

日本医科大学医学雑誌

第17巻 2021年10月 第4号

目次

INDEX

● 特集〔日本医科大学先端医学研究所Cutting Edge Research〕

はじめに

血管研究を通して生命を理解し医学の発展に貢献する「先端医学研究所 病態解析学部門」

がん免疫療法と免疫記憶—先端医学研究所 細胞生物学部門—

がん幹細胞発生のメカニズムとそれを標的としたがん治療法の開発：先端医学研究所 遺伝子制御学部門

がん早期診断・リスク層別化、精密医療に資するバイオマーカー探索と社会実装を目指して

光とトキシンを用いるがん治療法の開発と自然免疫から見たウイルス感染症について

日本医科大学先端医学研究所について

福原 茂朋

122

福原 茂朋

123

岩井 佳子

135

田中 信之

140

本田 一文

146

浜窪 隆雄

158

田中 信之

167

● 橘桜だより

アクションプラン21, いよいよゴール!

汲田伸一郎

168

● グラビア

β ブロッカーによるミクログリア抑制作用の報告

洲鎌 秀永 他

170

● 綜 説

Intra-abdominal hypertensionとabdominal compartment syndromeの診断と治療

新井 正徳

172

● 症例報告

ネフローゼ症候群再発時に深部静脈血栓症を併発した1例

田辺雄次郎 他

182

幼児期に腸回転異常症から中腸軸捻転をきたした1例

濱本 光 他

186

● 話 題

最近の糖尿病治療

杉原 仁

191

● JNMSのページ

Journal of Nippon Medical School Vol. 87, No. 4 Summary

192

● 特集〔新型コロナウイルス感染症の教訓と課題〕第30回公開「シンポジウム」

新型コロナウイルス感染症の特徴

岡部 信彦

194

新型コロナウイルス感染症に対峙する—ダイヤモンドプリンセスからの教訓—

竹内 一郎

198

日本医科大学附属病院の新型コロナウイルス感染症に対する取り組みと院内感染対策

藤田 和恵

202

高度救命救急センターにおけるCOVID-19対応：災害医療のCSCA-TTTに準じた取り組み

横堀 将司 他

209

呼吸器内科医の立場から

清家 正博

217

● 第89回日本医科大学医学会総会抄録

特別講演（松島 綱治）

220

新任大学院教授特別講演（山口 博樹・鈴木 俊治・荒川 亮介・館野 周・青柳陽一郎）

221

新任教授特別講演（仁藤智香子・神田奈緒子・別所 竜蔵）

226

新任臨床教授特別講演（李 卿・和田 勇治）

229

新任寄附講座教授特別講演（永山 寛）

231

令和2年度優秀論文賞受賞記念講演（佐川まさの・杉谷 巖）

233

令和2年度丸山記念研究助成金受賞記念講演（関根 鉄朗・石井 智裕・阪口 正洋）

235

同窓会医学研究助成金受賞記念講演（青木 悠人・三井亜希子・星川 直哉・柏田 建）

239

海外留学生講演

243

一般演題

247

総会記事

292

● 会 報

298

● Key Words Index

● 著者名索引

● 日本医科大学医学会雑誌第17巻総目次

—特集〔日本医科大学先端医学研究所 Cutting Edge Research (1)〕—

はじめに

福原 茂朋

先端医学研究所病態解析学部門

この度、日本医科大学医学会雑誌のゲストエディターを拝命し、先端医学研究所を紹介する特集を企画いたしました。先端医学研究所は、6つの研究部門からなる日本医科大学の附置研究所です。本特集は、先端医学研究所で実施されている最先端の医学研究を紹介することにより、学内外の臨床および基礎医学研究者との交流や共同研究を推進し、日本医科大学における医学研究の更なる発展を目的に企画しました。そのため本特集では、各研究部門の部門長より、研究室で推進している最新の研究および今後の研究の方向性について紹介いただきました。細胞生物学部門を主宰する岩井大学院教授より、本庶佑先生のノーベル生理学・医学賞受賞につながった免疫チェックポイント阻害剤開発の経緯とそれを発展させた免疫システムに関する研究について、遺伝子制御学部門を主宰する田中大学院教授からは、がん抑制遺伝子 p53 に着目したがん幹細胞発生メカニズムとそれを標的としたがん治

療法の開発について、これまでの研究の経緯と最新の研究成果をご紹介いただきました。生体機能制御学部門を主宰する本田大学院教授からは、がん早期診断、リスク層別化、精密医療に資するバイオマーカーの探索研究とその社会実装に向けた取り組みについて、また、タンパク質間相互作用学部門を主宰する浜窪教授からは、がんや感染症に対するタンパク質間相互作用に着目した革新的治療法の開発研究について解説いただきました。また、病態解析学部門を主宰する福原は、蛍光イメージング技術を駆使した独自の血管研究について紹介しました。本特集の最後では、田中研究所長より、先端医学研究所の変遷と研究所が目指すもの、研究所の使命についてご説明いただきました。本特集を通して、日本医科大学医学会の皆様へ先端医学研究所についてご理解いただき、共同研究などの交流が推進されることを期待いたします。

—特集〔日本医科大学先端医学研究所 Cutting Edge Research (2)〕—

血管研究を通して生命を理解し医学の発展に貢献する
「先端医学研究所 病態解析学部門」

福原 茂朋

日本医科大学先端医学研究所病態解析学部門

はじめに

先端医学研究所病態解析学部門では、“血管”に関する基礎研究、さらにはその成果を実際の医療に応用するための橋渡し研究を推進している。私たちの体には、10万キロメートル（地球の約2周半）もの長さの血管が張り巡らされている。血管は、その名の通り“血液が流れる管”であり、全身の細胞に酸素や栄養を届け、二酸化炭素や老廃物を回収することで、私たちの生命を維持している。しかし、血管の役割は単に血液を運搬することだけでなく、血管は、私たちが生存するために不可欠な多彩な生命現象を担っている。例えば、血管は免疫細胞を損傷組織や病原体の感染組織に運搬することで、組織修復や生体防御機構を担っている。また、ホルモンなどのメッセージ物質を運ぶネットワークを全身に構築し、臓器間相互作用を制御することで生体恒常性を維持している。さらに、血管はアンジオクラインファクターと呼ばれるシグナル伝達分子を産生することで、臓器・組織の形成・再生・維持に積極的に関与している。

このように血管は多彩な機能を担っており、その機能破綻が様々な疾患の発症・進展と密接に関連することは容易に想像できる。本邦の主要な死因である、心疾患、脳血管疾患は、まさしく血管異常が原因で発症する疾患であり、死因第一位のがんも血管が密接に関連する病気である。また、現在、世界的に大きな脅威をもたらす新型コロナウイルス感染症（COVID-19）では、血管障害による播種性血管内凝固症候群や急性呼吸窮迫症候群などの発症が、重症化リスクになることが報告されている。さらに、米国の医学者ウィリアム・オスラー博士が「人は血管とともに老いる」と述べたように、血管機能の破綻は加齢に伴う老化とも密接に関連している。従って、健康長寿社会の実現には、血管に関する基礎・臨床医学研究の推進が極めて重要であると考えられる。当研究部門では、“血管が如何に形作られ機能しているのか？”，“血管機能の破綻が如何に様々な病気を発症するのか？”といった疑問を明ら

かにし、血管に関わる疾患の予防法・治療法の開発につなげることを目的に研究を行なっている。本稿では、病態解析学部門において推進している最先端の血管研究について紹介する（図1）。

1. 血管新生の制御機構とその破綻が関連する疾患の
病態説明および治療法の開発

血管新生は、既存の血管から血管枝が出芽・伸長し新たな血管網を構築するプロセスであり、個体発生や成長、創傷治癒、虚血性疾患などにおいて誘導され、生体恒常性維持や組織修復に関与する^{1,2}。これまで閉塞性動脈硬化症やパーリ病などの虚血性疾患を治療する目的で、血管新生を人為的に誘導する血管再生療法の試みがなされてきたが、いまだ十分な成果が得られていないのが現状である³。一方、血管新生は、がんや糖尿病網膜症、関節リウマチなどの炎症性疾患においても誘導され、これら疾患の病態を悪化させる。例えば、がんは1 mm以上の大きさになると、酸素や栄養を供給するための血管を必要とする。そのため、がん細胞は血管新生を誘導することで、がん組織に新たな血管網を形成し、その成長を促す。1971年に、Judah Folkman博士は、この現象に着目し、「腫瘍血管新生を阻害し、がんを兵糧攻めにすることができれば、がんを治療できる」と考え、血管新生阻害療法の概念を提唱した⁴。その後、この概念をもとに、血管新生阻害薬として、vascular endothelial growth factor (VEGF)の中和抗体ベバシツマブ（商品名アバスタ）をはじめとするVEGFシグナル阻害剤が開発された⁵。現在、これら血管新生阻害薬は臨床応用されているが、全てのがんに有効ではなく、また、効果があっても徐々に耐性を獲得することがあるなど、未だ多くの課題が残されている⁶。このように血管新生研究は、生命科学の発展に寄与するばかりでなく、虚血性疾患に対する革新的な血管再生療法の開発やがんなど病的血管新生がかかわる疾患の治療法の開発など、臨床医学の進展にも極めて重要である。



図1 研究室の風景

われわれはこれまで、血管新生の制御機構とその破綻がもたらす疾患の病態について研究を行ってきた。例えば、VEGFと同様に血管新生に重要なシグナル分子である angiopoietin-1 (Ang1) の機能についての研究を行なった⁷。Ang1は、血管内皮細胞に発現する受容体型チロシンキナーゼ Tie2を活性化することで、血管新生と血管安定化の相反する機能を制御するユニークな血管新生調節因子である。われわれは、Ang1/Tie2がこれら相反する機能を制御するメカニズムについて研究し、Ang1/Tie2は内皮細胞間接着の有無で異なったシグナル伝達系を活性化することを発見した⁸⁻¹⁰。内皮細胞同士が接着した環境下では、Tie2はAng1を介して細胞間接着部位でトランス結合を形成し、血管安定化シグナルを活性化する一方、細胞間接着が無い条件下では、Tie2はAng1を介して細胞-基質接着部位に動員され、血管新生誘導シグナルを活性化することを見出した。これにより、1つのリガンド-受容体系が、細胞間接着の有無で異なるシグナル伝達系を活性化し、相反する生命現象を制御するという、全く新しい概念を提唱し、血管再生療法や抗血管新生阻害療法の開発につながる分子基盤を確立した^{11,12}。また、われわれは蛍光イメージング技術を駆使した独自の血管新生研究を推進している(図1)。以下に具体的な研究内容とこれまでに得られた成果を紹介する。

(I) 蛍光イメージング技術を駆使した血管新生研究

「百聞は一見にしかず」のことわざが示すように、体内で起こる生命現象を実際に“目で見る”ことができれば、それら生命現象の理解を飛躍的に深化させることができる。これを可能にするのが、緑色蛍光タンパク質 (Green fluorescence protein, GFP) の発見以来、飛躍的な発展をみせる“蛍光イメージング技術”である^{13,14}。われわれは、ゼブラフィッシュをモデル動物として利用し、蛍光イメージング技術を駆使することで、生体内の細胞を研究する“*in vivo* 細胞生物学研究”を独自に確立し、血管新生研究を進めてきた¹⁵(図2)。ゼブラフィッシュは、インド原産の体長5 cm程度の小型魚類で、臓器の発生や構造がヒトと類似した脊椎動物である。また、体外で受精し、発生が早く、胚が透明であることから、蛍光イメージング技術を応用することで、生きたまま胎生期における組織形成を観察できる。さらに、血管障害・心不全・糖尿病・がんなど様々な疾患モデルフィッシュが開発され、疾患研究や創薬スクリーニングに利用されている。このため、現在、ゼブラフィッシュは生命科学研究のみならず、医学研究にも広く利用されている。

われわれは、血管(血管内皮細胞や壁細胞)で蛍光バイオセンサーを発現するゼブラフィッシュを樹立し、共焦点蛍光顕微鏡下で血管新生プロセスのライブイメージングを行なっている。蛍光バイオセンサーとは、分子活性や細胞機能を可視化できる蛍光タンパク

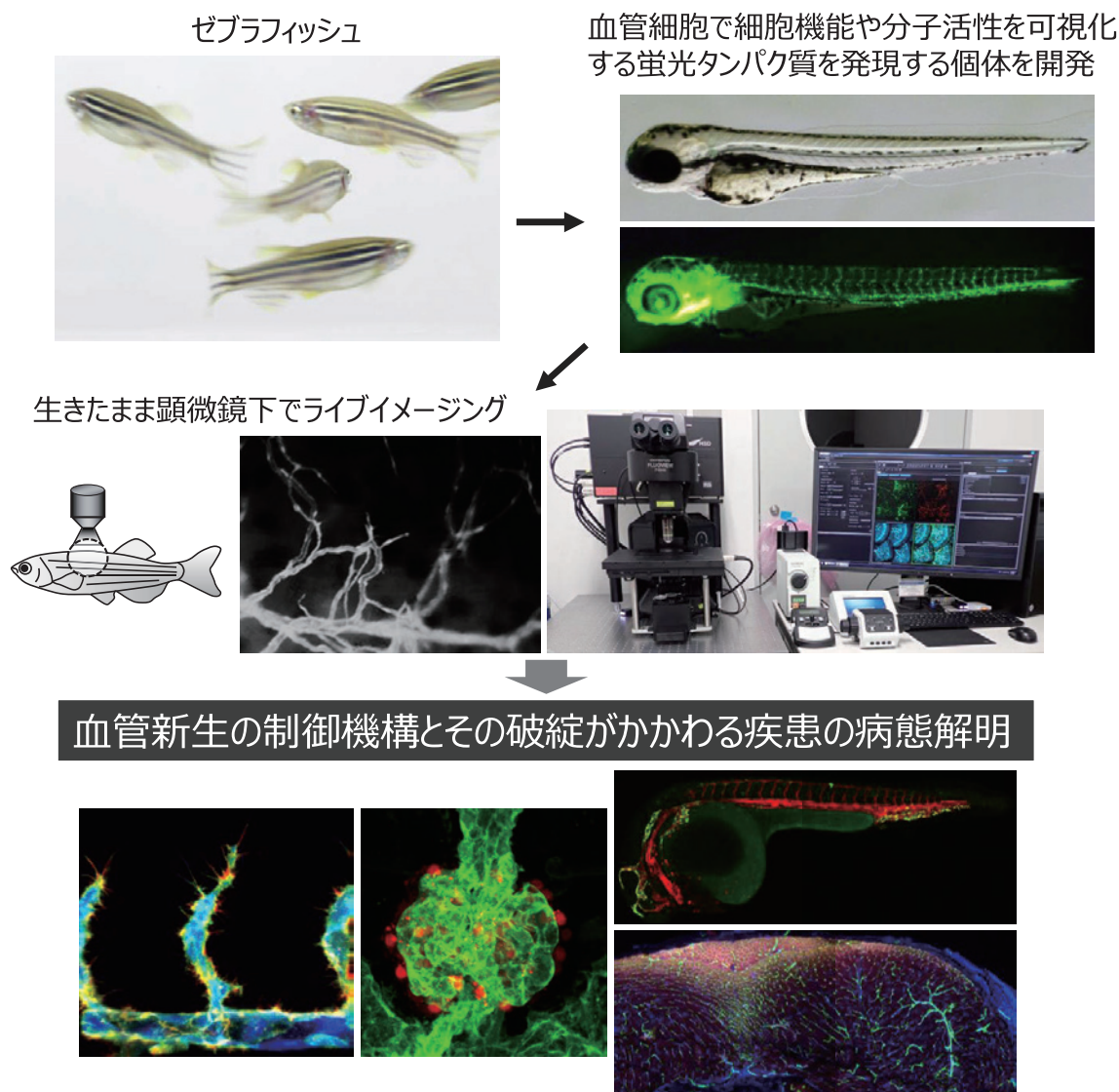


図2 蛍光イメージング技術を駆使した血管新生研究

血管内皮細胞・壁細胞で分子活性や細胞機能を可視化する蛍光バイオセンサーを発現するゼブラフィッシュを樹立し、共焦点蛍光顕微鏡下で生きたままイメージングすることで血管新生の制御機構を解析。

質であり、生きた個体で血管新生における内皮細胞機能やシグナル分子活性を解析することができる。例えば、内皮細胞における細胞周期を可視化するゼブラフィッシュを樹立し、血管新生における内皮細胞増殖の意義とその制御機構を明らかにしてきた¹⁶。また、細胞分化や発生、がんなどに関わる核転写調節因子 β -catenin の内皮細胞における転写活性を可視化するフィッシュを樹立・解析し、静脈内皮細胞分化における β -catenin の重要性を明らかにするとともに、その機能破綻が Klippel-Trenaunay 症候群と関連する可能性を示した¹⁷。さらに、血管新生における内皮細胞動態のライブイメージング解析により、低分子量 G タンパク質である Cdc42 とその下流で機能するアクチン調節

因子 Formin-like 3 が血管新生における内皮細胞遊走を制御することを発見した¹⁸。その他、共同研究により、血管新生やリンパ管形成、血管安定化にかかわるシグナル伝達系の解明にも貢献してきた¹⁹⁻²³。

(2) 成体において虚血によって誘導される生理的・病的血管新生に関する研究

組織が損傷などにより虚血状態に陥ると、血管新生が誘導され血管網を構築することにより、それを解消する。一方、がんの成長により腫瘍血管新生が誘導されると、創傷治癒に伴う血管新生とは異なり、無秩序で透過性の亢進した未熟な腫瘍血管が形成され、がんの悪性化に寄与する²⁴。しかし、血管新生が、生体に

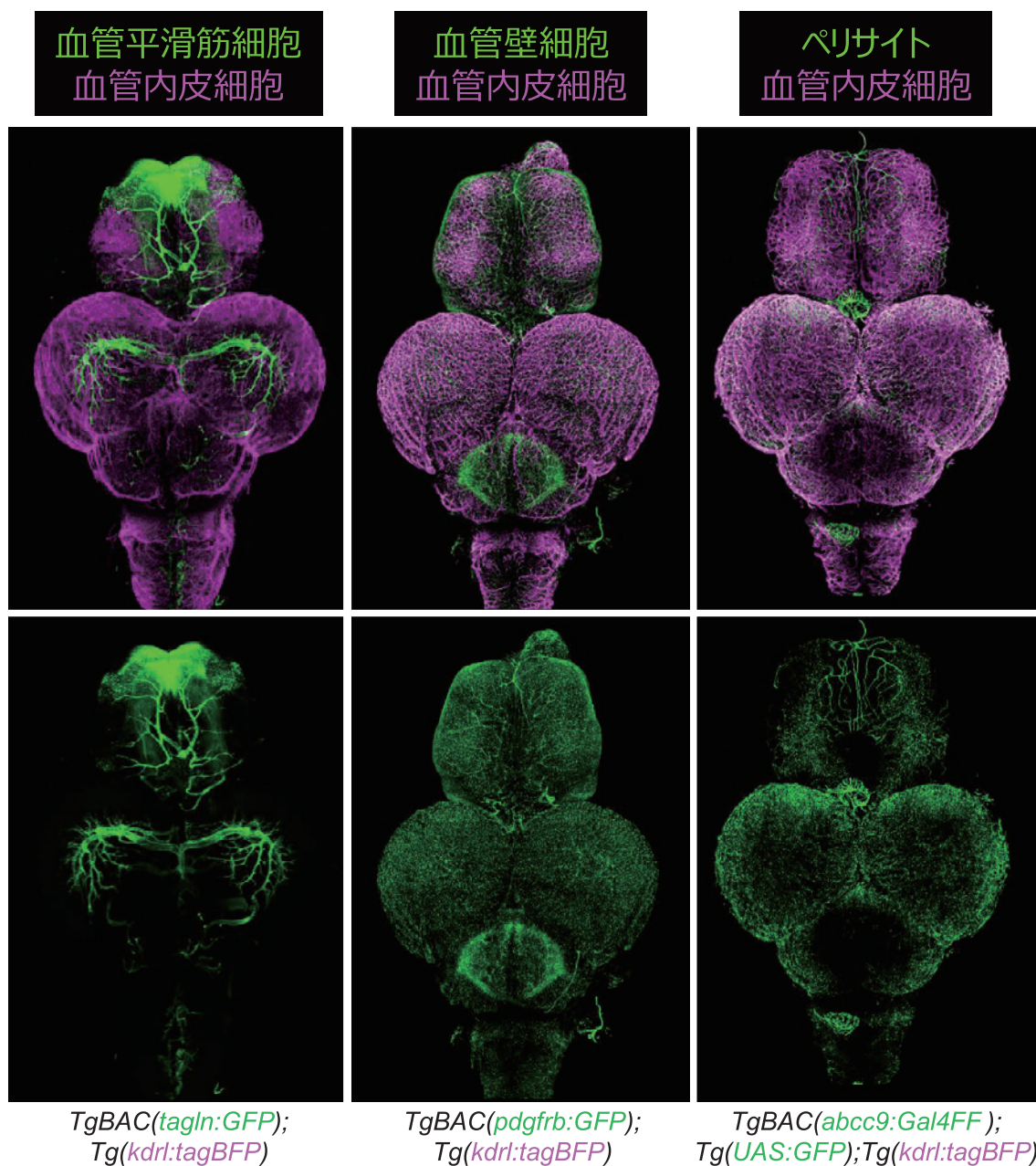


図3 ゼブラフィッシュ脳の血管壁細胞イメージング

血管壁細胞（血管平滑筋細胞・ペリサイト）および血管内皮細胞を異なる蛍光タンパク質で可視化したゼブラフィッシュ脳の血管イメージング。

とって真逆の効果をもたらす原因については未だ明らかにされていない。従って、この疑問の解明は、創傷治癒の遅延で起こる壊死や潰瘍、さらにはがんなど病的血管新生がかかわる疾患の治療法の開発につながると期待される。われわれは、ゼブラフィッシュを用いた蛍光イメージングにより、この疑問の解明を目指し研究を遂行している。

われわれは、これまで困難とされてきた、ゼブラフィッシュ成魚を長時間麻酔下で固定する技術を独自に開発し、創傷治癒における血管新生のライブイメー

ジングをおこない、組織修復における血管新生プロセスの全貌を明らかにした²⁵。これまで研究から、血管新生では、VEGFが血管壁から血管安定化に寄与するペリサイト（周皮細胞）を剝離することで内皮細胞の出芽を誘導し、逆にペリサイトが構築された新生血管を再び被覆することで血管新生が収束すると考えられてきた。一方、腫瘍血管新生では、新生血管へのペリサイトの動員が異常なため、未熟な血管網が形成され则认为られている²⁶。われわれは、内皮細胞・ペリサイトを異なる蛍光タンパク質で標識したゼブラフィッ

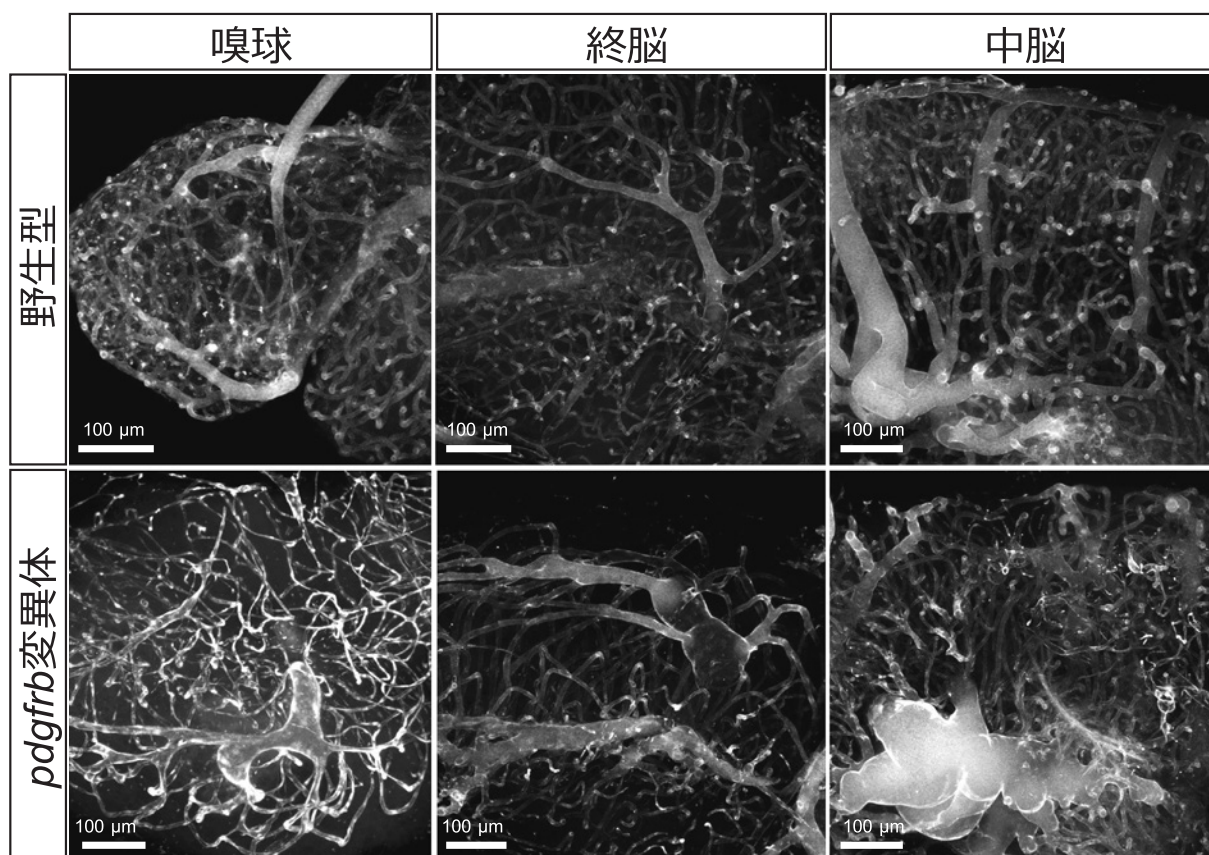


図4 血管壁細胞被覆の減少を呈する *pdgfrb* 変異体における脳血管異常

野生型および *pdgfrb* 変異体ゼブラフィッシュ脳の血管構造（正中矢状平面図）。血管壁細胞の被覆減少を呈する *pdgfrb* 変異体では、脳血管の形態異常を呈する。

シユを用いて、創傷治癒過程の血管新生を観察し、これら仮説の検証を行った。すると予想に反して、血管新生の誘導によってペリサイトは血管壁から解離せず、逆に内皮細胞とともに増殖し、蛇行血管を被覆することを発見した。この知見は、血管新生誘導時にペリサイトは活性化した内皮細胞を被覆することで過剰な内皮細胞の出芽を抑え、機能的な血管形成に寄与している可能性を示唆している。実際に、ペリサイト非存在下で創傷により血管新生を誘導すると、内皮細胞の出芽数が増加するとの本仮説を支持する結果を得ている（未発表）。これら知見は、腫瘍血管新生では、新生血管へのペリサイトの動員が異常なのではなく、血管新生の誘導によってペリサイトが増殖し血管壁を被覆できないため、無秩序で未熟な異常血管が形成される可能性を示している。今後、これら仮説の検証を通して、血管新生におけるペリサイトの真の機能が解明されれば、がんや糖尿病網膜症など病的血管新生がかかる疾患の病態解明につながり、これら疾患の革新的治療法を開発できるかもしれない。

2. 血管を被覆する壁細胞の発生と機能および疾患とのかかわり

血管は主に内腔面を構成する血管内皮細胞と、反腔側から内皮細胞を被覆する血管壁細胞からなる^{27,28}。血管壁細胞は、さらにペリサイトと血管平滑筋細胞の2種に大別される。ペリサイトは主に毛細血管を被覆する一方、血管平滑筋は動脈から細動脈までの比較的径の太い血管を被覆する。壁細胞の動員は血管形成や維持、並びに血管機能発現に必須の役割を持つ。実際に、遺伝的要因または加齢や生活習慣に伴った後天的要因による血管壁細胞の死滅や剝離、形質転換は循環器疾患や認知症など様々な疾患の発症や増悪に寄与することが知られている^{28,29}。われわれの研究室では、壁細胞の発生と機能に対する基礎的理解を、健常血管を保つことによる疾患の治療法・予防法の確立へと還元することを目指している。

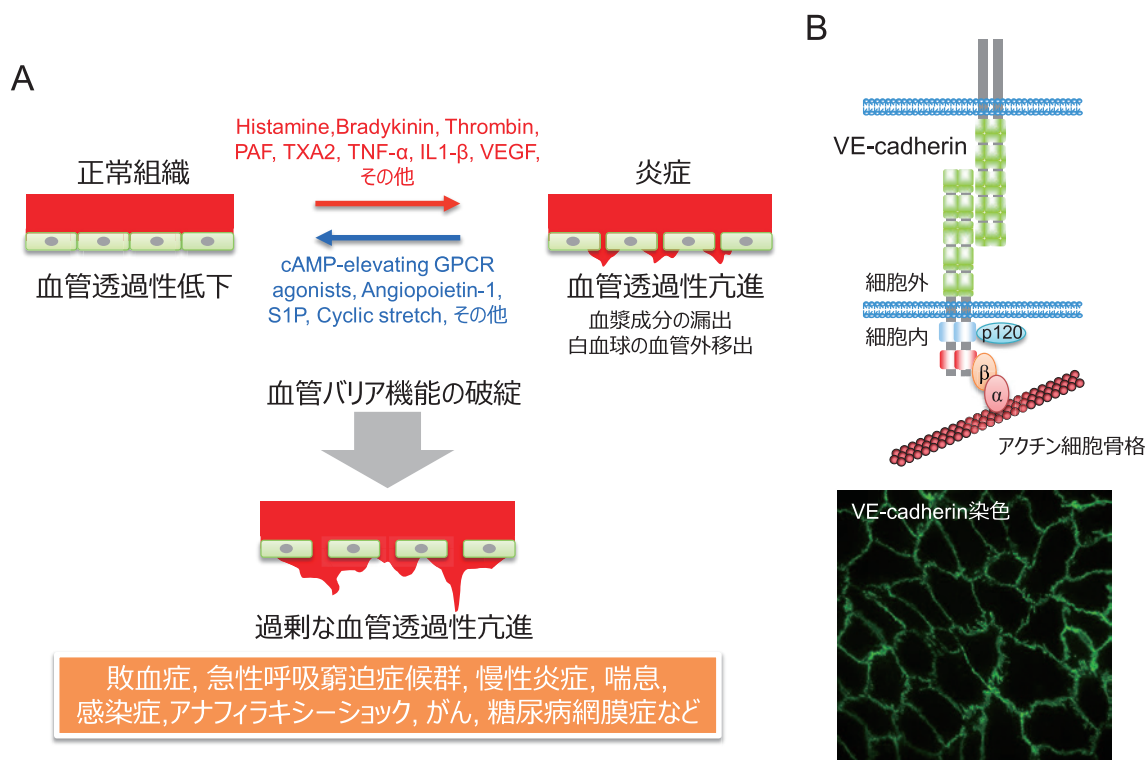


図5 血管透過性の制御機構

A. 血管透過性の制御機構とその破綻に関連する疾患. B. VE-cadherin の構造 (上) とヒト臍帯静脈血管内皮細胞における VE-cadherin の免疫染色 (下).

(I) ライブイメージング, オミクス解析, 数理モデリングを基盤とした血管壁細胞分化プロセスの包括的理解

これまでは生体内で簡便に血管壁細胞の分化や機能を解析出来るモデルがなかった. 壁細胞発生を制御する分子機構を解明するために *in vitro* の培養細胞が多く用いられてきたが, 壁細胞に限らず *in vitro* と生体内の応答には乖離が見られる場合が多い. 加えて, 血管壁細胞の発生に重要な周囲との細胞間相互作用や血流の影響も考慮し難い. また, ペリサイトに至っては *in vitro* の良い解析モデルさえなかった. そこで, われわれは蛍光タンパク質により壁細胞を可視化できる遺伝子改変ゼブラフィッシュを世界に先駆けて樹立し, ゼブラフィッシュをモデル生物とした壁細胞研究の基礎を確立してきた³⁰⁻³³ (図3). われわれは樹立したゼブラフィッシュシステムを駆使することで, 例えばこれまで解析が困難であった発生初期における前駆細胞から血管壁細胞への運命決定機構の一端を明らかにした. 生体内ライブイメージングにより, 血管壁細胞は血管内皮細胞周囲に存在する platelet-derived growth factor receptor β (PDGFR β) 弱陽性の間葉系細胞から発生し, 血管内皮細胞に発現する Notch リガンドが

周囲の間葉系細胞の Notch2/Notch3 を活性化することにより血管壁細胞への分化を誘導することを明らかにした^{30, 32}. 血管壁細胞は中胚葉または神経堤細胞に由来するとされるが, Notch シグナルはいずれの前駆細胞由来においても血管壁細胞への分化に必須であった. しかし, Notch 3 は脳血管壁細胞発生時に優位に機能し, Notch 2 は体幹部における血管壁細胞発生に優位に寄与することが分かった. Notch3 が脳血管の壁細胞発生において優位に機能することと一致して, これまでに脳微小血管障害を呈する遺伝性疾患である CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Sub-cortical Infarcts and Leukoencephalopathy) の原因遺伝子の一つに Notch 3 が報告されており, Notch 3 機能障害による血管壁細胞異常が病態形成に寄与するとされている³⁴. ゼブラフィッシュにおいても脳血管壁細胞の被覆が著しく減少する変異体を解析したところ, 脳出血や微小血管異常を呈することが分かった³¹ (図4). ゼブラフィッシュは薬剤スクリーニングにも有用なモデル生物であり, 上述の脳血管異常を呈する変異ゼブラフィッシュを用いて血管壁細胞障害に基づく血管異常を回復させる薬剤スクリーニングを行うことで, CADASIL を始めと

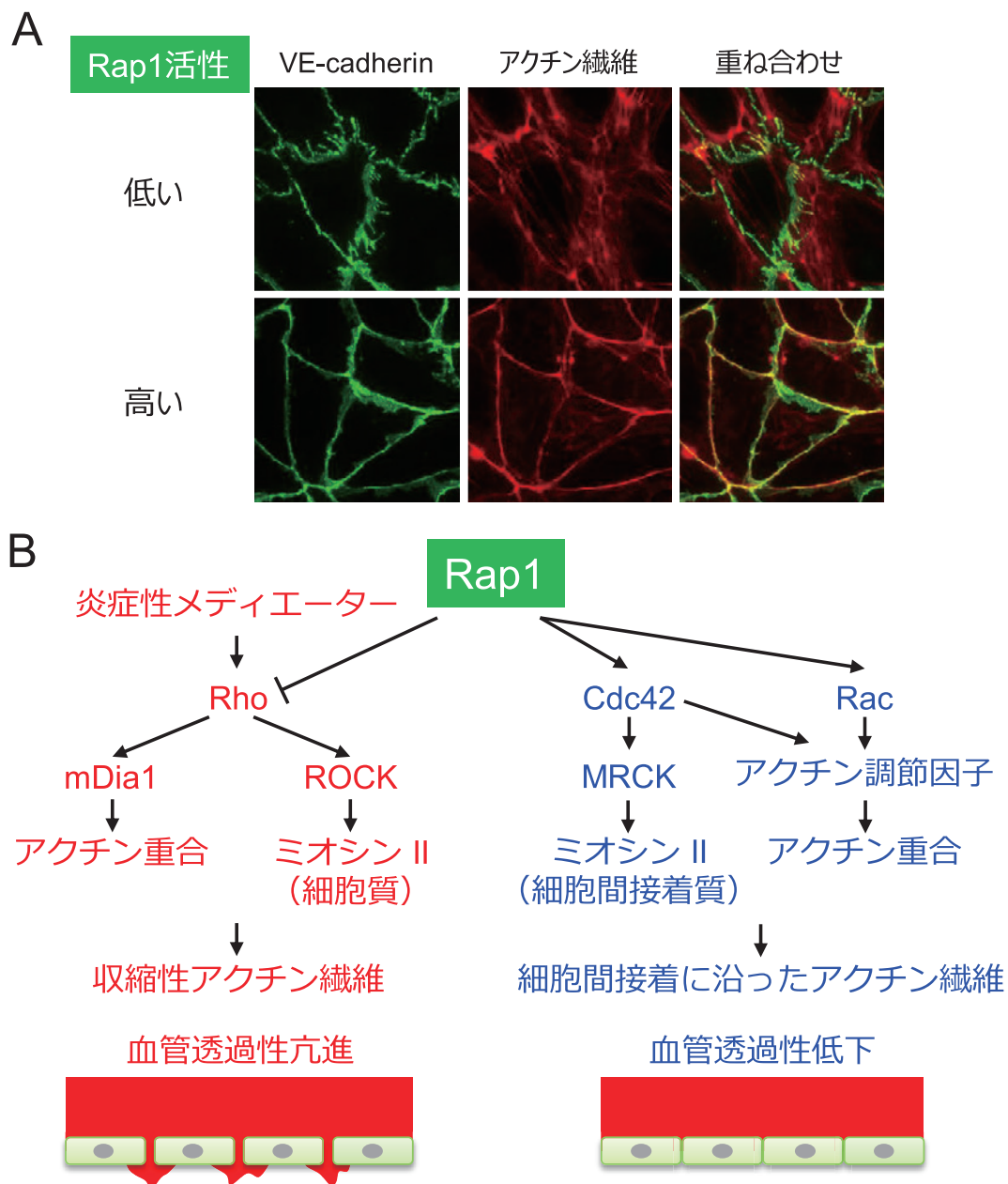


図6 Rap1 低分子量 G タンパク質による血管透過性の制御機構

A. vehicle (上) および Rap1 活性化剤 (007, 下) で処理したヒト臍帯静脈血管内皮細胞における VE-cadherin とアクチン繊維の染色画像. Rap1 活性が低い vehicle 処理細胞では, 細胞質に収縮性アクチン繊維が形成され VE-cadherin がジッパー状の構造を呈する (下). Rap1 活性化は, 収縮性アクチン繊維を消失し, その一方で細胞間接着部位に沿ったアクチン繊維を形成することで, VE-cadherin を細胞間接着部位で安定化する (上). B. Rap1 による血管透過性制御機構.

した脳血管性疾患の治療薬の開発に貢献するものと期待される.

これまでの生体内ライブイメージングから血管壁細胞は組織ごとに異なる前駆細胞から派生し, 血管壁細胞系譜への運命決定後にさらに段階的かつ組織ごとに異なる発生制御機構により発達することが分かってきた. 一方, 血管壁細胞が蛍光タンパク質で標識された

遺伝子改変ゼブラフィッシュでは, fluorescence-activated cell sorting を利用した血管壁細胞の (1 細胞) RNA シークエンスや ATAC シークエンスといったオミクス解析と親和性も高く, 組織における特定の時空間情報のある程度保持したまま 1 細胞レベルでの血管壁細胞の細胞形質情報を得ることが可能である. そこで, これまで得た壁細胞分化に関する時空間的知

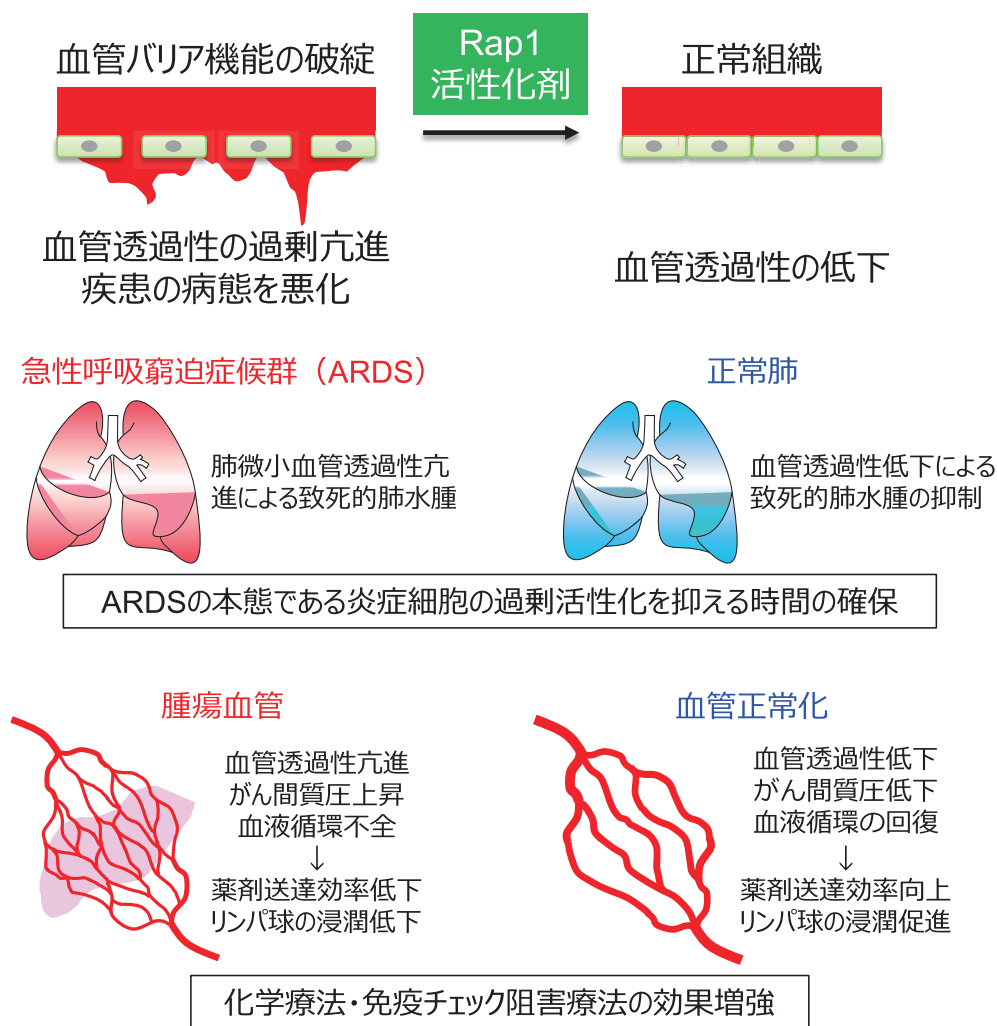


図7 血管透過性を標的とした創薬の可能性

Rap1 活性化剤は、血管透過性を標的とした新規治療薬となり得る。ARDSでは、血管透過性の過剰亢進により短期的に致死性病態が誘導されるが、本治療薬でこの致死性病態をコントロールできれば、ARDSの本態である炎症細胞の過剰な活性化を抑える時間を確保し治療させることができる。また、本治療薬は、がん組織における血管透過性を抑え、腫瘍血管を正常化することにより、抗がん剤や免疫チェックポイント阻害療法の治療効果を増強できる。

見に、オミクス解析を基盤とした数理モデリングを統合することで、壁細胞分化過程とその制御機構を広範かつ詳細に理解できると考えた。特に、十分に明らかにされていない1) 細胞分化系譜2) 壁細胞分化に関わる転写制御ネットワーク3) 臓器特異性の決定因子の解明に繋がると考えられる。われわれは現在、生体内ライブイメージングとオミクス解析に基づいたモデリングを組み合わせ、多様な前駆細胞から段階的に進行する血管壁細胞分化機構を包括的に紐解くことを目指し研究を進めている。本ゼブラフィッシュモデルの利点を活かし、高い時空間分解能を持って生体内で前駆細胞を含む血管壁細胞への分化をリアルタイムで観察し、標的的分化状態にある血管壁細胞形質を1細胞レ

ベルで解析している。ライブイメージング、オミクス解析、モデリングを基盤とし、実際に生体内で段階的に進行する血管壁細胞分化を捉え、あるがままの血管壁細胞動態と転写制御ネットワークを描写することを目指している。これまで画一的に解析されてきた壁細胞の発生を丁寧に由来・組織・時期に分け、各要素に分解した分化過程・制御機構を再構築し、壁細胞分化の全体像を正確かつ明確に記述することで、血管壁細胞発生異常が原因と考えられている血管性疾患の病態像の深い理解や、これまでに認知されていなかった病因を明らかにすることを目指す。

(2) 血管壁細胞の新たな機能とその破綻がもたらす疾患の病態解明

上記(1)の血管壁細胞発生機構の研究の過程で明らかになる血管壁細胞発現遺伝子から新たな細胞機能の探索・解析を同時に発展させていく。毛細血管を被覆するペリサイトは、血管形態や血液脳関門の形成・安定化に必須の役割を担うことが広く知られており、『脳梗塞⇒ペリサイト消失⇒脳血管障害⇒神経組織障害の増悪』という一つの病態カスケードが予想されている^{35,36}。しかし、如何にペリサイトが脳梗塞時の脳血管障害の緩和に寄与するのか、その分子メカニズムは不明である。そこで、われわれはペリサイトによる血管保護の分子メカニズムの解明と治療標的となり得るペリサイト遺伝子の同定を目指し、脳血管構成細胞集団のトランスクリプトームデータから明らかにしたペリサイト選択的遺伝子群の中から候補遺伝子の抽出を行い、ペリサイト選択的遺伝子XおよびYの機能解析を開始している。脳梗塞後の血管狭窄が酸素・神経栄養不足を引き起こすことや、血液脳関門の破綻による神経障害物質の組織移行が病態の増悪に寄与するとされるものの、血管正常化を標的にした治療薬は開発されていない。本研究が進展すれば、血管正常化薬といった新たな治療戦略の提示に繋がるかもしれない。一方で、脳梗塞の病態時にペリサイトがどのような役割を担うのか、その理解は他のneuro-vascular unitを構成する細胞種に比して格段に乏しい。実際にペリサイトも神経障害を感知するのか、またどのように応答するのかも明らかではない。従って、ペリサイトの機能を他細胞との相互作用を考慮しながら解明することは、病態像の深い理解や、新たな概念の創出に繋がる可能性を秘めている。そこで、これまで詳細が分かっていなかった脳梗塞によって生じるコア領域・ペナンプラ領域・周辺領域における経時的なペリサイトと他細胞種の分子相関ネットワークを明らかにし、得られた炎症関連因子群の発現情報を基に、脳梗塞に対するペリサイトの炎症反応における役割の解明を目指して研究を開始している。ペリサイトは他臓器の毛細血管も被覆するため、本研究の遂行を通して、虚血性心疾患や虚血性大腸炎などの、脳組織以外における過剰炎症による疾患の治療への応用・展開も期待される。興味深いことに、上述の遺伝子X,Yの遺伝子変異は心疾患を誘発することが報告されている。そこで、遺伝子X,Yのマウス心臓における発現を解析したところ成獣マウスでは脳組織と同様にペリサイト特異的に発現することが分かった。従って、ペリサイト機能異常が心疾患を誘発する可能性が示唆され、本仮説を検証することで

これまでにないペリサイト-心筋細胞間コミュニケーションによる心機能調節機構の提唱とその分子基盤の解明を目指している。本研究では、ペリサイトを起点とした全く新しい研究領域の開拓に挑戦することで、これまでにない(見過ごされていた)心疾患の発症機構の解明と治療戦略へと発展する可能性を有するものと期待している。

3. 血管透過性のダイナミックかつ巧妙な制御を司るシグナル伝達系とその破綻がもたらす疾患の病態解明および治療法の開発

血管の内腔面では、血管内皮細胞が互いに接着することでシート構造を形成し、血管透過性を低い状態に維持している。末梢組織の血管では、内皮特異的な接着分子vascular endothelial-cadherin (VE-cadherin)が、細胞間接着を形成し、血管透過性をダイナミックかつ厳密に制御することで、生体恒常性を維持している³⁷⁻³⁹(図5)。正常組織では、VE-cadherinが安定な内皮細胞間接着を形成し、血管透過性を低い状態に維持しているが、感染や創傷などにより炎症が誘導されると、血管内皮細胞は、生体防御反応としてVE-cadherin接着を弱め、炎症細胞の血管外移出や血漿成分の血管外への漏出を引き起こす。しかし、VE-cadherin接着の制御機構が破綻すると、血管透過性が過剰に亢進し、様々な疾患の病態を悪化させる。例えば、敗血症や重症肺炎では、炎症性メディエーターが多量に産生され、VE-cadherin接着を破壊することで血管透過性を過剰に亢進し、非心原性肺水腫である急性呼吸窮迫症候群(ARDS)を誘導する⁴⁰。現在、世界で猛威を振るうCOVID-19で重症化する患者の多くもARDSを発症し、死に至ることが知られている⁴¹。しかし、これまでARDS病態を直接改善する治療薬は開発されていない。また、がん組織では、腫瘍血管の透過性亢進により組織間質圧が高く、薬物の送達効率や免疫細胞浸潤が抑えられている⁶。そのため、腫瘍血管の透過性を抑えることができれば、がんに対する薬物療法や免疫療法の効率を高めることができる。従って、ARDSやがんなど血管透過性の過剰亢進がかかわる疾患の治療法開発には、血管透過性をダイナミックかつ厳密に制御する分子メカニズムの解明が重要である。

われわれはこれまで、血管透過性を制御するシグナル伝達機構について研究を行ない、Rasファミリーに属する低分子量Gタンパク質Rap1が血管透過性制御の鍵分子であることを明らかにしてきた^{39,42-45}(図6)。ヒスタミンなどの炎症性メディエーターは、Rho低分子量Gタンパク質を介して収縮性アクチン繊維

(stress fiber, SF) を形成し, VE-cadherin 接着を弱め, 血管透過性を亢進する⁴⁶. われわれは, Rap1 は Rho を抑制することで SF の形成を抑え, その一方で, Rho ファミリー低分子量 G タンパク質の別のメンバーである Cdc42 を活性化し, 細胞間接着に沿ったアクチン繊維 (circumferential actin bundle) を形成することで, VE-cadherin 接着を安定化し, 血管透過性を抑えることを明らかにした^{39, 42}. 即ち, Rap1 は Rho と Cdc 42 のバランス調節により, アクチン細胞骨格を再編し, 血管透過性をダイナミックかつ厳密に制御していると考えられる. 上記研究成果は, 主に血管内皮細胞を用いた *in vitro* 解析により得られたものであるが, 生体内における Rap1 の重要性についても明らかになりつつある. *rap1* 変異体ゼブラフィッシュは頭部出血を呈することから, Rap 1 は頭部血管のバリア機能に関与すると考えられる^{47, 48}. また, 血管内皮細胞特異的 *Rap1* 欠損マウスの解析も進めており, 同マウスは血管透過性亢進により致死となることを確認している (未発表). これら知見は, Rap1 を基軸とした血管透過性制御シグナルが生体内でも機能していることを強く示唆している.

われわれは, Rap1 シグナルが血管透過性の亢進がかわる疾患の創薬ターゲットになると考え, 現存しない血管透過性抑制薬の開発を見据え研究を推進している (図 7). 実際, Rap1 活性化能を有する化合物が, VEGF や炎症に伴う血管透過性亢進を抑えることを, マウスを用いた *in vivo* 実験により確認している⁴³ (未発表). これまで血管透過性を標的とした治療薬は存在せず, Rap1 活性化剤が ARDS やがんなどの疾患の病態を改善する革新的な治療薬となるかもしれない. 例えば, ARDS では, 血管透過性の過剰亢進により短期的に致死性病態が誘導されるが, 本治療薬でこの致死性病態をコントロールできれば, ARDS の本態である炎症細胞の過剰な活性化を抑える時間を確保し治癒させることができる可能性がある. そのため, ARDS 病態の発症が重症化につながる COVID-19 の治療薬としても有効かもしれない. また, 本治療薬は, がん組織における血管透過性を抑え, 腫瘍血管を正常化することにより, 抗がん剤や免疫チェックポイント阻害療法の治療効果を増強する可能性があり, がんの新たな治療戦略として利用できるかもしれない.

おわりに

本稿では, 先端医学研究所 病態解析学部門で行っている血管研究の主なプロジェクトについて紹介した. 今回紹介した研究成果以外にも, メカニカル刺激によ

る血管新生の新たな制御機構 (論文投稿中), 腎臓の糸球体毛細血管網の形成機構 (論文投稿中), 血管による肺胞形成の制御機構に関する重要な発見をしており, 別の機会にこれら研究成果についても紹介したい.

近年, 日本の基礎研究力の低下が問題視されている. 文部科学省が発表した「科学技術指標 2021」によると, 注目度の高い科学論文の数が, 中国が米国を抜いて首位となる一方, 日本は世界 10 位であることが報告された. われわれの使命は, 医学の発展を通して社会に貢献することであるが, そのためには目先の利益だけにとらわれた研究ではなく, 地に足のついたしっかりと基礎医学研究を実践することが重要であると考えている. そのために, 今後も強い探求心をもって研究に取り組み, 生命の要である血管研究を推進することで, 医学の発展に貢献していきたいと考えている.

今回紹介した研究は, 私が国立循環器病研究センター研究所在籍時に開始し, 日本医科大学に赴任後, 先端医学研究所病態解析学部門で発展させてきたものです. これまで多大なご支援を賜りました国立循環器病研究センター研究所所長望月直樹先生, このような研究する機会を与えてくださった日本医科大学および先端医学研究所の皆様へ深く御礼申し上げます. また, いつも研究の推進に尽力してれる病態解析学部門のメンバーに感謝致します.

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし

文 献

1. Eelen G, Treps L, Li X, Carmeliet P: Basic and therapeutic aspects of angiogenesis updated. *Circ Res* 2020; 127: 310-329.
2. Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P: Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell* 2011; 146: 873-887.
3. Gianni-Barrera R, et al: Therapeutic vascularization in regenerative medicine. *STEM CELLS Trans Med* 2020; 9: 433-444.
4. Folkman J: Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-1186.
5. Ferrara N, Hillan K J, Gerber H P, Novotny W: Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 391-400.
6. Jain Rakesh K: Antiangiogenesis strategies revisited: from starving tumors to alleviating hypoxia. *Cancer Cel* 2014; 26: 605-622.
7. Augustin H G, Koh G Y, Thurston G, Alitalo K: Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10: 165-177.
8. Fukuhara S, et al: Differential function of Tie2 at cell-cell contacts and cell-substratum contacts regulated by angiopoietin-1. *Nat Cell Biol* 2008; 10:

- 513–526.
9. Sako K, et al.: Angiopoietin-1 induces Kruppel-like factor 2 expression through a phosphoinositide 3-kinase/AKT-dependent activation of myocyte enhancer factor 2. *J Biol Chem* 2009; 284: 5592–5601.
10. Zhang J; et al.: Angiopoietin-1/Tie2 signal augments basal Notch signal controlling vascular quiescence by inducing delta-like 4 expression through AKT-mediated activation of beta-catenin. *J Biol Chem* 2011; 286: 8055–8066.
11. Fukuhara S, et al.: Tie2 is tied at the cell-cell contacts and to extracellular matrix by angiopoietin-1. *Exp Mol Med* 2009; 41: 133–139.
12. Fukuhara S, et al.: Angiopoietin-1/Tie2 receptor signaling in vascular quiescence and angiogenesis. *Histol Histopathol* 2010; 25: 387–396.
13. Aoki K, Kamioka Y, Matsuda M: Fluorescence resonance energy transfer imaging of cell signaling from in vitro to in vivo: basis of biosensor construction, live imaging, and image processing. *Dev Growth Differ* 2013; 55: 515–522.
14. Miyawaki A, Niino Y: Molecular spies for bioimaging–fluorescent protein-based probes. *Mol Cell* 2015; 58: 632–643.
15. Fukuhara S, et al.: Looking back and moving forward: recent advances in understanding of cardiovascular development by imaging of zebrafish. *Dev Growth Differ* 2015; 57: 333–340.
16. Fukuhara S, et al.: Visualizing the cell-cycle progression of endothelial cells in zebrafish. *Dev Biol* 2014; 393: 10–23.
17. Kashiwada T, et al.: β -catenin-dependent transcription is central to Bmp-mediated formation of venous vessels. *Development* 2015; 142: 497–509.
18. Wakayama Y, Fukuhara S, Ando K, Matsuda M, Mochizuki N: Cdc42 mediates Bmp-induced sprouting angiogenesis through Fmn13-driven assembly of endothelial filopodia in zebrafish. *Dev Cell* 2015; 32: 109–122.
19. Kwon H B, et al.: The parallel growth of motoneuron axons with the dorsal aorta depends on Vegfc/Vegfr3 signaling in zebrafish. *Development* 2013; 140: 4081–4090.
20. Yokota Y, et al.: Endothelial Ca²⁺ oscillations reflect VEGFR signaling-regulated angiogenic capacity in vivo. *Elife* 2015; 4.
21. Vanhollenbeke B, et al.: Tip cell-specific requirement for an atypical Gpr124- and Reck-dependent Wnt/ β -catenin pathway during brain angiogenesis. *Elife* 2015; 4.
22. Nakajima H, et al.: Flow-dependent endothelial YAP regulation contributes to vessel maintenance. *Dev Cell* 2017; 40: 523–536 e526.
23. Shin M, et al.: Valves are a conserved feature of the zebrafish lymphatic system. *Dev Cell* 2019; 51: 374–386. e375.
24. Weis S M, Cheresh D A: Tumor angiogenesis: molecular pathways and therapeutic targets. *Nat Med* 2011; 17: 1359–1370.
25. Noishiki C, et al.: Live imaging of angiogenesis during cutaneous wound healing in adult zebrafish. *Angiogenesis* 2019.
26. Carmeliet P, Jain R K: Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature* 2011; 473: 298–307.
27. Gaengel K, Genov^Å G, Armulik A, Betsholtz C: Endothelial-mural cell signaling in vascular development and angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 630–638.
28. Armulik A, Genov^é G, Betsholtz C: Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. *Dev Cell* 2011; 21: 193–215.
29. Chistiakov D A, Orekhov A N, Bobryshev Y V: Vascular smooth muscle cell in atherosclerosis. *Acta Physiol (Oxf)* 2015; 214: 33–50.
30. Ando K, et al.: Clarification of mural cell coverage of vascular endothelial cells by live imaging of zebrafish. *Development* 2016; 143: 1328–1339.
31. Ando K, et al.: Conserved and context-dependent roles for pdgfrb signaling during zebrafish vascular mural cell development. *Dev Biol* 2021; 479: 11–22.
32. Ando K, et al.: Peri-arterial specification of vascular mural cells from naive mesenchyme requires Notch signaling. *Development* 2019; 146.
33. Vanlandewijck M, et al.: A molecular atlas of cell types and zonation in the brain vasculature. *Nature* 2018; 554: 475–480.
34. Coupland K, Lendahl U, Karlström H: Role of NOTCH3 mutations in the cerebral small vessel disease cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke* 2018; 49: 2793–2800.
35. Gautam J, Yao Y: Roles of pericytes in stroke pathogenesis. *Cell Transplant* 2018; 27: 1798–1808.
36. Dalkara T: Pericytes. *Stroke* 2019; 50: 2985–2991.
37. Dejana E, Vestweber D: The role of VE-cadherin in vascular morphogenesis and permeability control. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2013; 116: 119–144.
38. Giannotta M, Trani M, Dejana E: VE-cadherin and endothelial adherens junctions: active guardians of vascular integrity. *Dev Cell* 2013; 26: 441–454.
39. Rho S S, Ando K, Fukuhara S: Dynamic regulation of vascular permeability by vascular endothelial cadherin-mediated endothelial cell-cell junctions. *J Nippon Med Sch* 2017; 84: 148–159.
40. Matthay M A, et al.: Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 18.
41. Grasselli G, et al.: Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *The Lancet Resp Med* 2020; 8: 1201–1208.
42. Ando K, et al.: Rap1 potentiates endothelial cell junctions by spatially controlling myosin II activity and actin organization. *J Cell Biol* 2013; 202: 901–916.
43. Fukuhara S, et al.: Cyclic AMP potentiates vascular endothelial cadherin-mediated cell-cell contact to enhance endothelial barrier function through an Epac-Rap1 signaling pathway. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 136–146.
44. Noda K, et al.: Vascular endothelial-cadherin stabilizes at cell-cell junctions by anchoring to circumferential actin bundles through α - and β -catenins in cyclic AMP-Epac-Rap1 signal-activated endothelial cells. *Mol Biol Cell* 2010; 21: 584–596.
45. Fukuhara S, et al.: The sphingosine-1-phosphate transporter Spns2 expressed on endothelial cells regulates lymphocyte trafficking in mice. *J Clin Invest* 2012; 122: 1416–1426.
46. Mikelis C M, et al.: RhoA and ROCK mediate

histamine-induced vascular leakage and anaphylactic shock. *Nat Commun* 2015; 6.

47. Rho S S, et al.: Rap1b promotes Notch-signal-mediated hematopoietic stem cell development by enhancing integrin-mediated cell adhesion. *Dev Cell* 2019; 49: 681-696. e686.
48. Rho S S, et al.: Protocol for analysis of integrin-mediated cell adhesion of lateral plate mesoderm cells isolated from zebrafish embryos. *STAR protocols* 2021; 2: 100428.

(受付：2021 年 8 月 28 日)

(受理：2021 年 9 月 21 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、非営利目的で、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。

—特集〔日本医科大学先端医学研究所 Cutting Edge Research (3)〕—

がん免疫療法と免疫記憶
—先端医学研究所 細胞生物学部門—

岩井 佳子

日本医科大学先端医学研究所細胞生物学部門

2018年12月にJames P. Allison博士（米国テキサス大学教授）と本庶佑博士（京都大学特別教授）が「免疫抑制の阻害によるがん療法の発見」の功績によりノーベル生理学・医学賞を共同受賞されました。筆者は本庶研究室に在籍し、免疫チェックポイント阻害剤PD-1抗体ニボルマブを開発しました。そこで当研究室では、ニボルマブの開発経験と、全国有数のがん拠点病院である日本医科大学ならではのアドバンテージをいかして、がん免疫の基礎研究と新しい診断・治療法の開発に取り組んでいます。免疫応答はがんだけでなく、感染症、アレルギー、自己免疫疾患、生活習慣病などの病態や、生殖免疫、移植免疫などさまざまな生命現象に深く関与しています。本研究室では、免疫システムの二大特徴である「自己寛容 Self-tolerance」と「免疫記憶 Immunological memory」に関する研究を行っています。さらに、新メンバーとして橋口准教授と宮部講師が加わり、腸管免疫や細胞遊走に関する研究も展開しています。本稿では、本研究室の研究概要についてご紹介したいと思います。

免疫チェックポイント阻害剤ニボルマブ（抗PD-1抗体）の開発

筆者は東京医科歯科大学医学部を卒業後、研修医として多忙に過ごしておりましたが、あるとき脾臓の患者さんを担当してなす術もなく医療の限界を感じました。心のどこかで病気のメカニズムを追究したいという思いが日増しに強くなり、臨床医をやめて研究者を志す決心をして、本庶佑教授の研究室の門をたたき、大学院生として研究を開始しました。当時の本庶研は40～50名の研究者からなるビッグラボで、その大半が本庶教授のメインプロジェクトである抗体のクラススイッチの研究に従事していました。私はクラススイッチではなくて、たった2名のPD-1グループに配属となりました。

そのころPD-1研究に進展があり、1994年の発見以来、長い間機能不明だったPD-1遺伝子が免疫系のブレーキ役として働いていることが明らかになりつつあ

りました。自己反応性のTリンパ球は胸腺で大部分除去されますが（中枢性免疫寛容）、一部は逃れて末梢に出てきます。西村博士はPD-1欠損マウスを作成して、PD-1が末梢組織で活性化T細胞を抑制して、自己免疫疾患の発症を防いでいることを示しました（末梢性免疫寛容）¹。

けれども、当時はPD-1のリガンドも、生体内における局在も不明でした。そこで、PD-1による免疫抑制のメカニズムを解明するため、私の研究テーマは、PD-1蛋白質の大量精製を行って、1) PD-1のリガンドを探すことと、2) 抗ヒトPD-1モノクローナル抗体を作ること、になりました。このとき作った5種類のPD-1抗体の一つが完全ヒト化されて、後のニボルマブになりました²。

一方、リガンドの探索中に、PD-1リガンドががんやウイルス感染細胞に発現することに気がつき、PD-1シグナルががんやウイルスに対する免疫応答を抑制することを世界ではじめて示しました^{3,4}。さらにHarvard大学のFreeman博士らとの共同研究によって、2つのリガンド（PD-L1, PD-L2）を同定しました^{5,6}。

これらの研究で苦労したことがあります。それは「CTLA-4」の壁です。PD-1とCTLA-4はCD28ファミリーに属する免疫抑制受容体でT細胞に発現し、共抑制分子（Co-inhibitory molecule）として、T細胞の免疫応答を負に制御します（当時はまだ「免疫チェックポイント分子」という言葉はありませんでした）。PD-1より早期に発見されたCTLA-4の研究は常に先行していて、1996年にAllison博士によってCTLA-4抗体による抗腫瘍効果が報告されていました⁷。このため、PD-1で似たような研究をしても二番煎じの状態でした。

この状況から逆転するには、CTLA-4抗体に対する優位性を示すしかありません。そこで筆者は、①CTLA-4抗体では治らないがんがあること、②CTLA-4抗体は自己免疫による副作用が大きいこと、③CTLA-4抗体のがん転移における効果は不明なことに注目して、CTLA-4抗体単剤では治療効果のない

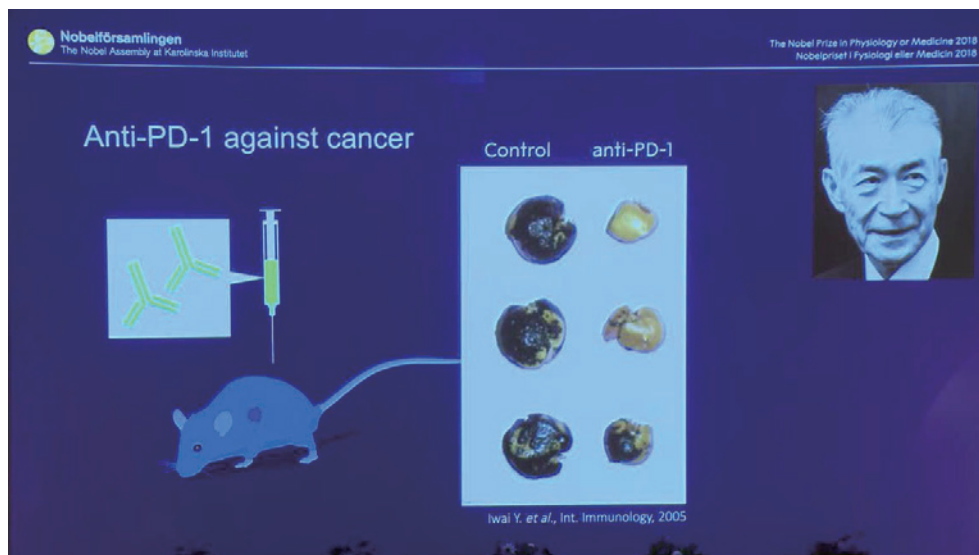


図1 ノーベル財団による2018年ノーベル医学生理学賞発表(2018年10月1日)
写真は岩井によるがん転移実験データ(PD-1抗体を投与するとがんが著しく抑制された)。右上は本庶佑博士。

B16メラノーマ腫瘍細胞を用いて、がんの転移実験を行いました⁸。結果は驚くべきものでした(図1)。メラノーマが肝転移を起こすと肝臓は黒く腫大しますが、PD-1抗体を投与すると、転移は起こらず、肝臓は白いままでした。さらにCTLA-4抗体でみられるような副作用もありませんでした。この白い肝臓の写真は、2018年10月1日のノーベル財団によるノーベル生理学医学賞発表記者会見で紹介されました。

抗PD-1抗体ニボルマブは、2014年に世界に先駆けて本邦で新薬として承認されました。その後、悪性黒色腫に続いて、肺癌、腎細胞がん、ホジキンリンパ腫、頭頸部がん、胃癌などさまざまな種類のがんに適応が拡大しています。抗PD-1抗体は、他に治療法のない末期がん患者さんの20%~30%で効果があり、がん治療の革命を起こしました。けれども残念ながら約70~80%の患者さんには効果がありません。

抗PD-1抗体の作用機序としては、がんや、がん細胞以外の正常細胞(免疫細胞や血管内皮細胞を含む)上に発現するPD-L1と、キラーT細胞上のPD-1の結合を阻害することによって、キラーT細胞を活性化して抗腫瘍効果を発揮します(図2)。このため、抗PD-1抗体は、体内にがん特異的なキラーT細胞が存在する患者さんには有効ですが、体内にがん特異的キラーT細胞が存在しない場合には効果がありません。このように治療の効果は、がん細胞特異的なT細胞の分化に依存しており、このT細胞分化には大きな「個体差」が存在します。私たちはこの免疫応答の「個体差」や「多様性」が生まれるメカニズムに興味を持っていま

す。

T細胞分化と「個体差」

T細胞分化のモデルとして、2つの仮説があります(図3)。一つは、ナイーブT細胞が活性化して、エフェクターT細胞となり、大部分は細胞死に至りますが、一部が生き残って記憶T細胞(memory T cell)になるというモデルです。もう一つはナイーブT細胞からエフェクターT細胞をへずに直接メモリーT細胞に分化するというモデルです。

T細胞分化の代表的な実験モデルとしてLCMV感染があります。LCMV Armstrong株による急性感染では機能的なメモリーT細胞が形成されますが、LCMV Clone 13株による慢性感染では、抗原による持続的なTCR刺激によってT細胞が疲弊し、機能不全な疲弊T細胞(Exhausted T cell)になります。疲弊T細胞はHIVやHBV、HCVなどの慢性感染症のほか、さまざまな腫瘍でも生じます。疲弊T細胞はPD-1を高発現することから、PD-1が機能不全の一因と考えられていますが、PD-1阻害剤を投与しても、一部の疲弊T細胞しか回復しません。これらの知見から、PD-1シグナル以外にT細胞疲弊を誘導するメカニズムが存在する可能性が示唆されています。

T細胞分化の制御については、1980年代はサイトカイン、1990年代は転写因子、2000年代はエネルギー代謝、2010年代はエピジェネティクスという大きな研究の流れがあり、近年ゲノムワイドな解析により研究が加速していますが、T細胞の記憶形成とT細胞疲弊の

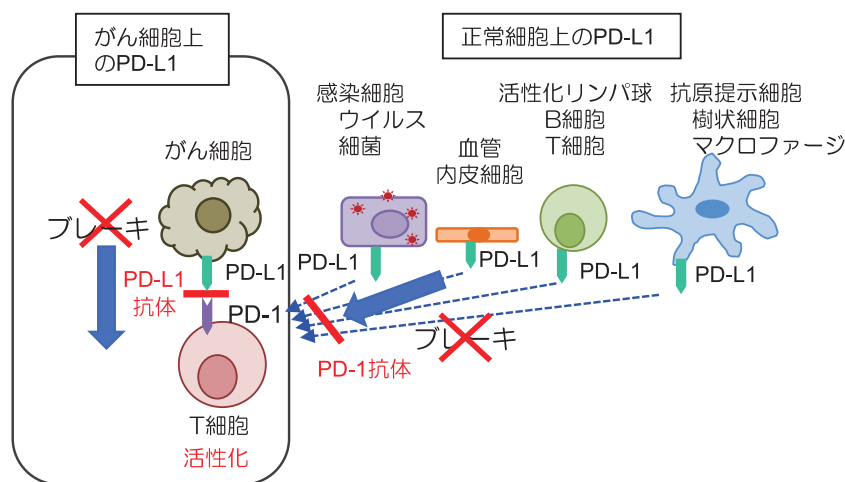


図2 PD-1抗体の作用機序

がん細胞のPD-L1はT細胞上のPD-1に結合してブレーキをかけることにより、宿主の免疫監視から逃れる³。PD-L1はがん以外の正常な細胞にも発現してT細胞活性化を抑制する⁴。このため、PD-1抗体は、がん細胞にPD-L1が発現していても抗腫瘍効果を示す。

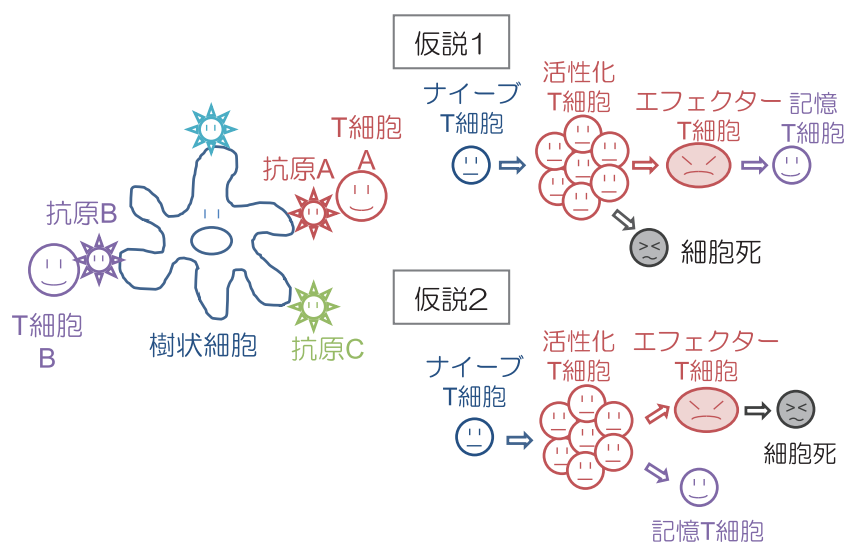


図3 記憶T細胞分化モデル

メカニズムについて完全な理解には至っていません。

一方、免疫応答には大きな個体差があります。例えば、新型コロナウイルス感染症 (COVID19) やがんに対して、免疫応答の強い人もいれば弱い人もいます。ワクチンの原理となる免疫記憶に関しても、長期間記憶を持続する人もいれば、免疫記憶ができない人や持続しない人もいます。免疫応答の個体差には遺伝的要因や環境要因の関与が推測されますが、その詳しいメカニズムはわかっていません。

本研究室では、AP-1ファミリーに属する転写因子BATFに注目して、T細胞免疫記憶に関する研究を行っています。これまでの研究で、筆者らはbioinformaticsを用いて、エフェクターT細胞と記憶

T細胞で発現の異なるBATFという転写因子を見出し、BATFがT細胞のクロマチンリモデリングによる遺伝子発現制御と同時に、細胞内エネルギー代謝とATP産生を制御することでエフェクターT細胞の分化を促進することを明らかにしてきました (図4)⁹。私たちの研究室では、免疫応答の個体差が生まれる段階を、1) 外的ストレスによる細胞内代謝の変化と、2) 細胞内代謝によるT細胞の分化制御、の2段階に分けて、T細胞分化の個体差に寄与する分子メカニズムの解明を目指して研究を進めています。これらのメカニズムを解明できれば、万人に同じ方法で治療を行うのではなく、それぞれの体質に合ったオーダーメイドの良質な医療を提供することが可能になるのではないかと

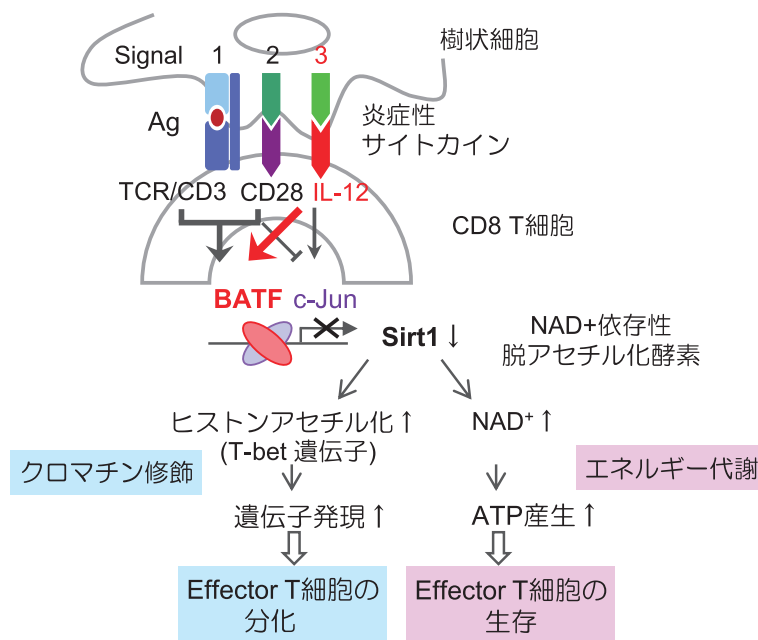


図4 BATF を介した Effector CD8T 細胞分化モデル

と考えています。

インビロイメージングシステムを用い免疫細胞遊走の解析

生体内で多彩な生命活動を維持するためには、様々な細胞がそれぞれ適切なタイミングで適切な場所へ“動く”ことが重要です。この細胞の“動き”は細胞・臓器毎にケモカイン、補体、脂質メディエーターなどの Chemoattractant 分子によって厳密に制御されています。

細胞遊走は自己免疫疾患を含む炎症性疾患の基盤であり、その阻害療法は様々な炎症性疾患モデル動物で有効性を示し、次世代免疫療法の一つとして期待されていますが、未だ臨床に応用できるレベルに到達していません。その理由としては従来の組織・臓器固定による形態学的解析では細胞の“動き”を捉えることができないため、その遊走制御機構を解析する事が困難である事があげられます。

近年、二光子励起顕微鏡の登場で生体イメージング技術は飛躍的に進歩し、生きたマウスの組織内における細胞の“動き”をリアルタイムに観察する事が可能となりました。そこで、宮部講師は、米国留学中に、生きたマウスの関節組織をリアルタイムに解析する関節内インビロイメージングシステムを構築し、関節炎における免疫細胞の遊走制御機構の解明に挑戦してきました^{10,11}。本研究室では、この最新の技術を応用して、CNS ループス（中枢神経症状を呈する全身性エリマトーデス）における細胞遊走の制御機構や、がん転

移における免疫細胞の遊走機構の解明に取り組んでいます。

腸管免疫を標的とした新しい免疫療法

上皮は物理的なバリアとして病原体のいる外界と生体内を分けています。消化管や肺、泌尿生殖器の表面は粘液を分泌する粘膜上皮におおわれています。ヒトの小腸粘膜の表面積は約 400 m²で、皮膚の 200 倍に相当します。このように粘膜免疫系は体内の免疫組織の中で最も多くの割合を占め、第一線で環境中から侵入する病原体やその他の物質に対する生体防御を担っています。その一方で、腸管は毎日膨大な量の食物抗原に暴露されると同時に、1,000 種類以上の微生物が腸管に常在しています（常在細菌叢）。

粘膜免疫系は、脾臓やリンパ節などのリンパ組織（全身性免疫系）とくらべてユニークな特徴を有します。腸管では 1) 非感染時においても活性化・記憶 T 細胞が優位に存在する、2) 非特異的に活性化する自然リンパ球が存在する、3) 主として IgA 抗体が産生される、4) 特殊化した抗原取込み機構が存在する、5) 食物や腸内細菌に対しては免疫応答が惹起されない、ことが知られています。橋口准教授は、これまでの研究で腸管に存在する CD4T 細胞や樹状細胞は、脾臓などのリンパ組織とは異なり、大量に IL-6 を産生して、IgA 産生を促進することを明らかにしてきました。また免疫チェックポイント分子 B7-H3 に対するリガンドの同定や、モノクローナル抗体および遺伝子改変マウスの作製による機能解析を行ってきました^{12,13}。

近年、免疫チェックポイント阻害剤に対する感受性が高い患者群（レスポンド）と低い患者群（ノンレスポンド）では腸内細菌叢の構成が異なるという報告が相次いでいます¹⁴。腸管は、免疫応答の個体差、多様性が生まれる場所として魅力的な臓器です。私たちの研究室では、腸内細菌叢の多様性の結果として生じる栄養環境の多様性に注目して、細胞内エネルギー代謝による T 細胞分化の制御機構の解明を目指しています。これらのメカニズムを解明できれば、免疫チェックポイント阻害剤の有効例を見分けられるバイオマーカーや、免疫チェックポイント阻害剤の無効例に対する新たな治療法の開発につながると考えています。

最後に

真理に近づき大発見に至る過程では、無理なく、極めて明朗で、美しい実験結果が得られます。私たちの研究室では、生命現象に対しても、人間関係においても「誠実」であることを重んじ、「美しい」研究を心がけたいと思います。

大学院時代に行った基礎医学研究は、ニボルマブの開発へとつながり、ニボルマブは世界的ながん治療のパラダイムシフトを起こしました。この貴重な経験を通して、ノーベル賞は雲の上の出来事ではなく、私のような平凡な人間でもごく身近に起こりうることを実感しました。学生さんには夢を持って挑戦し、研究の楽しさを知ってもらいたいと考えています。科学的な疑問は尽きることがありません。免疫チェックポイント阻害剤の開発は一つの通過点として、さらなる探究を続けたいと思っています。

研究を進めるうえで、素晴らしい研究環境を整えてくださった日本医科大学および法人の関係者の皆様はこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。現在、本学消化器外科から安藤先生、高野先生が大学院生として研究に参加してくれています。非常に熱心に研究に取り組む姿勢を見て、日々感動し、刺激を受けています。日本医科大学の将来を担う人材を多く輩出できるように努力したいと思っております。今後ともご指導ご鞭撻を賜りますようよろしくお願い申し上げます。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al.: Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* 1999; 11: 141-151.

2. Iwai Y, Okazaki T, Nishimura H, et al.: Microanatomical localization of PD-1 in human tonsils. *Immunol Lett* 2002; 83: 215-220.
3. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, et al.: Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 12293-12297.
4. Iwai Y, Terawaki S, Ikegawa M, et al.: PD-1 inhibits antiviral immunity at the effector phase in the liver. *J Exp Med* 2003; 198: 39-50.
5. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al.: Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000; 192: 1027-1034.
6. Latchman Y, Wood CR, Chernova T, et al.: PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol* 2001; 3: 261-268.
7. Leach DR, Krummel MF, Allison JP: Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996; 271: 1734-1736.
8. Iwai Y, Terawaki S, and Honjo T: PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells. *Int Immunol* 2005; 17: 133-144.
9. Kuroda S, Yamazaki M, Abe M, et al.: Basic leucine zipper transcription factor, ATF-like (BATF) regulates epigenetically and energetically effector CD8 T-cell differentiation via Sirt1 expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 14885-14889.
10. Miyabe Y, Miyabe C, Murooka TT, et al.: Complement C5a Receptor is the Key Initiator of Neutrophil Adhesion Igniting Immune Complex-induced Arthritis. *Sci Immunol* 2017; 2: aaj2195.
11. Miyabe Y, Miyabe C, Mani V, et al.: Atypical complement receptor C5aR2 transports C5a to initiate neutrophil adhesion and inflammation. *Sci Immunol* 2019; 4: eaav5951.
12. Hashiguchi M, Kobori H, Ritprajak P, et al.: Triggering receptor expressed on myeloid cell-like transcript 2 (TLT-2) is a counter-receptor for B7-H3 and enhances T cell responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 10495-10500.
13. Ritprajak P, Hashiguchi M, Tsushima F, et al.: Keratinocyte-associated B7-H1 directly regulates cutaneous effector CD8+ T cell responses. *J Immunol* 2010; 184: 4918-4925.
14. Jobin C: Precision medicine using microbiota. *Science* 2018; 359: 32-34.

(受付：2021年8月20日)

(受理：2021年9月21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、非営利目的で、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。

—特集〔日本医科大学先端医学研究所 Cutting edge research (4)〕—

がん幹細胞発生のメカニズムとそれを標的としたがん治療法の開発：
先端医学研究所 遺伝子制御学部門

田中 信之

日本医科大学先端医学研究所遺伝子制御学部門

はじめに：がん抑制因子 p53 について

われわれの研究室は、がん抑制因子 p53 の機能解析を進めることで、がん化およびがん抑制の分子機構を解明することを目的に研究を開始した。p53 は多くのヒトがん細胞で遺伝子変異が見つかっている代表的ながん抑制遺伝子であり、p53 遺伝子欠損マウスが極めて高い頻度で腫瘍が発生することから、実験的にも強力ながん抑制機能を持つことが証明されている。また、若年性に多臓器にがんを発症する Li-Fraumeni 症候群の責任遺伝子の一つであることが明らかとなっている。p53 は非常に不安定なタンパクであるが、DNA の損傷や様々なストレスに応答して安定化・活性化し、核内で様々な遺伝子の発現を誘導する転写活性化因子として機能していることが明らかとなっている。この p53 が誘導する標的遺伝子の解析から、p53 は細胞増殖（細胞周期）の停止、細胞死（アポトーシス）の誘導、DNA 修復の促進等を行っていることが明らかとなっている。このことから、p53 は DNA 損傷にตอบสนองして活性化して、細胞増殖を停止して DNA 修復を促すと共に、修復しきれない細胞に細胞死を誘導して排除することで遺伝子の変異が蓄積しないように働く、すなわちゲノムの守護神（guardian of the genome：p53 の発見者の一人 David Lane がこう表現した）として働いていると考えられていた。その後、p53 はがん遺伝子が活性化して細胞増殖制御機構が破綻した細胞を積極的に排除する機能を有しており、この機構によってがん化を抑制しているということが理解されるようになってきた。正常の細胞は、DNA 損傷が起こると p53 依存性に細胞増殖が停止するが、c-MYC 等のがん遺伝子を発現させた細胞は、p53 によって速やかに細胞死が誘導される。また、がん遺伝子 RAS を発現させた細胞は、p53 によって細胞の老化が起こり、細胞増殖は停止することが明らかとなっている。細胞は、様々な遺伝子の変異原にさらされており、細胞増殖の誘導に働く原がん遺伝子に変異が入ってがん遺伝子に変わることも起こる可能性がある。このような変異を有

する細胞は、がん細胞に形質転換するリスクが極めて高い。p53 はこのような異常細胞に対して積極的に細胞死や老化の誘導によって排除することでがん化を抑えているのではないかと、言い換えると p53 によるがん化の監視機構が存在するのではないかと考えられるようになってきた。実際に多くのがんで遺伝子の変異により p53 の機能（転写誘導活性）が失われており、また様々な要因で p53 の機能が抑制されている。例えば、子宮頸がんはパピローマウイルス感染によって誘導されるが、p53 はパピローマウイルスの E6 タンパクによって分解が誘導される。従って、ほとんどのがんが発生する際に p53 による監視機構が抑制され、このことによってがん化のリスクが高まるのではないかと考えられた。

p53 によるアポトーシスの制御機構の解析

私は日本医科大学を卒業し、同第三内科学教室で血液グループに所属していたが、1985 年に東京大学医学部生化学教室の大学院生として遺伝子の転写制御機構の研究、特に基本転写因子の同定のためのタンパクの精製を行った。1989 年に大学院を卒業し、大阪大学細胞工学センターの谷口維紹教授の研究室に移った。ここで、インターフェロン β 遺伝子の転写制御因子の候補であった IRF-1 が細胞増殖を抑制すること、アポトーシスを誘導することを発見した^{1,2}。この研究の過程で、当時作成されたばかりの p53 欠損マウスの解析を並行して行った。その研究の中で、p53 欠損マウスから調整した胎児線維芽細胞が、がん遺伝子 RAS 単独でトランスフォームしてヌードマウスに腫瘍を作る能力（腫瘍形成能）を獲得することを見いだした¹。当時は、p53 の機構についての詳細な分子機構は明らかではなかったが、p53 のがん抑制の機構、即ち DNA の変異を防ぐ、あるいは異常細胞を排除するという防御的・排除的な機構が解明されてからも、なぜ p53 が機能しないと積極的に腫瘍を作る能力を獲得しやすくなるのかは説明出来なかった（後述）。

その後、谷口教授が東京大学医学部免疫学教室に移動したのに伴い、1997年に助教授として東大に移動した。ここで、研究の中心をp53に移して、p53の標的遺伝子の同定を進め、p53によるアポトーシスの実行分子NOXAを同定した³。NOXAはDNA損傷にตอบสนองしてp53依存性に発現が誘導し、p53によってNOXA遺伝子のプロモーターのp53認識配列を介して直接転写が誘導された。NOXAはアポトーシス制御に重要なBCL2ファミリーの中で、アポトーシスを誘導するBH3 only因子に属する新たな分子であった。実際、NOXAの強制発現により多くの細胞種でアポトーシスの誘導が見られ、BH3ドメインのアミノ酸配列を置換した変異体ではアポトーシスの誘導が見られなかった。更に、p53によるアポトーシスはNOXAの発現を抑えることにより抑制されることから、NOXAはp53によるアポトーシスの制御に働く新たな因子であると考えられ、これを報告した。更に、NOXA遺伝子欠損マウスを作製し、p53依存性のアポトーシスの誘導に重要であることを明らかにした⁴。われわれのNOXAの発見の後、NOXAと同じBH3 only因子に属する新たなp53誘導性因子PUMAが同定され、p53によるアポトーシスの誘導機構の概要が明らかになった。一方で、われわれの解析を含めて、これらのアポトーシス誘導分子の欠損マウスは、p53誘導性の細胞周期抑制因子p21欠損マウスと同様に、p53欠損マウスのような非常に高頻度な腫瘍の発生を認めることはなかった。従って、この研究からもp53によるがん化の抑制には、p53による細胞の監視機構とは別の機構が関与しているのではないかと考えられた。

p53によるグルコース代謝の制御とがん抑制

現在の研究所でp53の解析を中心に研究を行ったが、p53欠損細胞を解析する過程で、p53欠損マウスの胎児線維芽細胞では転写因子NF-κBのDNA結合能および転写活性化能が恒常的に活性化していること、NF-κBの活性化酵素IKKαおよびβの活性が恒常的に高いことを見出した。同じ現象は、正常の胎児線維芽細胞にp53の変異体を遺伝子導入した時にも観察されたことから、p53の機能が無くなるとIKK-NF-κB経路が活性化すると考えられた。NF-κBの恒常的な活性化は多くの種類のがんで報告されており、がんへの関わりが指摘されていたことから、前述のp53欠損細胞ががん遺伝子RAS単独でトランスフォームして腫瘍形成能を獲得する現象にNF-κBの活性化が関与するのではないかと想像した。そこで、p53に加えてNF-κBを形成するサブユニットの一つのp65を同時に欠損し

た胎児線維芽細胞にがん遺伝子RASを発現させたところ、p53が機能しないにも関わらずトランスフォームすることはなかった⁵。一方で、細胞増殖能には差はみられなかった。それでは、NF-κBががん化にどのように働いているのであろうか。

そこで様々な解析を試みた結果、p53欠損細胞では正常細胞に比べてグルコース消費量、即ち解糖系が亢進していること、この増大はp53/NF-κBp65両欠損細胞やNF-κBp65の発現を抑制した細胞では抑えられることを見出した。がん細胞での代謝系の変化、特に解糖系を主なエネルギー源としていることはワールブルグ効果と呼ばれ1920年代ごろから解析されている。細胞に取り込まれたグルコース1分子からは解糖系によりピルビン酸と2分子のATPが産生され、好気的な条件下ではミトコンドリアで酸素を消費する呼吸によってピルビン酸から36分子のATPが産生される。一方で、がん細胞では代謝経路の変化により解糖系によるエネルギー産生が亢進して、ミトコンドリアでの呼吸が低く抑えられている。この現象は、エネルギー産生の面からは非効率なシステムであるが、血管から離れて酸素分圧が低くなったところでも酸素の消費を抑えてがん細胞が塊として大きくなることができるという利点をもっている。同時に、解糖系の亢進によるプロトンの産生やピルビン酸から作られる乳酸の産生増加は、がん組織周辺の微小環境でのアシドーシスを引き起こす。正常の細胞が酸性の状態にさらされると細胞死が誘導されるが、がん細胞、特にp53の機能が欠損した細胞は細胞死に抵抗性になっている。従って、がん組織周辺ではアシドーシスによって正常の細胞や細胞外マトリックスが障害を受け、それによって腫瘍の増大やがん細胞の浸潤が容易になると考えられている。更に研究を進めた結果、グルコーストランスポーターGLUT3の発現がp53欠損細胞でNF-κB依存的に上昇していること、GLUT3の誘導がp53の機能が無い細胞でのグルコース代謝の増大と癌化の起こりやすさに関与していることを明らかにした⁶。更に興味あることに、p53欠損細胞でのIKKの活性の亢進は、NF-κBの活性を抑制すると見られなくなること、解糖系の阻害剤を用いるとNF-κB活性化酵素IKKの活性が抑制されること、即ち、p53の機能が無い状態ではIKK-NF-κB-グルコース代謝のポジティブフィードバックによるグルコース代謝の亢進が起こっていることを見いだした。この機構を使って、がん細胞では自己増幅的にグルコース代謝の増大が起こり、エネルギーを膨大に作り出す機構が働いていることが考えられた。このポジティブフィードバックの機構として、

われわれは IKK β の 733 番目のセリンがタンパクの糖修飾の一種である O-GlcNAc (O-linked-N-acetylglucosamine) 修飾を受けること、この修飾が IKK β の恒常的な活性化を引き起こすことを見いだした⁶。O-GlcNAc 修飾自体は解糖系が亢進すると増大するものであり、p53 が機能欠損してグルコース代謝が亢進すると機能しだすのではないかと考えられる。おそらく、このような機構を介して、がん細胞は膨大なエネルギーを作り出しているのではないかと考えられた。それではグルコース代謝経路の増大がどのようにしてがん化を誘導しているのであろうか。

がん幹細胞の発生と p53

がん組織中には少数のより未分化な幹細胞の性質を持つがん幹細胞が存在し、この細胞が分化して増殖の速いがん細胞となり腫瘍を形成すると考えられている。がん幹細胞は、自己複製能 (self-renewal capacity) を有すること、腫瘍開始 (tumor initiation) 能力を有すること、腫瘍内のがん細胞の大部分を構成する非腫瘍形成性がん細胞 (nontumorigenic cancer cell) に分化することを特徴としている。がん幹細胞は非常にゆっくりと自己複製を行い、多くの抗癌剤に抵抗性を示している。また、がん幹細胞は幹細胞状態と非幹細胞状態との間で可逆的に移行する可塑性を有していることが知られつつある。このことによって、化学療法で腫瘍が消失しても残存するがん幹細胞によってがんが再発する、あるいはがん幹細胞を標的として特異的に除去しても、残存するより分化した非腫瘍形成性がん細胞からがん幹細胞が発生することによって、がんの再発が起こると考えられている。従って、化学療法によって効果的にがん細胞を除去し再発を防ぐためには、通常の抗がん剤による非腫瘍形成性がん細胞の除去、がん幹細胞の除去、がん幹細胞の発生の抑制の 3 方向からの治療を考える必要がある。

正常の分化した細胞がリプログラミング因子である 4 つの転写因子 (c-MYC, KLF4, SOX2, OCT4) を強制発現することで多能性幹細胞 (iPS 細胞) に変わることが山中らによって示された。なぜ細胞の運命がリプログラムされるかについては、これらの転写因子が作用する DNA 周辺のクロマチンを、転写因子複合体自体やそれに作用するクロマチン修飾因子群が段階的にエピジェネティックに改変することで細胞のリプログラムが起こると考えられている。正常の分化した細胞ががん幹細胞になる過程は、iPS 細胞が出来る過程とよく似ている。実際、iPS 細胞の発生に必要なリプログラミング因子やクロマチン修飾酵素群の発現が

様々ながん幹細胞でも高いこと、iPS 細胞発生過程で起こるクロマチンのエピジェネティックな変化ががん幹細胞でもみられることが数多く報告されている。がんは細胞増殖制御の破綻など様々ながんの特徴 (Hanahan と Weinberg によって示された hallmarks of cancer) を引き起こす遺伝子群の変化を段階的に受けることによって発生すると考えられている。従って、さまざまながん遺伝子の活性化やがん抑制遺伝子の機能喪失は、最終的にリプログラミング因子やクロマチン修飾酵素に働くことでがん幹細胞を発生させるように働くと考えられる。それではその機能喪失により高頻度にごがんが発生することが実験的に証明されている p53 はがん幹細胞の発生を抑えているのであろうか。これに関して、2009 年に山中らをはじめとする 5 つのグループが同時に p53 を抑制すると iPS 細胞の発生効率が上昇することが報告された。その後、p53 のへの関与や間葉系幹細胞の分化の調節機能も示され、分化、脱分化両面での細胞の運命決定を制御する重要な因子であること、p53 の機能的喪失は、脱分化を誘導し、細胞の幹細胞性 (stemness) を維持することが示された。

がん幹細胞の発生におけるグルコース代謝経路の役割

生体を構成する様々な幹細胞と同様に、がん幹細胞は微小環境内の特定のニッチ (niche) と呼ばれる至適の環境を提供する支持細胞群に囲まれて存在している。慢性的な炎症ががんを誘発することは実験的にも広く知られており、炎症の微小環境ががんの発生、即ちがん幹細胞の発生に重要だと推測される。このニッチには免疫系細胞、間質幹細胞、がん関連線維芽細胞などから形成されていると考えられており、これらの細胞からは様々な炎症性サイトカインや細胞増殖因子などが産生され、それらががん幹細胞の維持に至適の環境を形成している。更に、炎症ががんを誘発することから考えて、これらの炎症の微小環境ががん幹細胞へのリプログラムに働いていると想像される。実際、炎症により幹細胞が失われた腸上皮組織で、分化した細胞が炎症の存在下で幹細胞化して組織を再生することがマウス実験系で示されている。一方で、培養がん細胞ではこのようなニッチが存在しなくてもがん幹細胞が維持されている。このことから、培養がん細胞のがん幹細胞では、それ自身が産生するサイトカインや細胞増殖因子によって維持されているのではないかと、言い換えればそのような性質を獲得した細胞のみが培養がん細胞として造腫瘍能力を持つ細胞として存在し得たのではないかと仮説を立てた。そこでわれわれ

は、大腸がんや肺がん細胞のがん幹細胞で特異的に産生されるサイトカイン・ケモカインを、抗体アレイを用いて解析したところ、共通してケモカインである IL-8 (CXCL8) が産生されていることを見出した。がん細胞が産生する IL-8 が GLUT3 の発現を誘導しグルコースの取り込みを亢進させること、同時に GFAT (fructose-6-phosphate amidotransferase) の発現を誘導して細胞内に流入したグルコースをヘキソサミン合成経路へ誘導して O-GlcNAc 修飾を亢進させることを見出した。同時に、IL-8 から O-GlcNAc 修飾に至る経路を阻害するとがん幹細胞が維持出来なくなることを見出した。更に、これらのがん細胞を O-GlcNAc 修飾阻害剤で処理すると、このがん細胞はヌードマウスでの造腫瘍能を喪失することを見出した⁷。がん幹細胞を始めとする様々な幹細胞の維持にグルコース代謝の亢進が必要であるという報告はいくつかあり、グルコース代謝の亢進による O-GlcNAc 修飾の亢進ががん幹細胞の発生・維持に重要ではないかと考えられた。

p53 によるがん抑制機構 (再考)

p53 の代謝の制御とがん抑制の関連については、いくつかの研究によっても示唆されてきた。p53 による細胞内代謝経路の制御に関しては、グルコース代謝の制御以外にも脂質代謝、アミノ酸代謝など様々な代謝経路の制御に関わっている可能性を示す報告がいくつかなされている。もちろん、グルコース代謝、TCA 回路、電子伝達系、脂質代謝、アミノ酸代謝はそれぞれオーバーラップする経路を通して関連しながら相互に制御していると考えられている。この全体の代謝経路の制御にあたって、p53 は全体から考えると抑制的に、表現を変えると全体のバランスを保つためのリミッターとして機能しているのではないかと考える。われわれが明らかにしたグルコース代謝の制御でも、エネルギー産生の暴走を抑えるための安全装置として機能していることが推測される。p53 は DNA 損傷、細胞増殖の過度の誘導による DNA 複製ストレス、代謝の異常などによって活性化される。われわれは p53 の誘導がグルコースの取り込みを強力に抑制することを見出しているが、これに加えて様々な代謝経路を抑制することで、細胞の活動に必要なエネルギー産生の制限、細胞増殖に必要な代謝産物の生成の抑制などによって細胞の異常な増殖を抑制していると考えられる。更には、p53 による代謝の制御はヒストン修飾の改変 (O-GlcNAc 修飾、脂質代謝からのアセチル化、アミノ酸代謝からのメチル化等) によるエピジェネティックな制御機構の改変を阻止することで、がん幹細胞の発

生を抑制することが想像される。

iPS 細胞の作成過程では、4 つのリプログラミング因子 c-MYC, KLF4, SOX2, OCT4 を発現させることで、正常の分化した細胞から多能性幹細胞が出来る。しかし、これらの転写因子を発現させた細胞の全てが iPS 細胞になるわけではなく、一定の確率で iPS 細胞が発生する。この因子の中にグルコース代謝をはじめとする様々な代謝経路のアクセラレーターとして機能する c-MYC が含まれること、代謝のリミッターである p53 が無いと iPS 細胞発生効率が上昇することも、リプログラミングにおける代謝の重要性を示唆するものであり、この考えを支持する様々な研究結果も報告されている。がん化は、主に細胞増殖に関わる様々ながん遺伝子やがん抑制遺伝子の変異によって生じるが、これらのがん化のシグナルはリプログラミング因子の誘導とエピジェネティック制御機構の改変を引き起こすことで、一定の確率でがん幹細胞が発生させると想像される。分化した非腫瘍形成性がん細胞でもこれらの変化は起こっているため、非腫瘍形成性がん細胞からもがん幹細胞が発生することは理解できる。p53 の誘導遺伝子 p21 や PUMA 欠損細胞も iPS 細胞の発生効率が上昇するという報告もあるので、p53 による増殖制御の破綻した細胞の排除機構の関与もあるが、p53 は細胞内代謝の制御によってエピジェネティック制御を介したがん幹細胞化を抑制することがその主要ながん抑制機構ではないかと推測する。従って、これらの p53 の研究を介して、がん遺伝子からリプログラミング因子の誘導に至る経路および細胞内代謝経路を標的とすることががんの治療、特に再発の予防につながるのではないかと考えた。

がん治療の開発を目指した研究

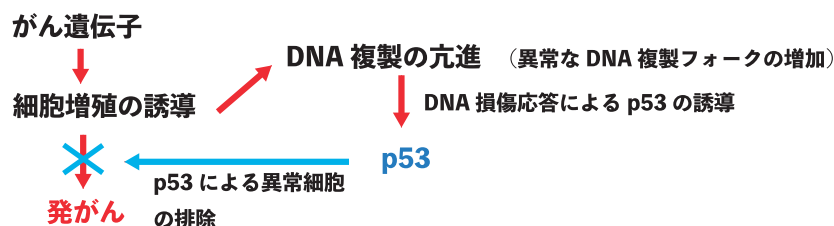
そこで、われわれの研究部門の現在の研究を紹介する。

われわれは肺がんや胃がん等の多くのがんで恒常的に活性化している HEDGEHOG シグナルが、転写因子 GLI1 を介して p53 の分解を促進することで癌化の誘導に働くことを見出していた⁸が、この GLI1 の制御機構を解析する過程で、GLI1 がアダプター分子 MEP50 を介してアルギニンメチル基転移酵素 PRMT5 と複合体を作って GLI1 分子をメチル化して活性化すること、HEDGEHOG シグナルに加えて多くのがん遺伝子による GLI1 の活性化にはこの機構が重要であることを見出した⁹。GLI1 は様々な幹細胞の維持に関わる重要な転写制御因子であり SOX2 などのリプログラミング因子の発現を誘導することが知られている。そこで、が

1. DNA 変異や染色体異常の抑制（ゲノムの守護神としての働き）



2. DNA 変異や染色体異常の抑制（がん化の監視者としての働き）



3. 代謝の制御による細胞のリプログラムの抑制

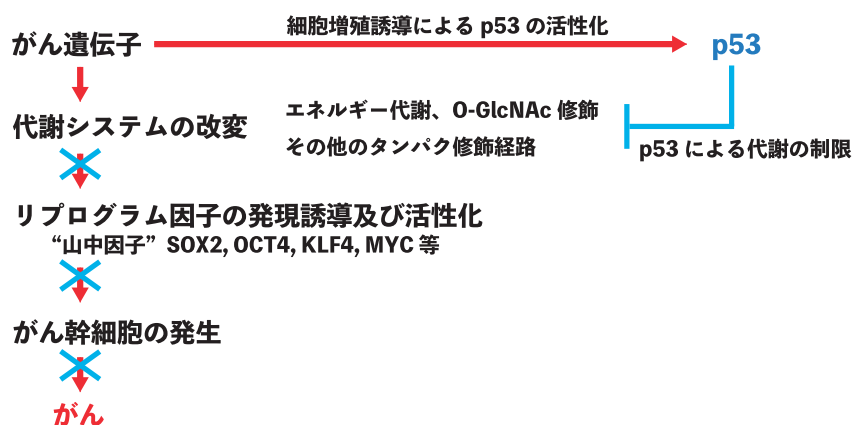


図1 p53 によるがん抑制のメカニズム

ん治療の標的として抑制剤の開発が試みられているが、まだ臨床応用に至っているものはない。われわれは、GLI1 と MEP50 の結合を阻害すると様々ながん細胞の幹細胞が枯渇することを見出し、現在 GLI1 と MEP50 の結合を阻害する薬剤スクリーニングに向けた研究を行っている。

炎症性腸疾患（IBD）患者の発がんリスクは高く、腸腫瘍検体で p53 の変異が高頻度でみられること、次世代シーケンシングにより IBD 患者検体の 89% に（潰瘍性大腸炎 83%，クローン病 94%）p53 変異が入っていることが報告された。また、大腸がんの発生には粘膜バリア破綻による腸内細菌の感染および Toll 様受容体シグナルが重要であることが示されている。そこで Toll 様受容体のシグナル伝達分子 MYD88 活性化型

変異体のがん化に及ぼす影響を調べた結果、MYD88 は p53 が機能しない状態で、低酸素応答転写因子 HIF-1 のサブユニットである HIF-1 α の活性化とそれによる OCT4 の誘導を介してがん幹細胞が発生することを見出した¹⁰。更にわれわれは、肺がん細胞の治療過程で低酸素応答による安定化した状態の HIF-1 α を分解する機構が存在すること、この機構を誘導すると肺がん幹細胞が減少することを見出した。この機構を誘導する薬剤はそれ自体ではがん細胞に対する抑制効果は弱い、マウス移植腫瘍で抗がん剤治療後の腫瘍の再発を抑制する効果があることを見出して、研究を続けている。更にわれわれは、p53 欠損細胞を活性化型 RAS 単独でがん幹細胞を発生させる機構の解析を進めて、SOX2 の発現誘導が重要であること、更に既知の抗が

ん剤ではあったがこの発現誘導を抑制する薬剤を同定した。

これらの研究に並行して、われわれは代謝の制御によるがん幹細胞の発生抑制を目指して研究を続けている。一つは O-GlcNAc 修飾阻害薬の同定であるが、既知の修飾阻害薬は毒性が強く臨床応用には至っていない。そこで現在、グルコース代謝、ヘキソサミン合成経路に作用する候補薬剤を解析している。これとは別に、O-GlcNAc 転移酵素の分解を促進して O-GlcNAc 修飾を阻害する毒性の少ない薬剤を見出して現在解析している。代謝経路の阻害薬は、様々なものが解析されている。一方で、代謝経路は複雑に関連しており一つの酵素を阻害しても別の経路から補完されることが多い。従って、がん幹細胞の発生を抑制するためにいくつかの阻害剤を組み合わせることも検討している。p53 による代謝の制御ががんの抑制に極めて重要であることを考えると、細胞障害性の毒性の強い薬剤とは異なる緩徐な代謝の調節でも有効にがん幹細胞の発生、がん治療後の再発の予防が可能ではないかと考えている。この発想のもとに、現在研究を続けている。研究の全体を図で示す (図 1)。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

参考文献

1. Tanaka N, Ishihara M, Kitagawa M, et al.: Cellular commitment to oncogene-induced transformation or apoptosis is dependent on the transcription factor IRF-1. *Cell* 1994; 77: 829-839.
2. Tanaka N, Ishihara M, Lamphier MS, et al.: Cooperation of the tumour suppressors IRF-1 and p53 in response to DNA damage. *Nature* 1996; 382: 816-818.
3. Oda E, Ohki R, Murasawa H, et al.: Noxa, a BH3-only member of the Bcl-2 family and candidate mediator of p53-induced apoptosis. *Science* 2000; 288: 1053-1058.
4. Shibue T, Takeda K, Oda E, et al.: Integral role of Noxa in p53-mediated apoptotic response. *Genes Dev* 2003; 17: 2233-2238.
5. Kawauchi K, Araki K, Tobiume K, Tanaka N: p53 regulates glucose metabolism through an IKK-NF- κ B pathway and inhibits cell transformation. *Nat Cell Biol* 2008; 10: 611-618.
6. Kawauchi K, Araki K, Tobiume K, Tanaka N: Loss of p53 enhances catalytic activity of IKK β through O-linked beta-N-acetyl glucosamine modification. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 3431-3436.
7. Shimizu M, Tanaka N: IL-8-induced O-GlcNAc modification via GLUT3 and GFAT regulates cancer stem cell-like properties in colon and lung cancer cells. *Oncogene* 2019; 38: 1520-1533.
8. Abe Y, Oda-Sato E, Tobiume K, et al.: Hedgehog signaling overrides p53-mediated tumor suppression by activating Mdm2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 4838-4843.
9. Abe Y, Suzuki Y, Kawamura K, Tanaka N: MEP50/PRMT5-mediated methylation activates GLI1 in Hedgehog signalling through inhibition of ubiquitination by the ITCH/NUMB complex. *Commun Biol* 2019; 2: 23.
10. Tanimura A, Nakazato A, Tanaka N: MYD88 signals induce tumour-initiating cell generation through the NF- κ B-HIF-1 α activation cascade. *Sci Rep* 2021; 11: 3991.

(受付 : 2021 年 9 月 7 日)

(受理 : 2021 年 9 月 21 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、非営利目的で、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。

—特集〔日本医科大学先端医学研究所 Cutting Edge Research (5)〕—

がん早期診断・リスク層別化, 精密医療に資する
バイオマーカー探索と社会実装を目指して

本田 一文

日本医科大学先端医学研究所生体機能制御学部門

はじめに

癌は多彩な疾患で, 同一臓器・同一病期であってもその病態は様々である。各個人に発生するがんの個性を適格に捉えることができれば, 最適な治療法や効果的な予防法を各患者個別に提供できる可能性がある。われわれの研究室では, 臨床検体に真摯に向き合い, タンパク質網羅的解析 (プロテオミクス解析) や代謝物網羅的解析 (メタボロミクス解析) を基盤として, 創薬標的やがん2次予防・早期診断, 精密医療に資するバイオマーカー探索を進めている。特に, 「ベンチからベットへ」を目指すtranslational researchだけでなく臨床サイドのアンメッドメディカルニーズにこたえるべく「ベッドからベンチへ」を目指すreverse translational researchにも積極的に参画し, 「双方向性橋渡し医学研究を通じてオリジナル医療の実現」を目標に研究を行ってきている。

「①がん2次予防 (がん検診) に有用なバイオマーカー開発」, 「②がん転移活性を予測し再発を予防するバイオマーカーの開発」, 「③プロテオミクス解析とメタボロミクス解析による創薬標的の探索と抗悪性腫瘍剤の耐性機構の解明」, 「④液性バイオプシー (liquid biopsy) 検体を用いたがん病態診断マーカーの探索」, 「⑤早期診断バイオマーカー検証プラットフォームによる迅速検証と実用化支援」をメインプロジェクトに据え, 5つの研究テーマを有機的に連携させながら研究の最大化を図っている。本総説では, 上記について解説する。

1-A. がん2次予防 (がん検診) に有用なバイオマーカー開発

がんに対するもっとも有効な治療戦略として, できるだけ早期からの治療介入があげられる。そのためには早期診断に貢献する技術革新が欠かせない。一部のがんでは過剰診断による早期治療の弊害が指摘され始めてきているが, 難治がんに対する早期診断法の確立は急務と言える。膵がんは, 死亡数はこの30年で約3

倍に増加しており (出典: 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(人口動態統計)), 5年生存率が9.2%と主要がんの中で最も生存率が低い難治がんの代表といえる。しかしながら, 米国予防医学専門委員会 (United States Preventive Services Taskforce, USPSTF) は無症状の集団に対して, 画像検査を利用した膵がん検診を推奨していない。その理由としては, 膵がんの, 年齢調整罹患率が12.9人/10万人と低頻度であり, 無症状の一般集団への造影CT, MRCP (magnetic resonance cholangiopancreatography), EUS (endoscopic ultrasound) によるスクリーニングによる潜在的な有益性は, 潜在的な有害性を上回るものではないと結論付けたからである¹。一方で, 一般集団に比較して5倍以上の膵がんリスクを持つ集団や, 生涯膵がん発生リスクが5%を超える集団には膵がんスクリーニングが有用である可能性が取りざたされている²。事実, 家族性膵がん家系 (第一度近親者に2名の膵がんが発症) の膵がんリスクは6.3倍と有意に高く, 膵がんスクリーニングの実施が検討されている³。膵がんの高リスク集団には, 先述した家族歴等があげられるが, 家族性膵がん集団は全体の7%程度であり⁴, 9割以上が散発性膵がんであることを考え合わせると, 家族歴によるリスク層別化だけでは十分とは言いきれない。すなわち画像検査前に「膵がん発症に対して5倍以上の相対リスクを持つ高リスク群」を, 無症候性集団から濃縮できれば, 効率的な膵がんスクリーニング法を開発できる可能性がある。特に慢性膵炎や膵嚢胞, 膵がんの発生母地となるIPMN (intraductal papillary mucinous neoplasm) は, 膵がん発症リスク疾患であるため, 高リスク群やリスク疾患を画像検査前に非侵襲的な方法で濃縮できれば, 効率的な医療資源の投入と緊密なフォローアップによる早期膵がんの検出が可能になると考えられる。

また昨今の新型コロナウイルス感染症の拡大により, がん検診の機会が減少していることが報告されている。がんの発見が遅れ, 将来がんによる死亡者数が

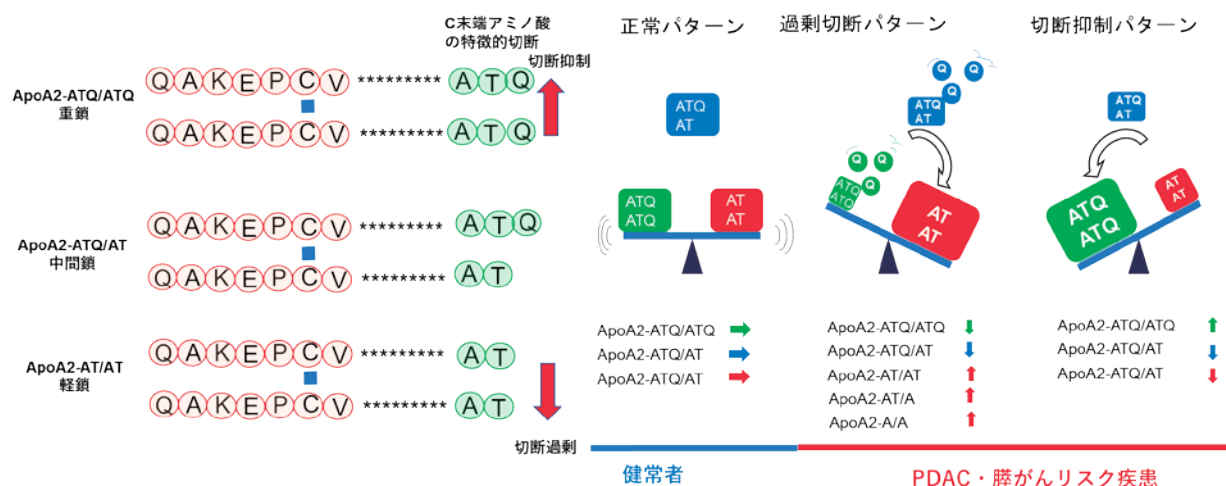


図1 膵がんリスク疾患における血液循環中の apoA2-isoforms の特徴的 C 末端アミノ酸の切断. (PLos One. (文献6)より転載 ©2012 Public Library of Science) 浸潤性膵管がん (PDAC) またはリスク疾患では、切断過剰パターンもしくは切断抑制パターンに傾く。よって中間鎖の apoA2-ATQ/AT が減少する。

増加する事態を懸念され始めた。血液検査のような非接触型のがん検診の実現により、発症リスクの高い集団へのがん検診法の開発も今後は視野に入れて検討すべきであろう。

1-B. 膵がんやリスク疾患により異常切断を受ける apolipoprotein A2-2 量体 (apoA2-isoforms) の発見

われわれはトップダウンプロテオミクスの手法を用いて、膵がんと健常者間の血液中の apolipoprotein A2 (apoA2)-2 量体の C 末端アミノ酸に特徴的な切断がなされることを発見した⁵。ApoA2 は肝臓で生成されたのち、血液中を 2 量体で循環する。その C 末端アミノ酸配列は最も重い重鎖 (apoA2-ATQ/ATQ)、中間鎖 (apoA2-ATQ/AT)、さらに軽い軽鎖 (apoA2-AT/AT) が健常者血液中を循環する (apoA2-isoforms)⁶ (図 1)。

膵がんやリスク疾患になると同 C 末端アミノ酸の切断様式が変化し、切断がされづらくなり apoA2-ATQ/ATQ が有意になる切断抑制タイプと、切断が亢進し apoA2-AT/AT が有意となる切断過剰タイプとなる集団が増えてくる。切断過剰タイプと切断抑制タイプのいずれの様式にしても、結果的にその中間鎖である apoA2-ATQ/AT は減少する (6) (8) (図 2A)。

この現象は膵がん患者にのみ観察される現象ではなく、膵がんリスク疾患である膵嚢胞や慢性膵炎、IPMN にも一定頻度で確認できる。一方で膵がん以外では、異常切断様式は観察できなかった⁶。そもそも膵実質にはタンパク質の C 末端を切断するカルボキシペプチダーゼが豊富に存在する。術前放射線療法を実施する

と apoA2-AT/AT が有意な過剰切断状態から apoA2-ATQ/ATQ が有意な切断抑制状態に顕著にシフトすることが確認されている。これは、放射線照射後により惹起される膵外分泌機能の低下により、apoA2-isoforms の切断が低下したものと考えられている。手術中に採取された膵液を in vitro で apoA2-ATQ 標準ペプチドに添加するとその消化が確認された¹⁰。本現象は apoA2-isoforms の切断様式が膵外分泌機能を鋭敏に反映している可能性が高いことを示している。同様に、自己免疫性膵炎でも重鎖タイプの apoA2-ATQ/ATQ が有意に確認され、自己免疫性膵炎が膵外分泌機能低下によるものとしても矛盾はない¹¹。

1-C. apoA2-isoforms を計測するための ELISA 検査系の開発と国際共同研究によるブラインド試験

質量分析による切断様式の測定は探索系には威力を発揮したが、実臨床に応用するためにはスループットが悪く標準化が難しい。そこでわれわれは特異抗体を用いて apoA2-isoforms の血液濃度を測定する apoA2-isoforms ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) を東レ (株) とともに開発した。全国 7 施設から収集した膵がんや類縁疾患の血液検体を用いて ELISA の診断精度を検証したところ、健常者から膵がん患者を判別する ROC 解析 (receiver operating characteristics) の AUC (area under the curve) は既存バイオマーカーである CA19-9 (carbohydrate antigen 19-9) と比較してもいずれの臨床病期でも高かった (図 2B, C)。また、apoA2-isoforms と CA19-9 を組み合わせることで、特異度を下げることなく感度を

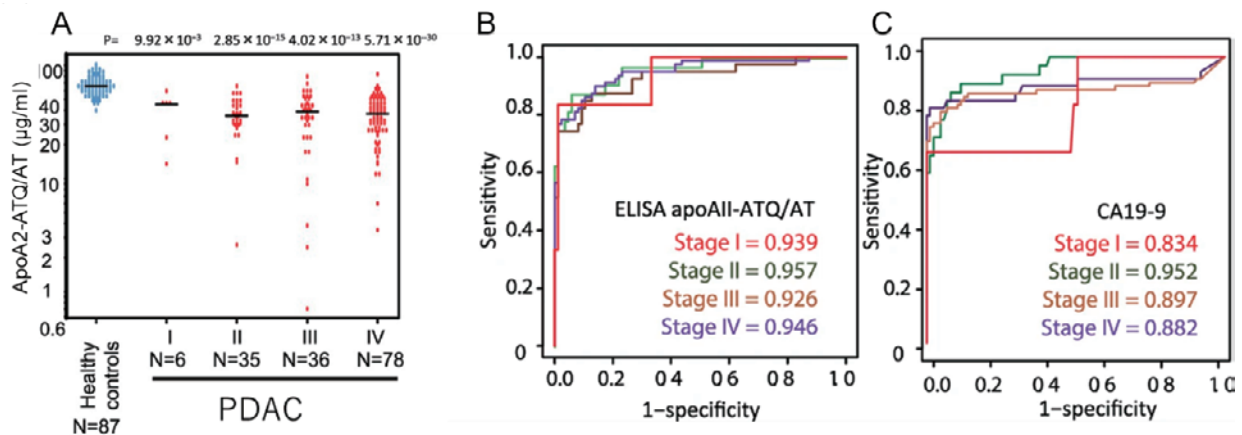


図2 膵がん患者ステージ毎における apoA2-ATQ/AT の血漿中の濃度 (A) と apoA2-ATQ/AT (B) と CA19-9 (C) 判別性能。(Sci Rep. (文献9) より転載 ©2015 Nature Publishing Group)

A. ELISA apoA2-isoforms キットで血漿中の濃度を計測。(青点: 健常者, 赤点: 浸潤性膵管がん (PDAC) 赤丸 (Student's t-test)).

B. C. 浸潤性膵管がんを健常者から判別する ROC 分析とその AUC (B: apoA2-ATQ/AT, C: CA19-9) (赤線: stage I, 緑線: stage II, 茶色線: stage III, 紫線: stage IV)

上昇させることができた⁹。

米国国立がん研究所 (National Cancer Institute, NCI) には, 早期診断バイオマーカーの探索から臨床開発, バイオマーカー診断精度のブラインド検証を公的研究費で実施する研究コンソーシアムとして早期診断研究ネットワーク (Early Detection Research Network, EDRN) が組織されている。NCI EDRN がバイアスなく検体集積するためのガイドラインとデータの取り扱い基準を設定し, 血液, 尿などの各種のがんや類縁疾患, 健常者で構成されるリファレンスサンプルを収集し管理している⁸。有望なバイオマーカーが発見された場合には, それらバイオマーカーの臨床性能を迅速に検証するために, リファレンスセットの供出とデータ解析を公的研究費でブラインド検証してくれる。われわれは, NCI EDRN が収集したリファレンスサンプルセットを用いて apoA2-isoforms の盲検を行ったところ, CA19-9 より膵がんを健常者から判別する AUC は高く, CA19-9 と apoA2-isoforms を組み合わせることで, CA19-9 単独で検査するのに比較して有意に AUC を上昇させることを確認した (0.0978, 95%信頼区間 0.04~0.169)⁹。

また WHO (World Health Organization) の機関である IARC (International Agency for Research on Cancer) が進めている欧州最大のコホート研究である EPIC study (The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. <https://epic.iarc.fr/>) が収集した血液検体から, 膵がん診断5年前までの検体と膵がん発症のない血液を用いてネステッ

ド・ケース・コントロール研究を行ったところ, 最大3年以上前でも apoA2-isoforms が反応する症例が存在することを明らかにした¹²。

1-D. apoA2-isoforms を用いた実験的膵がん検診

ApoA2-isoforms の臨床性能が国内および国外の検体を用いて検証されてきたが, 実際の検診現場で使用した際の性能についてはわからないことが多い。そこで, 神戸大学を中心とした検診施設で, apoA2-isoforms ELISA を利用した実験的膵がん検診研究を20歳以上の男女に前向きに実施した。ApoA2-ATQ/AT のカットオフ値は 35 μg/mL 以下とし, カットオフ値未満の被験者には, 造影CT, MRCP または EUS のいずれかの2次精密検査を勧めた。本研究には5,120名の成人男女が登録され, 35 μg/mL 以下で陽性と判定された被験者は84名 (陽性率1.5%) であった。そのうち54名が2次精密検査を受けたが, この中から膵がんおよび膵がんリスク疾患として1例の浸潤性膵管がん, 14例の膵嚢胞性病変 (9名のIPMNを含む), 3例の慢性膵炎が発見された。また膵がんリスク疾患とは診断できなかったが, その他に膵臓の異常画像所見が8例指摘され, その内訳は2例の早期慢性膵炎疑診とそれぞれ1例毎の膵神経内分泌腫瘍, 膵体尾部形成不全, 膵腫瘍, 膵脂肪浸潤であった (図3)。膵がんおよび膵がんリスクを判定する陽性反応的中率 (PPV, positive predictive value) は33.3%で, 画像検査前に膵臓異常所見を指摘する PPV は, 48.1%であった¹³ (図3)。

IPMN の3.7年間の経過観察中における膵がん発生

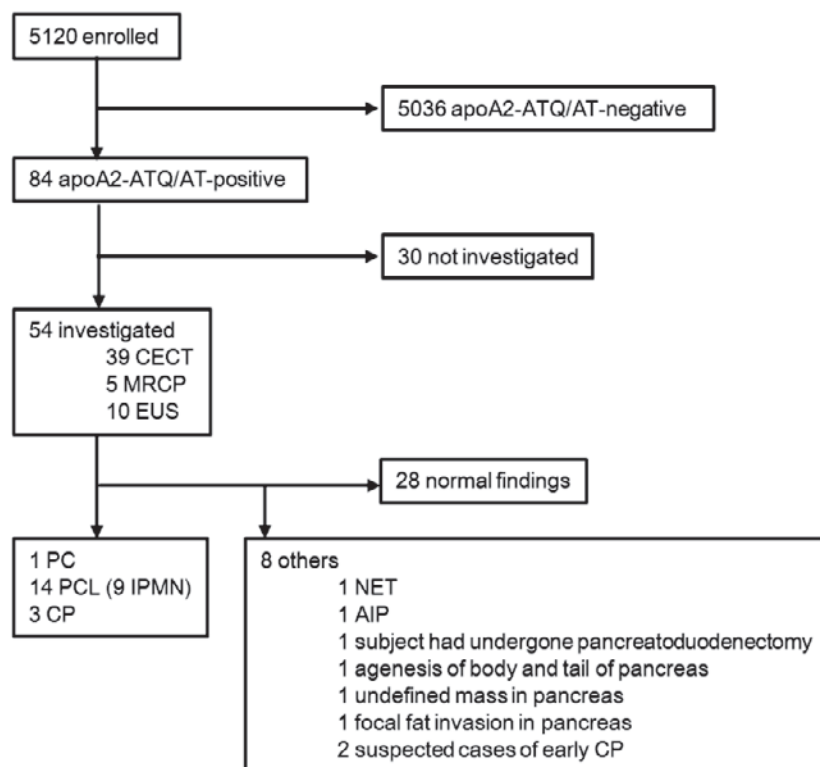


図3 神戸コンソーシアムにおける実験的膵がん検診結果. (Cancer (Basel). (文献 13) より転載 ©2020 MDPI)

CECT: 造影 CT, MRCP: 胆管膵管画像, EUS: 超音波内視鏡, PC: 膵がん, PCL: 膵嚢胞性病変, CP: 慢性膵炎

頻度は、IPMN 由来膵がん 2.2%、IPMN 併存膵がん 2.0%としてそれぞれ報告されている¹⁴。これら事実を鑑みると IPMN や慢性膵炎などのリスク疾患を画像検査前に濃縮し、フォローアップをすることで膵がんの早期診断の第 1 歩につながると考えられる。

今回の神戸大学を中心としたコンソーシアムで実施された実験的膵がん検診には、3つの大きなリミテーションがある。「膵がんの好発年齢は 50 歳以上であるが、今回の実験検診では対象集団を成人男女とし年齢制限をつけなかったこと」、「バイオマーカー陽性者 84 例に対して、2 次精密検査受診者が 54 名で、精密検査受診率が 64.2%と低率であったこと」、「バイオマーカー陰性者に対して追跡調査がデザインされていないこと」である。同リミテーションの解消のために、日本対がん協会と協力し、鹿児島県、北海道、兵庫県で「apoA2-isoforms を用いた実験的膵がん検診」の拡大を試みている。日本対がん協会が実施している検診では、対象者を 50 歳以上とし、バイオマーカー陽性者の 2 次精密検診を造影 CT 法に固定するだけでなくその検査費用も公的研究費でまかなうことで 2 次生検受診率を確保し、さらに地域がん登録と連動させることで

バイオマーカー陰性者から発症する膵がん患者の追跡も設計して実施している¹⁵ (図 4)。本検診研究では現在までに 13,800 名が登録されている。今後の結果に期待がかかる。

2-A. がん転移活性を予測し再発を予防するバイオマーカーの開発

外科的に原発巣が完全に切除されているにも関わらず、原発以外の場所から再発により予後が不良となることがある。原発の制御だけでなく転移巣をいかに制御するかが治療戦略決定に大きくかわる。たとえマクロレベルでは原発巣を完全切除できる早期がんであったとしても、がん細胞自身が持つ生物学的な個性として転移活性が高い場合には、画像検査では検出できないミクロな転移巣の存在を否定できない。そもそも術後補助療法の有効な患者群とは、「切除範囲外に転移巣が存在し、補助療法が転移巣に対して奏効する患者群」と定義するとすれば、「補助療法実施を必要とする患者群」とは「転移活性の再発高リスク群」と言い換えることもでき、転移活性を評価するバイオマーカーに対するニーズは高い。

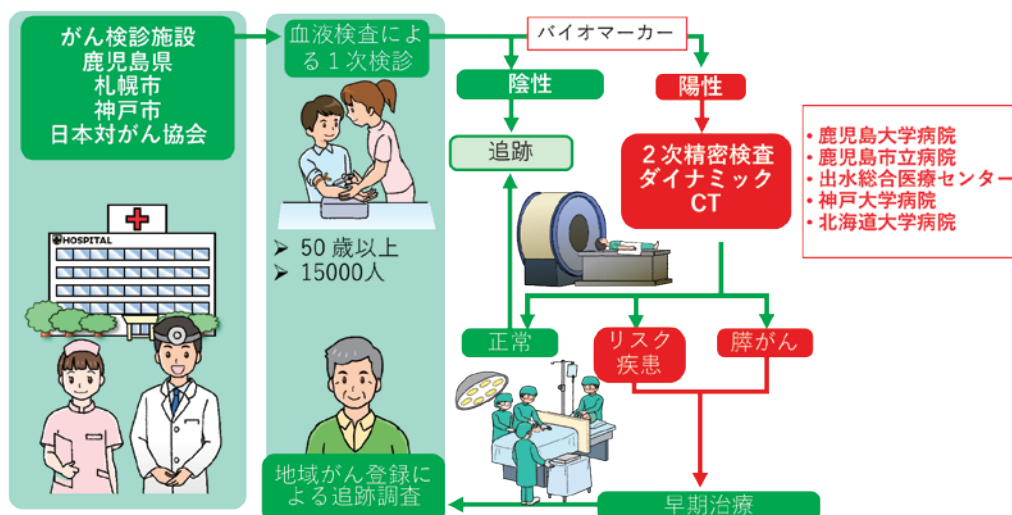


図4 apoA2-isoformを使った実験的膵がん検診（日本対がん協会協力により拡大）

日本対がん協会のもと、鹿児島県、札幌市、神戸市で apoA2-isoform を利用した実験的膵がん検診を実施。50 歳以上男女を対象とし、地域健診、人間ドック等で実施された健診で希望者に apoA2-isoforms による膵がん検診を実施し、陽性者には介入研究で、指定医療機関でダイナミック CT を基本とした 2 次精密検査を実施している。膵がんリスク疾患や膵がんを発見することで早期より治療介入し、切除可能な膵がんの発見を目指す。バイオマーカー陰性者は、地域がん登録で追跡することで陽性者と陰性者間での膵がん発症に関するリスク比を求める。

2-B. 細胞運動とがんの転移に関する ACTN4 遺伝子の同定とがん細胞における遺伝子増幅

われわれは、1998 年にアクチン細胞運動とがん浸潤転移に関する ACTN4 遺伝子クローニングに成功した¹⁶。ACTN4 (タンパク質名 actinin-4) は、アクチンを束状化する actinin ファミリーの 4 番目の分子で、actinin-1 とともに細胞内に存在する非筋肉型の actinin である (図 4)¹⁷。Actinin-4 は免疫染色で確認すると、大腸がんの浸潤先進部に発現が強く、大腸がん細胞株に遺伝子導入すると細胞運動に必須な細胞突起形成を促進し、動物移植モデルではリンパ節転移を促した¹⁸。ホルマリン固定パラフィン包埋病理切片を用いて actinin-4 の局在と発現を確認すると、乳がん¹⁶、卵巣がん¹⁹、膵がん²⁰、唾液腺がん²¹、舌がん²²、肺がん^{23,24} などで非発現症例に比して強発現症例では明らかに予後が不良であった¹⁷。ACTN4 は 19q13 に位置する。FISH (fluorescence in situ hybridization) 法を用いて、ACTN4 遺伝子増幅を確認したところ、膵がん²⁵、卵巣がん²⁶、唾液腺がん²¹、舌がん²²、肺腺がん²³、乳がん²⁷ で ACTN4 遺伝子増幅症例では正常コピー数症例に比較して全生存期間が短く、免疫染色によるタンパク質発現の確認より FISH による遺伝子コピー数解析のほうが厳密に予後を予測することが次々と発見されていった。特に肺腺がんと ACTN4 遺伝子増幅に関しては 2-C で詳述する。

2-C. I 期肺腺がん予後予測、補助化学療法効果予測バイオマーカーの可能性

術後補助化学療法が奏功する群を層別化できれば効果的な術後補助化学療法を実施できる可能性が高い。そのためには腫瘍が持つ転移活性を評価することで、切除部位以外の微小転移巣を予測することが重要な指標となる。肺がん診療ガイドラインによると、「病変全体径で 2 cm を超える術後病理病期 IA/IB/II 期 (第 8 版) 完全切除、肺腺がん症例に対して、テガフル・ウラシル配合剤 (UFT) による補助化学療法の実施」を強く推奨している (エビデンス A)。一方で、同ガイドラインには「なお、術後病期 I 期 (肺腺がん) の完全切除例では手術単独でも 74% が無再発であり、化学療法の安全性を十分考慮すべきである」との記載もある。肺腺がん術後の微小残存病変を有する可能性の高い患者群を層別化できれば、補助化学療法を必要とする患者群を層別化できる可能性が高い。

そこでわれわれは、国立がん研究センター中央病院および国立がん研究センター東病院で切除されかつ術後補助化学療法未実施の I 期肺腺がんの切除標本を免疫染色と FISH 法を用いて遺伝子増幅を確認した。独立した 2 つのコホートで、ACTN4 遺伝子増幅した I 期肺腺がん群 (23 例) は非増幅群 (267 例) に比較して全生存期間が有意に短縮し、5 年生存割合はそれぞれ増幅群が 95%、増幅陰性群が 57% であった (図 5)。

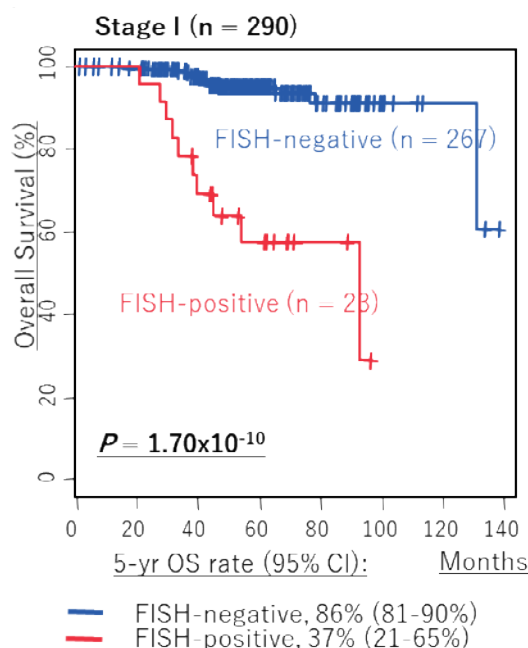


図5 ACTN4 遺伝子増幅を指標とした補助化学療法非実施 I 期肺腺がんの全生存期間解析。(Ann Oncol. (文献 23) より転載 ©2013 Kluwer Academic Publishers)
赤線: ACTN4 遺伝子増幅症例, 青線: ACTN4 遺伝子非増幅例

Cox 比例ハザード法単変量解析によると, 「ACTN4 遺伝子増幅陰性群」に対する「増幅症例」の死亡に関する HR は 10.5 (hazard ratio; HR 95% CI 4.15~26.7) と有意に高く, 多変量解析を実施しても HR 6.78 (95% CI 2.59~17.7) と独立した有意に一番強い予後因子として抽出された。本所見は, ACTN4 の遺伝子増幅は術後化学療法を実施しない I 期肺腺がんの強力な予後予測バイオマーカーであり, 完全切除手術がなされているにもかかわらず死亡の高リスク因子であることは, 画像でとらえきれない微小残存転移巣を予測するバイオマーカーであることを強力に示唆している²³。

実際, 肺がん細胞株で ACTN4 の遺伝子増幅を認める A549 細胞に shRNA を用いて actinin-4 タンパク質発現をノックダウンしてみると細胞の浸潤能や糸状突起の形成は著しく減少した。ルシフェラーゼで発光する A549 細胞株を免疫不全マウスの尾静脈に注入し 40 日間観察すると肺転移が顕著に観察される。一方で actinin-4 ノックダウン A549 細胞株を尾静脈に注入しても肺への転移は確認できなかった²⁸。すなわち, ACTN4 はがん浸潤転移活性に深く関与する分子だと考えると, ACTN4 遺伝子増幅は転移活性亢進による切除範囲以外の微小転移巣の存在を予測する代理バイオマーカーの可能性が高い。今後は肺腺がん周術期の治

療戦略決定のためのバイオマーカーとして臨床開発が望まれる。

3. プロテオミクス解析とメタボロミクス解析による創薬標的の探索と抗悪性腫瘍剤の耐性機構の解明

臨床検体を用いたタンパク質網羅的解析 (プロテオミクス解析) や代謝物網羅的解析 (メタボロミクス解析) が創薬や治療薬の薬理作用点の決定に多くの成果を上げてきている。われわれの研究室では組織マイクロアレイ (tissue microarray, TMA) と抗体ライブラリーを用いた創薬標的の探索研究を行っている。患者臨床情報が付帯した TMA を多種類の抗体を用いて蛍光免疫染色を行い, 腫瘍内で発現するタンパク質を定量しながら全生存期間や化学療法奏効性との相関を自動判定するバイオインフォマティクス手法を新規で考案した (automated quantitative virtual immunofluorescence pathology, AQVIP)²⁹ (図 6)。

AQVIP を用いて減量手術後に白金抗悪性腫瘍剤で化学療法が実施された卵巣がんで構成された TMA を, 1,000 種類を超える抗体ライブラリーでスクリーニングしたところ, cystathionine γ -lyase (CSE) が高発現している症例では, 発現していない症例に比較して化学療法の奏効性が悪く, 全生存期間が有意に短いことを発見した。CSE (図 7) はシステイン, グルタチオン, ポリスルフィド, 硫化水素などの生成酵素の一つである。慶應大学医化学教室と共同研究で, 表面増強ラマンイメージング技術 [gold-nanoparticle (AuN)-based surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS)] を利用して, 卵巣がんの凍結組織検体に対してイメージングメタボロミクス解析を実施したところ, ポリスルフィドが高い症例で白金製剤に対する効果の減弱が確認された。

特に卵巣明細胞性腺がんではポリスルフィドの発現値を中央値で 2 群に分けて全生存割合を計算すると高発現症例が低発現症例に比較して有意に予後が不良であった。

白金製剤であるシスプラチン (CDDP) は DNA に対して架橋することで, 細胞分裂を抑制する。ポリスルフィドの存在下では CDDP の DNA 架橋能力を有意に減弱させることを in vitro で見出した。さらに去痰剤として現在臨床で汎用されている ambroxol には, ポリスルフィドを分解する効果がある。そこで, CSE が高発現し CDDP 抵抗性の卵巣がん細胞株を免疫不全マウスに移植した動物モデルを作成し, CDDP 単剤と CDDP と ambroxol の併用投与を行ったところ, CDDP 単剤に比較して CDDP と ambroxol 併用投与群

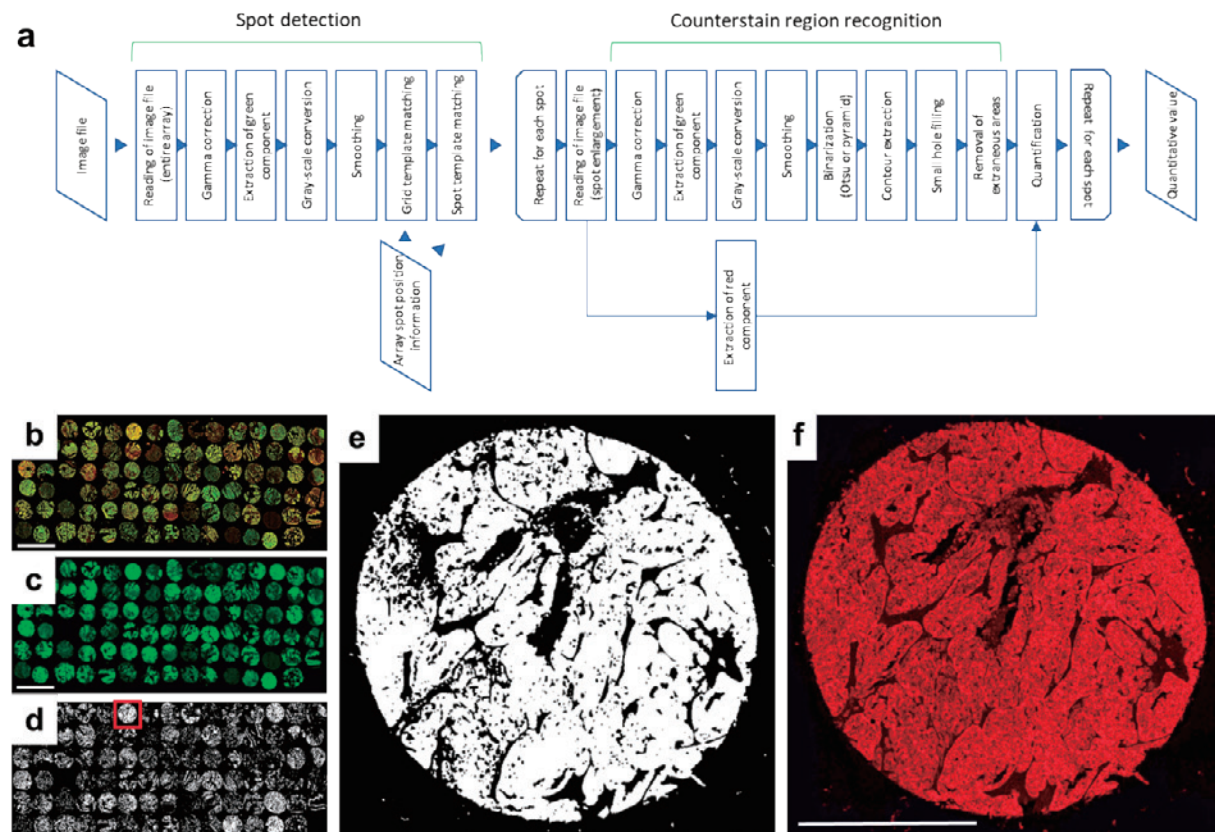


図6 AQVIPの原理と自動定量アルゴリズム。(Redox Biol. (文献29)より転載 ©2021 Elsevier)

a: 組織マイクロアレイのバーチャル蛍光免疫染色画像からコンピュータで腫瘍病巣を自動判別し、蛍光抗体法の染色強度から自動的に各症例で腫瘍内に発現するタンパク質発現量を定量化するアルゴリズム。b~d: 組織マイクロアレイをサイトケラチン19 (c; 緑色) と標的抗体 (赤色) で2重免疫染色し、サイトケラチン染色部を2値化することで腫瘍病巣部を描出 (d, e)、症例毎でコンピュータが2値化により描出した腫瘍病巣 (e; 白色部) 内部に存在する標的抗体 (CSE, 赤色蛍光) の染色強度をタンパク質の発現量としてとらえ、各症例の臨床情報から自動的に生存期間をすべてのカットオフで計算していく。

が有意に腫瘍を縮小させた。CDDPの抵抗性にポリスルフィドが関与するだけでなく、ポリスルフィドを消去することによりCDDP抵抗性を解除できる可能性を示した最初の研究である²⁹。

また舌がんでは、チロシンキナーゼであるinterleukin2-inducible T-cell kinase (ITK) が高発現している症例では、発現していない症例より全生存期間が有意に短いことを見出した。ITK遺伝子を導入した舌がん細胞株を樹立し、免疫不全動物に移植したところ遺伝子導入細胞で腫瘍体積が増加した。ITKがリン酸化する基質を明らかにする目的で、遺伝子導入細胞株に対してリン酸化プロテオミクス解析を実施したところ、導入細胞ではその対象細胞株に比較してtrifunctional purine biosynthetic protein adenosine-3 (GART) のチロシン残基が30倍を超えてリン酸化することを確認した。GARTはプリン合成に関与する酵素である。ITK導入細胞のメタボロミクス解析を実施

ところ、ITK導入細胞では乳酸やクエン酸代謝には変化が見られなかったが、ホスホリボシル二リン酸 (PRPP) やイノシン酸 (IMP) の単位時間当たりの合成が高いことを見出した。ITKキナーゼ活性を抑制する小分子化合物を導入細胞株に添加すると、ITK導入により増加した細胞増殖を抑制し、プリン合成も減少した。がんでは活発な細胞増殖のため、プリン代謝が亢進していることが知られており、抗がん剤の中にはプリン代謝拮抗を薬理作用点とするものも存在する。本研究では、ITKが舌扁平上皮がんの治療標的の可能性について示すことができた³⁰。

4. 液性バイオプシー (liquid biopsy) 検体を用いたがん病態診断マーカーの探索

昨今、腫瘍細胞から逸脱し、血液中を循環する末梢循環腫瘍細胞 (circulating tumor cells, CTCs) や末梢循環腫瘍DNA (circulating tumor DNA, ctDNA)

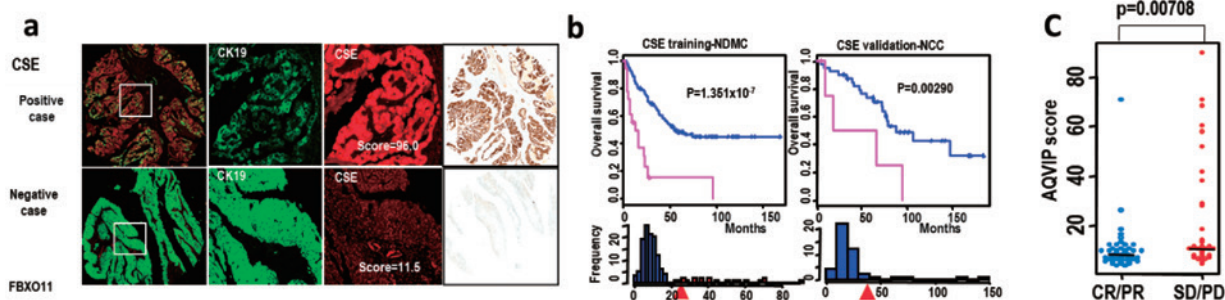


図7 AQUIPによって同定されたCSEの発現と全生存期間の関係、高発現症例でのシスプラチンへの抵抗性。(Redox Biol. (文献29)より転載 ©2021 Elsevier)

a: AQUIPでの蛍光免疫染色画像のバーチャル病理スライド化 (上段: CSE 陽性症例, 下段: CSE 陰性症例, 緑色: サイトケラチン 19 による染色, 赤色: CSE による染色, 茶色: DAB による染色). b: CSE 陽性症例と陰性症例に対する全生存解析と発現頻度. 全症例は減量手術後, 白金抗悪性腫瘍剤を中心に化学療法を実施. 左: 国立がん研究センター中央病院での症例, 右: 防衛医科大学校での症例, 赤線: CSE 陽性判定症例, 青線: CSE 陰性判定症例. c: AQUIP score と化学療法奏功性の関係. 青点 (奏効群, CR: 完全奏効, PR: 部分奏効), 赤点 (非奏効群, SD: 安定, PD: 進行), 赤矢頭 (CSE 発現判定のカットオフポイント).

が注目を集めている³¹. 腫瘍病巣から逸脱するものは ctDNA や miRNA などの核酸断片だけでなく, 腫瘍によって特異的に産生されるタンパク質や糖鎖修飾なども存在する. これらの腫瘍由来物質を体液 (血液, 尿など) から採取することを総じて liquid biopsy と呼び, 多くの研究がなされてきている. われわれの研究グループも国立シンガポール大学が開発した「微小流路による遠心力と揚力を利用してラベルフリーで CTCs を回収する技術 (label-free inertial microfluidics approach, LFIMA)」を用いて³², 口腔がんや消化器がんの CTCs を回収するプロジェクトを行っている. 次世代シーケンサーを用いて大腸がん患者から回収した CTCs の遺伝子変異プロファイル解析を行ったところ, 抗 EGFR 抗体療法実施後の PD 患者から, 実施前には確認できなかった EGFR 変異を確認している³³. 実臨床では, 2021 年から「FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル」が日本初の血液検体を用いた固形がんに対する包括的ゲノムプロファイリングとして, liquid biopsy 検査の承認を厚生労働省から取得した. 今後は ctDNA を用いたがん精密医療はより発展を遂げていくことになる.

一方で, CTCs の解析は ctDNA に比べて臨床応用が遅れている. しかしながら CTCs は原発巣や転移巣から逸脱した腫瘍細胞そのものと考えれば腫瘍の個性や生物学的悪性度を見極めるうえで極めて情報を持った材料である. われわれは理化学研究所と共同研究で LFIMA を用いて分離した CTC1 細胞から回収した細胞内液を質量分析することで, 世界で初めて CTC1 細胞からのメタボローム解析に成功している (図8)³⁴. 本

解析から, 胃がんの CTC と大腸がんの CTC では代謝物プロファイルが異なることを見出した. 本所見は, 各臓器に発生するがん種の CTC 毎に特殊な代謝系が存在することを示唆している. CTC の生物学はほとんどわかっていない. 代謝物プロファイルが取得できれば, CTC 特有な酵素活性や生化学を外挿できる可能性もある.

5. 早期診断バイオマーカー検証プラットフォームによる迅速検証と実用化支援

バイオマーカー候補が実際の臨床現場で体外診断医薬品 (in vitro diagnostics, IVD) として利用されるためには, 様々なハードルが存在する. バイオマーカー候補の感度・特異度等を薬機法に従い客観的に検証し, PMDA から IVD 認証を受けるための臨床性能試験が必須になる. 米国では, バイオマーカーの有効性を評価し, IVD の米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) 承認を支援する組織として先述した NCI EDNRN が存在するが, 日本では性能評価を実施する過程がボトルネックになっている. 腫瘍早期診断バイオマーカーの IVD 承認を目指し, 現在臨床開発を進めているが, 検体収集, PMDA 相談, 臨床統計, レギュラトリーサイエンスなど乗り越えるべき点は数多い. そこでわれわれは, 臨床医, オミクス研究者, レギュラトリーサイエンスの専門家, 臨床統計家がタッグを組み, 探索されたバイオマーカーシーズを迅速に検証し社会実装を支援するプラットフォームを日本医療研究開発機構 (AMED) の支援を受け立ち上げた (Platform of Evaluation for Biomarker of Cancer

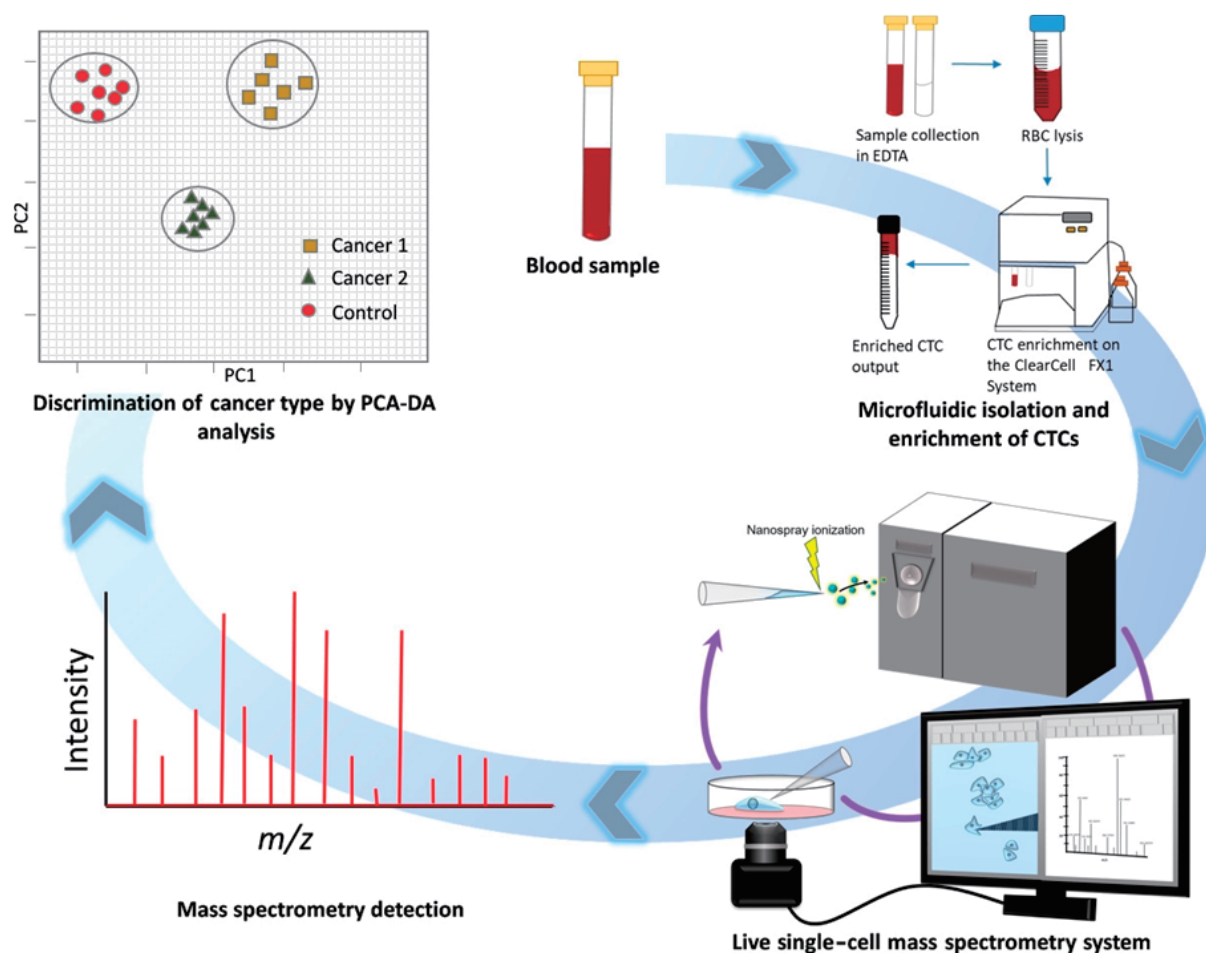


図8 末梢循環腫瘍細胞 (circulating tumor cell, CTC) 1細胞から高分解能質量分析装置を用いたメタボローム解析の概念実証。(Cancer Sci. (文献34)より転載 ©2019 Japanese Cancer Association)
大腸がん・胃がん患者からCTCを非標識CTC分離システムを用いて分離後、CTCを1細胞毎でピックアップ、細胞質内の代謝物を質量分析装置を用いて一斉分析。大腸がんと胃がんのCTCにおけるメタボロームプロファイルが異なることを前向き臨床研究で証明。

バイオマーカー迅速検証プラットフォーム

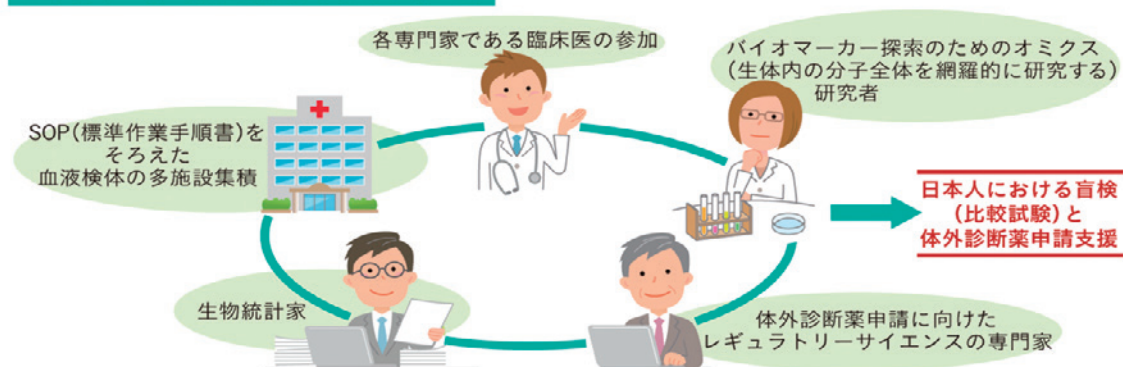


図9 バイオマーカー迅速検証プラットフォーム。(日本医科大学広報誌ヒポクラテス 2021 Winter Extra Qualityより転載 ©2021 日本医科大学)

Early Detection, P-EBED). P-EBEDには、バイオマーカーに造詣の深い臨床医、オミクス研究者、医薬

品規制に詳しいレギュラトリーサイエンスの専門家、臨床統計家が参加し、バイオマーカー探索、検証研究

のための臨床検体の収集、リアルワールドデータを用いたバイオマーカーの概念実証 (proof of concept, POC), IVD 薬事承認のための臨床性能試験デザイン支援、臨床統計解析支援などを行っている (図9)。現在までに、国立がん研究センター中央病院、東邦大学、日本医科大学付属病院などから同一の標準手順書で採集された膵がんや大腸がんなどの悪性疾患、類縁疾患の血漿検体が1,000例強、また先述した鹿児島県、北海道で収集している健診データが付帯した健常者検体を13,800例保有し、アカデミアや企業が新規で開発したバイオマーカーのPOC取得やIVDの研究支援を行っている。2021年度からは日本医科大学付属病院だけでなく、武蔵小杉病院、千葉北総病院も参加し、より多くのがん検体や類縁疾患を集めていく予定である。これら検体やノウハウを用いて、現在までにIVD研究支援やアカデミアのPOC取得に関する共同研究を行っている。

企業との共同研究としては、先述した apoA2-isoforms のIVD申請に向けた臨床開発が(株)東レと共同研究で進行中である。アカデミアとの共同研究としては慶應大学とケンウッド社が開発した抗体やレクチンを張り付けたコンパクトディスクを用いてエクソソームの絶対数を計測する ExoCounter を用いて、膵がんを血液試料で判別する方法についてPOCの取得を支援した³⁵。また東京大学と共同研究で血液中に含まれる複数の酵素活性を「1分子」レベルで判別し、デジタルカウントする技術 (Single-molecule enzyme activity-based protein profiling; SEAP) のPOCを、膵がん血液を用いて取得した。従来、酵素活性の計測には煩雑な研究手法とサンプル量を必要としたが、本方法が開発されたことにより微量検体からの複数種類の酵素活性が簡便かつ迅速に計測できるようになることが期待される。今回の研究では、膵がん患者血液中では、ENPP3 (ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase) 活性が健常者に比べて有意に上昇していることを確認した³⁶。

6. 終わりに

バイオマーカーの探索から社会実装に向けて研究を展開してきたが、双方向性の橋渡し研究の重要性を痛感した。われわれは「オリジナルな研究を通じて真に医療に還元する」、「臨床現場の課題を抽出して、新しい基礎研究課題を探索して解決する」をモットーに研究を行ってきた。今まではがんにかかわる探索研究が多かったが、膵がんバイオマーカーである apoA2 は循環器系疾患と関連が深い HDL コレステロール

(high density lipoprotein cholesterol) の構成要素であり³⁷、ACTN4 は家族性巣状硬化症の責任遺伝子としてハーバード大学から報告されてきている³⁸。さらにポリスルフィドを含む活性硫黄はミトコンドリアにおける硫黄呼吸を利用したエネルギー産生に深く関与することが報告され³⁹、疾患との関連に関しては慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) への関与や⁴⁰、糖尿病性網膜症などの良性疾患との関連が報告され始めた⁴¹。今後は悪性腫瘍だけでなく、良性疾患に対する創薬標的やバイオマーカー探索にも挑戦したいと考えている。

謝辞

本総説に紹介した研究の成果は多くの共同研究者と行ったものです。

特に、①膵がんのバイオマーカー apoA2-isoforms では、神戸大学消化器内科：故東健教授、小林隆助教、ハイデルベルグ大学：Felix K. 博士、Buchler M. W. 教授、ドイツがん研究センター (DKFZ)：Canzian F. 博士、Kaaks R. 教授、(株)東レ：小林道元博士、日本対がん協会：垣添忠生会長、小西宏マネージャー、米国国立がん研究所 (NCI)：Srivastava S. 博士、②転移活性バイオマーカー ACTN4 の開発では、日本医大呼吸器内科：野呂林太郎講師、久保田馨教授、③プロテオミクス・メタボロミクス解析を用いた卵巣がんの化学療法耐性機序の解明では、慶應大学医学部医化学教室：末松誠教授、菱木貴子講師、防衛医科大学校病理学教室：津田均教授、口腔がんの創薬標的の探索は、国立がん研究センター中央病院：吉本世一頭頸部外科科長、森泰昌病理科医員、東京歯科大学口腔学顔面外科学講座：柴原孝彦前教授、医薬基盤研究所：朝長毅上級研究員、足立淳プロジェクトリーダー、④リキッドバイオプシー研究では、国立がん研究センター中央病院：加藤健頭頸部内科科長、庄司広和消化管内科医員、理化学研究所 QVIC：故升島努博士、清水義宏ユニットリーダー、⑤P-EBED の立ち上げには、滋賀医科大学付属病院臨床研究センター：久津見弘教授、小畑大輔助教、慶應大学医学部付属病院臨床研究推進センター：長島健悟准教授、また検体収集に参加していただいた国立がん研究センター中央病院、日本医科大学付属病院、東京歯科大学、東邦大学、大阪大学、兵庫医大、横浜市立大学、東京医科大学などの多くの臨床の先生方に、多大なるご指導をいただきました。国立がん研究センター研究所早期診断バイオマーカー部門の時代を含め、日本医大先端医学研究所生体機能制御分野でも研究を支えてくれた特任研究員、研究補助

員, レジデント, 研究生の皆様へ心より感謝いたします。

本研究は, 文部科学科研費基盤 (B), AMED 革新的がん医療実用化研究事業, AMED 次世代がん医療創生研究事業, AMED-CREST, AMED 先端計測, 厚生労働科研費の支援で行われました。

Conflict of Interest : 本研究は, 東レ株式会社から日本医科大学への共同研究費を受領して行われました。

文 献

- Force USPST, Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al.: Screening for Pancreatic Cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA* 2019; 322: 438-444.
- Canto MI, Harinck F, Hruban RH, et al.: International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013; 62: 339-347.
- Grover S, Syngal S: Hereditary pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2010; 139: 1076-1080, 80 e1-2.
- Hruban RH, Canto MI, Goggins M, Schulick R, Klein AP: Update on familial pancreatic cancer. *Adv Surg* 2010; 44: 293-311.
- Honda K, Hayashida Y, Umaki T, et al.: Possible detection of pancreatic cancer by plasma protein profiling. *Cancer Res* 2005; 65: 10613-10622.
- Honda K, Okusaka T, Felix K, et al.: Altered plasma apolipoprotein modifications in patients with pancreatic cancer: protein characterization and multi-institutional validation. *PLoS One* 2012; 7: e46908.
- Honda K, Katzke VA, Husing A, et al.: CA19-9 and Apolipoprotein-A2 isoforms as detection markers for pancreatic cancer-a prospective evaluation. *Int J Cancer* 2018.
- Honda K, Srivastava S: Potential usefulness of apolipoprotein A2 isoforms for screening and risk stratification of pancreatic cancer. *Biomark Med* 2016; 10: 1197-1207.
- Honda K, Kobayashi M, Okusaka T, et al.: Plasma biomarker for detection of early stage pancreatic cancer and risk factors for pancreatic malignancy using antibodies for apolipoprotein-AII isoforms. *Sci Rep* 2015; 5: 15921.
- Hayasaka A, Murata Y, Usui M, et al.: Clinical Significance of Plasma Apolipoprotein-AII Isoforms as a Marker of Pancreatic Exocrine Disorder for Patients with Pancreatic Adenocarcinoma Undergoing Chemoradiotherapy. Paying Attention to Pancreatic Morphological Changes. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 5738614.
- Kobayashi T, Sato Y, Nishiumi S, et al.: Serum apolipoprotein A2 isoforms in autoimmune pancreatitis. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 497: 903-907.
- Honda K, Katzke VA, Husing A, et al.: CA19-9 and apolipoprotein-A2 isoforms as detection markers for pancreatic cancer: a prospective evaluation. *Int J Cancer* 2019; 144: 1877-1887.
- Sato Y, Kobayashi T, Nishiumi S, et al.: Prospective Study Using Plasma Apolipoprotein A2-Isoforms to Screen for High-Risk Status of Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)* 2020; 12.
- Maguchi H, Tanno S, Mizuno N, et al.: Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a multicenter study in Japan. *Pancreas* 2011; 40: 364-370.
- Kato S, Honda K: Use of Biomarkers and Imaging for Early Detection of Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)* 2020; 12.
- Honda K, Yamada T, Endo R, et al.: Actinin-4, a novel actin-bundling protein associated with cell motility and cancer invasion. *J Cell Biol* 1998; 140: 1383-1393.
- Honda K: The biological role of actinin-4 (ACTN4) in malignant phenotypes of cancer. *Cell Biosci* 2015; 5: 41.
- Honda K, Yamada T, Hayashida Y, et al.: Actinin-4 increases cell motility and promotes lymph node metastasis of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2005; 128: 51-62.
- Yamamoto S, Tsuda H, Honda K, et al.: Actinin-4 expression in ovarian cancer: a novel prognostic indicator independent of clinical stage and histological type. *Mod Pathol* 2007; 20: 1278-1285.
- Kikuchi S, Honda K, Tsuda H, et al.: Expression and gene amplification of actinin-4 in invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5348-5356.
- Watabe Y, Mori T, Yoshimoto S, et al.: Copy number increase of ACTN4 is a prognostic indicator in salivary gland carcinoma. *Cancer Med* 2014; 3: 613-622.
- Kakuya T, Mori T, Yoshimoto S, et al.: Prognostic significance of gene amplification of ACTN4 in stage I and II oral tongue cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017; 46: 968-976.
- Noro R, Honda K, Tsuta K, et al.: Distinct outcome of stage I lung adenocarcinoma with ACTN4 cell motility gene amplification. *Ann Oncol* 2013; 24: 2594-2600.
- Miyanaga A, Honda K, Tsuta K, et al.: Diagnostic and prognostic significance of the alternatively spliced ACTN4 variant in high-grade neuroendocrine pulmonary tumours. *Ann Oncol* 2013; 24: 84-90.
- Watanabe T, Ueno H, Watabe Y, et al.: ACTN4 copy number increase as a predictive biomarker for chemoradiotherapy of locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2015; 112: 704-713.
- Yamamoto S, Tsuda H, Honda K, et al.: Actinin-4 gene amplification in ovarian cancer: a candidate oncogene associated with poor patient prognosis and tumor chemoresistance. *Mod Pathol* 2009; 22: 499-507.
- Sugano T, Yoshida M, Masuda M, et al.: Prognostic impact of ACTN4 gene copy number alteration in hormone receptor-positive, HER2-negative, node-negative invasive breast carcinoma. *Br J Cancer* 2020; 122: 1811-1817.
- Miura N, Kamita M, Kakuya T, et al.: Efficacy of adjuvant chemotherapy for non-small cell lung

- cancer assessed by metastatic potential associated with ACTN4. *Oncotarget* 2016; 7: 33165–33178.
29. Honda K, Hishiki T, Yamamoto S, et al.: On-tissue polysulfide visualization by surface-enhanced Raman spectroscopy benefits patients with ovarian cancer to predict post-operative chemosensitivity. *Redox Biol* 2021; 41: 101926.
30. Onidani K, Miura N, Sugiura Y, et al.: Possible Therapeutic Strategy Involving the Purine Synthesis Pathway Regulated by ITK in Tongue Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2021; 13.
31. Siravegna G, Mussolin B, Venesio T, et al.: How liquid biopsies can change clinical practice in oncology. *Ann Oncol* 2019; 30: 1580–1590.
32. Hou HW, Warkiani ME, Khoo BL, et al.: Isolation and retrieval of circulating tumor cells using centrifugal forces. *Sci Rep* 2013; 3: 1259.
33. Onidani K, Shoji H, Kakizaki T, et al.: Monitoring of cancer patients via next-generation sequencing of patient-derived circulating tumor cells and tumor DNA. *Cancer Sci* 2019; 110: 2590–2599.
34. Abouleila Y, Onidani K, Ali A, et al.: Live single cell mass spectrometry reveals cancer-specific metabolic profiles of circulating tumor cells. *Cancer Sci* 2019; 110: 697–706.
35. Yokose T, Kabe Y, Matsuda A, et al.: O-Glycan-Altered Extracellular Vesicles: A Specific Serum Marker Elevated in Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)* 2020; 12.
36. Sakamoto S, Komatsu T, Watanabe R, et al.: Multiplexed single-molecule enzyme activity analysis for counting disease-related proteins in biological samples. *Sci Adv* 2020; 6: eaay0888.
37. Kihara T, Yamagishi K, Honda K, et al.: Apolipoprotein A2 Isoforms in Relation to the Risk of Myocardial Infarction: A Nested Case-Control Analysis in the JPHC Study. *J Atheroscler Thromb* 2021; 28: 483–490.
38. Kaplan JM, Kim SH, North KN, et al.: Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000; 24: 251–256.
39. Akaike T, Ida T, Wei FY, et al.: CysteinyI-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics. *Nat Commun* 2017; 8: 1177.
40. Numakura T, Sugiura H, Akaike T, et al.: Production of reactive persulfide species in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2017; 72: 1074–1083.
41. Kunikata H, Ida T, Sato K, et al.: Metabolomic profiling of reactive persulfides and polysulfides in the aqueous and vitreous humors. *Sci Rep* 2017; 7: 41984.

(受付：2021年8月20日)

(受理：2021年9月21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、非営利目的で、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。

—特集〔日本医科大学先端医学研究所 Cutting Edge Research (6)〕—

光とトキシンを用いるがん治療法の開発と
自然免疫から見たウイルス感染症について

浜窪 隆雄

日本医科大学先端医学研究所タンパク質相互作用学部門

本研究室では、タンパク質やRNAなどの相互作用に関する研究を行ってきた。本稿では、今後新しい展開が期待される二つの話題について紹介したい。

(I) 抗体トキシンを用いる新しい光がん治療法の開発

近年、抗体医薬は、がん治療薬として重要な役割を担うようになっていく。しかしながら、リツキサンが悪性リンパ腫に著効を示しているのとくらべ、乳がんなどの固形がんに対しては、抗体医薬の効き目はまだ完全とはいえない。

われわれは、適切な光照射により抗体医薬の効きめを飛躍的に高めることができることを見出した。本技術は、超高齢化社会において、治療法のいまだ確立していないがんに対して、侵襲性が低く、副作用を抑え、機能を温存して社会生活の質（QOL）を保つ治療法を提供する。本稿では、特許申請等の関係から、すでに発表済みのがんターゲット分子である Robo1 と頭頸部がんに対する効果について概説するが、これまでに様々ながん種およびターゲット分子について同様なデータを取得している。

1. がん治療ターゲットとしての Robo1 と抗体作製

Robo1 タンパク質は、ショウジョウバエの神経軸索ガイダンス受容体として発見された。細胞外に、5つのイムノグロブリン様ドメインと3つのフィブロネクチンⅢ様ドメインを持つ一回膜貫通型タンパク質である（図1）。リガンドは Slit2 タンパク質で、脳発生において軸索が伸長する際、Slit2/Robo1 は反発性シグナルを伝える。正常成人では、新生血管内皮や腸のクリプト細胞等を除いて、ほとんどの組織および細胞で発現がみられない。われわれは、トランスクリプトーム解析により、肝がんを高発現するがん特異抗原として同定し、抗体医薬の開発を開始した¹。現在では、Slit2/Robo1 シグナルはがんの浸潤、遊走、上皮間葉移行、そしてがん血管新生などで重要な役割を果たしていることが報告されている²。われわれは、免疫組織化学染色により、皮膚や食道の扁平上皮癌に強い発現

を見出した（表1）。また肺の扁平上皮癌や小細胞癌にも高い頻度で強い発現がみられた。肺腺癌や大細胞癌では、がん細胞には発現がみられないが、新生血管内皮に強い発現が見られた。新生血管内皮での発現は、リウマチや炎症性肉芽組織にも見られ、増生血管治療ターゲットとしても重要と考えられる³。

われわれは独自に開発したバキュロウイルスを用いる免疫法で高親和性（ $K_d = 20$ pM）の抗体を作製した（図1）⁴。Robo1 抗体に放射性イットリウム（⁹⁰Y）を付加した抗体の投与により、担癌マウスの腫瘍の増大を顕著に抑制できることがわかった⁵。しかしながら、この抗体は通常の ADC（antibody drug conjugate）法では効果が弱く、その原因は細胞表面に存在する Robo1 の分子数が、通常のがんターゲットとなっている HER2 や EGFR に比べ、およそ数十～数百分の一にすぎないことに起因すると考えられた。すなわち、ターゲットとする抗原のがん細胞上の発現量が少ないと、がん特異的な抗原でも通常の方法では十分ながん治療効果が期待できないこととなる。

2. イムノトキシン内在化法（iTAP 法）の原理

これを解決するため、抗体にトキシンを付加したイムノトキシンを効率よく細胞内に送り込む手法の検討を行った。その結果、光感受性物質と光照射を用いる光化学的内在化法（PCI；photochemical internalization）がもっともすぐれていることを見出した。PCI 法では、細胞膜に分布しやすいように設計された光増感剤（PS；photosensitizer）を細胞に投与し、その後、抗がん剤（ブレオマイシンなど）を投与する。抗がん剤は細胞のエンドサイトーシスというメカニズムによって、膜に囲まれたエンドソーム小胞に取り込まれる。しかし、細胞膜を通過しにくい抗がん剤の場合、エンドソームから細胞質内に移行しにくいいため、さらに光を照射することにより、PS から一重項酸素（¹O₂）を発生させて、エンドソーム膜を破壊することによって、抗がん剤を細胞質に移行させ、がん細胞を殺傷する。本研究で用いた PS はアルミニウムフタロ

シアニジスルホン酸 (AIPcS2a) で、疎水的な部位と親水的な部位を持った両親媒性物質で、細胞膜に分布しやすいように設計されている。

この原理によく似ているが、抗がん剤としてイムノトキシンを用いる手法がわれわれの開発している iTAP 法 (intelligent Targeted Antibody Phototherapy) である (図 2)。イムノトキシンは、がん細胞表面にあるターゲット抗原に特異的な抗体を用いるため、標的とするがん細胞に高濃度に集積する。本研究ではサポリンを用いている⁶。

サポリンは植物由来のリボゾーム不活化タンパク質 (RIP; ribosome inactivating protein) に分類される酵素 (N グリコシダーゼ) 活性を持ったタンパク質性毒素である。細胞内にはいると、リボゾームを破壊し、タンパク質合成を阻害して細胞を死に至らしめる。酵素作用があることから、少量で強い活性が得られ、代謝の亢進した細胞であれば作用し、必ずしも細胞増殖がさかんである必要はない。サポリンには細胞内に入

り込むパーツがないため、シガトキシンのような RIP に比べ副作用が少ない。

すなわち、iTAP 法におけるがん細胞殺傷原理は、特異抗体によってがん細胞にサポリンを高濃度に集積させ、さらに光を当てた細胞にだけサポリンが内在化して酵素活性を発揮し細胞を殺傷するため、通常の抗がん剤より副作用が少なく、効果的ながん治療法となることが期待される。

3. 頭頸部がん細胞での効果

様々な頭頸部がん細胞株について、Robo1 の細胞表面発現量を、抗 Robo1 抗体を用いたフローサイトメトリ法により評価した。その結果、上顎洞癌の細胞株

表 1 がんにおける Robo1 発現

組織	病理組織タイプ	陽性度	%
皮膚	扁平上皮癌	13/13	100
子宮頸部	扁平上皮癌	11/11	100
食道	扁平上皮癌	13/13	100
	腺癌	0/4	0
肺	扁平上皮癌	27/39	70
	腺癌	0/6	0
	小細胞癌	3/5	60
	大細胞癌	0/4	0
	カルチノイド	4/4	100
肝	肝細胞癌	22/28	78.6
乳房	乳管癌	11/44	25

Jiang S, et al. Int J Clin Exp Pathol 2018

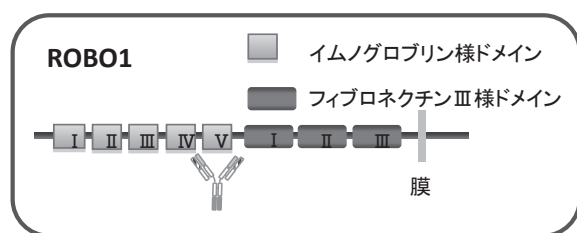


図1 Robo1 の構造と抗体認識部位

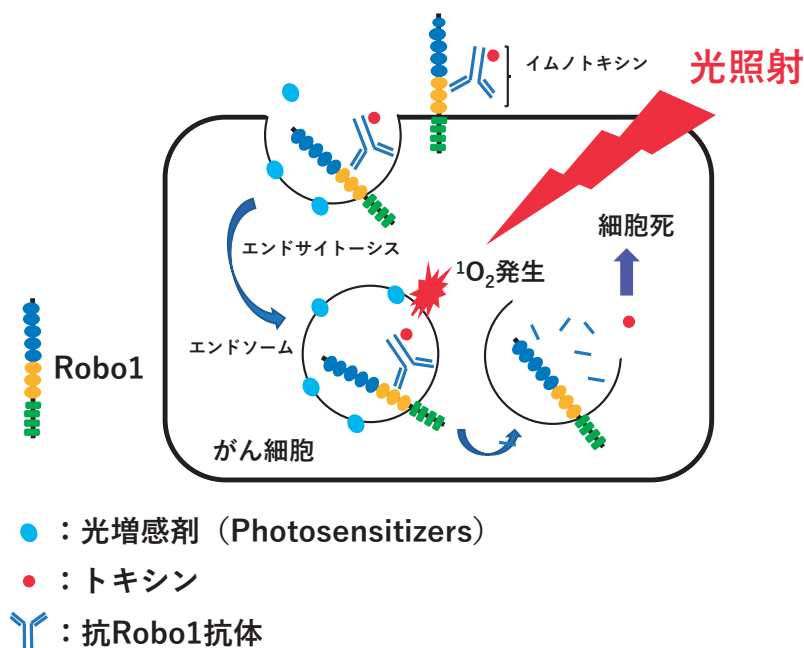


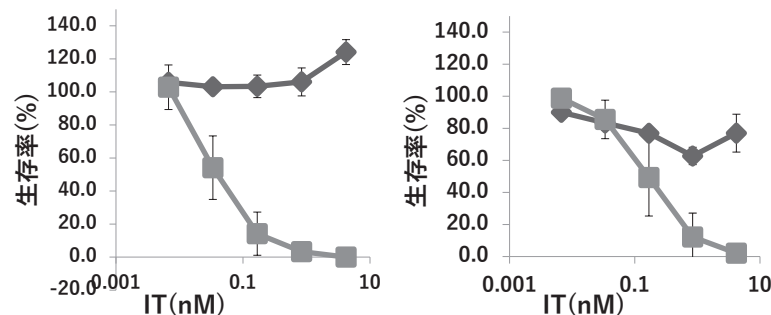
図2 iTAP 法のがん細胞殺傷原理

HSQ-89

Robo1 (20,000 個/細胞)

Sa3

Robo1 (3,000 個/細胞)



IT (イムノトキシン) : サポリン付加抗ROBO1抗体

◆ IT 単独

■ IT + 光増感剤 (AIPcS2a 5(μg/ml))

650nm (赤色光LEDランプ) で5分照射 (18.8J/cm²)

Sa3細胞には10分照射 (37.6J/cm²)

図3 光増強によるIT殺傷効果の増強

HSQ-89では2万個, 下顎歯肉扁平上皮癌の細胞株Sa3では3千個, また舌扁平上皮癌の細胞株SASでは, 発現はほとんど認められなかった⁷. ちなみに, 乳がん細胞でのHer2抗原の発現量はおよそ200万個といわれていることから, Robo1発現量は100~1,000分の一である.

これらの細胞株について, 抗Robo1抗体にサポリンを付加したイムノトキシン (IT) の効果を調べた. IT単独処理では, HSQ-89細胞に対してほとんど有効な殺傷効果はなかった. そこで, 光増感剤 (AIPcS2a) による増強作用を調べた. 細胞をIT処理後, この光化学増感剤処理を行い, LEDランプによる光照射 (650 nm) を加えると, HSQ-89細胞で十分な細胞殺傷効果 (IC₅₀ ~ 数十 pM) が得られた. さらに発現量の少ないSa3細胞においても, 光照射時間を長くすることにより, 顕著な細胞殺傷効果が認められた⁶ (図3). ここに示したがん細胞株 (HSQ-89) では, IT単独では使用した範囲の濃度で全く殺傷効果がみられないため, 比較が困難であるが, 強制発現CHO細胞のデータからすると, iTAP法による殺傷増強作用は, 千倍近いものであった⁶.

さらに, HSQ-89細胞のヌードマウスゼノグラフトモデルにおいて, IT腹腔内投与とPCIの腫瘍周辺皮下注後, 光照射を加えた治療群において, IT単独あるいは光治療単独に比べて腫瘍の顕著な縮小を認めた (図4)⁷. 腫瘍の病理組織検査においても, 腫瘍の実

質的縮小と顕著な肉芽組織形成を認め, 著効を確認した.

この手法は, 光を照射した部位にのみ効果があることから, ADCよりはるかに腫瘍選択的であり, 副作用が少ない. 本稿に示したRobo1だけでなく, 現在大腸がんや肺癌の治療標的となっている表面抗原に対しても, 同様に有効であることを確認している.

現在, 光照射により一重項酸素を発生する色素を用いたがんの治療法 (光線力学療法PDT: photodynamic therapy) が本邦で行われているが, 早期肺がんに限定されている. 本手法はPDTを拡張した治療法として, 浸潤がんにも適応を広げることが可能となると考えられる. また, これまで効果不十分として治験からドロップアウトしてしまったターゲットや抗体などの再評価をすることが可能である. すなわち, 本手法は薬物送達法として, 幅広いがんの新規治療法を提供するものと期待される.

(2) PTX3と感染症について

一昨年より世界的に猛威を振るっている新型コロナウイルス感染症により, これまでになく自然免疫系による生体防御や, 重症感染症および血管炎についての関心が高まった. われわれは, 自然免疫系において重要な役割を担っているパターン認識受容体の中で血液などに分泌されて働くペントラキシン3 (pentraxin 3: PTX3) について, 血管炎や敗血症との関連につい

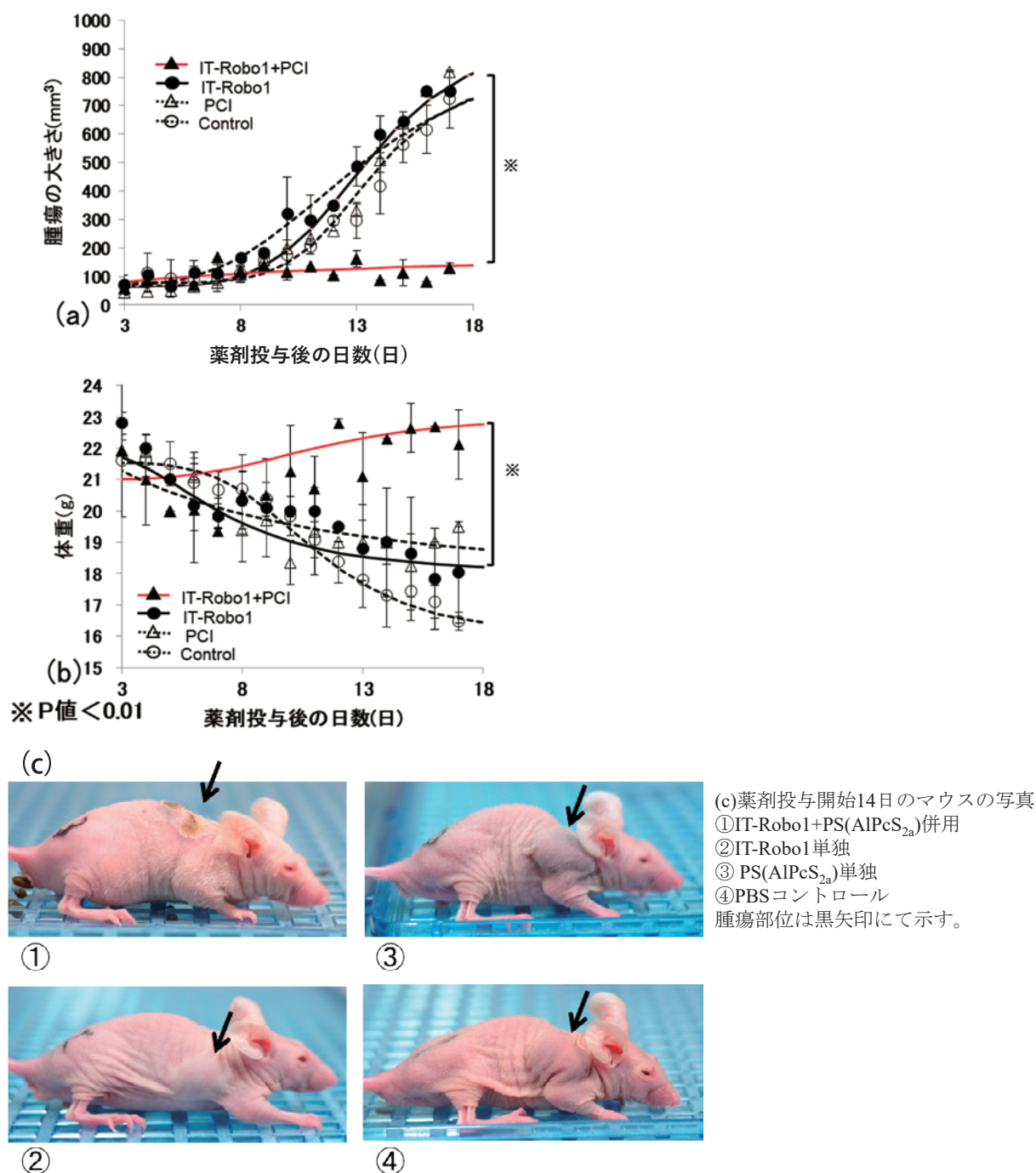


図4 iTAP法によるマウスHSQ89腫瘍増殖抑制効果

PBSまたはIT-Robo1（イムノトキシン）を腫瘍が40 mm³に達した時点で投与。3日後光増感剤（PS：AIPcS_{2a}）を皮下注し、30分後650 nmのLEDランプで腫瘍部を133J/cm²照射した。

て研究を行ってきた。近年明らかにされてきている生体防御にかかわる好中球の役割（NETs）と血管内皮細胞や血栓から引き起こされる臓器障害および敗血症との関連について、これまでの知見と考えられる病態について述べる。今後実証すべき課題は多いが、炎症反応に対する新規の見方と診断および治療への可能性について紹介したい。

1. PTX3とは

ペントラキシンはC末端側に約200アミノ酸残基のペントラキシンドメインとドメイン中にペントラキシン配列（His-x-Cys-x-Ser/Thr-Trp-x-Ser）を持つタンパク質ファミリーである⁸。一般的に炎症の急性期反応タンパク質として知られている。有名なC-反応性タンパク質（C-reactive protein：CRP）と血清アミロイド

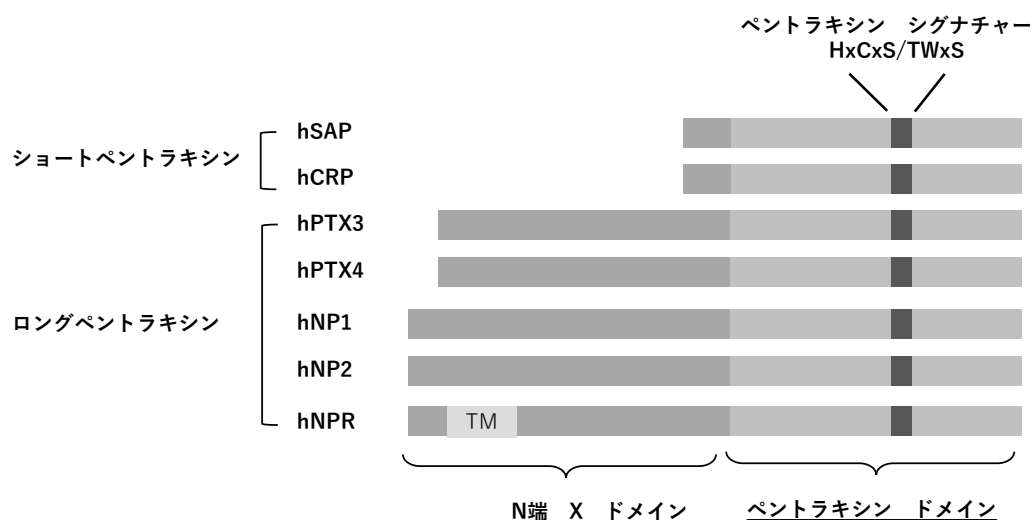


図 5

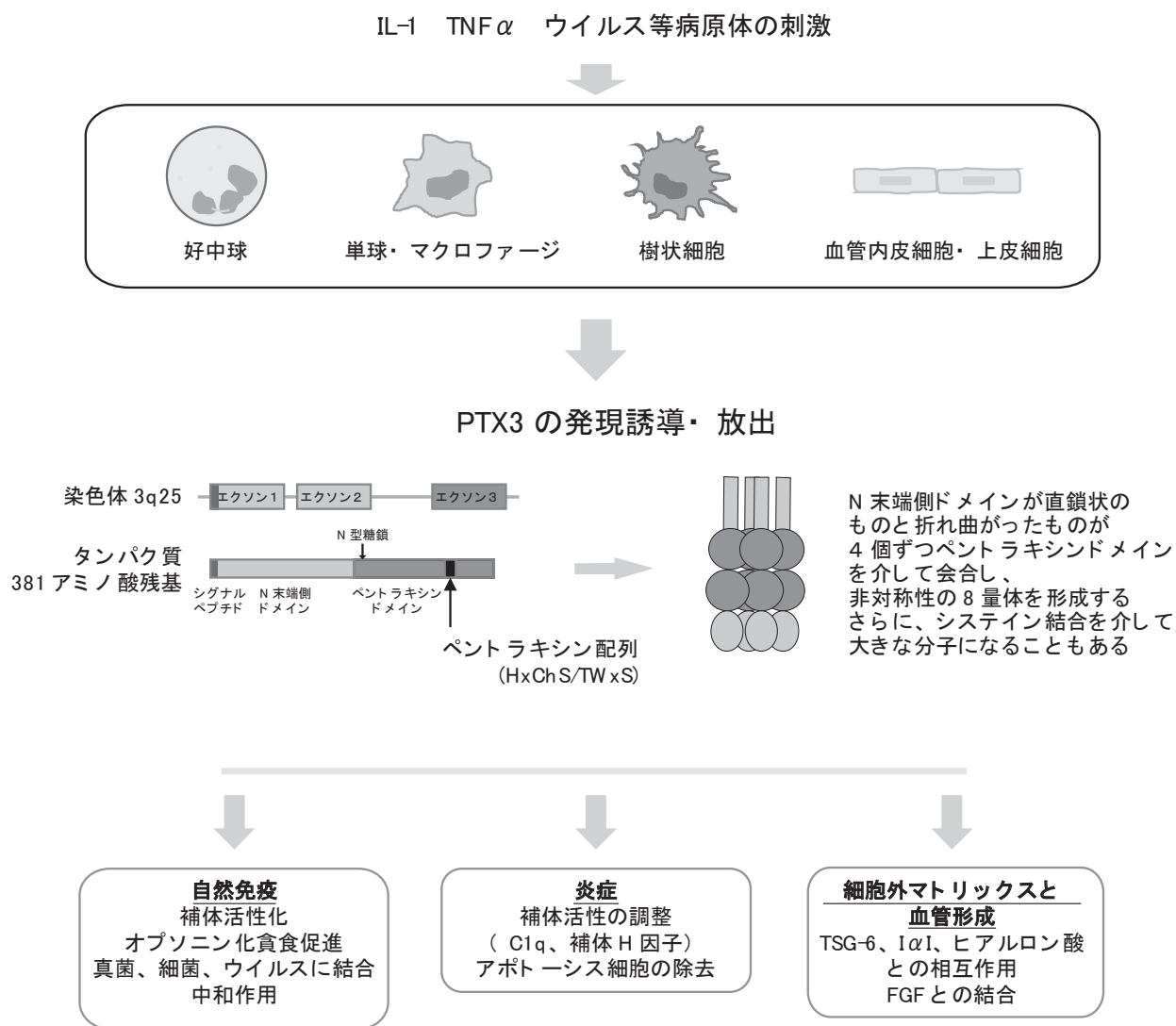


図 6

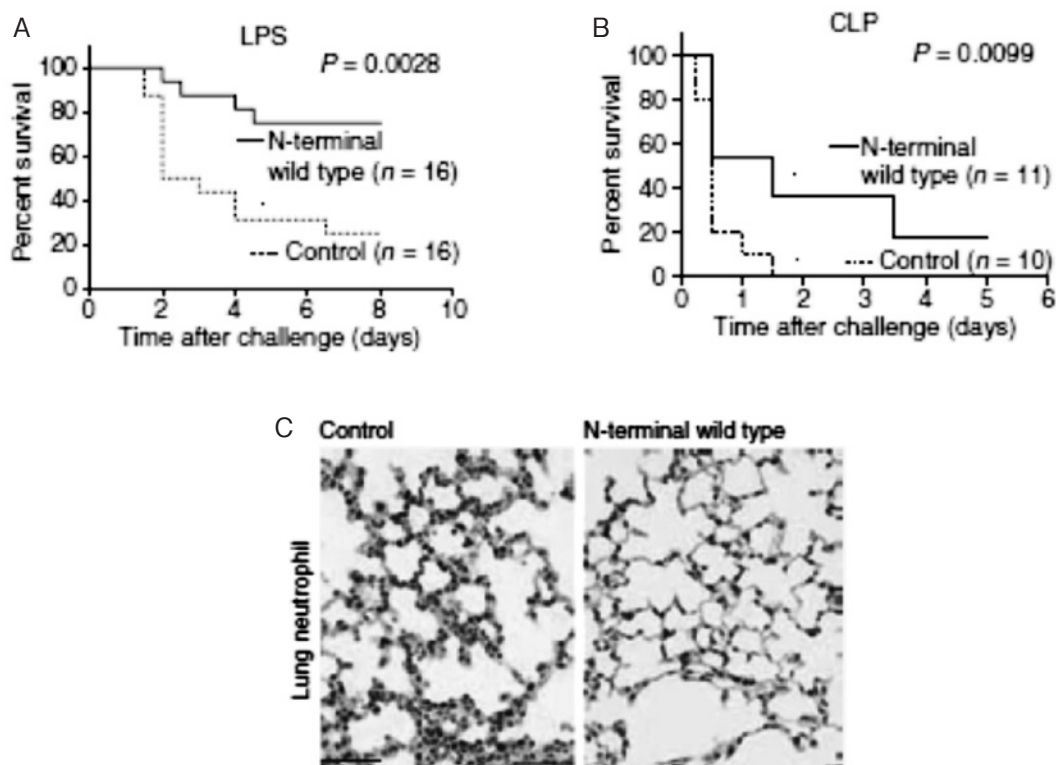


図7 敗血症モデルマウスにおけるPTX3N 端ドメインの効果

P 成分 (serum amyloid P component : SAP) はペントラキシンドメインのみから成り、ショートペントラキシンに分類される。これに対し、PTX3 は、アミノ端側に X ドメインと呼ばれる約 200 アミノ酸残基からなる長い配列を持ち、ロングペントラキシンに分類される。ロングペントラキシンには、このほかリンパ管に多い PTX4 や神経系に分布する NP1, NP2 (neuropentraxin) および、細胞膜貫通ドメイン (TM) を持つ NPR などが知られている (図 5)。ロングペントラキシンのうち、PTX3 は血管内皮細胞で最初に発見され、最もよく研究されている。

PTX3 は、感染初期の生体防御機能以外に細胞外マトリックス形成、創傷治癒、妊娠維持などにおいても生理的機能を発揮していることが知られている⁸。PTX3 は敗血症において血中濃度が上昇し、予後マーカーとしての有用性が報告されている⁹。

2. PTX3 の構造と機能

ヒト PTX3 遺伝子は、染色体 3 番 25 短腕領域上に位置し、3 つのエクソンからなり 381 アミノ酸残基のタンパク質をコードする。1 つ目と 2 つ目のエクソンが分泌シグナルペプチド (1~17 番目アミノ酸残基) と N 末端側ドメイン (18~178 番目アミノ酸残基) を、3

つ目のエクソンが C 末端側ペントラキシンドメイン (179-381 番目アミノ酸残基) をそれぞれコードしている。また 220 番目のアスパラギン酸残基は N-結合型糖鎖修飾を受ける。PTX3 遺伝子プロモーター上には Pu-1・AP1・NF-κB・SP1・NF-IL6 などの転写因子結合サイトがあり、トル様受容体 (TLR) アゴニストや IL-1β・TNFα などの炎症性サイトカインによって発現が誘導される (図 6)⁸。近年では、ウイルス感染による直接誘導を示唆するデータも報告されている。PTX3 が感染局所で分泌され働くのに対して、CRP は IL6 のシグナルにより、肝臓から血中に分泌され、全身に働く点が異なる。

PTX3 タンパク質は分子内および分子間ジスルフィド結合によって安定化された 8 量体を形成する (図 6)⁸。PTX3 は選択的に病原体に結合する他、補体 (C1q, H 因子など)、P セレクチン、あるいは TSG6 (TNF-stimulated gene 6 protein) やインターアルファトリプシンインヒビター (IαI) などの細胞外マトリックスタンパクおよび FGF2 (fibroblast growth factor2) などの成長因子、抗菌タンパク質などと結合する⁸。このように、PTX3 は多種類のタンパク質と相互作用することにより、複数の機能を発揮している (図 6 下段)。CRP や SAP との反応の差異は N 端の X ドメインに起

因すると考えられるが、酵素タンパク質のような固い構造をとらないため、結晶化や複合体解析が難しく、詳細な結合様式や認識パターンについては、明らかになっていない。

PTX3は病原体を認識して結合し、補体系の活性化やオプソニン作用による獲得免疫系の活性化を通して病原体を除去する機能を持つ。特異性の高い抗原認識を指向して分子進化を行う抗体タンパク質に対し、PTX3は1種類のタンパク質で、いわゆる non-redundant に多数だがある程度の選択をもって病原体を認識するという性質を持つ。これまでに真菌 (*Aspergillus fumigatus*, *Paracoccidoides brasiliensis*), グラム陰性・陽性菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*), ウイルス (インフルエンザウイルスA, サイトメガロウイルス, マウス肝炎ウイルス) への結合性が確認され、PTX3 ノックアウトマウスを用いた解析から、PTX3は上記病原体感染に対し宿主保護的な役割を果たしていることが報告されている。しかしながら、逆に感染を助長するウイルスも報告されており、Mantovaniらは“陰-陽”仮説を提唱している⁸。

3. 血中濃度

CRPが急性期炎症マーカーとしてよく知られているように、PTX3も急性期炎症マーカーとしての報告がある。健康人の血中PTX3濃度は2 ng/mL程度であり、感染症、炎症時に有意に上昇し、PTX3濃度と重症度もしくは予後の相関が認められている⁹。われわれは、川崎病において、免疫グロブリン療法 (IVIG) への反応性や冠動脈病変と血中PTX3値に関連があることを報告した¹⁰。全身性血管炎を呈する膠原病などの疾患でもPTX3値の上昇が報告されている。血管炎の際のPTX3の由来が血管内皮細胞なのか炎症性白血球なのかは定かではないが、血中PTX3値はマーカーとして有用であると考えられる。

4. PTX3の敗血症での役割

敗血症患者の血中PTX3濃度は健康人に比べ大幅に上昇する (約100~200倍)。幾つかの臨床報告から、PTX3濃度と重症度および予後との相関が報告されている⁴。われわれは、敗血症患者血液より、PTX3特異的抗体を用いた免疫沈降により、血中複合体を抽出し、マスペクトロメトリー解析を行い、PTX3は補体系タンパク質や細胞外マトリックス関連タンパク質と結合した大きな複合体を形成していることを見出した¹¹。

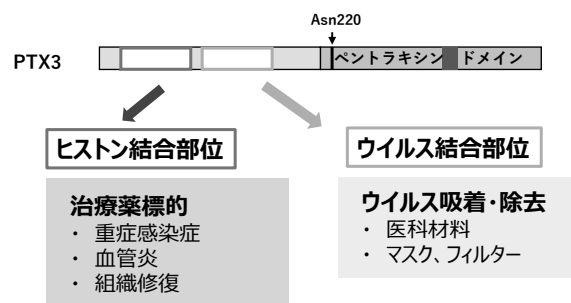


図8 PTX3の治療薬としての開発

特にIαIは血中濃度 (0.5 mg/mL) の高い成分で、主要なパートナーであると考えられる。さらに、PTX3はNETs (neutrophil extracellular traps, 感染時に好中球が放出するDNA・ヒストン・抗菌タンパク質からなる構造体で、病原体を捕獲除去する) 構成タンパク質群と複合体を形成することを明らかにした¹¹。感染部位において白血球から放出されるPTX3は、NETsと共に生体防御的に働くと考えられる。しかし、重症敗血症では過剰なNETsが血中にあふれ出し、血栓の原因となる可能性が指摘されており、また細胞外に出たヒストンは、血管内皮細胞を障害して、微小血栓の形成から臓器障害につながる病態の原因になっている可能性が指摘されている¹³。われわれは、PTX3には細胞外ヒストンと結合して、この血管内皮細胞障害を抑制する効果を持つことを見出した¹²。この作用は特にPTX3のN端ドメインに強く、ペントラキシンドメインやCRPあるいはSAPでは効果が弱い。さらに、PTX3はN端ドメインのみで、敗血症モデルマウス (LPS投与: 図7A, 盲腸穿孔再結紮CLIPモデル: 図7B) において、死亡率を改善し、病理組織では、肺の微小膿瘍を改善する (図7C)。

5. ウイルス感染症とPTX3

現在、世界的な問題となっている新型コロナウイルス (SARS-CoV2) 感染症 (COVID-19) についての知見を述べる。PTX3は他のペントラキシンに比べ、真菌やウイルスとの結合が強いことが知られていた。Mantovaniらは、A型インフルエンザウイルスとの結合を調べ、アスパラギン (220) に付加するN型糖鎖が必要なこと、また糖鎖の末端に含まれるシアル酸が重要であることを示した⁸。また2002年に始まったSARSコロナウイルス感染が流行した際に、同じコロナウイルスに属するマウス肝炎ウイルス (MHV) を用いて、感染初期から肺胞上皮細胞や血管内皮にPTX3が誘導されること、血中濃度の上昇がみられること、

およびMHVに直接PTX3が結合することなどが報告された¹⁴。その他、デング熱における重症度診断のマーカーとなる可能性も報告されている¹⁵。

COVID-19感染症については、Mantovaniらのグループが、後ろ向き研究を行い、患者血中単球系細胞のシングルセルシーケンスや死亡例の組織染色等より、単球系細胞や肺胞上皮、血管内皮および血管外膜にPTX3の強い誘導を認めた。また、血中PTX3濃度は予後判定に有用であることを示した¹⁶。われわれも重症例でPTX3値が高値となるプレリミナリーな結果を得ているが、急変する症例や後遺症の予測等で有効な診断マーカーとなるかどうかについて、今後の検討が必要である。

6. 治療応用

PTX3の敗血症モデルマウスにおける改善効果は、細胞外ヒストンとの相互作用と関係があると考えられる。そこで、PTX3を医薬品として開発するために、さらにヒストンとの相互作用に必要な領域を特定し、薬剤として開発しやすく、血中安定性の高いものを探索している。これまでに、ヒストンの結合に重要な領域や、SARS-CoV2の感染に必須のスライクタンパク質との相互作用に必要な候補領域を見出している（図8）。PTX3は、前述したように、感染防御と創傷治療の一連の反応に関与していることから、外部から投与することによって、過剰な反応を引き起こし、治療にとってマイナスとなることも考えられる。治療標的を定めて、それに特化した反応部位あるいは分子認識パターンを抽出することにより、これまでに治療法のない様々な疾患について、新規の治療薬としての道が拓けるものと考えている（図8）。

おわりに

本研究室では、ここに紹介した研究の他に、RNAオルタナティブスプライシングについての新知見も得られており、新型コロナウイルスの感染メカニズムとしても重要であると考えられ、現在論文投稿中である。また、アンギオテンシン受容体タイプ2の結晶構造やそのシグナル伝達メカニズムに関与するタンパク質の解析についての論文発表も行った。がん特異的抗体を用いたイメージングでもこれまでの成果をまとめることができた。本稿では、これまでにまとまった知見が得られ、今後も続行して研究開発を進めたい2つのテーマについて述べた。PTX3はアルツハイマー症やがん病巣の間質性反応などへの関与にも興味を持たれている。一見異なる分野でも関連性を追求することに

より、新しい知見につながるものと思われる。これまで、様々な日本医大（特に救急医学や呼吸器外科）の先生方との共同研究や先端医学研究所の先生方のご助力に助けられており、ここに感謝申し上げます。

Conflict of Interest：筆者（浜窪隆雄）は株式会社PhotoQ3の取締役を兼任している。

文 献

1. Ito H, Funahashi S, Yamauchi N, et al.: Identification of ROBO1 as a novel hepatocellular carcinoma antigen and a potential therapeutic and diagnostic target. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3257-3264.
2. Enomoto S, Mitsui K, Kawamura T, et al.: Suppression of Slit2/Robo1 mediated HUVEC migration by Robo4. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 469: 797-802.
3. Jiang S, Hamakubo T, Mitsui K, et al.: Roundabout1 distribution in neoplastic and non-neoplastic diseased with a focus on neoangiogenesis. *Int J Clin Exp Pathol* 2018; 11: 5755-5764.
4. Kusano-Arai O, Fukuda R, Kamiya W, Iwanari H, Hamakubo T: Kinetic exclusion assay of monoclonal antibody affinity to the membrane protein Roundabout 1 displayed on baculovirus. *Anal Biochem* 2016; 1: 41-49.
5. Fujiwara K, Koyama K, Tsuji AB, et al.: Single-Dose Cisplatin Pre-Treatment Enhances Efficacy of ROBO1-Targeted Radioimmunotherapy. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 7728.
6. Komatsu N, Mitsui K, Kusano-Arai O, et al.: Enhancement of Anti-Robo1 Immunotoxin Cytotoxicity to Head and Neck Squamous Cell Carcinoma via Photochemical Internalization. *Arch Can Res* 2017; 5: 157 1-7.
7. Komatsu N, Komatsu M, Ohashi R, et al.: Photosensitizer With Illumination Enhances In Vivo Antitumor Effect of Anti-ROBO1 Immunotoxin on Maxillary Sinus Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Res* 2020; 40: 3793-3799.
8. Garlanda C, Bottazzi B, Magrini E, Inforzato A, Mantovani A: An Integrated View of Humoral Innate Immunity: Pentraxins as a Paradigm. *Annual Review of Immunology* 2010; 28: 157-183.
9. Porte R, Davoudian S, Asgari F, et al.: The Long Pentraxin PTX3 as a Humoral Innate Immunity Functional Player and Biomarker of Infections and Sepsis. *Front in Immunol* 2019; 10: 794.
10. Kitoh T, Ohara T, Muto T, et al.: Increased Pentraxin 3 Levels Correlate with IVIG Responsiveness and Coronary Artery Aneurysm Formation in Kawasaki Disease. *Front in Immunol* 2021; 12: 624802.
11. Daigo K, Yamaguchi N, Kawamura T, et al.: The proteomic profile of circulating pentraxin 3 (PTX3) complex in sepsis demonstrates the interaction with azurocidin 1 and other components of neutrophil extracellular traps. *Mol Cell Proteomics* 2012; 11: M111 015073.
12. Daigo K, Nakakido M, Ohashi R, et al.: Protective

- effect of the long pentraxin PTX3 against histone-mediated endothelial cell cytotoxicity in sepsis. *Sci Signal* 2014; 7: ra88.
13. Xu J, Zhang X, Pelayo R, et al.: Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. *Nat Med* 2009; 15: 1318-1321.
 14. Han B, Ma X, Zhang J. et al.: Protective effects of long pentraxin PTX3 on lung injury in a severe acute respiratory syndrome model in mice. *Lab Invest* 2012; 92: 1285-1296.
 15. Mairuhu ATA, Peri G, Setiati TE, et al.: Elevated plasma levels of the long pentraxin, pentraxin 3, in severe dengue virus infections. *J Med Virol* 2005; 76: 547-552.
 16. Brunetta E, Folci M, Bottazzi B, et al.: Macrophage

expression and prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in COVID-19. *Nat Immunol* 2021; 22: 19-24.

(受付：2021年8月29日)

(受理：2021年9月21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、非営利目的で、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。

—特集〔日本医科大学先端医学研究所 Cutting Edge Research (7)〕—

日本医科大学先端医学研究所について

田中 信之

先端医学研究所所長

日本医科大学先端医学研究所は、緒方洪庵の孫にあたる緒方知三郎 東京大学名誉教授が設立した老人病研究所（1954年発足）を前身としています。1968年に日本医科大学の附置研究所となつてからは、加齢科学を中心とした研究から、分子・細胞レベルから個体に至る生命科学の研究へと研究課題を発展させて行きました。その後、ヒト全ゲノム配列の決定を経て全ての細胞の mRNA やヒトを構成する全てのタンパク質や代謝産物を同定することが可能となり、この技術革新を背景とした医学研究の急速な発展に対応していくために、2015年4月に研究所を改組し、先端医学研究所として新たな研究施設として出発しました。研究所は医学博士課程を担当する5つの分野を含む6つの部門によって構成されており、医学の広い領域にわたる最先端の研究を行っています。これまで武蔵小杉病院内に研究所は設置されていましたが、武蔵小杉病院再開発に伴い2019年から千駄木の日本医科大学大学院棟に移転を開始し、現在は大学院棟で新たな研究所とし

て再始動しています。移転に伴い、これまで以上に基礎医学教室、臨床医学教室との研究の交流が進んでいます。新たに生まれ変わると共に、2016年に福原茂朋 病態解析学部門長、2017年に岩井佳子 細胞生物学部門長、2018年に浜窪隆雄 タンパク質間相互作用学部門長、2020年に本田一文 生体機能制御学部門長を迎えました。これにより、これまでの研究所にはなかった幅広い分野の多くの若い研究者が結集しており、現在の最先端の研究に幅広く対応できる体制が整っており、「先端医学」の名に相応しい研究所となっております。今回の「日本医科大学先端医学研究所 Cutting Edge Research」では、それぞれの部門の最新の研究やこれからの方向性が解説されており、日本医科大学医学会に参加している多くの医師の皆様に新しい研究所を理解して頂けるものと確信しております。興味を持たれた方は、是非とも連絡して頂き一緒に医学研究の発展を目指して行きたいと研究所一同考えております。



アクションプラン 21，いよいよゴール！

汲田伸一郎

日本医科大学付属病院 院長
日本医科大学大学院医学研究科 臨床放射線医学 大学院教授

ついに、学校法人日本医科大学アクションプラン 21 千駄木地区再開発事業計画が 2021 年 9 月末日をもって完了いたします。

アクションプラン 21 は、2006 年の日本医科大学健診医療センター運営開始を皮切りに 15 年にわたって展開されました。健診医療センターは、癌の診断に威力を発揮する PET 装置を導入し、日常診療における悪性腫瘍の転移・再発診断、治療効果判定の他、検診事業における癌の早期発見などに広く利用されています。最近では、脳のアミロイドβイメージングによるアルツハイマー診断などの新規検査にも積極的に取り組んでいます。

2007 年には教育棟と大学院棟が完成し、最先端の教育と研究を行う場として活用されております。教育棟は 2～6 年次の学生が過ごす場として、最新鋭の医学教育設備や ICT 環境を整えており、少人数教育や課外コミュニケーション、自主学習など、学生が勉学に打ち込める場として機能しております。大学院棟は、最新の機器、施設を備え、基礎・臨床の枠を超えた共同研究利用施設が充実しております。この大学院棟は、大学院生のみならず医学部学生や臨床研修医も自由に出入りできる開放的な研究体制をとっており、本学で進められている研究の大きな推進力となっております。

2011 年には開発計画の最終段階である付属病院の建設工事（第 1 期工事）が開始されました。既存の付属病院を壊しながら新棟を建設していく、いわゆるスクラップ・アンド・ビルド方式であるため、完成まで長期間かかってしまうのはやむを得ません。2014 年に外来を中心とした一部の病院機能をスタートし、2018 年 1 月に地下 3 階～地上 12 階の付属病院本館がリニューアルオープンいたしました。本邦最大級 60 床の高度救命救急センターをはじめとする急性期重症部門が充実し、ハイブリッド型手術室を含めた 22 室の高機能手術室や各種検査部門も拡充しました。

そして、この原稿を書いている 2021 年 8 月には、駐車場などの周辺設備の建設（第 3 期工事）を行っており、9 月中旬には完成、10 月 1 日よりフルオープンする予定です。まず本館 1 階の中央玄関がオープンし、本館におけるメインの出入り口になります。駐車場は 177 台収容の機械式地下駐車場です。駐車料金ですが、建設費用回収のため激安設定とまではいきませんが、病院周辺の駐車場よりは安価に設定する予定です。地上部分は、タクシープールを含めたロータリー、バスターミナルおよび緑地に囲まれた遊歩道となります。バスターミナルには、付属病院





と日暮里駅・駒込駅を結ぶ無料送迎バス、花と森の東京病院など関連病院とを結ぶ無料送迎バスの他、文京区のコミュニティバス「Bーぐる」の停留所「日本医大病院」（11月1日運用開始）も設置いたします。地下駐車場、ロータリーおよびバスターミナルの設置により、これまで付属病院の弱点であった来院の際の交通手段の不便さ・アクセスの悪さが、かなり解消されるのではないかと期待しております。緑地においては、開花時期の異なる4種類の桜をはじめ多数の樹木を街路樹として植栽するため、自然を楽しめる憩いの場となってくれればと願っております。

本来であれば、記念イベントを開催し、同窓の諸先生方にもお集まりいただきたいところではありますが、新型コロナ禍であり、それは叶いません。付属病院のお近くにお越しの際には、是非お立ち寄りいただき、リニューアルした付属病院を感じていただければ幸いです。

（受付：2021年8月24日）

—グラビアー—

 β ブロッカーによるミクログリア抑制作用の報告

洲鎌 秀永 柿沼 由彦

日本医科大学 生体統御科学

Evidence of Beta-blocker, Propranolol, Inhibiting Microglial Activation, an Effect Specific to Microglial Cells, but Not to Astrocytes

Shuei Sugama and Yoshihiko Kakinuma

Department of Physiology, Nippon Medical School

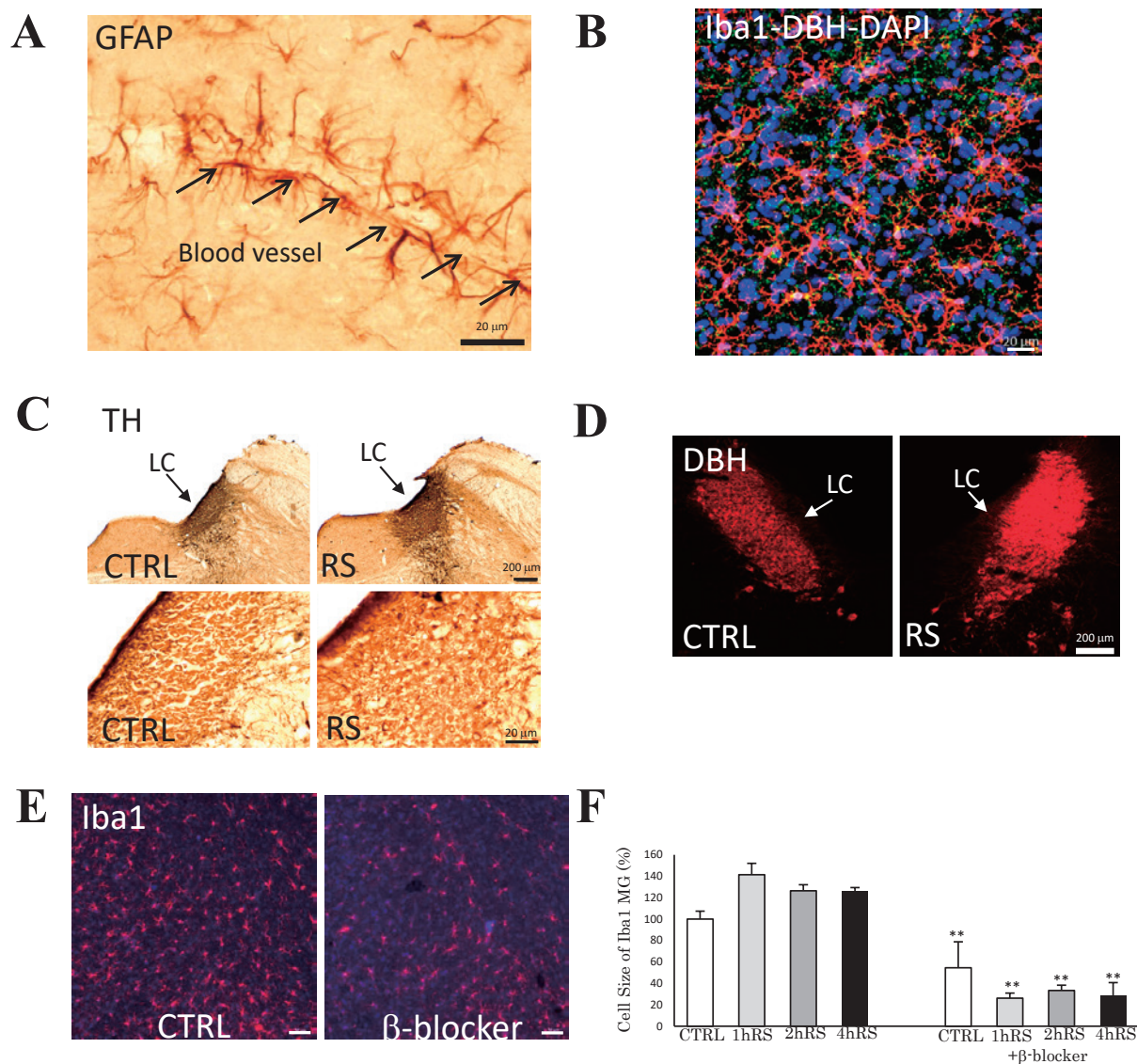


図 1

連絡先：洲鎌秀永 〒324-8501 栃木県大田原市金丸 2600-1 国際医療福祉大学基礎医学研究センター

E-mail: sugama@iuhw.ac.jp

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

脳には独特な防衛システムが存在する。血液脳関門 (Blood-Brain Barrier, 通称 BBB) である (図 1, A)。BBB を通過できない末梢免疫細胞に代わり、脳内ではアストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリアの非神経細胞が免疫活動を取り行っている (図 1, B)。ミクログリアは血液細胞や末梢免疫細胞と同じく中胚葉由来であり、末梢免疫細胞に一番近い細胞である。

ミクログリアはスペインの神経解剖学者 Del Rio-Hortega によって、1919 年、最初に確認された¹⁾。脳内細胞の約 10% に相当し、その形態的变化は驚くほどダイナミックである。ミクログリアは、非活性化状態では小さい細胞体、細長い突起を有するが、活性化してくると細胞体が肥大し、突起が太く短くなる。更に、活性化が進むと、アメーバ状を呈することもある。その活性化は、虚血 (Ischemia)、損傷 (Injury)、神経切断 (Axotomy)、有毒物質暴露 (Toxic substance) などによって引き起こされる。活性化したミクログリアは、IL-1 β 、IL-6、TNF α などの炎症性サイトカインを分泌し、神経細胞に障害的に作用する²⁾。

著者らは世界に先駆け、ストレス時にミクログリア活性化が生じることを報告した³⁾。その後、ミクログリアは様々な病態に関与することが明らかになってきた。うつ病、双

極性障害、自閉症、睡眠障害、高血圧、肥満、高血糖、脳卒中などで報告されており、ミクログリアがストレスによって様々な影響を受けることが示唆されている。

個体がストレスを受けると、視床下部-下垂体-副腎皮質の HPA 軸の活性化と共に、交感神経系の亢進が生じることは知られている。その際に、青斑核 (Locus coeruleus, LC) でのノルアドレナリン合成が亢進し (図 1, C と D)、脳内に広く分布した軸索突起を経由しミクログリアに対し β アドレナリン受容体 (β AR) を介しなんらかの制御を行っている。

著者らは、臨床の現場で降圧剤として用いられる β ブロッカーであるプロプラノロールのミクログリアへの作用を突きとめた。プロプラノロール (10mg/kg, 腹腔内注射) の投与によって、ミクログリア活性化の抑制効果を明らかにした⁴⁾ (図 1, E と F)。その作用はアストロサイトでは見られず、ミクログリアへの特異性が高かった。形態のみならず、炎症性サイトカインの抑制も見られた。これらの所見を受け、ノルアドレナリンがストレス応答時のミクログリア活性化を引き起こしていると考えている。更には、脳内リンパであるグリンパティック・システム (Glymphatic system) への関与も示唆されている⁵⁾。

図 1A GFAP 染色画像 (A)

ラットのコントロール状態 (CTRL) の視床下部周辺の染色像を示す。アストロサイトによる脳内血管の BBB を示す。

図 1B ラット (CTRL) 視床下部周辺での、Iba1 陽性ミクログリア (赤)、DBH 陽性 (緑) のノルアドレナリン神経の突起、および DAPI (青) を示す。

図 1C, D TH (C) と DBH (D) 免疫染色像

ラットの CTRL と 2 時間拘束ストレス状態 (RS) での TH (Tyrosine hydroxylase) と DBH (Dopamine

β -hydroxylase) 染色像を示す。拘束ストレスにより青斑核 (LC) での TH と DBH いずれも著しい増加を示す。脳内ノルアドレナリン合成の増加が示唆される。

図 1E ラットの CTRL に対比して β ブロッカー投与 (β -blocker) による Iba1 を示す。Scale bar = 50 μ m。

図 1F β ブロッカーによる Iba1 陽性のミクログリア形態の抑制を示す。 β ブロッカー非投与群と β ブロッカー投与群での比較において、それぞれ CTRL, 1hRS, 2hRS, 4hRS において有意差有り (** $p < 0.01$, $n = 4$)。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Del Rio-Hortega P: El 'tercer element' de los centros nerviosos. Poder fagocitario y movilidad de la microglia. Bol Soc Esp Biol Ano 1919; ix: 154-166.
2. Sugama S, Kakinuma Y: Noradrenaline as a key neurotransmitter in modulating microglial activation in stress response. Neurochem Int 2021; 143: 104943.
3. Sugama S, Fujita M, Hashimoto M, Conti B: Stress-induced morphological microglial activation in the rodent brain: involvement of interleukin-18. Neuroscience 2007; 146: 1388-1399.

4. Sugama S, Takenouchi T, Hashimoto M, Ohata H, Takenaka Y, Kakinuma Y: Stress-induced microglial activation occurs through β -adrenergic receptor: noradrenaline as a key neurotransmitter in microglial activation. J Neuroinflammation 2019; 16: 266.

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、非営利目的で、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。

— 綜 説 —

Intra-abdominal hypertension と abdominal compartment syndrome の
診断と治療

新井 正徳

日本医科大学付属病院救急診療科

Intra-abdominal hypertension for abdominal compartment syndrome

Masatoku Arai

Division of Emergency, General Medicine, Nippon Medical School Hospital

Abstract

Increased intra-abdominal pressure (IAP) results in intra-abdominal hypertension (IAH) and abdominal compartment syndrome (ACS). ACS is a condition that causes multiorgan disorders such as respiratory, circulatory, and renal function due to a rapid increase in IAP, and is fatal if decompression is not performed promptly. The main causes of acute elevation of IAP include intra-abdominal or retroperitoneal bleeding, intestinal or retroperitoneal edema, packing by damage control surgery, and ascites. Diagnosis is obtained by measuring intra-bladder pressure and the presence or absence of organ dysfunction, and treatment is appropriate fluid infusion, medical treatment to reduce IAP, surgical decompression and open abdomen management. Initially, most reports of ACS were on surgical diseases; however, in the ICU, it has been reported that IAH also occurs relatively frequently in medical diseases. In addition, IAP has been identified as a predictor of mortality and multiple organ dysfunction. The definition of IAH/ACS and clinical practice guidelines were published in 2006 and revised in 2013, and are currently recognized as important pathophysiological conditions mainly in the critical care. This section describes the history, definition, pathophysiology, diagnosis, and treatment of ACS.

(日本医科大学医学会雑誌 2021; 17: 172-181)

Key words: intra-abdominal pressure, intra-bladder pressure, intra-abdominal hypertension, abdominal compartment syndrome, open abdomen

はじめに

腹腔内圧 (intra-abdominal pressure : IAP) の上昇は, intra-abdominal hypertension (IAH) や abdominal compartment syndrome (ACS) を来す。

ACS は, 急激な IAP の上昇により, 呼吸, 循環, 腎障害などの多臓器障害を招き, 速やかに減圧が行われないと致死的となる病態である (図 1)。急性に起こる IAP 上昇の主な原因としては, 腹腔内あるいは後腹膜出血, 腸管あるいは後腹膜浮腫, damage control surgery による packing, 腹水の貯留などが挙げられ

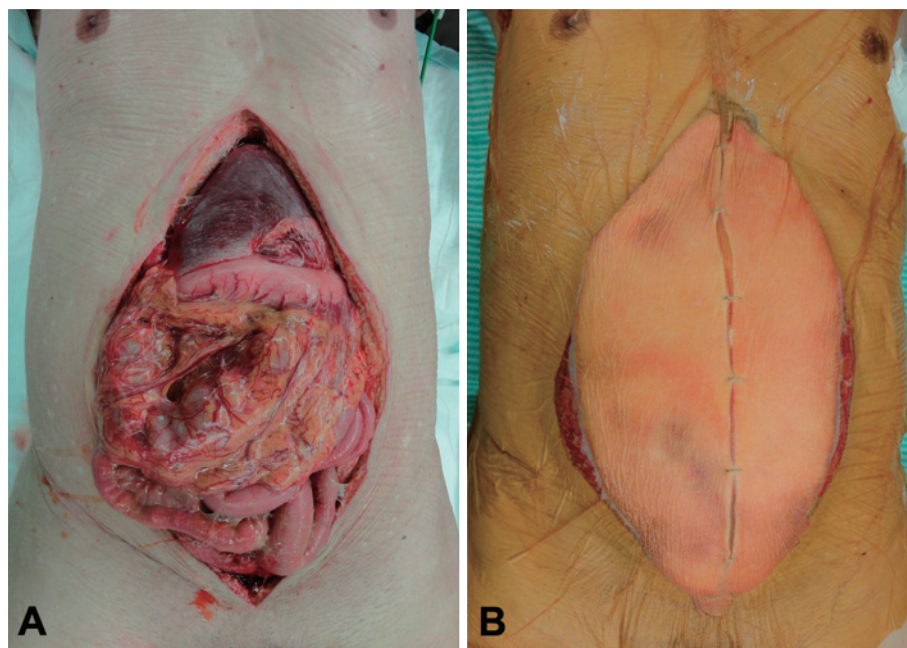


図1 abdominal compartment syndrome (ACS) 予防のため open abdomen management (OAM) を施行した症例

A：腹部大動脈瘤破裂による出血性ショックを来し，緊急手術を施行したが，術後著明な腸管および後腹膜浮腫を認め閉腹困難となった。

B：ACSを回避するために，術後 negative pressure wound therapy による OAM 管理とした。

る。診断は膀胱内圧 (intra-bladder pressure : IBP) の測定および新たに出現した臓器障害の有無によって得られ，治療は適切な輸液，内科的減圧手技，外科的減圧開腹術 (decompression) と open abdomen management (OAM) である¹²。当初は外科疾患における報告がほとんどであったが，ICUにおいては，内科疾患においても IAH は比較的頻繁に発生していることが報告されている²³。また，IAP は，死亡率や MOF の予後予測因子として特定されている³。2006年に，IAH/ACS の定義および診療ガイドラインが発表され¹，2013年にはその改訂がなされており²，現在，集中治療領域を中心に，重要な病態として認識されている。本項では，ACS の歴史，定義，病態，診断，治療について述べる。

1. ACS の歴史

腹腔内圧 (intra-abdominal pressure : IAP) の上昇が各臓器に及ぼす影響について，動物実験においては，およそ 150 年以上前から認識されており⁴，臨床的にもおよそ 100 年前に報告がなされている⁵。その後，広範な腹壁欠損をとまなう小児の臍帯ヘルニア⁶や腹腔鏡手術の発達により，麻酔科や産婦人科医を中

心に認識されるようになった⁷。そして，Richards ら⁸は，外傷や癌などの腹部外科手術後に，原因不明の乏尿・腎不全となった腹部膨満を伴う患者において，decompression によって症状が改善したことを報告した。1984 年 Kron ら⁹は，腹部大動脈瘤破裂 (ruptured abdominal aortic aneurysm : RAAA) の術後，腹部膨満と乏尿を来した症例に，初めて尿道カテーテルを用いて膀胱内圧 (IBP) を測定し，25 mmHg を超えた 11 例を報告した。そして，7 例において decompression により直ちに利尿と全身状態の改善を認め，保存的加療を行った 4 例は全例死亡したことを報告した。そして，1989 年に Fietsam ら¹⁰は，このような病態を “intra-abdominal compartment syndrome” と名付けた。

2. Damage control surgery と ACS

このように外傷，癌，RAAA における腹部外科手術後の報告により，本病態は，ACS と名付けられるに至ったわけであるが，ACS が最も急速に広く認識される契機となったのは，致死的な出血を伴う重篤な腹部外傷に取られた damage control surgery (DCS) と呼ばれる治療戦略に伴う ACS 報告例の急激な増加

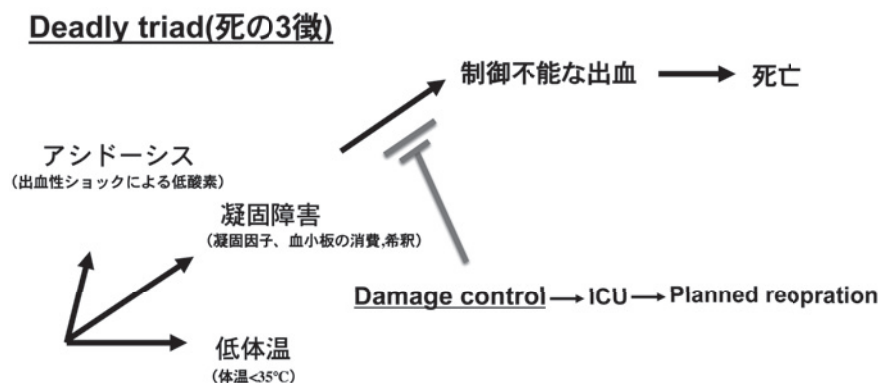


図2 deadly triad (死の3徴) と damage control surgery

Damage control surgery

First phase: abbreviated surgery

止血と腹腔内汚染のコントロールのために

- vascular control
- packing
- 損傷消化管の閉鎖(再建は行わない)
- 迅速な閉腹(Temporary abdominal closure: TAC)

Second phase: ICUにおける外科的集中治療

復温、凝固障害の是正、循環動態の安定化

Third phase: planned reoperation (definitive surgery)

止血の確認、消化管や血管の再建、定型的閉腹

図3 damage control surgery

に起因する¹¹.

重症外傷において、低体温、アシドーシス、凝固障害は、死の3徴 (deadly triad) と呼ばれる。これらは vicious cycle であり、遂には制御不能な出血から死に至る重要な因子である¹¹⁻¹³ (図2)。DCSはこれらを断ち切るための治療戦略であり、1993年に Rotondo¹²により名付けられた。abbreviated laparotomy あるいは staged laparotomy と呼ばれる初回手術においては、主要血管の結紮や一時的血管シャントの造設、また外科タオルを用いた packing による実質臓器損傷の出血コントロールおよび腸内容による腹腔内汚染の防止のみを行い、再建は行わず、迅速な閉腹を行う。その後、直ちに ICU に入室し全身状態を改善し、planned reoperation によって、血管、腸管などの再建や定型的閉腹を行う治療戦略である¹¹⁻¹³ (図3)。その起源は決して新しいものではなく、1908年に Pringle¹⁴によって、重篤な肝損傷において pringle

maneuver とともに出血のコントロールに用いられた perihepatic packing である¹⁴。この packing は、第2次世界大戦 (1939~1945 年) では多くの症例に行われたが、当時行われた手技は、肝裂傷部に直接ガーゼで圧迫を行う intra-hepatic packing であった。しかし、これにより再出血、肝内/肝周囲膿瘍、packing 周囲組織の壊死、fistula、腹膜炎など数多くの合併症が見られたことから、朝鮮、ベトナム戦争ではほとんど行われなくなり、多くの外科医は、これを行う外科医には skill が欠けているものと見なした^{11,13}。しかしながら、1981年 Feliciano¹⁵らは、肝縫合、肝動脈結紮術、肝切除などのあらゆる外科的止血によっても止血不能であった10例の肝損傷症例に対し、perihepatic packing を施行し9例を救命したことを報告した。この中にはアプローチ困難な肝後面下大静脈損傷も含まれ、これらの損傷にも有効であったことが報告され、再度注目されることとなった。この後、

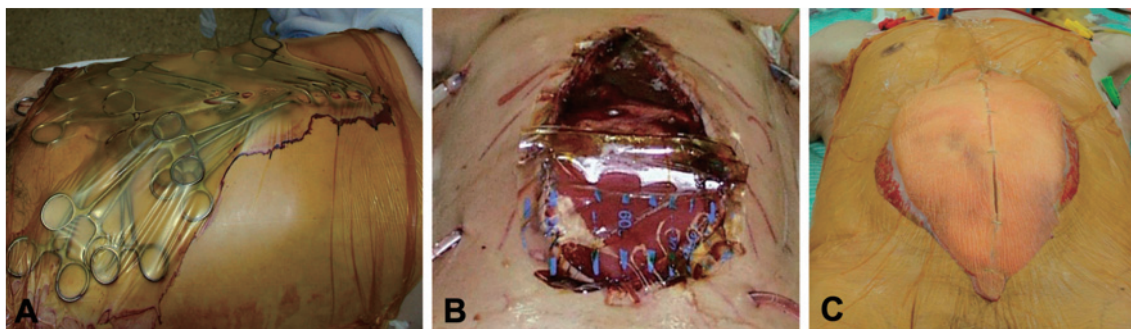


図4 temporary abdominal closure (TAC)

A : towel clips closure

B : silo closure

C : negative pressure wound therapy (NPWT)

Grade	IBP(mmHg)
I	12~15
II	16~20
III	21~25
IV	>25

図5 膀胱内圧 (intra-bladder pressure : IBP) による腹腔内圧の grading system^{1, 2}

後の ACS の原因は、過度な packing の他、腹腔内のタンポンナーデ効果による止血を期待した閉腹にあることが明らかとなり、現在では、IAH/ACS の定義および診療ガイドラインにおいて、生理学的消耗を伴う外傷の開腹術後は、ACS の予防のために OAM を施行することが推奨されている (GRADE 2D)²。

3. IAH/ACS の定義の統一

1983 年 Stone ら¹⁶は、肝損傷における経験を全ての腹部臓器に応用し、術中凝固障害を来した患者に腹部全体の packing による abdominal tamponade を施行し、ICU で蘇生し planned reoperation を施行する staged laparotomy を報告した。また、Feliciano ら¹⁷は、手術時間の短縮により、術後の合併症が減少し、生存率が改善するとの仮説のもと、300 例の gunshot 患者において abbreviated laparotomy を施行し、88.3% の生存率を示した。これらの治療戦略は、現在の DCS へと発展していった。これ以降、1998 年までには、1,000 例を超える DCS の報告がなされ、その生存率は約 50% であることが報告された¹⁸。しかしながら、DCS の症例が増加するにつれ、DCS 後に ACS を来す例が、数多く報告されるようになった^{19,20}。当時、初回手術では、タンポンナーデ効果による止血効果を期待し、towel clips closure (図 4A) や皮膚のみの連続縫合による迅速な閉腹法が施行されていたが、皮膚や筋膜を無理に閉鎖すると packing した外科タオルや腸管および腹壁の浮腫、腹腔内出血などにより、高率に ACS を来すことが認識されるようになった^{11,21}。1993 年 Morris ら²²は、DCS 後に 15% が ACS を来し、その死亡率は 62.5% に上ることを報告し、早期の decompression を推奨した。このように DCS

2000 年には DCS 後の ACS は広く認識されるようになり、この領域において、多くの研究がなされてきたが、IAH/ACS の定義だけでなく、膀胱内圧測定法および単位の表記法 (mmHg/H₂O)、grading system などが統一されていなかったため、混乱が生じており、研究結果の比較が困難な状況にあった。2004 年に IAH/ACS の研究、教育、予防、予後の改善などを目的に World Society of the Abdominal Compartment Syndrome (WSACS) が組織され、ヨーロッパ、アメリカ、オーストラリアの外科医や外傷外科医だけでなく、集中治療のスペシャリストが参集し、consensus conference が開催された¹。その内容が 2006 年に expert consensus definitions として報告された¹。2007 年には clinical practice guideline が発表され、2013 年に改訂され現在に至っている²。

このガイドラインにおいて、IAH は IAP ≥ 12 mmHg の場合であり、ACS は IAP > 20 mmHg で新たな臓器障害を認める場合と定義されており²、図 5 のような IAP による grading system が示されている¹²。また、以下のような用語の定義がなされている。

Primary IAH/ACS…手術や IVR を要する腹部骨盤領域の損傷や疾病に関連するもの

Secondary IAH/ACS…腹部骨盤領域と関連しない

腹壁コンプライアンスの低下	輸液/透過性亢進
腹部手術	ダメージコントロール手術
重症外傷	低体温
重症熱傷	アシドーシス
腹臥位	大量輸液負荷または輸液のプラスバランス
	大量輸血
腸内容の増加	APACHE-IIまたはSOFA scoreの上昇
胃の麻痺/胃膨満	
イレウス	その他
大腸偽閉塞	年齢
S状結腸軸捻転	凝固障害
	ベッドアップ
腹腔内容の増加	広範な腹壁瘢痕ヘルニアの修復
急性膵炎	人工呼吸管理
腹部膨満	肥満またはBMIの上昇
腹腔内出血/気腹 or 腹水	PEEP > 10
腹腔内感染/膿瘍	肺炎
腹腔内/後腹膜腫瘍	腹膜炎
腹腔鏡による気腹	敗血症
肝不全/肝硬変に伴う腹水	ショックまたは血圧低下
腹膜透析	

図6 IAH (intra-abdominal hypertension)/ACS (abdominal compartment syndrome) のリスクファクター²

もの（大量輸液，熱傷，敗血症，胸部損傷など）

Recurrent IAH / ACS … Primary や Secondary IAH/ACS などに手術や処置を施行したのちに再発するもの。

4. IAH/ACS のリスクファクターと頻度

IAH/ACS のリスクファクターを図6に示すが²，外科疾患のみならず内科疾患でも発生することが示され，多岐の疾患・病態に及んでいることが示される。そのため，外科医だけでなく，内科医も本病態について認識しておくことが必要と考えられる。

IAH/ACS の頻度は，疾患や病態によって異なるが，ここでは，特にハイリスクと認識されている疾患/病態について解説する。

外傷における頻度

外傷においては，Morris ら²²により，107 例の staged laparotomy の retrospective study において，15% が ACS を来したことが報告されている。2003 年 Balogh ら²³は，188 例の体幹部外傷における prospective observational study において，14% が ACS を来したことを報告している。また，Ivatury らは，70 例の腹部穿通外傷において IAH の頻度は 32.9% であり，一期的に fascial closure を行った 25 例と予防的に mesh closure で OAM を行った 45 例では IAH の頻度は，それぞれ 52% と 22.2% であり，OAM で有意に低い

($p=0.012$) ことを報告した。さらに，胃粘膜 pH_i をガイドに decompression を施行した結果，ACS 症例を来した症例は 2 例 (2.9%) のみであった²⁴。これ以降は DCS の初回術後は，皮膚や筋膜を無理に閉鎖せず，OAM による管理が行われるようになり，外傷における ACS の頻度は低下しているものと推測される。

RAAA における頻度

RAAA は，ACS が認識されるに至った疾患である。経時的に術後の IAP をモニターした場合，open repair では約半数が IAP > 20 mmHg となると言われている²⁵。また，Open repair では 30%，EVAR でも 20% が ACS を来すことが報告されている^{26,27}。ACS を来した場合，死亡率は 46～80% と効率であり，予後不良である²⁸。そのため人工血管置換後ではあるが，予防的 OAM の有用性が示唆されている²⁹。

急性膵炎における頻度

急性膵炎の場合，大量輸液による後腹膜の浮腫，腹水貯留，イレウスなどが主な原因である。De Waele ら³⁰の Review においては，重症急性膵炎の IAH の発生率は 60～80% であり，ACS は 27% の発生率であったことが示されている。また，ACS を来した場合，死亡率は 50～75% と高率であることが報告されている。Jaipuria ら³¹による 1985～2015 年の systematic review において，IAH は重症急性膵炎においては

50%に発生し、急性膵炎においても17%に発生することが報告されている。また、重症膵炎の場合、ACSは15%に発生し、膵炎発症から3~5日目で起こることが報告されている。

大量輸液を要する病態における頻度

大量輸液を要する病態は、secondary IAH/ACSの最も主要な病因である（出血、熱傷、敗血症、膵炎など）。

20%以上の広範囲熱傷症例（BSA：22~80%）では、10例中7例にIAHを認めた。うち熱傷面積80%以上の2例がACSとなりdecompressionが施行されていた³²。

Cardiac surgeryもIAHの頻度は高く、69例中22例（31%）においてIAHを認め、人工心肺を施行した患者において、輸液バランスがIAHと関連したことが報告されている³³。

大量輸液によるIAH/ACSを単施設によるprospective observational studyで検討した報告では、内科系ICUにおいて24時間で5L以上の輸液のプラスバランスを認めた症例40例中34例（85%）がIAHとなり、10例（25%）がACSを来したことが報告されている³⁴。

5. IAH/ACSの病態

IAPの上昇は、直接的あるいは間接的な臓器の圧迫を介して、心血管系、呼吸器系、腎の臓器障害を惹起するだけでなく、脳、肝、腸管、腹壁の虚血や深部静脈血栓形成などの原因となり、全身の臓器に影響を与えることになる⁴。IAPの上昇により、腹腔内臓器や血管は圧迫され、臓器灌流が低下し、肝機能、腎機能障害を来す⁴。また、ブタを用いた実験においては、IAP 20 mmHgでは、上腸間膜動脈の血流は73%に低下し、IAP 30 mmHgでは48%まで低下することが示されている³⁵。ACSにhypovolemiaや出血が加わった場合には、さらに腸管血流は低下することが示されている³⁶。他の臓器障害が、decompressionによるIAPの低下によって可逆性であるのに対し、このように、ACSにnon-occlusive mesenteric ischemia (NOMI)を合併し、腸管壊死を来した場合、不可逆性の変化であるため、予後は極めて不良となることが報告されている^{4,35,36}。また、腹壁の血流低下は、開腹創の感染や壊死性筋膜炎を合併し、下肢静脈灌流の低下は下肢深部静脈血栓を形成し、肺塞栓のリスクを増加させることが報告されている⁴。

一方、IAPの上昇により、下大静脈の圧迫による静脈灌流の低下、横隔膜の挙上と心臓の圧排による心室コンプライアンスの低下や後負荷の上昇を来し、心拍出量は低下する。しかしながら、スワンガンツ・カテーテルなどで中心静脈圧や肺動脈楔入圧を測定した場合、hypovolemiaにも関わらず、胸腔内圧が上昇しているため、これらは高値となり心不全と誤ることがあり、評価が困難となる。肺は、横隔膜の挙上による圧排により、気道内圧は上昇し、無気肺、肺コンプライアンスの低下、換気/血流比不均衡を来し、PaCO₂の上昇およびP/F ratioの低下が起こる。さらに、胸腔内圧の上昇は、脳静脈還流の低下と脳圧の亢進を招き、二次性脳損傷の原因となる⁴。

6. IAP 測定の必要性

IAPの測定はIAH/ACSの診断に必要であるが、腹部膨満や腹壁緊張などの視診や触診による身体所見の評価だけでIAP上昇の判断は可能であろうか？ Sugrueら³⁷による110人の腹部手術後のICU入室患者に行われたprospective observational studyにおいては、sensitivity 60.9%, specificity 80.5%, positive predictive value 45.2%, negative predictive value 88.6%であり、身体所見のみでIAPを予測するのは、感度および陽性的中率が低く、不正確であることが示されている。また、IAH/ACSの診療ガイドラインにおいては、これらのリスクファクターがある場合、IAPの測定を行うことが推奨されており、この場合プロトコル化されたモニターとそれによる処置が推奨されている。さらに、IAHの継続を回避する努力やプロトコルを実施することが推奨されている（いずれもGRADE 1C）²。

7. IAPの測定法

直接法と間接法

IAPの測定法には、直接法と間接法がある。直説法には、腹腔鏡手術での持続モニターや腹腔内にカテーテルを挿入し測定する方法がある。これらは正確ではあるが侵襲的である。間接法は、他の臓器を測定部位として、間接的に測定する方法であり、胃、直腸、下大静脈、膀胱が選択される。直腸を除けば、動物実験において直接法のIAPとある程度の相関が認められている³⁸。

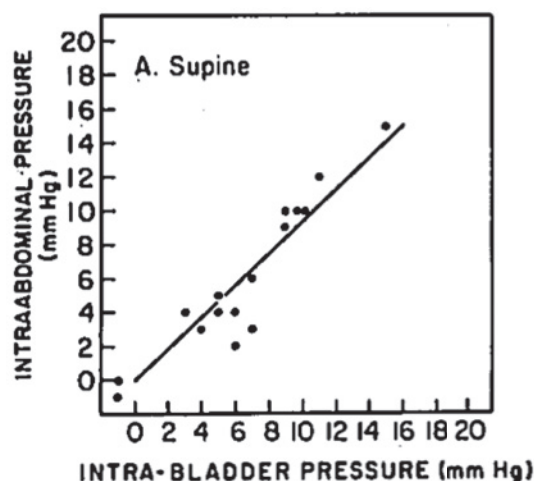


図7 膀胱内圧 (intra-bladder pressure) と腹腔内圧 (intra-abdominal pressure) の関係³⁷⁾

膀胱内圧 (intra-bladder pressure : IBP)

1984年 Kron ら⁹⁾は, RAAA の症例において, 尿道カテーテルを用いて初めて膀胱内圧の測定を行った。動物実験 (イヌ) で5~70 mmHg の範囲で直接法による腹腔内圧と相関を認め³⁸⁾, ヒトにおいても IBP ≒ IAP であることが示されている (図7)³⁹⁾。その簡便性, 非侵襲性のために, 現在 gold standard である。ただし, 神経因性膀胱や拘縮した膀胱, また膀胱損傷や骨盤骨折による後腹膜血腫による圧迫がある場合は正確ではない。以下に manometer (図8A, B) と transducer (図8C) を用いた具体的な測定法を示す。

IBP の測定法

1. 尿を吸引し, 排尿ドレーンをクランプする (図8A)。
2. 18 G の留置針をバルーンポートより遠位に刺入する (図8A)。
3. 延長チューブを付けた三方活栓を接続する (図8A)。
4. 膀胱内に 25 mL の滅菌生理食塩水を注入する (図8A)。
5. 腋窩中央線レベルを 0 とする。
6. 仰臥位で腹部の筋収縮がない状態で呼気終末に測定する (図8B)。
7. IAP は mmHg で表記する。 (mmHg=cmH₂O/1.36)
8. 留置針は抜去し, クランプを解除する。
9. 25 mL を尿量から差引いておく。
10. C に示すように, 3 way の尿道カテーテルの場合, transducer を接続し測定可能である⁴⁰⁾ (図8C)。

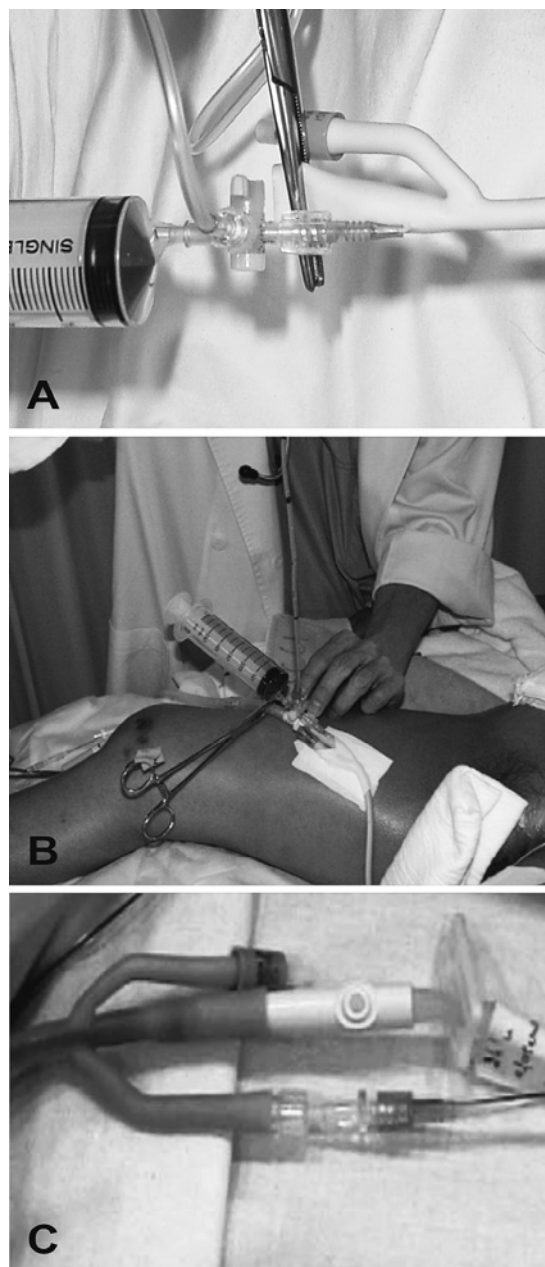


図8 manometer と transducer を用いた具体的な膀胱内圧測定法。

A : 尿を吸引し, 排尿ドレーンをクランプし, 18 G の留置針をバルーンポートより遠位に刺入する。延長チューブを付けた三方活栓を接続し, 膀胱内に 25 mL の滅菌生理食塩水を注入する²⁾。
B : 腋窩中央線レベルを 0 とし, 仰臥位で腹部の筋収縮がない状態で呼気終末に測定する²⁾。
C : 3 way の尿道カテーテルを用い, transducer を接続し測定可能である³⁸⁾。

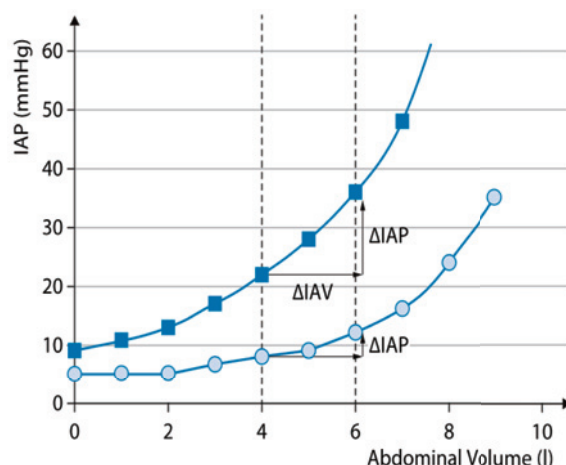
8. IAH/ACS の治療

IAH/ACS の診療ガイドラインにおいては, IAP ≥ 12 mmHg で IAH と診断された場合, IAP を下げる

1. Improve abdominal wall compliance	
Sedation and analgesia	
Neuromuscular blockade	
Avoid head of bed >30 degrees	
	GRADE 2D
2. Evacuate intra-luminal contents	
Nasogastric decompression	
Rectal decompression	
	GRADE 1D
Gastro-/colo-prokinetic agents	
	GRADE 2D
3. Evacuate abdominal fluid collections	
Paracentesis	
Percutaneous drainage	
	GRADE 2C
	GRADE 2D
4. Correct positive fluid balance	
Avoid excessive fluid resuscitation	
Diuretics	
Colloids/ hypertonic fluids	
Hemodialysis/ ultrafiltration	
	GRADE 2C
	NO RECOMMENDATION

図9 IAPを下げる内科的治療²

内科的治療を開始する²。これらは decompression を施行する前に試みるべき処置である (図9)。過度な輸液を避けるとともに、臓器灌流を改善させるよう留意しつつ行う (GRADE 1C)。そして、臓器障害の発生に注意しつつ、少なくとも4時間ごとのIAPのモニタリングを行う (GRADE 1C)²。しかしながら、IAPと腹腔内容積との関係は、15 mmHg以下では直線的であるが、これを越えると指数関数的に上昇し、少量の容積増加でも急速に上昇することが示されており⁴¹ (図10)、15 mmHgを越えた場合には、さらに頻回の測定が必要となり、ACSを来した場合は、タイミングを逸することのない decompression が推奨されている (GRADE 1D)²。1984年 Kron ら⁹が報告したように、減圧直後、直ちに利尿や気道内圧の低下など全身状態の改善を認めることが多いが^{9,22}、減圧直後に急激な血管抵抗の減弱^{22,42}や虚血再灌流による嫌気性代謝物質の影響^{22,43}などにより decompression 直後に心停止となることが報告されており^{22,43,44}、バイタルサインのモニタリング下に徐々に減圧を行うことが重要である。また、Morris ら²²は、開腹に先立ち、予防的な輸液負荷や昇圧剤の投与を勧めている。decompression 後は、OAMによって腹部を開放した状態での管理を行うことになる^{2,45}。OAMには、腹腔内臓器の保護のために Temporary abdominal closure (TAC) が必要である^{2,45}。TACには、初期に行われた silo closure (IVH バッグを腹部に装着) (図4B)や近年標準的となっている陰圧閉鎖療法 (negative pressure wound therapy : NPWT) (図4C)などが施行されている。OAMを施行した場合、7日以内に定型的閉腹がなされなければ、腹壁の側方退縮や腹壁と腸管の癒着などが起こり閉腹は困難となる^{45,46}。

図10 腹腔内圧 (intra-abdominal pressure : IAP) と腹腔内容積の関係³⁹

Entero-atmospheric fistulaeや膿瘍形成、広範な腹壁癒着ヘルニアは、重篤なOAMの合併症である。選択されるTACの方法により、最終的な閉腹成績やこれらの合併症のリスクが異なり、患者の転帰に深く関与することが知られている^{2,45,46}。

9. ACSの問題点

ICUにおけるIAH/ACSの頻度：6カ国13カ所のICUで行われた多施設共同前向き研究において⁴⁷、平均IAPは9.8 mmHg (± 4.7 SD)と高値であった。IAHの発生率は58.8%と高く、外科系疾患よりも内科系疾患で多く見られ (59% vs 41%)、ACSの発生率は8.2%であった。IAHの特定のリスクファクターは、BMI以外は認められなかったため、ICUにおいては、IAPをルーチンに測定する必要があることが示唆された⁴⁷。IAH/ACSは、このように以前から大幅な過小評価の可能性が示されていたが、現在、ICUにおいて一般的に発生していると認識されている。また、外科系疾患だけでなく内科系疾患でも多く発生していることが報告され、さらに広く認識される必要があると考えられる。IAH/ACSは、集中治療を受ける患者の死亡の予測因子としても特定されており、ICUの患者の原因不明の多臓器不全の発症に主要な役割を果たしている可能性が示されている³。IAHを来した場合、早期診断が重要である。しかし、内科的減圧処置に抵抗性の場合には、タイミングを逸することのない decompression と、その後のOAM管理を要し、さらに、OAMの合併症を避けるために早期の定型的閉腹が必要となるため、これらの治療経験を持つ外科医あるいは救急医に早期に介入を依頼することが最も重要

である。

結 語

IAHは様々な臓器に障害を及ぼし、致死的なACSへと移行する注意すべき病態である。歴史的には重篤な外傷におけるDCS後に多発し、広く認識されるに至った。ICUにおいてIAH/ACSは比較的高い頻度で認められることが報告されている。これらは内科疾患で起こることも多く、大量輸液が主要な原因であるSecondary IAH/ACSが多いことが示されている。現状ではこれを扱う集中治療医に、IAH/ACSは十分認知されているとは言えない。近年WSACSから診断・治療のガイドラインが出され、早期診断・治療のために、IAH/ACSのリスクファクターを有する患者においてIBP測定のルーティン化が推奨されている。IAHと診断されれば、継続的なIBPのモニタリングとIAPの低下を目指し、非侵襲的処置を開始する。これに反応しない場合には外科的decompressionが推奨されている。外傷におけるDamage control後のACS症例は予防的OAMにより減少しているが、今後は、ICUにおけるsecondary IAH/ACSの早期診断、治療および予後の改善が課題である。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, et al: Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1722-1732.
2. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, et al: Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 2013 Jul; 39: 1190-1206.
3. Vidal MG, Ruiz Weissner J, Gonzalez F, et al: Incidence and clinical effects of intra-abdominal hypertension in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36: 1823-1831.
4. Cheatham ML: Abdominal Compartment Syndrome: pathophysiology and definitions. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2009; 17: 10.
5. Thorington JM, Schmidt CF: A study of urinary output and blood pressure changes resulting in experimental ascites. *Am J Med Sci* 1923; 165: 880-886.
6. Gross RE: A new method for surgical treatment of large omphaloceles. *Surgery* 1948; 24: 277-292.
7. Söderberg G, Westin B: Transmission of rapid pressure increase from the peritoneal cavity to the bladder. *Scand J Urol Nephrol* 1970; 4: 155-156.
8. Richards WO, Scovill W, Shin B, Reed W: Acute renal failure associated with increased intra-abdominal pressure. *Ann Surg* 1983; 197: 183-187.
9. Kron IL, Harman PK, Nolan SP: The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg* 1984; 199: 28-30.
10. Fietsam R Jr, Villalba M, Glover JL, Clark K: Intra-abdominal compartment syndrome as a complication of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Am Surg* 1989; 55: 396-402.
11. Roberts DJ, Ball CG, Feliciano DV, et al: History of the Innovation of Damage Control for Management of Trauma Patients: 1902-2016. *Ann Surg* 2017; 265: 1034-1044.
12. Rotondo MF, Schwab CW, McGonigal MD, et al: 'Damage control': an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma* 1993; 35: 375-382.
13. Moore EE: Staged laparotomy for the hypothermia, acidosis, and coagulopathy syndrome. *Am J Surg* 1996; 172: 405-410.
14. Pringle JH: Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. *Ann Surg* 1908; 48: 541-549.
15. Feliciano DV, Mattox KL, Jordan GL Jr: Intra-abdominal packing for control of hepatic hemorrhage: a reappraisal. *J Trauma* 1981; 21: 285-290.
16. Stone HH, Strom PR, Mullins RJ: Management of the major coagulopathy with onset during laparotomy. *Ann Surg* 1983; 197: 532-535.
17. Feliciano DV, Burch JM, Spjut-Patrinely V, Mattox KL, Jordan GL Jr: Abdominal gunshot wounds. An urban trauma center's experience with 300 consecutive patients. *Ann Surg* 1988; 208: 362-370.
18. Shapiro MB, Jenkins DH, Schwab CW, Rotondo MF: Damage control: a collective review. *J Trauma* 2000; 49: 969-978.
19. Burch JM, Moore EE, Moore FA, Franciose R: The abdominal compartment syndrome. *Surg Clin North Am* 1996; 76: 833-1142.
20. Balogh ZJ, Lumsdaine W, Moore EE, Moore FA: Postinjury abdominal syndrome: from recognition to prevention. *Lancet* 2014; 384: 1466-1475.
21. Meldrum DR, Moore FA, Moore EE, et al: Prospective characterization and selective management of the abdominal compartment syndrome. *Am J Surg* 1997; 174: 667-672.
22. Morris JA Jr, Eddy VA, Blinman TA, Rutherford EJ, Sharp KW: The staged celiotomy for trauma. Issues in unpacking and reconstruction. *Ann Surg* 1993; 217: 576-584.
23. Balogh Z, McKinley BA, Holcomb JB, et al: Both primary and secondary abdominal compartment syndrome can be predicted early and are harbingers of multiple organ failure. *J Trauma* 2003; 54: 848-859.
24. Ivatury RR, Porter JM, Simon RJ, et al: Intra-abdominal hypertension after life-threatening penetrating abdominal trauma: prophylaxis, incidence, and clinical relevance to gastric mucosal pH and abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 1998; 44: 1016-1021.
25. Björck M: Management of the tense abdomen or

- difficult abdominal closure after operation for ruptured abdominal aortic aneurysms. *Semin Vasc Surg* 2012; 25: 35-38.
26. Rubinstein C, Bietz G, Davenport DI, Winkler M, Endean ED: Abdominal compartment syndrome associated with endovascular and open repair of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2015; 6: 648-654.
 27. Karkos C, Menexes G, Patelis N, Kalogirou T, Giagtzidis I, Harkin D: A systematic review and meta-analysis of abdominal compartment syndrome after endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2014; 59: 829-842.
 28. Acosta S, Wanhainen A, Björck M: Temporary Abdominal Closure After Abdominal Aortic Aneurysm Repair: A Systematic Review of Contemporary Observational Studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 51: 371-378.
 29. Acosta S, Seternes A, Venermo M, et al.: Open abdomen therapy with vacuum and mesh mediated fascial traction after aortic repair: an International multicentre study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017; 54: 697-705.
 30. De Waele JJ, Leppäniemi AK: Intra-abdominal hypertension in acute pancreatitis. *J Surg* 2009; 33: 1128-1133.
 31. Jaipuria J, Bhandari V, Chawla AS, Singh M: Intra-abdominal pressure: Time ripe to revise management guidelines of acute pancreatitis? *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016; 7: 186-198.
 32. Ivy ME, Atweh NA, Palmer J, et al.: Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in burn patients. *J Trauma* 2000; 49: 387-391.
 33. Dalfino L, Siculo A, Paparella D, et al.: Intra-abdominal hypertension in cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 17: 644-651.
 34. Daugherty EL, Liang H, Taichman D, Hansen-Flaschen J, Fuchs BD: Abdominal compartment syndrome is common in medical intensive care unit patients receiving large-volume resuscitation. *J Intensive Care Med* 2007; 22: 294-299.
 35. Diebel LN, Dulchavsky SA, Wilson RF: Effect of increased intra-abdominal pressure on mesenteric arterial and intestinal mucosal blood flow. *J Trauma* 1992; 33: 45-48.
 36. Friedlander MH, Simon RJ, Ivatury R, DiRaimo R, Machiedo GW: Effect of hemorrhage on superior mesenteric artery flow during increased intra-abdominal pressures. *J Trauma* 1998; 45: 433-489.
 37. Sugrue M, Bauman A, Jones F, et al.: Clinical examination is an inaccurate predictor of intraabdominal pressure. *World J Surg* 2002; 26: 1428-1431.
 38. Saggi BH, Sugerman HJ, Ivatury RR, Bloomfield GL: Abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 1998; 45: 597-609.
 39. Iberti TJ, Lieber CE, Benjamin E: Determination of intra-abdominal pressure using a transurethral bladder catheter: clinical validation of the technique. *Anesthesiology* 1989; 70: 47-50.
 40. Malbrain ML: Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. *Intensive Care Med* 2004; 30: 357-371.
 41. Malbrain ML, Peeters Y, Wise R: The neglected role of abdominal compliance in organ-organ interactions. *Crit Care* 2016; 20: 67.
 42. Shelly MP, Robinson AA, Hesford JW, Park GR: Haemodynamic effects following surgical release of increased intra-abdominal pressure. *Br J Anaesth* 1987; 59: 800-805.
 43. Cullen DJ, Coyle JP, Teplick R, Long MC: Cardiovascular, pulmonary, and renal effects of massively increased intra-abdominal pressure in critically ill patients. *Crit Care Med* 1989; 17: 118-121.
 44. Blaser AR, Björck M, De Keulenaer B, Regli A: Abdominal compliance: A bench-to-bedside review. *J Trauma Acute Care Surg* 2015; 78: 1044-1053.
 45. Regner JL, Kobayashi L, Coimbra R: Surgical strategies for management of the open abdomen. *World J Surg* 2011; 36: 497-510.
 46. Arai M, Kim S, Ishii H, et al.: The long-term outcomes of early abdominal wall reconstruction by bilateral anterior rectus abdominis sheath turnover flap method in critically ill patients requiring open abdomen. *World J Emerg Surg* 2018; 13: 39.
 47. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, et al.: Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study. *Intensive Care Med* 2004; 30: 822-829.

(受付 : 2021 年 5 月 30 日)

(受理 : 2021 年 8 月 5 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—

ネフローゼ症候群再発時に深部静脈血栓症を併発した1例

田辺雄次郎 柳原 剛 吉田 圭志 板橋 寿和 伊藤 保彦

日本医科大学付属病院小児科

A Case of Venous Thrombosis at the Time of Recurrence of Nephrotic Syndrome

Yujiro Tanabe, Tsuyoshi Yanagihara, Keishi Yoshida,

Toshikazu Itabashi and Yasuhiko Itoh

Departments of Pediatrics, Nippon Medical School

Abstract

Nephrotic syndrome is known to cause hypercoagulation due to various factors. Steroid therapy is considered the main treatment for nephrotic syndrome. However, this can increase the risk of developing venous thromboembolism, prompting caution in its use. Here, we report a case of venous thromboembolism in a 13-year-old girl with acute renal failure. This developed during catheter insertion into the right internal jugular vein for hemodialysis. We initiated direct oral anticoagulant therapy. Ultrasound was used to monitor the jugular vein. Throughout the course of treatment, the venous thrombosis gradually disappeared. This study highlights the importance of considering prophylactic anticoagulant therapy in patients with nephrotic syndrome who have an increased risk of venous thromboembolism during central venous catheter placement.

(日本医科大学医学会雑誌 2021; 17: 182-185)

Key words: nephrotic syndrome, venous thromboembolism, direct oral anticoagulant, acute renal failure

緒言

ネフローゼ症候群 (Nephrotic syndrome : NS) は様々な要因から過凝固な状態に傾くことが多く、適切に予防することや早期発見早期治療を行うことが求められる。その原因として、尿中への蛋白喪失による血管内脱水やフィブリノーゲンなどの凝固系因子の増加、アンチトロンビン III の低下、コレステロール高値などが挙げられる^{1,2}。また寛解導入療法はいまだにステロイドが中心であり、ステロイドによる凝固能亢

進も影響する³。浮腫によって末梢ラインの確保が困難となり中心静脈カテーテルを使用することや透析を必要とする症例では緊急時ブラッドアクセス留置用カテーテルを挿入することもあり、異物挿入によって血栓傾向が惹起されることも考えられる⁴。

今回われわれは、NS 再発時に急性腎不全となり、透析を行うために緊急時ブラッドアクセス留置用カテーテルを右内頸静脈より挿入したことで右内頸静脈に静脈血栓症 (Venous thromboembolism : VTE) を発症した症例を経験したので文献的考察を含めて報告する。

Correspondence to Yujiro Tanabe, Departments of Pediatrics, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: y-tanabe@nms.ac.jp

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

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	15,000 / μ L	T-Cho	343 mg/dL	IgG	655 mg/dL
Neut	93.5 %	LDL-C	247 mg/dL	IgA	187 mg/dL
RBC	4,470,000 / μ L	TG	135 mg/dL	IgM	200 mg/dL
Hb	12.9 g/dL	Na	129 mEq/L	IgE	712 IU/mL
Hct	36.9 %	K	6.4 mEq/L	C3	94 mg/dL
Plt	244,000 / μ L	Cl	96 mEq/L	C4	23 mg/dL
AST	17 IU/L	Ca	8 mg/dL	CH50	34 U
ALT	10 IU/L	P	6.8 mg/dL	ferritin	68.9 ng/mL
LDH	231 IU/L	CRP	0.03 mg/dL	ANA	40×
CK	46 IU/L	Glu	114 mg/dL	MPO-ANCA	<0.5 IU/mL
T-Bil	0.27 mg/dL	NT-proBNP	2,641 pg/mL	PR3-ANCA	<0.5 IU/mL
AMY	70 mg/dL			p β 2-MG	6.1 mg/L
TP	4.9 g/dL	PT/INR	0.96	Cystatin C	3.34 mg/L
Alb	2.3 g/dL	APTT	28.8 sec		
UA	10.4 mg/dL	Fib	389 mg/dL	Protein S activity	87.2 %
BUN	76 mg/dL	D-dimer	0.8 μ g/mL	Protein C activity	242 %
Cre	3.63 mg/dL	pFDP	2.1 μ g/mL	Lupus anticoagulant	1.1
				aCL-IgG	9 U/mL
				anti- β 2GP1	<1.3 U/mL

症 例

13 歳，女児。

主訴：浮腫，蛋白尿。

既往歴：3 年前よりステロイド感受性ネフローゼ症候群を発症し，過去 2 回の再発歴がある。

家族歴：父が片腎萎縮を認めるが原因は不明である。

現病歴：当院へ転院する 2 週間前より浮腫が出現した。4 日前に前医を受診し，NS 再発の判断で前医にて入院加療を開始した。前医入院時は安静と元々寛解維持目的に使用していたシクロスポリン (Cyclosporine : CyA) の内服を継続したが尿蛋白は改善せず，徐々に尿量の低下を認めた。CyA による薬剤性腎障害を考慮し，2 日前から CyA を中止しステロイド点滴静注を開始した。また血管内脱水による腎前性腎不全も考慮しアルブミンを投与したが，十分な利尿は得られなかった。1 日前には利尿薬を使用した尿量を維持できず，腎機能が増悪し透析目的に当科へ転院搬送した。

入院時現症：身長 158 cm，体重 50.4 kg (2 週間前より 5.4 kg 増)。体温 36.8℃，心拍数 84/min 整，血圧 118/78 mmHg，呼吸数 18/min。両側眼瞼浮腫著明。咽頭発赤なし。頸部リンパ節は腫脹せず。胸部聴診上，肺音清，心音整，雑音なし。腹部は膨隆，軟。腸蠕動音は軽度減弱あり。波動を触れた。腹痛なし。皮疹なし。両下腿に著明な浮腫あり。末梢循環は良好。

入院時検査所見 (Table 1)：血液検査では，血清アルブミン低値，高コレステロール血症を認め，尿酸窒素高値，クレアチニン高値，シスタチン C 高値，尿酸高値を認め，高カリウム血症，低ナトリウム血症を呈し腎機能障害を認めた。補体価の低下は認めず，抗核抗体は陰性であり，抗リン脂質抗体も陰性であった。プロテイン S 活性やプロテイン C 活性に異常は認めなかった。尿検査では，定性で蛋白 (4+)，潜血 (3+) であり，異常円柱は認めなかった。

入院後経過：NS，急性腎不全と診断し，ステロイド投与を継続し，入院初日に右内頸静脈から緊急時ブラッドアクセス留置用カテーテル挿入を行い，透析を行なった。緊急時ブラッドアクセス留置用カテーテルは GentleCath ブラッドアクセスカテーテル高度傾斜タイプダブルルーメン 12 Fr を用い，13 cm 固定した。透析実施後より頭痛は認めたが解熱鎮痛薬で適宜対応した。尿量が確保出来るまで 1 週間を要し，計 4 回の透析を行なった。透析 3 回目から透析中に時折脱血不良になり，首の位置を調整しながら対応をしたが透析は実施可能であり経過観察した。入院 7 日目に尿量が増加傾向に転じたため腎生検を実施した。血腫は少量であり腹痛なども認めず経過した。腎生検終了し，尿量回復とともに腎機能の改善も認め緊急時ブラッドアクセス留置用カテーテルを抜去した。緊急時ブラッドアクセス留置用カテーテル抜去前より右腕の腫脹を認め，抜去後も増強したため VTE の発生を考慮し頸部超音波検査を実施した。右内頸静脈に血栓が充満し完全閉塞していたため入院 12 日目から抗凝固



Fig. 1 Before anticoagulant therapy

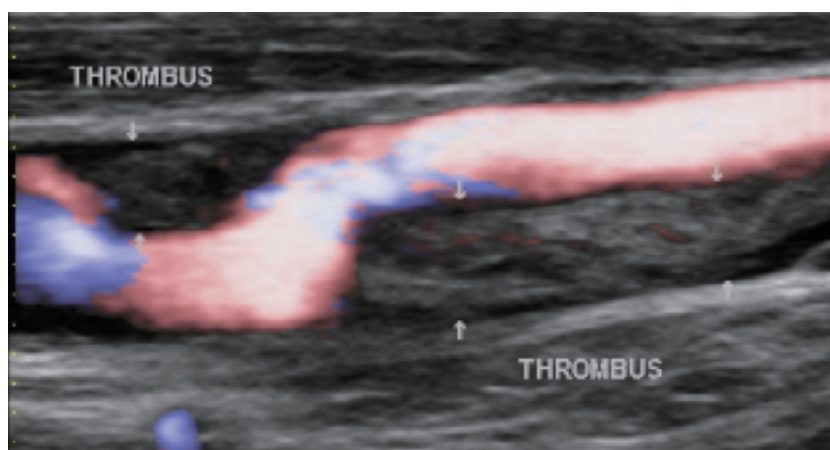


Fig. 2 2 weeks after anticoagulant therapy start

療法としてエドキサバントシル酸塩を開始した (Fig. 1). 抗凝固療法開始後2週間程から徐々に血流が確認出来るようになり、右腕の浮腫は消失した。抗凝固療法開始後2週間の時点でNSの治療としてCyAを導入するため、薬物相互作用を考慮してエドキサバントシル酸塩からアピキサバンへ変更した。抗凝固療法開始後4週間目には壁在血栓は残存していたものの血流鬱滞は消失した。その後も定期的に頸部超音波検査にて評価を行なったが壁在血栓も含めて血栓は消失し、入院63日目に退院した (Fig. 2)。入院外来治療含めて計3カ月間抗凝固療法を継続した。その後は抗凝固療法を終了したが、現在のところVTEの再燃は認めていない。

NSの治療としては、ステロイドパルス療法 (1 g/日、3日間) を計3クール実施した。腎生検の結果が巣状分節性糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis : FSGS cellular variant) であり、後療法としてステロイド投与とともにCyA内服も開

始した。尿蛋白の改善は認めたが不完全寛解にも至らなかったため入院58日目にリツキシマブを投与した。リツキシマブ使用後から徐々に尿蛋白は改善したため入院63日目に退院した。3カ月後には尿蛋白は陰性化し、その後再発は認めていない。

考 察

本症例における血栓形成の誘因として、①NSによる凝固能亢進及び線溶能低下を認め、②血管内脱水の影響も想定される。③透析による循環動態の変化も影響した可能性がある。④緊急時ブラッドアクセス留置用カテーテルを留置したことも血栓形成を促したことが考えられる。そのためNS治療時に中心静脈カテーテル挿入を行う際には血栓形成の可能性を考慮し抗凝固療法の必要性を熟考していく必要がある。

様々な論文でD-ダイマー高値はVTEを発症している可能性が高いことが示されている^{5,6}。本症例でも

D-ダイマー上昇と上腕腫脹の時期は同じであり、D-ダイマー高値を認めた際に速やかに血栓精査を行うべきであった。

今回抗凝固療法に直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulants: DOAC) であるエドキサバン、アピキサバンを使用した。現在4種類のDOACが成人領域で使用されており、従来の抗凝固療法であるビタミンK拮抗薬 (vitamin K antagonist: VKA) と比べ同等以上の成績が報告されており⁷、食事の影響が少ない点や血液検査にて緻密な内服量の調整を必要としない点等の利点がある⁸。小児領域でも2021年1月22日よりリバーロキサバンが小児適応を取得し^{9,10}、今後の使用症例の蓄積が期待される。DOACの薬物動態は4種類の薬剤それぞれ特徴があり、腎機能障害の際に使用しやすい薬物としてアピキサバンやエドキサバントシル酸塩が挙げられる^{11,12}。代謝過程でCYP3A4/5が関連するため薬剤との併用投与の際は注意が必要である。今回の症例ではCyAを使用する際に、より関与の少ないアピキサバンに変更したが大きな異常はなく併用が可能であった¹²。

結 語

今回、NS再発時にVTEを併発した症例に対し、DOACを使用し経時的に頸部超音波検査を用いて血栓溶解の評価を行なった一例を経験した。DOACは安全性も担保しつつ、頻回の血液検査による調整を必要とせずに加療を行うことが出来た。今後DOAC使用例の集積にて有効性や安全性の更なる検討を行っていくことが期待される。

Conflict of Interest: 開示すべき利益相反なし。

文 献

1. Rabelink TJ, Zwaginga JJ, Koomans HA, et al: Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int* 1994; 46: 287-296.
2. 伊藤孝史: 腎静脈血栓症。血栓と循環 2008; 16: 299-

304.

3. Johannesdottir SA, Horvath-Puho E, Dekkers OM, et al: Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 743-752.
4. 越智史博, 中野威史, 林 正俊ほか: 寛解導入療法中に深部静脈血栓症を併発したステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の1例。日児腎誌 2010; 23: 40-46.
5. Shi-jun Li, Yuan-Mao Tu, Chang-sheng Zhou, et al: Risk factors of venous thromboembolism in focal segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2016; 20: 212-217.
6. 内田智夫: 深部静脈血栓症におけるFDP, D-dimer値の推移の検討。静脈学 2006; 17: 23-29.
7. Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, et al: Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Ther* 2017; 39: 1456-1478.
8. 櫻井まみ, 伊勢雄也, 片山志郎: 直接経口抗凝固薬 (DOAC) の特徴と使い分け。日医大医会誌 2018; 14: 113-120.
9. Lensing AWA, Male C, Young G, et al: Rivaroxaban versus standard anticoagulation for acute venous thromboembolism in childhood. Design of the EINSTEIN-Jr phase III study. *Thrombosis Journal* 2018; 16: 1-11.
10. Christoph Male, Anthonie W A Lensing, Joseph S Palumbo, et al: Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2019; 7: e18-27.
11. 今井 希, 藤井 裕, 天野 学: 経口F Xa阻害薬アピキサバン (エリキュース) の薬理学的特性と臨床効果。日薬理誌 2013; 142: 247-254.
12. リクシアナ インタビューフォーム。www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/430574_33390A

(受付: 2021年5月19日)

(受理: 2021年6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、頒布を行うことが出来る。

—症例報告—

幼児期に腸回転異常症から中腸軸捻転をきたした1例

濱本 光¹ 竹下 輝¹ 佐野 透美¹ 上春 光司¹ 橋本 康司¹
 田嶋 華子¹ 早川 潤¹ 宮尾 昌樹² 高橋 翼² 右田 真¹

¹日本医科大学武蔵小杉病院周産期・小児医療センター小児科

²日本医科大学武蔵小杉病院周産期・小児医療センター小児外科

A Case of Midgut Volvulus with Intestinal Malrotation in a 4-year-old Boy

Hikaru Hamamoto¹, Hikaru Takeshita¹, Tohmi Sano¹, Kohji Ueharu¹,
 Kohji Hashimoto¹, Hanako Tajima¹, Jun Hayakawa¹, Masaki Miyao²,
 Tsubasa Takahashi² and Makoto Migita¹

¹Department of Pediatrics, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital Perinatal and Pediatric Medical Center

²Department of Pediatric Surgery, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital Perinatal and Pediatric Medical Center

Abstract

Malrotation is the incomplete rotation of the intestine during the fetal period. We report a case of midgut volvulus due to intestinal malrotation in a 4-year-old boy. The patient was hospitalized for abdominal pain and non-biliary emesis. Biliary emesis was observed on the second day, and intestinal obstruction was suspected. Enhanced abdominal computed tomography showed that the positions of the superior mesenteric artery (SMA) and superior mesenteric vein (SMV) were reversed left and right (SMV rotation sign), with swirling of the SMV around the SMA (whirlpool sign). The diagnosis was midgut volvulus with abnormal intestinal rotation. Emergency Ladd surgery was performed on the same day. Since surgery, the patient has not re-twisted and is in good condition. The majority of such patients are diagnosed within the first year of life with symptoms of biliary emesis and bowel obstruction. Although midgut volvulus is rare in young children, it is necessary to consider the possibility. (日本医科大学医学会雑誌 2021; 17: 186-190)

Key words: malrotation, midgut volvulus

緒言

腸回転異常症は胎児期に腸が腹腔内の正常な位置に移動しないことで生じる先天異常である¹⁻³。本症は捻転や異常な靱帯によって腸管が圧迫され通過障害をきたし腹部膨満、胆汁性嘔吐を呈する。新生児、乳児期

に診断されることが多く、幼児期に診断される例は比較的まれである¹⁻⁵。今回、腹痛と非胆汁性嘔吐を初発症状とし、発症2日目に胆汁性嘔吐を認め、腹部造影CT検査により腸回転異常症による中腸軸捻転と診断した4歳の1例を経験した。新生児期に比べ幼児期の腸回転異常症による中腸軸捻転は少ないが胆汁性嘔吐を呈する症例では本病態も鑑別の一つとして考慮すべ

Table 1 Laboratory data on admission

<生化学>		<血算>		<凝固>	
AST	31 U/L	WBC	14,700 / μ L	PT/秒	11.7 秒
ALT	13 U/L	Neut	84 %	PT/%	94.8 %
LDH	252 U/L	Ly	12 %	PT/INR	1.03
CK	134 U/L	Mono	4 %	APTT	26.3 秒
T-Bil	0.9 mg/dL	RBC	521 $\times 10^4$ / μ L	Fib	238.8 mg/dL
AMY	50.0 U/L	Hb	13.5 g/dL	D-dimer	0.5 μ g/mL
Na	142 mmol/L	HCT	40.3 %	<尿検査>	
K	3.9 mmol/L	MCV	77.4 fL	尿 pH	7.0
Cl	103 mmol/L	MCH	25.9 pg	尿比重	1.041
Ca	10.1 mg/dL	MCHC	33.5 %	尿蛋白定性	2+
BUN	17.9 mg/dL	PLT	29.1 $\times 10^4$ / μ L	尿糖定性	-
Cre	0.27 mg/dL	<静脈血液ガス>		ウロビリノーゲン	$\pm$
TP	7.8 g/dL	pH	7.393	尿ケトン体	4+
Alb	5.4 g/dL	pCO ₂	35.1		
CRP	<0.1 mg/dL	BE	-4		
BS	144 mg/dL	HCO ₃	21.3		
		AG	17.7		
		sO ₂	48		



Fig. 1 Abdominal X-ray shows uneven distribution of colon gas to the left and stool storage.

きである。

症 例

4歳 男児

主訴：腹痛、嘔吐

現病歴：入院前日に腹痛と非胆汁性嘔吐が出現した。夜間に症状が増悪したため救急外来を受診。浣腸により排便がみられ腹痛が一時軽快したために帰宅となった。翌日、再度腹痛が出現したため、近医受診し

当院を紹介され入院となった。

既往歴：中耳炎の他は特記事項なし

来院時現症：体温 38.1℃，心拍数 98/min，呼吸数 26/min，血圧 98/50 mmHg

心音：整，心雑音なし 呼吸音：清 左右差なし

腹部：平坦，軟であったが，間欠的な腹痛の訴えはあるも圧痛ははっきりしなかった。

会陰部：陰囊・精巣の疼痛・腫脹・発赤なし

血液検査所見では，CRPは陰性であったが好中球優位（84%）の白血球の増多を認めた。さらにBUNの上昇，尿の濃縮，ケトン体が（4+）と脱水と異化の亢進とを認めた（Table 1）。

腹部レントゲン検査では下行結腸に便塊貯留を認め，大腸ガスの左側腹部への偏位を認めた（Fig. 1）。

入院後，補液にて経過観察を行っていたが，腹痛の改善がみられず，夜から胆汁性嘔吐が出現した。腸回転異常を疑い，入院翌日に腹部造影CTを施行した。本来，上腸間膜動脈（SMA）の右側を並行して走るべき上腸間膜静脈（SMV）が左側に位置しており，腸回転異常症と診断した（Fig. 2A）。さらに尾側のスライスでSMAを中心にSMVが渦を巻いて走行しているwhirlpool signを認めた（Fig. 2B）。これらのことから腸回転異常症に伴う中腸軸捻転と診断し，小児外科にて緊急内視鏡手術を施行した。

術中所見：腹腔鏡下で観察すると，十二指腸と結腸の間にLadd靱帯の形成がみられ，中腸がSMAを中心に反時計回りに720°回転していた（Fig. 3A）。絞扼された中腸の血流障害は認められなかったが，腸管

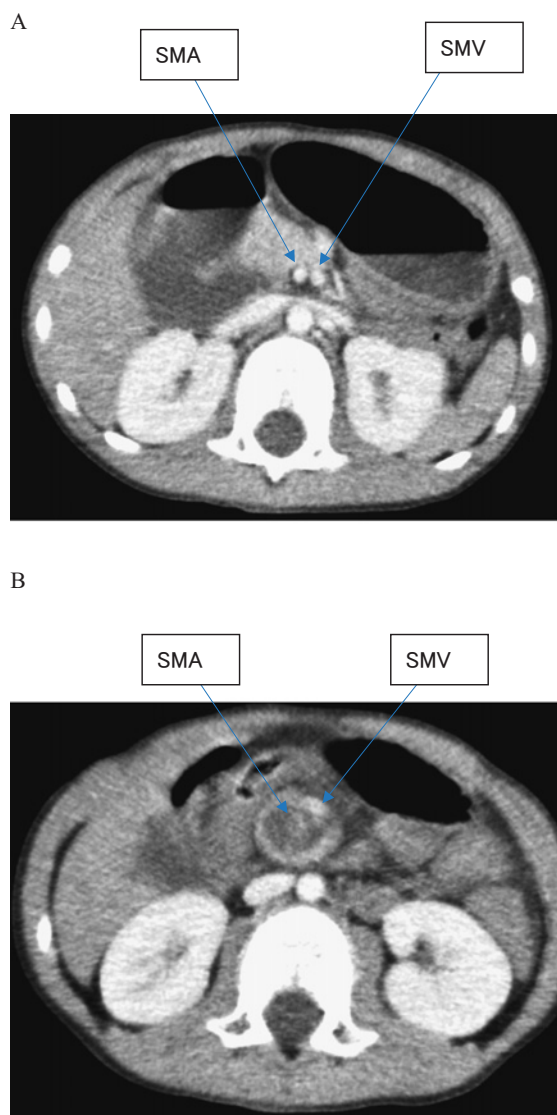


Fig. 2

A Enhanced abdominal computed tomography shows that the positions of the SMA and SMV are reversed left and right (SMV rotation sign).

B Enhanced abdominal computed tomography shows swirling of the SMV around the SMA (whirlpool sign).

膜静脈の怒張は著明であった。そのため腹腔鏡下に中腸の捻転解除した後、Ladd 靱帯を十分切離し、十二指腸から空腸の蛇行を解除し、腸間膜根部を十分に拡張した (Ladd 手術)。さらに十二指腸から空腸起始部を肝下面から右側腹部に位置するように右側腎前面の後腹膜に固定した (Fig. 3B)。合わせて虫垂切除術も施行した。術後経過は良好で術後9日目に退院となった。現在外来で経過を観察しているが、症状の再現は認めていない。

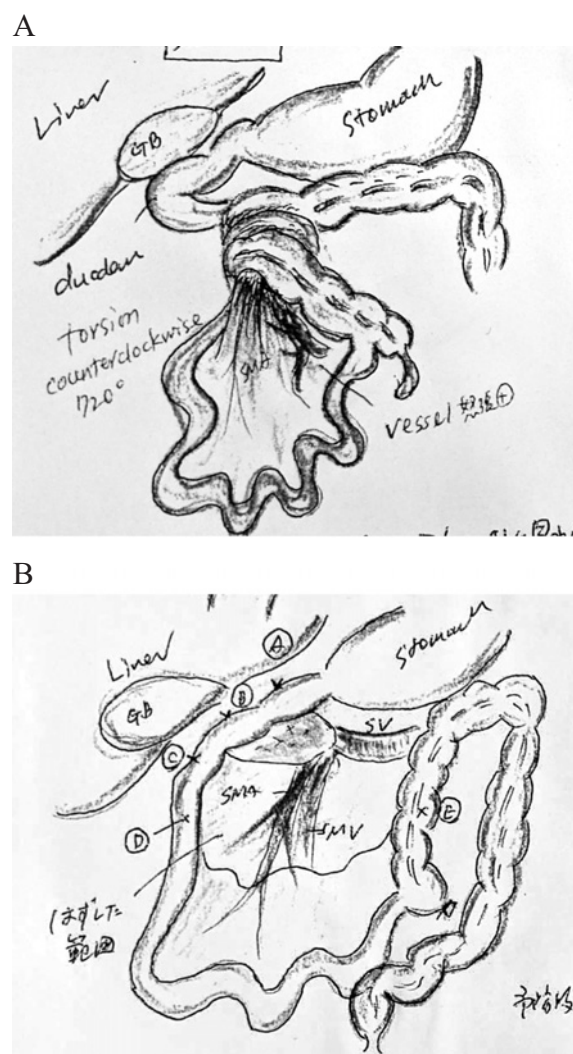


Fig. 3

A The Ladd ligament between the duodenum and the ascending colon is removed, and the midgut volvulus rotated 720 degrees counterclockwise is released.

B After releasing the torsion of the midgut volvulus, the mesenteric root trunk is widened. The duodenal-jejunal junction is returned to the upper right abdominal cavity, and the colon is returned to the left abdominal cavity (Ladd surgery).

Furthermore, the duodenal-jejunal junction (A ~ D) and ascending colon are fixed to the retroperitoneum (E).

考 察

腸回転異常症は、胎生早期に SMA の支配領域である中腸 (十二指腸から横行結腸中部まで) が SMA を中心に反時計回りに 270° 回転して後腹膜に固定される過程で種々の程度で障害されることで生ずる病態の総称である^{1,3}。腸管の回転と固定の異常には大きな幅

があり、本症の病型を明確に分類することは困難で、移行型、中間型が多くみられる。そのため近年では、病態を反映するように nonrotation 型, incomplete rotation 型, incomplete fixation 型の 3 型に区分されるように推奨されている²。nonrotation 型とは、最初の中腸の反時計回りの回転が起こらなかった型で、incomplete rotation 型は正常の 270° の回転が不完全、または方向が逆であることに起因する型である。incomplete fixation 型は、回転はほぼ正常に起こっているが、後腹膜との固定のプロセスが不完全なことに起因する型である。腸回転異常症では Ladd 靱帯による圧迫や中腸軸捻転により、十二指腸での通過障害を起こすことが知られており、中腸軸捻転は腸回転異常の合併症ととらえることができる。

腹部 CT 所見は、腸回転異常では、上腸間膜動静脈の左右の位置の逆転する所見 (SMV rotation sign) がみられ、中腸軸捻転を合併した症例では、SMA を軸に SMV が渦巻き状の走行を呈する所見 (whirlpool sign) が認められ、診断的価値は高いとされている⁶。本症例では腹痛と嘔吐が出現した後、2 日目から胆汁性嘔吐を認め、術中所見と特徴的な CT 所見から nonrotation rotation 型の腸回転異常症から中腸軸捻転をきたしたものと診断した。

腸回転異常症の 64~81% は新生児期に報告され、1 歳以上の年長児では 5~18% と比較的まれである⁷⁻⁹。新生児・乳児期には、胆汁性嘔吐と血便とを発症時の症状として絞扼性腸閉塞を呈し腸管壊死に到るリスクが高い。それに対して、年長児では間欠的な腹痛と非胆汁性嘔吐、便秘、吸収障害など様々な症状で発症することが知られていて、典型的な症状を呈さないことが診断を遅れさせると考えられている^{2-4,9}。この要因として、年長児では慢性軸捻転のように急な虚血が起こりにくく、さらにすでに側副血行路が発達することなどが挙げられている。今回の症例では手術時、側副血行路の発達はみられなかったが虚血による腸管壊死はみられなかったことは、4 歳という年齢的な因子があった可能性はあると思われる。

腸回転異常症に伴う中腸軸捻転に対する手術方法としては、Ladd が報告した、腸間膜の捻転を解除し、回転の軸となる Ladd 靱帯を切離、腸間膜根部を剝離、開大し面にして、十二指腸を腹腔内右側、結腸を腹腔内左側に還納する Ladd 手術¹⁰と、Brennom らが報告した、Ladd 手術に十二指腸を後腹膜に、虫垂を下行結腸に縫合固定する術式 “Bill 手術”¹¹、岩村らが報告した Ladd 手術に加えて十二指腸から空腸起始部を右側腎前面の後腹膜に固定する術式である “Half-

Bill 手術”がある¹²。近年では腹腔鏡下に Ladd 手術が行われるようになり、腸管固定しないため 0~26% に再発のリスクがあり¹³⁻¹⁶、創部の大きさも変わらず腸管固定を追加できる Half-Bill 法が推奨されている¹⁷。本症例も腹腔鏡下手術であったため Half-Bill 手術を施行している。現在外来経過観察中であるが、特に再捻転なく、経過良好である。

結 語

腸回転異常による中腸軸捻転をきたしたまれな幼児の一例を経験した。年長児の腸回転異常では非典型的な症状を呈することがあるため、注意深い診察と画像診断が必要である。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反なし

文 献

1. Snyder WH, Chaffin L: Embryology and pathology of the intestinal tract: presentation of 40 cases of malrotation. *Ann Surg* 1954; 140: 368-380.
2. Spigland N, Brandt ML, Yazbeck S: Malrotation presenting beyond the neonatal period. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 1139-1142.
3. Nehra D, Goldstein AM: Intestinal malrotation: Varied clinical presentation from infancy through adulthood. *Surgery* 2011; 149: 386-393.
4. 竜田恭介, 石本健太, 古澤敬子, 古賀義法, 財前善雄: 当科における腸回転異常症の新生児乳児例と年長児例の比較検討. *日小外会誌* 2017; 53: 1004-1008.
5. 荒木俊光, 井上幹大, 大北喜基, 内田恵一, 毛利靖彦, 楠 正人: 外科医が知っておくべき・小腸疾患 手術 腸回転異常. *臨床外科* 2014; 69: 1082-1087.
6. 島貫義久: 腸回転異常と中腸軸捻転. *小児診療* 2017; 80: 1339-1343.
7. Stewart DR, Colodny AL, Daggett WC: Malrotation of the bowel in infants and children: a 15 year review. *Surgery* 1976; 76: 716-720.
8. Ford EG, Senac MO Jr, Srikanth MS, Weitzman JJ: Malrotation of the intestine in children. *Ann Surg* 1992; 215: 172-178.
9. 北河徳彦, 大浜用克, 武 浩志ほか: 年長児における腸回転異常症の診断と治療. *小児外科* 2005; 37: 803-808.
10. Ladd WE: Congenital Obstruction of the duodenum in children. *N Engl J Med* 1932; 206: 277-282.
11. Brennom WS, Bill AH: Prophylactic fixation of the intestine for midgut nonrotation. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 138: 181-184.
12. 岩村喜信, 青山興司, 久守孝司ほか: 腸回転異常症術後再軸捻転症. *小児外科* 2000; 32: 1168-1172.
13. Biko DM, Anupindi SA, Hanhan SB, Blinman T, Markowitz RI: Assessment of recurrent abdominal symptoms after Ladd procedure: clinical and radiographic correlation. *J Pediatr Surg* 2011; 46: 1720-1725.
14. Hagendoorn J, Vieira-Travassos D, van der Zee D:

Laparoscopic treatment of intestinal malrotation in neonates and infants: retrospective study. Surg Endosc 2011; 25: 217-220.

15. Kalfa N, Zamfir C, Lopez M, et al: Conditions required for laparoscopic repair of subacute volvulus of the midgut in neonates with intestinal malrotation: 5cases. SLlrg Endosc 2004; 18: 1815-1817.
16. Fraser JD, Aguayo P, Sharp SW, Ostlie DJ, St Peter SD: The role of laparoscopy in the management of malrotation. J Surg Res 2009; 156: 80-82.
17. 秋山卓士, 向井 亘, 佐伯 勇, 今治玲助: 当院における腸回転異常症症例の検討 手術方法について. 小児外科 2016; 48: 755-758.

(受付: 2021 年 5 月 11 日)

(受理: 2021 年 8 月 2 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。

一話 題一

最近の糖尿病治療

日本医科大学内分泌糖尿病代謝内科
杉原 仁

糖尿病患者数は増加の一途をたどり、「糖尿病を強く疑われる者」およそ1,000万人、「可能性を否定できない者」1,000万人といわれています。その内、治療を受けている患者数は300万人と概算されており、他は治療拒否、中断、見逃されていることになります。高血糖は特有な合併症に加え、動脈硬化性疾患の危険因子、癌のリスク因子でもあり、今後も糖尿病を合併した癌患者、心血管疾患を有する患者が増加することは明らかです。治療については、早期から中断なく、継続して血糖をコントロールすることが極めて重要です。糖尿病の治療についてはこの10年間でめざましい進歩があり、色々なエビデンスが挙がってきたので、その概要を紹介します。

経口薬については2009年にDPP-4活性の選択的阻害により小腸から分泌された血中インクレチン(GLP-1, GIP)の分解を抑制し、活性型濃度を高めるDPP-4阻害薬が発売され、インスリン分泌の促進、グルカゴン分泌の抑制作用により血糖のコントロールが得られやすくなり、使用頻度が急上昇しました。しかし、大規模臨床試験では心血管疾患の抑制効果が乏しく、逆に心不全のリスクが増えることが問題となりました。2014年にSGLT2阻害薬が発売されました。この薬は腎臓の近位尿細管において糖の再吸収を阻害し、ナトリウム、糖の排泄を促進し、血糖低下作用と共に、降圧、利尿作用があります。加えて脂肪分解による減量効果があり、心血管疾患、腎障害も抑制することが臨床試験で明らかとなりました。さらにSGLT2阻害薬は糖尿病を合併しない心不全にも有効であり、適応が拡大されました。異なる作用機序を持つDPP-4阻害薬とSGLT2阻害薬の配合薬は、その効果、利便性、医療費の面から使用数が増加しています。

インクレチンであるGLP-1受容体作動薬は血糖に応じてインスリン分泌を促進する注射薬として2010年に発売され、単独では低血糖を起こさないこと、体重減少作用があること、加えて心血管疾患の抑制効果があることが明らかとなりました。この薬剤はインスリンの分泌能が低下している患者にはインスリンと一緒に注射して血糖コントロールができることから2020年にGLP-1受容体作動薬と持効型インスリンの配合注射薬が発売されました。さらに2021年には注射薬であるGLP-1受容体作動薬の経口薬が発売され、現在、作用、効果を観察している段階です。今後、膵臓、肝臓、骨格筋のミトコンドリアに作用し、インスリン分泌、抵抗性を改善する新たな経口薬が発売予定です。

インスリンの発見以来100年が経過し、ヒトインスリン

の合成から効果の発現時間の異なるアナログ製剤が開発されてきました。2020年には超速効型と言われたインスリンアナログに吸収を促進する添加剤を加えて、より効果の発現が速い新しい超速効型インスリンが発売され、食直前、食後の注射も可能となりました。

デバイスの面でも進歩がありました。以前よりインスリン注射の患者には自己血糖測定(SMBG)が認められていましたが、食事前後など、測定時の血糖しか分かりませんでした。2012年には皮下にセンサーを留置し、持続的に血糖を測定して、低血糖、高血糖を感知する持続グルコースモニター(CGM)が日本に導入されました。その後、血糖の推移をリアルタイムで患者自身が知ることができるようになり、血糖コントロールの指標に利用され、現在、使用数が急速に増加しています。このCGMと以前から使用されていた持続皮下インスリン注入療法(CSII)を組み合わせ、センサー付きポンプ(SAP)が2015年に発売され、1型糖尿病に導入されました。このSAP療法でCGMにより低血糖、高血糖を感知し、各々CSIIによるインスリン注入が自動的に停止、アラームが鳴ることでコントロールが容易になったと評価されています。

高齢者糖尿病は認知症、うつ、サルコペニアなどを合併することから2016年に血糖コントロールの目標が別に定められました。低血糖を避けることを第一に、認知機能、ADLと使用薬剤により3つのカテゴリーに分けられ、HbA1cの目標値が異なります。認知機能正常で、ADLが独立していてもインスリン製剤あるいはスルホニル尿素薬を使用する75歳以上の患者では8%未満かつ7%以上が治療目標となります。高齢者は筋量と筋力が低下している事が多く、栄養指導の際には身長と体格指数(BMI)22から算出する標準体重より重いBMI 22~25から目標体重を設定し、従来のエネルギー係数を乗じてエネルギー必要量を定める事が2020年の「糖尿病治療ガイド」で推奨されています。運動療法については有酸素運動に加えて、レジスタンス運動、バランス運動を行うことにより除脂肪量や筋力が増加し、転倒リスク、認知症発症のリスクが減少すると言われています。

このような新しい治療を必要に応じて取り入れ、「糖尿病患者が健康な人と変わらない人生を目指すこと」が糖尿病治療の目標となっています。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

(受付：2021年7月16日)

(受理：2021年8月5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. 87, No. 4 (2020 年 8 月発行) 掲載

Influence of Total Knee Arthroplasty on Hip Rotational Range of Motion

(J Nippon Med Sch 2020; 87: 191–196)

変形性膝関節症に対する人工膝関節置換術による股関節回旋可動域の変化の検討

片岡達紀 大島康史 飯澤典茂 眞島任史
高井信朗

日本医科大学整形外科

目的：変形性膝関節症 (knee osteoarthritis：膝 OA) では疼痛のため日常生活動作と膝関節の可動域が低下する。特に、末期膝 OA に対しては人工膝関節置換術 (total knee arthroplasty：TKA) が行われ、手術によって膝関節痛が軽減し日常生活動作が改善する。TKA では下肢アライメント (骨の配列) が矯正されるため、この変化が膝関節のみならず隣接関節である股関節にも影響を与える可能性があると考え、本研究は TKA による股関節回旋可動域の変化および下肢アライメントとの関係性を明らかにすることを目的とした。

方法：内側型膝 OA の診断で TKA を施行した 47 例 53 膝 (男性 7 例 8 膝、女性 40 例 45 膝) を対象とした。計測肢位の保持が困難、外側型膝 OA、関節リウマチ・感染・外傷による二次性膝 OA、変形性股関節症、下肢の手術歴のある患者は除外した。術前と術後 3 週の股関節の回旋可動域と同時期に撮影した画像検査 (単純 X 線像、CT 画像) を用いて下肢アライメントを計測し、TKA による変化を検討した。

結果：TKA によって股関節内旋角度は 5.8° 有意に増加したが、外旋角度は 0.3° 増加したものの有意差を認めなかった。結果として内旋角度と外旋角度の合計回旋可動域は有意に増加した。一方、画像評価では、TKA によって大腿骨後顆が 4° 外旋し、脛骨近位の内反変形が 6.5° 矯正されたため、股関節・膝関節 90° 屈曲位における下腿軸の位置は 2.5° 外旋した。したがって、実際の計測値と画像評価による計測値の角度差は内旋角度においては 3.3° であ

り、外旋角度においては 2.8° であった。

考察・結論：内側型膝 OA において、TKA は股関節回旋可動域を改善した。一方で実際の計測値と画像評価による計測値には差を認めたことから、今後は手術中の骨棘と軟部組織処置が股関節の回旋可動域に与える影響についての検討が必要である。

Temporal Dispersion of Atrial Activation Causes Postoperative Atrial Fibrillation

(J Nippon Med Sch 2020; 87: 197–203)

心房興奮の時間的不均一性は術後心房細動の一因となる

川瀬康裕¹ 石井庸介¹ 仁科 大² 別所竜蔵²
新田 隆¹

¹日本医科大学付属病院心臓血管外科

²日本医科大学千葉北総病院心臓血管外科

背景：術後心房細動の発症は、心房の炎症やカテコラミンの過剰産生、自律神経バランスの障害など様々な因子が原因と考えられる。電気生理学的には、空間的に不均一な心房興奮が術後心房細動の原因の一つであることは動物実験で証明されている。臨床現場においては術後心房細動発症前に上室期外収縮が頻発することがしばしばあり、時間的に不均一な心房興奮が術後心房細動の発症に関与している可能性がある。そこで、我々は心房興奮の時間的不均一性と術後心房細動の発症との関係について検討した。

方法：2010 年 9 月から 2014 年 8 月に単独の冠動脈バイパス術もしくは大動脈弁置換術もしくは僧帽弁形成術を受ける患者のうち術前に同意の得られた 19 例を対象とした。術前から不整脈を有する患者はすべて除外した。

全例手術終了時に右心房と右心室に pacing wire を留置し、その pacing wire からの電位を術後 5 日間連続してホルター心電図で記録した。心房興奮の時間的不均一性を検証するために、術後心房細動発症 12 時間以上前の洞調律時、術後心房細動発症直前、術後心房細動中、術後心房細動終了直前の 4 点で連続 15 拍の心房興奮波の間隔を測定した。それぞれの時点で心房興奮間隔のヒストグラムを作成し、上下 5 パーセントイルを省いたばらつきを中央値で割った値を心房興奮の時間的不均一性 (inhomogeneity index) として定量化した。

結果：inhomogeneity index は洞調律時が 0.102、術後心房細動発症直前が 0.943、術後心房細動中が 0.966、術後

心房細動終了直前が0.471であった。洞調律時の値(0.102)と比較し術後心房細動発症直前の値(0.943)が有意に上昇していた($p=0.009$)。

結論：心房興奮間隔のばらつきは術後心房細動発症直前で有意に上昇した。心房興奮間隔のばらつきは術後心房細動に先行する変動といえる。

Change during an 8-Year Period in *Streptococcus Pyogenes emm* Types in Pharyngeal Isolates from Children with Noninvasive Infections

(J Nippon Med Sch 2020; 87: 211-214)

1 施設で検出された非侵襲性レンサ球菌の遺伝子系8年間の変化とその性状について

岡部俊成¹ 野呂瀬嘉彦² 飛田正俊¹ 竹田幸代¹
高瀬真人¹ 鈴木美子³ 大國壽士⁴

¹日本医科大学多摩永山病院小児科

²日本医科大学微生物免疫学教室

³日本医科大学多摩永山病院検査室

⁴保健科学東日本総合ラボラトリー

目的：小児の細菌感染症のうちA群レンサ球菌による感染症が最も多くみられるものである。A群レンサ球菌による感染症は咽頭炎や皮膚感染症のような非重症型ないしは非侵襲性感染症と劇症型レンサ球菌感染症のような重篤な感染症がある。レンサ球菌の病原因子として菌体表層に存在する型特異的なM蛋白がある。

しかし、小児において非侵襲性感染症を起こすレンサ球菌M蛋白の遺伝子系である*emm*型の変化についての報告は少ない。我々の施設におけるその性状について報告してきた。今回、8年後の性状変化について比較検討した。

方法：今回2016年から2017年の当小児科の患児23名を対象とした。咽頭、扁桃より摂取した検体をPCRにてM蛋白の*emm*型を同定した。

結果：M蛋白の*emm*型は*emm1*が23例中11例、*emm12*が4例であった。さらに検出されたG群レンサ球菌が3株あり、それぞれ*stg245*、*stg6795*、*stg840*の遺伝子系を所有していた。

結論：前回の研究では*emm* type12が多かったが、今回は*emm1*が多かった。さらにG群レンサ球菌3株が含まれていた。また、A群レンサ球菌1株にA群ではなくG群レンサ球菌が持つとされる遺伝子系(*stg485*)を持つ1株が検出された。

Effect of Medial Osteophyte Removal on Correction of Varus Deformity in Total Knee Arthroplasty

(J Nippon Med Sch 2020; 87: 215-219)

人工膝関節置換術において内側骨棘切除が内反変形矯正に与える影響について

飯澤典茂 大島康史 片岡達紀 眞島任史
高井信朗
日本医科大学整形外科

背景および目的：内反変形膝に対する人工膝関節置換術(以下TKA)を行う際、変形矯正は内側の骨棘切除から開始するのが一般的である。しかし、骨棘のみの切除が変形矯正にどの程度影響を及ぼすかはあきらかでない。本研究の目的は、内反変形膝において骨棘のみの切除が矯正に及ぼす影響を、術中計測により調査したので報告する。

方法：内側型変形性膝関節症15例15膝を対象とした。通常通りナビゲーション設置後、最大伸展、30°、40°、60°屈曲位で外反10N-mの負荷をかけ表示される大腿骨と脛骨のなす角を記録した。次に骨棘を切除後、同様の角度と負荷で計測し、更に摘出した骨棘の最大幅を測定した。

結果：術前hip-knee-ankle角(HKA)は-14.2°だった。骨棘の大きさは大腿側が平均7.6mm、脛骨側は平均5.3mmだった。最大伸展角は骨棘切除前後で特に変化はなかった。骨棘切除前後HKAの差(以下矯正角)は、最大伸展位で平均3.4°、30°屈曲位で平均3.4°、60°屈曲位で平均3.6°であり、すべての角度で有意差を認めた。また、骨棘の幅と骨棘切除による矯正角とは30°屈曲位で正の相関を認めた($r=0.727$)。

結論：TKAにおける骨棘切除の影響を冠状面で調査した結果、相関のあった30°屈曲位で1mm幅の骨棘に対して0.4°の矯正が得られていた。

—特集「新型コロナウイルス感染症の教訓と課題」—

新型コロナウイルス感染症の特徴

岡部 信彦

川崎市健康安全研究所

Characteristics of COVID-19

Nobuhiko Okabe

Kawasaki City Institute for Public Health

Key word: COVID-19

はじめに

2021年8月中旬、われわれは新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019: COVID-19）の世界的流行（パンデミック）の真ただ中において、国内においてはこれまでにない感染者数の急増とそれに伴う重症者数の増加（第5波）が見られている。事は2019年12月末に中国湖北省武漢市において原因不明肺炎の集団発生から始まり、2020年1月5日WHOは国際保健規則（International health regulations: IHR）に基づいて世界にこの状況を公表した。国内においては2020年1月6日厚生労働省が「中国武漢市における非定型肺炎の集団発生に係る注意喚起」とする事務連絡を発し、2020年1月16日国内第1例目が検知されている。発生から1年8カ月を経て、当初の「原因不明の肺炎」は病原ウイルス、病態、臨床症状、治療・予防、疫学状況などについて、かつてないほどのスピードで進歩・進展している。一方、むしろ不明の点が炙り出されたり、変異ウイルス出現による状況の変化など極めてダイナミックである。加えて政治、経済、国際社会の混沌を巻き込んだ「社会の病」となり複雑化しており、著効が期待できるような総合的対策はいまだ乏しいと言わざるを得ない。

感染経路・潜伏期・感染期間（図1）¹

感染経路は、基本的には飛沫感染である。感染者の飛沫で汚染された環境表面からの接触感染もあり得るため、手指衛生も勧められている。エアロゾル感染（飛沫核感染・空気感染）の定義はあいまいであるが、閉鎖空間であれば飛沫感染の1~2m間隔を超える距離での感染の例などもあり、換気の重要性が改めて強調されている。

潜伏期は暴露から1~14日間であるが、5日程度で発症することが多い。感染性は発症1~2日前から感染力があることが感染のコントロール上厄介な所ではあるが、発症間もない時期がもっとも感染力が強い。PCR検査などの病原体遺伝子検査は、感染性ウイルスを検知しているわけではないので、感染可能期間のおおむね10日間前後を過ぎても数週間にわたってPCR陽性に出ることが稀ではない。PCR陽性=感染性ありではないことに、判断上注意が必要である。

これらの基本情報は、変異株出現によって目下のところは大きく変わっていないが、疫学情報もあわせて注視していくことが重要である。

感染者の年齢分布、予後²

感染者の年齢分布は、20歳代をピークに、30歳代、40歳代と次第に減少していくが、一方死亡率（致死

Correspondence to Nobuhiko Okabe, Director General, Kawasaki City Institute for Public Health, 3-25-13 Tonomachi Kawasaki-Ku Kawasaki-City, Kanagawa Pref. 210-0821, Japan
E-mail: okabenobu46@gmail.com
Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

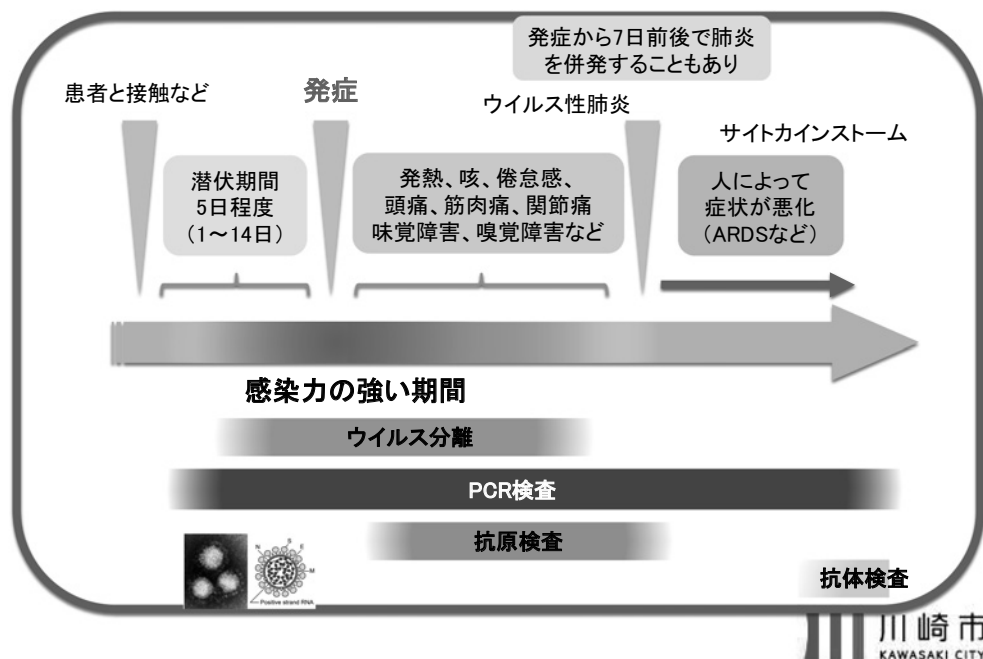


図1 典型的な新型コロナウイルス感染症の経過

率)は10歳未満～30歳代は0, 40歳代0.1%, 50歳代0.3%, 60歳代1.4%で, 70歳代5.1%と急上昇する。本文投稿の2021年8月中旬では, ワクチン接種が高齢者にはかなり行きわたったこともあり, 高齢者の新規陽性者・死亡率は減少したが, 置き換わるように中壮年者の重症化が目立ってきている。なお, 心不全や末梢動脈疾患, 慢性肺疾患, 糖尿病, 肥満があると, 重症化する割合が上昇する。これまでは幼小児の発症, 重症者は極めて少ないことが内外から報告されており, 目下のところCOVID-19は主に「大人」の病気であるが, 今後の動向には注意が必要である。

海外流行状況

中国湖北省武漢市に端を発したCOVID-19は中国全土に拡大し, さらにヨーロッパそして米国に拡散・拡大した。ヨーロッパ地域南北アメリカ・南東アジアは2021年の5～7月にいったん減少傾向になったが, 7～8月に再び増加している。東地中海地域, 中国そして日本も含まれる西太平洋地域は, 全体から見ると少数に留まっているが6月より増加傾向にあり, アフリカ地域は少数に留まっている。

2021年8月15日現在, 世界におけるCOVID-19確認例は2.07億人, 死亡は436万人, 致死率は2.06%となっている。なお, 同じく2021年8月15日現在, 国内におけるCOVID-19確認例は114万8千人, 死亡15,411人, 致死率1.34%となっている。

国内流行状況と Hammer and Dance (図2)

国内では, 2020年1月16日国内第1例目が検知されたのち, 新規感染者数は増減を繰り返しながら拡大, 今回いわゆる第5波に至っている。今回のCOVID-19の世界的流行において, Hammer and Danceということがよく言われるようになった³。「ハンマー」は感染者を徹底的に減らす強い施策のことで, 欧米で実施されたロックダウン(都市封鎖)などが相当する。ダンスとは, 一定のところで穏やかに感染者数が上下をしている状況をみながら, 経済活動を再開し同時に検査・医療体制の整備, コロナ禍に応じた行動変容も進めるということである。つまり長期化を前提に強力な対策と抑制の効いた緩和の繰り返しで経済活動と医療体制を維持し経過を見る, ということになる。日本では欧米のロックダウンほど厳しいものではないが, 緊急事態宣言が大きいハンマーであり, まん延防止重点措置は, 早めに小さい地域で対応し大きい波になるのを防ごうとする, いわば小さいハンマーに相当する。図2はこれまでの日本の流行曲線と, Hammer and Danceの状況を表してみたものだが, 2021年8月中旬, 小さいハンマーから大きいハンマーに切り替えたものの, 人々がハンマーの出方に慣れてしまった, 効果に期待しなくなった, ハンマーは自分のところに振り下ろされているわけではないと思ったなどなどの理由に加えてウイルスの変異も大きな影響を与え, 感染

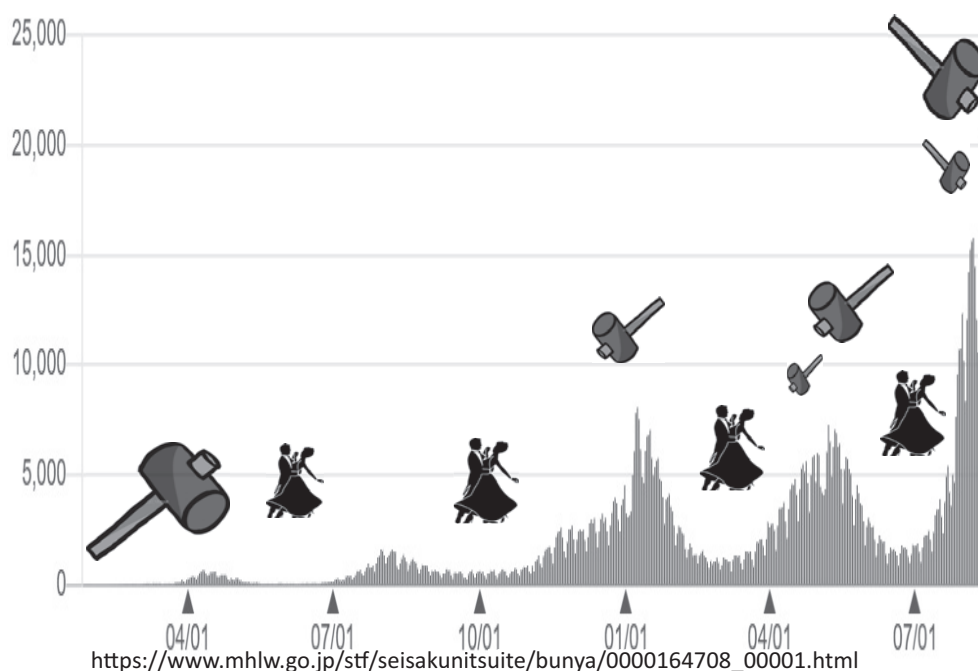


図2 日本の流行曲線と Hammer and Dance

の拡大はとどまらなくなっている。

Non-pharmaceutical Intervention と Pharmaceutical Intervention

感染症の流行に対して公衆衛生学的予防策として、まず医薬品に依らない基本的な感染症対策 Non-Pharmaceutical Intervention がある。三密を避ける、マスク・手指衛生・Social (Physical) Distance などがまさにこれに相当する。本症においても Non-Pharmaceutical Intervention が対策の中心であったが、異例のスピードで実用化となった新型コロナワクチンの登場は、ここに Pharmaceutical Intervention が加わることになり、まさに車の両輪が揃ってきた感がある。ただし、ワクチン一辺倒ではなく、日常生活の妨げにはならないように Non-Pharmaceutical Intervention も、上手に併用していくことが必要である。

ワクチンの登場

新型コロナウイルス (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 : SARS-CoV-2) ワクチンは、従来法の不活化ワクチンやタンパク合成ワクチンも開発が進められているが、画期的なのは遺伝子工学手法によるワクチン製造である。SARS-CoV-2 は、一本の RNA がウイルス核内にあってウイルスに必要な蛋白

の合成に関わっているが、そのうちの感染性にもっともかわるウイルスの表面の突起構造である S 蛋白の合成に関わる部分の核酸、いわば S 蛋白を作る設計図ともいえる mRNA をナノ脂質粒子に包み込みこれを接種する mRNA ワクチン、あるいはその設計図部分を人体にとって無害なウイルスに組み込んだベクターワクチンを接種する方法などが実用化された。これらのワクチンの接種を受けた生体は、自らの細胞内でその設計図に従って S タンパク質を合成し、これに免疫担当細胞が反応して抗体を産生し、また細胞性免疫も成立する。

ウイルスが新たに見つかって半年程度でワクチンが開発実用化されたことはこれまでになく、まさに科学の進歩の表れであるといえるが、この手法自体はがんや代謝性疾患の遺伝子治療として 20 年ほど研究開発の歴史がある。Zika ウイルスや Ebola ウイルスのワクチンとして使用が試みられてきており、全く未知の方法ではないが、これだけ多くの人を対象とするワクチンとしては初めてのことであり、未経験の部分があることは否めない。一方では慎重さが、一方では早急なワクチン普及が求められているところであるが、国内においても高齢者へのワクチンが普及することによって、高齢者での新規感染者、死亡者の割合は減少し、医療関係者へのワクチンの普及は院内感染の明らかな減少に結びついた。多くの人々へのワクチン接種、それに見合うワクチン供給量の確保、より安全なワクチンへのモニタリング、変異株への対応など課題

は多々あるが、感染症対策の重要な一角にあるワクチンを大切に利用したい。

おわりに

原因不明の肺炎の発生はまさに2003年のSARS出現を感じさせるものであったが、当時その病原体が新たなコロナウイルスでありSARS corona virusとして公表されるまで約4カ月を要していた。現代においてはかつてより速いスピードで原因不明肺炎の病原体が突き止められるであろうことは想像していたものの、新たなコロナウイルスが同定されさらにその全ゲノム配列が公表されるまでに原因不明肺炎のアウトブレイクの公表から2週間足らずであったことには、医学科学の進歩に驚嘆した。その結果世界中でPCR検査による病原体検索がただちに可能になり、ワクチン研究者たちはウイルス遺伝子を利用したワクチン開発に着手した。

一方では、情報が氾濫する社会となっている現在、大量の情報の中には不正確な情報や誤った情報も多くそれらが急速に拡散し、社会に影響を及ぼしている。基本的な「人の病」への対応だけではなく政治、経済、国際社会の混沌を巻き込んだ「社会の病」となり複雑化してしまっている。そのため「医学の処方箋」以外に様々な分野からの処方箋が必要とされるが、しかし基本は感染症であり、医学的な考察が基礎となって然るべきである。人類はこれまでも数々の感染症に見舞われ苦勞をしてきたが、先人たちはそれを一つ一つ解決をして今日となってきている。突然現れたCOVID-19は様々な混乱を現代の世の中に与えてきているが、一方これを機会に科学的には大きな進歩進展が見られている。短期的な解決はもちろんであるが、今の

現役世代はこれをさらに進展させ、COVID-19だけではなく、来るべき新たな感染症の発生に対して次世代に残し、伝えていく義務がある。

令和3(2021)年7月30日、日本医科大学医学会第30回公開シンポジウム「新型コロナウイルス感染症の教訓と課題」が日本医科大学千駄木キャンパスで開催され、筆者は光栄にも「新型コロナウイルス感染症の特徴」のタイトルで講演させていただく機会を頂いた。本稿は、その時の講演内容をまとめたものである。なおデーターについては、その後の状況を加えて、新たなものとしている。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. 厚生労働省一診療の手引き検討委員会一：新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き・第5.2版. <https://www.mhlw.go.jp/content/000815065.pdf> Accessed July 30, 2021.
2. 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症の国内発生動向. <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000813216.pdf> Accessed July 28, 2021.
4. Tomas Pueyo: Coronavirus Article Translation. <http://medium.com/tomas-pueyo> Accessed October 6, 2021.

(受付：2021年8月16日)

(受理：2021年9月24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。

—特集 [新型コロナウイルス感染症の教訓と課題] —

新型コロナウイルス感染症に対峙する
—ダイヤモンドプリンセスからの教訓—

竹内 一郎

横浜市立大学救急医学/高度救命救急センター

Lessons from Diamond Cruise Ship-How we treat the COVID-19 patients

Ichiro Takeuchi

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Yokohama City University

Key words: COVID-19, triage, ECMO, disaster response

ポイント

①常に需要と供給のバランスを考え、地域を俯瞰的にみることが重要である。

②それが崩れたならば重症度・緊急度に応じて優先順位をつけなければならない。これこそが「災害対応」である。

③COVID-19 患者が増加し、入院できるベッドとコロナ患者との需要と供給のバランスがくずれたならば災害モードを発令し、重症優先の対応をとる必要がある。

④病気はコロナだけではない。常にコロナとコロナ以外の重症疾患との両立が不可欠である。

コロナと災害対応

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2) による感染症 COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) は医療界に大きな影響を与えている。現在首都圏はコロナ第5波の真ただ中にあるがここで懸念されるのが「医療崩壊」である。筆者は医療崩壊の定義を「通常の医療体制であれば救命できる症例がベッドが足りなくて入院できず死亡してしまうような混乱状態」と考えている。2020年日本で初めてこの医療崩壊の危機に陥ったのは横浜市で

あった。それは豪華クルーズ客船ダイヤモンドプリンセス号が2020年2月に横浜港へ入港したときから始まった。当時本邦ではまだCOVID-19の治療や感染予防の詳細が確立されておらず、感染率、致死率、そして治療も未知の状態であった。本講演では地域における需要と供給のバランスが崩れた（全員を入院させるベッドがない）際にいかに災害モードを発令して乗り切るべきかという点、リスク管理の観点から横浜での経験をもとに論じる。

重症度・緊急度に応じた層別化

2020年2月3日夜、乗員乗客3,700人を乗せた英国籍のダイヤモンドプリンセス号が横浜港に入港した。この航海の途中にPCR陽性患者がでていたことから（該当患者はすでに香港で下船し入院隔離済）政府は乗客の上陸を許可せず14日間の船内隔離を命じた。船内でPCRが施行され最初は1日あたりのPCR陽性患者は10名程度であったものの船内で発熱者が相次ぎ1日だけで60名のコロナPCR陽性患者がでる事態となり、翌日以降もそれが続いた。寄港地である横浜の感染症指定病床はわずか26床であった。以後も連日PCR陽性者が増えることが予想される中で、全員を入院させていては（最終的に船内から700名のPCR陽性者がでた）ベッドが足りなくなるばかりか交通事故や心筋梗塞患者を入院させるベッドがなくなってし

Correspondence to Ichiro Takeuchi, MD, PhD, Department of Emergency and Critical Care Medicine, Yokohama City University, 4-57 Urafune, Minami-ku, Yokohama 232-0024, Japan

E-mail: itake@myad.jp

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

まう。この状態こそ当時イタリアやスペインなどで問題になっていた「医療崩壊」である。横浜の救急体制として通常モードから災害対応モード（優先順位を考えた医療体制を考慮）へ変換する必要に迫られた。

もしこのまま無秩序にPCR陽性患者を地元の救急病院に搬送していたならば、横浜市のベッドが満床になり、心筋梗塞や交通外傷などの通常救急体制で搬送される患者の入院するところがなくなり、治療が遅れ救命できない症例が多発するという医療崩壊が横浜で発生していただろう。

この時期イタリア、スペインがまさしくこのような医療崩壊の状態にあり、多数の死亡例が報告されていた。報道によるとイタリアではPCR陽性患者が現場での順位づけや層別化がなされることなく次々と救急病院に搬送されたために治療用ベッドが枯渇し、スタッフが疲弊し本来の医療体制であれば救える人々が救えなくなっていたとされている。ジョンホプキンス大学からの報告によると医療崩壊を起こした当時のイタリアでのCOVID-19死亡率は9%に達していたとのことである。

ダイヤモンドプリンセス号から700名のPCR陽性患者が発生した我々横浜市・神奈川県ではこの事態を乗り切るために医療者による「緊急度・重症度に応じた層別化」を行うことと決定した。この結果に基づいて搬送先病院と搬送先手段を変えることにした。

この層別化のために日本全国から横浜へ参集いただいたDMATやJMATがダイヤモンドプリンセスに乗船の上、患者を診察をして以下の3つの群に分類していった（図1）。

①第1グループ（PCR陽性・陰性にかかわらず緊急治療が必要と判断された赤グループ）

COVID-19で呼吸回数が早く呼吸パターンが悪かったり、SpO₂が低下した患者は人工呼吸器が必要となる可能性が高いため、横浜市消防局の救急車で地元横浜の救命救急センターへ搬送した。同時に船内で胸痛を訴えるなど緊急に診断・治療が必要な患者もコロナ検査の結果如何にかかわらず（扱いはコロナ陽性患者に準じた対応で）緊急に下船させ、横浜市内の救命救急センターに搬送し緊急カテーテル手術や「腸穿孔に対する」緊急開腹手術などを行った。

②第IIグループ（PCR結果が陽性であり、呼吸苦を認めるが治療開始まで数時間は待てると判断された黄色グループ）

呼吸苦などの症状を有するけれどもバイタルサインが安定していて数時間の時間的猶予があると判断された患者は「消防の救急車でなく」民間救急車において

横浜市内、神奈川県内の病院へ搬送した。ただ県内の医療機関でも満床により受け入れが難しくなってからは東京、千葉、埼玉など首都圏の病院へ民間救急車で搬送した。

③第IIIグループ（PCR結果が陽性であるが安定していると判断された緑グループ）

これらの患者は「遠方へ一括しての搬送」を原則とした。2020年2月中旬はコロナウイルスによる感染経路やその対策に不明なことが多い時期であり医療スタッフを含めた国民の未知のウイルスへの恐怖感から受け入れ先の調整は困難を極めた。神奈川県庁に設置したコロナ対策本部と厚労省、そして医療チームとが密接に連携しながら受け入れ先確保に努めた。搬送先が決定してからは自衛隊の協力をえて自衛隊バスにて100名単位の患者さんを愛知県の大学病院（正式な開院前の病院でコロナ陽性患者を一括して受け入れていただいた）や自衛隊中央病院へ搬送した。

このように重症度緊急度に応じて搬送先病院と搬送手段を分類したことで地元横浜の医療機関へ一極集中することを避けることができて医療崩壊を免れた。地元ではダイヤモンドプリンセスの重症患者対応を行いながらも、同時に、いつもと同じよう心筋梗塞患者や交通事故傷病者に必要な治療を遅れることなく提供することができた。

ダイヤモンドプリンセスの経験から行政と医療が一体となったシステム構築へ

このようにダイヤモンドプリンセスからわれわれは医療崩壊を防ぐために重症度、緊急度による層別化が重要であることを学び、それを実践してその後のコロナ患者急増の波を乗り越えることができてきた。神奈川県のコロナ対応システム「神奈川モデル」（図2）はまさしくこのダイヤモンドプリンセスの経験が生かされたものである。すなわち軽症者はホテルなどの宿泊施設で隔離して療養を行い、酸素投与が必要なコロナ患者は重点医療機関へ、そして人工呼吸器やECMOが必要な患者は高度医療機関へ4）、という重症度に応じて層別化するシステムである。このモデルは以降他県にも広く浸透し、日本のコロナ対応のスタンダードモデルの一つとなった。

もう一つダイヤモンドプリンセスからえた教訓は「一つの医療機関というミクロの視点でなく、地域全体をマクロの視点で見ることの大切さ」であった。これが2020年4月から横浜市役所に医療局（病院を管轄）・健康福祉局（保健所を管轄）・危機管理局・消

ダイヤモンドプリンセスでの層別化

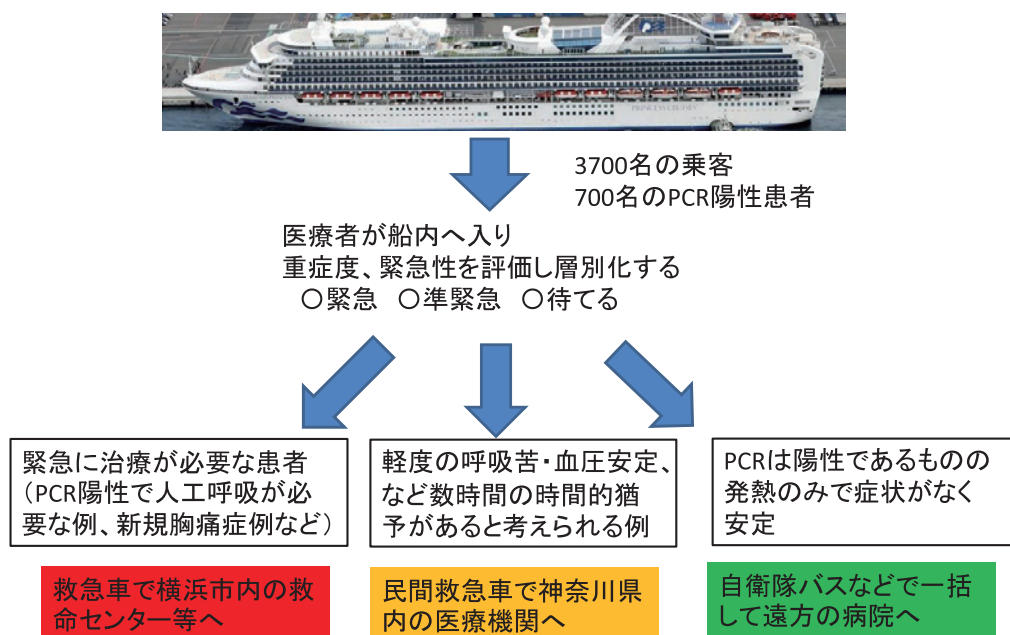
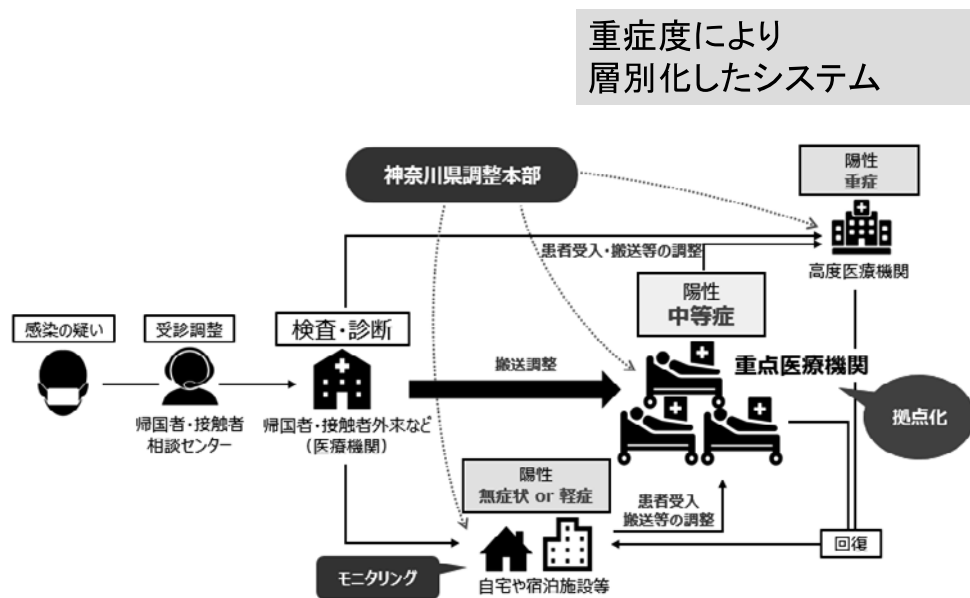


図 1

神奈川モデル



神奈川県ホームページより

図 2

防局，そして急性期医療チームを加えて横断的に設置した横浜市新型コロナ対策本部（Yokohama

coronavirus emergency response team；通称 Y-CERT）である。Y-CERT は常に横浜市をマクロの視

点から多角的に分析し、モニタリングをすることで現在の横浜市の医療情勢を俯瞰的にみて、課題があるときには急性期医療の災害医療アドバイザを中心に常に行政と協議し、その対策を講じることができるシステムである。Y-CERTのモニタリング事項は、横浜市の医療機関でキャパシティーオーバーに陥っていないか、物資不足により受け入れ支障をきたしていないか、救急車の現場滞在時間が伸びていないか、病院選定における搬送困難事案の推移はどうかなど多岐にわたっている。同時に連日横浜市内で軽症、中等症、重症何名が新規入院し、人工呼吸器やECMO患者の累計推移はどうなっているかについてもとりまとめ、同時にY-CERTから市内各医療機関へ情報提供するシステムとなっている。医療機関側からすると常に横浜市全体からみた切迫状況を把握でき、延期していた通常手術の再開やコロナ専用としたベッドを戻すなど通常の医療との両立を考慮するうえでの情報を共有することができた。

このようにY-CERT設置の目的は市内におけるコロナの治療と心筋梗塞や外傷症例の通常医療体制との両立であり、まさしくダイヤモンドプリンセスの教訓をいかして作られた組織である。

次のパンデミックで医療崩壊をおこさないために

現在デルタ株の蔓延により日本各地をコロナ第5波

が襲っている。ワクチン接種がいきわたったとしてもいずれまた新しい感染症によるパンデミック発生も懸念される。

パンデミックとなり、入院が必要なベッドが確保できなくなったときにはそれまでの平時モードから災害モードへの転換が求められる。地域において医療崩壊を起こさず、救命できる患者を確実に救命するためには本稿でのべてきた「重症度・緊急度に応じた層別化」が有用となるであろう。

その時のために医療と行政・消防が一体となって各地域地域でそれぞれの実情にあった体制作りを進めなければならない。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

(受付：2021年8月9日)

(受理：2021年10月7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。

—特集「新型コロナウイルス感染症の教訓と課題」—

日本医科大学付属病院の新型コロナウイルス感染症に対する取り組みと
院内感染対策

藤田 和恵

日本医科大学付属病院医療安全管理部感染制御室

Lived Experiences of COVID-19 on Healthcare-associated Infection-Prevention Efforts

Kazue Fujita

Division of Infection Control and Prevention, Nippon Medical School Hospital

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, infection control, healthcare-associated infection

緒 言

2019年12月、中国武漢に端を発した新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019: COVID-19) は国内蔓延期を迎え、大小を問わず全ての医療機関の日常診療に大きな影響を与えている。都内有数の高度救命救急センターと、地域がん診療連携拠点として高度な医療を提供するがん診療センターを有する日本医科大学付属病院 (以下、付属病院) では、2020年1月以降、COVID-19診療と通常診療の両立を目指し、東京都福祉保健局、管轄保健所である文京保健所との協力・連携のもと、COVID-19診療に従事してきた。本稿では、付属病院のCOVID-19対策への取り組みとCOVID-19の院内感染対策について紹介する。

1. 付属病院のCOVID-19診療に対する基本方針

付属病院は、1910年 (明治43年) に開院以来、地域に根付いた医療を展開してきた。主な医療圏は、文京区、足立区、荒川区、葛飾区、台東区の城東地域で、診療科42科、許可病床877床の特定機能病院として、地域がん診療連携拠点病院、がんゲノム医療連携病院などの指定を受け、幅広い患者層に対応した診療を行っている。また、救急医療領域では、国内最大規模の60床を有する高度救命救急センター (厚生省認可

第一号) の他、脳卒中センター12床、外科系集中治療室20床、外科系ハイケアユニット4床を擁し、救急医療を中心とした地域に根付いた医療と、時代に合った良質な高度先進医療を提供し続けている。

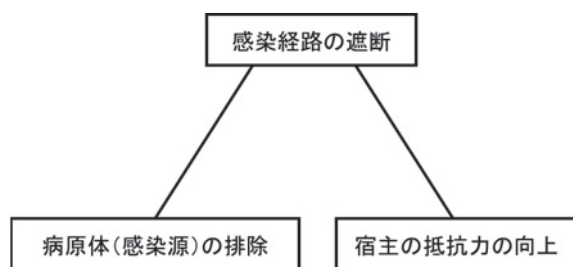
中国武漢で原因不明の肺炎が流行しているという情報を受け、付属病院では2020年1月17日より、集中治療関連診療科と内科系診療科、看護部、医療安全管理部、医療安全管理部 感染制御室を中心にCOVID-19対策を開始した。付属病院のCOVID-19診療に対する基本方針として、①都内有数の高度救命救急センターを有するという付属病院医療提供体制の特徴を最大限に生かした『重症患者を中心とした受け入れ』と、②城東地域の中核医療機関として十分な機能を果たすための『通常診療』との両立を掲げ、受け入れ体制を構築していった。

感染症対応を目的として設計された感染症指定医療機関と異なり、多くの医療機関の外来、一般病棟は、空気感染対策が行いにくい診察室・病室配置となっている。付属病院も例外ではなく、特に外来部門はユニバーサル外来制 (どの診療科にも紐づけられていない均一な78の診察室を、AからFブロックに分ける。受付は一つで複数の診療科をカバーし、診察室の編成を「今日は内科、明日は外科」というように弾力的に患者数、医師数により変えて運用する) を敷いており、専門性の異なる診療科が混在しながら診療を行っている。また、付属病院は、出入り口が1カ所しかなく、

Correspondence to Kazue Fujita, Division of Infection Control and Prevention, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: zufujita@nms.ac.jp

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



文献1より引用・改変

図1 感染成立の3要素

感染対策において、①病原体（感染源）②感染経路 ③宿主の3つの要因のうちひとつでも取り除くことが重要である。特に、「感染経路の遮断」は感染拡大防止のため重要な対策である。

構造上、動線分離、空間分離（ゾーニング）対策が可能なエリアが多い。これらの理由により、COVID-19患者と感染していない患者が混在する状況が引き起こされ、院内感染が容易に発生する可能性を考えた。さらに、COVID-19流行当初は、新型コロナウイルス（重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2）の特徴、特に、どのような感染様式をとるのが不明であったことから、接触・飛沫感染対策に加え、空気感染対策にも配慮した感染対策を立案する必要がある。そこで、感染対策上、ゾーニングを行いやすい病床配置の高度救命救急センターエリアを主としてCOVID-19診療を行うこととした。

また、重症患者診療は、人工呼吸器などの医療機器・病室設備整備のみでは成り立たず、重症患者の特性を理解した診療チーム（医師、看護師、薬剤師、臨床工学技士、放射線技師、理学療法士など）の存在が不可欠となる。付属病院の高度救命救急センターチームには、すでに高度な救急医療に対する経験があり、そこに必要な人員を選択・配置することにより、感染対策を行いつつ、高度な医療の提供が可能な体制とした。

COVID-19対応が長期化することを念頭に、通常診療の維持可能な体制も考慮した。付属病院以東、高度な救急医療や先進医療を提供できる医療機関は多くない。付属病院が機能不全・停止に陥ることにより、都民・近隣県住民に十分な通常診療を提供できる医療機関が失われる可能性がある。高度救命救急センター以外のエリア・診療科では、厳重な感染対策を行いつつ、通常診療を可能な限り継続できるような体制とした。

以下の項では、病院内での感染対策を立案するにあたり、留意すべき事項について述べる。

2. 新型コロナウイルス感染症対策の考え方

感染症は、①病原体（感染源）、②感染経路、③宿主の3つの要因が揃うことで成立する（図1）¹。そのため、感染対策においては、これらの3要因それぞれに対応することが重要で、特に、「感染経路の遮断」は感染拡大防止のため最も重要な対策となる。医療現場で問題となる主な感染経路は、①接触感染、②飛沫感染、③空気感染の3つ（表1）で、SARS-CoV-2の主な感染経路は、飛沫感染が主体と考えられている²。しかし、換気の悪い環境では、咳やくしゃみなどの飛沫がなくても感染する可能性や、ウイルスを含む飛沫などによって汚染された環境表面からの接触感染もあると考えられている。また、感染伝播の主体は有症状者であるが、発症前の潜伏期にある感染者を含む無症状病原体保有者からの感染リスクも知られており、院内感染予防では、「誰もがSARS-CoV-2を保有している可能性がある」という考えのもと、標準予防策に加えた感染経路別予防策（飛沫感染、空気感染、接触感染）を徹底することが重要である³。標準予防策とは、すべてのヒトは伝播する病原体を有しているという考え方に基づき、病原体の感染・伝播リスクを減少させるため、血液・体液・粘膜、分泌物（汗を除く）、排泄物などは感染の可能性があるものとして対応することを示す。医療従事者が1日にCOVID-19患者1人と中程度の接触（1分間の接触を20回）をした場合の感染リスクについて試算した報告では、飛沫感染、次いで接触感染の寄与率が高いとする報告がある⁴。そのため、COVID-19確定、あるいは感染が疑われる患者には、標準予防策に飛沫予防策（ウイルスを含む飛沫が目、鼻、口の粘膜に付着するのを防ぐ）と接触予防策（ウイルスが付着した手で目、鼻、口の粘膜と接触するのを防ぐ）を追加した対応を行う（表1）³。

①手指衛生

手指衛生は、感染経路の遮断のため最も重要な方法である。SARS-CoV-2はエンベロープを有するRNAウイルスで、アルコール（エタノール濃度60～90%、イソプロパノール70%を推奨）を用いた手指消毒、石鹸と流水を用いた手洗いのいずれもが有効である。適切なタイミングで手指衛生を実施することによって医療関連感染を低減することが可能であり、世界保健機関（WHO: world health organization）は5つの手指衛生のタイミングを提唱（表2）、世界中の医療機関で遵守されている⁵。

表1 感染経路と伝播様式, 代表的な感染症

感染経路	伝播様式	代表的な感染症
接触感染	接触を介して病原体が伝播する ●直接接触感染: 感染者から微生物が直接伝播 ●間接接触感染: 微生物に汚染した物や人を介して伝播 (適切に手指衛生を行わなかった手指, 患者ごとに交換されなかった手袋, 微生物に汚染した医療器具や器材, など)	薬剤耐性菌 (MRSA, MDRP, VRE, ESBL 産生菌 CRE, など), クロストリジオイデス (クロストリジウム)・ディフィシル, 感染性胃腸炎 (ロタウイルスやノロウイルスなど), 疥癬, 流行性角結膜炎
飛沫感染	飛沫 (くしゃみや咳をした際に出るしぶき) を介して病原体が伝播する	百日咳, 喉頭ジフテリア, 髄膜炎菌肺炎, 肺炎マイコプラズマ, インフルエンザウイルス, 風疹, 流行性耳下腺炎
空気感染	飛沫核感染ともよばれる. 飛沫核 (非常に小さな粒子. 通常, 直径 5 μm 未満の大きさのものを指す. 5 μm 以上は飛沫とよぶ) を介して病原体が伝播する.	結核, 麻疹, 水痘, 带状疱疹 (免疫不全や播種性の場合)

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*MDRP: multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

VRE: vancomycin-resistant enterococci

ESBL: extended-spectrum β -lactamase

CRE: Carbapenem-resistant enterobacteriaceae

表2 WHO が推奨する手指衛生の5つのタイミング

- ①患者に触れる前 (手指を介して伝播する病原微生物から患者を守るため)
- ②清潔/無菌操作の前 (患者の体内に微生物が侵入することを防ぐため)
- ③体液に曝露された可能性のある場合 (患者の病原微生物から医療従事者を守るため)
- ④患者に触れた後 (患者の病原微生物から医療従事者と医療環境を守るため)
- ⑤患者周辺の環境や物品に触れた後 (患者の病原微生物から医療従事者と医療環境を守るため)

②適切な个人防护具の着脱

全ての診療場面において, 必要な个人防护具 (Personal Protective Equipment: PPE) を選択して着用する. COVID-19 診療・ケア時には, 眼・鼻・口を覆う个人防护具 (アイシールド付きサージカルマスク, あるいはサージカルマスクとゴーグル/アイシールド/フェイスガードの組み合わせ), キャップ, ガウン, 手袋を装着する. また, COVID-19 患者だけでなく, 疑い患者においても, 上気道の検体採取 (鼻咽頭拭い液採取等) など, 飛沫の飛散を伴う処置時は个人防护具を着用する. 気管挿管・抜管, 気道吸引, 非侵襲的陽圧換気療法 (Noninvasive Positive-Pressure Ventilation: NPPV) 装着, 気管切開術, 心肺蘇生, 用手換気, 気管支鏡検査, ネブライザー療法, 誘発採痰など, 一時的に大量のエアロゾルが発生しやすい状況においては, サージカルマスクの代わりに N95 マスク (耐油性のない (Not to resistant to oil) 0.3 μm 以上の塩化ナトリウム結晶の捕集効率 95% 以上を有する呼吸用保護具) を追加する.

単に着用するだけでなく, 正しいマスクの装着が重要で, サージカルマスクは隙間ができないよう顔にフィットさせる必要⁶⁾がある. また, マスクはウイル

スの吸い込みを抑える働きよりも, 対面する人への曝露量を減らす効果が高く, ウイルスを吐き出す側, 吸い込む側双方でマスクを装着すると, 相乗的にウイルスの吸い込み量が減少するため, お互いにマスクを装着することが大切である⁷⁾. N95 マスクは装着のたびにユーザーシールチェック (陽圧の確認は, 装着して, N95 マスクのフィルターの表面を手でおおってゆっくり息を吐き, N95 マスクと顔の間から空気が漏れていないかどうか確認. 陰圧の確認は, マスクを手で覆ってゆっくり息を吸い込み, マスクが顔に向かって引き込まれることを確認) を実施し, 正しく着用できているかどうか, 着用毎に確認することが重要である⁸⁾.

个人防护具の着用中, 脱衣時の扱いも重要で, 个人防护具やそれに触れた手が眼・鼻・口の粘膜に触れないように注意する必要がある. 脱衣は, 汚染されたものから行い, 汚染脱衣物が環境を汚染しないよう各个人防护具脱衣ごとに必ず手指衛生を実施する. また, 脱衣時に脱衣時には他スタッフと交差しないよう注意する.

ゴーグル, フェイスシールド, アイガードによる目の防護も SARS-CoV-2 感染対策には重要である. 眼は, 口, 鼻 同様, ACE2 (Angiotensin-Converting

Enzyme 2) 受容体が存在し, SARS-CoV-2 の感染経路となる可能性があるため, COVID-19 感染対策として, 眼の防護具着用は重要である。医療従事者が1日にCOVID-19患者1人と中程度の接触(1分間の接触を20回)をした場合の感染リスクについて試算した報告でも, 医療従事者がサージカルマスクとフェイスシールドを着用することにより感染リスクが軽減すると示唆している⁴。しかし, 眼の防護具の着用率は他の个人防护具と比較して低いことが指摘されており⁹, 日本環境感染学会³, 米国疾病管理予防センター(Centers for Disease Control and Prevention: CDC)¹⁰, WHO¹¹のガイダンスに従い, 眼の防護具着用の重要性について, 今一度, 認識するべきである。

③ユニバーサルマスキング

SARS-CoV-2 感染者の咽頭には, 症状出現の2日ほど前から症状出現直後にかけてウイルスの増殖がみられ, 感染性を有している可能性がある²。また, 感染者の多くが無症状や軽症で, これらの患者が感染源となる可能性があるため, 全てのヒトが常時マスクを着用する「ユニバーサルマスクポリシー」が推奨されている。医療スタッフと患者の双方がユニバーサルマスクを実施することにより, 病院内でのPCR陽性率が減少したという米国からの報告がある¹²。医療者だけでなく, 患者や家族にもマスク着用の必要性を教育することが重要である。

④環境整備

SARS-CoV-2 の飛沫や微小飛沫(エアロゾル)は, 物体の表面, 例えばダンボール, ステンレス鋼, プラスチック表面で, 各々最大24時間, 48時間, 72時間程度, 感染性を有した状態で生存しているという報告がある¹³。これらが物やヒトの手を介し, 口や鼻, 目の粘膜から体内に侵入することが考えられており, その予防には手指消毒の励行や医療環境の清掃が重要である。手すり, ベッド柵, ドアノブ, ナースコール, パソコンのキーボード, マウスや医療機器のボタン, スイッチなどの高頻度接触面を中心に, 環境クロスやアルコールなどを用いた環境整備を定期的に(2回/日以上)実施する。また, 患者搬送時, 医療スタッフが触れた箇所(ドアやエレベーターのボタンなど)は汚染されているため, 忘れずに環境消毒を行う¹⁴。

⑤ゾーニング

ゾーニングとは, 病原体によって汚染されている区域(汚染区域)と汚染されていない区域(清潔区域)

を区分けすることである。区域分けは感染拡大を防止するための基本的な対策で, ウイルスや汚染された物品などへの曝露機会を減らすことで, 患者, 医療者の安全を守るための方策である。COVID-19患者と職員や一般患者が接触しないよう移動時の動線確保や, COVID-19患者や疑い患者の空間分離, 个人防护具着脱時にスタッフ間で交差しない空間確保などに配慮が必要である¹⁵。

3. 院内感染対策としての COVID-19 ワクチン

ワクチンは感染症予防の重要な手段の一つである。多くのワクチンが病原微生物の発見から数年から数十年かけて開発されるが, SARS-CoV-2 ワクチンはわずか1年たらずで開発された¹⁶。本邦では, 2021年9月現在, ファイザー社『コミナティ筋注』(以下「コミナティ」)[一般名: コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン(SARS-CoV-2)](mRNAワクチン), 武田/モデルナ社『COVID-19 ワクチンモデルナ筋注』(以下「モデルナ」)[一般名: コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン(SARS-CoV-2)](mRNAワクチン)とアストラゼネカ社『バキスゼブリア筋注』[一般名: コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン(遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター)](以下「バキスゼブリア」)(ウイルスベクターワクチン)が薬事承認されている¹⁷。

コミナティとモデルナの mRNA ワクチンの実社会での有効性について, 2回接種14日以後での発症者が90%減少¹⁸, 65歳以上のCOVID-19による入院率が94%減少¹⁹, 医療従事者の発症率が2回接種7日以後で94%減少した²⁰ことなどが報告されている。イスラエルの大規模な比較研究では, コミナティ接種群は, 2回接種7日以後の発症, 入院率, 重症化率がそれぞれ94%, 87%, 92%減少したことが報告されている²¹。さらに, 感染予防効果についても, 1回接種後14~20日に46%, 2回接種7日以後で92%という有効率が報告されている²¹。

COVID-19 ワクチンは, 極めて新規性の高い技術を使用したワクチンであるため, 副反応の出現や頻度について, 未知の部分が多い。厚生労働省の調査²²によると, 2021年2月17日から8月8日までに報告された副反応疑いの頻度は, コミナティ0.02%, モデルナ0.01%で, アナフィラキシー(ブライトン分類1~3)に該当すると判断されたのは, コミナティ405件(接種100万回あたり4件), モデルナ9件(接種100万回あたり0.7件)であった。いずれのワクチンでも,

疑い例も含め、ほとんどの症例が治療により改善している。心筋炎・心膜炎についてはコミナティ 59 件(100 万回接種あたり 0.7 件)、モデルナ 13 件(100 万回接種あたり 1.1 件)の報告があった。ウイルスベクターワクチンであるバキスゼブリア接種後の血栓塞栓イベント発生が問題となっているが、今後、コミナティ、モデルナでの血小板減少症を伴う血栓症について、厚生労働省が情報収集・評価を行う予定である。接種後に報告された死亡例は、8 月 8 日時点で両ワクチンあわせて 1,002 件(コミナティ 991 件、モデルナ 11 件)で、厚生労働省は「現時点では、接種と疾患による死亡との因果関係が統計的に認められた疾患はない」としている。いずれの SARS-CoV-2 ワクチンもヒトでは初めての投与であり、有効性、短期的・長期的な有害事象などについて、厳重に観察する必要がある。

ワクチンは院内感染の防止にも寄与している可能性がある。厚生労働省は医療機関のクラスター発生と、医療従事者の感染自体も減少していると発表²³、この現象はワクチン接種が進んでいることと相関している可能性を示唆している。しかし、COVID-19 ワクチンを接種した医療従事者の間で、ブレイクスルー感染の増加も問題となっている²⁴。米国カリフォルニア州の医療従事者を対象に COVID-19 mRNA ワクチン(コミナティ、モデルナのいずれか)の感染予防効果を検証した結果では、ワクチン接種による感染予防効果は 2 回目接種後 6~8 カ月で低下することが示唆されている。さらに、調査期間中に起こったデルタ株出現後、ワクチン有効率はそれまでの 90% 以上から 65.3% へ顕著に低下していた。著者らは、経時的なワクチン有効率の低下とデルタ株出現に加え、調査期間中のカリフォルニア州におけるマスク着用義務の解除とそれに伴う市中感染リスクの上昇などの因子が影響していると考察している。

ワクチンによる免疫の持続効果期間、ワクチン展開の地域格差、新たな変異株の出現、ワクチン接種によるヒトの行動変容など、様々な要因が影響することから、感染、発症、重症化などの予防効果や、集団免疫効果など、ワクチン効果の判断は、非常に難しい²⁵。現在使用されている COVID-19 ワクチンは、mRNA やウイルスベクター等の極めて新規性の高い技術が用いられており、ワクチン評価にあたっては、行政機関、臨床家が協力し、有効性・安全性を科学的根拠に基づいた検証が可能となるよう努める必要がある。

4. COVID-19 とメンタルヘルスケア

未知の感染症蔓延により、さまざまなメンタルヘルス上の問題が引き起こされることが知られている。COVID-19 蔓延期には、医療機関に勤務するすべての従業員は、日常生活のみならず、業務を通して SARS-CoV-2 に感染するリスクが高く、また、従業員自身が院内感染の原因となり得る可能性もありうるため、その心理的な負担は大きい²⁶。COVID-19 が引き起こすメンタルヘルスの影響は、ウイルスによって引き起こされた「疾病」そのものによる「第 1 の感染症(生物学的感染症)」、見えないこと、治療法が確立されていないことによって引き起こされた「不安や恐怖」による「第 2 の感染症(心理的感染症)」、不安や恐怖から引き起こされた「嫌悪・差別・偏見」による「第 3 の感染症(社会的感染症)」という「3 つの感染症」として分けることが提唱されている²⁷。アメリカ心理学会(American Psychological Association)は、これらの要因により、COVID-19 パンデミック以降、エッセンシャルワーカーに多彩な精神的影響があったことを示している²⁸。エッセンシャルワーカーの 54% に非健康的な習慣が増えたこと、29% が精神的健康の悪化を示したこと、75% が、何らかの精神的サポートを受けたこと、非エッセンシャルワーカーの 2 倍以上のエッセンシャルワーカーが精神科専門医から処方を受けていること(34% vs. 12%)、メンタルヘルス障害と診断されたエッセンシャルワーカーが、非エッセンシャルワーカーと比較し 2 倍以上存在すること(25% vs. 9%)などのデータを示しており、COVID-19 対応の長期化に伴い、医療従事者の精神的影響には格段の配慮が必要である。

また、医療従事者自身が感染した場合のメンタルヘルスケアも重要である。医療従事者自身が SARS-CoV-2 に感染した場合にも、他の感染者への対応と同様、心理的応急処置(Psychological First Aids: PFA)の原則である①安全、尊厳、権利を尊重する、②相手の文化を考慮して、それに合わせて行動する、③その他の緊急対応策を把握する、④自分自身のケアを行う、の 4 点に留意し対応する²⁹。特に COVID-19 では、Post-COVID Conditions (CDC) や Post-COVID-19 syndrome (英国国立医療技術評価機構, National Institute for Health and Care Excellence: NICE) と呼ばれる『症状の遷延(いわゆる後遺症)』の存在も念頭に置き対応する必要がある。退院許可及び就業制限が解除となり復職可能とされた後も、遷延する症状

のため職務遂行に影響を及ぼしているケースがあり、復職時期決定に際しては、感染者との面談等を実施し、心理的、社会的な面だけでなく、遷延する症状にも配慮することが重要と考える³⁰。

COVID-19 対応は長期化しており、その最前線で働く医療従事者への、生物学的、心理的、社会的な影響は非常に大きい。COVID-19 対応にあたって、感染対策だけでなく、医療従事者に与える心理的影響を考慮に入れながら、組織的な支援体制を構築していくことが極めて重要と考える。

結 語

COVID-19 の出現は、私たちが「感染症の特徴」を見直す機会となった。すなわち、予測がつかないこと、世界的に爆発的なパンデミックを起こしうること、誰にでも発症しうること、しばしば致死性となる可能性があること、などである。しかし、多くの場合、医学的あるいは公衆衛生的に介入が可能であり、その大きな柱となるのが、手指衛生を基本とした標準予防策と感染経路別予防策の徹底、ワクチン接種である。2020 年 3 月からの 1 年半、付属病院では SARS-CoV-2 という未知のウイルスに対し知見と経験を積み重ねつつ、嚴重な感染対策を行いながら COVID-19 に対応、同時に通常診療を両立させ、地域医療への貢献を果たしてきた。

どのような感染対策をとるかの判断は、医療従事者自身の判断に委ねられている。適切な感染対策の選択には、その判断の根拠となる知識と経験の共有、実際的な教育が必須である。COVID-19 への対応を通じ、感染症に関する知識は全ての医療者の素養であることが広く認識されるようになった今、私どもは感染対策の専門職として、感染対策を通じた医療安全の向上に引き続き取り組んでいく所存である。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

- 厚生労働省：感染対策の基礎知識。 <https://www.mhlw.go.jp/content/000501120.pdf> Accessed September 10, 2021.
- 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第 5.3 版 (2021 年 8 月 31 日改訂)。 <https://www.mhlw.go.jp/content/000829137.pdf> Accessed September 10, 2021.
- 一般社団法人 日本環境感染学会：医療機関における新型コロナウイルス感染症への対応ガイド 第 3 版 (2020 年 5 月 7 日)。 http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/COVID-19_taioguide3.pdf Accessed September 10, 2021.
- Mizukoshi A, Nakama C, Okumura J, Azuma K: Assessing the risk of COVID-19 from multiple pathways of exposure to SARS-CoV-2: Modeling in health-care settings and effectiveness of nonpharmaceutical interventions. *Environ Int* 2021; 147: 106338. doi: 10.1016/j.envint.2020.106338
- WHO: WHO Guidelines on hand hygiene in health care [Full version]. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597906_eng.pdf Accessed September 10, 2021.
- Brooks JT, Beezhold DH, Noti JD, et al.: Maximizing fit for cloth and medical procedure masks to improve performance and reduce SARS-CoV-2 transmission and exposure, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70: 254-257.
- Ueki H, Furusawa Y, Iwatsuki-Horimoto K, et al.: Effectiveness of face masks in preventing airborne transmission of SARS-CoV-2. *mSphere* 2020; 5: e00637-20.
- 職業感染制御研究会：安全機材と個人防護具。N95 マスクの選び方・使い方。 <https://www.safety.jrgoicp.org/ppe-3-usage-n95mask.html> Accessed September 10, 2021.
- 美島路恵：眼の防護への対応。感染対策 ICT ジャーナル 2021; 16: 131-135.
- CDC: Infection control guidance for healthcare professionals about Coronavirus (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control.html> Accessed September 10, 2021.
- WHO: Rational use of personal protective equipment (PPE) for coronavirus disease (COVID-19). https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331498/WHO-2019-nCoV-IPCPPE_use-2020.2-eng.pdf Accessed September 10, 2021.
- Wang X, Ferro EG, Zhou G, Hashimoto D, Bhatt DL: Association between universal masking in a healthcare system and SARS-CoV-2 positivity among health care workers. *JAMA* 2020; 324: 703-704.
- Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al.: Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *NEJM* 2020; 382: 1564-1567.
- 国立国際医療研究センター病院：CGM における新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) (疑い含む) 院内感染対策マニュアル V.4.2. 2021.3.10 改定。 http://www.hosp.ncgm.go.jp/dce/Kansentaisaku_CheckList_20210310.pdf Accessed September 10, 2021.
- 国立国際医療研究センター 国際感染症センター：急性期病院における新型コロナウイルス感染症アウトブレイクでのゾーニングの考え方 (2020 年 7 月 9 日 ver 1.0)。 http://dcc.ncgm.go.jp/information/pdf/covid19_zoning_clue.pdf Accessed September 10, 2021.
- Ball P: The lightning-fast quest for COVID vaccines - and what it means for other diseases. The speedy approach used to tackle SARS-CoV-2 could change the future of vaccine science. *Nature* 2021; 589: 16-18.
- 一般社団法人 日本感染症学会 ワクチン委員会：COVID-19 ワクチンに関する提言 (第 3 版) 2021 年 7 月 27 日 (一部変更・加筆)。 https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/2107_covid-19_3.pdf Accessed September 10, 2021.
- CDC: CDC Real-World Study Confirms Protective Benefits of mRNA COVID-19 Vaccines. Published

2021. <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p0329-COVID-19-Vaccines.html> Accessed September 10, 2021.
19. CDC: Fully Vaccinated Adults 65 and Older Are 94% Less Likely to Be Hospitalized with COVID-19. Published 2021. <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p0428-vaccinated-adults-less-hospitalized.html> Accessed September 10, 2021.
 20. CDC: Largest CDC COVID-19 Vaccine Effectiveness Study in Health Workers Shows mRNA Vaccines 94% Effective. Published 2021. <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p0514-covid-19-vaccine-effectiveness.html> Accessed September 10, 2021.
 21. Dagan N, Barda N, Kepten E, et al: BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med* 2021; 38: 1412–1423.
 22. 厚生労働省：第 67 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会. 令和 3 年度第 16 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）資料. https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00029.html Accessed September 10, 2021.
 23. 厚生労働省：第 40 回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード資料（令和 3 年 6 月 23 日）. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00256.html Accessed September 10, 2021.
 24. Keehner J, Horton LE, Binkin NJ, et al: Resurgence of SARS-CoV-2 infection in a highly vaccinated health system workforce. *N Engl J Med* 2021. doi: 10.1056/NEJMc2112981 Online ahead of print. Accessed September 10, 2021.
 25. Ashwanden C: Five reasons why COVID herd immunity is probably impossible. Even with vaccination efforts in full force, the theoretical threshold for vanquishing COVID-19 looks to be out of reach. *Nature* 2021; 591: 520–522.
 26. 佐々木那津, 川上憲人：新型コロナウイルス感染症流行と労働者の精神健康：総説. *産業医学レビュー* 2021; 34: 17–50.
 27. 日本赤十字社：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対応する職員のためのサポートガイド. <https://www.jrc.or.jp/saigai/news/pdf/%E3%80%90%E4%B8%80%E6%8B%AC%E7%89%88%E3%80%91%E6%96%B0%E5%9E%8B%E3%82%B3%E3%83%AD%E3%83%8A%E3%82%A6%E3%82%A4%E3%83%AB%E3%82%B9%E6%84%9F%E6%9F%93%E7%97%87%E7%BC%88COVID-19%E7%BC%89%E3%81%AB%E5%A1%BE%E5%BF%9C%E3%81%99%E3%82%8B%E3%81%B7%E5%93%A1%E3%81%AE%E3%81%9F%E3%82%81%E3%81%AE%E3%82%B5%E3%83%9D%E3%83%BC%E3%83%88%E3%82%AC%E3%82%A4%E3%83%89.pdf> Accessed September 10, 2021.
 28. American Psychological Association: Stress in America 2021: One year later, A new wave of pandemic health concerns. Essential workers more likely to be diagnosed with a mental health disorder during pandemic. <https://www.apa.org/news/press/releases/stress/2021/one-year-pandemic-stress-essential> Accessed September 10, 2021.
 29. 世界保健機関, 戦争トラウマ財団, ワールド・ビジョン・インターナショナル：心理的応急処置（サイコロジカル・ファーストエイド：PFA）フィールド・ガイド（2011）世界保健機関：ジュネーブ.（訳：（独）国立精神・神経医療研究センター, ケア・宮城, 公益財団法人プラン・ジャパン, 2012）. http://saigai-kokoro.ncnp.go.jp/pdf/who_pfa_guide.pdf Accessed September 28, 2021.
 30. 前田正治, 瀬藤乃理子：医療従事者を襲うメンタルヘルスの危機：新型コロナウイルス感染症対策の現場から. *モダンメディア* 2021; 67: 153–158.

（受付：2021 年 9 月 10 日）

（受理：2021 年 9 月 29 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。

—特集 [新型コロナウイルス感染症の教訓と課題] —

高度救命救急センターにおける COVID-19 対応：

災害医療の CSCA-TTT に準じた取り組み

横堀 将司¹ 重田 健太¹ 溝渕 大騎¹ 平林 篤志¹ 五十嵐 豊¹
 中江 竜太¹ 恩田 秀賢¹ 増野 智彦¹ 布施 明¹ 横田 裕行^{1,2}

¹日本医科大学救急医学教室

²日本体育大学大学院保健医療学研究科

The response for COVID-19 pandemic in Critical Care Medical Center with the concept of disaster
 CSCA-TTT response

Shoji Yokobori¹, Kenta Shigeta¹, Daiki Mizobuchi¹, Atsushi Hirabayashi¹,
 Yutaka Igarashi¹, Ryuta Nakae¹, Hidetaka Onda¹, Tomohiko Masuno¹,
 Akira Fuse¹ and Hiroyuki Yokota^{1,2}

¹Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nippon Medical School

²Graduate School of Medical and Health Science, Nippon Sport Science University

Key words: COVID-19, pandemic, response, disaster, emergency care

はじめに

わが国における新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の急速な拡大に伴い、対応する医療機関は迅速な対応を迫られた。特に三次救急医療機関にとっては、地域医療の最後の砦として、日常への救急患者対応と並行して COVID-19 患者への対応を迫られ、また多くの人的・物的な負担を必要とした。

しかし、この様相はわれわれ救急医が得意とする災害対応に近いものがあり、いわゆる災害対応のアクロニムである“CSCA-TTT”を意識した対応が有効であると考えた。

本報告では、実際、われわれの施設で行われた COVID-19 対応について、時系列的に振り返り、また確立すべき対応を整理したい。

災害対応のアクロニム：CSCA-TTT とは

CSCA-TTT とは、多数傷病者発生事故に医療機関

が対応するための戦術的アプローチを示したものである。CSCA-TTT の出典は、英国で開発された多数傷病者事故に対する医療対応を教育するための教育コース (Major Incident Medical Management and Support, MIMMS) である¹。

CSCA-TTT は以下の 7 つの基本原則に要約される。

Command & Control：指揮命令系統

Safety：安全

Communication：通信

Assessment：災害現場評価

Triage：トリアージ

Treatment：治療

Transport：搬送

とくに、前半の“CSCA”の部分は、現場活動の基本となるものであり、発災現場に入る前に必ず、確立されるべき項目であるといえる。

**図1：日本医科大学
高度救命救急センター
入室総数
(2000年～2019年)**

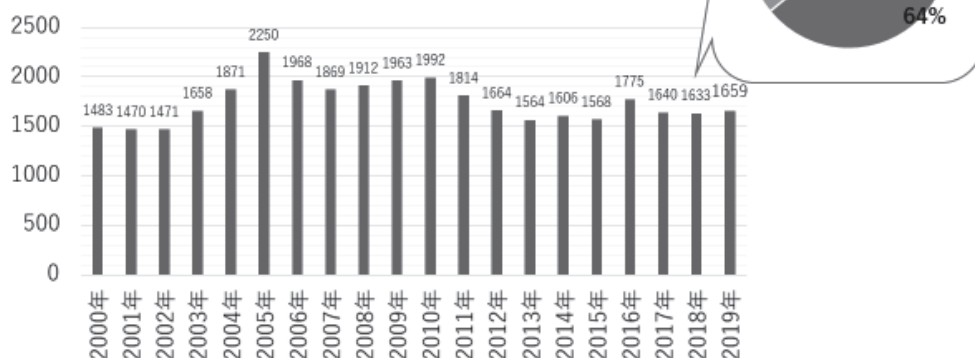


図1 日本医科大学付属病院高度救命救急センターの年度ごとの入院数（2000～2019年）

連日、日勤・夜勤での担当者の氏名と連絡先を記載しておく

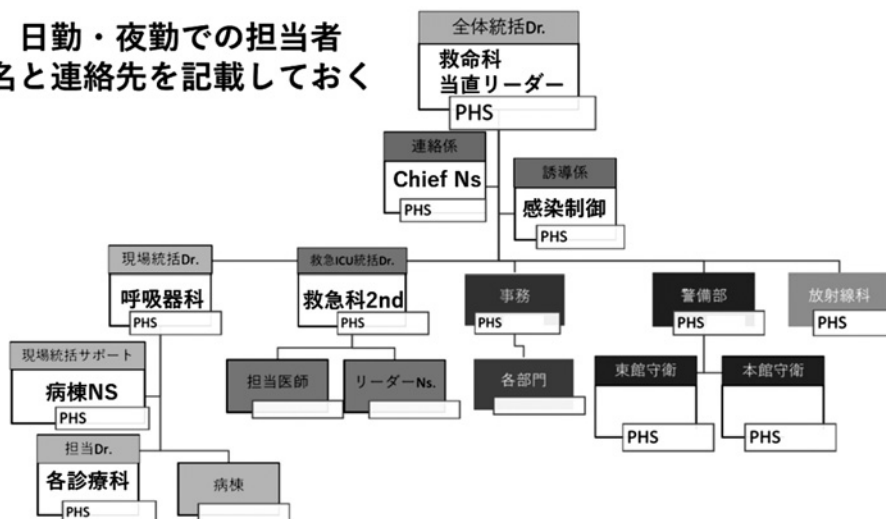


図2 COVID-19 対応 指揮命令系統図

日本医科大学付属病院における COVID-19 対応

日本医科大学付属病院は東京都区中央部医療圏の一部である東京都文京区に位置する。区中央部医療圏における結核・感染症病床は人口10万人あたりの病床数が0.23床であり、全国平均の4.59床を大きく下回る。元来、文京区には当院を含め4つの救命救急センターがあり、20万を超える人口をカバーしているが、新型コロナウイルス感染症の蔓延に伴い、これら救命救急センターも平時救急医療とCOVID-19対応のバランスをとらなければならなかった。

また、われわれ日本医科大学高度救命救急センター

の年間重症受け入れ患者数はおしなべて1,600～1,800人程度であるが、その1/4は他院（クリニックや二次救急医療機関）からの紹介であり（図1）、地域医療の最後の砦として、日常診療に支障なく、効率的なコロナウイルス感染症の診療が求められた。

いわゆるCOVID-19は2019年11月に中国の武漢市で最初に発生し、2020年1月に日本に初めての患者が確認された。2月には横浜沖に停泊しているクルーズ船の患者が船上で隔離開始され、DMATが投入される状況となった。2月13日には国内初の死亡者が確認され、われわれの施設でも危機感が高まった。

われわれの施設では、救命救急科を中心に2月28

COVID-19 患者移送アクションカード	
全体統括	
COVID-19 患者移送依頼に基づき患者搬送計画の発動	
☐	感染制御部への連絡
COVID-19 患者移送組織の立ち上げ	
☐	組織図に則り以下に連絡し、準備を開始 (時間に余裕のある場合には東館スタッフ以外には本館3階に集合し計画および連絡先の確認を行う)
☐	患者搬送チーム 現場統括医師1名、現場サポート看護師1名、連絡係看護師1名 資器材・薬剤の確認、安全確認を指示
☐	東館3階スタッフ 呼吸器内科医師1名、東館3階Ns 1名 搬送計画の伝達と必要な処置の依頼
☐	事務部 関係部署への連絡と搬送経路上の通行制御の依頼
☐	警備部 東館エレベーターおよび本館4号機エレベーター確保の依頼
☐	救急ICU統括 受入体制準備の依頼(病室、医療機器、エコー、CV・Aライン、CHDF、ECMO等)
☐	RRSチーム(CCU・麻酔科) COVID-19 患者移送中の院内急変へのバックアップの依頼
☐	搬送計画・スケジュールの確定
☐	搬送チーム派遣 連絡係看護師と密に連絡。処置の進捗・搬送準備完了、移動中の詳細を把握
☐	CT、レントゲンオーダーの依頼(必要時) コメント欄に「院内感染注意あり COVID-19 (疑い) 患者」と記載
患者搬送	
☐	警備部より東館・本館エレベーター確保の連絡、連絡係看護師より搬送準備完了の連絡を受ける
☐	エレベーター確保確認後、搬送チームに搬送開始を指示
☐	CT室へ搬送開始を連絡
搬送完了後	
☐	搬送物品を陰圧室内で消毒の後、陰圧室から物品の回収を確認、返却
☐	搬送完了を感染制御室、事務、警備部に連絡し、撤収。

図3 統括医師用アクションカード

日、第一回 COVID-19 関連実務者会議を開催した。これには、救命救急科のみならず・CCU や Stroke Care Unit・外科系 ICU・呼吸器内科・感染制御部・看護部・放射線科 ME・病院庶務課が参加し、病院長直属の意思決定機関として機能することになり、翌2月29日には COVID-19 患者対応マニュアルを発出した。これにより、2020年3月11日感染拡大について、WHO がパンデミック(世界的流行)相当との認識を発表する前に、院内対応を確立することができた。

われわれの COVID-19 対応は前述の CSCA-TTT に即し患者対応を確立した。下記にそれぞれの項目ごと

に明記する。

C (Command & Control) : 指揮命令系統

COVID-19 対応は院内の単診療科のみならず、多くの多科の連携を要する。まずは統括する立場の者を明確にし、縦横の連携体制を構築した。図2のようなシートを作成し、毎日の日勤帯、夜勤帯でチーム(救命科、呼吸器科、Ns、管理部門、手術室、医療安全管理部、感染制御部)メンバーを書き込んでおく。この指揮命令系統は、軽症 COVID-19 患者が、一般病棟内で急



図4 患者移送時のゾーニング，一般患者の立ち入りを制限。

変化した時の急変対応フローとしても活用できている。

このなかで，全体統括1名，現場統括1名，救急ICU統括（夜勤帯は全体統括兼任可）1名，現場統括サポート要員1名，搬送要員（担当医）1名，連絡係1名，

誘導係1名，守衛2名を最低確保人数とした。

また，役割毎にアクションカードを作成し，各々の職務を明確化した。（図3：アクションカードの例：統括医師用アクションカード）



図5 ホワイトボードの活用。

S (Safety, 3S) : 安全確保

安全は、災害現場では Self, Scene, Survivor の順序で確保する。われわれもこれにならない、まずは現場に入る者の安全を維持しつつ、その診療現場、そして、患者さんの安全を確保することを念頭に置いた。

①Self: 個人の感染予防の順守が一番重要であり、移送を担当者（現場統括医師1名、現場統括サポートNs. 1名、担当医1名）はフルプレコーションで対応することとした。

また、エレベーターに同乗する守衛や誘導係①はN95マスク着用、その他はサージカルマスクで対応することとした。3月2日にはすでに救急・感染担当部署職員全員にPPE着脱訓練を行い、特に安全な“脱”を全職員に徹底した。

②Scene: とくに患者搬送の搬送ルートなどを明確にした。また場合によっては、急変患者の病棟間搬送に関して、院内の汚染を防ぐために後述の陰圧車両を用いた院外搬送とすることも是とした。また、極力、一般患者との導線を分別することを心掛けた。(図4: 院内警備員の協力により、一般患者の立ち入りを禁止するためのゾーニングを行う)

診療エリアにおいては、緊急手術室、初療室、カテテル室を含め、前室を作成し、陰圧化を行った。これによりCOVIDが疑われる患者においても緊急手術や救命処置が可能となった。

③Survivor: 移送患者は原則ストレッチャーに乗せて移動させ、必要に応じ人工鼻を装着させたジャクソ

ンリースで換気を行い、エアロゾルが飛散しないように注意をした。

C (Communication) : 通信, 情報伝達

原則、担当者間はPHSやトランシーブを用い、電話番号やトランシーブのチャンネルを皆に周知させておいた。Command and Controlで作成したコンタクトリストは、組織図に記入し周知させた。周知の方法としては、事前に各担当部署は担当者を決定し、COVID-19のメーリングリストを活用し共有した。COVID-19患者（疑いを含む）が入院になった日から行い、毎朝救急カンファレンスのときに全体で確認した。災害時同様、ホワイトボードを活用した(図5)。

A (Assessment) : 状況評価

患者受け入れや搬送順路における安全を各々の部署が評価しつつ、統括医師に確認報告を行ったうえで、統括医師が移送の許可を出すこととした(図6)。

T (Triage) : COVID 疑い患者の認知と集約化

患者受け入れ時、再度、COVID-19の疑いの有無を再確認させて、必要に応じてダイレクトに感染症対応陰圧病床に入院させた(図7)。被疑例の判断の妥当性については、各診療科を中心に毎朝行われる、COVID臨床カンファレンスにおいてその妥当性を判断し、診療科全体にフィードバックしている。

T (Treatment) : 治療

当院では、呼吸器内科、感染制御部との連携のもと、新規治療薬ファビピラビル（アビガン®）、シクレソニド（オルベスコ®）の使用が可能な体制を早期に確立した（4月）。また、重症患者用のレムデシビル（ベクルリー®）については（5月）の調達を行ない、タイムラグのない治療が可能となった。COVID感染下のECMO導入に関しても、適宜、多職種による連携訓練を行い、不測の事態に備えている。

T (Transport) : 搬送, 移送

患者急変の場合、あるいはCOVID陽性患者の病状が改善した場合の病棟間搬送には、COVID患者と一般患者の導線を分けることも重要である。われわれ

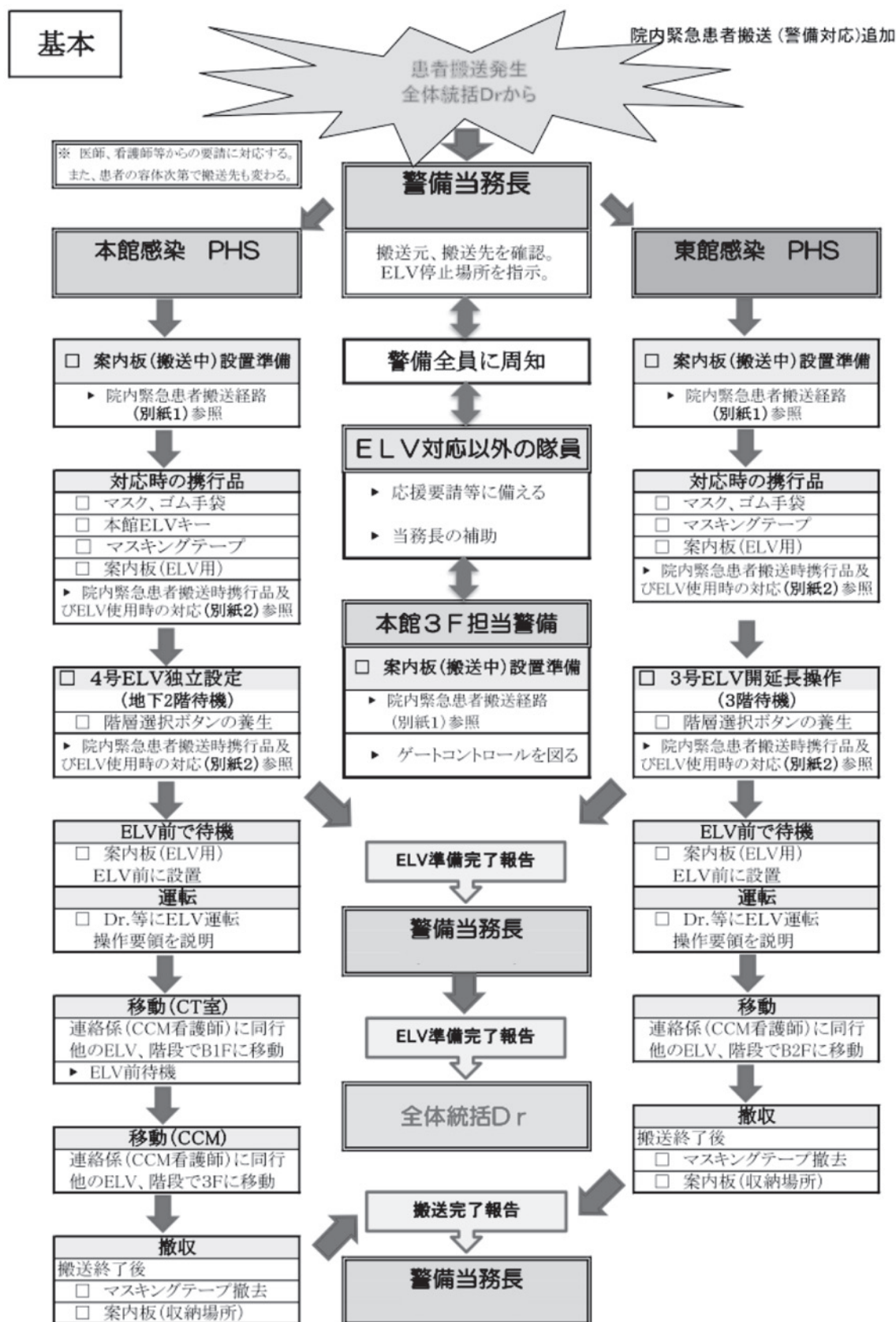


図6 搬送時における搬送経路確認フロー

は、運転席とキャビンが完全に隔離されている陰圧車両(ストレッチャー型、タクシー型)の二台を駆使し、

病棟間搬送を院外経由で行っている。これにより、医療者、患者、そして他の来院患者の安全を守ることが



図7 高度救命救急センター入り口トリアージゾーンでの周知文と Full-PPE での初療風景



図8 日本医科大学付属病院で準備した陰圧車両 左：ストレッチャー型、右：タクシー型

できている。(図8：日本医科大学付属病院で準備している陰圧車両)

また、前述の如く、安全な患者導線を確保すべく、疑い患者における院内搬送や、軽症病床から重症病床への患者移送などについても、非感染者と経路を区切ったうえで、院内感染を防ぐ取り組みを行っている(図9)。

おわりに

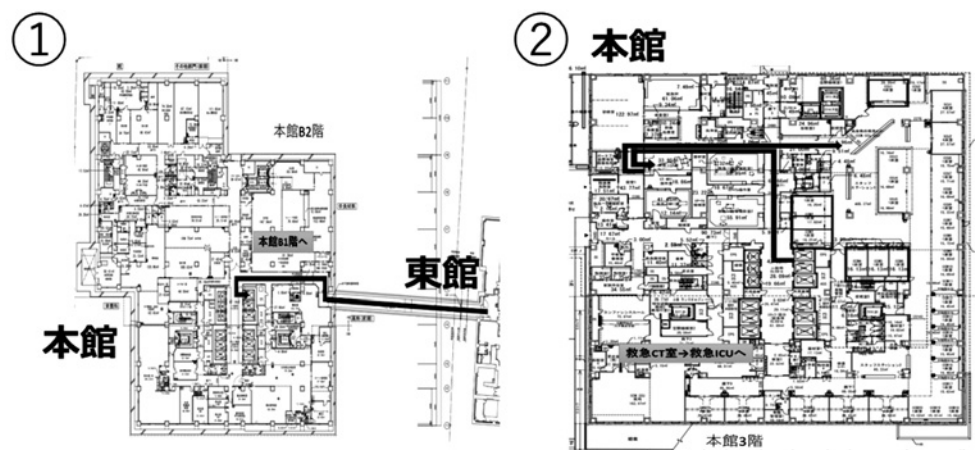
パンデミックの状態では平時以上に多職種が連携し、一つのチームとしてシステムティックに対応を行うことが必要となる。そのため今回の事例のように災

害医療に準じた CSCA-TTT に基づいた取り組みが重要と考えられる。

2020 年に対応を余儀なくされた当初は治療薬もワクチンも推奨されるものがない状態で、この未知のウイルスに対して一例一例、知見と経験を得ながら診療を行ってきた。パンデミック下に情報収集を行いつつ治療を遂行するのも、災害医療に準じた活動である。

地域医療の最後の砦としての機能を果たすべく、地域のクラスター発生状況なども把握し、自院での院内感染を発生させないよう最大限の努力を払い、地域医療と感染症診療を平行して行ってきた。

その機能を果たすために CSCA-TTT に基づいた災害医療のシステムは非常に有用であると考えられる。



急変時患者導線の例：軽症COVID-19患者が重症化した際の移送例
 ①軽症COVID-19病棟のある東館から本館への移送：地下通路を通す
 ②本館でCTを撮影し、救命センター病床に入る

図9 急変時患者導線の一例

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

(受付：2021年7月16日)

(受理：2021年9月8日)

文 献

1. MIMMS 日本委員会訳：MIMMS 大事故災害への医療対応—現場活動における実践的アプローチ。2013; 永井書店。

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。

—特集 [新型コロナウイルス感染症の教訓と課題] —

呼吸器内科医の立場から

清家 正博

日本医科大学内科学 (呼吸器内科学分野)

Lessons and Issues of COVID-19 from the Perspective of Pulmonologists

Masahiro Seike

Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Key words: COVID-19, respiratory disease, lung cancer

はじめに

2020年3月日本医科大学付属病院にて初の新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 患者の治療が行われて以来、呼吸器内科は、高度救命救急センター、総合診療科、各内科診療科および感染制御室などと密な連携を行い、軽症および中等症患者に対する中心的診療科としての役割を担ってきた。一方では、特定機能病院およびがん診療拠点病院としての専門呼吸器疾患医療を滞りなく提供する責務があり、COVID-19診療との両立が求められてきた。さらに、研修医、専攻医、大学院生などの教育および研究の指導も継続しなければならない。これらの責務を限られた人員で行うためには、医局員およびメディカルスタッフの感染対策、クラスター回避が大前提となる。これまで感染制御室指導のもと、最大限の感染対策を講じ、幸いにも現在までに診療を制限するような事態には至っていない。付属病院呼吸器内科におけるコロナ禍の診療、教育、研究の取り組みについて述べる。

1. 大学病院呼吸器内科の役割

大学病院の呼吸器内科に求められることは、専門呼吸器診療とCOVID-19診療の両立および教育機関としての責務の継続である。十分な感染対策のもと、①軽症・中等症患者診療のフロンライン診療科として

の役割、②特定機能病院としての高度医療 (呼吸器疾患) の提供、③教育・研究の継続、が求められる。

COVID-19の診療においては、臨床観察研究に参加して院内の薬物治療の体制を整え、高度救命救急センターなどの関係部署と連携しながら治療に当たってきた。専門呼吸器診療においては、飛沫感染リスクが極めて高い気管支鏡検査において、対面式局所麻酔の禁止、N95、アイガード、PPE装着を徹底し、通年と変わらない件数の気管支鏡検査を行ってきた。間質性肺炎などのびまん性肺疾患の診療においては、臨床像および画像診断においてCOVID-19との鑑別が困難なことから、新規患者受け入れなど少なからず影響はあったが、肺癌の薬物療法においては、通院や投与間隔の調整などを行うことで、専門医療を提供することができた。医局員および関係スタッフの感染予防対策においては、診療体制やカンファレンス実施方法の工夫およびリモート会議による医局会や抄読会の導入などの感染対策を講じた。専攻医などの若手教育に関しても、早期の段階からリモートを有効に利用し、教育機会をできるだけ逸しないような体制を整え、教育を行ってきた。大学院生などの研究も研究助手のサポートの上研究計画を再考し、研究を滞りなく継続することができている。今後も当面はウィズコロナ・ポストコロナでの診療・教育・研究となるが、リモートなどの利点を最大限生かし、新しい形での体制を模索していく必要があると考えられる。

Correspondence to Masahiro Seike, Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: mseike@nms.ac.jp

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

2. COVID-19 軽症および中等症患者の診療

COVID-19 の重症度は、酸素飽和度および呼吸困難や肺炎所見などの臨床所見によって軽症、中等症 I、中等症 II、重症に分類され、中等症 II 以上の患者は人工呼吸器などの集中治療が必要となることが多い¹。一般病床の入院の適応になるのは、主に中等症 I の患者であり、当科がこれまでに受け持った患者の約 2/3 は中等症 I、約 1/3 は軽症の患者であった。COVID-19 患者は短期間、時には数時間で重症化、急性呼吸不全に至ることもあり、入院患者の重症化をいかに防ぎ、また早期に見極め対応できるかが重要になる。付属病院は高度救命救急センター、総合診療科および感染制御室と密に連携を取り、毎朝開催される COVID-19 カンファレンスなどを有効活用して、重症度評価、治療薬選定、転出および転院の決定に加えて、疑い例の隔離解除の決定など、患者受け入れから退院まで常に情報共有を行って、重症患者に対する速やかな対応を行っている。

COVID-19 の薬物治療の基本は、抗ウイルス治療と抗炎症治療である¹²。付属病院においては、保険適応になったデキサメサゾン、レムデシビル、パキシタニブに加え、保険適応の薬剤が存在しなかった 2020 年春の第 1 波の時に、シクレソニドやファビピラビルの治療薬の臨床観察研究に参加し、院内における治療薬の体制を早期に整えた。軽症および中等症 I の抗ウイルス治療に関しては、シクレソニドやファビピラビルが用いられたが、シクレソニドに関しては、特定臨床研究の結果が 2020 年 12 月に報告され、シクレソニド投与群で肺炎増悪が対症療法群に比べて有意に多く、注意喚起もなされたことから、以後使用が控えられることとなった。ファビピラビルに関しては、今後臨床研究の結果が報告される予定である。レムデシビルは、人工呼吸器などが必要な重症患者では効果が期待できない可能性が高いが、入院を要する酸素投与が必要な肺炎患者では有効性が示され、2020 年 5 月に特例承認となった³⁴。国内においては、中等症患者に対しても効果が認められると判断され、2021 年 1 月からは、酸素投与を要しないが肺炎像が認められる「中等症 I」患者にも投与可能となった。さらに、中和抗体薬のカシリビマブ/イムデビマブが今後承認予定であり、主に軽症者における重症化予防効果が期待される。

ステロイド（デキサメサゾン）は、英国で行われた入院患者を対象とした大規模無作為化オープンラベル

試験（RECOVERY 試験）にて、デキサメサゾン投与にて有意に 28 日以内の死亡率を低下させ（ハザード比 0.83, 95% 信頼区間 0.75~0.93, $p < 0.001$ ）、特に人工呼吸器管理が必要な患者で死亡率低下が顕著であったことが報告された（ハザード比 0.64, 95% 信頼区間 0.51~0.81)⁵。一方で酸素投与が必要でない患者における有効性は示されなかったが（ハザード比 1.19, 95% 信頼区間 0.91~1.55)⁵、当科の入院患者の検討では、複数の重症化リスク因子を有し重症化が予想される中等症 I 患者においては、デキサメサゾン投与により重症化が防げる可能性が示された（論文投稿中）。このような重症化リスクの高い中等症患者におけるステロイドの有効性に関しては、今後データを積み重ねていく必要があると考えられる。

3. COVID-19 パンデミックにおける肺癌診療

COVID-19 の重症化リスクには、喫煙、悪性腫瘍、慢性閉塞性肺疾患（COPD）やステロイドや生物製剤の使用などが挙げられている¹。喫煙は重症化に関わる悪性腫瘍や COPD 発生の一因であるとともに、SARS-CoV-2 受容体である ACE2 遺伝子発現を上昇させ、重症化をもたらすことがその機序として推察されている⁶。肺癌、間質性肺炎および COPD などの呼吸器疾患患者は喫煙の関与が強く、またステロイドや生物製剤を使用している患者も多く、呼吸器疾患患者においては COVID-19 感染に十分注意する必要がある。

肺癌患者においては、武漢の COVID-19 陽性癌患者（105 例）の報告では、肺癌は血液腫瘍に次いで重症化リスクが高い癌種であることが報告されている（重篤化率 50%、死亡率 18%）⁷。肺癌を対象とした観察研究においては、世界 21 カ国の COVID-19 罹患胸部腫瘍患者（400 例）のレジストリ研究 TERAVID (Thoracic cancer international coVID 19 cOLlaboraTion)での死亡率は 35.5% であり、COVID-19 関連死亡が多数（79.4%）であったと報告されている^{8,9}。本邦においても、日本呼吸器学会の COVID-19 診療実態（1,460 例）において、全体死亡率 5.6%（82/1,460 例）に比べ、肺癌患者の死亡率は 38.5%（5/13 例）と間質性肺炎 31.8%（7/22 例）とともに高いことが示されている¹⁰。

COVID-19 蔓延期・医療逼迫期においては、肺癌患者の通院や治療によるリスクおよび COVID-19 診療シフトによる医療体制の制限などから、診療を制限せざるを得ない状況に陥ることがある。英国でのロック

ダウンによる肺癌の診断遅延による5年後の肺癌死者は4.5~5.3%増加するという試算結果が得られている¹¹。日本肺癌学会が全国118施設に実施したアンケート調査（COVID-19が肺癌診療に及ぼす影響調査）では、2020年1~10月において、前年の同時期に比べて新規肺癌患者が6.6%減少したことが報告された¹²。原発性肺癌罹患数は年間約13万人であり、約8,600人の患者が診断と治療機会を逸したことになる。肺癌治療は手術、放射線療法に加えて、近年分子標的治療やがん免疫療法の進歩およびがんゲノムパネル検査承認により、劇的な治療成績の改善と長期生存患者の増加をもたらした¹³。COVID-19感染状況とリスクを鑑みながら、肺癌診療を行っていく必要があり、日本肺癌学会は、2020年7月にCOVID-19パンデミックにおける肺癌診療：Expert opinionを発表した¹⁴。感染状況や各施設の医療状況を鑑みながら、治療や長期予後に関わる診療を優先的にやっていく考え方が示されている。当科においては、2020年12月からの第2波においては、薬物療法実施に関しては少なからず受けたが、通院や投与間隔の調整などの調整を行いながら、進行肺癌患者の長期予後に繋がる分子標的治療や複合免疫療法（免疫チェックポイント阻害薬と化学療法併用療法）は、COVID-19診療を行いながら、前年を上回る治療実績を提供できた。今後も長期予後が望まれる肺癌薬物療法は、COVID-19パンデミックにおいても継続できるよう柔軟に対応していく必要がある。

おわりに

2021年7月東京オリンピック・パラリンピックを控えた段階で、ワクチン接種は進んでいるが、COVID-19収束に向けての戦いはまだまだ続くと考えられる。大学病院においては、COVID-19診療とともに高度専門医療および教育・研究を継続させることが求められ、そのためには呼吸器内科のみならず高度救命救急センター、総合診療科、感染制御室、放射線科、検査部などの病院全体での多職種連携と意思統一が重要である。今後もウィズコロナ・ポストコロナでの最善の診療・教育・研究体制を日々模索し、大学病院としての責務を果たしていく所存である。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き。第5版。
2. 日本感染症学会：COVID-19に対する薬物療法の考え方。第7版。
3. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al.: Remdesivir for the treatment of Covid-19 - Final report. *N Engl J Med* 2020 Nov 5; 383: 1813-1826.
4. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al.: Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA* 2020 Sep 15; 324: 1048-1057.
5. RECOVERY Collaborative Group: Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021 Feb 25; 384: 693-704.
6. Cai G, Bossé Y, Xiao F, et al.: Tobacco Smoking Increases the Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 1557-1559.
7. Dai M, Liu D, Liu M, et al.: Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov* 2020; 10: 783-791.
8. Garassino MC, Whisenant JG, Huang LC, et al.: COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol* 2020, July; 21 (7): 914-922.
9. Horn L, Whisenant JG, Torri V, et al.: Thoracic Cancers International COVID-19 Collaboration (TERAVOLT): Impact of type of cancer therapy and COVID therapy on survival. *J Clin Oncol* 2020; 38: LBA111.
10. 日本呼吸器学会：【アレルギー・免疫・炎症学術部会】わが国の呼吸器内科における併存呼吸器疾患別にみたCOVID-19の診療実態。2020. https://www.jrs.or.jp/modules/assemblies/index.php?content_id=140 Accessed May 1, 2021.
11. Maringe C, Spicer J, Morris M, et al.: The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1023-1034.
12. 日本肺癌学会：【報告会開催のお知らせ】新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が肺癌診療に及ぼす影響の調査結果について。 https://www.haigan.gr.jp/modules/secretariat/index.php?content_id=47 Accessed May 1, 2021.
13. Takano N, Ariyasu R, Koyama J, et al.: Improvement in the survival of patients with stage IV non-small-cell lung cancer: Experience in a single institutional 1995-2017. *Lung Cancer* 2019 May; 131: 69-77.
14. 日本肺癌学会：COVID-19パンデミックにおける肺癌診療：Expert opinion. https://www.haigan.gr.jp/modules/covid19/index.php?content_id=1 Accessed May 1, 2021.

（受付：2021年7月18日）

（受理：2021年9月6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。

第 89 回日本医科大学医学会総会抄録

特別講演

肺線維症をもたらす炎症細胞社会

松島 綱治

東京理科大学生命医科学研究所炎症・免疫難病制御部門

慢性炎症に伴う多様な組織・臓器における共通の終末像として、線維芽細胞の集積・活性化によるコラーゲンならびに細胞外マトリックスの過剰蓄積が起こり、組織構造が乱れ、機能障害をもたらされる。代表的な線維化疾患としては、肺線維症、肝硬変、腎不全などが知られているが、全身のどの臓器においても線維化は観られる。肺の特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonitis, IIPs) のうち特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) が 80~90% と最も多い。IPF の罹患者数は国内で 1 万数千人存在し、確定診断されてからの 50% 平均余命は 3 年と多くの悪性腫瘍より悪く、肺がんと変わらない状況である。

シングルセルトランスクリプトーム SCT 解析術

近年、個々の 1 細胞の性質を網羅的に解析できる、single-cell transcriptome (SCT) 技術が急速に発展している。現在最も使用されているプラットフォームである 10X Genomics 社の SCT 解析技術は、感度・精度・コストの面で不十分であり、われわれは、独自の固相ビーズからの高感度 cDNA 増幅法と BD Rhapsody を組み合わせた、高感度・高精度な新規 SCT 解析法 TAS-Seq の開発に成功した (特願 2019-129017)。本講演においては、現在新学術領域研究として進行中である TAS-Seq を用いた 1 細胞から観た肺線維症をもたらす炎症細胞社会における線維芽細胞とマクロファージについて主に紹介する。

TAS-Seq による線維症肺の SCT 解析

1) 線維芽細胞の多様性と線維化過程での脂質代謝の動的変化

われわれは今までの研究において、線維化肺の活性化線維芽細胞の多様性と起源、またその背後にある転

写ネットワーク制御において、脂質代謝転写因子 SREBF1 がハブ遺伝子として機能し、その上流に位置する LXR シグナルや、その他の LXR シグナルに関与するレチノイン酸シグナルの増強により、肺線維症が改善することを、発表してきた (Tsukui T, et al. Am J Pathol, 2014, 2015, Shichino S et, al. JCI Insight 2019, 未発表データ)。TAS-Seq 法により、unbiased に臓器内の各細胞の構成比率を正確に捉え、それに基づき各種脂質代謝酵素のマウス・ヒト肺での発現に対する各細胞の寄与度を算出することが可能となった。SREBF1 やレチノイド類の代謝に重要な ALDH1A1 の発現減弱が、ヒト肺線維芽細胞の活性化に従い生じている予備データを得ており、ヒトの肺線維症においても脂質代謝変動が生じていることを示唆する。

2) マクロファージの多様性とその役割

骨髓由来炎症性単球を欠損する CCR2 ノックアウトマウスを用いた、シリカ誘導肺線維症の経時的 scRNA-seq 解析により、CCR2 依存性の CD13+ C1q-マクロファージと、CCR2 非依存性の CD13-C1q+マクロファージが同定された。CCR2KO ではシリカ誘導肺線維症が悪化するが、マクロファージ・線維芽細胞・上皮細胞の細胞間相互作用解析により、C1q+マクロファージと CCR2KO マウスで増加する活性化線維芽細胞との間の相互作用の一つとして、C1q-C1q 受容体の相互作用が示唆された。C1q は C1q+マクロファージに局限しており、活性化線維芽細胞は C1q 受容体遺伝子を高発現していた。さらに、C1q の経気道投与は肺線維症を誘導し、線維芽細胞の活性化・遊走能を亢進させた。

結語 肺線維症細胞社会における個々の細胞の機能変化、細胞間相互作用が病態変化と連動して解明され、新規予防・治療法に繋がることを祈念する。

—総会抄録—

新任大学院教授特別講演 (1)

造血器腫瘍における遺伝子変異解析の重要性

山口 博樹

日本医科大学血液内科学

急性骨髄性白血病 (AML) は分化障害と自律増殖を伴って骨髄芽球が骨髄、末梢血、他の組織へ進展していくことを特徴とする血液悪性腫瘍である。標準的な化学療法による寛解導入療法により約 70% の症例で寛解 (CR) が得られる。しかし CR が得られた半数以上の症例が再発をして 5 年生存率は 40% 程度にとどまり、こうした再発難治の AML に対して同種造血幹細胞移植 (allo-HSCT) は根治を目指すには有用な治療法である。しかし allo-HSCT は治療関連死亡率が高く、移植後の quality of life も低下するために予後予測を勘案して適切に実施する必要がある。現在では年齢、Performance Status、発症形式 (*de novo* なのか二次性か)、染色体や遺伝子変異を用いた予後の層別化の有用性が示されている。

移植適応の AML に対する予後因子としては染色体分析がもっとも重要であったが、約 60% の症例が予後中間群となってしまうことが問題であった。そこで染色体予後中間群に対して遺伝子変異を用いた予後のさらなる層別化が試みられてきた。これまでにわれわれは *FLT3*-ITD, *FLT3*-TKD, *NPM1* 変異, *CEBPA* 変異, *DNMT3A* 変異, *KIT* 変異に関して AML における予後因子としてのバイオマーカーとしての重要性を報告してきた。また実臨床でこれらの遺伝子変異解析が応用できるように、骨髄塗抹標本からの遺伝子変異解析法、高感度遺伝子変異検出法、全自動遺伝子変異解析機器の開発をすすめた。

われわれの研究の一例として Core binding factor (CBF)-AML における *KIT* 変異に関して紹介する。*t*(8;21)(q22;q22) や *inv*(16)(p13.1q22), *t*(16;16)(p13.1;q22) の染色体異常を有する AML は CBF-AML と総称され予後良好と分類される。CBF-AML に

おいて *KIT* 変異は、早期再発の予後不良因子という報告と、予後因子にはならないという相異なる報告があった。そこでわれわれは CBF-AML における *KIT* 変異の臨床的意義を明らかにするための研究をおこなった。はじめに Mutation Biased PCR 法と呼ばれる高感度変異検出法を開発し、CBF-AML 発症時に従来の直接塩基決定法では検出できない微小な *KIT* 変異クローンが存在することを発見した。そして発症時の微小な *KIT* 変異クローンは治療抵抗性を示し、高率に再発することが明らかになった。さらにこの発見を検証するために CR を得た CBF-AML138 症例の予後解析を行ったところ *KIT* 変異の中でも D816 変異を有する症例のみが予後不良であることが明らかになった。そして *KIT* D816 変異は他の *KIT* 変異と比較して細胞増殖活性や抗アポトーシス能が高いことが *in vitro* の解析で確認された。これらの研究結果から、これまで CBF-AML において *KIT* 変異の予後因子としての意義が明確に示されていなかったのは、検出法の感度が低かったことと、*KIT* 変異の変異部位を考慮して解析をしていなかったためであることを明らかにした。

この研究のようにこれまでわれわれは AML における多くの重要な予後因子となる遺伝子変異を同定し、さらにその機能を解析してきた。現在は AML の中でももっとも難治性である *FLT3*-ITD 陽性症例に対しての分化誘導療法や *TP53* 変異陽性症例に対しての代謝経路を標的とした分子標的薬開発などといったこれまでの化学療法や分子標的薬とは異なる機序の新規治療の開発を行っている。また骨髄異形成症候群や慢性骨髄増殖性腫瘍などといった AML 以外の造血器腫瘍における遺伝子変異解析を研究を発展させていく予定である。

新任大学院教授特別講演 (2)

日本医科大学産婦人科学教室における双胎妊娠の管理の歴史

鈴木 俊治

日本医科大学女性診療科・産科学 (女性生殖発達病態学)

双胎妊娠は、単胎妊娠と比較して周産期死亡率や罹患率が高いことからハイリスク妊娠とされている。そのリスクは膜性によって差があり、一卵性双胎は分離した時期によって膜性が決定する。受精後1~3日目に分離がおこると二絨毛膜双胎 (一卵性双胎の20~30%) として二卵性双胎と同様な状態となる。分離が受精後3~8日目に起こると一絨毛膜二羊膜双胎 (同70~75%), 受精後8日目以降だと一絨毛膜一羊膜双胎 (同1%以下), さらに13~14日目の胚盤形成後に一卵性胎芽の不完全分離がおこると結合体となる。

演者が入局した頃 (1988年) の女性診療科・産科学 (当時は産科婦人科学) 教室は、周産期分野のなかでも特に双胎妊娠管理を主テーマとしていた。今回、その歴史を振り返る。

一絨毛膜双胎特有の合併症に対する管理

1991年、一羊膜双胎双胎間輸血症候群一児死亡に対する選択的死胎児娩出術を行うことによって、生存児のその後の発育を促進させ、臍帯相互巻絡を予防することに成功した。本手術に関しては、現在では内視鏡的臍帯切断によって同様の予後が得られており、侵襲の大きさから再び試みられることはない術式であるが、胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術等が確立されていない当時は画期的な術式として注目を集め (2001年)、医局の双胎妊娠に対する積極的管理方針の幕開けとなった。

以降、双胎間輸血症候群、TAPS (twin anemia-polycythemia sequence)、一羊膜双胎臍帯相互巻絡、結合双胎等の早期診断・管理等について医局から常に新知見が発信されることとなり、日本産科婦人科学会総会学術集会における荒木勤会長講演 (2002年: 双胎妊娠~21世紀のhumanized careを求めて~) の内容につながった。

双胎妊娠に対する計画分娩

双胎妊娠では、人間の子宮内容積の限界などから、妊娠37~38週以降は子宮内での胎児発育が乏しくな

り、妊娠39週ごろに発育が停止する。妊娠39週以降に分娩となった双胎児は、妊娠37~38週に出生した双胎児だけでなく、妊娠35~36週の後期早産双胎児よりも周産期死亡率や罹患率が高くなるという報告が散見されたことから、妊娠37~38週頃が双胎妊娠の分娩至適時期ではないかと考えられるようになっていた。これらを背景として、双胎妊娠を妊娠37週での計画分娩群と自然経過群に分け、その予後を比較した (2000年)。われわれの検討では、症例数が少なかったこともあり周産期予後に有意差は認められなかったが、その後の欧米諸国での追試につながり、現在では一般化されてきた双胎妊娠計画分娩の先駆けと評価された。

また、双胎経膈分娩では、第1児 (先進児) 分娩後から第2児 (後続児) 分娩までの間が最も合併症リスクが高い時期であり、第2児への急速な分娩介入が必要となることが少なくない。そのため、「第7回産科医療補償制度再発防止に関する報告書 (2017年3月)」において、双胎経膈分娩を試みる際は、とくに第2児の胎児機能不全が急速に起こりうることを前提とした妊産婦等への説明、および、管理体制の整備が必須であることが提言された。そのため、周産期医療体制が脆弱であるわが国では、ほとんどの施設で双胎妊娠に対して選択的帝王切開分娩が実施されるようになってきている。われわれの施設も多分にもれず人員的に厳しい状況であることから、妊娠36~37週における日勤帯での双胎計画分娩を企画した。結果として、双胎妊婦460人のうちインフォームド Consent が得られた256人に対して計画分娩を試み、202人 (79%) が同日のうちに経膈分娩を完遂することが可能であった。

時代は変わり、産科医療も self-protective な診療が主体となってきている。しかし、教室の先輩方が築いたこのような周産期医学のスキルを継承していくことが新任教授としての使命であると考え。また、双胎妊娠は分娩後の育児に関する問題も単胎妊娠と比較して大きくなり、近年注目されている周産期メンタルヘルスクエアにも深く関わっている。切れ目のない妊産婦支援という視点からも、積極的な双胎妊娠管理を教室のライフワークのひとつとして継続したい。

新任大学院教授特別講演 (3)

PET を用いた in vivo 薬理学

荒川 亮介

日本医科大学薬理学

Positron emission tomography (PET) は、特定の受容体やトランスポーター、酵素等に結合するリガンドを¹¹C や¹⁸F 等の短半減期核種で放射性標識した後に体内に投与し、そのリガンドが放出する放射線を体外計測することで、生体内の蛋白等を定量する手法である。適切な脳移行性と、高い親和性・選択性を有する放射性リガンドを用いることで、脳内の結合能を計算できる。この結合能は測定対象となる受容体やトランスポーターの密度と比例関係にあることから、服薬前後の結合能の減少度を薬物による占有率として算出し、向精神薬を服用中の脳内における受容体やトランスポーターの阻害作用を in vivo で定量的に評価できる。

抗精神病薬の主たる作用はドパミン D2 受容体阻害作用と考えられる。このドパミン D2 受容体を選択的な PET リガンドである [¹¹C] raclopride を用いた検討から、占有率が70%を超えると抗精神病効果が認められ、80%を超えると錐体外路症状が出現しやすいとされている。このことから、70~80%のドパミン D2 受容体占有率に対応する用量が至適用量と解釈できる。現在主に用いられている抗精神病薬はその多くが PET による占有率測定により適切な用量設定が行われている。われわれは、パリペリドン徐放剤の臨床治験の第 II 相での PET 試験において、至適用量を約 6~9 mg/day と推定した。この結果を元に第 III 相へと進み、現在の承認用量もこれに近い値となっている。

高プロラクチン血症は抗精神病薬の重大な副作用の一つである。われわれは、リスペリドン、オランザピン、ハロペリドール、スルピリドを服用中の男性統合失調症患者の脳内および下垂体におけるドパミン D2 受容体占有率を測定した。その結果、血中プロラクチ

ン濃度と下垂体ドパミン D2 受容体占有率とは有意な正の相関が認められた。また高プロラクチン血症を起こしやすいスルピリドのような薬物では下垂体の占有率は脳内に比して著明に高値であった。下垂体は血液脳関門の外にあることから、この占有率の差は抗精神病薬の脳内への移行性の差を反映しているものと考えられる。

従来型の三環系、四環系抗うつ薬や、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 (serotonin norepinephrine reuptake inhibitor; SNRI) では、セロトニントランスポーター (serotonin transporter; SERT) 阻害とともに、ノルエピネフリントランスポーター (norepinephrine transporter; NET) 阻害も、主たる作用の一つと考えられる。われわれは、SNRI であるベンラファキシン徐放剤のうつ病患者における NET 占有率を測定し、150 mg 以上の比較的高用量で有意に NET を阻害していることを報告した。しかし、SERT 占有率に比べ NET 占有率については、まだ十分に検討されているとは言えない状況であり、抗うつ効果と NET 占有率の関係は不明な点が多い。

トラマドールはオピオイド系の鎮痛薬であるが、SERT および NET 阻害作用も有する。われわれは、健常者において 100 mg のトラマドールが 50% の SERT 占有率を示すことを報告しており、最大用量である 400 mg では 80% 近くの SERT 占有率を示すと推測される。またサルを用いた研究で、トラマドールの NET 占有率は SERT 占有率と同程度であることを報告した。これらのことから、トラマドールが SNRI として用いられ、抗うつ効果を示す可能性があると考えられる。

新任大学院教授特別講演 (4)

認知症医療への PET 研究の貢献

館野 周

日本医科大学精神・行動医学

認知症とうつ病は精神科医療において大きな割合を占めており、認知症がうつ症状を呈することやうつ病が仮性認知症を呈することは、特に老年期において、しばしば認められる。物忘れ外来を受診するものの5人に1人はうつ病という報告もある。この両者の治療方針は大きく異なるため、鑑別診断の果たす役割は大きい。認知症の中で一番頻度の高いアルツハイマー型認知症 (AD) の診断方法には、ミニメンタルステート検査などの神経心理検査、脳萎縮を評価する MRI、局所脳活動を反映する脳血流 SPECT などが用いられ、その診断感度は 60~85%、特異度は 70~88% とまずまずであるが、検査の性質から言って認知症病理を反映していない点が問題として残っていた。この AD の代表的な病理はアミロイド β とタウ蛋白であるが、このうちアミロイドについては疫学研究や病理解剖研究から、AD 患者においては認知症発症の 10~20 年以上前には既に認知症患者と同程度に集積している可能性が指摘されていた。根治療法がない状況においても早期診断が早期治療に繋がることから、AD 病理を生体内で確認、定量化出来る方法の開発が望まれていた。

陽電子断層撮像法 (PET) は、標的とする物質に親和性のある検査薬を用いる事で生体脳内における標的物質の定量化を行える検査である。アミロイド特異的蛍光色素であるチオフラビン T はアミロイド繊維の検出に用いられるが、これを基にして開発された PET 用検査薬 [^{11}C] PiB が 2000 年代に登場したことにより、脳内におけるアミロイド β の可視化、定量化が可能になった。アミロイド β を評価するアミロイドイメージング PET を用いた研究から数多くの新たな知見が得られた。その結果 AD の診断にアミロイドイメージング PET などのバイオマーカーが取り入れられ、より正確な診断が下せるようになった。

アミロイドイメージング PET の事実上の標準薬で

ある [^{18}F] florbetapir は病理所見と 96% の一致を示し、定量判定法が確立されたことから、いち早く米国、EU において製造承認された。我々は [^{18}F] florbetapir を国内でいち早く導入し、AD、軽度認知障害、健常人におけるアミロイド β 陽性率をそれぞれ 84.2%、36.8%、20.0% であると報告し、その本邦における有用性を初めて報告した。その後国内において我々も参加した多施設共同研究が行われ、その結果を基に 2014 年本邦においても製造承認されている。

治療薬開発においては、適切な対象者を組み入れ、その効果を正確に評価することが必要である。アミロイドイメージング PET の登場は、アミロイド β を有する適切な対象者を組み入れ、疾患修飾薬治療によるアミロイド β の変化を正確に評価出来るため、AD 病理に直接働きかける疾患修飾薬の開発を促進した。この結果、世界各地で疾患修飾薬の治験が行われており、我々も日本医科大学健診医療センターの PET を用いて、疾患修飾薬治験を数多く行っている。現時点で疾患修飾薬の幾つかは臨床効果を示したことから、米国では使用承認されたものもあり、近い将来本邦においても PET を用いた AD の超早期診断と AD に対する疾患修飾薬を組み合わせた認知症治療が行われるようになるかもしれない。

今後、認知症において、PET を用いて病理を早期診断し、PET を用いて開発された疾患修飾薬で治療するという治療戦略が確立されれば、それは老年期精神疾患の治療戦略にも影響を与えると考えている。老年期においては、認知症や変性疾患の前駆症状や周辺症状としての精神症状も多く見られることから、これらに対して PET により認知症病理を確認することで症状改善薬として従来の抗うつ薬や抗精神病薬に加えて、疾患修飾薬を用いることでより良い予後に繋げられるのではないかと期待している。

新任大学院教授特別講演 (5)

嚥下障害の評価・診断と治療

青柳陽一郎

日本医科大学リハビリテーション学

2020年の国内の死亡数は138万4,544人で前年より約9千人減少した。減少は11年ぶりで、COVID-19対策で他の感染症が流行せず、COVID-19以外の肺炎やインフルエンザの死亡数が大きく減少したためと考えられる。一方、誤嚥性肺炎による死亡数は増え続けている。2020年には死因の第6位(42,746名)を占め、東京都健康安全研究センターによると、誤嚥性肺炎による死亡者は2030年には129,000人程度まで増加すると予測されている。誤嚥性肺炎が増加する背景には、高齢者の呼吸器・循環器疾患患者の増加、脳卒中サバイバーの増加などが考えられる。このようなパラダイムシフトともいえる状況下で、摂食嚥下機能の評価ならびにリハビリテーション治療のニーズはかつてないほど高まっている。そして摂食嚥下機能の評価法、治療的アプローチ、訓練法に関するエビデンスは少しずつ蓄積されつつある。

治療は評価なくして成り立たない。正しく評価したデータは適切な治療を提供できるのみにとどまらず、

蓄積し分析することで新たなエビデンスを生み出すパワーを秘めている。実臨床では問診、診察、栄養評価、嚥下スクリーニング検査を行った上で嚥下障害が疑われれば、機器を用いた詳細な評価を行う。スタンダードな評価法としては嚥下内視鏡検査、嚥下造影検査がある。また生理学的評価として筋電図、超音波、高解像度マノメトリー、また3D評価として嚥下CTを行うこともある。嚥下障害の保存的治療は、代償法(compensation)と訓練法(exercise)に大別できる。代償法としては、食品の調整(嚥下食)や姿勢調整(体幹リクライニング、頸部前屈・回旋)などがある。訓練としては、頭部挙上訓練、舌保持嚥下、バルーン拡張法などがある。最近の嚥下障害の研究におけるトピックスとしては、感覚神経への干渉波電気刺激や舌骨上筋群への電気もしくは磁気刺激法、食道刺激による嚥下反射誘発や脳の可塑性に関連する知見などが挙げられる。

新任教授特別講演 (1)

脳梗塞に対する新規間葉系幹細胞治療の開発

仁藤智香子

日本医科大学研究部共同研究施設

我が国において脳卒中は介護が必要になる最大の原因疾患であり、脳卒中後の運動機能や認知機能障害を改善させる治療法の開発は重要な課題となっている。失われた人体機能の回復を目指す医療として再生医療が注目されているが、中でも細胞療法として体性幹細胞である間葉系幹細胞を用いた脳梗塞治療は臨床治験の段階まで進んでいる。

間葉系幹細胞治療とは

細胞医療を支える幹細胞には、胚性幹細胞や iPS 細胞がある一方、限定された多能性を示す体性幹細胞では間葉系幹細胞が知られている。骨髄由来の間葉系幹細胞は、脳梗塞に対しても臨床治験が進んでいるが、実は胎盤、脂肪、歯髄等からも間葉系幹細胞は採取可能である。これらの細胞は骨髄に比べて採取時の生体侵襲が少なく、より高い増殖能を持ち、免疫原性も低いとされている。われわれは歯髄由来間葉系幹細胞に注目し、その静脈投与により梗塞縮小効果や運動機能改善を認めることをラット脳虚血モデルにおいて確認し、虚血脳組織における炎症性サイトカイン抑制による神経細胞変性の阻害や血液脳関門の機能維持、血管新生作用が脳保護に寄与している可能性を報告した。歯髄幹細胞の全身投与は、免疫応答の場である脾臓で炎症免疫細胞の活性化を抑制すること（パラクリン効果）により、炎症や免疫反応を抑えて神経細胞損傷を抑制し、さらに抗炎症性細胞を増殖させて栄養因子を放出することで脳保護効果を示すと考えられている。

我が国発の臨床試験へ

われわれの共同研究先の JCR ファーマと帝人が健康成人の抜歯体（歯髄）から単離した細胞を大量培養したヒト歯髄由来幹細胞の再生医療等製品 JTR-161-201 を共同開発し、脳梗塞急性期患者を対象に単回静脈内投与した際の安全性及び有効性を探索的に検討するプラセボ対照無作為化二重盲検試験（J-REPAIR 試験）、「first in human, first form Japan」の治験を開始した。目標症例数は 76 症例とし、3つの cohort に分けて組み入れし、2019 年 1 月に本学付属病院を中心

とした 3 施設の医療機関で開始され、その後全国 29 施設における cohort 3 は予定治験機関よりも早く終了し、その解析結果が待たれている。

幹細胞治療の至適パラメーターと現在進行中の治験

幹細胞療法には、細胞の種類（骨髄由来や歯髄由来など）や遺伝子改変の有無、自家移植（自分の細胞）か他家移植（他人の細胞）、投与方法（血管内投与か脳内直接投与）、投与時期（超急性期、亜急性期、慢性期）等に違いがある。血管内投与の目的は全身や局所の炎症を軽減させる目的で急性期治療に望ましく、細胞の生着は要求されない。また超急性期には、投与までの時間的な問題により自家移植は厳しく、他家移植が選択される一方で、脳内直接投与は亜急性期～慢性期に望ましく、移植までの時間的猶予もあることから自家移植も可能である。現在、6つの治験が我が国で進行中であり、急性期には他家細胞を点滴投与するヘリオス社の TREASURE 試験とわれわれの J-REPAIR 試験がある。亜急性期では、自家細胞を脳内直接投与する北海道大学の RAINBOW 研究の他に、静脈投与する札幌医大の再生医療治験や東北大学の Muse 細胞の治験がある。最近では RAINBOW 社が慢性期脳梗塞に対しても治験を開始している。

今後の展望

幹細胞治療は今すぐに利用可能なほど実績のある治療法ではないが、将来的には、幹細胞に関する基盤技術により再生医療がシステム化されることは間違いない。また国内外での幹細胞移植の臨床治験の結果、ほとんどの治療が安全であるという意味でも有望である。最近では、培養上清や幹細胞から放出されるエクソソームを用いた治療も注目されており、われわれも既に羊膜幹細胞由来のエクソソームを用いた脳虚血実験に着手している。いずれにしても、幹細胞治療が臨床現場にて脳梗塞治療として広く用いられるためには、実際の最前線医療に携わる神経内科医や脳神経外科医によってその有用性が判断されることが最も重要である。

新任教授特別講演 (2)

乾癬と食生活

神田奈緒子

日本医科大学千葉北総病院皮膚科

【背景】乾癬は紅斑・鱗屑・皮膚の肥厚を呈する慢性炎症性皮膚疾患である。乾癬の病態は TNF- α /IL-23/IL-17 炎症軸の亢進、表皮細胞の過剰な増殖と分化の異常により形成される。乾癬患者の 20~30% は関節症状を合併する (乾癬性関節炎 [psoriatic arthritis, PSA])。乾癬の発症には種々の遺伝・環境要因が関わり、環境要因の一つに食習慣がある。欧米の乾癬患者では健常者と比べて body mass index (BMI) が高く、脂質の摂取量が高く、魚・野菜の摂取量が低い。肉、単糖、飽和脂肪酸は Th17 主体の炎症を促すため、乾癬患者では過剰摂取を控えるように推奨されている。一方、魚介類に豊富な *n*-3 polyunsaturated fatty acid, vitamin D, vitamin B12, 大豆イソフラボンは炎症を抑制するため、積極的に摂取するように推奨されている。日本人乾癬患者の食習慣は未だ検討されていない。

【目的】成人日本人乾癬患者の各栄養素・食品摂取量を健常者と比較し、患者の食習慣の特徴を明らかにする。乾癬の重症度に関わる栄養素・食品を同定する。乾癬患者のうち PSA 患者と非 PSA 患者の食習慣を比較し、関節症状に関わる栄養素・食品を同定する。

【方法】皮膚科外来受診中の 70 名 (男 46 名, 女 24 名) の乾癬患者を対象に、過去 1 カ月の食習慣の調査票 brief-type self-administered diet history questionnaire に回答してもらい、回答結果から摂取カロリー、各栄養素・食品の摂取量を算出する。年齢・性別をマッチさせた健常者において同様に結果を得る。乾癬患者と健常者の各栄養素・食品の摂取量の比較は Wilcoxon rank sum test で行う。乾癬の重症度は psoriasis area and severity index (PASI) で評価する。乾癬患者を重症患者 (PASI $\geq$ 5.3 [中央値], $n=35$) と軽症患者 (PASI $<$ 5.3, $n=35$) に分け、両者の比較を Mann-Whitney U test で行う。PSA 患者 ($n=17$) と非 PSA 患者 ($n=53$) の比較を Mann-Whitney U test で行う。各変数と乾癬、重症乾癬、PSA との相関は logistic regression analysis で行う。

【結果】乾癬患者では健常者と比較して BMI が高く、魚介類、豆類、砂糖・甘味料、vitamin D, vitamin B12

の摂取量が高く、肉の摂取量は低かった。Logistic regression analysis の結果、乾癬は BMI と相関し (OR = 1.30; 95% CI, 1.13~1.49; $P=0.00019$)、肉類の摂取量と逆相関した (OR = 0.977; 95% CI, 0.957~0.996; $P=0.0211$)。重症患者群では軽症患者群と比べて菓子類の摂取量が高かった。Logistic regression analysis の結果、重症乾癬は菓子類の摂取量と相関した (OR = 1.04; 95% CI, 1.00~1.07; $P=0.0305$)。PSA 患者の vitamin A の摂取量は非 PSA 患者より高かった。Logistic regression analysis では vitamin A 摂取量と PSA との有意な相関は検出できなかった。

【考察】日本人乾癬患者は健常者より BMI が高く、本邦でも欧米と同様に、肥満は乾癬発症のリスク因子である。しかし日本人乾癬患者では健常者と比べ、乾癬で摂取が推奨される vitamin D, vitamin B12, 魚介類、豆類の摂取量が高く、摂取制限を推奨される肉類の摂取量が低かった。日本人乾癬患者は肉類より魚介類、豆類を好む可能性がある。あるいは日本人乾癬患者は乾癬の増悪を抑制するために、意識的に肉類を減らし、魚介類、豆類を多く摂取している可能性がある。日本人乾癬患者では健常者より砂糖・甘味料の摂取量が高く、重症患者では軽症患者より菓子類の摂取量が高かった。したがって、日本人では脂質より糖質の摂取過剰が乾癬の発症や重症化を誘導している可能性が示唆される。Vitamin A 誘導体レチノイドは腱・靱帯など付着部において mesenchymal stem cell の osteoblast への分化、異所性骨化を促す。数カ月低用量のレチノイドの摂取は仙腸関節炎を含む脊椎関節炎の発症を促し、数年高用量のレチノイドの摂取は diffuse idiopathic skeletal hyperostosis に類似した付着部炎の発症を促すことが報告されている。乾癬患者においても、vitamin A 摂取量の増加は、上記のような機序により関節症状の発症を誘導する可能性がある。

【結論】日本人乾癬患者の食習慣は欧米患者といくつかの点で異なっている。今回の食習慣調査の結果が、日本人乾癬患者の皮膚・関節症状とどのように関連しているか、今後の研究で明らかにしたい。

新任教授特別講演 (3)

新世代心筋保護法の開発と大動脈疾患手術成績の向上への挑戦

別所 竜蔵

日本医科大学千葉北総病院 外科 (心臓血管外科)

新世代心筋保護法の開発

(脱分極性心停止から分極性心停止による心筋保護)

現在の開心術中の心筋保護法は高カリウム溶液によりもたらされる心停止が基本となっている (世界でも使用されている St. Thomas' Cardioplegic solution II (STH-II) も細胞外液型高カリウム溶液が基本構成になっている)。

電氣的・機械的な心停止は、心筋酸素需要の著明な低下とともに、心筋のエネルギー需要も著明に低下することによって、保護効果をもたらすものである。このため、理想的な心筋保護を実現するためには、心筋のエネルギー消費を最小限にする必要がある。

現行の細胞外液型高カリウム溶液による心停止は、細胞外が高カリウム状態に置かれているため、細胞膜内外電位差が低下し、心筋の活動電位上では脱分極の状態にとどまっている。この状態が継続すると、ナトリウムやカルシウムイオンの細胞内流入が続き、細胞内の恒常性が保たれなくなるので、細胞膜に存在するイオンチャネルの活動が継続することになり、エネルギー (ATP) が消費されることになる。

これに対して、分極状態を維持した静止膜電位に近い状態での心停止では、ナトリウムやカルシウムイオンの動態が静止状態に近い状態のためイオンチャネルが不活化され、ATPの消費が減ることになり、より理想的な心筋保護法が可能になると考えられる。

分極性心停止を引き起こす物質や薬剤はいくつか存在するが、容量や濃度により生体毒性が認められるものも多く、臨床使用は困難であった。

われわれは、人工心肺非使用下の冠動脈バイパス手術に際して、陰性変力作用を持つβブロッカーの使用を検討していたことなどから、近年開発された超短時間作用性のβブロッカーである Esmolol を用いて、その心筋保護効果を検討した。Esmolol は赤血球内のエステラーゼにより代謝されるため、その血中半減期は9分以内であり、腎機能や肝機能に影響を受けないことから、実臨床にも使用されている。

われわれはラットの摘出心を用いた実験で、Esmolol はその濃度により、完全な心停止が得られることを見出した。このため心停止が得られる (1 mmol/L) Esmolol を心筋保護液として用いて従来の細胞外液

型高カリウム心筋保護法 (STH-II) とその保護効果を比較検討したところ、Esmolol を用いた心筋保護法が有意に良好であり、さらにその保護効果は常温 (37℃) での 120 分の虚血条件に対しても有効であることが示された。

この Esmolol による心停止は、その後の研究で 1 mmol/L 以下では、L-type Ca^{2+} チャネルを抑制し、それ以上では fast Na^{+} チャネルを抑制し、分極性心停止を呈することが判明した。

この新世代の心筋保護法は、より強力な心筋保護が求められる重度の不全心やより複雑な心内修復を要し、心停止時間が延長する症例に対して有効となる可能性があることが示された。

大動脈疾患手術成績の向上への挑戦

大動脈疾患、とりわけ弓部～遠位弓部大動脈瘤や急性大動脈解離といった1990年代では、まだまだ良好な手術成績をあげることが困難であった難治性大動脈疾患に対し、術中の体外循環法や、心筋保護法に加えて、脳保護法や全身臓器保護法を科学的エビデンスに基づいた方法で数多くの症例 (583 例) に手術治療を施行し着実に成績を向上させてきた。

皮切から、脳分離体外循環へのアプローチ、遠位弓部大動脈に対する正中切開のみでの末梢側吻合の工夫などを報告する。さらに、とりわけ生体の脆弱性が進行する超高齢者 (80 歳以上) に対して行った手術症例の良好な遠隔期成績を報告した。

以上の報告で、30 年以上にわたり科学的エビデンスに基づいた心筋保護・脳保護・体外循環法の改善と精緻で迅速な手術手技の向上により良好な手術成績を得ることが出来た。特に80歳以上の超高齢者に対しても良好な成績を得られたことは、手術そのものの技量の向上に加えて、手術を施行した病院での、麻酔科や手術室、集中治療室、病棟の看護師や臨床工学士、リハビリテーション科などの職員を含む多職種の総合的な技能向上による貢献が大きいことが考えられる。

今後は Open Surgery と低侵襲な TEVAR (ステント治療) との多彩な組み合わせによる Hybrid 治療により、より良き手術成績が得られると考えられる。

—総会抄録—

新任臨床教授特別講演 (1)

森林医学及びそのリハビリテーション医学への応用について

李 卿

日本医科大学付属病院リハビリテーション科

森林浴は森林散策を通して森林の持つ癒し効果を実験的な健康増進・疾病予防に活用する活動であり、五感（視覚・嗅覚・聴覚・触覚・味覚）を刺激してその効果を発揮する。

ストレスは森林浴の重要性を理解するキーワードである。厚生労働省の「労働者健康状況調査」によれば、「強い不安、悩み、ストレスがある」労働者の割合は1980年代から50%を超え続けており、年々増加の傾向を示している。ストレスは免疫系を抑制し、癌、高血圧、心臓病、うつ・不安障害、睡眠障害など様々な生活習慣病を発症・増悪させ、過労死も引き起こし、正に万病の元と言えよう。こうした状況の中で、人々の健康管理・疾病予防が大きな社会問題になっており、有効な予防対策が求められている。このような背景から森林浴は新しい健康増進・生活習慣病予防法として大きく注目されている。森林浴による健康増進・疾病予防効果を明らかにすることは、予防医学上極めて重要である。森林医学は森林浴による生体影響を研究する学問で環境医学・予防医学の一分野として最近注目されている新学問である。

以上の背景を踏まえて、演者は森林浴がストレスを低減し、ストレスによる免疫機能抑制及び生活習慣病を予防する効果があるのではないかという仮説を立て2004年から農水省高度化事業研究・戦略的イノベーション創造プログラム、科研費基盤研究（S）、国土緑化推進機構、車両競技公益資金記念財団等の助成を受け、森林浴の健康増進と病気の予防効果に関する研究を行い、以下の森林浴効果を明らかにした。

1. 森林浴はNK細胞数及びNK細胞内の抗癌タンパク質を増加させることによってNK活性を上昇させ、持続効果も認められ、抗癌免疫機能を高めてがんの予防効果が期待される。

2. 森林浴は交感神経の活性を抑え、副交感神経の活性を増進してリラックス効果を示す。

3. 森林浴は活気を上昇させ、緊張・不安、抑うつ・落ち込み、敵意・怒り、混乱、疲労の症状を有意に低下させ、血中セロトニン濃度を上昇させ、うつ病の予防効果が期待される。

4. 森林浴はストレスホルモンとストレスを減少させ、特に精神的ストレスに有効である。

5. 森林浴は血圧と心拍数を低下させ、血中アディポネクチンを上昇させ、高血圧症・心臓病などの生活習慣病の予防効果も示唆される。

6. 森林浴は睡眠改善効果を示す。

7. 都市公園での森林浴も健康増進効果を示す。

8. 森林環境の嗅覚成分（ヒノキ精油）の吸入は免疫機能増強、ストレスホルモン減少及びリラクゼーション効果をもたらすことも明らかにされ、森林環境の嗅覚成分は森林浴効果に最も寄与することを突き止めた。

9. 森林浴は免疫機能増強、メンタルストレス減少及び生活習慣病の予防効果を介してコロナ感染症への予防効果も期待される。

演者はこれまで森林医学に関する英文論文・著書を多数発表し、2012年にForest Medicineを米国で出版し、森林医学を確立し、2018年から森林医学のリハビリテーション医学への応用を目指して以下の研究を進めている。

①リハビリテーション病院の入院患者における森林浴のうつ予防効果及びリハビリテーション診療への応用に関する研究

②リハビリテーションの視点からヒノキ精油の吸入による認知機能低下の予防効果に関する研究

③fMRIを用いたヒノキ精油が嚥下機能に及ぼす影響に関する研究

森林医学研究成果は日本の森林資源の有効利用を大きく促進させ、大きな社会効果と経済効果をもたらしたため、学術界だけでなく、一般社会にも大きなインパクトを与え、NHK、民放TV、朝日・読売・毎日・日本経済新聞、ニューヨークタイムズ、英国BBC TV、米国NBC TVなどの大手マスコミにも報道された。さらに2018年著書Shinrin-yoku/Forest Bathingが英国と米国で同時に出版され、米国ではベストセラーとなり、その後26の言語（フランス、スペイン、ドイツ等）に翻訳された。現在日本で発祥した森林浴、日本医科大学で発祥した森林医学は世界中に広がり、大きく注目されている。

新任臨床教授特別講演 (2)

ICT による小児への摂食訓練の試み

和田 勇治

日本医科大学千葉北総病院リハビリテーション科

(はじめに)

近年小児分野においても救命率が向上し、結果的に発達に問題を認める児の数は増加していると言われている。更に、発達障害児の33~80%に摂食嚥下障害を認めたというもの¹⁾や、低体重児・未熟児では就学後も摂食・嚥下障害が残存しやすい傾向があるという報告²⁾があり、医学の技術的進展により結果として摂食嚥下障害児数は増大しているという意見がある。また、外来でリハビリテーションを行う際に、自宅から病院までの距離が遠い場合や、幼少の兄弟の存在、最近ではコロナウイルス感染の蔓延などの社会的な要因で、通院頻度が確保困難な家庭も多く、回数が稼げないため結果的に訓練効果が上がらない例も良くみられる。ICT (Information Communication Technology) は近年遠隔医療などで利用されるようになっており、リハビリテーション分野でも模索が始まっている。オンライン診療は遠隔医療の一分野であり、＜医師—患者間で情報通信機器を通して診察診断を行い、診療行為をリアルタイムに行うもの＞とされている³⁾。今回離乳食摂取障害による体重増加不良の小児に対して、ICT を利用したリハビリテーション診療を行い、効果を認めた例を経験したので報告する。

(症例)

11 カ月男児、双胎第2子。主訴：離乳食摂取不良、体重増加不良。36 週1日、2,080 g、正期分娩にて出生。発達に大きな問題なし。6 カ月頃に離乳食を開始したが進まなかった。特に器質的疾患は指摘されず、体重増加不良(＜-2 SD)を認めたため、当科紹介となった。

初診時：11 カ月、体重 6,900 g。経口はほぼミルクのみであった。外来で指導を行っていたが、新型コロナウイルスの蔓延もあり、保護者の希望で ICT を用いた診療に切り替えることとした。月に1回程度、保護者のスマートフォンと病院のパーソナルコンピューターをインターネットテレビ電話ソフトで接続し、評価・指導を行った。具体的には実際の児の食事場面を観察することや、保護者との会話で情報収集を行い、口腔・咽頭機能、食事摂取形態・内容・量、摂取ミルク量、食事時間などの評価を行い、指導は口頭で具体的にを行った。

ICT は1歳2カ月から1歳8カ月まで5回行い、摂食可能な食材や食事量、体重は増加し、哺乳量は減少した。保護者のアンケートでは＜通信にも大きな支障はなく、外来と同様の効果を感じ、ほかの患者にも勧められる＞。追加記載では ICT の利点は＜移動時間の短縮であり、特に欠点は感じなかった＞というものであった。

(考察)

小児の体重増加不良の原因として器質的なものでは、口唇口蓋裂、巨舌、小顎症、喉頭軟化症、先天性心疾患、脳性麻痺、染色体異常などが挙げられ、機能的なものでは嘔吐、下痢、内分泌・代謝疾患、腎疾患などが挙げられる⁴⁾。今回は明らかな原因疾患は認めず、離乳食摂取不良により体重増加不良をきたしたと考えた。離乳食摂取不良は摂食に関して器質的にも機能的にも大きな問題がないのに食べない状態で、原因として経口摂取の経験不足、腸管ホルモンの変化、精神面での影響などがあげられ、予防には早期からの対応が重要視されている⁵⁾。何らかの発達障害を基礎にした感覚の障害を持つ児が多いため、当科では感覚障害の有無、口腔機能や嚥下機能、全般的な発達を評価しながら、必要に応じて言語聴覚士による摂食訓練を処方して経過をみている。今回は ICT を用いた診療を行ったが、アンケート結果からは家族側からは大きな問題を指摘されず、概ね高評価であった。ICT は摂食・嚥下障害児において有効なツールになりえると思われる。

文 献

1. Miller CK, et al: Advances in the evaluation and management of pediatric dysphagia. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 11: 442-446, 2003.
2. Bell HR, et al: Assessment and intervention for dysphagia in infants and children: beyond the neonatal intensive care unit. Sem Speech Lang 28: 213-222, 2007.
3. 厚生労働省 オンライン診療の適切な実施に関する指針 <https://www.mhlw.go.jp/content/000534254.pdf> 2019.3
4. 高橋 摩理ら：こども医療センター医学誌 34(3): 119-122, 2005.
5. 小林 康子ら：脳と発達 35 (2), 153-158: 2003.

—総会抄録—

新任寄附講座教授特別講演

パーキンソン病の病態からみた非運動症状
non-motor symptoms in Parkinson's disease

永山 寛

日本医科大学脳神経機能解析学講座

私は卒後すぐに、本学での研修を開始し、付属第一病院第二内科などで初期研修を受け、神経内科学の基礎研修を受けた後、都立病院に出向した。大学病院では脳血管障害を中心としたトレーニングであったので、都立病院では本格的にパーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) をはじめとした神経変性疾患のトレーニングを開始した。そこで初めて受け持ったPD患者は、脳梗塞後遺症を疑われてリハビリテーション目的で入院した方であったが、診察をすると症状は両側にあり、麻痺ははっきりせず、振戦も認められ、実はPDであることが判明した。その後、指導医の教えの元、薬物投与を行うと、ほぼ寝たきりであった患者が小走りも出来るほど改善した。この時は、本当に腰を抜かすほど驚き、感激し、まだ若かったこともろが、この疾患に一生をかけて取り組んでも良いと思ったことを今も鮮明に思い出す。

PDは寡動、振戦、筋強剛、姿勢保持障害を呈する疾患であるが、その診断は、理学的に症状を評価して行われる。ただ症状も発症年齢により変化し得ることや、絶対的な診断マーカーがないことから診断は必ずしも容易ではない。しかし私が医師になった翌年の1994年にHakusuiらにより¹²³I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィーで、PDの心筋MIBGの取り込みが低下していることが報告された¹⁾。MIBGはnorepinephrine (NE) のアナログであり、交感神経終末において取り込み、貯蔵、放出ともにNEと同様の動態を示すので交感神経終末を可視化できる。PDでは非運動症状の一つとして自律神経症状を呈するため、その後MIBG心筋シンチグラフィーを用いたPD、その関連関連疾患を評価した報告が続き、鑑別診断ツールとして期待が高まった。私も草創期からこの研究を行い、剖検でPDの診断が確定した別の症例で、心筋MIBGの取り込み低下と病理学的所見を学会で報告した。これはPDで心筋MIBGの取り込み低下を確認した世界で最初の報告である²⁾。その後、約400例という多数のPDを含む神経変性疾患患者例でこの検査を行い、PD診断に関する有用性や限界点を報告した³⁾。こ

の報告は、欧州でのPD診断における検査の推奨や、PDと鑑別が難しい多系統萎縮症の国際的な診断基準でも引用されている。

PDでは、その他の非運動症状として病態に関連した精神症状も呈することが知られている。私は発起人の一人として全国20施設より成る研究グループ (Young Japanese Expert Group for Parkinson's Disease and Movement Disorders: YJ-EXPANDS) を立ち上げ、PDの非運動症状を中心に共同研究を行ってきた。2018年より私が代表を務めている。PDではうつが多くみられるが、その主体は「興味・喜びの減退」が主とされている。このグループにて、世界的に汎用されている喜びのスケールSnaith-Hamilton pleasure scaleの日本語版 (SHAPS-J) を作成し、言語・内容について信頼性・妥当性の検討を行った⁴⁾。このSHAPS-Jは、京都大学大学メディカルイノベーションセンター、国立精神・神経医療研究センター、慶應義塾大学文学部心理学研究室、山形大学高次脳科などで広く使用されている。さらにわれわれは、上記SHAPS-Jを用いて「アンヘドニア」と言われる喜びの減退が「うつ」と独立した徴候であることも初めて示した⁵⁾。

この様にPDでは多くの非運動症状を来し、最近では運動症状よりも盛んに研究がされている。自ら興味を持った疾患の研究を行える様、ご支援頂いた歴代恩師、教室員各位にこの場を借りて、改めて心よりの謝意を表するものである。

文 献

1. Hakusui S, Yasuda T, Yanagi T, Tohyama J, Hasegawa Y, Koike Y, Hirayama M, Takahashi A: A radiological analysis of heart sympathetic functions with meta-[¹²³I] iodobenzylguanidine in neurological patients with autonomic failure. J Auton Nerv Syst 49: 81-84, 1994
2. 永山 寛, 濱本 真, 宮崎徳蔵, 吉村正博, 赫 彰郎. ¹²³I-MIBG心筋シンチで集積低下を認めたPDの1剖検例. 臨床神経学 1996; 36: 1996
3. Nagayama H, Hamamoto M, Ueda M, Nagashima J, Katayama Y: Reliability of MIBG myocardial

- scintigraphy in the diagnosis of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76: 249-251, 2005
4. Nagayama H, Kubo S, Hatano T, et al; Young Japanese Expert Group for Parkinson's Disease and Movement Disorders: YJ-EXPANDS. Validity and reliability assessment of a Japanese version of the Snaith-Hamilton pleasure scale. Intern Med 51: 865-869, 2012
 5. Nagayama H, Maeda T, Uchiyama T, et al; Young Japanese Expert Group for Parkinson's Disease and Movement Disorders: YJ-EXPANDS. Anhedonia and its correlation with clinical aspects in Parkinson's disease. J Neurol Sci 372: 403-407, 2017
-

—総会抄録—

令和2年度優秀論文賞受賞記念講演 (1)

術前の癌悪液質状態は大腸癌術後の
surgical site infection (SSI) 発症に影響するか

佐川まさの

東京女子医科大学東医療センター外科

【背景】

癌悪液質状態では手術侵襲下において異常に亢進した炎症反応が惹起され、術後早期の感染性合併症発症を引き起こすといわれている。一般に癌悪液質状態を評価する指標として、modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) が汎用されている。mGPSはIL-6濃度を反映するC反応性タンパク質(CRP)と、血清アルブミン(Alb)値で評価し、癌悪液質状態(CRP>1.0 mg/dL Alb<3.5 g/dL; score 2)を判断する。一方、感染性合併症はsurgical site infection (SSI) とremote infection (RI) に分類される。それぞれの発症機序が異なるため、危険因子の検討は分けて行う必要があると考えられる。本研究ではmGPSを指標に、癌悪液質とSSI発症の関連につき検討した。

【対象と方法】

2005年1月から2008年12月までに大腸癌切除手術を施行した351例を対象とした。男性206名(58.7%)、女性145名(41.3%)、年齢中央値は68(27~92)歳である。SSIはNational Nosocomial Infection Surveillanceに基づいて診断し、Clavien-Dindo分類Grade II以上を発症あり定義とした。SSIの有無で2群に大別し、mGPS(score 0・1/score 2)と以下の項目を検討した。(1)臨床病理学的因子：性別(男性/女性)、年齢(≥75歳/<75歳)、腫瘍浸潤の深さ(≤MP/≥SS)、到達法(開腹術/腹腔鏡)、占居部位(結腸/直腸)、合併切除臓器(あり/なし)、人工肛門(造設/なし)、緊急(緊急/通常)、出血量(>423 mL/≤423 mL)、手術時間(>279 min/≤279 min)、組織型(tub 1, 2/その他)、イレウス(あり/なし)、糖尿病(あり/

なし)、肺機能(肺活量<80%または1秒率<70%/正常)、performance status (PS) (0/1)、米国麻酔科学会分類(ASA) (1・2/3)、(2)栄養評価因子として、body mass index (BMI) (<18.5/≥18.5) (<25.0/≥25.0)、小野寺式栄養指数(≤40/>40)、neutrophil lymphocyte ratio (NLR) (>4.0/≤4.0)、controlling nutritional status (CONUT) (score 0・1/≥2; 軽度以上の栄養不良)、に加えて喫煙習慣(あり/なし)を選択した。なお出血量、手術時間、NLRは累積頻度分布表の75%値をカットオフ値とした。統計解析はSAS ver. 9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)を用いて行った。SSI発症に影響する因子は単変量および多変量ロジスティック回帰分析で抽出し、多変量解析を行う因子はステップワイズ法を用いて選択した。なお本研究は東京女子医科大学倫理委員会の承認を得て実施した(No. 4150)。

【結果】

SSI発症(32例)に影響する因子は単変量解析でmGPS(score 2)、到達法(開腹術)、合併切除臓器(あり)、人工肛門(造設)、出血量(>423 mL)、手術時間(>279 min)、肺機能(肺活量<80%または1秒率<70%)、小野寺式栄養指数(≤40)、NLR(>4)、CONUT(score ≥2)、多変量解析ではmGPS(score 2)、人工肛門(造設)、出血量(>423 mL)、NLR(>4)が有意な危険因子として抽出された(p<0.05)。

【結論】

大腸癌切除例において術前の癌悪液質状態はSSI発症に影響する可能性が示唆された。

令和2年度優秀論文賞受賞記念講演 (2)

Orphan disease に対する All Japan での挑戦：
甲状腺未分化癌研究コンソーシアムの成果と展望

杉谷 巖

日本医科大学内分泌外科学

甲状腺未分化癌 (anaplastic thyroid carcinoma : ATC) の頻度は全甲状腺悪性腫瘍の1~2%程度とまれである。最も予後の悪い癌のひとつであり、診断からの生存期間中央値は6カ月以下、1年生存率20%以下であり、長きにわたり、その治療成績には改善が見られなかった。このように稀少で予後の悪い Orphan disease においては、単一施設での症例集積には限界があり、エビデンスレベルの高い診療方針の確立は不可能である。そこで2009年1月、本邦における ATC の現状把握とエビデンス構築に基づく治療成績改善を目的として、多施設共同研究機構「甲状腺未分化癌研究コンソーシアム (ATC research consortium of Japan : ATCCJ)」を設立した。

これまでに ATCCJ には全国77の施設に参加していただき、データベースには1,346例の ATC 症例が登録されている。この大規模データベースを用いて、1) ATC の予後因子解析による、病期と予後予測に基づく個別の治療方針、2) 各種治療法 (手術・放射線外照射・化学療法) の各病期における有効性、3) ATC に対する拡大根治手術の意義、4) 偶発型 ATC の特徴、5) 長期生存例の病理組織学的特徴などが検討されてきた。

さらに、2012年より ATCCJ では医師主導臨床試験に着手することとし、「ATC に対するパクリタキセル週1回投与方法 (w-PTX) による化学療法の認容性、安全性に関する前向き研究 (アタック J 試験 : UMIN : 000008574)」を開始した。これにより、w-PTX の認容性の高さと、とくに術前化学療法としての有用性が示唆された。2016年には新たに保険収載された分子標的治療薬を用いた、「ATC に対するレンバチニブの有効性および安全性に関する第2相試験 (HOPE 試験 : UMIN : 000020773)」を行っており、間もなく結果が報告される。

これらの研究に基づき、「甲状腺腫瘍診療ガイドライン2018年版」では、ATC の病変の広がりを示すステ-

ジ分類と生物学的悪性度を表す予後指標として日本から提唱された Prognostic index を組み合わせた治療方針がフローチャートとして新たに示され、根治手術を施行しえた症例に対する術後補助療法、切除不能例に対する集学的治療やレンバチニブ投与の推奨など、ATCCJ により築かれたエビデンスに基づく改訂がなされた。

ATC では外科的根治切除ができた場合に長期生存が見込めるとはいえ、根治切除可能な ATC は26%に過ぎず、その場合の1年生存率も39%と不良である。有効な全身療法の開発が期待されるが、w-PTX やレンバチニブの効果は十分とはいえない。一方、ATC では高率に様々な遺伝子変異が起こっていることが知られるようになり、それぞれの変異を標的とした治療薬開発が進められている。遺伝子診断に基づく BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用療法、NTRK 阻害薬、RET 阻害薬などに加え免疫チェックポイント阻害薬の有用性が示されており、最近、米国からは ATC の全生存率が2017年以降、改善していることが報告された。わが国でも ATCCJ 参加施設をベースとしたニボルマブ・レンバチニブ併用療法の医師主導治験が始まっている。Orphan disease に対する All Japan での挑戦は、次世代の自由な発想を取り入れて、これからも続く。

この度は「令和2年度優秀論文賞」を受賞させていただき、大変光栄に存じます。論文の懇切な査読をしていただいた先生方、選考の労を賜りました先生方に心より感謝申し上げます。加えて、これまで ATCCJ にご参加くださり、データベース登録や研究遂行にご協力いただいた全国の施設の皆様に深く御礼申し上げます。

Sugitani I, et al. Management of Anaplastic Thyroid Carcinoma: the Fruits from ATC Research Consortium of Japan. J Nippon Med Sch 2018; 85 (1): 18-27

—総会抄録—

令和2年度丸山記念研究助成金受賞記念講演 (1)

人工知能機械学習との組み合わせを前提とした、
簡便かつ汎用的な悪性腫瘍画像解析ワークフローの構築に向けて
—多施設肺癌 PETCT データにおける実践—

関根 鉄朗

日本医科大学武蔵小杉病院放射線科

全身の悪性腫瘍において、CT/MRI/PET 等を用いた画像解析は一般的になった。具体的には様々な臨床的な疑問（例：疾病の良悪性鑑別・初期診断における予後評価・新薬の治療効果判定・腫瘍の遺伝学的変異）に対して、適切な画像的特徴量を抜き出し、関連性の検討や層別化を行うといった手法である。

上述した現行の画像解析においては、解析に複数の pitfall が存在し、適切な前処理抜きには時に大きな定量誤差を生じ得る。また、指標とする parameter の再現性と適切な検出力の推定は熟練した研究者であっても困難である。このため、下記の様な報告が殆どである。

- [1] 簡便に取り扱いが可能な画像パラメーターのみに絞った検討
- [2] 画像医学分野の研究者のみの閉じられた検討
- [3] 限られた cohort に対するアドホックな検討

この様な画像研究における内在的な問題は、多施設共同研究の様なバラツキのあるデータであると、より顕在化する。このため、画像研究はタコツボ化した報告に限られ、高度の画像指標が臨床導入されるには長い年月を要する事が多い。すなわち、医用画像に纏わる研究活動の社会的な生産性が損なわれる大きな一因となっている。

もう1つの topic として、深層学習を始めとした人工知能技術の発展を述べる。デジタル情報である医用画像と AI 技術の相性が非常に良い事は従来より期待/想定されていた。近年、AI 技術の有用性のフレームワークが大凡明らかになり、大凡、下記の3つのタイプの報告として纏める事が出来る。

- [1] 医用画質の向上による病変検出力の向上
- [2] 病変の同定による診断/解析補助
- [3] 病変の自動診断による新規指標の提案

これらの AI 技術を実装する上での技術は汎用化が進んできた。そのため、研究のインパクトや生産性は、得られる医用画像ソースデータの質・量・availability

に比例する様になってきている。

上述の様な背景を受け、申請者は、下記を達成した自動画像解析アルゴリズムの開発を行った。

- [1] 必要な画像前処置を簡易に tuning 可能とする
- [2] AI 研究をアドオンの追加可能とする
- [3] 必要な画像抽出量の自動的な算出を可能とする

この結果、研究の下準備として、臨床医ないし放射線科医が“腫瘍存在部を大まかに囲う”のみで、複数のテーマに対する画像研究が可能とする事が可能となっている。

本講演では、申請者が手持ちの多施設共同肺癌 PET/CT 研究データ（本学・兵庫医大・近畿大学・国立癌センターの共同研究）に実際に本アルゴリズムを適用した事例を紹介した。今後、この枠組みを更に発展させ、下記の様な研究生産性の向上を目指している。

- [1] 大規模データに対する自動解析による Evidence 創出の加速
- [2] Data availability の向上による研究者間の連携の加速
- [3] 多忙な研究者の研究時間の制約（共働き研究者の増加・臨床負担の増加）の解決

申請者は、本学に助教として勤務を開始した直近5年で学内の複数の臨床医（脳神経外科・血管外科・呼吸器外科・循環器内科・救命救急科など）、国内・海外施設（University Hospital Zurich, University of Toronto, Mayo clinic, 山梨大学放射線科, 東大脳神経外科, 兵庫医大放射線科など）、企業（Philips 社, GE 社, 日立製作所, Fujifilm 社など）との共同研究を実施し、40 報程度の論文報告を行ってきた。この経験から、医用画像解析は、放射線科医のみの閉じた研究では無く、複数の研究者（臨床医・画像診断医・AI 研究者・医療統計学者・医用画像機器メーカー・製薬関係者など）が同一のテーマに対して問題解決を協議する事が可能な、優れた“学びの場”であるとの認識を持つに至った。言い換えると、画像研究は“異なる物

と交わる”，“学びを交換する”といった大学病院に相応しい活動が促進可能と考えている。本学において，このような学びが更に加速される一助となる事を期待して，本研究を発表した。

本講演で発表したアルゴリズムは他領域/他 modality の悪性腫瘍解析にも転用可能である。また，同一データから複数の研究テーマ（複数の臨床的疑問の解決・AI技術の組み込みなど）を派生させる事が可

能であり，大幅な研究生産性の向上を見込む事が出来る。デジタルデータは匿名化と適切な倫理的配慮の元であれば，施設間でのデータ共有も可能である。演者は海外施設との共同研究など，既に remote のみで複数の研究論文発表実績を持つ。自動化を行う事で，最大で3,000件程度の医用画像データの自動解析実績も持つ。本技術に御興味のある先生がいらっしゃいましたら，お気軽にお声かけを頂ければ幸いです。

令和2年度丸山記念研究助成金受賞記念講演 (2)

ライブイメージングによる生理的および腫瘍血管新生における
ペリサイトの役割の解明

石井 智裕

日本医科大学先端医学研究所病態解析学部門

組織が損傷を受け、低酸素状態に陥ると血管新生が誘導される。血管新生は、既存血管から血管枝が出芽し、伸長、分枝、嵌入、退縮などのプロセスを経て新たな血管網を構築する現象である。血管新生は、創傷治癒などにおいて誘導され、組織の恒常性維持に寄与する生理的血管新生と、がんや糖尿病網膜症などの疾患で誘導され、未熟で無秩序な血管を形成し、病態悪化に関与する病的血管新生に大別される。両者の血管新生がいかに生体にとって相反する効果をもたらすのか、その原因は明らかとなっていない。通常、体内の血管の90%以上を占める毛細血管では、ペリサイトと呼ばれる壁細胞が内皮細胞を被覆し、血管構造を安定化している。一方、ペリサイトは血管新生にも関与することが知られており、生理的血管新生では、ペリサイトは血管壁から剥離し内皮細胞の出芽を促すとともに、新生血管を再び被覆することで機能的な血管を形成すると考えられている。また、病的血管新生では、新生血管へのペリサイトの動員異常により、未熟で無秩序な血管が形成されると考えられている。しかしながら、これらプロセスを生体組織で直接観察した報告はほとんどなく、血管新生におけるペリサイトの機能については、未だ不明な点が多い。

そこでわれわれは、血管新生におけるペリサイトの役割を解明するため、ゼブラフィッシュをモデル脊椎動物として使用し、蛍光イメージング技術を駆使することで、皮膚創傷治癒過程の血管新生をライブで観察する手法を樹立した(Noishiki et al., *Angiogenesis*, 2019)。まず、血管新生における内皮細胞とペリサイトを生きたまま観察するために、血管内皮細胞とペリサイトを蛍光標識した魚を樹立し、通常時の皮膚血管網を観察した。その結果、成魚の正常皮膚組織の血管構造は変わることなく内皮細胞とペリサイトの数もほとんど変化しなかった。一方、皮膚へ傷をつけると、創傷治癒による血管新生が誘導された。創傷治癒過程の血管新生では、損傷血管が伸長・吻合した後、内皮細胞が増殖し血管は蛇行した。この蛇行血管から内皮細胞が出芽し、一過性に過剰な血管網が形成された。その後リモデリングと退縮により血管網は徐々に安定化し血管新生は収束した。次にペリサイトの動態を解析したところ、血管新生の誘導によってペリサイトは血管壁から剥離せず、逆に内皮細胞とともに増殖し、蛇行血管を被覆することが分かった。さらに、内皮細胞の出芽時部位を観察したところ、内皮細胞の出芽にはペリサイトの乖離は必要ないことが分かった。これらの結果は、「ペリサイトの乖離により内皮細胞の出芽を促す」とのこれまでの仮説と矛盾していた。そこで、われわれは、「ペリサイトは、血管を被覆することで内皮細胞の過剰な出芽を抑制し、機能的な血管の形成に寄与する」との新たな仮説を立てた。この仮説を検証するために、任意のタイミングでペリサイトを除去できる系を樹立し、成魚となってからペリサイトを除去した。このペリサイト欠失個体の皮膚で創傷による血管新生を誘導したところ、内皮細胞の出芽数が増加し、過剰な血管網が形成された。さらに、損傷血管の伸長方向にも異常が見られ、通常とは異なる吻合パターンが見られ、異常な血管網が構築された。このペリサイト欠失個体で血管新生により形成された血管は、腫瘍血管新生で見られる様な過剰で異常な血管網に類似していた。そのためこの結果は、病的血管新生において異常血管が形成される原因が「ペリサイトの血管壁への動員異常」ではなく、「血管新生誘導時のペリサイトの増殖や被覆の異常」である可能性を示している。本研究により、血管新生におけるペリサイトは、血管壁を被覆し、出芽が過剰となることを抑制するとともに、血管の伸長方向を保つことで、機能的な血管構築に寄与することが明らかになった。今後、病的血管新生におけるペリサイトの役割を明らかにするため、免疫不全ゼブラフィッシュへのがん細胞移植による腫瘍血管新生モデルを確立し、ライブイメージングにより内皮細胞およびペリサイトの動態の解明を目指す。

令和2年度丸山記念研究助成金受賞記念講演 (3)

TP53 変異陽性急性骨髄性白血病に対する新規治療法の開発
～MCL-1 発現誘導の制御により抗がん薬の効果を高められるか～

阪口 正洋

日本医科大学付属病院血液内科

急性骨髄性白血病 (AML) は、強力な寛解導入療法により一般的に 60～80% の症例で完全寛解 (CR) を達成するものの、その後の 5 年生存率は 40% 程度にとどまる。AML において TP53 変異陽性症例は 8% 程度の頻度を有し、従来の化学療法に治療抵抗性で、寛解達成率が極めて低く予後不良である。長期生存のためには寛解期での同種造血幹細胞移植 (allo-HSCT) の実施が不可欠であり、まずは低い寛解達成率を向上させることが喫緊の課題である。脱メチル化剤の decitabine は TP53 変異陰性症例よりも TP53 変異陽性症例に対して高い寛解率を達成することが報告され、予後の改善に光明が差したかに思われた (N Engl J Med. 2016 Nov 24; 375 (21): 2023-2036.)。しかしこれを支持するその後の報告は皆無であり、細胞株を用いたわれわれの予備実験でも再現性を示すことができなかった。したがって予後不良である TP53 変異陽性 AML に対する治療成績の向上につながる発見は未だ確立されておらず、新規治療法の確立は非常に重要な研究課題である。

私達は TP53 変異陽性が薬剤耐性をどのように獲得しているのか解析するため、AML 細胞株の OCI-AML3 (TP53 野生型) に、Crisper-Cas9 システムを用いて TP53 ノックアウト細胞 (OCI-AML3-sg-p53) を作成し、TP53 変異陽性細胞株モデルとして野生型と比較検討した。これらの細胞株に、AML の標準治療薬のひとつで DNA 損傷を誘導するアドリアマイシン (ADR) を投与すると OCI-AML3-sg-p53 においては、抗アポトーシス因子である MCL-1 の発現が亢進し顕著にアポトーシスの誘導が抑制されることを発見した。そこで、OCI-AML3-sg-p53 細胞株で MCL-1 をノックダウンした細胞 (OCI-AML3-sg-p53 pSP-MCL-1) を作成したところ、ADR による感受性が野生型とほぼ同程度に回復することが確認された。

また、OCI-AML3-sg-p53 に MCL-1 の特異的阻害剤である S63845 を ADR とともに投与すると、アポトーシス誘導能の増大を認め、OCI-AML3 野生型細胞のアポトーシス誘導と遜色のない結果を得た。また近年、MCL-1 はアポトーシス抑制効果だけでなく、DNA 損傷修復能があることが報告されている。このことから ADR 投与後に誘導されてくる MCL-1 の細胞内局在について検討したところ、核内にも局在が認められた。このため核内移行した MCL-1 は、抗がん薬による DNA 損傷の修復に作用していることが考えられた。したがって、ADR 投与により誘導されてくる MCL-1 が、アポトーシス抑制効果と DNA 修復に加担し、治療抵抗性を高めていると考えられた。

続いて、ADR 投与により MCL-1 を誘導する因子を同定するため、MCL-1 の制御遺伝子として知られている転写因子を siRNA スクリーニングで検証した。その結果、CREB1 が MCL-1 の発現誘導に関与している可能性が示された。

また、OCI-AML3-sg-p53 に加え、他の TP53 変異陽性 AML 細胞株においても CREB1 阻害剤 (666-15) を投与したところ、666-15 単剤でも充分な殺細胞効果を持つことが示された。したがって CREB1 は TP53 変異陽性 AML における重要な標的因子であると考えられた。尚、666-15 と ADR との併用で有意に薬剤耐性を得られるか、現在検証中である。以上により、TP53 変異を有する AML 細胞株では ADR 投与後に発現が亢進される MCL-1 の制御に CREB1 が密接に関与しており、MCL-1 阻害剤ないし CREB1 阻害剤と ADR との併用が新たな治療法となりうると考えている。現在この MCL-1 阻害剤ないし CREB1 阻害剤と ADR との併用を用いた治療法が in vivo でも許容される治療法となりうるのか、マウスモデルを駆使して解析を進めているところである。

—総会抄録—

同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (1)

肝臓ナビゲーションサージェリーの現状と展望
—近赤外光が映し出す肝臓外科の未来

青木 悠人

日本医科大学千葉北総病院外科 (消化器外科)

【はじめに】肝切除術は原発性肝癌・胆道癌や転移性肝癌をはじめとした肝・胆道悪性腫瘍のみならず、肝良性腫瘍の治療においても重要な役割を占める。しかし、その周術期合併症は現在でも比較的多く、18.4～44.6%と報告される。そのような肝切除術を安全に遂行するために、術前 3D simulation やナビゲーションサージェリーが開発されている。術前 CT 画像から作成される 3D simulation はすでに臨床で用いられているが、一方で、その技術や新たな技術をどのようにナビゲーションサージェリーに利用していくのが課題である。ナビゲーションサージェリーを実現させる方法としていわゆる Augmented Reality (AR) 技術を利用した方法も期待されるが、まだ開発段階であり、実現には様々な課題がある。一方で ICG 蛍光法を用いたナビゲーションサージェリーはすでに実用化されており臨床で使用されている。ナビゲーションサージェリーの現状を供覧し課題・展望を述べるとともに、肝臓ナビゲーションサージェリーへの 1,000 nm 以上の近赤外光利用の可能性を検討する。

【ICG 蛍光法】ICG 蛍光法は、近赤外光により励起された ICG が発する 850 nm 程度の近赤外蛍光を観察している。ICG は肝細胞に取り込まれ胆汁中に排泄されるが、腫瘍周囲や肝細胞癌では腫瘍そのものに蓄積する特性がある。これを用いることで大腸癌の多発肝転移症例での腫瘍検索等では、ICG と術中エコーを用いることで、術前に CT・MRI やエコーで指摘できていない 1 mm 程度の腫瘍を発見できることもあり、予後改善につながる可能性がある。再肝切除症例では癒着により腫瘍同定が困難なことも多いが、多少の癒着が存在しても腫瘍同定が可能である。一方、術中に血中投与すれば血流の観察が可能で、肝区域同定のための阻血域の同定に用いられる。

【Navigation Surgery の課題、展望】ICG 蛍光法は術前画像を用いた AR に比べると、容易に行なうことができ、real time image であるため simulation の間違いに影響されないという利点がある。しかし ICG 蛍光法は肝表面から 1～2 cm までしか観察できない。また ICG の代謝特性を利用することで様々な利用法があるが、同時に行った時に区別が困難となる。

【1,000 nm 以上の近赤外光 (OTN-NIR)】OTN-NIR は『第 2 の生体の光学窓』と言われ、数 cm の深度まで観察可能とされている。これは生体イメージングとして基礎研究ですでに利用されている。しかし OTN-NIR の臨床応用はなされておらず、本研究では OTN-NIR を用いた観察技術の基礎開発を行うことである。まずは肝切除標本の断面を OTN-NIR ハイパースペクトルカメラで撮影し、腫瘍と非腫瘍部肝の反射スペクトルを検討した。

【結果】腫瘍部と非腫瘍部では異なる反射波長が認められた。特に 950～1,350 nm において非腫瘍部よりも強い反射を認めた。しかし腫瘍により多少性質が異なる点や、非腫瘍部と大きな差がないものもあった。また、ICG 蛍光法と比較すると反射強度の差が小さかった。

【考察】OTN-NIR により腫瘍部分と非腫瘍部分を区別することは可能と考えられる。しかし既存の技術を超える有用性を得るためには、ICG 蛍光法と同等以上の効果が得られる必要がある。今回の結果では、反射強度の差が大きくないため、画像出力する際になんらかの解析をする必要があるのではないと思われる。もしくは、蛍光部質を利用する方法も技術面から言えば考えうる。OTN-NIR のナビゲーションサージェリーへの応用に向け、基礎データの蓄積をさらに行なっていきたいと考えている。

同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (2)

内皮細胞の heterogeneity に着目した糸球体疾患の障害・修復機構の解明

三井亜希子

日本医科大学内科学 (腎臓内科学)

国民病といわれる糖尿病や高血圧による糸球体障害、またIgA腎症をはじめとする進行性の慢性糸球体腎炎など、糸球体疾患の原因はさまざまだが、各疾患の病態解明や特異的な治療法の開発はなかなか進んでいないのが現状である。一方で、進行性の糸球体疾患に共通する病態は、「糸球体障害の遷延による糸球体硬化から、最終的に末期腎不全に至る」ことである。私たちは、臨床検体および動物実験モデルを用いた検討から、「糸球体毛細血管網の障害とその遷延、さらに障害後の修復不全が、糸球体硬化へと進展する」ことを示してきた。

ヒト腎生検サンプルを用いた検討では、さまざまな糸球体疾患に関して血管内皮細胞を中心とした臨床病理的な解析をおこなってきた。糸球体腎炎の腎組織で観察される管内増殖性病変は、溶連菌感染後糸球体腎炎 (PSAGN) や紫斑病性腎炎 (HSPN)、ループス腎炎 (LN) といった様々な糸球体腎炎で認められるが、各疾患の予後は異なっている。同じ表現型 (管内増殖性病変) を呈するにも関わらず PSAGN は一般的に予後良好 (『治る腎炎』) であるのに対し、HSPN や LN は管外性病変 (半月体) を形成し糸球体硬化へと進展することが多く、予後不良 (『治りにくい腎炎』) とされている。これらの疾患に対して CD34 染色により内皮細胞を同定し、画像解析による定量化をすると、『治る腎炎』では『治りにくい腎炎』に比べて、細胞増殖は同程度であるにも関わらず、糸球体毛細血管網が保持され内皮細胞障害が軽度であること、さらに両者では糸球体へ浸潤する炎症細胞の形質が異なることを見出し報告した。また、ポドサイト障害が原因とされる巣状糸球体硬化症 (FSGS) においても、硬化病変の有無に関わらず内皮細胞障害が存在することを確認して

いる。FSGS の中でも治療反応が良好とされる tip variant では、糸球体毛細血管網は保持されており、逆に治療反応に乏しく予後不良とされる perihilar variant や collapsing variant は内皮細胞障害が強い傾向を認め、疾患の重症度との相関が示唆された。

これまでの成果から、糸球体硬化の進展抑制には、糸球体内皮細胞の形態・機能の維持と障害後の適切な修復が重要であると考えた。内皮細胞は、血管を構成する主要な細胞として全身臓器に存在し、臓器ごと、または同一臓器内においても部位によって細胞の形態や機能が異なっており (多様性, diversity), さらに形質の異なる細胞集団が存在すること (不均一性, heterogeneity) が知られている。特に血管の再生過程では、発芽した血管の先頭を誘導する tip 細胞や血管の伸長を促進する stalk 細胞など、いくつかの形質の異なる内皮細胞が存在することが示唆されている。しかし、腎臓の糸球体障害後の修復過程における内皮細胞の heterogeneity に関する検討はこれまでにない。現在、私たちは可逆性腎炎モデルであるラット Thy-1 腎炎 (『治る腎炎』) を用いることで、糸球体障害後の修復過程の経時的な解析をおこなっている。1) 臓器透明化の手法を用いて厚みのある腎組織を透明化し、3次元イメージングにより糸球体毛細血管網の全体像を可視化し、内皮細胞と周囲の細胞群の形態の変化を観察している。また、2) 代謝プロファイルを中心とした機能の変化についても検討している。さらに今後は、3) 血管内皮幹細胞の存在 (自己再生能を持つ) についても検討を進めていきたい。糸球体毛細血管網の恒常性の維持と障害後の修復を誘導する因子が解明されれば、内皮細胞を治療ターゲットとした普遍的な腎疾患の治療に結びつく可能性があると考えている。

同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (3)

変形性関節症の疼痛に關与する microRNA の検討

星川 直哉

日本医科大学付属病院整形外科リウマチ外科

変形性関節症 (Osteoarthritis : OA) は関節構成体の退行性疾患で、関節軟骨の変性・破壊と、それに続く関節辺縁や軟骨下骨における骨の増殖性変化、滑膜炎を認める。疼痛を有する症候性 OA の頻度は高く、その有症率は 7~19% と報告されているが、現在の治療薬は治療効果が小さく、重篤な有害作用を生じることがあるとされている。OA の痛みの原因はまだまだ不明な点が多く、新薬の開発のために痛みの原因究明が必要である。

microRNA (miRNA) はタンパク質をコードしない非コード RNA の一種であり、標的とする mRNA の翻訳抑制や分解促進を起こすことが知られている。近年では細胞外に放出されることで細胞間情報伝達に關与することや、種々の疼痛疾患の病態に關与することが報告されているが、OA の痛みにおける miRNA の關与はほとんど報告されていない。われわれはこれまでに OA モデルラットにおける miRNA の關与を調査してきた。

OA の痛みは滑膜炎と強く相関することから、膝 OA 動物モデル作成 2 週後の滑膜で変化する miRNA の網羅的なスクリーニングを行った。発現変化した miRNA のうちで miR-21 の発現量が最も高かった。また OA モデルラット作成後 14 日および 42 日での滑膜

および関節液中の miR-21 の含有量の上昇を定量的 PCR で確認した。

細胞外 miR-21 と疼痛との關連を調査するために、miR-21 に対する阻害薬 (2'-O-Methyl 化アンチセンス RNA) をリポソーム等の輸送担体を使用せずに投与した。膝 OA モデルラットに関節腔内単回注射することにより、3 週間に渡り疼痛を緩和することができた。一方、正常ラットの膝関節内に miR-21 自体を注射したところ疼痛を惹起した。この際、miR-21 が Toll-like receptor (TLR) 7 タンパク質に直接結合し活性化させることから、標的 mRNA を認識するシード配列は保存され、かつ TLR7 結合配列が改変された mutant miR-21 を正常ラットに関節腔内注射したところ疼痛は惹起されなかった。以上から miR-21 による疼痛は miRNA による翻訳抑制というよりも、TLR7 の活性化により生じていると考えた。核酸医薬は新規治療薬として注目されているが、一般的にドラッグデリバリーにおいて問題があるが、本研究では細胞外 miRNA を標的として膝関節腔内に直接注射することでこの問題を克服することができた。

現在、われわれは疼痛や軟骨変性、滑膜炎の包括的な治療による OA の克服に向けて、実験動物とヒト OA 患者の解析を組み合わせ研究を推進している。

同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (4)

血管透過性亢進型肺障害発症メカニズム解析と新規治療法の開発

柏田 建

日本医科大学付属病院呼吸器内科

肺の血管透過性は、血管内皮細胞の接着により制御されており、その破綻は多くの肺疾患の病態形成に関与している。例えば、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）では、敗血症・外傷・重症感染症などの重篤な病態に伴って肺の血管透過性が亢進し、非心原性肺水腫を来することが主たる病態である。ほかにも、特発性肺線維症やブレオマイシン肺障害も、肺微小血管の透過性亢進が病態として関与している。これら、ARDSや肺線維症は、未だに有効な薬物療法が乏しく、その予後は不良である。そのため、肺疾患における血管透過性亢進の分子機序の解明は、新たな治療法開発のために重要な課題といえる。

薬剤による肺障害には、ARDSの病態と類似した「非心原性肺水腫」による呼吸不全を主体とする「血管透過性亢進型」と呼ぶべき病型が存在する。近年では、多発性骨髄腫の治療薬であるプロテアソーム阻害剤「ボルテゾミブ」において、この病型が複数報告されている。最近、同薬における肺障害では、発症数日前から、発熱や血中CRP上昇が認められることが示された。すなわち、プロテアソーム阻害剤使用者では、肺に何らかの炎症を併発した際、肺の血管透過性が過剰に亢進する機序があると考えられる。

内皮細胞の血管透過性は、細胞間接着分子 Vascular

endothelial-cadherin (VE-cad) によって制御されている。正常組織の血管では、VE-cad が内皮細胞間接着を形成して血管透過性を抑えている。炎症が起これば、炎症性メディエータが低分子量 G 蛋白質 “Rho” の活性化を惹起し、Rho が収縮性のアクチン繊維形成を介して VE-cad 接着を破壊し、血管透過性を亢進する機序が知られている。興味深いことに、最近、ボルテゾミブの副作用である血小板減少のメカニズムの研究で、ボルテゾミブのプロテアソーム阻害作用による Rho の分解阻害が関与することが報告されている。

上記背景から「ボルテゾミブは、内皮細胞中に Rho 蛋白質を蓄積させることで、炎症時の Rho シグナルを増強し、血管透過性亢進型の肺障害を惹起する」という仮説を立案した。本研究は、この仮説の検証を通じ、ボルテゾミブが血管透過性亢進型肺障害を起こす分子機序を解明し、ARDS や薬剤性肺障害の機序の究明、Rho 阻害薬による治療の開発を目指すものである。

ここまで、内皮細胞を用いた実験を行い、ボルテゾミブによる Rho 依存的な内皮細胞の透過性亢進を示唆する所見を見出している。炎症性メディエータとボルテゾミブによる相乗効果および、マウスモデルの樹立を目指した実験を行っている。

—総会抄録—

海外留学学者講演

イギリスの Upper GI Physiology Unit での臨床と研究経験について

日本医科大学付属病院内視鏡センター 星川吉正
 研究施設: Wingate Institute, Barts and The London
 School of Medicine and Dentistry, Queen
 Mary University of London
 指導者: Professor Daniel Sifrim

2018年4月から2020年3月にかけてイギリスのロンドンにある Wingate Institute という施設で研究フェローとして、Royal London Hospital にて GI Physiologist として留学した。Wingate Institute は Professor Aziz や Professor Sifrim を中心とした機能性腸疾患の研究に関して世界有数の施設であり、Royal London Hospital は、食道内圧検査や24時間逆流モニタリングテスト (MIIpH) などの消化管機能テストに関して London における High Volume Center である。臨床に関しては、家庭医から紹介された難治性胃食道逆流症 (GERD) や嚥下困難の患者に対して、問診、検査の informed consent、機能検査を実際に自身で行い (経鼻でカテーテル先端を胃まで挿入する)、結果を解析した上で GP 宛ての結果報告の手紙を作成した。自身で実施や解析を行った症例は、食道内圧検査 304 件、MIIpH は 211 件であった。研究に関しては私が中心に行ったもの3件であり、概要を記載する。

研究①: 今まで PPI を中止にすると一部の患者で逆流症状が悪化することが知られていたが、症状の悪化と客観的な逆流指標との関連性は不明であった。そのため難治性 GERD 患者で紹介された患者に1週間 PPI を中止にしてもらい、MIIpH 検査と症状の質問票検査を行った。質問票では PPI 中止後の症状の変化について聞き、症状悪化の有無と MIIpH による客観的な逆流指標との比較を行った。食道内酸暴露時間は症状悪化群 3.5% [1.3~9.7] vs 非悪化群 2.5% [1.3~8.7] で統計学的有意差を認めなかった。そのため、症状悪化は必ずしも酸逆流が原因ではないと考えられた。

研究②: MIIpH では2つの電極間の電気抵抗 (インピーダンス) を測定する機能がついており、液体通過時にインピーダンスは低下し、空気通過時にインピーダンスは上昇する。嚥下も逆流もないときには電極に密着した食道粘膜自体の電気抵抗を測定し、粘膜の状態を評価しているといわれ、PPI や逆流防止手術の有効性の効果予測に有用であると言われている。しかし今までは解析者の主観が入り込む余地が大きく、また解析に時間や経験を要する欠点があった。そのためわれわれは簡単に客観的に測定できる方法を発案し、GERD 患者や健常者のデータを後ろ向きに解析して、新しい方法と従来の方法での測定値を比較した。結果として全ての GERD の phenotype や健常者で $r > 0.8$ と高い相関係数を示し、有用な測定方法であることを示せた。

研究③: 難治性 GERD の原因の一つとして Rumination Syndrome (RS) という、食事直後に患者が無意識にしかし自発的に腹筋を収縮させ、時に食事内容物がそのまま口腔内まで逆流し、吐き出すもしくは再嚥下する疾患が注目されている。上記現象については報告されているが、原因や病態について不明点が多い。また留学した研究施設では、従来から副交感神経の活動性と食道知覚過敏を改善させる可能性について報告していた。そこで、RS と自律神経の活動性についての研究を行った。健常者と RS 患者 10 人ずつに対して、ベースライン、食事中、食後の心電図測定と上腹部不快感などの症状の変化を記録した。結果としては、副交感神経の活動性 (RMSSD) に両群に統計学的有意差を認めなかったが、食後に RS 群でより RMSSD が上昇する傾向を認め、今後の病態研究に繋がりうる結果が得られた。

上記3研究を中心に研究業務を行い、アメリカの消化器病学会 2019 2020 でポスター発表 (2020 年は Covid 19 の流行のためオンライン抄録のみ)、バルセロナで行われたヨーロッパの消化器病学会 2019 で口演を行った。さらに3つとも論文が採択され研究成果を残すことができた。

今回貴重な留学機会を下さった消化器内科学の岩切主任教授、また私が留学することでご迷惑をおかけした消化器内科医局員の先生方、留学に関わる各種業務を支えて下さった研究推進課の皆様、さらには留学を承認して下さった日本医科大学の先生方に心より感謝いたします。今回得た知見と経験をもとに研究を進め、機能性腸疾患の病態解析を進めていきたいと存じます。

急性呼吸窮迫症候群における高分子ヒアルロン酸の治療効果; ヒト肺生体外灌流モデルを中心とした研究

研究施設: Lee Lab, Department of Anesthesiology and
 Perioperative Care, University of California,
 San Francisco, USA

日本医科大学武蔵小杉病院麻酔科 杉田慎二
 指導者: Jae-Woo Lee

小職は2018年7月から2020年6月まで、カリフォルニア大学サンフランシスコ校の麻酔科 Lee 研究室に2年間留学し基礎研究を行った。

急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) は、様々な疾患に起因する急性肺障害 (ALI) の最重症の疾患であり、有効な治療薬はいまだ発明されておらず、死亡率が依然高い。ARDS では、肺胞や微小血管のバリア機能が障害され、肺胞に著明な浮腫を起こし、肺胞のガス交換が障害され、重度の低酸素血症となる。

これまで Lee 研究室では、間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cells: MSC) および MSC が放出する細胞外小胞 (extracellular vesicles: EV) による ARDS への治療効果を報告してきた。EV は細胞間のコミュニケーションに関

与し、情報のトランスポーターとして近年注目されている。MSC の場合、アメリカでは ARDS に対する臨床試験が進行中であるが、安全性はまだ完全に証明されておらず、臨床応用への莫大なコストが懸念されている。さらに、MSC EV の場合では、MSC と同等の効果をj得るためには、10 倍量の MSC の培養が必要と報告されている。そのため、より安全で安価な薬剤の開発が必要となっている。

ヒアルロン酸は、細胞外マトリックスの主要成分であり、グルクロン酸と N-アセチルグルコサミン二糖類からなるグリコサミノグリカンの一種であり、生理的に高分子ポリマーとして存在し (HMW HA)、肺血管のバリア機能などに関与している。これまでの動物実験で、HMW HA は高分子ヒアルロン酸 (HMW HA) は炎症性メディエーターの産生を阻害するなど、臓器保護効果が報告されている。今回われわれは Northern California Donor Network から提供されたヒト肺を用いて生体外灌流を行い、緑膿菌による ALI/ARDS モデルを作成し、高分子ヒアルロン酸の治療効果を検討した。

方法は、提供されたヒト肺を 48 時間以内に灌流開始し、人工呼吸を開始したのち、緑膿菌 PA103 を気管内投与した。治療薬として HMW HA を灌流液中に投与し、6 時間後の肺障害による肺水腫形成の改善を確認した。また、PA103 によって灌流液中に放出された EV を解析したところ、EV 中の炎症性サイトカイン遺伝子が増加していたが、HMW HA によってこの増加が抑制されるという結果を得た。さらに、HMW HA は *vitro* において、ヒト単球の PA103 に対する貪食作用を増強する効果も確認された。

このように、ヒト肺において、HMW HA は ALI による ARDS への肺水腫形成を抑制する効果があることが示唆された。HMW HA は EV を modulate し、炎症性サイトカインの産生を抑制することが治療メカニズムのひとつになっていることが推測され、今後さらに EV を解析することで ALI/ARDS の治療メカニズムを解明しようと期待され、継続した研究が必要である。

今回の貴重な留学経験を許諾していただいた、日本医科大学、日本医科大学麻酔科学/疼痛制御麻酔科学大学院教授坂本篤裕先生、麻酔科・ペインクリニック部長岸川洋昭先生および医局員の皆様に、この場を借りて深く御礼申し上げます。

麻酔薬の癌細胞への影響 —動物異種グラフトモデルでの検討—

日本医科大学麻酔科学 岩崎雅江

研究施設: Anaesthetics, Department of Surgery and Cancer, Chelsea and Westminster Hospital, Imperial College London, UK

指導者: Professor Daqing Ma

【背景】癌治療の第一選択は、全身麻酔下での腫瘍摘出術である。先行報告では、麻酔薬が癌細胞生理や術後予後に影響する可能性が示唆されており、術後炎症は予後を悪化させることも報告されている。本研究はマウス異種グラフト

モデルを用い、プロポフォールとセボフルラン麻酔による、癌細胞悪性度への直接的作用と、マウス免疫への間接的作用を比較検討した。

【方法】免疫抑制マウスにヒト培養 Caco-2 細胞を皮下注射した (Day 1)。Day 15~17 に麻酔薬 (空気、セボフルラン 1.5%, プロポフォール 20 mg/kg) へ 1.5 時間暴露した。麻酔中、麻酔深度を mice grimace scale にて評価し、全群において同程度の麻酔深度を保った。必要であれば、麻酔薬の追加投与を行うこととした。LPS 群では、完全覚醒を確認後、LPS 4 μ g/g 腹腔内投与した。Day 18 にマウス断頭、腫瘍サンプル摘出を行った (N=3, 6 群比較)。また、同様の処置をおこなった別群のマウスで Day 28 まで clinical endpoint (腫瘍体積 >70 mm³) を観察した (N=6, 6 群比較)。

【結果】セボフルランはプロポフォールと比較して、大腸癌グラフト増殖を促進し、癌転移促進因子 (肝細胞増殖因子 Hepatocyte growth factor (HGF)、低酸素誘導因子抗体 Hypoxia inducible factor-1 α (HIF1 α)) の発現が増強、抑制因子 (組織メタロプロテアーゼ阻害物質 2 Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2)) 発現を減弱させた。LPS 投与はどの麻酔薬においても大腸癌グラフトを縮小し、グラフト内に浸潤する免疫細胞型を変化させた。セボフルランとプロポフォールは共に、LPS の免疫修飾作用 (抗腫瘍作用) に影響しなかった。

【結語】動物異種グラフトモデルにおいて、セボフルランはプロポフォールと比較して、癌増殖を促進した。LPS 投与は、免疫細胞の発現型を変化させ、癌増殖を抑制した。セボフルランとプロポフォールは、LPS の免疫修飾作用に影響しなかった。

オセアニアにおける最先端の IVR

日本医科大学付属病院放射線科 上田達夫

研究施設: 1) Department of Radiology, Auckland City Hospital, New Zealand

2) Department of Radiology, Alfred Hospital, Australia

3) Department of Interventional Radiology, Liverpool Hospital, Australia

指導者: Andrew Holden¹⁾

Gerard Goh²⁾

Glen Schlaphoff³⁾

IVR の進歩は目覚ましく、世界中で新たな手技やデバイスが次から次へと生まれ、日々進化し続けているが、それらが日本へ導入されるまでには数年~10 年以上もの時間を要し、日本の IVR は世界最先端であるとは言い難い。私は 2019 年 9 月~2020 年 8 月までの 1 年間、世界最先端の IVR が行われているオセアニアの 3 施設に留学し、日本未導入・未承認の IVR 手技や最新 IVR デバイスに関して学んできた。

大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術は、本邦でも既に確立された治療法である。しかし、本邦において使用

可能なデバイスを用いた場合の問題点として、解剖学的な制限があること（主要大動脈分枝の分岐部には留置できない）、タイプ2エンドリーク（大動脈瘤の分枝血管から瘤内への血液逆流）に伴う再治療の必要性が挙げられる。これらの問題を解決すべく、ステントグラフトの一部に穴（開窓）を有する開窓型ステントグラフトを用いた治療が行われていた。開窓部より分枝血管にかけてステント/ステントグラフトを留置することで、分枝血管の血流を維持しながらステントグラフトの留置が可能となる。一方、Endovascular aneurysm sealing (EVAS) という新しい概念のステントグラフト治療も行われていた。ステントグラフト周囲に取り付けられた Endobag に液体ポリマーを充填して瘤内を充填することにより、大動脈瘤内全体のスペースを完全に消失させ、タイプ2エンドリークの発生を予防することができる。下肢閉塞性動脈硬化症に対するIVRは近年のデバイス進歩が著しいが、高度石灰化、血管壁への薬剤の浸透性、バルーン拡張時の解離発生といった改善すべき問題点もある。オセアニアではこれらに対応した新たなデバイスの使用が始まっていた。石灰化病変に対しては、血管内から音波を当てることによって石灰化を破碎する Intravascular lithotripsy（血管内砕石術）が行われていた。また、表面に多数の spike（トゲのような突起物）を有する spur ステントは、spike を血管内膜に突き刺すことで薬剤の血管壁内への浸透性を向上させる。さらに、表面に特殊加工が施された薬剤溶出性バルーンは非外傷的な血管拡張が可能であり、バルーン拡張時の解離発生を予防する。Embrace™ Hydrogel Embolic System は、世界でも臨床研究が始まったばかりの新しい素材から成る塞栓物質である。特殊なカテーテルを用いて2種類の液体を同時に血管内に投与することで、ハイドロゲル状の塞栓物質を形成させることができる。確実に持続性の高い塞栓効果、カテーテルに固着しない、約6カ月で吸収・除去されるといった既存の塞栓物質にはない特徴を有する。

前立腺動脈塞栓術は、前立腺肥大症による下部尿道症状に対するIVRであり、欧米では2010年頃より行われているが、本邦では保険未認可である。手術よりも低侵襲で、術中・術後の疼痛も殆どなく、日帰り治療も可能である。合併症発生率も低く、良好な治療成績が報告されている。運動器カテーテル治療は、肩関節や膝関節の慢性疼痛に対して、責任血管を塞栓することにより症状緩和を得るといった治療法であり、欧米では最もトピックスとなっているIVRの1つである。この治療法は、奥野祐次先生が開発した日本初のIVRであるにも関わらず、日本では未だに保険適応ではない。血管へのアプローチ法も進化している。日本のIVRでは、未だに大腿動脈アプローチが一般的であるが、欧米では侵襲性の低下を求めて、最近では遠位橈骨動脈アプローチが行われている。いわゆるスナッフボックスと呼ばれる親指の付け根からのアプローチで、止血は専用バンドを使用するだけで用手的圧迫および術後安静は不要という超低侵襲的なアプローチ法である。更に、放射線科領域ではまだ実用化されていないものの、ロボットIVRの開発・研究も進んでいた。術者の放射線被曝量を大幅に軽

減でき、1 mm 刻みの精密な操作を行うことが可能であることなど、究極の進化形IVRといえる。

以上、留学で学んできた世界最先端のIVRの一部を紹介した。これらの新しいデバイスや手技が本邦でも速やかに利用可能となることを切に願う。

ヒト正常細胞における ALK 融合遺伝子の機能解析

日本医科大学内科学（呼吸器内科学） 松本 優
研究施設：Laboratory of Human Carcinogenesis (LHC)/
Center for Cancer Research (CCR)/National
Cancer Institute (NCI)/National Institutes of
Health (NIH), USA

指導者：Curtis C. Harris

2018年5月から2020年9月まで、アメリカ合衆国メリーランド州にあるアメリカ国立衛生研究所に留学させていただきました。私が所属していたのは、中でも Laboratory of Human Carcinogenesis (LHC) というラボで、指導者である Curtis C. Harris 博士のもと、肺癌に関わる研究をさせていただきました。また、本学からは「教員の海外派遣」支援事業により補助を頂きましたことに厚く感謝申し上げます。

Echinoderm Microtubule Associated Protein Like 4 (EML4)-Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) 融合遺伝子は ALK 陽性肺癌の癌化に深い関わりがあると考えられています。肺癌の約3~5%で陽性になると知られており、ALK活性を抑制することにより、長期間の腫瘍抑制が可能となります。これは、癌化のメカニズムに ALK 融合タンパク質が強い影響を持っているためだと考えられます。前任者で呼吸器内科の先輩である宮永晃彦先生は、EML4-ALK 融合遺伝子をヒト正常細胞に導入し、正常細胞に与える影響を研究されました。具体的には、H-Ras 遺伝子を正常細胞に導入すると細胞老化が惹起されると同様に、EML4-ALK 融合遺伝子を正常細胞に導入すると細胞老化が導かれるものの、その速度には違いがあることや、その原因としてはDNAダメージが蓄積することなどを報告されています。また、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素 (hTERT) を用いて細胞を不死化させた場合、soft agar colony formation assay にて colony 形成を起こすようになること、その soft agar clone においても染色体異常がなく、TP53 が野生型であることを示しました。

これらの細胞から、RNA sequence を行い、パスウェイ解析を行いました。すると、正常細胞に EML4-ALK を導入すると、サイトカインを介した系や、インターフェロン γ に対する応答、インターロイキン1に対する応答が upregulate されることを見出しました。これらの結果は、正常細胞において EML4-ALK がDNAダメージを起こす仕組みのひとつとして矛盾しないものであります。また、hTERT で不死化した正常細胞においては、血液凝固に関わるパスウェイが upregulate されることが判明しました。2012年に Okayama らは肺癌患者検体を用いて、遺伝子発現解析アレイを行い、Cancer Research 誌に寄稿しており

まず、データベースから同コホート内の ALK 陽性患者の遺伝子発現解析と、EML4-ALK を導入した hTERT 不死化正常細胞の RNA sequence の結果を比較すると、興味深いことに血液凝固に関わるパスウェイが共通して upregulate されていることを見出しました。また、正常細胞、不死化正常細胞ともに EML4-ALK を導入することにより、OncoMir として知られている miR21 が増加することを発見しました。これらの結果から、正常細胞と不死化細胞、癌細胞では EML4-ALK の下流となるシグナリングパスウェイが異なり、正常細胞では DNA ダメージを原因とした細胞老化を起し、不死化細胞、癌細胞では逆に形質転換に働くと考えられました。

更に、マウスのゼノグラフとモデルを用い、EML4-ALK を発現した hTERT 不死化正常細胞が腫瘍形成をするか検討いたしました。hTERT-CRL-2097 と HBET 細胞に

EML4-ALK を発現させ、マウスに接種いたしました。腫瘍は形成されませんでした。これらの事実は、hTERT と EML4-ALK だけでは腫瘍形成能は不十分であり、完全な形質転換にはさらなる要素が必要であることを示していると考えられました。

アメリカでの研究生生活は日本の医療従事者としての生活とは全く異なり、週末になれば車で大自然を堪能したり、とても楽しいものでした。一方、コロナ禍となり、異国で過ごすロックダウンはとても心細く、今となっては貴重な経験となりました。波乱万丈な留学経験だったと思いますが、このような機会を与えてくださいました弦間昭彦学長、清家正博教授には厚く御礼申し上げます。また、研究を支えてくれた LHC のメンバー、並びにご指導いただいた Harris 博士に感謝申し上げます。

一般演題

P-1) 日本医科大学形成外科学教室におけるレジデント教育システム構築の試み

附属病院形成外科・再建外科・美容外科 小野真平・小川 令

背景・目的：日本医科大学形成外科では、コロナ禍の制限下において、効率的且つ効果的にレジデント教育をおこなうために、SNS や YouTube を駆使した新しい教育システムを導入している。現在、形成外科教室で導入している教育システムを紹介する。

方法：日本医科大学形成外科で導入している教育ツールとその現状を調査した。

結果：学術カンファレンスは、Webex を使用したオンライン形式で週 1 回開催しており、全医局員が勤務先や自宅からアクセス可能である。同カンファレンスでは、ミニレクチャー、抄読会、講師を招いての特別講演等を企画している。2020 年 4 月以降は、すべてのレクチャーを動画撮影し、YouTube ライブラリーを作成し、医局員が自由にアクセスできる環境を整備した。また緊急手術専用の相談窓口・教育の場として、「Hand hotLINE」という closed の SNS グループを運用している。レジデントが当直中に判断に困った症例や質問があるときに、いつでも自由に投稿し、上級医が回答するシステムを構築した。1 人の疑問を皆で共有することで、限られた症例を皆で学ぶことが可能である。さらに、形成外科の手術手技を Step by Step で解説したホームページを開設し、スマホがあればいつでも形成外科を学ぶことができる環境整備をおこなっている。

考察：コロナ禍で手術見学や実習に制限があるなかで、SNS を通した教育システムは、指導医が効果的且つ効率的に教育をおこなううえで、有用なツールであると考えられる。

P-2) 悪性腫瘍関連筋炎 (CAM) における腫瘍組織内 Tertiary lymphoid structures (TLS) の病理組織学的特徴

内科学 (アレルギー膠原病内科) 門田 寛子・五野貴久・大田ゆう子
白井悠一郎・桑名正隆

武蔵小杉病院リウマチ・膠原病内科 岳野 光洋

目的：CAM における原発腫瘍組織内の免疫応答に関与する TLS の病理組織学的特徴を追究した。

対象および方法：術前免疫抑制療法未施行の CAM6 例を対象とし、対照として悪性腫瘍組織レポジトリの中から年齢、性別、癌腫、病理病期分類、組織型をマッチさせた膠原病非併発悪性腫瘍を 1:2 の比率で 12 例を無作為に抽出した。TLS は DC-LAMP⁺ 成熟樹状細胞、CD23⁺ 濾胞樹状細胞、PNAd⁺ 高内皮細静脈を認める異所性の T 細胞領域と B 細胞領域を含むリンパ濾胞様構造と定義した。既報に従い腫瘍と非腫瘍の境界部、境界部内を内部、境界部外を外部と定義した。

結果：組織学的に TLS を CAM3 例、対照 4 例で認め、癌腫の種類を揃えた両群 3 例を比較した。CAM は胃がん 2 例、乳がん 1 例、病理病期は全例 pT1 であり、抗 TIF1- γ 抗体、抗 PL-12 抗体が 1 例ずつに検出された。CAM で TLS が内部・境界部に多く、対照で外部に多く分布した。TLS 内の CD4、CD8 陽性比率と分布に両群で差を認めなかったが、CAM の TLS 内の胚中心内に濾胞樹状細胞、AID、Bcl6 陽性細胞、胚中心周囲の CD4 陽性 Bcl6 陽性濾胞性ヘルパー T (Tfh) 細胞の比率が高い傾向にあった。

考察：CAM の TLS 内に Tfh 細胞とクラススイッチした B 細胞が共局在し、腫瘍内での獲得免疫応答が CAM の病態に寄与する可能性が推測された。

P-3) 多発性骨髄腫における免疫調節薬の耐性化には APRIL-BCMA 経路が関与している

微生物学・免疫学 石橋真理子・森田林平

獨協医科大学埼玉医療センター糖尿病内分泌・血液内科付属病院血液内科 田村 秀人

目的：多発性骨髄腫は、形質細胞由来の造血器腫瘍の 1 つである。近年、免疫賦活と殺腫瘍効果をもつ免疫調節薬 (IMiD) の登場により予後は改善したもの、未だ多くの症例で再発する。われわれは、IMiD 非感受性の骨髄腫細胞 (腫瘍細胞) では、IMiD によって PD-L1 の発現が強く誘導されることを見出した。そこで本研究では、IMiD による PD-L1 の発現誘導の機序と抗腫瘍免疫への影響に関して解析した。

方法と対象：骨髄腫細胞株と骨髄腫患者から採取した腫瘍細胞に IMiD を添加培養し、real-time PCR/DNA microarray/flow cytometry/Western blotting を用いて解析した。IMiD 処理した骨髄腫細胞と T 細胞を共培養し、T 細胞増殖、活性化マーカーの発現、サイトカイン産生能を検討した。

結果：マイクロアレイ解析により、IMiD 処理した骨髄腫細胞では、PD-L1 とともに APRIL 遺伝子の発現が亢進していることを同定した。更に、APRIL-BCMA シグナル経路を阻害したところ、IMiD による PD-L1 発現誘導は抑制された。同様に、マウス骨髄腫モデルにおいても、IMiD 投与群では PD-L1 の発現が亢進した。これら骨髄腫細胞は T 細胞機能を抑制し、この抑制は PD-L1 抗体と IMiD の併用によって解除された。

考察：IMiD 非感受性骨髄腫細胞において、APRIL-BCMA 経路による ERK 活性化を介して PD-L1 発現が亢進し、T 細胞免疫応答を抑制した。骨髄腫は IMiD に対して耐性になる機序の 1 つとして、PD-L1 発現亢進による T 細胞免疫抑制と APRIL-BCMA 経路による腫瘍の増悪化が関与すると推察された。このことから、骨髄腫において APRIL-BCMA 経路を標的とする治療が有用と考えられる。

P-4) 日本医科大学におけるアミロイドーシス剖検症例の検討

付属病院病理診断科 堂本裕加子・坂谷貴司・大橋 隆治

目的：全身性アミロイドーシスはアミロイド前駆蛋白質が細胞外基質に沈着することにより臓器障害を来す疾患である。近年、アミロイド病型によっては治療可能な疾患となっており、病型診断が重要になってきている。頻度の高い5つの病型に対し、免疫組織化学的な病型診断の精度評価を行った。

対象および方法：1982年から2020年までに日本医科大学付属病院で行われた剖検例から全身性アミロイドーシス40例を選出し、5種類の免疫組織化学的検討を行った。1種類のみが陽性となったものをアミロイド病型として決定するが、病型を確定できなかった症例については、アミロイド沈着部をレーザーマイクロダイセクション (LMD) で回収し、液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC-MS/MS) を用いて検討した。

結果：免疫組織化学的検討により、40例中31例のアミロイド病型が決定した。残りの9例に対して、LMD-LC-MS/MSを用いて、病型診断を行ったところ、AA 16例、ATTR 4例、AL-κ 6例、AL-λ 11例、AB2M 2例が確認でき、残りの1例はATTRとAL-λの合併症例であった。

考察：免疫組織化学的検討に加え、LMD-LC-MS/MSを用いることで、すべての症例で病型を決定できた。ATTRとAL-λの合併症例ではその沈着する局在が異なっている点が特徴であり、複数のアミロイド病型が合併する可能性も念頭に置く必要がある。

P-5) マウス胎盤栄養膜細胞に発現している長鎖ノンコーディング RNA 1600012P17Rik の細胞内局在

分子解剖学 王 珺曉・瀧澤俊広

目的：われわれは、長鎖ノンコーディング RNA (lncRNA) である 1600012P17Rik (P17Rik) が、マウス妊娠後期胎盤栄養膜細胞に特異的に発現していることを見出した。今回、in situ ハイブリダイゼーション (ISH) により、P17Rik の細胞内局在について解析を行ったので報告する。

方法：B6D2F1 マウスの胎盤 (E16.5) を用いてパラホルムアルデヒド固定後、パラフィン切片を作製し、branched DNA によるシグナル増幅法による ViewRNA Tissue Assay Kit を用いて ISH 解析を行った。P17Rik プローブをパイプリーさせ、Fast Red にて可視化した。細胞内局在を調べるために、DAPI による核染色も併せ行い、蛍光顕微鏡で解析を行った。

結果：P17Rik の発現を示すシグナルは、胎盤接合部に強い発現を認め、接合部に接する脱落膜にも弱い発現を認めた。P17Rik 陽性細胞は、海綿状栄養膜細胞およびグリコーゲン栄養膜細胞であり、栄養膜巨細胞は P17Rik 陰性であった。P17Rik の細胞内局在の主座は、細胞質であった。

考察・結論：P17Rik lncRNA は、細胞質型 lncRNA として、妊娠後期胎盤の栄養膜細胞で機能していることが示唆された。

[第126回日本解剖学会 (2021年3月28日～30日; オンデマンド配信) で報告した。]

P-6) 川崎病モデルマウスを用いた脂肪由来間葉系幹細胞による細胞療法の検討

小児科学 板橋寿和・植田高弘・福永遼平
深澤隆治・伊藤保彦

東葛病院小児科 内村僚一

目的：近年腸炎症性疾患や造血幹細胞移植に伴う重症移植片対宿主病の治療などに、骨髄由来間葉系幹細胞を用いた細胞療法の有効性が示されている。さらに脂肪組織にはより多くの間葉系幹細胞を含み、脂肪由来間葉系幹細胞 (Adipose tissue-derived stem cell: ADSC) は増殖も速く抗炎症・組織修復作用も高いため注目されている。一方炎症疾患である川崎病は年間1万人以上の新規発症があり、時に冠動脈炎・瘤を伴う全身性の血管炎を主体とする疾患である。治療不応例で瘤への進展が阻止できない症例や、発生した冠動脈瘤に直接作用する治療法はない。今回われわれは、ヒト由来 ADSC を川崎病血管炎モデルマウスに投与することで血管炎の発症を抑制することができるかを検証した。

対象および方法：Candida albicans water-soluble fractions (CAWS) を5日間連続で DBA/2 マウスへ腹腔内投与を行うことで川崎病血管炎モデルマウスを作製した。8日目にヒト由来 ADSC を静脈内投与した群と、コントロール群として PBS 静脈内投与群を比較対象とし血清サイトカインを継時的に検討した。

結果：15日目および29日目の血清を Bio-Plex200[®] にてサイトカイン測定を行い、炎症関連サイトカインの比較をしたところ、ADSC 投与群でコントロール群に比べ IL-1β, TNF-α などの種々のサイトカイン産生の抑制を認めた。

考察：今回の実験結果から、ヒト由来 ADSC は川崎病血管炎に対して抗炎症作用を持つことが考えられ、今後心臓病理所見での炎症面積の比較や生存率の比較等検討を進めていく予定である。

P-7) 高品質遺伝子治療用無毒化ヘルペスウイルス (HSV) ベクターの精製方法および保管条件の検討

分子遺伝医学 黒田 誠司・宮川世志幸・酒井真志人
武蔵小杉病院 助川 誠
消化器外科 消化器外科学

ヘルペスウイルス (HSV) ベクターは、高い治療遺伝子搭載許容量と遺伝子導入効率を兼ね備えており、悪性腫瘍、神経障害性疼痛、神経変性疾患等、様々な分野において遺伝子治療の応用が期待されている。近年、われわれは HSV ベクターの安全性・機能性向上のために、HSV が持つ高い

細胞傷害性を完全に排除した無毒化 HSV ベクター JΔNI5 の開発に成功した。本ベクターを用いた遺伝子治療を経済的かつ大規模に展開するためには、ベクター製造プロセスを最適化する必要がある。本課題を解決すべく、われわれはこれまでにベクター製造プロセスの生産系 (upstream) の検討を行い、JΔNI5 ベクターの生産効率至適化を達成した。そこで本研究では、HSV ベクター製造プロセスの精製系 (downstream) に注目して検討を行う。まず、ベクター生産過程に生じるベクター産生細胞由来不純物を効率的に取り除くために最適な遠心条件を、物理的力価と生物学的力価、両方を解析することで決定した。次に、ベクター含有培養液を清澄化するために最適な過フィルターを選定した。さらに、ベクターの安定性についても検討を進め、ベクターの低温保存性、および凍結融解操作における安定性について解析した。以上の研究成果は、HSV ベクターを経済的かつ効率的に生産するプロセスを決定する上で極めて有益な情報であり、遺伝子治療の実現への一助になると考える。

P-8) 疾患由来アルカリホスファターゼ変異酵素解析に向けた組換え酵素再構成系の検討

医学部第3学年 生 酒井 涼
 生化学・分子生物学 松村智裕・岩崎俊雄・草野輝男
 (代謝・栄養学) 折茂英生

研究背景：組織非特異型アルカリホスファターゼ (TNAP) は骨形成時に重要な働きを担い、その変異による活性低下は骨形成不全を引き起こす。変異による活性変化と疾患の関連を明らかにすることは、骨形成異常の病態生理における基礎的な知見をもたらす。

目的：すでに TNAP およびその疾患由来変異酵素の培養細胞発現系を作製・保有しているが、構造解析目的の大量発現には不向きである。一方、大腸菌で大量発現させた組換え TNAP 酵素は封入体となり、酵素活性を有していない。本研究ではこれまでに開発した再生系を応用し、大腸菌組換え TNAP を用いた解析系確立を目的とする。

方法：われわれは、PVDF 膜上に固定した変性失活 TNAP を再生し、活性を復活させたことを報告している。本研究ではその結果を応用し、電気泳動ゲル内で TNAP 活性を復活させ、p-ニトロフェニルリン酸 (pNPP) を基質として水溶液中で活性測定した。

結果：電気泳動後の変性失活 TNAP は、スキムミルク、アジ化ナトリウムを含む緩衝液で一晩反応させることで、ゲル中で復活した。さらに液相で活性測定できた。

考察：変性失活した酵素を復活させ、水溶液中で活性測定が可能になったことで、酵素反応に関する様々なパラメーターを得ることが可能となった。本研究を大腸菌組換え TNAP に応用することで、疾患関連変異酵素の性質解明が期待できる。

P-9) 癌細胞由来細胞外小胞顆粒による癌関連線維芽細胞の不均一性誘導

生体機能制御学分野 (生体機能制御学部門) 内藤 寛

目的：癌関連線維芽細胞 (CAF) は不均一性に富んだ細胞集団であり、癌細胞との相互作用を介して癌の進展に寄与する (1)。しかし、癌細胞による CAF の不均一性誘導のメカニズムについては未だ不明な点が多い (2) (3)。本研究では、新たな細胞間コミュニケーションツールである細胞外小胞顆粒 (Extracellular vesicles: EVs) に着目し、CAF の不均一性の形成に対する EVs の機能について検討した。

方法：スキルス胃癌由来細胞株 (HSC44PE) および HSC44PE から樹立した高転移株 (44As3) の培養上清より、超遠心法を用いて EVs を回収した。回収した EVs を非腫瘍部由来の胃線維芽細胞 (NF) に処理し、マイクロアレイ法を用いた網羅的遺伝子発現解析を行なった。

結果：44As3 と NF を共培養した場合、性質の異なる線維芽細胞の亜集団が誘導される一方、HSC44PE はこの亜集団を誘導する能力が低かった。44As3 細胞株由来の EVs を NF に処理したところ、ケモカイン産生型の線維芽細胞の亜集団が強く誘導された。さらに、44As3 由来の EVs に含まれる miRNA が、ケモカイン産生型の線維芽細胞亜集団を選択的に誘導することが分かった。

考察：EV を介した癌細胞と線維芽細胞の細胞間相互作用が CAF からのケモカインを選択的に誘導し、癌の進展にした腫瘍微小環境を形成することが示唆された (4)。

- (1) Sahai E et al., A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. Nat. Rev. Cancer, 2020, 20: 174-186.
- (2) Ohlund D et al., Distinct populations of inflammatory fibroblasts and myofibroblasts in pancreatic cancer. J Exp. Med., 2017, 214: 579-96.
- (3) Su S et al., CD10 (+) GPR77 (+) Cancer-Associated Fibroblasts Promote Cancer Formation and Chemoresistance by Sustaining Cancer Stemness. Cell, 2018, 172: 841-56 e16.
- (4) Naito Y et al., Cancer extracellular vesicles contribute to stromal heterogeneity by inducing chemokines in cancer-associated fibroblasts. Oncogene, 2019, 38: 5566-5579.

P-10) コロナ禍における急性薬物中毒の検討

付属病院高度救命救急センター/救急医学 平野 瞳子・中江竜太・溝渕大騎
 小笠原智子・横堀将司

緒言：コロナ禍で自殺を試みる患者が増加傾向にある。コロナ禍前後における自殺企図目的の急性薬物中毒症例を検討した。

方法：2017 年 4 月から 2021 年 3 月までに搬送された急性薬物中毒患者を対象とし、患者数、年齢、性別、既往歴、

内服内容を後方視的に検討した。

結果：対象は262名で、搬送患者数は2017年度41名、2018年度57名、2019年度48名で、コロナ禍の2020年度は116名と急増し、2020年度の月別患者推移は7、9、2月が最多であった。21～30歳までの若年女性の搬送が最多で、2017年の24%から2020年で39%と増加し、40歳以下の女性が全体の73%を占めた。精神疾患既往患者の割合が通年で7割以上を占め、内容は医薬品が最多であった。

考察：コロナ禍で閉鎖的な生活となり、精神疾患患者の精神的負担や孤独感・孤立感から、過量服薬による精神疾患患者や若年者の搬送数が増加したと考えた。また、これまで搬送数が少ない7月や2月に患者数が多かった理由として、緊急事態宣言による休職や生活変化の影響で増加したと推察した。過去の報告で、過量服薬はその後の自殺リスクの要因となることや、過量服薬患者に対する精神科医の診察が再入院を予防すると言われている。精神科医と協力してメンタルケアを怠らないことがコロナ禍で増加傾向である過量服薬患者の増加を抑制すると考える。

P-11) 緩和薬物療法認定薬剤師への点滴ルートマネジメントに関わる実態と情報ニーズの調査

多摩永山病院薬剤部 吉田真人・近藤匡慶・菅谷量俊
高瀬久光

目的：緩和医療領域では限られた投与ルートで医療用麻薬などが投与されており、配合変化回避を含めた点滴ルートマネジメントが重要である。しかし、配合変化回避に向けた取り組みの報告は少なく、実態は不明である。そこで今回、アンケート調査にて緩和医療領域での実態を明らかにした。

対象および方法：病院勤務の緩和薬物療法認定薬剤師に対し、2020年11月1日～2020年12月15日の期間でGoogle[®]フォームを用いアンケート調査を実施した。また、想定される医療用麻薬との配合変化試験対象薬を公開し、評価を依頼した。

結果：715名中185名(26%)から回答があった。96%の回答者が配合変化試験未実施の組み合わせの配合に関する相談応需の経験があり、88%の回答者が不安を伴って配合変化に関する相談に対応していた。加えて、配合変化だけでなく同一ルート投与時の流速変動などを懸念する意見もあった。また、80%以上の回答者の施設で医療用麻薬に関するマニュアルを作成している一方で、配合変化やルート管理まで踏み込んだ内容まで記載しているとの回答は29%にとどまっていた。医療用麻薬との配合変化試験では、対象として循環器系薬剤などを希望する意見も散見した。

考察：本研究により、緩和医療領域においても点滴ルートマネジメント確立の必要性が明らかになった。今後は緩和医療の医療安全に貢献すべく、配合変化試験に基づいた点滴ルートマネジメントを展開していく予定である。

P-12) 循環動態が不安定な患者における早期経腸栄養の与える影響

付属病院高度救命救急センター/救急医学 富田 恵実・中江竜太・下茂由希子
寺岡晋太郎・平林篤志・石井 浩統
横堀 将司

はじめに：敗血症ガイドライン2020では治療開始後24～48時間以内に経腸栄養を行うことが推奨されているが、循環動態が不安定な患者における早期経腸栄養の与える影響は不明である。

対象と方法：2016年からの5年間に当院へ搬送され、入院中にカテコラミンを使用した敗血症患者の後方視的研究。経腸栄養開始時期とカテコラミン投与期間、人工呼吸器装着期間、入院期間、転帰などについて検討した。

結果：対象は86例。経腸栄養開始が48時間以内の群(E群)は18例、48時間以降の群(L群)は68例であった。2群間にSOFA scoreの差は認めなかった(11 vs 12, $p=0.94$)。E群はL群と比較して有意に入院期間が短く(17.5日 vs 24.5日, $p=0.03$)、経腸栄養開始日と入院期間に相関を認めた($p<0.01$)。また、経腸栄養開始時にカテコラミン投与を行っていた症例を対象とすると、E群(16例)はL群(34例)と比較して有意にカテコラミン投与期間が短く(4日 vs 6.5日, $p=0.02$)、人工呼吸器装着期間が短かった(7.5日 vs 14.5日, $p=0.014$)。いずれの検討においても死亡率に差は認めなかった。

結語：カテコラミン投与中でも、48時間以内の経腸栄養開始は人工呼吸器装着期間や入院期間を短縮させる可能性がある。

P-13) レミマゾラムとオピオイド鎮痛薬、筋弛緩薬および鎮静薬との院内配合変化試験

多摩永山病院薬剤部 吉田直樹・近藤匡慶・吉田茉莉子
菅谷量俊・高瀬久光

目的：レミマゾラムは現在、静脈麻酔で使用されるオピオイド鎮痛薬、筋弛緩薬および鎮静薬との配合変化に関する情報は十分ではない。多摩永山病院薬剤部では、医療用麻薬を含めた配合変化試験実施体制を確立しており、今回、レミマゾラムとの院内配合変化試験(配合試験)を追加検討した。

方法：対象薬(濃度)はレミマゾラム注(5 mg/mL)、フェンタニル注(0.05 mg/mL)、レミフェンタニル注(0.1 mg/mL)、ロクロニウム注(10 mg/mL)、デクスメデトミジン注(4 µg/mL)、ミダゾラム注(5 mg/mL)とした。配合試験は既報に準拠し、レミマゾラム注と配合対象薬を1～2剤を等体積比で配合し、全7試験実施した。2剤配合試験は、レミマゾラム注と対象薬5種をそれぞれ配合した。3剤配合試験は、レミマゾラム注とオピオイド鎮痛薬2種のいずれかとロクロニウム注をそれぞれ配合した。配合変化の有無は、配合直後、配合後1時間および4時間時点での外観変化(濁度値、チンダル現象の変化、目視判

定) および pH にて評価した。濁度値 0.5 NTU 以上の増加, チンダル現象の変化および目視による外観変化を認めた場合を配合不可とした。

結果・考察: レミマゾラム (5 mg/mL) の pH は 3.28 ± 0.05 であった。最も高い濁度は対レミフェンタニルとの配合で 0.36 ± 0.07 NTU (配合 4 時間後) であり, 全試験において配合変化を認める値に至らなかった。レミマゾラムは今回検討したオピオイド鎮痛薬・筋弛緩薬・鎮静薬と同一ルート配合が可能であることが示唆された。

P-14) プレガバリン関連死と考えられた法医学解剖の 1 例

法医学 児玉 早・金涌佳雅

プレガバリンは 2013 年に神経性疼痛治療薬として承認されて以降処方数が劇的に伸び, 世界的にも乱用が増加し, 依存や中毒例の報告が増えつつある。今回われわれは, 急死の経過にプレガバリンの過剰服薬が関与したと考えられる法医学解剖例を経験したため, ここに報告する。

事例概要: 50 代男性, 統合失調症, 不眠症で投薬治療中。夫婦喧嘩の途中で処方薬を大量服用し, 次第に呂律が回らなくなってきたため近医に搬送, 輸液 (乳酸化リンゲル液 500 mL) 投与を受け帰宅, その約 1 時間半後に知人が訪問すると居間であぐらをかき, 頭を床につけたまま死亡していた。

解剖所見: 心臓血暗赤色流動, 死斑高度, 諸臓器うっ血性。食道および主気管支・左右気管支内に胃内容物の流入。両肺の膨隆 (左 833 g, 右 749 g)。心臓 (460 g), 左前下行枝は 95% 狭窄し狭窄部の石灰化高度。心筋に明らかな梗塞巣なし。

薬毒物検査: Pregabalin: 右心臓血 10.45 $\mu\text{g/mL}$ (中毒域 10~67), 尿 213.96 $\mu\text{g/mL}$, Etizolam: 右心臓血 0.066 $\mu\text{g/mL}$, 尿 0.016 $\mu\text{g/mL}$, エタノール: 右心臓血 1.08 mg/mL, 尿 1.72 mg/mL, 胃内容 3.67 mg/mL

死因: 急性薬物中毒を契機とした吐物吸引による窒息

考察: 大量服薬から約 5 時間後の急死。吐物吸引所見があり, 発見時の姿勢からも窒息の可能性が強く疑われた。嘔吐のきっかけとしてアルコール多飲やプレガバリンの大量服薬が考えられ, 死の経過に一定の作用を及ぼしたものと考えられる。プレガバリンの処方と関連した死亡例の報告は増えつつあり, 特に精神疾患患者への処方には十分な注意が必要と考えられる。

本発表は第 105 回日本法医学会総会でポスター発表されたものです。

P-15) 配合変化試験に基づく 3 剤配合変化早見表の作成

多摩永山病院薬剤部 近藤匡慶・吉田茉莉子・吉田直樹
菅谷量俊・高瀬 久光

目的: 集中治療では同一ルート内に 3 剤配合し投与されることがあるが, 3 剤配合変化試験はほとんど存在せず 2 剤配合変化試験から配合可否を判断している。今回, 配合

変化試験に基づき 3 剤配合変化早見表を作成したため報告する。

方法: 3 剤配合変化試験は, フェンタニル, ミダゾラム, デクスメデトミジン, ロクロニウム, フロセミド, ヘパリン, ニコランジル, ランジオロール等から配合頻度が高い 2 剤配合 17 種と, 持続静注薬 20 種を各 1 剤加え等体積比にて配合した。2 剤配合変化試験にて配合変化の既報がある組合せは配合不可とし試験から除外した。配合変化は, 配合直後, 配合後 1 時間および 3 時間時点での外観変化 (濁度値: 0.5 NTU 以上の増加, チンダル現象の変化, 目視判定) および pH にて評価し, 3 剤配合変化早見表を作成した。

結果・考察: 対象 257 種のうち 107 種は既存の 2 剤配合変化試験により配合不可とし除外した。実施した 150 試験のうち「ロクロニウム (10 mg/mL)・ヒューマリン R (1 単位/mL)・ヘパリン (1,000 単位/mL)」の組合せのみ配合変化を認めた (配合直後: 濁度 3.80 ± 0.23 NTU)。「ロクロニウム・ヒューマリン R」, 「ヒューマリン R・ヘパリン」, 「ヘパリン・ロクロニウム」の 2 剤配合は既報より配合可であり, 2 剤配合変化試験結果から 3 剤配合を予測する危険性が明らかとなった。本試験より, 3 剤配合変化試験の組合せは多岐に渡るため, 配合変化早見表での情報提供は有用性が高いと考える。

P-16) クリニカルパスによる周術期抗菌薬適正化の医療の質的改善評価

付属病院薬剤部 林 太祐・伊勢雄也
付属病院消化器外科 金沢義一・山田岳史・吉田 寛

目的: 周術期の抗菌薬使用の適正化が求められている中で, 長期間にわたる術後感染症予防薬の投与の意義は少ないと考えられる。クリニカルパス (以下 CP) は無駄な投薬を減少させるために有用なツールであるが, 具体的効果は明らかではない。周術期抗菌薬が使用されている手術 CP においてその有用性を検討した。

方法: 2014 年 4 月から 2019 年 3 月までに行われた手術 50,592 件のうち, CP がその期間で作成・運用・修正されている 7 種類の手術を施行した患者 5,353 例を対象に抗菌薬の投与期間, 抗菌薬金額, 術後在院日数, CP 適用率を後方視的にカルテより調査した。

結果: 胸腔鏡下肺悪性腫瘍手術は全 562 例において, CP 未作成時, 抗菌薬投与日数は 1.5 日, 術後在院日数は 7.5 日, 抗菌薬使用金額は 527 円。パス適用率が 99.5% となった 2018 年にはそれぞれ 1.1 日, 7.4 日, 220 円と在院日数減少と減額の効果であった。ペースメーカー移植術, 腹腔鏡下胆嚢摘出術も同様であった。一方で CP 適用率が向上したが抗菌薬投与日数に変化がない CP もあった。

考察: 対象とした CP のうち 4 種類で, CP 適用率向上により, 抗菌薬投与日数短縮, 使用抗菌薬を減額できた。非パス患者が減ったことによる治療標準化の効果である。抗菌薬使用日数が短縮してもバリエーションには影響ないが, 洗練された CP 作成にはバリエーション分析は常に必要である。

CP 抗菌薬適正化による医療質的改善，経済効果は有用であった。

P-17) 当院における Infusion Reaction の実態調査

付属病院薬剤部 渡邉友起子・岡島美侑・林 太祐
伊勢 雄也

目的：近年多くの抗体製剤が開発，上市され，その使用量が増加しており，当院でも多くの診療科で使用されている。これらの薬剤の中には，薬剤過敏症である Infusion reaction (IR) に注意すべきものが存在し，当院でも報告が散見される。今回，当院における IR の発生状況について調査する。

対象・方法：当院で 2020 年 4 月 1 日から 2021 年 3 月 31 日までの間に医療安全管理部に報告された IR の件数について調査した。また同期間における各薬剤の使用件数を集計し，当院における発生率を調査した。

結果：2020 年度の医療安全管理部に報告された IR の発生件数は 59 件であった。10 品目の薬剤で報告があり，リツキシマブが 33 件 (55.9%)，トラスツズマブが 16 件 (27.1%) であった。発生率としては抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンが最も高く (12.5%)，次いでオビヌツズマブ (7.69%)，リツキシマブ (4.30%) で高かった。

考察：2020 年度の IR 発生状況について検討した。IR は一般的に初回または 2 回目の投与で発生頻度が高いが，今回の検討では投与回数について確認していないため，正確な発生率を知るにはより詳細な調査が必要である。またこれらの薬剤について，添付文書上の記載が統一されていないことは問題であると考え，今後も調査を継続し，抗体製剤の適正使用を推進できるよう，情報提供を行っていく。

P-18) 当院における医薬品使用の実態調査

付属病院薬剤部 岡島美侑・渡邉友起子・林 太祐
伊勢雄也

目的：近年，多くの分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬が診療ガイドライン等でも推進されており，当院でも多くの診療科で使用されている。しかし，これらの薬剤は高額なものが多く，医療経済の面からも現状を把握し，必要な患者に対して適正使用を継続していく必要がある。今回，当院における高額医薬品の使用状況について調査する。

対象・方法：当院で 2020 年 4 月 1 日から 2021 年 3 月 31 日までの間に使用された高額医薬品の購入量，購入金額について調査し，前年度との比較を行った。

結果：2020 年度の高額医薬品の購入量は 165 品目，購入金額は約 56 億円であり，前年度と比較し約 1.1 倍であった。そのうち，免疫チェックポイント阻害薬の購入金額は約 10 億円，上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬の購入金額は約 4.3 億円であった。免疫チェックポイント阻

害薬の購入金額は，前年度の約 1.1 倍に増加しており，高額医薬品の全購入金額と同様の増加率であった。

考察：2020 年度の高額医薬品の購入量，購入金額いずれにおいても増加が認められた。要因として新規薬品の導入や免疫チェックポイント阻害薬などの適応追加により患者数が増加したことなどが考えられた。今後も調査を継続し，高額医薬品の適正使用を推進できるよう，情報提供を行っていきたい。

P-19) トリプルネガティブ乳がんの化学療法薬抵抗性への DNA メチル化阻害剤による克服

遺伝子制御学 (遺伝子制御学部門) 中嶋 亘・阪口正洋・田中信之
医学部第 6 学年 宮崎 海

目的：現在，乳がん患者の 15% を占めるトリプルネガティブ乳癌 (TNBC) は，乳癌の中でも悪性度が高く，早期に再発し有効な治療法が少ない。再発・転移後は化学療法が一般的な治療法となるが無増悪生存期間は短く，残存する腫瘍組織の大部分は化学療法抵抗性腫瘍細胞の亜集団となり，治療的に乏しいため治療に難渋することが課題となっている。

対象・方法：先行研究から他の癌種と比べ，乳がんは DNA メチル化が亢進し癌抑制遺伝子がサイレンシングされていることが分かっている。本研究では，TNBC 細胞株を用いて，血液腫瘍の治療で有効な DNA メチル化阻害剤 5-aza-2'-deoxycytidine (Decitabine) の効果を検討し，細胞死誘導機序を解析した。

結果：アンスラサイクリン系薬剤ドキソルビシンおよび白金製剤シスプラチンに強い耐性を持つ TNBC 細胞株に Decitabine を投与したところ，顕著な抗腫瘍効果が得られた。そこで Decitabine による作用機序を解析したところ，細胞死誘導因子 NOXA の発現が重要であることが明らかとなった。また，NOXA を RNA 干渉法によって発現抑制すると Decitabine による細胞死が顕著に抑制された。

考察：化学療法抵抗性の TNBC 細胞株においてドキソルビシンおよびシスプラチンと Decitabine の併用により NOXA の発現が強く亢進し細胞死が誘導されたことから，従来の治療薬と Decitabine を併用することで課題である治療抵抗性の再発・転移例に対して新しい治療戦略の開発が示唆された。

P-20) 当院における腸腰筋膿瘍に対する治療の後方視的検討

付属病院高度救命救急センター/救急医学 石塚 浩隆・溝渕大騎・鶴ヶ谷祐太
三宅のどか・五十嵐豊・小笠原智子
横堀 将司

目的：腸腰筋膿瘍は，救急医がしばしば遭遇する疾患であるが，治療方針は明確な基準がなく個別に検討する必要がある。そこで，当院における腸腰筋膿瘍に対する治療を検討した。

方法：2012年3月から2021年4月まで、腸腰筋膿瘍と診断され入院した患者を対象とした。

結果：25例中、年齢の中央値は67(62~78)歳、男性は15例、両側病変は3例であった。基礎疾患として、糖尿病8例、維持透析3例、ステロイド内服1例、免疫抑制剤内服1例でありこれらの疾患の有無と治療成績を比較したが有意な差を認めなかった。

原発性は16例であった。膿瘍の長径の中央値は35(25~63)mmであった。保存療法10例、CTガイド下ドレナージ(PCD)11例、開放式ドレナージ(OD)3例、PCDおよびOD併用1例であった。保存療法とその他の外科加療を比較すると保存療法で有意に膿瘍長径が小さかった($p<0.001$)。

抗菌薬加療期間の中央値は33(17~45)日であった。PCD実施群のドレナージ留置期間の中央値は20(13~25)日であった。

在院日数の中央値は、33(22~45)日であった。転帰は、生存退院22例、死亡3例であった。

考察：基礎疾患の有無で治療成績に有意差はなく、保存療法で有意に膿瘍長径が小さかった。

P-21) 深部 SSI に対する NPWTi-d の有用性の検討

多摩永山病院形成外科 加藤大敢・藪野雄大・加来知恵美
山本寛也・石黒 昂・外山 翔太
付属病院形成外科・小川 令
再建外科・美容外科

初めに：外科手術後の手術部位感染(Surgical site infection, 以下 SSI)においては局所陰圧療法(Negative Pressure Wound Treatment, 以下 NPWT)によって Wound bed preparation (以下 WBP)を行う治療が主流となりつつある。2017年に KCI 社から局所陰圧洗浄療法(以下 NPWTi-d)を行う V.A.C. Ultra が発売され新たな治療の選択肢の一つとなり、更には NPWTi-d に用いる新しいフォームとしてクレンズチョイスフォームが発売された。これらを用いることで、SSI に対する WBP は更に効率化した。今回当院でクレンズチョイスフォームが導入された2020年12月以降に介入した SSI の症例について文献的考察をふまえて検討する。

症例：2020年12月以降に SSI に対してクレンズチョイスフォームを用いて NPWTi-d をおこなった3例を対象とした。

考察：SSI 治療では感染をコントロールし、WBP を行うことが重要であり、治療としては創部の開放、デブリードマンがある。NPWT を用いることで WBP し、早期の創閉鎖が得られる。しかし従来の NPWT では閉鎖空間によって局所感染を悪化させてしまうリスクがある。洗浄作用を付加した NPWTi-d では壊死組織が残存した創部であっても感染を制御しつつ管理することが可能であり、更にクレンズチョイスフォームを用いることで壊死組織を除去することができ感染リスクを低減することができる。実際にわれわれも SSI 治療において NPWTi-d を行うことでより効果的な WBP を図ることができ、壊死組織量に応じて

フォームを選択することが重要であると考えた。

P-22) Wound bed preparation におけるベタイン-ポリヘキサニド溶液 (Prontosan®) の有用性

多摩永山病院形成外科 加来知恵美・藪野雄大・山本寛也
宮澤 美昂・若崎昭太
付属病院形成外科・小川 令
再建外科・美容外科

目的：Prontosan®は2001年よりヨーロッパで使用され、本邦でも2018年2月より使用が開始された。Prontosan®は洗浄液とゲルで構成され、界面活性剤であるベタインによるバイオフィルム除去作用とポリヘキサニド (PHMB) による抗菌作用により、急性および慢性創傷における Wound Bed Preparation に効果が期待されている。当院における Prontosan®の使用経験について報告する。

方法：症例1) 36歳男性、MRSA 感染を伴う仙骨部褥瘡。症例2) 86歳女性、胸部 SSI による慢性潰瘍。症例3) 79歳女性、足部の深達性第2度熱傷。いずれも創部を洗浄後、Prontosan®洗浄液を浸したガーゼを創部にあて15分から60分間おいた後、Prontosan®ゲルを塗布し創傷被覆材によるドレッシングを行った。処置は連日から1日おき、期間は8日から10日間行った。

結果：3例において壊死組織の減少と肉芽形成が得られ、2例においては処置時の疼痛緩和が認められた。洗浄液の塗布時間やゲルの塗布量、ドレッシング材など症例によってばらつきがあった。

考察：Prontosan®は本邦ではまだ報告が少なく、適応症例や使用期間、ドレッシング材など今後検討が必要と考えるが、有効性、安全性の面からも新たな Wound bed preparation のツールとして注目される。

P-23) 直腸ポリリーブ摘出後の合併症と思われるフルニエ壊疽の1例

多摩永山病院形成外科 山本寛也・藪野雄大・加来知恵美
宮澤美昂・若崎昭太
付属病院形成外科・小川 令
再建外科・美容外科

背景：フルニエ壊疽は基礎疾患のある患者の肛門周囲膿瘍や外陰部感染症が原因での発生が多いとされる。今回われわれは、大腸内視鏡によるポリリーブ切除後潰瘍の穿孔が原因と思われるフルニエ壊疽を経験したため報告する。

症例：82歳女性。糖尿病加療中。以前に大腸内視鏡下でポリリーブを切除し、その後1週間下血が続いたが止血したため経過観察していた。2週間前から食思不振、下血を認め前医受診し、CTでフルニエ壊疽の診断で転院となった。仙骨部・両側臀部・会陰部・右大腿のCTでガス像を認める部位に一致して発赤腫脹熱感を認めたが、明らかな皮膚潰瘍は認めなかった。緊急でデブリードマンを施行し処置を行った。尾骨部から排膿を認めたためCT再検し、仙骨前腔に膿瘍の残存を確認した。同膿瘍は初診時から認めていた。膿瘍に対してCTガイド下膿瘍穿刺、カテーテル挿

入を行い膿瘍の洗浄を行った。膿瘍洗浄中に肛門から洗浄液が流出するため、大腸内視鏡を施行。直腸-膿瘍瘻孔を認めた。直腸瘻孔はクリップにて閉鎖した。皮膚潰瘍に対しては縫縮、NPWT後に分層植皮術を施行したが、膿瘍-尾骨部瘻孔は開存のままだった。抗生剤終了後も2カ月間感染の再燃はなかった。

考察：本症例は後方へ直腸穿孔したため腹膜炎は発症せず、骨盤内への膿瘍形成、フルニエ壊疽となったと思われる。フルニエ壊疽は、骨盤内感染が起因である可能性も考慮して診療を進めていく必要があると考える。

P-24) 血液透析用長期留置型カテーテル感染に合併した全身多発膿瘍の治療経験

付属病院形成外科・**秋山 豪・土佐真美子・大井一輝**
 再建外科・美容外科
 初岡佑一・小川 令

目的：透析患者の感染症は時に致死的となり特にバスキュラーアクセスに合併した菌血症は問題となる。敗血症にて入院中に大腿部筋層内膿瘍を発症し手術加療を要した症例を経験した。カテーテル感染が多発膿瘍形成の原因になることもあるため、常に念頭におき治療に当たる必要があると思われた。文献的に考察し報告する。

症例：症例は52歳男性、長期留置型透析カテーテルの閉塞が疑われ内科外来受診した。来院時、40度の発熱を認め敗血症疑いで入院となった。来院時の全身CTで右肺に空洞を伴う結節影を認めたが他に炎症のフォーカスは認めなかった。入院4日目に足趾の排膿認め当科紹介となり切開排膿処置を要した。入院10日目にカテーテル関連血流感染(CRBSI)が疑われカテーテルを抜去したが、依然採血上炎症所見を認め、ガリウムシンチを施行したところ右大腿部に集積所見を認めたため造影CTを行った。CTで右内転筋、大臀筋から皮下に膿瘍形成を疑う陰影あり翌11日目に切開排膿およびデブリードマン術を施行した。来院時の血液、カテーテル先端、膿瘍の培養検査は同様な黄色ブドウ球菌が検出された。術後抗菌薬投与を継続し良好な経過を得た。肺野の結節影も消失し敗血症性塞栓と診断した。

考察：CRBSIはブドウ球菌による菌血症の主要な原因(34%)であり早期のカテーテル抜去が推奨されている。今回の症例では大腿部の膿瘍は入院後に発症したが、その診断にガリウムシンチが有用であった。

P-25) S.aureus感染による全身多発皮下膿瘍を呈した壊死性軟部組織感染症の2例

付属病院形成外科・**木暮 隆太・久保村憲・江浦重義**
 再建外科・美容外科
 高田明日香・小川 令

目的：S.aureus感染による全身多発皮下膿瘍を呈した壊死性軟部組織感染症の2症例を経験した。壊死性軟部組織感染症は主病変への対応も苦慮するが、副病変の精査も念頭に置いた初期対応が大切と思われたため、文献的考察をふまえて報告する。

症例：症例1) 53歳男性、既往に2型糖尿病があった。発熱、左胸痛、両側大腿痛で他院を受診し、ガス壊疽疑いで当院に搬送された。精査の結果、頸部膿瘍・胸鎖関節部膿瘍・右下腿ガス壊疽・右腸腰筋膿瘍と診断した。血液培養・創部培養からMSSAが検出され、外科的デブリードマン、抗菌薬投与、血糖コントロールで感染は沈静化した。症例2) 52歳女性、未治療の糖尿病があった。上背部正中の発赤、圧痛が1週間程度で徐々に増悪し、他院を受診した。上背部に広範囲黒色皮膚壊死を伴う33×19cmの背部巨大皮下膿瘍、左側胸部皮下膿瘍、右大腿直筋内膿瘍、舌感染性疣贅に対し集学的治療が必要とされ、当院で治療を行った。各部位の創部培養からはMSSAが検出された。また、背部膿瘍の創部培養からはE.coliも検出された。外科的デブリードマン、抗菌薬投与、血糖コントロールで感染は沈静化した。背部巨大皮膚欠損創に対しては分層植皮術を行った。

考察：壊死性軟部組織感染症に全身多発膿瘍を伴う症例はしばしば散見される。過去の文献を渉猟し、起因菌や患者背景、主・副病変の部位等から全身多発膿瘍に関する考察を加えた。壊死性軟部組織感染症は主病変への対応も苦慮するが、副病変の精査も念頭に置いた初期対応が望まれる。

P-26) ヨードホルムガーゼ使用におけるヨードホルム中毒の検討

多摩永山病院形成外科 **藪野 雄大・加来知恵美**
 行徳総合病院形成外科 **中村加奈恵**
 茨城県西部メディカルセンター形成外科 **中島 大智**
 千葉北総病院形成外科 **下元真梨子**
 湘南鎌倉総合病院形成外科 **黒川 優太**
 付属病院形成外科・再建外科・美容外科 **小川 令**

はじめに：ヨードホルムガーゼは長い歴史を持つ医療材料であり以前は殺菌効果を期待しての使用が主であったが、近年ヨードホルムによる1型コラーゲンを単量化する働きによる壊死組織除去作用が報告され褥瘡を始めとした疾患においての使用が増えている。しかし副作用として意識障害を呈するヨードホルム中毒があるため使用には注意が必要である。今回、ヨードホルムガーゼを使用し意識障害を認めた症例を比較検討し文献を踏まえ報告する。

症例：2016年10月～2021年3月の間に日本医科大学多摩永山病院で褥瘡、皮膚潰瘍などに対しヨードホルムガーゼを使用した症例を対象とし部位、疾患、年齢、性別、併存疾患、意識障害の有無、尿中ヨウ素濃度に関して集計した。

考察：ヨードホルム中毒の病態には諸説あるが、精神神経症状や消化器症状、最終的には意識障害をきたすとされている。壊死組織除去を目的として使用する場合には、自験例の様に高齢者に発生することの多い褥瘡に使われることが多くいずれの症状も併存する他の疾患による症状にマスキングされヨードホルム中毒と疑われるまでに時間がか

かることがある。ヨードホルムガーゼ使用患者において意識レベルの低下などの症状が認められた場合には除外診断とすべく血中ないしは尿中ヨウ素濃度の測定が肝要であると考えられた。

P-27) 本邦における COVID-19 パンデミックが ST 上昇型心筋梗塞患者に与える影響

内科学（循環器内科学） 渡邊将央・宮地秀樹・茂澤幸右
岡英一郎・塩村玲子・松田淳也
中田 淳・太良修平・時田祐吉
岩崎雄樹・山本 剛・高野仁司

目的：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は世界中の医療体制を激変させた。欧米では ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）における治療介入の遅れや予後悪化が報告されているが、本邦においてはパンデミックの状況が欧米とは異なっており、その影響は明らかではない。

対象および方法：2018 年 1 月 1 日から 2021 年 3 月 10 日までに STEMI で当院に入院した連続 398 例を、世界保健機関のパンデミック宣言（2020 年 3 月 11 日）前後（前：n=281, 後：n=117）で患者背景、治療介入、予後を比較検討した。

結果：パンデミック前後で STEMI 患者数は年間 7.9% 減少した。また、重急性心筋梗塞の割合が増加し（12.1% vs. 26.5%, $p<0.001$ ）、Onset-to-door time（中央値：128 分 vs. 241 分, $p=0.028$ ）や Door-to-balloon time（中央値：60 分 vs. 72 分, $p<0.001$ ）は延長した。院内死亡率は統計学的に有意ではないものの悪化傾向にあった（5.0% vs. 9.4%, $p=0.098$ ）。

考察：当院における STEMI 患者は、COVID-19 パンデミック後に減少し、治療までの時間が延長し、院内死亡率は悪化傾向にあった。COVID-19 時代における STEMI 治療体制を日本においても再考する必要がある。

※本演題は第 69 回日本心臓学会学術集会でも発表予定である。

P-28) 薬剤負荷心筋 SPECT による CABG 術後の心筋血流の評価

付属病院心臓血管外科 森嶋素子・村田智洋・前田基博
太田恵介・上田仁美・栗田二郎
丸山雄二・宮城泰雄・佐々木孝
石井庸介

目的：冠動脈バイパス（CABG）術後の症例における負荷心筋血流 SPECT イメージング（MPI）の有用性は既知である。CABG 術後患者のフォローアップの MPI において、術後早期にグラフトが開存し完全血行再建がなされているにもかかわらず、負荷時の血流低下を示す症例を時折経験する。今回われわれは、CABG 術後早期の MPI における負荷時の血流低下に寄与する因子と術後早期から中期にかけての負荷時の心筋血流の変化を検討した。

対象と方法：2015 年 12 月から 2019 年 10 月に単独 CABG を施行した症例のうち術後 6 カ月以内にアデノシン負荷 MPI および冠動脈 CT または冠動脈造影を施行し、グラフトの開存が確認された 42 症例。AHA の心筋 17-segment model の各 segment において 0~4 点の 5-point scale で score を計算。Summed Stress Score (SSS), Summed Rest Score (SRS), Summed Difference Score (SDS) を算出。

結果：術後早期（平均 3 ± 1 カ月）において、平均 SDS（虚血心筋量）は 1.9 ± 2.4 。術後早期の SDS が 2 以上の虚血残存群（n=19）と SDS が 1 以下の虚血なし群（n=23）の 2 群に分けて術後早期の虚血残存に關与する因子についての検討を行った。術前 eGFR は虚血残存群 42.5 ± 23.4 vs 虚血なし群 61.1 ± 22.4 ($p=0.009$) と有意に虚血残存群で低値。虚血残存群のうち、11 例で術後中期（平均 23 ± 3 カ月）に再度アデノシン負荷 MPI を施行。SDS は術後早期 4.1 ± 2.1 から中期 1.5 ± 1.7 と有意に改善 ($p=0.036$)。

考察：eGFR 低値が術後早期の血流低下に關与することが示された。CKD 症例における微小循環障害や冠血流予備能低下が血行再建後の負荷時の心筋血流の改善遅延に關与している可能性が示唆された。

P-29) 重症呼吸不全に対する ECMO 導入の上緊急搬送後に僧帽弁置換術を施行した 1 例

付属病院心臓血管外科 前田基博・村田智洋・太田恵介
上田仁美・森嶋素子・栗田二郎
丸山雄二・佐々木孝・宮城泰雄
石井庸介

65 歳男性。突然の呼吸苦を主訴に前医受診。呼吸状態が増悪し、VV ECMO 導入の上、8 時間かけて緊急搬送。僧帽弁閉鎖不全症に伴う呼吸不全に対して僧帽弁置換術を行い、術後 VAV ECMO に切り替えた。呼吸状態は徐々に改善し、POD3 に VV ECMO に再移行、POD12 に ECMO を離脱して呼吸不全から脱却した。本症例はコロナ渦以前の症例であるが、COVID-19 感染症に対する ECMO の重要性が注目されている昨今において、改めて本症例の ECMO 管理および離脱に関して若干の文献を踏まえて考察する。

P-30) Klippel-Trenaunay-Weber 症候群に伴う腹部大動脈瘤に対して瘤縫縮術を施行した 1 例

付属病院心臓血管外科 村田智洋・前田基博・太田恵介
上田仁美・森嶋素子・栗田二郎
佐々木孝・丸山雄二・宮城泰雄
石井庸介

Klippel-Trenaunay-Weber 症候群は四肢のうち一肢以上で、動静脈瘻などの混合型脈管奇形と片側肥大症を伴った先天性の指定難病であり、日本国内に 3,000 人程度と推定されている。腹部大動脈瘤を合併することがあり、手術報告は世界で小児および若年成人での 1 例ずつのみで、高齢での手術報告はない。症例は Klippel-Trenaunay-Weber 症

候群の74歳男性である。以前より腎動脈下腹部大動脈から右内外腸骨動脈、右大腿動脈、右膝窩動脈にかけて瘤化を認めていた。腹部大動脈瘤および右内外腸骨動脈瘤の瘤径拡大と疼痛があり手術の方針とした。術前CTから側副血行路や動静脈瘻の発達を示唆されたため、人工血管置換術による術中出血または術後の塞栓症リスクを懸念し瘤縫縮術を予定した。術中は中枢側、末梢側を動脈遮断し切開するも瘤内への血流は高度であることを確認した。十分な減圧を行った後、腹部大動脈および右内外腸骨動脈瘤に瘤縫縮術を施行した。文献的考察と共に報告する。

P-31) 心臓手術後心房細動の予防における炎症と心房興奮のばらつきの関係についての検討

千葉北総病院
心臓血管外科 川瀬康裕・藤井正大・高橋賢一朗
山下裕正・別所竜蔵
付属病院心臓血管外科 石井庸介

目的：心臓手術後心房細動(POAF)に対し予防効果があるとされる薬剤の効果を検証するとともに、実際にPOAFを発症した症例について電気生理学的特徴を検討する。

対象および方法：2010年9月6日から2014年8月25日までに施行した単独冠動脈バイパス術、大動脈弁置換術もしくは僧帽弁形成術症例のうち、術前に研究の同意を得られた28例を対象とした。緊急手術や再手術、複合手術症例や術前に不整脈の既往のある症例は除外した。28例中19例は予防投与なし、9例はランジオリールもしくはアミオダロンで予防投与を行った。術中に留置したpacing wireから直接電位をとりホルター心電計で術後5日間連続して心房興奮を記録した。予防投与しなかった群(C群)と予防投与した群(P群)におけるPOAFの発生率を比較検討した。またPOAFを発症した症例全体で心房興奮のばらつきを示すinhomogeneity index (P95-P5/P50)を比較検討した。さらにその症例を予防投与していなかった群(AF-C群)と予防投与していた群(AF-P群)に分け、同様にinhomogeneity indexを比較検討した。

結果：POAFの発生率はC群26.3%、P群11.1%で有意差は認めなかったものの予防投与をした方が発生率は低値であった($p=0.36$)。予防投与に関わらずPOAFを発症した症例におけるinhomogeneity indexは、洞調律時と比べPOAF発症直前において有意に大きくなっていた。AF-C群とAF-P群に分けての比較においては、有意差は認めなかったもののAF-P群においてPOAF発症直前のinhomogeneity indexは小さくなる傾向にあった。

考察：心房興奮伝導が時間的にばらつくことによりPOAFが惹起されていた。不応期を延長することで心房興奮伝導の時間的ばらつきを抑える抗不整脈薬の予防投与は一定の効果を示したものの有意差を得るには至らなかった。予防投与方法を改良することによりPOAFの発生を抑制できる可能性が示唆された。

P-32) オプティカルフロー解析を用いた心臓超音波画像解析—新しい心臓超音波検査方法の確立を目指して—

外科学(心臓血管外科学) 宮城泰雄・村田智洋・井塚正一郎
網谷亮輔・泉二祐輔・前田 基博
上田仁美・森嶋素子・栗田 二郎
丸山雄二・佐々木孝・石井 庸介

目的：心臓超音波検査機器は、非侵襲的に患者のベッドサイドで検査可能である反面、微細な心臓動態を客観的に評価できる機能に乏しく、検査者の主観による評価が基本となってしまうのが現状である。本研究での目的は、複雑な心臓動態の可視化方法とその客観的評価方法の確立である。

対象：本研究では、実験動物(ラット250~300g)を用いて心筋梗塞モデルを作成し、4週間後の心臓超音波検査を施行した。画像解析にはオプティカルフローを用いた。

結果：オプティカルフロー解析により、心筋梗塞作成前のラット心臓超音波像からベクトルによる正常心臓動態解析が可視可能であった。その結果、心臓がツイスト運動をしている事が判明した。一方、心筋梗塞作成後のラット心臓超音波像では、正常心臓と同様に心臓はツイスト運動をしているものの心筋梗塞部位において、正常心臓では認めなかった円周方向のベクトル方向の運動が顕著に認められた。また、動態量測定をしたところ、心筋梗塞部位の動態量が正常時より、多い事が判明した。

考察：これまでの心臓超音波検査において、心筋梗塞部位は、目視では壁運動低下(akinesis)と認識されていたが、オプティカルフロー解析により、円周方向への動態が確認された。そして、その動態量は、心筋梗塞前後で増大している事が判明した。今後、この特徴量を元に心筋梗塞部位の客観的判断が可能なアプリケーション開発が期待される。

P-33) 小児心臓術後の呼吸器管理における、肺超音波検査の有用性の検討

武蔵小杉病院
心臓血管外科 鈴木憲治・坂本俊一郎
付属病院心臓血管外科 佐々木孝・太田 恵介・石井庸介

目的：小児心臓手術後における呼吸器管理において、水分出納は重要な要素となる。近年肺超音波検査を用いた肺実質評価の重要性が提唱されている。今回われわれは小児心臓手術後の呼吸器管理における肺超音波検査の有用性について検討した。

方法：対象は2020年2月から2020年11月までの小児二心室修復術連続10例。手術時平均(中央値)月齢10.5カ月、平均体重8.4kg。心室中隔欠損閉鎖術6例、ファロー四徴症根治術2例、房室中隔欠損症根治術1例、左室流出路狭窄解除術1例。ICU入室後前胸部の左右頭尾側計4カ所を超音波検査施行、肺間質への水分貯留の指標として以下の通りの評価を行い、4カ所の評価を合計した。Score 0: B線を認めないもの、Score 1: 独立したB線を認めるもの、Score 2: 癒合したB線を認めるもの、Score 3: 肺

の含気が消失しているもの

結果：平均（中央値）合計 Score は 2 点であり，術中水分出納（平均（中央値）62.4 mL/kg；重相関係数 $R^2=0.78$ ），手術時間（404 分； $R^2=0.46$ ），挿管期間（29 時間； $R^2=0.64$ ），ICU 入室期間（2 日， $R^2=0.64$ ），入院期間（11 日； $R^2=0.78$ ）と相関関係を認めた。

結語：肺実質の超音波検査評価は水分出納を反映し，術後経過を予測しうると考えられた。肺超音波検査は周術期呼吸器管理における有用な評価方法である可能性が示唆された。

P-34) 人工膝関節置換術 5 年後に生じた膝窩動静脈瘤の 1 例

武蔵小杉病院心臓血管外科 廣本敦之・坂本俊一郎
付属病院心臓血管外科 石井庸介

症例は 82 歳女性，5 年前に左人工膝関節置換術を行った既往を有し，数年前からの同側の下腿しびれ感を主訴に膝窩動静脈瘤の診断に至り，手術治療を行った。膝関節裏より後方アプローチにて膝窩動静脈を露出，静脈は局所的に大きく瘤化していた。ここを切開して瘻孔を確認し閉鎖，瘤化した部位は縫縮した。人工膝関節置換術後に生じる膝窩動静脈瘤の報告は少なく，文献的考察を含めて今回報告する。

P-35) 心原性ショックを伴う急性心筋梗塞に対して Impella 補助による内科的治療後に待機的冠動脈バイパス術を行い良好な経過が得られた 1 例

付属病院心臓血管外科 丸山雄二・村田智洋・前田基博
太田恵介・上田仁美・森嶋素子
栗田二郎・佐々木孝・宮城泰雄
石井庸介

本邦では 2017 年 10 月より Impella が使用可能となり，心原性ショックを伴う急性心筋梗塞の治療形態に大きなパラダイムシフトをもたらした。われわれは，心原性ショックを伴う急性心筋梗塞症例に対して，Impella 補助による内科的治療を優先し，待機的に冠動脈バイパス術を施行し良好な結果が得られた一例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症例は 74 歳男性，呼吸困難を自覚し救急要請。収縮期血圧 81 mmHg，心拍数 132 bpm，血清乳酸値 6.1 mmol/L と循環不全を認めた。心電図では V1-3 誘導の ST 上昇，TTE では LVEF は 25% であった。CAG では LMT 高度狭窄，LAD 近位部閉塞を含む 3 枝病変を認めた。心原性ショックを伴う ST 上昇型急性心筋梗塞と診断し Impella CP を挿入した。LAD に対して PCI を試みるもワイヤー通過が困難であり慢性完全閉塞が示唆された。Impella 開始後の ECG では虚血性変化は改善，循環動態が安定したことからの内科的治療を優先した。第 4 病日に Impella を抜去，第 8 病日に人工呼吸器から離脱した。第 13 病日に 3 枝オフポンプ冠

動脈バイパス術を施行，手術当日に抜管，術後 19 日に独歩で自宅退院となった。術後冠動脈 CT 検査ですべてのグラフトの開存を確認，TTE では LVEF 50% まで改善した。本例では急性期の病態を正確に判断し，Impella 補助下に内科的治療を先行し外科的完全血行再建に繋げることで広範囲の虚血領域をサルベージすることが可能であった。

P-36) 大動脈弁再建術における心膜の使用法についての検討—円滑面は左室側か大動脈側か—

千葉北総病院 山下 裕正・藤井正大・川瀬康裕
心臓血管外科 高橋賢一朗・別所竜蔵
付属病院心臓血管外科 石井 庸介

目的：大動脈弁疾患に対する治療法として，グルタールアルデハイド処理した自己心膜を用いた大動脈弁再建術が挙げられる。自己心膜の処理は 0.6% グルタールアルデハイド溶液に 10 分間浸透後，生理食塩水にて洗浄して使用する。弁尖の作成は各交連部間距離に基づき，テンプレートから行い，大動脈弁輪に直接縫合する。心膜の使用については，心嚢側（smooth surface）と胸骨側（rough surface）のどちらを左室側として使用する方法がよいかについての報告はいまだない。今回，自己心膜の方向が術後経過に及ぼす，経過について検討した。

方法：対象は，透析患者を除いた大動脈弁狭窄症に対する大動脈弁形成術の連続 20 症例。Rough surface を心室側に使用した群（R 群）と，Smooth surface を心室側に使用した群（S 群）それぞれ 10 例に対して，術後のエコー経過，血小板数，HB，LDH，輸血歴について検討した。

結果：平均年齢は R 群 72.4 歳，S 群 75.9 歳。術後の大動脈弁逆流は 1 度以下，大動脈弁最大圧格差は 20 mmHg 以下で推移し両群に有意差は認められなかった。血小板数の変化については両者で違いが観察され，術前の 80% まで回復したものは R 群では 4 例であったのに対して，S 群では 9 例に回復を確認した。また，術後抗凝固療法は行っていないが，術後血栓塞栓症は全例で観察されなかった。

考察：大動脈弁再建術における自己心膜の使用法の違いによって，大動脈弁機能に有意差は認められなかったが，術後の血小板数については R 群で減少する傾向が確認できた。大動脈弁における血流が rough surface にさらされることで血小板数の消費につながっている可能性が示唆された。

P-37) 三尖弁閉鎖症に対してグレン手術施行後広範囲な出血性脳梗塞をきたした 1 例

付属病院心臓血管外科 太田恵介・佐々木孝・鈴木憲治
石井庸介

目的：心臓血管外科領域において術後脳梗塞は起こりうる合併症としてよく知られている。今回三尖弁閉鎖症（TA）に対して central shunt 作成後待機的にグレン手術を施行した際に広範囲な脳梗塞をきたした症例を経験した

ため、その原因と予防に関して検討考察する。

対象・結果：生後6カ月女児。胎児期よりTAを指摘され、出生後からアルプロスタジルを投与し、1カ月でcentral shuntを作成。発育を待ち、6カ月で待機的に両方向性グレン手術、肺動脈形成術を施行。術翌日に抜管し、啼泣による肺血流低下の予防のため鎮静剤を使用していたが、明らかな神経学的異常は認められなかった。術後2日目に一般病棟に転床し、鎮静剤を減量したところ筋緊張が亢進しており意識レベルの改善がなかったことから頭部CTを施行。左右前頭葉から頭頂葉、側頭葉にかけての広範な脳梗塞を認め、MRIの結果も合わせて急性期塞栓性出血性脳梗塞と診断した。

考察：塞栓を起こした原因として①セントラルシャント導管の中核側に血栓が付いていた可能性、②シャント術時に結紮した主肺動脈にできた盲端から痕跡的右室に血栓が形成され術中操作で小さな心室中隔欠損から左室に排出された可能性を検討した。また、文献的考察も合わせて今後の術式選択や術前術後の管理について考察する。

P-38) AAORCA を伴う severe AR および Valsalva 洞動脈瘤に対して unroofing technique を応用した Bentall 手術の1例

付属病院心臓血管外科 泉二 佑輔・佐々木 孝・小野田翔
太田 恵介・網谷 亮輔・上田仁美
森嶋 素子・栗田 二郎・丸山雄二
宮城 泰雄・石井 庸介
千葉北病院心臓血管外科 井塚正一郎・高橋賢一郎

患者は60歳男性、心不全を契機に心室中隔欠損症(VSD)を伴う重症大動脈弁閉鎖不全症及びValsalva洞動脈瘤を指摘され、当科でBentall手術+VSD閉鎖を施行した。術前の冠動脈造影で単一左冠動脈と考えられていたが、術中に右冠動脈左冠動脈洞起始(AAORCA)と判明した。文献的に、冠動脈異常の発生頻度は1.3%、更にAAORCAは0.107%と報告されている。本症例におけるAAORCAは大動脈壁内走行且つ肺動脈大動脈間走行であった。運動時の心拍出量増加が大動脈及び肺動脈を拡張させることで冠動脈入口を圧排し、虚血が誘発され突然死のリスクとなる形態であった。

われわれは、冠動脈再建時のねじれ・狭窄を懸念し、unroofing techniqueで冠動脈入口部を十分に拡張した上で左右の冠動脈を別々に人工血管へ吻合した。人工心肺離脱は問題なく、術後運動時虚血症状もなく経過良好であった。AAORCAは極めて稀な症例であり、突然死の原因となる疾患である。われわれは、unroofing techniqueをBentall手術に応用することで、より簡便且つ安全に冠動脈再建を行うことができたため、ここに初めて報告する。

P-39) 4D flow MRIを用いた大動脈解離に対する流体力学的解析

付属病院心臓血管外科 栗田二郎・前田基博・村田智洋
太田恵介・上田仁美・森嶋素子
丸山雄二・佐々木孝・宮城泰雄
石井庸介

目的：大動脈解離に対して4D flow MRIを用いた流体力学的解析を行った。

対象および方法：k-tPCA法とmulti-VENC法を組み合わせ、臨床的に撮像可能な2症例に対して撮像を行った。測定箇所を上行、下行真腔(TL)(Prox. Mid. Dist.)、そして下行偽腔(FL)(Prox. Mid. Dist.)として、それぞれarea (cm²)、velocity (m/s)、blood flow (mL/s)、PI:Pulsatility Index、blood flow rate per aortic lumen area (mL/s/cm² by cardiac cycle)を計測した。また、pathlineによってentryの場所と数、helical flowおよびlaminar blood flow等のVector Flow Mappingも施行した。

結果：2症例ともに上行の流速に比べて下行のTLおよびFLの流速は低下していた。特にFLではto and fro血流が生じ、PIが低下していた。また、歪んだETや狭小化した真腔、reentry siteではlaminar flowを阻害するhelical flowやdisturb flowの存在が可視化された。

考察：解離慢性期は経時的な血管径の拡大に対して厳重なCTフォローが必要である。また、解離後の残存症状に悩まされる症例も多く、2例とも後のTEVARにより症状の改善を得た。

P-40) 新生児・乳児期に二心室修復を受けた患児の神経発達特性の検討

付属病院心臓血管外科 佐々木孝・太田恵介・鈴木憲治
前田基博・村田智洋・上田仁美
森嶋素子・栗田二郎・丸山雄二
宮城泰雄・石井庸介

目的：乳児早期に心臓手術を受けた先天性心疾患患児の術後神経発達の特徴を評価する。

方法：2016年から2019年に二心室修復を受けた新生児・乳児に対し、術後6カ月以降にBayley乳幼児発達検査第3版(Bayley-3)を用いて神経発達評価を行った。症例は13例で心室中隔欠損(VSD)5例、ファロー四徴症(TOF)4例、完全大血管転位(TGA)4例。認知、言語、運動の合成得点、言語領域と運動領域を2つの尺度に分けた尺度得点を用いた。文献より日本人で正期産、正常児の12カ月、36カ月時、低出生体重児の18カ月時の合成得点・尺度得点を対照とした。

結果：在胎週数38.3±1.3、出生時体重3,015±523 g、手術時日齢は180(8~433)。検査時月齢は21±4、体重は9.8±1.3 kg。合成得点は、認知84.6±10.1、言語78.8±10.6、運動87.5±11.7で、尺度得点は、受容言語6.5±2.6、表出言語6.2±1.4、微細運動8.8±1.7、粗大運動7.1±3.5であっ

た。VSD, TOF, TGA の疾患群間で合成得点, 尺度得点に差は認めなかった。

考察: 合成得点は全領域で正常児より低値を示し, 低出生体重児と同程度であった。手術侵襲の異なる3つの疾患群間では, 評価に差はみられなかった。当結果を踏まえた患者教育, 介入プロセスの整備が望まれる。

P-41) IMPELLA の小児患者への導入基準—左室造影から計測した左室長径からの体格の適応を推測する—

付属病院心臓血管外科 上田仁美・佐々木孝・鈴木憲治
石井庸介

背景: 小児循環不全に対する機械的補助循環として, ECMO が広く使用されている。ECMO はそれ自体では左心系の脱血が難しく, 左心ペントの挿入やカテーテルによる心房中隔欠損の作成が必要である。本邦でも成人領域で導入された循環補助用心内留置型ポンプカテーテル (IMPELLA 2.5) は, 直接左室を減圧でき, 最大 2.5 L/min の流量を増やすことができる画期的なデバイスであり, 小児患者への応用が期待される。

目的: 本研究の目的は, 左室のサイズから IMPELLA 2.5 が挿入可能な小児患者の体格を予測することである。

方法: 2013 年から 18 年に当院小児科で施行した, 構造的内心病変を認めない小児患者の心臓カテーテル検査を後方視的に分析した。左室造影 (右前斜位 30°) から左室拡張末期で左室心尖部から大動脈弁までの距離 (LVDd-long axis, mm) を計測し, 体表面積 (BSA, m²) との関係性をグラフにプロットし回帰直線を描出した。

結果: 42 名, 56 例, 年齢 9±6 歳。身長 127±29 cm, 体重 31±16 kg, BSA 1.0±0.4 m²。診断は全例川崎病で, 心エコー上 LVEF は 66±7% と保たれていた。LVDd-long axis = 36.515* (BSA) + 40.304 で相関係数は 0.83 (p<0.001) であった。IMPELLA 2.5 の左室内留置部はポンプ部が 35 mm, ビッグテールカテーテル部が 40 mm で, 計 75 mm のデバイスを左室内に留置しうる BSA は 0.95 m² であった。

結語: 小児患者への IMPELLA 2.5 導入の適応基準として, IMPELLA 2.5 を留置しうる左室長径のサイズから推測した小児患者の体格は, BSA で最低 0.95 m² であり, これは身長で 123~131 cm, 体重で 24~28 kg に相当した。

P-42) TEVAR 術後のステントグラフト感染に対して抗生剤加療が著効した報告

付属病院心臓血管外科 網谷亮輔・丸山雄二
武蔵小杉病院 心臓血管外科 廣本敦之・鈴木憲治・坂本俊一郎

目的: 1991 年に大動脈ステントグラフト内挿術 (TEVAR) が施行されて以降, ステントグラフト (SG) 感染を発症した症例報告が散見される。SG を代表する異物は生体の自己免疫・浄化作用が影響し難く, SG 感染対しては, ホモグラフトや抗生剤浸漬人工血管を用いた置換術・

大網充填術を施行される報告が多い。今回われわれは, 保存的治療が奏功した症例を提示する。

対象: 68 歳女性。発熱を繰り返し, CT にて左鎖骨下動脈分岐遠位に嚢状型胸部大動脈瘤を認めた。血液培養検査は陰性で, 感染性動脈瘤は否定的と考えた。炎症所見が改善し, 糖尿病のコントロール後, TEVAR を施行。瘤縮小化を確認し, 術後 10 日目に退院した。術後 23 日目に発熱, 倦怠感, 胸背部痛を認め, 術後 29 日目に炎症所見悪化, 造影 CT で瘤内にガス像・液体貯留を認め, TEVAR 術後 SG 感染と診断した。

結果: 再入院後の血液培養検査は全て陰性で, empiric に抗生剤加療を実施した。臨床経過を慎重に追い, 抗生剤浸漬人工血管による置換術施行のタイミングを図った。抗生剤加療にて臨床症状は改善し, 炎症所見は正常化, 造影 CT で動脈瘤の退縮を認め, 術後 83 日目に経過良好で退院となった。現在, 退院後 4 年経過しているが, 感染の再燃は認めていない。

考察: SG 感染の治療は, 被感染 SG 除去・周囲組織廓清・解剖学的血管再建+抗生剤加療が重要である。外科的治療に不適な患者は, 抗生剤加療が治療となる。感染制御部の協力の下, 早期抗生剤加療介入が著効した症例である。

P-43) 演題取り下げ

P-44) 急性大動脈解離の院内死亡における週末入院の影響について—日本循環器学会 循環器疾患診療実態調査による検討—

衛生学・公衆衛生学 加藤活人・大塚俊昭・川田智之
日本医科大学 清野精彦

目的: 週末入院した患者は, 平日と比較し死亡率が高いとの報告がある。しかし, Stanford 分類で A 型, B 型の急性大動脈解離 (AAD) 患者における週末入院の死亡への影響は不明である。本研究は, AAD Stanford A 型と B 型で入院した曜日と院内死亡との関連を検討する。

対象および方法: 日本循環器学会 循環器疾患診療実態調査 (JROAD) のデータベースで 2012 年 4 月~2016 年 3 月に全国施設へ入院した AAD 患者を対象とした。入院日で患者を曜日 (平日, 土曜, 日曜・祝日) に分類した。入院した曜日と院内死亡の関連を解析し, その後, Stanford 分類で層別解析を行った。

結果: 対象 33,706 例の院内死亡率は 21.9% であった。AAD で入院した患者数は週末と比較し平日で多かった。日曜・祝日に入院した患者は, 平日と比較し院内死亡の有意な上昇を示した (オッズ比 [OR] 1.26, 95% 信頼区間 [CI] 1.16~1.37, p<0.001)。Stanford 分類の層別解析では Stanford A 型のみが日曜・祝日に入院した患者で院内死亡の有意な上昇を示した (Stanford A 型: OR 1.31; 95% CI 1.16~1.47, p<0.001 vs. Stanford B 型: OR 0.85, 95% CI 0.66~1.09, p=0.198)。

考察: 日曜・祝日入院の AAD Stanford A 型で院内死亡

リスクが高い可能性が示唆された。

P-45) 区域麻酔が有効であった閉塞性肥大型心筋症 (HOCM) 患者に対する周術期管理

麻酔科学 高橋理紗・並里 大・坂本篤裕

86歳女性。S字状中隔を伴うHOCMを認めていた。1年前に上腕骨顆上骨折に対し、CVと経食道心エコーを挿入し、ノルアドレナリンを持続投与した状態で全身麻酔と区域麻酔による骨折観血の手術が行われた。今回、同部位に対し抜釘が予定された。術前は内服加療で左室流出路の圧格差は低く保たれ、SAMも認めなかった。

術体位は左側臥位が予定されており、予想手術時間が1時間30分と短時間であった。術中は腕神経叢ブロックとデクスメトミジン持続投与による鎮静とで維持を行った。

術中操作で体動は認めたが、呼びかけには返答し安静を保てるものの一貫して入眠している状況であり、区域麻酔により適切な鎮痛が得られたと捉えた。血圧低下や心電図変化は認めず、手術時間50分、麻酔時間1時間44分で手術は終了した。術後も循環動態は安定しており、POD3に退院となった。

通常は当術式に対し全身麻酔・区域麻酔を行う。HOCM患者では全身麻酔に伴う前・後負荷の低下や、挿・抜管時の痛み刺激に対する心運動量増加は致命的で、CV挿入や経食道心エコー挿入が不可欠である。短時間であり侵襲度の低い当術式では、区域麻酔で鎮痛が得られれば、そのようなリスクを負わずに済むと考えられた。

HOCM患者に対する侵襲度の低い短時間手術では、区域麻酔による適切な鎮痛獲得が有用であることが示唆された。

P-46) 絞扼性末梢神経疾患および腰椎周辺疾患手術の周術期合併症に関する検討

千葉北総病院脳神経外科 金 景成・國保倫子
付属病院脳神経外科 森本大二郎・森田明夫

目的：絞扼性末梢神経疾患および腰椎周辺疾患手術の包括的な周術期合併症を検討したため報告する。

対象および方法：2014年7月から2020年12月の間に関連3施設で手術した絞扼性末梢神経疾患および腰椎周辺疾患1,068側の、手術後30日以内の周術期合併症を後方視的に調査した。疾患は上肢群200側（手根管症候群163側、肘部管症候群29側、ギオン管症候群8側）、下肢群447側（外側大腿皮神経障害28側、大腿神経障害4側、伏在神経障害5側、総腓骨神経障害120側、浅腓骨神経障害27側、足根管症候群257側、Morton病6側）、腰椎周辺疾患群394側（上殿皮神経障害200側、中殿皮神経障害71側、中殿筋障害123側）、腫瘍群27側であった。合併症は過去の報告に従い、重度（死亡や後遺症が残る）、中等度（再入院や侵襲的な追加治療が必要）、軽度（外来レベルで対応可能）に分類した。

結果：周術期合併症は41側（3.8%）であったが、重度

のものではなく、中等度のものが9側、軽度のものが32側であり、その多くは創部の問題であった。部位別の頻度は、上肢群3.0%、下肢群6.7%、腰椎周辺疾患群1.3%であり3群間に有意な差がみられた。また、合併症群では非合併症群と比べ、有意に年齢が高く糖尿病の罹患率が高かった。

考察：絞扼性末梢神経疾患および腰椎周辺疾患の手術は比較的低侵襲であることが示された。合併症の多くをしめる創部の問題は特に下肢で問題になることが多く、今後の課題が明らかとなった。

*上記は2021/10/27~10/30に横浜で開かれる＜第80回日本脳神経外科学会学術総会＞でも発表予定です。

P-47) Mental Rotation 課題中の脊髄前角細胞の興奮性の高まりは課題の上達に伴い収束する

千葉北総病院リハビリテーション科 野村 真
リハビリテーション学 青柳陽一郎

目的：身体部位のMental Rotation課題（以下、MR課題）は、ランダムに回転して提示される身体部位の画像の左右側を判別するものであり、暗示的な運動イメージがなされることで運動機能や疼痛の改善に寄与することがわかっている。われわれの先行研究ではMR課題中に脊髄前角細胞の興奮性が増大することを報告した。本研究ではMR課題の上達に伴う脊髄前角細胞の興奮性の変化についてF波を用いて検討した。

対象：本研究に同意の得られた右利きの健常者10名とした。

方法：課題は、手の写真が0度、90度、180度、270度回転して提示され左右の判別を行うMR課題とした。16回のMR課題を1試行とし5試行実施した。各試行の正答率を算出した。MR課題中にF波を測定した。F波は右正中神経を電気刺激し右短母指外転筋より導出した。F波の分析項目は振幅F/M比とし、安静時を1としたときの各試行の振幅F/M比の相対値を比較した。

結果：MR課題の正答率は1試行目から2試行目にかけて大きく上昇し、1試行目と比較して5試行目で有意に高値を示した。振幅F/M比の相対値は2試行目で最高値となり、2試行目と比較して5試行目で有意に低値を示した。

考察：MR課題において提示された身体部位を正確にイメージすることでその部位に対応する脊髄前角細胞の興奮性が増大するが、その高まりは課題の上達に伴って収束していく可能性が示唆された。

P-48) dl-メチルエフェドリンおよびブソイドエフェドリンのドパミントランスポーター阻害作用の研究

薬理学 荒川亮介・池田裕美子
精神・行動医学 館野 周

目的：世界アンチ・ドーピング機構によりドーピング禁止物質として指定されている興奮薬は、ドパミントランスポーター（DAT）を介した作用が想定されるが、禁止物質

である dl-メチルエフェドリンおよびブソイドエフェドリンの DAT 阻害作用については明かでない。本研究では、dl-メチルエフェドリンおよびブソイドエフェドリンの脳内 DAT 占有率を測定し脳内ドパミン神経系に与える影響を評価した。

対象および方法：本研究は日本医科大学臨床研究審査委員会の承認を得て行われた。本人の自由意志に基づき文書による参加同意が得られた健康男性 2 名に対し、未服薬およびプラセボ、dl-メチルエフェドリン 150 mg、ブソイドエフェドリン 240 mg（いずれも治療最大用量）服薬の計 4 回の [^{18}F] FE-PE2I を用いた PET 検査を行った。未服薬と服薬後の結合能の変化から、DAT 占有率を算出した。

結果：線条体の平均 DAT 占有率は、プラセボ群 4%、dl-メチルエフェドリン群 4%、ブソイドエフェドリン群 15% であった。

考察：ブソイドエフェドリンは禁止物質マジンドールに近い DAT 占有率を示す一方、dl-メチルエフェドリンはプラセボと差が無かった。dl-メチルエフェドリンよりもブソイドエフェドリンの方が競技能力向上に影響する可能性があり、現在設定されている dl-メチルエフェドリン尿中濃度の禁止基準を再検討する必要があると考えられた。

P-49) 神経再生誘導チューブおよび神経成長因子を用いた神経縫合の有効性

武蔵小杉病院形成外科 外 菌 優・桑原大彰・赤石諭史
付属病院形成外科・ 梅澤裕己・小川 令
再建外科・美容外科

目的：神経再生誘導チューブ（以下、NRIT）使用症例では切断された神経を直接吻合する症例と比較して、神経（特に運動神経）の回復が不安定であるとの報告が散見される。より安定した神経再生を達成するために、ラットモデルを用いてその有用性を検討した。また、塩基性繊維芽細胞成長因子（以下、b-FGF）や肝細胞増殖因子（以下、HGF）といった薬品の神経再生促進効果についても同時に検討したため報告する。

方法：ラット 20 匹を用い、坐骨神経を中腹で切断した個体を以下の 4 群（各群 5 匹ずつ）に分けた。A 群：断端同士を再吻合、B 群：断端を NRIT で架橋し吻合、C 群：断端を NRIT で架橋し吻合後に NRIT 内の断端に b-FGF を局注、D 群：断端を NRIT で架橋し吻合後に NRIT 内の断端 HGF を局注

術後 4 週間で各群を NRIT 内の組織学的評価に加えて電気生理学的検査で神経伝達速度を測定し、腓腹筋の湿重量測定も併せて行った。

結果：NRIT 内の神経細胞再生の様子（細胞数が多い順）、神経伝達速度（速い順）、腓腹筋の重量（重い順）は D 群 > C 群 > B 群であった。D 群については A 群と比較しても腓腹筋湿重量に差は生じなかった。

考察：HGF は強力な神経成長因子であり、これとの組み合わせでより有効な神経再生が得られたものと思われた。b-FGF は創傷治癒促進効果が高いが、神経再生については HGF がより優位であると思われた。吻合部が NRIT 外筒に

保護されている点も癒着防止につながり良好な神経再生を得られた可能性が考えられた。

P-50) 術前評価の造影 MRI で神経鞘腫と診断された右上腕に発生した毛芽腫の 1 例

多摩永山病院形成外科 外山翔太・藪野雄大・加来知恵美
山本寛也・石黒 昂・加藤 大敢
付属病院形成外科・ 小川 令
再建外科・美容外科

はじめに：皮膚・皮下腫瘍は、視診や触診、画像検査、生検など、臨床評価を重ねて手術を行うが、術前評価と病理診断が異なることをしばしば経験する。今回、術前の造影 MRI で神経鞘腫と評価されたが、病理診断では毛芽腫と診断された一例を経験したので報告する。

症例：26 歳男性。既往歴なし。5 歳時に右上腕外側に 1 cm のしこりを自覚し徐々に増大したため、手術目的に当院紹介となった。腫瘍は 6 cm 大のドーム状結節、可動性あり、常色、弾性硬であった。精査目的の造影 MRI では神経鞘腫が疑われたが、tinel sign や局所圧痛はなく、神経鞘腫の所見に乏しかった。摘出標本は、周囲癒着はなく、分葉状に隆起した弾性硬・黄白色の腫瘍で、病理診断で毛芽腫の診断であった。

考察：毛芽腫の報告数は極めて少なく、正確な発生率や有病率は不明で、幅広い年齢層で発生すると報告されている。好発部位は顔面や頭部で、表面平滑なドーム状結節を呈し、弾性硬、色調は黒色など様々で、ダーモスコピーでは毛細血管の拡張や蛇行を見ることがあるため、基底細胞癌との鑑別を要し、病理診断が重要となる。本症例は一般的毛芽腫と一致しない点があり、造影 MRI の結果からも神経鞘腫などの軟部腫瘍を第一に疑った。術前評価で毛芽腫の鑑別は困難であったが、良性和判断できる段階までは精査を進めることができた。本症例のみならず術前検査では、侵襲の高い生検まで必要かを見極め良性和悪性をいかに評価するかが重要と考えた。

P-51) 気道狭窄症状を伴った PHACES 症候群の 1 例

武蔵小杉病院形成外科 岩永洋平・西本あかな・桑原大彰
赤石諭史
付属病院形成外科・ 小川 令
再建外科・美容外科

目的：声門下血管腫は気道狭窄をきたすことがあり、治療介入が遅れると致命的となる。今回われわれは声門下乳児血管腫を伴った PHACES 症候群（顔面血管腫、動脈・心・眼・頭蓋などの異常を認める症候群）に対して、生後早期のプロプラノロール内服治療により、生命および機能的障害を免れた例を経験したため報告する。

対象および方法：症例は生後 4 週の女児。生後 2 週から出現した右顔面の広範な血管腫、全身の皮下血管腫および吸気時喘鳴にて当科受診となった。右顔面部の分節型乳児血管腫の診断となり、早期プロプラノロール内服治療の方針となった。また、全身精査を行ったところ気道の他、遺

残舌下神経動脈、胸骨裂も認めたため、PHACES 症候群の診断となった。

結果：生後 39 日からプロプラノロール内服 (3 mg/kg/day) を開始し、体表面の血管腫に対し色素レーザー照射を施行した。投与 2 日目には喘鳴の改善を認め、低血糖などの有害事象は認められなかった。また、顔面や全身の乳児血管腫も退色傾向を認めた。

考察：2016 年に本邦で承認されたプロプラノロール内服療法は、生命を脅かす血管腫に対して適応となる治療法である。声門下乳児血管腫はまれな疾患であるが、早期のプロプラノロール治療により、侵襲的治療を免れた症例を経験した。また、分節型血管腫では PHACE 症候群を含め皮膚外病変および合併疾患を伴うことが知られており、全身検索を行い適切な時期に治療介入することが重要であると考えた。

P-52) 耳下腺悪性腫瘍切除と神経移植を施行した術後の顔面神経麻痺に対し静的再建を行った 2 症例

付属病院形成外科・飯野 駿・多賀麻里絵・梅澤裕己
再建外科・美容外科 小川 令

目的：顔面神経麻痺は、整容面・機能面において著しく患者の Quality of Life (以下 QOL) を低下させる。顔面神経麻痺の静的再建は、侵襲が比較的少なく、結果が早期に得られるという利点がある。今回われわれは、耳下腺悪性腫瘍に対し拡大耳下腺全摘術と神経移植を行った患者 2 例において、著しい術後機能障害が残存していたため、術後半年前後で移植神経の機能回復を待たずに対症療法的に最低限の静的再建を行った。それにより整容面・機能面での改善を得られたため報告する。

対象：2 例とも、耳下腺悪性腫瘍に対し拡大耳下腺全摘術、下顎骨区域切除、右頸部郭清、再建プレートによる下顎再建、神経付き前外側大腿皮弁移植を行った。

症例 1：74 歳男性。眼瞼下垂による視野狭窄、兎眼による流涙、右口角挙上不良による食事時の漏れが著明であり、術後 6 カ月で全身麻酔下に眉毛挙上、Kuhnt-Szymanowski 法による下眼瞼外反修正、大腿筋膜移植による口角挙上を行った。

症例 2：80 歳女性。眼瞼下垂による完全な開瞼困難、兎眼による流涙を認めた。術後 5 カ月で局所麻酔下に眉毛下皮膚切除、Kuhnt-Szymanowski 法を行った。

結果：静的再建により 2 症例とも症状の改善を認めた。

考察：顔面神経麻痺の動的再建は機能の回復までに半年以上の時間を要するが、静的再建は比較的早期に結果が得られる。QOL の著しい低下がみられる患者に対しては、移植神経の機能回復を待たずに最低限の静的再建を行うことで整容面・機能面での改善を得られ患者満足度も高いものとなった。

P-53) もやもや病関連遺伝子変異 RNF213 (c.14576G>A) の頭蓋内内頸動脈囊状動脈瘤における検討

付属病院脳神経外科 村井 保夫・亦野文宏・森田明夫
武蔵小杉病院脳神経外科 石坂栄太郎
金沢大学附属病院 遺伝診療部
金沢大学附属病院遺伝医療支援センター 渡邊 淳
多摩永山病院脳神経外科 白銀 一貴・玉置智規
千葉北総病院脳神経外科 額綱 健太・水成隆之

目的：内頸動脈閉塞性疾患であるもやもや病日本人症例の 80% 以上の関連遺伝子変異である RNF213 (c.14576G>A) は、もやもや病以外の内頸動脈閉塞性疾患 (ICAS) にも関与し椎骨動脈閉塞性疾患には関与せず、頭蓋内血管部位により発現が異なる。RNF213 の脳動脈瘤発生部位と病因に着目した研究はない。本研究は頭蓋内内頸動脈囊状動脈瘤 (ICAN) に限定し RNF213 の関与を検討することを目的とした。

対象および方法：ICAN と、対照としてモヤモヤ病、ICAS の RNF213 を解析した。本研究では、ICAN 診断は、3 次元 CT と MRA に加え 5 mm 以下例は手術所見や血管造影を追加し診断。2 次性動脈瘤排除目的に感染症、腫瘍、外傷の既往ともやもや病家族歴を除外した。動脈瘤の臨床病型も調査した。

結果：RNF213 は、もやもや病 76 例の 84.2%、ICAN 49 名 (全脳動脈瘤 69 箇所) の 12.2%、ICAS 患者 22 名の 13.6% に発現。両者の RNF213 変異発現リスクは ICAN と ICAS に有意差なし (オッズ比 0.884, 95% 信頼区間 (CI) 0.199 ~ 3.91, P = 0.871)。RNF213 と ICAN 発生部位には相関はなかった。

考察：脳動脈瘤の病因と部位を限定すると RNF213 の発現が先行研究より高いことが示された。RNF213 発現の研究では、病変診断と発生部位をより厳密に行う必要がある。

P-54) 多発脳神経麻痺を生じ、加療により一部の麻痺が改善した頭蓋底骨髄炎の 2 症例

付属病院耳鼻咽喉科頭頸部外科 春名良洋・坂本耕二・佐久間直子
中石 柁・松延 毅・大久保公裕

はじめに：頭蓋底骨髄炎 (SBO) は外耳道炎が原因の typical SBO と斜台中心の病変である central SBO に分類される。脳神経麻痺を伴う場合は予後不良である。今回多発脳神経麻痺を伴い加療により改善した typical SBO と central SBO を 1 例ずつ経験したため、その病態の考察を中心に報告する。

症例 1：糖尿病既往の 92 歳男性。右耳漏、右顔面神経麻痺が生じ、当科紹介。外耳道に肉芽組織を認め、病理では炎症性組織のみであった。耳漏の細菌培養で MRSA と緑膿菌を検出し、CT で茎乳突孔周囲の骨破壊を認めた。経過中に右迷走経麻痺が出現した。頭蓋底骨髄炎の診断で抗菌薬加療開始し、迷走経麻痺は改善したが顔面神経麻痺は残存した。

症例 2: 糖尿病既往の 76 歳男性。嚥下障害、舌下神経麻痺を認め、当科紹介。CT で左斜台部に骨破壊を認め、造影 MRI で同部位に造影効果あり、全身麻酔下で上咽頭生検を行った。病理では悪性所見なく、椎前筋後方から膿汁を認めた。細菌培養で緑膿菌が検出された。頭蓋底骨髓炎の診断で抗菌薬加療開始したが、左迷走神経麻痺を生じた。加療により舌下神経麻痺は改善し、迷走神経麻痺は残存した。

考察: 症例 1 は VII, X の順に脳神経麻痺症状が現れ、X の麻痺のみ改善した。一方、症例 2 は XII, X の順に麻痺症状が現れ、XII の麻痺のみ改善した。

脳神経麻痺の出現の順番は炎症の波及経路と一致していたが、回復については一定の傾向は認めず、今後症例数を積み重ね検討していく必要があると思われる。

2021/7/2 第一回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会にて発表した演題

P-55) 開頭術後の頭部陥凹変形に対する遊離脂肪移植術の有用性

付属病院形成外科・宮澤美昂・朝日林太郎・小川 令
再建外科・美容外科

背景: 開頭術後や頭蓋骨除去後の陥凹変形に対し、リン酸カルシウム骨ペーストやチタンメッシュシートなどの人工物が硬性再建材料として用いられる。今回われわれは開頭術後の頭蓋変形に対して遊離脂肪移植術を行い、良好な治療結果が得られたため報告する。

方法: 症例は 56 歳女性。18 年前の開頭未破裂動脈瘤クリッピング術後の陥凹変形に対し手術を行った。局所麻酔下で左大腿部より脂肪採取し、左前額部から被髪部にかけて 2×10 cm の陥凹変形部位 2 か所へ静置分離した脂肪 32 mL を移植した。

結果: 陥凹変形は移植脂肪により良好な改善を認めた。術後 2 カ月にかけて一部移植脂肪の吸収を認めたが、エコーにて oil cyst 形成などを認めず生着し、術後 9 カ月時点で良好な外観を呈している。

考察: 骨折や開頭術後の頭蓋変形に対する治療は硬性再建と皮膚軟部組織再建を要する。硬性再建の材料であるリン酸カルシウム骨ペーストやチタンメッシュシートは、いずれも骨に近い硬度を持ち広範な陥凹変形や骨欠損に使用できる一方、手術には全身麻酔を要し、硬膜との dead space が生じた際は感染を来しやすい。本症の様な小範囲の陥凹変形では脂肪移植単独での整容面の改善が可能であり、自家組織のため感染リスクも少ない。また、局所麻酔下に行えるため患者の身体的負担も少ないメリットがある。一方で日本国内において頭蓋変形に対する脂肪移植術は保険適応がなく、高額となる場合があり注意を要する。

P-56) 長大な石灰化血栓が回収された僧帽弁輪石灰化に伴う左中脳動脈血栓症の 1 例

付属病院脳神経内科/脳卒中集中治療科 木戸俊輔・鈴木健太郎・青木淳哉
西山康裕・木村 和美

目的: 経皮的血栓回収術により石灰化を含む血栓を回収した僧帽弁輪石灰化 (MAC) に伴う左中脳動脈血栓症の 1 例を報告する。

対象: 症例は 80 歳女性。高血圧と肝機能障害、右乳癌の既往がある。最終無事確認時刻から 1 時間 44 分で来院した。来院時左共同偏倚、全失語、JCS10、右片麻痺を認め NIHSS27 点であった。頭部 MRI の拡散強調像にて左 MCA 領域に DWI-ASPECTS 6 点の高信号域がみられ、MRA 検査では左 M1 近位部で閉塞を認めた。CT の画像で閉塞部位に一致した高吸収域を認めた。

結果: 左 M1 閉塞の診断で血栓回収術を施行した。右大腿動脈に 9Fr シースを挿入し、9FrOptimo を左内頸動脈に誘導した。左 M1 閉塞を確認し、TrevorNXT と CAT6 を用いて CAPTIVE にて血栓を回収した。1pass で TIC13 の再開通が得られ、ステント内に長大な白色血栓が得られた。翌日意識や右片麻痺は改善し、退院時失語は残存するものの NIHSS3 点まで回復した。術後の頭部 CT 検査では左 M1 に認めていた高吸収域は消失した。血栓源検索として行った超音波検査で MAC を認め、血栓病理でも高度な石灰化を伴うフィブリン塊が確認され、MAC に伴う心原性脳塞栓症と診断した。

過去に MAC に伴う心原性脳塞栓症は報告されている。本症例では、回収血栓病理に石灰化を認め、MAC に伴う心原性脳塞栓症と診断した。

考察: 血栓回収術により得た血栓は脳梗塞発症機序を考える上で重要な情報をもたらしてくれる。

P-57) 網膜におけるアセチルコリンの役割の検討

生理学 (システム生理学) 雁木美衣・石井俊行・金田 誠

目的: アセチルコリン (ACh) は運動神経、自律神経などの末梢神経系や、中枢神経系で幅広く働く神経伝達物質である。網膜では、スターバーストアマクリン細胞 (SAC) という介在ニューロンから ACh が放出されるが、ACh の網膜内での役割は未だ解明されていない。本研究では、ACh が SAC に与える影響について調べ、網膜内での ACh の役割について検討した。

方法: SAC 特異的に GFP が発現する遺伝子改変マウスを用いた。剥離網膜をスライスし、蛍光顕微鏡下で GFP 陽性細胞として同定された SAC にパッチクランプ法を適用し、シナプス入力を記録した。記録は ON 型 SAC, OFF 型 SAC の 2 種類のサブタイプから行った。

結果: ACh 投与によって、ON 型 SAC, OFF 型 SAC とも GABA 入力由来の抑制性シナプス入力 (IPSC) が増大した。また、IPSC の増大には、OFF 型ではニコチン性 ACh 受容体、ON 型ではムスカリン性 ACh 受容体の寄与が大き

かった。ACh 投与による IPSC の増大は Na⁺チャネルの阻害薬であるテトロドトキシンでは阻害されなかった。

考察：SAC から放出される ACh はアマクリン細胞群からの GABA の放出を誘発し、SAC 自身を抑制させる神経回路を形成していることが示唆された。また ACh を受容し、SAC に GABA を放出するニューロンは、活動電位を発生しないアマクリン細胞であると考えられた。

P-58) 外眼角靱帯切離および睫毛下切開による減圧により視力回復を得た球後出血の2症例

付属病院形成外科・権 知華・小野真平・梅澤裕己
再建外科・美容外科 小川 令

湘南鎌倉総合病院 上田 百蔵・高見佳宏

目的：外傷性球後出血は視力障害をきたして2時間以内の減圧が推奨されているが、4時間後以降の減圧で視力回復を得た報告もある。今回受傷後4時間で外眼角靱帯切離と睫毛下切開による減圧で視力回復を得た2症例を経験したので報告する。

症例1は72歳女性、自宅で転倒し右視力低下、眼痛を訴え搬送された。右眼は指数弁で対光反射正常、眼圧52 mmHgであり、右眼窩底骨折、眼球突出を認めた。球後出血と判断し受傷後4時間で局所麻酔下に外眼角靱帯切離、1時間後全身麻酔下に血腫除去術を行った。視力は1.0、眼圧は21 mmHgと視力回復を得た。症例2は60歳男性、庭で転倒し右眼痛と嘔気を訴え搬送された。搬送後徐々に腫脹増悪、眼球突出が出現し対光反射と視力は評価不能、眼圧は測定不能であった。右頬骨・眼窩底骨折も認め、球後出血と判断し受傷後4時間で局所麻酔下に外眼角靱帯切離を行ったが眼圧は測定不可、視力は光覚弁であった。減圧不十分と判断し睫毛下切開で骨折部からの動脈性出血を確認、止血し、眼圧は27 mmHgまで低下した。視力は受傷前と同程度まで回復した。

考察：今回視力障害をきたした球後出血に対し受傷後2時間以上経過後の眼窩内圧減圧で視力回復を得た2症例を経験した。症例1は受傷後4時間で外眼角靱帯切離のみで減圧され、症例2は受傷後4時間で睫毛下切開を追加して減圧を得た。適切な処置を行えば、2時間以上経過後でも視力回復を得る可能性があることが示唆された。

P-59) 内側直筋の絞扼を合併した眼窩内側壁単独骨折の1例

付属病院形成外科・初岡佑一・秋山 豪・久保村憲
再建外科・美容外科 大井一輝・土佐眞美子・小川 令

はじめに：若年者における眼窩骨折では眼球運動障害を伴う white-eyed blowout fracture が知られており、ほとんどが眼窩下壁骨折に伴い発症し眼窩内側壁単独骨折によることは稀である。今回、われわれはCTで眼窩内側壁単独骨折を認め、臨床所見から緊急手術の必要性を判断し良好な結果が得られたため、若干の文献的考察を加えて報告す

る。

症例：6歳、男児。キックボードで遊んでいた際に転倒して受傷。帰宅後に嘔吐を認め前医を受診し、頭部CTより眼窩内側壁骨折、内側直筋絞扼が疑われ、当院へ搬送となった。画像所見では絞扼は明らかではなかったが、嘔気の継続および眼痛、眼球運動障害を認めたため緊急手術とした。下眼瞼結膜より骨折部へ到達し眼窩内から逸脱した内側直筋の絞扼を解除した。眼窩内側壁に吸収性シートを敷き手術を終了した。術後3カ月で複視と眼球陥凹はなく外来経過観察中である。

考察：小児の眼窩骨折では骨壁が柔らかく可撓性を有するため亀裂程度にとどまり、外眼筋が嵌頓・絞扼されやすい。われわれが渉猟し得た限りでは眼窩内側壁単独骨折に伴う内側直筋絞扼は本邦では成人例を含め7例と稀であった。いずれも鈍的外傷で1例を除き術前に眼心臓反射、眼痛を併発していたが、既存2例の報告ではCT所見が明らかでなく、MRIの追加で絞扼が明らかとなっていた。眼窩内側壁骨折ではCTで明らかでなかった場合でも筋絞扼を念頭に置き、臨床所見やMRIの追加により手術を検討すべきである。

P-60) 診断・治療に難渋したアcantアメラ角膜炎の1例

武蔵小杉病院眼科 前田奈津子・小早川信一郎
付属病院眼科 高橋 浩

目的：診断に苦慮したアcantアメラ角膜炎を経験したので報告する。

症例：27歳男性。2週間前から右眼の充血、疼痛、視力低下で紹介となった。

経過：近医より治療抵抗性のヘルペス性角膜炎疑いで当院紹介。初診時の矯正視力は0.7、結膜毛様充血、角膜中央部に線状、偽樹枝状角膜混濁を認めた。ヘルペスではなくThygeson 角膜炎を疑い抗菌薬とステロイド点眼にて加療し一時は改善認めたが、4週間後再燃。提出した脂培養は陰性だった。角膜内皮炎、下方を中心にびまん性角膜混濁を認め矯正視力は0.05まで低下した。ヘルペス性角膜炎を念頭に治療方針を変更し、ゾビラックス眼軟膏5x、リンデロン点眼4x、ガチフロキサシン点眼4xで治療開始。方針変更後10日目に矯正視力は1.0まで改善し角膜混濁は消失した。その後近医へ戻り加療継続されていたが、2週間後角膜炎が再燃。当院で前房水採取しPCR提出。HSV、VZVは陰性だった。角膜所見に対して疼痛が強いことなどから、アcantアメラ角膜炎（AK）を考え角膜搔爬、PCR提出しAKの確定診断となった。その後消毒薬の点眼、抗真菌薬点眼で加療し徐々に角膜混濁は消失し視力1.0まで改善した。

考察：AKはコンタクトユーザーに発症する難治性の角膜炎で診断が難しい疾患である。本症例はその後良好に経過しているが、深層角膜移植に至ることもあり早期の診断、治療開始が重要である。

P-61) 安全な手術を行うための口腔科における動揺歯への対応

付属病院口腔科 久野彰子・原田枝里

目的：動揺の大きな歯は、術中や術後において脱落や誤嚥の危険があるため、術前に把握し、抜歯、もしくはマウスピースや歯科用接着剤による固定処置が必要である。今回、2019年度に術前に口腔科を受診した患者のうち、注意が必要な動揺歯のあった患者を調査したので報告する。

対象および方法：2019年4月より2020年3月までに術前に当科を受診した患者1,119名を対象とし、手術に際し注意が必要な動揺歯のあった患者と、その処置方法について分析した。

結果：注意が必要な動揺歯のあった患者は181名（男性120名、女性61名、平均年齢70.6歳）であり、術前に受診した患者の16.2%を占めた。動揺歯に対する処置はマウスピース固定が77名と最も多く、その他、歯科用接着剤による固定が20名、抜歯で対応した者が14名であった。抜歯した歯は28本であった。また、電子カルテ上で動揺歯への注意喚起と術後確認のみで対応した者が73名であった。

考察：脱落の危険がある動揺歯が存在しても、患者が自覚していない場合や、自覚していても放置されている場合がある。昨今、患者はマスクをしたまま医科を受診するため、口腔内がより把握しにくい状況である。これらのことから、術前に歯の動揺を確認し対応することは、手術をより安全に行うために必要なことである。

本発表は、第42回日本手術医学会で発表したものを一部変更したものである。

P-62) S状結腸癌術後の小腹膜再発病変に対してCTガイド下マーキング後に切除した1例

付属病院消化器外科 山形 周・武田幸樹・松田明久
山田岳史・太田 竜・進士誠一
園田寛道・高橋吾郎・岩井拓磨
上田康二・栗山 翔・宮坂俊光
吉田 寛
付属病院放射線科 上田達夫

緒言：腹腔内小再発病変の切除においては、手術操作による周囲組織の線維化などの影響により病変の同定が困難な場合がある。今回、後腹膜播種再発病変に対して術前CTガイド下マーキングにより容易に病変を同定、切除し得た症例を経験した。

症例：78歳、男性。S状結腸癌に対して腹腔鏡下S状結腸切除術を施行(pT4aN0M0, Stage IIb)。1年後のPET-CTにて左腸腰筋外側下行結腸間膜背側に9mmの再発病変を認めた(SUV-max 7.45)。術中の病変同定が困難な可能性が危惧されたため、術前経腹的CTガイド下フックワイヤーマーキングを施行後、開腹手術にて容易に病変を同定、切除し得た。

結語：肉眼的検索が困難なことが予想される腫瘍切除に

行うCTガイド下マーキングは、胸腔鏡下手術における肺微小病変に頻用される手技であるが、腹腔内病変に施行した報告は少ない。本症例では最小剥離範囲で腫瘍に到達することができ、治療選択肢として有用である。

第859回外科集談会で発表

P-63) 救命センターにおける消化器癌のOncologic Emergencyの検討

付属病院高度救命救急センター/救急医学 下茂由希子・石井浩統・前島 璃子
中江 竜太・富田恵実・寺岡晋太郎
平林 篤志・横堀将司

背景：Oncologic Emergency（以下OE）とは癌患者において担癌あるいは癌治療に関連して発生した緊急の治療を要する病態である。救命救急の現場では、搬送された担癌患者に対してどこまでの救命治療を行うべきか、時に難しい判断を迫られる。

目的：救命救急現場におけるOE症例に対する治療法の選択や予後について検討する。

対象と方法：2020年4月から1年間に当施設に救急搬送された消化器癌のOE症例を対象とし、後方視的に検討した。

結果：症例は17例で、大腸癌が8例と最多、未診断例は7例であった。搬送時の気道(A)の異常は0例、呼吸(B)の異常は4例、循環(C)の異常は10例、神経(D)の異常は3例、体温(E)の異常は6例で（全て延べ数）、うち複数の異常を伴うものは8例であった。転帰は、自宅退院が1例、転院/転科が13例、うち原疾患の治療を行った例は3例で、死亡退院が3例であった。

考察：当施設に搬送された消化器癌のOE症例はABCDEの生理学的異常を伴っており、蘇生的および集中治療を行うのみならず、癌そのものの確定診断、根本治療までseamlessに行う必要性に迫られている。一方で、原疾患の治療や転院へ繋げることでできた症例が大半を占めていることがわかった。

結語：当施設へ搬送された消化器癌のOE症例において検討した。文献的考察を加えて報告する。

P-64) 膵癌細胞株において2-デオキシグルコースはヘキソサミン合成経路を介して小胞体ストレス関連細胞死を誘発する

病理学（統御機構・腫瘍学）石野孔祐・工藤光洋・大橋隆治

目的：解糖系阻害薬2-deoxyglucose (2DG)は様々な癌細胞に対してエネルギー飢餓を誘発し、細胞死を引き起こす。しかし2DGによる増殖抑制の詳細な機序は明らかとなっていない。そこで本研究では膵癌細胞株において2DG投与で変動する蛋白質の網羅的解析を行い、細胞増殖抑制に関わる機序を探索した。

対象および方法：MIAPaCa2細胞を10 mM 2DGで処理して24時間後に蛋白質や代謝物を抽出し、プロテオーム解

析並びにウェスタンブロットなどに供し、細胞増殖抑制に関わる蛋白群を探索した。

結果および考察: コントロール群に比べて2DG投与群において、解糖系に関わる蛋白発現に大きな変動はなかったのに対し、蛋白質のN型糖鎖合成に関わるヘキシサミン合成経路(HBP)の蛋白質群の変化が認められた。N型糖鎖修飾は細胞内で新規合成蛋白質が適切に輸送されるのに必須の機構であり、機能しない場合は細胞死を誘発する小胞体(ER)ストレスが惹起される。これに関して調べたところ、2DG投与群でN型糖鎖蛋白質の減少とERストレスの増加が確認された。結果として、2DGはHBP阻害を介してERストレスを惹起し細胞増殖抑制を誘発した可能性が示された。また、これらのことは解糖系の分岐代謝経路が腫瘍の増殖において重要であることを示唆する。

*本発表内容は第77回日本癌学会学術総会において発表済みである。

P-65) アミノ酸、糖代謝によるPD-1の糖鎖修飾およびリガンド結合能の制御

消化器外科学 安藤文彦

細胞生物学 黒田聖子・岩井佳子

目的: PD-1は活性化T細胞に発現し、腫瘍や抗原提示細胞上に発現するPD-L1と結合して、T細胞の増殖やエフェクター機能を抑制する。PD-1とPD-L1の結合には、各々の糖鎖修飾が重要であることが示唆されているが、リガンド結合能が高いPD-1が発現する組織環境や培養条件については知られていない。そこで本研究では様々な細胞培養条件でPD-1の糖鎖修飾とリガンドに対する結合能について検討を行なった。

方法: 293T細胞にPD-1 Fc融合蛋白質を発現させ、1) ビルビン酸の有無、2) グルタミンの有無、3) グルタミン含有ジペプチドの有無という条件別に培養を行った。培養上清中のPD-1 Fc融合蛋白質発現量をWestern blot解析で調べた。また培養上清中のPD-1 Fc融合蛋白質と、固相化したPD-L1との結合能をELISAで解析した。さらにPD-1の糖鎖修飾をレクチンブロットにより解析した。

結果: PD-1蛋白質の発現量は、ビルビン酸、グルタミン、グルタミン含有ジペプチド存在下で、非存在下に比べて著しく増加した。一方、PD-1蛋白質のPD-L1に対する結合能は、ビルビン酸添加により抑制された。さらにレクチンブロット解析では、PD-1蛋白質はPD-L1結合能に応じてAleuria aurantia Lectin (AAL) に強く結合した。

考察: 細胞増殖の場における栄養環境はPD-1蛋白質の発現量、糖鎖修飾およびリガンドに対する結合能に影響を与える可能性が示唆された。

P-66) 空腸を用いた食道再建の工夫と pitfall

付属病院形成外科・高田明日香・梅澤裕己・小川 令
再建外科・美容外科

背景: 食道切除後の再建臓器は血流や吻合箇所の点で胃

管が第一選択であるが、胃管作成が不能な際には腸管などの管腔臓器が用いられる。その工夫と pitfall に関し症例を通して報告する。

症例: 症例1は76歳男性、胸部下部食道癌 cT2N0M0・胃癌 cT1aN0M0に対して術前化学療法後に、食道・胃切除術、遊離空腸再建術を施行した。残頸部食道長に余裕があり、通常よりも小さな皮膚切開での遊離空腸再建に成功した。しかし、術後23日目に頸部食道・遊離空腸吻合部の創離開を認め、保存的に加療した。

症例2は61歳男性、胸部下部食道癌 cT3N2M0に対して術前化学療法後に、食道・胃全摘出術、血管吻合付有茎空腸再建術を施行した。術後7日目に頸部食道壊死、縫合不全となった。術後14日目に瘻孔閉鎖を行なったが再度瘻孔が出現した。

考察: 食道再建の際に空腸を用いる場合には遊離あるいは有茎でも血管吻合が必須であり、2症例はともに血管吻合を付加した。吻合部離開の原因は、術前化学療法を施行しており創傷治癒が遅延していたことや、残頸部食道を長く温存したため血流が不安定であったこと、縫合による緊張が頸部食道の血流不安定性を助長したこと、などが考えられる。食道再建に空腸を材料として行う際には、創部の審美性の向上を意識しながらも残頸部食道の長さや血流を考慮して頸部食道の血流評価をより厳しく考える必要があり、場合によっては、躊躇なく別の遊離組織移植に移行する治療戦略が必要となると考えられた。

P-67) 分枝型IPMNの壁在結節評価におけるEUSとMRIの検出能の比較

内科学(消化器内科学) 糸川典夫・金子恵子・河野唯道
新井泰央・厚川正則・岩切勝彦

目的: 2017年にIPMN国際診療ガイドラインが改定され、外科的切除の適応を支持する所見として超音波内視鏡(EUS)における壁在結節 ≥ 5 mmが明記された。本研究はEUSとMRIの壁在結節の診断能を比較することを目的とした。

方法: IPMNを疑ってEUSを施行した266例をレトロスペクティブに解析した。次に、外科的切除を施行した症例において術前の壁在結節の所見を浸潤癌とその他で比較した。

結果: 266例のうちEUS観察で85例に壁在結節を認めた。85例のうち78例でMRIが施行され、壁在結節が指摘できた症例は36例(46.2%)にとどまりEUSの方が有意に検出能は高かった。MRIで指摘しえた壁在結節のサイズの平均値は12.6 mm、MRCPでは描出されずEUSのみで指摘しえた結節径は8.7 mmと両群のサイズに有意差を認めた($p<0.05$)。全266例のうち手術を施行した症例は45例であり、病理所見において浸潤型腺癌が8例、非浸潤型腺癌が6例、IPMAが20例、その他11例であった。浸潤型腺癌8例をA群、非浸潤型腺癌とIPMAの計26例をB群として術前の壁在結節の有無を比較すると、A群75%、B群73%で両群間に差は認められなかったが、サイズは中央

値で A 群 15.8 mm, B 群 13.1 mm と A 群の方が大きい傾向であった。

考察: サイズの小さい壁在結節を検出できる点で MRI より EUS の方が診断能は優れていた。IPMN 診療において、特に初回指摘時には MRI に加えて積極的に EUS でリスク評価を行うべきである。

P-68) 家族性大腸腺腫症関連甲状腺乳頭癌(Cribriform-morular variant) 症例の検討

内分泌外科学 長岡竜太・松井 満美・数阪広子
銭 真臣・齋藤麻梨恵・軸菌智雄
杉谷 巖

病理学(解析人体病理学) 寺崎美佳
付属病院病理部 寺崎泰弘

目的: Cribriform-morular variant (CMV) は甲状腺乳頭癌の特殊型の一種であり、頻度は乳頭癌の 0.3% 前後と非常に稀である。常染色体優性遺伝疾患である家族性大腸腺腫症 (FAP) の随伴病変としての CMV (FAP 関連 CMV) のほか、特発性の CMV も報告されている。当院で経験した CMV について検討した。

対象および方法: 2009~2020 年に当院で初回手術を行った甲状腺乳頭癌 1,357 例のうち、病理組織学的に CMV と診断されたのは 2 例 (0.15%) で、共に FAP 関連 CMV であった。

結果: 症例 1: 17 歳女性、頸部腫瘍を自覚し甲状腺腫を指摘された。母方家系に FAP 家族歴を認めた。エコーにて甲状腺左右に多発する最大 42 mm の腫瘍を認めた。甲状腺全摘+D1 郭清術を施行し、pT2mN0M0 だった。

症例 2: 28 歳女性、健診で甲状腺腫を指摘された。父方家系に FAP 家族歴を認めた。エコーにて右葉に 40 mm の腫瘍を認めた。右葉切除+D1 郭清術を施行し、pT2mN0M0 だった。補完全摘は行っていない。

術前穿刺吸引細胞診 (FNA) の結果は、共に通常型乳頭癌だった。2 例とも FAP の家族歴を有するものの、手術を契機に初めて FAP と判明した。その後の大腸内視鏡検査では、2 例とも多発ポリポスを認めた。いずれも CMV 乳頭癌が FAP の初発症状だった。術後平均 22 カ月経過し、FAP に対する予防的大腸全摘術は未実施であり、将来的な手術を検討している。

考察: CMV 乳頭癌が FAP の初発症状となりうる。FAP 関連 CMV は多発傾向があるため全摘術を行うことが望ましいが、FNA により術前に CMV の診断をつけることは難しい。

P-69) 超低リスク乳頭癌 T1aN0M0 (PMC) の管理方針における Patient-reported outcome (PRO) —横断研究報告—

内分泌外科学 数阪広子・松井満美・齋藤麻梨恵
長岡竜太・軸菌智雄・杉谷 巖

緒言: PMC の Active surveillance (AS) について、治療を受ける患者側の視点から健康関連 QOL を評価した PRO 研究は少ない。PMC の管理方針が PRO に及ぼす影響について横断研究を行った。

対象: 1995 年より 2019 年までに PMC と診断され、日本医科大学およびがん研有明病院で外来フォローしている 282 例。

方法: 包括的尺度の SF-36v2、疾患特異的尺度の Visual Analog Scale (VAS)、不安尺度の新版 STAI を用い、AS 群と手術群で比較した。

結果: AS 249 例、手術 33 例 (内視鏡手術 9 例を含む)。女性が 246 例 (87%)、年齢分布は 19~76 歳 (中央値 49.9 歳)、治療開始からの経過年数は全体 0.5 年~27 年 (中央値 7.8 年)、AS 群 0.5 年~27 年 (中央値 7.9 年)、手術群 0.8 年~25.3 年 (中央値 4.0 年) と有意差があった ($p < 0.001$) が、両群間で性別 ($p = 0.59$)、治療開始時の年齢 ($p = 0.36$) に有意差はなかった。STAI は状態不安・特性不安ともに AS 群が手術群より有意に低く ($p = 0.04, 0.03$)、VAS では「頸部違和感」($p = 0.03$)、「嚥下困難感」($p = 0.004$)、「発声時違和感」($p = 0.02$) といった身体的症状で手術群は AS 群よりも点数が高かった。SF-36v2 の下位尺度 8 項目は、AS 群と手術群との比較では「全体的健康感」($p = 0.04$)、「心の健康」($p = 0.01$) で AS 群の点数が高く、国民標準値との比較では AS 群は社会生活機能を除いた 7 項目が国民標準値より高いが、手術群では身体機能のみが高く、他の 7 項目では有意差がなかった。

結語: 今回の横断研究では、不安など精神的側面を反映する PRO において AS 群は手術群よりも良好な結果となった。時間経過と PRO の関連性について縦断研究を開始している。

P-70) 甲状腺クリーゼの重症度および予後予測因子についての解明

内分泌糖尿病代謝内科学 矢田季子・長峯朋子・山田 裕士
小林俊介・長尾元嗣・福田いずみ
杉原 仁
付属病院救命救急科 横堀将司

目的: 甲状腺クリーゼの重症度判定に有用な指標を解明する。

方法: 2012 年 1 月から 2020 年 8 月に甲状腺クリーゼの診断で入院した 12 例を対象に臨床的特徴と重症度について解析した。

結果: 全例が甲状腺クリーゼ診断基準の確実例で、原疾患は全例がバセドウ病であった。クリーゼ発症の誘因はス

トレスが4例、治療中断が3例、感染症が1例、原因不明が4例であった。甲状腺クリーゼの診断に用いる Burch-Wartofsky ポイントスケール (BWPS) は平均 80.4 ± 23.3 で、集中治療室における重症度評価の APACHE-II スコア、SOFA スコアは各々平均 15.8 ± 7.3 , 5.4 ± 3.3 であった。最重症例 (死亡例2例、心肺停止後蘇生例1例、人工呼吸器管理後気管切開例1例) と重症例 (集中治療室に入室するも転帰は良好) とで比較したところ、体温、GCS (Glass Coma Scale)、血液検査での白血球数、カリウム濃度有意差を認めた。

考察: 甲状腺クリーゼの診断基準を満たした症例の中でも重症度により BWPS に幅がみられた。BWPS は甲状腺クリーゼの診断だけでなく、重症度や致死率も反映する指標になり得る。また、BWPS に今回の調査で有意差を認めた血液検査の指標を加えることで、甲状腺クリーゼの中でも予後不良で早期の集学的治療が必要な症例を見出すのにも有用と考えられた。

P-71) 甲状腺分化癌に対するレンパチニブの有効性を最大化するための予後予測因子解析

内分泌外科学 正木 千恵・数阪広子・松井満美
齋藤麻梨恵・長岡竜太・軸智智雄
杉谷 巖

目的: 2014 年以降に分子標的薬が使用可能となった甲状腺分化癌は遠隔転移の存在のみで分子標的薬の適応とならず、開始基準は議論されている。予後予測因子を検討した。

対象・方法: レンパチニブを投与した甲状腺分化癌 57 例。年齢 68 (33~83) 歳、男性 21 例 (37%)、乳頭癌 34 例 (60%)。Overall survival (OS), Progression-free survival (PFS) に関連する因子 (年齢、性別、BMI、組織型、低分化成分、腫瘍径、複数臓器転移、PS、腫瘍関連症状、neutrophil-lymphocyte ratio (NLR)、最良効果判定) を単/多変量解析にて検討した。

結果: OS 32.0 (16.3~44.8) カ月、PFS 14.8 (5.7~21.9) カ月。奏効率 58%。OS の関連因子: 単変量解析にて年齢、腫瘍径、複数臓器転移、腫瘍関連症状、NLR、最良効果判定。多変量解析にて年齢、腫瘍径、NLR、最良効果判定。PFS の関連因子: 単変量解析にて腫瘍径、複数臓器転移、多変量解析では腫瘍径のみ。

考察: OS、PFS とともに腫瘍径に関連し、治療開始後の予後獲得には腫瘍が増大しすぎない時期の開始が望ましく、その基準は検討を要する。一方 PFS に比して OS が長く、開始時の疾患進行に関わらず開始後の病勢進行後も一定の治療効果が得られる可能性が示唆された。

P-72) 甲状腺未分化癌細胞株における mTOR・PDIA3 同時阻害の細胞増殖への影響の検討

病理学 (統御機構・腫瘍学) 呉 壮香・石野孔祐・工藤光洋
大橋隆治

目的: 甲状腺腫瘍のうち未分化癌は約 2% と稀少で、極めて予後が悪く、その稀少さゆえに効果的な標準治療もいまだに確立されていない。未分化癌では、分化癌に比し PI3K-AKT-mTOR 経路に関与する遺伝子変異の頻度が高いことが報告されている。Protein disulfide isomerase A member 3 (PDIA3) は、mTOR 複合体 1 の形成に関与し、mTOR 経路を安定化させる。この機能に着目して、今回、未分化癌の新規分子標的治療の可能性を検討する目的で、未分化癌細胞株に対する mTOR と PDIA3 の同時阻害による細胞増殖への影響を検討した。

対象・方法: 未分化癌細胞株 (8305C, 8505C) に対して PDIA3 の発現を確認したのち、0.01 μ M mTOR 阻害薬 (Everolimus, Eve) と 4 μ M PDIA3 阻害薬 (16F16) を投与し、細胞増殖、浸潤、mTOR 経路関連タンパクの発現の変化を検討した。

結果: mRNA の測定では、8305C は PDIA3 の発現が高く、8505C では低かった。細胞免疫染色では、細胞内での局在には大きな差異は見られなかった。8305C では Eve の投与により、細胞増殖は未投与群の $64 \pm 0.4\%$ まで抑制された。16F16 併用時には、細胞増殖は未投与群の $41 \pm 2.6\%$ まで抑制された。8505C では、Eve 投与で細胞増殖は未投与群の $68 \pm 0.4\%$ に、16F16 併用投与で $51 \pm 16\%$ に低下した。8305C のタンパク解析では、併用群において 4E-BP1 のリン酸化が低下していた。

考察: PDIA3 発現未分化癌培養細胞において Eve および 16F163 を併用することで、細胞増殖をさらに抑制することが出来た。mTOR と PDIA3 の同時阻害による新規分子標的治療法の可能性が示唆された。

P-73) 出生前のニコチン曝露は雄ラットの出生時低体重と成長後の高インスリン血症を誘発する

生理学 (生体統御学) 根本崇宏・柿沼由彦
内科学 (内分泌糖尿病代謝内科学) 安藤久恵・長尾元嗣・杉原 仁

目的: Developmental Origins Health and Disease (DOHaD) 学説によると、低出生体重児は糖尿病を含むさまざまな非感染性疾患の発症リスク因子となる。ニコチン誘発低出生体重が成長後に高脂肪食 (HFD) に曝された場合、富栄養化環境と小さな体のサイズのミスマッチの結果として耐糖能障害になりやすいという仮説を立て、ラットモデルを用いて調査した。

方法: ウイスターラットに1日当たり10本程度の喫煙に相当する 3 mg/kg 体重となるように浸透圧ポンプを用いてニコチンを投与した。5 週齢時から 45% 脂肪/cal の高脂肪食を 10 週間負荷した。体重、体組成、血糖値、血中インスリン濃度、肝臓でのインスリン受容体 mRNA 発現量を

解析した。

結果：ニコチン投与された母からの仔の離乳日の平均出生体重と体重は、対照のものよりも低かった。ニコチン投与された母からの仔は、HFDへの暴露後に急速な脂肪蓄積を示さなかった。血糖値は群間で差はなかったが、インスリンレベルは、HFDに暴露された雄のニコチンを投与された母からの仔でのみ増加した。同様に、HFDに暴露されたニコチンを投与された母からの雄仔でのみ、肝臓でのインスリン受容体発現が低下していた。

考察：出生前のニコチン暴露を受けた雄ラットは、成長後にHFDに暴露されると高インスリン血症を発症する。われわれの結果は、肝臓におけるインスリン受容体の発現低下が、低出生体重児の高インスリン血症の根底にあるメカニズムに関与している可能性がある。

P-74) 術中迅速細胞診にて診断が困難であった肺の多形腺腫

多摩永山病院
病理診断室 甲斐 大地・東 敬子・磯部 宏昭
川野記代子・岩瀬 裕美・網谷由紀子
小俣 稜・日吾美栄子・永田 耕治
新井 悟・竹内 真吾
多摩永山病院
呼吸器外科 吉野 直之

目的：多形腺腫は唾液腺でよくみられるが、肺では非常に稀な疾患であり、多くは中枢気管支あるいは気管内に発生する。

今回、左肺下葉腫瘍のため切除され、最終的に多形腺腫と診断された症例を報告する。

対象および方法：40代男性、胸部X線で左下肺野に結節影を認め、胸部CTで左底区に長径3.0 cmの辺縁平滑な腫瘍を認めた。後日、PET/CTで同結節に対してSUVmax3.2の集積を認めたことから、原発性の肺癌を疑い、胸腔鏡下左肺底区切除術が施行された。

術中迅速診断では、腺腫と診断され、切除標本では多形腺腫と診断された。

結果：迅速時、捺印細胞と穿刺細胞で背景に粘液様物質を認めた。比較的結合性が強い、核異型に乏しい類円形の核を持つ上皮集塊が散在性に出現。大小不同やクロマチン増量は認めない。粘液はギムザ染色にてメタクロマジーを呈した。

組織学的に、薄い繊維性被膜様構造で境界され、筋上皮様細胞と間質様細胞が混在し増殖する像を認めた。筋上皮様細胞は、小型の類円形から紡錘形で胞巣状に増殖する像や、二相性の保たれた腺管構造を形成する像がみられ、一部は粘液上皮化生や扁平上皮化生を呈した。異型や核分裂像は目立たない。

考察：典型的な多形腺腫では唾液腺と同様に粘液様背景に核異型の乏しい細胞が多様な像で出現する。粘液を有し、腺癌との区別を要するため、気管・気管支原発の腫瘍の細胞診は多形腺腫も念頭に置く必要がある。

P-75) 中心型肺癌に対する PDT における同時式画像強調内視鏡システムの有用性

多摩永山病院呼吸器外科 園川卓海・吉野直之
付属病院呼吸器外科 白田実男

目的：光線力学的治療(Photodynamic Therapy:PDT)は中心型早期肺癌に対する標準的な治療法の一つとして確立されている。PDTの効果を高めるためには、腫瘍の範囲を正確に診断し、適切にレーザー照射を行うことが非常に重要である。日本で主に使用されている面順次方式を採用した従来のビデオ内視鏡システムでは、PDTのレーザー照射の際、強い白色光しか認識できず、色情報が失われてしまい、そのため、病変部を観察しながら同時にレーザー照射することが困難であった(white out)。そこで本研究では、新しい同時式内視鏡システムのPDTにおける有用性を検討した。

対象および方法：2018年10月から当科で使用した同時式内視鏡システムELUXEO 7000[®](富士フイルム、以下ELUXEO[®])を検討した。本システムのPDTにおける臨床的有用性を、AFI(autofluorescence imaging)搭載のEVIS LUCERA ELITE[®](オリンパス)などの他の内視鏡システムと比較した。

結果：光感受性物質であるタラボルフィンナトリウムの投与後、AFIでは腫瘍病巣がマゼンタ色に可視化されず、偽陰性の結果となった。一方、ELUXEO[®]では、タラボルフィンナトリウム投与後の偽陰性は認められなかった。また、レーザー照射の際には、ELUXEO[®]のBLI(blue light imaging)モードを使用することで、画面がwhite outすることなく、腫瘍を観察しながら同時にレーザー光を照射することが可能であった。

考察：同時式内視鏡システムELUXEO[®]は中心型肺癌の範囲を正確に評価することができ、適切なレーザー照射が可能になるため、PDTにおいて有用である。

P-76) 術後の永久気管孔狭窄を予防する、術中皮膚切除サイズの定数化の試み

付属病院形成外科・多賀麻里絵・梅澤裕己・青木宏信
再建外科・美容外科 小川 令

目的：永久気管孔は主に喉頭を摘出する手術の際に用いられる、気管断端と皮膚を直接縫着して気道を確保する方法である。術後気道確保と喀痰除去が容易に行える十分な口径の気管孔が必要であり、開口部の狭窄は起こさないことが望ましい。狭窄の原因の一つに、縫合部の皮膚に過度な緊張がかかると炎症の遷延により肉芽形成、肥厚性瘢痕形成が起こることが挙げられる。今回われわれは定数化した十分な大きさの皮膚切除を行い、余裕を持って気管断端に縫着することで術後の狭窄予防につながるかを検討した。

対象・および方法：2021年3月から同年5月までの期間で、下咽頭悪性腫瘍に対し当院耳鼻科により咽喉頭食道摘出術と当科で再建術を施行した3症例において、永久気管

孔作成時の皮膚切除を縦 2.5 cm, 横 2.5 cm の半楕円形に統一し, 術後の狭窄の有無を調査した。

結果: 3 例全例において, 永久気管孔の狭窄を認めなかった。気管孔と皮膚の離開や気管壊死などの合併症も認めなかった。

考察: これまで永久気管孔の術後狭窄を予防するための術中留意点について諸家らが指摘をしているが, 皮膚切除の大きさに関しては具体的な提案はなされていない。今回, 皮膚切除の大きさを定数化した試みでは, その大きさが気管孔の口径に対し十分であり術後狭窄を招かなかった可能性が示唆された。また, 定数化により手技の単純化が可能となり, 術者の技量に依存しない普遍的な手技になり得ることも考えられた。

P-77) Cushing 症候群を伴った異所性 ACTH 産生肺小細胞癌の 1 例

付属病院臨床
研修センター
付属病院救急・
総合診療センター

古賀 哲
小野寺麻加・若栗大朗・松田直人
小野寺直子・兵働英也・小原俊彦
安武 正弘

症例: 70 歳代男性

主訴: 全身性浮腫

現病歴: 1 カ月半前より全身性浮腫を来し近医を受診。低 K 血症, 糖尿病, 気管分枝部の腫瘍性病変を認め精査加療目的で当院紹介。

既往: 58 歳膀胱上皮内癌 (CR)

身体所見: 意識清明, HR 70 bpm, BP 167/96 mmHg, BT 36.5°C, SpO₂ 93% (RA)

胸部: 心音整, 心雑音肺雑音聴取せず。四肢: 全身性圧痕性浮腫認める。

検査所見: 血液検査: WBC 10,400/μL, Hb 13.3 g/dL, PLT 11.1×10³/μL, AST 88 U/L, ALT 300 U/L, LD 677 U/L, Na 146 mEq/L, K 1.8 mEq/L, TP 4.9 g/dL, ALB 2.8 g/dL, Glu 317 mg/dL, HbA1c 9.6%, コルチゾル 98.2 ug/dL, ACTH 216 pg/mL, CEA 45.5 ng/mL, CYFRA 8.2 ng/mL, ProGRP 691.3 pg/mL, NSE 38.2 ng/mL, sIL-2R 156 U/mL

胸部 CT: 気管分枝部に 5 cm 大の腫瘍性病変, 縦隔, 右肺門部に多発性リンパ節腫大。

経過: 全身性浮腫, 糖尿病, 低 K 血症, コルチゾル高値, 好中球優位の白血球増加より Cushing 症候群が疑われた。各種負荷試験より ACTH 産生腫瘍に矛盾しない所見が得られメチラポンを開始した。また第 3 病日気管支鏡検査が施行され縦隔型肺小細胞癌と診断, 異所性 ACTH 産生肺小細胞癌の可能性が強く示唆された。その後化学放射線療法 (CBDCA + ETP, sequential RT 45 Gy) を施行し第 4 コース終了時 PR となった。治療開始後はコルチゾルの再上昇はなく現在メチラポン, ステロイドにてコントロールを行っている。

考察: Cushing 症候群より判明した異所性 ACTH 産生肺小細胞癌を経験した。

異所性 ACTH 産生腫瘍は胸腔内病変が最も多く主なもののはカルチノイドおよび肺小細胞癌である。特に肺小細胞癌は予後不良の報告もあり早期の診断加療が必要である。

P-78) 非小細胞肺癌治療における nab-パクリタキセルとタキサン製剤の交差耐性の検討

呼吸器内科学 松木 寛・中道 真仁・松本 優
宮永晃彦・野呂林太郎・久保田馨
清家正博・弦間 昭彦

背景: 非小細胞肺癌において, nab-パクリタキセル (nab-PTX) と他のタキサン製剤治療に対する交差耐性についての報告はされていない。

方法: 当院において, 2013 年 2 月から 2020 年 8 月までに, 非小細胞肺癌に対して 2nd line 以降に nab-PTX 単剤を使用した 74 例について, 患者背景, 有効性等を後ろ向きに検討した。

結果: nab-PTX の使用前に他のタキサン製剤 (ドセタキセルとパクリタキセル) を使用した症例 (交差あり群) 20 例では, 年齢中央値 63 歳, 腺癌 12 例 (60%), 扁平上皮癌 6 例 (30%), nab-PTX 単剤の奏効割合は 15%, 病勢制御割合は 45%, PFS 中央値は 2.7 カ月であった。一方, nab-PTX の使用前に他のタキサン製剤を使用しなかった症例 (交差なし群) 54 例では, 年齢中央値 68 歳, 腺癌 37 例 (68%), 扁平上皮癌 13 例 (24%), nab-PTX 単剤の奏効割合は 22%, 病勢制御割合は 70%, PFS 中央値は 4.5 カ月であった。

結論: タキサン製剤の使用とその後の nab-PTX 治療の交差耐性は ORR・PFS に対して存在するものの, 部分的である可能性が示唆された。

P-79) 当院における抗 OJ 抗体陽性の間質性肺炎における気管支鏡検査に関する検討

呼吸器内科学 芳賀三四郎・田中 徹・柏田 建
齋藤 好信・青山純一・田中庸介
久保田 馨・清家正博・弦間昭彦
病理学 (解析人体病理学) 功刀しのぶ・寺崎泰弘

背景・目的: 抗 ARS 抗体はこれまで抗 OJ 抗体含め 8 種類が同定されている。しかし現在臨床で用いられている抗 ARS 抗体検出 ELISA では抗 OJ 抗体を測定できないため抗 OJ 抗体陽性間質性肺炎の診断は困難である。また抗 ARS 抗体陽性間質性肺炎は気管支肺胞洗浄 (BAL) ではリンパ球増多を来し, 組織学的には非特異的間質性肺炎 (NSIP) が多いという特徴が報告されている。今回, 抗 OJ 抗体陽性間質性肺炎での気管支鏡検査の所見を検討した。

方法: 当院で 2000 年から 2020 年に診断された抗 OJ 抗体陽性間質性肺炎患者 7 例を検討した。

結果: 年齢は平均 74.6 歳 (43~77) で男性 2 例, 女性 5 例であった。7 例中 5 例で抗 ARS 抗体が測定されていたが, 全て陰性であった。1 例のみで多発性筋炎と診断され, 他の 6 例は明らかな筋炎の所見は認められなかった。画像

所見としてはNSIPが2例, OP+NSIPが4例, NSIP+DADが1例であった。BAL細胞分画の中央値(最小値-最大値)はMφ 33% (7~63), Lym 54% (13~87), Neu 5% (0~27), Eos 3% (0~5) とリンパ球優位であった。7例中6例でTBLBが行われ, 組織はOP 3例, NSIP2例, UIP1例, AIP1例であった。7例中6例でステロイド・免疫抑制剤が使用され, 1例では経過観察のみであったが治療反応は良好で死亡例はみられなかった。

結論: 当院での抗OJ抗体陽性間質性肺炎の気管支鏡検査所見は, 従来報告されている他の抗ARS抗体陽性間質性肺炎における特徴と一致しない結果であった。さらに症例検討して報告する。

P-80) 集学的管理を要した乳幼児期の腔肉腫治療後妊娠

武蔵小杉病院女
性診療科・産科

針金永佳・倉品隆平・施 紅蓮
長島麻子・角田陽平・新村裕樹
松島 隆・鈴木俊治

目的: 生殖補助医療の進歩により, 合併症を有する女性の妊娠が可能となる。他方, 周産期管理に難渋する症例が増えている。今回, 乳幼児期に腔肉腫の治療をした女性の体外受精妊娠を経験した。妊娠初期から他科と密な連携, 集学的管理を行い, 安全な分娩が行えたので報告する。

対象: 症例は29歳1妊0産, 身長148cm, 非妊娠時体重33kg, 生後6カ月で腔原発性横紋筋肉腫に対し腔壁腫瘍摘出術, 7カ月で残存腫瘍摘出術, 放射線・化学療法, 1歳で裂肛修復術, 5歳で膀胱尿管吻合術を施行した。放射線療法の影響で尿道と腔が連続し, 膀胱が廃絶したため, 9歳に代用膀胱が造設され, 臍より自己導尿していた。体外受精で妊娠し, 妊娠9週に当院を受診した。

結果: 患者の腔口は癒着化, 狭窄し外陰部から子宮腔部が露出していた。感染予防にベッサリーを挿入した。妊娠28週より前壁優位の低置胎盤, 切迫早産で入院管理した。低置胎盤および難産道強靱の適応で分娩様式を帝王切開としたが, 腔摘出術や代用膀胱造設術および放射線療法による腹腔内の癒着が懸念された。他科と複数回協議した。妊娠33週, 術前にballoon occlusion法を行い, 子宮底部横切開で選択的帝王切開術をした。術中出血量1,270g(羊水込み)で, 腹腔内癒着を認めず, 胎盤剝離可能であった。懸念した他臓器損傷や大出血を来たさず終了した。

考察: 生殖補助医療は, 問題点を評価した上で行う必要がある。難渋症例では他科との連携, 集学的な管理が大事である。

P-81) 子宮体部原発大細胞神経内分泌癌の1例

多摩永山病院
病理診断室

網谷由紀子・東 敬子・磯部宏昭
川野記代子・岩瀬 裕美・小俣 稜
甲斐 大地・日吾美栄子・新井 悟
永田 耕治
小川 淳・奥田 直貴・関口敦子
中井 章人

多摩永山病院女
性診療科・産科

目的: 子宮体部より発生する大細胞神経内分泌癌(LCNEC)は非常にまれである。今回われわれは子宮体部LCNECの一例を経験したので報告する。

対象: 60代女性, 1経妊1経産, 不正性器出血を主訴に前医受診, 内膜細胞診陽性carcinoma疑いの診断にて当院に紹介された。CTで子宮体部内腔に35×30mmの腫瘍を認めた。子宮頸部細胞診が施行されたが, 出現細胞が少なく診断困難であった。子宮内膜組織診でLCNECと診断され, 単純子宮全摘術が施行された。

結果: 細胞所見 1. 腹水細胞診 炎症細胞を背景にクロマチン細顆粒状増量した裸核様の異型細胞が小集塊で出現していた。核は大小不同に乏しく, 類円形で一部に核形不整を認めた。LCNECが示唆されたが, 断定できなかった。

2. 腫瘍捺印細胞診 壊死物質を背景にクロマチン顆粒状増量した異型細胞を多く認めた。核分裂像が散見された。

病理所見 1. 子宮内膜組織診 大型の類円形核と狭小な細胞質を有する異型細胞がびまん性に増殖しており, 壊死が散見された。免疫染色ではCD56, synaptophysin陽性でLCNECと診断された。

2. 手術検体 子宮筋層に多発腫瘍があり, 腫瘍細胞は胞巣状構造を呈し, びまん性に浸潤性増殖していた。核は中～大型で粗造なクロマチンを有し, 核分裂像やアポトーシスを高頻度に認めた。頸部への進展浸潤は見られなかった。

考察: 今回, 腹水細胞診では診断困難であったが, LCNECは予後不良な組織型であることから, 均一な集塊でクロマチンが細顆粒状の異型細胞集塊を認めた場合はLCNECを考慮するべきと考えられた。

P-82) 当科における子宮鏡下手術でのIntrauterine Bigatti Shaver (IBS) 使用経験

産婦人科

吉川千晶・中尾仁彦・白石 達典
坂田明子・白井有香・可世木華子
市川雅男・明樂重夫・鈴木 俊治

序論: 子宮鏡下手術とは子宮内腔を灌流液により膨らませて空間を作り内膜ポリプや粘膜下筋腫摘出を行う経腔的手術である。病変切除の際に電気エネルギーを用いる従来のヒステロレゼクトスコープとは違って, 子宮内膜組織へ熱損傷を与えずに病変を機械的除去できる子宮鏡手術機器の使用報告が近年増えている。当科でもKARL STORZ社Intrauterine Bigatti Shaver (IBS)を使用したもので, その治療経験を報告する。灌流液は生理食塩水で, エンドマットSELECT送水・吸引ポンプシステムを使用し子宮内圧

は 60 mmHg とした。

症例 1: 37 歳未妊。1.3 cm 径の粘膜下筋腫（突出率 80%）。手術時間 42 分。術中 in-out バランス 350 mL。

症例 2: 39 歳未妊。2 cm 径の粘膜下筋腫 2 個（突出率 60%）。手術時間 2 時間 31 分。In-out バランスが 9,500 mL に上り代謝性アシドーシスを認めたため術後 ICU 管理を 2 日間行い軽快退院した。

症例 3: 37 歳未妊。1.5 cm 径の粘膜下筋腫（突出率 80%）と最大 10 mm の内膜ポリープ 11 個。手術時間 41 分。In-out 300 mL。

症例 4: 41 歳未妊。最大 9 mm の内膜ポリープ 3 個。手術時間 26 分。In-out 100 mL。

症例 5: 36 歳 3 経産。1.6 cm 大の胎盤ポリープ（血流なし）。手術時間 25 分。In-out 150 mL。

考察: 複数の疾患において IBS が使用可能であった。ただし 2 cm を超える筋腫の場合、メーカー推奨子宮内圧の 60 mmHg では病変が埋没して遺残することや、血管を電気エネルギーで処理しないために血管断端が凝固されず露出し灌流液の血管内流入が過剰になる等注意が必要であると思われた。

P-83) 膀胱癌と鑑別を要した腸上皮化生を伴う腸管型腺性膀胱炎の 1 例

付属病院泌尿器科 西川佳宏・木村 剛・柳 雅人
赤塚 純・遠藤勇気・武田隼人
戸山友香・近藤幸尋

背景: 腺性膀胱炎は増殖性膀胱炎の一つであり比較的稀な疾患である。今回われわれは膀胱腺癌と鑑別を要した腸上皮化生を伴う腺性膀胱炎の 1 例を経験したため文献的考察を含め報告する。

症例: 57 歳、男性。排尿障害精査中を主訴に来院され超音波検査にて膀胱内腫瘍を指摘され当科紹介となった。初診時の尿検査で異常所見を認めず、尿細胞診は class II であった。膀胱鏡にて三角部から左側壁に長径 5 cm 大の広基性乳頭状腫瘍を認めた。MRI では、三角部を中心に不整形腫瘍を認め、T2 強調像高信号、拡散強調像低-高信号であった。筋層浸潤や壁外浸潤を示唆する所見は認めなかった。膀胱腫瘍の診断で、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) を施行した。病理組織診では広範な腸上皮化生を伴う粘液産生型の腺性膀胱炎を認めた。尿路上皮では CK7、EMA が陽性、腸上皮化生部では CEA、CDX2、CK20 陽性であった。Ki67 10~80% と増殖能が高く、断端は陽性であった。腺癌への悪性転化や筋層浸潤を否定できないため、2nd TURBT を施行し、瘢痕部深層および周囲を切除した。病理組織診にて瘢痕部周囲に通常型腺性膀胱炎を認めたが、筋層浸潤や悪性所見を認めなかった。腸上皮型腺性膀胱炎と診断し、経過観察の方針とした。術後 11 カ月経つが再発を認めていない。

結語: 膀胱癌と鑑別を要した腸上皮化生を伴う腺性膀胱炎の 1 例を報告する。

P-84) 外陰部皮膚悪性腫瘍切除後の皮膚欠損に対する穿通枝プロペラ皮弁の治療戦略

行徳総合病院形成外科 安藤有佳利・櫻井 透
千葉北総病院形成外科 石井 暢明・秋元正宇
付属病院形成外科・小川 令
再建外科・美容外科

はじめに: 女性外陰部の悪性腫瘍切除術では、外尿道口や陰前庭部までと切除が広汎におよびやすく、整容面や機能面を考慮した再建に皮弁や筋皮弁が多く用いられていた。一方で、筋皮弁では採取部の侵襲が大きく、皮弁術では長い血管茎を要するために手技が煩雑になりやすく、穿通枝皮弁が用いられるようになってきた。外陰部では複数の穿通枝皮弁が存在し、欠損状態に応じて穿通枝皮弁を選択できる。当科でも実際に穿通枝プロペラ皮弁による再建を行い、良好な結果を得たので、当科における各種穿通枝皮弁の選択方法を報告する。

方法: 術前に thin slice で造影 CT を撮影する。リンパ節転移の有無や切除部近傍で使用可能な穿通枝を確認し、根治性を考慮して切除範囲を設定する。通常、外陰部再建で用いやすい穿通枝皮弁の選択肢として会陰動脈穿通枝があるが、切除範囲、形態、位置に合わせて大腿深動脈穿通枝、浅腸骨回旋動脈穿通枝なども選択肢となりうる。

結果: 広範な皮膚欠損でも、適切な選択によりプロペラ皮弁による再建が可能であった。

考察: プロペラ皮弁では皮弁が回転可能な程度の血管剝離でよく、煩雑な手技は不要となるため、短時間・低侵襲な手術が可能となる。従来多く行われてきた、会陰動脈穿通枝皮弁を第一選択としつつも、周囲の炎症範囲および皮膚欠損の形状により、浅腸骨回旋動脈穿通枝及び大腿深動脈穿通枝も選択肢として柔軟に対応する必要があると思われた。

P-85) 子宮頸癌の腓腹筋転移の 1 例

会津中央病院形成外科 児玉詠美・三羽英之・村上太志
付属病院形成外科・小野真平・小川 令
再建外科・美容外科

目的: 子宮頸癌の遠隔転移は肺、脳、傍大動脈リンパ節、骨などが多く、骨格筋への転移は稀なものとされる。われわれは、子宮頸癌の左腓腹筋転移の 1 例を経験したため、文献的考察を含めて報告する。

症例: 症例は 42 歳女性で、子宮頸癌 IV 期に対して化学放射線療法を施行されていた。5 カ月前の造影 CT で左腸腰筋内への転移を認め、1 週間前より左下腿後面に腫瘍を触知したため形成外科に紹介となった。腫瘍は直径 2 cm の弾性軟で、境界明瞭、周囲との可動性が一部不良な無痛性腫瘍であった。単純 CT で腓腹筋内に高吸収領域に一部低吸収領域を示す周囲との境界が比較的明瞭な腫瘍性病変を認めたため、子宮頸癌の転移を疑った。病変部は比較的浅層に限局していたため、全摘生検の方針となった。術中、腓腹筋の筋膜下に充実性腫瘍を認め、病理組織診断では子宮頸癌の転移であった。その後、転移性脳腫瘍を疑う病変

も指摘され、追加切除は施行せず、緩和治療を継続している。

考察：子宮頸癌の骨格筋転移は稀であり、確立された治療法は定まっていない。われわれが渉猟しえた限りでは、腸腰筋、心筋、上肢の報告はあるものの、下腿への転移の報告はない。筋転移をきたしにくい原因として、癌細胞の組織通過性、筋組織の血流、pHなどが考えられている。子宮頸癌の骨格筋転移は稀であるが、形成外科に紹介受診をする可能性がある。転移性病変の可能性を十分視野に入れた診断、治療を行う必要があると考えた。

P-86) 行徳総合病院におけるGID診療の立ち上げについての課題と展望

行徳総合病院形成外科 櫻井 透・中村加奈恵
付属病院形成外科・再建外科・美容外科 小川 令

はじめに：GID（性同一性障害）の認知度は上昇傾向ではあるが、手術などの身体的治療を提供できる施設の増加はほとんどない。GIDに診療には興味はありつつも、開始しづらい現状があるからと推察する。当院ではR2年1月よりGIDに対する手術治療開始の承認を得ることができた。GID治療の理解・普及につながることを期待し当院における開始までの経過や生じた諸問題について報告する。

方法：岡山大学にてGID治療について研修後、当院に入職。入職前よりGID治療開始についての要望を執行部に伝えていたが承認されなかった。GID治療に関心があった婦人科医師と連名にて嘆願書を提出。その後、病院執行部や各部署への説明会を複数回行い、さらに全職員への説明会を兼ねた当事者による講演を経て、倫理委員会で承認されれば治療開始ができることとなった。

結果：R2年1月に承認を得て、7月に婦人科にて腹腔鏡下子宮卵巣摘出術、当科では8月に乳房切除術を施行した。

考察：医療従事者においても正当な医療・手術であるという認知は低く、理解を得るまで時間を要した。当院では婦人科医師の協力が得られ、かねてよりGID判定会議を行っていた浦安ジェンダークリニックが近郊にあったことも幸いした。GID治療のシステムや特殊性を理解していることはもちろん重要ではあるが、協力を得られる医師やジェンダークリニックなどサポートとなる存在が重要である。

P-87) 妊娠は本態性血小板増多症の血小板数を一過性に正常化させる

内科学（血液内科学） 本間俊佑・脇田知志・由井俊輔
猪口孝一・山口博樹

目的：本態性血小板増多症（ET: Essential thrombocythemia）合併妊娠では血栓症のリスクが高い。このため、抗血栓療法としてアスピリン、低用量ヘパリンなどが用いられるほかに、血小板数が100万/ μ L以上の症例や血栓症リスクが高い症例では細胞減量療法としてイン

ターフェロン（IFN） α が用いられる。一方で、ET合併妊娠において、妊娠経過中に血小板数が自然減少した報告が散見される。本研究では、ET合併妊娠における妊娠中の血小板数の推移を調査した。

方法：当院にて2011年～2021年の期間に分娩を行ったET合併妊娠10例について後方視的に調査を行った。

結果：妊娠前の血小板数の平均値は $84.5 \times 10^5 / \mu$ L ($44.3 \sim 150.7 \times 10^5 / \mu$ L)であった。International Prognostic Score for Thrombosis in ETでは4症例がvery low risk、他の6症例はlow riskであった。妊娠前の治療はアスピリン単剤が6例、ruxolitinib 1例（ETからの二次性線維症）、anagrelide 1例、2例は無治療であった。Ruxolitinibおよびanagrelideは妊娠診断時に中止した。IFN α は全症例で使用されなかった。全症例で血小板数は妊娠経過とともに減少し、分娩時までには $60 \times 10^5 / \mu$ L以下となった。分娩時の血小板数平均値は $43.6 \times 10^5 / \mu$ L ($25.1 \sim 53.4 \times 10^5 / \mu$ L)であった。全ての分娩は自然経膈分娩であった。分娩後の血小板数の平均値は $79.9 \times 10^5 / \mu$ L ($52.3 \sim 169.4 \times 10^5 / \mu$ L)であった。

考察：ET合併妊娠の全例で細胞減量療法を要せずに、血小板数は減少した。ET合併妊娠症例での適切な血小板数の目標値やIFN- α による細胞減量療法の適応は定まっていない。ET合併妊娠における妊娠管理の確立にはさらなる症例数の蓄積が必要と考えられた。

P-88) 術前内分泌療法後の術後補助化学療法決定に影響する因子の検討

付属病院乳腺科 田村美樹・小林光希・関谷健太
八木美緒・佐野恵美・范姜明志
栗田智子・武井寛幸
二宮病院乳腺外科 二宮 淳
東京共済病院乳腺科 浅川英輝
病理学（統御機構・腫瘍学） 坂谷貴司・大橋隆治

目的：術前内分泌療法施行症例において術後補助化学療法の適応決定に影響する因子を後方視的に検討した。

対象・方法：2013年4月～2020年9月に術前内分泌療法後に手術が施行された浸潤性乳癌55症例を対照とし、臨床病理学的因子と術後補助化学療法の施行の有無との関連性を検討した。

結果：初診時のT分類はT1b: 1例、T1c: 18例、T2: 34例、T4b: 2例、N分類はN0: 54例、N1: 1例。術前内分泌療法レジメンはLHRHアゴニスト（LHRHa）+タモキシフェン（Tam）: 19例、Tam: 15例、アロマターゼ阻害薬（AI）: 21例。治療期間は中央値205（34～3,986）日。治療効果はcPR-cSD: 51例、cPD: 4例。手術術式は乳房部分切除術: 36例、乳房全切除術: 19例、センチネルリンパ節生検単独: 45例、腋窩郭清: 10例。手術時年齢は平均59（26～83）歳。組織型は浸潤性乳管癌: 46例、浸潤性小葉癌: 4例、粘液癌: 4例、非浸潤性乳管癌: 1例。pN分類はpN0: 39例、pN1mi: 5例、pN1-3: 11例。脈管侵襲は陽性: 23例、陰性: 32例。Ki67標識率は1～5%: 32例、6～15%: 14例、16～30%: 7例、31～50%: 2例。PEPIス

コア（腫瘍径，リンパ節転移，ER，Ki67 標識率から計算されるスコア）は 0：13 例，1～3：25 例，4～：17 例。術後補助化学療法は 14 例に施行。化学療法施行と有意な関連性を示した因子はリンパ節転移，脈管侵襲，Ki67 標識率，PEPI スコアであった。

結語：術後補助化学療法の適応決定に影響した 4 つの因子は予後予測因子として既知の因子であった。

P-89) 遺伝性乳癌卵巣癌症候群で予防的乳房全切除術を施行した 2 症例

付属病院乳癌科 小林光希・田村美樹・関谷健太
八木美緒・佐野恵美・范姜明志
栗田智子・武井寛幸
付属病院形成外科・青木宏信・梅澤裕己・小川 令
再建外科・美容外科
病理学（統御機構・腫瘍学） 坂谷貴司・大橋隆治

目的：遺伝性乳癌卵巣癌症候群（Hereditary Breast and Ovarian Cancer, HBOC）に対して予防的乳房全切除術（Risk reducing mastectomy, RRM）が施行された 2 症例の検討を行った。

症例 1：RRM 施行時 38 歳。初診時（RRM 施行約 3 年前），右乳癌，T4bN2M0，病期 IIIB，Luminal B（HER2 陰性）の診断。術前化学療法（FEC），右乳房全切除術＋腋窩リンパ節郭清術，術後化学療法（タキサン），胸壁および鎖骨上照射，その後，GnRH アゴニスト＋タモキシフェンの投与を継続中。左 RRM（皮膚温存乳房全切除術）＋1 次 1 期的乳房再建術（広背筋皮弁）を施行。摘出乳房の病理診断にて浸潤径 2 mm（非浸潤成分を含め 10 mm 長径）の潜伏癌（Luminal A タイプ）が同定。

症例 2：RRM 施行時 30 歳。初診時（RRM 施行約 2 年前），左乳癌，T2N0M0，病期 IIA，Triple negative の診断。GnRH アゴニスト，術前化学療法（パクリタキセル），左乳房全切除術＋センチネルリンパ節生検，術後化学療法（パクリタキセル）中，局所再発にて腫瘍切除術，術後化学療法（EC），胸壁照射，左エキスパンダー挿入術，その後，右 RRM（皮膚温存乳房全切除術）＋インプラント挿入および左エキスパンダー除去＋インプラント挿入術を施行。摘出乳房の病理診断では乳管過形成が同定。RRM 後，GnRH アゴニストを中止，月経は再開。2 症例とも HBOC のサーベイランス指針に基づいて，婦人科にてもフォローアップ中。初診時から 6 年（症例 1）および 5 年（症例 2）経過，無再発生存中。

考察：2020 年 4 月から RRM が保険承認され，今後，件数の増加が予想される。個々の症例に最適な手術方法の選択が必要とされる。

P-90) 熱中症患者における L-FABP 値と予後の検討

医学部第 3 学年 川本満陽・伊勢直輝・高務虎之介
渡邊颯人
救急医学 横堀将司・阪本太吾

背景：L-FABP は尿細管の虚血によって生じるタンパクであり，腎障害のバイオマーカーの一つである。現在，L-FABP は検査キットを用いて尿から簡易測定が可能となっている。

目的：尿中 L-FABP 値と熱中症患者の予後の関連を検討すること。

対象：2019 年 6 月 1 日～2020 年 12 月 31 日に国内 12 施設に搬送された中等症から重症の熱中症患者（16 歳以上）74 名（J-Heat-Study データベース）のデータを用いた。

方法：退院時の転帰（予後）を modified Ranking Scale（mRS）を用いて，予後良好群（mRS：0～2）37 名と予後不良群（mRS：3～5）37 名の 2 群に分け，来院時尿中 L-FABP と年齢，BUN 値，Cre 値，熱中症のタイプ（労作性/非労作性），性別について Mann-Whitney の U 検定および，カイ二乗検定を行った。また，L-FABP，BUN，Cre については ROC 解析も行った。

結果：L-FABP 値（予後良好群：25.7 $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cre}$ ，予後不良群：117.5 $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cre}$ ； $p=0.045$ ），年齢（73 歳，80 歳： $p=0.007$ ），BUN 値（17.5 mg/dL ，28.3 mg/dL ； $p=0.027$ ），Cre 値（1.13 mg/dL ，1.64 mg/dL ； $p=0.047$ ）とそれぞれ有意差が認められた（数値は中央値）。性別や熱中症の種類では有意差はなかった。AUC は L-FABP で 0.64，BUN で 0.65，Cre で 0.63 であった。

考察：予後（mRS）における L-FABP 値には有意差があり，予後予測に来院時の L-FABP 値を用いることは有用であるといえる。同じ腎機能の指標である BUN 値，Cre 値にも有意差があり，AUC も L-FABP と遜色がなかったが，病院でなくとも簡便に測定できる L-FABP は，より利便性の高い熱中症の予後予測バイオマーカーであるといえる。

まとめ：L-FABP は，熱中症患者の病初期からの適切な転帰予測に有用である。

P-91) 暑熱環境での運動時の自覚的運動強度と体温，呼吸数の関連

医学部第 3 学年 伊勢直輝・川本満陽・高務虎之介
渡邊颯人
救急医学 横堀将司・阪本太吾

背景：熱中症の自覚症状を客観的に評価する事は難しい。

目的：労作性熱中症の的確なリスク把握のために自覚的運動強度と呼吸数および体温の相関を調べる。

対象と方法：健康成人ボランティア 6 名（平均年齢 19.8 歳）において WBGT = 25℃（室温 26℃，湿度 80%）の暑熱環境で 3 段階（安静立位，運動負荷 20%，運動負荷 70%）の運動を 20 分間ずつ負荷し，脈拍，血圧，酸素飽和度，呼吸数，深部体温，自覚的運動強度（Borge スケール）を測

定した。運動負荷はKarvonen法「目標HR=(220-年齢-安静時HR)×運動強度+安静時HR」を用いて算出したものを100%として定めた。各パラメータの直線回帰から決定係数(R^2)を算出し関連を検討した。

結果:被験者の背景因子に差異は見られなかった(中央値:身長172.0 cm, 体重65.6 kg, 体脂肪率17.5%でいずれも四分位範囲内)。呼吸数と自覚的運動強度および、深部体温と自覚的運動強度は有意な相関が得られた。 $(R^2>0.487$ および $R^2>0.509)$

考察:自覚的運動強度と呼吸数または体温に相関があったことから、労作性熱中症患者では自覚症状から呼吸数や体温を推定できると思われた。屋外の熱中症発生現場など、直腸温を測定する事が難しい状況下にあっても、自覚的運動強度を用いる事で深部体温や呼吸数を推定でき、熱中症のリスクを低減できると思われた。

P-92) 血糖値による熱中症の重症度および転帰の推定

医学部第3学年 高務虎之介・伊勢直輝・川本満陽
渡邊 颯人
救急医学 横堀 将司・阪本太吾

背景:熱中症患者の重症度評価は多くの客観的データが必要とし、主観的な項目が多いため判断が難しい。

目的:来院時血糖と熱中症患者の重症度および転帰の関連を調べることを目的とした。

対象:2019年6月1日~2020年12月31日における、国内12施設で収集された熱中症患者のデータ(J-heat study)のうち(16歳以上)糖尿病患者を除く34人のデータを用いた。

方法:熱中症患者の来院時Glasgow Coma Scale (GCS)、来院時SOFA score、来院時APACHE II score、退院時Cerebral Performance Categories (CPC)、退院時modified Ranking Scale (mRS)と来院時血糖値を比較した。比較には直線回帰を用い、決定係数(R^2)を求めた。

結果:労作性熱中症12人(平均年齢71歳、血糖値の中央値167 mg/dL)、非労作性熱中症22人(平均年齢72歳、血糖値の中央値156 mg/dL)であった。労作性熱中症において各測定値と来院時血糖値の相関(R^2 の最大値0.445)が見られ、とくにSOFA scoreで強い相関が見られた。一方、非労作性熱中症において有意な相関はなかった(R^2 の最大値0.082)。

考察:労作性熱中症において血糖値の測定は重症度の推定に有効である一方、予後の推定は難しいとわかった。労作性と非労作性における相関性の差異は、暑熱下の運動による血糖上昇が関与しているためと思われた。血糖値の測定は低コストで病院前から簡便かつ迅速に行うことが出来る利点があり、特に労作性熱中症患者において血糖測定が重症度判断を支援しようとする。

まとめ:血糖値の測定は簡便であり、労作性熱中症患者の重症度の推定に有効な手段となり得る。

P-93) HMGB-1値による熱中症患者の重症度と予後の検討

医学部第3学年 渡邊 颯人・伊勢直輝・川本満陽
高務虎之介
救急医学 横堀 将司・阪本太吾

背景:HMGB-1は核内に存在する非ヒストン性クロマチン結合タンパクであり、炎症や細胞死に伴い核内から細胞外に放出され、炎症の促進に関わるとされるが、熱中症患者においてHMGB-1がバイオマーカーとなるかは未解明である。

目的:熱中症患者におけるHMGB-1値と重症度、予後の関連を検討する。

対象:2019年6月1日~2020年12月31日に、国内12施設から救急搬送された熱中症患者79名のデータ(J-HEAT Study)を用いた。

方法:熱中症患者の退院時Cerebral Performance Category (CPC)、退院時modified Rankin Scale (mRS)、SOFA score、APACHE II scoreと来院時HMGB-1値を比較した。比較には直線回帰を用い、相関係数を計算した。また、CPC、mRSに関しては予後良好群(CPC:1~2, mRS:0~2)と予後不良群(CPC:3~, mRS:3~)に分類してt検定も行い、 $p<0.05$ を有意差ありとした。

結果:熱中症患者におけるHMGB-1値と各測定値の相関係数は、退院時CPC0.52、退院時mRS 0.39、SOFA score 0.32、APACHE II score 0.44(全てに対して相関あり)であった。退院時CPCに関して、予後良好群42名と不良群23名の比較では二群間に有意差が見られた(平均値7.79 ng/mL VS. 15.7 ng/mL, $p=0.01$)。退院時mRSに関しても同様であった。

考察:来院時HMGB-1は熱中症患者の重症度や予後に関連性があり、その値から熱中症患者の重症度と予後を評価するバイオマーカーとなる可能性がある。これは、HMGB-1が炎症や細胞死に伴い放出されるdamage-associated molecular patterns (DAMPs)であり、炎症の増加による重度熱中症の多臓器不全や中枢神経障害の度合いを反映するためと考えられる。

P-94) 重症頭部外傷に伴う凝固線溶系障害—線溶遮断に関する検討—

付属病院高度救命救急センター救急医学 橋場奈月・中江竜太・松本佳之
五十嵐豊・恩田秀賢・布施 明
横堀将司

背景:重症頭部外傷患者では受傷直後より消費性凝固障害と二次性線溶亢進が生じ、出血傾向が強くなるが、その後の線溶遮断に関しては詳細な検討はされていない。本研究ではバイオマーカーを用いて線溶亢進と線溶遮断の病態を把握することを目的とした。

対象:受傷から1時間以内に搬送されたAIS 3以上の重症頭部外傷患者。

方法：病着時、受傷3, 6, 12時間後に、線溶系マーカーD-dimerと抗線溶系マーカーPAI-1を測定し、経時的变化を調べた。

結果：60例が対象となった。D-dimerは病着時には96.6%の症例で異常高値で (median 28.6, IQR 10.3~61.1), 受傷3時間後にピークがあり (median 41, IQR 21.9~133.7), その後減少した。一方PAI-1は病着時に異常高値の症例は14.8%にすぎないが (median 21.5, IQR 12.8~31.8), 経時的に上昇し、受傷6時間後にピークとなり (median 42.0, IQR 15.5~109.0), その後減少した。

結語：線溶亢進は受傷3時間後にピークがあり、それ以降は線溶遮断にシフトすることが明らかとなった。現在頭部外傷に対しては受傷8時間後までの抗線溶薬トラネキサム酸の投与が推奨されているが、長時間にわたる投与の必要性は低いと考えられる。

P-95) 肩甲骨関節窩前縁骨折に対するDAFF法を用いた関節鏡下骨接合術の治療成績

付属病院整形外科 中村英資・飯澤典茂・白尾宏明
米田 稔・眞島任史

はじめに：肩甲骨関節窩前縁骨折に対してDAFF法を用いた関節鏡視下骨接合術の臨床成績と、術後CT画像による矯正損失の有無や程度、骨癒合状況などの評価を行ったので報告する。

対象と方法：2017年4月から2020年11月までに肩甲骨関節窩前縁骨折に対してDAFF法を用いた関節鏡下骨接合術を行い、術後6カ月以上経過した10例10肩を対象とした。男性5例5肩、女性5例5肩、手術時平均年齢は68歳 (47~83歳)、平均経過観察期間は11.6カ月だった。臨床成績はJOAスコアと関節可動域患健差を、また術直後と最終時のCT像で骨片の頭側と尾側のStep off, gapの変化を調査し、最終時の骨癒合状況を評価した。

結果：JOAスコアは平均91.6点 (82~97点) で術後脱臼例や合併症はなかった。術後の関節可動域患健差の平均は挙上が5.0度 (0~15度)、外旋10度 (0~30度) だった。CT像での関節窩Step offは、頭側が術直後平均1.2 mm (0.0~3.6 mm) から最終時平均1.6 mm, (0.5~3.1 mm)、尾側がそれぞれ平均0.7 mm (0.0~2.8 mm) から平均0.9 mm (0.0~3.7 mm) で差はなかった。Gapは頭側が平均1.0 mm (0.0 mm~4.0 mm) から平均0.5 mm (0.0 mm~2.7 mm) へ有意に減少していた。尾側が平均0.8 mm (0.0~3.7 mm) から平均0.8 mm (0.0~4.8 mm) で差はなかった。骨癒合は全例で得られていた。

考察：術後良好な臨床成績とともに関節面整復と骨癒合が得られていたが、骨片の尾側と比べ頭側で矯正損失が生じやすかった。しかし、gapは縮小しており、gapが縮小するように骨片の位置が変化した可能性がある。1 mm以上の矯正損失は粉碎例、高齢女性で生じていた。

P-96) Gustilo IIIBの下腿開放骨折に対し遊離広背筋皮弁で再建を行った1例

付属病院形成外科・井上真梨子・鶴ヶ谷祐太・小野真平
再建外科・美容外科 江浦 重義・小川 令

目的：Gustilo IIIBは軟部組織の欠損が広範囲であり、骨折治療と並行して、遊離皮弁による皮膚軟部組織再建が必要となることが多い。Zone of injuryの同定、適切なデブリードマン、高度なマイクロサージャリーの技術が必要である。今回われわれは、Gustilo IIIBの下腿開放骨折に対して早期の遊離広背筋皮弁と分層植皮により良好な結果を得たため報告する。

症例：症例は51歳男性で、バイク事故で当院救命救急センターに搬送となった。Gustilo IIIBの右脛腓骨開放骨折を認め、同日整形外科でデブリードマン・創外固定・NPWTによる被覆が施行された。第3病日の2nd lookで、血流の評価とZone of injuryの評価を施行した。前脛骨動脈と腓骨動脈は血流良好であり、後脛骨は下腿中央部分で血流が途絶していた。レシipientの皮膚軟部組織欠損は広範囲であり死腔を認めたため、第8病日に広背筋皮弁と分層植皮による再建手術を施行した。第29病日にアキレス腱部に残存する壊死組織をデブリードマンした。将来的に、脛骨の骨欠損部に充填したセメントブロックを除去し、腸骨移植の予定である。杖歩行での社会復帰が望めると考えられる。

考察：Gustilo IIIBの下腿開放骨折で良好な結果を得るためには、創部の評価に加えて、手術時期の検討や血流・Zone of injuryの評価を正確に行うことが大切であると考えられた。

P-97) 通勤により発症した急性両側下腿前区画症候群の1例

会津中央病院形成外科 村上太志
武蔵小杉病院形成外科 有馬樹里・久保村憲・桑原大彰
赤石諭史
付属病院形成外科・小川 令
再建外科・美容外科

目的：前区画症候群は外傷契機で生じるものが多いが、まれに運動誘発性のものもある。今回われわれは長時間通勤により急性発症したと考えられる両側下腿前区画症候群の症例を経験したため文献的考察を加えて報告する。

症例：53歳男性。10年前から安静で改善する両下肢痛を認めたが、転勤し長時間通勤となった2週間前から疼痛が増悪したため当院受診した。来院時、両下腿腫脹と疼痛、下垂足を認め、造影CTで両下腿前区画を中心に造影不良域がみられたため、同疾患を疑い緊急で減張切開術を施行したものの、大部分の筋体が壊死したため後日デブリードマンを行った。その後縫縮手術と、分層植皮術を行い入院後18日で退院となった。退院後は短肢装具を用いて歩行可能までに回復した。

考察：急性前区画症候群の年間発生率は、10万人中3.1人であり、そのうち40%は脛骨骨幹部骨折に続発するとい

う報告がある。その他の要因としては血管損傷、ギプス、熱傷、挫減損傷など外傷が多いが、まれにアスリートなど下肢への過剰な負荷が惹起することも報告されている。標準治療は筋膜切開術による外科的減圧だが、しばしば手術の決定が遅れる。本症例では、特筆すべき既往歴や外傷もないことから、通勤時の長時間歩行による慢性の刺激が同疾患誘発の因子であると考えられた。また、診断後直ちに外科的加療を行ったことで良好な術後経過が得られたと考えられた。

P-98) 局所麻酔手術とターニケットを併用した上肢手術の治療アウトカム

付属病院形成外科・**中曾草馬・小野真平・西條優作**
 再建外科・美容外科 **若井英恵・小川 令**

背景と目的：上肢手術では、ターニケット駆血下で拡大鏡や顕微鏡を使用した無損傷手技が推奨されている。腕神経叢ブロックの進歩により、上肢手術の多くは日帰り手術が可能となった。しかし腕神経叢ブロックには、局所麻酔薬中毒に代表される合併症のリスクがあり、また麻酔手技に技術と時間を要する。局所麻酔とターニケットを併用した上肢手術の治療アウトカムを報告する。

方法：2018年4月～2020年10月に局所麻酔とターニケットを併用した上肢手術症例を対象とした。局所麻酔はロピバカインを使用し、駆血圧は250 mmHgとした。ターニケットペインが出現する前に手術の主要部分を終了し、駆血を解除してから閉創をおこなった。調査項目は、年齢、術式、病変部位、駆血時間、手術時間、ターニケットペインの有無、出血量、合併症の有無とした。

結果：症例は94例、平均年齢は64.6歳であった。術式は腫瘍摘出術、瘢痕形成術、腱鞘切開術、手根管開放術など多岐にわたった。病変部位は、指40、手35、前腕15、肘4例であった。駆血時間は平均11分、手術時間は平均23分、ターニケットペインは8例、出血量は平均8 ccであった。本法が原因と考えられる周術期合併症は認めなかった。

考察：本法は適応の制限はあるが、ターニケットの利点を生かし、伝達麻酔の合併症や侵襲を最小限にすることが可能である。また、手術時間の短縮、出血量や合併症の減少、術後浮腫や疼痛の軽減に寄与することが示唆された。

P-99) 頸部熱傷後瘢痕拘縮に対して拡大局所皮弁を使用し生着した1例

付属病院形成外科・**近藤 曉・落 智博・泉 日輝**
 再建外科・美容外科 **土肥輝之・小川 令**

目的：頸部瘢痕拘縮再建は機能的・整容的バランスが重視され、ドナーの犠牲を含め術式の選択に苦慮する場合が多い。今回穿通枝を利用できなかったものの、全生着した拡大局所皮弁を経験したため、文献的考察を含めて報告する。

症例：67歳男性。3年前に苛性ソーダと硫酸液の混合液を浴びて化学熱傷を生じ、保存的加療後に瘢痕拘縮を生じたため当科受診となった。受診時、拘縮は頸部・下顎部から側方は側頸部まで、下方は喉頭隆起部にまで及んでいた。手術は頸部の瘢痕を全切除し、左前胸部より19 cm×6 cm大の皮膚茎皮弁を挙上した。第二肋間穿通枝を皮弁末梢に付加する予定であったが穿通枝が確認できず、穿通枝を付加せずに皮弁を挙上した。皮弁は全生着し術後瘢痕は解除され経過良好である。

考察：前頸部の瘢痕拘縮に対する術式は様々あるが、皮膚茎皮弁は整容性だけでなく、効率良く張力を解除することができるため、皮弁周囲の肥厚性瘢痕・瘢痕拘縮の予防が期待できる有用な手技であると考ええる。しかし、薄い皮弁では皮弁の生着に個人差があり、生理的条件にも左右されやすい。また皮弁末梢のうっ血、虚血をきたすことがあるため、スーパーチャージを行う場合がある。本症例ではスーパーチャージを行う目的でデザインされたが、血管が予想外に見つからず利用できなかった。しかし、皮弁茎部を必要以上に剝離せず、丁寧な皮弁移動で、全生着させることができ、良好な結果を得ることができた。

P-100) 意識消失中にIHクッキングヒーターにより受傷した顔面III度熱傷の1例

千葉北総病院形成外科 **三山 彩・石井暢明・秋元正宇**
 付属病院形成外科・**小川 令**
 再建外科・美容外科

目的：ガスコンロ使用時には火災や着衣着火による熱傷の危険性がある。それに比して火災が発生しないIHクッキングヒーターは比較的安全性が高いといえる。今回、突然の意識消失によりIHクッキングヒーター使用時に受傷した顔面III度熱傷の1例を経験したため報告する。

症例：78歳女性。IHクッキングヒーターを使用して野菜炒めを調理中に意識消失し、鼻部、右顔面、頸部、左手関節の熱傷を受傷した。特に顔面の分画化が進むまで経過観察したが、鼻部、右顔面、頸部はIII度熱傷、左手関節は深達性II度熱傷の診断となり、受傷後13日目に外科的介入をおこなった。デブリードマンを施行し、鼻部は一期的に正中前額弁で再建、右顔面は全層植皮をおこなった。右顔面の植皮生着が不良であったため、受傷後27日目に再度全層植皮術を施行、受傷後62日目には右下眼瞼外反に対し全層植皮術、右口角瘢痕拘縮に対して粘膜前進弁、頸部瘢痕拘縮に対して皮下茎プロペラ皮弁を施行した。

考察：近年IHクッキングヒーターの普及が進んでいる。IHクッキングヒーターは鉄板が接触している際に電磁誘導加熱により熱が発生し鍋が温まるが、料理後は鍋をプレートから外した際でも鍋自体は熱く、また鍋からプレートへの熱伝導によりプレートが熱されている状態である。比較的安全と考えられるIHクッキングヒーター使用時でも意識消失発生時にはIII度熱傷を来す場合があることが確認された。

P-101) 腰部交感神経節ブロックを行い治癒に至った糖尿病性足部熱傷の1例

武蔵小杉病院形成外科 庄司真美・桑原大彰・赤石諭史

付属病院形成外科・
再建外科・美容外科 小川 令

はじめに：糖尿病による末梢神経障害を伴う患者の足部熱傷は、知覚鈍麻のため容易に深達性になる。また細小血管症や易感染性により、難治性になりやすい。今回われわれは足部熱傷を受傷した糖尿病患者に対して腰部神経節ブロック (Lumbar sympathetic nerve block: 以下LSNB) を行い、上皮化に成功した症例を経験したため、若干の文献的考察とともに報告を行う。

症例：64歳男性。糖尿病の既往がある。右足底に低温熱傷を受傷し、受傷後1カ月半で受診し、保存的加療を行った。強い異常感覚の訴えがあり、初診後48日で麻酔科によるLSNBを行った。LSNB前の受傷後93日目の時点で創部の治癒傾向を認めていなかったが、LSNB後徐々に治癒傾向を認め、70日後に上皮化を認めた。

考察：LSNBは、下肢の血流改善・交感神経求心路が関与する痛みの緩和効果を目的に、臨床的に広く行われている。糖尿病による末梢神経障害にも用いられ、疼痛の改善やアロディニアの軽減が報告されている。本症例では異常感覚の緩和目的にLSNBを行ったが、ブロック後より創の良好な収縮を得た。LSNBによる血流改善や、痛みの悪循環を断ち十分な創処置が可能になったことが寄与したと考えられた。糖尿病を有する足の熱傷後難治性潰瘍に対して、LSNBは選択すべき治療の一つになりうる。

P-102) 意識消失発作を伴うヘアドライヤーによる右頸部III度熱傷の1例

千葉北総病院形成外科 清家紗耶佳・石井暢明・秋元正宇

付属病院形成外科・
再建外科・美容外科 小川 令

目的：今回われわれは意識消失の際にヘアドライヤー温風によって生じた、手術を要する右頸部熱傷症例を経験した。ヘアドライヤーなど一般家庭で使われる家電においても安全装置の搭載が必要と思われるため報告する。

症例：67歳女性。自宅でヘアドライヤー温風に暴露された状態で倒れているところを発見され、前医に救急搬送、外用治療が開始された。受傷5日目、手術加療目的に当院転院となり、受傷14日目、全身麻酔下にデブリードマンを行い、Superficial Cervical Artery Perforator Flap (以下SCAP flap) による右頸部再建術および右大腿部からの分層植皮術を施行した。術後、皮弁・植皮ともに生着良好であり術後14日目に退院となった。

考察：火災による熱傷は多く認められるが、ヘアドライヤーにより生じた熱傷の報告は少ない。温風ヒーターや温水洗浄便座の乾燥機能温風による熱傷も報告されているが、いずれの報告も保存的加療または植皮術を行って、渉猟しうる限り一期的に皮弁術を行った報告はなかった。本症例は日常的に使用するヘアドライヤーでも意識障害をき

たすことで長時間の温風曝露となりSCAP flapを要する重篤な熱傷となった1例であった。意識障害をきたす可能性のある患者、特に高齢者においては、一定時間又はある温度に達した時点での自動停止、ボタンを押下中のみ使用可能といったような安全装置の搭載が望まれる。

P-103) 予防的ヘパリン投与後に肺血栓塞栓症 (PE) を発症した両下腿熱傷の1例

付属病院形成外科・
再建外科・美容外科 大井 一輝・秋山 豪・初岡佑一
土佐眞美子・小川 令

目的：熱傷患者では静脈血栓塞栓症 (VTE) 発生リスクが上昇する。今回、予防的ヘパリン投与にも関わらずPEを発症した両下腿熱傷の一例を経験し、その予防法・対処法について文献的に考察したため報告する。

症例：70歳女性。両下腿のIII度熱傷の手術目的に当科転院となった。受傷後25日にデブリードマンおよび分層植皮術を施行した。術前4日から術後5日目まで未分画ヘパリンを投与した。術後8日目の血液検査でDダイマーが14.5 µg/mLと、入院時の9.1 µg/mLと比較して経時的な上昇を認めたため術後11日目に造影CTを施行したところPEの診断となり、アピキサバン内服で治療を開始した。治療経過は良好であり、術後23日に前医へ転院となった。

考察：予防的な未分画ヘパリン投与は熱傷患者におけるVTEの発生頻度を減少させたとの報告があるが、本邦のガイドライン上では予防投与についての記載はない。一方で、熱傷受傷後は血栓形成因子が揃いやすく、抗凝固療法を行ってもVTEの発生を完全に予防することは難しい。特に下腿熱傷では血栓形成時の自覚症状がマスクされ、早期診断が困難な場合も多い。本症例では経時的なDダイマーの上昇からVTEの診断に至っており、Dダイマーの推移から早期診断・治療に至ることが重要であると思われた。また、未分画ヘパリンの投与によりPEが重症化しなかった可能性も示唆された。今後は受傷早期からの抗凝固療法開始や、適応症例の選定などの検討を重ねることが必要である。

P-104) 手指のフッ化水素酸化学熱傷に対して尺骨動脈からグルコン酸カルシウム動注を行なった1例

付属病院形成外科・
再建外科・美容外科 鶴ヶ谷祐太・小野真平・福満紅実
中澤 里紗・小川 令

背景：フッ化水素酸 (hydrofluoric acid; 以下FA) は皮膚に付着すると深達性の化学損傷を生じる。治療はグルコン酸カルシウム (calcium gluconate hydrate; 以下CG) 投与で、疼痛の緩和と組織破壊の抑制が可能である。重症例では大量のCaが必要なため局所投与効率の高い動注療法の有用性が報告されている。今回FAによる手指の化学損傷に対し、CG持続動注により疼痛を緩和でき、早期に上皮化した症例を報告する。

対象：症例は24歳男性、清掃作業中FAを7%含んだ薬

品で左手に化学損傷を受傷した。ステロイド含有軟膏で加療を行ったが疼痛の増悪と発赤範囲の拡大を認めた。CG局所注射では末梢循環障害が危惧され動注療法を選択し、尺骨動脈から8.5% CG (2 mL/hr: CGに換算して170 mg/hr)を投与した。また、左第中・環指爪甲を除去し排膿を認め、洗浄し2%カルチコール+キシロカインゼリーを塗布した。疼痛は改善したが左手の焼灼感を訴え流量を漸減した。投与は計24時間実施、終了後6時間まで観察し疼痛増悪はなく退院、以降外来で治療を行い2週間で上皮化した。

考察: 動注療法は血中Ca濃度の上昇を抑えつつ受傷部位に高濃度のCGを投与でき、疼痛の改善に有用だった。しかし適切な流量に関して十分な検討はなされておらず、手技、至適流量、循環管理の点で動注療法の適応に関し更なる検討が必要である。

P-105) 一般X線撮影の新しい画像処理法 Dynamic Visualization IIにより骨転移の診断精度は向上するか。

医学部第3学年 稲福功大
付属病院整形外科・リウマチ外科 北川泰之・斎藤大暉・中村英資
毛利悠汰・山口雄士・渥美敬介
片野裕貴・富田直彦・三浦一馬
眞島任史
付属病院放射線科 鈴木智之・有賀大樹
千葉北総病院放射線センター 松本 剛

目的: 骨転移の早期診断は困難なことが多い。一般X線撮影の新しい画像処理法であるDynamic Visualization II (以下DV) が株式会社富士フイルムによって開発された。今回、骨転移の単純X線診断におけるDVの有用性について検討した。

対象および方法: 対象は最近3年間に整形外科を受診した有症性骨盤骨転移患者30例とした。患者の初診時単純X線のデータから、DVプリセット1: 従来フィルムパラメーターを読み替えた画像、2: 1に対しエッジ強調の程度は変えDR圧縮で全体可視化した画像、3: 2に対し低周波強調を強めにしてメリハリを上げた画像、4: 全体の濃度をフラットにしエッジ強調で組織コントラストを上げた画像の4つを作成し、計120セットをランダムに読影した。読影者は整形外科医6人、読影時間は1セット30秒とした。読影評価は骨転移を強く疑う順に1~5とした。同時に骨転移の部位を図示し、部位が誤っている場合は選択肢5と同様の評価とした。

結果: プリセット別の診断率は高い順に3, 4, 2, 1であり、有意差を認めた。

考察: プリセット3~4は従来の撮影法を模したプリセット1よりも診断率が高かったことから、DVが骨転移の診断に有用であることが示唆された。

P-106) 3Dプリンタによる新しい眼窩底骨折治療法の考案 (3D printed template 法)

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

目的: 眼窩底骨折手術において、整復後の陥凹部分に吸収性プレートを用いて整復位の保持を行う事が多い。しかし、「湾曲作成の困難さ」「作成時間」「不正確なプレートによる神経圧迫」などの問題点がある。この問題を解決するためわれわれは、術前3DCT画像上に仮想のプレートを成形し、それを3Dプリンティングしたものを吸収性プレートのテンプレートとして使用する方法 (3D printed template 法) を考案したため、その有用性を文献的考察と共に報告する。

対象および方法: 対象は急性眼窩底骨折2例と陳旧性眼窩底骨折1例。3DCTデータをSTL形式にて出力し、blender上にてテンプレートを作成した。作成したテンプレートを3Dプリンタにて出力し、滅菌を行い術野にて使用した。このテンプレート上にスーパーフィクソープ (帝都メディカルテクノロジー社製) を置いて成形し、骨折部に挿入・固定した。

結果: 従来、吸収性プレート工作時間には数十分を要するが、全ての手術において数分程度に短縮された。また、術後CTにて良好な整復位が得られていることが確認され、合併症は起こらなかった。

考察: 眼窩底骨折において、3Dプリンタによる顔面骨出力を行い、チタン製等の非吸収性プレート作成の報告は散見される。しかし、より一般的に行われている吸収性プレート手術に対する方法はない。今回われわれが行ったテンプレート作成は全く新しいアプローチであり、手術の結果を改善することが示唆された。

P-107) 3D-CT angiography をもちいた浅・深掌動脈弓の臨床解剖学的検討

行徳総合病院形成外科 山岡秀司
付属病院形成外科・ 小野真平・張 萌雄
再建外科・美容外科 Nguyen Doan Tien Lynh・小川 令

目的: 浅掌動脈弓 (superficial palmar arch: 以下SPA) と深掌動脈弓 (deep palmar arch: 以下DPA) は手の主要な血液供給源である。これらは解剖学的変異に富み、過去に死体解剖をもちいた解剖学的研究が散見される。しかし、生体のデータをもちい、且つSPAとDPAの3次元的な交通パターンまで詳説した論文はない。橈側前腕皮弁や橈骨動脈浅掌枝皮弁を挙上後に、末梢の手指に血行障害が生じうのような解剖学的変異が存在するのか検討をした。

対象と方法: 2012~2020年に当院でCT angiography撮影した手部59症例のDICOMデータを、3次元画像解析システムSYNAPSE VINCENT (Fujifilm Medical Co., Tokyo Japan) を用いて解析した。

SPAとDPAを動脈弓が途絶していないcomplete arch

型（以下，CA）と途絶する incomplete arch 型（以下，ICA）に分類した。SPA と DPA が ICA の場合，両者を連結する交通路の有無を検討した。さらに上記皮弁を挙上した際に，末梢の血流障害が生じるような解剖学的変異がないか検討した。

結果：SPA は CA 71%，ICA 29%，DPA は CA 81%，ICA 19% であった。SPA と DPA の CA と ICA の組み合わせは，SPA/DPA が CA/CA が最多で 59%，CA/ICA が 14%，ICA/CA が 22%，ICA/ICA が 5% であった。CA/ICA，ICA/CA は SPA と DPA との間に総掌側指動脈で複数の交通を認めたが，ICA/ICA の 3 例では SPA と DPA が総掌側指動脈の 1 点のみで接続していた。

考察：橈側前腕皮弁を挙上する場合，ICA/ICA 型では皮弁挙上後に橈骨動脈領域の血流が SPA との一点の接続のみで，安定した血流供給があるとは断定できないことが判明した。一方，SPBRA 皮弁は皮弁挙上後も末梢の血流障害が生じる可能性は低いことが判明した。

P-108) 放射線治療における確定的障害の病態解析

自治医科大学形成外科 朝日林太郎
付属病院形成外科・再建外科・美容外科 小川 令

がん切除後の放射線照射組織は，確定的放射線障害を持ち，外科的治療を困難にするため，病態の解明と治療法の確立が期待される。

今回われわれは，様々な線量の放射線照射による組織内幹細胞への影響を精査した。培養ヒト脂肪由来幹細胞（ASCs）に対して 0.5 Gy～20 Gy の放射線を照射して，その影響を分析した。ASCs は，2 Gy 程度までは線量依存的に放射線照射の影響を受けるものの，それ以上において線量増加による影響はなかった。

動物実験においては，マウス背部皮膚に対して，【①2 Gy × 20 日間照射，②10 Gy（隔週）× 4 回照射，③10 Gy（隔 4 週）× 4 回照射，④無処置】の計 4 群各 5 匹に関して，皮膚の経時的な変化を調査した。この結果，2 Gy × 20 日間照射群において，放射線照射後 6 カ月時点で，皮膚粘弾性，Hb 酸素飽和度，皮膚酸素分圧いずれにおいても無処置群と比して優位に低下（ $p < 0.05$ ）がみられた。また，組織学的解析においても，2 Gy × 20 日間照射群において皮膚の肥厚及び皮下組織の萎縮，免疫染色にて CD34 陽性細胞の減少が確認できた。組織採取部位の創治癒過程を記録したところ，無処置群において創治癒に平均 15 日要したのに対し，2 Gy × 20 日間照射群においては平均 30 日間を要した。

以上より，2 Gy 程度の低線量放射線は，組織幹細胞に影響を及ぼすには十分であり，これが放射線による確定的影響の本質であると考えられた。また，放射線障害は，今後再生医療の重要な対象疾患になることが示唆された。

P-109) PEEK 樹脂で作るティラーメイド手術器具

湘南鎌倉総合病院形成外科 土屋未央
武蔵小杉病院形成外科 桑原大彰・赤石論史
付属病院形成外科・再建外科・美容外科 柘植琢哉・小川 令

はじめに：昨今の 3D プリンティング技術の向上に伴い，医療分野でも安価かつ容易に個人に合わせた 3D モデルが作成可能になった。カスタマイズすることで術者の手に合わせたティラーメイドの手術器具作成も可能になった。しかし熱可塑性樹脂を用いた場合，滅菌ができず，強度の弱さから実臨床への応用は懐疑的であった。今回われわれは，医療材料として認可があり高強度・長寿命・耐薬品性・耐摩耗性のある PEEK 樹脂を使用して手術器具の作成を行い，その利点や問題点，将来性について考察する。

方法：CAD ソフトウェア（Fusion360，AUTODESK 社製）を用いて，メスホルダー等の手術器具の STL データを作成した。3D プリンタ（F430PEEK，CreatBot 社製）に入力してポリ乳酸フィラメントで印刷を行い，出力されたモデルの問題点を確認し改善した。最終的に作成されたモデルを PEEK 樹脂でプリントアウトした。

結果：プリントアウトされた手術器具は，薄い造形の部分においても十分な強度を有し，実用に耐えうる製品が作成された。

考察：3D プリンタを用いた手術器具作成の論文が近年散見されるが，いずれも強度・滅菌に問題があった。修正された器具は厚い構造となり，手になじむ薄い造形を作ることが困難であった。PEEK 樹脂はこのような問題点を解決するだけでなく，生体親和性が証明された安定した素材であるため，術者の手の大きさに合わせた「ティラーメイド手術器具」に近い将来実用的になる可能性があると考えられた。

P-110) 3D プリンタと体内留置フィラメントを用いた下顎骨折治療の未来

武蔵小杉病院形成外科 渡邊紅実・桑原大彰・赤石論史
付属病院形成外科・再建外科・美容外科 小川 令

目的：現行の下顎骨折観血的手術は，術中にチタン製プレートを目視で成形して骨折線を固定している。ただ，術野が限られており，骨折の全体像を俯瞰して正しい位置に整復できたかを確認できないため，手術の精度が十分に高いとは言えない。そこでわれわれは，術前にコンピュータ上でオーダーメイドのプレートを作成し 3D プリンティングすることで，3 次元的な整復，手術時間短縮を実現する 3D printed plate 法を考案した。本研究では，実臨床での施行に先立ち，3D モデルで有用性を検討した。

対象および方法：対象は下顎骨折症例 3 例である。DICOM データをもとに，コンピュータ上で骨折を整復した「整復像」と，骨片のミラーイメージである「ミラー像」を作成する。コンピュータ上で，2 つの像の捻れやズレを比較する。1 例では実際に骨片，テンプレートを PLA 樹脂

にて3Dプリンタ（CreatBot f340）で出力し、骨折整復を試みた。

結果：コンピュータ上で整復像とミラー像は大きなズレや捻れなく一致した。3Dプリントしたテンプレートで骨片を良好な位置で整復できた。

考察：3Dモデルで検討した3D printed plate法にて、3次元的な整復が可能だと分かった。オーダーメイドのプレートが実臨床で使用できれば、限られた術野、術者と助手の技量に関わらず、従来よりも短時間で精度の高い手術が可能になると期待される。今後は3D printed plate法の実臨床での使用に向けて、適応病変の拡大、素材や生体適合性、強度などについてさらなる研究を続けたい。

P-111) iPhoneを用いたカンタン顔スキャン

付属病院形成外科・再建外科・美容外科 豊原瑛理・小川 令
静岡県立こども病院形成外科 桑原広輔

目的：Bellus3D FaceApp (Bellus3D, Inc.) は3D顔スキャンができる無料アプリである。iPhone X以降には赤外線を用い被写体の深度を読み取ることのできるカメラが搭載されており、Bellus3D FaceAppを用いれば特別なスキャナー等を要さず簡便・安価に顔の表面3Dデータを取得、エクスポートできる。既に歯科治療のシミュレーション等に利用されており、われわれは形成外科領域での応用を試みている。

方法：(1) iPhone X以降又はiPad ProでBellus3D FaceAppを入手(2) アプリを起動しインカメラを被写体に向け、位置を合わせて顔を上下左右に振ってスキャン(3) OBJ又はSTL形式でエクスポート(約1ドル)(4) データを他の編集ソフトや3Dプリンタで利用し顔面の術前後の評価に応用

結果：データは全顔面で頂点数約30,000、ポリゴン数約60,000で、顔面の皮弁形成術後や瘢痕拘縮の症例において表面の凹凸が良好に表現された。

考察：Bellus3D FaceAppによる顔スキャンは簡便・安価で、顔面表面の3次元的な評価には十分な精度であった。欠点としては鼻孔やオトガイ、耳介、眼瞼等ではデータの精度が落ちること、カメラと被写体の位置調整を被写体自身が行うため小児等では適応が限られることがある。今後は主に顔面軟部組織の術前後の評価等に利用していきたいと考えている。

P-112) VR 機材による仮想手術訓練の試み

千葉北総病院形成外科 落 智博・秋元正宇
付属病院形成外科・再建外科・美容外科 小川 令

目的：VR (virtual reality) 技術は遡ること1930年代、飛行機訓練のために開発された技術が起源である。困難な状況への段階的な学術導入として利用されてきた歴史が実に90年以上前から存在する。今回、VR技術の本来の役割である「代替訓練」に着目し仮想手術訓練を導入する為の

現実的な手段を模索した為報告する。

方法：VR撮影：RICO theta シリーズ。

PC：インテル® corei7 10750H/GeForce® GTX1650/インテル®UHD グラフィックス。

ステッチング・動画編集はAdobe® Premiere Proを使用。

結果：VRの情報量に加え、動画編集による要点追加などが学習効果を高める可能性が示唆された。ネット環境を経由しない管理方法とした為システムコストは業者導入と比較して約1/10程度に抑えられた。また、撮影から教材作成へのマニュアルを作成することで、教育担当者が変更となっても、個々に教材動画を作成することが容易となった。

考察：新たな臨床学習および手術修練方法の一つとしての仮想手術訓練を考案した。リアルタイムおよびクラウドシステムベースでのVR共有では導入コストが問題となるが、オフラインでの撮影/編集によるVR教材動画作成は導入障壁も低くリスク管理も煩雑にならないメリットがある。段階的なVR技術導入の一環として、いずれの施設でも導入として検討対象となりうると思われる。

P-113) 赤色の評価方法と臨床応用についての未来

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

日本語で赤色を表す言葉は様々あり、「紅」、「朱」、「丹」など、日本人ならその色を用途によって使い分けるため、色の違いを認識している。可視できる色は三原色から構成され、全ての色は赤 (Red) 緑 (Green) 青 (Blue) の数値として分解することができ、実際にそれぞれの赤をRGBで表すと、鮮やかな赤 (R255 G0 B0)、朱 (R239 G69 B74)、紅 (R215 G0 B58)、真紅 (R182 G0 B51) となる。つまり、鮮やかな色を失うにつれてR値が低くなっていく事が分かる。

また、赤色の波長は610~780 nm (700 nm) であり、波長が長いほど鮮やかな赤を示し、波長が短いほど黄色に近い色になっていく。波長が長いほど水分子に光は吸収されてしまうため、同じ赤色が皮膚に存在した場合、鮮やかな赤は皮膚を透過しにくく、くすんだ赤ほど透過しやすい。したがって臨床において、表面に近い部分ほど鮮やかな赤色と認識される。この鮮やかさは、RGBにおいて彩度と示され、彩度が高いほど表面に近い疾患であると分かる。そのため疾患の深さを調べる際に、2次元的に写真撮影した臨床画像を分析することで計算式によって求めることが可能である。

今回われわれは、「赤分析の計算式」を新たに作成し、臨床で「赤」が問題となる疾患である血管腫やケロイドにおいて、疾患の状態解析・レーザー治療機器の設定についての応用方法を示す。また、それら疾患の画像解析や病理学的知見についての知見をまとめ、色が問題となる疾患治療の未来について論ずる。

P-114) エキシマレーザーとエキシマライトの光到達深度の差異, ならびに色素幹細胞への活性化に関わる作用の検討

皮膚粘膜病態学 井瀧善聖・尾崎紗恵子・佐伯秀久
船坂陽子

尋常性白斑は後天性にメラノサイトが減少ないし消失し、完全脱色素斑を形成する難治性の疾患である。治療の選択肢に光線治療があり、本邦ではエキシマライト（以下、E ライト）が多くの施設で使用されている。しかし、2019 年に認可治療器となったエキシマレーザー（以下、E レーザー）の方が治療効果が高いことが明らかにされつつある。今回われわれは、E レーザーと E ライトの光到達深度の差異と色素幹細胞の活性化に関わる作用を解明することを目的とした。雌雄の C57BL/6J マウスの背部に、E ライトおよび E レーザーを $1,000 \text{ mJ}/\text{cm}^2$ ずつ照射し、光到達深度の差異の検討として、15 分後、3 時間後、24 時間後に組織を採取し抗 CPD 抗体による免疫染色を行った。その後、深さを、表皮、毛包浅層、毛包深層の 3 つに分類し、陽性細胞数の割合（%）を算出した。また、色素幹細胞の活性化の解明の検討として、24 時間後に採取した組織で TRP2 と β -catenin の蛍光二重免疫染色を行い、TRP2 陽性細胞のうちの double positive の細胞数（%）を算出し比較した。結果、E レーザーは E ライトより有意に毛包深層に達しており、有意にメラノサイト系細胞が活性化されていることが示された。このことは E レーザーが有意に色素幹細胞を活性化している可能性を示唆しており、毛孔一致性に色素再生が生じる事実を裏付けるデータである。

P-115) ステロイド筋肉内注射により生じた脂肪萎縮による皮膚陥凹に対して脂肪注入移植術で良好な治療結果を得た 2 例

付属病院形成外科・若崎昭太・朝日林太郎・小川 令
再建外科・美容外科

はじめに：花粉症やアレルギー症状の治療としてステロイド筋肉内注射が使用されるが、しばしば注射部位の脂肪組織萎縮による皮膚陥凹を生じることがあり、整容的に問題となるものの有効な治療法の報告はない。今回われわれはステロイド筋肉内注射後の皮膚陥凹に対して、注入による自家遊離脂肪移植術を行い、軟部組織の増量効果により整容的に良好な改善を得られた症例 2 例を経験したため報告する。

症例：症例 1. 49 歳女性。症例 2. 30 歳女性。ともに他院でアレルギー症状の治療として、右上腕にステロイド筋肉内注射治療を受けた。数カ月かけて徐々に脂肪萎縮が進行し、注射部位に皮膚陥凹と色素脱失を認めた。症例 1, 2 ともに修正目的に脂肪注入移植術を行った。いずれも両側大腿部から脂肪を採取し、精製後、皮膚陥凹部位に脂肪注入を行った。症例 1 では 21.5 mL 、症例 2 では 25 mL の脂肪を注入した。

結果：症例 1, 2 ともに皮膚陥凹の改善だけでなく、色素

脱失も改善し、良好な整容の改善を得ることができた。

考察：脂肪注入移植術はステロイド筋肉内注射後の陥凹変形に対してだけでなく、色素脱失に対しても有効な治療法であることが示唆された。Nádia らもわれわれと同様の報告をしており、Rigotti らによれば、移植脂肪内に存在する脂肪幹細胞、間葉系幹細胞により組織の血流や治癒能が改善したためとされている。本症例においても、同様の結果が得られたと考えられる。

P-116) レーザー治療後も残存した 14 歳乳児血管腫の病理組織学的検査所見

千葉北総病院形成外科 亀谷美菜・杉本貴子・秋元正宇
付属病院形成外科・小川 令
再建外科・美容外科

目的：乳児血管腫は 10 歳頃までに自然消退することが一般的である。今回われわれは 13 歳時にダイレーザーを行うも残存し、手術で摘出した一例を経験したため手術時の所見や病理組織学的検査所見を踏まえて報告する。

対象および方法：14 歳女性、生後 10 日頃より前頭部に乳児血管腫が出現し、生後 1 カ月までに急速に増大、隆起した。10 歳を過ぎても残存したため 13 歳より前医にてダイレーザーを 3 回照射した。色調は改善したが 3 cm の腫瘤が残存したため当科を受診した。単純 MRI では皮膚から皮下組織に局限する不整形の腫瘤を認めた。手術は全身麻酔下に、毛細血管拡張を認める範囲を境界と考えマーキングした。腫瘍は帽状腱膜上で容易に剥離でき、腫瘍内の直径 2 mm の血管を結紮切離して摘出した。腫瘍を半割したところ、真皮から皮下にかけて毛細血管や管腔構造を形成する血管を多数認めた。病理組織学的検査所見では真皮深層から皮下組織にかけて拡張性の脈管を多数認めた。血管内皮細胞に異型性は認めず乳児血管腫、断端陰性の診断となった。

考察：通常、退縮期における病理組織学的所見として真皮上層から中層にかけて毛細血管および小血管が集合した胞巣が認められる。本症例では、真皮のみならず皮下組織にも毛細血管拡張や小血管を多数認めたため、レーザー治療後も腫瘍が残存したと考えられた。

P-117) 腋臭症における臭気強度の客観的評価法の確立と、皮膚細菌叢と腋窩環境がもたらす腋臭の研究

武蔵小杉病院形成外科 久保村憲・桑原 大彰・有馬樹里
赤石諭史

付属病院形成外科・市野瀬志津子・小川 令
再建外科・美容外科

目的：腋臭症患者の臭気強度の客観的評価方法の確立と、揮発性臭気物質と皮膚細菌叢に関する研究を行ったので報告する。

方法：腋臭症の家族歴と湿性耳垢を持つ 15 歳以上の患者で、当院で腋臭症手術（皮弁法）を施行した 50 人 100 腋窩を対象とした。①手術前後で工業用ガス（ニオイ）センサーを使用し臭気強度数値の推移を測定、②腋窩皮膚の擦過培

養と組織細菌培養, ③手術前後での患者着用 T シャツに対し, におい嗅ぎガスクロマトグラフィーで揮発性臭気物質を特定, ④腋窩皮膚の術前後 pH を測定, ⑤患者のアポクリン汗腺部・導管部を電子顕微鏡で観察した。

結果: 平均年齢 28.8 歳, 男女比 4:3. ①ニオイセンサーによる臭気強度は, 術前 52.6, 術後 20.5 ($p=0.00065$) と有意差を認め, 患者の主観的臭気改善度と一致した. ②細菌培養で検出したものは表皮 Staphylococcus 群が 84% (MRSA が 2%) のほか, Corynebacterium 3%, E.coli 3% などであった. ③ガスクロマトグラフィーでは複数の揮発性物質が同定された. ④腋臭症患者の腋窩皮膚は pH6~6.8 であり中性に近かった. ⑤電子顕微鏡では導管を形成する上皮細胞質内に細菌浸潤を認め, それに反応した上皮細胞質内のライソゾーム, また上皮細胞膜外に 100 nm の多数の微粒子を認めた。

考察・結論: ニオイセンサーは腋臭症患者の臭気強度評価に使用できる可能性がある. 腋臭症患者の腋窩 pH の中性化は細菌の生育至適 pH となり臭気物質の産生を促す可能性が示唆された。

P-118) ミノキシジルの多毛症に対する U37883A の抑毛剤としての可能性

抗加齢予防医学講座 長田康孝・高田弘弥・小川 令

目的: ミノキシジル (MX) は, 薄毛治療に外用薬として用いられる. MX は有効である反面, 頭部以外にも多毛症が発生する. われわれは MX による KATP チャネル (SUR2B/Kir6.1 選択的) の開口が発毛作用に寄与することを明らかにした. 本研究では, SUR2B/Kir6.1 阻害剤である U37883A により, MX 発毛効果が抑制されることを検討した。

対象および方法: 2 群に分けた C57BL/6 マウス (雄, 6 週齢) を麻酔下で背部を剃毛し, 一方の群は 5%MX (100 μ L) を 3 日間連続で塗布し, もう一方の群は 300 μ M U37883A を塗布後, 同様に 5%MX を塗布し, 発毛変化を比較した. さらに, 処置後 7 日後に皮膚組織を採取し, 発毛遺伝子の発現を解析した。

結果: 2 群とも処置後 7 日間は, 発毛変化に差は見られなかったが, 処置後 10 日目に, 阻害剤群で MX 群より発毛が抑えられた. 同様に, 発毛遺伝子の発現においても, 阻害剤群では MX 群と比較して有意に減少した。

考察: 本研究により, SUR2B/Kir6.1 選択的阻害剤である U37883A は MX 発毛効果を抑制することが示唆された. MX の世界的な市場をみると発毛効果を目的とした内服治療を行う施設も散見される. MX は著しい効果を持つ反面, 副作用である全身への多毛症は女性のみならず, 男性にとっても深刻な問題であり, 治療を中断するケースも少なくない. 本研究はその副作用の対策に繋がることを期待する。

P-119) 表皮嚢腫から発生したと考えられた右手掌嚢腫型有棘細胞癌の 1 例

千葉北総病院形成外科 杉本貴子・石井暢明・秋元正宇

付属病院形成外科・小川 令
再建外科・美容外科

表皮嚢腫は全身に発生する良性腫瘍であるが, ごく稀に表皮嚢腫を発生母地とした悪性腫瘍を認めることがある. 今回われわれは, 表皮嚢腫から発生したと考えられる嚢腫型有棘細胞癌の 1 例を経験したため報告する。

77 歳男性. 16 歳頃から右手掌に 23 mm, 境界明瞭, 弾性硬, 圧痛のない腫瘍を認めた. 前医針生検で表皮嚢腫の診断となり, 手術目的に当科を受診した。

初回手術で生検後の瘢痕を含めて切除したところ, 有棘細胞癌の病理診断であった. 6 mm margin の追加切除を行い, 皮膚欠損創は V-Y 前進皮弁と全層植皮で被覆した. 病理検査で腫瘍の残存は認めず, 術後約 2 年経つが再発は認めていない。

表皮嚢腫の悪性転化は 0.011%~9.9% と報告にばらつきがある. 全摘生検しないで経過観察のみとすることがあるのが原因の一つであり, 表皮嚢腫の感染・増大・悪性転化を予防するためにも, サイズに関わらず積極的な全摘生検の施行が望ましい。

P-120) 腋窩副乳に発症した線維腺腫の 1 例

付属病院形成外科・石黒 昂・土佐眞美子・高田明日香
再建外科・美容外科 小川 令

病理学 (統御機構・腫瘍学) 坂谷貴司・大橋 隆治

目的: 腋窩副乳は胎生期の乳腺原基遺残組織であり, 線維腺腫は乳腺発達の異常とされており, 腋窩副乳から発生する線維腺腫は乳房の発生と発達の異常が重なったまれな状態である. 腋窩部皮下腫瘍の鑑別診断の一つとして認識しておく必要があり, 今回左腋窩副乳から発生した線維腺腫の一例を経験したので論文的考察を加えて報告する。

症例: 36 歳女性. 1 年前より左腋窩皮下に生理時期に強い疼痛と腫脹を伴う腫瘤を認めた. MRI 所見では, 左腋窩皮下組織に楕円形で境界明瞭な軟部腫瘤を認め, 腫瘤内に T1, T2 低信号の隔壁を伴い線維組織が内在することを示唆していた. 画像診断と臨床所見より, 副乳と診断し局所麻酔下に摘出術を施行した. 初診時, 左腋窩皮下に存在していた腫瘤は手術時には境界明瞭な弾性硬の隆起性腫瘤に変化していた. 腫瘤周囲には脂肪より小粒の黄色い組織層を認め, 病理診断は乳腺組織を伴う線維腺腫であった. 術後 6 カ月の現在再発を認めていない。

考察: 腋窩副乳はまれであり脂肪の塊として放置されることが多く, 反応性リンパ節, 癌の転移を含め鑑別に難渋することがある. われわれが渉猟し得た範囲では, ここ 54 年の本邦での報告は 58 例であった. 副乳内の乳腺組織も正常の乳腺組織と同様に線維腺腫や副乳癌を含む種々の腫瘍性病変を生じうるとされているため, 早期診断・治療が重要である. 日常診療における腋窩腫瘍の鑑別の一つに, 副乳

由来の線維腺腫があることを念頭に置くべきだと考える。

P-121) ケルスス禿瘡に対する外科的治療戦略

付属病院形成外科・**大地洋輔・土肥輝之・外山翔太**
再建外科・美容外科 **小川 令**

目的：頭部の皮膚糸状菌症であるケルスス禿瘡は、化膿性炎症が強く、治療が遅れると瘢痕性脱毛斑となり、ときに肉芽組織様の腫瘤を形成し増大する。今回われわれは脱毛を伴う3 cmを越える赤色隆起病変となった後頭部～後頭部ケルスス禿瘡に対して、単純縫縮や局所皮弁の工夫により禿髪が目立たない良好な結果を得ることができたため報告する。

方法：単純縫合が難しいと言われる3 cmを越えるケルスス禿瘡による赤色隆起病変6例に対して、Minimal Marginでの腫瘍摘出を行い、4 cmまでは病変部位に応じた帽状腱膜または皮下筋膜からの単純縫縮を行い、4 cmを超える欠損の際は回転皮弁を用いて再建を行った。

結果：4 cm以下の欠損を生じた3例は単純縫縮、4 cmを超える皮膚欠損を生じた3例は、回転皮弁で再建し得た。すべての症例においても目立つ禿髪なく、経過良好となっている。また、全例病理診断で肉芽腫様変化を示しており、腫瘤内部に膿瘍形成を伴う例も認めた。

考察：ケルスス禿瘡は内服治療が第1選択だが、不可逆の赤色隆起性病変では外科的治療が必要となる。その際、真皮に強い張力をかけて縫合することで皮膚の虚血を招き、禿髪を生じるため、真皮よりも深層での組織移動が重要となる。頭頂部～後頭部では帽状腱膜を、後頭部～後頭部では皮下筋膜を用いた縫合・組織移動が重要で、後頭部・後頭部の解剖学的特徴を熟考した縫合・再建法を症例に応じて選択することが肝要と考えられた。

P-122) 急速増大をきたした乳児筋線維腫の1例

付属病院形成外科・**濱崎 与・土肥輝之・黒川優太**
再建外科・美容外科 **石黒 昂・中澤里沙・小川 令**

目的：乳幼児筋線維腫 (infantile myofibroma) は乳幼児期に好発する筋線維芽細胞由来の良性腫瘍でありその発生頻度は1/40万とされるが、時に急速に増大し細胞の異型性もみられ、悪性腫瘍との臨床的・病理学的鑑別を含めて診断に苦慮する場合がある。今回急速に増大を認めた乳児例を経験したため、若干の文献的考察を含めて報告する。

症例：2カ月の女児。出生時より左側頭部に1 cm大の腫瘤を認め、産後血腫との診断で経過を見ていたが、その後も消退なく増大を認め生後2カ月頃に当科受診となった。初診時、皮膚色調の変化は認めず弾性硬で23×20 mm大の腫瘤を認めた。その後定期フォローにて増大傾向みとめ皮膚の色調も一部赤色で不整な隆起を示しており、今回生後7カ月目に切除術施行となった。腫瘍上の皮膚を含め45×32 mm大の病変を摘出した。

結果：病理医による慎重な検討の結果、乳児筋線維腫と

診断され術後半経過しているが、再発兆候は認めない。全身画像検査も含めたフォローを定期的に行っている。

考察：乳幼児筋線維腫は、新生児期・乳幼児期に皮膚・筋・皮下組織に好発し、病理学的に結節状の形態をとり、中心部には小型で未分化な紡錘形細胞を、辺縁部は好酸性の細胞質を持つ紡錘形細胞の束状の増殖を認めるという2層性の構造を特徴とする。本症例は臨床・術中所見では神経線維腫、乳幼児型線維肉腫なども鑑別に挙がったが、病理組織像および免疫組織化学的特徴を詳細に検討し、治療を速やかに行っていくことが肝要で、術後の十分な経過観察も合わせて重要と考えられた。

P-123) 遠隔転移を認める悪性黒色腫に対する連続切除と蛍光法の有用性

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

目的：近年センチネルリンパ節陽性の悪性黒色腫患者に対して、生存率に有意差を認めないことから安易にリンパ節郭清を行わないというトレンドがある。これは遠隔転移を有する悪性黒色腫はすでに血中に循環する circulating tumor cell が強く影響する状態にあり患者生存率に郭清の有無が依存しないことを示唆しているからである。しかし臨床的に明らかなリンパ節腫大を認めない Stage Ib 以上のメラノーマに対するセンチネルリンパ節生検は、病期分類と治療法の決定において依然優位性をもち、慣習的にわれわれは保険適応加算である RI 法、色素法を用いている。さらにリンパ節転移や intransit 転移を認める場合には、蛍光法を用いて原発巣と転移病変に加えその間に走行するリンパ管を併せて切除する連続切除を行い、中途リンパ管にも腫瘍細胞が存在する可能性のある部位を切除している。

方法・結果：術前にインドシアニングリーンを皮膚・皮下に注射し、ICG 蛍光イメージング PINPOINT[®] (日本ストライカー株式会社) を用いて当該リンパ管の走行を確認した。転移病変に連続する1ないし数本のリンパ管を原発巣と転移巣とを併せて連続的に切除することが可能であった。

考察：ICG 蛍光イメージングを用いて直視下にリンパ管の走行を同定し、原発巣から転移巣までを連続的に切除することで、術後の衛生病変や intransit 転移を予防し、無病生存期間を延長することに寄与する可能性があると考えている。

P-124) 人工真皮を用いた皮膚腫瘍切除後の開放療法の検討

湘南鎌倉総合病院 **兼行慎太郎・高見佳宏・権 知華**
形成外科・美容外科 **外薗 優・上田百蔵**
付属病院形成外科・**小川 令**
再建外科・美容外科

目的：人工真皮はシリコン膜とコラーゲンスポンジ層の

二層構造からなる皮膚代用物である。基本的な使用法は、皮膚欠損部に貼付して真皮様組織の生成を誘導し、二期的に薄い自家植皮を行うが、小範囲での皮膚欠損に人工真皮を貼付した場合、開放療法によって創閉鎖しうることが知られている。今回、皮膚腫瘍切除後に人工真皮を貼付した後、開放療法で自然治癒した症例について検討した。

対象および方法：対象症例は20例（平均72.7歳）であり、皮膚欠損の程度・治癒期間と、瘢痕の質について検討した。

結果：皮膚欠損の平均長径は13.9 mm、平均面積は152.2 mm²であり、平均治癒期間は36.5日であった。症例の25%に肥厚性瘢痕、10%に陥没瘢痕を生じたが、65%は良好に治癒した。肥厚性瘢痕群と良好に治癒した群の間で、治癒期間・欠損の程度において有意差は認められなかった。

考察：人工真皮を用いた開放療法の治癒機転として、皮膚欠損部に真皮様組織が付加されることで創収縮や肥厚性瘢痕が抑制される可能性が考えられた。本治療法は二期的植皮を回避出来、低侵襲で多くの症例で良好な治癒を期待しうると考えられた。

P-125) 手掌・足底の皮膚欠損に対する両側斧型皮弁 (hatchet flap) の有用性

会津中央病院形成外科 三羽英之

付属病院形成外科・再建外科・美容外科 小野真平・小川 令

目的：手掌・足底は角質が厚いため皮膚の進展性が乏しく、圧や荷重がかかるという解剖学的な特徴がある。そのため小欠損であったとしても、縫合創の中心一点に緊張がかかりやすい単純縫縮よりも、局所皮弁による再建が望ましいことがある。同部欠損の再建に用いる局所皮弁は、皮弁の移動距離が少なく、血行が安定しており、圧や荷重に強い皮弁が理想的である。手掌・足底の皮膚欠損再建において欠損の両側に同方向に回転させるように斧型皮弁 (hatchet flap) をデザインした両側斧型皮弁の有用性を報告する。

症例：症例は全3例（74歳男性の手掌、54歳男性の足底、48歳女性の足底）の直径1~1.5 cmの皮膚欠損であり、いずれも両側斧型皮弁で創閉鎖を行なった。欠損の両側から斧型皮弁を欠損方向に回転しながら前進させることで創縁にかかる緊張は分散し、dog-earも生じなかった。皮弁サイズの平均は2.3 cmであり術後の合併症は認めなかった。術後14日間荷重を避け、14日目に抜糸をし、荷重を解除した。いずれも異常瘢痕や瘢痕拘縮をきたすことなく成熟化し、整容的にも患者満足度は高かった。

考察：両側斧型皮弁は、手掌・足底の小欠損の閉鎖において、単純縫縮と比較して創離開のリスクを低減することが示唆された。また、局所皮弁による再建であり、dog-earなどの歪みが生じづらいため、整容性も優れていると考えられた。

P-126) 乳房自家組織再建における後内側大腿穿通枝皮弁の有用性の検討

付属病院形成外科・再建外科・美容外科

出口祐樹・青木宏信・多賀麻里絵
梅澤裕己・小川 令

目的：自家組織乳房再建はインプラント再建と比べ柔らかく、温かく、自然な乳房を再建できる。今回、後内側大腿穿通枝 (PMT: posteromedial thigh) 皮弁による乳房再建で良好な結果を得たため考察とともに症例報告をする。

症例：34歳女性。右乳癌に対して、1次1期で自家組織再建希望され、乳房は中等度の大きさであり、挙児希望があるためPMT皮弁を行った。

結果：右乳房の切除検体は109 gであった。右大腿部から162 gの皮弁を挙上し、内胸動静脈と血管吻合をおこなった後に、脱上皮した皮弁を移植し、皮弁は良好に生着した。

考察：大腿近位内側～後面は痩せ型体型の人でも比較的厚い皮下脂肪を有しており、信頼のおける穿通枝を有していること、術後の瘢痕が目立たないこと、仰臥位で皮弁採取が出来るため胸部の手術操作と同時並行で行えることが利点であり、PMT皮弁は近年多くの施設で取り入れ始めている。挙児希望や腹部手術歴がある、小～中程度の大きさの乳房、痩せ体型で腹部の脂肪が少ない患者では深下腹壁動脈穿通枝 (DIEP: deep inferior epigastric perforator) 皮弁よりもPMT皮弁が適している場合がある。当院で2019年4月から2021年6月までで75件の自家組織再建を行い、そのうちPMT皮弁は9件行った。安全に綺麗な再建を行えるようにさらなる症例の経験に精進したい。

P-127) 同種顔面移植の世界的現状と課題

付属病院形成外科・再建外科・美容外科 小川 令

2005年11月、フランスで世界初の同種顔面移植が行われた。それ以来、主にヨーロッパと米国で約50の同種顔面移植が行われている。免疫抑制剤がなければ、組織は拒絶され、患者は生涯を通して免疫抑制剤を服用し続ける必要がある。顔の変形は生活の質 (QOL) に大きな影響を与えるため、同種顔面移植は従来の治療では困難であった顔面の再建法への新しい道を開いた。2005年以降報告された論文を渉猟すると、2015年までに報告された37症例のうち、フランスでの最初の症例を含む少なくとも6症例が死亡し (死亡率16.2%)、問題点も明らかになりつつあることが判明した。また、新型コロナウイルス感染症のようなパンデミックにおいて、免疫抑制剤を内服し続けることはリスクとなることが考えられる。さらに、最も大切なことは患者の満足度調査に他ならないが、今まで十分に患者の心理面が解析されてきたとは言えないことは問題である。

世界で長期結果が報告され安全性が確立され、倫理面の問題が少なくなり、また外観の改善のみならず患者の心理面の効果が証明された場合、われわれも同種顔面移植を顔面再建の1つの方法として考えるべき日が来る可能性があ

る。臓器移植および再建外科学、また外観心理学の分野での幅広い議論が期待される。

P-128) 逆行性鼻唇溝皮弁による頬部外側高位中等度欠損の局所的再建

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

顔面再建における代表的な局所皮弁には前額皮弁や眉間部皮弁、頬部皮弁、鼻唇溝皮弁、口唇の皮弁などがあるが、交叉皮弁などの例外を除き外側から中顔面に向かって移動するものがほとんどである。

これは、中顔面は視覚的に再建の対象になりやすく、3次元構造や自由縁を有する部位で構成されるため、必然的に比較的皮膚に余裕があり自由縁の無い周囲皮膚に患皮部を求めるためである。

頬部外側は通常は頬部皮弁を挙上する部位であり、頬部皮弁や頬頸皮弁は頬部内側や頬部の低位であれば良い適応となる。

小範囲であれば通常の横転皮弁や回転皮弁等も用いられるが、頬部外側高位の中等度以上の範囲の欠損になると後方のもみあげや耳介が皮切ラインを制限するため頬部皮弁や頬頸皮弁の回転角度が合わず良い局所皮弁があまり無いといえる。

そこで今回われわれは頬部外側高位広範囲欠損の2例に対し、頭側を茎にした鼻唇溝から頬部内側にかけての幅広い皮弁を挙上して横転することで再建した。皮弁挙上部に生じた頬部低位皮膚欠損は1例では全層植皮、もう1例では頸部皮弁で被覆する事で、比較的簡便に良好な結果を得ることができた。

実際の症例を供覧しながら逆行性鼻唇溝皮弁による頬部外側高位広範囲欠損再建の合理性や有用性について述べる。

P-129) 開頭術後の慢性頭蓋感染に対して遊離前外側大腿皮弁を用いて再建を行った2例

付属病院形成外科・再建外科・美容外科 中澤里沙・多賀麻里絵・梅澤裕己
小川 令

目的：開頭術後の慢性創部感染に対する治療は一般的に、感染組織の除去と併せて植皮や局所皮弁、または遊離組織移植が行われる。特に頭蓋骨の広範囲除去が行われた場合、二次的な硬性再建を考慮すると遊離組織移植が最も優れた方法といえる。しかし遊離組織移植は比較的高侵襲であるため、日常生活制限が強い高齢患者においては適応を慎重に検討する必要がある。今回、われわれは高齢かつPerformance Status (PS) 3の患者2名に対し遊離前外側大腿皮弁（以下、ALT皮弁）を用いた再建術を施行し、術後PSの低下なく良好な結果を得たので報告する。

対象および方法：2021年4月から2021年5月の期間に、術前PS3であり開頭術後の慢性創部感染有する2症例（71歳、79歳）に対し、デブリードマンおよび遊離ALT皮弁

移植を行った。

結果：2例とも皮弁は生着した。術後PSが低下することなく、それぞれ術後36日、術後14日で退院または転院となった。

考察：開頭術後の慢性創部感染を有するPS3の高齢患者において、リハビリを含め適切な周術期管理を行うことで、遊離組織移植は合併症リスクよりも創治療における有用性の方が高いといえる可能性がある。ALT皮弁は長い血管茎が確保できデザインの幅も広く、ドナー部の合併症が少ないため、このような患者においても安定した皮弁生着の結果をもたらす。術後早期のリハビリ開始と退院を可能にしたと考える。

P-130) 前外側大腿皮弁を使用した再建手術のバリエーション

付属病院形成外科・再建外科・美容外科 梅澤裕己・多賀麻里絵・青木宏信
外 園 優・小川 令

目的：外側大腿回旋動脈を血管茎とする前外側大腿皮弁（以下ALT皮弁）は血管茎が長く使用でき、また筋肉や脂肪、皮島の調整がしやすいため、形成外科領域では広く用いられている。

悪性腫瘍切除後や外傷の再建手術におけるALT皮弁の使用方法について解説する。

対象：日本医科大学付属病院において行われた再建手術1,522件について調査し、前外側大腿皮弁を用いた再建手術のバリエーションを検討した。

結果：脳外科・頭頸部・食道外科領域では遊離皮弁として頭蓋底再建、上顎再建、口腔内再建、咽頭再建、顔面神経再建、食道再建に使用され、整形外科領域では遊離皮弁あるいは有茎皮弁として胸壁再建、腹壁再建、四肢軟部組織再建に使用された。会陰部周辺では有茎皮弁として陰部再建あるいは肛門周囲の再建に使用された。外傷では主に四肢の開放骨折の際の軟部組織再建として使用された。

考察：ALT皮弁の血管茎である外側大腿回旋動脈に注目すると、外側広筋、それからそこに分布する運動神経、穿通枝動静脈を通して筋膜、脂肪、皮膚までの組織が自由に利用できることがわかる。皮膚を用いた再建は当然であるが、合併症予防や死腔充填のための筋体移植、顔面神経再建のための血管茎付き神経移植、長い血管茎を生かした遠いレシピエントからの血液供給での移植など様々な条件での様々な皮弁の活用方法がある。歴史がある皮弁ではあるものの、今後も新しい使用方法などを考案していきたい。

P-131) ケロイド組織の生理学的血行動態と組織学的血管構造の解析

形成外科学科 江浦 重義・飯村 剛史・土肥 輝之
市野瀬志津子・加来知恵美・梅澤 裕己
小野 真平・赤石 諭史・土佐眞美子
小川 令

静岡がんセンター 中尾 淳一

目的：ケロイドは皮膚の創傷治癒過程の異常による、真皮網状層で持続する慢性炎症を特徴とする。炎症はケロイド辺縁で強く、周囲の健常皮膚に波及していくため、辺縁部では炎症により血流が増加し、膠原線維が産生されるが、その産生物が蓄積していくと、逆にうっ血ないし虚血になる。

方法・結果：

1. 赤外線分光法 (near-infrared spectroscopy) を用いた rSO₂・T-HbI 解析 (男性 8 症例, 女性 2 症例)

ケロイドは全例で周囲健常皮膚と比較し相対的に rSO₂ が低下しており、T-HbI は増加していた。

2. MDCT を用いたケロイド周囲の血管分布解析 (男性 7 症例, 女性 3 症例)

全例でケロイド内へ穿通する動脈は細い血管を認めるのみで、周囲皮膚でのみ、径の太い動脈を認めた。

3. 光学顕微鏡と電子顕微鏡を用い、ケロイド辺縁部と中心部の血管を観察

12 症例の廃棄されたケロイド辺縁部と中心部を光学顕微鏡と電子顕微鏡を用い、組織内の血管を観察した。電子顕微鏡ではケロイド周囲の発赤部位では、2~3 層性の血管構造を有する多数の新生血管が認められた。ケロイドの内部では、多くは内腔が閉塞または狭窄しているようであった。一部では血管構造が破綻し、赤血球や血小板などの細胞成分漏出を疑う所見があり、血管周囲には錯綜するコラーゲン線維を認めた。

考察：ケロイドはひとたび膠原線維が蓄積すると、うっ血の状態となり、周囲の静脈が拡張し、うっ血の状態のままケロイドは増大していくことが示唆された。

P-132) ヒトケロイド組織における内皮細胞マーカー CD31 およびエンドグリン (CD105) の発現

形成外科学 市野瀬志津子・加来知恵美・土肥輝之
土佐 眞美子・小川 令

目的：真皮の創傷治癒過程の異常によって生ずる病的癥痕であるケロイドについて、その明確な発症機序はいまだ判明していない。ケロイド病因の根底には異常な血管新生と血液透過性亢進が示唆されている¹⁾。本研究では、細胞間接着分子 CD31 および TGF- β 補助受容体エンドグリン (CD105) の発現をもとに、ケロイド組織における内皮系細胞の関与について検索したので報告する。

対象および方法：対象は、日本医科大学でケロイドの手術を受けた 14 名。術前に同意を得た患者様に対し、切除し

たケロイド組織からケロイド中央部、辺縁部、正常皮膚片をそれぞれ採取した。皮膚片は、固定、脱水、エボン包埋、超薄切し、電子顕微鏡で観察した。

結果：1. 表皮基底層付近の CD31 および CD105 陽性の内皮系細胞の浸潤が認められた。

2. 血液成分とフィブリンに富む液性エリアで内皮細胞由来と考えられる筋線維芽細胞が認められた。

考察：不完全な血管新生による血管透過性が亢進した可能性が示唆された。また内皮細胞由来とみられる筋線維芽細胞および出芽・増殖した CD31 および CD105 陽性の内皮系細胞から、ケロイドに特徴的とされる keloidal collagen が産生された可能性が示唆された。よって内皮系細胞が、ケロイド発症のメカニズムに深くかかわっていることが示唆された。

1) Ogawa R, Akaishi S. Med Hypotheses. 2016 Nov; 96: 51-60.

P-133) 胸腹部の力学的要素の解析研究—異常癥痕の予防のためのアプローチ指針の確立を目指して—

付属病院形成外科・若井英恵・土肥輝之・張 萌雄
再建外科・美容外科 小川 令

目的：胸部外科手術・腹部外科手術において、切開・縫合線は、臓器へのアプローチのしやすさと傷跡の目立たなさで決定されているが、術後の異常癥痕発生により患者の QOL は著しく低下する。胸骨正中切開および産婦人科手術後の腹部縦切開の術後肥厚性癥痕の発生率は、10~28% および 25% との報告もあり、いまだ異常癥痕を予防する適切な切開縫合線には議論の余地がある。近年、伸展張力の異常癥痕発生への関与が示唆されているが、実際の日常動作における皮膚の伸展方向や強さなどは詳細に検討されておらず、本研究では、胸腹部の細部における日常生活動作に即した力学的要素 (伸展変化・硬度変化) の詳細な解析・検討を行ったため、報告する。

対象および方法：胸部・腹部における安静坐位姿勢を基本として、日常姿勢変換 (仰臥位) による①皮膚の張力変化・方向を 3D カメラである VECTRA[®]H2 にて測定し、②皮膚の硬度変化を Indentometer[®] IDM400 にて測定し、解析・比較検討を行った。(n=5)

結果：姿勢変換による力学的要素に関し、胸部正中では、胸骨上は横方向~斜め横方向への強い張力変化があり、胸骨柄より上方、剣状突起より下方は最大張力方向が縦方向となっていた。また、胸骨正中~乳頭ラインまでのエリアでは皮膚の硬度が高く、硬度変化率も高い結果となった。

考察：体幹部である胸腹部は、姿勢変換という多関節が関わる動きにより複雑な張力・硬度変化が起こっていることが判明し、最大張力方向が変わるポイントも存在することがわかってきた。今後さらに検討を重ね、異常癥痕を予防するような胸腹部のアプローチ指針の確立も目指していきたい。

P-134) ケロイド・肥厚性瘢痕形成リスクを減らす切開線—全身の各種切開線の比較検討—

形成外科学 上井廉絵・小川 令

目的：目立つ傷あとであるケロイド・肥厚性瘢痕を形成するリスクの1つは、切開線の向きである。すべての手術創は創傷治癒過程で硬度を増すため、手術創の向きと、張力のかかる方向が一致すると、力を逃がすことができず、周囲正常皮膚に炎症が生じ、ケロイド・肥厚性瘢痕を形成するリスクが上がる。そこで、各種切開線を比較検討し、ケロイド・肥厚性瘢痕を予防する理想的な切開線を考案したため報告する。

方法：Relaxed skin tension line (RSTLs), Langer' line, Kraissl's line, Pinkus Line, Striae distensae lineを各種文献に基づいて描画し、各部位における差異を比較検討した。さらに、ケロイド・肥厚性瘢痕の増大方向を検討し、各部位ごとに、張力のかかる方向に直交する線を描画し、ケロイド・肥厚性瘢痕を予防するための切開線を作成した。

考察：ケロイド・肥厚性瘢痕を予防するための切開線は、歴史的な切開線であるRSTLs, Langer' line, Kraissl's line, Pinkus Line, Striae distensae lineの中では、RSTLsに近いものの完全に一致することはなく、特徴的な切開線になると考えられた。ケロイド・肥厚性瘢痕を予防するための切開線は、実際の手術の際に極めて有用であると考えられ、形成外科領域だけでなく、一般外科領域にも啓発していく必要性が考えられた。

P-135) 異常瘢痕の発生・増悪における弾性線維の役割

付属病院形成外科・西條優作・小野真平・小川 令
再建外科・美容外科

目的：ケロイド・肥厚性瘢痕（以下、異常瘢痕）の発生率は、肌色が黒いほど高く、高齢者になると少ないという疫学的特徴がある。異常瘢痕の発生機序として、皮膚の張力とそれに伴う慢性炎症が挙げられる。今回われわれは、瘢痕部と周囲皮膚の弾性の差が異常瘢痕の発生・増悪に関与しているという仮説をたてた。本研究の目的は、皮膚の弾性を規定している弾性線維と異常瘢痕の関連をシステムティックレビューすることである。

方法：PubMedを用い次のkeywordで検索した。“(elastic fiber OR elastin) AND (scar OR keloids OR hypertrophic scar), (Caucasian AND african) AND (elastic fiber OR elastin AND differ*)”。2001年以降、合計452件が検出され（2021年7月8日検索）、38件が目的に適合した。

結果：皮膚弾性線維は胎児期から乳児期初期に豊富に産生され、成人の産生は少ない。また弾性線維の半減期は約70年であり、皮膚弾性線維は年齢とともに減少する。瘢痕部のエラスチンは健康皮膚より低下し（2011 Jelena）、異常瘢痕では欠損しているとする報告もある（2015内藤）。異常瘢痕の発生率が高いアフリカ人は、コーカサス人と比較しエラスチン発現率が高く、経年により皮膚の弾性線維

を失いつらい可能性がある（2020 Abigail）。

考察：瘢痕部は弾性線維が減少しており、異常瘢痕では欠損しているため弾性に乏しい。もし瘢痕周囲皮膚の弾性が豊富な場合、両者の境界ではメカノバイオロジーの機序で異常瘢痕が発生・増悪しやすいと考察した。現在は瘢痕と周囲皮膚の弾性の差に着目した報告が少なく、研究を進めたい。

P-136) 乳房切除後ケロイドに対して手術および放射線治療を行なった1例

行徳総合病院形成外科 中村加奈恵・櫻井 透
付属病院形成外科・小川 令
再建外科・美容外科

はじめに：GID (Gender Identity Disorder)-FTM (Female to Male) の患者にとって、最初の外科的治療として乳房切除が選択されることが多く、GID関連手術でもっとも件数が多くなっている。切除方法は何通りもあり、大きさや下垂程度、皮膚の弾力性などを考慮し、術式を選択している。乳房切除術はしばしば術後瘢痕が問題になることがある。今回、FTMに対する乳房切除術後のケロイドに対して、切除術および放射線治療により良好な結果を得たため報告する。

症例：40歳 FTMの患者。FTMの診断にてフィリピンで乳房切除を施行された。術後創部からケロイドが発症し、日本医科大学病院を受診した。両側胸部にケロイドを認めため、手術及び術後放射線治療を施行した。術後18カ月、再発は認めず経過し、瘢痕もほとんど目立たない。

考察：アジア人では白人に比べケロイド体質がある割合が高いため、安易に乳房切除や尾側皮下茎法を選択すると瘢痕部がケロイド化するおそれがあるため注意が必要である。手術治療には皮膚の張力をZ形成等で減少させることや術後放射線治療を併用することで再発リスクを低下させていくことが重要である。

結論：FTM乳房切断術後のケロイドに対する治療を経験した。胸部はケロイドの好発部位の一つであり、乳房切断術をする際にはケロイドの発生に注意が必要である。

P-137) ケロイドと鑑別を要した耳介血管平滑筋腫

茨城県西部メディカルセンター形成外科 中島大智
付属病院形成外科・再建外科・美容外科 小川 令

目的：血管平滑筋腫は中高年女性の下肢に好発する有痛性の良性腫瘍である。今回われわれは、比較的稀な耳介発生であり、外傷後のためケロイドとの鑑別が必要とされた一例を経験したため報告する。

対象, 方法, 結果：38歳男性。家族歴や既往歴に特記事項はない。10年前に左耳介にピアスの穴を開けたところ数カ月後より同部位に腫瘍性病変を認め、徐々に増大してきたため治療目的で他院より紹介となった。ピアス部から発生し、長径18mm、半球状、暗赤色、弾性硬、可動性不良の病変であり、ケロイドと診断しデプロドンプロピオン酸

エステルでの治療を開始した。治療開始から2カ月経過も著変なく、ケロイドであれば再発や悪化の可能性があったが、患者の希望で摘出術と術後トラニスト内服を行った。病理検査で血管平滑筋腫の診断となり、術後6カ月で再発認めず終診となった。

考察：耳介に生じる血管平滑筋腫は比較的稀である。外的刺激を契機に発症すると言われているが、医学中央雑誌で検索したところピアス後に発症した報告はない（会議録除く）。

全摘生検は診断に有用であった。ガイドラインによるとケロイドと他の類似した良性腫瘍との鑑別に画像診断を使用することは難しいとされている。生検はその他良性腫瘍では有用だが、ケロイドに対して行うと悪化する可能性が高いため慎重に行う必要がある。

ピアス後に生じる耳介良性腫瘍では血管平滑筋腫も鑑別疾患の一つとなりうる。

P-138) 顔面、頸部の力学的要素の解析研究

付属病院形成外科・張 萌雄・土肥輝之・若井英恵
再建外科・美容外科 小川 令

目的：ケロイドや肥厚性瘢痕は顔面などの露出部に生じるとQOL低下が著しい。下顎はケロイド好発部位であり特に下顎オトガイ結節よりも外側に認め、口唇周囲は肥厚性瘢痕が好発する。表情や筋走行による力学的要素の解析は行われてきたが、日常生活にかかわる姿勢変換がもたらす力学的要素は検討されてこなかった。表情変化や姿勢変換が顔面・頸部にもたらす力学的影響を日常生活に即して詳細に検討した。

方法：顔面・頸部において安静坐位姿勢・表情を基本とし、表情変化（開口と柳原法4項目）と日常姿勢変換（仰臥位）による①皮膚の張力変化・方向を3DカメラVECTRA[®]H2で測定し、②皮膚硬度をIndentmeter[®]IDM400で測定し解析・比較検討した（n=5）。

結果：顔面正中からオトガイ結節までのラインは主に表情による張力変化を受け、上口唇は強い張力変化（>30%）・硬度変化（約20%）を認めた。下顎正中は安静時硬度が低く、張力・硬度変化も小さかった。下顎外側・頸部では姿勢変換で共に20~30%以上の張力・硬度変化を認めた。

考察：顔面・頸部の力学的要素に関してケロイド好発部位である下顎外側を中心に、サイレントムーブメントと言える長時間続く姿勢変換に強い影響を受けていることがわかった。下顎・頸部・上口唇など、張力変化率・硬度変化率が共に大きいことがケロイド・肥厚性瘢痕を形成する要素となっていることが示唆された。検討を重ね異常瘢痕発生メカニズムの解明・予防指針の作成を目指したい。

P-139) 腹腔鏡手術後ケロイドの早期治療実現に向けた課題に関する検討

付属病院形成外科・土佐眞美子・秋山 豪・土肥輝之
再建外科・美容外科 小川 令

目的：腹腔鏡手術が一般的になり、当科における腹腔鏡手術後のケロイド例も増加傾向である。

患者は、術後にケロイドが発症する可能性について認識しておらず、形成外科を受診する頃には、ケロイドが悪化している例が少なくない。早期診断・治療を実現するために必要なことを明らかにするために、腹腔鏡術後ケロイド例について検討を行った。

報告する。

対象と方法：対象は、2019年から2020年に、当科を初診した腹腔鏡手術後ケロイド例で、患者情報（年齢、性別、病名、形成外科受診理由、ケロイド治療歴など）とケロイドに関する情報（発症時期、大きさ、自覚症状など）について、retrospectiveに調査した。

結果：対象例は82例で、平均年齢は42.5歳であった。形成外科受診理由は、ケロイドの強い痛みや痒みの自覚が最も多かった。約2割は、当科初診までの間に他院を受診しており、その理由のほとんどは、痛みやケロイド部の感染であり、ケロイドに対する継続的な治療を受けた例は3例であった。

考察：腹腔鏡手術後の小さな瘢痕もケロイド発生により大きな瘢痕となり、特に、臍部ケロイドでは、感染を繰り返して患者のQOLを低下させていた。ケロイドに対する早期治療ができなかった理由には、患者や医療従事者側双方のケロイドに関する認識不足が示唆された。このことから、ケロイドに関する正しい情報を発信し認知してもらうことで、早期診断・治療が実現する可能性があり、今後そのような取り組みを行っていく。

P-140) 異常瘢痕に対する治療戦略と今後の取り組み

付属病院形成外科・土肥輝之・土佐眞美子・張 萌雄
再建外科・美容外科 若井英恵・小川 令
武蔵小杉病院形成外科 赤石諭史

異常瘢痕であるケロイドは、肥厚性瘢痕とともに皮膚の線維増殖性疾患と定義され、ケロイドは周辺正常皮膚へと進展し、自然には消退しない難治性疾患である。ケロイドは、体幹部・体幹部近傍を中心に力学的刺激が強くなる部位で好発し、刺激の強い方向に真皮の持続炎症が起り、病変が拡大する。そのため、この大きくなった硬い線維塊であるケロイドを切除することで、強い応力やひずみをリセットできる意味でも手術加療の効用は大きい。そしてケロイド切除後の縫合法に関して、近年われわれは、①垂直方向（皮膚～深筋膜）では真皮より深層である深筋膜や浅筋膜といった膜様構造を用いた減張縫合法を使用し、②水平方向（体表方向）では緊張の強い方向に垂直の縫合線の作成や必要に応じたZ形成術・W形成術などの減張術を

行っている。さらに術後放射線治療を行った上で、後療法として、術後テープ固定療法、必要に応じた副腎皮質ホルモン剤テープの貼付を行い、ケロイドの術後再発率を10%以下に抑えることができています。また、肥厚性瘢痕は関節部を中心に発生し、副腎皮質ホルモン剤テープ（エクラープラスター®）の貼付で改善は得られることが多いが、改善が乏しい場合やひきつれなどの運動機能制限が持続する場合には、同様な手術加療・後療法を行い、良好な結果を得ている。現在われわれは、部位別の縫合法の最適化のための全身の筋膜構造の解析や皮膚の張力・硬度の解析を行っており、異常瘢痕予防の切開縫合線や減張縫合法の治療指針の確立を目指しているところである。

P-141) リンパ管内皮細胞に対する物理的刺激の影響とその作用機序について

形成再建再生医学 栄 由貴・下山明日香・高田弘弥
小川 令

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

方法：ヒト毛細リンパ管内皮細胞（HDLEC）をI型コラーゲンゲル上に播種し、さらに外液にYIGSR-NH2を添加した。

結果：I型コラーゲンゲル上では圧刺激を加えると管腔様構造形成が促進される。さらに圧刺激がなくても外液にYIGSR-NH2を加えると同様な網目形成を生じた。

考察：リンパ管内皮細胞は圧刺激を感知し、それに応じた形態形成を行うことが示唆された。さらにその網目形成に至る圧刺激の感知には非インテグリン性ラミニンペプチドの関与が示唆された。

P-142) 血管新生過程の内皮細胞・ペリサイトの蛍光ライブイメージング解析

分子細胞構造学 石井智裕・弓削進弥・安藤康史
(病態解析学部門) 福原茂樹

目的：全身を走行する毛細血管網では、ペリサイトがその外壁を被覆し血管機能を維持している。ペリサイトは血管新生の制御にも関与しており、その異常はがんや糖尿病網膜症などの病態と関連すると考えられているが、その詳細は不明である。本研究では、創傷治癒過程の血管新生のライブイメージングにより、血管新生におけるペリサイトの役割解明を目指した。

方法：血管内皮細胞・ペリサイトを蛍光標識した遺伝子組換えゼブラフィッシュの成体皮膚へ針で傷をつけ、血管新生を誘導した。創傷後、創傷部位を経時的に蛍光ライブイメージングにより観察し、内皮細胞・ペリサイトの動態

を解析した。

結果：正常皮膚組織の血管は安定な構造を維持していたが、創傷により血管新生が誘導され、血管の伸長、吻合、蛇行、出芽により新たな血管網が形成された。この時、ペリサイトは血管壁から解離せず、逆に内皮細胞とともに増殖し、蛇行血管を被覆した。また、ペリサイトを除去した成魚では、出芽血管数の増加と血管枝の伸長異常が認められた。

考察：これまで「血管新生誘導時、ペリサイトは血管壁から剥離し内皮細胞の出芽を促す」と考えられてきた。本知見は、これを否定するものであり、血管新生におけるペリサイトの新たな機能の存在を示している。本研究により、ペリサイトは内皮細胞を被覆し、その動態を厳密に調節することで、血管新生をより積極的に制御していることが示唆された。

P-143) 皮膚の周期的伸張が及ぼす血管透過性や内皮細胞の毛細血管網の破壊に関する *in vivo* および *in vitro* イメージングアプローチ

抗加齢予防医学講座/形成外科学 高田弘弥・小川 令
Department of Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Surgery,
VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands
DEMIR Tuna

目的・対象：過度の皮膚伸張は、血管透過性亢進に基づく瘢痕形成に関与していると考えられている。しかし、局所的な伸張が炎症メディエーターとして血管透過性を引き起こしたという直接的な観察例はない。そこで、マウスの皮膚の血管透過性亢進または血管内皮細胞収縮を誘発するイベントとして、伸張およびヒスタミン刺激の相関を調べた。

方法：マウスの皮弁を同心円状に周期的に伸張し、FITCデキストランを尾静脈注射して血管透過性を評価した。また、培養した疑似毛細血管様内皮細胞を用いて、過剰な伸張が毛細血管ネットワークの破壊、および細胞内 Ca^{2+} と K^{+} 濃度の変化に及ぼす影響を検討した。

結果：マウスの皮弁の周期的な伸張（20%, 45 min）は、ヒスタミン（10 μM ）投与に対する応答を凌駕する血管透過性が観察された。これらの刺激は、疑似毛細血管ネットワークの部分的な破壊を誘発した。そこでは、持続的な細胞内 Ca^{2+} 流入と細胞外 K^{+} 放出、それに続く細胞収縮がリアルタイム観察された。

考察：*In vivo* モデルから、皮膚の周期的伸張がヒスタミン投与とはほぼ同様にその血管透過性を増加させることを初めて示した。*In vitro* アプローチは、伸張依存性細胞内 Ca^{2+} 流入と細胞外 K^{+} 放出が、肥厚性瘢痕とケロイドにつながる局所炎症の根底にあると特徴づけられる可能性を示唆した。これらの上流の細胞応答、細胞収縮の阻害は、肥厚性瘢痕およびケロイドの治療のための新しい戦略になる。

P-144) 当院における乳児血管腫の治療方針アルゴリズムと治療成績

武蔵小杉病院形成外科 児玉芳裕・西本あか奈・赤石諭史
付属病院形成外科・ 小川 令
再建外科・美容外科

目的：乳児血管腫は、近年は可変型ロングパルス色素レーザーや経口プロプラノロール製剤などの有用な治療モダリティが使用可能となったことにより早期介入が主流となった。しかし明確な治療基準は存在せず、各施設や医師の経験による方針の違いが大きい。今回われわれは当院独自アルゴリズムを作成し、その妥当性について検討したため報告する。

方法：2018年6月から2020年5月に当院血管腫外来を受診した乳児血管腫168例について①形態タイプ分類、②部位、③治療方針、④治療期間の4点について検討した。治療方針決定には①～③を用いて主に整容的リスクをスコア化して判定し、治療内容を選択する当院独自のアルゴリズムを使用した。

結果：アルゴリズムに基づくリスク評価の後、治療対象症例に対して経口プロプラノロール製剤内服と色素レーザー照射をリスクに応じて併用した結果、観察期間内に治療を終了した77名にて平均治療期間は局面型で14.2カ月、腫瘤型で16.2カ月であった。早期治療終了後に醜形瘢痕を残した例は6例であり、治療終了後患者の7%であった。

考察：乳児血管腫は近年平均3.5歳にて退縮が停止するとされ、無治療では60～80%の症例で何らかの醜形瘢痕を残すとされている。多くの症例で2歳前後に治療を終了でき、整容的な問題を残す患者数をかなり減らすことのできる本プロトコルは一定の有用性を持つものと思われた。

P-145) 当院で経験した乳児血管腫276例305カ所における発生部位の検討

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

目的：乳児血管腫は最も頻度の高い小児良性腫瘍であるが、発生原因はいまだ解明されていない。好発部位は頭頸部とされるが、詳細な好発部位の報告はないため、これを検討し報告を行う。

方法：当院にて経験した276例305部位の乳児血管腫について、発生部位、大きさ、形態について検討した。また発生部位は大範囲としてLund-Browder chartを参考に33カ所に分類し、各部位の体表面積に比して有意に発生率が高いかを母比率の差の検定を用いて検討した。更に小範囲として136カ所に分類し、詳細な好発部位について検討した。

結果：体表面積を考慮に入れた統計学的解析の結果、全症例305部位について大範囲で頭部前面、体幹前面にて有意に高い発生率（31%、21%）を認めた。小範囲では前額部～前頭部で発生率が高く、上口唇（白唇）およびおとがい部では低かった。形態別では、腫瘤型68部位で頭部前面、上腕前面（腋窩含む）に、大型40例で体幹前面と上腕前面（腋窩含む）において有意に高い発生率を認めた。

考察：腫瘤型、大型病変の好発部位は前額部、腋窩など大血管が皮膚浅層を走行している部位と一致していた。皮膚血流の良い部位では、そうでない部位に比べて体表面からの血管への外傷が高率に起きる可能性があり、今回の検討が乳児血管腫の原因解明に寄与しうる可能性があると考えられた。

—総会記事—

第 89 回日本医科大学医学会総会次第

令和 3 年 9 月 4 日 (土) 13 時 00 分～13 時 30 分

司会 近藤 庶務担当理事

1. 会長挨拶 弦間 昭彦 会長
2. 議長 弦間 昭彦 会長
3. 業務報告

岩切 庶務担当理事

杉谷 学術担当理事

杉原 会計担当理事

吉田 編集担当理事

4. 議 事

- (1) 令和 2 年度医学会収支決算承認の件

杉原 会計担当理事

- (2) 令和 2 年度医学会収支決算監査報告の件

田中 監事

- (3) 令和 4 年度医学会予算案承認の件

杉原 会計担当理事

5. 各賞授賞式 (感染防止のため取り止め)

司会 清家 学術担当理事

- ・令和 2 年度優秀論文賞授賞 (2 名)
- ・令和 3 年度医学会総会優秀演題賞授賞 (3 名)
- ・令和 3 年度丸山記念研究助成金授賞 (3 名)

以上

業務報告

(自 令和 2 年 10 月
至 令和 3 年 9 月)

I. 庶務関連報告 (岩切庶務担当理事)

1. 医学会会員について

	A 会員	B 会員	名誉会員	学生会員	賛助会員	合計
令和 3 年 3 月末日	1,755 名	152 名	73 名	3 名	3 社	1,986 名
令和 2 年 3 月末日	1,765 名	159 名	68 名	16 名	3 社	2,011 名

2. 令和 2 年度定年退職教授記念講演会について

令和 3 年 3 月 6 日 (土) に、本年 3 月末日で定年退職された教授 4 名の記念講演会を開催した。なお、昨年度と同様に新型コロナウイルス感染拡大防止のため、会場を千駄木地区 (橘桜ホール、教育棟講堂) から東京ガーデンパレスに変更し、記念祝賀会も取り止め、講演会の一環として祝賀行事 (祝辞、記念品の贈呈及び謝辞、花束贈呈) のみとした。

また、医学会ホームページにて、会員限定でオンデ

マンド配信することとした。

3. 医学会会員区分の新設及び見直しについて

標記会員区分について、会員条件等の見直しを行った。主な変更点は、海外在住者用に「海外会員」の新設、「B 会員」「学生会員」の会員条件変更等である。「学生会員」については、本学学生と他学生とに入会条件を区分けし、本学学生の会費は免除とした。

4. 医学会細則の一部変更について (別紙「細則」参照)

医学会細則は、平成 24 年 9 月 1 日の一部改正以来の改正を行い、旧名称での大学施設名や旧部署名等を現在の名称等に修正した。また、会員区分の見直しに伴い、細則の区分一覧表も一部改正した。なお、令和 3 年 1 月 22 日付での施行とすることとした。

II. 学術関連報告 (杉谷学術担当理事)

1. 第 88 回総会「優秀演題賞」について

昨年の標記総会において、優秀演題賞 3 題を選出し、下記受賞者に賞状と副賞 (各 3 万円) を贈呈した。

- ・受賞者：宮部 齊重 (細胞生物学 (細胞生物学部門))

演題名：好中球遊走制御機構における補体受容体 C5aR2 の機能解析

- ・受賞者：吉田茉莉子 (多摩永山病院薬剤部)

演題名：COVID-19 を想定としたナファモスタット注射薬における院内配合変化試験による情報提供

- ・受賞者：宮崎 海 (医学部第 5 学年)

演題名：EGFR 変異陽性非小細胞肺がんの EGFR-TKI 抵抗性に伴う SMAD6 過剰発現の分子機構の解析と治療への応用

2. 令和 2 年度医学会優秀論文賞について

標記について優秀論文賞選考委員会の厳正かつ慎重な選考の後、本会理事会の議を経て、下記 2 名 (Original から 1 篇、Review から 1 篇) の受賞が決定した。

《Original》

- ・受賞者：佐川まさの (東京女子医科大学 東医療センター 外科)

論文名：Worse Preoperative Status Based on Inflammation and Host Immunity Is a Risk Factor for Surgical Site Infections in Colorectal Cancer Surgery (J Nippon Med Sch 2017; 84: 224-230)

《Review》

- ・受賞者：杉谷 巖 (内分泌外科学)

論文名: Management of Anaplastic Thyroid Carcinoma: the Fruits from the ATC Research Consortium of Japan
(J Nippon Med Sch 2018; 85: 18-27)

3. 令和3年度医学会奨学賞について

標記について、奨学賞選考委員会の厳正かつ慎重な選考を行った結果、令和3年度の同賞授賞者は、該当なしとした。

4. 第30回公開「シンポジウム」について

昨年度は、新型コロナウイルス感染拡大のため中止とした標記公開「シンポジウム」について、今回を改めて第30回とし、令和3年6月26日(土)教育棟2階講堂にて開催した。

主題は「新型コロナウイルス感染症の教訓と課題」とし、日本医科大学大学院及び日本医科大学医師会との共催、日本医科大学同窓会の後援により、大学院特別講義B及び日本医師会生涯教育制度の認定講演会として行われた。

学外から川崎市健康安全研究所所長の岡部信彦先生及び横浜市立大学救急医学教室主任教授の竹内一郎先生、学内から付属病院感染制御部室長の藤田和恵先生、救急医学大学院教授の横堀将司先生、呼吸器内科学教授の清家正博先生の合計5名による講演があった。

また、従来シンポジウム後に行われていた「情報交換会」は、感染防止のため中止とした。

なお今回は、医学会ホームページにてオンデマンド配信をすることとした。

5. 第89回医学会総会及び講演会について

令和2年10月の役員会において、第89回総会及び講演会を本年9月4日(土)に開催することを決定した。

昨年度と同様に今回も、新型コロナウイルス感染拡大防止のため、会場にて講演等を行うと共に医学会ホームページでのWeb配信(オンデマンド配信)用に収録し、会員限定・期間限定で公開することとした。

ただし、昨年度は、会場に聴衆者有りでの開催であったが、今回は、新型コロナウイルス感染状況を踏まえ、急遽「現地無聴衆」(いわゆる無観客)での開催とすることとした。

なお、昨年度と同様に一般演題発表は、密を避けるため、会場でのポスター掲示と口頭発表をせず、デジタルポスターを同ホームページにて公開することとした。

今回の演題数は、特別講演1題、優秀論文賞受賞記念講演2題、丸山記念研究助成金受賞記念講演3題、

同窓会医学研究助成金受賞記念講演4題、海外留学生講演9題、新任臨床教授特別講演3題、新任寄附講座教授特別講演1題、新任教授特別講演3題、新任大学院教授特別講演5題、一般演題(デジタルポスター)発表145題の総計176題予定である。

III. 会計関連報告(杉原会計担当理事)

1. 令和3年度年会費について

標記について、預金口座自動振替を令和3年4月27日(火)に195名(昨年度170名)に実施、教職員574名(昨年度603名)には、6月23日(水)に給与天引き、その他会費未納の会員898名(昨年度912名)には、会費振込用紙を7月14日(水)に送付した。

2. 医学会予算及び収支決算書類の書式変更について

従来使用している書式の表記内容がわかりにくいため、丹羽税理士(丹羽会計事務所)に相談し、新しい書式に変更することとした。今回の総会資料である「令和2年度収支決算」及び「令和4年度予算(案)」から変更している。

IV. 編集関連報告(吉田編集担当理事)

1. 発行部数について

Journal of Nippon Medical School(以下:JNMS)第88巻第1号の発行部数は2,005部、日本医科大学医学会雑誌(以下:日医大医会誌)第17巻第1号の発行部数は2,110部であった。

主な配付先は、A会員1,721部、B会員147部(日医大医会誌のみ)、名誉会員72部、学生会員3部、賛助会員4部、相互交換(JNMS 140部・内外国30部、日医大医会誌110部)、寄贈(JNMS 39部・内外国12部、日医大医会誌27部)、その他である。

2. JNMSのインパクトファクターについて

令和3年6月に最新版(2020年)のインパクトファクターが発表され、JNMSのインパクトファクターは、0.920(=104/113)(昨年0.826)、5年間インパクトファクターは、1.112(昨年0.805)で過去最高値であった。

なお、令和3年9月4日時点での試算として、2021年のインパクトファクターは、0.640(=73/114)である。

また、2022年のインパクトファクターについては、対象の掲載論文数は140篇の予定である。

3. JNMSの掲載論文数増加について

JNMSへの投稿が増加していることに伴い、アクセプトから掲載までの期間が長期化しているため、掲載数を年々増やし、順次掲載のスピードを上げていくこ

ととした。

昨年（第 87 巻）までは、年間 60 篇前後の掲載数であったが、本年（第 88 巻）は、年間 84 篇掲載予定である。

4. JNMS への Review 執筆依頼について

JNMS のインパクトファクター向上に向け、被引用数を増加させる方策の一環として、JNMS への Review の執筆依頼をしている。令和 3 年 9 月 4 日時点で 24 名に依頼し、編集作業を続けている。

5. JNMS への Supplementary material の掲載について

JNMS 第 88 巻第 4 号（令和 3 年 8 月号）から JNMS への Supplementary material（動画・音声含む）の投稿・掲載の受け付けを開始した。今後は、動画・音声の掲載（Online Journal にのみ）も可能となった。

6. 日医大医会誌新企画案について

日医大医会誌をより魅力あるものにするため、①各編集委員にゲストエディターとして特集・シリーズの企画立案を依頼する、②毎年 9 月開催の医学会総会の一般演題演者に自身の研究発表について論文執筆を打診する、という方針を決定した。

なお、すでに第 17 巻第 4 号（令和 3 年 10 月号）から第 18 巻第 4 号（令和 4 年 10 月号）までのゲストエディターを決定し、企画立案・編集作業を進めている。

7. 機関誌への広告掲載について

日医大医会誌（和文誌）に広告を掲載しているが、年々広告掲載数が減少していることから、本年度発行の日医大医会誌からの新規掲載の広告募集をおこない、第 17 巻第 2 号（令和 3 年 4 月号）から順次掲載を始めている。

以上

（別紙）

日本医科大学医学会細則

（会則の補足）

第 1 条 日本医科大学医学会細則（以下「本会細則」という。）をもって日本医科大学医学会会則（以下「本会会則」という。）を補足する。

（監事の任期）

第 2 条 監事の任期は 2 年とする。ただし、再任を妨げない。

（会則の補足）

第 3 条 本会会則第 5 条で規定している名誉会員とは、本学名誉学長・本学名誉教授・本会役員及び編集委員経験者をいう。なお、本会経験年数は別表に定める。

第 4 条 本会会則第 5 条で規定している会員の詳細は、別表に定める。

（幹事）

第 5 条 本会会則第 12 条第 3 号で規定している幹事とは、各会務を補佐する幹事（以下「会務幹事」という。）、各部署・病院・施設より選出された幹事（以下「施設幹事」という。）及び技術職・看護職から選出された幹事（以下「一般幹事」という。）をいう。

会務幹事は、各会務を担当する理事からの推薦に基づき、会長が指名し、委嘱する。

施設幹事は、基礎科学（基礎科学主任の推

薦）、基礎医学（准講会の推薦）、付属 4 病院（院長の推薦）及び先端医学研究所（所長の推薦）より選出された評議員各 2 名を会長が指名し、委嘱する。

会務幹事及び施設幹事の任期は、2 年とする。ただし、再任を妨げない。

（評議員の資格）

第 6 条 本会会則第 15 条第 2 項で規定している講師とは、専任講師、非常勤講師及び連携講師とし、基礎医学には、社会医学を含むものとする。付置施設に所属している講師以上も同等の資格を有することとする。

ただし、基礎科学に属する非常勤講師は除く。

（総会・講演会等）

第 7 条 本会会則第 19 条で規定している総会における議長は、会長とする。

（奨学賞）

第 8 条 本会会則第 21 条で規定している奨学賞については、別に内規を設ける。

（機関雑誌及び図書等の刊行における補足）

第 9 条 B 会員には、本会機関雑誌の和文誌「日本医科大学医学会雑誌」（以下「日医大医会誌」という。）のみ配布する。

（細則の改廃）

第 10 条 この細則の改廃は、本会理事会による議決を必要とする。

付則

この細則は、平成2年4月1日から施行する。
 この細則は、平成12年1月28日から施行する。
 この細則は、平成16年4月23日から施行する。
 この細則は、平成17年9月3日から施行する。
 この細則は、平成18年10月26日から施行する。
 この細則は、平成22年4月1日から施行する。
 この細則は、平成23年4月1日から施行する。
 この細則は、平成24年9月1日から施行する。
 この細則は、令和3年1月22日から施行する。

(別表)

1. 本会名誉会員について

本会役員経験者で下記表の年数を満たし、満65歳になつた次の年度から本会名誉会員とする。

教授（診療教授・臨床教授・病院教授を除く）が定年退職した時と同様、会費は免除する。経験年数は通年で算定する。ただし、経験年数は、平成22年4月から算定する。

記

- (1) 名称
名誉会員
- (2) 該当者
1) 本学名誉教授
2) 本会役員経験者
- (3) 年会費
免除
- (4) 実施時期
平成22年4月

職名	経験年数
会長・副会長・理事	4年以上
監事	6年以上
会務幹事	6年以上
施設幹事	6年以上
編集委員	6年以上

2. 本会会員について

本会会員の区分は、下記のとおりである。

記

区分	対象	年会費	機関誌送付	備考
A 会員	【学内】 学校法人 日本医科大学 (日本医科大学・日本獣医生命科学大学) ・教育職 ・ポストドクター ・大学院生 ・研究生、特別研究生 ・研修医、専修医 ・A 会員を希望する者 【学外】 ・医師、研究者 ・医師、研究者以外で A 会員を希望する者	5,000 円	Journal of Nippon Medical School・日医大医会誌	
B 会員	【学内・学外】 下記職の者及び同職を退職した後も会員の継続を希望する者 ・技能職 ・技術職 ・事務職 ・看護職	3,000 円	日医大医会誌	A 会員に変更可。年度途中での変更の場合は、年会費の差額分を支払うこととする。
海外会員	【学外者のみ】 海外在住者で機関誌への投稿を希望する者	免除	機関誌送付なし	会員資格は、投稿から掲載された年度末まで（またはリジェクトまで）
名誉会員	別に定める	免除	Journal of Nippon Medical School・日医大医会誌	(別表) 1.
学生会員	本学において研究活動を行う学生	本学医学部学生：免除 他学の学生：1,500 円	Journal of Nippon Medical School・日医大医会誌	評議員1名の推薦が必要（他学の学生は、研究の所属長の承認も受けること）
賛助会員	本会の事業に賛同し、会費により支援する者（個人または法人） ※運営・実行には関与しない。	10,000 円	Journal of Nippon Medical School・日医大医会誌	

財 産 目 録

令和 3 年 3 月 31 日現在

(単位：円)

科 目	金 額		
資産の部			
流動資産			
普通預金 みずほ銀行根津支店	3,686,237		
郵便振替 本郷郵便局	13,854,533		
小口現金次年度繰越資金	170,000		
流動資産合計		17,710,770	
負債の部			
流動負債			
未払金		2,474,614	
前受金		30,000	
正 味 財 産			15,206,156

監 査 報 告

令和 2 年度日本医科大学医学会帳簿、その他照合書類により調査の結果、収支決算は収入および支出項目につき正しく表示し、その内容は公正妥当なものであることを認めます。

令和 3 年 7 月 14 日

日本医科大学医学会監事 岡 敦子 ㊞

日本医科大学医学会監事 田中 信之 ㊞

日本医科大学医学会 令和2年度収支決算

自 令和2年4月 1日

至 令和3年3月31日

収入の部 (単位: 円)

科 目	令和2年度 決算額(A)	令和2年度 予算額(B)	増減 (A) - (B)
会費収入	8,359,780	8,522,000	▲ 162,220
会誌掲載収入	6,804,775	4,870,000	1,934,775
論文掲載料	6,764,775	4,670,000	2,094,775
広告掲載料	40,000	200,000	▲ 160,000
雑収入	30,053	80,000	▲ 49,947
雑収入	30,000	80,000	▲ 50,000
受取利息	53	0	53
助成金収入	5,000,000	5,000,000	0
当期収入合計 (1)	20,194,608	18,472,000	1,722,608

支出の部

科 目	令和2年度 決算額(A)	令和2年度 予算額(B)	増減 (A) - (B)
総会費	549,805	400,000	149,805
会誌出版費	10,949,360	10,766,000	183,360
印刷製本費	7,848,206	7,000,000	848,206
原稿料	26,728	275,000	▲ 248,272
郵送料	1,107,780	1,225,000	▲ 117,220
査読謝礼費	26,000	60,000	▲ 34,000
年間システム利用料	88,137	335,000	▲ 246,863
剽窃チェック利用料	22,720	21,000	1,720
英文査読費	1,829,789	1,850,000	▲ 20,211
電子ジャーナル費	2,141,260	1,480,000	661,260
奨学賞費	820,900	900,000	▲ 79,100
交通費	0	10,000	▲ 10,000
特別講演会費	55,685	205,000	▲ 149,315
シンポジウム費	0	578,000	▲ 578,000
一般事務費	1,166,233	2,283,000	▲ 1,116,767
業務委託費	4,223,270	4,770,000	▲ 546,730
予備費	0	500,000	▲ 500,000
当期支出合計 (2)	19,906,513	21,892,000	▲ 1,985,487
当期収支差額 (3) = (1) - (2)	288,095	▲ 3,420,000	3,708,095
前年度繰越金 (4)	14,918,061	14,918,061	0
次年度繰越金 (3) + (4)	15,206,156	11,498,061	3,708,095

日本医科大学医学会 令和4年度予算 (案)

自 令和4年4月 1日

至 令和5年3月31日

収入の部 (単位: 円)

科 目	令和4年度予算
会費収入	9,000,000
会誌掲載収入	11,890,000
論文掲載料	11,000,000
広告掲載料	890,000
雑収入	80,000
雑収入	80,000
受取利息	0
助成金収入	5,000,000
当期収入合計 (1)	25,970,000

支出の部

科 目	令和4年度予算
総会費	900,000
会誌出版費	17,490,000
印刷製本費	13,300,000
原稿料	275,000
郵送料	1,290,000
査読謝礼費	60,000
年間システム利用料	335,000
剽窃チェック利用料	30,000
英文査読費	2,200,000
電子ジャーナル費	2,640,000
奨学賞費	900,000
交通費	10,000
特別講演会費	205,000
シンポジウム費	700,000
一般事務費	1,500,000
業務委託費	4,700,000
予備費	500,000
当期支出合計 (2)	29,545,000
当期収支差額 (3) = (1) - (2)	▲ 3,575,000
前年度繰越金 (4)	9,970,156
次年度繰越金 (3) + (4)	6,395,156

— 会 報 —

定例（4月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時：令和3年4月16日（金）午後4時～午後4時50分
場 所：演習室3（大学院棟 地下2階）

出席者：弦間会長

森田、安武 各副会長

近藤、小川、石井、清家、杉谷、杉原、吉田、

横堀 各理事

田中監事

佐々木、土肥、松田、中江、山口 各会務幹事

秋元、中村、宮川、桑名、永山、足立、松谷、

岡島、安藤、中嶋 各施設幹事

委任出席者：岩切、木村 各理事

岡監事

厚川、鈴木 各会務幹事

藤崎、廣瀬、長田、松本 各施設幹事

陪席者：丹羽税理士（丹羽会計事務所）

事務局：枝、小久保、下原、鎗屋

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

I. 確認事項

1. 定例（1月）医学会役員会の議事録確認

弦間会長から、標記役員会議事録（令和3年1月22日開催）について内容の説明があり、承認された。

2. 医学会理事会（持回り審議）記録確認

弦間会長から、医学会細則の一部変更についての標記持回り審議による理事会（令和3年4月12日審議）の内容説明があり、承認された。

II. 報告事項

1. 庶務関連報告（近藤庶務担当理事）

(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3年 3月31日現在	1,755 名	152 名	73 名	3 名	3 社	1,986 名
令和2年 3月31日現在	1,765 名	159 名	68 名	16 名	3 社	2,011 名

(2) 3年間会費滞納者について

令和3年3月31日現在の3年分会費滞納者は、44名（学内8名、学外36名）である（昨年度滞納者47名）。該当者に連絡可能な役員は、会費納入を促すよう協力要請があった。

2. 学術関連報告（小川学術担当理事）

(1) 令和2年度定年退職教授記念講演会について

本年3月末日で定年退職された教授4名の記念講演会を3月6日（土）、東京ガーデンパレスで開催した。なお、今回も昨年度と同様に新型コロナウイルス感染予防対策のため、例年実施していた飲食を伴う記念祝賀会は行わず、講演会の一環として祝賀行事（祝辞、記念品の贈呈及び謝辞、花束贈呈）のみとした。

(2) 定年退職教授記念講演会オンデマンド配信について

オンデマンド配信及び定年退職教授への記念品としてDVDを贈呈するため、現在仮編集の内容を確認中である。

(3) 令和3年度医学会奨学賞募集について

日医大医会誌第17巻第1号（2月号）及び医学会ホームページにて、本年度の奨学賞の募集を告知し、5月14日（金）締切にて募集を行っており、役員に応募への周知協力要請があった。

3. 会計関連報告（杉原会計担当理事）

(1) 令和3年度年会費の集金について

① 預金口座自動振替について

令和3年4月27日（火）に200名（昨年度170名）の預金口座自動振替を実施予定である。

② 給与天引きについて

日本医科大学の教職員については、令和3年6月23日（水）に給与より天引き予定である。

③ 振込用紙の送付について

その他の会員については、6月中に振込用紙を郵送する予定である。

4. 編集関連報告（吉田編集担当理事）

(1) JNMS/日医大医会誌編集委員会について

去る令和3年2月25日（木）に定例のJNMS/日医大医会誌編集委員会をWebにて開催した。

(2) JNMSの2020年インパクトファクターについて

事務局による2020年インパクトファクターの試算数値（2021年4月12日時点）は、0.851となっている（前年2019年の公式数値は0.826）。

(3) JNMSへのReview執筆依頼について

被引用数を増加させる方策の一環としてJNMSへのReviewの執筆依頼をすることとした。令和3年4月12日時点で22名に依頼し、うち5篇がアクセプト済、4篇が投稿受付済で査読中である。

(4) 機関誌の印刷・製本費等の加算について

医学会機関誌の印刷・製本業者から、これまで免除していたカラー印刷に係る費用及び配送業者への納品代について、新たに加算要望があった。昨今の印刷物の減少・減収によるもので、同経費については令和3年度予算に計上済みであることから、令和3年度発行分から支払うこととした。

(5) 機関誌への広告掲載について

JNMS/日医大医会誌編集委員会委員である付属病院伊勢薬剤部長に協力を依頼し、新規広告募集を行っている。令和3年4月12日時点での広告応募状況は、前年度より3社増えて5社（すべて薬品会社）となっている。

なお、今後の冊子印刷・製本費の増額及び掲載論文数増加、一般的な相場等を鑑み、広告料の単価を、従来の1ページ30,000円、半ページ20,000円から、1ページ60,000円、半ページ40,000円に増額し、総額約100万円を募集することとした。

(6) JNMSへのSupplementary materialの掲載について

JNMSへのSupplementary material（動画・音声含む）の投稿・掲載を受け付けることとした。現在、動画・音声の受け付けに係る投稿規程を作成中である。

(7) 日医大医会誌新企画案について

日医大医会誌をより魅力あるものにするため、①各編集委員にゲストエディターとして特集・

シリーズの企画立案を依頼する、②毎年9月開催の医学会総会の一般演題演者に自身の研究発表について論文執筆を打診する、という方針を決定した。

なお、すでに第17巻第4号（令和3年10月号）から第18巻第3号（令和4年6月号）までのゲストエディターを決定し、企画立案を進めている。

(8) 編集状況について

JNMS 第88巻第1号（令和3年2月発行）～第89巻2号（令和4年4月発行予定）、日医大医会誌第17巻第2号（令和3年4月発行予定）の編集状況について報告した。

なお、JNMSについて、年々アクセプト数が増加しているため掲載数の見直しを行い、年間約60篇から徐々に増加させる計画である。それに伴い、印刷・製本費及び英文査読費に関しても増加することとなり、新たな課題となっている。

III. 審議事項

1. 医学会会員における退会の取り扱いについて

近藤庶務担当理事から、標記について、令和3年1月21日（木）から4月1日（木）までの退会届提出者及び逝去者、計44名について説明があり、審議の結果、退会が承認された。

2. 令和3年度医学会公開「シンポジウム」について

清家学術担当理事から、標記の「シンポジウム」について、下記の報告及び提案事項が諮られ、検討の結果、承認された。ただし今後の新型コロナウイルス感染拡大状況により、開催方法等の変更の可能性があるとした。

(1) プログラム案の変更点について

前回の役員会にて提示したプログラム案からの変更点等の報告があり、演題名、演者、講演順、座長が決定し、共催に日本医科大学がん専門医療人材（がんプロフェッショナル）養成プランを追加することとした。

(2) オンデマンド配信について

前回の役員会で提案のあったオンデマンド配信についても準備を進めている。オンデマンド配信にあたっては、講演後に編集作業をして配信することとした。

なお、配信動画の視聴回数をカウント可能かは、ICT推進センターに確認することとした。

3. 第89回日本医科大学医学会総会について

小川学術担当理事から、標記医学会総会について、下記の報告及び提案事項が諮られ、検討の結果、承認された。

(1) 総会の概要について

令和3年9月4日（土）に昨年同様に教育棟2階講堂での開催予定とする。内容は例年同様の企画での講演と一般演題発表、業務報告、各種表彰式とする。ただし一般演題に関しては、昨年同様に当日会場での発表は行わず、Web上（医学会のホームページにて期間限定、会員限定でのデジタルポスター）での発表とする。

なお、弦間会長より、現時点では昨年同様の方法による開催とし、今後、発表方式で参考になるもの等があれば、提案願いたいとの要望があっ

た。

(2) 「特別講演」について

平成29年度から今回で5回目となる標記の講演については、連携協定校である東京理科大学及び早稲田大学の先生方に交互にご講演いただいたが、今回の講演者は未定である。

弦間会長から、実際に共同研究ができるような関係の先生に講演を依頼するのがよいのではとの提案があった。講演順では東京理科大学となり、森田副会長に東京理科大学からの演者の選択を一任することとした。

(3) 「一般演題」の募集要項について

「一般演題」募集要項については、昨年度の実施状況と同様にデジタルポスターを募集することとした。

小川学術担当理事から、昨年度は学生がポスターの前で発表することがなく、質疑応答の機会が設けられなかったため、教育的には残念であるとの意見があった。

(4) 一般演題の応募用紙について

標記の用紙については、昨年度の応募用紙と同様の形式とすることとした。

4. 令和3年度定年退職教授記念講演会について

近藤庶務担当理事から、令和3年度の定年退職教授記念講演会について、下記の報告及び提案事項が諮られ、検討の結果、承認された。

(1) 令和3年度定年退職教授記念講演会の概要について

標記の講演会については、例年同様に3月第一土曜日（令和4年3月5日）に開催とし、対象は5名の予定である。

(2) 記念講演会の開催場所の変更について

標記について、従来の基準では対象者が5名の場合、千駄木キャンパスでの開催であるが、令和2年度同様に新型コロナウイルス感染予防対策のため、東京ガーデンパレスでの開催に変更することとした。

5. JNMS 英文査読者の英文査読費変更について

吉田編集担当理事から、標記英文査読費の変更について、下記の報告及び提案事項が諮られ、検討の結果、承認された。

(1) 英文査読の現状について

令和元年度から2名体制で、令和元年度及び令和2年度の英文査読費は、両先生とも年間80万円（手取り・年度単位）の支払いである。

今回の報告事項の通り、JNMSの掲載数を増加させていく計画に伴い、英文査読の件数も増加が見込まれる。

(2) 英文査読費の変更について

英文査読依頼の増加について英文査読者2名と協議し、英文査読費の見直しを行った。

その結果、令和3年度の英文査読費は、キブラー先生110万円（手取り・年間約70篇想定）とし、ミントン先生は現状維持とすることとした。

(3) 令和3年度の予算との差額について

令和3年度の英文査読費予算超過分については予備費等より支出可能である。

IV. その他

1. 令和3年度の行事及び役員会等の日程について
弦間会長から、令和3年度に予定している医学会主催の行事と定例の役員会等の日程について説明があり、協力依頼があった。
2. 次回医学会役員会は、令和3年7月16日（金）に開催予定とした。

以上

議事録署名 杉 谷 巖 ⑩

議事録署名 吉 田 寛 ⑩

Key Words Index

Vol 17 2021

A

abdominal compartment syndrome (4) 172
 acute renal failure (4) 182
 antimicrobial stewardship (2) 81
 artery-first approach (3) 98
 atrial fibrillation (1) 8

C

catheter ablation (1) 8
 COVID-19 (4) 194, 198, 202, 209, 217

D

diastolic wall strain (1) 8
 direct oral anticoagulant (4) 182
 disaster (4) 209
 disaster response (4) 198

E

ECMO (4) 198
 emergency care (4) 209

G

general anesthesia (2) 72

H

healthcare-associated infection (4) 202

I

infection control (4) 202
 intensive care unit (2) 81
 interventions by pharmacists (1) 15
 intra-abdominal hypertension (4) 172
 intra-abdominal pressure (4) 172
 intra-bladder pressure (4) 172

L

left ventricular diastolic function (1) 8
 lung cancer (4) 217

M

malrotation (4) 186
 medical examination (1) 15
 microRNA (2) 72
 midgut volvulus (4) 186

N

nephrotic syndrome (4) 182

O

open abdomen (4) 172
 outpatient cancer chemotherapy (1) 15
 outpatient clinic (1) 15

P

pancreatic cancer (3) 98
 pandemic (4) 209
 penectomy (1) 21
 penile necrosis (1) 21
 penile strangulation (1) 21
 perioperative adjuvant therapy (3) 98
 perioperative management (2) 72
 pharmacist (2) 81

R

respiratory disease (4) 217
 response (4) 209

S

SARS-CoV-2 (4) 202
 sepsis (1) 21
 supportive care (1) 15

T

treatment policy (1) 15
 triage (4) 198

V

venous thromboembolism (4) 182

著 者 名 索 引

第 17 卷 2021 年

A

Abdullah-Al Mahmud …… (3) 115
 赤石 諭史 …… (4) 281
 赤塚 純 …… (1) 21
 秋山 豪 …… (4) 254
 網谷 亮輔 …… (4) 259
 網谷由紀子 …… (4) 271
 安藤 文彦 …… (4) 266
 安藤有佳利 …… (4) 272
 青木 悠人 …… (4) 239
 青柳陽一郎 …… (4) 225
 新井 正徳 …… (4) 172
 荒川 亮介 …… (4) 223, 260
 朝日林太郎 …… (4) 280
 朝山健太郎 …… (3) 108

B

別所 竜蔵 …… (1) 4, (4) 228

C

張 萌雄 …… (4) 289

D

大地 洋輔 …… (4) 284
 出口 祐樹 …… (4) 285
 土肥 輝之 …… (1) 21, (4) 289
 堂本裕加子 …… (4) 248

E

遠藤 勇気 …… (1) 21
 江浦 重義 …… (4) 287

F

藤田 和恵 …… (4) 202
 福原 茂朋 …… (4) 122, 123
 福島 正人 …… (1) 28
 布施 明 …… (4) 209

G

雁木 美衣 …… (4) 263
 権 知華 …… (4) 264

H

芳賀三四郎 …… (4) 270

浜窪 隆雄 …… (4) 158
 濱本 光 …… (4) 186
 濱崎 与 …… (4) 284
 針金 永佳 …… (4) 271
 春名 良洋 …… (4) 262
 長谷川裕也 …… (1) 21
 橋場 奈月 …… (4) 275
 橋本 康司 …… (4) 186
 初岡 佑一 …… (4) 264
 早川 潤 …… (4) 186
 林 太祐 …… (4) 251
 林 達郎 …… (1) 21
 平林 篤志 …… (4) 209
 平野 瞳子 …… (4) 249
 廣本 敦之 …… (4) 257
 廣中 浩平 …… (3) 108
 久野 彰子 …… (4) 265
 外薗 優 …… (4) 261
 本間 俊佑 …… (4) 273
 本田 一文 …… (4) 146
 星川 直哉 …… (4) 241
 星川 吉正 …… (4) 243

I

井瀨 善聖 …… (4) 282
 市野瀬志津子 …… (4) 287
 五十嵐 豊 …… (4) 209
 飯野 駿 …… (4) 262
 稲福 功大 …… (4) 279
 猪口 孝一 …… (2) 45
 井上真梨子 …… (4) 276
 伊勢 直輝 …… (4) 274
 石橋真理子 …… (4) 247
 石黒 昂 …… (4) 283
 石井 暢明 …… (4) 286
 石井 智裕 …… (4) 237, 290
 石川 真士 …… (2) 72
 石野 孔祐 …… (4) 265
 石塚 浩隆 …… (4) 252
 板橋 寿和 …… (4) 182, 248
 伊藤 保彦 …… (4) 182
 糸川 典夫 …… (4) 266
 岩井 佳子 …… (4) 135
 岩永 洋平 …… (4) 261
 岩崎 雅江 …… (4) 244

岩崎 雄樹 …… (3) 96

J

Junxiao Wang …… (3) 116

K

門田 寛子 …… (4) 247
 甲斐 大地 …… (4) 269
 柿沼 由彦 …… (4) 170
 加来知恵美 …… (4) 253
 亀谷 美菜 …… (4) 282
 上井 廉絵 …… (4) 288
 神田奈緒子 …… (4) 227
 兼行慎太郎 …… (4) 284
 柏田 建 …… (4) 242
 加藤 大敢 …… (4) 253
 加藤 活人 …… (4) 259
 川上 康彦 …… (3) 108
 川本 満陽 …… (4) 274
 川瀬 康裕 …… (4) 256
 數阪 広子 …… (4) 267
 木戸 俊輔 …… (4) 263
 金 景成 …… (4) 260
 木村 和美 …… (1) 25
 岸 泰宏 …… (3) 108
 小林 光希 …… (4) 274
 児玉 早 …… (4) 251
 児玉 詠美 …… (4) 272
 児玉 芳裕 …… (4) 291
 古賀 哲 …… (4) 270
 木暮 隆太 …… (4) 254
 今 明秀 …… (1) 26
 近藤 曉 …… (4) 277
 近藤 匡慶 …… (2) 81, (4) 251
 近藤 幸尋 …… (1) 21
 久保村 憲 …… (4) 282
 汲田伸一郎 …… (4) 168
 呉 壮香 …… (4) 268
 栗田 二郎 …… (4) 258
 黒田 誠司 …… (4) 248
 桑原 大彰 …… (4) 284
 桑名 正隆 …… (1) 6

L

李 卿 …… (4) 229

M

前田 基博	(4) 255
前田奈津子	(4) 264
丸山 光紀	(1) 8
丸山 雄二	(4) 257
正木 千恵	(4) 268
増野 智彦	(4) 209
松木 寛	(4) 270
松本 優	(4) 245
松島 綱治	(4) 220
右田 真	(4) 186
三井亜希子	(4) 240
三神 晃	(1) 21
三羽 英之	(4) 285
宮城 泰雄	(4) 256
三山 彩	(4) 277
宮尾 昌樹	(4) 186
宮澤 美昂	(4) 263
溝渕 大騎	(4) 209
Mohamed Abdelhakim	(3) 115
森嶋 素子	(4) 255
森田 林平	(2) 88
泉二 佑輔	(4) 258
向井 桜子	(4) 279
村井 保夫	(4) 262
村上 太志	(4) 276
村田 智洋	(4) 255

N

長野 慎彦	(2) 81
長岡 竜太	(4) 267
長田 康孝	(4) 283
永山 寛	(4) 231
内藤 寛	(4) 249
中江 竜太	(4) 209
中嶋 亘	(4) 252
中村 英資	(4) 276
中村加奈恵	(4) 288
中島 大智	(4) 288
中曾 草馬	(4) 277
中澤 里沙	(4) 286
根本 崇宏	(4) 268
西川 佳宏	(4) 272
西本あか奈	(4) 291
仁藤智香子	(4) 226
野村 真	(4) 260

O

大林康太郎	(1) 21
落 裕美	(3) 110
落 智博	(4) 281
小川 令	(4) 285
大井 一輝	(4) 278
岡部 信彦	(4) 194
岡島 美侑	(4) 252
大久保善朗	(2) 54
恩田 秀賢	(4) 209
小野 真平	(4) 247
太田 恵介	(4) 257

S

佐川まさの	(4) 233
西條 優作	(4) 288
栄 由貴	(4) 290
阪口 正洋	(4) 238
酒井 涼	(4) 249
櫻井 透	(4) 273
佐野 透美	(4) 186
佐々木 孝	(4) 258
清家 正博	(4) 217
清家紗耶佳	(4) 278
関根 鉄朗	(4) 235
柴崎 幹生	(1) 21
重田 健太	(4) 209
下茂由希子	(4) 265
白井悠一郎	(1) 6
庄司 真美	(4) 278
園川 卓海	(4) 269
洲鎌 秀永	(4) 170
菅谷 量俊	(2) 81
杉原 仁	(4) 191
杉本 貴子	(4) 283
杉田 慎二	(4) 243
杉谷 巖	(4) 234
鈴木 秀典	(2) 38
鈴木 憲治	(4) 256
鈴木 俊治	(4) 222

T

多賀麻里絵	(4) 269
田嶋 華子	(4) 186
高田明日香	(4) 266
高田 弘弥	(4) 290
高橋 理紗	(4) 260
高橋 翼	(4) 186

高瀬 久光	(1) 15, (2) 81
高務虎之介	(4) 275
竹下 輝	(4) 186
竹下 俊行	(2) 63
竹内 一郎	(4) 198
太組 一朗	(3) 108
田村 美樹	(4) 273
田辺雄次郎	(4) 182
田中 信之	(4) 140, 167
舘野 周	(4) 224
富田 恵実	(4) 250
土佐真美子	(4) 289
外山 翔太	(4) 261
豊原 瑛理	(4) 281
土屋 未央	(4) 280
鶴ヶ谷祐太	(4) 278

U

上田 仁美	(4) 259
上田 貴之	(1) 21
上田 達夫	(4) 244
上春 光司	(4) 186
梅澤 裕己	(4) 286

W

和田 勇治	(4) 230
若井 英恵	(4) 287
若崎 昭太	(4) 282
王 珺曉	(4) 248
渡邊 紅実	(4) 280
渡邊 将央	(4) 255
渡邊 颯人	(4) 275
渡邊友起子	(4) 252
Weili Chen	(3) 116

X

Xue Meng	(3) 115
----------	---------

Y

藪野 雄大	(4) 254
矢田 季子	(4) 267
山形 周	(4) 265
山口 博樹	(4) 221
山本 寛也	(4) 253
山岡 秀司	(4) 279
山下 裕正	(4) 257
柳原 剛	(4) 182
安武 正弘	(3) 94
Yinglan Cheng	(3) 116

横堀 将司……………(2)36, (4)209
横田 裕行……………(4)209
横山 正……………(3)98

吉田 圭志……………(4)182
吉田 真人……………(1)15, (4)250
吉田 直樹……………(4)250

吉川 千晶……………(4)271

日本医科大学医学会雑誌

第 17 卷（令和 3 年）総目次

（第 1 号—第 4 号）

特集〔日本医科大学先端医学研究所 Cutting Edge Research〕

1. はじめに……………	福原 茂朋…122
2. 血管研究を通して生命を理解し医学の発展に貢献する「先端医学研究所 病態解析学部門」……………	福原 茂朋…123
3. がん免疫療法と免疫記憶—先端医学研究所 細胞生物学部門—……………	岩井 佳子…135
4. がん幹細胞発生のメカニズムとそれを標的としたがん治療法の開発： 先端医学研究所 遺伝子制御学部門……………	田中 信之…140
5. がん早期診断・リスク層別化，精密医療に資するバイオマーカー探索と社会実装を目指して……………	本田 一文…146
6. 光とトキシンを用いるがん治療法の開発と自然免疫から見たウイルス感染症について……………	浜窪 隆雄…158
7. 日本医科大学先端医学研究所について……………	田中 信之…167

橘桜だより

コロナ禍の中，病院長に就任して—学是「克己殉公」を胸に—……………	別所 竜蔵… 4
パンデミックに打ち勝つ，更なる学問交流を……………	横堀 将司… 36
コロナ禍と教育改革……………	安武 正弘… 94
アクションプラン 21，いよいよゴール！……………	汲田伸一郎…168

グラビア

抗 MDA5 抗体陽性急速進行性間質性肺疾患を伴う臨床的無筋症性皮膚筋炎……………	白井悠一郎・桑名 正隆… 6
3 次元マッピングシステムを用いた右室流出路期外収縮のカテーテルアブレーション治療……………	岩崎 雄樹… 96
β ブロッカーによるミクログリア抑制作用の報告……………	洲鎌 秀永・柿沼 由彦…170

定年退職教授記念講演会要旨

神経伝達物質研究の歩みと展望……………	鈴木 秀典… 38
造血管腫瘍の分子生物学黎明期より成長期の研究に携わって……………	猪口 孝一… 45
精神医学と分子イメージング……………	大久保善朗… 54
不育症学とともに歩んで……………	竹下 俊行… 63

綜 説

左室拡張機能と心房細動……………	丸山 光紀… 8
全身麻酔薬と周術期管理：microRNA を介した機序……………	石川 真士… 72
我が国の痔瘻診療の現状とこれから……………	横山 正… 98
Intra-abdominal hypertension と abdominal compartment syndrome の診断と治療……………	新井 正徳…172

論 説

臨床現場における薬剤師の役割（8）：

外来がん化学療法におけるがん薬物療法認定薬剤師の診察同席による処方支援の取り組みと課題……………	吉田 真人 高瀬 久光… 15
--	--------------------

臨床現場における薬剤師の役割（9）：

救命救急センターにおける専任薬剤師の抗菌薬適正使用支援の取り組み……………	長野 植彦 近藤 匡慶・菅谷 量俊・高瀬 久光… 81
---------------------------------------	--------------------------------

症例報告

高齢者の陰茎絞扼症の1例	柴崎 幹生・赤塚 純・遠藤 勇気・上田 貴之・長谷川裕也 三神 晃・大林康太郎・林 達郎・土肥 輝之・近藤 幸尋	21
ネフローゼ症候群再発時に深部静脈血栓症を併発した1例	田辺雄次郎・柳原 剛 吉田 圭志・板橋 寿和・伊藤 保彦	182
幼児期に腸回転異常症から中腸軸捻転をきたした1例	濱本 光・竹下 輝・佐野 透美・上春 光司 橋本 康司・田嶋 華子・早川 潤・宮尾 昌樹・高橋 翼・右田 真	186

話 題

脳梗塞急性期の t-PA 静注療法消えるかもしれない？	木村 和美	25
研究者への社会的要請と自由な発想	森田 林平	88
日本医科大学脳波カンファレンスの誕生	廣中 浩平・太組 一郎・岸 泰宏・朝山健太郎・川上 康彦	108
最近の糖尿病治療	杉原 仁	191

特集〔新型コロナウイルス感染症の教訓と課題〕

新型コロナウイルス感染症の特徴	岡部 信彦	194
新型コロナウイルス感染症に対峙するーダイヤモンドプリンセスからの教訓ー	竹内 一郎	198
日本医科大学付属病院の新型コロナウイルス感染症に対する取り組みと院内感染対策	藤田 和恵	202
高度救命救急センターにおける COVID-19 対応：災害医療の CSCA-TTT に準じた取り組み	横堀 将司 重田 健太・溝渕 大騎・平林 篤志・五十嵐 豊 中江 竜太・恩田 秀賢・増野 智彦・布施 明・横田 裕行	209
呼吸器内科医の立場から	清家 正博	217

関連施設だより

救命救急センターに求められる機能	今 明秀	26
「ウィズ・コロナ」の時代における地域中核病院としての取り組み	福島 正人	28
全人的医療を目標にする精神神経科専門施設	落 裕美	110

JNMS のページ

Journal of Nippon Medical School Vol. 87, No. 1 (2020 年 2 月発行)	30
Journal of Nippon Medical School Vol. 87, No. 2 (2020 年 4 月発行)	90
Journal of Nippon Medical School Vol. 87, No. 3 (2020 年 6 月発行)	112
Journal of Nippon Medical School Vol. 87, No. 4 (2020 年 8 月発行)	192

集会記事

第 31 回学校法人日本医科大学外国人留学生研究会抄録	115
-----------------------------	-----

第 89 回日本医科大学医学会総会抄録

特別講演

肺線維症をもたらす炎症細胞社会	松島 綱治	220
新任大学院教授特別講演		
1. 造血器腫瘍における遺伝子変異解析の重要性	山口 博樹	221
2. 日本医科大学産婦人科学教室における双胎妊娠の管理の歴史	鈴木 俊治	222
3. PET を用いた in vivo 薬理学	荒川 亮介	223
4. 認知症医療への PET 研究の貢献	館野 周	224
5. 嚥下障害の評価・診断と治療	青柳陽一郎	225

新任教授特別講演

1. 脳梗塞に対する新規間葉系幹細胞治療の開発……………仁藤智香子…226
2. 乾癬と食生活……………神田奈緒子…227
3. 新世代心筋保護法の開発と大動脈疾患手術成績の向上への挑戦……………別所 竜蔵…228

新任臨床教授特別講演

1. 森林医学及びそのリハビリテーション医学への応用について……………李 卿…229
2. ICT による小児への摂食訓練の試み ……………和田 勇治…230

新任寄附講座教授特別講演

- パーキンソン病の病態からみた非運動症状 non-motor symptoms in Parkinson's disease……………永山 寛…231

令和2年度優秀論文賞受賞記念講演

1. 術前の癌悪液質状態は大腸癌術後の surgical site infection (SSI) 発症に影響するか ……………佐川まさの…233
2. Orphan disease に対する All Japan での挑戦：
甲状腺未分化癌研究コンソーシアムの成果と展望……………杉谷 巖…234

令和2年度丸山記念研究助成金受賞記念講演

1. 人工知能機械学習との組み合わせを前提とした、簡便かつ汎用的な悪性腫瘍画像解析ワークフローの構築に向けて—多施設肺癌 PETCT データにおける実践— ……………関根 鉄朗…235
2. ライブイメージングによる生理的および腫瘍血管新生におけるペリサイトの役割の解明……………石井 智裕…237
3. TP53 変異陽性急性骨髄性白血病に対する新規治療法の開発
～MCL-1 発現誘導の制御により抗がん薬の効果を高められるか～ ……………阪口 正洋…238

同窓会医学研究助成金受賞記念講演

1. 肝臓ナビゲーションサージェリーの現状と展望—近赤外光が映し出す肝臓外科の未来……………青木 悠人…239
2. 内皮細胞の heterogeneity に着目した糸球体疾患の障害・修復機構の解明 ……………三井亜希子…240
3. 変形性関節症の疼痛に関与する microRNA の検討 ……………星川 直哉…241
4. 血管透過性亢進型肺障害発症メカニズム解析と新規治療法の開発……………柏田 建…242

海外留学学者講演

- イギリスの Upper GI Physiology Unit での臨床と研究経験について ……………星川 吉正…243
- 急性呼吸窮迫症候群における高分子ヒアルロン酸の治療効果：
ヒト肺生体外灌流モデルを中心とした研究 ……………杉田 慎二…243
- 麻酔薬の癌細胞への影響 —動物異種グラフトモデルでの検討— ……………岩崎 雅江…244
- オセアニアにおける最先端の IVR ……………上田 達夫…244
- ヒト正常細胞における ALK 融合遺伝子の機能解析 ……………松本 優…245
- 総会記事 ……………247, 292

会 報

- 定例 (7 月) 日本医科大学医学会役員会議事録 ……………31
- 定例 (1 月) 日本医科大学医学会役員会議事録 ……………118
- 定例 (4 月) 日本医科大学医学会役員会議事録 ……………298

Key Words Index……………301

著者名索引……………302

日本医科大学医学会雑誌 第17巻総目次 (第1号—第4号) ……………I—IV

NIHON IKA DAIGAKU IGAKKAI ZASSHI

Vol 17 (No 1—4)

(2021)

CONTENTS

Photogravures

- Anti-MDA5 Antibody Positive Clinically Amyopathic Dermatomyositis Associated with
Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease Yuichiro Shirai, Masataka Kuwana... 6
- Catheter Ablation of Premature Ventricular Contractions Originated from Right Ventricular
Outflow Tract by Using 3-dimensional Mapping System Yu-ki Iwasaki... 96
- Evidence of Beta-blocker, Propranolol, Inhibiting Microglial Activation,
an Effect Specific to Microglial Cells, but Not to Astrocytes Shuei Sugama, Yoshihiko Kakinuma...170

Reviews

- The Role of Left Ventricular Diastolic Function in Development and
Progression of Atrial Fibrillation Mitsunori Maruyama... 8
- The Role of the Pharmacist in Clinical Settings (8): Efforts to Support Prescribing by
Board-certified Pharmacists Attending Examinations in Outpatient Cancer
Chemotherapy Clinics and Associated Problems Masato Yoshida, Hisamitsu Takase... 15
- General Anesthesia and Perioperative Management via microRNA Masashi Ishikawa... 72
- The Role of the Pharmacist in Clinical Settings (9): Efforts to Support Antibacterial Stewardship by
Full-time Pharmacists in the Intensive Care Unit Makihiko Nagano,
Masayoshi Kondo, Kazutoshi Sugaya, Hisamitsu Takase... 81
- Current Status of Treatment for Pancreatic Cancer in Japan and
Prospects for the Future Tadashi Yokoyama... 98
- Intra-abdominal hypertension for abdominal compartment syndrome Masatoku Arai...172

Case Reports

- Penile Strangulation in an Elderly PatientMikio Shibasaki, Jun Akatsuka, Yuki Endo, Takayuki Ueda,
Hiroya Hasegawa, Hikaru Mikami, Kotaro Obayashi, Tatsuro Hayashi, Teruyuki Dohi, Yukihiro Kondo... 21
- A Case of Venous Thrombosis at the Time of Recurrence of Nephrotic Syndrome Yujiro Tanabe,
Tsuyoshi Yanagihara, Keishi Yoshida, Toshikazu Itabashi, Yasuhiko Itoh...182
- A Case of Midgut Volvulus with Intestinal Malrotation in a 4-year-old Boy Hikaru Hamamoto,
Hikaru Takeshita, Tohmi Sano, Kohji Ueharu, Kohji Hashimoto, Hanako Tajima,
Jun Hayakawa, Masaki Miyao, Tsubasa Takahashi, Makoto Migita...186

Special Features (Lessons and issues of COVID-19)

- Characteristics of COVID-19 Nobuhiko Okabe...194
- Lessons from Diamond Cruise Ship-How we treat the COVID-19 patients Ichiro Takeuchi...198
- Lived Experiences of COVID-19 on Healthcare-associated Infection Prevention Efforts Kazue Fujita...202
- The response for COVID-19 pandemic in Critical Care Medical Center with the concept of
disaster CSCA-TTT response..... Shoji Yokobori, Kenta Shigeta, Daiki Mizobuchi, Atsushi Hirabayashi,
Yutaka Igarashi, Ryuta Nakae, Hidetaka Onda, Tomohiko Masuno, Akira Fuse, Hiroyuki Yokota...209
- Lessons and Issues of COVID-19 from the Perspective of Pulmonologists Masahiro Seike...217

From Our Affiliated Hospitals

- Functions Required of Emergency and Critical Care Center Akihiko Konn... 26
- Health Care Administration In the 'With COVID-19 Era' As the Regional Core Hospital..... Masato Fukushima... 28
- The Pursuit of Total Health Care for Patients with Mental Disorders Hiromi Ochi...110

日医大医会誌論文投稿チェック表

種 目： 投稿日： 年 月 日

著者名： 所 属：

表 題：

- ☐ 1. 日本医科大学医学会会員（共著者含む）で会費が納入されている。
- ☐ 2. 著者数は 10 名以内である。
- ☐ 3. 投稿論文は、個人情報保護法に準拠している。
- ☐ 4. 投稿論文が人間または動物を被験者として研究を記述している場合は、倫理審査委員会の承認を得ている証明および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。
- ☐ 5. 投稿論文は、下記の規定どおりである。

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

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

連絡先 希望する連絡先

E-mail @

メモ：

誓約書・著作権委譲書

(更新日：令和2年4月15日)

日本医科大学医学会雑誌に投稿した下記の論文は他誌に未発表であり、また投稿中でもありません。また、下記の論文に使用されている表・図等は、未公開のものです。

採用された場合にはこの論文の著作権を日本医科大学医学会に委譲することに同意いたします。また、下記のオープン・アクセス・ポリシーに同意いたします。

なお、本論文の内容に関しては、著者（ら）が一切の責任を負います。

【オープン・アクセス・ポリシー】

日本医科大学医学会雑誌は、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。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。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。

論文名

署名	氏名	日付

注：著者は必ず全員署名して下さい。

日本医科大学医学会雑誌（和文誌）論文投稿規程

1. 日本医科大学医学会雑誌（和文誌）は基礎、臨床分野における医学上の業績を紹介することを目的とし、他誌に未投稿のものでなければならない。
2. 本誌への投稿者（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) 総説（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
総説（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」・「利益相反（COI）自己申告書」（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. ネイティブではない著者が執筆した英文抄録については、事前にネイティブの者の校正を受けること。

11. 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。

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

iv. Web サイトの記載例

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

v. データベースの記載例

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

(3) 図・表, 写真:

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

表の上には必ず表題, 図には図題を付ける. また, 本文を併読しなくともそれだけでわかるよう実験条件を図・表・写真の下に簡単に記載することが望ましい.

(4) 見出し符号:

見出し符号を付ける場合は 1, (1), 1), i, (i),

i) を基本順位とする. ただし, 緒言, 結論には見出し符号は付けない.

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

13. 論文の採否は, 編集委員会が決定する.

14. 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)

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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: 03-5814-6765
E-mail: jmanms@nms.ac.jp

(令和 2 年 10 月 15 日)