

日本医科大学医学会雑誌

第19巻 2023年4月 第2号

目次

INDEX

- **特集（形態学の逆襲：形態学教室の扉をたたいてみてください）**
 - 特集「形態学の逆襲：形態学教室の扉をたたいてみてください」にあたって
人工知能（AI）と病理診断
オミクス解析を用いたバイオマーカー開発から空間的分子解析による形態理解へ
In situ hybridization法の高感度化手法とその神経科学未解明領域への応用
ノンコーディングRNA：生体内発現解析のための形態学的アプローチ
瀧澤 俊広 70
寺崎 美佳 他 72
石野 孔祐 他 78
肥後 心平 他 84
瀧澤 俊広 他 90
- **橘桜だより**
 - 健診医療センターから
村上 隆介 96
- **定年退職教授記念講演会要旨**
 - 医学英語の語源と語形成
呼吸器・希少難病に取り組んだ医療人生
肺がん標準治療の確立
周産期医療と共に歩んだ40年
角膜透明治療に向けた二つのアプローチ
脳動脈瘤と科学
崎村 耕二 97
吾妻安良太 103
久保田 馨 113
中井 章人 121
高橋 浩 130
森田 明夫 137
- **グラビア**
 - 高解像度マノメトリーを用いた嚥下機能評価
大橋 美穂 他 146
- **綜説**
 - 肺動脈絞扼術～従来の適応から新しい適応まで～
緑内障に対する眼圧下降治療の現状と限界
佐々木 孝 148
中元 兼二 156
- **論説**
 - 臨床現場における薬剤師の役割（12）：臨床現場を支援するDI業務
福島与詩香 他 164
- **症例報告**
 - カルバマゼピン投与によるミオクロニー発作増悪時にDoose症候群と診断し
エトスクシミドが著効した3歳男児
大高 永字 他 171
- **話題**
 - 急性腹症診療ガイドライン2015改訂作業はじまる
上部消化管内視鏡検査の標準化を目指した
『エビデンスに基づくルーティン上部消化管内視鏡ガイドブック』作成の試み
安武 正弘 177
後藤 修 他 178
- **関連施設だより**
 - 足利赤十字病院のご紹介
室久 俊光 191
- **JNMSのページ**
 - Journal of Nippon Medical School Vol. 88, No. 5 Summary 193

—特集「形態学の逆襲：形態学教室の扉をたたいてみてください (1)」—



特集「形態学の逆襲：形態学教室の扉を たたいてみてください」にあたって

瀧澤 俊広

日本医科大学大学院分子解剖学

アメリカに留学中の1993年3月1日、「形態学のレジェンド」にお目にかかることができた。学部学生のころから解剖学教室に入出入りして電子顕微鏡を介して細胞の精緻な世界に魅せられていた。電子顕微鏡で生物試料を観察するためには固定が必要であり、2%パラフォルムアルデヒドと2.5%グルタルアルデヒドの混合液を用いて試料を固定する。電子顕微鏡試料を作製したことがある研究者ならばご存じのゴールドスタンダードであるKarnovsky (half Karnovsky) 固定液である。私の師匠であるオハイオ州立大学・John M. Robinson 教授の恩師が、ハーバード大学・Morris J. Karnovsky 教授であり、オハイオ州立大学のBennett Graduate Research Society 9th Annual Research Day (日本医科大学に例えると、毎年9月に行われる日本医科大学医学会総会・学術集会に相当)の基調講演にこられたのだ(図1)。偉大な病理・細胞生物学者でありながら、若き研究者達に対して優しい眼差しに満ちあふれていた。サインをお願いしたワインのガイドブックに、エスプリのきいた一筆を添えていただいた(図1)。

今回の特集の企画依頼を受け、すぐさま頭に浮かんだのは「形態学の逆襲」である。1960~1980年代に隆盛を極めた電子顕微鏡による形態学的研究手法も、1990年代ぐらいから分子細胞生物学的研究手法が花形となり、さらに時代は進化した。ゲノムをはじめとする分子情報、画像情報、医療情報のビッグデータ解析と人工知能(AI)を活用した新たな研究手法が急速に進行している。現在の医学研究において形態学の逆襲が起きているのかどうか、その言葉自身、意味を持たないかもしれない。時代とともに、様々な顕微鏡技術、組織細胞化学技術が開発され形態学も進歩し続けており、逆襲というよりは、他の分子と付く学問とともに輝きを増しているのであろう。

解析人体病理学・寺崎先生には「AIと病理診断」を巡る動向と今後の展開について解説いただいた。統御機構診断病理学・石野先生にはオミクス解析における

バイオマーカーの検索と、オミクス解析の病理標本への応用(形態学とオミクス解析の統合解析：空間オミクス解析)について紹介していただいた。解剖学・神経生物学・肥後先生には最新の組織化学技術として、タンパク質を検出標的とする免疫染色法と比較したin situ hybridization (ISH)の特徴と、先端ISH技術を用いた神経科学分野への応用について寄稿していただいた。分子解剖学・瀧澤は近年注目を集めている蛋白質をコードしていないRNA(ノンコーディングRNA)の概説と、それを可視化するための組織細胞化学的手法を紹介させていただいた。

逆襲という過激なタイトルを付けたのは是非多くの方にこの特集を読んでいただきたいと考えたためだ。研究も細分化して、ひとりの研究者がゲノムから固体レベルまでの構造と機能解析を行うことは難しい時代となった。この特集を読んでいただき、自分の研究に

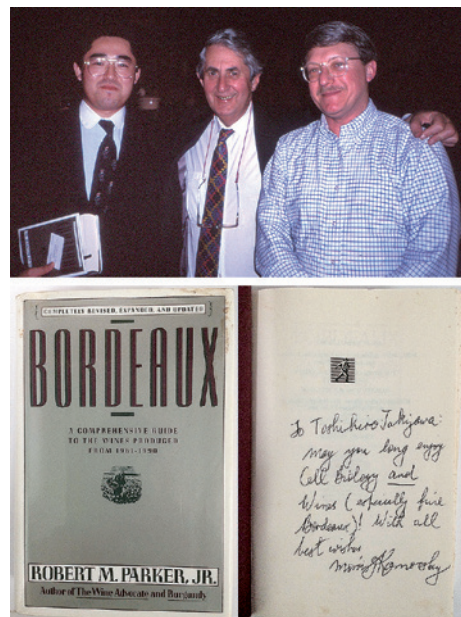


図1 Karnovsky先生との思い出。(上)右よりJohn M. Robinson教授, Morris J. Karnovsky教授, 筆者。(下)Karnovsky教授からいただいたサイン。

形態解析技術を取り入れたい、共同研究を行いたい研究者がおられたら、是非、形態学教室の扉をたたいていただけることを願っている。

—特集 [形態学の逆襲：形態学教室の扉をたたいてみてください (2)]—



人工知能 (AI) と病理診断

寺崎 美佳¹ 寺崎 泰弘² 清水 章¹¹ 日本医科大学解析人体病理学² 日本医科大学付属病院病理部

はじめに

デジタル医療革命が多方面の分野で巻き起こされている。医療画像分野でも AI 画像判定モデルの実用化が日進月歩で進んでいる。しかし、病理診断領域では、その期待値は高いものの、他領域と比べ開発が遅れている。ガラス標本のデジタル化に、Whole Slide Imaging (WSI) スキャナが市場に導入されて 20 年が経ち、ようやく近年 AI の病理領域への応用が加速し始めた。本稿では、AI と病理診断について、現在の動向、今後の展開、解析人体病理学教室で行っている病理 AI 画像判定モデル開発および人材育成への取り組みを紹介する。

人工知能 *Artificial Intelligence* (AI) とは

AI という言葉自体は、「人工的につくられた人間のような知能、ないしはそれをつくる技術」(東京大学大学院工学系研究科 松尾豊先生) といった定義が提唱されている。世間一般的には、電化製品に組み込まれた単純な制御プログラムから、ビッグデータを解析する機械学習、特微量自体を学習する深層学習 (ディープラーニング) も含めて AI と称されていることが多い。AI は広い概念であり、このなかに「機械学習」があり、「機械学習」のなかに「ディープラーニング」が含まれる (図 1)。機械学習は、入力されたデータから、パターンやルールを見いだして (学習)、新しいデータに関して識別や予測 (推論) が行えるものを指す。AI 搭載といわれるプロダクトの多くには、学習済みモデルを用いた推論機能が組み込まれている。

ディープラーニングは、人間の神経回路を模倣して開発されたニューラルネットワークを多層化した構造をもつ (図 2)。ディープラーニング以外のアルゴリズムでは、学習の際に、パターンやルールを発見する上で、重要な領域 (特微量) は、人間が細かく設定する必要があるが、ディープラーニングは、この特微量を自ら抽出することが可能である。ディープラーニングの歴史を見てみると、1980 年代に K Fukushima によ

りディープラーニングの原型ともいえるネオコグニトロンが発表され¹、2006 年頃より GE Hinton を含め、多数の研究者により、ニューラルネットワークを多層化したディープラーニングの研究がなされはじめた²。ディープラーニングの層を深くするだけでは、予測精度があまり上がらないことが知られていたが、入力信号にノイズを加えたり、層のニューロンをランダムに欠落させるなど、あえて過酷な環境で学習させることで、「高次」のそして「頑健」な特徴表現をコンピュータが自ら獲得し、予測精度を向上させられることが明らかになった³。以降、ディープラーニングは、モデル性能の向上と、コンピュータ自体の性能 (計算速度や扱えるデータ数) が向上したこともあり、様々な領域に応用・実用化されることになった。

ディープラーニングの弱点

ディープラーニングは、膨大な入力データから、コンピュータが自ら特徴表現を獲得し、判定するため、非常に画期的で強力な方法である。しかし同時に、その判定過程 (プロセス) が人間には把握できない。これが「ブラックボックス問題」であり、特に安全性が重視される医療領域では、プロセスの説明可能な (explainable) AI モデルの開発が模索され、様々な方法が検討されている。その 1 つに、画像判定モデルでは、最終的な畳み込み層に流れ込む、予測に寄与する重要な領域をヒートマップで可視化する Gradient-weighted Class Activation Mapping (Grad-CAM) がある⁴ (図 3)。Grad-CAM は、ディープラーニングの判定の過程を完全に説明可能にするものではないが、モデルがどこに注目しているかが視覚的に分かりやすくなるメリットがある。

また近年、ディープラーニングを用いた画像判定モデルの判定を誤分類させることができる「敵対的サンプル生成 (Adversarial examples)」が知られている^{5,6}。画像判定などの分類モデルは、ある分類に属する「確率」が出力され、確率が高いグループに分類すること

で判定結果を出す。敵対的サンプルは、画像にノイズを加え、簡単に良性画像を悪性画像と誤分類させることができる。この敵対的サンプル生成で作られた画像は、オリジナル画像と比較しても、人間には全く見分けがつかない。治療方針に関わる分野の AI モデルに、このような攻撃が加えられれば、モデルの中立性や信頼性が根本から揺らぎ、深刻なリスクが予測される。

防御策として、複数の機械学習モデルの組み合わせや、前処理の工夫などが挙げられているが、医療のどこに AI を利用していくのかや、導入するモデルの堅牢性、解釈可能性、安全性を評価する体系的なシステムが必要である。「最終診断は医師が下す」という大原則を守り、忙しい現場ではチェック機構が自然と甘くなる「人の揺らぎ」も考慮にいれ、AI（ディープラーニング）の安全性や説明性に関して、弱点があるという認識を医療者側が持っておくことは重要なことである。

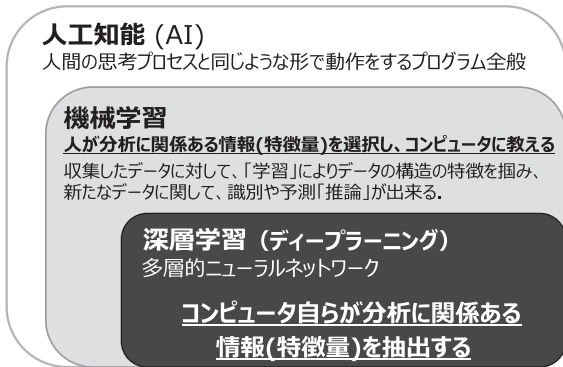


図1 AIの分類

「AI」は大きな分類であり、その中に「機械学習」と「ディープラーニング」を内包する。「ディープラーニング」は「機械学習」に内包され、人による特徴定義を不要とし、自ら特徴表現を獲得することができる。現在の医療 AI モデルの多くは「ディープラーニング」を用いている。

病理画像へのディープラーニングの応用

AI（主にディープラーニング）の応用・実用化が産業界から始まり、それと同時に放射線画像など、医療画像への応用も始まった。放射線画像について内視鏡画像が実用化され、現在、皮膚ダーモスコプ画像や眼底画像判定の実用化に向けた開発が進んでいる。これらは、病変の見落としなどのヒューマンエラーの防止や、スクリーニング領域での作業コストの減少などに大きく寄与するものとして期待されている。

一方、病理診断領域では、AI 開発が進んでいるものの、他領域に比べ遅れている。この主な要因として、モデルの学習に必要な「デジタル画像のストックの少なさ」が挙げられる。AI 開発が進んでいる他領域では、診療現場で用いられている画像がデジタル画像で

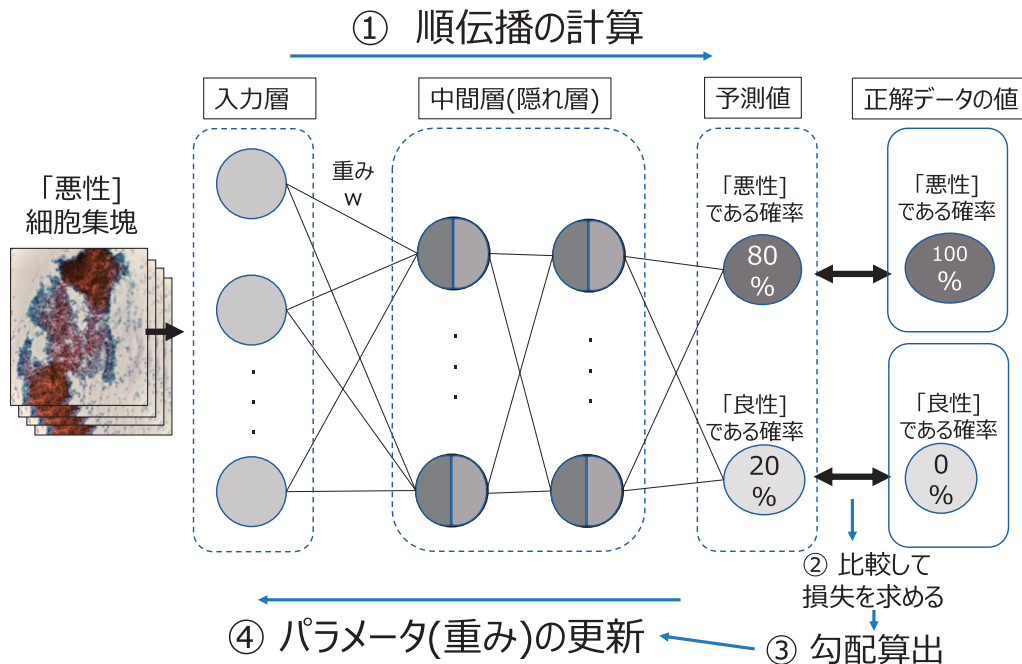


図2 ディープラーニングモデルの概略(多層的ニューラルネットワーク)

ディープラーニングはニューラルネットワークを多層化(中間層が多層)した構造を持つ。①→④の順で損失関数(予測値と目標値の差を示す関数)が最小になるように、適切なパラメータの値を更新していくことで、予測値を目標値(正解値)に近づけていく。

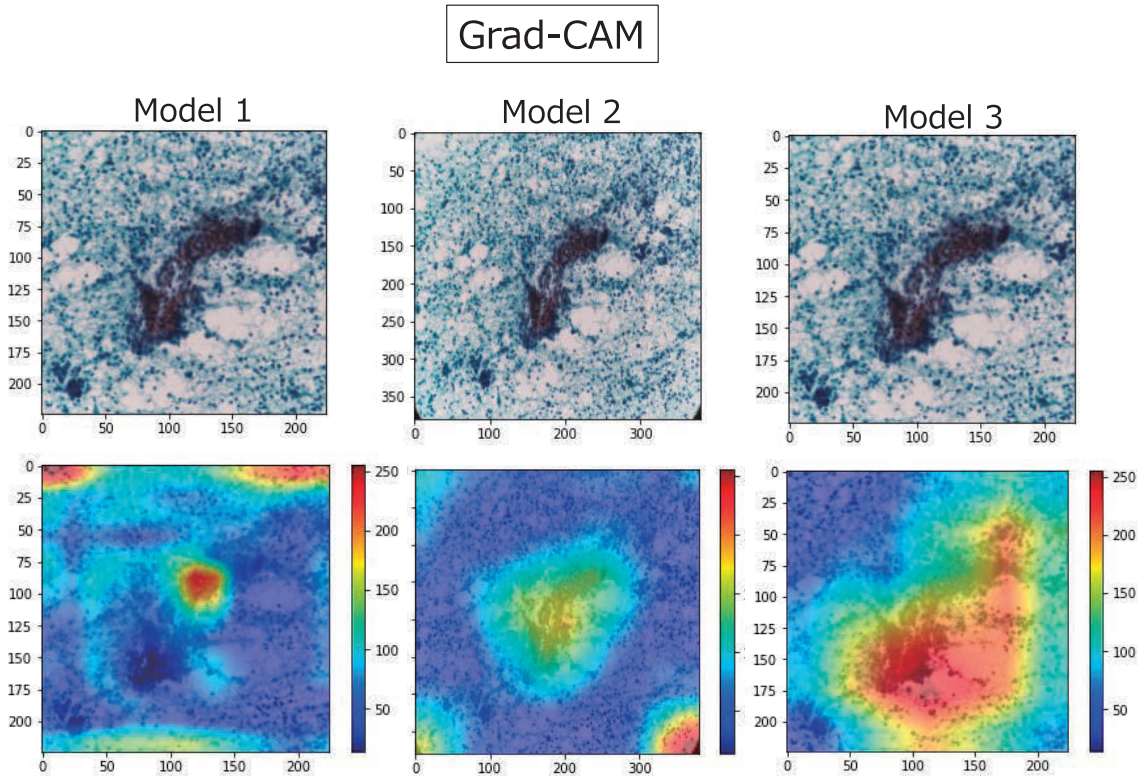


図3 Gradient-weighted Class Activation Mapping (Grad-CAM) のディープラーニングモデルによる注目領域の違い

畳み込みニューラルネットワークの最終層の注目領域を可視化したもの。同じ悪性細胞集塊の画像であっても、モデルの違いによって、注目領域が異なっていることが分かる（赤が最も注目している領域）。Model 1では悪性細胞腫集塊の端に注目領域がある。Model 2では細胞集塊全体に注目領域がある。Model 3では細胞集塊とその周辺（細胞のばらけ部）に注目領域がある。ディープラーニングモデルでは、どのように画像を判定したかは「ブラックボックス」のため分からないが、用いたモデルの最終層で、注目している領域を Grad-CAM により可視化することで、モデル解釈の一助となる。

※Model 2は入力ピクセル数が異なるため、やや画像拡大率が異なっている。

あり、すでに大量の画像ストックが存在し、共通の画像拡張子や画像の保存・管理方法も確立されている。しかし、通常の病理診断は、「生検検体や手術検体のホルマリン固定」⇒「パラフィン包埋」⇒「薄切」⇒「ガラススライドに貼り付け」⇒「染色」⇒「顕微鏡で観察」という工程で行われ、デジタル画像化の過程がない。1990年代よりガラス標本全体をデジタル化できるバーチャルスライド（whole slide imaging (WSI)）技術が開発され、本邦でも2003年に市場に登場したが、WSIはDICOM画像と比べ、その画像容量が2~3桁大きく取り扱いが難しく、その保存や管理システムが整うまでの時間が必要であった。画期的な一歩として2017年にPhillips社のWSIシステム（Philips IntelliSite Pathology Solution（スキャナ、管理保管、ビューワーを含む））がFDAに認可され（同年日本の薬事承認取得）、WSIでの第一次診断が可能になったことから、欧米を中心にWSIシステムの導入が進んだ。WSIは、

第一次診断・遠隔診療はもとより、セカンドオピニオンや、希少症例の保存、教育、研究にと、形態画像解析やその管理に有力なツールになった。また現在、WSIスキャナは、病理AIモデル開発の主力のデジタル化機器となっている。他領域と比べ出足は遅かったものの、病理診断に利用できるAIモデルも認可され始めている。欧米では現在（2023年1月）、FDAが認可している病理AIモデルとして、前立腺生検検体で前立腺癌を検出するPaige Prostate Detect（Paige AI Inc. New York）があり、同社が開発した乳癌組織型、乳癌リンパ節転移検出モデルは、EUのCE-IVDや英国のUKCAを取得している。また、FUJIFILM社が米国のInspirata Inc.のDigital Pathology Software, Dynamyx（FDA認可取得）（画像解析とデジタルパソロジーソリューション）を買収し、FUJIFILM社の医療用画像情報システムへの統合など、今後の展開が期待される。EUでは、2021年より、AI開発を目的とし

た EU 最大の病理デジタル画像リポジトリ作成の大規模プロジェクト (BIGPICTURE プロジェクト) が、始動している。本邦でも研究会や学会主導、多施設共同研究で、各疾患領域の WSI データの収集が進められている。日本政府も、本邦が医療 AI 開発に遅れをとっていることから、画像診断 AI の承認を 1 年以内にする新制度を検討しており、病理 AI に関しても、さらに開発スピードが上がっていくと予想される。

スクリーニング領域での AI の活用の重要性

今後 10 年間で、病理診断における AI 利用が大幅に増加すると予想されている。病理 AI は、診断プロセスの精度とスピードを向上させ、病理医の作業負担を軽減し、患者の転帰を向上させることで、病理学の分野に革命をもたらす可能性を持っている。

医療以外での AI 画像判定モデルが、その能力を遺憾なく発揮できる領域は、大量のサンプルを、大まかに分類するといった分野であり、医療であればスクリーニング領域が該当するであろう。病理診断におけるスクリーニング領域に細胞診断がある。細胞診断は、細胞像を観察することにより、得られた細胞の良性/悪性/腫瘍名などを推定する検査法で、細胞診断は低侵襲で比較的安全に検査ができるため、広くがん検診などに用いられている。検体数が多く、細胞診で異常が指摘された場合は組織生検が行われる。細胞診標本は、厚みがあることが多く、WSI スキャナでの自動ピント合わせが難しいことが病理 AI モデル作成のハードルとなっていたが、近年、デジタル化に様々な工夫を試みた細胞診判定モデルの報告も増えてきている⁷⁻⁹。

解析人体病理学では、子宮内膜細胞診 AI モデルの開発研究を行っている。内膜細胞診は、多彩な細胞が出現し、ホルモン依存性に細胞形態が変化するなど、異常細胞の検知が難しく、AI モデルの報告は少ない^{10,11}。私達は弱教師あり学習を応用して、プロトタイプモデルを作成した。実際の診断過程を参考に、二段階評価とし、一段階目に、AI モデルにより良・悪性を判定した後、二段階目として、悪性と判定された画像が、1 枚のガラス標本から取得した画像数のうち何パーセントを占めるのかを計算し、カットオフ値を超えた場合に「異常あり症例」判定とした (つまり、異型細胞集塊が、ガラス標本全体のどのくらい出現しているのかを AI モデルで再現した) (図 4)。この内膜細胞診判定モデルは、実際の診断と 95% の一致率を確認している (第 4 回日本メディカル AI 学会優秀ポスター演題賞受賞)。病理医の現場感を工夫に活かしたシンプルなモデルである。現在は、このプロトタイプモデル

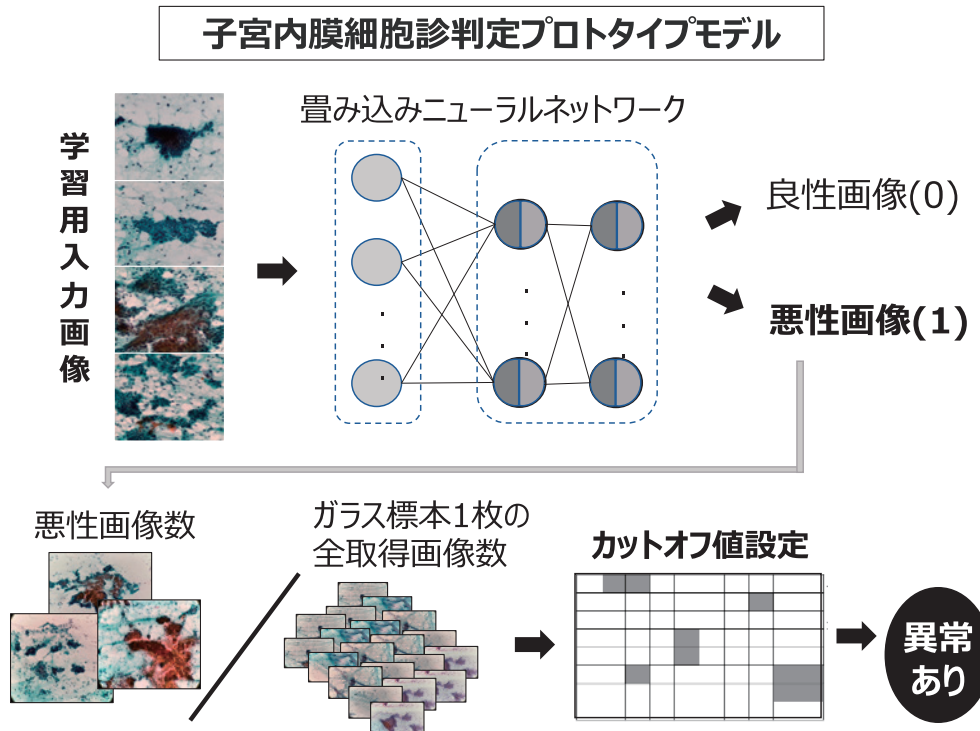
をもとに、更なる改良を続けている。また説明・修正可能な AI モデルの観点から、ディープラーニング以外の手法を用いたモデル作成も進めている。

実践的医療 AI 人材の育成

今後テクノロジーの進歩、特に AI 分野の進歩により、病理医を含む医療者の役割は変化していくと考えられる。医師が診断と治療において重要な役割を果たすことに変わらないが、より効率的で正確な新しいツールや技術の利用、ワークフローの改善や共通のプラットフォームによる他科とのコラボレーションの強化により、さらに包括的で統合的な患者ケアを提供できるようになる。

医療領域の AI 開発には、現場の知識 (ドメイン知識) を有する医療者の参画が必須となる。医療者全員が AI アルゴリズムを理解している必要はないが、一部の医療者は AI アルゴリズムを理解し、基本の知識をもっている必要がある。情報工学や企業の専門家と AI 開発を共同で進める際など、お互いの専門用語を理解し、柔軟に現場のアイデアを伝えられる人材が、強く求められるようになるであろう。また、医療分野での AI 普及に従い、AI モデルの結果を正しく解釈し、効果的に利用できる、そしてその限界を批判的に評価できる知識をもった人材が、非常に重要であると考える。現在、欧米と比較し本邦では、AI 開発に携われる医療者が極めて少ないことが懸念されている。

これらのことから、当教室では、細胞診判定モデル開発を、後期・継続研究配属の学生や大学院生、教職員で進めている。メンバーは、細胞診モデル作成にトライする傍ら、日本メディカル AI 学会の公認資格講座の e-learning 受講とテストを進めている (<https://cbit-medical-ai.kikagaku.co.jp/>)。この e-learning 講座は、無料で提供されており、基礎編と応用編を視聴し、テストをクリアすることで、基礎的な知識や問題解決の心構え、コーディングスキルの習得が可能で、初期学習の地固めとして最適である。AI モデル作成と同時に学習することで、実践と知識が結びつき、効率的に理解やスキル習得が進む。実際のモデル作成時は、必ず疑問やエラーにぶつかるため、問題を細かく分解し、解決していく過程を繰り返す。他の研究と同様、目的のあるプロダクト作成に向けて、実際に手を動かし、試行錯誤する程、知識とスキルがついてくる。現在、研究配属の学生 2 人は子宮内膜細胞診モデルを作成しつつ、日本メディカル AI 学会公認資格講座のテストをクリアし、資格取得申請を行っている。モデル作成の際は、メンバーはまずガラス標本を観察し、細胞の



細胞診標本は、WSIでは標本の厚みのためオートフォーカスでのピント合わせが困難であることが多い。これを回避するため、簡易撮影装置を用いて撮影した画像を畳み込みニューラルネットワークの入力とした。最終判定は、2段階とし、①ディープラーニングモデルで「良・悪性画像」判定、②1枚のガラススライドで撮影した画像総数に、「悪性画像」と判定された画像が占める割合が、カットオフ値を超えた場合に、「異常あり」と判定する。実際の細胞診断時に、異型細胞集塊の出現率で、クラス分類が上がっていくことを再現した工夫。

特徴を理解した後、適切な方法でデジタル化・画像の前処理を行い、自らコーディングしてモデルの条件検討を重ねている。医療AI人材育成と呼ぶには、まだ小さい活動であるが、非常に実践的で、効果的だと実感しており、少しずつここから人材育成を広げていこうと考えている。医療AI人材育成は時間がかかり、試行錯誤がこの領域でも必須となるが、確実に進めて行かなければならない重要な課題であると実感している。

病理研究領域でのAI研究

本稿では、AIと病理診断を中心に紹介したが、近年では、ディープラーニングを用いた病理研究も目覚ましい。大量の病理画像を学習させ、予後と相関する新たな組織領域を発見したり¹²、特定の遺伝子異常を有する腫瘍を判定できる病理画像解析モデルなど¹³、興味深い報告が続いている。また病理画像とオミックスデータの組み合わせ解析に関する報告も増えてきている^{14,15}。今後、「病理画像×遺伝子データ」や「蛍光画像×蛋白発現×構造解析」「3D画像生成×蛋白発現」

など、今まで複雑で解析が難しかった領域を、様々な組み合わせで解析できる可能性があり、形態学研究における新しいツールとして注目する必要がある。

おわりに

顕微鏡で組織細胞形態の特徴をつぶさに観察するとき、人体に厳然と存在するルールの美しさに感銘を受ける感覚は、形態学に携わっている多くの人が経験する。形態学は説得力をもって、私たちにこの人体の不思議を見せてくれる。WSIという強力なデジタル化ツールは、さらに形態学を発展させていくであろう。そして、16世紀後半に起源をもつ顕微鏡観察という手法も、AR(拡張現実)顕微鏡の登場など^{16,17}、更に進化を遂げる可能性を秘めている。AIモデルの作成には、専門知識やスキル習得が必要であり、一筋縄ではいかないが、顕微鏡下での形態学の美しさを数式に変え、柔軟な発想で生まれる新しいAIモデルの開発は、とても興味深く、夢中にさせる魅力がある。世界中での切磋琢磨が、様々な手法やツールを生み、さらに形態学を多方面から発展させていくであろう今後10年

の未来を考えると、病理診断のみならず、形態学研究にも様々な展開が考えられ、大変楽しみな時代になると期待している。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Fukushima K: Neocognitron: A self-organizing neural network model for a mechanism of pattern recognition unaffected by shift in position. *Biol Cybern* 1980; 36: 193-202.
2. Hinton GE, Salakhutdinov RR: Reducing the Dimensionality of Data with Neural Networks. *Science*. 2006; 313: 504-507. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1127647>
3. Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE: ImageNet classification with deep convolutional neural networks. *Commun Acm* 2017; 60: 84-90.
4. Selvaraju RR, Cogswell M, Das A, Vedantam R, Parikh D, Batra D: Grad-CAM: Visual Explanations from Deep Networks Via Gradient-Based Localization. 2017 *Ieee Int Conf Comput Vis Iccv* 2017; 618-626.
5. Du Z, Liu F, Yan X: Minimum Adversarial Examples. *Entropy Basel Switz* 2022; 24: 396.
6. Hao L, Hao K, Wei B, Tang X song: Boosting the transferability of adversarial examples via stochastic serial attack. *Neural Networks* 2022; 150: 58-67.
7. Teramoto A, Kiriyama Y, Tsukamoto T, et al.: Weakly supervised learning for classification of lung cytological images using attention-based multiple instance learning. *Sci Rep-uk* 2021; 11: 20317.
8. Xie X, Fu CC, Lv L, et al.: Deep convolutional neural network-based classification of cancer cells on cytological pleural effusion images. *Modern Pathol* 2022; 35: 609-614.
9. Nambu Y, Mariya T, Shinkai S, et al.: A screening assistance system for cervical cytology of squamous cell atypia based on a two-step combined CNN algorithm with label smoothing. *Cancer Med-us* 2022; 11: 520-529.
10. Makris G, Pouliakis A, Siristatidis C, et al.: Image analysis and multi-layer perceptron artificial neural networks for the discrimination between benign and malignant endometrial lesions. *Diagn Cytopathol* 2017; 45: 202-211.
11. Li Q, Wang R, Xie Z, et al.: Clinically Applicable Pathological Diagnosis System for Cell Clumps in Endometrial Cancer Screening via Deep Convolutional Neural Networks. *Cancers* 2022; 14: 4109.
12. Yamamoto Y, Tsuzuki T, Akatsuka J, et al.: Automated acquisition of explainable knowledge from unannotated histopathology images. *Nat Commun* 2019; 10: 5642.
13. Cao R, Gu Q, Tan D, Wei P, Zheng C: Prediction of microsatellite instability of colorectal cancer using multi-scale pathological images based on deep learning. 2022 *Ieee Int Conf Bioinform Biomed Bibm* 2022; 1461-1466.
14. Haque MIU, Mukherjee D, Stopka SA, Agar NYR, Hinkle J, Ovchinnikova OS: Deep Learning on Multimodal Chemical and Whole Slide Imaging Data for Predicting Prostate Cancer Directly from Tissue Images. *J Am Soc Mass Spectr* 2023; 34: 227-235.
15. Schneider L, Laiouar-Pedari S, Kuntz S, et al.: Integration of deep learning-based image analysis and genomic data in cancer pathology: A systematic review. *Eur J Cancer* 2022; 160: 80-91.
16. Chen PHC, Gadepalli K, MacDonald R, et al.: An augmented reality microscope with real-time artificial intelligence integration for cancer diagnosis. *Nat Med* 2019; 25: 1453-1457.
17. Razavian N: Augmented reality microscopes for cancer histopathology. *Nat Med* 2019; 25: 1334-1336.

(受付 : 2023 年 2 月 12 日)

(受理 : 2023 年 3 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 [形態学の逆襲：形態学教室の扉をたたいてみてください (3)]—



オミクス解析を用いたバイオマーカー開発から 空間的分子解析による形態理解へ

石野 孔祐 大橋 隆治
日本医科大学統御機構診断病理学

1. はじめに

バイオマーカーとは、『通常の生物学的過程、病理学的過程、もしくは治療的介入に対する薬理的応答の指標として、客観的に測定され評価される特性』をいう¹。血液検査、腫瘍マーカーなどの検査値や、DNA、RNA、蛋白質、ペプチド、画像診断データなどが含まれる。種類としては、疾患の診断に用いるための診断マーカー、治療効果を予測する予測マーカーなどに分けられ、用途によって使い分けられている² (図1)。医療では様々な場面でバイオマーカーが用いられており、バイオマーカーは診断、治療、薬剤開発に役立てられている。

2000年代初頭から生体分子を網羅的に解析できる技術であるオミクス解析が行われてきた。オミクス解析とは、生体分子を対象とする網羅的解析の総称で、対象とする生体分子によって手技が異なる。すべての生体分子を大規模に解析してその結果を俯瞰することにより、既存の知見や理論では紡ぎ出せなかったであろう新たな特徴を得るといった試みも行われる。そういった特徴からオミクス解析はバイオマーカー開発と相性が良い。

本稿では、オミクス解析におけるバイオマーカーの検索および利活用と、オミクス解析を用いた形態理解に資する技術進展について紹介する。

2. バイオマーカーの診療における必要性和今後

バイオマーカーは現代の医療に欠かせない指標であり、患者の疾患同定、薬剤効果のモニタリング、疾患の病勢判定の際に診断補助として使われている。個々のバイオマーカーの例としては2型糖尿病を診断するマーカーである血中HbA1cや劣性遺伝性疾患の新生児タンデムマススクリーニング、健康診断での生化学検査やがん検診が挙げられる。

病理診断の役割は疾患の最終診断であり、治療方針の決定、治療効果の判定、患者の予後判定などが含ま

れる。診断は手術標本のHematoxylin Eosin染色における光学顕微鏡下での形態解析を主とし、時に疾患特異的なバイオマーカーの免疫染色像を参考に鑑別診断を行うことでより正確な診断を行う。近年では病理医は、特定のがん腫で特定のバイオマーカーの有無に基づき、対応する医薬品の適用を判定するコンパニオン診断 (Companion Diagnostics : CDx) において重要な役割を担う。

バイオマーカー検査の最近の例として、2019年より保険収載されたがん診療におけるがん遺伝子パネル検査が挙げられる。これは次世代シーケンサー (Next Generation Sequencer ; NGS) を利用して既知の体細胞変異のうち最大でおよそ400種類の変異を一度に調べる検査をいう。包括的ゲノムプロファイリング (Comprehensive Genomic Profiling : CGP) を運用の基本としており、すなわち標準治療の標的遺伝子変異も含めた約400の遺伝子変化を網羅的に解析し、結果を専門家が統合・解釈し治療方針の決定を補助するのが本邦のがん遺伝子パネル検査である。これらの情報は唯一無二であり、倫理面を適切に保護した上でがんゲノム情報管理センター (Center for Cancer genomics and Advanced Therapeutics : C-CAT) にかん遺伝子パネル検査を実施する全国233施設の約4万人分 (2022年8月時点) の情報が集約され、世界に類を見ないデータベースとして整備されている³。C-CATは診療検索ポータル、利活用検索ポータルという二つのポータルサイトを通じて、集積されたデータの利活用を進めている。詳細はプレスリリース資料を参照願いたい (https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2022/1104/20221104C-CAT.pdf)。ホームページを通じて簡易の情報公開もなされている (<https://for-patients.c-cat.ncc.go.jp/library/statistics/>)。バイオマーカーは現代医療で無くてはならないものであり、今後開発されるバイオマーカーについても更なる有効な活用法が展開されていくものと期待される。

診断マーカー：疾患の有無、分類の補助
モニタリングマーカー：疾患の状態や治療への反応をみる
応答マーカー：薬剤への応答レベルを評価する
予測マーカー：特定の治療による効果を検知する
予後マーカー：疾患の進行、再発を予測する
代替エンドポイントマーカー：薬剤の効果を効率的に判定する
安全性マーカー：薬剤の毒性発現を検知する
感受性・リスクマーカー：疾患の発生を予測する

図1 バイオマーカーの機能による分類

3. オミクス解析の種類とバイオマーカーとしての利用

オミクス解析は、かつては機器も高額で技術も特殊であるため臨床医学の研究者が導入するには敷居の高い手法であった。近年では多くの大学にNGSや質量分析装置が導入されているのに加え、外部委託でも比較的安価にオミクス解析を導入できる状況になってきた。以下に代表的なオミクス解析を概説する。

ゲノミクス

2003年に日本も共同参画した国際プロジェクトによってヒトゲノムの塩基配列が報告され、ゲノム多様性と遺伝性疾患の関係性が理解されてきた。2010年代にはNGSによる高速ゲノム解析が研究室レベルで可能となり、多くの遺伝性疾患やがん患者一人一人のがんゲノムが解読された。現在では米国のThe Cancer Genome Atlas (TCGA) プロジェクトやThe Catalogue of Somatic Mutation in Cancer (COSMIC)などが無料で利用できるデータベース (DB) としてこれらのデータを整備している。また、一般の日本人5万人分のNGS解析結果をまとめた日本人ゲノムの雛形となる日本人基準ゲノム配列DBも東北メディカル・メガバンク機構 (TMM) により整備されている。

トランスクリプトミクス

1990年代にDNA chipが開発され、一度の分析で25,000種類前後のmRNA量を網羅的に調べられるようになった⁴。トランスクリプトミクスはmRNAを網羅的に解析する手法で、今ではNGSを用いたRNA-sequencing (RNA-seq) は安価なものでは4万円/検体程度の価格で約2万遺伝子の受託解析が可能である。RNA-seqの検体の種類は、各受託会社のオプションにもよるが、細胞株や凍結組織、ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 組織、液状検体から採取した細胞などが一般的である。トランスクリプトミク

スはその感度の高さから様々な検体を用いた解析に利用されている。DBも整備されており、TCGA, gene expression omnibus (GEO)をはじめ、限られたがん種 (肺がん, 卵巣がん, 乳がん, 胃がん) だけだが各遺伝子発現が予後に与える影響を Kaplan-Meier 曲線で表示できるウェブサイトも知られる (KM-plotter, <http://kmplot.com/analysis/index.php?p=service&cancer=ovar>)⁵。

プロテオミクス

プロテオミクスとは蛋白質を網羅的に解析する方法で、2000年代初頭から質量分析装置を所有する大学・研究所および民間企業の研究者らによって実施されてきた。現在では質量分析装置の分析速度および感度の向上の恩恵を受け、トリプシン消化などの全工程をサンプル溶液内で処理したのち質量分析装置に供することで、一度に1,000個以上の蛋白質を同定できるシステムが確立されている。サンプル間の量比は、あらかじめサンプルごとに異なる低分子標識化合物で蛋白質を標識し比較するラベル化定量法と標識化合物を用いないノンラベル法によって求められる。また、蛋白量はウェスタンブロットや免疫染色など別の方法で確認実験を行うことが求められる。

オミクス解析に共通する問題点

オミクス解析全体に共通の問題として、データ量が膨大であるため得られたデータの解析がとても複雑になったことが挙げられる。そこで近年では、Rやpythonといった無料で使えるソフトウェアのプログラムが日々開発・更新されている。近年はこうしたデータ解析の詳細まで参照できるyoutube (統合TVや研究者らの個人発信)や書籍、データを登録してウェブ上で解析アルゴリズムによって結果をみられるウェブサイト (<https://www.metaboanalyst.ca/>)が増えてきた。とはいえ、初心者はなかなか参入しづらいのが実情である。なるべく早く結果を解析したい場合は受託先に追加料金を支払ってデータ解析を依頼するのが良い。

現在はオミクス解析の敷居が低くなったともいえる状況であり、今後の形態学・病理学の分野では、上記で紹介したオミクス技術を組み合わせることで、新たな疾患バイオマーカーの開発や分子機序理解を基盤とした組織構築および組織構造異常の理解が進むものと期待される。

オミクス解析などを用いて見出された新規バイオマーカーを臨床で利用できるようにするには特許取得や種々の臨床試験を実施する必要がある。本学の本田一文大学院教授らが発見した膀胱がんマーカーである血中異常 apoA2 isoform はバイオマーカーとしての有用性を証明し、2022年に膀胱がん検診用の体外診断用医薬品としての製造販売承認申請がなされている⁷。バイオマーカーの実用化については、基礎研究で画期的なバイオマーカーを見出したとしても、診断薬として上市するためには多くの過程を経る。本稿では誌面の都合で扱えないため、実用化に際しての注意点や進め方についてよくまとめられた文献を紹介するので参照願いたい⁸。

5. オミクス解析の組織標本への応用

がん組織は様々な細胞から構成され、がん細胞をはじめ周囲の環境を形作る線維芽細胞、血管内皮細胞、種々の免疫細胞、がん幹細胞などから構成される不均一な状態である。このようながん細胞周囲の環境は『がん微小環境』と呼ばれ、腫瘍細胞の生育・維持や薬剤耐性に関わることが知られている。さらに、種々の細胞のサブタイプが多数存在することが示唆されているが、細胞の見た目が同じため、少し機能が変容したような亜型の細胞がどの位いるか現状では不明である。シングルセルオミクス解析は組織の細胞を一細胞まで分離しオミクス解析で遺伝子変異や遺伝子発現などをプロファイルする技術で、がん微小環境の解析に有用である。

Liらは11名の大腸がん患者から腫瘍部と同一患者の正常組織それぞれから細胞を微細流路チップを用いて分離し、シングルセルRNA-seq (scRNA-seq) で1細胞当たり5,000~13,000ほどの遺伝子発現を検出した⁹。これらをクラスタリング解析した結果、がん領域と正常領域で細胞の種類には大きな違いはなかった一方で、がん組織の線維芽細胞 (Cancer-Associated Fibroblast: CAF) では特徴的に上皮間葉転換 (EMT) 関連遺伝子群の高発現が認められた。顕微鏡像では細胞形態が同一で判別困難であったが、遺伝子発現プロファイルの違いから2種類のCAFサブタイプが同定された。このようにシングルセル解析は種々の細胞が入り混じった組織の構成細胞の亜型ですらも明らかにできる技術である一方で、細胞の空間的な位置情報が失われてしまうデメリットがある。上記の例でいえば、EMT 遺伝子群陽性のCAFががん細胞に隣接しているのかどうかはわからない。CAFのがん細胞への影響を議論する上では細胞の位置情報が重要になる。このシ

ングルセル解析のデメリットを解消すべく、空間オミクス解析が急速に発展している。

2016年Lundebergらにより、組織中の細胞情報とオミクス解析の網羅的分子解析技術を結び付けた空間トランスクリプトミクス (Spatial transcriptomics) という技術が報告された¹⁰。これは、組織上の網羅的遺伝子発現情報を細胞の位置情報と紐付けることで、組織中の『どの細胞がどんな遺伝子を発現しているか?』を空間的に把握することができる技術である。遺伝子発現のプロファイルが手に入れば、何の細胞かを同定することは既知の細胞マーカーの情報から容易にできる。技術的にはmRNA相補配列プローブを組織上でハイブリダイズさせNGSでシーケンス解析することで組織上の測定スポット (100 μm 間隔) ごとの遺伝子発現プロファイルを得る。2018年には10x Genomics社よりVISIUMとして発売された。他に100種程度の抗体を用いて (マルチプレックス解析とも呼ばれる) 高解像度な空間蛋白発現プロファイルを得るプラットフォームも市販されている (表)。

このように組織上の特定の位置における遺伝子発現情報が一括して示せるようになったことの意義は形態学的・病理学的に大きな意味をもつ。例えば悪性腫瘍の浸潤領域は境界明瞭でないため正確に腫瘍細胞の浸潤先端部を見分けることは困難だが、空間オミクス解析を用いれば『正常細胞と異なる細胞群が組織上のどこにいるか』を示すことができ、その中から腫瘍細胞の位置を示せる可能性がある。現在、空間オミクス解析を精力的に行う研究者の間では、空間オミクスデータのレポジトリ化によるデータ共有が試みられている。各疾患のデータベースが作成され多くの研究者に共有・再利用されることで、各疾患の病変領域における細胞の働きやその周辺との相互作用の理解に大変有用となる。現状では、中国科学院が『Spatial DB』 (<http://www.spatialomics.org/SpatialDB/dataset.php>)¹¹ というデータベースを管理・公開している (図3)。ただし収録データは多くないため、空間トランスクリプトミクスを実施する前のお試し利用に有用である。日本ではJSTの支援を受けたSystems Science of Biological Dynamics (SSBD) データベース¹² が空間トランスクリプトミクスデータを受け入れる方針を示しており、充実したメタデータ (データの内容を説明するためのデータ) や様々なデータフォーマットに対応したインターフェースの整備が期待されている。

6. おわりに

かつては形態学とオミクス解析の統合解析など考え

表 代表的な市販の空間オミクス解析プラットフォーム

(2023年2月1日時点の情報に基づく)

	検出プローブ	メーカー	検体種類	mRNA	蛋白質	分解能	最大面積 (mm)
GeoMX DSP	オリゴヌクレオチド および 抗体	NanoString 社	凍結 FFPE	≥1.8 万種	100 種	数 μm	14.1×35.3
PhenoCycler (旧 CODEX)	抗体	Akoya Biosciences 社	凍結 FFPE	—	≥100 種	200 nm	1 切片
Hyperion Imaging system	抗体	Standard Bio Tools 社	凍結 FFPE	—	40 種	1 μm	1 切片
VISIUM	オリゴヌクレオチド	10xGenomics 社	凍結 FFPE	≥2.0 万種	—	直径 55 μm 円形 (45 μm 間隔)	10×10
Stereo-Seq (STOmics)	オリゴヌクレオチド	BGI-research 社	凍結	≥2.0 万種	—	直径 220 nm 円形 (280~495 nm 間隔)	132×132

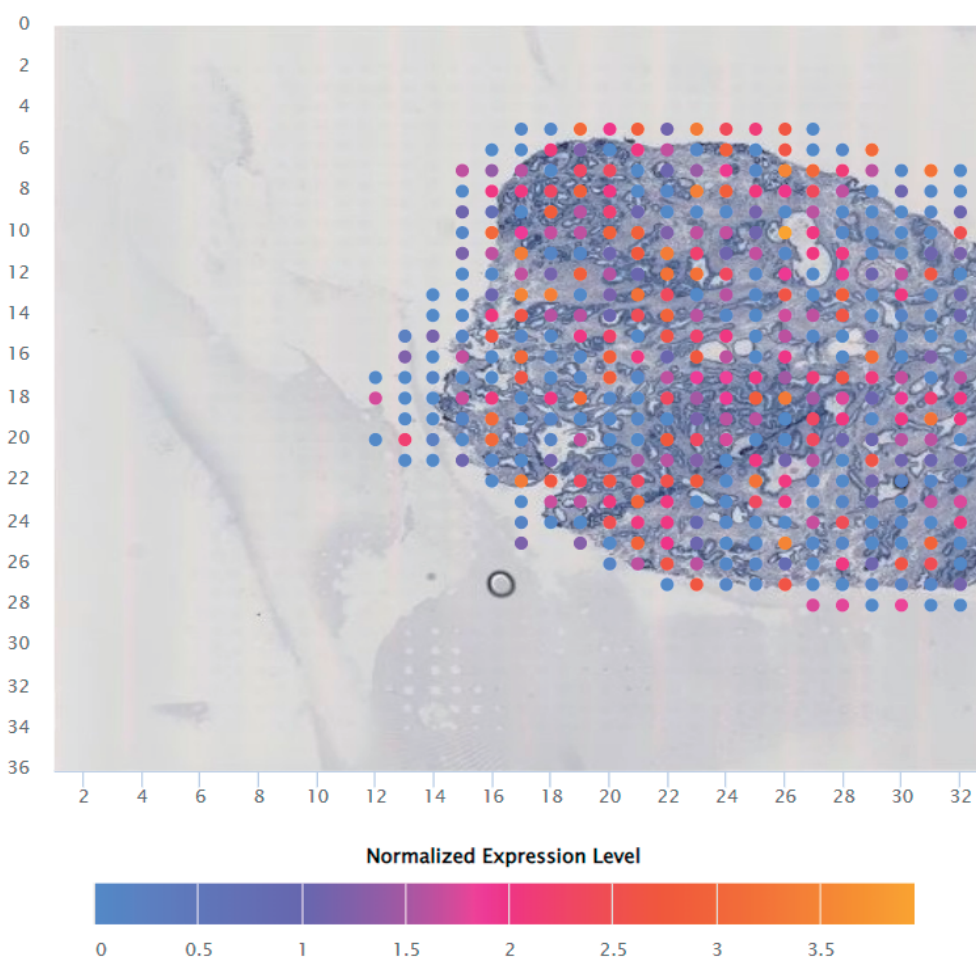


図3 Spatial DBを用いた前立腺がん組織における Androgen Receptor (AR) 発現の可視化。データベースに収集された解析データを用いている¹³⁾。スポット一つ一つがRNA-seqを実施した領域を示す。表示される蛋白質は、任意の蛋白質の GeneCards Symbol 名を入力するとかえられる。

られないくらいに離れた領域にあった。しかし、現在に至って測定機器の感度向上や様々なアルゴリズムの解析手法の急速な発展により、空間オミクス解析が実現された。VISIUMは、近い将来現在の100 μmとい

う分解能を向上した『VISIUM HD』にアップグレードされると発表されている。空間オミクス解析をはじめ、今後も驚くような技術進展とそれに伴う新たな発見が続くことが期待でき、その度に新たな生命の姿が

見えるようになるだろう。今後、『形態学×オミクス解析』は注目分野の一つである。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Biomarkers Definitions Working Group: Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89-95.
2. FDA-NIH Biomarker Working Group: BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource, 2021 Jan 25: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/biomarkers/pdf/2023.2.1>
3. Kohno T, Kato M, Kohsaka S, et al: C-CAT: The National Datacenter for Cancer Genomic Medicine in Japan. *Cancer Discov* 2022; 12: 2509-2515.
4. Lockhart DJ, Dong H, Byrne MC, et al: Expression monitoring by hybridization to high-density oligonucleotide arrays. *Nat Biotechnol* 1996; 14: 1675-1680.
5. Lanczky A, Gyorffy B: Web-Based Survival Analysis Tool Tailored for Medical Research (KMplot): Development and Implementation. *J Med Internet Res* 2021; 23: e27633.
6. Oulhen M, Pawlikowska P, Tayoun T, et al: Circulating tumor cell copy-number heterogeneity in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer resistant to ALK inhibitors. *NPJ Precis Oncol* 2021; 5: 67.
7. 本田一文 : がん早期診断・リスク層別化, 精密医療に資するバイオマーカー探索と社会実装を目指して. *日医大医会誌* 2021; 17: 146-157.
8. 青志津男 : 産学連携推進によるバイオマーカーの実用化. オミックスで加速するがんバイオマーカー研究の最新動向. 2015; pp 264-268, メディカルドゥ 大阪.
9. Li H, Courtois ET, Sengupta D, et al: Reference component analysis of single-cell transcriptomes elucidates cellular heterogeneity in human colorectal tumors. *Nat Genet* 2017; 49: 708-718.
10. Stuhl PL, Salmén F, Vickovic S, et al: Visualization and analysis of gene expression in tissue sections by spatial transcriptomics. *Science* 2016; 353: 78-82.
11. Fan Z, Chen R, Chen X: SpatialDB: a database for spatially resolved transcriptomes. *Nucleic Acids Res* 2020; 48: D233-D237.
12. Tohsato Y, Ho KH, Kyoda K, Onami S: SSBD: a database of quantitative data of spatiotemporal dynamics of biological phenomena. *Bioinformatics* 2016; 32: 3471-3479.
13. Berglund E, Maaskola J, Schultz N, et al: Spatial maps of prostate cancer transcriptomes reveal an unexplored landscape of heterogeneity. *Nat Commun* 2018; 9: 2419.

(受付 : 2023 年 2 月 1 日)

(受理 : 2023 年 3 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 [形態学の逆襲：形態学教室の扉をたたいてみてください (4)]—



In situ hybridization 法の高感度化手法と その神経科学未解明領域への応用

肥後 心平¹ 金谷 萌子² 水野 友喜³
小澤 一史^{4,5} 坂本 篤裕³ 石井 寛高¹

¹ 日本医科大学大学院医学研究科解剖学・神経生物学分野

² 東京女子医科大学医学部生理学

³ 日本医科大学大学院医学研究科疼痛制御麻醉科学

⁴ 日本医科大学名誉教授

⁵ 佛教大学保健医療技術学部

1. 緒言

特定のタンパク質や遺伝子発現の組織内局在・細胞内局在を明らかにする組織学的手法は、生命科学・医学における生体機能解析の基幹手法である。代表的な組織学的手法の一つである in situ hybridization 法 (ISH) は、DNA・RNA 等核酸を標的にするという特性から、遺伝子改変動物を用いた機能解析、AAV ウイルスによる局所的機能調節など、近年大きく発展を続けている分子生物学的な手法との併用に強みをもつ手法である。特に神経系の研究分野では、近年の single-cell RNA シーケンス解析により、単一神経核/領域内で遺伝子発現プロファイルの異なる多数の細胞集団が混在していることが明らかになりつつあり¹²、細胞レベルの分解能で mRNA 局在解析を行うことができる ISH はより重要性を増している³。また、より短いプローブ長での高感度化や手法の簡便化などを目標に手法の改良が続いており、従来の感度では検出できなかった低発現量遺伝子の解析など、より応用の幅が広がっている。本稿では、タンパク質を検出標的とする免疫染色法と比較した ISH の特徴、近年の ISH 高感度化の試みに加え、神経科学分野の未解明領域への応用について概説する。

2. ISH の手法的特徴

主にタンパク質を標的とする免疫染色法は簡便に標的分子の細胞内局在まで解析可能であるという利点がある一方で、抗体ベースの検出手法であることから、手法の成否が使用する抗体の力価と特異性に大きく依存するという制限がある。抗体ベースの検出手法は病理診断に不可欠なツールであるため、ヒトタンパク質、

特に病理マーカーに対する抗体などでは力価・特異性が保証された抗体を容易に入手可能である一方で、実験動物を用いる基礎研究においては標的タンパク質に対する良い抗体がない場合も多い。また、抗原-抗体反応は認識部位の立体構造に依存するため、類似する立体構造に対する偽陽性反応も問題となる⁴。

ISH では、核酸配列データベースをもとに標的配列に相補的なプローブを設計・合成するため、核酸配列が既知であればどのような標的配列・標的遺伝子に対しても動物種にかかわらずプローブ作成が可能である⁵。また、mRNA を標的に遺伝子発現解析を目的とする組織 ISH では、検出系が同じであれば力価はプローブ長に比例し、偽陽性シグナルは相同性の高い別遺伝子へのミスハイブリダイゼーションで生じることが主である。そのため検出力は標的 mRNA 上でプローブ設計可能な配列長から、特異性は他遺伝子との相同性からプローブ設計時に予測可能であるという利点がある⁵。一方で、免疫染色法に比べ染色までに長時間かかり、手技も煩雑であるという欠点があり、臨床応用では主に染色体異常等の診断など、限られた領域に限定される一因となっている^{6,7}。

3. ISH の高感度化手法

mRNA 発現解析を目的とした組織 ISH は 50 年以上にわたり使用されてきた手法であるが⁸、その間に検出感度と解像度の上昇と手法の簡易化を目標とした試みがなされてきた。ここ 20 年間に限っては、Digoxigenin (DIG) 標識 RNA プローブを用いたものももっとも検出感度に優れる“古典的”ISH として頻用されている^{9,10}。この古典的 ISH でも、標的とする mRNA に対

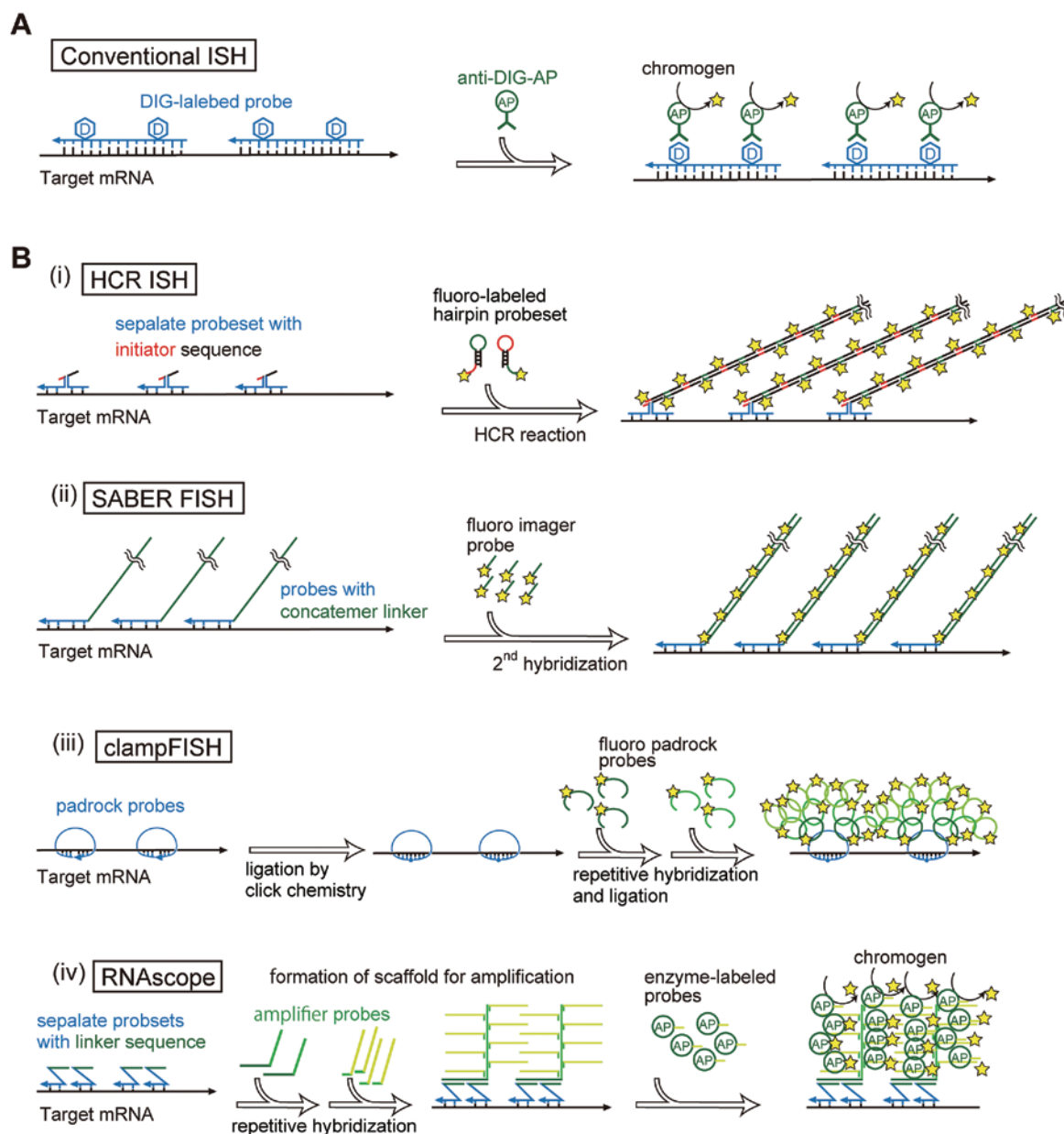


Fig. 1 Schematic diagrams of a conventional in situ hybridization and newly developed high-sensitivity ISHs. (A) Conventional digoxigenin (DIG) -labeled ISH. DIG-labeled RNA probes complementary to the target sequence are used. Alkaline phosphatase-labeled antibody against DIG is used for chromogenic reaction. (B) High-sensitivity ISHs. The common mechanism of these assays includes use of multiple short oligonucleotide probes for hybridization and the addition of numerous fluorescent labels to each probe by further hybridization to the first probe. (i) HCR ISH, (ii) SABER-FISH, (iii) clampFISH, (iv) RNAscope.

して複数プローブを作成し標的配列に対するカバー率を上げることで、低発現量遺伝子の解析も可能となる^{11,12}。近年では、より高感度化、簡易化および多重染色化を可能にする多くのISHの変法が開発されてきている。原理は手法間で異なるものの、これらの変法のうち論文採用数が多いものには、比較的短鎖の合成DNAプローブを用いる、そのプローブの一部配列をリンカーとしてさらに複数の核酸のハイブリダイズ

ロセスを行うことでシグナルを増強させるという共通点がある (Fig. 1)。高感度ISHの一つであるHybridization chain reaction (HCR) ISHは、ハイブリダイズさせたプローブに2種の蛍光標識ヘアピン状DNAを連鎖伸長させるHCRを試料上で行う^{13,14}。ClampFISHでは、ハイブリダイズにより環状化するプローブを化学的に標的配列上に固定し、そのプローブ配列に対する同様の環状化プローブと化学的安定化を

繰り返すことで高感度化を実現する^{15,16}。また、ハイブリダイズ前のプローブ末端に短鎖長の配列を繰返し付加してコンカテマー化し、その繰返し配列に短鎖蛍光プローブを多量にハイブリダイズさせる SABER-FISH が存在する¹⁷。上記の変法はすべて実験者によるプローブの設計と条件至適化が必須であるが、手法応用の柔軟性と試料あたりのコストに優れる。新しい高感度 ISH の中には、プローブから検出試薬までをキット化して商品化されているものも多い。これらの商品化高感度 ISH の中では、ドロップボトル式の簡便化と実験過程の時間短縮を両立している RNAscope 法が近年最も論文採用数が伸びており、自動化による病理診断への臨床応用にも用いられはじめ、高感度 ISH のスタンダードになりつつある^{18,19}。上記の高感度 ISH は、理想的条件では 1 分子の mRNA を 1 つの粒状蛍光シグナルとして可視化することができるため、single-molecule ISH (smFISH) とも呼称されている。高感度化方向への改良以外にも、ハイブリダイズ時に熱力学的により安定化する核酸アナログをプローブに用いて micro RNA 等の短鎖核酸検出を可能にする LNA ISH や^{20,21}、検出の短時間化のためにプローブ両端に付加した蛍光物質の蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) を検出に用いる手法などが開発されており²²、より適用の幅が広がっている。

古典的 ISH は手技の煩雑さから組織学の中でも導入の敷居が高い手法であった。しかし、上記のような ISH の高感度化と手法の簡易化に伴い、比較的手軽にこれまで検出が難しかった低発現量遺伝子の局在解析を行うことができる状況になっている。

4. 神経科学領域への応用

神経科学は ISH が頻用される研究分野の一つである。特に中枢神経系ではその神経核/領域ごとに異なった役割を持つ神経細胞が存在すること、さらに最近の single-cell RNA シーケンス解析で単一神経核/領域内でも遺伝子発現プロファイルの異なる多数の神経細胞サブクラスが混在していることが明らかになってきたことから^{1,23}、ISH を用いた組織学解析がより重要視されている。また、脳の各領域が担う機能が多彩であることから、精力的に研究が進められていても未解明領域が多く残っている状態である。ISH の神経科学未解明領域への適用例を例示する。

4.1. 神経内分泌リガンド受容体の局在解析

神経内分泌系は、摂食・飲水・生殖・ストレス応答など多くの生理機能を担っているが、各生理機能は独

立しておらず、低栄養やストレス下で生殖機能が抑制されるなどの相互作用が存在する。ある神経内分泌機能を担う細胞に他の神経内分泌リガンド受容体が発現し、相互投射による神経ネットワークを作ることで相互作用を行う可能性が示唆されている^{24,25}。相互投射の解析には神経内分泌リガンドとそれに対応する受容体の組織学的解析が必要であるが、リガンドに比べ膜受容体は極めて低い発現を示し、免疫染色法に用いる抗体の作製も細胞質タンパク質に比べて困難であることから神経内分泌リガンド受容体の解析は進んでいなかった²⁶。受容体遺伝子プロモーター下でレポーターを発現させたトランスジェニック動物を用いて受容体発現細胞の解析を行った報告もあるが、低発現量遺伝子のプロモーター活性の低さや遺伝子改変のオフターゲット等の複数の問題がある²⁷。われわれは低発現を示す受容体に対して条件至適化を行った古典的 ISH、RNAscope 法、および免疫染色法を組み合わせることでこれまで解析されてこなかった神経内分泌の相互投射神経ネットワークをラットを用いて解析している (Fig. 2A)。生殖内分泌系の視床下部-下垂体-性腺軸の上位制御因子である Kisspeptin に対する受容体 *Kiss1r* は、GnRH ニューロンだけではなく、つがい形成や性行動、授乳などに関与する室傍核オキシトシンニューロン、摂食抑制に関与する弓状核 POMC ニューロン、プロラクチン放出を制御する背側弓状核ドパミンニューロンに発現しており、神経投射ネットワークを構成していることが判明した^{12,28}。さらに、Kisspeptin をはじめとする 5 種類の神経内分泌リガンドに対する広範な結合を示す NPFF 受容体の局在解析も行った。2 つの NPFF 受容体サブタイプのうち *Npffr1* が、ストレス応答に関与する室傍核 CRF ニューロン、背側弓状核ドパミンニューロン、およびメスの前腹側室周囲核 Kisspeptin ニューロンに発現していることが明らかとなった¹¹。これらの結果により神経内分泌の各機能間の相互作用の基盤となる神経ネットワークが組織学的に裏付けられた。

4.2. 全身麻酔薬の脳内作用部位特異的な遺伝子変動の解析

全身麻酔薬は外科手術に頻用されているが、その標的である脳で鎮静・鎮痛作用が発揮される際の詳細な機構についてはいまだ不明な領域が多い。全身麻酔は睡眠障害やそれに伴う術後せん妄、悪心・嘔吐などの術後有害事象の成因になりうる²⁹。これらの有害事象は、使用する麻酔薬によって発生確率が異なるが、その発生機序や発生確率が異なる分子機構もまた不明点

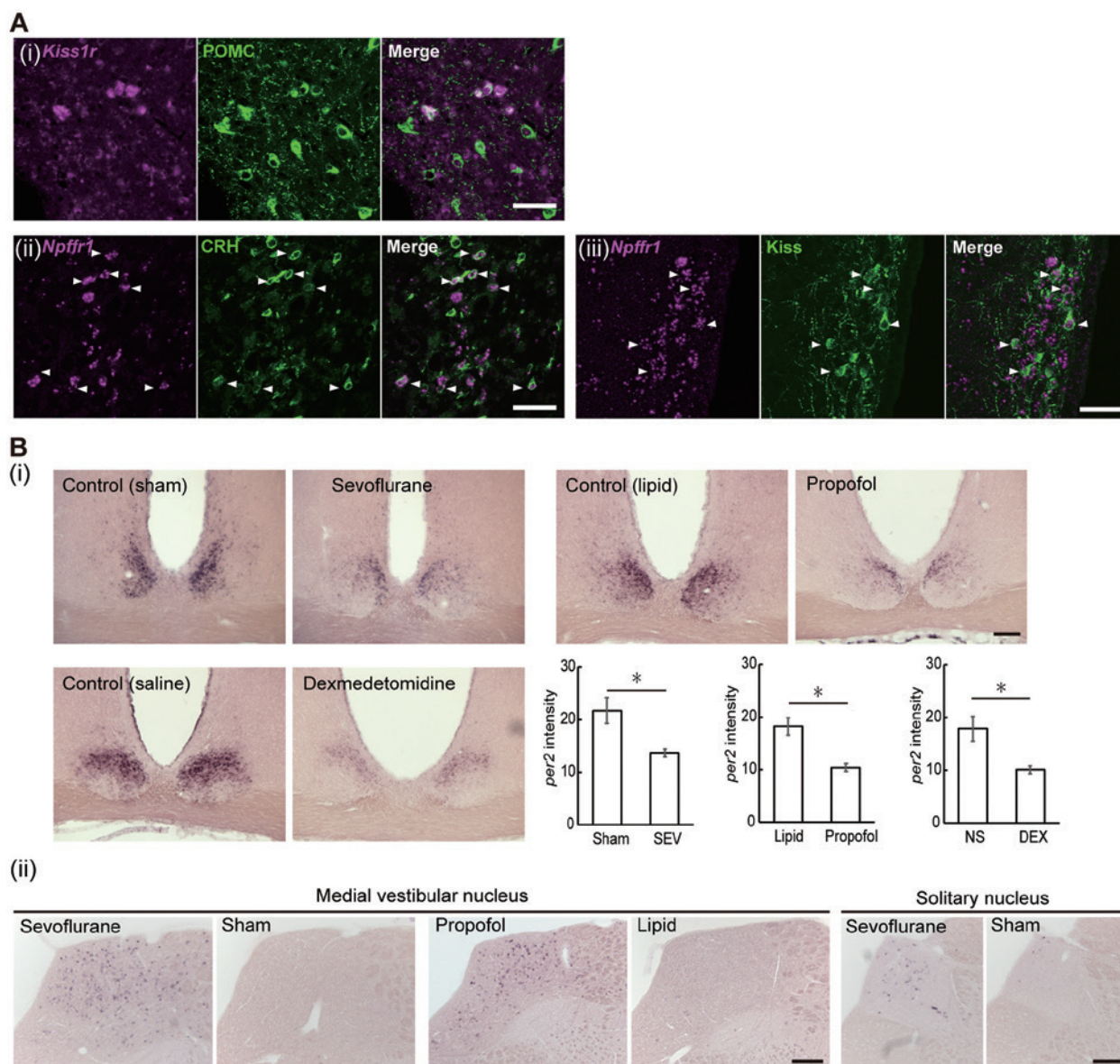


Fig. 2 Applications of high-sensitivity ISH in neuroscience

(A) Visualization of low-expression transcripts encoding neuroendocrine-related membrane receptors in rats. (i). Expression of *Kiss1r* in POMC neurons in the arch nucleus responsible for feeding regulation. *Npffr1* expression in CRF neurons of the paraventricular nucleus responsible for stress response (ii), and in kisspeptin neurons of the female anteroventral periventricular nucleus (iii). (B) Analysis of anesthesia-induced changes in gene expression. (i) Transient suppression of *Per2* expression observed after treatment when three types of anesthetics with different mechanisms of actions were used. (ii) Examples of propofol- and sevoflurane-activated brain regions revealed by ISH on *Fos* mRNA. The medial vestibular nucleus is commonly activated by the two anesthetics, and the solitary nucleus is activated only by sevoflurane. These activated brain regions were subsequently sampled by laser microdissection and subjected to DNA microarray analysis. For details of the array analysis, see ref 32. All photomicrographs in Fig. 2 are unpublished images obtained in parallel with the authors previously published studies (Refs. 11, 28, 31, and 32).

が多い³⁰。われわれは臨床で頻用されるプロポフォール、デクスメドミジン、セボフルランをラットに負荷し、ISH解析により、時計遺伝子 *Per2* が視床下部の概日リズム中枢である視交叉上核で短期的に抑制され、睡眠障害の原因となりうることを明らかにした

(Fig. 2B)³¹。この *Per2* 抑制は異なる作用機序を持つ3つの麻酔すべてで観察され、全身麻酔薬一般に共通する機構によると考えられる。有害事象発生確率の違いは、麻酔薬ごとの標的脳部位の違い、その部位での遺伝子発現に与える影響の違いに起因すると考えられた

ため、セボフルランとプロポフォールについて神経活性マーカー *Fos* を ISH で可視化して標的脳領域を同定し、その領域での遺伝子発現変化の網羅解析を行った³²。その結果、2つの麻酔薬に共通する活性化部位である内側前庭核では、シナプス可塑性に関与する遺伝子群が多く変動しており、麻酔の主作用である鎮静からの覚醒後にも長時間続く副作用の原因になる可能性が示唆された。また、気化麻酔薬セボフルランでは孤束核など嘔吐に関連する領域に *Fos* の活性化が観察され、遺伝子発現変化も嘔吐誘発モデルラットの結果と一致していることから、気化麻酔薬で有意に高い悪心・嘔吐の発生がこの脳領域活性化に起因する可能性が示唆される^{33,34}。これらの研究で得られた基礎的データは、適切な麻酔投与法の開発や、麻酔薬新規開発時の安全性評価などに応用されることが期待される。

5. 結語

組織学の代表的手法である ISH は、高感度化、手技の簡易化および迅速化を志向して手法改良の努力が続けられてきた。その改良によって ISH は今では神経科学をはじめとする生命科学・基礎医学分野で頻用されており、臨床医学分野でも、従来から行われてきた染色体異常の検出に加え、自動化 ISH による病理診断¹⁹、多重蛍光 ISH を用いた腫瘍内不均一性の解析など^{25,36}、病理学・腫瘍学での応用事例が徐々に増えつつある。ISH の手法的洗練は現在も精力的に行われており、同じく日々発展する分子生物学的手法とともに、手軽に導入できる基幹手法として今後研究の牽引役となることが確実である。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反なし。

文献

- Mickelsen LE, Bolisetty M, Chimileski BR, et al: Single-cell transcriptomic analysis of the lateral hypothalamic area reveals molecularly distinct populations of inhibitory and excitatory neurons. *Nat Neurosci*; 2019; 22: 642-656.
- Lein E, Borm LE, Linnarsson S: The promise of spatial transcriptomics for neuroscience in the era of molecular cell typing. *Science* 2017; 358: 64-69.
- Liao J, Lu X, Shao X, Zhu L, Fan X: Uncovering an Organ's Molecular Architecture at Single-Cell Resolution by Spatially Resolved Transcriptomics. *Trends in Biotechnology* 2021; 39: 43-58.
- Buchwalow I, Samoilova V, Boecker W, Tiemann M: Non-specific binding of antibodies in immunohistochemistry: fallacies and facts. *Sci Rep*; 2011; 1: 28.
- Gozzetti A, Le Beau MM: Fluorescence in situ hybridization: uses and limitations. *Semin Hematol* 2000; 37: 320-333.
- Massoth LR, Desai N, Szabolcs A, et al: Comparison of RNA In Situ Hybridization and Immunohistochemistry Techniques for the Detection and Localization of SARS-CoV-2 in Human Tissues. *The American Journal of Surgical Pathology* 2021; 45: 14-24.
- Cheng L, Zhang S, Wang L, MacLennan GT, Davidson DD: Fluorescence in situ hybridization in surgical pathology: principles and applications. *J Pathol Clin Res* 2017; 3: 73-99.
- Buongiorno-Nardelli M, Amaldi F: Autoradiographic detection of molecular hybrids between RNA and DNA in tissue sections. *Nature* 1970; 225: 946-948.
- Komminoth P: Digoxigenin as an alternative probe labeling for in situ hybridization. *Diagn Mol Pathol* 1992; 1: 142-150.
- Komminoth P, Merk FB, Leav I, Wolfe HJ, Roth J: Comparison of 35S- and digoxigenin-labeled RNA and oligonucleotide probes for in situ hybridization. Expression of mRNA of the seminal vesicle secretion protein II and androgen receptor genes in the rat prostate. *Histochemistry* 1992; 98: 217-228.
- Higo S, Kanaya M, Ozawa H: Expression analysis of neuropeptide FF receptors on neuroendocrine-related neurons in the rat brain using highly sensitive in situ hybridization. *Histochem Cell Biol* 2021; 155: 465-475.
- Higo S, Honda S, Iijima N, Ozawa H: Mapping of Kisspeptin Receptor mRNA in the Whole Rat Brain and its Co-Localisation with Oxytocin in the Paraventricular Nucleus. *J Neuroendocrinol* 2016; 28 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26709462>
- Tsuneoka Y, Funato H: Modified in situ Hybridization Chain Reaction Using Short Hairpin DNAs. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 2020; 13 <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2020.00075> Accessed Jan 15, 2023.
- Choi HMT, Schwarzkopf M, Fornace ME, et al: Third-generation in situ hybridization chain reaction: multiplexed, quantitative, sensitive, versatile, robust. *Development* 2018; 145: dev165753.
- Rouhanifard SH, Mellis IA, Dunagin M, et al: ClampFISH detects individual nucleic acid molecules using click chemistry-based amplification. *Nat Biotechnol* 2019; 37: 84-89.
- Dardani I, Emert BL, Goyal Y, et al: ClampFISH 2.0 enables rapid, scalable amplified RNA detection in situ. *Nat Methods* 2022; 19: 1403-1410.
- Kishi JY, Lapan SW, Beliveau BJ, et al: SABER amplifies FISH: enhanced multiplexed imaging of RNA and DNA in cells and tissues. *Nat Methods*; 2019; 16: 533-544.
- Wang F, Flanagan J, Su N, et al: RNAscope: a novel in situ RNA analysis platform for formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *J Mol Diagn* 2012; 14: 22-29.
- Anderson CM, Zhang B, Miller M, et al: Fully Automated RNAscope In Situ Hybridization Assays for Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Cells and Tissues. *J Cell Biochem* 2016; 117: 2201-2208.
- Søe MJ, Møller T, Dufva M, Holmstrøm K: A Sensitive Alternative for MicroRNA In Situ Hybridizations Using Probes of 2'-O-Methyl RNA + LNA. *J Histochem Cytochem* 2011; 59: 661-672.

21. Paulsen IW, Bzorek M, Olsen J, Grum-Schwensen B, Troelsen JT, Pedersen OB: A novel approach for microRNA in situ hybridization using locked nucleic acid probes. *Sci Rep* 2021; 11: 4504.
22. Chojjookhuu N, Shibata Y, Ishizuka T, Xu Y, Koji T, Hishikawa Y: An Advanced Detection System for *In Situ* Hybridization Using a Fluorescence Resonance Energy Transfer-based Molecular Beacon Probe. *Acta Histochemica Et Cytochemica* 2022; advpub: 22-00075.
23. Zeisel A, Muñoz-Manchado AB, Codeluppi S, et al.: Cell types in the mouse cortex and hippocampus revealed by single-cell RNA-seq. *Science American Association for the Advancement of Science*; 2015; 347: 1138–1142.
24. Phumsatitpong C, Wagenmaker ER, Moenter SM: Neuroendocrine interactions of the stress and reproductive axes. *Front Neuroendocrinol* 2021; 63: 100928.
25. Andrews ZB, Abizaid A: Neuroendocrine mechanisms that connect feeding behavior and stress. *Frontiers in Neuroscience* 2014; 8 <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2014.00312> Accessed Jan 21, 2023.
26. Seddon AM, Curnow P, Booth PJ: Membrane proteins, lipids and detergents: not just a soap opera. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1666: 105–117.
27. Herbison AE, de Tassigny X, Doran J, Colledge WH: Distribution and postnatal development of Gpr54 gene expression in mouse brain and gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology* 2010; 151: 312–321.
28. Higo S, Iijima N, Ozawa H: Characterisation of Kiss1r (Gpr54)-Expressing Neurones in the Arcuate Nucleus of the Female Rat Hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 2017; 29 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27981646>
29. Luo M, Song B, Zhu J: Sleep Disturbances After General Anesthesia: Current Perspectives. *Front Neurol* 2020; 11: 629.
30. Xia Z-Q, Chen S-Q, Yao X, Xie C-B, Wen S-H, Liu K-X: Clinical benefits of dexmedetomidine versus propofol in adult intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Surg Res* 2013; 185: 833–843.
31. Mizuno T, Higo S, Kamei N, Mori K, Sakamoto A, Ozawa H: Effects of general anesthesia on behavioral circadian rhythms and clock-gene expression in the suprachiasmatic nucleus in rats. *Histochem Cell Biol* 2022; 158: 149–158.
32. Kamei N, Higo S, Mizuno T, Mori K, Sakamoto A, Ozawa H: Identification of Brain Regions Activated by Sevoflurane and Propofol and Regional Changes in Gene Expression. *Acta Histochemica Et Cytochemica* 2022; advpub: 21-00091.
33. Sugino S, Konno D, Abe J, et al.: Crucial involvement of catecholamine neurotransmission in postoperative nausea and vomiting: Whole-transcriptome profiling in the rat nucleus of the solitary tract. *Genes Brain Behav* 2021; e12759.
34. Gecaj-Gashi A, Hashimi M, Sada F, et al.: Propofol vs isoflurane anesthesia-incidence of PONV in patients at maxillofacial surgery. *Adv Med Sci* 2010; 55: 308–312.
35. Lei H, Gertz EM, Schäffer AA, et al.: Tumor heterogeneity assessed by sequencing and fluorescence in situ hybridization (FISH) data. *Bioinformatics* 2021; 37: 4704–4711.
36. Voith von Voithenberg L, Fomitcheva Khartchenko A, Huber D, Schraml P, Kaigala GV: Spatially multiplexed RNA in situ hybridization to reveal tumor heterogeneity. *Nucleic Acids Res* 2020; 48: e17.

(受付：2023年1月30日)

(受理：2023年3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 [形態学の逆襲：形態学教室の扉をたたいてみてください (5)]—



ノンコーディング RNA： 生体内発現解析のための形態学的アプローチ

瀧澤 俊広 野口 隼矢 瀧澤 敬美

日本医科大学大学院分子解剖学

1. ジャンクと考えられていたノンコーディング RNA (ncRNA) は今やお宝である

2000年代前半にヒトゲノムプロジェクトが完了し、ヒトにおける蛋白質コード遺伝子数は約2万個であり、線虫のような下等動物の蛋白質コーディング遺伝子数とかわらないことがわかり、研究者に驚きと衝撃を与えた¹。さらに、ヒトゲノムプロジェクトで得られたもう一つの成果は、ゲノムの75%に相当する領域がRNAに転写されていることが示され、蛋白質をコードしている領域は全体のわずか3%にすぎずであり、残りは蛋白質をコードしていないノンコーディング領域からということとなる^{2,3}。転写されるRNAのほとんどはノンコーディングRNA (non-coding RNA, ncRNA) である。

ncRNAには古典的なncRNAとして、アミノ酸をリボソームへ運搬する転移RNA (tRNA)、リボソームを構成するリボソームRNA (rRNA)などが知られているが、1990年代以降に発見された非古典的なncRNAが近年注目を集めている。ncRNAは、鎖長が20塩基前後の短鎖ncRNA (small ncRNA, sncRNA)と、200塩基以上の長鎖ncRNA (long ncRNA, lncRNA)とに大きく分類される(図1)。ひと昔前ジャンクと考えられていたncRNAは、今やお宝であり、発生・分化、細胞の生理機能、癌化・浸潤・転移、様々な疾患の分子病態への関与が示唆されている^{4,5}。さらに、ncRNAは、癌をはじめとする様々な疾患におけるバイオマーカーや創薬ターゲットとなっている⁶。

2. 短鎖 ncRNA (sncRNA)

低分子RNAには、相補的な配列を持つメッセンジャーRNA (mRNA)の転写後調節するmicroRNA (miRNA)、RNA干渉(短鎖二本鎖RNAによってmRNAの相同部分を切断することにより、遺伝子発現の抑制を起こす現象)を引き起こすsiRNA (small interfering RNA)、生殖細胞特異的に発現しているPIWI-interacting RNAs (piRNAs)などがある⁷。

miRNAは、線虫の発生に関与するmiRNAとして*cel-lin-4*が初めて報告されて以来^{8,9}、miRNAデータベースであるmiRBase (Release 22.1: <http://www.mirbase.org/index.shtml>)に、ヒトmiRNAは前駆体miRNA (pre-miRNA) 1,917種、成熟miRNA (mature miRNA) 2,654種が登録されている。

2006年にスタンフォード大学Andrew Fire教授、マサチューセッツ大学Craig C. Mello教授がRNA干渉の発見でノーベル生理学・医学賞を受賞した。それ以降、sncRNA研究やその技術応用が注目を集め、2010年代に入ると研究が急速に進んで、右肩上がりに論文数が増えた。われわれはブーム到来前の2003年、2人の日本医科大学大学院生(三嶋拓也博士、水口義昭博士)からRNA干渉研究の提案を受け、流行前に研究を開始し、生殖領域や消化器領域でsncRNAの先駆け研究を展開することができた^{10,11}。また、2008年(平成20年)に私立大学戦略的研究基盤形成支援事業として日本医科大学の研究プロジェクト「診断・治療に新たな展開をもたらす低分子RNA：分子病態における役割解明と新治療戦略への展開」(研究代表者：瀧澤俊広)が採択され、5年間事業を展開し、学内の低分子RNA研究が活性化され、この事業により低分子RNAが臓器疾患における分子病態でどのような役割を果たしているのか、その機序解明の突破口を開き、低分子RNAを新規ツールとした診断・治療のための基盤技術開発に繋がる基盤を形成することができた。

3. 長鎖 ncRNA (lncRNA)

1991年にヒトX染色体を不活性化させるlncRNA XISTが発見されて以来¹²、近年、約2万8,000個のlncRNAが報告されている¹³。前述したように蛋白質コード遺伝子数が約2万個あることから、それ以上のlncRNAが機能している可能性があることになる。

19-25塩基からなる一本鎖sncRNAであるmiRNAの作用メカニズムは、mRNAの3'-UTRの相補的な配列と結合し、mRNAから蛋白質への翻訳抑制または

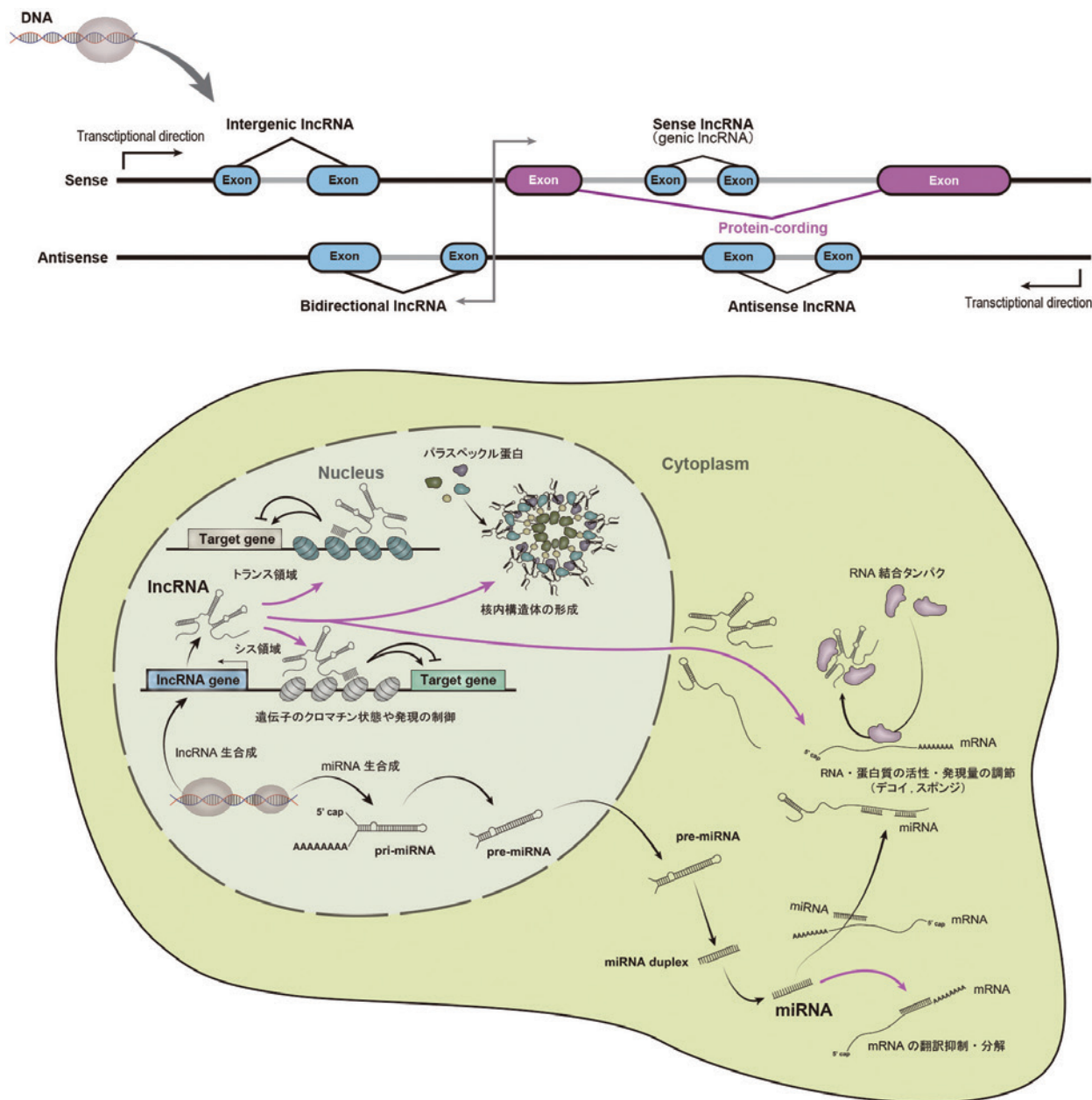


図1 ncRNAの種類と機能

microRNA (miRNA) は核内で前駆体 (pri-miRNA) として転写され、さらに修飾を受け pre-miRNA となり細胞質に移行し、さらに修飾を受け mature miRNA となる。Long ncRNA (lncRNA) 遺伝子は、蛋白質コード遺伝子との位置関係から、遺伝子間から転写される long intergenic ncRNA (lincRNA)、遺伝子と重複する sense lncRNA (genic lncRNA)、蛋白質コード遺伝子と双方向性に転写される bidirectional lncRNA、蛋白質コード遺伝子のアンチ鎖から転写される antisense lncRNA などの種類がある。miRNA は標的遺伝子 mRNA の 3'-UTR に結合し遺伝子発現を抑制する。一方、lncRNA の作用メカニズムは、図に示したように多種多様である。

mRNA の分解であり、基本的に標的遺伝子の発現を抑制するが¹⁴、lncRNA の作用メカニズムは多種多様である (図 1)^{5,15,16}。転写制御領域が同一である遺伝子のクロマチン状態や発現の制御機序 (シス作用性 lncRNA) として、①生成された lncRNA (例: *Xist* による X 染色体不活化^{17,18})、② lncRNA の転写・スプライシング、または③ lncRNA 遺伝子内の DNA エレ

メントによる制御などがある。lncRNA が転写された部位から遠隔で作用するメカニズム (トランス作用性 lncRNA) として、①転写制御領域が他の場所にある遺伝子のクロマチン状態や発現の制御 (例: lncRNA *HOTAIR*¹⁹)、②核内構造体の形成への寄与 (例: 核内構造体パラスペックルの lncRNA *NEAT1*²⁰) ③デコイ (おとり) として RNA (miRNA など) や RNA 結合蛋

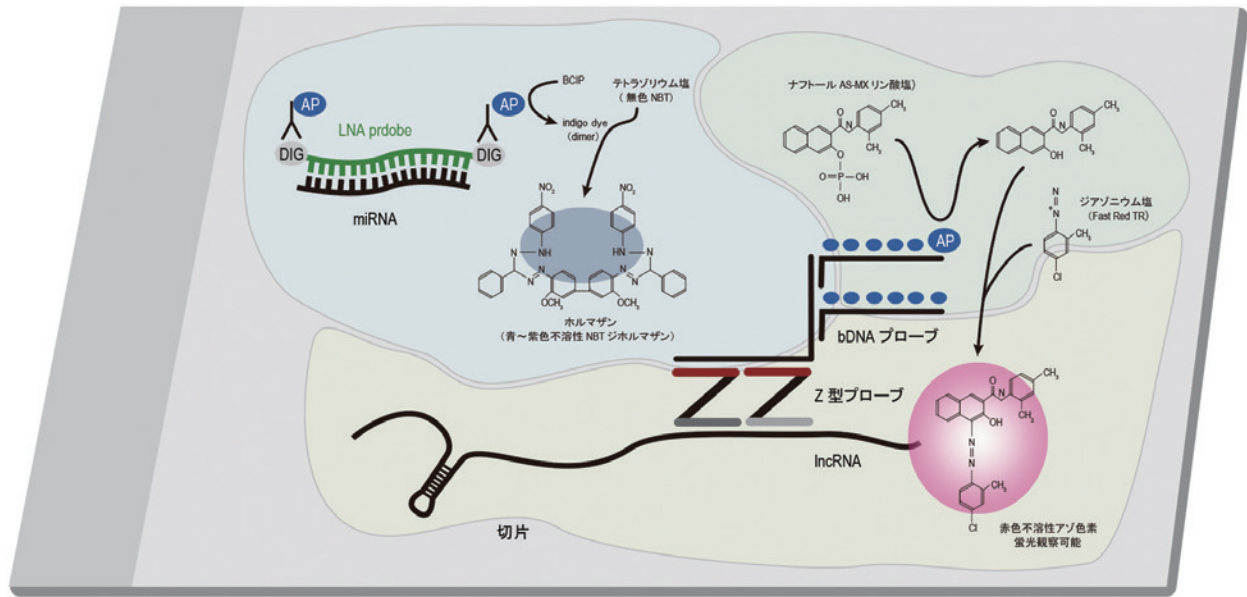


図2 ncRNA 解析のための in situ hybridization (ISH) 法

miRNA 局在解析のための locked nucleic acid (LNA) プローブを用いた LNA-ISH 法。LncRNA 局在解析のための Z 型オリゴヌクレオチドプローブと branched DNA (bDNA) シグナル増幅プローブを組み合わせた高感度 ISH 法 (bDNA-ISH 法)。bDNA-ISH 法は、Z 型短鎖プローブをハイブリさせ、引き続きシグナル増幅・可視化系の bDNA プローブをハイブリさせることにより局在を可視化する。ncRNA の可視化には、AP 基質である Fast Red, BCIP/NBT などが使用される。基質として Fast Red が優れている点は、蛍光顕微鏡でもその反応産物が観察可能であり、褪色しづらい。ジギキシゲニン (DIG), alkaline phosphatase (AP)。

白質に直接結合し、その活性や発現量の調節 (例: lncRNA *Cyrano* による *miR-7* スポンジ²¹) などがある。多くの lncRNA は、スプライシングされ、5' 端に Cap 構造 (7-メチルグアノシンが 5'-5' の向きに結合した構造) と 3' 端に Poly (A) 配列を有する mRNA と類似の構造を持っているが、持たない lncRNA (*MALAT1*, *NEAT1* など) もある⁵。

4. ncRNA 生体内発現解析のための組織化学

ncRNA 研究にはいろいろな進め方がある。われわれは、興味あるサンプル (正常/異常な細胞・組織・臓器) における ncRNA の発現プロファイル解析→標的遺伝子、相互作用する RNA・RNA 結合蛋白質の検証→機能解析→臨床応用 (病態解明, バイオマーカー・創薬開発など) の流れに沿い、疾患における ncRNA 研究を進めている。その研究過程において、ncRNA 発現プロファイル解析の生化学的アプローチとして、アレー解析, RNA シーケンス解析を行い、発現プロファイルを把握することができる。組織・臓器を構成している細胞をバラバラにすることができれば、最近の 1 細胞 RNA シーケンス解析技術を用いて、組織・臓器に含まれるすべての細胞種の同定, 1 細胞の網羅的遺伝子発現解析が可能である²²。

(1) LNA プローブを用いた ISH (LNA-ISH) 法

形態学的アプローチは、対象とするサンプルが複数の種類の細胞より構成され、複雑な立体構造をとっている組織・臓器であっても、対象とする ncRNA, RNA 結合蛋白質, ncRNA に関連するシグナル伝達分子などが、どの細胞に発現しているのか、細胞内のどこに局在しているのか、さらには正常と異常の比較 (発現変動解析) が可能であり、発現プロファイルを明らかにすることができる。ncRNA の形態学的アプローチには in situ hybridization (ISH) 法が有用である (図 2)^{23,24}。miRNA 局在解析に用いるプローブは、オリゴヌクレオチドプローブである locked nucleic acid (LNA) プローブ [RNA との高い結合親和性と、配列特異性を持ち合わせた特殊な修飾塩基 (リボ核酸の 2' 位の酸素原子と 4' 位の炭素原子が架橋した 2 つの環状構造をもつ核酸) を導入したプローブ] が優れている (例: QIAGEN 社, <https://www.qiagen.com/ja-us/products/discovery-and-translational-research/detection/ish-and-northern-blotting/mirna-detection/mircury-lna-mirna-detection-probes>)²⁴。この LNA プローブを用いることにより、形成された二本鎖の熱安定性が飛躍的に上昇し、目的 miRNA をより高感度かつ特異的に検出することが可能となる。プローブの両

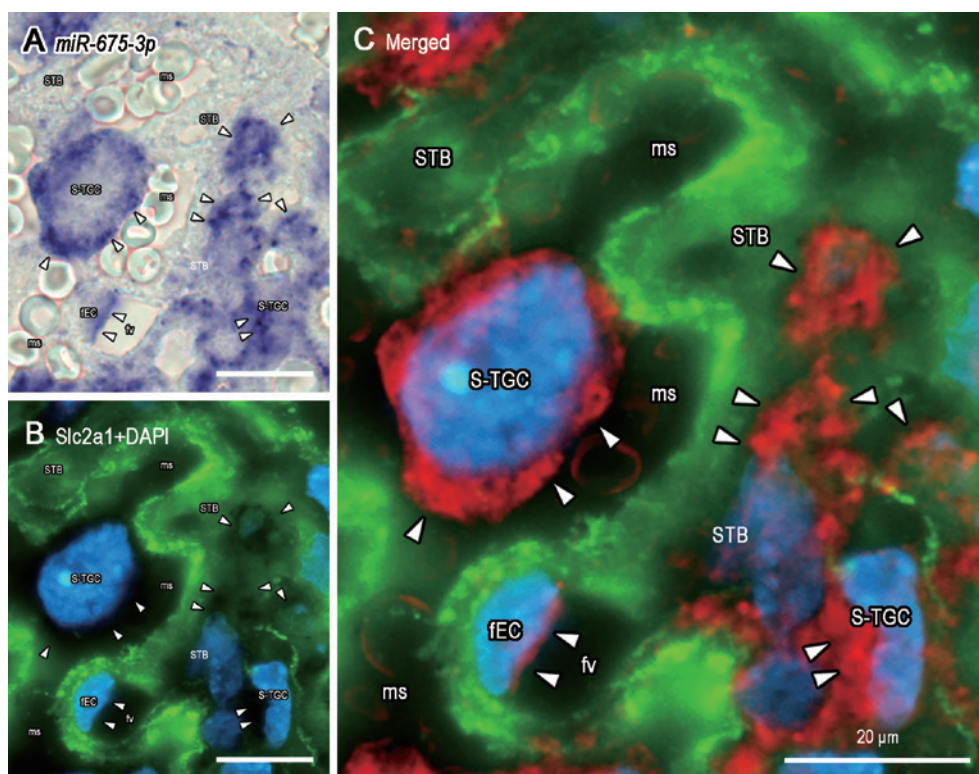


図3 LNA-ISH法

LNA-ISH法を用いたマウス胎盤 (E18.5) における *miR-675-3p* の発現解析. *miR-675-3p* は胎盤迷路層の類洞栄養膜巨細胞 (S-TGC), 合体栄養膜細胞 (STB), 胎児血管内皮細胞 (fEC) に発現している. 母体類洞 (母体洞様血管, ms), 胎児血管腔 (fv). (A) 明視野観察での *miR-675-3p*. 青紫色の反応産物 (矢尻) として観察される. (B) 同一切片での *Slc2a1* (STB の特異的のマーカー; 緑色蛍光) の免疫染色. DAPI で核染色 (青色蛍光). (C) 同一切片の *miR-675-3p* と *Slc2a1* (+DAPI) の合成画像. *miR-675-3p* は赤色の擬似カラーで表示.

端にジゴキシゲニン標識したプローブを用いることにより, さらに検出感度を上げることも可能である (図 2, 3)²⁵.

(2) Branched DNA (bDNA) を用いた ISH (bDNA-ISH) 法

LncRNA の ISH 法には様々なプローブが利用可能であるが, われわれはジゴキシゲニン標識した RNA プローブを用いている²⁵. DNA プローブと比較して T_m 値 (融解温度: 形成された 2 本鎖が熱変性して 1 本鎖になる時の温度) が高く安定であり, 高い stringency でのハイブリダイゼーション後の洗浄が可能である (より相補性が高い RNA-RNA 雑種しか存在できないような条件, つまり, 高温, 低塩濃度, 高濃度のホルムアミド存在下での洗浄が可能であるということ)²³.

さらに, 従来法とは異なる, Z 型オリゴヌクレオチドプローブと bDNA シグナル増幅プローブを組み合わせた新しい高感度 ISH 法が開発され (例:

ViewRNA; <https://www.thermofisher.com/jp/ja/home/life-science/cell-analysis/cellular-imaging/in-situ-hybridization-ish/rna-fish/viewrna-cell-assays.html>)²⁶, lncRNA の ISH には有用である (図 2, 4)²⁷. 目的の lncRNA に特異的な 10 種類以上の Z 型の高密度配列短鎖オリゴヌクレオチドプローブ (multiple tiling antisense probes) を設計. 2 つの Z 型プローブがセットで隣合って切片上のターゲット lncRNA にハイブリシ, 引き続き, 2 つの Z 型プローブの上に検出のための bDNA プローブがハイブリする [1 つの Z 型プローブ, または異なる Z 型プローブ (多重染色時) では bDNA がその上に組み上がらない]. LncRNA は bDNA 中の酵素 (horseradish peroxidase, HRP や alkaline phosphatase, AP) や蛍光色素 (Alexa Fluor など) で標識された Label Probe を用いて可視化される. 短鎖プローブ (数十塩基) を用いてハイブリ効率を高めていること, さらに, 1 つの Z 型プローブではシグナル増幅・可視化系の bDNA がその上に組み上がらず特異的な lncRNA のシグナルが検出できない原理

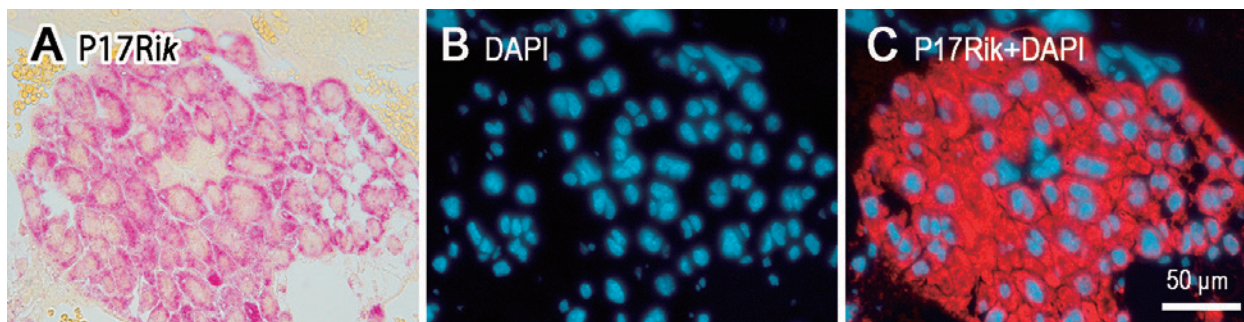


図4 bDNA-ISH法

bDNA-ISH法を用いたマウス胎盤(E16.5)におけるlncRNA *1600012P17Rik* (P17Rik)の発現解析。P17Rikは胎盤接合部の海綿状栄養膜細胞に発現している。(A)明視野観察でのP17Rik。赤色の反応産物として観察される。(B)同一切片でのDAPIによる核染色(青色蛍光)。(C)同一切片の蛍光観察。P17Rik(赤色蛍光)とDAPIの合成画像。

(2つのプローブが配列することが必要)となっており、mRNAと比較して発現量が低いことが多いlncRNAの検出に優れている。

(3) ncRNA発現可視化のためのFast Red基質の有用性

ホルマリン固定・パラフィン包埋サンプルのncRNAの可視化には、AP基質のFast Red, BCIP/NBTや、HRP基質の3,3'-Diaminobenzidine (DAB)などが使用されることが多い(蛍光色素も可能)。AP基質のFast Redによる可視化(アゾ色素法)は、プローブ中のAPにより無色の基質(ナフトールAS-MXリン酸塩)が加水分解され、生じたリン酸と同時に放出されるナフトールをジアゾニウム塩(Fast Red TRなど)で補足し、不溶性のアゾ色素として沈殿・赤色発色させる(反応産物の沈着・発色)。基質としてFast Redが優れている点は、蛍光顕微鏡でもその反応産物が観察可能であり(赤色蛍光)、褪色しづらい(図2, 4)²⁷。赤色の反応産物をhematoxylin(青色)やmethyl green(緑色)による核染色とともに明視野で細胞同定、細胞内局在解析は可能であるが、DAPI(青色蛍光)などを組み合わせ蛍光顕微鏡観察することにより、より詳細な核構造観察からの細胞の同定、蛍光強度を用いたncRNAの半定量的解析が可能となる。

ncRNAのISHは、免疫組織学などを同時に組み合わせることが可能であり、ncRNAに付随するRNA結合蛋白質、関連するシグナル伝達分子、細胞特異的マーカー分子などの同時観察(ISHと免疫染色との多重染色)も可能である(図3)²⁵。

おわりに

蛋白質をコードしていないRNAによってわれわれ

は操られているのかもしれない。2003年より日本医科大学の大学院生に導かれncRNA研究を開始してから、プロテオーム解析、RNAシーケンス解析など生化学・分子生物学的研究も展開してきたが、他の研究者にない自分の強み“顕微鏡、組織化学”があったことは、ncRNA研究を進める上で大変ありがたいことであった。形態学的アプローチとしてISH法の他に、laser microdissection法による解析も有用であるが紙面の都合上割愛した²⁸。

謝辞：ncRNAの分子解剖学的研究の展開ができたのは、我が師であるJohn M. Robinson教授(米国オハイオ州立大学；2020年3月逝去)のサポートのおかげであり、紙面を借りてご冥福をお祈りいたします。本稿に関連した研究の一部は日本学術振興会研究費、私学助成の補助を受けた。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文献

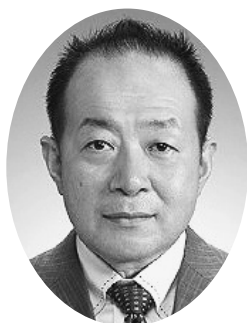
1. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004; 431: 931-945.
2. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* 2012; 489: 57-74.
3. Djebali S, Davis C A, Merkel A, et al.: Landscape of transcription in human cells. *Nature* 2012; 489: 101-108.
4. Slack F J, Chinnaiyan A M: The Role of Non-coding RNAs in Oncology. *Cell* 2019; 179: 1033-1055.
5. Statello L, Guo C J, Chen L L, Huarte M: Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2021; 22: 96-118.
6. Todén S, Goel A: Non-coding RNAs as liquid biopsy biomarkers in cancer. *Br J Cancer* 2022; 126: 351-360.
7. Shi J, Zhou T, Chen Q: Exploring the expanding universe of small RNAs. *Nat Cell Biol* 2022; 24:

- 415-423.
8. Lee R C, Feinbaum R L, Ambros V: The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75: 843-854.
 9. Wightman B, Ha I, Ruvkun G: Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell* 1993; 75: 855-862.
 10. Mishima T, Takizawa T, Luo S. S, et al: MicroRNA (miRNA) cloning analysis reveals sex differences in miRNA expression profiles between adult mouse testis and ovary. *Reproduction* 2008; 136: 811-822.
 11. Mizuguchi Y, Yokomuro S, Mishima T, et al: Short hairpin RNA modulates transforming growth factor beta signaling in life-threatening liver failure in mice. *Gastroenterology* 2005; 129: 1654-1662.
 12. Brown C J, Ballabio A, Rupert J. L, et al: A gene from the region of the human X inactivation centre is expressed exclusively from the inactive X chromosome. *Nature* 1991; 349: 38-44.
 13. Hon C C, Ramilowski J A, Harshbarger J, et al: An atlas of human long non-coding RNAs with accurate 5' ends. *Nature* 2017; 543: 199-204.
 14. Filipowicz W, Bhattacharyya S N, Sonenberg N: Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight?. *Nat Rev Genet* 2008; 9: 102-114.
 15. Kopp F, Mendell J T: Functional Classification and Experimental Dissection of Long Noncoding RNAs. *Cell* 2018; 172: 393-407.
 16. Ransohoff J D, Wei Y, Khavari P. A: The functions and unique features of long intergenic non-coding RNA. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018; 19: 143-157.
 17. Cerase A, Pintacuda G, Tattermusch A, Avner P: Xist localization and function: new insights from multiple levels. *Genome Biol* 2015; 16: 166.
 18. da Rocha S T, Heard E: Novel players in X inactivation: insights into Xist-mediated gene silencing and chromosome conformation. *Nat Struct Mol Biol* 2017; 24: 197-204.
 19. Rinn J L, Kertesz M, Wang J K, et al: Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell* 2007; 129: 1311-1323.
 20. Clemson C M, Hutchinson J. N, Sara S. A, et al: An architectural role for a nuclear noncoding RNA: NEAT1 RNA is essential for the structure of paraspeckles. *Mol Cell* 2009; 33: 717-726.
 21. Kleaveland B, Shi C. Y, Stefano J, Bartel D. P: A Network of Noncoding Regulatory RNAs Acts in the Mammalian Brain. *Cell* 2018; 174: 350-362. e317.
 22. Mereu E, Lafzi A, Moutinho C, et al: Benchmarking single-cell RNA-sequencing protocols for cell atlas projects. *Nat Biotechnol* 2020; 38: 747-755.
 23. 小路武彦: 光顕 in situ ハイブリダイゼーションによる特異的 RNA 分子の細胞質内不均一分布証明. *電子顕微鏡* 2002; 37: 77-80.
 24. Obernosterer G, Martinez J, Alenius M: Locked nucleic acid-based in situ detection of microRNAs in mouse tissue sections. *Nat Protoc* 2007; 2: 1508-1514.
 25. Naing B T, Takizawa T, Sakurai T, Kyi-Tha-Thu C, Takizawa T: Possible transfer of lncRNA H19-derived miRNA miR-675-3p to adjacent H19-non-expressing trophoblast cells in near-term mouse placenta. *Histochem Cell Biol* 2023; 159: 363-375.
 26. Zhang Q, Xu L, Zhang Y, et al: A novel ViewRNA in situ hybridization method for the detection of the dynamic distribution of Classical Swine Fever Virus RNA in PK15 cells. *Virology* 2017; 14: 81.
 27. Wang J, Noguchi S, Takizawa T, et al: Placenta-specific lncRNA 1600012P17Rik is expressed in spongiotrophoblast and glycogen trophoblast cells of mouse placenta. *Histochem Cell Biol* 2022; 158: 65-78.
 28. Jikuzono T, Kawamoto M, Yoshitake H, et al: The miR-221/222 cluster, miR-10b and miR-92a are highly upregulated in metastatic minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *Int J Oncol* 2013; 42: 1858-1868.

(受付：2023年2月8日)

(受理：2023年2月8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。



健診医療センターから

村上隆介

日本医科大学健診医療センター所長

日本医科大学健診医療センターは、本学各付属病院における日々の診療充実や予防医学の発展のためにポジトロン断層撮影検査（PET 検査）を中心とした画像診断の検査施設として2006年2月に創設されました。

現在、3台のPET/CT装置が導入されており、専門の技術スタッフによる管理と複数のPET核医学認定医・放射線専門医による診断体制をとっています。悪性腫瘍をはじめとする多くの疾患の診療に有効な臨床診断を実現し、付属病院での各診療科による速やかな診療への連携を行うという理想的な診療環境を整えています。また、医用サイクロトロンを備えており、医科大学の使命として、新しい放射性医薬品の開発や診療の効果判定などの臨床研究にも取り組んでいます。

当センターでは半導体PET/CT装置も導入されています。半導体PET/CTでは検出器の光電子増倍管部分が半導体となっており、高感度・高分解能の両立を可能としています。従来の装置では検出できなかった小さな腫瘍を明瞭に検出することができ、高齢者や長時間の撮像が困難な場合にも短時間での撮像が可能となっています。

近年、PETを用いた診療/治療ガイドラインなどが報告されるようになり、PET検査ががん診療にとって必須の検査となっています。今後、ますます各種悪性腫瘍の診断と予後についての研究や、それに伴う新しい画像解析の開発が進められるものと思われます。同時にがんのみならず循環器疾患や認知症についても有効な検査となりつつあります。

画像診断は、既存の医療機器を用いて画像化したものを単に読影することに留まるものではなく、これまで見えなかったものに対しても新しい医薬品や医療機器を用いて描出・可視化し、診断できるようにするといった未来志向も求められています。画像診断を発展させるために、様々な専門性を背景にもつ多くの人々との協力関係のもと、臨床診断や研究を進めていくことが必要不可欠と考えられます。今後も高度画像診断の提供のためスタッフ一同努力致しますので、さらなるご指導・ご鞭撻をお願い申し上げます。

（受付：2023年2月24日）

— 一定年退職教授記念講演会要旨 —



崎村 耕二 教授

略 歴

- | | | | |
|---------|--|---------|---------------------------|
| 1981年3月 | 西南学院大学文学部英文学科卒業 | 2001年4月 | 高知大学大学院人文社会科学研究科教授 |
| 1983年3月 | 九州大学大学院文学研究科
修士課程（英語学・英文学専攻）修了 | 2002年4月 | 京都工芸繊維大学繊維学部
応用生物学科 教授 |
| 1983年4月 | 高知大学人文学部文学科英文専修
助手 | 2006年4月 | 京都工芸繊維大学大学院
工芸科学研究科 教授 |
| 1985年4月 | 高知大学人文学部文学科英文専修
講師 | 2013年9月 | 京都工芸繊維大学 名誉教授 |
| 1991年4月 | 高知大学人文学部文学科英文専修
助教授 | 2013年9月 | 日本医科大学 基礎科学講座 教授 |
| 1992年2月 | Wolfson College
(University of Oxford) Visiting Scholar | 2023年3月 | 日本医科大学定年退職 |

主な研究領域

テキスト構成論, 英語修辞法, 英文学

主な所属学会, 役職等

日本英文学会
学術英語学会 (代表理事, 特別顧問)
表現学会

医学英語教育学会
英語コーパス学会
Oxford Union Society (University of Oxford) (終身
会員)

主催学会

学術英語学会第1回年次大会
学術英語学会第2回年次大会

学術英語学会第3回年次大会
学術英語学会第5回年次大会

主な社会活動

一般社団法人学術英語学会代表理事

公的研究助成

文部科学省科学研究費助成事業

1. 挑戦的萌芽研究 平成23年度
学術英語テキストの分析を英語論文ライティング
サポートに繋げる研究システム整備

2. 挑戦的萌芽研究 平成25年度～平成27年度
Oxford & Cambridge Unions の討論に見る英語
の論述表現

記念講演会要旨

医学英語の語源と語形成

崎村 耕二

英 語

はじめに

本学の基礎科学教授として赴任して十年が経ち、このたび晴れて定年退職を迎えることとなりました。この間、外国語科目を担当し、主に第1学年から第2学年の教育にあたってまいりました。そこで、本日の記念講演では、私がこれまで授業で学生の皆さんに教えてきた内容の概略をお話したいと思えます。この一連の講義は、主に、古代ギリシャ語・ラテン語にさかのぼる科学英語、特に医学英語の語源・語形成を内容とするものでした。文字も録音機もない時代のことですから考古学的な物的証拠が出てくるわけではありません。綴りや音に関するデータを地味に積み重ね、比較言語学的手法で突き合わせて得られた根拠に基づき推量し仮定するしかありません。しかし、限られたデータに対して、文化的視点の光を当てるとき、広大な人類の知の遺産に触れることになります。その内容をここですべてお話することはむづかしいので、以下、ハイライトの部分だけ要約します。

語源と語形成から見えてくるヨーロッパの言語と文化

【「醫」という漢字の成り立ちは？：古代にさかのぼり言葉の歴史を探る】

医学英語の語源の話は、当然ながら medicine で始めるべきであるが、そもそも語源をたどるとはどのようなことか、特に、言語の問題だけでなく言葉が生み出された時代の文化的、社会的背景を見ることが重要であることを言うために、漢字学の大家である白川静博士の研究（『字統』）を典拠にして医学の「医」という漢字の成り立ちを確認したい。日本医科大学のロゴにも使われている「醫」という古い形は、上下の部首つまり冠（かん）と脚（きゃく）に分かれている。古代中国では医療に酒を用いたので、脚の部分が酒を意味していることはよく理解できる。さて、「医」に「殳」を加えた冠の部分であるが、白川博士は「呪言を秘匿のところに収め、これに向かって祝禱（しゅくとう）し、これを殴ち、その呪霊によって病魔を祓うことをいう」と解釈している。この部分は音を表す。今は「イ」と発音するが、中国語の本来の音は「エイ」であり、「祝禱のときのいきんだ声をいう」というのが白川博士の説である。「イ」という音の響きが漢字の「醫」の発音になっており、それがそのまま現代でも意識せず使われているのである。

あらゆる言葉には発音があり、擬音語や擬態語を除いては意味と音声の間の結びつきが不明なものが大部分である。たとえば「愛」という言葉は絶対に「アイ」という音で表現しなければならないものなのか、他の言語では別の音を使うことを考えると「アイ」という発音の根拠がなくなるが、少なくとも「医」という漢字の語源を探る限り、病人に向かって気合を入れる「エイ」という声は「イ」という発音になったことは納得できる。

【medicine の語源を探る：語義のネットワークを探る】

私の専門ではない漢字の話が先になってしまったが、ここで英語の medicine の語源が気になる。ヨーロッパからアジアの一部の地域にかけて使われてきた諸言語は、印欧祖語という言語（あくまで仮定上の言語）から 6,000 年以上の時間を経て分岐・発展してきたいわば子孫同士であるという仮説があり、これが現代の語源学の定説となっている。medicine の語源に入る前に、動詞で「測る」（名詞では「物差し」または「寸法」という意味の measure という言葉を見よう。この最初の綴り me- に注目すると、印欧祖語の *me という要素（形態素、意義素）にさかのぼることができる（*はあくまで推論により再構された形であることを示す）。人々は、物差しを当てるほか、物差しの代わりに指を使ったりした（「十二指腸」を表す duodenum digitorum はまさに指の幅で測った長さを表す）。この単純な行為、つまり目指しているものに物差しや指を当てるといった行為の意味を me という要素に込めたのである。ここで唐突だが meal という別の英単語を取り上げよう。「メ」に対して「ミー」と発音が異なるので一見関

連がわからないが, *me の要素が共通している通り「食事」を意味する meal は印欧祖語にさかのぼれば measure の意味に行きつく。食事は決まった時間に食べるものであり, 時を測ることと語源的につながるといことも納得できる。ドイツ語では Mahl (食事) と Mal (時間) では綴りも発音も似ており同語源である。日本語でも仏教では「斎(とき)」という言葉があるがこれは「時(とき)」と同語源である。さらに*me と近い*med の要素も, 「測る」「物差し」などの意味を含む英語を生み出した。「計測器」を表す meter がその例である。さらに「様式, 流儀」を表す英語の mode という言葉も同様で, ラテン語の modus が語源であるが, やはり印欧祖語では*med にさかのぼる。mode は人々がそれに合わせて行動するあるいは生活を営む基準, 尺度という点で measure の意味が関連する。「現代の」を意味する modern という英語も mode から生み出された言葉であり, 「今様」という言葉があるように「現代の様式」を表すという点で, これまで挙げてきた言葉と関係がある。

そこで medicine の語源に話を進めよう。直接的には「治す」という意味のラテン語の medēri にさかのぼるが, 上に述べた印欧語の*med を含んでいることから「測る」という太古の意味との関連が見えてくる。*med は OED をはじめとする辞書や語源辞典では「適切な処置を取る」という意味が示されているが, 太古の意味においては, 寸法を測ったり, 不具合をただすなり, 目的は何であれ, ある対象に向かって物や手を当てる素朴な行為だと捉えてよいと私は考える。日本語でも「手当する」という言葉は, 一般的な「対処する」の意味とともに, 医療行為の意味もある。したがって, medicine の原初的な意味の「物や手を当てる」から, 「怪我をしたとき傷口に対して適切な処置を取ることで傷を治す」というように意味をつなげることができる。しかしさらに, measure と共通する意味にまでさかのぼって medicine の根源的な意味を考察すれば次のような知恵を読みとることも可能だろう。つまり, 解決しなければならない問題についてまず行わなければならないことは, 対象をよく観察しその実態を調べること, 具体的には測定, 検査, 吟味という過程を経ることになるだろう。そこには対象を見据えること, そして尺度をあてはめて測り, 実態を確認する, という根本的な行為が関与する。

このことは, 私の講義ではかならず取り上げる diagnosis という英語の語形成にも関係する。-gnosis の意味は「わかること」であるが, 接頭辞に用いられている dia-は本来は through の意味である。つまり, 一方の端から入り他方の端から出るという一連の通過の行為を表す (diarrhea もこの関連で理解する)。ここから「完全に」という意味が出てくる。「診断」という日本語の意味の成り立ちは措くとして, diagnosis が表しているのは, 病人の状態(検査などで)徹底的に調べた末に「これは～病だ」と最終的に知ることであり, その意味の重みを dia-の部分から読み取ることができる。いいかげんな診断をすると後の治療に影響が出ることを考えると重要な概念であることがわかる。

このように, ある言葉の語源を軸にして周辺の関連語を調べていくと, 歴史的に発展してきた多くの言葉のネットワークが見えてくる。

【語源にもとづく医学英語の分類】

以上は, 私の講義で取り上げた医学英語のほんの一部にすぎない。そのほかの項目を下記に列挙しよう。

《否定の接頭辞を持つ語》 医学は病気のようにノーマルではない側面を取り扱うため否定辞が多い。arrhythmia の a-など。disease は「ease (安楽) が dis-(欠けている)」の意味。

《見た目の印象から作られた語》 古代から近代にかけて解剖が行われる中で同定された臓器の名称に多い。全部肉に見えるから pancreas, タツノオトシゴ(もとは古代ギリシャ神話に出てくる怪物)の形に見えることから hippocampus。

《代表的な(部分的な)特徴に基づいて作られた語》 hydrophobia あるいは rabies は狂犬病の代表的な特徴から。

《発見者の名前にちなむ語》 Basedow's disease, Alzheimer's (disease)。

《伝説(ギリシャ神話や旧約聖書)や俗信に由来する語》 panic, Achilles tendon, Adam's apple は代表例。rheumatism (← rheumat-「流れる」)は脳から悪い液体が全身へ流れ出るという古代の原因説から, influenza (in-「人間界へ」, fluere「流れる」)は中世において天体の影響が原因だと考えられたことから, Caesarean (section)は, ユリウス・カエサルが母の開腹手術によって生まれたという伝説, および Caesar という人名がラテン語の caedere (=cut) と響きが似ていることから, 直接には関係が無いものに他の連想が加わった結果。

おわりに

大学受験の一環で多くの英単語を断片的に暗記してきた学生の皆さんは、入学早々、2500年にわたる医学英語の発展のドラマを見せられて、英語に新たな光が当てられる瞬間を経験します。本学の2023年度『大学案内』には学生の声が掲載されており武蔵境校舎の教育について次のような感想が寄せられています (p.29)。

「これまでで印象に残っているのは、古代ギリシャ語やラテン語に由来する語幹、接頭語を学ぶ授業です。膨大な英語の医学用語を、語形成を考えることで無理なく吸収できることは非常に興味深かったです。」

現代の最先端の知識を海外から取り入れ、国際的な舞台で活躍するための手助けができたとしたら私自身の教師としての能力というよりは、偉大な人類の知の遺産を学生の皆さんのもとに送り届けるという役割によるものです。

本年度の定期試験は口頭試験とし、長年の念願であった暗唱問題を出しました。それは本学の学是「克己殉公」のもとになっている思想が打ち出された緒方洪庵の『扶氏医戒の略』の最初の言葉、そして Hufeland のドイツ語原文です。英語担当教授としての役割を超えた行動でしたが、これをもって満足して本学の教育業務を終わることができました。

「医の世に生活するは人の為のみ、おのれがためにあらずということを其業の本旨とす。」

Leben für Andere, nicht für sich, das ist das Wesen seines Berufs.

「医」という言葉を別の職業に置き換えて読むこともできるので、これはすべての人のための言葉だということができます。

主たる出版物（著書）

1. 英語論文によく使う表現 創元社 1991
2. 英語の議論によく使う表現 創元社 1996
3. 英語で論理的に表現する 創元社 1998
4. 英語で明確に説明する（基礎編） 創元社 2000
5. Eゲイト英和辞典＜分担執筆者＞ ベネッセコーポレーション 2003
6. 英語で上手に質問する 創元社 2006
7. エクスプレスEゲイト英和辞典＜分担執筆者＞ ベネッセコーポレーション 2007
8. 論理的な英語が書ける本 大修館書店 2009
9. 最新 英語論文によく使う表現 基本編 創元社 2017
10. 最新英語論文によく使う表現 発展編 創元社 2019
11. インテグレート英単語：教養で学ぶ語彙・文法・語法 研究社 2019

—一定年退職教授記念講演会要旨—



吾妻安良太 教授

略 歴

- | | | | |
|-------------------|--------------------------------|---------------|-------------------------------------|
| 1983年 3月 | 日本医科大学医学部卒業 | 2007年 7月 | 日本医科大学内科学講座
呼吸器・感染・腫瘍部門 准教授 |
| 1983年 6月 | 日本医科大学附属病院
臨床病理学教室 研修医 | 2008年 1月 | 同済大学医学院（上海） 客員教授 |
| 1983年 9月～1985年 8月 | エスエル会
セントラル病院 研修勤務 | 2008年 10月 | 日本医科大学 内科学講座 教授 |
| 1988年 1月～3月 | 慈山会附属坪井病院内科 派遣勤務 | 2009年度～2012年度 | 教務部委員会委員,
OSCE 実行委員長 |
| 1992年 1月 | 立正佼成会中野病院内科 副医長 | 2013年 4月 | 三重大学 客員教授 |
| 1993年 1月 | 日本医科大学内科学第四講座
助手代理 | 2013年 12月 | 京都大学 講師 |
| 1995年 4月 | 日本医科大学内科学第四講座
医員・助手 | 2015年度～2018年度 | 教務部委員会委員,
OSCE 副実行委員長 |
| 1996年 10月 | 日本医科大学内科学第四講座 講師 | 2016年 4月 | 三重大学大学院医学系研究科
Research Associate |
| 2005年 10月 | 日本医科大学内科学講座
呼吸器・感染・腫瘍部門 助教授 | 2023年 3月 | 日本医科大学定年退職 |

主な研究領域

内科学 (呼吸器・感染・腫瘍分野), びまん性肺疾患の 診断と治療

主な所属学会, 役職等

日本呼吸器学会「びまん性肺疾患の診断・治療ガイドライン」作成委員 (2001年～)

東京労働局 地方労災委員 (2001年4月～)

足立区大気汚染障害者認定審査会委員 (2001年4月～)

厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班 分担研究者 (2002年～)

日本呼吸器学会 代議員 (2004年～)

国家公務員共済組合連合会虎の門病院「医療安全に関する調査委員会」外部委員 (2005年9月～)

世界サルコイドーシス学会 (WASOG) 理事 (2005年～)

米国胸部学会 (ATS) 国際学会プログラム委員 (2005年～2006年)

アジア太平洋呼吸器学会教育部会 委員 (2006年～)

International Editorial Board of PNEUMON (GREEK) (2006年1月～)

ATS International Lung Health Committee Member (米国胸部学会 国際健康推進委員会委員) (2007年～2009年)

日本呼吸器学会 国際委員会 副委員長 (2008年～)

日本サルコイドーシス学会 理事 (2008年～)

日本サルコイドーシス学会 国際委員長 (2008年～)

Editorial Board Member of 'Respirology' (APSR official journal) (2008年～)

National Delegate of European Respiratory Society (ERS) (2009年9月～2012年) ERS/JRS日本代表委員

Editorial Board Member of 'Pulmonary Medicine' (2009年9月～)

日本呼吸器財団 評議員 (2010年4月～)

アジア太平洋胸部協会 (APTA) 理事 (2010年4月～)

International Safety Board Member of Tofacitinib (2010年4月～)

Tofacitinib (JAK Inhibitor) International DSMB member (2010年5月～)

National Delegate of ERS-Japan (2010年～2012年)

BIBF1120 (FGF, VEGF, PDGF-triple TKI) for IPF Steering Committee Member (2010年11月～)

日本学術振興会 科学研究費委員会専門委員 (2010年12月～2011年11月)

WASOG vice president (2011年1月～)

PMDA 副作用審査委員 (2011年6月～)

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 専門医員 (2011年6月～)

世界サルコイドーシス学会 (WASOG) 副理事長 (2011年～)

WJOG 6711L 中央判定委員 (2012年5月～)

ATS document development and implementation committee (DDIC) member for IPF guideline (2012年5月～); ATS ガイドライン改定作業部会委員

MLN0128 Advisory Board Member (Takeda Co.) for IPF treatment (2013年2月～)

Associate Editor of Respirology Case Reports Journal (2013年4月～)

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 専門委員 (2013年4月～)

ATS DDIC member (ATS ガイドライン改定実施委員会委員) (2013年6月～)

Associate Editor of Respiratory Investigation (2014年4月～)

REG (Respiratory Effectiveness Group) IPF/ILD Working Group Member (2014年5月～)

WASOG president elect (2014年10月～)

日本内科学会 認定医制度 研修医指導医 (2015年9月～)

Nevada University; Visiting Professor (2016年5月～)

日本呼吸器財団 (JRF) 監事 (2016年6月～)

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) 科学技術調査員 (2017年5月～)

WASOG President (2017年10月～)

「気道分泌研究会」代表幹事 (2018年4月～)

ILD Assembly Chair of APSR (2018年4月～)

APSR Board Member, Education Committee Chair (2018年10月～)

WASOG/JSSOG 2019 Conference Chair (学会長) (2019年10月～)

日本サルコイドーシス学会 (JSSOG) 副理事長 (2020年11月～)

受賞

2000年7月25日

厚労省認定特定公益信託 岡本 敏 肺線維症研究基金（平成12年度）受賞（東洋信託銀行）
「マクロライド系化合物によるブレオマイシン誘発肺線維症抑制機序に関する研究」

2002年8月7日

第70回日本医科大学奨学賞受賞「びまん性肺疾患における病因・病態解明と治療法の開発研究」

2004年12月9～12日

アジア太平洋呼吸器学会（APSR 国際学会）
ベストプレゼンテーション・アワード
“EM703-New Derivative of Erythromycin Improvement Lung Fibrosis in Bleomycin-Challenged Mice by Regulation of Smad 3 Messenger RNA.”

2005年11月24日

鈴木謙三記念財団第25回助成金受賞
「医師主導臨床試験における胸部画像施設外評価システムの構築」

2006年8月22日

厚労省認定特定公益信託 今井保太郎
サルコイドーシス研究基金（平成18年度）受賞（東洋信託銀行）
「propionibacterium acnes 感作末梢血リンパ球高感度算定法（ELISPOT法）によるサルコイドーシス患者診断法の開発」

2007年10月18日

「第4回千葉保之・本間日臣記念賞」（日本サルコイドーシス学会）
「びまん性肺疾患」特にサルコイドーシスの病因・病態ならびに疫学的研究賞

2008年5月20日

Press Release of Assembly Highlighted Abstract.
“A Phase III, double-blind, placebo-controlled clinical trial of Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary brosis in Japan” Mini-Symposium, International Conference of American Thoracic Society (ATS2008, in Toronto, Canada)

2011年12月1日

東京労働局長より地方労災委員として「労働基準行政関係功労者表彰」授与される

2019年8月

Michiyoshi Harasawa Research Award
“Paradigm Shift of Management on Pulmonary Fibrosis” (Abstract of Harasawa Memorial Award, Plenary Lecture)
アジア太平洋呼吸器学会（APSR）

2022年1月

東京労働局長賞（1/28） 東京労働局

公的研究助成

文部科学省科学研究費助成事業

1. 基盤研究（C）2011年～2013年
線維化病態における骨髄前駆線維細胞の役割と新規治療薬の効果判定に関する研究 *代表
2. 基盤研究（C）2012年～2014年
ディーゼル排気粒子によるマウス肺線維症病態への増悪作用の分子メカニズムの解明
（研究代表者：李 英姫）*分担
3. 基盤研究（C）2013年～2015年
医療面接実習において学生が行動変容を来たす模擬患者のフィードバック手法の特定
（研究代表者：阿曾亮子）*分担
4. 基盤研究（C）2014年～2016年
肺線維化病態におけるmTOR-SPARC経路の解明と新規バイオマーカーの探索 *代表
5. 基盤研究（C）2014年～2016年

- 自家骨髄細胞の肺線維化病態への臨床応用に向けた培養系構築と脾臓の役割に関する研究（研究代表者：神尾孝一郎）*分担
6. 基盤研究（C）2015年～2017年
好中球性アレルギー喘息病態におけるNrf2の役割（研究代表者：李 英姫）*分担
7. 基盤研究（C）2017年～2019年
肺線維化病態におけるエンドスタチンの作用機序の解明と新規バイオマーカーの探索 *代表
8. 基盤研究（C）2018年～2022年
ディーゼル排気粒子の肺線維症病態への増悪作用、およびその分子機構の解明（研究代表者：李 英姫）*分担
9. 基盤研究（C）2019年～2022年
肺線維化環境での免疫担当細胞のクロストークおよび加齢影響と治療応用についての研究（研究代

表者：神尾孝一郎) * 分担

10. 基盤研究 (C) 2019 年～2022 年

好酸球性副鼻腔炎病態への腸内フローラ, カンジダ増殖関与についての予備的研究 (研究代表者：松根彰志) * 分担

11. 基盤研究 (C) 2022 年～2024 年

肺線維化病態の新規治療戦略—制御性遺伝子吸入と免疫担当細胞のクロストークの解明—(研究代表者：神尾孝一郎) * 分担

厚生労働科学研究費補助金

1. びまん性肺疾患に関する調査研究 (研究代表者：本間 栄) * 分担 (2014 年～2016 年)
2. びまん性肺疾患に関する調査研究 (研究代表者：稲瀬直彦) * 分担 (2017 年～2019 年)
3. びまん性肺疾患に関する調査研究 (研究代表者：須田隆文) * 分担 (2020 年～2022 年)

厚生労働科学研究委託事業

1. 肺胞蛋白症, 遺伝性間質性肺疾患に関する研究 (研究代表者：井上義一) * 研究協力者 (2014 年～2016 年)
2. びまん性肺疾患に関するエビデンスを構築する新規戦略的研究 (研究代表者：本間 栄) * 分担 (2014 年～2016 年)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

1. びまん性肺疾患に関する患調査研究 (研究代表者：貫和敏博) * 分担 (2005 年～2007 年)
2. 特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究 (研究代表者：工藤翔二) * 分担 (2005 年～2007 年)
3. 気管支ぜん息の発症リスク低減に関わる因子の検索と管理・指導への応用に関する調査研究 (研究代表者：滝澤 始) (2006 年～2008 年)
4. 薬剤性肺障害の発現状況の国際比較に関する研究 (研究代表者：久保恵嗣) * 分担 (2008 年)
5. びまん性肺疾患に関する調査研究 (研究代表者：杉山幸比古) * 分担 (2008 年～2013 年)
6. 特発性肺線維症急性増悪及び薬剤性肺障害に関与する日本人特異的遺伝素因に関する研究 (研究代表者：萩原弘一) * 分担 (2010 年～2012 年)

日本医療研究開発機構

1. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 委託研究開発契約 2017 年～2019 年
肺胞蛋白症診療に直結するエビデンス創出研究：重症難治例の診断治療管理 (研究代表者：井上義一) * 研究協力者

記念講演会要旨

呼吸器・希少難病に取り組んだ医療人生

吾妻安良太

内科学（呼吸器内科学）

はじめに

約40年の刻を母校である日本医大で送ることができ、感慨無量です。この間、呼吸器疾患の診療に取り組む傍ら、学生教育で初期のOSCEの取りまとめに試行錯誤し、希少難病の治療法開発において、世界中で出会った多くの人々や書籍に思いを馳せて、区切りを迎えることに、大きな喜びと満足を覚えます。

希少呼吸器疾患との出会い

現在の呼吸器内科の前身、臨床病理科に來られた仁井谷久暢教授に勧誘を受け入局し、名古屋のSLセントラル病院で研修を受けたことに始まります。200余りの内科疾患、特に救急対応診療を通してサマリーを書き、いくつか症例発表をしました。研修を終え、東京に戻り、大学で治らない病気に如何ともし難い屈辱を覚えていた時期でもあります。教授の呑み友達であった奥村康先生（順天堂大免疫学）のもとで腫瘍免疫学を学びました1)。CD2をcloningした仲間がいて、リンパ球はCD4、8だけではなく色々な顔つきがあることに驚いた時期でした。体の仕組み、防御の基礎に興味を抱いて、bispecific antibodyの実験研究で、学位をいただきました2)。

ちょうどその頃、慢性呼吸器疾患の難病である、DPB（びまん性汎細気管支炎）に出逢いました。工藤翔二教授が仁井谷教授の後任として着任され、「DPBが良くなるマクロライド療法の機序がよく分からない。」と言われた記憶です。まず取り組んだのはマクロライドがDPBの生命予後を改善した班研究データの論文化でした4)。欧米人に馴染みのないDPBは東アジアに集積する疾患であることも、韓国、中国との共同研究で少しずつ明らかになりました23)。逆のイメージは嚢胞性線維症（CF）がアジアに少ない疾患であることも判りました。疾患感受性遺伝子の解明は結核研究所の慶長直人先生たちと進めました5, 7, 9)。マクロライド薬の作用機序は、決定論的単一分子ではなく、様々な複合要因が絡む様相で、「マクロライド新作用研究会」を立ち上げて、日本から多くの研究が創出され、自分もその一端を担いました13, 23)。複雑系としての生命科学を思い知らされることとなります（「内科」11月号2022年 南江堂）。

一方、島国である日本は人類遺伝学的に最終氷河期以降bottle-neck effectが遺伝背景のバラツキを再構築したことも明らかでした。このことはDPBのような希少疾患の頻度にも国家間で差を表しました。さらに中国、韓国へ出向いて、合同症例検討会を通して、同一疾患でも遺伝背景の相違を比較しました。IPFの急性増悪や20)、分子標的薬関連の肺障害の頻度も欧米諸国と比べて、日本での頻度が高く見積もられました。

Globalの視点は一つにまとめる指向と並行して、地理的・民俗学的にヘテロな集団が国家形成を提示していて、「互いを尊重する“International”が重要だ」とJ. Patrick Barron教授（当時東京医科大学国際医学情報センター長）から論されたことを思い出します。

間質性肺疾患・肺線維症の克服へ向けて

希少難病としてびまん性肺疾患、なかでも特発性肺線維症（IPF）は診断をしても治療法の無い屈辱的な疾患でした。あるとき米国でIND（investigational new drugs）として店晒しとなっていた医薬品、pirfenidoneに出逢いました。厚生労働省（当時の厚生省）から難病研究班と協力して開発を進める指示を受けた製薬企業が、工藤班長へ相談に來ました。事務局であった小生は開発の段取り立案する指示を受け、班員と共に欧米でも前例の無いIPF治療薬の開発を任されました。まさに抗線維化薬開発の黎明期でした。日本が欧米に先駆けて開発したpirfenidone17)はやがて、2剤目のnintedanib開発へと駒を進め、約20年を経て、現在では100に迫る治療薬開発がglobalを舞台に展開されています。しかし、エビデンス構築を前提とした承認申請は、common diseaseとは異なり、希少病

態での PICO 検証に障壁として立ちはだかります。現在 FDA, EMA と科学的検証法の検討を進めています。

一方、細胞の老化に関連する上皮の消失と線維化病態の発症機序解明にも精力的に取り組み、治療介入の可能性を探りました (21, 22, 26, 27)。

気づけば世界の土俵に

「抗線維化薬の開発」は治療法の無かった IPF の領域に福音となり、多くの製薬企業が参入してきました。いつしか IPF、あるいは進行性線維化を特徴とする ILD の様々な治療薬開発に声を掛けられるようになりました (33, 49, 55, 59)。また、治療のコンセプト探求は線維化の機序とも関連して世界が大きく動き、不思議なことに肺線維症・間質性肺炎の頻度は、認知度の向上と並行して拡大を続けています。

わが国の場合は超高齢化社会と並行して頻度が増していますが、全身疾患の一部である膠原病や多臓器疾患の ILD にも関心が集まり、肺（呼吸器）が生命維持に極めて critical であることを物語っています。

すでに発症を早期に見極めるために、進行予防、発症予防の話し合いが始まりました。

しかし、長期延命治療のコンセプトは果たして妥当なのか？治療研究のエンドポイントを巡って、QOL, ADL の採用基準も新たな課題として見えてきました。

国際ガイドライン作成と医療の原点

治療研究と並行して、国際ガイドライン (GL) 作成への参加も招聘されました。IPF の治療 GL (38)、診断 GL (45)、さらには強皮症に合併する間質性肺疾患 (ILD) GL など、現在も継続しています。しかし、GL はなぜ必要とされるのでしょうか？それは、専門分化した多岐にわたる領域医療の均質化のためと理解されます。ウイルスや細菌と異なり、相同染色体を一对継承する人類（哺乳類）は多様化することで種を保存してきました。それが現代最も繁栄した人類の姿でもあり、また弱点とも危惧されます。つまり、量子力学が「揺らぎ」を認めざるを得なかった如く、医療が一定の幅を許容することを力説しておきたいと思います。

WASOG

サルコイドーシスは横文字のまま日本語とされた、数少ない疾患名で、未だに原因不明、不思議なことに全身至る所に病変が出現し、また自然消退もする疾患です。しばしば免疫異常を併発し、アレルギー、膠原病など、様々な併存症を特徴とします。人種により侵される臓器も様々で、「壊死を伴わない巨細胞性肉芽腫」を特徴的病理所見とする不思議な疾患です。

自分には本疾患の病態解明は、「身体の仕組みを理解するための糸口になるかも知れない？」という漠然とした疑問と期待が有りました。わが国のサルコイドーシスは肺よりも目や心臓を侵すことが多く (44)、国際比較でも明らかでした (31)。

2019 年には世界サルコイドーシス肉芽腫性疾患学会 (WASOG) の理事長として、また学会長として日本（横浜）で学会を開催しました。ちょうど、COVID19 パンデミックの序章が始まった頃と思います。

また、国際的研究の関心度として Expert Citation Rank に初めて載ることになりました。世界の研究者ランク、世界の評価として、認められた実感でした (<https://expertscape.com/ex/lung+volume+measurements>)。

道標

手がけた臨床試験で、治療群が必ずしも延命に寄与しなかったことがあります (52)。IPF の急性増悪を対象として、パイロット試験では複数の試験で期待がもたれましたが、RCT として行った対象群が治療介入の利益を反映しきれなかった結果でした。

専門医療スタッフが変動する予後因子を絶妙に感知している場合、結果に結びつくのですが、病態の変動や、自然寛解のある疾患など、臨床試験設計の難しさを痛感してきました。

複雑系として多様な人間の病態に対峙する姿勢は、国境を超えて交流することの重要性を学んだ履歴でもありました。

継承

コロナの時代、若き医療人、研究者との会話が制限されました。人の経験値は職人の世界で「流儀」と称して受け継がれてきましたが、技術的標準化はガイドライン掲載のごとく、統計学的優位性の検証に基づくとしています。

記憶や情報処理はAIに任せ、unmet needsに取り組み、「病態の何故か?の解明」をアカデミアの基本として継承すること。そのためには実践医療から具現化を模索する医師としての不断の探究心を保持すること。次世代医師へのメッセージとしたいと思います。

苦悩と向き合う患者に寄り添い、解消のために軸のぶれのない姿勢で本質を見抜く目を養うこと。若手医師、研究者へ託し、40年間のアカデミア生活にひとまずピリオドを打ちたいと思います。

これまで出会った方々に感謝をして。

主たる研究業績

- | | | | | |
|--|--|------|------|-----------|
| 1. Activation of peripheral blood T cells via the p75 interleukin-2 receptor | J Exp Med | 1989 | 170 | 1445—1450 |
| 2. Induction of intercellular adhesion molecule 1 on small cell lung carcinoma cell lines by γ -interferon enhances spontaneous and bispecific anti-CD3 x antitumor antibody-directed lymphokine-activated killer cell cytotoxicity | Cancer Res | 1992 | 52 | 1490—1494 |
| 3. Preventive Effect of Erythromycin on Experimental Bleomycin-Induced Acute Lung Injury | Thorax | 1998 | 53 | 186—189 |
| 4. Improvement of Survival in Patients with Diffuse Panbronchiolitis Treated with Low-Dose Erythromycin Treatment | Am J Respir Crit Care Med | 1998 | 157 | 1829—1832 |
| 5. Promoter variation of tumor necrosis factor-alpha gene: possible high risk for chronic bronchitis but not diffuse panbronchiolitis | Respir Med | 1999 | 93 | 752—753 |
| 6. Role of E-selectin in Bleomycin-Induced Lung Fibrosis in Mice | Thorax | 2000 | 55 | 147—152 |
| 7. Fine Localization of a Major Disease-Susceptibility Locus for Diffuse Panbronchial | Am J Hum Genet | 2000 | 66 | 501—507 |
| 8. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis | Am J Respir Crit Care Med | 2000 | 162 | 658—662 |
| 9. Overestimated frequency of a possible emphysema-susceptibility allele when microsoma epoxide hydrolase is genotyped by the conventional polymerase chain reaction-based method | J Hum Genet | 2001 | 46 | 96—98 |
| 10. Fourteen Membered-Ring Macrolides Inhibit The VCAM-1 mRNA Induction Preventing Neutrophil Induced Lung Injury and Fibrosis in Bleomycin Challenged Mice | Chest | 2001 | 120S | 20—22 |
| 11. Significance of Lymphocytosis in Broncho-Alveolar Lavage in Ocular Sarcoidosis Suspects | Eur Respir J | 2001 | 18 | 515—521 |
| 12. Association of genetic variation of Gc-globulin with susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease and diffuse panbronchiolitis | Eur Respir J | 2001 | 18 | 753—757 |
| 13. Fourteen-membered ring macrolides inhibit vascular cell adhesion molecule 1 messenger RNA induction and leukocyte migration: role in preventing lung injury and fibrosis in bleomycin-challenged mice | Chest | 2002 | 122 | 2137—2145 |
| 14. Diabetes mellitus may increase risk for idiopathic pulmonary fibrosis | Chest | 2003 | 123 | 2007—2011 |
| 15. Direct determination of MUC5B promoter haplotypes based on the method of single-strand conformation polymorphism and their statistical estimation | Genomics | 2004 | 84 | 613—622 |
| 16. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan | The Annals of occupational hygiene | 2005 | 49 | 259—265 |
| 17. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis | Am J Respir Crit Care Med | 2005 | 171 | 1040—1047 |
| 18. Promoter analysis and aberrant expression of the MUC5B gene in diffuse panbronchiolitis | Am J Respir Crit Care Med | 2005 | 171 | 949—957 |
| 19. EM703 improves bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by the inhibition of TGF-beta signaling in lung fibroblasts | Respiratory research | 2006 | 7 | 16 |
| 20. Basis of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in Japanese patients | Am J Respir Crit Care Med | 2008 | 177 | 1397—1398 |
| 21. Therapeutic effect of lecithinized superoxide dismutase on bleomycin-induced pulmonary fibrosis | Am J Physiol-Lung Cellular Mol Physiol | 2010 | 298 | L348—L360 |
| 22. Induction of EMT-like phenotypes by an active metabolite of leflunomide and its contribution to pulmonary fibrosis | Cell Death and Differentiation | 2010 | 17 | 1882—1895 |
| 23. Molecular cloning of two novel mucin-like genes in the disease-susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis | Human Genetics | 2011 | 129 | 117—128 |
| 24. The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: extended analysis of the pirfenidone trial | Respiratory Research | 2011 | 12 | 12 |

25. Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment	Respiratory Research	2011	12	143
26. Suppression of expression of heat shock protein 70 by gefitinib and its contribution to pulmonary fibrosis	PLoS ONE	2011	6	e27296
27. Superiority of PC-SOD to other anti-COPD drugs for elastase-induced emphysema and alteration in lung mechanics and respiratory function in mice	Am J Physiol-Lung Cellular Mol Physiol	2012	302	L1250—L1261
28. Macrolide effects on the prevention of COPD exacerbations	Eur Respir J	2012	40	485—494
29. Effects of Lecithinized Superoxide Dismutase and/or Pirfenidone Against Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis	Chest	2012	142	1011—1019
30. EM, EM703 inhibit NF- κ B activation induced by oxidative stress from diesel exhaust particle in human bronchial epithelial cells: Importance in IL-8 transcription	Pulmonary Pharmacology & Therapeutics	2013	26	318—324
31. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: an update of a previous clinical tool	Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases	2014	31	19—27
32. Pirfenidone inhibits fibrocyte accumulation in the lungs in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis	Respiratory Research	2014	15	15—16
33. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis	The New England Journal of Medicine	2014	370	2071—2082
34. Clinical features, anti-cancer treatments and outcomes of lung cancer patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema	Lung Cancer	2014	85	258—263
35. Pirfenidone inhibits fibrocyte accumulation in the lungs in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis	Respiratory Research	2014	15	16
36. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis	Eur Respir J	2015	45	1382—1392
37. Pirfenidone: an orphan drug for treating idiopathic pulmonary fibrosis	Expert Opinion on Orphan Drugs	2015	3	587—597
38. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline	Am J Respir Crit Care Med	2015	192	E3—E19
39. COPD advances in left ventricular diastolic dysfunction	International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	2016	11	649—655
40. Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS	Am J Respir Crit Care Med	2016	193	178—185
41. A phase II trial evaluating the efficacy and safety of perioperative pirfenidone for prevention of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in lung cancer patients undergoing pulmonary resection: West Japan Oncology Group 6711 L (PEOPLE Study)	Respiratory Research	2016	17	90
42. Nrf2 regulates the risk of a diesel exhaust inhalation-induced immune response during bleomycin lung injury and fibrosis in mice	International Journal of Molecular Sciences	2017	18	649
43. Nintedanib in Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A subgroup analysis of the INPULSIS [®] randomized trials	Respirology	2017	22	750—757
44. Prognostic significance of ventricular late potentials in patients with pulmonary sarcoidosis	Heart Rhythm	2018	15	798—802
45. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline	Am J Respir Crit Care Med	2018	198	e44—e68
46. Long-term safety of pirfenidone: results of the prospective, observational PASSPORT study	ERJ open research	2018	4	00084—2018
47. Therapeutic effects of nintedanib are not influenced by emphysema in the INPULSIS trials	Eur Respir J	2019	53	1801655
48. Activated Fibroblast Program Orchestrates Tumor Initiation and Progression; Molecular Mechanisms and the Associated Therapeutic Strategies	International journal of molecular sciences	2019	20	2256
49. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease	The New England Journal of Medicine	2019	380	2518—2528

- | | | | | |
|---|-------------------------------------|------|-----|-----------|
| 50. Outcomes following decline in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Results from the INPULSIS and INPULSIS-ON trials of nintedanib | Respiratory medicine | 2019 | 156 | 20—25 |
| 51. When the Game Changes: Guidance to Adjust Sarcoidosis Management During the COVID-19 Pandemic | Chest | 2020 | 158 | 892—895 |
| 52. Thrombomodulin Alfa for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A Randomized, Double-Blind Placebo-controlled Trial | Am J Respir Crit Care Med | 2020 | 201 | 1110—1119 |
| 53. Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from the SENSICIS trial | Annals of the Rheumatic Diseases | 2020 | 79 | 1478—1484 |
| 54. Nrf2 Lowers the Risk of Lung Injury via Modulating the Airway Innate Immune Response Induced by Diesel Exhaust in Mice | Biomedicines | 2020 | 8 | 443 |
| 55. Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease treated with mycophenolate: a subgroup analysis of the SENSICIS trial | The Lancet Respiratory medicine | 2021 | 9 | 96—106 |
| 56. The Effect of Pirfenidone on the Prescription of Antibiotics and Antitussive Drugs in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Post Hoc Exploratory Analysis of Phase III Clinical Trial | Chest | 2021 | 160 | 1372—1376 |
| 57. Improved Prognostic Prediction by Combination of Early Initiation of Polymyxin B Hemoperfusion with Modified Gender-Age-Physiology Index in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis | Blood purification | 2022 | 51 | 485—491 |
| 58. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disease (WASOG) Centers of Excellence | Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis | 2022 | 38 | e2021051 |
| 59. Trial of a Preferential Phosphodiesterase 4B Inhibitor for Idiopathic Pulmonary Fibrosis | The New England Journal of Medicine | 2022 | 386 | 2178—2187 |
| 60. Continued treatment with nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from SENSICIS-ON | Ann Rheum Dis | 2022 | 81 | 1722—1729 |

— 一定年退職教授記念講演会要旨 —



久保田 馨 教授

略 歴

- | | | | |
|-----------|--------------------------------|-----------|--------------------------------------|
| 1983年 3月 | 熊本大学医学部卒業 | 2010年 6月 | 国立がん研究センター中央病院
呼吸器腫瘍科外来 医長 |
| 1983年 5月 | 熊本大学医学部附属病院
第2内科入局 | 2011年 10月 | 日本医科大学 准教授
日本医科大学附属病院
化学療法科 部長 |
| 1984年 4月 | 熊本中央病院 内科研修医
(呼吸器・循環器) | 2012年 4月 | 日本医科大学附属病院
がん診療センター部長 病院教授 |
| 1984年 10月 | 公立玉名中央病院 内科勤務 | 2015年 10月 | 日本医科大学附属病院
呼吸器内科 部長 |
| 1985年 10月 | 熊本大学医学部附属病院
第2内科 医員 | 2016年 4月 | 日本医科大学
内科学(呼吸器内科学) 教授 |
| 1986年 4月 | 国立療養所近畿中央病院 内科 | 2017年 10月 | 日本医科大学附属病院
化学療法科 部長 |
| 1993年 3月 | 国立がんセンター東病院 呼吸器科 | 2022年 6月 | 日本医科大学呼吸ケアクリニック |
| 1997年 4月 | 国立がんセンター中央病院 内科 | 2023年 3月 | 日本医科大学定年退職 |
| 2000年 4月 | 国立がんセンター東病院
病棟部病棟医長 | | |
| 2009年 5月 | 国立がんセンター中央病院
総合病棟部 14A 病棟医長 | | |

主な研究領域

肺がんの標準治療確立, がんの支持療法, コミュニケーション技術

主な所属学会, 役職等

日本内科学会, 日本臨床腫瘍学会監事 (2011年度～2013年度), 理事 (2013年度～2015年度), 協議員, 日本呼吸器学会, 日本肺癌学会 (評議員), 日本癌学会, 日本癌治療学会, 日本呼吸器内視鏡学会 (監事), 日本禁煙学会, 日本サイオンコロジー学会 (代議員) American Society of Clinical Oncology, International Association for the Study of Lung Cancer, Staging Committee member

主な社会的活動

日本癌医療翻訳アソシエイツ理事長, 日本・多国間臨床試験機構理事, 胸部腫瘍臨床研究機構副理事長, Japan Clinical Oncology Group (JCOG) プロトコール 審査委員会委員長, North East Japan Study Group 理事

受賞

2005年 田宮記念賞
2013年 日本サイオンコロジー学会 教育功労賞
2013年 JCOG 下山正徳賞
2018年 Annals of Oncology 賞
2019年 東京都医師会 医学研究賞奨励賞

公的研究助成

厚生労働科学研究費補助金

1. 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業
肺がん標準治療のためのクリティカル・パス作成に関する研究 2001年度
2. 創薬基盤推進研究事業
高速シーケンサーを用いた包括的臨床遺伝子検査システムの構築 2014年度・2015年度

日本学術振興会科学研究費助成事業

1. がん患者のQOLモニタリング (代表) 2016年度～2018年度
がん研究開発費
1. 支持療法の開発と標準化のための研究 (代表) 2011年度～2013年度
2. サポートケアの提供体制と有用性評価の研究 2014年度～2016年度

厚生労働省がん研究助成金

1. 難治がんの総合的な対策に関する研究
肺がんの新たな診断・治療法の開発に関する研究 2003年度

日本医療研究開発機構

1. 革新的がん医療実用化研究事業
非小細胞肺がんの転移活性を評価し, 術後化学療法の効果を予測するバイオマーカーの実用化 (代表) 2017年度～2020年度
2. 革新的がん医療実用化研究事業
高齢者の小細胞肺癌に対する新たな標準的治療の確立に関する研究 2017年度
3. 非HIV免疫再構築症候群の疾患概念確立とバイオマーカーの研究開発 2020年度～2022年度

記念講演会要旨

肺がん標準治療の確立

久保田 馨

内科学（呼吸器内科学）

はじめに

私が医学部を卒業した1983年における肺がん罹患数は約3万人程度であったが、その後増加を続け、2019年には12万6,500人を超えている。1970年代には小細胞肺がん（SCLC）に対する標準治療は併用化学療法とされていたが、進行非小細胞肺がん（NSCLC）に対する標準治療といえるものは存在しなかった。その後国内外において多くの臨床試験が行われ、標準治療が確立してきた。がんの薬物療法に対する支持療法も長足の進歩を遂げ、ほとんどが外来治療可能となった。がんの病名告知など「悪い知らせを伝える」コミュニケーション技術研修も医師のみならず、看護師、薬剤師へと対象が広がり、医療の質向上につながっている。

細胞障害性抗がん薬

肺がん化学療法において現在も重要な役割を果たしているシスプラチンは1983年に承認された。腎毒性のために大量の補液を必要とし、悪心・嘔吐に対しては10アンプルを超える大量プリンペランの投与が行われていた。それでも1週間程度は悪心・嘔吐に伴い経口摂取もままならない状態が持続し、細胞障害性抗悪性腫瘍薬（抗がん剤）治療のほとんどは入院で行われていた。

プリンペランによる錐体外路症状による患者苦痛も問題であった。1986年に異動した国立療養所近畿中央病院（現近畿中央呼吸器センター：近中）では、当時日本ではあまり行われていなかったランダム化を含めた臨床試験を古瀬清行先生（故人）が熱心にやっておられた。NSCLC患者を対象に、シスプラチン単剤と2剤併用、2剤と多剤併用とのランダム化試験が、福岡正博先生が率いていた羽曳野病院との共同で行われ、併用すると奏効割合は増加するものの、生存期間の延長には寄与しないとの結論となり、有効な新規薬剤が渴望されていた。日本医科大学教授であった仁井谷久暢先生（故人）は新規薬剤開発の中心人物であり、当時からご指導をいただき、大変お世話になった。第3世代と言われていた抗がん薬の一つであるドセタキセルとシスプラチン（DC）との併用療法は当時の標準レジメンであったビンデシン+シスプラチンの全生存期間を有意に改善し、さらに奏効割合、quality of life（QOL）も良好であった。弦間昭彦先生、工藤翔二先生が中心となって行われたDCとS-1+シスプラチン（SC）とのランダム化試験（CATS）では、SCのDCに対する非劣性が検証され、SC群のQOLが良好であった。CATSの結果を基に、SCはNSCLCに対する標準化学療法レジメンの一つとなった。

III期非小細胞肺がん

1980年代は非切除III期NSCLCに対する証明された標準治療は存在していなかった。近中・羽曳野共同で行われたNSCLCに対する2剤対多剤のランダム化試験に登録されたIII期を対象に、化学療法後に胸部放射線治療（TRT）有無のランダム化試験を行った。TRTを追加しても生存期間中央値は変わらないが、長期生存の割合は増加するという結果を1990年の米国臨床腫瘍学会（ASCO）で報告した。口演での発表だったが、多くの質問やコメントがあった。この発表を契機に、海外に多くの友人ができた。また、臨床試験や医療倫理について深く考えるようになった。

海外のoncologistsからは「この試験のおかげで、なぜ胸部放射線治療を行うのだというfellow（専攻医）たちからの質問にこたえることができる。」と感謝された。

米国ではTRT単独と化学療法の後にTRTを行う順次併用とのランダム化試験が行われ、順次が有意に予後良好との結果が報告された。近中と羽曳野が中心となって化学療法（シスプラチン、ビンデシン、マイトマイシン）+TRT同時併用の第II相試験を行い、奏効割合87%、生存期間中央値16カ月、2年生存割合36.7%と良好な成績であった。この結果を基に化学療法、TRTとの順次と同時併用とのランダム化試験のプロトコルを作成した。このプ

ロトコルは Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の審査を受けたが、「JCOG で初めて患者用の説明同意文書を作成されたことに敬意を表します。」とのコメントがあった。患者向けの説明同意文書は現在の臨床試験では当然準備されるが、1990 年代初めは作成されていなかったのである。この試験開始直前に国立がんセンター東病院（現国立がん研究センター東病院：国がん東）に異動することになった。近中の同僚からは、「プロトコルの書き逃げ。」などと揶揄されたが、この試験は化学療法 TRT 同時併用の順次併用に対する全生存期間の優越性を証明した世界最初の臨床試験となった。その後、化学療法 TRT 同時併用療法は非切除 III 期 NSCLC に対する標準治療となった。

分子標的薬

国がん東在任中、ゲフィチニブ（イレッサTM）単剤のランダム化第 II 相試験（IDEAL I）が欧州、オーストラリア、南アフリカ、日本共同の治験として化学療法既治療 NSCLC 患者を対象に行われた。2000 年 10 月から 2001 年 1 月の 4 か月間で 210 名の登録が完了した。治験期間中、依頼者の対応に疑問を感じるが多かったが、この試験結果を基にゲフィチニブは世界に先駆けて 2002 年 7 月に日本で承認された。しかし、市販後にゲフィチニブによる間質性肺炎が頻発し、大きな社会問題となった。この問題に関してメディアの人たちと会うことがあったが、依頼者の対応に怒りや呆れを感じていることが分かった。医学生時代、熊本大学医学部法医学教室の恒成茂行先生（故人）が、「患者に誠実に対応していれば、医療訴訟などを心配することはない。」と仰っていたことを思い出す。患者・家族のみならず、社会に対しても誠実な対応が必要と考えた。2004 年 4 月に EGFR 遺伝子変異とゲフィチニブやエルロチニブなど、EGFR チロシキナーゼ阻害薬の効果が相関するとの報告がなされ、肺癌治療専門医たちは当時かなり色めき立ったものである。アジア 9 か国の共同研究として、非喫煙または過去軽喫煙の未治療進行肺腺がん患者を対象に化学療法（カルボプラチン+パクリタキセル）とゲフィチニブを比較する第 III 相試験が行われた（IPASS）。香港での investigator meeting に参加したり、患者リクルート目的に周囲の病院に試験概要を同封した letter を送付したりした。IPASS は EGFR 遺伝子変異有無で全く異なる結果となり、その後の precision medicine につながった。

免疫チェックポイント阻害薬

国立がん研究センター中央病院に在籍していた 2010 年頃、CTLA-4 阻害薬とカルボプラチン+パクリタキセル併用の治験が行われた。現在使用されているより高い用量の CTLA-4 阻害薬が使われていて、その毒性に驚かされた。「免疫療法は副作用が軽い」といった印象とは全く異なるものであった。PD-1 や PD-L1 阻害薬は抗 CTLA-4 薬に比べると副作用は軽いものの、全身の臓器に出現する可能性がある。免疫チェックポイント阻害薬（ICI）発売時には Immune Checkpoint Management Team (ICMT) を立ち上げ、付属病院全体で対処する体制を整えた。IV 期 NSCLC に対する初回治療としての ICI、III 期 NSCLC に対する ICI の維持療法、切除可能 NSCLC に対する複合免疫療法など多くの国際共同臨床試験に参加し、ICI を用いた新しい標準治療の確立に貢献できた。

支持療法・コミュニケーション技術

腎毒性防止目的に大量補液が必要とされ、ほとんどが入院で投与されていたシスプラチンであったが、1990 年代に OCT2 などトランスポーターの研究が進んだ。OCT2 の機能が更新するとフリー（血中蛋白と結合していない）のプラチナが近位尿細管細胞に取り込まれ、腎機能障害が起こる。低マグネシウム環境では OCT2 機能が亢進するため、シスプラチン投与前にマグネシウムを補充することで大量の補液が不要になる。シスプラチン短時間投与前向き試験を行い、大量補液に比較して腎機能障害も減少した。現在ではシスプラチン外来投与も可能となった。

国がん東に 1995 年に精神腫瘍学研究部が開設された。内富庸介先生、明智龍男先生らと共に当初国立病院、国立療養所勤務の医師を対象にロールプレイを含むコミュニケーション技術研修（CST）を行っていた。その後国内がん患者における知見を基に、悪い知らせを伝えるプロトコル SHARE が開発された。国がん東、中央の常勤医師 30 名を対象に、SHARE を用いた 2 日間の CST 有無のランダム化試験を行った。CST 参加医師群での自己効力感の改善、医師の行動評定の改善、CST 参加医師の診察を受けた患者の抑うつが低下し、医師への信頼感が良好であった。コミュニケーション技術に関しては、座学のみでは行動変容はおきないとされており、ロールプレイを含む研修が必要と考えられる。現在クリニカル・クラークシップの学生に対してロールプレイを含む半日の研修を行っている。また、看護師、薬剤師への同様の研修会も開催している。

おわりに

2011年10月から日本医科大学に奉職し、多岐にわたり多くのことを学ばせていただきました。

学生諸君との交流も楽しいものでした。日本医科大学の教職員の皆さまには診療・研究・教育にわたり大変お世話になりました。心より感謝申し上げます。

最後になりましたが、日本医科大学の益々のご発展をお祈りいたします。

主たる研究業績

- | | | | | |
|--|------------------------------|------|----|-----------|
| 1. A randomized trial in inoperable non-small-cell lung cancer: vindesine and cisplatin versus mitomycin, vindesine, and cisplatin versus etoposide and cisplatin alternating with vindesine and mitomycin | J Clin Oncol | 1991 | 9 | 606—613 |
| 2. A randomized study of cisplatin versus cisplatin plus vindesine for non-small cell lung carcinoma | Cancer | 1991 | 68 | 714—719 |
| 3. Role of radiotherapy in combined modality treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer | J Clin Oncol | 1994 | 12 | 1547—1552 |
| 4. Phase II study of concurrent radiotherapy and chemotherapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer. Southern Osaka Lung Cancer Study Group | J Clin Oncol | 1995 | 13 | 869—875 |
| 5. Randomized study of vinorelbine (VRB) versus vindesine (VDS) in previously untreated stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer (NSCLC). The Japan Vinorelbine Lung Cancer Cooperative Study Group | Ann Oncol | 1996 | 7 | 815—820 |
| 6. CODE chemotherapy with and without granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer | Br J Cancer | 1997 | 75 | 306—309 |
| 7. Dose-intensive weekly chemotherapy for treatment of relapsed small-cell lung cancer | J Clin Oncol | 1997 | 15 | 292—296 |
| 8. Clinicopathologic characteristics of patients with nonsmall cell lung carcinoma with elevated serum progastrin-releasing peptide levels | Cancer | 1998 | 15 | 1056—1061 |
| 9. Response rate as an endpoint for evaluating new cytotoxic agents in phase II trials of non-small-cell lung cancer | Ann Oncol | 1998 | 9 | 1079—1084 |
| 10. Progressive disease rate as a surrogate endpoint of phase II trials for non-small-cell lung cancer | Ann Oncol | 1999 | 10 | 731—733 |
| 11. Histologic types of lung carcinoma and related family history of anatomic sites and histologic types of cancers | Cancer | 1999 | 86 | 1182—1188 |
| 12. Phase II study of concurrent chemotherapy and radiotherapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer: long-term follow-up results. Japan Clinical Oncology Group Protocol 8902 | Ann Oncol | 2000 | 11 | 45—50 |
| 13. Weekly chemotherapy with cisplatin, vincristine, doxorubicin, and etoposide is an effective treatment for advanced thymic carcinoma | Cancer | 2003 | 98 | 926—931 |
| 14. Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: the Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group | J Clin Oncol | 2004 | 22 | 254—261 |
| 15. Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel and Cisplatin in elderly and non-elderly patients: why is toxicity increased in elderly patients? | J Clin Oncol | 2004 | 22 | 2901—2908 |
| 16. A phase II study of hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) after induction cisplatin (CDDP) and vinorelbine (VNR) for stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC) | Int J Radiat Oncol Biol Phys | 2005 | 61 | 1117—1122 |
| 17. Pilot study of concurrent etoposide and cisplatin plus accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy followed by irinotecan and cisplatin for limited-stage small cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group 9903 | Clin Cancer Res | 2005 | 11 | 5534—5538 |
| 18. First-line single agent treatment with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study | J Clin Oncol | 2006 | 24 | 64—69 |
| 19. Comparison of docetaxel- and vinca alkaloid-based chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials | J Thorac Oncol | 2007 | 2 | 939—946 |
| 20. Concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine for stage III non-small cell lung cancer | J Thorac Oncol | 2008 | 3 | 617—622 |
| 21. Clinical outcome of chemoradiation therapy in patients with limited-disease small cell lung cancer with ipsilateral pleural effusion | J Thorac Oncol | 2008 | 3 | 723—727 |

- | | | | | |
|---|------------------------------|------|-----|-----------|
| 22. Efficacy and safety of two doses of pemetrexed supplemented with folic acid and vitamin B12 in previously treated patients with non-small cell lung cancer | Clin Cancer Res | 2008 | 14 | 4206—4212 |
| 23. Predominant infiltration of macrophages and CD8(+) T Cells in cancer nests is a significant predictor of survival in stage IV nonsmall cell lung cancer | Cancer | 2008 | 113 | 1387—1395 |
| 24. Performance status and sensitivity to first-line chemotherapy are significant prognostic factors in patients with recurrent small cell lung cancer receiving second-line chemotherapy | Cancer | 2008 | 113 | 2518—2523 |
| 25. Efficacy and safety of erlotinib monotherapy for Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer: a phase II study | J Thorac Oncol | 2008 | 3 | 1439—1445 |
| 26. Vinorelbine plus gemcitabine followed by docetaxel versus carboplatin plus paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, open-label, phase III study | Lancet Oncol | 2008 | 9 | 1135—1142 |
| 27. Mutational status of EGFR and KIT in thymoma and thymic carcinoma | Lung Cancer | 2008 | 62 | 316—320 |
| 28. Japanese-US common-arm analysis of paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a model for assessing population-related pharmacogenomics | J Clin Oncol | 2009 | 27 | 3540—3546 |
| 29. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03 | Eur J Cancer | 2009 | 45 | 1950—1958 |
| 30. Efficacy differences of pemetrexed by histology in pretreated patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer: review of results from an open-label randomized phase II study | J Thorac Oncol | 2009 | 4 | 1530—1536 |
| 31. Future scenarios for the treatment of advanced non-small cell lung cancer: focus on taxane-containing regimens | Oncologist | 2010 | 15 | 1102—1112 |
| 32. A multi-institution phase I/II trial of triweekly regimen with S-1 plus cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer | J Thorac Oncol | 2010 | 5 | 702—706 |
| 33. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy as a paraneoplastic manifestation of lung cancer | J Thorac Oncol | 2010 | 5 | 976—980 |
| 34. Severe interstitial lung disease associated with amrubicin treatment | J Thorac Oncol | 2010 | 5 | 1435—1438 |
| 35. Innovator and generic cisplatin formulations: comparison of renal toxicity | Cancer Sci | 2011 | 102 | 162—165 |
| 36. Clinical outcome of small cell lung cancer with pericardial effusion but without distant metastasis | J Thorac Oncol | 2011 | 6 | 796—800 |
| 37. Risk factors for treatment-related death associated with chemotherapy and thoracic radiotherapy for lung cancer | J Thorac Oncol | 2012 | 7 | 177—182 |
| 38. Phase I study of concurrent high-dose three-dimensional conformal radiotherapy with chemotherapy using cisplatin and vinorelbine for unresectable stage III non-small-cell lung cancer | Int J Radiat Oncol Biol Phys | 2012 | 82 | 953—959 |
| 39. International, randomized, placebo-controlled, double-blind phase III study of motesanib plus carboplatin/paclitaxel in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: MONET1 | J Clin Oncol | 2012 | 30 | 2829—2836 |
| 40. Risk factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting: index for personalized antiemetic prophylaxis | Cancer Sci | 2013 | 104 | 711—717 |
| 41. Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (JCOG0202): a randomised phase 3 study | Lancet Oncol | 2014 | 15 | 106—113 |
| 42. Effect of communication skills training program for oncologists based on patient preferences for communication when receiving bad news: a randomized controlled trial | J Clin Oncol | 2014 | 32 | 2166—2172 |
| 43. We're in this together: Patients', caregivers' and health care providers' illness perceptions about non-small-cell lung cancer (NSCLC) | Lung Cancer | 2015 | 90 | 575—581 |

- | | | | | | |
|-----|---|----------------|------|-----|-----------------------|
| 44. | A randomized phase III trial of oral S-1 plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: TCOG0701 CATS trial | Ann Oncol | 2015 | 26 | 1401—1408 |
| 45. | The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the clinical and pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer | J Thorac Oncol | 2016 | 11 | 300—311 |
| 46. | A phase 2 randomized study of TAS-102 versus topotecan or amrubicin in patients requiring second-line chemotherapy for small cell lung cancer refractory or sensitive to frontline platinum-based chemotherapy | Lung Cancer | 2016 | 100 | 20—23 |
| 47. | Phase III, randomized, placebo-controlled, double-blind trial of motesanib (AMG-706) in combination with paclitaxel and carboplatin in east asian patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer | J Clin Oncol | 2017 | 35 | 3662—3670 |
| 48. | Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer | N Engl J Med | 2017 | 377 | 1919—1929 |
| 49. | Oral rehydration solution (OS-1) as a substitute of intravenous hydration after cisplatin administration in patients with lung cancer: a prospective multicenter trial | ESMO Open | 2018 | 3 | e288 |
| 50. | Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC | N Engl J Med | 2018 | 379 | 2342—2350 |
| 51. | Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial | Lancet | 2019 | 393 | 1819—1830 |
| 52. | A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III noninferiority study of the long-term safety and efficacy of darbepoetin alfa for chemotherapy-induced anemia in patients with advanced NSCLC | J Thorac Oncol | 2020 | 15 | 190—202 |
| 53. | Multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study of fosnetupitant in combination with palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy | Cancer | 2019 | 125 | 4076—4083 |
| 54. | Randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with docetaxel plus cisplatin versus paclitaxel plus carboplatin in patients with completely resected non-small cell lung cancer: TORG 0503 | Lung Cancer | 2020 | 141 | 32—36 |
| 55. | Immune checkpoint inhibitors in thoracic malignancies: Review of the existing evidence by an IASLC expert panel and recommendations | J Thorac Oncol | 2020 | 15 | 914—947 |
| 56. | A Phase 2 study of atezolizumab for pretreated NSCLC with idiopathic interstitial pneumonitis | J Thorac Oncol | 2020 | 15 | 1935—1942 |
| 57. | A prospective, phase II trial of monotherapy with low-dose afatinib for patients with EGFR, mutation-positive, non-small cell lung cancer: Thoracic oncology research group 1632 | Lung Cancer | 2021 | 161 | 49—54 |
| 58. | Randomized, double-blind, phase III study of fosnetupitant versus fosaprepitant for prevention of highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting: CONSOLE | J Clin Oncol | 2021 | 40 | 180—188 |
| 59. | Alpha-actinin-4 (ACTN4) gene amplification is a predictive biomarker for adjuvant chemotherapy with tegafur/uracil in stage I lung adenocarcinomas | Cancer Sci | 2022 | 113 | 1002—1009 |
| 60. | Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy as first-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer and programmed death ligand-1 tumor proportion score \geq 1% in the KEYNOTE-042 Study | J Clin Oncol | 2022 | 28 | Online ahead of print |

— 一定年退職教授記念講演会要旨 —



中井 章人 教授

略 歴

- | | | | |
|-----------|-------------------------------|-----------|---|
| 1983年 3月 | 日本医科大学医学部卒業 | 2002年 10月 | 日本医科大学 産婦人科学 助教授
多摩永山病院 女性診療科・産科 部長 |
| 1987年 3月 | 日本医科大学大学院医学研究科修了
医学博士 | 2006年 10月 | 日本医科大学 産婦人科学 教授
多摩永山病院 副院長 |
| 1987年 4月 | 日本医科大学附属第一病院
産婦人科 医員・助手 | 2018年 4月 | 日本医科大学 多摩永山病院 院長
学校法人日本医科大学 理事（現職）
東京薬科大学 薬学部客員教授 |
| 1996年 5月 | スウェーデン王立ルンド大学
実験脳研究所 客員研究員 | 2023年 3月 | 日本医科大学定年退職 |
| 1998年 10月 | 日本医科大学 産婦人科学 講師 | | |

主な研究領域

周産期医学（胎児，新生児低酸素脳症発生機序の解明とその予防，治療）

専門医等

日本産科婦人科学会専門医・指導医

日本周産期・新生児医学会 周産期（母体・胎児）専門医・代表指導医

日本周産期・新生児医学会 公認新生児蘇生法インストラクター

東京都災害時小児周産期リエゾン

主な所属学会，役職等

日本産婦人科医会（副会長）

日本産科婦人科学会（理事，災害対策復興委員会委員長）

日本周産期・新生児学会 評議員（第54回学術集会会長）

日本早産学会（理事長）

日本妊娠高血圧学会（理事）

東京産婦人科医会（監事）

日本臨床スポーツ医学会（代議員）

女性スポーツ医学研究会（会長）

主な社会的活動

厚生労働省（医療計画の見直し等に関する検討会参考人）

厚生労働省（医師試験委員）

厚生労働省（医道審議会専門委員）

経済産業省（周産期小児健康情報NWコンソーシアム委員）

日本医師会（妊婦の診療に係る研修委員会委員長）

日本医師会（審査会委員）

日本医療機能評価機構（産科医療補償制度原因分析委員会委員）

日本病院機能評価機構（産科医療補償制度再発防止ワーキンググループ委員）

日本病院機能評価機構（胎児心拍モニターに関するワーキンググループ委員）

日本看護協会（院内助産・助産師外来ガイドラインの見直しに関する検討委員会委員）

日本看護協会（地域母子保健推進等検討委員会委員）

日本助産評価機構（助産実践個人認証評価部試験委員）

日本助産師会（助産業務ガイドライン改定特別委員）

日本助産師会（助産録改定特別委員）

日本建築家協会（本部建築家認定評議会評議員）

日本母体救命システム普及協議会（プログラム開発・改定委員会委員）

公益財団法人日母おぎゃー献金基金（研究助成金選考委員）

女性労働協会（働く女性の身体と心を考える委員会委員長）

東京都（周産期医療協議会委員）

東京都（周産期搬送体制検証部会委員）

東京都（母体救命搬送システム検証部会委員）

東京都（妊婦健康診査の検査項目見直し検討会委員）

東京都（災害時小児周産期医療体制推進部会会長）

東京都（新生児聴覚検査の推進に向けた検討会委員）

福島県（県民健康調査妊産婦専門委員会委員）

東京都看護協会（助産師出向支援導入事業協議会委員）

南多摩地域保健医療協議会（委員）

南多摩健康危機管理対策協議会（委員）

公的研究助成

文部科学省科学研究費助成事業

1. 基盤研究（C）（1995年度～1997年度）

母体運動負荷による胎児 Well being の評価（胎児循環制御機構からの検討）

2. 基盤研究（C）（1999年度）

妊婦運動の胎児血流動態に及ぼす影響－胎児心拍数 pattern との関連性よりの検討

3. 基盤研究（C）（2003年度～2005年度）

脳神経発達障害におけるミトコンドリア膜透過性遷移の役割に関する研究

4. 基盤研究（C）（2012年度～2014年度）

子宮頸管リモデリング制御におけるプロゲステロンシグナリングの作用分子機構

厚生労働省科学研究費補助金

1. 妊産婦をとりまく諸要因と母子の健康に関する総合的研究 (1992年度～1994年度)
2. 全国規模の多施設共同ランダム化比較試験と背景因子分析に基づく早産予防ガイドラインの作成 (2007年度～2009年度)
3. 地域における産科医, 小児科医の実態把握に関する研究 (2012年度・2013年度)
4. 接続可能な周産期医療体制の構築のための研究 (2014年度)
5. 地域格差是正を通じた周産期医療体制の将来ビジョン実現に向けた先行研究 (2014年度・2015年度)
6. 災害時小児・周産期医療体制の構築と認知向上についての研究 (2017年度～2019年度)
7. 社会的ハイリスク妊婦の把握と切れ目のない支援のための保健・医療連携システム構築に関する研究 (2018年度～2020年度)
8. 妊婦健康診査, 産婦健康診査における妊産婦支援の総合的評価に関する研究 (2021年度～2023年度)
9. 経口中絶薬の適切な使用体制に関する研究 (2023年度)

記念講演会要旨

周産期医療と共に歩んだ40年

中井 章人

産婦人科学

はじめに

1983年に産婦人科学教室に入局以来、周産期医療一筋に今日まで研鑽してきました。この間、わが国の周産期医療の進歩は目覚ましく、40年前には千出生に20.2人であった周産期死亡は3.2人にまで減少し、世界一の水準になりました。この数字は2位以下を大きく引き離し、米国(6.8人)や英国(7.6人)の半数以下になっています。

一方で、世界各国のナショナルデータでは、周産期死亡率や母体死亡率など多くの周産期指標が向上する中、脳性麻痺の発生頻度は1950年代から今日まで、千出生に対し1.5~3人で推移し、改善する兆しがありません。これはわが国も同様で、脳性麻痺は周産期領域に残された最大かつ最後の課題と位置付けられていました。

1. 脳性麻痺に^{こんがら}矜羯羅がる

私の主たる研究は、この脳性麻痺への挑戦から始まりました。

研究のきっかけを与えていただいたのはスウェーデン王立ルンド大学実験脳研究所のBo K Siesjö教授です。教授は1980年代、脳研究の進歩に最も貢献したスーパースターで、当時の本学第二内科の赫彰郎教授が彼を東京に招聘した際、附属第一病院の越野立夫産婦人科部長の口添えで、私は面会の機会をいただき、留学の運びとなりました。

脳において低酸素・虚血がもたらす最大の障害は、エネルギー代謝不全です。ミトコンドリアは体内に吸収された酸素の90%以上を消費し、内膜にある呼吸鎖で生体活動に不可欠なエネルギーを産生します。酸素の枯渇は直ちにこのミトコンドリアの働きを抑制します。長時間の低酸素・虚血はそのまま細胞を死に追いやりますが、短時間で一過性の場合、再酸素化・再灌流によりミトコンドリアは再びエネルギー産生を開始し細胞機能を維持します。しかし、低酸素・虚血の程度に応じ内膜の呼吸鎖に損傷が生じ、再酸素化・再灌流後のエネルギー産生に伴い呼吸鎖は大量の活性酸素を放出し、遅発性にミトコンドリアの機能を奪い細胞は死へと向かいます。いわゆる遅発性神経細胞死です。

帰国後、スウェーデンでの経験をもとに妊娠ラットで実験を繰り返し、胎生期の胎仔モデルでこれらの現象が発生することを証明してきました。また、遅発性神経細胞死には可逆的な時相があり、その間に免疫抑制剤、カルシウム拮抗薬、ラジカルスカベンジャー、低体温療法など様々な治療が、胎仔の遅発性神経細胞死を防ぐことを証明してきました。この時期の私は、脳性麻痺の減少という希望の光に満ち溢れていました。

しかし、問題はそんな単純ではありませんでした。これらを臨床応用する場合、まず、一体いつ胎児がそんな深刻なダメージを受けるのか、それを明らかにするツールはありません。また、母体経由の薬物は胎盤の影響を受け、その到達は未知数です。現在、実臨床で用いられているのは、新生児低体温脳療法だけです。もちろん私の仕事はその一助となりましたが、根本の原因解決にはならず、光は遠のいていきました。

2. 妊娠高血圧症候群を解き明かす

ちょうどその頃、多摩永山病院の部長職を拝命し、動物実験が間遠になり、研究の主体は臨床に移行しました。最初に標的にしたのは、予後が悪く、その解明が急がれていた妊娠高血圧症候群でした。しかし、常に学説の疾患と言われ、現在でもその成因は明らかにされていません。そこで、超音波パルスドプラを用い、未だ不明確であった母体血行動態の解明に取り組みました。

妊娠高血圧症候群は高血圧、尿蛋白で規定され、ネフローゼ症候群と類似し腎臓は最大の容疑者でした。大血管の狭窄は、それより下流の収縮期血流の立ち上がりを鈍らせることが知られており、超音波パルスドプラの血流波形ではacceleration time(立ち上がり時間:AT)の延長として表現されます。そこで、腎動脈本幹の下流である区

域動脈、葉間動脈の AT を測定し、妊娠高血圧症候群でその延長を証明し、世界で初めて腎動脈本管の血流障害を報告しました。研究成果は Radiology に掲載され、学内では助講会のハイインパクトファクター賞を授かりました。

この成功に気を良くして、次に妊娠高血圧症候群の重症である HELLP 症候群に焦点を当てました。肝臓は特異な臓器で、動脈血流と静脈血流の二重支配を受け、その両者には代償作用が知られています。妊娠高血圧症候群では、著明な門脈血流の減少に対し代償作用により肝動脈血流が増加し、総肝血流が保たれていました。しかし、HELLP 症候群では肝動脈血流も減少し、その代償作用が破綻し肝逸脱酵素の増加につながるようになりました。この成果も、学会から高く評価され、学会賞や学術奨励賞が授与されました。

さらに、子癇発症の謎にも挑みました。妊娠中、母体の循環血液量は非妊娠時に比較し、1.3~1.5 倍に増加します。循環血液量の増加は脳血管に悪影響を及ぼすと想起できますが、大部分の妊婦で脳血管は破綻することなく経過します。この謎を解き明かすため、頭部に流入する左右内頸、外頸、椎骨動脈の 6 血管を測定しました。その結果、妊娠の成立、進行に伴い全脳血流量を規定する内頸動脈と椎骨動脈の血流に変化はなく、外頸動脈の血流だけが著明に増加することを確認しました。また、子癇発作の多くでは後頭葉から側頭葉にかけ一過性の虚血性変化が出現しますが、その領域の支配血管である椎骨動脈血流が妊娠後半特異的に減少することも確認できました。

これらの成果は、おそらく妊娠高血圧症候群の病態解明の一助になると思われました。しかし、同時にインターベンションを伴わない観察研究の限界も感じ始めていました。

3. 早産と闘う

早産は多様な原因により発生する症候群です。したがって、単一の動物モデルを作成することができず、2000 年代初頭まで研究が遅れてきた領域でした。そこにパラダイムシフトをもたらしたのはビッグデータ解析によるリスク因子の特定と、それに基づく多施設ランダム化比較試験 (Randomized Controlled Trial : RCT) でした。

国内で立ち上がった早産予防に特化した研究グループ (現、日本早産学会) に当初から参加し、ハイリスクである頸管長短縮例に対する頸管縫縮術と Urinary Trypsin Inhibitor による腔内洗浄の 2 本の RCT を実施しました。結果は残念ながら negative でしたが、前者は後日 Individual Participant Data によるメタアナリシスに加えられ、頸管長短縮が顕著 (10 mm 未満) な場合、縫縮術が有効であることが示され、現在も global standard になっています。

近年では、代表研究者として早産予防効果を持つ黄体ホルモン腔坐剤を用いた RCT を実施しました。この研究では、対象とした比較的軽度な頸管長短縮例 (25~30 mm) が、後期早産 (34~36 週) の原因になることと黄体ホルモンがそれらを予防することを証明しました。現在、このデータをもとに黄体ホルモンの適応を拡大すべく、公知申請に向け活動中です。

4. 脳性麻痺再び

2009 年、矜羯羅がったままであった脳性麻痺が動き出します。いわゆる無過失補償制度である日本医療機能評価機構の産科医療補償制度がスタートしました。一定の条件を満たした脳性麻痺児に給付金が支払われるのみならず、詳細な原因分析に基づき再発防止策を提言する仕組みです。

立ち上げからこの制度に関わり、10 年近く原因分析に、そして現在では再発防止に携わっています。集積された 2,000 例以上の詳細なデータをもとに、リスク因子や病態を明らかにし、全国の産婦人科医師に向け提言を行ってきました。

その結果、減少する兆しがなかった脳性麻痺の発生数を 30% 程度抑制することに成功し、最高裁判所医事関係訴訟委員会公表の診療科別既済件数でも、産婦人科案件を半減することができました。微力ながら、これらに関われたことを大変嬉しく思っています。

5. 地域と輪になって

多摩永山病院のある多摩地域は 23 特別区に比較し、出生数当たりの施設や医師が少ない医療過疎地域です。また、各施設の連携が薄く、昼夜にかかわらずローリスクのウォークインやハイリスク妊婦の搬送依頼など救急患者が入り乱れ、大半の医局員が疲弊していました。

そこで、周辺施設との連携を深め、各施設の機能を生かし、自施設の働き方を改革するため、全国に先駆けセミ

オープンシステム（母と子のネットワーク）を立ち上げ、リスクトリアージを行いました。これは、当院で分娩予定の妊婦のうち、ローリスクは連携施設で健診を受け、ハイリスクのみ自施設で管理するというものです。

当初は手探りで運用が始まり、18施設の参加に止まりましたが、現在では40施設近くと連携システムは定着しました。また、連携施設でも当院と同様のプロトコールで健診を行い、ハイリスクは必ず当院を受診するよう促し、地域医療の標準化も図りました。結果、それまで東京都のお荷物であった南多摩保健医療圏の周産期指標は改善し、現在では都をリードする地域に変身することができました。

おわりに

40年間、周産期医療と共に歩み、研究業績を中心に記しましたが、最も誇らしいことは南多摩保健医療圏の周産期指標が改善したことです。研究成果は人の暮らしに生かされてこそ、その価値が明らかになるものと思います。

これらの成果は、医局員、教室員はじめ地域の仲間、学会の仲間、国中の仲間との協力により成し遂げられたもので、ただただ感謝の気持ちでいっぱいです。

とても素敵で楽しい40年間、有難うございました。

主たる研究業績

1. The immunosuppressant drug FK506 ameliorates secondary mitochondrial dysfunction following transient focal cerebral ischemia in the rat	Neurobiology of Disease	1997	4	288—300
2. The calmodulin antagonist trifluoperazin in transient focal brain ischemia in rats; Anti-ischemic effect and therapeutic window	Stroke	1997	28	2539—2544
3. Pulsed Doppler US findings of renal interlobar arteries in pregnancy-induced hypertension	Radiology	1999	213	423—428
4. Continuous observation of nitric oxide production in the fetal rat brain during uteroplacental ischemia	Fetal Diagn Ther	1999	4	354—359
5. Effect of α -phenyl-N-tert-butyl nitron (PBN) on fetal cerebral energy metabolism during intrauterine ischemia and reperfusion in rats	Pediatric Research	2000	47	451—456
6. Developmental changes in mitochondrial activity and energy metabolism in fetal and neonatal rat brain	Brain Research Developmental Brain Research	2000	121	67—72
7. Secondary mitochondrial dysfunction after transient intrauterine ischemia in the fetal rat brain	J Obstet Gynecol Res	2000	26	383—387
8. Changes in uterine and ovarian arterial impedance during the periovulatory period in conception and nonconception cycles	J Obstet Gynecol Res	2000	26	435—440
9. Effect of the immunosuppressant drug FK506 on neonatal cerebral mitochondrial function and energy metabolism after transient intrauterine ischemia in rats	Brain Research	2001	892	351—358
10. Developmental changes in tolerance to transient intrauterine ischemia in rat cerebral mitochondria	Am J Obstet Gynecol	2001	184	731—735
11. Influence of mild hypothermia on delayed mitochondrial dysfunction after transient intrauterine ischemia in the immature rat brain	Brain Research Developmental Brain Research	2001	128	1—7
12. Doppler velocimetry of maternal renal circulation is altered in pregnancy-induced hypertension	J Clinical Ultrasound	2001	29	449—455
13. Maternal treatment with NMDA receptor antagonist (MK-801) attenuates delayed mitochondrial dysfunction after transient intrauterine ischemia in neonatal rat brain	J Anesthesia	2001	15	217—222
14. Assessment of the hepatic arterial and portal venous blood flows during pregnancy with Doppler ultrasonography	Arch Gynecol Obstet	2002	266	25—29
15. Effect of dexamethasone on mitochondrial maturation in the fetal rat brain	Am J Obstet Gynecol	2002	186	574—578
16. Effect of maternal diet rich in docosahexaenoic acid on intrauterine fetal growth retardation in spontaneously hypertensive rats	Nutrition Research	2002	22	355—364
17. Short therapeutic window for nifedipine in transient intrauterine ischemia in fetal rat brain	Brain Research	2002	943	30—37
18. Reproducibility of pulsed Doppler measurements of the maternal renal circulation in normal pregnancies and those with pregnancy-induced hypertension	Ultrasound Obstet Gynecol	2002	19	598—604
19. Vitamins ameliorate secondary mitochondrial failure in neonatal rat brain	Pediatric Neurology	2002	27	30—35
20. Doppler ultrasound measurement of cerebral blood flow volume in healthy pregnant women	J Med Ultrasound	2002	29	1—6
21. Accuracy and reproducibility of ultrasonography in obstetric management	Gynecol Obstet Investigation	2002	54	31—35
22. Short-term effects of different thermal conditions during uteroplacental ischaemia on fetal growth of Sprague-Dawley rats	Reprod Fertil Dev	2002	14	355—361
23. Maternal treatment with alpha-phenyl-N-tert-butyl nitron attenuates secondary mitochondrial dysfunction after transient intrauterine asphyxia in the fetal rat brain	Gynecol Obstet Invest	2003	55	145—150
24. Role of mitochondrial permeability transition in fetal brain damage in rats	Pediatr Neurol	2004	30	247—253
25. Increased level of granulocyte elastase in cervical secretion is an independent predictive factor for preterm delivery	Gynecol Obstet Invest	2005	60	87—91

- | | | | | |
|--|--------------------------|------|-----|--|
| 26. Incidence and risk factors for severe perineal laceration after vaginal delivery in Japanese patients | Arch Gynecol Obstet | 2006 | 274 | 222—226 |
| 27. Prediction of HELLP syndrome with assessment of maternal dual hepatic blood supply by using Doppler ultrasound | Arch Gynecol Obstet | 2006 | 274 | 303—309 |
| 28. Incidence and risk factors for inpatient falls in an academic acute-care hospital | J Nippon Med Sch | 2006 | 73 | 265—270 |
| 29. Effect of urinary trypsin inhibitor on preterm labor with high granulocyte elastase concentration in cervical secretions | J Nippon Med Sch | 2010 | 77 | 80—85 |
| 30. Characteristics of pregnant Japanese women who required hospitalization for treatment of pandemic (H1N1) 2009-low mortality rate may be due to early antiviral use | J Infect | 2011 | 62 | 232—233 |
| 31. Effect of the Fukushima nuclear power plant accident on radioiodine (¹³¹ I) content in human breast milk | J Obstet Gynaecol Res | 2012 | 38 | 772—779 |
| 32. Adverse obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies may be related to maternal factors associated with infertility rather than the type of assisted reproductive technology procedure used | Fertil Steril | 2012 | 98 | 922—928 |
| 33. Outcomes of infants exposed to oseltamivir or zanamivir in utero during pandemic (H1N1) 2009 | Am J Obstet Gynecol | 2013 | 209 | 130.e1—9 |
| 34. Type and location of placenta previa affect preterm delivery risk related to antepartum hemorrhage | Int J Med Sci | 2013 | 10 | 1683—1688 |
| 35. Immune status among Japanese during nationwide rubella outbreak in Japan 2012-2013 | J Infect | 2014 | 68 | 300—302 |
| 36. Incidence and prediction of outcome in hypoxic-ischemic encephalopathy in Japan | Pediatr Int | 2014 | 56 | 215—221 |
| 37. Umbilical arterial pH in patients with cerebral palsy | Early Hum Dev | 2014 | 90 | 131—135 |
| 38. Pregnancy and birth survey after the Great East Japan Earthquake and Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident in Fukushima prefecture | Fukushima J Med Sci | 2014 | 60 | 75—81 |
| 39. Consecutive cervical length measurements as a predictor of preterm cesarean section in complete placenta previa | J Clin Ultrasound | 2015 | 43 | 17—22 |
| 40. Safety of induced abortions at less than 12 weeks of pregnancy in Japan | Int J Gynaecol Obstet | 2015 | 129 | 54—57 |
| 41. The effect of single embryo transfer on perinatal outcomes in Japan | Int J Med Sci | 2015 | 12 | 57—62 |
| 42. Immediate effects of the Fukushima nuclear power plant disaster on depressive symptoms among mothers with infants: a prefectural-wide cross-sectional study from the Fukushima Health Management Survey | BMC Psychiatry | 2015 | 15 | 59 |
| 43. Severe fetal acidemia in cases of clinical chorioamnionitis in which the infant later developed cerebral palsy | BMC Pregnancy Childbirth | 2015 | 15 | 124 |
| 44. Randomized trial of ultrasound-indicated cerclage in singleton women without lower genital tract inflammation | J Obstet Gynaecol Res | 2016 | 42 | 148—157 |
| 45. Relevant Obstetric Factors for Cerebral Palsy: From the Nationwide Obstetric Compensation System in Japan | PLoS One | 2016 | 11 | e0148122 |
| 46. Absence of neonatal intensive care units in secondary medical care zones is an independent risk factor of high perinatal mortality in Japan | J Obstet Gynaecol Res | 2016 | 42 | 1304—1309 |
| 47. Japanese Clinical Practice Guide for Critical Obstetrical Hemorrhage (2017 revision) | J Obstet Gynaecol Res | 2017 | 43 | 1517—1521 |
| 48. Diversity of progesterone action on lipopolysaccharide-induced expression changes in cultured human cervical fibroblasts according to inflammation and treatment timing | Am J Reprod Immunol | 2017 | 78 | doi:
10.1111/
aji.12731.
Epub
2017 Aug 1 |
| 49. Differential effects of neonatal SSRI treatments on hypoxia-induced behavioral changes in male and female offspring | Neuroscience | 2017 | 360 | 95—105 |
| 50. Impact of the Great East Japan Earthquake and Fukushima Nuclear Power Plant Accident on Assisted Reproductive Technology in Fukushima Prefecture: The Fukushima Health Management Survey | J Clin Med Res | 2017 | 9 | 776—781 |
| 51. Cervical Dilatation Curves of Spontaneous Deliveries in Pregnant Japanese Females | Int J Med Sci | 2018 | 15 | 549—556 |

- | | | | | |
|--|-----------------------------|------|-----|----------------|
| 52. Randomized trial of the efficacy of intravaginal ulinastatin administration for the prevention of preterm birth in women with a singleton pregnancy and both cervical shortening and inflammation of lower genital tract | J Obstet Gynaecol Res | 2019 | 45 | 86—95 |
| 53. Fetal heart rate pattern in term or near-term cerebral palsy: a nationwide cohort study | Am J Obstet Gynecol | 2020 | 223 | 907.e1—907.e13 |
| 54. Weekend and off-hour effects on the incidence of cerebral palsy: contribution of consolidated perinatal care | Environ Health Prev Med | 2020 | 25 | 52—60 |
| 55. Obstetric factors associated with uterine rupture in mothers who deliver infants with cerebral palsy | J Matern Fetal Neonatal Med | 2021 | 34 | 663—669 |
| 56. Risk factors for cerebral palsy in neonates due to placental abruption | J Obstet Gynaecol Res | 2021 | 47 | 159—166 |
| 57. Effects of prophylactic vaginal progesterone administration on mild cervical shortening (TROPICAL study): a multicenter, double-blind, randomized trial | J Matern Fetal Neonatal Med | 2021 | 28 | 1—7 |
| 58. Correlation between fetal heart rate evolution patterns and magnetic resonance imaging findings in severe cerebral palsy: A longitudinal study | BJOG | 2022 | 129 | 1574—1582 |
| 59. Fetal heart rate evolution patterns in cerebral palsy associated with umbilical cord complications: a nationwide study | BMC Pregnancy Childbirth | 2022 | 22 | 177—186 |
| 60. Does a cervical pessary reduce the rate of preterm birth in women with a short cervix? | J Perinat Med | 2022 | 50 | 1107—1114 |

— 定年退職教授記念講演会要旨 —



高橋 浩 大学院教授

略 歴

- | | | | |
|----------|---------------------|-----------|---|
| 1983年 3月 | 日本医科大学医学部卒業 | 1994年 7月 | Harvard University, Schepens Eye Research Institute |
| 1983年 6月 | 日本医科大学 麻酔学教室 入局 | 1996年 10月 | 日本医科大学 眼科 講師 |
| 1986年 1月 | 日本医科大学 眼科学教室 入局 | 2000年 1月 | 日本医科大学 眼科 助教授 |
| 1989年 7月 | 山形県北村山公立病院 眼科
医長 | 2004年 2月 | 日本医科大学大学院
眼科学分野 大学院教授 |
| 1990年 7月 | 日本医科大学付属病院 眼科
助手 | 2019年 4月 | 学校法人日本医科大学 理事 |
| 1994年 5月 | 日本医科大学学位授与 | 2023年 3月 | 日本医科大学定年退職 |

主な研究領域

前眼部疾患, 角膜創傷治癒, 眼科手術侵襲

主な所属学会, 役職等

日本眼科手術学会 (理事長), 日本眼科学会 (評議員・
専門医試験委員), 日本角膜学会 (評議員), 日本眼内
レンズ屈折手術学会, 日本眼炎症学会, 日本眼感染症
学会, 日本コンタクトレンズ学会, The Association

for Research in Vision and Ophthalmology,
American Society of Cataract and Refractive
Surgery

主催学会

第 39 回日本眼炎症学会 2005 年 7 月

第 40 回日本眼科手術学会 2017 年 1 月

第 35 回日本角膜学会 2011 年 2 月

公的研究助成

文部科学省科学研究費助成事業

1. 基盤研究 (C) 2010 年度～2012 年度 (代表)
眼科手術用灌流液への水素ガス応用の研究
2. 基盤研究 (C) 2012 年度～2014 年度 (分担)
高浸透圧と自然免疫がドライアイに及ぼす影響
と, それに基づく新たな予防・治療戦略
3. 基盤研究 (C) 2014 年度～2016 年度 (代表)
網膜酸化ストレス傷害に対する水素水点眼の効果
4. 基盤研究 (C) 2014 年度～2016 年度 (分担)
網膜動脈閉塞症に対する水素水点眼の臨床応用
5. 基盤研究 (C) 2015 年度～2017 年度 (分担)
白内障手術における前房温度と角膜内皮傷害
6. 基盤研究 (C) 2016 年度～2018 年度 (分担)
緑内障における前房水と血中 BDNF の濃度の検討

7. 基盤研究 (C) 2016 年度～2018 年度 (代表)
白内障手術における水素の角膜内皮保護効果
8. 基盤研究 (C) 2018 年度～2020 年度 (分担)
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
9. 基盤研究 (C) 2019 年度～2022 年度 (分担)
緑内障における脳由来神経栄養因子 (BDNF) の
役割の解明と遺伝子治療法の開発
10. 基盤研究 (C) 2021 年度～2023 年度 (代表)
硝子体手術に伴う網膜酸化ストレス傷害に対する
水素含有眼内灌流液の効果

記念講演会要旨

角膜透明治癒に向けた二つのアプローチ

高橋 浩

眼科学分野

はじめに

角膜と水晶体が視機能に重要であることは言うまでもない。両者の最大の機能は透明であることと言えるが、水晶体の混濁すなわち白内障は例外なく万人に訪れる老化現象であり、白内障手術により改善することは比較的容易と言えよう。一方、角膜の混濁はそれほど簡単ではない。最終手段としては角膜移植があるとはいえ、混濁が予防・改善できればそれに越したことはない。角膜障害の透明治癒は眼科医にとって古くて新しい課題であり続けている。本講演では自分の研究テーマとして携わってきた二つのアプローチについて触れたい。一つは白内障手術における角膜内皮障害予防、そしてもう一つは角膜創傷における PPAR の効果である。

超音波白内障手術における角膜内皮障害

現在、白内障手術のほぼ全てが超音波乳化吸引術で施行されている。かなり安全な手術といえるが、合併症の一つとして手術侵襲による角膜内皮障害、それによる角膜浮腫（水疱性角膜症）が挙げられる。この状態に至るとせっかく水晶体の混濁は改善しても角膜の混濁により視力が改善しない状態となる。障害因子として手術時間、発熱、水晶体核片の衝突などが知られているが、超音波エネルギー使用に不可避免的に併存し、技量では如何ともしがたい障害因子がある。それはフリーラジカルの発生、すなわち酸化ストレスである。超音波手術器機においては、用いられる超音波はキロヘルツレベルの低周波数、高エネルギーで、診断装置に比べて危険性が高いにもかかわらず、超音波による組織障害性に関する知見は未だ少ないのが現状である。手術機器であるから、対象とする組織が切開あるいは破碎されるのは当然であるが、問題は操作対象の近傍組織への影響である。白内障手術の場合、水晶体の近傍に脆弱な角膜が存在する点で、外科領域で用いられる超音波メス等とは異なる観点が必要である。

水中で高エネルギーの超音波を発振すると、キャビテーション（空洞現象）が発生するが、その圧潰時に発生する衝撃波エネルギーは周囲の水分子にも及び、水分子を直接分解する。この現象（ $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \cdot\text{OH} + \cdot\text{H}$ ）で発生する $\cdot\text{OH}$ すなわちヒドロキシルラジカルは種々の活性酸素種の中でも最も障害性の高い分子種である。白内障手術装置は超音波を発振するための装置というより超音波を発振するメカニズムを利用した超高速振動ジャックハンマーと呼ぶべき器機である。しかし、付随的ではありながら水中で超音波を発振することによる現象は、上記の如く不可避免的に発生してしまうことになる。我々は模擬眼を用いた臨床的な条件下で検討を行った結果、前房水が瞬時に交換される条件でもヒドロキシルラジカルは前房中に検出されることを証明した。さらに、酸化ストレスマーカーである 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) を用いた動物実験により前房内の超音波発振が実際に角膜内皮に酸化ストレス障害をもたらすことも明らかとなった。超音波乳化吸引術では超音波エネルギー由来のキャビテーションを介して前房中にヒドロキシルラジカルを産生し、これが角膜内皮細胞に酸化ストレス傷害をもたらしているのである。すなわち白内障手術による角膜内皮傷害予防には抗酸化ストレスという視点が重要であり、有用な因子として我々は水素に着目することとなった。

水素に抗フリーラジカル、特に選択的抗ヒドロキシルラジカル効果があることが本学旧老人病研究所太田研究室から 2007 年に報告されて以来、医学における水素応用研究が基礎臨床を問わず広く行われているが、我々は白内障手術に水素が有用であることを見いだした。コンセプトは極めてシンプルである。超音波乳化吸引術により前房中に産生されたヒドロキシルラジカルを灌流液中に溶解した水素ガスでスカベンジすることにより、角膜内皮細胞の酸化ストレス障害を予防するというものである。水素の抗酸化作用には直接的なスカベンジ効果だけではなく間接的な系もあるようであるが、超音波乳化吸引術においては単純な直接的抗ヒドロキシルラジカル効果が期待できる。動物実験における白内障手術シミュレーションにおいて水素溶解灌流液には驚くほどの角膜内皮保護効果があることを確認した上で、臨床研究を開始した。両眼の白内障手術予定患者の片眼をコントロールとし片眼に水素含有灌

流液を使用して比較した結果、予想通り水素の角膜内皮保護効果が確認された。本学発の水素研究を実際の臨床現場に拡大していく試みとして有意義な第一歩を刻めたものと考えている。

角膜創傷治癒における PPAR の効果

ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 (PPAR) は核内受容体の一つで、 α , β/δ , γ の3つのアイソフォームが存在し、糖や脂質の代謝に関与している。代表的な PPAR アゴニストとして抗脂血症治療薬の fenofibrate (PPAR α アゴニスト) や糖尿病治療薬の Pioglitazone (PPAR γ アゴニスト) がよく知られている。近年、PPAR は本来の機能だけでなく炎症および酸化ストレスを抑制することが報告されている。PPAR の働きは組織における局在との関連性が高く、単球に局在する PPAR γ はマクロファージの分化に寄与し、血管内皮細胞に多い PPAR α は血管新生に関与していることがわかっている。我々の実験においても、PPAR α アゴニストの角膜への点眼は炎症の転写因子である nuclear factor-kappa B (NF-kB) の発現を抑制し、angiopoietin (Ang)-2 及び vascular endothelial growth factor (VEGF) の両方を抑制することで抗炎症作用や抗血管新生作用を認めた。PPAR アゴニストは、角膜創傷治癒や抗血管新生の新たな治療戦略となる可能性がある。

眼組織における各 PPAR の局在そのものにも違いがあり、PPAR α は角膜上皮細胞、網膜内顆粒層、血管内皮細胞に多く、PPAR β/δ は角膜上皮細胞、角膜内皮細胞に、そして PPAR γ は角膜上皮細胞、炎症浸潤細胞に多く発現している。局在と役割には相関関係があり、PPAR α は血流の多い網膜内顆粒層といった血管や VEGF, Ang-2 に関連した働きと関わりが強いことがわかっている。実臨床において fenofibrate を使用する糖尿病患者を追跡した海外の調査 (FIELD study) では、網膜症に対するレーザー治療を 30% 減少させたことが報告されており今後更なる続報が期待されている。PPAR β/δ アゴニストに関しては角膜内皮細胞に発現しやすい点だけでなく、細胞分裂を促す Ki67 を活性化することも大きな特徴である。一方で PPAR β/δ アゴニストは角膜創傷治癒に寄与する反面、血管新生を促進するという性質も持っている。正常角膜に PPAR β/δ アゴニストを投与しても血管新生が発現しなかったことから創傷治癒に関連した血管新生促進作用と思われる。PPAR γ アゴニストはマクロファージ上に局在することで炎症を抑えるだけでなく創傷治癒を促す M2 マクロファージの分化を促す点から特徴的な抗炎症作用を有している。各アゴニストを角膜アルカリ外傷後に点眼したところ全てのサブタイプで創傷治癒を促進する一方、上述のように各 PPAR アゴニストは独自の特徴を有しており、抗炎症の機序にも違いがある。例えば炎症のマスターレギュレーションである NF-kB との関係において PPAR α や PPAR β/δ は NF-kB を競合阻害する Kappa light polypeptide gene enhancer in the B-cell inhibitor, alpha (I-kB α) を活性化することで炎症を抑えるが、PPAR γ に関しては NF-kB の発現そのものを抑制することで炎症を抑え込むことがわかっている。このように各サブタイプで作用機序が違っていることを加味して、より強力な抗炎症作用を示す PPAR α アゴニストと PPAR γ アゴニストの合剤も今後注目されている。PPAR γ アゴニストは M2 マクロファージの分化を促す点、PPAR α との合剤でより強力に炎症を抑制する点から新たな消炎治療薬候補として広く普及する可能性がある。角膜創傷における瘢痕予防、すなわち透明治癒にむけて数多くの研究が展開されているが、PPAR に関する研究は我々の教室が世界で最も多くの知見を得ている状況と自負している。今後の更なる研究の発展を願ってやまない。

おわりに

在任中、上記した他にもいくつかの研究に関われたことは、望外の喜びであった。共に研究に取り組んでくれた多くの後輩と、このような機会を与えてくれた本学に感謝申し上げる。

主たる研究業績

1. Glucose transporter 1 expression is enhanced during corneal epithelial wound repair	Exp Eye Res	1996	63	649—659
2. Activation of epidermal growth factor receptor during corneal epithelial migration	Invest Ophthalmol Vis Sci	2000	41	1346—1355
3. Glucose transporter 1 expression in corneal wound repair under high serum glucose level	Jpn J Ophthalmol	2000	44	470—474
4. Matrix metalloproteinase activity is enhanced during corneal wound repair in high glucose condition	Curr Eye Res	2000	21	608—615
5. Free radicals in phacoemulsification and aspiration procedures	Arch Ophthalmol	2002	120	1348—1352
6. Anterior chamber irrigation with an ozonated solution as prophylaxis against infectious endophthalmitis	J Cataract Refract Surg	2004	30	1773—1780
7. Correlation between dry eye and rheumatoid arthritis activity	Am J Ophthalmol	2005	140	808—813
8. Immunogenicity and antigenicity of allogeneic amniotic epithelial transplants grafted to the cornea, conjunctiva, and anterior chamber	Invest Ophthalmol Vis Sci	2006	47	1522—1532
9. Alteration of free radical development by ophthalmic viscosurgical devices in phacoemulsification	J Cataract Refract Surg	2006	32	1545—1548
10. Phacoemulsification associated corneal damage evaluated by corneal volume	Am J Ophthalmol	2006	142	525—528
11. Immunological characteristics of amniotic epithelium	Cornea	2006	25	S53—58
12. B7-H1-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege of corneal allografts	J Immunol	2006	177	5928—5935
13. Immunohistochemical observation of amniotic membrane patching on a corneal alkali burn in vivo	Jpn J Ophthalmol	2007	51	3—9
14. Functional evaluation of corneal endothelium by combined measurement of corneal volume alteration and cell density after phacoemulsification	J Cataract Refract Surg	2007	33	2077—2082
15. Expression of matrix metalloproteinases (MMP)-12 by myofibroblasts during alkali-burned corneal wound healing	Curr Eye Res	2009	34	207—214
16. Morphological observations of rat corneal endothelial cells after exposure to ozonated solution	Jpn J Ophthalmol	2009	53	151—158
17. Effect of bottle height on the corneal endothelium during phacoemulsification	J Cataract Refract Surg	2009	35	2014—2017
18. Topographical alteration in the cornea after photodynamic therapy for neovascularization in lipid keratopathy	Jpn J Ophthalmol	2009	53	655—657
19. Protection of the retina by rapid diffusion of hydrogen: administration of hydrogen-loaded eye drops in retinal ischemia-reperfusion injury	Invest Ophthalmol Vis Sci	2010	51	487—492
20. Adeno-associated vector (type 8)-mediated expression of soluble Flt-1 efficiently inhibits neovascularization in a murine choroidal neovascularization model	Hum Gene Ther	2010	21	631—637
21. Genetic screening of Wnt signaling factors in advanced retinopathy of prematurity	Mol Vis	2010	16	2572—2577
22. Reactive gliosis of astrocytes and Muller glial cells in retina of POMGnT1-deficient mice	Mol Cell Neurosci	2011	47	119—130
23. A new mutation in the RP1L1 gene in a patient with occult macular dystrophy associated with a depolarizing pattern of focal macular electroretinograms	Mol Vis	2012	18	1031—1039
24. Direct comparison of administration routes for AAV8-mediated ocular gene therapy	Curr Eye Res	2013	38	569—577
25. An ophthalmic solution of a peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist prevents corneal inflammation in a rat alkali burn model	Mol Vis	2013	19	2135—2150
26. Temperature in the anterior chamber during phacoemulsification	J Cataract Refract Surg	2014	40	805—810

- | | | | | |
|---|-------------------------|------|-----|-------------|
| 27. Adeno-associated virus type 8 vector-mediated expression of siRNA targeting vascular endothelial growth factor efficiently inhibits neovascularization in a murine choroidal neovascularization model | Mol Vis | 2014 | 20 | 488—496 |
| 28. Short-time exposure of hyperosmolarity triggers interleukin-6 expression in corneal epithelial cells | Cornea | 2014 | 33 | 1342—1347 |
| 29. The conjunctival sensitivity in soft contact lens wearers | Int Ophthalmol | 2015 | 35 | 569—573 |
| 30. Protective effect of molecular hydrogen against oxidative stress caused by peroxynitrite derived from nitric oxide in rat retina | Clin Exp Ophthalmol | 2015 | 43 | 568—577 |
| 31. Detailed analysis of family with autosomal recessive bestrophinopathy associated with new BEST1 mutation | Doc Ophthalmol | 2016 | 132 | 233—243 |
| 32. Efficacy of Ophthalmic Viscosurgical Devices in Preventing Temperature Rise at the Corneal Endothelium during Phacoemulsification | Curr Eye Res | 2016 | 41 | 1548—1552 |
| 33. Tyrosine triple mutated AAV2-BDNF gene therapy in a rat model of transient IOP elevation | Mol Vis | 2016 | 22 | 816—826 |
| 34. Hydrogen prevents corneal endothelial damage in phacoemulsification cataract surgery | Sci Rep | 2016 | 6 | 31190—31199 |
| 35. Corneal Endothelium and Phacoemulsification | Cornea | 2016 | 35 | S3—S7 |
| 36. Symptoms of Dry Eye Disease and Personality Traits | PLoS One | 2016 | 11 | e0166838 |
| 37. Physiological contribution of P2X receptors in postreceptor signal processing in the mouse retina | Neurosci Res | 2017 | 115 | 5—12 |
| 38. Improved Intravitreal AAV-Mediated Inner Retinal Gene Transduction after Surgical Internal Limiting Membrane Peeling in Cynomolgus Monkeys | Mol Ther | 2017 | 25 | 296—302 |
| 39. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist suppresses neovascularization by reducing both vascular endothelial growth factor and angiopoietin-2 in corneal alkali burn | Sci Rep | 2017 | 7 | 17763—17774 |
| 40. The correlation between plasma osmolarity and tear osmolarity | Int Ophthalmol | 2018 | 38 | 493—501 |
| 41. Efficacy of Rebamipide Instillation for Contact Lens Discomfort with Dry Eye | Eye Contact Lens | 2018 | 44 | S137—S142 |
| 42. Irrigation port hydration in phacoemulsification surgery | Clin Ophthalmol | 2018 | 12 | 185—190 |
| 43. CEP250 mutations associated with mild cone-rod dystrophy and sensorineural hearing loss in a Japanese family | Ophthalmic Genet | 2018 | 39 | 500—507 |
| 44. Administration of hydrogen-rich water prevents vascular aging of the aorta in LDL receptor-deficient mice | Sci Rep | 2018 | 8 | 16822—16833 |
| 45. PPARα Agonist Suppresses Inflammation after Corneal Alkali Burn by Suppressing Proinflammatory Cytokines, MCP-1, and Nuclear Translocation of NF-κB | Molecules | 2018 | 24 | 114—126 |
| 46. Effects of Hydrogen in Prevention of Corneal Endothelial Damage During Phacoemulsification: A Prospective Randomized Clinical Trial | Am J Ophthalmol | 2019 | 207 | 10—17 |
| 47. Free radical production by femtosecond laser lens irradiation in porcine eyes | J Cataract Refract Surg | 2019 | 45 | 1168—1171 |
| 48. Novel homozygous in-frame deletion of GNAT1 gene causes golden appearance of fundus and reduced scotopic ERGs similar to that in Oguchi disease in Japanese family | Ophthalmic Genet | 2019 | 40 | 480—487 |
| 49. Tyrosine triple mutated AAV2-BDNF gene therapy in an inner retinal injury model induced by intravitreal injection of N-methyl-D-aspartate (NMDA) | Mol Vis | 2020 | 26 | 409—422 |
| 50. Combination of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) Alpha and Gamma Agonists Prevents Corneal Inflammation and Neovascularization in a Rat Alkali Burn Model | Int J Mol Sci | 2020 | 21 | 5093—5109 |
| 51. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Beta/Delta Agonist Suppresses Inflammation and Promotes Neovascularization | Int J Mol Sci | 2020 | 21 | 5296—5309 |
| 52. High-resolution photoreceptor imaging analysis of patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa (adRP) caused by HK1 mutation | Ophthalmic Genet | 2020 | 41 | 629—638 |

- | | | | | |
|--|------------------------|------|----|-------------|
| 53. Observation of Corneal Wound Healing and Angiogenesis Using Low-Vacuum Scanning Electron Microscopy | Transl Vis Sci Technol | 2020 | 9 | 14—23 |
| 54. Hydrogen promotes the activation of Cu, Zn superoxide dismutase in a rat corneal alkali-burn model | Int J Ophthalmol | 2020 | 13 | 1173—1179 |
| 55. Application of Hydrogen in Ophthalmology | Curr Pharm Des | 2021 | 27 | 592—594 |
| 56. Effects of Selective Peroxisome Proliferator Activated Receptor Agonists on Corneal Epithelial Wound Healing | Pharmaceuticals | 2021 | 14 | 88—98 |
| 57. Multimodal imaging analysis of macular dystrophy in patient with maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) with m.3243A>G mutation | Ophthalmic Genet | 2021 | 42 | 304—311 |
| 58. Efficacy and safety of 0.01% atropine for prevention of childhood myopia in a 2-year randomized placebo-controlled study | Jpn J Ophthalmol | 2021 | 65 | 315—325 |
| 59. Drinking hydrogen water improves photoreceptor structure and function in retinal degeneration 6 mice | Sci Rep | 2022 | 12 | 13610—13622 |
| 60. Prophylactic Instillation of Hydrogen-Rich Water Decreases Corneal Inflammation and Promotes Wound Healing by Activating Antioxidant Activity in a Rat Alkali Burn Model | Int J Mol Sci | 2022 | 23 | 9774—9786 |



森田 明夫 大学院教授

略 歴

- | | | | |
|-----------|---|----------|--|
| 1982年 3月 | 東京大学医学部医学科卒業 | 1997年 6月 | George Washington 大学医学部
脳神経外科 Assistant Professor |
| 1982年 6月 | 東京大学医学部附属病院 脳神経外科
入局 | | メリーランド州立大学 脳神経外科
Clinical Assistant Professor 併任 |
| 1982年 6月 | 国立病院医療センター 脳神経外科
研修医 | 1998年 9月 | 東京大学 大学院医学系研究科
脳神経外科 講師 |
| 1983年 1月 | 東京大学医学部附属病院 脳神経外科
研修医 | 2001年 1月 | 東京大学 大学院 医学博士
米国脳神経外科学会専門医 |
| 1983年 7月 | 広島県新市町寺岡記念病院
脳神経外科 医師 | 2001年 5月 | 東京大学 大学院医学系研究科
脳神経外科 助教授 |
| 1984年 10月 | 三井記念病院 脳神経外科 勤務医師 | 2006年 4月 | NTT 東日本関東病院 脳神経外科
部長, 脳卒中センター長
東京大学 非常勤講師
東京医療保健大学 臨床教授 |
| 1987年 4月 | 静岡県富士宮市富士脳障害研究所
附属病院 脳神経外科 医師 | 2013年 1月 | 日本医科大学大学院医学研究科
脳神経外科学 大学院教授
東京大学医科学研究所 非常勤講師 |
| 1988年 5月 | 東京都立神経病院 脳神経外科 医師 | 2019年 4月 | 日本医科大学 大学院医学研究科長 |
| 1989年 4月 | Mayo Clinic 脳神経外科 レジデント
(1996年 Chief resident) | 2023年 3月 | 日本医科大学定年退職 |
| 1997年 1月 | 広島県新市町寺岡記念病院
脳神経外科 部長 | | |

主な研究領域

脳血管障害, 脳動脈瘤, 頭蓋底脳腫瘍, 疫学研究, 医学, Robotics, 医療安全・失敗学

主な専門資格

日本脳神経外科学会専門医

米国脳神経外科専門医

米国医師免許 (ミネソタ州, ヴァージニア州, メリーランド州, ワシントン地区)

日本脳卒中学会専門医

日本脳卒中の外科学会技術指導医

日本内分泌学会専門医

日本神経内視鏡学会技術認定医

主な所属学会, 役職等

日本脳神経外科学会 (専門医, 指導医, 理事 2015 年～2023 年)

世界脳神経外科連合 (WFNS) (事務局長 2019 年～2023 年)

アジアオセアニア脳神経外科学会 (副理事長 2022 年～)

日本頭蓋底外科学会 (理事長 2020 年～2023 年)

日本脳神経外科コンgres (運営委員 2002 年～2004 年)

日本脳卒中学会 (専門医)

日本脳卒中の外科学会 (技術指導医)

日本医療安全学会 (理事 2019 年～2023 年, 第 9 回代表総会長 2023 年)

日本脳神経血管内治療学会

日本脳神経 CI 学会 (世話人, 学会長 2019 年)

日本脳ドック学会 (理事, 学会長 2016 年)

日本脳神経減圧術学会 (運営委員, 学会長 2020 年)

脳神経外科手術と機器学会 (理事, 学会長 2021 年)

日本脳腫瘍学会

日本脳腫瘍の外科学会 (理事, 学会長 2022 年)

日本定位・機能神経外科学会

日本脊髄外科学会

日本老年脳神経外科学会 (理事, 学会長 2017 年)

日本整容脳神経外科学会 (理事, 学会長 2021 年)

関東脳神経外科懇話会 (幹事)

日本脳神経外科漢方医学会 (常任理事, 学会長 2019 年)

日本内分泌学会 (専門医)

NPO 日本術中画像情報学会 (理事, 学会長 2015 年)

聴神経腫瘍研究会 (世話人, 学会長 2024 年)

日本神経内視鏡学会 (技術認定医, 評議員)

米国脳神経外科学会 (専門医, フェロー)

米国脳神経外科コンgres

北米頭蓋底外科学会

主催学会

- 第 108 回 (社) 日本脳神経外科学会 関東支部学術集会 (地方会) (2009 年 4 月)
- 第 1 回南十字星脳神経外科手術研究会 (2010 年 6 月)
- 第 65 回関東脳神経外科懇話会 (2012 年 11 月)
- 第 1 回手技にこだわる脳神経外科ビデオカンファランス (2014 年 1 月)
- 第 15 回日本術中画像情報学会 (2015 年 6 月)
- 第 25 回日本脳ドック学会総会 (2016 年 6 月)
- 第 30 回日本老年脳神経外科学会 (2017 年 4 月)
- 第 2 回脳神経外科 M&M カンファランス (2019 年 2 月)
- 第 42 回日本脳神経 CI 学会総会 (2019 年 3 月)
- 第 28 回日本脳神経外科漢方医学会学術集会 (2019 年 11 月)
- 第 22 回日本脳神経減圧術学会 (2020 年 1 月)
- 第 29 回脳神経外科手術と機器学会 (現地開催・ライブ配信 2020 年 9 月, オンデマンド配信 2020 年 10 月～11 月)
- 第 13 回日本整容脳神経外科学会 (現地開催・ライブ配信 2020 年 9 月, オンデマンド配信 2020 年 10 月～11 月)
- 第 34 回日本頭蓋底外科学会 (2022 年 7 月)
- 第 27 回日本脳腫瘍の外科学会 (2022 年 10 月)
- 第 9 回日本医療安全学会学術総会 (2023 年 3 月)

主催市民公開講座

第14回東京都脳卒中市民公開セミナー (2013年11月) 第27回日本脳腫瘍の外科学会 市民公開講座 (2022年11月)

主な社会活動

地方公務員災害認定委員会委員長 (2021年～) NEDO 審査委員 (2018年～)
厚生労働省医療機器審査委員会委員 (2020年～)

受賞

1988年 関東脳神経外科懇話会 若手研究奨励賞 2012年 第80回米国脳神経外科学会 (AANS2012) 国際最優秀論文賞
1988年 東京大学医学部脳神経外科 同門会賞
2004年 日本脳神経外科学会総会 優秀ポスター賞 2021年 日本脳神経外科学会 斎藤眞賞 (学術賞)
2008年 第4回世界頭蓋底外科学会 優秀演題賞 2022年 ヨーロッパ脳神経外科学会 (EANS2022) Best Abstract Award in Vascular Neurosurgery

公的研究助成

(研究代表のみ記載)

文部科学省科学研究費助成事業

1. 萌芽研究 (1999年度～2000年度)
本邦における患者の満足度に基づいた脳神経外科手術後機能予後判定基準の開発と普及
2. 基盤研究 B (2) (2002年度～2004年度)
Robotic Microsurgery System の開発
3. 基盤研究 B (2) (2005年度～2007年度)
マイクロサージェリーロボティクスの展開と微小外科手技のデジタル情報化の研究
4. 萌芽研究 (2006年度～2007年度)
ナノ粒子・収束超音波を用いた新しい脳腫瘍治療システムの開発

5. 基盤研究 (C) (2012年度～2014年度)
医工学を用いた微小外科手術技術評価と効果的トレーニング法の開発

日本学術振興会 科学研究費助成事業

1. 基盤研究 (B) (2020年度～2023年度)
体内微生物の脳動脈瘤の発生・破裂への影響の解明と新しい予防医療の開発
2. 国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化 (B)) (2020年10月～2024年度)
くも膜下出血はなぜ日本人に多いか? : 脳血管障害をきたす体内微生物叢の国際比較研究

記念講演会要旨

脳動脈瘤と科学

森田 明夫

脳神経外科学分野

はじめに

脳動脈瘤は成人の3%近くに発見される比較的頻度の高い病変である。もし発見されると、「破裂するのではないか？」と心配になり、人によってはそれまでスポーツをしたり活発に活動していた人が神経質になり家に籠り心身ともに不健康になってしまう。一方で動脈瘤が破裂するのはごくわずかで、平均で年1%程度、破裂してくも膜下出血をきたすのは一生で20%程度である。一方破裂予防のために開頭手術や血管内コイル塞栓術のような治療があるが、未だ数%の確率で重篤な合併症をきたす可能性がある。このように脳動脈瘤は「医療の不確実さ」を代表するような疾患であるため、どのような治療判断を患者とともにすべきか？ Shared decision makingの方法を追求し、その判断の基となる、Evidenceを作る科学が進められてきた。私がどのように脳動脈瘤の科学を模索したかを紹介したい。

Sundt 先生との出会い

研修医の頃、福島孝徳先生の下で3年弱修行をする機会があった。毎日のように先生が修行をした Mayo Clinic の話を念仏のように耳元で囁かれ洗脳され、まるでそれが自分の夢であったように Mayo で5年間修行すべしという志念を持った。いざ30歳を過ぎて行った Mayo は、そんな甘いものではなく、毎日医者としては無能呼ばわり(言葉が不自由だと米国人は白痴と呼ぶ)され、レントゲンの運搬係だけのようない理不尽な業務を押し付けられ、三井記念病院などで鼻高になっていた自尊心が粉々に粉砕されてしまった。そんな中3年間辛抱して、やっと少しは英語が話せるようになり、当時 Mayo の脳神経外科部長・主任教授であった Sundt 先生の 1st Assistant をさせてもらえる幸運に恵まれた。それはまるで粉々になった角砂糖が再度元に戻って形作られ、もう少ししっかりとした自分を自覚できる瞬間であった。また Sundt 先生の人格、品格のある手術を間近で見て、助手ができるという、今でも自分の一生で最高に幸せな3カ月であった。そして手術の無い日はクリニックを手伝い色々な患者に対する先生の目線、話し方を学ぶ。ある日私に、「Akio (エキオ) 私がこれまでに治療してきた脳動脈瘤は2,000例くらいあるんだが、年取るほど動脈瘤は大きいと思うんだ、それ画像出して調べてくれんか？ 論文にしたら私が編集長している J Neurosurg (脳外科の最高の雑誌) に掲載してやる」と言われた。しかし、私は次の Quarter からは一般外科の Intern になってしまい、この課題を果たすことができず、Sundt 先生はその年の9月に以前より患っていた多発骨髄腫で亡くなってしまった。永遠の宿題が残された。

米国からの帰国と NEJM

結局夢であった Mayo での Staff としての就職は叶わず9年の米国研修後、東京大学病院に戻ることにした。すると帰国した年の12月に NEJM に Mayo Clinic を中心とした未破裂脳動脈瘤の予後調査研究(自然歴と治療成績) ISUIA が発表された。内容は衝撃で、それまで年1%の破裂率と言っていた脳動脈瘤が、10 mm 未満は年0.05%の破裂率、治療の合併症率・死亡率はそれぞれ15%・3%というものであった。この報告は多くの脳神経外科医を憤らせ、これは米国・欧米人の話で日本人の話ではない。この研究に対抗する日本発の研究を始めないといけない。ということで当時札幌医科大学の端和夫教授と東大の桐野高明教授が協力して厚労省予算を取られ、森田お前事務局やれということで、おはちが回ってきた。ただし成果は NEJM か Lancet に掲載という条件付きであった。そうでないと対抗できない。十把一絡げにみなされる。ということであった。

UCAS JAPAN

1999年日本の脳血管障害の重鎮や統計家を集めてプロトコル会議なるものを数回開催。日本の脳血管障害のエ

キスパートは意見と癖が強めで自分の主張を引っ込めない人が多く、基本 Evidence よりは Experience を重視する。一方、統計家は RCT にばかり拘る。Evidence を作れる科学的プロトコルを構築するのは困難と考えられたが、うまく福原俊一先生たちのご意見を反映し 1) 観察研究の体制をとる 2) 日本脳神経外科学会事業として進め協力をあおぐ 3) 経過を当時ちょうど始まった UMIN の EDC を用いるとなんとなくうまくまとめ上げた。絶対にはいけないのは、結果の小出し。小さな日本のオンライン記事でも一度でも結果が掲載された研究は、NEJM は採用しないという苦い目にあった経験からだ。

その後の私の務めは、オンラインデータの足りない情報を整理・催促、全国行脚し集積すること。そして依頼される論文に結果を書かず誤魔化す。の繰り返し。しかしそこは非常に真面目な日本人医師たちの集団である。5,000 例超 6,000 個の脳動脈瘤が登録され、現在まで破られていない世界最大の単一コホートデータベースが構築された。一度 Reject ののち Protocol を延長し、長期の経過を含めて研究開始から 12 年目に Submit し 2 回の文字通り死に物狂いの Revision を経て NEJM への出版にこぎつけた。見出した Evidence は脳動脈瘤は年 0.95% 破裂する。大きいもの、交通動脈(前、後)分岐部の瘤、形の不整なもの破裂しやすい。という極めてシンプルな結果となった。ついでに、Sundt 先生からの宿題であった、高齢者の方が動脈瘤は大きいという事実も 6,000 個の動脈瘤から明らかとした。

さらに NEJM のインパクトは他の研究グループにも一目置かれることとなり、その後多くの共同研究が進んでいくことになった。特に 6 つの国際コホートの pool 解析から生み出された PHASES スコアは動脈瘤の特徴や患者特性(頭文字 PHASES)から脳動脈瘤の 5 年間での破裂率を予測できるというモデルとなった。またこれは今まさに明らかにしようとしている疑問でもあるが、日本人の瘤は欧米人の瘤よりも約 3 倍破裂しやすいということが示された。

Shared decision making とガイドライン

脳動脈瘤の破裂や治療のリスクの患者への説明は正しく受け取られないことが明らかとなってきた。患者は医師が伝えたリスクよりもずっと高い破裂の可能性を危惧し、手術の危険性を恐れてしまう。ほぼ正しく情報が伝わるのは 20~60% である。ビデオ等を用いると情報は正しく伝わりやすいことがわかり、できるだけわかりやすい視覚に訴える説明とリスクコミュニケーションスキルを向上することが大切であることが示された。その上で、特に不確定性の高い脳動脈瘤の治療の決定においては、一方的に治療を押し付けたりするのではなく、Shared decision making という手順を取ることが勧められる。この重要な要素は情報と目的の共有である。医療者から患者への疾患や治療のわかりやすい情報と、欠くことができないのが、患者の生き方・意思情報である。患者や家族がどのように病氣と闘っていきたいのかを十分医療者が認識し、その上で、ガイドラインに掲載されているような情報を一定基準としてあげつつ、個々の症例・患者に最適な医療を、患者・医療者が医療パートナーとして責任を持って決断するという手順が理想となる。

ただし未破裂脳動脈瘤は無症候の疾患であり、一方で破裂のリスクも治療のリスクも非常に重篤であるため単純な無作為割り付け臨床研究を組織することが非常に難しい。治療すべきか? 観察すべきか? 治療するなら血管内が良いか? 開頭が良いか? という重大な Clinical Question に対して行われた比較試験はわずかであり、ガイドラインの推奨は極めて弱い。強い根拠のある臨床研究が待たれる。

おわりに

「…と科学」などというタイトルをつけたが、実は私は根っからの脳外科屋である。手術をして患者さんが良くなって、「有り難うございました。」と感謝される時が最も生きがいを感じる。残念ながら大好きな外科技術には科学的基準が乏しい。教室では若手の訓練も兼ね、マイクロの 5 分選手権を開催し、Objective Standardized Assessment of Surgical Skill に準じた評価で技術をスコア化しこれが実臨床に生かされることを示してきた。また工学とも協力してロボット技術で手術技術の客観的評価、アーカイブと自動化の検証も行っている。

一方でここ数年は大学では私には分不相応な大学院医学研究科長などという役職をいただき、さまざまな大学の課題や複雑な教育システムの対応に関わらせていただいた。あまり大きな貢献はできなかったと思うが、少しでも大学院の運営に役立てたのであれば幸いである。

自分は本当に多趣味で旅行と食事、料理、陶芸が好きで、帰宅後 20 時以降はほぼ料理の時間に充てている。昔は

飽きっぽい AKIO と言われていたが、自己弁護をすれば、なんでも面白い。興味が尽きないのである。今はどうも体調や気分は歯やお腹が決めるのではないかと考えた。そうしたらやっぱり日本人の脳動脈瘤は多分食べているものが異なるので、欧米人よりも破裂しやすいのではないかと考えた。またはピロリ菌みたいに日本に特有な腸内細菌がいてこれが動脈瘤を破裂させているのではないかと考えた。とまことしやかに考え、研究を始めている。『便通直して瘤治す！』時代が来るのではないかと願っている。この先も日本や世界の仲間と、役に立つ研究をたくさんやっていきたいとも思っている。

日本医科大学の次代の先生たちが夢と目標と好奇心を持ってさらに大きく飛躍してくれることを祈っている。10年間本当にありがとうございました。

主たる研究業績

1. Tic douloureux caused by primitive trigeminal artery or its variant	J Neurosurg	1989	70	415—419
2. Esthesioneuroblastoma: Prognosis and Management	Neurosurgery	1993	32	706—715
3. Resection of Intraventricular Tumors via a Computer-assisted Volumetric Stereotactic Approach	Neurosurgery	1993	32	920—927
4. Childhood Dural Arteriovenous Fistulae in the Posterior Dural Sinuses. Three case reports and literature review	Neurosurgery	1995	37	1193—1200
5. Medical and surgical management of intracranial aneurysms	Mayo Clin Proc	1995	70	153—172
6. Reconstruction of Vein of Labbe using Saphenous Vein Graft	J Neurosurg	1998	89	671—675
7. Symptomatic Pituitary Metastasis	J Neurosurg	1998	89	69—73
8. Benefit and risks of Gamma Knife radiosurgery for skull base meningiomas	J Neurosurg	1999	90	42—49
9. A transparent sheath for endoscopic surgery and its application in surgical evacuation of spontaneous intracerebral hematomas	J Neurosurg	2000	92	1053—1055
10. Risk of rupture for incidental cerebral aneurysm	J Neurosurg	2000	93	550—553
11. Risk of Aneurysm Recurrence in patients with Clipped Cerebral Aneurysms Results of Long-term Follow-Up Angiography	Stroke	2001	32	1191—1194
12. Remote cerebellar hemorrhage after supratentorial surgery	Neurosurgery	2001	49	1327—1340
13. Development of Hybrid Integrated Endoscope-holder System for Endoscopic Microneurosurgery	Neurosurgery	2004	55	926—932
14. Magnitude and Role of Wall Shear Stress on Cerebral Aneurysm. Computational Fluid Dynamic Study of 20 Middle Cerebral Artery Aneurysms	Stroke	2004	35	2500—2505
15. The Risk of Hemorrhage from Cerebral Arteriovenous Malformations Treated with Radiosurgery	N Engl J Med	2005	352	146—153
16. The risk of rupture of unruptured cerebral aneurysms in the Japanese population: A systematic review of the literature from Japan	J Neurosurg	2005	102	601—606
17. Microsurgery robotic system for the deep surgical field. Development and feasibility study in animal and cadaveric models	J Neurosurg	2005	103	320—327
18. Role of the Bloodstream Impacting Force and the Local Pressure Elevation in the Rupture of Cerebral Aneurysms	Stroke	2005	36	1933—1938
19. Endoscopic microneurosurgery: Consecutive experience of 210 cases and cost-utility analysis	Neurosurgery	2006	58	315—321
20. Petroclival meningiomas: multimodality treatment and outcomes at long-term follow-up	Neurosurgery	2007	60	965—981
21. Simulation of and training for Cerebral Aneurysm Clipping with 3-Dimensional Models	Neurosurgery	2009	65	719—726
22. Preoperative evaluation of unruptured cerebral aneurysms by fast imaging employing steady-state acquisition image	Neurosurgery	2011	69	412—420
23. The Natural Course of Unruptured Cerebral Aneurysms in a Japanese Cohort	New Engl J Med	2012	366	2474—2482
24. Prospective assessment of concomitant lumbar and chronic subdural hematoma: is migration from the intracranial space involved in their manifestation?	J Neurosurg Spine	2014	20	157—163
25. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies	Lancet Neurol	2014	13	59—66
26. Development of a New Compact Intraoperative Magnetic Resonance Imaging System: Concept and Initial Experience	Neurosurgery	2014	10	220—230
27. Endocan, a new invasion and angiogenesis marker of pituitary adenomas	J Neurooncol	2014	117	485—491
28. Prediction model for three-year rupture risk of unruptured cerebral aneurysms in Japanese patients	Ann Neurol	2015	77	1050—1059

- | | | | | |
|--|-----------------|------|------|------------|
| 29. Characterization of the fundamental properties of the N-terminal truncation (Delta exon 1) variant of estrogen receptor alpha in the rat | Gene | 2015 | 571 | 117—125 |
| 30. The unruptured intracranial aneurysm treatment score: A multidisciplinary consensus | Neurology | 2015 | 85 | 881—889 |
| 31. Enzyme replacement in the CSF to treat metachromatic leukodystrophy in mouse model using single intracerebroventricular injection of self-complementary AAV1 vector | Sci Rep | 2015 | 5 | 13104 |
| 32. Risk of rupture of unruptured cerebral aneurysms in elderly patients | Neurology | 2015 | 85 | 1879—1885 |
| 33. The meningeal branches of the superior cerebellar artery: a surgical observation study | J Neurosurg | 2016 | 124 | 244—247 |
| 34. Intraoperative middle cerebral artery pressure measurements during superficial temporal artery to middle cerebral artery bypass procedures in patients with cerebral atherosclerotic disease | J Neurosurg | 2016 | 125 | 1367—1373 |
| 35. An intraoperative motor tract positioning method in brain tumor surgery: technical note | J Neurosurg | 2017 | 24 | 1—7 |
| 36. Size is the Most Important Predictor of Aneurysm Rupture Among Multiple Cerebral Aneurysms: Post Hoc Subgroup Analysis of Unruptured Cerebral Aneurysm Study Japan | Neurosurgery | 2018 | 82 | 864—869 |
| 37. Low back pain due to superior cluneal nerve entrapment: A clinicopathologic study | Muscle Nerve | 2018 | 57 | 777—783 |
| 38. Serum glucose/potassium ratio as a clinical risk factor for aneurysmal subarachnoid hemorrhage | J Neurosurg | 2018 | 129 | 870—875 |
| 39. Optical effects on the surrounding structure during quantitative analysis using indocyanine green videoangiography: A phantom vessel study | J Biophotonics | 2018 | 11 | e201700254 |
| 40. The angiotensin II type I receptor antagonist losartan retards amygdala kindling-induced epileptogenesis | Brain Res | 2018 | 1694 | 121—128 |
| 41. Rupture risk of small unruptured cerebral aneurysms | J Neurosurg | 2019 | 132 | 69—78 |
| 42. Preliminary Clinical Microneurosurgical Experience With the 4K3-Dimensional Microvideoscope (ORBEYE) System for Microneurological Surgery: Observation Study | Oper Neurosurg | 2019 | 16 | 707—716 |
| 43. How definitive treatment affects the rupture rate of unruptured cerebral aneurysms? - competing risk survival analysis | J Neurosurg | 2019 | 132 | 1062—1067 |
| 44. Common Data Elements for Subarachnoid Hemorrhage and Unruptured Intracranial Aneurysms: Recommendations from the Working Group on Subject Characteristics | Neurocrit Care | 2019 | 30 | 20—27 |
| 45. In-hospital mortality and length of hospital stay with craniotomy versus craniectomy for acute subdural hemorrhage: a multicenter, propensity score-matched analysis | J Neurosurg | 2019 | 133 | 504—513 |
| 46. A register-based SAH study in Japan: high incidence rate and recent decline trend based on lifestyle | J Neurosurg | 2020 | 134 | 983—991 |
| 47. Giant Fusiform and Dolichoectatic Aneurysms of the Basilar Trunk and Vertebrobasilar Junction-Clinicopathological and Surgical Outcome | Neurosurgery | 2020 | 88 | 82—95 |
| 48. Accurate assessment of estrogen receptor profiles in non-functioning pituitary adenomas using RT-digital PCR and immunohistochemistry | Life Sci | 2020 | 260 | 118416 |
| 49. Differences Between Subarachnoid Hemorrhage Seen in Daily Practice and Aneurysms That Rupture During Follow-Up | Stroke | 2021 | 52 | e491—e493 |
| 50. RNF213 c.14576G>A Is Associated with Intracranial Internal Carotid Artery Saccular Aneurysms | Genes | 2021 | 12 | 1468 |
| 51. Vergouwen MDI. Risk of Rupture After Intracranial Aneurysm Growth | JAMA Neurol | 2021 | 78 | 1228—1235 |
| 52. Role of RNF213 polymorphism in defining quasi-moyamoya disease and definitive moyamoya disease | Neurosurg Focus | 2021 | 51 | E2 |
| 53. Prophylactic steroid administration and complications after transsphenoidal pituitary surgery: a nationwide inpatient database study in Japan | Br J Anaesth | 2021 | 127 | e41—e43 |

54. Rapidly progressive brain atrophy in septic ICU patients: a retrospective descriptive study using semiautomatic CT volumetry	Crit Care	2021	25	411
55. Ring finger protein 213 c.14576G>A mutation is not involved in internal carotid artery and middle cerebral artery dysplasia	Sci Rep	2021	11	22163
56. Factors Influencing Long-Term Blood Flow in Extracranial-to-Intracranial Bypass for Symptomatic Internal Carotid Artery Occlusive Disease: A Quantitative Study	Neurosurgery	2022	90	426—433
57. Hypothalamic KNDy neuron expression in streptozotocin-induced diabetic female rats	J Endocrinol	2022	253	39—51
58. Preliminary Clinical Surgical Experience with Temporary Simultaneous Use of an Endoscope during Exoscopic Neurosurgery: An Observational Study	J Clin Med	2022	11	1753
59. An Overview of Pituitary Incidentalomas: Diagnosis, Clinical Features, and Management	Cancers (Basel)	2022	14	4324

高解像度マノメトリーを用いた嚥下機能評価

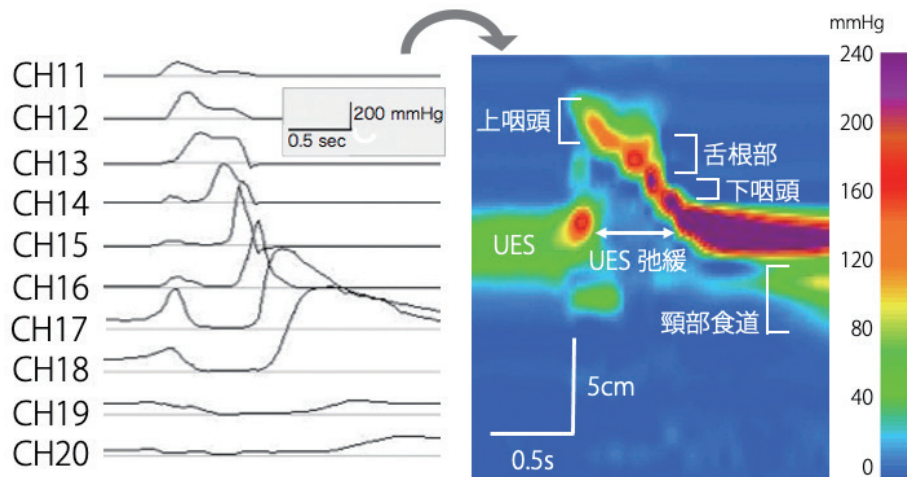
大橋 美穂 青柳陽一郎

日本医科大学大学院医学研究科リハビリテーション学分野

Swallowing Evaluation Using High-Resolution Manometry

Miho Ohashi and Yoichiro Aoyagi

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



才藤栄一, 植田耕一郎: 摂食嚥下リハビリテーション 第3版. 2016; p. 174 図 1-67 医歯薬出版より転載・改変

図 1

高解像度マノメトリー (high-resolution manometry: HRM) は, マノメトリーカテーテルに 1 cm 間隔で 36 チャンネルの圧センサーが搭載された内圧計である. 大腸や食道疾患では一般臨床で使用されているが, 咽頭領域での使用はまだ少ない. マノメトリーカテーテルを経鼻的に食道まで挿入することで, 嚥下関与筋が活動する際の上咽頭から食道へと協調的かつ連続的に発生する詳細な時間・空間的内圧データが得られる^{1,2}. 嚥下造影検査のみでは判断が難しい咽頭内圧や上部食道括約筋 (upper esophageal sphincter: UES) 圧の異常, 嚥下関与筋の協調性に関する所見を得ることができる. 図 1 は正常嚥下時の圧波形 (左図) と圧トポグラフィー (右図) である. 正常な嚥下反射時には上咽頭から下咽頭の連続的な圧上昇と, UES 圧の低下が協調的に生じる. 本稿では HRM が病態評価に有用であった嚥下障害患者 2 症例を呈示する.

【症例 1】70 代女性. 既往に舌癌があり, 15 年前に舌部分切除術, 放射線治療を受けた. 嚥下造影検査では, 喉頭蓋谷, 梨状窩に多量の食物残留がみられた (図 2). HRM では, 上咽頭から下咽頭にかけての咽頭内圧が著明に低下していた. 嚥下内視鏡検査では喉頭蓋萎縮, 咽頭・喉頭の繊維化がみられ, 遅発性放射線誘導嚥下障害 (late

radiation-associated dysphagia) と診断した.

【症例 2】右延髄外側梗塞を発症した 40 代男性. 発症 1 カ月後の HRM で, 嚥下反射時の上咽頭から下咽頭の連続的な蠕動波形の乱れと咽頭内圧の低下, UES 圧上昇を認めた (図 3). UES 弛緩目的で UES 部にバルーン拡張法を行った. バルーン拡張後は嚥下反射時の UES 圧上昇は改善した. バルーン拡張法の効果が確認されたため, 摂食嚥下訓練としてバルーン拡張法を継続的に行い経口摂取が可能となった.

HRM を用いることで, 嚥下動態をより詳細に評価できる. 症例 1 のような病態診断的評価のみでなく, 症例 2 のバルーン拡張法のような治療指向的評価により効果的な摂食嚥下リハビリテーションの立案が可能になる.

図 1 HRM によって得られた健康成人の嚥下時の圧波形と圧トポグラフィー
圧波形はリアルタイムで圧トポグラフィーに変換され, PC モニター上に表示される.

図 2 遅発性放射線誘導嚥下障害 (Late radiation-associated dysphagia) の嚥下造影検査 (左) と HRM トポグラフィー (右)

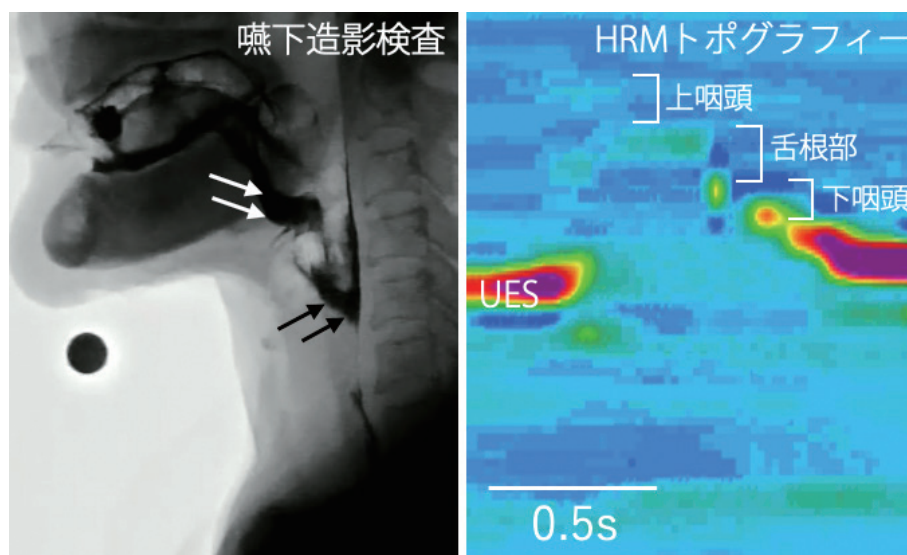


図 2

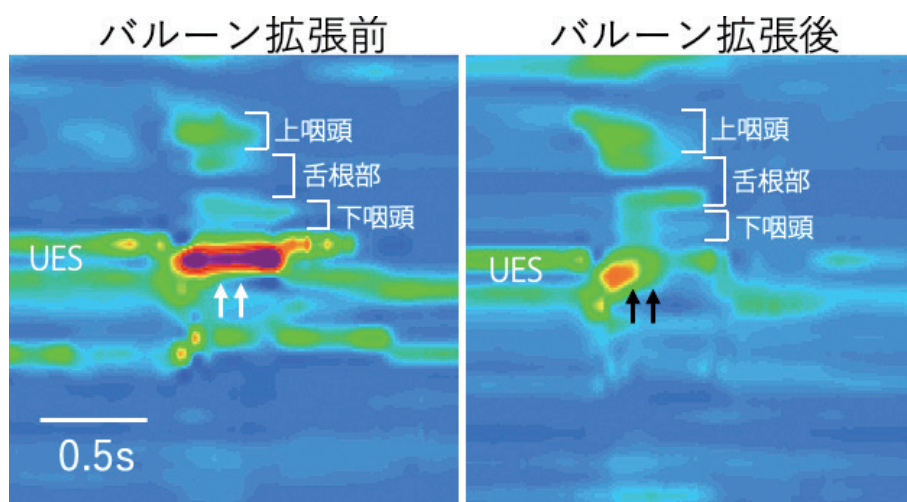


図 3

嚥下造影検査では喉頭蓋谷（白矢印）、梨状窩（黒矢印）に多量の食物残留がみられた。HRMでは上咽頭から下咽頭にかけての咽頭内圧がゼロに近く、著明な咽頭収縮障害を認めた。UES 圧は正常に保たれていた。

図 3 右延髄外側梗塞患者における UES 部のバルーン拡張前後の HRM トポグラフィー

左図のバルーン拡張前では、嚥下反射時の上咽頭から下咽頭の連続的な蠕動波形の乱れと咽頭内圧の低下、UES 圧上昇（白矢印）を認めた。右図のバルーン拡張後は、嚥下反射時にみられた UES 圧上昇が改善された（黒矢印）。

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

文 献

1. 青柳陽一郎：機器による検査マノメトリー。摂食嚥下

リハビリテーション。第 3 版（才藤栄一、植田耕一郎編）2017; pp. 171-174, 医歯薬出版 東京。

2. Aoyagi Y, Ohashi M, Ando S, Inamoto Y, Aihara K, Matsuura Y, et al.: Effect of Tongue-Hold Swallow on Pharyngeal Contractile Properties in Healthy Individuals. *Dysphagia* 2021; 36: 936-943.

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 —

肺動脈絞扼術

～従来の適応から新しい適応まで～

佐々木 孝

日本医科大学心臓血管外科

Pulmonary Artery Banding

—Original, Current, and New Indications for Pulmonary Artery Banding—

Takashi Sasaki

Department of Cardiovascular Surgery, Nippon Medical School

Abstract

First performed in the early 1950s in children with a large left-to-right shunt or single ventricle and excessive pulmonary blood flow, pulmonary artery banding (PAB) is a palliative surgery designed to relieve symptoms. After advances in cardiopulmonary bypass techniques in the 1980s allowed surgeons to perform corrective surgery even in infants, PAB has continued to play a palliative role in balancing the pulmonary to systemic blood flow ratio in critical situations. PAB is also used to retrain the left ventricle in patients with transposition of the great arteries to prepare them for the arterial switch procedure, either following late presentation or following prior atrial repair. Another role played by PAB is to train the left ventricle in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries, not only for the purpose of retraining the sub-pulmonary left ventricle but also as an early prophylactic approach in newborns to avoid the severe tricuspid regurgitation sometimes associated with a morphologic right ventricle in the systemic position. Currently, PAB has two indications: 1. to reduce the pulmonary blood flow and relieve the symptoms of congestive heart failure, and 2. to train the sub-pulmonary ventricle for future corrective surgery. Recently, PAB has been successfully employed to treat children with dilated cardiomyopathy (DCM), a disease that has shown considerably increased morbidity and mortality rates and indications for heart transplantation; some of the patients thus treated have shown improved left ventricular function, allowing them to be taken off the waiting list for heart transplantation. In this paper, we review the original and current indications for PAB and explain the surgical technique and strategy. We also present a literature review of the new indications for PAB in patients with pediatric DCM, and compare outcomes in Japan with those in other countries.

(日本医科大学医学会誌 2023; 19: 148–155)

Key words: pulmonary artery banding, congenital heart disease, dilated cardiomyopathy

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

E-mail: t-sasaki0@nms.ac.jp

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

緒言

先天性心疾患 (congenital heart disease : CHD) は心臓発生過程で何らかの問題があり, ヒトの正常循環である“短絡のない2心房2心室直列循環”が確立できなかった状態である¹. 直列循環とは体循環と肺循環が連続したものをいう. CHDの多くは①接続の異常, ②中隔形成の異常, ③各構成要素の異常 (心室, 心房, 大血管, 弁などいずれの欠損を含む低形成や異形成など) のいずれか, もしくは組み合わせられた構造異常を伴っている¹.

CHDの外科治療の目標は, 左右短絡のない直列循環を目指すもので, これを修復術という. 修復術には“左右短絡のない2心房2心室直列循環”にする解剖学的修復術と, 全身から戻ってきた体静脈血を, 右心室を経由させずに肺循環を通過・ガス交換させて体心房に導き, 体心室から大動脈への拍出で全身に供給させる“左右短絡のない1心室直列循環”を作る機能的修復術 (Fontan型手術) がある¹.

一方, 修復術に備えて循環構成要素の条件を整える手術を, 準備手術もしくは姑息術という. 準備手術の中で最も汎用されているものが, 肺血流を調整する体肺動脈シャントと肺動脈絞扼術である. いずれも肺血流量を調整する手術で, 体肺動脈シャントは肺血流を増やし, 肺動脈絞扼術 (pulmonary artery banding : PAB)は肺血流を減らす手術である. 本綜説では, PABの始まった当初から現代までの適応を振り返り, さらに最近広がった新しい病態への適応を概説する.

PABはCHDに対する準備手術として, 体肺動脈シャントと並び代表的な術式である. BlalockとTaussigにより1945年に初めて体肺動脈シャントが臨床応用されたのに対し², PABは1951年にLos AngelesのMullerとDammannにより初めて行われた^{3,4}. 5カ月の乳児で, 巨大な心室中隔欠損 (ventricular septal defect : VSD) による著しい左右短絡とそれに伴う肺血流増加を来した症例に対し施行された. それ以降複数の研究で三尖弁閉鎖 (tricuspid atresia : TA), VSD, 房室中隔欠損 (atrioventricular septal defect : AVSD) などの疾患でうっ血性心不全を呈した患者に対するPABの有効性が報告された.

人工心肺や心筋保護の技術が進歩し, 新生児・乳児早期の修復術の成績が向上したため, PABを適用する頻度は減っているが, 現代においても一部の病態では臨床症状を改善させ, 次の修復術に向けて条件を整えるために必要な手技である⁵.

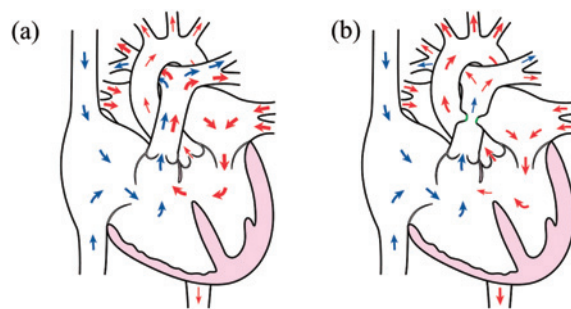


Fig. 1 (a) 心室中隔欠損の血行動態, (b) 肺動脈絞扼術後. 左右短絡は減じ, 肺血流が制限される.

従来から現代におけるPABの適応

現在の医療において, PABは心内シャント疾患で左右短絡から肺血流が増加した病態に対し, 肺血流を制限する目的と, 肺循環を担う心室の後負荷となり, 将来体循環を担う心室への準備としてのトレーニングの目的がある.

1. 肺血流の制限

左右短絡により肺血流増大から心不全を起こしうる病態に対して行う. 肺血流を減じ肺静脈から左房への還流量を減らすことで, 左心への容量負荷を軽減させる. また高肺血流に伴う肺高血圧は, 肺血流減少により肺動脈圧の低下を期待できる. 以上から心不全がコントロールされ, 安定した状態でその後の根治術を行うことが目的である. 以下に肺血流の制限を目的とするPABの対象疾患を説明する.

1-1. 心室中隔欠損 (ventricular septal defect : VSD) (Fig. 1)

VSDが複数あるもの, もしくは一つでも低体重や感染, 脳出血, 多臓器障害などの合併疾患のために人工心肺を用いた根治術が難しい場合にPABが行われる. 人工心肺は静脈血を脱血し, 体の外の人工肺でガス交換を行い, 動脈へ送血することで各臓器へ酸素化された血液を供給する装置である. 血液が生体にとって異物である人工肺や回路内のチューブを通過することから, 炎症反応が惹起されること, 回路内での血栓形成を予防するために, 抗凝固療法としてヘパリンの全身投与を必要とする. また心内を修復する際には心停止させるが, この間心筋保護の薬剤を冠動脈に投与するが, 心筋虚血時間が生じる. このように人工心肺を用いた根治術では, 生体にとって大きな侵襲が加わる. 特に新生児や乳児早期には人工心肺の影響を受け

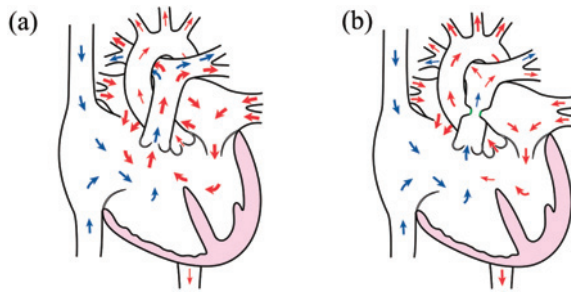


Fig. 2 (a) 完全型房室中隔欠損の血行動態, (b) 肺動脈絞扼術後. 心室レベルでの左右短絡を減じ, 肺血流が制限される.

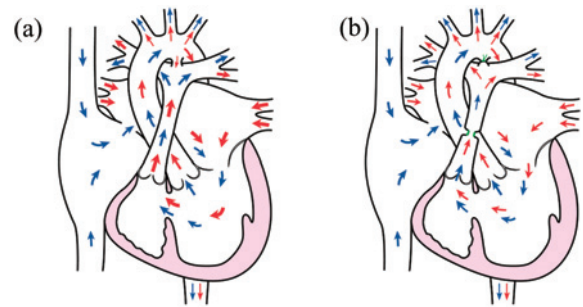


Fig. 3 (a) 肺血流増加型単心室症の血行動態, (b) 肺動脈絞扼術と動脈管結紮術後. 肺血流は制限され, 左房への還流量が制限される.

やすい. 本邦では 2012 から 2016 年に 4,947 例の VSD に対する外科治療が行われたが, そのうち PAB は 637 例 (12.9%) であった. PAB の 637 例のうち, 早産児が 30%, トリソミーなどの染色体異常が 43% を占めていた. VSD 全体での手術成績は死亡率 0.5% と極めて良好であるが, その中でも体重が 4.5 kg に満たない患者の根治術は, 主要な合併症や死亡率が高いことがわかった⁶. PAB を行い, 体格が大きくなるのを待ち修復術を行う二次的アプローチは, VSD の重症例に対していまだに有効な治療選択肢である.

著しい肺高血圧を伴った VSD に対する段階的アプローチ (treat and repair)

近年の肺高血圧症治療薬の進歩により, 以前は手術適応とみなされなかった肺血管抵抗が高い VSD 症例に抗肺高血圧療法を行い, 肺血管抵抗の低下や吸入酸素への反応を確認して VSD 閉鎖を行うという “treat and repair” という概念が出現した. VSD のような三尖弁より後に短絡のある疾患では, 抗肺高血圧療法により肺血管抵抗は下がるが, 同時に肺血流が増加するという矛盾が生じる. そこで抗肺高血圧療法に加えて PAB を行い, 肺血流を制限する治療が行われ始めた^{7,8}. VSD 閉鎖後は肺高血圧が改善し臨床症状の改善が得られており, 今後このような治療方針は増えていくであろう.

1-2. 房室中隔欠損 (atrioventricular septal defect : AVSD) (Fig. 2)

AVSD は心房中隔下位, 心室中隔の流入部, および房室弁の様々な程度の形成不全からなる疾患である. AVSD には左右の心室のバランスが不均衡 (unbalanced AVSD) で, 単心室修復を目指すものと, 左右心室のバランスが良く (balanced AVSD), 二心室修復を目指すものがある. 単心室を目指す群では, 肺血流を制限し肺血管を守ることから, それ以降の Fontan 循環が成立しやすくし, 二心室修復を目指す

群では, 高肺血流による心不全を防ぎ, 修復術のタイミングを遅らせる (その間に体の発育を期待する) ことが PAB の目的である⁹.

北米の多施設研究では, AVSD に対する PAB は特に新生児期に肺血流が増加するハイリスク症例に有効な手術であるとしている¹⁰.

1-3. 肺血流増加型の単心室症 (Fig. 3)

機能的単心室症の外科治療の目標は, 上・下大静脈の血流を, 心臓を介さずに肺動脈へ導き, 肺循環と体循環を完全に分離するというフォンタン術の完成である. 近年では段階的に, 上大静脈を肺動脈に吻合する両方向性グレン術を 3~6 カ月時に行い, 下大静脈を, 人工血管を介して肺動脈につなぐ total cavopulmonary connection (TCPC 術) を 1 歳以降に行うことが多い. フォンタン循環では, 静脈圧により肺動脈へ静脈血が流れるため, フォンタン循環を成立させるためには, 低い肺血管抵抗が求められる. 機能的単心室には大きくわけて肺血流が多い群, 適度にコントロールされている群, 少ない群に分けられる. 中でも肺血流が多い群は, 出生後生理的に肺血管抵抗が下がると, 高肺血流による心不全を来す. 房室弁逆流は増え, 肺血管は徐々に血管抵抗を増す. このような病態を避けるため, 肺血流増加型の単心室症には, 出生後早期に PAB を行うことが必要な場合が多い^{11,12}.

1-4. 左心低形成症候群 (hypoplastic left heart syndrome : HLHS) とその類縁疾患 (Fig. 4)

HLHS は大動脈弁閉鎖または高度の狭窄, 大動脈の低形成, および左室の低形成または欠損を伴う疾患群である. 小さな上行大動脈および弓部大動脈と大きな主肺動脈を合わせて一つの流出路を再建し, 肺血流路として体肺動脈シャントを作成する Norwood 手術を行い, 機能的単心室として Fontan 手術をめざす治療体系が確立している¹³.

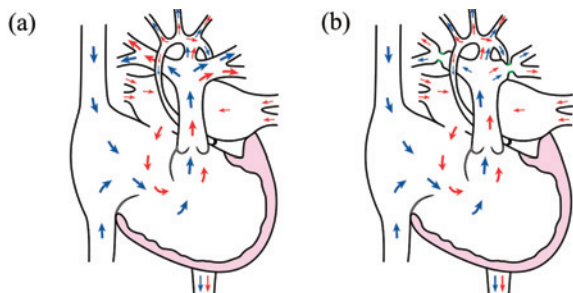


Fig. 4 (a) 左心低形成症候群の血行動態, (b) 両側肺動脈絞扼術後. 左右の肺血流は制限され, 代わりに動脈管を介した全身への血流が増える.

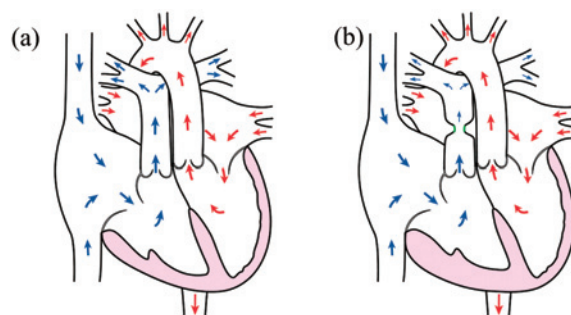


Fig. 6 (a) 修正大血管転位の血行動態. 右房→左室→肺動脈, 左房→右室→大動脈のように血流が流れる. (b) 将来の根治術(左室→大動脈, 右室→肺動脈への血流変換)前の左室トレーニング目的に, 肺動脈絞扼術を行う.

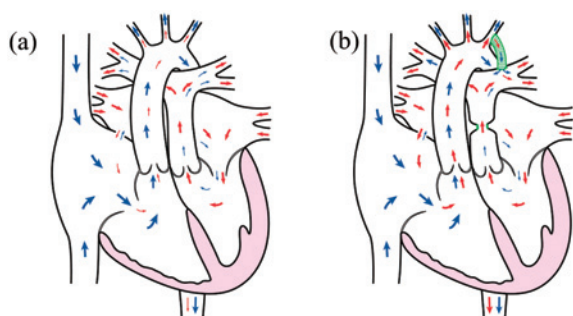


Fig. 5 (a) 完全大血管転位の血行動態. 右室から大動脈が起始し, 左室から肺動脈が起始する. 動静脈血は心房中隔欠損を介して混合する. (b) 肺動脈絞扼術と Blalock-Taussig シャント術施行後. 肺動脈の手前の左室に圧負荷がかかり, 左室心筋の増加を期待する. 肺血流が制限される分, Blalock-Taussig シャントで肺血流を補う.

新生児期の Norwood 手術の成績は改善してきているものの, いまだ手術死亡率の高い術式である. そこで Norwood 手術前に両側 PAB を行い, 動脈管開存はステント挿入か PGE1 製剤の点滴で維持するというハイブリッド治療が導入され, Norwood の手術時期を遅らせ, HLHS の救命率を向上させることに成功している. 両側 PAB は肺血流を制限することに寄与しており, 心室への圧負荷はない¹⁴⁻¹⁶.

2. 左室トレーニング

後負荷を増すことで, 低圧の肺循環を担う心室から, 高圧の体循環を担う心室へ準備する.

2-1. 完全大血管転位 (transposition of the great arteries : TGA) (Fig. 5)

TGA は右室から大動脈, 左室から肺動脈が起始している先天性心疾患 (congenital heart disease : CHD) で, すべての CHD の 5% を占める. 生直後か

ら低酸素血症を呈する. 卵円孔開存または動脈管開存以外の心奇形を伴わないものが 50%, VSD 合併が 40~45%, 左室流出路狭窄合併が 10~20% ある. 未治療では低酸素血症のため生後 1 カ月以内に 50%, 1 年以内に 90% 死亡する. 生存のために外科治療が必要である. 手術は左室流出路狭窄を伴わないものは生後 1~2 週で動脈スイッチ術 (arterial switch operation : ASO) (±VSD 閉鎖) を行う. 左室流出路狭窄を伴うものは, 狭窄の程度が適度であれば肺血流が制限されており, 乳児期以降まで経過観察できることがある.

本邦ではあまり見られなくなったが, 診断時期が遅れ生後 2 カ月を過ぎたもの, あるいは生後 2 カ月以内でも左室圧低下 (左室圧/右室圧 < 0.7) や左室後壁厚の菲薄化が疑われるものでは, 心臓カテーテル検査で左室機能を評価する. 左室機能低下があるものでは左室トレーニング手術として PAB と短絡手術を行い, 段階的に ASO を行う¹⁷.

2-2. 修正大血管転位 (congenitally corrected transposition of the great arteries : ccTGA) (Fig. 6)

ccTGA は房室関係が discordant (房室錯位), かつ心室大血管関係も discordant (大血管転位) となる疾患で, 静脈血は右房→形態的左室→肺動脈, 動脈血は左房→形態的右室→大動脈と流れ, 循環動的には修正されている. 歴史的には形態的右室を体心室として保存的に管理されてきたが, 経時的に房室ブロック, 三尖弁逆流 (tricuspid regurgitation : TR), 右室機能不全が出現することがわかってきた. 特に TR の増悪や右室機能不全を示す患者に対し, 解剖学的修復であるダブルスイッチ術 (double switch operation : DSO) の有用性が報告されている¹⁸⁻²⁰. DSO とは, ASO

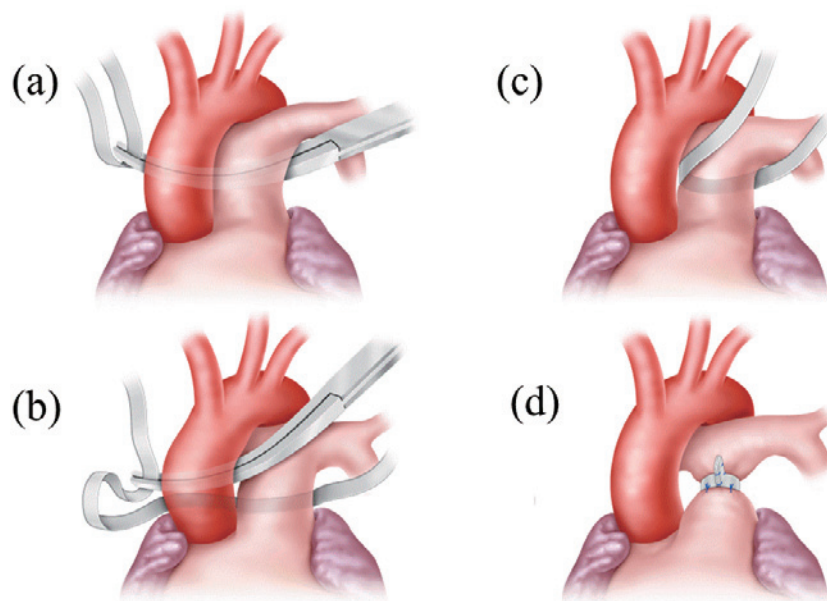


Fig. 7 (a) 上行大動脈と主肺動脈をまとめてテープを通し, (b) テープの大動脈側を上行大動脈—主肺動脈間に通すことで, (c) 主肺動脈にテープを回す (サブトラクション法). (d) 肺動脈を絞扼し, 末梢へ流れないように主肺動脈基部に固定する.

と心房スイッチを組み合わせたもので, 左室は体循環, 右室が肺循環を担う正常な循環に戻すことができる. 経年的に肺循環を担っていた左室は, 体循環を担うだけの力がなく, DSOの前にPABを行うことで左室をトレーニングする治療方針が知られている. 近年では新生児期にPABを行うことで, 右室機能不全に伴い起こりうるTRの出現を予防する治療も始まった²¹.

手術手技 (Fig. 7a~d)

1. テープの準備

筆者は0.6 mm厚の延伸ポリテトラフルオロエチレン製のシートを幅3 mmに切り出したテープを使用している. 根治術でPABを解除する時, 肺動脈から剥がれやすい. 絞扼の目安になるように, 何か所か6-0モノフィラメント糸でマーキングする.

2. 胸骨正中切開でのPAB

次の修復術の際に癒着剥離が容易なように, 心膜を大血管レベルの上方のみ逆T字切開してPABを行う. 高肺血流で拡張し, 壁の薄い主肺動脈に直接テープを回すのは血管損傷のリスクも高いため, サブトラクション法を用いることがある. これは最初に大動脈と主肺動脈にまとめてテープを通し, 大動脈—主肺動脈間を剥離し, 直角鉗子を用いてテープを大動脈—肺

動脈間に誘導するものである. 動脈管は開存していても閉鎖していても, 将来再開通の恐れがありPABと同時に結紮する.

3. 側開胸によるPAB

左側開胸で行う. 動脈管の処理を同時に行うには, より高位の第3肋間でアプローチすると視野展開がしやすい. 大動脈縮窄を合併する場合は, 大動脈弓再建を併施する. 主肺動脈にテープを回す際に, テープが遠位にずれる (migration) ことを防ぐため, 剥離は最小限にとどめる. 左冠動脈主幹部が近いため, 直角鉗子で損傷しないように注意が必要である. 正中切開と違い左肺を圧排するため, 絞扼の調整に影響が出る可能性がある.

4. 絞扼の程度

血圧, 末梢肺動脈圧をモニタリングしながら, 患者の体重を用いてTruslerの基準²²である20 mm+1 mm/kgを目安にテープを絞扼する. 絞扼前に吸入酸素のFiO₂を0.6に設定する. 吸入酸素濃度は各施設で異なることが多い.

- (1) 肺動脈圧が体動脈圧の1/2以下
- (2) 平均肺動脈圧<25 mmHg
- (3) 徐脈や著しいSpO₂の低下なし

以上の条件を満たすようにPABを0.5~1 mmずつ調整する. 結果としてTruslerの基準よりきつくなる

Table 重症心不全に対する肺動脈絞扼術の成績

	Number of patients	Age at PAB (months)	Weight at PAB (kg)	Mechanical ventilation before PAB	LVEF (%)		Outcomes
					Before PAB	At follow-up	
Japan							
Mafune	1	7	5.1	0	14	20	On VAD 14 months after PAB
Asano	1	5	3.2	0	33	39	Recovery
Germany							
Schranz	12	8.3 (2.1 ~ 25.7)	5.8 (2.4 ~ 10)	5/12	14.5 ± 5.2	47 ± 11	Recovery : 10, Death : 2
Italy							
Di Candia	5	8.6 (3.9 ~ 42.2)	7.7 (4.8 ~ 12)	4/5	17.7 ± 8.5	63.3 ± 7.6	Recovery : 3, Transplant : 2
USA							
Spigel	14	5 (3.5 ~ 10)	6.8 (5.1 ~ 8.1)	9/11	21 (15 ~ 24)	Recovery : 55, Transplant : 20	Recovery : 4, Transplant : 8, Death : 2

PAB : pulmonary artery banding, LVEF : left ventricular ejection fraction, VAD : ventricular assist device

ことが多い。また機能的単心室ではその傾向が強い。

絞扼の調整ができたなら6-0モノフィラメント糸でテープが末梢側へmigrationしないように、主肺動脈基部の外膜に2カ所固定する。

手術成績

2017年の胸部外科学会の年次報告によると、PABは635例で施行され、病院死亡率は24例(3.8%)、bilateral PABは152例で施行され病院死亡率は29例(19.1%)であった²³。対象となる疾患は多岐にわたるが、低体重、感染等、人工心肺を使用する修復術を選択しにくい術前状態であり、修復術より死亡率が高い。

最近の新しい適応

重症心不全に対する肺動脈絞扼術

ドイツのSchranzらは心臓移植しか治療手段がない拡張型心筋症(dilated cardiomyopathy: DCM)の小児の重症心不全患者にPABを施行し、移植を避けることができた症例がいることを報告した。この治療のコンセプトは、先述したccTGAの右室機能不全に対するPABの有効性から応用されたものである。DCM症例において、PABにより右室の後負荷が増大し、心室中隔が著明に拡大した左室方向へ偏位する。この中隔が偏位することと、右室から肺動脈への心拍出量が減ずることとで左室容量は減じ、僧帽弁逆流も軽快し左室の機能回復を来すと考えられている。こ

の新しい治療法は2007年に初めて報告され、2013年にまとまった成績が報告された以降、広く知られるようになった²⁴⁻²⁶。

Schranzの小児DCM患者に対するPABの手術手技を以下に示す。

- (1) 胸骨正中切開でアプローチ
- (2) 脈拍数 : <145/分
- (3) 右房圧 : 5~12 mmHg
- (4) 動脈圧 : >70 mmHg (右室圧 <35 mmHg)
- (5) 動静脈酸素飽和度較差 : <30%
- (6) 経食道心臓超音波モニタリング : TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion), MR (mitral valve regurgitation), IVS (interventricular septal position)

以上のパラメーターを指標にPABの絞扼を調整し、結果として右室圧/動脈圧は0.6程度に到達する。

TableにDCMに対するPABの成績をまとめた。ドイツ²⁶、イタリア²⁷は一施設からの報告で、アメリカからは多施設共同研究として報告された²⁸。本邦からは2症例が報告されている^{29,30}。ドイツの成績。SchranzのGiessenでは、以前から重症先天性心疾患に対するハイブリッドアプローチが盛んであった。先に述べた左心低形成症候群やその類縁疾患に対する両側PABに加え、動脈管開存のためにPGE1製剤の持続点滴でなく、カテーテルでステント留置を行い、心房間交通が小さければバルーン裂開術を行うという手法である。イタリアからは5例の報告である。急性心筋炎が2例含まれており、それ以外の報告とは患者背景が異なる。急性心筋炎はECMOやVADにより急

性期を乗り越えれば予後の良いことが知られている。急性心筋炎に対しPABを行い、機械的補助循環が回避できれば、それも新しいPABの適応といえるであろう。米国の多施設共同研究では、ドイツ、イタリアの報告よりもPABの成績が不良であることが示されており、より重症患者が多い影響と考察されている。本邦からは症例報告が2例発表されている。1例はPAB後14カ月でExcorが導入され、最終的に心移植に到達した。Asanoらの報告では、PABの絞扼の程度を調節する際、局所酸素飽和度(rSO₂)を用いた。

いずれもVADや心移植しか選択肢のない重症左心不全に対してPABが行われたわけであるが、PABが著効したものの、VADや心移植の時期を遅らせることができたもの、効果がなかったものがあり、それらの違いが生じた要因を分析することが重要である。特にPABの時期、絞扼の程度には明確な基準がなく、臨床データを振り返るとともに、基礎研究による解析が必要である。

ccTGAの右室機能不全に対するPABやDCMに対するPABは、いずれも健常な(機能不全に陥っていない)心室の後負荷を増し、その効果が他方の心室におよぶ手技である(ccTGAでは左室、DCMでは右室)。これもventricular ventricular interaction(VVI)の一つであり、DCMに対するPABの効果の機序を解明する上で、研究の対象となる領域である。

最後に

肺動脈絞扼術の本来の適応から現代までの進歩、それから最近新たに導入された適応についてまとめた。外科の手技自体はシンプルであるが、そのタイミング、絞扼の程度、フォローアップの期間等、症例に応じた対応が必要である。また近年術後に調整可能なPABのデバイスも発明されており、PAB自体はより低侵襲な方法、胸骨正中切開ではなく、小切開による側開胸での手技等も進化していくことが予想される。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. 坂本喜三郎：先天性心疾患外科治療概論。新心臓血管外科テキスト。pp 280-290, 中外医学社。
2. Blalock A, Taussig H: The surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary atresia. J Am Med Assoc 1945; 128: 189-202.
3. Muller WH, Danimann JF: The treatment of certain

congenital malformations of the heart by the creation of pulmonic stenosis to reduce pulmonary hypertension and excessive pulmonary blood flow; a preliminary report. Surg Gynecol Obstet 1952; 95: 213-219.

4. Muller WH, Dammann JF: The surgical significance of pulmonary hypertension. Ann Surg 1952; 136: 495-509.
5. 落合由恵：体肺動脈シャント手術と肺動脈絞扼術。第50回日本心臓血管外科学会学術総会 卒後教育セミナーテキスト。pp 18-25.
6. Inohara T, Ichihara N, Kohsaka S, et al: The effect of body weight in infants undergoing ventricular septal defect closure: A report from the Nationwide Japanese Congenital Surgical Database. J Thorac Cardiovasc Surg 2019; 157: 1132-1141.
7. Akagi S, Kasahara S, Sarashina T, et al: Treat-and-repair strategy is a feasible therapeutic choice in adult patients with severe pulmonary arterial hypertension associated with a ventricular septal defect: case series. Eur Heart J Case Rep 2018; 2: yty 033.
8. Kanai A, Koitabashi N, Akagi S, et al: A case of a middle-aged patient with a ventricular septal defect complicated by severe pulmonary hypertension-stepwise surgical repair with pulmonary vasodilators-. J Cardiol Cases 2021; 24: 131-135.
9. Buratto E, Khoo B, Ye XT, et al: Long-term outcome after pulmonary artery banding in children with atrioventricular septal defects. Ann Thorac Surg 2018; 106: 138-144.
10. Devlin PJ, Jegatheeswaran A, McCrindle BW, et al: Pulmonary artery banding in complete atrioventricular septal defect. J Thorac Cardiovasc Surg 2020; 159: 1493-1503.
11. Alsoufi B, Manlhiot C, Ehrlich A, et al: Results of palliation with an initial pulmonary artery band in patients with single ventricle associated with unrestricted pulmonary blood flow. J Thorac Cardiovasc Surg 2015; 149: 213-230.
12. Sasaki T, Asou T, Takeda Y, et al: Hybrid palliation for a neonate with functionally single ventricle and restrictive atrial septal defect: A case report. Wor J Ped Congeni Heart Surg 2015; 6: 139-142.
13. 笠原真悟, 佐野俊二：左心低形成症候群。小児成育循環器学。pp 499-503, 診断と治療社。
14. Sasaki T, Takahashi Y, Ando M, et al: Bilateral pulmonary artery banding for hypoplastic left heart syndrome and related anomalies. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2008; 56: 158-162.
15. Gibbs JL, Wren C, Watterson KG, et al: Stenting of the arterial duct combined with banding of the pulmonary arteries and atrial septectomy or septostomy: a new approach to palliation for the hypoplastic left heart syndrome. Br Heart J 1993; 69: 551-555.
16. Sakurai T, Sakurai H, Yamana K, et al: Expectations and limitations after bilateral pulmonary artery banding. Eur J Cardiothorac Surg 2016; 50: 626-631.
17. 角 秀秋：完全大血管転位。小児成育循環器学。pp 473-483, 診断と治療社。
18. 青木 満：修正大血管転位。小児成育循環器学。pp 510-514, 診断と治療社。
19. Murtuza B, Barron DJ, Stumper O, et al: Anatomic repair for congenitally corrected transposition of the

- great arteries: A single-institution 19-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 1348-1357.
20. Cui H, Hage A, Piekarski L, et al: Management of congenitally corrected transposition of the great arteries with intact ventricular septum. *Circ Cardiovasc Interv* 2021; 14: e010154.
21. Metton O, Gaudin R, Ou P, et al: Early prophylactic pulmonary artery banding in isolated congenitally corrected transposition of the great arteries. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2010; 38: 728-734.
22. Trusler GA, Mustard WT: A method of banding the pulmonary artery for large isolated ventricular septal defect with and without transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg* 1972; 13: 351-355.
23. Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery, Shimizu H, Okada M, Tangoku A, et al: Thoracic and Cardiovascular surgeries in Japan during 2017. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2020; 68: 414-449.
24. Schranz D, Recla S, Malcic I, et al: Pulmonary artery banding in dilative cardiomyopathy of young children: review and protocol based on the current knowledge. *Transl Pediatr* 2019; 8: 151-160.
25. Schranz D, Akintuerk H, Bailey L: Pulmonary artery banding for functional regeneration of end-stage dilated cardiomyopathy in young children. *Circulation* 2018; 137: 1410-1412.
26. Schranz D, Rupp S, Muller M, et al: Pulmonary artery banding in infants and young children with left ventricular dilated cardiomyopathy: A novel therapeutic strategy before heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 475-481.
27. Di Candia A, Castaldi B, Bordin G, et al: Pulmonary artery banding for ventricular rehabilitation in infants with dilated cardiomyopathy: early results in a single-center experience. *Front Pediatr* 2020; 8: 347.
28. Spigel Z, Razzouk A, Nigro JJ, et al: Pulmonary artery banding for children with dilated cardiomyopathy: US experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann* 2020; 23: 69-76.
29. Mafune R, Ono H, Ogawa Y, et al: Pulmonary artery banding in an infant with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery* 2020; 36: 256-262.
30. Asano M, Doi K, Nomura M, et al: Cerebral oximetry-guided pulmonary artery banding for end-stage heart failure in a child with left ventricular noncompaction cardiomyopathy: a case report. *Transl Pediatr* 2021; 10: 3082-3090.

(受付：2022年7月4日)

(受理：2022年8月25日)

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

緑内障に対する眼圧下降治療の現状と限界

中元 兼二

日本医科大学眼科

Current Status and Limitations of Intraocular Pressure-lowering Therapy for Glaucoma

Kenji Nakamoto

Department of Ophthalmology, Nippon Medical School

Abstract

Currently, the only reliable treatment for glaucoma is intraocular pressure (IOP)-lowering therapy. Guidelines recommend setting a target IOP for each patient prior to starting treatment. Previous randomized controlled study results have shown that the lower the target IOP is set, the greater the suppression of glaucoma progression. In addition to lowering the mean clinical IOP, there also needs to be increased attention to IOP fluctuations, such as 24-hour and long-term IOP fluctuations. Although first-line drugs normally administered include prostanoid FP receptor agonists (FP agonists), EP2 receptor agonists (EP2 agonists), which do not lead to the periorbitopathy (PAP) associated with prostaglandin, are sometimes prescribed in Japan as first-line drugs. From an adherence viewpoint, the second-line drug is often changed to a fixed combination eye drop, with a fixed combination of an FP receptor agonist and a β -blocker. The IOP-lowering effects of glaucoma eye drops involve specific 24-hour variations that are dependent on the type of drug. While β -blockers have less nighttime IOP-lowering effects, FP agonists, the EP2 agonist, carbonic anhydrase inhibitors and ROCK inhibitors exhibit significant 24-h IOP-lowering effects. Unfortunately, even with multidrug therapy, the maximum 24-hour IOP tends to occur in the middle of the night. However, the use of selective laser trabeculoplasty and physiological outflow pathway reconstruction has been shown to not only reduce daytime IOP-lowering, but also nighttime IOP-lowering and 24-hour IOP fluctuations. In addition, trabeculectomy combined with mitomycin C has been shown to exhibit the greatest reduction in the preoperative mean IOP and 24-hour IOP fluctuation. Nevertheless, as the IOP is known to clinically increase postoperatively, multidrug therapy often needs to be restarted, thereby leading to increases in the 24-hour IOP fluctuations that will ultimately reduce the quality of the IOP-lowering effect.

(日本医科大学医学会雑誌 2023; 19: 156-163)

Key words: glaucoma, intraocular pressure, intraocular pressure-lowering therapy, 24-hour intraocular pressure, fluctuation of intraocular pressure

I. はじめに

緑内障は、進行性の網膜神経節細胞死であり、主に、眼圧が視神経乳頭部の篩状板を機械的に圧迫することで軸索障害が生じて起こる。非可逆的で進行性であるが、自覚症状に乏しいので、生涯にわたり QOL を維持するためには、早期発見・早期治療および適切な管理が重要となる¹。緑内障は、長らくわが国の中途失明原因第 1 位の疾患である²。日本緑内障学会が行った緑内障疫学調査（通称：多治見スタディ）で、40 歳以上の 5%（20 人に 1 人）が緑内障に罹患しており、さらに、加齢とともに増加する全くまれでない疾患であることがわかった³。今後さらなる高齢化が進むにつれて、緑内障患者は増加の一途をたどると考えられている。

II. 目標眼圧の設定

現在においても、“緑内障に対するエビデンスに基づいた唯一確実な治療法は眼圧下降である”¹。眼圧は、多くの大規模研究^{4,5}により、緑内障の有病率、発症、進行のリスクファクターであることが示されたが、一方、唯一治療可能なリスクファクターでもある。わが国の緑内障診療ガイドライン第 5 版¹では、緑内障は“緩徐に進行するため治療効果の判定に長期間を要することから、患者ごとに目標とすべき眼圧レベル（目標眼圧）を設定して緑内障治療を行うこと”が推奨されている。目標眼圧を低く設定すればするほど緑内障の進行を抑制できるが、多くの場合、過剰治療となり、副作用も多くなる。また、多剤併用治療は経済的に負担がかかり、時に、患者自身が目標眼圧にとられ過ぎて、精神的ストレスとなることもある。わが国では、以前から岩田⁶が提唱した目標眼圧である、緑内障病期初期例 19 mmHg 以下、中期例 16 mmHg 以下、後期例 14 mmHg 以下という基準が広く使われてきたが、最近では、これまで行われてきた各種無作為化比較試験の結果を活用して短期的な目標眼圧を設定することも多くなった。例えば、進行した開放隅角緑内障では、Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS)⁵の結果を参考にして、目標眼圧を平均眼圧で 14 mmHg 未満に設定する。

III. 外来平均眼圧下降の次は眼圧変動抑制を目指す

緑内障に関連するリスクファクターの中で、眼圧レ

未治療時眼圧の把握



目標眼圧設定



外来眼圧下降治療



眼圧変動抑制治療

図 1 眼圧下降治療の手順

まず、未治療時の眼圧を把握する。次に、個々の症例に応じて目標眼圧を設定し、外来眼圧の下降を行う。眼圧が低いにも関わらず、緑内障の進行が早い場合は、眼圧変動抑制治療を考慮する。

ベル（平均眼圧）が最も重要であるが、例えば、Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study⁴にみられるごとく、正常眼圧緑内障患者に対して眼圧下降率 30% 以上の十分な眼圧下降治療を施せば、確かに 8 割程度の患者の視野進行を抑制できるが、2 割程度の症例では視野障害が進行してしまうともいえる。日常診療において、外来眼圧が十分下降しているにも関わらず、視野障害が進行する症例はよく経験するが、そのような症例の中には、診察時間外に眼圧が上昇するものがある。近年、眼圧長期変動幅⁷、眼圧日内変動幅⁷、あるいは、眼圧体位変動幅（例えば、座位から仰臥位への体位変換に伴う眼圧上昇）⁸などの眼圧変動も緑内障進行のリスクファクターの 1 つと考えられている。眼圧長期変動幅が標準偏差で 3.0 mmHg 以上では、3.0 mmHg 未満に比較し、有意に視野欠損が進行しており、1 mmHg 眼圧長期変動幅が大きくなると 30% も視野欠損が進行しやすく、特に、眼圧が低い群で眼圧長期変動幅が視野欠損の進行と関与していたことが報告されている^{9,10}。Shihota ら¹¹によると、平均眼圧より眼圧長期変動幅が 4 mmHg 以上の方が視野進行と関与していた。同様に、Fujino ら¹²も、多施設共同研究で、早い視野障害進行に眼圧長期変動幅が関与したと報告している。

まず、外来の眼圧レベルを十分下降させることが重要であるが、特に外来眼圧レベルが低い進行性の症例に対しては、これらの変動も小さくする“より質の高い眼圧下降治療”を行うことで緑内障進行をさらに抑制できる可能性が高い（図 1）。

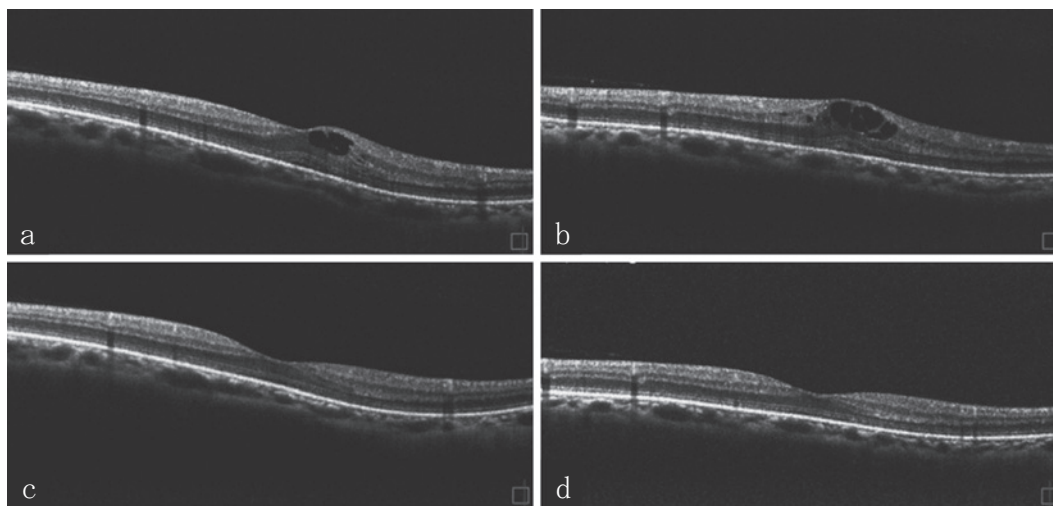


図2 オミデネパグの副作用による嚢胞様黄斑浮腫 (CME) (文献14)
59歳女性、両眼レーザー虹彩切開術の既往のある原発閉塞隅角緑内障患者の光干渉断層計 (OCT) 像。
オミデネパグ点眼4カ月後にCMEを発症 (a: 右眼, b: 左眼)。オミデネパグ中止およびブロムフェナク・ナトリウム0.1%点眼後2カ月でCMEは治癒した (c: 右眼, d: 左眼)。

IV. 最近のわが国での緑内障点眼薬の処方傾向

一般に、プロスタノイド受容体関連薬のうち、FP受容体作動薬が第1選択薬として処方されるが、睫毛伸長や上眼瞼溝深化 (DUES) などの眼局所副作用が問題となることがある。近年、同じプロスタノイド受容体関連薬であるEP2受容体作動薬が発売され、有水晶体眼に対しては第1選択薬として処方されることも増えてきた。EP2受容体作動薬であるオミデネパグの眼圧下降効果は日中の眼圧ではラタノプロストと非劣勢であることが報告されている¹³。また、オミデネパグはDUESなどの眼局所副作用が少ないことが大きな利点といえるが、筆者らは、レーザー虹彩切開術が施行された有水晶体眼において、処方数カ月後に黄斑浮腫が発現した症例¹⁴も経験しており、処方後の副作用の発現には十分注意する必要がある (図2)。

第2選択薬には、アドヒアランスの観点から追加治療ではなく、配合点眼薬、特にFP受容体作動薬とβ遮断薬の配合剤単剤へ変更されることが多くなった。その眼圧下降効果に関して、杉本らは、広義原発開放隅角緑内障においてFP受容体作動薬単独治療からカルテオロール/ラタノプロスト配合点眼への変更1年後の眼圧下降値を調べたところ、平均-1.9 mmHgであったと報告している¹⁵。従来のFP受容体作動薬とチモロール0.5%の配合剤は、同成分の併用治療と非劣勢ではあるものの、やや眼圧下降効果が小さい傾向があった¹⁶。その原因として、本来、チモロールは1

日2回点眼であるが、FP受容体作動薬とチモロール0.5%の配合剤では1日1回点眼であるため、眼圧下降効果が減弱すると考えられている¹⁷。しかし、その後発売されたFP受容体作動薬とβ遮断薬の配合剤であるタフルプロスト/チモロール配合点眼薬は、チモロールの前房内への透過性を向上させることで、チモロールの回数の減少を埋め合わせるよう工夫されているため、筆者らの検討¹⁸では、タフルプロスト/チモロール配合点眼薬の24時間測定による眼圧下降効果は、同成分併用治療に対して夜間眼圧、24時間平均眼圧でむしろ有意に大きかった。

V. 緑内障点眼薬の眼圧日内変動の特徴

緑内障点眼薬の眼圧下降効果にも、薬剤の種類により特有の日内変動がある。例えば、β遮断薬は夜間の眼圧下降効果が少ない¹⁹⁻²¹。一方、プロスタグランジン関連薬^{20,22,23}、炭酸脱水酵素阻害薬^{20,22}は夜間においても有意な眼圧下降効果を示す。しかしながら、そのプロスタグランジン関連薬や炭酸脱水酵素阻害薬も、日中に比し夜間のほうが、眼圧下降効果が小さい¹⁹⁻²³。炭酸脱水酵素阻害薬は、房水産生を抑制し眼圧を下げるが、夜間の房水産生は日中の約半分に低下するため、日中に比し夜間の眼圧下降効果が低下すると考えられている²³。また、ぶどう膜強膜流出量も夜間減少する可能性があり、そのため、眼圧下降機序が主にぶどう膜強膜流出路を介するラタノプロスト²³やプリンモニジン²⁴の夜間の眼圧下降効果は、日中より減弱す

ると考えられている。よって、これらの夜間の眼圧下降効果が減弱する薬剤を複数併用すればするほど、治療後の眼圧は日中より夜間のほうが高くなりやすい。実際、Nakakuraら²⁵によると、プロスタグランジン関連薬、β遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬の3剤併用時の眼圧は、診察時間帯に最高眼圧を示した緑内障患者は少なく、33.8%であった。Konstasら²⁶も多剤薬物治療中の大多数の緑内障患者は、診察時間外に最高眼圧を示したことを報告している。また、Itoh²⁷らもPOAG74例74眼を対象にして、3剤併用治療中の最高眼圧と最低眼圧を記録した時刻を調べたところ、無治療時と同様に10時に最高眼圧を示す症例が多いが、次いで深夜1時と3時に最高眼圧を示す症例が多く、特に、弱度近視および非近視眼では夜間眼圧上昇に注意すべきであると述べている。以上より、24時間を通して眼圧を低く安定させることは、薬物治療では限界があることがわかる。

しかし、線維柱帯流出路に作用する薬剤は日中と夜間の眼圧下降効果に差が少ない可能性がある。Rock阻害薬であるリパスジル²⁸やネタルスジル²⁹（日本未発売）の眼圧下降効果は夜間も日中と同程度であることが報告されている。また、Shiratoriら³⁰の報告によると、ぶどう膜強膜流出路のみならず線維柱帯流出路にも作用することが知られているEP2受容体作動薬オミデネバグも、日中と夜間の眼圧下降効果はほぼ同等であった。これらの線維柱帯流出路に作用する薬剤を含めた併用治療が眼圧日内変動にどのように影響するかについては、今後の研究が待たれる。

VI. レーザー線維柱帯形成術および流出路再建術の眼圧日内変動への効果

レーザー線維柱帯形成術は、レーザーで線維柱帯を照射して房水流出率を改善させる治療法である。Gazzardら³¹が広義の開放隅角緑内障・高眼圧症における選択的レーザー線維柱帯形成術の第一選択療法としての有効性を報告してから、本治療はわが国でも再注目されるようになった。レーザー線維柱帯形成術の眼圧下降効果は、無治療³²あるいは薬物治療時^{33,34}の緑内障眼では日中は比較的小さいが、夜間の眼圧下降および眼圧変動抑制に有効であることが報告されている。

流出路再建術は、従来、結膜切開を行う線維柱帯切開術（眼外法）が行われてきたが、近年、眼内法である低侵襲緑内障手術micro-invasive glaucoma surgery (MIGS) が広く普及してきた。線維柱帯切

開術も、日中、夜間の眼圧下降および眼圧変動抑制において有効である^{35,36}。

VII. マイトマイシンC (MMC) 併用線維柱帯切除術後の眼圧変動

線維柱帯切除術は、MMCの併用で眼圧を長期に低くコントロールできるようになったため、緑内障の観血的手術として最も一般的な術式となった。Aoyamaら³⁷は、進行する薬物治療中の正常眼圧緑内障患者40例40眼にMMC併用線維柱帯切除術施行し、日本人の平均12年間の術後視野の安定性と目標眼圧下降率および目標眼圧値の関係を調べた結果、眼圧下降率が20%より大きい症例の累積生存率は92.7%、術後眼圧10 mmHg以下の症例では91.5%であったと報告しており、MMC併用線維柱帯切除術による眼圧下降効果は薬物治療では得られない視野維持効果が望める。

MMC併用線維柱帯切除術を含む濾過手術の眼圧日内変動に及ぼす効果については、術前の平均眼圧を大きく下降させ、眼圧日内変動幅も縮小させることがわかっている^{38,39}（図3）。また、術後眼圧が低いほど、術後眼圧日内変動幅は小さくなることも報告されている⁴⁰。

眼圧日内変動に関しては、薬物治療でも小さくすることができ、眼圧体位変動は薬物治療⁴¹およびレーザー線維柱帯形成術⁴²では抑制効果がほとんどないことがわかっている。一方、MMC併用線維柱帯切除術では眼圧体位変動も抑制でき、眼圧日内変動幅同様、術後眼圧が低いほど、術後の眼圧体位変動幅も小さくなる⁴³。

MMC併用線維柱帯切除術後眼圧の眼圧長期変動および季節変動に関して、筆者らが、眼圧の低い（外来眼圧が12 mmHg以下）MMC併用線維柱帯切除術後の緑内障患者14例14眼の長期眼圧変動および季節変動についてレトロスペクティブに調べたところ、長期眼圧変動幅は、 2.9 ± 1.3 (2~6) mmHgで、9眼(64%)が2 mmHg以下であった。有意な季節変動はなかった（図4）。ただし、眼圧長期変動に関しては、少なくとも外来眼圧が12 mmHg以下の症例では平均眼圧と眼圧長期変動幅の間には有意な相関はなかった。

以上から、MMC併用線維柱帯切除術の眼圧下降効果の質は、薬物治療ではとても得られないほど良好である。しかしながら、安定した術後の眼圧変動を得るためには、術後合併症を招かない範囲でできるだけ低い眼圧を目指す必要がある。

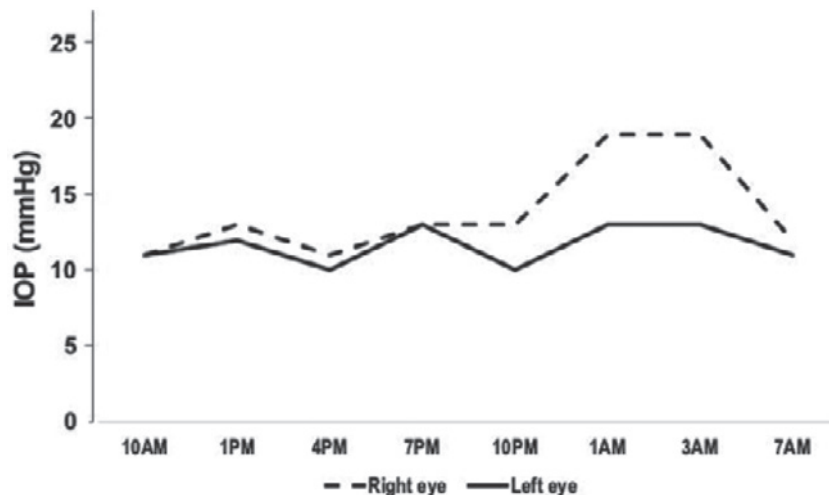


図3 薬物併用治療眼とマイトマイシンC (MMC) 併用線維柱帯切除術後眼の眼圧日内変動の1例 (文献39)
47歳女性の午前1時と3時に眼圧上昇をきたす原発開放隅角緑内障患者。右眼は3剤併用薬物治療中、左眼は濾過機能が良好なMMC併用線維柱帯切除術後(無点眼)。手術により眼圧変動は抑制されていた。IOP: intraocular pressure.

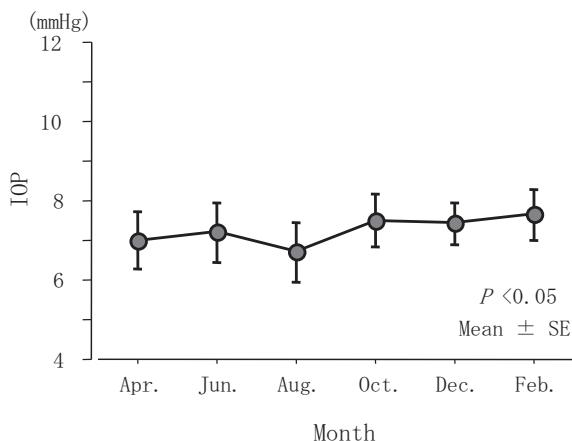


図4 MMC併用線維柱帯術後の眼圧長期変動・季節変動
外来眼圧の低いMMC併用線維柱帯切除術後の緑内障患者14例14眼の長期眼圧変動および季節変動。長期眼圧変動幅は、 2.9 ± 1.3 (2~6) mmHgで、9眼(64%)が2 mmHg以下であった。有意な季節変動はなかった。IOP: intraocular pressure.

VIII. MMC併用線維柱帯切除術による 眼圧下降治療の限界

MMC併用線維柱帯切除術の優れた眼圧下降効果にも限界がある。まず、最初の限界として、MMC併用線維柱帯切除術後の低い良好な眼圧が長期に維持できないことが挙げられる。わが国で行われた濾過胞感染

発生率および治療に関する多施設共同研究のデータでは、術後眼圧4 mmHgから13 mmHg未満の眼圧維持率は、5年で3割程度であった⁴⁴。また、濾過胞縮小により術後眼圧が目標眼圧を超えると、ニードリングなどの再建術を行うが、それでも眼圧下降がない場合は必然的に緑内障治療薬を併用するが、薬物治療併用で外来眼圧の下降があっても、MMC併用線維柱帯切除術後の質の高い眼圧変動抑制効果はすでに失われていることがある点にも注意が必要である³⁹ (図5)。

また、濾過手術後濾過胞形態が一見良好で、かつ、十分に低い外来眼圧が得られている症例であっても、眼圧日内変動を測定すると、特定の時刻にspike状に眼圧が上昇するものもあった⁴⁵。

生涯にわたり、低く安定した眼圧を維持することは、MMC併用線維柱帯切除術をもってしても容易ではないことがわかる。

IX. おわりに

現在、緑内障は眼圧下降治療以外に有効な方法はなく、常に低く変動の少ない眼圧を維持することが治療の理想となる。臨床的には、ほとんどの緑内障患者は点眼治療の継続だけで、少なくとも一定期間は、生活に困らないレベルの視野を維持できることが多いが、一部の患者では早期に緑内障手術が必要となる。MMC併用線維柱帯切除術後の眼圧は最も理想に近いといえるが、生涯に渡りその眼圧下降効果を維持する

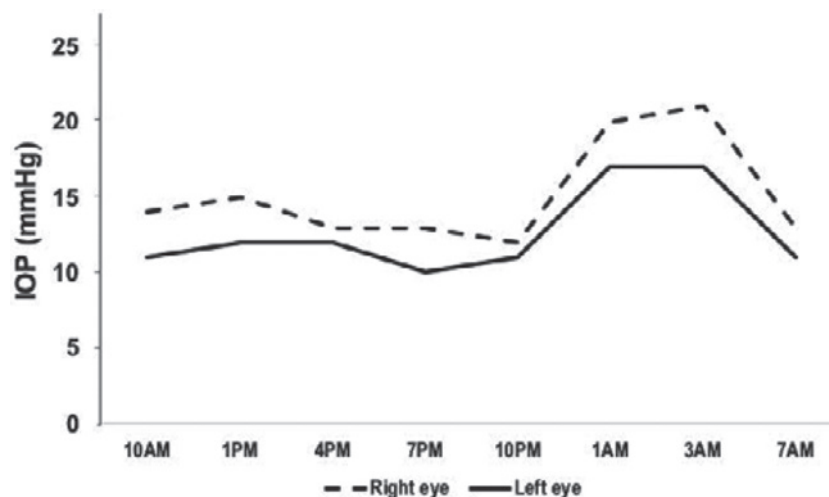


図5 MMC 併用線維柱帯切除術後濾過機能低下のため薬物治療再開した症例の眼圧日内変動の1例(文献39)

図3と同一症例。左眼は濾過機能低下のため多剤薬物治療再開。薬物治療中の右眼よりは1日を通して眼圧は低いが、眼圧日内変動抑制効果は減弱し、右眼と似た眼圧変動パターンに戻っていた。IOP: intraocular pressure.

ことは容易ではなく、また、濾過胞関連感染症などいくつかの解決すべき問題点もあり、今後、手術治療のみならず薬物治療も含めて、より安全で効果的な治療法の開発および普及が求められている。

Conflict of Interest: 開示すべき利益相反はなし。

文献

1. 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン改訂委員会: 特集: 緑内障診療ガイドライン(第5版). 日眼会誌 2022; 126: 85-177.
2. 中江公裕, 増田寛次郎, 妹尾 正ほか: わが国における視覚障害の現状. 厚生労働科学研究, 研究費補助金, 難治性疾患克服研究事業, 網膜脈絡膜・視神経委縮に関する研究, 平成17年度総括・分担研究報告書. 2006; pp 263-267.
3. Suzuki Y, Iwase A, Araie M, et al: Tajimi Study Group: Risk factors for open-angle glaucoma in a Japanese population: the Tajimi Study. *Ophthalmology* 2006; 113: 1613-1617.
4. Collaborative normal-tension glaucoma study group: Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 487-497.
5. AGIS investigators: The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) (2000) The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 429-440.
6. 岩田和雄: 低眼圧緑内障および原発開放隅角緑内障の病態と視神経障害機構. *日眼会誌* 1992; 96: 1501-1531.
7. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K: Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patient with glaucoma. *J Glaucoma* 2000; 9: 134-142.
8. Kiuchi T, Motoyama Y, Oshika T: Relationship of progression of visual field damage to postural changes in intraocular pressure in patient with normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 2006; 113: 2150-2155.
9. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, et al: Advanced Glaucoma Intervention Study: Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology* 2004; 111: 1627-1635.
10. Caprioli J, Coleman AL: Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology* 2008; 115: 1123-1129.e3.
11. Sihota R, Angmo D, Ramaswamy D, Dada T: Simplifying "target" intraocular pressure for different stages of primary open-angle glaucoma and primary angle-closure glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2018; 66: 495-505.
12. Fujino Y, Asaoka R, Murata H, et al: Japanese Archive of Multicentral Databases in Glaucoma (JAMDIG) Construction Group: Evaluation of Glaucoma Progression in Large-Scale Clinical Data: The Japanese Archive of Multicentral Databases in Glaucoma (JAMDIG). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57: 2012-2020.
13. Aihara M, Lu F, Kawata H, et al: Omidenepeg Isopropyl Versus Latanoprost in Primary Open-angle Glaucoma and Ocular Hypertension: The Phase 3 AYAME Study. *Am J Ophthalmol* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.06.003>
14. Nakamoto K, Shiratori N, Nishio Y, et al: Cystoid Macular Edema Associated with Omidenepeg Isopropyl in Phakic Eyes after Laser Iridotomy: A Case Report. *J Nippon Med Sch* 2021; 88: 506-508.
15. 杉本識央, 白鳥 宙, 中元兼二ほか: 広義原発開放隅

- 角緑内障におけるカルテオロール/ラタノプロスト配合点眼剤単独への変更による1年間の眼圧下降効果. *あたらしい眼科* 2022; 39: 830-834.
16. Holló G, Topouzis F, Fechtner RD: Fixed-combination intraocular pressure-lowering therapy for glaucoma and ocular hypertension: advantages in clinical practice. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 1737-1747.
 17. Quaranta L, Biagioli E, Riva I, et al: Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29: 382-389.
 18. Nakamoto K, Takeshi M, Hiraoka T, et al: The 24-hour intraocular pressure control by tafluprost/timolol fixed combination after switching from the concomitant use of tafluprost and timolol gel-forming solution, in patients with primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 359-367.
 19. 中元兼二, 安田典子, 南野麻美ほか: 正常眼圧緑内障の眼圧日内変動におけるラタノプロストとゲル基剤チモロールの効果比較. *日眼会誌* 2004; 108: 401-407.
 20. Orzalesi N, Rossetti L, Invernizzi T, et al: Effect of timolol, latanoprost and dorzolamide on circadian IOP in glaucoma or ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2566-2573.
 21. Nakamoto K, Yasuda N: Effect of carteolol hydrochloride on 24-hour variation of intraocular pressure in normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2010; 54: 140-143.
 22. Nakamoto K, Yasuda N: Effect of concomitant use of latanoprost and brinzolamide on 24-hour variation of IOP in normal-tension glaucoma. *J Glaucoma* 2007; 16: 352-357.
 23. Gulati V, Fan S, Zhao M, Maslonka MA, Gangahar C, Toris CB: Diurnal and nocturnal variations in aqueous humor dynamics of patients with ocular hypertension undergoing medical therapy. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 677-684.
 24. Fan S, Agrawal A, Gulati V, et al: Daytime and nighttime effects of brimonidine on IOP and aqueous humor dynamics in participants with ocular hypertension. *J Glaucoma* 2014; 23: 276-281.
 25. Nakakura S, Nomura Y, Ataka S, Shiraki K: Relation between office intraocular pressure and 24-hour intraocular pressure in patients with primary open-angle glaucoma treated with a combination of topical antiglaucoma eye drops. *J Glaucoma* 2007; 16: 201-204.
 26. Konstas AG, Topouzis F, Leliopoulou O, et al: 24-hour intraocular pressure control with maximum medical therapy compared with surgery in patients with advanced open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2006; 113: 761-765.
 27. Itoh Y, Nakamoto K, Horiguchi H, et al: Twenty-four-hour variation of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma treated with triple eye drops. *J Ophthalmol* 2017; 4398494.
 28. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, et al; K-115 Clinical Study Group: Intra-ocular pressure-lowering effects of a Rho kinase inhibitor, ripasudil (K-115), over 24 hours in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: a randomized, open-label, crossover study. *Acta Ophthalmol* 2015; 93: e254-e260.
 29. Peace JH, McKee HJ, Kopczynski CC: A Randomized, Phase 2 Study of 24-h Efficacy and Tolerability of Netarsudil in Ocular Hypertension and Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmol Ther* 2021; 10: 89-100.
 30. Shiratori N, Nishio Y, Takeda A, et al: Twenty-Four-Hour Intraocular Pressure Control with Omidenepeg Isopropyl 0.002% in Patients with Glaucoma and Ocular Hypertension. *Clin Ophthalmol* 2021; 15: 3997-4003.
 31. Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, LiGHT Trial Study Group: Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 393: 1505-1516.
 32. Kiddee W, Atthavuttisilp S: The effects of selective laser trabeculoplasty and travoprost on circadian intraocular pressure fluctuations: A randomized clinical trial. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6047.
 33. Lee AC, Mosaed S, Weinreb RN, Kripke DF, Liu JH: Effect of laser trabeculoplasty on nocturnal intraocular pressure in medically treated glaucoma patients. *Ophthalmology* 2007; 114: 666-670.
 34. Tojo N, Oka M, Miyakoshi A, Ozaki H, Hayashi A: Comparison of fluctuations of intraocular pressure before and after selective laser trabeculoplasty in normal-tension glaucoma patients. *J Glaucoma* 2014; 23: e138-143.
 35. Matsuoka M, Ando A, Minamino K, et al: Dampening of diurnal intraocular pressure fluctuation by combined trabeculotomy and sinusotomy in eyes with open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2013; 22: 290-293.
 36. Tojo N, Abe S, Miyakoshi M, Hayashi A: Comparison of intraocular pressure fluctuations before and after ab interno trabeculectomy in pseudoexfoliation glaucoma patients. *Clin Ophthalmol* 2017; 11: 1667-1675.
 37. Aoyama A, Ishida K, Sawada A, et al: Target intraocular pressure for stability of visual field loss progression in normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2010; 54: 117-123.
 38. Medeiros FA, Pinheiro A, Moura FC, et al: Intraocular pressure fluctuations in medical versus surgically treated glaucomatous patients. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002; 18: 489-498.
 39. Nakamoto K, Shiratori N, Nishio Y, et al: A Patient with Primary Open-Angle Glaucoma with Re-Elevated Nocturnal Sitting Intraocular Pressure after Restarting Medical Therapy due to a Bleb Failure. *J Nippon Med Sch* 2021; 88: 509-511.
 40. 福田 匠, 中元兼二, 安田典子, 古澤千晶: マイトマイシンC併用線維柱帯切除術後の眼圧日内変動. *臨床眼科* 2006; 60: 1961-1963.
 41. Smith DA, Trope GE: Effect of a beta-blocker on altered body position: induced ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 1990; 74: 605-606.
 42. Parsley J, Powell RG, Keightley SJ, et al: Postural response of intraocular pressure in chronic open-angle glaucoma following trabeculectomy. *Br J Ophthalmol* 1987; 71: 494-496.
 43. 小川俊平, 中元兼二, 里 誠, 福田 匠, 安田典子: マイトマイシンC併用線維柱帯切除術後眼における体位変動と眼圧変化. *あたらしい眼科* 2010; 27: 963-

- 966.
44. Sugimoto Y, Mochizuki H, Ohkubo S, Higashide T, Sugiyama K, Kiuchi Y: Intraocular Pressure Outcomes and Risk Factors for Failure in the Collaborative Bleb-Related Infection Incidence and Treatment Study. *Ophthalmology* 2015; 122: 2223-2233.
45. 中元兼二：緑内障セミナー マイトマイシンC 併用線維柱帯切除術後の眼圧日内変動. *あたらしい眼科* 2007; 24: 73-74.

(受付：2022年10月10日)

(受理：2022年10月18日)

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

臨床現場における薬剤師の役割 (12)

臨床現場を支援する DI 業務

福島与詩香 渡邊友起子 林 太祐 伊勢 雄也

日本医科大学付属病院薬剤部

The Role of the Pharmacist in Clinical Settings (12): DI Services to Support Clinical Practice

Yoshika Fukushima, Yukiko Watanabe, Daisuke Hayashi and Yuya Ise
Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital

Abstract

In recent years, the number of pharmaceutical products has continued to increase, and with it, the volume of information has inevitably grown as well. This section introduces some of the efforts made in our DI office to handle appropriate drug information to support the ever-changing medical care and busy clinical practice. The types of drug information include safety information, information on the efficacy and effectiveness of drugs, and information on drugs adopted by facilities. We determine the immediacy of such information and endeavor to communicate and disseminate it. As a means of providing this information, the company produces a pharmacy department news and a monthly pharmaceutical information magazine. The department also responds to questions from physicians and other healthcare professionals regarding pharmaceuticals. It is necessary to understand the background of the problem to be solved and to collect, process, and provide appropriate information. The DI Office participates in committees related to the proper use and safety management of pharmaceuticals in hospitals, such as the Pharmaceutical Affairs Committee, which is responsible for the selection of drugs to be used, and the Drug Safety Management Committee. The DI Office also prepares materials for these committees and monitors the use of drugs for off-label use, thereby contributing to the proper use and safety management of drugs in hospitals. In the ever-changing healthcare environment, we will continue to promote the proper use of pharmaceuticals and actively provide information to help ensure appropriate drug treatment in clinical settings.

(日本医科大学医学会雑誌 2023; 19: 164-170)

Key words: drug information services, medication therapy management, pharmaceutical services

はじめに

近年、新規医薬品や新規製剤の数は増え続けており、それに伴い必然的に情報量も膨大となっている。そのような中で、臨床現場は多忙を極め、正確に情報を収集しより良い薬物療法を選択することは難しくなっている。医薬品情報(DI: Drug Information)業務では、医療従事者への医薬品情報の提供を通じ、合理的薬物療法の発展をはかり、医療の質向上に寄与することを目的としている¹。合理的薬物療法とは、患者治療においてより有効で安全な薬物治療を指す。そのため、DI室で扱う情報は、情報源の信頼性は勿論、医療機関の特性、患者への適合性や必要性等を考慮して取捨選択し、効率よく収集・加工・提供する必要がある。

1988年に現在の薬剤管理指導料算定の施設基準として、医薬品情報の収集および伝達を行うための専用施設の設置が求められて以降、DI業務については1993年に日本病院薬剤師会学術第3小委員会が作成した「薬品情報業務基準の作成に関する調査研究」が公表された。それから25年を経て日本病院薬剤師会は新たに2018年に「医薬品情報業務の進め方2018」²を公表した。内容としては、DI室担当の薬剤師を中心として、薬剤部が提供すべきDI業務が12項目として挙げており(表1)、今回はそれら項目と当院のDI室での取り組みを踏まえてDI業務について説明する。

医薬品に関する情報の伝達・周知

DI室では日々多くの種類の医薬品情報を取り扱っている。製薬企業等から提供される添付文書改訂のお知らせ、副作用報告に基づく注意喚起の案内、医薬品自主回収の情報、新規に薬事承認された医薬品の販売開始、供給関連や販売中止医薬品の案内など、多岐にわたる。それらの中でDI室が能動的に周知すべきものは、①安全性に関する情報、②製薬企業からの情報、③採用医薬品に関する情報の枠組みに分けて考えられる(表2)。それぞれの情報を入手した際には即時性の有無を判断し、適した形で提供を行っていく。情報提供の手段として、日本医科大学付属病院(以下、当院)では各部署に随時配布する「薬剤部ニュース」、月刊誌「医薬品情報」を作成しており、緊急性の高い情報に関してはメール等を活用し迅速な対応を心掛けている。

①安全性に関する情報として、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)から発出される緊急安全性情報(イエローレター: 緊急に安全対策上の措置をとる必要があると判断された場合、厚生労働省からの配布指示に基づき、製造販売業者が作成する情報)³や安全性速報(ブルーレター: 緊急安全性情報に準じ、一般的な使用上の注意の改訂情報よりも迅速な安全対策措置をとる必要があると判断された場合に、厚生労働省からの配布指示に基づき、製造販売業者が作成する情報)³、医薬品・医療機器等安全性情報(厚生労働省において収集された副作用等の情報を基に、医療関係者に対して約1カ月に1回情報提供されるもの)が挙げられる。2019年5月には、重篤症例の報告や死亡に至った症例の報告があがったことから、「ページニオ[®]錠50mg, 100mg, 150mgによる重篤な間質性肺疾患について」のブルーレターが発出(図1)され、速やかな安全対策が促された。当院では、各部署に配布する薬剤部ニュース(図2)、院内ポータルサイトおよび該当薬剤使用患者カルテを使用し関連する医療従事者へ注意を促すとともに、電話や病棟薬剤師と連携して処方医への直接の情報提供を速やかに実施している。

「医薬品・医療機器等安全性情報」は、添付文書の警告・禁忌・相互作用項目等の改訂について等情報がまとめられている⁴。当院では、院内月刊誌である「医薬品情報」に掲載しており、また添付文書の重大な副作用項目の改訂があった場合、該当薬剤使用患者の各カルテに記載し注意喚起を行っている。

このように、DI室が収集した情報は即時性の有無を判断し、より安全な薬物治療が実施されるよう各部署へ情報提供していく必要がある。

②製薬企業からの情報は、医薬品の供給関連情報、自主回収情報、適正使用等に関するお知らせ、販売名変更、包装変更等様々な種類の情報が存在する。

2019年に発生した海外製造所からの原薬調達困難によるセファゾリン供給問題⁵や、イトラコナゾール錠へのリルマザホン混入事件⁶以降、新型コロナウイルス感染症やウクライナ紛争、化石燃料不足などが原因で医薬品の供給不安定状態は長らく続いている。そこで、DI室は院内における医薬品供給を安定させるためにも、製薬企業や卸との連携が不可欠である。供給関連情報を収集した際は、緊急性に依りて代替薬の検討を順次行う。代替薬への切替についての情報提供は、即時性の有無で薬剤部ニュースを使用して周知を行うか、緊急性が高ければメール等にて直接医師へ連

表1 「医薬品情報業務の進め方 2018」で策定されている業務²

1. 医薬品情報の収集, 専門的評価, 整理・保管および加工
2. 医薬品に関する情報の伝達・周知
3. 医薬品に関する質疑への対応
4. 病院における医薬品の適正使用や安全管理に係る委員会等への参画
5. 病棟担当薬剤師等の臨床薬剤師との連携・支援
6. 安全性情報の入手と整理・活用
7. 医薬品の製造販売後調査への関与
8. 他の医療従事者および医療関連分野の学生に対する教育
9. 薬剤師および薬学生に対する基本的な DI 業務および専門性を高めるための教育と訓練
10. DI 関連の情報科学に関する研究
11. 医薬品, 家庭用品および農薬等の中毒情報の収集と伝達
12. 地域における DI 業務の連携

日本病院薬剤師会が2018年に公表した「医薬品情報業務の進め方 2018」には, DI 室担当の薬剤師を中心として, 薬剤部が提供すべき DI 業務が12項目として挙げられている。

表2 当院における主な医薬品情報の伝達・周知手段

情報	発出元	伝達・周知手段
①緊急安全性情報等の情報	PMDA	・「薬剤部ニュース」 ・「医薬品情報」 ・電子カルテポータルサイト ・該当薬剤使用患者カルテ掲示板
		安全性速報（ブルーレター）
	厚生労働省	・「医薬品情報」 ・該当薬剤使用患者カルテ掲示板（重大な副作用の改訂があった場合）
	医療安全情報	・「医薬品情報」
②製薬企業からの情報	製薬企業	・「薬剤部ニュース」 ・「医薬品情報」
		供給・自主回収
		販売中止 剤形・包装変更
③採用医薬品に関する情報	薬剤部	・「日本医科大学附属4病院 医薬品集」 ・電子カルテ上の薬品情報検索機能
		新規採用・採用削除医薬品

当院 DI 室が取り扱う医薬品情報は主に①緊急安全性情報等の情報, ②製薬企業からの情報, ③採用医薬品に関する情報に分けて考えられる。各情報の特性から即時性の有無を判断し, 適切な手段で情報提供を行っていく。

絡するなど, 適切な情報提供を行っている。

包装変更等に関する情報は, 関連する部署に向けて周知文書を必要時作成し該当薬剤払い出し時に添え, 薬剤部ニュースにて周知している。

③その他の情報の一例として, 自施設採用医薬品の情報が挙げられる。院内採用薬一覧として「日本医科大学附属4病院 医薬品集」を年1回発刊している。紙媒体のほかに, 電子カルテ上でも「薬品情報検索機能」にて確認が可能であり, 紙媒体の弱点である即時性を補完している。ただし, 電子カルテ停止時やパソコン故障時, 停電時には使用できないため, 紙媒体と併せて院内へ情報提供しておく必要がある。

医薬品に関する質疑への対応

DI 室では, 医師をはじめとする医療従事者からの医薬品, 薬物療法に関する質疑に対して適切な情報を提供する。質疑を受けた際は, 対象患者や解決したい問題の背景, 緊急性を把握し, 有効性・安全性を考慮しリスクベネフィットの判断根拠となる適切な情報を収集する必要がある。収集後は専門的評価を行い, 問題に合わせて必要な箇所を取捨選択し提供する。例えば, 院内採用されていない医薬品を院内採用医薬品で代替する場合に換算用量や切替タイミングを提示, カ

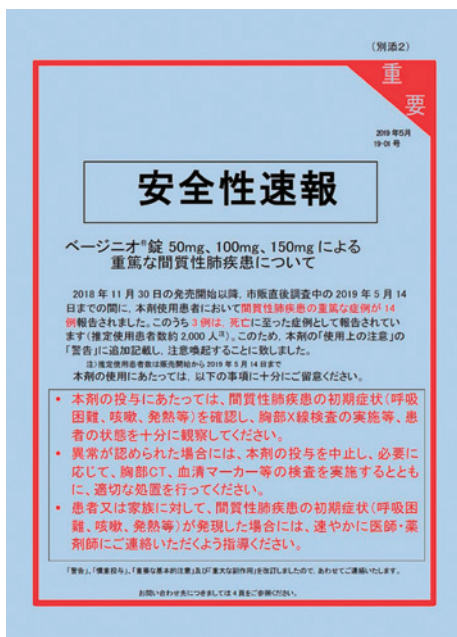


図1 ページニオ錠の安全性速報（ブルーレター）
2019年5月、重篤症例の報告や死亡に至った症例の報告があがったことから、「ページニオ®錠50mg、100mg、150mgによる重篤な間質性肺疾患について」のブルーレターが発出され、速やかな安全対策が促された。

リウム製剤を注射から経口投与へ切り替える際の投与量や剤形候補を提示している。情報提供後は、病棟担当薬剤師等と連携してフォローアップを行い、適切な治療に繋げていく必要がある。

当院DI室における業務記録として、問い合わせ集計を毎月実施している。質疑依頼者（医師・薬剤師・看護師・他職員・患者・外部施設他）・質疑内容（薬物治療・オーダーリング・電子カルテ・採用薬等）を集計し、月1回の薬剤部カンファレンスにて共有している。2022年4～12月の問い合わせ集計では、質疑依頼者のうち、医師が一番多く72%、次いで看護師が外来・入院合わせて11%、薬剤師からは6%となっている（図3）。質疑内容としては、効能効果、用法用量といった使用に関わる一般的な内容から、副作用、相互作用、粉碎可否、配合変化、妊婦・授乳婦への対応など多岐にわたる（図4）。

昨今の病院薬剤業務の拡大に伴い、病棟担当薬剤師や調剤部門の薬剤師といったDI担当薬剤師以外が対応する質疑応答も増加している。他施設では、部内での情報共有促進のためのウェブデータシステムを構築するなど、質疑内容の情報共有化に取り組んでいる⁷⁾。このように部内カンファレンスでの情報共有の他、記録の一元化にも取り組む必要がある。

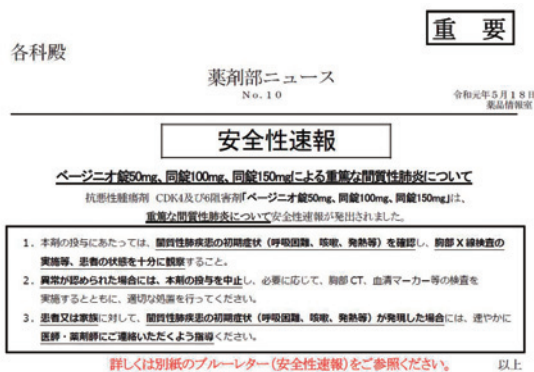


図2 ブルーレター（ページニオ錠）発出時の当院薬剤部ニュース
ページニオ錠の安全性速報発出時に作成した薬剤部ニュース。薬剤部から各部署へ発信する場合は薬剤部ニュースを作成、配布している。

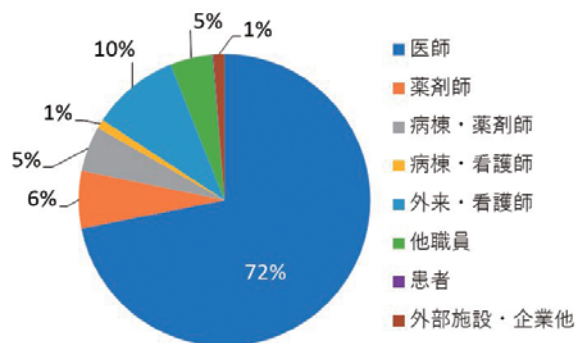


図3 DI室問い合わせ集計2022年4～12月（質疑依頼者別）
2022年4～12月にDI室で対応した問い合わせを依頼者別に集計した。このうち、医師が一番多く72%、次いで看護師が外来・入院合わせて11%、薬剤師からは6%となっている。

医薬品の適正使用や安全管理に係る委員会等への参画

医薬品の適正使用や安全管理に係る委員会として、当院では薬事委員会、医薬品安全管理委員会、医療安全管理委員会等がある。DI室は、薬事委員会、医薬品安全管理委員会に参画している。具体的な業務として、①医薬品の採用②医療安全活動への参画③医薬品の適応外使用状況の把握が挙げられる。

①医薬品の採用について、新規採用医薬品申請の受付、製薬企業のヒアリングを含めた情報収集、資料作成などに関わっている。当院における医薬品採用の流れの概要を図5に示した。まず製薬企業から薬事委員会委員長（薬剤部長）、副委員長（医師2名）に向けたヒアリングを実施し、医療機関の特徴や患者への適

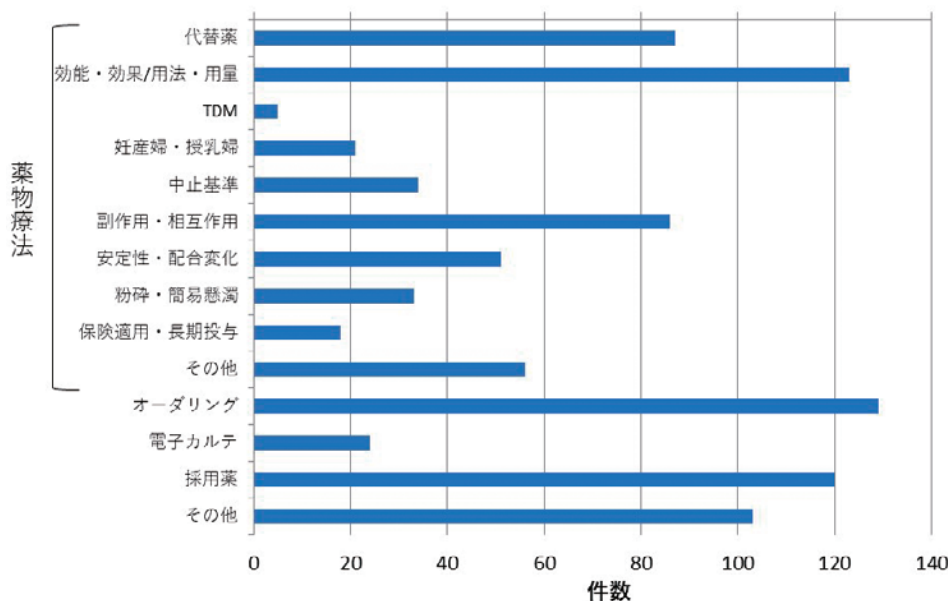


図4 DI室問い合わせ集計 2022年4～12月（質疑内容別）

2022年4～12月にDI室で対応した問い合わせを内容別に集計した。効能効果、用法用量といった使用に関わる一般的な内容から、副作用、相互作用、粉碎可否、配合変化、妊婦・授乳婦への対応など多岐にわたる。

合性を判断し、DI室は薬剤師の観点から独自に情報収集を行っている。ヒアリングを経て、製薬企業は各診療科への宣伝の許可を得て各診療科より新規採用申請がされる。採用申請はDI室が受け付けており、申請医薬品は月1回開催される薬事委員会にて審議・承認可否される。薬事委員会で審議された後、日本医科大学4病院合同の中央薬事委員会にて審議・承認可否され、処方可能開始となる。当院における院内採用医薬品は仮採用期間を半年間設けており、該当期間中における有害事象の情報収集のため、使用症例報告書を提出した後、改めて薬事委員会にて本採用審議を行い正式に採用医薬品となる。

採用後も適宜安全性・有効性・使用状況の調査を行い、採用医薬品の見直しを行う必要がある。当院では、年度ごとに採用医薬品で使用量の少ない医薬品をリストアップし、削除医薬品を検討している。

②医療安全活動への参画として、有害事象の報告や、疑義照会についての報告を月1回開催される医薬品安全管理委員会にて実施している。また、病棟定数配置薬の見直しや、医薬品の安全管理に係るリスクマネジメントに関して検討をしている。

医薬品が適切に使用されているかの評価も行っており、特に、新規に採用された医薬品については医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）に基づいて評価を行う。RMPとは医薬品のリスクを重要な特定されたリスク、重要な潜在的なリスク、重要

な不足情報と分類したもので、市販前の臨床試験では十分に収集できなかった情報を補完し、注意喚起を行う目的で策定されている。製薬企業は、市販前の臨床試験で得られた既知の副作用とは別に、長期投与時に出現しうる未知の副作用について調査するため特定使用成績調査を実施することがある。RMPにはその計画が示されているため、医療現場で疑わしい副作用の出現があった際には、類似した報告がないか製薬企業へ確認することが一つの手段である。こうしてRMPに基づき安全対策を講じることで、より安全な薬物治療に繋がる。

その他、職員に対して医薬品安全管理について教育することも重要である⁸。当院では年に1回、職員に対する医薬品の安全使用のための研修を院内e-learningシステムを利用して公開している。研修内容としては、PMDAから発出される「PMDA医療安全情報」（これまでにPMDAにて収集された事例の中から、同様の事象が繰り返し報告されている若しくは添付文書改訂等を通知した事例などについて、医療従事者に対して広く周知することを目的に作成されたもの⁹、日本医療機能評価機構が発出している「医療安全情報」（医療機関から報告された医療事故情報やヒヤリ・ハット事例を分析し作成されたもの¹⁰、特に院内にて再周知が必要である医薬品の安全管理に係る注意喚起（カリウム製剤の急速静注について、インスリン投与時の注意事項等）をもとに作成している。職員

医薬品採用までの流れ

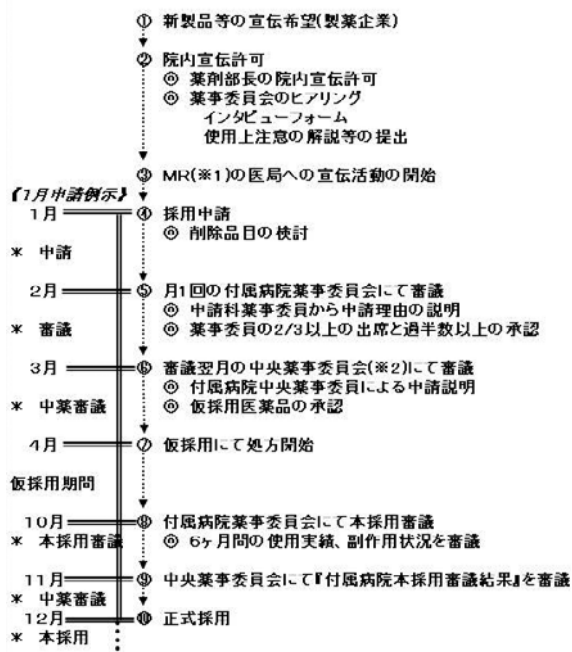


図5 当院における医薬品採用までの流れ

製薬企業から薬事委員会委員長(薬剤部長), 副委員長(医師2名)に向けたヒアリングを実施し, 各診療科への宣伝の許可を得て各診療科より新規採用申請がされる。申請医薬品は月1回開催される薬事委員会にて審議された後, 日本医科大学4病院合同の中央薬事委員会にて審議・承認可否され, 処方可能開始となる。当院における院内採用医薬品は仮採用期間を半年間設けており, 該当期間中における有害事象の情報収集のため, 使用症例報告書を提出した後, 改めて薬事委員会にて本採用審議を行い正式に採用医薬品となる。

※1: Medical Representative, 製薬企業の営業担当者

※2: 日本医科大学附属病院4病院合同の薬事委員会

必須講習として広く周知することで, 同様のインシデントやアクシデント, ヒヤリ・ハット事例の削減に繋がることが期待できる。

③適応外使用状況について, DI室は病棟担当薬剤師と連携して事例の収集・評価を行う。2014年のプロポフォル事件¹¹を発端に, 医薬品の適応外使用に対する見解はシビアになっている。特に特定機能病院においては高度な医療安全管理体制が求められており, 適応外使用については, 倫理的配慮を十分に検討したのちに処方時等に薬剤師等が可能な範囲で把握を行い, 必要に応じて, 処方した医師に対して, 処方の必要性やリスク検討の有無, 処方の妥当性等を確認し, 指導を行うよう, 医療法が改正される経緯があった¹²。製薬企業も適応外使用には慎重な対応になっており, 医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイ

ドラインにて医療者から未承認・適応外使用に関する情報を求められ提供する場合は, 「虚偽・誇大な内容であってはならず, 科学的・客観的根拠に基づき正確なものでなければならない」等8つの条件をすべて満たす場合にのみとしている¹³。当院においては医薬品安全使用のための適応外使用のモニタリングは, 多くの医薬品情報を扱うDI室が担っている。そもそも適応外使用とは, 医薬品としては薬事承認(保険収載)されているものの, 特定の効能・効果等に対して保険適応が認められていない使用をすることである。適応外使用の中でも, 以前から診療ガイドラインに記載されている, 海外では使用経験が豊富であるなどの理由で安全性が高いと考えられる場合や, 症例報告レベルのみのエビデンスであり, やや実験的である場合とでは患者へ与える影響が異なる。それらについて患者背景を踏まえ, 妥当性・リスクベネフィット等検討するため, 薬剤師が該当事例を見つけた場合には, 使用目的の疾患や根拠となる参考文献等を含めて情報を収集しDI室にて記録している。それらは医薬品安全管理委員会にて事例検討を行うこととしている。

このように, 自施設における医薬品の使用状況の把握と評価を行うことで, 病院における医薬品の適正使用や安全管理に繋げている。

おわりに

日々変遷していく医療, 多忙な臨床現場で働く医療従事者に対して情報提供を行い, 適切な薬物治療に繋げていくためには, 情報を収集・整理・保管・薬学的評価をすることは欠かせない。今後さらに医薬品適正使用を推進し医療へ貢献していくため, 日々研鑽し, ニーズに合った情報提供を積極的に行っていきたい。

Conflict of Interest: 開示すべき利益相反はなし。

文献

1. 福室憲治: 病院薬局における薬品情報(DI)活動の任務と東京大学病院薬剤部における薬品情報活動. 医学図書館 1973; 20: 243-257.
2. 一般社団法人 日本病院薬剤師会: 医薬品情報業務の進め方 2018. <https://www.jshp.or.jp/banner/guideline/20220512-5.pdf>
3. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構: 緊急安全性情報(イエローレター)・安全性速報(ブルーレター). <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/esc-rsc/0001.html>
4. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構: 医薬品・医療機器等安全性情報. <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/safety-info/0043.html>

5. 日医工株式会社：セファゾリンナトリウム注射用 0.25g/0.5g/1g/2g「日医工」製品供給に関するご案内. https://www.nichiiko.co.jp/medicine/files/o-cefazoli_i-20190228cI1.pdf
6. 小林化工株式会社：イトラコナゾール錠 50「MEEK」自主回収（クラス I）のお知らせ. https://www.kobayashikako.co.jp/news/2020/201204_itraconazole50-pressrelease.pdf
7. 谷藤亜希子, 平野 剛, 平井みどり：病棟薬剤業務を支援する DI 業務—大規模病院の場合. 月間薬事 2014; 56: 73-77.
8. 厚生労働省医政局：良質な医療を提供する体制の確立を図るための医療法等の一部を改正する法律の一部の施行について（医政発第 0330010 号）. https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tb3561&dataType=1&page
9. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構：医療安全情報. <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/med-safety-info/0009.html>
10. 公益財団法人 日本医療機能評価機構：医療事故情報収集等事業 事業の内容と参加方法. https://www.med-safe.jp/pdf/business_pamphlet.pdf
11. 東京女子医科大学病院：「東京女子医科大学病院『頸部嚢胞性リンパ管腫術後の死亡事例』調査報告書」および当院としての総括の公表について. <https://www.twmu.ac.jp/info-twmu/news/news-20150427.html>
12. 厚生労働省健康政策局：医療法の一部を改正する法律の一部の施行について（健政発第 98 号）. <https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000833195.pdf>
13. 厚生労働省医薬・生活衛生局：医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインについて（薬生発 0925 第 1 号）. <https://www.mhlw.go.jp/content/000359881.pdf>

（受付：2023 年 1 月 23 日）

（受理：2023 年 3 月 8 日）

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

—症例報告—

カルバマゼピン投与によるミオクロニー発作増悪時に
Doose 症候群と診断しエトスクシミドが著効した3歳男児大高 永字¹ 宮本 雄策³ 橋本 康司¹ 原田こと葉¹ 田嶋 華子¹
小川 樹里¹ 早川 潤¹ 川上 康彦² 右田 真¹¹日本医科大学武蔵小杉病院小児科²日本医科大学多摩永山病院小児科³聖マリアンナ医科大学小児科A Case of Doose Syndrome Successfully Treated with Ethosuximide in a 3-Year-Old Boy Diagnosed
after Carbamazepine Administration Induced Myoclonic SeizuresEiji Otaka¹, Yusaku Miyamoto³, Koji Hashimoto¹,
Kotoha Harada¹, Hanako Tajima¹, Juri Ogawa¹,Jun Hayakawa¹, Yasuhiko Kawakami² and Makoto Migita¹¹Department of Pediatrics, Nippon Medical School, Musashi Kosugi Hospital²Department of Pediatrics, Nippon Medical School, Tama Nagayama Hospital³Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine**Abstract**

A 3-year-old boy with a history of four febrile convulsions since the age of 1 year was admitted to the hospital after experiencing a cluster of tonic seizures. Treatment was started with valproic acid (VPA), which proved to be ineffective, so carbamazepine (CBZ) was administered instead. This was judged to be effective because the tonic seizures disappeared temporarily. The patient was discharged, but he then had a similar cluster of tonic seizures and was consequently readmitted. Zonisamide (ZNS) was administered, which resolved the tonic seizures. CBZ was discontinued because we thought it would exacerbate the myoclonic seizures he was experiencing. The myoclonic seizures disappeared, and the addition of ethosuximide (ESM) completely resolved his tonic seizures. In this patient, the onset of tonic seizures was characterized by clusters, but because myoclonic seizures were not prominent initially, we were unable to diagnose Doose syndrome early. However, ESM proved remarkably effective, and the patient has remained seizure free.

(日本医科大学医学会雑誌 2023; 19: 171–176)

Key words: Doose syndrome, myoclonic atonic epilepsy, myoclonic seizure, carbamazepine, ethosuximide

症 例

症例：3歳，男児。

主訴：強直発作の群発。

現病歴：熱性けいれんの既往のある3歳男児。X日に無熱性の3分間の強直発作があり当院に救急搬送された。来院後も強直発作を群発し，精査加療目的で当院小児科に入院となった。

既往歴：不全型川崎病（1歳），川崎病再発（2歳）。

両側移動性精巣（1歳時に手術），埋没陰茎。

1歳3カ月，1歳6カ月，3歳7カ月，3歳9カ月にそれぞれ1回ずつ単純型熱性けいれんあり。

家族歴：特記すべきことなし。

成長発達歴：胎生周生期に異常を指摘なし，運動発達は正常範囲，言語発達の遅れを指摘されたことがある（3歳時点でのDevelopmental Quotientは82であった）が，現在は年齢相当の会話が可能。

入院時現症：体重15.5kg，体温36.8℃，脈拍90/分，血圧90/60mmHg，SpO₂99%（room air）。

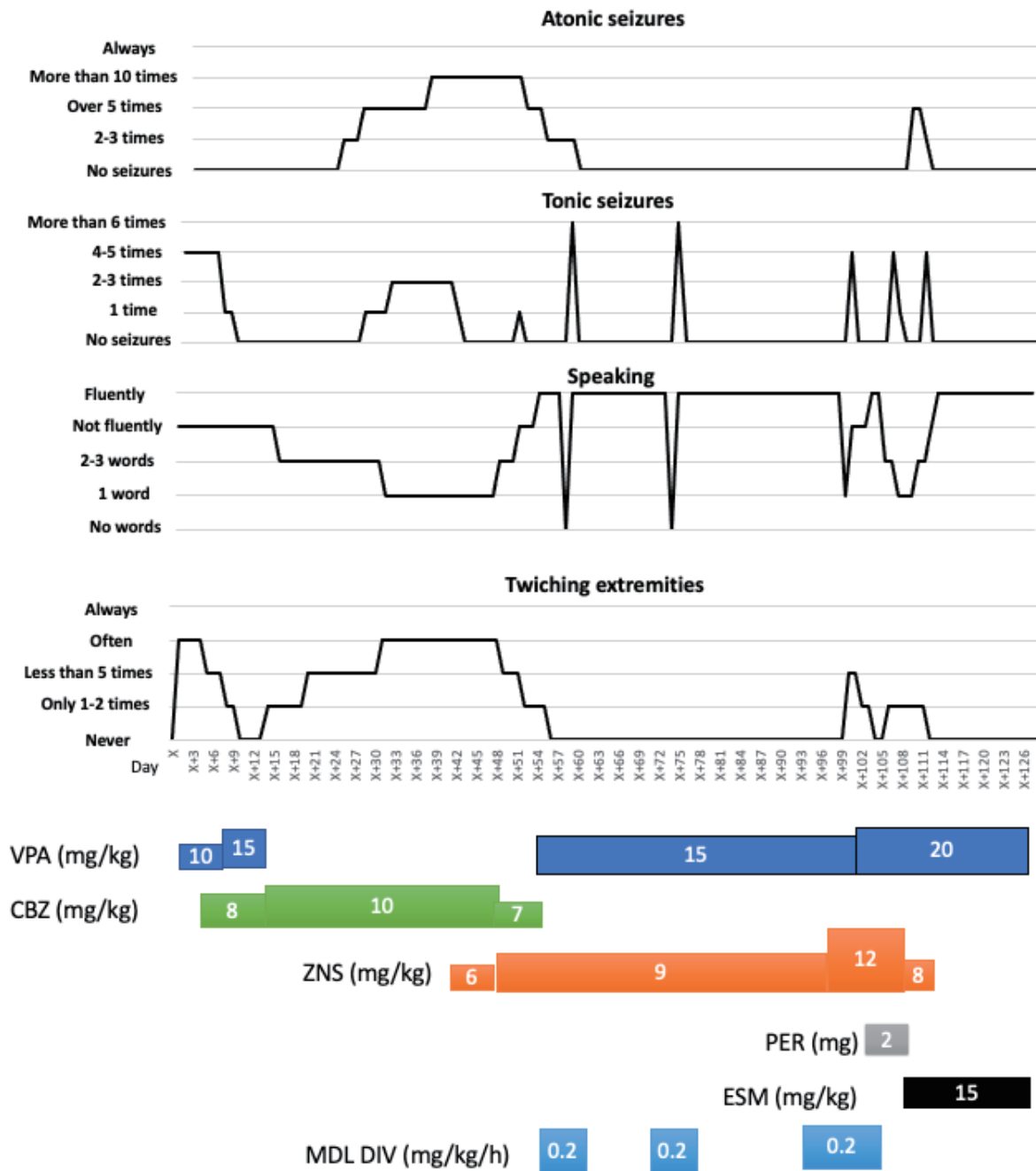


Fig. 1 Clinical course of the patient in the present case.

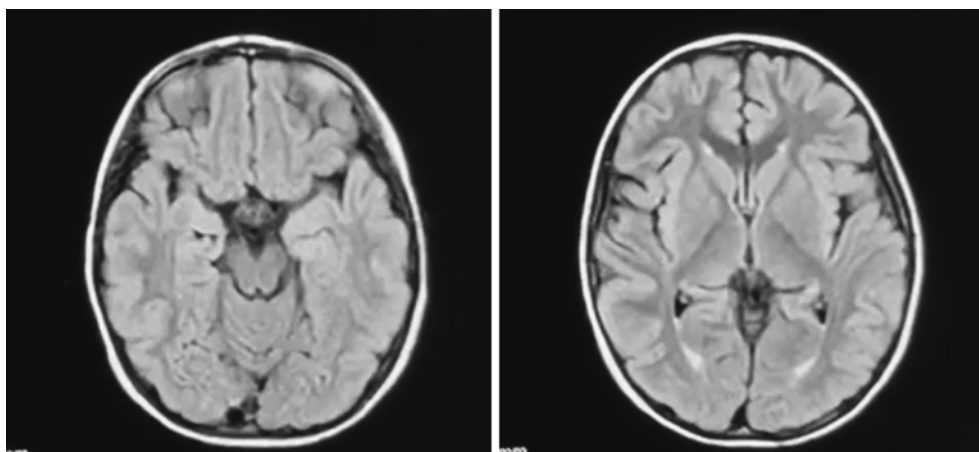


Fig. 2 MRI FLAIR images show no abnormal findings.

瞳孔 4 mm/4 mm, 対光反射は両側ともに迅速, 脳神経に異常なし, 項部硬直なし, 発作間欠期は意識清明だが発作時は意識減損を伴う, 両側四肢のピクつきがある (律動的, 左右対称性), 強直発作の発作形式 (眼球上転し一点固視する, 両側四肢を強く突っ張り硬直する, 頻度としては1分から3分間程度継続, 1日に1~5回程度群発する), 四肢のピクつきにより立位保持が困難, 四肢に力が入らず物を持つことができない, 口をもごもごする動作が目立つ, てんかん発症前と比べ発語の減少あり, 突然四肢が脱力し膝から崩れるように転倒する失立発作がある (Fig. 1).

入院時検査結果: WBC 7,520 / μ L, RBC 517 万/ μ L, Hb 13.6 g/dL, PLT 36.9 万/ μ L, AST 32 IU/L, ALT 16 IU/L, LDH 310 IU/L, CK 87 IU/L, Na 142 mEq/L, K 4.3 mEq/L, T-Bil 0.33 mg/dL, TP 6.9 g/dL, ALB 4.0 g/dL, BUN 12.6 mg/dL, Cre 0.26 mg/dL, CRP < 0.1 mg/dL, CBZ 8.6 μ g/L, 髄液: 細胞数 WBC 2 / μ L (多核球 50%, 単核球 50%), RBC 0 / μ L, pH 7.8, 比重 1.006, 蛋白 36 mg/dL, 糖 68 mg/dL, Cl 125 mEq/L.

画像検査: 頭部 MRI 明らかな異常高信号・低信号なし (Fig. 2).

脳波検査: 1回目入院時発作間欠期脳波: てんかん発射なし, 背景脳波にて徐波の混入が多くみられる (Fig. 3 (A)).

2回目入院時発作間欠期脳波: てんかん発射なし, 背景脳波にて徐波の混入が多く見られる (Fig. 3 (B)).

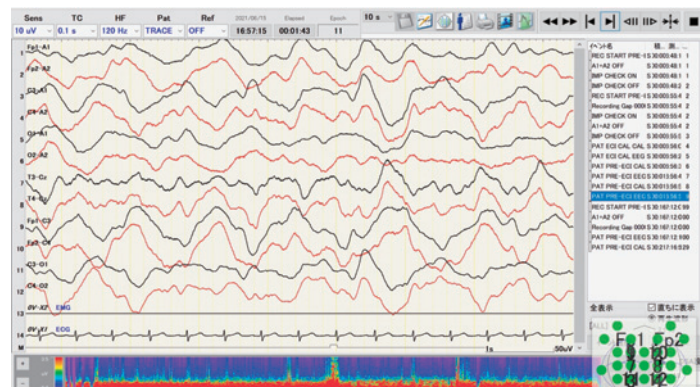
長時間脳波:

<覚醒時> 広汎に徐波の混入を認める (Fig. 3 (C)).

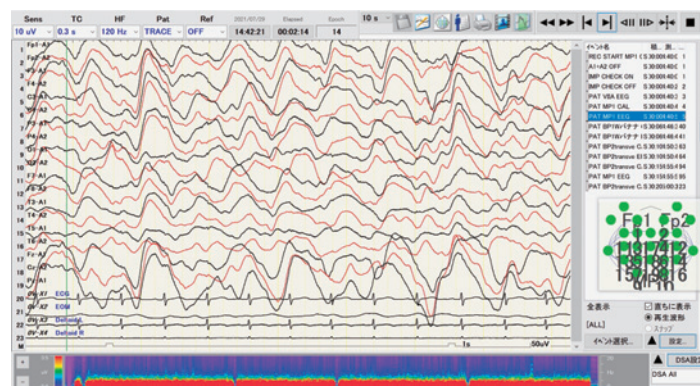
<睡眠時> MDL 使用下の睡眠時脳波であるが, 徐

波の混入を多く認めた (Fig. 3 (D)).

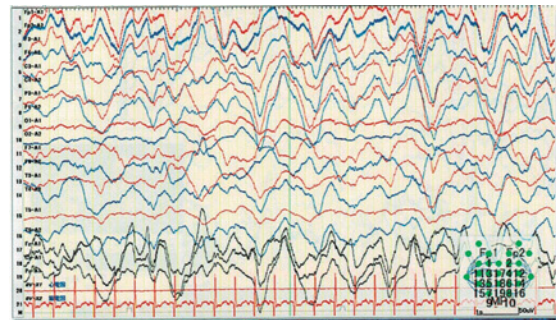
入院後経過: 四肢のピクつき, 意識減損発作および強直発作を反復していた. 入院後実施した発作間欠期脳波では明らかなてんかん発射は認められなかったが, 強直発作の発作形式であることから全般発作を考慮し X+1 日より VPA 10 mg/kg で内服を開始した. しかし強直発作の群発は変化せず X+8 日より CBZ の内服を追加したところ, 強直発作を認めなくなったため X+13 日に退院とした. しかし X+20 日から手足のピクつきおよび強直発作を1日に2~3回程度群発し, 言葉の減少および新たに脱力発作が加わり, 薬剤コントロールのため X+40 日に再入院となった. 手足のピクつきは焦点発作による不随意運動であると考え, CBZ 10 mg/kg の内服を継続とし, 強直発作に対して X+41 日より ZNS 6 mg/kg の内服を開始した. その後強直発作は X+42 日以降に消失したが, 四肢のピクつきは初回入院時と比較して増悪しており, 脱力発作も繰り返し認めた. 口がもごつくような動作が目立ち, てんかん発症前より発語が減少しており退行も疑われた. 脳波では広汎にわたり徐波が目立ち, 脳炎・脳症なども考え頭部 MRI を撮影したが明らかな異常所見は認められなかった. 再入院後より観察を継続していくうちに, 四肢のピクつきの発作形態として四肢に突然の筋収縮が起きる様子であることから, 焦点発作による不随意運動ではなくミオクロニー発作であると判断した. さらに, 前回退院後から観察されている脱力発作の形態として膝から崩れるようにして転倒する動作であったことからミオクロニー脱力発作と考えられ, ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん (Doose 症候群) と診断した. 手足のピクつきおよび脱力発作がミオクロニー発作であると判明したことにより, 投与していた CBZ によりミオクロニー発作



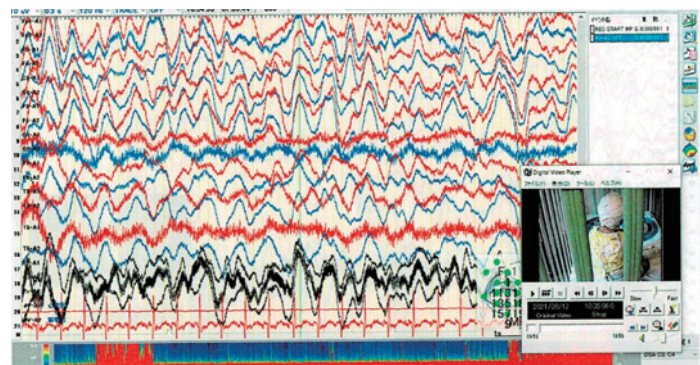
(A)



(B)



(C)



(D)

Fig. 3 EEG monitoring

- (A) EEG during sleep at first admission.
 - (B) EEG during sleep at second admission.
 - (C) EEG during sleep and midazolam administration.
 - (D) EEG during wakefulness, after completion of midazolam administration.
- (A) ~ (D) Slow waves are observed in wide regions of the brain.

が増悪したと考え、CBZをX+48日より5 mg/kgに減量し、ZNS 9 mg/kgに増量したところ、ミオクロニー発作は減少し、徐々に会話ができるようになり歩行も可能になっていった。X+50日目には強直発作が1回生じたが群発は認めず、四肢の運動も発症前の状態に回復、語彙はてんかん発症前と同様になり、X+52日目にはミオクロニー発作も消失した。Doose症候群であると確定したためX+54日目でCBZは終了し、ミオクロニー発作および強直発作も認められなくなったためX+58日目で退院の予定としていた。しかし当日起床後より強直発作が群発し、発熱も認められたため、発熱により強直発作が誘発されたと考えた。当院では管理困難と判断し転院となった。転院後MDL持続静注しつつVPAの内服を開始、MDL持続投与後発作の群発は停止し、徐々に漸減し、X+60日目に終了とした。脳波では明らかでないかん波はないが、覚醒時にも関わらず広汎性徐波の混入を多く認めていた (Fig. 3 (A) ~ (D))。強直発作の再発なく経過したためX+67日目で退院となった。退院後も強直発作の群発を繰り返し、発作コントロール入院を繰り返したがX+108日にESM 15 mg/kgで開始したところ強直発作が消失、X+116日にZNSの内服を終了し、最終的にVPAとESMの2剤併用でその後は発作の再発なく経過している。

考 察

Doose症候群は特徴的なミオクロニー脱力発作を認め、その他各種の発作型を呈するてんかん症候群である。てんかん症候群分類の発生率において0.3%程度とされる¹。診断基準²によると、①症状 (1) てんかん発症前の発達は正常、(2) 2~5歳未満の発症のミオクロニー発作、(3) 全般性強直間代発作、非定型欠神発作の合併、(4) 20~50%で経過中に強直発作を合併、②検査所見 (1) 画像検査所見で異常所見なし、(2) 生理学的所見として、発作間欠期脳波では焦点性脳波発射はまれで、全般性2~3 Hz棘徐波と背景脳波に頭頂部優位単律動6~7 Hz θ 波の存在が特徴、を満たすものとされており、③鑑別診断として、乳児ミオクロニーてんかん、非定型良性小児部分てんかん、潜因性レノックスガストー症候群などが挙げられる。本症例は、症状として3歳発症のミオクロニー発作、経過中に強直発作を合併、画像所見として異常所見なく、生理学的所見としては長時間脳波を実施したが発作を得られず発作時脳波の情報が得られていないものの、発作間欠期脳波では徐波が見られ、診断基準に多

く合致する。発症時は強直発作を主体としており、ピクつきをミオクロニー発作と認識できず、転倒する発作もまれであったため、初回入院時には診断ができなかった。その後CBZによりミオクロニー発作が増悪し、本症に特徴的なミオクロニー脱力発作が頻発したことで診断に結び付いた。本来Doose症候群ではミオクロニー脱力発作が主要な所見であり、本症のように強直発作群発を頻回に認めた本症は非典型例^{3,5}と考えられた。

Kaminskaらによれば、CBZの投与によりミオクロニー発作の頻度が増加する例が多く⁶、機序は明らかではないが、CBZは主に電位依存性ナトリウムチャネルブロッカーとして作用し、膜の安定化を促進し、この特性によりすでに活動が激化している視床皮質回路における神経細胞の過同期を間接的に増加させ、それによりミオクロニー発作が増悪すると考察している⁷。また、ミオクロニーてんかんに対してはカルバマゼピンだけでなくピガバトリンの使用も避けるべきであるとされる^{6,8,9}。

強直発作については、本症例ではZNSにて一時的に抑制されているように見えたが、その後強直発作の群発が頻回にあり、薬剤調整によりVPAに加え、OguniらによりDoose症候群で有効であったとされるESMの投与を開始したところ、その後は強直発作を全く認めていない。一般的にDoose症候群は難治な例が多く、治療抵抗性の場合に γ グロブリン療法、ステロイドパルス療法、ACTH療法、ケトン食療法が有効とされている。通常はミオクロニー発作やミオクロニー脱力発作が症状の中心であり、強直発作の合併は少数であるが、高橋ら¹⁰は、本症例と同様にミオクロニー発作だけでなく強直発作が群発し、 γ グロブリン投与を繰り返す必要とした難治例を報告している。本症例ではミオクロニー発作はVPAでコントロールされたが、強直発作の群発は改善せず、ESMが著効した点は、今後本症に対する治療の可能性について貴重な知見と思われ、今後更なる症例の蓄積が望まれる。

結 語

CBZ投与によりミオクロニー発作増悪を認めたことにより診断に至り、強直発作群発のコントロールに難渋したDoose症候群の一例を経験した。VPAとESMの併用ですべての発作消失を得られている。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kissel LC, Nickels KC: Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. *Epilepsy Research* 2011; 95: 110-118.
2. 小国弘量：Doose 症候群. 稀少難治てんかん診療マニュアル疾患の特徴と診断のポイント. 大槻泰介, 須貝研司, 小国弘量, 井上有史, 永井利三郎編. 2013; pp 15-17, 診断と治療社 東京.
3. Tang S, Addis L, Smith A, et al: Phenotypic and genetic spectrum of epilepsy with myoclonic atonic seizures. *Epilepsia* 2020; 61: 995-1007.
4. Oguni H, Tanaka T, Hayashi K, et al: Treatment and Long-Term Prognosis of Myoclonic-Astatic Epilepsy of Early Childhood. *Neuropediatrics* 2002; 33: 122-132.
5. Oguni H: Epilepsy with myoclonic-atonic seizures also known as Doose syndrome: Modification of the diagnostic criteria. *European Journal of Paediatric Neurology* 2022; 36: 37-50.
6. Kaminska A, Ickowicz A, Plouin P, Bru MF, Dellatolas G, Dulac O: Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. *Epilepsy Research* 1999; 36: 15-29.
7. Thomas P, Valton L, Genton P: Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2006; 129: 1281-1292.
8. Lortie A, Chiron C, Mumford J, Dulac O: The potential for increasing seizure frequency, relapse, and appearance of new seizure types with vigabatrin. *Neurology* 1993; 43: 24-27.
9. Guerrini R, Bonnani P, Rothwell J, Hallett M: Myoclonus and epilepsy. In *Epilepsy and Movement Disorders*. (Guerrini R, Aicardi J, Andermann F, Hallett M, eds), 2002; pp 165-210, Cambridge University Press, Cambridge.
10. 高橋あみず, 瀬島 齊, 吉岡誠一郎, 岸 和子, 高橋幸利, 山口清次: グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ (GluR $\epsilon 2$) 抗体陽性を示したミオクロニー失立発作てんかんの男児例. *脳と発達* 2008; 40: 38-41.

(受付：2023年1月30日)

(受理：2023年2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。

— 話題 —

急性腹症診療ガイドライン 2015 改訂作業はじまる

日本医科大学付属病院救急・総合診療センター
安武 正弘

一般外来には健康問題に悩む患者がさまざまな主訴で受診する。当院の救急・総合診療センターの受診理由は、外傷を除くと腹痛、発熱・咽頭痛、めまい、腰背部痛、吐き気、検査値異常、胸痛、呼吸困難、その他の順である。約80%の患者は帰宅可能なコモディジェーズであるが、入院加療が必要な緊急度の高い疾患を含むため、それらをいかに見落とさずに対応できるかがプライマリ・ケアにかかわる医師にとって重要である。主訴として頻度の高い腹痛に関しては、急性腹症診療ガイドライン2015が作成され¹⁾、初期診療のノウハウがクリニカルクエスト(CQ)への回答集の形でわかりやすくまとめられている。救急医療の場で頻用されてきたが、初版から8年を経て2025年の改訂に向けての作業が始まったという。この機会にこのガイドラインの特徴をまとめてみる。

急性腹症の定義は(CQ1)、「1週間以内の急性発症で、手術などの迅速な対応が必要な腹部(胸部等も含む)疾患である。」とされているが、特筆すべきは、腹部疾患のみならず、肺炎、胸膜炎、心筋梗塞、大動脈解離などの胸部疾患、精巣捻転などの泌尿生殖器疾患、糖尿病性ケトアシドーシスなどの全身疾患、急性ポルフィリン症などの希少疾患等幅広くカバーしている点である。第X章に示された「初期診療アルゴリズム」は、虚血性疾患・出血性疾患・汎発性腹膜炎といったlife-threateningな病態を見逃さず適切な治療を行うことを目的に作成されており、ステップ1(バイタルサインからの評価)で急性心筋梗塞、腹部大動脈瘤破裂、肺動脈血栓栓症、大動脈解離などの超緊急心血管病の鑑別が重要としている。心血管病以外の緊急疾患としては、肝がん破裂、異所性妊娠、腸管虚血、重症急性胆嚢炎、敗血症性ショックを伴う汎発性腹膜炎等をあげ、可及的早期に緊急手術/IVR等適切な治療の行える診療部門・施設に繋ぐべきとしている。

診断において、鑑別すべき疾患の頻度を知っておくことは極めて重要であり(CQ2, CQ3)、DPCデータに基づく疾患の頻度が、男女別、年齢区分別に提示されている。性別を問わず、腸管感染症が一位で、男性では虫垂炎、腸閉塞、女性では、腸閉塞、子宮・卵巣腫瘍、虫垂炎と続く。若年者では腸管感染症や虫垂炎が多く、高齢者では腸閉塞の頻度が高いが、女性では子宮・卵巣の炎症や腫瘍、妊娠関連疾患の鑑別が重要となることはいうまでもない。当施設での検討では²⁾、急性胃腸炎・非特異的腹痛が一位であり二位は尿管結石などの泌尿器疾患で虫垂炎は全体の4%であった。疾患の頻度については、診療所、一般病院、特定機能病院等それぞれの医療機関の担う役割や地域性などによって異なるため、留意が必要である。

ガイドラインの特徴の1つに、腹痛に対する鎮痛薬の使い方(CQ105)があげられる。従来の急性腹症に対する初期対応においては、「診断の目処がたつまで鎮痛薬はできるだけ使用しない」という考えが一般的であった。本ガイドラインでは、原因にかかわらず診断前の早期の鎮痛剤使用を推奨し、禁忌がない限り痛みの強さによらずアセトアミノフェン1,000 mgを15分で静脈内投与することが推奨されている。以前頻用されていたブチルスコボラミンは痛痛に対して補助治療として用いるとした。疼痛が激しい場合やアセトアミノフェンでコントロールができない場合はオピオイド系の鎮痛薬の使用も推奨される。これらは、早期の鎮痛薬使用により診断、治療もやりやすくなるとするシステミックレビューに基づいている。実際、尿管結石の疼痛にもアセトアミノフェン静脈内投与で十分な疼痛コントロールが得られることも経験する。

もう一つの特徴は、腹部や後腹膜以外の疾患で急性腹症鑑別を要する疾患を詳細に解説している点である(第IX章)。「初期診療アルゴリズム」のステップ2(病態・身体所見などからの評価)では、病的、身体所見、種々の検査により鑑別診断を行うが、腹痛の部位別の鑑別診断(CQ77~86)のみならず、CQ76として「腹部や後腹膜以外で急性腹症と紛らわしい疾患は?」も取り上げ、腹痛が生じる機序と代表的な疾患についても解説している。また、最終章(XI章)では、急性腹症診療のための教育プログラムについても触れられており、腹痛(胸痛・背部痛を含む)へのアプローチから診断、治療、教育に至るまで、すべてが網羅されているとあって過言ではない。本ガイドラインは、救急外来を担う医師にとってバイブル的な存在であるため、その10年ぶりの改訂が注目されている。

Conflict of Interest: 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. 急性腹症診療ガイドライン出版委員会: 急性腹症診療ガイドライン2015. 2015; 医学書院 東京.
2. 菊池友太, 安武正弘, 兵働英也, 古木裕康, 内田英二: 特集: 腹部救急疾患に対する診断と初期治療—総合診療医の役割—「急性腹症における大学病院総合診療部門の役割」. 日本腹部救急医学会雑誌 2017; 37: 853-857.
3. 須崎 真, 安武正弘, 横田 裕: 心血管エマージェンシーに対するERの役割と展望. 内科 2017; 120: 1207-1212.

(受付: 2023年3月9日)

(受理: 2023年3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 —

上部消化管内視鏡検査の標準化を目指した『エビデンスに基づくルーティン上部消化管内視鏡ガイドブック』作成の試み

後藤 修^{1,2} 鮑本 哲兵² 秋元 直彦² 大森 順² 恩田 毅²
 桐田久美子² 小泉英里子² 野田 啓人² 樋口 和寿² 岩切 勝彦²

¹日本医科大学付属病院内視鏡センター

²日本医科大学消化器内科学

Publication of “Evidence-based Guidebook of Routine Esophagogastroduodenoscopy” for Standardization of Upper Gastrointestinal Endoscopy

Osamu Goto^{1,2}, Teppei Akimoto², Naohiko Akimoto², Jun Omori²,
 Takeshi Onda², Kumiko Kirita², Eriko Koizumi², Hiroto Noda²,
 Kazutoshi Higuchi² and Katsuhiko Iwakiri²

¹Endoscopy Center, Nippon Medical School Hospital

²Department of Gastroenterology, Nippon Medical School, Graduate School of Medicine

Key words: esophagogastroduodenoscopy, routine endoscopy, clinical question, quality indicator, guideline

当院では教育機関としての特性上、内視鏡初学者が内視鏡検査を行うことも少なくないが、これまで体系化・統一化された指導要綱が当院には存在せず、複数の上級医が自身の経験に基づいて都度対応しているのが現状であった。そこで、当院の上部消化管内視鏡検査におけるクオリティ・コントロールを目的として『エビデンスに基づくルーティン上部消化管内視鏡ガイドブック』を作成することとした。本邦で広く行われている「一回の上部消化管内視鏡で観察可能な範囲をすべて網羅的に走査する」検査を「ルーティン上部消化管内視鏡」と定義し、スクリーニング、サーベイランスおよび有症状精査を目的として行われる上部消化管内視鏡検査を対象とした。

計20項目のクリニカルクエスション(CQ)を9名のガイドブック作成委員が抽出、診療ガイドラインの作成方法に準拠する形で文献の系統的検索を行ったうえで、作成委員が担当CQに対する推奨文案を作成し、コンセンサス会議を経て推奨文を決定した。最後に、作成委員および6名のガイドブック評価委員が修

正Delphi法に準じて無記名独立投票を行い、推奨度を決定した。

約半年の作成期間を経て総論10個、各論10個のCQからなるガイドブックが完成した。患者に標準的な内視鏡検査を提供するための指針としてのみならず、内視鏡初学者にとってはある程度のトレーニング期間ののち独り立ちをする際の最終目標として、また上級医にとっては内視鏡指導における指針および自身の内視鏡に関する知識を再確認するための資料として有効利用されることが期待される。

はじめに

上部消化管内視鏡は、いわゆる「胃カメラ」から端を発し、ファイバースコープを経てビデオスコープと進化を遂げ、今や上部消化管疾患診療の根幹をなすものとして欠かせないモダリティとなっている。症状を有する患者の診断はもとより、様々な良悪性疾患に対する治療にも広く使用され、近年では胃がんの早期発

Correspondence to Osamu Goto, MD, PhD, Endoscopy Center, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: o-goto@nms.ac.jp

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



図1 『エビデンスに基づくルーティン上部消化管内視鏡ガイドブック』
計20個のクリニカルクエスションと推奨文および解説文で構成された全55ページにわたるガイドブック。

見を目的とした対策型検診にも活躍の場を広げている。

欧米における上部消化管内視鏡検査と異なり、本邦では特定の臓器や部位のみを観察するのではなく、一回の検査で観察可能な範囲をすべて網羅的に走査するのが一般的である。しかし、その観察法は施設毎あるいは施行医毎に異なる。必要な観察および撮影を行って病変を検出し、しかるべき診断を行うことができればその役割を十分に果たしていると考えられるが、複数の指導医がいる施設において、特に内視鏡初学者にとっては、その指針となる観察法が指導医毎に異なっていると戸惑いを感じることもしばしばであり、効率的な手技の習得を妨げる要因となりかねない。一方で、内視鏡観察は多分に技術的な要素が多く、各々の経験に基づいてストラテジーが構築されていくことも事実であることから、一元的に良し悪しを決定するのも困難である。そこで、多くの診療現場で参考にされる診療ガイドラインの作成方法に準拠する形で、現時点で公表されているエビデンスをもとに上部消化管内視鏡検査におけるルーティン検査法に関する推奨を提示し、臨床的に有用と思われる観察法を適切に習得・実践するためのガイドブックを作成した(図1)。

本ガイドブックは、適切なルーティン上部消化管内視鏡検査を行うべく提示された20項目にわたるクリニカルクエスション(CQ)に対して、可能な限りシステムティックにエビデンスを集積し、その内容をベースにコンセンサスの得られた実践的な内容も含めつつ、患者への利益と不利益のバランスも含めて作成された推奨文を編纂したものである。また、各推奨文に対して作成委員と評価委員による無記名投票により推奨度を決定した。さらに、投票結果を各推奨文に掲載し、読者が推奨度をより細かく把握できるようにした。

なお、内視鏡検査を始めたばかりの初学者にとっては本ガイドブックの内容をはじめから遵守するのは困難であり、本内容に拘泥するあまりに本来の目的である病変の拾い上げが疎かになってしまうのは本末転倒である。したがって、内視鏡初学者ははじめから本内容を遵守しようとするのではなく、ある程度のトレーニング期間ののち独り立ちをする際の最終目標として本ガイドブックを役立てていただくこととした。

ガイドブック作成手順

1. 定義

本ガイドブックにおいては、本邦で広く行われている「一回の上部消化管内視鏡で観察可能な範囲をすべて網羅的に走査する」検査を「ルーティン上部消化管内視鏡(ルーティン内視鏡)」と定義し、既知の腫瘍精査、術後胃、緊急内視鏡などを除いた、以下の目的で行われる上部消化管内視鏡検査を含むこととした。

・スクリーニング

対象：内視鏡による異常所見指摘歴のない無症状症例

例：X線異常、腫瘍マーカー高値、術前スクリーニング

・サーベイランス

対象：内視鏡による異常所見指摘歴のある無症状症例

例：内視鏡治療後、内服加療後フォローアップ、ポリープ・粘膜下腫瘍経過観察

・有症状精査

対象：症状を有し内視鏡による精査を必要とする症例

例：貧血、心窩部痛、胸やけ

2. 委員

ガイドブック作成委員として、日本医科大学消化器

表1 日本医科大学消化器内科学
ルーティン上部消化管内視
鏡ガイドブック作成委員会

作成委員長	後藤 修
作成委員	鮑本 哲兵
	秋元 直彦
	大森 順
	恩田 毅
	桐田 久美子
	小泉 英里子
	野田 啓人
	樋口 和寿
評価委員長	岩切 勝彦
評価委員	石川 裕美子
	糸川 典夫
	河越 哲郎
	川見 典之
	土生 亜実

内科学に所属し消化器内視鏡を専門とする消化器内科医9名がCQおよび推奨文を作成した。ガイドブック評価委員として、日本医科大学消化器内科学に所属する内視鏡経験15年以上の消化器内科医4名および10年未満の消化器内科医2名が評価を担当した(表1)。

3. 対象利用者

本ガイドブックの主要な利用対象者は、日本医科大学において消化器内視鏡診療に関わる医療従事者(指導医および非指導医)とした。

4. ガイドブックの作成方法

(1) CQの設定

ルーティン上部消化管内視鏡検査を施行する際に臨床現場において判断が難しいもので、コンセンサス提示することにより診療の質の向上が期待できるテーマを作成委員会で決定した。具体的には、9名の作成委員が計77個のCQを提示、選別・集約のうえ、合議を経て最終的に20個に設定した(表2)。

(2) 文献検索

ガイドブック作成委員が担当CQについてキーワードを挙げ、主にPubMedおよび医中誌を用いて論文検索を行った。系統的検索で収集しきれなかった論文については適宜ハンドサーチにて取り上げた。内容の性質上ランダム化比較試験のようなエビデンスレベルの高い文献は少ないことから、システムティックレビューは不要とし、各CQにおいて臨床的に重要度が高いと思われる文献を広く紹介、推奨文作成の参考にすることとした。

(3) 推奨およびその強さの決定

ガイドブック作成委員が担当CQに対する推奨文案を作成したのち、コンセンサス会議で作成委員がすべての文案を吟味し、推奨文を決定した。合意形成は、作成委員および評価委員が修正Delphi法に準じて無記名独立投票を行った。投票の際には、最も弱い同意を1、最も強い同意を9(1~3:どちらかというとは同意、4~6:どちらかというとは同意、7~9:同意)とする9段階の数字から1つを選択し、全有効投票の中央値を各推奨文に記載した。

本ガイドブックの要旨

本ガイドブックに掲載されたCQとその推奨文および解説の要旨を以下に示した。

1. 総論

<CQ1. ルーティン内視鏡において系統的な観察・撮影は有用か?>

【推奨文】

ルーティン内視鏡において、あらかじめ決めた順序で観察・撮影を行う。病変を認めた場合は、原則として系統的な観察・撮影後に病変精査を行う。

修正Delphi法による評価:中央値9,最低値8,最高値9

【解説】

Emuraらは咽頭・食道・胃・十二指腸のあらかじめ規定された28部位を系統的に観察・撮影することが胃上皮内腫瘍の発見に有用であったと報告した¹。世界内視鏡学会は検査の質の向上を目的としてこの系統的な観察・撮影法を推奨している²。

本邦でも多くの施設が系統的な観察を行っており^{3,9}、日本消化器内視鏡学会のガイドラインにおいても系統的な観察・撮影を推奨している¹⁰。米国消化器内視鏡学会のガイドラインにおいても胃内の見上げ観察も含めて網羅的に観察することを推奨しており、同ガイドラインに基づいたトレーニングを受けた内視鏡医は、トレーニングの前後で病変の発見率が向上したことが報告されている¹¹。以上より、系統的な観察・撮影は効率的な病変の拾い上げに有用であり、上部消化管のルーティン内視鏡においてあらかじめ決めた順序で観察・撮影を行うのが望ましいと考えられる。なお、観察中に病変を認めた場合、その病変のみに集中するのではなく、見落としをしないよう系統的な観察・撮影を行った後に病変精査を行うのがよい¹²。

表2 本ガイドブックで設定したクリニカルクエスチョン

総論		CQ1. ルーティン内視鏡において系統的な観察・撮影は有用か？ CQ2. ルーティン内視鏡に適切な検査時間は？ CQ3. ルーティン内視鏡時の撮影は何枚が妥当か？ CQ4. ルーティン内視鏡において鎮静を行うべきか？ CQ5. 観察時に管腔内の洗浄は必須か？ CQ6. 色素散布（ヨード除く）の適応は？ CQ7. 生検はいつ行うのが望ましいか？ CQ8. 腫瘍性病変（疑いを含む）に対して生検をすべきか？ CQ9. レポート記載の省略はどの程度許容されるか？ CQ10. 粘膜下腫瘍に対する内視鏡所見の記載はどの程度必要か？
各論		
咽頭		CQ11. 口腔～咽頭の観察は必須か？ CQ12. 咽頭反射が強い場合、口腔～咽頭の観察は必須か？
食道		CQ13. 食道に画像強調内視鏡観察は必須か？ CQ14. ヨード散布の適応は？ CQ15. 食道胃接合部の適切な観察法は？ CQ16. バレット食道の適切な取り扱いは？
胃		CQ17. 胃の観察時、どの程度送気すべきか？ CQ18. 病変を見落としやすい部位はあるか？ CQ19. 萎縮の有無やピロリ菌の感染状況によって観察法を変えるべきか？
十二指腸		CQ20. 十二指腸乳頭の観察は必須か？

<CQ2. ルーティン内視鏡に適切な検査時間は？>

【推奨文】

上部消化管におけるルーティン内視鏡の検査時間は5～7分を目安とし、精査対象となる病変を認めた場合でも10分程度で検査を終えることを目標とする。

修正 Delphi 法による評価：中央値 8, 最低値 5, 最高値 9

【解説】

単施設での胃がん検診 1,736 例における経口内視鏡検査時間は平均 5.1 分であった¹³。また、本邦 98 施設・海外 53 施設が参加した上部消化管内視鏡検査に関するアンケート調査によると、本邦における病院の 70% 以上およびクリニックの 80% 以上、海外の病院の半数で検査時間が 8 分以内であった¹⁴。

上部消化管内視鏡検査時間と腫瘍検出率との検討がなされていた 4 編において、検査時間が短い群で腫瘍検出率が低かったが、検査時間に比例して腫瘍検出率が高くなる傾向は認めなかった^{8,15-17}。病変拾い上げにおける quality indicator として検査時間を考慮すると、ルーティン内視鏡は最低 5 分以上かけるのが望ましいと考えられる一方で、7～8 分程度で診断能がプラトーに達することが示唆される。

したがって、上部消化管におけるルーティン内視鏡の検査時間は 5～7 分を目安とし、精査対象となる病変を認めた場合でも 10 分程度で検査を終えることを

目標とすることが妥当であると考えられる。

<CQ3. ルーティン内視鏡時の撮影は何枚が妥当か？>

【推奨文】

上部消化管におけるルーティン内視鏡における撮影枚数は 40 枚程度を目安とし、評価あるいは記録すべき所見があった場合には 1 つの所見につき、拡大観察含め 2～10 枚程度の撮影を追加する。

修正 Delphi 法による評価：中央値 8, 最低値 6, 最高値 9

【解説】

萩原らは偽陰性率から内視鏡検診の適正な撮影枚数を検討した¹⁸。胃内の撮影枚数を 14～20 枚, 20～24 枚, 24～28 枚, 28 枚以上施設の 4 群で比較したところ、偽陰性率は 24～28 枚群でもっと少なく、見逃し率も 24～28 枚群で最も低値であったことから、検診における適正な胃内撮影枚数は 24～28 枚としている。ここに咽頭 1 枚, 食道 3～4 枚, 十二指腸 2～3 枚を加えた 30～36 枚を推奨している。また、対策型胃内視鏡検診におけるルーティン撮影法では食道や十二指腸を含めて 30～40 枚程度の撮影枚数が推奨されている¹⁹。当ガイドブック作成委員内でコンセンサスの得られた撮影箇所と枚数は咽頭 1 枚, 食道 8 枚, 胃 28 枚, 十二指腸 3 枚の計 40 枚となった。

<CQ4. ルーティン内視鏡において鎮静を行うべきか?>

【推奨文】

ルーティン内視鏡において、患者の不安が強い場合や良好な観察の妨げになる場合は、十分なインフォームド・コンセントのもと、年齢や基礎疾患に配慮したうえで生体監視モニターを行いながら鎮静下で行うことを推奨する。鎮静薬はミダゾラムを第一選択とし、必要に応じてペチジンやペンタゾシンなどの鎮痛薬の追加および他の鎮静剤への変更を検討することが望ましい。

修正 Delphi 法による評価：中央値 9，最低値 7，最高値 9

【解説】

ルーティン内視鏡における鎮静は患者の不快感・不安の軽減、満足度の改善が得られ、再検査の希望率が高くなることがメタ解析にて報告されている²⁰。さらに、鎮静により良好な視野が得られて内視鏡施行医側の満足度も向上させることがランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) にて示されており²¹、患者の不安が強い場合や良好な観察の妨げになる場合は鎮静下のルーティン内視鏡は有効な手段といえる。一方、内視鏡時の理想的な鎮静状態は conscious sedation (医師と患者との間で口頭でコミュニケーションを保つことができる状態) であるとされ、過剰な鎮静は避けるべきであり、呼吸抑制・循環抑制・覚醒遅延などの副作用に十分注意する必要がある。それらの副作用への対策として、患者の意識レベル・呼吸動態・循環動態を継続的にモニタリングすることが不可欠であり、リスクについても事前にインフォームド・コンセントを行う必要がある²²。

薬剤の選択においては、第一選択としてミダゾラムの使用を提案する²³。鎮静が得られない場合は、鎮痛薬 (ペチジン、ペンタゾシン) の追加を提案する²⁴⁻²⁶。

<CQ5. 観察時に管腔内の洗浄は必須か?>

【推奨文】

気泡を除去する際は吸引もしくは自動送水装置を使用し、それでも除去困難な場合にはジメチコン含有液を散布する。粘液を除去する際は自動送水装置を使用し、特に関心領域などで強固な粘液付着を伴う場合にはプロナーゼ含有液による洗浄を考慮する。洗浄のタイミングは各臓器の撮影開始前が望ましい。

修正 Delphi 法による評価：中央値 9，最低値 7，最高値 9

【解説】

消泡剤であるジメチコン (ガスコン[®]) を用いた前

投薬は、水単独での前投薬と比較して内視鏡検査中の視認性を有意に改善することが報告されている²⁷。また粘液分解作用を有する蛋白分解酵素であるプロナーゼをジメチコンに添加して前投薬として服用することで、胃の洗浄時間が短縮され視認性も向上されることが報告されており、これらの薬剤は汎用されている²⁸。

洗浄を行うことは粘膜面の正確な評価につながることから重要ではあるが、時として洗浄が困難な粘液や胆汁、内服薬の強固な付着に遭遇することもある。関心領域であれば入念な洗浄による観察が求められるが、それ以外の領域では適度な洗浄に留め、観察困難であった旨をコメントに記載するなどの対応もルーティン内視鏡検査では必要である。

<CQ6. 色素散布 (ヨード除く) の適応は?>

【推奨文】

ルーティン内視鏡検査において、胃・十二指腸腫瘍を疑う病変を認めた際には色素散布が有効とされるが、病変の境界が明瞭であれば省略可能である。また、画像強調内視鏡 (image enhancement endoscopy : IEE) 併用拡大観察は色素散布の代替手段となりうる。

修正 Delphi 法による評価：中央値 8，最低値 7，最高値 9

【解説】

色素内視鏡 (インジゴカルミンおよび酢酸・インジゴカルミン法) は白色光観察で指摘できない早期胃癌を拾い上げられることがある^{29,30}。しかし、インジゴカルミン散布による色素内視鏡観察が白色光観察と比較して拾い上げに有用であるという強いエビデンスを示す報告はない。実際に胃癌検診ガイドラインでは、生検を必要とする病変があった場合のみインジゴカルミンを散布することが許容されている³¹。最近では、本邦において光デジタルを用いた狭帯域光観察 (narrow band imaging : NBI) や linked color imaging (LCI) などの IEE が発展・普及し、その内視鏡診断能は格段に向上している。2019 年に上梓された早期胃癌内視鏡診断ガイドラインでは早期胃癌の質的診断に IEE は有用であり、白色光と併用して観察することが提案されている³²。

以上により、ルーティン内視鏡において胃・十二指腸腫瘍を疑う病変を認めた場合、色素散布が診断の一助となりうるが、境界明瞭な病変に対しては上乗せ効果に乏しいと考えられる。また、IEE 併用拡大内視鏡観察を行うことで色素散布は省略可能と思われる。

<CQ7. 生検はいつ行うのが望ましいか?>

【推奨文】

生検を行う場合には、原則として各臓器の観察終了直前に行う。

修正 Delphi 法による評価：中央値 9，最低値 3，最高値 9

【解説】

生検は処置としては比較的簡便ではあるが、出血等の合併症リスク、検査時間の延長の他、患者だけでなく病理医の負担も増えることから不要な生検は避けるべきである。また、上部消化管内視鏡検査では咽頭から十二指腸まで多岐にわたる疾患が存在することから、その頻度やタイミングに関する明確なガイドラインは存在しない。いずれにせよ生検を施行する際には、その後の検査への影響を最小限に留めることを考慮する必要がある。

生検のタイミングに関する明確な報告や検討は検索することができなかったが、一般的に生検を施行する際は、出血合併症や視界不良などその後の検査に影響を及ぼす可能性を考慮して各臓器の観察終了直前に行うことが多い。しかし、各臓器の観察終了直前に施行した場合にもその後の検査に影響を及ぼす場合も考慮し、臨機応変に対応すべきである。

<CQ8. 腫瘍性病変（疑いを含む）に対して生検をすべきか？>

【推奨文】

食道については腫瘍性病変か判断に迷う場合にのみ生検を行う。胃においては積極的に生検する。十二指腸については内視鏡治療の適応となりうる 0-IIa 型病変については生検を施行しないのが望ましい。一方、0-I 型病変は必要最低限の範囲で生検することを考慮する。抗血栓薬服用者では、抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドラインに準拠して、抗血栓薬を管理することが求められる。

修正 Delphi 法による評価：中央値 8，最低値 6，最高値 9

【解説】

胃の背景粘膜は腸上皮化生や萎縮性変化など様々であるため、腫瘍と非腫瘍の鑑別が困難な症例が少なくない。一方で、鉗子を用いた生検では採取部位に U-2 程度の粘膜欠損を生じるが、胃では粘膜下層に多少線維化が生じて内視鏡治療への影響が少ない。以上のことから、腫瘍性病変を疑う病変に対しては積極的に生検を施行すべきと考える³³。

咽頭・食道の腫瘍性病変に対する生検に関して、白色光観察、IEE 併用拡大内視鏡観察、ヨード散布にて腫瘍性病変が強く疑われる場合には生検しないことが推奨される³⁴。ただし、腫瘍性病変かどうか迷う場合

には生検も許容される。生検する場合には、生検後の癒痕を予防するために先端部の小さなカップの生検鉗子を使用し、必要最小限の組織の採取にとどめる必要がある³⁵。

十二指腸の腫瘍性病変に関して、腸型腫瘍は小病変の段階から白色化を伴うため病変を拾い上げやすいが平坦な病変が多いため、安易な生検施行を避け³⁶、診断的治療として内視鏡的切除を施行する治療戦略が受け入れられつつある³⁷。その一方で胃型腫瘍は腫瘍様病変との鑑別が容易ではないこと、丈が高く隆起が目立つ病変が多いことにより生検による線維化の影響が少ないと考えられることから、必要最小限の生検施行による病理組織学的評価が有用となる可能性が一部で指摘されている^{38,39}。

抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドラインでは消化器内視鏡検査・治療を出血リスクに準じて分類しており、通常の内視鏡的粘膜生検は 2 番目に出血リスクの低いカテゴリーに分類されている⁴⁰。抗血栓薬服用者の生検時には生検後に必ず止血を確認し、出血が続いていれば止血処置を行う⁴¹。

<CQ9. レポート記載の省略はどの程度許容されるか？>

【推奨文】

ルーティン内視鏡のレポート記載の省略に一定の基準はないが、詳述の必要性は所見ごとに異なる。内視鏡検査報告システム内の用語を用いたレポート記載を主体とし、フリー入力は補助的に使用する。

修正 Delphi 法による評価：中央値 8，最低値 5，最高値 9

【解説】

欧州消化器内視鏡学会では、すべての消化器内視鏡検査の品質保証と改善のための前提条件として、内視鏡検査報告に関する記載において、①フリーテキストでの報告は不完全なデータと内視鏡検査の質の低い報告につながるため強く推奨されない、②内視鏡検査報告システムは可能な限り構造化された用語（有効で標準化された用語と一致する）を使用し、フリーテキストによるデータ入力の使用を制限する必要がある、としている⁴²⁻⁴⁴。内視鏡レポート記載に関しては、所見の重要度に応じて適正な情報を残すよう心がけ、詳述が必要な所見に限りフリー入力を用いて補助的に情報を記載する。

<CQ10. 粘膜下腫瘍（submucosal tumor：SMT）に対する内視鏡所見の記載はどの程度必要か？>

【推奨文】

1 cm 以上の SMT の所見では、局在、大きさ、色

調、形態のほか、潰瘍形成、増大傾向、クッションサインの有無を記載する。食道・胃 SMT では 2 cm 以上の病変を超音波内視鏡 (endoscopic ultrasonography : EUS) の絶対適応とする。1 cm 以上 2 cm 未満で消化管間質腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor : GIST) 等の悪性病変の可能性が否定できない病変は相対適応とし、患者背景などを考慮しつつ積極的に EUS を行うことを推奨する。十二指腸 EUS では神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor : NET) が否定できない場合は大きさに関係なく EUS の適応とする。

なお、一度 EUS を施行し経過観察となった SMT は、ルーティン内視鏡で所見に変化があった場合に再度 EUS を検討する。

修正 Delphi 法による評価：中央値 9, 最低値 5, 最高値 9

【解説】

1 cm 以上の SMT を認識した際には、局在、大きさ、形態、色調、潰瘍形成、増大傾向を観察し、さらに鉗子を用いてクッションサインの有無を評価し記載することを提案する^{45,46}。十二指腸に見られる SMT では、ブルネル腺過形成、嚢胞、リンパ管腫などの良性病変がほとんどである一方、治療対象病変となる NET, GIST, 悪性リンパ腫などもまれに存在し、特に 1 cm 未満の NET では内視鏡的切除が考慮される⁴⁷。したがって、より小病変での治療介入のメリットを有する NET の頻度が高い十二指腸 SMT に関しては、NET の可能性が否定できない場合はサイズに関わらず EUS にて精査を行うことを推奨する。なお、一度 EUS を施行し経過観察となった場合は基本的にはルーティン内視鏡でフォローを行い、所見に変化を認めた際に EUS による再評価を検討するのが妥当であると思われる。

2. 各論・咽頭

<CQ11. 口腔～咽頭の観察は必須か？>

【推奨文】

ルーティン内視鏡検査において、頭頸部癌または食道癌の既往、咽頭違和感がある患者に対しては口腔～咽頭の観察を行うことを考慮する。観察の際には画像強調内視鏡 (NBI や BLI) を用いる。

修正 Delphi 法による評価：中央値 9, 最低値 7, 最高値 9

【解説】

スクリーニングの上部消化管内視鏡検査における咽頭癌の頻度は 0.1% と極めて低く、咽頭癌のリスク因

子は頭頸部癌の既往 (9.7%), 食道癌の既往 (3.5%), 咽頭違和感 (1.1%) であると報告されている⁴⁸。また、飲酒や喫煙もリスク因子である⁴⁹⁻⁵¹。また、飲酒により顔面紅潮する体質をフラッシュャーといい、咽頭癌のリスク因子となる⁵²。

食道癌・咽頭癌における白色光観察と NBI 拡大観察の診断能力を比較した多施設前向き研究において、白色光観察の咽頭癌の検出率はわずか 8% であった一方、NBI 拡大観察の咽頭癌の検出率は 100% であった³⁴。したがって、口腔～咽頭の観察においては画像強調内視鏡を用いた観察・撮影を行うことを強く推奨する。

<CQ12. 咽頭反射が強い場合、口腔～咽頭の観察は必須か？>

【推奨文】

咽頭反射が強い場合、頭頸部癌の低リスク患者であれば咽喉頭の観察は必須ではなく、苦痛なく挿入することを優先する。高リスク患者であれば観察順序の変更、鎮静、極細径内視鏡の使用などの工夫を行い可能な限り咽喉頭の観察を行う。

修正 Delphi 法による評価：中央値 9, 最低値 7, 最高値 9

【解説】

頭頸部癌の高リスクと判断される被検者にルーティン内視鏡を行う場合、咽頭反射が強くても、工夫して可能な限りの咽喉頭の観察を行うことが望ましいと考える。逆に、頭頸部癌のリスクが高くない患者で咽頭反射が強い場合は、咽喉頭のルーティン観察は必須ではなく、苦痛なく挿入することを優先することが許容されると考える。若年者の場合、今後反復して上部内視鏡検査を受ける可能性が高いことを考えると、内視鏡に対する過度な忌避感を与えないためには、咽頭反射が強い時点で咽喉頭の観察は必要最小限に留めるべきであろう。

3. 各論・食道

<CQ13. 食道に IEE 観察は必須か？>

【推奨文】

ルーティン内視鏡での食道観察においては IEE を用いることを強く推奨する。

修正 Delphi 法による評価：中央値 9, 最低値 8, 最高値 9

【解説】

2010 年に J Clin Oncol に発表された 320 名を対象とした RCT によると、白色光観察後に NBI 観察を行った群 (n=162) では、NBI 観察後に白色光観察を

行った群 (n=158) と比較して、食道癌の発見割合が 97% vs. 55% (P<0.001) と有意に高い結果となった³⁴。他に主要評価項目を食道上皮内腫瘍見逃し率とした RCT においても、NBI を用いた群が白色光を用いた群より食道癌および食道上皮内腫瘍の見逃し率において有意に良好な結果が報告されている⁵³。また、食道を含む上部消化管の腫瘍性病変の検出において LCI と白色光の検出力を比較した大規模な多施設 RCT では、750 人が LCI 群、752 人が白色光群に割り当てられ、咽頭、食道、または胃の 1 つ以上の腫瘍性病変が見つかった割合は白色光群よりも LCI 群の方が高かった (8.0% vs. 4.8%)⁵⁴。

上記エビデンスを参照すると、ルーティン上部消化管内視鏡検査における食道観察では、白色光より IEE を用いた観察が食道癌および食道上皮内腫瘍の発見に有用であるといえる。したがって、ルーティン内視鏡において少なくとも挿入または抜去時いずれか一度は IEE での観察が望ましいと考える。

<CQ14. ヨード散布の適応は? >

【推奨文】

ルーティン内視鏡において白色光観察および NBI 観察で食道癌を強く疑う場合、ヨードは必須ではない。まだら食道を疑う多発 brownish area を認める場合にはヨード散布を行う。

咽頭癌・食道癌の既往がある患者においては異時多発癌のリスクが高いためヨード散布が望ましいが、患者の苦痛も考慮した上でその可否を検討する。

修正 Delphi 法による評価：中央値 8, 最低値 7, 最高値 9

【解説】

これまで食道癌の拾い上げにはヨード染色や生検による組織診断が多く行われてきたが、ヨードの刺激や検査時間の延長による患者の苦痛や、ヨード染色後に粘膜が剥離して再生上皮が被覆し癌の範囲がわかりにくくなるなどの問題点もあった。IEE の普及により、現在はそれらを行わなくても高い精度で癌の存在診断と質的診断が可能となった^{34,55}。一方で、ヨード染色がないと発見できない病変も存在する⁵⁶。まだら食道では NBI 併用拡大内視鏡検査よりもヨード染色の方が食道癌の検出率が高いとされる報告もあり⁵⁷、ヨード散布によって NBI では認識できない異時性多発癌を拾い上げられる可能性がある。したがって、まだら食道を有する患者、咽頭癌・食道癌の既往がある患者ではヨード散布が望ましいが、食道癌の拾い上げとして NBI 観察の有用性は高いため、NBI 観察で食道癌を強く疑う場合にヨード散布は必須ではない。

<CQ15. 食道胃接合部(esophagogastric junction : EGJ) の適切な観察法は? >

【推奨文】

EGJ を観察する際には白色光と IEE の両条件下に可能な限り被検者に深吸気をさせ、食道内腔を十分に拡張させながら観察する。鎮静薬を使用している場合には、深吸気はさせず、通常の呼吸の状態を観察を実施する。挿入時に EGJ を観察できない場合には胃・十二指腸の観察後の内視鏡抜去時に再度観察を試みる。腫瘍の鑑別においては IEE 併用拡大観察が有効である。

修正 Delphi 法による評価：中央値 9, 最低値 7, 最高値 9

【解説】

EGJ は内腔が狭く、屈曲しているため全体像が観察しにくい。特に呼気時には縦隔が陽圧となり食道内腔が潰れるため、観察しにくい。一方、吸気時には縦隔が陰圧となり食道内腔が拡張する。また、吸気時には EGJ が胸腔側へ移動するため、EGJ の観察は深吸気下の方が全体を観察しやすい^{58,59}。以上のことから、深吸気が可能な状況では深吸気での観察が推奨される。挿入時に EGJ の観察が困難である場合には、胃・十二指腸の観察が終わった後の内視鏡抜去時に再度観察を試みる。また、噴門部の J ターンで EGJ を肛門側からみることも推奨される。

EGJ で観察対象の中心となるのはバレット食道腺癌である⁶⁰。まずは通常内視鏡観察で癌を疑う病変を拾い上げ、癌の疑われる病変に対して IEE も併用した拡大内視鏡観察を行う。

<CQ16. バレット食道の適切な取り扱いは? >

【推奨文】

バレット粘膜が全周性に 3 cm 以上にわたる long segment Barrett's esophagus (LSBE) とそれ以下の long segment Barrett's esophagus (SSBE) に分類し、LSBE に関しては C&M 分類を用いて記載する。SSBE では EGJ 前壁から右壁の発赤調の隆起または陥凹性病変に着目する。LSBE では平坦型や複合型 (0-IIa + IIc など) の病変が多く、NBI で茶色様病変として拾い上げられることもあるが、診断困難例も多いため上級医とともに観察することが望ましい。

修正 Delphi 法による評価：中央値 8, 最低値 7, 最高値 9

【解説】

2003 年に提唱された C&M 分類 (プラハ分類) では、胃の縦走ひだの最口側を EGJ として、それより連続して伸びる全周性の円柱上皮の長さを C-extent

(circumferential extent), 舌状に伸びる部分の最大長を M-extent (maximum extent) として記載するように決められている⁶¹. 本邦では食道の柵状血管下端を EGJ と定義する研究が多く, 食道癌取り扱い規約第 11 版では内視鏡診断による EGJ は食道下部柵状血管の下端とし, 柵状血管が認識できない場合は胃の縦走ひだの最口側としている⁶².

本邦では LSBE はまれで SSBE が圧倒的に多く, 欧米との背景が異なる. SSBE を背景とした食道腺癌の内視鏡的な特徴は, 隆起型 (0-I 型または 0-IIa 型) が陥凹型 (0-IIc 型) よりやや多く, 色調は 9 割以上が発赤調^{63,64}, 前壁・右壁が好発部位である⁶⁵. LSBE を背景とした食道腺癌では平坦型 (0-IIb 型) や 0-IIa + IIc 型などの複合型が多い. 白色光観察では拾い上げが困難な発赤調の平坦病変が, NBI 観察で茶色様病変として認識できる場合があり, 拾い上げに有用である⁶⁵. ただし, LSBE においては炎症性変化, 異型上皮や癌の混在が診断を非常に困難にする場合があるため⁶⁶, LSBE を認めた際は経験が豊富な内視鏡医と共に観察を行うようにする.

4. 各論・胃

<CQ17. 胃の観察時, どの程度送気すべきか? >

【推奨文】

送気不足による見逃しを防ぐため, 大弯ひだの間がすべて観察可能になるまで十分に拡張させる. 一方, 送気過多による偶発症を防ぐため, 大弯ひだに完全に平坦化してしまわぬよう注意する.

修正 Delphi 法による評価: 中央値 9, 最低値 7, 最高値 9

【解説】

伸縮性に富んだ胃の内腔を観察するためには, 送気によって胃を十分拡張させる必要がある. 一方で, 過度な送気は予期せぬ偶発症を惹起するおそれがある. 「対策型検診のための胃内視鏡検診マニュアル」には, 「ひだとひだの間を広げ, 病変がひだの裏側に隠されないように心掛ける」と記載されている⁶⁷. Yao らは大弯ひだを十分に進展しないと進行癌ですら見落とす可能性があるとして警鐘を鳴らしている¹⁰. 一方, 送気過多が原因と考えられる偶発症として, 空気塞栓, 出血性胃裂創, コンパートメント症候群, 鼓腸, 漿膜裂創, 穿孔などが報告されている⁶⁸. したがって, 胃の観察時には体部大弯ひだの状態に目を配り, 常に適切な送気量となるよう調整するのが望ましい.

<CQ18. 病変を見落としやすい部位はあるか? >

【推奨文】

胃体部後壁, 胃体部大弯, 胃角部～前庭部小弯, 噴門小弯は死角となりやすいため, 意識的に観察する必要がある.

修正 Delphi 法による評価: 中央値 9, 最低値 8, 最高値 9

【解説】

胃癌なしと診断された内視鏡検査から 1 年以内に癌と登録されたものを偽陰性と定義すると, 偽陰性率は 6.4%, 3 年以内であれば 11.3% とメタ解析で報告されている⁶⁹. その他の報告でも胃癌の見落としは 4.6～25.8% 程度の確率で起きており, 決して少ない数字ではない⁷⁰⁻⁷². 一般的には, 胃内視鏡検査時に意図的に注目しないと見落としが起きやすいと言われているのは接線方向となる胃体部後壁, 粘膜ひだや液体に隠れる胃体上部大弯, スコープとの適切な距離がとりにくい胃角部～前庭部小弯と, 接近しづらい噴門小弯部である^{66,73-75}.

<CQ19. 萎縮の有無やピロリ菌の感染状況によって観察法を変えるべきか? >

【推奨文】

萎縮の有無やピロリ菌の感染状況によって観察法を変える必要はないが, ピロリ菌感染状況や粘膜萎縮の分布によって発生する胃癌の性質が異なるため, それぞれの特徴的な形態や局在を意識する必要がある.

修正 Delphi 法による評価: 中央値 9, 最低値 5, 最高値 9

【解説】

萎縮のほとんどない背景粘膜に対しては, 未分化型腺癌の特徴である表面陥凹型あるいは表面平坦型の褪色调病変がないかを注意してみていく必要がある. 萎縮・腸上皮化生が高度である場合は隆起型・陥凹型の両方があるため, 萎縮粘膜の中に色調変化, 凹凸変化がないか注意深く観察していく. また, 除菌後胃癌に関しては, 現感染胃癌に比べて小さく発赤調で表面陥凹型が多いと報告されており⁷⁶, その特徴に留意する必要がある. 一方で, 未感染胃癌に関しては進行胃癌として発見されることの多い噴門部癌, U 領域に好発する胃底腺型胃癌, ラズベリー型胃癌, 胃底腺と幽門腺の腺境界に発生する印環細胞癌, 前庭部に発生する腸型形質の胃癌の報告がされている⁷⁷. ピロリ感染状況で観察方法は変える必要はないが, それぞれの形態と発生しやすい部位を意識して観察を行うべきである.

表3 代表的なガイドラインと本ガイドブックとの比較

文献番号	80	67	81	82, 83	2	—
発行年	2006年	2015年	2016年	2017年/2018年	2020年	2022年
監修	米国消化器内視鏡学会	日本消化器がん検診学会	欧州消化器病学会	日本消化器内視鏡学会	世界内視鏡学会	日本医科大学消化器内科学
名称	The role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract	対策型検診のための胃内視鏡検診マニュアル	Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy	消化器内視鏡ハンドブック改訂第2版/内視鏡検査・周術期管理の標準化ハンドブック	Principles and practice to facilitate complete photodocumentation of the upper gastrointestinal tract	エビデンスに基づく上部消化管内視鏡ガイドブック
形式	論文	論文	論文	書籍	論文	冊子
構成	エキスパートの合意	エキスパートによる分担執筆	CQ*に対する推奨と合意	エキスパートによる分担執筆	エキスパートの合意	CQ*に対する推奨と合意
内容	疾患毎のサーベイランス法	検診の科学的根拠, 実施方法, 精度管理, 実施の条件, 検査手順, 不利益への対策など	検査前処置, サーベイランス間隔, 検査時間, 疾患記載法, 内視鏡治療偶発症など	内視鏡の構造, メンテナンス法, 各種内視鏡の概説, 前処置法, 検査の実際, 検査の記録法など	撮像の順番, 枚数の目安, 観察時のコツなど	撮像の順番, 枚数の目安, 検査時間, 鎮静法, 観察時のコツ, 疾患記載法など

*CQ, クリニカルクエスチョン

5. 各論・十二指腸

<CQ20. 十二指腸乳頭の観察は必須か? >

【推奨文】

十二指腸乳頭観察は可能な範囲で行うことが望ましいが、観察が困難であれば撮影は必須ではない。内視鏡スコープの直線化操作後や透明フード装着後の観察では主乳頭検出率が上がる。

修正 Delphi 法による評価：中央値 8, 最低値 7, 最高値 9

【解説】

標準的な上部消化管内視鏡検査では、主乳頭を含んだ十二指腸 2nd portion の観察が推奨されており、上部消化管内視鏡に関する文献やガイドラインでも主乳頭の完全に可視化することが強調されているが、同時に解剖学的特徴により主乳頭の完全な可視化は困難であることも指摘している^{78,79}。ルーティン内視鏡における主乳頭観察は、十二指腸深部への挿入を証明するとともに乳頭部病変や特殊な隣腫瘍の検出に寄与すると考えられることから、可能であれば試みることを望ましい。

代表的なガイドラインとの比較

ルーティン内視鏡のコツを記した論文あるいは書籍は多数存在するが、その多くは筆頭著者の臨床経験に基づく推奨で構成されており、内容も様々である。一方、本邦および海外の消化管内視鏡関連学会が監修し

たガイドラインは、その分野の複数のエキスパートが作成に関与していることから、より普遍的かつ実践的なものであると考えられる。

表3は本邦および海外の消化器内視鏡関連5学会が監修したガイドライン6編を時系列に並置し、本ガイドブックと比較したものである^{267,80-83}。いずれのガイドラインも論文として各学会の公式雑誌に掲載されているか書籍として販売されており、アクセスは容易である。構成としては、各学会の主要メンバーが作成に関与し、コンセンサス会議を経てあるいは分担執筆により文書化されたものであるが、欧州消化器病学会監修のガイドラインは本ガイドブックと同様CQに対する推奨と合意によって作成されている。

留意すべきは、胃癌高リスク国として胃癌の早期発見・早期治療による予後延長が重要な課題となっている本邦と異なり、海外特に欧米では網羅的な内視鏡観察を行わない背景があり、上部消化管診療においては海外のガイドラインと本邦における実臨床との間にしばしば乖離が生じる点である。例えば、同じ内視鏡サーベイランスであっても、萎縮性胃炎から早期胃癌を検出することが主目的となる本邦と、バレット食道から食道腺癌を検出することに重点を置く欧米とでは、おのずと観察法が異なってくる。その点においては本邦の内視鏡関連学会（日本消化器がん検診学会、日本消化器内視鏡学会）が監修するガイドラインが最も実相を反映していると考えられるが、内容はいずれも消化管内視鏡診療そのものを広くカバーするものとなって

おり、観察法自体に関する記載は少ないのが実情である。したがって、実際に内視鏡を手にして本邦でルーティン観察を行う者のニーズに直接応えるべく、その検査の流れや手技のコツに焦点を絞り、その推奨をエビデンスの集積と複数の内視鏡医によるコンセンサスに基づいて作成した本ガイドブックは極めて独自性に富み、かつ臨床的に有用なものであると考えられる。

おわりに

約半年の作成期間を経て、総論10個、各論10個のCQからなる『エビデンスに基づくルーティン上部消化管内視鏡ガイドブック』が完成した。本書は上部消化管内視鏡検査の基本を学ぶためのガイドブックであり、内視鏡初学者にとって効率的に上部消化管内視鏡検査を学べる内容となっている。本ガイドブックを活用することで、内視鏡初学者はコンセンサスの得られた一定の指針のもと内視鏡の指導を受けることが可能になり、より効率的な内視鏡診療ができるのではないかと考えられる。また初学者のみならず、中堅、上級の内視鏡医にとっても知識を再確認できる内容であり、一読の価値があると思われる。

内視鏡初学者にとってはトレーニングにおける最終目標として、また上級医にとっては内視鏡指導における指針および自身の内視鏡に関する知識を再確認するための資料として本ガイドブックが有効利用されることを期待したい。

なお、本稿では紙面の都合上本ガイドブックのすべての内容を掲載できなかつたため、CQおよび推奨文は全文のままとし、解説文は要約を示すに留まった。したがって、読者によっては本稿を読むのみでは各推奨文の根拠となるエビデンスに乏しいとの印象を受ける可能性がある。その際は是非本編を参照されたい。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文献

- Machaca Quea NR, Emura F, Barreda Bolanos F, et al: Effectiveness of systematic alphanumeric coded endoscopy for diagnosis of gastric intraepithelial neoplasia in a low socioeconomic population. *Endosc Int Open* 2016; 4: E1083-E1089.
- Emura F, Sharma P, Arantes V, et al: Principles and practice to facilitate complete photodocumentation of the upper gastrointestinal tract. *World Endoscopy Organization position statement. Dig Endosc* 2020; 32: 168-179.
- 入口陽介, 小田丈二, 水谷 勝ほか: 胃内視鏡スクリーニング検査の見逃し例からみた観察撮影法の工夫. *胃と腸* 2018; 53: 1132-1144.
- 大浦通久, 水谷 勝, 入口陽介ほか: 見落としのない胃の観察法—観察および撮影の手順と病変を確実に拾い上げるために—. *消化器内視鏡* 2007; 19: 1231-1235.
- 佐藤丈征, 杉本暁彦, 後藤田卓志: 見直し, 共有, 向上のために. *消化器内視鏡* 2012; 24: 1428-1430.
- Hirasawa T, Uchita K, Yano T: How many pictures are demanded for screening gastroscopy? *Dig Endosc* 2016; 28: 33-34.
- 宇賀治良平, 長浜隆司: 通常内視鏡: 撮影方法と拾い上げ診断. *胃と腸* 2021; 56: 600-601.
- Uedo N, Gotoda T, Yoshinaga S, et al: Differences in routine esophagogastroduodenoscopy between Japanese and international facilities: A questionnaire survey. *Dig Endosc* 2016; 28: 16-24.
- 引地拓人, 小原勝敏, 高木忠之ほか: 満遍なく, 同じ部位を行きと帰りで2度撮影. *消化器内視鏡* 2012; 24: 1422-1427.
- Yao K, Uedo N, Kamada T, et al: Guidelines for endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *Dig Endosc* 2020; 32: 663-698.
- Córdova H, Sánchez-Montes C, Delgado-Guillena PG, et al: Quality indicators for esophagogastroduodenoscopy: A comparative study of outcomes after an improvement programme in a tertiary hospital. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)* 2017; 40: 587-594.
- 赤松泰次: 胃癌に対する内視鏡スクリーニング. *胃と腸* 2008; 43: 1221-1224.
- 安田 貢, 青木利佳, 鳥巢隆資ほか: 胃がん検診における経鼻内視鏡検査導入の試み. *日消がん検診誌* 2007; 45: 27-34.
- Yoshimizu S, Hirasawa T, Horiuchi Y, et al: Differences in upper gastrointestinal neoplasm detection rates based on inspection time and esophagogastroduodenoscopy training. *Endosc Int Open* 2018; 6: E1190-E1197.
- Park JM, Huo SM, Lee HH, et al: Longer observation time increases proportion of neoplasms detected by esophagogastroduodenoscopy. *Gastroenterology* 2017; 153: 460-469.
- Kawamura T, Wada H, Sakiyama N, et al: Examination time as a quality indicator of screening upper gastrointestinal endoscopy for asymptomatic examinees. *Dig Endosc* 2017; 29: 569-575.
- Teh JL, Tan JR, Lau LJF, et al: Longer examination time improves detection of gastric cancer during diagnostic upper gastrointestinal endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 480-487.
- 萩原廣明, 山下由起子, 八木 茂ほか: 偽陰性率からみた多施設内視鏡胃がん個別検診の適正な撮影枚数の検討. *日本消化器がん検診学会雑誌* 2010; 48: 355-361.
- 細川 治: 胃内視鏡検査手順. 対策型検診のための胃内視鏡検診マニュアル. *日本消化器がん検診学会対策型検診のための胃内視鏡検診マニュアル作成委員会編*. 2017; pp 49-56, 南江堂.
- Mcquaid KR, Laine L: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 910-923.
- Kashiwagi K, Hosoe N, Takahashi K, et al: Prospective, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficiency and safety of propofol sedation by anesthesiologists and gastroenterologist-led teams using computer-assisted personalized

- sedation during upper and lower gastrointestinal endoscopy. *Dig Endosc* 2016; 28: 657-664.
22. Gotoda T, Akamatsu N, Abe S, et al: Guidelines for sedation in gastroenterological endoscopy (second edition). *Dig Endosc* 2021; 33: 21-53.
 23. 後藤田卓志, 赤松拓司, 阿部清一郎ほか: 内視鏡診療における鎮静に関するガイドライン (第2版). *Gastroenterol Endosc* 2020; 62: 1637-1681.
 24. Terui T, Inomata M: Administration of additional analgesics can decrease the incidence of paradoxical reactions in patients under benzodiazepine-induced sedation during endoscopic transpapillary procedures: prospective randomized controlled trial. *Dig Endosc* 2013; 25: 53-59.
 25. Yuksel O, Oarlak E, Koklu S, et al: Conscious sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: midazolam or midazolam plus meperidine? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 1002-1006.
 26. Dzeletovic I, Harrison ME, Crowell MD, et al: Impact of fentanyl in lieu of meperidine on endoscopy unit efficiency: a prospective comparative study in patients undergoing EGD. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 883-887.
 27. Elvas L, Areia M, Brito D, et al: Premedication with simethicone and N-acetylcysteine in improving visibility during upper endoscopy: a double-blind randomized trial. *Endoscopy* 2017; 49: 139-145.
 28. Kim GH, Cho YK, Cha JM, et al: Effect of pronase as mucolytic agent on imaging quality of magnifying endoscopy. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2483-2489.
 29. 布袋屋修, 山田晃弘, 山下 敏ほか: 経口内視鏡による胃びらん・発赤の良悪性の鑑別—通常観察+インジゴカルミン—. *消化器内視鏡* 2011; 23: 1707-1715.
 30. 河原祥朗, 那須淳一郎, 川野誠司ほか: NBI, AIMを用いた通常内視鏡による胃癌の拾い上げ診断. *消化器内視鏡* 2011; 23: 721-725.
 31. 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター: 有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン (2014年度版). 2015.
 32. 早期胃癌の内視鏡診断ガイドライン. 日本消化器内視鏡学会編. 2019.
 33. 赤松泰次, 下平和久, 宮島正行ほか: 消化管組織生検の基本と注意点. *消化器内視鏡* 2020; 32: 504-513.
 34. Muto M, Minashi K, Yano T, et al: Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: A multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1566-1572.
 35. 菊池大輔, 田中匡実, 飯塚敏郎ほか: 咽頭腫瘍性病変の内視鏡診断. *胃と腸* 2020; 55: 472-481.
 36. Kinoshita S, Nishizawa T, Ochiai Y, et al: Accuracy of biopsy for the preoperative diagnosis of superficial nonampullary duodenal adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 329-332.
 37. Goda K, Kikuchi D, Yamamoto Y, et al: Endoscopic diagnosis of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors in Japan: multicenter case series. *Dig Endosc* 2014; 26: 23-29.
 38. 平田 敬, 蔵原晃一, 大城由美ほか: 十二指腸非乳頭部上皮性腫瘍と腫瘍様病変の内視鏡所見—内視鏡的鑑別診断を含めて. *胃と腸* 2019; 54: 1103-1120.
 39. 辻 重継, 中西宏佳, 津山 翔ほか: 十二指腸腺腫と癌のNBI拡大内視鏡観察による鑑別診断. *胃と腸* 2019; 54: 1121-1130.
 40. 藤本一真, 藤城光弘, 加藤元嗣ほか: 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン. *Gastroenterol Endosc* 2012; 54: 2075-2102.
 41. 赤松泰司: 上手な生検採取のコツはこれだ. *消化器内視鏡* 2011; 23: 80-83.
 42. Beaulieu D, Barkun AN, Dubé C, et al: Endoscopy reporting standards. *Can J Gastroenterol* 2013; 27: 286-292.
 43. Bretthauer M, Aabakken L, Dekker E, et al: Requirements and standards facilitating quality improvement for reporting systems in gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2016; 48: 291-294.
 44. Moorman PW, van Ginneken AM, van der Lei J, et al: The contents of free-text endoscopy reports: an inventory and evaluation by peers. *Endoscopy* 1994; 26: 531-538.
 45. Kim GH: Systematic endoscopic approach for diagnosing gastric subepithelial tumors. *Gut Liver* 2021; 16: 19-27.
 46. Kawamoto K, Tamada Y, Utsunomiya T, et al: Gastrointestinal submucosal tumors: evaluation with endoscopic US. *Radiology* 1997; 205: 733-740.
 47. 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NEN) 診療ガイドライン (第2版). 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS), 膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン第2版作成委員会編. 2019.
 48. Nakanishi H, Doyama H, Takemura K, et al: Detection of pharyngeal cancer in the overall population undergoing upper GI endoscopy by using narrow-band imaging: a single-center experience, 2009-2012. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 558-564.
 49. Asakage T, Yokoyama A, Haneda T, et al: Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases, and drinking, smoking and diet in Japanese men with oral and pharyngeal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis* 2007; 28: 865-874.
 50. Chang CP, Chang SC, Chuang SC, et al: Age at start of using tobacco on the risk of head and neck cancer: Pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium (INHANCE). *Cancer Epidemiol* 2019; 63: 101615.
 51. Lu Y, Sobue T, Kitamura T, et al: Cigarette smoking, alcohol drinking, and oral cavity and pharyngeal cancer in the Japanese: a population-based cohort study in Japan. *Eur J Cancer Prev* 2018; 27: 171-179.
 52. 横山 顕, 大森 泰, 横山徹爾ほか: 中・下咽頭領域の表在癌の危険因子. *胃と腸* 2010; 45: 180-189.
 53. Chai TH, Jin XF, Li SH, et al: A tandem trial of HD-NBI versus HD-WL to compare neoplasia miss rates in esophageal squamous cell carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 120-124.
 54. Ono S, Kawada K, Dohi O, et al: Linked color imaging focused on neoplasm detection in the upper gastrointestinal tract: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2021; 174: 18-24.
 55. Nagami Y, Omori T, Yokoyama A, et al: Usefulness of non-magnifying narrow-band imaging in screening of early esophageal squamous cell carcinoma: a prospective comparative study using propensity score matching. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 845-854.

56. 藤原純子, 門馬久美子, 江頭秀人ほか: NBI併用内視鏡による食道癌スクリーニング. 消化器内視鏡 2010; 22: 961-968.
57. Goda K, Dobashi A, Yoshimura N, et al: Narrow-band imaging magnifying endoscopy versus lugol chromoendoscopy with pink color sign assessment in the diagnosis of superficial esophageal squamous neoplasms: a randomized noninferiority trial. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 639462.
58. 小山恒男: 胃癌に対する内視鏡スクリーニング. 胃と腸 2008; 43: 1211-1215.
59. 小山恒男, 高橋亜紀子: 食道胃接合部腺癌の内視鏡診断. 胃と腸 2015; 50: 1142-1151.
60. 藤崎順子: 食道胃接合部 update 内視鏡診断のエッセンス. 外科 2020; 82: 1101-1107.
61. Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al: The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006; 131: 1392-1399.
62. 食道癌取り扱い規約第11版. 日本食道学会編. 2015; 金原出版.
63. Matsui A, Kuribayashi Y, Nomura K, et al: Conventional white light endoscopic features of small superficial Barrett's esophageal adenocarcinoma. *Digestion* 2016; 93: 47-52.
64. Yamasaki A, Shimizu T, Kawachi H, et al: Endoscopic features of esophageal adenocarcinoma derived from short-segment versus long-segment Barrett's esophagus. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 211-217.
65. Okada M, Ishimura N, Mikami H, et al: Circumferential distribution and clinical characteristics of esophageal cancer in lower esophagus: differences related to histological subtype. *Esophagus* 2019; 16: 98-106.
66. 食道癌に対するESD/EMRガイドライン. 日本消化器内視鏡学会編. 2020.
67. 対策型検診のための胃内視鏡検診マニュアル(2015年度版). 日本消化器がん検診学会編.
68. Manser CN, Bauerfeind P, Gubler C: Iatrogenic complications in five patients with upper gastrointestinal bleeding due to ambient air: case series and literature review. *Case Rep Gastroenterol* 2012; 6: 197-204.
69. Hosokawa O, Hattori M, Douden K, et al: Difference in accuracy between gastroscopy and colonoscopy for detection of cancer. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 442-444.
70. Menon S, Trudgill N: How commonly is upper gastrointestinal cancer missed at endoscopy? A meta-analysis. *Endosc Int Open* 2014; 2: E46-50.
71. Voutilainen ME, Juhola MT: Evaluation of the diagnostic accuracy of gastroscopy to detect gastric tumors: clinicopathological features and prognosis of patient with gastric cancer missed on endoscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1345-1349.
72. Pimenta-Melo AR, Monteiro-Soares M, Libânio D, et al: Missing rate for gastric cancer during upper gastrointestinal endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 1041-1049.
73. 水口康彦, 野中 哲, 牧口茉衣ほか: 早期胃癌内視鏡治療前後のスクリーニング, サーベイランスで胃癌を見落とさないための工夫. 臨床消化器内科 2021; 36: 1303-1314.
74. 樋口和寿, 貝瀬 満, 後藤 修ほか: 胃内視鏡検診① 上部 消化管検診のための内視鏡撮影法. 臨床消化器内科 2021; 36: 909-917.
75. 平澤俊明, 城間 翔, 並河 健ほか: 早期胃癌のスクリーニングのコツとピットフォール 経口内視鏡. 胃と腸 2018; 53: 565-572.
76. 伊藤公訓, 小刀嵩弘, 田中信治ほか: ピロリ総除菌時代における除菌後胃癌の特徴. 除菌後胃癌の特徴と内視鏡所見. 日本医事新報 2017; 4881: 32-36.
77. 上山浩也, 松本紘平, 池田 厚ほか: ピロリ陰性(未感染)胃癌の現状について. 日本ヘリコバクター学会誌 2019; 20: 103-111.
78. Block B, Schachschal G, Schmidt H, et al: Endoscopy of the upper GI tract. 2004; pp 52-59, Thieme Medical Publishers, New York, NY.
79. Canard JM, Letard JC, Palazzo L, et al: In Gastrointestinal endoscopy in practice. 2011; pp 84-100, Churchill Livingstone, London, United Kingdom.
80. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, et al: ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 570-580.
81. Bisschops R, Areia M, Coron E, et al: Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: A European Society of Gastrointestinal Endoscopy quality improvement initiative. *United European Gastroenterol J* 2016; 4: 629-656.
82. 消化器内視鏡ハンドブック改訂第2版. 日本消化器内視鏡学会編. 2017; 日本メディカルセンター.
83. 内視鏡検査・周術期管理の標準化ハンドブック. 日本消化器内視鏡学会附置研究会 内視鏡検査・周術期管理の標準化に向けた研究会編. 2022; 日本メディカルセンター.

(受付: 2022年7月20日)

(受理: 2022年9月26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—

足利赤十字病院のご紹介

室久 俊光

日本赤十字社栃木県支部足利赤十字病院

Introduction of Japanese Red Cross Ashikaga Hospital

Toshimitsu Murohisa

Japanese Red Cross Ashikaga Hospital

足利赤十字病院は1949年（昭和24年）7月1日に8診療科、23床、職員30名で創立され、わずか25年で614床の病院に成長しました。しかし平成中期には旧病院は山裾の狭隘な土地に増築を重ねた結果新旧の建物が密集し非効率的であると同時に老朽化も進むなど多くの課題を抱えていました。そこで山裾から2.5 km離れた渡良瀬川畔へ新病院建築による全面移転が平成23年7月1日に行われ現在の姿となっています。当院の建築の特徴は一般病床全室個室、エネルギー使用を半減させた次世代型グリーンホスピタルなどがあり特に前者はブランド病院を除けば本邦初の試みでした。

現在の病床数は緩和ケア19床と回復期リハビリテーション50床をふくむ一般病床500床と精神科40床の計540床であり診療科目は内科、外科、小児科、産婦人科、救急診療科など28科、職員は医師136名を含め1,194名となっています。

当院は栃木県西南の足利市にあり佐野市とともに栃木県二次医療圏である安足医療圏の、さらに広域では栃木県の2市に加えて群馬県桐生市、みどり市、太田市、邑楽郡、館林市を含む両毛地域6市5町80万人の急性期中核病院であり栃木県の三次救急指定病院です。当院の立地する足利市には日本最古の学校である足利学校や足利氏の館であった鑊阿寺、日本夜景遺産に認定された織り姫神社そして冬はイルミネーション、春は大藤が楽しめる足利フラワーパークなどの見所があります。

当院と日本医科大学との繋がりは深く、特に救命救急センターの運営は日本医科大学の先生方抜きでは成り立ちません。現在は救急センター長として日本医科大学より菊池広子部長が赴任され救急患者の受け入れのみならず研



足利赤十字病院の外観（病棟側）



救命救急センター

連絡先：室久俊光 〒326-0843 栃木県足利市五十部町 284-1 足利赤十字病院

URL： <https://www.ashikaga.jrc.or.jp/>E-mail： t.murohisa@ashikaga.jrc.or.jpJournal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

修医教育, 近隣自治体の消防士教育, 栃木県 DMAT など多くの業務を担って頂いております。菊池先生の努力の結果, 2021 年度救急車等搬送患者数は 5,043 名, 救急センター取り扱い患者数は 13,797 人と年々増加し, 当院の目指す断らない救急を実践して頂いた結果応需率は 97.1% と非常に高くなっています。

当院は先端医療にも力を入れており, 手術ロボット da Vinci やハイブリッド手術室はじめ, 最近では精密な放射線治療機器であるサイバーナイフを導入しました。今後も地域住民に対して適切な医療を提供できる体制と医師にとって働きがいのある病院の構築に尽力したいと考えています。

当院は今後も日本医科大学との連携を通して栃木県両毛地域の基幹病院, 三次救急病院としての責務を担って参りたいと考えておりますので引き続きのご支援をよろしくお願い致します。

(受付: 2023 年 3 月 1 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. 5 (2021 年 10 月発行) 掲載

Effectiveness and Long-term Outcomes of Nerve-Sparing Radical Hysterectomy for Cervical Cancer

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 386-397)

子宮頸癌に対する神経温存広汎性子宮全摘出術の有用性と予後

山本晃人 鴨井青龍 池田真利子 山田 隆
米山剛一 竹下俊行
日本医科大学産婦人科

目的：子宮頸癌の根治手術として広汎性子宮全摘出術 (RH) が行われるが、一般に骨盤自律神経の損傷から長期術後合併症としての膀胱機能障害を伴う。当院で改良を重ねた神経温存広汎性子宮全摘出術 (NSRH) のテクニックを紹介し、治療成績と予後を検討することを目的とした。

方法：神経温存テクニックの導入期間 5 年間で 61 人が根治的子宫全摘術を受け、内 31 人の患者が NSRH を受け、30 人が従来通りの RH を受けた。診療録を後方視的に検討して、両群間の術後排尿機能と治療転帰を比較検討した。

結果：患者の年齢、手術進行期、その他の特徴に関して、NSRH 群と RH 群の両群間に差を認めなかった。

排尿機能に関する評価として、術後尿意、自尿確立日数を比較した。尿意は、NSRH 群で 80.6% (25/31) が自覚し、対する RH 群で 46.7% (14/30) が自覚した。自尿確立日数は、NSRH 群で 6 日 (2~20 日) であり、RH 群で 13.5 日 (3~46 日) であった。これ等の結果は、NSRH 群で有意に良好な結果であった ($P < 0.05$)。

根治性に関する評価では、局所無再発率、無病生存期間、全生存期間を比較した。骨盤部の局所無再発率は、NSRH 群で 87.1% (27/31)、RH 群で 83.3% (25/30) であった。無病生存率は NSRH 群で 5 年 70.0% (10 年 70.0%)、RH 群で 5 年 68.3% (10 年 63.1%) であった。全生存率は NSRH 群で 5 年 86.1% (10 年 86.1%)、RH 群で 5 年 78.2% (10 年 67.9%) であった。局所無再発率、無病生存率、全生存率

のすべてにおいて両群間に差を認めなかった。平均追跡期間は 2,456.3 日 (48~4,213 日) であった。

結論：当院で行っている NSRH は術後膀胱機能を十分に温存し、かつ治療の根治性を損ねることがなかった。

Effect of Topiroxostat on Brain Natriuretic Peptide Level in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Pilot Study
(J Nippon Med Sch 2021; 88: 423-431)

左室駆出率の保持された心不全患者における BNP に対するトピロキソスタットの効果

脇田真希 浅井邦也 久保田芳明 高圓雅博
清水 渉
日本医科大学付属病院循環器内科

目的：高尿酸血症を有する心不全患者は予後不良と報告されているが、尿酸降下薬導入により予後が改善するか否かはいまだ不明である。左室駆出率が保持された心不全 (HFpEF) 患者と左室駆出率が低下した心不全 (HFrEF) 患者の死亡率は同等であり、HFrEF 患者における標準治療は確立されているものの、HFpEF 患者に対して有効な治療法は確立されていない。本研究の目的は、高尿酸血症を有する HFpEF 患者におけるトピロキソスタットの投与が心不全にどのような影響を及ぼすかを検討することである。

方法：本研究は、2017 年 3 月から 2018 年 4 月に行った、前向き、単施設、非盲検、単群のパイロット試験である。高尿酸血症 (尿酸値が 7.0 mg/dL 以上と定義) または痛風を有する 20 歳~90 歳の HFpEF 患者を登録した。同意取得後、トピロキソスタットの経口投与を 40 mg/日で開始し、120 mg/日に達するまで 6 週間ごと 40 mg/日ずつ増量、24 週間観察した。主要評価項目は、血清 BNP 値のベースラインから 24 週間後の変化率、副次評価項目は 24 週間後の BNP 値の変化量、尿酸値、酸化ストレスマーカー値の変化量などとした。統計手法は Paired t-test を用いて、変化量の平均値を検定した (下記結果は変化量平均値、p 値の順に記載)。

結果：36 人の患者を登録し、うち 3 人は、初回投与前に脱落したため 33 人の患者を最終解析の対象とした。対数変換 BNP 値の変化率は、ベースラインと比較し、24 週目で有意に低下した ($-3.4 \pm 8.9\%$, $p=0.043$)。副次評価項目の血清 BNP 値および対数変換 BNP 値の変化量も、

同様に、ベースラインと比較し24週目で有意差が認められた(それぞれ $-18.0 [-57.7, 4.0]$ pg/mL, $p=0.041$, -0.16 ± 0.41 ln (pg/mL), $p=0.040$). また、酸化ストレスマーカーである尿酸値および尿中8-OHdG/クレアチニン値も有意に減少した(それぞれ -2.8 ± 1.6 mg/dL, $p < 0.001$, -2.3 ± 3.7 ng/mgCr, $p=0.009$).

結論: 高尿酸血症または痛風を有するHFpEF患者において、トピロキソスタット投与により対数変換BNP値の変化率は有意に改善した。また、血清BNP値と対数変換BNP値の変化量にも有意な差が認められた。しかし、血清BNP値の変化量は小さく、BNPに対するトピロキソスタットの臨床効果は限定的なものにとどまった。これらの知見を確認するためには、さらなる臨床研究が望まれる。

Clinical Characteristics, Achievement of Secondary Prevention Goals, and Outcomes of Patients with Recurrent Acute Coronary Syndrome

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 432-440)

急性冠症候群を再発した患者の臨床的特徴と2次予防治療の到達度

太良修平¹ 山本 剛¹ 酒井 伸¹ 木村徳宏¹
浅野和弘¹ 藤本雄飛¹ 塩村玲子¹ 松田淳也¹
門岡浩介¹ 高橋健太¹ 黄 俊憲¹ 三軒豪仁¹
西城由之¹ 中田 淳¹ 細川雄亮¹ 高野仁司²
清水 渉^{1,2}

¹日本医科大学付属病院心臓血管集中治療科

²日本医科大学循環器内科

背景: 急性冠症候群(ACS)の発症は冠動脈疾患患者の予後を悪化させるため、ACSの再発予防は重要である。しかし、ACSを再発した患者において、どの程度2次予防がされていたかは明らかでない。

方法: ACS患者214名(ST上昇型心筋梗塞:126名, 非ST上昇型心筋梗塞:61名, 不安定狭心症:27名)を、初発ACS群($n=182$)と再発ACS群($n=32$)に分類し、2群間の比較を行った。さらに、入院中に死亡あるいは心血管イベントを発症した15名を除いた199名について、退院後の心血管イベントの発症を経時的に評価した。

結果: 再発ACS群は初発ACS群と比較して、高齢(76.8 ± 10.8 vs. 68.8 ± 13.4 歳, $p=0.002$)で糖尿病の罹患率が高かった(65.6% vs. 36.8% , $p=0.003$)。スタチンの内服率が 68.8% であるにもかかわらず、再発ACS患者のLDLコレ

ステロール70mg/dL未満の達成率は28.1%と低値であった。糖尿病と診断された再発ACS患者において、HbA1c 7.0%未満の達成率は66.7%であった。再発ACS患者のうち、12.5%だけが2次予防のための至適薬物治療が行われていた。退院後の心血管イベントの発症は、再発ACS群で37.9%と初発ACS群の21.2%と比較して有意に高値であった(log-rank: $p=0.004$)。しかしながら、ACSの再発はその後の心血管イベントの独立した危険因子ではなかった(調整ハザード比:2.09, 95%信頼区間:0.95~4.63, $p=0.068$)。

結論: 再発ACS患者では、十分な至適薬物治療は行われておらず、ガイドラインが推奨するLDLコレステロール目標値の達成率は特に低値だった。

Novel Method of Sampling the Gastrointestinal Muscle Layer: Feasibility of Endoscopic Muscular Resection with a Ligation Device in an in Vivo Porcine Model

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 441-447)

新しい消化管筋層採取法:結紮デバイスによる内視鏡的筋層切除法の実行可能性に関する生体ブタを用いた動物実験

後藤 修 樋口和寿 辰口篤志 小泉英里子
野田啓人 恩田 毅 大森 順 貝瀬 満
岩切勝彦

日本医科大学付属病院消化器・肝臓内科

背景: 消化管筋層生検は消化管機能性疾患の組織学的評価を行ううえで有用である。今回われわれは内視鏡用結紮デバイスを用いた内視鏡的筋層切除法により大きな筋層組織を採取する方法を考案し、その実行可能性と安全性について生体ブタを用いた動物実験を行った。

方法: 軟性内視鏡にて消化管に粘膜下トンネルを作成、露出した筋層を吸引しながらゴムバンドを留置し偽ポリープを作成、高周波スネアで切除し組織採取後、粘膜下トンネル入口部を内視鏡的に閉鎖した。2頭の生体ブタを用いて食道、胃各3カ所に対して本手技を施行、技術的成功率、採取検体および採取部位の組織学的評価、1週間後の生存率を検討した。

結果: 計12カ所中11カ所で合併症なく手技を完遂した(92%)。採取検体径中央値は食道、胃でそれぞれ5mm, 10mmであった。組織学的にいずれの検体も内輪筋、外縦筋が含まれていた。2頭ともに処置後1週間有害事象を

認めなかった。

結論：結紮バンドを用いた内視鏡的筋層切除術を行うことで大きく厚い筋層検体を採取することが可能であった。本手技によって消化管機能性疾患におけるより精密な組織学的評価を行えることが示唆された。

Smoking is a Risk Factor for Endogenous Peritonitis in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 461-466)

喫煙は腹膜透析患者における内因性腹膜炎のリスクファクターである

寺田光佑 住祐一郎 荒谷紗絵 平間章郎
柏木哲也 酒井行直
日本医科大学腎臓内科

背景：腹膜炎は腹膜透析 (PD) におけるメジャーな合併症の一つであるが、その予測や予防は難しい。われわれは PD における内因性腹膜炎の危険因子について調査すべく本研究を行った。

方法：2015年4月から2020年3月まで日本医科大学付属病院でPDを行った患者を対象とした。22名が腹膜炎を生じ、その内18名が出口部感染やタッチコンタミネーションの無い内因性腹膜炎と考えられた。そこで、高齢者、女性、肥満、糖尿病、憩室、便秘を内因性腹膜炎の危険因子と仮定し、交絡因子として考えられる喫煙を含めて単変量および多変量解析を行った。

結果：内因性腹膜炎における単変量解析において喫煙は最も有意な危険因子 ($p=0.0065$) であった。加えて、喫煙は多変量解析においても独立した最も有意な危険因子 ($p=0.0034$) であった。糖尿病もまた単変量および多変量解析において有意な危険因子であった。

結論：本研究において喫煙はPDにおける内因性腹膜炎の独立した有意な危険因子であった。禁煙は内因性腹膜炎のリスクを低減できる可能性がある。

Characteristics of Inter-Arm Difference in Blood Pressure in Acute Aortic Dissection

(J Nippon Med Sch 2021; 88: 467-474)

急性大動脈解離における上肢血圧の左右差の特徴

笹本 希^{1,2} 坪 宏一^{1,2} 山本 剛² 大塚俊昭^{3,4}
三軒豪仁² 林 洋^{1,2} 村田広茂^{1,2} 宮地秀樹^{1,2}
細川雄亮² 太良修平² 時田祐吉^{1,2} 宮田 敏⁵
師田哲郎⁶ 新田 隆⁶ 清水 渉^{1,2}

¹日本医科大学付属病院循環器内科

²日本医科大学付属病院集中治療室

³日本医科大学大学院医学研究科衛生学公衆衛生学分野

⁴日本医科大学付属病院臨床検査部門

⁵帝京大学大学院公衆衛生学研究科

⁶日本医科大学付属病院心臓血管外科

目的：急性大動脈解離 (acute aortic dissection; AAD) は、死亡率の高い重大な心血管疾患であり、上肢血圧の左右差 (Inter-arm difference of blood pressure; IADBP) は AAD の特徴として広く知られている。解離が腕動脈に及べば右上肢血圧 (Right arm systolic blood pressure; R) が低下し、左鎖骨下動脈に及べば左上肢血圧 (Left arm systolic blood pressure; L) が低下する可能性があり、それが IADBP の機序と予想されている。AAD における IADBP について詳細な報告はほとんどないため本研究を行った。

方法：急性心血管疾患の疑いで当院に入院し、発症から48時間以内、胸背部痛あり、両上肢の血圧測定を施行した215例を、解離群 (93例) および非解離群 (122例) に分け、さらに解離群を Stanford A 型 (A 型解離群; 48例) および B 型 (B 型解離群; 35例) の2群に分けた。患者背景、IADBP 関連因子 (R, $R < 130$ mmHg の割合, L, $L < 130$ mmHg の割合, IADBP (R-L もしくは L-R)), 等に関して、A 型解離群, B 型解離群, と対照である非解離群で比較し、また多変量ロジスティック回帰分析により A 型解離, および B 型解離に関連する要因を retrospective に検討した。

結果：A 型解離群 vs. 非解離群の比較において, $R (136 \pm 36$ vs. 151 ± 28 mmHg, $p=0.002$), $R < 130$ mmHg の割合 (38% vs. 19%, $p=0.009$), $L-R > 15$ mmHg の割合 (19% vs. 8%, $p=0.047$), $L-R > 20$ mmHg の割合 (14% vs. 4%, $p=0.029$), 「 $L-R > 15$ mmHg かつ $R < 130$ mmHg」の割合 (14% vs. 1%, $p=0.001$)。A 型解離に関連する因子を、多変量解析により検討すると、「 $L-R > 15$ mmHg かつ $R < 130$ mmHg」が独立した関連因子 (OR 25.97, 95%CI 2.45~275.67, $p=0.007$) であった。次に、B 型解離群と非解離群との比較において, L, $L < 130$ mmHg の割合, $R-L > 15$ mmHg, $R-L > 15$ mmHg かつ $L < 130$ mmHg の割合は、いずれも有意差なし。また $R-L > 15$ mmHg かつ $L < 130$ mmHg は B 型解離の有意な関連なし。

考察・結論： AADにおけるIADBPの検討では、RがLより低く ($L-R > 15 \text{ mmHg}$) かつRが低下している ($R < 130 \text{ mmHg}$) ことが、A型解離と関連があることが示された。一方で、LがRより低く ($R-L > 15 \text{ mmHg}$) かつLの低下 ($L < 130 \text{ mmHg}$) はB型解離と関連せず、IADBPはB型解離と関連がない可能性が示された。

日医大医学会誌論文投稿チェック表

種目： _____ 投稿日： _____ 年 _____ 月 _____ 日
 著者名： _____ 所属： _____
 表題： _____

- 1. 日本医科大学医学协会会员（共著者含む）で会費が納入されている。
- 2. 著者数は10名以内である。
- 3. 投稿論文は、個人情報保護法に準拠している。
- 4. 投稿論文が人間または動物を被験者として研究を記述している場合は、倫理審査委員会の承認を得ている証明および研究対象者からインフォームドコンセントが得られている。
- 5. 投稿論文は、下記の規定どおりである。

種目	文字数	英文抄録	図表写真の点数
グラビア	700字以内	/	
カラーアトラス	1,000字以内	/	
原著	16,000字以内	400語以内	制限なし
綜説（論説）	16,000字以内	400語以内	12点以内
臨床医のために	4,000字以内	400語以内	6点以内
臨床および実験報告	3,200字以内	400語以内	6点以内
症例報告	3,200字以内	400語以内	6点以内
CPC・症例から学ぶ 基礎研究から学ぶ	6,400字以内	400語以内	文字数に含む
話題	2,200字以内	/	

- 6. 原稿（文献も含む）にページを記載している。
- 7. 体裁が次の順に構成されている。
 - ①表題 ②Title・著者名・所属（和文・英文） ③Abstract（英文） ④Key Words（英語） ⑤緒言
 - ⑥研究材料および方法 ⑦結果（成績） ⑧考察 ⑨結論 ⑩文献 ⑪Figure Legend
- 8. Abstractはネイティブチェックを受けている。
- 9. Abstractはdouble spaceで400語以内である。
- 10. Key Wordsは英語5語以内である。また、選択に際し、医学用語辞典（南山堂）・Medical Subject Headingを参考にしている。
- 11. 文献の記載が正しくされている。（投稿規程記載見本参照）
- 12. 文献の引用が本文中順番に引用されている。
- 13. (1) 表・図は英文（推奨）で作成されている。
 (2) 表・図および写真は各1枚ずつにされている。
 (3) 表・図および写真の数は規定内である。
 (4) 表・図を電子媒体で作成する場合は、300dpi以上で作成されている。
 (5) 本文中の表・図の挿入位置が明示され、順番に出ている。
 (6) 表・図は査読しやすい大きさである。
 (7) 写真は鮮明である。
- 14. 誓約書・著作権委譲書がある。
- 15. 投稿者は、印刷経費の実費を負担する。

連絡先 希望する連絡先
 E-mail _____ @ _____

メモ： _____

誓約書・著作権委譲書

(更新日：令和2年4月15日)

日本医科大学医学会雑誌に投稿した下記の論文は他誌に未発表であり、また投稿中でもありません。また、下記の論文に使用されている表・図等は、未公開のものです。

採用された場合にはこの論文の著作権を日本医科大学医学会に委譲することに同意いたします。また、下記のオープン・アクセス・ポリシーに同意いたします。

なお、本論文の内容に関しては、著者（ら）が一切の責任を負います。

【オープン・アクセス・ポリシー】

日本医科大学医学会雑誌は、第16巻第2号（令和2年4月）以降に掲載するすべての論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示4.0国際（CC BY NC ND）ライセンス（<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>）を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。営利使用または改変を行う場合は、編集主幹による利用許諾を要する。また、第16巻第2号（令和2年4月）以前に掲載された論文についても同様に利用許諾を要する。

論文名

署名

氏名

日付

注：著者は必ず全員署名して下さい。

日本医科大学医学会雑誌（和文誌）論文投稿規程

1. 日本医科大学医学会雑誌（和文誌）は基礎、臨床分野における医学上の業績を紹介することを目的とし、他誌に未投稿のものでなければならない。
2. 本誌への投稿者（全共著者を含む）は原則的に日本医科大学医学会会員に限る。ただし、依頼原稿についてはこの限りではない。
3. 日本医科大学医学会雑誌、第16巻第2号（令和2年4月）以降に掲載するすべての論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際（CC BY NC ND）ライセンス（<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>）を採用した。すべての論文の著作権については、論文が採用された場合、日本医科大学医学会に委譲されるが、ライセンス採用後も日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。営利使用または改変を行う場合は、編集主幹による利用許諾を要する。また、第16巻第2号（令和2年4月）以前に掲載された論文についても同様に利用許諾を要する。
4. 投稿論文の研究は「ヘルシンキ宣言、実験動物の飼養および保管等に関する基準（「日本医科大学動物実験規程」参照）、あるいは各専門分野で定められた実験指針および基準等を遵守して行われたものであること。
5. 投稿時点で施行されている個人情報保護法を遵守したものであること。
 なお、臨床研究を投稿する場合は、研究対象者を特定できる文面・写真を掲載しないことおよび人権を損なうことのないように配慮し、研究対象者からインフォームドコンセントが得られていること。
 また、動物実験の場合は、動物の維持・管理や実験操作に伴う疼痛の緩和に配慮したことを明記すること。
6. 法的あるいは倫理的に審査が必要とされている研究については、倫理審査委員会の承認を得ていることを証明する書類を提出または承認番号を明記する。
7. 本誌には次のものを掲載する。
 (1) 原著、(2) 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) Key words（英語）5語以内、(4) 本文〔緒言、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論、文献〕、(5) 図・表・写真とその説明、(6) その他とする。
12. 原稿の内容は、
 (1) 表紙：表題、所属名、著者名、連絡先（所属機関、勤務先または自宅の住所、電話番号、Fax 番号、e-mail address）。以上を全て和文と英文で提出する。表題には略語を使用しない。著者は原則として10名以内とする。
 (2) 文献：本論文の内容に直接関係のあるものにとどめ、本文引用順に、文献番号を1. 2. 3. …とつける。文献には著者名（6名以下は全員、7名以上は3名を記載し、4名からはほか、英文は et al. で記載する。）と論文の表題を入れ、以下のように記載する。なお、雑誌の省略名は和文の場合は医学中央雑誌・収載誌目録、欧文誌では“NLM Catalog: Journals referenced in the NCBI Databases”による。
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>
 i. 雑誌の記載例
 松谷 毅、藤田逸郎、金沢義一ほか：残胃癌に対する腹腔鏡補助下残胃全摘術。
 日医大医会誌 2014；10：178-181。
 Yokota H: Cerebral endothelial damage after severe head injury. J Nippon Med Sch. 2007; 74: 332-337.
 ii. 単行書の記載例
 横田裕行：救急医療における終末期医療。第10巻救急医療（シリーズ生命倫理学）。有賀 誠，手嶋

豊編. 2012; pp 79-100, 丸善出版 東京.
Ogawa R: Diagnosis, Assessment, and Classification of Scar Contractures. In Color Atlas of Burn Reconstructive Surgery (Hyakusoku H, Orgill DP, Téot L, Pribaz JJ, Ogawa R, eds), 2010; pp 44-60, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin.

iii. オンラインジャーナルの記載例

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

iv. Web サイトの記載例

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

v. データベースの記載例

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

(3) 図・表, 写真:

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

表の上には必ず表題, 図には図題を付ける. また, 本文を併読しなくともそれだけでわかるよう実験条件を図・表・写真の下に簡単に記載することが望ましい.

(4) 見出し符号:

見出し符号を付ける場合は 1, (1), 1), i, (i),

i) を基本順位とする. ただし, 緒言, 結論には見出し符号は付けない.

(5) 原則として国際単位系 (SI) を用いる. 記号のあとにはピリオドを用いない. 数字は算用数字を用いる.

13. 論文の採否は, 編集委員会が決定する.

14. 投稿前に英文校閲を希望する場合は, 事務局にご連絡下さい. (有料)

15. 著者校正は原則として初校のみとし, 指定期限以内に返却するものとする. 校正は脱字, 誤植のみとし, 原文の変更, 削除, 挿入は認めない.

16. 投稿原稿は原則として, その印刷に要する実費の全額を著者が負担する.

17. 別刷の費用は著者負担とする. ただし, 依頼原稿は別刷 50 部を無料贈呈する.

18. 投稿に関する問い合わせ・連絡先

〒113-8602 東京都文京区千駄木 1 丁目 1 番 5 号

日本医科大学医学会事務局内

日医大医会誌編集委員会

電話: 03-3822-2131 (内線 5111)

FAX: 03-5814-6765

E-mail: jmanms@nms.ac.jp

(令和 2 年 10 月 15 日)