

日本医科大学医学雑誌

第20巻 2024年12月 第4号

目次

INDEX

● 特集（肥満症治療の最前線）

「肥満症治療の最前線」の特集にあたって

肥満の健康障害

肥満症の食事療法

肥満症の運動療法

肥満症の行動療法

肥満症の薬物療法

肥満症の外科治療

代謝異常関連脂肪肝炎におけるマクロファージ研究の最前線

岩部 真人

252

稲垣 恭子

253

小林 俊介

261

羽田 幹子

266

松本有紀子

271

大塚 英明 他

276

中田 亮輔 他

282

酒井真志人

289

● グラビア

肺胞形成における血管内皮細胞の新たな役割の解明

高野 晴子 他

294

● 症例報告

NICU入院中に遅発型B群溶血性連鎖球菌（GBS）感染症による菌血症を反復した
極低出生体重児の1例

渡邊 萌 他

297

● 話題

来たる超高齢化社会を見据えた緑内障診療

中元 兼二

301

● JNMSのページ

Journal of Nippon Medical School Vol. 90, No. 2 Summary

302

● 第92回日本医科大学医学会総会・学術集会

特別講演（落合 淳志）

306

新任大学院教授特別講演（加藤 大輔・佐藤 卓・高木 元・石川 真士）

307

新任教授特別講演（北村 義浩・岳野 光洋）

311

新任特命教授特別講演（村上 善則）

313

新任寄附講座教授特別講演（後藤 穰）

314

令和6年度奨学賞受賞記念講演（小野 真平）

315

令和5年度優秀論文賞受賞記念講演（浅野 健）

316

令和5年度丸山記念研究助成講演（朝妻 知子・佐藤 博文・鈴木健太郎）

317

令和5年度同窓会医学研究助成講演（坂本 悠記・松田 明久・秋元 直彦）

320

海外留学者講演（鈴木 啓士・若栗 大朗）

323

一般演題

325

総会記事

369

● 会報

374

● Key Words Index

● 著者名索引

● 日本医科大学医学雑誌第20巻総目次

—特集「肥満症治療の最前線 (1)」—



「肥満症治療の最前線」の特集にあたって

岩部 真人

日本医科大学大学院医学研究科内分泌代謝・腎臓内科学分野

肥満がもたらす健康への影響は多岐にわたる一方で、その治療においても様々なアプローチが求められています。わが国において肥満症という概念が提唱されたのは、2000年に日本肥満学会を中心に行われたことが契機でした。従来、肥満者の治療対象は体格指数(BMI)のみに基づいて定義されることが一般的でしたが、日本ではそれに加え、内臓脂肪の蓄積や健康障害の有無に基づく診療の必要性が強調されるようになりました。この考え方は、国際的に見ても当時非常に先進的なものであり、肥満症治療の新たな基準として広く受け入れられてきました。

以降、肥満症診療におけるガイドラインが各学会より整備され、診療現場における肥満症への取り組みは大きく進展しています。肥満症の治療には多面的なアプローチが必要であり、患者ごとの個性に応じた適切な治療法を選択することが求められます。今回の特集では、肥満症治療における最新の知見や臨床的アプローチについて、各分野の最前線でご活躍されている専門の先生方にご執筆いただきました。

まず、内分泌代謝・腎臓内科学分野の稲垣恭子先生からは、「肥満の健康障害」というテーマで、肥満が内臓や全身におよぼす健康リスクについて幅広く解説し

ていただきました。小林俊介先生からは、「肥満症の食事療法」をテーマに、栄養管理と食事介入の具体的な方法が取り上げられています。さらに、羽田幹子先生からは「肥満症の運動療法」、大塚英明先生からは「肥満症の薬物療法」について、それぞれ治療法の意義と実践が紹介されています。また、精神神経科の松本有紀子先生からは、「肥満症の行動療法」において生活習慣や行動変容の重要性が強調されています。外科的アプローチとしては、消化器外科の中田亮輔先生から、「肥満症の外科療法」に関する解説があり、手術による治療の最新技術と成果が言及されています。さらに、分子遺伝医学分野の酒井真志人先生からは、「代謝異常関連脂肪肝炎におけるマクロファージ研究の最前線」と題して、MASH (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis) におけるマクロファージが疾患特異的な形質を獲得するメカニズムに対するアプローチを最新の研究成果を交えつつご紹介いただきました。

肥満症治療は、単なる体重減少を目指すものではなく、全身の健康を維持し、合併症を予防することが重要です。今回の特集を通じて、国内の肥満症診療における最新の知識と技術が広まり、診療科を超えた協力がますます深化することを期待しております。

—特集「肥満症治療の最前線 (2)」—



肥満の健康障害

稲垣 恭子

日本医科大学大学院医学研究科内分泌代謝・腎臓内科学分野

肥満と肥満症について

肥満とは、脂肪が過剰に蓄積し、BMI (body mass index: 体重 kg/身長 m²) 25 以上となっている状態をさす。日本肥満学会では、単に体重が重い状態をさす「肥満 (obesity)」と、医学的に減量を必要とする「肥満症 (obesity disease)」を区別している。「肥満症」は、「肥満に起因ないし関連する健康障害を合併するか、その合併が予測され医学的に減量を必要とする疾患」である¹。つまり、「肥満」は必ずしもすべてに減量の必要があるわけではない一方、「肥満症」は積極的な減量治療の対象となる。

近年、薬物治療や外科治療など、新たな肥満症治療が開発されている。これまでの治療法に加え、2023 年 11 月より持続性 GLP-1 受容体作動薬セマグルチド (商品名ウーゴビ®皮下注) が日本で薬価収載され、肥満症を適応とした治療薬として注目されている。持続性 GLP-1 受容体作動薬セマグルチドの使用については、病的意義のない肥満や普通体重などの適応外体重において美容やダイエット目的として使用しないこと、最適使用推進ガイドラインを十分理解した上で使用するべきであると提唱されている²。肥満症治療が発展し治療法が選択可能となりつつあるなか、肥満と肥満症の鑑別、肥満によって生じる健康障害を理解し、医学的、医療経済の観点から適切な治療法を選択することが求められている。

肥満症の診断

肥満症の診断基準は、「肥満 (BMI $\geq$ 25) に表 1 に示す肥満症の診断に必要な健康障害を合併したもの」である。また、内臓脂肪蓄積型肥満 (ウエスト周囲長のスクリーニングにより内臓脂肪蓄積を疑われ、腹部 CT 検査などにより内臓脂肪面積 $\geq$ 100 cm²が測定されたもの) は現在健康障害を伴ってなくても健康障害の合併リスクが高く、将来の合併が予測され医学的減量が必要であることから肥満症と診断される (表 1-1, 表 1-2)。

肥満に起因ないし関連する健康障害

肥満と関連する疾患は「肥満症の診断に必要な健康障害」と、「肥満症の診断には含めないが、肥満に関連する健康障害」に分けられる。「肥満症の診断に必要な健康障害」は減量により予防や病態の改善が期待できるとするエビデンスが一定以上蓄積されているものである¹。「肥満症の診断には含めないが肥満に関連する健康障害」には、悪性腫瘍、胆石症、静脈血栓症・肺塞栓症、気管支喘息、皮膚疾患 (黒色表皮腫、摩擦疹)、男性不妊、胃食道逆流症、精神疾患があり、肥満患者においてはこれらの疾患の有無を確認する。さらに、高度肥満症 (BMI $\geq$ 35) は、非高度肥満症と比較し、呼吸障害、運動器障害、肥満関連腎臓病、心不全、静脈血栓、皮膚疾患、精神的問題を併存する特徴がみられ、肥満症治療と合併症の治療を同時に必要とすることが多い。肥満症の診療では合併症の確認と健康障害の改善効果判定を行う。日本人を対象とした肥満症では 3% の減量により複数の健康障害が改善するとのエビデンスから、肥満症では 3% 以上の減量、高度肥満症では 5~10% を始めの目標とし、達成後には健康障害の改善状況に合わせ目標を再設定する。食事、運動、行動療法により減量が不十分な場合、肥満症治療食強化、薬物療法、外科療法を検討する。

肥満症の診断に必要な健康障害

肥満症の診断に必要な 11 の健康障害について肥満との関連とエビデンスについて示す。

1. 2 型糖尿病

肥満と関連する 2 型糖尿病は遺伝的要因に加え、過食や運動不足による内臓脂肪蓄積によりインスリン抵抗性を来し、相対的インスリン作用不足が生じることで発症する。肥満と 2 型糖尿病発症の関連についてはコホート研究とメタアナリシスが複数報告されている。Asia Pacific Cohort Studies Collaboration では、ニュージーランド、オーストラリア、日本の 16,621 人のデータにおいて、BMI 上昇に対し 2 型糖尿病の発症

表1 肥満症の診断に必要な健康障害

表1-1
肥満症の定義と診断基準

表1-1 肥満の定義, および肥満症の定義と診断
肥満の定義 脂肪組織に脂肪が過剰に蓄積した状態で, 体格指数(BMI=体重[kg]/身長[m] ²) ≥ 25 のもの。
肥満度分類の判定 BMIに基づき表1-3のごとく判定する。また, BMI ≥ 35 ($\geq$ 肥満3度)を高度肥満の定義とする。
肥満症の定義 肥満に起因ないし関連する健康障害を合併するか, その合併が予測され, 医学的に減量を必要とする疾患。
肥満症の診断 肥満と判定されたもの(BMI ≥ 25)のうち, 表1-2の1に示す「肥満症の診断に必要な健康障害」を合併する場合, 肥満症と診断する。内臓脂肪型肥満と診断される場合*は, 現在健康障害をともなっていなくとも, 肥満症と診断する。 *内臓脂肪型肥満の診断 ウエスト周囲長のスクリーニングにより内臓脂肪蓄積を疑われ, 腹部CT検査などによって内臓脂肪面積 $\geq 100\text{cm}^2$ が測定されれば, 内臓脂肪型肥満と診断する。

表1-2
肥満に起因ないし関連する健康障害

表1-2 肥満に起因ないし関連する健康障害
1. 肥満症の診断に必要な健康障害 1) 耐糖能障害(2型糖尿病・耐糖能異常など) 2) 脂質異常症 3) 高血圧 4) 高尿酸血症・痛風 5) 冠動脈疾患 6) 脳梗塞・一過性脳虚血発作 7) 非アルコール性脂肪性肝疾患 8) 月経異常・女性不妊 9) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群 10) 運動器疾患(変形性関節症: 膝関節・股関節・手指関節, 変形性脊椎症) 11) 肥満関連腎臓病
2. 肥満症の診断には含めないが, 肥満に関連する健康障害 1) 悪性疾患: 大腸がん・食道がん(膵がん)・子宮体がん・膀胱がん・腎臓がん・乳がん・肝臓がん 2) 胆石症 3) 静脈血栓症・肺塞栓症 4) 気管支喘息 5) 皮膚疾患: 黒色表皮腫や摩擦疹など 6) 男性不妊 7) 胃食道逆流症 8) 精神疾患

肥満症診療ガイドライン 2022年より引用

リスクが直線的に上昇し, BMIの 2kg/m^2 の低下により2型糖尿病発症リスクが27%低下した³。BMIと2型糖尿病の発症リスクの関連には人種間の差異があり⁴, 欧米人はBMI 30kg/m^2 を超えると糖尿病有病率が増加するのに対し, アジア人はBMI 25kg/m^2 程度で糖尿病の発症率が上昇する。これはアジア人のインスリン分泌能が欧米人に比べて低く, 軽度の肥満から相対的インスリン分泌不全が生じ, 2型糖尿病の発症につながるためと考えられている。肥満に合併した糖尿病の治療では食事療法・運動療法で効果が不十分の場合は, 肥満を来さないもしくは減量効果の期待できる薬物療法を検討する。

2. 脂質異常症

これまで高中性脂肪(Triglyceride: TG)血症の診断基準値は空腹時採血のみであったが, 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年度版から食後高TG血症の概念が導入され, 随時採血のTG 175mg/dL 以上が基準として設定された(表2)。高LDL-C, 高TG血症, 低HDL-C血症の治療では患者のリスクに応じた管理目標値を設定する。リスクは, 冠動脈疾患およびアテローム血栓性脳梗塞の発症リスクに応じて高, 中, 低リスクに分類する。冠動脈疾患, アテローム血栓性脳

梗塞の既往がある場合, 糖尿病や慢性腎臓病や高血圧症の併存がある場合は高リスクに分類され(表3), これらの危険因子がない場合は, 年齢・性別・喫煙歴等を点数化した久山町スコアを算出しリスク設定(表4)をし, 各々の管理目標値を設定する⁵(表5)。

過食は味覚の嗜好性や習慣の形成により, 中性脂肪やコレステロールを多く含む食品の過剰摂取につながりやすい。肥満によるインスリン抵抗性を基盤とし, 肝臓由来のTG含有リポ蛋白であるVLDL(超低比重リポ蛋白)の産生過剰やインスリン抵抗性によりTGの加水分解酵素であるLPL(リポ蛋白リパーゼ)の産生・活性低下が生じる。LPL活性が低下することでTG含有リポ蛋白であるカイロミクロンレムナントやIDLの蓄積が生じ高TG血症が生じる。

肥満と脂質異常症の関連について, 平均年齢49歳の非喫煙者を対象とし脂質異常症の発症をアウトカムとした横断研究であるFramingham Offspring Studyで, BMIの上昇に伴い, TGは直線的に上昇すること, HDL-コレステロール(HDL-C)は直線的に低下すること, 総コレステロールとLDL-コレステロール(LDL-C)は男性でBMI $27.5\sim 29.9\text{kg/m}^2$, 女性でBMI $25.0\sim 27.4\text{kg/m}^2$ で最高値となりそれ以降で横ばいであったことが示されている。また同研究で, BMIとTG高値

表2 脂質異常症診断基準

LDL コレステロール	140 mg/dL 以上	高 LDL コレステロール血症
	120~139 mg/dL	境界域高 LDL コレステロール血症 **
HDL コレステロール	40 mg/dL 未満	低 HDL コレステロール血症
トリグリセライド	150 mg/dL 以上 (空腹時採血 *)	高トリグリセライド血症
	175 mg/dL 以上 (随時採血 *)	
Non-HDL コレステロール	170 mg/dL 以上	高 non-HDL コレステロール血症
	150~169 mg/dL	境界域高 non-HDL コレステロール血症 **

* 基本的に10時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。空腹時であることが確認できない場合を「随時」とする。

** スクリーニングで境界域高 LDL-C 血症、境界域高 non-HDL-C 血症を示した場合は、高リスク病態がないか検討し、治療の必要性を考慮する。

● LDL-C は Friedewald 式 ($TC - HDL - C - TG/5$) で計算する (ただし空腹時採血の場合のみ)。または直接法で求める。

● TG が 400 mg/dL 以上や随時採血の場合は non-HDL-C ($= TC - HDL - C$) か LDL-C 直接法を使用する。ただしスクリーニングで non-HDL-C を用いる時は、高 TG 血症を伴わない場合は LDL-C との差が +30 mg/dL より小さくなる可能性を念頭においてリスクを評価する。

● TG の基準値は空腹時採血と随時採血により異なる。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版より引用

(≥ 200 mg/dL) と HDL-C 低値 (≤ 35 mg/dL) の関連は総コレステロール高値 (≥ 240 mg/dL), LDL-C 高値 (≥ 160 mg/dL) の関連に比べ、より強いことが示されている⁶。減量による脂質代謝の改善について、食事に対する介入を行った 70 件の研究を集積したメタアナリシスでは、体重 1.0 kg 減量するあたり総コレステロール 1.9 mg/dL の低下, LDL-C 0.8 mg/dL の低下, TG 1.3 mg/dL の低下であった⁷。

3. 高血圧症

肥満に合併する高血圧症の発症機序には、血行動態、内分泌ホルモン、自律神経、環境因子などが関与する。肥満に伴うインスリン抵抗性、高インスリン血症により交感神経系の活性化が亢進され、脂肪細胞から分泌されるレプチンは中枢性機序を介して交感神経を活性化させる⁸。また過食は塩分過剰摂取につながり⁹、減量により血漿レニン活性、血漿アルドステロン値は低下する。BMI やウエスト周囲径・ウエストヒップ比と高血圧の関連は国内外のコホート研究で示されており、1998 年に 30~55 歳の米国人女性 82,473 人を 16 年追跡研究した研究で、BMI < 20 kg/m² を基準とした高血圧の多変量調整相対リスクは BMI 23.0~23.9 kg/m² で 1.8, BMI ≥ 31 kg/m² となると 6.3 まで増加すると報告されている¹⁰。

肥満に伴う高血圧患者を診察する際、減量自体が降圧のため重要であることを念頭に置くとともに、閉塞型睡眠時無呼吸症候群やクッシング症候群、アルドステロン症による二次性高血圧症の可能性についても留

意する必要がある。いびきや日中の眠気、アルドステロン過剰による低カリウム血症、にきびや皮膚の菲薄化、野牛肩や皮膚線条といった身体所見など、日常診察での医療面接・理学所見・検査所見のなかからホルモン異常による疾患を想起することが重要である。

4. 高尿酸血症・痛風

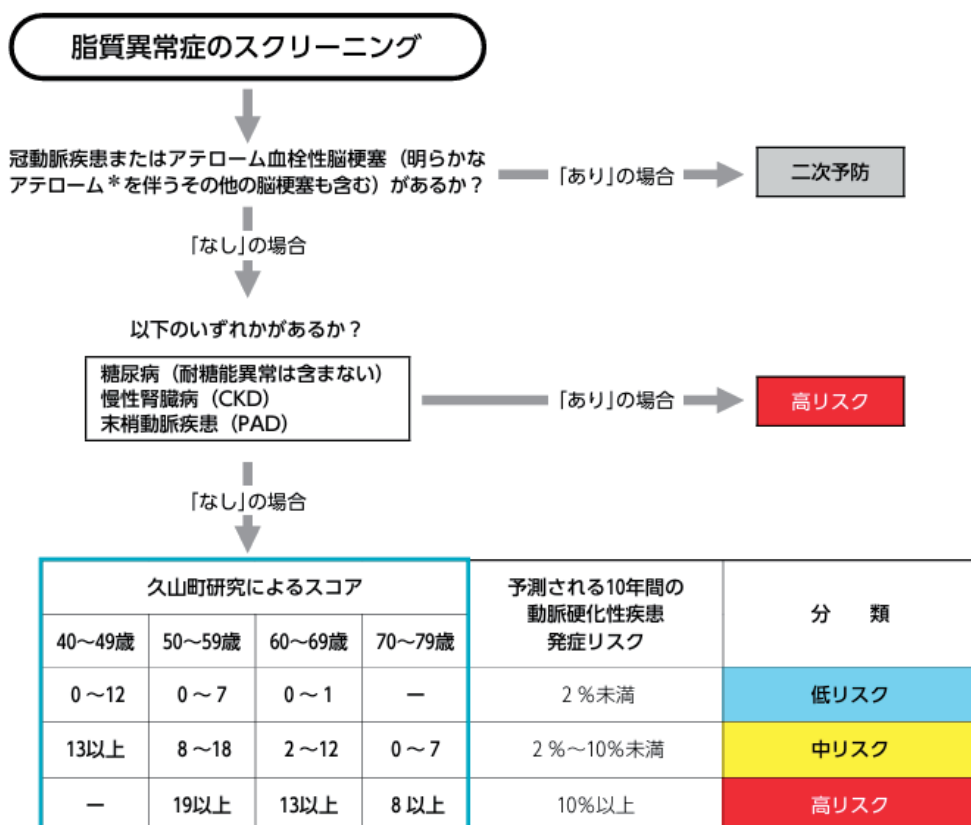
高尿酸血症は、尿酸値 ≥ 7.0 mg/dL により診断する。高尿酸血症の治療介入については、1996 年のコンセンサスカンファレンスでは尿酸値の管理目標値—診断基準値—指導強化・薬物介入値を「6-7-8 ルール」として値を設定している (表 6)。

日本人男性 4,565 人の調査で、BMI が 27 kg/m² を超えると高尿酸血症の合併が増えることや¹¹、内臓脂肪蓄積型の肥満で尿酸産生の亢進が起こること¹²が報告されている。痛風発作の既往、尿酸値 9 mg/dL 以上があればガイドラインに沿って適切に薬物治療を開始するが、そうでなければ減量により尿酸値低下の推移を確認するなど生活習慣改善から開始する。また、高尿酸血症は尿路結石の合併が多く、メタボリックシンドロームも独立した尿路結石のリスク因子である。肥満合併高尿酸血症においては尿 pH を 6.0~7.0 となるようクエン酸療法を行うなど尿路結石予防に留意する必要がある。

5. 冠動脈疾患

高血圧症・脂質異常症・糖尿病等の肥満関連疾患は冠動脈疾患の危険因子である。これらの疾患と肥満は

表3 動脈硬化性疾患予防からみた脂質管理目標値設定のためのフローチャート



久山町研究のスコア（図3-2）に基づいて計算する。

* 頭蓋内外動脈に50%以上の狭窄、または弓部大動脈粥腫（最大肥厚 4 mm 以上）

注：家族性高コレステロール血症および家族性Ⅲ型高脂血症と診断された場合はこのチャートを用いずに第4章「家族性高コレステロール血症」、第5章「原発性脂質異常症」の章をそれぞれ参照すること。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版より引用

表4 久山町スコアによる動脈硬化性疾患発症予測モデル

①性別	ポイント	④血清 LDL-C	ポイント	ポイント合計	40～49歳	50～59歳	60～69歳	70～79歳
女性	0	<120 mg/dL	0	0	<1.0%	<1.0%	1.7%	3.4%
男性	7	120～139 mg/dL	1	1	<1.0%	<1.0%	1.9%	3.9%
		140～159 mg/dL	2	2	<1.0%	<1.0%	2.2%	4.5%
		160 mg/dL～	3	3	<1.0%	1.1%	2.6%	5.2%
				4	<1.0%	1.3%	3.0%	6.0%
				5	<1.0%	1.4%	3.4%	6.9%
				6	<1.0%	1.7%	3.9%	7.9%
				7	<1.0%	1.9%	4.5%	9.1%
				8	1.1%	2.2%	5.2%	10.4%
				9	1.3%	2.6%	6.0%	11.9%
				10	1.4%	3.0%	6.9%	13.6%
				11	1.7%	3.4%	7.9%	15.5%
				12	1.9%	3.9%	9.1%	17.7%
				13	2.2%	4.5%	10.4%	20.2%
				14	2.6%	5.2%	11.9%	22.9%
				15	3.0%	6.0%	13.6%	25.9%
				16	3.4%	6.9%	15.5%	29.3%
				17	3.9%	7.9%	17.7%	33.0%
				18	4.5%	9.1%	20.2%	37.0%
				19	5.2%	10.4%	22.9%	41.1%

②収縮期血圧	ポイント	⑤血清 HDL-C	ポイント
<120 mmHg	0	60 mg/dL～	0
120～129 mmHg	1	40～59 mg/dL	1
130～139 mmHg	2	<40 mg/dL	2
140～159 mmHg	3		
160 mmHg～	4		

③糖代謝異常（糖尿病は含まない）	ポイント	⑥喫煙	ポイント
なし	0	なし	0
あり	1	あり	2

注1：過去喫煙者は⑥喫煙はなしとする。

①～⑥のポイント合計	点
------------	---

右表のポイント合計より年齢階級別の絶対リスクを推計する。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版より引用

表5 リスク区分別脂質管理目標値

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値 (mg/dL)			
		LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行なった後薬物療法の適用を考慮する	低リスク	<160	<190	<150 (空腹時) *** <175 (随時)	≥40
	中リスク	<140	<170		
	高リスク	<120 <100*	<150 <130*		
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞 (明らかなアテローム****を伴うその他の脳梗塞を含む) の既往	<100 <70**	<130 <100**		

- * 糖尿病において、PAD、細小血管症 (網膜症、腎症、神経障害) 合併時、または喫煙ありの場合に考慮する。(第3章 5.2参照)
- ** 「急性冠症候群」、「家族性高コレステロール血症」、「糖尿病」、「冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞 (明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞を含む)」の4病態のいずれかを合併する場合に考慮する。
- 一次予防における管理目標達成の手段は非薬物療法が基本であるが、いずれの管理区分においても LDL-C が 180 mg/dL 以上の場合は薬物治療を考慮する。家族性高コレステロール血症の可能性も念頭に置いておく。(第4章参照)
- まず LDL-C の管理目標値を達成し、次に non-HDL-C の達成を目指す。LDL-C の管理目標を達成しても non-HDL-C が高い場合は高 TG 血症を伴うことが多く、その管理が重要となる。低 HDL-C については基本的には生活習慣の改善で対処すべきである。
- これらの値はあくまでも到達努力目標であり、一次予防 (低・中リスク) においては LDL-C 低下率 20~30% も目標値としてなり得る。
- **** 10時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。それ以外の条件を「随時」とする。
- **** 頭蓋内外動脈の50%以上の狭窄、または弓部大動脈粥腫 (最大肥厚 4 mm 以上)
- 高齢者については第7章を参照。

PAD: Peripheral Artery Disease 末梢動脈疾患

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版より引用

表6 尿酸値の管理目標値—診断基準値—薬物介入値

- ① 血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超えたものは、その段階で生活指導を行う。
- ② 血清尿酸値 8.0 mg/dL を超えると生活習慣の管理指導を強化し、尿路結石や痛風発作の既往があれば尿酸降下薬を開始する。
- ③ 痛風発作・尿路結石の既往や家族歴がなく、肥満のみの場合は血清尿酸値 9.0 mg/dL まで経過観察してよいが、9.0 mg/dL を超えた場合は尿酸降下薬を開始する。
- ④ 尿酸降下療法の目標値は血清尿酸値 < 6.0 mg/dL である。

関連が強いいため、BMI が肥満関連疾患を除外した冠動脈疾患の独立した危険因子かを示すのは難しい。日本人は欧米人にくらべ BMI と相関しない冠攣縮が虚血性心疾患の原因として多く、BMI と冠動脈疾患の関連はとらえにくい。Japan-Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) では、年齢や喫煙などの交絡因子や、血圧・脂質などの肥満を介した心血管イベントの要因も考慮した解析を行っており¹³、男性で BMI の上昇と心筋梗塞発症のリスクが相関関係を示し、血圧や総コレステロールを考慮することと相関関係は減弱するが、BMI と心筋梗塞発症リスクの強い相関は残ること、減量により男性の心筋梗塞発症のリスクを抑えることができることを報告している。

6. 脳梗塞・一過性脳虚血発作

脳梗塞・一過性脳虚血発作など肥満に併存する疾患は動脈硬化性疾患発症のリスク因子と重複するため独立因子かを臨床研究で解析する場合は注意が必要であるが、JALS の報告では男女ともに BMI の上昇により脳梗塞のリスクが増加すること、また減量により脳卒中の発症リスクが低下することが示されている。

7. 非アルコール性脂肪性肝疾患

脂肪肝はその原因によりアルコール性、非アルコール性、自己免疫性、薬剤性、ウイルス性、代謝性などに分類される。非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) とは、アルコールによらない脂肪肝であり、「明らかな飲酒歴がなく、ウイルス性肝炎や自己免疫性肝炎など原因の明

らかなものを除外できるにもかかわらず肝組織ではアルコール性肝障害に類似した主に大滴性の脂肪沈着を認める肝障害の総称」と定義されている。アルコール摂取量の基準は、わが国では日本消化器病学会が提唱する「エタノール換算で男性 210 g/週 (30 g/日) 未満, 女性 140 g/週 (20 g/日) 未満」が広く用いられている。NAFLD は予後良好な非アルコール性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver : NAFL) から, 進行性で肝硬変や肝臓のリスクが高い非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis : NASH) に分けられている。

このようなアルコール摂取量を基準とした診断基準に対して 2022 年, 22 カ国の専門医からなる International Expert Panel は脂肪肝の新概念である代謝異常関連肝疾患 (Metabolic dysfunction associated fatty liver disease : MAFLD) を提唱した¹⁴。MAFLD は脂肪肝に肥満, 2 型糖尿病, 2 種以上の代謝異常のいずれかが併存している疾患概念である。MAFLD は肝生検が診断に必須でない, 飲酒量やほかの肝疾患の併存が除外されない, 中等度飲酒者を含んでいる点などが NAFLD とは異なる。MASLD は肝硬変, 肝臓のリスクを上昇させ, 心血管疾患, 糖尿病, 様々な癌と関連があると報告されている。2024 年 8 月, 日本消化器病学会もこの分類に賛同し脂肪性肝疾患を Steatotic Liver Disease (SLD) : 脂肪性肝疾患, Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) : 代謝機能障害関連脂肪性肝疾患, Metabolic Dysfunction Associated Steatohepatitis (MASH) : 代謝機能障害関連脂肪肝炎, Alcohol Associated (Related) Liver Disease (ALD) : アルコール関連肝疾患, MetALD : 代謝機能障害アルコール関連肝疾患, Cryptogenic Steatotic Liver Disease : 成因不明脂肪性肝疾患, specific Aetiology Steatotic Liver Disease : 特定成因脂肪性肝疾患に分類することを発表した。しかし現在欧米で提唱されている MASLD, MetALD, ALD の診断に利用する心血管イベントリスク因子基準とアルコール摂取量が日本のメタボリック症候群やアルコール性肝障害の基準とは異なるため整合性について検討するとしている。

8. 月経異常・女性不妊

肥満女性は月経異常を伴いやすく, 月経周期の異常はしばしば排卵障害や妊孕性低下につながる。月経周期が最も安定しているのは BMI 22~23 kg/m² であり, BMI 24~25 kg/m² で月経異常の頻度は約 2 倍に, BMI 35 kg/m² 以上で約 5 倍になる。肥満女性ではア

ディポサイトカイン分泌異常や遊離脂肪酸増加によりインスリン抵抗性による高インスリン血症となる。高インスリン血症は, 卵巣の莢膜細胞層の肥厚やアンドロゲンの産生, 肝での性ホルモン結合グロブリン (Sex Hormone-Binding Globulin : SHBG) の低下による活性型アンドロゲン上昇を生じ月経異常を来す。単純性肥満による無月経では最高体重から平均 13.6% の減量で月経が再開することから¹⁵, 理想体重までの減量をしなくとも月経異常の改善が期待できる。これらの単純性肥満による月経異常と鑑別が重要な疾患として, 症候性不妊を来す多嚢胞性卵巣症候群 (Polycystic Ovarian Syndrome : PCOS) があり, 月経周期異常, 卵巣内の多数の卵胞, LH/FSH 比高値等を確認し, 鑑別を行う。

9. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群

肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome : OHS) とは, 肥満 (BMI 30 kg/m² 以上) と慢性の高二酸化炭素血症を伴う状態で, ほとんどが睡眠中に何らかの原因で呼吸が停止する睡眠時無呼吸症候群 (Sleep Apnea Syndrome : SAS) を伴う。

睡眠時無呼吸症候群の治療の適応は, 夜間睡眠ポリグラフで睡眠段階, 覚醒反応, 低呼吸・無呼吸といった呼吸イベントを判定し, 低呼吸ないし呼吸の睡眠 1 時間当たりの平均回数 (AHI) を重症度として決定する。AHI ≥ 5 で睡眠呼吸障害と診断され, これに加えて睡眠呼吸障害に伴う日中の眠気などの自覚症状を伴う場合に睡眠時無呼吸症候群と診断される。

肥満による睡眠呼吸障害は, 睡眠中の低酸素状態や呼吸分断により交感神経系の活性化やコルチゾール分泌亢進が生じ, 高血圧・脂質代謝異常・耐糖能異常の発症に関与する。また, 重度の睡眠呼吸障害は睡眠中の生理的血压低下, 交感神経系活性化, 上気道閉塞に伴う吸気努力による胸腔内陰圧化により心負荷が増大することで心肥大の原因になる¹⁶。重症 SAS の治療の第一選択は持続陽圧呼吸療法であり, また軽症~中等度の SAS では口腔内装置も有効である。これらの治療と並行して減量を行うことで, 睡眠呼吸障害の改善が期待できる。

10. 運動器疾患

肥満症は膝関節・股関節・脊椎といった荷重関節の直接の負担増加要因となり, 変形性膝関節症, 変形性股関節症, 変形性脊椎症と関連する。BMI 24~27 kg/m² 群は BMI 15~22 kg/m² 群と比べ変形性膝関節症の発症率は 2.26 倍と報告されている¹⁷。平均 63 歳の BMI

28.2 kg/m² のグループに減量指導を行い、約 4~5 kg の減量で変形性膝関節症の重症度指数は約 50% に低下する¹⁸。実臨床の変形性膝関節症治療では減量による加重軽減を行いつつ、筋機能維持にも留意する。変形性股関節症と肥満との関連は変形性膝関節症ほど確立していない。肥満は変形性股関節症のレントゲン所見とは関連がなく症状と関連しているとの報告がある¹⁹。肥満と変形性脊椎症や腰痛症については、BMI との密接な関連は示されていない。ただし、肥満に伴う腰椎の前弯が腰背筋疲労や脊椎椎間関節への負荷増加に関与するため、脊椎の変形性変化のリスクをもつ患者では減量を考慮する。

11. 肥満関連腎臓病

糖尿病性腎症や高血圧に伴う腎硬化症を背景とした末期腎不全の発症・進行予防の重要性が指摘され、腎症の早期発見、早期治療がなされるようになった。さらに、近年は「全身性障害を伴わない著しい肥満においてネフローゼ症候群と同等の蛋白尿を引き起こす病態」である肥満関連腎臓病も注目されている。肥満は腎臓の血行動態や組織変化を来し、蛋白尿や末期腎不全の危険因子となる。肥満者では、蓄積した脂肪組織からアンジオテンシノーゲンが過剰に分泌され、レニン・アンジオテンシン (RAS) 系の活性化による輸出細動脈の収縮と一酸化窒素の代謝障害による輸入細動脈の拡張によって糸球体の過剰濾過が引き起こされる。また、脂肪組織からの TNF- α など炎症性ケモカインがインスリン抵抗性を惹起し、それによる高インスリン血症が尿細管でのナトリウム再吸収を亢進し、また交感神経系や RAS 系の活性化によりナトリウム再吸収がさらに亢進する。肥満は糖尿病、高血圧で補正しても末期腎不全の有意な危険因子となる²⁰。肥満関連腎臓病の治療は肥満の改善が基本であり、食事療法および運動療法による減量は肥満による糸球体過剰濾過を是正し、尿蛋白量を減少させると報告されている。

結 語

肥満症の診断に必要な 11 の健康障害について概略を述べた。実臨床では 1 人の肥満患者が複数の診療科領域にまたがる健康障害を併存している場合も多く、多角的な視点での診療が求められる。肥満症治療においては治療の必要性を十分に吟味し、医学的、経済効率的に適切な治療の選択が必要となる。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. 日本肥満学会肥満症診療ガイドライン 2022. 2022 ; ライフサイエンス出版 東京.
2. 日本肥満学会. 肥満症治療薬の安全・適正使用に関するステートメント 2023 年 11 月 25 日. http://www.jasso.or.jp/data/Introduction/pdf/academic-information_statement_20231127.pdf
3. Woodward M, Barzi F, Martiniuk A, et al: Cohort profile: the Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 1412-1416.
4. 吉池信男, 西 信雄, 松島松翠ほか: Body Mass Index に基づく肥満の程度と糖尿病, 高血圧, 高脂血症の危険因子との関連. *肥満研究* 2000; 6: 4-17.
5. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版: 日本動脈硬化学会編. 2022 ; 日本動脈硬化学会 東京.
6. Lamon-Fava S, Wilson PW, Schaefer EJ, et al.: Impact of body mass index on coronary heart disease risk factors in men and women. The Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1509-1515.
7. Dattilo AM, Kris-Etherton PM: Effects of whight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 320-328.
8. Agata J, Masuda A, Takada M, et al.: High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10 (10 Pt1): 1171-1174.
9. Newman LP, Torres SJ, Bolhuis DP, Keast RS: The influence of a high-fat meal on fat taste thresholds. *Appetite* 2016; 101: 199-204.
10. Huang Z, Willett WC, Manson JE, et al.: Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998; 128: 81-88.
11. Tokunaga K, Matsuzawa Y, Kotani K, et al.: Ideal body weight estimated from the body mass index with the Lowest morbidity. *Int J Obes* 1991; 15: 1-5.
12. Matsumura F, Yamashita S, Nakamura T, et al.: Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects; Visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism* 1998; 47: 929-933.
13. Yatsuya H, Toyoshima H, Yamagishi K, et al.: Body mass index and risk of stroke and myocardial infarction in a relatively lean population: meta-analysis of 16 Japanese cohorts using individual data. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 498-505.
14. Eslam M, Sarin SK, Wong VW, et al.: The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatol Int* 2020; 14: 889-919.
15. Rowland AS, Baird DD, Long S, et al.: Influence of medical conditions and lifestyle factors on the menstrual cycle. *Epidemiology* 2002; 13: 668-674.
16. 佐藤 誠: SDB とは・睡眠呼吸障害 (SDB) を見逃さないために. 2010 ; 診断と治療社 東京.
17. Manek NJ, Hart D, Spector TD, MacGregor AJ, et al.: The association of body mass index and osteoarthritis of the knee joint: an examination of genetic and environmental influences. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1024-1029.
18. 戸田佳孝: 肥満した変形性膝関節症患者に対する各種

保存的療法の治療比較効果. リウマチ 2002; 42: 795-800.

19. Oliveria SA, Felson DT, Cirillo PA, Reed JI, Walker AM: Body weight, body mass index, and incident symptomatic osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Epidemiology* 1999; 10: 161-166.
20. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS: Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144: 21-28.

(受付：2024 年 9 月 19 日)

(受理：2024 年 9 月 20 日)

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

—特集「肥満症治療の最前線 (3)」—



肥満症の食事療法

小林 俊介

日本医科大学大学院医学研究科内分泌代謝・腎臓内科学分野

1. 食事療法の目的

体重を減らすことにより内臓脂肪量を減少させ、肥満に伴う数々の健康障害を改善させることが肥満症治療の目的である。肥満症の治療としては食事療法、運動療法、行動療法、薬物療法、外科療法などが行われている。減量のためには食事によるエネルギー摂取量をエネルギー消費量よりも少なくすることが必要であり、エネルギー摂取量に直接的に関与する食事療法は肥満症治療の中でも基本であり重要と位置付けられている。

2. 減量による肥満に伴う健康障害への効果

わが国で肥満症を認める特定健診受診者 3,480 名を対象として、積極的支援を行い 1 年後の健診データと体重減少率を検証した研究が報告されている¹。積極的支援として初回面談に加えて、面談、メール、電話などによる継続的な支援、行動目標の達成状況、身体状況の評価を行っている。体重変化が 1% 以内であった群をコントロールとした場合に体重が 1~3% 減少した群では中性脂肪、LDL-C、HDL-C、HbA1c、AST、ALT、 γ -GTP が有意な改善を認め、体重が 3~5% 減少した群ではさらに収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖値、尿酸の有意な改善を認めた。さらに体重が 5% 以上減少した群ではこれらの改善がより大きくなっていった。このように減量によって肥満に伴う健康障害や肥満に関連した臨床検査値の改善効果が明らかとなっており、肥満症治療において減量が効果的であることを示している。

3. 減量目標と摂取エネルギー量の設定

(1) 減量目標の設定

従来は最も死亡率が低いと考えられる体重として BMI 22 kg/m² を一律に標準体重と設定していたが、最も死亡率が低い BMI には一定の幅があり年齢によっても異なることから、65 歳未満では BMI 22 kg/m²、65 歳から 74 歳、75 歳以上では BMI 22 以上 25 kg/m² 未満を目安として個別に目標体重を設定すること

が推奨されている²。肥満症治療では体重そのものの減少を最終的な目的としているのではなく、肥満に伴う健康障害の改善を目的としており減量自体はその手段である。このため上記の目標体重までの減量を当初から必ずしも目標とはしていない。また BMI 35 kg/m² 以上の高度肥満症の症例における減量目標の設定として当初から BMI 22 kg/m² とすることは臨床現場において現実的にも困難と思われる。

肥満症治療における減量目標の設定として先述の体重減少率と健康障害の改善を検討した研究結果などから、「肥満症診療ガイドライン 2022」では BMI 25 以上 35 kg/m² 未満の肥満症では 3~6 カ月で現体重の 3% 以上の減量目標、BMI 35 kg/m² 以上の高度肥満症では現体重の 5~10% の減量目標を設定することが推奨されている²。これらの減量目標が達成された場合に合併する健康障害の改善状況に応じて、減量目標を再設定し加療を継続する。

(2) 摂取エネルギー量の設定

減量のためには摂取エネルギー量を制限することが最も有効であり確立された方法である。わが国の臨床においては減量のための適切な摂取エネルギー量を設定するために、目標体重を用いて算出する方法が用いられてきた。目標体重を目安をもとに BMI 25 以上 35 kg/m² 未満の肥満症では 1 日の摂取エネルギー量として 25 kcal $\times$ 目標体重 (kg) 以下、BMI 35 kg/m² 以上の高度肥満症では 20~25 kcal $\times$ 目標体重 (kg) 以下の低エネルギー食 (low-calorie diet : LCD) とすることが推奨されている²。

実際の摂取エネルギー量と減量のために設定した摂取エネルギー量に大きな乖離があることもありうる。このような場合に目標体重に基づいた摂取エネルギー量の遵守を促すことが現実的に困難な場合も考えられるため、現状の摂取エネルギー量から 500 kcal/day 減らす、30% 減らすなどの方法を用いる場合もある。これらの摂取エネルギー量を設定した食事療法でも十分な減量効果が得られない場合には、後述する 600 kcal/

day 未満の超低エネルギー食 (very low-calorie diet : VLCD) の選択を検討する。

4. エネルギー産生栄養素の比率

「肥満症診療ガイドライン 2022」では各栄養素の摂取比率として指示エネルギーのうち炭水化物 50～65%、蛋白質 13～20%、脂肪 20～30%を推奨しているが²、減量のための最適なエネルギー産生栄養素の比率については現在も議論が継続しており一定の見解は得られていない。

肥満症 63 名を低糖質食群と従来のエネルギー制限食に無作為に割り付け、12 カ月間の観察を行った研究³では、低糖質食群ではエネルギー制限食群と比較して 3 カ月後 (−6.8 kg vs −2.7 kg)、6 カ月後 (−7.0 kg vs −3.2 kg) の体重減少が有意に大きかったが、12 カ月後には体重減少の差 (−4.4 kg vs −2.5 kg) は有意ではなくなった。また HDL-C の上昇、TG の低下は低糖質食群でエネルギー制限食群よりも大きかった。一方で両群ともにアドヒアランスは悪く、12 カ月後の脱落率は 41% と高率であった。この結果から低糖質食は体重減少や脂質代謝の点で従来のエネルギー制限食よりも短期的には有効である可能性が示されたが、長期的な効果の検証の必要性や食事療法の遵守率に課題があると考えられた。

DIRECT (Dietary International Randomized Controlled Trial) 研究⁴では平均 BMI 30.9 kg/m² の肥満症 322 人を低脂肪食群、地中海食群、低糖質食群に無作為に割り当て 2 年間の観察を行った。この研究では、低脂肪食群と地中海食群では摂取エネルギー量を制限 (男性では 1,800 kcal/day、女性では 1,500 kcal/day) したが、低糖質食群では摂取エネルギーの制限は行わなかった。低脂肪食群では脂肪のエネルギー比率を 30% として、低脂肪の穀物、野菜、果物、豆類の摂取を促し、脂質、菓子などの摂取を制限した。地中海食群は野菜、鶏肉、魚の摂取を促し、赤身の肉を制限し、脂質のエネルギー比率を 35% 以下としてオリーブ油、少量のナッツでの摂取を指示した。低糖質食群では炭水化物の摂取を最大 120 g/day までとし、蛋白質、脂肪の摂取量は制限しなかった。この結果、2 年後の体重変化は低脂肪群で −2.9 kg、地中海食群で −4.4 kg、低糖質食群で −4.7 kg であった。食事療法の遵守率は 1 年目で 95.4%、2 年目で 84.6% であった。この結果から地中海食と低糖質食は低脂肪食よりも肥満治療として有効である可能性が示された。

肥満に対する食事療法の効果を検証した無作為化臨床試験のメタ解析⁵では、低糖質食 (炭水化物 40% 未

満、蛋白質 30%、脂質 30～55%) と低脂肪食 (炭水化物 60%、蛋白質 10～15%、脂質 20% 以下) では、従来のエネルギー制限食よりも 6 カ月後の体重減少が大きかった。低糖質食では 4.63 kg の体重減少、低脂肪食では 4.37 kg の体重減少効果があり、低糖質食と低脂肪食では減量効果は同等であった。しかしながら 12 カ月間後にはいずれの食事療法においても減量効果は減衰していた。

また 2 型糖尿病に対する食事療法の効果を検証した無作為化臨床試験のメタ解析⁶では、低糖質食と地中海食は従来の食事療法と比較して 6 カ月後の体重減少や HbA1c 低下の効果が大きかったが、12 カ月以降は体重減少や HbA1c 低下は有意ではなくなった。

このように低糖質食は 6～12 カ月間の減量効果が他の食事療法と比較して優れているとする報告はあるものの、長期的に有効であるかは明らかではない。特定のエネルギー産生栄養素の比率が長期的な減量効果に優れていることを示すエビデンスは十分とは言えない状況である。また食事療法の効果を検証する各研究において、食事療法の内容や定義、エネルギー制限の指示、実際の摂取エネルギー量、対象症例、対象群の設定、観察期間、脱落率などの相違があり、結果の解釈には注意が必要である。

現状では炭水化物 50～65%、蛋白質 13～20%、脂肪 20～30%を目安に、患者の年齢、身体活動量、合併症、嗜好性、継続性などを考慮したうえでエネルギー産生栄養素の比率を設定する必要があると考えられる。

5. フォーミュラ食と超低エネルギー食 (very low-calorie diet : VLCD)

(1) フォーミュラ食

減量を目的として全飢餓療法がかつて行われていたが、骨格筋の萎縮、心筋障害が起き、安全性の点からこれらの治療は危険と判断され現在では行われなくなっている。肥満症治療においては摂取エネルギー量を十分に落とし減量効果を得ながら、安全に治療を行う必要がある。1,000 kcal/day 以下の LCD では蛋白質の不足によって筋組織における異化亢進が起りやすいため、必須アミノ酸を含む動物性蛋白質を摂取することが重要である。一方で摂取エネルギーを減らすためには糖質と脂質の摂取をできる限り制限する必要がある。また LCD ではミネラル、ビタミンが不足することが多い。これらの LCD における問題点を解決するためにフォーミュラ食がある。

フォーミュラ食は約 170～180 kcal/袋であり、必須アミノ酸を含む動物性蛋白質を中心とした蛋白質

20 g, 必要最小限の糖質, 脂質を含み, ビタミン, ミネラル, 微量元素を含んだ調整品である. フォーミュラ食を用いることで必要な栄養素を摂取しながら LCD 療法を簡便に行うことができる. 医学的に検証されているフォーミュラ食としてはオベキュア®やマイクロダイエット®などが入手可能である.

(2) 超低エネルギー食 (VLCD)

600 kcal/day 未満の摂取エネルギー量での食事療法を VLCD 療法という. VLCD 療法では LCD 療法と同様に必須アミノ酸を含む蛋白質, ビタミン, ミネラル, 微量元素の摂取が必要である. フォーミュラ食を 1 日 3~4 袋用いることで栄養学的には問題なく減量が可能であり, VLCD 療法によって 1 日約 300 g, 1 カ月間で 5~10 kg の減量効果が期待できる. 継続期間として 1~3 週間が一般的であるが, 3 カ月程度の VLCD 療法を行うこともある. VLCD は LCD で十分な減量効果が得られない場合に適応となるが, 重度の睡眠時無呼吸症候群などの肥満に伴う重篤な健康障害を有する場合, 減量代謝改善手術前など早期に減量が必要な場合も適応となる.

VLCD の減量効果は大きい一方で副作用も多いため, 心身状態の観察と水分管理のため入院管理での VLCD 療法が推奨されている. VLCD 療法の禁忌として①発症 3 カ月以内の心筋梗塞, 脳梗塞, ②重症不整脈とその既往, ③肝不全, 重篤な肝・腎障害, ④ 1 型糖尿病, ⑤全身性消耗疾患, ⑥妊婦および授乳中の女性が挙げられている. また注意すべき点として嘔気, 下痢, 便秘などの消化器症状, 空腹感, うつ, 血中ケトン体増加, 尿酸値の上昇, 低血糖, 不整脈などが挙げられる. 空腹感は導入後の数日間に認められることが多いが, 次第に軽減していく. これは脂肪がエネルギーとして利用される際には脂肪酸がβ酸化されケトン体が産生されるが, 血中ケトン体が増加することで食欲を抑制するためと考えられている. 血中ケトン体の増加に伴い, 尿中へのケトン体は排泄が増加するが, ケトン体と尿酸の排泄は拮抗するため, 高尿酸血症を起こしやすい. 尿酸排泄を促すために 1 日 2~3 L の水分摂取が推奨されている. 精神神経症状として不眠, 易疲労感, 意欲低下, いらいらなどの症状がみられることも多いため, 精神科医や臨床心理士の支援も必要となることもある. VLCD 療法の継続のためにも上記の副作用を事前に患者に説明しておくことが重要である.

(3) フォーミュラ食のコンビネーション法

VLCD 療法は減量効果を得られるものの, 入院管理が必要な点, 先述の注意点, 継続性などの課題があるため, 1~2 食をフォーミュラ食に置き換えて, 他の 1~2 食を 400~500 kcal/day の通常の食事療法として組み合わせる「コンビネーション法」がある.

肥満 2 型糖尿病患者を対象に従来のエネルギー制限食と 1 食をフォーミュラ食に置き換えたコンビネーション法の有効性を比較した無作為化研究では, 24 週間後の体重変化はエネルギー制限食群で -1.4 kg, コンビネーション法群で -3.5 kg と, コンビネーション法群でより体重減少が大きかった. またコンビネーション法群でエネルギー制限食群よりも HbA1c の低下, 収縮期血圧の低下, HDL-C の増加が大きかった⁷.

コンビネーション法ではフォーミュラ食を用いることで摂取エネルギー量を抑えつつ必要な栄養素を摂取し, 通常の食事療法で食事の自由度を確保することが可能となる. VLCD 療法よりも減量効果は劣るものの, コンビネーション法は継続性やアドヒアランスに優れていると考えられる.

6. 食物繊維, 非栄養性甘味料 (人工甘味料), 加工食品

(1) 食物繊維

炭水化物のうち易消化性炭水化物を糖質, 難消化性炭水化物を食物繊維と呼ぶ. 日本人の食事摂取基準 (2020 年版) では, 18~64 歳の男性は 1 日 21 g 以上, 女性は 18 g 以上, 65 歳以上の男性は 20 g 以上, 女性は 17 g 以上の摂取を目標としている⁸. 炭水化物食の質の違いによる生体への影響を検証しているメタ解析では食物繊維の摂取量が多い群では少ない群と比較して体重, 収縮期血圧, 総コレステロールが統計学的有意に低いと報告されている⁹. また 2 型糖尿病を対象としたメタ解析では食物繊維摂取によって空腹時血糖値, HbA1c の有意な低下が認められた¹⁰.

このため未精製の穀物, 野菜類, 海藻類, キノコなどの食物繊維を多く含む食品の摂取が肥満症の食事療法として推奨されている.

(2) 非栄養性甘味料 (人工甘味料)

非栄養性甘味料とは化学的に合成された甘味料であり, アスパルテーム, アセスルファムカリウム, サッカリン, サッカリンナトリウム, スクラロース, ネオテーム, アドバンテームなどがあり, 人工甘味料と呼ばれることもある. 非栄養性甘味料はショ糖 (砂糖) と比較して数百倍の甘味度があり, 少量で十分な甘味

を得ることができるため、摂取エネルギー量を減少させることができる。非栄養性甘味料を用いた20のランダム化比較試験のメタ解析では非栄養性甘味料による減量効果が示されている¹¹。特に非栄養性甘味料とショ糖を比較した試験において非栄養性甘味料の減量効果が大きかった。一方で非栄養性甘味料とプラセボの比較、非栄養性甘味料とエネルギー制限食の減量効果の比較では有意な差は認められなかった。これらの解析結果からは、食事療法が十分でない症例においてショ糖を非栄養性甘味料に切り替えることで減量効果を得やすい可能性が示唆される。

一方で39の観察研究のメタ解析では非栄養性甘味料の摂取が多いほど、肥満リスクが高くなると報告されている¹²。ショ糖を含んだ飲料の摂取量、非栄養性甘味料を含んだ飲料の摂取量が250 mL/day増加すると、それぞれ肥満のリスクが12%、21%増加すると報告されており、非栄養性甘味料の摂取がショ糖の摂取よりも肥満を起こしやすい可能性が指摘されている。

また糖尿病患者を対象として非栄養性甘味料とショ糖、非栄養性甘味料とプラセボの体重やHbA1cに対する影響を検討したメタ解析では、非栄養性甘味料はショ糖、プラセボと比較して減量やHbA1c低下の有意な効果は認められなかった¹³。

このように非栄養性甘味料の摂取が肥満症治療において有効であるかについてのエビデンスは現時点では十分でないと考えられ、積極的な摂取は推奨されていない。

(3) 加工食品

摂取する食品の加工度と肥満の関連についても研究がなされている。これらの研究では食品を加工度に応じて未加工食品、加工調味料、加工食品、超加工食品に分類している。未加工品は果物、種子、野菜、肉、魚、卵、牛乳などの未加工の食品が主に該当し、超加工食品とは添加物を多く含み、工業的な加工がされた食品が該当し、清涼飲料水、スナック菓子、調理済み冷凍食品などが該当する¹⁴。

4日間の食事記録を行い、摂取した食品の加工度と肥満の関連について6,143人を調査した英国の研究では、超加工食品の摂取量が最も多い群では、最も少ない群と比較して、BMIが 1.66 kg/m^2 、ウエスト周囲長が3.56 cm大きく、肥満のオッズ比が1.90であった。また超加工食品の消費量が10%増加すると、BMIが 0.38 kg/m^2 、ウエスト周囲長が0.87 cm増加し、肥満のオッズ比が18%高くなった¹⁵。

エネルギー量、三大栄養素、ナトリウム、食物繊維

が一致するようにデザインされた超加工食または未加工食を2週間摂取する群に無作為に割り付け、その他の食品は自由に摂取するようにし、超加工食品と未加工食品がエネルギー摂取量に与える影響を検証するために20人を対象としたクロスオーバー試験では、超加工食品摂取期間には未加工食品摂取期間よりもエネルギー摂取量、炭水化物、脂肪の摂取が増加していた。超加工食摂取期間中に体重が $0.9 \pm 0.3 \text{ kg}$ 増加し、未加工食品摂取期間中に $0.9 \pm 0.3 \text{ kg}$ 減少していた¹⁶。

これらの結果から、超加工食品の摂取を制限することは肥満予防や治療の点から効果的である可能性がある。

7. 高齢者肥満症の食事療法における注意点

高齢者における体重減少は骨格筋の減少に伴ってフレイルやサルコペニア進展のリスクになると考えられている。高齢者肥満症では減量によるフレイルやサルコペニアの予防の点からは蛋白質を $1.0 \text{ g/kg/目標体重/day}$ 以上摂取することが推奨されている²。

65歳以上の高齢者肥満症107人を対象として1年間の食事療法単独、運動療法単独、食事療法+運動療法の介入を行ったランダム化比較試験では身体能力、筋力、バランス、歩行能力は食事療法単独群、運動療法単独群と比較して食事療法+運動療法の群で改善しており、除脂肪体重と骨密度は食事療法+運動療法群では食事療法単独群よりも減少が少なかった¹⁷。

また60歳以上のBMI 30 kg/m^2 以上の肥満者を対象とした研究のシステマティックレビューでは、食事療法単独群では減量効果は得られたが筋肉量と骨量の減少がみられ、運動療法単独群では身体機能は改善したが減量効果は得られなかった。食事療法と運動療法を併用した群では身体機能指標とQOLが最も改善し、食事療法のみで観察された筋肉量と骨量の減少が緩和された¹⁸。

このように高齢者肥満症における減量では、肥満症治療としてフレイルやサルコペニア予防の点から食事療法のみならず運動療法の指導も重要である。

おわりに

肥満症治療のために減量が必要であり、減量のために摂取エネルギー量を少なくするための食事療法は重要であることは明らかではある。しかし本稿で述べたように食事療法のエネルギー産生栄養素の比率、長期的な有効性などのエビデンスは十分とはいえない。また食事療法の継続性にも課題が残っていると思われる。有効で継続可能な食事療法の実践のためには、エ

ビデンスの集積や効果的な介入方法の確立が期待される。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Muramoto A, Matsushita M, Kato A, et al.: Three percent weight reduction is the minimum requirement to improve health hazards in obese and overweight people in Japan. *Obes Res Clin Pract* 2014; 8: e466-e475.
2. 日本肥満学会：肥満症診療ガイドライン 2022. 2022；ライフサイエンス出版 東京.
3. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al.: A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003; 348: 2082-2090.
4. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al.: Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008; 359: 229-241.
5. Ge L, Sadeghirad B, Ball GDC, et al.: Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *Bmj* 2020; 369: m696. <https://doi.org/10.1136/bmj.m696>
6. Bonekamp NE, van Damme I, Geleijnse JM, et al.: Effect of dietary patterns on cardiovascular risk factors in people with type 2 diabetes. A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2023; 195: 110207. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110207>
7. Shirai K, Saiki A, Oikawa S, et al.: The effects of partial use of formula diet on weight reduction and metabolic variables in obese type 2 diabetic patients -multicenter trial. *Obes Res Clin Pract* 2013; 7: e43-e54. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2012.03.002>
8. 厚生労働省：日本人の食事摂取基準（2020年版）. 2020. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/kenkou/eiyou/syokuji_kijyun.html.
9. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L: Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2019; 393: 434-445.
10. Post RE, Mainous AG 3rd, King DE, Simpson KN: Dietary fiber for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Am Board Fam Med* 2012; 25: 16-23.
11. Laviada-Molina H, Molina-Segui F, Pérez-Gaxiola G, et al.: Effects of nonnutritive sweeteners on body weight and BMI in diverse clinical contexts: Systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2020; 21: e13020. <https://doi.org/10.1111/obr.13020>
12. Qin P, Li Q, Zhao Y, et al.: Sugar and artificially sweetened beverages and risk of obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2020; 35: 655-671.
13. Lohner S, Kuellenberg de Gaudry D, Toews I, Ferenci T, Meerpohl JJ: Non-nutritive sweeteners for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 5: CD012885. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012885.pub2>
14. Monteiro CA, Cannon G, Moubarac JC, Levy RB, Louzada MLC, Jaime PC: The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr* 2018; 21: 5-17.
15. Rauber F, Steele EM, Louzada M, Millett C, Monteiro CA, Levy RB: Ultra-processed food consumption and indicators of obesity in the United Kingdom population (2008-2016). *PLoS One* 2020; 15: e0232676. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232676>
16. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, et al.: Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *Cell Metab* 2019; 30: 67-77.e3.
17. Villareal DT, Chode S, Parimi N, et al.: Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med* 2011; 364: 1218-1229.
18. Batsis JA, Gill LE, Masutani RK, et al.: Weight Loss Interventions in Older Adults with Obesity: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials Since 2005. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65: 257-268.

(受付：2024年6月2日)

(受理：2024年9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〔肥満症治療の最前線 (4)〕—



肥満症の運動療法

羽田 幹子

日本医科大学大学院医学研究科内分泌代謝・腎臓内科学分野

はじめに

運動療法は肥満症の基本的かつ重要な治療法である。身体活動や運動は肥満の改善のみならず、血糖降下作用や高血圧症、脂質異常症などの心血管リスクファクターの改善、QOLやうつ状態、認知機能障害の改善効果など、多面的な作用が知られている（図1）。

近年、社会全般のオートメーション化による身体活動量の低下、すなわち運動不足が国際的にも大きな問題となっている。世界保健機関は全世界における死亡に対する危険因子として、高血圧、喫煙、高血糖に次ぐ4番目に、身体活動・運動の不足を位置づけているが、本邦においても身体活動や運動の不足は、喫煙、高血圧に次いで、非感染性疾患による死亡に対する3番目の危険因子であることが指摘されている¹。実際、厚生労働省の運動習慣に関する令和元年国民・健康栄養調査では、1回30分以上の運動を週2回以上実施し、1年以上継続している者の割合は28.7%に過ぎないことが報告されている²。このように、身体活動・運動の不足は肥満症患者に関わらず重要な課題である。医療者側が運動療法の多面的な効果を正しく理解し、肥満症患者の運動療法の実践のサポートをすることは重要であり、本稿では運動療法の多様な効果と肥満症患者の運動療法を中心に概説する。

運動療法の肥満症への効果

運動療法の肥満症への効果は様々な疫学研究で示されている。例えば、グローバルな疫学研究であるPURE studyでは、身体活動量と全死亡リスクおよび心血管疾患発症リスクの関係を報告し、身体活動量が多い群では少ない群と比較して、肥満症に関連する全死亡リスクおよび心血管発症リスクが少ないことを報告した³。また、150分/週未満の運動で、体重減少が3%未満の場合でも、肥満に合併する代謝指標の改善や糖尿病の発症予防効果が期待されることが報告されている⁴。

一般的に運動療法による体重への効果としては、肥満予防および減量、体重の維持に有効であることが知

られている。減量効果は運動療法が多いほど高く、150分/週未満の運動ではごくわずかしき体重減少は見込めず、150分/週以上では約2~3 kg、225~450分/週以上では5~7.5 kgの減量が期待されることが示されている⁵。

運動療法の実際

1. 運動開始前の評価

安全かつ効果的な運動療法の実践のためには、運動療法の開始前に併存症や合併症とその程度を評価することが重要である。

具体的には、運動療法を行ううえで禁忌やリスクとなるような、不安定狭心症、新規の心筋梗塞、重篤な弁膜症などがないかを確認する必要がある。心血管疾患のスクリーニング検査に関しては全症例で行う必要はないとされているものの、心血管疾患のリスクが高い患者や、より高強度の運動を行う場合などは必要に応じて、心エコーや運動負荷試験の実施を検討する。

また、肥満症では糖尿病を合併している患者も多いが、糖尿病のある患者の場合、空腹時血糖値250 mg/dL以上、尿ケトン体中等度以上陽性など、運動前の糖尿病の代謝コントロールが極端に悪い場合、運動によって血糖値のさらなる上昇やケトosisを悪化させる可能性があるため、食事療法や薬物療法によってある程度の血糖値の改善を行ってから運動療法を実施する必要がある。また、インスリン製剤やインスリン分泌促進薬（SU薬やグリニド薬）での薬物療法中の患者では運動により低血糖を起こす可能性があり留意が必要である。このような患者では、インスリン量の調整（運動前の超速効型インスリンの投与量の減量やインスリンポンプの基礎インスリン量の減量など）や、運動前の血糖値が低値であった場合の補食を検討し、低血糖の予防に努める必要がある。さらに、糖尿病を併存する肥満症患者については運動療法の開始前に網膜症、腎症、神経障害などの細小血管合併症の状態も把握し、運動強度などの運動処方を調整する必要がある。

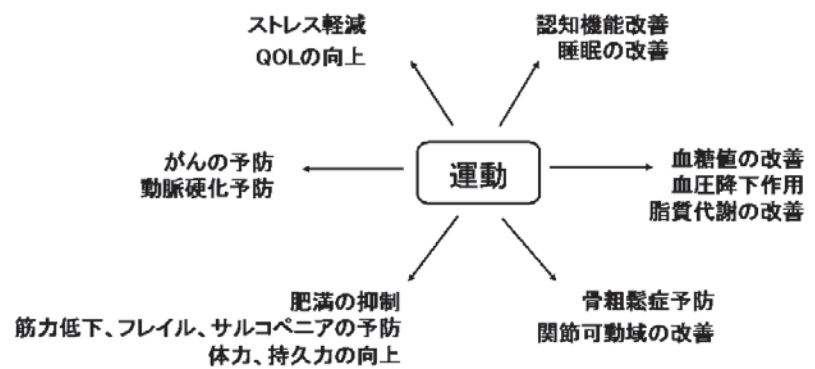


図 1 運動の様々な効果

表 1 メディカルチェックにおける問診，身体診察，検査の項目

問診項目
・ 自覚症状（息切れ，胸痛，動悸，失神，関節痛など）
・ 現病歴（罹患期間，合併症）
・ 既往歴
・ 家族歴（心血管疾患，突然死，家族性脂質異常症など）
・ 嗜好歴（喫煙歴，飲酒歴）
・ 処方薬（インスリンや経口血糖降下薬，β ブロッカーなどの降圧薬について）
・ 過去の運動歴，現在の運動習慣，身体活動量
身体診察項目
・ 身体測定（身長，体重，腹囲）
・ 血圧，脈拍数
・ 起立性低血圧の評価
・ 胸部聴診
・ 膝窩動脈，後脛骨動脈，足背動脈の触診
・ 下腿の観察（浮腫，静脈瘤，潰瘍，白癬，爪の状態など）
・ 深部腱反射，振動覚などの末梢神経障害の評価
・ 関節痛，背部痛の評価
・ 筋力，柔軟性，片足立ちテストなど
検査項目
・ 一般血液検査，尿検査（ケトン体，タンパクなど）
・ 安静時心電図
・ 胸部 X 線
・ 眼底検査
・ 心血管スクリーニング*（心エコー，ホルター心電図，冠動脈 CT，運動負荷試験）
*心血管疾患のリスクが高い患者や，より高強度の運動を行う場合など，必要に応じて検討する。

その他，内科的な疾患のみならず，肥満症患者では運動器疾患も併存するが多いため，関節痛や機能障害，骨粗鬆症，背部痛の有無など，あらかじめ運動器の評価をしておくことが推奨される。運動器の評価に基づいて，関節炎では関節の負担のかからない運動を行う，骨粗鬆症では体幹屈曲や強いねじれ運動を避けるなど，個々に合わせた運動療法を指導する必要がある。また，特に高齢者については，転倒の危険性を減らすために運動前に転倒リスクを評価しておくこと

も不可欠である。メディカルチェックの際に必要な項目を表 1 に示す。

2. 実際の運動処方

肥満症の運動療法については，エネルギー消費量を増やすことが重要であるため，有酸素運動を中心に実施することが原則である。また，その他の個々の病態，体力，運動経験，好み，心理状況，生活環境などを考慮し運動処方を組み立てることが重要である。

(1) 有酸素運動

ウォーキングやジョギング、サイクリング、水泳などの有酸素運動は運動療法の中心となる。「肥満症診療ガイドライン 2022」では、運動療法プログラムの原則として、低～中強度（楽である～ややきつuitと感じる程度）の有酸素運動を1日30分以上（短時間の運動を数回に分け、合計30分でもよい）を毎日、あるいは、週に150分以上実施することを推奨している⁶。

(2) レジスタンス運動

腹筋、腕立て伏せ、スクワットやダンベル運動など、おもりや抵抗負荷に対して動作を行うレジスタンス運動はサルコペニア肥満の予防・改善やHDL-C, LDL-C, インスリン感受性、血圧などの肥満症に合併する危険因子を改善する可能性が報告されている。

特に、高齢者肥満症患者については、レジスタンス運動は筋肉量や筋力を増加させ、有酸素運動や生活活動を行うための筋機能を生涯維持することにも寄与し、減量に伴うフレイルやサルコペニアなどのリスクを減らす可能性があり、有効な運動様式である⁷。

(3) 身体活動増加/座位行動の短縮

運動だけではなく、日常生活内において、洗濯、掃除、料理、買い物、犬の散歩などの日常生活行動によるエネルギー消費（non-exercise activity thermogenesis: NEAT）を増やすことも重要である。また、近年は座位行動（sedentary behavior）に新たな関心が集まっており、肥満者では座位行動が多く認められることや⁸、身体活動とは独立して座位行動が全死亡リスクに関連することが報告されている⁹。肥満症患者に対して、座位以外の身体活動を現時点より増やすこと、30分以上の座位の継続は避け途中で立ち上がるなど、座位行動を減らすことを指導することは重要である。

(4) その他

厚生労働省の令和元年国民・健康栄養調査では、肥満であっても約35%の患者が運動習慣の改善の意思に対して、「改善することに関心がない」「関心はあるが、改善するつもりはない」と回答しており、運動療法を前向きに開始できるよう、個々に合わせて、運動療法を促す工夫が必要である²。例えば、肥満症患者への運動療法導入段階では、運動の強度や時間を強調せず、「細切れでもよいので今より1日10分（1,000歩）歩行を増やすこと」を呼びかけるなど、実践しやすい目標を設定することで、運動に対する抵抗感や無関心を軽減することが肝心である。

近年、仕事上の身体活動は健康に貢献しないとの見解が多く発表されるようになった。仕事上の身体活動

は、繰り返されるレジスタンス運動、単調で低持久性の運動、長期間の血圧上昇、不十分な回復、心理的ストレス、自律神経系への障害、環境負荷などの負担が多く、心血管イベントの発症を増加させることが示唆されている¹⁰。このため、仕事上の身体活動が多いにもかかわらず、健康障害を有する肥満症患者には、余暇時間のリラックスした状態での運動をアドバイスすることも検討する。

3. 運動療法の効果判定

運動療法開始後には定期的に効果を判定した上で結果を患者にフィードバックし、運動処方を見直すことも重要である。効果判定は、体重変化だけではなく、運動によって改善する可能性のある、耐糖能、血圧、脂質代謝、心肺機能、体力、心理面などを包括的に評価する必要がある。運動療法の問題点として、継続が難しい点が挙げられるが、運動療法の効果を適切に判定し、フィードバックすることが難しいことも原因と考えられる。現在、運動量の目安となる客観的な指標はない。身体活動を簡便かつ正確に計測することができるデジタルデバイスや、運動レベルを客観的に示す運動バイオマーカーが開発されることで、身体活動量を定量的、正確に評価することができるようになれば、患者に対して正しくフィードバックを行い、患者の運動療法継続やモチベーション向上に寄与することも期待される。そのため、バイオマーカーやデジタルデバイスの早期確立と、臨床での活用が期待される。

コラム；マイオカインとは

運動が健康につながるメカニズムは未解明な部分が多いが、筋肉量と寿命とに有意な相関があることが数多くの疫学的研究で報告されるなど¹¹、運動の中心的役割を担う器官である骨格筋がそのカギとなる可能性が示唆されている。骨格筋は体重の約40%を占め、運動器としての役割以外にも、多臓器と連関し、全身に影響を与えていると考えられており、特にマイオカインが運動と健康のメカニズムを解明する上で注目されている。マイオカインは、ギリシャ語のmyo（筋）とkine（作動物質）から作られた造語であり、骨格筋から分泌され、オートクライン、パラクライン、エンドクライン作用により骨格筋自身や遠隔の臓器、組織に作用する生理活性物質の総称である¹²。現在までに数多くのマイオカインが発見され、これらが骨格筋を中心とした多臓器連関として、健康維持や疾患改善に役立っていることが明らかになっている（図2）。

例えば、IL-6, IL-15, BAIBA（β-aminoisobutyric

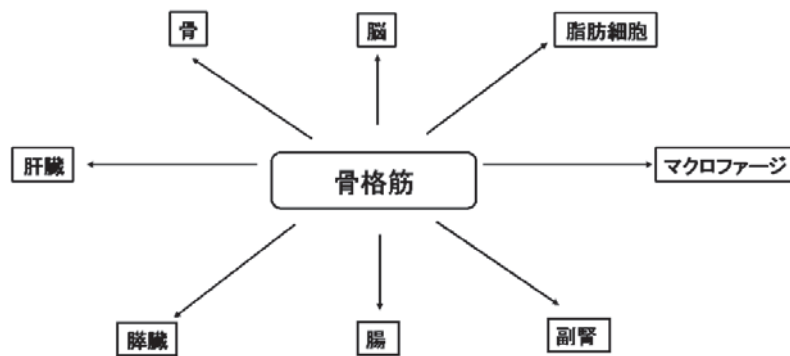


図2 骨格筋の多臓器連関

acid) は代謝に影響を与えるマイオカインとして知られている。IL-6 は様々な機序で糖代謝を改善する。具体的には、骨格筋の AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMP-activated protein kinase: AMPK) を活性化し、骨格筋細胞に発現している糖輸送担体である GLUT-4 (glucose transporter 4) の細胞内から細胞膜へのトランスロケーションを誘導し、糖取りこみを促進することが知られている¹³。さらに IL-6 は脂肪代謝にも影響し、骨格筋内の脂肪酸の β 酸化を促進することや、運動に伴う内臓脂肪量や心臓周囲脂肪の減少に寄与することが報告されている^{14,15}。IL-15 も運動で上昇するマイオカインである。IL-15 は脂肪細胞内の脂肪沈着を抑制し、アディポネクチンの分泌を刺激するなど、全身の脂質代謝を調節するマイオカインとして知られている。また、IL-15 は骨格筋自身に作用し、グルコース取りこみを促進し、インスリン抵抗性を改善するとともに、タンパク合成を促進し、筋量増加に働くことも明らかとなっている¹⁶。また、BAIBA も骨格筋から分泌されるマイオカインの1つであり、白色脂肪組織の褐色化に働くことが報告されている。ヒトでも運動により血中の BAIBA が上昇し、耐糖能異常や脂質代謝異常、肥満症などの心血管疾患のリスク因子を減少させる作用があることが報告されている¹⁷。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

- Global Recommendations on Physical Activity for Health. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241599979> Accessed May 14 2024.
- 厚生労働省：令和元年国民健康・栄養調査報告. <https://www.mhlw.go.jp/content/001066903.pdf> Accessed May 14 2024
- Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, et al.: Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 795-808.
- Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ: Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001; 286: 1218-1227.
- Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, et al.: Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41: 459-471.
- 日本肥満学会編：肥満症診療ガイドライン 2022. 2022; pp57-62. ライフサイエンス出版 東京.
- Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, et al.: Aerobic or resistance exercise, or both in dieting obese older adults. *N Engl J Med* 2017; 376: 1943-1955.
- Levine JA, Lanningham-Foster LM, McCrady SK, et al.: Interindividual variation in posture allocation: possible role in human obesity. *Science* 2005; 307: 584-586.
- Van der Ploeg HP, Chey T, Korda RJ, Banks E, Bauman A: Sitting time and all-cause mortality risk in 222 497 Australian adults. *Arch Intern Med* 2012; 172: 494-500.
- Holtermann A, Schnohr P, Nordestgaard BG, Marott JL: The physical activity paradox in cardiovascular disease and all-cause mortality: the contemporary Copenhagen General Population Study with 104 046 adults. *Eur Heart J* 2021; 42: 1499-1511.
- Heitmann BL, Frederiksen P: Thigh circumference and risk of heart disease and premature death: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 339: b3292. <https://doi.org/10.1136/bmj.b3292>
- Severinsen MCK, Pedersen BK: Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocr Rev* 2020; 41: 594-609.
- Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL, et al.: Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes* 2006; 55: 2688-2697.
- Wedell-Neergaard AS, Lehrskov LL, Christensen RH, et al.: Exercise-Induced Changes in Visceral Adipose Tissue Mass Are Regulated by IL-6 Signaling: A Randomized Controlled Trial. *Cell Metab* 2019; 29: 844-855.
- Christensen RH, Lehrskov LL, Wedell-Neergaard AS, et al.: Aerobic Exercise Induces Cardiac Fat Loss and Alters Cardiac Muscle Mass Through an

Interleukin-6 Receptor-Dependent Mechanism: Cardiac Analysis of a Double-Blind Randomized Controlled Clinical Trial in Abdominally Obese Humans. *Circulation* 2019; 140: 1684–1686.

16. Zhang Lei, Lv J, Wang C, Ren Y, Yong M: Myokine, a key cytokine for physical exercise to alleviate sarcopenic obesity. *Mol Biol Rep* 2023; 50: 2723–2734.
17. Roberts LD, Boström P, O'Sullivan JF, et al.: β -Aminoisobutyric Acid Induces Browning of White Fat and Hepatic β -Oxidation and Is Inversely Correlated with Cardiometabolic Risk Factors. *Cell Metab* 2014; 19: 96–108.

(受付：2024 年 6 月 2 日)

(受理：2024 年 9 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、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。

—特集〔肥満症治療の最前線 (5)〕—



肥満症の行動療法

松本有紀子

日本医科大学大学院医学研究科精神・行動医学分野

1. はじめに

肥満症は過剰な体脂肪の蓄積を特徴とする病態であり、心身の健康に重大なリスクをもたらす。従来、肥満治療は食事制限と身体活動の増加に重点を置いてきたが、これらの方法だけでは長期的な体重管理は困難であることが多く、行動療法は持続的な行動変容を促すために極めて重要である。行動療法はライフスタイル全般の改善を促すことにより持続的な減量と再発防止を促す治療法であり、これにより患者は自身の食行動や身体活動に対する認識を変え、環境や社会的誘因に適切に対応できるようになる。本稿では、肥満治療における行動療法の技法を概説し、併せて肥満と精神疾患の関連性を述べる。

2. 行動療法における目標設定

肥満治療における行動療法は、患者が過体重の原因となる食事、運動、思考パターンを認識し、修正できるようにすることを目的としている。このアプローチは古典的条件づけの原理に基づいており、特定の刺激に繰り返しさらされることによって条件反射が学習される¹。例えば、食べることが否定的な感情、長時間の食事制限、メディア視聴などと関連付けられている場合、これらの状況は過食を誘発する可能性が高い。行動療法はこうした関連付けを特定し、断ち切ることで食行動の改善を図る。

行動療法における目標設定は、評価が容易で明確な客観的指標に基づいて行う。ほとんどの肥満患者にとって、現実的な減量目標は初期体重の5~10%である¹。患者には1日の摂取カロリー、1週間の運動時間、食事日記をつける日数などの具体的な目標が提示される。通常、1週間に0.5~1 kgの減量を目指し、長期的には体重の10%の減量为目标とするよう患者に指導する。さらに、いつ、どこで、どのようにこれらを実践するかという具体的な行動目標を設定することが望ましい²。

3. 行動療法の技法

肥満に対する行動療法には、セルフモニタリング、刺激コントロール、認知再構成、問題解決、ストレスマネジメントなど、様々な技法がある^{3,4}。本稿ではなかでも重要なセルフモニタリング、刺激コントロール、認知再構成を取り上げ、以下に解説する。

(1) セルフモニタリング

セルフモニタリングは、患者が食事、運動、体重などを定期的に記録することであり、肥満に対する行動療法の基本的手法となっている。これにより患者は自身の行動とその結果に対する認識が高まり、問題行動を特定して修正できるようになる。継続的にセルフモニタリングを行うことは減量成功と強く相関しており、記録を欠かさない患者は大幅な減量に成功することが多い⁵⁻⁷。

治療期間中、患者は摂取したすべての食品と飲料について詳細に記録し、1日の摂取カロリーを計算する。治療の初期段階において、これらの記録は摂取カロリーを減らすために修正すべき食習慣を特定するうえで重要である。また、肥満患者は食事摂取量を過小評価する傾向があり、正確なセルフモニタリングはそのような傾向を軽減するのにも役立つ。患者は1日あたりの摂取カロリーを約500~700キロカロリーずつ減らし、1週間で約0.5 kgの減量を目指すよう指導される¹。食事内容とともに、空腹感、気分、食事場所など食事行動に関連する要因を併せて記録するよう患者に指示することもある。食事の状況や感情的背景に関する詳細な情報を記録することで、患者はそれまで気づかなかった行動パターンを見出すことができる。これにより食事行動につながる要因を特定し、問題となる状況を治療のターゲットとすることが可能になる。

セルフモニタリングは運動や認知パターンについても行われることもあり、その指標として運動時間の記録や歩数記録などが用いられる。また、肥満治療において重要な体重の記録は毎日の測定を推奨するものが多く⁸、測定結果をモバイルツールなどでグラフとして視

覚化することで減量効果が向上する⁹。

(2) 刺激コントロール

刺激コントロールの原則は、対象となる食品や行動に関連した手がかりを変化させることであり、不健康な食事や運動不足につながる誘因を減らすために環境を変えることを推奨している¹⁰。環境要因を適切に管理することで、患者は体重増加につながる行動を回避することができる。

家の中に不健康な食品を置かない、食事や間食を計画的に摂るなどの方略は、食に関する誘因を効果的に管理するのに役立つ。また、間食を助長する刺激を特定することで、リスクの高い状況にさらされるのを防ぐことができる。健康的な食品を慎重に選択すること、高カロリー食品を家庭から排除すること、食事の時間と場所を管理すること、過食になりそうな状況を意識的に避けることが効果的である²。例えば、テレビを見ながら過食しがちな人は、テレビから離れた場所を食事の場所と決めることでコントロールしやすい環境を作ることができる。このとき、スナック菓子の代わりに、野菜や果物をあらかじめ切っておき、いつでも食べられるように用意しておく、不健康な食べ物を衝動的に口にするリスクが低減する。さらに、運動器具をリビングに置けば、テレビ鑑賞の合間に運動しやすい環境となる。こうした対策はテレビと間食の自動的な結びつきを減らし、運動の機会を増やすことで健康的な生活習慣の確立を促す。

(3) 認知再構成

認知再構成は、不健康な行動につながる否定的な思考パターンを特定し、それを修正することを目的とする行動療法である。この技法は、非合理で有害な思考をより肯定的で現実的な思考に置き換えるため、特に感情的な過食が見られる患者に効果的である。

肥満治療を受ける患者は、十分な治療意欲を持っていても常に食事行動のコントロールに成功するわけではなく、しばしば挫折を経験する。そのような場合、認知再構成では挫折や失敗を治療過程の一部ととらえ、挫折の原因を分析して将来の再発を防ぐための戦略を立てるよう患者に促す。これにより、「もうダメだ」といった長期的な体重コントロールに悪影響を及ぼす有害な思考パターンを回避することができる。例えば、患者は「お菓子を食べてしまったから、今日はもう好きなものを食べよう」と考えるのではなく、「お菓子を食べたのは良い選択ではなかったが、次の食事で摂取カロリーを減らそう」というように、より適応

的な考え方を取り入れられるようになる。

認知再構成は、患者が現実的な減量目標を受け入れるのにも役立つ。患者は非現実的な目標体重を設定することが多く、初期体重の32%という大幅な減量を目指すことすらある¹。こうした「努力すればいくらかでも体重を減らせる」という思い込みと過剰な期待に対処するには、体重に関係なく身体イメージの改善と自己認識の向上に焦点を当てた認知的アプローチが必要である。非合理的な考えに対処し再構築することで、認知再構成は食事、運動、身体イメージに対する健康で現実的な態度を促し、持続的な減量を可能にする。

4. 減量の維持

減量した体重を維持することは、肥満治療における大きな課題である。行動療法はその初期段階において通常8~10 kg（初期体重の8~10%）の減量を達成するが⁴、減量維持療法を継続しない場合、体重が再び増加することが多い¹¹。この体重増加は、環境要因、代謝、食品に対する嗜好など、様々な要因に起因する¹²⁻¹⁴。

減量効果を維持するには、長期的な食事習慣や運動習慣の確立が必須である¹⁵⁻¹⁸。2週または1カ月ごとの受診が体重増加を防ぐうえで有効であり^{19, 20}、患者は定期的な医療サポートにより、体重管理を継続するためのモチベーションを維持することができる²¹。こうした治療は対面診療だけでなくインターネットや電話などでも行われており、医療機関で直接治療を受けられない患者にも治療機会が拡大し、より利用しやすく費用対効果の高いものとなっている²。また、モバイルアプリやウェアラブルデバイスなどのテクノロジーは、リアルタイムのフィードバック、セルフモニタリングツール、個別指導を提供することで行動療法を強化することができ、治療成績の向上につながる可能性がある。

5. 肥満と精神疾患

肥満は身体的健康のみならず、精神の健康にも多大な影響を与える^{22, 23}。肥満患者において、うつ病、統合失調症、不安障害、摂食障害などの精神疾患の罹患率は30~70%であり、逆に、精神疾患を持つ人は一般集団に比べて肥満である確率が2~3倍高い²⁴。このような肥満と精神疾患の相互的な関連性には、遺伝、環境、疾患特性、向精神薬の副作用など多因子が関与している。生物学的要因としては、慢性炎症や神経伝達物質の変動などが指摘されている。

重度の精神疾患患者は貧困などの社会経済的課題に

直面することが多く、健康的な食事や運動の機会が制限されている。このような患者は主に身体的慢性疾患により、一般集団よりも平均寿命が約10～20年も短い²⁵。また、肥満はうつ病の併発、社会的機能の低下、偏見にさらされるなどの心理社会的に有害な影響を及ぼすため、肥満への対処はメンタルヘルスケアにおいて重要な課題となっている。一旦増加した体重を減らすことは困難であるため、体重増加の予防と早期介入が重要であり、セルフモニタリング、刺激コントロールなどの行動療法は、精神科領域における体重管理にも有効である。また、肥満患者においても定期的にメンタルヘルス・スクリーニングを行い、精神医学的問題を認める場合には早期に介入を行う必要がある。肥満治療と精神科医療を含む包括的ケアの提供が望まれる。

以下、肥満を合併しやすい精神疾患である気分障害、統合失調症、注意欠如・多動症（Attention Deficit Hyperactivity Disorder：ADHD）と肥満の関連性について概略を述べる。

(1) 気分障害

うつ病や双極性障害などの気分障害と肥満は共に有病率が高く、しばしば併存する^{26,27}。気分障害患者の肥満有病率は一般集団の約2倍であり²⁸、両疾患の関連性が示唆されている。肥満と気分障害の関連メカニズムは完全には解明されていないが、いくつかの共通する神経生物学的経路や危険因子の存在が指摘されている。

ひとつは視床下部-下垂体-副腎系の調節障害である。うつ病ではコルチゾールレベルの変化がみられ、内臓脂肪の増加を特徴とするクッシング症候群と類似していることから、うつ病における肥満との関連が示唆されている^{29,30}。また、慢性炎症も肥満と気分障害に共通する病態であり³¹、両疾患において腫瘍壊死因子（TNF- α ）、C反応性タンパク（CRP）、インターロイキン（IL-1, IL-2, IL-10）などのサイトカインの炎症マーカーが上昇することが報告されている³²。アディポネクチンは抗炎症性サイトカインを誘導し、IL-1受容体に拮抗することによって肥満とうつ病の関係を媒介するが、その血清レベルは内臓脂肪型肥満では低下している³³。さらに、気分障害の薬物療法はしばしば食欲亢進や体重増加を引き起こし、身体的健康や治療のアドヒアランスに悪影響を及ぼす³⁴。よって、体重管理は気分障害患者の臨床転帰の改善にも有効である。

(2) 統合失調症

統合失調症は幻覚妄想や認知機能障害を伴う精神疾

患である。統合失調症患者は、肥満や心血管疾患、糖尿病などの身体疾患を併発しやすく³⁵、心血管疾患による死亡率は一般集団の2倍であり、平均寿命が25%ほど短い³⁶。

統合失調症における心代謝系リスク増加の要因として、現在治療の主流となっている非定型抗精神病薬の副作用が挙げられる。統合失調症患者は治療により体重が著しく増加することが多く、肥満の有病率は40～62%に達する³⁷。非定型抗精神病薬は精神病症状に奏功するが、体重増加、脂質異常症、2型糖尿病などの代謝異常を引き起こす³⁸。特にオランザピンやクロザピンなどの薬剤は過食を誘発しやすく、体重増加のリスクが高い³⁹。

また、未治療の統合失調症患者においても糖代謝異常、糖尿病、耐糖能障害が増加しているとの報告があり⁴⁰、統合失調症自体が肥満のリスクを高める生物学的要因と関連している可能性がある。さらに、統合失調症患者の肥満には、意欲低下に伴う運動不足や不適切な食事など、複数の要因が関与していると考えられる。

(3) ADHD

ADHDは不注意や多動・衝動性などの特性を持つ発達障害であり、成人の2.5%に見られる⁴¹。減量治療を受ける患者におけるADHDの有病率は26～61%と高く⁴²、ADHD患者の食生活の乱れや衝動的な食事行動²⁹、および身体活動の減少⁴³が肥満の誘因になると考えられている。

ADHDと肥満が関連するメカニズムとして、ドパミン系の異常が示唆されている。両疾患においてドパミン遺伝子変異が報告されており^{29,44}、肥満とADHDは遺伝的なドパミン作動性システムの機能障害という共通病理を有している。ADHD患者は脳の報酬系におけるドパミン活性が低く、代償的に過食などの強化行動をとりやすいため⁴⁵、行動療法をはじめとする減量治療の障壁となることがある。

6. 結語

肥満治療の効果を高めるには、食事療法、運動療法、行動療法を組み合わせた包括的治療が不可欠である。本稿では、肥満治療における行動療法について、セルフモニタリング、刺激コントロール、認知再構成などの技法を中心に概説した。また、肥満と併発しやすい精神疾患であるうつ病、統合失調症、注意欠如・多動症（ADHD）と肥満の関連性について解説した。肥満治療では一旦減量した後も継続的な医療サポートが必要であり、患者の長期的予後を改善するため、身体的

治療と精神医学的治療を統合したアプローチが望まれる。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Wadden TA, Foster GD: Behavioral treatment of obesity. *Med Clin North Am* 2000; 84: 441-461.
2. Butryn ML, Webb V, Wadden TA: Behavioral treatment of obesity. *Psychiatr Clin North Am* 2011; 34: 841-859.
3. National Institutes of Health: Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. 1998, NIH Publication; Maryland.
4. Wadden TA, Butryn ML, Wilson C: Lifestyle modification for the management of obesity. *Gastroenterology* 2007; 132: 2226-2238.
5. Butryn ML, Phelan S, Hill JO, Wing RR: Consistent self-monitoring of weight: a key component of successful weight loss maintenance. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 3091-3096.
6. Boutelle KN, Kirschenbaum DS: Further support for consistent self-monitoring as a vital component of successful weight control. *Obes Res* 1998; 6: 219-224.
7. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, et al.: Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* 2005; 353: 2111-2120.
8. Patel ML, Wakayama LN, Bennett GG: Self-Monitoring via Digital Health in Weight Loss Interventions: A Systematic Review Among Adults with Overweight or Obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2021; 29: 478-499.
9. Pacanowski CR, Levitsky DA: Frequent Self-Weighing and Visual Feedback for Weight Loss in Overweight Adults. *J Obes* 2015; 2015: 763680. <https://doi.org/10.1155/2015/763680>
10. Foster GD: Clinical implications for the treatment of obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14 (Suppl 4): 182S-185S.
11. Tate DF, Jackvony EH, Wing RR: Effects of Internet behavioral counseling on weight loss in adults at risk for type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 1833-1836.
12. Lowe MR: Self-regulation of energy intake in the prevention and treatment of obesity: is it feasible? *Obes Res* 2003; 11 (Suppl): 44S-59S.
13. Drewnowski A, Rolls BJ: How to modify the food environment. *J Nutr* 2005; 135: 898-899.
14. Rosenbaum M, Hirsch J, Gallagher DA, Leibel RL: Long-term persistence of adaptive thermogenesis in subjects who have maintained a reduced body weight. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 906-912.
15. Jakicic JM, Marcus BH, Gallagher KI, Napolitano M, Lang W: Effect of exercise duration and intensity on weight loss in overweight, sedentary women: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1323-1330.
16. Catenacci VA, Ogden LG, Stuht J, et al.: Physical activity patterns in the National Weight Control Registry. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 153-161.
17. Tate DF, Jeffery RW, Sherwood NE, Wing RR: Long-term weight losses associated with prescription of higher physical activity goals. Are higher levels of physical activity protective against weight regain? *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 954-959.
18. Jeffery RW, Wing RR, Sherwood NE, Tate DF: Physical activity and weight loss: does prescribing higher physical activity goals improve outcome? *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 684-689.
19. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines OEP: Expert Panel Report: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22 (Suppl 2): S41-S410.
20. Perri MG, Limacher MC, Durning PE, et al.: Extended-care programs for weight management in rural communities: the treatment of obesity in underserved rural settings (TOURS) randomized trial. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2347-2354.
21. Wing RR, Hill JO: Successful weight loss maintenance. *Annu Rev Nutr* 2001; 21: 323-341.
22. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE: Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 617-627.
23. Leutner M, Dervic E, Bellach L, Klimek P, Thurner S, Kautzky A: Obesity as pleiotropic risk state for metabolic and mental health throughout life. *Transl Psychiatry* 2023; 13: 175.
24. DE Hert M, Correll CU, Bobes J, et al.: Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011; 10: 52-77.
25. Manger S: Lifestyle interventions for mental health. *Aust J Gen Pract* 2019; 48: 670-673.
26. Liu CS, Carvalho AF, McIntyre RS: Towards a "metabolic" subtype of major depressive disorder: shared pathophysiological mechanisms may contribute to cognitive dysfunction. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13: 1693-1707.
27. Opel N, Redlich R, Grotegerd D, et al.: Obesity and major depression: Body-mass index (BMI) is associated with a severe course of disease and specific neurostructural alterations. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 51: 219-226.
28. Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG: Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2011; 23: 40-47.
29. Taylor VH, McIntyre RS, Remington G, Levitan RD, Stonehocker B, Sharma AM: Beyond pharmacotherapy: understanding the links between obesity and chronic mental illness. *Can J Psychiatry* 2012; 57: 5-12.
30. Brumby S, Chandrasekara A, Kremer P, Torres S, McCoombe S, Lewandowski P: The effect of physical activity on psychological distress, cortisol and obesity: results of the farming fit intervention program. *BMC Public Health* 2013; 13: 1018. <http://doi.org/10.1186/1471-2458-13-1018>
31. Kivimäki M, Batty GD, Singh-Manoux A, et al.: Association between common mental disorder and obesity over the adult life course. *Br J Psychiatry* 2009; 195: 149-155.
32. Shelton RC, Miller AH: Inflammation in depression:

- is adiposity a cause? *Dialogues Clin Neurosci* 2011; 13: 41–53.
33. Degawa-Yamauchi M, Moss KA, Bovenkerk JE, et al.: Regulation of adiponectin expression in human adipocytes: effects of adiposity, glucocorticoids, and tumor necrosis factor alpha. *Obes Res* 2005; 13: 662–669.
34. Kemp DE: Managing the side effects associated with commonly used treatments for bipolar depression. *J Affect Disord* 2014; 169 (Suppl 1): S34–S44.
35. Bouza C, López-Cuadrado T, Amate JM: Physical disease in schizophrenia: a population-based analysis in Spain. *BMC Public Health* 2010; 10: 745. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-745>
36. Davidson M: Risk of cardiovascular disease and sudden death in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (Suppl 9): 5–11.
37. Britvic D, Maric NP, Doknic M, et al.: Metabolic issues in psychotic disorders with the focus on first-episode patients: a review. *Psychiatr Danub* 2013; 25: 410–415.
38. Correll CU, Leucht S, Kane JM: Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 414–425.
39. Zipursky RB, Gu H, Green AI, et al.: Course and predictors of weight gain in people with first-episode psychosis treated with olanzapine or haloperidol. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 537–543.
40. Ballon JS, Pajvani U, Freyberg Z, Leibel RL, Lieberman JA: Molecular pathophysiology of metabolic effects of antipsychotic medications. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25: 593–600.
41. Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros Á, Bitter I: Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 204–211.
42. Pagoto SL, Curtin C, Lemon SC, et al.: Association between adult attention deficit/hyperactivity disorder and obesity in the US population. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 539–544.
43. Cook BG, Li D, Heinrich KM: Obesity, Physical Activity, and Sedentary Behavior of Youth With Learning Disabilities and ADHD. *J Learn Disabil* 2015; 48: 563–576.
44. Levitan RD, Masellis M, Lam RW, et al.: Childhood inattention and dysphoria and adult obesity associated with the dopamine D4 receptor gene in overeating women with seasonal affective disorder. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 179–186.
45. Comings DE, Blum K: Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 2000; 126: 325–341.

(受付：2024年6月12日)

(受理：2024年9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〔肥満症治療の最前線 (6)〕—



肥満症の薬物療法

大塚 英明 小林 俊介 岡島 史宜

日本医科大学千葉北総病院糖尿病・内分泌代謝内科

1. 肥満症の概念と診断・治療

肥満とは脂肪組織に脂肪が過剰となった状態と定義され、体格指数 (BMI) ≥ 25 のものをいう。肥満症は「肥満に起因ないし関連する健康障害を合併するか、その合併が予測される場合で、医学的に減量を必要とする病態」と定義する (表 1)。肥満に起因ないし関連する健康障害には、肥満症の診断に必要なものと、診断基準には含めないものがあり、減量によりその予防や病態改善が期待できるというエビデンスが一定程度以上蓄積されているものが診断に必要な健康障害である (表 2)。

肥満は摂取エネルギーが消費エネルギーを上回ることによって、過剰分が脂肪として蓄積されるために起こる。摂取エネルギーを規定しているのは食欲であり、主に視床下部によって制御され、日内リズム、睡眠、体温などの影響も受ける。視床下部には末梢臓器 (肝臓、消化管、膵臓、脂肪組織、筋肉など) からエネルギー代謝・蓄積状態、栄養素、消化管ペプチド、アディポサイトカインなどのシグナル、ならびに視覚、嗅覚、味覚、食後の快感や満足感などを含めた大脳辺縁系や大脳新皮質などの上位中枢からの情報が統合されて制御されている。脳神経系や末梢臓器には、食欲亢進または抑制作用をもつ多数の食欲制御物質が発現し、相互に作用して情報を伝達する¹。

治療は、まずは食事療法、運動療法、認知行動療法を 3~6 カ月間実施し、1 カ月当たり 0.5~1 kg 程度の減量を得られるようであれば、同治療を継続することが原則である。薬物療法は、非薬物療法で有効な体重減量を得られない場合、または、重篤な合併症の治療のために急速な減量が必要な場合に検討される。

肥満合併糖尿病における薬物療法としては、「糖尿病診療ガイドライン 2024」において減量効果を考慮した薬剤選択が推奨されている。日本糖尿病学会が 2022 年に発表した「2 型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム (第 2 版)」では、肥満糖尿病ではインスリン抵抗性をきたしていることを想定し、ピグアナイド薬、sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) 阻害薬、GLP-1 受

容体作動薬、 α グルコシダーゼ阻害薬などの使用を提案している。このうち、「糖尿病治療ガイド 2022-2023」において体重への影響が「減少」に分類されるのは SGLT2 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬である。米国糖尿病学会 (American Diabetes Association: ADA)/欧州糖尿病学会 (European Association for the Study of Diabetes: EASD) コンセンサスステートメント 2022 では、体重管理目標の達成と維持を目的として、SGLT2 阻害薬や GLP-1 受容体作動薬が推奨され、特にセマグルチドや、チルゼパチドは体重減少効果については“very high”に分類されている²。

肥満症単独で使用できる薬剤はマジンドール (サノレックス[®]) のみであったが、2024 年 2 月に GLP-1 受容体作動薬であるウゴビー[®]が肥満症治療薬として発売された。また、リパーゼ阻害薬であるオルリスタット (アライ[®]) が 2024 年 4 月に over the counter (OTC) 医薬品として発売された。

2. インクレチン関連薬

インクレチンは、食事摂取に伴い腸管内分泌細胞から血中に分泌され、膵 β 細胞からのインスリン分泌を促進する消化管ホルモンの総称である。主要なインクレチンとして glucagon-like peptide-1 (GLP-1) と glucose dependent insulinotropic polypeptide (GIP) がある。

GLP-1 は小腸下部に存在する L 細胞から主に分泌されるペプチドホルモンであり、膵臓の GLP-1 受容体を介して血糖依存性にインスリン分泌亢進とグルカゴン分泌抑制をもたらす。さらに、胃内容物排出遅延作用や摂食中枢を介した食欲抑制作用がある。GLP-1 は延髄孤束核の神経細胞からも分泌されており、神経投射により視床下部室傍核などに作用して食欲を抑制しているほか、延髄孤束核に存在する GLP-1 受容体は直接胃の機械的伸展刺激を感知することで食欲抑制に作用している³。

GIP は小腸上部に存在する K 細胞から主に分泌され、GLP-1 同様に膵臓の GIP 受容体を介して血糖依存

表 1

肥満症の診断に必要な健康障害
1) 耐糖能障害 (2 型糖尿病・耐糖能異常など)
2) 脂質異常症
3) 高血圧
4) 高尿酸血症・痛風
5) 冠動脈疾患
6) 脳梗塞・一過性脳虚血発作
7) 非アルコール性脂肪性肝疾患
8) 月経異常・女性不妊
9) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群
10) 運動器疾患 (変形性関節症：膝関節・股関節・手指関節, 変形性脊椎症)
11) 肥満関連腎臓病

表 2

肥満症の診断には含めないが, 肥満に関連する健康障害
1) 悪性疾患：大腸がん・食道がん (腺がん)・子宮体がん・膵臓がん・腎臓がん・乳がん・肝臓がん
2) 胆石症
3) 静脈血栓症・肺塞栓症
4) 気管支喘息
5) 皮膚疾患：黒色表皮腫や摩擦疹など
6) 男性不妊
7) 胃食道逆流症
8) 精神疾患

性にインスリン分泌を促すが, GLP-1 とは反対にグルカゴンの分泌を促進し, また脂肪細胞への脂肪の貯蔵を促す。

内因性の GLP-1 および GIP は, タンパク質分解酵素である DPP-4 (dipeptidyl peptidase 4) によって分解・非活性型となるが, DPP-4 による分解に抵抗性の GLP-1・GIP 類似物質が薬物として開発され, GLP-1 受容体作動薬, GIP 受容体作動薬と呼ばれる。

2 型糖尿病患者を対象とした大規模臨床試験では, GLP-1 受容体作動薬が心血管イベントの発症を有意に抑制することが報告されている。LEADER 試験 (リラグルチド)⁴, SUSTAIN-6 試験 (セマグルチド)⁵, REWIND 試験 (デュラグルチド)⁶ では, プラセボに対して 3-point MACE (major adverse cardiovascular events: 心血管死, 非致死性心筋梗塞, 非致死性脳卒中) の有意な抑制が示されている。糖尿病性腎臓病においては, アルブミン尿・eGFR slope 抑制効果が示されている⁷。糖尿病患者における心血管・腎イベントの発症・進展を抑制することは, 糖尿病治療の重要な目標のひとつであり, 肥満症を有する 2 型糖尿病患者において有用である。しかしながら, 肥満関連腎臓病における腎保護効果については現時点では示されておら

ず, 今後の報告が待たれている状況である。

臨床試験では GLP-1 受容体作動薬の投与による low density lipoprotein (LDL)-コレステロールや中性脂肪の低下なども報告されているが, これが食欲抑制による脂質摂取減少, 体重減少や血糖コントロール改善によるものか, GLP-1 受容体作動薬の脂質代謝への直接的な作用によるものかは解明されていない。

GLP-1 受容体作動薬の最も多い副作用としては, 下痢・便秘・悪心などの消化器症状が投与初期に認められ, 薬物投与中止例に至る例も少なくないため注意が必要である。製剤によっては消化器症状の発現リスクを回避するために低用量から開始し漸増する。

(1) セマグルチド

1) オゼンピック®

週 1 回皮下注射の GLP-1 受容体作動薬であるオゼンピック®は, 2 型糖尿病患者に対し週に 1 回 0.25 mg, 0.5 mg, 1.0 mg 皮下注射が保険適用されている。初剂量から導入し, 副作用がないことを確認したのちに増量可能である。日本人の肥満を伴う 2 型糖尿病患者では, 1.0 mg のセマグルチドはプラセボと比較して体重を 3.5% 減少させたと報告されている⁸。適応症が 2 型

糖尿病でありながら体重減少効果が期待できるため、肥満症を有する2型糖尿病患者において良い適応といえる。

2) リベルサス®

経口のGLP-1受容体作動薬であるリベルサス®は、2型糖尿病患者に対し保険適用されている。3 mg, 7 mg, 14 mgの製剤があり、日本人の肥満を伴う2型糖尿病患者では、14 mgのセマグルチドはプラセボと比較して体重を1.6 kg減少させたと報告されている⁹。経口製剤は注射製剤と比較して体重への作用は弱いものの、自己注射が不可能な肥満2型糖尿病患者に有用と考えられる。内服は1日のうちで最初の食事または飲水前に120 mL以下の水で服用し、少なくとも30分間は飲食をしないという服用方法に注意を要する。

3) ウゴービ®

2024年2月に、わが国で肥満症が適応となる2番目の薬剤として週1回皮下注射製剤ウゴービ®が肥満症治療薬として発売された。海外では、体重管理を効能または効果として2021年6月に米国で、2022年1月に欧州でそれぞれ承認されている。オゼンピック®が最大用量1 mgで2型糖尿病治療薬として使用されているが、ウゴービ®の最大用量は2.4 mgである。ウゴービ®の適応は高血圧症、脂質異常症、2型糖尿病のいずれかを有し、①BMIが27 m²/kg以上であり、2つ以上の肥満に関連する健康障害を有する場合、または②BMIが35 m²/kg以上の場合、である。高度肥満症の場合、高血圧症、脂質異常症または2型糖尿病のいずれか1つを有していれば適応となり、BMI 27以上35未満の肥満症の場合、高血圧、脂質異常症または2型糖尿病のいずれかに加え、肥満症の診断に必要な健康障害のうちいずれか1つ以上を伴う場合に適応となる。注意点としては、不適正使用を避けるため、最適使用推進ガイドラインの対象となっており、要件を満たさなければ処方できないことがある。患者要件としては上記対象と限られ、投与中も適切な食事・運動療法を継続するとともに、2カ月に1回以上の頻度で管理栄養士による栄養指導を受けることが求められる。施設・医師要件としては、肥満症治療に関連する学会（日本糖尿病学会、日本内分泌学会、日本循環器学会）の専門医が常勤している教育研修施設（大学病院などの大規模な医療機関）に限定しており、一般的なクリニックでの処方許可されていない。また、最大投与期間は68週間に限定されている。日本人を主な対象とした第III相試験では、68週間の治療で、プラセボ群、

セマグルチド1.7 mg群、2.4 mg群の体重減少率は、それぞれ2.1%、9.6%、13.2%と報告されており、強い減量効果が期待できる¹⁰。CTによる内臓脂肪面積も評価されており、2.4 mgの投与により40.0%の減少を認めている。また、心血管疾患の既往があり、糖尿病がない肥満患者では、2.4 mgの投与群では心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中の発生率はセマグルチド群では8,803例中569例（6.5%）、プラセボ群では8,801例中701例（8.0%）であり、プラセボより優れていたと報告されている¹¹。

(2) リラグルチド（ビクトーザ®）

1日1回皮下注射製剤のGLP-1受容体作動薬であるビクトーザ®は、2型糖尿病患者に対し保険適用されている。日本においては0.3 mgから最大1.8 mgまで増量可能である。欧米においては糖尿病のない肥満患者に対して1.8 mgのリラグルチド群ではプラセボと比較して、20週の使用で2.8 kgの体重減少が示されている¹²。1.8 mg使用による減量作用は投与開始1年後にプラトーとなり、2年後も維持された¹³。

(3) デュラグルチド（トルリシティ®）

週1回皮下注射製剤のGLP-1受容体作動薬であるトルリシティ®は、2型糖尿病患者に対し週に1回0.75 mg皮下注射が保険適用されている。血糖低下作用と心血管系イベントの低下が報告されているが、体重に対する作用はセマグルチドやリラグルチドと比較して弱く、これは中枢移行が少ないためと考えられている¹⁴。

(4) チルゼパチド（マンジャロ®）

2023年4月に週1回皮下注射製剤のGIP/GLP-1共受容体作動薬であるマンジャロ®が発売された。2型糖尿病患者に対し保険適用され、2.5 mg, 5.0 mg, 7.5 mg, 10.0 mg, 12.5 mg, 15.0 mgの製剤がある。国内単独療法試験（SURPASS Jmono）では、投与52週目で、血糖コントロール（HbA1c）の改善に加えて、チルゼパチド5 mg, 10 mg, 15 mgそれぞれで7.8%、11%、13.9%と用量依存的な体重減少効果が確認されている¹⁵。チルゼパチドは臨床試験においてほかのGLP-1受容体作動薬よりもより強い体重減少作用が認められ¹⁶、動物実験においてもGIP受容体の刺激がGLP-1受容体作動薬に加え、さらに食欲抑制や体重減少を増強する作用が明らかにされた¹⁷が、このGIPの作用は中枢神経系のGIP受容体を介した食欲の制御なのか、基礎代謝の亢進による作用なのか、あるいはまだ解明されていない機序の関与なのか、十分に解明されてい

ない。欧米では2023年11月に肥満症治療薬として承認されており、今後日本においても適応拡大が期待されている。

3. インクレチン関連薬以外の糖尿病治療薬

SGLT2阻害薬は、近位尿細管に発現するNa/グルコース共輸送体であるSGLT2を阻害し、尿中への糖排泄を増加させることで血糖値を改善させる血糖降下薬である。1日当たり約80gのブドウ糖を尿中に排泄させるため、負のエネルギーバランスとなり、体重減少効果が期待されている¹⁸⁻²⁰。2型糖尿病患者を対象としたSGLT2阻害薬を用いた4つの試験のメタ解析では、すべてのSGLT2阻害薬治療において、プラセボと比較して体重が約1.5~2kgの減量が報告されている。尿中のエネルギー喪失と比較して減量が軽度で留まる理由として、補完的に食欲が亢進することがあげられ、GLP-1受容体作動薬と組み合わせることにより相乗的な減量効果が期待される²¹。SGLT2阻害薬の心・腎保護効果が注目され、肥満自体が肥満関連腎臓病の原因ともなることから、特に肥満2型糖尿病における腎保護効果が期待されている。

そのほか、2型糖尿病患者を対象としたメタ解析では、ビグアナイド系では0.62kg、 α グリコシダーゼ阻害薬では0.39kgの体重減量作用が報告されているため、肥満2型糖尿病患者では使用しやすい¹⁴。

逆に、スルホニル尿素薬では2.36kg、チアゾリジン関連薬では2.97kg、インスリンに関しては2.24~2.91kgの体重増加作用が報告されており、肥満症を合併する患者には留意する¹⁴。

4. マジンドール

マジンドール(サノレックス[®])は、わが国で肥満症が適応となり承認された最初の薬剤である。肥満度 $[(\text{実体重}-\text{標準体重})/\text{標準体重}\times 100]$ が+70%以上、BMIが 35 kg/m^2 以上の原発性高度肥満症が適応となる。視床下部摂食調節中枢である腹内側核(VMH)および外側野(LHA)への直接作用および神経終末におけるモノアミン(ノルアドレナリン、ドパミン、セロトニン)の再吸収抑制を介した機序により、摂取エネルギー抑制(摂食抑制、消化吸収抑制)および消費エネルギー促進(グルコース利用、熱産生促進)をもたらしことにより肥満を是正するものと考えられている²²。海外で食欲抑制薬として用いられているアンフェタミン誘導体と比して、モノアミン遊離促進作用はもたないため依存性はきたしにくいと考えられているが、安全性と依存症リスクを考慮し慎重に観察しなが

ら使用すべきであるため、処方量は1回14日間まで、投与期間は最大3カ月と制限されている。日本人の肥満患者で、超低エネルギー食で減量した後にマジンドールを使用することで、更に6.9kgの減量が得られたと報告されている²³。また、肥満患者を対象とした臨床試験では、生活指導に加えてマジンドールを投与することにより、プラセボの3.1kg減量と比べて有意に大きい7.4kgの減量を認めたと報告されている²⁴。禁忌として不安・抑うつ・異常興奮状態の患者や統合失調症などの精神障害のある患者、薬物・アルコール濫用歴、脳血管障害、重度の心・肝・腎・膝障害、コントロール不良の高血圧症、閉塞隅角緑内障がある。発生率の高い副作用として口渇、便秘、不眠、悪心がある。

5. オルリスタット

アライ[®](オルリスタット60mg)が、要指導医薬品として「腹部が太めな方の内臓脂肪および腹囲の減少(生活習慣改善の取り組みを行っている場合に限る)」の効能・効果で、2024年4月に発売された。脂肪分解酵素であるリパーゼの活性を阻害し、食事由来の脂質の吸収を抑制すると考えられている。海外では、医療用医薬品として1997年以降に100カ国以上で、OTC医薬品として2007年以降に70カ国以上で承認されている。日本人の肥満患者を対象とした臨床試験では、オルリスタット服用群で内臓脂肪面積13.5%、腹囲2.5%、体重2.8%の減少が報告されている²⁵。アライは肥満症の発症予防を助けるという位置づけの薬剤であり、肥満関連健康障害を伴う確定された肥満症には適応ではなく、本剤を販売する際には肥満関連健康障害をもたないことを確認する必要がある。主な副作用は、脂肪便や油性排泄物便など本剤の薬理作用によるものと考えられる消化器症状がある。

6. 防風通聖散

防風通聖散は「肥満症診療ガイドライン2022」には明確な記載はないが、添付文書上の適応は「腹部に皮下脂肪が多く、便秘がちなものの次の諸症：高血圧の随伴症状(どうき、肩こり、のぼせ)、肥満症、むくみ、便秘」となっている。日本人、中国人、韓国人の肥満患者を対象とした臨床試験では、防風通聖散服用群でBMI 0.52 kg/m^2 の低下が報告されている²⁶。肥満症で便秘のある患者に関して使用すると効果が期待され、ドラッグストアでも購入可能である。

7. おわりに

肥満症治療の目的は減量することそのものではな

く、減量によって健康障害を予防・改善することであり、「肥満症診療ガイドライン 2022」においては、健康障害改善の結果としての「肥満・肥満をもつ個人の生活の質 (quality of life) 改善」であることが新しく示された。治療には、食事・運動・行動療法を基本とした長期にわたる管理が必要となるが、それをサポートする治療法として、今回示した薬物療法が選択肢となる。現在インクレチン関連薬を中心とした新たな治療薬が次々と開発されており、肥満症における薬物療法の進歩が期待されている。

一方、インクレチン関連薬では特に美容、痩身、ダイエットなどを目的とした適応外使用を宣伝する医療広告が散見され、大きな問題となっている。治療医学の対象となるのは単なる肥満ではなく肥満症であり、使用者の健康を脅かすだけでなく、必要な患者への供給が不足する事態を招いているため、薬剤の適正な処方が求められる。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

- Schneeberger M, Gomis R, Claret M: Hypothalamic and brainstem neuronal circuits controlling homeostatic energy balance. *J Endocrinol* 2014; 220: T25-T46.
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; 45: 2753-2786.
- 上野浩晶, 中里雅光: GLP-1 受容体作動薬の基礎的・臨床的新知見 3. GLP-1 受容体作動薬の体重減少効果. *糖尿病* 2017; 60: 570-572.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al: Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121-130.
- Shaman AM, Bain SC, Bakris GL, et al: Effect of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Semaglutide and Liraglutide on Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. *Circulation* 2022; 145: 575-585.
- Davis M, Færch L, Jeppesen OK, et al: Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397: 971-984.
- Yabe D, Nakamura J, Kaneto H, et al: Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 392-406.
- Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, et al: Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 193-206.
- Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389: 2221-2232.
- Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al: Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009; 374: 1606-1616.
- Astrup A, Carraro R, Finer N, et al: Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36: 843-854.
- Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, et al: Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 2116-2124.
- Inagaki N, Takeuchi M, Oura T, Imaoka T, Seino Y: Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 623-633.
- Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al: Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 503-515.
- Finan B, Ma T, Ottaway N, et al: Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans. *Sci Transl Med* 2013; 5: 209ra151.
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; 45: 2753-2786.
- Cheong AJY, Teo YN, Teo YH, et al: SGLT inhibitors on weight and body mass: A meta-analysis of 116 randomized-controlled trials. *Obesity (Silver Spring)* 2022; 30: 117-128.
- Pan R, Zhang Y, Wang R, Xu Y, Ji H, Zhao Y: Effect of SGLT-2 inhibitors on body composition in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2022; 17: e0279889. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279889>
- Pereira MJ, Eriksson JW: Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity. *Drugs* 2019; 79: 219-230.
- 富士フイルム富山化学: サノレックス® 医薬品インタビューフォーム 2019. https://asset-hc.fujifilm.com/hc/fttc/files/2023-03/40962e19be0f16cf0dc70423c2cef09/fttc_med_rex_interview09.pdf

23. Nishikawa T, Iizuka T, Omura M, et al.: Effect of mazindol on body weight and insulin sensitivity in severely obese patients after a very-low-calorie diet therapy. *Endocr J* 1996; 43: 671–677.
24. Suplicy H, Boguszewski CL, dos Santos CM, do Desterro de Figueiredo M, Cunha DR, Radominski R: A comparative study of five centrally acting drugs on the pharmacological treatment of obesity. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38: 1097–1103.
25. Shirai K, Fujita T, Tanaka M, et al.: Efficacy and Safety of Lipase Inhibitor Orlistat in Japanese with Excessive Visceral Fat Accumulation: 24-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Adv Ther* 2019; 36: 86–100.
26. Uneda K, Kawai Y, Yamada T, et al.: Japanese traditional Kampo medicine bofutsushosan improves body mass index in participants with obesity: A

systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2022; 17: e0266917. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266917>

(受付：2024年6月1日)

(受理：2024年9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、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。

—特集〔肥満症治療の最前線 (7)〕—



肥満症の外科治療

中田 亮輔^{1,2} 千原 直人³ 櫻澤 信行²
谷合 信彦³ 吉田 寛²

¹ 医療法人社団爽健会中田医院

² 日本医科大学付属病院消化器外科

³ 日本医科大学武蔵小杉病院消化器外科

1. はじめに

『肥満症』は body mass index (BMI) ≥ 25 と定義され、さらに BMI ≥ 35 の状態は重症肥満症または病的肥満症とされ、外科的介入の適応目安と考えられている。肥満症は高血圧、脂質代謝異常、2 型糖尿病などのいわゆる生活習慣病をはじめとした様々な疾患との関連 (図 1) が強く指摘されており、それらの治療法や予防法の根幹として減量の重要性が多く示されている。

生活習慣改善などによる内科的減量法の効果が望めない患者に対する外科治療の歴史 (図 2) は意外と古く、欧米では 1951 年、本邦では 1980 年代より減量のための外科治療が試みられ、1991 年には米国の National institutes of Health (NIH) より重症肥満症に対する長期的な減量効果を示す治療として減量手術を行うことを推奨するステートメント¹ が示された。2000 年代に入ると肥満外科手術の長期的影響・治療効果に関する報告がなされるようになり、特に世界的な手術件数の増加に寄与したものとして、スウェーデンで行われた前向きコホート研究 (Swedish Obese Subject (SOS) study) がよく引用されている²。その研究結果として外科的治療群は非手術群と比較して長期的な糖尿病改善効果が示され、さらには致死的心血管イベント発症リスク、累積死亡率の低下にも寄与しているとの報告がなされた。さらにその結果とともに腹腔鏡手術の発展により手術合併症が減り欧米を中心に急速な普及を促した。

わが国においては欧米と比較して高度肥満症例が少なかったこともあり他国と比較して普及が遅れていたが、スウェーデンでの報告のような肥満に伴った 2 型糖尿病をはじめとする代謝疾患の改善効果に関する報告³ がなされるようになり、手術治療自体が減量だけを目的とするのではなく、減量・代謝改善手術として認知されるようになり、わが国においても手術件数の増加がみられ、日本内視鏡下肥満・糖尿病外科研究会

で行われたアンケートの結果、2022 年には 985 例、2023 年には 936 例の手術が実施されてきた (図 3)。

この 1 年間では GLP-1 製剤の普及が手術件数の減少に関与していることが考えられるが、2024 年度からは施設基準は設けられているもののスリーブバイパス術の保険診療が開始され、更なる外科手術の介入増加が予想されている。

今回わが国における肥満・代謝改善手術の術式概要および日本肥満症医療学会、日本肥満学会、日本糖尿病学会の 3 学会合同委員会の外科治療に関するステートメント、米国肥満代謝外科連盟 (IFSO) ガイドラインについて概説する。

2. 肥満減量手術の術式のバリエーション

肥満減量・代謝改善手術は単に脂肪吸引や脂肪除去による美容目的に行われるものではなく、消化管に対して外科的処置を加え、摂食制限や吸収抑制効果を得ることにより体重減少効果を生じさせ、その結果として 2 型糖尿病の改善など代謝疾患の改善が得られるために行うものである。これまでに世界中で肥満減量・代謝改善を目的として様々な手術術式が行われてきた。現在広く行われているものとしては、胃の縮小や形成により摂食制限効果を求める『摂食制限手術』と、更なる治療効果を期待した消化管のバイパス手術などによる経路変更を加える『摂食制限 + 吸収抑制手術』に大別される。

代表的な摂食制限手術としては、腹腔鏡下スリーブ状胃切除術、摂食制限 + 吸収抑制手術としては、Roux-en Y 胃バイパス術 (RYGB)、スリーブバイパス術などが挙げられる。

2023 年 3 月までにわが国で主に行われている肥満減量・代謝改善手術は摂食制限手術である腹腔鏡下スリーブ状胃切除術で、全体の 9 割以上を占めている (図 4)。これは 2014 年 4 月に肥満減量治療として手術治療

が保険収載されて以来、2023年3月まで保険診療で認められている唯一の術式であったことが影響している。先進医療Aとして限られた施設でのみ行われていたスリーブバイパス術も引き続き施設基準は設けられているものの2024年4月より保険収載され、一般診療での重症肥満・代謝疾患に対する治療選択肢が広がり、より減量効果が必要な症例に対して積極的な外科治療が選択できる状況整備が進められていると考えられる。

(1) 腹腔鏡下スリーブ状胃切除術 (Laparoscopic Sleeve Gastrectomy : LSG 図5:a)

LSGは胃の大綱および背側癒着、胃脾嚢を切開し前

庭部から胃体部背側、穹窿部背側、His角までを受動したのち、前庭部から約5cm口側の大彎からHis角左側約1cmまでを胃内に挿入されたBougie（直径10mm～15mm程度）の太さを目安に自動縫合機で切除し、胃縮小による摂食制限効果を期待する手術である。この術式では残胃に捻転や必要以上の狭窄を生じさせないことが重要であり、安定したステープリングによる切除を行うためわれわれはBougieの代わりとして上部消化管内視鏡を用いて小弯側にカウンタートラクションをかけながら自動縫合器での切除を行っていた（図6）。

また、胃内容量の減少による物理的効果以外にも、受動された穹窿部も切除されることにより、ここから分泌されることが知られている食欲刺激ホルモン（ghrelin）の分泌が減少することで、空腹感が減弱する機能的効果も得られることが知られている。肥満減量・代謝手術はどんな術式であっても、その重症肥満患者特有の腹腔内脂肪の多さによる術野確保の難しさや分厚い腹壁による動作制限が生じることにより通常体型の患者に対する手術と比較して難易度が高いことが知られている。LSGは消化管吻合が不要であり、バイパス手術などと比較して手術手技がシンプルで手術時間も短時間で済むため、世界的にも手術件数の増加が見られるが、一方で穹窿部を切除することによりHis角の機能が消失し、胃食道接合部が縦隔内に引き込まれるIntrathoracic migrationが生じ、その結果逆流防止機構も働かなくなり術後の胃食道逆流症

肥満関連合併症

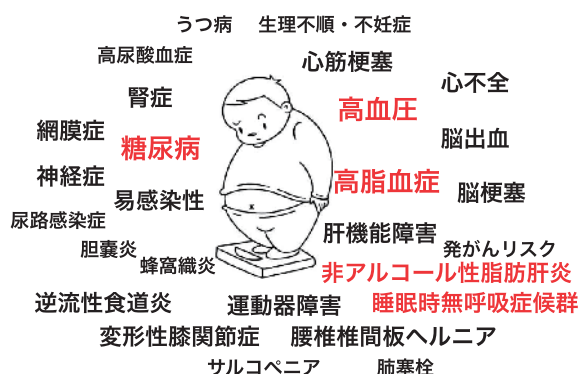


図1 肥満症の健康障害

肥満外科手術の変遷

- 1950年代 欧米での肥満外科治療の開始
- 1980年代 日本での肥満外科治療の開始
1982年 肥満外科手術開始(千葉大)
- 1990年代 高度肥満症治療に対する外科手術の周知
1991年 NIHによる重症肥満に対する外科手術推奨
- 2000年代 腹腔鏡手術の導入と発展
2003年 本邦における腹腔鏡下肥満外科治療の開始
2014年 腹腔鏡下スリーブ状胃切除術 保険収載
2024年 腹腔鏡下スリーブバイパス術 保険収載

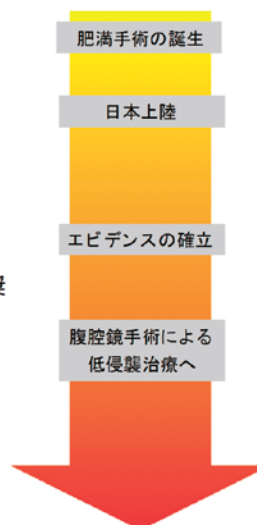


図2 肥満減量手術の歴史

腹腔鏡下減量・代謝改善手術 術式別症例数

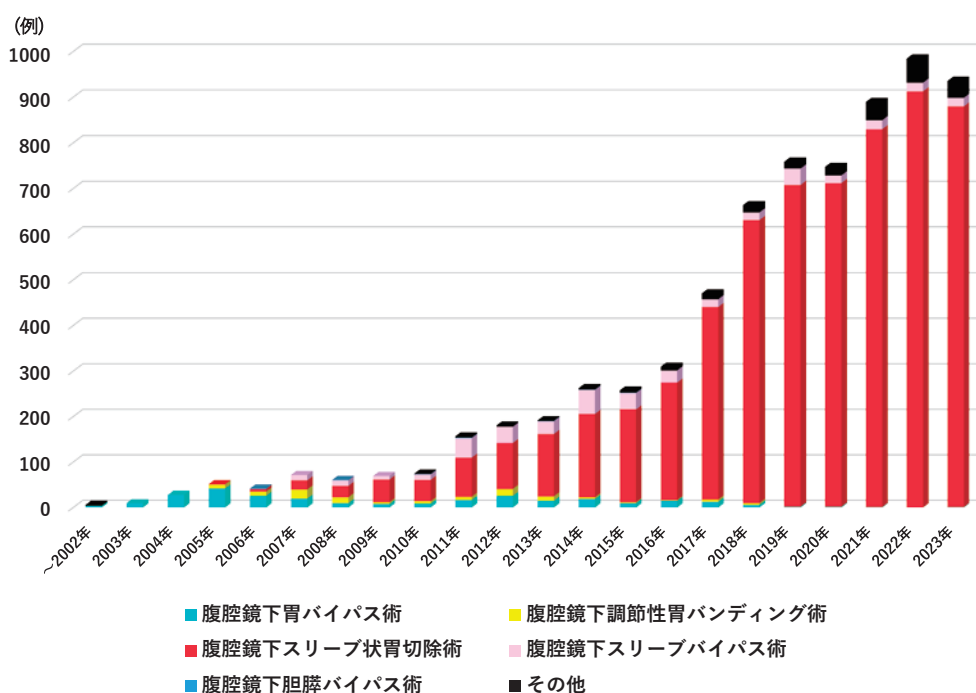


図3 日本肥満症治療学会保険委員会 緊急アンケート調査 2024 より引用

2023年度の腹腔鏡下減量・代謝改善手術の内訳 (n=936)

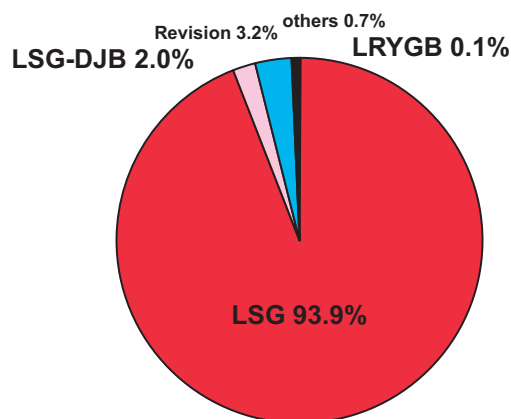


図4 日本肥満症治療学会保険委員会 緊急アンケート調査 2024 より引用 (改変)

(Gastro esophageal reflux disease : GERD) が高率に発生することが問題となっている。重症 GERD に発展した場合には強い症状を伴い生活の質も著しく低下することがあるため、術前の GERD 合併症例は注意して手術適応を判断する必要がある。

(2) 腹腔鏡下 Roux-en-Y 胃バイパス手術 (Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass : LRYGB 図5:b)

欧米で最も一般的なバイパス手術が LRYGB である。この術式は 1966 年に Maisson により開始され、胃の近位側 (口側) に 20~30 mL 程度のパウチ (胃嚢) を作成し、胃空腸吻合、空腸空腸吻合でバイパスを作成する手術である。空腸空腸吻合は胃空腸吻合から 75~150 cm 程度肛門側に吻合され、摂食量と消化吸収を抑える手術である。この術式は、欧米では LSG と同様に多く行われてきた手術であるが、切離された遠位側の胃内の検索ができなくなるため、胃癌の多い日本人には不向きであるとされている。

(3) スリーブバイパス手術 (Laparoscopic sleeve gastrectomy/Duodenojejunal bypass : LSG-DJB 図5:c)

この術式は摂食制限手術である LSG にバイパス手術を付加することで吸収制限効果を付加する手術である。LSG を施行したのち、十二指腸球部を切断し、空腸を Roux-en Y 型に吻合してバイパスする。Treitz 靱帯から空腸空腸吻合までの胆膵脚 (Bilio-pancreatic limb : BPL) は 100~150 cm 程度、十二指腸空腸吻合までの栄養脚 (alimentary limb : AL) は 100 cm 程度

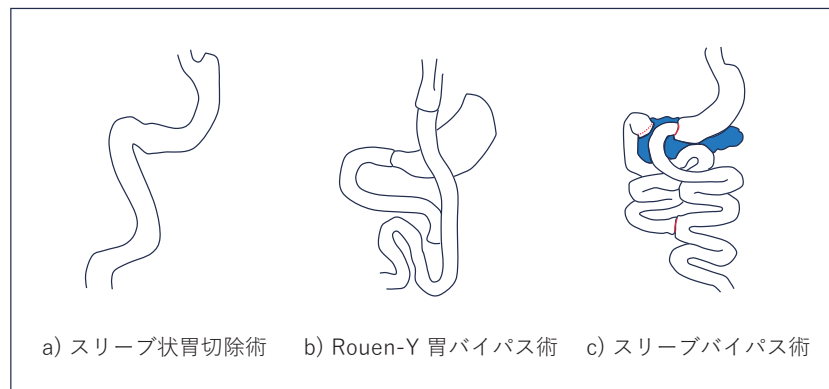
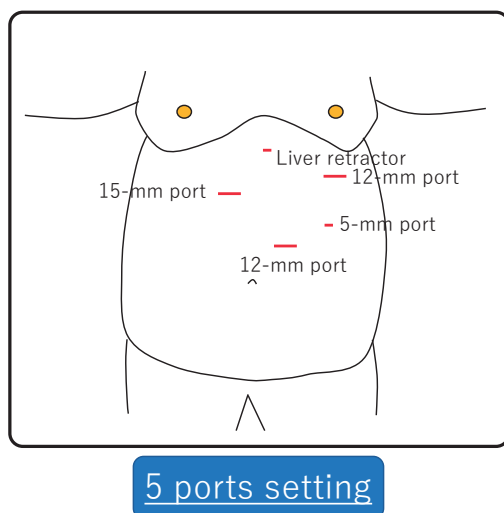


図5 肥満減量・代謝改善手術の種類

LSG method



Bougie

外径10mmの上部消化管内視鏡スコープを小弯側に沿わせて残胃の形状を確保するように小弯側に軽くカウンタートラクションをかける。

staple cartridge

Bougieに沿って自動縫合器で大弯側を幽門3-4cm口側から噴門外側1-2cmに向けて切り上げる

Reinforcement suture

2-0 非吸収糸で縫合線を埋没するように補強縫合を行う。

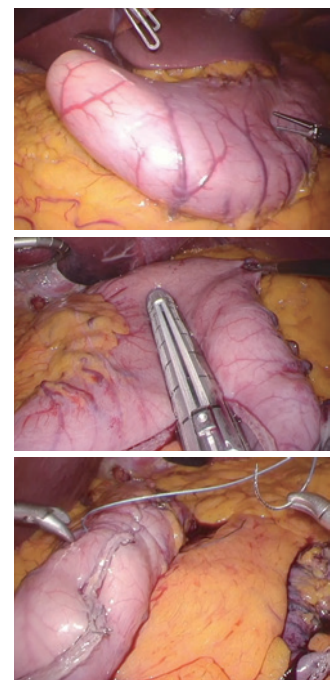


図6 当教室における腹腔鏡下スリーブ状胃切除術の実際

に設定することで、消化吸収を抑制される効果が得られる。この術式は術後の胃の検索が容易であり LRYGBと比較してわが国に適した術式とされている⁴。

3. 肥満減量・代謝改善手術の効果

(1) 減量手術としての効果

2002年に行われたSOS studyは、身長、体重を含めた18項目をマッチングさせた内科的治療を行った2,037人のコントロール群と2,010人の肥満減量手術群との平均観察期間10.9年にわたる大規模な前向き観察研究であった。肥満減量手術としては胃バンディング術(AGB)、垂直性遮断胃形成術(VBG)、Roux-en-Y胃バイパス術(RYGB)の3種類の術式が行われてい

たが、コントロール群では体重減少率 $\pm 2\%$ 未満と減量効果がほとんど見られなかったことに対し、肥満減量手術群では3種の術式ともに効果的な体重減少効果が得られ、また長期にわたってその効果が継続されていた。それぞれの10年後の体重減少率はRYGB 25%、VBG 16%、AGB 14%であり、さらに15年後はRYGB 27%、VBG 16%、AGB 13%であり、外科的手術介入により良好な減量治療が望める結果であった²。

(2) 代謝改善手術としての効果

代謝改善効果に関しても様々な報告がなされているが、Schauerらが行ったRCT⁵で年齢(20~60歳)、HbA1c >7.0 、BMI(27~43 kg/cm²)を条件とした150

ABCD Score

スコア	0	1	2	3
Age	≥40	<40		
BMI(kg/m ²)	<27	27-34.9	35-41.9	42
C-Peptide(ng/ml)	<2	2-2.9	3-4.9	≥5
Duration of diabetes mellitus (year)	>8	4-8	1-3.9	<1

図7 糖尿病寛解予測に用いられる ABCD スコア

名の肥満2型糖尿病患者を内科的強化治療群と外科的治療群にランダム割り付け、5年後のHbA1c $\leq$ 6.0%を達成した割合は内科的治療群で5%、外科的治療群ではLRYBG 29%、LSG 23%と有意差が示された ($p<0.05$)。また、わが国で2005年から2015年の間に9施設で行われた肥満減量・代謝改善手術の後方視的データ解析の結果³では、術後3年目の寛解条件を投薬治療なし、空腹時血糖 <100 mg/dL、HbA1c $<6.0\%$ として寛解率が78%であった。術式別の結果ではLSG 85%、LSG/DJB 71%、LRYGB 92%でありいずれの術式においても高い治療効果が示されていた。

また、術後の糖尿病寛解の予測因子として年齢 (age)、BMI、C-peptide、糖尿病罹患期間 (Duration) をもとに算出されるABCDスコア (図7) が2015年にLee WJらにより提唱された⁶。わが国ではこのABCDスコアが5点以下で寛解率47%、6点以上で91%と報告³されており、簡便に算出できることから臨床的な術式選択時の目安としてよく用いられている。

4. 日本における肥満手術ガイドラインの変遷と現状

わが国における肥満外科治療の指標としてこれまでも2013年に日本肥満症治療学会が『日本における高度肥満症に対する安全で卓越した外科治療のためのガイドライン (2013年版)』としてまとめたものがあったが、2021年に日本肥満症治療学会、日本糖尿病学会、日本肥満学会の3学会合同委員会によって『日本人の肥満2型糖尿病患者に対する減量・代謝改善手術の適応に関するコンセンサスステートメント』が内科医と外科医の平等な立ち位置での議論の結果として提示された。これによりこれまでの『肥満減量手術』が糖尿病などの肥満関連代謝疾患の治療に対しても主体的な役割を果たしていく『肥満減量・代謝改善手術』としての立ち位置が明確に示された。

このコンセンサスステートメント内で肥満減量・代謝改善手術の適応基準に関して2通り示されている。

ひとつ目は「受診時BMI 35 kg/m²以上の2型糖尿病で、糖尿病専門医や肥満症専門医による6ヵ月以上の治療でもBMI 35 kg/m²以上が継続する場合には、血糖コントロールの如何にかかわらず減量・代謝改善手術が治療選択肢として推奨される」。

もう一通りのケースとして、「受診時BMI 32 kg/m²以上の2型糖尿病では、糖尿病専門医や肥満症専門医による治療で、6ヵ月以内に5%以上の体重減少が得られないか得られても血糖コントロールが不良な場合 (HbA1c 8.0%以上) には、減量・代謝改善手術を治療選択肢として検討すべきである」とされている。

一方で、わが国の肥満減量・代謝改善手術の保険適用条件は、2024年度の診療報酬改訂に伴い6月から肥満関連合併症として非アルコール性脂肪肝疾患が加えられた。適応条件もコンセンサスステートメント同様にBMI 35 kg/m²以上とBMI 32~34.9 kg/m²で条件が分けられ、「6ヵ月以上の内科的治療によっても十分な効果が得られないBMI 35 kg/m²以上で糖尿病、高血圧、脂質代謝異常、睡眠時無呼吸症候群又は非アルコール性脂肪肝を含めた非アルコール性脂肪肝疾患のうち一つ以上を合併した患者」もしくは「BMI 32~34.9 kg/m²でHbA1c 8.0%以上の糖尿病、高血圧、脂質代謝異常、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、非アルコール性脂肪肝炎を含む非アルコール性脂肪肝疾患のうち2つ以上を合併している患者」とされ、2022年度の改訂からややコンセンサスステートメントによった改訂となったが、依然として肥満関連合併症の条件で乖離が生じており、日常診療において注意が必要である。

さらに2024年の改訂ではスリーブバイパス術が、先進医療Aから一般保険診療での施行が可能となり、重症糖尿病を合併した症例への適応が進むことが予想さ

れる。適応条件としては「6ヵ月以上の内科的治療に抵抗性を有するBMIが35以上の肥満症の患者であって、糖尿病を合併する患者」となっている。スリーブ状胃切除かスリーブバイパス術かの選択についてもコンセンサスステートメントで言及されており、糖尿病罹患歴が短くインスリン分泌能が保たれている症例に関してはスリーブ状胃切除術を推奨しており、罹患歴が長くインスリン分泌能の回復が期待されない症例については吸収制限を付加することで、血糖上昇を抑制し、糖尿病治療としての効果を高めることを考慮しても良いとしている。

また、欧米の手術適応の指標としては長らく30年以上前にNIHが示した適応基準が参考にされてきたが、2022年にAmerican Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS)とInternational Federation for Obesity and Metabolic Disorders (IFSO)が共同で肥満減量・代謝手術の新しい適応基準を提示した⁷。その中で、アジア人はBMI 27.5 kg/m²以上で肥満減量・代謝改善手術の検討を推奨するとされている。また、年齢で手術適応を区切らず、全身状態を考慮して小児や高齢者への手術適応も判断されるべきであるとされ、対象患者が拡大していくことが予想されている。

5. 今後の展望と課題

近年肥満人口の増加に伴い関連疾患や医療費の増大、さらには社会的差別が問題となっている。肥満減量手術が社会復帰に有用であるとの報告^{8,9}もあり、今後も治療の必要性が高まることが予想される。

このように、肥満治療先進国である欧米においてもわが国においても、重症肥満や2型糖尿病をはじめとする肥満関連疾患の治療に対する問題意識の向上に伴い、前述した通り、手術適応に関する整備が進められてきている。さらにわが国においては2024年からLSG/DGBの保険適応が始まり代謝改善手術としてより積極的な外科的介入が進められる状況が整いつつある。一方で、内科的治療の選択肢としてGLP-1受容体作動薬やGIP/GLP-1受容体作動薬の普及が進み、これまで示されてこなかった肥満減量・代謝改善に関する内科治療の可能性が示されている¹⁰。

今後はこれらの治療は相反するものとしてではなく、単に内科的治療の不応症例に対して手術が行われていくだけでなく、高度肥満症に対して安全な手術を行うための術前減量や術後のリバウンド防止のためにGLP-1受容体作動薬などの内科治療が用いられ、集学的治療としてより安全で確実な治療効果と効果の継続

性を求められた治療戦略が検討されていくことが予想される。

また、低侵襲治療としての肥満減量・代謝改善手術の開発として、欧米を中心に内視鏡的スリーブ状胃形成術が行われ、その効果も示されており、肥満減量・代謝改善治療を現在の診療科としての枠組みを超えて横断的に治療戦略を立てていく必要性も生まれてくるだろう。欧米ではすでに肥満減量・代謝改善治療がセンター化され、代謝内科医、外科医だけでなく、肥満患者の抱える精神的ストレスに対応するために精神科医や専任の栄養士や作業療法士が所属する施設が存在しシームレスな患者を中心とした治療が行える環境の構築が進められている。

6. おわりに

今回、肥満減量・代謝改善手術の歴史や概要について説明し、現状とこれからの展望について記述した。肥満減量・代謝改善手術はわが国においては比較的新しく馴染みの少ない分野であるが、世界的には肥満人口の増加に伴い大きな広がりを見せており、わが国でも保険診療の適応拡大が進められ、今後多くの施設がこの領域に参入することが予測される。肥満減量・代謝改善手術の導入は手術をするだけでは安全で確実な治療として成立することは難しく、診療科や職種を超えたチームビルディングを行い進めていくことが重要である。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Am J Clin Nutr 1992; 55 (2 Suppl): 615S-619S.
2. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, et al: Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. N Engl J Med 2007 23; 357: 741-752.
3. Haruta H, Kasama K, Ohta M, et al: Long-Term Outcomes of Bariatric and Metabolic Surgery in Japan: Results of a Multi-Institutional Survey. Obes Surg 2017; 27: 754-762.
4. Naitoh T, Kasama K, Seki Y, et al: Efficacy of Sleeve Gastrectomy with Duodenal-Jejunal Bypass for the Treatment of Obese Severe Diabetes Patients in Japan: a Retrospective Multicenter Study. Obes Surg 2018; 28: 497-505.
5. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al: Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes-5-Year Outcomes. N Engl J Med 2017; 376: 641-651.
6. Lee WJ, Almulaifi A, Tsou JJ, Ser KH, Lee YC, Chen SC. Laparoscopic sleeve gastrectomy for type 2

- diabetes mellitus: predicting the success by ABCD score. *Surg Obes Relat Dis* 2015; 11: 991-996.
7. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, et al.: 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2022; 18: 1345-1356.
 8. Rubino F, Puhl RM, Cummings DE, et al.: Joint international consensus statement for ending stigma of obesity. *Nat Med* 2020; 26: 485-497.
 9. Nakata R, Tani ai N, Chihara N, Suzuki H, Yoshida H. Reemployment and Recovery from Stigma after Metabolic/Bariatric Surgery: A Case Report and Review. *J Nippon Med Sch* 2023; 90: 282-287.
 10. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al.: Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med* 2022; 387: 205-216.

(受付：2024年6月17日)

(受理：2024年9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、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。

—特集「肥満症治療の最前線 (8)」—

代謝異常関連脂肪肝炎における
マクロファージ研究の最前線

酒井真志人

日本医科大学大学院医学研究科分子遺伝医学分野

はじめに

代謝異常関連脂肪性肝疾患 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) の有病率は25%に及び、2型糖尿病患者における合併率は60%以上とさらに高い。10~20%のMASLDは、炎症と線維化を伴う代謝異常関連脂肪肝炎 (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) に進行し、肝硬変や肝細胞癌の原因となるが、MASHの有効な治療法は確立されていない。MASHでは肝臓中の単球由来マクロファージが増加し、サイトカインの分泌や線維化促進因子による肝星細胞の活性化を介して、炎症と線維化の進展に寄与する。実際、肝臓における単球由来マクロファージの集積を遺伝的または薬理的に減少させると、MASHによる肝障害と線維化が改善することが報告されている。これらの結果から、MASHの病態解明において、肝臓マクロファージの変容機構の解明が重要であると考えられる。本稿では、MASHにおけるマクロファージが疾患特異的な形質を獲得するメカニズムに対するアプローチを最新の知見を交えつつ紹介する。

組織マクロファージの発生と由来

組織マクロファージはすべての臓器に存在し、組織恒常性の維持に重要な役割を果たす。例えば、マイクログリアは神経回路の形成に貢献している一方、破骨細胞は骨のリモデリングに寄与する。このようなマクロファージの組織特異的表現型の獲得機構の研究が進められてきた。

発生の過程では、マクロファージ前駆細胞が組織内に入るタイミングで急速に組織特異的な遺伝子発現が誘導される。また、マクロファージを本来の組織環境から移動させると、組織特異的な遺伝子発現が失われることから、組織マクロファージの形質は組織環境におけるシグナルによって誘導されることが明らかとなった^{1,2}。転写因子PU.1, C/EBP, AP-1はマクロファージの分化を決定する主要な転写因子 (系統決定

的転写因子)として知られているが、組織マクロファージはさらに環境に応答して組織特異的な転写因子を発現する。これらの環境シグナル応答性の転写因子がPU.1などの系統決定的転写因子とともに組織特異的なエンハンサーを形成することで、マクロファージは組織特異的な遺伝子発現と機能を獲得する。例えば、腹腔内マクロファージは大網組織由来のレンチノイン酸による転写因子GATA6の発現誘導によりその機能を獲得する³。

これまでの系統追跡実験 (lineage tracing) の結果から、組織マクロファージは胎生期の卵黄嚢あるいは胎児肝臓の赤血球骨髄球前駆細胞 (erythro-myeloid progenitor, EMP)、もしくは骨髄の造血幹細胞 (hematopoietic stem cell, HSC) 由来の単球を起源とすることが明らかになっている⁴。組織マクロファージの起源は臓器によって異なり、心臓や消化管では出生後に胎生期由来のマクロファージが単球由来のマクロファージに置換されるが、健康な脳や肝臓では自己複製により胎生期由来のマクロファージが維持される。

肝臓では、卵黄嚢由来のマクロファージが一旦生着した後、卵黄嚢から胎児肝臓への造血の移行により胎児肝単球由来のマクロファージに大きく置き換えられる。これらの胎生期由来の組織マクロファージがクッパー細胞である。クッパー細胞は肝類洞内皮細胞上に存在し、自然免疫や鉄代謝、腸管由来のリポ多糖 (LPS) の解毒に重要な役割を果たす。クッパー細胞は出生後も自己複製によって維持されるが、細菌感染などにより脱落すると、循環中の単球が肝類洞に生着して、自己複製能を持ち、クッパー細胞に近い遺伝子発現を示す単球由来の肝臓マクロファージへと分化する⁵。

肝臓マクロファージの分化・機能維持に必要な
組織環境シグナル

筆者らはクッパー細胞を特異的に除去した後、肝類洞で単球が肝臓マクロファージへと分化する過程を解析し、肝臓マクロファージの分化・機能維持に必要な

肝臓由来シグナルを同定した⁶。まず、クッパー細胞特異的に Cre リコンビナーゼを発現する *Clec4f-cre*-*tdTomato* マウスを作製し、Cre リコンビナーゼ依存性にジフテリア毒素受容体 (diphtheria toxin receptor, DTR) を発現する *Rosa26iDTR* マウスを交配することで、クッパー細胞特異的に DTR を発現するマウスを作出した。クッパー細胞特異的 DTR 発現マウスにジフテリア毒素 (diphtheria toxin, DT) を投与すると、予想通り、クッパー細胞が除去された肝類洞に単球が遊走して肝臓マクロファージに分化した。そこで、肝類洞に生着した単球が肝臓マクロファージに分化していく過程の経時的なトランスクリプトーム解析を行った。その結果、肝類洞に生着した単球は、12 時間以内にクッパー細胞の系統決定的転写因子である *LXRα* をコードする *Nr1h3* を発現し、7 日後にはクッパー細胞に特異的な遺伝子である *Clec4f* を発現することが明らかになった。

次に、これらの肝臓マクロファージに特異的な遺伝子の発現誘導に必要な組織環境シグナルの同定を試みた。細胞内シグナル伝達経路が活性化されると、そのシグナルの下流で活性化される転写因子の結合モチーフを持つエンハンサーが活性化される。そのため、肝臓内で形成されるエンハンサーにおける転写因子の結合モチーフを明らかにすることで、肝臓マクロファージの分化を誘導する組織環境シグナルを同定できると考えられた。網羅的オープンクロマチン解析 (assay for transposase-accessible chromatin sequencing, ATAC-seq) によって同定された肝臓内で新規に形成されたエンハンサーでは、シグナル依存性の転写因子である *LXR*, *SMAD*, *RBPJ* の結合モチーフが濃縮されており、これらの転写因子が肝臓マクロファージの分化に重要であると考えられた。

さらに、これらの転写因子結合モチーフを持つエンハンサーの活性化に関わるリガンドを探索した結果、類洞内皮細胞に発現する Notch リガンドである *DLL4* と *TGF-β/BMP* ファミリー分子による Notch-*RBPJ* シグナルおよび *TGF-β/BMP-SMAD* シグナルの活性化によって、肝臓マクロファージに特異的な遺伝子の発現誘導が起こることが明らかとなった。また、肝星細胞は、肝臓内でマクロファージコロニー刺激因子 (*M-CSF*) を最も多く発現する細胞であり、*TGF-β/BMP* ファミリー分子である *BMP9* を高発現していることから、類洞内皮細胞とともに肝類洞におけるマクロファージのニッチェを形成していると考えられた⁷。

MASH における単球・マクロファージの 微小環境依存的なリプログラミング

MASH では、循環血中の単球が肝臓に遊走して複数のマクロファージ集団を形成し、サイトカインの分泌や線維化促進因子による肝星細胞の活性化を介して、炎症と線維化の進展に寄与する (図 1)。MASH におけるマクロファージ集団の変化を明らかにするため、通常食もしくは MASH 誘導食を与えたマウスの肝臓の *CD45* 陽性 *CD146* 陰性細胞について、シングルセル RNA-seq を実施した。その結果、MASH の肝臓には、胎生期由来のクッパー細胞 (MASH Kupffer cell, KC-M) と肝類洞における単球由来マクロファージ (recruited macrophage occupying the Kupffer cell niche, KN-RM)、以前に報告された肝臓の単球由来マクロファージである *Ly6C^{hi}*-RM (*Ly6C*-high recruited macrophage) および *Ly6C^{lo}*-RM (*Ly6C*-low recruited macrophage) が存在することが明らかとなった。

これら 4 種類のマクロファージの遺伝子発現プロファイルを比較したところ、KC-M と KN-RM の遺伝子発現パターンはよく似ており、*Ly6C^{hi}*-RM および *Ly6C^{lo}*-RM とは大きく異なることが明らかとなった。つまり、胎生由来の KC-M と単球由来の KN-RM は異なる起源を持つが、近い遺伝子発現を示した。一方、*Ly6C^{hi}*-RM と *Ly6C^{lo}*-RM は KN-RM と同じ単球に由来するが、全く異なる遺伝子発現を示す。これらのマクロファージ集団の解剖学的位置を肝臓の血管構造に着目して解析したところ、KC-M と KN-RM は肝類洞に、*Ly6C^{hi}*-RM は門脈と中心静脈といった大血管 (>15 μm) の周囲に存在し、*Ly6C^{lo}*-RM は中心静脈の周囲に分布していた。これらの結果から、*Ly6C^{hi}*-RM と *Ly6C^{lo}*-RM は、KC-M および KN-RM とは異なるニッチェに存在すると考えられた。上記の遺伝子発現解析と合わせて考えると、肝臓のマクロファージの遺伝子発現は、細胞の由来よりも微小環境 (ニッチェ) に依存すると考えられた⁸。

MASH では *Ly6C^{hi}* 単球が肝臓に遊走して、肝類洞ニッチェで KN-RM に、中心静脈周囲ニッチェでは *Ly6C^{lo}*-RM に分化する。分化の過程で、これらの細胞のエンハンサーランドスケープに起こる変化を明らかにするために、ATAC-seq によりオープンクロマチンを網羅的に同定して比較したところ、肝臓内で形成されたオープンクロマチンの約 75% が、それぞれの細胞に特異的であることが明らかになった。*LXR* などのクッパー細胞に重要な転写因子の結合モチーフは、KN-RM に特異的なオープンクロマチン領域で特異的に濃縮されていた。KN-RM と *Ly6C^{lo}*-RM の違いは、

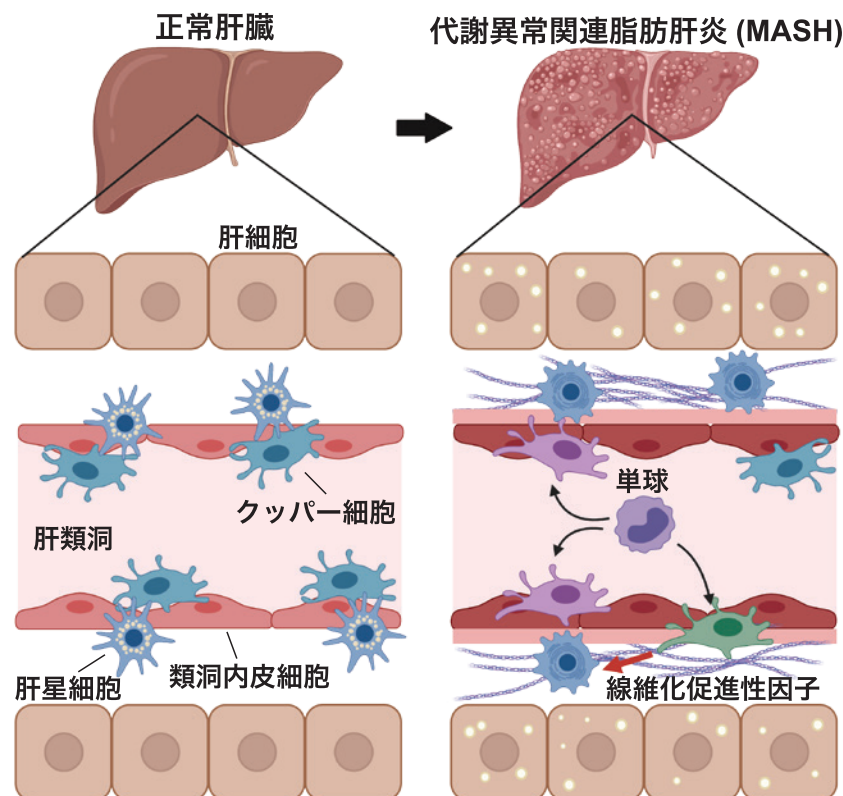


図1 MASHにおける肝臓マクロファージの多様化 (BioRender.com で作成。
<https://www.biorender.com>)

単球のエンハンサーが微小環境依存的なリプログラミングを受けることによって決定されていると考えられた⁸。

最近になって、クッパー細胞の遺伝子発現も、その位置によって異なることが報告された。スカベンジャー受容体MARCOを発現するクッパー細胞は、中心静脈よりも門脈領域に多く分布している。MARCO陽性のクッパー細胞は抗炎症性サイトカインであるIL-10を高発現しており、免疫抑制性マクロファージとして機能する。MARCO陽性クッパー細胞を除去すると、MASLD/MASHモデルの脂肪肝が増加することから、MARCO陽性クッパー細胞はMASLD/MASHにおいて保護的な機能を持つと考えられている⁹。

MASHにおけるクッパー細胞のリプログラミング

MASHにおけるクッパー細胞の転写制御の変化を明らかにするために、KC-Mにおいて、ATAC-seqによるオープンクロマチン部位の同定、ヒストンH3リシン27アセチル化 (H3K27ac) のクロマチン免疫沈降 (chromatin immunoprecipitation followed by sequencing, ChIP-seq) による転写活性の評価を行った。H3K27acは、転写制御部位の活性化と高い相関の

あるヒストン修飾である。KC-Mでは、定常状態のクッパー細胞との比較で、エンハンサー領域の18%にH3K27acの亢進もしくは減弱が見られた。クッパー細胞のMASH依存性の変化に寄与する転写因子を同定するために、これらの転写活性が変化したエンハンサーにおける転写因子結合モチーフを解析したところ、KC-Mで活性化したエンハンサーにおいて転写因子AP-1, NFAT, RUNX, EGRの結合モチーフが濃縮していた。また、KC-MではAP-1転写因子であるATF3をコードする*Atf3*と、*Egr2*, *Runx1*の遺伝子発現も上昇していた。これらの転写因子とその活性化に関わる上流シグナルが、MASHにおけるクッパー細胞の疾患依存性の変化に関与していると考えられる⁸。

肝硬変患者の肝臓のシングルセルRNA-seq解析から、TREM2とCD9を高発現し、コラーゲン線維上に存在するscar-associated macrophage (SAM) が同定された。複数の線維化促進性因子を発現することから、線維化促進性のマクロファージと考えられている¹⁰。また、肥満のヒトとマウスの脂肪組織と肝臓から、同様にTREM2/CD9高発現マクロファージであるlipid-associated macrophage (LAM) が同定され、代謝疾患への関与が示唆されている¹¹。筆者らは、マウスの

MASH モデルでは、クッパー細胞、単球由来マクロファージとともに TREM2/CD9 を高いレベルで発現することを見出した。また、それらの TREM2/CD9 高発現マクロファージでは、Trem2 と CD9 のエンハンサーに転写因子 LXR と AP-1 転写因子である ATF3 が結合しており、これらの転写因子が MASH における TREM2/CD9 高発現マクロファージの出現に関与すると考えられた⁸。

最近、MASLD におけるマクロファージの TREM2 の発現は肝細胞由来のスフィンゴシン 1 リン酸によって誘導されることが報告された。TREM2 によって貪食能が活性化したマクロファージは、脂質を蓄積してアポトーシスを起こした肝細胞を貪食して処理する。一方、MASH では、シェダーゼ（膜貫通タンパク質を細胞外で切断する細胞表面タンパク分解酵素）である ADAMI7 が増加して TREM2 を切断し、マクロファージの貪食能が低下する。その結果、肝細胞由来の DAMPs (damage-associated molecular patterns) が増加して炎症が増悪する¹²。そのため、TREM2 を切断から保護することは MASH の治療につながる可能性がある。

MASH におけるクッパー細胞死

定常状態のクッパー細胞と比較して KC-M で活性が低下したエンハンサーでは、転写因子 LXR の結合モチーフが濃縮していた。また、それに伴って、KC-M ではクッパー細胞に特異的な LXR の標的遺伝子の発現が大きく減少していた。そこで、KC-M における LXR の結合部位を、ChIP-seq により同定して定常状態のクッパー細胞と比較したところ、KC-M では主にクッパー細胞特異的エンハンサーにおいて LXR の結合が減少していることが明らかとなった。LXR 結合が減少したエンハンサーでは H3K27ac が減弱しており、KC-M におけるクッパー細胞特異的遺伝子の発現低下の原因と考えられた⁸。

転写因子 LXR α はクッパー細胞の生存・維持に重要であることから¹³、KC-M における LXR 結合部位の変化による LXR 標的遺伝子の減少が細胞死を引き起こす可能性が考えられた。そこで、MASH の肝臓において TUNEL 染色によりマクロファージの細胞死を検出したところ、KC-M の細胞死の頻度が亢進していることが明らかになった。MASH モデルにおいて KN-RM は、MASH 誘導食開始後 10 週までに検出され、徐々に蓄積して 30 週では KC-M の数を上回った。これらの結果から、MASH では KC-M の細胞死が誘導されて脱落し、徐々に KN-RM によって置換されると考えら

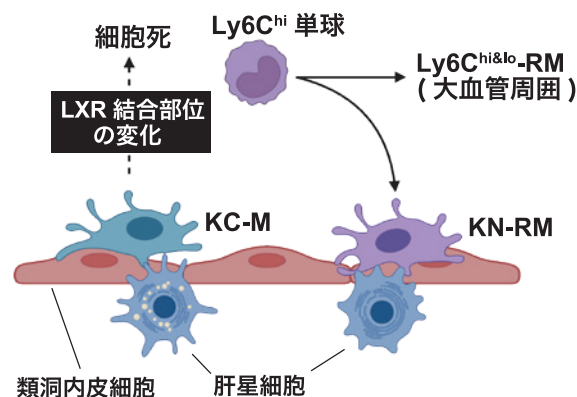


図2 MASHにおけるクッパー細胞の細胞死の誘導 (BioRender.com で作成. <https://www.biorender.com>)

れた (図2)⁸。

クッパー細胞を単球由来マクロファージで置換した後に MASH 誘導食を負荷したマウスでは、肝臓中性脂肪量が低下する一方で、肝障害が増悪することが報告されている¹⁴。この結果は、MASH において肝類洞に遊走した単球由来マクロファージはクッパー細胞とよく似た遺伝子発現を示すものの、同じではないことを示唆しており、機能的差異に関する解析が望まれる。

おわりに

MASH では複数の異なる遺伝子発現を示すマクロファージ集団が存在すること、それらのマクロファージの形質は存在するニッチに依存して決定されることが明らかとなってきた。現在、各マクロファージ集団の機能と MASH の病態進展における役割の解明が進められている。また、近年急速に進歩しているイメージングゲノミクスを用いたアプローチによって、微小環境におけるマクロファージと周囲の細胞間の相互作用がより詳細に明らかとなっていくことが期待されている。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Gosselin D, Link VM, Romanoski CE, et al.: Environment drives selection and function of enhancers controlling tissue-specific macrophage identities. *Cell* 2014; 159: 1327-1340.
2. Mass E, Ballesteros I, Farlik M, et al.: Specification of tissue-resident macrophages during organogenesis. *Science* 2016; 353: aaf4238. <https://doi.org/10.1126/science.aaf4238>
3. Okabe Y, Medzhitov R: Tissue-specific signals

- control reversible program of localization and functional polarization of macrophages. *Cell* 2014; 157: 832–844.
4. Ginhoux F, Guillemins M: Tissue-Resident Macrophage Ontogeny and Homeostasis. *Immunity* 2016; 44: 439–449.
 5. Blériot C, Dupuis T, Jouvion G, Eberl G, Disson O, Lecuit M: Liver-resident macrophage necroptosis orchestrates type 1 microbicidal inflammation and type-2-mediated tissue repair during bacterial infection. *Immunity* 2015; 42: 145–158.
 6. Sakai M, Troutman TD, Seidman JS, et al.: Liver-Derived Signals Sequentially Reprogram Myeloid Enhancers to Initiate and Maintain Kupffer Cell Identity. *Immunity* 2019; 51: 655–670. e8.
 7. Bonnardel J, T'Jonck W, Gaubomme D, et al.: Stellate Cells, Hepatocytes, and Endothelial Cells Imprint the Kupffer Cell Identity on Monocytes Colonizing the Liver Macrophage Niche. *Immunity* 2019; 51: 638–654. e9.
 8. Seidman JS, Troutman TD, Sakai M, et al.: Niche-Specific Reprogramming of Epigenetic Landscapes Drives Myeloid Cell Diversity in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Immunity* 2020; 52: 1057–1074. e7.
 9. Miyamoto Y, Kikuta J, Matsui T, et al.: Periportal macrophages protect against commensal-driven liver inflammation. *Nature* 2024; 629: 901–909.
 10. Ramachandran P, Dobie R, Wilson-Kanamori JR, et al.: Resolving the fibrotic niche of human liver cirrhosis at single-cell level. *Nature* 2019; 575: 512–518.
 11. Jaitin DA, Adlung L, Thaïss CA, et al.: Lipid-Associated Macrophages Control Metabolic Homeostasis in a Trem2-Dependent Manner. *Cell* 2019; 178: 686–698. e14.
 12. Wang X, He Q, Zhou C, et al.: Prolonged hypernutrition impairs TREM2-dependent efferocytosis to license chronic liver inflammation and NASH development. *Immunity* 2023; 56: 58–77. e11.
 13. Scott CL, T'Jonck W, Martens L, et al.: The Transcription Factor ZEB2 Is Required to Maintain the Tissue-Specific Identities of Macrophages. *Immunity* 2018; 49: 312–325. e5.
 14. Tran S, Baba I, Poupel L, et al.: Impaired Kupffer Cell Self-Renewal Alters the Liver Response to Lipid Overload during Non-alcoholic Steatohepatitis. *Immunity* 2020; 53: 627–640. e5.

(受付：2024年6月2日)

(受理：2024年9月18日)

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

肺胞形成における血管内皮細胞の新たな役割の解明

高野 晴子^{1,2} 福原 茂朋^{1,2}¹ 日本医科大学先端医学研究所病態解析学部門² 日本医科大学大学院医学系研究科分子細胞構造学分野

A Novel Role of Lung Endothelial Cells in Alveolar Formation

Haruko Watanabe-Takano and Shigetomo Fukuhara

Department of Molecular Pathophysiology, Institute of Advanced Medical Science, Nippon Medical School

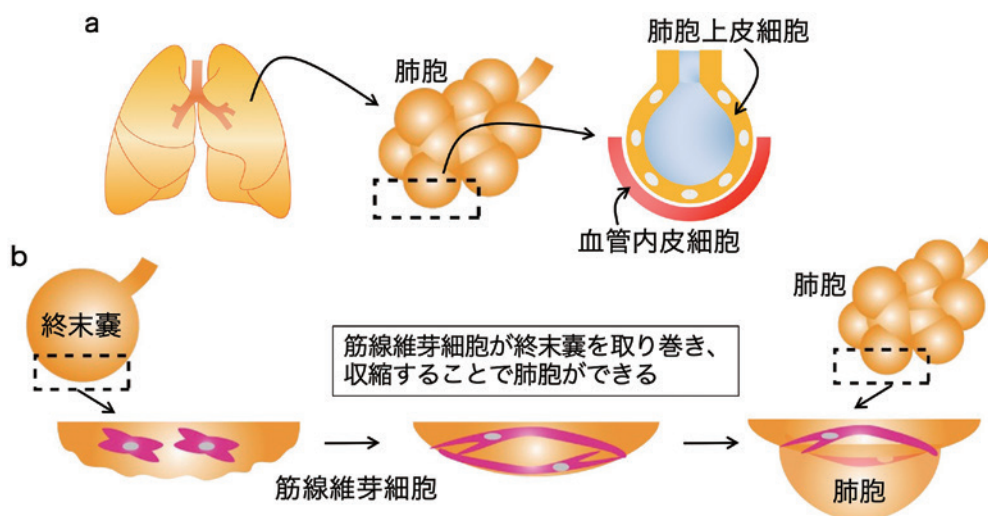


図 1

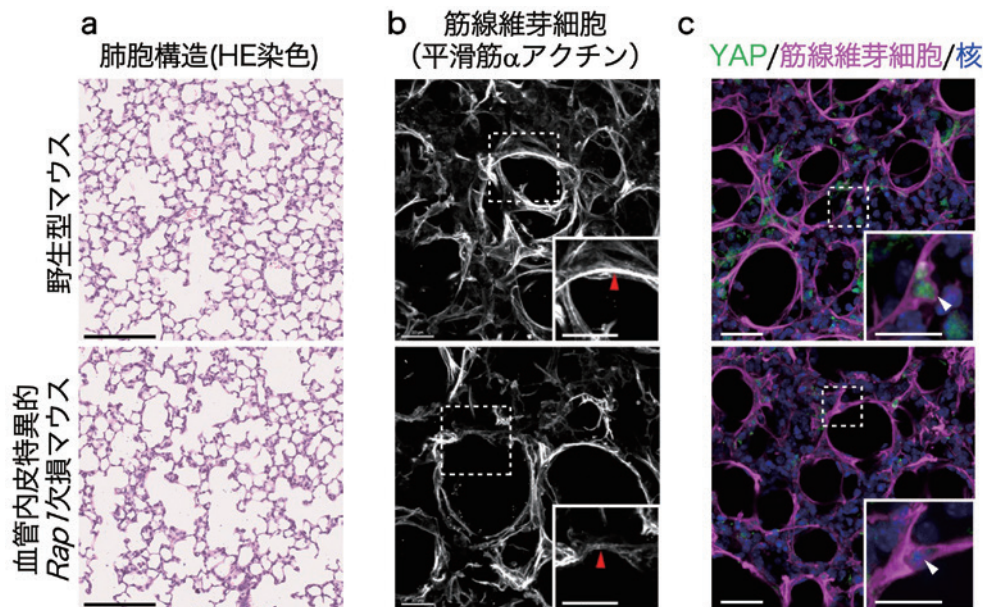
Watanabe-Takano H, *Nat. Commun.*, 15, 1622 (2024) より改変、転載

図 2

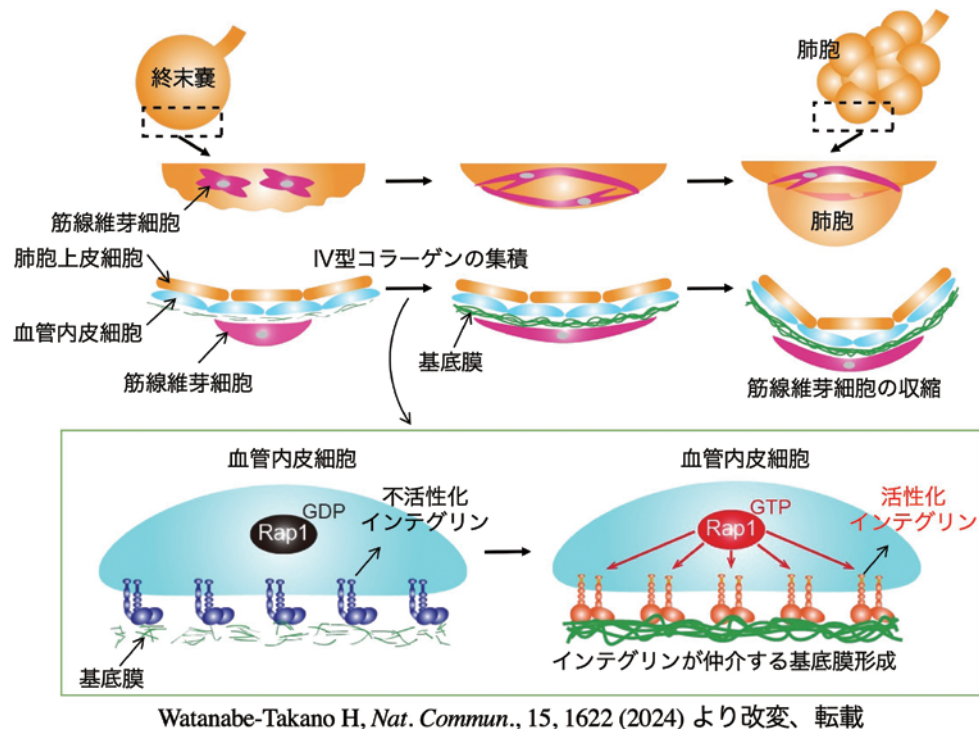


図 3

重度の肺疾患では肺胞が不可逆的に破壊されるが、効率的な肺再生法は確立されておらず、その実現には複雑な肺胞構造が作られる仕組みを理解する必要がある。肺胞は内面を覆う肺胞上皮細胞とそれを裏打ちする血管内皮細胞が密に接着することで「空気-血液関門」を形成している(図 1a)。肺胞の形成には、強い収縮力を持つ肺筋線維芽細胞が重要であり¹⁻³、成長期の肺では筋線維芽細胞が未熟な肺胞様構造(終末嚢)に巻き付き、収縮してくびれを作ることによって、肺胞が形成される(図 1b)^{4,5}。一方、血管内皮細胞特異的な遺伝子改変マウスにおいて肺形成不全が認められる報告があるが、血管内皮細胞の役割は不明であった⁶⁻⁸。われわれは、血管内皮細胞特異的に低分子重量タンパク質 Rap1 遺伝子を破壊したマウス(Rap1^{IECKO})において、肺形成が抑制されることを見出した(図 2a)⁹。肺形成の破綻機序を調べたところ、筋線維芽細胞の平滑筋 α アクチンの束化、収縮を制御するリン酸化ミオシン軽鎖(P-MLC)や機械刺激応答性因子 YAP の核内移行が抑制された(図 2b, c)。さらに、血管内皮細胞は基底膜を介して筋線維芽細胞と接するが、Rap1^{IECKO} では基底膜成分の IV 型コラーゲンの蓄積異常が認められた。その作用機序として、血管内皮細胞の Rap1 によってインテグリンが活性化し、IV 型コラーゲンを集積して基底膜が形成されること、筋線維芽細胞はこの基底膜を足場とすることで収縮し、肺胞を形成することを見出した(図 3)。以上の結果から、肺形成における血管内皮細胞の新たな役割とその制御機序が解明された。

図 1 肺胞の構造と筋線維芽細胞により肺胞が形作られるメカニズム

図 2 血管内皮細胞は筋線維芽細胞の収縮力を促進することで肺形成を制御する

a) Rap1^{IECKO} では肺胞の分割が抑制されていることから、形成不全が認められる

b) Rap1^{IECKO} の筋線維芽細胞では平滑筋 α アクチンの束

化が阻害され、収縮が抑制されていると考えられる。

c) Rap1^{IECKO} の筋線維芽細胞ではメカノセンサーである YAP の核内移行が阻害されている

図 3 本研究結果から考えられる血管内皮細胞が担う肺形成メカニズム

血管内皮細胞は Rap1 によりインテグリンを活性化し、IV 型コラーゲンを集積することで基底膜を形成し、この基底膜を足場とする筋線維芽細胞が活性化され、収縮し肺胞が形成されると考えられる。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献

- Bostrom H, Willetts K, Pekny M, et al: PDGF-A signaling is a critical event in lung alveolar myofibroblast development and alveogenesis. *Cell* 1996; 85: 863-873.
- Lindahl P, Karlsson L, Hellstrom M, et al: Alveogenesis failure in PDGF-A-deficient mice is coupled to lack of distal spreading of alveolar smooth muscle cell progenitors during lung development. *Development* 1997; 124: 3943-3953.
- Watanabe-Takano H, Takano K, Sakamoto A, et al: DA-Raf-dependent inhibition of the Ras-ERK signaling pathway in type 2 alveolar epithelial cells controls alveolar formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: E2291-E2300.
- He H, Snowball J, Sun F, Na CL, Whitsett JA: IGF1R controls mechanosignaling in myofibroblasts required for pulmonary alveologenesis. *JCI Insight* 2021; 6: e144863.
- Li R, Li X, Hagood J, Zhu MS, Sun X: Myofibroblast contraction is essential for generating and regenerating the gas-exchange surface. *J Clin Invest*

- 2020; 130: 2859–2871.
6. Vila Ellis L, Cain MP, Hutchison V, et al.: Epithelial Vegfa Specifies a Distinct Endothelial Population in the Mouse Lung. *Dev Cell* 2020; 52: 617–630. e616.
 7. Jakkula M, Le Cras TD, Gebb S, et al.: Inhibition of angiogenesis decreases alveolarization in the developing rat lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279: L600–L607.
 8. DeLisser HM, Helmke BP, Cao G, et al.: Loss of PECAM-1 function impairs alveolarization. *J Biol Chem* 2006; 281: 8724–8731.
 9. Watanabe-Takano H, Kato K, Oguri-Nakamura E, et al.: Endothelial cells regulate alveolar morphogenesis

by constructing basement membranes acting as a scaffold for myofibroblasts. *Nat Commun* 2024; 15: 1622.

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。

—症例報告—

NICU 入院中に遅発型 B 群溶血性連鎖球菌 (GBS) 感染症による菌血症を
反復した極低出生体重児の 1 例渡邊 萌¹ 島 義雄¹ 秀野 公美¹ 吉田 圭志¹
峯 牧子¹ 阿部 正徳¹ 右田 真²¹日本医科大学武蔵小杉病院新生児科²日本医科大学武蔵小杉病院小児科

A Case of Late-onset GBS Infection in a Very-low-birth-weight Infant with Recurrent Bacteremia

Moemi Watanabe¹, Yoshio Shima¹, Kumi Shuno¹, Keishi Yoshida¹,
Makiko Mine¹, Masanori Abe¹ and Makoto Migita²¹Department of Neonatal Medicine, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital²Department of Pediatrics, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

Abstract

We report a case of late-onset group B streptococcus (GBS) infection in a very-low-birth-weight male neonate who developed bacteraemia and meningitis in the neonatal intensive care unit (NICU). The mother had a history of abdominal surgery for a rare sarcoma, and because of limited uterine volume the boy was delivered by elective caesarean section after 28 weeks and 5 days' gestation (birth weight: 1,212 g). Although a birth canal culture for GBS during pregnancy had been negative, the infant developed bacteraemia on day 25 after birth. He recovered after a 10-day course of antimicrobial therapy, but bacteraemia recurred on day 47. Further treatment lasting 16 days was needed to achieve complete remission. Because there were no further recurrences or complications, the patient was discharged. A culture of the mother's breast milk was negative for GBS and no other newborns in the NICU were infected, but GBS was still present in the patient's pharynx on discharge. The serotype and genotype matched, confirming a repeat infection by the same pathogen via an unknown route. The prevalence of late-onset invasive GBS infection is increasing, and because of the multiple routes of infection and lack of established preventive measures, premature infants are particularly susceptible. Much more attention should be paid to the risk of recurrence even after discharge from the NICU.

(日本医科大学医学会雑誌 2024; 20: 297–300)

Key words: group B streptococcus (*Streptococcus agalactasia*), late-onset disease, very-low-birth-weight infant, recurrent bacteremia

Correspondence to Yoshio Shima, Department of Neonatal Medicine, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital, 1-383 Kosugi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki, Kanagawa 211-8533, Japan

E-mail: shima-p@nms.ac.jp

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

緒 言

B 群溶血性連鎖球菌 (Group B streptococcus ; GBS) は、現在でもなお新生児・乳児の侵襲性感染症の最も重要な起因菌で、発症時期によってそれぞれ臨床像や血清型の分布が異なる病型に分類されている¹²。早発型は、妊婦の膣や直腸に常在する GBS が分娩時の経産道的な接触（あるいは、胎内における経胎盤的な移行）によって侵入し、生後 6 日以内に主として呼吸障害で発症する代表的な垂直感染である。このほかにも汚染された母乳を介しての母児間での伝搬様式³も存在するが、発症が日齢 7 以後となる遅発型では環境に由来する水平感染の可能性も考慮する必要がある。したがって、日常的に医療処置が行われる NICU に新生児が滞在すること自体が遅発型の危険因子であり、事実、約 30% は早産児によって占められている⁴。遅発型は髄膜炎に発展すれば深刻な予後に直結するにもかかわらず、当初は不活発や周期性呼吸など早産児に特有の軽微な症状に過ぎず、いったん保菌が成立すると長期間にわたって維持され、抗菌剤治療によっても再発する場合がある³⁻⁵。

今回われわれは、極低出生体重児としての急性期の集中治療を離脱したのちに血清型が V 型の GBS による遅発型感染に罹患し、NICU 入院中に菌血症を反復した症例を経験したので、文献的考察のうえ臨床経過を報告する。

症 例

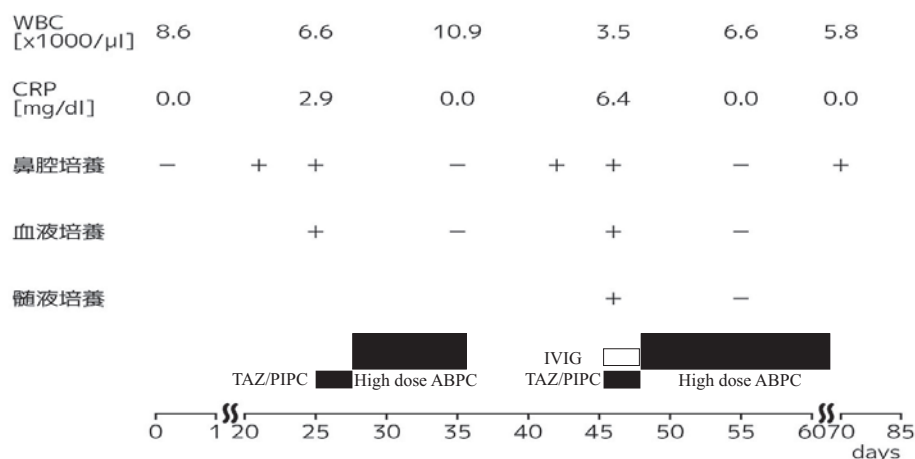
在胎 28 週 5 日、出生体重 1,212 g の男児。母親は 32 歳 2 経妊 1 経産で、膣原発の横紋筋肉腫の治療歴があり、複数回の腹腔内操作後で子宮容積に制限があるため、胎児の成熟を待機して早産域での帝王切開の方針となった。これに先立ち、母体には胎児肺の成熟促進を目的としたステロイド投与（ベタメサゾン筋注）が行われた後に上記妊娠週数で娩出した。Apgar スコアは 1 分値 7 点、5 分値 8 点で、自発呼吸確立後に呼吸窮迫症候群 (RDS : Respiratory Distress Syndrome) へ移行したが、人工肺サーファクタント補充療法により 4 日間で人工呼吸器から離脱、動脈管も自然閉鎖し経腸栄養は早期に確立した。初回の菌血症は全身状態の安定していた日齢 25 に無呼吸発作で発症、母親の妊娠中の膣培養検査では GBS が検出されていなかったため、出生後に NIUC 内で暴露のあった病原体による院内感染として、広域抗菌剤 (TAZ/

表 1 抗菌剤感受性

薬剤	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	判定
Penicillin G (PCG)	<0.03	S
Ampicillin (ABPC)	<0.03	S
Cefotaxime (CTX)	<0.12	S
Ceftriaxone (CTRX)	<0.12	S
Cefepime (CFPM)	<0.05	S
Cefozopran (CZOP)	<0.12	S
Meropenem (MEPM)	<0.12	S
Erythromycin (EM)	>2	R
Azithromycin (AZM)	>4	R
Clindamycin (CLDM)	<0.12	S
Minocycline (MINO)	>4	R
Vancomycin (VCM)	0.5	S
Levofloxacin (LVFX)	0.5	S
Chloramphenicol (CP)	<4	S

PIPC : Tazobactam Piperacillin) による治療を開始した。患児は発症時に再度の呼吸管理が必要な状況にあり、腰椎穿刺による髄液採取は過大侵襲となるため省略したが、血液培養から GBS が検出された後は感受性 (表 1) に従って抗菌剤を ABPC (ampicillin) の高用量投与に変更した。治療に対する反応はすみやかに得られ、全身状態の改善と炎症反応、血液培養の陰性化を確認して 10 日間で初回の抗菌剤投与を終了した。再発は日齢 47 で活動性の低下と周期性呼吸の頻度が増加したことにより各種検査を実施、血液と髄液の培養いずれからも再び GBS を検出、初回と血清型 (V 型) および遺伝子型 (ST529) が一致し、同一の病原体による再感染であることが確定した。再発に対してはすべての培養結果の陰性化が確認できるまで、ガンマーグロブリン静注 (IVIG : Intravenous Immunoglobulin) による受動免疫の追加を含めて合計 16 日間の抗菌剤治療を行った。また、患児は混合栄養で搾母乳を使用していたため、母乳および母親の乳頭とその周辺皮膚の培養も行ったが、いずれも陰性であった。患児鼻腔培養では、初回菌血症を発症する以前の日齢 21 に初めて GBS が検出され、その後は抗菌剤治療に伴い陰性化することもあったが、全身状態の改善した退院時には再び保菌状態を維持していた。その後は再々発することなく、頭部 MRI 検査で脳室炎、硬膜下水腫・膿瘍など新生児の細菌性髄膜炎で見られる諸合併症の所見が存在しないことを確認した。また、診察上でも筋緊張、姿勢、反射など神経学的な異常を認めず、一般状態の安定と適正な体重増加が得られたため、十分な観察期間を経て日齢 79 に退院を許可した (表 2)。現在、外来で経過を観察中だが修

表2 炎症所見の推移と各種培養結果および治療内容



正月齢に矛盾のない成長発達経過を示している。

考 察

GBSによる新生児・乳児の侵襲性感染症は、妊娠35～37週での産道のスクリーニング培養の実施と陽性妊婦に対する分娩時の予防的抗菌剤投与（Intrapartum antibiotic prophylaxis；IAP）の推奨⁶によって、母児間での垂直感染としての早発型の抑制には一定の成果が得られたが、感染経路が多様な遅発型はむしろ増加の傾向にあることが明らかとなった³。早産児はその有意な危険因子となり、保菌が成立すると長期間維持されて再感染をきたすことがあるので、NICUの臨床であらためて注意が必要な感染症となっている⁵⁷。

自験例も、急性期の管理を終えて状態の安定した極低出生体重児に遅発型として発症し、適切な抗菌剤治療によっても短期間のうちに菌血症を再発した。全国調査による再発率は3.7%で、初回は遅発型として発症するものが多く、やはり早産児（7.7%）の罹患が正期産児（2.4%）より高率であった³。

遅発型ではIAPによる発症の抑制が期待できないので、目下の課題は感染経路を特定して再発を防止することにある。妊娠中の母親の保菌と母乳の汚染は再発に関する主たる要因⁴⁷であるが、今回はいずれにも該当せず、期間中にNICUに滞在したほかの新生児のいかなる検体からもGBSは検出されなかった。しかし、患児の鼻腔培養は初回菌血症の発症直前に陽性となり、以後は抗菌剤の使用にもかかわらず陰性化しなかったことから、不明の経路で定着したGBSの保菌が成立し、集中治療を経た宿主と病原体の免疫均衡が破綻したことで、自身による再暴露が生じた可能性

が考えられた⁸。

菌血症が証明されると、通常より強度の高い抗菌療法が行われるが、投与期間は全身状態と炎症反応の推移により判断される。自験例の初回治療は感受性に基づいて10日間実施して血液培養の陰性を確認後に終了、12日後の再発に対しては受動免疫（IVIG）を追加のうえ合計16日間まで延長投与して血液と髄液の培養陰性を中止の根拠とした。過去の報告によれば、初回治療終了から再発までの間隔は2週間以内であることが多いが、早産児では最大で3カ月との記載も存在する³。今回はNICUに入院中の再発であったため、早期発見と迅速な対応が可能であったが、遅発型は髄膜炎に発展した場合の神経学的後遺症発生率が約20%に達し、依然として予後を楽観視することができない³。極低出生体重児はとくに重症化と再発のリスクが高い対象と見なす必要があり、鼻腔の保菌状況を参考にしながら少なくとも修正3カ月を経過するまでは、たとえNICUを退院した後であっても注意を怠るべきではない。

発表に関して、保護者に対しては書面による同意を得ており、所属施設の倫理委員会の承認（承認番号774-6-5）を経ています。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, et al: Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 547-556.
2. Edwards MS, Nizet V, Baker CJ: Group B streptococcal infections. In Remington and Klein's *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 8th ed. (Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA,

- Remington JS, Klein JO, eds), 2016; pp 411–456, Elsevier, Philadelphia.
3. Filleron A, Lombard F, Jacquot A, et al.: Group B streptococci in milk and late neonatal infections: an analysis of cases in the literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: F41–F47.
 4. Shibata M, Matsubara K, Matsunami K, et al.: Epidemiology of group B streptococcal disease in infants younger than 1 year in Japan: a nationwide surveillance study 2016–2020. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2022; 41: 559–571.
 5. Hansen SM, Uldbjerg N, Kilian M, Sørensen UBS: Dynamics of *Streptococcus agalactiae* colonization in women during and after pregnancy and in their infants. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 83–89.
 6. 日本産婦人科学会/日本産婦人科医学会編：CQ603. 正期産新生児の早発型B群溶血性レンサ球菌（GBS）感染症を予防するためには？産婦人科診療ガイドライン産科編 2023. 2023; pp 302–304.
 7. Zimmermann P, Gwee A, Curtis N: The controversial role of breast milk in GBS late-onset disease. *J Infect* 2017; 74: S34–S40.
 8. Maisy HC, Doran KS, Nizet V: Recent advances in understanding the molecular basis of group B *Streptococcus* virulence. *Exp Rev Mol Med* 2008; 10: e27.

(受付：2024年8月24日)

(受理：2024年9月9日)

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

一話 題一

来たる超高齢化社会を見据えた緑内障診療

日本医科大学眼科学

中元 兼二

緑内障は、わが国では長らく中途失明原因の第1位である。日本緑内障学会が行った緑内障疫学調査（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、高齢になるほど、緑内障有病率が増加することがわかっている。よって、超高齢化社会を迎えるわが国では、緑内障患者は急増することが予想されるが、緑内障治療は、いまだに“治す”ことができず、眼圧下降により進行を遅らすことしかできないのが現状である。緑内障治療の目的は、患者の視覚の質（quality of vision：QOV）とそれに伴う生活の質（quality of life：QOL）を維持することである。緑内障は進行性かつ非可逆性であり、生涯にわたり QOV および QOL を維持するためには早期発見・早期治療に加え、適切な管理が必要である。“人生100年時代”といわれるが、一方、高齢化に伴い認知症が増加しており、超慢性疾患にとって QOV・QOL を生涯にわたり維持することは容易ではない。

まずは、早期発見が重要である。緑内障は、一般に機能的変化（視野異常）より構造的変化（視神経乳頭・網膜神経線維の変化）が先行することが知られている。現時点では、緑内障は特有の機能的変化とそれに対応する視野異常の確認で診断される。しかし、通常の視野検査による異常検出には、およそ視神経節細胞の半分の消失を待たなくてはならず、また、視野検査による緑内障進行判定にも数年の経過観察が必要であった。しかし、光干渉断層計（Optical Coherence Tomography：OCT）の進歩により、短時間でより早期に緑内障の構造変化を検出することができ、また、わずかな進行も検出できるようになり、緑内障診断のみならず管理においても欠かせない機器となっている。

治療に関しては、いまだにエビデンスがある治療は、眼圧下降治療のみである。まずはしっかり外来眼圧を下降させることに徹するが、外来眼圧が十分下降しているにもかかわらず、視野障害が進行する症例も少なくない。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多く、古くから眼圧日内変動の測定の重要性が指摘されてきたが、当時は、入院で眼科医が座位で眼圧測定する方法しかなかった。近年、自宅で簡単に自己眼圧測定できるアイケア HOME や使い捨てコンタクトレンズ（Triggerfish）により24時間眼圧あるいは眼圧変動をモニターすることが可能となった。眼圧日内変動、眼圧長期変動および眼圧変動が大きいほど緑内障が進行しやすいことがわかっ

てきており、外来眼圧がかなり低い症例でも、これらの眼圧変動を抑制することで、緑内障性視野障害の進行を遅らすことができる症例が増えた。

緑内障治療の標準化を図るため、日本緑内障学会は緑内障診療ガイドラインを作成しているが、最新の第5版においても、緑内障手術は、従来通り薬物治療で十分な効果が得られない場合に施行される治療と位置付けられている。しかし、先述したわが国の高齢化の問題に加え、手術治療の安全性が高まり、1～2剤の薬物治療の次に、場合によっては薬物治療に先行して、つまり第1選択治療として手術治療を行うことも多くなってきた。

選択的レーザー線維柱帯形成術（selective laser trabeculoplasty：SLT）は、欧米での臨床試験の良好な結果から、わが国でも第1選択または第2選択治療として施行されることも増えてきた。安全性が非常に高いため、何度も反復して施行可能で、一般開業医でも広く行われるようになった。眼圧下降効果は一見小さいが、薬剤が効きにくい外来時間外の夜間・早朝の眼圧下降効果は特に良好であり、また、その時間帯の眼圧下降効果は長期に持続することが報告されている。

観血的手術治療としては、iStent inject[®] W、マイクロフック・トラベクトミーやプリザーフロ[®]マイクロシャントなどの低侵襲緑内障手術（minimally invasive glaucoma surgery：MIGS）が広く普及してきた。これらの手術は、数十分程度の手術で、白内障手術と併施で行われることも多く、緑内障進行が明らかでない症例に対しても、点眼薬の減数などアドヒアランスにおける有効性を狙って行うこともある。超高齢化社会では、患者任せの点眼治療では限界があり、これらの観血的手術治療は、以前より早期の段階で施行されることが多くなった。

以上のように、緑内障の分野においても、機器や手技の進歩により診断・治療・管理が格段に向上したが、100歳はさすがに長い道のりである。長生きされても、緑内障患者の QOV のみならず QOL も維持できるように個々の患者に合わせて長期的な視点でマネージメントすることが眼科医の使命になったといえる。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

（受付：2024年7月6日）

（受理：2024年7月11日）

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

—JNMS のページ—

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

Journal of Nippon Medical School

Vol. 90, No. 2 (2023 年 4 月発行) 掲載

Orientation of Lower Esophageal Sphincter Pressure Using Three-Dimensional High-Resolution Manometry in Patients with Achalasia: A Pilot Study

(J Nippon Med Sch 2023; 90: 165–172)

食道アカラシア患者に対する 3-dimensional high-resolution manometry を用いた下部食道括約筋圧方向性の評価：a pilot study

川見典之 星野慎太郎 星川吉正 門馬絵理
田邊智英 肥田 舞 岩切勝彦
日本医科大学消化器内科学

目的：下部食道括約筋 (LES) 弛緩不全を有する食道アカラシア患者の LES 圧は、水平方向に均一である報告と、様々な不均一性の報告があり一定の見解が得られていない。本研究の目的は、未治療の食道アカラシア患者において 3-dimensional high-resolution manometry (3D-HRM) を用いて LES 圧の方向性を評価することである。

方法：対象は治療前の食道アカラシア患者 20 例（男性 10 例、年齢 60 [47~74] 歳）である。3D-HRM では、32 チャンネルの通常の圧センサーに加え 12 チャンネルの 3D 圧表示が可能な圧センサーが付いたカテーテルを用いて評価した。LES 静止圧測定中の呼気終末において、LES 圧の高圧部位および低圧部位の方向性を評価した。また、LES 高圧部位と低圧部位の方向の関連性についても評価した。

結果：LES 圧の高圧部位は 20 例中 9 例 (45%) が大弯側、6 例 (30%) が大弯側の後壁寄り、5 例 (25%) が大弯側の後壁寄りであった。LES 高圧部位は大弯側が中心であったが、患者によりばらつきが見られた。LES 圧の低圧部位は、小弯から後壁側が 11 例 (55%) と最も多く、6 例 (30%) は小弯から前壁側、2 例 (10%) は後壁側、1 例 (5%) は前壁側であった。また、高圧部位と低圧部位の方向に有意な関連性が見られた ($P=0.0053$)。

結論：本研究は本邦で初めての 3D-HRM を用いて LES 圧の周在性を検討した報告である。食道アカラシアの 3D-

HRM を用いた LES 圧方向性の検討は、食道アカラシアの病態を明らかにする上で有用な可能性がある。

A Study on Points of Respiratory Assist Devices Using in Pre-Hospital Care Respiratory Assist Devices in Pre-Hospital Care

(J Nippon Med Sch 2023; 90: 173–178)

病院前救護活動における呼吸補助デバイスの使用に関する研究

病院前救護活動における呼吸補助デバイス

藤本賢司 北野信之介 原田 諭 成川憲司
鈴木健介 山田真吏奈 中澤真弓 小川理郎
日本体育大学大学院保健学研究科救急災害医療学専攻

背景：日本では救急要請件数が増加するにつれ、救急隊員が病院前救護活動で呼吸補助デバイスを使用するケースも増加している。傷病者が呼吸不全に陥った場合、救急隊員はバッグバルブマスク (BVM)、ジャクソンリース (JR)、BVM+Gas Supply Valve[®] (ガスサプライバルブ) (BVM+GSV) などの呼吸補助デバイス (RAD) を第一選択として補助換気を実施することが多い。病院前救護活動でどの RAD を選択するのが最適かを示す研究は少ない。この RAD の選択については救急隊員の所属する活動要領や隊員の経験に基づいて実施している。本研究では、病院前救護活動において、健康なボランティアを対象に BVM, JR, BVM+GSV を使用する際の留意事項を明らかにすることを目的とした。

方法：健康成人 20 名に RAD を装着し、自発呼吸を行いながらバイタルサインと ETCO₂ の変化を検証した。

結果：各 RAD 装着後、ETCO₂ 値は上昇した。その値は JR 群で有意に高かった。

結論：本研究では自発呼吸があっても、低酸素血症や換気障害などの病態に対して病院前救護で使用する呼吸補助デバイスを装着後、被験者の ETCO₂ が著しく上昇することが示された。ETCO₂ の上昇は、特に JR 群で顕著であり、病院前救護に JR を選択する際には、以上のことを考慮する必要があることが示唆された。本研究では被験者数が各 RAD とも 20 人であったため、今後よりサンプルサイズの多い研究が必要である。

Effectiveness of Changing the Class of Molecularly Targeted Agent after Disease Progression during Initial Molecularly Targeted Therapy for Luminal Advanced/Metastatic Breast Cancer

(J Nippon Med Sch 2023; 90: 179-185)

ルミナルタイプ進行再発乳癌に初回分子標的治療薬を用いて病状進行した症例に対して、異なる種類の分子標的治療薬を用いた逐次治療の有用性

中野聡子¹ 壬生明美¹ 加藤俊介^{1,2} 山口茂夫^{1,3}
鈴木佑奈^{1,4} 谷村 薫^{1,4} 佐野雅隆⁵

¹川口市立医療センター乳腺外科

²順天堂大学医学部附属順天堂医院腫瘍内科

³慶應義塾大学外科

⁴日本大学医学部外科学系乳腺内分泌外科分野

⁵拓殖大学商学部

はじめに：近年、ルミナルタイプ(ホルモン受容体陽性、Her2 陰性)、進行再発乳癌に対する分子標的治療薬(以下MTA)が出てきたことにより、治療戦略が大きく変化している。多くの臨床試験結果に伴い、ガイドラインもアップデートされ、MTAを早いラインで導入する傾向にある。しかしながら、MTA使用後にProgressive Disease(PD)となった場合の治療選択は、ガイドラインでも確立されていない。実臨床ではどのような選択をしたのか、当院での使用状況について集計し、MTAのbeyond PDを念頭にretrospectiveに検討を行った。

対象・方法：2014年4月から2021年6月までに、当院でいずれかのMTAを使用した60例を、電子カルテ上でretrospectiveにデータ収集を行った。MTA使用開始後、採血、画像検査のいずれも行わずしてPDもしくはdrop outとなった症例を除く56例を対象とした。

結果：対象56例に対して、延べ88レジメン；Palbociclib：39、abemaciclib：14、everolimus：35を使用した。閉経前：3例、閉経後：53例で、使用ラインは、1～11次であった。56例のTime to failure(TTF)の平均は226.3日で、薬剤別ではpalbociclib、abemaciclib、everolimusそれぞれ279日、217日、171日で、CDK4/6阻害剤はmTOR阻害剤よりもTTFが有意に長期であった($p=0.045$)。1年以上のTTFが得られたのは、それぞれ、11例(28.2%)、3例(21.4%)、5例(14.3%)であった($p=0.348$)。

CDK4/6阻害剤を含む50レジメンを使用した症例で、mTOR阻害剤の先行使用の有無でTTFに有意差を認めな

かった($p=0.408$)。また、mTOR阻害剤を用いた35レジメンを使用した症例で、CDK4/6阻害剤の先行の有無でTTFに有意差はなかった($p=0.183$)。

結語：ホルモン受容体陽性、Her2 陰性、進行再発乳癌に対してMTA使用後PDになった場合、標準治療は確立されていない。今回の検討では、CDK4/6阻害剤はmTOR阻害剤よりも長いTTFが得られた。また、MTAのTTFにおいては、異なる種類のMTA先行使用の有無でTTFに有意差を認めなかった。単一施設でのretrospectiveのdataではあるが、実臨床での治療選択の際に参考になると思われた。

Development of a Machine Learning Model to Predict Cardiac Arrest during Transport of Trauma Patients

(J Nippon Med Sch 2023; 90: 186-193)

外傷傷病者を対象とした人工知能による搬送中の心肺停止予測モデルの開発

北野信之介^{1,2} 小川 慧³ 五十嵐豊⁴ 西村 観³
大澤州一郎³ 鈴木健介¹ 藤本賢司¹ 原田 諭¹
成川憲司¹ 田上 隆⁵ 大和田勇人³ 横堀将司⁴
小川理郎¹ 横田裕行¹

¹日本体育大学大学院保健医療学研究科救急災害医療学専攻

²日本医科大学多摩永山病院救命救急科

³東京理科大学理工学研究科経営工学専攻

⁴日本医科大学付属病院高度救命救急センター

⁵日本医科大学武蔵小杉病院救命救急科

目的：外傷は世界的に深刻な医療および経済的負担をもたらしており、外傷患者は一度心肺停止に陥ると生存率が低いことが知られている。本研究では、病院前外傷心肺停止に特化した予測モデルを開発し、精度を高めるために機械学習の手法を用いた。

方法：データは、米国全土の救急隊活動が登録されているNational Emergency Medical Services Information System(NEMSIS)を用いた。2018年1月1日から2019年12月31日までの間、交通事故や墜落外傷による鈍的外傷患者のデータを分析調査した後ろ向き観察研究。機械学習モデルの開発には、ランダムフォレスト、LightGBMを使用した。

結果：予測モデルの曲線下面積(AUC)は0.95、陰性的中率は0.99であった。予測モデルの特徴重要度は、AVPUスケール(Alert, Verbal, Pain, Unresponsive)が

最も高く、次いで酸素飽和度 (SpO₂) であった。心肺停止に陥った患者のうち、自発開眼がない患者での SpO₂ のカットオフ値は 89% であった。

結論：本研究で開発した機械学習モデルは、心肺停止に陥らない患者の識別に高い精度を示した。

Change in Serum KL-6 Level during Biologic Treatment for Psoriasis

(J Nippon Med Sch 2023; 90: 194–201)

乾癬に対する生物学的製剤投与中の血清 KL-6 値の変化

帆足俊彦¹ 宮崎 駿¹ 尾崎紗恵子¹ 市山 進¹
伊藤路子¹ 神田奈緒子² 佐伯秀久¹

¹日本医科大学皮膚科

²日本医科大学千葉北総病院皮膚科

背景：われわれは以前、乾癬患者に対して生物学的製剤投与前に、血清 KL-6 を含む血清学的スクリーニングを実臨床で行った。しかし、投与後の血清 KL-6 値の変化については検討していなかった。これまで、certolizumab pegol, risankizumab, tildrakizumab 投与前後についての報告はない。本研究では certolizumab pegol, risankizumab, tildrakizumab を含む生物学的製剤投与中の乾癬患者の血清 KL-6 値の変化について検討した。

方法：乾癬患者 111 名について、血清 KL-6 値の変動を検討した。投与後、500 U/mL を超える増加が少なくとも 1 回あり、最大値がベースラインの少なくとも 1.5 倍ある場合に有意な変化と定義した。

結果：血清 KL-6 値は TNF 阻害薬では 9 例 (20.9%)、IL-17 阻害薬では 2 例 (6.3%)、IL-23 阻害薬では 2 例 (5.6%) で有意に変化した。平均年齢、ベースライン血清 KL-6 平均値、TNF 阻害薬の使用頻度は、血清 KL-6 値の有意な変化のない患者よりも、有意な変化のある患者において、より高かった。10 例で胸部 CT 上、軽微な間質の変化が指摘されたが、間質性肺炎を示唆する臨床症状はなかった。

結論：高齢の乾癬患者とベースライン血清 KL-6 高値例 (特に TNF 阻害薬使用者) は、生物学的製剤使用中は注意深く経過をみるべきである。血清 KL-6 値と胸部 CT のモニタリングは薬剤誘発性の間質性肺炎を回避するために必要である。

Long-Term Oncological Outcomes for Histologically Confirmed High-Risk Prostate Cancer

(J Nippon Med Sch 2023; 90: 202–209)

組織学的に診断された高リスク前立腺癌の長期腫瘍学的アウトカム

武田隼人¹ 赤塚 純¹ 遠藤勇気¹ 松澤一郎¹
鈴木康友^{1,2} 濱崎 務³ 木村 剛¹ 近藤幸尋¹

¹日本医科大学付属病院泌尿器科

²日本医科大学千葉北総病院泌尿器科

³日本医科大学武蔵小杉病院泌尿器科

背景：局所進行性前立腺がんに対する最適な治療法はいまだ確立されていません。放射線療法、ホルモン療法、および併用療法が主流ですが、治療選択肢として根治的前立腺全摘術を考慮する必要があります。今回、われわれは摘出標本から得られた病理所見と予後予測因子との関連を後方視的に分析し、外科的治療を施行した高リスク前立腺癌の長期腫瘍学的アウトカムの検討を行いました。

方法：対象は 2000 年から 2012 年にネオアジュバント療法を施行せずに日本医科大学で腹腔鏡下根治的前立腺摘出術を受けた高リスク前立腺がん患者。リスク因子は、前立腺特異抗原 (PSA) ≥ 20 ng/mL、病理学的 $\geq T3$ 、および病理学的グリーソンスコア ≥ 8 。生化学的再発 (BCR) は、PSA ≥ 0.2 ng/mL と定義しました。

結果：前立腺全摘術を施行された 562 例中 222 例が高リスクでした。フォローアップ期間中央値 82 カ月間に 76 例が BCR をきたし、BCR 例と非 BCR 例の断端陽性率に有意差を認めました (68.4% vs 38.4%)。リンパ節転移陽性例は 1 例でした。5 年および 10 年の非 BCR 生存率はそれぞれ 62.8% および 58.4% で、BCR までの平均期間は 14.0 カ月でした。5 年および 10 年の非 BCR 率は、リスク因子を 1 個有する患者では 73.6%, 71.4%, 2 個有する患者では 48.7%, 34.6%, 3 個有する患者では 34.5%, 34.5% であり、リスク因子を 1 個有する患者では、複数有する患者と比較して有意にアウトカムが良好でした。5 年および 10 年の全生存率はそれぞれ 94.6% および 93.7% で、5 年および 10 年の癌特異的生存率はともに 100% でした。

考察：高リスク前立腺がんに対する外科的治療により、良好な長期治療成績を得られました。リスク因子が 1 つの患者は、リスク因子が複数ある患者よりも BCR のない率が有意に高かったです。

Estimation of Microvascular Dysfunction by Using ^{13}N -Ammonia Positron Emission Tomography with Quantitative Myocardial Blood Flow Analysis in Chronic Coronary Syndrome

(J Nippon Med Sch 2023; 90: 228-236)

**慢性冠動脈疾患における ^{13}N -アンモニア PET を用いた
心筋血流量定量解析による微小循環障害の評価**今井祥吾¹ 桐山智成¹ 金谷浩二² 青山里愛²
高野仁司³ 汲田伸一郎¹¹日本医科大学放射線医学²日本医科大学健診医療センター³日本医科大学循環器内科学

背景：冠動脈疾患（coronary artery disease：CAD）は心外膜血管に生じる動脈硬化と冠微小血管疾患によって特徴づけられるが、冠微小血管機能障害の評価の重要性は臨床において十分に認識されていない。われわれは、 ^{13}N -アンモニア心筋血流 PET による定量的な心筋血流量（MBF）から算出された微小血管抵抗（MVR）を評価することにより、冠微小血管疾患の重症度の判定を試みた。

方法：われわれは、アンモニア PET と、冠動脈造影の際に fractional flow reserve（FFR）測定の間方を受けた慢性 CAD 患者 23 人のデータを後方視的に収集した。FFR 測定が行われた 30 血管のうち、13 本で有意に FFR の低下が見られた（ $\text{FFR} \leq 0.75$ ）。各患者について、米国心臓協会（AHA）の標準モデルで心筋を 17 セグメントに区分し、FFR の測定された心外膜血管が灌流する心筋領域である“狭窄心筋領域”と、アンモニア PET と冠動脈造影の冠動脈分布に基づいて“正常灌流領域”のセグメントを割り当てた。負荷時（最大充血時）MVR は、“充血負荷時 $\text{MVR} = \text{最大充血時の平均血圧} \times \text{FFR}/\text{狭窄心筋領域の負荷時 MBF}$ ”という式で計算した。

結果：狭窄心筋領域の充血負荷時 MVR は正常灌流領域の負荷時 MBF との間に強い負の相関を示しており（ $R = -0.758$, $P < 0.001$ ）、慢性 CAD における微小血管疾患の重症度は、正常灌流領域の負荷時 MBF によって推定することができると考えられた。

結論：慢性 CAD 患者における微小血管疾患の重症度は、 ^{13}N -アンモニア PET によって測定された正常灌流領域の負荷時 MBF によって推定できる可能性がある。

第 92 回日本医科大学医学会総会・学術集会

特別講演

病理デジタルトランスフォーメーションによる未来医療創造
—病事情報の品質管理の重要性—

落合 淳志

東京理科大学研究推進機構・生命医科学研究所所長

病理学は疾病の原因や発生機序の解明を目的に、その結果生じた形態学的変化や機能障害を解明する医学です。現在では病理診断学体系が確立され、臨床科として各病院において疾患の確定や広がり範囲（ステージング）、予後因子の抽出や治療標的の評価、治療の検証を、患者検体を用いて診断しています。

わが国の診療上の病理診断全体はおよそ年間 730 万件で、病院の病理診断科で 400 万件、衛生検査所で 325 万件が診断されています。一方全国に 8,200 の医療施設がありますが、その多くは 300 床以下の施設が大半で病理検体は大学などの中核病院や臨床検査センターに送られ病理診断が行われています。現在の社会における急速なデジタル化の中で、医療においてもデジタルトランスフォーメーション（Dx）が進んできていますが、残念ながら病理 Dx は遅々として進んでいないのが実情です。病理 Dx が進まない理由として以下に 2 点あると考えます。1) 技術的な点。現在作製された病理標本のデジタル画像への取り込みと診断は可能ですが、その画像の基になる病理標本の作製過程は、標本作製の各施設において独自のプロトコルを用いており、全体の標準化ができていません。すなわち、各施設での病理画像は病理医により診断名に変換されて初めて臨床的に利用されることになり、現状ではいまだにデジタル化できない部分が非常に大きいと考えます。また、作製された標本の切片厚、染色過程も施設で異なり、免疫染色等の画像でさえも病院が異なると簡単に比較ができなくなる可能性があります。2) 経済的な点。病理 Dx には様々な新しい機器への投資が必

要になります。しかし、病理標本作製は保険で 860 点ですが、新しいデジタル画像スキャナーをはじめとした Dx 機器を導入したことによる患者へのメリットは、現在の病理診断体制に比較して示し難いため、保険診療の増加を多く望めません。この解決策の一つとして、全行程を機械化・自動化することで、大量のサンプルを処理することが、必要になると思われます。同時に AI による病理診断支援システムの構築が必須となると思われます。実際に経済的に自立できなければ、現在全国的に求められている Dx による医療データと各施設で作られる病理画像の統合は、病院ごとに病理画像が異なるために、活用しにくいと考えられます。

最後に病理 Dx を基にした未来医療の創造について示します。病理標本作製過程の機械化や標準化が可能になれば、わが国の病理標本画像の標準化とそのデータベース化が可能になります。しかし、画像作成までのどのような要素が標準化されるべきかの検討がまだ十分に行われていないことが実情です。もし、わが国で標準化された病理画像によるデータベース化が可能になれば、医療データとの病理画像の統合が可能になるだけでなく、その技術を基に日本国内および国際的に AI による病理診断支援体制を作ることが可能になります。病理医が不足している東南アジア、西アジア、アフリカ諸国への放射線や内視鏡を用いたわが国の先進医療技術の提供と、その医療基盤としての病理診断支援体制を構築することも理論上可能になると思われます。

—総会抄録—

新任大学院教授特別講演 (1)

イメージングで解明する神経精神疾患の脳機能病態

加藤 大輔

日本医科大学大学院感覚情報科学分野

脳は灰白質と白質で構成される。白質は髄鞘化された軸索であり、グリア細胞の1つであるオリゴデンドロサイトにより脂質成分に富む髄鞘が形成されることで、脳の多領域間を結ぶケーブルとしての役割を果たす。その結果、神経回路における情報処理の効率化を図ることができる。このように白質は情報処理に大きく寄与するにもかかわらず、神経細胞が存在する灰白質と比べ、これまで学習における可塑的变化についての議論はほとんどされてこなかった。ところが近年、ヒト頭部MRIを用いた研究により、白質にも学習に伴う可塑的構造変化が存在することが示され、学習過程において白質機能が適切に変化することの重要性が認識され始めた。さらにアルツハイマー型認知症患者では、頭部MRIで描出される白質病変は認知症が発症する前から出現し、有意に認知機能低下を促進させる因子であることも明らかとなった。そのため、白質機能制御は認知機能低下に対する治療戦略の1つのターゲットとなり得る。しかしながら、白質機能がどのように制御され、その結果、学習にどのように関与するのかその詳細な機序は不明であった。本講演では、学習において構造的・機能的可塑性を持つオリゴデンドロサイトに着目し、最先端の神経科学技術を用いて可視化した機能画像によって得られた、1. 神経回路活動の光遺伝学的操作による白質機能制御、2. 髄鞘を形成する脂質分子の発現操作による白質機能制御に関する知見を紹介するとともに、オリゴデンドロサイトの機能操作が白質機能および認知機能へもたらす影響について議論する。

1つ目の話題については、2光子顕微鏡と多点電極記録法を用い、神経活動依存的な髄鞘化が障害されたマウスでは、視床運動核から運動野第2/3層(L2/3)錐体細胞に対する活動電位到達の時間分散(入力タイミング)が増大するため、L2/3錐体細胞の自発活動が増加し、その結果学習機能が低下することを明らかにした。そして、光遺伝学的手法を用い、行動に同期して視床運動核から運動野へ投射する軸索を光刺激し、増大した時間分散を神経回路レベルで補正することで、学習機能が改善することを示した。これは運動学習において、髄鞘が規定する神経伝導速度によって制御される神経細胞集団の同期的な活動が、学習効率を決定することを示した重要な研究と考えられる。

2つ目の話題については、上記研究を発展させ、運動学習課題、2光子顕微鏡、質量分析顕微鏡を組み合わせることで、運動学習に重要な神経回路活動の分子基盤を網羅的に探索した。その結果、驚くべきことに、オリゴデンドロサイトに発現する脂質の1つであるガラクトセラミドの発現量が学習効率と相関することを明らかにした。さらに、オリゴデンドロサイト特異的にこの脂質代謝を制御することで、オリゴデンドロサイトの脂質発現変化と個体の学習効率との因果関係を実証し、オリゴデンドロサイトの脂質代謝制御による神経回路活動操作を実現した。これらの知見により、今後、アルツハイマー型認知症や多発性硬化症など、髄鞘の変化に関連して進行する疾患に対する新たな治療戦略が期待される。

新任大学院教授特別講演 (2)

医療応用に向けた患者由来がんオルガノイドモデルの確立

佐藤 卓

日本医科大学大学院代謝・栄養学分野

オルガノイド培養は、もともとマウス腸管上皮の組織幹細胞の機能評価系として確立された。腸管上皮幹細胞を含む組織幹細胞は、細胞自律的に生存し幹細胞性を維持しているわけではなく、それらの機能は、周囲の微小環境細胞から分泌される様々な「ニッチ因子」の作用によって支えられている。オルガノイド培養では、これらのニッチ因子を含む培地下において組織幹細胞を三次元培養し、上皮組織構築そのものや上皮組織を構成する細胞成分を *in vitro* に正確に再現する。類似のニッチ因子を用いるオルガノイド培養法は、様々ながん種の患者由来腫瘍細胞を *in vitro* で増幅する方法としても有用であり、現在では、多数の患者のがんオルガノイド株を収集した「がんオルガノイドバイオバンク」が世界的に作製され、様々ながんの基礎研究に利用されている (*Nat Rev Cancer*. 2018, 18: 407.)。さらに最近では、患者由来がんオルガノイドを用いて複数の候補治療薬剤の作用を評価し、その上で効果のあった薬剤を実際にその患者の治療として投与する、いわゆる「がんオルガノイド個別化医療」の臨床試験も進められている (*Cell Death Discov*. 2023, 9: 72.)。

実際の患者腫瘍組織は、多様ながん細胞クローンの集合である。しかし、従来がんの基礎研究に利用されてきたがん細胞株は、腫瘍組織の持つこのがん細胞多様性を再現しない。また樹立効率が低いため、多様な患者のがん細胞クローンをモデル化することができない。がんオルガノイドは、このようながん細胞株の欠点を克服し、多様な患者のがん、かつ多様ながん細胞クローンの培養を可能にしたモデルである。

舌がんは、アジア地域に患者が多く、口腔腫瘍のおよそ2/3を占めるがんである。TP53の変異頻度は高いものの、それ以外のドライバー変異は不明であり、性質の解明がまだまだ不十分ながんと言える。舌がん治療では、手術後に高再発リスクの患者に対し化学放射線療法を行うが、そのような患者においても高い確率

でがんが再発することが臨床治療における大きな課題である。したがって、化学療法に抵抗性の舌がんが発生する分子基盤の解明は急務である。この点を明らかにするため、われわれは28名の未治療舌癌患者の腫瘍組織から独自にがんオルガノイドモデルを作製し利用した。樹立したオルガノイド株は、元の患者腫瘍の持つ組織学的特徴やがんに関連する遺伝子変異を継承し、かつ免疫不全マウスの舌への同所移植実験により、造腫瘍性を持つことを確認した。また興味深いことに、いずれの患者腫瘍も治療において抗がん剤に晒されていないにもかかわらず、化学療法剤（シスプラチン）に対する感受性が潜在的に多様であり、樹立したオルガノイド株の中には極めて強いシスプラチン抵抗性を持つものが見出された。そこで、化学療法抵抗性に関わる分子基盤を明らかにするため、複数の化学療法抵抗性の舌がんオルガノイド株と感受性の舌がんオルガノイド株の遺伝子発現プロファイルを比較したところ、耐性舌がんオルガノイド株では、様々な代謝経路が抑制された「代謝休眠」の状態にあることが分かった。反対に、オートファジー経路は活性化されており、これにより生存している可能性が示唆され、実際にオートファジー阻害剤を培養に添加することで、化学療法耐性舌がんのシスプラチン感受性が著しく高まることが分かった。これに加え、コレステロール合成経路の亢進も、化学療法耐性舌がんの誘導に主要な役割を担うことも判明した。

このように、多様な患者に由来するがんオルガノイドモデルの比較解析により、化学療法抵抗性舌がんの特徴が見出された。同様の方法は、ほかの様々ながん種において化学療法抵抗性が生じる原因の解明にも応用可能と考えられる。またこのような知見は、将来的に、がん再発を予防する新規医療創出に繋がることが期待される。

新任大学院教授特別講演 (3)

知っていただきたい これからの総合診療科

高木 元

日本医科大学大学院総合医療・健康科学分野

総合診療科の業務と聞いて何を想像しますか？病院を初めて訪れた方の初療担当係、急な発熱で訪れ、肺炎や新型コロナウイルス（COVID-19）と診断された方の治療と管理を行う業務などが思い浮かぶと思いますが、これらの業務に加え、よく分からない病態に診断をつける診療科として認知されています。かつては内科（一般内科）として診療を担当していた部門ですが、診療科の呼称が臓器別（神経、循環器、呼吸器等）になされるようになった昨今、全国的に総合診療科という名称が一般的となりました。特に医師数の少ない地域においては、上記のような急に訪れる日常の困った病態に対して幅広く対応できる医師が診断と治療を行う部門として切望されています。一方で都心の真ん中にある日本医科大学総合診療科の業務内容はほかの総合診療科とは異なります。全国最大級の救命救急センターで有名な日本医科大学は数多くの3次救急患者（生命にかかわる重症患者）を応需しているため、3次救急患者以上に数の多い2次救急患者（入院や手術の必要な患者）の初療対応を行う部門が必要であり、日本医科大学総合診療科として設立されました。したがって日本医科大学総合診療科では、一般的な紹介患者の初診対応のみならず、どのような病態であってもお断りせずに対応し、幅広い医療を提供できる、いわば万能（ボーダレス）な診療体制を整え、患者さんをお迎えする診療最前線の部門となっています。特徴として、多数の疾患を併せ持つなど各科領域に跨る疾患の管理や、もしくは専門科では担当できない治療を専門的に担うことを得意としています。われわれは高度に細分化された各科の診療内容を熟知し、迅速な診断と全身管理を行うため、これを達成するためのチームに各科からの精鋭医師をローテーションで招集するシステムを構築しています。また、世界で最も高齢化率の高い日本における高齢化医療を安全に担うための体制づくりとして、老年内科に加え、東洋医学科も運用しています。加えて、特殊治療として、多くの急性疾

患と難治性疾患に治療効果が望める高気圧酸素治療室も運用しています。以前よりも更に患者さんに寄り添える緻密な医療体制を目指して、常に新しい医療体制を積極的に取り入れています。

教育に関しては、数多い症例をもとに総合診療専門医と総合内科専門医の両方を取得できる（ダブルボード）育成機関です。総合診療専門医は、日本専門医機構より基盤領域として新設された新しい専門医ですが、取得後にあらゆるサブスペシャリティー専門医の取得が可能な「万能な専門医」としての特徴があり、専門科選択に悩んでいる研修医や、開業など今後の人生の展開を考えている医師に最適と考えます。同時に救急診療に関しては東京ルール（救急患者が迅速に医療を受けられるよう、地域の救急医療機関がお互いに協力・連携して救急患者を受け入れる制度）対応医療機関でもあり、日夜多数の救急車を応需しています。われわれは医療に必要な基本的な手技や診療方法、診断について丁寧に指導を行います。働き方改革に関する業務体制については、残業や緊急呼び出しのない完全交代制のチーム医療を行っており、子育てや専門医取得に加え、基礎研究を行う医師にとっても最適な環境を提供しています。

研究に関しては、総合医療・健康科学分野という大学院分野を担っており、幅広い生命科学研究を専攻することができます。現在取り組んでいるテーマとしては、救急診療領域、ICT活用、基礎科学教室との共同研究など、領域に縛られない自由な研究が進んでおり、多くのテーマがあります。

日本医科大学総合診療科は、困ったときにいつでも頼りになる医療機関になれるよう、診療体制を構築し、また医療連携を推進して参ります。予測不能な社会を見据え、今後発展の度合いが未知数な総合診療科を是非とも皆様にご理解頂き、日本医科大学の発展に貢献させて頂きたいと思います。

新任大学院教授特別講演 (4)

疾患に合わせた周術期管理方法の確立を目指して

石川 真士

日本医科大学大学院疼痛制御麻酔科学分野

世界一の高齢社会である本邦において、全身麻酔下手術は増加の一途をたどっています。しかし、全身麻酔薬の作用機序や疾患に与える影響については、まだ多くの不明点が残されており、当科では「麻酔薬の作用解明」を主要テーマとして研究を進めてきました。

吸入麻酔薬セボフルランは、ラットにおいて約10,000種類の遺伝子のうち1.5%に発現変化を引き起こし、麻酔薬の作用は臓器によって異なることが分かりました。セボフルランによる代表的な遺伝子発現変化としては、①脳では日内変動に関わる mRNA の抑制、②肝臓では薬物代謝に関連する mRNA の発現変化、③肺循環の血管緊張を調節する mRNA の発現変化が確認されました。次に、臓器機能に影響を与えるのはタンパク質発現であるため、プロテオミクス解析により麻酔薬によるタンパク質の発現変化を網羅的に測定しました。しかし、その結果は遺伝子発現変化と必ずしも一致しませんでした。この結果から、何らかの調節因子が介入しているのではないかと考え、われわれは microRNA (miRNA) に着目しました。

従来のセントラルドグマでは、細胞核内の遺伝情報はタンパク質をコードし、転写・翻訳を経て細胞活動が行われているとされてきました。しかし、タンパク質をコードしていない RNA、すなわち non-coding RNA (ncRNA) が多数存在することが分かってきました。ncRNA の一部は mRNA の翻訳を制御、分解する機能を持ち、その中でも miRNA は 20 塩基程度の非常に小さなものです。ヒトには 1,500 種類以上の miRNA が存在します。1つの miRNA は 100 以上の mRNA をターゲットにし、逆に 1つの mRNA は複数の miRNA の標的となります。つまり、1つの miRNA の変化が多くの経路に影響を与えることで、非常に複雑な作用を示します。この複雑性が生物の多様性に寄与し、発生、細胞増殖や分化、アポトーシス、代謝といった様々な細胞機能に関わっています。そのため、敗血症、虚血再灌流障害、癌などの周術期に関連する疾患の発症・進展プロセスにおいても、miRNA は重要な調節因子となります。

まず、われわれはラットの脳、肺、肝臓を対象に、麻酔薬による miRNA 発現の変化を調べました。ラット肝臓で発現していた 177 種類の miRNA のうち、46 種類の miRNA 発現がセボフルランまたはプロポフォルによって変化し、特に miR-142-3p, miR-29a, および miR-378 の発現には有意な変化が見られました。ラット肺では、セボフルランにより 20 種類の miRNA の発現が有意に変化し、ラット海馬ではセボフルランおよびプロポフォルにより 14 種類の miRNA に有意な変化が確認されました。麻酔薬は薬剤や臓器によって異なる miRNA 発現変化を引き起こし、非常に複雑な作用を持つ可能性が示唆されました。

これらの結果から、麻酔薬は疾患にも影響を与える可能性があると考えました。麻酔薬と癌細胞に関する報告では、プロポフォルは癌細胞に対して抑制的に働き、吸入麻酔薬は癌細胞の活動を促進するという報告が多く見られます。しかし、麻酔薬が癌細胞に与える作用も臓器と同様に、薬剤や細胞によって異なる可能性が考えられます。そのため、2種類の異なる癌細胞を用いて、miRNA を介した吸入麻酔薬セボフルラン・デスフルランの作用について検討を行いました。その結果、いずれの吸入麻酔薬も神経膠腫細胞に対しては抑制的に作用しましたが、セボフルランは miR-210/HIF-1 α を介し、デスフルランは miR-138/HIF-1 α および miR-335/MMP9 を介して細胞活動を抑制していました。一方、卵巣癌細胞では遊走能や増殖能を増悪させ、セボフルランは miR-138/HIF-1 α および miR-210/HIF-1 α を介して、デスフルランは miR-138/HIF-1 α を介して細胞活動を促進していました。以上の2つの研究から、①吸入麻酔薬は癌の種類によって異なる作用を示すこと、②その作用機序は吸入麻酔薬ごとに異なることが示されました。

周術期管理における miRNA の役割はまだ不明な点が多く残されています。今後は、miRNA 発現の変化に基づき、疾患に合わせた周術期管理方法を確立することを目指していきたいと考えています。

—総会抄録—

新任教授特別講演 (1)

医師国家試験の過去・現在・将来

北村 義浩

日本医科大学医学教育センター

わが国の医師国家試験（国試）の法的根拠は医師法第2条で、「医師になろうとする者は、医師国家試験に合格し、厚生労働大臣の免許を受けなければならない」と記載されている。国試の内容については、医師法第9条に「医師国家試験は、臨床上必要な医学及び公衆衛生に関して、医師として具有すべき知識及び技能について、これを行う」と記載がある。医師国家試験出題基準には、より具体的に「初期研修に参加出来るかの基本的能力を測る」ための試験であると明記されている。1年に1回1日半制となった第79回（1985年）国試以降の合格率は約85%であった。3日制になって第95回以降の合格率は90%程度に維持された。これは国試の合格基準に相対評価が導入されたからである。すなわち、厚労省が合格率を操作して新たに生まれる医師の数を調整することで医師の需給関係をいくらか操作しようとしたためと考えられる。しかし、3日制は受験生にとっても問題作成側にとっても負担が過剰との不満から第112回以降は2日制になった。それ以降は徐々に合格率が上昇し、直近の第118回（2024年）では過去最高の92.4%にまで上昇した。新卒に限ると合格率は95.4%で、これも過去最高である。2日制になって以降の7回の試験問題の内容は、奇問や悪問といった類いの問題は皆無で良問揃いである。過去問の中から、そのような良問をアレンジして再出題もされている。このようなブル問題からの出題はおおよそ20%もある。医師法第9条に記載されているように公衆衛生分野の設問もある。近年その割合が増加傾向にあり、15%超に達している。実に出題の6分の1が公衆衛生の設問であるのは、厚労省の健康医療施策の理解度を測っているからかもしれない。

令和5年4月に卒前教育で実施される参加型臨床実習（CC）の前に実施される共用試験（CC前CBTとCC前OSCE）が国家試験と同等の扱いになった（第

十七条の二）。すなわち、共用試験に合格した医学生に限って臨床実習を行える（student doctor）と規定された。今後、CBTやOSCEで問われた内容と重複しないような形で国試が作成されるだろう。すなわち、国試ではCCで学修したことに即した内容の出題に変わってゆくと思われる。

総合医を国民が求めているのだから、国試がCC重視に変わるのは当然である。それゆえ、卒前教育においても国試に合格できるようにCCの充実に注力すべきである。かつて、大学医学部を国試合格のための専門学校と考えることには抵抗があった。なぜなら、そのような志の低い教育は、医師という高邁な職業人を育成するには不適切な考え方だとされたからである。しかし、時代は変わり、また未来に向かって変動しつつある。医学教育の水準がすべての大学で高まり、それは日本医学教育評価機構による評価によっても担保されている。なかでもコアカリキュラムに沿った教育がどの大学でも徹底されるようになったことは重要である。やや画一的すぎるきらいがあるものの、すべての学校で初期研修を受けるに足る能力が身につくようになった。国試と卒前教育が同じ方向を向くようになったのである。

そのお陰で、近年の国試合格率は高まった。この数年は新卒に限れば20人中19人が合格する試験、言い換えれば20人中たった1人しか不合格にならない。「不合格」になるのが難しいのである。すべての大学がこの「不合格異端者」を卒業させないような、つまり国試に合格する能力のある学生を責任を持って確実に育成する取り組みができるのであれば、もはや国試を実施する意義は低く、戦前のように、あるいはヨーロッパのように医学部卒業をもって医師に認定される方式でも良いのではないかと考える。

新任教授特別講演 (2)

ベーチェット病：病態と今後の展望

岳野 光洋

日本医科大学内科学（アレルギー・膠原病内科学）

ベーチェット病（B 病）は口腔内アフタ性潰瘍、皮膚病変、眼炎症、外陰部潰瘍を主徴とし、寛解と増悪を繰り返す炎症性疾患で、腸管、血管、中枢神経にも重篤な病変をきたしうる。いまだ病因は不明だが、遺伝素因に環境因子が付加され、免疫学的機序を介して発症に至ると考えられる。

B 病患者の分布はトルコなど中近東を中心に西は地中海沿岸、東は中国、韓国、日本にかけて、北緯 30 度から 45 度のシルクロード沿いに集積しているが、興味深いことに本症の最大の遺伝素因である HLA-B*51 の高頻度地域とはほぼ一致している。また、好発地帯から非好発地帯への移住者の B 病発症頻度を追跡すると、環境因子も一定の役割を果たしていることがわかる。

B 病患者の免疫機能を解析すると、自然免疫系、獲得免疫系の双方に異常が示され、長年に渡り、自己免疫か自己炎症かと議論されてきた。しかし、機能的な解析では一次的な異常と二次的なものが区別できない。近年、genome-wide association study (GWAS) に続く詳細な遺伝子解析により、多数の免疫機能に関連する疾患感受性遺伝子が自然免疫系、獲得免疫系にまたがって存在することが明らかになり、自己免疫と自己炎症の両方の要素があることが確認された。疾患感受性遺伝子として *TLR*, *NOD2*, *pyrin* など pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) を認識するセンサーが同定され、外因（病原微生物）の関与も確実になった。さらに、他疾患との感受性遺伝子の類似性に基づき、HLA-B27 関連強直性脊椎炎や Cw06 と関連する乾癬とともに MHC-I-opathy という概念が提唱され、現在、その病態解明が待たれている。また、B 病の 95% 以上に見られる基本症状である口腔内アフタに着目し、再発性アフタ性口内炎、periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) 症候群などと疾患感受性遺伝子が比較検討された結果、Behçet's spectrum disorder などの新たな疾患群概念も提唱された。

現在、日本の B 病患者数は約 20,000 人と推定されるが、近年、女性患者比率、腸管型患者の増加が目立つ

一方、HLA-B51 陽性率低下、眼病変の減少が観察されている。私たちは横浜市大レジストリ（657 例）と厚生労働省臨床調査個人票（6,754 例）を用いて、日本人 B 病患者の臨床像のクラスター解析を行い、皮膚粘膜主体、皮膚粘膜＋関節病変、腸管病変主体、眼病変主体型、神経病変主体の 5 亜群に分かれること、さらに、経年的にみると、腸管病変主体群が増加し、眼病変主体型が減少していることを見出した。こうした亜群比率の変化に伴い、各亜群に交絡する男女比や HLA-B51 陽性率も変化すると考えると、近年の疫学像の変遷も非常に理解しやすくなる。

B 病の治療に関しては、本邦のベーチェット病診療ガイドライン 2020 やヨーロッパリウマチ学会推奨により、病変別の治療指針が整備された。B 病の治療は画一的ではなく、病変および重症度に応じてコルヒチン、グルココルチコイド（局所・全身）、免疫抑制薬、TNF 阻害薬、PDE4 阻害薬などを使い分ける必要がある。

B 病治療のゴールは炎症の増悪と再発をすみやかに抑制し、非可逆的な機能障害を防ぐことにある。B 病に関節リウマチのように短期的な臨床的寛解の達成により長期予後も改善させる Treat to Target (T2T) の治療戦略が応用できないか議論されている。最近の私たちの解析で、B 病疾患活動性指標として国際的に使用される Behçet's disease current activity form (BDCAF) score とその後の重症病変（眼、神経、血管、腸管）の出現リスクが相関することが明らかになった。すなわち、score 0 では全く重症病変は見られなかったのに対し、score が増えるごとに出現リスクは増加する。また、血清 IL-6 値が重症病変出現予測に有用であることが示された。これらの成績は B 病における T2T の可能性を示唆するものである。

しかし、B 病の病因、病態は完全に解明されたわけでない。また、TNF 阻害薬を含めた現行治療抵抗例の対応、T2T の実践など、臨床的にも課題が残されている。さらなる研究の進展が期待される。

—総会抄録—

新任特命教授特別講演

多層的分子・生体情報の解析に基づくがん治療，疾患予防の研究

村上 善則

日本医科大学先端医学研究所分子生物学部門

先端医学研究所分子生物学部門では，がん抑制遺伝子として同定した免疫グロブリン・スーパーファミリー（IgSF）細胞接着分子 CADM1 による，がんの診断・治療の研究に端を発し，同じ IgSF タンパク質の網羅的結合解析による新規免疫チェックポイント分子の同定と機能解析の研究，また，がん抑制遺伝子に限らず，疾患感受性に広く関わる遺伝子群の研究の応用としての，多層的生体情報の統合による新規疾患予防デジタルツインの構築に関する研究の3つの課題を進めている。ここでは，今年度より JST 未来社会創造事業の本格研究に採択された第3の課題について紹介する。

日本は世界屈指の長寿国であるが成人の疾患罹患率が高く，医療費も膨大で大きな問題である。この解決には発症前の予防が最も有効であるが，これまでに確立された画一的予防法に加えて，個々人の体質に合わせた予防法の開発，確立が世界的に求められている。ヒトゲノムプロジェクトは2003年にヒトゲノムの塩基配列を決定した後は，体質の個人差の元となるゲノム塩基配列多型の把握と，疾患感受性との相関の研究を大規模に進めてきた。われわれが参加してきた世界最大級の疾患コホートであるバイオバンクジャパン（BBP）は，日本医科大学も主要参画機関であり，共同研究によって数多くの疾患に関連する遺伝子多型を報告してきた。また，これら疾患に関連する遺伝子多型が，日本人を含む東アジア人では欧米人と共通しない部分も少なからず認められ，その疾患感受性の解明には日本（東アジア）人のゲノム解析が必須であることを示してきた。さらに最近，これらの疾患感受性遺伝子多型を，個々人のゲノム全体で重みを付けて総和（ポリジェニック・リスクスコア）すると，高い精度で疾患の高リスク群を同定可能なことが示された。これらは，近年のゲノム・オミクス科学，また情報科学の爆発的發展とも相俟って非常に有望な研究領域である

が，大量のヒト集団のデータが必須となる。日本は，従業員の健康診断を企業に義務付けている世界唯一の国で，貴重な健診データが蓄積されているが，これまで十分には活用されて来っていない。また，個人差に基づく疾患予防は，これからの課題である。

そこで，われわれは2019年から日本電信電話株式会社（NTT）と共同で，同社社員の同意を得て，入社以来の健康診断情報と DNA 多型情報を収集し，個人情報情報を削除した上で，疾患リスク予測や個別化予防を検討する共同研究を NTT プレシジョン・メディシン社，東京大学医科学研究所と共同で実施している。ここで得られる大量の経時的データを，個人情報情報を削除した上で統合し，ほかの大量データと比較検討することにより，個々人の疾患リスクを予測するとともに，個々人のデータからデジタルツインを作成し，生活習慣等を仮想的に変化させることにより将来の健康状態をシミュレーションできるシステムを構築することを目指している。

具体的には，第1に個人情報の厳格な管理のもとに，10万人を超える健診情報を収集，追跡する国内最大級の健康人コホートを構築整備すること，第2に個人情報情報を削除した健診情報とゲノム多型情報集，エピゲノム等のオミクス情報，生理学的情報等を統合し，個々人に対する精度の高い疾患リスク予測アルゴリズムを構築すること，第3に高度情報解析により，個々人の将来の疾患予測，健康状態シミュレーションを可能とし，科学的根拠に基づく個別化予防法を示すことを JST 研究の目的としている。われわれの研究室では，参加者同意を取得し，ゲノム多型情報，血液のエピゲノム（DNA メチル化）情報等を解析し，様々な疾患へのなりやすさや健康年齢の新たな指標を明らかにする研究を進めている。5年後には，日本人が罹患しやすい30程度の主要疾患に対する個々人の罹患リスクや，対応する予防法を提示することを目指している。

新任寄附講座教授特別講演

From the genesis to the present: The evolution of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis

後藤 穰

日本医科大学花粉症学講座

2000年頃よりスギ花粉症に対する舌下免疫療法について小規模な臨床研究を日本医科大学内で試みていたが、2002年に大久保教授を班長とする厚生労働省班研究がスタートし、2004年にわが国で初めての舌下免疫療法の多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験が実施された。その結果、スギ花粉症に対する舌下免疫療法は一定の臨床効果があることが証明された。

東京都のスギ花粉症総合事業の中で、治療効果に関わるバイオマーカーの検索とオーダーメイド医療の確立を目的とした臨床研究が実施された¹。この中で明らかになったことは、①治療前の著効群において高い相関性を示すサイトカインが大きなクラスターを形成している。②CD4陽性T細胞に発現する遺伝子をマイクロアレイで網羅的に解析すると、治療前後に著効/無効群間でいくつかの苦味受容体の発現に差がある²。③パスウェイ解析からはTNF-R1, tBid, RAGE, Bid, Caspase-3等の遺伝子群を含むapoptosis経路が効果発現に関与している³。④著効群血清にはTHRS-1が誘導され、マスト細胞の脱顆粒を抑制することなどである。

スギ花粉舌下液が2014年に上市され、同年から舌下錠の臨床試験がスタートした。舌下錠の至適治療用量は舌下液の2,000 JAUより高容量の5,000 JAUであり⁴、3年間治療を続けると治療終了後の2年間までは効果が有意に持続することが世界で初めて証明され

た。わが国ではスギ舌下錠とダニ舌下錠が市販されているが、併用投与時でも副作用の発現は増加せず、安全に投与できることを多施設共同研究で確かめることができた⁵。

花粉症学講座の目標として、効果発現メカニズムのより詳細な解明、治療完了や治療持続マーカーの確立、HLAに基づいた新規治療薬の開発を主な研究課題として寄附講座を運営していきたい。

文 献

1. Gotoh M, Kaminuma O, Nakaya A, et al.: Association of Basophil-Expressing Genes with Effectiveness of Sublingual Immunotherapy. J Nippon Med Sch. 2020; 87: 49-52.
2. Gotoh M, Kaminuma O, Nakaya A, et al.: Involvement of taste receptors in the effectiveness of sublingual immunotherapy. Allergol Int. 2018; 67: 421-424.
3. Gotoh M, Kaminuma O, Hiroi T, Okubo K: Microarray-Based Multivariate Analysis of the Effectiveness of Sublingual Immunotherapy for Cedar Pollinosis. Allergy Asthma Immunol Res. 2018; 10: 562-569.
4. Gotoh M, Yonekura S, Imai T, et al.: Long-Term Efficacy and Dose-Finding Trial of Japanese Cedar Pollen Sublingual Immunotherapy Tablet. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019; 7: 1287-1297.e8.
5. Gotoh M, Okubo K, Yuta A, et al.: Safety profile and immunological response of dual sublingual immunotherapy with house dust mite tablet and Japanese cedar pollen tablet. Allergol Int. 2020; 69: 104-110.

—総会抄録—

令和6年度奨学賞受賞記念講演

3D 超音波技術および VR 技術を用いた皮膚穿通枝の血行動態解析と
ビジュアライゼーションツールの開発

小野 真平

日本医科大学形成外科学

皮弁術は、悪性腫瘍の切除や外傷による組織欠損を補うための基本的な術式であるが、従来の皮弁術は主幹動脈や筋肉を含む大きな組織を採取するため、採取部位の犠牲や再建部位での厚みが生じ、整容的および機能的な課題があった。東京大学の光嶋勲前教授らが提唱した穿通枝皮弁術により、主幹動脈を温存しつつ、薄い皮弁での再建が可能となり、整容的な結果が得られるようになった。しかし、皮膚穿通枝の血行動態や解剖に関する理解は不十分であり、その詳細な解析が求められていた。

筆者は、日本医科大学形成外科において18年間、皮膚穿通枝に関する解剖学的および生理学的な研究を行い、CTおよび超音波を用いた解析技術の開発に取り組んできた。まず、放射線科 林宏光教授との共同研究により開発された穿通枝CT造影法により、術前に穿通枝の高解像度3D画像を取得するプロトコルを確立した。これにより、術前の血管の詳細な位置情報を高精度で把握できるようになり、手術時間の短縮や術者のストレス軽減が図られた。この研究成果は国際的にも評価され、皮弁術の術前評価における標準的な手法として広く用いられるようになった。

さらに、3D超音波技術を用いた新たな解析方法の開発に取り組んでいる。高解像度の3D超音波技術により、1 mmの微細な血管も高精度で描出可能となり、これを用いた皮膚穿通枝の3D構造や血行動態の可視化が進められている。具体的には、磁気センサー付き

プローブを用いて穿通枝の位置を正確に測定し、得られた2D画像を連続的に記録して3D再構成する。この方法により、低侵襲かつ高精度で術前の血管情報を把握できるだけでなく、血流速度も加味した4D動画の作成が可能となり、個々の患者に最適な手術アプローチの選定に貢献できる。

加えて、VR技術を用いたビジュアライゼーションツールの開発も進めている。3D超音波やCTで得られたデータをVRゴーグルに転送し、リアルタイムで3D構造や血行動態を観察できるプラットフォームを構築中である。この技術は、術中アシストとしての役割だけでなく、術後の血行評価や合併症リスクの低減にも寄与する。また、教育や手術トレーニングのシミュレーションツールとしても活用が期待されている。

さらに、筆者は先端医療画像・工学研究室(Advanced Medical Imaging & Engineering Laboratory)の室長として、大学院生や留学生の研究指導を行い、医工連携分野での研究活動を推進している。筆者の研究室では、3D画像解析技術やVR技術を活用した新たな医療技術の開発が進行中であり、多くの学術的成果が国内外で発表されている。今後の課題としては、より精度の高い画像解析と低侵襲の手術支援技術の開発が挙げられる。これにより、安全かつ整容的な再建術の提供が可能となり、患者の社会復帰を支援できると考えられる。

令和5年度優秀論文賞受賞記念講演

Drug Resistance in Cancer Therapy and the Role of Epigenetics

浅野 健

日本医科大学小児科学

薬剤耐性はがん治療において深刻な問題であり、抗がん剤に対して耐性を示す小児がんの子供たちの転帰はよくありません。一方、細胞が薬剤耐性を獲得するメカニズムの多くは依然不明であり、十分な解明がなされていないのが現状です。加えて実際の薬剤耐性では単一の経路または遺伝子のみが原因ではなく、複数のメカニズムと複数の遺伝子が獲得耐性に関与する可能性が高いと考えています。

メチル化異常を含むエピジェネティクスの異常・変化が腫瘍形成に強力な役割を果たしていることはこれまでに多くの報告があります。特に腫瘍抑制遺伝子プロモーターのゲノム全体の低メチル化と局所的な高メチル化は多くの癌化のメカニズムの特徴であると現在、考えられています。われわれは癌化のメカニズムに加えて薬剤耐性のメカニズムにもエピジェネティックな変化が重要であると考えており、われわれの研究を含めて薬剤耐性を示し、薬剤耐性に関与していると考えられる遺伝子発現が耐性細胞で変化しているにもかかわらず当該遺伝子に変異がないという研究報告も増えてきています。すなわち、これらは薬剤耐性獲得のメカニズムとしてCpGアイランドのメチル化やヒストンのアセチル化などのエピジェネティクスが関与していると考えています。今回の総説ではがん治療で生じる薬剤耐性についてエピジェネティクスからの観点からレビューしています。

半世紀にわたって癌の治療に使われてきたアルキル化薬、代謝拮抗薬、トポイソメラーゼ阻害剤、微小管

阻害剤などの従来の抗がん剤では、標的酵素の発現低下や薬物輸送ポンプの発現増加により、薬剤耐性が発生することをよく認めます。標的遺伝子発現の変化や輸送ポンプ機能の増加は、メチル化状態の変化やアセチル化状態の変化、ヒストンの変化などのエピジェネティックな変化によって引き起こされることがわれわれの研究を含めて報告されてきました。

一方、近年開発が目覚ましいキナーゼ阻害剤、抗体薬、免疫調節薬などの低分子薬を含む新規の抗がん剤は従来の抗がん剤に耐性のある患者さんに対して劇的な効果を示したにもかかわらず、1年以内に再発する報告が多数なされています。この再発の原因の一つとして薬剤耐性が考えられ、これらの耐性細胞では、バイパス経路の発現増加、下流カスケードの活性化、腫瘍細胞の抗原の発現減少、DNA修復活性の増加、および薬物輸送ポンプの発現増加が報告されています。現時点において、まだこれらの新規薬剤の薬剤耐性に関係する研究は十分になされていませんが、われわれはこれらの新規薬剤の薬剤耐性にもエピジェネティックな変化の関与があると考えております。

薬剤耐性はがん治療において依然として深刻な問題であり、エピジェネティックなメカニズムが薬剤耐性において重要な役割を果たしていると考えます。小児がんの薬剤耐性を克服するには、これらのエピジェネティックなメカニズムのさらなる研究が必要であると考えます。

—総会抄録—

令和5年度丸山記念研究助成講演 (1)

サリドマイド誘導体及びHDAC阻害剤の併用による
多発性骨髄腫治療機構及び免疫制御機序の解明

朝妻 知子

日本医科大学先端医学研究所細胞生物学

サリドマイドは1957年に鎮静剤や睡眠薬などとして開発され、世界中で販売されたが、妊婦の服用により胎児の手足や耳などで催奇形性を引き起こす重篤な副作用の存在が明らかとなり、世界的な薬害問題へと発展し市場から撤退した。後続研究により、サリドマイドが多発性骨髄腫などの難治性疾患に対する治療効果を有することが明らかとなり、本邦でも厳重な統制の下、サリドマイドに加え、抗腫瘍効果がより強いサリドマイド誘導体であるレナリドミドやボマリドミドといった免疫調節薬 (Immunomodulatory imide drugs: IMiDs) の使用が認可されている。サリドマイドの作用分子機序は長年謎であったが、2010年に標的タンパク質としてセレブロン (CRBN) が同定されて以降、研究は急速に進んだ。

CRBNはユビキチンリガーゼ複合体を構成し、タンパク質分解に関与することが明らかとなっている。ユビキチン・プロテアソーム系は標的タンパク質を分解へと導く経路であり、ユビキチンリガーゼ複合体からユビキチン鎖を付加されたタンパク質 (基質) はプロテアソームに認識され速やかに分解される。CRBNはユビキチンリガーゼ複合体の中でも基質認識を担う。サリドマイドなどの薬剤がCRBNに結合すると、その薬剤が「分子のり」としてCRBNと基質の新たな相互作用を仲介するため、薬剤依存的に基質がユビキチン化される (このような基質はネオ基質と呼ばれる)。分解されるネオ基質の種類や分解効率は、CRBNに結合した薬剤の種類やネオ基質自体の発現量などにより変化し、そのためサリドマイドの多様な作用が顕れると考えられている [Asatsuma-Okumura T, *et al.* Pharmaceuticals. 2020]。サリドマイドの催奇形性に関係するネオ基質の研究は立ち遅れていたが、われわれは、催奇形性を引き起こす原因ネオ基質の一つとしてp63タンパク質を報告した [Asatsuma-Okumura T, *et*

al. Nat. Chem. Biol. 2019]。われわれは培養細胞を用いた実験でp63がサリドマイド依存的なCRBNのネオ基質であることを示し、またゼブラフィッシュ胚に非分解型p63変異体を強制発現させることによって、サリドマイドによる胸ヒレや耳胞の発生異常が打ち消されたことから、p63タンパク質がサリドマイド催奇形性的一端を担うネオ基質であると結論づけた。p63は上皮細胞の分化や皮膚、四肢や一部臓器の発生に関与することが知られており、またノックアウトマウスは四肢形成異常などのフェノタイプが報告されているなど、サリドマイド催奇形性との類似性も認められる。

本研究課題では、サリドマイドやIMiDsの多発性骨髄腫治療効果に焦点を当てた。多発性骨髄腫の治療に際し、IMiDsの長期利用により耐性となる場合があり、この場合ヒストン脱アセチル化阻害剤 (HDAC阻害剤) などとの併用療法が行われるが、IMiDsとHDAC阻害剤が併用された際の分子機構の詳細については不明な点が多い。われわれは薬剤の併用による相乗効果を正確に定義し、複数種の多発性骨髄腫由来細胞株を用いてIMiDsおよびHDAC阻害剤の効果を比較した。相乗効果が検出できた細胞株を用いて網羅的解析を行い、現在、薬剤併用による強力な抗多発性骨髄腫効果に重要なネオ基質の特定と、その下流経路の同定・検証を行っている。

このように化合物を用いてCRBNなどのユビキチンリガーゼ複合体の活性を制御し、標的タンパク質分解を行うtargeted protein degradation (TPD) は創薬の面で注目されている分野でもあり、新たなサリドマイド誘導体の開発も行われている。これらの研究を通し、新たな治療標的因子を見出し、サリドマイドやIMiDs利用におけるプロトコル改善や適応拡大へと繋がると考えている。

令和5年度丸山記念研究助成講演 (2)

機械的ストレスに対するクッパー細胞の応答機構とその生理的意義の解明

佐藤 博文

日本医科大学生化学・分子生物学 (分子遺伝学)

われわれの体内には各組織に多様な組織マクロファージが存在しており、それらは免疫以外に、各臓器の機能を助ける働きをしている。これらの中で、本研究は肝臓の組織マクロファージであるクッパー細胞に着目した。クッパー細胞については、これまでに肝再生や代謝異常関連脂肪肝炎 (MASH) などにおける病態生理学的な役割が検討されてきた。なお、肝切除と MASH のいずれにおいても、肝臓内の血流速度の増加と類洞内圧の上昇が引き起こされることが分かっているものの、これらの刺激の寄与についてはほとんど明らかになっていない。

そこで本研究では、大きな目的として、類洞内圧の変化がクッパー細胞にもたらす影響を明らかにすることを目指す。そのために、現在はマクロファージにおける新規機械刺激受容体の探索、および肝類洞における機械刺激受容の病態生理学的意義の解明の2つの側面から研究を進めている。

機械刺激の受容体としては、PIEZO1 が最もよく知られている。肝臓を構成する細胞における PIEZO1 の発現を調べたところ、肝細胞に発現していない一方で、クッパー細胞、肝星細胞、類洞内皮細胞には発現していることが分かった。PIEZO1 は細胞膜上に存在し、細胞膜に加わる張力に応じて開口して Ca^{2+} イオン等の陽イオンを透過させる。そこで、血管を模した微小流路内にマクロファージ細胞株を播種し、培養液の流れによるシェアストレスを与えた時の細胞内 Ca^{2+} 濃度変化を、 Ca^{2+} センサーである GCaMP6s の蛍光により観察した。その結果、血流速度の増加はマクロファージにおいて機械刺激受容体を介した細胞応答を引き起こす可能性が考えられた。

続いて、機械刺激受容体の候補分子である TMC3 に着目した。TMC は哺乳類では1~8が存在し、TMC1と2は内耳有毛細胞において聴覚の受容に関わることが報告されている。組織マクロファージの中ではクッパー細胞特異的に TMC3 が発現しているが、現時点では TMC3 の機能は明らかになっていない。そこでわれわれは、TMC3 が機械刺激を介してマクロファージの

機能に寄与するかを検証した。マクロファージ細胞株に TMC3 を強発現し、微小流路系を用いてシェアストレス投与による遺伝子発現への影響を調べた。その結果、様々な遺伝子に変動が見られ、その中には細胞外マトリクスの調節や免疫応答に関与する遺伝子が多く含まれていた。これらの遺伝子の多くは、シェアストレスを加えられていない場合は発現量が低く、シェアストレスの付与によって発現量が増加する傾向が見られた。加えて TMC3 強発現株では、シェアストレス投与時にさらにこれらの遺伝子の発現量が増加した。これらの結果から、マクロファージにおいて、TMC3 が機械刺激受容体として機能する可能性が示唆された。

さらにわれわれは、Piezo1 flox マウスと肝類洞を構成する各細胞特異的に Cre リコンビナーゼを発現する Cre マウスを交配することで、肝星細胞、クッパー細胞、類洞内皮細胞それぞれに特異的な Piezo1 欠損マウスを作製した。これらのマウスの中で、まず肝星細胞特異的に Piezo1 を欠損させたマウスから肝星細胞を分取し、RNA シーケンスを行った。その結果、数百個の遺伝子の発現が変動しており、それらには血管新生や血管内皮細胞の増殖に関わる遺伝子が多く含まれていた。さらに、肝星細胞特異的に Piezo1 を欠損させたマウスから、今度はクッパー細胞を採取し、遺伝子発現解析を行った。その結果、こちらも多数の変動遺伝子が検出された。肝星細胞の Piezo1 欠損により発現が増加したものにはストレス応答や小分子の代謝、ミトコンドリア機能に関わるものが多く、減少したものには RNA 合成や細胞骨格、免疫応答に関わる遺伝子が多く含まれていた。これらの結果から、肝星細胞における Piezo1 は、肝星細胞自身のみならずクッパー細胞の遺伝子発現にも寄与することが考えられた。

今後の展開としては、まず生体内のクッパー細胞における TMC3 の機能解析を進めていく。また各細胞種特異的な Piezo1 欠損マウスを用い、MASH や肝再生などをモデルとして、肝類洞の機械刺激受容の仕組みや意義を明らかにする実験を行う予定である。

令和5年度丸山記念研究助成講演 (3)

担癌患者の周術期脳梗塞リスクの検討

鈴木健太郎

日本医科大学神経内科学

はじめに

私が研修医・専修医であった15年前は、重症院内発症例に対して有効な治療方法がありませんでした。それが現在は劇的に変化し、具体的には2016年の報告で、tPA静注療法を始めとする内科的治療群で発症3カ月後に歩行可能となる方(modified Rankin scale score 0~2)の割合は26.5%でしたが、それに血管内治療を加えると46.0%とされています。2021年にわれわれが報告したデータでは、ほぼ同等の患者背景を持つ群で検討し、歩行可能が58.2%でした。このようにrecombinant tissue plasminogen activator (tPA)静注療法と血管内治療の有効性が確立し、早期発見により治療が可能となったため、早期発見を目指して本研究課題を『担癌患者の周術期脳梗塞リスクの検討』としました。

目 的

当初の目的は担癌患者の周術期リスクを検討することでしたが、近年外科の先生方の努力、周術期リスク管理の徹底により、周術期脳梗塞は5年前と比較し半減しました。そのため予定していた検討が困難となり、『全入院患者の中で入院中の脳梗塞の発症率、リスク因子を明らかにする』ことを新たな目的とし取り組みました。

方 法

当院の入院患者データベースを用いて後ろ向き観察研究を行いました。2018年4月から2023年3月に当院に入院した全患者98,225人から、18歳未満、入院後24時間以内に退院された方、脳神経内科もしくは脳神経外科に入院された方を除外し対象としました。入院時診断名はICD-10に基づき決定しました。院内発症脳梗塞は、入院中に異常神経徴候を認め、頭部MRI検査もしくはCT検査で検査の上診断された方と定義しました。今回、脳梗塞の発症率を明らかにする、そして脳梗塞発症のリスク因子を明らかにし、入院時に脳梗塞リスクを同定するリスクスコアを作成することを

目的としました。

結 果

登録された症例は83,990例であり、年齢中央値69歳、男性55%でした。101例(0.12%)が院内発症脳梗塞を起こしていました。発症時期は49例が入院7日以内であり、77例が入院14日以内でした。入院時診断名としては、心血管疾患が35%、悪性腫瘍が22%を占めていました。院内発症脳梗塞群とコントロール群の2群に分けて単変量解析で検討すると、高齢、脳梗塞あり、糖尿病あり、心房細動あり、心血管疾患あり、抗凝固薬服用、緊急入院、血清Alb低値が脳梗塞群で有意に多い結果でした。多変量解析を行うと、年齢(オッズ比1.03, 95% CI 1.01~1.05, $p<0.01$)、高血圧(オッズ比1.57, 95% CI 1.03~2.40, $p=0.04$)、糖尿病(オッズ比1.61, 95% CI 1.05~2.46, $p=0.03$)、心房細動(オッズ比2.43, 95% CI 1.30~4.53, $p<0.01$)、緊急入院(オッズ比3.38, 95% CI 2.14~5.34, $p<0.01$)、血清Alb値(1 mg/dL)(オッズ比0.66, 95% CI 0.46~0.96, $p=0.03$)が院内発症脳梗塞と関連している結果でした。この結果をスコア化し、HEA³Dスコア(高血圧:1点、年齢 $\geq$ 75歳:1点、糖尿病:1点、心房細動:2点、血清Alb $<$ 3 g/dL:2点、緊急入院:3点)を作成しました。同じ対照群を用いて検証したところ、7~10点で、0点と比較し28倍院内発症脳梗塞が多い結果となりました。

結 語

本検討では、当院データを用いて院内発症脳梗塞のリスクは0.12%であること、そしてHEA³Dスコアは予測スコアとして有効かもしれないことを示しました。最後になりますが、当院の入院データを用いて、丸山記念研究助成を用いて解析したという意味で、All日医の力で導けた結果であると感じております。現在院内発症脳梗塞に関する多施設前向き登録研究が進んでおり、結果が期待されます。

—総会抄録—

令和5年度同窓会医学研究助成講演 (1)

頭部MRI自動解析を用いた脳梗塞救急診療システム・患者転帰の改善

坂本 悠記

日本医科大学付属病院脳神経内科

脳梗塞は救急対応が必要な疾患であり、迅速な治療が後遺症の軽減や死亡率の低下に直結する。特に、組織プラスミノゲンアクチベータ (t-PA) 静注療法や血栓回収療法などの再灌流療法が迅速に行われることが重要である。しかし、典型的な症状を示さない患者の存在や、有効な血液バイオマーカーが現時点でないこと、初期対応で施行されることが多い頭部CTでは急性期脳梗塞を早期に発見するのが難しいことなどが、再灌流療法の適切なタイミングを逃す原因となる。これにより、脳梗塞の診断が遅れ、治療機会が失われることで転帰不良に繋がる可能性があるため、早期診断が改めて求められている。

急性期脳梗塞の診断には頭部MRI検査が有効である。特に、拡散強調画像 (DWI) は脳梗塞の早期診断に優れており、DWIとFLAIR画像の差 (DWI-FLAIR ミスマッチ) は、再灌流療法の適応や長期転帰の予測に役立つことが報告されている。近年では、脳梗塞の診断や治療方針が、発症からの経過時間に基づく「time-based」から、画像所見に基づく「tissue-based」に移行しつつある。日本ではMRIが広く普及しており、脳梗塞の診断や再灌流療法の適応判断において活用されているが、医療資源の不足や専門医の不在などにより、急性期頭部MRI画像をタイムリーに評価することが難しい場合がある。

こうした背景を踏まえ、近年では頭部画像の自動解析アルゴリズムの開発が進んでいる。特に、機械学習を用いた技術が急速に進化しており、これらの自動解析ソフトウェアは診断の精度を向上させるだけでなく、治療までの時間を短縮し、患者の転帰改善に繋が

ることが期待されている。DWI画像を対象とした自動解析ソフトウェアは、脳梗塞巣の有無やその体積を高精度で測定できるとされ、さらにDWI-FLAIR ミスマッチの判定に応用できれば、再灌流療法の適応判断にも寄与する可能性がある。

本研究では、「急性期脳梗塞診療において、頭部MRI画像の自動解析ソフトウェアの導入が、来院から治療までの時間短縮や再灌流療法の施行件数増加、そして転帰改善に繋がるか」を明らかにすることを目指す。この研究では、デンマークのCerebriu社が開発した「Apollo ソフトウェア」を用い、機械学習を活用したMRI画像の自動解析を行う。2014年9月から2022年3月までに日本医科大学付属病院に入院した急性期脳梗塞患者のうち、MRIを撮像した1,456例を対象に、脳梗塞巣の有無や体積の読影結果を脳卒中専門医とApolloの結果で比較する。また、DWI画像における脳梗塞体積と長期転帰との関連を調査し、機械学習によって最適な画像特徴量を決定する。

さらに、Apolloを実際の急性期脳梗塞診療に組み込み、診断や治療の判断を支援する有用性や実現可能性を検証する。具体的には、脳梗塞の自動判定結果を医療システムに統合し、診療現場で即時に活用する。Apollo導入前後で診療の迅速性や再灌流療法の施行件数を比較し、ソフトウェアが患者の転帰改善に寄与するかどうかを評価する。

この研究により、救急外来における頭部画像検査の効率化が進むだけでなく、急性期脳梗塞診療の均てん化にも寄与し、広く脳梗塞患者の転帰改善に繋がることが期待される。

令和5年度同窓会医学研究助成講演 (2)

閉塞性大腸癌における腸内細菌叢の臨床的意義

松田 明久

日本医科大学付属病院消化器外科

閉塞性大腸癌は全大腸癌の3~15%と決してまれな疾患ではなく、罹患患者はその閉塞症状のため経口摂取困難、水分・電解質バランス異常を呈し、全身状態不良であることも多い。Oncologic emergencyである閉塞性大腸癌に対する標準治療とされてきた緊急手術は、術後合併症率(40~50%)、致死率(15~20%)が高率であること、また、人工肛門造設率(50~70%)が高いことが問題となってきた。本邦においても閉塞性大腸癌に対する腸管減圧目的の大腸ステント(Self-expandable metallic stent: SEMS)が使用可能となり、その良好な術後短期成績が示されているが、その明確な機序は明らかになっていない。そこでわれわれは閉塞性大腸癌による腸内細菌叢の変調(dysbiosis)がSEMS留置により改善することがその一因と考え研究を行っている。グラム陽性の多形成桿菌である*Bifidobacterium* genus (*Bifido*)は血管新生から創傷治癒に関係するCOX-2発現を抑制し大腸癌手術における縫合不全と関連することが報告されている。そこで、SEMS留置前後の腫瘍粘膜内*Bifido*発現をdigital PCRで検討した。1) 大腸癌による閉塞程度が強いほど*Bifido*発現が高いこと、2) SEMS留置後には、88%の症例で*Bifido*発現が減少しており、その発現量は非閉塞症例と同等にまで減少していたこと、3) SEMS留置による*Bifido*発現減少効果は留置期間の長い症例、また、ステント径の大きい症例でより顕著であることを見出した。すなわち、SEMSによる術後短期成績の改善に*Bifido*の減少が関与している可能性がある。

Fusobacterium nucleatum (*Fuso*)は、歯周病をはじめ

とする各種感染症の原因となるグラム陰性嫌気性桿菌であり、*Fuso*に発現しているFad AやFap 2などが関連し、大腸癌の発癌のみならず浸潤や転移にも関与していることが知られている。SEMS留置前後の腫瘍粘膜内*Fuso*発現を見てみると、留置前の*Fuso*陽性率は64%であったのに対して、留置後には91%に上昇しており、SEMSによる機械的圧迫が関与している可能性がある。上記結果は、単施設のpilot研究から得られた結果であり、本研究仮説を多施設研究にて検証中である。ステント留置による陽性率上昇の明確な機序は不明であるが、ステントによる癌組織への機械的圧迫が、低酸素環境の誘導からHypoxia inducible factor (HIF)-1 α 発現の亢進からVascular endothelial growth factor (VEGF)を誘導させ、細胞外マトリックス分解酵素であるMatrix metalloproteinase (MMP)-9を活性化し、癌の浸潤、転移に寄与することが考えられており、ステント留置による*Fuso*の発現亢進がこのカスケードに何らかの役割を担っていることを想定している。動物実験において、*Fuso*に対する抗菌活性を有するメトロニダゾールの経口投与が、大腸癌の増殖や肝転移の抑制効果を認めており、現在、臨床試験で検証されている。実臨床においてもメトロニダゾールは、大腸癌手術における化学的前処置薬として使用されており、術後感染性合併症を抑制させることが示されていることから、かねてから懸念されている前述のSEMS留置による腫瘍学的悪影響も抑制する可能性を考えている。

令和5年度同窓会医学研究助成講演 (3)

腫瘍微小環境における pks^+ *E.coli* および
enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* の早期発症大腸腫瘍への関与

秋元 直彦

日本医科大学付属病院消化器・肝臓内科

この度、同窓会医学研究助成を賜り、心より光栄に存じます。日本医科大学同窓会の先生方をはじめ、日本医科大学法人の皆様に、この場をお借りして心より御礼申し上げます。

本研究の目的は、50歳以上での発症の大腸腫瘍を比較し、50歳未満での発症と定義される早期発症大腸腫瘍において、早期発症大腸腺腫から早期発症大腸癌に至る発癌過程における、腫瘍微小環境での pks^+ *E.coli* および enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* の関与を調査することです。

大腸癌は世界で3番目に多い癌であり、癌による死亡の2番目に多い原因で、2018年には推定180万人が新規に大腸癌と診断され、88万人を超える死亡者が報告されています。一般的に大腸癌は7割近くが65歳以上で診断されていますが、近年50歳未満で診断される早期発症大腸癌が世界的に増加傾向であり注目されています。早期発症大腸腫瘍に関しては、すでに付属病院での臨床および病理データ、切除標本を用いて研究を進めておりました。特に当科にて内視鏡的に切除された大腸腺腫・早期大腸癌に関しては、5,000を超える病変における臨床病理学的所見と詳細な内視鏡観察所見が記録されたデータベースを構築してまいりました。本研究の対象として今回解析に用いる300例

以上の早期発症大腸腫瘍およびそのコントロールとなる組織検体に関しても、詳細なデータベースと当科での精度の高い内視鏡診断に紐付いております。

さて、腸内細菌叢を構築する大腸菌の一部は「コリバクチン」という毒性物質を生産する生合成遺伝子を有しており、*pks* island-carrying *E. coli* (pks^+ *E. coli*) はDNA損傷を通じて大腸癌の発生に影響を与えることが報告されています。また、腸毒素原性 *Bacteroides fragilis* (ETBF) も *fragilis toxin* (*bft*) を産生することで結腸直腸の発癌に関与していると考えられ、特に大腸癌発癌の初期過程においていずれも重要であると考えられています。しかしながら、早期発症大腸腺腫から早期発症大腸癌に至る過程において、 pks^+ *E. coli* および enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* (ETBF) の関連を検討した研究は国内で十分とは言えませんでした。今回の助成により、早期発症大腸腫瘍の研究をさらに進展させ、重要なデータを得ることができると確信しています。

最後に、日頃よりご指導を賜っている消化器内科学の岩切大学院教授をはじめ、消化器内科学教室および統御機構診断病理学教室の皆様に、改めて感謝申し上げます。

—総会抄録—

海外留学者講演

冠動脈 CT と OCT の相関について

日本医科大学付属病院循環器内科 鈴木啓士

研究施設：Massachusetts General Hospital

指導者：Ik-Kyung Jang, MD, PhD

私は、アメリカ合衆国ボストンにあるマサチューセッツ総合病院の Cardiac OCT research laboratory にて2年間の研究留学を行った。同研究室は冠動脈内イメージングデバイスである光干渉断層法 (Optical coherence tomography; OCT) に関連した論文を多数発表しており、過去に2回多施設共同研究も施行している。OCTではプラーク破裂の前駆体である薄い線維性被膜を有する脂質プラークである Thin-cap fibroatheroma (TCFA) などのプラーク脆弱性の所見の同定が可能である。私が赴任した際はOCTの施行前に冠動脈CTを施行されている患者のデータが到着した頃であった。近年の冠動脈CTに関連した研究では、冠動脈周囲脂肪組織のCT値の平均である Peri-coronary adipose tissue attenuation (PCAT attenuation) が冠動脈の炎症のマーカーとして使用されている。その他には従来よりCTで定性評価として同定可能なハイリスクプラークや、ソフトウェアにて解析可能なプラークボリュームなどが使用されてきた。これらの冠動脈CTにおける所見とOCTの所見の相関を調査するのが留学中の私の研究テーマであった。第一プロジェクトとして、プラークボリュームと血管炎症、プラーク脆弱性の関連を調査する研究を行った。具体的には、心血管イベントとの関連が示唆されている非石灰化プラークボリュームとPCAT attenuation, OCTにおける脆弱性の所見を比較検討した。約450人の冠動脈疾患患者におけるプラークを解析した。その結果、非石灰化プラークボリュームが中央値より多い群ではPCAT attenuation およびOCTにおける脆弱性の所見の有病率が高いことを示すことができた。さらに、非石灰化プラークボリュームおよびPCAT attenuation の両方が中央値より高いプラークはTCFAの有病率が最も高いことも示すことができた。第二プロジェクトとして、プラーク破裂に次ぐ急性冠症候群の原因病態であるプラークエロージョンのCT所見を調査した。OCTでのみ診断可能なプラークエロージョンは、ステントレスで抗血栓薬のみでの治療の可能性が近年示されている。CTでプラークエロージョンの同定ができれば、カテーテル検査なしでの急性冠症候群の治療が考慮されるのである。約190人の急性冠症候群の患者の責任病変を解析した。その結果、プラークエロージョンではハイリスクプラークの個数が少なく、あらゆる性状のプラークにおいてもボリュームが少ないことが示された。第三プロジェクトとして、糖尿病患者におけるTCFAのCT所見について調査した。過去の研究において、TCFAを有する糖尿病患者は心血管イベントの発症が多いことが報告されている。約150例の冠

動脈疾患患者におけるプラークを解析した。その結果、TCFAを有するプラークではハイリスクプラークの有病率が高く、プラークボリュームも多いことが示された。これらの研究はすべて、侵襲的検査であるOCTでしか同定し得ない冠動脈内の所見を非侵襲的な冠動脈CTから同定し得る可能性を示した。さらなる研究の進展により、OCTの施行なしにプラーク性状の詳細が把握できる可能性が示唆される。この3つの研究に加え、OCTもしくはCTに関連した研究を複数施行し、第一著者として4本、共著として15本を超える論文を発表することができた。留学中の2年間は、学術面および私を含む家族全員の経験として非常に貴重なものとなり、このような機会を提供頂いた日本医科大学および循環器内科医局へ心より感謝を申し上げる。

(教員の海外研修助成事業を取得させて頂きました。)

MPH 留学で得られたもの

日本医科大学付属病院総合診療科 若栗大朗

研究施設：School of Public Health, The University of Sydney, Sydney, NSW, Australia

指導者：Dr. Visalini Nair-Shalliker

私は2022年8月から2024年3月まで、シドニー大学公衆衛生大学院で公衆衛生修士課程に在籍し、公衆衛生一般および臨床研究に関連した領域について学び、修士論文作成を行いました。以下、留学に至った経緯、学習した内容と修士論文作成の詳細につき御報告致します。

留学に至った経緯

学生、初期研修医時代を通して全く海外留学には興味がなく、学生時代には海外と言え、バックパッカーとして東南アジア、中東、南米などの滞在費が安く済む国を、格安航空チケットを手に持ち、アルバイトで稼いだ小銭で放浪しておりました。ポート部朝練、アルバイト、海外放浪、ポート部夕練、大学授業とマルチタスクをこなす日々でしたが、ポート部で培った集中力のお陰で、ストレートで卒業することができました。そのような海外留学とは無縁の生活を送っていた私でしたが、後期研修を行った第一内科(現循環器内科)で海外留学をしている先輩方を見て、海外で一度は勉強をしてみたいと思うようになり医局派遣先でも少しずつ英語の勉強を開始していました。後期研修、派遣が終了した後、プライマリーケアや総合診療に興味があったため、医師7年目に新設された総合診療、健康科学分野の大学院に入学し、総合診療科で臨床を行いながら臨床研究を行いました。同分野で学位を取得致しましたが、日本医科大学の総合診療科が日本の総合診療分野で存在を示すためには、臨床研究を行うスキルの習得や公衆衛生分野領域の知識の習得が不可欠であろうと考え、海外公衆衛生大学院留学に挑戦した次第です。

公衆衛生修士コースの学習内容の詳細

2022年8月から3 semester 分の講義を受けました。2022年8月から開講された semester 2 では、introduction to qualitative research in health, global communicable disease, public health : critical challenges, climate change and public health, 2023年2月から始まった semester 1 では、introductory biostatistics, health policy and health economics, epidemiology methods and uses, disease prevention and health promotion, 最後の semester 2 では、writing and reviewing medical papers, controlled clinical trials, public health research project を履修致しました。3 semester を通して、体系的に公衆衛生や臨床研究に関連した領域について学んだことで、総合診療分野での臨床研究に必要な着眼点や疫学および統計学の概念を習得することができました。日本の大学と比較して、discussion 形式の講義が多く、発言しない者は存在しない者と見なされるため積極的に発言致しました。教官には、Hiro と名前を憶えて頂き、意見を求められることもありました。講義での発言は、日本医大医学部時代とは比較にならないほど頑張りましたが、アラフォーの Hiro の言語野と運動野には限界があり speaking には劇的な改善は見られませんでした。

修士論文コースについて

2023年8月から2024年3月までシドニー大学の提携施設である cancer council NSW の臨床研究部門に大学院研

究生として在籍し研究を行いました。具体的には、2021年より開始された前立腺癌患者を対象にした高用量ビタミンD製剤補充の有効性を評価した無作為化臨床試験のデータベースを使用して、中等度リスクの前立腺癌患者における血清ビタミンD代謝物値の予測因子について解析致しました。血清ビタミンDは、人体の骨形成、再吸収やさらには様々な癌のリスクと関連していることが知られています。特に、前立腺癌においては、血清ビタミンD代謝物の一つである25(OH)D値が高悪性度の前立腺癌のリスクと逆相関していたことが報告されており、本研究では、血清ビタミンD代謝物の25(OH)D、1,25(OH)₂Dと2つの代謝物の比率1,25(OH)₂D/25(OH)Dがどのような疫学的要素と関連しているかを調べました。多変量解析の結果、年齢、日光曝露量、中等度の運動、皮膚の色が25(OH)D値と相関、日光曝露量が1,25(OH)₂Dと相関、皮膚の色が1,25(OH)₂D/25(OH)Dと相関していることが分かりました。本研究については、指導教官と議論した結果、同データベースを使用した他研究と合併させ、論文化する方針と致しました。

留学を終えて

まずは、帰国後、臨床業務を通常レベルまで安定させた後に、総合診療分野の臨床研究を開始したいと考えています。このような貴重な機会を頂いた安武名誉教授、総合診療科の医局員の方々、日本医大の皆様方に、感謝申し上げます。

一般演題

P-1) ECMO 患者搬送における救急救命士の役割とインシデント分析

付属病院高度救命救急センター/日本体育大学大学院保健医療学研究科
救急医学研究科
日本体育大学大学院保健医療学研究科
付属病院高度救命救急センター/救急医学

古正 風沙
増野 智彦・横田裕行
須賀涼太郎・中江竜太・五十嵐豊
横堀 将司

背景：当院の救急救命士は搬送車両および医療機器の整備や診療の補助などを行っている。ECMO 患者の搬送中に救急救命士が関与したインシデントについての報告は限られている。当院に搬送された ECMO 患者の搬送中に発生したインシデントを分析し、救急救命士の立場からの改善点を検討した。

方法：2023 年 10 月から 2024 年 3 月までに当院に搬送された ECMO 患者を対象とした。搬送中に生じたインシデントとアクシデントを「患者」、「機器」、「ヒューマンエラー」、「環境」、「搬送車両」の 5 つに分類し、デブリーフィングシートを用いて評価した。

結果：対象は 6 例であった。そのうち 5 例で合計 10 件のインシデントが報告された。「搬送車両」関連の報告が最も多く 5 件で、主に車両の故障、バッテリー切れ、到着の遅れが含まれていた。「機器」では 3 件報告され、主に血ガス測定器や心電図モニターの故障であった。死亡や重篤な状態に陥る緊急性の高いアクシデント報告はなかった。

考察：ECMO 患者搬送中に搬送車両や医療機器のインシデントは発生したが、重大な有害事象は発生しなかった。搬送車両や医療機器に対する習熟、平時からの整備・点検を強化する必要がある。

P-2) カルバマセピン大量服薬による中毒症例に対し血液灌流療法と脂肪乳剤の併用療法が有用であった 1 例

多摩永山病院薬剤部 渡辺 圭・近藤匡慶・長野慎彦
菅谷量俊・林 太祐
付属病院薬剤部 矢島 領
多摩永山病院救命救急科 久野将宗

目的：カルバマセピン（以下、CBZ）の大量服薬により重篤な中毒症状が発生する。特に意識障害、散瞳、呼吸抑制などは致死的症状である。今回、CBZ 薬物中毒に対して活性炭カラムの直接血液灌流（以下、DHP）と脂肪乳剤の併用療法により救命し得た症例を報告する。

症例：20 代、女性。入所中の施設で意識がなく倒れているのを発見された。大量の薬包を認めたため急性医薬品中毒の疑いにて当院に搬送され、人工呼吸器管理となった。入室時の CBZ 推定最大服用量 3,400 mg であったが、入室 12 時間後に血中濃度を測定したところ、79.59 $\mu\text{g/mL}$ と高

値であった。日勤帯に救命担当薬剤師が一包化薬剤を確認したところ、最大推定服用量は 11,200 mg であったため、重篤な中毒症例ととらえ救命科医師と協議し DHP 施行と脂肪乳剤投与を行った。DHP は 2 日間施行され、第 4 病日には意識レベル改善により人工呼吸器を離脱し、第 9 病日に退院となった。CBZ の血中濃度は、入室 18 時間後（脂肪乳剤後）83.48 $\mu\text{g/mL}$ 、21 時間後（DHP 後）55.45 $\mu\text{g/mL}$ 、36 時間後（第 3 病日）および 45 時間後（DHP 後）はそれぞれ 22.59 $\mu\text{g/mL}$ 、9.98 $\mu\text{g/mL}$ で推移した。

考察：DHP と脂肪乳剤の併用は血中 CBZ を速やかに除去し、患者に重篤な後遺症を残すことなく治療が完遂できた。

本症例は第 27 回日本臨床救急医学会総会・学術集会にて報告した。

P-3) 低体温症による院外心肺停止患者の病院前アドレナリン投与の有用性

付属病院高度救命救急センター/救急医学
多摩永山病院救命救急科
日本体育大学大学院保健医療学研究科救急災害医療学専攻

高山 航・須賀涼太郎・五十嵐豊
中江 竜太・横堀 将司
北野信之介
鈴木 健介

背景：低体温症による院外心肺停止患者における病院前のアドレナリンの有効性に関しては議論がある。

方法：総務省消防庁のウツタイン統計データ（2013 年～2020 年）を用いた。18 歳以上の低体温症による心肺停止症例を対象に、病院前のアドレナリン投与群と非投与群を比較した。アウトカムは 1 カ月後の神経学的転帰良好（Cerebral Performance Category 1 または 2）としロジスティック回帰分析を行った。

結果：543 例が抽出され、非投与群は 427 例（79%）、投与群は 116 例（21%）であった。目撃ありは両群で 50%（ $P=0.96$ ）、バイスタンダー CPR の実施は、非投与群に対して投与群で有意に多かった（15% vs. 27%； $P=0.01$ ）。救急隊による除細動は、非投与群に対して投与群で有意に多かった（36% vs. 54%； $P<0.01$ ）。神経学的転帰良好は非投与群 17%、投与群 13% と有意差はなく、病院前アドレナリン投与は転帰に独立した影響を与える因子ではなかった（調整オッズ比：0.36, 95% CI：0.27～1.80）。

結論：低体温症による院外心肺停止に対する病院前アドレナリン投与は、1 カ月後の神経学的転帰と相関していなかった。

P-4) 高齢自殺企図者の特徴：高度救命救急センターに搬送された自殺未遂者に関する検討

医療法人秀峰会北辰病院 佐々木 瞭

付属病院精神神経科 大高靖史・成重竜一郎・野上 毅
館野 周

目的：わが国の自殺者のうち60歳以上の高齢者の割合は2023年で全体の約37%を占め、高齢者の自殺予防は大きな課題の一つである。

本調査では、日本医科大学付属病院高度救命救急センター（以下当院）に搬送された自殺未遂者について調査し、高齢層の自殺企図者の実態について明らかにすることを目的とする。

対象と方法：2016年1月1日から2021年12月30日の期間に当院に自殺未遂（C-SSRSの基準）の結果入院した432名を対象とした。診療録の情報から年齢、精神科受療状況、退院時の転帰を後方視的に調査した。65歳以上を高齢群（54名）、64歳以下を若年・中年群（378名）と定義し、各変数を χ^2 検定により群間比較した。

結果：精神科受療率は高齢群51.9%、若年・中年群76.2%（ $\chi^2(1)=14.3$, $p<0.001$ ）であった。転帰として精神科入院率は、高齢群46.3%、若年・中年群20.6%（ $\chi^2(1)=17.1$, $p<0.001$ ）であった。

考察：自殺者の多くが何かしらの精神障害の状態にあることが報告されている。本研究結果より、高齢者はいまだ精神科医療に繋がりにくく、それにより適切な精神保健が行き届いていない可能性が示唆される。高齢者の自殺予防においては、精神疾患の早期発見と治療に向けたシステムをより一層充実させることが重要である。

P-5) 卒前教育におけるEBMの能動的学習に関する実践報告

衛生学公衆衛生学 陣内裕成・加藤活人・大塚俊昭
川田智之

目的：EBMは、単にエビデンスを当てはめた臨床判断ではなく患者中心の総合的判断を促す指針であるが、卒前において学生に疑似体験を伴った能動的学習機会をどのように提供するかが課題である。本学における実践例を報告する。

対象および方法：2021～23年度の実習「エビデンスの評価と適用」を受講した第3学年の医学生計379名（有効回答373名）の形成的評価の推移を確認した。題材にはインフルエンザ治療場面を用い、課題論文にはパロキサビル（ゾフルーザ）とオセルタミビル（タミフル）のランダム化比較試験を用いた。学生はアブストラクト読了時と実習終了時に架空のシナリオ患者に対する臨床判断（ゾフルーザ、タミフル、いずれも服用しない）を、また実習終了時には継続推奨度や実習内容の難易度、EBM学習機会への関心および過去の経験についてGoogleFormsで尋ね回答を得た。

結果：アブストラクト読了時と実習終了時には臨床判断の変化が認められた。実習継続に対する推奨度は中程度以上が90%以上で、中でも高く評価する学生は初年度から3年目までに64.6%から87.3%に達した。同時に、難しいと感じる学生は46.8%から70.6%に達した。

考察：粗集計により学生の反応を評価した結果、おおむね到達目標に合致する反応がみられる傾向があり、3年目には実習継続推奨度を高くする学生が80%以上に到達した。EBMの過程にある臨床判断の変化を疑似体験することでEBMの意義や難しさの理解につながる可能性がある。

P-6) VV-ECMOのweaning期におけるEIT使用経験

付属病院高度救命救急センター/救急医学 柳沼弘樹・五十嵐豊・横堀将司

目的：Electrical Impedance Tomography (EIT) はベッドサイドで換気分布の評価ができ、PEEP titrationやPendelluft現象の評価等、人工呼吸管理の一助となりうる。VV-ECMOのweaning期におけるEITの使用経験を報告する。

方法：2023年4月から2024年3月までの期間にVV-ECMOのweaning期でEITを使用した症例を対象とし、EITを利用した体位管理・PEEP titration後の動肺コンプライアンス(Cdyn)の変化率・Pendelluft現象の有無・転帰を評価した。

結果：対象となった患者は9例（肺炎6例、肺化膿症2例、重症喘息発作1例）であり、EITの使用回数の中央値は2回であった。3例でPendelluft現象を認め、5例で腹臥位療法を施行した。全例でPEEP titrationし、Cdynの変化率は45 [16～78] %となり、全症例で増加した。ECMO weaning期における肺障害が生じた症例はなく、8例がECMO離脱、1例は離脱せず死亡した。

考察：肺障害の予防のためEITを用いてVV-ECMOのweaningを行った。EITを利用したweaning戦略について、更なる研究が必要である。

P-7) 組織・臓器の発生・構造と機能2授業（学生中心型能動的グループ学習Teach Each Other）における学生が作成した優秀プレゼン動画の報告

分子解剖学 瀧澤敬美・瀧澤俊広

目的：2024年医学部第2学年組織・臓器の発生・構造と機能2授業において、日本医大独自の学生中心型能動的グループ学習“Teach Each Other (TEO)”による解剖学教育を行っている。TEOは、器官系ごとに少人数グループ学習を行い、グループ全員の観察記録・スケッチを用いながら、組織学的構造の特徴をまとめ、同学年学生へのプレゼン動画作成を行った。優秀動画を報告する。

方法：少人数グループ（3～4名；29グループ）に分かれ、授業で行った組織・臓器について毎週グループ学習を行い、観察記録・スケッチのまとめを、同学年学生へのプレゼン動画（10分程度のパワーポイント動画）として作

成、提出させた。プレゼン動画は、教員による評価を行った。

結果：優秀プレゼン動画は、TEO 内分泌系と TEO 男性生殖器系で作成したものであった。自分たちのスケッチを生かしながら、内分泌系では、多くの細胞を同定、血液の流れに注目、男性生殖器系では、精路を順に追いながら説明していくなどの工夫がみられ、情熱が感じられた。グループ内の全員のスケッチを活かしながら、わかりやすく説明することを評価のポイントとしたが、優秀動画はとくに秀でていた。

結論：少人数グループによるプレゼン動画作成は、繋がりが希薄な学生学習環境において、学生同士で教え合うことにより、多くの学生のモチベーションをあげ、解剖学への興味、理解度向上に繋がった。

P-8) Field Gradient Magic Angle Spinning Probe によるマウス臓器の NMR 測定

法医学 由井奏子・崔 范来・今田トモ子
金涌佳雅

磁気共鳴分析室 平川慶子・沖原 香

Field Gradient Magic Angle Spinning (FGMAS) Probe は、Nuclear Magnetic Resonance (NMR) 測定における、高速 MAS が可能な磁場勾配付きプローブである。これまでの NMR 測定では安定しなかった、生体組織などの半固体試料の測定を可能とする。

動脈硬化は血液と、血管や臓器の変化が密接に関連していると考えられるが、いずれもすべての成分を分析・解析することは困難である。従来の成分分析と異なり、当教室で提唱した NMR モード解析により双方の物理化学的データを得ることは、動脈硬化による生体の変化を解明する糸口になると考えられる。

今回、FGMAS 測定で生体試料のデータが安定して得られるかを検討する目的に、糖尿病モデルマウス BKS.Cg db/db の腎臓、頸動脈サンプルの FGMAS 測定を行い、各々のスペクトルの相違の観察や、各サンプルの NMR モード特性の多変量解析によるパターン識別を試みた。

マウスの頸動脈は微小な検体であるが、測定が可能でありかつ腎臓のスペクトルとの判別が可能であったこと、NMR モードの多変量解析による週齢ごとのパターン識別も可能であった。

いずれの検体にも指摘できるが、測定回数には限度があり、回転による摩耗と脱水が著明である。しかし一回の短時間の測定で安定した結果が得られるため、測定結果が得られなかったサンプルはなかった。

血清 NMR モード解析に加え、生体組織の FGMAS 測定による NMR モード解析を行うことは、血清とそれに伴う組織変化の関連する因子を模索する方法となる可能性が示唆された。

P-9) 当院におけるプレストマーカーの使用状況及び超音波検査における視認性

付属病院乳腺科 中村 卓・武井寛幸

はじめに：近年、乳癌の治療においては、術前薬物療法によって画像上病変が消失 (CR) した場合、手術でどこを摘出したらいいかわからなくなってしまう場面が増加した。そのため、術前薬物療法で癌が消失する可能性が高い場合はあらかじめマーカーを挿入しておくことが推奨されている。

目的：当院におけるプレストマーカーの使用状況、視認性を確認する。

対象および方法：2023 年 4 月から 12 月に当院で術前に超音波ガイド下にプレストマーカーを留置した乳癌 10 例について、プレストマーカーの使用状況および視認性について調べた。

結果：プレストマーカー挿入時期は、治療開始前に挿入：2 例、1 レジメンの途中に挿入：5 例、1 レジメンから 2 レジメンの治療メニュー変更時：3 例だった。全例、プレストマーカー挿入時には病変は超音波検査で視認可能だった。術前薬物療法が終了した 6 例では、全例が造影 MRI で CR と評価された。一方、プレストマーカーは超音波検査で明瞭に描出されたのが 1 例、認識困難なものが 4 例、全く見えなかったものが 1 例だった。

考察：超音波検査での視認性は、明瞭に見えたものはわずか 1 例のみだった。これはマーカーが縦に留置されると明瞭に見えるが、横に倒れた形で留置されると 1 本の線になってしまうことが原因と思われた。

結語：当院におけるプレストマーカーの使用状況が確認できた。

(本内容は、日本超音波医学会第 97 回学術集会で発表した)

P-10) 死後髄液の NMR モード解析を用いた死因診断に関する基礎的研究

磁気共鳴分析室 沖原 香

医学部第 5 学年 百瀬 慧

医学部第 4 学年 安田 悠真

法医学 由井 奏子・市川実咲・崔 范来
今田トモ子・平川慶子・金涌佳雅

目的：死体検案時には髄液検査が日常的に行われているが、現状では、血性髄液であることを肉眼的に観察しクモ膜下出血等の可能性を診断するに留まっている。しかし透明髄液でも頭蓋内傷病変の存在は否定できないため、死因究明に有用な死後髄液の新たな検査法の開発が望まれる。そこで今回、死因が判明している死後髄液を用いて、本学磁気共鳴分析室で開発された「NMR モード解析」(特許第 6281973 号)を行い、髄液から死因との関連性の情報を抽出できるかについて検討した。

対象および方法：本学法医学教室等で実施した検案およ

び解剖で採取した死後髄液の検査残余分を試料に利用した。解析に供するため、脳出血や頭部外傷等の頭蓋内傷病変の有無、死因として内因死または外因死の別といった診断情報を取得した。採取した19例に対し、9.4テスラFT-NMR装置でプロトン測定を行い、時間周波数解析を行った。結果をスペクトログラム表示し、数値化して出力後、PLS-DA法による解析を行った。

結果：頭蓋内傷病変の有無について、スコアプロット上で両者の識別を確認することができた。また、内因死群と外因死群についても同様に識別を確認できた。

考察：死因に関する情報が死後髄液のNMRデータに反映されている可能性が示唆された。解析結果を正確に評価するには更なるデータの蓄積が必要だが、将来的に死体検案における信頼度の高い死因究明の方法として確立できれば法医実務への意義は高いだろう。

P-11) 機械学習を用いた、歩行障害における歩行フェーズ予測

付属病院リハビリテーション科 四津 有人
/東京大学大学院工学系研究科 青柳陽一郎
付属病院リハビリテーション科

目的：脳卒中など歩行障害を呈する疾患には、早期からの歩行リハビリテーションが重要である。重度の患者でも、長下肢装具を装着し、膝を伸展位でロックすることで、早期から介助歩行が実現できる。回復に伴い長下肢装具のロックを解除していくが、現存のシステムでは、歩行の立脚期/遊脚期に合わせて療法士が手動でロック/解除を行っており、療法士の熟練度に依存する。そこでわれわれは、歩行の立脚期/遊脚期を、機械学習を用いて予測する手法を開発した。

対象および方法：健常者18名、脳卒中・パーキンソン病などの患者20名を対象とした。対象が歩行路を往復する様子を高画質カメラ10台で撮影し、モーションキャプチャーシステムで3次元化処理した後、踵の加速度を抽出した。機械学習には、ニューラルネットワークの一種であるLong Short Term Memoryを用いた。(a) 加速度データのみを入力する予測モデルと、(b) 加速度データからクリアランスを予測し、加速度データとクリアランスを入力する予測モデルを構築した。

結果：立脚期/遊脚期の切り替えを、0.05秒以内の誤差で予測できた割合(正答率)は、モデル(a)が健常者で98%、患者で87%であった。モデル(b)が健常者で95%、患者で78%であった。

考察：機械学習を用いることで、歩行の立脚期/遊脚期に合わせた長下肢装具のロック/解除の切り替えを、今後は自動化しうる。

学会発表：本研究は、十時優太・長谷川哲也・白藤翔平・太田順・四津有人。LSTMを用いた歩行障害者の歩行フェーズ予測。として、2024年度精密工学会春季大会学術講演会で発表したものを、参照・改変したものである。

P-12) 縫合手技教育にVR(バーチャルリアリティ)を活用：医学生の主体的学習の補助ツールとしての可能性

形成再建再生医学 初岡佑一・小野真平・小川 令

目的：形成外科手術は特に縫合スキルを学ぶことが重要であり、医学生の教育において指導医による直接指導が不可欠であるが、時間制限などによりその機会は十分ではない。解決策の一つとして、VR(Virtual Reality, 以下VRとする)などによる擬似体験が注目されているが、縫合手技の教育は一般的ではない。われわれは当技術で縫合手技教育用のVR映像を作成することで、自主的な学習が可能で、教育の補助ツールとなるかを検討した。

対象および方法：希望した医学部の学生12人がPowerPointとVRの講義を受け、被験者は縫合練習用の皮膚パッドを使って、皮膚縫合を数針行うよう指示された。この際、教育は講義のみとし、直接指導は行わなかった。演習終了後に自信、理解度、満足度、VRの立体感、没入感、不快感について5段階のリッカート尺度で評価し、自由解答も設けた。

結果：全工程は1時間半程度で終了し、すべての被験者が皮膚縫合を完了した。11人が回答し、すべての回答で過半数が肯定的であり、VR経験や学年を問わないものであった。またVRによる不快感も一人を除いて認めなかった。自由解答でも臨場感や立体感を挙げており、在宅学習の可能性も指摘していた。

考察：VRを形成外科手技の教育に活用することで、指導者の時間を奪わず、手術室へのアクセス制限を解決し、よりリアルな手技学習の体験を可能にする。これは学生が自主的に学習できるツールとなり、現在の教育に強力な補助となりうる。

学会発表：2024年10月17日(木)~19日(土)、第33回日本形成外科学会基礎学術集会/IPSRC(国際形成基礎学術集会)

P-13) iPS細胞拍動の物理量的な特徴量を基づいた機械学習による分化度判定法

公立諏訪東京理科大学 Mishchenko Evgeniy
学部4年生田邊造研究室 田邊 造
公立諏訪東京理科大学工学部
付属病院心臓血管外科 青山純也・宮城泰雄

iPS細胞の今後の研究は2つある。1つは病気の仕組みを生体外で再現することによる病態の解明や新薬の研究であり、もう1つが失われた機能を回復させる再生医療のための効率的かつ安心安全な作製研究である。iPS細胞は身体の細胞に分化可能な能力を持っているが、分化の物理量に基づく定量評価方法は著者らの知る限り見当たらない。本研究は、iPS細胞の拍動動態解析から時間フレームに対する方向と量を持つ加速度ベクトルから構成される3次元拍動点群に基づいた特徴量を用いて機械学習による分化度を判定する手法を提案する。提案手法は、(Step 1) オプティ

カルフロー解析から iPS 細胞の動態量ベクトルより加速度ベクトルを矢印の長さとし HSV 色空間で表現する。(Step 2) 加速度ベクトルの方向を 36 分割した 10 度ごとの加速度ベクトルの総和を総和加速度ベクトルとしたときの 3 次元拍動点群は、時間フレームと角度に対する総和加速度ベクトルとして可視化する。(Step 3) 3 次元拍動点群から拍動の物理量である周期性とそのばらつき性に加え動態収束性とそのばらつき性の 4 つの特徴から機械学習を用いて分化度判定モデルを構築している。提案手法の分化度判定モデルにおける有効性は、正解率 84% でかつ F 値 80% を実現している。以上のことから、提案手法は物理量に基づく定量的な 3 次元拍動点群の特徴量に着目したロバストかつ高精度な機械学習型分化度判定モデルといえる。

P-14) 腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術後の瘤内血栓に関する画像解析

付属病院放射線科 中込哲平
千葉北総病院放射線科 嶺 貴彦

目的：腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術 (Endovascular Aortic Repair ; EVAR) 後の予後予測因子はいまだ不明な点が多い。造影 MRI における瘤内と瘤壁の画像的特徴と体積変化との関連を解析した。

方法：EVAR 後 1 年以上の期間で CT にて経過観察されており、かつ、造影 MRI が撮像されている 50 例を対象とした。MRI 画像所見は、endoleak (瘤内増強域) の有無やその辺縁の形態、瘤内非増強域の信号パターン、瘤壁の肥厚と増強効果を評価項目とし、体積変化率との関連を解析した。

結果：endoleak を有する群 ($n=29$) は増大し ($p=0.026$)、特に endoleak の境界が不明瞭な群 ($n=15$) では有意に増大していた ($p=0.001$)。瘤内非増強域の信号パターンはまず、Homogenous ($n=21$) か Heterogenous ($n=29$) に大分され、Heterogenous 群で有意な増大が見られた ($P<0.001$)。Heterogenous 群内の信号パターンはさらに、層状やグラデーション状などの Simple 群 ($n=10$) と、ひび割れ状や多パターン混在などの Complex 群 ($n=14$) に細分され、Complex 群における有意な増大が見られた ($p<0.001$)。また、瘤壁の肥厚と増強効果を伴う群 ($n=9$) では有意な縮小傾向が観察された ($p<0.001$)。

考察：血栓の MR 信号パターンはヘモグロビンの酸素化に基づくと考えられ、エンドリークの辺縁の形態や動脈瘤内血栓信号はこの原理に起因すると考えられる。複雑なエンドリークチャンネルでは、エンドリークの辺縁は不明瞭化、瘤内血栓の器質化が進みにくく、瘤増大に関連していると考えられる。造影 CT における大動脈瘤壁の肥厚や瘤縮小との関連が近年報告されているが、造影 MRI ではより明瞭に検出することができる。

P-15) 大学病院における薬剤師外来と手術室専任薬剤師連携による周術期休薬管理体制の構築と有用性の評価

多摩永山病院薬剤部 田杭直哉・吉田真人・近藤匡慶
菅谷量俊・林 太祐

目的：予定手術患者の周術期薬剤管理は術後の合併症防止に不可欠である。しかし薬剤によっては、手術延期やリスク上昇を招く可能性がある。そこで当院では 2019 年 6 月より薬剤師外来にて持参薬服薬状況確認および術前休薬指導を開始し、2022 年 3 月からは手術室に専任薬剤師を配置して連携体制を構築したため、この取り組みの有用性を評価する。

方法：2019 年 6 月～2023 年 12 月の期間、薬剤師外来で対応した患者および手術患者を対象とし、薬剤師外来応需件数、術前休薬確認件数、休薬指導件数、休薬対象薬剤および手術延期件数の調査を行った。

結果：薬剤師外来応需件数は 9,677 件であり、うち 5,729 件で術前休薬確認を行った。休薬が必要と判断された症例は 2,226 件 (38.9%) で、休薬対象薬剤は高血圧治療剤が 33.4% と最も多く、次いで抗血小板薬・抗凝固薬 31.7%、糖尿病治療薬 24.4% と続いた。一方、手術室専任薬剤師からの休薬指示追加は 33 件、手術延期は 2 件であった。

考察：薬剤師外来での服薬状況確認により、手術延期を回避できる症例が多数存在した。しかし、手術までの期間が長期間に及ぶ場合、服薬状況が変化する可能性も否定できない。そこで、手術室専任薬剤師と連携し、周術期における休薬管理方法を構築することで、手術延期の減少、安全な手術施行に貢献し、患者の安全確保に有効であることが示唆された。

P-16) 在宅医療を想定した注射薬 14 日間物理的配合変化試験においてモルヒネと経時的な着色を認めた 2 薬剤

多摩永山病院薬剤部 源平麻衣・近藤匡慶・渡辺 圭
吉田真人・深尾彰平・菅谷量俊
林 太祐

目的：在宅医療では、携帯型精密輸液ポンプに医療用麻薬注射液を含む様々な薬剤が最大で 14 日分混合調製されるが、長期間の配合変化をみた試験は少なく 48 時間程度の配合変化試験から推測しており医療安全上危険を伴う。当院は、院内に配合変化試験実施環境を有しており、日本緩和医療薬学会で要望があった薬剤を中心に実施している。今回、モルヒネ塩酸塩注との 14 日間配合変化試験で配合変化を認めた 2 薬剤の試験結果を報告する。

方法：1% モルヒネ塩酸塩と 0.5% プロクロルペラジン (ノバミン® 筋注) または 0.4% ベタメタゾン (リノロサル® 注射液) をそれぞれ等量比で混合した。試験は蛍光下 (600~700 lx) および暗所 (0 lx) の条件下で、配合直後、1, 4, 24 時間、3, 7, 14 日間の pH、濁度値、外観変化を

評価した。濁度値：0.5 NTU 以上の増加，チンダル現象の変化，目視判定で外観変化が生じた場合を配合変化ありと定義した。

結果：両剤とも蛍光下では，配合 24 時間より無色透明から僅かな微黄色透明へ変化し，14 日目では黄色透明と明らかな着色を認めた。暗所では，0.4% ベタメタゾンのみ配合 24 時間後より着色を認めた。濁度値は全条件下で変化を認めなかった。

考察：0.5% プロクロルペラジンと 1% モルヒネ塩酸塩をやむを得ず混合する場合は，遮光が必須である。今後，1% モルヒネ塩酸塩と 0.5% プロクロルペラジンおよび 0.4% ベタメタゾンの化学的に安定な配合濃度を検証していく予定である。

（※本演題は第 7 回フレッシュャーズ・カンファランス（東京・2024 年 6 月 15～16 日）で既発表の内容である）

P-17) 当院における Infusion Reaction の実態調査 (2023 年度)

付属病院薬剤部 渡邊友起子・福島与詩香・輪湖哲也
伊勢 雄也

目的：近年多くの抗体製剤が開発，上市され，その使用量が増加しており，当院でも多くの診療科で使用されている。これらの薬剤の中には，薬剤過敏症である Infusion reaction (IR) に注意すべきものが存在し，当院でも報告が散見される。昨年度の当院における IR の発生状況について調査する。

対象・方法：当院で 2023 年 4 月 1 日から 2024 年 3 月 31 日までの間に医療安全管理部に報告された IR の件数について調査した。また同期間における各薬剤の使用件数を集計し，当院における発生率を調査した。

結果：2023 年度の医療安全管理部に報告された IR の発生件数は 65 件であった。11 品目の薬剤で報告があり，リツキシマブが 34 件 (52.3%)，トラスツマブが 11 件 (16.9%) であった。発生率としてはゲムツマブオゾガマイシンが最も高く (10.00%)，次いでリツキシマブ (5.13%)，オビスツマブ (3.95%) で高かった。

考察：2023 年度の IR 発生状況について検討した。IR は一般的に初回または 2 回目の投与で発生頻度が高いが，今回の検討では投与回数について確認していないため，正確な発生率を知るにはより詳細な調査が必要である。またこれらの薬剤について，添付文書上の記載が統一されていないことは問題であると考え。今後も調査を継続し，抗体製剤の適正使用を推進できるよう，情報提供を行ってきたい。

P-18) 当院における医薬品使用の実態調査

付属病院薬剤部 福島与詩香・渡邊友起子・輪湖哲也
伊勢 雄也

目的：近年，免疫チェックポイント阻害薬や抗体製剤な

どの分子標的薬は癌のみならず，片頭痛や乾癬，潰瘍性大腸炎や全身性エリテマトーデスなど様々な疾患の治療選択肢として注目が集まっている。当院にてこれら薬剤の使用量は増えているが，同時に高額であることが多く，医療経済の面からも現状を把握し，必要な患者に対して適正使用を継続していく必要がある。今回，当院における高額医薬品の使用状況について調査する。

対象・方法：当院で 2023 年 4 月 1 日から 2024 年 3 月 31 日までの間に使用された高額医薬品の購入量，購入金額について調査し，前年度との比較を行った。

結果：2023 年度の高額医薬品の購入量は 210 品目，購入金額は約 82 億円であり，前年度と比較し 1.1 倍であった。そのうち，免疫チェックポイント阻害薬の購入金額は約 17 億円で前年度の 1.1 倍と増加した。上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬の購入金額は約 4 億円であり，それぞれ前年度の 0.97 倍へ減少した。また，使用量が前年度に比べて大幅に増加したボライビー点滴静注用の購入金額は約 2 億 3,346 万円であり，前年度の約 3 倍であった。

考察：2023 年度の高額医薬品の購入量，購入金額いずれにおいても増加が認められた。要因として既存の分子標的薬の適応追加による使用量の増加や，新規医薬品の導入などが考えられる。今後も調査を継続し，高額医薬品の適正使用を推進できるよう，情報提供を行ってきたい。

P-19) 全国要望調査に基づく医療用麻薬注射薬 4 種と緩和医療汎用 64 薬剤とのルート内配合を想定した院内配合変化試験

多摩永山病院薬剤部 近藤匡慶・源平麻衣・渡辺 圭
吉田真人・深尾彰平・菅谷量俊
林 太祐

目的：医療用麻薬注射薬（以下，麻薬）は，精密持続投与や急速投与するため単独投与が推奨されるが，実臨床では様々な注射薬と配合し投与されている。日本医科大学多摩永山病院は，薬剤部内に配合変化試験実施環境を有し，試験結果に基づいた情報提供体制を確立している。今回，麻薬 4 種と日本緩和医療薬学会所属薬剤師への全国調査から選定した注射薬との配合変化試験を実施したため報告する。

方法：麻薬（試験濃度）は，モルヒネ (10 mg/mL)，オキシコドン (10 mg/mL)，ヒドロモルフォン (1 mg/mL)，およびフェンタニル (0.05 mg/mL) とし対象薬は，抗菌薬，抗てんかん薬，循環作動薬等 64 剤とし臨床濃度で調製した。配合変化試験は，麻薬と対象薬を等容積比で配合し，配合直後，1 時間後および 4 時間後の時点で pH および濁度値も含む外観変化を評価した。外観変化（濁度値：0.5 NTU 以上の増加，チンダル現象の変化，目視判定）が生じた場合を配合変化と定義した。

結果・考察：256 試験のうち 26 試験 (10%) で配合変化が生じた。対象薬 15 薬剤で配合変化が生じ，麻薬では，モルヒネが最も多く 12 剤であり，オキシコドン 11 剤，ヒドロモルフォン 3 剤であった。配合変化は，pH が高い対象

薬が多い傾向であったが、「モルヒネ・ミカファンギン (1.5 mg/mL, pH 5.51±0.03)」や「オキシコドン・ボサコナゾール (2 mg/mL, pH 3.52±0.01)」と pH 非依存的な配合変化も存在した。今後、配合変化が生じた薬剤に関して、試験濃度を変更し再評価するとともに本結果に加え、流速変動のリスクが評価できる注射薬配合マネジメントツールを作成し、臨床応用していく。なお、本研究は、医療薬学フォーラム 2024 で既発表の内容である。

P-20) がん治療における薬剤師のタスクシフト・シェアへの関わり

付属病院薬剤部 輪湖哲也・吉川聡美・伊勢雄也
付属病院化学療法科 田中弘人・久保村優・庄司美侑
岸田悦子

目的：令和3年9月に厚生労働省医政局長より「現行制度の下で実施可能な範囲におけるタスクシフト・シェアの推進について」との通知が出され、薬剤師にも能動的な取り組みが求められている。当院では、特にがん領域において専門薬剤師が中心となり、オーダー支援をはじめとする業務を実施している。今回、その現状について報告する。

対象・方法：2023年4月～2024年3月の1年間、外来化学療法室において、薬剤師が実施した代行人力の件数・項目などを調査した。また、医師に対して薬剤師によるタスクシフトに関するアンケート（必要度と貢献度を1～5の5段階（5が最も高評価）で評価）を実施した。

結果：2023年度1年間に実施した代行人力の総件数は1,216件、1カ月平均約101件であった。そのうち前投薬などの入力支援が730件（60.0%）、副作用対策などの入力支援261件（21.5%）、レジメンの入力支援が192件（15.8%）であった。医師へのアンケートでは、薬剤師が実施したいずれの項目についても必要度、貢献度も高い結果であったが、特に副作用などのスクリーニング検査管理については、必要度が4.8、貢献度が4.9と最も高い結果であった。

考察：がん治療において薬剤師がその専門性を活かしながら、オーダー支援などを実施することはタスクシフト・シェアの推進に貢献ができると考えられた。今後も、医師の負担軽減だけでなく、医療の質と安全性の向上を目指した業務を進めていきたい。

P-21) ラット PC12 細胞を用いた細胞外小胞の放出抑制の検討

医学部第4学年 藤山大和
薬理学 荒川亮介・坂井 敦
実験動物管理室 丸山基世

目的：われわれは一次感覚神経から放出される細胞外小胞 (Extracellular vesicle; EV) が神経障害性疼痛に関与する可能性を見出している。本研究では、一次感覚神経からの EV の放出を抑制するために、EV の形成や放出に関与する遺伝子の発現抑制による EV の放出に対する影響に

ついて *in vitro* での検証を行った。

対象および方法：EV の形成や放出に関与する6種類の遺伝子に対する short hairpin RNA (shRNA) を PC12 細胞にトランスフェクションした。shRNA を導入した細胞から RNA を抽出し、定量的 PCR により標的遺伝子の発現量を測定した。培養上清から EV を抽出し、ELISA 法を用いて EV の放出量を測定した。

結果：6種類の遺伝子に対する shRNA によるノックダウン効率は4～6割程度であった。培養上清中への EV の放出量に影響しない遺伝子もあったが、複数の遺伝子において3～4割程度の EV 放出の抑制がみられた。

考察：shRNA による遺伝子発現および EV 放出の抑制効率は高くはなかったが、PC12 細胞への遺伝子導入率が低かったことから、実際の抑制効率はより高いと推測される。したがって、本実験において EV 放出を抑制した shRNA の有効性が確認され、*in vivo* での EV 機能解析に利用できることが期待される。

P-22) 強化インスリン療法からチルゼパチド+基礎インスリン療法への切り替えの有効性に関する検討

千葉北総病院糖尿病・内分泌代謝内科 大塚英明・小林 俊介・浅葉 惇
宮澤未祐・新井あゆみ・岡島史宜
内分泌代謝・腎臓内科学 岩部真人

目的：強化インスリン療法 (BBT) で良好な血糖コントロールが得られた患者において、超速効型インスリン (Q) 投与量が合計30単位以内であれば BBT から GLP-1RA + 基礎インスリン (BPT) に変更後も夜間血糖値の低下なく良好なコントロールが維持されると報告してきた。本研究では GIP・GLP-1 受容体作動薬であるチルゼパチド (TZP) を BPT で用いたときの有効性を明らかにするために以下の検討を行った。

方法：BBT 下で HbA1c 7.0% 以下の患者19名を対象に Q を TZP 2.5 mg へ変更し 5.0 mg に増量、各治療下で持続血糖モニタリング (CGM) を行った。

結果：年齢 55±15 歳、Q 投与量合計 21±8 単位/日であった。BBT/TZP 2.5 mg/TZP 5.0 mg で FPG 108±20/98±17/98±12 mg/dL (P=0.14)、基礎インスリン投与量合計 19±11/18±10/15±10 単位/日 (P<0.001)、HbA1c 6.1±0.5/5.9±0.4/5.6±0.5% (P=0.019) であった。CGM ではこれまでの BPT では認めなかった夜間血糖値の低下を認め、基礎インスリンの減量が必要であった。

結語：TZP は基礎インスリンとの併用で血糖コントロールを改善させ、CGM を用いて適切な基礎インスリン量を決定することが重要である。

P-23) 乳児血管腫における経口プロプラノロール治療の10年～過剰使用に対する警鐘と当院の形成外科医の方針決定～

武蔵小杉病院形成外科 西本あかな・赤石諭史
形成外科学 小川 令

目的: 乳児血管腫 (IH) への経口プロプラノロール (PPL) 治療は有効な方法として日本でも 2016 年から保険適用されているが、 β ブロッカーの副作用リスクがある。本研究は、日本における PPL 治療の適切な導入を検証することを目的とする。

対象および方法: 2018 年 4 月から 2023 年 3 月までに当院を受診し、PPL を投与された IH 患者 118 名 (当院導入 107 例, 他院導入 11 例) を対象とした。3 種類の評価スケール (IHReS, HSS, NMS-MK) を用いて重症度を比較し、副作用の有無も調査した。さらに、当院で治療終了した 106 名のアウトカムを 5 段階評価し、影響因子を分析した。

結果: IHReS では他院群が、NMS-MK では当院群が有意に重症度が高かったが、HSS では差がなかった。副作用は当院群で有意に少なかった。開始時月齢、部位、崖効果の有無がアウトカムに有意に影響した。白人患者は重症度が高かったが、アウトカムに差はなかった。

考察: 欧米の評価スケールでは他院と当院の重症度に差はなかったが、日本のスケールでは他院導入例が軽症であった。当院は重症例に限定して PPL を処方しているため、副作用が少ないと考えられた。IH の重症度や有病率は人種の影響を受けるため、アジア独自の治療戦略が必要である。PPL 効果にはほかの因子も関与するため、個別の適切な導入が副作用を最小限に抑えと考えられる。

P-24) 結腸直腸癌における pks 陽性 Escherichia coli 発現は有用な予後予測マーカーである

付属病院消化器外科 林 光希・山田 岳史・進士誠一
松田明久・高橋 吾郎・岩井拓磨
宮坂俊光・香中伸太郎・吉田 寛

目的: 近年、ヒト腸内細菌叢と各種疾患との関連性が報告されている。大腸癌では、腸内細菌が発癌や癌の進行に関与すると考えられており、その中でもコリバクチンを産生する pks 陽性 Escherichia coli (*pks* + *E. coli*) が注目されている。本研究では、大腸癌患者の *pks* + *E. coli* の発現を解析し、臨床病理学的因子や予後との関係を明らかにすることを目的とした。

方法: 2017 年 1 月から 2021 年 3 月の期間に当院で結腸直腸癌に対して手術を行った症例を対象とした。腫瘍組織から DNA を抽出し、Droplet Digital PCR にて *pks* + *E. coli* copy number を測定し解析した。

結果: 対象は 413 例で、*pks* + *E. coli* は 271 例に発現していた。高発現群と低発現群に分類し解析したところ、T1～2、リンパ節転移陰性、リンパ管侵襲陰性、神経侵襲陰性では有意に高発現症例が多かった。高発現群では腫瘍径・腫

瘍環周率が小さかった。*pks* + *E. coli* 発現と予後について解析したところ、癌特異的生存期間および無再発生存期間において、低発現群は有意な予後不良因子であった。

考察: 大腸癌腫瘍内における *pks* + *E. coli* の発現は、Stage I で多かった。一方で、高発現は予後良好因子であり、*pks* + *E. coli* は癌の進展には関与していない可能性が示唆された。

当発表は第 43 回日本分子腫瘍マーカー研究会に発表されたものです。

P-25) 免疫チェックポイント阻害薬 rechallenge として Nivolumab+Ipilimumab 療法が長期奏効した進行肺扁平上皮癌の 1 例

付属病院呼吸器内科 井上 智康・寺嶋勇人・戸塚猛大
福泉 彩・武内 進・宮永晃彦
谷内七三子・笠原寿郎・清家正博

背景: 近年、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の積極的使用によりがん治療に大きな変革がもたらされたが、ICI 再投与に関する報告は少なく、ICI 再投与の安全性および有効性については未確立である。今回われわれは ICI rechallenge として、抗 CTLA-4 抗体の上乗せを行い、重篤な有害事象なく長期奏効を維持できた症例を経験したため報告する。

症例: 81 歳女性。肺扁平上皮癌 cT2N3M0 stage IIIB, PD-L1<1% に対して化学放射線療法後に再発し、2 次治療として Atezolizumab (最良効果: PR 部分奏効)、3 次治療として Docetaxel (最良効果: PR) を施行。その後、傍食道リンパ節増大により進行 (PD) と判定し、4 次治療として Nivolumab + Ipilimumab 療法を開始した。治療開始 3 カ月後の CT で完全奏効 (CR) と判定し、現在まで重篤な有害事象なく長期奏効を維持している。

考察: Nivolumab と Ipilimumab の併用療法は ICI rechallenge として有望な治療選択肢となる可能性がある。今後症例を蓄積し、ICI rechallenge における患者のリスクベネフィットの評価および適切な有害事象マネジメントを行うことで、予後改善に繋がる治療選択肢が広がることが望まれる。

第 199 回肺癌学会関東地方会にて同演題を提出した。

P-26) マウス分界条床核主核における亜領域の組織学的解析

医学部第 5 学年 相羽育人・金子 大
解剖学・神経生物学 森下雅大・石井寛高

マウスの分界条床核主核 (principal nucleus of the BNST; BNSTp) は、雌よりも雄の方が体積・細胞数共に優位な性的二型核であり、雄の性行動や攻撃行動など複数の社会行動の制御に重要な部位である。近年の研究では、BNSTp には多様な細胞が存在しており、細胞種ごとに異なる機能を担うことが示唆されているが、それら細胞の詳

細な分布は不明である。そこで本研究では、免疫組織学的手法によって BNSTp を構成する細胞集団の分布を明らかにすることを目的とした。

雄マウス脳切片に対して免疫染色を施し、BNSTp における標的タンパク質発現細胞の局在解析を行った。標的タンパク質は、エストロゲン受容体 (ER) α と β 、性的動機付けに関与する Substance P、攻撃行動に関与する Calbindin-D28K である。この解析により、ER α は BNSTp 全体に発現を示す一方で、ER β と Substance P は BNSTp の外殻部、Calbindin-D28K は内核部において領域特異的な発現を示すことが判明した。すなわち、BNSTp は外殻部と内核部で異なる細胞構成を示すことが明らかとなった。現在、BNSTp の外殻部と内核部の生理機能の差異を明らかにするため、性行動を起こしたマウスの BNSTp における c-Fos (神経活性マーカー) 発現を解析しているため、その解析結果も併せて発表したい。

P-27) 特発性肺線維症合併肺癌 (IPF-LC) における CADM1 と SPC25 遺伝子変異

呼吸器内科学 福泉 彩・野呂林太郎・武内 進
宮永晃彦・神尾孝一郎・笠原寿郎
清家正博

背景・目的：特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) はその 5~30% に肺癌を合併し、IPF を有さない患者群と比較して相対リスクは 7~14 倍と報告されている。IPF-LC の発癌に関わる分子メカニズム、責任遺伝子はいまだ不明であり、有望な治療標的が特定されていない。

対象および方法：われわれは IPF から肺癌が発生する分子メカニズムと責任遺伝子を解明することを目的に、日本医科大学付属病院にて外科手術が実施された IPF-LC 19 例の腫瘍部と線維化部および IPF を有さない肺癌患者 (non-IPF-LC) 10 例の腫瘍部と正常肺を用いて、次世代シーケンサーによる全エクソーム解析を実施した。

結果：全エクソーム解析では IPF-LC に特異的な CADM1 遺伝子変異と SPC25 遺伝子変異を同定した。また機能解析の結果からは CADM1 低発現と SPC25 の高発現は、TGF- β シグナルを介した浸潤、抗アポトーシス、上皮間葉転換と関連していることが示された。さらに CADM1 と SPC25 が JAK1-STAT3 経路を介して作用している現象が確認された。

考察：JAK-STAT 経路が肺の線維化や発がんに関わることはすでに報告されており、CADM1 と SPC25 が JAK-STAT 経路を介して IPF-LC の病因に関与している可能性が示唆される。

P-28) 当院における間質性肺炎に対するクライオバイオプシーの安全性

付属病院呼吸器内科 鍋本翔太・田中 徹・神尾孝一郎
田中庸介・笠原寿郎・清家 正博

目的：間質性肺疾患 (ILD) 診断における経気管支肺凍結生検 (TBLC) の初期経験、習熟曲線、および鎮痛鎮静薬が合併症率に与える影響を評価する。

対象および方法：2021 年 4 月から 2024 年 3 月までに日本医科大学病院で TBLC を受けた 119 例を後方視的に解析した。手技時間、合併症率、病理学的結果を評価し、累積和 (CUSUM) 分析で習熟曲線を評価した。また、鎮静薬投与量と出血リスクの関連を検討した。

結果：全体の診断率は高く、97.5% で肺胞組織が得られ、81.5% で確定診断に至った。CUSUM 分析では約 56 例で習熟閾値に達し、その後効率と生検収量が向上した。フェンタニル投与量は出血合併症の減少と有意に関連していた (OR 0.51, 95% CI 0.27~0.97, $p=0.041$)。

考察：TBLC は ILD の安全で有効な診断ツールであり、手技効率の習得曲線は管理可能であった。鎮静、特にフェンタニル投与量が合併症の最小化に重要な役割を果たすことが示唆された。これらの知見は TBLC の ILD 診断における標準的アプローチとしての採用を支持し、安全性と有効性を確保するための適切な訓練と最適化された鎮静プロトコルの重要性を強調している。

P-29) ヒト人工多能性幹細胞 (iPSC) から機能的ヒト肝臓への分化

形成外科学抗加齢予防医学講座 魚返拓利・高田弘弥・小川 令

目的：末期臓器不全治療のためのドナー臓器不足を解消するためには、ヒト人工多能性幹細胞 (iPSC) などから機能的な臓器を分化させる必要がある。これまで肝臓などの 3 次元血管形成臓器の作製に成功した研究はないため、本研究では iPSC からの機能的な臓器を作製することを目的とした。

対象および方法：未熟な肝細胞を内皮細胞および間葉系細胞と共培養することで、体外で作成された肝芽 (iPSC-LB) の自己組織化を試みた。また、免疫染色と遺伝子発現解析により、体外で増殖した iPSC-LB と体内の肝芽との類似性を解析した。さらに移植実験によって、iPSC-LB が薬物誘発性の致死性肝不全モデルを回復させるために有効かどうかを検証した。

結果：ヒト iPSC から機能的なヒト肝臓を作製することに成功した。また、体外で増殖した iPSC-LB と体内の肝芽との類似性が明らかになった。さらに iPSC-LB 移植によって、ヒト血管は宿主血管に接続して機能し、薬物誘発性の致死性肝不全モデルを回復させるという有効性を確認した。

考察：本研究は 2013 年に発表されたが、多能性幹細胞から機能的なヒト臓器が作られたことを実証した最初の報告であり、現在のオルガノイド研究の発端となっている。今

後は本研究を応用して形成外科領域で組織再建のための研究を行ってきたい。

P-30) 当科における80歳以上の高齢食道癌症例に対する ipilimumab+nivolumab 治療の成績

消化器内科学 松尾直門・河越哲郎・大城 雄
池田 剛・金子恵子・岩切勝彦

目的: 治療指針で切除不能食道癌の1次治療は5-FU+シスプラチン (FP) ベース治療か ipilimumab+nivolumab (ipi/nivo) が推奨されているが80歳以上の高齢例には心腎機能に負荷のかかるFP療法は困難である。ipi/nivoは心腎機能低下例でも使用し易く高齢例に適しているが80歳以上の高齢例での効果と安全性の評価は十分でない。そこでわれわれは80歳以上の自験例でのipi/nivoの効果と安全性を評価した。

対象および方法: 対象は2022年6月~2024年4月に当科でipi/nivo治療を行った80歳以上の食道癌症例。対象の背景や治療成績(奏功率, 治療成功期間(TTF), 生存期間(OS), 免疫関連有害事象(irAE))に関して後ろ向きに解析した。

結果: 対象は4名(年齢中央値85.5歳, 男性2)の食道扁平上皮癌例。背景は切除不能例3, 内視鏡非治癒切除後例1。PSはPS2が3, PS1が1。切除不能例の臨床的治療効果はPR2, SD1で奏功率66.7%, 病勢コントロール率100%。切除不能例のOS(生死と死亡原因)/TTF(治療中止理由)は9M(敗血症で死亡)/4.5M(本人希望), 3M(生存)/3M (grade 3のirAE), 2.67M(誤嚥性肺炎で死亡)/1.5M (grade 3のirAE)であった。内視鏡非治癒切除例のOS(生死と死亡原因)/TTF(治療中止理由)は13M(生存)/1.5M(本人希望)であった。irAEはgrade 3肝障害1(25%), grade 3ぶどう膜炎1(25%), grade 1皮疹1(25%)であった。

考察: 80歳以上の食道癌例におけるipi/nivo治療は臨床的病勢コントロール率は良好であったがTTFは短くgrade 3のirAEが50%に認められ, その投与は慎重を要することが示唆された。

この発表は第26回日本高齢消化器病学会総会で発表したものです。

P-31) 多発する心筋転移を認め急速な転帰を辿った肺腺癌の一部検例

付属病院救急・総合診療センター 丸岡 康信・飯盛 月・須崎 真
松田 直人・若栗大朗・兵働英也
小原 俊彦・安武正弘・高木 元
付属病院病理部 高熊将一朗・清水 章

背景: 悪性腫瘍の心筋転移は比較的にまれな合併症である。今回広範な多発心筋転移を認めた肺腺癌の症例を経験したため報告する。

症例: 89歳, 男性

主訴: 食欲低下

既往歴: 特記事項なし

現病歴: 来院2カ月前より食欲の低下, 体重減少(-3 kg/2カ月)の精査目的で近医より紹介受診した。

臨床経過: 来院時の胸部造影CT検査で左肺上葉に長径6.6 cmの腫瘤影を認めた。また心嚢液貯留, 不均一な造影効果を伴う不整な心筋壁肥厚を認め, その他肝臓や脾臓, 両副腎にも腫瘤影を認めた。原発性肺癌ならびに心臓転移を含む多臓器転移を疑ったが, 精査中呼吸状態が急速に悪化したため確定診断には至らず, 緩和医療を行い入院12日目に死亡確認した。病理解剖で原発性肺腺癌, 多発心筋転移, 肝, 脾, 両側副腎, 後腹膜リンパ節転移と診断した。

考察: 肺腺癌の心筋転移の頻度は4~5%とされているが, 心筋内に多発性の転移を認めることはまれである。心筋転移では本症例でも認めたごとく, 心電図上局所的ST上昇や低電位を認めることが報告されている。本症例では広範な心筋転移による一回心拍出量の著明急激な低下が急激な全身状態悪化の一要因であると考えた。

結語: 急速な転帰を辿り病理解剖に至った広範な多発心筋転移を認めた肺腺癌の症例においては, 循環動態に特に注意が必要な経験をしたのでここに報告する。

なお本発表に関してはBMJ Case Reportsで発表済みである。(BMJ Case Rep 2023; 16: e255494. doi: 10.1136/bcr-2023-255494.)

P-32) 抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎における末梢血I/III型インターフェロンの上昇

アレルギー膠原病内科学 吉田 晃・五野貴久・桑名正隆
救急医学 五十嵐豊・横堀将司

目的: 抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎(DM)の末梢血サイトカインプロファイルを, I/III型インターフェロンに注目し, ほかの膠原病およびCOVID-19肺炎と比較検証する。

対象および方法: 2020年9月から2023年8月に受診した抗MDA5抗体陽性DM 10例, 抗合成酵素抗体陽性6例, 抗TIF1- γ 抗体陽性DM 6例, 全身性エリテマトーデス(SLE) 6例, COVID-19肺炎3例を対象とした。治療開始前の血清IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IP-10, MCP-1, TNF- α をCytometric bead array法, IFN- β およびIFN- λ 3を酵素結合免疫測定法により測定した。さらに抗MDA5抗体陽性DMで治療開始1カ月後および12カ月後の血清を採取し, 各サイトカイン濃度の経時的推移を検証した。

結果: 抗MDA5抗体陽性DMではIFN- β およびIFN- λ 3の上昇が特徴的であり, IFN- γ の上昇は乏しかった。SLEではIFN- α 単独の上昇, COVID-19肺炎ではIL-6, IL-8およびIL-10上昇が特徴的であった。治療開始後, 抗MDA5抗体DM全例でIFN- α , IFN- β は速やかに低下したが, IFN- λ 3は死亡例で上昇が持続した。

考察: 抗MDA5抗体陽性DMはIFN- β およびIFN- λ 3の上昇を特徴とする末梢血サイトカインプロファイルを示した。

P-33) 骨髄腫微小環境下の抑制性樹状細胞がインフラマソーム活性を介して病態進行に関連する

微生物学・免疫学 石橋真理子・森田林平

目的：多発性骨髄腫（multiple myeloma；MM）は、形質細胞由来の造血器腫瘍である。本研究では、MM の腫瘍微小環境下における樹状細胞（DC）の特性と機能に関して解析を行った。

方法：MM 細胞と共培養した単球由来 DC（moDC）の形質を RNA-seq/real-time PCR/flow cytometry/western blotting/ELISA を用いて解析した。

結果・考察：MM 細胞と共培養した moDC は、共刺激分子や成熟マーカーの発現が低下した未成熟 DC 形質を示していた。一方で、免疫抑制因子の発現が増加しており、T 細胞免疫を抑制した。RNA-seq 解析の結果、それら moDC では、特に、“リソソーム形成”、“NOD 様受容体シグナル”に関連する遺伝子群が亢進していた。それら遺伝子群は、MM 細胞の増殖に伴い誘導された酸性環境とグルタミン欠乏により増加したと考えられる。さらに、“NOD 様受容体シグナル”に関連して、MM 細胞由来のモノクローナルな免疫グロブリン刺激により moDC から IL-1 β の産生が誘導された。MM の腫瘍微小環境下で特異的に増加する免疫グロブリンは、moDC による T 細胞免疫の抑制だけでなく、インフラマソームの活性を介して IL-1 β を産生し、破骨細胞/炎症性ストローマ細胞の形成・MM 細胞の増殖を誘導し、MM の病態進展に寄与すると推察された。

P-34) 非神経性コリン作動系活性化による炎症性腸炎への影響の解析

生理学（生体統御学） 眞野あすか・柿沼由彦

目的：炎症性腸疾患（IBD）は腸の粘膜に炎症を引き起こす病気の総称で、下痢、腹痛、血便などの症状が現れる。われわれが作成した心臓特異的コリンアセチルトランスフェラーゼ（ChAT）過剰発現マウス（ChAT-Tg）は、心臓における非神経性アセチルコリン産性能の亢進に加え非心臓臓器においても様々な表現型を示す。本研究では ChAT-Tg において DSS（デキストリン硫酸ナトリウム）を用いた実験的 IBD を作成し、非神経性コリン作動系（NNCCS）の活性化が IBD に影響するか否かを明らかにすることを目的とした。

対象および方法：B57BL6 マウス（WT）または ChAT-Tg に DDS を与え、1 週間の体重、外見的大腸炎の重症度スコアの変化を観察し、大腸の組織学的変化を解析した。

結果：ChAT-Tg では DSS 摂取による下血開始期間が遅延し、下血の程度も軽度であり、大腸炎重症度スコアは WT と比べ有意に低かった。ChAT-Tg では免疫細胞の大腸粘膜下層への浸潤は有意に少なく、杯細胞面積も保たれていた。

考察：DSS による IBD において、免疫細胞の大腸粘膜下層への浸潤は腸管バリアの決壊を示し、大腸炎（炎症）の

進展により大腸粘膜層の杯細胞は壊れて消失する。組織学的所見から ChAT-Tg では大腸炎の進展が抑制されていたこと、大腸炎重症度スコアが軽度であったことから DSS の組織障害作用が同マウスでは抑制されていたと推測される。先行研究では NNCCS 機能を亢進させると、全身における炎症応答が抑制的に調節されることを示しており、NNCCS の活性化が IBD の進展を抑制することが推測された。

P-35) 低量ヘパリンカルシウムは腸上皮炎症性細胞死を抑制して好酸球浸潤を改善する微生物学・免疫学 若林あや子・根岸靖幸・森田林平
共同研究施設形態解析研究室/解析人体病理学 遠田 悦子

目的：われわれは食品添加物である硫酸アルミニウムアンモニウム（AAS）が、抗生剤処置マウスの腸上皮細胞においてカスパーゼ-1 とカスパーゼ-11 を活性化し、腸上皮炎症性細胞死と好酸球浸潤を引き起こすことを見出した。今回この腸上皮炎症性細胞死と好酸球浸潤が、ヘパリンカルシウム（ヘパリン Ca）やベルナカサンなどの薬剤により改善されるか検討した。

対象および方法：C57BL/6 マウスにアンピシリン・ネオマイシン・バンコマイシン・メトロニダゾール含有水を 2 週間与えた。低量（5U）・多量（25U）ヘパリン Ca またはベルナカサンを投与した後に AAS を経口投与し、小腸から EpCAM⁺CD45⁺ 腸上皮細胞を分取して細胞溶解液をウエスタンブロット分析した。またホルマリン固定した小腸を HE 染色と DFS 染色して組織学的解析を行った。

結果：低量ヘパリン Ca 投与マウスの腸上皮細胞では、カスパーゼ-1・カスパーゼ-11 活性化の阻害、腸上皮細胞死の抑制、腸管の好酸球浸潤の減少がみられた。しかし多量ヘパリン Ca 投与ではカスパーゼ活性化が阻害されず腸上皮細胞死抑制効果が低かった。またベルナカサンはカスパーゼ-1 活性化を阻害したがカスパーゼ-11 活性化を阻害せず、腸上皮細胞死抑制効果は低かった。

考察：抗生剤投与下で食品添加物 AAS はカスパーゼ-1 とカスパーゼ-11 の活性化による腸上皮炎症性細胞死と好酸球浸潤を誘導するが、低量ヘパリン Ca はこれらカスパーゼ活性化を阻害して腸上皮細胞死と好酸球浸潤を改善することが示された。ヘパリン Ca は腸管の 2 型炎症の緩和に有用である可能性がある。

P-36) IL-21 は Blimp1 を介して IgG1⁺B 細胞に作用し形質細胞への分化を誘導することで IgE へのクラススイッチを抑制する

先端医学研究所細胞生物学部門 橋口昌章・岩井佳子

目的：I 型アレルギー反応を誘導する IgE は、IL-4 存在下 B 細胞が刺激を受けることにより誘導される。濾胞ヘルパー T 細胞により多量に産生される IL-21 は、IgG1 などの産生を亢進する一方で、IgE 産生において抑制的に働くこ

とが知られているが、その機構については明らかになっていない。そこで、本研究では、IL-21 による IgE 抑制機構を明らかにすることを目的とした。

方法：マウスより IgD⁺B 細胞を調製し、IL-4 存在下、リポ多糖 (LPS) より刺激を行う際、IL-21 を添加し、誘導される転写因子の発現を qRT-PCR にて観察した。また、IgD⁺B 細胞を刺激する際、形質細胞のマスタート転写因子である Blimp1 を遺伝子導入し、影響を観察した。

結果：IL-21 の添加は IgE⁺細胞の頻度を濃度依存的に低下させた。また、GLTε および CTε も低下させた一方で、転写因子 Blimp1 および Xbp1 の mRNA 量が亢進し、形質細胞の表面マーカーである CD138⁺細胞の頻度も上昇した。さらに、Blimp1 の遺伝子導入は、IgE⁺細胞 CD138⁺細胞の頻度を低下させた。

考察：IL-21 は IgG1⁺細胞に作用し、Blimp1 の発現を誘導することで IgG1 形質細胞へ分化させ、結果的に IgE へのクラススイッチを抑制し、I 型アレルギー応答を制御していることが示唆された。

P-37) 代謝型グルタミン酸受容体 mGluR6 の細胞膜表面発現における N-結合型グリコシル化の役割

生理学 (システム生理学) 荻原郁夫・赤木 巧・加藤大輔
金田 誠

目的：膜タンパク質は小胞体で翻訳後、N-結合型グリコシル化され、ゴルジ体を経由して細胞膜へと輸送される。N-結合型グリコシル化は 3 アミノ酸の認識配列上のアスパラギンに起き、代謝型グルタミン酸受容体 mGluR6 には 4 カ所の認識配列が存在する。本研究は mGluR6 の細胞膜表面発現における N-結合型グリコシル化の役割を解析した。

方法：ヒト胎児腎由来細胞株に強制発現させた mGluR6 について、グリコシル化の有無を生化学的に解析した。さらに、アスパラギン残基をグルタミンに置換してグリコシル化を阻害し、mGluR6 の細胞膜表面発現に及ぼす影響を免疫細胞染色によって解析した。

結果・考察：強制発現させた mGluR6、および 4 カ所のアスパラギンをグルタミンに置換した変異体 (N290Q, N445Q, N473Q, N561Q) を糖鎖分解酵素で処理したところ、見た目の分子量が減少した。また、免疫細胞染色は N290Q と N445Q の変異体において細胞膜表面発現の減弱を認めた。すなわち、mGluR6 では 4 カ所のアスパラギンがグリコシル化され、290 番と 445 番のグリコシル化が mGluR6 の細胞膜表面発現を亢進させることを示した。mGluR6 は網膜双極細胞に特異的な受容体で視細胞と双極細胞の間のシナプスの形成に必須な分子であるが、本研究はタンパク質グリコシル化がシナプス形成過程に関わることを示唆した。

発表内容は日本神経科学学会大会 (英語発表) の日本語版

P-38) 膵癌細胞で PRMT5 が発現を制御する新規遺伝子の解析

医学部第 6 学年 小川容史
分子解析研究室/先端医学研究所遺伝子制御学部門 阿部芳憲

アルギニンメチル基転移酵素 PRMT5 は基質分子のアルギニン残基をメチル化して、遺伝子発現制御や mRNA スプライシング制御に関わる。PRMT5 は膵癌をはじめ様々な癌で発現亢進が認められ、腫瘍形成や転移に関わることが知られている。しかし PRMT5 を中心とした癌化の分子メカニズムには不明な点も多い。本研究では、早期発見が難しく 5 年生存率も極めて低い膵癌に焦点をあて、膵癌細胞において PRMT5 が発現制御する遺伝子群とその役割を明らかにする。そして PRMT5 を介した新たな癌化の分子メカニズムの提唱を目指す。

まず膵癌細胞を用いた RNA-seq 解析から、PRMT5 は創傷治癒に関わる遺伝子群の発現を制御する可能性を見出した。われわれは PRMT5 が発現制御に関わる創傷治癒関連の遺伝子群の中で、PRMT5 が発現誘導する新規候補遺伝子として腫瘍の増殖、浸潤、転移に関わる受容体型チロシンキナーゼ、RON に着目した。

複数種の膵癌由来細胞株に PRMT5 阻害剤を処理すると、RON の mRNA 発現と RON タンパク質発現が抑制された。さらに RON の発現誘導には、PRMT5 の活性が必要であることも分かった。現在、ChIP アッセイ法を用いて PRMT5 が直接 RON の発現に関与するかどうか検証を進めており、その結果も含めて本年総会で紹介したい。

P-39) 化学療法中の尿沈渣中にキサンチン結晶を認めた 1 症例

千葉北総病院中央検査室 桑原沙綺・谷口恵理・若松孝嘉

はじめに：キサンチン結晶は、キサンチンオキシダーゼ阻害薬や尿酸生成抑制薬の使用によって析出するといわれ、閉塞性腎障害を起こす可能性があることが知られている。

今回、悪性リンパ腫症例でフェブキソスタット投与中にキサンチン結晶を認めた症例を経験したので報告する。

症例：63 歳男性。X-2 カ月前に MRI にて後腹膜線維症、悪性リンパ腫が疑われ当院紹介受診した。

来院時、背部痛を認めており、WBC 10,200/μL, CRP 10.05 mg/dL, UN 32 mg/dL, Cr 2.60 mg/dL であった。腎機能と両側水腎症が増悪していると考えられ、後腹膜線維症に対する右尿管ステント留置、左腎瘻増設術を行ったが、その 10 日後、呼吸の息苦しさより外来を受診し、悪性リンパ腫の増悪が疑われ入院となった。入院 6 日目から R-HyperCVAD 療法を開始し、その 2 日後に尿中に黄褐色を呈し、顆粒状の構造をもつ厚い板状の結晶を認めた。尿検査データは、pH5.5, 尿糖 (3+), 尿潜血 (3+) であった。フェブキソスタットの投与、また TLS を発症していることから、キサンチン結晶と判断した。

考察：今回の症例は、フェブキソスタットを投与したことにより、尿酸値が16.3 mg/dL から6.0 mg/dL まで急激に下がっていることから、前駆体のキサンチンの尿中排泄が増大したために結晶化したと考えられる。尿中キサンチン結晶に関する報告は多くないが、尿路結石の原因になることは知られており、間接的に閉塞性腎障害を起こすことから、結石の有無を臨床に報告することは重要であるといえる。

P-40) ラムダ軽鎖産生形質細胞の組織学的解析と機能的考察

統御機構診断病理学 宮崎 海・藤井雄文・北村妙子
石野 孔祐・大橋隆治
付属病院病理診断科 堂本裕加子・坂谷貴司
付属病院形成外科・再建外科 土肥 輝之・小川 令

背景：全身性 AL アミロイドーシスは治療法の開発が進む一方で、障害臓器では形質細胞浸潤が観察されないことが多く、アミロイド前駆蛋白質過剰産生・沈着機序の解明が困難である。一方、限局性 AL アミロイドーシスでは、形質細胞増生、前駆蛋白質産生、沈着、障害までが同一部位に生じるため、アミロイド沈着の病態を解析できると考えた。

方法：再発歴のある限局性 AL アミロイドーシス検体を用い、snRNA-seq による発現解析や電子顕微鏡による微小構造解析、免疫組織染色による空間的蛋白発現パターンの解析を時系列的に行った。

結果：アミロイド沈着部周囲には、細胞質の膨化した形質細胞が集簇しており、ラムダ軽鎖蛋白質陽性細胞群と軽鎖 mRNA 高発現細胞群が層構造をなしていた。mRNA 高発現細胞群には ER ストレス関連因子の発現が高いサブグループを同定した。電子顕微鏡下では著明に拡張した粗面小胞体を有した形質細胞や多様な電子密度の小胞を細胞内に充満させたモザイク状細胞が観察された。

考察：形質細胞により過剰産生された免疫グロブリンはゴルジ体で処理しきれず細胞内で小胞を形成し細胞質を膨化させると考えられる。過度な ER ストレスにより高濃度の免疫グロブリンが局所的に漏出し、アミロイド沈着が起これると考えられる。

P-41) 皮膚限局性アミロイドーシスにおける周囲環境と沈着機序の解明

付属病院病理診断科 堂本裕加子・堀井千裕・坂谷貴司
統御機構診断病理学 宮崎 海・石野孔祐・藤井雄文
北村 妙子・大橋隆治
付属病院皮膚科 山田 麻以

背景：皮膚の限局的なアミロイド沈着については腫瘍に随伴する続発性アミロイドーシスが報告されてきたが、アミロイド沈着と周囲環境に関する言及は乏しい。

方法：2004 年 4 月 1 日から 2023 年 10 月 30 日までに日

本医科大学付属病院病理診断科で Congo red 染色、DFS 染色、Dylon 染色が行われた、表皮を含む検体のうち、組織学的にアミロイド沈着が確認でき、全身性アミロイドーシスを除いた 46 例を本研究対象とした。アミロイド沈着の同定には DFS 染色と免疫組織化学的検討、プロテオーム解析を用いた。

結果：症例は男性 19 例、女性 27 例、腫瘍関連 14 例（脂漏性角化症 4 例、基底細胞癌 2 例、Bowen 病 3 例、その他 2 例を含む）、限局性アミロイドーシス 32 例であった。皮膚限局性アミロイドーシスでは真皮乳頭層への沈着様式が顆粒状と結節状の二種類がみられ、顆粒状沈着では炎症スコアが優位に高かった。プロテオーム解析では、ケラチン（KRT）5、KRT14、KRT16 がアミロイド沈着部から多く検出され、KRT14 と 16 の共通領域がアミロイド特異的配列と同定した。

考察：非腫瘍性ケラチン型皮膚限局性アミロイドーシスにおいて、沈着パターンの違いが時相あるいは沈着機序の違いと関係する可能性が考えられた。KRT14 と 16 の共通領域は KRT5 とヘテロ複合体をなす領域と一致しており、アミロイド沈着に重要な役割を果たしていると考えられた。

P-42) 若年女性の下口唇に原発した微小濾胞性付属器癌の 1 例

付属病院形成外科・再建外科・美容外科 遠藤竜一郎・比留間英・須賀円香
土肥 輝之・小川 令

目的：微小濾胞性付属器癌（microcystic adnexal carcinoma：以下、MAC）は、毛包系と汗腺系への分化を示すまれな皮膚付属器悪性腫瘍であり中高年の顔面に好発する。今回われわれは若年者の下口唇に原発した MAC を経験したため、若干の文献的考察を踏まえて報告する。

症例：30 歳女性で、当科初診の 7 年ほど前から下口唇白唇部正中に皮膚腫瘤を自覚していた。徐々に増大傾向であったため、前医にて局所麻酔下にて切除術を施行され、病理診断が MAC、深部断端陽性であり、当科紹介となった。初診時、下口唇白唇部正中に 15×2 mm ほどの癬痕を認めた。癬痕から 5 mm マージンを取り、口輪筋膜上で切除し、人工真皮縫着した。病理診断は MAC で断端は陰性であったが、深部断端は腫瘍細胞が近接していた。後日、口輪筋を一部つけ癬痕を切除し、V-Y 前進皮弁を用いて再建術を施行した。術後経過は良好で、現在に至るまで局所再発を認めていない。

考察：MAC は顔面の中心部に好発し、特に口唇に生じることが多い。治療法は外科的切除となるが、深部方向への浸潤が強い再発率が高いため、特に腫瘍深部は取り残しのないように全切除を行う必要がある。水平マージンに関して、10 mm 以上では再発率が 4.5% との報告があるが、顔面の中心部に好発することから、整容面、機能面から 5~10 mm マージンでの切除を検討すべきとの指摘もある。今症例は若年女性であったことも考慮して、5 mm マージンでの切除を行った。今後も注意深い経過観察が必要である。

P-43) 日光角化症から浸潤性有棘細胞癌移行リスクに対する新バイオマーカーの開発—Solar Elastosisの定量的分析—

武蔵小杉病院形成外科 桑原大彰・赤石諭史
武蔵小杉病院皮膚科 杉本 徹・伊東慶悟
付属病院形成外科・小川 令
再建外科・美容外科

目的：日光角化症（AK）は紫外線（UV）曝露によって生じる表皮内癌である。AKの浸潤性有棘細胞癌（iSCC）移行リスク予測は困難で、治療戦略も確立されていないのが現状である。本研究は、AKからiSCCへの進展を予測するためのバイオマーカーとして、日光性弾性線維症（Solar Elastosis）の量的評価を目的とした。

対象および方法：2016年から2023年にかけて、日本医科大学武蔵小杉病院で手術加療を受けたAKおよびiSCC患者の臨床写真および病理標本を分析した。病理検体で真皮内に占めるsolar elastosisの面積と表皮基底膜からの距離を測定した。臨床的AKの分類（紅斑型、色素沈着型、肥大型・疣状型）を行い、その結果を統計解析した。

結果：75人のAK患者と89人のiSCC患者が抽出された。solar elastosisの面積比（オッズ比 [OR] : 3.333, 95%信頼区間 [CI] : 1.486~7.477, $p=0.003$ ）と表皮からの距離（OR : 1.039, 95% CI : 1.015~1.064, $p=0.001$ ）は、AKからiSCCへの進展に有意に関連していた。特に、肥厚型・疣状型のAKは他分類のものより高い癌浸潤リスクを示した。

考察：本研究から、solar elastosisの定量的測定がAKからiSCCへの進展予測に有用なバイオマーカーとなる可能性が示唆された。肉眼による分類や生検結果を基に、治療が必要なAKと経過観察が適切なAKを鑑別するための新しい評価方法が提案され、早期の浸潤癌リスク評価と治療戦略の最適化に貢献すると考えられる。今後の臨床応用が大きいと期待される。

P-44) 異所性蒙古斑の色調解析による治療回数の客観的評価

武蔵小杉病院形成外科 金子諒平・西本あかな・赤石諭史
付属病院形成外科・小川 令
再建外科・美容外科

目的：蒙古斑および異所性蒙古斑は主にアジア人に発生し、薄い場合は成人までに自然消退するが、濃い場合は残存する可能性があり整容の問題となる。Qスイッチ付レーザー照射は有効だが、成長に伴い合併症が増え奏効率が低下するため早期介入が望ましい。治療要否や回数の判断には客観的指標がなく、専門医の主観に頼っているため、客観的かつ利用しやすい指標が求められる。

対象および方法：2021年1月~2023年12月に当院レーザー外来を受診しQスイッチ付アレキサンドライトレーザー（ALEX II®, Synelton Candela社）で治療終了した患者のうち、初回照射が0歳の患者100部位を対象とした。治療開始時の写真から健常部および病変部のRGB値を抽

出し、その平均を減算した数値（MS index）と治療回数の相関を統計的に検討した。

結果：治療回数の平均は2.48回、平均MS indexは28.1であった。SPSS statistics (ver 29.0.2.0) で解析を行い、Pearsonの相関係数で相関係数0.490 (95%信頼区間0.245~0.676), $p<0.001$ と相関が認められた。

考察：従来主観的に判断されてきたレーザー適応および回数予測が客観的指標により可能であることが示唆された。今後、簡便に用いることができるアプリケーション開発などにより、実臨床への応用を目指す。

P-45) 粉塵吸入歴を伴ったPott's puffy tumorの1例

神栖済生会病院形成外科 大井一輝・三山 彩
付属病院形成外科・小川 令
再建外科・美容外科

目的：Pott's puffy tumor（以下PPT）は、前頭洞炎のまれな合併症の一つであり前額部骨膜下に膿瘍を形成し、顔面腫脹や前額部に腫瘍状の突出を来す疾患である。今回われわれは、粉塵吸入歴との関連が疑われるPPTの一例を経験したため、文献の考察を加えて報告する。

症例：症例は47歳、男性。職業性粉塵吸入歴があり、7年前に副鼻腔炎の治療歴がある。今回は、前額部腫脹を主訴に救急外来を受診し、顔面蜂窩織炎の診断で抗菌薬内服加療が開始されたが、腫脹は両上眼瞼にかけて拡大した。CTでは前頭骨の溶骨性変化と前頭筋下に液体貯留を疑う所見があり、PPTが疑われたため経皮的ドレナージと抗菌薬加療を継続し炎症症状は改善した。今後待機的に内視鏡下鼻副鼻腔手術を予定している。

考察：PPTは、前頭洞炎が波及し前頭洞骨髓炎が生じ、それに伴い前額部骨膜下に膿瘍を形成する疾患と考えられている。好発年齢は小児期から青年期とされ、成人での報告は外傷や易感染性を示す基礎疾患を背景とする場合が多い。本症例では、長期間のコークス粉塵等の吸入歴があり、粉塵吸入がPPT発症の一因となった可能性が示唆された。また、PPTは脳膿瘍等の頭蓋内病変を高率に合併するため、早期治療介入が重要である。形成外科医にとってPPTは馴染みの薄い疾患であるが、顔面蜂窩織炎や前額部皮下腫瘍を主訴に形成外科を受診する可能性があり、本疾患概念を念頭に治療にあたる必要がある。

P-46) 10カ月間で9つの皮膚悪性腫瘍の発生をみたMuir-Torre症候群の1例

千葉北総病院形成外科 野村怜海・落 智博・石井暢明
秋元正宇
千葉北総病院皮膚科 芹澤直隆
付属病院形成外科・小川 令
再建外科・美容外科

背景：Muir-Torre症候群はLynch症候群に皮膚腫瘍を合併したもので比較的まれである。われわれは今回10カ月間に7カ所の脂腺癌と2カ所のケラトアカントーマ型有棘細胞癌を発症したMuir-Torre症候群の1例を経験したた

め文献的考察を加えて報告する。

症例：43歳男性。後頭部の皮膚腫瘍を自覚し、その後2カ月で急速に増大したため当科紹介受診となった。初診時直径25 mm大、常色のドーム状に隆起した腫瘍を認め切除したところケラトアkantoma型有棘細胞癌と診断した。

その後頭部と顔面で境界悪性型脂腺癌7カ所とケラトアkantoma型有棘細胞癌1カ所を切除した。

経過中、大腸癌の内視鏡切除と拡大切除術を施行された。

消化器検体は高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を示し、ケラトアkantoma型有棘細胞癌から免疫組織化学染色でDNAミスマッチ修復遺伝子MSH2とMSH6の発現欠失からミスマッチ修復機能欠損(dMMR)であると判定され、本疾患の診断に至った。

考察：医中誌で「Muir-Torre症候群」をキーワードに検索したところ、本邦では自験例を含めて75例の報告を認めた。大腸癌が先行して発見される場合が多いが、逆に脂腺系腫瘍やケラトアkantomaの多発を見た場合は大腸癌の検索を要する。

結語：脂腺系腫瘍やケラトアkantoma多発症例では大腸癌の精査が必要である。

P-47) 8年の慢性炎症後に発生した耳介血管拡張性肉芽腫の1例

付属病院形成外科・ 濱崎 与・土佐眞美子・遠藤竜一郎
再建外科・美容外科 秋山 豪・小川 令

目的：血管拡張性肉芽腫(化膿性肉芽腫)は、皮膚や粘膜に発生する良性血管病変で、主に手指や顔面に見られる。耳介での発生は1%程度とまれである。今回われわれは、8年間の慢性炎症後に耳介に発生した血管拡張性肉芽腫の1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症例：30歳女性が右耳介にイアーカフ装着後、皮膚炎を起こし、使用を中止したが、その後徐々に隆起し腫瘍となった。初診時、右耳介に赤紫色の隆起性腫瘍と周囲の皮膚炎を認めた。まずステロイド外用治療で皮膚炎を改善し、局所麻酔下で残存する隆起性病変を摘出した。病理組織学的所見では真皮内の小血管の過形成と膠原線維の増生が見られ、血管拡張性肉芽腫と診断された。術後5カ月経過し、再発は認められず経過観察中である。

考察：血管拡張性肉芽腫は外傷や慢性的な刺激が誘因とされ、直径10 mmまでのドーム状または有茎性の赤い腫瘍が特徴である。病変は易出血性で、出血や感染リスク、整容的理由から手術治療が選ばれることが多い。Giblinらの報告では、耳介での発生率は約1%とされ、ピアス装着部位からの発症例が報告されているが、イアーカフ装着部位からの発症例は見られなかった。本症例では、イアーカフ装着後の皮膚炎が約8年間続いた後に血管拡張性肉芽腫が発生し、長期間の慢性炎症が重要な要因と考えられる。このため、イアーカフ装着者に対する慢性炎症の注意喚起や予防対策が重要である。

本要旨は、第16回日本創傷外科学会総会・学術集会(2024年7月11日、金沢市)にて発表した。

P-48) 前腕に生じたグロムス腫瘍の1例

多摩永山病院形成外科 向井桜子・藪野雄大
付属病院形成外科・ 小川 令
再建外科・美容外科

目的：グロムス腫瘍は若年者に多くみられる紫青色～紅色の疼痛性の良性血管系腫瘍であり、皮膚末梢の動静脈吻合であるグロムス装置に由来するとされている。臨床的には単発型と多発型に分けられ、単発型は手指、とくに爪甲下に好発することが知られている。今回、比較的まれとされている前腕に発生した1例を経験したので報告する。

対象および方法：症例は51歳男性。30年以上前から左前腕に腫瘍を自覚していた。10年ほど前から痛みが出現し、摘出目的に当院外来を受診した。初診時、左前腕に10 mm大の腫瘍を認めた。腫瘍は弾性硬であり、皮膚表面は暗紫色で圧痛を認めた。腫瘍と皮膚との可動性は不良、下床との可動性は良好であった。

結果：血管腫等を疑い、局所麻酔下で全摘生検を施行した。病理組織学的所見では真皮上層から皮下脂肪組織にかけて、拡張した血管と血管の周囲にグロムス細胞に類似した腫瘍細胞を認め、グロムス腫瘍の診断であった。術後1カ月の時点で再発なく経過している。

考察：グロムス腫瘍は夜間や寒冷曝露時に発作的に疼痛が増強するのが特徴とされ、特に指の爪床に好発し、多発例やまれに悪性化も報告されている。自験例は比較的まれである前腕に発生したため診断に苦慮した。指以外の部位でも有痛性腫瘍を認めた際には鑑別に挙げることが大切であると思われた。また、診断には全摘生検が有効であったが、超音波検査も診断の補助になると考えられた。

P-49) マクロファージにおける GPRC5C の機能解析

医学部第4学年 武藤 知香
医学部第3学年 金子 智昭・阪口皓紀
分子遺伝医学 佐藤 博文・豊島翔太・菱川大介
酒井真志人

目的：クッパー細胞は肝臓の組織マクロファージであり、自然免疫や赤血球中の鉄の再利用に重要な役割を果たしている。本研究では、マクロファージ細胞株を用いて、クッパー細胞に高発現する7回膜貫通型受容体GPRC5Cの機能を検討した。

対象および方法：マクロファージ細胞株であるRaw264.7細胞にレンチウイルスベクターを用いてGprc5cを強発現して、GPRC5C強発現がマクロファージの食食能に与える影響を、細胞膜を蛍光ラベルした赤血球の食食量を測定することにより解析した。また、GPRC5Cがマクロファージの鉄再利用能に及ぼす効果を、Heme依存性の鉄再利用に関わる遺伝子群の発現誘導をreal-time PCRによって定量することで評価した。さらに、リポ多糖(LPS)によって刺激したGPRC5C強発現細胞の遺伝子発現解析によって、炎症応答におけるGPRC5Cの役割を検討した。

結果：GPRC5Cの強発現は、Raw264.7細胞の赤血球食

食に影響を与えなかった。一方, Heme 刺激による Heme 分解酵素遺伝子 *Hmox1* の発現誘導は, GPRC5C 強発現細胞で増加していた。また, LPS 刺激時の *Il6* (インターロイキン 6) の発現は, GPRC5C の強発現によって強く抑制された。

考察: GPRC5C が, マクロファージの鉄再利用能を増強する機能と抗炎症作用を有することが示唆された。

P-50) 炎症応答におけるマウス NEDD4 の機能解析

医学部第 3 学年 安岡璃奈

医学部第 4 学年 銭 博聞

生化学・分子生物学 (代謝・栄養学) 早川清雄・佐藤 卓

目的: 創傷治癒過程における炎症応答の遷延メカニズムとして NEDD4 の関与が知られている。これまでにヒト NEDD4 は, タンパク質に翻訳される 6 つのアイソフォームが知られており, その中でもスプライスバリエーション 3 はケロイド患者で発現が高く, 炎症性サイトカインの発現亢進や NF- κ B の活性化に働くことが報告されている。マウス NEDD4 は, 2 つのアイソフォームが報告されているが, 炎症応答への関与については不明な点が多い。そこで本研究では, マウス NEDD4 Transcript Variant (TV)-TV1 または TV2 の炎症応答への関与を非免疫細胞の線維芽細胞と免疫細胞のマクロファージで比較し, 創傷治癒につなげる基盤的解析とすることを目的とした。

方法: Raw264 細胞 (マウス由来マクロファージ細胞株) および MEFs (マウス胎児由来線維芽細胞) をプレートに播種して培養した後, Lipopolysaccharide (LPS) を添加した。その後, 細胞から RNA を抽出し NEDD4-TV1 と TV2 の遺伝子発現変化を qRT-PCR で解析した。NEDD4 のタンパク質発現は, RIPA Buffer を用いて細胞タンパク質を抽出し, ウェスタンブロッティング法で解析した。

結果・考察: Raw264 細胞では, LPS 処理により NEDD4-TV2 の発現が抑制される傾向が見られたが, NEDD4-TV1 は, Melt Curve の解析結果から目的の PCR 増幅産物以外も検出された。また, MEFs においては, LPS 処理により NEDD4-TV2 の発現が抑制されたが, NEDD4-TV1 の発現に有意な差はなかった。今後, さらに詳細な解析が必要ではあるが, 炎症応答に伴う NEDD4-TV2 の発現制御が, 炎症性サイトカインの発現調節に関与していることが示唆された。

P-51) 冠動脈バイパス術後, 両側内胸動脈グラフトが開存した A 型大動脈解離の症例における上行弓部全置換術

付属病院心臓血管外科 廣本敦之・茅原一登・上田仁美
白川 真・丸山雄二・佐々木孝
宮城泰雄・石井庸介

79 歳男性, 9 年前に両側内胸動脈を使用した CABG を施行されておりいずれも開存している。6 週間前に A 型解離

を発症したが, 偽腔閉鎖型にて経過観察の方針とした。しかし上行大動脈に ULP が出現し手術を施行することとなった。右大腿静脈・上大静脈脱血, 右大腿動脈送血にて全身冷却を行い, 鼓膜温 20 度で人工心肺リザーバーに 30 mEq のカリウムを注入し電気的心停止を得て循環停止, 脳分離循環を併用し上行弓部全置換術を完遂した。人工心肺からの離脱に問題なく, 術後も心機能は保たれていた。

本症例のように, CABG 術後で開存した両側内胸動脈グラフトを有する症例における再開胸・上行～弓部大動脈手術における心筋保護法はいくつか方法論が考えられるが, それらの心筋保護法, および今回の術式の利点につき考察し, 報告する。

本報告は, 胸部外科学会関東甲信越地方会にても発表を行った。

P-52) 術式に苦慮した多発性嚢胞腎に合併した亜急性 A 型大動脈解離の 1 例

付属病院心臓血管外科 上田仁美・丸山雄二・石井庸介

症例は 64 歳女性, 41 歳時に多発性嚢胞腎と診断。今回腹膜透析カテーテル挿入目的で入院し, 単純 CT で偶発的に A 型大動脈解離が指摘され, 造影 CT にて, 偽腔開存型 A 型大動脈解離と診断された。入院 2 カ月前に頭痛・背部痛で救急外来を受診し, 頭部 CT のみで問題ないと判断され帰宅した経緯があり, 発症から 2 カ月経過していると予想された。無症状で上行大動脈径は 46 mm だが, 心嚢液貯留あり, 手術の方針となった。多発嚢胞・巨大肝嚢胞による下大静脈圧排所見あり, 人工心肺の脱血不良が懸念された。また右内頸動脈の高度狭窄・右外頸動脈の閉塞を認め, 頸動脈再建・選択的脳分離灌流 (SCP) について十分に検討した。手術は全弓部大動脈人工血管置換術を施行。心肺確立時, 右房脱血のみでは脱血が安定せず, 右大腿静脈から 18 Fr 脱血管を追加したが, 18 cm 程度しか挿入できず側孔が露出してしまうため, V-V ECMO 用の短い脱血管を 15cm 程度挿入することで, 右房・右大腿静脈脱血で安定したフルフローを得た。脳灌流については腕頭動脈真腔への SCP を開始したところ, rSO₂ の低下は認めず, また左総頸動脈・左鎖骨下動脈からの back flow を確認したため, 腕頭動脈への SCP は十分と判断し, 腕頭動脈への真腔吻合とした。術後 2 日目に抜管, 脳神経学的合併症を認めず, 透析導入も回避し, 術後 15 日目に自宅退院となった。術後頸部 MRA では腕頭動脈から右総頸動脈の偽腔の狭小化・右内頸動脈狭窄の軽減・右外頸動脈の描出を確認した。

P-53) 全血球計算検査正常にもかかわらず JAK2 V617F 変異陽性骨髓増殖性腫瘍の診断に至った門脈血行異常症の3症例

付属病院血液内科 本間俊佑・脇田知志・山口博樹
付属病院消化器・肝臓内科 大森 順・糸川典夫・厚川正則
付属病院消化器外科 清水哲也・吉田 寛

目的：骨髓増殖性腫瘍 (MPN) の血栓傾向により、門脈血行異常症を発症しうる。門脈血行異常症に対して遺伝子変異スクリーニング検査を行い、全血球計算検査 (CBC) が正常にもかかわらず真性多血症の診断に至った症例を経験した。

症例 1：17 歳、女性。特記すべき既往なし。無月経を主訴に婦人科を受診し脾腫を指摘された。精査にてバッド・キアリ症候群と診断した。診断時、白血球数 (WBC) 8,200/uL、ヘモグロビン値 (Hb) 14.2 g/dL、血小板数 (Plt) 43.4 万/uL であった。

症例 2：64 歳、女性。貧血を主訴に前医を受診し肝外門脈閉塞症と診断された。精査目的に当院を受診した。来院時、WBC 8,100/uL、Hb 8.8 g/dL、Plt 31.1 万/uL であった。

症例 3：42 歳、女性。腹痛を主訴に受診した。脾腫を認めた。精査にて肝外門脈閉塞症と診断した。診断、WBC 8,500/uL、Hb 13.1 g/dL、Plt 27.7 万/uL であった。

経過：いずれの症例も JAK2 遺伝子検査を行い V617F 変異が陽性であった。骨髓検査により MPN と診断した。心血管系イベント高リスク群でありアスピリンを開始した。

考察：MPN は血球増多を契機として診断されることが多い。本症例では門脈血行異常症により脾機能亢進を呈し、血球増多を来さなかった。門脈血行異常症では、CBC が正常であっても、JAK2 遺伝子変異のスクリーニング検査が有用である。

本演題は第 46 回日本血栓止血学会学術集会にて発表した内容である。

P-54) 高流量性肺高血圧における末梢肺動脈の組織像と臨床所見の相関性の検討

付属病院小児科 渡邊 誠・松井亮介・橋本佳亮
付属病院心臓血管外科 佐々木孝

目的：高流量性肺高血圧における末梢肺動脈の組織所見と臨床所見の相関性を明らかにするため、肺動脈絞扼術を施行した症例の末梢肺動脈組織像と心臓カテーテル検査における評価との相違を検討する。

方法：心臓カテーテル検査および肺動脈絞扼時に肺生検を施行した 5 例を対象とし、肺動脈絞扼術前の心臓カテーテル検査にて肺動脈圧および肺血管抵抗 (Rp) を測定。又肺動脈絞扼術時に肺生検を施行し、末梢肺動脈組織像と心臓カテーテル検査時の評価の比較検討を行った。

結果：5 例の平均 Qp/Qs は 3.93、平均 Rp は 3.2 単位であった。症候群でない 2 症例では Rp は 2 単位以下であり、

組織学的にも中等度の中膜肥厚のみで、いずれも IPVD 1 および Heath-Edwards 分類 (HE 分類) 1 度であった。基礎疾患のある 3 症例では、VATER 症候群にて Rp 6.7 単位と高値であり、組織学的には中等度の中膜肥厚と内膜の細胞性肥厚を認めたが、IPVD 1.2・HE 分類 2 度であった。Down 症の 2 例は Rp 2.6 単位と 3.5 単位であったが、いずれも中等度の中膜肥厚のみで IPVD 1・HE 分類 1 度であった。

結論：今回の検討では Rp が正常もしくは軽度上昇の症例が多かったが、いずれも組織学的には中膜肥厚のみで、Rp 値と矛盾しない結果であった。今後は Rp 高値の症例にても組織像との相関性を検討する必要があると思われる。

P-55) 当院における急性 A 型大動脈解離緊急手術時のサムライ送血導入に向けた試み

千葉北総病院心臓血管外科 川瀬康裕・藤井正大・山田直輝
村田智洋・山下裕正・別所竜蔵
付属病院心臓血管外科 石井庸介

背景：急性 A 型大動脈解離 (ATAAD) では、救命のために速やかな人工心肺導入が不可欠な場合がある。

目的：脱血を行いつつ上行大動脈切開にて送血管を真腔に直接挿入するサムライ送血を当院採用の送血管にて施行した結果を検討する。

対象と方法：2024 年に施行された ATAAD 10 例のうち、全弓部置換 5 例を除外した 5 例において、サムライ送血 (S 群) 2 例と非サムライ送血 (N 群) 3 例に分け比較検討した。N 群は全例大腿動脈送血であった。

結果：死亡退院はなかった。N 群で永続性脳障害 (PND) は認めなかったものの、2 例で一過性脳障害 (TND) を生じた。S 群では PND および TND とともに 1 例も認めなかった。人工心肺確立までの時間や心停止時間、下半身循環停止時間に両群で有意差はなかった。手術時間に関しては S 群 253.5±50.2 分、N 群 364.0±15.4 分と、S 群において有意に短かった (p=0.03)。

考察：サムライ送血における人工心肺確立までの時間は、迅速性に優れた大腿動脈送血と比較しても遜色はなかった。S 群において順行性送血のため冷却時間が短くなった結果、手術時間が短縮されたと考えられた。サムライ送血においては、上行大動脈後壁の剝離による外膜損傷や、側孔を有する細径ストレート送血管では脇漏れや上行大動脈エントリーへの送血による偽腔灌流の増大リスクに注意が必要であると思われる。

結語：サムライ送血により安全に ATAAD 患者を救命することができた。より安全性を高めるには送血管に対する工夫が必要であると考えられた。

P-56) 多血小板血漿を含浸させた生分解性徐放化ゲルの 心筋梗塞に対する有用性

千葉北総病院心臓血管外科 村田智洋・川瀬康裕・山田直輝
山下裕正・藤井正大・別所竜蔵
付属病院心臓血管外科 宮城泰雄・佐々木孝・茅原一登
上田仁美・廣本敦之・白川 真
丸山雄二・石井庸介
大森赤十字病院
心臓血管外科 網谷亮輔

背景: 多血小板血漿 (PRP) は心筋梗塞後の収縮能を保存しリモデリングを抑制するが、投与方法にはいまだ議論の余地がある。生分解性徐放化ゲルはコラゲナーゼにより体内で分解され内包物を放出するマテリアルである。われわれの開発した生分解性徐放化ゲルパッチによる心外膜アプローチ方法は従来の心筋内注入法における問題を解決する可能性がある。

目的: ラット心筋梗塞モデルでのPRPと生分解性徐放化ゲルを組み合わせた心外膜アプローチの有効性を評価する。

材料と方法: PRP中およびコラゲナーゼ投与前後のPRP含浸ハイドロゲルからの放出プロファイルをELISAで測定した。コントラスト心エコーでPRP、PBS含浸ハイドロゲル、および心筋梗塞群 (PRP、PBS、MI群) を評価し、28日目に病理サンプルを採取した。

結果: PRPにはTGF- β (188.0 ± 45.7 ng/mL), IGF-1 (556.8 ± 40.8 ng/mL), PDGF- $\beta\beta$ (34.0 ± 9.3 ng/mL) が含まれ、VEGFは検出されなかった。収縮能は1日目からPRP群で有意に維持され、リモデリングも7日目から有意に抑制され28日目には顕著であった。梗塞部位の壁厚はPRP群で維持され、梗塞部位での残存心筋面積も有意に大きかった。

考察: PRPハイドロゲルパッチは急性期から心収縮能を保存し、慢性期ではリモデリングを抑制した。これらの効果は梗塞部位の左室壁厚と残存心筋が寄与すると考えられる。生分解性徐放化ゲルを用いたPRPの心外膜アプローチは有用であると考えられた。

P-57) Kommerell憩室に対するオープンス TENTを用いた全弓部大動脈置換術後に非ステント部の高度屈曲・狭窄を来した1例

千葉北総病院心臓血管外科 山田直輝・藤井正大・村田智洋
川瀬康裕・別所竜蔵
付属病院心臓血管外科 石井庸介

症例は45歳男性、健康診断で施行した上部消化管造影検査で食道狭窄を指摘され、精査の結果右側大動脈弓を伴うKommerell憩室の診断で当科に手術依頼となった。手術はオープンス TENTを用いた全弓部大動脈置換術を行った。術後に新たに間欠性跛行とABI低下が出現し、造影CTにて非ステント部分の高度屈曲を認め、同部位での狭窄による下半身血流の低下を疑った。二期的に屈曲部分にTEVARを行い、屈曲は解除され症状は消失・ABIは正常

化した。

本発表の要旨は第51回日本血管外科学会学術総会にて発表した。

P-58) 遠位弓部大動脈置換術後の解離性胸腹部大動脈瘤 に対し、total debanching TEVARを施行した 1例

心臓血管外科学 辻 杏奈・宮城直人・平山愛子
村田智洋・網谷亮輔・上田仁美
山下裕正・佐々木孝・丸山雄二
宮城泰雄・石井庸介

症例は79歳男性。29年前に慢性大動脈解離に対し、左開胸で下行大動脈人工血管置換術を当院で行っている患者。その後他院でフォローされていたが、CTにて胸腹部大動脈瘤が拡大傾向 (昨年56 mm → 今年60 mm) であったため、手術的に当院に紹介となった。

胸腹部大動脈はTh12レベルから瘤化し、瘤下端は腎動脈起始部に及んでいた。腹腔動脈は瘤に圧排されており、起始部で狭小化していた。高齢であり、手術侵襲を低減させる目的で、腹部4分枝再建を伴ったtotal debanching TEVARを予定した。

剣状突起下から臍と恥骨上縁までの腹部正中大切開でアプローチ。まず左総腸骨動脈-左腎動脈・右腎動脈・上腸間膜動脈・総肝動脈バイパスを行った (InterGard: 16 mm × 8 mm × 8 mm × 8 mm × 8 mm)。その後、腹腔動脈起始部をコイルリングし、Gore cTag: 26 mm × 26 mm × 15 cm + 31 mm × 31 mm × 10 cmでTEVARを施行した。術中造影、および術後CTではエンドリークを認めず、debanching人工血管も良好に開存していた。対麻痺などの合併症も認めず、第10病日、軽快退院となった。

胸腹部大動脈瘤に対するdebanching TEVARは、開胸・開腹による人工血管置換術に比較し低侵襲であり、成績も比較的良好である。文献的考察も含め報告する。

P-59) 薬剤性ラット心筋障害モデルに対する肺動脈絞扼術の有効性の検討

医学部第3学年 廣瀬 穰
医学部第6学年 沼田 大和
医学部第4学年 井上 結賀
心臓血管外科学 佐々木 孝・村田智洋・網谷亮輔
宮城 泰雄・石井庸介

病理学 (解析人体病理学) 功刀しのぶ

目的: 拡張型心筋症の小児患者に肺動脈絞扼術 (PAB) を行い、心機能の改善が得られたと報告されたが、その機構は明らかでない。本研究ではラット薬剤性心筋障害モデルにPABを行い、心機能を評価しその有効性を検討することを目的とする。

対象: 4週齢Sprague-Dawleyラット12匹

方法: ラットに、2週間でアドリアマイシン15 mg/kgを

腹腔内投与 (2.5 mg/kg×6 回) した。投与後, 6・8・12 週齢で PAB を施行した。PAB は左第 3 肋間から開胸し, 18G 注射針と同様の径に調節した外科クリップで肺動脈幹を絞扼した。その後カテーテル検査を行い, 心機能を評価した。

結果: ラット 12 匹のうち, 6 週齢時 3 例に PAB を施行し 0 例生存 (0/3)。8 週齢時 2 例施行し, 0 例生存 (0/2)。12 週齢時 7 例施行し, 2 例生存した (2/7)。死亡例では麻酔導入時に多量の気道分泌物, 開胸後に胸水を認めた。術中は鼻口より分泌液が持続的に放出され, 術後死亡した。生存例のカテーテル検査では EF が $45 \pm 8\%$, 左室拡張末期容積が $95 \pm 68 \mu\text{L}$ であった。

考察: アドリアマイシン投与直後の 6 週齢, その後の 8 週齢は気道分泌物や胸水貯留による呼吸・循環不全により術後すべて死亡, 12 週齢時は 2 例のみ生存した。正常心ラットの PAB では 6 週齢 12 例で 9 例生存した (9/12)。アドリアマイシン投与が PAB への耐術能を減弱させたと考えた。カテーテル検査では, アドリアマイシン投与後 PAB なしラットの EF $32 \pm 9\%$ (N=5) に比し, 成功の 2 例で EF% 改善が予想された。今後は投薬後の PAB の時期を再検討し, 再度評価する。

P-60) ラット薬剤性心筋障害モデルの心機能評価

医学部第 6 学年 沼田 大和
 医学部第 4 学年 井上 結賀
 医学部第 3 学年 廣瀬 穰
 心臓血管外科学 佐々木 孝・村田智洋・網谷亮輔
 宮城 泰雄・石井庸介
 付属病院病理診断科 功刀しのぶ

特発性拡張型心筋症の小児患者に対する肺動脈絞扼術の有効性が報告されているが, その機序は明らかでない。機序解明のため, 小型動物での実験系を完成する。

拡張型心筋症に近いモデルとして, ラットへのアドリアマイシン投与による心不全モデルを作製する。心機能を評価し, モデルとしての妥当性を評価する。

4 週齢の Sprague-Dawley ラット 12 匹のうち, 6 匹にアドリアマイシン 15 mg/kg を 2 週間で腹腔内投与し (2.5 mg/kg×6 回) (A 群), コントロールとして 6 匹に生理食塩水を投与した (C 群)。投与 2 週後, 4 週後に心臓超音波を施行し, 4 週後に左心カテーテル検査で心室圧容積関係を求めた。心臓を摘出し, 病理学的に線維化を評価した。

A 群の 1 匹は 5 回投与後に死亡した。体重は A 群, C 群で投与開始前 102 ± 6 , $98 \pm 7 \text{ g}$ ($p=0.36$) であったが, 投与終了 4 週後では 222 ± 9 , $266 \pm 14 \text{ g}$ ($p<0.01$) であった。心臓超音波では投与終了 4 週後の % FS は 51 ± 2 , 61 ± 9 ($p=0.03$) で, E/A 比は 1.5 ± 0.09 , 1.8 ± 0.1 ($p=0.002$) であった。心臓カテーテルでは左室拡張末期容積は 175 ± 21 , $163 \pm 38 \mu\text{L}$ ($p=0.57$), effective arterial elastance (Ea) は 2.3 ± 0.7 , $1.5 \pm 0.4 \text{ mmHg}/\mu\text{L}$ ($p=0.05$), end-systolic elastance (Ees) は 0.98 ± 0.14 , $1.4 \pm 0.4 \text{ mmHg}/\mu\text{L}$ ($p=0.04$), Tau は 11 ± 1 , $10 \pm 2 \text{ ms}$ ($p=0.38$) であった。線維

化の割合は $4.2 \pm 2.8\%$, $1.0 \pm 0.6\%$ ($p=0.02$) であった。

C 群と比し A 群では, EF の低下と, 線維化の進行が認められた。一方心拡大の進行は認められず, 拡張能は変わらなかった。拡張型心筋症は, 左室拡大を伴った左室収縮能の低下を来す病態である。本モデルは左室拡大を認めないが, 左室収縮能の低下を来す心筋障害モデルである。

P-61) プロテオーム解析による心筋蛋白質の加齢性変化

医学部第 5 学年 長谷川湧生・宮田隆宏
 付属病院病理診断科 堂本裕加子・坂谷貴司
 統御機構診断病理学 宮崎 海・藤井雄文・北村妙子
 石野 孔祐・大橋隆治

目的: 心筋組織の加齢性変化による生理的機能の喪失は心機能障害の要因となるが, 加齢による心筋組織の蛋白質発現の変化について詳細は明らかになっていない。

方法: 2010 年 6 月~2021 年 6 月までに日本医科大学付属病院で行われた剖検症例を用いて液体クロマトグラフィー質量分析法を行い, 心筋組織に含まれる蛋白質を網羅的に解析した。症例は心筋組織に肉眼的, 組織学的に明らかな異常がなく, 心疾患以外が死因となった 31 症例を選出した。

結果: 8 割以上の症例で共通して検出できた左室心筋組織の蛋白質は約 600 種類で, 蛋白質の発現量が年齢と有意な正の相関を示したのは 16 種類, 負の相関を示したのは 14 種類であった。Gene ontology 解析ではリモデリング関連の系が亢進し TCA 回路関連の系の低下が示唆された。最も強い正の相関を示したのは Cathepsin D (CTSD) であり, 免疫組織化学的にも心筋細胞内の CTSD 陽性面積は, 加齢に伴い増加が認められた。

考察: 虚血性心疾患や拡張型心筋症において蛋白質分解酵素 CTSD をはじめとしたオートファジー関連蛋白質の発現が亢進し心保護因子として働くことが知られており, 年齢に相関して CTSD の発現が亢進することは心筋細胞の加齢性変化に伴った代償機構と考えられる。

P-62) 正常心ラットに対する肺動脈絞扼術の左心機能への影響

医学部第 4 学年 井上 結賀
 医学部第 6 学年 沼田 大和
 医学部第 3 学年 廣瀬 穰
 心臓血管外科学 佐々木 孝・村田智洋・網谷亮輔
 宮城 泰雄・石井庸介
 病理学(解析人体病理学) 功刀しのぶ

目的: 小児拡張型心筋症に対する肺動脈絞扼術 (PAB) の有効性が報告されたが, 作用機序は明らかでない。小型動物で検証するため, ラットへのアドリアマイシン投与による心筋障害モデルを作製した。今後心筋障害ラットに PAB を施行し心機能の評価, 病理学的検証を行う。本研究ではその先行研究として, 正常心ラットに PAB を行い心

機能の評価を行った。

方法：4週齢のSprague-Dawleyラット12頭に2週間生理食塩水を投与し、6週齢でPABを施行した。PABは左第3肋間開胸でアプローチし、絞扼部の断面積が18G注射針と同等になるよう肺動脈幹を絞扼した。PAB後4週で心臓超音波、心臓カテーテルを施行した。対照として、生理食塩水投与のみ行いPABを施行しなかった6頭(C群)を用い、2群で心機能の比較を行った。

結果：PAB群の生存率は75%であった。C群の心臓超音波では、投与終了後と投与2週後の%FSはそれぞれ 60 ± 5 , 59 ± 4 ($p=0.6$)で、E/A比は 1.6 ± 0.1 , 1.6 ± 0.2 ($p=0.6$)であった。PAB群の心臓超音波では術前と術後の%FSはそれぞれ 60 ± 11 , 53 ± 4 ($p=0.04$)で、E/A比は 1.9 ± 0.3 , 1.7 ± 0.1 ($p=0.03$)であった。心臓カテーテルでは、PAB群とC群それぞれで平均血圧は 40 ± 9 , 47 ± 5 mmHg ($p=0.08$)、心拍出量は $11,000 \pm 4,000$, $25,000 \pm 6,000$ $\mu\text{L}/\text{min}$ ($p<0.001$)、一回拍出量は 40 ± 10 , 80 ± 10 μL ($p<0.001$)、左室拡張末期容量は 90 ± 20 , 170 ± 40 μL ($p<0.001$)、収縮末期圧容積関係は 3 ± 2 , 1.0 ± 0.5 mmHg/ μL ($p=0.02$)、Tauは 14 ± 2 , 10 ± 2 ms ($p=0.002$)であった。

考察：正常心ラットへのPABにより、左室容量は減少し、左室収縮能は維持され左室拡張能は低下した。

P-63) 腹部大動脈及び下大静脈を合併切除した巨大後腹膜腫瘍の1例

付属病院心臓血管外科 白川 真・石井庸介
千葉北総病院心臓血管外科 藤井正大
千葉北総病院泌尿器科 程塚直人・鈴木康友

症例は43歳男性、腹部大動脈と下大静脈に接する巨大後腹膜腫瘍にて紹介となった。画像診断上、同腫瘍は腹部大動脈と下大静脈に浸潤している可能性があるためと判断し泌尿器科と合同で腫瘍摘出術を予定した。手術は腹部正中切開でのアプローチとし、後腹腔の剝離を進めていくと同腫瘍は腹部大動脈および下大静脈と強固に癒着している所見であったため、腹部大動脈と下大静脈を一時遮断して腹部大動脈および下大静脈を合併切除する形で同腫瘍を摘出し、腹部大動脈および下大静脈を各々人工血管を用いて再建した。術後の経過はおおむね順調で術後13日目に退院となった。なお、同腫瘍の病理診断は神経鞘腫であった。

従来手術適応がないとされてきた大血管に浸潤した腫瘍の外科治療に際してoncovascular surgeryという概念が提唱されるようになり、そのような腫瘍に対しては心臓血管外科医のより積極的な関与が重要であると考ええる。

(同内容はAnnals of Vascular Diseasesに近日掲載予定である)

P-64) Compartment 症候群を合併した急性下肢動脈閉塞に対する外科治療

武蔵小杉病院 心臓血管外科 前田基博・坂本俊一郎・辻 杏奈
鈴木憲治
付属病院心臓血管外科 石井庸介

はじめに：急性下肢動脈閉塞(ALI, acute limb ischemia)は下肢離断にとどまらず、自然経過では急速に致死経過に至る重篤な病態である。迅速な血行再建を要するが、発症からの時間経過によっては血行再建後に患足のCompartment症候群を併発し、不可逆的な神経障害や血流障害を及ぼす。今回われわれはCompartment症候群を併発したALIを3例経験したので、その治療方針について検討する。

対象：2021年12月から2023年10月にかけてALIに対して外科的血行再建(バイパス術)を施したもののうち3例で術後Compartment症候群を併発した。発症から病院受診までの時間には差異があるが、すべて診断がつきしだい緊急手術となった。1例目は85歳女性、両側総腸骨動脈の閉塞、発症から手術までは3日であった。2例目は91歳女性、右総腸骨動脈から膝窩動脈の閉塞、発症から手術までは1日であった。3例目は50歳男性、両側総腸骨動脈、右浅大腿動脈、左前脛骨動脈の閉塞、発症から手術までは1日であった。

結果：3例とも手術直後に下腿のCompartment症候群を発症し減張切開を施した。1例で足趾のminor amputationを要したが、全例で救命することができた。

結論：発症からの時間経過によらず積極的に血行再建した上で、Compartment症候群を併発した場合には迅速に減張切開を施す治療戦略は許容しうる成績であった。

P-65) 心臓動態ベクトル解析を基づく機械学習型心筋梗塞部位予測とその考察

東京理科大学大学院1年生藤沢匡哉研究室 佐々木紀華
東京理科大学工学部 藤沢 匡哉
公立諏訪東京理科大学工学部 田邊 造
付属病院心臓血管外科 宮城 泰雄

心筋梗塞の診断は心電図などで心筋梗塞の有無を明らかにした後に、超音波診断装置で梗塞部位を絞り込むことで診断している。しかしながら、その診断は医師の経験に基づく主観的な評価方法であることが多い。本研究は、ラット心筋梗塞モデル(前下行冠動脈結紮モデル)における梗塞作製前と梗塞作成4週間後の心臓超音波画像(短軸像)から梗塞部位を特定する心臓動態ベクトル解析法を提案する。提案手法は、(i)心基部・中央部の各部位にGunner-Farneback型オブティカルフロー解析法により心臓動態ベクトルを算出する。(ii)心臓動態ベクトルの角度から収縮方向と拡張方向と2つの円周の方向の4つに分類した後に、(iii)分類された心臓動態ベクトルを特徴量とした機械学習から心筋梗塞部位を判定している。提案手法の特徴は、(1)

心臓超音波画像に対してオブティカルフロー解析を用いることで収縮方向と拡張方向だけでなく2つの円周方向を含むあらゆる微細な心臓動態ベクトルが算出可能であり、(2)心筋梗塞は全体的に動態が小さくなっていることが確認できることである。加えて(3)健常時の動態は収縮方向と拡張方向が主体であるのに対して、心筋梗塞時は円周性方向の動態が主体的であることが確認できる。このことより、心臓壁動態の算出後に可視化することで心臓状態を客観的判断可能な定量的な特徴量が得られる。また、提案手法はLightGBMを用いることでリアルタイム性を損なわずに心筋梗塞部位を同定可能な手法といえる。

P-66) 機械学習を用いた心不全予後予測の検討

循環器内科学 太良修平・浅井邦也
衛生学・公衆衛生学 加藤活人
多摩永山病院薬剤部 林 太祐

目的：本研究では、日本医科大学付属4病院の診療データを用いて機械学習による心不全の予後予測を行い、その有用性を検討した。

対象および方法：2018年4月から2023年9月に日本医科大学付属4病院に入院した心不全患者4,868名を対象に、180日以内の死亡および緊急入院をエンドポイントとして4つの機械学習モデルによる予後予測を行った。4,868名を訓練データと検証データにランダム分割(8:2)し、訓練データを用いて機械学習モデルを訓練し、検証データを用いて予後予測精度を検証した。予後予測に用いる変数は年齢、性別、検査データ、治療内容、在院日数、過去の入院歴、看護必要度等とした。

結果：適合率-再現率曲線のAUCを用いて各モデルの予測性能を比較したところ、ロジスティック回帰:0.528、ランダムフォレスト:0.526、XGブースト:0.516、LightGBM:0.530であった。最も高い予測精度を有したLightGBMを用いて各因子の予後予測への寄与をSHAPアルゴリズムによって可視化した結果、検査値に加えて看護必要度が高い影響力を持つことが分かった。

考察：機械学習モデルは心不全患者の予後を比較的高い精度で予測した。また、看護必要度が重要な予後予測因子であったことは、心不全診療における医師と看護師、介護士、ケアマネジャーなど多職種連携の重要性を示唆している。

P-67) もやもや病に対するSTA-MCA吻合術中に早期過灌流現象を経験した1例

付属病院脳神経外科 松本成未・久保田麻紗美・諫山晃士郎
亦野文宏・村井 保夫

もやもや病は内頸動脈終末部が進行性に狭窄し脳出血や脳梗塞を引き起こす疾患である。加療として血行再建術が施行されるが、術中および術直後から過灌流やwatershed shift等の血行動態の変化が生じ、神経脱落症状を引き起こすことが報告されている。われわれはもやもや病患者の血行再建術中、近傍の脳表静脈の早期出現と術後過還流を呈した一例を経験したため文献的考察と合わせて報告する。

症例は54歳女性。10年前偶発的に施行された頭部MRIで両側MCA狭窄を指摘されもやもや病の診断となった。外来経過観察中に右MCA狭窄と右側頭葉の血流低下が進行し、TIA症状が頻回に出現したため手血行再建術を施行した。側頭葉脳表にSTA-MCA bypassを施行したが、吻合18分後のICGビデオ血管撮影所見で吻合部近傍の脳表静脈にearly venous fillingが確認され、red veinを呈していた。過灌流のリスクを危惧しSTAの吻合を前頭葉側へ変更したが、同様の所見が継続していた。術後は厳密な血圧管理と抗痙攣薬投与を継続したが、術後5日目の脳血流検査で過還流所見があり、痙攣発作も出現した。その後症状は改善し自宅退院となった。

もやもや病に対するSTA-MCA吻合術後のearly venous fillingは以前から報告されており、もやもや病患者における潜在的なAV shuntの存在を指摘する報告もある。また、STA-MCA bypass施行直後からの脳表静脈の早期描出は、術後の過還流症候群との関連を示唆すると報告されている。今回われわれは術中にearly venous fillingを認め、吻合部を変更したものの術後過還流症候群を呈した症例を経験した。安全な術後管理を行う上で注意すべき所見であると考えられた。

同演題は、脳神経外科学会第83回学術総会、第154回日本脳神経外科学会関東支部会にて発表予定である。

P-68) 難治性心室頻脈に対する心室頻脈発作抑制と循環安定化を目指したレミマゾラムを用いた全身麻酔管理経験

付属病院麻酔科・ペインクリニック 山本真記子・石川真士

緒言：心室頻拍(VT)発作は突然の血行動態破綻をきたす。Remimazolamは新規の薬剤で循環抑制作用の小さな鎮静薬である。本症例ではRemimazolamを用いて全身麻酔下マップガイド手術を行い安全な循環管理を目指した。

症例：24歳男性、181 cm、62 kg。3歳時に心室中隔欠損手術後に心筋梗塞を合併した。15歳で運動誘発性VTの診断でAblation手術を受けた。18歳時に再発し心室細動・心停止へ移行したため植え込み型除細動器を移植した。その後も頻回にVT発作・意識消失を呈したため当院入院加療となり、再度外科手術の適応となった。入院後、手術日までVT発作抑制のためにLandiolol, Midazolam, Dexmedetomidineを持続投与していた。全身麻酔導入はFentanyl 100 µgとRemimazolam 7 mgボーラス後1 mg/kg/h, Rocuronium 50 mgで行い気管挿管後の麻酔維持はRemifentanyl 0.2 µg/kg/h, Remimazolam 1.8 mg/kg/h, Rocuronium 0.3 mg/kg/hで行った。麻酔による有意な循環抑制や不整脈は認めなかった。マップガイド中と人工心肺開始後の病変部剥離中にVT発作を呈したが、除細動により洞調律へ復帰した。手術終了後、鎮静薬をPropofolに切り替えてICUへ移送された。手術翌日に抜管、術後7日

にICU退室、術後27日に不整脈の再発なく自宅退院した。

考察・結語：Remimazolamはマップガイド時の不整脈閾値上昇作用も少ない上、QTc延長作用は揮発性吸入麻酔薬より非常に小さく不測の不整脈リスクが少ない。本症例では術前からVT発作が頻回である点で循環動態破綻のリスクが高かったが、Remimazolam投与による循環抑制作用が小さいことで安全に手術ができた。

本発表は、日本心臓血管麻酔学会第29回学術大会にて一般演題発表予定です。

P-69) 左上肢腫脹を伴う腕頭静脈狭窄に対して開心術と同時に左腕頭静脈再建を併施した1例

付属病院心臓血管外科 茅原一登・佐々木孝・白川 真
上田仁美・廣本敦之・山下裕正
丸山雄二・宮城泰雄・石井庸介

透析患者においてシャントの中樞の静脈に狭窄を生じ、血管内治療後も短期に狭窄再発を繰り返す難治例の報告が散見される。今回無名静脈狭窄バイパスを経験したため、文献的考察を交えて報告する。症例は54歳男性。透析患者。大動脈弁狭窄症の診断で当科紹介となり、同時に左上肢腫脹を伴う無名静脈狭窄と診断された。大動脈弁置換術と同時にePTFEグラフトを用いた無名静脈バイパスを併施した。術後左上肢の腫脹は軽快した。

P-70) エサキセレノンの急性期心筋保護効果についての検討

心臓血管外科学 山下裕正・藤井正大・山田直輝
村田智洋・川瀬康裕・茅原一登
上田仁美・廣本敦之・白川 真
丸山雄二・佐々木孝・宮城泰雄
別所竜蔵・石井庸介

目的：急性心筋梗塞後の患者に対しても、標準治療にミネラルコルチコイド受容体ブロッカー(MRB)を加えることで、死亡率や心事故発生を減少させることが報告されている(EPHESUS試験)。動物実験においては、抗アルドステロン薬の虚血前投与が心筋障害を低減させることから、抗アルドステロン薬の心筋保護作用が注目されている。今回われわれは、非ステロイド性抗アルドステロン薬であるエサキセレノン(Esax)の心筋保護作用の有無について検討した。

方法：Wisterラット(雄・体重240~300g)の摘出心を用いて、Langendorff灌流装置による好氣的に灌流実験を行った。EsaxはDMSO(最終濃度0.1%)で溶解した。Esaxの濃度は0.01 μ M, 0.1 μ M, 0.5 μ M, 1 μ Mとし、実験のプロトコルは20分間の灌流後(i) Control群：さらに10分間の灌流後全虚血40分間, (ii) DMSO群：10分間0.1%DMSO投与後に全虚血40分間, (iii~Vi) 0.01/0.1/0.5/1.0 μ M群：10分間各濃度のEsax投与後に全虚血40分間その後、各群とも60分間の再灌流を行い、心機能

評価として左室発生圧(LVDP)、心拍数(HR)、左室拡張末期圧(LVEDP)、冠灌流量(CF)を測定した。

結果：LVDPの最終回復率(% Recovery of LVDP)は、(i) Control群：20.6 $\pm$ 7.2%, (ii) DMSO群：20.8 $\pm$ 8.9%, (iii) 0.01 μ M群：22.1 $\pm$ 6.1%, (iv) 0.1 μ M群：35.9 $\pm$ 6.2%*, (v) 0.5 μ M群：29.5 $\pm$ 8.0%, (vi) 1 μ M群：29.9 $\pm$ 4.3%であった(*: p=0.0023 vs Control, DMSO)。

結語：ラットの摘出心を使用したLangendorff灌流実験にて、エサキセレノンの濃度依存的な心筋保護効果が確認できた。

P-71) 細菌性心嚢液貯留による心タンポナーデを合併した僧帽弁位感染性心内膜炎の1例

付属病院心臓血管外科 網谷亮輔・茅原一登・上田仁美
廣本敦之・白川 真・山下裕正
佐々木孝・丸山雄二・宮城泰雄
石井庸介

背景：IEの治療は第一に抗生剤治療であるが、急性期手術のリスクも考慮しつつ、常に手術介入を念頭にしておかなければならない。今回われわれは細菌性心嚢液による心タンポナーデまで陥った僧帽弁のIEの一例を経験したので報告する。

症例：症例は58歳男性。糖尿病性腎症の透析患者である。左上腕シャントグラフト感染で入院、抗生剤治療を開始した。経過中、心タンポナーデによるショックに陥り、ドレナージを施行した。排液は漿液性であったが、培養からMSSAが検出された。この時すでに僧帽弁に疣贅を認めIEと診断されていたが、MRはほとんど無く、心機能も良好で、抗生剤治療を継続した。しかし、その後、疣贅増大およびMRが出現、感染コントロール不良と判断し、第35病日に僧帽弁置換術を施行した。術中心嚢内の高度癒着および膿性心嚢液を認めた。術直後の経過は良好で、翌日抜管、歩行可能まで回復した。術後4日に心外膜ペーシング不良からのショックを契機に、状態悪化、終日臥床状態となった。術後15日に肺炎・ARDSとなり、再挿管。抗生剤治療継続するも奏功せず、肺炎が悪化し、術後76日に呼吸不全のため死亡した。術後、適宜心臓超音波検査を実施していたが、心機能・僧帽弁に関連する問題は無かった。

結語：本例のように、細菌性心嚢液貯留による心タンポナーデを合併したIEの症例は極めてまれである。術前心臓超音波においても、MRはtrivial, EF良好であり手術介入時期の判断が難しかった。

**P-72) 成人期における右室流出路狭窄を伴った両大血管
右室起始の1例**

付属病院心臓血管外科 平山 愛子・佐々木孝・辻 杏奈
村田 智洋・網谷亮輔・上田仁美
宮城 直人・山下裕正・丸山雄二
宮城 泰雄・石井庸介
付属病院病理診断科 功刀しのぶ

症例は65歳男性。幼少期より心室中隔欠損（VSD）を指摘され、経過観察となっていた。57歳時に発作性心房細動（Paf）に対しカテーテルアブレーションが施行された。65歳時にBNP上昇、労作時倦怠感を自覚するようになり、当院に紹介された。心臓超音波では、両大血管右室起始、大動脈弁下型心室中隔欠損、右室流出路狭窄を認めた。心臓カテーテル検査ではQp/Qs 2.7, mPAP 42 mmHg, Rp 5.25, PG (RVOT-RVin) 30 mmHg, 右室圧は左室圧の8割であった。肺血流増加に伴う肺高血圧を認め、手術適応と判断した。手術は人工心肺使用心停止下に、心内血流転換、右室流出路異常筋束切除、左心耳クリップを施行した。術後経過は良好で術後1日目に抜管、6日目に一般病棟転棟、17日目に退院となった。術後心臓超音波で、右室流出路狭窄は改善し、右室圧は左室圧の5割以下の低下していることを確認した。成人期の両大血管右室起始、右室流出路狭窄に対する手術症例はまれで、若干の文献的考察を加えて報告する。

**P-73) 時間経過と主治医の経験値は積極的経過観察法を
選択した低リスク乳頭癌患者の不安を改善する：
患者報告アウトカム縦断研究報告**

付属病院内分泌外科 數阪 広子・森田哲司・阿部武司
齋藤麻梨恵・長岡竜太・軸蘭智雄
杉谷 巖
武蔵小杉病院内分泌外科 銭 真臣

緒言：われわれは以前の横断研究にて、積極的経過観察（AS）法を選択した甲状腺低リスク乳頭癌患者は即時手術法を選択した患者と比較して不安を感じにくく、時間経過により不安が改善されることを報告した。今回は2年間の縦断研究を行い、AS法を選択した患者のQoLと関連因子について検討した。

対象：2019年から2021年までに低リスク乳頭癌と診断され、外来受診を継続している70例。50例がAS法を、20例が即時手術法を選択した。QoL評価尺度として新版STAIおよび独自に作成した「管理方針決定に関わる質問票」を使用し、管理方針決定時と2年後の外来受診時に配布した。AS群の状態不安と関連因子の検討には重回帰分析を使用した。

結果：全体の平均年齢は 53.0 ± 12.8 歳、54例（77.1%）が女性だった。方針決定時では即時手術群と比較して、AS群は年齢が有意に高く、状態不安、特性不安ともに有意に良好な状態だった。全体で80%以上が自分自身で管理方針を

決定したと回答し、方針決定に関する満足度や他者の介入には有意差を認めなかった。AS群の2年後の状態不安は方針決定時よりも有意に改善し、目的変数とした重回帰分析では、特性不安と主治医のASに対する経験年数が有意な相関を示した。

結論：低リスク乳頭癌患者の不安は時間経過により改善し、特にAS群では主治医のASに対する経験が重要な因子であることが示された。

本研究内容については2024年8月、国際内分泌外科学会にて発表いたしました。

**P-74) 糖尿病ラットにおける生殖制御中枢KNDyニュー
ロン抑制の性差に関する組織細胞化学的解析**

解剖学・神経生物学 大塚真衣・岩田衣世・石井寛高
佛敎大学保健医療技術学部 小澤一史

視床下部弓状核のKNDyニューロンは、kisspeptin, neurokinin B, dynorphin Aを分泌し、GnRH/LHのパルス状分泌の制御に関わる。糖尿病（DM）モデル動物ではKNDyニューロンの発現が抑制されることが明らかとなっているが、本研究ではこの抑制に性差が認められるのかを検討した。成熟したWistar-Imamichi系ラットに膵島β細胞を破壊するstreptozotocinを投与しDMモデルを作製した。7週間後に脳を灌流固定後、切片を作製し、*in situ* hybridization法を用いて、弓状核の各神経ペプチドをコードするKiss1, Tac3, Pdyn mRNA発現細胞数を計測した。DM群は雌雄ともに高血糖とケトosisを示した。Kiss1とPdyn mRNA発現細胞数は雌雄ともにDM群で減少したが、その抑制に雌雄差は認められなかった。一方でTac3 mRNA発現細胞数の変化には雌雄差が認められた。性腺除去し、内因性の性ホルモンの影響を除いた動物では、雌雄ともにDM群でKNDy mRNA発現細胞数が減少し、その減少に雌雄差は認められなかった。以上より、DMによりHPG軸の上位中枢であるKNDyニューロンは雌雄ともに抑制されるが、その抑制に性差は認められなかったことから、DMが及ぼす中枢性生殖機能制御の抑制には性別は関与しない可能性が示唆された。

**P-75) 代謝型グルタミン酸受容体6型のシナプス接着因子
Elfn1との結合におけるN型糖鎖修飾の役割**

生理学（システム生理学） 赤木 巧・荻原郁夫・加藤大輔
介護医療院ケア大宮花の丘 金田 誠

目的：代謝型グルタミン酸受容体6型（mGluR6）は、網膜における光情報処理に関わる受容体で、その遺伝子変異は先天性停止性夜盲症の原因となる。また、mGluR6はシナプス接着因子との結合を介して視細胞-双極細胞間のシナプス形成に関与している。本研究は、mGluR6のシナプス接着因子Elfn1との結合におけるN型糖鎖修飾の役割について検討した。

対象および方法：N型糖鎖修飾部位である4カ所のアス

パラギン残基 (Asn290, Asn445, Asn473, Asn561) について、アミノ酸置換により糖鎖修飾を阻害した mGluR6 変異体と、IgG Fc 領域を融合した Elfn1 細胞外領域を HEK293T 細胞に強制発現させ、その結合能についてブルダウンアッセイ法により解析した。

結果：1 カ所のみ置換を行った変異体では、Asn445 をグルタミンに置換した変異体 N445Q で、野生型に比べ Elfn1 との結合能に有意な低下が認められた。一方、変異体 N473Q, N561Q では有意に上昇していた。3 カ所および 4 カ所を同時に置換した変異体では、すべての変異体で有意な結合能の低下を示したが、Asn445 のみ存在する 3 カ所置換変異体では、ほかの変異体と比較して結合能は有意に高かった。

考察：mGluR6 の N 型糖鎖修飾は、シナプス接着因子との結合に重要な役割を担っており、その役割は修飾部位により異なることが示唆された。

*本発表の一部は第 49 回日本神経学会大会で発表を行った。

P-76) L5/S1 狭窄症に対する PETLIF の 1 年成績

整形外科学 三浦一馬・小野孝一郎・眞島任史

はじめに：全内視鏡下腰椎椎体間固定術 (PETLIF) は、内視鏡を用いて椎体間ケージを設置する最小侵襲腰椎固定術である。これまで L1/2 から L4/5 高位までの報告はあるものの、椎間孔が狭い L5/S1 に対する内視鏡下腰椎椎体間固定はほとんど行われていない。今回われわれが行った L5/S1 高位に対する PETLIF の治療成績を調査した。

方法：2021 年 3 月以降、L5/S1 高位を含む PETLIF を行い、1 年以上経過観察が可能であった 5 例を対象に調査した。平均年齢は 70.2 歳、性別は男性が 3 名、女性が 2 名であった。

結果：術後経過観察期間は平均 20.7 カ月、手術時間 200 分、術後在院日数は 8 日だった。腰痛/下肢痛 VAS は術前 58/62 mm から術後 1 年で 5/8 mm に、JOA スコアは術前 16 点から術後 1 年で 26 点と有意に改善した。椎間板高は 2.1 mm から 6.9 mm に拡大した。術後 1 年での CT で判定した骨癒合率は 80% であった。腰痛/下肢痛 VAS は最終的に改善したものの、再手術が 1 例、exiting nerve 症状を 1 例に認めた。

考察：L5/S1 高位に対する PETLIF の治療成績はおおむね良好であった。硬膜を直接観察することなく除圧でき (間接除圧) 再手術症例などに有用である。

P-77) 脳梗塞モデルに対する羊膜由来間葉系幹細胞エクソソームによる治療効果

医学部第 5 学年 速水萌々香・高田慎太郎・端泰 雅
神経内科学 高橋 史郎・古寺 紘人・木村和美
共同研究施設 齋藤 萌子・仁藤智香子
臨床系研究施設

目的：MSC 由来エクソソームは幹細胞移植に代わる新

たな脳梗塞治療ツールとして期待されている。MSC の中でも羊膜由来間葉系幹細胞 (AMSC) は羊膜組織より大量に採取可能で、高い増殖能を持ち、免疫原性も低いとされており、われわれは、ヒト AMSC 由来エクソソーム (AMSC-EXO) を用いてマウス中大脳動脈永久閉塞モデルにおける脳保護効果を検討した。

方法：脳虚血 24 時間後に vehicle または AMSC-Exo をマウスに静脈投与した。動物に対し神経徴候、ロタロッド試験、Y-maze 試験を施行し、評価した。梗塞体積は TTC 染色法より測定し、虚血側脳における炎症性蛋白の発現や神経細胞死の評価を行った。

結果：AMSC-EXO 群では対照群に比べて虚血後 3 日における姿勢異常の有意な改善を認め ($p < 0.01$)、ロタロッド試験においても対照群に比べて騎乗時間が延長した ($p < 0.05$)。また、Y-maze 試験では細胞治療群で交換行動率が有意に上昇した ($p < 0.05$)。虚血境界領域における Iba-1 や TNF- α 蛋白は対照群に比べ、細胞治療群で有意な発現抑制を認め ($p < 0.05$, $p < 0.05$)、変性神経細胞数も減少していた ($p < 0.01$)。さらに虚血 14 日後において、AMSC-EXO 群では Ki67/CD31 陽性細胞数の有意な増加を認めた ($p < 0.05$)。

結論：中大脳動脈永久閉塞モデルにおいて、AMSC-EXO による治療は脳虚血後の梗塞を減少させ、長期的な運動機能および認知機能を有意に改善させた。その機序として、虚血後急性期における炎症抑制を介した神経細胞死の抑制、亜急性期における血管新生作用による組織修復が関与する可能性が示唆された。

(第 65 回日本神経学会学術大会で発表いたしました)

P-78) 子宮筋層異常に起因する子宮内胎児発育不全のメカニズム解析

医学部第 5 学年 村井良基
微生物学・免疫学 根岸靖幸・井野 創・堀井裕美
森田林平
付属病院女性診療科・産科 鈴木俊治

目的：子宮筋腫や子宮腺筋症などの子宮筋層異常を伴う合併妊娠では、流産、早産、子宮内胎児発育不全 (FGR) の発症頻度が多いことが知られている。本研究では、Elsherbini らによって報告されたマウス子宮腺筋症モデル (Scientific Reports, 2022) を作成して、FGR の発症およびそのメカニズム解析を試みた。

方法：生後 8 週齢マウスを全身麻酔下で開腹し、子宮壁を 30G 針を用いて穿刺し子宮腺筋症モデルを作成した。両側子宮を穿刺したものを bi-ADM 群、左側のみ穿刺したものを lt-ADM 群、開腹のみを行ったマウスを sham 群とした。術後 4 週後より交配を開始、膈プラグを認めた日を妊娠 0.5 日目とし、妊娠 18.5 日にマウスを安楽死させ、胎児重量、胎盤重量を測定した。

結果：Sham 群に比して、bi-ADM 群では有意に胎盤、胎児重量が低下していた。興味深いことに、lt-ADM では穿刺した左側のみならず、穿刺していない右側も胎盤、胎

児重量が低下していた。

考察：lt-ADM 群で、両側の子宮で FGR が誘導されたことは、物理的な損傷以外の要因で胎盤および胎児の発育が阻害されたことを示唆する。現在子宮筋層の免疫学的解析により、そのメカニズムを模索している。

P-79) 働きながら妊活をするには？～当院のアンケート結果を踏まえて～

付属病院女性
診療科・産科

市川智子・久保田夢音・坂田明子
白石達典・横手 遼子・松田 繁
中尾仁彦・米澤 美令・桑原慶充
鈴木俊治

目的・対象：日本では男女雇用機会均等法の施行以降、女性の就労人口が増加し、キャリア意識の高まりにより晩婚・晩産化、少子化が進行している。これにより、不妊治療や妊活が重要課題となっているが、妊娠可能期間と就労時期が重なるため、仕事と妊活の両立が必要である。本研究は、当院職員を対象に妊活（不妊治療）に関するアンケートを行い、職員が抱える妊活に対する問題を明らかにすることを目的とした。

方法：2024 年 1 月から約 1 カ月間、当院職員 8,766 名を対象に WEB アンケートを実施し、1,069 名（12.2%）から回答を得た。

結果：アンケートに回答した職員の約 3 割が不妊治療の経験があり、そのうち約 9 割が月 2～6 回の通院をしていた。約 95% の職員が不妊治療により仕事に支障を来していると感じ、約 10% の女性が離職していた。職員の希望として、不妊治療のための休暇や勤務体制の調整、周囲の理解が求められた。しかし、実際に職場へ周知しているのは約半数にとどまった。職場での勤務については、早退・遅刻、仕事内容の軽減のほか、当院生殖外来での受診により時間的余裕が生じたとしていた。不妊治療による仕事への影響に対するとらえ方は、不妊治療の有無や管理職の有無によって異なった。不妊治療に対するサポート制度は約 9 割の職員が希望し、特に柔軟な働き方や休暇が求められた。

考察：多くの職員が不妊治療に対するサポートを希望している。また、当院生殖外来を利用することで、勤務に対する配慮や柔軟な対応が可能であることが示唆された。

P-80) 免疫組織化学法に用いる抗 ESR1 抗体の検討

解剖学・神経生物学

相馬ミカ・森下雅大・肥後心平
石井寛高

目的・対象：女性ホルモンであるエストロゲンは生殖をはじめ、多くの生理現象に関与する。エストロゲン受容体には ESR1、ESR2 の 2 つのアイソフォームがあり、それら受容体の発現局在解析には特異的な抗体が必須である。齧歯類 ESR1 の免疫組織化学法（IHC）で使用実績のある抗 ESR1 抗体 MC-20 が終売となり、新たな特異的な抗体の選択と染色条件の最適化が必要となっている。そこで本研究で

は 5 種類の市販の抗 ESR1 抗体（06-935、E115、F-10、H4624、SP1）を対象に、ESR1 の局在を特異的に検出できる抗体を選択し、最適な染色条件の検討を行った。

方法：5 種類の抗 ESR1 抗体を対象にラット・マウス ESR1 への特異的反応性を検討するため、ヒト・ラット・マウスの ESR1 を発現させた培養細胞を用いてウェスタンブロット（WB）と免疫細胞化学法（ICC）を行った。さらに、WB・ICC で特異性が確認された抗体について、ラット・マウスの子宮・卵巣切片を用いて IHC を行い、染色条件の最適化を行った。

結果・考察：WB・ICC の結果、06-935、E115、H4624 でラット・マウス ESR1 への特異的反応性を確認した。これら 3 種の抗体について、IHC 条件を最適化することで子宮・卵巣切片で MC-20 と同様の染色像を取得することができ、MC-20 に代わる抗体での ESR1 検出手法を確立した。

本研究は他雑誌で発表予定です。

P-81) マウスとヒトの性的二型核の比較組織学的解析

医学部第 5 学年 金子 大・相羽育人
解剖学・神経生物学 森下雅大・石井寛高

目的・対象：形態学的に性差がある神経核は性的二型核（SDN）と呼ばれ、脳機能の性差を生む。ヒトの鉤状核と分界条床核中心部は SDN であり、異性愛者の男女では男性優位であるのに対して、同性愛男性や性転換した元男性では女性と同じサイズであることから、性自認と性的指向に関与すると考えられる。このことから SDN は実体が分からない心の性を形態に反映する可能性があるとして関心を集めている。しかし、ヒトの研究には技術的・倫理的な問題があるため、代替としてマウスを用いて SDN の研究が進められている。マウスにもヒトの SDN に相当する位置に SDN が存在するが、マウスとヒトの SDN の相同性は十分な検証がされていない。そこで、本研究ではヒトとマウスの SDN を構成するニューロンの共通点と相違点を明らかにするため、成熟雌雄マウスの脳切片を作製し、ヒトの SDN に発現するタンパク質に対する免疫染色を行った。その結果、ヒトの鉤状核に発現するニューロペプチド Y は、マウスでは SDN とその周囲に散在していた。さらに、ヒトの分界条床核中心部に発現する血管作動性腸管ペプチドは、マウスの SDN には発現せず、その吻側の別の神経核に発現していた。これらのことから、ヒトとマウスの SDN には種差がある可能性が示唆された。現在、ほかのヒト SDN マーカータンパク質の解析を進めており、それらの結果を併せて報告したい。

P-82) 授乳開始時の乳児腸音に基づくおむつ替え回数の予測と腸活動の評価

公立諏訪東京理科大学大学院1年生田邊造研究室 田邊 造
公立諏訪東京理科大学工学部 宮城泰雄・佐々木孝
付属病院心臓血管外科

近年の物価高騰による経済不安は共働き核家族世帯の増加に拍車をかけ、育児と仕事の両立への女性の負担が増加している。その中でもおむつ替えは母親の負担が大きく、特に外出時のおむつ替えに対する悩みは多い。また、腸と体には大きな関わりがあり腸状態の観察は重要であるが、従来の聴診による腸状態の観察は乳児と母親への負担が大きい。本論文は、授乳開始時の腸音に基づいた一日のおむつ替えの回数予測と腸状態の判定システムを提案することで母親の負担軽減を目的としている。提案手法は4つのステップから構成されている。[Step 1] 乳児の授乳開始から10分間の腸音を時間周波数解析により6つの腸音を抽出する。[Step 2] 10分間の平均腸音割合から支配的な3つの腸音と残りの3つの腸音割合をまとめることで合計4つの特徴量を算出する。[Step 3] 一日のおむつ替え回数は4つの特徴量から10パターンに分類して予測可能となる。また、[Step 4] 参考論文中の腸状態が良いとされる4つの特徴量を周波数順で理想的な4つの腸音割合順を推定した後に、この4つの理想腸音割合順をもとに10パターン分類における腸音割合順を比較することで3つのランクで腸状態が判定される。提案手法の一日のおむつ替え回数は10パターン分類を用いて83%の予測性能である。提案手法の特徴は、授乳開始から10分間の腸音のみを用いてリアルタイムかつ高い精度でおむつ替えの回数予測と腸状態の判定を可能にしていることである。

P-83) 子宮鏡手術による血管内吸収 (OHIA) 症候群の3例

武蔵小杉病院女性診療科・産科 深井美佑・大内 望・久保田夢音
針金永佳・渡邊朝子・新村 裕樹
倉品隆平・松島 隆

緒言：Operative Hysteroscopy intravascular absorption (OHIA) 症候群は、子宮鏡手術の灌流液が過剰に体内に吸収され起きる合併症である。今回、当院にて子宮鏡下筋腫核出術を施行し OHIA 症候群を発症した3例について報告する。

症例1：39歳、4 cm 大粘膜下筋腫に対し手術施行。手術開始77分後、鎮静不十分となり挿管。その10分後、使用灌流液量が+7,650 mL となり手術終了とした。術直後の採血でアシドーシス、レントゲンでは肺水腫を認めたため、ICU に入室となった。術後5日目、全身状態改善し退院となった。

症例2：49歳、3.7 cm 大粘膜下筋腫に対し手術施行。手術開始70分後に、不整脈が頻発。採血にてアシドーシスを認めたため、手術時間88分で手術終了とした。使用灌流液

量は+800 mL であった。上気道等に浮腫を認め、レントゲンでも肺水腫を認めたため、ICU に入室。術後3日目、全身状態改善し退院となった。

症例3：45歳、3 cm 大粘膜下筋腫に対し手術施行。手術開始36分後、使用灌流液量が+2,800 mL となったため、手術時間38分で手術終了とした。術直後にアシドーシスを認め、レントゲンでは肺野の軽度透過性低下を認めた。翌日、症状、検査所見ともに軽快し退院となった。

考察：近年、バイポーラの普及に伴い、灌流液が細胞外液に変化したため、水中毒の報告は減少している。一方で、OHIA の報告は増えており、in-out バランスや灌流圧を厳密に管理するとともに、バイタルや、in-out バランスが崩れたときは、勇気ある撤退をする必要があると考えられた。

P-84) 振動による発毛の検討

形成再建再生医学 山本寛也・小川 令
形成外科学抗加齢予防医学講座 高田弘弥・魚返拓利

目的：脱毛症に対する治療では、ガイドラインにおいてミノキシジルの外用、男性においてはフィナステリドやデュタステリドの内服が推奨度 A とされているが、治療はいまだに限られたものしかない。超音波による刺激が発毛を促進したという報告もあり、薬剤以外での発毛促進の研究も進んでいる。45 Hz の振動板を 30 mmHg で加圧することで創傷治癒が促進したというデータがあり、振動が発毛促進にもつながらないか検討した。

対象および方法：背部を剃毛した、生後6週の雄の C57BL/6JmsSlc マウスを用いて、30 mmHg で加圧のみのコントロール群、45 Hz の振動板を 30 mmHg で加圧した群に分け、発毛の経過を観察した。

結果：コントロール群と比較し、振動を追加した群でわずかに発毛促進を認めた。また、振動実験前後で、肉眼的に透見できる血管が拡張した所見を認めた。

考察：振動刺激が、発毛促進につながる可能性があると考えられた。発毛促進の機序として、一酸化窒素 (NO) の関与した血管拡張の関与も注目されている。NO による血管拡張は血管内皮細胞内の内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) により調整されており、振動刺激が eNOS の遺伝子発現を増加させた可能性がある。今後は、発毛に対して最適な振動の条件の検討や、発毛遺伝子や eNOS の変化も検討していく予定である。

P-85) 当院における性同一性障害に対する外陰部女性化手術についての検討

行徳総合病院形成外科 櫻井 透・中村加奈恵・渡邊紅実
清家紗耶佳
形成外科学 小川 令

はじめに：外陰部女性化手術は男性のシンボルでもある陰茎・陰囊を切除し、女性型の外性器とすることで、精神的安定性が得られ、QOL 向上が期待できる。また本邦では

戸籍変更の条件でもあり重要な手術である。当院では2022年からはトランス女性に対する性別適合術（外陰部女性化手術および造陰術）の治療も開始した。開始から1年半以上が経過し、症例の統計学的検討と術式の変遷・改善点について報告する。

方法：2022年2月から2023年11月までに当院で施行された外陰部女性化手術19例を後ろ向きに検討した。外陰部女性化手術のみが10例、造陰術も施行した症例が9例。年齢・BMI・手術時間・出血量・合併症・修正術の有無を主要評価項目とした。

結果：造陰の有無では年齢・手術時間・出血量で有意差を認めた。合併症は陰核壊死が1例、血腫形成が2例で、5例に余剰皮膚切除等の修正術を施行した。合併症や修正術に関しては有意差を認めなかった。

考察：血腫形成2例は造陰症例で合併症率で有意差は認めなかったものの、造陰術は手術時間の増加や身体への負担も増加することは確かであり、術式の選択には慎重な判断が重要である。治療開始当初からの主な変更点としては症例を重ねていく上で、①比較的小さめの大陰唇形成に、②手術体位は碎石位から開脚位に変更した。今後も症例を重ね手術成績を向上につなげるよう検討・改善していくことが重要である。

67回形成外科学会で発表。

P-86) 性同一性障害におけるミニペニス形成術の検討

行徳総合病院形成外科 清家紗耶佳・櫻井 透・中村加奈恵
付属病院形成外科 小川 令
再建外科・美容外科

目的：GID-FTMにおける外陰部形成術一つとして、ミニペニス形成術が挙げられる。ミニペニス形成術は立位排尿を可能とするが、症例の多くは尿道内腔を有毛部である大陰唇の皮膚を用いて作成しているため、尿道瘻や尿道狭窄などの合併症が多く最近では国内ではあまり行われていない。当院では婦人科と合同で子宮卵巣摘出術に加え希望者には腔閉鎖も施行している。腔閉鎖の際に切除破棄されていた腔粘膜に着目し、この腔粘膜を使用したミニペニス形成術を2023年6月より開始し良好な結果を得ているため報告する。

方法：陰茎形成術の前段階の手術である尿道延長術では腔閉鎖の際に腹側の腔粘膜を腔弁として挙上し翻転させ尿道を作成し、陰核下に尿道口を作成している。ミニペニス術ではさらに尿道口を頭側に延長させるために、尿道板を切開し陰核を頭側に移動させ、採取した粘膜を加工し尿道内腔となるように尿道板切開部に移植する。移植した粘膜と腔弁が内腔となるようにロール状に縫合し、尿道水平部を作成、両側の小陰唇を用いて振子部の尿道を作成する。

結果：2023年6月～12月までに4症例のミニペニス形成術を施行した。現時点では全症例で排尿良好で尿路系の合併症なく経過している。

考察：当院では婦人科による腔閉鎖術と同時に外陰部形成術を行うため、本法を行うことが可能である。ただし腔閉鎖の際に出血のリスクが高くなるため注意が必要であ

り、継続的な術式の検討が重要である。

P-87) 多様性を尊重する医療現場へ～SOGI 理解の重要性と今後の対策～

小児科学 松本多絵

目的：性的マイノリティに配慮した大学、医療機関の医療環境を文獻的に検討し、現状と課題を報告する。

方法：性的マイノリティに対する対応の実装を進めている先行施設の方法を分類し、自施設での実装方法を検討した。

結果：筑波大学はLGBTQ+に関する基本理念と対応ガイドラインを策定することで、これまで意識化されてこなかった個人の権利を明文化し、SOGIにより個人を排除しない姿勢を明言した。順天堂大学病院はトップダウンで専門部署を結成し継続的に性的マイノリティに対する対応の職員教育を実施した。実践的な試みとして、多職種による、まるクルプロジェクト、ノバルティスファーマによる実装支援ツール、教育動画とテストがある。

考察：本学のように、性的マイノリティに対する対応が明文化されていない教育機関、医療施設では、当事者の問題点が認識されにくく、非当事者への視覚化や言語化が必要である。先行施設の取り組みは参考になるが、「科学的正しさ」の押し付けや、医療者が「権力」側にならないよう対話の継続が必要である。実装を進めるにはトップダウンのアプローチが有効であり、すでに公開されているツールを利用することは効率のよい方法と言える。医療機関で性に対する適切な配慮がなされない場合、プライバシー権の侵害や、医療安全に関わる問題となり得るため、対応は必須である。

P-88) カテーテルを併用した幾何学的ワイヤーフレーム外固定法の力学的解析

千葉北総病院形成外科 石井暢明・秋元正宇
形成外科学 小川 令

目的：口唇や眼瞼に対しての全層植皮には当科で報告されたワイヤーフレーム外固定法が有用である。また幾何学的ワイヤーフレーム外固定法も有用であるが、手技はやや煩雑である。今回われわれはカテーテルを併用した簡便な幾何学的ワイヤーフレーム外固定法を開発し、適応を関節周囲に広げたためその固定力の力学的証明とともに報告する。

手技：手技は1.0Kワイヤーを3号ネラトンカテーテルに通し、植皮縁に沿った外周フレームを作成する。外周フレームは植皮縁に4-0ニューロロンTMで縫着する。植皮片上にガーゼを重ねる。外周フレーム内を幾何学的模様分割する幾何学フレームを1.0Kワイヤーと3号ネラトンカテーテルで作成し、ガーゼを圧迫する。外周フレームと幾何学フレームをステーブラーで連結する。

方法：力学的解析はFusion360を用いて有限要素法を用

いた。外周フレームと幾何学フレーム、外周フレームとネラトンカテーテル併用外周フレームモデルを作成し、それぞれ縦横に牽引と圧縮の外力をかけてその変形を検討した。

結果：縦方向・横方向への圧縮・牽引すべてにおいて、外周フレームよりも幾何学フレームが強固であり、外周フレームはネラトンカテーテル併用の方が強固であった。

考察：植皮の生着率を高めるためには植皮を安静にするための固定が重要であるが、各固定法の簡便さと強固さを理解することが適切な手技の使い分けを可能にすると言える。

同内容を第16回日本創傷外科学会総会・学術集会において発表した。

P-89) 殿溝皮弁で緩衝地帯を作ることによって排便管理と植皮の固定を容易にした殿部慢性膿皮症の1例

付属病院形成外科・**青木献広・小野真平・村上太志**
再建外科・美容外科 **小川 令**

はじめに：肛門周囲におよぶ病変切除後の皮膚移植では、排便管理に難渋することがある。直腸用チューブやストーマが検討されるが侵襲性などの問題がある。

われわれは、肛門周囲に病変がおよぶ慢性膿皮症に殿溝皮弁を用いて、肛門と植皮部の間で緩衝地帯を作成し、排便管理に難渋せず安全に植皮の生着が得られた一例を経験したので報告する。

症例：79歳男性。主訴は左殿部の疼痛。5年前に左殿部に硬結を自覚し徐々に増大、疼痛を伴い当科受診した。来院時、左殿部全域に皮下硬結、一部排膿を認めた。CT画像検査では、左殿部皮下に液体貯留、ガス像を認めた。全身麻酔下で手術施行され、一部大殿筋までおよぶ腫瘍を摘出した。肛門側は1cm残し切除した。殿溝皮弁を深筋膜上で挙上し90°横転、欠損部肛門側を被覆し、欠損部に対しNegative Pressure Wound Therapy (NPWT) を装着した。

術後はNPWTで欠損部は密閉され、便による創部感染なく経過した。POD14で分層植皮術施行し、再度NPWTを用いた。植皮は完全生着し退院した。

考察：肛門周囲の植皮は肛門狭窄のリスクがある。また、植皮の固定は便感染が懸念点であり排便管理が重要である。本症例は、殿溝皮弁でそれらの課題を解決した。植皮部は肛門から距離をとり肛門の狭窄を回避した。またNPWTのフィルム貼付の糊代ができ、安定した固定で、便汚染を回避できた。

結語：殿部慢性膿皮症の肛門側切除部に殿溝皮弁で緩衝地帯を作ることによって排便管理を容易にし、良好な結果を得られた。

P-90) DIEP flap による自家組織乳房再建における臍のデザインに関する検討

付属病院形成外科・**井上真梨子・青木宏信・新井隆之**
再建外科・美容外科 **飯田 麻子・小川 令**

目的：DIEP flap による乳房再建において、腹部ドナーの瘢痕や臍の外見も患者満足度に影響する。これまで様々な臍の再建の報告がなされてきたが、術者や施設により様々であり、明確な方法は確立されていない。当院では乳房再建時の臍の再建において、丸型・縦楕円型・逆三角形型のデザインを用いており、それぞれのデザインの特徴に関して文献的考察も加えて報告する。

方法：DIEP flap の挙上時に、それぞれのデザインで臍をくり抜き腹壁側に残すようにした。デザインは患者のもともとの臍の形に近いものを選択した。腹部閉創時に腹部皮膚にくり抜いた臍と同じデザインで新たな孔を作成し、孔周囲の脂肪組織を減らすことで臍周囲の凹みを再現するようにして臍の再建を行った。

結果：術後の肥厚性瘢痕、瘢痕拘縮や創縁壊死の発生頻度に関してはデザインによる差はなく、いずれのデザインでも良好な結果が得られた。また、術前と比較して臍の形態が大きく変わった症例は無かった。

考察：DIEP flap による乳房再建時の臍の再建に関して様々なデザインが報告されているが、それぞれのデザインに関する明確な指標は報告が少ない。今回われわれは、丸型・縦楕円形・逆三角形型のデザインそれぞれに関して検討を行った。患者のもともとの臍の形に合わせてデザインすることで審美的に優れた結果が得られると考えられた。

なお、本発表の内容は第12回日本乳房オンコプラスティックサージャリー学会総会（2024年10月）で発表予定である。

P-91) 会陰骨盤底再建における前外側大腿皮弁の有用性についての検討

付属病院形成外科・**近藤 曉・梅澤裕己・多賀麻里絵**
再建外科・美容外科 **三羽英之・小川 令**

目的：腹会陰式直腸切断術や骨盤内臓全摘術後に会陰骨盤底を再建することは重要である。有茎、遊離前外側大腿皮弁 (Anterolateral thigh flap: ALT flap) により再建した症例について検討した。

方法：2023年4月から2023年9月までに日本医科大学付属病院で会陰骨盤底をALT flapを用いて再建を施行した患者についてカルテを用いて後ろ向きに調査した。

結果：対象症例は7例であった。原疾患は直腸癌が6例、子宮頸癌が1例であった。6例が術前放射線化学療法を受けていた。再建方法は有茎ALT flapが5例、遊離ALT flapが2例であった。1例で皮下血腫を生じ開創し洗浄した。2例で術後骨盤内膿瘍を生じ腹腔内ドレナージを施行した。

考察：会陰骨盤底の再建には有茎腹直筋皮弁が多く用い

られるが、術後に腹壁癒痕ヘルニアが生じる可能性があり、十分な量の筋体を付着させることができない。ALT flap はドナー側の障害が少なく、筋体量は十分である。有茎 ALT flap は皮下トンネルを作成し欠損部へ誘導するが、皮弁の移動距離は限られる。遊離 ALT flap を用いた症例は血管吻合部から欠損部までの距離が近く、仙骨上部の欠損まで皮弁を充填することができた。有茎、遊離 ALT flap による再建は、欠損の大きさと血管茎の長さに応じて再建方法を選択する必要がある。

P-92) 対側穿通枝流入部に静脈移植を用いて皮弁内吻合を行った free DIEP flap による乳房再建の1例

付属病院形成外科・**新井隆之・青木宏信・井上真梨子**
再建外科・美容外科 **飯田麻子・小川 令**

目的：DIEP flap による乳房再建は広く用いられる有用な術式である。しかし、下腹部に癒痕がある症例や左右の交通枝がない症例など、灌流領域の予測は術前に難しいことがある。今回 ICG 造影で灌流領域が不十分で Zone IV まで必要であった症例に対し、静脈移植による皮弁内吻合を行い良好な結果を得たため文献的考察を加えて報告する。

対象および方法：47 歳、女性、左乳癌に対し2次2期再建の方針となり、DIEP flap による乳房再建を施行した。ICG 造影で Zone II/IV の造影不良を認めたため、DIEAV 外側列と対側穿通枝流入部に SIEV と上腹壁静脈を用いて血管移植を行い皮弁内吻合を施行した。

結果：経過良好で術後8日目に退院した。術後半年で皮弁部分壊死を認めず、乳房の形態は良好である。

考察：DIEP flap において術前に造影 CT で血流評価を行っても灌流領域の評価は十分にできず、術中の所見に左右される。Zone II/IV 血流が不良な症例において皮弁切り離し前に対側の DIEP を挙上し血管吻合側の DIEP の分枝につなぎ皮弁内吻合により Zone IV まで使用可能という報告がある。

本症例では皮弁血管切り離し前に組織量の不足が予測困難であった。対側の DIEP を付加してなかったが、静脈移植を用いて皮弁内吻合を行い良好な結果を得たので、有用な方法と考えられた。

P-93) 頭頸部の皮膚悪性腫瘍の切除後巨大欠損に対する前外側大腿皮弁を用いた再建術の3例

付属病院形成外科・**榛谷ありか・近藤 暁・多賀麻里絵**
再建外科・美容外科 **梅澤 裕己・小川 令**

目的：頭頸部は日光曝露等の刺激を受け易く、皮膚悪性腫瘍の発生頻度が高い。また社会生活を送る上でも許容可能な外観を形成する必要がある。頭頸部の皮膚悪性腫瘍切除により巨大欠損を生じた3例に対し前外側大腿皮弁（以下 ALT）による再建術を施行し術後良好な結果を得たため考察を交え報告する。

対象および方法：症例1：86歳男性。右側頭部 SCC に対

し皮膚切除後に耳下腺切除と ALT による顔面皮膚再建術を施行。症例2：64歳男性。左項部悪性黒色腫に対し項部皮膚・僧帽筋合併切除後、ALT による項部皮膚軟部再建術を施行。症例3：74歳男性。右側頭部 SCC 切除後、耳下腺深葉への転移再発に対し、耳下腺深葉・側頭骨・下顎骨、右内頸静脈の切除と ALT での頭頸部皮膚軟部再建術を施行。

結果：大腿に平均 211 cm² の皮弁を挙上し、切除後の皮膚欠損部に縫着した。皮弁は全例生着し、経過問題なく術後平均1カ月で退院した。

考察：頭頸部皮膚悪性腫瘍は巨大化すれば出血・悪臭を生じ、浸潤により生命維持に重要な機能障害をも生じうる。特に重要臓器が露出した際には充分量の組織での被覆を要する。自験例では色・質感の適合性は劣るが血流の安定性、採取組織量、神経付加も可能な点から ALT 皮弁による再建を選択した。今回、全例で腫瘍完全切除と皮弁完全生着を確認し、術後1年での再発は認めない。再建後に機能的障害、整容的修正を要する場合は本人の希望、全身状態等を踏まえ選択が必要である。

P-94) 頭部皮膚病変切除後の皮膚欠損に対する回転皮弁による再建時の Z 形成術併用の有用性

付属病院形成外科・**須賀円香・土肥輝之・遠藤竜一郎**
再建外科・美容外科 **比留間英・小川 令**

目的：頭部皮膚病変切除後の皮膚欠損は、解剖学的特性から縫縮可能な範囲が限られており、再建方法としては局所皮弁術が多く用いられている。局所皮弁を用いてもなおレシピエントに禿髪を残すことがあり、今回回転皮弁と Z 形成術を組み合わせた方法で禿髪もない良好な結果を得た2症例を経験したため、文献的考察を交えて報告する。

対象および方法：症例1は5歳女性、症例2は37歳男性。両者とも左頭頂部脂腺母斑に対して全身麻酔下で皮膚腫瘍摘出術を施行。症例1は2.4×2.1 cm、症例2は4.6×4.5 cm の皮膚欠損を生じたため、後方または側方より回転皮弁を作成し皮弁採取部尾側に Z 形成術を1カ所作成した。

結果：2例とも術後皮弁は全生着し、禿髪や毛流の乱れもなく経過は良好であった。

考察：頭皮は他部位と比べ、有毛部であり皮膚が硬く厚く伸展性に乏しく、下床が骨であり可動性も乏しいため、縫縮可能な範囲が限られる。成人では欠損の短径が3 cm 以上の場合、局所皮弁術が選択されることが多いが、帽状腱膜から皮弁を移動してもドナー部に起こるひずみを解消しづらく、後戻りを生じて禿髪を起こすことがある。本症例では回転皮弁の移動時に皮弁採取部尾側に Z 形成術を追加することで、毛流を大きく変えることなく後戻りも予防する効果が得られた。部位による皮膚の硬度の違いや Z 皮弁の作成位置や大きさ・間隔については、さらなる検討が必要である。

P-95) PAP flap による乳房再建 横・縦・T字・L字デザインの検討

付属病院形成外科・ 青木宏信・井上真梨子・小川 令
再建外科・美容外科

目的：PAP flap は有用な自家組織乳房再建の一つである。これまで PAP flap は横、縦、T 字、L 字といった様々な切開デザインが報告されている。当院での横・T 字・L 字デザインの経験より、それらの利点欠点を考察し報告する。

対象および方法：2019 年 4 月から 2024 年 6 月までに行った PAP flap 28 例、(横 17 例、T 字 3 例、L 字 8 例) を後方視的にドナーの合併症を検討した。

結果：横切開ではドナーに再縫合が必要な皮膚壊死を 4 件認めた。T 字デザインでは術後にドナーの縦の創部が肥厚性瘢痕となったがステロイドテープにより改善した。L 字デザインでは軽度のドナーの創縁壊死があったが、その他合併症は認めなかった。

考察：横切開は移植血管延長用の静脈を入れやすく、傷跡が臀溝に隠れ目立ちにくい利点がある一方で、ドナーがギャザーになりやすいことや脂肪弁を多く摂りすぎると大腿部の皮膚壊死、臀溝の下方偏移といったリスクがある。縦切開は皮弁採取が容易だが、傷跡が目立つといったデメリットがある。T 字切開は縦の切開は短くデザインすることで目立ちにくく、PASV の採取が容易・大腿部の皮膚壊死のリスクは低く、ギャザーになりにくい利点がある一方で 3 点縫合のため縦の傷が肥厚性瘢痕になりやすい可能性や臀溝の下方偏移が挙げられる。それぞれのデザインに長所短所があるため、患者の体型や乳房の大きさ、患者の希望を考慮しデザインを検討することが重要であると考えられた。

P-96) DIEP flap における腹部ドレーン留置方法の検討

付属病院形成外科・ 飯田麻子・青木宏信・井上真梨子
再建外科・美容外科 新井隆之・小川 令

目的：自家組織乳房再建において深下腹壁動脈穿通枝皮弁（以下、DEIP flap）を選択する機会が多い。術後ドレーン留置に焦点を当て、必要な腹部のドレーン本数について検討した。

対象および方法：当院で DEIP flap にて乳房再建を行った 114 例を対象とし、ドレーン 2 本留置群 95 例とドレーン 1 本留置群 19 例をカルテ記載に基づき後ろ向きに分析した。分析項目は患者背景に関する因子として、年齢、BMI、皮弁重量、手術時間、術後の評価として腹部紫液腫、ドレーン抜去可能日、総ドレーン排液量とした。

結果：術後ドレーン抜去日数の中央値はドレーン 2 本留置群で 6.3 日、ドレーン 1 本留置群で 6.4 日であった。2 群間に BMI、皮弁重量、総ドレーン排液量に関して有意差を認めた。重回帰分析を行いそれらの変数の影響を除去した上で解析した結果、2 群間にドレーン抜去可能日の有意差は認めなかった。

考察：DIEP flap による腹部のドレーン留置は日本では 2 本が一般的であるが、論文検索ではドレーンを留置しない文献が渉猟される。今回われわれは 1 本留置で術後管理を試みた。1 本留置により術後管理の患者の苦痛軽減、ドレーン孔の傷の減少につながる。

1 本留置群の数が少ないため今後引き続き検討が必要であると考えられるが、今回の結果として 2 群に有意差はなく 2 本留置は必要ない可能性が示唆された。

P-97) 薬剤性重症筋無力症に対し挙筋前転手術と大腿筋膜移植を併用した 1 例

千葉北総病院形成外科 落 智博・石井暢明・秋元正宇
付属病院形成外科・ 小川 令
再建外科・美容外科

症例：74 歳男性。右腎癌治療のためニボルマブの投与を受けた約 3 週間後より眼瞼下垂・全身の筋肉痛症状を自覚した。血液検査にて抗アセチルコリン受容体抗体陽性を認め、薬剤性重症筋無力症の診断となった。血漿交換療法をはじめとした治療が約 1 カ月行われたが筋力低下症状の改善は得られず、治療後約 1 カ月の時点で眼瞼下垂症治療目的に当科紹介となった。

治療経過：初診時の瞼裂幅は両側 5 mm であり、挙筋機能も両側 4 mm と低下していた。前頭筋/下顎挙上による代償がみられ、動眼運動は全方位で減弱しており、正面視での複視症状も認められた。複視があることから片側のみの眼瞼下垂症手術を計画した。眼瞼挙筋・前頭筋・眼輪筋いずれの筋力も低下していることが予想されたため大腿筋膜移植を併用した挙筋前転術を実施した。術後は過矯正を来すことなく下垂症状の改善が得られた。

考察：薬剤性重症筋無力症は全身状態を悪化させるだけでなく、眼瞼下垂症などによって患者の生活の質を著しく低下させる。機能低下する筋肉に関しては多くの報告があるが、全身性に筋力低下することもあり挙筋前転や筋膜移植の単独手術では十分な改善が得られない可能性がある。前頭筋機能に依存する筋膜移植と眼瞼挙筋機能に依存する挙筋前転術を併用することで、閉瞼障害を来すリスクを低減しつつ、良好な開瞼が得られる可能性がある。

P-98) 乳房に生じた Bowen 病に対する整容的植皮の 1 例

千葉北総病院形成外科 尾高紗也・石井暢明・秋元正宇
付属病院形成外科・ 小川 令
再建外科・美容外科

目的：今回われわれは乳房に生じた Bowen 病の切除後に整容的植皮を施行し良好な結果を得たため報告する。

症例：65 歳女性。数年前より右乳房に紅褐色の皮疹を認め、ステロイド外用で軽快し経過観察されていた。その後再発を認め、当院皮膚科を受診した。部分生検の結果 Bowen 病の診断となり 4 mm margin で切除、人工真皮を貼付された。術後 7 日目に再建目的に当科紹介初診となった。人工真皮除去後の皮膚欠損が肉芽により周囲皮膚の高さに近づくまで外来通院で経過をみてからの待機手術と

し、42日後に全層植皮術を施行した。採皮は右上腕内側より施行した。術後約8カ月時点で植皮部は色調・質感ともに良好で、乳房・乳頭の形態も良好な状態で経過している。

考察：乳房再建では色調・質感のほか、三次元的な乳房の形態維持や乳輪の牽引の回避などに留意する必要がある。乳癌切除後の乳房再建は腹直筋皮弁や広背筋皮弁などの有茎皮弁や深下腹壁動脈穿通枝皮弁などの遊離皮弁が広く行われている。しかし本症例のような浅在性の皮膚悪性腫瘍に対する再建にはそれらの手技は適応とは言い難い。また、単純縫縮や局所皮弁では乳房の変形や乳輪の牽引をきたしやすい。そこで今回われわれは整容的植皮を選択した。Yoshitatsuらは顔面への植皮に対しての工夫を報告しており、今回われわれはそれを参考に乳房に対して整容的植皮を行ったところ良い適応であると考えられた。

P-99) 腹部遠隔皮弁を用いた手指部再建 8 例

湘南鎌倉総合病院 形成外科・美容外科 中曾草馬・上田百蔵・加来知恵美
出口祐樹・三山 彩
形成外科学 小川 令

目的：手指部の皮膚軟部組織欠損の再建においては、機能的かつ比較的迅速な再建が必要である。遊離植皮術では創痕に伴う癢痕拘縮のリスクがあり複数回の手術が必要となることがある。また遊離皮弁術においては厚い皮弁になりがちで、かつ損傷部位が複数指に及ぶ場合、立体的な再建と皮弁縫着が困難なことがしばしばある。今回われわれは腹部遠隔皮弁を用いることによって手技が簡便かつ色調と質感に優れた皮膚で手指部の再建が可能であった8例について報告する。

方法：2017年12月～2024年5月に当院で腹部遠隔皮弁を用いて手指部の再建術を行った症例を対象とした。浅下腹壁動脈と浅腸骨下腹壁動脈の栄養血管を考慮し、欠損部に合わせて皮弁をデザインした。術後約7～14日で皮弁基部の血行遮断と切り離しを進めドナー部閉創を行った。

結果：熱傷4例、外傷2例、電撃症1例、悪性腫瘍1例の計8例であり、再建手指数は4指2例、3指1例、2指2例、1指3例であり再建術は一期的に行った。いずれも皮弁の全生着と術後拘縮に伴う可動域制限なく経過し整容面にも満足のいく結果であった。

考察：腹部遠隔皮弁は低侵襲で手技が簡便にもかかわらず、複雑な欠損に関しても皮弁の長さや厚みを調整することで立体的な複合組織再建を可能とする。術後早期リハビリテーションと組み合わせることで関節拘縮の予防と機能的かつ整容的な手指部再建を可能とすると考えられた。

P-100) 鼻翼部の皮膚欠損に対し shark island pedicle flap 変法で再建した 2 例

多摩永山病院形成外科 中島大智・藪野雄大
付属病院形成外科・再建外科・美容外科 小川 令

はじめに：Shark island pedicle flap (SIPF) は回転皮弁

と前進皮弁を組み合わせることで鼻翼・鼻唇溝の立体的構造を形成することができる。今回われわれはSIPFをislandとせず、皮膚茎を残してhatchet様の皮弁にすることで皮弁の血流をより安定させたSIPF変法を用いて鼻翼部の再建を行った2例を経験したため報告する。

症例提示：70歳代と80歳代の女性の鼻翼基部に認められた基底細胞癌切除後の欠損創に対して、いずれも同様に側壁に回転皮弁を作図しそれに連続する様に鼻唇溝に沿ってhatchet様の回転皮弁を作図した。2例とも頭側の回転皮弁は筋膜上で挙上し、鼻翼の厚みに合わせてthinningした。頬部回転皮弁側は筋膜上までの切開とし、皮膚は皮弁に緊張がかからない程度の切開にとどめた。

結果：1例で軽度のtrap door変形を認めたが、2例とも皮弁は血流不全になることなく生着し、良好な外鼻形態・鼻唇溝が形成された。

考察：SIPFの頭側は下床から完全に分離され、皮弁を挙上する鼻部側壁は皮下組織が薄く、さらに鼻翼の欠損に応じてthinningが必要となるため血流が不安定になりやすい。頬部は皮下組織が厚く、islandとして挙上せずとも十分に皮弁を移動させることができるため皮膚茎を可能な限り残すことで血流がより安定する。今後、SIPF変法は鼻翼部の再建方法の第一選択になりうると考えられる。

P-101) 当院における乳房再建手術の傾向と変化への対応

武蔵小杉病院形成外科 松永宜子・赤石諭史
付属病院形成外科・再建外科・美容外科 外園 優・梅澤裕己・小川 令

目的：乳癌治療後の乳房再建は近年普及してきているが、施設によって設備や人員などには限界がある。乳癌治療の発展に伴う変化に対応できるよう、当院の乳房再建手術の傾向を調査した。

対象：2019年から2023年までの5年間の乳房再建関連の手術を対象とし、患者情報、手術数、手術内容などを調査した。当院が電子カルテを導入した2021年以降では、他科の情報も含めて調査した。

結果：169側の手術が対象となった。修正や乳頭形成を除く主なものでは、2019年11側 (TE6側, SBI3側)、2020年27側 (TE13, SBI13, 自家組織1)、2021年38側 (TE18, SBI16, 自家組織1)、2022年44側 (TE18, SBI12, 自家組織7)、2023年49側 (TE17, SBI2, 自家組織18)と、年間の手術件数や自家組織再建の増加を認めた。多くが一次二期だが、自家組織再建では一・二次、一・二期と様々だった。皮膚・乳頭温存乳房切除後の再建が徐々に増加し、遺伝性乳癌卵巣がん (HBOC) 患者の予防切除後の再建や、長期インプラント留置後の自家組織への再建 (三次再建) など、近年注目される手術もみられた。

考察：乳がん患者の増加や治療の発展に伴い、再建手術の需要は増加し、再建内容にもバリエーションが求められている。2019年のアラガン社のリコール以降の自家組織の需要は、BIA-ALCLの不安だけでなく、個々に対応しやすいことも理由と思われた。当院では自家組織であっても一次二期を主としているが、患者が理想とする一次一期の体

制作りや、二期であることで可能な美しい乳房形態のための手技が求められる。

P-102) 肋間動脈筋枝を栄養血管とした広背筋皮弁で胸壁再建を行った1例

付属病院形成外科・**守屋江利子・梅澤裕己・須賀円香**
再建外科・美容外科 **小川 令**
多摩永山病院形成外科 **藪野 雄大・中島大智・向井桜子**

はじめに：胸背動脈は様々な再建に用いられる広背筋皮弁に安定した血流を提供している。中でも胸壁再建において広背筋皮弁は有茎皮弁として多く用いられている。今回われわれは膿胸による胸郭形成時に胸背動脈が途絶してしまったが、胸腔再建として広背筋皮弁を選択した症例を経験したため報告する。

症例：65歳男性、既往は高血圧と尿管結石がある。7カ月前に右膿胸となり呼吸器外科で胸腔鏡下膿胸膜切除術を2回施行されたが難治であり、開窓術を施行された。開窓術より1カ月後に再建目的で当科紹介となった。術前に造影CTとサウンドドップラーで胸背動脈の途絶を確認し、静脈還流を考慮し皮膚茎のある横転皮弁をデザインし、皮弁茎周囲に広背筋に流入する第8肋間動脈筋枝を温存して広背筋皮弁を挙上した。筋皮弁を胸腔に充填し縫着して終了した。

結果：術後経過は良好であった。術後CTにて胸腔は筋体で十分に充填され、肺も術前より拡張し、根治が得られた。

考察：胸郭形成の際に切開が広背筋上におよび胸背動脈を切離せざるを得ないことがある。広背筋皮弁はtype Vに分類される皮弁で主要な栄養血管は胸背動脈であるが、肋間動脈や腰動脈の穿通枝からも栄養され、これらを皮弁に含むことで皮弁の血流が安定することが知られている。本症例のように胸背動脈が途絶した場合でも肋間動脈の分枝を用いた広背筋皮弁による再建は選択肢の一つとなりうると考えられる。

P-103) Modification of the Reverse Digital Artery Island Flap that Does Not Require Skin Grafting at the Donor-site

付属病院形成外科・**小野真平・児玉詠美・小川 令**
再建外科・美容外科

PURPOSE: Complications associated with the reverse digital artery island flaps (RDAIF), such as flap congestion and PIP joint flexion contracture, have prompted the development of a modified RDAIF method eliminating the need for skin grafting at the donor-site. This study aims to present this novel method and its clinical outcomes.

METHODS: The study encompassed 11 fingers from 10 patients (9 males, 1 female, average 52.7 years), focusing on defect characteristics, flap details, range of

motion (%TAM and %ROM), sensory outcomes (including 2-PD and the Semmes-Weinstein monofilament test), and other outcomes like complications and aesthetic satisfaction.

RESULTS: Defects averaged 18.1×13.1 mm, with flap sizes around 35.0×15.5 mm, designed over the lateral-dorsal side of the proximal phalanx. Mild congestion occurred in one case, while another case experienced peripheral ischemia leading to 20% partial necrosis. The flap survival rate was high at 98.2%. Functional outcomes showed a %TAM of 92.5% and %ROM of 98%, 96%, and 83% for MCP, PIP, and DIP joints, respectively. Sensory outcomes were promising, with average s-2PD of 6.3 mm and m-2PD of 5.6 mm. Cold intolerance was moderate in one case but resolved within 6 months. No severe complications were reported, and aesthetic satisfaction was high.

CONCLUSIONS: The modified RDAIF method facilitates early post-surgery rehabilitation, minimizes the likelihood of finger contractures by avoiding skin grafting, and reduces postoperative vascular complications due to less invasive requirements for vascular pedicle dissection. Our results suggest that this modified technique improves flap survival, functional recovery, and patient satisfaction.

P-104) 穿通枝付加プロペラ皮弁で再建した肩関節前面から腋窩の熱傷後瘢痕拘縮の1例

付属病院形成外科・**皆川 舜・小野真平・秋山 豪**
再建外科・美容外科 **小川 令**

目的：熱傷後瘢痕拘縮の再建におけるプロペラ皮弁は、欠損に類似した皮膚を使用した再建が可能だが、生着範囲に制限があり、欠損が大きくなると適応は限られる。穿通枝付加プロペラ皮弁で再建した1例を経験したため報告する。

対象：40歳女性で、左肩関節前面から腋窩にかけての瘢痕拘縮に対して、瘢痕拘縮解除と皮弁再建を計画した。術前の肩関節外転は70°、伸展は20°であり、瘢痕拘縮を解除すると肩関節前面から腋窩にかけて18×6 cmの欠損が生じた。肩甲回旋動脈穿通枝茎プロペラ皮弁のみでは皮弁の大きさが足りないため、同皮弁の皮島遠位を後頸部方向に延長し、頸横動脈穿通枝を皮島遠位に付加した穿通枝付加プロペラ皮弁による再建を行った。皮島を180°回転し、皮島末梢に付加した穿通枝・伴走静脈と欠損側の胸肩峰動脈を血管吻合した。

結果：皮弁は完全生着し、肩関節外転150°、伸展45°と改善した。

考察：プロペラ皮弁は1991年にHyakusokuが提唱し、2006年にHallockが穿通枝茎にすることで皮島を180°回転可能であることを報告した。2009年にプロペラ皮弁の定義を決める国際研究会でTokyo consensusとしてまとめら

れた。この際、穿通枝付加プロペラ皮弁はプロペラ皮弁の変法として分類された。本術式はプロペラ皮弁の適応を拡大する方法として有用であることが示唆された。

第50回熱傷学会で発表した。

P-105) 層状加工 Mepilex® Ag を用いた Tie-Over Bolster 固定法の経験

付属病院形成外科・西條優作・三羽英之・小川 令
再建外科・美容外科
会津中央病院形成外科 張 萌雄

目的：植皮や人工真皮の固定法として Tie-Over Bolster 固定法が挙げられる。Tie-Over Bolster 固定法の目的は donor の垂直水平方向の移動、血腫や漿液種形成の予防である。植皮や人工真皮の固定は感染予防を考慮する必要がある。Bolster 素材として軟膏滅菌ガーゼやポリウレタンフォームが挙げられるが Mepilex® Ag を用いた報告はない。Mepilex® Ag は抗菌効果を有するポリウレタンフォーム素材の創傷被覆材である。今回、Tie-Over Bolster 固定法で bolster 素材に Mepilex® Ag を用い、植皮術や人工真皮貼付の際に良好な結果が得られた。

症例：症例1：40歳代男性、鼻背部皮膚欠損部に対して全層植皮術を施行した。固定法には Tie-Over Bolster 法を用い、bolster 素材に Mepilex® Ag を用いた。症例2：50歳代女性、上口唇正中に皮膚欠損を認め、人工真皮を貼付して症例1と同様に Tie-Over Bolster 固定を行った。

結果：症例1：術後5日目に植皮部を確認したところ、創部に感染なく植皮片の全生着が得られた。症例2：受傷後7日目に創部を確認したところ、創部に感染なく人工真皮のフィルム下に良好な肉芽形成を認めた。

考察：Tie-Over Bolster 固定法の Bolster 素材として滅菌されたポリウレタンフォームを用いた方法が報告されており、ガーゼを用いた方法と比較して簡便かつ安全に施行できる。植皮や人工真皮貼付後には感染を予防する必要がある。Bolster 素材には抗菌作用のある素材を用いる必要がある。Mepilex® Ag は硫酸銀を含有する抗菌性のポリウレタンフォームであり Bolster 素材として適している。

P-106) 巨大ケロイドに対するドーナツ状部分切除と電気回路形成術

武蔵小杉病院形成外科 伊藤賢奎・桑原大彰・赤石論史
付属病院形成外科・小川 令
再建外科・美容外科

目的：巨大なケロイドは保存的加療が難しく、手術加療が必要となる場合が多い。しかし、切除後単純縫縮が難しく、周囲に皮弁採取部が存在しないような症例も存在する。したがって、われわれは、ケロイド活性部のみをドーナツ状に部分切除し、電気回路のような皮弁を作成することで巨大ケロイドを治療する方法を考案したため、文献的考察を踏まえ報告する。

対象および方法：対象は上腕1例、肩甲部2例の3例(男性1名、女性2名)、平均年齢30.3歳(27～35歳)で、原

因はBCG1例、ざ瘡2例であった。3例とも、ケロイド周囲の活動性のある部分をドーナツ状に脂肪層まで切除し、Z形成を残存瘢痕部や正常皮膚にデザインし、電気回路状に縫合を行った。また術後1週間以内に、電子線照射(5 Gy×4日間)を施行した。術後経過観察は、平均5年(1～11年)であった。

結果：すべての症例において、皮弁壊死、感染、ケロイドの再発を認めず、術前に認められていた強い搔痒感が消失した。

考察：肩甲部や上腕における巨大ケロイド切除時には、周囲もケロイド好発部位であるため局所皮弁採取が困難である。本法においては、ケロイドのリスクになる皮弁採取による大きな縫合創を作らず、術後の運動にも影響を与えることがなかった。したがって、肩甲部や上腕などの巨大ケロイドにおいて、本法は有用な選択肢の一つとなりうると考えられた。

P-107) 手指熱傷に対する治療方針の検討

形成外科学 小川 令・土肥輝之・小野真平

手部の熱傷は、特に小児において頻度が高い。植皮術の際には確実な安静を保つための配慮や術後の機能面や整容面を保持する工夫が必要となる。われわれは、手背・手掌・手指熱傷に対する植皮術の考察を行ったため報告する。経験した症例を検討した結果、1. 指間ではできる限り局所皮弁にて再建する、2. 小児の植皮の採皮部は内果を第1選択とする、3. 成人では単径や上腕部から採皮することが多いが、植皮片の厚さを移植床と合わせる、4. 手指の固定は、症例ごとに適宜、ワイヤーフレーム外固定、シーネ固定、バルキードレッシングを選択し使用する、5. 術後少しでも硬さを認めたらデプロドンプロピオン酸エステルプラスターを使用する、といった点が大切であると考えられた。

瘢痕切除は拘縮の原因となる硬く肥厚する部位を最低限切除し、小児の手指再建の場合は、ドナーには色調・質感が手部に類似する内果から全層採皮することが多い。質感や色調がほかの部位と比較して優れている。成人の場合、手背や手掌には、熱傷面積に応じて、単径や上腕などから採皮し、植皮片の厚さを調節して用いる。古典的タイオーバーにより植皮固定し、関節をまたぐ場合にはワイヤーフレーム外固定を追加で行うこともある。ワイヤーフレーム外固定は、ピンニングせずに手指関節を固定できるため、非侵襲的な方法として優れている。多くの場合、術翌日より退院としており、1週間後に再診としている。

P-108) 上腕部術後瘢痕部に生じた皮膚骨種の1例

付属病院形成外科・神田 真志・土佐眞美子・大地洋輔
再建外科・美容外科
守屋江利子・小川 令

目的：皮膚骨種は、皮膚や皮下組織内に骨組織が形成されるまれな良性腫瘍である。今回、術後瘢痕部に皮膚骨種を生じた症例を経験したため、文献的考察を交えて報告す

る。

症例：66歳，女性。主訴は左上腕術後癒痕部の皮下腫瘍。多発ケロイドがあり，2003年に左上腕のケロイド摘出術と術後電子線治療を施行した。2021年，術後癒痕の一部に皮下腫瘍を触知。2024年X線検査にて，皮膚骨種の疑いとなり，局所麻酔下で摘出術を施行した。摘出した腫瘍には縫合糸が残存していた。病理検査では，真皮から皮下組織に，骨化様の構造や石灰沈着を認め，皮膚骨種として矛盾がない所見が認められた。

考察：皮膚骨種は一次性と二次性に分類され，一次性は遺伝子変異により発生し，二次性は一般的に，瘡瘍や熱傷などが主な原因として言われている。今回の症例は，術後の創部に皮膚骨種が生じたもので，二次性に該当する。術後創部から皮膚骨種が生じたという症例報告はあるものの数は少なくまれである。今回の症例では，多発性ケロイドという背景や，縫合糸の残存が皮膚骨種の発生に関与した可能性が考えられる。今後の研究では，術後創部から皮膚骨種が生じるメカニズムを検討する必要がある。

P-109) 空間トランスクリプトーム解析から明らかになったケロイドで高発現する新規分子の解析

形成再生再生医学
分子解析研究室/
先端医学研究所遺
伝子制御学部門
統御機構診断病理学
多賀麻里絵・土佐眞美子・小川 令
阿部 芳憲
藤井 雄文

目的：ケロイドは，慢性炎症反応を伴う良性の線維性増殖性疾患である。皮膚の損傷を契機に生じ，長年にわたり拡大傾向を示し自然に退行することはまれである。整容的な問題に加え，痛みや痒みを伴い，感染を繰り返すこともあり患者にとって大きな負担となる。治療には外科的切除のほかステロイド外用治療，放射線治療が用いられるが，根治が難しい疾患である。特効薬の開発はいまだなされておらず，ケロイド発症に関与する分子機構については不明な点が多く残っている。

われわれはケロイド組織内における空間的な遺伝子発現プロファイル（空間トランスクリプトーム）を解析し，ある酵素ファミリーの中で mRNA 発現の高い分子をいくつか特定した。その中で最も mRNA 発現が高いファミリー分子 X に着目し，さらにその分子の下流で発現制御される候補分子も浮かび上がった。今回の研究の目的は，ケロイド内で高発現している X による，ケロイド発症に関わる分子機構を明らかにすることである。

対象・方法：複数の患者検体由来の線維芽細胞を用い，空間トランスクリプトーム，ウェスタンブロッティング，リアルタイム PCR を行った。

結果：ケロイド内での X の発現分布傾向を明らかにした。

考察：今後，X により発現制御される候補遺伝子の発現誘導機構の解明を行い，さらに X の発現制御に関わるシグナル伝達経路の特定へと繋げていく。

P-110) 非典型的な外観を呈した手背部ケロイドの1例

付属病院形成外科・土佐眞美子・小川 令
再建外科・美容外科

目的：ケロイドは，慢性炎症を伴う良性線維性疾患である。好発部位には，前胸部・肩甲部などがあり，手背部に発生するケロイドはまれである。ケロイドの外観は，ダンベル型やキノコ型などと表現されるが，エアーズロック様外観を呈することは少ない。今回われわれは，ケロイド好発部位ではない手背部に発生した赤紫色・可動性に乏しい弾性硬の腫瘍を治療する機会を得たので報告する。

症例：32歳女性。主訴は左手背部腫瘍。30歳ころから，誘因なく左手背部に弾性硬の隆起性腫瘍が出現し，半年くらいで10倍程度に増大した。近医受診したところ，悪性腫瘍の可能性を指摘され，当科紹介となった。左手背部に10×4 cmのエアーズロック様の硬い腫瘍を認めた。臨床像からは，悪性の可能性は否定できず，生検を行った。その結果ケロイドと診断され，局所麻酔下にケロイド摘出術および術後電子線治療を施行した。術後5年の現在，再発を認めない。

考察：本症例は，明らかな外傷の既往なしに手背部にケロイドが発生したまれな症例である。急速な増大とエアーズロック様の外観から，悪性腫瘍との鑑別が難しく，生検による確定診断が必要であった。

治療としては，摘出術と術後電子線治療が有効であり，5年目の現在，再発を認めない。外傷の既往がないケロイドの発生メカニズムには，遺伝的要因や免疫反応の異常が考えられるが，さらなる研究が必要である。

P-111) ケロイド治療におけるデプロドンプロピオン酸エステルプラスターとトリウムシノロンアセトニド局所注射の有効性・副作用の後ろ向きコホート研究

付属病院形成外科・比留間英，土肥輝之，小川 令
再建外科・美容外科

目的：ケロイド治療において，デプロドンプロピオン酸エステルプラスター単独療法（以下単独療法）またはデプロドンプロピオン酸エステルプラスター＋トリウムシノロンアセトニド局所注射併用療法（以下併用療法）の効果と副作用を後ろ向きに比較することを目的とした。

対象および方法：2021年から2022年にかけてケロイド・傷あと外来を担当する一名の医師の診療を受けた20歳以上の患者を対象とした。単独療法または併用療法を受けた患者のカルテを調査し，患者背景，部位，治療内容，治療期間，効果（治療前後のケロイドの膨隆部の大きさ），副作用（ご瘡，感染，毛細血管拡張等）を収集した。統計解析にはカイ二乗検定とt検定を使用し，治療効果と副作用の発生頻度を比較した。

結果：単独療法を受けた患者は通院頻度が低い例が多く，副作用の発生頻度も比較的低かった。一方，併用療法を受けた患者は，ケロイドの大きさの改善が早期に見られ，治療終了に至る症例が散見された。

考察：症例によっては併用療法が高い治療効果を示す可能性が示唆されたが、患者背景やケロイド発生部位ごとに検討すべきであることが判明した。本研究の結果はケロイド治療の選択肢を検討する上で有用であるが、今後、前向き研究によるさらなる検証が必要である。

P-112) 最新の知見に基づく目立たない傷あとを目指した皮膚・皮下腫瘍摘出術

付属病院形成外科・再建外科・美容外科 土肥輝之・小川 令

皮膚腫瘍や皮下腫瘍の治療において、正確な術前診断に基づいた適切な切開・切除範囲を設定し、目立たない傷あとにすることが重要である。術前診断には、詳細な問診、視診・触診による臨床所見の評価、ダーモスコピーや造影MRIなどの画像検査、必要に応じた生検が不可欠であり、この診断を基に、腫瘍の良性・悪性を見極め、最適な治療方針を立てる必要がある。手術アプローチでは、切開ラインを日常生活動作でのシワの方向（強い張力方向に直交するLINE）に合わせ、欠損が大きい場合は局所皮弁や植皮術といった適切な再建法を術後変形を最小にする形で検討する。合併症回避のため、出血のコントロールや術後血腫予防に留意し、止血と術当日の圧迫固定を行うことも重要である。本演題では、これらのことを留意した具体的な症例を交えて、目立たない傷あとを目指した皮膚・皮下腫瘍の摘出術について最新の知見を交えて概説したい。

P-113) 胸部のケロイドの詳細な発生分布の解析

付属病院形成外科・再建外科・美容外科 若井英恵・土肥輝之・張 萌雄
小川 令

目的：ケロイドは伸展刺激により成長し、前胸部での発生率が最も高い（48.9%）ことが示されていますが、その詳細な分布に関する研究は限られています。本研究では、前胸部のケロイドの詳細な分布を調査することを目的としました。

対象および方法：2021年3月1日から2022年1月まで、当院で前胸部ケロイドと診断された患者のカルテを後ろ向きに観察しました。データには性別、年齢、体格指数、病変の写真、ケロイドの発生原因が含まれ、計104人の患者（男性60人、女性44人）が評価されました。女性の全例は写真の乳頭を含む写真が少ないため除外し、男性は写真に乳頭を含まないもの、人工的な原因（外傷や手術など）および原因の記載がないものは除外されました。男性42人の写真を最終分析し、各画像の乳頭間を30マスに調整し、各病変をプロットし密度で示しました。

結果：原因はご瘡（男性60%、女性55%）が最も多く、次いで手術（男性25%、女性23%）でした。前胸部ケロイドの分布解析では胸骨中央と乳頭線の交点および乳頭と鎖骨線の間点付近の胸骨上に2峰性に発生を認めました。

考察：前胸壁のケロイドは胸骨上に2つのピークを示しました。胸部は複数の関節や筋肉の運動により伸展刺激が

与えられる可能性があり、2峰性の病変の発生に関連する可能性があります。今後は動作時の胸部の伸展方向を観察し関連を検討する必要があります。

P-114) ケロイド組織における表皮細胞由来筋線維芽細胞の可能性を探る

付属病院形成外科・再建外科・美容外科 市野瀬志津子・土肥輝之・土佐眞美子
小川 令
湘南鎌倉総合病院形成外科 加来 知恵美

目的：表皮細胞から間葉系細胞への形質転換は、上皮間葉転換（EMT）として知られるプロセスであり、組織再生と臓器線維症に重要である。しかし線維症の病因とされる筋線維芽細胞が表皮細胞に由来するかについてはいまだ不明である。本研究ではケロイド組織の微細形態観察によって表皮細胞の筋線維芽細胞への形質転換の可能性を検索したので報告する。

対象および方法：対象は、2017年8月から2024年2月に日本医科大学でケロイドの手術を受けた20名。術前に同意を得た患者に対し、ケロイド中央部、辺縁部、正常皮膚を採取した。組織片は、4%パラホルムアルデヒドおよび2.5%グルタルアルデヒド固定液でそれぞれ固定し、免疫染色用および形態観察用とした。免疫電顕法はナノゴールド、銀増感法を用い、観察には、KEYENCE BZ9000顕微鏡および日本電子JEM-1400Pls透過電子顕微鏡を用いた。

結果：1. ケロイド組織の表皮基底層下に細胞間接着分子CD31、骨髄由来幹細胞マーカーCD34および筋線維芽細胞マーカー α SMA陽性の間葉系細胞が認められた。

2. ケロイド組織の表皮基底層下にCD31およびCD34陽性の血管およびリンパ管が認められた。

3. ケロイド組織の表皮基底層下にCD34陽性の筋線維芽細胞様細胞が認められた。

考察：ケロイド組織のTGF- β 受容体エンドグリンの発現下で表皮細胞は間葉系細胞、血管およびリンパ管などを経て、筋線維芽細胞様細胞に形質転換する可能性が示唆された。

P-115) 吸着型血液浄化器が奏功した両下腿難治性潰瘍の症例

付属病院形成外科・再建外科・美容外科 松波香子・秋山 豪・飯田麻子
尾高紗也・榛谷ありか・小川 令

目的：下肢に難治性の潰瘍や疼痛を生じるCLTI（包括的高度慢性下肢虚血）において、治療が奏功せず下肢切断となるケースは多い。今回、CLTIによる両下肢難治性潰瘍に対して吸着型血液浄化器（レオカーナ®）を使用し、良好な経過を得たため報告する。

症例：63歳男性。糖尿病性腎症による慢性腎不全のため6年前より維持透析中、2023年12月より難治性潰瘍を生じ加療目的に当科転院となった。下肢造影CTにて高度の動脈石灰化を認め、下肢血管造影検査にてびまん性狭窄を認

めたが血管内治療およびバイパス手術は適応外との判断であった。経皮的酸素分圧 (T_{cp}O₂) でも両下肢で低値を認め、Fontaine 分類 IV 度の CLTI と診断した。局所の外用処置、高圧酸素療法に加え、透析時にレオカーナ®の使用を開始し計 20 回施行した。使用開始後、局所血流の改善を認め、疼痛は残存するものの明らかな潰瘍縮小を認めた。

考察：本症例では両下肢の大切断も考慮されたが、上記加療により潰瘍縮小が得られ、今後閉鎖が見込まれる。レオカーナ®は血行再建術不適応の閉塞性動脈硬化症における難治性潰瘍に対して適応となり、末梢血流循環の改善が期待できるため、今後 CLTI の治療の選択肢として考慮する必要がある。

P-116) CLI・足壊疽に対し EVT 後に AV シャントを作成することで再閉塞を防ぎ、遊離皮弁による再建を行なった 1 例

行徳総合病院形成外科 中村加奈恵・櫻井 透
付属病院形成外科・再建外科・美容外科 外山 翔太・小川 令

目的：CLI、糖尿病性足壊疽を合併し血管内治療 (EVT) をするも再閉塞を繰り返し治療に難渋しながらも、最終的に皮弁による再建で足を温存できた症例を経験したので報告する。

対象および方法：75 歳女性。左 CLI、および糖尿病性足壊疽の診断となり前医で EVT、デブリードマンを施行した。再診時に同部位に重症感染を認めており、緊急処置が必要であると判断されたが前医満床であり、当院へ転送となった。デブリードマンを施行したところ足底の皮膚は広い範囲で壊死しており踵骨は一部露出した。

術後感染軽快を認めたが、下肢動脈の再閉塞を認めており、当院で EVT を 2 度施行した。初回 EVT 施行後すぐに後脛骨動脈の再閉塞を認めたため、2 度目の EVT 後に動脈-静脈シャントを作成し動脈の流れを停滞させないことで、再閉塞を防いだ。創部に良好な肉芽を認めたため前外側大腿皮弁による足底再建をした。

結果：術後 1 年で皮弁経過良好であり、歩行リハビリ継続中である。

考察：CLI 潰瘍に対するバイパス術＋遊離皮弁は日本や海外で多くの報告があるが、血管内治療＋遊離皮弁術は世界的にも報告が少ない。本症例では EVT 後に AV シャントを作成し flow を保つことで再閉塞を防ぎ、遊離皮弁のレシピエント血管として使用することができた。

このようなシャント作成を行った治療は渉猟しえた限りではなく、血行再建後の再閉塞予防の治療法の一つの選択肢になると考える。

この演題は 2024 年 7 月の創傷外科学会で発表しました。

P-117) 入院加療を契機に足底部褥瘡の成因を精査し治癒へつなげた経験

多摩永山病院形成外科 藪野雄大
付属病院形成外科・再建外科・美容外科 小川 令

はじめに：脳血管障害、脊髄損傷、下肢切断などにより下肢機能障害をきたし車椅子が必要となることが多い。患者それぞれの拘縮や痙攣性麻痺によっては様々な部位に褥瘡が発生する。車椅子利用者の左足底に発生した褥瘡に対して入院加療を契機に生活環境、生活習慣を精査することで発生の成因を明らかにし治癒に至った症例を経験したため報告する。

症例：40 歳代男性。二分脊椎、脊髄空洞症を既往に持ち車椅子生活をしている。4 年前に左足底の母趾球に褥瘡を認め、改善なく当院へ紹介となった。本人都合から入院加療に踏み切れなかったが、初診より 3 年目に創底に関節包が露出するまで深化したため入院加療とした。デブリードマンの翌日より NPWTi-d を開始し入院から 26 日目に創閉鎖を認めた。入院中に日中の生活習慣などを確認する中で、発生成因に気付き予防手段の介入を行った。結果として術後半年以上を経過した現在も再発はない。

考察：褥瘡の治療においては、外用や手術などの局所的な治療以外に栄養状態の管理や生活環境調整など様々な因子が関係している。外来通院加療では患者やケアする家族などからいかに情報を引き出し、発生状況や患者らが気付かなかった周囲環境の状態を想像し原因を考察することが重要と考えるが、限られた時間の中ではなかなか難しい。本症例では時間をかけ状況把握を行うことができ治癒へとつながった。褥瘡治療において丁寧な観察は重要であると改めて考えた。

P-118) 左腸腰筋膿瘍を伴う劇症型溶血性連鎖球菌感染症に対し、緊急外科的ドレナージを行い救命しえた 1 例

湘南鎌倉総合病院形成外科 渡邊 紅実・上田百蔵・若崎昭太
出口 祐樹・三山 彩・中曽草馬
加来知恵美
付属病院形成外科・再建外科・美容外科 小川 令

目的：劇症型溶血性連鎖球菌感染症は、突然発症・急速進行する敗血症性ショック病態であり、致死率も高い。今回、左腸腰筋膿瘍を伴う劇症型溶血性連鎖球菌感染症に対し、緊急で外科的ドレナージを行い救命しえた一例を経験したため報告する。

対象および方法：40 歳女性。8 日前より咽頭痛と発熱、3 日前より左鼠径部痛を認めた。咽頭痛は改善したが、左鼠径部痛の増悪、嘔気、軟便、全身の紅斑を認め当院を受診した。初診時ショックバイタル、血液検査で白血球 39,400/μL、CRP 28.6 mg/dL、プロカルシトニン 8.2 ng/mL、造影 CT で左腸腰筋膿瘍を認めた。

結果：当科で緊急外科的ドレナージを行った。腸骨稜上

を皮膚切開し、外側大腿皮神経を温存して腸骨窩上をアプローチした。腸骨筋はびまん性に壊死し暗赤色の滲出液を認めた。創部培養より *Streptococcus pyogenes* が検出され、劇症型溶血性連鎖球菌感染症と診断した。ドレナージと抗菌薬治療が奏功し入院22日目に退院した。術後創離解を認めたが、陰圧閉鎖療法後に閉創し、知覚・運動機能ともに障害を認めない。

考察：腸腰筋は後腹膜に位置し、近接臓器から感染が波及するほか、遠隔部位からも血行性・リンパ行性に感染が波及し膿瘍を形成することがある。治療は低侵襲なCTガイド下経皮ドレナージが選択されることが多いが、時に外科的ドレナージが選択される。腸骨窩に沿って後腹膜アプローチを行うことで、安全なデブリードマンが可能である。

本発表は2024年7月11日～12日の第16回日本創傷外科学会総会・学術集会で発表いたしました。

P-119) 先天性アンチトロンビンIII欠損症によるうっ滞性皮膚潰瘍の1例

武蔵小杉病院形成外科 庄司真美・桑原大彰・赤石諭史
形成外科学 小川 令

はじめに：先天性アンチトロンビン (antithrombin; 以下AT) III欠損症などの血栓傾向を有する遺伝性疾患は、検査所見と臨床的重症度が必ずしも一致しないため、併発しやすい下腿潰瘍の治療方針や周術期の抗凝固管理について一定の基準を有さない。ATIII欠損症患者の下腿うっ滞性皮膚潰瘍に対してHeparinとAT製剤を併用し分層植皮術を行った症例を通して、適切な周術期管理について検討する。

症例：58歳男性。30歳時に上腸間膜静脈血栓症を発症したのを契機にATIII欠損症の診断に至り、以後Warfarinの内服を続けていた。55歳より下腿潰瘍が発生し、蜂窩織炎を繰り返すようになり紹介受診した。APTT 60～80 sec, AT3>80%を管理目標に、未分画Heparinの持続静注とアンチトロンビン製剤を投与し、分層植皮術を施行した。術後経過は良好で、Warfarinの内服を継続している。

考察：ATIII欠損症などの遺伝性血栓症では血液凝固が亢進し、血栓症のリスクが高まるため難治性下腿潰瘍が好発する。周術期など高リスクの状況下では適切な抗凝固療法と血栓予防が必要だが、現在の管理方法は週及的な症例報告に基づいており、確立された基準が存在しない。本症例では厳密な抗凝固療法により植皮術を完遂したが、抗凝固因子の定量値や活性値が臨床的重症度と必ずしも一致しないため、周術期管理の設定についてはさらなる検討が必要である。また、直接経口抗凝固薬 (DOAC) の適用も検討されるべきであり、どのDOACを使用すべきか、周術期休薬期間についても今後の研究が待たれる。

本発表の内容はInternational Journal of Surgical Wound Careにて報告した。

P-120) 慢性静脈不全による難治性下腿潰瘍に対してEPIFIX®が著効した1例

湘南鎌倉総合病院 形成外科・美容外科 出口祐樹・中曽草馬・三山 彩
上田百蔵
付属病院形成外科・再建外科・美容外科 小川 令

目的：糖尿病や慢性静脈不全による慢性創傷は治療が長期にわたり、患者・医療者ともに大きな負担となることが多い。外科的加療が奏功しないこともしばしばあり、創傷被覆材などの保存的療法でも治療は確立されていない。EPIFIX®は2022年に日本で保険適用となったヒト胎盤由来の組織治癒促進用材料である。今回静脈性潰瘍に使用し良好な結果を得たため報告する。

対象：症例は下肢静脈瘤に対して手術歴がある88歳女性。うっ滞性皮膚炎から生じた両下腿の潰瘍に対して6年間の圧迫療法と外用処置を行ったが、著明な改善を認めなかった。両下腿にそれぞれ壊死組織が固着した約14×12 cmの潰瘍を認めていた。

結果：壊死組織をデブリードマン後、EPIFIX®を貼付し被覆材で固定処置を1週間ごとに2回行い、創部の縮小と良好な肉芽形成を認めた。その後8/1,000インチ、3倍メッシュ分層植皮を行い上皮化を得た。

考察：EPIFIX®は多数の成長因子やサイトカインを含み癒傷組織形成の低減、炎症抑制、創傷治癒を促進することが報告されている新しい製品である。本症例でも良好な創傷治癒が得られただけでなく、貼付は週1回の処置で負担が少ない、疼痛が軽減し自己処置が可能になった。また、目に見える改善により患者が治療に意欲的になるなどの効果もあった。しかし日本での使用経験や保険適用が限られていること、非常に高額であるという課題がある。今後、より多くの臨床試験を通じて有効性の検証が期待される。

P-121) 足圧から考える糖尿病患者における靴下の有用性

武蔵小杉病院形成外科 岡和佳奈・庄司真美・赤石諭史
付属病院形成外科・再建外科・美容外科 小川 令

目的：糖尿病性足潰瘍は、靴の不適合や爪の変形、外力による創傷が血管障害による創傷感染や部分壊死を引き起こすことで発生する。踵部や中足骨頭下への足底圧集中も胼胝形成の一因であり、適切な靴やインソールの選択が必要となる。本研究は、靴下の着用によっても足底への圧分散効果が得られると予測し、客観的に分析を行い靴下の有用性を検討することを目的とした。

対象と方法：糖尿病罹患歴のない成人12名と糖尿病患者2名を対象とした。立位時の足底面積と圧分布を、靴下非着用時、一般的な厚みの靴下着用時、クッション性に優れた糖尿病患者用靴下の着用時の3条件においてそれぞれ3回測定し、平均値を算出した。また年齢、BMI、足底脂肪厚を調査し、関連について検討した。

結果：総接地面積は靴下非着用時 ($225.1 \pm 32.8 \text{ cm}^2$) と比較し糖尿病患者用靴下の着用時 ($244.4 \pm 38.3 \text{ cm}^2$) には

有意に増加し ($P<0.05$)、最荷重面積の割合は靴下非着用時 ($12.0\pm 8.6\%$) と比較し糖尿病患者用靴下 ($9.3\pm 7.0\%$) で有意に減少した ($P<0.05$)。

考察：靴下の装着は足底の最荷重部位の圧力を減少させ、圧分散効果がある。簡便かつだれもが実践可能なフットケアであり特に足底に胼胝や創を有する糖尿病患者にとっては有用性が高いと考える。

P-122) 腋臭症に対する低侵襲治療後の腋臭再発・治療抵抗性の原因の検討

武蔵小杉病院形成外科 久保村憲・桑原大彰・伊藤賢奎
赤石諭史

付属病院形成外科・
再建外科・美容外科 小川 令

目的：腋臭症の治療には、外科治療、マイクロ波や高周波を用いた低侵襲治療等がある。近年では若年患者に低侵襲治療を勧める医療機関が増加しており、十分にアポクリン汗腺が除去・破壊されず効果不十分例が散見される。そのような症例には手術療法が推奨されるが、治療抵抗である報告もある。今回、初回手術例と再発症例を比較検討することで治療抵抗性の原因を解明し、最適な治療方法を検討したため報告する。

方法：2020年2月～2024年6月に低侵襲治療後に効果不十分として当院で手術加療を行った25例と、初回手術として手術加療を選択した25例に対して、手術時間、アポクリン汗腺を覆う瘢痕の有無、残存アポクリン汗腺の量、術後臭気、術後合併症の有無を評価した。

結果：低侵襲治療の内訳はミラドライ15名、ビューホット4名、ローラーランプ法3名、超音波破砕法2名、吸引法1名だった。再発例では平均手術時間は2時間10分、全例でアポクリン汗腺を覆う瘢痕組織を認め、残存アポクリン汗腺は瘢痕と皮膚の間に挟まれていた。術後腋臭は改善した。

考察：再発・効果不十分例では、アポクリン汗腺を覆う瘢痕組織が汗腺剪除を困難にし治療抵抗性に繋がると考えられた。また手術操作も煩雑になり手術時間の延長、合併症や腋臭再発リスクが高まると考えられる。低侵襲治療の増加で再発や治療抵抗性症例が今後増加する懸念があるため、確実な汗腺を除去する方法を選択されたい。

P-123) 低温熱傷に対するネキソブリッド® の治療経験

付属病院形成外科・ 野呂邦彦・秋山 豪・小川 令
再建外科・美容外科

背景：ネキソブリッドに代表されるEnzymatic debridement (ED) は壊死組織を選択的に除去できるメリットがあり、近年熱傷治療に広く普及している。一方で低温熱傷ではコラーゲンの変性が生じないためにEDの効果が得られないことが示唆されている。今回、低温熱傷に対してネキソブリッドを用いた手術加療を行ったものの壊死組織除去に難渋した症例について、治療経過と文献的考察をふまえて報告する。

症例：症例は84歳女性。入浴後にストーブの前で体動困難となり背部・右上肢の熱傷面積 (TBSA) 7% のIII度熱傷となった。受傷12日目にデブリードマンと自家皮膚細胞移植用キットを併用した網状分層植皮による手術を行った。術前6時間前から生理食塩液を浸したガーゼで患部を浸漬し、術前4時間前にネキソブリッドを塗布した。術直前にネキソブリッドを除去したところ、III度熱傷部位では部分的に壊死組織は除去されたが、明らかな壊死組織の残存が見られた。

考察：ネキソブリッドはそのゼラチナーゼ活性により熱傷部位の壊死組織除去に働くが、低温熱傷では皮膚のコラーゲンからゼラチンへの熱変性が起こりづらいとされている。また、熱傷後72時間を超える場合は壊死組織の乾燥が見られ、十分な組織の浸漬を行わなければEDの効果が低下する。上記双方の観点から今回の症例ではネキソブリッドの薬剤効果が乏しくなったと考えられた。

※当演題は2024/8/17の日本組織移植学会にて発表予定

P-124) 在宅創傷治療用ウェアラブル振動装置の開発第2報

形成外科学 抗加齢予防医学講座 高田弘弥・小川 令
薬理学 坂井 敦

目的：褥瘡治療において携帯型の陰圧閉鎖創傷治療システムが近年適用されているが、陰圧をかけるゆえにエアリークや、逆に圧迫による疼痛や、閉鎖性のため感染抵抗性が低いデメリットも存在する。そこで、在宅創傷治療向けに、小型軽量のウェアラブルタイプの接触振動発生装置の改良を続けてきた。

対象および方法：薄型のピエゾアクチュエータは最大加速度35 G、振動周波数は可変でき、創傷や筋損傷治療の報告がある全身性微振動刺激装置を超える振動刺激を発生する。振動波形を正弦波から矩形波に変え、さらに着圧を負荷した振動刺激を与え、マウスや細胞レベルから創傷治療を評価した。

結果：創傷治療モデル正常マウスに振動刺激 (45 Hz/矩形波/30分/120 V) を創作成直後から連続3日間与え、4日目からは経過観察した。その結果、5日目で振動が創閉鎖を無処理より25%有意に促進した。次に、ヒト皮膚微小血管内皮細胞をコラーゲンゲル薄層上に播種し、振動刺激 (45 Hz/矩形波/45秒/120 V) 負荷時の細胞内 Ca^{2+} 濃度変化をリアルタイムイメージングしたところ、振動刺激によって細胞が一つずつ別々に応答を示した。

考察：試作機は制御方式や出力が大幅に改善され、観察された Ca^{2+} 応答は血管新生過程に特徴的な応答であり、創傷治療促進に関与していると考えられる。褥瘡・潰瘍などの創傷治療専門領域における医療現場の要望を製品設計にフィードバックし、プロトタイプ装置開発を目指す。

P-125) ヒラメ筋静脈血栓による虚血が原因と考えられた A 群β溶連菌による壊死性軟部組織感染症の1例

千葉北総病院形成外科 児玉芳裕

付属病院形成外科・
再建外科・美容外科 西條優作・小野真平・小川 令

緒言：65歳女性のヒラメ筋の静脈血栓による虚血が原因と考えられる A 群β溶連菌による壊死性軟部組織感染症 (NSTI) のまれな症例を報告する。

症例：患者は発熱、左下腿の腫脹・疼痛、呼吸困難を主訴に来院。肺塞栓症と診断されたが、全身状態や採血データとの乖離から NSTI の合併を疑った。左下腿全体の腫脹と腓腹部の圧痛を認め、CT では左ヒラメ筋の著明な腫大と CT 値低下を確認した。

試験切開で大量の滲出液と finger test 陽性を確認し、NSTI と診断した。メロペネムとクリンダマイシンを開始し、2 日後に壊死した左ヒラメ筋および腓腹筋を全摘出した。病理検査で静脈性血栓症に伴う筋組織壊死を確認した。創部培養で A 群β溶連菌が検出され、メロペネムをペニシリンに変更した。44 日後に植皮を行い創閉鎖した。

考察：PubMed では、筋を感染の主座とした A 群β溶連菌による NSTI が 59 件報告されており、その内、下肢血栓に関連するものは 2 例であった。本症は壊死性筋炎 (necrotizing myositis) とよばれていたが、急速に壊死が進行する軟部組織感染症を包括的に NSTI と定義することになったことに伴い、現在では NSTI に含まれる病態である。本症例は、ヒラメ筋の静脈血栓による筋虚血および壊死が起源となり、そこに A 群β溶連菌感染が加わり、NSTI を発症したと考えられた。

P-126) マウス尾リンパ浮腫モデルにおける 67 kDa ラミ ニン受容体の役割

広島大学医学部第 4 学年 秋山 莉子

医学部第 6 学年 秋山 菜々子

形成外科学抗加齢予防医学講座 魚返 拓利・榮 由貴・高田弘弥

市野瀬志津子・小川 令
薬理学 坂井 敦

目的：がん切除後のリンパ浮腫など 2 次性リンパ浮腫の患者数は世界的にも増加の一途を辿っているが、根治的な治療はなく、そもそもリンパ浮腫の詳細なメカニズムについては不明な点が多い。先行研究からリンパ浮腫の状態では、67 kDa Laminin Receptor (67LR) の遺伝子発現が顕著に増加すること、ラミニンの分布も局在化することがわかっており、67LR の活性化がリンパ浮腫の改善に寄与すると仮定し、以下の実験を行った。

対象および方法：マウス尾でリンパ浮腫モデルを作成し、これまでも検討した 67LR を活性化するラミニンペプチド YIGSR-NH₂ (3.86 mM) に加えて、同様に 67LR 活性化剤として知られるエピガロカテキンガレート EGCG やコブチシン塩酸塩 Coptisine HCl を用いて、薬剤腹腔内注射群と同生理食塩水投与あるいは無処置群で尾の周径を比

較した。さらに、リンパ浮腫過程の経時的な細胞形態変化の特徴を透過型電子顕微鏡を用いて観察した。

結果：実験群では対照群と比較して尾の周径が有意に小さく、リンパ浮腫の抑制を認めた。電子顕微鏡画像は、リンパ浮腫時の細胞間接着の喪失を 67LR 活性化剤が抑制することを示した。

考察：67LR 活性化剤はリンパ浮腫の改善に寄与し、今後の新しい治療法の選択肢の一つになり得る可能性がある。しかし、どのようなメカニズムでリンパ浮腫を抑制しているのかについては今後も追加の実験が必要である。

P-127) 救肢し得た人工股関節置換術後に敗血症性ショッ クを伴う壊死性軟部組織感染を合併した症例

付属病院形成外科・ 秋山 豪・梅澤裕己・小川 令
再建外科・美容外科

目的：人工股関節置換術後創部感染の発症率は数%程度とされているが、股関節離断を要することさえある。人工股関節置換術後に敗血症性ショックを伴う壊死性軟部組織感染を合併し広範な軟部組織欠損を生じたものの二期的再置換術を施行し救肢し得た症例を経験したため報告する。

症例：69 歳の女性、右変形性股関節症に対して人工股関節置換術が施行された。術後 9 日目に骨軟部組織感染による敗血症性ショック状態となった。同日および術後 11 日目にデブリードマンを行い、人工股関節を抜去し抗菌薬含有セメントを用いたスパーサーを留置した。抗菌薬投与を継続し生じた死腔に対して陰圧閉鎖療法を開始した。術後 38 日目に遊離広背筋および分層植皮術による再建術を施行したが、血腫貯留による皮弁壊死を認め再度デブリードマンを施行した。16×10×5 cm 大の広範な死腔を認めたため陰圧閉鎖療法を継続した。抗菌薬投与と創部処置を継続し初回術後 119 日目に分層植皮術を行った。感染の鎮静化を確認した後に初回術後 223 日に人工関節再置換術および局所皮弁術を行った。リハビリ継続し初回術後 340 日目に独歩退院となった。退院後 20 カ月が経過しているが感染の再燃なく経過している。

考察：人工股関節周囲感染の治療では、抗菌薬含有セメントなどのスパーサーを用いた二期的再置換術が標準治療とされている。敗血症性ショックおよび広範な軟部組織欠損を伴う症例の報告は少なく文献的考察を含め報告する。

P-128) 吻合血管の流体解析

武蔵小杉病院形成外科 池上麻衣・松永宜子・赤石諭史

付属病院形成外科・ 梅澤裕己・小川 令
再建外科・美容外科

目的：形成外科領域におけるマイクロサージャリーでは、しばしば口径の異なる血管を吻合する場面に遭遇する。そのような吻合血管内での血液の動態を調べることで、手術成績の向上や合併症予防につながる可能性があり、流体解析シミュレーションによりその解析を行った。

対象および方法：流体解析ソフトウェア「Flowsquare」を用いて解析を行った。4 mm の口径の血管を基準とし、

異なる血管径比 (2, 3, 4, 5, 6, 8 mm) の血管と端々吻合した場合のモデルを作成した。血液に準じて設定した非圧縮性の流体を上記のモデルに流した場合の流速, 流量, ずり応力, ベクトルを測定した。

結果: 流入部血管 (口径 4 mm) に対する, 流出部血管の口径が細いほど流速は速く, 流出血管の口径が太いほど流量は増加した。吻合部の平均速度は 4 mm の流入血管と吻合する流出血管の口径が 3 mm の血管で流速は最大となった。流出血管の口径が大きくなるにつれずり応力の低下がみられた。また, 吻合血管の口径差が大きくなるに従い, 血管内の吻合部で速度ベクトルに不整がみられた。

考察: 口径差のある流出血管との吻合は, 流出血管が太くても細くても「速度低下」「流量低下」「ずり応力変化」「速度ベクトルの乱れ」をきたし, 血管閉塞の原因となりうる。しかし, 血管径 75% までは, その変化が小さく許容される可能性がある。今後は, 血管壁の影響 (弾性や伸縮性) を考慮した 3 次元でのシミュレーションが必要である。

P-129) マクロファージ由来のゲルゾリンは皮膚創傷治癒における線維芽細胞の遊走能を促進する

形成再生再生医学 豊原 瑛理・土肥輝之・小川 令
微生物学・免疫学 佐々木文之・森田林平

目的: 皮膚に傷ができると, 炎症期, 増殖期, 成熟期と段階を経て治癒へ向かう。マクロファージや好中球による炎症は創傷治癒に重要だが, 遷延すると治癒の遅延や異常瘢痕の形成などをきたす。われわれは炎症応答や細胞死を惹起する分子複合体 NLRP3 インフラマソームに結合する新規制御因子としてゲルゾリンを同定している (論文投稿中)。本研究ではマクロファージ細胞死に伴い細胞外へ放出されるゲルゾリンが創傷治癒にどのような影響を及ぼすか調べた。

方法・結果: まずマクロファージ特異的ゲルゾリン欠損 (*Gsn*-cKO) マウスおよびコントロール (*Gsn*-Cont) マウスの背部に皮膚欠損創を作製し, 線維芽細胞に関連するマーカーを免疫染色した。*Gsn*-cKO マウスでは *Gsn*-Cont マウスと比べ創傷部の α SMA 陽性および Vimentin 陽性線維芽細胞が減少傾向にあった。創作製後 7 日目の α SMA 陽性細胞数や輝度値は, *Gsn*-cKO マウスで有意に減弱した。次に *Gsn*-Cont および *Gsn*-cKO マウスの骨髓由来マクロファージ (BMDM) と野生型マウスの線維芽細胞とを共培養し, スクラッチアッセイを行ったところ, *Gsn*-cKO BMDM との共培養では線維芽細胞の遊走能が低下した。さらにゲルゾリンと FGF2 の線維芽細胞への刺激実験により, ゲルゾリンは FGF2 シグナルへの相乗効果を有することが明らかになった。

結論: マクロファージ細胞死パイロトーシスによって細胞外に放出されるゲルゾリンは, 線維芽細胞の FGF2 シグナルを増強させることで浸潤・遊走能を亢進し, 真皮の創傷治癒効果を高めている可能性が示唆された。

この演題は第 45 回日本炎症・再生医学会にて発表しました。

P-130) 家族内感染が疑われる壊死性軟部組織感染症の 1 例

武蔵小杉病院形成外科 森本摩耶・庄司真美・桑原大彰
赤石諭史
付属病院形成外科・
再建外科・美容外科 小川 令

目的: A 群溶血性レンサ球菌 (GAS) による劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (STSS) は, 壊死性軟部組織感染症 (NSTI) をはじめ多臓器不全が急速に進行する。一般的に STSS 患者が他者を感染させることはまれであるが, 今回われわれは家族内発生が疑われる GAS に起因する STSS, NSTI を経験した。家族間の NSTI 発症について文献的考察を行うとともに, NSTI 患者からの NSTI 感染について注意喚起を含め報告する。

症例: 患者は 36 歳男性で当院搬送 4 日前から発熱と頭痛, 発症 3 日目に左手関節部の腫脹, 紫斑が出現したために他院入院となった。翌日に多臓器不全など NSTI を疑う所見が出現し, 同日当院に緊急搬送となった。受診 2 日前に介護をしていた義祖母が NSTI で死亡していた。試験切開の結果 finger test 陽性, A 群溶連菌迅速診断検査が陽性であり, GAS による NSTI と診断した。入院翌日に壊死範囲の拡大があり, 母指の温存が困難であるため母指手根中手関節で切断した。その後, 全身状態改善し, 退院となった。

考察: 過去の報告では続発して発症した患者は全例上肢に発症しており, 接触感染が示唆される。また GAS による NSTI では感染前の皮膚損傷を認める例が半数ほどあった。既存の報告では後続発して続発症した患者の皮膚損傷の有無は明らかにされていないが, 先行感染した患者の介助時に, 自覚しない程度の軽微な皮膚損傷から感染が成立した可能性がある。家族内, 医療者とも, NSTI が伝播する可能性を考慮した対応を啓蒙していく必要がある。

P-131) 急性虫垂炎との鑑別を要した A 群ベータ溶血連鎖球菌による軟部組織感染症の 1 例

付属病院形成外科・ 額賀佐和子, 小野真平, 西條優作
再建外科・美容外科 小川 令

目的: 今回われわれは虫垂炎との鑑別を要した A 群ベータ溶血連鎖球菌 (以下, A 群溶連菌) による壊死性軟部組織感染症 (以下, NSTI) の 1 例を経験したため報告する。また両者の鑑別についても考察した。

対象および方法: 54 歳男性, 既往に高血圧症と胆石がある。第 1 病日より発熱, 右下腹部から右股関節の疼痛, 嘔吐を認めた。経過観察するも改善なく, 第 2 病日に当院救急外来を受診した。右下腹部から鼠径部の圧痛を認めたが, 明らかな皮膚所見はみられなかった。採血は WBC 3,800/ μ L, CRP 25.43 mg/dL, LRINEC score 4~5 点 (Glu 値が不明のため) であった。CT で虫垂壁の軽度肥厚と後腹膜の炎症を指摘され, 急性虫垂炎の診断で消化器外科に入院し, TAZ/PIPC が開始となった。第 4 病日に右大腿部の皮

膚発赤が出現し、NSTIが疑われ当科に紹介となった。右大腿内側皮膚に30×40 cm大の発赤、腫脹、疼痛がみられ、発赤範囲を越えた圧痛も認めた。採血はWBC 7,400/ μ L、CRP 61.29 mg/dL、LRINEC score 4点であった。造影CTでは右鼠径部から大腿部にかけての筋膜肥厚と周囲皮下脂肪組織濃度上昇を認めた。同日、NSTIの診断で皮膚切開を施行した。筋膜上より多量の黄色透明浸出液を認め、フィンガーテスト陽性であった。術中創部培養からA群溶連菌が検出され、抗生剤をMEPM、VCM、CLDMへ変更した。その後は連日の洗浄と外用処置を継続し、第21病日に陰圧閉鎖療法を開始した。第28病日に単純縫縮により閉創した。

考察：虫垂炎と鑑別を要したA群溶連菌によるNSTIの報告は過去に1例のみであった。両者の鑑別項目としては、①皮膚所見の有無、②画像検査による皮下脂肪から筋膜層の炎症所見の有無、③CRPとWBC値の乖離の有無（A群溶連菌によるNSTIでは発症初期にCRPは上昇するがWBCは低値または正常範囲内であることが多い。一方で急性虫垂炎では両者が高値を示す。）が考えられた。

P-132) 小範囲の顔面皮膚欠損創に対する人工真皮を用いた保存的治療の有用性

付属病院形成外科・久保元志郎・朝日林太郎・小川 令
再建外科・美容外科

目的：顔面の皮膚腫瘍や母斑切除後の皮膚欠損に対して、径が5 mmを超えるような欠損が生じた場合は、保存的加療を行うと陥凹変形など整容的に不良な治療結果となる場合が多い。このため、通常は植皮術や局所皮弁術などの外科的治療が行われる場合が多い。今回われわれは10 mm未満程度までの小範囲の全層皮膚欠損層に対して、人工真皮の貼付のみを行い保存的に上皮化させることで、整容的に良好な創閉鎖を得ることができたため報告する。

対象および方法：皮膚腫瘍切除後の皮膚欠損2名（頬部、鼻翼部）、陥凹性瘢痕1名（頬部）に対して本法による治療を行った。欠損はいずれも長径5 mmを超えるもので、1例は2層型、2例は単層型の真皮欠損用グラフトインテグラ®を使用した。人工真皮の固定は6-0の非吸収糸で行い、非固着性ガーゼとテープにて簡易的に圧迫固定を3日程度行った。縫合糸の抜糸とフィルムの除去は1週頃に行い、その後は外用療法により上皮化させた。

結果：およそ2週間程度で上皮化が得られた。術後二期的な植皮術や皮弁を要することなく、整容的にも良好な治療結果を得ることができた。

考察：本法は顔面の10 mm程度の皮膚欠損層の場合にきわめて有用で、人工真皮の貼付後、創収縮と上皮化のみで整容的に良好な創閉鎖を得ることができた。また、単層型インテグラは従来タイプの約1/2の厚さでシリコン層（外層）がない点が特徴である。そのため、シリコン層を除去する必要がなく、速やかに周囲からの上皮化を得ることができる。シリコン除去時に人工真皮が脱落するリスクもなく、本法にはとくに適した素材であると思われる。万が一整容的に不良な結果となった場合でも、二期的に縫

縮や皮弁を行うことでリカバリーは可能であり、顔面の比較的小範囲の皮膚欠損の治療選択肢として有用であると考えられる。

P-133) 蜂窩織炎・壊死性筋膜炎との鑑別に難渋した壊疽性膿皮症の2例

明理会中央総合病院形成外科 下元麻梨子
形成外科学 梅澤 裕己・小川 令

目的：壊疽性膿皮症や蜂窩織炎、壊死性筋膜炎は、下腿に好発し急速に広がる潰瘍など類似する症状も多く、鑑別に苦慮することがある。今回われわれは、増悪する炎症所見と急速に拡大する潰瘍で蜂窩織炎・壊死性筋膜炎との鑑別に難渋した2例を経験したため報告する。

方法：症例1：81歳男性。主訴：右下腿の腫脹、疼痛。既往歴：糖尿病、高血圧、前立腺肥大。

現病歴：机の角に右下腿前面を打撲した。抗生剤内服するも改善せず、蜂窩織炎として入院となった。

症例2：74歳女性。主訴：右手背の熱感、腫脹。既往歴：急性骨髄性白血病。

現病歴：急性骨髄性白血病で入院中に右手背のルート挿入部の熱感、腫脹を認めた。抗生剤を投与するも改善せず当科紹介となった。

結果：症例1、症例2ともに壊疽性膿皮症と診断、ステロイド投与を開始され、潰瘍が縮小、治癒した。

考察：壊疽性膿皮症や壊死性筋膜炎は、急速に拡大する有痛性の潰瘍を形成するが、前者の治療はステロイド内服、後者は抗生剤投与とデブリードマンであり、相対するものである。今回症例1の後に症例2を経験した。症例2では、皮膚所見、基礎疾患の確認、創部培養検査や組織生検を迅速に行うことができ、すみやかに皮膚科での専門治療へと進んだ。発熱疼痛、急速に拡大する潰瘍を診察した際には、既往歴の確認とともに、各種検査を実施し、抗生剤に反応しない場合は、壊疽性膿皮症を念頭に置く必要があると考ええる。

P-134) メカニカルストレスによる肺血管透過性制御メカニズムの解明

先端医学研究所 松野仁美・高野晴子・石井智裕
病態解析学部門 福原茂朋

背景・目的：正常な末梢組織では、アドヘレンスジャンクション形成に関わるVE-cadherinが強固な細胞間接着を形成し、血管透過性を制御している。本研究では肺の血管透過性調節因子である低分子量Gタンパク質Rap1に着目し、血流に起因するシェアストレスが「Gs-cAMP-Epac1-Rap1経路によって、正常肺の血管透過性を低い状態に維持している」との仮説を立て検証を行った。

方法：肺動脈内皮細胞（HPAEC）に15 dyn/cm²のシェアストレスを与え、cAMPおよびRap1活性可視化FRETイメージング、免疫染色、in vitro血管透過性実験を行っ

た。また、血管内皮特異的 Gs 欠損 (Gs-ECKO) マウスを作出し、Evans Blue 組織漏出解析を行った。

結果：HPAEC にシェアストレスを負荷すると、Gs-cAMP-Epac1 経路依存的に Rap1 が活性化すること、また、この Rap1 の活性化がアクチン細胞骨格を再構築することで VE-cadherin 接着を安定化し、血管透過性を低下することを見出した。また Gs-ECKO マウスでは、肺や心臓の血管透過性が亢進することを見出した。

考察：血流に起因するシェアストレスは、Gs-cAMP-Epac1-Rap1 経路を介してアクチン細胞骨格の再編・VE-cadherin 接着亢進を誘導し、肺や心臓の血管透過性を低い状態に維持していることが示唆された。

P-135) 不安定型肘頭脱臼骨折を合併した前腕デグロージング損傷に対してヒンジ付き創外固定と分層植皮での創閉鎖を併用した 1 例

付属病院救命救急科/ 外山翔太

付属病院形成外科・

再建外科・美容外科

付属病院形成外科・

再建外科・美容外科

秋山 豪・清家紗耶佳・小野真平
小川 令

目的：不安定型肘関節脱臼骨折では、内固定が困難な骨折や複合靱帯損傷を伴うことが多く、肘関節の固定性や安定性が得られず、機能障害が残存することがある。今回、分層植皮での創閉鎖と、ヒンジ付き創外固定での早期可動域訓練を併用し、良好な結果を得た 1 例を報告する。

症例：症例は 76 歳男性。飲酒後、自転車走行中にふらつき、トラックに巻き込まれ受傷、当院救命救急センターに搬送された。左前腕遠位 1/3 から肘に至るデグロージング損傷と肘頭部開放骨折を合併。肘関節は内反時に不安定性が強く、同日の緊急手術で、肘関節内側副靱帯（以下、MCL）と前方関節包の内果からの断裂が確認された。入院 4 日目に、MCL と前方関節包を上腕筋へ縫合し、入院 11 日目に、肘関節の滑車中心にピンを挿入し、上腕骨と尺骨でヒンジ付き創外固定を立てた。さらに左大腿から 10/1,000 inch、3 倍メッシュで分層植皮した。術後、肘・手関節は ROM フリーで、内外反のみ制限とした。リハビリしつつ、植皮は上皮化良好、術後半年時点で肘関節（伸展/屈曲）-30/110°、前腕（回内/回外）80/90°で、日常生活に差し支えなく生活可能だった。

考察：肘関節外傷では関節拘縮を防ぐため、早期リハビリテーションが必要だが、再脱臼や靱帯不安定性の残存など合併症が避けられず、後療法に悩む。ヒンジ付き創外固定は内外反の動きや脱臼を防止しつつ、最大限のリハビリテーションを早期より安全に行えると報告されている。本症例でも良好な治療経過を辿った。

P-136) 外傷を契機に発症した化膿性縫工筋炎の 1 例

付属病院形成外科・

再建外科・美容外科

藤田千旺・秋山 豪・村上太志
小川 令

はじめに：化膿性筋炎は骨格筋を感染の主座とする細菌

感染症であり、主に下肢近位筋や体幹の筋群といった大きい筋に多くみられる。外傷を契機とした化膿性縫工筋炎の報告は少ない。外科的ドレナージが奏功した化膿性縫工筋炎の一例を経験したため、文献的考察を含めて報告する。

症例：既往のない 60 歳男性が交通事故で左膝部を打撲し、受傷 10 日目に同部位の腫脹と圧痛を自覚した。受傷 13 日目に壊死性軟部組織感染症に伴う敗血症の疑いで当院救命救急センターに搬送された。左大腿・下腿にびらん形成と周囲の発赤・腫脹・熱感を認めた。血液検査は白血球増多と CRP 高値で LRINEC score 8 点であり、CT 検査では左下肢にびらんの位置に一致した皮下と縫工筋内に膿瘍形成を疑う所見を認めた。皮下膿瘍を穿刺すると黄白色膿性滲出液が採取されたため、創部開放とデブリードマン目的に緊急手術を行った。左縫工筋遠位 1/2 の壊死と内部の膿性滲出を認め、のちに採取した培養から Staphylococcus aureus が検出された。ドレナージが奏功し、局所の感染兆候と採血上の炎症反応は著明に改善したため、受傷 16 日目に縫工筋壊死部を追加切除し受傷 24 日目に閉創した。

考察：外傷に伴う化膿性筋炎は、壊死性軟部組織感染症や血腫感染との鑑別に苦慮する。診断には穿刺液培養が有用であるが、軟部組織の病巣のため培養採取が困難の場合も多い。局所感染が拡大した場合は適切なタイミングでの外科的治療介入が肝要である。

P-137) 頭部外傷を契機に発症した極めて稀な壊死性軟部組織感染症の 1 例

多摩永山病院形成外科 春木慶太・藪野 雄大・中島大智
中澤里沙・守屋江利子・須賀円香

付属病院形成外科・小川 令
再建外科・美容外科

はじめに：軟部組織の感染症のうち壊死性筋膜炎や、ガス壊疽といった壊死まで至る疾患を壊死性軟部組織感染症 (necrotizing soft tissue infection; NSTI) という。好発部位は下腹部、会陰部、下肢であり、全体の約 6 割を占める。頭頸部の発症はまれであり、多くは口腔外科領域における感染から発症することが報告されている。今回は右側頭部の打撲を契機に発症した NSTI を経験したため、文献的考察を踏まえて報告する。

症例：患者は 40 歳代男性であり、既往症に 2 型糖尿病、高血圧症を持つ。歩行中に鉄骨に右顔面を強打したが、放置し 14 日経過後に右顔面腫脹・疼痛を主訴に近医受診した後に当院へ救急搬送された。右側頭部から眼窩周囲を中心に極度に腫脹しており一部潰瘍化した創部より排膿を認めた。同日デブリードマンを実施し、抗菌薬投与ならびに外用療法を行った。wound bed preparation をした上で最終的には全層植皮術により閉創した。

考察：頭頸部は一般的に血流豊富のため NSTI は発症しにくい部位とされる。われわれが渉猟し得た限りでは頭部外傷後の NSTI 発症は極めてまれであった。本症例では患者の無頓着な性質も相まって受傷後に放置したことにより増悪を許した。NSTI は昨今 A 群 β 溶連菌感染症の急激な

増加により認知されてきているが改めて周知徹底が必要な症例と考えられる。

P-138) Combination of Lateral Canthotomy and Orbital Septum Release for Traumatic Orbital Hemorrhage: 2 Case Reports

付属病院形成外科・再建外科・美容外科 大地洋輔・小野真平・小川 令

Background: Retrobulbar hemorrhage is a critical oculoplastic emergency that can result in blindness if not promptly treated. Current standard treatment involves lateral canthotomy and inferior cantholysis (LC/IC), but its decompressive effect may sometimes be insufficient. This study presents two cases where initial LC/IC under local anesthesia was followed by orbital septum release under general anesthesia to effectively preserve visual function.

Case 1: A 92-year-old male on antiplatelet drugs presented with sudden vision loss in the right eye. Examination revealed an intraocular pressure (IOP) of 55 mmHg and absent light reflexes. Computed tomography (CT) confirmed a retrobulbar hemorrhage with an orbital fracture. LC/IC was performed 7 hours post-injury, followed by orbital septum release under general anesthesia an hour later. Hematoma was removed, and a drain was placed.

Case 2: A 72-year-old female on antiplatelet drugs presented with vision loss and eye pain after a fall. Examination revealed an IOP of 52 mmHg and normal light reflexes. CT confirmed a retrobulbar hemorrhage with an orbital fracture. LC/IC was performed 4 hours post-injury, followed by orbital septum release an hour later. The bleeding point was identified, and the hematoma was drained.

Results:

Case 1: Post-surgery, IOP improved to 14 mmHg, and visual acuity recovered to 20/20 the next day.

Case 2: Post-surgery, IOP improved to 23 mmHg immediately and to 14 mmHg the next day, with visual acuity recovering to 20/20.

Discussion: Retrobulbar hemorrhage significantly increases IOP and risks optic nerve damage. Urgent decompression within two hours is ideal, but outcomes can still be favorable even if performed later. LC/IC is the gold standard, yet may require additional procedures for effective decompression. Combining LC/IC with orbital septum release provides a broader surgical field, allowing for more thorough hematoma evacuation and hemostasis.

Conclusion: The combined approach of LC/IC and orbital septum release under general anesthesia proved effective in preserving visual function in two cases of

retrobulbar hemorrhage. Prompt and appropriate intervention is crucial to prevent blindness and improve patient outcomes.

P-139) マウス網膜におけるP2X3受容体を介した視覚情報伝達の修飾

生理学（システム生理学） 石井俊行・加藤大輔・金田 誠

目的: 神経系において、ATPは神経伝達物質として機能することが知られている。われわれは、網膜においてATPが視覚情報の伝達に寄与することを報告してきたが、ATPに対するいずれの受容体がこれに寄与しているのかは不明であった。そこで今回、これまでの知見から最も影響があることが予想されたP2X3受容体に焦点を当てマウスの網膜への影響を検討した。

方法: 成体マウスの網膜を対象に、P2X3受容体の分布は免疫組織化学、また、P2X3受容体の生理機能は網膜電図ならびに細胞外記録法などにより評価した。

結果: P2X3受容体の発現は、一部のアマクリン細胞および網膜神経節細胞で認められた。網膜電図ではP2X3受容体阻害薬の硝子体内注入により律動様小波の振幅が減少した。網膜からの出力細胞である網膜神経節細胞の光刺激に伴った活動電位の発生は、P2X3受容体阻害薬により約75%の細胞で発火頻度の変化が認められた。P2X3受容体の視覚情報伝達への役割を検討したところ、信号対雑音比(SNR)への影響が認められた。

考察: 以上の結果により、アマクリン細胞および網膜神経節細胞で認められたP2X3受容体は、視覚情報の伝達に生理的に機能し、背景光の明るさに応じて情報伝達の質の調節に関与することが示唆された。

なお、このポスターは第47回日本神経科学大会にて発表されたものと同様のものです。

P-140) 当科における異物症例の検討

付属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科 大坪 直登・松延 毅・坂本耕二
大久保公裕

2020年1月～2023年11月までの3年11カ月間に、異物を主訴に日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科を受診した症例は211例であった。異物が確認できた163例のうち、食道異物として消化器内科に転科した4例を除く159例について、症例の概要と文献的考察を加えて報告する。対象159例の内訳は男性71例、女性88例で、年齢は0歳から92歳（平均28.7歳）であった。異物の存在部位は、咽頭が108例（68%）と最も多く、次いで鼻腔29例（18%）、外耳道22例（14%）であった。部位別でみた年齢分布では、全部位において10歳未満の小児が最も多く、咽頭では108例中27例（25%）、鼻腔では29例中26例（90%）、外耳道では18例中12例（67%）であった。異物の内容は咽頭においては魚骨が108例中103例（95%）と圧倒的に多く、その中でもウナギの骨が34例と最多であった。鼻腔

に関してはビーズが29例中8例(28%)と多く、また外耳道においてもビーズが22例中6例(27%)と多い傾向にあった。咽頭の亜部位では舌根部が57例と最も多く、そのうち54例(95%)が鉗子付き処置用ビデオスコープ下での摘出となった。なお全身麻酔下で摘出を行った症例は、咽頭が1例、鼻腔が0例、外耳道が5例であった。また患者の協力が得られずに途中で処置を中断し経過観察となった症例が、咽頭異物に1例あった。

なお、本発表の要旨は、第86回日本耳鼻咽喉科臨床学会学術講演会(2024年6月、福井市)において発表した。

P-141) 腫瘍性病変の合併が疑われた還納不能性結膜下眼窩脂肪ヘルニアの1例

付属病院眼科 末野玲雄・中元兼二・岡本史樹
付属病院病理診断科 大橋隆治

緒言：結膜下眼窩脂肪ヘルニア(以下ヘルニア)は、時に脂肪肉腫をはじめとする腫瘍性病変との鑑別が問題となる場合がある。通常、ヘルニアは周辺組織との癒着はなく、

硝子棒やスパーテルなどの圧迫により容易に眼窩内に還納することができる。今回、われわれは、マイトマイシンC併用線維柱帯切除術側が還納不能性のヘルニアとなり、腫瘍の合併を疑われた1例を経験したので報告する。

症例：61歳男性。両側性ヘルニア切除を希望し、当院眼形成外来へ紹介。緑内障の眼圧降下目的で、9カ月前に左眼にマイトマイシンC併用線維柱帯切除術が行われていた。ヘルニアは、右眼は還納されたが、左眼は還納不能で、眼球運動障害を生じていた。左眼のヘルニア手術所見では、被膜が濾過胞に癒着していたが、濾過胞を損傷することなく被膜および脱出脂肪を除去しえた。術後、濾過胞形態および眼圧の悪化はなく、眼球運動も正常となり、切除後6カ月の時点で再発はない。

病理組織所見では、脂肪組織、脂肪被膜は非特異的な炎症所見を認め、腫瘍性病変は否定された。

考按：黄色の色調を示す結膜下腫瘍として、脂肪肉腫、脂肪線維腫、粘液腫などがあり、死亡例も報告されている。本症例は、結果としては、脂肪被膜と濾過胞の非特異的な炎症による癒着ではあったが、還納しないヘルニアでは、結膜下腫瘍との鑑別も含め、病理組織検査を行うべきである。

—総会記事—

第 92 回日本医科大学医学会総会次第

令和 6 年 9 月 7 日（土）13 時 00 分～13 時 30 分

司会 山口 庶務担当理事

1. 会長挨拶 弦間 昭彦 会長
2. 議長 弦間 昭彦 会長
3. 業務報告

大橋 庶務担当理事

荒川 学術担当理事

石井 会計担当理事

吉田 編集担当理事

4. 議 事

- (1) 令和 5 年度医学会収支決算承認の件

石井 会計担当理事

- (2) 令和 5 年度医学会収支決算監査報告の件

中村 監事

- (3) 令和 7 年度医学会予算案承認の件

石井 会計担当理事

司会 荒川 学術担当理事

5. 各授与式

- ・令和 6 年度医学会奨学賞授与式（1 名）
 - ・令和 5 年度優秀論文賞授与式（1 名）
 - ・令和 6 年度丸山記念研究助成金授与式（2 名）
- ＜優秀演題賞授与＞ 16 時 40 分～
- ・令和 6 年度医学会総会・学術集会 優秀演題賞授与式（当日発表）

以上

業務報告

（自 令和 5 年 10 月
至 令和 6 年 9 月）

I. 庶務関連報告（大橋庶務担当理事）

1. 医学会会員について

	A 会員	B 会員	名誉会員	学生会員	賛助会員	合計
令和 6 年 3 月末日	1,913 名	135 名	79 名	20 名	3 社	2,150 名
令和 5 年 3 月末日	1,910 名	134 名	76 名	11 名	4 社	2,135 名

2. 令和 5 年度定年退職教授記念講演会・記念祝賀会について

令和 6 年 3 月末日にて定年退職の教授 6 名（浅野健教授、船坂陽子教授、金田誠大学院教授、伊藤保彦大学院教授、安武正弘大学院教授、坂本篤裕大学院教授）

による記念講演会・記念祝賀会を 3 月 2 日（土）、東京ガーデンパレスにて開催した。

新型コロナウイルスが 5 類感染症に移行したことに伴い、講演会終了後、飲食を伴う記念祝賀会を 4 年ぶりに行った。祝宴に先立ち、祝賀行事として、祝辞、記念品の贈呈および謝辞、花束贈呈を行った。

なお、当日の講演を医学会ホームページにてオンデマンドにより配信し、定年退職教授には記念祝賀会も含めた DVD を記念品として贈呈することとした。

3. 令和 6 年度・7 年度医学会役員および JNMS/日医大医会誌編集委員会委員について

令和 6 年 3 月に医学会理事選挙を実施し、併せて監事および幹事を含め令和 6 年度・7 年度の医学会役員が決定した。またそれに伴い後日、標記の編集委員会委員も決定した。

現在の医学会役員および編集委員会委員は「別紙 1, 2」のとおりである。

II. 学術関連報告（荒川学術担当理事）

1. 第 91 回医学会総会・学術集会「優秀演題賞」について

令和 5 年度の標記の総会・学術集会において、一般演題の中から「優秀演題賞」として下記 4 演題が選出された（3 位は 2 演題同位）。

- ・受賞者：高木 優維（医学部第 5 学年）

演題名：2-デオキシグルコースによる N 型糖鎖合成の抑制は甲状腺未分化癌にアポトーシスを引き起こす

- ・受賞者：下川 一燈（医学部第 4 学年）

演題名：顕微鏡動画の即時的物体検出（real-time object detection）を用いた AI 子宮内膜細胞診サポートモデル開発

- ・受賞者：高野 晴子（先端医学研究所 病態解析学部門）

演題名：血管内皮細胞による肺胞の形態形成メカニズム

- ・受賞者：Guangpeng Xia（形成外科学）

演題名：Systemic Diseases, Genetic Disorders, and Lifestyle : Their Impact on Keloids

2. 令和 5 年度医学会優秀論文賞について

標記について、優秀論文賞選考委員会の厳正かつ慎重な選考の後、医学会理事会の議を経て、下記の受賞者 1 名を決定した。

＜ Review ＞

- ・受賞者：浅野 健（日本医科大学 小児科学）

論文名: Drug Resistance in Cancer Therapy and the Role of Epigenetics (J Nippon Med Sch 2020; 87: 244-251)

3. 令和6年度医学会奨学賞について

標記について奨学賞選考委員会の厳正かつ慎重な選考の後、医学会理事会の議を経て、下記の受賞者1名を決定した。

・受賞者: 小野 眞平 (形成外科学)

研究課題: 3D超音波技術およびVR技術を用いた皮膚穿通枝の血行動態解析とビジュアルイゼーションツールの開発

4. 第33回公開「シンポジウム」について

標記シンポジウムは、令和6年6月1日(土)に、主題を「基礎科学と臨床医学の融合」とし、日本医科大学大学院および日本医科大学医師会との共催、日本医科大学同窓会の後援により、大学院特別講義Bおよび日本医師会生涯教育制度の認定講演会として行った。基礎科学と臨床医学の接点を学び、互いの知識を深める講演であった。

演者は、学内からの演者3名(物理学教授藤崎弘士先生、呼吸ケアクリニック副所長/臨床腫瘍部門長久保田馨先生、英語教授カーク スティーブン先生)、学外からの演者2名(埼玉大学ダイバーシティ推進センター准教授菅野摂子先生、自治医科大学医学部客員研究員浮ヶ谷幸代先生)の計5名であった。後日、医学会ホームページにてオンデマンド配信をすることとした。

5. 第92回医学会総会・学術集会について

令和6年1月の医学会役員会において、第92回医学会総会・学術集会を本年9月7日(土)に開催することを決定した。

昨年度と同様に会場にて講演等を行うと共に医学会ホームページでのオンデマンド配信に収録し、会員限定・期間限定で公開することとした。

一般演題発表は、基本的には例年同様に同ホームページにて公開することとし、今回も発表形式をデジタルポスターまたはプレゼンテーション動画を選択できるようにした。

なお、昨年から企画として、全141演題から選抜した28演題を会場にて口頭発表することとした。

特別講演(東京理科大学研究推進機構・生命医科学研究所落合淳志所長)1題、奨学賞受賞記念講演1題、優秀論文賞受賞記念講演1題、丸山記念研究助成講演3題、同窓会医学研究助成講演3題、海外留学者講演2題、新任寄附講座教授特別講演1題、新任特命教授

特別講演1題、新任教授特別講演2題、新任大学院教授特別講演4題、一般演題発表141題の総計160題の予定である。

III. 会計関連報告(石井会計担当理事)

例年同様に顧問税理士のサポートにより、健全な運営を行っている。

令和6年度年会費については、預金口座自動振替を令和6年4月30日(火)に255名(昨年度240名)に実施、教職員584名(昨年度601名)に給与天引き、その他会費未納の会員921名(昨年度930名)には、会費振込用紙を送付中である。

IV. 編集関連報告(吉田編集担当理事)

1. 医学会機関誌の発行部数について

Journal of Nippon Medical School(以下: JNMS)第91巻第1号の発行部数は2,120部、日本医科大学医学会雑誌(以下: 日医大医会誌)第20巻第1号の発行部数は2,220部であった。

主な配付先は、A会員1,814部、B会員122部(日医大医会誌のみ)、名誉会員79部、学生会員20部、賛助会員3部、相互交換または寄贈126部などである。

2. JNMSのインパクトファクターについて

令和6年6月に最新版のインパクトファクター(2023年)が発表され、JNMSのインパクトファクターは、1.2(=209/176, 昨年度1.0)、5 year インパクトファクターは、1.0(昨年度1.0)だった。2014年のインパクトファクター付与当初より目標としていた「1」以上を2年前に初めて獲得し、今回も「1」以上を維持することができた。

3. JNMSへのReview執筆依頼について

インパクトファクター向上のため、JNMSに掲載された論文の引用数を増やす方策の一環として、引き続きJNMSへのReview執筆依頼をしている。

今年度の新任教授4名も含め、本日7月19日までに61名に依頼し、うち32名が掲載済、1名がアクセプト済である。

4. 「奨学賞」および「優秀演題賞」受賞者のJNMSへの英文抄録掲載について

「奨学賞」および「優秀演題賞」の受賞者については、医学会総会・学術集会にて受賞記念講演を行い、その抄録を日医大医会誌(和文誌)に掲載している。また募集要項等には、「受賞の際は、JNMSに英文での抄録を掲載する」旨、明記していた。

このたび、和文誌への「抄録」と英文誌への「英文

抄録」と二重投稿になる可能性もあるとの意見があり、掲載方法を検討し次の通りとすることとした。

- ・「奨学賞」受賞者には、和文誌へは従来通り、総会・学術集会の講演「抄録」を掲載し、JNMSへは奨学賞の研究テーマに関わる「Review」を依頼する。「令和6年度医学会奨学賞候補者公募」から変更し、それに伴い「医学会奨学賞に関する内規」も一部変更することとした。
- ・「優秀演題賞」受賞者には、JNMSへの「英文抄録」の掲載はせず、和文誌への「抄録」掲載は従来通りとする。

5. 日医大医会誌の「特集企画」について

日医大医会誌をより魅力あるものにするため、第17巻第4号（令和3年10月号）から、各編集委員がゲス

トエディターとして企画立案した「特集企画」を毎号掲載している。現在までに10回掲載し、第22巻第1号（令和8年2月号）までの特集が決定しており、企画の立案・編集作業等を進めている。

6. 機関誌への広告掲載について

標記について、機関誌への広告を令和3年度から新規に常時募集しており、通年での掲載に割引（セット価格）も設けている。

実績としては、日医大医会誌第19巻第2号（令和5年4月号）から第20巻第1号（令和6年2月号）までは、15社の広告を掲載した。

また、令和6年度（第20巻第2号～）は、現在7社からの申し込みがあり、順次掲載している。

以上

（別紙1）

令和6年度・7年度 医学会役員

（令和6年4月1日現在）

会長 弦間 昭彦

副会長 桑名 正隆・近藤 幸尋

◆理事

庶務担当 浅井 邦也・山口 博樹・大橋 隆治

学術担当 小川 令・清家 正博・

荒川 亮介・岩部 真人

会計担当 石井 庸介

編集担当 吉田 寛・横堀 将司

◆監事

福原 茂朋・中村 成夫

◆会務幹事

庶務担当 岩崎 雄樹・石野 孔祐

学術担当 土肥 輝之・坂井 敦

会計担当 佐々木 孝

編集担当 松田 明久・中江 竜太

◆施設幹事

基礎医学 堂本裕加子・寺崎 美佳

武蔵境校舎 吉川 栄省・藤崎 弘士

付属病院 永山 寛・松延 毅

武蔵小杉病院 齋藤 好信・田原 重志

多摩永山病院 廣瀬 敬・肥田 道彦

千葉北総病院 藤井 正大・松本 智司

先端医学研究所 高野 晴子・松井 貴英

（別紙2）

令和6年度・7年度 JNMS/日医大医会誌編集委員会委員

（令和6年7月25日現在）

編集主幹 吉田 寛

編集副主幹 横堀 将司

編集担当会務幹事 松田 明久・中江 竜太

委員 厚川 正則・五十嵐 勉・伊勢 雄也・

岩切 勝彦・岩部 真人・大塚 俊昭・

小川 令・モハマッド ガジザデ・

加藤 大輔・金 景成・小谷英太郎・

軸菌 智雄・鈴木 俊治・鈴木 康友・

高木 元・瀧澤 俊広・友利 裕二・

豊島 将文・中澤 秀夫・濱田 知宏・

ルビー パワンカール・福原 茂朋・

藤倉 輝道・二神 生爾・松谷 毅・

三宅 弘一・ティモシー ミントン・

山田真吏奈

財 産 目 録

令和 6 年 3 月 31 日現在

(単位：円)

科 目	金 額		
資産の部			
流動資産			
普通預金 みずほ銀行根津支店	11,923,980		
郵便振替 本郷郵便局	13,188,539		
小口現金次年度繰越資金	99,798		
未収入金	1,176,706		
		26,389,023	
流動資産合計			
負債の部			
流動負債			
未払金		7,649,049	
正 味 財 産			18,739,974

監 査 報 告

令和 5 年度日本医科大学医学会帳簿、その他照合書類により調査の結果、収支決算は収入および支出項目につき正しく表示し、その内容は公正妥当なものであることを認めます。

令和 6 年 7 月 17 日

日本医科大学医学会監事 福原 茂朋 ㊞

日本医科大学医学会監事 中村 成夫 ㊞

日本医科大学医学会 令和5年度収支決算

自 令和5年4月 1日

至 令和6年3月31日

収入の部

(単位：円)

科 目	令和5年度 決算額(A)	令和5年度 予算額(B)	増減 (A) - (B)
会費収入	9,249,000	9,600,000	▲ 351,000
会誌掲載収入	9,150,687	13,000,000	▲ 3,849,313
論文掲載料	7,650,687	11,000,000	▲ 3,349,313
広告掲載料	1,500,000	2,000,000	▲ 500,000
雑収入	91,051	80,000	11,051
雑収入	91,000	80,000	11,000
受取利息	51	0	51
助成金収入	5,000,000	5,000,000	0
当期収入合計 (1)	23,490,738	27,680,000	▲ 4,189,262

支出の部

科 目	令和5年度 決算額(A)	令和5年度 予算額(B)	増減 (A) - (B)
総会費	448,395	900,000	▲ 451,605
会誌出版費	14,050,746	17,550,000	▲ 3,499,254
印刷製本費	10,138,756	13,300,000	▲ 3,161,244
原稿料	132,107	275,000	▲ 142,893
郵送料	1,498,689	1,350,000	148,689
査読謝礼費	0	60,000	▲ 60,000
年間システム利用料	119,544	335,000	▲ 215,456
剽窃チェック利用料	16,725	30,000	▲ 13,275
英文査読費	2,144,925	2,200,000	▲ 55,075
電子ジャーナル費	1,802,240	2,640,000	▲ 837,760
奨学賞費	420,460	900,000	▲ 479,540
交通費	0	10,000	▲ 10,000
特別講演会費	0	205,000	▲ 205,000
シンポジウム費	549,444	700,000	▲ 150,556
一般事務費	1,222,396	1,800,000	▲ 577,604
業務委託費	3,984,689	4,500,000	▲ 515,311
予備費	0	500,000	▲ 500,000
当期支出合計 (2)	22,478,370	29,705,000	▲ 7,226,630
当期収支差額 (3) = (1) - (2)	1,012,368	▲ 2,025,000	3,037,368
前年度繰越金 (4)	17,727,606	13,601,872	4,125,734
次年度繰越金 (3) + (4)	18,739,974	11,576,872	7,163,102

日本医科大学医学会 令和7年度予算 (案)

自 令和7年4月 1日

至 令和8年3月31日

収入の部

(単位：円)

科 目	令和7年度予算
会費収入	9,400,000
会誌掲載収入	12,500,000
論文掲載料	10,500,000
広告掲載料	2,000,000
雑収入	90,000
雑収入	90,000
受取利息	0
助成金収入	5,000,000
当期収入合計 (1)	26,990,000

支出の部

科 目	令和7年度予算
総会費	900,000
会誌出版費	18,105,000
印刷製本費	13,400,000
原稿料	275,000
郵送料	2,000,000
査読謝礼費	0
年間システム利用料	200,000
剽窃チェック利用料	30,000
英文査読費	2,200,000
電子ジャーナル費	2,300,000
奨学賞費	900,000
交通費	10,000
特別講演会費	205,000
シンポジウム費	700,000
一般事務費	2,000,000
業務委託費	4,500,000
予備費	500,000
当期支出合計 (2)	30,120,000
当期収支差額 (3) = (1) - (2)	▲ 3,130,000
前年度繰越金 (4)	15,924,974
次年度繰越金 (3) + (4)	12,794,974

— 会 報 —

定例（4月）医学会役員会議事録

日 時：令和6年4月26日（金）午後4時～午後4時45分
場 所：演習室3（大学院棟 地下2階）

出席者：弦間会長

近藤副会長

浅井、山口、大橋、小川、清家、荒川、岩部、

石井、吉田、横堀 各理事

福原、中村 各監事

岩崎、石野、土肥、坂井、佐々木、松田 各会務幹事

寺崎、堂本、藤崎、松延、永山、肥田、高野 各施設幹事

委任出席者：桑名副会長

中江会務幹事

吉川、齋藤、田原、廣瀬、松本、藤井、松井 各施設幹事

陪席者：丹羽税理士（丹羽会計事務所）

事務局：寺島、小久保、斎藤、相山、中井

議事に先立ち、令和6年度・7年度の理事改選後、初の役員会となるため、各役員の自己紹介が行われた。

弦間会長から議事録署名人として、近藤副会長および浅井庶務担当理事の指名があった。また、陪席者について諮られ、承認された。

I. 確認事項

1. 定例（1月）医学会役員会議事録の確認

弦間会長から、標記役員会議事録（令和6年1月26日開催）について内容の説明があり、承認された。

2. 医学会（臨時）理事会記録の確認

弦間会長から、令和6年度・7年度の理事改選に伴い行われた標記理事会の記録について、各理事の役割分担が決定したこと等の説明がされ、承認された。

II. 報告事項

1. 庶務関連報告（浅井庶務担当理事）

(1) 会員数について

	A 会員	B 会員	名誉会員	学生会員	賛助会員	合計
令和6年 3月31日現在	1,913 名	135 名	79 名	20 名	3 社	2,150 名
令和5年 3月31日現在	1,910 名	134 名	76 名	11 名	4 社	2,135 名

(2) 医学会理事選挙の実施について

2年に1度の医学会理事選挙を令和6年3月7日（木）から3月19日（火）まで行い、3月25日（月）に開票した結果、令和6年度・7年度の理事10名が選任された。それに伴い、監事2名、会務幹事7名、施設幹事14名についても委嘱した。

(3) 令和5年度における年会費滞納者について

令和6年3月31日現在の年会費滞納者は357名（下記3年間滞納者62名含む）である。会費滞納者に対しては、令和6年度の会費と合わせて請求する予定である。

(4) 3年間会費滞納者について

上記、会費滞納者の内、3年分（2021年度～2023年度分）の会費滞納者は、62名である（昨年度滞納者63名）。該当者に連絡可能な役員は、

会費納入を促すよう協力要請があった。

(5) 令和6年度年会費の集金について

① 預金口座自動振替

令和6年4月30日（火）に264名（昨年度245名）の預金口座自動振替を実施予定である。

② 給与天引き

日本医科大学の教職員については、令和6年6月21日（金）に年会費を給与より天引き予定である。

③ 振込用紙の送付

その他、未入金の会員については、7月中旬に振込用紙を郵送する予定である。

(6) 令和5年度定年退職教授記念講演会・記念祝賀会について

本年3月末日で定年退職された教授6名の記念講演会・記念祝賀会を3月2日（土）、東京ガーデンパレスにて開催した。新型コロナウイルスが5類感染症に移行したことに伴い、講演会終了後、飲食を伴う記念祝賀会を4年ぶりに行った。祝宴に先立ち、祝賀行事として、祝辞、記念品の贈呈および謝辞、花束贈呈を行った。

なお、講演会・祝賀会の映像（DVD）を定年退職教授に記念品として贈呈する。

2. 学術関連報告（小川学術担当理事）

(1) 令和6年度医学会奨学賞公募について

標記について、日本医科大学医学会雑誌（以下、日医大医会誌）第20巻第1号（令和6年2月号）および医学会ホームページに募集要項等を掲載し、令和6年度奨学賞の候補者を公募中である。締め切り日は、5月15日（水）である。

なお、大学院教授宛に、公募中である旨、周知依頼のメールを送信した。

3. 会計関連報告（石井会計担当理事）

(1) 令和5年度医学会年会費について

令和6年3月31日現在の会費納入額の概算は、9,234,000円（令和5年度会費収入予算額9,600,000円）である。

4. 編集関連報告（吉田編集担当理事）

(1) JNMS/日医大医会誌編集委員会について

去る令和6年3月14日（木）にWeb会議にて、JNMS/日医大医会誌編集委員会を行った。

(2) JNMSへのReview執筆依頼について

インパクトファクター向上に向けて、被引用数を増やす方策の一環として、引き続きJournal of Nippon Medical School（以下、JNMS）へのReview執筆依頼をしている。4月26日（金）までに57名に依頼し、うち32名が掲載済、1名がアクセプト済である。なお、今年度の新任教授にもReviewの執筆依頼を行う予定である。

(3) 日医大医会誌における特集・シリーズ企画について

日医大医会誌第17巻第4号（令和3年10月号）から掲載を開始した「ゲストエディター立案による特集・シリーズ企画」について、これまでの10回の掲載状況と今後の企画案について報告があった。

なお、横堀編集副主幹（救急医学大学院教授）から、今年1月に発生した「能登半島地震」における日本医科大学の活動報告を特集として掲載

するとの提案があり、同特集・シリーズ企画に追加することとした。企画の内容から、直近で掲載可能な日医大医会誌第20巻第3号（令和6年8月号）に掲載することとした。それに伴い、同号に掲載予定としていたゲストエディターの企画を次の号へ変更とし、その後の掲載予定も順送りすることとした。

(4) JNMSの「奥付」について

前回1月の役員会にて報告した、JNMSに日本語での「奥付」を掲載するよう日本郵便（株）から依頼された件について、変更があった。同郵便審査事務センターにて、センターに日本語で登録されているJNMSの情報と、現在JNMSに掲載されている英文による「奥付」の情報とを比較したところ、内容的には同一であることが確認されたため、JNMSに日本語での「奥付」は掲載しなくてもよいとの承認を受けた。

(5) 編集状況について（令和6年4月26日時点）

JNMSは第90巻第1号（2023年2月発行）から第92巻6号（2025年12月発行予定）まで、日医大医会誌は第19巻第2号（令和5年4月発行）から第20巻第4号（令和6年12月発行予定）までの発行および編集状況について報告した。

(6) 機関誌への広告掲載実績および掲載予定について（令和6年4月26日時点）

標記の広告掲載について、日医大医会誌第19巻第2号（令和5年4月発行）から第21巻第1号（令和7年2月発行予定）までの掲載状況を報告した。

III. 審議事項

1. 医学会会員における退会の取り扱いについて

浅井庶務担当理事から、標記について令和6年3月31日までの退会届提出者（合計47名）について説明があり、審議の結果、退会が承認された。

2. 第33回医学会公開「シンポジウム」について

小川学術担当理事から、令和6年6月1日（土）に予定している標記シンポジウムの企画案について諮られた。主題「基礎科学と臨床医学の融合」として、基礎科学主任の中村監事および心理学教授の吉川施設幹事から演者の推薦があり、講演5名（学内3名、学外2名）と演題等について審議の結果、企画案通り進めることが承認された。

3. 令和6年度第92回医学会総会・学術集会について

小川学術担当理事から、標記の医学会総会・学術集会について、下記の報告および提案事項が諮られ、審議の結果、承認された。

(1) 開催全般について

令和6年1月の役員会にて承認されたように、9月7日（土）午前9時30分（予定）から、昨年同様に、教育棟2階講堂等にて開催することが確認された。なお、コロナ禍から始めた医学会ホームページに講演の動画等を掲載することについては、今年予定されているホームページのリニューアルに合わせて、今後、掲載方法等を検討していくこととした。

(2) 新任教授特別講演の対象者について

令和5年度の医学会総会・学術集会以降に、新

たな教授の職制として、「特命教授」、「教授（ポストアップ）」および「教授（教育担当）」が任命された。講演を依頼するか検討した結果、特命教授には依頼することとし、教授（ポストアップ）および教授（教育担当）の講演依頼については見送ることとした。

(3) 「特別講演」の演者について

桑名副会長（大学院医学研究科長）の尽力により、連携協定校である東京理科大学研究推進機構・生命医科学研究所所長の落合淳志先生に特別講演を依頼した。

(4) 「一般演題」の発表方法について

医学会ホームページのリニューアル予定に合わせて、今後、具体的な発表方法を検討することとした。基本的には、昨年同様に医学会ホームページ上によるWeb展示とし、PDF化したPowerPointでの発表またはmp4による動画での発表を検討することとした。

また、「一般演題」の中から当日会場にて発表することも検討する。発表する演題の選出や発表方法については、学術担当理事にて企画を進めることとした。

(5) 「一般演題」の募集要項について

昨年度同様の募集要項に今回の役員会での承認事項等を盛り込んで、今年度用の募集要項（案）を作成することとした。

(6) 「一般演題」の申し込み用紙について

昨年の申込用紙を基本に、今年度の「一般演題」募集要項に合わせて作成することとした。「優秀演題賞」についても昨年同様に、同申込用紙にて応募の有無を明示することとし、応募演題の中から学術担当理事および学術担当会務幹事を中心に受賞者を選択することとした。

4. JNMS掲載料等の変更について

吉田編集担当理事から、掲載料等について、下記の2件の報告事項と審議事項が諮られ、審議の結果、承認された。

(1) JNMSの掲載料について

JNMSの投稿規程にある掲載料等は「税抜き」であり、消費税をプラスした金額で請求しているが、請求書に消費税は明記していないとの説明があった。そのため投稿規程から「excluding tax」を削除することが諮られた。陪席者の丹羽税理士から、これはインボイス制度のためで医学会は登録業者ではないので、提案通り「excluding tax」の削除にての対応で良いのではとの補足と助言があった。

(2) 印刷業者へのJNMSおよび日医大医会誌のカラーページ代支払いについて

著者が「冊子はモノクロ掲載とし、電子ジャーナルはカラー掲載」を希望した場合は、カラーページ代の支払いはないが、「冊子もカラー」を希望した場合は、支払いが生じる。カラー1ページの単価を試算した結果、冊子のカラーページの総数等により単価がかなり変動することが分かった。JNMSの著者からは規定により1ページ15,000円徴収のため、不足する場合がある。不足分は、医学会からの支払いになることについて審議した結果、カラーページを希望した著者から徴

収することとした。そのため、カラーページの単価の平均を見積もり、価格設定をすることとした。

なお、JNMSの投稿規程の「掲載料一覧表」全般についても見直すか審議され、カラーページ代以外は、今まで通りとする（金額は変わらないが、消費税分も込みとなるので、実質値下げとなる）こととした。

以上の審議を踏まえて、吉田編集主幹から、今後の経費の推移を見て、経費の赤字が増加するようであれば、冊子をなくし、オンラインジャーナルのみにすることも検討したい旨、提案があった。

弦間学長から、オンラインジャーナルのみにすることについては、英文誌はさほど問題なさそうであるが、和文誌は、OB等で冊子が届くのを待ちわびている会員もいるので、今後、この役員会2年間に検討していくことが望ましいとの意見があった。

IV. その他

1. 日本医科大学医学会の会則および細則について
弦間会長から、令和6年度・7年度役員会を始めるにあたり、医学会会則と細則の確認の要望があった。
2. 令和6年度医学会年間予定について
弦間会長から、本年度の役員会開催日や主催行事の日程等について、確認の要望があった。
3. 次回医学会役員会は、令和6年7月19日（金）に開催予定である。

以上

議事録署名 近 藤 幸 尋 ㊞

議事録署名 浅 井 邦 也 ㊞

定例（7月）医学会役員会議事録

日 時：令和6年7月19日（金）午後4時～午後4時25分
場 所：演習室3（大学院棟 地下2階）

出席者：弦間会長

桑名・近藤 両副会長

浅井、山口、大橋、清家、荒川 各理事

福原、中村 各監事

石野、土肥、坂井、佐々木、松田 各会務幹事

堂本、寺崎、永山、松延、齋藤、田原、高野、

松井 各施設幹事

委任出席者：小川、岩部、石井、吉田、横堀 各理事

岩崎、中江 各会務幹事

吉川、藤崎、廣瀬、肥田、藤井、松本 各施設幹事

事務局：寺島、小久保、斎藤、相山、中井

議事に先立ち、弦間会長から議事録署名人として、桑名副会長および大橋庶務担当理事の指名があった（今回、陪席者なし）。

I. 確認事項

1. 定例（4月）医学会役員会の議事録確認

弦間会長から、標記役員会議事録（令和6年4月

26日開催）について内容の説明があり、承認された。

II. 報告事項

1. 庶務関連報告（山口庶務担当理事）

(1) 会員数について

	A 会員	B 会員	名誉会員	学生会員	賛助会員	合計
令和6年 6月30日現在	1,821 名	116 名	82 名	21 名	3 社	2,043 名
令和5年 6月30日現在	1,828 名	130 名	76 名	12 名	4 社	2,050 名

(2) 講師以上への入会案内について

令和6年4月の人事異動等に基づき、未入会の講師（連携講師を含む）以上に入会案内を送付し、勧誘予定である。

なお、講師以上に限らず、役員の身近に未入会者がいる場合には、勧誘するように協力要請があった。

2. 学術関連報告（清家学術担当理事）

(1) 第33回公開「シンポジウム」について

標記シンポジウムは、令和6年6月1日（土）に、「基礎科学と臨床医学の融合」をテーマに教育棟2階講堂にて開催した。学内からの演者3名、学外からの演者2名により、基礎科学と臨床医学の接点を学び、互いの知識を深める講演であった。現在はオンデマンド配信に向けて編集作業中である。

(2) 令和6年度日本医科大学医学会奨学賞について

標記の奨学賞に2名の応募があった。本日の役員会に先立ち、午後3時15分から奨学賞選考委員会にて、一次選考通過者1名の二次選考が行われ、厳正なる審査の結果、授賞候補者1名を理事会に推薦し、理事会にて授賞が承認された。

(3) 医学会総会・学術集会プログラム編成会について

本日の役員会「審議事項2」の審議結果を踏まえて、来る7月26日（金）に学術担当理事によるプログラム編成会を開催予定である。内容は、応募があった「一般演題」についてのカテゴリーの分類ほか、総会・学術集会全般について、実施に向けた詳細を検討予定である。

(4) 第92回医学会総会・学術集会「一般演題」について

標記の「一般演題」は7月12日（金）に募集を締め切り、約120演題以上の応募があった。現在、各分野から1演題以上の提出があるか等の確認を含め、取りまとめ中である。

なお、昨年までと同様に、発表形式はPDFによるポスターもしくはmp4による動画を基本とし、データの提出締切日は、8月中旬を予定している。

3. 会計関連報告（代行：荒川学術担当理事）

(1) 令和6年度年会費の徴収について

① 預金口座自動振替の実施について

令和6年4月30日（火）に255名（昨年度240名）の預金口座自動振替を実施した。

② 給与天引きの実施について

日本医科大学の教職員584名（前年度601名）について、6月21日（金）に給与天引きを実施した。

③ 振込用紙の送付について

その他の未入金の会員（昨年度 1,034 名）については、8 月中に会費振込用紙を送付予定である。

4. 編集関連報告（代行：浅井学術担当理事）

- (1) JNMS の 2023 年インパクトファクターについて
Journal of Nippon Medical School（以下、JNMS）の 2023 年（2024 年 6 月 20 日公開）のインパクトファクターは、1.2（=209/176）（昨年度 1.0）、5 year インパクトファクターは、1.0（昨年度 1.0）だった。

2014 年に IF が付与されて以来目標としていた「1」を一昨年に初めて獲得し、今年で 3 年連続の「1」以上を獲得することができた。

次回 2024 年のインパクトファクター向上のため、2022 年および 2023 年に JNMS に掲載した論文を 1 篇でも多く引用していただきたい旨、役員に要請があった。

- (2) JNMS への Review 執筆依頼について

被引用数を増やす方策の一環として、引き続き JNMS への Review の執筆依頼をしている。7 月 19 日（金）までに 61 名に依頼し、うち 32 名が掲載済、1 名がアクセプト済である。なお、今年度の新任教授 4 名にも Review の執筆依頼を行った。

- (3) 日医大医会誌におけるゲストエディターによる企画について

日本医科大学医学会雑誌（以下、日医大医会誌）第 17 巻第 4 号（令和 3 年 10 月発行）から掲載を開始したゲストエディター立案による特集・シリーズ企画について、これまでの 10 回の掲載状況報告と今後の第 21 巻 2 号（令和 7 年 4 月発行予定）までの企画案決定の報告があった。

- (4) 編集状況について（令和 6 年 7 月 19 日時点）

JNMS 第 91 巻第 1 号（2024 年 2 月発行）から第 92 巻第 6 号（2025 年 12 月発行予定）までの掲載状況と掲載予定件数等について報告があった。

日医大医会誌は、第 20 巻第 1 号（令和 6 年 2 月発行）から第 20 巻第 4 号（令和 6 年 12 月発行予定）の発行および編集状況の報告があった。

- (5) 広告掲載実績および掲載予定について

日医大医会誌への広告掲載について、令和 6 年 7 月 19 日（金）時点の現況報告があった。昨年度よりも広告掲載企業の件数が減っているため、役員にも広告企業候補推薦の協力依頼があった。

III. 審議事項

1. 医学会会員における退会の取り扱いについて

山口庶務担当理事から、令和 6 年 7 月 11 日（木）までの退会届提出者および逝去者、合計 18 名について説明があり、審議の結果、退会が承認された。

2. 第 92 回医学会総会・学術集会について

清家学術担当理事から、9 月 7 日（土）に開催予定の医学会総会・学術集会の日程全般について説明があり、審議の結果、下記の通り承認された。

- (1) 医学会総会・学術集会の日程について

当日は、開始時間を午前 9 時 30 分からとし、例年同様のプログラムに沿って、会場での講演、総会、各賞授与式等を実施し、動画を後日、医学

会のホームページ（会員限定の ID・PW あり）に掲載することとした。

- (2) 「特別講演」について

日本医科大学との連携協定校である東京理科大学の研究推進機構・生命医科学研究所所長落合淳志先生による「特別講演」を実施することとした。

- (3) 「一般演題」の発表形式について

基本的には、例年同様に医学会のホームページ（会員限定の ID・PW あり）に PDF でのポスターおよび mp4 での動画を Web 公開とする。

また、昨年コロナ禍明けに初めて行った、口頭発表（プレゼンテーション）を今年度も同様に行うこととした。提出された演題の中から優秀なもの（20～30 演題）を学事担当理事および会務幹事にて事前に選抜し、当日は橘桜会館の SGL 室において、ビッグパッドを使用し口頭発表することとした。

なお、「優秀演題賞」については、昨年同様に、学術担当理事および会務幹事により選択することとした。受賞者の発表と表彰は、当日会場でのプレゼンテーションを考慮し、13 時 20 分からの授与式とは別口とし、学術集会の最後（副会長の閉会の挨拶前）に行うこととした。

3. 第 92 回医学会総会・学術集会の「総会」について

山口庶務担当理事から、標記について、当日 13 時から開催し、例年同様の次第にそって行うことが諮られ、審議の結果、承認された。

4. 医学会奨学賞に関する内規の一部変更について

山口庶務担当理事から、「奨学賞」受賞者に JNMS への奨学賞に関連する「Review」の執筆を依頼することになり、令和 6 年度の「奨学賞候補者公募」から変更することが、本年 1 月の役員会にて承認されたのと説明があった。それに伴い、「医学会奨学賞に関する内規」を一部改正することについて諮り、承認された。

5. 医学会令和 5 年度収支決算（案）について

荒川学術担当理事（石井会計担当理事の代理）から、令和 5 年度収支決算報告があり、丹羽税理士には、事前に確認済みであることが報告された。引き続き、福原監事から監査報告があり、審議の結果、「医学会令和 5 年度収支決算」は承認された。

6. 医学会令和 7 年度予算（案）について

荒川学術担当理事（石井会計担当理事の代理）から、医学会令和 7 年度予算（案）について説明があり、審議の結果、「医学会令和 7 年度予算」は承認された。

IV. その他

1. 次回医学会役員会は、令和 6 年 10 月 18 日（金）に開催予定とした。

以上

議事録署名 桑 名 正 隆 ㊞

議事録署名 大 橋 隆 治 ㊞

Key Words Index

Vol 20 2024

A

aberrant vessel····· (2) 126
 acute abdomen····· (2) 126
 anthropology····· (3) 241
 anti-acetylcholine receptor antibody ····· (3) 216
 anticoagulant activity ····· (1) 4
 artificial intelligence ····· (3) 232
 atrial fibrillation ····· (1) 4

B

biophysics ····· (3) 232
 breaking bad news ····· (3) 245

C

cellular dynamics····· (3) 232
 collaboration ····· (3) 241
 colorectal cancer screening ····· (3) 237
 COVID-19 ····· (3) 216

D

dialogue ····· (3) 241
 direct oral anticoagulant ····· (1) 4

E

education ····· (3) 245

F

follicular lymphoma····· (1) 10

G

gender ····· (3) 237
 group B streptococcus
 (*Streptococcus agalactasia*) ····· (4) 297

H

hydronephrosis····· (2) 126

L

laparoscopic surgery ····· (1) 10

late-onset disease····· (4) 297
 lipoma····· (1) 15

M

magnetic resonance imaging····· (1) 15
 medical students ····· (3) 245
 medicine ····· (3) 241
 multiscale simulation ····· (3) 232
 myasthenia gravis ····· (3) 216

N

neutralizer····· (1) 4
 nevus lipomatosus cutaneous superficialis ··· (1) 15
 NIPT ····· (3) 237

P

prenatal testing ····· (3) 237
 protein dynamics····· (3) 232

R

recurrent bacteremia ····· (4) 297
 relativity ····· (3) 241
 retroperitoneal tumor ····· (1) 10
 role play····· (3) 245

S

screening tests····· (3) 237
 soft fibroma ····· (1) 15
 SPIKES ····· (3) 245

U

ureteropelvic junction····· (2) 126

V

very-low-birth-weight infant ····· (4) 297

W

warfarin ····· (1) 4

著 者 名 索 引

第 20 卷 2024 年

A

阿部 正徳……………(4)297
阿川 周平……………(2)57
相羽 育人……………(2)124, (4)332
相本 隆幸……………(2)67
赤木 巧……………(4)347
秋元 直彦……………(4)322
秋山 豪……………(4)363
秋山 莉子……………(4)363
網谷 亮輔……………(4)346
青木 宏信……………(4)354
青木 献広……………(4)352
新井 隆之……………(4)353
新井 泰央……………(2)50
浅野 健……………(2)73, (4)316
朝妻 知子……………(4)317
厚川 正則……………(2)50

C

茅原 一登……………(4)346
千原 直人……………(4)282

D

土肥 輝之……………(4)359
堂本裕加子……………(4)337

E

遠藤竜一郎……………(4)337

F

藤崎 弘士……………(3)232
藤田 千旺……………(4)366
藤山 大和……………(4)331
深井 美佑……………(4)350
福田 令雄……………(3)194
福原 茂朋……………(4)294
福泉 彩……………(4)333
福島与詩香……………(4)330
船坂 陽子……………(2)82
古木 裕康……………(2)67
古正 風沙……………(4)325
布施 明……………(3)141
二神 生爾……………(2)36, 57

G

源平 麻衣……………(4)329
後藤 穰……………(4)314

H

羽田 幹子……………(4)266
濱 京志朗……………(3)199
濱崎 与……………(4)339
榛谷ありか……………(4)353
春木 慶太……………(4)366
長谷川湧生……………(4)343
長谷川雄太……………(2)50
橋口 昌章……………(4)335
橋本 康司……………(3)216
初岡 佑一……………(4)328
早川 潤……………(3)216
速水萌々香……………(4)348
林 光希……………(4)332
平井 国雄……………(3)181
平山 愛子……………(4)347
廣本 敦之……………(4)340
廣瀬 穰……………(4)342
比留間 英……………(4)358
帆足 俊彦……………(1)15
本間 俊佑……………(4)341
本田 一文……………(2)37

I

市川 智子……………(4)349
市野瀬志津子……………(4)359
市山 進……………(1)15
井出 彩香……………(3)216
出口 祐樹……………(4)361
五十嵐 豊……………(3)209
飯田 麻子……………(4)354
池上 麻衣……………(4)363
稲垣 恭子……………(4)253
稲毛 俊介……………(3)150, 173
井上 潤一……………(3)185
井上真梨子……………(4)352
井上 智康……………(4)332
井上 結賀……………(4)343
伊勢 雄也……………(1)4, (3)173
石橋真理子……………(4)335

石井 寛高……………(2)124
石井 暢明……………(4)351
石井 龍……………(2)126
石井 俊行……………(4)367
石川 真士……………(4)310
伊藤 賢奎……………(4)357
伊藤 保彦……………(2)98, 126
糸川 典夫……………(2)50
岩部 真人……………(4)252
岩切 勝彦……………(2)50, 57

J

陣内 裕成……………(4)326

K

鎗木 翔太……………(4)333
神尾孝一郎……………(3)214
金沢 義一……………(2)61
神田 真志……………(4)357
金田 誠……………(2)91
金子 大……………(2)124, (4)349
金子 純也……………(3)194
金子 恵子……………(2)50
金子 諒平……………(4)338
加藤あゆみ……………(3)163, 173
加藤 大輔……………(4)307
香月 綾乃……………(3)199
川瀬 康裕……………(4)341
數阪 広子……………(4)347
菊田 和宏……………(2)45
北村 倫香……………(2)50
北村 義浩……………(4)311
北野信之介……………(3)194
小林 俊介……………(4)261, 276
児玉 芳裕……………(4)363
小村 彩乃……………(3)163
近藤 暁……………(4)352
近藤 匡慶……………(4)330
郡 愛……………(3)199
小谷野香織……………(2)50
小酒井和輝……………(3)199
久保元志郎……………(4)365
久保村 憲……………(4)362
久保田 馨……………(3)245
久野 将宗……………(3)194, 199

功刀しのぶ……………(3)214
栗原 有貴……………(3)173
桑原 沙綺……………(4)336
桑原 大彰……………(4)338

M

前田 基博……………(4)344
眞野あすか……………(4)335
丸岡 康信……………(4)334
正宗 淳……………(2)45
増野 智彦……………(3)144
松田 明久……………(4)321
松井 亮介……………(3)216
松本 成未……………(4)345
松本諒太郎……………(2)45
松本 多絵……………(4)351
松本 佳之……………(3)194
松本有紀子……………(4)271
松永 宜子……………(4)355
松波 香子……………(4)359
松野 仁美……………(4)365
松尾 直門……………(4)334
松谷 毅……………(2)67
右田 真……………(2)126,
……………(3)216, (4)297
皆川 舜……………(4)356
峯 牧子……………(4)297
Mishchenko Evgeniy ……(4)328
三橋 正典……………(3)150
光井 大……………(1)10
三浦 一馬……………(4)348
宮本 雄策……………(3)216
宮崎 海……………(4)337
宮崎 駿……………(1)15
溝渕 大騎……………(3)170
水谷 聡……………(2)67
森本 摩耶……………(4)364
森下 雅大……………(2)124
守屋江利子……………(4)356
本村 友一……………(3)203
向井 桜子……………(4)339
向山 紗矢……………(4)350
村井 良基……………(4)348
村上 善則……………(4)313
村田 智洋……………(4)342
武藤 知香……………(4)339

N

長原新太郎……………(3)173

内藤 寛……………(2)130
中江 竜太……………(3)156
中込 哲平……………(4)329
中元 兼二……………(4)301
中村加奈恵……………(4)360
中村 拳……………(2)57
中村 卓……………(4)327
中村 慶春……………(1)10, (2)61, 67
中島 大智……………(4)355
中曾 草馬……………(4)355
中田 淳……………(3)160
中田 亮輔……………(4)282
中山 文彦……………(3)194, 199
生天目かおる……………(3)194
西田 伸一……………(3)163
西本あか奈……………(4)332
野村 怜海……………(4)338
野呂 邦彦……………(4)362
額賀佐和子……………(4)364
沼田 浩人……………(3)194, 199
沼田 大和……………(4)343

O

落 智博……………(4)354
大地 洋輔……………(4)367
落合 淳志……………(4)306
尾高 紗也……………(4)354
魚返 拓利……………(4)333
小川 容史……………(4)336
小川 令……………(4)357
小川 理郎……………(3)150
小川 惟弘……………(3)173
荻原 郁夫……………(4)336
小倉 勝弘……………(3)150
大井 一輝……………(4)338
岡 和佳奈……………(4)361
岡田 一郎……………(3)160
岡島 史宜……………(4)276
沖原 香……………(4)327
恩田 秀賢……………(3)163
大野 弘貴……………(2)50
小野 真平……………(4)315, 356
長 美帆……………(3)194
太田 悠佳……………(3)216
大坪 直登……………(4)367
大塚 英明……………(4)276, 331
大塚 真衣……………(4)347
大湾 朝仁……………(3)181

S

佐伯 秀久……………(1)15
西條 優作……………(4)357
酒井真志人……………(4)289
酒巻 雅典……………(3)216
坂本 篤裕……………(2)116
阪本 太吾……………(3)194
坂本 悠記……………(4)320
櫻井 透……………(4)350
櫻澤 信行……………(1)10, (4)282
佐々木紀華……………(4)344
佐々木 瞭……………(4)326
佐藤 博文……………(4)318
佐藤 慎……………(3)194
佐藤 卓……………(4)308
清家 正博……………(3)214
清家紗耶佳……………(4)351
背戸 陽子……………(3)175
澁谷 淳介……………(3)163
重田 健太……………(3)167
島 義雄……………(4)297
下元麻梨子……………(4)365
白川 真……………(4)344
庄司 真美……………(4)361
秀野 公美……………(4)297
相馬 ミカ……………(2)124, (4)349
末野 玲雄……………(4)368
須賀 円香……………(4)353
須賀涼太郎……………(3)163
菅野 摂子……………(3)237
鈴木 啓士……………(4)323
鈴木 健介……………(3)150
鈴木健太郎……………(4)319

T

田畑 龍正……………(3)194, 199
多賀麻里絵……………(4)358
田上 隆……………(3)185
田杭 直哉……………(4)329
高田 弘弥……………(4)362
高木 元……………(4)309
高橋 治花……………(3)194
高橋 聡子……………(3)178
高橋 翼……………(2)126
高野 晴子……………(4)294
高田 英志……………(2)67
高山 航……………(4)325
岳野 光洋……………(4)312

瀧澤 敬美……………(4)326
 田中 知恵……………(3)194
 田中 徹……………(3)214
 谷合 信彦……………(2)67, (4)282
 太良 修平……………(4)345
 寺崎 泰弘……………(3)214
 刀祢 勇樹……………(1)15
 土佐眞美子……………(4)358
 外山 翔太……………(4)366
 豊原 瑛理……………(4)364
 辻 杏奈……………(4)342
 鶴田 健太……………(3)194

U

上田 仁美……………(4)340
 上田 純志……………(2)67
 鵜飼 駿……………(3)194
 浮ヶ谷幸代……………(3)241
 宇波奈央子……………(1)4

臼田 実男……………(1)2

W

若林あや子……………(4)335
 若井 英恵……………(4)359
 若栗 大朗……………(4)323
 輪湖 哲也……………(4)331
 渡邊 顕弘……………(3)189
 渡辺 圭……………(4)325
 渡邊 紅実……………(4)360
 渡邊 誠……………(4)341
 渡邊 萌……………(4)297
 渡邊友起子……………(4)330
 渡瀬絵里加……………(3)216

Y

藪野 雄大……………(4)360
 柳沼 弘樹……………(4)326
 山田 麻以……………(1)15

山田 直輝……………(4)342
 山岸 杏彌……………(1)10
 山本 寛也……………(4)350
 山本真記子……………(4)345
 山下 裕正……………(4)346
 山下 直行……………(1)10
 柳原 剛……………(2)126
 安岡 璃奈……………(4)340
 安武 正弘……………(2)107
 横堀 將司……………(3)140, 141, 144
 横田 裕行……………(3)150
 吉田 晃……………(4)334
 吉田 寛……………(1)10, (2)61, 67,
 (4)282
 吉田 圭志……………(4)297
 吉野 綾穂……………(3)221
 吉岡 正人……………(2)67
 四津 有人……………(4)328
 由井 奏子……………(4)327

日本医科大学医学会雑誌

第 20 卷（令和 6 年）総目次

（第 1 号—第 4 号）

特集〔膵疾患診療のトピックス～基礎から臨床まで～〕

1. 巻頭言……………二神 生爾… 36
2. 膵がん早期発見のための血液バイオマーカーの探索から臨床実装まで……………本田 一文… 37
3. 早期慢性膵炎の歴史と現状、今後の課題……………松本諒太郎・菊田 和宏・正宗 淳… 45
4. IPMN 診療の最前線 ……………金子 恵子・北村 倫香・小谷野香織・長谷川雄太
大野 弘貴・新井 泰央・糸川 典夫・厚川 正則・岩切 勝彦… 50
5. 早期慢性膵炎と十二指腸内細菌叢……………中村 拳・阿川 周平・二神 生爾・岩切 勝彦… 57
6. 膵癌に対する低侵襲手術のもたらす恩恵と今後の発展性についての考察……………中村 慶春
金沢 義一・吉田 寛… 61
7. 膵臓癌（浸潤性膵管癌）に対する術前化学療法と Conversion surgery ……………水谷 聡・谷合 信彦
高田 英志・吉岡 正人・古木 裕康・上田 純志
相本 隆幸・松谷 毅・中村 慶春・吉田 寛… 67

特集〔国内・国際災害医療と日本医大：令和 6 年能登半島地震とガザ紛争対応報告〕

- グラビア ……………138
1. 巻頭言：平時の医療の延長に災害医療がある……………横堀 将司…140
 2. 災害医療チームの役割と活動内容～令和 6 年能登半島地震、パレスチナ・ガザ人道危機での日本医科大学の活動を例として～……………布施 明・横堀 将司…141
 3. 日本医科大学付属病院先遣隊（横堀隊）、2 次隊（増野隊）総括 ……………横堀 将司・増野 智彦…144
 4. 日本医科大学付属病院 3 次隊（横田隊）総括 ……………横田 裕行・小川 理郎・鈴木 健介
三橋 正典・小倉 勝弘・稲毛 俊介…150
 5. 日本医科大学付属病院 4 次隊（中江隊）総括……………中江 竜太…156
 6. 日本医科大学付属病院 5 次隊（岡田隊）総括……………岡田 一郎・中田 淳…160
 7. 日本医科大学付属病院 6 次隊（恩田隊）総括……………恩田 秀賢・澁谷 淳介・加藤あゆみ
小村 彩乃・須賀涼太郎・西田 伸一…163
 8. 日本医科大学付属病院 7 次隊（重田隊）総括……………重田 健太…167
 9. 日本医科大学付属病院 8 次隊（溝渕隊）総括……………溝渕 大騎…170
 10. 令和 6 年能登半島地震における超急性期からのニーズの変遷に沿った薬剤師の継続的な医療支援活動報告……………長原新太郎・加藤あゆみ・稲毛 俊介
小川 惟弘・栗原 有貴・伊勢 雄也…173
 11. 災害支援ナースとしての活動報告……………背戸 陽子…175
 12. 令和 6 年能登半島地震における看護師の活動……………高橋 聡子…178
 13. 放射線科の活動報告と所感……………平井 国雄・大湾 朝仁…181
 14. 日本医科大学武蔵小杉病院 第 5 次 DMAT 隊活動報告 ……………田上 隆・井上 潤一…185
 15. 日本医科大学武蔵小杉病院 DMAT2 次隊（神奈川 DMAT 6 次隊） ……………渡邊 顕弘…189
 16. 日本医科大学多摩永山病院からの令和 6 年能登半島地震災害に対する日本医師会災害支援チーム（JMAT）の活動について……………久野 将宗・金子 純也・田中 知恵・阪本 太吾
佐藤 慎・松本 佳之・中山 文彦・福田 令雄
生田目かおる・長 美帆・鶴田 健太・沼田 浩人
北野信之介・田畑 龍正・高橋 治花・鶴飼 駿…194
 17. 令和 6 年度能登半島地震災害における災害人道医療支援会（HuMA：Humanitarian Medical Assistance）としての活動 ……久野 将宗・中山 文彦
沼田 浩人・田畑 龍正・小酒井和輝
郡 愛・濱 京志朗・香月 綾乃…199

18. 搬送調整（空路・陸路・海路）ロジスティックチーム活動（石川県庁内 DMAT 調整本部（搬送調整班）、
ドクターヘリ調整部、ドクターヘリ本部）……………本村 友一…203
19. 紛争下における人道的医療の後方からの支援：
ガザ地区の人道危機への JICA 調査チームの活動報告……………五十嵐 豊…209

特集「肥満症治療の最前線」

1. 「肥満症治療の最前線」の特集にあたって……………岩部 真人…252
2. 肥満の健康障害……………稲垣 恭子…253
3. 肥満症の食事療法……………小林 俊介…261
4. 肥満症の運動療法……………羽田 幹子…266
5. 肥満症の行動療法……………松本有紀子…271
6. 肥満症の薬物療法……………大塚 英明・小林 俊介・岡島 史宜…276
7. 肥満症の外科治療……………中田 亮輔・千原 直人・櫻澤 信行・谷合 信彦・吉田 寛…282
8. 代謝異常関連脂肪肝炎におけるマクロファージ研究の最前線……………酒井真志人…289

橘桜だより

- 中央倫理委員会における新しい倫理審査体制について……………白田 実男… 2

グラビア

- マウスの性的二型核における性ステロイド受容体の発現……………森下 雅大・相羽 育人
金子 大・相馬 ミカ・石井 寛高…124
- 経気管支鏡下クライオ肺生検により病理学的に評価し得た
アタリムマブによる薬剤性間質性肺炎の 1 例……………田中 徹・神尾孝一郎
功刀しのぶ・寺崎 泰弘・清家 正博…214
- 肺胞形成における血管内皮細胞の新たな役割の解明……………高野 晴子・福原 茂朋…294

定年退職教授記念講演会要旨

- 悪性腫瘍の治療に向けて……………浅野 健… 73
- 科学的根拠に裏付けられた美容皮膚科学の実践……………船坂 陽子… 82
- 神経内科医を志した網膜生理学者として……………金田 誠… 91
- 青年は荒野を目指す—小児膠原病学への挑戦—……………伊藤 保彦… 98
- 総合診療医への道……………安武 正弘…107
- 麻酔科学教室の研究 3 本柱と展望……………坂本 篤裕…116

論 説

- 臨床現場における薬剤師の役割（13）：
付属病院の患者データに基づいた経口抗凝固薬の抗凝固作用の推定……………宇波奈央子・伊勢 雄也… 4

症例報告

- 腹腔鏡下に摘出し診断し得た後腹膜由来の濾胞性リンパ腫の 1 例……………光井 大・山下 直行・山岸 杏彌
中村 慶春・櫻澤 信行・吉田 寛… 10
- 単発型表在性皮膚脂肪腫性母斑の 3 例……………刀祢 勇樹・帆足 俊彦・市山 進
山田 麻以・宮崎 駿・佐伯 秀久… 15
- 急性腹症の発症を契機に早期診断された交差血管による間欠性水腎症の 1 例……………石井 龍・柳原 剛
高橋 翼・右田 真・伊藤 保彦…126
- COVID-19 感染後に発症した思春期重症筋無力症の 1 男児例……………太田 悠佳・早川 潤・松井 亮介
渡瀬絵里加・井出 彩香・橋本 康司
宮本 雄策・酒巻 雅典・右田 真…216

NICU 入院中に遅発型 B 群溶血性連鎖球菌 (GBS) 感染症による

菌血症を反復した極低出生体重児の 1 例	渡邊 萌・島 義雄・秀野 公美
吉田 圭志・峯 牧子・阿部 正徳・右田 真	297

話 題

がん微小環境を制御する細胞外小胞：バイオマーカーとしての可能性	内藤 寛	130
新型コロナウイルス感染症と嗅覚・味覚障害について	吉野 綾穂	221
来たる超高齢化社会を見据えた緑内障診療	中元 兼二	301

特集〔基礎科学と臨床医学の融合〕第 33 回公開「シンポジウム」

生物物理学からみた臨床医学：タンパク質ダイナミクスと細胞ダイナミクス	藤崎 弘士	232
スクリーニング検査における当事者の思いとジェンダー		
—大腸がん検診と出生前検査の事例から—	菅野 摂子	237
人類学と医学との「対話と協働」.....	浮ヶ谷幸代	241
医学生に対する「悪い知らせを伝える」コミュニケーション技術研修	久保田 馨	245

JNMS のページ

Journal of Nippon Medical School Vol. 89, No. 3 (2022 年 6 月発行)	19
Journal of Nippon Medical School Vol. 89, No. 4 (2022 年 8 月発行)	22
Journal of Nippon Medical School Vol. 89, No. 5 (2022 年 10 月発行).....	132
Journal of Nippon Medical School Vol. 89, No. 6 (2022 年 12 月発行).....	223
Journal of Nippon Medical School Vol. 90, No. 1 (2023 年 2 月発行)	223
Journal of Nippon Medical School Vol. 90, No. 2 (2023 年 4 月発行)	302

集会記事

第 33 回学校法人日本医科大学外国人留学者研究会抄録.....	27
第 34 回学校法人日本医科大学外国人留学者研究会抄録.....	226

第 92 回日本医科大学医学会総会・学術集会

特別講演

病理デジタルトランスフォーメーションによる未来医療創造—病病情報の品質管理の重要性—	落合 淳志	306
--	-------	-----

新任大学院教授特別講演

1. イメージングで解明する神経精神疾患の脳機能病態.....	加藤 大輔	307
2. 医療応用に向けた患者由来がんオルガノイドモデルの確立.....	佐藤 卓	308
3. 知っていただきたい これからの総合診療科.....	高木 元	309
4. 疾患に合わせた周術期管理方法の確立を目指して.....	石川 真士	310

新任教授特別講演

1. 医師国家試験の過去・現在・将来.....	北村 義浩	311
2. ベーチェット病：病態と今後の展望.....	岳野 光洋	312

新任特命教授特別講演

多層的分子・生体情報の解析に基づくがん治療、疾患予防の研究	村上 善則	313
-------------------------------------	-------	-----

新任寄附講座教授特別講演

From the genesis to the present:

The evolution of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis	後藤 稜	314
--	------	-----

令和 6 年度奨学賞受賞記念講演

3D 超音波技術および VR 技術を用いた皮膚穿通枝の

血行動態解析とビジュアライゼーションツールの開発	小野 真平	315
--------------------------------	-------	-----

令和 5 年度優秀論文賞受賞記念講演

Drug Resistance in Cancer Therapy and the Role of Epigenetics	浅野 健	316
---	------	-----

令和5年度丸山記念研究助成講演

1. サリドマイド誘導体及びHDAC阻害剤の併用による
多発性骨髄腫治療機構及び免疫制御機序の解明……………朝妻 知子…317
2. 機械的ストレスに対するクッパー細胞の応答機構とその生理的意義の解明……………佐藤 博文…318
3. 担癌患者の周術期脳梗塞リスクの検討……………鈴木健太郎…319

令和5年度同窓会医学研究助成講演

1. 頭部MRI自動解析を用いた脳梗塞救急診療システム・患者転帰の改善……………坂本 悠記…320
2. 閉塞性大腸癌における腸内細菌叢の臨床的意義……………松田 明久…321
3. 腫瘍微小環境における *pks*⁺ *E.coli* および enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* の
早期発症大腸腫瘍への関与……………秋元 直彦…322

海外留学者講演

- 冠動脈CTとOCTの相関について……………鈴木 啓士…323
- MPH留学で得られたもの……………若栗 大朗…323

一般演題……………325

総会記事……………369

会 報

- 定例（10月）医学会役員会議事録……………32
- 定例（1月）医学会役員会議事録……………248
- 定例（4月）医学会役員会議事録……………374
- 定例（7月）医学会役員会議事録……………376

Key Words Index……………379

著者名索引……………380

日本医科大学医学会雑誌 第20巻総目次（第1号—第4号）……………I

NIHON IKA DAIGAKU IGAKKAI ZASSHI

Vol 20 (No 1—4)

(2024)

CONTENTS

Photogravures

- Sex Steroid Receptor Expression in Sexually Dimorphic Nuclei in the Mouse Brain.....Masahiro Morishita,
Ikuto Aiba, Dai Kaneko, Mika Soma, Hirotaka Ishii...124
- A Case of Adalimumab-induced Interstitial Lung Disease which Pathologically Assessed
by Transbronchial Lung Cryobiopsy Toru Tanaka, Koichiro Kamio,
Shinobu Kunugi, Yasuhiro Terasaki, Masahiro Seike...214
- A Novel Role of Lung Endothelial Cells in Alveolar Formation Haruko Watanabe-Takano,
Shigetomo Fukuhara...292

Review

- The Role of the Pharmacist in Clinical Settings (13): Estimation of Anticoagulant Activity of
an Oral Anticoagulant Based on Patient Data from Nippon Medical School Hospital Naoko Unami, Yuya Ise... 4

Case Reports

- Retroperitoneal Follicular Lymphoma Diagnosed by Laparoscopic Resection:
A Case Report Dai Mitsui, Naoyuki Yamashita, Aya Yamagishi,
Yoshiharu Nakamura, Nobuyuki Sakurazawa, Hiroshi Yoshida... 10
- Three Cases of Solitary Nevus Lipomatosus Cutaneous Superficialis Yuki Tone, Toshihiko Hoashi,
Susumu Ichiyama, Mai Yamada, Shun Miyazaki, Hidehisa Saeki... 15
- A Case of Intermittent Hydronephrosis due to An Aberrant Vessel Diagnosed Early
after the Onset of Acute Abdomen Ryu Ishii, Takeshi Yanagihara,
Tsubasa Takahashi, Makoto Migita, Yasuhiko Itoh...126
- A Case of a Boy with Myasthenia Gravis in Adolescence
after COVID-19 Infection Haruka Ota, Jun Hayakawa,
Ryosuke Matsui, Erika Watase, Sayaka Ide, Koji Hashimoto,
Yusaku Miyamoto, Masanori Sakamaki, Makoto Migita...216
- A Case of Late-onset GBS Infection in a Very-low-birth-weight Infant
with Recurrent Bacteremia Moemi Watanabe, Yoshio Shima, Kumi Shuno,
Keishi Yoshida, Makiko Mine, Masanori Abe, Makoto Migita...297

Special Features (Integration of Basic Science and Clinical Medicine) The 33rd Public Symposium

- The Clinical Medicine from the Perspective of Biophysics:
Protein Dynamics and Cellular Dynamics Hiroshi Fujisaki...232
- Patients' Thoughts and Gender in Screening Tests:
Some Case Studies of Colorectal Cancer Screening and Prenatal Testing Setsuko Sugano...237
- Dialogues and Collaborations between Anthropology and Medicine Sachiyo Ukigaya...241
- Communication Skill Training of Breaking Bad News for Medical Students Kaoru Kubota...245

日医大医会誌論文投稿チェック表

種 目： 投稿日： 年 月 日

著者名： 所 属：

表 題：

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

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

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

連絡先 希望する連絡先

E-mail @

メモ：

誓約書・著作権委譲書

(更新日：令和2年4月15日)

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

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

なお、本論文の内容に関しては、著者（ら）が一切の責任を負います。

【オープン・アクセス・ポリシー】

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

論文名

署名	氏名	日付

注：著者は必ず全員署名して下さい。

日本医科大学医学会雑誌（和文誌）論文投稿規程

1. 日本医科大学医学会雑誌（和文誌）は基礎、臨床分野における医学上の業績を紹介することを目的とし、他誌に未投稿のものでなければならない。
2. 本誌への投稿者（全共著者を含む）は原則的に日本医科大学医学会会員に限る。ただし、依頼原稿についてはこの限りではない。
3. 日本医科大学医学会雑誌、第16巻第2号（令和2年4月）以降に掲載するすべての論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際（CC BY NC ND）ライセンス（<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>）を採用した。すべての論文の著作権については、論文が採用された場合、日本医科大学医学会に委譲されるが、ライセンス採用後も日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。営利使用または改変を行う場合は、編集主幹による利用許諾を要する。また、第16巻第2号（令和2年4月）以前に掲載された論文についても同様に利用許諾を要する。

4. 投稿論文の研究は「ヘルシンキ宣言、実験動物の飼養および保管等に関する基準（『日本医科大学動物実験規程』参照）」、あるいは各専門分野で定められた実験指針および基準等を遵守して行われたものであること。

5. 投稿時点で施行されている個人情報保護法を遵守したものであること。

なお、臨床研究を投稿する場合は、研究対象者を特定できる文面・写真を掲載しないことおよび人権を損なうことのないように配慮し、研究対象者からインフォームドコンセントが得られていること。

また、動物実験の場合は、動物の維持・管理や実験操作に伴う疼痛の緩和に配慮したことを明記すること。

6. 法的あるいは倫理的に審査が必要とされている研究については、倫理審査委員会の承認を得ていることを証明する書類を提出または承認番号を明記する。

7. 本誌には次のものを掲載する。

(1) 原著、(2) 総説（論説）、(3) 臨床医のために、(4) 臨床および実験報告、(5) 症例報告、(6) CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ、(7) 話題、(8) その他編集委員会が認めたもの。

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

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

*ただし、図・表・写真に関しては、1 点 400 字に相当。

8. 論文の投稿は、電子投稿システム

「ScholarOne Manuscripts」で行う。

投稿ウェブサイト：

<https://mc.manuscriptcentral.com/manms>

*事前にアカウント登録が必要。

9. 所定の「論文投稿チェック表」・「誓約書・著作権委譲書」・「利益相反（COI）自己申告書」（全共著者を含む）を添付する。

なお、論文内に利益相反の状態（利益相反が無い場合もその旨）を明記する。

10. ネイティブではない著者が執筆した英文抄録については、事前にネイティブの者の校正を受けること。

11. 原稿の構成は、(1) 表紙、(2) 抄録、(3) Key words（英語）5 語以内、(4) 本文〔緒言、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論、文献〕、(5) 図・表・写真とその説明、(6) その他とする。

12. 原稿の内容は、

(1) 表紙：表題、所属名、著者名、連絡先（所属機関、勤務先または自宅の住所、電話番号、Fax 番号、e-mail address）。以上を全て和文と英文で提出する。表題には略語を使用しない。著者は原則として 10 名以内とする。

(2) 文献：本論文の内容に直接関係のあるものにとどめ、本文引用順に、文献番号を 1. 2. 3. …とつける。文献には著者名（6 名以下は全員、7 名以上は 3 名を記載し、4 名からはほか、英文は et al. で記載する。）と論文の表題を入れ、以下のように記載する。なお、雑誌の省略名は和文の場合は医学中央雑誌・収載誌目録、欧文誌では“NLM Catalog: Journals referenced in the NCBI Databases”による。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

- i. 雑誌の記載例

松谷 毅、藤田逸郎、金沢義一ほか：残胃癌に対する腹腔鏡補助下残胃全摘術。

日医大医会誌 2014；10：178-181.

Yokota H: Cerebral endothelial damage after severe head injury. J Nippon Med Sch. 2007; 74: 332-337.

- ii. 単行書の記載例

横田裕行：救急医療における終末期医療。第 10 巻救急医療（シリーズ生命倫理学）。有賀 誠，手嶋

豊編. 2012; pp 79-100, 丸善出版 東京.

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

iii. オンラインジャーナルの記載例

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

iv. Web サイトの記載例

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

v. データベースの記載例

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

(3) 図・表, 写真:

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

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

(4) 見出し符号:

見出し符号を付ける場合は 1, (1), 1), i, (i),

i) を基本順位とする. ただし, 緒言, 結論には見出し符号は付けない.

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

13. 論文の採否は, 編集委員会が決定する.

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

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

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

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

18. 投稿に関する問い合わせ・連絡先

〒113-8602 東京都文京区千駄木 1 丁目 1 番 5 号
日本医科大学医学会事務局内
日医大医会誌編集委員会
電話: 03-3822-2131 (内線 5111)
FAX: 03-5814-6765
E-mail: jmanms@nms.ac.jp

(令和 2 年 10 月 15 日)