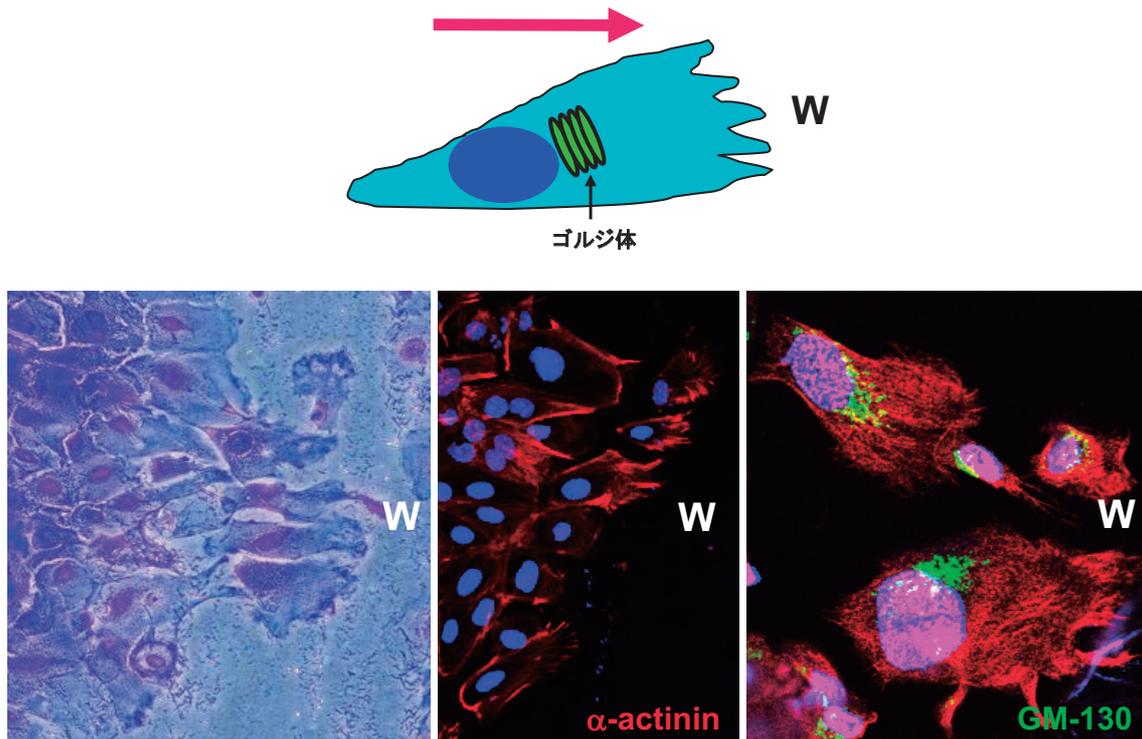


図8 創傷治癒時の細胞突起の伸長とゴルジ体の再配列  
創傷治癒時、傷に面した細胞は傷の方向に向かって細胞突起を伸ばして移動する。この時、ゴルジ体も傷の方向に再配列する。 $\alpha$ -actininは細胞突起、GM-130はゴルジ体のマーカー。W, wound.

3. 2つある aPKC 分子種のうち、上述の2つの機能において主要な役割を果たしているのは、aPKC $\zeta$ ではなく、aPKC $\lambda$ である。

#### 文 献

- Kulukian A, Fuchs E: Spindle orientation and epidermal morphogenesis. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2013; 368: 20130016.
- Suzuki A, Ohno S: The PAR-aPKC system: lessons in polarity. *J Cell Sci* 2006; 119: 979-987.
- Nishizuka Y: Protein kinase C and lipid signaling for sustained cellular responses. *FASEB J* 1995; 9: 484-496.
- Ohno S, Nishizuka Y: Protein kinase C isotypes and their specific functions: prologue. *J Biochem* 2002; 132: 509-511.
- Steinberg SF: Structural basis of protein kinase C isoform function. *Physiol Rev* 2008; 88: 1341-1378.
- Castagna M, Takai Y, Kaibuchi K, et al: Direct activation of calcium-activated, phospholipid-dependent protein kinase by tumor-promoting phorbol esters. *J Biol Chem* 1982; 257: 7847-7851.
- Ono Y, Fujii T, Ogitat K, et al: Protein kinase C subspecies from rat brain: Its structure, expression, and properties. *Biochemistry* 1989; 86: 3099-3103.
- Akimoto K, Mizuno K, Osada SI, et al: A new member of the third class in the protein kinase C family, PKC  $\lambda$ , expressed dominantly in an undifferentiated mouse embryonal carcinoma cell line and also in many tissues and cells. *J Biol Chem* 1994; 269: 12677-12683.
- Lechler T, Fuchs E: Asymmetric cell divisions promote stratification and differentiation of mammalian skin. *Nature* 2005; 437: 275-280.
- Williams SE, Beronja S, Pasolli HA, Fuchs E: Asymmetric cell divisions promote Notch-dependent epidermal differentiation. *Nature* 2011; 470: 353-358.
- Kemphues KJ, Priess JR, Morton DG, Cheng NS: Identification of genes required for cytoplasmic localization in early *C. elegans* embryos. *Cell* 1988; 52: 311-320.
- Kemphues K: PARsing embryonic polarity. *Cell* 2000; 101: 345-348.
- Izumi Y, Hirose T, Tamai Y, et al: An atypical PKC directly associates and colocalizes at the epithelial tight junction with ASIP, a mammalian homologue of *Caenorhabditis elegans* polarity protein PAR-3. *J Cell Biol* 1998; 143: 95-106.
- Watts JL, Etemad-Moghadam B, Guo S, et al: par-6, a gene involved in the establishment of asymmetry in early *C. elegans* embryos, mediates the asymmetric localization of PAR-3. *Development* 1996; 122: 3133-3140.
- Tabuse Y, Izumi Y, Piano F, et al: Atypical protein kinase C cooperates with PAR-3 to establish embryonic polarity in *Caenorhabditis elegans*. *Development* 1998; 125: 3607-3614.
- Suzuki A, Yamanaka T, Hirose T, et al: Atypical protein kinase C is involved in the evolutionarily conserved par protein complex and plays a critical role in establishing epithelia-specific junctional structures. *J Cell Biol* 2001; 152: 1183-1196.

17. Moscat J, Diaz-Meco MT, Albert A, Campuzano S: Cell signaling and function organized by PB1 domain interactions. *Mol Cell* 2006; 23: 631-640.
18. Lin D, Edwards AS, Fawcett JP, et al.: A mammalian PAR-3-PAR-6 complex implicated in Cdc42/Rac1 and aPKC signalling and cell polarity. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 540-547.
19. Yamanaka T, Horikoshi Y, Suzuki A, et al.: PAR-6 regulates aPKC activity in a novel way and mediates cell-cell contact-induced formation of the epithelial junctional complex. *Genes Cells* 2001; 6: 721-731.
20. Goldstein B, Macara IG: The PAR Proteins: Fundamental Players in Animal Cell Polarization. *Dev Cell* 2007; 13: 609-622.
21. Rosse C, Linch M, Kermorgant S, et al.: PKC and the control of localized signal dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; 11: 103-112.
22. Helfrich I, Schmitz A, Zigrino P, et al.: Role of aPKC isoforms and their binding partners Par3 and Par6 in epidermal barrier formation. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 782-791.
23. Osada S-I, Minematsu N, Oda F, et al.: Atypical protein kinase C isoform, aPKC $\lambda$ , is essential for maintaining hair follicle stem cell quiescence. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 2584-2592.
24. Niessen MT, Scott J, Zielinski JG, et al.: Apkcy controls epidermal homeostasis and stemcell fate through regulation of division orientation. *J Cell Biol* 2013; 202: 887-900.
25. Müller-Röver S, Handjiski B, van der Veen C, et al.: A comprehensive guide for the accurate classification of murine hair follicles in distinct hair cycle stages. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 3-15.
26. Noguchi N, Hirose T, Suzuki T, et al.: Atypical protein kinase C isoforms differentially regulate directional keratinocyte migration during wound healing. *J Dermatol Sci* 2019; 1-8.
27. Cotsarelis G, Sun TT, Lavker RM: Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis. *Cell* 1990; 61: 1329-1237.
28. Taylor G, Lehrer MS, Jensen PJ, et al.: Involvement of follicular stem cells in forming not only the follicle but also the epidermis. *Cell* 2000; 102: 451-461.
29. Trempus CS, Morris RJ, Ehinger M, et al.: CD34 expression by hair follicle stem cells is required for skin tumor development in mice. *Cancer Res* 2007; 67: 4173-4181.
30. Nowak JA, Polak L, Pasolli HA, Fuchs E: Hair follicle stem cells are specified and function in early skin morphogenesis. *Cell Stem Cell* 2008; 3: 33-43.
31. Vidal VP, Chaboissier MC, Lützkendorf S, et al.: Sox9 is essential for outer root sheath differentiation and the formation of the hair stem cell compartment. *Curr Biol* 2005; 15: 1340-1351.
32. Mardaryev AN, Meier N, Poterlowicz K, et al.: Lhx2 differentially regulates Sox9, Tcf4 and Lgr5 in hair follicle stem cells to promote epidermal regeneration after injury. *Development* 2011; 138: 4843-4852.
33. Rhee H, Polak L, Fuchs E: Lhx2 maintains stem cell character in hair follicles. *Science* 2006; 312: 1946-1949.
34. Horsley V, Aliprantis AO, Polak L, et al.: NFATc1 balances quiescence and proliferation of skin stem cells. *Cell* 2008; 132: 299-310.
35. Merrill BJ, Gat U, DasGupta R, Fuchs E: Tcf3 and Lef1 regulate lineage differentiation of multipotent stem cells in skin. *Genes Dev* 2001; 15: 1688-1705.
36. Snippert HJ, Haegebarth A, Kasper M, et al.: Lgr6 Marks Stem Cells in the Hair Follicle That Generate All Cell Lineages of the Skin. *Science* 2010; 327: 1385-1389.
37. Jensen KB, Collins CA, Nascimento E, et al.: Lrig1 expression defines a distinct multipotent stem cell population in mammalian epidermis. *Cell Stem Cell* 2009; 4: 427-439.
38. Jaks V, Barker N, Kasper M, et al.: Lgr5 marks cycling, yet long-lived, hair follicle stem cells. *Nat Genet* 2008; 40: 1291-1299.
39. Hsu YC, Pasolli HA, Fuchs E: Dynamics between stem cells, niche, and progeny in the hair follicle. *Cell* 2011; 144: 92-105.
40. Takeo M, Lee W, Ito M: Wound healing and skin regeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5: a023267.
41. Ito M, Liu Y, Yang Z, et al.: Stem cells in the hair follicle bulge contribute to wound repair but not to homeostasis of the epidermis. *Nat Med* 2005; 11: 1351-1354.
42. Etienne-Manneville S, Hall A: Cdc42 regulates GSK-3 b and adenomatous polyposis coli to control cell polarity. *Nature* 2003; 421: 753-756.
43. Etienne-Manneville S, Hall A: Integrin-mediated activation of Cdc42 controls cell polarity in migrating astrocytes through PKC $\zeta$ . *Cell* 2001; 106: 489-498.

(受付：2020年4月21日)

(受理：2020年5月27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、頒布を行うことが出来る。

## 早産の予防と管理

林 昌子

日本医科大学多摩永山病院女性診療科・産科

### Prevention and Management of Preterm Birth

Masako Hayashi

Department Obstetrics and Gynecology, Nippon Medical School

#### Abstract

Spontaneous preterm birth is a syndrome caused by infection, inflammation, ischemia, or bleeding and its mechanisms are largely unexplored. Strategies to prevent preterm birth include avoiding risk factors as much as possible and medications such as tocolytics. The main risk factors for preterm birth include a history of preterm birth, shortened cervical length, history of cervical surgery, pre-pregnancy weight loss, poor weight gain during pregnancy, and smoking. Typical tocolytics include ritodrine hydrochloride and magnesium sulfate. The use of continuous infusion of low-dose ritodrine hydrochloride is more frequent in Japan than in the United States (US) and in Europe. Ritodrine hydrochloride has been used in relatively large quantities and on a short-term basis in the US and in Europe. A number of randomized controlled trials (RCTs) have been performed regarding the large quantities and the short-term methods frequently employed in the US and in Europe. They showed that ritodrine hydrochloride had limited efficacy and many side effects, which led to the limited use of ritodrine hydrochloride and beta-stimulants in the US and in Europe. RCTs have not been performed regarding low-dose continuous infusions frequently employed in Japan. Hence, the evidence for this method has not been established. In recent years, the use of ritodrine hydrochloride has decreased substantially in Japan due to the restrictions on the use of beta-stimulants in the United States and in Europe. In addition, progesterone administration has been established in other countries as a method of preventing preterm birth in cases of shortening of the cervical length, and it is being considered in Japan.

The treatment methods prevalent in Japan differ in some aspects from those in Europe and in the US. The lower preterm birth rate in Japan compared to other countries suggests that this difference in treatment methods may be justified. Recent studies have shown that progesterone significantly reduces preterm birth rates. Its indications in Japan should be carefully considered for its appropriate use. More research should be conducted to reduce preterm births in the future.

(日本医科大学医学会雑誌 2020; 16: 138-143)

**Key words:** preterm birth, progesterone, risk factors, ritodrine, tocolytics

---

Correspondence to Masako Hayashi, PhD, Tama-Nagayama Hospital, Nippon Medical School, 1-7-1 Nagayama, Tama, Tokyo 206-8512, Japan

E-mail: hayashi@nms.ac.jp

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

## はじめに

1980年代以降、医療技術の向上により、周産期予後は著しく改善した。しかし、それにもかかわらず、早産率に明らかな減少の兆しはない。自然早産は、感染、炎症、虚血や出血などを原因とする症候群のように考えられており、自然早産発生のメカニズムはほとんど解明されていない。そこで、早産を予防するために、リスク因子を可能な限り避ける方法や子宮収縮を抑制する治療などが行われている。本稿では主に早産のリスク因子と薬物治療について、本邦の治療の特徴も含めて述べる。

## 早産のリスク因子

早産のリスク因子は多岐にわたる(表1)。その中で最も強いリスク因子とされるのは早産の既往である。前回2回の分娩後の次の妊娠について、既往が正期産/正期産の場合早産率は約4%、早産/正期産の場合12%、正期産/早産の場合は23%、早産/早産の場合には32%の早産率であり、既往早産が多いほど、また最近に早産している場合に早産率が高い<sup>1</sup>。また、複数の大規模なデータベースを用いた報告によれば、前回妊娠時の早産の週数が早いほど37週未満の早産率が高く、37週未満の早産でリスクが約3倍、35週未満で4~6倍、32週未満で6倍、28週未満の早産では約10倍まで増加する<sup>2-5</sup>。

単胎妊娠の妊婦の頸管長を検討した研究の結果では、妊娠24週頃に計測した頸管長が短いと早産率が高くなる。頸管長40mm以上の妊婦と比較して、頸管長20~24mmでは相対リスクが約9倍、12mmで約14倍(早産は33%)に上昇する<sup>6</sup>。

子宮頸部の円錐切除術の既往も早産のリスクとなる。コールドナイフ法による円錐切除術後の場合、円

錐切除術を受けていない妊婦と比較して約2~5倍のリスク上昇が報告されている<sup>7</sup>。

妊娠前やせ(BMI<18.5)の妊婦は早産の割合が高く<sup>8,9</sup>、さらに、妊娠前の体格に関わらず、妊娠中に適正な体重増加が得られない場合に早産率は高くなる<sup>10,11</sup>。従って、妊娠前やせや標準体重の場合は適正な体重増加が重要である。一方で妊娠前肥満の場合は妊娠中体重増加量に関わらず妊娠合併症の発症率が高く、さらに、体重増加量が大きいと妊娠高血圧症候群発症頻度や帝王切開率が上昇することはよく知られており、個別の判断が必要である。

筋腫合併妊娠では筋腫のない妊婦と比較して早産のリスクは1.5倍とのメタアナリシスがある<sup>12</sup>。また、本邦の報告で、妊娠前半に子宮筋腫を指摘された102人の妊婦の検討では、直径が6cmを超える筋腫を有する場合(n=51)の早産率は24%(12例)に対し、6cm以下の筋腫では0%(0例)であり<sup>13</sup>、筋腫の合併は早産リスクとなり得るが、妊娠前半に6cmより小さい筋腫では早産の可能性は低いと解釈してよいと思われる。

喫煙により妊娠32週以前の早産率は1.3~2.5倍上昇する<sup>14-20</sup>。喫煙が早産を増加させるメカニズムは明らかではないが、タバコの煙には3,000を超える化学物質が含まれるとされ、そのほとんどの生物学的効果は不明である<sup>21</sup>。含有される化学物質中、ニコチンと一酸化炭素については強力な血管収縮剤であり、胎盤の障害と子宮胎盤の血流の減少に関連し、早産に関連するとされる。また喫煙は全身性炎症反応にも関連しており、その経路を通じて自然早産を増加させる可能性がある<sup>22,23</sup>。早産率は喫煙量に比例して増加するが、禁煙により早産リスクが下げられ、禁煙時期が初期であるほど、早産リスクは低下する<sup>20</sup>。

カフェイン摂取と早産の関連に関するエビデンスの高い研究は存在しない<sup>24</sup>。一方でコーヒー摂取量が多いとpregnancy lossが増加するという報告<sup>25,26</sup>もあり、多量のカフェイン摂取は避けるべきであろう。

エタノールは子宮収縮抑制剤として使用されていた時期も存在するが、その後の研究報告により、エタノールを使用しても他の子宮収縮抑制剤やプラセボと比較して早産を減少させず<sup>27</sup>、現在は早産の治療のためにエタノールを使用することはない。妊娠中の多量のアルコール(最大18g/日)摂取では、アルコール消費が多いほど統計的に有意に早産率が上昇する<sup>28</sup>。一方で妊娠中にアルコールを摂取した場合、用量に関連なく「胎児性アルコール症候群」や「胎児性アルコール

表1 早産の主なリスク因子

医学的背景	早産の既往、子宮頸管異常、やせ、肥満、遺伝的因子、不妊症、多産婦、多胎妊娠、未受診妊婦、高血圧、糖尿病、心疾患、慢性疾患、尿路感染症、ストレス
社会的背景	18歳未満、高齢初産、低学歴、低所得、白人以外の人種、未婚、重労働、家庭内暴力
嗜好	喫煙、薬物

効果」と呼ばれるアルコール摂取関連の胎児異常や発達障害を発症することがあるため、アルコール摂取は避けるべきである<sup>29</sup>。

労働と早産についての明確なエビデンスはまだ無い。重いものを扱う場合または繰り返して、持ち上げたり運んだりする仕事や肉体的労働、または著しい身体運動を要する仕事や3時間以上立位の労働、シフト制または夜勤労働が、比較的低い確率ではあるが有意に早産率を上昇させる<sup>30,31</sup>。一方で長時間労働については、長時間労働(>39時間/週)が早産率に関わらないという報告<sup>30</sup>と、55時間以上/週働いた場合には40時間働く人と比較して、早産率が上昇するという報告がある<sup>31</sup>。

早産予防のためには上記のリスク因子のうち避けられるものを避け、避けられないリスク因子を有する妊婦について、診察をより頻回に行うなど慎重に管理する方策が取られている。

### 切迫早産の治療

切迫早産の定義は「妊娠22週0日から妊娠36週6日までの妊娠中に、規則的な子宮収縮が認められ、かつ子宮頸管の開大度・展退度に進行が認められる場合、あるいは初回の診察で子宮頸管の開大が2cm以上となっているなど、早産となる危険性が高いと考えられる状態をいう」である<sup>32</sup>。しかし本邦ではほとんどの施設で定義を満たす状態の前に医療介入を行っている。すなわち、子宮頸管長の短縮のみの場合や、子宮収縮のみで子宮頸管に変化が無くても、切迫早産として管理されることが多い。治療には子宮収縮抑制剤の使用が考慮される。また、感染が疑われる場合には娩出時期の考慮とともに抗菌薬も投与される。安静管理も頻用される管理であるが、近年のメタアナリシスによれば、1,266人の妊婦について自宅安静にした群と、プラセボ投与または介入なしの群で比較した結果、安静群と対照群で早産率に差は認められていない(7.9% vs. 8.5% RR 0.92 95% CI 0.62~1.37)。しかし、リスク因子の項目で述べたように、長時間立位や重労働が早産を増加させる可能性、母体の疲労により子宮収縮が増加するなどの経験や、状況悪化時の対応のしやすさ等に基づき、多くの施設で外来または入院で安静管理が行われている。

### 本邦と欧米の子宮収縮抑制剤使用法の違い

本邦では古くは非選択的β受容体刺激薬であるイ

ソクスプリン(ズファジラン<sup>®</sup>)や、β2受容体刺激薬であるテルブタリン(ブリカニール<sup>®</sup>:適応外使用)などが子宮収縮抑制剤として用いられていた。その後1986年に同じくβ2受容体刺激薬の塩酸リトドリン(ウテメリン<sup>®</sup>)が保健適応となり、そして2006年に硫酸マグネシウム(マグセント<sup>®</sup>)が「切迫早産」への保健適応追加となった。現在、塩酸リトドリンは本邦で最も切迫早産治療に使用されている薬剤の一つであり、長期の持続点滴で使用することが多い。

塩酸リトドリンが切迫早産治療薬として開発された頃、米国では塩酸リトドリンを長時間投与するとβ受容体のdown regulationが起こるという薬物動態理論をもとに、短期間(約1日)で投与を終了するプロトコルが採用されていた。その後塩酸リトドリンが本邦でも使用されるのだが、その頃本邦では切迫早産の治療法としてテルブタリンの維持療法が紹介され、国内で広まっていた。まだEBMという概念が普及していないその頃、塩酸リトドリンは、テルブタリンと同様に持続点滴で使用する方法で広まった。その結果、本邦と海外での塩酸リトドリンの使用法に乖離が起こった。すなわち、海外では短期間で投与を終了する使用法が一般的に、そして本邦では長期にわたる持続点滴での使用が主流となった。

欧米ではその後多くの治療についてRCT等での検証が行われた。Cochrane Database Syst Revでβ刺激薬とプラセボを比較した1,367人の妊婦を含む12のRCTをメタ解析した結果、β刺激薬は48時間以内に早産で出産する女性の数を減少させ(RR)0.68, 95%信頼区間(CI)0.53~0.88, 10試験, 1,209人)、7日以内の出産も減少した(平均RR 0.80; 95%信頼区間(CI)0.65~0.98, 5試験, 911人)。しかし、妊娠37週未満の早産の減少は認められず(RR 0.95; 95%CI 0.88~1.03, 10試験, 1,212人)、周産期死亡や新生児死亡、呼吸窮迫症候群に対する有用性も認められなかった。さらに母体の胸痛、呼吸困難、動悸、振戦、頭痛、低カリウム血症、高血糖、吐き気・嘔吐、鼻づまり、胎児の頻脈などの副作用が有意に増加していた<sup>33</sup>。このように、多くのRCTで塩酸リトドリンの効果は限定的で、副作用が多いという結果が示された。しかしながら、このようにして欧米で検討された塩酸リトドリンの使用法は、本邦で頻用される低用量維持の静脈点滴法ではなかった。本邦で行われているような使用法に対するRCTは行われず、したがって、エビデンスも確立されていない状況である。

リトドリンに関する複数の研究の結果を受け、2013年10月に欧州医薬品庁(European Medicines

Agency) は高容量の短時間作用型  $\beta$  刺激薬を長期間投与した場合に母体と胎児の両方に肺水腫, 心不全, 不整脈等の重篤な心血管障害を与える可能性があるため, 子宮収縮抑制のための短時間作用型  $\beta$  刺激薬の使用期間を最大 48 時間までとする通知を発表した<sup>34</sup>. さらに 2011 年には米国 FDA が塩酸リトドリンを米国で販売中止とした上で, 子宮収縮抑制薬として使用されていたテルブタリンに対しても予防的あるいは 72 時間を超えて長期間使用しないように警告を出している<sup>35</sup>. このような動きの結果, 欧米では  $\beta$  刺激薬の使用頻度は低く, 硫酸マグネシウムが子宮収縮抑制剤として頻用されている.

### 最近の切迫早産治療と今後の展望

本邦では塩酸リトドリンが切迫早産治療に頻用されているが, 欧米の動きを受け, その使用量は大幅に減ってきたように思われる. 近年では硫酸マグネシウムの使用とともに, 塩酸リトドリンに代わって, プロゲステロンやベッサリーによる治療が注目されている.

有効とされるプロゲステロン製剤とその使用方法は主に 2 種類ある. 天然のプロゲステロンを腔坐薬で用いる方法と, 人工的に合成されたホルモンであるカプロン酸ヒドロキシプロゲステロン (17-OHPC) を筋肉注射で用いる方法である. 最近の複数のメタアナリシスによれば, 妊娠 20 週~24 週に頸管長 25 mm 未満に短縮した症例や, 前回早産の症例に対し, プロゲステロン製剤の投与は早産率を下げる<sup>36-39</sup>. このような結果を受け, 海外ではプロゲステロン投与は前回早産や頸管長短縮症例の早産予防法として確立されてきている. 17-OHPC の場合, 海外で一般的に用いられる用量は 250 mg/週である. 本邦では 17-OHPC (プロゲデポー<sup>®</sup>) が切迫流早産に対し保険適応を有するが, その用量は 125 mg/週までである. プロゲステロン腔坐薬については, 200 mg を連日腔内投与する方法が一般的であるが, 本邦ではプロゲステロン製剤(ルテウム腔用坐剤 400 mg<sup>®</sup>) の適応症が生殖補助医療における黄体補充に限られており, 切迫早産治療には承認されていない.

ベッサリーによる治療は子宮頸管の軸を変更し, 子宮内容物の重量を子宮頸部にかからないようにし, さらに, 子宮頸管の開大を防ぎ, 上行感染を防ぐとされ, 切迫早産治療に用いられている. しかしベッサリーの有用性については意見の分かれるところ<sup>38,40-42</sup>であり, 今後の検討が待たれる.

### おわりに

本邦で浸透している治療方法は欧米と異なる点もあるが, 本邦の早産率が諸外国と比較して低いことを勘案すれば, 正当性はあるものと思われる. 近年のプロゲステロン製剤に関する検討の成績が良好であり, 本邦でも必要に応じて適切に使用できるよう, 保険適応等を検討されるべきである. 今後, 本邦の治療方法についても評価し, 早産の減少に向けさらに活発な研究が行われることを期待する.

### 文 献

1. Carr-Hill RA, Hall MH: The repetition of spontaneous preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 921-928.
2. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, et al.: The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1216-1221.
3. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Salihu HM, Vintzileos AM: Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 643-650.
4. Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, Leveno KJ: Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 379-385.
5. Kristensen J, Langhoff-Roos J, Kristensen FB: Implications of idiopathic preterm delivery for previous and subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 800-804.
6. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al.: The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med* 1996; 334: 567-572.
7. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, et al.: Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a1284.
8. Han Z, Mulla S, Beyene J, Liao G, McDonald SD, Knowledge Synthesis G: Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 65-101.
9. Girsan AI, Mayo JA, Carmichael SL, et al.: Women's prepregnancy underweight as a risk factor for preterm birth: a retrospective study. *BJOG* 2016; 123: 2001-2007.
10. Schieve LA, Cogswell ME, Scanlon KS, et al.: Prepregnancy body mass index and pregnancy weight gain: associations with preterm delivery. The NMIHS Collaborative Study Group. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 194-200.
11. Dietz PM, Callaghan WM, Cogswell ME, Morrow B, Ferre C, Schieve LA: Combined effects of

- pregnancy body mass index and weight gain during pregnancy on the risk of preterm delivery. *Epidemiology* 2006; 17: 170-177.
12. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY: Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 357-366.
  13. Koike T, Minakami H, Kosuge S, et al.: Uterine leiomyoma in pregnancy: its influence on obstetric performance. *J Obstet Gynaecol Res* 1999; 25: 309-313.
  14. McDonald AD, Armstrong BG, Sloan M: Cigarette, alcohol, and coffee consumption and prematurity. *Am J Public Health* 1992; 82: 87-90.
  15. Hefner LJ, Sherman CB, Speizer FE, Weiss ST: Clinical and environmental predictors of preterm labor. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 750-757.
  16. Li CQ, Windsor RA, Perkins L, Goldenberg RL, Lowe JB: The impact on infant birth weight and gestational age of cotinine-validated smoking reduction during pregnancy. *JAMA* 1993; 269: 1519-1524.
  17. Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, Graubard BI, Isotalo L: Effect of age, parity, and smoking on pregnancy outcome: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 16-21.
  18. Shiono PH, Klebanoff MA, Rhoads GG: Smoking and drinking during pregnancy. Their effects on preterm birth. *JAMA* 1986; 255: 82-84.
  19. Peacock JL, Bland JM, Anderson HR: Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol, and caffeine. *BMJ* 1995; 311: 531-535.
  20. Soneji S, Beltran-Sanchez H: Association of Maternal Cigarette Smoking and Smoking Cessation With Preterm Birth. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e192514.
  21. Benowitz NL, Dempsey DA, Goldenberg RL, et al.: The use of pharmacotherapies for smoking cessation during pregnancy. *Tob Control* 2000; 9: III91-III94.
  22. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, et al.: Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2167-2176.
  23. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM: Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1117-1119.
  24. Jahanfar S, Jaafar SH: Effects of restricted caffeine intake by mother on fetal, neonatal and pregnancy outcomes. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2015; CD006965.
  25. Li J, Zhao H, Song JM, Zhang J, Tang YL, Xin CM: A meta-analysis of risk of pregnancy loss and caffeine and coffee consumption during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 130: 116-122.
  26. Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J: Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ* 2017; 359: j5024.
  27. Haas DM, Morgan AM, Deans SJ, Schubert FP: Ethanol for preventing preterm birth in threatened preterm labor. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2015; CD011445.
  28. Patra J, Bakker R, Irving H, Jaddoe VW, Malini S, Rehm J: Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)-a systematic review and meta-analyses. *BJOG* 2011; 118: 1411-1421.
  29. Henderson J, Gray R, Brocklehurst P: Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome. *BJOG* 2007; 114: 243-252.
  30. Mozurkewich EL, Luke B, Avni M, Wolf FM: Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 623-635.
  31. Cai C, Vandermeer B, Khurana R, et al.: The impact of occupational activities during pregnancy on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019.
  32. 日本産科婦人科学会:産科婦人科用語集・用語解説集. 改訂第4版, 2018; 日本産科婦人科学会事務局 東京.
  33. Neilson JP, West HM, Dowswell T: Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2014; CD004352.
  34. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/short-acting-beta-agonists-article-31-referral-annex-ii\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/short-acting-beta-agonists-article-31-referral-annex-ii_en.pdf)
  35. The U.S. Food And Drug Administration(FDA): FDA Drug Safety Communication: New warnings against use of terbutaline to treat preterm labor 2011. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm243539.htm>
  36. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, et al.: Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 161-180.
  37. Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, et al.: Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219: 10-25.
  38. Jarde A, Lutsiv O, Beyene J, McDonald SD: Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. *BJOG* 2019; 126: 556-567.
  39. Jarde A, Lutsiv O, Park CK, et al.: Effectiveness of progesterone, cerclage and pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG* 2017; 124: 1176-1189.
  40. Saccone G, Ciardulli A, Xodo S, et al.: Cervical Pessary for Preventing Preterm Birth in Singleton Pregnancies With Short Cervical Length: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ultrasound Med* 2017; 36: 1535-1543.
  41. Jin XH, Li D, Huang LL: Cervical Pessary for Prevention of Preterm Birth: A Meta-Analysis. *Sci Rep* 2017; 7: 42560.
  42. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaidis KH: Cervical Pessary To Prevent Preterm Birth In

Asymptomatic High-Risk Women: A Systematic Review And Meta-Analysis. Am J Obstet Gynecol 2020.

(受付：2020年4月20日)

(受理：2020年5月27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。

## 臨床現場における薬剤師の役割 (7)

注射薬配合変化回避に向けた情報提供

近藤 匡慶 長野 槇彦 田杭 直哉 菅谷 量俊 高瀬 久光

日本医科大学多摩永山病院薬剤部

The Role of the Pharmacist in Clinical Settings  
Providing Information on Injectable Drug IncompatibilitiesMasayoshi Kondo, Makihiko Nagano, Naoya Tagui,  
Kazutoshi Sugaya and Hisamitsu Takase

Department of Pharmacy, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

## Abstract

Multiple intravenous drugs are often combined in the same tubing, syringe, or bottle, which greatly increases the risk of drug incompatibility. Providing information on avoiding drug incompatibilities is an important task for pharmacists and other medical staff. Techniques to avoid incompatibility include changing the administration schedule, flushing with normal saline before and after injection, and administering drugs by using separate lines. In our hospital, the drug information (DI) pharmacist uses ordering and departmental systems to provide information on avoiding drug incompatibilities when a physician prescribes an injection or a nurse prepares an injection based on a prescription. In addition, to avoid drug incompatibilities of continuous injectables, we developed a compatibility chart for 27 drugs. To facilitate its use by medical staff, the chart has been placed in injection preparation areas in each ward. In addition, the ward pharmacist checks and provides an appropriate intravenous line at the bedside. In conclusion, DI pharmacists should establish a system for avoiding drug incompatibilities, and drug infusion routes should be managed by ward pharmacists.

(日本医科大学医学会雑誌 2020; 16: 144-154)

**Key words:** pharmacist, compatibility chart, incompatibility

## はじめに

注射薬は単独での使用を想定し開発されているが、臨床現場では輸液バックや点滴投与ルート内で配合され投与される場合が多く、配合変化の危険性が存在する。配合変化とは、2種類以上の注射薬を配合するこ

とで生じる物理的・化学的反応であり、医薬品のpH変動や電解質による塩析・凝析による沈殿物の生成や、添加物である亜硫酸塩による力価の低下など引き起こし患者にとって不利益である<sup>1)</sup>。また、注射薬同士の配合変化だけでなく、ポリ塩化ビニル (Polyvinyl chloride : PVC) 製の輸液セットなど医療機器と医薬品との相互作用が報告されており、医療機器も含めた

Correspondence to Masayoshi Kondo, Department of Pharmacy, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital, 1-7-1 Nagayama, Tama, Tokyo 206-8512, Japan

E-mail: kondomasayoshi@nms.ac.jp

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

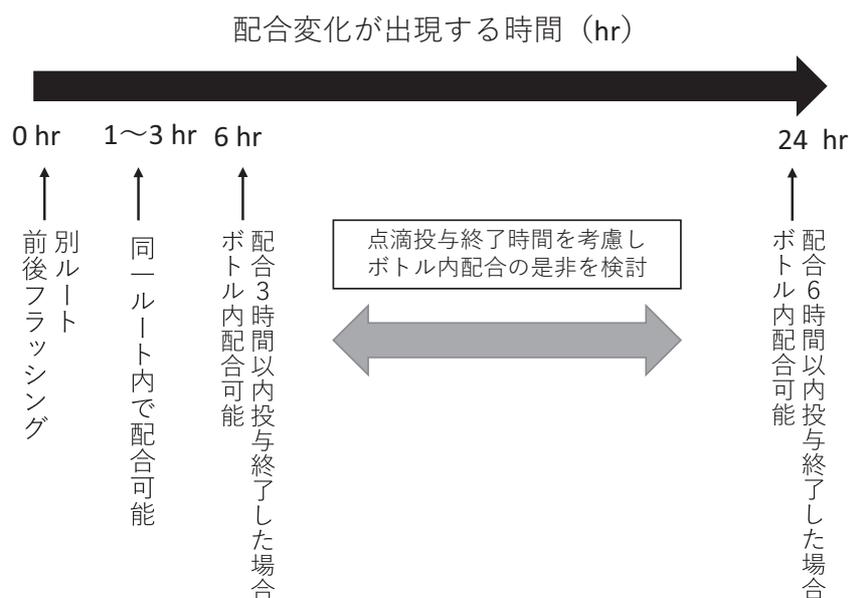


図1 注射薬配合変化の発現時期による配合変化回避方法  
文献1より一部改訂

点滴投与ルート管理が必要である<sup>2</sup>。

厚生労働科学研究にて公開された「医薬品の安全使用のための業務手順書」作成マニュアル（平成30年改訂版）<sup>3</sup>では、入院患者への医薬品使用に関して調剤の項に安定性および配合禁忌・配合変化の確認が記載され、調剤薬の病棟への受け渡しでは、薬剤師が注射薬の混合調製を直接行っていない場合には、薬剤師から看護師へ、配合禁忌・注意、配合手順、管理手順等についての情報提供を積極的に行うこととされている。また、配合変化の危険性が高い救急部門・集中治療室では、医薬品準備の項に適切な投与ルート選択（配合変化による力価低下やルート閉塞などの未然回避）が明記されている。加えて、厚生労働省は2007年に集中治療室（ICU）における安全管理について（報告書）<sup>4</sup>を公表し、薬剤師を集中治療室（Intensive Care Unit：ICU）における医薬品の管理責任者とし、薬剤投与の適切性の確認を行うことや配合禁忌等の最新情報を速やかに提供することが指針として示されており、薬剤師による配合変化を未然に防ぐための情報提供が期待されている。

本稿では、臨床現場での配合変化回避に向けた情報提供及び介入について、日本医科大学多摩永山病院（以下、当院）の実例を踏まえて考察する。

#### 注射薬配合変化の基準とその回避方法

配合変化の定義として、配合後24時間以内に物理的な外観変化を認めるもしくは配合した1種類以上の

成分が10%以上分解することとされている<sup>5</sup>。実臨床では、24時間以内に配合変化が生じる場合であっても、配合変化が生じる時間により配合方法を変更することで配合変化を回避している<sup>6,7</sup>。配合変化が生じる時間帯による配合変化の回避方法を図1に示す。

細胞外液、維持液及び中心静脈栄養（Total Parenteral Nutrition：TPN）製剤などの輸液と注射薬との配合では、配合直後に出現する場合は、点滴投与ルート内配合も含め配合不可である。点滴投与ルート内での配合を避けるため投与前後にフラッシングを実施することで配合変化の回避が可能である。点滴投与ルート内に残存する薬物を洗い流すためにはルート内容量の5～6倍の生理食塩水もしくは5%ブドウ糖液が必要であると報告されている<sup>8</sup>。点滴投与ルート内の配合可否の判断として配合1時間から3時間以内の配合変化の有無にて評価している報告があり<sup>16</sup>、後述する当院が作成した配合変化早見表における配合変化の判定は、安全性を考慮して配合3時間時点での配合変化の有無より判断している。経時的に配合変化が生じる場合は、点滴投与終了時間を考慮しボトル内配合を検討する必要があり、必要に応じてボトル内配合を避け、側管より点滴投与ルート内配合を検討する。

シリンジポンプを使用した持続注射薬の点滴投与ルート内配合には、特に注意が必要であり、持続注射薬の点滴投与ルート内でのフラッシングによる配合変化の回避は原則実施すべきではない。医薬品医療機器総合機構は、アドレナリン持続注射薬投与ルートから誤って50%ブドウ糖液20 mLを急速静脈注射にて実

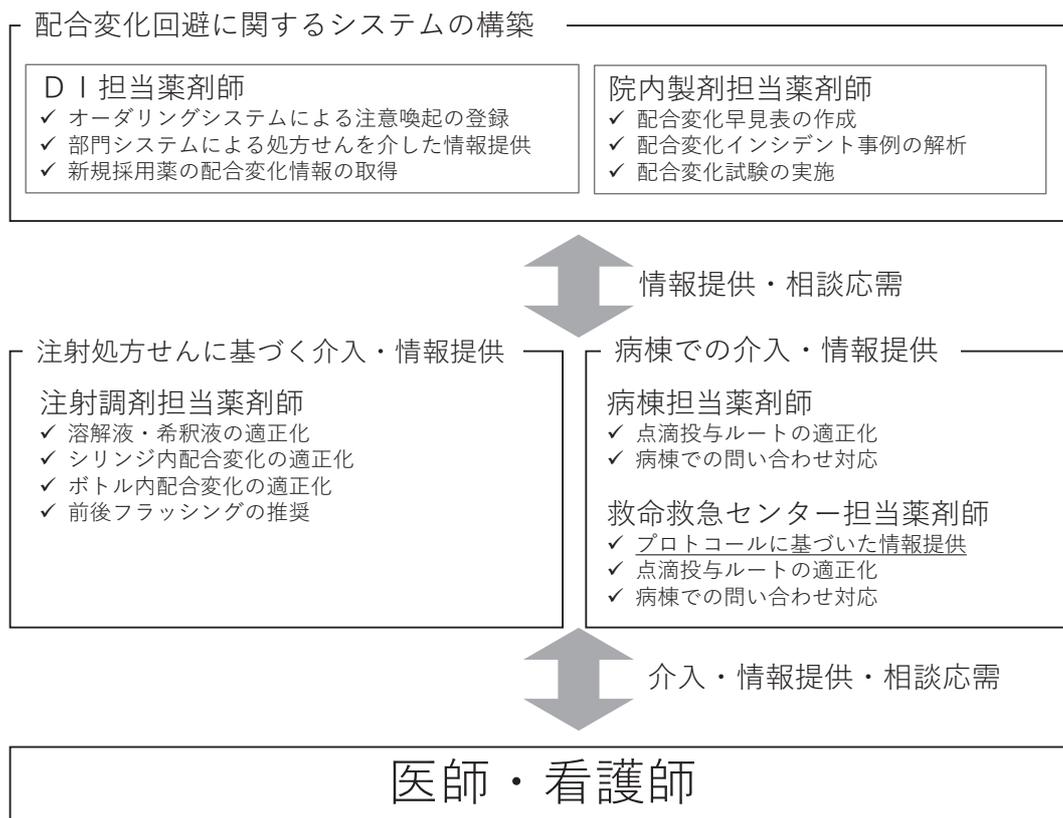


図2 当院薬剤部の配合変化に関する情報提供体制  
DI : Drug Information

施してしまい、点滴投与ルート内に残存したアドレナリンが急速投与されたことが原因で心室細動が出現した事例を紹介し注意喚起している<sup>9</sup>。そのため、持続注射薬を含んだ配合変化の回避方法は原則、別ルートで投与することであり、場合によってはマルチルーメン中心静脈カテーテルの使用も検討する。間欠注射薬同士の配合は、組み合わせが多岐にわたるため、配合変化試験が実施されていない場合も少なくない。そのため、可能な限り別々の時間帯で投与するなど点滴投与ルート内で配合しない投与スケジュール調整を検討する。

#### 配合変化を回避するための情報収集

配合変化を判断するための医薬品情報には、科学的根拠に基づく文献や開発元である製薬企業の提供する資料（配合変化早見表、インタビューフォームなど）が存在する。また、それらの情報を基に様々なデータベース（書籍もしくはWeb版）が存在する。代表的なデータベースとして、注射薬調剤監査マニュアル（注射薬調剤監査マニュアル編集委員会、エルゼビアジャパン）<sup>10</sup>、注射薬配合変化データ検索 2009（斎藤

真一、薬事新報社）<sup>6</sup>、注射剤の配合変化（福嶋豁行・森潔、エフ・コピエント・富士書院）<sup>11</sup>、Handbook on injectable drugs（American Society of Health-System Pharmacists）<sup>5</sup>及びStabilis<sup>®12</sup>などが存在する。しかしながら、各データベースによって情報及び記載方法が異なり、検索したデータベースにより、配合変化に関する情報提供内容に差異が生じる可能性がある。そのため、可能な限り様々なデータベースを事前に収集していく必要がある。

#### 医療スタッフへの情報提供

当院の配合変化の回避に向けた情報提供方法について図2に示す。当院では、配合変化回避に関わるシステムを構築する医薬品情報（Drug Information : DI）担当薬剤師及び院内製剤担当薬剤師と直接医療スタッフに情報提供を実施する注射調剤担当薬剤師、病棟担当薬剤師が中心となって配合変化回避に向けた情報提供を実施している。今回、配合変化回避に関わるシステムの概要、注射調剤担当薬剤師及び病棟担当薬剤師の関わりを示す。

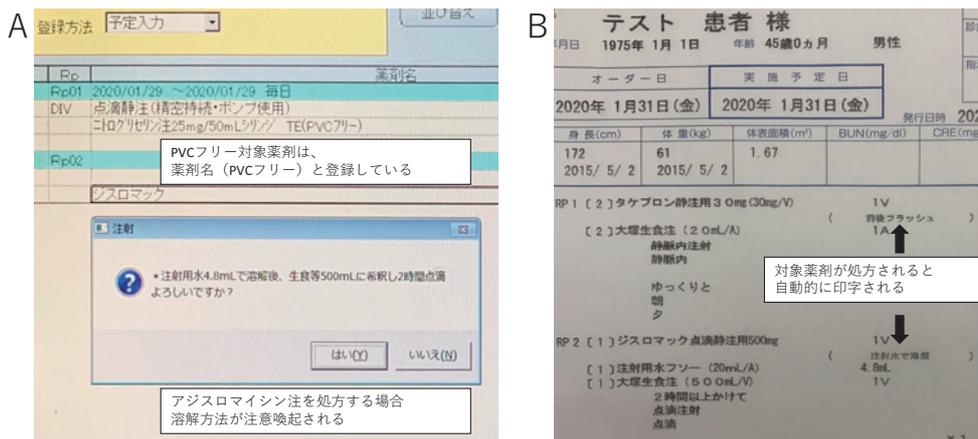


図3 オーダリングシステム及び部門システムを活用した情報提供  
 A：注射薬処方時の情報提供事例 B：注射処方せんでの情報提供事例  
 PVC：Polyvinyl chloride

### 1. オーダリングシステム及び部門システムを活用した情報提供

溶解液及び希釈液が限定されている薬剤や配合変化が多い薬剤などの情報はオーダリングシステム及び部門システムを活用し情報提供を実施している(図3)。例えば、アジスロマイシン注射薬は生理食塩液で溶解すると配合変化を起こすため、注射用水で溶解し投与することが添付文書に記載されている<sup>13</sup>。そのため、オーダリングシステムにてアジスロマイシン注射薬を処方する際に、注射用水で溶解するように注意喚起が表示されるようにオーダリングシステムに登録している(図3-A)。また、PVC製の点滴ルートを使用すると残存率が低下する薬剤に対しては、医薬品マスターを活用して注射薬名を「薬剤名(PVCフリー)」とし、オーダリング及び処方せんにPVCフリー製の点滴ルートで投与すべきことを情報提供している。

配合変化が多いランソプラゾール注射薬、オメプラゾール注射薬、プロムヘキシン注射薬やダプトマイシン注射薬などは、当院では、他剤と同一ルートで投与する場合には投与前後のフラッシングを義務化している。処方医師だけでなく、注射薬を主に投与する看護師に対して確実に注意喚起をするために、部門システムを活用し、対象注射薬が処方された場合、注射処方せんに「前後フラッシュ」が明記されるように登録している(図3-B)。同様に「注射用水で溶解」や「投与直前に溶解」など配合変化を避けるために必要な情報が部門システムを活用し、自動的に印字されるように設定している。DI担当薬剤師と注射担当薬剤師が連携し、オーダリングシステムもしくは部門システムを活用することで、より均一性及び確実性が高い配合変化回避に向けた情報提供が可能であると考える。

### 2. 持続注射薬の配合変化早見表による情報提供

当院では救命救急センター医師、看護師と対象薬剤を協議し、持続注射薬を中心に27薬剤の配合変化早見表を作成している(図4)。対象薬剤は五十音順に記載しており、記載事項として対象薬剤の配合可否に加えて対象薬剤の規格pH、安定域のpH、アミノ酸輸液もしくはTPN製剤との配合変化の有無及び特記事項としている。配合可否の判定には、配合変化関連書籍、インタビューフォーム、製薬企業作成の配合変化試験データを用い、配合不可は、配合変化試験濃度、配合変化出現時間を踏まえて設定した(表1)。作成した配合変化早見表は、各病棟に配布し注射調製エリアなどに掲示されている。

### 3. 配合変化事例におけるニカルジピン注射薬配合変化早見表の作成

当院では、ヴィーン<sup>®</sup>Dの側管よりニカルジピン持続注射薬を投与し点滴投与ルート内で配合変化が生じたインシデント事例があり、看護部より改善対策の依頼を受けた。ニカルジピン注射薬の液性はpH3.0~4.5であり、pHが高い薬剤との配合によって結晶が析出するため、配合変化のリスクが高い医薬品の一つである<sup>14</sup>。一方、末梢静脈での持続投与では静脈炎のリスクがあり、薬液濃度が危険因子であるため希釈投与を推奨されている<sup>15</sup>。そのため、静脈炎予防のために点滴投与ルート内で希釈することを目的に生理食塩液など輸液の側管よりニカルジピン注射薬を投与することがある<sup>16</sup>。そこで輸液とニカルジピン注射薬の配合変化早見表を作成し各病棟に配布し情報提供している(図5)。



### ニカルジピンの配合変化早見表

注意 pH5.19以上で白濁, できるだけ単独投与。PVCフリー使用すること。

～単独投与の場合～  
ニカルジピンによる細胞傷害性は暴露時間が6時間以上、濃度依存で報告されています。末梢から単独投与する場合は2倍以上、可能ならば5倍以上に希釈して投与することが望ましい。

～輸液と同一ラインで投与する場合～  
下記の配合変化表を参考にしてください。ソルデム1、ソルデム3A、グルアセト35はできるだけ避けてください。

分類	規格pH	輸液	ニカルジピン pH 3.0～4.5
ブドウ糖液	3.5～6.5	5%ブドウ糖	○
	4.0～6.0	マルトス10	○
細胞外液	4.5～8.0	生理食塩水	○
	3.5～6.5	ポタコールR	○
	5.9～6.2	フィジオ140	×
	6.8～7.8	ピカネイト	×
	6.5～7.5	ソリュージェンF※	×
	4.0～6.5 6.0～7.5	ヴィーンD ソルラクト	×
開始液	4.5～7.0	ソルデム1	△(やむを得ない場合はニカルジピンをハーフ以上に希釈し側管からなら○、原液混合×)
2号液	4.5～7.0	ソルデム2	×
	4.3～6.3	アクチット	○
維持液	4.7～5.3	グルアセト35※	△(やむを得ない場合はニカルジピンをハーフ以上に希釈し側管からなら○、原液混合×)
	5.0～6.5	ソルデム3A	△(やむを得ない場合はニカルジピンをハーフ以上に希釈し側管からなら○、原液混合×)
	4.3～6.3	アセテート3G	×
	5.0～6.5	ソルデム3AG	×
	5.7～6.5	ソリタックスH	×
末梢血流改善液	3.5～6.5	低分子デキストラン	○
アミノ酸	約6.7★	ビーフリード	×
	6.5～7.5	アミパレン	×
	6.5～7.5	キドミン	×
	5.5～6.5	ヒカリレバン※	×
TPN	4～5	ハイカリックRF	○
	4.5～5.5	フルカリック1号	○
	4.8～5.8	フルカリック2号	○
	約5.2★	エルネオパ1号	○
	約5.4★	エルネオパ2号	×
メイロン	7.0～8.5	メイロン8, 4%	×
その他	3.0～6.0	グリセリン果糖配合※	○

★混合時の平均実測値  
メーカー資料から検討(※は先発品メーカー資料参照)

H26 8月作成 薬剤部  
H30 4月 更新(第2版)

図5 ニカルジピン注射薬の配合変化早見表

トの確認は注射処方せんに点滴投与ルートの指示が明記されていることが少ないため、病棟担当薬剤師がベッドサイドにて確認することが多い。病棟担当薬剤師は、点滴投与ルート本数、投与経路(末梢静脈もしくは中心静脈)、持続注射薬の数など総合して推奨点滴投与ルートを情報提供するなど実践的な情報提供が求められている。また、医療スタッフより配合変化試験が実施されておらず「データなし」の組み合わせの配合可否について相談を受ける場合がしばしば存在する。筆者は、投与タイミングの変更、剤型の変更及び別ルートでの投与など可能な限り配合を避ける方法を提案している。やむを得ず配合可否を検討する場合

は、他の亜硫酸塩含有製剤との配合変化試験結果などの残存率低下に関する情報及び pH 変動試験結果などを参考に判断している。例えば、カルペリチドに存在するペプチド中のジスルフィド結合は亜硫酸イオンと反応し開裂される<sup>20</sup>。そのため、カルペリチドと亜硫酸塩含有製剤は配合変化試験未実施の場合でもカルペリチドの残存率低下を想定可能のため pH による予測に問題がない場合でも配合不可と判断している。

病棟担当薬剤師の中で特に救命救急センター担当薬剤師は、薬剤師による点滴投与ルートの変更を可能とした配合変化回避に向けたプロトコルを作成し、より実践的な情報提供を実施している。救命救急セン

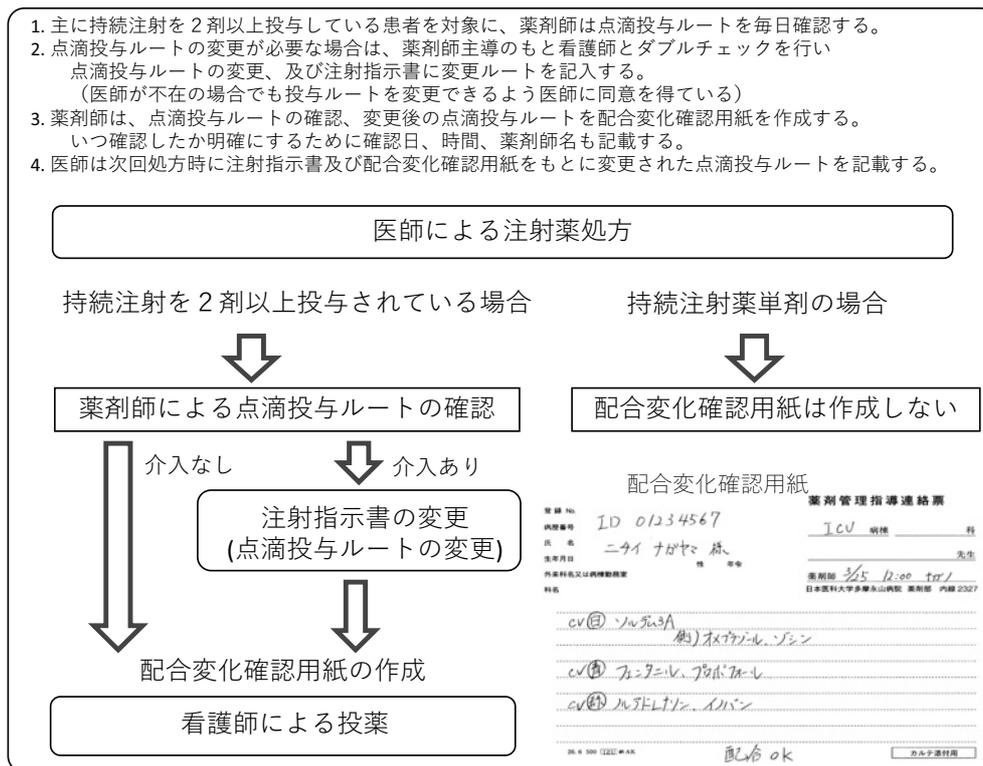


図6 救命救急センターにおける薬剤師による点滴投与ルート管理プロトコール

ター担当薬剤師による配合変化回避の取り組みについて有用性を評価したため併せて報告する。

#### 救命救急センター担当薬剤師による配合変化回避に向けたプロトコールによる介入及びその有用性

##### 背景

救命救急センターでは、重症度が高く、カテコラミン系薬剤、鎮静薬、鎮痛薬など多数の持続注射薬を投与することが少なくない。そのため、注射薬の配合変化を考慮した点滴投与ルートを決定することは重要であり、薬剤師が特に積極的に介入すべき分野である。救命救急センター担当薬剤師は、従来より配合変化に関する情報提供を実施していたが、配合変化によるインシデント事例は年に数件報告されていた。看護部から積極的な薬剤師介入の要望もあり、医師及び看護師と協議し、薬剤師主体による点滴投与ルート管理を目的としたプロトコールを作成し、2016年3月より救命救急センター病棟のみで運用した(図6)。本プロトコールの概要として、薬剤師が点滴投与ルートの指定もしくは変更が必要と判断した場合、当該注射薬の点滴投与ルート及び注射指示書の変更を依頼する。その後、薬剤師は、変更後の点滴投与ルート内容を配合変化確認用紙に明記し医師、看護師に情報提供するこ

とである。今回、本取り組みの有用性を評価するため、医師及び看護師によるアンケート調査及び薬剤師の介入実態を評価した。

##### 方法

運用を開始した2016年3月から2017年2月をプロトコール群とし、プロトコール実施以前の2015年3月から2016年2月までを対照群とした。いずれの期間においても土曜、日曜、祝日を除く日勤帯(8:30~17:00)は、専任薬剤師が救命救急センター(ICU10床、High Care Unit 9床)に常駐し病棟業務を実施している。

アンケート調査は、当院救命救急センターに配属されている医師11名及び看護師57名全員にアンケート用紙を配布した(図7)。病棟内及び医局に設置した回収箱を用いて無記名にて回収した。

プロトコールの実施状況及び有用性に関して、救命救急センター入室延べ患者数、薬剤師が点滴投与ルートに介入した件数及び配合変化発現件数を調査した。延べ入室患者数の集計は、薬剤師の常駐日を月単位毎に集計した。点滴投与ルートへの介入件数とは、薬剤師が具体的に点滴投与ルートの指定や変更を提案し、その提案が受理された件数を介入件数と定義し、同様に月単位毎に集計した。配合変化発現件数は、当院の

**薬剤師の配合変化への取り組みに関するアンケート**

現在、薬剤師が配合変化を確認した場合は各患者ごとに確認用紙を作成して注射の指示簿に残しております。今後の改訂に役立てたいと考えております。率直なご意見をいただければ幸いです。

**Q1. 職種、実務経験年数を教えてください**  
 職種  医師  看護師  
 実務経験年数 ( )年( )ヵ月  
 ICU、HCU病棟経験年数 ( )年( )ヵ月  
 リーダー実務経験  あり  なし

**Q2. 薬剤師が作成している配合変化の確認用紙をご存じですか**  
 はい→3以降をお答えください  いいえ→6以降をお答えください

**Q3. 使用頻度はどのくらいですか**  
 毎回使用している  たまに使用している  
 まったく使用していない  ほとんど使用していない

**Q4. この取り組みは有用だと思いますか**  
 有用だと思う  有用でないと思う  どちらともいえない

**Q5. 薬剤師が配合変化の確認用紙を作成することにより変化はありましたか(複数回答可)**  
 自分で配合変化表を確認することが減った  取組前より配合変化を回避できていると感じる  変わらない  
 配合変化の確認用紙がない場合不安を感じる  その他( )

**Q6. どのような方法で配合変化の確認を行っていますか(複数回答可)**  
 薬剤師作成の配合変化確認用紙  配合変化早見表  配合変化は気にしていない  
 他のスタッフに確認している(医師)  他のスタッフに確認している(看護師)  経験  
 他のスタッフに確認している(薬剤師)  その他( )

**Q7. 配合変化確認用紙について改善点などがございましたらご記入をお願いいたします**

ご協力ありがとうございました。

**配合変化確認用紙**

薬剤管理指導連絡簿

ID 01234567 ICU 病棟 科

患者氏名 ニイ ナツメ 麻 患者

医師 薬剤師 看護師

薬剤師 〇〇 〇〇 〇〇

看護師 〇〇 〇〇 〇〇

医師 〇〇 〇〇 〇〇

配合 ok

図7 アンケート概要

インシデントレポートにて調査した。

統計解析は、JMP® Ver. 14.1.0 を用いて  $p < 0.05$  を有意差として検討した。なお本研究は、当院倫理委員会の承認を得て実施した (No. 409)。

## 結果

### 1. 医師、看護師に対するアンケート調査

アンケート回収率は医師 100% (11/11) 及び看護師 75% (43/57) であった。実務経験年数 (平均±標準偏差) は医師  $15.9 \pm 7.6$  年, 看護師  $7.0 \pm 5.6$  年であり, リーダー業務経験がある看護師は 51% を占めていた。配合変化確認用紙の認知度は, 医師 90% (10/11) 及び看護師 95% (41/43) であった。配合変化確認用紙の存在を把握している看護師のうち 1 名が問 3~5 が未回答であったため, 問 3~5 は医師 10 名及び看護師 40 名で検討した。配合変化確認用紙の使用頻度は, 医師の 70%, 看護師の 68% が「たまに使用している」と回答しており, 「毎回使用している」との回答は, 医師 20%, 看護師 30% であった (図 8)。

本取り組みの有用性の評価では, 「有用だと思う」と評価した対象者の割合は, 医師 100%, 看護師 95%

であった。看護師の 5% 「どちらとも言えない」と評価し, 「有用でないと思う」の回答は存在しなかった。

配合変化確認用紙による影響を図 9 に示す。「配合変化を回避できている」と評価した対象者の割合は, 医師 100%, 看護師 65% であった。配合変化の確認方法では, 配合変化早見表及び配合変化確認用紙が上位を占め, 配合変化早見表での確認は, 医師 64%, 看護師 77% であり, 配合変化確認用紙での確認は, 医師 64%, 看護師 74% であった (図 10)。

配合変化確認用紙の改善及びその他の意見として, 「可能であれば, 追加投与される想定薬剤の配合変化の情報も記入してほしい」, 「一般病棟でも実施したほうがよい」との回答があった。

### 2. プロトコール運用による実態調査

1 カ月あたりの延べ患者人数 (中央値 [四分位範囲]) は対照群 399 [368~412] 名, プロトコール群 370 [360~377] 名であり有意差を認めなかった [ $p=0.11$ , Wilcoxon の順位和検定 (Wilcoxon rank sum test)]. 1 カ月あたり薬剤師が点滴投与ルートに介入した件数 (中央値 [四分位範囲]) は, 対照群 4 [2~5] 件, 全期間 46 件であり, プロトコール群 8 [7~12] 件, 全

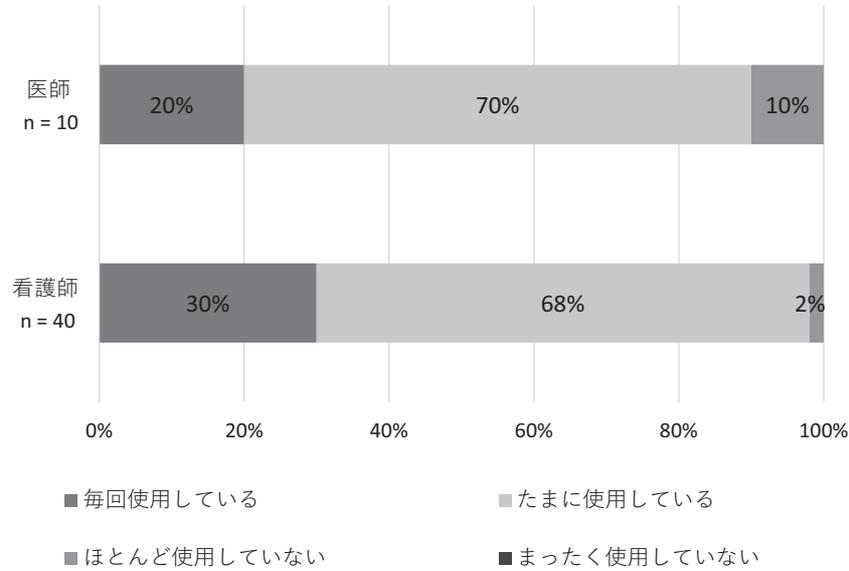


図8 配合変化確認用紙の使用頻度

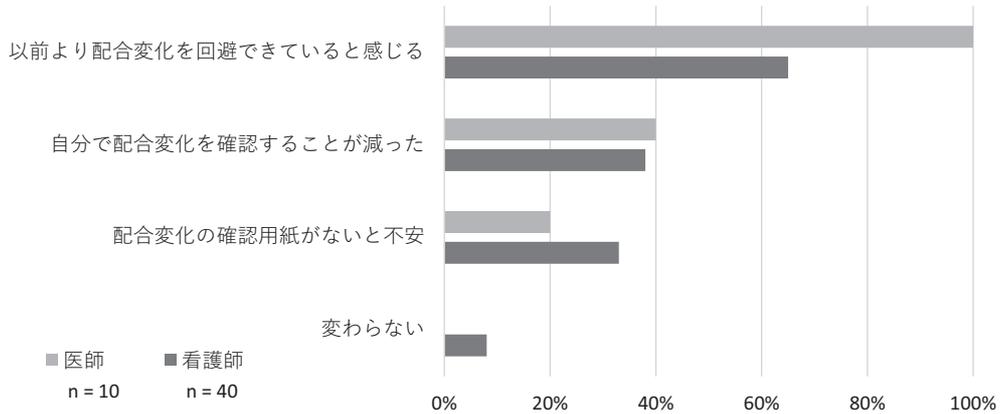


図9 配合変化確認用紙により変化した点

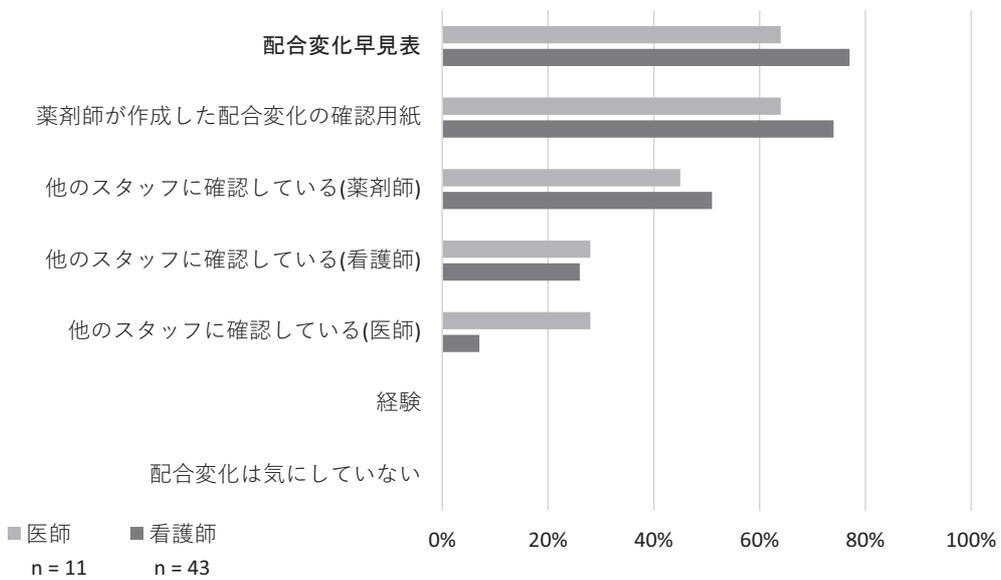


図10 配合変化を確認する方法

期間 111 件であり、有意な増加を認めた [ $p < 0.001$ , Wilcoxon の順位和検定 (Wilcoxon rank sum test)]. 一方、配合変化発現件数は、対照群 3 件、プロトコル群 2 件であった。プロトコル群の配合変化発現内容として、誤って指示と異なる点滴投与ルートで投与したことが原因である配合変化発現事例が 1 件、前後フラッシュ対象薬剤の前後フラッシング未実施が原因である配合変化発現事例が 1 件であった。いずれも薬剤師不在の夜勤時間帯であった。

## 考 察

集中治療では一般病棟と比べて有意に患者毎の持続注射薬の使用数が多く、配合変化のリスクが高い<sup>21</sup>。インドの ICU では、ICU 専属薬剤師が薬剤に関連した問題点として指摘した事項の 13.7% は配合変化に関連する事例であったとされ<sup>22</sup>、薬剤師による点滴投与ルート管理の実施が重要視されていると考える。

当院では、薬剤師に点滴投与ルート変更の権限を持たせ、薬剤師による点滴投与ルート管理プロトコルを実施した。敵井らは、救命救急センターで新たにプロトコルに基づいた支援が可能な業務として点滴投与ルート変更及び溶解液の追加・修正など、本取り組みと類似した取り組みを挙げている<sup>23</sup>。本取り組みは、全ての救命救急センター所属医師及び 95% の看護師により評価されており、薬剤師による配合変化回避に向けた有用な業務体制であると考えられる。

医師・看護師への情報提供手段として配合変化確認用紙の作成にて実施した。救急医療での配合変化に関する情報提供は配合変化早見表の作成があり、この早見表はアンケート調査にて医療スタッフより有用性が評価されている<sup>7,24</sup>。本研究では、医師・看護師が配合変化を確認する方法として配合変化早見表と配合変化の確認用紙が同程度であったため、配合変化確認用紙の期待度も大きい。

当院救命救急センターでは、抗菌薬以外の注射薬は、手書き注射指示書で運用されており、患者の状態に応じて薬剤の追加処方及び中止が次々と手書きで追記される場合が少なくない。そのため、薬剤師が確認した内容を明確にする必要があり、配合変化確認用紙には、確認時間と確認した内容を必ず明記するように工夫した。また、配合変化確認用紙の見落としによるインシデントを防ぐため、薬剤師が点滴投与ルート変更を依頼した場合は、看護師とダブルチェックし、配合変化確認用紙に加えて、同時に注射指示書も変更している。そのため、配合変化確認用紙を毎回確認する

頻度が 20~30% にとどまっている原因の一つと考えられる。また、配合変化確認用紙への要望として、追加される想定薬剤についての配合変化の情報提供があり、今後、医師・看護師と更なる連携をとり配合変化確認用紙の改善や医療スタッフの配合変化確認用紙の確認頻度の向上に努めていきたいと考える。

配合変化の発現件数は運用後 2 例報告されており、2 例ともに夜勤帯での事例であった。前後フラッシュの未実施での事例では、対象薬剤が後発医薬品に切り替わった直後であり、名称変更など採用薬に関する情報提供をより徹底すべきと考える。未だ病棟担当薬剤師と当直担当薬剤師の情報共有が不十分な部署もあり、今後、病棟担当薬剤師と当直担当薬剤師の連携を強化するなど夜勤時間帯の情報提供体制の確立と要望がある点滴投与ルート管理プロトコルの一般病棟への業務拡大が課題である。

## まとめ

注射薬配合変化の回避に向けた情報提供の方法について、当院の取り組みを踏まえて述べてきた。情報提供のシステムの構築として、オーダリングシステムなどの活用や配合変化早見表の作成が有用と考える。病棟薬剤業務実施加算により、病棟担当薬剤師はより一層実践的な情報提供が期待されている。そのため、病棟担当薬剤師は、配合変化の情報提供だけでなく配合変化の回避を含めた点滴投与ルートマネジメントを実施する必要があると考える。

臨床現場における薬剤師は、各部門の薬剤師と連携し注射薬の配合変化の回避による情報提供が即座に実施できる体制を構築することでより医療安全に貢献可能と示唆される。

Conflict of Interest : 利益相反基準に該当なし

## 文 献

1. 赤瀬朋秀, 中村 均: 根拠からよくわかる注射薬・輸液の配合変化: 基礎から学べる, 配合変化を起こさないためのコツとポイント. 2009; pp 1-227, 羊土社 東京.
2. 名徳倫明: 【ベッドサイドの医療機器 知っておきたいトラブル回避・対応のポイント】 ビットフォール! 輸液・薬剤投与に影響を及ぼす要因 投与ルート内の薬物-薬物間相互作用と薬物-医療材料間相互作用. 薬局 2015; 66: 2679-2685.
3. 厚生労働省: 「医薬品の安全使用のための業務手順書」作成マニュアル (平成 30 年改訂版). <https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/i-anzen/hourei/dl/181228-2.pdf> (最終アクセス 2020.2.5).
4. 厚生労働省: 集中治療室 (ICU) における安全管理に

- ついて(報告書). <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/s0401-1.html> (最終アクセス 2020.2.5).
5. American Society of Health-System Pharmacists: Handbook on injectable drugs 19<sup>th</sup> edition. 2017; pp 1-1353, American Society of Health-System Pharmacists, Maryland.
  6. 斉藤真一郎: 注射薬配合変化データ検索 2009. 第9版, 2009; pp 1-199, 薬事新報社 東京.
  7. 阿部真也, 松本 忍, 小林彦登ほか: ICUにおける注射薬配合変化早見表の作成とその有用性の検討. 医薬品情報学 2012; 14: 75-81.
  8. 松本 茂, 湯本哲郎, 田辺拓也, 小山佐和子, 水上義明: 注射薬配合変化を考慮した側管投与におけるフラッシング条件の検討. 医療薬学 2005; 31: 367-374.
  9. 医薬品医療機器総合機構: PMDA 医療安全情報 No.47, 2015年9月. <https://www.pmda.go.jp/files/000207228.pdf> (最終アクセス 2020.2.5).
  10. 注射薬調剤監査マニュアル編集委員会, 石井伊都子: 注射薬調剤監査マニュアル. 2018; pp 1-719, エルゼビア・ジャパン 東京.
  11. 福嶋裕行, 森 潔: 注射剤の配合変化. 第2版, 2002; pp 1-3098, エフ・コピント・富士書院 札幌.
  12. Stabilis<sup>®</sup>. <https://www.stabilis.org/> (最終アクセス 2020.2.5).
  13. ジスロマック<sup>®</sup>点滴静注用 500 mg 添付文書. 2018年10月改訂(第9版). [https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6149400D1021\\_1\\_13/?view=frame&style=SGML&lang=ja](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6149400D1021_1_13/?view=frame&style=SGML&lang=ja) (最終アクセス 2020.2.5).
  14. ニカルジピン塩酸塩 10 mg 「サワイ」添付文書. 2019年3月改訂(第17版). [https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2149400A1132\\_1\\_03/?view=frame&style=SGML&lang=ja](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2149400A1132_1_03/?view=frame&style=SGML&lang=ja) (最終アクセス 2020.2.5).
  15. 宮津大輔, 江田陽一, 今給黎修ほか: 高血圧性緊急症患者に対するニカルジピン注射液原液の精密持続点滴投与による静脈炎発症の危険因子に関するレトロスペクティブ調査研究. 医療薬学 2017; 43: 45-52.
  16. 大野博司: ICU/CCUの薬の考え方, 使い方 ver.2. 第2版, 2016; pp 1-865, 中外医学社 東京.
  17. 中村安孝, 杉本 崇, 外間まみほか: 病棟薬剤業務による処方確認と相談応需に関する検討. 日本病院薬剤師会雑誌 2015; 51: 751-755.
  18. 鈴木真也, 牧 陽介, 山本香織ほか: がん専門病院における持参ハイリスク薬の実態と病棟専任薬剤師による業務の実態調査. 医療 2014; 68: 291-299.
  19. 武本あかね, 座間味義人, 江角 悟ほか: 顧客満足度分析を用いた一大学病院高度救命救急センターにおける救急病棟薬剤師業務の評価. 日本臨床救急医学会雑誌 2015; 18: 30-37.
  20. Raftery MJ: Selective detection of thiosulfate-containing peptides using tandem mass spectrometry. Rapid Commun Mass Spectrom 2005; 19: 674-682.
  21. Shinozaki K, Inano Y, Takeuchi M, Chiba Y, Nakasa H: Analysis of the Risk of Injection Incompatibilities in the ICU and Pharmacists' Contribution toward Avoiding Such Incompatibilities. Jpn J Drug Inform 2019; 21: 27-33.
  22. Hisham M, Sivakumar MN, Veerasekar G: Impact of clinical pharmacist in an Indian Intensive Care Unit. Indian J Crit Care Med 2016; 20: 78-83.
  23. 畝井浩子, 佐藤智人, 吉川 博, 木平健治: 【プロトコルに基づく薬物治療管理 薬剤師による戦略的・継続的マネジメント】プロトコルに基づく薬物治療管理の実践例 救急・集中治療領域の患者. 薬局 2014; 65: 2259-2263.
  24. 石田 茂, 武田真樹, 尾川理恵ほか: 集中治療室における注射剤配合変化早見表の作成と有用性の評価. 医療薬学 2016; 42: 286-294.

(受付: 2020年3月1日)

(受理: 2020年3月30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, 頒布を行うことが出来る.

## —症例報告—

## 思春期腸重積症を発症し緊急手術後に判明した回盲部悪性リンパ腫の1例

福永 遼平<sup>1</sup> 植田 高弘<sup>1</sup> 板橋 寿和<sup>1</sup>  
石木 義人<sup>2</sup> 右田 真<sup>1</sup> 伊藤 保彦<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学付属病院小児科

<sup>2</sup>日本医科大学付属病院救命救急科

A Case of Ileocecal Malignant Lymphoma with Pubertal Intussusception Revealed after  
Emergency Surgery

Ryohei Fukunaga<sup>1</sup>, Takahiro Ueda<sup>1</sup>, Toshikazu Itabashi<sup>1</sup>,  
Yoshito Ishiki<sup>2</sup>, Makoto Migita<sup>1</sup> and Yasuhiko Itoh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departments of Pediatrics, Nippon Medical School

<sup>2</sup>Emergency and Critical Care Medicine, Nippon Medical School

### Abstract

The majority of childhood intussusceptions have idiopathic causes, but 2.7% are due to an underlying disease, of which 5.5% can be attributed to malignant lymphoma. Age is an important factor in the onset of pathologically-related intussusceptions. We report a case in a 15-year-old boy who visited a prior hospital with a chief complaint of sudden-onset severe abdominal pain. Computed tomography revealed intussusception, and the patient was transferred to our hospital within several hours, where high-pressure enema reduction was performed. The ileocecum blockage could not be removed even after multiple high-pressure enemas, so emergency surgery was planned. Intraoperatively, dilation was observed at the terminal ileum, and a hard-mass tumor was palpated in the ileocecum. The ileocecal region containing the mass was excised. A diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma was made on the basis of pathological examination, and chemotherapy was initiated. The patient has remained in remission for 2 years and is in good condition. The probability of an underlying diseases increases with age. Adolescent intussusception is often discovered due to the onset of acute abdomen and requires emergency surgery even in the absence of a prior diagnosis. The development of intussusception might be the first sign of malignant disease. In older children who have underlying diseases, as in this case, it is difficult to perform high-pressure enema reductions, even shortly after onset. In cases of intussusception in older pediatric patients, it is necessary to consider the possibility of an underlying disease and carry out early investigations accordingly.

(日本医科大学医学会雑誌 2020; 16: 155–159)

**Key words:** intussusception, malignant lymphoma, organic lesions

---

Correspondence to Takahiro Ueda, MD, PhD, Department of Pediatrics, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: yuri878t@nms.ac.jp

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

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	6,300 / $\mu$ L	UA	7.6 mg/dL
Neu	78.4 %	BUN	16.8 mg/dL
Lym	13.0 %	Cre	0.82 mg/dL
Blast	0.0 %	CRP	4.37 mg/dL
Hb	13.7 g/dL	ferritin	95.8 ng/mL
Plt	251,000 / $\mu$ L	sIL2-R	339 U/mL
AST	15 IU/L	PT/INR	1.07
ALT	12 IU/L	APTT	23.8 Sec
LDH	179 IU/L	Fibrinogen	410 mg/dL
CK	128 U/L	D-dimer	1.0 $\mu$ g/dL
AMY	69 U/L		
T-Bil	0.38 mg/dL		
TP	6.3 g/dL		
Alb	3.8 g/dL		

## 緒言

腸重積症は小児科領域では急性腹症の原因として鑑別の必要がある疾患であり、97.3%の症例は基礎疾患を持たない特発性の腸重積症であるとの報告がある<sup>1)</sup>。しかし、中には基礎疾患による病的先進部を原因とした腸重積症が存在し、その中でも悪性リンパ腫による腸重積症は基礎疾患を認めた腸重積症内で5.5%の頻度であったとの報告がある<sup>1)</sup>。思春期の腸重積症は急性腹症として発症し、術前診断不明のまま緊急手術を要することも少なくない。今回われわれは急性腹症を伴う腸重積症を発症し、緊急手術後に回盲部悪性リンパ腫を診断した15歳の男子を経験したので文献的に考察を加えて報告する。

## 症例

15歳の男子

主訴：腹痛

現病歴：入院当日、11時頃から突然の激しい腹痛を自覚し、紹介医を受診した。腹部CT検査で腸管拡張像があり急性腹症と診断され21時に当院救命センターへ紹介となった。当院でCT画像を再検討したところ、同心円状構造を認めたことにより腸重積症の診断となり、高圧浣腸整復施行目的に小児科へ紹介となった。

既往歴：特記事項なし

来院時現症：体温37.8℃、心拍数100回/min、SpO<sub>2</sub>97% (room air)

心音：整心雑音なし 呼吸音：清 左右差なし

顔貌：苦悶様

腹部：激しい自発痛、圧痛あり 反跳痛なし 腸蠕動音亢進

血液検査：生化学検査ではCRPが4.37 mg/dLと上昇していたがLDHの上昇やその他は異常なく、血算、凝固にも異常所見はなかった。可溶性IL-2レセプター (sIL2-R) も339 U/mLと正常であった (Table 1)。

腹部造影CT検査：冠状断では結腸内に陥入した腸間膜による層状の脂肪織が認められた。回盲部に同心円状構造を認められた。いずれも腸重積に矛盾しない所見であった (Fig. 1a)。

入院後経過：発症から10時間経過した時点で5倍希釈したガストログラフィンを用いて高圧浣腸整復を施行した。横行結腸でカニ爪様の像が見られ、解除可能であったが、回盲部の閉塞部位は、高圧浣腸では複数回施行したが解除できなかった (Fig. 1b)。そのため同日緊急手術を施行した。

手術所見：

術式：回盲部切除術

術中所見：回腸末端に拡張を認め、回盲部内に腫瘤を触知した。腫瘤は硬く、手動的整復は困難であり、腫瘤を含む回盲部を切除した (Fig. 2)。

病理所見：N/C比の高い異形リンパ球が増殖しており、Starry sky細胞も認める。免疫染色ではCD20+、CD79a+、CD3+、CD5-、CD10+、CyclinD1-、bcl2+、bcl6+、MUM+、EBER-であり、Diffuse large B cell lymphomaと診断した (Fig. 3)。

治療プロトコールは日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) により2004年から2011年まで行わ

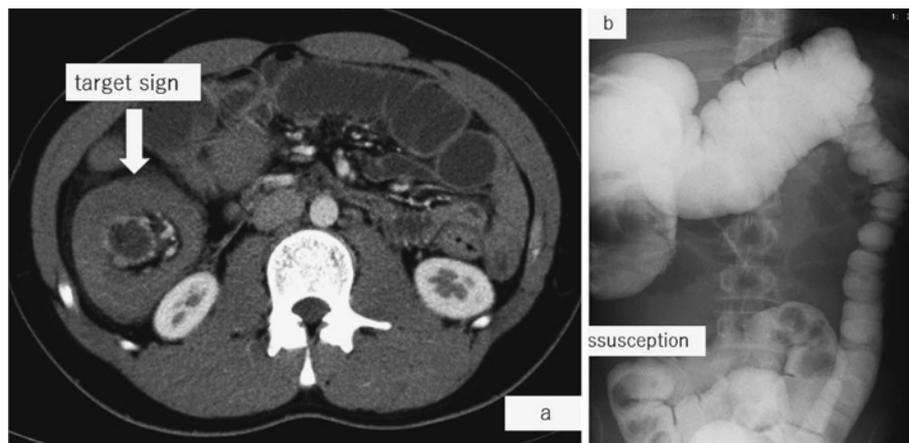


Fig. 1 abdominal enhance CT (a) and gastrografin enema (b) showing intussusception in ascending colon.



Fig. 2 Surgery method: ileocecal resection  
Intraoperative finding: Dilation was observed at the terminal ileum and a tumor was palpated in the ileocecum. The mass was hard and the ileocecal region containing the mass was excised.

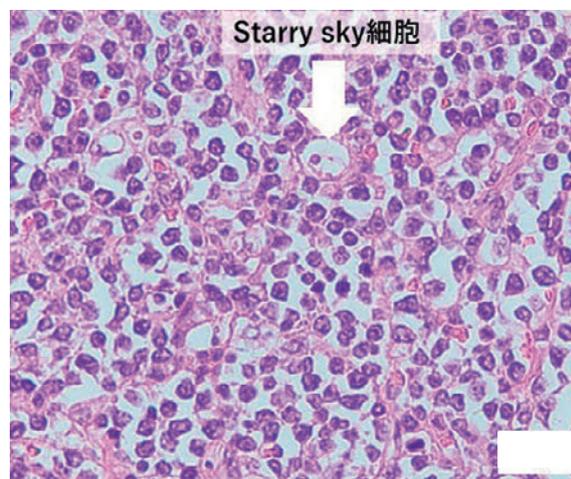


Fig. 3 Histology of the lymphoma: Starry sky appearance is evident. H-E staining.

れた臨床試験 B-NHL03 を選択した。Murphy 分類は stage II であり、腫瘍は完全摘出できていたが周辺リンパ節浸潤に関しては十分な評価がされていなかったことからグループ 2 で治療した。5 ブロックから構成される化学療法を約 4 カ月で行った。治療終了後 1 年が経過し寛解を維持している。

### 考 察

腸重積症を引き起こす悪性リンパ腫は B 細胞性非ホジキンリンパ腫, T 細胞性非ホジキンリンパ腫, ホジキンリンパ腫の頻度順であると報告されている<sup>23</sup>。

小児における腸重積症は大多数が原因不明の特発性のものであるが、星野らは本邦発症の小児腸重積症の 6,681 例中 183 例 (2.7%) に基礎疾患を認めたと報告

している。内訳は Meckel 憩室が 55 例 (30.0%)、腸管重複症が 22 例 (12.0%)、若年性ポリープ 10 例 (5.5%)、悪性リンパ腫 10 例 (5.5%) であった<sup>1</sup>。年齢と基礎疾患の関係について述べている論文は多く、基礎疾患を認めた腸重積は 0~11 カ月の腸重積の 10% 未満であったが、5~14 歳の腸重積の 60% 程度に基礎疾患を認めたとされている<sup>4</sup>。

小児科領域では腸重積症に対して非観血的整復法である高圧浣腸整復が施行されることが多い。調べた限りでは、基礎疾患の存在する可能性が高いと考えられる年齢の腸重積症に対する高圧浣腸整復術が禁忌であるとの報告は認めなかった。整復前のショック症状や高度の脱水症、全身状態不良例や消化管穿孔合併例、腹膜刺激症状を有する例、発症後 72 時間以上の症例は観血的整復を選択する必要があると報告されてい

Table 2 Malignant lymphoma followed by intussusception (over 10 years old)

年齢	性別	腸重積部位	初期対応	整復後再発	治療経過	診断	文献
三藤ら	13歳 男児	回腸末端から横行結腸	内視鏡的送気整復可能 生検で診断	なし	化学療法開始後、 残存病変あり手術	BL	7
松土ら	29歳 男性	回盲部から上行結腸	内視鏡的注腸造影整復可能	なし	待機的手術	DLBCL	8
渡辺ら	22歳 男性	回盲部から上行結腸	右半結腸切除			BL	9
李ら	14歳 女児	回盲部	開腹生検 切除せず保存的に閉腹			DLBCL	10
岸本ら	14歳 男児	回腸結腸	回盲部手術			DLBCL	11
小倉ら	12歳 男児	回腸末端部から結腸	高压浣腸で整復不能 →開腹で整復&リンパ節生検	あり	回盲部切除術	詳細不明	12
魚谷ら	10歳 男児	上行結腸	高压浣腸で整復不能		右半結腸切除	DLBCL	13
石田ら	10歳 男児	回盲部	高压浣腸で整復可能	あり	回盲部切除術	DLBCL	14
山下ら	10歳 男児	回腸-回腸	小腸切除			DLBCL	15
三井ら	12歳 男児	回腸	高压浣腸で整復不能		回盲部切除術	BL	16

BL : Burkitt lymphoma DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma

る<sup>5</sup>。一方成人における腸重積症の検討では、非観血的整復による悪性腫瘍の播種の可能性を考え、初回治療として外科的切除術が検討されるとの報告もある<sup>2</sup>。Blakelockらは基礎疾患による腸重積症、特に悪性腫瘍が関与している場合は整復できることは極めてまれであるとともに腸重積症が悪性腫瘍の最初の症状のこともであると述べている<sup>4</sup>。今回の症例でも、診断が発症後10時間であったため非観血的整復法をまず行った。回盲部の閉塞は複数回の整復でも解除できず緊急手術に移行した。本症例のような基礎疾患が存在する可能性のある年長児では、発症からの経過時間が短くても非観血的整復法は困難であると実感した。即座の緊急手術への移行も重要な選択肢であると思われた。一般的には腸重積発症からの経過時間が長いほど非観血的整復による整復成功率は下がり、観血的整復が必要になるとされており、高橋らの報告では発症後12時間以内の症例では92%が非観血的に整復可能であったが、発症後49時間以上経過すると、50%の症例で観血的整復術が必要であったとされている<sup>6</sup>。

腸重積症、悪性リンパ腫、小児というキーワードで検索した結果、10歳以上では10例の腸重積症合併例の悪性リンパ腫が報告されており、これらについて検討した (Table 2)<sup>7-16</sup>。平均年齢は14.6歳、男子が9例、女子が1例であった。初期対応としては、内視鏡的高圧浣腸を含む非観血的整復術が6例、観血的整復術が4例であった。10例中悪性リンパ腫の病理分類ではBurkitt lymphoma (BL)が3例、diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) 6例、詳細不明が1例であった。約半数が高圧浣腸で整復を試みており、整復できた症例が3例あったが1例で再発がおこった。Nai-Theow Ongらの報告では、後に基礎疾患が同定

された腸重積症56例のうち21例で非観血的整復術が試みられており、そのうち整復に成功したのがわずか3例でありうち2例は整復後に再発がおこったとされている<sup>17</sup>。この報告でも基礎疾患のある症例の非観血的整復は難しいことが述べられている。また、Oscar M. Navarroらの報告では非観血的整復後の腸重積再発症例の26.3%の症例で基礎疾患が同定された一方で、再発なしに治療可能であった症例の5.3%に基礎疾患が存在していたとされている<sup>18</sup>。このことは、基礎疾患があっても整復に成功したあと腸重積症の再発がおこらない症例があることも念頭において腸重積症の診療を行う必要を示唆している。

本症例では診断が入院初期に確定したためその後の化学療法は早期に始められて現在無治療生存中である。

## 結 語

思春期で腸重積症を発症した回盲部悪性リンパ腫を経験した。本症例のような年長児の腸重積では、急性腹症にて発症して術前診断不明なまま緊急手術を要することもある。腸重積症が最初の症状として見られることもあるので、常に基礎疾患が存在する可能性があることを念頭に置くことが重要である。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はありません。

## 文 献

1. 星野真由美, 浅井 陽, 井上幹也ほか: 小児腸重積症の臨床的検討. 日小外会誌 2007; 43: 23-31.

2. Akbulut S: Unusual cause of adult intussusception: diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a case report and review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2012; 16: 1938-1946.
3. Gupta H, Davidoff AM, Pui CH, Shochat SJ, Sandlund JT: Clinical implications and surgical management of intussusception in pediatric patients with Burkitt lymphoma. *Journal of pediatric Surgery* 2007; 42: 998-1001.
4. Blakelock RT, Beasley SW: Beasley: The clinical implications of non-idiopathic intussusception. *Pediatric Surgery Int* 1998; 14: 163-167.
5. 畑中道己, 堤 誠, 寺町昌史ほか: 腸重積症の非観血的整復時の消化管穿孔を合併した2乳児例の検討. *小児科臨床* 2007; 60: 417-421.
6. 高橋良彰, 宗崎良太, 永田公二ほか: 当科における過去10年間の腸重積症検討. *日小外会誌* 2013; 49: 904-908.
7. 三藤賢志, 上原秀一郎, 米田光宏ほか: 腸重積で発症した限局性回盲部パーキットリンパ節の13歳男児例. *日本小児血液・がん学会雑誌* 2017; 54-61.
8. 松土尊映, 石崎哲央, 榎本正統ほか: 腸重積整復後, 腹腔鏡下手術を施行した盲腸悪性リンパ腫の一例. *東医大誌* 2016; 74: 420-426.
9. 渡辺洋平, 小船戸康英, 矢澤 貴ほか: 成人回盲部原発 Burkitt リンパ腫による腸重積症の1例. *日臨外会誌* 2014; 75: 457-461.
10. 李 光鐘, 奥村健児, 大矢雄希ほか: 腸重積を伴う悪性リンパ腫を発症したSLEの一女兒例を通して一診断と外科療法における小児外科医の出番. *小外会誌* 2012; 48: 493.
11. 岸本宏志, 村上仁彦: 腸重積で発見され 45, x-y, t (8:14) (q24. 1:q32) の遺伝子転座を伴った14歳男児の Diffuse large B cell lymphoma (DLBL) の一例. *小児がん* 2011; 48: 52.
12. 小倉直人, 石田和夫: 悪性リンパ腫を先進部とした年長児腸重積症の1例. *日小外会誌* 2003; 39: 155.
13. 魚谷英之, 広川慎一郎, 長 誠司ほか: 悪性リンパ腫における腸重積症, 超音波ドップラー検査の有用性. *日小外会誌* 2002; 38: 569.
14. 石田修一, 天野芳郎, 落合二葉ほか: 腸重積を契機に診断された腹部悪性リンパ腫の3小児例: 文献的調査とともに. *日小血会* 1998; 12: 417-422.
15. 山下年成, 伊藤 寛, 全並秀司ほか: 腸重積症により発見された小児の小腸悪性リンパ腫の一例. *日小外会誌* 1998; 34: 659.
16. 三井俊朗, 縣 裕篤, 新原光喜ほか: 小腸悪性リンパ腫により腸重積症を発症した12歳男児例. *小児科臨床* 1997; 50: 949-952.
17. Ong NT, Beasley SW: The leadpoint in Intussusception. *Journal of pediatric Surgery* 1990; 25: 640-643.
18. Navarro OM, Daneman A, Chae A: Intussusception: The Use of Delayed, Repeated Reduction Attempts and the Management of Intussusceptions due to Pathologic Lead Points in Pediatric Patients. *American journal of Roentgenology* 2004; 182: 1169-1176.

(受付: 2020年1月7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.

## —症例報告—

## 片側型もやもや病に合併した破裂遠位前大脳動脈瘤の1例

山田 理

横浜旭中央総合病院脳神経外科

## A Case of Ruptured Distal Anterior Cerebral Artery Aneurysm Associated with Unilateral Moyamoya Disease

Osamu Yamada

Department of Neurosurgery, Yokohama Asahi Chuo General Hospital

## Abstract

Peripheral aneurysms with moyamoya disease are known to be a source of intracranial hemorrhage; they either disappear spontaneously or re-bleed repeatedly. There is no consensus on treatment for these aneurysms. We report a case of ruptured peripheral cerebral aneurysm in abnormal vessels associated with moyamoya disease in a 36-year-old man who presented with intraparenchymal hemorrhage in genu of the corpus callosum associated with intraventricular extension and thin subarachnoid hemorrhage. Cerebral angiography showed a saccular aneurysm (2.5 mm maximum diameter) with a daughter sac at right A2/A3, occlusion of the supraclinoid portion of the left internal carotid artery, and abundant ipsilateral moyamoya vessels. On day 17, we performed aneurysmal neck clipping. After surgery, neither symptomatic cerebral vasospasm nor hydrocephalus occurred. The patient was discharged without any neurological deficits. Some peripheral cerebral aneurysms associated with moyamoya disease regress spontaneously, whereas others may show rebleeding. Surgical treatment should be considered if the aneurysm expands, or at least does not shrink, on imaging.

(日本医科大学医学会雑誌 2020; 16: 160–163)

**Key words:** moyamoya disease, intracranial aneurysm, subarachnoid hemorrhage

## 緒言

もやもや病に合併した脳動脈瘤は Willis 輪近傍に発生する主幹部動脈瘤ともやもや血管や側副血行路に発生する末梢部動脈瘤に分類される。末梢部動脈瘤は仮性瘤の場合が多いが、真性瘤の場合も報告されており、治療について一定の見解は得られていない<sup>1)</sup>。わ

れわれは、遠位部前大脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血で発症した片側型もやもや病の成人に対して直達手術を行った症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

## 症例

特記すべき既往歴/家族歴のない 36 歳、男性。運動

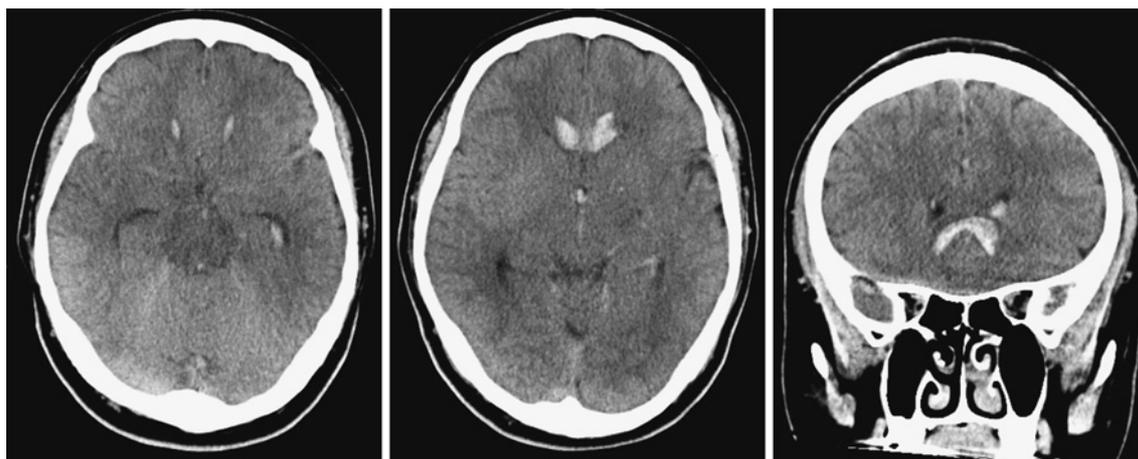


Fig. 1 CT scan of the head on admission. CT scan shows intraparenchymal hemorrhage in genu of corpus callosum with intraventricular extension in lateral, third, and fourth ventricles and thin subarachnoid hemorrhage.

中に突然の頭痛，後頸部痛および嘔気・嘔吐を自覚し救急搬送となった。来院時JCS 0，血圧169/109 mmHg，脈拍87回/分，後頸部違和感を自覚するものの項部硬直を認めず，神経脱落症状は認めなかった。血液検査では特記すべき異常所見は認めなかった。頭部CTで脳梁膝部出血と脳室穿破およびくも膜下出血を認めた（Fig. 1）。脳血管造影検査では左中大脳動脈は起始部より閉塞し，同側基底核への異常血管増生を認めた。左前大脳動脈は低形成で，同還流領域は右前大脳動脈により支配されていた。右前大脳動脈はA2/A3部で異常血管増生を認め，脳梁辺縁動脈から分岐する血管に最大径2.5 mmの歪な囊状動脈瘤を認めた（Fig. 2）。以上の所見から左片側型もやもや病に合併した右遠位部前大脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血と診断した。仮性瘤を想定し，自然消退を期待したが，第16病日に行った脳血管造影検査では動脈瘤の退縮を認めなかったため，第17病日にナビゲーションシステムを用いたinterhemispheric approachにて動脈瘤の確認を行った。動脈瘤は分岐/屈曲部に存在し，blister-likeな形態ではなく，血管壁にも解離を疑う所見はなかった（Fig. 3）。真性瘤と判断し，瘤近位部にクリップをかけ，瘤への血流の消失と近位枝の血流残存を確認した。術後，新規神経学的異常は認めず，脳血管造影検査で動脈瘤の消失を確認した（Fig. 4）。また脳血管攣縮や水頭症の合併はなく，第27病日で自宅退院した。術後3カ月の123I-IMP SPECTでは安静時脳血流に左右差がなく，血行再建術は保留とした。

## 考 察

もやもや病の脳動脈瘤合併頻度は4~15%であり<sup>23</sup>，主幹部動脈瘤は椎骨脳底動脈系に，末梢部動脈瘤では基底核部に多いと報告されている<sup>3</sup>。本症例は，遠位部前大脳動脈の異常血管に動脈瘤を認めた。渉猟し得たかぎりでは数例の報告のみ<sup>14</sup>で，まれな部位であった。

もやもや病合併脳動脈瘤は主幹部動脈瘤と末梢部動脈瘤に分類される。主幹部動脈瘤は真性瘤であり，破裂によりくも膜下出血をおこしうる<sup>3</sup>。治療は通常の破裂脳動脈瘤に準じた方針で問題はないと考えられる。一方，末梢部動脈瘤は脆弱壁が破綻し同部にできた仮性瘤と推測され，脳室近傍または脳室壁からの脳室内出血あるいは脳内出血が多い<sup>5</sup>。治療については自然消失例や血行再建術後消失例が報告されており，保存的にみても経過がよい例もある<sup>36</sup>。しかし，再出血を繰り返す例もあり，一定の見解は得難いのが現状である<sup>5</sup>。本症例は末梢部動脈瘤であり，当初，仮性瘤を想定し保存的加療とした。しかし，動脈瘤の縮小は得られず，真性瘤である可能性を考え，再出血予防の観点から早期の手術が望ましいと判断した。

もやもや病合併脳動脈瘤に対する開頭手術は，一般的にもやもや血管がアプローチの妨げになること，血管脆弱性により容易に損傷されること，また脳ベラによる圧排でも脳虚血にいたる危険性があることが問題である。こうした問題を回避できる利点から，コイル塞栓術を選択し良好な結果を得た例も報告されている<sup>2</sup>。しかし，仮性瘤に対するコイル塞栓術では再出

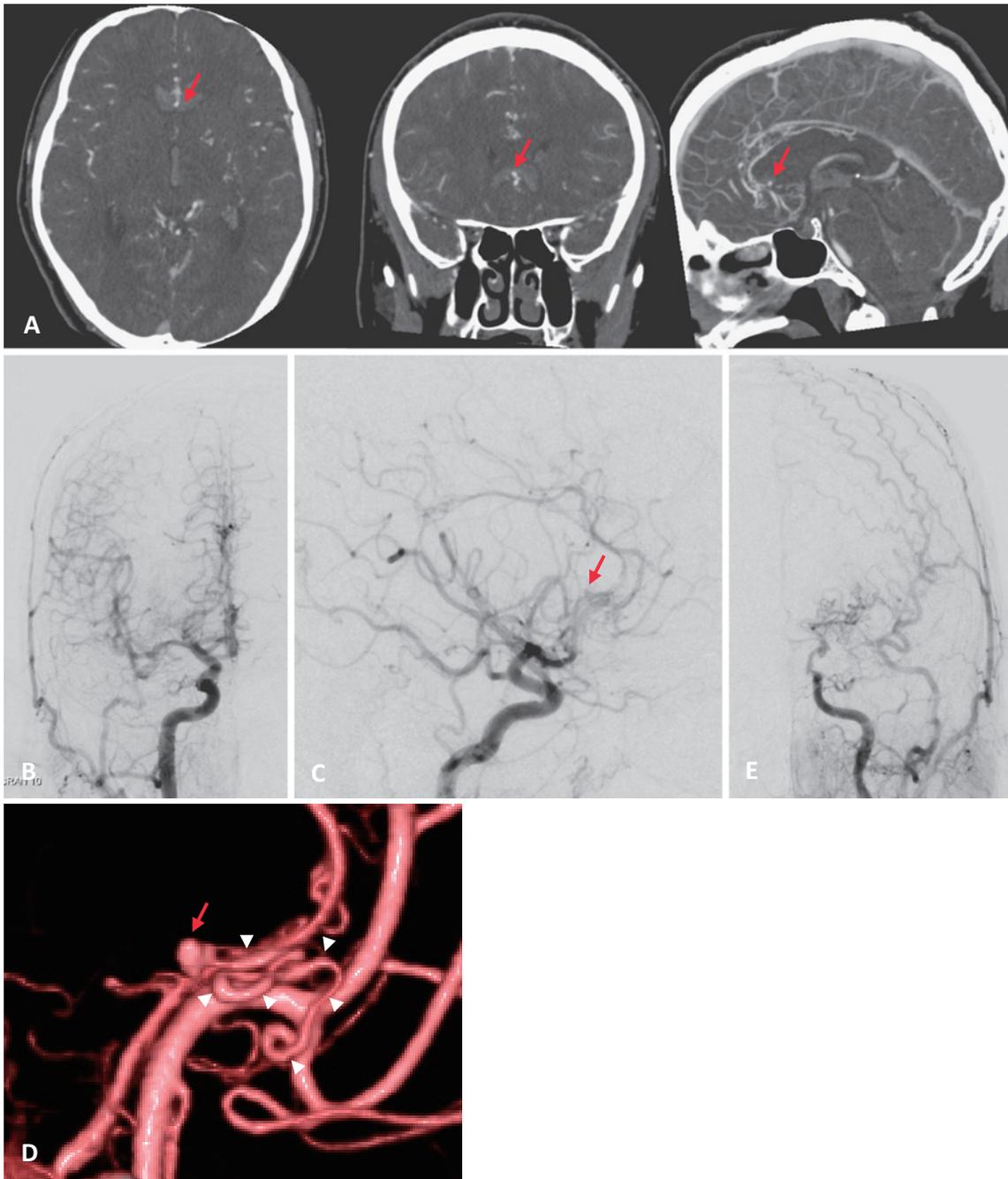


Fig. 2 Cerebral angiography on admission. CT angiography (A) shows saccular aneurysm in genu of corpus callosum (arrow). Right common carotid angiogram (B: anterior-posterior view, C: lateral view, D: 3D image) shows anomaly vessels (arrowhead) and a saccular aneurysm (arrow) at A2/A3. Left common carotid angiogram (E: anterior-posterior view) shows occlusion of the supraclinoid portion of the internal carotid artery and abundant ipsilateral moyamoya vessels.

血や再増大が懸念される。本症例は、仮性瘤と真性瘤の判別が困難であったこと、もやもや血管が妨げにならず、動脈瘤へのアプローチが可能であったことから開頭手術を選択し、interhemispheric approachにて問題なくクリッピングを行うことができた。動脈瘤の病理組織検査は施行していないが、真性瘤に矛盾のない術中所見であった。

出血発症の成人もやもや病における再出血率は高く、予後不良である<sup>7</sup>。JAM Trialでは、視床や側脳室体部後方などの後方出血群において有害イベント発生率が高く、直接的血行再建術の再出血予防効果が有意に高いことを示した。一方、被殻や側脳室体部前方などの前方出血群では、後方出血群と比較し有害イベント発生率が低く、直接的血行再建術による再出血の



Fig. 3 Intraoperative image. A saccular aneurysm is located at the bifurcating site of the abnormal vascular branching from callosal marginal artery. It's not blister-like morphology, and no evidence of dissociation in vessel wall. The dome of aneurysm is buried in the genu of callosal callosum from below.

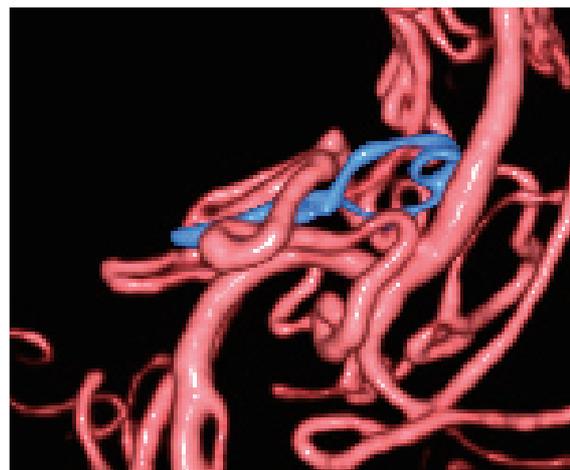


Fig. 4 Postoperative cerebral angiography. Right internal carotid angiogram shows disappearance of the aneurysm.

有意な予防効果は認めなかった<sup>8</sup>。前方出血群における直接的血行再建術の適応については現時点で不明であり、今後の検証が待たれる。本症例は前方出血であり、また術後脳血流検査で脳血流低下を認めなかったため、血行再建術は保留としたが、経過を注意深く見守る必要がある。

### 結 語

くも膜下出血で発症した片側型もやもや病を有する遠位前大脳動脈瘤に対して開頭クリッピング術を施行し、良好な結果が得られた1例を報告した。動脈瘤が増大した場合や縮小しない場合には積極的な外科治療を考慮すべきである。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はありません。

### 文 献

1. Kim JH, Kwon TH, Kim JH, et al: Intracranial Aneurysms in Adult Moyamoya Disease. *World Neurosurg* 2018; 109: e175-e182.
2. 柳田拓実, 市川 剛, 鈴木恭一ほか：片側型もやもや病に合併した破裂前交通動脈瘤に対してコイル塞栓術を施行した1例. *脳卒中の外科* 2015; 43: 223-227.

3. 郭 隆璣, 伊東正太郎, 山本信孝ほか：モヤモヤ病に合併した頭蓋内動脈瘤の意義（第一報）—通常の囊状脳動脈瘤との差異—文献的考察. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1984; 24: 97-103.
4. 井上 亮, 片山成二, 笠井直人ほか：類モヤモヤに合併した破裂前大脳動脈瘤の1例 抗リン脂質抗体症候群との関連. *脳と神経* 1994; 46: 995-998.
5. Yamada H, Saga I, Kojima A, et al: Short-Term Spontaneous Resolution of Ruptured Peripheral Aneurysm in Moyamoya Disease. *World Neurosurg* 2019; 126: 247-251.
6. Kawaguchi S, Sasaki T, Morimoto T, et al: Characteristics of intracranial aneurysms with moyamoya disease: a review of 111 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1996; 138: 1287-1294.
7. Tsuji I, Tominaga T, Nakagawara J, Takahashi JC: JAM Trial Investigators: Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease. *Results of the Japan Adult Moyamoya Trial. Stroke* 2014; 45: 1415-1421.
8. Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, et al: Significance of the Hemorrhagic Site for Recurrent Bleeding: Prespecified Analysis in the Japan Adult Moyamoya Trial. *Stroke* 2016; 47: 37-43.

(受付：2020年1月21日)

(受理：2020年3月9日)

日本医科大学医学雑誌は、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、日本医科大学医学雑誌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。

## —症例報告—

## 陳旧性大腿直筋皮下断裂に対し筋縫合術を施行した1例

篠塚 洋祐 飯澤 典茂 大島 康史 片岡 達紀 高井 信朗

日本医科大学整形外科学教室

## A Case Report of Suturing for Old Rectus Femoris Rupture

Yosuke Shinozuka, Norishige Iizawa, Yasushi Oshima,

Tatsuki Kataoka and Shinro Takai

Department of Orthopedics, Nippon Medical School

## Abstract

There have been various reports of treatment methods for quadriceps tendon rupture. However, there are very few reports regarding surgical repair for quadriceps muscle rupture. We report a case of old quadriceps muscle rupture treated with surgical repair. A 20-year-old man underwent muscle suturing using perimeter sutures and modified Mason-Allen sutures for a painful old subcutaneous rupture of rectus femoris muscle. After surgery, the pain disappeared and the quadriceps muscle strength improved, and he returned to sports 6 months after the operation. This method provided sufficient muscle strength without need for special instrumentation or procedure, and was effective for his old rectus femoris rupture.

(日本医科大学医学会雑誌 2020; 16: 164-167)

**Key words:** rectus femoris muscle rupture, subcutaneous rupture, Mason-Allen suture, perimeter suture

## はじめに

大腿四頭筋皮下断裂において、大腿四頭筋腱実質部や膝蓋骨付着部の断裂に対する手術治療については諸家により報告されているが、筋腱移行部近位側の筋実質部での断裂に対する手術治療については報告が非常に少ない。今回、われわれは陳旧性大腿直筋皮下断裂に対し筋縫合術を行い、良好な結果を得たので報告する。

## 症例

患者：20歳，男性。

主訴：右大腿前面痛。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：17歳時，陸上部でハードル競技中に右大腿前面痛を生じたため近医を受診し，筋挫傷と診断され経過観察された。その後スポーツは可能であったが，右大腿前面痛が持続するため，受傷後3年で近医を受診し，当院紹介受診した。

初診時身体所見：身長180 cm，体重61 kg，BMI 18.8であった。右大腿前面の膝蓋骨より近位12 cmほど



Fig. 1 Photograph of the right thigh.

のところに陥凹を触れ、同部位に圧痛を認めた (Fig. 1).

検査所見：超音波検査で、陥凹部で筋の連続性が消失し、筋収縮により断端間の開大を認めた (Fig. 2). 単純 X 線で骨傷は認めず、側面像で Insall-Salvati 値は 1.09 であった.

MRI で大腿直筋の不連続性を認めた (Fig. 3).

以上より、陳旧性大腿直筋皮下断裂と診断し、疼痛および筋力回復を目的に外科的治療を行った.

手術所見：大腿直筋は筋腱移行部の近位で完全断裂しており、近位端は短縮していた。内側、中間、外側広筋に損傷はみられなかった。筋断端を辺縁縫合と Mason-Allen 変法を用いて筋縫合を行った (Fig. 4).

術後経過：術翌日から膝伸展装具装着下で、toe touch を許可し、術後 1 週から膝関節の可動域訓練開始、術後 4 週から膝伸展装具装着下で全荷重とし、術後 10 週で装具を除去した。術後 6 カ月には疼痛、陥凹は消失し、膝関節可動域は伸展 0°、屈曲 145° で extension lag はなかった。超音波検査で断裂部の連続性を認め (Fig. 5)、筋力も改善したため、スポーツに復帰した。

## 考 察

膝伸展機構の破綻をきたすには体重の約 17.5 倍の力を要し、大腿四頭筋腱断裂の発症は膝伸展機構損傷の中でも稀とされてきた<sup>1</sup>。しかし、Reito ら<sup>2</sup>は 1997 年から 2014 年までの 18 年間で、大腿四頭筋腱断裂に対する手術件数が 4 倍以上に増加したと報告している。大腿四頭筋腱の腱実質部や膝蓋骨付着部での断裂に対する手術治療については、膝蓋骨に骨孔をあける pull put 法や、スーチャーアンカー法、人工靭帯、自家腱を用いて補強する縫合術など種々の報告がある。

しかし、大腿四頭筋腱移行部より近位側の、筋実質部における断裂に対する手術治療については報告が少

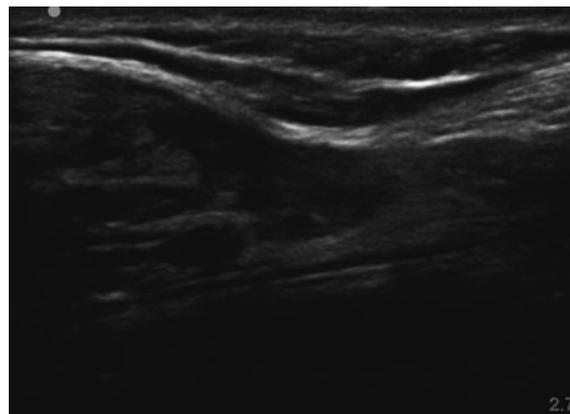


Fig. 2 Preoperative ultrasound image of the rectus femoris.

ない。これは、大腿四頭筋の筋実質部における断裂は、大多数が保存的に治療でき、一般的には障害が残ることはないためと考えられる。適切な保存治療がなされず、疼痛が残存しスポーツ活動に大きな影響がある場合は手術が必要となる。

Kragh ら<sup>3</sup>は、上腕二頭筋断裂に対し、辺縁縫合と Mason-Allen 変法を用いて筋縫合術を行い、良好な成績を報告している。この縫合法は、筋外膜の辺縁を環状に連続縫合し、さらにこれを横切るように Mason-Allen 縫合を行う方法であり (Fig. 6)、Kessler 縫合などの様々な縫合法に比べ引張り強度が優れていることが確認されている<sup>4</sup>。

David ら<sup>5</sup>は、この縫合法を初めて大腿四頭筋断裂に対して用いて、良好な成績を報告しており、本症例はこれに準じて筋縫合術を行った。

受傷から 2 週間以降に手術した症例の成績は、受傷後 2 週以内に手術した症例より成績が劣るとされている<sup>6</sup>。われわれが渉猟した限りでは、大腿四頭筋の筋実質部の陳旧性断裂に対し、筋縫合術を施行した報告はない。本症例は陳旧性断裂であったが、大腿直筋のみの断裂であり、内側、中間、外側広筋の損傷がなく断端の短縮が少なかったこと、および患者が若かったことが、良好な結果を得た要因と考えられる。本法は特殊な材料や手技を必要とせず、十分な強度が得られ、大腿四頭筋断裂に対する縫合法として有用であった。

## まとめ

陳旧性大腿直筋皮下断裂に対し筋縫合術を行い、良好な結果を得た。辺縁縫合と Mason-Allen 変法を用いた縫合法は、筋実質部においても簡便に強固な縫合

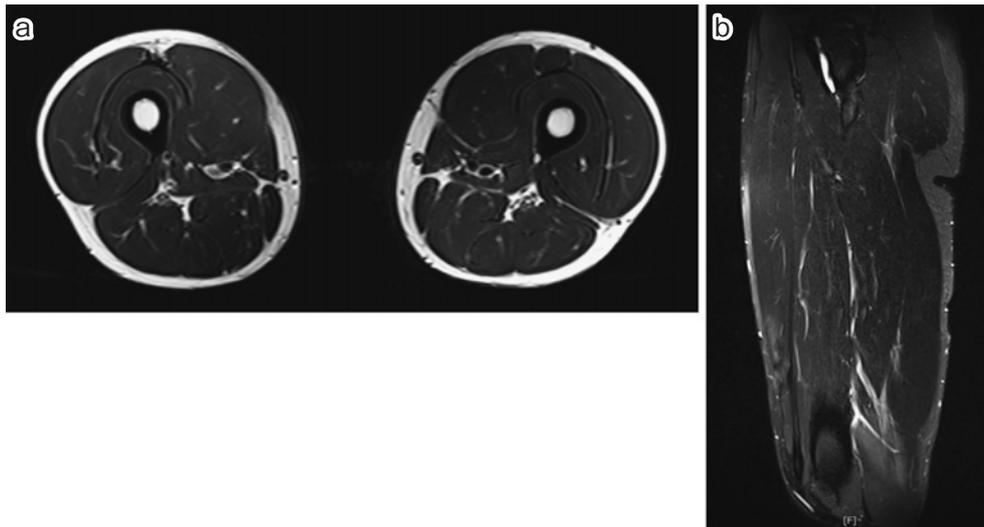


Fig. 3 Magnetic resonance imaging (MRI).  
 (a) T2-weighted imaging, axial view  
 (b) Short tau inversion recovery (STIR) imaging, sagittal view

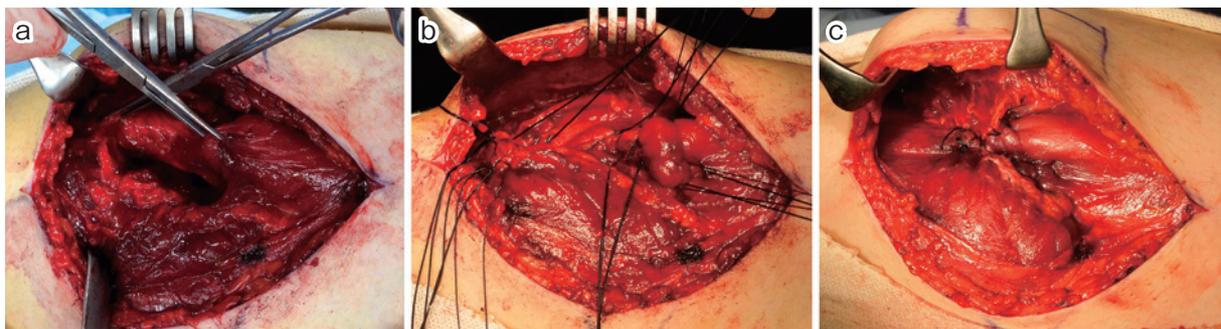


Fig. 4 Intraoperative appearance.  
 (a) Ruptured muscle (b) Modified Mason-Allen and perimeter sutures (c) Repaired muscle

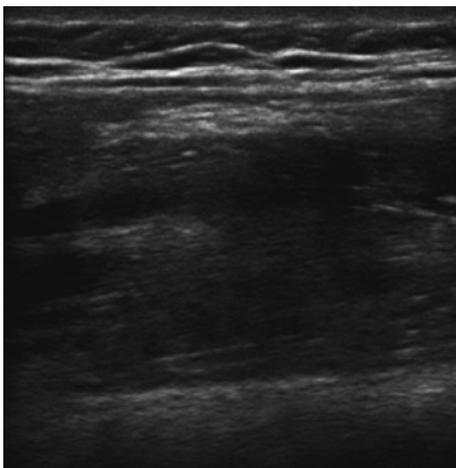


Fig. 5 Postoperative ultrasound image of the rectus femoris.

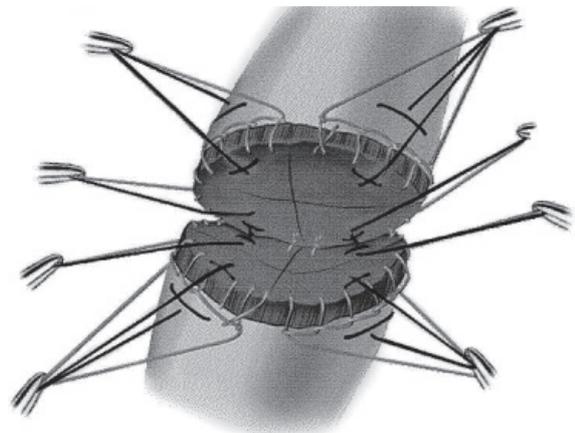


Fig. 6 The modified Mason-Allen stitch<sup>3</sup>.

が可能であった。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はありません。

### 文 献

1. 佐藤亮祐, 小川貴之, 藤井幸治ほか : 外傷性膝伸展機構の損傷に対して人工靭帯と Fiber Wire を用いて補強術を行った 2 例. Tokushima Red Cross Hospital Journal 2006; 11: 45-50.
2. Reito A, Paloneva J, Mattila VM, Launonen AP: The increasing incidence of surgically treated quadriceps tendon ruptures. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2019; 27: 3644-3649.
3. Kragh JF, Basamania CJ: Surgical repair of acute traumatic closed transection of the biceps brachii. J Bone Joint Surg 2002; 84: 992-998.
4. Kragh JF, Svoboda SJ, Wenke JC, et al.: Suturing of lacerations of skeletal muscle. J Bone Joint Surg

2005; 87: 1303-1305.

5. David ET: Use of Combined Mason-Allen and Perimeter Stitches for Repair of a Quadriceps Femoris Laceration: A Case Report. J Trauma 2009; 67: 88-92.
6. Siwek CW, Rao JP: Ruptures of the extensor mechanism of the knee joint. J Bone Joint Surg 1981; 63: 932-937.

(受付 : 2020 年 3 月 4 日)

(受理 : 2020 年 4 月 6 日)

日本医科大学医学雑誌は、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、日本医科大学医学部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 —

## 甲状腺低リスク微小乳頭癌の非手術経過観察

日本医科大学大学院医学研究科内分泌外科学分野  
杉谷 巖

近年、世界的に甲状腺癌の頻度（罹患率）が急増している。これは主として、超音波検査（US）をはじめとする画像検査の普及とその精度の向上、および健康診断をはじめ様々な理由で検査を受ける機会の増加が原因で、小さな乳頭癌の偶発的な発見が増えているためであると解釈されている。一方で、甲状腺癌による死亡率は変化していないことから、このような癌の診断・治療（手術）は「過剰診断・過剰治療」にあたるとして、警鐘が鳴らされている。

これに対し、日米のガイドラインはUS所見から乳頭癌が疑われる症例に対し、穿刺吸引細胞診（FNA）を行うべき腫瘍径に下限を設けた。日本乳癌甲状腺超音波医学会による「甲状腺超音波診断ガイドブック」では2012年発行の改訂第2版において、結節性病変の診断の進め方について、充実性病変の場合、腫瘍径5～10 mmでは悪性を強く疑う場合にFNAをすること、5 mm以下は経過観察を基本とすることを推奨した。また、米国甲状腺学会（ATA）ガイドライン2015年版では成人における1 cm未満の結節について、US所見から癌が疑われる場合であっても、明らかな腺外浸潤やリンパ節転移が認められない場合には、FNAを行わずに経過観察してもよいとした。さらに、米国予防医療サービス対策委員会は2017年、無症状の成人に対する頸部触診やUSを用いた甲状腺がんのスクリーニングは推奨しないとのステートメントを発表し、無節操な甲状腺がん検診に待ったをかけている。

一方、FNAで診断がつけられた腫瘍径1 cm以下の微小乳頭癌のうち、臨床的に明らかな転移や浸潤を認めない「低リスク」微小癌（cT1aN0M0）に対しては、日本の2施設（隈病院とがん研有明病院）において世界に先駆けて1990年代より、即時手術を行わずに、定期的にUSで経過観察する前向き臨床試験が行われた。その結果、1) 癌が増大する確率は10年で8.0～11.5%、新たにリンパ節転移が出現する確率は10年で1.4～3.8%と低いこと、2) 腫瘍が増大したり、リンパ節転移が出現してから手術を行っても、重大な再発や癌死を来した症例はないこと、そして、3) 経過観察中に遠隔転移が出現した症例や癌死した症例は皆無であることが示された。これらの良好な結果に基づき、低リスク微小癌の非手術経過観察は、2010年に日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会による甲状腺腫瘍診療ガイドラインにおいて、十分な説明と同意を前提に取扱い方法の一つとして認められた。さらに2018年度版では「適切な診療体制のもとで行うことを推奨する」とされ、推奨グレードが上がった。2015年にはATAによる成人

の甲状腺腫瘍取扱いガイドラインにおいてもこのような癌に対する積極的経過観察（active surveillance）の方針が容認されるに至った。

2018年に行われた日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会会員施設を対象とした「成人の甲状腺微小乳頭癌の取扱いに関する実態調査」によれば、成人の低リスク微小癌のうち即時手術となったものが46%、経過観察となったものは54%であった。一方で低リスク微小癌であっても、腫瘍の位置が甲状腺背側被膜に近い場合や多発している症例、腫瘍径が10 mmに近い症例などには積極的に手術を勧めるという回答が多かった<sup>1)</sup>。成人の低リスク微小癌に対する非手術経過観察は、少なくとも上記学会会員施設においては一定の理解を得られてはいるが、さらなる普及のためには、患者や医療従事者の啓発、社会医学的環境の整備が重要と考えられた。日本内分泌外科学会では、成人の低リスク微小癌患者に対して実際に経過観察を行う場合の具体的な適応と方法についての提言を制作し、学会誌やホームページ上で公開している。また、日本甲状腺学会ではこの新しい管理方針について、国民に向けてその根拠と成績を示すとともに、一般医家の啓発を図る目的で、ポジション・ペーパーを策定中である。

微小乳頭癌とは、原発巣の最大径が1 cm以下の乳頭癌のことであり、微小癌がすべて非手術経過観察の適応となるわけではない。経過観察の適応とならない微小癌には以下のようなものがある。一つは臨床的なリンパ節転移、まれではあるが遠隔転移、そして隣接臓器（反回神経や気管）への明らかな浸潤といった高リスク因子をもつ症例である。また、非常にまれではあるがFNAで高細胞型のような悪性度が高い所見のある症例も即時手術とすべきである。さらに、腫瘍が気管に面して接する症例や反回神経の走行経路にある症例も経過観察には不向きと考えられる。なお、小児の微小癌については経過観察のエビデンスはない。

きちんと症例を選択して行えば低リスク微小癌の経過観察は成績もよく、患者のQOLも維持され、低コストであり、非常に安全なマネジメントである。ただし、低リスク微小癌の非手術経過観察のためには「適切な診療体制」が必須となる。経験豊富な医師や超音波検査技師が検査を行い、原発巣やリンパ節の状況がどう変化したのか、あるいは変化していないかを正確に把握しなくてはならない。施設レベルで常にスキルアップを図ることが求められ、評価が不十分と考えられる場合には、無理をせず患者を診療体制が整った施設へ速やかに紹介することも考慮されたい。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はございません。

## 文 献

1. Sugitani I, Ito Y, Miyauchi A, et al: Active

surveillance versus immediate surgery :  
Questionnaire survey on the current treatment  
strategy for adult patients with low-risk papillary  
thyroid microcarcinoma in Japan. *Thyroid* 2019; 29:  
1563-1571.

(受付：2019年12月30日)

(受理：2020年1月23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。

## —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. 4 (2019 年 8 月発行) 掲載

**Therapy-related Secondary Malignancy After Treatment of Childhood Malignancy: Cases from a Single Center**

(J Nippon Med Sch 2019; 86: 207-214)

小児悪性腫瘍治療後の治療関連二次性悪性腫瘍の検討：単一施設での症例

植田高弘<sup>1</sup> 右田 真<sup>1</sup> 板橋寿和<sup>1</sup> 田辺雄次郎<sup>1</sup>  
 内村僚一<sup>1</sup> 牛腸義宏<sup>1</sup> 山西未穂<sup>1</sup> 小林史子<sup>1</sup>  
 吉野美緒<sup>1</sup> 藤田敦士<sup>2</sup> 山西慎吾<sup>1</sup> 海津聖彦<sup>1</sup>  
 早川 潤<sup>1</sup> 浅野 健<sup>2</sup> 前田美穂<sup>1</sup> 伊藤保彦<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学付属病院小児科

<sup>2</sup>日本医科大学千葉北総病院小児科

**背景：**小児悪性腫瘍の治療成績は近年著しく改善されてきた。一方、治療関連による二次性悪性腫瘍は生存者の生活の質に大きな影響を与え、生命予後に直接影響する最も深刻な晩期合併症である。本研究では、日本医科大学病院における二次性悪性腫瘍の累積発生率、臨床的特徴、および転帰を評価した。

**方法：**日本医科大学病院にて 1980 年から 2014 年の間に診断され治療・経過観察されている原発性小児悪性腫瘍 275 症例から二次性悪性腫瘍を発症した症例を検討した。放射線量、部位、抗がん剤の種類・累積線量など、原発性悪性腫瘍の治療に関する情報を収集した。二次性悪性腫瘍に関しては、患者の性別、診断時の年齢、発症部位、初発から二次性悪性腫瘍発症までの時間、転帰を含むデータを収集した。

**結果：**11 人の二次性悪性腫瘍患者（急性骨髄性白血病 (AML) 4 例、髄膜腫 4 例、ユーイング肉腫 1 例、胚細胞腫瘍 1 例、悪性耳下腺腫瘍 1 例）を認めた。それらの原発性悪性腫瘍は、急性リンパ芽球性白血病 (ALL) 9 例、非ホジキンリンパ腫 1 例、脳腫瘍 1 例であった。ALL 患者 9 例のうち 7 例では、化学療法と放射線療法の治療を受けており、髄膜腫を発症した症例はすべて頭部放射線照射を受けていた。すべての AML は原発性悪性腫瘍診断から 5

年以内に、髄膜腫は 20 年以上経過して発症していた。当院における二次性悪性腫瘍の 10 年および 20 年の累積発生率は、それぞれ 1.9% および 5.8% であった。

**結論：**本研究結果より、二次性悪性腫瘍の種類が放射線照射や原発腫瘍の治療終了後の間隔に関係すること、累積発生率は治療後長期にわたり上昇していることが明らかとなった。特に髄膜腫は、原発腫瘍治療終了後長期間経過して発症しており、長期のフォローアップ中の早期発見の重要性が示された。

**Increased H19 Long Non-coding RNA Expression in Schwann Cells in Peripheral Neuropathic Pain**

(J Nippon Med Sch 2019; 86: 215-221)

末梢性神経障害性疼痛におけるシュワン細胞での H19 長鎖非コード RNA の発現増加

岩崎宏俊<sup>12</sup> 坂井 敦<sup>1</sup> 丸山基世<sup>13</sup> 伊藤孝哉<sup>4</sup>  
 坂本篤裕<sup>2</sup> 鈴木秀典<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学薬理学分野

<sup>2</sup>日本医科大学疼痛制御麻酔科学分野

<sup>3</sup>日本医科大学実験動物管理室

<sup>4</sup>東京医科歯科大学医歯学総合研究科麻酔・生体管理学分野

**背景：**神経障害性疼痛は体性感覚神経系における障害により生じる難治性の慢性疼痛である。マイクロ RNA のような非コード RNA は重要な神経障害性疼痛の要因であるが、長鎖非コード RNA の役割はほとんど明らかになっていない。

**方法：**第 5 腰椎神経の脊髄神経結紮 (spinal nerve ligation; SNL) による神経障害性疼痛モデルラットを作製した。SNL 後 14 日の第 5 腰椎後根神経節を用いて、長鎖非コード RNA の発現をマイクロアレイにより解析した。H19 の発現量は定量的 PCR により調べた。H19 の発現分布は *in situ* hybridization により調べた。シュワン細胞は末梢神経から分離し、H19 の発現を調べた。

**結果：**SNL 後 14 日の第 5 腰椎後根神経節において H19 が大きく発現上昇していた。H19 の発現は SNL 後 4 日以降、発現増加し続けていた。後根神経節において H19 は一次感覚神経ではほとんど検出されず、主に非神経細胞で発現が検出された。末梢神経から単離したシュワン細胞においても SNL により H19 の発現は増加していた。

**結語：**シュワン細胞での H19 の発現増加が神経障害性

疼痛に関わる可能性がある。

**Effectiveness of Laparoscopic Repeat Hepatectomy for Recurrent Liver Cancer**  
(J Nippon Med Sch 2019; 86: 222-229)

**再発肝癌に対する腹腔鏡下再肝切除術の有用性**

吉岡正人<sup>1</sup> 谷合信彦<sup>2</sup> 川野陽一<sup>3</sup> 清水哲也<sup>1</sup>  
近藤亮太<sup>1</sup> 金谷洋平<sup>1</sup> 青木悠人<sup>1</sup> 吉田 寛<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学付属病院消化器外科

<sup>2</sup>日本医科大学武蔵小杉病院消化器外科

<sup>3</sup>日本医科大学千葉北総病院消化器外科

**目的：**再発肝細胞癌や結腸・直腸癌開腹術後の肝転移再発例に対する肝切除術は、これまで従来とおりの開腹術で行われてきた。しかし、近年の鏡視下手術手技の向上や機器の進歩がもたらす腹腔鏡下肝切除の安全性の確立より、開腹での再肝切除に比べて腹腔鏡下再肝切除（以下：LapRH）に様々な有用性をもたらした。ここでは、これまでに我々が施行したLapRHの短期成績を述べると共にLapRH群と初回手術で腹腔鏡下肝部分切除術（以下：LapPLR）を施行した群との短期成績を比較検討し報告する。

**方法と対象：**2010年4月から2017年12月に、当院で再発肝細胞癌もしくは結腸・直腸癌切除術後の肝転移再発例に対しLapRHを行った24例（男性16名、女性8名、年齢の中央値、69歳）を対象とした。術式は肝部分切除術21例、外側区域切除術3例であった。LapRHは全例、肝部分切除術であった。LapPLR群との比較はLapRH24例の短期成績（手術時間、術中出血量、術後在院日数）を、同じ期間に初回にLapPLRを施行した117人と比較した。

**結果：**LapPLR群とLapRH群で、患者の年齢や基礎疾患などの背景因子に統計学的有意差は認めなかった。LapRH群では開腹移行は認めなかった。手術時間の中央値（LapPLR：268分、LapRH：294分、 $p=0.55$ ）、術中出血量（LapPLR：224.0 mL、LapRH：77.5 mL、 $p=0.76$ ）、入院期間（LapPLR：11.0日、LapRH：10.2日、 $p=0.83$ ）であり両群間に統計学的有意差はなかった。

**結論：**我々の検討において再発肝癌に対するLapRHは初回のLapPLRの成績と比較しても遜色なく、その有用性を示す結果となった。しかし今後症例を積み重ね、同様の結果が得られるか確認する必要がある。

**Journal of Nippon Medical School**

Vol. 86, No. 5 (2019年10月発行) 掲載

**Anesthetic Considerations of Intraoperative Neuromonitoring in Thyroidectomy**  
(J Nippon Med Sch 2019; 86: 263-268)

**甲状腺悪性腫瘍手術における術中神経モニタリングに関する麻酔科学的考察**

並里 大<sup>1</sup> 岩崎雅江<sup>1</sup> 石川真士<sup>1</sup> 長岡竜太<sup>2</sup>  
源田雄紀<sup>1</sup> 岸川洋昭<sup>1</sup> 杉谷 巖<sup>2</sup> 坂本篤裕<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学大学院疼痛制御麻酔科学分野

<sup>2</sup>日本医科大学内分泌外科

**背景：**甲状腺悪性腫瘍手術において、術後の反回神経麻痺は避けるべき合併症の一つである。当院では、表面電極付き挿管チューブを用いた術中神経モニタリング（intraoperative neuromonitoring, 以下IONM）を実施し、反回神経麻痺の早期発見に努めている。IONMにおいて、刺激電極と声帯が適切に接していることが、モニタリングの質に影響するとされている。体位変換の前後において挿管チューブの位置異常が発生することが臨床的には知られているが、その発生頻度や位置異常発生に影響する患者因子・腫瘍因子の有無については、報告がなされていない。今回、体位変換に伴う位置異常発生に関連する患者因子の有無について、検討を行った。

**方法：**甲状腺悪性腫瘍手術39例、52 nerves at riskについて観察を行った。全症例でMcGRATH MACビデオ喉頭鏡（以下McGRATH）を用いて気管挿管を行い、頸部伸展位をとった後に再度、McGRATHを用いて刺激電極の位置を確認した。挿管チューブの位置異常があれば記録し、その後、適切な位置に調整した。

**結果：**39症例中、27症例（69%）でチューブ位置異常が確認された。位置異常があった群では、胸骨・輪状軟骨間距離が有意に短かった（ $44.35 \pm 6.57$  vs.  $49.43 \pm 6.18$  mm;  $p=0.048$ ）。手術開始後にチューブの位置異常を疑い、McGRATHを用いて再度確認・調整を必要とした症例も確認された。新規の反回神経麻痺は9症例で確認されたが、全症例で片側かつ一過性であった。本研究におけるIONMの感度は100%、陽性反応の中率は60%、陰性反応の中率は100%であった。

**結論：**IONMの性質上、刺激電極を持つ挿管チューブと筋電図波形を記録する声帯とが、適切に接していることが必要とされる。胸骨・輪状軟骨間距離の短い患者にお

るチューブの位置確認の反復がモニタリングの精度向上には重要であり、ビデオ喉頭鏡である McGRATH が有用であったと考えられた。

**Novel Modification of Abductor Pollicis Longus Suspension Arthroplasty with Trapeziectomy for Thumb Carpometacarpal Osteoarthritis**

(J Nippon Med Sch 2019; 86: 269-278)

**母指中手手根関節症に対して大菱形骨切除と長母指外転筋腱を用いた新しい関節形成術の試み**

南野光彦<sup>1</sup> 小寺訓江<sup>2</sup> 友利裕二<sup>2</sup> 高井信朗<sup>2</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学多摩永山病院整形外科

<sup>2</sup>日本医科大学整形外科

**目的：**高度母指中手手根 (CM) 関節症に対して、大菱形骨切除と長母指外転筋 (APL) 移行腱を用いた Thompson 原法 (従来法群) と APL 移行腱にファイバーワイヤーを通し、骨孔の位置を改良した Thompson 変法 (変法群) の治療成績を比較し、Thompson 変法の有用性を検討した。

**対象と方法：**対象は従来法群 10 例 10 手と APL 移行腱を通す第 1 中手骨の骨孔の位置を背橈側に作製した変法群 16 例 20 手であった。内訳は、従来法群は右側 5 例、左側 5 例、平均年齢 72.0 歳、全例 Eaton 分類 III 型であった。一方、変法群は右側 4 例、左側 8 例、両側 4 例、平均年齢 70.3 歳、Eaton 分類 III 型 17 手、IV 型 1 手であった。

**結果：**術後、全例除痛が得られ、両群とも術後、母指橈側外転角、掌側外転角、ピンチ力、握力、日手会版 Quick DASH が改善した。2 群間では母指掌側外転角、ピンチ力、握力、疼痛、日手会版 Quick DASH は有意差を認めなかったが、変法群の橈側外転角は従来法群と比較して有意に大きく、母指列短縮が軽度で母指の安定化が保たれていた。

**結論：**APL 移行腱にファイバーワイヤーを通した Thompson 変法は、早期から CM 関節を安定させ、外固定期間を短期にし、母指列短縮を予防する有用な方法と考える。

## —集会記事—

## 第 30 回学校法人日本医科大学 外国人留学者研究会抄録

日 時：2020 年 2 月 22 日（土）午後 0 時 45 分～午後 4 時 40 分

会 場：日本医科大学橘桜会館 2 階 橘桜ホール（千駄木校舎）

### Digital Three-Dimensional Reconstruction of Renal Blood Vessels in Renal Development

Jia Lyu<sup>1,4</sup>, Dedong Kang<sup>1</sup>, Akiko Mii<sup>2</sup>, Etsuko Toda<sup>1</sup>,  
Masako Tagawa<sup>1</sup>, Hana Shimizu<sup>1</sup>, Yoko Endo<sup>1</sup>,  
Saeko Hatanaka<sup>1</sup>, Takashi Takagi<sup>3</sup>, Akira Shimizu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学解析人体病理学

<sup>2</sup>日本医科大学腎臓内科

<sup>3</sup>昭和大学解剖学

<sup>4</sup>西安交通大学第一附属医院腎内科・中国

Background: Renal blood vessels are main structures of the kidney. Therefore, understanding of the morphological features of the renal blood vessels is very important. There are some studies based on two-dimensional morphological results of renal vasculature, but three-dimensional (3D) morphological features of renal vasculature have not been studied in detail. In the present study, in order to clarify the renal vasculature during the development of the kidney, we examined renal vasculature in the developing kidney using three-dimensional (3D) reconstruction technique for serial histological sections.

Objectives: To establish the 3D images of renal vasculature and clarify the morphological features of renal vasculature in rat kidney development.

Method: We examined 3-D morphological characteristics of the renal vasculature during the development of the kidneys in immature nephron (E14.5; embryonic day 14.5, E16.5; embryonic day 16.5, and P8; postnatal day 8). The serial sections (0.85  $\mu$ m) with toluidine blue staining of whole kidney in E14.5 were prepared, and 3D images were reconstructed using software (Dragonfly). We also performed the immunostaining of JG12 (for the endothelial cell),  $\alpha$ -Smooth Muscle Actin (for media of arteries) and Podoplanin (for lymphatics).

Results: We observed the morphological features of renal vasculature at early stage of rat kidney development. Renal blood vessel development does not accompany the development of ureteral bud, and entered the cortex, and constituted blood vessel in S-shaped body. The ultrastructural findings of the developing renal arteries were characterized by the immature structure without arterial media. Renal lymphatics was

developed following the development of renal blood vessels.

Conclusions: In the early phase of developing kidney (E14.5 and E16.5), immature network of renal vasculature could be detected accompanied with immature structure of arteries.

### Establishment of an Animal Model for TSH Suppression Therapy after Total Thyroidectomy in Rats

Shan Jin<sup>1,2</sup>, Iwao Sugitani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学内内分泌外科学

<sup>2</sup>Affiliated Hospital of Mongolia Medical University・中国

Aim: This study aimed to establish an animal model for TSH suppression therapy after total thyroidectomy in rats.

Methods: A total of 60 Wistar rats were randomly divided into 6 groups, including sham-operated group (SO group), total thyroidectomy group (TD group), L-T4 treatment I group (TS-I group), II group (TS-II group), III group (TS-III group), and IV group (TS-IV group), in which the rats were accordingly treated with 1.4, 1.6, 1.8, and 2.0  $\mu$ g/100 g body weight after total thyroidectomy.

Results: HE staining in the TD group and all L-T4 treated rats showed that the resected tissue was normal thyroid gland in rats, and no residual thyroid tissue was found in the neck tissue of the cross-section of thyroid gland. The serum levels of T3 in the TS-II group were not significantly different from those in the SO group, whereas the serum level of T4 was slightly higher than that in the SO group, and the serum level of TSH was slightly lower than that in the SO group.

Conclusion: Rats subcutaneously injected with L-T4 at a dose of 1.6  $\mu$ g/100 g BW for 15 days after total thyroidectomy could establish an animal model for TSH suppression therapy.

### My Clinical Practice in University of Southern California

Yuta Kanasugi

日本医科大学第 6 学年

I was in Los Angeles to study at the Los Angeles Country (LAC) + University of Southern California (USC) Medical Center for 2 months from April 1, 2019 to May

25, 2019. I did clinical rotations at two departments: Otolaryngology, Head & Neck Surgery (ENT) and Medical Oncology (Med Onc).

The ENT operated a clinic day and an operating room (OR) every other day. In the clinic, I was allowed to interview the patients before the resident physicians saw them, perform physical examinations, and conduct some tests (e.g., nasal fiberoscopy). At the OR, I scrubbed in different kinds of operations, including orbital floor fracture repairment, tympanoplasty, thyroidectomy, and lymph node dissection.

At the Med Onc, some patients were allocated to me. It was my duty to check them every morning, plan their treatment, and make presentations at the daily rounds. The Med Onc was devoted to the care of patients, especially those who needed or might need chemotherapy. Therefore, there were many terminal patients at the Med Onc compared with other wards. My medical knowledge was broadened, and my sense of compassion as a physician was also deepened.

My experience at the USC was valuable, and it will positively influence my future career. I want to share my actual experience to motivate others to be interested in American medicine.

### Myeloma Microenvironment Induces Tolerogenic Dendritic Cells, Leading to Inhibition of T-cell Proliferation and IFN- $\gamma$ Production

Ying Chen<sup>1,3</sup>, Mariko Ishibashi<sup>2</sup>, Hideto Tamura<sup>1</sup>, Koiti Inokuchi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学血液内科学

<sup>2</sup>日本医科大学微生物学・免疫学

<sup>3</sup>西安交通大学第一附属医院・中国

Multiple myeloma (MM) is an incurable hematological malignancy characterized by expansion of abnormal plasma cells. It was reported that the numbers of immune cells, such as T, B, natural killer (NK), NKT, and dendritic cells (DCs) are significantly decreased and their functions inhibited in the MM bone marrow (BM) microenvironment, resulting in the development of the aggressive disease phenotype. In solid tumors, DCs adjacent to tumor cells are converted to tolerogenic DCs (tolDCs), which cannot induce tumor-specific cytotoxic T-lymphocytes. However, the presence and function of tolDCs in MM tumor microenvironments are not fully understood. Our research focusing on tolDCs in MM showed that the conventional DC1 subset of myeloid DCs, which has antigen cross-presentation capacity, was significantly decreased in BM from MM patients. *In vitro* assays using human and mouse cells showed that the co-stimulatory molecules CD80 and CD86 and DC maturity marker CD83 were downregulated on

monocyte-derived DCs co-cultured with MM cell lines. Those DCs produced immunosuppressive cytokine IL-10 and suppressed T-cell proliferation and IFN- $\gamma$  production from T cells. Those results suggest that MM microenvironments induce dysfunctional DCs, leading to immune dysfunction. These observations may provide new insight into immune therapy for MM.

### Inflammatory Caspase Participates in Cholesterol Synthesis in Macrophages

Yinglan Cheng<sup>1,2</sup>, Sumio Hayakawa<sup>1</sup>, Yumiko Oishi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学代謝・栄養学

<sup>2</sup>西安交通大学・中国

Non-communicable diseases (NCDs) such as cardiovascular disease, diabetes and cancers are the leading causes of high mortality and disability. The incidence rate of NCDs are considerably high and are growing rapidly in the world. In recent years, there is an increased focus on chronic inflammation as a basic pathological condition causing various diseases. Furthermore, increase intracellular cholesterol levels have been reported to induce inflammatory responses. Although cholesterol accumulation and enhancement of the inflammatory response are closely correlated, the detailed molecular mechanisms of cholesterol synthesis involved in the inflammatory response have not been elucidated. Therefore, it is a crucial issue that a clarification of mechanisms between inflammation and lipid metabolism. In present study, we found that Toll-like receptor 4 (TLR4) signaling activated a sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-mediated process through the inflammatory caspases and led to the elevated cholesterol synthesis in macrophage. Furthermore, translocation of mature SREBP was also suppressed by siRNA and cholesterol level in cells was observed to be significantly decreased. Our study would provide a new insight into the molecular mechanism of crosstalk between chronic inflammatory response and lipid metabolism. Focusing on this crosstalk could offer new opportunities for the development of targeted therapy and prevention of NCDs.

### Application of Next Generation Sequencer for the Analyzation of UGT1A1 Gene

Tsubasa Sonoda<sup>1,2</sup>, Xunde Wang<sup>2</sup>, Swee Lay Thein<sup>2</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学第3学年

<sup>2</sup>米国国立衛生研究所・アメリカ

Sickle Cell Disease (SCD) is caused by abnormal shape of red blood cells (RBC). Those RBCs rupture easily and when hemolysis occur, heme inside the RBC turns into indirect bilirubin. Indirect bilirubin cannot be excreted so they are transported into the liver and UGT1A1

protein turns them into direct bilirubin which can be excreted. Lack of this process leads to several problems such as cholelithiasis, jaundice, etc.

There is a specific place in the promoter region of *UGT1A1* gene called TATA box. We usually have 6 TA repeats, but some people have different number of TA repetitions. As the number of TA repetitions increases, the ability of *UGT1A1* to change indirect bilirubin into direct bilirubin decreases.

To see the relationship between serum bilirubin levels and TA repetitions among SCD patients, Next Generation Sequencer (NGS) has attracted a lot of attention but it's still in the developing stage. The purpose of this study was to verify the accuracy of NGS by comparing data shown by NGS with data shown by Sanger Sequencing (Golden standard method).

As a result, the accuracy of NGS was over 90%. However, it left some new issues demanding further improvement of NGS.

#### Alteration of Golgin-160 and Increased Apoptosis of Pachytene Spermatocytes in *Wwox* Deficient Rats

Md. Abdullah Al Mahmud<sup>1,2</sup>, Ayaka Domon<sup>1</sup>, Yuki Tochigi<sup>1</sup>, Kentaro Katayama<sup>1</sup>, Hiroetsu Suzuki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本獣医生命科学大学獣医学部獣医学科獣医生理学研究室

<sup>2</sup>Bangabandhu Sheikh Mujibur Rahman Agricultural University · バングラデシュ

A well-known putative tumor suppressor WW domain-containing oxidoreductase (*Wwox*) is expressed in gonads. However, the physiological function of *Wwox* in spermatogenesis remains almost unknown. Previously, we showed that germ cells at all stages expressed *Wwox* and localized diffusely in cytoplasm with focal intense signals in Cis-Golgi. Reduced number of germ cells and increased apoptosis of pachytene spermatocytes during first round of spermatogenesis was found in *Wwox* deficient *lde/lde* rats. In this study, we investigated the localization of *Wwox* and Golgin family proteins in germ cells by comparative study with normal and *lde/lde* rats using immunohistochemistry. In normal testes, *Wwox* was co-localized with golgin family proteins including giantin, GM130, golgin97, TMF1 and testis-specific golgin-160. The golgin-160 was specifically expressed in the cytoplasmic face of Golgi and cytoplasm of germ cells and co-localized with GM130-positive Cis-Golgi of pachytene spermatocytes. In *lde/lde* testes, golgin family proteins were also localized in Golgi except golgin-160. The cytoplasmic expression of golgin-160 was reduced and formed abnormally condensed signals in pachytene spermatocytes of *lde/lde* testes. These condensed intense signals were resided outside of Golgi. It has been reported that the defective expression of golgin-160

causes apoptotic degradation of pachytene spermatocytes. So, increased apoptosis of pachytene spermatocyte in *lde/lde* testes might be caused by abnormal localization of golgin-160 due to loss of *Wwox* functions. Both proteins play important role in spermatogenesis.

#### Drawing Analysis: Evaluation on AAE Program with Horses in Elementary School

Xitong Niu<sup>1,3</sup>, Nao Nishida<sup>2</sup>, Izuru Nose<sup>1</sup>, Miki Kakinuma<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本獣医生命科学大学獣医学部獣医学科比較発達心理学研究室

<sup>2</sup>三鷹市役所

<sup>3</sup>Qiqihaer Mental Health Center · 中国

Since the beginning of this century, the development of the education with animal intervention is becoming more and more remarkable. In the research of Animal Assisted Education, how to measure and evaluate its effect is extraordinary important.

In the four-year course of horse riding lessons in Mitaka, Tokyo District elementary school, we collected results including Questionnaire on satisfaction, Anxious scale, Face & body scale, and drawing works from participant children, try to find a direct, reliable and clear tool to analyze the results of this program.

Based on the structure and theoretical system of Goodenough's Draw A Man (DAM) test, we design a analysis system about drawing works on horse, Drawing Score System (HDSS). As a result of this system, we find that in the drawing after the first horse riding and the drawing after the second horse riding, the second drawing indeed find that the cognitive level of the children and the knowledge level of the horse have been significantly improved. In the conclusion, drawing analysis is a higher application tool on evaluation horse riding lessons effect.

#### Proliferation of NK-92 MPL with Thrombopoietin

Kanon Yamanaka<sup>1,2</sup>, David Allan<sup>2</sup>, Mala Chakraborty<sup>2</sup>, Richard Childs<sup>2</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学第3学年

<sup>2</sup>米国国立衛生研究所移植免疫療法・アメリカ

Natural Killer cells are lymphocytes recently gathering attention for its cytotoxicity against cancer cells. However, one issue with NK cell therapy is the side effect such as capillary leak syndrome and stimulation of regulatory T cells caused by the excessive dose of IL-2, a cytokine that proliferates and activates NK cells.

In order to overcome this issue, my experiment was to investigate whether thrombopoietin (TPO) is capable of improving NK cell expansion and persistence. Furthermore, compare the growth rate with NK cells

grown with IL-2. I used thrombopoietin receptor (c-MPL) engineered NK cell line (NK-92 MPL) and cultured it for 15 days with 13 different doses of TPO and observed NK cell expansion. As a result, NK 92 MPL survived and proliferated in the presence of TPO throughout the experiment, suggesting the possibility of IL-2 usage minimization by using TPO.

### Analysis of Superficial and Deep Fascia on Each Site of the Body

Diya' Hammoudeh<sup>1,2</sup>, Hoyu Cho<sup>1</sup>, Teruyuki Dohi<sup>1</sup>,  
Rei Ogawa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学形成再建再生医学

<sup>2</sup>University of Jordan Faculty of Medicine · ヨルダン

**Purpose:** Previous research has demonstrated that reducing skin tension by the use of fascial/subcutaneous tensile reduction sutures could prevent and treat abnormal scarring. This so-called technique allows for dermal healing under low tension as dermis, particularly the reticular dermis, in high skin tension areas (e.g. anterior chest) was prone to continued inflammation hence was found to be the main stimulus for abnormal scarring. However, the exact anatomy and characteristics such as number and thickness of the subcutaneous fibrous membranes (Superficial and deep fascia) throughout the body sites are still lacking. Further knowledge of such details would help in the establishment of a fascial/subcutaneous tensile reduction suture protocol therefore decreasing the dermal inflammation-where feasible-on each of the body sites.

**Method:** Ten male volunteers were enrolled in this study. The study was approved by the ethical committee in our medical school. The subcutaneous tissue including the superficial and deep fascia on the trunk and limbs was analyzed using ultrasound as following: Anterior chest, abdomen, back region, lumbar region, gluteal region, upper limb and lower limb. Superficial fascia was found in the fat layer clearly as high absorption area by ultrasound. Number and thickness of superficial and deep fascia was measured in addition to dermal thickness and the percentage of superficial fascia to subcutaneous fat.

**Results:** The subcutaneous fibrous membranes are more well developed, thicker and higher in number in trunk area as compared to limbs. It was suggested that thickness and amount of fibrous tissues are different by each body site and correlate with the tension applied to the tissue. Deep and superficial fascia were the most developed on the anterior chest wall among seven different regions. The average thickness on the midline of the anterior chest wall was 0.43 mm  $\pm$  0.07 with 2-3 layers of superficial fascia. Dermis was thickest on the

back followed by the anterior chest wall.

**Discussion/Conclusion:** Our results showed that cutaneous and/or subcutaneous fibrous tissues tend to be thick on the high-tension sites such as the anterior chest wall and the back. It was suggested that the formation of abnormal scars could be suppressed by carefully observing the tension applied to the area to be operated, finding fibrous tissues to be sutured during the operation.

### Visualization of Skin Graft Neovascularization Using Flt1-tdsRed Transgenic Mice Model

Mohamed Abdelhakim<sup>1,2</sup>, Mizuho Yamato<sup>1</sup>,  
Teruyuki Dohi<sup>1</sup>, Hiroya Takada<sup>1</sup>, Rei Ogawa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学形成再建再生医学

<sup>2</sup>Cairo University · エジプト

**Background:** Neovascularization plays a critical role in survival of skin grafts by providing oxygen and nutrients to the grafted tissue. Pre-vascularized skin substitutes have recently shown promising results, however, the underlying physiology remains unclear.

**Method:** In this study we have designed a new skin graft transplantation model using Flt1-tdsRed BAC transgenic (Tg) mice to visualize the angiogenesis and migration of endothelial cells into the skin graft. Cross-over transplantation was performed between Flt1-mice and nude mice. Images were quantified by measuring the percentage of the graft area that is occupied by fluorescent blood vessels using confocal laser scanning fluorescence microscope. Graft survival was assessed by histological examination.

**Results:** At day 3, Flt1 positive endothelial cells from the wound bed were first visible in the dermal layer of graft with the highest density in the center followed by enhanced neovascular in-growth until day 14. Interestingly, A temporary angiogenic response was observed in the graft of the reversed model at day 5 then diminished gradually.

**Conclusions:** Our Flt1-tdsRed experimental model for efficient identification of the origination of the skin graft vasculature, and the orientation and distribution of the neovascularization in graft may provide a promising prediction in skin substitutes engineering.

### Summer Student at NIH in 2019

Shinya Kojima

日本医科大学第3学年

I am sharing my 7-week experience as a summer student at Dr. John F. Tisdale's laboratory at NIH. His research mainly focuses on the gene therapy of sickle cell disease (SCD).

SCD is caused by a point mutation, resulting in the

substitution of a single amino acid residue. Recent research has started to explore the use of gene editing methods for SCD, although these are not yet established. To further develop these methods, we sought to optimize the gene editing conditions.

We cultured human CD34+ cells. After prestimulation, we used electroporation and added guide RNA, Cas9 protein, and donor DNA to these cells to alter the normal  $\beta$ -globin into sickle  $\beta$ -globin. The cells were incubated for 6 days to assess for cell count, viability, and DNA concentration. Three variables were tested: cell dose in cell culture, guide RNA and Cas9 protein doses, and cell dose in electroporation.

Although no viable data were obtained, I was able to learn the process and consider improvements for revised protocols. In addition, I do not speak English fluent enough to join in the conversation; however, the lab members always listened to me. I was very glad to receive kindness from many people and want to be a person who can deliver the same kindness to everyone.

### Experience of Laboratory Work as a Summer Student in UPMC

Ayumi Mizoguchi<sup>1,2</sup>, Mauricio Rojas<sup>2</sup>, Nayra Cardenes<sup>2</sup>, Tamara Cruz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学第3学年

<sup>2</sup>ピッツバーグ大学医学部呼吸器アレルギー科・アメリカ

I went to learn laboratory work at Dr. Rojas's laboratory and participated in some experiments. I introduce my experience, especially what I learned. Our research interest is on the biology of lung injury and repair, especially in models of pulmonary fibrosis, acute lung injury and radiation. We have expanded our research into consequences of aging on mesenchymal cells including mesenchymal stem cells and fibroblasts. Our work has a new concept in aging and molecular changes associated with aging are predisposition to disrepair with a final outcome of organ fibrosis. Based on these new notions, we aim to mechanistically understand how mitochondrial dysfunction modulates fibrosis in the lung, and the role of secretion of fibrotic proteins in the lung fibroblast. Also, we have been involved in the establishment of the human *ex vivo* lung perfusion (EVLP) program as a platform to evaluate different treatments such as drugs or cells, in various disease models, as well as the evaluation of lung disease states in explanted human lungs.

I would like to present on what I experienced and learned through these experiments.

(外国人留学者研究会抄録監修：  
学校法人日本医科大学国際交流センター)

---

## — 会 報 —

## 定例（1月）日本医科大学医学学会役員会議事録

日 時 令和2年1月24日（金）  
午後4時～午後4時50分  
場 所 第一会議室（橘桜会館1階）  
出席者 弦間会長  
森田、伊藤 各副会長  
竹下、岩切、杉原、新田、安武、横田、  
吉田 各理事  
田中監事  
厚川、山口、石井、横堀、小原 各会務幹事  
根本、岩崎、永山、足立、谷合、廣瀬、東、福原、  
中嶋 各施設幹事  
委任出席者 鶴岡、猪口、小川 各理事  
岡監事  
石川、松谷 各会務幹事  
中村、藤崎、桑名、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、五箇、小久保、下原、青柳

議事に先立ち、議事録署名人として、吉田編集担当理事及び石井学術担当会務幹事の指名並びに陪席者について諮られ、承認された。

## I. 確認事項

1. 定例（10月）医学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10月18日開催）について内容の説明があり、承認された。

## II. 報告事項

## 1. 庶務関連報告（竹下庶務担当理事）

## (1) 会員数について

	A 会員	B 会員	名誉会員	学生会員	賛助会員	合計
令和2年 1月24日現在	1,751名	156名	69名	17名	3社	1,996名
平成31年 1月25日現在	1,658名	156名	71名	2名	3社	1,890名

## (2) 令和元年度における会費滞納者について

令和元年12月31日現在の会費滞納者は308名（前年度同時期：269名）である。

## 2. 学術関連報告（杉原学術担当理事）

- (1) 令和元年度定年退職教授記念講演会冊子について  
標記について、対象教授8名（野村教授、江本教授、田島教授、南大学院教授、内藤大学院教授、新田大学院教授、高井大学院教授、横田大学院教授）の講演要旨を現在、作成中である。

## (2) 令和元年度優秀論文賞授賞者について

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

論文名：Keloids and Hypertrophic Scars Can Now Be Cured Completely: Recent Progress in Our Understanding of the Pathogenesis of Keloids and Hypertrophic Scars and the Most Promising Current Therapeutic Strategy (J Nippon Med Sch 2016; 83: 46-53)

著者名：Ogawa, Rei et al.

論文名：Dynamic Regulation of Vascular Permeability by Vascular Endothelial Cadherin-Mediated Endothelial Cell-Cell Junctions (J Nippon Med Sch 2017; 84: 148-159)

著者名：Rho, Seung-Sik et al.

## 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12月31日現在の会費納入額は8,216,500円・1,597名（前年同時期：7,899,000円・1,528名）である。

## (2) 令和元年度会費未納者への再請求について

令和元年度第3回の会費請求を2月中旬に実施し、3年分滞納者で2月に入金が無い者については、3月中旬に第4回の会費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）

## (1) JNMS/日医大医会誌編集委員会について

去る令和元年11月7日（木）と令和2年1月9日（木）に定例のJNMS/日医大医会誌編集委員会を開催した。

## (2) 画像転載チェックについて

投稿論文中に用いられている画像等について、著者が他誌掲載論文からの無断転載及び自身が作成した画像等であっても他の媒体へ無断公開をしないように、画像等の使用責任は著者にあることを明確にすることとした。その方法として、投稿時に、著作権委譲書にて、他論文からの無断転載や他の媒体での無断公開を行わない旨の確約を取ることとした。

## (3) 海外投稿者会員（仮称）について

医学会の活動を会員内だけにし、「収益事業」とみなされないようにするために海外在住の論文投稿者も医学会会員登録をする必要があるが、従来の会員枠では会員条件が合わない場合があるため、海外在住者向けの会員枠を整備する案を医学会役員会に諮ることとした。

## (4) オープンアクセスポリシーについて

本学所属の研究者によるオープンアクセスジャーナルへの論文投稿を促すには、医学会発行の機関誌（J Nippon Med Sch, 日医大医会誌）も、国際的にオープンアクセスジャーナルであると認められる条件（オンライン上の無料閲覧が可能・二次利用手続きの明示化）を満たす必要がある。その対策として、機関誌に掲載の論文の著作権は従来通り医学会に委譲するとして、クリエイティブ・コモンズ・ライセンスを採用することとした。いくつかある同ライセンスの条件の内、CC-BY-NC-ND（クレジット表示・非営利・改変禁止）を採用することとし、医学会役員会に諮ることとした。

## (5) 広告掲載について

日医大医会誌の令和2年発行（第16巻）に掲載予定の広告は、下記の通りである。

広告掲載予定一覧 (令和2年1月24日現在)

会社名	掲載誌	掲載号	サイズ	掲載数	備考
薬品会社 A 社	日医大医会誌	第 16 巻第 2 号	A4 1 頁	1 回	
薬品会社 B 社	日医大医会誌	第 16 巻第 2 号～ 第 17 巻第 1 号	A4 1/2 頁	4 回	
合計 2 社					

## (6) 編集状況について

J Nippon Med Sch 第 86 巻第 6 号 (令和元年 12 月発行) 及び第 87 巻 1 号 (令和 2 年 2 月発行 予定), 日医大医会誌第 16 巻第 1 号 (令和 2 年 2 月発行 予定) の編集状況を資料により報告した。

## III. 審議事項

## 1. 医学会会員における退会の取り扱いについて

竹下庶務担当理事から、標記について、令和元年 10 月 16 日～令和 2 年 1 月 22 日までの退会届提出者及び逝去者 45 名について説明がなされた。

森田副会長から、脳神経外科関連の 2 名については、継続するよう促すとの話があり、審議の結果、その 2 名以外の退会が承認された。

## 2. 令和 2 年度・3 年度医学会理事選挙について

竹下庶務担当理事から、3 月に実施の令和 2 年度・3 年度医学会理事選挙について、具体的な日程が提示された。開票については、会務幹事と施設幹事に協力を求め、「開票日」は、3 月 24 日 (火)～3 月 27 日 (金) の間で調整し、後日連絡することとし、審議の結果、承認された。

## 3. 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、3 月 7 日 (土) に開催予定の標記について、昨年 11 月 29 日 (金) に会場である東京ガーデンパレスを視察したとの報告があった。

なお、対象の 8 名の大学院教授及び教授の演題名と座長が決まり、祝賀会の乾杯を森田副会長に依頼した旨の報告があった。検討の結果、報告の通り了承された。

## 4. 第 30 回公開「シンポジウム」について

岩切庶務理事から、前回 10 月の役員会において、令和 2 年 6 月 6 日 (土) 開催が承認された標記シンポジウムの企画について、資料に基づき、「消化器疾患の検査、治療の最近の話題」を主題として企画した各講演者と演題が提案された。審議の結果、企画案の通り承認された。

なお、例年、シンポジウム終了後に行われている

「情報交換会」の実施について、審議の結果、例年同様実施することとした。

## 5. 第 88 回医学会総会における「特別講演」について

横田編集担当理事から、令和 2 年 9 月 5 日 (土) 開催予定の標記総会特別講演 (本学連携協定校からの演者) について、前回 10 月の役員会にて早稲田大学からの講演候補者の選択を依頼されたが、候補者の都合が合わなかったことが報告された。

検討の結果、再度、横田編集担当理事に、別の候補者として早稲田大学法学部教授に連絡を依頼した。

## 6. 医学会機関誌の表紙におけるエンブレムについて

横田編集担当理事から、大学のエンブレム変更に伴い、標記機関誌 (J Nippon Med Sch, 日医大医会誌) の表紙に使用しているエンブレムについても変更する案が提案された。

審議の結果、J Nippon Med Sch と日医大医会誌において、表紙デザインのエンブレムの位置をそろえた上で、新エンブレムに変更することが承認された。今後、大学庶務課に新エンブレムの使用許可申請し、許可があり次第、変更することとした。

## 7. 医学会機関誌のオープンアクセスポリシーについて

横田編集担当理事から、報告事項で報告したように、医学会発行の機関誌 (J Nippon Med Sch, 日医大医会誌) について、クリエイティブ・コモンズ・ライセンスの CC-BY-NC-ND (クレジット表示・非営利・改変禁止) を採用することについて審議した結果、承認された。

## IV. その他

## 1. 弦間会長から、今回の役員会にて平成 30 年度・31 年 (令和元年) 度の役員会が最終であることが報告され感謝の意が述べられた。

また、特に本年度末にて定年退職される新田学術担当理事及び横田編集担当理事においては、長年にわたり医学会に貢献されたことに改めて感謝の言葉が述べられた。引き続き、新田理事及び横田理事から挨拶があった。

## 2. 次回医学会役員会は、役員改選後の令和 2 年 4 月 17 日 (金) 午後 4 時から、第一会議室 (橋桜会館 1 階) にて開催予定とした。

以上

議事録署名 吉田 寛 ㊞

議事録署名 石井 庸介 ㊞





## 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](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](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）