

日本医科大学医学雑誌

第18巻 2022年12月 第4号

目次

INDEX

● 特集【てんかん医療の現状と未来】

「てんかん医療の現状と未来」の特集にあたって

てんかん：難病法に規定されない真の難病

成人のてんかん診療：てんかん診療の背景にある問題

脳卒中後てんかん

小児てんかん

てんかん重積診療の実際：新規抗てんかん薬の使用における留意点

てんかんの長時間ビデオ脳波モニタリング

てんかんの薬物療法—小児、妊婦・授乳婦、高齢者への投与—

犬猫のてんかん

てんかんは一日にして成らず

足立 好司

316

太組 一朗

317

朝山健太郎

323

竹子 優歩 他

329

川上 康彦

333

横堀 将司

339

廣中 浩平

343

松岡 順子 他

347

長谷川大輔

354

丸 栄一

360

● 橋桜だより

日本医科大学成田国際空港クリニックの変遷と今後の展望

赤沼 雅彦

366

● グラビア

明治の文豪作品中に見られた本学前身の済生学舎の軌跡をたどる

志村 俊郎 他

368

● 綜 説

新時代を迎える神経難病の災害対策：COVID-19パンデミックと災害対策基本法改正を経て

糖尿病患者の非合理的選択と慢性合併症

中根 俊成

371

江本 直也 他

379

● 話 題

光学顕微鏡での病変をそのまま電子顕微鏡で観察する：LV-SEMを用いて

清水 章

389

● 関連施設だより

諦めない急性期医療，断らない救急医療，逃げないコロナ診療

益子 邦洋

391

● JNMSのページ

Journal of Nippon Medical School Vol. 88, No. 2 Summary

394

● 特集【低侵襲治療】第31回公開「シンポジウム」

令和時代の泌尿器低侵襲医療

消化器外科における低侵襲手術の歴史と未来：日本医科大学消化器外科の現状

心臓血管外科における低侵襲治療の潮流

肺癌に対する低侵襲治療：光線力学的治療法の適応拡大

産婦人科における低侵襲手術治療の最前線

赤塚 純 他

397

川野 陽一 他

401

石井 庸介

408

臼田 実男

412

市川 雅男

416

● 第90回日本医科大学医学会総会抄録

特別講演（間野 博行）

新任大学院教授特別講演（清家 正博・石井 寛高・山本 林・岩部 真人）

新任教授特別講演（長谷部 孝・福田いずみ）

新任臨床教授特別講演（井上 潤一・笠原 寿郎）

令和4年度奨学賞受賞記念講演（関根 鉄朗・村井 保夫・鈴木健太郎）

令和3年度優秀論文受賞記念講演（橋本 佳亮）

令和3年度丸山記念研究助成講演（石橋真理子・佐々木文之・青木 悠人）

令和3年度同窓会医学研究助成講演（岩崎 雅江・瀧口 徹・福泉 彩・鈴木健太郎）

海外留学生講演

一般演題

総会記事

420

421

425

427

430

432

433

436

440

443

487

492

● 会 報

● Key Words Index

● 著者名索引

● 日本医科大学医学会雑誌第18巻総目次

—特集「てんかん医療の現状と未来 (1)」—



「てんかん医療の現状と未来」の特集にあたって

足立 好司

日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科

てんかんは大脳神経細胞の過剰な放電に由来する反復性のてんかん発作を主徴とする慢性疾患である。神経疾患としては頻度が高く、日本の患者数は約100万人、有病率は人口の1%弱、生涯発病率は3%程度である。これだけの多くの患者がいるにもかかわらず適切な診断・治療を受けていないケースもしばしば見受けられる。てんかんはコモディティーズであり、専門領域に関係なく、医師であれば避けて通れない疾患であるが、症状の激しさや、診断の複雑さなどの種々の事由により、苦手意識を持っている医師も少なくないものと思われる。

てんかんの領域でも、最近の進歩が著しく、例として検査では、長時間ビデオ脳波モニタリング、脳磁図、定位的頭蓋内脳波 (stereoelectroencephalography : SEEG) などが挙げられ、治療では複数の新規抗てんかん薬の出現、難治性てんかんに対する外科治療の進歩など、社会活動ではてんかん専門家による啓蒙、公的補助の仕組みの創設・周知などが図られていることが挙げられよう。

これらの点を踏まえ、今回、「てんかん医療の現状と未来」というテーマで特集を組み、日本医科大学および関連・連携施設でのてんかんの臨床家・研究者により、幅広い視点から、新しいてんかん診療の現状と将来について執筆いただいた。本特集がてんかんに携わるすべての本誌読者に少しでも参考となれば、ゲストエディターとしてはこれ以上の喜びはない。

最後に、用語について簡単に言及しておきたい。てんかん診療においては、発作型分類 (発作症状による分類) と症候群分類 (病名による分類) がある。発作型は1981年の分類、症候群は1989年の分類が基本になっているが、今世紀に入り、国際抗てんかん連盟 (International League against Epilepsy : ILAE) で発作型分類・症候群分類がともに何度か改訂され、最新版は2017年の分類である。これは1981年、1989年の分類と基本的な流れは変わっていないが、遺伝子変異が次第に明らかになり、これを加味して一部変更されている。

2017年の新しい症候群 (病名) 分類では、てんかんは全般と焦点 (部分)、両者の合併てんかん、に分けられた。そして、分類の階層化情報として併存症と病因の併記が加わり、更に既存のてんかん群を追記している。てんかんの専門家はこの分類を主に使用しているが、臨床の現場では以前の分類がそのまま用いられていることが多いと思われる。最新の平成30年 (2018年) の医師国家試験出題基準でも、中項目の全般てんかんに小項目の強直間代発作があり、中項目の局在関連性<焦点性、部分性>てんかんに小項目の単純部分発作と複雑部分発作とが記載されているように、旧分類が教育の場で用いられている。本特集でも一部用語の不統一があるが、これもてんかん診療の現状と考へ、読者のご理解を賜りたい。

—特集 [てんかん医療の現状と未来 (2)]—



てんかん 難病法に規定されない真の難病

太組 一朗

聖マリアンナ医科大学脳神経外科

(一社)日本臨床カンナビノイド学会・理事長

はじめに

てんかん epilepsy の治療には、集学的治療と多職種介入が必要である。病因も病態も患者をとりまく社会環境も、なにひとつ同じものがないからである。しかしこれほど薬物治療・外科治療・緩和治療といった標準治療法が確立されているにもかかわらず治療内容の地域間格差や病院間格差が顕著であり、ローカルな医療が根付きにくいメジャー疾患は他にない。ある医療圏では集学的に対応しているのに、隣接する医療圏ではまともな対応ができないばかりかネットワークが機能せず、最新医療から孤立した患者は長期間にわたり前時代的医療を受けている。安全で質の高い医療を受ける患者の権利は人知れず蹂躪されている。医療先進国におけるてんかん医療格差の存在は深刻であり、グローバルな医学研究開発とは一線を画した大きな医療問題である。医学教育における盲点分野であり責任はわれわれ医学教育者にある。日本の医科大学・医学部は、小児科・神経内科・精神科・脳神経外科・生理学などにおけるてんかんの卒前教育は不均一で、てんかん教育・てんかん診療とも提供度合いに差異がある。てんかんを専門とする教員が存在しない日本の医科大学も依然として存在するほどである。

てんかん治療のエキスペート epileptologist が診断から治療に至るまでを担当した場合、投薬治療による発作抑制率は 64% である¹ が、不十分な治療や不適切な治療が行われれば発作抑制は下落する。患者教育も重要である²。新規抗てんかん薬が次々上市された現代にあっても単一の抗てんかん薬の発作抑制効果は変わらない³。てんかんの有病率は諸説あるが仮に 0.8% とすると日本には約 100 万人のてんかん患者がいる。てんかんはメジャー疾患である。発作抑制率を多めに 70% と見積もった場合でも、国内 30 万人は発作抑制に至らない難治てんかん患者である。

わが国では 1972 年に難病法が制定され①患者数 5 万人以下の希少性疾患②明確な治療法がないこと、を条件として国が行う患者研究に協力いただくかわりに医療費補助を行う仕組みである。現在 338 の指定難病が

あり、このうち約 40 疾患には希少てんかんを合併するものが含まれる。指定難病 40 疾患それぞれの患者数は数百から数千である。指定難病 40 疾患はすべての難治てんかんを網羅していない。指定難病 40 疾患のうちてんかん外科治療により発作抑制を目指し得るものはごく一部存在するが、指定難病以外の難治てんかんにも治療が難しいものが多く、適切な治療法があるとまでは言えない事例は多い。指定難病の治療法開発が目指されるという視点は重要である。他方、てんかんは、難病法に規定される希少性疾患という要件を満たさないものにおいても治療法開拓が目指されるべき真の難病であり、さらなる疾患整理が求められる。

地域包括的な取り組みとてんかん対策を定める法律

WHO (World Health Organization; 世界保健機関) は、てんかん患者の権利を保護する政策や法律を各国政府が策定するよう定めた「てんかんの世界的負担軽減を目的とした WHO 決議」を 2015 年 5 月 26 日に採択した⁴ (図 1)。日本は批准国という位置付けであり、当該決議を当然に推進しなければならない。2015 年度から厚生労働省が急遽開始したてんかん地域診療連携体制整備事業はこの流れを受けたものであると考えられる。事業の核となるのは各都道府県 (三次医療圏) に設置されるてんかん診療拠点病院であり、事業開始当初は神奈川県を含む 8 施設の拠点機関で開始された。拠点病院は都道府県知事が指定し、拠点病院職員ならびに行政 (都道府県やハローワークを管轄する労働局等) と専門委員 (圏域の専門家・医師会・患者団体・専任コーディネーター) が諮問機関となり運営される。各領域においてさまざまな教育施設・学会認定施設があるが、当該制度は拠点病院を設置する地方自治体に対して事業予算の半額を国庫補助する事業として、保険医療機関のなかから質の高い医療を提供する施設を指定する制度である。施策と直結した施設認定制度であり、学会独自の認定制度とは質的差異がある。2022 年現在 25 都道府県にひとつの拠点機関および統括する全国拠点 1 カ所が設置されるまでになった。拠

- てんかん患者さん固有のニーズに対応するため、効果的なリーダーシップとガバナンスを強化し、エビデンスに基づく計画や行動を実施するために必要なリソースを利用できるようにすること。
- 医療、社会、その他関連サービスにおける不平等や不公平の克服を目指し、てんかん管理に関する国家医療行動計画を導入し、実施すること。
- 専門家以外の医療従事者を訓練し、てんかん患者さんとその介護者が特定のセルフケアプログラムやホームケアプログラムをより活用できるようにすること。治療格差をなくすために、適切な場合には、てんかん管理をプライマリーヘルスケアに統合すること。
- 安全で有効かつ品質が保証された抗てんかん薬へのアクセスを向上させ、購入しやすい価格を促進すること。
- てんかん患者さんとそのご家族に対する誤解、偏見、差別をなくすため、特に小中学校において、てんかんに対する社会の認識と教育を促進すること。
- エビデンスに基づく介入策を用い、てんかんの原因を予防するための行動を促進すること。
- てんかん研究への投資を改善し、研究能力を向上させること。
- これらの活動において、市民社会およびその他のパートナーと協働すること。

2015年5月26日世界保健総会は「てんかんの世界的負担軽減を目的とした

WHO決議」を承認し、加盟国に対して以上のことを求めた。

図1

点病院指定要件には「てんかん外科治療が10件可能であること」という要件を盛り込むことにより、2000年4月に保険収載された「顕微鏡使用によるてんかん手術（焦点切除術，側頭葉切除術，脳梁離断術）131,630点（K154-2）」のさらなる普及と安全性が担保されたと考えることができる。

前述のように拠点病院は質の高い医療を提供することを背景として、障害者福祉に関する医療提供体制の充実も求められている。知的障害者通所施設利用者を対象に厚生労働科学研究による聞き取り実地調査が行われた⁵。知的障害者通所施設男性利用者の23%にはてんかん診断のもとに抗てんかん薬が投与されており、17%が真のてんかんであった。てんかんの有病率0.8%と比較するとはるかに高率であった。最新医療に到達できない利用者もいた。自らの主張を認識し上手に伝えることができない知的障害者のてんかん医療をアップデートすることは容易ではない。当該分担研究報告内容をもとに、知的障害を有するてんかん患者の診療に係る遠隔連携診療料の見直し提言を行った。これは第504回中医協資料に「太組分担班研究報告書」と明記された⁶。令和4年度保険改定により、遠隔連携診療料の対象患者に、知的障害を有するてんかん患者が含まれることが明確化された（B-005-11）。てんかん診療拠点病院の社会貢献が進むことが望まれる。

難病指定されている、つまり患者が国の主導する研

究協力により医療費が手当てされている、法律に守られているごく一部のてんかんは前述の通りだが、脳卒中後遺症によるてんかんは「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」（平成30年法律第105号）、いわゆる循環器病対策基本法において、附則第三条に政府が対策を講じることと規定されている（図2）。当該法律自体は議員立法によるものだが、2020年10月には政府の行動計画とも言える「循環器病対策基本計画」が策定された。てんかん拠点病院間の連携を強化すると定められており、各都道府県はこの基本計画に則った施策を講じる。てんかん治療をめぐる法律は難病法（難病）ならびにいわゆる循環器病対策基本法（脳卒中後てんかん）に規定されているが、本当に困っている患者を網羅的に論じているとは言えない。てんかんを包括的に対策する「てんかん対策基本法（仮称）」がいつの日か創設されることを心から願っている。

WHOは2022年5月27日世界保健総会において、てんかんその他の神経疾患を有する患者に対する治療向上と疾患スティグマに対抗するためのグローバルアクションプラン IGAP 90-80-70（IGAP：intersectional treatment plan on epilepsy and other neurological disorders）を採択した⁷。前出の2015年決議⁴をより理解しやすいものにしていく。90%のPWE（てんかんをもつ人：people with epilepsy）にてんかんは治療法

附 則 抄

(施行期日)

第一条 略

(検討)

第二条 略

第三条 政府は、てんかん、失語症等の脳卒中の後遺症を有する者が適切な診断及び治療を受けること並びにその社会参加の機会が確保されることが重要であること等に鑑み、脳卒中の後遺症に関する啓発及び知識の普及、脳卒中の後遺症に係る医療の提供を行う医療機関の整備及び当該医療機関その他の医療機関等における連携協力体制の整備、脳卒中の後遺症を有する者が社会生活を円滑に営むために必要な支援体制の整備等について検討を加え、その結果に基づいて所要の措置を講ずるものとする。

「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」(平成30年法律第105号)、いわゆる循環器病対策基本法附則第三条を示す。わが国の法律に「てんかん」に「所要の措置を講ずる」と明言されたのは史上初である。

図 2

を有する脳疾患であることを知らしめる、80%のPWEに安全適切で安価な抗てんかん薬を届ける、70%の治療中PWEが適切に発作抑制される、である。PWEという表現には、てんかんを有する者はその体質的疾患以外には他者となんら変わりなくそもそも何人もあらゆる差別を受けるべきではないという哲学がある。世界中に差別貧困や現代医療に対する無理解が横行するなか80%のPWEに薬を届けるには課題が多く、70%のPWEに適切な、つまり最先端のてんかん診療を届けることはより大きな困難を伴うだろう。WHO加盟国である日本がこれからの施策において、さらなる法整備を行うなどどのような対応を進めるか注目される。

外科医療におけるムーブメント

日本国内では1,200件程度でてんかん外科手術が施行されているが、このうち400件程度は2010年に保険収載されたVNS(vagus nerve stimulation: 迷走神経刺激療法)⁸である。2007年渡辺らによる調査によれば⁹、当時のてんかん外科手術の年間手術件数は500件程度であると推定されていた。脳神経外科ニューロモデュレーション治療件数の上乘せに加えて切除外科手術件数も増加したと考えることができる。切除による発作抑制可能な手術の代表選手は側頭葉てんかんである。てんかん外科医は切除による治癒を目指す。側頭葉てんかんにおける切除による発作抑制率は60%程度¹⁰であり新皮質てんかんはこれに劣る。

多くの難治てんかん症例では、てんかん焦点を頭部MRI検査など形態画像検査で同定することがほぼ不可能である。治療に先立ち機能画像検査に加えて慢性頭蓋内電極を外科的に設置したのち2週間程度の長時間ビデオ脳波同時記録による発作焦点診断を行う。我々のグループを含めてこれまで国内の多くの施設ではストリップ状電極・シート状電極および深部電極を組み合わせて焦点部位を判断して切除を行ってきた。一方2020年ごろから急速に議論されるようになったのがSEEG(Stereoencephalography: 定位的頭蓋内電極留置)である。1960年代からフランス・イタリアを中心に発展してきた。過去にはSEEG手法を用いて治療戦略を構築してきた国内グループもあったが2010年代になり米国クリーブランドクリニックでこの手法が採用されるようになる¹¹と、米国そして日本に考え方が広まるようになった。SEEGは日本てんかん学会でも認定医制度を施行しており2020年にはSEEG手術を意図した頭蓋内電極設置が保険収載されるようになったが、2022年11月現在でも、SEEG手術に供される専用電極・専用固定器具が薬事未承認状態である。関係者で保険収載に至るまで調整しているがその道筋は容易ではない。一因には海外医療機器の輸入に頼っている医療機器は為替差益による影響をまともに受けるので、現在のような円安市況では新規機器導入における気付かれにくい障壁となっている。

SEEGによる評価は大きかりな開頭手術による評価

昭和二十三年法律第二百二十四号

大麻取締法

第一章 総則

第一条 略

第二条 略

第三条 略

第四条 何人も次に掲げる行為をしてはならない。

一 大麻を輸入し、又は輸出すること(大麻研究者が、厚生労働大臣の許可を受けて、大麻を輸入し、又は輸出する場合を除く。)

二 大麻から製造された医薬品を施用し、又は施用のため交付すること。

三 大麻から製造された医薬品の施用を受けること。

四 略

2 略

現行の大麻取締法を示す。第四条二では医師が大麻由来医薬品を処方することが禁止されており、第四条三では患者が大麻由来医薬品の処方を受けることが禁止されている。

図 3

と比較すると、皮上から頭蓋骨に小さい穴を開け脳深部へ電極を挿入する低侵襲な方法でありながら広範な検索ができ患者への負担を大幅に低減できる。一方で従前の焦点検索による最小限焦点切除とは別の考え方の追加導入であり、従前からの頭蓋内電極法とどちらを選択するか、個別に検討される。SEEGではこれまで外科治療対象とされなかった患者にまで検索対象を拡大することで①やはり切除不能であると判定する②これまで切除不能とされた患者を切除対象にできる③広範囲切除をあらたに施行する、のいずれかを導くと考えることができる。発作抑制との引き換えに、いかに軽微でも大脳高次脳機能障害をきたす術後結果予測に基づく手術提案は容易ではないが、術後神経脱落症状を過大評価するあまりの外科治療機会損失は回避されたい。SEEGの国内導入により新たな治療開発が望まれている。

小児難病領域と大麻由来医薬品(抗てんかん薬)の開発

標準治療である投薬治療と外科治療のコンビネーションが有効とまでは言えない難治てんかんは数多く存在するが、薬剤抵抗性てんかんに対して大麻由来医薬品(CBD:cannabidiol)が有用であることはこれまでも数多く論文発表されている^{12,13}。2018年には米国FDA(Food and Drug Administration:食品医薬品局)が大麻由来医薬品の国内使用を認可した。しかし

大麻由来医薬品は大麻取締法のため医療用を含め日本では一切の使用が禁じられている(図3)。麻酔薬施用に必要な麻薬免許取得は一般化されているが、われわれ医師はこれまで大麻免許を取得したことが一度もない。詳細な経緯は他稿¹⁴に譲るが、2019年には秋野公造参議院議員により「現行の大麻取締法下でも治験は可能」との画期的国会答弁が厚生労働省から引き出された¹⁵。大麻由来医薬品治験開始に向けての厚生労働省特別研究班(研究代表者 太組一朗)が2020年度に組織され、2021年5月には研究班報告書¹⁶が提出された。大麻由来医薬品である抗てんかん薬エピディオレックスはまもなく国内治験が開始される。対象は65歳以下のドラベ症候群・レノックスガストー症候群ならびに結節性硬化症患者¹⁷⁻¹⁹であり、これら三疾患は小児期に発症する代表的な難治てんかんである。治験の仕組みを通じてまず必要とされる患者に必要な薬を届けることができるようになった。治験終了後には速やかにGCP医薬品として薬を患者に届けることが求められており、筆者が政府参考人として招致された検討会²⁰での議論等を経て、2023年には閣法による大麻取締法改正が見込まれている²¹。大麻由来医薬品は将来「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」、いわゆる薬機法により規定される。

大麻由来医薬品は、他のすべての抗てんかん薬同様に万能薬ではない。しかし難治てんかんに効果がある

ことは確実であり上記三疾患以外にも有用性を認められる疾患群をわれわれ日本研究者の独自視点で見つけなければならない。難治性ウェスト症候群は大麻由来医薬品の抗てんかん薬の適応拡大検討対象になりうる疾患群の一つである²²。日本ではウェスト症候群に対して ACTH 治療がほぼ標準治療とされており有効性の低い症例に対しては脳梁離断術が適応²³になる。しかしウェスト症候群は病因や経過の異なる多様な疾患複合体であり、標準治療で効果を呈さないものが一定数存在し、しかも難治の経過を呈しながらレノックスガストー症候群の診断基準をみたさないものがある。このような患者群には新しい治療法開発を行い、標準治療に組み入れる必要がある²⁴。

大麻由来医薬品は便宜上¹⁵ 他国で承認された医薬品を指し、大麻由来薬物は他国で医薬品承認を目指した治験中の薬物等²⁵ を指すが、日本国内においてはすでに大麻由来薬物開発について行政上整理されており国内治験は可能である²⁵。大麻由来薬物および一部の国では承認を得ている大麻由来医薬品と合わせると、難治性疼痛²⁶・発達障害²⁷・神経変性疾患²⁸ などに対する効果が期待されている。難病法に規定される慢性神経疾患の治療においては総じて薬剤治療・外科治療の組み合わせが必要であり単一の治療法では対応できず、新規治療薬・新規外科治療などの多面的開発が求められる。標準治療に組み入れられる観点から、大麻由来医薬品・大麻由来薬物の潜在能力は高く応用範囲は広い²²。

おわりに

筆者が脳神経外科医を志した1992年当時、難治てんかんに対する外科手術は国内でもごく一部の施設が高度先進医療的に行っていたにすぎず、抗てんかん薬はほとんど選択肢がなかった。てんかん外科が日本で議論できなかった時代が長かったのはロボトミーとの混同が招いた誤解によるものだが²⁹、あるとき日本脳神経外科学会総会でてんかんをテーマにした小さな外科セッションに参加してみると、先達のとてんかん外科医達は患者の治療を全く諦めていないことに心を打たれた。これはそのままにできないと思い、学内の専門家に教を請い^{30,31}、仲間を集めてシステムをつくり³²、チームができた³³。時を前後して2000年4月には顕微鏡使用によるてんかん手術(K154-2)が保険収載され、2015年にはてんかん拠点機関制度が制定された。てんかんは脳神経外科治療により発作抑制可能な疾患であることが社会に認知された。抗てんかん薬の開発も進んだ。しかし外科治療が有効なてんかんはほんの一部

であり、指定難病であるなしにかかわらず治療法が明らかとまでは言えないものがまだまだ多い。てんかんは現代医療にあっても、新しい外科治療開発、新薬開発、大麻由来医薬品開発、疾患の新たな整理、あるいは行政システムアップデートなど、さまざまな視点でなお治療法開発が求められる真の難病である。「克己殉公」の精神を座右に置き、てんかんというこのメジャーな疾患に対する医療としての重要性に焦点をあて、われわれはまた、悩めるてんかん患者とともに歩み続けなければならない。

文 献

1. Kwan P: Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-319.
2. Li J, Si Y, Hu J, et al: Enhancing medical compliance of patients with convulsive epilepsy in rural community: a randomized intervention trial. *Epilepsia* 2013; 54: 1988-1996.
3. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P: Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: A 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol* 2018; 75: 279-286.
4. ILAE: Approval of the Epilepsy Resolution by the World Health Assembly: A Historical Landmark. <https://www.ilae.org/about-ilae/policy-and-advocacy/international-public-policy-activities/who-resolution-on-the-global-burden-of-epilepsy>
5. 太組一朗: 知的障がいのあるてんかん患者の治療. https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report_pdf/202018020A-buntan-6.pdf
6. 総-3 中医協: 個別事項 (その9) 「太組分担班: ポリファーマシーと障害児入所施設(対象に成人を含む)」. <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000868120.pdf>
7. ILAE: World Health Organization Unanimously Approves Plan to Improve Epilepsy Care, Reduce Stigma. <https://www.newswise.com/articles/world-health-organization-unanimously-approves-plan-to-improve-epilepsy-care-reduce-stigma>
8. 太組一朗: 【高齢者診療におけるてんかん】高齢者てんかんの外科治療 VNSと切除てんかん外科治療はてんかんのある高齢者にも導入される. *老年精神医学雑誌* 2018; 29: 1070-1075.
9. 渡辺英寿: わが国におけるてんかん外科の現状. *脳神経外科速報* 2007; 17: 74-81.
10. de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, et al: The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet* 2011; 378: 1388-1395.
11. Gonzalez-Martinez J, Bulacio J, Alexopoulos A, Jehi L, Bingaman W, Najm E: Stereoelectroencephalography in the "difficult to localize" refractory focal epilepsy: early experience from a North American epilepsy center. *Epilepsia* 2013; 54: 323-330.
12. Maa E, Figi P: The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 783-786.
13. Brodie MJ, Ben-Menachem E: Cannabinoids for epilepsy: What do we know and where do we go? *Epilepsia* 2018; 59: 291-296.

14. 太組 一朗：抗てんかん薬として的大麻由来医薬品開発. 精神科治療学 2022; 37: 329-333.
15. 秋野 公造：大麻由来のてんかん治療薬導入の可否, 第198回国会 参議院 沖縄及び北方問題に関する特別委員会 第3号 (平成31年3月19日). <https://kokkai.ndl.go.jp/#/detail?minId=119813895X00320190319¤t=1>
16. 太組 一朗：難治性てんかんにおけるカンナビノイド (大麻抽出成分) 由来医薬品の治験に向けた課題把握および今後の方策に向けた研究 (令和2年度 厚生労働科学研究費補助金 行政政策研究分野 厚生労働科学特別研究). 2021, <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/145770>
17. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al.: Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376: 2011-2020.
18. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al.: Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 270-278.
19. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al.: Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 1888-1897.
20. 厚生労働省：第4回「大麻等の薬物対策のあり方検討会」議事録. https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000031ehd_00004.html
21. 大麻等の薬物対策のあり方検討会とりまとめ～今後の大麻等の薬物対策のあり方に関する基本的な方向について～. <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000796820.pdf>
22. Masataka Y, Sugiyama T, Takumi I, Yamamoto H: Cannabidiol (CBD) reduces epileptic seizures in the Asian population: Cross-sectional study for intractable epilepsy patients in Japan. *Neurology Asia* 2022.
23. Baba H, Toda K, Ono T, Honda R, Baba S: Surgical and developmental outcomes of corpus callosotomy for West syndrome in patients without MRI lesions. *Epilepsia* 2018; 59: 2231-2239.
24. Masataka Y, Takumi I, Maa E, Yamamoto H: Report of a 6-month-old Asian infant with early infantile epileptic encephalopathy whose seizures were eliminated by cannabidiol. *Epilepsy Behav Rep* 2020; 14: 100373.
25. 秋野 公造：海外で未承認段階の大麻由来のてんかん治療薬物の国内における治験実施の可否及び実施上の課題. 第198回国会 参議院 沖縄及び北方問題に関する特別委員会 第3号 (平成31年3月19日). <https://kokkai.ndl.go.jp/#/detail?minId=119813895X00420190515¤t=1>
26. Ueberall MA, Essner U, Vila Silván C, Mueller-Schwefe GH: Comparison of the effectiveness and tolerability of nabiximols (THC:CBD) oromucosal spray versus oral dronabinol (THC) as add-on treatment for severe neuropathic pain in real-world clinical practice: Retrospective analysis of the German Pain e-Registry. *J Pain Res* 2022; 15: 267-286.
27. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Saban N, Meiri G, Novack V: Real life experience of medical cannabis treatment in autism: Analysis of safety and efficacy. *Sci Rep* 2019; 9: 200.
28. Leehey MA, Liu Y, Hart F, et al.: Safety and tolerability of cannabidiol in Parkinson disease: An open label, dose-escalation study. *Cannabis Cannabinoid Res* 2020; 5: 326-336.
29. めで島次郎：【精神医学におけるイノベーション-過去から未来へ-】「精神外科」の過去と現在. *臨床精神医学* 2015; 44: 931-937.
30. 太組 一朗：てんかん診療における長時間デジタル脳波ビデオモニタリングシステムの導入. *日医大医会誌*. 2008; 4: 50-51.
31. 川上康彦, 太組 一朗, 山崎峰雄, 長谷川大輔：日本医科大学てんかん診療の歴史・現況・そして未来「日本医科大学包括てんかん診療ミーティング」結成報告. *日医大医会誌* 2013; 9: 33-34.
32. 浦 裕之, 太組 一朗, 藤野 修ほか：包括的てんかん診療における薬剤師業務の展開. *日医大医会誌* 2010; 6: 34-39.
33. 廣中浩平, 太組 一朗, 岸 泰宏, 朝山健太郎, 川上康彦：日本医科大学脳波カンファレンスの誕生. *日医大医会誌* 2021; 17: 108-109.

(受付：2022年11月16日)

(受理：2022年11月16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 [てんかん医療の現状と未来 (3)]—



成人のてんかん診療 てんかん診療の背景にある問題

朝山健太郎^{1,2}¹種光会朝山病院²日本医科大学付属病院精神神経科

1. はじめに

本稿では成人のてんかん診療という観点から日本医科大学付属病院におけるてんかん臨床で注意すべき事項を精神科の立場から述べる。てんかんの診療ガイドライン、分類や各病態の各論までをここで示すことはできないので、日本神経学会てんかん診療ガイドライン¹、日本てんかん学会てんかん・診断ガイドライン²を参考にして頂きたい。

2. 知っているようで知らないてんかん

疾患としてのてんかんとは、慢性疾患として非誘発性のてんかん発作を自発的に反復して生じ、同時に神経心理学的、認知機能的、心理社会的な影響を随伴することのある脳の状態を指す。本特集では繰り返しの説明となるが、国際抗てんかん連盟 (International League of Against Epilepsy : ILAE) では2014年に以下のようにてんかんの定義を修正している³。1) 24時間以上の間隔で生じた2回以上の非誘発性発作が生じる。2) 1回の非誘発性 (または反射性) 発作が生じ、その後10年間にわたる発作再発率が2回の非誘発性発作後の一般的な再発リスク (60%以上) と同程度である。3) てんかん症候群と診断されている。

従前の診断基準では2回目の非誘発性発作をもっててんかんとして診断し治療開始することになっていたが、当時は抗てんかん薬の不必要な使用あるいは長期使用の不利益とを考慮しての診断基準であった。2014年改訂では、初回発作後でも一定の発作再発リスクがあると判断した場合 (例えば、脳梗塞後1カ月以上経過した孤発発作、発作と矛盾のない脳波異常を呈する場合、など) にはてんかんとして診断することとなっている。逆に言えば初回発作では診察医はてんかん再発リスクを慎重に評価しなければならなくなったともいえる。発作が初回であったとの情報のみで、再発リスク評価が不十分な (入念な症状評価、画像検査、脳波検査などを行わない) まま経過観察を患者に指示しているケースを幾度となく見聞きすることがあり、現在の診断基準に合わせた診療姿勢を持つように留意すべきであ

る。てんかんの一般的な診断手順は図1に示す⁴。

てんかんは単にけいれんを呈する疾患ではなく、けいれんや発作、あるいは発作を繰り返す脳の脆弱性を呈する、一つ一つは臨床閾値以下の問題であっても様々な精神/神経的な問題を呈するのだということを理解しなければならない。この点でてんかんを持つ人のニーズと「発作」への対応に重点が置かれる医療提供者の方針でのミスマッチが起きていることが多い。

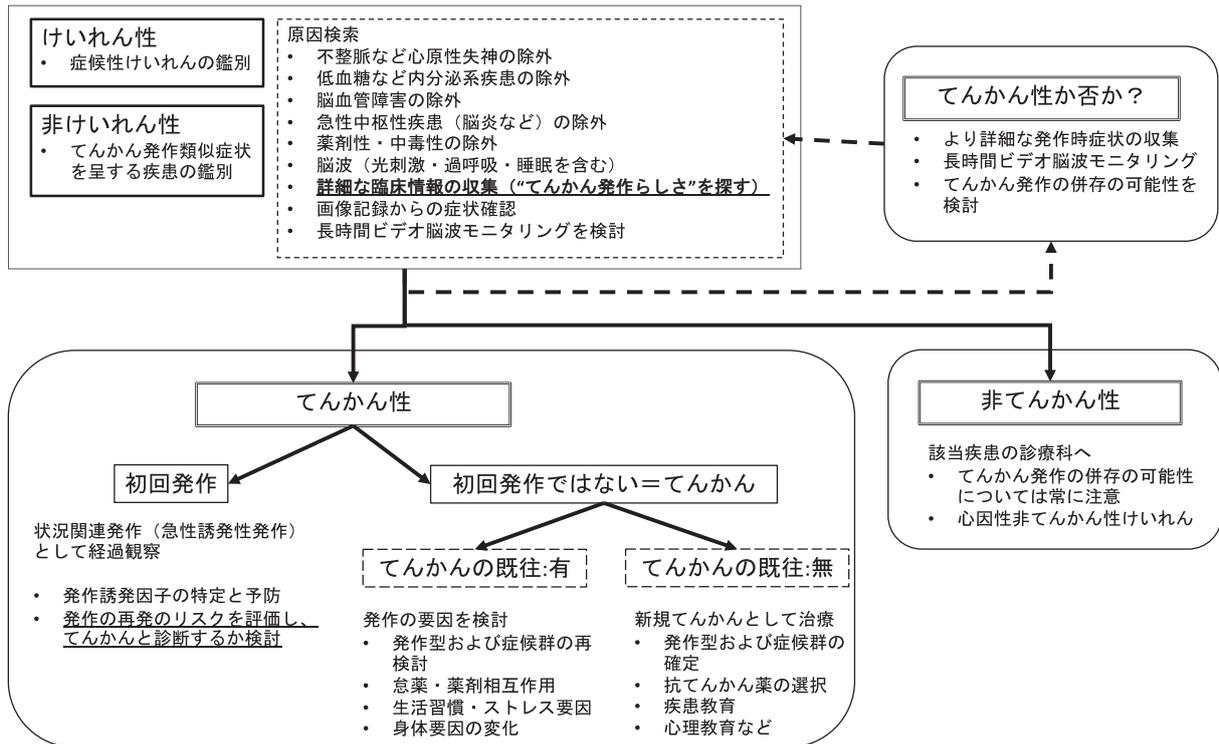
3. てんかんを持つ人 (people with epilepsy)

巻頭緒言にもあるがてんかんは0.5~1.0%の有病率を有し、小児期から高齢期までのあらゆる年齢層で発症する慢性の神経疾患であり common disease である。疾病の要因は、てんかん素因、脳奇形や低酸素脳症、頭部外傷、脳血管障害、腫瘍、脳炎、神経変性など非常に多彩であり、どこでも遭遇する疾患なのでありてんかん臨床に関わらない臨床家でも多少の知識を持っているべきではないか。 (“てんかんがあるとよく分からないから、専門 (医) のいる病院 (診療科) で相談してきて”といわれて、てんかんとは無関係な主訴すら対応してもらえなかったという患者の嘆きを何度聞いたことか！)

表1では日本医科大学付属病院での2019年11月~2020年10月の1年間の外来でのてんかん指導料算定患者実数を示す。総患者数520人であり、てんかん支援拠点病院あるいはてんかんセンターを有する病院ではないもののこれだけの患者数がおり、これに加え指導料を算定しないけいれん重積あるいは急性発作で救急応需している患者数まで含めると相当数のてんかん (疑い) を含む患者への対応を当院がおこなっているのではないだろうか。

4. てんかんの症状の判断の難しさ

臨床の現場でしばしば、「けいれん」、「てんかん発作」、「てんかん」、または「発作」が区別されずに使用されてしまっている。例えば、専門知識のない症状の目撃者や発作を客観視できない本人が「発作だった」



杉本恒明, 小俣政男: 内科鑑別診断学第2版. 2003; p 95. ©朝倉書店より転載・改変

図1 てんかん診断フローチャート

表1 日本医科大学付属病院「てんかん指導料」算定患者数(実人数)

2019/11 ~ 2020/10	
全診療科	520
小児科	157
神経内科	178
精神神経科	103
脳神経外科	51
救命救急センター	33

と医療者に訴えた際に、情報の受け手が「てんかん発作(疑い)」や「てんかん(疑い)」として受け止めて、過剰/過小診断に至る事例も見受けられる。てんかん発作の原因が急性の脳器質的侵襲(外傷, 脳炎, 脳血管障害, 代謝障害など)の場合は急性症候性発作(誘発発作, 状況関連発作)と呼ばれ, 疾患としてのてんかんとは区別されることは常に意識する必要があり, 診療録への症状記載の際にも同様である。

てんかん発作はてんかん原性領域がどこか, つまり症状産生領域がどこか(解剖学的機能局在)によって呈する症状が多彩であることも, てんかん診断の難しさでもある。

てんかん臨床を専門としない医療者にとり発作や症

候群の分類, 用語の使用法が難解であることや表2に示すような発作様症状の鑑別が他診療科領域に広範に渡ることもてんかん診療への苦手意識にどことなく忌避感を抱かせる理由の1つではないかと考える。

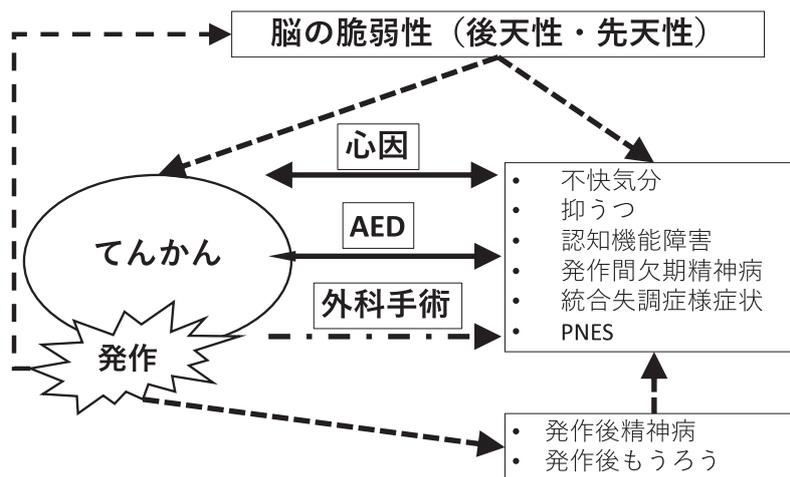
さらにILAEによる1981年の「てんかん発作分類」と1989年の「てんかんとてんかん症候群分類」による発作の二分類(全般発作, 部分発作)およびてんかん病型(症候性・特発性・局在関連性・全般性)の四分法に慣れ親しんだ分類から, 2010年にてんかん症候群国際分類用語・概念の改訂, その後2014年てんかんの定義の改訂が行われ専門医でも使用法の変更を余儀なくされ用語の混在が続いていることも, 一般臨床医のてんかんの理解に対して一定の障害となっているのではないかと考える。(慣れ親しんだ部分発作という用語が焦点性起始発作になっているのである。)

5. てんかんと精神症状

すでに述べたようにてんかんの症状はまさに多彩な神経学的巣症状を呈する事があり, 精神症状(不安発作, 記憶障害, 抑うつ気分, 解離・転換性障害など)としてかかりつけ医などから精神科に紹介されててんかんの診断に至るケースも少なくない。また, てんかんを持つ人は, てんかんによる神経機能の脆弱性を基盤

表2 発作性（様）症状

	けいれん性（様）	非けいれん性（様）
てんかん性	強直間代性けいれん 強直性/間代性けいれん 二次性全般化 ミオクロニー	欠神発作（定型・非定型） 焦点性発作（意識減損を伴う） 焦点性発作（意識減損を伴わない）の多彩な症状 自動症 過運動発作 ミオクロニー
非てんかん性	けいれん性失神 電解質異常 低血糖 非てんかん性心因性けいれん 転換性障害 テタニー ジストニア・アテトーゼ 振戦 薬物急性中毒 薬物離脱けいれん	失神 脳血管障害（TIA など） 片頭痛 不整脈 電解質異常 解離性障害/転換性障害 不安発作/過呼吸 せん妄 カタプレキシー（ナルコレプシー） dream enactment behavior（レム睡眠関連行動障害） 夢中遊行



[Sachdev P; Schizophrenia-Like Psychosis and Epilepsy: The Status of the Association. Am J Psychiat 155: 325-336, 1998より作成] 山田 了士:てんかんと精神障害.精神医学. 2018; 60(4): 359-366.

図2 てんかんと精神症状との双方向性

とする気分障害や認知機能障害，発作後や間欠期に挿間的な精神病症状（発作後精神病，発作間欠期精神病），薬剤性の情動不安定，この疾患を持つことへの心理的社会的負担などの問題を複合的に抱えており，精神科を受診することも多い。

てんかんと精神病症状には双方向性の増悪因子的な関係性（図2）⁵があり，てんかんと精神病症状を考慮した治療選択を考慮する必要も往々にして生じる^{5,6}。

てんかん診療においてしばしば経験される精神症状に心因性非てんかん性けいれん（発作）（psychogenic non-epileptic seizure ; PNES）と呼ばれる病態がある。

電気生理学的には非てんかん性つまり神経電位活動は正常なままであるが，けいれん様の症状を呈する病態であり，原因は「心因性」とされる。PNESにおける心因とは因果関係のありそうな「悩みごと」が明確に存在するのではなく，「biopsychosocial」なものとされる⁷。ここでいう biopsychosocial な心因とは，まさに脳機能の脆弱性に加えててんかんを持つことによる様々な心理社会的苦悩が重層的に影響しているものである。またPNESの対応が難渋する点は，てんかんを持つ人の12%にPNESの合併が，PNESの22%にてんかんの合併があるとされる⁸。PNESを呈することは「てんかんではない」ということを示すものではないのである。

表3 抗てんかん薬が惹起する可能性があるとして報告される精神症状と薬剤の関係

いろいろ 攻撃性	レベチラセタム	ペランパネル	トピラマート
抑うつ気分	トピラマート	ゾニサミド	フェノバルビタール
精神病症状	トピラマート	ゾニサミド	フェニトイン ビガバトリン

PNESの治療にはてんかん診断が可能な環境を整えた上で精神科対応が必須となる。逆に言えば、てんかん診療の体制（できれば長時間ビデオモニタリングが可能であること）が整わない状況での精神科のPNES診療は常に真のてんかんの評価ができなくなってしまうのである。

6. てんかんに伴う精神・行動上の問題

てんかん診療において臨床医が苦手意識をもつ理由の1つに精神症状の合併を挙げている⁹。またてんかんを持つ人に性格および行動上の問題が多いという偏見と発作時対応への不慣れから来る苦手意識が生じているのではないと思われる。

以下に示す精神・行動上の問題は、医療者の疾患に対する忌避感、ネガティブな感情を生じさせてしまうことがあるが、治療スタッフがある程度の知識を持てば問題なく対応ができることを理解できるはずである。

1) てんかん発作そのもの。強直間代けいれんや欠神発作など転倒リスクのある発作は常に外傷のリスクがある。また全般発作あるいは焦点性発作ののちに、発作後もうろう、発作後精神病と呼ばれる病態を呈し、時に危険行動にもなり厳重な観察や鎮静を要する必要がある。また発作後精神病は発作後数時間の清明期を経て幻覚妄想状態を呈する。これらの発作周辺期の精神症状による行動は、確かに一般病床での対応に苦慮する点があることは否めないが、適切な鎮静や抗精神病薬の使用で対応は可能である。

2) てんかん発作にともなった精神病症状の合併。いわゆる発作間欠期精神病。発作より発作間欠期に生じる精神病性の症状である。精神病理学的には統合失調症との症候の類似性や異種性が議論されることはあるものの、統合失調症、総合失調感情障害と類似あるいは同様の症状と考えてよく、てんかん診療に不慣れた精神科医でも通常の精神疾患として対応可能である。

3) 「てんかん性格」。差別的意味合いもふくまれるため昨今では「てんかん性格」の使用が差し控えられていることを最初に明記するが、歴史的には「てんかん性格（てんかん性性格変化）」と呼ばれるてんかんを持つ人に特徴的な性格傾向があると考えられていた^{10,11}。主に側頭葉てんかんに伴う特徴的な性格傾向としての

「執着性」「粘着性」「迂遠性」が記述され、診療を含む日常生活での対応に苦慮する疾患固有の病態の一部と捉えられていたものである。この性格が疾患固有の形質か症状による二次的状態かの議論はあるものの、現在ではてんかん発作を繰り返すことによる二次的に獲得された形質と理解されている。「てんかん性格」についてはもう一点、若年性ミオクロニーてんかん（juvenile myoclonic epilepsy : JME）という全般性てんかんに伴う性格傾向が指摘される。こちらは、「永遠の子供」と表現された天真爛漫、無邪気、無責任、刹那的といった傾向がみられることがあり、てんかん発作による二次的な変化というより、疾患そのものの形質との考えが優勢となっている。この性格傾向により疾患理解に深刻さが欠け服薬遵守が不十分となり、発作が見かけ上難治化する場合もあり治療者の理解も重要となる。

4) 抗てんかん薬による疑似的性格変化。抗てんかん薬は中枢神経伝達系への作用を有し当然ながら何らかの機能的変化を生じさせる。抗てんかん薬の中には時に精神症状を副作用として呈するものがあり（表3）、抗てんかん薬治療中に出現する精神状態と使用薬剤との関係も時に注意を払う必要がある。逆にいえば、対処困難と考えていた症状が薬剤の変更で改善する可能性もあり、てんかん診療においては必須の知識と考える。

5) 睡眠時の異常行動・睡眠障害。睡眠時随伴症（Non-REM パラソムニアおよびREM パラソムニア）は夜間睡眠時の突発的異常行動であり、特に前頭葉てんかんの過運動発作や全般発作後の朦朧状態による異常行動との鑑別を要する¹²。ナルコレプシーも睡眠発作は日中の発作性の眠気や情動脱力発作が発作性でもあり、鑑別するための知識を要する。睡眠時随伴症の正確な診断のためにはビデオモニタリングされた終夜ポリソムノグラフィを要するが、これらは臨床症状からも判断は可能である。ナルコレプシーの場合、臨床症状からてんかんの鑑別は難しくはないが、脳波上突発的に出現する睡眠脳波（REM、紡錘波、頭蓋頂鋭波、K-complex）がてんかん波として間違われることが多い点は指摘しておく。

発作周辺期の症状や、偏見を含む過剰な性格傾向へ

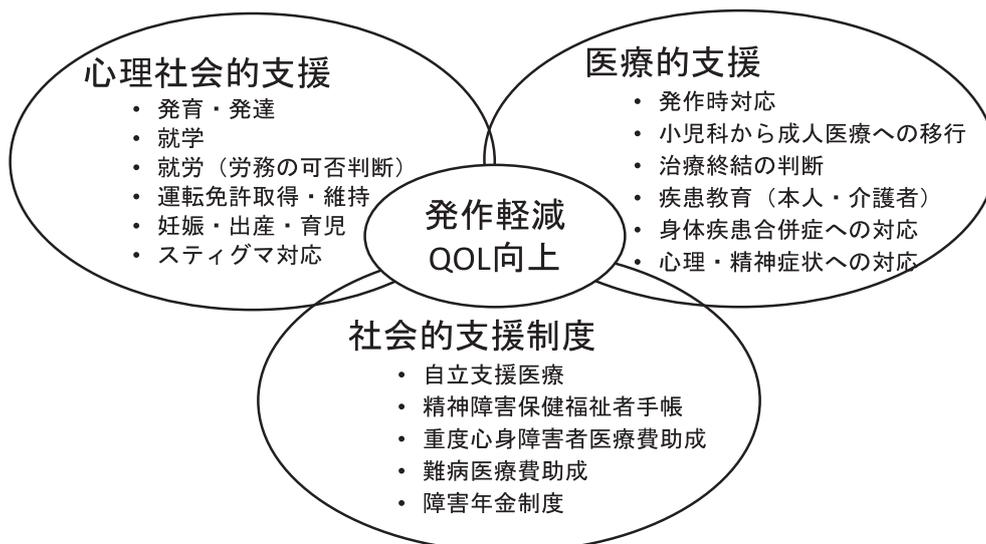


図3 てんかんを持つ人への総合的支援

の反応により、外来はもとより一般病床（たとえそれが特定機能病院2：1の潤沢な看護配置基準の病棟であっても）は、てんかん治療に対し一部の医療者に心理的抵抗を生じさせていることを病棟や外来診療のマネジメントを通じて実感するが、てんかんに対する適切な知識を持っていればなんら問題のないことなのである。

7. てんかんを持つ人への対応

てんかんを持つ人への診療は発作への対応（もちろん生命予後に関わる重要なことではあるが）は当然だが、多くの対応は発作後あるいは発作間欠期の対応である。そして診療内容は、生活習慣を含め発作を減らすためにはどうしたらよいか、発作時の対応に関する悩み、てんかんを持つことでの悩み、薬の副作用、あるいは社会的支援の手続きに関わる相談などが主ではなかろうか（図3）。てんかんとは発作を繰り返す疾患ではあるが、その背景にはてんかん原性により脆弱化した認知機能（狭義の記憶力ではない）や薬剤の影響を受け不安定化した情動により影響を受けているQOLが問題となっている疾患なのである。

てんかんをもつ患者のQOLは発作間欠期の心理・精神・社会経済的因子などの多様な要素の関与が大きいと理解されるようになっており、QOLの改善がてんかんのコントロールの改善にも寄与することがデータとして示されている¹³。

8. 最後に

本稿では成人期のてんかん診療における問題点を概

論的に述べた。てんかんの発症要因、症状は多彩であり診療科の枠を超えなおかつ専門的包括的な判断を要する。慢性疾患としてのてんかんを持つということは、患者はてんかん発作そのものの危険性にさらされるだけではなく、心理的・精神的、経済的負担を生涯抱えることになる。つまり、てんかんの診療とは発作の頓挫、抑制は第一の目的ではあるが、てんかんを理解し専門的知識を持っててんかん発作関連の症状や精神状態に対応することが必要となっている。てんかんの診療においては患者のおかれた状況を理解し、多面的な対応を可能とする医療者の良好なネットワークを構築していかなければならない。

9. てんかん診療のネットワーク

てんかん学会では専門医制度があるものの全国で総数793名（小児科医428名 脳外科医163名 脳神経内科医104名 精神科医98名）と少数かつ小児科医の偏りが多く専門医療機関への偏重もあり、成人てんかんの専門医へのアクセスは非常に限られているのが現状である。日本医科大学には幸いにも付属病院に点在はしているものの専門医（脳神経外科、小児科、精神神経科）が非常勤医も含めて臨床業務を行っており、学内外のてんかん診療ネットワークを構築しててんかん診療に関しての相談や外部ネットワークへの紹介などを行うことが可能である。

広域には各医療圏の集学的包括的なてんかん診療・支援を行うてんかん支援拠点病院が24都道府県（2022年9月現在）、外科手術を含むてんかんの専門的検査治療が行えるてんかんセンターが各地37病院（全国てん

かんセンター協議会ホームページより), てんかん支援ネットワーク (https://www.ncnp.go.jp/epilepsy_center/epilepsy_support_nw/index.html) という組織がてんかん医療連携の相談に対応している。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

参考文献

1. 日本神経学会 : てんかん診療ガイドライン 2018; 2018. https://www.neurology-jp.org/guidelinem/tenkan_2018.html
2. 日本てんかん学会 : てんかん・診断ガイドライン. <https://jes-jp.org/jes/epilepsy-detail/guideline.html>
3. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al: ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475-482.
4. 杉本恒明, 小保政男 : 内科鑑別診断学 第2版. 2003; p95, 朝倉書店 東京.
5. 山田了士 : てんかんと精神病性障害. *精神医学* 2018; 60 (4): 359-366.
6. Sachdev P: Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: the status of the association. *Am J Psychiat* 1998; 155: 325-336.
7. 谷口 豪 : 心因性非てんかん性発作 (PNES) 再考 包括的な PNES 診療の構築に向けて. *精神神経学雑誌* 2020; 122: 87-104.
8. Kutlubaev MA, Xu Y, Hackett ML, Stone J: Dual diagnosis of epilepsy and psychogenic nonepileptic seizures: Systematic review and meta-analysis of frequency, correlates, and outcomes. *Epilepsy Behav* 2018; 89: 70-78.
9. 渡辺 裕 : これからのてんかん診療における精神科医の役割. *てんかん研究* 2013; 31: 74-78.
10. 松浦雅人 : 【てんかん「性格」—あるか, ないか—】なぜ, てんかん性格という言葉は偏見のもととなったのか 歴史的経緯. *精神科治療学* 2022; 37: 591-595.
11. 兼本浩祐 : 【てんかん「性格」—あるか, ないか—】「てんかん性格」の全体的展望. *精神科治療学* 2022; 37: 591-595.
12. 朝山健太郎, 大久保善朗 : 【精神科におけるてんかん診療】精神科で遭遇する高齢者のてんかん (解説). *臨床精神医学* 2017; 46: 911-918.
13. Szemere E, Jokeit H: Quality of life is social-towards an improvement of social abilities in patients with epilepsy. *Seizure* 2015; 26: 12-21.

(受付 : 2022 年 10 月 13 日)

(受理 : 2022 年 10 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 [てんかん医療の現状と未来 (4)]—



脳卒中後てんかん

竹子 優歩, 須田 智, 木村 和美

日本医科大学付属病院脳神経内科

はじめに

脳卒中後てんかん (post-stroke epilepsy) は、脳卒中生存者の5~10%程度に合併すると報告されており、非常に頻度の高い疾患である。本稿では、脳卒中後てんかんの臨床・画像所見の特徴や発症リスクについて述べる。

1. 脳卒中後てんかんの定義

脳卒中後のてんかん発作 (seizure) は、発症時期によって早期発作 (early seizure), 遅発発作 (late seizure) に区別される。発症1週間以内にみられるものを早期発作と定義することが多い。二つの発作は原因となる病態が異なり、早期発作は脳卒中による脳の局所的な代謝変化や血液分解産物の脳皮質への直接刺激等によりてんかん発作の閾値が低下することにより生じる。一方、遅発発作は、器質化機転が始まった皮質のグリオーシス等により、てんかん原性焦点が形成されることにより起こると考えられている¹。

てんかん発作とは発作症状自体のことを指し、発作が反復性に出現する慢性的な病態である「てんかん」とは区別される。古典的には24時間以上の間隔を置いて、2回以上の発作がある場合にてんかんと診断されていた。しかし、2014年に国際抗てんかん連盟により、1回の非誘発性発作でも、その後10年間にわたる発作再発率が2回の非誘発性発作後の一般的な再発リスク (60%以上)と同程度であるものもてんかんと定義された²。具体的には、孤発発作の発生と同時に症状の器質的または間接的な成因およびてんかん様の脳波所見が認められた例などが挙げられる。このことで、脳卒中後にてんかん発作が生じた際、1回のてんかん発作でも、てんかんと診断し、抗てんかん薬を開始することができるようになった。脳卒中後てんかん発作では、その後10年間にわたる発作再発のリスクは、早期てんかんで33%、遅発発作で71.5%であった³。つまり、遅発発作の方がよりてんかん発作再発リスクが高く、発作予防目的に抗てんかん薬を必要としてくる。

2. 脳卒中後てんかんの診断

脳卒中後てんかんの発作型の多くは、局所の病巣に起因することから、焦点意識保持/減損発作 (単純/複雑部分発作)あるいは焦点起始両側強直間代発作 (二次性全般化による強直間代性痙攣)である。これらの発作症状を認め、脳波でてんかん性放電が確認できれば、診断は比較的容易である。しかし、明らかな痙攣のない非痙攣性てんかん重積状態を来すこともあるため、注意が必要である⁴。また、高齢者の脳卒中後生存者の多くは、心疾患や腎疾患、糖尿病、高血圧等多くの合併症を抱えている例が多く、急性症候性発作との区別が重要となる。鑑別としては脳卒中再発の有無やその他の脳炎・脳症等の神経疾患、意識障害や失神の原因となる循環器疾患、電解質異常、内分泌代謝異常、睡眠異常、精神・心理的疾患の除外が肝要である。

てんかんの診断の根拠としては脳波検査が有用であるが、その判読には熟練を要する。多くの施設ではてんかん発作中に脳波検査を行うことは容易ではない。また、発作間欠期の脳波検査ではてんかん性放電の陽性率は低く、てんかん性放電の補足のためには、ルーチン脳波検査を繰り返す、睡眠脳波を記録する、持続脳波モニタリング (continuous electroencephalography, cEEG)を行うなどの工夫が必要である。脳波上、棘波・鋭波がみられればてんかんの診断ができる。また、局所的な律動的デルタ波 (連続的に出現する徐波の波形が相似する)も、てんかん焦点を反映していることがある。ただし、脳卒中後で器質的病変を有している患者では、局所的な不規則徐波が観察されるため、その解釈には注意を要する。

発作時 (発作直後)の頭部MRI検査では、拡散強調画像において、一過性に脳皮質や海馬、視床枕に淡い高信号を呈したり、MR angiographyで焦点側の血管の描出が増強されることがある⁵。拡散強調画像の高信号は急性期脳梗塞との鑑別を要するが、てんかん発作の場合には血管支配に一致しない高信号であることがポイントとなる。また、昨今では非侵襲的脳灌流画像としてarterial spin labeling (ASL)を用いることで緊急受診時のてんかんの早期診断に有用であるとの

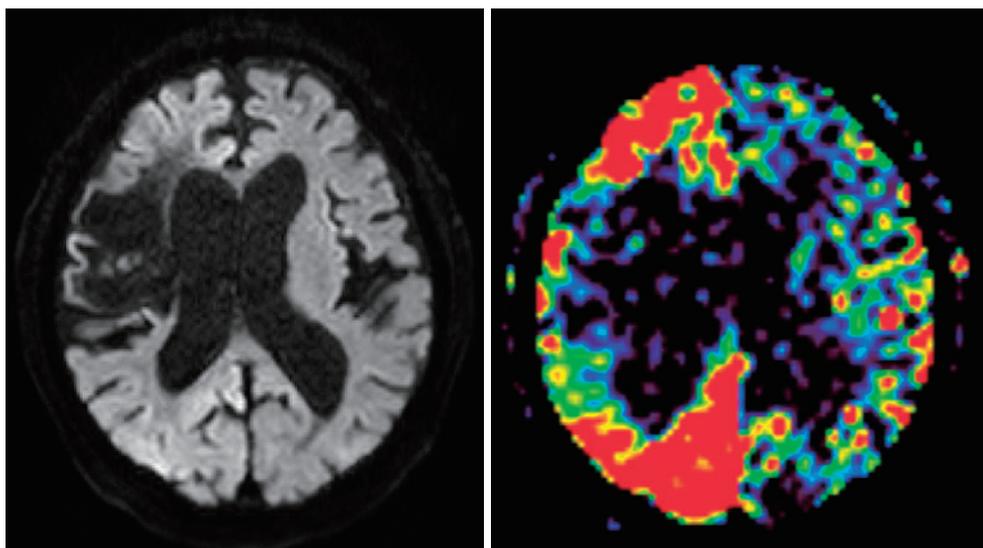


図1 てんかん重積のMRI

左：DWIで皮質の高信号域は、血管支配領域と一致しない。右：ASLでは右大脳半球に広範な高灌流を認める。

表1 CAVEスコア

CAVE	Risk of Late Seizure
C : cortical involvement (1 point)	0 point : 0.6%
A : age < 65 years (1 point)	1 point : 3.6%
V : volume > 10 mL (1 point)	2 points : 9.8%
E : early seizure (1 point)	3 points : 34.8%
	4 points : 46.2%

報告が出てきている⁶。急性期脳梗塞では脳灌流の低下を認めるが、てんかん発作ではてんかん焦点側の灌流増加を認め、鑑別にも有用である(図1)。さらに、発作後にSingle Photon Emission Computed Tomography (SPECT)を行うと、てんかん発作症状や脳波所見に一致した、局所的高集積がみられることも報告されている⁷。

3. 脳卒中後てんかんのリスク因子

脳卒中後てんかんの発症には、病巣が皮質(特に中大脳動脈領域)に及ぶことや出血性病変の関連が示唆されている。その理由としては、出血後のヘモジデリン沈着が大脳皮質の神経興奮性を高めて、てんかん発作を起こしやすくしているのではないかと推測されている。その他にも、発症時のNational Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) 高得点や若年(65歳未満)であることも、関連が報告されている。

脳出血後のてんかんの発症予測には、皮質を含む出

血(cortical involvement)、65歳未満(age, less than 65 years old)、血腫量(greater than 10 mL bleeding volume)、発症7日以内の早期発作(early seizure)の4項目を評価するCAVEスコアが有用であると報告されている。各項目は1点ずつで、スコア0点であれば遅発発作発症リスクは0.6%、スコア4点では46.2%と予想される⁸(表1)。脳梗塞後の遅発発作のリスク因子の評価にはSeLECTスコアが使用されている。発症予測として、重症度(Severity of stroke)、大血管動脈硬化(Large-artery atherosclerosis)、早期発作(Early seizure)、皮質障害(Cortical involvement)、中大脳動脈領域(Territory of MCA)の5項目を評価する(表2)。本スコアは0点であれば遅発発作発症リスクは1%程度に留まり、9点であれば、1年後に63%、5年後には83%が発症すると予測される⁹。

4. 脳卒中後てんかんの治療

脳卒中後てんかんについての適切な治療法については不明な点が多い。上記で述べたように、早期発作自体が脳卒中後てんかんの再発リスク因子であることが示されているが、早期発作発症前の抗てんかん薬の予防投与に関してはエビデンスがなく、欧米においても推奨されていない¹⁰。早期発作は急性症候性発作であるため、原因となる病態や疾患の治療に加え、発作が持続している場合には、痙攣性てんかん重積に準じて治療する。一方、遅発発作では症候性てんかんに発展する可能性があり、継続的な抗てんかん薬の治療を考慮

しても良い。

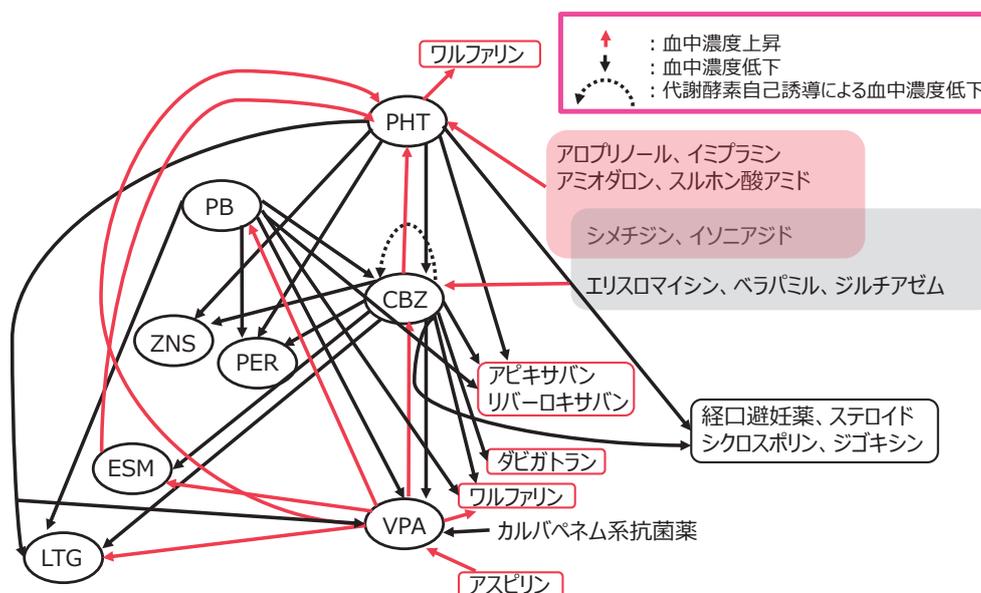
脳卒中後てんかんに限らず、原則抗てんかん薬は単剤で治療を行う。本邦のガイドラインでは、成人の新規発症部分てんかんでの第一選択はカルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム、ガバペンチン、トピラマートが推奨されており、高齢発症（65歳以上）では合併症のない場合、カルバマゼピン、ラモトリギン、

レベチラセタム、ガバペンチンが推奨される。ただし、脳卒中後てんかんにおける抗てんかん薬選択のエビデンスは確立されていない⁴。

脳卒中後の患者では、抗凝固薬をはじめとして抗てんかん薬と薬物動態相互作用を起こす薬剤を内服している可能性があるため、抗てんかん薬の選択や用量には注意を要する（図2）¹¹。例えば、カルバマゼピンと併用した際、ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、ワルファリンなどの抗凝固薬や、降圧薬・抗不整脈薬などのCa拮抗薬は血中濃度が低下する。他にも、バルプロ酸やフェニトイン、フェノバルビタールといった抗てんかん薬も、抗凝固薬の血中濃度を低下させる。エドキサバンは抗てんかん薬による影響は受けない。脳卒中患者では急性期に誤嚥性肺炎や尿路感染症などに罹患することも少なくないが、抗菌薬との相互作用も多く、注意を要する。一方で、レベチラセタム、ラモトリギン、ガバペンチン、ペランパネルは薬物相互作用のある薬剤は比較的少なく、抗凝固薬との相互作用は見られない。薬物相互作用という観点からは新規抗てんかん薬は比較的使用しやすいと考えられる。国内の多施設前向きコホート研究（PROgnosis or Post-Stroke Epilepsy [PROPOSE] study）では、新規抗てんかん薬が旧世代抗てんかん薬と比較して、てんかん発作再発抑制、服薬継続率で有効性が高いことが報告されている¹²。

表2 SeLECT スコア

	SeLECT score (points)
(Se) Severity of stroke	
NIHSS ≤ 3	0
NIHSS 4 ~ 10	1
NIHSS ≥ 11	2
(L) Large-artery atherosclerosis	
No	0
Yes	1
(E) Early seizure (≤ 7 days)	
No	0
Yes	3
(C) Cortical involvement	
No	0
Yes	2
(T) Territory of MCA	
No	0
Yes	1



[Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr eds. The treatment of epilepsy, 4th edition. Chichester: Wiley Blackwell, 2015. p.376-700./Wyllie E, Gidal BE, Goodkin HP, et al eds. Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice, 6th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015. p.593-768./Patsalos PN, Bourgeois BFD. The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs. Cambridge: Cambridge University Press, 2010より作成]
 日本神経学会監修: てんかん診療ガイドライン2018. p.129. 医学書院

図2 抗てんかん薬同士および他剤との相互作用

おわりに

脳卒中後てんかんについて概説した。高齢化が進むにしたがい、脳卒中後てんかんも増加すると推察される。上記 PROPOSE 研究では、脳卒中後てんかんの再発が多いほど、機能予後が悪化することが示されており、脳卒中後てんかんの適切な治療を行うことは重要である。脳卒中後てんかんの病態を理解し、旧世代・第二世代抗てんかん薬・さらにペランパネルやラコサミドといった第三世代抗てんかん薬についても薬剤毎の特徴を熟知することが求められる。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

参考文献

1. Tanaka T, Ihara M: Post-stroke epilepsy. *Neurochem Int* 2017; 107: 219-228.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al: ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475-482.
3. Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA: Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009; 50: 1102-1108.
4. 星山栄成 : 脳卒中後てんかんの診断と治療の最前線. *神経治療* 2020; 37: 508-512.
5. Toledo M, Munuera J, Sueiras M, et al: MRI findings in aphasic status epilepticus. *Epilepsia* 2008; 49: 1465-1469.
6. 中野貴明, 竹本正明, 塚田幸絵ほか : 非痙攣性てんかん重積状態に対する arterial spin labeling の応用. *日集中医誌* 2016; 23: 651-654.
7. Fukuma K, Kajimoto K, Tanaka T, et al: Visualizing prolonged hyperperfusion in post-stroke epilepsy using postictal subtraction SPECT. *J Cereb Blood Flow Metab* 2021; 41: 146-156.
8. Haapaniemi E, Strbian D, Rossi C, et al: The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2014; 45: 1971-1976.
9. Galovic M, Döhler N, Erdélyi-Canavese B, et al: Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *Lancet Neurol* 2018; 17: 143-152.
10. Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al: Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016; 47: e98-e169.
11. 日本神経学会監修 : てんかん診療ガイドライン 2018. 2018; p 129, 医学書院 東京.
12. Tanaka T, Fukuma K, Abe S, et al: Antiseizure medications for post-stroke epilepsy: A real-world prospective cohort study. *Brain Behav* 2021; 11: e2330.

(受付 : 2022 年 10 月 21 日)

(受理 : 2022 年 10 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 [てんかん医療の現状と未来 (5)]—



小児てんかん

川上 康彦

日本医科大学付属病院小児科

1. はじめに

てんかん発症の年齢別の頻度の内訳では小児（15歳未満）が発症率・有病率ともに多く、あるいは日本てんかん学会における診療科別学会員数、てんかん専門医数とも小児科医が最多である。ではあるが医療業界内における小児医療分野の立ち位置のなから「小児てんかんの特殊性」が強調されることは少なくないように思われる。

今般の新分類（2017年）の提案は、1989年のてんかん分類の提唱以来の大きな変革である。一般に医学医療の進歩に伴い疾患概念・分類や名称に変更・修正が加えられるのは当然のことである（たとえば「認知症」・「統合失調症」など）が、ことてんかんについては「分類が頻繁に変わるので理解しにくい」という声を聞く。だが分類改訂は上記のとおりてんかんに限ったことではないので理解しにくいのはてんかんのそもそもイメージが「曖昧模糊としてわかりにくい」からではないだろうかと思考する。

本稿では分類改訂の知見に「わかりやすく」触れるように心がけながら、小児てんかんの臨床実地に即して解説したい。

2. 2017年てんかん分類の概観（図1）¹

新しい分類の全体像が図に示されている。発作型での主な改訂点は「焦点発作」「局在関連てんかん」の名称から「焦点起始発作」「焦点てんかん」へ、「単純」/「複雑」（部分発作）から「意識保持」/「意識減損」へ、「二次性全般化発作」から「焦点起始両側間代発作」へとそれぞれの転換が新たに提唱されたことと、病因は「特発性」「症候性」「潜因性」が廃止され「素因性」「構造的」「代謝性」「免疫性」「感染性」「病因不明」に改訂された。

症候群に関する用語で、とくに小児科領域において2つの大きな変革がなされたと考えられている。

(1) 「良性」を廃止し「自然終息性 (self-limited)」や「薬剤反応性 (pharmacoresponsive)」を推奨

てんかん症候群には年齢とともに自然寛解、あるいは

は投薬により容易に発作抑制されるものがとくに小児てんかんに多く見られることから疾患（症候群）名に「良性」が付されていた（例：良性乳児けいれん、中心側頭部棘波を示す良性小児てんかん など）。しかしこれらの症候群の例のなかに認知・行動・精神面の問題を有する例や症状や病態の悪化を示す例が存在することがわかってきた。そのため「良性」という冠が患者側の経過や予後の軽視や誤解につながる懸念が生じている。そこで疾患特性を正しく表現するために「自然終息性」や「薬剤反応性」の用語を使用するよう推奨された。

(2) 「特発性全般てんかん (idiopathic generalized epilepsy, IGE)」の継続使用

前述のとおり、2017年改訂で病因分類の「特発性」が廃止されこれに代わり新たに「素因性」が導入提唱された。しかし、小児欠神てんかん・若年欠神てんかん・若年ミオクロニーてんかん・全般強直間代発作のみを示すてんかん、の4症候群において「特発性全般てんかん」の名称が残され継続使用が許された。とくに前3者については小児てんかんにおいて高頻度で臨床的重要性も高く古くから使用されてきた用語であり、また「素因性」とはいえ特定の遺伝子は現在のところ未知であることなどが理由とされる。

今回の改訂により、利用しやすきさまざまな診療状況に対応可能な、柔軟で信頼性の高い分類になったと評価されている。

3. 小児てんかんの特有の病型

各種てんかん症候群はその発症に年齢依存性が高い。限られた紙幅のなかでいわゆる「ローランドてんかん」と「欠神てんかん」を取り上げて解説する。これらは小児てんかん臨床において最も高頻度に見られる病型であるとともに、成人てんかんの臨床ではまず遭遇することがないと思われることがここで選択した理由である。

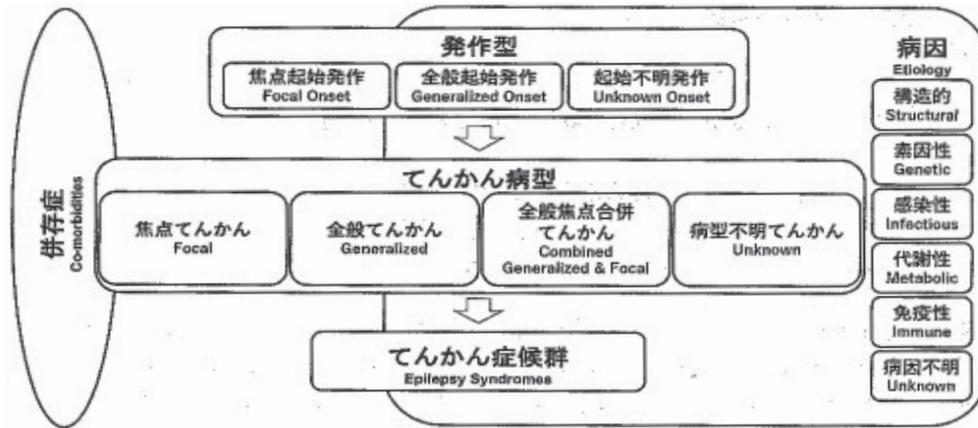


図1 2017年てんかん分類の全体像
分類項目と、それらの診療における評価プロセスが盛り込まれている
(©日本小児科学会 日本小児科学会雑誌 2022; 126: 453-461 より改変・転載)

(1) 中心側頭部棘波を伴う良性小児てんかん（‘ローランドてんかん’）

BECTS (Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes) としてよく知られたてんかん症候群である。1~14歳に発症しそのうち75%が7~10歳で男児が女児より1.5倍多く、15歳以下小児10万人あたり10~20人の発生率とされる²。日本医科大学付属4病院における筆者の診療経験においててんかん分類上最も多数（筆者比・約25%）を占める。

ILAE分類1989年版では「年齢依存性、局在関連性（焦点）てんかんもしくは症候群」のなかで筆頭に登場していた。2017年版で枠組みは変わっても症候群の名称は変わっていないので概念の修正は無用である。

なお付言すると、BECTSとローランドてんかん (Rolandic epilepsy) は同義語であるが、筆者は後者の使用をあまり制限すべきではないと考えている。理由は「ローランドてんかん」という用語は医療業界に広く知られていることと、前者は「側頭」という単語があるためにてんかんが側頭葉に由来する発作症状を持つとの誤解を招きやすいからである。

【病態】中心溝にてんかん焦点をもち、この部位に由来する焦点発作（顔面筋のピクツキ）を中核症状とする焦点てんかんが本質であるが、臨床的には二次性全般化することが多い。ノンレム睡眠期に好発するため臨床的に部分起始の瞬間（発作開始のタイミング）を捕捉できない例がほとんどである。

臨床脳波学的に、CTS (Centrotemporal spikes) またはRDs (Rolandic discharges) の出現が特徴的である。これらは中心溝に焦点をもつため、国際電極配置法でC3C4（中心部）T3T4（側頭部）を局在として出

現する二相性または三相性の棘波または鋭波（鋭波は定義上14 Hz以下）に付けられた名称で、しばしば徐波を伴う。文献的にCTSの一側性出現は70%、左右独立に両側に出現するものが30%という報告がある³。

ただし小児脳のサイズの点から頭皮上脳波ではF3F4（前頭部）P3P4（頭頂部）F7F8（前側頭部）あるいはFzCzPz（正中線上）などからも記録されることは臨床しばしば経験する。このとき中心部・側頭部以外では棘波の電気的興奮が陽性波（下向き）として現れることが多い。これは焦点部位（中心溝）直上ではない遠隔部位からみた極性（電極から見た電流の進行方向）が、電気的興奮が脳表の湾曲面（脳回）を一定距離伝搬する際に逆方向から捕捉されることがあり得るため、と考えられている⁴。

CTSのいくつかのパターンを自験例から提示する（図2-A~E）。なお個々の脳波所見（棘波の形態・頻度・側方性など）とけいれんの臨床的予後は関連しない。

【治療】既述した「自然終息性」てんかんと呼ばれる群の一型であるので発作回数が少なければ抗てんかん薬の治療を要さない。この「てんかんですが薬を飲まなくても自然に治る可能性があります」という言葉は経験上、初療段階においててんかん児の保護者の安堵感を引き出すのに絶大な効力がある。治療する場合の薬剤選択は旧来、カルバマゼピン (CBZ)、またはバルプロ酸 (VPA) が用いられたが、CBZの不可逆性副作用（顆粒球減少）を嫌いVPAを好む小児科医が一定数いる。筆者の印象ではVPAが無効でCBZが奏功した児がしばしば存在したのだが、本症に有効な新規抗てんかん薬であるレベチラセタム (LEV)・ラモトリ

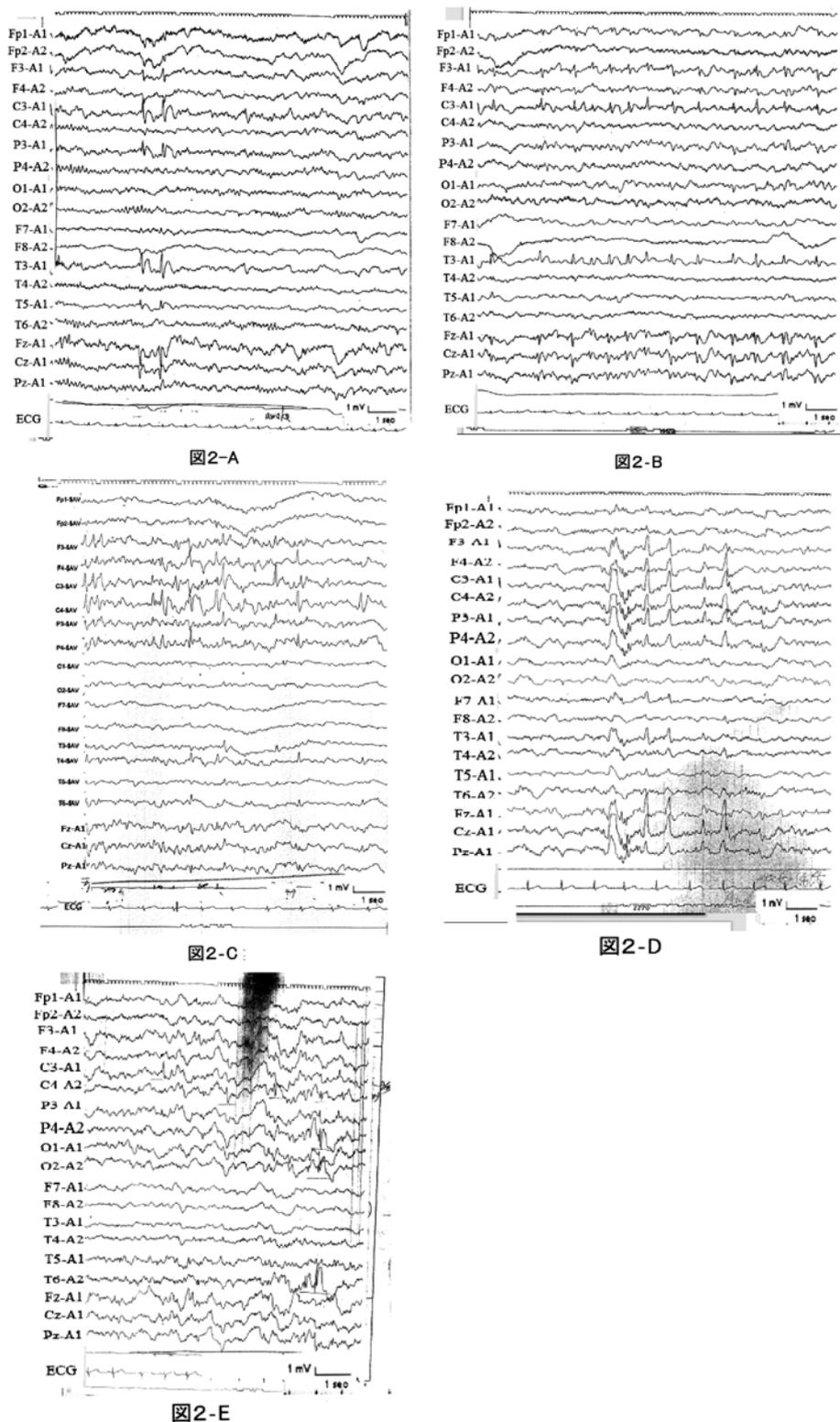


図2 BECTSの脳波

A: 7歳女児, 覚醒記録 B: Aと同一症例睡眠記録 左半球にCTSが頻発するとともにFzCzPzに陽性鋭波を認める(本文参照). CTS定型例. C: 9歳男児, 左右半球に交代性に出現するCTS. D: 7歳男児, hump(睡眠紡錘波)に重畳するタイプのCTS. この増高の本質がCTSであることはF7/F8, T3/T4の電気的活動の左右差から判断される. E: 13歳男児, ABPEと考えられた症例. 10歳で発症しCTSが記録され他施設でカルバマゼピンが開始された. 12歳時に転居のため筆者の施設に紹介されて受診した. 当初コントロール良好であったが13歳時3年ぶりに発作(GTCS)があり再検した脳波を示す. 薬剤調整を行い幸いにも再緩解に至らしめることができた.

ジン (LTG) の登場はこのジレンマを解消する福音となった。さらに最近では新・新規薬としてカルバマゼピンと同様の作用機序を持つラコサミド (LCM) があり、これには顆粒球減少の副作用はないとされる。

【予後】本症は永らく「知的に正常、けいれんの予後も良好」と考えられていた。それが元の名称に「良性」と銘打たれたゆえんでもある。しかし近年、軽度の高次脳機能障害、多動・不注意など行動面の問題が10%以上の例に存在することがわかってきた⁵。また、発症時CTSを伴ってBECTSと診断され初期の経過も合致していたにも関わらず、数年の経過中に薬剤抵抗性の発作や脳波所見の増悪の出現を認め臨床的に変容難治化(脱力発作や非定型欠神、ミオクロニーなどが出現)するタイプの一群、いわゆるABPE (Atypical benign partial epilepsy in childhood)の存在が知られてきた⁶。以上により実臨床における本症児の経過観察に際して特段の配慮が求められる時代になったと言えよう。

(2) 欠神てんかん

小児欠神てんかん (Childhood absence epilepsy : 以下CAE) は1989年にILAEにより明確なてんかん症候群として認められた。その後てんかん全体の分類の概念変遷のなか2010年案の「脳波・臨床症候群」にも小児期発症のてんかんとして同じ名称で収載された。旧来「定型欠神」と呼ばれるものが狭義のCAEである。一方青年期～成人期の欠神は若年欠神てんかん (Juvenile absence epilepsy : 以下JAE) の名称で収載されている。

15歳以下の小児における小児欠神てんかんの発症率は10万人に約7～8人とされ⁷、筆者の日本医科大学付属4病院の診療経験ではBECTSに次いで2番目の頻度(15～20%)を占める。性差は著明で男児:女児=1:9(筆者比)である。

【病態】発作持続時間は5～20秒程度であり1分を超えない。脳波の特徴は両側同期性の3～4 Hz 規則的律動的全般性棘徐波複合であり、CAEの棘徐波の棘波成分は1ないし2個までであり3個を超えない⁸。

JAEもCAEの認知されたのと同時期から存在する疾患概念ではあり、文献的には両者の鑑別、というよりもJAEの「特徴」として

- ・発症率の性差が少ない
- ・欠神(意識混濁)の程度は不完全
- ・脳波棘徐波結合の棘波数が3を超えることがある
- ・全般性强直間代発作(GTCS)合併率が高い(CAEの10～20%程度に対してJAEは半数以上)

のような記載がされる⁹。

CAEとJAEの定型脳波を自験例から提示する(図3-A～C)。

発症好発年齢に前者(4～10歳とくに5～7歳がピーク)と後者(7～17歳とくに10～12歳がピーク)でオーバーラップが見られること、治療薬の選択肢がほとんど変わらないこと、の理由により、実臨床においてCAEとJAEの厳密な区別をすることは、てんかん児ひとりひとりに寄り添った治療のためにあまり有益と考えられないため筆者は個人的には重要視していない(あくまで診療的観点であり、学問的視座は無論別儀である)。

【治療】旧来は第1選択薬としてVPAが定番であった。エトサクシミド(ESM)もほぼ同等に有効であるが胃腸障害の副作用のため敬遠されがちである。2015年ILAEからの、年齢を問わず女性に対してバルプロ酸使用回避勧告¹⁰(妊娠可能年齢では催奇形性、女兒には多嚢胞性卵巣症候群の懸念)が出されたが、幸いLTGに有効性が示され適応がある。ここにも新規抗てんかん薬の恩恵がある。

【予後】報告により診断基準や観察期間がまちまちで詳細な結論には至っていない現状があるが、薬剤反応性てんかんの代表病型であり予後良好であるというのが一般通念である。

GTCSの合併は実際にはまれであり、あっても単発だという報告がある¹¹。筆者は欠神発作で発症し治療で抑制されたが脳波で1度だけ片側CTSを記録したためGTCS発来を懸念し治療終了を遅らせた経験が一例ある。

なお欠神てんかんの診療・研究は日本医科大学てんかん診療の創始者であられる筆者の恩師橋本清先生のライフワークであり第40回小児神経学会学術集会(1998年:於横浜)の会長講演テーマでもある。師による珠玉の総説¹²をご紹介してこの稿の締めとしたい。

4. おわりに

本稿では、頻度の高い小児てんかんの病型を取り上げて説明した。小児てんかんの代表的症候群としてWest症候群やLennox-Gastaut症候群も有名であるが紙幅の都合で別の機会に譲りたい。

学内の横断的てんかんカンファレンス/症例検討の場において、小児科以外の診療科、すなわち脳神経外科・神経内科・精神神経科・救命救急科の諸先生方から「ローランドてんかんの脳波を見たことがない」「定型欠神の脳波ってどんな?」というお声を頂戴することが少なからずあり、小児科医の立場から成人てんかん診療の実情を窺い知れる。そうしたお声に拙稿がお

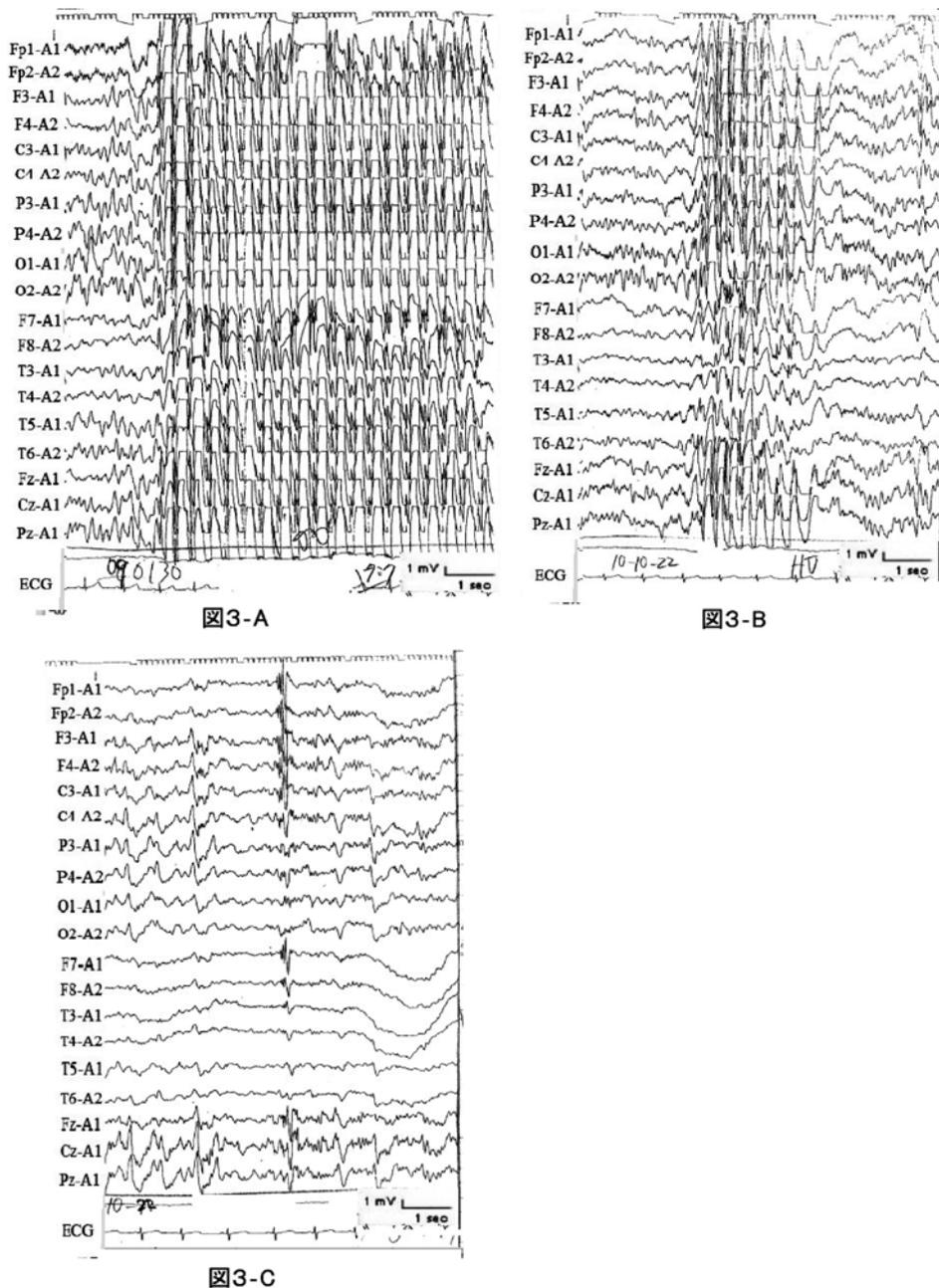


図3 欠神の脳波

A : 7歳女児・CAE, 過呼吸によって誘発された典型的全般性3 Hz 棘徐波複合 B : 11歳女児・JAE, 過呼吸誘発. 持続は約2秒と短い形態はAと同様. C : Bと同一症例睡眠記録 徐波を伴わないが, 3~4個以上の多棘波は通常CAEではみられない.

応えてきているとしたら幸いである.

文 献

謝辞 : 伊藤保彦教授の御高閲を賜りましたことを深謝いたします.

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし.

1. 日暮憲道 : 新しいてんかん・てんかん発作型国際分類の要点と実際. 日本小児科学会雑誌 2022; 126: 453-461.
2. Larsson K, Eeg-Olofsson O: A population based study of epilepsy in children from a Swedish county. Eur J Paediatr Neurol 2006; 10: 107-113.
3. Beaussart M: Benign epilepsy of children with Rolandic (centro-temporal) paroxysmal foci. A clinical

- entity. Study of 221 cases. *Epilepsia* 1972; 13: 795-811.
4. Larman P: Benign partial epilepsy with centrotemporal spikes. In *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 2nd ed (Roger J, et al, eds). 1992; pp 189-200, John Libbey, London.
 5. Nicolai J, Aldenkamp AP, Arends J, et al: Cognitive and behavioral effects of nocturnal epileptiform discharges in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 56-70.
 6. Gobbi G, Boni A, Filippini M: The spectrum of idiopathic Rolandic epilepsy syndromes and idiopathic occipital epilepsies: from the benign to the disabling. *Epilepsia* 2006; 47 Suppl 2: 62-66.
 7. Grosso S, Galimberti D, Vezzosi P, et al: Childhood absence epilepsy: evolution and prognostic factors. *Epilepsia* 2005; 46: 1796-1801.
 8. Panayiotopoulos CP: Idiopathic generalized epilepsies. In *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management* (Panayiotopoulos CP, ed). 2005; pp 271-348, Blandon Medical Publishing, Oxford.
 9. Tovia E, Goldberg-Stern H, Shahar E, et al: Outcome of children with juvenile absence epilepsy. *J Child Neurol* 2006; 21: 766-768.
 10. Tomson T: Commentary: Valproate in the treatment of epilepsy in women and girls: The need for recommendations. *Epilepsia* 2015; 56: 1004-1005.
 11. Loiseau P, Duché B, Pédespan JM: Absence epilepsies. *Epilepsia* 1995; 36: 1182-1186.
 12. 橋本 清: 欠神てんかんとその周辺. *脳と発達* 1999; 31: 217-223.

(受付: 2022年9月21日)

(受理: 2022年9月22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 [てんかん医療の現状と未来 (6)]—



てんかん重積診療の実際： 新規抗てんかん薬の使用における留意点

横堀 将司

日本医科大学付属病院救命救急科

日本医科大学救急医学教室

日本医科大学大学院医学研究科救急医学分野

はじめに

てんかん重積は治療が遅れることで、永続的な神経学的後遺症を残し、あるいは生命にかかわることもある。早期の認知と治療が必要とされるゆえんである。一方で、従来てんかん重積状態の定まった定義がなかったことや、病態の整理がなされていなかったことから、てんかん重積の早期認知と治療に関わる啓発が遅れていたことも否めない。近年、米国神経集中治療医学会 (Neurocritical Care Society : NCS) による定義の整理がなされ、非痙攣性てんかん重積など、新しい疾患概念も提示されるようになった。また、2018年には日本神経学会の監修によるてんかん診療ガイドラインが発行され、現在ではわが国で広く普及している。これらガイドラインには時間軸に沿った治療アルゴリズムが提示されており、実臨床でのてんかん重積治療における大きな参考になる。本総説では、これらのガイドラインからてんかん重積の治療に関するトピックを抜粋したい。

1. てんかん重積の定義

てんかん重積は、従来、定義が曖昧であったが、2012年の米国神経集中治療医学会 (Neurocritical Care Society : NCS) のガイドラインの中では、『可視的な症状 (けいれん発作) の有無によらず、臨床的あるいは電氣的 (脳波で確認できる) てんかん活動が少なくとも5分以上続く場合、あるいはてんかん活動が回復なく反復し、5分以上続く場合』をてんかん重積状態 (status epilepticus : 以下 SE) と診断する¹⁾ としている。

また、ILAE (国際抗てんかん連盟) のガイドライン (2015) において、けいれん発作が5分以上持続すれば治療を開始すべきで、30分以上継続すると後遺障害の危険性がある、と記載している²⁾。後遺症を残さない適切な治療のためには、5分以内に SE を認知し、30分以内に SE を頓挫させねばならない。

NCS のガイドラインの中では、SE の分類が以下のように定義されている。

- ①けいれん性てんかん重積状態 (convulsive status epilepticus : CSE) : けいれんが症状の主体であるもの
- ②非けいれん性てんかん重積状態 (non-convulsive status epilepticus : NCSE) : けいれんを伴わないてんかん重積

- ③難治性てんかん重積状態 (refractory status epilepticus : RSE) : 抗てんかん薬による適切な治療を行っても、てんかん発作が治まらないもの

特に近年では前述の NCSE が臨床現場において注目されている。例えば神経集中治療を行う ICU の意識障害患者のおよそ2割は NCSE の病態によるものといわれ、また、心停止後症候群 (post-cardiac arrest syndrome : PCAS) の遷延性意識障害の中にも NCSE の頻度が12~22%に及ぶといわれている³⁾。

てんかん発作の確定診断には脳波測定は必須であり、てんかん重積の初期診療においては、脳波を測定し、脳波異常を伴わないけいれん発作を除外し、脳波異常を伴うてんかん発作なのかを判断しなくてはならない。とくに、画像所見や血液生化学検査のみでは説明のつかない意識障害が存在する場合、NCSE の除外のためには脳波測定は必須である。

2. てんかん重積発作の一般的治療

ここでは、欧米のてんかん重積診療ガイドライン¹⁾、わが国のてんかんガイドライン⁴⁾に沿っててんかん重積の一般的治療について記載したい。

国際抗てんかん連盟 (ILAE) の声明の中でも、けいれん発作が5分以上持続すれば治療を開始すべきで、30分以上持続すると後遺障害の危険性があるといわれている²⁾。一方、けいれん性てんかん重積状態では手足の震えに目が向きやすいが、まずはバイタルサインの安定化を図ることが重要である。

てんかん発作が5分以上続く早期てんかん重積状態

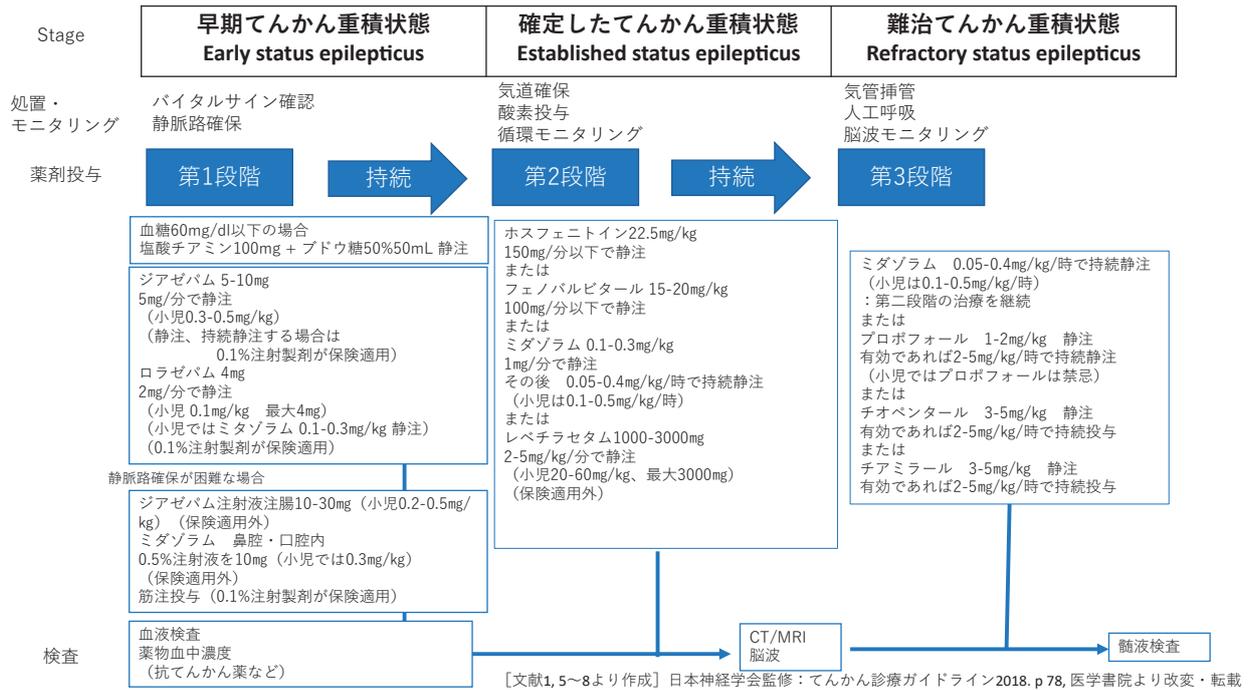


図 1

(early status epilepticus), 60~120分以上発作が続く確定したてんかん重積状態 (established status epilepticus), 適切な治療を行ってもてんかん発作が60~120分以上治まらない状態を難治性てんかん重積状態 (refractory status epilepticus : RSE) の3つのフェーズに分けて考えることが重要である。

わが国のガイドラインに示されている治療の流れを図1に示す^{1,4-8}。ペランパネルの投与については、現在は明確な記載がない。

・第1段階 (早期てんかん重積状態)

バイタルサインの確認, 適切な気道呼吸循環の確保とともに, 薬剤投与用の静脈路を確保する。血糖測定も必須であり, 低血糖によるけいれんを除外する。電解質などの血液検査や抗てんかん薬などの血中濃度の確認 (内服薬があれば) もオーダーする。

血糖が60 mg/dL以下の場合には塩酸チアミン 100 mg + ブドウ糖 50% 50 mL を静注する。第一段階の治療として, まずは急性発作を頓挫させるためにジアゼパムやロラゼパムを静注する。

- ジアゼパム 5~10 mg
5 mg/分で静注
(小児 0.3~0.5 mg/kg)
(静注, 持続静注の場合は0.1%注射剤が保険適用)
- ロラゼパム 4 mg
2 mg/分で静注
(小児 0.1 mg/kg 最大 4 mg)

静脈路確保が困難な場合は, ミダゾラム静注剤の筋注 (保険適用), 頬粘膜投与 (18歳未満に適用), ジアゼパムの注腸 (保険適用外) を考慮する。

これら治療で発作が頓挫しない場合, 下記への対処に移行する。

・第2段階 (確定したてんかん重積状態)

気道確保, 酸素投与, 循環モニタリングを継続し, 以下を投与する。

- ホスフェニトイン 22.5 mg/kg
150 mg/分以下で静注
- または
フェノバルビタール 15~20 mg/kg
100 mg/分以下で静注
- または
ミダゾラム 0.1~0.3 mg/kg
1 mg/分で静注
その後 0.05~0.4 mg/kg/時で持続静注
(小児は 0.1~0.5 mg/kg/時)
- または
レベチラセタム 1,000~3,000 mg
2~5 mg/kg/分で静注
(小児 20~60 mg/kg, 最大 3,000 mg)
(保険適用外)

これら治療で頓挫しなかった場合は必要に応じ頭部CTやMRIなどで頭蓋内病変を確認しつつ, 下記に移行する。

・第3段階（難治性てんかん重積状態）

難治性てんかん重積状態とは上記治療で抑制されないてんかん発作と定義される。気管挿管による確実な気道確保と人工呼吸、持続脳波モニタリングを併用し、集中治療を行う。また脳炎等の否定に髄液検査を行うことも重要である。

投与例として下記を記載する。

ミダゾラム 0.05~0.4 mg/kg/時で持続静注

（小児は0.1~0.5 mg/kg/時）

：第2段階の治療を継続

または

プロポフォール 1~2 mg/kg 静注

有効であれば2~5 mg/kg/時で持続静注

（小児ではプロポフォールは禁忌）

または

チオペンタール 3~5 mg/kg 静注

有効であれば2~5 mg/kg/時で持続投与

または

チアミラール 3~5 mg/kg 静注

有効であれば2~5 mg/kg/時で持続投与

上記のごとく全身麻酔下でのけいれん発作・てんかん発作の頓挫を目指す。

てんかん発作を頓挫させたのち、全身状態の安定化を図り、原因検索に移るとともに再発作の予防を図る。同時に脳波、MRI判読や抗神経抗体の評価などを進める。

3. てんかん重積における抗てんかん薬と保険適用

てんかん重積において、レベチラセタム静注は第2段階の治療法として有効であるという報告が近年多く出てきた。レベチラセタムはベンゾジアゼピン不応性にてんかん重積発作に対して、ホスフェニトイン静注、およびバルプロ酸静注（日本にはない剤形）との比較研究では同等の有効性であるとも報告されている⁹。即効性があり、呼吸循環に及ぼす作用が少ない薬剤であり、臨床的にも使用しやすい。しかし、てんかん重積状態に対しては、本邦では保険適用外であることは注意すべきである（レベチラセタムの適応：てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）あるいは、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法、とされている）。また、レベチラセタム以外にも、ミダゾラムなどは投与方法によっては保険適用外の使用方法もあり注意が必要である。

4. てんかん重積における新規抗てんかん薬、ペランパネルの出番は？

ペランパネル（perampanel）は、わが国で開発されたAMPA型グルタミン酸受容体非競合型拮抗薬であり、抗てんかん薬として日本では2016年より製造販売が認可された。現在ではわが国のてんかん診療においても普及しつつある。

わが国におけるペランパネルの保険適用はレベチラセタムと同様であり、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法、とされている。とくに二次性全般化し、他の抗てんかん薬で十分な効果が得られない症例で、ペランパネルの使用のタイミングがあるのかもしれない。また、二次性全般化したてんかんの重積を頓挫させたあとの投与が理論的であると思われる。一方、ペランパネルはてんかん重積の患者に関しては、添付文章上では保険適用外となるため、その使用には注意が必要である。

海外からは、近年てんかん重積に対するペランパネルの有効性に関する報告が散見される。最近のシステマティック・レビュー（7つのケースレポート、9つのケースシリーズ、5つの後方視的研究を加えたGRADEアプローチによる）においては¹⁰、ペランパネルは副作用の頻度も少なく、また、重症な副作用も少ないため、てんかん重積や難治性てんかん重積の患者への治療オプションとなりうるとの記載がある。

一方、現時点ではエビデンスの確実性が非常に低いレベルの報告がほとんどであり、現時点ではてんかん重積に対するペランパネルの使用（適応、投与のタイミング、用量調節や安全性を含む）に関して、注視していかねばならないとも結論付けている。今後ランダム化試験等のエビデンスレベルの高い研究の遂行が望まれる。

また、てんかん重積患者においては、複数の抗てんかん薬を投与されていることも多い。ゆえに、薬剤の相互作用を熟知することも重要である。

とくに、フェニトインやカルバマゼピン等の薬剤はペランパネルの代謝を促進するとされており、ペランパネルの血中濃度が低下することがある。したがって、ペランパネルの投与中にカルバマゼピン、フェニトインを投与開始又は投与中止する際には、慎重に症状を観察し、適切に用量の変更を行わなければならない。

おわりに

てんかん重積発作治療の第一段階はバイタルサインの安定化にある。気道、呼吸、循環管理が不十分な中

で、ベンゾジアゼピンなど抗てんかん薬を使用する際、舌根沈下、呼吸停止、低血圧にも留意し、いつでも対処できる準備をしておくことが重要である。また、第一段階の治療で改善しない場合、第二段階の治療に迅速に移行できる体制を作っておくことも重要であり、初療室に複数の薬剤を準備しておくことも大切です。重要なことは、てんかん重積の時間を極力短くするように治療のタイミングを逃さないことである。

レベチラセタムやペランパネルはその安全性から、急性発作においても使用しうる薬剤であると思われるが、てんかん重積に関しては保険適用外となるため、ガイドラインや報告される臨床研究と、実診療の乖離についても意識するべきである。今後の臨床研究に期待したいところである。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al: Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012; 17: 3-23.
2. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al: A definition and classification of status epilepticus-Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56: 1515-1523.
3. Callaway CW, Donnino MW, Fink EL, et al: Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015; 132 (18 Suppl 2): S465-S482.
4. 日本神経学会 監：(協力学会：日本てんかん学会, 日本脳神経外科学会, 日本小児神経学会, 日本神経治療学会), 「てんかん診療ガイドライン」作成委員会 編. てんかん診療ガイドライン 2018.
5. Shorvon S, Ferlisi M: The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 2011; 134 (Pt 10): 2802-2818.
6. Mazurkiewicz-Beldzinska M, Szmuda M, Zawadzka M, et al: Current treatment of convulsive status epilepticus-a therapeutic protocol and review. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014; 46: 293-300.
7. Betjemann JP, Lowenstein DH: Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol* 2015; 14: 615-624.
8. 大澤真木子：けいれん重積の治療。脳と発達 2007; 39: 185-192.
9. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, et al: Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med* 2019; 381: 2103-2113.
10. Perez DQ, Espiritu AI, Jamora RDG: Perampanel in achieving status epilepticus cessation: A systematic review. *Epilepsy Behav* 2022; 128: 108583.

(受付：2022年3月19日)

(受理：2022年8月12日)

日本医科大学医学雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学部が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、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 [てんかん医療の現状と未来 (7)]—



てんかんの長時間ビデオ脳波モニタリング

廣中 浩平

沖縄赤十字病院脳神経外科

世界保健機関 (WHO) は、てんかんとは「種々の病状によってもたらされる慢性の疾患であって、大脳ニューロンの過剰な放電から由来する反復性の発作 (てんかん発作) を主徴とし、それに変異に富んだ臨床並びに検査所見の表出が伴う」と定義している¹。「大脳ニューロンの過剰な放電」をとらえる検査が脳波であり、てんかんの診断に不可欠である。一方、焦点てんかん患者の初回脳波で発作間欠期にてんかん性放電が記録されるのは30~50%と言われており、外来で行われる通常の脳波検査の感度は決して高くない¹。てんかんの最も確実な診断法は、てんかん発作時に脳波を測定することであり、長時間ビデオ脳波モニタリング (vEEG: long-term video-electroencephalography monitoring) は現時点でてんかん診断の gold standard である。

vEEG は通常、数日から1週間程度、患者をビデオ撮影しつつ脳波検査を行うものである。電極は体動等で外れないよう、医療用接着剤 (コロジオン) で固定しており、当然ながら検査中は洗髪はできない。患者は検査中、常にビデオカメラで監視された「監禁状態」となる。また、発作を誘発するために抗てんかん薬を減量・中止した結果、発作が重積したり、転倒し外傷を負う危険性もある。つまり、患者にとってはストレス度が高い検査であり、決して低侵襲な検査ではない。

沖縄赤十字病院は2011年にvEEGを開始し、2021年末までに214件のモニタリングを行った (図1)。2018年には沖縄県のとてんかん支援拠点病院に指定されており、沖縄県内でvEEG並びにてんかん外科治療を行っている唯一の病院である²。

当院には脳波計 (日本光電 EEG-1200) が1台しかない。そのため、外来患者の通常の脳波検査は月曜日から水曜日に行い、vEEGは水曜日の夜から土曜日の朝まで (3泊4日) 行っている。患者のスケジュールは

- 1) 月曜日 or 火曜日入院し、抗てんかん薬を漸減
- 2) 水曜日の夕方に脳波電極を装着しvEEGを開始
- 3) 土曜日の朝にvEEGを終了し、自宅退院

としている。つまり、ビデオ付きのデジタル脳波計が1台あれば、vEEGは可能ということである。現在、日本医科大学4病院のうちvEEGが行われているのは武蔵小杉病院のみであるが、ビデオ付きのデジタル脳波計は4病院すべてに導入されている。是非、日本医科大学全病院でvEEGの導入を検討して頂きたい。

当院でvEEGが治療方針の決定に寄与した代表症例を示す。

症例1: 50歳代女性

X-2年、左内頸動脈の未破裂脳動脈瘤に対し、他院で血管内手術を受けた。手術翌日に左側頭頭頂葉に皮質下出血を発症し、開頭術を受けた。術後に右上肢の強直痙攣が出現し、抗てんかん薬治療が開始された。

幸いADL自立し自宅退院したが、患者は外来で

・痙攣はないが、右半身 (顔面を含む) のしびれ、こわばりが連日ある

・意識の途切れはないが、しびれは長い時は1時間続く

と訴えた。ラコサミド、レベチラセタム、クロナゼパムを処方されたが改善せず、X年に当院へ紹介された。なお、家族からは

・痙攣発作は見たことがない

・ (前医退院後は) 毎日飲酒している

という情報を聴取したため、

・患者が脳卒中後てんかんであることは恐らく間違いないが、てんかん発作自体は薬物でコントロールされている

・現在の訴えの原因は、脳出血後遺症の感覚障害もしくは心因性非てんかん性発作 (PNES: psychogenic nonepileptic seizure) ではないか?

と考察した。外来で薬物調整を試みたが患者の訴えに変化がないため、X+2年にvEEGを行った。3泊4日のvEEG中に患者から9回発作の訴えがあった。いずれも他覚的には明らかな運動症状はなく、発作中も意識は保たれており会話も可能であった。一方、発作時脳波では、左前頭側頭部 (F7) および左中心部 (C3) で phase reversal を伴う spike が生じた後、左中・側

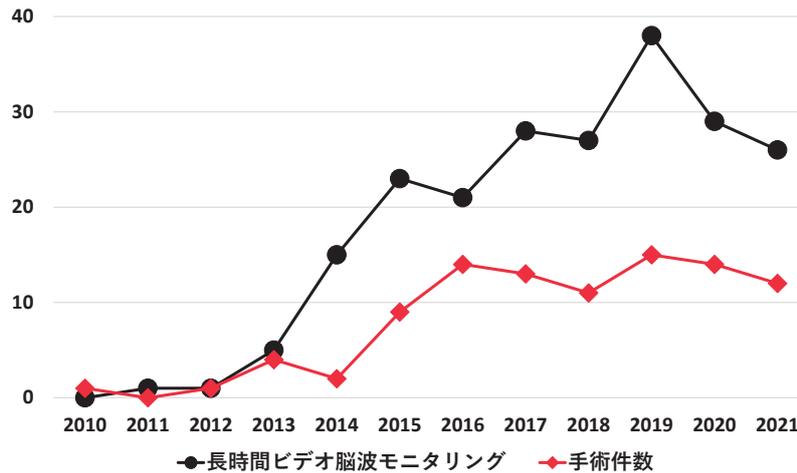


図1 当院の長時間ビデオ脳波モニタリングおよびてんかん外科手術件数の推移
 ・ビデオ脳波モニタリング 214件
 ・てんかん外科手術 96件

頭部に低振幅速波から高振幅徐波へと進展 (evolution) するてんかん性放電を記録した (図2)。この結果、患者の訴えはPNESではなく焦点意識保持感覚発作 (focal aware sensory seizure) であると診断した。開頭による焦点切除術もしくは緩和術である迷走神経刺激療法 (VNS: vagus nerve stimulation) を提案したところ、VNSを希望されたためX+3年にVNS手術を行った。現在は外来で刺激調整を行っている。

症例2: 20歳代女性

18歳頃から時々ぼーっとすることがあったが、周囲に気付かれることはなく気のせいだと思っていた。X-1年、職場で倒れているところを発見され他院へ救急搬送されたが、頭部CT等で異常なく当日帰宅した。その後、ぼーっとすることが連日起るようになった。倒れてから3カ月後、会話中に動作が停止することに会社の上司が気づき、てんかんを疑われ病院受診を勧められた。近医を経て、X年に当院を受診した。本人・家族曰く、

- ・これまで痙攣の目撃は一度もなく、意識を失ったのは9カ月前の1回のみ
- ・気持ちが悪くなり異臭がした後に、ぼーっとする
- ・発作中に唾が出る

とのことだった。本人・家族とも、この発作はてんかんなのか、あるいは精神的なものなのかと半信半疑であった。頭部MRIでは右海馬がFLAIRでややhigh intensityではあるが明らかな海馬硬化は認めなかった。発作間欠期脳波では所見が得られなかったため、3泊4日のvEEGを行ったところ、6回の発作を記録

した。いずれも動作停止は数秒~1分以内と短く、四肢の運動異常はなかったが、発作中~直後に唾を吐くことがあった。発作時脳波では右前頭部~側頭部に徐波を認めた。なお、ictal spittingは言語非優位側の側頭葉てんかんに見られる発作時兆候として知られている³。以上の結果、右側頭葉てんかんと診断し抗てんかん薬を開始した。レベチラセタム、ラコサミドで発作は減少傾向にあったが、患者および家族は早く妊娠・出産をしたいので、発作消失の可能性があるのならば早期の外科手術を希望された。FDG-PET、脳磁図 (MEG) で焦点は右内側側頭葉と診断した後、X+1年に右選択的扁桃体海馬切除術を行った。術後は明らかな意識減損発作はなく経過している。

以上、当院で行われているvEEGの概要を説明した。当院のvEEGは、現在は聖マリアンナ医科大学脳神経外科教授である太組一朗先生が日本医科大学在籍時に、当院脳神経外科部長饒波正博先生と協力して導入したものである。日本医科大学におけるvEEGは太組先生が千葉北総病院で開始し、現在は武蔵小杉病院で継続されている⁴。てんかん診療に関心をもつ若い医師が、日本医科大学でvEEGを引き継いでくれることを切に願ひ、本稿を終わらせて頂く。

謝辞: 医療資源の非常に乏しい中、脳波計1台でてんかん診療を開始し、沖縄赤十字病院をてんかん支援拠点病院に認定させた饒波先生と当院脳神経内科部長嘉手川淳先生、そして当院で2009年に成人てんかん外来を開始し、以後毎月1回来沖し手術指導をして下さる太組先生に感謝の意を表します。

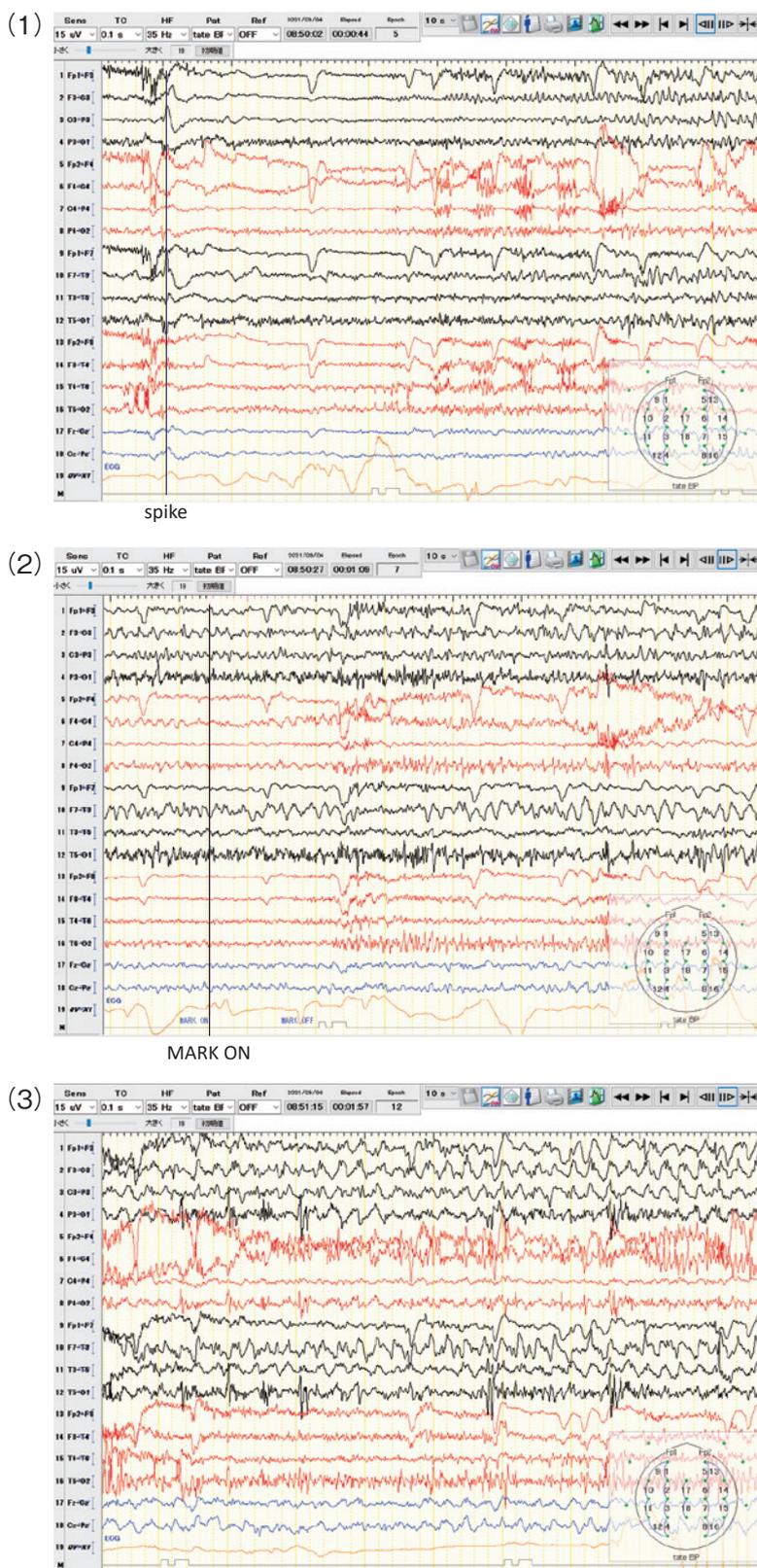


図2 症例1の発作時脳波

- (1) 左前頭側頭部 (F7) および左中心部 (C3) で phase reversal する spike が生じた後、低振幅速波が出現している。
- (2) 左中・側頭部の低振幅速波が高振幅徐波へと進展している。
MARK ON：患者が発作を自覚しボタンを押した記録
- (3) 左中・側頭部に高振幅徐波が持続している。この間、患者は明らかな運動異常を認めず、意思疎通も可能であった。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし.

システムの導入. 日医大医会誌 2008; 4: 50-51.

文 献

1. 日本てんかん学会編：てんかん専門医ガイドブック改訂第2版. 2020；診断と治療社 東京.
2. 饒波正博, 嘉手川淳, 太組一朗：てんかん拠点病院認定まで. 沖縄赤十字病院医学雑誌 2019; 24: 1-5.
3. Kellinghaus C, Loddenkemper T, Kotagal P : Ictal spitting: clinical and electroencephalographic features. *Epilepsia* 2003; 44: 1064-1069.
4. 太組一朗, 小泉慎也, 小林士郎, 藤野 修：てんかん診療における長時間デジタル脳波ビデオモニタリング

(受付：2022年7月7日)

(受理：2022年8月12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 [てんかん医療の現状と未来 (8)]—



てんかんの薬物療法

—小児，妊婦・授乳婦，高齢者への投与—

松岡 順子 野口 周作 笠原 英城

日本医科大学武蔵小杉病院薬剤部

I. はじめに

てんかんは乳幼児から高齢者のいずれの年齢層でも発症し，日本のてんかん患者数は60万から100万人と推定されている common disease である。てんかん治療の意義はてんかん患者の予期せぬ突然死 (sudden unexpected death in epilepsy : SUDEP) の予防，社会的予後の改善，知能予後の改善などが挙げられる。

てんかん治療の基本は薬物療法であり，適切な薬物療法により，70%は発作消失を得ることができる。1990年以降に欧米で発売された抗てんかん薬，いわゆる新規抗てんかん薬がこの10年で日本でも使用できるようになり，てんかん治療の幅が大きく広がった。今回は，小児，妊婦・授乳婦，高齢者における抗てんかん薬の使用法，注意点および運転免許に関する薬剤師の役割を示す。

II. 小児のてんかん治療

1. 抗てんかん薬の選択

てんかんは3歳以下の発症が最も多く，80%は18歳以前に発症する。また，その発症に年齢の相関がみられ，発作寛解率の高いもの，難治性に経過するものなど臨床症状は多彩である。抗てんかん薬は発作型やてんかん症候群に効果の高い薬剤から選択するが，薬により発作が悪化する可能性もあるので注意が必要である。英国国立保健医療研究所 (National Institute for Health and Care Excellence : NICE) のガイドライン¹では，てんかん症候群ごとの第一選択薬，追加薬，考慮しうる薬，避けるべき薬が示されているが，今回は小児領域を抜粋したものを表1に示した (表1)。

スチリペントールは2012年にDravet症候群における併用療法として承認され，第一選択薬はバルプロ酸，トピラマートになり，クロバザム，スチリペントールも効果がある。ルフィナミドは2013年にLennox-Gastaut症候群における併用療法として承認され，第一選択薬はバルプロ酸になり，ラミトリギン，ルフィナミド，トピラマートも効果がある。ピガバトリンは2016年に點頭てんかん (ウエスト症候群) における単

独療法として承認され，副腎皮質刺激ホルモン療法とともに第一選択薬となっている。小児てんかん特有の新規抗てんかん薬が次々と承認され，従来薬と比較しエビデンスの高い報告は少ないが，多彩な症状を示す小児てんかんに対する治療の選択肢となり，従来薬が無効な場合の代替薬として期待できる。新規抗てんかん薬の主な特徴を表2に示す。

心身ともに発達過程にある小児では脳の発達可塑性が高く，発作による影響を受けやすいため，発作に対する治療を十分に行うことが重要である。薬剤の影響に関しては，できるだけ認知機能に影響を及ぼさない抗てんかん薬を使用すべきであり，国際抗てんかん薬連盟 (International League Against Epilepsy : ILAE) では認知機能，行動面への影響をまとめ，治療の推奨が示されている²。新規抗てんかん薬ではラモトリギンが認知機能，行動面ともに好影響であり，従来薬ではカルバマゼピンが影響はないとされている。認知機能，行動面ともに注意が必要な新規抗てんかん薬はゾニサミドとトピラマートであり，従来薬ではフェノバルビタールが挙げられている。小児てんかんの治療では小児特有の併存症である自閉症や学習障害についても考慮する必要があり，患児本人のみならず，親の精神的負担にも考慮して治療を選択することが重要である。

2. 発作時の治療薬

小児においてはけいれんを主訴に救急受診することが多く，原因となる疾患は多様である。けいれん重積の原因としては，てんかんが40~50%を占め，中枢神経感染症が30%，熱性けいれんが10~20%となっている。てんかん重積 (status epilepticus : SE) とは，「発作がある程度の長さ以上に続くか，または，短い発作でも反復し，その間の意識の回復がないもの」と定義されている³。持続時間については，けいれん発作が5分以上持続すれば治療を開始すべきで，30分以上持続すると後遺障害の危険性がある⁴。てんかん重積に対する治療の選択肢としては適応外使用せざるを得ない状

表1 Antiepileptic drug options by epilepsy syndrome

epilepsy syndrome	first line	adjunctive	others that may be considered on referral to tertiary care	do not offer (may worsen seizures)
childhood absence epilepsy juvenile absence epilepsy	ethosuximide lamotrigine sodium valproate	ethosuximide lamotrigine sodium valproate	clobazam clonazepam levetiracetam topiramate zonisamide	carbamazepine gabapentin phenytoin vigabatrin
benign epilepsy with centrottemporal spikes	carbamazepine lamotrigine levetiracetam sodium valproate	carbamazepine clobazam gabapentin lamotrigine levetiracetam sodium valproate topiramate	lacosamide phenobarbital phenytoin vigabatrin zonisamide	
juvenile myoclonic epilepsy	lamotrigine levetiracetam sodium valproate topiramate	lamotrigine levetiracetam sodium valproate topiramate	clobazam clonazepam zonisamide	carbamazepine gabapentin phenytoin vigabatrin
Dravet syndrome	sodium valproate topiramate	clobazam stiripentol		carbamazepine gabapentin lamotrigine phenytoin vigabatrin
Lennox-Gastaut syndrome	sodium valproate	lamotrigine	rufinamide topiramate	carbamazepine gabapentin vigabatrin
infantile spasms	steroid or vigabatrin			

Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children: summary of updated NICE guidance. BMJ. 2012 Jan 26; 344 ©BMJ Publishing Group より小児領域を抜粋して転載

況であったが、2008年にフェノバルビタール静注薬、2011年にホスフェニトイン静注薬、2014年にミダゾラム静注薬、2020年にミダゾラム頬粘膜投与製剤がてんかん重積の適応症を取得した。ミダゾラム頬粘膜投与製剤は、病院前治療および静脈ルート確保困難時の治療選択肢となり、海外のガイドラインとほぼ同等の選択肢が得られるようになった⁵。

III. 妊婦・授乳婦のてんかん治療

1. てんかん発作のリスク

成人では小児期発症のてんかんより発作再発のリスクが高く、妊娠可能な女性が抗てんかん薬を服用していることは少なくない。挙児希望のある女性や妊婦、授乳婦に対しては妊娠・出産がてんかん治療に与える影響、てんかんの治療が妊娠・出産に与える影響、出生児に与える影響について考慮しなければならない。

妊娠によるてんかん発作頻度の変化については、

70%以上の症例において発作頻度は変わらず、抗てんかん薬を服用している場合はコントロール群と有意差はなく、妊娠は発作頻度に影響しないと報告されている⁶。英国における2006年から2008年の母体死亡調査報告⁷ではてんかん合併妊娠は1,000人に1人程度の死亡率と推定され、正常妊婦の10倍の死亡率となり、妊娠中の抗てんかん薬による治療の重要性が分かる。妊娠中のSUDEPのみならず、切迫流産、常位胎盤早期剝離、胎児の低酸素、胎児機能不全などの予防としては、全般性強直間代けいれんおよびけいれん重積が最も重要な治療対象であり、抗てんかん薬のアドヒアランス低下を防ぐことが重要である。

2. 抗てんかん薬の胎児への影響

(1) 催奇形性

妊娠中の抗てんかん薬服用による出生児の奇形発現リスクは単剤服用時よりも多剤服用により高くなるた

表2 新規抗てんかん薬の用法, 用量, 適応年齢, 適応症 (小児) 2022.6.25 現在

	開始量	用法	適応年齢	適応症
GBP	10 mg/kg/日 (3~12歳の場合)	分3	3歳以上	部分発作併用療法
TPM	1 mg/kg/日	分2	2歳以上	部分発作併用療法
LTG	0.3 mg/kg/日 (単剤)	分1~2	2歳以上	定型欠神発作単剤療法
	0.15 mg/kg/日 (VPA 併用)	分1		部分発作, 強直間代発作併用療法
	0.6 mg/kg/日 (PHT/CBZ/PB/PRM 併用)	分2		Lennox-Gastaut 症候群における全般発作併用療法
LEV	20 mg/kg/日 (体重 50 kg 未満の場合)	分2	4歳以上	部分発作単剤・併用療法 強直間代発作併用療法
STP	20 mg/kg/日 (体重 50 kg 未満の場合)	分2~3	1歳以上	Dravet 症候群における間代発作 又は強直間代発作に対する CLB 及び VPA との併用療法
RUF	200 mg/日 (体重 15~30 kg の場合)	分2	4歳以上	Lennox-Gastaut 症候群における 強直発作, 脱力発作併用療法
PER	2 mg/日	分1	4歳以上 12歳以上	部分発作単剤・併用療法 強直間代発作併用療法
LCM	2 mg/kg/日 (体重 50 kg 未満の場合)	分2	4歳以上	部分発作単剤・併用療法 強直間代発作併用療法
VGB	50 mg/kg/日	分2	生後 4 週以上	點頭てんかん

GBP: ガバペンチン, TPM: トピラマート, LTG: ラモトリギン, VPA: パルプロ酸, PHT: フェニトイン
CBZ: カルバマゼピン, PB: フェノバルビタール, PRM: プリミドン, LEV: レベチラセタム
STP: スチリペントール, CLB: クロバザム, RUF: ルフィナミド, PER: ペランパネル
LCM: ラコサミド, VGB: ビガバトリン
各種添付文書より抜粋して転載

め, 妊娠前よりできるだけ単剤服用を目指し, 催奇形性リスクの低い薬剤を選択する. 従来薬の中ではバルプロ酸が他剤より奇形発現率が高く, レベチラセタム, ラモトリギンなどの新規抗てんかん薬は低く, トピラマートには注意が必要である⁸. 抗てんかん薬の用量と奇形発現頻度との関係では, バルプロ酸, フェノバルビタール, カルバマゼピン, ラモトリギンにおいて用量の増加とともに奇形発現率の上昇が認められている⁹. 特にバルプロ酸は用量依存性が顕著であり, 高血中濃度を避けるために徐放剤が望ましく, 投与量は 600 mg/日以下にすべきとてんかん診療ガイドライン¹⁰に記載されている.

(2) 認知機能

抗てんかん薬の胎内曝露が認知機能に与える影響については, 他の抗てんかん薬と比較しバルプロ酸のみが有意に IQ を低下させており, 用量依存性が認められている¹¹ (表 3). バルプロ酸は特に言語性 IQ を低下させること¹², 自閉スペクトラム症¹³や注意欠如・多動症 (attention deficit hyperactivity disorder: ADHD)¹⁴ の発症率が高いことも報告されている.

3. 妊娠による抗てんかん薬の血中濃度への影響

妊娠中の薬物動態は血中の蛋白質が減少することにより, 蛋白結合率が減少し, 遊離型が増加するが, 腎血流量の増加により除去されるため, カルバマゼピンやバルプロ酸では血中遊離型濃度は変化しない. しかし, エストロゲンの上昇により, グルクロン酸抱合が促進するため, グルクロン酸抱合代謝のラモトリギンと腎排泄のレベチラセタムは妊娠によるクリアランスの増加が認められている¹⁵ (表 4). 特にラモトリギン単剤は発作の悪化が例外的に高く, 分娩後は速やかに代謝が元に戻るため, 妊娠により増量していた場合は速やかに減量が必要となる.

4. 授乳による出生児への影響

抗てんかん薬服用中の授乳は, 原則的に可能である. 半減期の長いフェノバルビタール, クロナゼパム, 母乳移行率の高いゾニサミドには注意が必要である. 母乳を介して乳児が摂取する抗てんかん薬は少量ではあるが, 抗てんかん薬を服用中の授乳は新生児の状態を注意深く観察し, 傾眠, 低緊張, 哺乳力の低下などの症状があれば, 母乳を控え, 可能なら児の血中濃度を測定するなどの対応をするべきである. 母乳移行に関

表3 IQ outcomes at age 6 years by median group dose for the age-6-completer sample (n=224)

	n	mean age-6 IQ (95% CI)	p value (vs below- median dose valproate)	p value (vs above- median dose valproate)
carbamazepine (median dose 700 mg per day)				
below group median	28	107 (102 ~ 112)	0.3994	0.0002
above group median	33	106 (102 ~ 110)	0.5990	0.0004
lamotrigine (median dose 433 mg per day)				
below group median	31	106 (102 ~ 111)	0.4854	0.0003
above group median	43	109 (105 ~ 113)	0.1154	<0.0001
phenytoin (median dose 398 mg per day)				
below group median	20	108 (103 ~ 114)	0.2551	0.0002
above group median	20	106 (101 ~ 112)	0.5501	0.0011
valproate (median dose 1,000 mg per day)				
below group median	23	104 (99 ~ 109)	NA	0.0065
above group median	26	94 (90 ~ 99)	0.0065	NA

Means were adjusted for maternal IQ, gestational age at birth, and folate

IQ = intelligence quotient

Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al.: Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar; 12: 244-252 © Elsevier より抜粋して転載

表4 Antiepileptic drug clearance during pregnancy

AED (N)	nonpregnant baseline	1st trimester	2nd trimester	3rd trimester
	mean clearance (SD) (range)	% increase*	% increase*	% increase*
LTG (69)	0.87 (0.42) (0.23 ~ 2.70)	89	191	140
LEV (15)	1.09 (0.30) (0.68 ~ 1.63)	98	207	97
CBZ (6)	1.57 (0.33) (1.21 ~ 2.06)	-16	-5	12
VPA (1)	0.15	20	20	33

*compared to nonpregnant baseline

clearance = daily dose (mg/kg) / serum AED concentration (µg/mL)

AED = antiepileptic drug, LTG = lamotrigine, LEV = levetiracetam, CBZ = carbamazepine,

VPA = valproate

Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ: Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013 Oct; 29: 13-18

© Elsevier より抜粋して転載

する指標である milk/plasma (M/P) 比は、母乳中と母体血漿中の薬物濃度の比で表され、1 以上が母乳への移行が多いとされる。乳児摂取量と母体投与量の比で表される相対的乳児投与量 (relative infant dose: RID) では、一般的に 10% 以下であれば、ほぼ安全と考えられている。例えばバルプロ酸、カルバマゼピン、レベチラセタムの M/P 比はそれぞれ 0.42, 0.69, 1 であり、RID (%) はそれぞれ 0.99~5.6, 3.8~5.9, 3.4~7.8 と低く、乳児が母乳から摂取する抗てんかん薬の量は少ないことが分かる¹⁶。抗てんかん薬を妊娠中から続けて服用していた母親から母乳栄養を受けた児は、6

歳時点での IQ が人工栄養の群と比較し高いことが報告されている¹⁷。特にバルプロ酸で顕著であり、母乳栄養は胎内曝露による IQ の低下を改善する可能性を示唆している。また、母乳の利点はあるものの授乳による睡眠不足や疲労蓄積による発作のリスクもあるため母親の希望など総合的に考え母乳栄養を選択するかどうか状況に応じた判断が望ましい。

5. 妊娠、授乳の支援

妊娠中の薬剤使用については、医師、薬剤師の相談応需やカウンセリングにより、相談者の誤解や認識が

表5 Selected specific considerations relating to prescription of antiseizure medication in older people (aged >65 years)

	potential effect on cognition	potential effect on mood	other specific considerations in older people
phenytoin	can be associated with adverse effects on cognition	can sometimes have adverse effects on mood	narrow therapeutic window, extensive drug-drug interactions, enzyme-inducing medication can have greater adverse effects on bone health than other antiseizure medications.
carbamazepine	cognitive side-effects can be more marked in older people.	mood stabilizer	high propensity for drug-drug interaction, enzyme inducing medications can have greater adverse effect on bone health than other antiseizure medications.
sodium valproate	can affect cognition, also hyperammonemic encephalopathy	mood stabilizer	thrombocytopenia, weight gain, tremor, especially at higher doses
lamotrigine	usually cognitively neutral	mood stabilizer	risk of rash
gabapentin	usually cognitively neutral	can be anxiolytic and benefit mood	lack of drug-drug interaction
levetiracetam	usually cognitively neutral	can have adverse effects on mood	lack of drug-drug interaction
topiramate	can have adverse effects on cognition, word-finding difficulty in particular	can have adverse effects on mood	nephrolithiasis, weight loss, complex side-effect profile
lacosamide	usually cognitively neutral	generally thought to have a benign psychological profile, but can occasionally have adverse effects on mood.	possibility of palpitations and prolongation of PR interval

Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW: Epilepsy in older people. Lancet. 2020 Feb; 395: 735-748 © Elsevier より抜粋して転載

改善されたことを示しており、特に、薬剤師による相談応需の重要性が報告されている¹⁸。女性のてんかん患者には、女性のライフサイクルを考慮した包括的な妊娠・出産についてのカウンセリングをするべきとてんかん診療ガイドライン¹⁰に記載されている。日本医科大学武蔵小杉病院では、2020年2月1日より妊娠・授乳と薬相談外来を設立し、薬剤の胎児への影響や乳児への影響を心配する妊婦、授乳婦に対して医師、薬剤師共同でカウンセリングを行っている。執筆時点でカウンセリングを受けた患者の疾患は、てんかんが一番多く、催奇形性や認知機能への影響についてカウンセリングすることの重要性が明らかになっている。

IV. 高齢者のてんかん治療

1. 抗てんかん薬の選択

てんかんの発症率は小児期と高齢期に2つのピークがある。基礎疾患は65歳以上では脳血管障害がもっとも高率で、次いで、頭部外傷、感染、脳腫瘍などが原因として挙げられる。高齢者は成人より抗てんかん薬

の効果が得られやすいが、忍容性が低く、薬剤選択については患者個々の状況を考慮する必要がある。高齢者てんかんにおける薬剤選択の考慮すべき事項を示す¹⁹ (表5)。ラモトリギン、ガバペンチンは認知機能に影響がなく、精神症状に好影響である。てんかん診療ガイドライン¹⁰においても合併症、併存症のある高齢者の焦点発作にはレベチラセタム、ラモトリギン、ガバペンチンが推奨されており、全般発作にはラモトリギン、バルプロ酸、レベチラセタム、トピラマートが推奨されている。

2. 抗てんかん薬の血中濃度測定

抗てんかん薬の血中濃度測定は、①望ましい発作抑制状態が得られたときの個々の治療域の血中濃度の確立、②臨床的な副作用の診断、③コントロール不良または発作再発時の服用状況の評価、④薬物動態が変化する場合（小児、高齢者、他疾患併存、剤型の変化など）での投与量の調節、⑤薬物動態の変化が予測される場合（妊娠、相互作用がある薬物の追加または除

表6 抗てんかん薬の目標血中濃度と薬物動態

	測定タイミング (投与開始後または投与 量変更後)	目標血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	半減期 (h)	
			成人	小児
フェニトイン	5～7日以降	10～20	7～42	
フェノバルビタール	2～3週以降	10～40	53～118	60～180
カルバマゼピン	投与開始後：2週以降 投与量変更後：1週以降	4～12	12～17 (定常状態)	8～14 (定常状態)
バルプロ酸	3～5日以降	50～100	9～19	3.5～20
ゾニサミド	2週以降	10～30		50～68
クロナゼパム	1～2週以降	0.02～0.07	17～60	22～33
ラモトリギン	1週以降	2.5～15	25～33	13～27
ガバペンチン	2日以降	2～20	5～7	4.7
レベチラセタム	2日以降	12～46	6～8	5.3～6
トピラマート	5日以降	5～20	19～23	8.5～12.8

一般社団法人日本TDM学会編：抗てんかん薬TDM標準化ガイドライン2018（金原出版）より抜粋して転載

去), ⑥用量依存性の薬物動態を示す薬剤(特にフェニトイン)の用量調節時に有用であるとされている¹⁰. 肝機能障害, 腎機能障害のある患者では血中濃度が同じでも遊離型が増加し, 効果や副作用が変化する. 特に高齢者では肝クリアランスの低下や腎クリアランスの低下により有害事象の発現につながる. しかし血中濃度は個人差があり, 目標血中濃度域以下でも効果がある場合や, 目標血中濃度以上でも副作用は出現せずに効果がある場合もある. そのため一般的な治療域血中濃度を示すことは困難であるが, 患者個々の血中濃度を比較する点では意義があり, 主な抗てんかん薬の目標血中濃度と薬物動態を示す²⁰ (表6).

V. てんかん治療と運転免許

抗てんかん薬の医療用医薬品添付文書には「眠気, 注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので, 本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること」と記載されており, 抗てんかん薬を服用している患者は自動車を運転できないことになる. しかし, 道路交通法での運転適性が認められる要件には2年間の発作抑制期間が求められており, 抗てんかん薬を服用していても運転はできることとなり, 矛盾が生じる. そこで, 薬剤師の役割としては, 患者のみならず, 他者の安全をも守るべく, 適切な薬剤の使用のための情報提供と薬学的指導を実施しなければならない. また, 服薬アドヒアランス低下に伴う自動車事故や死亡率の増加の報告²¹もあり, 適切な治療継続を支援し, 指導する薬剤師の責任は大きいと考えられる.

VI. おわりに

本稿では小児, 妊婦・授乳婦, 高齢者における抗てんかん薬の使用法, 注意点および運転免許に関する薬剤師の役割について紹介した. 小児てんかん患者に使用可能な薬剤が近年, 次々と承認され治療の選択肢が広がった. しかし, エビデンスの高い報告は少なく, 長期の使用経験による検討が期待される. 妊婦, 授乳婦における抗てんかん薬は, 催奇形性や認知機能への影響だけでなく, 薬物動態の変化があるため, 妊娠前からあらかじめ調整し, 情報を正しく提供することが重要である. 高齢者では, 加齢に伴う忍容性の低下を考慮しなければならない. これまでの知見を踏まえ, 各薬剤の特徴を理解することで, 適切な薬剤選択およびリスク低減につながると考えられる. 本記事がてんかん診療の一助となれば幸いである.

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし.

文献

1. Nunes VD, Sawyer L, Neilson J, Sarri G, Cross JH: Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2012 Jan 26; 344: e281 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22282528/>
2. Aldenkamp A, Besag F, Gobbi G, Caplan R, Dunn DW, Sillanpää M: Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord.* 2016 May 16; 18: s55-s67 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27184878/>
3. The Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy:

- Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981 Aug; 22: 489-501 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6790275/>
4. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al.: A definition and classification of status epilepticus-Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015 Oct; 56: 1515-1523 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26336950/>
 5. 一般社団法人日本小児神経学会：小児けいれん重積治療ガイドライン 2017. pp 14, 診断と治療社 東京.
 6. Neve AL, Boero G, Francavilla T, Plantamura M, Agazio GD, Specchio LM: Prospective, case-control study on the effect of pregnancy on seizure frequency in women with epilepsy. *Neurological sciences* 2015 Jan; 36: 79-83 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25070383/>
 7. Edey S, Moran N, Nashef L: SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia* 2014 Jul; 55: e72-e74 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24754364/>
 8. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, et al.: Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012 May; 78: 1692-1699 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22551726/>
 9. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al.: Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet neurology* 2011 Jul; 10: 609-617 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21652013/>
 10. 日本神経学会：てんかん診療ガイドライン 2018. pp 35-137, 医学書院 東京.
 11. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al.: Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet neurology* 2013 Mar; 12: 244-252 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23352199/>
 12. Huber-Mollema Y, van Iterson L, Oort FJ, Lindhout D, Rodenburg R: Neurocognition after prenatal levetiracetam, lamotrigine, carbamazepine or valproate exposure. *Journal of Neurology* 2020 Jun; 267: 1724-1736 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32112258/>
 13. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, et al.: Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013 Apr; 309: 1696-1703 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23613074/>
 14. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalgaard S: Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA network open* 2019 Jan; 2: e186606 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30646190/>
 15. Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ: Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2013 Oct; 29: 13-18 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23911354/>
 16. Hale TW, Krutsch K: Hale's medications & mothers' milk 2023: A manual of lactational pharmacology twentieth edition, 2022; Springer Publishing Company, New York.
 17. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al.: Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA pediatrics* 2014 Aug; 168: 729-736 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24934501/>
 18. 中島 研, 石井真理子, 榑田賢次ほか：相談者が予測する妊娠中の薬剤使用による先天奇形発生率とカウンセリングによる改善の評価。日本病院薬剤師会雑誌 2009; 45: 377-380.
 19. Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW: Epilepsy in older people. *Lancet* 2020 Feb; 395: 735-748 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32113502/>
 20. 一般社団法人日本 TDM 学会：抗てんかん薬 TDM 標準化ガイドライン 2018. pp 8-29, 金原出版 東京.
 21. Faught E, Duh MS, Weiner JR, Guérin A, Cunnington MC: Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. *Neurology* 2008 Nov; 71: 1572-1578 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18565827/>

(受付：2022年6月25日)

(受理：2022年8月12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 [てんかん医療の現状と未来 (9)]—



犬猫のてんかん

長谷川大輔

日本獣医生命科学大学獣医放射線学研究室

1. はじめに

てんかん、あるいはてんかん発作は脳のあるほぼすべての生物で起こりうる脳の生理学的機能障害である。もちろん野生動物でもその発生の報告はあるが、おそらくは生存が難しいのか（補食されるためか、淘汰されるのか）、発生頻度は不明であり、非常にまれなものと想像できる。一方、獣医療の対象となるペットとして飼育されている犬や猫において、てんかんは最も遭遇頻度の高い脳疾患である。てんかんの発生率は、犬で全体の約0.6~1.0%^{1,2}、猫で0.04~0.5%³と推定され、特に犬の特定犬種では2~5%を超える場合もある⁴。この総説では獣医小動物臨床における犬と猫のてんかんについて、特に人のてんかんとの違いを意識しながら概説する。

2. 犬猫のてんかん分類

獣医学においてもてんかんの定義は人のそれと同じであり、最近の国際抗てんかん連盟 (ILAE)⁵ による提言に従って「24時間以上あけて少なくとも2回以上の非誘発性てんかん発作が生じる病態」と一般的に認識されている。しかしながら、てんかん型（病因分類）や発作型分類になると、人における最新のもの^{6,7}とはいくらか異なってくる。獣医療におけるてんかん分類は国際獣医てんかんタスクフォース (International Veterinary Epilepsy Task Force; IVETF) が2015年にILAEの2010および2014の分類を下地に規定しており⁸、著者もそのメンバーである。

まずてんかんの病因分類（表1）について、現在人の分類では素因性 genetic、構造的 structural、感染性 infectious、代謝性 metabolic、免疫性 immune、病因不明 unknown に分けられるが⁶、犬猫では特発性 idiopathic、構造的 structural、病因不明 unknown に大きく分けられ、特発性の下位分類として遺伝性 genetic、おそらく遺伝性 suspected genetic、原因不明 unknown cause が作られている。また感染性、免疫性は構造的に分類される一方、代謝性はてんかん分類からは除外され、反応性発作 reactive seizures（非てんかん性）として定義されている。日本てんかん学

会によるILAE分類の邦訳では genetic を、様々な観点から「素因性」と翻訳しているが、獣医学ではあえて直訳の「遺伝性」を用いている。これは犬猫、特に犬では上述のように、ある特定の品種では発生率が2~5%を超えているという事実に基づく。人ではあり得ない話だが、獣医では現在のペット人気で、流行犬種が過繁殖される、あるいはコンテストで優勝した個体を基にした繁殖が行われ、それに伴いててんかん発生率が上昇する。このような状況を鑑みたとき、語弊を恐れずあえて「遺伝性」という言葉を用いた方が、犬猫の繁殖者（ブリーダー）に注意喚起が行えるのである。すなわち動物では適切なブリーディングコントロールによっててんかんを含む多くの疾患をある程度抑制できると考えられる。

次に発作型分類であるが（表2）、人のそれと同様に大分類は焦点性発作と全般性発作、（起始不明）、分類不能に分類されるものの⁷、下位分類に違いがある。それは動物では明確にできない、意識の有無と認知、感覚の発作である。そのため獣医学では意識保持/減損の区別はせず、また認知発作や感覚発作は行動性発作 behavioral seizures に一括される⁸。物を言わぬ動物では、患者本人の訴えが必要な視覚性あるいは聴覚性の発作は第三者である人間が見ても判断できない。それゆえ、もし動物にそれらの感覚発作が認められた場合は、行動に何かしらの異常が出ると考えられるため、行動性発作が作られたという経緯である。動物の発作型に関して、以前は飼い主からの訴えのみから類推する他なかったが、スマートフォンやウェブカメラの時代となり状況は一変、非常に多彩な発作徴候を確認できるようになり、さらには失神やジスキネジアといった非てんかん性の発作性エピソードとの判別も可能になってきた。

なお、犬猫のてんかん分類には「てんかん症候群」は定義されていない。人の小児で認められるようなてんかん症候群はこれまで明らかにされておらず、強いていえば特定の犬種で多い発作型（シェットランド・シープドッグの脱力発作やポメラニアンの子グストニー肢位様の焦点性運動発作など）と猫で内側側頭葉てん

表1 犬猫のてんかん型（病因）分類

特発性 Idiopathic	構造的 Structural	病因不明 Unknown etiology	反応性発作(非てんかん) Reactive seizures
1. 遺伝性 genetic - 原因遺伝子が同定されているか、家系図解析により遺伝性が明確なもの	変性性 degenerative 奇形性 anomalous 腫瘍性 neoplastic 炎症性・免疫性 inflammatory/immune		代謝性 metabolic 中毒性 toxic
2. おそらく遺伝性 suspected genetic - 品種内発生率が2%を超えている場合、あるいは家系図解析により家族性が強く疑われるもの	外傷性 traumatic 血管性 vascular		
3. 原因不明 unknown cause - 上記以外であるが、特発性てんかんの診断基準を満たすもの			

表2 犬猫の発作型分類

焦点性 focal	全般性 generalized	分類不能 unclassified
運動性 motor 自律神経性 autonomic 行動性 behavioral	けいれん性 convulsive 強直間代性 tonic-clonic 強直性 tonic 間代性 clonic ミオクロニー myoclonic	
	非けいれん性 non-convulsive 脱力 atonic 欠神 absence	

かんが明らかになっている程度である。

3. てんかんの診断

てんかんに限ってのことではないが、上述のように患者本人が話すことができないのみならず、動物の診療行為、特に検査には鎮静や全身麻酔が必要になるということが、人での診療と大きく異なることであろう。したがって、人の乳幼児の診療に近いものがある。情報はすべて飼い主（乳幼児でいう親）から聞き出すことから始まるわけであるが、発作に関連した様々な点を聴取しなくてはならない。てんかん発作か否か、発作型は何か、については上述の通り現在は発作時の動画が最も信頼性が高い。しかしながら、飼い主は動物に異変が生じていることに気付いてから撮影を始めるので、seizure onsetを捉えることは難しく、また気付くのも全般化してからのことが多いため、短い焦点性発作は見逃されていることも多い。

犬猫のてんかん診断は、基本的には特発性てんかんの診断に向けた除外診断であり、その過程で反応性発

作や構造的てんかんが診断/除外されていくことになる。また診療施設や獣医師により診断技術や装置に大きな偏りもあるため、現在は前出のIVETFが特発性てんかんの診断基準を定めている⁹。以下に犬の特発性てんかんの診断基準を解説する。猫のそれは現在IVETFで協議中であるが、犬のものとそう大きく変わるものではない。

IVETFは犬の特発性てんかんの診断基準として、信頼度（診断精度）による3段階システム 3-tier systemを採用した。Tier I, II, IIIはそれぞれ一般の開業動物病院、二次診療施設（大学病院や紹介病院）、専門医レベルと考えて良いだろう。

●Tier I（信頼レベル1）：以下の条件を満たす場合、Tier Iレベルでの特発性てんかんと診断される。

- ①24時間以上あけて2回以上のてんかん発作（てんかんの定義）
- ②初発発作の発症年齢が6か月齢以上、6歳以下（犬の場合；猫ではいくらか変わる可能性がある）
- ③発作間欠期の身体検査、神経学的検査、ミニマムデー

タベース (MDB) の血液検査*および尿検査に特異所見が認められない。

*血液検査項目: CBC, Na, K, Cl, Ca, P, ALT, ALP, Bil, Cre, BUN, TP, Alb, Glu, T-Cho, TG, TBA または NH₃

●Tier II (信頼レベル 2): 上記 Tier I に加えて以下の条件が揃えば, Tier II レベルでの特発性てんかん

- ①食前および食後の TBA に異常がない
- ②Conventional (Structural) MRI で異常がない
- ③脳脊髄液 (CSF) 検査に異常がない

●Tier III (信頼レベル 3): Tier I, II に加え, 脳波検査にて特徴的なてんかん性異常波 (interictal epileptic discharges) または発作時脳波が検出される

このように, Tier I レベルで血液検査, 尿検査で代謝性や中毒性といった非てんかん性の反応性発作の除外と, 神経学的検査による構造的てんかんのある程度の除外を行うことで, 一般の動物病院ではおおむね特発性てんかんの診断が行われる。飼い主の要望や獣医師によってさらに診断精度を高めたい場合, あるいは Tier I で発症年齢が合致しない, 神経学的異常が認められる場合では MRI を中心とした Tier II, さらに Tier III の脳波検査へと進むことになる。人のてんかん診断 (あるいは発作型分類) のゴールドスタンダードである脳波検査が最後の最後になって出てくることに驚かれる方もおられるかと思うが, これが獣医療でのてんかん診療である。MRI や CSF 検査には全身麻酔が, 脳波検査には鎮静が必要であり, またいずれも検査費用は高額で, 脳波に至っては脳波計を設備している病院は大学ですら少ないのが現状である。さらに脳波も人と異なり, 頭蓋骨と皮膚の間には顕著に発達した側頭筋および咬筋が存在し, 脳波判読を大きく妨げる。また脳波を読める獣医師が少ないのも追い打ちを掛ける。

前項で, 犬の特発性てんかんの下位分類で遺伝性およびおそらく遺伝性があるとした。遺伝性のもは原因遺伝子が判明しているものを指すが, 現在犬猫で分かっているてんかん原因遺伝子は極めて少ない。実際には 3 犬種, 3 遺伝子のみであり, ラゴット・ロマニョーロの *LG12* 変異¹⁰, ベルジアン・シェパードにおける *ADAM23* 変異¹¹, そしてローデシアン・リッジバックの *DIRAS1* 変異¹² である。また分類上は構造的てんかんに含まれるが複数の犬種でラフォラ病 (進行性ミオクローニートンかん) が *EPM2B* のリピート変異で生じることが分かっている¹³。一方で, おそらく遺伝性てんかんは品種内でのてんかん発生率が 2% を超え

るものとされるが, これには多くの犬種が該当し, 本邦でも人気のゴールデン・レトリバーやラブラドル・レトリバー, シェットランド・シープドッグ, プードル, ボーダー・コリー, キャバリア・キング・チャールズ・スパニエル, ダルメシアン, バーニーズ・マウンテンドッグ, ビーグル, ダックスフンド, ハスキーなどが含まれる⁴。猫で原因遺伝子が特定されているてんかんはないものの, 著者の研究室では世界唯一家族性が証明されている側頭葉てんかんの猫家系を系統維持している^{14,15}。

上記の特発性てんかんの診断途中で, 反応性発作および構造的てんかんが明らかとなるが, 犬猫で多いのは代謝性としては先天性の門脈体循環シャントに起因した肝性脳症, 幼齢期の低血糖であり, 構造的てんかんとしては水頭症や皮質形成不全などによる奇形性疾患, 脳腫瘍 (髄膜腫とグリオーマ), 免疫介在性の脳炎, 頭部外傷あるいは高齢発症では脳血管障害や認知症に関連したてんかんである。猫では最近になって人と相同と思われる, 主として *LGII-VGKC* 複合体に対する自己抗体を有した自己免疫性辺縁系脳炎が明らかとなっている (本邦ではまれであるが欧州に多い)^{16,17}。

犬では特発性てんかんが多く (約 7 割), 構造的てんかんは少ない (約 3 割)²。猫では特発性と構造的がおおよそ半々か, 若干構造的てんかんが多い^{18,19}。犬の構造的てんかんでは脳炎と脳腫瘍, 猫では腫瘍, 特に髄膜腫が多い。人の構造的てんかんで代表的な皮質形成不全は, 犬猫ではまれで, 滑脳症, 多小脳回, 裂脳症, 異所性灰白質などの症例報告はあるが²⁰, 人でよくてんかん外科の対象となる限局性皮質形成不全 (FCD) の診断・報告はほとんどない。外傷後てんかん, 脳卒中後てんかんも報告はあるが, 比較的多い。

4. 治療

犬猫のてんかんの治療は専ら抗てんかん発作薬 (ASM) による発作コントロールである。人では就学・就労や運転免許等の社会活動への適応が求められるため, 「発作ゼロ・副作用ゼロ・悩みゼロ」がてんかん治療の目的となるが, 動物, 特にペットの犬猫ではそのような社会活動を必要としないため, もちろん理想は人と同様であるものの, 現実的には「動物および飼い主の QOL を著しく低下させることなく, 発作頻度・重篤度および ASM による副作用を許容できる範囲に抑える」ことが目標となる。具体的には 3 か月に 1 回以下の発作頻度, 群発発作や発作重積の発生抑制が大きな目標である。以前の調査において, 犬の飼い主が許容できる発作頻度は 3 か月に 1 回以下と示され

ており²¹, またこの頻度の発作でコントロールされているてんかんの犬は, 犬全体の平均寿命と相違なく生存することが分かっている².

前述の IVETF はそのコンセンサスレポートのなかで, ASM 開始のタイミングについて, 1) 6 か月に 2 回以上の発作がある場合, 2) 発作重積あるいは群発発作の場合, 3) 発作後徴候が特に重篤あるいは 24 時間以上続く場合, 4) 発作頻度または持続時間が悪化してきている場合, 5) 構造的てんかんが明らかな場合, と提言している²².

犬猫では上述の通り発作型分類が発達していないこと, およびてんかん症候群が確立されていないこと, に加え人と犬, 猫の各々で薬物動態や耐性, 忍容性の動物種差から利用可能な ASM が限定される. 犬で利用可能な ASM は²² (おおむね推奨順に) フェノバルビタール, ゾニサミド, (イメピトイン), レベチラセタム, 臭化カリウム, (フェルバメート), ガバペンチン/プレガバリン, トピラマートであり, 猫では²³ フェノバルビタール, レベチラセタム, (イメピトイン), ゾニサミド, ジアゼパム, ガバペンチン/プレガバリンである (イメピトイン, フェルバメートは日本未発売の薬である). 人で一般的に用いられているカルバマゼピンとバルプロ酸, あるいはフェニトインは動物種による薬物動態の違いから利用できない; これは多くの読者である医療関係者の方々によく知っておいていただきたい. 一般の方々 = 飼い主は何故か獣医師よりも医師・薬剤師の方を信頼する傾向があり, 「知り合いの医師 (薬剤師) からてんかんならカルバマゼピンとかバルプロ酸じゃない」と言われた (あるいはインターネットに書いてあった) といつて, それらを犬猫に与え発作が抑制できない, 嘔吐や運動失調などの副作用が出て動物病院に来院することがある. これは非常に由々しき問題であり, 犬猫の治療は獣医に任せていただきたい. 餅は餅屋である. したがって, 本稿では上述した犬猫で利用可能な ASM についても詳細な用量等についての記載は避けておく. 詳細を知りたい方は獣医学書や参考文献にあるような獣医学文献を参照していただきたい.

5. 薬剤抵抗性てんかんとその他の治療

興味深いことに, 犬では人に比べ利用可能な ASM が限られているにも関わらず, 適切な ASM 治療を行っても発作コントロールが不能な, いわゆる薬剤抵抗性 (難治性) てんかんの割合は人のそれとほとんど同じで約 30% である (猫ではおそらく 10~20%)²⁰. これは人で ASM の世代が変わっても, 第 3 選択薬以降

では治療反応率が延びない^{24,25}, という事実を間接的に支持し, 動物種を超えたてんかん脳の特性と表現しても過言ではないだろう.

これまで獣医療ではてんかんに対する治療は ASM のみであり, 薬剤抵抗性てんかんの犬猫患者は合併症や過剰な多剤併用とそれに伴う多大な副作用により (動物も飼い主も) 著しく低下した QOL に陥るか, あるいは獣医療では認められている安楽死を選択する他なかった. しかしながら, 最近の獣医療の高度化, 飼い主のペットの健康に対する意識の向上, インターネットの普及による情報共有速度の亢進, などが相まって, 犬猫の薬剤抵抗性てんかんにも幾つかの期待できる治療法が人医療から導入されつつある.

その 1 つは現在著者が最も精力を注いでいる外科治療, てんかん外科である. 著者は大学院時代より犬猫のてんかん外科を目指して様々な研究を行い²⁰, 2017 年度から犬猫のてんかん外科プロジェクトを立ち上げ, ついに実際の薬剤抵抗性てんかんの犬猫症例に対するてんかん外科を世界で初めて成功, 2021 年に複数の症例報告を公表するに至った²⁶⁻²⁹. 紙面の関係上詳細は割愛するが, 猫での側頭葉海馬切除術²⁶ と脳梁離断術²⁷, 犬での脳梁離断術²⁸ および迷走神経刺激 (VNS)²⁹ である. 現在症例数, 実施術式ともにまだまだ少ないが, 将来的には人のてんかん外科と同様, 薬剤抵抗性てんかんの患者にはより早期からてんかん外科を適用し, 上述のような不幸な結末に至ってしまうてんかんの犬猫とその飼い主を救済していきたいと考えている.

てんかん外科の他に, 現在注目されているのが, 中鎖トリグリセリド (MCT) オイルを用いたケトン食療法とカンナビジオール (CBD) オイルによるサプリメント療法である. 特に前者は犬の薬剤抵抗性てんかん患者における発作頻度を有意に減少させるというエビデンスが得られ, 現在では MCT を配合した犬のてんかん療法食が製品化, 販売に至っている³⁰⁻³². CBD の有効性については現在様々な地域で基礎研究や臨床試験が実施されている最中である^{33,34}.

6. 犬猫のてんかんの予後

これまで述べてきたように, 犬では約 7 割の患者が ASM により妥当な発作コントロール (3 か月に 1 回以下の発作頻度) が得られ, それらの特発性てんかんの犬患者 (犬特発性てんかん患者の平均寿命は 13.5 歳) は, 犬全体の平均寿命 (日本で 13.7 歳, 欧米は 10~12 歳: これは日本に長寿傾向である小型犬や日本犬が多く, 欧米では比較的短命な大型犬が多く飼育されているためである) を全うすることができる². 早期死亡の

リスクファクターとして、3か月に2回以上の発作頻度、焦点性発作、群発発作、発作重積、構造的てんかん等が挙げられる。

一方猫のてんかんにおける長期的な予後調査は行われていないものの、文献にもよるが8~9割の患者はフェノバルビタールを主としたASMによく反応し、seizure freeとなる患者も少なくない。著者自身の診療でも15歳を超えているてんかん猫患者は時々診るので、発作コントロールさえされていれば、犬と同様ほぼ寿命を全うできると考えて良いだろう。

7. おわりに

冒頭でも述べたように、てんかんは犬、猫、人に関わらず共通した脳の生理学的機能障害である。また現在の人のでんかん医療・てんかん研究の礎は、犬猫を含めた多くの動物実験から得られた知見によって成り立っている。医療・獣医療の高度化、分子生物技術の発達、動物愛護法に代表される世情の変化、One-HealthやSDGsの概念の定着、ICTの普及といった様々な研究環境の変化が起こっている。われわれはすでに、人—動物、医学—獣医学、基礎—臨床、日本—海外などといった垣根に捕らわれることない、真のdiversityの世の中に在る。てんかんに限らず、これからは人と動物、人医療と獣医療で双方向性のtranslational research/medicineが普遍的な時代になるだろう。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

- Heske L, Nødtvedt A, Jäderlund KH, et al.: A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: Incidence, mortality and survival after diagnosis. *Vet J* 2014; 202: 471-476.
- Hamamoto Y, Hasegawa D, Mizoguchi S, et al.: Retrospective epidemiological study of canine epilepsy in Japan using the International Veterinary Epilepsy Task Force classification 2015 (2003-2013): etiological distribution, risk factors, survival time, and lifespan. *BMC Vet Res* 2016; 12: 248.
- O'Neill DG, Phillipps SA, Egan JR, et al.: Epidemiology of recurrent seizure disorders and epilepsy in cats under primary veterinary care in the United Kingdom. *J Vet Intern Med* 2020; 34: 2582-2594.
- Hülsmeier VI, Fishcer A, Mandigers PJJ, et al.: International veterinary epilepsy task force's current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs. *BMC Vet Res* 2015; 11: 175.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al.: ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475-482.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla, et al.: ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 512-521.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, et al.: Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 522-530.
- Berendt M, Farquhar RG, Mandigers PJJ, et al.: International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Vet Res* 2015; 11: 182.
- De Risio L, Bhatti S, Munana S, et al.: International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Vet Res* 2015; 11: 148.
- Seppälä EH, Jokinen TS, Fukata M, et al.: LGI truncation causes a remitting focal epilepsy in dogs. *PLoS Genet* 2011; 7: e1002194.
- Seppälä EH, Koskinen LLE, Gullov CH, et al.: Identification of a novel idiopathic epilepsy locus in Belgian Shepherd dogs. *PLoS One* 2012; 7: e33549.
- Wielaender F, Sarviaho R, James F, et al.: Generalized myoclonic epilepsy with photosensitivity in juvenile dogs caused by a defective DIRAS family GTPase 1. *PNAS* 2017; 114: 2669-2674.
- Lohi H, Young EJ, Fitzmaurice SN, et al.: Expanded repeat in canine epilepsy. *Science* 2005; 307: 81.
- Kuwabara T, Hasegawa D, Ogawa F, et al.: A familial spontaneous epileptic feline strain: A novel model of idiopathic/genetic epilepsy. *Epilepsy Res* 2010; 92: 85-88.
- Hasegawa D, Mizoguchi S, Kuwabara T, et al.: Electroencephalographic features of familial spontaneous epileptic cats. *Epilepsy Res* 2014; 108: 1018-1025.
- Pakozdy A, Glantschinigg U, Leschnik M, et al.: EEG-confirmed epileptic activity in a cat with VGKC-complex/LGI1 antibody-associated limbic encephalitis. *Epileptic Disord* 2014; 16: 116-120.
- Hasegawa D, Ohnishi Y, Koyama E, et al.: Deleted in colorectal cancer (netrin-1 receptor) antibodies and limbic encephalitis in a cat with hippocampal necrosis. *J Vet Intern Med* 2019; 33: 1440-1445.
- Pakozdy A, Leschnik M, Sarchahi A, et al.: Clinical comparison of primary versus secondary epilepsy in 125 cats. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 910-916.
- Schriefel S, Steinberg TA, Matiasek K, et al.: Etiologic classification of seizures, signalment, clinical signs, and outcome in cats with seizure disorders: 91 cases (2000-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2008; 233: 1591-1597.
- Hasegawa D. Diagnostic techniques to detect the epileptogenic zone: Pathophysiological and presurgical analysis of epilepsy in dogs and cats. *Vet J* 2016; 215: 64-75.
- Chang Y, Mellor DJ, Anderson TJ. Idiopathic epilepsy in dogs: owners' perspectives on management with phenobarbitone and/or potassium bromide. *J Small Anim Pract* 2006; 47: 574-581.
- Bhatti SFM, De Risio L, Munana K, et al.: International veterinary epilepsy task force

- consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Vet Res* 2015; 11: 176.
23. Charalambous M, Pakozdy A, Bhatti SF, et al.: Systematic review of antiepileptic drugs' safety and effectiveness in feline epilepsy. *BMC Vet Res* 2018; 14: 64.
 24. Kwan PA, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *New Eng J Med* 2000; 342: 314-319.
 25. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcome in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol* 2018; 75: 279-286.
 26. Hasegawa D, Asada R, Hamamoto Y, et al.: Focal cortical resection and hippocampectomy in a cat with drug-resistant structural epilepsy. *Front Vet Sci* 2021; 8: 719455.
 27. Hasegawa D, Asada R, Mizuno S, et al.: Corpus callosotomy in a cat with drug-resistant epilepsy of unknown cause. *Front Vet Sci* 2021; 8: 745063.
 28. Asada R, Mizuno S, Yu Y, et al.: Corpus callosotomy in 3 Cavalier King Charles Spaniel dogs with drug-resistant epilepsy. *Brain Sci* 2021; 11: 1462.
 29. Hirashima J, Saito M, Igarashi H, et al.: 1-year follow-up of vagus nerve stimulation in a dog with drug-resistant epilepsy. *Front Vet Sci* 2021; 8: 708407.
 30. Law TH, Davies ESS, Pan Y, et al.: A randomised trial of a medium-chain TAG diet as treatment for dogs with idiopathic epilepsy. *Brit J Nutrit* 2015; 114: 1438-1447.
 31. Berk BA, Law TH, Packer RMA, et al.: A multicenter randomized controlled trial of medium-chain triglyceride dietary supplementation on epilepsy in dogs. *J Vet Intern Med* 2020; 34: 1248-1259.
 32. Molina J, Jean-Philippe C, Conboy L, et al.: Efficacy of medium chain triglyceride oil dietary supplementation in reducing seizure frequency in dogs with idiopathic epilepsy without cluster seizures: a non-blinded, prospective clinical trial. *Vet Rec* 2020; 187: 356.
 33. McGrath S, Bartner LR, Rao S, et al.: Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy. *J Vet Med Assoc* 2019; 254: 1301-1308.
 34. Polidoro D, Temmerman R, Devreese M, et al.: Pharmacokinetics of cannabidiol following intranasal, intrarectal, and oral administration in healthy dogs. *Front Vet Sci* 2022; 9: 899940.

(受付：2022年7月20日)

(受理：2022年8月12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 [てんかん医療の現状と未来 (10)]—



てんかんは一日にして成らず

丸 栄一

元 日本医科大学学生体統御学

要 約

頭部外傷や脳梗塞、脳炎、けいれん誘発剤などの直接作用によって引き起こされた発作はてんかん発作と見なさない。これらの脳損傷の数週間から数年後に、明らかな発作誘発因のない状態で、自発的に発作が発生した場合を、脳組織にてんかん原性 (epileptogenesis) が獲得されて、てんかん発作が発生したと判断する。基礎研究とくにキンドリング (kindling) 研究によって、①てんかん原性の獲得には脳損傷は必要ないこと、②てんかん原性の獲得には発作の誘発を繰り返す必要があること、③てんかん原性の獲得には最初期遺伝子の発現と新たなタンパク合成が必須であることが明らかにされてきた。ここでは、てんかん原性のこれら3つの重要な特徴を、てんかん基礎研究の視点から検討した。

1. てんかんは徐々に形成される

「てんかんは進行性の疾患である」というと何を今更と思われるだろうが、われわれはてんかんが徐々に形成され、発症後も常に変化していることをつい忘れがちである。とくに、発作の原因が明らかと思われる場合ほど、その原因 (たとえば遺伝子突然変異など) にとらわれて患者が長時間にわたって獲得してきたてんかん神経機構を見誤ってしまう。

(1) 頭部外傷後てんかんの発症過程

そのてんかん神経機構の形成過程を最も明瞭に表しているのが頭部外傷後てんかんの発症過程であろう。受傷直後の直後発作 (immediate seizures) も、また受傷後1週間以内に発生する早期発作 (early seizures) もてんかん発作とは見なさない。受傷1週間後から数カ月あるいは数年以上の潜伏期 (latent period) を経て突然に晩期発作 (late seizures) を引き起こし、かつ発作が繰り返し発現する状態をもって頭部外傷後てんかんの発症と見なす。いいかえると、この患者の脳内にてんかん原性 (epileptogenesis) が獲得されたと推定する。一般に、てんかん原性とは、身

体的発作を誘発する明らかな刺激のない状態で、自発的に発作 (unprovoked seizures) が発生する神経組織の性質およびその発達過程と定義される。また、てんかん原性が獲得された状態で、個々の自発発作が発生する過程またはその特性を発作原性 (ictogenesis) といい、てんかん原性のない状態での誘発発作 (provoked seizures) の発生過程と区別される。

Annegersら¹は、頭蓋骨骨折や脳挫傷など重度の頭部外傷を負った患者の晩期発作出現率を解析し、受傷後1年以内での初発発作出現率が最も高いものの、受傷後5年から10年の間でも初発発作の出現率が高い状態であることを明らかにした。とくに、それまで発作の徴候が全く認められなかった患者でも、10数年後に突然発作を引き起こし得るということは注目に値する。これは受傷後10年以上経ったある日突然に脳内で何らかの異常事態が発生したのだろうか (図1, ①)、あるいは脳内では受傷直後から晩期発作の発生まで何らかの変化が10年以上続いていたのだろうか (図1, ②)。

(2) てんかん原性はどのように獲得されるか

頭部外傷後てんかんの発症経過は、頭部外傷に限らず、脳梗塞や脳炎、薬物または発熱による発作重積などさまざまな脳損傷 (brain insults) に続いても同様に観察される。では、脳損傷後からてんかん発作発現までの間に脳内では何が起きているのだろうか。この問いに対する解答の糸口は、Williamsら²によるラットの発作重積後てんかんの研究によってもたらされた。彼らは、ラット海馬に慢性脳波電極を埋め込み、体内に留置された脳波無線発信ユニットを介して、カイニン酸発作重積の直後から3カ月以上にわたり海馬脳波を無拘束状態で連続記録した。図2は、カイニン酸発作重積から回復したラット (9匹) の発作脳波発生率 (発作回数/時) を発作重積後の時間にしたがってプロットしたものである。発作重積の約1週間後から持続時間の短い局所的な発作脳波の発生率が次第に増していき (Stage 2)、平均18.3日で初発の運動発作

(1st MS) が出現した。その後も脳波のおよび身体的な発作の発生率は上昇し続け、とくに Stage 3 で示した期間ではすべてのラットで発作発生率が指数関数的に急増している。一般に、脳損傷から初発運動発作までは「潜伏期」とされているが、この William らの研究は、この潜伏期間に脳内では過剰興奮の累積的な増大が続いていたことを示している。

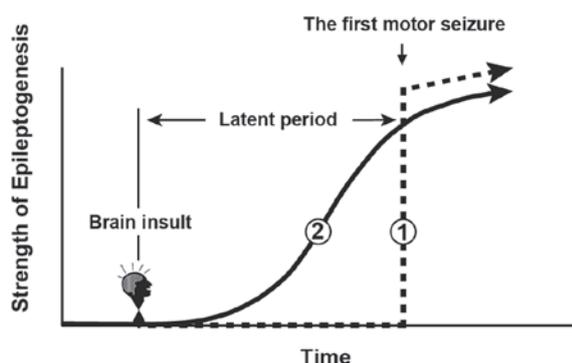


図1 てんかん原性の獲得過程
てんかん原性は脳損傷の1週間以降のある日突然に獲得されるのか(①)、あるいは脳損傷の直後から初発運動発作までの間(潜伏期: Latent period)ずっと獲得過程が進行してきたのであろうか(②)。

2. キンドリング現象が教えてくれること

てんかん原性がどのような機序によって形成されるのかについては、これまで様々な仮説が提唱されてきた。とくに、1881年 London, Queen Square 病院の医師 Sir. WR Gowers によって提唱された “Seizures beget seizures” (発作は次なる発作を生む: SBS) 仮説は、この150年間、感情的ともいえる論争を引き起こした。現在でも疫学調査や臨床データから SBS 仮説に対する反論が提出されているものの、てんかん基礎研究の領域では SBS 仮説を支持する重要な事実が明らかにされた。それは、1967年当時大学院生であった Graham V. Goddard によって発見されたキンドリング現象 (kindling phenomenon) である^{3,4}。

(1) キンドリング現象は “Seizures beget seizures” を示す

毎日1~数回、脳内の一定の部位を電気刺激して発作の誘発を繰り返すと、刺激強度は一定でも、発作脳波持続時間が次第に延長し、ついには全身の間代性けいれんの誘発に至る。この発作の繰り返しによるてんかん原性の獲得はキンドリング現象と呼ばれ、そのてんかんモデルはまさに SBS 仮説を実証している。キンドリングてんかんモデルの詳細とその臨床的意義については他の総説^{5,6}を参照して頂き、ここでは扁桃核キ

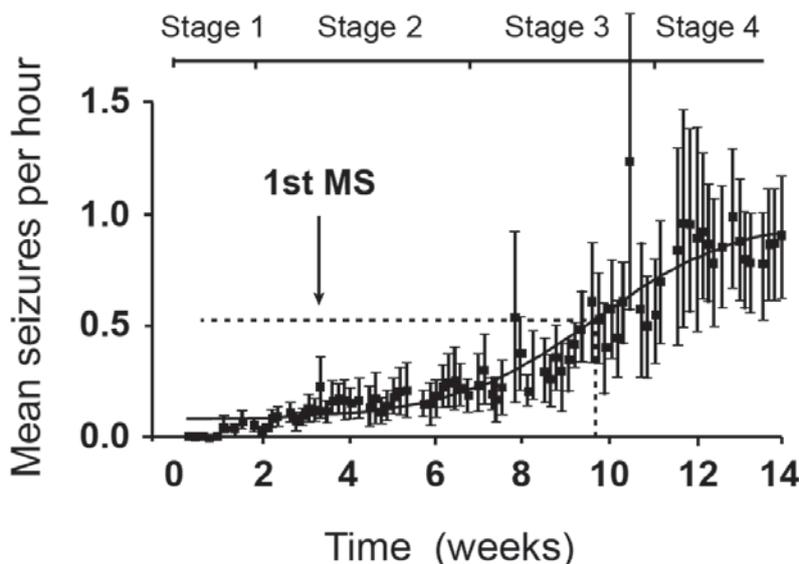
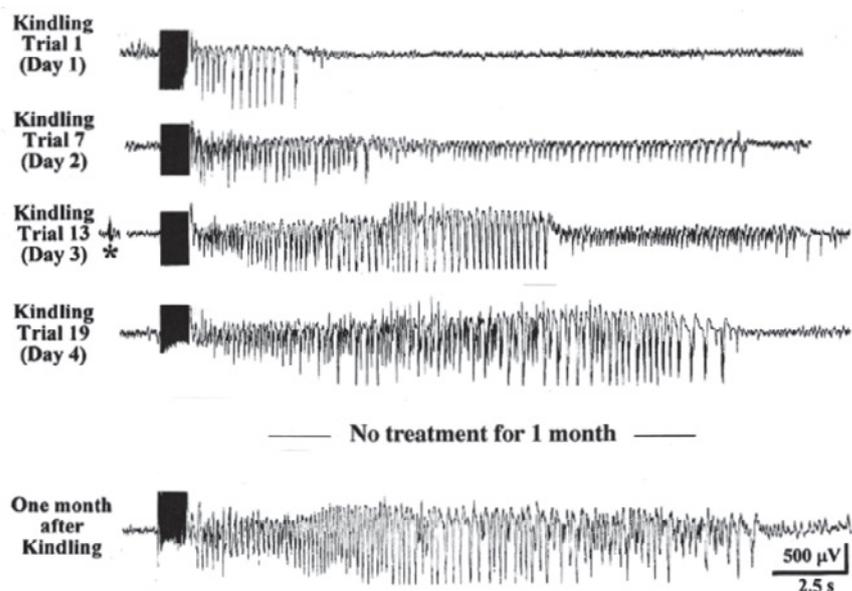


図2 カイニン酸による発作重積後のラット海馬歯状回における発作脳波出現率 (n=9, mean ± SD) の変化を示す。縦軸は発作発生頻度 (回数/時間) を、また “1st ML” は初発の運動発作を示す。図中の実曲線はボルツマン・シグモイド曲線を示し、点線はその最大半値 (half-maximum point) を示す。Stage 2 は発作脳波出現率が徐々に増加する期間を、Stage 3 は発作脳波出現率が指数関数的に上昇する期間を示す。文献2 (Williams, P.A. [2009]) より引用改変。

A



B

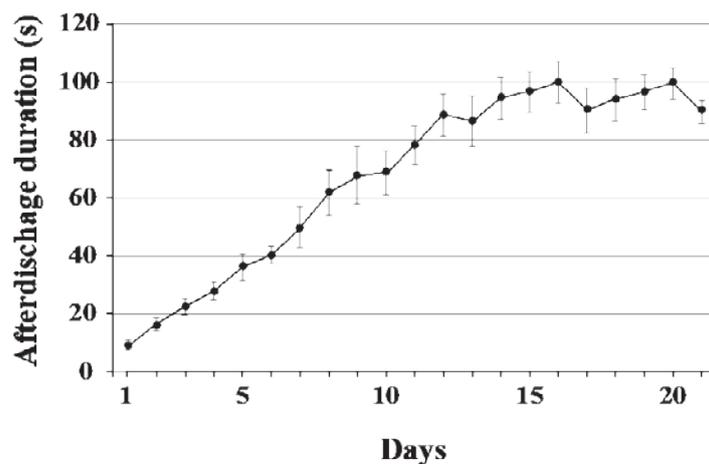


図3 キンドリングによる発作持続時間の延長

- A : 1日2時間おきに6回、扁桃核に50 Hz, 1秒間の電気刺激を与えて発作脳波(後発射)を誘発した扁桃核キンドリングの一例である。この刺激手続きを数日おきに4日間(kindling Day 1~4), 計24回のキンドリング試行を行い、一旦1カ月間の休止のあと再び同一刺激強度でキンドリング刺激を与えた(最下段の脳波トレース)。詳細は本文参照。
- B : 標準的なキンドリング手続きによる発作脳波持続時間の延長効果を示す。1日1回、ラット扁桃核の電気刺激(50 Hz, 2 s)により発作脳波(afterdischarge)を誘発し、この手続きを3週間続けた扁桃核キンドリングにおける発作持続時間(n=10, mean±SE)の変化である。

キンドリング現象の一例を紹介したい。

ラットを被験体に、2時間おきに1日6回扁桃核電気刺激により発作脳波を誘発し、この操作を数日隔き

に4日間(計24試行)続けた(図3A)。初回のキンドリング刺激では、持続時間4秒ほどの発作脳波が誘発され、ラットは無反応か周りをキョロキョロ見回す

ような行動を見せるだけであった。このような発作脳波の誘発を繰り返すと、発作脳波内のスパイク頻度は増加して発作持続時間も有意に延長した。これに伴い、ラットは顔面のれん縮から両側前肢の間代性けいれんを示すようになり、さらに全身の激しい両側間代性けいれんが誘発されるようになった。この段階でキンドリング手続きを終了しても、一旦獲得されたてんかん原性は消失することなく、ほぼ一生保持される。図3Aの例では、24回の発作誘発でキンドリング手続きを一旦停止し、1カ月後に再び同じ強度で扁桃核を刺激したところ、激しい発作脳波と全身けいれんが誘発され、ラットは発作重積状態に陥った。図3Bには、1日1回の発作誘発を21日間続ける標準扁桃核キンドリングの一例を示してある。このようなキンドリング現象はラットに限らず両生類からヒトにいたる様々な種で確認されており、発作の誘発方法も電気刺激だけではなく低濃度のけいれん誘発剤など発作を繰り返し誘発できる刺激ならばどのような方法によってもキンドリングてんかんモデルは成立する。

(2) キンドリングてんかんモデルで明らかになったこと

キンドリングてんかんモデルを用いた研究により、次の3つの重要な事実が明らかになった。すなわち、①てんかん原性の獲得には脳損傷は必要ない、②てんかん原性の獲得には発作の誘発を繰り返す必要がある、③てんかん原性の獲得には最初期遺伝子の発現とそれに続くタンパク合成が必須である、という3つである。これらのてんかん原性獲得の特徴について詳しく見てみたい。

1) てんかん原性の獲得には脳の損傷 (Brain insults) が必要か

Brandtら⁷は、扁桃核の延長キンドリング (extended kindling : 1日2回, 平均100日間) をおこない、22匹中11匹のラットで自発的な全般けいれん発作の発生を認めた。しかし、これらの自発発作が認められた動物の広範な脳領域 (扁桃核諸核, 海馬アンモン角と歯状回, 梨状葉皮質, 視床諸核, 黒質網様部など) に細胞脱落や神経変性などの病理学的変化は全く認められなかった。このBrandtらの結果は、てんかん原性の獲得に脳組織の損傷は必須でないことを明確に示している。

2) てんかん原性の獲得における発作の役割

キンドリング現象において発作の誘発は必須の条件なのであるか。または、発作誘発閾値以下の高頻度電気刺激を与えるといわゆる長期シナプス増強

(LTP) が誘発されるが、これを繰り返してもキンドリング現象は起こるのだろうか。Sutulaら⁸は、毎日1回、20日間にわたり、発作誘発閾値以下の高頻度電気刺激を貫通路 (perforant path fibers) に与えるだけで、キンドリング現象が起こるか否かを検討した。その結果、この高頻度電気刺激を20日間繰り返しても発作の誘発に至らず、キンドリング現象は起こらないことが明らかとなった。この結果は、てんかん原性の獲得には、脳組織に過剰興奮を繰り返し誘発するだけでは不十分で、発作の反復誘発が必要であることを示しており、“SBS” 仮説を支持するものである。

3) てんかん原性の獲得におけるタンパク合成の役割

発作の誘発を繰り返しても、発作誘発の5分後に電撃けいれん (ECS) を与えると、発作によるタンパク合成が阻害されてキンドリング現象は起こらなかった⁹。また、タンパク合成を阻害する anisomycin などの抗生物質を投与して発作の誘発を繰り返してもキンドリング現象は起こらなかったと報告されている^{10,11}。

さらに、キンドリングてんかんモデルや発作重積後てんかんモデルでは、発作発生の直後に最初期遺伝子 (immediate early genes : IEGs) の1つである *c-fos* の発現が認められる¹²⁻¹⁴。*c-fos* ホモ変異体マウスは、野性型マウスや *c-fos* ヘテロ変異体マウスと比較して、キンドリング進展の初期過程が有意に阻害された¹⁵。これらの結果は、*c-fos* 最初期遺伝子に続くタンパク合成系がてんかん原性の獲得に重要な役割を果たしていることを示している。

また、キンドリングてんかんモデルの海馬において、最初期遺伝子の1つである BDNF (brain derived neurotrophic factor) または NT-3 とそれらの受容体である TrkB (tropomyosin receptor kinase-B) の発現が見られることから、Heら¹⁶は BDNF 遺伝子欠損 (BDNF^{-/-}) マウスと TrkB 遺伝子欠損 (TrkB^{-/-}) マウスを用いて、てんかん原性獲得における BDNF (NT-3)-TrkB シグナル伝達系の役割を検討した。実験結果は彼らの予想に反して、BDNF^{-/-} マウス群では扁桃核キンドリングの進展がわずかに抑制されただけであった。しかし、TrkB^{-/-} マウス群では身体的発作の進展が全く見られず、発作脳波の持続時間がわずかに延長するという強いキンドリング阻害効果が認められた¹⁶。その原因の1つは GABA_A シナプス抑制に対する BDNF-TrkB シグナル伝達系の作用で、てんかん原性獲得の重要な要因であろうと考えられている。GABA_A シナプス伝達は、シナプス後細胞内の Cl⁻ 濃度が高い状態では GABA_A チャネルが開くと Cl⁻ の細胞外流出によって興奮性となり、Cl⁻ 濃度が低いときには

Cl⁻の細胞内流入によって抑制性となる。胎児のニューロンではNa-K-Cl共輸送体であるNKCC1により細胞内Cl⁻濃度が高い状態にあるためGABA_Aシナプス伝達は興奮性として働き、成体になるとNKCC1の低下と共にCl⁻を細胞外に排出するK-Cl共輸送体KCC2が増加してGABA_Aシナプス伝達は抑制性となる。キンドリング発作によりBDNF-TrkBシグナル伝達系が賦活されると、KCC2の発現が著しく抑制されることが明らかとなった¹⁷。KCC2の発現が低下してもニューロン群の興奮性が低い発作間欠期ではGABA_Aシナプス伝達は抑制性として働き、興奮性が高まってくるとGABA_Aシナプス伝達は逆転して興奮性となる。キンドリングてんかんモデルやカイニン酸発作重積後てんかんモデルの海馬歯状回では、発作間欠期において、顆粒細胞のGABA_A受容体数の増加¹⁸とmossy fiber sproutingによるGABA_A反回性シナプス回路の形成¹⁹によってGABA_Aシナプス抑制力は強く増強されている²⁰。しかし、興奮性ニューロン群の興奮性が高まって細胞内Cl⁻濃度が高くなると、減少したKCC2量ではCl⁻の細胞外排出が滞り、GABA_Aシナプス伝達は興奮性となる。このとき、GABA_A抑制増強の担い手であったGABA_A受容体数の増加とGABA_A反回性シナプス抑制は逆転し、GABA_A性興奮を促進して激しい発作活動を引き起こす。

3. てんかん原性を理解するには

このようにてんかん原性の獲得には、発作による最初期遺伝子の発現と様々なシグナル伝達系の賦活が必須であることから、かなりの数の異常神経可塑性が誘発されているものと考えられる。注目すべきは、同じ手続きで作成した扁桃核キンドリングてんかんラットでも、扁桃核キンドリングで引き起こされるとされるNa⁺チャネル発現の変化やGABA_Aシナプス伝達の変化、mossy fiber sproutingの発生、BBBの障害などがすべてのラットで認められるわけではないということである。これはてんかん患者でもいえることで、その摘除脳組織にmossy fiber sproutingが認められる者もいれば、全く異常が認められない者もいる。また、著しいGABA_A性興奮が認められる例もあればGABA_Aシナプス伝達が正常な場合も多い。てんかんモデルやてんかん症候群の種類によってその大多数に見られる異常神経可塑性の特徴はあるものの、このてんかんには必ずこの異常神経可塑性が認められて、この異常が認められればてんかん原性は必ず形成されるというような決定的なてんかん原性要因はこれまで認められていない。どのような異常神経可塑性が起こさ

れうるかは発作が発生する瞬間の脳組織の状態（初期値）に依存している。この初期値のわずかな差が多くのシグナル伝達系を経る中でてんかん原性の特性に大きな差を生む。さらに、上述したように異常神経可塑性の組み合わせが相互作用を起こして時に過剰興奮を強めたり、逆に興奮性を抑制するなど、異常神経可塑性それぞれの機能は時々刻々、状況依存的に変化する。これは研究や検査の精度の問題ではなく、てんかん原性の根本的な特性である。脳機能が典型的な複雑系であることを考えれば、当然の姿なのかもしれない。著者の恩師Goddard教授は「解はユニークである」、「単純で美しい最終解が1つあるはずだ」と常にわれわれを励ましてくれた。しかし、脳機能は決定論的な解を与えてくれる現象ではない可能性が高くなってきた。むしろ、てんかん原性の獲得過程とその動態を理解するには、新しい確率論的解釈を必要としているのかも知れない。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA: A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 1998; 338: 20-24.
2. Williams PA, White AM, Clark S, et al.: Development of spontaneous recurrent seizures after kainate-induced status epilepticus. *J Neurosci* 2009; 29: 2103-2112.
3. Goddard GV: Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature* 1967; 214: 1020-1021.
4. Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK: A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol* 1969; 25: 295-330.
5. 丸 栄一：キンドリングてんかんモデルの神経機構。日医大誌 1991; 58: 4-10.
6. Morimoto K, Fahnestock M, Racine RJ: Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Prog Neurobiol* 2004; 73: 1-60.
7. Brandt C, Ebert U, Löscher W: Epilepsy induced by extended amygdala-kindling in rats: lack of clear association between development of spontaneous seizures. *Epi Res* 2004; 62: 135-156.
8. Sutula T, Steward O: Facilitation of kindling by prior induction of long-term potentiation in the perforant path. *Brain Res* 1987; 420: 109-117.
9. Tsuru N, Ninomiya H, Fukuoka H, Nakahara D: Alterations of amygdaloid kindling phenomenon following repeated electroconvulsive shocks in rats. *Folia Psychiatr Neurol* 1981; 35: 167-174.
10. Jonec V, Wasterlain CG: Effect of inhibitors of protein synthesis on the development of kindled seizures in rats. *Exp Neurol* 1979; 66: 524-532.
11. Cain DP, Corcoran ME, Staines WA: Effects of protein synthesis inhibition on kindling in the mouse. *Exp Neurol* 1980; 68: 409-419.

12. Dragunow M, Robertson HA: Kindling stimulation induced c-fos protein(s) in granule cells of the rat dentate gyrus. *Nature* 1987; 329: 441-442.
13. Shin C, McNamara JO, Morgan JI, Curran T, Cohen DR: Induction of c-fos mRNA expression by afterdischarge in the hippocampus of naive and kindled rats. *J Neurochem* 1990; 55: 1050-1055.
14. Barone P, Morell M, Cicarelli G, et al.: Expression of c-fos protein in the experimental epilepsy induced by pilocarpine. *Synapse* 1993; 14: 1-9.
15. Watanabe Y, Johnson RS, Butler LS, et al.: Null mutation of c-fos impairs structural and functional plasticities in the kindling model of epilepsy. *J Neurosci* 1996; 16: 3827-3836.
16. He XP, Kotloski R, Nef S, Luikart BW, Parada LF, McNamara JO: Conditional deletion of TrkB but not BDNF prevents epileptogenesis in the kindling model. *Neuron* 2004; 43: 31-42.
17. Rivera C, Li H, Thomas-Crusells J, et al.: BDNF-induced TrkB activation down-regulates the K⁺-Cl⁻ cotransporter KCC2 and impairs neuronal Cl⁻ extrusion. *J Cell Biol* 2002; 159: 747-752.
18. Nusse Z, HaJos N, Somogyi P, Istvan Mody: Increased number of synaptic GABA_A receptors underlies potentiation at hippocampal inhibitory synapses. *Nature* 1998; 395: 172-177.
19. Otsu Y, Maru E, Ohata H, Takashima I, Kajiwara R, Iijima T: Optical recording study of granule cell activities in the hippocampal dentate gyrus of kainate-treated rats. *J Neurophysiol* 2000; 83: 2421-2430.
20. Maru E, Goddard GV: Alteration in dentate neuronal activities associated with perforant path kindling. III. Enhancement of synaptic inhibition. *Exp Neurol* 1987; 96: 46-60.

(受付：2022年9月28日)

(受理：2022年10月11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。



日本医科大学成田国際空港クリニックの 変遷と今後の展望

赤沼雅彦

日本医科大学成田国際空港クリニック所長

成田国際空港は1978年5月開港し、当初は現在の第1ターミナルの一部のみでした。第2ターミナルは1992年12月供用開始され、その前日に当クリニックは開院しました。当初より24時間365日医師、看護師がおり、通常診療が午前9時から午後5時、救急診療をそれ以外の時間で実施してきました。1997年4月急患対応室の増設、1998年眼科診療開始（毎週木曜日のみ）、2002年CT撮影室の増設、X線撮影室の増設移設（X線透視装置の増設）、4床観察室が新設されました。2003年はSARSの影響により航空・旅行業界は大きなダメージを受け、当クリニックにもSARS用の陰圧搬送用車椅子や簡易陰圧ベッドが装備されました。2009年はパンデミック（H1N1）2009インフルエンザの流行により機内検疫が実施されるなど、一時的に空港は大きな影響を受けました。

2009年8月1日赤沼が当クリニック所長に就任しました。2010年は日本航空が会社更生法の適用、さらに2011年には東日本大震災（千葉県死亡21人、行方不明2人）が発生し、空港内では死亡や重症の負傷者はありませんでしたが、原発事故の影響で国際線旅客数が減少しました。クリニックでは人間ドックの整備開始と健康診断受診者の獲得増加を目指しました。日本医科大学OB福田俊郎先生より自動健診システムの健診オートボーイの提供を頂き、人員増なしで健診数増加が果たせました。2012年になり国内線・国際線に格安航空会社（LCC）の就航が相次ぎ、2013年にはさらにLCC便が増便、発着回数におけるLCCの割合が増加しました。2015年には第3ターミナル（LCC専用）がオープンし、クリニックでは観察室を内視鏡室と検診室に変更しました。2019年には総航空機発着回数8年連続で最高値、国際線発着回数は5年連続で開港以来最高値を記録し、航空旅客数、外国人旅客数、国内線旅客数も開港以来最高を記録しました。クリニックに歯科診療室を開設し、検診室を増設移転しました。

2020年から新型コロナウイルス感染症により国内外旅客の劇的減少と空港職員出勤者数の減少によりクリニック受診者も大幅に減少しています。2020年11月より法人本部のご尽力によりPCRセンターが設置され、北総病院ならびに付属病院のご支援により順調に運営され、旅客や空港に大きく貢献しています。

現在LCC用の第3ターミナルの拡張工事が進行しており、現在の2倍の機能を持つようになり、2022年4月5日より供用開始、また新規アクセス通路も供用され便利になります。渡航制限などの解除動向により徐々に整備さ





れます。また、2028年度末には第3滑走路が新設され、第4ターミナルが新たに出来る予定です。新型コロナウイルス感染症の流行終了後、急速に旅客需要が増えることに対応した整備が進みます。新型コロナウイルス感染症流行前では旅客数は年間約4000万人、また従業員数は約4万人でしたが、航空機発着回数が2倍になると予想されている2032年から2048年には旅客数年間7500万人と従業員数7万人になると見込まれています。

クリニックは成田国際空港全体の救急医療、健診、通常診療も担うべく、逐次整備拡張の必要があります。将来には空港クリニックが拡大し、救急診療室、内科診療室（渡航外来等も含む）、健診室、歯科診療室などが1カ所に整備運営され成田国際空港の旅客、職員の医療を担う施設に拡充されるようになると良いと考えております。

最後に空港クリニックの外来診療の特徴は主に二つあります。一つは外国人患者が新型コロナ直前で1割程度であったことです。もう一つはいわゆる common disease の初診患者が7割程度いることです。大学病院ではあまり診療する機会のない一般疾患や渡航者の診療を学生や研修医が学ぶ大変良いところであると考えます。そして、実際に外国人患者を英語等で診療する機会も持てます。それにより診療にあたる医師にとっても大変良い刺激になると思います。

以上空港クリニックは法人内各機関のご支援ご協力を頂きながら日本医科大学にとって大きな役割を担う施設として徐々に拡大してゆくべきと考えております。

(受付：2022年3月17日)

—グラビア—

明治の文豪の作品に見られた本学前身の済生学舎の軌跡をたどる

志村 俊郎¹ 弦間 昭彦²¹ 独立行政法人東京労災病院第二臨床検査科² 日本医科大学

Follow Tracks of Saiseigakusha, the Predecessor of Nippon Medical School Was Seen in the Literary Master's Work of the Meiji Era

Toshiro Shimura¹, and Akihiko Gemma²¹Department of the Second Clinical Laboratory Medicine, Japan Labour Health and Safety Organization Tokyo Rosai Hospital²Nippon Medical School

A



B

写真1

日本医科大学のあるここ千駄木の地は、ご存じのように文豪が愛した町であります。本学の同窓会館は、明治期に二人の偉大な文人である森鷗外と夏目漱石が一時期住んだ旧居跡（旧東京市本郷区駒込千駄木町57番地）であり漱石文学発祥の地とも言われています。この住まいは、文化庁指定登録有形文化財で、明治20年（1887）頃、医学士中島襄吉（東京帝国大学明治29年卒、後に済生学舎廃校後の同窓医学講習会と日本医学校の産科学講師¹）の新居として建てられたものの、空き家のままでありました。この家は、明治23（1890）年10月に鷗外が1年余り住み、この間処女小説『舞姫』（1890年1月、国民之友）、『文つかい』（1891年1月、吉岡書店）を刊行しました。その13年後には、偶然にもこの同じ家に明治36年イギリス留学から帰国した漱石が住みました。漱石は、猫の家と通称されるこの家に明治36（1903）年3月～明治39（1906）年12月の約3年半居を構え（写真1A、協力：博物館明治村）、この時の家主は、漱石の明治26（1893）年東京帝国大学卒の学友斉藤阿具（歴史学者）でありました。この漱石の書齋「我猫庵」（写真1B）では、「木曜会」と称し、夏目一門の漱石の教え子や、漱石を慕う若手文学者が集まり、さまざまな議論をした会合が開かれました。この家で漱石は『吾輩は猫である』（1905年1月、服部書店）、『坊っちゃん』（1906

年4月、『ホトトギス』収録）などの名作を執筆致しました。また、漱石が、いかに千駄木界隈に詳しいかは、漱石の『道草』（1915年、朝日新聞に連載された長編小説）には、「その人は、根津権現の裏門の坂を上がって」「彼はまた団子坂をおりて谷中の方へ上がっていった」（『道草』P5、角川文庫平成30年改版初版発行）と小説の舞台ともなる漱石の居住していた千駄木近辺の記載が克明に書かれています。この建物は、現在、書齋の机の前の入り口に置かれた猫の像と共に「鷗外・漱石の家」として昭和39（1964）年より愛知県犬山市の博物館明治村に移築保存されております。

文化の馨り高い千駄木の地の本学同窓会館の橋桜会館と文豪とのいかなる係わりがあるのかは、本学教職員にあまり知られていません。そこで本稿グラビアでは、各文豪らにまつわる済生学舎関連からの歩みの事実を具体的な記載文（鈎括弧内表示）を幾らか抜萃すると共に書き記します。

鷗外の小説『青年』（1910年3月から翌年8月まで『スバル』昂発行所に連載）には、文中に作家志望の小泉純一、親しくなった医学生大村莊之助が登場する文に本学の前身「日本医学校」（『青年』本文21項P209、注32P317、岩波書店2017年改版第1刷）が出てまいりますし、また、鷗外の長男で、随筆家でもある森於菟も、『父親としての森鷗外』の「観潮楼始末記」に、鷗外が千駄木57番地から団子

連絡先：Toshiro Shimura, Department of the Second Clinical Laboratory Medicine, Japan Labour Health and Safety Organization Tokyo Rosai Hospital, 4-13-21 Omori Minami, Ota-ku, Tokyo 143-0013, Japan

E-mail：t-simura@nms.ac.jp

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



写真 2



A



B



C

写真 3

坂上の観潮楼に引っ越した千駄木の日本医大近辺を「この土地の東側は、屋になって見晴らしがいい。根津に近い方は土地がひくく道の西側は大きい」(『父親としての森鷗外』P14, 筑摩書房 1974 年初版 5 刷)と描いた文章を残しています。また森於菟は、大正 8 (1919) 年～昭和 10 (1935) 年まで日本医学専門学校及び旧制日本医科大学で解剖学の兼任教授であり、大正 14 (1925) 年度の同卒業アルバムに解剖実習中の写真と共に顔写真(写真 2)も掲載されています。その間、於菟は、母校の東京帝国大学医学部助教授を経て、その後大正 15 (1926) 年より帝国女子医学専門学校の組織学・胎生学の教授でありました。さらに漱石の書簡には、済生学舎創立者「長谷川泰」の実名が記されています。夏目漱石全集(第 22 巻 2019 年 7 月 岩波書店)の書簡の中に、本名の夏目金之助から劇作家若月紫蘭にあてた手紙(明治 37 (1904) 年 11 月 25 日(金)付)「本郷区元町一丁目三長谷川泰の裏」と泰の名前が出てまいります。

何よりも貴重な事実は、現在、本学同窓会館前には、千駄木の森鷗外・夏目漱石旧居跡としてノーベル賞作家川端康成揮毫による昔の左詰めで題字が刻まれている碑(碑文は鎌倉漱石の會元代表で故内田貢元明治大学教授記、文京区指定文化財番号 56)(写真 3A)と周りに猫の像が二つある夏目漱石記念碑(写真 3B)が立っている事があります²。この夏目漱石旧居跡の碑は、日本医科大学と鎌倉漱石の會の寄付金によって建立・寄贈されたものであります²。この「夏目漱石旧居跡」の碑に書かれた題字(写真 3C)の由来は、川端康成の幼児期に亡くなった父が、本学前身の済生学舎出身の医師であったことによるものでもあるのかもしれませんが、川端康成の父宮本栄吉は、川端康成詳細年譜(編者小谷野敦・深澤晴美, 2016 年頁 6~7, 勉誠出版)によると、明治 20 (1887) 年に済生学舎に入学し、明治 24 (1891) 年医術開業後期試験に合格し、明治 25 年済生学舎を卒業したとあります。因みにこの夏目漱石旧居跡の碑の除幕式は、

昭和 46 (1971) 年 5 月 3 日に施行され、本学関係者は、石川正臣元学長、北浜章元同窓会長、夏目家からは、次男夏目伸六さん(随筆家)、三女の夏目栄子さんらが、除幕の紐を引かれました。

以上の如く、間もなく創立 150 周年を迎えようとしている日本医科大学の前身の済生学舎は、その他、近代以降では最初の職業女流作家である樋口一葉の医療相談を受けた済生学舎講師丸茂文良・むねが在籍しておりました³。また昭和 61 (1986) 年文化勲章受章者でアララギ派歌人の土屋文明は、日本医科大学豫科で大正 14 (1925) 年～昭和 11 (1936) 年まで修身の講義を行い、フーフエラントの医戒を教授しておられました。土屋は、「命ぜられしフーフエラントの翻訳は年渡れるに果さざりけり」と小此木信六郎(日本医科大学第二代学長)の逝去を悼んだ歌が、土屋の本学在職時の歌集『放水路』(大内学而堂)(昭和 5～9 年)に三首詠まれています。また、土屋文明と同時期教員の同僚には、本学の「スクリバ文庫」⁴の寄贈に大きく関わったフリッツ・スクリバ(日本の外科学の父といわれたユリウス・カール・スクリバの長男)も日本医学専門学校の豫科職員とし

写真 1A 愛知県明治村に移された森鷗外・夏目漱石住宅外観(博物館 明治村より掲載許諾)

写真 1B 千駄木邸書斎の漱石(1906 年)(国立国会図書館 Web サイトより転載)

写真 2 森於菟(1890～1967)

大正 14 年度の日本医科大学卒業アルバム(日本医科大学中央図書館所蔵)

文 献

1. 唐沢信安：済生学舎廃校後の各種講習会及び私立東京医学校・私立日本医学校。日本医史学雑誌 1995; 41: 41-73.
2. 日本医科大学同窓会：夏目漱石旧居跡碑の建立。日本医科大学同窓会報 1971; 124: 1.
3. 志村俊郎, 唐沢信安, 殿崎正明, 山本 鼎, 幸野 健, 寺本 明：女医丸茂むねの一生と明治期の女子医学生達の教育。日本医史学雑誌 2012; 58: 167.
4. 編集 日本医科大学：スクリバ文庫。制作 日本医科大学 2020 年 4 月 1 日発行 pp1-20.

て獨逸語講師(大正 9～昭和 2 年)でありました。この様に本学には、当時より立派な医学者と共に著名な文学者及び人文学者も、教職員として在籍しておりました。

また、根津神社内には、森林太郎(森鷗外)らが明治 39 (1906) 年 9 月に建立した碑銘水(奉納水飲み場)もあり、また日本医科大学は樋口一葉菊坂旧居跡付近に残る「一葉の井戸」(通称)等の文豪の史跡にも囲まれています。

協力：博物館 明治村より森鷗外、夏目漱石住宅の外観写真について掲載許諾をいただきました。

謝辞：各文豪の小説記載の提供については、元日本医科大学准教授安藤勉先生にご教示をいただきました。深くお礼申し上げます。

本稿は、令和 2 (2020) 年 12 月、日本医科大学で開催された第 121 回日本医史学会学術大会(大会長 弦間昭彦日本医科大学学長)における著者(弦間・志村)による冒頭講演に基づいております。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

写真 3A 本学同窓会館前にある川端康成題字の夏目漱石旧居跡碑(日本医科大学同窓会所蔵(済生学舎ギャラリー))

写真 3B 二匹の猫像のある済生学舎ギャラリー案内版(日本医科大学所蔵(済生学舎ギャラリー))

写真 3C 夏目漱石旧居跡の題字は、ノーベル文学賞受賞者川端康成の揮毫(日本医科大学所蔵(済生学舎ギャラリー))

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 —

新時代を迎える神経難病の災害対策：
COVID-19 パンデミックと災害対策基本法改正を経て

中根 俊成

日本医科大学付属病院脳神経内科

Disaster Countermeasures for the Patients with Neurological Intractable Diseases Entering a New Era:
After the COVID-19 Pandemic and Revision of the Disaster Countermeasures Basic Act in Japan

Shunya Nakane

Department of Neurology, Nippon Medical School Hospital

Abstract

Patients with intractable neurological diseases require disaster preparedness plans for themselves and their families. However, implementing these measures is difficult, and various issues must be resolved. The Ministry of Health, Labour and Welfare's Research Project for Overcoming Intractable Diseases and the Disaster Committee of the Japanese Society of Neurology have discussed how patients with intractable diseases and their families, who are vulnerable to disasters, should prepare for disasters and what they should do when a disaster strikes. Through these discussions, effective preparedness and countermeasures are being developed. In light of the effects the COVID-19 pandemic has had on clinical practice in Japan since January 2020, it has been recognized that clinicians must consider how to deal with patients with intractable diseases in the event of a "combined disaster" (i.e. a natural disaster occurring during an infectious disease pandemic). Sanitary management and measures to prevent the spread of infection at evacuation centers during disasters must be implemented in advance. In addition, decentralized evacuation plans need to be made immediately in preparation for combined disasters. The Disaster Countermeasures Basic Act in Japan was revised in May 2021, and the most important point was that each municipality was obliged to make efforts to formulate individual evacuation plans. In view of the increasing number of natural disasters and the continuing COVID-19, it is necessary to incorporate a complex disaster evacuation plan into the formulation of individual evacuation plans. Medical professionals involved in treating patients with intractable diseases must raise their awareness of disaster preparedness and cooperate fully with people in other professions.

(日本医科大学医学会誌 2022; 18: 371-378)

Key words: neurological intractable disease, disaster countermeasures, COVID-19 pandemic,
Disaster Countermeasures Basic Act

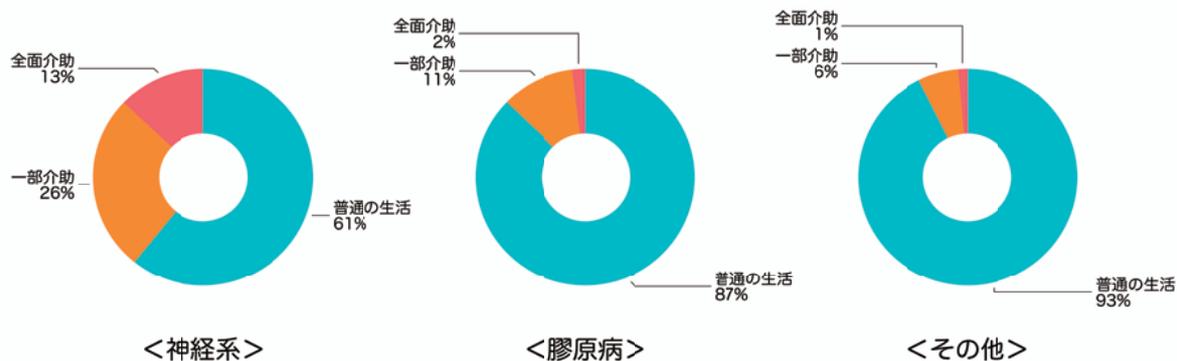


図1 難病患者の日常生活状況（平成元年度東京都多摩地域）

全面的介助と部分的介助を合わせた割合は神経系で39%、膠原病で13%、その他で7%であった。この調査から神経難病患者の日常生活における介助の負担が想像され得るが、反面で普通の生活を送れている難病患者については難病に罹患していることが外見からは分かりにくいことも意味している。

はじめに

「難病」という表現は昔から自然発生的にある呼び名で、医学的に厳密に定義された概念ではない¹。そこで厚生労働省は「難病」を、1) 原因が不明である、2) 的確な治療法がない、3) 予後不良もしくは長期慢性の経過をたどる、4) 患者とその家族の精神的・物質的負担が極めて大きい、という4つの条件を包含したものとしている¹。さらに「神経難病」となると難病の中でも神経疾患に分類されたものになるが、医療行政の面からは338指定難病（2022年3月31日現在）の中で特に神経系を侵す疾患と言える。

難病患者にどのように接していくかはわれわれ医療従事者が抱える普遍的な問題である。難病患者にはケアの特殊性など医療上の困難だけでなく、家庭生活上の困難、社会生活上の困難がある。その生活実態について、些か古いデータではあるが平成元年度東京都多摩地域における難病患者の日常生活状況に関する調査結果がある（図1）¹。神経難病では日常生活において全面的介助・部分的介助の占める割合が他の難病に比して際立っていることが一瞥で理解できよう。

この調査結果が何を意味するか、一般住民にとって最も重要な災害対策は自助であり、それは難病患者でも同様である。しかし神経難病患者は自助の準備を自ら行うことすらしばしば困難であり、公的支援が必要となる。神経難病に罹患する患者とその家族、その診療に携わる医療従事者にとって「いかにして平常時から災害に備え、発災時に災害を乗り越えていくか」は大きな課題である²。実践可能な支援を策定し、発災時にも有効な手立てとするには各市町村に加え、難病行政を実質的に担う都道府県（特に保健所）との連携

が必須となる。本稿では新時代を迎えた神経難病患者・家族の災害対策について概説する。

難病患者・家族のための災害対策：その歴史と経緯

わが国における防災に関する組織・予算・税制・法令・制度は正確には第二次世界大戦後に始まった。戦中期の災害については情報統制の影響もあり、被害規模が完全に明らかになったとは言い難いが、1942年から1948年までの間、日本では自然災害が頻発していたことが知られつつある³。この時期、東海地方は繰り返し地震に襲われており、南海トラフ巨大地震対策は今でも検討されている。これら戦中・戦後復興期の地震から1995年の阪神淡路大震災までわが国は大きな震災には襲われていない。

難病患者のための災害対策が始まったのは時代が下ってからである（図2）。1985年、長野市西方の地附山南東斜面に発生した地附山地すべりは山麓部の老人ホームを襲い、特別養護老人のうち40名が施設内に取り残され、14名は救出されたが26名が不帰の人となった⁴。翌1986年には障害者福祉施設（神戸市）において多数の死傷者が発生する火災があった。ハード面での不備はなく、ソフト面でも高い防火意識を持っている施設にも関わらず発生した火災事故であった⁵。これらの災害、火災は災害弱者とされる人々が入所する施設の災害対策を考える契機となった。2020年の熊本豪雨における河川氾濫は特別養護老人ホームを襲い、80～99歳の入所者14名の命を奪ったことは記憶に新しい⁶。災害弱者は災害発生時に自らの判断、行動によって避難することが難しく、避難に際しては必ず家族あるいは施設スタッフなどによるアシストが必要となる。

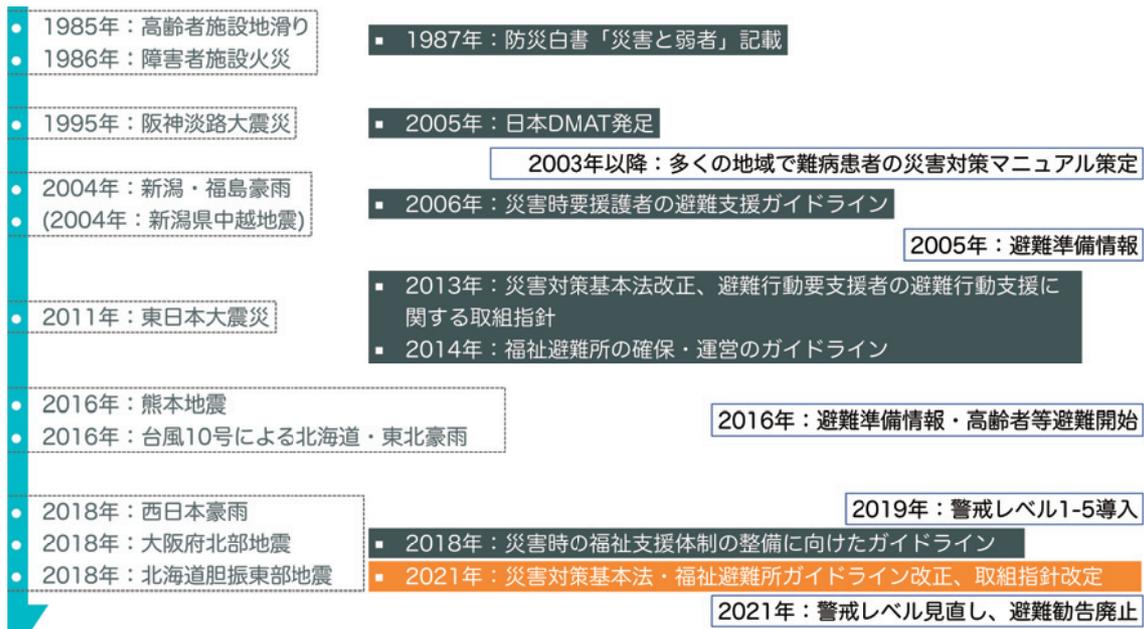


図2 これまでの自然災害と災害対策の歴史と経緯

災害弱者とされる人々が災害の主な被害者となることが示された1985年と1986年の災害を皮切りに、災害対策に大きな影響を与えた自然災害を左端に経時的に配列した。向かって右側には災害に呼応する形で実際に立案・策定された災害対策（特に災害弱者に対するもの）を配置した。

内閣府は防災白書を1974年から発行しているが、「災害と弱者」に関する記載が登場するのは1987年であり、日本国内で2,700万人の災害弱者がいると推計された⁷。この時点で「5人に1人の災害弱者は今後も増加するであろう」とすでに述べられ、対策として1) 災害弱者自身が自ら対応能力を高めるための防災知識・訓練の普及・啓発、2) 災害弱者の対応能力を考慮した緊急警報システム、避難誘導システム等の資機材の開発・普及などの対策、3) 弱者や非居住者等を考慮した避難地、避難路等の防災施設の整備、4) 地域全体で災害弱者をバックアップする情報伝達、救助等の体制づくりなど地方自治体や町内会等の地域のレベルに応じたきめの細かい対策、に言及されている。この1) から4) の内容はいまだに災害弱者の災害対策として根幹を成すが、具体性にやや乏しい感は否めない。この時点までは災害弱者は高齢者を指すような記載が多いが、1991年の防災白書では定義と具体例が示された(表1)⁸。2006年に「災害時要援護者の避難支援ガイドライン」がとりまとめられ、2011年の東日本大震災後の2013年には「避難行動要支援者の避難行動支援に関する取組指針」として災害対策基本法の一部改正を受けて、避難行動要支援者（以下、要支援者）の名簿作成などが示された^{9,10}。このように多くの災害対策に関する防災白書内の記述、そして各種のガイドラインの提示、災害対策基本法の改正は大き

表1

<p><災害弱者（平成3年度版防災白書より）></p> <ol style="list-style-type: none"> ①自分の身に危険が差し迫った時、それを察知する能力がない、または困難な者。 ②自分の身に危険が差し迫った時、それを察知しても適切な行動をとることができない、または困難な者。 ③危険を知らせる情報を受け取ることができない、または困難な者。 ④危険を知らせる情報を受け取ることができても、それに対して適切な行動をとることができない、または困難な者。
<p><具体例></p> <ul style="list-style-type: none"> ・障害者（肢体不自由者、知的障害者、内部障害者、視覚障害者、聴覚障害者） ・傷病者 ・体力の衰えた、あるいは認知症の高齢者（自分自身で避難ができる高齢者は災害弱者として扱わない場合が多い） ・妊婦（健常者に比べて重い保護を必要とする） ・乳幼児・子供（健康でも理解力・判断力が乏しい） ・外国人（日本語が分からない） ・旅行者（その場所の地理に疎い）

な災害の後になされてきたことがわかる(図2)。

難病診療に従事する医療者による災害対策としては2005年度より始まった厚生労働省による難治性疾患克服研究事業の中、災害対策プロジェクトチームが2008年度に実質的にスタートした。本事業は2014年度からは難治性疾患政策研究事業として2021年度現

在まで受け継がれている（「難病患者の総合的地域支援体制に関する研究」（現在の研究代表者：小森哲夫）¹¹。日本神経学会において災害対策が本格的に整備されたのは東日本大震災以降であり、この経緯については拙著論文に詳しい¹²。現在、日本神経学会災害対策委員会では災害支援ネットワークが組織され、災害対策マニュアル刊行、各都道府県に神経難病ネットワーク長ならびにリエゾン配置を進めているところである。リエゾンは1) 学会災害支援ネットワーク掲示板を用いて「被災地の情報収集・共有・発信」（災害時）、2) 各都道府県における在宅人工呼吸器装着患者リストのチェック（平常時）、3) リストアップされた難病患者の個別計画策定推進の行政への要請（平常時）、を基本ミッションとしている。

複合災害と難病：避難における問題点と対策

複合災害は本稿では自然災害と感染症流行の同時期発生を指す。

日本における複合災害の代表例としては東日本大震災の際、福島県で最大級の避難所であったビッグパレットふくしま（郡山市）の事例が知られている。避難生活に疲れた避難住民にノロウイルス感染が急速にまん延し、200名を超える患者が発生した。1) 避難住民の名簿の未整備、2) 避難者の行動履歴・濃厚接触の限界、3) トイレなど共有スペースにおける消毒・感染予防の不十分、が問題点として報告された^{13,14}。

直近では新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミック下の2020年7月の熊本豪雨の複合災害対策が知られている。避難所では「密閉・密集・密接」の3密防止の対策がとられた^{15,16}。COVID-19対策に配慮した避難所運営のポイントは内閣府からも提示されているが¹⁷、この熊本豪雨においてどのように対応されたかについても報告がなされている¹⁸。報告を読むとCOVID-19パンデミックを踏まえての災害時保健活動は熊本県ではおおむね成功しているが、それでも隔離スペースの確保困難などの課題が確認されている^{18,19}。こういった経緯から災害と感染症流行による「複合災害」のリスクを視野に入れた難病診療、在宅ケア、そして災害対策が必要である。複合災害における問題点は表2のように整理される。それぞれの対策については下記のように考える。

表2 複合災害の避難における問題点

1. 一般の問題点
1) 一般的な避難セットに加えてさらに必要なものは何か
2) 避難所で感染の予防ができるか
3) 避難所ではスペースをどう管理するか
4) 避難所での食生活、トイレ、入浴はどうか
5) 避難所自体が不足しないか
2. 難病患者・家族にとっての問題点
1) 避難プランを準備できているか
2) 避難所をどう選択するか
3) どのように避難所で過ごすか
4) 使用している医療機器は発災時・発災後に使用可能か
5) 内服薬は発災時・発災後の分も十分にあるか
3. 行政における問題点
1) 関わる職種、マンパワーに問題はないか
2) 要支援者等のプライバシー保持はできているか
3) 要支援者名簿、個別避難計画の作成は進んでいるか
4) 在宅人工呼吸器装着患者のリストアップはできるか
5) 難病患者のトリアージは可能か

1. 一般の問題点

1) 一般的な避難セットに加えてさらに必要なものは何か

日頃からの感染予防とその訓練に加えて、マスク・スリッパ・体温計等の持参準備が必要である^{20,21}。

2) 避難所で感染の予防ができるか

入口での問診、避難者名簿整備、体調・体温チェックシート導入が必要となる^{20,21}。

3) 避難所ではスペースをどう管理するか

1人当たりのスペース、動線などにおいてソーシャル（フィジカル）ディスタンスが必要となる。またこれまで以上に間仕切り・段ボールベッド設置を促進すべきであり、定期的換気を行わなければならない。一般/要配慮者/妊産婦/感染者/濃厚接触者などに分けての専用区画設置・区画別対応を計画的に導入する必要がある^{20,21}。

4) 避難所での食生活、トイレ、入浴はどうか
食事内容の管理、共用スペースにおける消毒・感染予防の徹底が必要である^{20,21}。

5) 避難所自体が不足しないか

避難先としてはこれまでは公的避難所が主流であったが、感染症流行下での災害発生となった場合には公的避難所では個別スペースを広めに確保する必要がある。分散避難として避難先には他にホテル、在宅、知人宅、車中泊が挙げられる（図3）^{20,21}。避難先が公的



図3 複合災害における避難の分散

避難先としてはこれまでの公的避難所が主流であった。しかし感染症流行下での災害発生となった場合には公的避難所では個別スペースを広めに確保する必要があり、避難先をより分散させる必要が生じる。そうすると避難先には他にホテル、在宅、知人宅、車中泊が挙げられる。

避難所に集中しない工夫は必要であるが、後3者は「避難したものの逆に危険な避難になっていないか」、「どこにいるのかわからない避難になっていないか」に注意する必要がある。

2. 難病患者・家族にとっての問題点

1) 避難プランを準備できているか

まずは個別避難計画策定である。災害対策基本法改正により市町村の努力義務となった個別避難計画であるが、これをきちんと策定できているかが鍵となる。記載項目はすでによく知られているが、支援者、避難先、避難経路、移動時の注意事項などは重要な記載項目である²²。また遠隔診療は複合災害において大事なツールとなる可能性を持っている²³。災害前に主治医と非常時の連絡手段の確認を行っておくとよい。

2) 避難所をどう選択するか

複合災害の際、難病患者にとってはホテル避難が現実的であるが、費用負担など解決すべき点がある。現在は避難入院が検討されている²⁴。これは「風水害に備えた人工呼吸器装着患者の避難入院—医療機関への提案—」として厚生労働行政推進調査事業「難病患者の総合的地域支援体制に関する研究」班を中心になされ、日本神経学会でも案内がなされている²⁵。沖縄ではこれまでも予測可能な風水害に対する避難入院が先進的に取り組まれており、「追い込まれ型避難」から「先読み型避難」への思考転換が訴えられている^{26,27}。今後はこの避難入院を災害前の新しい医療提

供として考えていく必要があるが、制度面や実際の運用に向けてはこれから調整が必要である。避難入院は風水害など予測可能な気象災害においては「予定的、計画的に運用すること」で有効な手段であるが、地震などの地象災害は予測困難な場合も数多いことから計画的避難入院は難しいであろう。そのためにも個別避難計画を策定しておくことが重要である。

3) どのように避難所で過ごすか

難病の中には一般人からすると外見からは疾患や症状がわかりづらいものもある。援助や配慮を必要とする難病に罹患している患者にはヘルプマークの使用が推奨される。避難所内では出口やトイレに近いスペース確保、電源等の利用が優先的にできるよう配慮されるべきである。

難病患者が感染症に罹患している場合には介助は濃厚接触（食事などの際には被介助者はマスクを外す、距離が近く（1m以内）・時間が長い（15分以上）接触となる）にあたる恐れがある。介助を必要とする際には介助者のマスク着用とこまめな手指消毒・手袋交換が必須である。

4) 使用している医療機器は発災時・発災後に使用可能か

最も問題となるのは各種の人工呼吸器であり、これには在宅持続陽圧呼吸療法装置等も含まれる。発災時にどのように患者自身と共に移動、管理するかは非侵襲的陽圧換気、エアロゾル発生も含めて上述の個別避難計画でも定めておくべき最重要事項である。

COVID-19 パンデミック下では人工呼吸器の確保困難も知られており、災害によって破損・喪失しないように日頃からのメンテナンス、置き場所の工夫をすべきである。

5) 内服薬は発災時・発災後の分も十分にあるか

災害発生の際に、薬剤や衛生材料を失う、あるいは供給不足に陥ることは多い。常日頃の診療においては次回外来までの分を処方することは適正であるが、災害対策を考慮すると数日分ずつ余分に処方し2~3週分を患者・家族が保管しておくことが望ましい。そのようにしてストックした薬剤、衛生材料を緊急に備えるべきである。難病ではしばしば複雑な処方があるが、できるだけ無理なく継続できる処方設計を考えることも重要である。

3. 行政における問題点

1) 関わる職種、マンパワーに問題はないか

難病の災害対策では難病患者への対応を専門とする部署と災害対策を専門とする部署が関わる必要が生じるが、セクショナリズムを廃することが重要である。「災害対策基本法改正」の章で詳述するが、個別避難計画の策定では要支援者と日頃から接する機会が多いケアマネジャーや相談支援専門員ら「福祉専門職の参画を得ることが重要」としてある。調整役を福祉専門職に一元化しつつ、カバーできない部分を医療専門員などが担う工夫も必要である²⁸。

2) 要支援者等のプライバシー保持はできているか

要支援者名簿、個別避難計画の作成において個人情報を守られるかということは要支援者にとって最も懸念される。丁寧かつ十分な説明がなされた上での本人の同意が必要であり、個人情報管理の徹底は当然である。

3) 要支援者名簿、個別避難計画の作成は進んでいるか

これについては自治体ごとの状況が異なるが、全体として見ると進んでいるとは言えない。これについても「災害対策基本法改正」の章で詳述するが、丁寧な説明と専門家の関与による同意取得の上で、迅速な避難計画策定が今後進むことが期待される。

昨今話題となっているのは要支援者名簿の要件である。名簿掲載数が多いほど個別避難計画策定の負担が重いことから、真に支援が必要な人の計画策定や避難支援により注力するために「重度の要支援者」に絞り込むことも推奨されている^{28,29}。

4) 在宅人工呼吸器装着患者のリストアップはできるか

上記3-3)にある「重度の要支援者」は難病患者では在宅人工呼吸器装着患者、寝たきりになっているケースが考えられる。指定難病を持つケースでは人工呼吸器装着の有無を記載する欄があるが、個人情報管理上この情報を共有することは難しいであろう。保健所ベースでこのようなケースの所在を確認し、アプローチすることが必要である。

5) 難病患者のトリアージは可能か

現在、災害時における医療・保健・福祉に関わるチームとしては様々なものが知られている¹²。特に災害弱者を対象とするものとしては災害派遣精神医療チーム、災害派遣福祉チーム、小児周産期リエゾンが知られている。そして次なるトリアージの対象として最も求められているのは難病患者であるが、それには上記の要支援者名簿、個別避難計画の作成が必須である。

災害対策基本法改正：

難病患者・家族にとってのポイント

災害対策基本法の一部改正（「災害対策基本法等の一部を改正する法律」（令和3年法律第30号）：5月10日公布、5月20日施行）の主眼は災害時における「避難」の円滑かつ迅速な確保であり、神経難病患者に特に影響するポイントとして以下の3点にまとめられる^{30,31}。

■「避難勧告」と「避難指示」の「避難指示」への一本化：今回の改正で、市町村が発令する避難情報が変わり、警戒レベル4にあたる「避難勧告」と「避難指示」が一本化され、「避難勧告」は廃止された³⁰。警戒レベル3で高齢者等の避難が推奨されていることから、神経難病患者も警戒レベル3での避難開始が求められる。

■個別支援計画作成の各市町村の努力義務化：要支援者の「個別避難計画の作成」が自治体の努力義務と位置づけられた³⁰。これによって一人ひとりの要支援者への対応は個別避難計画として避難場所、避難経路を事前にまとめておかなければならない。しかし総務省消防庁調査（2020年2月時点）では対象者全員分を作成した市町村は9.7%、未策定の自治体は33.4%に留まることが判明しており、個別支援計画作成がなかなか進まない現状がメディアによる報道から明らかになっている³²。

この背景にあるものとして、1)関わるマンパワー

が不十分, 2) 行政におけるセクショナリズム, 3) 要支援者のプライバシー, 4) 多すぎる要支援者名簿掲載人数, などが考えられる. この対策として1) と2) については福祉専門職の増員と作成業務を一元化すること, 3) については丁寧な説明によって作成に協力いただくこと, 4) については名簿掲載要件の再検討に基づく掲載人数の絞り込み, を考える³². 難病医療に携わる医療者はいずれにおいても関与することが必要であるが, 特に3) に力を割くべきであろう.

■難病患者の福祉避難所への直接避難: この事項は厳密には同時期に行われた「福祉避難所の確保・運営ガイドラインの改定」に含まれる³¹. この改定は「令和元年台風第19号等を踏まえた高齢者等の避難のあり方について」を背景としてなされたものであり, 日頃から利用している施設への直接避難の促進が謳われている³¹.

この直接避難促進以外では, 1) 指定福祉避難所の指定およびその受入対象者の公示, 2) 避難所の感染症・熱中症, 衛生環境対策, 3) 緊急防災, 減災事業債などを活用した指定福祉避難所の機能強化, が主な改定ポイントとして挙げられている³¹.

今回の改正については難病診療に携わる医療者だけではなく, 患者とその家族もきちんと理解をしておくべきことが包含されている. 上記の複合災害の視点からは今後の個別計画策定において「複合災害の中でどのように避難するか, どのように備えを進めていくか」という視点も盛り込む必要が出てくるであろう.

近年のさまざまな取り組み, 考え方

1) 災害時の給電: 近年の災害では自然災害に続いて起こる給電の問題がある. この問題は人災の側面があるが, 要支援者にとっては生命を維持する上で発災時・発災後に安定的に給電を行うことは大変重要である.

医療機器メーカーにおいては人工呼吸器等のバッテリー駆動時間を延ばす工夫がなされている. また一部の自治体では自治体が用意するプラグインハイブリッド車から医療機器の外部バッテリーへの充電ができる制度に取り組んでいる³³⁻³⁵.

2) インクルーシブ防災という考え方: 発災時に災害弱者が避難から取り残されるケースを「難病患者・家族のための災害対策: その歴史と経緯」で述べたが, インクルーシブ防災とは災害弱者である高齢者, 障害者, 難病患者を含めて「あらゆる人を

取り残さない防災」という考え方であり, わが国でも浸透しつつある³⁶.

おわりに

この10年で難病患者・家族の災害対策に関する議論は熟してきた. しかし, いくら熟しても実践できない対策に意味はない. 改正された災害対策基本法のもと, いかにして実効性のある備えを発災前に構築できるかが求められる. そしてそれが発災時, 発災後の対応へと繋がっていく. 災害対策をするときに「そうそう来ない大災害に準備をするなんて」という声を聞くことがあるが, 備えをすることは頻度の問題ではない. COVID-19 パンデミック下に起こり得る複合災害や被害想定がなされている南海トラフ地震について最善の準備をしていくことこそ今われわれがすべきことである.

Conflict of Interest: 開示すべき利益相反はなし.

文 献

- 堀川 楊, 中島 孝, 後藤清恵: 難病入門. 難病患者等ホームヘルパー養成研修テキスト. 中島孝総監修. 1996; pp 6-13, 社会保険出版社 東京.
- 難病情報センター: 災害時難病患者支援ホームページリンク集. 東京: 公益財団法人難病医学研究財団 (厚生労働省補助事業). <https://www.nanbyou.or.jp/entry/1602>
- 福和伸夫: 戦争終結を早めたと言われる東南海地震から72年, 「隠された地震」の被害はどうだったのか. 個人: Yahoo!ニュース; 2016年12月7日. <https://news.yahoo.co.jp/byline/fukuwanobuo/20161207-00065196>
- 長野県土木部砂防課: あの災害を忘れないために「地附山地すべり」. 長野県: 長野県土木部砂防課・長野県長野建設事務所; 平成16年5月. <https://www.pref.nagano.lg.jp/sabo/manabu/documents/dosyajirei-p-001000.pdf>
- 消防防災博物館: 「兵庫県神戸市社会福祉法人陽気会陽気寮」. 2017年. <https://www.bousaihaku.com/wp-content/uploads/2017/03/c009.pdf>
- 熊本日日新聞: 高齢者14人が犠牲「老人ホームで何が起こった? 熊本豪雨, 関係者の証言」. 熊本: 熊本日日新聞; 2021年1月11日. <https://kumanichi.com/articles/49689>
- 江原勝幸: 震災避難期の災害弱者支援に関する考察. 静岡県立大学短期大学部 1 研究紀要 19-W 号 (2005年度) -3; 1-19.
- 内閣府: 防災情報のページ. 「平成9年版防災白書について」. 東京: 内閣府政策統括官 (防災担当); 平成9年6月. <http://www.bousai.go.jp/kaigirep/hakusho/h9hakusho.html>
- 内閣府: 防災情報のページ. 「災害時要援護者の避難支援ガイドラインについて」. 東京: 内閣府政策統括官 (防災担当); 平成18年3月28日. <http://www.bousai.go.jp/taisaku/youengo/060328/>

10. 内閣府：防災情報のページ。「避難行動要支援者の避難行動支援に関する取組指針」。東京：内閣府政策統括官（防災担当）；平成25年8月。http://www.bousai.go.jp/taisaku/hisaisayagyousei/youengosya/h25/hinansien.html
11. 厚生労働省難病患者の支援体制に関する研究班。http://plaza.umin.ac.jp/nanbyo-kenkyu/
12. 中根俊成, 溝口功一, 阿部康二ほか：日本神経学会による災害対策：神経難病リエゾンの役割について。臨床神経 2020; 60: 643-652.
13. 天野和彦：東日本大震災におけるビッグパレットふくしま避難所の取り組みから。消防防災博物館；平成25年。https://www.bousaihaku.com/pdf/report-souran/2013/higashinohon25_4-3-3c.pdf
14. NHK：感染症から巨大避難所を守れ—明日をまもるナビ。東京：日本放送協会；2020年9月8日。https://www.nhk.or.jp/ashitanavi/article/1351.html
15. 内閣府：防災情報のページ「新型コロナウイルス感染症を踏まえた災害対応のポイント【第1版】について」。東京：内閣府政策統括官（防災担当）；令和2年6月16日。https://www.bousai.go.jp/pdf/covid19_tsuuchi.pdf
16. 熊本県：避難所における新型コロナウイルス感染症への対応指針を策定しました。熊本：熊本県庁健康福祉政策課；2020年10月1日。https://www.nhk.or.jp/ashitanavi/article/1351.html
17. 内閣府：防災情報のページ「新型コロナウイルス感染症対策に配慮した避難所運営のポイントについて」。東京：内閣府政策統括官（防災担当）；令和3年6月30日。https://www.bousai.go.jp/coronam.html
18. 内閣府：防災情報のページ「避難所における新型コロナウイルス感染症対策等の取組事例集」。東京：内閣府政策統括官（防災担当）；令和3年5月12日。https://www.bousai.go.jp/taisaku/hinanjo/pdf/coronajir ei.pdf
19. 熊本県知事公室危機管理防災課：令和2年7月豪雨における熊本県の対応。東京：一般財団法人日本防火・防災協会；2021年2月14日。https://www.n-bouka.or.jp/local/pdf/2021_02_14.pdf
20. NHK：新型コロナ 災害避難をどうする—NHK クローズアップ現代+。東京：日本放送協会；2020年5月13日。https://www.nhk.or.jp/gendai/articles/4414/index.html
21. NHK：新型コロナと災害 避難はどうする？。東京：日本放送協会；2020年5月20日。https://www3.nhk.or.jp/news/special/coronavirus/disaster/
22. 内閣府：防災情報のページ。防災の動き「「個別避難計画の作成」が努力義務に—「誰一人取り残さない防災」へ大きな一歩」〈別府市防災局防災危機管理課 村野淳子〉。東京：内閣府政策統括官（防災担当）；令和3年度 広報誌「ほうさい」。http://www.bousai.go.jp/kohou/kouhoubousai/r03/101/news_02.html
23. 日本財団ジャーナル：「新型コロナの感染再拡大、複合災害の発生。「医療崩壊」を防ぐために何が必要か？」〈別府市防災局防災危機管理課 村野淳子〉。東京：日本財団；2020年9月2日。https://www.nippon-foundation.or.jp/journal/2020/48551
24. 厚生労働省：難病患者の支援体制に関する研究班。「風水害に備えた人工呼吸器装着患者の避難入院：医療機関への提案」。神奈川：令和2年度厚生労働科学研究費 厚生労働行政推進調査事業費「難病患者の総合的地域支援体制に関する研究」班；令和2年6月。http://plaza.umin.ac.jp/nanbyo-kenkyu/asset/cont/uploads/2020/07/人工呼吸器装着者の災害避難入院.pdf
25. 日本神経学会：「風水害に備えた人工呼吸器装置患者の避難入院—医療機関への提案—」。東京：一般社団法人日本神経学会；2020年7月20日。https://www.neurology-jp.org/news/news_20200720_01.html
26. 諏訪園秀吾, 新里 恵, 佐喜真和弥：予測可能な災害避難としての人工呼吸器使用患者の早期入院。日内会誌 2021; 110: 780-784.
27. 沖縄県：「在宅重症難病患者一時入院事業」。沖縄県：沖縄県庁；2021年6月1日。https://www.pref.okinawa.jp/site/hoken/chiikihoken/shippei/respit.html
28. 毎日新聞：低迷する個別避難計画の策定 「真に支援必要な人」絞り込む自治体も。東京：毎日新聞；2021年12月9日。https://mainichi.jp/articles/20211209/k00/00m/040/224000c
29. 防災ニッポン+：「災害弱者の避難計画！自治体に努力義務でもまだ「1割」を探る」。東京：読売新聞；2021年10月11日。https://www.bosai-nippon.com/biz/article/3957
30. 内閣府：防災情報のページ「災害対策基本法等の一部を改正する法律（令和3年法律第30号）」。東京：内閣府政策統括官（防災担当）；令和3年5月10日。http://www.bousai.go.jp/taisaku/kihonhou/kihonhou_r3_01.html
31. 内閣府：防災情報のページ「福祉避難所の確保・運営ガイドラインの改定（令和3年5月）」。東京：内閣府政策統括官（防災担当）；令和3年5月10日。http://www.bousai.go.jp/taisaku/hinanjo/r3_guideline.html
32. 総務省消防庁：避難行動要支援者名簿の作成等に係る取組状況の調査結果。東京：総務省消防庁（国民保護・防災部防災課）；令和3年3月30日。https://www.soumu.go.jp/main_content/000742527.pdf
33. 川崎市：「在宅人工呼吸器使用者災害時電源給付事業」。川崎市：川崎市健康福祉局障害保健福祉部障害計画課；2021年8月31日。https://www.city.kawasaki.jp/350/page/0000131899.html
34. 川崎市：「医療的ケア児者への発災時の電源確保事業」。川崎市：川崎市健康福祉局総務部 危機管理担当；2021年7月30日。https://www.city.kawasaki.jp/350/page/0000131683.html
35. 岐阜県：「医療的ケア児等災害時電源確保ガイドブック」。岐阜県：岐阜県庁；2021年12月15日。https://www.pref.gifu.lg.jp/page/128726.html
36. 障害保健福祉研究情報システム：「障害者インクルーシブ防災」の実践を目指して。東京：公益財団法人日本障害者リハビリテーション協会情報センター；2016年3月。https://www.dinf.ne.jp/doc/japanese/resource/bf/jdf_201603/2-5.html

(受付：2022年4月27日)

(受理：2022年5月19日)

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

糖尿病患者の非合理的選択と慢性合併症

江本 直也¹ 後藤 励²¹佐倉中央病院糖尿病・内分泌内科²慶應義塾大学大学院経営管理研究科

Irrational Choices by Patients with Diabetic Complications

Naoya Emoto¹ and Rei Goto²¹Diabetes & Endocrine Clinic, Sakura Chuo Hospital²Graduate School of Business Administration, Keio University

Abstract

Diabetes mellitus is a chronic disease in which high blood glucose over long periods leads to diabetic complications including retinopathy, neuropathy, chronic kidney disease, and increased risk for cardiovascular events. Despite the availability of scientifically proven medical treatments, a significant number of patients with diabetes do not attain optimal glycemic control due to failure in self-management and nonadherence to medication. These behaviors appear irrational in terms of conventional economic theory. We applied the theory of behavioral economics, a new concept for clarifying irrational human behaviors, to investigating risk preferences in patients with diabetes. We found specific features in the responses of patients with diabetic complications. Many of these patients had low socioeconomic status, were reluctant to participate in the survey, and had difficulty in making decisions explicitly. Their choices under uncertainty often violated two axioms of the Expected Utility Theory (completeness and transitivity) and were therefore considered irrational, meaning that their choices were difficult to understand and differed from those that would be chosen by the majority of people. Health professionals should be aware of the propensity of such patients to make irrational decisions, which might be an important risk factor for the progression of diabetic complications.

(日本医科大学医学会雑誌 2022; 18: 379-388)

Key words: behavioral economics, expected utility theory, socioeconomic status, diabetes

はじめに—なぜコントロールできないのか—

糖尿病の治療目標は、糖尿病に特徴的な合併症の発症を防ぎ、健康人と変わらない生活の質と寿命を確保

することである。治療法については生活習慣の改善に薬物治療を加えることにより血糖を正常範囲に保てば、合併症の進展を抑止できることが科学的根拠を持って確立している¹。20年ほど前までは専門医不足による治療供給システムの問題でコントロール不良の

Correspondence to Naoya Emoto, Diabetes & Endocrine Clinic, Sakura Chuo Hospital, 20-4 Sakae Cho, Sakura-City, Chiba 285-0014, Japan

E-mail: emotonaoya1954@gmail.com

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

患者が多数存在していた²³。その後、専門医の増加と地域医療連携体制の普及により、専門医と非専門医の役割分担が明確にされ、治療供給体制は整えられつつある⁴。さらに新しい治療薬も次々と開発され、1型糖尿病にはまだいくつかの困難が残っているとしても⁵、2型糖尿病に関しては完全に治療体制は整えられたはずである。それでも依然として血糖コントロール不良の患者が少なからず存在している⁶。新薬の開発と科学的根拠に基づく治療法の確立、さらに治療供給体制の整備にもかかわらず、なぜコントロールできていない患者が存在しているのであろうか。その原因は十分に解明されていないが、専門医の多くは患者側の要因と考えている⁶。一方、Bakerは患者教育が行動変容を起こすという「仮説」は患者の内面で因果関係に基づく経済学的合理性が機能している場合に限り、知識だけでは行動変容は起こらないとしている⁷。著者らは、この問題に行動経済学的手法を用いて様々な解析を行ってきた。これまでの成果から今後の治療のあり方について考察する。

1. 行動経済学とは何か

行動経済学とは人間の非合理的選択に着目した経済学の研究領域の一つである。従来の経済学の大前提は「人間は、与えられた情報を正しく理解し、自己の満足度（効用）を最大化するように選択し、損になるようなことは一切しない」というものであった。しかし人間は常に経済合理的に行動するとは限らないことはアノマリーとして知られていた⁸。当初は単なる例外的現象として扱われていたが、次々と証明される科学的事実によって人間の持つ普遍的な性質として認められるようになり、2002年にDaniel Kahneman、2017年にはRichard Thalerがこれらの研究によってノーベル経済学賞を受賞するに至った。これを契機に経済学以外の領域でも大きな注目を集めることとなり、多くの一般向けの解説書も出版されている⁹⁻¹¹。数々の実証研究で明らかになってきたことは、非合理的選択にはヒューリスティクス（heuristics）とバイアス（biases）と呼ばれる脳の特性と関連する要素が重要な要因になっているということである¹²。ヒューリスティクスとはKahnemanが「怠惰な脳」と呼んだ物事を深く考えずに瞬時に決断するために脳が持つアルゴリズムである。瞬間的直感的判断は日々の生活を送る上で必要不可欠なことではあるが、常に正しい判断をするとは限らない。バイアスは一般に理解されているように偏ったり歪んだりした情報であり、脳の情報

収集とその処理にはなんらかのバイアスがかかっているというものである。この2つの要因によって人間はしばしば非合理的な意思決定をするが、それは再現可能な脳の普遍的特徴である。また同時にそれはある程度予測可能でもあるため、人々の生活向上にうまく役立てようという提案もされている¹³。

医療の領域においても、患者の立場、医療者の立場、また健康政策立案の立場から、その意思決定について行動経済学に基づいた研究が多数報告されている¹⁴。日本においても、大竹・平井らが現代の患者中心医療に最も重要なインフォームドコンセントについて、行動経済学の知見をもとに、「医療者が十分な情報さえ与えれば患者が最適な意思決定をする」という前提そのものの危うさを警告している¹⁵。

2. 行動経済学の糖尿病患者への応用

医療機関で治療中のすべての糖尿病患者は医療者から血糖コントロールの必要性について説明されているはずである。適切な食事と運動、そして服薬の遵守が治療である。糖尿病患者にとって、合併症の発症を防ぎ、健康人と変わらない生活の質と寿命を確保できることは明らかに自己の利益のはずである。一方、治療には医療機関を定期的に受診することによる時間費用、さらに検査や投薬による金銭的費用などが利益を減ずる要因になる可能性はあるが、日本の場合科学的根拠のある治療は健康保険が利用でき、医療機関も自由に選択でき近年ではオンライン診療の選択も可能である。したがって、治療を遵守しないことは少なくとも治療の利益について理解している医療者にとっては非合理的な選択となる。著者らはこの心理メカニズムを解明するために行動経済学の理論を糖尿病患者に応用する研究を行ってきた。

行動経済学の最も単純な研究方法は質問票による調査である。質問項目は危険回避度、時間選好率の他、学歴などの社会経済状況を含むもので、最初は池田・筒井の質問票¹⁶をそのまま用いたが、後に大阪大学社会経済研究所の「くらしの好みと満足度についてのアンケート」(https://www.iser.osaka-u.ac.jp/survey_data/panelsummary.html)^{17,18}を参考に独自に改変した。直近の2017年から2020年にかけて使われた質問票を図1に示す。Basedow病患者に対し、同じ質問票で間隔を開けて2度調査しているが、再現性の高いものであった¹⁹。

3. 血糖コントロールの悪い患者は調査参加に消極的である

最初期の2011年に行なった調査において外来診療時に説明書、質問票、同意書および返信用封筒を手渡し、患者が記入して郵送で送り返してもらい、送り返してくれた場合に500円の図書カードを郵送することとしていた。この時の調査では非糖尿病患者の返送率が69.4%に対し、糖尿病患者全体では49.0%と低いものであった。中でもHbA1c 7.4%未満では58.5%であったが、HbA1c 7.4%以上では41.4%と特に低いものであった²⁰。2012年以降の調査では、返送は義務ではないとした上で患者すべてに図書カードを前渡しすることとした。一般に謝礼は後渡しよりも前渡しのほうが回答率をあげるとされている²¹。その結果糖尿病患者の返送率は76.7%と著明に上昇し²²、以後は返送者と未返送者のHbA1cの差がなくなった。

どのような調査研究においても、協力しない未返送者の特徴は当然のことながら知ることは不可能である。土屋は事後調査を分析することによって未返送者の特徴を、若年で低学歴、質問に対して「わからない」との回答が多い傾向にあり、どのような事柄に関しても意見を持ち合わせておらず、自分の本音をじっくり見極めようとしないう態度と推定している²³。このような特徴は後に述べる合併症を持つ糖尿病患者の特徴にも共通するものであり、2型糖尿病患者の当初の返送率の低さは病態と関係している現象と推察される。一方、吉野は、あまり積極的に回答に協力しようとしないう人に無理に回答を求めても「わからない」という回答が増えるだけであり、データの質を上げるわけではないことを示唆している²⁴。しかしながら、血糖コントロール不良の糖尿病患者は「あまり積極的に回答に協力しようとしないう人」である可能性が高く、そのような患者のデータこそ重要である。図書カードの前渡しによって回答率が上がり、HbA1cの差が認められなくなったことは、後述では「あまり積極的に回答しようとしなかった人」の回答が増えたと考えられる。コントロール不良の糖尿病患者のデータが得られた結果、後述するような不可解な回答が目立つようになったことは、吉野が示唆したとおりであるが、また重要な発見の手がかりでもあった。

性別 男 女 (どちらかを○)

学年 _____ 年 _____ 月 _____ 日

年齢 _____ 歳 _____ 月 _____ 日

図1 今までの病歴についてお聞きします。あなたが出かけになる時に、車を待つなどの時間をすることは大変な割合で何分は以上の時ですか。最も近いものを1つ選んで○をつけて下さい。

・0分・10分・20分・30分・40分・50分・60分・70分・80分・90分・100分

図2 旅行のために乗る電車の乗降予定を予約しているとき、あなたは、電車の乗降時間の最長でも何分前までに着くようにしていますか。最も近いものを1つ選んで○をつけて下さい。

・3分前・5分前・7分前・10分前・15分前・20分前・25分前・30分前
・35分前・40分前・45分前・50分前・60分以上前

図3 あなたは決して、時間に追われていますか。最も近いものを1つ選んで○をつけて下さい。

1. とても追われている 2. やや時間に追われている 3. どちらとも言いえない
4. やや時間に余裕がある 5. とても時間に余裕がある

図4 あなたの1日平均の睡眠時間は何時間ですか。 _____ 時間 _____ 分

図5 睡眠時間は足りていますか。最も近いものを1つ選んで○をつけて下さい。

1. とても足りない 2. どちらかといえば足りない 3. どちらとも言いえない
4. どちらかといえば足りている 5. 十分足りている

図6 あなたは子供のころ、体に測定された糖質値が1つ増えることが多かったですか。最も近いものを1つ選んで○をつけて下さい。

1. 体中の糖質の値が多い 2. 体中の糖質の値がほぼ同じ 3. 体中の糖質の値が少ない

図7 現在のあなたなら、体に測定された糖質値が1つ増えることが多かったですか。最も近いものを1つ選んで○をつけて下さい。

1. 体中の糖質の値 2. 体中の糖質の値がほぼ同じ 3. 体中の糖質の値が少ない

図8 医師から、「数を数えて早く歩くほうが健康に良いですよ」と言われたことがありますか。最も近いものを1つ選んで○をつけて下さい。

「はい」という回答を受けたこと。この説明に納得して早く歩くか最も近いものを1つ選んで○をつけて下さい。

1. すぐ納得する 2. どちらかというすぐ納得する 3. どちらかというすぐ納得しない
4. どちらかというすぐ納得できない 5. すぐ納得できない

図9 現在あなたが病気の治療に毎月平均いくら払っているかお知らせください。

治療費 _____ 円

図10 100人のうち、10年以内に心臓病や脳卒中になる人の割合はどのくらいかお知らせください。

100人のうち _____ 人

図11 あなたを含む100人のうち、10年以内に心臓病や脳卒中になる人が何人かお知らせください。最も近いものを1つ選んで○をつけて下さい。

あなたが100人中何人かお知らせください。 _____ 人

図12 図24 参照

図13 図25 参照

図14 あなたの最終学歴を次の年から1つ選んで○をつけてください。

1. 中学 2. 高校 3. 専門学校 4. 短大・高等 5. 大学 6. 大学院

図15 あなたの仕事についてお聞きください。

このページに記入する仕事は少なくとも1つは「(A)仕事あり」、全く仕事をしない場合は「(B)仕事なし」として、最も近いものを1つ選んで○をつけてください。

A. 仕事あり
1. 主に仕事をしている 2. 主に家事で仕事あり 3. 主に遊んで仕事あり
4. その他()

B. 仕事なし 1. 遊んで 2. 家事 3. その他()

図16 上記で「(A)仕事あり」を選択された方は職業の先頭2文字をお知らせください。

1. 正職の職員・役員員 (正社員)
2. パート
3. アルバイト
4. 労働者派遣事業所の派遣社員
5. 専業主婦
6. 無職
7. その他()

図17 配偶者がいますか? 1. はい 2. いいえ

図18 あなたの家族の人数をお知らせください。

あなたが1名
あなた以外に仕事のある方()名
あなた以外に仕事のない方(子どもや老人を含む)()名

図19 現在、あなたは貯金をお持ちですか? お持ちの方は、過去1年間で貯蓄金額は増えましたか、減りましたか? 最も近いものを1つ選んで○をつけて下さい。

1. 貯蓄はない 2. 貯蓄が増えた 3. 貯蓄は変わらない 4. 貯蓄が減った

図20 現在の暮らしの経済状況を総合的にみて、どう感じていますか。最も近いものを1つ選んで○をつけて下さい。

1. 大変苦しい 2. やや苦しい 3. 普通 4. ややゆとりがある 5. 大変ゆとりがある

図21 あなたは糖尿病の患者さんですか? 1つ選んで○をつけて下さい。

1. はい 2. いいえ 3. わからない

図22 糖尿病になることや、糖尿病が悪化する期間として、次うちあなたに最も近いものはどれですか? 1つ選んで○をつけて下さい。

1. 本人の生活習慣の方が遺伝的な要素より重要だと思う
2. 本人の生活習慣と遺伝的な要素はどちらも重要だと思う
3. 遺伝的な要素の方が本人の生活習慣より重要だと思う

図23 あなたは病院で処方された薬を飲み忘れることがありますか?

1. 全くない 2. まれにある 3. ときどきある 4. しばしばある 5. いつもある

次の3つ質問は糖尿病患者さんだけに質問です。

図24 あなたが初めて血糖が高いという診断を受けたのは何歳の時ですか。()歳

図25 糖尿病の治療を受け始めたのは何歳の時ですか。()歳

図26 ご家族の方から、「糖尿病になることや、糖尿病が悪化したのはあなたの生活習慣が原因」とおっしゃる方がいますか? 最も近いものを1つ選んで○をつけて下さい。

1. 言われている 2. どちらとも言いえない 3. 言われていない
4. 回答する気配がない

ご協力ありがとうございます。

図1 質問票

4. 65歳未満で合併症が進行している患者は学歴が低い

初期の調査では網膜症あるいは腎症のある患者に特異的にみられた回答は仮想的ギャンブル(詳細は後述)に高い金額を支払うというものであった²⁵. これは危険回避度(risk aversion: 用心深さの程度)が低いことを示していると考えられる. しかし, 危険回避度は年齢, 性, 収入, 教育レベルの影響を受けることも知られている²⁶. 2015年には2型糖尿病でコントロール困難として一般医から基幹病院へ紹介されて受診した238名について, 質問項目をさらに社会経済状況(socioeconomic status)も含めて調査を行なった. 全年齢層で網膜症と関連した項目は男性, 罹病期間が長いこと, 課題の先送り傾向, 収入のある仕事を持たないこと, 貯蓄が増えていないことであった²⁷. 仮想的ギャンブルに対する危険回避度と合併症の関連は65歳未満でのみ有意であったが, この年齢層で網膜症とも腎症とも最も強く関連するのは学歴であった. すなわち65歳未満の患者では高卒以下の学歴の場合, 基幹病院に紹介された時点ですでに合併症が進展している確率が有意に高いのである. 高卒より上では専門学校から大学院まで有意の差はなく, 65歳以上では学歴の差は認めなかった.

教育レベルと健康の問題は広く知られている問題ではあるが, そのメカニズムについては不明な点が多い. 一般的には, 高学歴であることは認知能力が高く, 高収入で健康情報にもアクセスしやすい生活環境で, 健康福祉に恵まれた職場環境で働くことができるとされている²⁸. 一方, 若年時の認知能力の低さは2型糖尿病発症のリスクであり²⁹. 高齢になってからの認知能力と血糖コントロールの悪さと関連するとの報告がある³⁰. 学歴は若年時の認知機能の指標と考えられるが, 健康への影響についてはもともとの認知機能の結果なのか, 学歴がもたらす社会経済状況の結果なのか, 切り離すことは困難である. 認知機能は生涯一定のものではなく家計の経済状況に依存して変化するので, 経済的に困窮すれば認知機能は下がり, 経済的に安定すると認知機能は上昇することが証明されている³¹. このメカニズムは経済的に困窮すると対処すべき問題が増えて脳に大きな負荷がかかるためとされている³².

5. 質問票調査が示す合併症を持つ糖尿病患者の特徴

2017年から2020年にかけて東京と千葉の3つの医療機関による多施設研究へと広げ, 糖尿病患者394名, 非糖尿病患者198名に同様の質問票調査を行った. 糖尿病患者が網膜症を有することと関連する因子についてロジスティック回帰モデルを用いて解析した. 項目間の相関が強いものを確認して一方を除外し, 変数減増法で選択をすすめると最終的に次の項目が網膜症との相関が有意であることが判明した³³.

(1) 罹病期間が長いこと(年齢と相関あり)

(2) 時間に余裕がないこと

(3) 子供のころに宿題を早めにやっていたこと

(4) 高い保険料を払うこと(「くじ」に高い料金を払うことと相関)

(5) 貯金がないか, 減っていること(学歴と相関)

(1) 罹病期間が長いほど合併症の確率が増えるのは病態としては当然である.

(2) 「とても時間に余裕がある」と答えた患者は網膜症がやや少なかった. 時間に余裕がないことは脳の処理能力を低下させ, 怠業につながる可能性が示されている³².

(3) 子供のころの休みの宿題をいつごろやったかは, 池田・大竹らが提唱した日本独特のものであり, 先延ばし(procrastination)の指標として高いBMIや借金と関連することを報告している¹⁷. 子供のころに休みの宿題を早めにやるのが糖尿病患者の網膜症の要因になっているように見えることとは, 池田・大竹らの報告と矛盾するように見える. この結果のメカニズムは不明であるが, 特に高齢の女性には休みの宿題を早めにやっていたと答える人が多く, この層に網膜症がやや多かったことが要因となっている.

(4) の高い保険料を払うことは, 「くじ」に高い料金を払うこととも相関しており, 何にでも高い金額を払う傾向があると網膜症と関連するという結果になった. これまでの解釈であれば太っ腹で危険回避度が低いと網膜症になりやすいということを再確認した形にはなるが, 後述するように回答内容が非合理的であることが問題であった.

(5) 貯蓄状況は, 学歴と強く相関しており, 過去の著者らの報告の学歴の影響が再確認されている²⁷.

6. 仮想的ギャンブルによる危険回避度の評価

仮想的ギャンブルとは, たとえば50%の確率で

表

問 半々 (50%) の確率で 2,000 円あたる宝くじがあります。あなたはこのくじを、いくらまでなら買いますか? 高くても () 円までなら買う
以下に回答の分布 (分位点) を示す。

	最小値	10% 位	25% 位	中央値	75% 位	90% 位	最大値
2 型 DM 99 名	0	100	500	1,000	10,000	10,000	50,000
理学部学生 23 名	20	100	200	900	1,000	1,600	10,000

2,000 円当たる「宝くじ」にいくら払うかという質問で、行動経済学の実験において危険回避度を評価するためによく使われる方法である²⁶。危険回避度とは用心深さの指標であり、高い金額を答えるほど危険回避度が低くなる。上の例では宝くじの賞金の期待値は 1,000 円であるため、1,000 円出すと答えた人は、ギャンブルと確実にもらえることが一緒の価値を持つこととなり危険中立的とされる。1,000 円以上払うという人は、確実に 1,000 円もらえるよりギャンブルすること自体がうれしいと言うことになり危険愛好的とされる。危険愛好的であるとは大胆で太っ腹とも言えるが、用心深さに欠けているとも言える。

糖尿病患者に対して行なった研究では、「くじ」の質問における危険愛好的な態度は自己管理の失敗や服薬アドヒアランスの失敗と有意に相関するとの報告がある^{34,35}。さらに単なる「くじ」の値付けではなく、様々な確率と賞金の「くじ」の組み合わせから選ぶ方式 (lottery choice experiment) で、しかも実際に賞金が貰えるというリアルな実験では、危険愛好的であるほど喫煙、飲酒、肥満、シートベルトを着用しないことが多いことが示されている³⁶。Lottery choice experiment は、かなり正確に危険回避度を測定できるものではあるが、貨幣価値と確率というものに対してははっきりした考えを求められる。かなりの知的労力を必要とする作業であり、リアルに賞金がもらえるような実験でなければ真剣に取り組んでもらうことは困難と考えられる。著者らの調査では、できるだけ簡単に答えてもらえるような単純な形式にしたが、それでも困難な問題があった。

7. 想定と異なる回答をする患者たち

「くじ」による危険回避度の調査には当初から想定と異なる回答が見受けられていた。たとえば「百分の一の確率で 10 万円当たる「宝くじ」をもらった (拾った) とします。いくらなら人に売りますか?」という質問に対し、「いない」「あげる」「届ける」「わからない」などといった回答である。たしかに、他人に売

るとしても買う人を見つけるための費用 (めんどくささ) が非常に大きい場合、「いない」という回答をする可能性はある。しかし、賞金の期待値が 1,000 円であるくじの主観的な価値を考えて貰う質問に対して、「あげる」や「届ける」といった質問の意図と全く異なる回答をすることは不適切と言わざるを得ない。このように数字を求めている回答に言葉で回答するもの、さらにゼロという回答を合わせると血糖コントロール不良群に多く認められた³⁷。ゼロを含めたのは、ゼロ回答は本当に熟考したものか疑わしいものがあるからである。

さらに問題なのは、当たった場合に得られる賞金額よりも大きい金額の回答が見られることであった。初期の調査では表のように自由記入方式であった。

この質問における「くじ」の数学的期待値は 1,000 円である。一般的には数学的期待値よりも少ない金額は払ってもよいと考える人 (つまりリスク回避的な人) が半数はいるが、多少は多めに払っても賞金が当たって利益ができればよいと考える人もいるのであろう。問題は「くじ」が当たった場合よりも高い金額を答える患者が少なからず存在していたことである (理学部の学生でも 1 名)。「くじ」はたくさん買えば当たるという発想だったのかもしれないが、結果として高額を答えるほど糖尿病患者では合併症を持つ確率が高くなっていった²⁵。賞金よりも高い金額を答えている場合は、文章を読んで質問が想定している設定とは異なる理解をしたのだとすると、それは危険回避度を正確に示しているとは言えない。

大阪大学社会経済研究所の「くらしの好みと満足度についてのアンケート」に使われた形式は、**図 2a** に示すように金額の自由記入ではなく、提示されたもののどちらかに○をつけて選ぶという方法である。2017 年から 2020 年の調査で用いたこの方法では、安い金額から段階的に「買う」「買わない」を選んでいき、最高額が示されているので、「くじ」を何枚も買うという発想にはならない設定となっている。さらに「くじ」とは逆の意味 (損失回避) のギャンブル的な要素のある保険への支払い性向についても調べた (**図 2**

(問) 百分の一(1%)の確率で10万円当たる「スピードくじ」があります。当たれば、賞金は今日すぐに支払われます。外れた場合、賞金はゼロです。あなたは「スピードくじ」をいくらなら買いますか? 「スピードくじ」の値段が違うそれぞれの場合について○をつけてください。

想定された回答例 = 合理的

「スピードくじ」が 10円なら	<input checked="" type="radio"/> 1 買う	<input type="radio"/> 2 買わない
100円なら	<input checked="" type="radio"/> 1 買う	<input type="radio"/> 2 買わない
300円なら	<input type="radio"/> 1 買う	<input checked="" type="radio"/> 2 買わない
500円なら	<input type="radio"/> 1 買う	<input checked="" type="radio"/> 2 買わない
1,000円なら	<input type="radio"/> 1 買う	<input checked="" type="radio"/> 2 買わない
2,000円なら	<input type="radio"/> 1 買う	<input checked="" type="radio"/> 2 買わない
3,000円なら	<input type="radio"/> 1 買う	<input checked="" type="radio"/> 2 買わない
5,000円なら	<input type="radio"/> 1 買う	<input checked="" type="radio"/> 2 買わない
10,000円なら	<input type="radio"/> 1 買う	<input checked="" type="radio"/> 2 買わない
50,000円なら	<input type="radio"/> 1 買う	<input checked="" type="radio"/> 2 買わない

想定外の回答例 = 非合理的

「スピードくじ」が 10円なら	<input type="radio"/> 1 買う	<input checked="" type="radio"/> 2 買わない
100円なら	<input type="radio"/> 1 買う	<input checked="" type="radio"/> 2 買わない
300円なら	<input type="radio"/> 1 買う	<input checked="" type="radio"/> 2 買わない
500円なら	<input type="radio"/> 1 買う	<input checked="" type="radio"/> 2 買わない
1,000円なら	<input type="radio"/> 1 買う	<input checked="" type="radio"/> 2 買わない
2,000円なら	<input checked="" type="radio"/> 1 買う	<input type="radio"/> 2 買わない
3,000円なら	<input checked="" type="radio"/> 1 買う	<input type="radio"/> 2 買わない
5,000円なら	<input checked="" type="radio"/> 1 買う	<input type="radio"/> 2 買わない
10,000円なら	<input checked="" type="radio"/> 1 買う	<input type="radio"/> 2 買わない
50,000円なら	<input type="radio"/> 1 買う	<input checked="" type="radio"/> 2 買わない

図 2a 仮想的ギャンブルに関する質問およびその回答例

b). しかし、この方法を使っても、あらたな問題が生じた。今回もやはり想定された回答とは異なる回答が多くみられたのである。図 2a および図 2b に想定された回答と想定外の回答を示す。

想定された回答では、すべての選択肢でどちらかを選んでいて、そして買ってよいかと決めた金額より安い場合はすべて買うという一貫した金銭感覚が大前提である。その上で、最大いくらまで払うかを評価しているのであるが、例に示した想定外の回答ではその評価が困難である。全体では「くじ」で 80%、保険で 77% が、この質問に対して想定された通りの回

答をしているのに対し、網膜症を持つ患者で想定どおりの回答をしたのは「くじ」で 68%、保険で 62% と有意に低い比率であった。

8. 期待効用理論の公理

想定外の回答のどこが問題かというところ、これは経済学でいうところの「期待効用理論の公理に反する」ものなのである。期待効用理論とは von Neuman & Morgenstern³⁸によって数学的に理論化されたりスク下の意思決定理論である。ある確率で利益または損失

(問) 1日以内に、百分の一(1%)の確率で10万円の損害が起こるとします。ただし、保険料を払っておけば、その損害額を保険会社が払ってくれます。仮に下表の各保険料でその保険をかけることができるとすれば、あなたは保険をかけますか。保険料の違うそれぞれの場合について、○をつけてください。

想定された回答例 = 合理的

保険料が、10円なら	<input checked="" type="radio"/> 1 保険料を払って保険をかける	<input type="radio"/> 2 保険をかけない
100円なら	<input checked="" type="radio"/> 1 保険料を払って保険をかける	<input type="radio"/> 2 保険をかけない
300円なら	<input checked="" type="radio"/> 1 保険料を払って保険をかける	<input type="radio"/> 2 保険をかけない
500円なら	<input checked="" type="radio"/> 1 保険料を払って保険をかける	<input type="radio"/> 2 保険をかけない
1,000円なら	<input checked="" type="radio"/> 1 保険料を払って保険をかける	<input type="radio"/> 2 保険をかけない
2,000円なら	<input type="radio"/> 1 保険料を払って保険をかける	<input checked="" type="radio"/> 2 保険をかけない
3,000円なら	<input type="radio"/> 1 保険料を払って保険をかける	<input checked="" type="radio"/> 2 保険をかけない
5,000円なら	<input type="radio"/> 1 保険料を払って保険をかける	<input checked="" type="radio"/> 2 保険をかけない
10,000円なら	<input type="radio"/> 1 保険料を払って保険をかける	<input checked="" type="radio"/> 2 保険をかけない
50,000円なら	<input type="radio"/> 1 保険料を払って保険をかける	<input checked="" type="radio"/> 2 保険をかけない

想定外の回答例 = 非合理的

保険料が、10円なら	<input type="radio"/> 1 保険料を払って保険をかける	<input checked="" type="radio"/> 2 保険をかけない
100円なら	<input type="radio"/> 1 保険料を払って保険をかける	<input checked="" type="radio"/> 2 保険をかけない
300円なら	<input type="radio"/> 1 保険料を払って保険をかける	<input checked="" type="radio"/> 2 保険をかけない
500円なら	<input type="radio"/> 1 保険料を払って保険をかける	<input checked="" type="radio"/> 2 保険をかけない
1,000円なら	<input checked="" type="radio"/> 1 保険料を払って保険をかける	<input type="radio"/> 2 保険をかけない
2,000円なら	<input checked="" type="radio"/> 1 保険料を払って保険をかける	<input type="radio"/> 2 保険をかけない
3,000円なら	<input checked="" type="radio"/> 1 保険料を払って保険をかける	<input type="radio"/> 2 保険をかけない
5,000円なら	<input type="radio"/> 1 保険料を払って保険をかける	<input type="radio"/> 2 保険をかけない
10,000円なら	<input type="radio"/> 1 保険料を払って保険をかける	<input type="radio"/> 2 保険をかけない
50,000円なら	<input type="radio"/> 1 保険料を払って保険をかける	<input type="radio"/> 2 保険をかけない

図 2b 保険に関する質問およびその回答例

が生じる状況にどのように対応すると利益(効用)を最大化できるかを定式化したものである。ゲーム理論をはじめ不確実な状況での意思決定を分析するための基礎であり、経済学のみならず社会学、政治学、生物学など様々な分野の意思決定の方法論として応用されている。期待効用理論では数学的方法を適用するにあたり、いくつかの仮定を公理化している。その内、最も基本的な必要条件として次の2つの公理が挙げられる。

公理① 完備性 completeness: すべての選択肢で必ずどちらが好ましいか決定できる。

(すべての選択肢でどちらかに○をつける)

公理② 推移性 transitivity: AよりBを好み、BよりCを好むならば、AよりCを好む。

(支払い意思額の最大値よりも安いものは常に購入する)

この公理①②のどちらかに反しているものは経済学的には非合理的選択とされる。想定外の回答として示した例は公理①②の一方または両方に反しており非合理的選択となる。ちなみに、すべての選択肢で「買わない」あるいは「保険をかけない」を選択した場合は、支払い意思額が十分に低いと考えられるため、公理①

②に矛盾せず合理的である。

この公理①または②,あるいはその両方に反する非合理的回答は高齢者と低学歴者に多い。さらに年齢,学歴で補正しても網膜症を持つ糖尿病患者に多い³³。非合理的回答は,もちろん年齢,学歴を問わず必ずある比率で存在するが,その頻度は網膜症のない糖尿病患者と非糖尿病患者との間に差はない。網膜症を持つ糖尿病患者で特異的に多いのである。

9. 期待効用理論の公理は何を意味しているのか

この公理①および公理②は,現実的には何を意味しているのだろうか。Gilboa³⁹はこのような公理は規範的理論(後述)であるとした上で,公理①完備性は「ランダムな選択を排除し,「何らかの選択が明確になされることを求め」,「現実に向き合い(選択肢を見ないなどということせず),明確に選択をモデル化することを求めている」と述べている。規範的理論とは,大多数の人々が賛同するような直感的妥当性を持つ道理を意味しており,観察された現実に基づく真理(記述的理論)ではない。公理②推移性が求める単調増加性は,まさにこの規範的な経済行動で,一般にそうするのが当然だと考えられているような経済行動である。これが成り立たなければ,「質が同じであれば価格の高いものを求める人は少ない」といった当然の事象を説明する消費者理論そのものが成立しない。

要するに公理①は,しっかりとすべての選択肢を吟味し,明確に意思を示すことができる人間を,公理②では,多くの人が「そうすべき」と考える選択を理解した上で,自分も同じ選択をする人間を想定している。このような公理①②に反する人々は,経済学が想定する合理的行動をとらないことになり,一般的な常識では理解困難な選択をする。

従来の経済学にしても行動経済学にしても,選好については上記の公理を満たすことが前提となる。行動経済学では,リスク認知に対するバイアスなどにより,結果的にリスクを好む選択をしてしまうことに注目する。しかし上記の公理を前提にすることには変わりはない。こうした前提にも反しているということは,そもそも経済学の分析の範疇を超えているということの意味しているのかもしれない。もちろんそれが「誤り」だというわけではない。ただ大多数の常識と異なっているだけである。Ryanらは,質問票への回答で単に公理に反するというだけで非合理的と判定された人々でも,詳細に話を聞くと,経済学が想定するもの以外の本人独自の解釈による合理性を持っている

ことを報告している⁴⁰。非合理的回答にはそれなりの理屈があるとしても,社会の大多数の人々が持つ理屈とは異なっている。その性向は糖尿病になった場合に合併症が進行するリスクとなる可能性がある。

10. 認知能力の問題

不確実性下の意思決定に関する質問の場合,公理①公理②に合致した合理的選択には文章を読んでその設定状況を読み取る能力,確率という抽象的概念を実感できる能力と計算能力が必要である。「真面目に取り組まない」とか「不注意である」といったことも設定状況を読み取る能力に含まれる。これらはちょうど学力テストと同じであり,若年時の認知機能の指標と言える学歴との相関は当然のことと考えられる。一方,Saitoらは外来通院中の75歳以上の高齢者に精密な認知能力テストであるMontreal Cognitive Assessment Japanese version (MoCA-J)を施行し,一見認知機能は正常とみなされる糖尿病患者33名のうち30名(91%)にmild cognitive impairment (MCI)を認めたと報告している⁴¹。また腎疾患,心疾患等で通院中の75歳以上の非糖尿病患者においても23名中15名(61%)にMCIを認めている。非合理的回答が年齢とともに増えていくことは,老化による認知能力の低下によるものと考えられる。しかし,非合理的回答が若年高学歴者でも見られることから,認知能力だけでは説明できない現象である。評価方法は全く異なるが経済学において非合理的選択とされる現象は動物実験でも作り出すことができ⁴²,認知能力とは異なるなんらかの脳の特徴を示している可能性がある。脳のインスリン抵抗性が関与する可能性もあり⁴³,今後の脳科学研究の展開が期待される。

11. 臨床現場への教訓

著者らは,10年にわたって血糖コントロールの悪い糖尿病患者は,意思決定のバイアスにとらわれる結果,過度に危険愛好的な選択をする(用心深さに欠けている)のではないかと考えて研究を行ってきた。しかし,著者らが示した「期待効用理論の公理に反する選択」は単に選択肢の選び方が,たまたま変だったというだけのことではない。合併症を有する糖尿病患者は質問に「変な答え方」をする。「変な答え方」というだけでは主観的な印象に過ぎず,科学的ではない。質問の形式を変えても繰り返し得られる「変な答え方」を客観的に評価できる基準が公理①②であり,

患者にみられる独特の性質を象徴的に表したものである。合併症が進行している患者は調査に参加したがないし、学歴が低く、貯蓄が少なく、時間に余裕がなく、提示された選択肢を十分に吟味して明確な選択をすることを苦手としている。さらに最も重要なことは、患者が一般的に多くの人々が持つ常識的判断とは全く異なる非合理的判断をすることである。それは行動経済学が想定するようなバイアスによって歪められた判断の結果としての危険愛好性とも異なっている。

合理的とは経済学上の概念である。自己の満足度(効用)を最大化するような選択を合理的という。しかし、いろいろな要因によって、人間は必ずしも合理的な選択をするとは限らないことは行動経済学が示したところである。患者教育を行う医療者は患者が自分たちと同じ経済合理性で損得の判断をすることを当然と考えているが、必ずしもそうではない。糖尿病治療の目標は、高血糖に起因する代謝異常を改善することに加え、糖尿病に特徴的な合併症、および糖尿病に起こりやすい合併症の発症、増悪を防ぎ、健康人と変わらない生活の質 (quality of life) を保ち、健康人と変わらない寿命を全うすることにある¹⁾。すべての医療者はこの目標を当然素晴らしいことだと考えているが、すべての患者が、どのようなコストを払ってでも達成すべき素晴らしいことだと思うかどうかは疑わしい。よしんば治療目標そのものに異論がない場合でも、それを達成する手段についての医療者からの情報や提案が、その意図どおりに理解され受け入れられているかはわからない。医療者の常識からは予測不能・理解不能の行動をとる可能性がある。そこには認知能力が重要な要因となることは間違いないが、単純に認知能力だけの問題ではない。その思考のメカニズムは現時点で不明であるが、置かれた状況に対する患者なりの独自の解釈による理屈があることは考えられる。意思表示が苦手な患者から、それがどんなものであるかを説明するのは極めて困難であるように思われるが、その努力無しには解決策は見出せないであろう。

おわりに

世の中には一般常識とは異なる非合理的な選択をする人々がいて、そういう人々が糖尿病になると合併症が進行しやすい可能性がある。単に無知だからでもなければ、確信犯的に危険愛好的な選択をしているのではない。「医療者が十分な情報さえ与えれば、患者が(医療者から見て)最適な意思決定をする」とは限らない。医療者の常識的ロジックとは異なっているの

ある。しかも明確に自分の意思を示すことをしない人々である。そのような患者たちに医療者のロジックで叱咤激励しても、十分な効果は期待できない。合併症進行を防止するための第一歩は、まずそういう患者が存在するという事実を認めることである。そこから解決策を模索することになる。

謝辞：この研究は2011年から2019年度までの日本学術振興会科学研究費助成事業(科研費 23653070, 26670256, 17K08936)によって施行された。共同研究者の日本医科大学 杉原仁先生、福田いづみ先生、岡島史宜先生、曾我彬美先生、稲垣恭子先生、原田太郎先生、羽田幹子先生、山口祐司先生、長峯朋子先生、順天堂大学 小谷野肇先生に深謝いたします。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反なし。

文 献

1. 日本糖尿病学会：糖尿病診療ガイドライン 2019. 2019; 南江堂 東京.
2. 江本直也：糖尿病は誰が診る？ 糖尿病病診連携構築における地域特異的問題と普遍的問題. 日本医科大学医学会雑誌 2005; 1: 76-79.
3. 江本直也：糖尿病病診連携システム導入時の問題点. 日本医師会雑誌 2005; 133: 481-484.
4. 江本直也, 岩橋美奈子, 鈴木千賀子ほか：当院糖尿病地域連携における基幹病院から診療所への紹介システムの有用性に関する検討. 糖尿病 2011; 54: 675-680.
5. 恩田美湖, 川村智行, 北村弥生, 西村理明：成人1型糖尿病患者における経済的・社会的影響に関する実態調査. 糖尿病 2021; 64: 577-585.
6. 川井紘一, 本橋しのぶ, 調進一郎ほか：血糖コントロールが慢性的に不良な2型糖尿病患者：糖尿病専門医療機関における実態調査 (JDDM62). 糖尿病 2021; 64: 537-546.
7. Baker RM: Economic rationality and health and lifestyle choices for people with diabetes. Soc Sci Med 2006; 63: 2341-2353.
8. Kahneman D, Knetsch JL, Thaler RH: Anomalies: The endowment effect, loss aversion, and status quo bias. Journal of Economic perspectives 1991; 5: 193-206.
9. Kahneman D: Thinking Fast and Slow (日本語訳：ダニエル・カーネマン, ファスト&スロー あなたの意思はどのように決まるか? 村井章子訳 早川書房). 2011; Farrar, Straus and Giroux, New York.
10. Ariely D: Predictably irrational (日本語訳：熊谷淳子訳 ダン・アリエリー 予想どおりに不合理 早川書房). 2008; HarperCollins, New York.
11. 池田新介：自滅する選択：先延ばしで後悔しないための新しい経済学. 2012; 東洋経済新報社.
12. Tversky A, Kahneman D: Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases. Science 1974; 185: 1124-1131.
13. Thaler RH, Sunstein CR: Nudge: Improving decisions about health, wealth, and happiness (日本語訳：リチャード・セイラー, キャス・サンステイーン 実践行動経済学 遠藤真美訳 日経BP). 2008; Penguin Books, New York.

14. Reed KL, Harvey EM, Everly CJ: The Intersection of Behavioral Economics and the General Medicine Literature. *Am J Med* 2021; 134: 1350-1356.e1352.
15. 大竹文雄, 平井 啓: 医療現場の行動経済学: すれ違う医者と患者. 2018; 東洋経済新報社.
16. 池田新介, 筒井義郎: アンケート調査と経済実験による危険回避度と時間割引率の解明. *証券アナリストジャーナル* 2006; 44: 70-81.
17. Ikeda S, Kang MI, Ohtake F: Hyperbolic discounting, the sign effect, and the body mass index. *J Health Econ* 2010; 29: 268-284.
18. Kang MI, Ikeda S: Time discounting and smoking behavior: evidence from a panel survey. *Health Econ* 2014; 23: 1443-1464.
19. Emoto N, Okazaki-Hada M, Yamaguchi Y, Okajima F, Goto R, Sugihara H: Risk Preferences, Rationality of Choices, and Willingness to Pay for Preventive Medicine in Patients with Graves' Thyrotoxicosis. *Patient Prefer Adherence* 2021; 15: 1971-1979.
20. 江本直也: 糖尿病患者に対する行動経済学的アンケートの有用性の検証. *行動経済学* 2012; 5: 201-203.
21. 松田映二: 郵送調査の回答特性——謝礼・調査テーマ・調査主体が調査に及ぼす影響——. *行動計量学* 2010; 37: 159-188.
22. 江本直也: 行動経済学的アンケートによる糖尿病患者の病型病態分析. *行動経済学* 2013; 6: 78-80.
23. 土屋隆裕: 調査不能者の特性に関する一考察—「日本人の国民性 第11次全国調査」への協力理由に関する事後調査から. *統計数理* 2005; 53: 35-56.
24. 吉野諒三: 国民性意識の国際比較調査研究: 統計数理研究所による社会調査研究の時間・空間的拡大. *統計数理* 1994; 42: 259-276.
25. Emoto N, Okajima F, Sugihara H, Goto R: Behavioral economics survey of patients with type 1 and type 2 diabetes. *Patient Prefer Adherence* 2015; 9: 649-658.
26. Donkers B, Melenberg B, Van Soest A: Estimating Risk Attitudes using Lotteries: A Large Sample Approach. *Journal of Risk and Uncertainty* 2001; 22: 165-195.
27. Emoto N, Okajima F, Sugihara H, Goto R: A socioeconomic and behavioral survey of patients with difficult-to-control type 2 diabetes mellitus reveals an association between diabetic retinopathy and educational attainment. *Patient Prefer Adherence* 2016; 10: 2151-2162.
28. Ayyagari P, Grossman D, Sloan F: Education and health: evidence on adults with diabetes. *Int J Health Care Finance Econ* 2011; 11: 35-54.
29. Twig G, Gluzman I, Tirosh A, et al.: Cognitive function and the risk for diabetes among young men. *Diabetes Care* 2014; 37: 2982-2988.
30. Cukierman-Yaffe T, Kasher-Meron M, Fruchter E, et al.: Cognitive Performance at Late Adolescence and the Risk for Impaired Fasting Glucose Among Young Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 4409-4416.
31. Mani A, Mullainathan S, Shafir E, Zhao J: Poverty impedes cognitive function. *Science* 2013; 341: 976-980.
32. Mullainathan S, Shafir E: Scarcity: Why Having Too Little Means So Much (日本語訳: ムッライナタン S, シャファイール E. いつも「時間がない」あなたに—欠乏の行動経済学 大田直子訳. 早川書房). 2015; Times Books, Henry Holt & Company LLC, New York, NY.
33. Emoto N, Soga A, Fukuda I, et al.: Irrational Responses to Risk Preference Questionnaires by Patients with Diabetes with or without Retinopathy and Comparison with Those without Diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2020; 13: 4961-4971.
34. Simon-Tuval T, Shmueli A, Harman-Boehm I: Adherence to Self-Care Behaviors among Patients with Type 2 Diabetes-The Role of Risk Preferences. *Value Health* 2016; 19: 844-851.
35. Simon-Tuval T, Shmueli A, Harman-Boehm I: Adherence of patients with type 2 diabetes mellitus to medications: the role of risk preferences. *Curr Med Res Opin* 2018; 34: 345-351.
36. Anderson LR, Mellor JM: Predicting health behaviors with an experimental measure of risk preference. *J Health Econ* 2008; 27: 1260-1274.
37. 江本直也: 糖尿病患者に対する行動経済学的アンケートの有用性の検証. *行動経済学* 2012; 5: 201-203.
38. von Neumann J, Morgenstern O, Rubinstein A: *Theory of Games and Economic Behavior*. 1944; Princeton University Press.
39. Gilboa I: *Theory of Decision under Uncertainty*. 2009; Cambridge University Press, Cambridge.
40. Ryan M, Watson V, Entwistle V: Rationalising the 'irrational': a think aloud study of discrete choice experiment responses. *Health Economics* 2009; 18: 321-336.
41. Saito T, Yamada T, Miyauchi Y, Emoto N, Okajima F: Use of the Japanese Version of the Montreal Cognitive Assessment to Estimate Cognitive Decline in Patients Aged 75 years or Older with and Without Type 2 diabetes Mellitus. *J Nippon Med Sch* 2022; 89: 196-202.
42. Cocker PJ, Dinelle K, Kornelson R, Sossi V, Winstanley CA: Irrational choice under uncertainty correlates with lower striatal D(2/3) receptor binding in rats. *J Neurosci* 2012; 32: 15450-15457.
43. Kleinridders A, Cai W, Cappellucci L, et al.: Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112: 3463-3468.

(受付: 2022年5月9日)

(受理: 2022年5月31日)

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

— 話 題 —

光学顕微鏡での病変をそのまま電子顕微鏡で
観察する：LV-SEM を用いて日本医科大学解析人体病理学
清水 章

病理組織診断では、生体内の病変そのものを、組織学的に可視化できるように標本を作製し、主に光学顕微鏡（光顕）を用いて診断を行う。さらに、種々の特殊染色、免疫組織化学染色、および遺伝子検査を駆使して、生体内で進展している病変そのものを解析することで病理診断を行い、診療の一端を担う。組織診断では、光顕を用いることが多いが、必要に応じて蛍光顕微鏡や電子顕微鏡を用いる。電子顕微鏡には、透過型電子顕微鏡（透過電顕）と走査型電子顕微鏡（走査電顕）があるが、病理診断には透過電顕を用いることが多い。

電子顕微鏡は1932年に透過電顕がドイツで開発され、開発者はこの功績でノーベル物理学賞を受賞している。1937年には走査電顕が開発され、日本では1940年に現在の大阪大学にて国産第一号の透過電顕が完成している。光顕は光の透過により対象の形態を観察するため、可視光線の波長以下の対象物はみることができないが、電子顕微鏡は可視光線よりもはるかに波長が短い電子線を用いて観察するため、より小さな対象物を分離して確認することができる。電子顕微鏡は光顕と比較して、高い分解能で高倍率の観察が可能で、電子顕微鏡所見は超微形態所見（ultrastructural findings）と呼ばれる。

電子顕微鏡は、光顕では得られない有用な情報が得られることから病理診断にも応用される。しかし、検体の取り扱いの煩雑さから応用される疾患や領域は非常に限られている。透過電顕では、組織構築の保持のために1 mmほどの小さな検体に強力な組織固定を行うため、蛋白抗原性が低下し免疫組織化学染色には不向きである。また、電子線を効率よく透過するために超薄切片の作製が必要であり、電子線のコントラストを得るためにウラン・鉛を用いた重金属染色を行うなど、その観察には多くのプロセスが必要である。さらに、超薄切片の作製にEpon包埋を行うため、透過電顕観察以外への応用が難しい。

近年、これらの透過電顕観察に必要な検体の制約や煩雑なプロセスを経ることなく、簡便に観察が行える画期的な電子顕微鏡が普及し始めている。この顕微鏡は低真空走査型電子顕微鏡 [Low-Vacuum Pressure Scanning Electron Microscope : LV (LVP)-SEM] と呼ばれ、生物学や医療（診断）分野で使用されている。走査電顕は観察対象に電子線をあて、そこから反射してきた電子（二次電子や反射電子）を観察する顕微鏡で、細く絞った電子線で試料表面を走査しながら表面の微細構造を高倍率で観察する。観察

対象が導電性のない非導電性試料の場合、導電性のあるAuやPt、Cなどの金属を試料表面に被着して高真空モードで観察する。しかし、LV-SEMは、通常の走査電顕の観察に必要な、これらのプロセスも必要なく、簡便に高倍率・高分解能の観察が可能である。また、従来の電子顕微鏡のような専用の部屋は必要なく、卓上型にまで小型化され、光顕並みの手軽さで、誰もがより身近にミクロの世界を体験できるようになった。これら特性を活かして、LV-SEMを用いることで光顕の標本をそのまま電子顕微鏡で観察することが可能になった。

病理診断ではHE染色を用いて光顕で病理検体を評価しているが、そのまま高倍率で評価を行うことが望ましい場合がある。この際、光顕標本のカバーガラスを外した後に、PAM染色やMasson染色などの重金属を用いた染色の場合にはそのまま、それ以外の場合にはPAM染色や白金ブルー染色などの重金属染色を行うことで、LV-SEMによる観察が可能である¹。今までの光顕戻し透過電顕では超微形態観察に限界があったが、走査電顕による組織表面の解析では、確認したい組織構築が保持されていることが多い。また、LV-SEMは病理組織診断ばかりではなく細胞診断にも用いられる。電子顕微鏡検体では特異抗体を用いた免疫組織化学染色は不向きであるが、蛍光抗体法や光顕の免疫組織化学染色法により染色した標本を上記の処置を行うことで、そのままLV-SEMで観察することができ、同一標本上で蛋白の局在と超微形態像の比較観察が可能である²。発色にDABを用いた免疫組織化学染色の場合は、DABの陽性所見をAg+Gold enhancementを用いることで、そのままLV-SEMで観察することも可能である³。さらに、X線検出器を装着することで、試料に含まれる元素やその含有量の分析を行うことも可能で、ヘモジデリンやアスベスト小体、石灰沈着などのFeやCaの沈着を光顕標本のカバーガラスを外すのみで確認ができる。

光顕検体は大きく、またホルマリン固定なので、超微細構造の保持には限界があり、よりよい画像を取得するための工夫が必要である。しかし、LV-SEMでは、光顕の観察後に標本のカバーガラスを外すことで、病変をそのまま電子顕微鏡で観察することが可能である。LV-SEMを用いて光顕でみられる広範囲の領域を簡便に高分解能・高倍率で観察することにより、さらなる病理形態学の大きな発展が期待される。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Lan P, Kang D, Mii A, et al: Evaluation of ultrastructural alterations of glomerular basement membrane and podocytes in glomeruli by low-vacuum scanning electron microscopy. Clin Exp Nephrol 2022; 26: 216-225.
2. Masuda Y, Yamanaka N, Ishikawa A, et al:

Glomerular basement membrane injuries in IgA nephropathy evaluated by double immunostaining for $\alpha 5$ (IV) and $\alpha 2$ (IV) chains of type IV collagen and low-vacuum scanning electron microscopy. *Clin Exp Nephrol* 2015; 19: 427-435.

3. Arai Y, Takeuchi K, Hatanaka S, et al: Heavy metal enhancement technique for diaminobenzidine in immunohistochemistry enables ultrastructural observation by low-vacuum scanning electron microscopy. *J Histochem Cytochem* 2022; 70: 427-436.

(受付：2022年3月9日)

(受理：2022年3月23日)

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

—関連施設だより—

諦めない急性期医療，断らない救急医療，逃げないコロナ診療

益子 邦洋

医療法人社団永生会南多摩病院

Never Give up Acute Care, Never Refuse Emergency Care, Never Escape from COVID-19 Management

Kunihiro Mashiko

Minamitama Hospital, Medical Corporation Eiseikai Association

医療法人社団永生会 南多摩病院（以下，当院）は東京都心から西へ約 40 キロメートル，新宿から電車で約 40 分の距離に位置する中核市八王子（人口 58 万人）の二次救急病院です。病床数は 170（HCU 5 床，急性期病床 143 床，地域包括ケア病床 22 床）であり，救急医療センター，循環器センター，骨折・上肢の外科センター，人工透析センター，メディカルケアセンター（人間ドック）の 5 つの機能を柱に据え，急性期病院の立場から医療法人社団永生会が目指す“街づくり，人づくり，思い出づくり”に取り組んでいます（図 1）。

また永生会は，当院のほか永生病院（548 床），みなみ野病院（205 床），4 クリニック，3 老健施設，2 グループホーム，5 訪問看護ステーション等を運営する医療法人であり，永生会における当院の役割は法人組織全体の入口機能と後方支援機能を担うことです。

八王子市には日本医科大学出身の医師が多く，現会員数 657 名の八王子市医師会の会長として，故若林玄修先生（S14），故鳥羽 洋先生（S45），赤上 晃先生（S46），孫田誠三先生（S53）が，また現役員では，鳥羽正浩会長（H7），新谷英滋理事（S60），孫田誠三監事（S53）が八王子市医師会を牽引しておられます。

また，小林義典先生（S56 東海大学八王子病院循環器内科教授，前院長），黒川 顕先生（S45 清智会記念病院名誉院長），浜野昭彦先生（S49 真宮病院前院長），新 博次先生（S49 AOI 八王子病院院長），白井康正先生（S37 AOI 八王子病院名誉院長），國松淳和先生（H15 南多摩病院総合内科・膠原病内科部長），樋口勝美先生（S54 永生病院内科）が現役でご活躍中です。

更に，右田 裕先生（S27 右田病院元理事長），栗田 明先生（S38 三愛病院元院長），池田幸穂先生（S52 東京医



図 1 南多摩病院外観

連絡先：益子 邦洋 〒193-0832 東京都八王子市散田町 3 丁目 10 番 1 号 南多摩病院

URL：https://www.eisei.or.jp/minamitama/

E-mail：k-mashiko@minamitama.jp

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

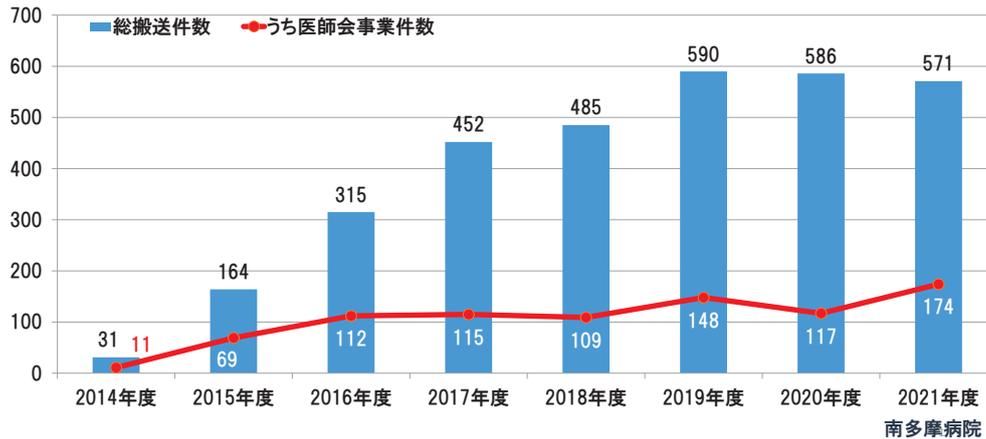


図2 病院救急車出動件数の推移
2014年12月1日～2022年3月31日(7年4カ月) n=3,194

大八王子病院前院長), 金子健蔵先生 (S53 金子内科クリニック院長), 朽方規喜先生 (H7 日本医科大学大学院 南多摩病院前血管外科部長)をはじめ, 多くの同窓生が八王子の高度医療や地域医療に貢献してこられました。

当院の新型コロナウイルス感染症(コロナ)対応では, 永生会の安藤高夫理事長が2020年1月30日に武漢市からの緊急帰国者に対する医療支援の陣頭指揮を執られたのを皮切りに, 大型クルーズ船へ医師派遣を行い, 船内コロナ陽性者を受け入れ, 発熱外来を設置するとともに, コロナ病棟を開設してコロナと対峙してきました。

その後, LAMP法による核酸増幅検査ならびに抗原定量検査の院内検査体制確立, 都宿泊療養施設(コロナホテル)の委託運営, 八王子市ワクチン集団接種会場への職員派遣, 八王子市消防署職員のワクチン接種, 八王子市コロナ支援拠点への災害コーディネーター医師・救急救命士派遣などを実施しました。コロナ診療開始から令和4年3月31日までの診療実績は, 発熱外来受診者数6,209名, 延べ検査件数16,033件(PCR法1,784件, LAMP法8,311件, 抗原定量4,805件, 抗原定性1,133件)コロナ入院患者数598名, 7月13日までのホテル宿泊療養者数は3,852名となっており, 約2年半の間, 職員が一丸となってコロナと闘い続けた成果を論文として報告しました¹⁻³。

また当院では, コロナ禍の厳しい環境下にあっても, “諦めない急性期医療”, “断らない二次救急医療”, “逃げないコロナ診療”を三本柱に据え, 救急患者受入体制を強化し, 地域急性期医療を提供し続けてきました。

当院の2021年度救急車搬入患者数は4,561名, 冠動脈インターベンション件数は202件, 手術件数は1,782件(整形外科627件, 外科390件, 眼科301件, 泌尿器科255件, 婦人科163件, 透析科46件), 麻酔は全麻966件, 脊麻186件, 静麻81件, 局麻等549件となっています。手術件数は年々増加しており, 当院では現在, 外科と麻酔科の常勤医師を募集中です。

当院の特徴として, 八王子市高齢者救急医療体制広域連絡会(八高連)のメンバーとして, 病院救急車を活用した在宅療養中または施設入所中の高齢者救急搬送の取り組みを医師会事業として開始し, 2014年12月から2022年3月31日までに3,194件(内, 在宅療養患者搬送855件, 27%)の搬送を実施しました(図2)。病院救急車は慢性期病院等の高齢救急患者受け入れを大幅に増加させるとともに, 救急病院と慢性期病院・精神科病院の連携を促進して高齢患者を住み慣れた地域で支え, 消防救急の負担を軽減することを証明しました。現在, 看護師・救急救命士を増員して病院救急車を24時間365日体制で運用しており, 事業の成果を論文として報告しました⁴⁻⁷。

また, 地域包括ケアシステムを構築するために地域密着型病院が提供する在宅療養支援の重要性が指摘されていますので, 訪問診療部を開設して地域内の医療・介護システムと緊密に連携し, 住民が安心して“ときどき入院, ほぼ在宅”を達成できるよう取り組んでいます。

以上, 当院の近況につき報告させていただくとともに, 八王子市で過去に活躍された, あるいは現在ご活躍中の同窓医師についても紹介させていただきました。

南多摩病院は地域急性期病院として, 地域住民の命と健康を守るため, 日々, 闘い続けています。

日本医科大学に在籍し, キャリアチェンジを検討しておられる先生には, 是非とも当院での勤務をご検討頂ければ幸いです。

参考文献

1. 益子邦洋：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）におけるPCR陽性率評価の意義. 救急医学 2020; 44: 741-749.
2. 益子邦洋, 森 宏, 木下 力ほか：民間二次救急病院における新型コロナウイルスとの闘い. 病院経営 Master 2020; 7: 38-45.
3. 益子邦洋, 吉岡正剛, 関 裕ほか：新型コロナに対峙する医療介護福祉事業・施設における急性期病院の役割. 日本慢性期医療協会誌 2021; 29: 30-37.
4. 益子邦洋, 関 裕, 安藤高朗ほか：大都市圏の救急医療体制の構築—八王子市医師会の取り組み—. 病院 2016; 75: 759-765.
5. 益子邦洋, 関 裕, 安藤高夫ほか：病院救急車の運用は消防救急車による病院間搬送件数の削減を加速する. 日医師会誌 2020; 148: 2451-2456.
6. 益子邦洋, 関 裕, 加藤 宏ほか：八王子市における高齢者救急医療への取り組み—八高連と病院救急車—. 老年内科 2020; 1: 697-704.
7. 益子邦洋：病院救急車により慢性期病院の救急受入が増加し, 急慢連携が加速する. 全日本病院協会雑誌 2020; 31: 3-8.

(受付：2022年5月23日)

—JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School に掲載した Original 論文の英文 Abstract を、著者自身が和文 Summary として簡潔にまとめたものです。

Journal of Nippon Medical School

Vol. 88, No. 2 (2021 年 4 月発行) 掲載

Portal Venous Gas in Adults: Clinical Significance, Management, and Outcomes of 25 Consecutive Patients

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 88–96)

成人において門脈ガスを来した 25 例の検討

新井正徳 金 史英 石井浩統 瀧口 徹
横田裕行

日本医科大学付属病院高度救命救急センター

背景: 門脈ガス (PVG) は稀な所見であり、予後不良の兆候とされている。PVG の最も頻度が高く重篤な原因疾患は腸管壊死である。しかしながら、腸管壊死の正確な診断は困難であることが多い。我々は、PVG を認めた患者において、緊急手術や腸管切除の決定に寄与したデータを後方視的に解析した。

方法: 2009 年から 2019 年の期間に、当院に搬送された成人において PVG を認めた患者 25 例を後方視的に同定し、手術群と非手術群の 2 群に分けた。手術群はさらに腸管切除群と非切除群に分けられ、臨床症状、検査所見、画像所見について比較検討した。

結果: 保存的治療は 32% (8/25) の患者に施行され (非手術群: 死亡率 0%)、68% (17/25) の患者において手術が施行された (手術群: 死亡率 35.3%)。手術群では、52.9% (9/17) に腸管切除が行われた (腸管切除群: 死亡率 55.6%)。しかしながら、47.1% (8/17) の症例において腸管切除は不要であり試験開腹となった (非切除群: 死亡率 12.5%)。単変量解析による手術群と非手術群の比較では、GCS, APACHE II, 腹部膨満, CRP, 乳酸値, CT 所見では腸管拡張, 腸管気腫, 腸管壁の造影効果の減弱において有意差を認めた。しかしながら、腸管切除群と非切除群の比較では、GCS を除いては 2 群間に有意差を認めなかった。

結論: 臨床症状、検査所見、画像所見は保存的治療を決定する判断材料となる。しかし、今回の症例では、腸管壊死が疑われ手術が施行された症例のうち、47.1% の症例が

腸管切除を必要としなかったことから、このアプローチだけでは非治療的開腹を回避することが困難である可能性が示唆された。この状況を改善するために新しいアプローチの開発が必要と考えられた。

Amount of Green Fluorescent Protein in the Anterior Chamber after Intravitreal Injection of Triple-Mutated Self-Complementary AAV2 Vectors is Not Affected by Previous Vitrectomy Surgery

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 103–108)

アデノ随伴ウイルス (AAV) 2 ベクター硝子体投与前に行った硝子体切除術は、AAV2 ベクター投与による前房での緑色蛍光タンパク質 (GFP) の発現量に影響しない

高橋和久^{1,2} 五十嵐勉^{1,2,3} 三宅弘一¹ 小林舞香^{1,2}
片貝祐子⁴ 喜納 (早下) 裕美^{1,5} 藤本千秋²
亀谷修平³ 高橋 浩² 岡田尚巳^{1,5}

¹日本医科大学学生化学・分子遺伝学教室

²日本医科大学眼科学教室

³日本医科大学千葉北総病院眼科

⁴予防衛生協会研究支援開発部

⁵東京大学医科学研究所遺伝子・細胞治療センター分子遺伝医学分野

背景: 眼の遺伝子治療を行う際に、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターは有用な手段である。我々は AAV ベクターを硝子体中に投与する前に内境界膜を外科的に剝離することで、AAV ベクター硝子体投与による網膜への遺伝子導入効率を上昇することを以前に示した。しかしながら、硝子体切除を行った眼に対して、AAV ベクターを硝子体投与した場合の AAV ベクターの局在について報告をした文献はない。そこで本研究の目的は、硝子体切除を行った眼に対して、AAV ベクターを硝子体投与した後に前房における遺伝子発現を解析し、AAV ベクターに対する血清中和抗体を AAV ベクターの硝子体投与前後で定量することとした。

方法: メスのカニクイザル 3 匹の計 6 個の眼球のうち、4 個に硝子体切除を行い (VIT 群)、2 個には硝子体切除を行わなかった (IV 群)。6 個全ての眼に対して緑色蛍光タンパク質 (GFP) を発現す AAV2 ベクター (1.9×10^{13} v. g./mL) を 50 μ L 硝子体中に注射した。血清中の AAV2

ベクターに対する中和抗体は、AAV2ベクター投与前、投与後2週、投与後6週で測定した。GFPの発現についてはAAV2ベクターの投与後19週で評価した。

結果：免疫組織学的な評価では、どちらの群でも線維柱帯でのGFPの発現を認めなかった。前眼部の2つのスライスに対して行ったGFP遺伝子の測定では、VIT群では2.417 (vector genome copies/diploid genome) であったのに対して、IV群では4.316 (vector genome copies/diploid genome)であった。血清中和抗体はAAVベクターの投与前には1:15.9(geometric mean)、投与後2週で1:310.7、投与後6週で1:669.4と増加した。

結論：AAVベクター投与前に行った硝子体切除は前房における遺伝子発現に影響しなかった。

Factors Associated with Prolonged Retroperitoneal Laparoscopic Radical Nephrectomy Performed by Non-expert Surgeons
(J Nippon Med Sch 2021; 88: 109-112)

非エキスパート外科医による後腹膜アプローチの腹腔鏡下根治的腎摘除術の手術時間の延長因子

柳 雅人¹ 木村 剛¹ 関根鉄朗² 武田隼人¹
赤塚 純¹ 遠藤勇気¹ 林 達郎¹ 濱崎 務³
近藤幸尋¹

¹日本医科大学付属病院泌尿器科

²日本医科大学付属病院放射線科

³日本医科大学武蔵小杉病院泌尿器科

背景：経腹膜アプローチの腹腔鏡下根治的腎摘除術の手術時間の延長因子としてbody mass index (BMI)が高いことや内臓脂肪が多いことが報告されているが、後腹膜アプローチの腹腔鏡下根治的腎摘除術の手術時間の延長因子の研究はほとんどされていない。本研究では非エキスパート外科医による後腹膜アプローチの腹腔鏡下根治的腎摘除術の手術時間の延長因子を調べることを目的とした。

方法：日本泌尿器内視鏡学会(現・日本泌尿器内視鏡・ロボティクス学会)の腹腔鏡手術技術認定医の資格を取得予定で未取得の外科医を非エキスパート外科医と定義した。2014年から2019年の期間に当院で腎癌に対して非エキスパート外科医による後腹膜アプローチの腹腔鏡下根治的腎摘除術を受けた59例を対象とし臨床情報を収集した。内臓脂肪の指標としてvisceral fat area (VFA)を用いた。手術時間と臨床的因子との関連をSpearmanの順

位相関係数を用いて調べた。

結果：同側副腎摘除を行っていることが手術時間の延長因子となっていた(rs=0.3162, p=0.0147)。また検体重量と手術時間は正の相関を認めた(rs=0.3103, p=0.0168)。しかしながらBMIやVFAは手術時間との相関を認めなかった。

結論：非エキスパート外科医が行う後腹膜アプローチの腹腔鏡下根治的腎摘除術において、同側副腎摘除の症例や検体重量の重い症例は手術時間が延長しやすい。

Effect of Gonadectomy and Angiotensin II Receptor Blockade in a Mouse Model of Isoproterenol-induced Cardiac Diastolic Dysfunction
(J Nippon Med Sch 2021; 88: 113-120)

Effect of Gonadectomy and Angiotensin II Receptor Blockade in a Mouse Model of Isoproterenol-induced Cardiac Diastolic Dysfunction

浅井邦也¹ 村井綱児² 白壁章宏¹ 神谷仁孝²
野間さつき² 佐藤直樹² 水野杏一³ 清水 渉²

¹日本医科大学千葉北総病院集中治療室

²日本医科大学付属病院循環器内科

³財団法人三越厚生事業団

背景：左室駆出率が保たれた心不全(HFpEF)は男性に比べ閉経後女性に多くみられることが知られているが、性ホルモンが心臓の拡張機能にどのように影響を及ぼすかは不明である。我々は、イソプロテレンール(ISO)の持続投与により左室肥大と心拡張機能障害を示すマウスモデルを用い、性腺摘出の影響とアンジオテンシン受容体遮断薬であるオルメサルタン(Olm)の効果を検討した。

方法：偽(Sham)手術した雄と雌、去勢(CAS)した雄、そして卵巣摘出(OVX)した雌マウスの4群に、プラセボ、もしくはISO単独投与またはISOとOlmの併用投与を28日間行い、左室(LV)収縮能の指標である左室駆出率および拡張能の指標であるE/A比を心エコーで解析した。また、脛骨長(TL)で補正したLVの重量比(LV/TL)と肺の重量比(Lung/TL)をそれぞれ左室肥大と肺うっ血の指標とした。

結果：心エコー検査では、収縮能は4群間で差がなかった。LV/TLとLung/TLは全群で有意に増加した。LV/TLはCAS-ISOでMale-Sham-ISOより低かったが、Female-Sham-ISOとOVX-ISOで差はなかった。しかし、OVX-ISO

の Lung/TL は Female-Sham-ISO のそれよりも大きかった。Olm は全群で左室肥大を抑制した。E/A の低下と肺重量の増加は、Male-Sham-ISO および OVX-ISO では Olm によって改善されたが、その他のグループでは改善されなかった。

結論：性ホルモンがβ-アドレナリン受容体慢性刺激による心肥大と拡張機能障害の調節に極めて重要な役割を果たし、その結果、アンジオテンシン受容体遮断薬による治療効果に影響を与えることが示唆された。

Effect of Robot-assisted Surgery on Anesthetic and Perioperative Management for Minimally Invasive Radical Prostatectomy under Combined General and Epidural Anesthesia
(J Nippon Med Sch 2021; 88: 121-127)

低侵襲前立腺全摘除術の麻酔・周術期管理に対するロボット支援手術の影響

岸川洋昭¹ 鈴木規仁¹ 鈴木康友² 濱崎 務²
近藤幸尋² 坂本篤裕¹

¹日本医科大学麻酔科学教室

²日本医科大学泌尿器科学教室

背景：ロボット支援手術 (robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy : RALP) と腹腔鏡手術 (pure laparoscopic radical prostatectomy : LRP) はともに、前立腺がんに対する低侵襲前立腺全摘除術 (minimally invasive radical prostatectomy : MIRP) である。しかし、RALP と LRP の麻酔・周術期管理の相違について、いまだ明らかになっていない。

目的：本研究は、LRP と比較して、RALP が MIRP の麻酔・周術期管理に与える影響を明らかにするために実施された。

方法：当院で硬膜外麻酔併用全身麻酔 (combined general and epidural anesthesia : CGEA) 下で実施された RALP と LRP を受けた患者を対象とし、術前・術中・術後因子について、後ろ向き比較検討した。

結果：患者背景の群間差はなく、LRP 群と比較して、麻酔・手術時間は RALP 群で有意に短く、静脈内オピオイド・硬膜外ロピバカイン投与量も RALP 群で少なかった。推定出血量と膠質液投与量は RALP 群で有意に減少したが、晶質液投与量は RALP 群で増加した。両群で同種輸血は実施せず、術後心肺合併症・術後嘔気嘔吐の発生頻度も群間差はなかった。術後病院滞在日数は、RALP 群

で有意に減少した。

結論：RALP は、LRP と比較して、CGEA 下で実施される MIRP で投与される麻酔薬・輸液量を変化させる。また、RALP は、術後合併症の頻度を変えることなく術後病院滞在日数を短縮させることが明らかとなった。

Brain-derived Neurotrophic Factor in the Aqueous Humor of Glaucoma Patients
(J Nippon Med Sch 2021; 88: 128-132)

緑内障患者における前房内脳由来神経保護因子

五十嵐勉¹ 中元兼二¹ 小林舞香¹ 鈴木久晴¹
有馬武志¹ 飛田悠太郎¹ 高尾和弘¹ 五十嵐徹²
奥田貴久³ 岡田尚巳⁴ 高橋 浩¹

¹日本医科大学眼科

²日本医科大学小児科

³日本大学法医学

⁴東京大学医科学研究所遺伝子・細胞治療センター分子遺伝医学分野

目的：脳由来神経栄養因子 (BDNF) は、緑内障の病因に関与していると考えられる。これまで報告された房水中の BDNF 濃度は報告によって大きく異なっている。今回の研究では、緑内障患者と対照患者の房水中の BDNF 濃度を測定した。

方法：62 眼の房水中 BDNF レベルに対し、前向き観察研究を行った。白内障手術または線維柱帯切除術を受けた 43 人の患者中、11 人が緑内障患者、32 人が対照患者であった。4 種類の ELISA 法 (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) を行った。

結果：平均年齢は 72.0 ± 10.1 歳であった。通常用いる ELISA 法では BDNF を計測出来なかった (それぞれ n=3 および n=9)。超高感度 ELISA 法でも、信頼できる測定値が得られませんでした。最後に、外部の請負業者によって実施されたさらなる超高感度 ELISA 法 (Simoa-HD1) を行ったが、25 眼 (54.3%) の結果が検出限界下であった。BDNF が検出可能なデータで解析したところ、BDNF 濃度は 0.158 pg/mL (n=21) であった。内訳として、対照患者では 0.196 pg/mL (n=16)、緑内障患者では 0.034 pg/mL (n=5) であった。

結論：房水中の BDNF レベルは大きく異なると考えられた。

令和時代の泌尿器低侵襲医療

赤塚 純 近藤 幸尋

日本医科大学付属病院泌尿器科

Minimally Invasive Urology in the Reiwa Era

Jun Akatsuka and Yukihiro Kondo

Department of Urology, Nippon Medical School

Key words: urology, minimally invasive surgery, robotic surgery, AI, precision medicine

はじめに

低侵襲医療—当科の取り組み—

新たな令和時代を迎え、医療情勢は日々変わりつつある。世界に先駆け超高齢社会に突入した日本では、患者にやさしい低侵襲医療が広く求められている。われわれ日本医科大学泌尿器科では低侵襲医療の実現に向けて、内視鏡・ロボット支援下手術の推進、遺伝子パネルに基づく個別化医療の導入、人工知能 (AI) 技術を用いた新規診断システムの開発研究を行っている (Fig. 1)。本稿ではこれら取り組みの概略について紹介させて頂く。

1. 内視鏡・ロボット支援手術の推進

医用工学の発展に伴い新医用機器の開発が進み、治療や診断領域の画期的な進歩をもたらしてきた。このような医用工学の発展は低侵襲医療を目指したものである。泌尿器科は内視鏡手技が必要不可欠であり、低侵襲医療の進歩とともに歩んできた。日本医科大学泌尿器科では歴史的に、低侵襲外科手術 (膀胱温存治療、経尿道的手術、内視鏡ハイブリッド手術、腹腔鏡下/ロボット支援下手術など) を先進的に行ってきた。

てきた。泌尿器科領域の腹腔鏡下手術では副腎腫瘍に対する腹腔鏡下副腎摘除術がこれらの起源とされている¹。その後、腹腔鏡下手術は腎癌、腎盂尿管癌に対する根治術、尿路再建が必要となる前立腺癌や膀胱癌、さらには腎盂尿管移行部狭窄症に対する治療に適応が拡大した。腹腔鏡下前立腺全摘除術は、1998年に Guillonnetau らが確立し²、本邦においては2006年に認可された。本術式は鉗子操作が少し難しいものの低侵襲性に優れており、明視野で手術が可能なことなど開腹手術にない特性を有した。日本医科大学泌尿器科では、全国に先駆けて腹腔鏡下前立腺全摘除術を導入した³。553例の手術成績としては⁴、手術時間は平均262分、出血量は476 mL、周術期合併症は154例 (29.8%) で認め、その殆どは Clavien Grade 2 以下であった。断端陽性は164例 (29.7%) に認め、病理病期別断端陽性率は pT2/pT3 でそれぞれ 19.9/41.7%、3年、5年、10年の PSA 非再発率は 86.0%、83.1%、80.7% であった。当院の成績は諸家の報告と比較し遜色ない成績を達成していた⁵。

日本医科大学泌尿器科の腹腔鏡手術の原点は、腹腔鏡下前立腺全摘除術の実践である (Fig. 2)。本術式の習得を基軸とし、他の泌尿器腹腔鏡下手術や内視鏡手術に応用し、多くの泌尿器腹腔鏡技術認定医を輩出してきた。

腹腔鏡下手術

1990年代から腹腔鏡下手術が急速に広がりを見せ

ロボット支援下手術

Da Vinci サージカルシステムは、3次元映像を見な

Correspondence to Jun Akatsuka, Department of Urology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: s00-001@nms.ac.jp

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



Fig. 1 日本医科大学泌尿器科が目指す低侵襲医療

がらロボットアームを用いて安全性の高い低侵襲手術を可能にした⁶。2012年に本邦で保険収載されると、精細な視野確保や繊細な鉗子操作が可能なことより急激に普及した。当科では600症例以上のロボット支援腹腔鏡下前立腺悪性腫瘍手術 (da Vinci) を経験し、腫瘍制御のみならず術後男性機能や尿禁制の保持に対して良好な治療成績を達成している。2020年 (令和2年) に国産の手術支援ロボット hinotori⁸が、泌尿器科領域の使用において製造販売承認をうけた。hinotoriは、高い操作性に加え高精細な3次元画像を有している。さらには将来の遠隔手術実現を視野にいたしたネットワークシステムを有し、今後の医療課題解決に向けた拡張性が期待される。日本医科大学附属病院でもhinotoriを用いた手術を開始しており、低侵襲手術における新たなステージを迎えた。

さらには2022年 (令和4年) ロボット支援下手術の適応拡大を受け、根治的腎摘除術、腎尿管全摘除術、副腎摘除術が新たに泌尿器科領域において保険収載された。これら新規術式導入を円滑に進め、令和時代の泌尿器低侵襲手術を推進していきたい。

2. 遺伝子パネルに基づく個別化医療の導入

2020年 (令和2年) にBRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) 患者の治療薬として、PARP 阻害薬リムパーザ[®] (オラパリブ) が承認され、前立腺癌治療も本格的にゲノム医療の時代に入った。

PARP 阻害薬リムパーザ[®]

前立腺癌は、病勢が進行したmCRPCになる過程で、AR 遺伝子などドライバー遺伝子変異が出現する。転移組織細胞においてもHRR (相同組換え修復) 関連遺伝子変異が見られ、前立腺癌のBRCA1/2など

HRR 関連遺伝子変異は、進行期ではgermline 変異だけではなくsomatic 変異も高頻度に発現している⁷。HRR 関連遺伝子は、DNA 損傷修復機構のうちの二本鎖修復を担う遺伝子群であり、BRCA1/2の頻度が最も高い⁷。これら遺伝子変異があると、DNA 損傷修復機能が不安定になる。そのためHRR 関連遺伝子変異陽性のmCRPCでは既存治療の効果が乏しく、予後不良であることが知られている⁸。

PARP 阻害薬オラパリブは、HRR 関連遺伝子変異陽性のmCRPC患者を対象とした無作為化非盲検第III相試験であるPROfound試験にて有用性が評価された⁹。BRCA1/2 又はATM 遺伝子変異陽性患者において、PARP 阻害薬オラパリブ投与群は、標準治療薬投与群と比較して、主要評価項目である画像診断に基づく無増悪生存期間および、主な副次評価項目である全生存期間においても有意な延長を認めた。2022年 (令和4年) 現在、前立腺癌のコンパニオン診断として、F1CDx 及びF1LiquidCDx は腫瘍組織検体ないし全血検体を用いてgermline 変異 (生殖細胞系列変異) 及びsomatic 変異 (体細胞変異) を評価し、BRACAnalysis 診断システムは全血検体を用いてgermline 変異を評価している。前立腺癌の進行期であるCRPCではsomatic 変異が約50%存在するため、germline 変異とsomatic 変異の違いを理解したうえで評価することが重要である。

現在までに日本医科大学泌尿器科では、コンパニオン診断28症例 (F1CDx: 19症例, F1LiquidCDx: 9症例) を経験した。そのうちBRCA 遺伝子変異を4症例に認め、2症例はPARP 阻害剤による治療継続中である (令和4年6月現在)。昨今の研究に基づきprecision medicine としてPARP 阻害剤の治療が可能になった。mCRPCの中でも予後の悪いBRCA 遺伝子変異陽性の症例を適切に同定し、病態にあった治療選択を行うことが肝要である。

3. Doctor-friendly な AI 技術研究

1956年ダートマス会議から、「人工知能: AI (Artificial Intelligence)」という言葉が始まる。現在のAI 技術を支えるのは機械学習や深層学習技術であり、これらの技術を画像分類、分子創薬、オミクス解析などに応用する試みが世界レベルで進んできた。これまでに、われわれは泌尿器悪性腫瘍を対象として「Doctor-friendly な AI 技術」を用いた医工連携の研究を継続的に行ってきた。AI のブラックボックス問題解明への挑戦を通して、医学への発展につながるこ

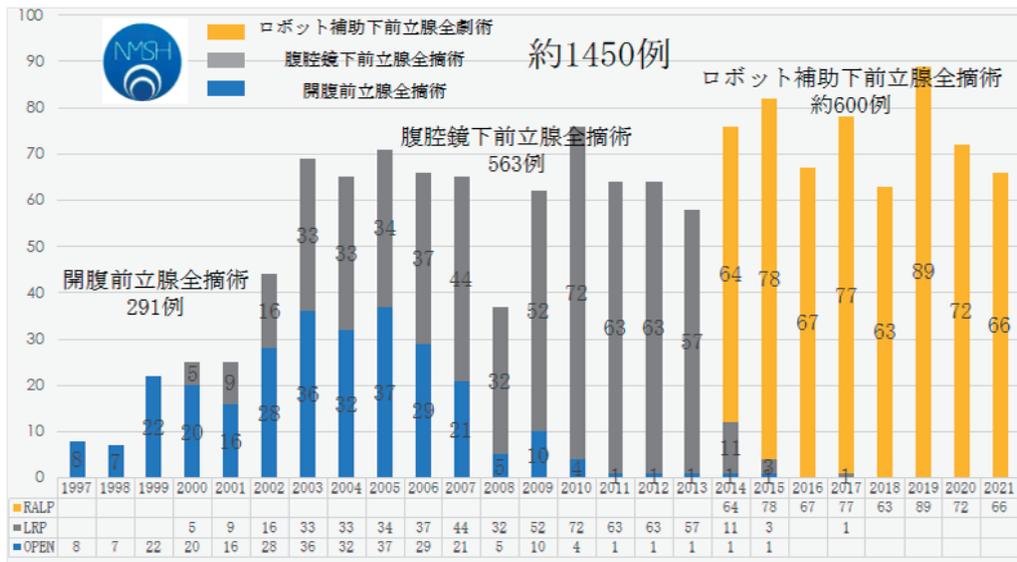


Fig. 2 日本医科大学付属病院泌尿器科における前立腺全摘術の変遷

とを目指している。

AI と人間の視点の違い

令和元年に日本で開催されたG20（20カ国・地域首脳会議）では、AIの開発や利活用に向けたAI原則が宣言された¹⁰。AIのブラックボックス問題が注目され、判断根拠を人間が理解することの重要性が問われるようになった。「AIと人間のアプローチの違い」を解明することは、幅広いAI医療応用につながる。

われわれは三次元再構築した前立腺病理画像とMRIに対して説明可能な深層学習アルゴリズムを適用した¹¹。AIの前立腺MRI画像の分類精度は、画像レベルでAUC（Area Under the Curve）0.90（95%信頼区間：0.87～0.94）であった。AIが重要視した領域は、放射線科医が診断した領域と70.5%が合致し、病理医が同定した癌領域と72.1%が合致していた。病理学的所見を反映した微小画像の認識が、AIの分類精度向上に役立っている可能性が示唆された。これらの取り組みは、AIと人間の視点の違いに迫るとともに、MRIに対するAIの説明可能性に対して、はじめて定量的・医学的評価を行ったものである。

マルチモーダルAI解析：前立腺超音波画像を用いた取り組み

マルチモーダル解析は新しいAIパラダイムの一つであり、複数種類のデータを統合的に処理する深層学習の手法として発展が期待されている。マルチモーダルAI解析は、精密な医療画像や遺伝子情報などのビッグデータに対するより進んだ解析が期待される。

超音波検査は簡便性や非侵襲性やリアルタイム性に優れている。一方でノイズやアーチファクトなど画像自体の問題や観察者内および観察者間変動（intra- and inter-observer variability）などの問題を有しており¹²、画像自体の可能性を広げるためには客観性の高い判断や技術が求められている。われわれは、前立腺超音波画像と臨床情報に対して深層学習を組み合わせた解析を行い、高悪性度前立腺がんの判別精度（AUC）を評価した¹³。自動抽出されたエコー画像を用いて、高悪性度がんの判別を行ったところ、AUCは0.816 [95% CI 0.725～0.908]であった。また、血中PSA等のデータを加えて解析することで、判別精度をさらに上げることができた（0.835 [95%CI 0.753～0.916]）。これは臨床データのみを用いて解析した場合（AUC=0.691）と比べ、有意に高い結果であった（p=0.007）。本研究は、超音波画像の新たな可能性を開拓し、医療のさらなる発展に貢献するものである。

がんの未知なる特徴をAIが発見

深層学習を用いた画像認識技術を病理画像に適用する研究は、AIの活用分野の一つとして注目される。理化学研究所、愛知医科大学と実施した共同研究では、医師の診断情報が付いていない病理画像から、がんに関わる知識をAIが自力で獲得する技術を開発し、前立腺がん再発の予測精度を上げる新たな特徴を提示するアルゴリズムを報告した¹⁴。複数の深層学習と非階層型クラスタリングを、医師の診断情報が付いていない前立腺病理画像（日本医科大学付属病院：20年間13,188枚）に対して適用した。AIが見つけた要

素には、前立腺がん病理診断基準のほか、がん領域以外の部位の特徴が含まれていた。これらの特徴を用いて、がんの予後予測の検証を行ったところ、前立腺がんのグリソングレード分類 (AUC=0.744) よりも高い精度 (AUC=0.820) で再発予測ができた。情報量に富んだ画像から、人間が理解できる情報を引き出し、既存の基準を超えた新たな知識の獲得が可能になることを示した。本研究結果は、手術後の高悪性度ががんの再発予測法として、個々に合った治療選択に貢献し、画像から新たな知識を獲得するための自動解析手法として役立つと考える。さらに、ブラックボックスといわれている AI の解析根拠を紐解く一歩として、信頼できる医療 AI の実現に貢献すると期待している。

まとめ

日本医科大学泌尿器科では低侵襲医療の実現に向けて、低侵襲手術の推進、個別化医療の導入、“Doctor-friendly な AI 技術”の開発研究を行っている。令和時代を迎え、患者さんに優しい低侵襲医療は広く求められるだろう。当科ではこれら低侵襲医療の取り組みに対して、さらに力を入れ推進していきたい。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Go H, Takeda M, Takahashi H, et al: Laparoscopic adrenalectomy for primary aldosteronism: a new operative method. *J Laparoendosc Surg* 1993; 3: 455-459.
2. Guillonnet B, Vallancien G: Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris technique. *J Urol* 2000; 163: 1643-1649.
3. Kondo Y, Matsuzawa I, Kimura G, et al: Laparoscopic radical prostatectomy: initial 30-case experience. *Int J Clin Oncol* 2003; 8: 312-316.
4. 松沢一郎, 濱崎 務, 木村 剛ほか: 腹腔鏡下前立腺全摘に於ける長期治療成績. *Japanese Journal of Endourology* 2016; 29: 192-196.

5. Tooher R, Swindle P, Woo H, et al: Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. *J Urol* 2006; 175: 2011-2017.
6. Binder J, Kramer W: Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2001; 87: 408-410.
7. Abida W, Armenia J, Gopalan A, et al: Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making. *JCO Precis Oncol* 2017; 2017: PO.17.00029.
8. Lang SH, Swift SL, White H, et al: A systematic review of the prevalence of DNA damage response gene mutations in prostate cancer. *Int J Oncol* 2019; 55: 597-616.
9. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al: Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 2091-2102.
10. G20: AI 原則. https://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/g20/osaka19/pdf/documents/jp/annex_08.pdf Accessed June 26, 2022
11. Akatsuka J, Yamamoto Y, Sekine T, et al: Illuminating Clues of Cancer Buried in Prostate MR Image: Deep Learning and Expert Approaches. *Biomolecules* 2019; 9: 673.
12. Mitterberger M, Horninger W, Aigner F, et al: Ultrasound of the prostate. *Cancer Imaging* 2010; 10: 40-48.
13. Akatsuka J, Numata Y, Morikawa H, et al: A data-driven ultrasound approach discriminates pathological high grade prostate cancer. *Sci Rep* 2022; 12: 860.
14. Yamamoto Y, Tsuzuki T, Akatsuka J, et al: Automated acquisition of explainable knowledge from unannotated histopathology images. *Nat Commun* 2019; 10: 5642.

(受付 : 2022 年 6 月 28 日)

(受理 : 2022 年 7 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、頒布を行うことができる。

消化器外科における低侵襲手術の歴史と未来： 日本医科大学消化器外科の現状

川野 陽一¹ 吉田 寛²

¹日本医科大学千葉北総病院外科・消化器外科

²日本医科大学付属病院消化器外科

History and Future of Minimally Invasive Surgery in Gastrointestinal Surgery

Youichi Kawano¹ and Hiroshi Yoshida²

¹Department of Gastrointestinal and Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Nippon Medical School Chiba-Hokusoh Hospital

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

Key words: minimally invasive surgery, gastrointestinal surgery, history and future

I. 外科の歴史

中世のヨーロッパでは、外科医を理髪師が兼業していたが、16世紀になりアンブロワーズ・パレが結紮による止血法を、19世紀になりジョセフ・リスターがフェノールによる消毒法を、ウィリアム・モートンがエーテル吸入麻酔法を発明したことにより、“近代外科の3本柱”が確立され、外科学が急速に発展することになった。

II. 消化器外科の歴史 (Table 1)

一般的に消化器外科は、上部(食道, 胃), 中部(肝臓, 胆道, 膵臓), 下部(結腸, 直腸)と大別される領域と臓器に分かれているため, 各分野で互いに影響を与えながら, 切磋琢磨して発展進化を遂げている。その長きにわたる歴史は, まさに, “巨人の肩の上に乗る矮人”という絵画が象徴するものであったと考えられる。この絵画に対する解釈として, 科学者アイザック・ニュートンが, “私がかなたを見渡せたのだとしたら, それは巨人の肩の上に乗っていたからです”とロバート・フックに宛てた手紙で用いたとしてよく知られているが, 最初に用いたのは12世紀のフランス

の哲学者, シャルトル学派のベルナールとされる。いずれにしても, 偉大な先人たちの試みや業績に新たな知見やニーズ, 科学技術の発達が積み重なって新しい地平線が開かれていく様に相違ない。その進歩は, 外科医だけで成されたものではなく, Internal medicine (内科学), Knowledge (EBMなどの知識), Instrument (道具・機器), Morality (倫理観)などのInnovationにより支えられてきた。また, 消化器外科手術の進歩も19世紀に入ってから目覚ましいものがあるが, 1881年にオーストリアの外科医, Billrothがウィーン大学で行った胃癌に対する胃幽門側胃切除術から始まったといっても過言ではない。その後の約100年に渡る歴史は, まさに“Great surgeon, great incision”という言葉が代表する, “Safety first”を主眼に置いた時代ともいえる。すなわち, 患者の安全性を担保するため, 大きな皮切(体壁破壊)をおき, 外科医の“手”を腹腔内に挿入することで, 予定した術式を安全, 確実に素早く完結させることを目的としている。この間, がんの治療に対するOncologicalな理由で, 原発がんだけでなく周囲のリンパ節や臓器も切除する拡大手術の是非なども評価され, 消化器外科学は大いに進歩した。消化器外科における低侵襲手術は, 奇しくも, Billrothの幽門側胃切除から100年後の1981年にドイツの外科医, Seminにより世界で初めての腹腔鏡

Correspondence to Youichi Kawano, Department of Gastrointestinal and Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Nippon Medical School Chiba-Hokusoh Hospital, 1715 Kamagari, Inzai, Chiba 270-1694, Japan

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

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

Table 1 消化器外科の歴史

	1600s	1800s	1900s	1950s	1960s	1970s	1980s	1990s	2000s	2010s
胃・食道		1881 Billroth ・胃幽門側胃切除術 1897 Schlatier ・胃全摘手術		1951 Lawrence ・胃癌に対する拡大手術は生存率改善に寄与しない 1953 Appleby ・Appleby手術				胃癌に対するD1リンパ節切除がEuropeとUSでStandardとなる 1991 Kitano ・世界初腹腔鏡補助下胃幽門側切除術 1992 Cuschieri ・世界初胸腔鏡下食道切除術 1994 Akashi ・日本初胸腔鏡下食道切除術	2002 Melvin ・世界初ロボット食道切除術 2002 Hashizume ・世界初ロボット幽門側胃切除術 2008 ・本邦で胃癌の傍大動脈リンパ節郭清の有用性を証明できず 2010 ・胃癌で脾摘を伴わないD2リンパ節郭清が世界水準	
肝・瘻	1654 Glisson ・Liver's (triple) vascular system	1888 Rex 1897 Cantlie ・肝右葉・左葉間を Cantlie line とする	1908 Pringle ・Pringle 法	Lin (Taiwan) ・finger fracture method 1950 Honjo ・世界初の肝右葉切除 1954 Couinaud ・8 区域分類				1991 Reich ・世界初腹腔鏡下肝切除術 1993 Kaneko ・日本初腹腔鏡下肝切除術 1994 Gagner ・世界初腹腔鏡下瘻切除術	3D simulation/navigation technology 術中 ICG 蛍光法 ロボット肝切除術 2003 Giulianiotti ・ロボット瘻切除術	
大腸・直腸		1826 Lisfranc ・会陰式直腸切除術	1908 Miles ・Miles 手術 1921 Hartmann ・Hartmann 手術			1978 Ravitch ・LAR	1980 Knight ・double stapling technique	1991 Jacob ・世界初腹腔鏡下大腸切除術	2002 Hashizume ・世界初ロボット大腸直腸切除術	
胆嚢・その他							・腹腔鏡下胆嚢摘出術開始 ・腹腔鏡下虫垂切除術開始	1997 Himpens ・世界初ロボット胆嚢摘出術		

消化器外科における低侵襲外科の歴史

- ▶ 1981年 Semm (独) により腹腔鏡下虫垂切除術が行われた (内視鏡による消化管の手術の始まり)。
- ▶ 1986年 個体撮像素子である CCD が開発
- ▶ 1987年 Mouret (仏) が腹腔鏡下に胆嚢摘出術を実施した (1985年 Muhe (独) が最初という説もある)。
- ▶ 1988年 内視鏡画面をテレビ画面上に拡大描出する技術が開発
- ▶ 1989年～1990年 米国を中心に世界中で Reddick (米) らによるトレーニングコースが開催され、腹腔鏡下胆嚢摘出術は爆発的に普及した。
- ▶ 1990年に山川 (帝京大学溝口病院) が日本初の腹腔鏡下胆嚢摘出術を実施した。



山川達夫先生

Fig. 1 消化器外科における低侵襲手術の歴史

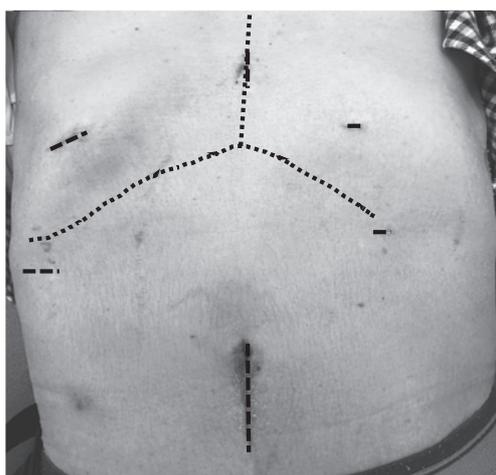


Fig. 2 開腹と腹腔鏡下肝左葉切除術の皮切の違い (点線：開腹手術，破線：腹腔鏡下手術 (臍部；カメラ用ポート用の 2 cm の縦切開 (後に標本摘出のために約 5 cm まで延長)，右肋骨弓下；腹腔内操作用の 1.2 cm，剣状突起下；1.2 cm，左肋骨弓下；5 mm，左肋骨弓下尾側；体外式 Pringle 法用の 5 mm 切開))

下虫垂切除術が施行された。ここから腹腔鏡手術時代に突入し、時代の流れもスピード感を増してくる。患者に対する大きな侵襲により“Safety first”を担保してきた時代から，“Patient friendly”を主眼とする時代への進歩とも言える。安全性、確実性を保ちつつ、患者への侵襲を減らすというアプローチが可能となり、まさに“低侵襲”手術の時代に入った。その歴史の中でも、1986年の個体撮像素子である CCD の開発が Technology の Innovation としては重大であり、

翌 1987 年に Mouret が腹腔鏡下に胆嚢摘出術を実施した。1988 年には、内視鏡画面をテレビ画面上に拡大描出する技術が開発され、その後、腹腔鏡下胆嚢摘出術は爆発的に普及した。1990 年に山川達夫が日本初の腹腔鏡下胆嚢摘出術を実施したが、同氏は日本医科大学の卒業生である (Fig. 1)。その後、各領域において腹腔鏡手術が爆発的に普及していくが、総じて、術中の出血量、術後の創部痛、合併症、術後退院までの日数が開腹手術に比して減少したとされる¹。これらは、① 開腹手術では大気圧に解放されている出血点が、CO₂での気腹圧による圧迫効果での出血量の減少、② 密閉空間である腹腔内の気腹により、温度、湿度の変化が開腹手術と比べ少ない体腔内環境維持、③ 少ない体壁破壊による創部痛の減少や痛み刺激による生体反応の軽減、④ 鉗子操作による臓器圧挫の減少による臓器侵襲軽減、⑤ 拡大視効果による最低限の剝離面積がもたらす炎症や免疫への影響減少がその理由とされている。また拡大視効果は、肉眼では判別できなかった解剖学的な新しい知見も生み、術野の共有や手術ビデオによる学習、教育も可能となっているため、外科医にとっても利益のある Innovation となっている。低侵襲性の一つである腹壁破壊の少なさについては、開腹の肝左葉切除時は、ベンツ切開と呼ばれる上腹部正中切開に両側肋骨弓下切開を加えた皮切で行われていたが、腹腔鏡手術では、臍部にカメラ用ポート用の 2 cm の縦切開 (後に標本摘出のために約 5 cm まで延長)、腹腔内操作用の右肋骨弓下に 1.2 cm，剣状突起下に 1.2 cm，左肋骨弓下に 5 mm，

Table 2 消化器外科領域術式別手術死亡率

	症例数	腹腔鏡手術割合	全体死亡率	腹腔鏡手術死亡率	腹腔鏡手術死亡リスク	腹腔鏡手術標準化死亡比
肝切除術*	23,489	5.1%	3.69%	2.27%	2.72%	0.83
膵頭十二指腸切除術	26,668	1.2%	2.86%	2.50%	2.54%	0.98
食道切除再建術	16,556	37.6%	3.03%	2.44%	2.71%	0.9
胃切除術	101,481	39.0%	1.07%	0.43%	0.61%	0.71
胃全摘術	57,997	15.7%	2.27%	0.89%	1.21%	0.73
右半結腸切除術	59,246	34.8%	2.20%	0.55%	0.78%	0.71
低位前方切除術	51,632	48.6%	0.74%	0.56%	0.59%	0.95

*部分, 外側区域切除を除く1区域以上の高難易度手術 2015年1月 日本消化器外科学会, National Clinical Database (NCD)

その尾側に体外式 Pringle 法用の 5 mm 切開により同手術が可能となった² (Fig. 2). 順風満帆に普及して行くと思われた腹腔鏡手術であったが, 2014年に国内の2施設で, 特に肝胆膵手術後の手術関連死亡症例が相次いで報告され, その安全性が疑われるニュースが発表された. 2015年に日本消化器外科学会がNCDデータを緊急的に分析した結果, 各領域の腹腔鏡手術標準化死亡比は, 開腹手術に比べ1以下であり, むしろ腹腔鏡手術の安全性が確認される結果となった. 特に肝切除においては, 部分切除や外側区域切除を除いたいわゆる高難易度手術においても同比が0.83であったため (Table 2), 2016年からの保険適用拡大への流れとなった. いずれにしても, 腹腔鏡手術の安全性への啓蒙がなされたことにより, その後の健全な発展, 普及に寄与したことに間違いはない. 日本肝臓内視鏡外科研究会がまとめた前向き登録の集計では, 腹腔鏡下高難易度肝切除の術後30日死亡率は0.22%, 90日死亡率は0.67%と非常に良好な結果が報告された. 1990年代になり, ロボット手術時代に突入する. 1997年にHimpensらがロボット胆嚢摘出術を施行した³. 手術支援ロボットの開発はナビゲーション手術装置や内視鏡下手術の補助装置として1980年代から始まり, その後, 戦場での遠隔手術を目的としてコンソールの執刀医がロボットを操作して意のままに操るマスタースレイブ型の手術支援ロボットが開発された. 現在, 世界のロボット手術の市場を独占しているIntuitive Surgical社のda Vinci Surgical systemは2000年にFDAの承認を得て, 日本では2009年に薬事承認を得ている. このシステムは, 術者がコンソール内で手洗いすることなく座ったまま操作でき, 3Dモニターによる良好な視野, 操作性の高い鉗子, モーションスケール機能, 手振れ防止機能などの機能が搭載され, 腹腔鏡手術にない, より精緻な低侵襲手術が可能となった. このTechnologyのInnovationは,

消化器外科領域において“Surgeon friendly”な手術法であり, 今後の働き方改革, 外科医減少問題を解決するためのBreak throughになる可能性がある. 本邦での低侵襲手術の保険適用も, 腹腔鏡手術では1992年に腹腔鏡下胆嚢摘出術から約30年経った2020年にリンパ節郭清のある腹腔鏡下膵頭十二指腸術が, 2022年に胆嚢癌に対する拡大胆嚢摘出術が適用となった一方, ロボット手術では, 2018年に食道, 胃, 直腸に適用となり4年後の2022年には, 肝臓, 結腸, 胆道拡張症にまで拡大された. また, 胃切除術においては, 腹腔鏡手術よりも優越性が認められ, 保険点数が, 胃全摘手術は8万3,090点から1万5,760点増の9万8,850点, 幽門側胃切除手術は6万4,120点から9,470点増の7万3,590点, 噴門側胃切除手術は7万5,730点から4,270点増の8万点に増点されたことも含め, 低侵襲手術時代の流れの速さを実感することができる (Table 3).

III. 当科における最小低侵襲手術 (MIS)

日本で最初に行われた腹腔鏡手術は, 本学卒業生である山川達夫教授が1990年に帝京大学溝口病院で施行した腹腔鏡下胆嚢摘出術であるが, 日本医科大学ではその翌年4月に山川先生の御指導の下, 最初の腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した. その後, 田尻孝教授時代となり, 黎明期, 創成期であった当科での腹腔鏡手術がその他の消化器外科領域へと発展, 成長してきた. とりわけ腹腔鏡下膵切除は, 院内での倫理委員会の承認を得て, 2004年3月に第1例目を施行し, 2007年には先進医療の認可を受けた⁴. その後も各領域での発展, 進歩が進んだが, その上でも大きなモチベーションや安全な手技の担保となったのが, 日本内視鏡外科学会技術認定制度であるともいえる. 内視鏡外科手術は, 低侵襲的であるなどの利点から, 消化器・一般外

Table 3 本邦における MIS の保険収載

	1992	1995	1996	2002	2010	2012	2014	2016	2020	2022
Laparoscopic Operations										
胃・食道		早期胃がんへの腹腔鏡下手術	早期大腸がんへの腹腔鏡下手術	食道がんへの胸腔鏡下手術 進行胃がんへの腹腔鏡下手術	腹腔鏡下肝部分切除術 腹腔鏡下肝外側区域切除術	腹腔鏡下脾尾部切除術(リンパ節なし)	腹腔鏡下脾頭十二指腸切除術(リンパ節郭清なし)	腹腔鏡下肝切除術(胆管・血管吻合を伴わないもの) 腹腔鏡下脾尾部切除術(リンパ節郭清あり)	腹腔鏡下脾頭十二指腸切除術(リンパ節郭清あり)	
肝・脾										
大腸・直腸			早期大腸がんへの腹腔鏡下手術							
胆嚢・その他	腹腔鏡下胆嚢摘出術									腹腔鏡下胆嚢悪性腫瘍手術(胆嚢床切除を伴う) 腹腔鏡下胆嚢悪性腫瘍手術(胆区域4a+5以上の肝切除を伴う)
Robot Operations										
胃・食道										
肝・脾									ロボット肝切除術	
大腸・直腸									ロボット結腸悪性腫瘍切除術	
胆嚢・その他									ロボット総胆管拡張症手術	

科, 呼吸器外科, 小児外科, 産科婦人科, 泌尿器科, 整形外科など, 多数の領域の手術に応用されているが, 内視鏡下の手術野で, 特殊な器具を用いて行う手術であり, 高度な技術が要求される. この日本内視鏡外科学会技術認定制度は, 内視鏡手術に携わる医師の技術を高い基準にしたがって評価し, 後進を指導するに足る所定の基準を満たした者を認定するもので, これにより本邦における内視鏡外科の健全な普及と進歩を促し, ひいては国民の福祉に貢献することを目的としている. 消化器外科では, 胆道, 大腸, 胃, 食道, 脾臓, 肝臓, 膵臓, ヘルニアの領域があり, その合格率はそれぞれ, 40, 30, 30, 31, 39, 24, 31, 24%となっている. これまで, 日本医科大学では計44名が合格し全合格者の約1.7%を占めている. 各領域での当科関係者が占める割合は, おおよそ, 2.3, 1.2, 0.7, 2.2, 3.0, 2.0, 7.8, 1.5%である. 全国的にも技術認定医の多い施設となっており, 前述した理念に見合った手術を心掛けている. 2021年度からは, 日本医科大学千葉北総病院でもロボット手術が直腸手術から導入され, 胃切除術, 結腸切除術へと安全かつ順調に適応を広げてきている. 今後, 食道, 膵臓, 肝臓領域にも適応を広げるため, 医局内だけでなく他科, 手術室看護師, ME部などと協力し, 十分な準備と安全な運営を心掛けていく予定である.

また, これまでの当科での歴史の中で, ポリウレタン製のX線不透過マーカー付き腹腔鏡用スポンジスパーサーであるセクレア®と先端吸引鉗子であるDolphin®が開発され, 特許取得をしており, それぞれホギメディカル社とホープ電子社から発売されている. MISを進歩させていくためには新しい器具の開発も重要な要素となる. 日本医科大学千葉北総病院では, 院内倫理委員会の承認を得て, セクレア®を鉗子に縫合固定して腹腔鏡下肝胆膵手術時に使用し, より愛護的で力強い臓器圧排を可能としている⁵.

IV. MISのための シミュレーションとナビゲーション

触覚に乏しく俯瞰的視野の取りづらさ MISの中でも, 肝臓領域では実質臓器であるがゆえに腫瘍局在や損傷により重大合併症につながる主要脈管走行や位置関係の把握は非常に重要となる. CT画像を3D構築することにより残肝術前のシミュレーションが可能となっているが, 消化器外科領域では3Dワークステーションの機能が向上し, 2012年に「肝切除手術における画像支援ナビゲーション」が保険収載された. そ

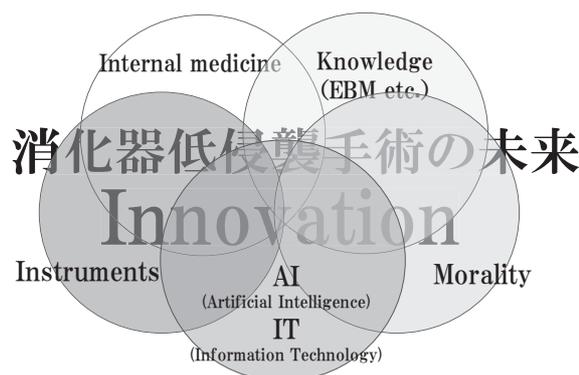


Fig. 3 消化器低侵襲手術の未来に向けての5つの Innovation

の後, シミュレーション技術は進歩しているが, Oshiroらが開発したLiversimは, 従来のソフトウェアに装備されている機能に加えて, ユーザー・インタラクションに基づいて肝臓モデルを自由自在に変形させ, さらに肝実質および肝内脈管を切離するシミュレーションが可能機能を持つ. これにより, 肝離断中に刻々と変形していく様子が表現可能であり, 肝離断面に出現してくる肝内脈管の走行を確認できるという, より現実的なシミュレーションが可能となっている⁶. また, Indocyanine green (ICG)を用いた術中ナビゲーション技術もMISの中での大きなInnovationとなっている. これは, ICGに近赤外光を照射すると840nm前後の蛍光を呈し, この波長は水やヘモグロビンに影響されにくく, 厚さ5~8mmまでの生体組織を透過するため, 術中に癌組織やリンパ節・リンパ管などの生体構造および血流を描出するためのナビゲーションとして用いることができる. 肝胆道手術では, ICGの蛍光特性だけでなく胆汁排泄性を利用することにより, 近赤外蛍光イメージングを用いて肝外胆管の解剖や肝癌の位置, 肝区域の境界をリアルタイムに描出することが可能となる⁷. 特に肝臓手術では, 再肝切除の機会も多く, 癒着による肉眼的, 術中超音波検査での腫瘍同定が困難であるため, 手術が困難となる. そのような場合でもICG蛍光法により, より確実に正確な肝切除が可能となる⁸.

V. 未来のMIS

近年の情報技術 (Information Technology : IT) の Innovationは目覚ましく, 日常生活でも実感するところである. インターネット速度が10倍以上となる5G (第5世代移動通信システム) システムなど, 今後の進歩も期待される. 手術ロボットには, 触覚機能

の付与や人工知能搭載などの技術開発も進められていることから、今後、新たなロボット技術の開発、人工知能（Artificial Intelligence：AI）やITの発達などにより、さらに安全で精緻、患者だけでなく外科医、医療経済にとっても低侵襲な手術が発展していくと考えられる（Fig. 3）。最近のトピックスとしては、東京女子医科大学が中心になって開発されているスマート治療室“SCOT”（Smart Cyber Operating Theater）がある。これは、Internet of Things（IoT）とAIを活用した、手術室をあたかも1つの医療機器として機能させるものである。今後、“ロボット！〇〇手術しておいて！”とえば、その手術が自動で行われる時代が来るかもしれない。しかしながら、緊急対応、術前・術後管理、倫理観を伴った感情と科学のバランスの取れた治療選択などは人間である外科医の役割であるため、これらの精進を忘れてはならない。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Cuschieri A: The spectrum of laparoscopic surgery. *World J Surg* 1992; 16: 1089-1097.
2. 川野陽一, 金谷洋平, 青木悠人ほか：腹腔鏡下左肝切除における“受け”を意識した定型化手技。手術 2021; 75: 1467-1473.
3. Himpens J, Leman G, Cadière GB: Telesurgical laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1998; 12: 81091.
4. Nakamura Y, Uchida E, Aimoto T, et al: Clinical outcome of laparoscopic distal pancreatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 35-41.
5. Kawano Y, Tani ai N, Nakamura Y, et al: Invention of Two Instruments Fitted with SECUREA™ Useful for Laparoscopic Liver Resection. *J Nippon Med Sch* 2016; 83: 107-112.
6. Oshiro Y, Yano H, Mitani J, et al: Novel 3-dimensional virtual hepatectomy simulation combined with real-time deformation. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9982-9992.
7. 石沢武彰, 長谷川潔：【肝癌治療のイノベーション—シミュレーション・ナビゲーション技術の新展開—】肝切除 ICG 蛍光法を用いたナビゲーション肝切除。肝胆膵 2018; 77: 1093-1099.
8. Yoshioka M, Tani ai N, Kawano Y, et al: Laparoscopic Repeat Hepatectomy with Indocyanine Green Fluorescence. *J Nippon Med Sch* 2019; 86: 291-295.

（受付：2022年7月9日）

（受理：2022年9月20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。

心臓血管外科における低侵襲治療の潮流

石井 庸介

日本医科大学心臓血管外科学

Spirit of Minimally Invasive Cardiac Surgery

Yosuke Ishii

Department of Cardiovascular Surgery, Nippon Medical School

Key words: MICS, valve, CABG, AF surgery

様々な外科手術がある中で心臓血管外科手術は、もっとも低侵襲化からかけ離れた分野かもしれない。腹腔鏡による消化器外科手術は胆のう摘出術を始めとして開始された。胸腔鏡に伴う気胸手術も比較的早期に開始され、肺がん手術へと適応を拡大してきた。その後の消化器外科、呼吸器外科における低侵襲手術の進歩は目覚ましいものがある。これに対して、心臓血管外科手術の低侵襲手術（MICS：minimally invasive cardiac surgery）は、様々な工夫をしながらゆっくりと進んできた。

心臓血管外科の低侵襲手術を考えるうえで重要なことが2つある。①創部の狭小化、②人工心肺の非使用である。初期の低侵襲化は創部の狭小化を目指して行われてきた。心臓血管外科手術は基本的に胸骨正中切開を行って心臓にアプローチするが、胸骨小切開（J

型、T字）から手術を行うことから始まった¹⁾。胸骨正中切開と比較して、心臓へのアプローチが限定されるので動脈へのカニューレーションや視野の確保が難しくなったものの、創部が小さくなることで首周りの切開線がないために、若い女性を中心に襟元の空いた服を着ることができるため整容性を損なわない手術として行われた。これに対し、右小開胸からの弁膜症手術や心房中隔欠損心内修復術が行われるようになった（図1）。正中切開を置かないことからさらに整容性を考慮した手術と言える。この場合には人工心肺の導入に大腿動脈送脱血の必要があるために、送脱血管の改良を必要とした。現在では大動脈弁置換術（図2）や僧帽弁形成術、置換術（図3、4）を中心に施行している。どちらに対する手術であっても服を着ていなくても手術しているかどうかわからないほどの創部であ

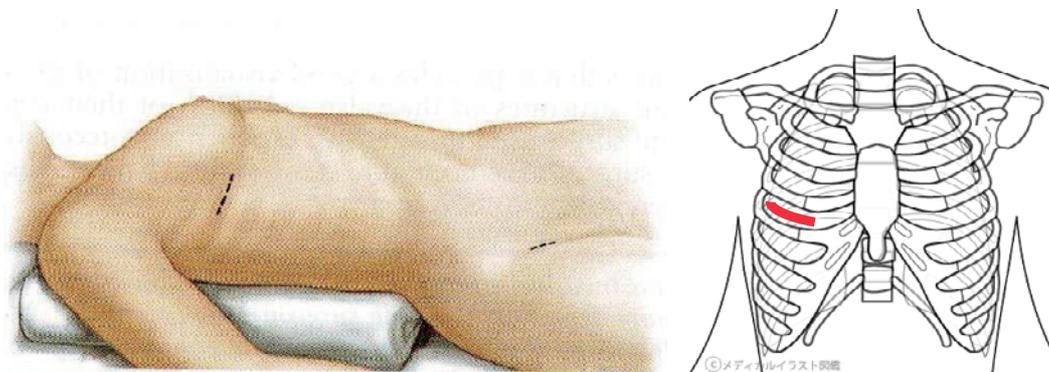


図1 右小開胸

Correspondence to Yosuke Ishii, Department of Cardiovascular Surgery, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: yosuke-i@nms.ac.jp

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



図2 MICS-大動脈弁置換術の術後 右小開胸創部



図3 MICS-僧帽弁形成術の術後 右小開胸創部

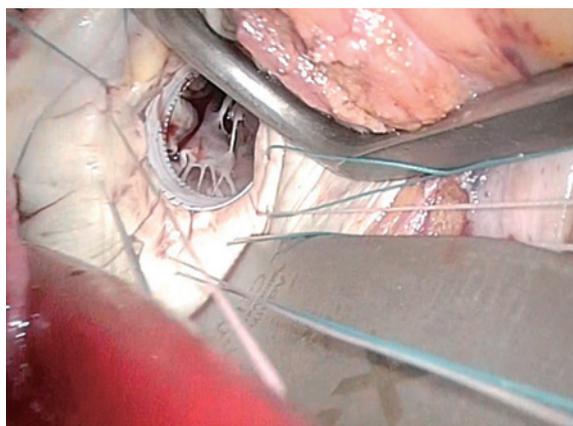


図4 MICS-僧帽弁形成術の左房, 僧帽弁輪, 左心室内

る。特に女性の場合には乳房の下に創部が隠れるため、ほぼ創部が見えなくなる。さらに整容面だけでな

く、胸骨正中切開をしないために出血量も少なく、輸血の必要性が有意に低いことも特筆すべき点である。しかしながら、右小開胸による術式（MICS）は心臓全体に直接手で触れることが全くできないために、心機能低下症例や複雑な心疾患に対する手術には対処できないため、手術適応を十分に考慮する必要がある。

今まで述べてきた手術は整容性に優れているものの、人工心肺を使用して心停止下に手術を行うこととなる。そのため、低侵襲という言葉はついていないものの、心臓にとって低侵襲かと問われると必ずしもそうではない。逆に視野の確保が難しいことから時間のかかる手術となるので、心停止時間など正中切開よりかかる可能性があることを考えると低侵襲ではなく高侵襲と言えなくもない。ただ、胸骨正中切開よりは輸血率は少なく、入院期間も短縮できるので、その点では低侵襲と言えるであろう²⁾。

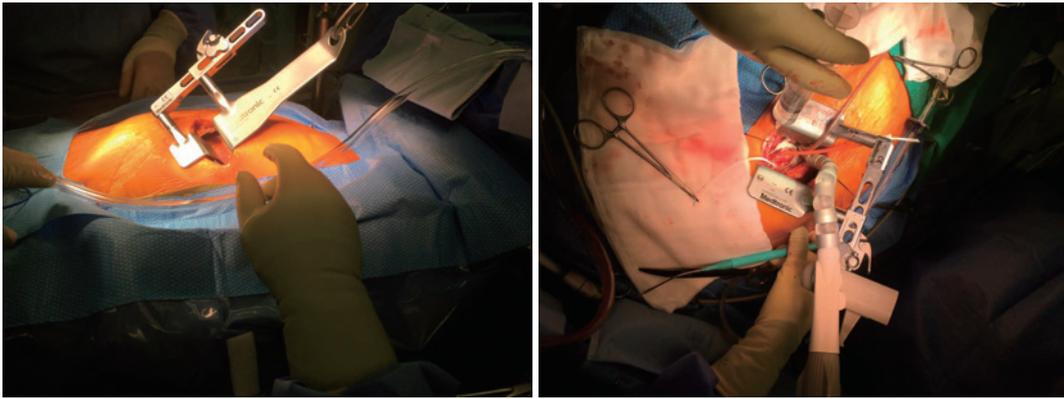


図5 左小開胸による冠動脈バイパス術



図6 左小開胸による冠動脈バイパス術 術後創部



図7 MIDCABの術後冠動脈CT-負荷心筋シンチ

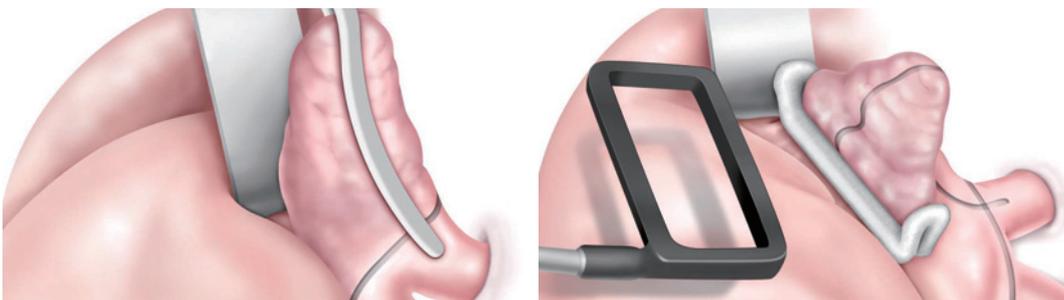


図8 心拍動下 左心耳クリップ, 肺静脈隔離術

心臓手術は人工心肺の改良とともに術式を改良してきた。特に弁膜症手術や先天性心疾患に対する根治手術においては人工心肺を使用して、心停止下に行う必要がある。これに対し、冠動脈バイパス術は冠動脈が心表面にあるために人工心肺を使用せずに心拍動下で吻合することができる。特に左前下行枝に対する冠動

脈バイパス術は左小開胸から行うことができ、特殊な開胸器を使用するものの(図5)、整容性に優れながら(図6)正中切開と変わらない高い質の吻合ができる(図7)。その上、人工心肺を用いないことで免疫応答の観点から心拍動下冠動脈バイパス術は低侵襲であることも示されている³。さらに、心房細動手術に



図9 心拍動下 左心耳クリップ, 肺静脈隔離術 左右小開胸創部

においては胸骨正中切開による心停止下に行うメイズ手術が主流であるが, 最近では左右小切開より心拍動下に肺静脈隔離, 左心耳クリップによる閉鎖を行うことが可能となった⁴ (図8)。これにより人工心肺を使用しない上に整容性にも富んだ低侵襲手術が可能となった (図9)。

心臓血管外科における低侵襲治療は, 正中切開と異なり体位, 人工心肺のセットアップ, 視野の確保など多くの Pit fall が存在する。さらに心臓血管外科医だけでなく, 麻酔科医, 臨床工学士, 看護師など多職種チーム力が必要となる。

本講演では心臓血管外科手術における低侵襲手術の歴史と現在から将来について言及した。

文 献

1. Doty DB, Flores JH, Doty JR: Cardiac valve operations using a partial sternotomy (lower half technique). *J Card Surg* 2000; 15: 35-42.
2. Sá MPBO, Van den Eynde J, Cavalcanti LRP, et al: Mitral valve repair with minimally invasive approaches vs sternotomy: A meta-analysis of early and late results in randomized and matched observational studies. *J Card Surg* 2020; 35: 2307-2323.
3. Strüber M, Cremer JT, Gohrbandt B, et al: Human cytokine responses to coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1330-1335.
4. Toale C, Fitzmaurice GJ, Eaton D, Lyne J, Redmond KC: Outcomes of left atrial appendage occlusion using the AtriClip device: a systematic review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019; 29: 655-662.

(受付: 2022年10月2日)

(受理: 2022年10月17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。

肺癌に対する低侵襲治療：光線力学的治療法の適応拡大

臼田 実男

日本医科大学呼吸器外科学

Minimally Invasive Treatment for Lung Cancers:
Expansion of Indication for Photodynamic Therapy (PDT)

Jitsuo Usuda

Department of Thoracic Surgery, Nippon Medical School

Key words: lung cancer, photodynamic therapy

1. 概要

光線力学的治療 (Photodynamic therapy: PDT) は、腫瘍親和性光感受性物質と低出力レーザー光から生ずる光線力学的反応により殺細胞効果を引き起こす治療である¹。PDT は、高出力レーザーによる焼灼・熱凝固、蒸散といった「焼く」治療法と異なり低エネルギーで選択的に病巣を治療することが可能である。腫瘍親和性光感受性物質を静注し、数時間 (4~6 時間) すると腫瘍組織には正常組織よりも数倍蓄積し、そこに、低出力レーザーを約 10 分照射することで治療できる。高出力レーザーによるいわゆる「焼灼する」、「熱凝固する」などと違い、「熱くない」「煙はたたない」「出血しない」などの特徴がある (図 1)。PDT は、低肺機能のために酸素投与が必要な患者に対しても、低出力レーザーを用いるため安全に施行することが可能である。

PDT は、1994 年に中心型早期肺癌に対する根治療法として認可され、現在では確立された治療である。2010 年 4 月には、気道狭窄をきたす中心型の進行肺癌に対する姑息的治療法として治療することが可能になった。末梢肺野の病巣に対しては、レーザー照射を行うことが不可能であったため、PDT の適応はなかった。しかし、最近では様々なナビゲーションシステムの登場により末梢肺野病変へのアクセス性が向上した

ため、「末梢型肺癌に対する PDT」の可能性が高まってきた。本稿では、「末梢型肺癌に対する PDT」の臨床研究、医師主導治験、PDT の適応拡大について紹介する。

2. PDT の抗腫瘍効果のメカニズム

PDT は、光感受性物質とその吸収波長のレーザー光により光線力学的反応を生じさせることで、腫瘍や増殖血管などを治療する方法である。光感受性物質がその吸収波長の光に曝露されると光エネルギーを吸収し励起状態に遷移し、これが基底状態に遷移する際のエネルギーにより活性酸素を生じ、細胞を壊死・アポトーシス、変性させると考えられている。こうした直接的な抗腫瘍効果以外に、腫瘍周囲の微小血管を閉塞 (微小細血管障害)、PDT による酸化ストレス、炎症性変化などによる様々なサイトカインの誘導等により抗腫瘍効果をもたらすと報告されている。

3. 中心型早期肺癌に対する PDT

中心型早期肺癌のクライテリアは、1975 年に世界に先駆けて提唱され、「腫瘍が区域気管支より中枢に位置し、癌の浸潤が組織学的に気管支壁を超えず、かつリンパ節転移、遠隔転移がないもの」と定義されている。組織型としては、ほとんどが扁平上皮癌である。

・「レーザー焼灼」ではない。

・病巣に選択的に取り込まれる**光感受性物質**と**低出力レーザー照射**による**光線力学的反応**で癌細胞を死滅させる

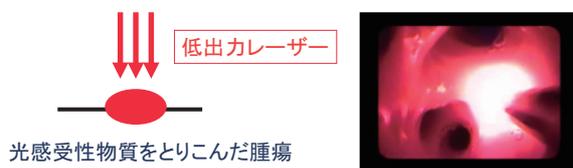


図1 光線力学的治療 (Photodynamic therapy) とは

PDT の適応としては、中心型早期肺癌のすべてというわけではない。腫瘍径が1.0 cm 以下で、腫瘍の末梢辺縁が確認できることがPDTの適応条件とされてきた。気管支鏡所見としては、平坦型、早期ポリープ型、結節型に分類される。平坦型は粘膜所見が粗造で、点状の大小異なる異常血管をみとめ、表層を浸潤するように進展する。こうした病巣はPDTの良い適応である。中心型早期肺癌は、喫煙と大きく関係しており、患者のほぼ全員が重喫煙者である。そのため、患者の多くは肺気腫、COPD、低肺機能である。また、この中心型早期肺癌の大きな特徴は、多発傾向があることである。中心型早期肺癌に対してPDTを施行した症例の34.4%が多発肺癌だったと報告されている。中心型早期肺癌が多発するケース、肺癌手術後に異時性多発肺癌として発見されることもある。

4. 中心型早期肺癌に対するPDTの治療成績

我が国で癌治療に対して厚生労働省より認可をうけている腫瘍親和性光感受性物質は、レザフィリン®(タラポルフィンナトリウム)である²。レザフィリン®は、1997年10月から2000年3月まで全国10施設において中心型早期肺癌に対する臨床第II相試験が施行され、2003年10月に厚生労働省より認可を受け2004年6月に薬価収載された。レザフィリン®はクロリン環を有する水溶性で664 nmに吸収スペクトルを有している。レザフィリン®は静脈投与後4~6時間でレーザー照射を施行する。光線過敏症が極めて軽度であるため、約1週間直射日光をさければ、外来治療も可能である。

中心型早期肺癌に対するPDTの治療成績はレザフィリン®を用いたphase II studyでは、完全寛解率(CR)は84.6%と報告されている。特に病巣の長径が10 mm以下であれば、CRは90%以上であるが、10~

20 mmまでの症例に対して50~80%にまで下がる報告されてきた。

レザフィリン®PDTでは、病巣の長径が10~20 mmで内視鏡的な分類で平坦型、早期ポリープ型、のいずれに対しても一様に有効で、95.6%のCR、10 mm以下の腫瘍には93.6%と従来の報告より高い治療成績を得られるようになり、1.0 cmを超える病巣に対しても強い抗腫瘍効果を有することが報告された³。この要因としては、中心型早期肺癌病巣に対する局在診断の向上により、レーザーの照射すべき範囲を正確に診断できるようになったことが考えられる。

5. PDTを施行する上での注意点

病巣に対してレーザー照射を行うには、病巣表面から一定の距離をおいて垂直に表面照射を施行する。例えば、亜区域支の分岐などに発生する病巣などは容易に照射することが可能である。接線方向に腫瘍が存在する場合や亜区域支の壁に沿って進展して末梢辺縁を正確に確認できる病巣に対しては、全方向照射型シリンドリカルファイバーを使用する。また、病巣の大きさが1 cmを超えるような場合は、オリンピックマークのように一部をだぶらせるように照射する。特に下葉支などにある病巣については、呼吸性移動、心拍動などに留意し、乱反射などにも十分考慮して照射を行う必要がある。

病巣に対して接線方向へのレーザー照射は、大変難しく再発の原因になりかねないため、病巣に対する角度を変化させ、効率よく照射する。時には、直射タイプのレーザープローブだけでなく、側射タイプのプローブも使用する。結節型、ポリープ型の場合は、まず、鉗子や高周波で腫瘍を摘出、切除する。約2週間後に残存部の腫瘍の深さについて検査する。腫瘍の浸潤が気管支軟骨を越えないことを確認し、最終的にPDTの適応を決定する。

腫瘍親和性光感受性物質を投与する前に、レーザー装置の点検を行い、正常に作動することを確認する。

注射用レザフィリン®(100 mg) 40 mg/m²を静脈投与する。投与前に、市販の日焼け止めクリームを塗布する。呼吸機能の悪い患者が多いため、全例血中酸素飽和度SpO₂モニターを行い、必要に応じて酸素投与を行う。レザフィリン®投与10秒後ぐらいから、SpO₂が低下する。これは、SpO₂測定の際に使用されている赤色光と血中のレザフィリン®が干渉し、正確なオキシヘモグロビン測定ができなくなるためである。従って、レザフィリン®投与後、特に2~3時間以

内では通常の SpO₂ モニターでは正確な SpO₂ が測定されず、低めに観察されることを知っておく必要がある。

レーザー照射に関しては、PD レーザーを使用し、1 病巣あたり 100 J/cm²、150 mW の照射を行う。レーザー照射が接線方向になる場合や結節型などの病変に対しては、追加照射を行うことが多い。

6. 患者への指導について

PDT は、低侵襲治療であるため、出血、肺炎などを起こすことは極めてまれである。高出力レーザーと異なり、肺炎の原因になる煙も発生しない。低肺機能で在宅酸素療法を施行している患者にも安全にレーザー照射することが可能である。光線過敏症に留意し、直射日光をさけ、光感受性物質を静脈投与する前に市販されている日焼け止めクリームを露出する肌に塗るように指導する。レザフィリン[®]は光線過敏症が軽度であるため、投与後 2 週間で日焼けはほとんど認めず外出も可能と考えられる。レザフィリン[®]は、光線過敏症が軽度であり、投与後約 1 週間、直射日光を避ければ特に問題がないことが多い。照度 500 ルクス以下の部屋で過ごすことが推奨されている。通常、遮光などしない普通の病棟が 200 ルクス以下、住宅でも窓際でなければ 500 ルクス以下といわれている。外来で施行するときも、夕方以降に帰宅するようにすれば特に問題ないと考えられる。

7. 末梢小型肺癌に対する PDT の臨床研究

最近発見頻度が増加している小型肺腺癌の特徴として、多中心性発生、異時性多発肺癌として発見されることが多い。またその中には、adenocarcinoma in situ (AIS) という非浸潤癌が存在することが明らかになった。超高齢化により肺気腫、間質性肺炎などの併存疾患のために外科治療が不可能な症例も増加すると予測される。しかし、こうした末梢肺野の小型肺癌に対する PDT は確立されていない。今までは、末梢型肺癌に対しては、レーザープローブを誘導できずに、経気管支的な PDT の適応ではなかった。3 次元ナビゲーションなどの進歩、極細レーザープローブの開発が進み、末梢小型肺癌に対する PDT の臨床を行った。

AMED (日本医療研究開発機構) の「医療機器開発推進研究事業」によるサポートにより、治験を見据えて取り組みを行い新しい PDT 用のレーザーファイバーの薬事承認、末梢小型肺癌に対する新しい治療法

- ・**試験目的**: 末梢型肺癌に対する PDT の安全性、有効性について検証する
- ・**対象患者**: 手術及び放射線治療不適応の末梢型の肺癌 (腫瘍径 25mm 以下)
- ・**主要評価項目**: Progression Free Survival (PFS)
- ・**副次的評価項目**: Overall survival (OS)
- ・**試験デザイン**: 多施設無作為化比較試験
PDT 群と無治療群 (BSC) を 2:1 で無作為割付
- ・**研究資金**: AMED 医療機器開発推進事業

図 2 末梢型肺癌に対する光線力学的治療に関する医師主導治験 (2020 年 3 月～)

の確立を目的に行った。多施設 (日本医科大学付属病院、国立がん研究センター中央病院、東京医科大学病院、旭川医科大学病院) で single arm 試験により末梢型肺癌に対する光線力学的治療の安全性および有効性を検討した⁴。対象は、薄切 CT 上において最大径 20 mm 以下の結節影で、組織、細胞診で非小細胞肺癌の診断が得られた病変で、手術不能例または手術拒否例とした。主要評価項目として、「治療開始後 90 日以内における grade 2 以上の有害事象の発生割合」とした。本試験には 7 例がエントリーし、「grade 2 以上の有害事象の発生割合」0%、副次評価項目として 90 日後、1 年後の局所無増悪生存率はそれぞれ 100% だった。この結果から、末梢肺癌に対する PDT は安全に施行可能であることがわかった⁴。

8. 末梢小型肺癌に対する PDT の医師主導治験

臨床研究の成果に基づき、新しく開発したレーザープローブの新規医療機器として薬機法承認、PDT に使用するレーザー機器、レザフィリン[®]の適応拡大を目的に医師主導治験を開始した。2020 年 4 月に PMDA へ治験届を提出し、5 月から症例登録を開始した。

対象は、腫瘍径 25 mm 以下 (充実成分が 25% 以上) で手術、放射線治療が不適応な症例である。主要評価項目は、PFS (Progression Free Survival)、試験デザインは PDT 群と無治療群 (BSC) を 2:1 の無作為化比較試験である (図 2)。BSC 群に割り付けされた場合、胸部 CT で PD と判断された場合、salvage-PDT を行うことが可能である (図 3)。

9. おわりに

PDT は、低コスト、低侵襲な治療法である。病巣

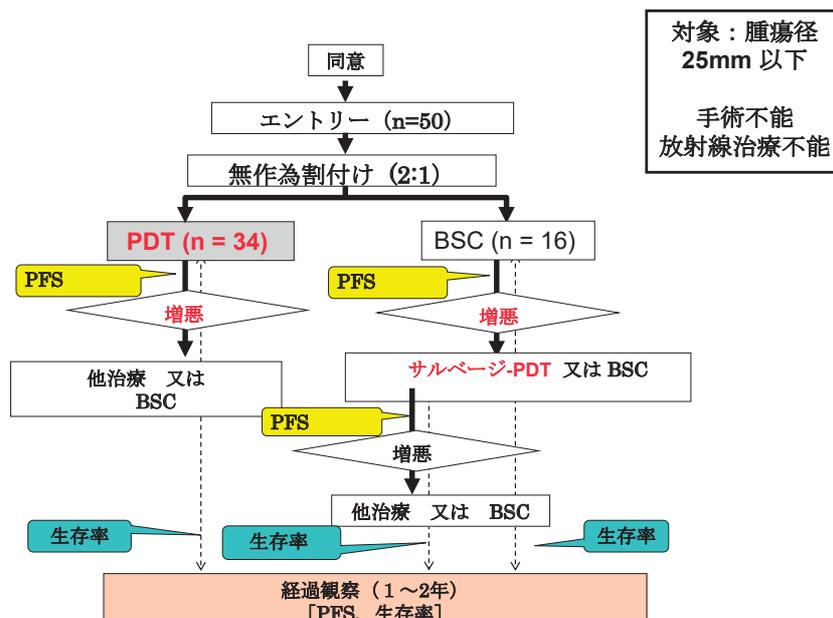


図3 治験エントリー後の治療

へ適切にレーザー光を照射できれば、肺機能を温存し QOL を損なわずに根治することが可能である。超高齢化社会を迎えるわが国では、COPD、間質性肺炎、肺気腫などの合併症を有する肺癌症例が増加することが予測される。また、多発肺癌症例の増加のため、可能な限り肺を温存する治療法が求められている。新しいレーザープローブ等のデバイス開発などにより、PDT が末梢小型肺癌に対して適応拡大されることは、まさに時代のニーズではないかと期待される。

謝辞：この医師主導治験は、日本医科大学が治験調整事務局として行う初めての治験である。膨大な資料作成、多くの事務手続き、患者への細かい対応など、本学の研究統括センター、附属病院の臨床研究総合センターの多くスタッフの皆様にお世話になっております。この場を借りて、厚く御礼申し上げます。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文献

1. Usuda J, Kato H, Okunaka T, et al: Photodynamic

therapy (PDT) for lung cancers. J Thorac Oncol 2006; 5: 498-496.

2. Kato H, Furukawa K, Sato M, et al: Phase II clinical study of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e6 and diode laser for early superficial squamous cell carcinoma of the lung. Lung Cancer 2003; 42: 103-111.

3. Usuda J, Ichinose S, Ishizumi T, et al: Outcome of photodynamic therapy using NPe6 for bronchogenic carcinoma in central airways > 1.0 cm in diameter. Clin Cancer Res 2010; 16: 2198-2204.

4. Usuda J, Inoue T, Tsuchida T, et al: A pilot study of photodynamic therapy for peripheral type lung cancers. Photodynamic diagnosis and Photodynamic therapy 2020; 101698: 1-5.

(受付：2022年10月12日)

(受理：2022年10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。

産婦人科における低侵襲手術治療の最前線

市川 雅男

日本医科大学産婦人科学

The frontier of Minimally Invasive Surgical Treatment in Obstetrics and Gynecology

Masao Ichikawa

Department of Obstetrics and Gynecology, Nippon Medical School

Key words: laparoscopic training, sacrocolpopexy, pelvic organ prolapse, endometriosis

近年、腹腔鏡手術やロボット支援下手術の登場により、低侵襲手術への社会的な関心とニーズが高まっている。これらの最先端の医療技術を安全かつ確実に患者に提供するには、三つの要素が重要である。一つ目は、低侵襲手術を担う医師を効率的に育てる教育システム、二つ目は優れた低侵襲手術手技の確立、そして、三つ目は低侵襲手術実施に必要な適切な診断法である。今回は、これらの課題に対する日本医科大学女性診療科・産科の取り組みについて報告する。

I. 低侵襲手術教育の最前線

日本医科大学付属病院女性診療科・産科では、日進月歩で進化する内視鏡治療に対応するために2010年に低侵襲手術（内視鏡手術）を専門とするMIS: minimally invasive surgery teamを設立した。そして、低侵襲手術を患者に提供しながら、低侵襲手術を担う若手医師育成に努めた。このMIS teamは、“最高の治療をより多くの人に届けよう！”という理念に従い、より多くの低侵襲手術に長けた医師を育てるための効率的な術者教育するシステムを構築した。具体的には、手術の難易度に応じて、初級、中級、上級コースの内視鏡手術トレーニングカリキュラムを用意し、多様化する若手医師のニーズに合わせ、さらには、いつでもカリキュラムに取り組めるようにオンラインを利用した技術紹介動画や技術指導の仕組みを作った。それらの活動が実り、2015年には、日本産科婦人科

内視鏡学会で主催された若手医師の内視鏡技術を競うイベント：SASUKEにおいて、並み居る強豪を抑えて日本医科大学女性診療科・産科の若手チームが優勝した。そして、この当時、日本において最も多くの産科婦人科内視鏡技術認定医を擁する施設になった。

しかし、その栄光の一方で、どうしても思ったような内視鏡技術を獲得できない若手医師が存在する事実にも直面した。そのような医師は頭でイメージした鉗子動作を2次元のモニターを通し、腹腔内で忠実に再現することが苦手なようであった。そして、その能力を獲得するには、気の遠くなるような時間を要する。その過程すべてを、指導医が面倒を見ることはできないので、彼ら自身で、継続的に頑張れるような内視鏡トレーニング方法が必要とされた。その過程で、誕生したのが、“神の手チャレンジ”である。

“神の手チャレンジ”は、腹腔鏡手術の道具を用いて折り鶴を折るスピードを競う競技であり、1,000羽折るのが目標のチャレンジである(図1)。参加者には、折り鶴完成までの最速タイムによって称号が与えられる(超超超神:2分未満, 超超神:3分未満, 超神:4分未満, 医神:5分未満, 神の手:6分未満, 救世主:7分未満, 伝説:8分未満, 師匠:10分未満, 上級者:15分未満)。YouTube上で2015年6月に開始し徐々に参加者が増え、現在はFacebook上にコミュニティを作る¹⁾。目的は、折り鶴トレーニングを通して多くの医師に楽しみながら技術を磨いてもらい、当施設のみならず、日本、さらには世界の腹腔鏡

Correspondence to Masao Ichikawa, Department of Obstetrics and Gynecology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: masai@nms.ac.jp

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



図 1

手術のレベルを飛躍させることにある。

一般的に行われる腹腔鏡手術トレーニングである結紮操作は手術の重要な要素であるが、手術時間の約10%を占めるかどうかには過ぎない。その他90%の時間は、組織を掴む、引っ張る、剝離する、切るといった単純動作である。こういった動作を腹腔鏡下で学ぶ方法として、ビーズ運び、輪ゴムかけなどがあるが、これらは退屈ですぐ飽きてしまう。一方、神の手チャレンジは、非常に難しいけれども達成感があってクセになる。自己ベストを更新した際は天にも昇る気分。また、周りには情熱的なライバル（仲間）がいて楽しいので飽きない（図1）。

神の手チャレンジは、手先が器用でない、手術する機会に恵まれない、非利き手がうまく使えない方にトライして欲しい。腹腔鏡手術が上手な人と上手でない人の違いは、頭でイメージした鉗子動作を2次元のモニターを通し、腹腔内で忠実に再現できるかどうかである。初学者はこれがなかなかできず、利き手だけで操作しようとして非利き手が止まる。この習熟までの期間をラーニングカーブと称して、患者を付き合わせるのは好ましくない。代わりに神の手チャレンジに挑戦し、1,000羽完遂してほしい。折り鶴は、片方の鉗子で折ったり広げたりする際に、対側の鉗子で必ず折り紙を押さえ込まないと紙が暴れる。つまり、折り鶴作成を積み重ねる過程で、強制的に左右の鉗子動作が連動する。さらに、タイムを意識することにより、あ

らゆる動作を一回でやり切る習慣がつく。気付けば、自分の手のように無意識に左右の鉗子を操れるようになる。実際、このトレーニングを通して、当院の内視鏡技術獲得に苦勞していた若手医師もグングンと実力をつけた。

神の手チャレンジは、現在、一施設のトレーニングの枠を超えて、より多くの内視鏡手術手技向上を目指す医師の目標になっている。そして、本年12月には、初の全国（世界）大会の開催も予定している。この大会は、NHKの総合テレビで特集される予定である。興味のある方は、“神の手チャレンジ全国大会”にぜひ参加して欲しい。

II. 低侵襲手術手技の最前線

最新低侵襲手術の一例として骨盤臓器脱の治療法である腹腔鏡下仙骨腔固定術を紹介する。骨盤臓器脱は腔から膀胱、子宮、直腸が下がってくる病気のことである。健康女性の25%（4人に1人）に症状があるとされる罹患率の高い疾患である。この疾患に対して、従来は経腔的に子宮摘出術等を実施していたが、その再発率が40~70%と高いことが問題であった。

そこに登場したのが、メッシュを用いた腹腔鏡下仙骨腔固定術：Laparoscopic sacrocolpopexy (LSC)である。この方法は、再発率が5%以下と優れた治療効果を示す。日本医大付属病院女性診療科・産科は、こ

の術式を全国に先駆けて導入し、2012年に先進医療施設第一号として認定された。そして、この術式は、2016年に保険収載され、骨盤臓器脱治療のゴールドスタンダードとして広く実施されている。メッシュを用いたLSCは、確かに再発率の少ない優れた術式であるが、その一方で、メッシュという人工素材を用いることによって生じるメッシュ関連合併症：メッシュ露出、疼痛等の発生に注意を払う必要がある。QOL疾患である骨盤臓器脱においてこのような合併症の発生は許されない、最大限回避する必要がある。すなわち、傷が小さい、侵襲が少ないだけでなく、将来における合併症のリスクを回避して、初めて優れた低侵襲手術と言える。そこで、当院では、現在は使用するメッシュの量をLSC開始当初の1/4程度に抑えたminimally invasive LSCを実施している²³。この術式の特徴は、下垂した陰断端を挙上するのに必要不可欠な前壁メッシュのみを使用し、後壁にはメッシュを使用せずに吸収糸であるbarbed sutureを用いて損傷部位を修復する方法：腹腔鏡下後陰壁形成術を採用していることである⁴。これにより、LSCの治療効果を減弱させることなしに、使用するメッシュ量を劇的に減少させることに成功している。この方法の術後成績、患者QOL評価は良好であり、患者満足度も高い。現在、LSCを実施している産婦人科施設の約32%で、このbarbed sutureを用いた腹腔鏡下後陰壁形成術は採用されている。

LSCは、優れた低侵襲手術であるが、高度な内視鏡手術手技を必要とするため、新たに医師がその技術を獲得するにはかなりの時間を要するという問題点がある。より多くの患者にこの手術を受けてもらうには、より多くの医師がこの術式を実施できるようになる必要がある。その観点から、一般的に腹腔鏡手術よりラーニングカーブが短い、ロボット支援下手術はこの術式を実施するのに適している。そこで、現在、日本医大では、ロボット支援下仙骨陰固定術：Robotic assisted sacrocolpopexy (RSC)を導入し、より多くの若手医師がこの術式を学べる体制構築に努めている。

III. 低侵襲手術診断の最前線

子宮内膜症は生殖年齢女性の約10%に見られ、疼痛・不妊などを引き起こし、女性のQOLを著しく低下させる疾患である。この疾患は、卵巣子宮内膜症性嚢胞、子宮内膜症性癒着、深部子宮内膜症、子宮腺筋症といったように腹腔から骨盤の広範囲に多彩で複雑

な病態を示す。そのため、今まで、子宮内膜症の全体像を包括的に診断する術前診断法が確立されていなかった。このことは、子宮内膜症に対して適切な低侵襲手術を実施する際の大きな障壁となっていた。そこで、われわれは子宮内膜症を包括的に診断できる術前診断法：NMS-E (Numerical multi-scoring system of endometriosis)を考案した⁵。NMS-Eは、子宮内膜症の全体像を内診と経膈超音波検査のみで評価できる簡便な診断法である。子宮内膜症の4つの病態 [I：卵巣チョコレート嚢胞, II：癒着, III：疼痛, IV：子宮周辺病変]を3×3マスの三つの表の解剖学的に一致する部位に、多彩な病態をマッピング (記録) することにより、複雑な病態を示す子宮内膜症の包括的診断を可能にする。それをサマリー化し、最終的に単一のスコアにすることにより、子宮内膜症の重症度がわかる。この診断方法は、以下に挙げるような子宮内膜症診断における優位性を持つ。

《NMS-E 診断法の優位性》

1. 手術戦略のための包括的かつ正確な術前診断法である。

2. 患者・医師間の情報共有のツールとなる。
 3. 重症患者の選別・高次施設紹介の指標となる。
 4. 投薬・再発・不妊等の外来治療の指標となる。
- それぞれの特徴について簡潔に説明する。

1. これについてはすでに触れたが、内診と超音波検査のみで4病態はそれぞれ評価可能であり、それを効率的にマッピングすることにより、空間的に子宮内膜症の全体像を評価できる。一般的に、経膈超音波による卵巣チョコレート嚢胞、後屈子宮、Endometrial nodule、子宮腺筋症等の診断率は高い。また、4病態の一つである癒着スコアの感度・特異度は80.4%・86.1%と正確である。疼痛に関する診断精度はいま検討中であるが、おおむね、NMS-Eは包括的かつ正確な術前診断法と言える。

2. 次に、NMS-Eの情報共有については、1. で作ったマッピングシートを基に、それらをサマリー化し、一列の式に変換する。これにより、子宮内膜症の複雑な病態を最小限の数字と文字列で表現することが可能になり、診察医と第三者間の情報共有が容易になる。

3. NMS-Eは最終的にE-scoreとして子宮内膜症の重症度を単一の数字で表す。これにより、術前に子宮内膜症の重症度が容易に分かり、重症患者の選別・高次施設紹介の指標となる。

4. NMS-Eの投薬・再発・不妊等の外来治療の指標として有用性は現在検討中である。しかし、NMS-Eの構成要素の一つである癒着スコアが手術前後の癒着

重症度の経時的な変化を追跡できることが報告された⁶。この報告は、非侵襲的な癒着状態の追跡方法が可能になったことを意味する。すなわち、今後、より効果的な癒着剥離方法の確立・癒着防止材の選定に、この評価法が使われる可能性がある。また、癒着スコアが術後不妊治療の指標になりうることも示された。この報告で、術後妊娠群と非妊娠群の間では、この癒着スコアに有意差が認められなかったものの、妊娠群内における、自然妊娠群とIVFによる妊娠群において、術後1カ月の癒着スコアが自然妊娠群において優位に低かった(3.45対5.21 p=0.02)。これは癒着の存在が自然妊娠の障害になり、癒着スコアがその障害を捉えたことを示唆する。今後、不妊治療の方針決定において、癒着スコアが指標の一つになる可能性がある。

このNMS-Eを用いることにより、多彩で複雑な病態を示す子宮内膜症に対して、よりの確な低侵襲手術を提供することが可能になる。さらに、今後、この方法の様々な活用事例が期待される。

今回、当院で力を入れている低侵襲手術の三つの最前線について報告した。これらの活動はまだ始まった段階で、これからさらに発展していこう。また、機会があれば、次の展開についても報告していきたい。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Facebook: Kaminote challenge. <https://www.facebook.com/groups/1083521681720342>
2. 市川雅男, 可世木華子, 白石達典ほか: 骨盤臓器脱の治療法 腹腔鏡下仙骨腔固定術(LSC)の最前線: minimally invasive LSC. 産科と婦人科 2021; 88: 1106-1112.
3. 市川雅男: 腹腔鏡下仙骨腔固定術—Minimally invasive Laparoscopic sacrocolpopexy—. OGS NOW basic 10 骨盤臓器脱 完全マスター(平松祐司編). 2022; pp 112-122. MEDICAL VIEW 東京.
4. Ichikawa M, Akira S, Takeshita T: Laparoscopic posterior colporrhaphy using a unidirectional barbed suture for risk hedging laparoscopic sacrocolpopexy. Gynecol Minim Invasive Ther 2017; 6: 96-97.
5. 市川雅男: 内診・術前の診断—NMS-Eの活用. 子宮内膜症・子宮腺筋症(大須賀稜, 甲賀かをり編). 2021; pp 26-40, 中山書店 東京.
6. Ichikawa M, Akira S, Kaseki H, et al: Accuracy and clinical value of an adhesion scoring system: A preoperative diagnostic method using transvaginal ultrasonography for endometriotic adhesion. J Obstet Gynaecol Res 2020; 46: 466-478.

(受付: 2022年8月31日)

(受理: 2022年9月28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 90 回日本医科大学医学会総会抄録

特別講演

がん研究が拓くゲノム医療

間野 博行

国立研究開発法人国立がん研究センター研究所長・がんゲノム情報管理センター (C-CAT) 長

われわれは肺がんにおいて EML4-ALK がん遺伝子を発見し、驚異的な奏効率を示す ALK 阻害剤を臨床の場にもたらした。また同様な ALK 融合型がん遺伝子が様々ながん種で発見されたことにより、がんを臓器ではなく、そのゲノム異常によって分類する「がんゲノム医療」の時代が訪れたのである。時を同じくして次世代シーケンサー技術が発展したことにより、簡便に数百種類の遺伝子配列を解析することが可能になり、世界でがんゲノム医療が急速に実用化された。

日本独自の国民皆保険制度の下でのゲノム医療体制を検討するために、2017 年春に厚生労働省において「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会」が開催され、わが国において必要なインフラが討議された。その取りまとめを受けて、がんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院、がんゲノム医療連携病院が指定・公開され、またがんゲノム医療を受ける患者のゲノム情報と臨床情報を集約・利活用するデータセンターとして「がんゲノム情報管理センター (Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics: C-CAT)」が設置された。いよいよ 2019 年 6 月から 2 種類のがん遺伝子パネル検査が保険収載され、わが国において正式にがんゲノム医療がスタートしたのである。2022 年 8 月まで、ゲノム医療施設は計 233 施設に増え、さらに C-CAT に集約されるゲノム情報も 4 万例近くになった。C-CAT に集約された情報をゲノム医療施設間で共有する「診療検索ポータル」もすでに稼働し、また日本独自のこのネットワークを利用して、

がん治療薬の適応外使用を公式にサポートする「受け皿試験」もすでに運用されている。すでに 400 名を超えるがん患者が受け皿試験によって適応外使用の恩恵を受けている。さらに 2021 年 10 月から、C-CAT に集約されるデータを一般のアカデミア・企業に利活用するためのシステムも稼働し、日本の体制は世界のがん研究・がん医療にも貢献しようとしている。

ただし、がん遺伝子パネル検査は、すでにある承認薬・治験薬を速やかにがん患者に届ける上では最適のシステムと言えるが、残念ながら有効な薬剤が存在するがんの割合はいまだ低い。このような状況を打破するためには、これまで大規模に行われてこなかった「全ゲノム解析」が有効と思われ、all Japan のがん全ゲノム解析プロジェクトがまさに今立ち上がったところである。例えばこの全ゲノム解析の有用性を示す例として、われわれは最近スキルス胃がんの治療標的を同定することに成功した。胃がんの腹膜転移によって腹水を来した患者 99 名の腹水より、がん細胞を純化し、全ゲノムシーケンス、RNA シーケンス、メチローム解析、ChIP-seq を行った。その結果、予想外にも RAS-MAPK 経路の遺伝子の高度増幅が高頻度に検出された。全体の 5 割に増幅が確認され、しかもその半数は既存の分子標的薬による治療が有効なことが、動物モデルを用いて証明された。

このように遺伝子パネル検査による保険医療と、全ゲノム解析による研究とが、同時進行で日本のがん研究・がん医療を変革しようとしている。

新任大学院教授特別講演 (1)

肺癌における個別化医療とトランスレーショナル研究

清家 正博

日本医科大学呼吸器内科学

肺癌における薬物療法は、2002年以降の分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬などの薬剤開発と個別化医療推進による劇的な予後改善に加えて、2019年がんゲノムパネル検査が保険適用となり、画一的な薬物療法から遺伝子・分子診断に基づいた Precision Medicine の時代に突入した。

日本医科大学呼吸器内科学分野は、これまでに EGFR 変異陽性肺癌、高齢者肺癌、III 期肺癌、間質性肺炎合併肺癌などの世界的な肺癌診療のエビデンスの基になる臨床試験や国際共同治験に参画し、肺癌診療ガイドラインのエビデンスの構築に貢献してきた。個別化医療が急速に進む昨今においては、これまで以上に臨床試験や治験実績が求められ、2021年より日本医科大学が主導する医師主導治験を2つ立ち上げた。最善・最先端の医療を常に提供していくとともに、対外的評価を更に高めていくことは、診療・研究・教育の発展のみならず新規患者獲得や人材獲得などにも繋がります。さらに邁進させていく所存である。

Precision Medicine に繋がるトランスレーショナル研究においては、エピゲノム、ゲノムおよびタンパク質レベルでの多方面からのオミクス研究を駆使して、分子標的薬の耐性メカニズム研究、免疫チェックポイ

ント阻害薬の効果予測バイオマーカー、次世代シーケンサー (NGS) を用いた遺伝子変異探索、新規治療シーズ開発に力を注いでいる。これまでに、EGFR 変異陽性肺癌や ALK 転座陽性肺癌における薬剤耐性の根幹に関わる因子や治療シーズの同定および免疫チェックポイント阻害薬のバイオマーカー探索として、血清エクソソーム内のマイクロ RNA 解析などを行っている。近年では、医理工連携研究に力を注ぎ、肺癌のアンメット領域である間質性肺炎合併肺癌に関しては、文科省戦略研究「Clinical Rebiopsy Bank Project を基盤とした包括的がん治療開発拠点形成」とリンクした NGS を用いた全エクソーム解析を施行し、東京理科大学との医工連携研究にて、肺線維症合併肺癌発癌に関与する CADM1 と SPC25 の遺伝子変異を発見した。早稲田大学との医工連携研究においては、EGFR 阻害薬耐性に寄与する lncRNA CRNDE を明らかにした。

今後は、肺癌や悪性胸膜中皮種に対する臨床試験およびトランスレーショナルリサーチを継続していくとともに、これまで明らかにした知見を確実に臨床応用し、“治癒”に結び付く新規治療法を確立し、社会貢献を果たしたいと考えている。

新任大学院教授特別講演 (2)

生殖軸を中心とした多臓器連関とその攪乱による疾患発症機構の解明

石井 寛高

日本医科大学解剖学・神経生物学

視床下部-下垂体-性腺で構成される生殖軸は、ホルモンによる階層的な制御とフィードバック制御により調節される。そして、その調節の結果、性腺の発達・維持に寄与する性腺刺激ホルモン放出ホルモン (gonadotropin releasing hormone, GnRH)/黄体形成ホルモン (Luteinizing hormone, LH) パルス分泌と排卵を誘発する GnRH/LH サージ分泌が引き起こされる。哺乳類の雌性動物では、GnRH/LH パルス分泌は女性ホルモンであるエストロゲンの負のフィードバック制御による調節を受け一方で、GnRH/LH サージ分泌は正のフィードバック制御によって誘発される。GnRH を分泌する神経細胞である GnRH ニューロンにはエストロゲンのフィードバック制御に必須な受容体であるエストロゲン受容体 α が発現しないことから、GnRH ニューロン自体がエストロゲンのフィードバック制御を受けるのではなく、その上位に存在する神経回路がエストロゲンの制御を受け、GnRH 分泌を調節すると推測されてきた。そして、生殖神経内分泌研究では、これら分泌を調節する回路の同定が長年の課題であった。近年、パルス分泌・サージ分泌双方を調節する回路の主構成ニューロンがキスペプチンニューロンであり、キスペプチンの分泌を介して GnRH ニューロン活性を調節し、GnRH 分泌を制御していることが明らかとなった。マウス・ラットなどの齧歯類においては、キスペプチンニューロンが弓状核 (arcuate nucleus, ARC) と前腹側室周囲核 (anteroventral periventricular nucleus, AVPV) に存在しており、ARC のキスペプチンニューロンがエストロゲンの負のフィードバック制御を受けてパルス分泌を、AVPV のキスペプチンニューロンが正のフィードバック制御を受けてサージ分泌を調節することが判明しつつある。

生殖軸は、ホルモンを介して機能的に連関しており、さらに、その他の非生殖臓器とも神経伝達とホルモン

を介して連関し、生体の恒常性を維持する。これまで生殖軸が生体内外の環境情報を受容する機構は不明であったが、キスペプチンニューロンの発見とその生理的機能の同定により、キスペプチンニューロンが生殖軸の生体内外の環境情報受容のハブとして機能すると期待されている。また、多くの生殖関連疾患が中枢性生殖制御機構の攪乱を機序として発症すると推測されるため、キスペプチンニューロンの解析を通してこれまで未同定であった生殖関連疾患発症機構の解明も同様に期待されている。

本学解剖学・神経生物学分野では、これまで生殖神経内分泌を研究基盤とし、キスペプチンニューロンを含めた中枢性生殖制御機構の解明を行ってきた。今後の本分野の研究体制を考えるうえで、教員一丸となって取り組める研究テーマが必要と考え、生殖軸と多臓器の連関形成による恒常性の形成とその恒常性の攪乱による疾患発症機構の解明を行うことを目指し、「生殖軸を中心とした多臓器連関とその攪乱による疾患発症機構の解明」を新たな研究テーマとして設定した。現在、本分野ではキスペプチンニューロンでの各種受容体の発現および投射する神経回路の同定を行うことで生殖軸が生体内外の環境情報を受容する機構を解明するとともに、人為的な攪乱を加えたモデル動物でのキスペプチンニューロンの解析を通して生殖関連疾患発症機構の解明を行っている。さらに、性ステロイドホルモン受容体の発現と機能の解析を通して生殖軸と非生殖臓器間の機能連関の解明を、さらに、生殖軸と生殖関連行動との連関の同定を目指して研究を推進している。

本講演では、「生殖軸を中心とした多臓器連関とその攪乱による疾患発症機構の解明」をテーマとした本分野の研究と将来の研究目標について概説する。

新任大学院教授特別講演 (3)

液滴を分解標的とする新たなオートファジーネットワークの解析

山本 林

日本医科大学遺伝子制御学

オートファジーは細胞内の品質管理とリサイクルを担う大規模分解システムで、細胞が自己の細胞質成分をリソソームで分解する現象と定義される。膜動態の違いから、マクロオートファジー（膜伸張）、ミクロオートファジー（膜陥入）、シャペロン介在性オートファジー（膜透過）の3つに分けられるが、マクロオートファジーを単にオートファジーと呼ぶことも多く、これは1992年の大隅良典教授による出芽酵母（マクロ）オートファジーの発見によるところが大きい（大隅良典教授は2016年にノーベル生理学医学賞を受賞）。

マクロオートファジーが誘導されると、細胞質の一部を取り囲むように隔離膜（オートファゴソーム膜）が形成され、その後、膜端が閉じて二重膜のオートファゴソームとなり、最終的にリソソームと融合することで内容物の分解が促される。近年、特定のタンパク質やオルガネラを分解標的とする「選択的マクロオートファジー」が注目を集めており、神経変性疾患、がん、細菌感染など多くの疾患との関連が報告されている。また、オートファジー不全細胞で蓄積するユビキチン陽性凝集体が、タンパク質の特殊な会合状態の「液滴」であることが明らかとなり、これを分解標的とする「液滴オートファジー（Fluidophagy）」が報告されたことも最近のホットトピックスである。

われわれは、鉄貯蔵タンパク質であるフェリチンが、NCOA4をレセプターとする選択的マクロオートファジーだけでなく、ミクロオートファジー（エンドソーム膜陥入）でも分解されることに着目し、両経路に共通する標的化メカニズムの解明を試みた。詳細なタイムラプス観察から、フェリチンはNCOA4とともに細胞質で小さな液滴を形成することが見出され、この液滴形成がNCOA4を介した多価相互作用によって駆動されることが明らかとなった。NCOA4はこれまで考えられていたような単純なレセプターではなく、フェ

リチン液滴形成に必要なドライバーとしての機能を持つのである。さらに鉄欠乏条件下では、フェリチン液滴がアダプタータンパク質TAX1BP1と相互作用することでオートファゴソーム膜に密着するような形態を取ることを見出し、その実態がフェリチン液滴マクロオートファジー（Macro-fluidophagy）であることを明らかにした。一方、通常培養条件下では、フェリチン液滴がマクロオートファジーではなく、ミクロオートファジーによって効率的にエンドソームに取り込まれることが見出された。NCOA4欠損細胞ではフェリチン液滴が形成されず、ミクロオートファジーによるエンドソームへの取り込みも観察されないことから、細胞質で形成されたフェリチン液滴が直接エンドソームに取り込まれていると結論し、「液滴ミクロオートファジー（Micro-fluidophagy）」という新たなコンセプトを提案するに至った。本研究では、2つのオートファジーに共通する標的化メカニズムとして、NCOA4依存的なフェリチン液滴形成という1つの答えを導き、これまで（ともにオートファジーの名がついていながら）互いに相関がないと考えられていたマクロオートファジーとミクロオートファジーをタンパク質の機能レベルで結びつけることに成功した。さらに、液滴マクロオートファジーのアダプターであるTAX1BP1が液滴ミクロオートファジーでも同様に機能することを見出しており、マクロオートファジーとミクロオートファジーによる細胞内分解ネットワークの全体像の理解に大きく前進している。また、ミクロオートファジーによってエンドソームに取り込まれたフェリチン液滴の一部はエクソソームを介して細胞外分泌されると考えられることから、今後の展望として、2つのオートファジーによる細胞内分解ネットワークからエクソソーム分泌への分岐メカニズムの解明や液滴基質のエクソソーム分泌といった新たな展開が期待される。

新任大学院教授特別講演 (4)

運動バイオマーカーの確立と革新的運動模倣薬の創製に向けて

岩部 真人

日本医科大学内分泌代謝・腎臓内科学

わが国の死因の上位を占める心血管疾患、がんの主要な原因は、エネルギー収支バランスの崩れによる肥満を基盤として、糖尿病・脂質代謝異常・高血圧が一個人に重積するいわゆるメタボリックシンドロームと考えられる。現代人が抱えるこのエネルギー収支バランスの崩れは、社会全般のオートメーション化による身体活動量の低下、すなわち運動不足が大きく関与している。世界保健機構は、高血圧 (13%)、喫煙 (9%)、高血糖 (6%) に次いで、運動不足 (6%) を全世界の死亡に対する危険因子の第4位に位置づけており、2010年にその対策として「健康のための身体活動に関する国際勧告」を発表した。また2012年には、The Lancet誌において身体活動が特集されており、この中では、世界の全死亡数の9.4%は運動不足が原因で、その影響の大きさは、肥満や喫煙に匹敵しており、世界的に「大流行している (pandemic な状態)」との認識が示された。

運動不足が生活習慣病の原因になり得ること、一方で運動がこれらの良い予防・治療法となり、最善の健康長寿法になることは良く知られている。しかしながら生活習慣病患者の運動実施率は低いことが明らかになっている。その理由の一つとして、運動を実践してもその効果は短期間では表れないため、運動療法を実施するに際し明確な運動目標を設定することが難しく、現代人のライフスタイルを考慮に入れると、継続的に運動を続けることが難しい現状が浮かび上がってくる。

私はこれまでに、運動により運動器 (筋肉・骨) から分泌され全身の代謝調節を行い、寿命制御にも関連する分子をロコモカインと命名し、既にその候補分子の同定に成功している。さらにこれらロコモカインは、運動量に比例して血中濃度が上昇することが明らかとなっており、運動バイオマーカーとしての活用も期待されている。今後、日本医科大学では、これまでに前例のない、分かりやすい運動指標として運動バイオマーカーを確立することを目指している。世界初とな

る運動バイオマーカーは、医療施設のみならず自宅や学校、会社、スポーツ施設、ドラッグストアなど身近な場所で簡便に測定することができる。さらに運動へのモチベーションを高めるナッジ効果が強く期待される。

一方で心不全や腎不全などの内科的疾患を有する患者、腰痛や膝関節痛などの整形外科的疾患を有する患者、さらに高齢者はそもそも運動を実施することが困難な場合が多い。そのため、運動を模倣し、健康長寿を実現する化合物“運動模倣薬”の登場が期待され、世界中の研究機関および製薬企業により開発が試みられてきたが、これまでに成功例はない。

私はこれまでに、糖尿病や肥満症など代謝性疾患における病態の分子メカニズムの解明とともに創薬研究にも取り組んできた。運動不足などの環境因子による肥満に伴い、脂肪細胞から分泌される生理活性物質アディポネクチンが低下し、各臓器のアディポネクチン受容体 (AdipoR) シグナルが低下することが、メタボリックシンドローム・糖尿病の原因の一部であることを示してきた (*Nature Med.* 2007)。さらに、骨格筋におけるアディポネクチン/AdipoR1 経路が運動と同様の効果をもたらすことを明らかにし、「運動模倣シグナル」という新しい概念を報告した (*Nature* 2010)。さらに、「運動模倣シグナル」を活性化することが、先制医療の実現を目指した生活習慣病の新規予防法・治療法になると考え、日本初に設置されたアカデミアの大規模化合物ライブラリー (東京大学創薬機構) を活用し、独自のスクリーニング法 (特許取得) を駆使して、AdipoR を活性化する低分子化合物 (特許取得) の同定に成功した。実際に、これら化合物が糖・脂質・エネルギー代謝を改善し、肥満で短くなった寿命を回復することを示した (*Nature* 2013, *Commun. Biol.* 2021)。今後、これらの研究基盤を活かして日本医科大学発・世界初となる運動模倣薬の開発、臨床応用にチャレンジしたい。

新任教授特別講演 (1)

消化管における上皮幹細胞の制御機構

長谷部 孝

日本医科大学生物学

消化管は動物の生涯にわたり、食物の消化および栄養素の吸収を担う重要な器官であり、その恒常性は厳密な制御機構によって維持されていると考えられている。特に上皮細胞は、摂取した飲食物や消化液などの刺激に曝されるため、ダメージを受けやすい。そのため哺乳類成体の小腸では、上皮細胞は5~7日毎に新しい細胞に入れ替わる。この細胞再生系の要となる上皮幹細胞が同定されて以来、幹細胞制御に関与する因子やその役割が明らかになりつつある。組織幹細胞は、ニッチと呼ばれる限局した微小環境によって維持され、増殖・分化が制御されているが、後胚発生期（哺乳類では出生前後）に起こる細胞再生系獲得の分子機構やニッチを形成する因子およびその機能については、いまだ明らかにされていないことが多い。

生物学教室でモデルとして用いるアフリカツメガエル（無尾両生類）は個体発生の過程で、甲状腺ホルモンの作用により草食の幼生から肉食の成体へと変態する。この食性の変化に備えて、消化管は劇的に再構築される。小腸上皮では大部分の幼生型細胞がアポトーシスにより除去される一方、一部の幼生型細胞（予定幹細胞）が脱分化することで成体型幹細胞が生じ、この幹細胞の増殖・分化により成体型上皮が形成される。そして、この時期に哺乳類の小腸上皮に類似の細胞再生系を獲得する。哺乳類においても、出生前後に甲状腺ホルモンの血中濃度が上昇し、これに伴い消化管の器官成熟が起こることが知られているが、胎生のため胎仔を使った *in vivo* の実験系が組み立てにくく、母性因子の影響も受ける。しかし、両生類は哺乳類の胎仔期に相当する幼生期からすでに独立した個体であり、*in vivo* の実験系の組み立てが容易である上、飼育水に甲状腺ホルモンを投与することで、人為的に消化管再構築を引き起こすことができる。したがって、これらの利点をもつ両生類の変態は、後胚発生や組織幹

細胞研究のモデルとして有用であると考えられる。

これまで生物学教室では、変態期ツメガエルの消化管において、様々なシグナル伝達経路が甲状腺ホルモンにより活性化することを見出し、それらの経路がどのように幹細胞制御に関わるかを解析してきた。本講演では、これらの経路の1つの例として、Wnt シグナルに応答して活性化するヒアルロン酸 (HA)/CD44 経路についてお話した。

CD44 はリガンドである HA と結合する I 型膜タンパク質であり、がん細胞の浸潤や転移にも関わることが知られている。また、スプライスバリエントがいくつも存在し、それぞれ異なる機能を担うことが示唆されている。CD44 の発現は、変態期のカエル小腸では上皮直下の結合組織で甲状腺ホルモンに反応して一過性に上昇するが、成体型上皮幹細胞でも発現することがわかった。一方、HA の分布は結合組織の細胞外基質で認められ、特に上皮幹細胞直下においてより多く存在していたことから、上皮直下の結合組織の細胞および成体型上皮幹細胞において、HA/CD44 シグナル経路が活性化していることが示唆された。そこで、小腸の器官培養系において、HA 合成阻害剤である 4-Mu を添加すると、甲状腺ホルモン存在下でも成体型幹細胞の発生が阻害された。以上の結果より、HA/CD44 シグナルは上皮の幹細胞制御に重要な役割を担っていること、HA が幹細胞ニッチを構成する因子の1つであることが示唆された。

今後は、(1) 幹細胞制御において各シグナル経路がどのような順番で働き、どのように互いを制御し合うのか、(2) その他の幹細胞ニッチ因子にはどのようなものがあり、それらはどのように働くのか、(3) 予定幹細胞がどのように決定されるのか、などを明らかにしていきたい。

新任教授特別講演 (2)

成人成長ホルモン分泌不全症・病態と治療

福田いずみ

日本医科大学内科学 (内分泌代謝・腎臓内科学)

背景

成長ホルモン (GH: growth hormone) は小児期において成長に必要なホルモンであるが, 成人期以降も代謝調節に多彩な役割を担っている。かつて, GH 分泌不全症に対する GH 補充療法は小児期のみ認可され, 目標身長に到達した時点で治療は中止されていた。しかし 1990 年代の疫学調査で GH 以外のホルモン補充を受けている下垂体機能低下症では心血管系合併症による死亡率が高いことが明らかとなり, GH 欠乏がこの死亡率増加に関与する可能性が示唆された。

これらの知見から成人 GH 分泌不全症の疾患概念が確立され, わが国でも 2006 年から成人を対象とした GH 補充療法が施行されるようになり約 16 年が経過する。

今回, 本疾患の病態・治療に関するこれまでの取り組みについて紹介する。

疾患概念

成人 GH 分泌不全症は間脳下垂体領域の種々の疾患とその既往を背景として発症する。体組成の変化, 脂質異常症などの代謝異常とともに易疲労感, スタミナや集中力の低下などが生じ, 生活の質が低下する。

われわれは成人への GH 補充療法が認可されていなかった時期に, 成人期の GH 欠乏がもたらす代謝合併症について 100 例以上を対象に調査した。その結果, 本症では脂質異常症の増加, 頸動脈の内膜中膜複合体肥厚度 (IMT) の増加など, 動脈硬化リスクが高まること, GH の中断年数とともに非アルコール性脂肪性肝炎の合併率が増加することを明らかにし, これらの成績から成人期における GH 補充療法の重要性を提唱した。

診断

本症の診断は前述の背景・症状を有する症例を対象に GH 分泌刺激試験を施行し, GH の反応性頂値をもとに診断する。世界的に Gold Standard として用いられるのはインスリン低血糖刺激試験であるが, 低血糖を誘発しリスクを伴う検査である。わが国で用いられている GH releasing peptide-2 試験は簡便で安全性に

優れている。本試験では GH 頂値 9 ng/mL 以下をもって重症型 GH 分泌不全と判定する。

われわれは非機能性下垂体腫瘍 76 例を対象に GHRP-2 試験によって得られた GH 頂値と臨床的特徴に関する解析を行った。下垂体機能低下症自体の重症度 (欠乏した下垂体ホルモン系統数) が高いほど GH 頂値は明らかに低下しており, 両者に有意な相関がみられた。また, 術前の GH 頂値から術後の GH 補充が必要であるかを予測できる可能性があることを明らかにした。

GH 補充療法の実際とその効果

重症成人 GH 分泌不全症は GH 補充療法の適応となる。GH は毎日就寝前に自己皮下注射として少量 (3 μ g/kg 体重/日) から開始し, 諸症状が改善し血中 IGF-I 値が基準値内に保たれるようにゆっくり調整する。従来, 補充量の目安は体重当たりとして示されてきたが GH に対する反応性は個人差が大きく, 現在では補充量は kg 体重当たり一律とするのではなく, 個別設定が良いと考えられている。

GH 補充により体組成の改善, 各種炎症マーカーや LDL コレステロールの低下, 肝機能の改善, 生活の質 (QOL) の向上がみられる。

今後の課題

成人に対する GH 補充療法が確立されてから, 約 19,000 例の下垂体機能低下症を対象として行われた生命予後調査の結果では, 男性において GH 補充後の有意な死亡率の低下がみられたが, 女性では依然死亡率が高い状況にある。

わが国ではこれまで糖尿病合併例に対する GH 治療は禁忌であったが, 2022 年から禁忌が解除された。GH には抗インスリン作用があるため, 糖代謝異常を有する症例にいかん適切に GH を使用するかは, 引き続き注意を要する点と考える。

近年では, 長時間作用型 GH 製剤が認可されるなど, 日常臨床の場にさらなる展開がみられており, より利便性の高い補充療法への取り組みも今後の課題である。

—総会抄録—

新任臨床教授特別講演 (1)

重症外傷への新たな挑戦—“長官奇跡の救命”を再び可能にするために—

井上 潤一

日本医科大学武蔵小杉病院救命救急科

日本医科大学救急医学教室は発足時から重症体幹部外傷の救命に挑戦してきた。その集大成が1995年3月30日の警察庁長官銃撃事件の症例である。3発の銃弾により致命的な損傷を負いながらも救命できた理由はどこにあるのか。当時にくらべ重症外傷が減少するなか先般の元首相銃撃事件でも指摘された穿通性外傷への対応も含め当時のカルテを繙きながら、これからの重症外傷診療のあり方について考えてみたい。

症例概要

受傷から50分、病院到着から23分で初療手術室にて手術開始。大動脈側壁損傷、胃・空腸の貫通創、下行結腸・臍・腰椎横突起に損傷を認め、それぞれを処置。手術終盤に心停止を来すも除細動計6回行い蘇生し仮閉腹。ICUで輸血、復温等図ったのち同夜再手術を行い損傷していた左腎を摘出し閉腹。術後2日目に抜管、同4日目から食事開始、同16日目にICU退院し同77日目に退院、職務復帰した。

救命の要因

1. 的確な手術：当時の辺見弘教授（腹部外科）、益子邦洋助教授（胸部外科）という日本の“トップナイフ”が執刀。圧倒的な経験とスキルで腹部大動脈からの出血を早期に止血できたことが救命の最大の要因であった。

2. ダメージコントロール手術を経験的に実施：重症腹部外傷でショック状態患者の手術を1回で終わらせようとすると低体温、凝固障害、代謝性アシドーシスという“死の3徴”に陥り、手術は完遂したが患者は助けられなかった、という反省から、1993年Rotondoらは初回手術は止血と汚染防止にとどめ仮閉腹し、ICUで立て直したのち改めて根治的手術を行うことで死亡率を大幅に改善させる damage control surgery (DCS) の手法を確立した¹⁾。日本への導入は事件翌年の1996年以降であったが止血（腹部大動脈損傷の止血）、汚染防止（胃縫合、空腸縫合、結腸切除）、仮閉腹（タオル鉗子）とDCSに準じた手術が行われた。

3. hemostatic resuscitation：輸液による希釈性凝固障害を防ぐべく現在わが国の大量出血に対する輸血ガイドラインでは「早期に各製剤の投与単位比としRBC：FFP：血小板が1：1：1を目標とし、少なくとも2：1：1を維持できるように投与することを強く推奨する」とされている²⁾。本症例では出血8,300 mL超に対し、輸血1万 mLが投与され、その比率はRBC37u：FFP35u：血小板17u ≒ 1：1：0.5とガイドラインに近い比率になっていた。そして大量の輸血を専任で管理する上級医として勝見敦先生を配置し、生血輸血用の供血者確保も行われていた。

4. 診療体制：できたばかりの初療室内の手術室で直ちに開腹止血できたことで出血量を最小限にできた。さらに麻酔医5人体制での術中管理、輸血部の大量輸血オーダーへの対応など病院全体で手術を支える体制ができていた。

5. 消防の搬送選定：この症例は日本医大でしか対応できないと消防指令室が判断、同時刻に千駄木直近で発生した心肺停止症例を別の医療機関に搬送するよう調整した。日頃の消防との連携の賜物であった。

考 察

1995年から現在までの27年間で、外傷を取り巻く状況は大きく変化している。とくにJPTEC/JATECによる外傷初期診療の標準化、ドクターカーやドクターヘリによる現場からの早期治療介入、MDCTによる画像診断能の劇的な向上、DCSと輸血を中心とする蘇生を包括したダメージコントロール戦略の確立、カテーテルやステントによる血管内治療の進歩と普及、ハイブリッドERの登場（CT・血管造影・手術が初療室の一つの寝台で可能）などは救命率の向上に大きく寄与していると思われる。

一方で救命救急センターの外傷症例数は往時の5割から2割以下に低下し、2000年代に入りさらに減少と高齢化（患者平均年齢は49.6歳から66.1歳に上昇）が顕著になっている。また血管内治療や保存的治療など非手術治療が増加し手術症例が減少、さらに選択肢が

増えた結果、判断に迷うという矛盾も生じている。

このような状況にある重症外傷診療を時代の変化にあわせてどのように対応させていくべきか。手術機会を確保するには急性腹症を中心に外傷や血管内治療に加え、術後集中治療や surgical rescue を扱う acute care surgery の導入, cadaver や実験用豚などを用いた手術手技の修得, IT を使った施設間での症例共有などを積極的に行い治療の質を維持するとともに、若手医師に外傷診療の醍醐味を積極的に訴えていくことが必要である。

結 語

奇跡の救命には、優れた外傷外科医の存在、最先端

の理論を先取りした手術戦略や輸血療法、病院全体の体制、消防との連携等があった。手術機会を確保しつつ新たな手法を取り入れ重症外傷診療への挑戦を続けていきたい。

文 献

1. Rotondo MD, Schwab CW, McGonigal MD, et al: 'Damage control': an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. J Trauma 1993; 35: 375-382; discussion 382-383.
2. 宮田茂樹, 板倉敦夫, 久志本成樹ほか: 大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン. 日本輸血細胞治療学会誌 2019; 65: 21-92.

新任臨床教授特別講演 (2)

肺癌の遺伝子診断と個別化治療

笠原 寿郎

日本医科大学付属病院呼吸器内科

近年進行期非小細胞肺癌の薬物療法の治療成績は向上している。これには正確な病期診断や症状の緩和療法、薬物療法の補助療法などの進歩が関わっているが、何より薬物療法自体の進歩が目覚ましい。2015年に臨床応用された免疫チェックポイント阻害薬は非小細胞肺癌の長期生存を可能とした。EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に代表される分子標的治療薬は、ドライバー遺伝子異常陽性肺癌に対して優れた抗腫瘍効果と長期の無増悪生存期間をもたらした。われわれはEGFR 遺伝子変異がチロシンキナーゼ阻害薬の効果予測因子であると考えられてから、その検出力の向上に尽力してきた。腫瘍の遺伝子異常の検出には腫瘍組織を用いることが標準であるが、肺癌、特に内科症例では腫瘍組織生検にはいくつもの大きな問題がある。すなわち、気管支鏡やCT ガイド針生検を行うので侵襲性が高く、得られる検体は微小である。放射線透視下に行うが腫瘍が得られないこともある。このため繰り返し行うことは困難で、より簡便な方法が求められている。流血中には cell free DNA が存在し、悪性腫瘍の患者にはこの中に circulating-tumor DNA (ctDNA) が含まれていることが1970年代より知られていた。われわれはこの ctDNA を EGFR 遺伝子変異検出のソースとして用いることを検討した。

初期においては非小細胞肺癌患者の血清を用いて DNA を抽出しサンガーシーケンスを用いた。EGFR 遺伝子変異には2つのホットスポットがあり、チロシンキナーゼ阻害薬の感受性規定変異であるが、このうちエクソン 19 の 15bp の欠失変異を検出することができた。一方でもう一つのホットスポットであるエクソン 21 の L858R 突然変異は検出できなかった。そこで高感度 PCR 法である SCORPION 法を用いたところ、検出力は上がり、臨床成績との相関も示せた。同時に

耐性遺伝子変異 T790M の検出も試みた。チロシンキナーゼ阻害薬が耐性となった際に腫瘍組織と血漿がいずれも得られた症例を対象として、POINTOMAN PCR キットを用いて検討したところ、感度 91.7%、特異度 91.7%と満足すべき成績を得た。

EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の耐性機序として、まれではあるが小細胞肺癌への転化がある。小細胞肺癌に転化した症例の腫瘍組織と ctDNA を用いて転化前の腺癌組織との変化を次世代シーケンサー (NGS) を用いて検討した。3例ではあるが、治療前組織と転化後の腫瘍組織では共通した変化が見られ、mTOR, JAK1, NOCTH2, CSF1R の欠失、発現低下が見られた。他に免疫染色で Rb の発現低下、ASCL の亢進が認められた。小細胞肺癌への転化に重要な知見が加わったと考えている。

さらに cf DNA を用いて個体内での腫瘍の不均一性を評価した。死亡後剖検の許諾が得られた症例で死亡直前に ctDNA が得られた6例の剖検時の腫瘍検体由来の DNA (tDNA) と ctDNA を次世代シーケンサーで比較検討した。原発巣と転移巣で共通した、もしくは別々の変異が認められた。そのうち Variant Allele Frequency の高いものは ctDNA でも検出可能であった。cfDNA は転移に伴う遺伝子変異のモニタリングにも有用と考えられる。

上記の臨床研究以外にも、細胞実験では肺癌培養細胞株を用いて細胞障害性抗癌薬が誘導する細胞死について検討しある種の抗癌薬はアポトーシス以外にも細胞老化 (cellular senescence)、オートファジーが関与していることを示した。

筆者らは非小細胞肺癌の治療に関する基礎的、臨床的研究を行ってきた。今後もこの研究を深化させたいと考えている。

令和4年度奨学賞受賞記念講演 (1)

AIを組み合わせ、4D Flow MRIを用いた
非侵襲的かつ簡便な脳血流循環評価手法を開発する関根 鉄朗¹, 村井 保夫²¹ 日本医科大学放射線医学² 日本医科大学外科学 (脳神経外科学)

4D Flow MRIは非侵襲的に全身のヒト血流を描出可能な撮像法である。本研究は学術的な拡張性が高く、これまで6つの科研費取得、3つの民間競争的研究資金取得、21報の論文報告 (IF 合計 87)、17の学会賞受賞を挙げてきた。学内では、脳神経外科以外にも心臓血管外科、呼吸器外科、循環器内科、神経内科の諸先生方のお力を借りて、研究を推進している。筆者は、MRMS (磁気共鳴医学会英文誌 [IF=2.7]) で4D Flow MRI特集号を企画し、2022年4月に刊行している。研究内容に御興味がある読者は、こちらを参照頂くか筆者まで直接お問い合わせ頂きたい。

本学では世界に先駆けて、2010年より本撮像を用いた研究を開始した。しかし、脳血管分野での初報が出るまでに4年、アウトプットがコンスタントに出るまで10年弱に近い時間を要した。この間、村井医師を始めとした脳神経外科の諸先生方、前任の天野先生 (現・日大駿河台病院院長)、高木先生 (現・日大駿河台病院 放射線科診療准教授)、撮影や解析の御指導・御協力を頂いた放射線医学教室や大学院生の先生方、献身的に撮影に取り組んで頂いた付属病院診療放射線技師を始めとした、多くの方々の粘り強い努力が欠かせなかった。本稿では、関根が代表して、脳血管分野におけるこれまでの取り組みとこれからの方向性について概説する。

これまでの取り組み

- [1] MRI高速化撮像を開発し、5分程度での脳4D Flow MRI撮像を可能とした。以後、検査可能症例数を飛躍的に増やすことができた。
- [2] 2種のバイパス術後の血流評価を行い、バイパス血管径と血流量は必ずしも相関しないことを示し、4D Flow MRI評価の意義を明らかにした。
- [3] High-flowバイパス術前後評価を行い、術後3週間後に頭蓋内に流入する血流は術前と比較して30%程度上昇することを明らかにした。
- [4] Low-flowバイパス術前・術後評価を行い種々の血流動態変化を明らかにした。特筆すべきは、術前に高

度の貧困灌流であった群において、術中のMCA血圧の増量比と4D Flow MRIでの血流量の増量比が非常に良好に相関することを明らかにした ($r=0.907$)。4D Flow MRIの持つ臨床的な有用性、高い定量性が示されたと考えられる。

[5] Low-flowバイパス長期予後評価を行い、シロスタゾールの非内服群、single-bypass群でbypass flowの減量が有意に大きいことを明らかにした。

[6] 脳血管狭窄において、中大脳動脈血流量およびその拍動性により、感度100%、特異度77.8%で貧困灌流が同定可能なことを明らかにした。

[7] 脳動静脈奇形において、出血症例では、流出血流量に対する流入血流量が有意に増量していることを明らかにした。

今後の方向性 (カッコ内は共同研究者)

[1] データ同化による画質改善 (大阪大学 工学研究科 大谷智仁)

MRIの技術的制約から、現行では4D Flow MRIデータの空間分解能は1mm程度であり、更なる画質改善が必要である。そこで、流体力学的推測を組み合わせ、実測データに基づいた高空間分解能画像の推定を行う。

[2] 脳灌流圧推定法の開発 (共同研究先: Michigan 大放射線科 Burriss Nicholas)

ModifyされたNavier-Stokes式に4D Flow MRIで実測した速度情報を組み込むことで、圧較差を推定可能としたvirtual work-energy relative pressure methodを用いる。術中に計測した脳灌流圧をreferenceとし、非侵襲的な脳灌流圧測定手法を開発する。

[3] AIを用いた簡便な解析手法の開発 (Fujifilmメディカルシステム事業部 伊藤広貴)

Fujifilm社が持つ血管segmentationを始めとした種々のAI手法を活用する。現行で熟練した観測者が30分程度を要する解析時間を短縮し、5分程度での血流評価を可能とする手法を開発する。

令和4年度奨学賞受賞記念講演 (2)

急性期脳梗塞患者に対する血栓回収術単独療法の効果の検討

鈴木健太郎

日本医科大学内科学 (神経内科学)

急性期脳梗塞治療はtPA静注療法と血管内治療の確立により、大きく進歩した。アルテプラゼを用いたtPA静注療法は2005年に保険承認され、脳卒中治療ガイドライン2021において推奨度Aの治療法である。現在はtPA静注療法の対象となり、かつ主幹動脈閉塞を有する患者に対し、tPA静注療法と血管内治療の両方が行われることが一般的となっている。その理由となる研究が2016年にLANCET誌に報告されたHERMES collaboration研究である。この報告では、主幹動脈閉塞を伴う脳梗塞患者に対し、tPA静注療法を含む内科的治療では、3カ月後に歩行可能となる患者が26.5%であるのに対し、血管内治療を追加すると46.0%まで増加することが示された。

血管内治療の効果は年々向上しており、日本医科大学付属病院のデータでも、2011年から2013年には53%であった有効再開通（還流領域の50%の改善）が、2014年から2017年には85%まで向上している。その一方で、tPA静注療法は主幹動脈閉塞例に対する早期再開通効果は低く、投与後の大出血を3倍に増加させることが分かっている。以上から、血管内治療だけで再開通させることができれば、tPA静注療法をスキップして、血管内治療単独でもよいのではないかという疑問が浮上する。実際にtPA静注療法をスキップすることで、出血リスクを減らし、医療費を軽減できるメリットがある。その反面、tPA静注療法による再開通機会を逸してしまうこと、治療開始までの時間が遅延するリスクがある。

今回奨学賞に応募させて頂いた急性期脳梗塞患者に対する血栓回収術単独療法の効果の検討（以下SKIP研究）は、この疑問を解決し、真実を知るために行った。当科の木村和美教授と筑波大学脳神経外科の松丸祐司教授を主任研究者とし、関東23施設で行い、私は

研究事務局として研究の立案、登録から、解析、結果報告および、論文発表と多くの経験をさせて頂いた。

SKIP研究の目的は、主幹動脈閉塞を伴う急性期脳梗塞患者に対する、血管内治療単独療法の有効性を明らかにすることである。18歳以上、NIHSSスコア6点以上、ASPECTS 6点以上、主幹動脈閉塞（内頸動脈閉塞および中大脳動脈M1）を有するtPA静注療法適応例を対象とした。対象患者を、tPA静注療法を行わずに機械的血栓回収術を行う血管内治療単独療法群と、tPA静注療法と機械的血栓回収術を併用する併用療法群に割付し、90日後の転帰良好（modified Rankin Scale 0-2）を比較した。

90日後の転帰良好割合は血管内治療単独療法群59.4%に対し併用療法群57.3%と差を認めなかったが、主要評価項目であった血管内治療単独療法の、併用療法に対する転帰良好の統計学的な非劣性は示されなかった（ $p=0.18$ ）。また、治療後の症候性頭蓋内出血（SITS-MOST基準）は血管内治療単独療法群8%、併用療法群12%であり有意差は認めなかった（ $p=0.78$ ）が、全頭蓋内出血はそれぞれ33.7%、50.5%と、tPA静注療法をスキップすることで有意に減少する結果であった（ $p=0.02$ ）。また、本研究は有効再開通の割合が92%であり、前述のHERMES collaborationの71%と比較し、著明な進歩を認めた。本研究結果は2021年JAMA誌に掲載された。

SKIP研究の他に、同様の研究は世界で5つ行われた。現在計6つの研究の統合解析を計画しており、主幹動脈閉塞を伴う急性期脳梗塞例に対しtPA静注療法は必要なのか、この答えがでるものと期待している。今後は本研究データを解析し、多くの臨床に即したデータを報告するとともに、今回の経験を活かして、次のテーマに教室全体で挑んでいきたいと考えている。

令和3年度優秀論文賞受賞記念講演

川崎病モデルマウスにおいて
インターロイキン-1 β 阻害薬は血管炎を抑制する

橋本 佳亮

日本医科大学付属病院小児科

背景

川崎病は乳幼児に影響を与える熱性疾患であり、原因はいまだに不明である。川崎病の最も大きな問題は冠動脈瘤・冠動脈狭窄といった冠動脈病変 (CAL) の形成である。経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIG)、ステロイド療法、抗 TNF α 療法などの治療法が発達したが、治療不応例・CAL 発生例は依然として存在し、川崎病新規薬剤開発が期待される。川崎病 (KD) は全身性の血管炎であり、自然免疫の異常との関連が疑われている。自然免疫における IL-1 シグナルは重要であり、われわれは *Candida albicans* water-soluble fraction (CAWS) を用いた川崎病モデルマウスにおける IL-1 β 抗体の効果を研究した。

方法

5週齢の DBA/2 マウスに対し、CAWS (0.5 mg/mouse) を連続5日間腹腔内投与し、血管炎を誘発した。マウス IL-1 β モノクローナル抗体 (01BSUR) を、様々な濃度 (2.5 mg/kg, 5.0 mg/kg, 10.0 mg/kg)、および様々な投与時期 (CAWS 投与開始2日前、同日、2日後、5日後、7日後) で投与を行った。4週間後に血管炎の程度を組織学的・血清学的に評価した。

結果

組織学的にすべての 01BSUR 投与濃度群で血管炎の抑制が確認された。投与時期の検討では CAWS 投与開始後7日までの群で、01BSUR は血管炎を抑制した。IL-1 β , IL-6, TNF α は、すべての 01BSUR 投与濃度群において CAWS 単独投与群と比較して低値であった。投与時期の検討では、CAWS 単独投与群と比較すると、IL-6 はすべての群で低値であったが、IL-1 β , TNF α , IL-10 は CAWS 投与以前に 01BSUR 投与を

行った群で低値であった。一方、CAWS 投与後に 01BSUR 投与を行った群では IL-1 β , TNF α , IL-10 は CAWS 単独投与群と有意差を認めなかった。

考察

01BSUR は、CAWS 投与後7日までに投与することにより CAWS 誘発血管炎を著しく抑制した。投与時期実験のサイトカインプロファイル結果より、01BSUR の血管炎抑制機序は、CAWS 投与前と投与後で異なることが考えられた。CAWS 投与以前に 01BSUR を投与した群は IL-1 β パスウェイそのものを抑制し血管炎を抑制する一方、CAWS 投与後に 01BSUR 投与を行った群では IL-1 β , TNF α , IL-10 は CAWS 単独投与群と有意差を認めなかったことから、01BSUR は炎症性サイトカインが上昇した後にも何らかの炎症抑制効果を持つことが示唆された。われわれは、血管炎抑制効果の報告がされている IL-10 の 01BSUR による動員などが推測しているが、さらなる検討が必要である。

結論

01BSUR は CAWS 誘発血管炎を抑制した。IL-1 β パスウェイを抑制することは川崎病治療における次の代替治療として有望であると思われた。

謝辞

最後に、研究を導いてくださった小児科 伊藤保彦教授をはじめとした恩師の先生方、ともに研究を行い支えてくださった同僚、共同研究者の皆様、またこのような名誉ある賞と発表の場をいただいた日本医科大学医学会に深く感謝申し上げます。

令和3年度丸山記念研究助成講演 (1)

骨髄腫微小環境において Siglec-15 が
抗腫瘍免疫と骨病変に及ぼす機能解析

石橋真理子

日本医科大学微生物学・免疫学

多発性骨髄腫 (Multiple Myeloma) は、形質細胞 (抗体産生細胞) 由来の骨髄腫細胞 (腫瘍細胞) による予後不良の造血器腫瘍の一つである。骨髄内の骨髄腫細胞のクローナルな増殖に伴い、モノクローナルな免疫グロブリン産生、骨破壊、血球減少、腎障害、高カルシウム血症等の多彩な臨床症状を呈するのが特徴である。近年、プロテアソーム阻害薬、抗体医薬、免疫調節薬 (IMiDs)、免疫細胞療法等の多種多様な新規治療薬の登場により、生命予後が劇的に改善された。しかしながら、いまだ多くの症例では再発を繰り返したのちに治療不応になる。この理由の一つとして、骨髄腫治療後、骨髄腫の免疫微小環境の異常が改善されないことが挙げられる。更なる有効な治療確立のため、骨髄腫の免疫微小環境の異常を解明し、免疫微小環境を改善することが必須である。

これまでに、骨髄腫細胞上に発現している B7 family に属する分子 (PD-L1, PD-L2, CD86) や SLAM family 分子 (SLAMF3, SLAMF7) 等の免疫関連分子の機能について解析し、骨髄腫病態との関連を報告してきた [Ishibashi M, et al. Clin Cancer Res. 2009; Leukemia. 2013; Oncotarget. 2018; Mol Cancer Res. 2020; Exp Hematol. 2020]。その一つとして、骨髄腫細胞に高発現している免疫チェックポイント分子の PD-L1 の機能解析がある。PD-L1-PD-1 相互作用は、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を抑制する。一方で、骨髄腫細胞では活性化シグナルが伝達され薬剤耐性の獲得により、骨髄腫の悪性化が誘導されるという新たな知見を見出した [Ishibashi M, et al. Cancer Immunol Res. 2016; Mol Cancer Ther. 2021]。これまでの研究から、骨髄腫は

他の腫瘍と異なり腫瘍増殖が緩徐であるため、免疫微小環境が病態や病勢に大きく関与する。このことから、骨髄腫細胞に発現する免疫関連分子が免疫微小環境に及ぼす影響を解析することは、病態の解明、新規免疫治療戦略の構築に重要である。

そこで、本研究課題では、新規免疫チェックポイント分子 Sialic acid binding Ig like lectin (Siglec) family に着目した。ヒト Siglec family に属する 15 分子の遺伝子のうち、特に、骨髄腫では Siglec-15 の発現が高いこと、尚且つ、新規骨髄腫患者症例において、Siglec-15 発現高値症例では無増悪生存期間 (PFS) が有意に短いことを見出した。さらに、Siglec-15 の発現量は PFS に関して独立予後不良因子であった。興味深いことに、Siglec-15 はマクロファージと破骨細胞に発現しており、また、マクロファージや破骨細胞は骨髄腫の病勢進行に関与していることは以前から報告されている。このことから、骨髄腫における Siglec-15 は、骨髄腫免疫微小環境下において、骨髄腫細胞、マクロファージ、破骨細胞の 3 者の細胞間相互作用を介して、病勢進行に強く関与する可能性があると考えられた。本研究課題では、Siglec-15 が免疫微小環境の複雑な細胞間相互作用を介して骨髄腫病態が増悪化する機序を解明し、Siglec-15 を標的とした骨髄腫の治療戦略の構築に繋げるのが目標である。現在は、骨髄腫の免疫微小環境における Siglec-15 の機能に関して解析中である。

これら研究を通して、今後は、骨髄腫だけでなく、腫瘍全般における免疫微小環境の改善を目指した新たな治療戦略の構築に繋がりたいと考えている。

令和3年度丸山記念研究助成講演 (2)

脂質分解酵素に着目したインフラマソーム活性化機構の解明

佐々木文之

日本医科大学微生物学・免疫学

インフラマソームは炎症応答を惹起する細胞内タンパク質複合体であり, NLRP3はインフラマソームを構成する重要な分子の一つである. 主にマクロファージなどの自然免疫系の細胞集団で作用するNLRP3は, リポ多糖 (LPS) などの病原体由来分子の刺激によるプライミング, 続くNigericinやATP, 水酸化アルミニウム (Alum), 尿酸ナトリウム結晶 (MSU) などといった様々な非病原体由来分子の刺激による活性化を経て, NLRP3やアダプター分子であるASC, Caspase-1などとの複合体化が誘導される. われわれを含め多くの研究者より, NLRP3インフラマソームの活性化に寄与する分子が次々と報告されている (Itoら *Nat Commun*, 2015, Heら *Nature*, 2016, Chenら *Nature*, 2018, Samirら *Nature*, 2019, Magupalliら *Science*, 2020など) が, NLRP3が細胞内のどこで, どのようなオルガネラを経由して活性化するのか, その詳細な分子機構についてはいまだ議論されている.

われわれはLPS刺激後のマクロファージ溶解液を用いたNLRP3結合タンパク質の解析より, 複数の新規相互作用分子の同定に成功しており, そのうちの一つとしてスフィンゴシン1リン酸 (S1P) 分解酵素SGPL1を見出している (論文未発表). SGPL1は小胞体に局在する膜タンパク質であり, S1Pを分解する律速酵素であることが知られているが, マクロファージにおけるSGPL1の機能については不明な点が多い. そこでわれわれは大阪大学・伊川正人教授らとの共同研究により, マクロファージ特異的SGPL1欠損マウス

(SGPL1-cKO) の樹立を行った. このSGPL1-cKOマウスより作製した骨髄由来マクロファージ (BMDM) を用いてLPS+Nigericin刺激を行ったところ, コントロールマウスより作製したBMDMと比べて, 培養上清中の成熟型IL-1 β やCaspase-1の発現量が減少傾向にあった. 他の刺激条件としてATPやAlum, MSUでも同様の結果になることを確認している. またNLRP3活性化の過程において観察されるASCの凝集 (ASC speck) もSGPL1-cKO BMDMでは低下していた. さらにNLRP3インフラマソームの活性化はガスダーミンDの切断, 続く細胞死パイロトーシスを誘導するが, これらもSGPL1-cKO BMDMでは抑制されていた. これらの結果から, SGPL1はNLRP3インフラマソームのシグナル伝達経路を促進する機能を有することが明らかとなった. さらにSGPL1遺伝子をノックダウン (KD) した不死化マクロファージの解析より, コントロールマクロファージで観察されたLPS刺激後のNLRP3の小胞体への集積やLPS+Nigericin刺激後のNLRP3とミトコンドリアによる共局在化がSGPL1-KDマクロファージでは減弱していた. このことからSGPL1は, 小胞体膜上でNLRP3と相互作用し, NLRP3のミトコンドリアへの移行を制御している可能性が示唆された. 今後はSGPL1のS1P分解活性機能がNLRP3の活性化にどのように関わるのか, またSGPL1による小胞体-ミトコンドリア間におけるNLRP3の動的制御機構について詳細に解明する予定である.

令和3年度丸山記念研究助成講演 (3)

見えない光で見る, 肝臓ナビゲーションサージェリーの未来

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。それでも肝臓外科の歴史と共に, 徐々に周術期死亡や合併症は減少してきた。周術期死亡率や合併症率を大きく低下させた要因には, 術中超音波検査や3D simulationなど画像支援の発達も大きく貢献している。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。2012年に保険収載された, 術前CT画像から作成される3D simulationは術前のplanningにおいて有用なツールであるが, 一方で, その結果をどのように術中に利用するかが課題であり, その技術こそが, ナビゲーションサージェリーである。

【肝ナビゲーションサージェリーの現状】現在, 肝臓外科領域のナビゲーションサージェリーとしては大きく2つの方法が実用, もしくは検討されている。一つは, 地図とGPS(Global Positioning System)から得た自車の位置情報を同期させるカーナビゲーションのように, 術前simulation画像と肝臓の位置情報を同期させる方法である。肝臓の位置情報の取得には, 磁場を利用したもの, 3Dトラッキング技術を利用したものなど様々な検討がなされているが, 現時点で実用化されたものはない。もう一つはICG蛍光法で, 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するものである。ICGを経静脈的に全身投与すると, 体循環を回った後, 肝細胞に取り込まれ胆汁中に排泄される特性があり, 阻血域による肝区域同定や, 胆汁排泄能の低下した肝細胞癌や肝腫瘍周囲の正常肝に蓄積する性質を利用して, 腫瘍同定等に用いられている。一方で, ICG蛍光法は肝表面から1 cmほどしか確認できず, また同時に2つ以上のこの確認(「腫瘍同定」と「区域同定」の併用等)には不向きである。さらに薬物動態が肝機能に依存しているため, 肝臓に必要な以上に蓄積してしまうと, 必要な情報が確認できないこともある。また, ICGはヨードを含むためヨードアレルギー患者には禁忌である。

【未来の肝ナビゲーションサージェリー】以上より, 「① ICG蛍光法よりも深部の観察が可能」, 「② 同時並行的に様々な利用が可能」, 「③ 薬品の投与が不要」の3点を次世代ナビゲーションサージェリー技術と考え, 研究を行っている。

【ナビゲーションサージェリーの課題, 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)を用いた腫瘍同定技術】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, 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, OTN-NIRを用いた腫瘍同定技術の基礎開発を行った。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, おそらく水分含有率による影響と考えられた。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。

【近赤外光と赤色光による阻血域同定】パルスオキシメーターは近赤外光と赤色光を用い, 血中酸素飽和度を測定するものである。近赤外光と赤色光を観察できるターゲットスペクトルカメラを使用し, 組織酸素飽和度の差から肝の阻血域同定が行えるか確認し, 明確な阻血域境界のdemarcation lineが確認できた。

【考察】われわれが見えていない波長の光には様々な性質がある。それらを用いることで, 術中により多くの情報を得られる可能性がある。観察対象項目ごとのプロトコールを一つ一つ確立していくことで, 次世代ナビゲーションサージェリーを確立できる可能性がある。

令和3年度同窓会医学研究助成講演 (1)

麻酔薬による癌細胞生理への影響の検討：in vitro 研究からの展望

岩崎 雅江

日本医科大学麻酔科学

悪性腫瘍治療の第一選択は、全身麻酔下の悪性腫瘍根治術である。一方で麻酔薬自体が、術後残存癌細胞の細胞生理に影響し、術後再発、転移、予後などに影響する可能性が示唆されている。後ろ向き観察研究では、いくつかの癌腫において静脈麻酔薬や局所麻酔薬、神経ブロック、抗炎症薬の使用が、術後患者予後改善に有利だとされている。数少ない前向き研究では、いくつかの癌腫において麻酔薬による患者予後への影響は有意差を認めていない。ただし、すべての臨床研究では、それぞれの悪性腫瘍の組織型についての解析はなされていない。

単一の培養ヒト癌細胞を用いた動物異種モデル実験では、細胞腫によって麻酔薬暴露後の細胞生理変化が大きく異なることが報告されてきた。以下に筆者が施行した実験データを示す。乳癌4T1細胞の動物異種モデルでは、シスプラチン+リドカイン群は対照群およびシスプラチン単独群よりも肺転移コロニー数が少なかった¹。同モデルで、リドカイン群およびプロポフォル群は、対照群よりも肺転移コロニー数が少なく、ミダゾラム群は対照群よりも多かった²。結腸癌CaCO-2細胞の動物異種モデルでは、セボフルラン群は対照群よりも腫瘍体積が大きく、プロポフォル群は小さかった。また腫瘍内の癌転移関連遺伝子はセボフルラン群で多く発現し、プロポフォル群では発現が抑制されていた³。

細胞実験においては、細胞腫と麻酔薬の組み合わせにより癌細胞生理変化が大きく異なることが、より明確に示されてきた。肺腺癌A549細胞に吸入麻酔薬を暴露すると、デスフルラン群、セボフルラン群、イン

フルラン群の順に対照群よりも癌細胞遊走能が増悪し、癌転移関連遺伝子および炎症性サイトカインの発現が増強していた⁴。肺腺癌A549細胞に局所麻酔薬を暴露すると、細胞増殖能と遊走能は抑制され、アンギオテンシン転換酵素2 (ACE2) ノックダウンによってこの効果はキャンセルされた (未公開データ)。

一連の動物異種モデルおよび細胞実験から得た知見から、ノックダウン実験による機能解析を継続することで、正常細胞と癌細胞の「薬剤への反応の違い」を解明できる可能性がある。それに応じて、術後から「抗癌治療」を行うべく、癌組織型に基づいたオーダーメイドの麻酔方法・薬剤選択が可能となるかもしれない。麻酔薬による癌細胞生理への影響の検討は始まったばかりであり、臨床医療に繋がる研究の継続が肝要である。

文 献

1. Freeman J, Crowley PD, Foley AG, et al: Effect of Perioperative Lidocaine and Cisplatin on Metastasis in a Murine Model of Breast Cancer Surgery. *Anticancer Res* 2018 Oct; 38: 5599-5606.
2. Freeman J, Crowley PD, Foley AG, et al: Effect of Perioperative Lidocaine, Propofol and Steroids on Pulmonary Metastasis in a Murine Model of Breast Cancer Surgery. *Cancers (Basel)* 2019 May 1; 11: 613.
3. Iwasaki M, Zhao H, Hu C, et al: The differential cancer growth associated with anaesthetics in a cancer xenograft model of mice: mechanisms and implications of postoperative cancer recurrence. *Cell Biol Toxicol* 2022 Aug 12; Forcoming. doi: 10.1007/s10565-022-09747-9.
4. Iwasaki M, Zhao H, Jaffer T, et al: Volatile anaesthetics enhance the metastasis related cellular signalling including CXCR2 of ovarian cancer cells. *Oncotarget* 2016 May 3; 7: 26042-26056.

令和3年度同窓会医学研究助成講演 (2)

新たな非閉塞性腸管虚血症の診断法の確立；
ベットサイド吊り上げ式腹腔鏡手術の開発を目指して

瀧口 徹

日本医科大学付属病院救命救急科

急性腹症診療の進歩にかかわらず、いまだ非閉塞性腸間膜虚血 (non-occlusive mesenteric ischemia : NOMI) の死亡率は極めて高い (50~83%)。NOMIは腸間膜血管に器質的閉塞が存在しないにもかかわらず、腸間膜虚血や腸管壊死を呈する疾患である。病態は末梢腸間膜動脈枝の攣縮であると考えられている。発症の危険因子として、敗血症や膵炎などの全身状態不良や心臓血管術後や血液透析などの循環器合併症などがあげられており、集中治療を要する患者で発症することが多い。

NOMIは診断がしばしば困難である。特異的な臨床兆候や血液検査所見はない。画像診断として血管造影検査の有効性が示唆されているが、特異的な所見が乏しいこと、全身状態が不良な患者で侵襲が大きいことなどの問題がある。低侵襲に診断を確定できる方法が望まれている。

ベットサイド吊り上げ式腹腔鏡手術はNOMIの確定診断と速やかな治療介入に有用な可能性がある。腹腔鏡手術において、通常的气腹下では呼吸・循環動態に影響を与えるため全身状態不良な患者では実施困難だが、吊り上げ式では気腹による合併症を回避できる。ベットサイドで行うことで、移動による状態の悪化も防ぐことができる。直視下に腸管を観察できるため、特異的に診断できる。腸管壊死を認めた場合にも速やかに治療介入可能である。手術までの時間も短縮できる。小規模のNOMIに関する研究で、ベットサイドでの気腹下の腹腔鏡手術の有効性を示した報告はあるが、吊り上げ式腹腔鏡手術については報告されていない。

この度、日本医科大学同窓会医学研究助成金を開発費に充てさせていただき、手術器具メーカーの株式会社竹内製作所、群馬県立がんセンター消化器外科 部長 石田隆志先生、日本小切開・鏡視外科学会 名誉理事 橋本大定先生にご協力いただき、ベットサイド吊り上げ式腹腔鏡手術器具の試作品が完成した。集中治療室のベットサイドで緊急手術を行うことを想定し、迅速かつ簡便に手術を開始できる器具を目指した。腹壁を小切開し、装置により吊り上げ、腹腔内の状態を観察する。

今後、造影CTとベットサイド吊り上げ式腹腔鏡手術を組み合わせた、新たなNOMIの診断・治療のプロトコルによる臨床研究を開始する予定である。具体的に、まず造影CTと吊り上げ式腹腔鏡手術でNOMIの診断を行う。腸管の全層性壊死を認めた場合は腸管切除術を行う。腸管の全層性壊死を認めない場合は血管拡張薬投与を開始する。腸管虚血の経過を観察するため、second look surgeryを行う。当科ではすでに集中治療室のベットサイドで緊急手術を行う体制は整っており、実現可能である。この新たな診断・治療方法によりNOMIの死亡率の改善を目指す。そして世界に発信していきたい。

最後に、この度は荣誉ある日本医科大学同窓会医学研究助成金を賜り、大変光栄に存じます。同窓会長の渋谷哲男先生、選考委員の諸先生方に心より御礼申し上げます。またご推薦いただきました横堀将司教授、ご指導いただきました金史英助教 (医長)、本研究を行うにあたりご指導いただいております救命救急科の諸先生方、スタッフの皆さまに心より感謝申し上げます。

令和3年度同窓会医学研究助成講演 (3)

特発性肺線維症合併肺癌における CADM1 と SPC25 遺伝子変異

福泉 彩

日本医科大学付属病院呼吸器内科

【背景・目的】特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) は 5~30% に肺癌を合併し, IPF を有さない患者群と比較して相対リスクは 7~14 倍と報告されている。肺癌の治療による IPF 急性増悪などの懸念から IPF を有する肺癌患者 (IPF-LC) の治療法は限定されており, 予後は不良である。IPF-LC の発癌に関わる分子メカニズム, 責任遺伝子はいまだ不明であり, 有望な治療標的が特定されていない。IPF から肺癌が発生する分子メカニズムと責任遺伝子を解明し, 新規治療戦略を探索することを目的に研究を施行した。

【材料と方法】日本医科大学付属病院にて外科手術が実施された IPF-LC 19 例の腫瘍部と線維化部および IPF を有さない肺癌患者 (non-IPF-LC) 10 例の腫瘍部と正常肺を用いて, 次世代シーケンサーによる全エクソーム解析を施行し, IPF-LC に関わる候補遺伝子について発現解析および機能解析を行った。

【結果】全エクソーム解析にて, IPF-LC に関わる 8,868 の候補遺伝子変異をスクリーニングし, 東京理科大学との医工連携研究によるランダムフォレスト解析にて, 85 候補遺伝子を抽出した。さらに, IPF-LC における特異的発現, 肺癌または IPF に対する文献報告, Kaplan-Meier plotter を用いたデータマイニング, RT-PCR 法を用いた遺伝子発現解析から, IPF-LC に特異的な CADM1 遺伝子変異 (c.1026-1027insACC) と SPC25 遺伝子変異 (c.551-4_551-2delCTA) を同定した。

IPF-LC の腫瘍組織では, CADM1 と SPC25 がそれぞれ 47% (9/19), 53% (10/19) の頻度で変異し, 36% (7/19) では両変異を有していた。IPF-LC 症例の線維化部では, CADM1 と SPC25 がそれぞれ 26% (5/19) と 32% (6/19) の頻度で変異しており, 発生母地か

らの変異が認められた。パスウェイ解析にて, transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) シグナルが, 2 つの遺伝子に共通に関与していることを明らかにした。

癌抑制遺伝子である CADM1 遺伝子は, IPF-LC の線維化部で発現が上昇し, 腫瘍部では有意に発現が低下していた。II 型肺胞上皮由来の A549 細胞株に TGF- β 投与したところ, CADM1 発現上昇, E-Cadherin 低下を認め, 上皮間葉移行 (epithelial-mesenchymal transition : EMT) の関与が示唆された。癌抑制遺伝子である SPC25 遺伝子は, IPF-LC の腫瘍部にて背景肺と比較して有意に発現が上昇していた。SPC25 遺伝子発現抑制にて CD133 やリン酸化 Akt, Erk 発現低下を認め, 細胞増殖が抑制された。TGF- β 投与下においても, SPC25 抑制にて細胞増殖抑制を認めた。

肺癌に対する治療薬である微小管阻害薬パクリタキセル (PTX) の A549 細胞株への投与は SPC25 発現を低下させ, G2/M arrest とアポトーシス活性を誘導した。

【考察】CADM1 は, 上皮の細胞間相互作用に関与する免疫グロブリンスーパーファミリーの膜貫通型タンパク質をコードしている癌抑制遺伝子であるが, IPF-LC においては, メチル化および変異により CADM1 発現低下が惹起されている可能性が示唆された。

SPC25 は, キネトコアと微小管の相互作用や紡錘体チェックポイントの活性化に関与するタンパク質であり, 肺癌での過剰発現が報告されているが, SPC25 過剰発現が IPF-LC の発癌に関与しており, 新規治療標的となる可能性が示唆された。

令和3年度同窓会医学研究助成講演 (4)

脳卒中患者に対する経腸栄養剤迅速投与の安全性に関する
多施設共同ランダム化比較研究

鈴木健太郎

日本医科大学内科学 (神経内科学)

急性期脳梗塞は、rt-PA 静注療法と血管内治療からなる超急性期治療の確立により「治らない病気」から「治せる病気」へと変貌を遂げた。しかし、脳梗塞治療は超急性期の治療のみではなく、その後の再発予防、リハビリも重要である。リハビリは専門施設に転院して行うことが一般的であるが、現在の問題の1つに、リハビリ病院転院時の低栄養の問題がある。低栄養は昨今、症状改善の妨げとなることが知られているが、脳卒中領域の栄養療法ははまだ確立されていない。その理由として、脳卒中患者の多くは嚥下障害があり、誤嚥性肺炎のリスクが高いと言われており、歴史的に禁食、点滴管理が勧められていた背景がある。しかしそれは2000年頃の話であり、2008年には低栄養患者に対して、そして2016年には全脳卒中患者に対して早期から栄養管理を行うことの重要性が報告されている。

嚥下困難である患者に対する栄養管理の中心をなすものが経腸栄養であり、早期からの導入が推奨されているが、急性期病棟では検査、治療、リハビリと多くの医療介入が行われており、入院後早期から経腸栄養に何時間も費やすことは、時間的に他の治療の妨げとなる。実際に経腸栄養のため日中多くの時間を費やし、リハビリができなくなった症例も多々経験してきた。そこで、この問題を解決するため、私たちは経腸栄養急速投与を考案し、既に当院の摂食嚥下障害看護認定看護師である杉山、SU病棟看護師長の尾崎、主任看護師の片瀧、スタッフ看護師の高際らとともに安全性に関して検討を行った。具体的には、日本医科大学脳神経内科に入院した嚥下障害を有する急性期脳卒中患者を対象に、経腸栄養を100 mL/5分の速度で急速投与した場合と、100 mL/30分かけて通常投与した場合で下痢、嘔吐、肺炎の合併症の割合が異なるのかを後方視的に検討した。急速投与群45例、通常投与群26例による検討の結果、経腸栄養開始7日以内の合併症割合は、急速投与群と通常投与群で、それぞれ下痢は

19例(42%)、11例(42%)、嘔吐は3例(7%)、0例、肺炎は3例(7%)、4例(15%)であり、いずれも統計学的有意差は認めなかった。また、これら3つの合併症のうち1つ以上認めた方を合併症ありとし、両群で合併症が起こる割合を検討すると、急速投与群22例(49%)に対し、通常投与群14例(54%)と、有意差はないものの、急速投与群で合併症が少ない結果であった。この結果は、2022年 Journal of Neurological Science 誌に報告している。

今回研究助成を頂く研究は、この後ろ向き研究をもとに、結果が真実であるのかを確認するために立案した、多施設前向きランダム化比較研究である。本研究は、嚥下障害を有する急性期脳卒中患者に対し、経腸栄養急速投与が、通常投与と比較し下痢、嘔吐、肺炎の合併症を増やさないと(非劣性)を示すことを目的としている。

参加施設は日本医科大学付属病院を中心とし、多摩永山病院やNTT東日本病院、塩田病院を含む計15施設である。対象は発症7日以内の急性期脳卒中患者であり、JCS 2桁以上の意識障害を有する方、もしくは嚥下障害を有する方を対象とする。対象患者は同意取得後にWeb上の割付システムで急速投与群と通常投与群の2群に無作為で割付され、決められた投与方法で、栄養開始7日以内の下痢、嘔吐および肺炎の発生割合を検討する。

本研究で急速投与の安全性が証明されれば、脳卒中患者の急性期管理の中でリハビリや検査の時間を確保することができ、看護師の負担軽減につながることを期待される。また、今まで経験則をもとに100~200 mL/時で投与されていた経腸栄養の速度のエビデンスを示すことで、今後投与速度に関する疑問が解決し、多くの医療現場で臨まれている「急性期治療と栄養管理の両立」ができる日がくることを期待している。

—総会抄録—

海外留学者講演

なぜアルツハイマー病の原因遺伝子 PSEN2 変異が拡張型心筋症の原因にもなるのか？

日本医科大学多摩永山病院循環器内科 齋藤恒徳
 研究施設：Cedars-Sinai Medical Center Smidt Heart
 Institute, Los Angeles, USA
 指導者：Professor Roberta A. Gottlieb

2019年6月から2021年5月までの期間、米国 Los Angeles 市の Cedars-Sinai Medical Center Smidt Heart Institute, Roberta A. Gottlieb 教授の研究室に留学しました。Robbie 先生の教室はミトコンドリア選択的オートファジー（マイトファジー）を専門とするラボです。イギリスや中国、ブラジル、インドなど世界中からの研究者が切磋琢磨していました。

ボスの Robbie 先生とは、2013年に先生が American Heart Association で主催したシンポジウムにご招待いただき講演して以来のお付き合いです。筆者は電子顕微鏡（電顕）で拡張型心筋症（DCM）患者の心筋生検標本を評価する研究を行っており、電顕で観察できるオートファジー空胞の有無により患者の生命予後が大きく異なることを報告しました。まだ大隅博士のノーベル賞受賞前で、オートファジーの臨床的な意義の確立が不十分な時代でした。患者検体のオートファジー評価が予後予測に役立つのは世界初の報告で、基礎研究者である Robbie 先生は非常に喜んでくださりました。

留学の前年、32人のDCM患者に対し全エクソーム解析を行いました。オートファジー関連遺伝子に着目したところ、認められた遺伝子変異の一つに PSEN2 変異がありました。PSEN2 は細胞内消化酵素 γ セクレターゼの構成蛋白 プレセニリン2 をコードする遺伝子です。 γ セクレターゼはアミロイド前駆蛋白を切断しアミロイド β の産生に関与するため、PSEN2 変異は家族性アルツハイマー病の原因にもなります。アルツハイマー病患者の心臓にアミロイド β は大して蓄積しないと報告されており、なぜ PSEN2 が DCM の原因にもなるのかは不明でした。これを調べたいと Robbie 先生に申し出たところ「私もプレセニリンに興味を持っていた。ちょうどイタリアの Pizzo 先生らが PSEN2 とオートファジーの論文を出したところで、カルシウム代謝に着目している。私はミトコンドリアが鍵だと思っている。」とのことでした。

留学前はベンチワークの経験は皆無でした。David さんという good looking な若いイギリス人が指導してくれ、細胞の培養と免疫染色を覚えたところで彼は大企業の製薬会社に就職してしまいました。途方に暮れていたら Savannah さんという中東系の大学院生が「ツネノリ、何も心配することはない。私がいろいろ教えてあげるから」と言ってウエスタンプロットや ELISA などの基本手技を丁寧に教えてくれました。お礼に電顕や心不全治療について教えたところ

活発な質問があって、アメリカの研究者が何を考えているのかを知る貴重な機会となりました。ラボのメンバーは概してとても親切でした。LA は多民族社会で、それぞれの集団の英語は訛りが強くて聞けたもんじゃないかもしれません。インド人とブラジル人の研究者が議論していて、何を話しているか聞いてみたら一生懸命何かを説明しているインド人に対してブラジル人は “What, what, so what??” と始終言っていて、要するにお互い何も分かっていないことが分かって非常に安心しました。自信なさげに英語で話すよりも日本語で強く言ったほうが主張が通ることすらあり、大変勉強になりました。

コロナ禍が明け、3カ月間はほぼ何もできませんでしたので大急ぎで実験を再開しました。まずアミロイド β を検知しようと手を尽くしたのですが、アミロイド β の分子量が非常に小さくて難渋しました。ボスが見兼ねて「うちはアミロイドのラボじゃない」と言うのでマイトファジー関連の蛋白をウエスタンプロットで網羅的に調べました。PSEN2 を遺伝子抑制した心筋細胞ではマイトファジーを担う蛋白パーキンの細胞質とミトコンドリアでの発現量が正反対になっており、PSEN2 はパーキンの細胞質からミトコンドリアへの細胞内輸送を司っていることが分かりました。さらに、PSEN2 はパーキンの上流蛋白 PINK1 を安定化してユビキチンをリン酸化させ、パーキンをミトコンドリアに招集するという機序まで明らかにして帰国しました。

留学で分かった一番大事なことは、何かに秀でて一目置かれることの方が、英語を中途半端に喋れるよりもずっと大事だという普遍的な事実でした。あと研究費獲得の重要性です。最後に、留学の機会を与えてくださった皆様と編集委員会委員の先生方に感謝いたします。

米国留学での経験を通して

日本医科大学付属病院消化器肝臓内科 秋元直彦
 研究施設：Harvard Medical School, Brigham and Women's
 Hospital, Boston, USA
 指導者：Professor Shuji Ogino

2019年4月から2021年8月にかけて米国のボストンにある Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital に research fellow として留学させて頂く機会を頂戴しました。

留学先の Department of Pathology (Ogino lab) では、合計15万人の大規模コホートから集積されたデータと組織データを用いて、主に大腸癌に関しての分子病理学および疫学的な approach (molecular pathological epidemiology) による研究を行っておりました。大規模疫学研究のデータに、詳細な分子レベルのデータベースが整備された研究室は稀有であり、かつ近年は、腫瘍免疫、腫瘍内細菌、RNA シーケンス等のデータも追加整備され、か

つ新規の大腸腺腫症例も集積されております。このように Ogino ラボには統合データベースを基に、基礎研究で示された腫瘍免疫や microbiome についての現象が実際にヒト集団で認められるかどうかを検証できる環境が整っておりました。また、Dr. Ogino は Brigham and Women's Hospital と Harvard Medical School の病理学教授、Harvard T.H. Chan School of Public Health 教授、マサチューセッツ工科大学と Harvard の共同研究所である Broad Institute の協会会員を併任しており、それらの施設や以前までラボの所属であった Dana-Farber Cancer Institute の錚々たる研究者達とも協力関係にありました。このように複数領域をまたぐ研究分野のため、Ogino ラボには、多数の生物統計学者、bioinformatician に加えて、消化器、疫学統計など様々なバックグラウンドの研究者が在籍しておりました。そのため、お互いの知見を集約し斬新な研究アプローチを学び実践することが可能な環境でありました。研究・論文作成に関しては私が中心に行ったものは4件であり、概要を以下に記載いたします。

成果①：早期発症大腸癌に関する総説をまとめ、世界的に権威のある Nature Reviews Clinical Oncology 誌に発表した。(Akimoto N et al. Rising incidence of early-onset colorectal cancer - a call to action. *Nat Rev Clin Oncol* 2021)

成果②：LINE-1 (long interspersed nucleotide element-1) のメチル化と年齢に関する研究成果から早期発症大腸癌の知見を深めた。(Akimoto N et al. Tumor Long Interspersed Nucleotide Element-1 (LINE-1) Hypomethylation in Relation to Age of Colorectal Cancer Diagnosis and Prognosis. *Cancers* 2021)

成果③：癌間質反応として知られている desmoplastic reaction が評価可能な900例以上の大腸癌組織を用いて、T細胞、マクロファージに関する多重免疫蛍光染色を行い、desmoplastic reaction と免疫細胞の関連性、および予後との関連性を検討した。(Akimoto N et al. Desmoplastic Reaction, Immune Cell Response, and Prognosis in Colorectal Cancer. *Front Immunol* 2022)

成果④：大腸腺腫に関するデータを整備し tissue microarray を作成し、多重免疫蛍光染色の結果から臨床病理学的因子との関連を解析した。

他、現在も継続して研究させて頂いている課題もあり、また、ラボメンバーによって主導され一流誌に掲載された多くの研究において開始初期から幾多のディスカッションを経て内容がブラッシュアップされていく過程、および投稿・リバイスまでを間近で経験できたことは貴重な財産となっております。渡米一年後にはコロナ禍となり大変な時期でしたが、2021年3月からは lab の Co-Leader も拝命し、対外的な業務など幾多の貴重な経験をさせて頂くことができました。

今回貴重な留学機会を頂きました消化器内科学の岩切主任教授、御指導頂きました Ogino 教授と lab のメンバー、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にご助力頂いた研究

推進課の皆様、さらには留学に際し御支援いただいた日本医科大学の関係各位にこの場をお借りして改めて深謝申し上げます。今回得た知見と経験をもとに、大腸腫瘍の研究を進めていきたいと存じます。

フランスでの手術トレーニングと臨床経験

日本医科大学付属病院脳神経外科 亦野文宏

研究施設：Lariboisiere Hospital, Paris, France

指導者：Professor Sebastien Froelich

2019年から2年半、フランス、パリのラリボアジエール病院に留学をさせて頂きましたのでご報告させていただきます。私が留学した Lariboisiere hospital はパリの北に位置し Gare du Nord というターミナル駅のすぐ近くにありますが、非常に歴史の古い病院で建物は美術館のような佇まいであり、Anterior lateral approach の生みの親である Bernard George 教授の愛弟子である Sebastien Froelich 教授が中心となって多くの頭蓋底腫瘍手術を行っている施設です。フランス国内はもちろんのこと、ヨーロッパ中から治療困難な大型巨大頭蓋底腫瘍症例が紹介される high volume center でした。患者のみでなく多くの若手中堅脳外科医が世界中から勉強しに来ておりフランスでありながら半分以上の医師は他国からの医師である正に他民族脳外科チームでした。初年度は Research fellow として Cadaver 研究室で頭蓋底外科解剖および頭蓋底手術アプローチの修練、手術見学、Cadaver dissection course のorganizeを行いました。頭蓋底腫瘍の摘出術には非常に複雑な微小解剖の理解が重要で、この習熟の為には Cadaver dissection が不可欠ですが、このトレーニングを初年度に数多く熟せたことが非常に役立ちました。また外部の脳外科医向けに年に数回 Cadaver dissection course を開催し、参加者に教えながら自分自身の理解を深めることもできました。Sebastien Froelich 教授から新しい手術アプローチ法として月型眼窩骨削除を用いた経眼窩法手術の開発を指南され Cadaver head を使用しこの新しい手術法の開発を行い論文文化し、翌年には臨床応用をすることができました。(Eyebrow incision with a crescent-shaped orbital rim craniotomy for microscopic and endoscopic transorbital approach to the anterior and middle cranial fossa: A cadaveric study and case presentation. *Brain and Spine*. 2022. 100891) また2年目に Clinical fellow に apply するためにフランス語の習得に努めました。フランスで臨床医として働くには DELF というフランス語試験の B2 レベル(英検準1級に相当) にパスする必要がありフランス語に素地の無かった私にとって大きなハードルでありましたが無事に試験をパスし、2年目は Clinical fellow として頭蓋底腫瘍手術を数多く執刀して参りました。フランスでは医療の集約化が進んでおり日本ではなかなか経験できない希少な難しい症例を数多く執刀する機会が与えられました。また日本と欧州の医療体制の違い等も知る事ができ、非常に良い経験となりました。何より世界中の脳神経外科医と共に働き多くの友人ができたことは今後の脳外科医人生にとって

大きな財産となりました。今回のフランスへの留学で学んだ知識、技術、経験を脳の疾患に悩める患者さんに還元し、また若手脳外科医への教育にも力をいれ、自分自身も精進

していきたいと考えております。日本医科大学から海外留学助成を頂き、森田教授をはじめ多くの医局の先生方からサポートして頂きましたことを深謝致します。

一般演題

P-1) 「研究と臨床の両立」について (第3回女性・若手研究者キャリアデザインプロジェクト)

付属病院心臓血管外科 森嶋素子
 付属病院女性診療科・産科 大内 望
 付属病院呼吸器内科 福泉 彩
 付属病院精神神経科 大矢智之
 付属病院リウマチ・膠原病内科 門田寛子

目的: 「研究と臨床の両立」について、医師が現在直面している問題点を抽出し、解決方法を模索する。

対象および方法: 発表者らが、臨床経験を有する医師(学内、学外の同窓生、知人)にメールでアンケートを依頼し、回答が得られた157名を対象とした。

結果: 157名(男78, 女79)のうち、研究と臨床が「両立できている」と回答したのは49名(31%), 「両立できていない」と回答したのは101名(64%), 「両立の必要はない」と回答したのは7名(4.5%)であった。77名(49%)が研究に「興味があり現在行っている」、15名(9.6%)が「興味があり計画中」と回答した。「両立できている」人は、男性46%, 女性20%と女性で少ない($p < 0.001$)。男性で子供あり(54%), なし(23%)と男性では子供なしで少ない($p < 0.05$)。女性で子供あり(21%), なし(16%)と女性では子供の有無で有意差なし。指導者がいない($p < 0.001$)、臨床が忙しい($p < 0.05$)、研究に興味を湧かない($p < 0.005$)、研究のやり方がわからない($p < 0.001$)、研究費獲得が困難($p < 0.05$)、研究テーマを見つけるのが困難($p < 0.001$)、統計が難しい($p < 0.001$)、論文の書き方がわからない($p < 0.001$)、英語が難しい($p < 0.01$)と感じている人は有意に「両立できていない」。

考察: 研究を行う意志があっても、臨床業務の多忙さ、苦手意識や研究費の問題、指導を受けられる環境がないことが研究継続を困難にしていると考えられた。文部科学省科学技術人材育成費補助事業「ダイバーシティ研究環境イニシアティブ(牽引型)」における第3回女性・若手研究者キャリアデザインプロジェクトによって得た研究成果である。

P-2) Plastic Surgery Fellowship at Nippon Medical School Hospital; An Integrative Approach to Modern Plastic Surgery Education

付属病院形成外科・ 小川 令
 再建外科・美容外科 Mido Abdelhakim

Background: Plastic surgery requires extensive wide-ranging surgical knowledge, special technical dexterity, and personal skills in order to achieve improved quality of life and satisfying outcomes for patients. For decades, international plastic surgery fellowship programs have offered opportunities to enhance the subspecialty

training of young plastic surgeons abroad and promote international exchange of information in the field of plastic surgery.

Purpose: Presenting an integrated educational model that can tackle the concerns around enrolling in a nontraditional educational strategy at the postgraduate level restricting young plastic surgery residents from pursuing comprehensive training opportunities overseas.

Method: We present a personal experience of a distinct established international fellowship program in plastic, reconstructive, and aesthetic surgery at Nippon Medical School Hospital, Japan, as an example. Moreover, we discuss the modern plastic surgery educational strategies worldwide that participate in developing a successful plastic surgeon's career. Statistical data were collected from the international office of NMSH.

Result and discussion: The presented model demonstrated the use of highly skilled surgical techniques, providing basic research education along with the teaching of essential personal skills needed in modern plastic surgery. As a mean to promote international educational collaboration in plastic surgery. Encouraging similar models of plastic surgery training programs may contribute to promoting international educational collaboration in plastic surgery.

P-3) コロナ禍におけるメディアを活用したレジデント教育システム構築の試み

形成外科学 小野真平・小川 令

目的: 日本医科大学形成外科学教室(以下、当教室)では、コロナ禍において効率的かつ効果的にレジデント教育をおこなうために、メディアを駆使した教育システムの構築をおこなっている。当教室で導入している教育システムを紹介する。

方法: コロナ禍において当教室で導入した教育ツールを調査した。

結果: 学術カンファレンスは、毎週月曜にWebexを併用したハイブリッド形式で開催している。千駄木付属病院以外の医局員も勤務先や自宅から参加可能である。カンファレンスの内容を動画撮影し、YouTubeライブラリーを作成し、医局員が好きな時間に自由に学べる環境を整備した。また緊急手術や夜間当直時の相談・教育の場として「Hand hotLINE」と呼称した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と

YouTubeチャンネルを開設し、手術前の予習目的で利用可能である。

考察：コロナ禍の制限下において、レジデントが効果的かつ効率的に学ぶことができる教育システムを構築することは医局にとって大事な使命であり、メディアを駆使することは解決策の1つと考えられた。

P-4) コロナ禍における研究者・教職員における制約の現状と課題

内分泌代謝・腎臓内科学	稲垣 恭子
日本獣医生命科学大学獣医学部水族医学研究室	小峰 壮史
皮膚粘膜病態学	井上 由貴
日本獣医生命科学大学応用生命科学部 動物科学科実験動物学教室	倉岡 睦季
救急医学	佐々木和馬
アンファー株式会社研究開発本部	長田 康孝

目的・対象：目的：コロナ禍で研究者、教職員が受ける制約とキャリア形成における問題点を明らかにする。対象：日本医科大学 常勤教員、大学院博士課程学生・研究生、日本獣医生命科学大学の同等の職位、アンファー株式会社社員。

方法：2022年6月23日から6月29日（第6、7波の間：緊急事態宣言、まん延防止等重点措置解除時）にメールにてアンケートへ入力依頼。

結果：回答123名、男性53.3%、女性46.7%、日本医科大学71.9%、日本獣医生命科学大学26.4%、アンファー株式会社1.7%。81%（男性87.9%、女性60.6%）の研究や仕事に影響あり、3割はキャリアに影響。養育者82%で通学日数減少、介護・高齢者対応の制約あり51%。移動範囲、時間、場所の制約に加え孤独感やストレスの訴えもあり。アンケート時点で研究制限は「あまり変わらない」「緩和されていない」が50.0%。一方講義、オンライン講習会へ積極的に参加する回答もあり。Teams, Zoom, Chatwork, Webex, Slack, Microsoft365等、便利なツールが増える反面、ITリテラシーも向上の必要性も認めた。

考察：本アンケートでは73.8%が臨床・研究・教育の2つ以上に従事。また養育（49.5%）、介護（28.4%）にも関わる集団であった。遠隔システムの導入は好意的な意見がある一方、業務負担の増加に寄与するとの意見もあり、今後の使用には工夫が必要である。加えてITリテラシー向上の必要性も明らかとなった。個々の対応能力に依存する環境となっており、周辺環境の整備が望まれる。

P-5) 東京消防庁の救急搬送記録から見た窒息患者の後方視的検討

付属病院高度救命救急センター/救急医学	上村浩貴・五十嵐豊・中江竜太 横堀将司
---------------------	------------------------

目的：窒息は気道・呼吸の異常によって、短時間で心肺停止（CPA）に至る。CPAなど重症を対象とした報告は多いが、窒息患者の全体像を示した研究は少ないため、消防

機関の救急搬送記録を用いて特徴を分析した。

対象および方法：2017年1月1日から2019年12月31日までに東京消防庁によって救急搬送された患者を対象とし、救急搬送記録を用い後方視的研究を行った。傷病名に窒息、窒息（CPA）等の用語が入力されている事案を抽出し、誤飲等は除外した。

結果：対象期間中2,429,175人の搬送患者のうち、窒息は3,807人（0.16%）であった。元旦が突出し（33人/日）、土曜日741人（19.5%）、12時台569人（14.9%）、18時台511人（13.4%）に多かった。年齢の中央値は82歳（四分位数：71~89）であるが、年齢分布は乳幼児と高齢者の二峰性となった。1,644人（43.2%）がCPAとなり、乳幼児（4歳以下）で19人（7.0%）、それ以外で1,625人（46.0%）と、CPAの割合は乳幼児で有意に少なかった（ $p < 0.001$ ）。CPA患者の30日後の転帰をCerebral Performance Category（CPC）で評価したところ、CPC1 23人、CPC2 20人、CPC3 47人、CPC4 60人、CPC5 1,494人であった。病院到着前に自己心拍が再開（ROSC）しなかった場合、1,273人中1,250人（98.2%）が30日以内に死亡した。

考察：窒息は正月、土曜日、昼食・夕食の時間帯に多かった。乳幼児と高齢者に多いが、CPAの割合は乳幼児が有意に低かった。CPAとなり病院前でROSCしなかった場合、予後は極めて悪いため、病院前の応急処置が重要であることが示唆された。

P-6) Statistical analysis of macroscopic autopsy findings of drowning cases

法医学 金涌佳雅・市川実咲・崔 范来

In forensic practice, distinguishing whether drowning is the cause of death in unnatural deaths found in the rivers and sea is important. However, in cases with postmortem changes, the airway froth often disappears. Therefore, forensic pathologists consider the possibility of drowning as the cause of death from gross autopsy findings, such as lung weight. We attempted to produce a new lung weight index removed during autopsy and examined its usefulness in diagnosing the cause of death. The autopsy data of 545 cases were used as the target cases. Cases of drowning, sudden cardiac death, cerebral hemorrhage, and hemorrhagic shock were obtained as the causes of death. From the obtained cases, macroscopic autopsy findings, such as the height, weight, lung weight, and pleural effusion were tabulated. Additionally, the relative lung weight was indexed from the height, weight, and body size difference of each case. We examined the relationship between the statistics and cause of death. According to our study, (a) there is no significant difference between the index value we developed and presence and absence of airway froth, and (b) the average bootstrap distribution in cases of drowning is similar to that of the normal distribution

shape and drowned lung. It is suggested that the weight difference between the two is only a broad spectrum in individual cases of drowning, and (c) this study does not consider factors, such as the presence and absence of emphysema and presence of pulmonary edema; therefore, detailed examination clearly remains necessary.

P-7) 在宅医療における形成外科の在り方

平成立石病院形成外科 香西達一
 科, 亀有病院形成外科
 形成外科学 小川 令

在宅医療とは、自宅や施設などの生活の場に医師が訪問して行う医療のことであり、「在宅で療養する患者で、疾病、傷病のため通院による療養が困難なもの」を対象とする。外来患者数は2025年にピークに達すると考えられており、在宅患者数は2030年約100万人、2040年約120万人まで増加の見込みであり、在宅医療の需要は増加する一途である。また、将来の外来医療の需要低下に備え、今から在宅医療に取り組むことが重要と考える。在宅医療の診療報酬の算出方法はやや複雑ではあるが、形成外科の往診1回当たりの単価も決して低くなく、また診療依頼も予想以上に多かったため、今後在宅医療において形成外科の需要はさらに高まると思われる。そして、オンライン診療の適応がさらに広がれば、緊急の往診依頼を受けた場合に、創部の確認が可能となり、処置物品の準備、入院の必要性を事前に検討できる。今後、視診が重要である形成外科にとって、オンライン診療は形成外科の在宅医療の可能性を広げる重要な診療手段になり得ると考える。

P-8) AIによる顔面の部分抽出の試み

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

目的: 近年のAI技術の進歩により、画像認識が手軽に行えるようになってきた。われわれは日常診療において扱う顔面のユニットの分類・解析にこの技術が応用できないかと考えた。

対象および方法: 顔面の臨床写真から顔ユニットの分離・解析を試みた。ソフトウェアはPython (Anaconda) を基本ソフトウェアとし、OpenCVおよびDlibライブラリを用いた。

結果: Dlibの「shape_predictor_68_face_landmarks.dat」を使用すると画像の中の顔を抽出することができた。さらに「predictor」から顔面部分(眼鼻口輪郭など60数か所)の座標を特定することができた。分離した顔面部分を表示した。精度は相応に高かった。男女年齢関係なく、ほぼ確実に顔ユニットを抽出できた。OpenCVの「solvePnP」を使用し顔ユニットの座標から三次元で測定して顔の向きの判定を試みたが判定精度は安定しなかった。今回、Pythonのライブラリを使用して、画像分析を試みた。機械学習や

画像分析などは医学研究者には敷居が高いと思われるが、意外と簡単に実装できる。IoTやDXなど今までと違った技術・視点でシステム開発を考えていく上で、未経験の分野に挑戦していくことは意義のあることである。

P-9) LiDAR (Light Detection and Ranging) 機能の医療分野への応用の試み

付属病院形成外科・中曾草馬・小野真平・初岡佑一
 美容外科・再建外科 小川 令

目的: LiDAR (Light Detection and Ranging) は、対象物に光を照射し、その反射光をセンサーで捉えその反射光が戻ってくるまでの時間を測定することで対象物を3Dスキャンする技術である。今回われわれはLiDAR機能が医療分野において、現時点でどの程度応用可能かを検討したので報告する。

方法: LiDAR機能が搭載された4種の無料スキャンアプリ(3D scanner App, Scaniverse, WIDAR, EveryPoint)と処理ソフトCloud Compareを用いた。対象は60L段ボール箱と約60kg人体とし、3Dスキャンと体積測定の精度を比較検討した。

結果: 3Dスキャン解像度は、EveryPoint以外の3/4社で良好な解像度を得られた。体積測定は段ボールと人体のいずれも約10%の誤差で収まった。

考察: LiDARは2020年以降iPhone12 Pro/iPad Proに標準搭載されたことで、スマートフォンで対象物を素早くマッピングしてその場で3D化することができるようになった。本技術は主に建築業や仮想空間のアバターの作成で使用されてきた経緯があり、医療分野での応用はまだまだ進んでいない。今後医療用に特化した高精度なLiDARアプリ開発により、人体の部位ごとの体積評価に活用できる可能性がある。リンパ浮腫や美容の注入量評価などを外来で簡便かつ経時的に評価できるツールになりうることが十分に考えられ、体表形態を診療対象とする形成外科との親和性は高いと思われた。

P-10) 敷地内薬局開局前後の近隣薬局における院外処方箋応需枚数の変化および薬局選択に関する意識調査

多摩永山病院薬剤部 田杭直哉・吉田真人・近藤匡慶
 菅谷量俊・高瀬久光

目的: 保険医療機関及び保険医療養担当規則が一部改正され、病院と同一敷地内に調剤薬局を開設することが可能となった。当院も規制緩和に伴い2021年9月に病院の方針に基づき敷地内薬局が開設された。敷地内薬局開設に伴う近隣薬局への影響に関する報告はほとんどなかったことから、院外処方箋応需状況の変動調査を行った。

方法: 当院の院外処方箋応需率の高い門前4薬局および敷地内1薬局において、敷地内薬局の開設前(2021年3月~8月)と開設後(2021年9月~2022年2月)の期間に各

薬局に持ち込まれた当院院外処方箋の応需件数についての実態調査および薬局選択に関する意識調査を行った。

結果：当院発行の院外処方箋は開設前が41,740件、開設後が41,235件であったが門前4薬局の処方箋応需件数は各薬局で軒並み減少しており、4薬局全体では24.0%の減少を認めた ($p < 0.05$)。また、意識調査においては敷地内薬局を選択した患者の99%が病院との近さを理由に来局したと回答していた。

考察：今回の調査結果より、敷地内薬局開設後は門前4薬局の院外処方箋応需率低下につながった。また病院と薬局間の距離の近さによる影響は明らかであった一方で、かかりつけ薬剤師に対する信頼から変更されない例も少なく、今後敷地内薬局が定着していくには患者との信頼関係の構築が重要となると考えた。

P-11) デュピルマブを使用したアトピー性皮膚炎患者における各種検査マーカーと疾患活動性の推移の相関性についての検討

皮膚粘膜病態学 水野 真希・堀口 剛・手良向聡
市山 進・伊藤路子・帆足俊彦
神田奈緒子・佐伯秀久

目的：デュピルマブはIL-4, 13のシグナル伝達を阻害する完全ヒトモノクローナル抗体で、アトピー性皮膚炎(AD)患者の治療に効果的である。外用治療のみの患者を対象とした2006年の先行研究にて、血清TARC値と好酸球数の推移は疾患活動性の推移と強く相関した。一方、血清LDH値の推移と疾患活動性の推移とは弱い相関で、IgE値の推移と疾患活動性の推移とは相関がなかった。

各種検査マーカーの推移と疾患活動性の推移の相関につき、デュピルマブを使用したAD患者(本研究)と使用していない患者(先行研究)との間に相違点があるか調査研究した。

対象および方法：2018年4月から2020年4月の間に当科にてデュピルマブを使用した60名の患者を対象とした。診察ごとに血液検査、疾患活動性の評価(EASI値)をした。一般線形混合モデルを用い各種検査マーカーとEASI値が全て相関(比例)することを示した後、単純線形回帰モデルとピアソンの相関係数を用い両者の時間的推移の相関性を調べた。

結果：血清TARC値とLDH値の推移はEASI値の推移と強く相関した。一方、血清IgE値の推移とEASI値の推移とは中等度の相関、好酸球数の推移とその推移とは弱い相関であった。

考察：先行研究と本研究は一部につき異なる結果となった。検査マーカーの推移は治療効果の判定に有用なもの、それらの数値の推移に対する評価は治療法に依存する。

P-12) 病棟における持参薬リスクマネジメントに関する薬剤師の関わり

多摩永山病院薬剤部 枝國亜由紗・近藤匡慶・菅谷量俊
高瀬 久光

背景・目的：入院患者は入院時傷病名に関与しない薬剤を服用している場合には、持参薬を活用し継続されていることが多い。一方、持参薬の再開忘れや、院内処方への切り替え間違え等のリスクが存在する。そこで病棟における持参薬取り取り扱いにおいてどのような問題が生じているか、また薬剤師の持参薬運用への関わりについて検討した。

方法：多摩永山病院(405床)において2022年1月から2022年6月までに入院し、持参薬を使用した患者を対象とした。持参薬を使用した患者のうち、薬剤師がその継続指示や管理に関与した例を調査した。

結果・考察：持参薬継続指示に薬剤師が介入した件数は22件であった。そのうち院内処方への切り替えに関する相談対応が5件(23%)、重複投与が4件(19%)、投与量調整が4件(19%)、毒薬、麻薬等の特別な管理を要する薬品の管理方法への介入が2件(9%)、その他が7件(32%)であった。その他の介入では術前中止薬の中止指示および再開漏れに関する内容が上位を占めた。重複投与では、門脈血栓症の患者に対してダナバロイドナトリウム注が開始となったが、持参薬のワルファリン錠がそのまま継続されており、医師確認し持参薬中止となった事例であった。当院では入院前に持参薬を可能な限り把握するように運用しているが、今回の検証により、入院時に薬剤師が持参薬確認する際には、相互作用や禁忌薬の有無、投与量等に注視することの重要性が示唆された。

P-13) 当院における医薬品使用の実態調査

付属病院薬剤部 福島与詩香・渡邊友起子・林 太祐
伊勢 雄也

目的：近年、免疫チェックポイント阻害薬において新規適応の追加や、新規に生物学的製剤が承認されるなど、分子標的薬は種々の疾患の治療選択肢として増えつつある。当院でもこれら薬剤の使用量は増えているが、同時に高額であることが多く、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2021年4月1日から2022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：2021年度の高額医薬品の購入量は176品目、購入金額は約64億円であり、前年度と比較し1.14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12億円、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3.7億円であり、それぞれ前年度の1.22倍、1.05倍に増加した。また、使用量が前年度に比べて大幅に増加したバベンチオ点滴静注200mgの購入金額は約5,400万円

であり、前年度の約 92.3 倍であった。

考察：2021 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。要因として既存の分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬の適応追加などによる使用量の増加や、新規医薬品の導入などが考えられる。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、情報提供を行ってきたい。

P-14) 当院における Infusion Reaction の実態調査 (2021 年度)

付属病院薬剤部 渡邊友起子・福島与詩香・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 2021 年 4 月 1 日から 2022 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：2021 年度の医療安全管理部に報告された IR の発生件数は 52 件であった。13 品目の薬剤で報告があり、リツキシマブが 30 件 (56.6%)、トラスツズマブが 10 件 (18.9%) であった。発生率としてはゲムツズマブオゾガマイシンが最も高く (33.33%)、次いで抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (28.57%)、エロツズマブ (16.67%) で高かった。

考察：2021 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られる。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、情報提供を行ってきたい。

P-15) 市販の向知薬が脳内ドパミントランスポーターに与える影響

精神神経学 大矢 智之・坂寄 健・内山翔太郎
野上 毅・館野 周
薬理学 池田裕美子・荒川亮介

目的：dl-メチルエフェドリンおよびブソイドエフェドリンは総合感冒薬として市販される薬剤であるが、その一方が世界ドーピング防止機構 (WADA) により S6 興奮薬としてドーピング禁止表に掲載され、禁止基準尿中濃度が設定されている。dl-メチルエフェドリンの基準はブソイドエフェドリンよりも低いですが、禁止基準値を超えた場合に脳機

能に有意な影響を与えるかは明らかではない。中枢神経作用薬においては、薬剤が脳機能に与える影響に基づいて基準を設定する必要があると考える。

対象および方法：健常被験者を対象として、dl-メチルエフェドリンおよびブソイドエフェドリン、対照薬としてプラセボをそれぞれ服用した後に①ポジトロン CT にて脳内ドパミントランスポーター占有率を測定し、②機能的 MRI 検査と認知機能課題を実施することで薬剤による脳機能への影響を評価した。さらに検査実施時の dl-メチルエフェドリンとブソイドエフェドリンの血中濃度および尿中濃度を計測し関連を評価した。

結果：dl-メチルエフェドリンは 1 日最大用量 150 mg を服用した場合、禁止基準尿中濃度を超えるが、ブソイドエフェドリンの 1 日最大服用量 240 mg 服用時よりも脳への影響が少なく、プラセボと同程度の効果であることが明らかになった。

考察：中枢神経作用薬の禁止基準を脳活動への影響という視点から考えると、dl-メチルエフェドリン尿中濃度の基準値は、少なくともブソイドエフェドリン同様に治療としての使用が許容されるように変更されることが妥当であると考えられた。

P-16) 抗ヒト ERβ 特異的モノクローナル抗体 (PPZ0506) を用いた Mouse-on-Mouse 免疫組織化学染色法の最適化条件の決定およびマウス ERβ の局在解析

医学部第 6 学年 小澤実那
解剖学・神経生物学 服部裕次郎・肥後心平・大塚真衣
松本 恵介・石井寛高
佛教大学保健医療技術学部 小澤一史

目的：エストロゲン受容体 β (ERβ) は生理学的に重要である。これまで特異的な抗 ERβ 抗体の不在により研究の推進に支障が生じていたが、2017 年に抗ヒト ERβ 特異的モノクローナル抗体 (PPZ0506) がようやく報告され、その後、われわれは本抗体がヒトのみでなくラットにも適用可能であることを明らかにした。しかし、マウスへの適用可能性の検証は行われていない。本研究では PPZ0506 のマウス組織における免疫組織化学染色法の最適化条件を検討した。

対象および方法：8~12 週齢の C57BL/6 マウス各臓器のパラフィン切片および凍結切片を作製し、抗原賦活の上、PPZ0506 抗体を用いて染色した。最適な染色条件を検討し、それらをマウス各臓器の染色に適用することで ERβ の局在解析を行った。

結果：適切なブロッキング剤と二次抗体の使用により、Mouse-on-Mouse 免疫組織化学染色法に伴うバックグラウンドを軽減し、高感度な検出を可能とした。そして、ERβ タンパク質に対する特異的な染色を特定の臓器で見出した。

考察：本研究では PPZ0506 の Mouse-on-Mouse における染色条件を最適化し、マウス ERβ の局在を同定した。本手法の最適化およびマウスにおける局在の同定は今後の ERβ 研究において有用であると考えられる。(なお、日本解剖

学会, 日本組織細胞学会にて本研究結果の一部を発表した.)

P-17) Fast Red を用いた組織化学における蛍光顕微鏡解析の有用性について

分子解剖学 瀧澤俊広

目的: 組織化学に有用なアルカリホスファターゼ用の酵素基質として Fast Red (FR) があり, 赤色の反応産物として分子の局在を可視化することができる. FR は明視野観察のみでなく, 赤色蛍光として蛍光観察することもできるが, その有用性の報告は少ない. 今回, 長鎖ノンコーディング RNA *1600012P17Rik* (P17Rik) の in situ hybridization (ISH) 解析に FR を用いたので報告する.

方法: パラフォルムアルデヒド固定したマウス胎盤のパラフィン切片を用いて, P17Rik の組織内発現を branched DNA によるシグナル増幅法による ISH を行った. P17Rik の可視化に FR を用い, DAPI による核染色後, ProLong 封入剤で封入し, 蛍光顕微鏡で解析を行った.

結果: P17Rik はマウス胎盤接合部の海綿状栄養膜細胞およびグリコーゲン栄養膜細胞に発現していた. 明視野観察での FR の弱い赤色反応産物も, 蛍光顕微鏡で解析することにより, より明瞭に観察することができた. 切片の FR 反応産物は 4℃ で少なくとも 20 カ月はアーチファクトを起さず保存可能であり, 試料観察が可能であった.

結論: 組織化学において, 蛍光観察による FR 反応産物の可視化は忘れ去られがちであるが, 大変有用であり活用すべきである.

[Histochem Cell Biol 158: 65-78, 2022 で報告した.]

P-18) マウスゲノム背景の違いを利用した cis 配列の探索

生体機能制御学 吉田圭介

各遺伝子の活性は細胞・組織ごとに厳密に制御されている. これは, promoter 領域に加え, 遺伝子領域から離れた領域に存在する enhancer や silencer などといった機能性ゲノム領域が関係している. その一方で, 個々のゲノム領域の同定・機能評価は遅れている. 本研究では, マウス系統間の遺伝的背景の違いを利用して, ゲノム領域の機能解析を試みた. C57BL/6n (B6) 系統と JF1/Ms (JF1) 系統, およびこれらの F1 マウスから腹腔マクロファージを回収し, RNA-Seq 解析を行った. 次に, JF1 に存在する SNP を利用して, F1 マウスの cis-eQTL 解析を行い, 両系統のアレル発現比を定量した. JF1 由来マクロファージでは, B6 と比較して, 活性化の低下が細胞表現型から観察された. RNA-Seq 解析の結果から, JF1 では解糖系関連遺伝子の発現量が低下していた. cis-eQTL 解析からは, JF1 アレルで低発現する遺伝子群として, 解糖系関連酵素が有意に検出された. これら遺伝子の一部では, JF1 アレルにおいて遺伝子領域上流にリピート配列の挿入が検出された.

最近の報告から, 解糖系の活性化がマクロファージの M1 活性化に寄与されていることが示されており, JF1 アレルに存在する cis パリアントによって解糖系遺伝子の発現が低下し, これによってマクロファージの活性低下が誘導されている可能性が示唆された.

P-19) 正常胸腺および胸腺腫における EMX2-WNT 経路の免疫組織化学的検討

武蔵小杉病院病理診断科 許田典男・中村祐司
JCHO 東京新宿メディカルセンター 岡本淳一
呼吸器外科 武蔵小杉病院呼吸器外科 窪倉浩俊
統御機構診断病理学 大橋隆治

目的: EMX2 は胎生期の臓器発生において WNT 経路を調節する転写因子として知られているが, 近年肺癌において EMX2 のメチル化により WNT 経路が活性化することが示された. 一方, 正常胸腺の構造形成に WNT 経路が関わっているとの報告があるが, 胸腺腫の発生には不明な点が多い. そこで, 正常胸腺, 胸腺腫および胸腺癌において EMX2-WNT 経路について発現を調べた.

方法: 日本医科大学武蔵小杉病院にて切除された胸腺腫 A 型 3 例, AB 型 3 例, B1 型 2 例, B2 型 3 例, B3 型 1 例, 胸腺癌 5 例, 嚢胞・正常 4 例に対し, EMX2 および β -catenin, APC について免疫組織化学を行い発現の有無や発現している細胞について検討を行った.

結果: 正常胸腺において胸腺皮質に存在する幼弱な T リンパ球に EMX2 が陽性となった. これを反映し, 幼弱な T リンパ球を豊富に含む胸腺腫 (B1 型や AB 型など) では幼弱な T リンパ球に多数陽性となるのに対し, 正常胸腺上皮や胸腺腫の腫瘍細胞は陰性であった. 幼弱な T リンパ球が少ないあるいは消失する型 (B3 型や胸腺癌) では EMX2 陽性細胞は少ないあるいは認められなかった. β -catenin の核内発現を示す症例は胸腺腫では 1 例も認められなかった.

考察: 幼弱な T リンパ球には EMX2 の発現が認められた. 胸腺腫の腫瘍細胞そのものにおける EMX2 の関与は低いと思われたが, さらなる検討が必要であると考えられた.

P-20) 非小細胞肺癌 (NSCLC) における免疫療法 (IO) リチャレンジの意義

呼吸器内科学 戸塚猛大・野呂林太郎・中道真仁
松本 優・宮永 晃彦・久保田馨
清家正博

目的: NSCLC において周術期や化学放射線療法での IO 投与が増えており, IO 後の再発に対する治療が課題である. NSCLC 患者における IO レジメン再投与の意義を検討する.

方法: 2015 年 12 月から 2021 年 12 月まで日本医科大学付属病院呼吸器内科で, NSCLC に対し IO レジメンを投与された患者を対象とした. コホート 1: プラチナ併用療法後に複合免疫療法 (Chemo-IO) を受けた患者, コホート

2: IO 単剤治療後に IO 単剤/IO-IO 併用療法を受けた患者の 2 コホートに分け、後ろ向きに解析した。

結果: 患者背景: コホート 1 (n=16)/コホート 2 (n=19): 年齢中央値: 65 (30~79)/65 (44~79) 歳, 男性: 7/15 例, PS0・1: 16/17 例, 喫煙者: 9/16 例, 扁平上皮癌: 4/7 例, EGFR・ALK・ROS1 陽性: 5/1 例, PD-L1 \geq 1%: 5/8 例, 前治療数中央値: 2 (1~7)/2 (1~10)。

有効性: コホート 1/コホート 2: 奏効率: 37.5/15.8%, PFS 中央値: 5.4 (95%CI, 4.2~7.9)/2.1 カ月 (95%CI, 1.3~3.5), 6 カ月以上の PFS を得た患者: 7/4 例, OS 中央値: 17.8 (95%CI, 6.9-NR)/25.2 カ月 (95%CI, 5.3-NR)。

重篤な有害事象: コホート 1: Gr3 腸炎 1 例, Gr4 肝機能障害 1 例, Gr3 以上の血液関連有害事象 6 例. コホート 2: Gr3 皮疹 1 例。

考察: プラチナ併用療法から 1 年以上の患者は, Chemo-IO により長期奏効を認める患者もいた。IO 再投与により長期奏効を得た患者は, PD-1 抗体 \Rightarrow PD-L1 抗体あるいは PD-L1 抗体 \Rightarrow PD-1 抗体等, 前治療 IO と異なる IO で治療されていた。本研究では重篤な有害事象も少なく, 慎重な患者選択の上, IO 後再発に対して IO 再投与は考慮される。

P-21) 出血性ショックを来した殿部びまん性神経線維腫の 1 例

付属病院形成外科・**加藤大敢**
 再建外科・美容外科
 千葉北総病院形成外科 **石井暢明・秋元正宇**
 千葉北総病院皮膚科 **芹澤直隆**

目的: 外傷を契機に出血性ショックをきたした殿部びまん性神経線維腫 (以下 DNF) の一例を経験した。経カテーテル的動脈塞栓術後に腫瘍全摘出をすることで出血量を最小限にしながら救命し得たため報告する。

症例: 85 歳女性で, エスカレーターで転倒した際に殿部を打撲した。殿部の DNF が腫瘍内出血し, さらに出血性ショックをきたしたため当院救命救急センターに搬送となった。DNF の腫瘍内出血に対し, 同日経カテーテル的動脈塞栓術を施行し, 受傷 4 日目に当科に紹介となった。受傷 30 日目, 全身麻酔下に腫瘍の全摘出術と hatchet 型の Lumbosacral back flap による再建を施行した。術中の出血量はコントロールされ 200 cc であった。術後皮弁下に漿液腫を生じたものの, 穿刺のみで改善し, 術後 45 日目に退院となった。

考察: DNF は整容的問題や機能障害の他, 腫瘍内出血の危険性があることで知られている。切除に際して最も注意すべき点は出血のコントロールであり, 術前に塞栓術をおこなった症例は多く報告されている。腫瘍に切り込むと出血コントロールが困難なため, 腫瘍全摘出により出血を少なくすることが可能であるが, 広範囲の皮膚欠損を生じる場合には再建の必要性が生じる。本症例では皮弁採取部の縫縮も可能な hatchet 型の Lumbosacral back flap を用いることで腫瘍切除後の一期的再建が可能であった。

P-22) 頬部皮膚原発アポクリン腺癌の 1 例

千葉北総病院形成外科 **遠藤竜一郎・秋元正宇・石井暢明**
土屋 未央
 付属病院形成外科・**小川 令**
 再建外科・美容外科

目的: アポクリン腺癌は, アポクリン腺への分化を示す比較的良好な汗腺系悪性腫瘍である。今回われわれは, アポクリン腺の代表的分布部ではない頬部に原発したアポクリン腺癌の症例を経験したため, 若干の文献的考察を踏まえて報告する。

症例: 進行胃癌 (70 歳時胃全摘術) の既往のある 77 歳男性で, 当院受診の 1 年前から左頬部に皮膚腫瘍が出現し, 徐々に増大した。初診時, 左頬部に 38 \times 22 mm 大の皮下結節を伴う 16 \times 11 mm の黒色隆起性皮膚腫瘍を認めた。ダーマスコピーでは腫瘍表面に樹枝状血管を認めた。初回手術では腫瘍辺縁から 1 mm マージンで切除し単純縫縮した。病理診断は転移性腺癌または皮膚原発アポクリン腺癌で, 断端は陰性であった。術後の PET-CT では他臓器に集積を認めず, 皮膚原発アポクリン腺癌と診断した。後日 1 cm マージンで追加切除し, 鼻唇溝皮弁で再建した。術後経過は良好で, 局所再発や転移は認めていない。

考察: 皮膚原発アポクリン腺癌と診断するには, 他臓器悪性腫瘍の皮膚転移を除外する必要がある。鑑別には様々な免疫染色を用いるが, 本腫瘍に特異的なマーカーは存在しない。本症例は進行胃癌の既往があり再発に伴う皮膚転移が鑑別にあげられるが, 免疫染色で CDX2, CK20 陰性であることから再発胃癌の皮膚転移の可能性は低いと考えた。

P-23) 平滑筋肉腫に対して術前の動脈塞栓術 (TAE) が有用であった 1 例

武蔵小杉病院形成外科 **外菌 優・桑原大彰・赤石論史**
 付属病院形成外科・**小川 令**
 再建外科・美容外科

目的: 大腿部の肉腫に対して術前に動脈塞栓術 (以下, TAE) を施行したところ, 皮膚反応層の縮小が得られ切除範囲を最小限にすることができ, 術後早期から放射線治療が可能となった症例を経験した。軟部悪性腫瘍に対する術前 TAE の有用性を報告する。

症例: 症例は 69 歳女性で, 左大腿後面皮膚に広範囲の発赤と, その直下に増大する腫瘤を認めた。造影 MRI で皮膚から大臀筋内まで拡大し, 坐骨神経に接する 14 \times 10 \times 13 cm の腫瘤が指摘された。生検結果は平滑筋肉腫で遠隔転移は認めなかった。腫瘍は下殿動脈を栄養血管としており, 術前に TAE を行ったところ皮膚反応層が縮小した。また TAE 施術前の画像評価で腫瘍の境界が一部不明瞭であることが予想された箇所も TAE 後の術中所見では炎症が低減され境界が明瞭となった。そのため切除範囲を最小限に留めることができ, 単純縫縮が可能となり, 術中出血量も 200 cc 程度に抑えることができた。術後放射線治療を行い, 術後 6 カ月現在, 局所再発を認めない。

考察：Stage II～IIIの軟部悪性腫瘍は広範切除の前後で化学療法や放射線治療を行うことが推奨されている。本症例は術前補助療法としてTAEを選択することで、結果として早期に術後放射線治療への移行が可能となった。豊富な血流を持つ軟部悪性腫瘍に対してはR0手術を完遂するためにも術前TAEが有用な選択肢の一つになると考えられた。

P-24) 顔面有棘細胞癌拡大切除後、遊離皮弁移植および大腿筋膜移植による再建を行った1例

湘南鎌倉総合病院 兼行慎太郎・権 知華・外園 優
形成外科・美容外科 上田 百蔵・高見佳宏
形成外科学 小川 令

目的：深部浸潤を伴った高齢者の顔面の有棘細胞癌に対して、腫瘍切除と組織再建により良好な結果を得た症例を報告する。

症例：症例は84歳男性、右頬部の中心部に潰瘍形成を伴う4×3 cmの腫瘍を認めた。生検の結果は有棘細胞癌であった。MRIで右頬部皮膚から皮下にかけて頬骨に近接する腫瘍が確認された。造影CTで頸部リンパ節転移は認めないが、筋層に浸潤し頬骨に近接しておりT4N0M0と診断した。初回手術では、発赤部の肉眼的境界から1 cm水平マージンをおいて皮膚切開し、深部は頬骨上顎骨から上顎洞前壁も含めて摘出した。病理検査で完全切除であることを確認し、遊離前外側大腿皮弁と大腿筋膜による右顔面の再建術を行った。術後半年の時点で再発・転移なく経過良好である。

考察：有棘細胞癌の治療の第一選択は外科的切除である。しかし病変が広範な場合は侵襲性や合併症を考慮して外科的切除をせず、放射線療法や化学療法を選択する場合もある。高齢者の治療方針の決定には臨床的因子に加えて、全身状態や基礎疾患、家族構成など社会的背景因子も考慮して決定する必要がある。自験例を通して高齢でも腫瘍の広汎切除と機能再建も含めた治療が検討されて良いのではないかと考えられた。

P-25) 男性に発生した乳腺過誤腫の1手術例

多摩永山病院形成外科 山本寛也・藪野 雄大・加来知恵美
外山翔太
付属病院形成外科・ 石黒 昂・清家紗耶佳・小川 令
再建外科・美容外科

背景：男性の乳腺疾患は女性と比較してまれである。頻度としては女性化乳房が多いが、乳腺腫瘍を見逃さないよう注意を要する。術前に乳腺過誤腫を疑い当科にて乳腺腫瘍摘出術を施行した症例を経験したため報告する。

症例：27歳男性で、4年前からの右乳房腫大を主訴に1年前に近医を受診し、女性化乳房の診断で経過観察されていた。徐々に右乳房腫大の増悪を認めたため、精査目的に当院形成外科に紹介となった。身体所見で左右差を伴う右乳房腫大を認め、右乳房に弾性硬、境界不明瞭、扁平な

10 cm大の腫瘍を認めた。超音波検査では、境界明瞭な右乳房の腫大を認めたが、血管増生を認めなかった。乳腺科に紹介し、マンモグラフィで境界明瞭な脂肪織を含む腫瘍を認め、乳腺過誤腫疑いで整容面も考慮し当科で乳頭乳輪温存乳房切除術を行った。病理診断は乳腺過誤腫であった。

考察：乳腺過誤腫は、乳房の発達した女性では整容的な問題になることが少なく、また良性腫瘍のため経過観察することが多い。しかし今回は男性例であり、外見上も左右差が目立つために摘出術へと至った。乳房腫大は、女性では乳腺科を受診するが、男性では形成外科を受診する傾向があり、男性の乳房腫大は形成外科医が診療する可能性のある疾患である。男性の乳房腫大は女性化乳房の頻度が高いが、本症例のように乳腺腫瘍である可能性もあり、乳腺科と協力のもと、超音波検査やマンモグラフィなどで精査も考慮する必要があると考える。

P-26) 頭部血管肉腫拡大切除後の再建例の検討

岩手医科大学形成外科 若井英恵
形成外科学 櫻庭 実

目的：血管肉腫は軟部悪性腫瘍の約2～3%を占めるまれな腫瘍であり、進行が早く境界不明瞭のため根治切除が困難な症例も少なくなく、歴史的にはきわめて予後不良な疾患とされてきた。近年、タキサン系抗癌剤や分子標的薬など治療の選択肢が増え予後の改善が期待されており、今後血管肉腫治療後の再建手術の機会が増える可能性があると考えられる。今回、頭部血管肉腫の治療後に再建を行った3例を経験したので報告する。

対象および方法：対象：66歳～75歳の3例（女性1名、男性2名）、腫瘍径は2～6.5 cm、病期はT1N0M0、Stage Iが1例、T2N0M0、Stage IIが2例であった。

治療：2例は初回治療として広汎切除を行い、腫瘍摘出後に遊離広背筋皮弁や植皮術で再建を行った。1例は初回治療として化学放射線を行い、治療後の潰瘍に対し遊離広背筋皮弁を行った。全例で後療法は化学療法を行った。

結果：経過観察期間は再建手術後1年～3年、全例で局所再発を認めなかった。2例は無再発生で、1例は術後約2年で化学療法中に頸椎転移をみとめ、担癌生存中である。

考察：タキサン系抗癌剤や分子標的薬などの進歩により、血管肉腫に対する治療の選択肢が増え、以前に比較し今後予後の改善が得られる可能性があると考えられる。長期生存例において腫瘍切除後の欠損や治療後の潰瘍に対する形成外科的治療の機会が増える可能性があると思われされる。

P-27) 凍傷後瘢痕から発生した隆起性皮膚線維肉腫の治療経験

付属病院形成外科・ 秋山 豪・土佐眞美子・宮澤美昂
再建外科・美容外科 中曾草馬・小川 令

目的：凍傷後瘢痕からの隆起性皮膚線維肉腫（以下

DFSP) の発生は報告がない。凍傷後瘢痕から発生した DFSP の一例を経験したので報告する。

症例：症例は63歳男性で、約40年前に左前胸部に凍傷を受傷した。当院受診の1年前に凍傷後瘢痕部に腫瘤を触知し、その後半年かけて腫瘤の増大を認めたため、前医で精査がおこなわれた。左前胸部に5×4 cmの凍傷後瘢痕を認め、その中心に赤色で境界明瞭な半球状に隆起する弾性硬の2 cm大腫瘤を認めたためDFSPを疑った。造影MRIで境界明瞭な内部均一の腫瘤を認め、T1強調画像で筋組織と等信号、脂肪抑制T2強調画像で高信号であった。生検でDFSPの診断に至り、拡大切除目的で当院に紹介となった。瘢痕部から1 cm、腫瘤から2 cm マージンで筋膜を含め腫瘍を摘出した。病理組織所見では真皮から脂肪層まで紡錘形細胞が花むしる状に浸潤増生し核分裂像は乏しかった。免疫染色でCD34陽性、S100、A-SMA、desmin、p53は陰性、Ki67は約1%で陽性であった。拡大切除術の3週間後に分層植皮術を施行し、術後6カ月の時点で再発は認めていない。

考察：凍傷後瘢痕から発生した悪性腫瘍は22例の報告があり、内訳は扁平上皮癌19例、基底細胞癌2例、悪性内皮細胞腫1例であった。非常にまれだが凍傷後瘢痕はDFSPの発生母地と成り得ることを認識すべきである。

P-28) 左示指に発生した炎症性筋線維芽細胞腫瘍の1例

会津中央病院形成外科 村上太志・出口祐樹・兼行慎太郎
付属病院形成外科 小川 令
再建外科・美容外科

目的：炎症性筋線維芽細胞腫瘍(以下IMT)は、筋線維芽細胞を主体とする腫瘍性病変の一つで、肺に発生することが広く知られているが、肺以外の全身の組織にも発生しうる。今回われわれは左示指に発生したIMT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：72歳男性で、左示指腫瘤を主訴に当科を受診した。診察上、左示指の側爪郭部に10×5 mm、弾性硬の隆起性腫瘍を認め、後日全摘生検を行う方針とした。受診より7日後、局所麻酔下での腫瘍摘出を施行した。病理所見では、幼弱な筋線維芽細胞の増殖とリンパ球の浸潤を認め、IMTの診断に至った。現在術後1カ月で再発は認めていない。

考察：皮膚のIMTは1999年にVardalらが発表したのが最初である。IMTは炎症の修復機転における反応性病変として扱われていたが、近年は局所浸潤や再発転移も来し得る悪性の性格をもつ腫瘍へと疾患概念が変遷している。一方で、皮膚のIMTが再発・転移したという報告は現時点でなく、予後良好であることからそれらとは異なる性格の腫瘍である可能性が高い。皮膚のIMTの正確な病因と生物学的行動はいまだ不明な点が多く、症例を集積することで明らかにしていく必要があると考える。

P-29) 初回切除時に毛母腫と診断され再発した悪性毛母腫の1例

千葉北総病院形成外科 土屋未央・秋元正宇・石井暢明
付属病院形成外科・小川 令
再建外科・美容外科

目的：毛母腫は若年者の顔面・頸部・上肢などに好発する良性腫瘍である。今回われわれは初回手術で毛母腫と病理診断したが再発し、再度切除したところ悪性毛母腫の診断に至った症例を経験したため報告する。

症例：65歳男性で、7カ月前に左前腕に皮膚腫瘍を自覚し、3カ月前より疼痛と出血を認めたため当科を受診した。全体は常色だが一部黒色の25×20 mm大の皮膚腫瘍を認めた。初回手術で辺縁より2 mm マージンで切除したところ、病理結果は毛母腫であった。1年後に13×8 mmの黒色斑の再発を認め、辺縁より1 mm マージンで切除したところ、悪性毛母腫の診断となった。辺縁より20 mm マージン、深部は筋層まで拡大切除を行った。病理結果で断端陰性であることを確認し、全層植皮術で再建した。その後約2年半の経過において局所再発や転移は認めない。

考察：悪性毛母腫は平均発症年齢が52歳、男女比は5:1である。良性毛母腫に由来するかは不明とされ、良性・悪性を臨床的に区別することは困難とされる。広範囲切除が推奨されているが、明確な外科的基準はない。単純切除の場合の再発率は50%と高値であるが、拡大切除の場合の再発率は低いとされる。再発例では放射線治療も考慮される。転移は10%程度とされ、転移すると致死率が高い。初回切除時の診断が良性の毛母腫であっても、再発を認めた際にはすみやかに再切除し病理を再検討することが重要であると考えられた。

P-30) 急速増大した左眉毛部メルケル細胞癌に対し、速やかに摘出し局所皮弁で再建した1例

湘南鎌倉総合病院形成外科 渡邊紅実・落 智博・鶴ヶ谷裕太
上田百蔵
形成外科学 小川 令

目的：メルケル細胞癌は高齢者の露光部に好発する比較的まれな皮膚癌である。急速増大する左眉毛部メルケル細胞癌に対し、速やかに摘出して局所皮弁で再建した一例を経験したため、文献的考察を含めて報告する。

症例：症例は既往のない90歳女性で、3カ月前に出現した左前額部のニキビ大の腫瘍が、来院前に1週間で1.5倍に急速増大した。初診時、2.5 cm大の紅色で光沢を伴う硬いドーム状結節を認め、皮膚硬結部も含めると6×5.5 cmの腫瘍であり、触診上で下床と癒着はなかった。MRIで病変部はT1強調画像、T2強調画像で筋より軽度高信号で内部均一、造影MRIでは均一な造影効果を認め、明らかな血管構造は認めなかった。またPET-CTで他臓器に集積を認めなかった。臨床所見と画像所見よりメルケル細胞癌を疑い、速やかに摘出術を施行した。頭尾側は1 cm、左右は浸潤が疑われたため1.5 cm マージン、下床は一部骨膜をつけ

て摘出した。病理結果はメルケル細胞癌であり病期はT4N0M0 Stage IIBであった。腫瘍両側の前額部と前頭部の前進皮弁, malar flap の計4枚の局所皮弁で眼窩を覆いながら創閉鎖した。術後, 放射線照射を行う予定である。

考察:メルケル細胞癌は急速増大する特徴がある。特に顔面に発生した場合, 腫瘍が大きくなると再建に使用できる局所皮弁が限られるため, 速やかな摘出が求められる。

P-31) 萎縮および陥没病変を伴った隆起性皮膚線維肉腫の1例

付属病院形成外科・土佐眞美子・秋山 豪・小川 令
再建外科・美容外科

目的:隆起性皮膚線維肉腫(dermatofibrosarcoma protuberans: DFSP)は硬結として初発し, 隆起・結節を形成することが多く, 陥没病変を伴うことはまれである。今回, われわれは, 典型的な硬結・結節病変に加えて, 萎縮および陥没病変を認めた症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症例:症例は, 42歳, 女性。1年前から右肩に色素斑を自覚し, 徐々に増大傾向を認めたため当科紹介となる。初診時, 右肩甲部に, 92×45 mm 大の赤色・隆起性病変を認め, 一部, 萎縮および陥没病変を伴っていた。生検により, DFSPと診断され, 腫瘍辺縁3 cm マージンで筋膜含め拡大切除術を施行した。病理組織学的所見では, 腫瘍細胞は, 紡錘形の核を有し, 花筵状に配列, 増殖し, CD34染色陽性, Factor XIIIa陰性であり, DFSPと診断した。摘出腫瘍の水平・垂直断端は陰性であり, 術後3年の現在, 再発は認められていない。

考察:Lambertらは, 病理組織学的にDFSPと同様の所見が認められる一方, 臨床的に萎縮や陥没を伴う5例をdermatofibrosarcoma non-protuberansとして報告した。本邦における臨床的に萎縮・陥没を伴うDFSPの報告例は, 1996年以降, 自験例を含めて26例であった。一般的ではないが, 萎縮や陥没病変を伴うDFSPが存在することを認識する必要性が示唆された。

P-32) 四肢の浅いしこりの診断・鑑別およびその治療戦略

付属病院形成外科・土肥輝之・小川 令
再建外科・美容外科

皮膚から触知する「しこり」とは, 皮膚表面の変化に乏しい結節状の病変の総称と捉えることができ, 上皮性組織から発生した腫瘍や非上皮性組織から発生する軟部腫瘍のみならず, 異常癒痕などの炎症性疾患や嚢腫などの嚢胞性病変なども「しこり」として自覚され, ときに診断に苦慮することがある。軟部腫瘍は, 血管組織, 末梢神経組織, 脂肪組織, 筋組織, 線維性組織などの非上皮性組織から発生・分化を示す腫瘍の総称であり, WHO診断基準(第5版, 2020年)では, 100種類以上の腫瘍に細分化されている。そのため, 「しこり」といっても非常に多岐にわたり, 診断から治療まで難渋することもある。

今回は, われわれ形成外科や皮膚科の外来で頻繁に遭遇する, 四肢の比較的浅い「しこり」として触知する疾患について, その特徴・所見(検査・画像)および診断・鑑別のポイント, そして最新の治療法や治療戦略について, 具体的な症例を交えて概説していきたい。

P-33) 血管腫に対するVbeamレーザーの有効性判定—外来で簡単に撮影した1枚の写真から—

武蔵小杉病院形成外科 飯田麻子・西本あかな・桑原大彰
赤石諭史

付属病院形成外科・児玉芳裕・小川 令
再建外科・美容外科

目的:単純性血管腫に対して色素レーザー治療が著効する症例と効果に乏しい症例が存在する。今回われわれは, 臨床で撮影した1枚のデジタルカメラ画像を元にレーザー奏功性を事前に予測できるかを新たに発案した色の評価方法にて解析した。

方法:写真における皮膚表面の色調より, RGB値を元に独自の計算値であるRGB CAS (Color Assessment Score)を算出した。これを元に, 血管腫部分と正常皮膚との比をRGB CAR (CAR: Color Assessment Ratio)とし病変部の色調が正常皮膚に比べてどれだけ赤み, 緑み, 青みが強いかを数値化して評価した。レーザー奏功例20例, レーザー非奏功例20例の臨床写真にてそれぞれのCARに有意差があるかを統計学的に検討した。

結果:レーザー奏功例では, R CARが高く, B CARが低い傾向にあった。非奏功例では逆の傾向を認めた。両群のR CAR及びB CARにt検定にて有意差を認めた(p<0.05)。

考察:RGB値におけるR(赤)の強さ, B(青)の強さが, 血管腫の深さを数値的に表していると考えられ, 効果を認めなかった症例はB成分が強くなり, 深い部分に血管腫が存在しているということが考えられた。今回われわれが発案したRGB CAR算出の計算式は, 臨床写真から血管腫の深さを推察し, 治療に応用することが可能であると考えられた。

P-34) IL-21とIL-5による細胞表面IgA誘導

細胞生物学 橋口昌章・岩井佳子

目的:腸管において産生されるIgAは, 腸内の微生物および食物抗原に対して誘導される。小腸に点在するパイエル板は, IgA産生の誘導部位として知られるが, その機構については不明な点が多い。そこで, 本研究では, IgA産生におけるサイトカインの寄与について解析した。

方法:C57BL/6マウスより脾臓細胞を調製し, さまざまなサイトカイン, および, レチノイン酸存在下, リポ多糖(LPS)刺激をおこない, 分泌されるIgA量をELISAで, IgA陽性細胞をフローサイトメトリーで解析した。

結果:レチノイン酸とTGF-βの存在によりIgA分泌が認められたが, これらに加え, APRIL添加によりIgA発

現細胞を誘導することができ、さらに、パイエル板で発現の高い IL-21 と IL-5 を添加することにより飛躍的に IgA 発現細胞の頻度が上昇した。IL-21 の添加は細胞増殖を抑制したが、IL-5 添加は、その抑制された増殖の回復に寄与していた。

考察：これまで、クラススイッチした細胞からの免疫グロブリン産生と細胞表面上の免疫グロブリンの発現の差異については不明な点が多かったが、本研究の結果より、それらの機構は独立していること、パイエル板において、IL-21 と IL-5 が協調して IgA 産生細胞の誘導を効率的に行っていることが示唆された。

P-35) 骨転移患者のリハビリテーション実施におけるリスクについて—アンケート調査—

リハビリテーション学 北川恒実・青柳陽一郎
多摩永山病院整形外科 北川泰之
付属病院整形外科 眞島任史

目的：骨転移患者のリハビリテーション（以下、リハとする）には課題が多く、そのうち最も深刻な問題の一つがリハ中の骨折や麻痺合併のリスクである。今回、この問題点を検討しその解決法を明らかとするために療法士に骨転移患者のリスク管理対策に関するアンケート調査を行った。

対象および方法：該当する理学療法士 11 名、作業療法士 6 名、言語聴覚士 4 名を対象に、骨転移患者のリハにおけるリスク管理の問題点に関して無記名アンケート調査を行った。

結果：全員がリハ中の骨折や麻痺のリスクに関して強い不安 (43%) またはある程度の不安 (57%) を有していた。実際にはリハ中の骨折や麻痺合併の経験はなかったが、その日の患者の状態によりリハ内容を穏やかなものに変更したり (81%)、中断したり (48%) した経験を有した。リスク軽減の対策として、リハ前に整形外科受診により負荷制限に関する意見を得ること (86%)、患者の症状や病態に変化がみられた時に主治医、リハ医、整形外科医等に相談すること (86%)、定期的に多職種で連携をとること (67%) などの意見が多かった。一方、骨折や麻痺のリスク以外の不安や困難として、関与する複数の診療科間の連携が不十分で患者への対応が難しいこと (67%)、疼痛管理がされていないこと (33%) 等の意見が多かった。

考察・結論：骨転移のリハにおいて、多くの療法士が強い不安を有しながらリハを行っていることが明らかになった。さらなる多職種連携の工夫が必要と思われる。

P-36) 頭囲拡大と発達遅滞で発症し、*MLC1* 遺伝子変異を認めた Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts の 1 例

武蔵小杉病院小児科 田嶋華子・小川樹里・川上康彦
右田 真

はじめに：Megalencephalic leukoencephalopathy with

subcortical cysts (以下 MLC) は van der Knaap 病または皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症とも呼ばれ、まれな白質変性症のひとつである。乳児期に頭囲拡大、幼児期以降は発達遅滞・小脳失調・錐体路症状が徐々に進行する。頭囲拡大を主訴とし、精査の結果 MLC と診断した一例を経験したので報告する。

症例：1 歳 11 カ月の男児。主訴は頭囲拡大と発達遅滞。39 週、2,934 g で出生し周産期は特記事項なし。この児は第 2 子で姉は健康。7 カ月健診で頭囲拡大 (50.0 cm, +4.1 SD) を指摘され、精査目的で紹介受診。頭部 MRI で白質のびまん性 T2 high intensity が認められ、経過観察となっていた。発達は顎定 4 カ月、寝返り 6 カ月、独り立ち 1 歳 10 カ月、独歩 1 歳 11 カ月。1 歳 11 カ月時に頭囲拡大が進行したため (54.0 cm, +7.9 SD) 再度頭部 MRI を施行し、大脳白質のびまん性腫脹および側脳室下角の嚢胞状変化を認め、経過と画像から MLC を疑った。両親への遺伝カウンセリングの後に *MLC1* 遺伝子を解析したところ、日本人症例で既知の変異を複合ヘテロで有することが判明し、*MLC1* 型と診断した。

考察：発達遅滞を伴う頭囲拡大の症例では、本疾患も念頭に置き鑑別を進めていくことが望ましい。MLC は指定難病として認められているが、いまだ治療法が確立しておらず、対症療法を行っているのが現状である。まれな疾患ゆえ、患者・家族が本疾患に関する情報や最新の知見に触れる機会も限られている。そこで 2021 年に患者会を設立し、活動を始めている。

P-37) 分子標的薬耐性肺がんにおける薬剤耐性獲得機構の解明と代謝制御を利用した治療法開発

遺伝子制御学 中嶋 亘・山本 林
統御機構診断病理学 石野孔祐・大橋隆治
呼吸器内科学 中道真仁

目的：分子標的薬は非常に有効である一方で、分子標的薬に応じた薬剤耐性を生じる。近年、種々の分子標的薬に対する耐性獲得機構にがん細胞が代謝リプログラミングを利用することが分かってきた。本研究では、がん細胞内の代謝再構築による耐性獲得機構の一端を明らかにし、代謝経路を標的として薬剤耐性を克服しうる新しい治療戦略の開発を目指した。

対象および方法：EGFR 変異陽性オシメルチニブ耐性肺がん細胞株を作成し、RNA-Seq 解析、RNA 干渉法、さらに代謝の中心的なハブであるミトコンドリアの局在蛋白質を網羅的に解析し、薬剤耐性獲得の分子機構を検討した。

結果：今回作成した薬剤耐性細胞株では中性アミノ酸膜輸送体や酸化的リン酸化関連蛋白が亢進しており、その結果 ATP 合成が促進されていた。そこで ATP 合成に重要な酸化的リン酸化の阻害剤で薬剤耐性株を処理すると、顕著な増殖抑制効果が得られた。さらに、アミノ酸欠乏培地に薬剤耐性株を曝すと、顕著な ATP 減少と増殖抑制効果が得られた。

考察：本研究において薬剤耐性株は、ミトコンドリアへ

のアミノ酸導入を増加させて多量の ATP 合成を行うことで、分子標的薬の抗腫瘍効果に抵抗しうる高 ATP 環境に細胞内を再構築していることが示唆された。このことから、分子標的薬治療において食事療法や酸化的リン酸化阻害薬を用いた併用療法が、薬剤耐性化後の患者にとって新たな治療選択肢になることが期待された。

P-38) 結核菌による敗血症性ショックの1救命例と文献レビュー

付属病院高度救命救急センター/救急医学 井上一成・中江竜太・小笠原智子
榎原瑛莉・横堀将司

はじめに：結核菌による敗血症性ショックは非常にまれで重症度が高い。今回、当院で経験した症例とともに文献レビューを行ったので報告する。

症例：73歳、男性。当院転院1週間前に発熱・ふらつきを主訴に近医受診し、肝機能障害、LDH・sIL-2R 高値で前医紹介され3日前に入院となった。悪性リンパ腫疑いでステロイド治療開始されたが呼吸・循環悪化したため挿管・人工呼吸器管理の上当院転院となった。来院時、P/F 比 92.3、胸部 CT で両側び慢性に粒状影～小結節影およびすりガラス影を認め、喀痰抗酸菌塗抹検査が陽性であり、結核菌による敗血症性ショック・ARDS と診断した。抗結核薬に加え、昇圧剤、持続的血液濾過透析、ステロイドパルス療法を行った。26日目に専用の血液培養で結核菌が検出された。徐々に呼吸状態改善し30日目には P/F 比 400 に改善した。

考察：文献検索にて2017年以降、結核菌による敗血症性ショックは12例報告され、症状として最多は発熱・咳嗽・体重減少でそれぞれ9例、症状出現から入院までの平均期間は約2カ月、既往歴で最多は高血圧の5例であった。挿管は5例、死亡は7例だった。挿管で生存の転帰を迎えたのは当院での1例のみだった。本症は非常に重症度の高い症例であったが救命し得た1例として報告する。

P-39) VA-ECMO と積極的な外科的ドレナージ術で救命し得た降下性壊死性縦隔炎の1症例

付属病院高度救命救急センター/救急医学 榎垣尚仁・生天目かおる・五十嵐豊
中江竜太・石井 浩統・萩原 純
増野智彦・横堀 将司

付属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科 中石 柁
付属病院呼吸器外科 井上達哉

背景：降下性壊死性縦隔炎は、口腔・咽頭感染が縦隔へ波及して生じるまれな炎症性疾患であり、重症化しやすく致死率も高い。降下性壊死性縦隔炎による敗血症性ショックに対し、VA-ECMO を含めた集学的治療と積極的な外科的ドレナージ術を施行し、救命し得た1例を経験したため報告する。

症例：29歳の男性。元々右齲歯の抜歯予定だった。右頬部痛・胸痛を主訴に独歩来院。来院時ショックであり、画

像検査にて頸部膿瘍、縦隔気腫を認め、降下性壊死性縦隔炎を伴った敗血症性ショックと診断した。入院同日に頸部膿瘍ドレナージ術を施行し、広域抗菌薬投与や CHDF/PMX 等の集学的治療を開始したが、高用量の昇圧剤使用下でも循環動態が安定せず、第2病日に著明な心機能低下を認めたため敗血症性心筋症と診断し、VA-ECMO を導入した。導入後、徐々に心機能の改善を認め、第8病日に VA-ECMO を離脱した。その後炎症が再燃し、造影 CT にて頸部膿瘍の再拡大、両側膿胸、縦隔・心嚢に膿瘍の拡大を認めたため、心膜開窓と心嚢ドレナージ、胸腔内洗浄ドレナージ、縦隔開窓、頸部膿瘍洗浄ドレナージ、齲歯の除去を順次施行し、全身状態の安定を得た。

結語：本症例では、降下性壊死性縦隔炎を契機とした敗血症性心筋症に対する適切な時期での VA-ECMO 導入と、感染巣に対する積極的な外科的ドレナージが功を奏し、救命に繋がったものと考えられた。

P-40) Surgical treatment of a popliteal venous aneurysm inducing pulmonary embolism and cardiopulmonary arrest

武蔵小杉病院 前田 基博・廣本敦之・鈴木憲治
心臓血管外科 坂本俊一郎

付属病院心臓血管外科 丸山 雄二・森嶋素子・石井庸介

症例：81歳女性。腸閉塞で前医入院。入院中に病棟で心肺停止となった。蘇生後の造影 CT で PTE (肺血栓塞栓症、PESI score 230, class V) の診断となり、当院に搬送された。同時に左 PVA (膝窩静脈瘤、30×32×70 mm) を指摘され、PTE の原因と考えられた。ECMO 管理下で抗凝固療法を開始した。右心負荷所見の改善および肺動脈血栓の縮小を認め、自宅退院に至った。PTE の再発予防として PVA は手術適応と判断した。

手術所見：手術前日に IVC フィルターを留置。腹臥位で手術開始。膝窩を S 字切開し後方アプローチを選択した。小伏在静脈は瘤の中核側に流入しており、これは温存した。脛骨神経、腓腹神経をテーピングし、膝窩静脈を瘤の中核側でテーピング。瘤末梢側でも正常径の膝窩静脈をテーピング。ヘパリン投与後、瘤の流入・流出血管を遮断して瘤切開。瘤壁は菲薄化していたが底面は比較的正常な形態を維持しており、瘤の縫縮が可能と判断した。過縫縮とならないように、15 Fr ネラトンカテーテルを血管内腔に挿入し、これをガイドに瘤壁を縫合閉鎖した。術後は DOAC 内服と弾性ストッキング着用を継続した。術後超音波検査と造影 CT で膝窩静脈および小伏在静脈の開存を確認した。

結語：PVA は重症 PTE の原因となり得るため積極的な外科的治療介入が肝要である。しかしながら比較のまれな疾患でありその術式は画一化されていない。本症例では IVC フィルターを留置しネラトンガイドをガイディングとして工夫した縫縮手技によって良好な結果を得たため、文献的考察を踏まえて報告する。

P-41) 重症呼吸不全を合併した Stanford B 型 大動脈解離に対する VV-ECMO の管理

付属病院高度救命救急センター/救急医学 寺谷内泰・増野智彦・生天目かおる
横堀将司

付属病院心臓血管集中治療科 中田 淳

背景: Stanford B 型 急性大動脈解離では、急性期にしばしば肺酸化障害を呈する。機序としては血管の炎症、凝固線溶系の活性化から全身の炎症反応が誘発されることに起因する。呼吸不全が重篤化し人工呼吸器管理下でも酸素化を維持できず、VV-ECMO 管理を要した 2 症例を経験した。

症例 1 38 歳, 男性. 偽腔開存型 B 型 大動脈解離

症例 2 47 歳, 男性. 偽腔開存型 B 型 大動脈解離

両症例ともに発症時に虚血による臓器障害なく保存的加療が行われた。しかし数日の経過をもって呼吸不全が進行し、VV-ECMO での管理を要した。管理においては血圧の変動を防ぐことを第一とし鎮静、降圧管理を行い、安静臥床の状態とした。また通常の呼吸 ECMO 管理下では積極的な除水を行うが、本症例においては腹腔内主要動脈が開存偽腔より分岐していたこともあり、急激な血管内 volume の変動による臓器血流障害の発生を防ぐため、緩徐な水分出納管理につとめた。両症例ともに、経過で大きな合併症なく離脱に成功した。

結語: Stanford B 型 急性大動脈解離における急性肺障害は、炎症の peak out とともに可逆的な改善がみられることより、重篤な呼吸不全合併時には VV-ECMO での管理は有用であるが、疾患特異的な管理に留意する必要がある。

P-42) 心房細動手術周術期の心房細動とそのマネージメント

千葉北総病院心臓血管外科 川瀬康裕・藤井正大・小野田翔
山下裕正・別所竜蔵・石井庸介

目的: 心臓手術後の周術期に心房細動を経験することがあるが、心房細動に対する手術後であっても同様である。心房細動手術後の周術期心房細動の発生状況、その治療について検討する。

対象および方法: 対象は 200X 年 4 月から 20XX 年 7 月の 52 カ月間に当科で心房細動手術を施行した 46 例。男性 32 例, 女性 14 例で平均年齢は 64.1 ± 9.2 歳であった。心房細動様式は発作性が 20 例, 慢性が 26 例であった。術式はメイズ手術 30 例, 肺静脈隔離術 12 例, 右房メイズ+肺静脈隔離術 4 例であった。これらの症例の術後の心房細動につき検討した。

結果: 手術死亡 1 例であり、以下 45 例について検討した。退院時の心房細動治癒率は 89%, 5 年後で 93% であった。術後 30 日間の周術期心房細動は 29 例 (63%) に発生していた。各病日毎の術後心房細動の発生頻度では、第 11~13 病日が最も高く、以後徐々に減少していた。術後心房細動発症後の治療別の治癒率を比較したところ、ピル

ジカイニド 33%, ベラパミル 25%, アミオダロン 75%, ベータ遮断薬 56%, 電氣的除細動 100%, 無治療 100% であった。

考察: 術後心房細動に対して抗不整脈薬を早期に導入しても除細動率は悪く、メイズ手術が正しく施行されていれば抗凝固療法と rate control でも十分除細動されると考えられた。難治性の場合にはアミオダロンが最も有効であった。

P-43) Off-pump sutureless repair for oozing type myocardial rupture: Evaluation with echocardiography and scintigraphy

心臓血管外科 村田 智洋・宮城泰雄・鈴木憲治
井塚正一郎・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・石井庸介

Oozing 型心破裂に対する off-pump sutureless repair 法はその有用性が報告されており、当院においても適応を慎重に見定めつつ施行している。2015 年 1 月から 2021 年 8 月にかけて 7 例の oozing 型心破裂に対する Off-Pump Sutureless Repair 法を施行しており、それらについての解析を、心筋シンチグラフィによるフォローアップを行なった複数の症例とともに報告する。

平均年齢は 67.3 ± 11.8 歳で、7 例中 5 例 (71.4%) が生存退院した (死亡した症例は 1 例が肺炎により、もう 1 例は蘇生に時間を要した症例であった)。再破裂を来した症例はなかった。病因としては 6 例が心筋梗塞によるもので、1 例がたこつば型心筋症に伴うと考えられた症例であった。破裂部位は左室前壁が 3 例, 後側壁が 3 例, 右室が 1 例で、全ての症例において心タンポナーデを来しており、3 例においては心肺蘇生を要した。IABP は 5 例で用いられており、1 例は VA-ECMO が用いられた。

2 例において心筋シンチグラフィを用いたフォローアップが行われている (1 例は TcTF, もう 1 例は TcTF と BMIPP の併用である)。1 例は左室破裂に対する術前から、左前下行枝 #7 99% 狭窄による STEMI に対し PCI が施行されており、もう 1 例は左回旋枝 #13 の完全閉塞による NSTEMI で血行再建は行われなかった。ともに術後の TcTF シンチグラフィで破裂部位は高度な虚血を示した。血行再建を行わなかった症例においては BMIPP によるシンチグラフィで完全に梗塞していることが示されたが、その後の 32 カ月にわたるフォローアップで瘤化の進行は認めない。

P-44) 機械弁による大動脈弁置換術後の人工弁患者 mismatches に対し左室心尖部-下行大動脈バイパスを施行した 1 例

外科学 (心臓血管外科学) 上田仁美・佐々木孝・石井庸介

30 歳, 男性. 大動脈離断症に対し乳児早期に 2 期的根治

術を施行。その後左室流出路狭窄に対する複数回の手術介入があり、8歳時にウマ心膜を用いたNicks法による弁輪拡大と19 mm機械弁による大動脈弁置換術を施行した。以後外来経過観察されていたが、29歳時に労作時易疲労感が出現、経食道心エコーで人工弁位に最大圧較差85 mmHgを認めた。人工弁に開放制限なく、有効弁口面積インデックスが $0.33 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ より重度人工弁患者ミスマッチ (PPM) と診断した。4回の胸骨正中切開歴、大動脈基部の高度石灰化等から胸骨正中切開での再弁置換は困難と考え、左側開胸で19 mm機械弁付き導管を用いた左室心尖部-下行大動脈バイパスを施行した。術後大動脈弁位機械弁での圧較差は37 mmHgまで低下した。術後経過は概ね良好で、3日目に抜管、9日目にICUを退室した。

P-45) シャント過剰血流に対する血流コントロール手術についての検討

外科学 (心臓血管外科学) 山下裕正・藤井正大・川瀬康裕
小野田翔・石井庸介・別所竜蔵

目的: 過剰なシャント血流は、心負荷を増加させることで、心不全症状を引き起こすことがある。過剰血流に対する血流コントロールの術式と効果について検討する。

方法: 対象は2019年6月から2021年6月の間に当院にて、シャント吻合部中枢動脈バンディングによるシャント血流コントロール手術を施行した30例。手術は術前のシャントエコーにて、上腕動脈血流量とシャント吻合部の中枢側動脈の血管径から、適当な縫縮後の血管外周長を決定し、PTFEにてバンディングする形で行った。術前後のバイタル、シャント血流量、1カ月後のシャント血流量、心エコー計測値、BNP値について観察を行った。

結果: シャント血流量は、術前平均3,167 mL/minから術直後1,518 mL/minまで有意に低下し、1カ月後も1,564 mL/minと良好にコントロールされていた。バンディングしたPTFE長から予想される術後上腕動脈血流量と実測された術後上腕動脈血流量の比 $\text{post flow}/\text{exp flow}$ は 0.93 ± 0.11 と予測した血流量に近い術後血流量を得ることができた。BNP値は術後1カ月で372から221まで有意な低下が確認できた。左室径や駆出率には有意さは認められないものの改善傾向は確認された。脈拍数は減少する傾向が認められた。

考察: 血行動態から推察すると、シャント血流コントロールは、主に心拍出量減少による心負荷軽減することで自覚症状の改善につながっていると考えられた。

結論: 本術式にて、意図した血流量を、再現性をもって血流コントロールを行うことができた。

P-46) 感染性胸腹部大動脈瘤術後の難治性乳糜腹水に対する集学的治療

外科学 (心臓血管外科学) 小野田翔・栗田 二郎・太田恵介
泉二佑輔・井塚正一郎・網谷亮輔
上田仁美・森嶋 素子・川瀬康裕
山下裕正・丸山 雄二・佐々木孝
宮城泰雄・藤井 正大・別所竜蔵
石井庸介

目的: 胸腹部大動脈瘤術後のまれな合併症である乳糜腹水に対し集学的治療を行い良好な経過を得られたため報告する。

対象および方法: 症例は72歳男性。C. fetusによる感染性胸腹部大動脈瘤に対し抗菌薬投与後、左後腹膜アプローチによる人工血管置換術および大網充填術を施行した。大動脈瘤は感染再発なく軽快したが、術後乳糜腹水を合併し、オクトレオチドによる保存的治療やリンパ管造影でも腹水の改善を認めなかった。リンパ管シンチグラフィによりリンパ漏出部の同定に至り、経腹的にpseudolymphoceleに対してNBCAを用いた塞栓術を施行したところ劇的に改善した。しかしながら、一カ月程度で乳糜腹水が再発し、過去の症例報告に基づいてミドドリンの内服を開始したところ乳糜漏の寛解に至り、現在まで再発なく経過している。

結果・考察: 本症例においては保存的治療・IVR治療・ミドドリン内服による集学的治療により乳糜漏の寛解に至った。血管外科領域において術後乳糜漏の発生はまれであり、その治療法に関して文献的考察を踏まえ報告する。

P-47) 肺動脈絞扼術は完全型房室中隔欠損症における房室弁逆流を増悪させるか

外科学 (心臓血管外科学) 鈴木 憲治・佐々木孝・太田恵介
坂本俊一郎・石井庸介

背景: 肺動脈絞扼術は右室後負荷を上昇させるため房室弁逆流を増悪させる懸念がある。一方同手術は肺静脈還流血流量を減少させ、結果として房室弁逆流を減少させる可能性も期待できる。今回我々は完全型房室中隔欠損症に対する肺動脈絞扼術施行例において、房室弁逆流に対する肺動脈絞扼術の影響について後方視的に検討した。

方法: 2014年9月から2020年3月までに当院で施行された完全型房室中隔欠損症に対する肺動脈絞扼術施行症例連続7例を対象とした。肺動脈絞扼術前後および根治術施行前までの心臓超音波検査における房室弁逆流を経時的に記録した。

結果: 生後42日 (Median) (Range 6~85日)、手術時体重3.67 kg (2.9~5) に対し、体重+18.5 mm (16~21) の肺動脈絞扼術、さらに生後5.8カ月 (3.9~11.9)、手術時体重6.6 kg (4.5~8.6) で根治術を施行した。moderate以上の右側房室弁逆流は肺動脈絞扼術前に2例 (28%) に認めているものの、根治術前または肺動脈絞扼術後6カ月では認めなかった。左側房室弁でも同様であった。

結語：完全型房室中隔欠損症において、肺動脈絞扼術後房室弁逆流が進行性に moderate 以上となる増悪は認めなかった。肺動脈絞扼術は完全型房室中隔欠損症の房室弁逆流において、増悪因子となりえない可能性が示唆された。

P-48) 創傷治癒過程の血管新生において内腔圧が損傷血管の伸長を抑制する現象とその制御機構

分子細胞構造学 弓削進弥・石井智裕・福原茂朋
(病態解析学部門)

目的・対象：創傷組織の修復には、血管新生による新たな血管網の形成が必要である。血管新生は液性因子による生化学的な制御と血流などに起因する機械的制御を受けるが、後者には不明な点が多い。私たちは、創傷時の血管新生プロセスとそれを機械的に制御する機構の解明を試みた。

方法：血管内皮細胞が蛍光標識されたゼブラフィッシュ成魚の皮膚に創傷を加え、その後の創傷治癒に伴う血管新生プロセスを、独自に開発した蛍光ライブイメージング法により解析した。

結果：創傷の際の血管新生では、血流の下流側で損傷を受けた血管から新しい血管が伸長し、上流側では心臓のポンプ機能が生み出す内腔圧により血管が伸長しにくいという予期せぬ現象を発見した。さらに、下流側の損傷血管では、内皮細胞の先端端に TOCA ファミリー BAR タンパク質 (TOCA) が集積し、アクチン重合を誘導することで内皮細胞遊走・血管伸長を促進しているのに対し、上流側では内腔圧による血管拡張が内皮細胞に伸展刺激を負荷し、TOCA の先端端への局在を阻害することで血管伸長を制限していることを示した。

考察：本研究により、血流に起因する内腔圧による創傷時血管新生の新たな制御機構が明らかになった。本発見は、糖尿病など創傷治癒の遅延が関連する疾患、虚血性疾患やがんなど血管新生が関連する疾患において、血管新生を標的とする新たな診断・治療法開発に貢献するものと期待される。

P-49) 肥満糖尿病モデルラットにおける筋収縮誘発性血管拡張応答に対する KCa チャネルの寄与

生理学 (生体統御学) 曾野部崇

目的：糖尿病では微小血管の拡張因子として重要な内皮由来過分極 (endothelium-dependent hyperpolarization, EDH) の寄与が低下していることが報告されている。本研究では、EDH の低下が糖尿病の骨格筋機能低下を引き起こす一因であると考え、筋収縮時の血管拡張応答において EDH を引き起こす Ca^{2+} 依存性 K^+ (KCa) チャネルの寄与が糖尿病でどのように変化しているかを調べた。

対象および方法：肥満・糖尿病モデルラット (ZFDM fa/fa) およびその対照ラット (fa/+) をイソフルランで麻酔し、左大腿動脈に血管造影剤注入用カテーテルを留置して、ラボ型 X 線装置を用いて右下肢の血管造影を行った。坐骨神経の電気刺激により筋収縮を負荷し、血管拡張応答を評

価した。さらに KCa チャネル阻害条件下で同様の実験を行った。

結果：血管造影画像の解析から、血管径の変化率は両群で差がなかったものの、組織灌流量の変化は、fa/fa ラットでは筋収縮に対する応答が有意に低かった。KCa チャネル阻害条件下においては、fa/+ では応答性の低下が生じ、fa/fa との差が消失した。

考察：糖尿病では、筋収縮に対する骨格筋血管拡張反応において、KCa チャネルの寄与による拡張反応が低下しており、組織灌流量の低下を引き起こしていることが示唆された。

(本内容は the Journal of Physiology 誌にて 2022 年 6 月に論文発表したものを含みます。)

P-50) 成人期に診断された 2 型心室中隔欠損、右冠尖逸脱による大動脈閉鎖不全症の 1 例

武蔵小杉病院 廣本 敦之・前田基博・鈴木憲治
心臓血管外科 坂本俊一郎

付属病院心臓血管外科 石井 庸介

症例は 53 歳男性、労作時呼吸困難を主訴に II 型心室中隔欠損及び右冠尖逸脱による重症大動脈弁閉鎖不全の診断を得た。左室駆出率は 26% と心機能低下を認めた。手術は三尖弁側から欠損孔をパッチ閉鎖し、大動脈弁右冠尖は free margin が大きく形成は困難であり、弁置換とした。成人期に診断される病態としてはまれであり、文献的考察を含め報告する。

P-51) 組換えシルクタンパク質を用いた吸収性動脈グラフトの創製と分解性評価

東京農工大学大学院 足代萌恵・中澤靖元
工学府生命工学専攻
内科学 (循環器内科学) 太良修平

目的：吸収性動脈グラフトは自己組織置換により移植後の長期開存が期待されるが、臨床応用には至っていない。本研究では、自己組織置換を促すため、血管外腔側から内腔側にかけて分解性の異なる 2 種類の高分子材料の存在比率を徐々に変化させた傾斜構造を有するシートを作成し動脈グラフトの素材に応用した。血管外腔側には緩やかな分解性と高い力学的強度を有するシルクフィブロイン (SF) を、内腔側にはエラスチン配列と SF の結晶領域から構成される遺伝子組換えタンパク質 (SELP) を用いた 2 成分系傾斜シートを作製し、*in vitro* における酵素分解性を評価した。

方法：SF 溶液および、SELP と SF の質量比 90 : 10 の混合物溶液 (SE) をそれぞれ調整し、SF 溶液と SE 溶液の吐出流量を段階的に変化させて電界紡糸を実施することで、傾斜シートを作製した。比較対象として、血管外腔側、血管内腔側、シート中央部と同組成のシートを作製した。得られた各シートは、エラスターゼ溶液を用いた分解性試験により重量損失率測定を行った。

結果・考察：分解性試験を行ったすべてのシートは3日目に於いて重量損失を示し、SELPの含有率依存的に重量損失率の低下を示した。これはSELPが分解の初期段階において膨潤や分解により繊維形態を失い、繊維間の空隙が減少することで酵素のアクセシビリティが低下し、分解速度が律速になったためと考えられる。

P-52) 急性心不全患者における血清アルブミン値と院内予後の関係

付属病院心臓血管集中治療科 石原 翔・中田 淳・山本 剛
付属病院循環器内科 岩崎雄樹

目的：低アルブミン血症は慢性心不全において予後増悪と相関しているが急性心不全においては明らかではない。そこで心血管集中治療科(CICU)に入院した急性心不全(ADHF)患者の院内死亡率における血清アルブミン値の予後的意義を検討した。

対象および方法：2017年1月～2019年12月に当院CICUに入院したADHF患者252例(74.1±13.1歳、男性61.1%)を連続登録した。CICU滞在中の血清アルブミン値と全死因死亡率との関連を評価した。

結果：CICU滞在中の死亡は18例(7.1%)であった。死亡患者は生存患者に比べアルブミン値が有意に低値であった(入院時 3.05 ± 0.49 g/dL vs. 3.37 ± 0.53 g/dL; $p=0.013$, 最低値 2.19 ± 0.64 g/dL vs. 2.71 ± 0.44 g/dL; $p=0.004$)。ROC曲線での院内死亡率予測のカットオフ値は、最低アルブミン値 2.45 g/dLであった。全症例をカットオフ値で2群に分けたところ(高アルブミン群:n=181, 低アルブミン群:n=71), 低アルブミン群は、BMIが有意に低く(22.5 ± 3.8 vs. 25.0 ± 13.1 , $P=0.020$), SOFAスコアが高く(4.6 ± 2.4 vs. 3.8 ± 1.9 , $P=0.008$), NT-proBNPが高値であった($32,670 \pm 66,578$ pg/mL vs. $13,578 \pm 22,544$ pg/mL, $P=0.021$)。ロジスティック回帰分析では、最低アルブミン値 <2.45 は院内死亡の有意な予測因子であった(OR=0.214 [0.074-0.623], $P=0.005$)。

ADHFにおいて最低アルブミン値は強固な院内予後因子であった。

考察：慢性心不全だけでなく、急性心不全においてもアルブミン値の院内予後における関連性が認められたことで、最低アルブミン値はADHFの管理戦略の指針として有用であると考えられた。一方で、アルブミン補正がADHFの院内予後改善に寄与するかは今後の研究課題である。

P-53) ABC (Age, Bystander, Cardiogram) スコアによる病院到着前に自己心拍が再開しない患者の予後予測

総合医療・健康科学 上原和幸・兵働英也・高木 元
小原俊彦・安武正弘
武蔵小杉病院救命救急センター 田上 隆

目的：病院到着前に自己心拍が再開しない心停止患者の

神経学的予後を、現場で予測する方法はない。簡便な予後予測スコアの導出と検証を行った。

対象および方法：スコアの導出にはSOS-KANTO 2012, 検証には2019年の全日本ウツタイン登録を用いた。対象は、病院到着前に自己心拍再開が得られなかった内因性心停止患者にした。良好な神経学的状態は、脳機能カテゴリー1および2と定義した。スコアを導出するため、予後予測因子である年齢、no-flow time、初期波形、心停止場所でのロジスティック回帰分析を行った。

結果：解析対象は導出群8,451人、検証群62,654人だった。導出群において、年齢70歳以下(オッズ比[OR]: 3.97), no-flow time 5分以内(OR 4.26), 初期波形が電気ショック適応(OR 7.03)の3因子が独立予後因子と判明した。各項目に1点ずつ割り振り、合計0~3点のABCスコア(Age, Bystander, Cardiogram)を導出した。ROC曲線下面積は導出群で0.857, 検証群で0.825であった。

考察：病院到着前に自己心拍再開が得られない患者の神経学的予後予測に、ABCスコアは十分な性能を有していた。この簡便かつ短時間で算出可能なABCスコアは、ECMOを用いた心肺蘇生を行う判断・蘇生中止の判断に役立つ可能性がある。

P-54) DLBCLのステージングにおけるPET-CTの有効性

付属病院血液内科 保田駿一・由井俊輔・山口博樹

目的：当院ではDLBCLのステージングの際にPET-CT, 上下部内視鏡検査、骨髄検査を施行している。今回われわれは当院におけるPET-CT検査の精度と有効性について検討した。

対象および方法：当院で2008年1月から2021年9月までの間に、DLBCLと診断した349例を対象にPET-CT検査と内視鏡・骨髄検査を比較し後方視的解析を行った。

結果：診断時年齢中央値は71歳(21~94歳)だった。PET-CTを施行した患者は216例、そのうち骨髄検査を施行した患者は198例、内視鏡検査を施行した症例は166名であった。

骨髄浸潤の有無におけるPET-CTの感度は55.5%(5/9), 特異度は96.3%(182/189), 正診率は95.5%(189/198)だった。

また、腸管浸潤におけるPET-CTの感度は70.7%(29/41), 特異度は97.6%(122/125), 正診率は91.0%(151/166)だった。

考察：PET-CTで骨髄浸潤なしと診断され、骨髄検査で浸潤ありと判断された4名はStage III以上であった。PET-CTで腸管浸潤なしと診断され、内視鏡検査で浸潤ありと判断された7名のうち5名はStage IV以上であり、残り2名は腸管原発であった。上記からPET-CTでStage II以下であり、原発巣が腸管や骨髄ではなく、骨髄浸潤や腸管浸潤を認めない患者は、骨髄検査や内視鏡検査を省略できると考えた。

P-55) 急性骨髄性白血病の予後不良因子である CD25 を標的としたケモカイン発現 CAR-T 治療の開発

衛生学・公衆衛生学 伊藤亜里

Among hematologic malignancies, acute myeloid leukemia (AML) has been showing dismal clinical outcome for the past decades. To develop new therapeutics for poor prognosis AML patients, we have characterized malignant stem cells using xenograft and identified therapeutic targets in the leukemic stem cells through a multi-omics approach. Among cell surface molecules expressed, we found differential expression of CD25/IL2RA, which has been known as a poor prognostic factor, between patient-derived leukemic stem cells and normal hematopoietic stem cells.

With in vivo therapeutic experiments, single injection of five million CD25-targeted CAR (25CAR) T cells resulted in reduction of patient-derived leukemic cells in the peripheral blood (PB) and spleen of NOD/SCID/IL2rgKO (NSG) patient-derived xenograft, but the therapeutic efficacy was not sufficient to clear aggressive patient AML cells from bone marrow. To overcome suboptimal eradication of human AML cells, we came up an idea of bringing 25CAR T cells to bone marrow by further engineering human T cells with expression of a homing receptor, CXCR4. CXCR4-expressing 25CAR T cells prevented relapse of AML in recipients without causing graft-versus-host disease or serious inflammatory responses for more than four months. On the other hand, CXCR4-25CAR did not affect to cell numbers of CD3⁺CD4⁺FoxP3⁺ cells, and other healthy blood cells in NSG mice engrafted with normal CB CD34⁺CD38⁻ HPSCs. CyTOF analysis showed that CXCR4-25CAR-T cells were differentiated into central memory T cells. CXCR4-expressing 25CAR T-cells is a promising treatment strategy for poor prognosis AML.

第 50 回日本免疫学会学術集会にて発表済み (2021 年 12 月奈良)

P-56) 遅発性に破裂を来した外傷性脳動脈瘤の 4 例

千葉北総病院救命救急センター/救急医学 杉井将崇・岡田一宏・原 義明
横堀将司

目的: 外傷性頭頸部血管損傷 (TCVI) は鈍的頭部外傷の約 1% に合併し, 外傷性脳動脈瘤 (TA) も含まれる. 本邦のガイドラインでは TCVI スクリーニング推奨基準が定められているが TA に特化した基準はない. われわれは頭部外傷で入院後, 遅発性に TA 破裂に至った症例について検討を行った.

対象と方法: 2020~2021 年に当院で遅発性に TA 破裂を認めた例は 4 例であり, 後方視的に考察した.

結果: 来院時画像所見では 2 例で側頭部に外傷性くも膜下出血または急性硬膜下血腫を認めたが, 頭蓋骨や頭蓋底に骨折所見は全例で認めなかった. 受傷後のフォロー CT では 2 例にくも膜下出血の増悪を認めた. 全例で第 5~11 病日に TA 破裂による頭蓋内出血の増大を認め, 3 例が死亡した. TA 形成を疑う部位は中大脳動脈末梢領域 3 例, 後大脳動脈領域 1 例であった. 深部静脈血栓症予防目的の抗凝固療法は全例で開始されていた. TCVI スクリーニング推奨基準では 1 例のみ陽性であった.

考察: 提示した症例では TA の破裂は致命的であったが, 事前に予測が困難であった. 結果からは画像検査で側頭部の損傷所見, 経時的なくも膜下出血の増悪, 抗凝固薬の使用が TA 破裂のリスクになると考えられた. TA を疑い, 抗凝固薬を使用する場合は, 受傷後可及的早期に血管損傷の有無を評価するべきである.

P-57) もやもや症候群を合併した MEN2A の 1 例

付属病院脳神経外科 亦野文宏・村井保夫・森田明夫

目的: もやもや症候群を合併した MEN2A の 1 例を報告する.

対象: 52 歳女性, めまいを認め受診した.

結果: MRA にて, 両側頭蓋内内頸動脈と大脳基底核の周囲に異常なもやもや様血管が認められた. もやもや病の感受性遺伝子である RNF213 のヘテロ接合体変異を有していた. また, 23 歳のときに甲状腺髄様癌 (MTC), 41 歳のときに左側褐色細胞腫 (PHEO) と診断されている. 遺伝子検査により, Ret 遺伝子のエクソン 11 のコドン 634 の変異 (TGC-TTC 変異; p.Cys634Phe) に対するヘテロ接合体が認められた.

結果: 頭蓋内血管狭窄は, RNF213 の遺伝子変異と MEN2A によるカテコールアミンの分泌過多によって引き起こされた可能性がある.

考察: われわれは MEN2A がもやもや症候群を併発する可能性があることを認識しておく必要があると考えられた.

P-58) 両下顎骨骨折受傷後, 頸部血腫による気道閉塞を発症した 1 例

明理会中央総合病院形成外科 下元麻梨子
湘南鎌倉総合病院形成外科・美容外科 上田 百蔵・兼行慎太郎・黒川 優太
形成外科学 小川 令

目的: 下顎骨骨折による気道閉塞は, 転位の大きい前歯部骨折によるものが多いとされている. 今回われわれは, 両側下顎骨骨折受傷後, 頸部血腫による気道閉塞を発症した一例を経験したので報告する.

症例: 抗血小板薬投与中の 89 歳男性, 自宅で転倒した際に下顎を強打し当院救急外来へ救急搬送となった. CT で右下顎体部, 左下顎角部骨折, 頸部血腫を認め, 同日入院となった. 骨折部の転位はわずかであった. 入院後, 頸部の血腫が拡大し, 受傷 40 時間後に気道閉塞を認めたため緊

急気管挿管を行った。入院9日目に全身麻酔下に気管切開術と下顎骨骨折の観血的整復固定術を施行した。術後経過良好であり、術後5日目に気管カニューレを抜去し、自宅退院となった。

考察：下顎骨は、顔面下部を構成する単一骨であり、咀嚼筋群や舌骨上筋によって牽引されている。このため、骨折などの外力により大きく転位すると舌根沈下によって気道閉塞を引き起こすことがある。しかし本症例のように下顎骨骨折では転位が少ない場合でも、頸部の血腫による気道閉塞が起こることがあり、既往歴、服薬歴を確認して慎重に身体所見をとる必要がある。

P-59) 下歯肉癌切除後の下顎再建に腹直筋皮弁と前外側大腿皮弁を施行した1例

付属病院形成外科・**額賀佐和子・若崎昭太・梅澤裕己**
再建外科・美容外科 **小川 令**

目的：下顎再建の目的は、残存咬合域残存咀嚼力の維持、十分な開口、新たな咬合の形成、そして顔貌の再現である。再建方法には遊離皮弁のみ（軟部組織再建）、下顎再建プレートと遊離皮弁、遊離骨皮弁があり、再建目的によって選択される。今回われわれは上記のうち下顎再建プレートと遊離皮弁による再建を経験したため報告する。

症例：49歳男性、歯肉癌に対して下顎区域切除、両側頸部郭清、気管切開術、舌部分切除、腹直筋皮弁（以下RAMC）、前外側大腿皮弁（以下ALT）、チタンプレート再建を施行した。口腔内再建はRAMCを使用し、口腔内の組織量を確保した上で喉頭挙上をおこない嚥下機能を高めた。頸皮再建はALTを使用し皮弁皮膚は頸皮に利用した。チタンプレートは腹直筋と外側広筋で挟み込み想定される下顎骨の位置に配置した。術後経過は良好で、皮弁は完全生着した。

考察：本症例では当初①腓骨皮弁による遊離骨皮弁再建、②両側ALT、③巨大RAMC、④RAMC+片側ALTが再建方法の選択肢として挙げられた。しかし口腔内および頸皮の欠損が多いことが予想され、また本患者はBMI 16.7 kg/m²と痩せ型であったため③では十分な組織充填量の確保が困難であると、手術侵襲も考慮した上で④に下顎再建プレートを組み合わせる方法で最終決定とした。再建手術においては術後機能と手術侵襲のバランスを考えた再建法を選択することが重要である。

P-60) 開頭術後頭蓋骨欠損および皮膚欠損に対して自家遊離皮弁移植と人工骨を用いた頭蓋再建の治療戦略

付属病院形成外科・**若崎昭太・多賀麻里絵・梅澤裕己**
再建外科・美容外科 **小川 令**

目的：頭蓋再建は頭蓋内死腔の充填や合併症予防、整容性などの観点より皮膚のみの再建から皮膚軟部組織及び骨の複合体の再建まで再建方法は多岐にわたる。今回、われ

われは頭部の広範な皮膚・骨欠損に対して自家遊離皮弁移植を用いた再建を6例経験し再建方法について考察したため報告する。

方法：2017年5月から2022年5月までの期間に開頭術後の自家骨による頭蓋形成術で感染し、広範な頭蓋骨・皮膚欠損を生じた症例を対象として、自家遊離皮弁移植のみを用いた再建症例、もしくは自家遊離皮弁移植と人工骨を用いた再建症例について、用いた皮弁や機能・整容面的結果について後ろ向きに検討した。

結果：対象は37歳から80歳までの6症例であり、3例は自家遊離皮弁移植と人工骨による硬性再建を二次的に行い、3例は自家遊離皮弁移植のみを行った。全例で用いた皮弁は外側広筋付前外側大腿皮弁であった。いずれも合併症はなく経過した。

考察：当院では開頭術後頭蓋形成後の感染例に対して、感染予防のため自家遊離皮弁移植を先行して行い、人工骨による再建は二次的に実施している。硬性再建に用いたハイドロキシアパタイトインプラントは多孔質内に骨芽細胞が遊走することから生体親和性が高く、感染抵抗が強いとされている。自験例でもハイドロキシアパタイトを用いた再建術後の感染はいまだない。当院での段階的治療は感染リスクの高い患者の頭蓋欠損においてよい治療計画と考えた。

P-61) 当院での下顎骨関節突起骨折に対する high perimandibular approach を用いた観血的整復固定術の経験

付属病院形成外科・**大井一輝・久保村憲・向井桜子**
再建外科・美容外科 **張 萌雄・江浦重義・小川 令**

目的：下顎骨関節突起骨折に対する high perimandibular approach（以下、HMA）は、術後の顔面神経麻痺が最も少ない術式の一つとして知られている。当院の下顎骨関節突起骨折に対する HMA を用いた観血的整復固定術の治療成績を報告する。

対象および方法：2019年4月から2022年6月までに当院で HMA を用いて観血的整復固定術を施行した6例7関節（基底部4例、下顎部3例）を対象とした。調査項目は、術中の顔面神経への遭遇、固定に使用したプレートの種類、骨折部の展開および整復固定に要した時間、術中出血量、術後整復位、術後顔面神経麻痺の有無、咬合および開口量とした。

結果：6例中1例を除いて良好な整復位が得られた。骨折部の展開に要した時間は平均48分、整復固定に要した時間は平均33分だった。術後顔面神経麻痺はプレート固定時に耳前部切開を追加した1例に認められた。

考察：HMA は、下顎下縁直下に皮膚切開を置き顔面神経下顎縁枝の上方で広頸筋、咬筋を切離するため顔面神経下顎縁枝麻痺を回避できる術式と考えられる。また、関節突起部への直達距離が短いため骨折部の展開は容易で正確な整復固定が可能となる。今回の検討では HMA のみを用いた症例では術後顔面神経麻痺を認めず、また手術時間は

短縮傾向であると考えられた。

P-62) 脳腫瘍モデルを用いた腫瘍摘出術トレーニング (model TOM)

外科学 (脳神経外科学) 能中陽平・森田明夫

目的: 定位放射線治療の発達により, 脳腫瘍の顕微鏡下手術は減少傾向にある。一方でこれからも頭蓋底の深部での操作をはじめ, 高度の技術レベルを維持すべきだが, 安全性・倫理性を鑑みて実臨床の中で若手脳外科医が手術手技のトレーニングを行うことは難しくなっている。天神らは実体型脳動脈瘤トレーニングモデルを発表し, 若手教育に有用であると報告している。今回われわれは脳腫瘍の実体型蝶形骨縁モデルを作成した。

方法: 本モデルの特徴として腫瘍の位置をニューロナビゲーションで識別し, 術前に手術戦略を検討できること, 栄養血管が腫瘍内に流入し腫瘍から出血し血管の処理を行うことで止血ができること, 腫瘍と脳が適度に癒着しており剥離の練習を行えること, 超音波破碎装置で腫瘍を減圧除去できることを条件として作成した。Polyvinyl alcohol を用いて 3D プリンターで型を作り模型を作成した。

結果: このモデルを 13 名の脳神経外科医に実際に使用し, アンケート調査を実施しモデル, 臨床応用の有用性が高く評価された。

考察: 脳腫瘍モデルを用いたトレーニングは, 若い脳神経外科医にとって良い off the job training になる。今回は中程度の難しさに設定したが, 栄養血管を増やすことや前床突起削除を要する, より精巧な解剖構造にすることで難易度を変化させることができる。また新しい手術器具のテストや開発にも使用することができる。今後経鼻的頭蓋底手術や後頭蓋窩腫瘍のモデルも開発が望まれる。

P-63) 認知症ケアチームによる介入効果に関する調査

付属病院薬剤部 林 太祐・伊勢 雄也
 付属病院看護部 小栗智美・浅岡裕美子
 付属病院精神神経科 大矢智之・館野 周
 神経内科学 須田 智・木村 和美

はじめに: 脳卒中患者では不眠や不安への対処が必要である。しかしベンゾジアゼピン系薬剤 (以下 BZ 薬) は転倒のリスクであり, 使用量の減量に向けた取組が求められている。そこで多職種 (医師, 看護師, 社会福祉士, 薬剤師) より構成される認知症ケアチームの介入効果について調査した。

方法: 2019 年 4 月から 2021 年 3 月までに, 脳卒中中で入院した 40 歳以上の患者 768 人を対象とした。認知症ケアチームの介入有無, 年齢, 性別, 身長, 体重, 入院期間, 服用薬について後方視的にカルテ調査を行った。非介入群は年齢, 性別, 入院原疾患名, 在院日数, 認知症高齢者の日常生活自立度判定基準を傾向スコアマッチングにて調整した。日本医科大学付属病院倫理審査 (B-2021-447) 承認

済みである。

結果: 介入群は 192 人, 非介入群は 576 人, 年齢は中央値で介入群が 78 歳, 非介入群が 77 歳であった。介入群における薬剤については BZ 薬の使用率が有意に低下した (オッズ比: 0.564, $p < 0.05$)。一方オレキシン受容体拮抗薬の使用率は有意に上昇した (オッズ比: 2.140, $p < 0.001$)。転倒転落においては両群に有意差は認めなかったが, やや介入群で多い傾向であった (オッズ比: 2.180, $p = 0.07$)

考察: 介入群では BZ 薬の使用が低下した。これは認知症ケアチームの介入により変更依頼, BZ 薬の不使用を医師・看護師・病棟薬剤師に啓発した効果と考える。転倒転落は非介入群の方が少ないと考えられたが有意差がなかった。認知症ケアチームの介入およびオレキシン受容体拮抗薬の使用が影響したかもしれない。

P-64) 神経再生における神経再生誘導チューブおよび神経成長因子の有効性

武蔵小杉病院形成外科 濱崎 与・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) を用いた神経再建症例の報告が近年増えている。神経縫合と NRIT を架橋した神経再建では前者のほうが優れている。一方で, NRIT に神経成長因子を付加することで治療成績が向上するとする報告が散見される。ラット坐骨神経モデルを用いて神経縫合, NRIT を架橋した神経再建, 神経成長因子 (塩基性線維芽細胞成長因子: 以下 b-FGF, 肝細胞増殖因子: 以下, HGF) を付加した NRIT を架橋した神経再建の違いを検討したので報告する。

方法: ラット坐骨神経切断モデル 20 匹を以下の 4 群 (各群 5 匹, A 群: 断端同士を直接縫合, B 群: 断端を NRIT で架橋, C 群: 断端を NRIT で架橋し b-FGF を局注, D 群: 断端を NRIT で架橋し HGF を局注) に分けた。術後 4 週間で NRIT 内の病理組織学的評価, 神経伝達速度測定, 腓腹筋湿重量測定を行った。

結果: NRIT 内の神経細胞再生 (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) はいずれも 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: NRIT に付加する神経成長因子としては b-FGF よりも HGF が優れていることが示唆された。神経成長因子を付加することで神経縫合と同等の治療成績が得られる可能性があり, 今後のさらなる研究を要する。

P-65) 小児四肢疼痛発作症の 11 家系

千葉北総病院小児科 浅野 健

目的: 小児四肢疼痛発作症は 2016 年に遺伝子異常を含めた報告がなされた新しい疾患 (PLOS ONE DOI: 10.1371/journal.pone.0154827) である。原因遺伝子として SCN9A

の変異がまず同定されている。当院では当院での家系が発端症例の1家系であったため、関東圏内の小児四肢疼痛発作症の患者診療を行ってきた。

対象：診断基準は厚労科研・高橋班が(2021年11月15日改定)作成したものに基づいた。すなわち、主項目としてA)乳幼児期に始まる反復性の発作性疼痛、B)疼痛発作は主に四肢に生じる、C)疼痛発作は月3回以上で3カ月以上続く。副項目として1)家族歴を有する(注:疼痛発作は成人期以降には軽減することが多いが中には持続する症例も存在する)、2)寒冷、低気圧・悪天候、疲労のいずれかが疼痛発作の誘因となる、3)疼痛は耐え難く、日常生活上の支障や睡眠障害を伴う、であった。Definiteとして主項目3つを満たし、SCN11A, SCN10A, SCN9A 遺伝子のいずれかに病的バリエーションを認める場合、Probableとして主項目3つと副項目の1)を含めた2項目以上を満たし、疼痛の原因となる他の疾患を認めない場合とした。症状、家族歴の診断基準を満たした症例に対してはexome解析を行った。

結果：全11家系のうち、SCN11A変異を2家系、SCN9A変異を2家系、認めた。

考案：2022年7月現在、本疾患に対する治験が行われており、本疾患を疑われる症例がありましたら日本医科大学千葉北総病院小児科浅野までご紹介くださると幸いです。

P-66) 網膜色素変性モデルマウスに対する水素水飲用による視細胞保護効果の検討

千葉北総病院眼科 五十嵐勉
生化学・分子生物学 (分子遺伝学) 宮川世志幸・酒井真志人
付属病院眼科 小林舞香・高橋 浩

目的：これまでわれわれは網膜動脈閉塞、白内障手術時の超音波などによる酸化ストレス障害に対して水素を用いて軽減させ、臨床研究にまで発展させてきた。本研究では、「網膜色素変性モデルに対する水素水飲用による視細胞保護効果」について検討する。

方法：網膜色素変性モデルであるrd6マウスに対して、生後4週より水素水を飲用させた。今回高濃度な水素水を維持させるため、新たな給水口の開発を行った。水素水飲用群とコントロール群に対して、経時的に網膜光断層撮影(OCT)による網膜外層厚、網膜電図(ERG)を計測した。生後49週にて病理学的に網膜外層厚、視細胞数、視細胞特異的ロドプシン/オペシン陽性細胞数、マクロファージ・マイクログリア細胞数、神経網膜におけるRNAseqの解析を行った。

結果：水素群において、OCTでは21週以降有意に網膜外層厚の菲薄化を抑制した。ERGにおいて10週以降有意に波形の低下を抑制した。病的に有意に網膜外層厚の菲薄化を抑制し、視細胞数の減少を抑制した。ロドプシン/オペシン陽性細胞数の減少を抑制した。マクロファージ・マイクログリア細胞数は両群間の差を認めなかった。RNAseqでは、光情報伝達(phototransduction)のpathwayにおける発現が上昇した。

考察：水素水飲用は、rd6マウスにおいて神経保護効果を認めた。網膜色素変性の臨床的な治療に向けて応用が期待される。

P-67) 代謝型グルタミン酸受容体タイプ6の細胞膜表面発現を制御するC末端領域アミノ酸配列モチーフの同定

生理学(システム生理学) 荻原郁夫・赤木 巧・金田 誠

目的：代謝型グルタミン酸受容体タイプ6(mGluR6)は網膜における光情報処理に関わるGタンパク質共役型受容体であり、遺伝子変異はmGluR6の細胞膜表面発現を阻害して先天性停止性夜盲症を引き起こす。われわれは、以前、この受容体の細胞膜表面発現にC末端細胞内領域(CTD)が必須であることを報告した。今回、細胞膜表面発現を制御するアミノ酸配列モチーフをCTD内に同定したので報告する。

対象および方法：CTDのアミノ酸を欠損させた種々のmGluR6変異体を発現するベクターを作製し、HEK293細胞にトランスフェクションした。そして、強制発現させたmGluR6変異体のHEK293細胞における発現分布について、免疫細胞化学染色とフローサイトメトリーを適用して解析した。

結果：CTDのアミノ酸をC末端側から順に欠失させたmGluR6変異体について、細胞膜表面への輸送が認められたものと認められなかったものがあった。細胞膜表面発現が認められなかった変異体について、di-lysineモチーフ(Lys-Lys-Xaa-Xaa-COOH)にアラニン置換を導入すると、表面発現が回復した。また、細胞膜表面発現が認められなかった別の変異体については、di-arginineモチーフ(Arg-Xaa-Arg)にアラニン置換を導入すると、表面発現が回復した。

考察：Gタンパク質共役型受容体など細胞膜表面タンパク質の表面発現にdi-lysineモチーフやdi-arginineモチーフが関わっていることが報告されている。本研究は、mGluR6の細胞膜表面発現にもこれらアミノ酸配列モチーフが関与していることを示した。

P-68) 角膜アルカリ外傷モデルにおけるPPAR α , γ 合剤点眼の線維化抑制作用の検討

付属病院眼科 中野優治・有馬武志・飛田悠太郎
内山昌明・高橋 浩

病理学 清水 章
(解析人体病理学)

目的：Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α , γ は脂質異常症、糖尿病の薬剤として臨床で使用されている。その作用以外に抗炎症、抗血管新生作用を持つことがわかっているが、合剤を検討した報告はまだ少ない。今回ラット角膜アルカリ外傷モデルを用いてPPAR α , γ と合剤点眼剤の作用について比較、検討した。

方法：ラット角膜にアルカリ外傷を作成した後、点眼(基

剤, PPAR α , PPAR γ , 合剤)を行った. 各エンドポイントごとに病理学的・分子生物学的な比較検討を行った. 低真空走査型電子顕微鏡 (LV-SEM) でも観察を行った.

結果: 各 PPAR 点眼群, 合剤群は炎症細胞浸潤を基剤群より有意に抑制していた. 基剤群は NF- κ B の核内発現が増強していたのに対し, PPAR α 群では I κ B- α の発現が増強し NF- κ B の核内移行を抑制していた. PPAR γ 群, 合剤群では NF- κ B 自体の発現が抑制されており, 合剤群で顕著に抑制されていた. 各 mRNA 発現でも同様の変化が確認できた. collagen III の陽性面積を比較すると PPAR 合剤群は各 PPAR 点眼群と比較しても有意に発現を抑制していた. LV-SEM では PPAR 点眼群で collagen III の発現抑制と角膜実質線維の配列が保たれているのが確認できた.

考察: PPAR α , γ 点眼はともに抗炎症作用を示したが, その機序については異なっており, PPAR 合剤点眼群ではそれぞれの作用機序が組み合わさることで, より線維化を抑制したことが示唆された.

P-69) 超低リスク乳頭癌の Active Surveillance における患者報告アウトカム研究—患者の不安は時間の経過により軽減する—

付属病院内分泌外科 數阪広子・阿部 武司・松井満美
銭 真臣・齋藤麻梨恵・長岡竜太
杉谷 巖

緒言: 超低リスク乳頭癌 (PMC) の管理方針として, Active surveillance (AS) の有用性が様々な観点から報告され, 世界的に妥当な選択肢のひとつと考えられるようになってきた. 今回は, AS を選択した患者における精神的 QOL (不安) とその背景因子の関連について解析した.

対象: 1995 年から 2019 年までに PMC と診断され, AS を継続している 249 例.

方法: 状態-特性不安尺度である新版 STAI を用い, 状態不安得点と各種の背景因子の相関を多変数解析により検討した.

結果: AS 群の平均年齢は 50.1 ± 10.5 歳, 女性が 218 例 (87.6%), 観察期間は 0.5~27.0 年 (中央値 7.9 年) だった. 状態不安得点を目的変数とした重回帰分析では, 背景因子 (説明変数) の中で観察期間 (標準 $\beta = -0.12$, $p = 0.02$), 特性不安得点 (標準 $\beta = 0.63$, $p < 0.0001$) で相関を認めたが, 他の要因とは相関を認めなかった. 観察期間が 5 年を超えることで有意に不安が軽減していた.

考察: 観察期間が長いことが患者の AS における不安を軽減させた. 一定の観察期間が過ぎると不安が軽減する可能性があることを管理方針の Shared decision making の際に伝えることで, AS 選択における患者の心理的ハードルが下がると考えられる.

本発表は第 34 回日本内分泌外科学会総会で発表した内容と同一である.

P-70) 急速に脳浮腫が進行した糖尿病性ケトアシドーシスの 2 経験例と文献レビュー

付属病院高度救命救急センター/救急医学 生天目かおる・五十嵐豊・中江竜太
石井 浩統・横堀将司

目的: 脳浮腫は糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) の重篤な合併症であるが, 成人例での報告は少ない. 当院で経験した 2 症例とともに文献レビューを行った.

症例 1: 39 歳男性. 意識障害で救急搬送された. 来院時は GCS E1V1M1 で, 血糖値 681 mg/dL, 尿・血液ガス検査で DKA と診断した. 頭部 CT で頭蓋内病変は認めなかった. 人工呼吸器管理, 持続インスリン注射を開始し, 入院 11 時間後に瞳孔散大した. 頭部 CT で脳浮腫が急速に進行しており, 脳室ドレーンを留置したが, 頭蓋内圧が下がらず, 第 3 病日に死亡した.

症例 2: 25 歳女性. 意識障害で救急搬送された. 来院時は GCS E1V1M1 で, 瞳孔散大あり, 頭部 CT で脳浮腫を認めた. 血糖値 754 mg/dL の DKA と診断し, 持続インスリン注射, 減圧開頭術を行った. 術後は意識レベル改善し, 第 8 病日に抜管し, 第 28 病日に転院した.

結果: 文献を渉猟する限り, 成人の DKA 関連脳浮腫は 13 例の報告があった. 当院 2 例を加えて, 15 例中 8 例は死亡した. 来院時血糖の中央値は 699 mg/dL (510~910) だった.

考察: 来院時の血糖値が高いほど脳浮腫を来すわけではないことが示唆され, また血糖補正速度が緩慢だったとしても脳浮腫を発症しており, 治療経過に注意が必要である.

P-71) 甲状腺乳頭癌における腫瘍随伴マクロファージと臨床病理学的因子の関連の検討

医学部第 4 学年 原嶋 諒・平林もも乃・本間志野
Department of Pathology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School 吳 壮香
統御機構診断病理学 河本 陽子・手塚 潔・石野孔祐
工藤 光洋・大橋隆治
内分泌外科学 杉谷 巖

目的: 腫瘍随伴マクロファージは, 腫瘍促進因子と考えられている. 乳癌では, マクロファージと予後には相関があると報告されているが, 甲状腺乳頭癌とマクロファージの関係については報告が少ない. 本研究では, 甲状腺乳頭癌におけるマクロファージ数と臨床病理学的因子の関連を解析し, その意義を検討することを目的とした.

方法: 日本医科大学病院内分泌外科において甲状腺乳頭癌の診断で切除された乳頭癌症例のパラフィン包埋切片 58 例を用いた. 免疫染色 (CD68, CD163) によりマクロファージを染色した. 総マクロファージ数 (CD68), M2 マクロファージ数 (CD163) をカウントし, 臨床病理学的因子との関連を解析した.

結果: 腫瘍における総マクロファージ数は平均 $293.5 \pm 159.8/0.28 \text{ mm}^2$ (個), M2 マクロファージ数は平均 $102 \pm$

89.8/0.28 mm² (個), M2マクロファージ数/総マクロファージ数比は平均 35.6±28.8 (%)であった. M2マクロファージ数/総マクロファージ数比が高値の症例と低値の症例に分けた場合, 高値症例ではリンパ管侵襲について統計学的優位な関連が見られた (P=0.039).

結論: 今回の検討では, 乳頭癌においてM2マクロファージ数/総マクロファージ数比とリンパ管侵襲との関連が見られた. 今後, M2マクロファージがリンパ管侵襲に関与する機序について追加検討を行う予定である.

P-72) 甲状腺未分化癌において解糖系阻害薬 2-デオキシグルコースは小胞体ストレス関連細胞死を誘発する

統御機構診断病理学 石野孔祐・河本陽子・手塚 潔
藤井雄文・工藤光洋・大橋隆治
医学部第4学年 高木優維・湯川廉樹

Department of Pathology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School 吳 壮香

甲状腺未分化癌 (ATC) は予後不良であり有効な治療薬が開発されていない. 近年, がん代謝として注目される代謝様式の変化が ATC でも認められることから, 新たな治療標的として期待される. 2-デオキシグルコース (2DG) は癌細胞でエネルギー産生を障害し細胞死を誘導する. 本研究では ATC 細胞株 8505c に対して 2DG を投与し, 増殖への影響ならびに発現変動する蛋白質をプロテオーム解析することで 2DG の作用機序を調べた. 8505c 細胞で 2DG 濃度・投与時間依存的にアポトーシスが誘導された. 2DG 投与細胞のプロテオーム解析を行った結果, ヘキサミン生合成経路 (HBP) に関与する酵素の発現量が変動した. HBP は蛋白質の糖鎖修飾に必要な前駆体合成に関与し, その異常による小胞体 (ER) ストレスや細胞死の誘導が知られる. 2DG 投与に伴い, N 型糖鎖修飾蛋白質の減少と ER ストレスマーカーである Glucose-regulated protein 78 の増加, ER ストレス関連細胞死に関わる C/EBP homologous protein の増加を認めた. このため, 8505c 細胞に対して 2DG は蛋白質の N 型糖鎖を障害し, その結果 ER ストレスを生じ細胞死を誘発したものと考えられた. この結果は, HBP や N 型糖鎖合成が ATC の治療標的となる可能性を示唆する.

*本発表内容は第 111 回日本病理学会総会において発表済みである.

P-73) 迅速なインスリノーマの診断に向けた規定因子の解析

付属病院糖尿病・内分泌代謝内科 小林 俊介・長尾元嗣・稲垣恭子
福田いずみ・岩部真人

背景: インスリノーマはインスリン過剰による低血糖症状を契機に診断されることが多いが, 非典型的な症状を主訴とすることもあり診断までに時間を要することも多い.

目的: インスリノーマと診断されるまでに要する時間を規定する因子を明らかにして, 診断までの期間短縮を図る.

方法: 2011 年 1 月から 2021 年 3 月までに当院にインスリノーマの精査加療目的に入院した症例を対象に診断までの期間と臨床背景, 初発症状, 診断までの経過について調査した.

結果: 15 症例 (男性 5 症例, 女性 10 症例) が対象となり, 年齢は 55.1±16.9 歳 (平均±標準偏差), BMI は 24.1±3.6 kg/m², 空腹時血糖値は 48±16 mg/dL, HbA1c は 5.0±0.6% であった. 初発と考えられる症状から診断までの期間の中央値は 18 カ月 (四分位点 7~48 カ月) であった. 診断までの期間と年齢, 空腹時血糖値, インスリン値, CPR, HbA1c, 腫瘍径との統計学的有意な関連は認められなかった. 5 症例は症状が低血糖によるものと判明するまでに時間を要し, 8 症例は低血糖が判明していたが精査が開始されていなかった.

考察: インスリノーマと診断されるまでに要する時間は, 症状が低血糖によるものと判明するまでの期間や低血糖判明後の精査を開始するまでの期間によって規定されるものと考えられた. 診断までの期間短縮には, 症状の原因が明らかとならない場合に低血糖の可能性を考慮すること, 低血糖が判明した症例では迅速に精査を進めていくことが必要であると考えられた.

P-74) 膠原病に伴う間質性肺疾患における肺エコー—日常臨床における単回評価の有用性—

付属病院リウマチ・膠原病内科 渡邊 晋二・四茂野恵奈・鈴木幹人
佐々木信人・五野 貴久・桑名正隆

目的: 膠原病 (CTD) に伴う間質性肺疾患 (ILD) (CTD-ILD) の診療において, 肺エコー (LUS) が胸部高分解能 CT (HRCT) で得られる予後指標の代替となるか, HRCT に LUS を追加する利点があるか, を検討した.

対象および方法: LUS の単施設前向きレジストリのうち, LUS と HRCT を同時期に施行し, HRCT で ILD を診断した CTD 患者を対象に横断研究を行った. LUS で両肺 14 部位の B-line の合計本数 (Total B-lines: TB) を評価し, HRCT で 5 スライス of ILD 面積の平均を算出した. 既知の ILD の予後指標と TB ないし ILD 面積の相関性を単回帰分析で, TB と ILD 面積を共変数とした相関性を重回帰分析で求めた.

結果: 67 例 (特発性炎症性筋疾患 29 例, 全身性強皮症 25 例, 関節リウマチ 10 例, 混合性結合組織病 3 例) が登録された. TB と ILD 面積は有意に相関した ($r=0.66$, $P<0.01$). 努力肺活量, 肺拡散能, 6 分間歩行試験の最低 SpO₂, 血清 KL-6, GAP index と TB あるいは ILD 面積は各々有意に相関した. 重回帰分析では, ILD 面積の単回帰分析と比較して, それらの予後指標との相関性は変わらなかった.

考察: CTD-ILD 患者では, TB は既知の予後指標と相関し HRCT の代替になるが, 単回評価では, HRCT に LUS を追加する利点を示せなかった.

P-75) 急性呼吸窮迫症候群を合併した外傷患者 5 例の検討

付属病院高度救命救急センター/救急医学
榑原 瑛莉・中江竜太・五十嵐豊
小笠原智子・横堀将司

背景:急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) の原因の1つに外傷があり、ショック・誤嚥・敗血症・肺炎・頭部外傷・肺挫傷・多発骨折などが誘因とされているが、一定した見解は得られていない。本研究では、外傷後 ARDS を発症した症例の臨床経過より ARDS 発症のリスク因子を検討した。

方法:2017年1月1日から2022年3月31日までに当施設へ搬送された外傷患者のうち、ARDS を発症した5例を対象とし、外傷部位・臨床経過・転帰について検討した。

結果:転帰は、生存2例、死亡3例であった。生存の1例目は、多発外傷の71歳男性で、リスク因子として肋骨骨折と血胸が挙げられた。2例目は大腿骨頸部骨折の83歳男性で、リスク因子として初診時より蜂巣肺の所見を認めた。死亡した3例は、外傷性脳損傷の78歳男性、出血性ショックからびまん性脳出血を生じた68歳男性、多発外傷に脳梗塞を合併した76歳男性で、リスク因子として頭部外傷が挙げられた。

結論:本研究では、胸部外傷・肺疾患の併存・頭部外傷がARDSの誘因であった可能性があり、中でも頭部外傷は予後が悪いことが示唆される。上記のリスク因子を認める外傷患者の呼吸状態悪化時には、ARDSの合併を念頭に治療戦略を講じるべきである。

P-76) 当院における全身状態不良非小細胞肺癌症例への免疫チェックポイント阻害薬単独投与の有効性と安全性の検討

呼吸器内科学 永野悼浩・中道真仁・林 杏奈
松本 優・宮永晃彦・野呂林太郎
久保田馨・清家正博・弦間 昭彦

目的:全身状態不良の非小細胞肺癌症例に対する、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) 単独治療は治療選択肢の一つである。しかし、全身状態不良症例に対する有効性や安全性ははまだ十分に検討されておらず、実際の使用データを検討する。

対象と方法:日本医科大学付属病院において2016年1月から2020年3月の期間に、非小細胞肺癌に対してICI単独治療を施行した155症例のうち、PS不良 (≥ 2) 34症例について有効性と安全性を後方視的に検討した。

結果:性別は男/女:27/7、年齢中央値は70歳 (46~89歳) で、PSは2/3:25/9であった。使用されたICIはニボルマブ/ペムブロリズマブ/アテゾリズマブ:17/9/8、組織型は腺癌/扁平上皮癌/その他:18/14/2、PD-L1発現率は $>50\%$ / $1\sim 49\%$ / $<1\%$ / 未検:11/7/4/12、治療ラインは1次/2次以降:7/27であった。

PS2症例では、奏効割合 (ORR) は12.0%、病勢制御割合 (DCR) は56.0%、無増悪生存期間 (PFS) 中央値は1.1

カ月であり、6例 (24.0%) では加療後にPSの改善を認めた。PS3症例では、ORRは22.2%、DCRは33.3%、PFS中央値中央値は1.8カ月で、2例 (22.2%) では加療後にPSの改善を認めた。

全症例でGrade2以上の有害事象は8例 (23.5%) あり、肺臓炎はGrade4が1例とGrade3が1例、副腎機能不全はGrade2が2例、有害事象による死亡症例は認めなかった。

考察:全身状態不良症例に対するICI単独治療の忍容性は良好で、PS改善につながる症例も存在しており、PS2症例のみでなくPS3症例でも治療選択の一つとなりうることが示唆された。PS良好 (≤ 1) 症例との比較等を含めたさらなる検討を加えて報告する。

P-77) 進行再発大腸癌患者における循環DNAを用いた予後予測とサルコペニアとの関連

付属病院消化器外科 園田 寛道・山田岳史・栗山 翔
松田 明久・進士誠一・岩井拓磨
武田 幸樹・上田康二・宮坂俊光
香中伸太郎・吉田 寛

背景:サルコペニアは化学療法抵抗性と関連し予後不良であるが、バイオマーカーは確立していない。われわれは、これまで循環DNA (cf-DNA) の600 bpを超える長いDNA断片 (Super Long Fragment (SLF)) が癌末期で増加することを報告してきた。

目的:SLFがサルコペニア、および進行再発大腸癌患者の予後を予測するバイオマーカーとなるか検討する。

方法:進行再発大腸癌30例を対象とし、化学療法各ライン終了時の血漿からcf-DNAを抽出し、濃度、断片化の程度を測定し、予後との関連を検討した。また、サルコペニアの指標としてCachexia index (CXI) を算出しcf-DNAとの関連を検討した。

結果:2次治療以上治療が行えた19例中、2次治療終了時にSLFを16例に認め、濃度中央値は57.7 ng/mLであり、1次治療終了時より上昇していた。SLF高値群、低値群で1次、2次治療終了時からの生存期間を比較すると1次治療終了時からでは129日、600日、2次治療終了時からではそれぞれ88日、400日 ($p=0.005$) と高値群で有意に短かった ($p<0.001$)。Fisher直接検定ではSLF高値とCXI低値に有意な関連を認めた ($p=0.048$)。

考察:SLFの増加はサルコペニアと関連し、進行再発大腸癌患者の予後を予測するバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

P-78) 術前炎症性マーカーおよび栄養評価指数から考える高齢者大腸癌の予後予測因子

付属病院消化器外科 宮坂 俊光・山田岳史・園田寛道
進士 誠一・松田明久・岩井拓磨
武田 幸樹・上田康二・栗山 翔
香中伸太郎・吉田 寛

目的: 免疫および栄養状態が高齢者大腸癌患者の予後に与える影響を明らかにする。

対象・方法: 2011年1月から2019年12月の期間に当院で手術が行われたStage II~III 結腸直腸癌症例を対象とし、術前に測定した炎症性マーカーおよび栄養評価指数が予後に与える影響を、後期高齢者群 (O 群, 75歳以上)、前期高齢者群 (M 群, 65~74歳)、非高齢者群 (Y 群, 64歳以下) に分け解析した。

結果: 対象は570例。年齢中央値は71歳 (23~97) で、O 群が224例 (39.3%)、Y 群が183例 (32.1%)、M 群が163例 (28.6%) であった。Stage は II : III = 299 : 271 で、それぞれ O 群 135 : 89、M 群 89 : 94、Y 群 75 : 88 となり、O 群は他群と比較し、有意に Stage II 症例が多かった ($p=0.01$)。O 群は M 群、Y 群と比べ、リンパ球数 ($p=0.07$, $p=0.02$)、血清アルブミン値 ($p=0.06$, $p=0.0003$) が低く、Lymphocyte to monocyte ratio (LMR) ($p=0.01$, $p=0.0001$) および prognostic nutritional index (PNI) ($p=0.003$, $p=0.02$) も有意に低かった。無再発生存期間 (RFS) で予後を検討したところ、M 群、Y 群では PNI 低値が RFS 不良因子であった (HR : 2.42 $p=0.005$, HR : 2.33 $p=0.007$)。一方で、O 群で PNI 低値は予後不良因子でなかった (HR : 1.21 $p=0.53$)。LMR 低値は O 群、M 群では RFS 不良因子であったが (HR : 2.24 $p=0.004$, HR : 1.99 $p=0.046$)、Y 群では差がなかった (HR : 0.66 $p=0.42$)。

考察: 高齢者では術前の栄養状態よりも免疫能がより予後に影響を及ぼす可能性がある。

P-79) 有症状 Stage IV 大腸癌における原発巣切除の意義の検討

付属病院消化器外科 香中伸太郎・松田明久・山田岳史
園田 寛道・進士誠一・岩井拓磨
武田 幸樹・上田康二・栗山 翔
宮坂 俊光・吉田 寛

背景と目的: 治癒切除不能大腸癌 Stage IV に対する治療方針はエビデンスに乏しい。現在本邦の大腸癌取り扱い規約においては無症状切除不能大腸癌に対しては原発巣切除を行わないことが推奨されている。近年、化学療法の進歩もあり、いかに化学療法を早く導入するかが重要となると考えられる。そこで有症状であっても、合併症が少なく、低侵襲な姑息手術を行うことの意義を検討した。

対象: 2011/01 から 2020/06 までに当院消化器外科で施行した、治癒切除不能大腸癌 Stage IV かつ有症状のため緊急手術を行った症例を対象とした。

結果: 原発巣切除を行った群は16例、原発巣切除を施行しなかった群は10例であった。症状の内訳は穿孔がそれぞれ8例、3例で閉塞性大腸癌が8例、7例であった。穿孔例は偏りが大きく、検討からは除外することとした。年齢、性別、腫瘍の位置は両群間に有意差を認めなかった。1年生存率は原発切除群で20.2%、非切除群で60.0%であった ($P=0.431$)。

考察と結語: 有症状である治癒切除不能大腸癌 Stage IV に対しても、原発巣切除は予後に影響しない可能性が示された。しかし、本検討は症例数が少なく、さらなる検討が必要となる。

P-80) 手術時点で診断に至っていない急性劇症型潰瘍性大腸炎の消化管穿孔症例に対して結腸温存術を施行した1例

付属病院高度救命救急センター/救急医学 山田 拓也・横堀将司
付属病院消化器外科 香中伸太郎・上田康二・岩井拓磨
進士 誠一・山田岳史・吉田 寛

潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis : UC) における消化管穿孔は全結腸切除術が基本となる。今回、われわれは手術時点で診断に至っていない急性劇症型 UC の消化管穿孔症例に対して結腸温存術を施行した1例を経験した。

症例は60歳代の女性。前医にて急性大腸炎の診断で保存的加療を行なったが、全身状態の増悪を認め当院に転院搬送となった。当院にて消化管穿孔による汎発性腹膜炎と診断し、開腹手術を施行した。S 状結腸に穿孔部を認め、術中下部消化管内視鏡検査では急性劇症型 UC を含む炎症性腸疾患が疑われた。手術時点で診断に至っていないこと、医原性に穿孔を来した可能性を考えると、術後内科的治療により腸管の炎症所見が改善する可能性があることから穿孔部部分切除+S 状結腸単孔式人工肛門+粘液瘻造設術の施行に止めた。術後組織診でも確定診断に至っていないこと、術後経過から急性劇症型 UC であっても内科的治療により結腸温存の可能性のあることから、ileostomy 造設+閉腹とした。術後、病理学的検査結果から急性劇症型 UC の診断となり内科的治療を開始し、全身状態および人工肛門の粘膜所見の改善を認めた。

今回、われわれは手術時点で診断に至っていない急性劇症型 UC の消化管穿孔症例に対して結腸温存術を施行した1例を経験した。診断に至っていない炎症性腸疾患による穿孔例に対する治療戦略に関して、腸管温存の可能性を踏まえ、文献的考察を加えて報告する。

P-81) 腫瘍浸潤リンパ球とPD-L1発現の組み合わせによる原発性小腸腺癌の新たな分類についての検討

消化器内科学 星本相理・辰口篤志・岩切勝彦

目的: 原発性小腸腺癌は特異的な症状がなく、進行した段階で発見されることが多い。DNA ミスマッチ修復機能欠損 (dMMR) であれば免疫療法が適応となるが、希少癌

であるため臨床病理学的特徴は明らかにされていない。

対象および方法：2006年1月から2020年7月までに当院で診断された原発性小腸腺癌50例を対象とした。年齢中央値は68歳、男性/女性35/15例であった。Stage I/II/III/IV 14/13/10/13例、局在は十二指腸/空腸/回腸 20/25/5例、組織型は分化型/低分化型/粘液癌 41/5/4例であった。PD-L1及びCD8の免疫染色を施行し、腫瘍内と腫瘍浸潤先進部間質の陽性細胞数にてTMIT1 (PD-L1+/CD8 high)、TMIT2 (PD-L1-/CD8 low)、TMIT3 (PD-L1+/CD8 low)、TMIT4 (PD-L1-/CD8 high)に層別化し、患者の臨床病理学的因子および予後との関連を検討した。解析は、カテゴリ変数にChi-square test、予後との関連にLog Rank testを用いた。

結果：CD8 lowはリンパ節転移、遠隔転移、腹膜播種と有意な関連を示した ($p=0.024$, <0.001 , 0.015)。PD-L1陽性と予後に有意な関連はなかったが、CD8 highは有意に予後良好であった ($p=0.538$, 0.009)。TMIT1/2/3/4 14/17/7/12例で、TMIT1の予後が有意に良好であり、TMIT2とTMIT3では予後不良であった ($p=0.042$)。

考察：小腸癌ではStageの他にCD8やTMITが予後に関連していることが分かった。さらにTMIT1は他群に比べてより顕著なCD8/PD-L1シグナル伝達を有するため、抗PD-L1療法に対して効果的な反応を示すことが予想される。また、TMIT3のようにPD-L1陽性であるにも関わらず、抗PD-L1療法がT細胞による腫瘍免疫を惹起できない予後不良な症例が含まれていることに留意すべきである。

P-82) オフポンプ冠状動脈バイパス術における術後急性腎障害リスク因子の検討

疼痛制御麻酔科学 石川真士・坂本篤裕

目的：術後急性腎障害 (AKI) は、開心術後に発生する重篤な合併症である。その頻度は13~43%であり生命予後不良因子と報告されている。しかし、オフポンプ冠状動脈バイパス術 (OPCAB) 後 AKI の予測因子は不明な点が多い。本研究ではOPCAB術後 AKI の予測因子とカットオフ値を検討した。

方法：2008年12月から2021年2月に当院で実施した成人OPCAB症例を後方視的に検討した。KDIGO分類に従ってAKI群 (早期AKI群、晚期AKI群)、非AKI群の3群に分けた。早期、晚期は術後48時間以内、以後にAKI発症したものと定義した。術前・術中・術後因子について単変量解析としてT検定、Fisherの正確確立検定を実施し、多重ロジスティック回帰分析にて予測因子を検討した。その後、ROC曲線分析にて予測子のカットオフ値、感度、および特異度を評価した。

結果：対象は329人。多変量解析により緊急手術、術前アルブミン値、および術後1日目の好中球/リンパ球比率 (NL比) がAKI予測因子と明らかになった。術前アルブミン値はカットオフ値3.8 g/dL (AUC 0.635, 感度67%, 特異度58%), NL比のカットオフ値は7.3 (AUC 0.693, 感度63%, 特異度70%)であった。しかし、これら因子は

晚期AKI群では有意差を認めず、その発生を予測することはできなかった。

考察：本研究より、術前アルブミン値と術後1日目のNL比がOPCAB術後AKIの予測因子であることが明らかになった。これにより、高リスク症例を明らかにし適切なモニタリングや早期介入が可能となると考える。

P-83) 透析用長期留置カテーテルに関連した感染症の経験を踏まえた当院における長期留置カテーテルの選択

付属病院腎臓内科 崔 祥大・谷 崇・下田奈央子
酒井行直・平間章郎・柏木 哲也
岩部真人

背景：透析患者の中には心機能低下や上肢血管の荒廃によりAVシャントを造設出来ず、長期留置カテーテルより透析を施行されている方が僅かながらいる。長期留置カテーテルをブラッドアクセスとして用いる患者については、ブラッドアクセス関連感染症リスクが格段に上がるとされている。

目的：症例を顧みて長期留置カテーテルに関連した感染に対する診断、治療法を考えると共に、2020年に当院で作成したブラッドアクセスの内、長期留置カテーテルの占める割合と転帰を追う。

結果：いずれの感染症例についても筋膿瘍や椎体炎など重篤な感染症を来していた。治療過程において長期留置カテーテルの抜去を要するとともに、抗MRSA薬、広域スペクトラム抗菌薬の併用による初期治療により良好な転帰を得た。2020年度の年間作成のブラッドアクセスのうち約23% (24件/106件) が長期留置カテーテルを占めていた。24人の内、その後7人がAVシャントまたはグラフトを作成されブラッドアクセス変更に至っていた。ブラッドアクセス関連感染症を来したのは長期留置カテーテル挿入後の患者24人の内2人であった。

考察：カテーテル関連感染症を疑った場合、そのカテーテルは使用せず、培養検査を行うとともに抗MRSA薬と広域スペクトラム抗菌薬の併用による初期治療を速やかに開始することが望ましい。長期留置カテーテルを選択後も適応を吟味し、AVシャントを始めとした他のブラッドアクセスへの代替を検討すべきである。

P-84) 当院で入院管理した中等症・重症卵巣刺激症候群の21例

武蔵小杉病院 施 紅蓮・倉品隆平・大野 礼
女性診療科・産科 長島麻子・滝澤彩子・針金永佳
渡邊朝子・角田陽平・新村裕樹
松島 隆・鈴木俊治

卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) は生殖補助医療 (ART) における卵巣刺激の合併症であり、中等度から重症 OHSS は、全 ART 周期の0.79%に合併するとされており、重

症例の中には治療に難渋する症例も認める。当院で入院加療を要した OHSS の症例について検討を行った。対象は、2016 年から 2021 年に当院で入院を要した 21 症例で、いずれも他院からの紹介であった。平均年齢 31 歳 (24~40)、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) は 5 例 (23.8%) であった。OHSS 重症は 19 例、中等症は 2 例であった。妊娠は 2 例 (9.5%) であった。PCOS 既往症例は 23.8% (5/21)、HCG 投与例は 9/16 (56.25%)、採卵後から発症までの日数は 2~7 日 (中央値 3 日) であった。21 例中妊娠に至ったのは 2 例 9.52%、入院時の重症度では、重症 90.48% (19/21)、中等症 9.52% (2/21) であった。入院時の卵巣腫大は平均 10.10 cm (8~13 cm)、Ht 44.18% (27.2~55.7)、D-dimer 4.39 µg/mL (0.78~25.5)、アルブミン補充が必要な症例は 28.57% (6/21)、ドパミン投与必要の症例は 28.57% (6/21)、腹水ろ過濃縮再静注法 (CART) を要した症例はなかった。体重増加傾向は中央値 5 日 (2~10 日)、入院日数の中央値 10 日 (4~22 日) であった。1 例に脳梗塞を認めたが、BMI 36.8 と高値であり、その他の 20 例 (95.2%) は BMI 26.0 以下であった。結論：当院で経験した OHSS 入院症例は、約 1/3 の症例でアルブミン補充やドパミン投与が必要であり、脳梗塞を合併した例など管理に難渋した症例も経験した。血栓塞栓症や多臓器不全などの合併症を併発しうる医原性疾患である OHSS の管理について、文献的考察を加えて検討する。

P-85) 妊娠 20 週で完全破水した筋腫分娩合併妊娠の 1 例

多摩永山病院女性診療科・産科

菅原 望央・大内 望・島田春貴
小川 隆一・山口 祐・岡田知之
鈴木美沙子・寺田佳世子・山岸絵美
菊地恵理子・奥田 直貴・林 昌子
関口 敦子

目的：筋腫分娩を合併した妊娠はまれであり、出血や感染、流早産などのリスクがある。今回われわれは、妊娠 20 週で完全破水した筋腫分娩合併妊娠の 1 例を経験したので報告する。

症例：27 歳、1 妊 0 産。妊娠初診時、妊娠 7 週相当の胎芽と 3 cm 大の腔内腫瘍を認め、筋腫分娩合併妊娠と診断。腫瘍表面から少量の出血を認めたが、同部位から採取した細胞診は陰性、腔分泌物培養検査では Lactobacillus のみを検出し Nugent score 1 であった。外来にて経過観察したが、その後ごく少量の性器出血を間欠的に認める以外、切迫流産の徴候を認めなかった。しかし妊娠 20 週 3 日、完全破水を認め入院となった。胎児心拍陽性であったが羊水腔は消失し、子宮内感染を認めた。ご夫婦と相談の上で termination の方針とし、麻酔下に腔内腫瘍を結紮、切除後、子宮頸管拡張し妊娠 21 週 0 日に児を娩出した。病理学的検査で腔内腫瘍は平滑筋腫であり、胎盤には stage III の絨毛膜羊膜炎を認めた。

考察：筋腫分娩合併妊娠の報告は少数で、妊娠中の筋腫切除の可否など管理方針は確立されていない。筋腫分娩合併妊娠の過去の報告例の検討では、出血を伴わない筋腫分

娩合併妊娠は比較的経過良好であると考えられたが、一方、出血症例では、破水や子宮内感染から死産となるリスクが上昇すると思われた。本症例のように出血を伴う場合は特に慎重な管理が必要であると考えられた。

P-86) 遺伝性乳癌卵巣癌症候群の術前スクリーニング検査で偶発的に子宮体癌が診断された 1 例

付 属 病 院
女性診療科・産科

小嶋里穂・豊島 将文・内藤 水音
上野悠太・池田真利子・川瀬里衣子
山本晃人・桑原 慶充・鈴木 俊治

背景：遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) は乳癌、卵巣癌を発症しやすい遺伝性腫瘍で、BRCA1/2 遺伝学的検査で病的バリエントを認めることで診断される。HBOC 患者はリスク低減卵管卵巣摘出術 (RRSO) が保険適応となっている。

症例：症例は 50 歳女性で X 年に右乳癌に対し乳房全摘術と腋窩リンパ郭清術を施行、術後再発なく経過していた。X+12 年、BRCA1/2 遺伝学的検査で BRCA1 に病的バリエントを認め HBOC と診断された。RRSO の希望がありスクリーニングで施行した子宮内膜細胞診で腺癌、内膜組織診で高悪性度漿液性癌が検出され子宮体癌と診断された。MRI/CT による画像検査で術前推定病期は IA 期であった。X++13 年に子宮全摘術、両側付属器切除術、大網切除術、骨盤~傍大動脈リンパ郭清術を施行した。術後病理検査では子宮内膜由来の高悪性度漿液性癌と診断され、再発中リスク群として追加化学療法の予定である。

考察：術前には卵巣漿液性腺癌の子宮転移が鑑別に上がったが、術後の病理検査で子宮体癌 (漿液性腺癌) の診断に至った。BRCA1/2 病的バリエントは乳癌、卵巣癌、前立腺癌、睪癌のリスクを上げるが、子宮体癌 (漿液性腺癌) を含めた他癌腫リスク上昇も示唆されている。BRCA1/2 病的バリエント保有者に対しどこまでスクリーニングをすべきか確立していないが、RRSO 前のスクリーニング検査として子宮がん検診は行うべき検査であると考ええる。

結論：HBOC では乳癌・卵巣癌以外の癌腫の可能性も上昇するため、RRSO の術前に精査をすることが重要と学んだ。

P-87) 炎症性サイトカイン IL-18 は正常な胎盤形成および胎児発育に寄与する

微生物学・免疫学

井野 創・堀井裕美・根岸靖幸
森田林平

産婦人科学

鈴木俊治

目的：IL-18 は、炎症性および抗炎症作用を併せ持つ個性的なサイトカインである。様々な臨床応用が進む一方で、周産期領域における役割には不明点が多い。本研究では IL-18 中和抗体を投与した胎児発育不全モデルマウスを解析し、IL-18 の胎児発育に与える影響を検討した。

方法：C57BL/6 妊娠雌マウスに IL-18 中和抗体を反復腹

腔内投与し、胎盤重量および分娩時児体重を測定した。妊娠子宮を摘出し、免疫細胞の動態、サイトカイン産生、形態解析をフローサイトメーター (FCM)、ウエスタンブロットイング (WB)、免疫蛍光染色 (IF)、HE 染色を用いて検討した。

結果: IL-18 中和マウスでは、対照マウスと比較して有意な胎盤重量と出生児体重の低下を認めた。IL-18 中和マウスでは子宮 T 細胞、NK 細胞による IFN- γ 産生低下、マクロファージの M2 偏向および IL-12 産生低下を認めた。形態観察では IL-18 中和マウスで胎盤ラビリンスの血管リモデリング不全が示唆された。IL-18 が既知の産生源であるマクロファージに加え子宮平滑筋からも豊富に産生されることを見出した。

考察: 妊娠初期に子宮マクロファージや平滑筋細胞より産生された IL-18 は、エフェクター細胞による IFN- γ 産生、抗原提示細胞によるポジティブフィードバックにより type1 免疫反応を増強し、胎盤形成に寄与することが示唆された。

P-88) 大量出血を呈した常位部分癒着胎盤に対し、子宮動脈塞栓術を実施し保存的に管理した 1 例

付 属 病 院
女性診療科・産科

松本志穂・小川 淳・大和田桃子
加藤雅彦・米澤 美令・大内 望
市川智子・川端伊久乃・澤 倫太郎
桑原慶充・鈴木 俊治

緒言: 常位部分癒着胎盤の予見は難しく、胎盤娩出遅延に対する用手剥離で胎盤片が残存し診断される事が多い。産褥期に出血及び感染徴候を呈したが、保存的管理により自然排出した 1 例を経験したので報告する。

症例: 40 歳 5 妊 1 産、凍結胚盤胞移植で妊娠成立した。妊娠 37 週 0 日に陣痛発来し、分娩停止のため吸引分娩に至った。児は 2,978 g の女児、Apgar score 1 分値 8 点、5 分値 9 点であった。分娩第 3 期の遅延により胎盤用手剥離を行ったが、強固な癒着により胎盤が部分的に残存し常位部分癒着胎盤と考えた。分娩時出血量は 1,900 mL であり、持続的な子宮出血に対しバクリバルーンを留置した。経陰超音波断層法で子宮内に 4.9×4.6 cm 大の高輝度に描出される胎盤組織を認めた。炎症反応高値が持続したため、残存胎盤の感染を疑い抗菌薬を継続した。産褥 11 日目に 1,700 g の子宮出血を認め、緊急子宮動脈塞栓術を行った。根治術として子宮摘出を検討したが、骨盤部 MRI 検査で嵌入胎盤の所見なく感染も軽快したため、妊孕性温存を企図した待機療法を選択した。産褥 25 日目に退院後、産褥 44 日目に中等量の出血と壊死変性を伴う胎盤組織が自然排出した。

考察: 常位癒着胎盤は発症頻度が 1/22,000 の稀な病態である。産科出血に対し子宮動脈塞栓術が広く実施されるようになり、常位癒着胎盤の保存的管理の適応は拡大したが、完遂を予測できる指標はなく、各症例の慎重判断と出血、感染、子宮摘出の可能性に配慮したフォローが肝要である。

P-89) 膀胱の印環細胞型の腺上皮への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌の 1 例

多摩永山病院病理
診断科・病理診断室

川野記代子・東 敬子・岩瀬裕美
網谷由紀子・小俣 稜・甲斐大地
日吾美栄子・新井 悟・永田耕治

多摩永山病院泌尿器科 佐藤 三洋

目的: 膀胱癌の組織型は 9 割以上を尿路上皮癌が占めているが、浸潤性尿路上皮癌における腺上皮への分化はまれで、膀胱の尿路上皮癌のおよそ 6~18% に認められるとされている。今回われわれは、高異型度尿路上皮癌と印環細胞型の異型細胞の混在した浸潤性尿路上皮癌の症例を経験したので報告する。

対象: 80 代 女性。頻尿にて近医受診したが改善せず当院紹介された。精査のため尿細胞診を施行し、高異型度尿路上皮癌が疑われ、その後、診断目的で経尿道的膀胱腫瘍切除術 (以下 TURBT) が施行された。

結果: 細胞所見は、好中球を背景に、N/C 比 30~50% の核偏在性で核クロマチンが増量した孤立性~小集塊状の異型細胞や相互封入像がみられた。また、比較的小型な細胞質泡沫状の空胞がみられる組織球に類似した核偏在細胞もみられた。高異型度尿路上皮癌が疑われたが、少数で良悪の判定が難しく異型尿路上皮とした。

組織所見は、核異型の高度な尿路上皮癌細胞および上皮結合組織内に浸潤する多数の印鑑細胞様の癌細胞が認められた。TURBT の段階では全体を把握できていないため、組織診断上、腺上皮への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌となった。

考察: スクリーニングの時点では、印環細胞型の異型細胞の認識はなく、組織で印環細胞が優位だったが尿細胞診での出現はごく少数だったため、悪性と判定するにいたらなかった。常に規約を念頭に置き、スクリーニングで見落とさないことが大切であると考えた。

P-90) 脂肪組織を伴い低異型度と高異型度が混在した子宮内膜間質肉の 1 例

多摩永山病院病理
診断科・病理診断室

日吾美栄子・東 敬子・川野記代子
岩瀬 裕美・網谷由紀子・小俣 稜
甲斐 大地・新井 悟・永田 耕治

多摩永山病院
女性診療科・産科

奥田 直貴・関口 敦子・中井 章人

目的: 子宮内膜間質肉腫 (以下 ESS と略) は子宮悪性腫瘍の 1% 未満と稀な疾患である。今回、子宮内膜細胞診で ESS を推定し得る細胞を認めたので報告する。

対象: 53 歳女性。PET-CT にて子宮悪性腫瘍疑いで当院紹介受診となった。CA19-9、CEA は基準値内であったが CA125 は 75.3 U/mL と高値であった。子宮肉腫疑いの診断で腹式単純子宮全摘および両側付属器切除が施行された。腫瘍は、底部から体部にかけて巨大な腫瘍を認め、断面は変性、壊死を伴う境界不明瞭な灰白色調充実性腫瘍であった。

結果:細胞所見は、比較的きれいな背景の中に、結合性の乏しい散在性や集塊状の異型細胞を認めた。クロマチンは細顆粒状や粗顆粒状で増量し、核形は紡錘形で切れ込みやくびれがみられた。また集塊内に血管もみられた。以上より間葉系腫瘍を考え、ESSが疑われた。

組織所見は、類円形あるいは紡錘形核を有する異型細胞の増殖を認め、小型血管を介在している箇所もみられた。明瞭な脂肪組織への分化も散見された。一部には核異型、大小不同が目立つ未分化な領域がみられた。核分裂像はhotspotで12個/10HPFほどみられた。免疫組織化学的には、CD10、ERが陽性の短紡錘形核が増殖する領域と、核異型が強くcyclin D1、CD56が陽性の細胞が増殖する領域がみられ低異型度ESS成分を伴う高異型度ESSと診断された。

考察:ESSは稀な疾患であるが、細胞質や核形、細胞の配列や分布などで推定することが可能であると思われた。

P-91) 左鼠径ヘルニアに合併した右鼠径部子宮内膜症の1例

産婦人科学 市川 直樹・中西一步・吉川千晶
田中 孝和・前岡悠里・白井有香
可世木華子・市川 剛・市川雅男
鈴木 俊治

目的:子宮内膜症の多くは子宮や卵巣に発生し、鼠径部に発生することはまれだ。一方、鼠径ヘルニアの診断は身体所見のみで診断される場合が多いものの、鼠径部痛や膨隆など鼠径部子宮内膜症と症状が類似している。今回、左鼠径ヘルニアに合併した右鼠径部子宮内膜症の一例を経験した。

対象および方法:40代女性が右鼠径部痛を主訴に来院した。10年前から左鼠径ヘルニアを指摘され、その後右鼠径部にも膨隆と疼痛が出現した。両側鼠径ヘルニアの術前診断で腹腔鏡下鼠径ヘルニア修復術を施行したがヘルニア門は左のみだった。その後も右鼠径部痛の改善がなく、月経時に症状が増悪するため当科に受診した。

右鼠径部腫瘍は月経周期と一致して増大・縮小を繰り返し、鼠径部内膜症を疑って根治的鼠径部腫瘍切除術を行った。病理学的に異所性子宮内膜症病変を認め、現在再発予防目的にジェノゲストを投薬している。

結果・考察:片側鼠径ヘルニアの対側に子宮内膜症を合併しており、ヘルニア根治術時には子宮内膜症の併存を疑わなかった。鼠径ヘルニア診療ガイドラインでは、典型的な膨隆を伴う場合画像診断は省略される傾向にあり、左に典型的なヘルニア門を認めたため術前に子宮内膜症の併存を疑わなかった。

両側鼠径ヘルニアを疑う場合、両側共に典型的な鼠径ヘルニアの身体所見がなければ積極的に画像検査を行うべきだ。

P-92) Pseudo Meigs症候群を呈した卵巣甲状腺腫の1例

産婦人科学 松原 怜・白井 有香・市川直樹
田中孝和・吉川 千晶・門屋悠里
中西一步・可世木華子・市川 剛
鈴木俊治

目的:卵巣甲状腺腫は成熟嚢胞性奇形腫の一種として単胚葉性細胞由来で甲状腺組織のみが増殖、もしくは他の組織成分が併存しても腫瘍の大部分を甲状腺組織が占めることが多い。今回1カ月で体重が12kg減少したMeigs症候群を伴う卵巣甲状腺腫を認めた症例を経験した。

対象および方法:50歳5妊3産 1カ月の間に12kgの体重減少と腹部膨満感を主訴に受診となった。ダグラス窩に10cmの卵巣腫瘍を認めた。腫瘍内部に血流豊富な充実成分を認めCA125 3,477 U/mLであった。左卵巣腫瘍の診断で腹式子宮全摘術、両側付属器切除、大網切除、左外腸骨リンパ節摘出術とした。腹水は1,500 mL左付属期が10 cm大に腫大しており迅速病理では甲状腺腫であった。術後7日目に軽快退院となった。最終病理は甲状腺腫であり外来経過観察となっている。卵巣甲状腺腫は50歳代に好発し、悪性転化するものが5から37%、Meigs症候群を呈するのは1.4%と報告がある。また、約7%の症例で甲状腺機能亢進症を来すが、25から33%は臨床症状を伴わず甲状腺機能検査のみ異常を示す。

結果・考察:術後に確定診断したPseudo Meigs症候群を伴う卵巣甲状腺腫を経験した。本症例は胸腹水を伴う卵巣腫瘍であり、鑑別診断として卵巣甲状腺腫のMeigsを考慮する必要性を認識した。

P-93) 術前薬物療法によりHER2発現が陽性化した症例の検討

付属病院乳腺科 山川珠実・武井 寛幸・栗田智子
范姜明志・佐野 恵美・関谷健太
小林光希・片山結美香・加藤世奈
付属病院病理診断科 坂谷貴司・大橋 隆治

ヒト上皮成長因子受容体2型(HER2)は細胞膜に存在する受容体型チロシンキナーゼであり、その過剰発現は乳癌細胞の増殖能、転移能を亢進させ、悪性度を上げる。一方、HER2に対するモノクローナル抗体は化学療法との併用で乳癌患者の生存期間を有意に延長させる。HER2発現は術前薬物療法により変化することがあるため、治療前後での評価が施行されるべきである。本研究では、術前化学療法または術前内分泌療法にて、HER2過剰発現が陰性から陽性化した症例の臨床病理学的因子について検討した。

該当する症例は4例であった。術前薬物療法開始時年齢は44~60歳、病期はT1c:2例、T2:2例、N0:1例、N1:3例、サブタイプはLuminal B:3例、Triple negative:1例、Ki-67(治療前)は20~60%であった。HER2発現の変化は、レトロゾール(1例、治療効果:1b)により1+=>2+(FISH2.5)、EC(エビルビシン+エンドキサン)療

法+パクリタキセル (3例, 治療効果: 1a-1b) により 2+(FISH1.6) =>2+(FISH2.5), 2+(FISH1.2) =>3+, 2+(FISH0.9) =>2+(FISH6.5) であった. 術後補助療法は, トラスツズマブ+レトロゾール: 1例, トラスツズマブ+ペルツズマブ+カペシタピン=>タモキシフェン: 2例, トラスツズマブ+ペルツズマブ+タモキシフェン: 1例であった.

HER2発現の陽性化を示した4例は, 術前内分泌療法, 術前化学療法の両者いずれでも認められ, 臨床病理学的因子として, 特徴的なものは同定されなかった. 術前薬物療法が施行された症例では治療前後でHER2発現を検討するべきと考えられた.

P-94) 乳房増大を目的とした非吸収性充填剤の摘出を行った20症例の検討

付属病院形成外科・久保元志郎・朝日林太郎
 再建外科・美容外科

背景: 非吸収性充填剤による乳房増大術後, 炎症や将来的な不安などの理由により除去にいたる場合が多くある. 当科における胸部の非吸収性充填剤の摘出方法と, その有効性を検証した.

対象・方法: 2020年4月~2021年12月に当科で非吸収性充填剤による乳房増大術後に摘出を希望して手術加療を行った20例(平均年齢37.7歳)を対象に調査した. 治療は日帰りで同一術者により行い, 乳房下溝部を2cm程度切開して, 0.1%キシロカイン(エピネフリン含有)を片側500mL注入異物周囲に局注して, 脂肪吸引カニューレ及び用手的に異物の除去を行った. 創部はドレーンを留置して開放とした. ドレーンは術後3日以内に抜去し, その後創部は連日の洗浄処置により二次治癒させた. 術後は最低6カ月以上の経過観察を行った.

結果: 術前に炎症所見が見られた症例は8例, 無症状は12例であった. 1例で術後の感染をきたし抗生剤および局所洗浄による治療を要したが, その他の症例は良好に経過した.

考察: 非吸収性充填剤の除去術は, 全身麻酔下で乳房下溝部を大きく切開して行う場合, 異物の完全除去を期待できるが, 保険適用外の治療で侵襲も大きくなるため, 治療のハードルは高い. われわれの方法では3D写真およびMRI評価上は大部分の異物は安全に除去できている. 術前の疼痛や圧迫感の改善が得られて術後の炎症もなく経過しており, 非吸収性充填剤治療後の除去の方法として有用であると思われる.

P-95) 中規模病院における乳房再建の傾向

八潮中央総合病院形成外科 亀谷美菜
 形成外科学 梅澤裕己・小川 令
 行徳総合病院形成外科 櫻井 透
 行徳総合病院乳腺外科 岩本美樹

目的: 当院は病床数約300床程度の中規模病院であり,

常勤の形成外科医は2名, 乳腺外科医は1名の体制である. 今回われわれは, 当院で行った乳房再建の経験から, 中規模病院での乳房再建の現状を考察し, 報告する.

対象および方法: 2018年4月~2020年9月までの, 乳癌と診断され手術を行った患者60名を対象とする. うち再建群は23例, 非再建群は37例, 平均年齢は58.9歳であった.

結果: 再建例と非再建例を年齢, ステージにより比較した. 再建例は年齢が高くなるにつれ減少する傾向にあった. ステージングではI期が最も再建例が多く, ステージングが進むにつれ再建例は減少した. 再建群23例のうち, 遊離皮弁は11例, LDによる有茎皮弁は5例, インプラントは5例, 他院にて脂肪注入を行った患者が1例だった. 以前はスタッフも少なく一次一期再建ができなかったため, 自家組織再建希望でもTEを用いた二次再建を行っていた. しかし, TEに放射線治療等が行われ, TEロスなどの合併症が多く生じた.

考察: TE挿入中の放射線治療は, TE露出や感染などの有害事象をきたすばかりではなく, 放射線治療の有効性を低下させる可能性がある. 一方で, DIEP一次一期再建後の術後放射線療法は腫瘍学的有効性に影響はないとされている. 今後は, 乳腺外科と十分に連携をとり, 術後療法の有無により再建方法の適切な選択をする必要がある.

P-96) 形成外科・美容外科患者の外見問題における心理的特徴について

形成再建再生医学 安藤 玲奈・小川 令
 付属病院形成外科・朝日林太郎
 再建外科・美容外科

目的: 形成外科・美容外科患者の多くは“見た目の悪さ(醜形)”を主訴として来院する. その背景には, 外見的問題の改善が, 自分自身に対する自信やコンプレックス・トラウマの克服, また良好な人間関係や社会的地位の構築等が理由であるとの研究報告がある. 見た目を扱う形成(美容)外科において, われわれは単に見た目を美しくするだけでは患者の真のニーズに応えられない可能性があり, 患者心理への正しいアプローチが不可欠である. 本研究では, 形成外科または美容外来を受診した患者を対象にアンケート調査を実施し, 外見的問題を訴える形成・美容患者に特有の心理学的特徴(個人特性)とは何かについて, 対照群との比較を通して分析することを目的としており, これまで焦点が当てられてこなかった要因に着目した.

方法: 2021年11月~2022年7月の期間中に, 形成外科・美容外科外来を受診した患者30名を対象に, 外見問題に関連性が特に高いと考える心理学的尺度を使用したアンケート調査を行った.

結果: 現在, 患者群についての調査が終了した段階であるが, 患者群の調査結果より得られた知見をここに報告する. また, 今後対照群についても調査を行い, 解析を進めていく予定である.

P-97) 日本医科大学武蔵小杉病院における陥没乳頭患者への取り組み

武蔵小杉病院形成外科 金子繭子・桑原大彰・赤石論史
付属病院形成外科・小川 令
再建外科・美容外科

目的: 陥没乳頭は乳頭が乳輪の内側に埋没した状態である。女性の10~20%が陥没乳頭を有しており、授乳するまでは無症候性である場合が多い。しかし、その外観は整容面で不安を与えたり、授乳の妨げになる場合がある。当施設の手術適応、術後成績を報告する。

対象および方法: 2020年4月から2022年6月までに、当施設を受診した陥没乳頭患者20名を対象に、診療記録を後ろ向きに調査した。分類は、Grade 1(軽微な刺激で乳頭が露出)、Grade 2-1(陰圧矯正器具で乳頭が露出し、矯正器具を外しても一定時間突出が維持される)、Grade 2-B(陰圧矯正器具で乳頭は露出するが、器具を外すとすぐに再陥没する)、Grade 3(陰圧矯正器具を用いても乳頭が突出しない)とし、手術適応と術後成績を調査した。

結果: 陥没乳頭を主訴に受診した患者20名のうち、手術に至ったのは9名16乳頭であった。Grade 1及びGrade 2-Aは、矯正器具を使えば授乳時のラッチオンが可能ではあるが、日常的なケアの困難を理由に手術を希望し、行った症例もあった。一方でGrade 2-BおよびGrade 3は、授乳時にラッチオンができず授乳に支障をきたす可能性があるため、希望があった症例を対象に手術が行われていた。対象20名のうち、同一術者、術式で行ったのは7名12乳頭であり、最低観察期間3カ月のうち、1乳頭に再陥没を認めたが、その他の乳頭では良好な突出が維持された。

P-98) 下眼瞼形成術中の皮膚損傷により生じた眼瞼外反に対して対側下眼瞼皮膚を用いて修正を行った1例

形成外科学 向井 桜子
顔と心と体の美容医学講座 朝日林太郎・小川 令

背景: 下眼瞼経結膜脱脂術(以下、脱脂術)は、経結膜アプローチにて眼窩脂肪を除去することにより眼窩脂肪による突出を改善させる手術であり、多くの美容外科クリニックで行われている。今回われわれは、脱脂術時の皮膚損傷により術後眼瞼外反を生じた症例に対して、対側の下眼瞼より全層植皮を行い、良好な治療結果が得られたため報告する。

症例: 34歳女性。近医美容外科クリニックにて脱脂術を受けた際、術中に左下眼瞼皮膚損傷が生じ縫合処置された。術後重度の眼瞼外反症状が生じ、当院美容後遺症外来受診となり修正手術を行った。下眼瞼睫毛下皮膚を切開して皮下の拘縮を解除し、35×3mm程度の皮膚欠損部位に対して、対側下眼瞼をドナーとして全層植皮を行った。

結果: 左眼瞼外反は改善され、外反に伴うドライアイ症状や違和感なども消失した。右下眼瞼も外反を起こすことなく、修正術後9カ月時点で良好に経過している。

考察: 眼瞼外反症は、その成因によってそれぞれ修正方法が異なる。今回は皮膚の不足が原因と考えられたため、植皮術を選択した。患皮部に関して、対側の下眼瞼皮膚を用いたところ良好に皮膚は着生した。当方法は両側外反症の場合は適応にならず、採取できる患皮部の皮膚の幅に制限はあるが、色調や質感が優れており、上眼瞼の形態にも影響を与えないという利点もあり、有用な選択肢と考えられた。

P-99) 顔面の注入治療やアートメイク治療後のトラブルに対する脂肪移植術を用いた治療

形成外科学 児玉 芳裕
顔と心と体の美容医学講座 朝日林太郎・小川 令

非吸収性充填剤による注入治療後や、眉毛部などのアートメイク後に、感染やアレルギー反応に伴う強い炎症が生じることがしばしばある。これらの場合、原因となる注入物の完全除去が難しいため、治療が長期にわたり難渋する場合が多い。当科の美容後遺症外来には、そのようなトラブル症例でしばしば来院される。

治療としては可能な限りの注入異物除去、抗生剤投与やステロイドの外用、局注が行われるが、十分な改善が得られない場合がほとんどである。またステロイドの局所注射は皮膚陥凹や色素脱失などのリスクを伴い、コントロールはきわめて難しい。このような症例においては、自家脂肪組織移植術(以下、脂肪移植術)が有用な治療選択肢となる。皮膚の色調などが良好に回復するが、これは移植脂肪組織内に含まれる脂肪幹細胞をはじめとした間葉系幹細胞の抗炎症効果によると考えられる。ケナコルト局所注射などにより陥凹した部位に関しては、機械的処理をほとんど施さない状態での脂肪を注入することで、脂肪着生による容量を付加しつつ、炎症を抑えることが可能であると考えている。また、容量の不足がない部位に関しては、フィルター処理した脂肪を移植することで、主に間葉系幹細胞の抗炎症作用のみに期待することもできると思われる。このように脂肪移植術は、容量の補填と抗炎症作用の両面において、注入治療後の後遺症治療にきわめて有用な選択肢であると考えられたため報告する。

P-100) GID診療における乳房切除および子宮卵巣摘出の一期的手術の安全性の検討

行徳総合病院形成外科 櫻井 透・中村加奈恵
形成外科学 小川 令

目的: GID-FTM(female to male)において外科的治療が行われているが、乳房切除のみとするか、子宮卵巣摘出(SRS: sex reassignment surgery)も行うかは、当事者の希望・価値観によって決定される。SRSも希望する当事者からは乳房切除とSRSの一期的手術を希望する声も多く、当院ではジェンダークリニックにて承認された当事者に対して、一期的手術も提供している。

対象および方法：2020年8月から2021年10月までに施行した乳房切除術10例、SRSのみ7例、乳房切除およびSRS一期的手術9例の計を診療記録より後ろ向きに安全性を中心に比較検討した。

結果：全体の平均年齢は28.3歳、BMIは平均24.2であった。合併症としては一期的手術を施行した1例に左乳房に術後血腫を認め、再手術を必要とした。一期的手術群では総出血量が平均171 mL、乳房切除のみが平均84 mL、SRSのみが平均100 mLであったが、合併症の発生に有意差は認めなかった。

考察：今回の検討では乳房切除およびSRSの一期的手術は、それぞれ別々に施行することに比べて出血量の上昇はあるものの、出血量は許容範囲であると考えられる。また二つの手術を一期的に行うことにより、個々の手術のリスクが上昇するわけではなく、一期的手術の安全性が示唆された。

P-101) 切開法による重瞼術後の幅広い重瞼幅を狭小化する修正術

形成外科学 安藤有佳利

顔と心と体の美容医学講座 朝日林太郎・小川 令

背景：埋没法術後や生来の広い重瞼幅を狭める場合、尾側への新たな重瞼作成のみで良好な結果が得られる。一方、切開式重瞼術後で幅広い重瞼固定されている例では、皮膚や眼輪筋、眼窩脂肪が不適切に切除されていることも多く、修正に難渋する。この場合において挙筋前転法の有効性を検証した。

対象と方法：2019年4月から2020年10月の間で、切開式重瞼術後に重瞼幅の狭小化手術を受け、術後6カ月以上の経過観察を経た患者14名27眼瞼を後ろ向きに調査した。修正術は挙筋前転法に準じた。前回手術部の癒痕を含めて皮膚を切除後、眼窩隔膜直上を頭側へ剥離し、眼窩脂肪が確認できる位置で眼窩隔膜切開して挙筋腱膜上に入り、挙筋腱膜を前転した。前回手術の影響で皮膚側からの挙筋腱膜の同定や剥離が困難な場合は、ミューラー筋と挙筋腱膜間を剥離し、結膜側から挙筋腱膜を前転させた。開瞼が不十分な場合はミューラー筋タッキングも併用した。術前後の重瞼幅の変化及び合併症の有無を評価した。

結果：全例でMRD-1の開大および重瞼幅の狭小化を認め、整容的にも良好な結果を得た。閉瞼不全や眼瞼痙攣などの合併症は認めなかった。

考察：切開重瞼術後の重瞼幅の狭小化に挙筋前転法は有効であった。一方、開瞼余地のない患者や重瞼幅15 mm以上の重瞼の修正には本法を適応し難く、術後合併症のリスクも高い。この場合、吊り上げ固定など異なる手法が必要となる。

P-102) ジェンダー診療開始から2年経過した中で新たに上がってきた課題・問題点—リストバンドにおける性別表記について—

行徳総合病院形成外科 中村加奈恵・外山翔太・櫻井 透
形成外科学 小川 令

目的：当院では性別不和に対する性別適合手術を行っており、初回手術は2020年7月に施行された。2021年8月には性同一性障害学会の認定施設となり、一部の手術で保険診療も開始した。それに伴い、外来患者数と手術件数は増加傾向である。当院では性別不和治療に携わるスタッフが参加する会議を定期開催しており、問題点や対策などを話し合っている。診療開始より2年経過時点で挙げた性別不和治療の課題と問題点について報告する。

方法：性同一性障害の入院患者を対象に、自由回答式のアンケートを行った。

結果：入院時に装着するリストバンドの性別表示が気になるという意見が多く見られた。

考察：リストバンドの目的は、点滴や注射、輸血、手術、検査などにおける患者誤認を防止し、入院治療を安全に行うことである。そのため、リストバンドに性別表示は不要と考える。他施設からの報告では、性別不和患者が入院中に感じる不快感や困難として、問診表の性別記載欄、公に性別が分かる表示（病室前の名前表示）などが挙げられている。北海道立病院は2021年3月に、患者問診表の性別欄を撤廃する方針を発表した。特に性別不和の患者を多く受け入れている当院では改善できる点を検討し患者が病院で不快感や困難を感じないように努める必要がある。

P-103) エキシマレーザーとエキシマライトの色素細胞活性化における比較検討

付属病院皮膚科 尾崎紗恵子・井瀨聖善・佐伯秀久
船坂陽子

尋常性白斑は表皮の色素細胞が失われることによる後天性の色素脱失斑である。従来、光線治療としてエキシマライトが使用されてきたが、2019年に認可治療器となったエキシマレーザーの方が、治療効果が高いことが明らかにされつつある。良い治療法を確立するため、量機器の光到達深度の差および色素幹細胞への活性化に関わる作用を解明する目的で実験を行った。剃毛したC57BL6Jマウスの背部にエキシマライトおよびエキシマレーザーそれぞれ1,000 mJ/cm²を照射し、光到達深度の差異をみるため、15分後、3時間後、24時間後に採取した組織で抗CPD抗体を用いた免疫染色を行った。表皮、毛包漏斗部、毛包狭部、毛包下部の4つに部位に分類し、深さごとに陽性細胞数の割合(%)を算出した。また、色素幹細胞への活性化をみるため、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、double positiveの細胞数(%)を算出し比較検討した。結果、エキシマレーザーはエキシマライトと比較し有意に毛包深層に達しており、かつ有意

にメラノサイト系細胞を活性化していることが示された。このことからエキシマレーザーはエキシマライトより有効もしくは即効性が期待されることが示された。

P-104) 前外側大腿皮弁により腹壁再建を行った直腸癌腹膜播種の1例

付属病院形成外科・井上真梨子・梅澤裕己・小川 令
再建外科・美容外科

目的: 腹腔内腫瘍の腹壁浸潤や腹壁腫瘍などの手術は広範囲の腹壁欠損を伴うことが多く、腹壁再建が必要になることがしばしばある。腹壁再建には様々な方法があるが、前外側大腿皮弁は比較的大きな欠損がある場合に有効な方法と考えられる。今回われわれは、直腸癌の腹膜播種に対する手術で腹壁欠損となった症例に対し、有茎前外側大腿皮弁で腹壁再建を行い良好な結果を得たため報告する。

症例: 症例は73歳男性。消化器外科にて直腸癌に対して開腹ハルトマン手術施行された。その後直腸癌の腹膜播種が出現し、初回手術から2年6カ月後に腹膜播種切除・小腸部分切除・腹直筋合併切除となった。右下腹部の腹直筋と外腹斜筋の欠損を認め、有茎前外側大腿皮弁での腹壁再建の方針となった。外側広筋と筋膜を付けて皮弁を挙上し、筋膜は腹壁に縫着し、皮弁を充填した。術後経過は良好であり、皮弁壊死や感染、血腫等の合併症なく経過した。退院後もヘルニア等の合併症もなく経過している。

考察: 前外側大腿皮弁は長い血管柄を得られるため、腹壁再建によく用いられる大腿筋膜張筋皮弁に比べて移動距離が長いという利点がある。また、前外側大腿皮弁は筋膜や筋体を付けて強度の高い大きな皮弁を挙上できる。本症例のような腹壁再建では強度の高い皮弁で広範囲を被覆することが求められるため、移動距離も長く強度も高い前外側大腿皮弁は適切な選択であったと考えられる。

P-105) 手羽先の微小血管吻合トレーニングにおける着色水の有用性

付属病院形成外科・近藤 暁・梅澤裕己・小川 令
再建外科・美容外科

目的: 着色水を用いた手羽先の微小血管吻合のトレーニング方法を確立したため報告する。

対象および方法: 手羽先101羽を用いてventral metacarpal artery (以下VMA)を剖出し、VMAを切離して端端吻合を行った。最初にulnar arteryから着色水を注入し、VMAを着色してから血管の剖出、枝の処理を行った。吻合後、吻合部に着色水を注入し縫合不全の有無を確認した。101例のうち、前20例(A群)と後20例(B群)に分けて手羽先の重さ、VMA露出までの時間、血管径、血管吻合時間、着色水の漏れの有無を比較検討した。

結果: 使用した手羽先は、右36羽、左65羽であった。血管露出時間の中央値はA群が17分45秒、B群が12分27秒で有意に短縮された($p=0.0005$)。吻合時間はA群が12分29秒、B群が9分2秒で有意に短縮された($p<0.0001$)。着色水による漏出の有無はA群が漏れなし30%、

漏れあり70%であったのに対し、B群は漏れなし80%、漏れあり20%で有意に漏れが少なくなっていた($p=0.0036$)。

考察: 手羽先のVMAは解剖学的変異が少なく、径は0.7~0.8mmで血管吻合のトレーニングに適している。事前にVMAを着色する工夫をすることで、血管の膨出や枝の処理が容易になるだけでなく、吻合語の縫合不全の有無も評価可能となった。

P-106) 脂肪注入併用有茎広背筋皮弁による二次一期再建の1例

付属病院形成外科・出口祐樹・青木宏信・多賀麻里絵
再建外科・美容外科 梅澤裕己・小川 令

目的: 一次二期乳房再建におけるティッシュエキスパンダー(以下TE)挿入後において、感染によるTE抜去は懸念される合併症のひとつであり、その後の再建方針に苦慮することになる。TE感染抜去後、脂肪注入併用有茎広背筋皮弁を二次一期的に行い、良好な結果を得たため報告する。

症例・結果: 51歳女性(BMI 27.6)で、右乳癌に対して一次二期再建を計画し、乳頭乳輪温存乳房全切除術後、TE挿入を行った。乳腺切除検体は457gであった。術後1カ月で感染のためTE抜去を行った。術後1年で二次一期再建を希望され、脂肪注入併用有茎広背筋皮弁で再建を行った。脂肪注入は、腹部より採取した脂肪180mLを広背筋内に注入した。皮弁は問題なく正着し、良好な形態を得られている。

考察: 本症例は乳腺切除量と皮膚欠損量を考慮すると、一般的には深下腹壁動脈穿通枝皮弁での再建が第1選択と考えられる。しかしTE感染抜去の背景を鑑み、より安全性の高い有茎広背筋皮弁による再建を行った。脂肪注入を併用することで不足した組織量を補い良好な結果を得られた。再々建では、TE抜去時に一期的に自家組織再建をするか、再度TE挿入し二次二期再建とするか、二次一期的に自家組織再建を行うかの選択肢がある。その際、整容面だけでなく安全性や患者の心情を配慮した術式選択が必要である。脂肪注入併用有茎広背筋皮弁は一考してもよい術式であると考えられた。

P-107) 上臂動脈深枝をグラフトに用いた遊離上殿動脈穿通枝皮弁(free SGAP flap)による自家組織乳房再建術

付属病院形成外科・青木宏信・梅澤裕己・多賀麻里絵
再建外科・美容外科 小川 令

目的: 若年や授乳歴がなく乳房が大きい患者の自家組織乳房再建において、遊離上殿動脈穿通枝皮弁(以下free SGAP flap)が良い適応になることがある。一方で本皮弁は2回の体位変換による術者の負担や動脈茎が細いため血管吻合の難易度は高く、血管柄の長さから皮弁配置に苦勞することがある。今回、本皮弁の挙上時に主として用いる

皮弁穿通枝の血管 (SGA 浅枝) とは別の SGA 深枝をグラフトとし、血管柄を延長でき、良い結果を得たため報告する。

症例: 右乳癌術後の 29 歳女性に対して、free SGAP flap による自家組織再建を行った。その際に SGA 深枝を 4 cm 採取し血管柄を延長するために使用した。皮弁は全生着し、一度できれいな皮弁の配置が行えた。

考察: Free SGAP の血管柄は 3~12 cm と報告されている。坐骨から分岐後の走行によっては使用できる血管長が非常に短く、皮弁配置に苦慮する場合がある。SGA は大坐骨切痕前後より遠位で複数本に枝分かれ臀部の各部位を栄養しているが、本症例では主として皮膚へ到達する浅枝を皮弁血管として、また深枝をグラフト用として用いた。Free SGAP flap を用いる際の懸念事項である血管柄の短さは、同一術野内でのグラフト採取により安全に克服できると考えられた。

P-108) Skin-Splitting Concept は下腿再建を低侵襲化する

千葉北総病院形成外科 石井暢明・秋元正宇
形成外科学 小川 令

目的: 下腿は皮膚が薄いこと、皮膚に余裕がないことから、皮弁が必要な際には遊離皮弁もしくは遠位茎腓腹皮弁など腓腹部に患皮部を求める傾向にある。しかしながら下腿遠位や足関節周囲においては腓腹部よりの皮弁は大きくなる傾向にあり、また遊離皮弁も侵襲が比較的大きい。われわれは以前より提唱している Skin-Splitting Concept (以下 SSC) により再建した下腿遠位、外果の症例を供覧しながら、SSC が下腿再建を低侵襲化することを示す。

対象および方法: 下腿癒痕内難治性潰瘍 1 例、外果部 MRSA 感染を伴う潰瘍 1 例、下腿外傷後難治性潰瘍 1 例、下腿術後感染創 1 例それぞれに対し、SSC を用いた横転皮弁を約 180 度回転し被覆し、採皮部には植皮を併用し再建をおこなった。

結果: 全例において潰瘍の完全閉鎖を得た。

考察: SSC は明らかな穿通枝が確認できない部位においても、真皮を分割して皮弁を 2 枚挙上し、皮弁基部を入れ替えることで、有茎皮弁でありながら約 180 度の回転を可能とする。皮弁の pivot point が穿通枝に依存しないため、皮弁が長くなりにくいという利点があり、本発表の症例においても手術範囲を最小限にすることができた。下腿や外果において、血流のある下床がない場合や癒痕の解除、真皮弁挿入による感染制御など皮弁が必要な際には本法は有用であると言える。

P-109) 人工真皮不足時に短冊状に加工して不足分を補う工夫

多摩永山病院形成外科 中島大智・藪野雄大
付属病院形成外科・小川 令
再建外科・美容外科

目的: 人工真皮は皮膚欠損創に貼付することで真皮様組織を形成し、二次植皮の生着を高め治療後の拘縮を少なくする。今回われわれは熱傷感染を起し緊急手術で人工真皮を十分に調達できなかった際に人工真皮を短冊状に加工することで不足分を補い、間隙まで均一に真皮様組織が形成された 2 例を経験したため報告する。

症例提示: 症例 1: 58 歳男性で、両下肢に TBSA 16% の熱傷を受傷した。第 9 病日に連続分層切除術を施行したが深達化し、第 15 病日に感染を認めたため焼痂切除術を施行した。緊急対応で人工真皮が不足したため短冊状に加工し貼付した。第 16 病日より局所陰圧閉鎖療法を行い、第 43 病日には人工真皮の間隙にも真皮様組織形成を認めたため分層植皮を施行した。術後 6 カ月でしなやかな皮膚が形成された。症例 2: 65 歳男性で、右下肢に TBSA 11% の熱傷を受傷した。第 7 病日に感染認め緊急で焼痂切除術を施行した。しかし、広範囲の皮膚欠損となり人工真皮が不足したため、分層植皮と短冊状に加工した人工真皮を貼付した。第 32 病日には均一な真皮様組織形成を認めたため分層植皮を施行し、術後 1 年でしなやかな皮膚が形成された。

考察: 人工真皮は植皮の様にメッシュ加工で広げることができない。人工真皮が不足した際に短冊状に加工することで、間隙を含め均一に真皮様組織形成が得られ、二次植皮後も均一に拘縮の少ない皮膚となるため本法は有用と考えられる。

P-110) 後耳介皮弁による耳介各部の再建

千葉北総病院形成外科 中澤里沙・秋元正宇・石井暢明
形成外科学 小川 令

目的: 耳介再建において、3 次元構造の複雑さや周囲に有毛部が存在することによる患皮部の制限などが再建の難しさといえる。今回われわれは、外傷や皮膚悪性腫瘍切除後に生じた耳介上・中・下各部位の欠損 3 症例に対して後耳介皮弁を用いて再建したため、若干の文献的考察を交えて報告する。

方法: 症例 1 は 83 歳男性の右耳介上部有棘細胞癌であり、軟骨付きの後耳介皮弁を折り畳んで再建に用いた。症例 2 は 76 歳女性の右耳介中部有棘細胞癌であり、耳介後面を後耳介皮弁、前面を健側耳介後面よりの軟骨付き全層植皮で再建した。症例 3 は 31 歳男性の左耳垂ヒト咬傷に対して、軟骨付きの後耳介皮弁を双葉皮弁として再建した。

結果: 3 例とも皮弁は全生着した。症例 2 では皮弁と耳介軟骨は生着したが、植皮片は軟骨上で部分壊死を認め、外用剤で保存的に上皮化を得た。

考察: 耳介後面は全層植皮の採皮部として用いられることが多く、局所皮弁としては後耳介動静脈を血管茎とする

後耳介動脈皮弁が報告されている。本演題の3症例では後耳介皮弁と耳介の形態維持の目的で耳介軟骨を用いた。症例2では手術回数を少なくしてほしいという患者の希望もあり全層植皮併用を選択したが、複数回の手術が許容されれば人工真皮貼付後の全層植皮も考慮できた。しかしながら3症例とも低侵襲かつ1回の手術での再建であり、耳介軟骨を併用した後耳介皮弁は耳介各部位の再建に非常に有用であるといえる。

P-111) 血管付加有茎空腸・結腸を用いた食道再建

武蔵小杉病院形成外科 高田明日香

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：食道再建手術に最も一般的な胃管再建が困難な場合、有茎空腸・結腸再建が用いられる。腸管の血流確保のため、形成外科が介入し血管を付加した腸管を移植することが多く、われわれの施設の現状について報告する。

方法：当院で2012年6月から2021年4月までに行われた、血管付加有茎空腸・結腸を用いた食道再建手術を対象とした。調査項目は、術前補助療法の既往の有無、術前と術後2カ月のAlb値、術後合併症、術後在院日数、術後生存期間(OS)とした。

結果：有茎空腸は13例(平均66歳)、有茎結腸(平均68歳)は8例行われ、主な移植床血管はそれぞれ内胸動脈、頸横動脈であった。両群でOS、重症合併症発生率に有意差はなかったが、有茎空腸ではより退院が早く栄養状態の回復が良好な傾向にあった。術前Albが高値な群では、術後生存期間が長い傾向にあった。また、放射線治療歴がある群では有意にOSが短く縫合不全を多く認めた。

考察：食道再建における有茎空腸の利点は、食道との口径差が少ない点である。しかし、血行支配を考慮すると腸管の到達距離は短く、血管付加は主に内胸動脈を用いた。一方、有茎結腸はより高位への挙上が容易で血管付加は頸部血管が使用できるが、手術侵襲や感染の懸念も増加する。患者の栄養状態や放射線治療歴をふまえ、予想される残存食道の位置にあわせ、血管吻合部位や再建臓器の挙上性を考慮し再建法を選択する必要がある。

P-112) 当科におけるセメントレスTHAステム周囲骨折の治療戦略

付属病院整形外科 植松卓哉・星川直哉・眞島任史

目的：人工股関節置換術の手術件数、および高齢者人口の増加に伴い、ステム周囲骨折の症例数も増加している。骨折の分類はVancouver分類が用いられ、骨接合術を行うかステム再置換を行うかを判断するが、画像分析のみでは困難な場合がある。当科では馬場分類も加味し画像分析し、骨接合術とステム再置換術の両方の準備をして手術に臨み、術中にステムの不安定性に関して確認操作を加えている。本報告ではセメントレスTHA後のステム周囲骨折の自験例に関して、術後経過を分析しつつ、反省点や注意点

など、若干の考察を踏まえて報告する。

対象および方法：2011年から2020年の10年間で、手術加療を行った46例で、治療方針決定へ至る考え方を示す。

結果：Vancouver分類内訳はB1 26例、B2 14例、B3 1例、C 5例で、男性10例(平均年齢79.8歳)、女性36例(平均年齢80.6歳)だった。ステムのゆるみ無しの症例に対してはプレート、ワイヤーなどを用いた骨接合術を行う。選択するプレートはステムの形状や骨折線の入り方により使い分けている。ゆるみ有りの症例に対しては大腿骨形状や骨折型を分析し、最適と思われるステムを用いた再置換を行う。

考察：骨接合を行う際の検討項目として、①ステムのゆるみに対する診断の精度、②使用するプレートの種類、③ステムとプレートをどの程度オーバーラップさせるか、④スクリューやワイヤーの使い方や、使用本数などが挙げられる。一方、ステム再置換の検討項目として、患者の残存骨量により選択するステムを検討することが挙げられる。あらゆる状況を想定して綿密に術前計画を立てる必要がある。

P-113) 手指の植皮における三次元ワイヤーフレーム外固定法(3D-WF)の変法

付属病院形成外科・伊藤賢奎・小野真平・小川 令
再建外科・美容外科

緒言：手指の植皮では、植皮片の生着不良部位は二次治療後に瘢痕拘縮をきたすことが多い。そのため、手指の植皮術の際には、複雑な形状の移植床に植皮片を確実に生着させる技術が求められる。われわれは手指の植皮における三次元ワイヤーフレーム外固定法(以下3D-WF)の有用性を報告してきた。手指ならではの変法の工夫を報告する。

方法：従来法では移植床の辺縁にあわせて3D-WFの形状を細かく調整していたが、変法では移植床がすべて被覆できるように大きめに、かつ、指の立体形状にあわせた半円筒状に加工する。植皮片を移植床に縫着後、3D-WFを指にあてがい、別の糸で固定する。この際、外固定する関節と術直後から可動する関節を明確にする。さらに3D-WFにタイオーバー固定用の糸を均等にかけ、さばき綿球等でタイオーバーする。植皮を縫着する糸と、3D-WFを固定する糸を別にする事で、抜糸と3D-WF抜去の時期をずらすことが可能となった。

考察：手指の植皮における3D-WFは、関節への鋼線刺入が不要、タイオーバーによる創の中着状収縮を避けることができるといった利点が報告されていた。変法では3D-WFが短時間で簡単に作成可能であり、植皮片の創縁に均等に圧がかけられることで生着率が向上した。また植皮片と3D-WFの糸を別々にすることで、タイオーバー固定終了後も3D-WFを関節の外固定や植皮片の二次収縮予防目的で使用できることが示唆された。

P-114) 3D-CT angiography をもちいた橈骨動脈浅掌枝 (SPBRA) の臨床解剖学的検討

武蔵小杉病院形成外科 山岡秀司

付属病院形成外科・
再建外科・美容外科 小野真平・張 萌雄・小川 令

Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery,
Viet Nam National Institute of Burn

Nguyen Doan Tien Lynh

背景: 3D-CT angiography をもちいた橈骨動脈浅掌枝 (以下 SPBRA) の解剖学的検討をおこなった。

対象と方法: 2012~2019年に当院でCT angiography 撮影した手部38症例のDICOMデータを、3次元画像解析システムSYNAPSE VINCENTをもちいて解析した。浅動脈弓 (以下 SPA) を動脈弓が途切れていない complete arch 型 (以下, CA) と、途切れている incomplete arch 型 (以下, ICA) に分類した。SPBRA の解剖学的変異を分類し、さらに遊離 SPBRA 皮弁を挙上後に末梢の血流障害が生じうる解剖学的変異がないか検討した。

結果: SPBRA は全例で認めた。SPA は CA 24 例 (63%), ICA 14 例 (37%) であった。ICA のうち SPBRA の血管支配は母指のみ7例, 母指+示指橈側指動脈が2例, 第1総掌指動脈~母指が2例, 第2総掌指動脈~母指が1例, 盲端が2例あり, うち1例で橈骨動脈からの分岐後1cmで盲端となっていた。

考察: SPBRA の支配領域は、深掌動脈弓や尺骨動脈からの枝により皮弁挙上後も末梢の血行に問題がないことが明らかとなった。一方で SPBRA は38例中2例で盲端, うち1例では血管長が短く皮弁としての使用が困難と思われた。術前にカラードップラーや造影CTにより SPBRA の解剖学的個体差の把握が必要と考える。

P-115) 骨性合指に対して手掌皮弁を併用することで指尖部の良好な整容を獲得できた1例

付属病院形成外科・
再建外科・美容外科 児玉詠美・小野真平・小川 令

目的: 骨性合指では分離の際の骨露出部の被覆が問題になる。われわれは両手の骨性合指に対して、手掌皮弁を用いて二期的に再建することで指尖部の良好な整容と機能を獲得できた一例を経験したため、文献的考察を含めて報告する。

症例: 出生時からの両手合指症を認める男児で、臨床所見とX線検査から、右手は中環指の末節骨部での骨性合指、左手は中環指の末節骨部での骨性合指と環小指の皮膚性合指と診断した。生後1歳1カ月で全身麻酔下に両中環指骨性合指に対して、末節骨を分離し、生じた骨露出部を手掌皮弁で被覆した。術後1カ月で皮弁の切り離しを行った。さらに2歳3カ月時に左環小指皮膚性合指に対して矩形皮弁と三角弁、同側母指球からの全層植皮を用いて指間形成術を施行した。術後経過は機能および整容の両面で良好であり、外来で経過観察を行っている。

考察: 骨性合指の分離に際しては、骨露出部の被覆法が

問題になる。一般的には植皮術が選択されることが多いが、adipofascial flap, PAT (perifascial areolar tissue) 移植、人工真皮などの報告もある。しかし、いずれも組織量が少なく、良好な形状の側爪郭を再建するのは難しい。手掌皮弁は二期的な手術が必要という問題点はあるが、十分な組織量の移植により美しく機能的な指尖部が再建可能であり、有用な選択肢の一つであることが示唆された。

P-116) 小児の右第1趾に生じた皮膚瘻孔の1例

付属病院形成外科・
再建外科・美容外科 初岡佑一・小野真平・大井一輝
小川 令

目的: 皮膚瘻孔は、耳瘻孔や臀部毛巣洞の頻度が高い。今回われわれは、小児の右第1趾に生じた皮膚瘻孔の一例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

症例: 症例は5歳男児で、2歳頃に右第1趾基部の陥凹に気づいたが、症状がないため様子を見ていたが改善ないため受診となった。瘻孔は直径1mm、深さ2mmであり、炎症歴はなく、CTでは皮下浅層にとどまっていた。全身麻酔下に皮膚瘻孔の摘出術を施行した。病理組織検査では、瘻孔壁は重層扁平上皮であり、内部に毛髪や異物はなかった。術後4カ月の時点で再発なく経過している。

考察: 皮膚瘻孔は先天性と後天性に大別できる。発生部位を手足に限った場合、渉猟し得た限りで先天性の皮膚瘻孔は存在しなかった。一方で、後天性の稀な原因として毛巣洞が報告されている。2000年以降の手足の毛巣洞は、指間部で8例、趾間部で3例の報告があり、毛に関連する職業であり、瘻孔内に毛髪等を認めた。毛巣洞ではまず毛髪が皮膚に刺さり、異物反応が生じ、周囲の皮膚の擦れを介して瘻孔が拡大すると考えられている。本症例は先天性の可能性は否定できないが、後天的な原因として毛巣洞と同様の機序が推察される。本症例では幼少期に偶発的な毛髪の刺入により皮膚瘻孔が形成されたものの、その後繰り返す毛髪の刺入がなかったため瘻孔が拡大しなかったと考察した。

P-117) 手指の皮膚軟部組織欠損の再建における radial midpalmar island flap の有用性

付属病院形成外科・
再建外科・美容外科 大地洋輔・小野真平・小川 令

目的: 手・手指の皮膚軟部組織欠損の再建において、掌側の欠損は掌側の皮膚で再建することで機能と整容の両面で高い治療アウトカムを獲得することができる。この観点から radial midpalmar island flap の有用性を報告する。

症例: Radial midpalmar island flap を用いて手・手指の皮膚軟部組織欠損の再建を行った4例の経験を報告する。2例は第1指間の癒痕拘縮、1例は母指、もう1例は示指の掌側欠損の再建に用いた。第1指間の癒痕拘縮の再建では、穿通枝皮弁として挙上し皮島を回転または前進することで拘縮を解除した。母指、示指の掌側欠損の再建では、穿通枝を分岐している深部の主幹動脈を切離することで皮島の

移動距離を確保して移植した。術後の整容と知覚回復はいずれの症例も良好である。

考察：Radial midpalmar island flap は手掌中央橈側に作図する島状皮弁で、浅掌動脈や母指・示指動脈からの穿通枝を茎にしており、幅2~4 cm、長さ2.5~6 cm まで挙上可能である。穿通枝皮弁または主軸血管型皮弁として、特に手・手指の橈側・掌側の欠損の再建に有用である。掌側の欠損を掌側の皮膚で再建することが可能な皮弁の1つである。

P-118) 熱傷深度判定における高周波超音波の有用性

武蔵小杉病院形成外科 西條優作・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

背景：熱傷の深達度診断は主に医師の主観的臨床診断(正確度60~70%)で行われ、術前の正確な切除深度評価は困難である。われわれはHigh-Frequency Ultrasonography (HFUS) を用いて熱傷深度を測定し、剝削厚を調節したデルマトームで接線切除を行い良好な結果を得た。手技法を文献的考察とともに報告する。

症例：71歳男性、着衣に引火し前胸部、右上腕、右背部に深達性II度熱傷(DDB)~III度熱傷(DB)を疑う熱傷を受傷し、受傷後6日に接線切除と分層植皮術を施行した。術前に背部のDDB、DBを疑う領域を22 MHzのHFUSを用いて精査し、共に真皮下層に血流成分を認めたためDBを疑う領域をDDBと診断した。創表面から血流成分最上層までの深度を計測し、接線切除は剝削厚を熱傷深度に調整した電動デルマトームを用いた。一度のスライドで真皮層に点状出血を認め分層植皮術を施行した。植皮片は全生着し術後16日に上皮化を得た。

考察：熱傷病理では真皮微血管障害が組織障害の指標になり、接線切除では真皮内細動脈の出血が活性組織層の指標となる。今回、22 MHzのHFUSを用いDDB真皮内に血流成分を同定した。壊死組織の厚さを術前に予測し、剝削厚を調整した電動デルマトームを用いることで効率よく接線切除を行えた。

P-119) 深達性II度熱傷創に対する銀含有被覆材を用いた wound hygiene の応用の1例

東和病院形成外科 奈良慎平
付属病院形成外科・再建外科・美容外科 小川 令

目的・対象：Wound hygiene は2019年に生まれた難治性潰瘍に対する新しいコンセプトで、現在難治性潰瘍の治療においてバイオフィルムを適切に除去し創傷衛生の管理を行うことが重要視されている。今回バイオフィルムを形成した深達性II度熱傷創に対して銀含有被覆材を使用して良好な結果を得たので報告する。

症例：61歳女性、味噌汁を誤って右下肢にこぼして熱傷を受傷、翌日当院に受診となった。右足背から足関節にかけて水疱形成を伴うTBSA 1%の熱傷を認め、一部破綻し

た水疱下は白色を呈し深達性II度熱傷と診断した。7日間外用治療を行ったが一部バイオフィルムの形成を伴う白色壊死組織の存在を認めたため、受傷8日目よりアクアセル® Ag アドバンテージを用いた治療に切り替え3日おき程度の通院、交換とした。交換時に被覆材側にバイオフィルムが付着し除去された。メンテナンスデブリードマンを行う必要はなく、壊死組織も自然に除去された。以降良好な経過を経て上皮化した。

考察：従来難治性潰瘍においてバイオフィルムや壊死組織が付着している場合、スルファジアジン銀クリーム等を用いて壊死組織を軟化させた後に外科的なデブリードマンを行う方法が主流であった。今回の方法では自然にバイオフィルムや壊死組織の除去を行うことができ、処置回数を減らすとともに疼痛を与えるような処置を最小限に抑えることができた。深達性II度熱傷創においても wound hygiene のコンセプトが重要であると考えられる。

P-120) 感染を伴った熱傷創に対してデブリードマンと大量洗浄 NPWTi-d が著効した1例

多摩永山病院形成外科 飯野 駿
付属病院形成外科・小野真平・小川 令
再建外科・美容外科
武蔵小杉病院形成外科 西條優作

目的：大量洗浄 NPWTi-d は、既存の NPWTi-d の回路に排液ボトルを挟み込むことで、創を大量洗浄することが可能なシステムである。感染を伴った熱傷創に対し本法を適応し、良好な治療アウトカムを得た1例を経験したため報告する。

症例：64歳男性で、既往に糖尿病と慢性腎不全があり、維持透析を受けていた。コンロの火が服に燃え移り透析シャントが造設されている左上肢に5%のII度熱傷を受傷した。保存治療を開始したが、感染を併発したため、受傷後9日目に入院管理とした。入院後、ポピドンヨード軟膏塗布と抗生剤の全身投与を開始し、受傷後23日目にデブリードマンを施行した。熱傷創は感染の併発により、III度熱傷創へと深達化し、皮膚全層のデブリードマンを要した。受傷後38日目、局所感染徴候が残存した状態で、大量洗浄 NPWTi-d を装着した。高頻度で浸漬と排液を繰り返すことで約5 L/日の創の大量洗浄を継続した。装着後1週間で創周囲の局所感染徴候の消失、創面の良好な肉芽増生、採血データの改善を認めた。大量洗浄 NPWTi-d を28日継続し、受傷後65日目に植皮術をおこない良好な生着を得た。

考察：感染創の細菌量は、洗浄量に比例して減少する。大量洗浄 NPWTi-d は感染を併発した熱傷創において、有用な治療法の1つであることが示唆された。

P-121) 顔面および両手の II 度熱傷後にたこつぼ型心筋症を発症した 1 症例

付属病院形成外科・木暮隆太・秋山 豪・土佐眞美子
 再建外科・美容外科 小川 令

目的: たこつぼ型心筋症は急性発症する左室の一過性壁運動異常をきたす疾患で、身体、精神的ストレスの関与が指摘されている。熱傷後に発症した報告例は本邦ではまれであるが、今回顔面および両手の II 度熱傷後にたこつぼ型心筋症を発症した症例を経験した。文献的考察を踏まえて報告する。

症例: 86 歳女性、自宅火災で顔面と両手に熱傷を負い当院へ搬送された。顔面および両手背に 5% の II 度熱傷を認めた。一方、心電図で II, III, aVf と前胸部誘導で ST 上昇があり、心臓超音波検査を施行したところ左室心尖部の壁運動低下を認め、たこつぼ型心筋症の疑いがあった。心筋逸脱酵素の軽度上昇も認めたため冠動脈および心室造影を行った。左心室造影では心基部過収縮と心尖部無収縮を、冠動脈造影では 12 番の 50% 狭窄のみを認め、たこつぼ型心筋症を強く疑った。心筋症に関しては保存的経過観察にて短期間で改善したためたこつぼ型心筋症の診断となった。熱傷については保存的加療で改善を得た。

考察: たこつぼ型心筋症は被災等の精神的ストレスや敗血症等の身体的ストレスにより心筋カテコラミン受容体が賦活されることで発症するとの説がある。熱傷でも血中カテコラミン濃度が上昇することが報告されており、受傷後の精神的ストレスも合わせてたこつぼ型心筋症の誘因となり得る。自験例は 5% 程度の II 度熱傷後に発症しており、軽度の熱傷であったとしてもたこつぼ型心筋症の合併の可能性に留意する必要がある。

P-122) 充電中のスマートフォンが原因で生じた背部低温熱傷の 1 例

湘南鎌倉病院形成外科・美容外科 落 智博
 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

目的: 充電中のスマートフォンによって生じた背部低温熱傷に対して、皮弁術による再建を要した 1 例を経験したため報告する。

症例: 72 歳女性で、当院初診 5 カ月前、充電中のスマートフォンが体の下敷きになった状態で入眠し、右肩甲部に低温熱傷を受傷した。自宅で軟膏処置を継続したが改善がなかったため受傷 2 週間後に近医を受診した。II 度熱傷の診断で軟膏処置を継続されたが、熱傷創が深達化し疼痛が次第に強くなったため、受傷後 5 カ月の時点で当院に紹介となった。当院初診時、右肩甲部に乾燥した壊死組織に覆われた 5×9 cm の長方形の III 度熱傷を認めた。糖尿病管理が不良であり、糖尿病内科介入により血糖是正をおこなった。壊死組織をデブリドマンし、生じた皮膚欠損を浅頸動脈穿通枝皮弁で被覆した。術後、疼痛は消失し、再発

や瘢痕拘縮は認めていない。

考察: 充電中のスマートフォンによる低温熱傷は、国内でのみ数例報告がある。しかしながら、いずれも軟膏処置で症状改善を認めており、長期保存加療が奏功せず皮弁術を要した報告はない。本症例で創が難治化し皮弁術を要した理由として、患者が肥満体型の糖尿病患者であり、スマートフォンが押し当てられた接触時間や温度の違いが考えられた。スマートフォンのバッテリーの発熱は過小評価せずに III 度熱傷を生じる可能性のあるものとして扱う必要がある。

P-123) A Prospective Study Applying Patient-Reported Outcome Measures to Assess The Effect of Steroid Tape for Pathologic Scars

Division of Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Surgery,
 University of Toronto

Whitney L Quong

付属病院形成外科・土肥 輝之・三山 彩
 再建外科・美容外科 清家紗耶佳・小川 令

東京医科大学病院形成外科 松村 一

Background: Pathologic scars, including hypertrophic and keloid scars, can have significant quality of life implications. These impacts may extend beyond aesthetic concerns, and include functional impairment, and psychosocial effects. In Japan, a mainstay treatment for scars is steroid-impregnated tape. Highly concentrated steroid tape however is exclusively available in Japan. Furthermore, while anecdotal evidence suggests that steroid tapes are effective, this has not been demonstrated through prospective study. We therefore sought out to rectify this deficiency. Our study evaluated the efficacy of steroid tape from the patient point of view, through a prospective, cross-sectional, questionnaire-based study of patients undergoing steroid tape therapy for pathologic scars.

Method: Forty-nine patients agreed to participate in the study (100% recruitment rate) in the Department of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. One patient withdrew and did not complete the questionnaire. Of the 48 patients completing the questionnaire, their mean age was 47.3 ± 15.0 years, and 52% of the sample was female. The sample was relatively healthy with a BMI of 23.8 ± 3.7 , and with 21 patients reporting comorbidities. Their scars were longstanding, with a mean age of 14.7 ± 14.5 years. Half of the patients reported scars in more than one anatomical area, with the most common scar locations being the chest (59%) shoulder/scapula (41%), abdomen (24%), and back (14%). Scars were either the result of minor trauma (including that associated with acne or vaccination; 52%), or surgery (48%). In terms of psychosocial impact, most patients hid their scar (83%), and wished that they could change (98%), or remove

(90%) their scar.

Results: Steroid tape therapy was largely easy to use (7.6±2.5 on a 10-point scale), with 10 patients reporting minor side effects. After steroid tape therapy, 98%, 96%, and 92% of patients reported improvements in their scar's appearance, symptoms, and psychosocial impact, respectively. This was mirrored in improvements in Japanese SCAR-Q scores (a patient-reported outcome measure for scars), with post-treatment increases of 12.9±15.8, 16.3±18.1, and 14.6±18.7 points (out of 100) on the Japanese SCAR-Q Appearance, Symptom, and Psychosocial Impact scales, respectively ($p<0.0001$ for all three scales).

Discussions: As one of the first prospective studies demonstrating the efficacy of steroid tape for the treatment of pathologic scars, this study provides evidence for more widespread use of the product. Japanese SCAR-Q score improvements support that patients' scar-related concerns are lessened by steroid tape.

P-124) Patient Reported Outcome Measurement に基づく異常瘢痕に対する手術加療の有効性の検討

形成再建再生医学 三山 彩・土肥輝之
Whitney L Quong・清家紗耶佳
小川 令
東京医科大学 松村 一
病院形成外科

目的:ケロイドや肥厚性瘢痕は、掻痒や疼痛などの自覚症状に加えて醜形を含めた患者の心理的な強い負担となり、患者のQOLの著しい低下をもたらす。本研究では、ケロイドや肥厚性瘢痕に対する手術を行った患者に対して、術前後での傷跡の主観的・客観的評価を行い、結果を解析したので報告する。

対象および方法:ケロイドや肥厚性瘢痕に対する手術を行った患者を対象としたアンケート調査を行った。術直後～1カ月以内の身体的変化に加え、治療前、治療後6カ月以降の2時点での変化を追い、評価は傷跡の性状や身体症状、心理学的特徴などをScar-Q, Vancouver Scar Scale (VSS) などを使用し、解析した。

結果:術後1週間以内では創部の痛みが約7割はなくなっており、1週間程度で7割以上の方が仕事に復帰することができており、手術が長期的な患者の負担になっていないことが示唆された。長期的な評価では、手術によって、手術前よりも見た目の改善が得られたと感じた患者は約7割であり、心理面での治療効果も示された。SCAR-Qでは術前後で平均して傷の症状・見え方・心理的側面のどの項目でも改善が得られ、手術の有効性が認められた。術後瘢痕の見た目をさらに変えたいと感じた方の割合は8割にのぼった。

考察:今後さらにアンケート調査を重ね、手術および後療法や心理面も含めたフォローアップについても最適化し

ていきたい。

P-125) 瘢痕を最小限にするためには真皮縫合よりも皮下縫合が大切である

付属病院形成外科・小川 令・土肥輝之・土佐眞美子
再建外科・美容外科
武蔵小杉病院形成外科 赤石論史

瘢痕を最小限にするための手術では、創傷治療が円滑に進むように、創感染・SSIや肥厚性瘢痕・ケロイドといった合併症を予防することが大切である。さらに、生じてしまった瘢痕・ケロイドの手術では、瘢痕やケロイドを切除して縫合するため、単なる皮膚切開に比べてより適切な真皮の減張が必要となる。

創にかかる張力の関与が「炎症の遷延」に影響を与えることがわかってきた。肥厚性瘢痕・ケロイドは真皮で持続する炎症によるため、真皮縫合で創を寄せることは肥厚性瘢痕・ケロイドの予防にはならない。皮下・軟部組織を縫合する際に、深筋膜や浅筋膜を利用し、真皮縫合を開始する前に、ほぼ創が互いに密着する状況をつくるのが大切である。この深筋膜や浅筋膜は超音波で確認すると、われわれが術中に認識するよりもはるかに多くの筋膜が存在することがわかる。

瘢痕を最小限にするには、術中の工夫だけでなく、術前の手術デザイン、術後のケアも大切になる。切開のデザインにおいては切開線の方向と、皮膚が日常動作で引っ張られる方向が一致してしまうと、瘢痕とった創全体に緊張がかかり、瘢痕の成熟化が遅れ、炎症が持続し、肥厚性瘢痕・ケロイド発生リスクが増大する。例えば、上・下腹部では常に横切開が縦切開と比べて優れている。内視鏡でよく切開される臍部でも横切開し、そのまま単純縫合するのが最も目立たない傷あとにするために大切である。

傷はひとたび上皮化すると、瘢痕の成熟化が始まるが、炎症が遷延すると、肥厚性瘢痕・ケロイドを発症する。体を動かす過度な運動や重労働は避けなければならない。少しでも創を安静に保つため、サージカルテープやシリコンテープによる固定を考慮する。炎症が持続する場合は直ちに副腎皮質ホルモンのテープ剤を開始することが大切である。

P-126) 尋常性ざ瘡から異常瘢痕を発生した男性患者に対する脱毛レーザーの有効性の検討

付属病院形成外科・清家紗耶佳・土肥輝之・小川 令
再建外科・美容外科
武蔵小杉病院形成外科 赤石 論史

目的:尋常性ざ瘡(以下、ざ瘡)はケロイド・肥厚性瘢痕(以下、異常瘢痕)の発生要因である。また、特に男性の顔面や胸部の異常瘢痕では、病変に毛が埋入して増大し、感染を繰り返す症例も散見される。そのためわれわれは、活動性の高いざ瘡を有する多毛患者や、病変・病変周囲に毛の埋入が認められる異常瘢痕の症例に対して、脱毛レーザーを併用することで、ざ瘡の新規発生を低下させ、異常

癬痕を効果的に治療してきた。その有効性について文献的考察を交えて報告する。

対象および方法：対象は顔面や胸部に異常癬痕を有し、脱毛治療を3回以上施行した男性12例とした。これらの症例はざ瘡の外用治療および異常癬痕に対してステロイド注射やテープ剤貼付、手術および術後放射線治療を併用している。新規ざ瘡の発生率と異常癬痕の病状（JSW Scar Scale）を評価した。

結果：全例で新規ざ瘡の発生低下、異常癬痕の病状の改善を認めた。また脱毛に伴う副作用である異常癬痕の新規発生や色素沈着は認めなかった。

考察：病変・病変周囲に毛の埋入が認められる異常癬痕の症例では、脱毛レーザーは有効な治療法の一つであると考える。今後さらに症例を重ね、脱毛による脂腺の減少効果や病変の炎症低減の効果、脱毛推奨症例の適応基準も策定していきたい。

P-127) Keloidal Dermatofibroma 37例の検討—皮膚線維腫の一部は線維増殖性疾患か？—

武蔵小杉病院形成外科 西本あか奈・桑原大彰・赤石諭史
武蔵小杉病院皮膚科 安齋 眞一
付属病院形成外科・再建外科・美容外科 小川 令

目的：皮膚線維腫は四肢に好発する皮膚良性疾患であり、多数の亜型が知られている。そのうちKeloidal dermatofibroma (KDF) は、外傷等の組織損傷を契機とするケロイドと共通の所見を有する特殊な亜型とされる。しかし頻度の少なさゆえに、多数例の検討報告はない。我々は37例のKDFを含む2,136例の皮膚線維腫の病理学的検討を行ったため報告する。

対象および方法：当院皮膚科において2016～2019年に提出された皮膚線維腫のバーチャルスライドより、KDF群(37例)と非KDF群(2,099例)において腫瘍サイズ、grenz zone、細胞密度、腫瘍存在部位、付随所見(出血など)、表皮変化(肥厚など)、全体構築(真皮萎縮など)、および性別、年齢、部位に統計学的な有意差があるか検討した。

結果：KDFは前腕、手に有意に好発していた。表皮と腫瘍の距離を示すgrenz zoneは有意に少なく、細胞密度は高かった。また出血及び担鉄細胞を高頻度で伴っていた。

考察：渉猟し得た限り、本報告は最大数のKDFを検討した報告となる。皮膚線維腫は近年一部で遺伝子変異を認め、より腫瘍性と考えられるようになった。しかし本検討において、KDFは表皮直下に出血を伴ったケロイド様膠原線維の集簇を認めており、少なくとも一部の皮膚線維腫は外傷などを契機とする反応性病変であることを示唆すると考えられた。

P-128) ケロイド動物モデルは作成可能か

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

ケロイドの類似疾患である肥厚性癬痕に対する動物モデルはいくつか存在するが、ケロイド動物モデルは存在しない。そのため、ケロイド治療の基礎的な研究が妨げられており、現時点においてもケロイドは治療困難であり明確な突破口が見つかっていない。肥厚性癬痕に関しては、マウスの背部に装着したデバイスにより持続的張力を加えることで肥厚性癬痕を再現したモデルはあるが、ケロイドのように周囲に広がる性質は示していない。このモデルは持続的張力によって作成されたモデルであり、人間のケロイドに加わるような間欠的張力ではない。したがってわれわれは、野生型マウスの皮膚に非持続的張力を加えることにより、ケロイド様に周囲に広がる癬痕の作成を行った。そのモデルにおいては、創部に早期より血管増生・単球系細胞浸潤・癬痕化が起こり、周囲正常皮膚に及んでいた。また、病理学的検査において、ヒトケロイド組織に特徴的なKeloidal collagen 様組織を認めた。ただ、癬痕は数日で退縮し、人間のケロイドのように炎症が持続しないことが問題であった。最近のいくつかの研究においては免疫系細胞がケロイドの病理に関与していることが示唆されているが、炎症の持続に関してその働きが重要である可能性がある。今回われわれは、非持続的張力を加えたケロイドモデルを示しながら、その問題点や将来的なモデル完成の可能性に関して若干の文献的考察を含めながら論じていく。

P-129) ケロイド組織の効率的な細胞単離法

代謝・栄養学 本田 梓・小池博之・早川清雄
大石由美子
形成再建再生医学 土肥 輝之・小川 令

目的：ケロイド組織はコラーゲン線維を多く含むため正常皮膚に比べて硬く、ケロイド組織から生細胞を分取することは困難であった。ケロイド組織から生細胞を分取する方法を開発したので報告する。

対象および方法：日本医科大学付属病院にて、ケロイド患者の手術時に切除されたケロイド組織を用いた。細切したケロイド組織を皮膚分散酵素キット(Miltenyi社, Whole Skin Dissoziation Kit, human)に含まれる酵素カクテルを用いて 1) gentle MACS dissociator, 37°C 1時間, 2) 37°Cの恒温槽で24時間, 3) 37°Cの恒温槽で2時間インキュベートした。その後、フローサイトメトリーで比較検討した。

結果：gentle MACS dissociatorを用いた方法では組織が効率的に分散されず、得られた細胞数が少なかった。恒温槽で24時間反応させる方法では多くの細胞数を確保することができたが、血管内皮細胞の数が著しく低下した。ソートした細胞を顕微鏡下に観察したところ、長時間の酵素処理の影響を受けて、細胞の形態が変化していた。2時間インキュベートする方法では、十分な細胞数を確保する

ことができ、上皮細胞、線維芽細胞、免疫細胞、血管内皮細胞などの細胞集団を単離することができた。

考察：細胞単離が難しいと考えられていた硬いケロイド組織も、細切後短時間の酵素処理を行うことによって多様な生細胞集団を単離することが可能となった。

P-130) 顔面・頸部におけるケロイド分布および力学的要素の解析研究

形成再生再生医学 張 萌雄・土肥輝之・若井英恵
小川 令

目的：ケロイドは高張力部位に生じ、その発生に応力などの力学的要素が関与するが、既存の研究では体の局所的な解析に留まっている。われわれは顔面・頸部全域においてケロイドの詳細な分布の調査と、その発生に関与する日常生活動作に即した各種力学的要素・変化の解析を行った。

対象および方法：顔面・頸部ケロイド患者 103 名のケロイド発生部位の詳細に調査した。力学的要素の解析は健常者 10 名で施行した。座位および安静時表情を基本とし、姿勢変換時（仰臥位）と、座位表情変化時における①皮膚硬度および硬度変化を皮膚硬度計（Indentmeter[®]IDM400）で測定し、②皮膚伸展変化を 3D カメラ（VECTRA[®]H2）で測定し、③皮膚厚・皮膚厚変化を超音波装置（LOGIQ e Premium[®]）で測定した。

結果：ケロイドは下顎角部に最も集中し、下顎体部や顎下部のほか一部頸部に認めた。多変量解析の結果、顔面のみに限局するとケロイド発生部位は姿勢変換時の伸展変化率と最も相関を示した。顔面・頸部ではケロイド好発部位は姿勢変換時の皮膚厚変化率と相関を示した。

考察：多角的な評価により姿勢変換に伴う皮膚の 3 次元変化はケロイド分布と相関を認め、日常生活動作に伴う姿勢変換がケロイド形成の重要な因子であることが示された。今後検討を重ね、異常癬痕発生メカニズムの解明を目指したい。

P-131) 皮膚粗鬆症の最重症型である深部部解離性血腫 (DDH) を見逃さないために

多摩永山病院形成外科 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・宮澤美昂・若崎 昭太・加藤大敢
再建外科・美容外科 小川 令

目的：深部解離性血腫（Deep Dissecting Hematoma：以下 DDH）は 2007 年に提唱された疾患概念である皮膚粗鬆症の内、最重症型のものを指す。しかし DDH は最重症型であるにも関わらず認知されていないが故に診断が早期につかず治療が遅れてしまうケースがある。DDH 発症後も発見されず蜂窩織炎として治療開始し徐々に血腫拡大した結果壊死に至り最終的に致死となった症例を経験したため報告する。

症例：肥大型心筋症と 2 型糖尿病を有する 74 歳男性で心

不全治療中に移乗時に左足背を打撲した。緩徐に増大する血腫を浮腫と考え経過観察後、感染を併発したため蜂窩織炎として治療を開始し、血腫上の皮膚が壊死した時点で紹介となった。壊死を可及的に除去したところ伸筋腱上に血腫を認め DDH と診断した。当院へ転院後にデブリードマンを含む手術加療を行ったが、糖尿病に伴う末梢動脈疾患、易感染性も相まって治療に難渋し感染および壊死の拡大から足切断に至り術後の心不全増悪から死亡した。

考察：皮膚の破綻するスキんテアと異なり皮下組織の破綻である DDH は早期診断が難しい。2017 年には皮膚粗鬆症の自己診断ツールである Index Dermatoporosis Assessment (IDA) が発表された。ROC 曲線の AUC は 0.8535 であり陽性的中率は 0.78、陰性的中率は 0.81 という非常に優れた自己診断ツールである。今後 DDH の病態を周知し早期発見を促し、また IDA を用いてリスク評価を行った上でのアセスメントを行うことで予防につながると考えられる。

P-132) 人工肛門周囲の皮下ポケットを有する SSI に対しアクアセル[®]Ag アドバンテージが有用であった 1 例

多摩永山病院形成外科 藤田千旺・藪野 雄大
多摩永山病院消化器外科・丸山 弘・関口久美子
乳腺外科・一般外科
付属病院形成外科・小川 令
再建外科・美容外科

はじめに：直腸癌手術は手術部位感染（以下 SSI）の頻度が高く、重症化しやすく治療期間が長期化することが多い。今回われわれは人工肛門挙上後に SSI となり、人工肛門周囲に認めた皮下ポケットを有する感染創に対しアクアセル[®]Ag アドバンテージ（以下 AAA）を用いた良好な治療経過を得た一例を経験したため報告する。

症例：症例は 2 型糖尿病を有する 67 歳男性で、直腸癌術後に再造設した人工肛門の頭側に 7 cm 大の潰瘍に連続する皮下ポケットを認め、当科へ紹介となった。人工肛門と創を分離するための局所皮弁術と局所陰圧閉鎖療法を計画したが、17 日後まで手術枠が確保できず、その間 AAA を用いた創治療を行った。手術当日にはポケットは全て消失しており、3 cm 大の潰瘍を残すのみとなり VY 前進皮弁で閉鎖した。

考察：人工肛門周囲の創部治療では処置回数や医療コスト的な問題から外用薬は使用しづらい。そのため創への充填が容易で、ある程度の浸出液の吸収力があり、抗菌効果を併せ持つアクアセル[®]Ag シリーズが多く用いられてきた。AAA は従来の銀イオンによる抗菌効果に加え、金属キレートである EDTA と界面活性剤である BTC との相乗効果で更に効果を増強させた創傷被覆材である。汚染されやすい人工肛門周囲の創においては、創の清浄化が得られず治療に難渋することが多かったが、AAA の使用により良好な治療経過を得た。AAA は人工肛門周囲の SSI に対して有用な治療選択肢の一つであると考えられた。

P-133) 腹部深部 SSI に対して NPWT-id を用いた治療経験

付属病院形成外科・石黒 昂・小川 令
 再建外科・美容外科
 多摩永山病院形成外科 藪野 雄大・山本寛也
 湘南鎌倉総合病院形成外科 加来知恵美

目的: 腹部正中創と人工肛門が近接している場合、正中創離開に伴い皮下トンネルを形成し、その結果便汁により創全体の汚染を生じることがある。また、腹膜や筋膜の欠損により腸管が露出している場合、更に感染管理、創の閉鎖に難渋する。局所陰圧閉鎖療法（以後 NPWTi-d）により創汚染のコントロール、更には創閉鎖、皮下トンネルの閉鎖に成功した症例を報告する。

症例: 症例は下行結腸癌に伴う下行結腸閉塞の76歳女性で、人工肛門造設術、腹膜播種および腹壁浸潤に対し腹膜合併切除を施行した。術後5日目に腹膜炎症状を認め再手術となり、創離開に対して術後5日目に当科紹介となった。初診時、腹部正中創の離開、腹膜の部分欠損、筋膜壊死による腸管露出、皮下ポケット形成を認めた。人工肛門の6~10時方向と正中創に皮下トンネルを形成しており、便汁による汚染を認めた。NPWTi-dによる治療を開始したが便汚染が続いたため、持続洗浄を組み合わせたところ、創の清浄化が得られ、皮下ポケットの閉鎖、腸管上に良好な肉芽形成が得られた。最終的に植皮により創閉鎖に至った。

考察: 腹部術後離開創と人工肛門の皮下トンネルの管理で一番難渋するのは便汚染の対策である。NPWTi-dに付与した持続洗浄とストマ装具の工夫が、本症例のような外用管理のみでは皮下トンネルの閉鎖に難渋する症例に非常に有用な方法であると考えられる。

P-134) 透析患者のシャント吻合部瘤摘出後に生じた皮膚欠損創に対して分層植皮術で創閉鎖した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
 形成外科学 小川 令

目的: 自己血管内シャントを使用している慢性透析患者の1/3に合併症が生じる。シャント合併症としては、シャント閉塞、動脈瘤、静脈高血圧症、スチール症候群などが挙げられる。今回、腎臓内科でシャント吻合部の動脈瘤を摘出し、一期的な創閉鎖が困難となったために、当科が介入し良好な経過を辿った1例を経験したので報告する。

方法: 症例は70歳女性で、6年前に左前腕内シャントを作成された。1年前より内シャント吻合部に長径1cmの動脈瘤が出現し、増大傾向のため腎臓内科で吻合部瘤摘出の方針となった。しかし瘤摘出後に、高度な皮膚脆弱性が原因で皮膚欠損(6cm×4cm)が生じ、単純縫縮困難となったため当科紹介となった。当科介入後、シャント再建部は優先的に皮膚で覆い、残りの皮膚欠損は人工真皮で被覆した。術後15日で真皮様組織が構築され、さらに外用処置で肉芽が増生し、術後27日で分層植皮術により創閉鎖した。

考察: 動脈瘤は血管が局部拡張した状態で、透析が長期なほど発生率も高くなる。多くは無症候性だが、瘤内血栓によるシャント閉塞や動脈瘤破裂の危険がある。一般的には瘤摘出、シャント再建をし、上部の皮膚を単純縫縮するが、本症例では皮膚脆弱性が高度だったことから、無理に一期的な単純縫縮はせずに人工真皮を選択した。形成外科的には一般的な選択肢だが、他科にとって瘤摘出後の皮膚欠損創を合併症なく閉鎖するための一助になると考える。

P-135) プレドニゾロン併用アダリムマブ投与下の植皮術で創閉鎖しえた両下肢壊疽性膿皮症の1例

付属病院形成外科・久保村憲・小川 令
 再建外科・美容外科
 武蔵小杉病院形成外科 桑原大彰・赤石諭史
 武蔵小杉病院皮膚科 伊東慶悟
 会津中央病院形成外科 村上太志

目的: 壊疽性膿皮症(pyoderma gangrenosum: 以下PG)は外科的治療が禁忌とされてきたが、近年適切な全身免疫抑制下に植皮術が有効とする報告を認める。一方、2020年12月に生物学的製剤であるアダリムマブ(adalimumab: 以下ADA)がPGに対して承認され新たな選択肢となった。今回われわれは治療に難渋する両下肢PGに対し、プレドニゾロン(prednisolone: 以下PSL)併用ADA投与下に植皮術をおこない創治癒を得たので報告する。

症例: 46歳男性で、8×8cm大の左下腿PGに対して、シクロスポリンとPSLで治療したが、糖尿病・高血圧の悪化、両下腿浮腫の出現、左下腿潰瘍拡大と感染がありADAを導入した。PSL漸減中、健側の右下肢にも潰瘍が出現し急激に悪化した。少量のPSL(10mg)内服を併用したADA投与を開始後6週間で潰瘍拡大を認めなくなり、壊死組織除去術を施行した。ADA開始13週間後に、22×15cmの巨大潰瘍に対し植皮術を施行した。植皮術後18カ月でADA投与継続しておりPG再発は認めていない。

考察: 本症例では副作用や基礎疾患の増悪によってステロイドと免疫抑制薬の十分な全身投与が行えなかった。そのため少量PSL併用ADA投与に変更したところ治療奏功した。PSL併用ADA投与下の植皮術は治療に難渋するPGの有効な選択肢となる可能性がある。

P-136) 巨大大腿骨転子部滑液包炎の1例

がん研有明病院形成外科 権 知華
 形成外科学 石井暢明・秋元正宇・小川 令

目的: 滑液包炎の病的変化は結核性やリウマチ性が多く、その他はまれである。今回われわれは、7年放置された右転子部巨大滑液包炎の一例を報告する。

症例: 57歳男性、7年前から右転子部皮下腫瘍を自覚していた。MRIで多房性の腫瘍を認め、生検で粉瘤の診断となった。腫瘍は皮下に存在し、内容物は黄色クリーム状、淡褐色半固形状、赤褐色ペースト状、淡褐色漿液性であつ

た。被膜は白色で一部は筋膜に接し癒着していた。病理では炎症細胞浸潤と膠原線維の増加した嚢腫様構造で、慢性滑液包炎と診断された。

考察：股関節周囲の滑液包で重要なものとして、大転子皮下滑液包、腸恥包、大臀筋坐骨包、大転子臀筋下包がある。滑液包炎の症状は腫痛触知、股関節痛、大腿神経麻痺、大腿動静脈圧迫による下腿浮腫や間欠跛行などがある。股関節腔に連続する滑液包もあり、関節破壊が進行すると人工股関節置換術の適応となる。本症例は、大転子皮下滑液包に発生し、周囲に重要な神経血管が存在しないために無症状で経過したと考えられた。股関節周囲滑液包炎の原因には結核性やリウマチ性、外傷性や股関節疾患の合併、慢性機械的刺激などがある。本症例は既往がなく、外傷の既往は否定できないが、皮下で外部からの機械的刺激を受けやすい部位であるため、慢性的に何らかの刺激が加わっていた可能性は否定できない。診断のつかない股関節周囲の軟部腫瘍では、滑液包炎も鑑別にあげることがある。

P-137) 顔面動静脈を移植床血管として遊離前外側大腿皮弁で再建した広範囲側頭部難治性潰瘍の1例

付属病院形成外科・ 三羽英之・梅澤 裕己・若崎昭太
 再建外科・美容外科 中草草馬・額賀佐和子・小川 令
 付属病院 恩田秀賢
 救命救急センター

目的：側頭部難治性潰瘍は外傷や脳外科手術後の人工物感染などが原因で引き起こされる。特に骨、硬膜、人工物が露出したり欠損範囲が広い場合は遊離組織移植が必要となる。今回われわれは側頭部の広範囲難治性潰瘍を、顔面動静脈を移植床血管に使用した前外側大腿皮弁（以下ALT）で再建し、良好な結果が得たため、文献的考察を加え報告する。

症例：48歳女性で、25年前に交通外傷による右硬膜下血腫に対しチタニウムメッシュでの頭蓋形成再建が施行された。7年前より右側頭部の感染症状を認めていたが、右側頭部潰瘍が拡大しプレート露出を認めたため当院紹介となった。デブリードマンとプレート抜去を行ったところ13.5×11 cm大の広範囲皮膚欠損が生じ、これに対しALTを用いて再建を行った。移植床血管は浅側頭動静脈が使用できなかったため、顔面動静脈を選択したが、ALTは長い血管茎を有するため問題なく遊離組織移植をすることができた。

考察：脳外科術後や外傷後では側頭部での血管吻合が困難なことがある。一方ALTは、長い血管茎を利用でき、皮弁サイズの調整がしやすい皮弁である。今回われわれはこの広範囲側頭部皮膚欠損に対しこのALTの特性を活かして顔面動静脈を移植血管に使い、広範な欠損を完全に被覆することができた。欠損に合わせて柔軟に再建方法を選択する必要があり、特にALTは有効性が高いと考えられた。

P-138) 左臀部の壊死性軟部組織感染の増悪を認めた骨髄異形成症候群の1例

付属病院形成外科・ 守屋江利子・土肥輝之・宮澤美昂
 再建外科・美容外科 大井 一輝・小川 令

目的：骨髄異形成症候群（MDS）とは、無効造血および異形成を伴う造血。白血球化を特徴とする造血器疾患である。今回われわれは骨髄穿刺部から壊死性軟部組織感染（NSTI）を起こし、治療に難渋したMDSの一例を経験したため、文献的考察を交えて報告する。

症例：71歳男性で、当院血液内科でMDSを疑って骨髄穿刺を施行された3日後より穿刺部の発赤と腫脹が出現し当科紹介となった。既往に5カ月前に右臀部蜂窩織炎による敗血症で他院入院歴があった。左腰部に10×8 cm大で発赤、硬結、腫脹、圧痛を認め、体温38.5℃、LRINECスコア8点でありNSTIが疑われた。局所の試験皮膚切開を行うも明らかな排膿など認めなかった。その後数日で急激な感染の増悪と皮膚壊死の進行を認め、敗血症性ショックになり集中治療を要した。創部培養よりMRSAが検出され、抗菌薬をただちに変更し奏功したため、全身麻酔下にデブリードマンを施行し、その後は外用加療で治癒し得た。

考察：本症例はMDSに起因する免疫抑制状態で、半年以内の右臀部蜂窩織炎による抗菌薬治療後であり、重症化と耐性菌のリスクが高かった。抗菌薬の使用にも関わらず炎症の広がりを頻回の創部観察にて認めたため、抗生剤の早期の再検討ができた。重症度や患者背景、その地域でのアンチバイオグラムも加味し耐性菌を考慮した抗菌薬の使用と、創部の観察による早期の治療選択が重要であると考えられた。

P-139) 糖尿病性踵骨髄炎に対するPTB装具の有用性

武蔵小杉病院形成外科 庄司真美・桑原大彰・赤石論史
 付属病院形成外科・ 小川 令
 再建外科・美容外科

目的：糖尿病患者が有する足部皮膚潰瘍が増悪し踵骨髄炎（calcaneal osteomyelitis：以下CO）を併発すると、易感染性や創傷治癒遅延および足部という特性から安静を保つことが困難であるため治療に苦渋し、最終的に下腿切断に至ることがある。今回われわれはCOを有する糖尿病患者に対してpatellar-tendon bearing orthosis（以下PTB装具）を装着し、歩行を継続しながら治癒に至った症例を経験したため報告する。

症例：未治療の糖尿病を有する69歳女性。67歳時に壊死性筋膜炎を発症し、ショパール関節離断後に皮膚潰瘍が残存しCOを併発した。下腿切断も考慮されたが、PTB装具を装着し歩行を維持しながら保存的加療を継続した。装着後4カ月で皮膚潰瘍は治癒し、骨髄炎も軽快した。装具装着から1年6カ月で感染の再燃なく、歩行が可能で患者満足度は高かった。

考察：PTB装具は、膝蓋骨周囲で体重を支持することで足部を宙に浮いた状態にさせ、足部を全免荷しながら歩行

を可能にする装具である。松葉杖と比較し正常に近い歩行が可能で、両手の自由が犠牲にならないという利点がある。糖尿病性 CO 患者に PTB 装具を用いることにより、身体的、精神的苦痛が少なく、救肢が達成または救肢期間の延長が期待できる。本法が成功するためにはいくつかの条件があるものの、侵襲の少なさという点から糖尿病性 CO で初期に考慮すべき有用な方法の一つであると考えられる。

P-140) 骨軟部組織感染後の死腔に対して V.A.C.[®]ベラフロクレンズチョイスフォーム[™]を用いた NPWTi-d が奏功した 1 症例

付属病院形成外科・鈴木志奈・土佐眞美子・加藤大敢
 再建外科・美容外科 初岡佑一・秋山 豪・小川 令

目的：局所陰圧閉鎖療法（以下 NPWT）は、半閉鎖空間を形成するため局所の感染を合併あるいは増悪させる可能性が否定できない。この問題を解決するために洗浄機能を有する NPWT（以下 NPWTi-d）が開発された。さらに 2019 年に新たなフォーム材として V.A.C.[®]ベラフロクレンズチョイスフォーム[™]（以下 VFCC）が承認された。今回われわれは、人工関節置換術後の骨軟部組織感染によって生じた死腔にたいして VFCC と NPWTi-d の組み合わせで良好な創収縮を得た症例を経験したので報告する。

症例：68 歳女性、人工股関節置換術後 9 日目に骨軟部組織感染による敗血症性ショックとなり当科紹介となった。同日デブリードマンを施行し、生じた死腔に対し VFCC を用いた NPWTi-d を開始した。術後 25 日目に遊離広背筋皮弁および分層植皮術にて創閉鎖を行ったが血腫貯留による皮弁壊死を認め再度デブリードマンを施行した。股関節部のスパーサー周囲に 16×10×5 cm 大の死腔を認めたため、再び VFCC を用いた NPWTi-d を施行した。良好な肉芽増生が得られスパーサー周囲の間も埋めることができた。初回術後 119 日目に分層植皮術をおこない創は閉鎖した。

考察：VFCC のハニカム構造を持つコンタクトフォームは創面に物理的刺激をもたらし、壊死組織を除去しながら創傷治癒を促進するとされている。NPWTi-d に VFCC を組み合わせることで関節腔や骨が露出するような深部の汚染した死腔に対しても効果的な創傷治癒が期待できる可能性が示唆された。

P-141) 種々の炎症因子に対するヒト皮膚線維芽細胞の応答解析から見出された新規抗炎症薬

医学部第 4 学年 飯利真子・林 慶樹・時崎 航
 抗加齢予防医学講座 高田弘弥
 形成外科学 小川 令

目的・対象：アレルギー反応や炎症の発現を介在するヒスタミンや ATP などの薬剤刺激、および、皮膚に過度な周期的伸展を負荷する物理的刺激に着目し、正常ヒト皮膚線維芽細胞（NHDF）に対する種々の刺激による細胞変形や遊走・運動などの細胞動態変化、および、刺激に伴う上

流の応答として細胞内 Ca²⁺ 動員や細胞外 K⁺ 放出が生じると考えた。

方法：ヒスタミンや ATP を過剰に投与して炎症時を模し、NHDF 細胞動態を顕微鏡で観察した。また、刺激時の細胞内 Ca²⁺ 動員あるいは細胞外 K⁺ 放出のリアルタイムイメージングを行った。伸展刺激は、I 型コラーゲンをコートした伸展可能なシリコーン製チャンバーに NHDF 細胞を播種した後、伸展率 20% で 5 秒おきに 1 秒間 30 回の伸展を繰り返して炎症時を模して観察した。さらに、NLRP3 インフラマソーム阻害剤 β-ヒドロキシ酪酸共存による阻害効果についても検討した。

結果：炎症因子非共存下において NHDF 細胞動態にほとんど変化が見られなかったが、炎症刺激は持続的な細胞内 Ca²⁺ 流入と細胞外 K⁺ 放出、それに続く細胞収縮が観察された。また、β-ヒドロキシ酪酸は Ca²⁺ 流入及び K⁺ 放出をとものに阻害した。

考察：炎症因子依存性細胞内 Ca²⁺ 流入と細胞外 K⁺ 放出が炎症の根底にあると特徴づけられる可能性を示唆した。これら上流の細胞応答から見出された β-ヒドロキシ酪酸による細胞収縮の阻害は、肥厚性癬痕およびケロイド治療のための新しい戦略になると考えられる。

P-142) 声帯におけるポリープ形成と物理的刺激の関与に関する検討

抗加齢予防医学講座 高田 弘弥
 形成再建再生医学 下山明日香・小川 令

目的・対象：喉頭は、発声、呼吸、摂食によって常に物理的刺激に曝され、喉頭上皮細胞が変形してその内部にメカニカルストレスが生じている。しかし、喉頭疾患の病態形成に関与するメカニカルストレスの感知機構についてはほとんどが未解明のままである。そこで、声帯粘膜に対する物理的刺激影響を検討した。

方法：声帯ポリープおよび結節症例の手術時に切除される組織の一部を用いて、声帯振動を模した周期的圧刺激（バースト周期：250 or 1,000 Hz）を負荷し、周期的圧刺激下における細胞内 Ca²⁺ あるいは K⁺ 濃度変化を共焦点レーザー顕微鏡でリアルタイム観察した。

結果：過度な声帯振動（バースト周期：1,000 Hz）は、炎症性疾患遺伝子やがん関連遺伝子の発現量変動に影響している一方、バースト周期：250 Hz 以下の声帯振動では K⁺ チャンネルの開口（活性化）とそれら遺伝子の発現調整が認められた。

考察：250 Hz 以下の振動時、声帯粘膜上皮の恒常性を保つために K⁺ チャンネルが関与している可能性が考えられる。これらの知見をもとに、過度な声帯振動時に生じる炎症による障害を K⁺ チャンネルの活性化によって阻止する治療戦略も検討できると推察された。

P-143) 放射線治療における確定的障害の病態解析

形成外科学/顔と心 朝日林太郎・小川 令
と体の美容医学講座

目的：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。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。

対象および方法：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。また動物実験においては、マウス背部皮膚に対して、【① 2 Gy×20 日間照射, ② 10 Gy (隔週)×4 回照射, ③ 10 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。

結果：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。また動物実験では、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べて優位に低下 ($p<0.05$) 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療過程を記録したところ、無処置群において創治療に平均 15 日要したのに対して、2 Gy×20 日間照射群においては平均 30 日間を要した。

考察：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-144) マクロファージ特異的ゲルズリンノックアウトマウスを用いた皮膚創傷治癒の解析

形成再建再生医学 豊原 瑛理・土肥輝之・小川 令
微生物学・免疫学 佐々木文之・森田林平

目的：外傷などにより皮膚に傷ができると、損傷部では炎症応答が誘発し (炎症期)、続く線維芽細胞の遊走や血管新生 (増殖期)、さらに組織の再構築 (成熟期) を経て、治癒へ至る。マクロファージなどによって誘導される炎症期は、感染防御や増殖期への移行などにおいて重要な過程であるが、遷延すると治癒の遅れや異常な瘢痕の形成へ繋がるなど、QOL を著しく低下させる。我々は炎症を惹起する細胞内タンパク質複合体 NLRP3 インフラマソームの研究を行っており、NLRP3 の抑制因子として新たに発見したゲルズリンに着目し、皮膚創傷治癒におけるゲルズリンの機能的役割について解明および本分子を標的とした新規治療法の開発を目指している。

方法：マクロファージ特異的ゲルズリン欠損マウスおよびコントロールマウスの背部に皮膚欠損創を作製し、創傷治癒の経過を観察した。また創傷作製後 14 日目に皮膚を採取し、各種マーカーに対する免疫染色を行い血管新生や線維化などを評価した。

結果：マクロファージ特異的ゲルズリン欠損マウスではコントロールマウスと比較して、肉眼的な経過観察において創面積や上皮化に有意な差を確認することはできなかった。一方で創作製後 14 日目において、創内部で発生した血管新生や線維化が低下傾向にあることを見出した。

考察：ゲルズリンやその産生経路を抑えることで、治癒遅延や異常瘢痕の形成を抑え、創傷をきれいに治す可能性が示唆された。

—総会記事—

第 90 回日本医科大学医学会総会次第

令和 4 年 9 月 3 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

近藤 庶務担当理事

杉谷 学術担当理事

石井 会計担当理事

吉田 編集担当理事

4. 議 事

(1) 令和 3 年度医学会収支決算承認の件

石井 会計担当理事

(2) 令和 3 年度医学会収支決算監査報告の件

中村 監事

(3) 令和 5 年度医学会予算案承認の件

石井 会計担当理事

5. 各賞等授与式

司会 杉谷 学術担当理事

- ・令和 4 年度医学会奨学賞授与式 (2 名)
 - ・令和 3 年度優秀論文賞授与式 (1 名)
 - ・令和 4 年度医学会総会・学術集会優秀演題賞授与式 (3 名)
 - ・令和 4 年度丸山記念研究助成金授与式 (4 名)
- 以上

業務報告

(自 令和 3 年 10 月)
(至 令和 4 年 9 月)

I. 庶務関連報告 (近藤庶務担当理事)

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 4 年 3 月末日	1,822 名	140 名	73 名	8 名	3 社	2,046 名
令和 3 年 3 月末日	1,755 名	152 名	73 名	3 名	3 社	1,986 名

2. 令和 3 年度定年退職教授記念講演会について

令和 4 年 3 月末日にて定年退職の教授 5 名 (岡敦子先生, 明樂重夫先生, 弦間昭彦先生, 杉原仁先生, 田中信之先生) による記念講演会を 3 月 5 日 (土), 東京ガーデンパレスにて開催した。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, 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, 記念品贈呈および謝辞, 花束贈呈) のみとした。
なお, 当日の講演を医学会ホームページにてオンデマンドで配信し, 定年退職教授には祝賀行事も含めた DVD を記念品として贈呈した。

3. 令和 4 年度・5 年度医学会役員および JNMS/日医大医学会誌編集委員会委員について

令和 4 年 3 月に医学会理事選挙を実施し, 併せて監事および幹事を含め令和 4 年度・5 年度の医学会役員が決定した。またそれに伴い後日, 標記の編集委員会委員も決定した。

現在の医学会役員および編集委員会委員は「別紙 1, 2」のとおりである。

II. 学術関連報告 (杉谷学術担当理事)

1. 第 89 回医学会総会「優秀演題賞」について

令和 3 年度の標記の総会において, 優秀演題賞 3 題を選出し, 下記受賞者に賞状と副賞を贈呈した。

・受賞者: 酒井 涼 (医学部第 3 学年)

演題名: 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

・受賞者: 森嶋 素子 (付属病院 心臓血管外科)

演題名: 薬剤負荷心筋 SPECT による CABG 術後の心筋血流の評価

・受賞者: 西本あか奈 (武蔵小杉病院 形成外科)

演題名: 当院における乳児血管腫 276 例 305 箇所好発生部位の検討

2. 令和 3 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, 医学会理事会の議を経て, 下記の受賞者 1 名を決定した。

《Original》

・受賞者: 橋本 佳亮 (付属病院 小児科)

論文名: Interleukin-1beta Inhibition Attenuates Vasculitis in a Mouse Model of Kawasaki Disease

(J Nippon Med Sch 2019; 86: 108-116)

3. 令和 4 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の後, 医学会理事会の議を経て, 下記の 2 件の授賞を決定した。

・受賞者: 関根 鉄朗 (放射線医学)

研究課題: AI を組み合わせ, 4D Flow MRI を用いた非侵襲的かつ簡便な脳血流循環評価手法を開発する

- ・受賞者：鈴木健太郎^{すずきけんたろう}〔内科学（神経内科学）〕
研究課題：急性期脳梗塞患者に対する血栓回収術
単独療法の効果の検討

4. 第31回公開「シンポジウム」について

標記シンポジウムは、令和4年6月18日（土）に、主題を「低侵襲治療」とし、日本医科大学大学院およ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および日本医師会生涯教育制度の認定講演会として行った。

演者は、学内から泌尿器科学講師の赤塚純先生、外科学（消化器外科学）准教授の川野陽一先生、心臓血管外科学大学院教授の石井庸介先生、呼吸器外科学大学院教授の臼田実男先生、産婦人科学准教授の市川雅男先生の5名であった。

なお、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90回医学会総会・学術集会について

今回から、業務報告等の「総会」との混同を避けるため、全体の名称を「日本医科大学医学会総会・学術集会」に変更することとした。

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、会場にて講演等を行うと共に医学会ホームページでの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。

一般演題発表も昨年同様、会場でのポスター掲示と口頭発表をせず、同ホームページにて公開することとした。今回は、発表形式をデジタルポスターまたはプレゼンテーション動画を選択できるようにした。

第90回という節目にふさわしい演者として、国立がんセンター研究所長の間野博行先生を迎えた「特別講演」1題、奨学賞受賞記念講演2題、優秀論文賞受賞記念講演1題、丸山記念研究助成講演3題、同窓会医学研究助成講演4題、海外留学生講演3題、新任臨床教授特別講演2題、新任教授特別講演2題、新任大学院教授特別講演4題、一般演題発表144題の総計166題の予定である。なお、今回から講演の名称を一部変更した。

III. 会計関連報告（石井会計担当理事）

1. 令和4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4年4月27日（水）に218名（昨年度200名）に実施、教職員573名（昨年度574名）には、6月23日（木）に給与天引き、その他会費未納の会員986名（昨年度898名）には、会費振込用紙を6月末に送付した。

IV. 編集関連報告（吉田編集担当理事）

1. 医学会機関誌の発行部数について

Journal of Nippon Medical School（以下：JNMS）第89巻第1号の発行部数は2,080部、日本医科大学医学会雑誌（以下：日医大医会誌）第18巻第1号の発行部数は2,165部であった。

主な配付先は、A会員1,765部、B会員127部（日医大医会誌のみ）、名誉会員72部、学生会員8部、賛助会員3部、相互交換（JNMS 139部・うち外国30部、日医大医会誌109部）、寄贈（JNMS 37部・うち外国12部、日医大医会誌25部）などである。

2. JNMSのインパクトファクターについて

令和4年6月に最新版のインパクトファクター（2021年）が発表され、JNMSのインパクトファクターは、1.115（=126/113）（昨年0.920）で、2014年のインパクトファクター付与当初より目標としていた「1」を初めて上回ることができた。5年間インパクトファクターは、1.083（昨年1.112）であった。

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ため、令和2年（第87巻）までは年間60篇前後だった掲載数を令和3年（第88巻）は年間84篇に増やした。これにより特に原著論文の掲載ペースが改善した。令和4年（第89巻）は年間92篇を掲載予定である。

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の執筆依頼を随時行っている。令和4年9月3日時点で44名に依頼し、内18件掲載済みである。

5. JNMS電子ジャーナルのカラー料金について

JNMSでは従来、カラーページ料金として「オンライン・紙媒体ともにカラーの場合は追加料金1ページ当たり15,000円」と設定していたが、第89巻第2号（令和4年4月号）から、「オンラインのみカラー（紙媒体はモノクロ）の場合は追加料金なし」というメニューを加えた。これによりカラーページへの選択が増え、オンラインジャーナルの質の向上が見込まれる。

6. JNMS掲載論文の機関リポジトリへの登録について

JNMSのCCライセンス（CC BY NC ND）付与下の論文〔第87巻第2号（令和2年4月号）以降掲載〕から順次、医学会事務局が著者に代わり、日本医科大学機関リポジトリに登録申請することとなった。

7. 日医大医会誌刊行月の変更について

日医大医会誌は年に4回刊行し、令和3年度まで2

月、4月、6月、10月を刊行月としていた。しかし、特に10月号は、9月開催の医学会総会特集記事の編集に時間を要し、予定通りに刊行することが困難であったことや、各号の掲載記事の分量バランスも鑑み、刊行月の見直しをすることとした。結果、令和4年度から刊行月を2月、4月、8月、12月に変更することとした。

8. 日医大医学会誌新企画案について

日医大医学会誌をより魅力あるものにするため、第17巻第4号(令和3年10月号)から、各編集委員がゲストエディターとして企画立案した「特集企画」を毎月掲載している。

現在、第19巻第4号(令和5年12月号)までの特

集が決定し、編集作業を進めている。

なお、学外者に執筆を依頼した場合には、謝礼金を支払うこととした。

9. 機関誌への広告掲載について

令和3年度から新規掲載の広告を募集し、日医大医学会誌第17巻第2号(令和3年4月号)から第18巻第1号(令和4年2月号)までに15社(合計930,000円)の広告を掲載した。

令和4年度以降は、通年での掲載に割引(セット価格)を設けた。現時点で12社(合計930,000円)からの申し込みがあり、順次掲載している。

以上

(別紙1)

令和4年度・5年度 医学会役員	
(令和4年4月1日現在)	
会長	弦間 昭彦
副会長	森田 明夫・安武 正弘
◆理事	
庶務担当	岩切 勝彦・近藤 幸尋・木村 和美
学術担当	小川 令・柿沼 由彦・清家 正博・杉谷 巖
会計担当	石井 庸介
編集担当	吉田 寛・横堀 将司
◆監事	
	福原 茂朋・中村 成夫
◆会務幹事	
庶務担当	厚川 正則・西山 康裕
学術担当	土肥 輝之・根本 崇宏
会計担当	佐々木 孝
編集担当	松田 明久・中江 竜太
◆施設幹事	
基礎医学	肥後 心平・大島 久幸
武蔵境校舎	吉川 栄省・藤崎 弘士
付属病院	桑名 正隆・永山 寛
武蔵小杉病院	足立 好司・松谷 毅
多摩永山病院	廣瀬 敬・長田 真一
千葉北総病院	岡島 史宜・松本 智司
先端医学研究所	橋口 昌章・吉田 圭介

(別紙2)

令和4年度・5年度 JNMS/日医大医学会誌編集委員会委員	
編集主幹	吉田 寛
編集副主幹	横堀 将司
編集担当会務幹事	松田 明久・中江 竜太
委員	足立 好司・厚川 正則・飯澤 典茂・五十嵐 勉・伊勢 雄也・伊藤 保彦・岩切 勝彦・岩部 真人・大石由美子・大塚 俊昭・小川 令・モハマッド ガジザデ・金田 誠・小谷英太郎・軸蘭 智雄・鈴木 俊治・鈴木 康友・高木 元・瀧澤 俊広・中澤 秀夫・永原 則之・ルビー パワンカール・福原 茂朋・藤倉 輝道・二神 生爾・松谷 毅・三宅 弘一・ティモシー ミントン・安武 正弘・山田真吏奈

財 産 目 録

令和 4 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	5,436,788		
郵便振替 本郷郵便局	17,332,333		
小口現金次年度繰越資金	100,000		
流動資産合計		22,869,121	
負債の部			
流動負債			
未払金		5,322,248	
前受金		370,001	
正 味 財 産			17,176,872

監 査 報 告

令和 3 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 4 年 7 月 13 日

日本医科大学医学会監事 福原 茂朋 ㊞

日本医科大学医学会監事 中村 成夫 ㊞

日本医科大学医学会 令和3年度収支決算

自 令和3年4月 1日
至 令和4年3月31日

収入の部 (単位：円)			
科 目	令和3年度 決算額(A)	令和3年度 予算額(B)	増減 (A) - (B)
会費収入	9,222,220	8,730,000	492,220
会誌掲載収入	10,363,629	6,200,000	4,163,629
論文掲載料	9,473,629	6,000,000	3,473,629
広告掲載料	890,000	200,000	690,000
雑収入	100,901	80,000	20,901
雑収入	100,863	80,000	20,863
受取利息	38	0	38
助成金収入	5,000,000	5,000,000	0
当期収入合計 (1)	24,686,750	20,010,000	4,676,750

支出の部			
科 目	令和3年度 決算額(A)	令和3年度 予算額(B)	増減 (A) - (B)
総会費	403,127	800,000	▲ 396,873
会誌出版費	14,116,549	12,970,000	1,146,549
印刷製本費	10,498,079	9,200,000	1,298,079
原稿料	35,415	275,000	▲ 239,585
郵送料	1,260,749	1,225,000	35,749
査読謝礼費	54,000	60,000	▲ 6,000
年間システム利用料	108,801	335,000	▲ 226,199
剽窃チェック利用料	14,580	25,000	▲ 10,420
英文査読費	2,144,925	1,850,000	294,925
電子ジャーナル費	2,107,380	2,080,000	27,380
奨学賞費	149,900	900,000	▲ 750,100
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	599,290	578,000	21,290
一般事務費	1,546,721	2,433,000	▲ 886,279
業務委託費	3,737,382	4,770,000	▲ 1,032,618
予備費	0	500,000	▲ 500,000
当期支出合計 (2)	22,716,034	25,246,000	▲ 2,529,966
当期収支差額 (3) = (1) - (2)	1,970,716	▲ 5,236,000	7,206,716
前年度繰越金 (4)	15,206,156	5,236,000	9,970,156
次年度繰越金 (3) + (4)	17,176,872	0	17,176,872

日本医科大学医学会 令和5年度予算 (案)

自 令和5年4月 1日
至 令和6年3月31日

収入の部 (単位：円)	
科 目	令和5年度予算
会費収入	9,600,000
会誌掲載収入	13,000,000
論文掲載料	11,000,000
広告掲載料	2,000,000
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)	27,680,000

支出の部	
科 目	令和5年度予算
総会費	900,000
会誌出版費	17,550,000
印刷製本費	13,300,000
原稿料	275,000
郵送料	1,350,000
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	1,800,000
業務委託費	4,500,000
予備費	500,000
当期支出合計 (2)	29,705,000
当期収支差額 (3) = (1) - (2)	▲ 2,025,000
前年度繰越金 (4)	13,601,872
次年度繰越金 (3) + (4)	11,576,872

— 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4年4月15日（金）午後4時～午後4時45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

岩切、近藤、木村、小川、柿沼、清家、杉谷、

石井、吉田 各理事

福原、中村 各監事

西山、土肥、根本、佐々木、松田、中江 各会務幹事

肥後、大島、永山、足立、廣瀬、長田、橋口、

吉田 各施設幹事

委任出席者：横堀理事

厚川会務幹事

吉川、藤崎、桑名、松谷、岡島、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、令和4年度・5年度の理事改選後、初の役員会となるため、各役員の自己紹介が行われた。

弦間会長から議事録署名人として、森田副会長および安武副会長の指名があった。また、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）医学会役員会議事録の確認

弦間会長から、標記役員会議事録（令和4年1月28日開催）について内容の説明があり、承認された。

2. 医学会（臨時）理事会記録の確認

弦間会長から、令和4年度・5年度の理事改選に伴い行われた標記理事会の記録について、各理事の役割分担が決定したこと等の説明がされ、承認された。

II. 報告事項

1. 庶務関連報告（木村庶務担当理事）

(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4年 3月31日現在	1,822名	140名	73名	8名	3社	2,046名
令和3年 3月31日現在	1,755名	152名	73名	3名	3社	1,986名

(2) 医学会理事選挙実施について

2年に1度の医学会理事選挙を令和4年3月8日（火）から3月22日（火）まで行い、3月25日（金）に開票した結果、令和4年度・5年度の理事10名が選任された。それに伴い、監事2名、会務幹事7名、施設幹事14名についても委嘱された。

(3) 令和3年度の会費滞納者について

令和4年3月31日現在の会費滞納者は323名である。会費滞納3年未満の者に対しては、令和4年度の会費と合わせて請求する予定である。

(4) 3年間会費滞納者について

上記、会費滞納者の内、3年分（2019年度～2021年度分）の会費滞納者は、52名（学内10名、学外42名）である（昨年度滞納者36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。

(5) 令和4年度会費の集金について

① 預金口座自動振替

令和4年4月27日（水）に222名（昨年度200名）の預金口座自動振替を実施予定である。

② 給与天引き

日本医科大学の教職員については、令和4年6月23日（木）に年会費を給与より天引き予定である。

③ 振込用紙の送付

その他、未入金の会員については、6月中に振込用紙を郵送する予定である。

2. 学術関連報告（小川学術担当理事）

(1) 令和3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5名の記念講演会を3月5日（土）、東京ガーデンパレスにて開催した。なお、今回も新型コロナウイルス感染拡大防止対策のため、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、記念品の贈呈および謝辞、花束贈呈）のみ行った。

(2) 定年退職教授記念講演会オンデマンド化について

現在、オンデマンド化に向けて仮編集中で、事務局にて内容を確認中である。

なお、DVDを作成し、定年退職教授には記念品として贈呈する。

(3) 令和4年度医学会奨学賞公募について

標記について、日医大医会誌2月号および医学会ホームページに公募記事を掲載し、令和4年度奨学賞の候補者を公募中である。締切は、5月13日（金）である。

3. 会計関連報告（石井会計担当理事）

(1) 令和3年度会費について

令和4年3月31日現在の会費納入額は9,222,220円（令和3年度会費収入予算額8,730,000円）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4年2月24日（木）にWeb会議にて、また令和4年3月25日（金）～3月31日（木）にメール会議にて、定例のJNMS/日医大医会誌編集委員会を開催した。

(2) JNMSの2021年インパクトファクターについて

2021年（2022年6月公開予定）のJournal of Nippon Medical School（以下、JNMS）インパクトファクター（IF）について、4月11日（月）時点での医学会事務局による試算は、1.044（=119/114）（前年同時期：0.851）である。

なお、翌年2022年のIFの分母（総掲載数）は、140（=2020年掲載：56篇+2021年掲載：84篇）となるため、IF数値の維持・向上にさらに多くの引用を働きかけることとした。

(3) JNMSへのReview執筆依頼について

被引用数を増やす方策の一環として、引き続きJNMSへのReview執筆依頼をしている。本日4月15日（金）までに38名に依頼し、うち14名が掲載済、4名がアクセプト済、4名が投稿受付済で査読中である。

なお近日中に、今年度の新任教授に執筆依頼を

行う予定である。

- (4) プレプリント公開済論文の投稿受付拒否に係る投稿規程の明文化について

国内でもプレプリントの利用者が増加している情勢を受け、JNMSとしてのスタンスを明示すべく、プレプリント公開済論文の投稿を認めない旨を投稿規程にて明文化することとした。

- (5) 平均論文審査期間の公開について

国際的なジャーナルの状況も踏まえ、投稿者にとって投稿しやすい環境を整える一環として、JNMSおよび日本医科大学医学会雑誌（以下、日医大医学会誌）における「投稿から First Decision までの日数」「投稿から Final Decision までの日数」および「アクセプト率」を医学会ホームページに公開することとした。

- (6) 日医大医学会誌（和文誌）の刊行月の変更について

日医大医学会誌は、令和3年（第17巻1~4号）まで、年4回の刊行を2月、4月、6月、10月としていた。そのため例年、9月開催の医学会総会に関連する記事の編集に時間を要し、予定月通り10月に刊行することが困難であった。また、同じ10月号に6月開催の公開「シンポジウム」関連の記事も掲載しており、他の号に比べ掲載数が極端に多く、バランスが悪いという状況であった。その状況を改善すべく編集委員会にて検討、審議した。

その結果、令和4年度（第18巻1~4号）から刊行月を2月、4月、8月、12月に変更し、6月開催の公開シンポジウムの記事を8月号に掲載し、9月開催の医学会総会関連の記事を12月号に掲載予定とした。

- (7) JNMS および日医大医学会誌の編集状況について（令和4年4月15日時点）

JNMSは第88巻第1号（2021年2月発行）から第90巻6号（2023年12月発行予定）まで、日医大医学会誌は第17巻第1号（令和3年2月発行）から第18巻第3号（令和4年8月発行予定）までの発行状況および編集状況について報告した。

日医大医学会誌のゲストエディターによる特集記事に関しては、掲載状況と企画案について報告した。

- (8) 機関誌への広告掲載について

標記の広告掲載について、令和4年4月15日時点での日医大医学会誌第17巻第2号（令和3年4月発行）から第19巻第1号（令和5年2月発行予定）までの掲載状況および掲載予定について報告した。

なお、広告を全4号掲載する場合について、広告料のセット料金（割引）を新設することが報告され、広告企業候補推薦の協力要請があった。

III. 審議事項

1. 医学会会員における退会の取り扱いについて

近藤庶務担当理事から、標記について令和4年3月31日（木）までの退会届提出者および逝去者（合計30名）について説明があり、審議の結果、退会が承認された。

2. 第31回医学会公開「シンポジウム」について

清家学術担当理事から、標記シンポジウムについて、主題「低侵襲治療」として診療科5科（泌尿器科、消化器外科、心臓血管外科、呼吸器外科、産婦人科）に演者の推薦を依頼し、30分ずつの講演とする企画案が諮られた。審議の結果、企画案通り進めることが承認された。

3. 第90回日本医科大学医学会総会・学術集会について
小川学術担当理事から、標記医学会総会について、下記の報告および提案事項が諮られ、審議の結果、承認された。

- (1) 「医学会総会」の名称変更について

業務報告等の「総会」との混同を避けるため、全体の名称を「日本医科大学医学会総会・学術集会」とすることとした。

- (2) 受賞等の講演の名称変更について

「奨学賞」、「優秀論文賞」、「丸山記念研究助成金」、「同窓会学研究助成金」の記念講演の名称をそれぞれ、「奨学賞記念講演」、「優秀論文賞記念講演」、「丸山記念研究助成講演」、「同窓会学研究助成講演」とシンプルな名称に変更することとした。

- (3) 一般演題の発表方法について

新型コロナウイルスの収束状況に応じて、会場でのポスター発表が難しい場合、昨年・一昨年と同様に医学会ホームページ上によるWeb展示とすることとした。今回は、前回までと同様のPDF化したPowerPointでの発表に加えて、mp4による動画での発表も選択できるようにすることとした。

- (4) 一般演題の応募案内と申し込み用紙について

一般演題の発表方法変更等を含め、提案通りの応募案内と申込用紙とすることとした。

- (5) 当日の講演方法について

海外留学生講演や各受賞講演において、基本的には会場での講演とするが、例年、予定の調整が難しい演者がある。次年度に延期する等の対策をとっているが、如何にしても予定が調整できない場合に限り、自身で事前収録した動画での講演を認めることとした。

また、弦間会長から、「特別講演」の演者について、第90回という節目にふさわしい演者として、森田先生の尽力により、国立がんセンター研究所長の間野博行先生にご承諾をいただいた旨、報告があった。

4. JNMS掲載論文の機関リポジトリへの登録について

吉田編集担当理事から、本学図書館から「助成金（私立大学等改革総合支援事業タイプ2）との関連で、大学におけるオープンアクセスポリシーの実績としてJNMSに掲載された論文だけでもリポジトリへの登録をお願いしたい」との要請があった旨報告があった。その上で、JNMSのクリエイティブ・コモンズ・ライセンス付与下（2020年4月号以降掲載）の論文を医学会事務局からリポジトリに登録申請するという案が諮られた。審議の結果、具体的な登録方法等の手続きについては、医学会事務局とリポジトリを運営管理する図書館において調整し、リポジトリへの登録を進めていくこととした。

IV. その他

1. 日本医科大学医学会の会則および細則について
弦間会長から、令和4年度・5年度役員会を始めるにあたり、医学会会則と細則の確認の要望があった。
2. 令和4年度医学会年間予定について
弦間会長から、本年度の役員会開催日や主催行事の日程等について、確認の要望があった。
3. 次回医学会役員会は、令和4年7月22日（金）に開催予定である。

以上

議事録署名 森田 明夫 ㊞議事録署名 安武 正弘 ㊞

定例（7月）日本医科大学医学会役員会議事録

日時：令和4年7月22日（金）午後4時～午後4時32分
場所：演習室3（大学院棟 地下2階）

出席者：弦間会長

森田副会長

岩切、近藤、木村、小川、杉谷、石井、吉田、

横堀 各理事

福原、中村 各監事

西山、土肥、根本、佐々木、松田、中江 各会務幹事

吉川、桑名、松谷、岡島、橋口、吉田 各施設幹事

委任出席者：安武副会長

柿沼、清家 各理事

厚川会務幹事

大島、肥後、藤崎、永山、足立、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、会長から議事録署名人として、近藤庶務担当理事および木村庶務担当理事の指名があった。また、陪席者について諮られ、承認された。

I. 確認事項

1. 定例（4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4年4月15日開催）について内容の説明があり、承認された。

II. 報告事項

1. 庶務関連報告（木村庶務担当理事）

(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4年 6月30日現在	1,788名	133名	79名	8名	3社	2,011名
令和3年 6月30日現在	1,711名	142名	77名	2名	3社	1,935名

(2) 講師以上への入会案内について

令和4年4月の人事異動等に基づき、医学会に未入会の講師（連携講師を含む）以上に入会勧誘の案内を送付し、随時入会を受け付けている。

2. 学術関連報告（小川学術担当理事）

- (1) 第31回公開「シンポジウム」について
標記シンポジウムは、令和4年6月18日（土）に、「低侵襲治療」をテーマに教育棟2階講堂にて開催した。現在はオンデマンド配信に向けて編集作業中である。
- (2) 令和4年度日本医科大学医学会奨学賞について
標記の賞に5名の応募があった。本日の医学会役員会に先立ち、午後3時からの奨学賞選考委員会にて二次選考が行われ、厳正なる審査の結果、2名を理事会に推薦し、承認された。
- (3) 第90回医学会総会・学術集会プログラム編成会について
去る7月15日（金）に学術担当理事による標記プログラム編成会を行い、一般演題のカテゴリーの分類ほか、今年度の医学会総会・学術集会全般について検討した。

(4) 第90回医学会総会・学術集会「一般演題」について

標記の一般演題は7月4日（月）に募集を締め切り、約140演題の応募があった。今回も新型コロナウイルス感染拡大防止対策のため、会場での展示および口頭発表は行わず、医学会ホームページ（ID・PWの付与、期間限定）での発表とした。

なお、今年度の発表形式はデジタルポスターもしくは動画を選択できるようにし、8月15日（月）までにデータを医学会事務局に提出することとした。

3. 会計関連報告（石井会計担当理事）

- (1) 令和4年度医学会年会費について
 - ① 預金口座自動振替の実施について
令和4年4月27日（水）に218名（昨年度200名）の預金口座自動振替を実施し、1,145,000円の収入となった。
 - ② 給与天引きの実施について
日本医科大学の教職員573名（前年度574名）には、6月23日（木）に給与より天引きを実施し、2,750,000円の収入となった。
 - ③ 振込用紙の送付について
その他、未入金 of 会員950名（昨年度898名）には、6月下旬に会費振込用紙を送付し、随時入金処理中である。

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4年7月7日（木）に定例のJNMS/日医大医会誌編集委員会（Web会議）を開催した。
- (2) JNMSの2021年インパクトファクターについて
2021年（2022年6月28日公開）のJournal of Nippon Medical School（以下、JNMS）のインパクトファクター（IF）は、1.115（=126/113、昨年度0.920）、5 yearIFは、1.083（昨年度1.112）であった。2014年にIFが付与されて以来、目標としていた「1」以上が初めて付与された。
- (3) JNMSへのReview執筆依頼について
被引用数を増やす方策の一環として、引き続きJNMSへのReview執筆依頼をしている。新たに新任教授5名への依頼も含め令和4年7月22日

- までに44名に依頼し、うち18名が掲載済、3名がアクセプト済、3名が投稿受け付け済みで査読中である。
- (4) プレプリント公開済論文の投稿受け付けに係る投稿規程について
 前回の定例(4月)役員会にて、プレプリント公開済論文の投稿を認めないとした旨を報告したが、プレプリント公開済論文の投稿を受け付ける海外の雑誌が増加傾向にあることから、見直すこととした。倫理的に支障のない非営利のプレプリントサーバーに公開された論文であれば、JNMSの公開ページへのリンクをプレプリントサーバー側に記載することを著者に義務付ける等の条件で、投稿を受け付けることとした。
- (5) 学外著者向けのセルフアーカイビングポリシーについて
 学外の著者によるJNMS掲載論文に関して、その著者の所属する研究機関のリポジトリへの登録許諾申請があった場合、そのリポジトリにJNMSのDOIを記載することにより許諾申請は不要とし、登録を了承する旨、投稿規程に明示することとした。
- (6) JNMSのDOAJへの取載申請について
 査読付きオープンアクセス(OA)ジャーナルを取載するデータベースであるDOAJ(Directory of Open Access Journals)では、ジャーナルの信頼性を担保する取載基準を課しており、研究者に信頼ある投稿先を提供する役割を果たしている。DOAJに取載されると、JNMSの知名度やフォーマットがさらに上昇し、良質な論文の投稿の増加も期待できる。今後、DOAJへの取載申請を目標に系統的に投稿規程を整備していくこととした。
- (7) 日医大医会誌におけるゲストエディターによる企画について
 日本医科大学医学会雑誌(以下、日医大医会誌)第17巻第4号(令和3年10月号)から掲載を開始したゲストエディター立案による特集・シリーズ企画について、第19巻第1号(令和5年2月発行)から第19巻第4号(令和5年12月号)までの新たな企画案が決定した。
- (8) 編集状況について(令和4年7月22日時点)
 JNMS第89巻第1号(2022年2月発行)から第90巻第6号(2023年12月発行予定)までの掲載状況と掲載予定件数等について報告があった。
 日医大医会誌は、第18巻第1号(令和4年2月発行)から第18巻第4号(令和4年12月発行予定)の発行および編集状況の報告があった。
- (9) 広告掲載実績および掲載予定について
 日医大医会誌への広告掲載について、令和4年7月22日時点の現況報告があった。今後の論文掲載数増加等に伴う印刷製本費の増加を鑑み、更なる広告掲載数の増加策を練る予定である。医学会役員にも広告企業候補推薦の協力依頼があった。

III. 審議事項

1. 医学会会員における退会の取り扱いについて
 木村庶務担当理事から、標記について令和4年7月7日(木)までの退会届提出者および逝去者、合計18名について説明があり、審議の結果、退会が承認された。
2. 医学会年会費2年以上滞納者の取り扱いについて
 岩切庶務担当理事から、標記のリストに基づき、滞納が続いた場合、医学会会則により会員資格を喪失する恐れがあるとの説明があった。対策を検討した結果、所属の大学院教授から働きかけをし、年会費納入を促すことが承認された。
 また今後の課題として、会費滞納中の会員について、会員資格の見直しを検討することとした。
3. 第90回医学会総会・学術集会について
 小川学術担当理事から、9月3日(土)に開催予定の標記医学会総会・学術集会の日程全般の説明があり、下記の提案事項が諮られ、審議の結果、承認された。
 - (1) 医学会総会・学術集会の午前中の講演について
 午前中の演題数が例年より少ないため、開始時間を午前9時30分からとした。
 なお、コロナ禍以前に実施していた海外留学生講演時の討論と同様に、午前中の講演(丸山記念研究助成講演、同窓会医学研究助成講演、海外留学生講演)すべてについて、講演10分、質疑応答2分とする事とした。
 - (2) 第90回を記念した「特別講演」について
 今回の「特別講演」は、第90回の記念に国立がん研究センター研究所長の間野博行先生を演者とした。多くの聴衆が集まることに期待し、医学会役員にも聴講の要請があった。
4. 令和4年度医学会「総会」について
 近藤庶務担当理事から、当日13時から開催の医学会「総会」について次第の説明があり、審議の結果、承認された。
5. 令和3年度医学会収支決算報告について
 石井会計担当理事から、標記の収支決算報告があり、丹羽税理士に確認済みであることが報告された。引き続き福原監事から監査報告があり、審議の結果、承認された。
6. 令和5年度医学会予算(案)について
 弦間会長から、今回の役員会で審議予定だった令和5年度予算(案)について、内容の見直しが必要となったため、再度予算(案)を作成の後、持ち回り役員会にて審議するとの説明があり、了承された。

IV. その他

1. 次回医学会役員会は、令和4年10月28日(金)に開催予定とした。

以上

議事録署名 近藤 幸尋 ㊟

議事録署名 木村 和美 ㊟

Key Words Index

Vol 18 2022

24F (3) 299

A

acute aortic dissection (3) 294
 adverse drug events (2) 202
 aesthetic unit (1) 109
 AF surgery (4) 408
 AI (4) 397
 alarmin (2) 194
 anticoagulation (2) 212

B

behavioral economics (4) 379

C

CABG (4) 408
 cancer pharmacotherapy (3) 282
 cancer treatment (3) 282
 chorioamnionitis (2) 194
 chylopericardium (3) 294
 clinical clerkship (1) 98
 COVID-19 pandemic (4) 371
 craniotomy (2) 212

D

diabetes (4) 379
 disaster countermeasures (4) 371
 Disaster Countermeasures Basic Act (4) 371

E

education (1) 98
 emotion (1) 72
 endometriosis (4) 416
 expected utility theory (4) 379

F

fMRI (1) 72

G

gastrointestinal surgery (1) 98, (4) 401

H

historical figure (1) 86
 history and future (4) 401
 human voice perception (1) 72

I

Impella (2) 212
 inappropriate prescriptions (2) 202
 innate immunity (2) 194
 intracerebral hemorrhage (2) 212
 invasive pneumococcal disease (3) 299

L

language processing (1) 72
 laparoscopic surgery (1) 105
 laparoscopic training (4) 416
 lung cancer (4) 412
 lymphangiography (3) 294

M

malignancy (1) 109
 MICS (4) 408
 minimally invasive surgery (4) 397, 401
 Mondini deformity (3) 299

N

neurological intractable disease (4) 371

O

oncology pharmacist (3) 282
 outpatient chemotherapy (3) 282

P

patient-reported outcomes (3) 274
 pediatric rheumatology (3) 274
 pelvic organ prolapse (4) 416
 pharmaceutical care (2) 202
 photodynamic therapy (4) 412
 polypharmacy (2) 202
 precision medicine (4) 397
 preterm birth (2) 194

prolapse (1) 105

R

reconstruction (1) 109

recurrent bacterial meningitis (3) 299

registry study (3) 274

robotic surgery (4) 397

S

sacrocolpopexy (4) 416

Saisei-Kyumin (1) 86

Saiseigakusha (1) 86

socioeconomic status (4) 379

sterile inflammation (2) 194

summer-type hypersensitivity

 pneumonitis (3) 289

surgery (1) 109

surgical training (1) 98

T

Tai Hasegawa (1) 86

team approach (2) 202, (3) 282

transition to adulthood (3) 274

Trichosporon asahii (3) 289

tubulovillous adenoma (1) 105

U

upper lip (1) 109

urology (4) 397

V

valve (4) 408

ventricular assist device (2) 212

virtual reality (1) 98

W

winter onset (3) 289

著者名索引

第18卷 2022年

A

足立 好司……………(4)316
 足代 萌恵……………(4)457
 赤石 諭史……………(1)109, (4)481
 赤沼 雅彦……………(4)366
 赤塚 純……………(4)397
 緋田 雅美……………(1)56
 秋元 正宇……………(4)445
 秋元 直彦……………(4)440
 明樂 重夫……………(2)160
 秋山 豪……………(4)450
 網谷 亮輔……………(3)294
 安藤 康史……………(1)70
 安藤 玲奈……………(4)471
 安藤有佳利……………(4)473
 安康 勝喜……………(1)98
 青木 宏信……………(4)474
 青木 悠人……………(4)435
 浅田 義和……………(2)138
 朝日林太郎……………(4)486
 浅野 健……………(4)461
 朝山健太郎……………(4)323

B

別所 竜藏……………(3)294

C

張 萌雄……………(4)482

D

土肥 輝之……………(4)452
 堂本裕加子……………(3)272

E

枝國垂由紗……………(4)446
 江本 直也……………(4)379
 遠藤竜一郎……………(4)449
 江頭 正人……………(2)142

F

藤井 正大……………(3)294
 藤倉 輝道……………(2)120, 129, 135
 藤田 千旺……………(4)482
 藤田 和恵……………(1)9

福田いずみ……………(4)426
 福原 茂朋……………(1)70
 福泉 彩……………(4)438
 福永ヒトミ……………(1)56
 福島与詩香……………(4)446

G

弦間 昭彦……………(1)86, (2)168,
 (3)289, (4)368
 権 知華……………(4)483
 後藤 励……………(4)379
 Guangpeng Xia……………(3)310

H

濱崎 与……………(4)461
 原嶋 諒……………(4)463
 長谷部 孝……………(4)425
 長谷川大輔……………(4)354
 橋口 昌章……………(4)452
 橋本 康司……………(3)299
 橋本 佳亮……………(4)432
 初岡 佑一……………(4)477
 早川 潤……………(3)299
 早坂 明哲……………(2)135
 林 杏奈……………(3)289
 林 太祐……………(4)461
 林 光希……………(1)98
 日吾美栄子……………(4)469
 平林 篤志……………(1)41
 廣本 敦之……………(4)457
 廣中 浩平……………(4)343
 外薗 優……………(4)449
 本田 梓……………(4)481
 星本 相理……………(4)466

I

市川 雅男……………(4)416
 市川 直樹……………(4)470
 出口 祐樹……………(4)474
 Igarashi Ayaka……………(3)309
 五十嵐 徹……………(3)299
 五十嵐 勉……………(4)462
 五十嵐 豊……………(1)41, (2)212
 飯田 麻子……………(4)452
 飯野 駿……………(4)478

飯利 真子……………(4)485
 稲垣 恭子……………(4)444
 稲垣 尚仁……………(4)454
 井野 創……………(4)468
 井上 一成……………(4)454
 井上 潤一……………(4)427
 井上真梨子……………(4)474
 伊勢 雄也……………(1)60, (3)282
 石橋真理子……………(4)433
 石黒 昂……………(4)483
 石原 翔……………(4)458
 石井 寛高……………(4)422
 石井 暢明……………(4)475
 石井 智裕……………(1)70
 石井 庸介……………(3)294, (4)408
 石川 真士……………(4)467
 石野 孔祐……………(4)464
 伊藤 亜里……………(4)459
 伊藤 賢奎……………(4)476
 伊藤 保彦……………(3)270
 岩部 真人……………(4)424
 岩永 洋平……………(1)109
 岩崎 雅江……………(4)436
 井塚正一郎……………(3)294

J

Jiadan Sheng……………(3)310
 Junxiao Wang……………(3)310

K

亀谷 美菜……………(4)471
 上村 浩貴……………(4)444
 香中伸太郎……………(4)466
 金涌 佳雅……………(4)444
 神田 知洋……………(1)98
 金田 誠……………(1)113
 金子 繭子……………(4)472
 兼行慎太郎……………(4)450
 笠原 英城……………(2)202, (4)347
 笠原 寿郎……………(4)429
 加藤 大敢……………(4)449
 河越 哲郎……………(2)216
 川上 康彦……………(3)299, (4)333
 川野記代子……………(4)469
 川野 陽一……………(4)401

川瀬 康裕…………… (3)294, (4) 455
 川島 万平…………… (1) 105
 數阪 広子…………… (4) 463
 毛塚 淳子…………… (3) 230
 木暮 隆太…………… (4) 479
 木村 和美…………… (4) 329
 北川 恒実…………… (4) 453
 古梅 香…………… (2) 212
 小林 研一…………… (3) 289
 小林 光一…………… (3) 299
 小林美奈子…………… (1) 37
 小林 俊介…………… (4) 464
 児玉 詠美…………… (4) 477
 児玉 芳裕…………… (4) 472
 肥田 道彦…………… (1) 72
 小嶋 里穂…………… (4) 468
 近藤 暁…………… (4) 474
 近藤 幸尋…………… (4) 397
 小西 靖彦…………… (2) 146
 湖山 信篤…………… (1) 105
 香西 達一…………… (4) 445
 久保元志郎…………… (4) 471
 久保村 憲…………… (4) 483
 久野 将宗…………… (1) 29
 桑原 大彰…………… (1) 109

M

前田 基博…………… (4) 454
 間野 博行…………… (4) 420
 丸 栄一…………… (4) 360
 丸山 弘…………… (1) 24
 益子 邦洋…………… (4) 391
 増渕美恵子…………… (1) 56
 増野 智彦…………… (1) 41, (2) 212
 増岡 孝浩…………… (2) 192
 亦野 文宏…………… (4) 441, 459
 松原 怜…………… (4) 470
 松田 明久…………… (3) 224
 松田 潔…………… (1) 37
 松本 志穂…………… (4) 469
 松岡 順子…………… (4) 347
 松山 琴音…………… (3) 252
 Mido Abdelhakim …… (4) 443
 右田 真…………… (3) 299
 嶺 貴彦…………… (3) 294
 三羽 英之…………… (4) 484
 宮川世志幸…………… (3) 304
 三宅のどか…………… (1) 41
 三山 彩…………… (4) 480

宮坂 俊光…………… (4) 466
 宮内 秀典…………… (2) 202
 Miyazaki Kai…………… (3) 311
 溝渕 大騎…………… (1) 41
 水野 真希…………… (4) 446
 望月 徹…………… (1) 37
 森嶋 素子…………… (4) 443
 守屋江利子…………… (4) 484
 許田 典男…………… (4) 448
 向井 桜子…………… (4) 472
 村井 保夫…………… (4) 430
 村上 太志…………… (4) 451
 村田 智洋…………… (4) 455

N

永野 惇浩…………… (4) 465
 中江 竜太…………… (1) 41, (2) 212
 中嶋 亘…………… (4) 453
 中村加奈恵…………… (4) 473
 中村翔太郎…………… (1) 60
 中根 俊成…………… (4) 371
 中西明日香…………… (3) 289
 中野 優治…………… (4) 462
 中島 大智…………… (4) 475
 中曾 草馬…………… (4) 445
 中田 淳…………… (2) 212
 中澤 里沙…………… (4) 475
 生天目かおる…………… (4) 463
 奈良 慎平…………… (4) 478
 檜崎 秀彦…………… (3) 274
 根岸 靖幸…………… (2) 194
 西本あか奈…………… (4) 481
 野口 周作…………… (2) 202, (4) 347
 能中 陽平…………… (4) 461
 野呂林太郎…………… (1) 47
 額賀佐和子…………… (4) 460

O

大生 定義…………… (2) 125
 落 智博…………… (4) 479
 大地 洋輔…………… (4) 477
 小笠原智子…………… (1) 41
 小川 令…………… (1) 109, (4) 480
 萩原 郁夫…………… (4) 462
 大井 一輝…………… (4) 460
 岡 敦子…………… (2) 152
 小野 真平…………… (4) 443
 小野田 翔…………… (4) 456
 小野瀬裕之…………… (2) 218

大塚 俊昭…………… (3) 243
 大矢 智之…………… (4) 447
 尾崎紗恵子…………… (4) 473
 小澤 実那…………… (4) 447

S

佐伯 秀久…………… (1) 52
 崔 祥大…………… (4) 467
 西條 優作…………… (4) 478
 齊藤 均…………… (3) 289
 齋藤 宣彦…………… (2) 121
 齋藤 伸行…………… (1) 19
 齋藤 恒徳…………… (4) 440
 齋藤 好信…………… (3) 289
 榊原 瑛莉…………… (4) 465
 坂寄 健…………… (2) 192
 櫻井 透…………… (4) 472
 佐野 透美…………… (3) 299
 佐々木文之…………… (4) 434
 清家 正博…………… (1) 47,
 (3) 289, (4) 421
 清家紗耶佳…………… (4) 480
 関根 鉄朗…………… (4) 430
 施 紅蓮…………… (4) 467
 重田 健太…………… (1) 41
 清水 章…………… (4) 389
 清水 哲也…………… (1) 98
 下元麻梨子…………… (4) 459
 志村 俊郎…………… (1) 86, (4) 368
 進士 誠一…………… (1) 98
 庄司 真美…………… (4) 484
 曾野部 崇…………… (4) 457
 園田 寛道…………… (4) 465
 須田 智…………… (4) 329
 菅原 望央…………… (4) 468
 杉原 仁…………… (2) 177
 杉井 将崇…………… (4) 459
 鈴木智恵子…………… (1) 56
 鈴木 憲治…………… (4) 456
 鈴木健太郎…………… (4) 431, 439
 鈴木 志奈…………… (4) 485

T

田上 隆…………… (3) 260
 田杭 直哉…………… (4) 445
 竹子 優歩…………… (4) 329
 田原 温…………… (2) 202
 田嶋 華子…………… (3) 299, (4) 453
 高田明日香…………… (4) 476

高田 弘弥……………(4) 485
 竹下 輝……………(3) 299
 瀧口 徹……………(1) 41, (4) 437
 瀧澤 俊広……………(4) 448
 太組 一朗……………(4) 317
 田中 弘人……………(3) 282
 田中 信之……………(2) 185
 谷合 信彦……………(1) 68
 谷内七三子……………(1) 37
 舘野 周……………(2) 192
 寺谷内 泰……………(4) 455
 土佐真美子……………(4) 452
 外山 翔太……………(4) 483
 豊原 瑛理……………(4) 486
 戸塚 猛大……………(4) 448
 土屋 未央……………(4) 451

U

上田 仁美……………(4) 455

上原 和幸……………(4) 458
 植松 卓哉……………(4) 476
 畝本 恭子……………(1) 29
 臼田 実男……………(4) 412

W

若井 英恵……………(4) 450
 若崎 昭太……………(4) 460
 輪湖 哲也……………(3) 282
 渡邊 紅実……………(4) 451
 渡邊 晋二……………(4) 464
 渡邊友起子……………(4) 447
 WeiLi Chen ……(3) 309
 Whitney L Quong ……(4) 479

Y

藪野 雄大……………(4) 482
 八木 孝……………(1) 37
 山田 拓也……………(4) 466

山岸 杏彌……………(1) 105
 山口 博樹……………(3) 225
 山川 珠実……………(4) 470
 山本 林……………(4) 423
 山本 寛也……………(4) 450
 山本 和男……………(3) 289
 山本 剛……………(2) 212
 山岡 秀司……………(4) 477
 山下 裕正……………(3) 294, (4) 456
 山下 直行……………(1) 105
 楊井 瑛美……………(3) 299
 保田 駿一……………(4) 458
 Yinglan Cheng ……(3) 309
 横堀 将司……………(1) 2, 3, 41, 98,
 (2) 129, 212, (4) 339
 吉田 寛……………(1) 98, 105,
 (2) 151, (4) 401
 吉田 圭介……………(4) 448
 弓削 進弥……………(1) 70, (4) 457

日本医科大学医学会雑誌

第18巻（令和4年）総目次

（第1号—第4号）

特集【COVID-19に打ち勝つために：日本医科大学の取り組み】

1. 「COVID-19に打ち勝つために：日本医科大学の取り組み」特集にあたって横堀 将司... 2
2. 克己殉公の精神と日本医科大学の取り組み.....横堀 将司... 3
3. With 感染症時代の院内感染対策—日本医科大学付属病院の
新型コロナウイルス感染症（COVID-19）対策の取り組みと次の感染症への備え藤田 和恵... 9
4. 新型コロナウイルスに対する千葉北総病院の取り組み.....齋藤 伸行... 19
5. COVID-19に対する日本医科多摩永山病院の取り組みの変遷.....丸山 弘... 24
6. 日本医科大学多摩永山病院における COVID-19 受け入れに関する
救命救急科の関わり方について.....久野 将宗・畝本 恭子... 29
7. COVID-19に打ち勝つために：武蔵小杉病院の取り組み.....松田 潔・望月 徹
小林美奈子・谷内七三子・八木 孝... 37
8. 重症 COVID-19 肺炎患者の集約化と VV-ECMO による治療経験三宅のどか・溝渕 大騎・瀧口 徹
重田 健太・平林 篤志・五十嵐 豊
中江 竜太・増野 智彦・小笠原智子・横堀 将司... 41
9. 軽症・中等症患者の受け入れを振り返って.....野呂林太郎・清家 正博... 47
10. 教育の現場では佐伯 秀久... 52
11. 4 病院看護部の取り組み鈴木智恵子・福永ヒトミ・緋田 雅美・増渕美恵子... 56
12. 付属病院薬剤部の取り組み伊勢 雄也・中村翔太郎... 60

特集【With Corona, Post Corona における医学教育の展望】

1. 巻頭言.....藤倉 輝道...120
2. 共用試験の公的化に向けての課題.....齋藤 宣彦...121
3. プロフェッショナルリズム教育再考.....大生 定義...125
4. コロナ禍時代のシミュレーション教育：VR を用いた Off the Job Training の展開横堀 将司・藤倉 輝道...129
5. 未来型医学教育と DX藤倉 輝道・早坂 明哲...135
6. 医学教育の現状と ICT 活用のノウハウ浅田 義和...138
7. 臨床教育の現状と展望.....江頭 正人...142
8. 我が国の医学教育のこれまでと将来.....小西 靖彦...146

特集【臨床研究をはじめよう！】

1. 『臨床研究をはじめよう！』の特集にあたって松田 明久...224
2. 臨床研究を行う意義と研究計画の立て方.....山口 博樹...225
3. 文献検索から論文投稿まで—臨床研究に役立つ図書館サービス—.....毛塚 淳子...230
4. 医学統計解析のいろは.....大塚 俊昭...243
5. 臨床研究法の概要と特定臨床研究実施における留意点.....松山 琴音...252
6. 臨床研究をはじめよう！：リアルワールドデータを用いた臨床研究.....田上 隆...260

特集【てんかん医療の現状と未来】

1. 「てんかん医療の現状と未来」の特集にあたって足立 好司...316
2. てんかん：難病法に規定されない真の難病.....太組 一期...317
3. 成人のてんかん診療：てんかん診療の背景にある問題.....朝山健太郎...323
4. 脳卒中後てんかん.....竹子 優歩・須田 智・木村 和美...329
5. 小児てんかん.....川上 康彦...333

6. てんかん重積診療の実際：新規抗てんかん薬の使用における留意点	横堀 将司	339
7. てんかんの長時間ビデオ脳波モニタリング	廣中 浩平	343
8. てんかんの薬物療法—小児、妊婦・授乳婦、高齢者への投与—	松岡 順子・野口 周作・笠原 英城	347
9. 犬猫のてんかん	長谷川大輔	354
10. てんかんは一日にして成らず	丸 栄一	360

橋桜だより

武蔵小杉病院新病院開院にあたって	谷合 信彦	68
図書館報告	吉田 寛	151
医学教育センターと未来型医学教育	伊藤 保彦	270
日本医科大学成田国際空港クリニックの変遷と今後の展望	赤沼 雅彦	366

グラビア

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真の機能を解明する	石井 智裕・弓削 進弥 安藤 康史・福原 茂朋	70
陽電子放出断層撮影（PET）を用いたうつ病に対する電気けいれん療法の治療機序解明研究	坂寄 健 増岡 孝浩・館野 周	192
約40年前に行われた剖検症例の電子顕微鏡像と免疫組織化学的検索	堂本裕加子	272
明治の文豪の作品中に見られた本学前身の済生学舎の軌跡をたどる	志村 俊郎・弦間 昭彦	368

定年退職教授記念講演会要旨

消化器系発生の分子メカニズム	岡 敦子	152
内視鏡手術の発展とともに歩んで	明樂 重夫	160
肺癌個別化治療と抗悪性腫瘍薬の薬剤性肺障害	弦間 昭彦	168
基礎研究から臨床内分泌代謝学へ	杉原 仁	177
p53によるがん化の抑制メカニズム	田中 信之	185

綜 説

精神疾患の診断・治療に対する聴覚言語処理・情動処理ニューロイメージングの応用	肥田 道彦	72
日本医科大学前身の済生学舎—済生救民と長谷川泰をめぐる人々—	志村 俊郎・弦間 昭彦	86
早産と炎症—無菌性炎症を中心とした新たな早産メカニズム—	根岸 靖幸	194
日本における小児リウマチ診療の現況	檜崎 秀彦	274
新時代を迎える神経難病の災害対策：COVID-19 パンデミックと災害対策基本法改正を経て	中根 俊成	371
糖尿病患者の非合理的選択と慢性合併症	江本 直也・後藤 励	379

論 説

臨床現場における薬剤師の役割（10）：ポリファーマシーに対する薬剤師の役割	田原 温 宮内 秀典・野口 周作・笠原 英城	202
臨床現場における薬剤師の役割（11）：外来がん薬物治療患者に対する連携充実加算への取り組み	田中 弘人 輪湖 哲也・伊勢 雄也	282

原 著

Virtual Reality 技術を活用した外科系臨床実習	進士 誠一・横堀 将司・清水 哲也 神田 知洋・林 光希・安楽 勝喜・吉田 寛	98
--------------------------------	--	----

症例報告

肛門嵌頓を来したS状結腸管状絨毛腺腫に対して腹腔鏡補助下S状結腸切除術を施行した1例 ……川島 万平
 山下 直行・湖山 信篤・山岸 杏彌・吉田 寛…105

補助療法を併用した最小限の切除とエステティックユニットを考慮した再建により
 良好な治療アウトカムを得た上口唇の皮膚原発リンパ腫の1例 ……岩永 洋平・桑原 大彰
 小川 令・赤石 諭史…109

IMPELLA 補助管理中に脳内出血をきたし開頭血腫除去術を施行した1例 ……古梅 香・中江 竜太
 中田 淳・五十嵐 豊
 増野 智彦・山本 剛・横堀 将司…212

温暖な気候が関与したと考えられる冬季発症の夏型過敏性肺炎の1例
 ー夏季以外に発症・診断した夏型過敏性肺炎報告例の臨床的検討ー ……林 杏奈・齋藤 好信
 中西明日香・小林 研一・齊藤 均
 山本 和男・清家 正博・弦間 昭彦…289

部分弓部大動脈人工血管置換術後に合併した乳糜心嚢液に対して
 ソマトスタチンアナログ製剤投与とリンパ管造影検査が有効であった1例 ……山下 裕正・藤井 正大
 井塚正一郎・網谷 亮輔・川瀬 康裕
 嶺 貴彦・別所 竜蔵・石井 庸介…294

反復する細菌性髄膜炎の管理に難渋した Mondini 奇形 ……小林 光一・早川 潤・佐野 透美・楊井 瑛美
 竹下 輝・橋本 康司・田嶋 華子・五十嵐 徹・川上 康彦・右田 真…299

話 題

21世紀になって見つかった視細胞ー“概日リズム”の神経回路 ……金田 誠…113

消化器癌・化学療法のゆくえ ……河越 哲郎…216

遺伝子治療の最前線ーAAV ベクター遺伝子治療の躍進と課題ー ……宮川世志幸…304

光学顕微鏡での病変をそのまま電子顕微鏡で観察する：LV-SEM を用いて ……清水 章…389

特集 [低侵襲治療] 第31回公開 [シンポジウム]

1. 令和時代の泌尿器低侵襲医療 ……赤塚 純・近藤 幸尋…397

2. 消化器外科における低侵襲手術の歴史と未来：日本医科大学消化器外科の現状 ……川野 陽一・吉田 寛…401

3. 心臓血管外科における低侵襲治療の潮流 ……石井 庸介…408

4. 肺癌に対する低侵襲治療：光線力学的治療法の適応拡大 ……白田 実男…412

5. 産婦人科における低侵襲手術治療の最前線 ……市川 雅男…416

関連施設だより

近隣の甲状腺専門病院として ……小野瀬裕之…218

諦めない急性期医療，断らない救急医療，逃げないコロナ診療 ……益子 邦洋…391

JNMS のページ

Journal of Nippon Medical School Vol. 87, No. 5 (2020年10月発行) ……114

Journal of Nippon Medical School Vol. 87, No. 6 (2020年12月発行) ……220

Journal of Nippon Medical School Vol. 88, No. 1 (2021年2月発行) ……306

Journal of Nippon Medical School Vol. 88, No. 2 (2021年4月発行) ……394

集会記事

第32回学校法人日本医科大学外国人留学者研究会抄録 ……309

第 90 回日本医科大学医学会総会抄録

特別講演

がん研究が拓くゲノム医療 間野 博行...420

新任大学院教授特別講演

1. 肺癌における個別化医療とトランスレーショナル研究.....清家 正博...421
2. 生殖軸を中心とした多臓器連関とその攪乱による疾患発症機構の解明.....石井 寛高...422
3. 液滴を分解標的とする新たなオートファジーネットワークの解析.....山本 林...423
4. 運動バイオマーカーの確立と革新的運動模倣薬の創製に向けて.....岩部 真人...424

新任教授特別講演

1. 消化管における上皮幹細胞の制御機構.....長谷部 孝...425
2. 成人成長ホルモン分泌不全症・病態と治療.....福田いずみ...426

新任臨床教授特別講演

1. 重症外傷への新たな挑戦—“長官奇跡の救命”を再び可能にするために—.....井上 潤一...427
2. 肺癌の遺伝子診断と個別化治療.....笠原 寿郎...429

令和 4 年度奨学賞受賞記念講演

1. AI を組み合わせ、4D Flow MRI を用いた非侵襲的かつ簡便な脳血流循環評価手法を開発する.....関根 鉄朗・村井 保夫...430
2. 急性期脳梗塞患者に対する血栓回収術単独療法の効果の検討.....鈴木健太郎...431

令和 3 年度優秀論文賞受賞記念講演

川崎病モデルマウスにおいてインターロイキン-1 β 阻害薬は血管炎を抑制する 橋本 佳亮...432

令和 3 年度丸山記念研究助成講演

1. 骨髄腫微小環境において Siglec-15 が抗腫瘍免疫と骨病変に及ぼす機能解析 石橋真理子...433
2. 脂質分解酵素に着目したインフラマソーム活性化機構の解明.....佐々木文之...434
3. 見えない光で見る、肝臓ナビゲーションサージェリーの未来.....青木 悠人...435

令和 3 年度同窓会医学研究助成講演

1. 麻酔薬による癌細胞生理への影響の検討：in vitro 研究からの展望 岩崎 雅江...436
2. 新たな非閉塞性腸管虚血症の診断法の確立；
ベットの吊り上げ式腹腔鏡手術の開発を目指して.....瀧口 徹...437
3. 特発性肺線維症合併肺癌における CADM1 と SPC25 遺伝子変異 福泉 彩...438
4. 脳卒中患者に対する経腸栄養剤迅速投与の安全性に関する多施設共同ランダム化比較研究.....鈴木健太郎...439

海外留学者講演

- なぜアルツハイマー病の原因遺伝子 PSEN2 変異が拡張型心筋症の原因にもなるのか？ 齋藤 恒徳...440
- 米国留学での経験を通して 秋元 直彦...440
- フランスでの手術トレーニングと臨床経験 亦野 文宏...441

一般演題 443

総会記事 487

会 報

- 定例（7 月）日本医科大学医学会役員会議事録 115
- 定例（1 月）日本医科大学医学会役員会議事録 312
- 定例（4 月）日本医科大学医学会役員会議事録 492

Key Words Index 496

著者名索引 498

日本医科大学医学会雑誌 第 18 巻総目次（第 1 号—第 4 号） I—VI

NIHON IKA DAIGAKU IGAKKAI ZASSHI

Vol 18 (No 1—4)

(2022)

CONTENTS

Photogravures

- Roles of Pericyte in Wound Angiogenesis Clarified by Live Imaging Tomohiro Ishii, Shinya Yuge,
Koji Ando, Shigetomo Fukuhara... 70
- Research on the Therapeutic Mechanism of Electroconvulsive Therapy for Depression Using
Positron Emission Tomography Takeshi Sakayori, Takahiro Masuoka, Amane Tatenoo...192
- Electron Microscopic and Immunohistochemical Images Prepared from Formalin-fixed, Paraffin-embedded
Specimens of an Autopsy Case Performed Approximately 40 Years Ago Yukako Shintani-Domoto...272
- Follow Tracks of Saiseigakusha, the Predecessor of Nippon Medical School Was Seen
in the Literary Master's Work of the Meiji Era Toshiro Shimura, Akihiko Gemma...368

Reviews

- Functional Neuroimaging of Auditory Linguistic and
Vocal Affective Processing for Diagnosis and Treatment of Psychiatric Disorders Michihiko Koeda... 72
- Saiseigakusha, the Predecessor of Nippon Medical School:
Philosophy of Saisei-Kyumin and Associates of Tai Hasegawa Toshiro Shimura, Akihiko Gemma... 86
- Inflammation in Preterm Birth
—The Mechanisms by Which Sterile Inflammation Causes Preterm Birth— Yasuyuki Negishi...194
- The Role of the Pharmacist in Clinical Settings (10): The Role of
the Pharmacist in Combating Polypharmacy Atsushi Tahara, Hidenori Miyauchi,
Shusaku Noguchi, Eijo Kasahara...202
- Current Status of Pediatric Rheumatic Disease Care in Japan Hidehiko Narazaki...274
- The Role of the Pharmacist in Clinical Settings (11): The Additional Fee for Collaboration Enhancement for
Outpatient Chemotherapy Hiroto Tanaka, Tetsuya Wako, Yuya Ise...282
- Disaster Countermeasures for the Patients with Neurological Intractable Diseases Entering a New Era:
After the COVID-19 Pandemic and Revision of the Disaster Countermeasures Basic
Act in Japan Shunya Nakane...371
- Irrational Choices by Patients with Diabetic Complications..... Naoya Emoto, Rei Goto...379

Original

- Use of Virtual Reality Technology in
Clinical Clerkships in Surgery Seiichi Shinji, Shoji Yokobori, Tetsuya Shimizu,
Tomohiro Kanda, Koki Hayashi, Katsuyoshi Ankoh, Hiroshi Yoshida... 98

Case Reports

- Laparoscopy-assisted Resection of a Sigmoid Tubulovillous Adenoma Prolapsed through the Anus:
A Case Report Mampei Kawashima, Noyuki Yamashita,
Nobuatsu Koyama, Aya Yamagishi, Hiroshi Yoshida...105
- Consideration of Facial Aesthetic Units When Resecting
Malignant Facial Lesions Yohei Iwanaga, Hiroaki Kuwahara, Rei Ogawa, Satoshi Akaishi...109
- A Case of Intracerebral Hemorrhage during IMPELLA Support and
Craniotomy for Hematoma Removal Kaori Kobai, Ryuta Nakae, Jun Nakata, Yutaka Igarashi,
Tomohiko Masuno, Takeshi Yamamoto, Shoji Yokobori...212
- Winter-onset Summer-type Hypersensitivity Pneumonitis Related to a Warm Climate:
A Case Report and Review of the Literature Anna Hayashi, Yoshinobu Saito, Asuka Nakanishi,
Kenichi Kobayashi, Hitoshi Saito, Kazuo Yamamoto, Masahiro Seike, Akihiko Gemma...289

- Chylopericardium after Partial Arch Replacement Treated with Somatostatin Analog Administration and Lymphatic Embolization by Lymphangiography … Hiromasa Yamashita, Masahiro Fujii, Syouchirou Iduka, Ryousuke Amitani, Yasuhiro Kawase, Takahiko Mine, Ryuzo Bessho, Yousuke Ishii…294
- A Case of Recurrent Bacterial Meningitis in a Girl with Mondini Deformity …………… Koichi Kobayashi, Jun Hayakawa, Tomi Sano, Emi Yanai, Hikaru Takeshita, Kouji Hashimoto, Hanako Tajima, Toru Igarashi, Yasuhiko Kawakami, Makoto Migita…299

Special Features (Minimally Invasive treatment) The 31st Public Symposium

- Minimally Invasive Urology in the Reiwa Era ……………Jun Akatsuka, Yukihiro Kondo…397
- History and Future of Minimally invasive Surgery in Gastrointestinal Surgery …………… Youichi Kawano, Hiroshi Yoshida…401
- Spirit of Minimally Invasive Cardiac Surgery …………… Yosuke Ishii…408
- Minimally Invasive Treatment for Lung Cancers: Expansion of Indication for Photodynamic Therapy (PDT) …………… Jitsuo Usuda…412
- The frontier of Minimally Invasive Surgical Treatment in Obstetrics and Gynecology …………… Masao Ichikawa…416

From Our Affiliated Hospitals

- Thyroid Specialty Hospital near Nippon Medical School …………… Hiroyuki Onose…218
- Never Give up Acute Care, Never Refuse Emergency Care, Never Escape from COVID-19 Management …………… Kunihiro Mashiko…391

日本医科大学医学会雑誌（和文誌）論文投稿規程

1. 日本医科大学医学会雑誌（和文誌）は基礎、臨床分野における医学上の業績を紹介することを目的とし、他誌に未投稿のものでなければならない。
2. 本誌への投稿者（全共著者を含む）は原則的に日本医科大学医学会会員に限る。ただし、依頼原稿についてはこの限りではない。
3. 日本医科大学医学会雑誌、第16巻第2号（令和2年4月）以降に掲載するすべての論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際（CC BY NC ND）ライセンス（<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>）を採用した。すべての論文の著作権については、論文が採用された場合、日本医科大学医学会に委譲されるが、ライセンス採用後も日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。営利使用または改変を行う場合は、編集主幹による利用許諾を要する。また、第16巻第2号（令和2年4月）以前に掲載された論文についても同様に利用許諾を要する。
4. 投稿論文の研究は「ヘルシンキ宣言、実験動物の飼養および保管等に関する基準（「日本医科大学動物実験規程」参照）、あるいは各専門分野で定められた実験指針および基準等を遵守して行われたものであること。
5. 投稿時点で施行されている個人情報保護法を遵守したものであること。
 なお、臨床研究を投稿する場合は、研究対象者を特定できる文面・写真を掲載しないことおよび人権を損なうことのないように配慮し、研究対象者からインフォームドコンセントが得られていること。
 また、動物実験の場合は、動物の維持・管理や実験操作に伴う疼痛の緩和に配慮したことを明記すること。
6. 法的あるいは倫理的に審査が必要とされている研究については、倫理審査委員会の承認を得ていることを証明する書類を提出または承認番号を明記する。
7. 本誌には次のものを掲載する。
 (1) 原著、(2) 綜説（論説）、(3) 臨床医のために、(4) 臨床および実験報告、(5) 症例報告、(6) CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ、(7) 話題、(8) その他編集委員会が認めたもの。

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

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

*ただし、図・表・写真に関しては、1点400字に相当。

8. 論文の投稿は、電子投稿システム「ScholarOne Manuscripts」で行う。
 投稿ウェブサイト：
<https://mc.manuscriptcentral.com/manms>
 *事前にアカウント登録が必要。
9. 所定の「論文投稿チェック表」・「誓約書・著作権委譲書」・「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) Keywords（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)