

日本医科大学医学雑誌

第8巻 2012年12月 第4号

目次

INDEX

- 橘桜だより
ポストヒトゲノム時代と研究医必修化後の変化の中で 弦間 昭彦 232
- グラビア
結節性硬化症の成人症例：難治てんかんと腎機能障害 太組 一朗 他 234
- 綜 説
アレルギー性鼻炎治療のトピックス 後藤 穰 236
- 論 説
がん治療と緩和ケア（4）：分子標的治療薬の薬剤経済分析 稲毛 俊介 他 241
- 原 著
印旛脳卒中地域連携パスの効果 三品 雅洋 他 246
- 医学教育トピックス
多くの職種が参加する医療者教育—Inter-professional Education 福島 統 255
- 症例報告
化学放射線療法後の遺残食道癌に腹腔鏡補助下食道バイパス手術を施行した1例 松谷 毅 他 260
- 基礎科学から医学・医療を見る
カロテノイドとヒト 高市 真一 264
- 看護師シリーズ
当院での老人看護専門看護師の活動報告 小栗 智美 268
- 特集〔認知症の診断治療のupdate〕 第22回公開「シンポジウム」（認知症の診断治療のupdate）
 - 認知症診断へのアプローチ（疫学的側面を含む） 大庭 建三 270
 - 認知症の鑑別診断 山崎 峰雄 274
 - Alzheimer病を中心とした認知症の画像診断 松田 博史 280
 - アルツハイマー病の分子病態～特にアミロイドβ蛋白を中心に～ 玉岡 晃 285
 - Alzheimer病を中心とした認知症の最新治療 北村 伸 291
- 第80回日本医科大学医学会総会抄録
 - 第80回医学会総会記念講演（田尻 孝） 296
 - 新任教授特別講演（金田 誠・伊藤 保彦） 297
 - 臨床教授特別講演（勝俣 範之・北山 康彦） 299
 - 奨学賞受賞記念講演（村井 保夫） 301
 - 優秀論文賞受賞記念講演（加藤 俊二・臼杵 二郎） 302
 - 丸山記念研究助成金受賞記念講演（宮永 晃彦・山本陽一郎） 304
 - 同窓会医学研究助成金受賞記念講演（村井 保夫・五十嵐 勉・玉井 勇人） 306
 - 海外留学者講演 309
 - 展示発表 315
 - 総会記事 330
- Key Words Index
- 著者名索引
- 日本医科大学医学会雑誌第8巻総目次



ポストヒトゲノム時代と 研究医必修化後の変化の中で

弦間昭彦

日本医科大学研究委員会委員長
大学院医学研究科/医学部 教授（呼吸器内科学分野）

平成24年6月より研究委員会委員長という重責を担うことになりました。


世界のバイオロジーの進歩は加速度を増し、多くの領域でその果実が得られつつある中、日本医科大学の研究をどう活性化していくのか、研究委員会の役割はより重いものになっていると感じております。

世界の医学の進歩にもかかわらず、日本発の医学論文が減少していることは多方面から議論されているところでもあります。これは、日本の経済状況も少なからず影響しているものの、統計上、研修医必修化制度導入を境にみられることから、この制度が少なからず影響していると考えられます。

この影響を私なりに分析しますと、この制度が基礎医学教室希望者の減少を助長することは当初から想定されていました。一方で、大学臨床教室における「研究する余力」が代替として期待されていましたが、その余力は、「医療崩壊の流れ」の中で大幅に減退しております。また、研修医は研修病院で医療技術の習得を先ず目指すため、医学研究への興味は衰退しているように思われます。医学研究が近い環境にある研修施設は少ないため、研修医と医学研究の距離は遠くなり、大学に戻ってきても、視野が狭くなってしまっている人が多いように見受けられます。このことは、国外留学者の減少の一因にもなっていると考えます。わが国の優秀な理系の人材を集めている「医学」系でこのように創造的領域の衰退がみられるのは人材活用の面でも本人のためにも残念なことです。

日本医科大学の場合、地方の大学に比し、その地域性から研修医制度の影響は若干軽度と思われるかもしれませんが、それでも変化が認められます。医学研究衰退の流れを食い止めるために、基盤そのものの崩壊の前に、早急な検討が必要と考えています。若い医師の動機付けと施設の研究する体力作りが為しうる対策と考えます。研修カリキュラムに医学研究、トランスレーショナルリサーチの内容を取り入れることは米国ですでになされていますが、重要な“動機付け策”と考えます。少なくとも後期研修などに取り入れることや見直された必修カリキュラムを活用することが具体策と思います。基礎医学系組織の研究を推進する体力については、現時点では、対外的にも魅力ある研究成果を示し広く人材を確保することが最も望まれるストーリーですが、臨床とのタイアップが現実的な方策と考えます。臨床医学については、現在、内科外科の臓器別大学院分野の整理が進められました。このメリットは魅力ある





教授クラスの人材確保や研究の専門化によるレベルの向上が挙げられます。しかし、ややもすれば、臓器別細分化体制が行き過ぎてしまい、人材の分散をもたらします。これは組織上自然の流れと考えますが、これをどうコントロールし、戦略的に効率的な組織再構築をなせるかが日本医科大学に問われていると考えます。具体的には、総合診療科などの設置や各科の壁を越えた協力体制の構築など、診療体制の再編などをすすめ、「医療崩壊の対策」を学内でも検討することで臨床教室の余力を作り出すこと、基礎教室の研究領域に柔軟性を持たせ魅力ある領域の研究を創出することも一つの方向性と考えます。

わが国の医学研究の現状を踏まえ、首都にあることのメリットを最大限に引き出す工夫が望まれていると考えます。

(受付：2012年9月25日)

結節性硬化症の成人症例

難治てんかんと腎機能障害

太組 一郎¹ 廣中 浩平¹ 山田 明¹ 足立 好司¹ 酒井 行直²
春原 沙織² 田島 廣之³ 饒波 正博⁴ 吉田 大蔵⁵ 寺本 明⁵

¹日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科

²日本医科大学武蔵小杉病院内科

³日本医科大学武蔵小杉病院低侵襲治療科

⁴沖縄赤十字病院脳神経外科

⁵日本医科大学脳神経外科

Tuberous Sclerosis in an Adult: Intractable Epilepsy and Renal Failure

Ichiro Takumi¹, Kouhei Hironaka¹, Akira Yamada¹, Koji Adachi¹,
Yukinao Sakai², Saori Sunohara², Hiroyuki Tajima³, Masahiro Noha⁴,
Daizo Yoshida⁵ and Akira Teramoto⁵

¹Department of Neurosurgery, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

²Department of Internal Medicine, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

³Department of Interventional Radiology, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

⁴Division of Neurosurgery, Okinawa Red Cross Hospital

⁵Department of Neurosurgery, Nippon Medical School



図1



図2

母斑症 phacomatosis は皮膚科・小児神経科医師にはよく知られているが、臨床症状は皮膚症状とともに神経症状・内臓疾患であることが多く、思春期以降に診断されることが決してまれではない¹ことなどは成人診療科でも知っておく必要がある。全身の過誤腫を特徴とする結節性硬化症（最近では結節性硬化症複合体 tuberous sclerosis complex；TSC と呼ばれることもある）の34歳男性症例

を供覧する。2歳時にけいれん発症しTSCと診断された。右眼は失明状態であり、知的障害がある。心不全によるステント留置（4歳）脳腫瘍摘出（12歳）V-P シャント手術（19歳）右腎腫瘍塞栓術（24歳）脳梗塞（32歳）痙攣重積（33歳）右腎腫瘍仮性動脈瘤コイル塞栓術（33歳）膀胱内腫瘍に関連する尿路感染症（33歳）などの既往がある。

連絡先：太組一郎 〒211-8533 神奈川県川崎市中原区小杉町1-396 日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科

E-mail: takumi@nms.ac.jp

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



図 3

TSC は顔面血管線維腫・てんかん・知的障害を古典的三主徴とするが、本症例では顔面血管線維腫・脳梗塞・難治てんかん・腎機能障害による肉眼的血尿が ADL 低下を来す臨床症状である。脳腫瘍は上衣下巨細胞性星細胞腫 subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) を合併するが、てんかんの原因になるのは上衣下結節であることが多い。腎血管筋脂肪腫 angiomyolipoma による腎障害は特

徴的である。本症例でも経過中に同腫瘍破裂によるショックを呈したこともあり、これによる入退院を繰り返している。心臓横紋筋肉腫や過誤腫を伴いやすく、本症例では肝臓・脾臓過誤腫、過形成性胃ポリープなどもみられた。本症例の難治てんかんに対しては、VNS（迷走神経刺激療法²）を行った。

図 1 顔面血管線維腫

図 2 頭部 CT では、脳室周囲の石灰化病変・シャントチューブ・右前頭葉の手術痕跡（8 歳時 SEGA に対する手

術）が明らかである。

図 3 腹部 CT では、腎血管筋脂肪腫に対して塞栓治療を受けていることが明確である。

文 献

1. Staley BA: Tuberous sclerosis complex: Diagnostic challenges, presenting symptoms, and commonly missed signs. *Pediatrics* (Evanston) 2011; 127: e117-e125.
2. 太組一朗：各科臨床のトピックス 難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法. *日医雑誌* 2012; 140: 2574-2576.

アレルギー性鼻炎治療のトピックス

後藤 穰

日本医科大学耳鼻咽喉科学

Topics of Allergic Rhinitis Treatment

Minoru Gotoh

Department of Otorhinolaryngology, Nippon Medical School

Abstract

In late years the prevalence of the Japanese cedar pollinosis increases in 26%, and importance of allergic rhinitis treatment increases more and more. We got possible to conduct standard treatment based on a guideline. However, the satisfaction of patients with pollinosis has a report not to be high at all. When it aims for a high medical care of the patients satisfaction, it is important to evaluate a therapy objectively. Standard QOL (Quality of life) questionnaire for the allergic rhinitis (JRQLQ) was completed in 2002. We can compare degree of improvement degree of the QOL if we use this QOL questionnaire. Also, the reduction of the labor productivity due to the allergic rhinitis is recognized as a social issue, too.

As new therapy for Japanese cedar pollinosis, sublingual immunotherapy attracts attention. After 2003, clinical studies were conducted led by a research group of Ministry of Health, Labour and Welfare. Improvement of the QOL of patients with allergic rhinitis and improvement of the satisfaction are expected by the development of the new regimen advancing.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 236-240)

Key words: allergic rhinitis, Japanese cedar pollinosis, quality of life (QOL), JRQLQ, sublingual immunotherapy

1. はじめに

アレルギー性鼻炎の治療は、抗原除去・回避、薬物療法、免疫療法、手術療法の4原則がある(図1)。免疫療法は効果発現までに時間がかかることや治療可能なエキスの種類が限られており、多くの患者に適応することは難しい。手術療法は第一選択ではなく、薬物療法の無効例に行うことが一般的になっているし、

抗原除去・回避はセルフケアとして患者が自ら対策を立てる部分大きい。これらを考えると、薬物療法が最も医療機関において手間のかからず、患者にも受け入れやすい治療法になっているといえるだろう。

アレルギー性鼻炎の薬物療法は、重症度や病型によって使用すべき薬剤の種類が異なる。さらに重症度が高くなれば複数の薬剤を併用することがガイドラインにおいて推奨されている(表1)¹。つまり、初期療法や軽症例では単剤で治療するが、中等症以上では第

Correspondence to Minoru Gotoh, Department of Otorhinolaryngology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: m.gotoh@nms.ac.jp

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

2 世代抗ヒスタミン薬, 抗ロイコトリエン薬, 抗プロスタグランジン D2・トロンボキサン A2 薬, 鼻噴霧用ステロイド薬などのうち 2 種類または 3 種類の使用が勧められている。これは本邦だけでなく, 海外のガイドラインでも見ることができる一般的な薬物治療のやり方であり, アレルギー疾患以外の領域でも併用療法の有用性は認められている。患者の満足度向上や Quality of life (QOL) の改善を期待すれば, 医師は各薬剤の薬理作用を考慮し, 患者の病型や重症度に適した治療薬の選択が重要になってくる。

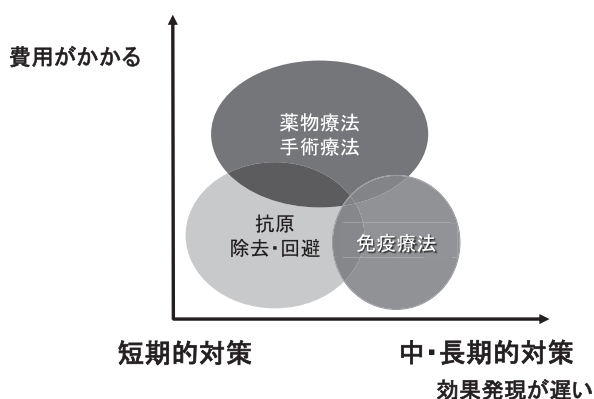


図1 治療法の選択

2. 花粉症患者の満足度は高いのか

2001 年の今野の報告によれば, すでに医療機関を受診している患者約 1,062 人にアンケート調査をしたところ, 満足が 23.7% で不満足が 73.8% という結果だった。不満足の原因は, 「効果が不十分」が第一位, それ以降は「通院が面倒」, 「医療コストがかかる」, 「つらい症状を分かってもらえない」, などであった。必ずしも治療有効性そのものだけが不満足の原因ではないことが明白にされた。

3. 満足度を高めるために

患者満足度を高めるためには, 何が必要か。言葉の概念に基づいて考慮すれば, QOL が改善すれば満足度も向上すると考えられている。満足度に影響をあたえる重要な因子のひとつが QOL であるといえる。QOL は 1964 年の米国ジョンソン大統領の演説に生活の質や生き甲斐を強調した内容があり, その時代以降 QOL が特に注目されてきたと言われている。

本邦では 2002 年にアレルギー性鼻炎患者専用の QOL 質問票 (JRQLQ) が発表され, 診療現場で活用

表1 重症度に応じた花粉症に対する治療法の選択

重症度	初期療法	軽症	中等症		重症・最重症	
病型			くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする完全型	くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする完全型
治療	①遊離抑制薬 ②第 2 世代抗ヒスタミン薬 ③ Th2 サイトカイン阻害薬 ④抗 LTs 薬 ⑤抗 PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 ①, ②, ③, ④, ⑤のいずれか一つ	①第 2 世代抗ヒスタミン薬 ②鼻噴霧用ステロイド薬 ①と点眼薬で治療を開始して, 必要に応じて②を追加	第 2 世代抗ヒスタミン薬 + 鼻噴霧用ステロイド薬	抗 LTs 薬 + 鼻噴霧用ステロイド薬 + 第 2 世代抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用ステロイド薬 + 第 2 世代抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用ステロイド薬 + 抗 LTs 薬 + 第 2 世代抗ヒスタミン薬 必要に応じて点鼻血管収縮薬を治療開始時の 7~10 日間に限って用いる 鼻閉が特に強い症例では経口ステロイド薬を 4~7 日間処方して治療開始することもある
		点眼抗ヒスタミン薬または遊離抑制薬			点眼抗ヒスタミン薬, 遊離抑制薬またはステロイド薬	
					鼻腔形態異常を伴う例では手術	
					特異的免疫療法	
					抗原除去・回避	

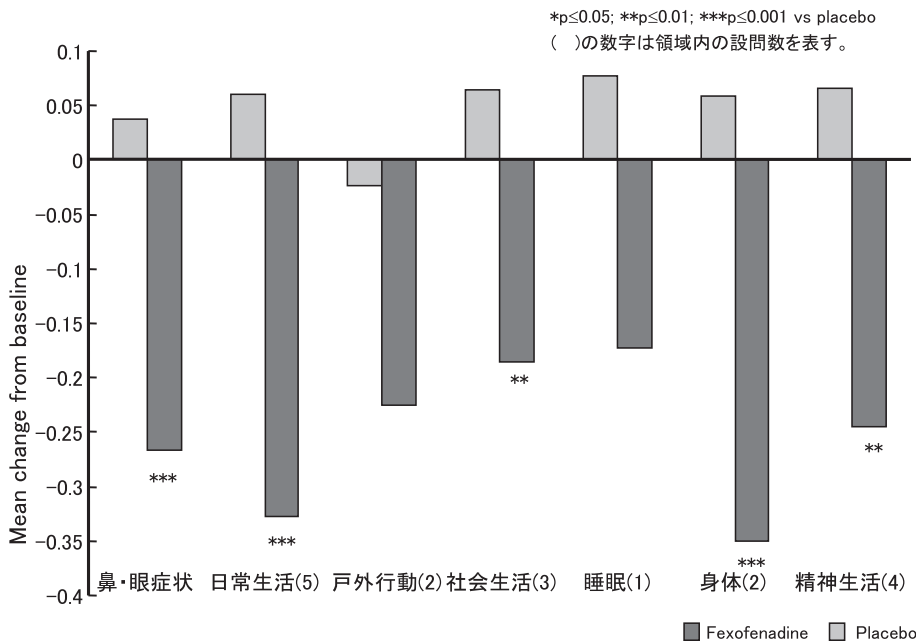


図2 第2世代抗ヒスタミン薬によるQOL改善効果
Okubo K, Gotoh M, Shimada K, et al. Allergology International (2004) 53 : 245-254.

できるようになった²。3つのパートから構成され、1番目は鼻・眼の症状、2番目は17項目のQOL質問項目、3番目はフェーススケールで総括的状态を評価する。QOL質問項目は無症状「0」、とてもひどい「4」までの5段階に評価する。したがってQOLの程度を0から68の数値で表すことになる。アレルギー性鼻炎患者にこの質問票を使用したときに症状の推移に伴ってQOLが変化すること、ほかの疾患とアレルギー性鼻炎患者では異なることなどの妥当性を計量心理学的に検証し作成された。

2003年に207名のスギ花粉症患者を対象に第2世代抗ヒスタミン薬治療によるQOLの変化を研究した。プラセボ対照二重盲検比較試験をデザインし、3月上旬の東京で花粉飛散の多い時期に検討した。その結果、2週間の治療前後でQOLの変化量を比較すると、実薬群で有意な改善を認めた(図2)³。症状スコアの改善はどんな薬剤でも認められるが、さらにQOL改善効果を示すことが治療薬選択においては重要である。

ここで別の観点から考えると、個人にとっては疾患が重症であるか、生活の質がどうか切実な悩みであるが、患者1人の問題としてではなく社会全体の問題として広くとらえなければならない。概念図として示すと、症状やQOLや作業効率は患者1人の状態を示しているが、それらの要素が社会全体の労働生産性に悪影響を及ぼすと考えられている(図3)。

ある企業の年間生産損失を疾患ごとに比べるとアレ

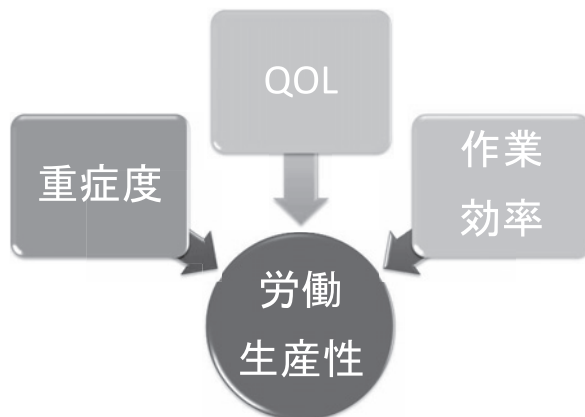


図3 労働生産性・学習に影響する要因(概念図)

ルギー性鼻炎に伴う損失が最も大きいという結果だった⁴。従業員の疾患背景を見るとアレルギー性鼻炎を有する社員が55%と最も多いためである。一方、重症度が高い疾患を患っている社員は数%程度である。すなわち、アレルギー性鼻炎は重症度が低い疾患であっても有病率が大きいため、一企業、ひいては社会全体に経済的悪影響を及ぼしている。作業能率の低下や活動性障害を評価する調査票(WPAI-AS: work productivity and activity impairment questionnaire: allergy specific)を用いた報告でも、実薬とプラセボの差は生産性に14%の差が生じた⁵。14%を金額に試算すると月に1,700億円の労働損失にあたる数値である。スギ花粉症は約4カ月間の有症期

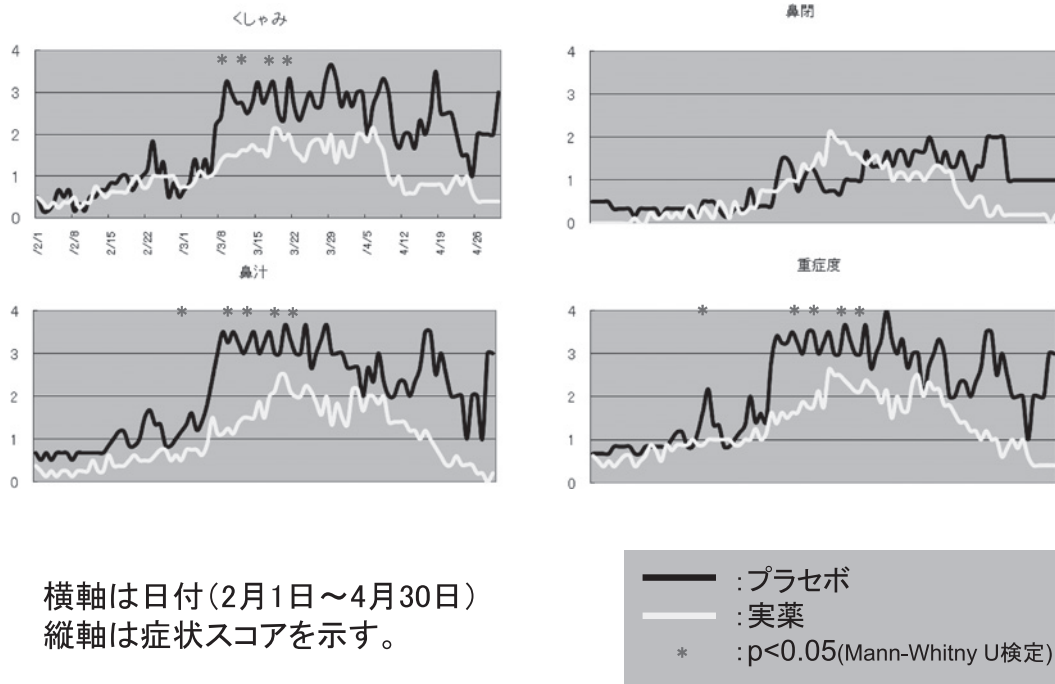


図4 スギ花粉症に対する舌下免疫療法の効果 (日本医科大学付属病院)

間であるが6,800億円の損失になると試算される。2003年当時はスギ花粉症の有病率が約16%だったが2008年には約26%まで増加している。その結果を基に計算し直すと、4カ月間で1兆800万円の損失になる。

4. 舌下免疫療法の現状

スギ花粉症に対する舌下免疫療法は、2003年から厚生労働省研究班を中心に多施設で臨床研究がスタートした。2004年に日本医大付属病院の倫理委員会の承認を得て、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。2004年秋から投与を開始し、2005年シーズンの有効性を評価した。2005年は観測史上最も大量のスギ花粉が飛散年だったが、実薬群ではプラセボに比較して鼻症状を1段階軽症化させる効果を認めた(図4)。また季節中にスギ花粉症患者のQOLは花粉飛散に伴って月ごとに悪化するが、実薬群ではプラセボ群と比べてQOLが悪化しにくいことも確かめることができた。2006年から2008年までは東京都医学総合研究所との共同研究を行った⁶。この研究ではプラセボは用いず、参加者202名すべてに実薬を投与している。皮下注射による従来の減感作療法でも著効群と無効群があることは報告されており、5~10%の症例は花粉が少ない年でも症状が中等症以上になってしまうことを経験する。本研究ではすべて実薬投与したにも

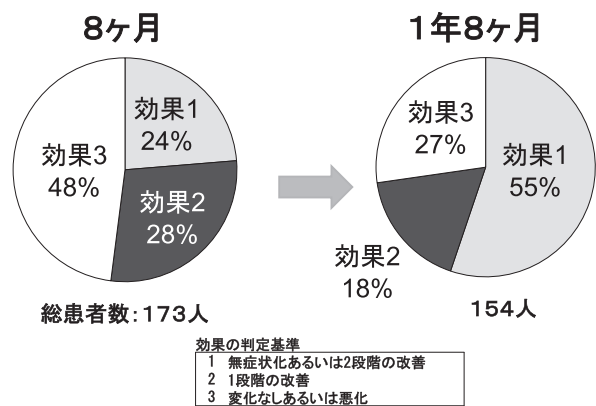


図5 治療期間における効果判定の比較

関わらず、やはり約30%の症例では症状が変化しなかったり、逆に悪化してしまった(図5)。現在この2グループの背景、血清学的変化、遺伝子学的相違が、治療効果に影響していないか詳細に検証しているところである。

5. おわりに

スギ花粉症患者が増加し、治療法成績の向上も期待されている。新しい治療法として舌下免疫療法に期待が集まっているが、これを契機として根治療法としてのアレルギー免疫療法が普及するだろう。これまでは対症療法である薬物療法がアレルギー治療の主流だっ

たが、免疫療法が簡便で安全に実施できるようになれば根治治療も受け入れやすくなる。

アレルギー性鼻炎・花粉症の治療を十分に行うことは、気管支喘息の発症を抑えたり、ほかのアレルギー疾患の発症を抑制したりするという効果も証明されており、今後ますます重要性が高まってくると考えられている。

文 献

1. 鼻アレルギー診療ガイドライン 2009年版 (改訂第6版).
2. Okuda M, Okubo K, Gotoh M et al.: [Standard questionnaire for QOL of Japanese patients with allergic rhinitis]. *Arerugi* 2003; 52 Suppl 1: 21-56 Japanese.
3. Okubo K, Gotoh M, Shimada K, Ritsu K, Kobayashi M, Okuda M: Effect of fexofenadine on the quality of life of Japanese cedar pollinosis patients. *Allergology International* 2004; 53: 245-254.
4. Lamb CE, Ratner PH, Johnson CE et al.: Economic impact of workplace productivity losses due to allergic rhinitis compared with select medical conditions in the United States from an employer perspective. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1203-1210.
5. Okubo K, Gotoh M, Shimada K, Ritsu M, Okuda M, Crawford B: Fexofenadine improves the quality of life and work productivity in Japanese patients with seasonal allergic rhinitis during the peak cedar pollinosis season. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 148-154.
6. スギ花粉症の舌下減感作療法の臨床研究報告書. 東京都福祉保険局. 平成 21 年 10 月.

(受付：2012年3月9日)

(受理：2012年4月3日)

— 論 説 —

がん治療と緩和ケア (4)

分子標的治療薬の薬剤経済分析

稲毛 俊介 伊勢 雄也 片山 志郎

日本医科大学付属病院薬剤部

Treatment of Cancer and Palliative Care (4)
Cost-effectiveness Analysis of Molecularly Targeted Drugs

Shunsuke Inage, Yuya Ise and Shirou Katayama

Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School

Abstract

Various molecularly targeted drugs are now in clinical use in Japan. These agents are generally more effective than previous drugs but are more expensive. Several recent studies have examined the cost-effectiveness of using molecularly targeted drugs in cancer treatment. Herein, we discuss reports about the use of trastuzumab for early-stage breast cancer, lapatinib for advanced breast cancer, and bevacizumab for advanced non-small cell lung cancer.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 241-245)

Key words: cost-effectiveness analysis, pharmacoeconomics, molecularly targeted drugs, treatment of cancer

はじめに

近年、先進諸国では医療費の高騰が大きな社会問題として認識され、政策レベルにおいても医療の効率化が課題となっている。わが国でも国民医療費は平成21年度において36兆67億円となっており、年々増加傾向にある。

そのような状況の中、本邦では2003年より診断群分類 (Diagnosis Procedure Combination: 以下DPC) に基づく包括支払い制度が開始された。こうした医療体制の変化に伴い、医療従事者は患者に対して最良の医療を限られた医療資源の中で提供することが求められるようになってきており、成果と費用を同時に計測

し比較する薬剤経済学への関心が高まっている。

このような経済性の評価が最も重要だと思われる分野の一つとして、入院1件当たりの費用が多いがん治療が挙げられる¹⁾。平成23年のがんによる死亡数は35万8,000人を超え、第2位の心疾患や第3位の脳血管疾患をおさえて日本人の死亡原因の第1位となっている。がん治療に用いられる薬剤の中でも、「分子標的治療薬」は高額のもので多く、治療期間中に1剤あたり数百万円の費用を必要とする場合が少なくない (表1)。また、ある治療薬が無効となった場合はほかの治療薬に切り替えて治療が継続されることが一般的であり、治療に要する費用が与える医療費全体への影響や患者への自己負担増大が問題となっている。今後、医療費削減の観点からも薬剤経済学の概念が重要になっ

Correspondence to Shunsuke Inage, Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: shunsukeinage@nms.ac.jp

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

表1 主な分子標的治療薬の薬価一覧

商品名	一般名	薬効分類	薬価 (円)
タルセバ錠 25 mg 同錠 100 mg 同錠 150 mg	エルロチニブ塩酸塩錠	抗悪性腫瘍剤/上皮増殖因子受容体 (EGFR) チロシinkinナーゼ阻害剤	1,923.30 7,070.50 10,347.00
イレッサ錠 250	ゲフィチニブ錠	抗悪性腫瘍剤/上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシinkinナーゼ阻害剤	6,526.20
マイロターグ点滴静注用 5 mg	ゲムツズマブオゾガマイシン (遺伝子組換え) 製剤	抗悪性腫瘍剤/抗腫瘍性抗生物質結合抗 CD33 モノクローナル抗体	241,096.00
スーテントカプセル 12.5 mg	スニチニブリンゴ酸塩カプセル	抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤	8,546.30
アービタックス注射液 100 mg	セツキシマブ(遺伝子組換え) 製剤	抗悪性腫瘍剤/抗ヒト EGFR モノクローナル抗体	35,894.00
ネクサバル錠 200 mg	ソラフェニブトシル酸塩錠	抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤	5,426.20
スプリセル錠 20 mg 同錠 50 mg	ダサチニブ錠	抗悪性腫瘍剤/チロシinkinナーゼ阻害剤	3,897.30 9,214.20
アムノレイク錠 2 mg	タミバロテン製剤	再発・難治性急性前骨髄球性白血病治療剤	3,824.40
ハーセプチン注射用 60 同注射用 150	トラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤	抗悪性腫瘍剤 抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体	23,992.00 56,110.00
アバスタチン点滴静注用 100 mg/4 mL 同点滴静注用 400 mg/16 mL	ベバシズマブ(遺伝子組換え) 注	抗悪性腫瘍剤 抗 VEGF ヒト化モノクローナル抗体	49,959.00 190,253.00
ベルケイド注射用 3 mg	注射用ボルテゾミブ	抗悪性腫瘍剤/プロテアソーム阻害剤	164,934.00
リツキサン注 10 mg/mL (100 mg/10 mL) 同注 10 mg/mL (500 mg/50 mL)	リツキシマブ(遺伝子組換え) 製剤	抗悪性腫瘍剤 抗 CD20 モノクローナル抗体	42,832.00 209,585.00
タシグナカプセル 150 mg 同カプセル 200 mg	ニロチニブ塩酸塩水和物カプセル	抗悪性腫瘍剤/チロシinkinナーゼ阻害剤	3,516.50 4,607.20
タイケルブ錠 250 mg	ラパチニブトシル酸塩水和物	抗悪性腫瘍剤/チロシinkinナーゼ阻害剤	1,620.70
ベクティビックス点滴静注 100 mg	パニツムマブ(遺伝子組換え)	抗悪性腫瘍剤/ヒト型抗 EGFR モノクローナル抗体	75,567.00
マイロターグ点滴静注用 5 mg	ゲムツズマブオゾガマイシン (遺伝子組換え)	抗悪性腫瘍剤 抗腫瘍性抗生物質結合抗 CD33 モノクローナル抗体	241,096.00
アフィニトール錠 5 mg	エベロリムス	mTOR 阻害剤	12,711.10
トーリセル点滴静注液 25 mg	テムシロリムス	mTOR 阻害剤	132,915.00

てくるものと思われる。

本稿ではがん治療に用いられる「分子標的治療薬」に関する経済分析の論文を取り上げ、近年の経済性評価の傾向について考察していきたい。

経済性評価の指標

一般的に新規の治療法を導入する際には既存の治療法に対してより高い効果が得られるが、多くの費用を

必要とする場合がほとんどである。そのような場合に新規の治療法が経済的に優れた治療法か否かを判断する手法としてよく用いられているのが費用効果分析あるいは費用効用分析である。費用効果分析および費用効用分析は新規の治療法と既存の治療法の費用の差を効果の差で除した値を求め、結果としてまとめる。これは増分費用対効果比 (incremental cost-effectiveness ratio : ICER) とよばれ、以下の式で求められる。

ICER = {(新規の治療法に関わる費用) - (既存の治

表2 早期乳がん術後補助療法におけるトラスツズマブの経済評価の報告

報告	治療	対象治療	ICER/QALY (日本円に換算した場合*)	国
de Lima Lopes G Jr (2011)	trastuzumab	standard care	\$19,174 (157 万円)	Southeast Asia
Purmonen TT (2011)	trastuzumab	standard care	€12,000 (131 万円)	Finland
Macedo A (2010)	trastuzumab	standard care	€7,789 (85 万円)	Portugal
Chen W (2009)	trastuzumab	standard care	\$7,676 (63 万円)	China
Van Vlaenderen I (2009)	trastuzumab	standard care	€10,315 (112 万円)	Belgium

* \$1=82.3 円 £1=131.1 円 €1=109.3 円として計算した

ICER : incremental cost effectiveness ratio QALY : quality adjusted life year

療法に関わる費用) / (効果の差)

例えば既存の治療法 A に対して新規の治療法 B を導入することで生存期間を 2 年間延長させることができるが、500 万円の追加費用が発生する場合、治療法 B の治療法 A に対する 1 生存年あたりの ICER は 500 万円 ÷ 2 生存年 = 250 万円となる。

費用効果分析における効果は生存年の延長を用いるのが一般的であり、費用効用分析ではさらに生存年を生活の質 (quality of life ; QOL) で調整した値である質調整生存年 (quality adjusted life years ; QALYs) という単位を用いることで QOL の低下を加味した分析を行う。すなわち費用効果分析における ICER は新規の治療法で 1 人の生存を 1 年延長させるためにいくら上乗せの費用が必要なのか? ということを表す値として解釈できる。医療経済評価を積極的に政策上の意思決定に用いる英国では、NICE (The National Institute for Health and Clinical Excellence) により ICER が 3 万ポンド (約 390 万円) を超える治療法に関しては「費用対効果が悪いため使用を推奨しない」というガイダンスが出され、公的医療制度 NHS (National Health Service) での使用が難しくなる仕組みがあり、多くの論文でこの基準を用いて結果の評価を行っている。米国においては ICER を用いた経済性評価は 5~10 万ドル (約 400~800 万円) を基準に議論されることが多く²、本邦においては 600 万円程度を費用対効果の閾値とし、ICER が閾値を上回る場合は経済性に優れた治療法とみなすべきだとの報告³があるが、必ずしも明確な基準が定まっているわけではなく、今後さらなる議論が必要とされることが考えられる。

早期乳がん術後補助療法におけるトラスツズマブの費用対効果

トラスツズマブ (商品名 : ハーセプチン) は 2001

年に HER2 過剰発現の転移性乳がんに対する適応が承認されて以来、本邦においても広く用いられている薬剤である。また、2005 年の ASCO (American Society of Clinical Oncology) にて、HER2 過剰発現の早期乳がん患者に対するトラスツズマブの術後補助療法としての有効性が発表された。この発表のもととなる大規模な臨床試験 (HERA 試験) では術後 1 年間のトラスツズマブ投与により 2 年後の再発リスクを 36% 低下させると報告している⁴。これらの報告に基づき、本邦においても 2008 年に術後補助療法に対する適応が追加され、今後使用患者数の増加が予想される。

本稿では近年急速に関心が高まる早期乳がんに対する術後補助療法としてのトラスツズマブの経済性についてとりまとめを行った (表 2)。東南アジア⁵、フィンランド⁶、ポルトガル⁷、中国⁸、ベルギー⁹など多くの国で分析が行われているが、すべての論文でトラスツズマブの使用は費用対効果に優れていると結論づけられた。また、白石らは本邦におけるトラスツズマブの ICER は 1 生存年あたり 220 万円から 330 万円程度であると報告しており、費用対効果に優れるという結果は変わらないであろうと結論づけている¹⁰。英国の NICE では 2006 年に出されたガイダンスで、術後補助療法に対する使用を推奨している¹¹。これらの報告からも早期乳がん術後療法に対するトラスツズマブの使用は費用対効果に優れることが示唆されている。

進行・再発乳がんに対するラパチニブの費用対効果

トラスツズマブと同様に HER2 を標的とする薬剤として進行・再発乳がん用いられるラパチニブ (商品名 : タイケルブ) に関しても経済性評価の関心が高まっている。

EGF100151 試験などの大規模臨床試験において、HER2 過剰発現の再発乳がん患者に対してラパチニブとカペシタビンを併用した群はカペシタビン単独群に

表3 進行・再発乳がんにおけるラパチニブの経済性評価の報告

報告	治療	対象治療	ICER/QALY (日本円に換算した場合*)	国
Delea TE (2011)	lapatinib + capecitabine	capecitabine	£77,993 (1,022 万円)	UK
Le QA (2009)	lapatinib + capecitabine	capecitabine	\$ 166,113 (1,367 万円)	USA

* \$1 = 82.3 円 £1 = 131.1 円 €1 = 109.3 円として計算した

ICER : incremental cost effectiveness ratio QALY : quality adjusted life year

表4 進行非小細胞肺癌におけるペバシズマブの経済性評価の報告

報告	治療	対象治療	ICER/QALY (日本円に換算した場合*)	国
Goulart B (2011)	bevacizumab + chemotherapy	chemotherapy alone	\$560,000 (4,608 万円)	USA
Klein R (2009)	bevacizumab + CBDCA/PTX	CDDP/PEM	more than \$300,000 (2 億 4,690 万円以上)	USA

* \$1 = 82.3 円 £1 = 131.1 円 €1 = 109.3 円として計算した

ICER : incremental cost effectiveness ratio QALY : quality adjusted life year CBDCA : carboplatin PTX : paclitaxel CDDP : cisplatin PEM : pemetrexed

比べ優位に無増悪生存期間を延長すると報告され¹², 本邦においても適応承認されている。しかし, Dalea らは同試験におけるラパチニブの追加による ICER は 7 万ポンドを超えており費用対効果に優れるとは言えないと結論付けた¹³。また, 米国においても分析が行われており, 同様の結果となったことを報告している¹⁴ (表 3)。英国の NICE もラパチニブの進行乳がんに対する使用は費用対効果の面から推奨できないと発表した¹⁵。

わが国において進行・再発乳がんに対するラパチニブの経済性に関する報告はないが, 日本人を対象に行われた臨床試験においても海外と同様の無増悪生存期間が報告されており, 海外における否定的な報告はわが国においてもそのままあてはまると考えられる。

進行非小細胞肺癌に対するペバシズマブの 費用対効果

ペバシズマブ (商品名: アバステン) は当初, 切除不能の進行直腸・結腸がんに対してのみ適応承認された薬剤であったが, 米国で行われた非小細胞肺癌患者を対象とした E4599 試験における標準化学療法に対する全生存期間の上乗せ効果の報告を受け¹⁶, 本邦においても扁平上皮がんを除く非小細胞肺癌への適応追加が承認され, 現在広く用いられている。

非小細胞肺癌に対するペバシズマブの経済性評価も近年注目を集めており, 本稿では 2 つの論文を紹介する (表 4)。米国の Goulart らは標準的な化学療法

に対してペバシズマブを追加した場合, ICER は 56 万ドル以上となり, 費用対効果に優れるとは言えないと結論づけた¹⁷。また, Klein らは標準的な化学療法にペバシズマブを追加した群と比較的高価であるといわれるベメトレキセドを含む化学療法群を比較する費用効果分析を行った。その結果, ペバシズマブを含む化学療法群の ICER は 30 万ドル以上となり, Goulart らと同様に費用対効果に優れるとは言えないと結論づけた¹⁸。

非小細胞肺癌に対するペバシズマブは, わが国で行われたランダム化比較試験においても奏効割合や無増悪生存期間は良好だったものの, 全生存期間には差を認めていない。したがって, 進行・再発乳がんに対するラパチニブと同様に海外での否定的な結果はわが国でもあてはまると考えられる。

ペバシズマブに関する経済性評価は進行大腸がん¹⁹ や進行乳がん²⁰, 卵巣がん²¹ などに関しても多くの否定的な報告がなされており, NICE においても大腸がんへの使用を推奨しないとのガイダンスをまとめている²²。ペバシズマブについては有効な集団を特定するバイオマーカーが存在せず, 病態から推奨される集団を特定するなどの努力が必要であると考えられる。

おわりに

近年, 海外ではがん治療に関わる医療費の問題は大きな社会問題として認識され, 多くの学術論文が発表されている。また, オーストラリアやイギリスなどで

は経済性評価が実際に薬剤の保険償還に反映されるといふ政策を実施しており、薬剤経済学を社会的な判断基準として用いることが浸透している。しかし、本邦においては社会的な立場からがん治療の医療費が語られることは少なく、経済性評価の報告もまだまだ限られたものである。限られた社会全体の医療費をどのように効率よく分配するのかという医療適正化の観点から考えれば、わが国においても今後経済性評価の重要性が増していくことが考えられる。

本稿で取りまとめを行った早期乳がん患者に対する術後補助療法としてのトラスツズマブなど、費用対効果の良いものに関しては積極的に使用していくことが推奨されるであろう。また、費用対効果の悪い治療法に関しては費用対効果を良くするために薬価の再検討や治療対象患者の細分化などさらなる議論が必要になるものと考えられる。これらのネガティブな報告は新規治療の導入を妨げるものではないが、限りある医療資源を効率よく配分するために、わが国においても費用対効果の詳細な解析を基にした議論が行われるべきである。

文 献

1. 田中克己, 嘉悦 勉, 鈴木恵史ほか: 胃がん治療における化学療法の薬剤経済学的検討. 癌と化学療法 2003; 30: 73-80.
2. 坂巻博之: やさしく学ぶ薬剤経済学入門. 2003; じほう 東京.
3. 大日康史: QALY あたりの社会負担の上限に関する調査研究. 医療と社会 2003; 13: 121-130.
4. Smith I, Procter M, Gelber RD et al: 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 29-36.
5. de Lima Lopes G Jr: Societal costs and benefits of treatment with trastuzumab in patients with early HER2neu-overexpressing breast cancer in Singapore. *BMC Cancer* 2011; 18: 178.
6. Purmonen TT, Pankalainen E, Turunen JH et al: Short-course adjuvant trastuzumab therapy in early stage breast cancer in Finland: cost-effectiveness and value of information analysis based on 5-year follow-up results of FinHer Trial. *Acta Oncol* 2011; 50: 344-352.
7. Macedo A, Monteiro I, Andrade S et al: Cost-effectiveness of trastuzumab in the treatment of early stages breast cancer patients, in Portugal. *Acta Med Port* 2010; 23: 475-482.
8. Chen W, Jiang Z, Shao Q et al: An economic evaluation of adjuvant trastuzumab therapy in HER2-positive early breast cancer. *Value Health* 2009; 12: 82-84.
9. Van Vlaenderen I, Canon JL, Cocquyt V et al: Trastuzumab treatment of early stage breast cancer is cost-effective from the perspective of the Belgian health care authorities. *Acta Clin Belg* 2009; 64: 100-112.
10. 白岩 健: 抗がん剤における薬剤経済学的分析. 月刊薬事 2011; 53: 183-188.
11. Ward S, Pilgrim H, Hind D: Trastuzumab for the treatment of primary breast cancer in HER2-positive women: a single technology appraisal. *Health Technol Assess* 2009; 13: 1-6.
12. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al: Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733-2743.
13. Delea TE, Tappenden P, Sofrygin O et al: Cost-effectiveness of lapatinib plus capecitabine in women with HER2+ metastatic breast cancer who have received prior therapy with trastuzumab. *Eur J Health Econ* 2012; 13: 589-603.
14. Le QA, Hay JW: Cost-effectiveness analysis of lapatinib in HER-2-positive advanced breast cancer. *Cancer* 2009; 115: 489-498.
15. Jones J, Takeda A, Picot J et al: Lapatinib for the treatment of HER2-overexpressing breast cancer. *Health Technol Assess* 2009; 13: 1-6.
16. Sandler A, Gray R, Perry MC et al: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-2550.
17. Goulart B, Ramsey S: A Trial-Based Assessment of the Cost-Utility of Bevacizumab and Chemotherapy versus Chemotherapy Alone for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Value Health* 2011; 14: 836-845.
18. Klein R, Muehlenbein C, Liepa AM et al: Cost-effectiveness of pemetrexed plus cisplatin as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1404-1414.
19. Tappenden P, Jones R, Paisley S et al: The cost-effectiveness of bevacizumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in England and Wales. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2487-2494.
20. Dedes KJ, Matter-Walstra K, Schwenkglenks M et al: Bevacizumab in combination with paclitaxel for HER-2 negative metastatic breast cancer: an economic evaluation. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1397-1406.
21. Cohn DE, Kim KH, Resnick KE et al: At what cost does a potential survival advantage of bevacizumab make sense for the primary treatment of ovarian cancer? A cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1247-1251.
22. White C: NICE is likely to reject bevacizumab for bowel cancer. *BMJ* 2010; 341: c4728.

(受付: 2012年4月6日)

(受理: 2012年7月24日)

—原 著—

印旛脳卒中地域連携パスの効果

三品 雅洋¹ 小林 士郎² 原 行弘³ 片山 泰朗¹¹日本医科大学大学院神経内科学²日本医科大学千葉北総病院脳神経外科³日本医科大学千葉北総病院リハビリテーション科

Effects of the Inba Clinical Pathway for Local Stroke Network as a Stroke Liaison Critical Pathway

Masahiro Mishina¹, Shiro Kobayashi², Yukihiro Hara³ and Yasuo Katayama¹¹Department of Neurology, Nephrology and Rheumatology, Nippon Medical School²Department of Neurosurgery, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital³Department of Rehabilitation, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital**Abstract**

We launched the Inba Clinical Pathway for local Stroke network (InCliPS) as a stroke liaison critical pathway (SLCP) in northwest Chiba Prefecture on March 10, 2008. The aim of this study was to investigate the effects of the InCliPS on the length of hospitalization and on outcomes in stroke patients. We reviewed 1,599 consecutive patients with acute stroke admitted to Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital from January 2007 through December 2009. The InCliPS was applied to 24.4% of patients in 2008 and to 32.7% of patients in 2009. The mean length of acute hospitalization was 20.8 ± 15.2 days in 2007, 19.8 ± 14.5 days in 2008, and 19.1 ± 12.5 days in 2009 and had, therefore, decreased by 1.7 days over 3 years. In patients for whom the InCliPS path sheets were used, the mean length of hospitalization was 30.3 ± 17.2 days in 2008 and 26.6 ± 13.5 days in 2009. In 181 cases, the patients satisfied the applicable criteria for the InCliPS but the path sheets were not used. The mean length of hospitalization of these patients was 19.7 ± 12.8 days in 2008 and 20.9 ± 12.2 days in 2009. The modified Rankin scale at discharge from the acute hospital and the rehabilitation hospitals did not differ significantly between 2008 and 2009. Our data show that the SLCP contributes to the efficiency of regional stroke care. For constructing evidence for a medical network, however, better systems are needed to evaluate the efficacy of the SLCP.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 246-254)

Key words: stroke liaison critical pathway, rehabilitation, critical pathway

はじめに

医療現場におけるクリティカルパス (critical pathway) あるいはパスは、良質な医療を、効率的かつ安全、適正に提供するための手段として開発された診療計画書のことである。この手法は、1950年代の米国軍事産業で開発された、費用削減と工期短縮など効率化を目的とした工程管理技法がもとになっている¹。日本でも脳卒中診療にクリティカルパスが応用されるようになった。しかし脳卒中診療は、脳卒中の治療パスを単に診断・治療を手順どおりに実施するだけでは不十分である。脳卒中診療には、医師・看護師・リハビリテーションスタッフ・栄養士・薬剤師・医療ソーシャルワーカーなど、stroke unitのような多業種が連携したチーム医療が必須である²³。地域によっては、急性期病院のベッド不足とリハビリテーションの重要性から、医療機関同士の連携も求められた。この医療機関の連携においては、急性期は「疾病」、回復期は「障害」、維持期 (地域生活期) は「生活」と、ステージによって同一の脳卒中患者に対する視点が異なるため、診療情報提供書や看護サマリーのみの伝達では限界があった¹。例えば、患者と家族の目標や認識、食事・排泄時などの介助の状態、食形態、禁忌動作・食品・薬品、転院申し込み後の変更事項など、回復期リハビリテーション病院転院で当日より診療に必要な具体的事項が、急性期病院からの情報に欠落していることがあり、転院当日に電話で問い合わせるようなことが見受けられた。これらを解決し医療連携を効率的にするため、医療連携にクリティカルパスを応用、すなわち脳卒中地域連携パスが作られるようになった^{4,5}。

2006年の医療制度改革法で医療連携体制の推進が盛り込まれ、2008年の診療報酬改定で脳卒中診療が重要視され、血栓溶解療法に対する超急性期加算とともに脳卒中の地域連携診療計画、すなわち脳卒中地域連携パスに対する診療報酬が定められた。中央社会保険医療協議会の答申を受け、日本医科大学千葉北総病院も脳卒中地域連携パス設立の検討に入った。脳卒中に対する地域連携診療計画管理料算定前の2008年3月より、印旛脳卒中地域連携パス (Inba Clinical Pathway for local Stroke network, InCliPS) の運用が開始された⁶⁻⁹。InCliPS適用基準 (表1) を明文化し¹⁰、回復期リハビリテーション病院への転院を敬遠されがちな重症例にもリハビリテーションの機会を提供できるよう配慮した。多くの地域で脳卒中地域連携

パスの中心は急性期病院と回復期リハビリテーション病院の連携であったが、InCliPSでは維持期との連携も重要視し、当初より地域の市郡医師会の協力のもと多数の診療所も参加した (図1, 2)。日本医科大学千葉北総病院はドクターヘリ基地病院であるため^{8,9,11}、遠方からの搬送にも対応できるような医療圏を超えた連携を構築した。2010年11月パスシートのフォーマットを千葉県共用脳卒中地域連携パス⁷に移行したため、InCliPSオリジナルのパスシート (2008年度版、図3~6) は役割を終えた。

脳卒中地域連携パスは全国に普及したが、その効果を証明した研究は少ない。本研究では、InCliPSの2008年度版パスシートを運用することによる、急性期脳卒中患者の入院日数と重症度の変化について検討した。

対象および方法

日本医科大学千葉北総病院脳神経センターに2007年1月1日から2009年12月31日に入院した連続症例3,400例を検索した。このうち1,304例が脳卒中以外の疾患、497例が検査や手術目的など慢性期の脳卒中であり、残りの急性期脳卒中中で入院した1,599例が対象となった。印旛脳卒中地域連携パスの運用のフローチャートを図2に示した。入力用データベースシステム¹²や沿革の詳細は、ウェブサイト (<http://www.nms.ac.jp/ni/inclips/>) を参照されたい。調査期間の全急性期脳卒中患者の比較は、2007~2009年の入院患者のデータを用いた。連携パス適用患者の比較は、導入1年目の2008年と2年目2009年のデータを用いた。重症度の評価にはmodified Rankin scale (mRS)¹³を用いた。InCliPS適用基準を満たすにもかかわらずパスシートを使用しなかったバリエーションは、連携病院以外への転院・他病棟の入院・転科・リハ転院希望せず・記入忘れの5つに分類された。「他病棟の入院」でパスシートを使用できなかったのは、脳卒中地域連携パス入力システムの導入は脳神経センター内の1病棟に限られていたためである。

回復期リハビリテーション病院より退院時のADLを確認できた症例では、急性期病院と回復期リハビリテーション病院の入院日数を加算した総入院日数とmRSの変化を検討した。

3群間の比較では、Bartlett検定で分散に有意差がある場合はWilcoxon法を用い、分散に有意差がない場合は分散分析を用いた。2群間の比較では、Bartlett検定で分散に有意差がある場合はWelchの分散分析、分散に有意差がない場合はStudentのt検定を用

表1 印旛脳卒中地域連携バス適用基準

自宅退院の基準 退院時 modified Rankin Scale が0 または 1 退院時 modified Rankin Scale が2 で、 外来でのリハビリテーションが可能 認知症・せん妄・全身状態不良などでリハビリテーションの実施が困難 本人またはご家族が入院でのリハビリテーションを希望しない 発症前の ADL が不良で、すでに自宅介護の体制が整っている
回復期病院転院の基準 退院時 modified Rankin Scale が3～5で、リハビリテーション実施困難な合併症・後遺症がない 退院時 modified Rankin Scale が2 だが、入院のリハビリテーションが望ましい

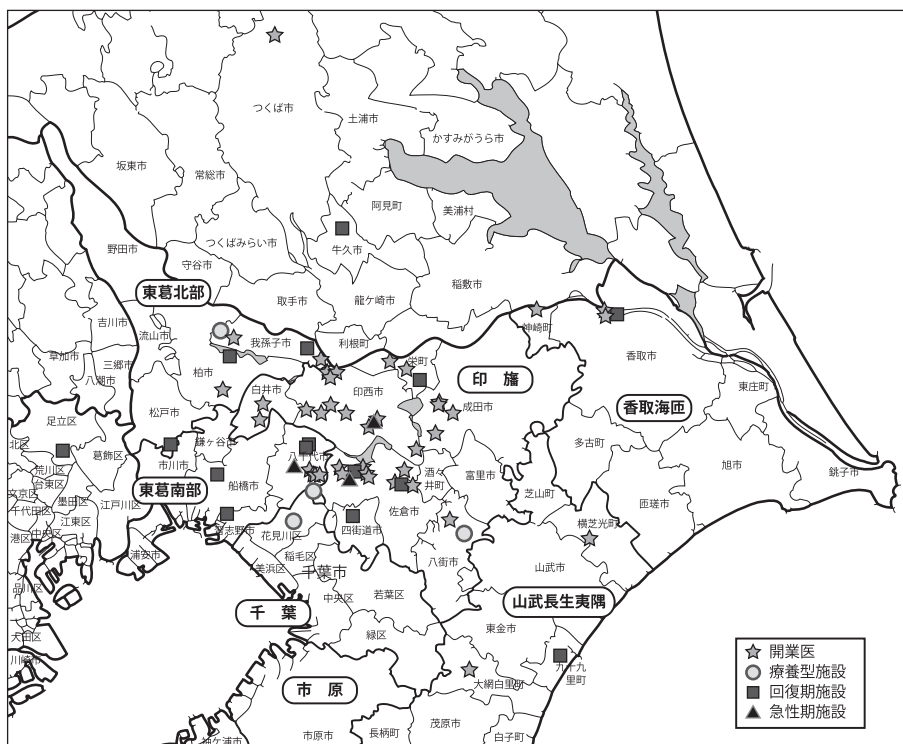


図1 印旛脳卒中地域連携バス (InCliPS) 参加施設
急性期病院3施設、回復期リハビリテーション病院15施設、療養型施設4施設、クリニック44施設からなる (2011年12月)。

いた。名義尺度の比較には χ^2 検定を使用した。統計ソフトウェアは JMP 9.0.2 (SAS Institute, NC, USA) を用いた。

結果

ベースラインとしての調査期間内の全入院患者数および急性期脳卒中入院患者数は表2のとおりであった。全入院患者数および急性期脳卒中入院患者数はそれぞれ4% および6% 以内の増減であった。全入院患者のうち急性期脳卒中患者は2007年48.6%, 2008年45.6%, 2009年46.9% で有意な変化は認めなかった (χ^2 検定)。脳卒中病型の内訳では、アテローム血栓性

脳梗塞の入院患者はやや減少傾向、心原性脳塞栓と一過性脳虚血発作はやや増加傾向にあった (χ^2 検定で有意差なし)。

全急性期脳卒中患者の平均入院日数および mRS の変化を表3に示す。平均入院日数は3年で1.7日短縮、標準偏差が縮小したが ($p < 0.0001$, Bartlett 検定)、3群に有意差はなかった (Wilcoxon 法)。急性期病院退院時の mRS は有意差を認めなかった (分散分析)。

2008年および2009年に InCliPS の連携バスシートを使用して転院した患者は306例であった (表4)。全急性期脳卒中患者中の InCliPS 適用率は、2008年が24.4%, 2009年が32.7% で有意に増加した ($p < 0.05$, χ^2 検定)。InCliPS 適用基準 (表1) に該当する

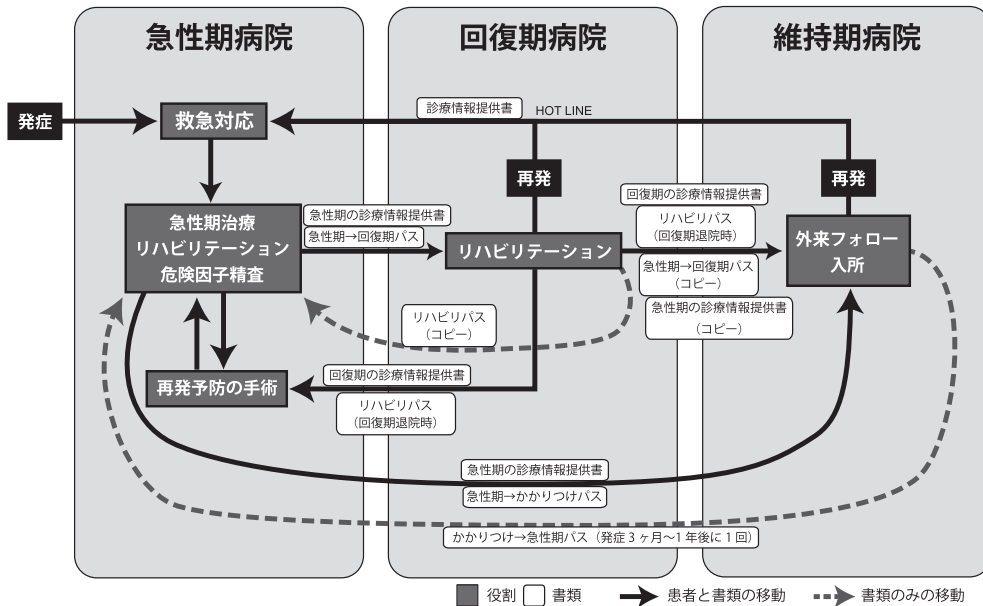


図2 印旛脳卒中地域連携パスの流れ

診療情報提供書とともに脳卒中地域連携パスを併用することで、情報の欠落をなくすとともに、回復期・療養期の情報を急性期病院に患者の状況をフィードバックするシステムになっている。これにより、地域全体の脳卒中診療の評価ができる。

脳卒中地域連携診療計画書

氏名	年齢	病名	発症日	年 月 日	説明日	月 日
分類	急性期病院		回復期病院		維持期担当施設	
施設名	□ 日本医科大学千葉北総病院 入院日: 年 月 日		□ 新八千代病院 □ 平和台病院 □ 九十九里病院 □ 南ヶ丘病院 □ 千葉・柏リハビリテーション病院 □ 八千代リハビリテーション病院 □ 船橋市立リハビリテーション病院 □ 東京湾岸リハビリテーション病院		□ 自宅・かかりつけ: □ 介護施設: □ 療養施設:	
期間	10日~14日		1ヶ月~3ヶ月		それ以降	
目標	病状を安定化させます		日常生活動作の向上を目指します		再発防止を行います	
治療リハビリ	<input type="checkbox"/> 脳の状態を調べます <input type="checkbox"/> 点滴治療を開始します <input type="checkbox"/> 危険因子の評価を行います (タバコ・血圧・糖・脂質・心臓) <input type="checkbox"/> 再発予防の食事・薬を開始します <input type="checkbox"/> リハビリテーションを開始します <input type="checkbox"/> 手術を行います		<input type="checkbox"/> 起き上がり練習をします <input type="checkbox"/> 移乗動作練習をします <input type="checkbox"/> 車椅子移動練習をします <input type="checkbox"/> 歩行練習を行います <input type="checkbox"/> 飲み込みの訓練をします <input type="checkbox"/> 日常生活の訓練をします (トイレ・入浴・服) <input type="checkbox"/> 脳の高次機能回復を訓練します。		複数の医療施設が連携して、治療や機能回復・維持を実施していきます <input type="checkbox"/> 再発防止のための診療を行います <input type="checkbox"/> 日常生活動作の維持訓練を行います	
説明	病状や予後について説明します 治療方針をご承諾いただきます		機能回復の見通しなどを説明します 治療方針をご承諾いただきます		危険因子の食事・運動を指導します 再発徴候や日常生活動作の維持方法について説明します	
その他	自宅復帰時には日常生活が行い易いように改修などのアドバイスを行います 必要に応じて介護認定・障害者認定などの申請手続きについてお手伝いします				脳卒中地域連携診療計画について、説明を受けました。	
退院時日常生活機能評価	点		点		説明受者(本人・家族) ご署名	

この診療計画書は、計画の概要等をお知らせするものであり、治療・検査等を決定するものではありません。病状に応じて変更することがありますのでご了承ください。病名も、今後の検査で変更される場合があります。

図3 印旛脳卒中地域連携パスシート：診療計画書 2008年度版

臨床パスにおける患者用パスに相当する。入院時に、急性期病院でのリハビリテーションの限界と、2週間程度経過したら回復期リハビリテーション病院に転院する可能性があることを説明する。

患者は497例で、このうちInCtiPSのパスシートを発行した割合は2008年が57.9%、2009年が64.8%であった (χ^2 検定で有意差なし)。平均入院日数は2009年が3.0日短縮、標準偏差が縮小したが ($p < 0.005$, Bartlett 検定), 2群に有意差はなかった (Welch の

分散分析)。急性期病院退院時のmRSは有意差を認めなかった (Student の t 検定)。全急性期脳卒中入院患者 (表2) と比較すると、InCtiPS使用患者 (表4) は脳出血と心原性脳塞栓の割合が多く、アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞が少なかった ($p <$

千葉県共用脳卒中地域連携パス 診療計画書 ver. 1.1 2009年2月10日作成

氏名: 千葉 太郎 様 計画管理病院: 日本医科大学千葉北総病院
 診断: アテローム血栓性脳梗塞 (右頭頂葉) 担当科: 脳神経センター
 発症日: 2009年2月4日 説明者: 三品 雅洋

この診療計画書は、計画の概要等をお知らせするものであり、治療・検査等を決定するものではありません。病状に応じて変更することがありますのでご了承ください。病名も、今後の検査で変更される場合があります。

救急病院・病棟

- ・期間: 2週間
- ・目標: 病状を安定化させ、再発予防の方法を決めます
- ・脳の状態を検査
- ・点滴治療を開始
- ・危険因子の評価 (タバコ・血圧・糖・脂質・心臓)
- ・再発予防の食事・薬を開始
- ・救急病院でも可能なリハビリテーション
- ・手術
- ・病状や予後についての説明

ご家族の役割

- リハビリ病院・病棟の申込
- 生命保険などの診断書
- 市役所に介護保険申請
- 介護度の認定
- ケアマネージャーの決定と契約
- 担当者会議
- 住宅改修 訪問看護 リハビリ 福祉用具のレンタル ヘルパーの利用 デイケア デイサービス
- 障害者年金の申請

リハビリ病院・病棟

- ・期間: 1~5ヶ月
- ・目標: 日常生活動作の向上を目指します
- ・起き上がりの練習
- ・移乗動作の練習
- ・車椅子移動の練習
- ・歩行の練習
- ・飲み込みの訓練
- ・日常生活の訓練 (トイレ・入浴・服)
- ・脳の高次機能回復の訓練
- ・機能回復の見通しの説明

自宅・療養施設

- ・期間: 上記以降
- ・目標: 安心してご自宅で生活できることを目指します
- ・日常生活動作の回復・維持訓練
- ・危険因子の食事・運動の指導
- ・仕事復帰の訓練
- ・再発後や日常生活動作の回復・維持方法について説明

脳卒中診療の流れについて、説明を受けました。記載された診療情報が各連携医療機関で共有されることに同意します。
 説明受者(本人・家族) 年 月 日
 ご署名

図4 印旛脳卒中地域連携パスシート：診療計画書 2009年度版
 2009年千葉県共用脳卒中地域連携パスと共通の診療計画書に変更した。急性期・回復期・地域生活期での医療の説明だけでなく、療養の過程で家族に必要な手続きを明記しているのが特徴である。

脳卒中地域連携パス：急性期→回復期

急性期		回復期		かかりつけ医
主治医				
施設				
氏名		急性期ID		年齢
診断名		回復期ID		職業
発症日時		身長	cm	体重
健康保険		介護保険		発症前ADL
氏名	年齢	性別	続柄	主治者: 関係: キーパーソン: 関係: 連絡先:
ご家族の うけとめ				
リハビリ後の退院先 <input type="checkbox"/> 在宅前編 <input type="checkbox"/> 在宅可能 <input type="checkbox"/> 医療機関・施設 <input type="checkbox"/> その他				
認知症 問題行動				
経過 急性期入院時 急性期退院時 入院日数: 日				
医師	急性期入院時 JCS NIHSS mRS		急性期退院時 JCS NIHSS mRS	
看護師	急性期入院時		急性期退院時	
リハビリテーション	急性期入院時		急性期退院時	
薬剤	急性期入院時		急性期退院時	
栄養	急性期入院時		急性期退院時	
MSW	急性期入院時		急性期退院時	
管理栄養士	急性期入院時		急性期退院時	
理学療法士	急性期入院時		急性期退院時	
作業療法士	急性期入院時		急性期退院時	
言語療法士	急性期入院時		急性期退院時	
日常生活機能評価	急性期入院時		急性期退院時	

図5 印旛脳卒中地域連携パスシート：急性期→回復期接着パス
 急性期病院から回復期リハビリテーション病院に転院の際、診療情報提供書とともに送付される。回復期リハビリテーション病院が転院時より必要な情報が欠落がないよう、多職種が参加する合同会議でパスシートの内容が協議された。

0.0001, χ^2 検定)。InCliPS使用患者の2008年と2009年の比較では、2009年で脳出血が多い傾向にあった (χ^2 検定で有意差なし)。

2008年および2009年にInCliPS適用基準(表1)に該当するにもかかわらず適用しなかった患者は191例であった(表5)。2009年の方が平均入院日数は標準偏差が縮小したが ($p < 0.005$, Bartlett検定) 0.5日延長 (Welchの分散分析で有意差なし)、退院時のmRSはやや減少した (Studentのt検定で有意差なし)。パスを使用しなかった理由は、連携病院以外の転院が最も多かったが、2009年には減少した ($p < 0.05$, χ^2 検定)。

2008年および2009年に発行したInCliPSの使用患者のうち、回復期リハビリテーション病院退院時のmRSが集計できたのは162例であった。急性期病院の入院日数と回復期リハビリテーション病院の入院日数を加算した総入院日数の平均は、2008年より2009

年でやや延長したが (Studentのt検定で有意差なし)、回復期リハビリテーション病院退院時のmRSはやや減少した (Studentのt検定で有意差なし、表6)。

考 察

InCliPS導入により、急性期病院の平均入院日数は短縮する傾向にあったが、統計学的な有意差はなかった。しかし、分散が有意に減少した。これは長期入院が減ったためと考えられる。パスシートの情報により転院前の面談が効率的となり回復期施設申し込み後の待機期間が短縮したこと、表1のInCliPS適用基準で重症例を排除しないように考慮したこと、リハビリテーション病院の施設基準で重症例の受け入れ率が項目に入ったこと、新規の回復期リハビリテーション病床開設も含めた参加施設の増加などが影響した結果と考える。2007年当時、日本医科大学千葉北総病院が

脳卒中地域連携パス・かかりつけ医→急性期			
施設	急性期		
主治医			
氏名	急性期ID		
診断名	回復期ID		
発症日時	年齢		
健康保険	職業		
身長	cm		
体重	kg		
発症前ADL			
介護保険	身障者		
Modified Rankin Scale	0	全く障害なし	
	1	症状はあるが特に問題となる障害はない。日常生活および活動は可能	
	2	軽度の障害。以前の活動は障害されているが、介助なしに自分のことができる	
	3	中程度の障害。何らかの介助を要するが、介助なしに歩行可能	
	4	比較的高度の障害。歩行や日常生活に介助が必要	
	5	高度の障害。ベッド上の生活、失禁、常に介助が必要	
6	死亡		
脳卒中後うつの有無	1	この2週間以上、毎日のように、ほとんど1日中ずっと憂うつであったり沈んだ気持ちでいましたか？	はいいいえ
	2	この2週間以上、ほとんどのことに興味がなくなっていたり、大抵いつもなら楽しめていたことが楽しめなくなっていましたか？	はいいいえ
	3	毎日のように食欲が低下、または増加していましたか？または、自分で意識しないうちに、体重が減少、または増加しましたか(例:1ヶ月間に体重の±5%、つまり70kgの人の場合、±3.5kgの増減)？	はいいいえ
	4	食欲の変化か、体重の変化のどちらかがある場合は、「はい」に○をつける。	
	5	毎晩のように、睡眠に問題(例えば、寝つきが悪い、真夜中に目が覚める、朝早く目覚める、寝過ぎてしまうなど)がありましたか？	はいいいえ
	6	毎日のように、普段に比べて話し方や動作が鈍くなったり、またはいらぬらしたり、落ち着きなくなったり、静かに座っていられなくなりましたか？	はいいいえ
	7	毎日のように、疲れを感じたり、または気がないと感じましたか？	はいいいえ
	8	毎日のように、自分に価値がないと感じたり、または罪の意識を感じたりしましたか？	はいいいえ
	9	毎日のように、集中したり決断することが難しいと感じましたか？	はいいいえ
検査所見など			

カルテや検査結果のコピーの添付や診療情報提供書でも結構です。

図6 印旛脳卒中地域連携パスシート：かかりつけ医→急性期接着パス

回復期リハビリテーション病院から在宅復帰し、かかりつけ医を受診したとき、あるいは療養施設に入所したとき、1度だけ急性期病院に送付されるシートである。重症度はmodified Rankin scale (mRS)¹³を用いた。うつのスケールとして、Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)²⁶も採用した。脳卒中うつは、脳卒中のADL・QOLを悪化させる因子であり、印旛脳卒中地域連携パスでは、運動機能だけでなくメンタル面もケアすることを特徴とした。脳卒中後うつが疑われる場合は、日本医科大学千葉北総病院メンタルヘルス科の介入を依頼する。

ある印旛二次保健医療圏には回復期リハビリテーション病院がなかった。しかし、リハビリテーション資源は印旛地区に隣接する東葛南部・北部二次保健医療圏では充実していたため、脳卒中後のリハビリテーション目的の転院は比較的スムーズであった。それでも、重症例では転院決定に難渋した。一方、回復期リハビリテーション病院では、前述の情報不足に苦慮していた。その結果、転院前の医療面接や転院前カンファレンスに時間を要し転院待機期間延長、あるいは転院日に急性期病院に問い合わせるの必要があり効率が悪かった。

逆に、バリエーションとして提示された諸事情によりInCliPS パスシートを使用しなかった症例で、2008年より2009年の方がmRSの平均が減少、すなわち軽症が多くなった傾向にもかかわらず、平均入院日数がわずかに延長したことは注目に値する。InCliPS 使用患者の方が不使用患者よりmRSは高く(表4, 5)、脳出血と心原性脳塞栓の割合が多いなど、重症例が多い傾向があり、InCliPS 使用の単純な評価は困難だが、脳卒中地域連携パス適用率増加のための対策は有効であろう。

急性期病院退院時にmRS 5の患者が社会復帰することは考えがたいが、リハビリテーションが無効というわけではない。脳卒中軽症例では発症後約1カ月で回復がほぼ固定するが、重症例では6カ月まで緩やかな回復が認められることがある¹⁴。InCliPS 適用基準は、参加施設スタッフと話し合いの上、重症例のリハビリテーションの機会を奪わないという方針を反映したものである。しかし、この基準がほかの地域でも適切な基準であるとは言えない。限られたリハビリテーション資源を有効利用するため、mRS 5のような重症例は療養型施設への転院としている地域も多い。InCliPS 適用基準は、InCliPS 内では有効だったが、ほかの地域ではスムーズな連携の障壁になる可能性もある。将来も自宅退院困難な症例の回復期施設入院を容認し、積極的なリハビリテーションで社会復帰可能になる軽症例の入院を阻害するためである。脳卒中地域連携パスの適用基準は、地域の实情にあったものを作らなければならない。これを議論するのが、年3回の開催が義務づけられている会議である。脳卒中地域連携パスではパスシートが注目されがちであるが、むしろこの会議が継続的に開催されることが重要である。パスシートや適用基準の再検討に加え、脳卒中診療にまつわるその他の諸問題も業種間を超えて共有し議論することができる。

パスシートの乱立は急性期病院には影響ないが、それを受け入れる回復期リハビリテーション病院では複数のシートを運用することになり効率が悪い。一部の都道府県は、脳卒中地域連携パスのパスシートを統一する方向に動いている¹⁵。千葉県は、2009年千葉県共用脳卒中地域連携パスを完成させた。日本医科大学千葉北総病院では千葉県共用脳卒中地域連携パス入力システムを開発、2010年11月に2008年度版InCliPS パスシートを千葉県共用脳卒中地域連携パスのシートに移行した。新規の入力システムは電子カルテ用端末を使用するため、表5のバリエーションのうち「他病棟の入院」は解決した。これは2番目に多いバリエーションで

表2 調査期間中の入院患者数と脳卒中病型の内訳

	2007年	2008年	2009年
全入院患者数	1,137	1,147	1,116
急性期脳卒中患者数	553	523	523
年齢	67.2±0.5	67.2±0.6	66.6±0.6
男性	355 (64.2%)	315 (60.2%)	347 (66.3%)
脳卒中の内訳			
脳出血	141 (25.5%)	131 (25.0%)	138 (26.4%)
くも膜下出血	53 (9.6%)	58 (11.1%)	51 (9.8%)
アテローム血栓性脳梗塞	103 (18.6%)	97 (18.5%)	87 (16.6%)
ラクナ梗塞	110 (19.9%)	112 (21.4%)	101 (19.3%)
心原性脳塞栓	76 (13.7%)	73 (14.0%)	87 (16.6%)
脳梗塞その他	36 (6.5%)	25 (4.8%)	23 (4.4%)
一過性脳虚血発作	15 (2.7%)	14 (2.7%)	21 (4.0%)
脳卒中その他	19 (3.4%)	13 (2.5%)	15 (2.9%)

年齢の値は、平均±標準偏差(歳)。男性および脳卒中の内訳の値は、患者数(急性期脳卒中患者中の割合)。

表3 2007年～2009年の急性期脳卒中患者の平均入院日数と急性期病院退院時のmodified Rankin scaleの比較

	2007年	2008年	2009年	P値
平均入院日数	20.8±15.2	19.8±14.5	19.1±12.6	0.828*
退院時 modified Rankin scale	2.93±1.89	2.75±1.86	2.78±1.88	0.248†

値は平均±標準偏差。*Wilcoxon法, †分散分析。

表4 2008年～2009年のInCliPSを使用した脳卒中患者の平均入院日数と重症度の比較および脳卒中の内訳

	2008年	2009年	P値
InCliPS適用基準患者数	233	264	
InCliPS使用患者数	135	171	
急性期脳卒中患者 InCliPS適用率	24.4%	32.7%	0.467*
適用患者平均入院日数	29.9±16.5	26.9±13.6	0.0886†
modified Rankin scale	3.76±1.11	3.80±1.00	0.7423‡
脳卒中の内訳			
脳出血	46 (34.1%)	72 (42.1%)	0.151*
くも膜下出血	19 (14.1%)	14 (8.2%)	0.101*
アテローム血栓性脳梗塞	19 (14.1%)	23 (13.5%)	0.875*
ラクナ梗塞	17 (12.6%)	18 (10.5%)	0.574*
心原性脳塞栓	32 (23.7%)	33 (19.3%)	0.351*
脳梗塞その他	2 (1.5%)	7 (4.1%)	0.164*
脳卒中その他	0 (0.0%)	4 (2.3%)	0.0592*

平均入院日数と modified Rankin scale の値は平均±標準偏差。* χ^2 検定, †Welchの分散分析, ‡Studentのt検定。

あり、適用率増加が期待できる。ただし、私たちが開発した新旧いずれの入力システムも、院内LAN限定の運用である。かがわ遠隔医療ネットワーク(K-MIX)¹⁶や熊本脳卒中地域連携ネットワーク(K-STREAM)¹⁷のような、脳卒中地域連携パスの広域ネットワーク化が実現できれば、都道府県の脳卒中治療体制も評価で

きるようになり、行政にも診療体制の改善を提言できるかもしれない。フォーマットが国内で統一できれば、電子健康記録(Electronic Health Record; EHR)¹⁸への応用も期待できる。ただし、表3および4よりわかるように、脳卒中地域連携パス使用患者の平均mRSは全急性期脳卒中入院患者の平均mRSより高

表5 2008年～2009年のInCliPS適用基準を満たしながら使用しなかった脳卒中患者の平均入院日数と重症度の比較

	2008年	2009年	P値
患者数	98	93	
平均入院日数	20.9±13.9	21.4±12.3	0.779†
modified Rankin scale	3.80±1.01	3.60±1.14	0.217‡
パス不使用理由			
連携病院以外への転院	54	37	0.00338*
他病棟の入院	17	31	0.0109*
転科	11	9	0.727*
リハ転院希望せず	11	7	0.382*
記入忘れ	5	9	0.225*

平均入院日数と modified Rankin scale の値は平均±標準偏差. * χ^2 検定.

† Welch の分散分析, ‡ Student の *t* 検定.

表6 2008年～2009年発症のInCliPS使用脳卒中患者の急性期および回復期リハビリテーション病院総入院日数と重症度の比較

	2008年	2009年	P値
患者数	80	82	
平均総入院日数	135.2±55.7	142.1±61.1	0.452*
modified Rankin scale	3.41±1.33	3.34±1.33	0.734*

平均入院日数と modified Rankin scale の値は平均±標準偏差.

* Student の *t* 検定.

く、回復期施設転院から始まる脳卒中地域連携パスのデータには軽症脳卒中が除外されていることを留意しなければならない。EHRの一部として、脳卒中地域連携パスが組み込まれる方が現実的である。

短期間に複数スタッフがパスシート作成に関与するため、院内 local area network (LAN) とデータベースソフト FileMaker Pro 10 (FileMaker, Inc., CA, USA) を用いた脳卒中地域連携パスシート入力システムを自主開発した¹²。脳卒中地域連携パスのデータベース化により¹²、地域の脳卒中診療の実態把握は容易になり、地域の診療体制改善に応用できた。例えば2008年度上半期中間集計は、参加施設中最も本格的なリハビリテーション病院に重症例の転院が集中していたことを明らかにした⁷。本格的なリハビリテーションができる施設ほど在院日数が短く、早期に転院依頼に応じることができるためである。しかし、軽症例の入院機会を奪い地域のリハビリテーションの効率が低下してしまう。そこで中間報告をもとに、重症例転院を分散するよう急性期病院スタッフに促すとともに、重症例を中心に担当する施設に参加を依頼するなどの対策を講じた。これにより、重症例の転院が分散した。

脳卒中地域連携パスは、維持期での利用が広まりつつある。日本の医療政策が在宅医療を重視するようになり、脳卒中診療においては各地域の early supported

discharge (ESD)¹⁹⁻²¹の体制作りが急務である。回復期リハビリテーション病院退院後、リハビリテーションが終了してしまうと、廃用が進んでしまう。これを防ぐには、リハビリテーション専門医の継続的なフォローアップか、在宅診療医がリハビリテーションの知識が必要である^{6,22}。今後脳卒中地域連携パスを利用した、回復期と維持期の連携強化が望まれる。また、医療連携を利用した他施設研究による脳卒中診療のエビデンスの創出も実現したい²³。しかしながら、脳卒中地域連携パスのデータは分散が大きく、本研究でも統計学的解析は苦慮した。本研究で考えられた評価項目のばらつきやバイアスの要因は以下のとおりである。

1) 転院や回復期リハビリテーション病院の退院のタイミングは、患者の回復状態を観察して決定されるほか、家庭や社会の環境も考慮されるので、患者個々で判断が異なった。

2) 回復期リハビリテーション病院において、在宅方向と療養型施設に移る場合では最終目標が異なるため、退院時のmRSは両者で差があると考えられた。

3) 軽症例と重症例で回復速度が大きく異なり、入院日数も重症例は長期化した。

4) 脳卒中地域連携パスの認知不足のため、回復期・維持期施設の情報がフィードバックされない症例があった。

本研究の mRS の評価時期は、発症 3 カ月などとして一定にする^{24,25}のが理想であったが、InCliPS の形式では困難であった。すべての脳卒中地域連携パスのチェック項目として、発症 3 カ月後の mRS など、発症後の時期を限定した評価をルーチン化すべきであろう。

結 論

InCliPS の導入により平均入院日数は減少する傾向があり、特に重症例の転院がスムーズになった結果、分散が有意に減少、脳卒中地域連携パスは地域の脳卒中診療の効率化に寄与することを明らかにした。しかし InCliPS パスシートを使用しなかった症例で平均入院日数は延長する傾向があり、脳卒中地域連携パスの適用率増加が望まれた。

文 献

- 橋本洋一郎：脳卒中地域連携クリティカルパス作成とその応用。Annual Review 神経 2009. (柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田 誠, 清水輝夫ほか編). 2009; pp 112-120, 中外医学社 東京.
- Kalra L, Evans A, Perez I, Knapp M et al: Alternative strategies for stroke care: a prospective randomised controlled trial. Lancet 2000; 356: 894-899.
- Kwan J, Sandercock P: In-Hospital Care Pathways for Stroke An Updated Systematic Review. Stroke 2005; 36: 1348-1349.
- 橋本洋一郎, 渡邊 進, 山鹿眞紀夫, 平田好文：【脳卒中診療の最前線】脳卒中における地域連携パス。救急医学 2008; 32: 1609-1618.
- 黒木副武, 船崎満春：回復期リハビリテーション病院における脳卒中地域連携クリティカルパス導入の試み。日本医療マネジメント学会雑誌 2008; 8: 549-553.
- 原 行弘, 三品雅洋, 小林士郎：脳卒中リハビリテーションと地域連携パス 地域連携パスとリハビリテーションの関わり 都市近郊の場合。脳卒中 2009; 31: 515-520.
- 三品雅洋：印旛脳卒中地域連携パス概論。印旛市郡医師会報 2009; 49: 38-57.
- 三品雅洋, 松本 尚：【脳卒中医療連携の現状と問題点】ドクターヘリを駆使した印旛脳卒中地域連携パス。日本医師会雑誌 2009; 138: 1353-1357.
- Mishina M, Matsumoto H: Inba Clinical Pathway for Local Stroke Network with Helicopter Emergency Medical Service in Chiba, Japan. Jpn Med Associat J 2011; 54: 16-21.
- 三品雅洋, 近藤国嗣：【最新・脳血管疾患 Update—研究と臨床の最前線】脳卒中地域連携パスの現状と今後の課題。医学のあゆみ 2009; 231: 570-575.
- 熊谷智昭, 三品雅洋, 武井健吉, 松本 尚ほか：千葉県における脳卒中診療での救急医療用ヘリコプターの利用状況。脳卒中 2008; 30: 545-550.
- 三品雅洋, 小林士郎：印旛脳卒中地域連携パス (InCliPS)～手作りデータベースとウェブサイト～. IT Medical 2009; 2: 45-48.
- van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ et al: Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke 1988; 19: 604-607.
- Duncan PW, Lai SM, Keighley J: Defining post-stroke recovery: implications for design and interpretation of drug trials. Neuropharmacol 2000; 39: 835-841.
- 山下俊紀, 西村 敏, 頼住孝二, 鈴木光一ほか：脳卒中診療における地域連携 われわれの方法 脳卒中リハビリテーション・地域連携パスの神奈川全県共通化への試み。脳卒中 (0912-0726) 2010; 32: 660-667.
- 藤本俊一郎：シームレスケア研究会の設立と脳卒中地域連携パスの運用。日本職災医会誌 2008; 56: 39-47.
- 寺崎修司, 平田好文, 橋本洋一郎, 山鹿眞紀夫ほか：脳卒中診療における地域連携 われわれの方法 脳卒中地域連携パス電子版の開発。脳卒中 2010; 32: 654-659.
- Haughom JL: Implementation of an electronic health record. BMJ 2011; 343: d5887.
- Langhorne P, Taylor G, Murray G, Dennis M et al: Early supported discharge services for stroke patients: a meta-analysis of individual patients' data. Lancet 2005; 365: 501-506.
- Saka O, Serra V, Samyshkin Y, McGuire A et al: Cost-effectiveness of stroke unit care followed by early supported discharge. Stroke 2009; 40: 24-29.
- Haussen DC, Yavagal DR: Stroke: Consensus on evidence-based implementation of early supported discharge. Nature rev Neurol 2011; 7: 482-483.
- Legg L, Langhorne P: Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: systematic review of randomised trials. Lancet 2004; 363: 352-356.
- Tafreshi GM, Raman R, Ernstrom K, Meyer BC et al: Gender differences in acute stroke treatment: the University of California San Diego experience. Stroke 2010; 41: 1755-1757.
- Mishina M, Komaba Y, Kobayashi S, Tanaka N et al: Efficacy of edaravone, a free radical scavenger, for the treatment of acute lacunar infarction. Neurol Med Chir 2005; 45: 344-348; discussion 348.
- Mishina M, Komaba Y, Kobayashi S, Kominami S et al: Administration of free radical scavenger edaravone associated with higher frequency of hemorrhagic transformation in patients with cardiogenic embolism. Neurol Med Chir 2008; 48: 292-297.
- Otsubo T, Tanaka K, Koda R, Shinoda J et al: Reliability and validity of Japanese version of the Mini-International Neuropsychiatric Interview. Psychiatry Clin Neurosci 2005; 59: 517-526.

(受付：2012年5月14日)

(受理：2012年6月26日)

—医学教育トピックス—

多くの職種が参加する医療者教育

—Inter-professional Education

福島 統

東京慈恵会医科大学教育センター

A Medical Education Attending Multi-professional Health-care Providers

Osamu Fukushima

Center for Medical Education, Jikei University School of Medicine

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 255-259)

Key words: medical education, inter-professional education, team working, patient safety, off-campus practice

はじめに

Inter-professional Education (IPE: 多職種連携教育) は医学教育の一つの重要なキーワードとなってきた。本稿では、IPE がどのような経緯で世界の医学教育に取り入れられたのか、現在わが国ではどのような IPE が行われているのか、医科単科大学である慈恵医大で行っている IPE プログラムを紹介し、最後にこれからの医師が身に付けなければならないチーム学習の意味について考えてみたい。

2000 年初めに英国で起きた事件

英国の General practitioner (GP) である Harold Shipman は 2000 年に、218 名の患者を、麻薬を用い殺害したとして終身刑が言い渡された (2004 年に獄中で自殺した)。Shipman は、警察が立証できなかった数を含めると 1975 年から 1998 年にかけて 450 名以上の高齢者を殺害したと推定されている¹。英国では GP は地域の「Surgery」と呼ばれるクリニックで、複数の医師、看護師、薬剤師、理学療法士、診療所職

員などとともに働いている。しかし、この事件では同じクリニックで働いていたスタッフが彼の犯罪に気づいていなかった。同じく 1990 年、ブリストル王立小児病院の麻酔科医が、同病院の二人の心臓外科医の手術後の死亡が多いことを病院長に内部告発したが、この内部告発が黙殺されるという事件が起きた (その後マスコミ報道などで 1998 年に病院長と心臓外科医たちは処罰された)。多くの病院関係者はこの病院での心臓外科医の能力に疑問を持っていたが、一人の麻酔医の内部告発以外の活動はなかった²。2000 年に 8 歳の少女ビクトリアが救急搬送された病院で、低体温と低栄養で死亡した。この少女が虐待を受けていたことを地域の GP、救急病院、小児保健センター、保健師、ソーシャルワーカー、そして近所に住む住民も知っていたが、それぞれが持っている情報は共有されず、ビクトリアは死亡した。

この 3 つの事件に共通している問題点は、医療における多職種連携協働が機能していないことにある。英国政府はこの事件後、医療系大学における IPE の推進を行うようになった。英国で始まった IPE は多くの国で取り入れられるようになり、わが国でも平成 17 年 (2005 年) 度文部科学省特色ある大学教育支援プ

表1 多職種連携教育の様々な形態

-
- 多職種の教員からの講義
 - 多職種の学生が事例をもとに討論学習
 - 多職種学生によるフィールドワーク
 - 他職種の職場での体験学習
 - 臨床の現場での多職種学生によるケース・カンファレンス
 - 臨床実習病院での多職種間ワークショップ
 - 職場での360度評価
-

ログラムに東京慈恵会医科大学と埼玉県立大学のIPEの取組が採択され、その後、多くの大学でIPEが実施されるようになった。

わが国でのIPE

IPEに関して日本医学教育学会でも、2010年(第42回大会)、2011年(第43回大会)と連続してシンポジウム、パネルディスカッションが組まれている。第42回では、筑波大学、千葉大学、神戸大学、埼玉県立大学、新潟医療福祉大学から³、第43回では慈恵医大、昭和大学、長崎大学、新潟県魚沼地区、佐久総合病院からの報告がなされた⁴。2008年11月には新潟医療福祉大学の髙橋榮明学長(当時)のもと、医学部だけでなく多くの医療系学部が参加する保健医療福祉連携教育学会が設立された⁵。

現在、学部教育で行われているIPEの学習形態を表1にまとめた。

慈恵医大のIPEプログラム — 私立単科医科大学としてのIPE

慈恵医大では5年次の臨床実習に入る前に、1年次に福祉体験実習、2年次に重症心身障害児療育体験実習と地域子育て支援体験実習、3年次に在宅ケア実習、そして4年次に病院業務実習をそれぞれ1週間単位で実施している。4年次の病院業務実習は1989年に看護業務見学実習として導入したものを、期間を延長し看護部だけでなく栄養部や薬剤部での実習も追加したものであるが、それ以外の実習は平成8年のカリキュラム改革とともに新規に作られたものである1年次の福祉体験実習では施設スタッフの介護福祉士、生活指導員、ボランティアが、2年次の重症心身障害児療育体験実習では、療育センターの病棟スタッフや特別支援学校の教員が、3年生の在宅ケア実習では訪問看護師が、4年次の病院業務実習では病棟看護師、栄養士、薬剤師が学生の指導者となる。すなわち、これ

らの実習は職場体験を通じたIPEである。私立の単科医科大学では、ほかの医療系学部の学生との合同授業は不可能である。そこで、慈恵医大は学生を多職種の職場で、多職種の指導をうける体験学習としてIPEを設定した。この多職種の職場での学習は、IPEだけでなく、「職場の中で学ぶ力」を養成するという意味もある⁶。

1) 福祉体験実習

1年次のこの実習では、学生は地域の授産更生施設へ1週間派遣される。知的障害者、精神障害者、身体障害者のための通所施設が実習先となる。この実習で学生は、就労支援活動の一部として行われる作業に障害者やスタッフとともに参加する。

2) 重症心身障害児療育体験実習と地域子育て支援体験実習

2009年に「重症心身障害児療育体験実習」を必修化した。この実習は、都内の療育センター、心身障害児総合医療療育センター、東京小児療育病院、神奈川県総合リハビリテーションセンターそして、都内の14校の特別支援学校で行われる。この実習と並行し、同時期に健康な子どもを対象とする実習「地域子育て支援体験実習」も行っている。地域の児童館、保育所、幼稚園、そして地域の子供たちに遊び場を提供するプレーパークなどを実習施設としている。多職種連携ということがよくいわれ、医師とほかの医療職者との連携が求められているが、本来の多職種連携とは医療者だけでなく、地域や行政(社会資源)との連携も含めてチームとして一人の患者を支えていくものだということを学生に示す実習でもある。

3) 在宅ケア実習

1998年に3年次の必修科目として、訪問看護ステーションの実習を開始した。在宅医療は地域医療の大きな柱の一つであり、介護保険導入により、ますますその重要性が増す分野でもある。訪問看護ステーション

は高齢者医療ばかりでなく、難病の長期支援、慢性疾患のフォロー（例えば、在宅リハビリなど）、末期癌患者の在宅ケアなども行っている。この実習では、多くの学生が在宅での神経難病患者に会う。大学附属病院では経験しない地域医療ニーズを学ぶことにもなる。慢性疾患の継続医療では、大学附属病院では考えもしない「患者の生活」を知ることになる。例えば、Duchene 型筋ジストロフィーの患者さんは30代、40代の人がいる。今から30年前、私の学生時代には、例えば、Duchene 型筋ジストロフィーは20歳になる前に呼吸器感染症で亡くなると教わった。今は、在宅の管理が向上したので40代にまで平均寿命が延びた。この年齢に達するという事は患者の sexual activity を無視することはできない。このような問題を看護師とともに考える機会ともなっている。

4) 病院業務実習

1989年に当時の阿部正和学長は、「看護業務見学実習」を4年次に導入した。学祖、高木兼寛の言葉「医師と看護婦は車の両輪のごとく」をカリキュラムに組み入れた。この実習は2日間であったが、平成8年のカリキュラム改革により1週間のプログラムに拡充され、学生は看護部(夜勤もあり)だけでなく、薬剤部、栄養部も見学するようになった。臨床実習の始まる5年生の前に、病棟構造や病院での多職種連携を知る科目となっている。

5) チーム医療構築ワークショップ (旧医療の安全教育ワークショップ)

2003年9月に青戸病院医療事故が報道された。その後、様々な事故防止のための方策が取られたが、そのなかの一つに、「医療の安全教育ワークショップ」がある。医療安全は病院システムの改善だけでなく、教育という息の長い活動でこそ定着するという考えで企画された。2009年からは名称を「チーム医療構築ワークショップ」と変え継続している多職種間コミュニケーションワークショップである。毎月第3土曜日の午後4時～5時に4附属病院(本院、葛飾医療センター、第三病院、柏病院)において実施している。2004年から2009年までの5年間は「医療の安全管理と倫理ワークショップ」として青戸病院医療事故を題材に合計55回のワークショップに延べ約5,000名の学生・教職員が参加した⁷⁾。

このワークショップは医師、研修医、医学生(5年生:必修)、看護学科生(4年次:必修)、看護学校生(3年次)、看護師、診療技術系職員、一般職員と病院

に関するすべての職種がグループワークに参加するもので、わが国ではユニークな取り組みである。ワークショップは病院ごとに開催される。学生はワークショップ開催時に臨床実習で配属されている病院でワークショップを受講する。グループ構成は医師、医学生、看護学生、診療技術系職員、一般職員が各1名、看護師が2~3名の合計7~8名構成である。グループ討論は「この病院での多職種連携の問題点」をテーマに2時間かけている。グループメンバーはすべて同じ病院で働く(学ぶ)者であるので、職種が異なっても、発言内容を自分の日々の病院内での活動と直結して考えるようである。このワークショップに参加した5年次の学生のコメントを引用する:「1年近くポリクリを行ってきた時点で今回のワークショップは自分にとって、臨床実習ということを再考する良い機会になったと思う。臨床実習とそれ以前の段階には大きな隔りがある。それは対象が教科書から患者さんが変わるということである。臨床とは自分の勉強のための場ではなく、患者さんの問題を改善するための場である。患者さんは私たちの勉強を助けるために病院に来ているのではないのだから、私たちは学生であるが、患者さんに貢献することを考え、そのための手段としての医療、技術、知識を学んでいかなければならない。そうした姿勢は、学生はもちろん医師になってからも継続していく必要がある」。職員のレポートの中には、学生の発言によって自分が自身の職業文化の中に埋没し、忘れ去っていた感覚を学生によって気づかされた、というものもあった。同じ病院で学び、働く人たちのグループ討論ではお互いが学習資源となっていることが示唆されている⁸⁾。

IPE からチーム医療、そしてチーム学習へ

2009年の英国 General Medical Council の「Tomorrow's Doctors」⁹⁾(英国における卒前医学教育指針)の第22節「Learn and work effectively within a multi-professional team」の記載を引用する。「(a) Understanding and respect the roles and expertise of health and social care professionals in the context of working and learning as a multi-professional team. (b) Understanding the contribution that effective interdisciplinary teamworking makes to the delivery of safe and high-quality care. (c) Work with colleagues in ways that best serve the interests of patients, passing on information and handing over care, demonstrating flexibility, adaptably and a

problem-solving approach. (d) Demonstrate ability to build team capacity and positive working relationships and undertake various team roles including leadership and ability to accept leadership by others.」

様々な専門職が協働することで質の高い医療が提供できる。また、チームとは学習する組織でもある。学生がチーム学習の能力を持ち、ほかの専門職を患者ケアに欠かせない専門家として尊重でき、そのチームの中で学び続けることができれば、その学生は医師としての生涯学習者になるであろう。チームメンバーとして共同学習するときの原則を波多野誼余夫は次のように述べている。「仲間同士の共同活動はお互いの違いを認めることから始まり、自分がないところを補完しあうものとして位置づけ、知識を共有しあう契機になっている。共同活動を通じてメンバー全員が必ずしも一つの共通の理解に到達するとか、同じ知識を共有しあうということだけが仲間との共同活動を考えていくときに重要なのではない。それぞれのメンバーが持っている『最近接発達領域』にお互いに刺激を与え合い、理解を促進させていくということが仲間との共同活動が持っている機能的意味なのである」¹⁰。専門を異にする人々が、共通の目的である「この一人の患者のケア」のもとに、それぞれの個性が尊重され、お互いの持てるものを持ち寄り、お互いがそれによって成長しながら活動する能力こそがIPEのアウトカムでなければならない。ここで最も大事なことは、医療チームの同僚として多職種を尊重する心であろう。チームメートが行う話し合いは討論ではなく、ダイアログ(dialogue)でなければならない。Peter Senge¹¹は、「チーム学習というディシプリンは『ダイアログ』で始まるそれは、チームのメンバーが、前提を保留して本当の意味で『ともに考える』能力である。ギリシャ人にとって、『dia-logos』は、『個人では得ることのできない洞察をグループとして発見することを可能にするような、グループ全体に自由に広がる意味の流れ』を意味した。(中略)ダイアログは、より一般的な『ディスカッション』とは異なる。『ディスカッション』は、『叩打(パーカッション)』や『衝撃(コンカッション)』を語源としていて、文字通り、勝者がすべてを得る競争の中で考えをお互いにつけ合うことである」と述べている。多分、われわれの言葉の「傾聴」に通じるのであろう。

余談になるが、ダイアログの力を学生に身に付けてもらうには、卒前でのコミュニケーション教育で(特に低学年から)、①グループメンバーは、一人ひとり

は異なる経験と知識を持っていること(人はその人のストーリーとヒストリーを持っている:他者尊重)、②話し手は、自分の意見を言葉にして説明することを通じて、矛盾がないかどうかを確認しながら自分の考えをまとめること(振り返り)、③相手を説得する、教える行為を通じて自分自身の理解が深まること(相互教授:reciprocal teaching)、④聞き手として、相手の話をその文脈の中で聞くことで、相手の話を論理的に傾聴するトレーニング(Critical thinking)をすることが求められる。

最後に

シップマン事件、ブリストル事件、ビクトリア事件の反省からIPEが始まった。シップマン事件やブリストル事件では、医療者がお互いを見られ合う間にならなければならないこと(peer review)、多職種が連携して協働することが患者安全につながることを示された。ビクトリア事件にはこれとは異なった視点がある。それは、この事件では医療者だけでなく、近隣住民にもこの虐待を防ぐ手立てがあったということである。

多職種連携、チーム医療という言葉は医療職種のみを対象にしているように聞こえるが、私はもっと広い範囲の連携をいうのだと考える。患者、家族だけでなく、地域の社会資源を含むものである。慈恵医大で行っている学外実習では、地域授産厚生施設、特別支援学校、地域の子ども支援団体、訪問看護ステーションに学生を送り出す。彼らは、安定期の統合失調症の患者さんたちに就労支援をしている福祉施設という社会資源、自閉症スペクトラムで学校になじめずに居場所を求めにやってくる地域の子どもの支援施設などの社会資源、高齢者が利用する介護サービスという社会資源を知ることになる。大学附属病院のような急性期疾患しか扱わない医療とは異なる多職種連携協働が地域には存在する。そして、地域では病を持ちながら自分の生活をしようとする多くの患者が存在する。地域では広い範囲の社会資源を含めた上での多職種連携協働が求められている。大学附属病院という限られた場所だけで医学教育を行ってはならない。なぜならば、われわれ医科大学の社会的責任は、大学附属病院の医師を作るのではなく、国民が求める国民のための医師を養成することにあるのだから。

文献

1. http://www.gmc-uk.org/Bulletin_issue_13_May_2010

- _32639517.pdf (Accessed on 5th, May, 2012).
2. 森臨太郎：イギリスの医療は問いかける。2008; 医学書院, 東京。
 3. 第42回日本医学教育学会大会予稿集. 医教育 2010; 41 (Suppl) : 29-31.
 4. 第43回日本医学教育学会大会予稿集. 医教育 2011; 42 (Suppl) : 15-17.
 5. 高橋榮明：学会誌「保健医療福祉連携—連携教育と連携実践」の創刊にあたって. 保健医療福祉連携 2009; 1: 1.
 6. Fukushima O: Jikei University School of Medicine: An interprofessional medical education program. Advanced initiatives in interprofessional education in Japan. In : Watanabe H, Koizumi M (eds). 2010; pp 49-56, Springer.
 7. 福島 統：医療安全教育—東京慈恵会医科大学での取り組み（事故の振り返りなど）—。医療の質・安全学会誌 2011; 6: 371-373.
 8. 福島 統：医学教育の新しい流れ. 慈医誌 2010; 125: 39-50.
 9. http://www.gmc-uk.org/TomorrowsDoctors_2009.pdf_39260971.pdf (Accessed on 5th May, 2012).
 10. 認知心理学5 学習と発達. 波多野諠余夫編, 1996; 東京大学出版会, 東京.
 11. Senge P: 学習する組織. 枝廣淳子, 小田理一郎, 中 小路佳代子訳. 2011; 英治出版, 東京.

(受付：2012年5月7日)

(受理：2012年5月18日)

—症例報告—

化学放射線療法後の遺残食道癌に腹腔鏡補助下 食道バイパス手術を施行した1例

松谷 毅¹ 野村 務¹ 萩原 信敏¹
丸山 弘^{1,2} 高尾 嘉宗^{1,2} 内田 英二¹

¹日本医科大学消化器外科学

²日本医科大学多摩永山病院外科

A Successfully Treated Case of Remnant Esophageal Cancer after Chemoradiotherapy by Laparoscopy Assisted Esophageal Bypass Operation

Takeshi Matsutani¹, Tsutomu Nomura¹, Nobutoshi Hagiwara¹,
Hiroshi Maruyama^{1,2}, Yoshimune Takao^{1,2} and Eiji Uchida¹

¹Department of Gastrointestinal Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Nippon Medical School

²Department of Surgery, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

Abstract

A 70-year-old male with a chief complaint of dysphagia was admitted to our hospital. Upper gastrointestinal endoscopy revealed an advanced tumor at the middle and lower third of the esophagus, and pathological examination of the biopsy specimens revealed a moderately-differentiated squamous cell carcinoma. Computed tomography of the chest showed cT3N1M0, cStage III. The patient rejected radical esophagectomy, and received definitive chemoradiotherapy (CRT) with docetaxel, nedaplatin and 5-FU. Follow-up examinations after CRT evaluated a partial response. However, an endoscope could not pass through the stricture in the esophagus. The patient underwent single-port gastrostomy to improve nutritional status and hypoproteinemia. On 5 months after CRT, the patient has improved nutritional condition, and laparoscopy assisted esophageal bypass operation was performed. Postoperatively, the patient was able to eat most foods for 9 months. The patient died by the carcinomatosis 10 months after bypass operation.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 260-263)

Key words: advanced esophageal cancer, chemoradiotherapy, laparoscopy assisted esophageal bypass operation

はじめに

高度進行食道癌に対する根治的放射線治療

(CRT) は、その強力な抗腫瘍効果によって良好な奏効率、CR 率が報告されている¹⁻³。しかし、CRT 後も腫瘍が残存あるいは再発し経口摂取困難な患者に対しての標準的治療はない。従来、姑息的治療として開腹

Correspondence to Takeshi Matsutani, Department of Gastrointestinal Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: matsutani@nms.ac.jp

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

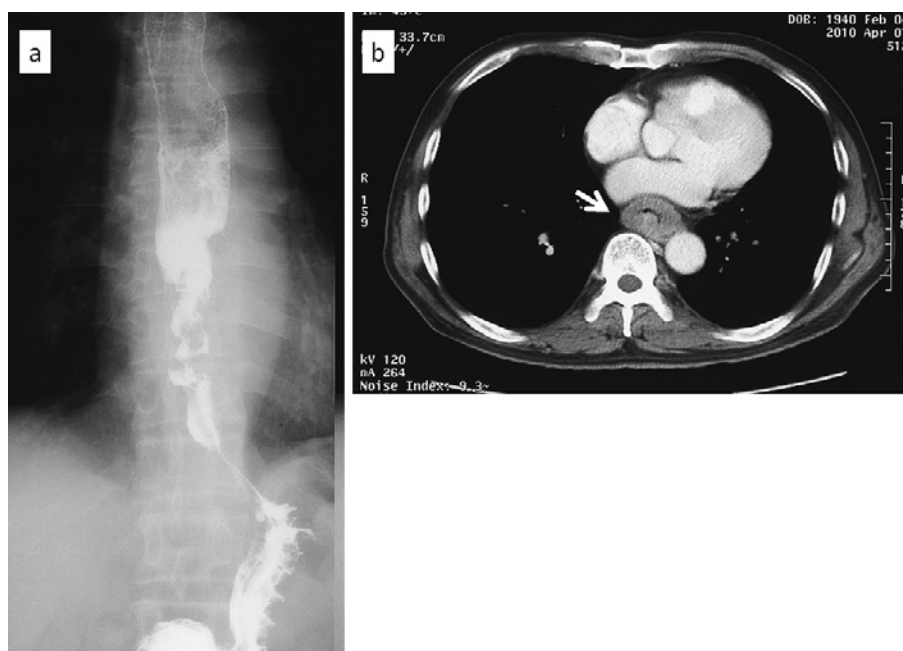


Fig. 1 Examinations on admission. A barium swallow esophagogram demonstrates a spiral type of esophageal cancer in the middle and lower third of the esophagus (a). Computed tomography of the chest showing a thickened esophageal wall at the middle and lower third of the esophagus (arrow) (b).

下の食道バイパス手術があるが、担癌および低栄養状態では手術関連死亡や術後合併症の発症が高率であることが報告されている⁴⁵。

今回われわれは、CRT後も内視鏡ファイバーが通過しない食道癌性狭窄に対し、腹腔鏡下に胃瘻を造設し栄養状態を改善した後に、腹腔鏡補助下食道バイパス手術を施行し、術後長期間にわたって経口摂取が可能で良好なQOLであった1例を経験したので報告する。

症例

患者：70歳，男性

主訴：嚥下困難

家族歴，既往歴：特記すべきことなし

現病歴：約2カ月前から主訴が出現し，前医を受診。上部消化管内視鏡検査を行い，食道癌と診断され当科紹介となった。

入院時現症：身長151 cm，体重47 kg。胸腹部に異常を認めなかった。

入院時検査所見：血液生化学検査ではTP 4.5 g/dL，Alb 1.9 g/dLと低値であった。腫瘍マーカーは，CEA，シフラともに正常範囲であったが，SCCは5.1 ng/mLと高値だった。

食道造影検査所見：胸部中下部食道に長径8 cm，

鋸歯状の腫瘍を認めた (Fig. 1a)。

上部消化管内視鏡検査所見：内視鏡の病変部の通過は困難であった。病変部の生検病理組織検査では，中分化型扁平上皮癌であった。

胸部CT検査所見：食道壁の著明な肥厚と傍食道リンパ節の腫脹を認めたが，遠隔転移はなかった (Fig. 1b)。cT3N1M0，cStage IIIと診断した。

治療経過：全身状態はperformance status 0と良好であったが，患者本人が根治的手術を希望せず docetaxel (DOC) /nedaplatin (CDGP) /5-FU 併用 CRT を選択した。5-FU (350 mg/m²，24 h 持続点滴静注，day1~5)，CDGP (10 mg/body，1 h 点滴静注，day1~5)，DOC (40 mg/m²，3 h 点滴静注，day1) と同時に，放射線療法はライナック照射装置で体外照射とし，1日1回2 Gy，週5回で30回行った³。CTCAEv 3.0のgrade2白血球減少とgrade1食欲不振の有害事象を認めたが，治療は完遂した。治療終了時と1カ月後に治療効果判定を行った。

CRT後の食道造影および内視鏡検査：食道壁の不整は軽減したが，全周性瘢痕狭窄を認めた (Fig. 2a)。経鼻用の細径内視鏡でも肛門側への通過は困難であった。

CRT後の胸部CT検査：食道壁肥厚およびリンパ節転移は著明に改善した (Fig. 2b)。

食道癌取り扱い規約とRECISTガイドラインに準

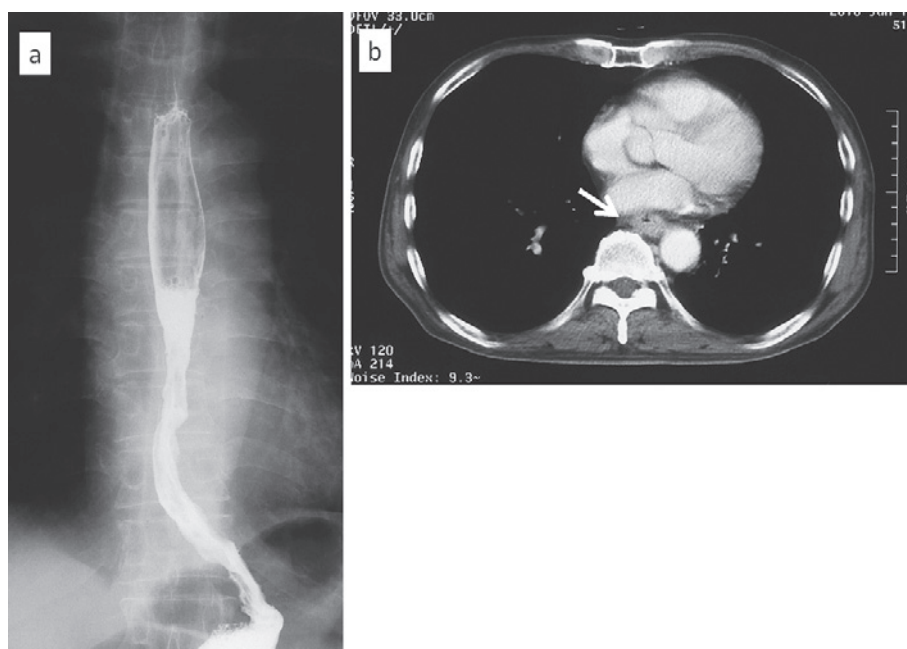


Fig. 2 Examinations on after chemoradiation therapy. A barium swallow esophagogram demonstrates a mild stricture with consolidation of the middle and lower third of the esophagus (a). Follow-up computed tomography shows a significantly decreased in the size of the esophageal mass, which was defined as a partial response (arrow) (b).

じて partial response と判断した。

CRT 後の治療経過：CRT 終了後も十分な経口摂取はできず、低蛋白血症も軽減できなかったため、十分なインフォームドコンセントを得て単孔式腹腔鏡下胃瘻造設術⁶を施行した。5-FU (600 mg/m², 24 h 持続点滴静注, day1~5), Cisplatin (CDDP; 60 mg/body, 3 h 点滴静注, day1), DOC (60 mg/m², 3 h 点滴静注, day1) の DCF 併用化学療法⁷とアルゴンプラズマ凝固療法⁸を繰り返し行い、抗腫瘍効果は stable disease であった。CRT 終了5カ月後には、経管栄養によって低蛋白血症が改善したため、当科で手術侵襲を軽減するために試みている腹腔鏡補助下食道バイパス手術⁹を施行した。

腹腔鏡補助下食道バイパス手術：体位は開脚位仰臥位で術中は頭高位で、Fig. 3a にトロカールの位置を示す。臍部トロカールから腹腔鏡を挿入し腹腔内を観察すると、胃瘻造設部で胃壁と腹壁が結合していた (Fig. 3b)。右胃動静脈、右胃大網動静脈を温存し、左胃動静脈、左胃大網動静脈、短胃動静脈を切離後に、上腹部に5 cm の正中切開にて開腹し細径胃管を作製した (Fig. 3c)。トライツ靭帯から約20 cm の空腸を切離し、食道空腸吻合から約40 cm 肛門側でY脚吻合と食道空腸吻合を行った (Fig. 3d)。胸骨後経路で胃管を頸部まで挙上し、頸部食道胃管吻合を行った (Fig.

3e)。手術時間は220分、術中出血量30 mLであった。

術後経過は比較的良好で、その後は DCF 併用化学療法を3コース施行した。約9カ月間経口摂取が可能で、術後10カ月後に死亡した。

考 察

切除不能食道癌に対する集学的治療の方針はいまだに controversial である。進行食道癌に対する標準的の化学療法は5-FU/CDDP 併用化学療法とされている¹⁰が、近年では他施設でも化学療法および CRT で DCF 併用療法が試みられている。今回は当科で報告してきた進行食道癌に対する DNF 併用 CRT³や DCF 併用化学療法^{5,6}を参考に投与量を決定し、腫瘍細胞量は減少し有効な抗腫瘍効果が得られたが、癌性狭窄は改善しなかった。

経皮内視鏡的胃瘻造設術 (PEG) は局所麻酔で短時間に胃瘻造設が容易に行え、内視鏡設備を有する施設であれば施行可能である。成功率が95%以上と高く、低侵襲かつ容易であるため、本邦において広く普及した。従来当科では、食道癌の高度狭窄で胃内へ内視鏡が到達できず PEG が不可能である症例では、腹腔鏡用 port と2本の working port で腹腔鏡下胃瘻造設術を行ってきた¹¹。本症例では、臍部に2.5 cm の皮膚切

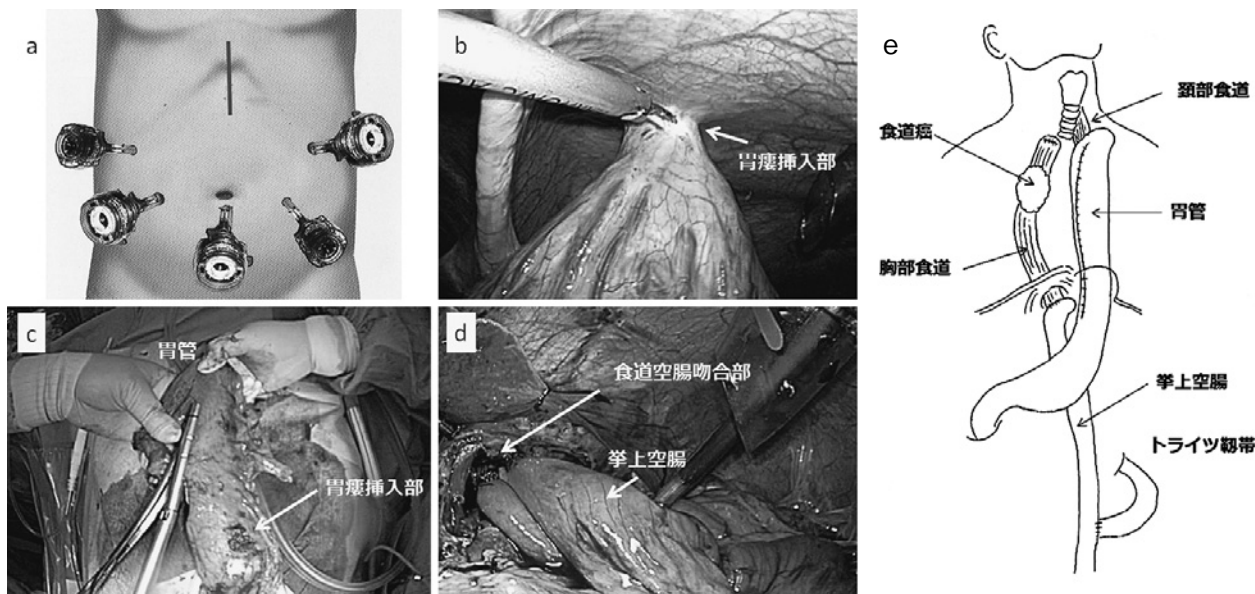


Fig. 3 Laparoscopic operative findings. The position of torocal (a). The abdominal wall adheres to gastric wall by the insertion of the gastrostomy (b). Stomach mobilization and gastric tube creation are performed (c). The esophagojejunostomy is performed using linear stapler (d). Scheme of laparoscopy assisted esophageal bypass surgery (e).

開を行い臍窩中央から単孔式用 Port を挿入，低圧気腹を用いて良好な術野が確保され，手術操作は簡便で低侵襲な単孔式腹腔鏡下胃瘻造設術⁷を施行した。

切除不能食道癌に対する従来から行われてきた開腹下の食道癌バイパス手術は，手術侵襲が大きく術後合併症の頻度も高く，臓器機能低下を伴った症例や栄養状態が不良な症例では適応が制限される⁴⁵。腹腔鏡補助下食道癌バイパス手術の適応は，①高度進行食道癌で根治的 CRT 後にも切除不能病変が残存するが，半年以上の予後が期待できる症例，②他臓器に進行癌の合併がない症例を適応としている。しかし，頸部食道癌や甲状腺腫瘍などの頸部疾患で頸部食道を露出できないと判断した症例，腹部食道癌が胃内へ浸潤した症例は適応外としている。

根治的 CRT 後の残存した癌性狭窄に対し，単孔式腹腔鏡下胃瘻造設術を施行し栄養状態を改善した後に，腹腔鏡補助下食道バイパス手術を施行して患者の経口摂取を中心とした QOL を改善しえた症例を経験した。

文 献

1. Ohtsu A, Boku N, Muro K et al: Definitive chemoradiotherapy for T4 and/or M1 lymph node squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol 1999; 17: 2915-2921.
2. Osaka Y, Takagi Y, Tsuchida A et al: Concurrent preoperative chemoradiotherapy for stage III or IV esophageal squamous carcinoma. Oncol Rep 2004; 12:

- 1121-1126.
3. 松谷 毅, 笹島耕二, 丸山 弘ほか: Docetaxel/5-fluorouracil/Nedaplatin 併用化学放射線療法にて CR が得られた超高齢者食道癌の 1 例. 日消会誌 2009; 106: 1026-1030.
4. Mannell A, Becker PJ, Nissenbaum M: Bypass surgery for unresectable oesophageal cancer: early and late results in 124 cases. Br J Surg 1988; 75: 283-286.
5. Orringer MB: Substernal gastric bypass of the excluded esophagus—results of an ill-advised operation. Surgery 1984; 96: 467-470.
6. 松谷 毅, 内田英二, 丸山 弘ほか: 単孔式内視鏡手術で腹腔鏡胃瘻造設術を行った癌性食道狭窄の 1 例. 日鏡外会誌 2011; 16: 501-505.
7. 松谷 毅, 笹島耕二, 丸山 弘ほか: 切除不能・再発食道扁平上皮癌に対する second-line chemotherapy としての Docetaxel/5-fluorouracil/Cisplatin 併用療法の検討. 日消外会誌 2008; 41: 458-463.
8. 松谷 毅, 内田英二, 吉田 寛ほか: 化学放射線療法後の再発および遺残食道癌に対しサルベージ療法としてアルゴンプラズマ凝固法を行った 3 例. 日消会誌 2010; 107: 1786-1790.
9. 松谷 毅, 野村 務, 萩原信敏ほか: 根治的放射線療法後に遺残した高齢者食道癌性狭窄に対し腹腔鏡補助下食道バイパス手術を施行した 1 例. 手術 2012; 66: 1155-1159.
10. Iizuka T, Kakegawa T, Ide H et al: Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japanese Esophageal Oncology Group Trial. Jpn J Clin Oncol 1992; 22: 172-176.
11. 松谷 毅, 内田英二, 丸山 弘ほか: 経皮内視鏡的胃瘻造設術が困難な高度進行食道癌に対し腹腔鏡下胃瘻造設術を施行した 1 例. 日医大会誌 2010; 6: 190-192.

(受付: 2012 年 6 月 7 日)

(受理: 2012 年 7 月 5 日)

—基礎科学から医学・医療を見る—

カロテノイドとヒト

高市 真一

日本医科大学生物学教室

Carotenoids and Human Health

Shinichi Takaichi

Department of Biology, Nippon Medical School

Abstract

Phototrophic organisms including land plants, algae, and photosynthetic bacteria can synthesize carotenoids for photosynthesis. A part of bacteria and fungi also synthesize carotenoids. On the other hand, animals cannot synthesize carotenoids, and they ingest carotenoids from foods. Most animals can modify the carotenoids, such as oxidation and reduction. Humans contain usually six kinds of carotenoids: β -carotene, α -carotene, lycopene, β -cryptoxanthin, zeaxanthin, and lutein. Furthermore in this paper, functions of carotenoids in animals especially humans are briefly summarized: Carotenoids are essential for organisms living under oxygen to prevent active oxygen. β -Carotene is cleaved into retinal by β -carotene-15,15'-monooxygenase. Retinal is used as photoreceptor in eye. Lutein and zeaxanthin are accumulated in macula of eye for prevent blue light. From epidemiology, carotenoids in vegetables have anticancer activities. Lycopene might prevent prostatic cancer. Some carotenoids have also functions, such as antioxidant, anticancer, and anti-obesity.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 264-267)

Key words: antioxidant, β -carotene, carotenoid, lutein, lycopene

はじめに

自然界は美しい色で彩られ、人の目をなごませてくれる。その色彩を司る色素の中でカロテノイドが占める割合は多くまた多種多様である。身近な例として、花卉の黄・橙色、紅葉の赤・黄色、野菜や果実の黄・橙・赤色、サケの切り身（筋肉）やイクラの赤色、加熱したタイやエビの赤色、種々の動物の赤系統の体色、などをあげることができる。現在までに、天然から750種類以上のカロテノイドが単離され、分子構造

が決められた¹²。カロテノイドは、炭素と水素原子のみで構成されるカロテンと、酸素原子（水酸基、ケトン基など）を含有するキサントフィルに分けられることもある。

光合成生物（植物、藻類、光合成細菌）はカロテノイドを合成することができ、光合成の機能上必須成分である。一部の細菌や菌類も合成することができる。動物は生合成能力がないが、食餌から取り入れたカロテノイドをそのまま蓄積・利用するか、さらに代謝（酸化、還元、分解など）することができる。酸素の存在下で成育するすべての生物にとって、生体膜など脂溶

Correspondence to Shinichi Takaichi, Department of Biology, Nippon Medical School, Kosugi-cho 2 Nakahara, Kawasaki, Kanagawa 211-0063, Japan

E-mail: takaichi@nms.ac.jp

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

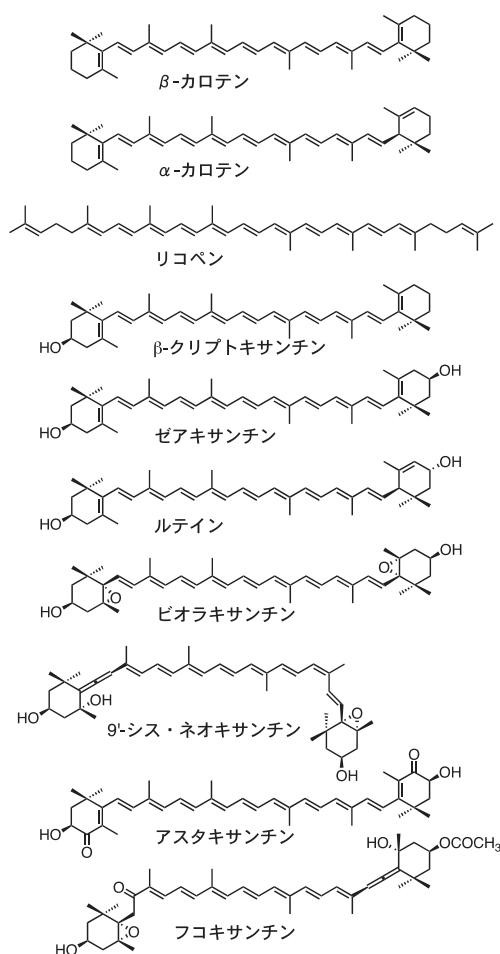


図1 本稿にてでくるカロテノイドの構造式

性部分における活性酸素の除去にカロテノイドは必須である。

ヒトの種々の臓器や血清中には量の多少はあるものの、主に6種類のカロテノイド(β-カロテン、α-カロテン、リコペン、β-クリプトキサントシン、ゼアキサントシン、ルテイン)が含まれている。β-カロテンとルテインは緑葉から十分に摂取できるが、ほかの4種類は食品中の含有量が少ないので、吸収効率が良いあるいは分解・排出しにくいのであろう。また緑葉に多く含まれるフィオラキサントシンと9'-シス・ネオキサントシンはエポキシ基が胃において酸により分解されてしまう。ショウジョウバエからカロテノイド吸収に関与するタンパク質と遺伝子が同定された³。本稿では主にヒトにおけるカロテノイドの機能を解説する。詳細は「カロテノイド」²をご覧頂けると幸甚である。

1. β-カロテンとレチノイド

カロテノイドのプロビタミンAへの転換機構は、1960年代にはおおむね明らかにされたが、その反応

を司る酵素の実体は不明であった。ようやく2000年にβ-カロテン-15,15'-モノオキシゲナーゼの遺伝子と酵素が同定され、小腸上皮でβ-カロテンがレチナールに変換する機構が解明された⁴。視物質のレチナールや様々な生理活性のあるレチノイン酸などもあり、これらは総称してレチノイドと呼ばれる。ビタミンA(レチノール)には過剰摂取障害があるが、β-カロテンにはそのような障害はなく肝臓や脂肪組織に蓄積する。

発展途上国を中心に、1億人以上の子供たちがビタミンA不足による疾病にかかり、毎年20~30万人の子供たちが失明しているので、黄金米(golden rice)生産プロジェクトが進められている。これはβ-カロテン合成に必要な4遺伝子をイネに導入して、胚乳に特異的にβ-カロテンを蓄積させ(イネの葉ではカロテノイドが合成されるが、胚乳(食用にする部分)では合成されない)、不足を補おうと考えている⁵。

2. 黄斑とルテイン、ゼアキサントシン

眼の黄斑にはルテインとゼアキサントシンのみが特異的に蓄積しており、青色光に対する保護作用と抗酸化作用をしていると考えられている⁶。ヒトの黄斑から2004年にゼアキサントシン結合タンパク⁷が、2011年にルテイン結合タンパク⁸が同定された。

加齢性黄斑変性症(AMD)は進行性の視力喪失の主要な原因である。ルテインの摂取により黄斑の色素濃度が上昇し、AMDの予防や改善にも役立っている⁶。緑色植物には量の多少はあるが必ずルテインが含まれており、またマリーゴールド花卉にはルテインが多量に含まれていて製品化されている。一方、ゼアキサントシンを多量に含む食料は少ない。

3. 緑黄色野菜と疫学的解析

1990年頃までの多くの食物・栄養とがんに関する疫学的研究によって、緑黄色野菜の摂取が多いヒトほど口腔・咽頭、食道、胃、結腸・直腸、肝臓、肺などのがんやほかの疾病へのリスクが低下するという証拠が集積した。より詳細な解析により緑黄色野菜に豊富に含まれるβ-カロテンが作用物質として注目された。また血中のβ-カロテン濃度が高いほど、発がんのリスクが低下する関係が見られた⁹。

このような成果を踏まえて、ヒトにおける大規模な介入研究が行われた。最初の中国の一般住民を対象としたβ-カロテン投与研究では、胃がんや肺がんのリ

スクが優位に低下した。続いて行われたフィンランドとアメリカの喫煙者を対象としたβ-カロテン投与研究では、どちらも肺がんのリスクを高める結果であった。またアメリカのβ-カロテン投与研究では、非喫煙者に対しては肺がんリスクが減少し、喫煙者に対しては影響がなかった¹⁰。疫学的知見と一部矛盾したような介入研究の結果に対して、長期喫煙者は発がんイニシエーション段階がすでに終了していた、多量なβ-カロテン投与により体内の種々の抗酸化物質のバランスが崩れた、β-カロテン単独投与であった、などとの説明がなされている。

4. 前立腺とリコペン

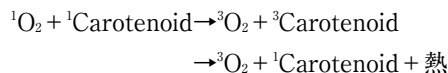
リコペンは前立腺や精巣に蓄積することから、前立腺がんとの関係が注目されている。多くの疫学的研究でトマトやトマト製品、すなわちリコペンを多く摂取すると前立腺がんばかりでなく胃がんや肺がんのリスクの低下が見られた。トマトから抽出したリコペンを前立腺がん患者に投与した介入研究では、患者の予後の改善も見られた¹¹。前立腺がんについて、リコペンによるDNA損傷の減少や酸化防止遺伝子の発現などの機能解析も行われている¹²。

ヒトにおけるカロテノイドの吸収効率率は生野菜からは余り良くないが、トマトペーストや油脂存在下で加熱したトマトにすると吸収効率が良くなった。ほかのカロテノイドでも同様の傾向が見られる。カロテノイドは油脂や胆汁酸などと混合ミセルを形成して、小腸上皮細胞から吸収されると考えられている^{13,14}。ショウジョウバエでカロテノイド吸収に関与するタンパク質と遺伝子が同定された³。その後、吸収されたカロテノイドはリポタンパク（キロミクロン）に組み込まれてリンパ液中に分泌される¹⁴。

5. 活性酸素とカロテノイド

酸素の下（大気中）で生活をしているすべての生物は、細胞や生体膜や生体物質を破壊に導く種々の活性酸素（一重項酸素、スーパーオキシドアニオンラジカル、ヒドロキシラジカル、過酸化水素など）にさらされている。活性酸素は紫外線や化学物質などの外的要因や電子伝達系や食細胞などの内的要因でつくられ、これらを消去するために種々の物質や酵素などが用意されている。カロテノイドは一重項酸素に対して強力な消去活性を持つ。励起状態の一重項酸素から基底状態のカロテノイドにエネルギー移動が起こり、酸素は

基底状態の三重項酸素に戻る。一方、カロテノイドは三重項励起状態になった後、振動緩和（熱失活）によって基底状態に戻る。カロテノイドは脂溶性のため、膜脂質の脂質ペルヒドロキシラジカルなどの消去にも役立っている¹⁵。



6. 種々なカロテノイドの種々な機能

いくつかのカロテノイドで抗酸化や抗がんなどの機能が研究されている¹⁶。アスタキサンチンは抗酸化力がほかのカロテノイドより強いことが分かり、主に緑藻ヘマトコッカスから抽出されている。また養殖魚の色調改善（色揚げ）にも使われている。α-カロテンはアブラヤシ果実から取られたパームオイルに含まれており、マウスの肺や肝臓で発がんの抑制作用がみられた¹⁶。β-クリプトキサンチンは柑橘類に多く含まれ、柑橘類の消費拡大を検討する中で、発がん抑制作用や糖尿病改善作用があることが分かった¹⁷。フコキサンチンは褐藻類の利用を検討する中で、抗肥満作用や発がん抑制作用があることが分かった。結局のところ、多くのカロテノイドは抗酸化や抗がんなどの機能を持つようであるが、これらのカロテノイド機能の報告ではほかのカロテノイドやほかの抗酸化物質との比較が十分でないので、今後はほかのカロテノイドなどの比較検討も必要である。

ほかにも免疫に関わる好中球やマクロファージにおいて、カロテノイドは細胞膜の保護と殺菌後の活性酸素やフリーラジカルの消去に関わっている¹⁸。ウシやブタなどの家畜のメスに、β-カロテンを添加した干し草を与えると生殖率の向上が見られた。さらに免疫賦活作用、動脈硬化予防効果、抗アレルギー作用、皮膚紅斑の抑制作用、肝硬変から肝細胞がん発生の予防、など種々の報告もされている。今後はカロテノイドごとに吸収性、組織分布、受容体、生理活性、代謝、分解、排出などのさらなる検証が必要である。

結論として、種々のカロテノイドを緑黄色野菜や果実など食物から十分に摂取すると、発がんや疾病の予防などに役立つと考えられる。

7. おわりに

執筆者はカロテノイドに関して基礎から応用までの研究に携わってきた。天然から単離されたカロテノイドの10%近くの構造決定をした。藻類において共役

ケト基を持つカロテノイドは、光吸収による励起状態がクロロフィルへ非常に早く効率よく移動することを見いだし、ケト基の機能について検討している。光合成生物におけるカロテノイドの多様性を系統分類との関係から検討している。基本的なカロテノイド合成経路において、ある酵素の性質の変化、ある遺伝子の欠損、ある遺伝子の獲得、などから代謝経路の多様性が生じ、つくられるカロテノイドに多様性が生じたことを、紅色細菌・シアノバクテリア・藻類で見い出した。また光合成細菌¹⁹、シアノバクテリア²⁰、藻類²¹のカロテノイドの分布、生合成経路の多様性、生理機能などを総説にまとめた。また動物における分布や機能を含む上記の詳細をまとめた、日本で唯一の入門書である「カロテノイド—その多様性と生理活性—」²を編集し、執筆した。

文 献

1. Britton G, Liaaen-Jensen S, Pfander H: Carotenoids Handbook. 2004; Birkhäuser, Basel.
2. 高市真一：カロテノイド—その多様性と生理活性—。(高市真一編著) 2006; 裳華房, 東京.
3. Kiefer C, Sumser E, Wernet MF, von Lintig J: A class B scavenger receptor mediates the cellular uptake of carotenoids in *Drosophila*. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 10581-10586.
4. Yan W, Jang G, Haeseleer F et al: Cloning and characterization of a human β , β -carotene-15,15'-dioxygenase that is highly expressed in the retinal pigment epithelium. Genomics 2001; 72: 193-202.
5. Paine JA, Shipton CA, Chaggar S et al: Improving the nutritional value of Golden Rice through increased pro-vitamin A content. Nature Biotechnol 2005; 23: 482-487.
6. Bernstein PS: New insights into the role of the macular carotenoids in age-related macular degeneration. Resonance Raman studies. Pure Appl Chem 2002; 74: 1419-1425.
7. Bhosale P, Larson AJ, Frederick JM, Southwick K, Thulin CD, Bernstein PS: Identification and characterization of a Pi isoform of glutathione S-transferase (GSTP1) as a zeaxanthin-binding protein in the macula of the human eye. J Biol Chem 2004; 279: 49447-49454.
8. Li B, Vachali P, Frederick JM, Bernstein PS: Identification of StARD3 as a lutein-binding protein in the macula of the primate retina. Biochemistry 2011; 50: 2541-2549.
9. 平山 雄：がんの第一次予防. Oncologia 1985; 12: 30-44.
10. Patrick L: Beta-carotene: The controversy continues. Altern Med Rev 2000; 5: 530-545.
11. Giovannucci E: Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: Review of the epidemiologic literature. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 317-331.
12. Wertz L, Siler U, Gorakczyk R: Lycopene: modes of action to promote prostate health. Arch Biochem Biophys 2004; 430: 127-134.
13. Yonekura L, Nagao A: Intestinal absorption of dietary carotenoids. Mol Nutr Food Res 2007; 51: 107-115.
14. Canene-Adama K, Erdman JW Jr: Absorption, transport, distribution in tissues and bioavailability. In Carotenoids, vol. 5: Nutrition and Health. (Britton G, Liaaen-Jensen S, Pfander H, eds). 2009; pp 115-148, Birkhäuser, Basel.
15. Yeum K-J, Aldini G, Russell RM, Krinsky NI: Antioxidant/pro-oxidant actions of carotenoids. In Carotenoids, vol. 5: Nutrition and Health. (Britton G, Liaaen-Jensen S, Pfander H, eds). 2009; pp 235-268, Birkhäuser, Basel.
16. Nishino H, Murakoshi M, Tokuda H, Satomi Y: Cancer prevention by carotenoids. Arch Biochem Biophys 2009; 483: 165-168.
17. Sugiura M, Nakamura M, Ikoma Y et al: The homeostasis model assessment-insulin resistance index is inversely associated with serum carotenoids in non-diabetic subjects. J Epidemiol 2006; 16: 71-78.
18. Chew BO, Park JS: The immune system. In Carotenoids, vol. 5: Nutrition and Health. (Britton G, Liaaen-Jensen S, Pfander H, eds). 2009; pp 363-382, Birkhäuser, Basel.
19. Takaichi S: Distribution and biosynthesis of carotenoids. In The Purple Phototrophic Bacteria. (Hunter CN, Daldal F, Thurnauer MC, Beatty JT, eds). 2009; pp 97-117, Springer, Dordrecht.
20. Takaichi S, Mochimaru M: Carotenoids and carotenogenesis in cyanobacteria: unique ketocarotenoids and carotenoid glycosides. Cell Mol Life Sci 2007; 64: 2607-2619.
21. Takaichi S: Carotenoids in algae: distributions, biosynthesis and functions. Mar Drugs 2011; 9: 1101-1118.

(受付：2012年8月2日)

(受理：2012年8月31日)

当院での老人看護専門看護師の活動報告

小栗 智美

日本医科大学付属病院看護部

Roles and activities as a Certified Nurse Specialist in Gerontological Nursing in our hospital

Tomomi Oguri

Department of Nursing Service, Nippon Medical School Hospital

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 268-269)

Key words: Certified Nurse Specialist in Gerontological Nursing, Gerontological Nursing

1. わが国の現状～5人に1人が高齢者という社会～

平成23年度の高齢社会白書によれば、平成22(2010)年10月1日現在、65歳以上の高齢者人口は、過去最高の2,958万人(前年2,901万人)となり、総人口に占める割合(高齢化率)も23.1%(前年22.7%)となった。75歳以上人口、いわゆる後期高齢者についても、総人口に占める割合は11.2%となり、75歳以上の人口が増加していることがわかる¹。現在、わが国では、5人に1人が高齢者、9人に1人が後期高齢者という、超高齢化社会の到来を迎えている。今後は団塊の世代(昭和22(1947)～24(1949)年に生まれた人)が高齢化することで、高齢化が加速されると推計されている。これらの背景から、今後は、東京、神奈川、埼玉、愛知、大阪などの都市部の増加率が深刻になると推測されている²。

2. 老人看護専門看護師とは

専門看護師は、日本看護協会に認定された資格であり、複雑で解決困難な看護上の問題を抱える個人、家族および集団に対して、水準の高い看護ケアを効率よく提供するための特定の専門看護分野の知識および技術を深めたものをいい、6つの役割(実践、相談、調

整、倫理調整、教育、研究)を果たす。

今後ますます高齢化が進むわが国ではあるが、老人看護専門看護師は平成24年2月1日現在、41名おり、急性期病院、回復期リハビリテーション病院、療養型病床群、訪問看護、老人保健施設、特別養護老人ホーム、大学など、その活動場所は多岐に渡っている。たとえ活動の場が異なっても、高齢者の代弁者(advocate)の役割、ケアの質の維持・向上を目指した看護実践を目指している³。

3. 当院での老人看護専門看護師の活動

わが国の高齢化の進み具合を物語るように、平成21年度の当院の受診患者においても、約半数が高齢者患者であり、またそのうち後期高齢者は1/4を占めるなど、受診する患者も高齢化している。そのような状況の中、私は、PSC(Patient Support Center:以下PSC)の一員として、退院調整看護師や社会福祉士とともに、病棟主体の退院支援をサポートしている。高齢者は、複数の疾患を持つことが多いが、その疾患が影響し合いながら複雑な臨床症状を呈す。さらに、せん妄を起しやすいく、認知機能が低下していることなどから、自らに起きている状況の理解が難しかったり、要望を言葉ではなく行動で示したりして、客観的に状態を判断することが難しい場合がある。私に関わ

る高齢者の平均年齢は84歳であり、認知機能および生活機能が低下した高齢者が9割を占め、前述の状況に陥る場合が多い。そのため、高齢者本人が起きている状況をどのように受け止め、今後病気や障害とどのようにともに生活していくかという視点から、早期に身体状況を整える、合併症予防に努める、高齢者が適応しやすい環境を整えることなどに努めている。また、病棟責任者やスタッフから高齢者ケアについての依頼を受けることもあり、患者本人がどのような状況であっても、自らに起きている状況をどのように受け止め、今後病気や障害とどのようにともに生活していくかという視点を持ち、高齢者の能力や機能が維持され、高められるように支援している。しかし、そのように支援していても、患者・家族が希望しているよりも本人の生活機能が低下する場合や、新たな医療処置が加わる場合があるが、その際は、本人が望む療養場所へ移行することを支援し、生活再編ができるよう、病棟、PSCのスタッフとともに調整している。

また、院内の研修のコースを担当し、老年看護分野の知識を持った看護師の育成をめざしている。それ以外にも、印象に残ったケースについて病棟単位での勉強会を企画運営し、成功ケースは喜びを分かち合い、困難ケースは困難だった理由をともに考え、関わり方を振り返り次の成功に結びつけられるように、高齢者ケアに関する現場力の向上を目指している。

このような活動を通し、忙しい病棟のスタッフ自身の中にも、入院前の高齢者の生活を情報収集しようと、家族やケアマネージャーなど地域で高齢者を支え

る人と連絡調整をする看護師の姿が増えつつあると感じる。また、入院前の生活状況から高齢者の持つ能力や大切にしている価値観をイメージし、入院生活に取り入れるように看護師が関わるようになった結果、高齢者の機能の維持・向上に結びつき、本人と家族が希望する療養生活の場での生活が継続できるように支援できたケースも見られていると感じる。

4. 今後の課題

急性期病院において、言葉で十分表現されにくい高齢者の思いをくみ取ることや引き出すことは時間を要し、忍耐強さも必要とされる。今後は、忙しい中でも高齢者と関わるスタッフとともに、関わりによる高齢者の変化を共有し、高齢者を包括的にアセスメントする重要性をケースを通して啓発し、高齢者ケアの質の向上を目指していきたい。

文 献

1. 第一章 高齢化の現状. 平成23年度高齢社会白書, pp 2-7.
2. 国立社会保障・人口問題研究所「都道府県の将来推計人口」(平成19年5月推計).
3. 桑田美代子: 特集高齢者看護の現状と展望—21世紀は看護の時代—高齢者看護領域における専門看護師・認定看護師制度1) 老人看護専門看護師の実践と展望. Geriatr Med 2006; 44: 1079-1085.

(受付: 2012年4月2日)

(受理: 2012年4月9日)

—特集 [認知症の診断治療の update] —

第 22 回公開「シンポジウム」

認知症の診断治療の update

Diagnosis and Treatment for Dementia-Update

認知症診断へのアプローチ

(疫学的側面を含む)

大庭 建三

日本医科大学循環器内科学

Clinical Approach for Diagnosis of Dementia (Including Prevalence of Dementia in Japan)

Kenzo Oba

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

はじめに

認知症, ことにその大部分を占めるアルツハイマー型認知症や血管性認知症の最大のリスク要因は加齢と生活習慣病である。急速に超高齢社会を迎えている本邦の人口構成は現在の前期高齢者 (65 歳以上 74 歳未満) と後期高齢者 (75 歳以上) の比率約 1:1 から今後は次第に後期高齢者の占める割合が高くなり, 急速な超高齢化が進行していく。これに伴う認知症患者の急増は明白であり, 本邦の直面する最大の社会問題の一つとなっている。この対策としてのプライマリケア医による認知症患者の早期診断技術の向上は喫緊の課題の一つである。本稿では認知症の疫学と診断へのアプローチ法を概説する。

1. 認知症の疫学

1) 認知症の有病率

本邦での認知症の有病率については, 統一した診断基準による全国調査はなく明確ではない。特定の地域での調査成績は少なくないが, 対象や診断基準を含む調査方法などの差からその有病率は 65 歳以上の高齢

者の 3.8%~11.0% と幅広いが, 1990 年代後半から 2000 年代の報告では 8% 以上とする報告が多い¹。表 1 は 65 歳以上の地域住民を対象とした久山町研究の断面調査成績である²。1985 年の認知症の有病率 6% から 1900 年代にはいったん減少し, 2005 年には増加に転じてその有病率は 8.3% となっている。この変化の要因としては高血圧症管理の改善が血管性認知症の減少をもたらし, その後の糖尿病などの代謝性疾患の増加が本症のみならずアルツハイマー型認知症の発症をも高めた, すなわち住民の生活習慣の欧米化の影響が推察されている。しかし, 2009 年の全国 6 カ所で 65 歳以上の地域住民約 5,000 人を対象とした「認知症実態把握に向けた総合研究」班 (班長: 朝田隆) の調査では, 平均で 15.75% と従来の報告を大きく上回る結果が示されている³。年齢階層別の認知症の有病率は, 従来の報告では 65 歳以上では 5 歳幅ごとに倍増し, 65 歳以上の 10 人に 1 人, 80 歳以上では 5 人に 1 人の有病率となるとされていた。しかし, 朝田らの研究班の調査は 85 歳を超えると 3 人に 1 人, 90 歳以上では過半数が認知症であったと報告している³。超高齢社会を迎える本邦での認知症の急増が予測される。

Correspondence to Kenzo Oba, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: ohba@nms.ac.jp

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

表1 久山町研究 (65歳以上住民) 断面調査による認知症有病率 (%) の変化 (Age- and Sex-adjusted)

年	1985	1992	1998	2005	
n	(n = 887)	(n = 1189)	(n = 1437)	(n = 1566)	
平均年齢 (歳)	73.7	74.2	74.8	75.9	
血管性	2.3	1.5	1.5	2.5	
アルツハイマー型	1.1	1.3	2.3	3.8	P<0.001
その他	2.6	1.7	1.5	2.0	
計	6.0	4.4	5.3	8.3	(%)
診断法	HDS	HDS-R	HDS-R	HDS-R	
		MMSE		MMSE	
	DSM-III	DSM-III-R	DSM-III-R	DSM-III-R	

HDS : 長谷川式簡易認知症評価スケール, HDS-R : 長谷川式簡易認知症評価スケール改定版
 MMSE : Mini Mental State of Examination, DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder
 文献2) より引用, 改変

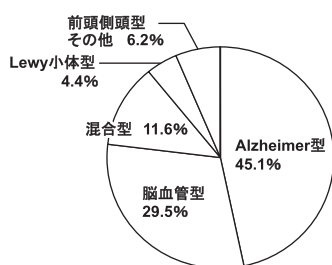


図1 久山町研究 17年間 (1985~2002年) の追跡調査による認知症型別頻度
 文献4) より引用, 改変

2) 本邦における認知症の型別の頻度

認知症の型別の頻度も経年的に変化してきている。久山町研究でも示されているが (表1) 1980年代までは血管性認知症が最も高率とされていたが, 1990年以降の疫学的調査結果ではアルツハイマー型認知症が最も高率となってきた。その背景には糖尿病, 高血圧症や脂質異常症などの生活習慣病の治療や有病率の変化, 人口の高齢化など多くの因子が関係している。図1は65歳以上の認知症のなかった地域住民828名を前向きに1985年から2002年までの17年間追跡調査した久山町研究の結果である。追跡期間中に275名に認知症が発症, この内の251名 (91.2%) については形態学的診断 (164名は脳剖検所見, 87名は神経画像イメージング) が行われている精度の高い報告である⁴。アルツハイマー型45.1%, 血管性29.5%, 混合型11.6%, Lewy小体型4.4%, 前頭側頭型を含むその他6.2%であった。前述の「認知症実態把握に向けた総合研究」班 (班長: 朝田隆) の調査結果は, アルツハイマー型が66.2%, 血管性19.6%, Lewy小体型/パーキンソン病6.2%, 前頭側頭型1.1%と, 近年のアルツハイマー型認知症の増加傾向の加速を強く示

唆している³。

2. 認知症の診断へのアプローチ法

認知症の診断へのアプローチはまず認知症の状態の有無の判定を行い, その中で認知症と紛らわしい病態の除外をする。次いで, 治療により治癒可能な諸種の treatable dementia を鑑別する。最後に, 臨床症状や画像診断を含めた諸種の診断法を用いて認知症の原因疾患, すなわち型別の判定を行う。

1) 認知症の状態の有無の判定

進行した状態であれば記憶障害, 見当識 (時・場所・人), 理解・判断力, 段取り実行機能障害などの中核症状の異常や, 徘徊, 暴言・暴力, 幻覚, 妄想などの認知症に伴う周辺症状 (行動・心理症状 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia)) からその診断は容易であるが問題は軽症例のスクリーニングである。それには認知症を意識した医療面接が重要である。本人が記憶力の低下を訴えることも少なくないが, 主治医でも薬の管理や診療費の支払, 身だしなみ, 季節行事の認識, 最近のニュースでの大きな話題などといった診療中の会話や態度の変化から認知症の存在を疑う機会も少なくない。

認知症の存在がわかりにくい症例は多いが, 中核症状の存在は必須のものであるのでスクリーニング検査による認知機能の低下の有無を確認するのがプライマリケア医の基本である。問診による Mini-mental state examination (MMSE) または長谷川式簡易知能評価スケール改訂版 (HDS-R) が最も簡便で感度, 特異度も高く優れる。国際的には前者が最も広く用いられているが, いずれも疲労やうつにより得点が低くなったり, 高学歴の人では認知症であっても高得点を示す

表2 高齢者総合的機能評価 (CGA : comprehensive geriatric assessment)

①身体的機能：
日常生活機能 (ADL : activities of daily living)：
移動, 排泄, 摂食, 更衣, 整容, 入浴など ; Bathel Index, Katz Index など
手段的日常生活機能 (IADL : instrumental ADL)：
外出, 買い物, 食事の準備, 家事, 洗濯, 電話, 金銭管理, 服薬管理など ; Lowton らの IADL 評価法, 江藤による ADL-20 (ADL と IADL の両者)
②精神心理的機能：
認知機能：
改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) Mini-mental State Examination (MMSE) など
うつ状態：
Geriatric depression scale (GDS), Zung self-rating depression scale など
③社会的因子：
介護者の有無, 介護者の質, キーパーソン, 住居, 経済, 社会的資源など
④その他：
コミュニケーション (視聴力, 言語機能など), 栄養, QOL, 意欲など

表3 CGA 簡易版 -CGA7

	調査内容	出典
1 診察・訪問時に, 被験者の挨拶を待つ	意欲	<i>Vitality Index</i>
2 「これから言う言葉を繰り返して下さい…桜・猫・電車」 「あとでまた聞きますから覚えておいて下さい」	認知機能	<i>HDS-R</i>
3 外来で「ここへどうやって来ましたか？」 病棟で「普段, ひと駅離れた町へどうやって行きますか？」	手段的 ADL	<i>IADL</i>
4 「先ほど覚えていただいた言葉を言って下さい」	認知機能	<i>HDS-R</i>
5 お風呂は一人で入って, 洗うのも手助けは要りませんか？」	基本的 ADL	<i>Barthel Index</i>
6 「漏らすことはありませんか？」 「トイレに行けないときは, 尿瓶を自分で使えますか？」	基本的 ADL	<i>Barthel Index</i>
7 「自分が無力だと思いませんか？」	情緒・気分	<i>GDS</i>

ことがあるのでその解釈には注意する必要がある。

2) 認知症のスクリーニングと高齢者総合的機能評価 (CGA)

高齢者の特徴の一つは一人が多くの疾患を有し, 生活機能の自立が障害されてやがて長期のケアが必要となることである。虚弱な高齢者では個々の疾患の治療よりも個人のもつ生活機能障害を総合的に評価して包括的, 全人的医療に繋げて行くことに重きをおく必要がある。この高齢者を総合的に評価する時の最も有用なツールとなるのが高齢者総合的機能評価 (CGA : Comprehensive Geriatric Assessment) である⁵⁾。

CGA は表2に示すように高齢者を身体的, 精神心理的, 社会的な各領域から評価を行う。身体的機能は移動, 排泄, 食事, 起居動作などの日常生活機能 (ADL) とそれよりやや高度な外出, 買い物, 電話, 食事の準備といった手段的日常生活機能 (IADL) に大別される。それぞれ, バーセル・インデックス, ロートンの IADL 尺度などが代表的な指標である。いずれも諸種機能の

程度を項目別に点数化して評価し, 病状の変化を定量的にとらえることができる。精神心理的機能の評価は認知機能の程度とうつ状態の有無の評価が主体となる。ここに認知症のスクリーニングが組み込まれている。後者には15の質問からなる Geriatric Depression Scale (簡易版) が汎用されている。社会的問題については, 家族構成, キーパーソン, 住居の状況, 経済状況などの把握をする。この評価結果に基づいて医療とケアの指針 (勧告) を出し, その勧告を実施し, 追跡するという過程を繰り返して適切な医療ケアにつなげていく。評価は多職種からなる医療チームにより行い, 診療の場所が入院, 外来, 施設, 在宅と変わっても個人差の大きい高齢者の情報を種々の職種間で共有できるものであることが重要である。

CGA の効果は, より良い医療や福祉サービスの提供, チーム医療の構築, ADL および QOL (家人も含めた) の向上, 入退院 (所) 回数や服薬数の減少, 見逃されている疾患の検出 (診断精度の改善) などがあげられる。CGA では認知症のチェックは必須項目で

表4 認知症の原因となりうる疾患

(1) 脳変性疾患 (変性: 原因不明の細胞死)
Alzheimer 型認知症
Lewy 小体型認知症
前頭側頭型認知症
進行性核上性麻痺, 皮質基底核変性症, Huntington 病
神経原線維変化型老年認知症など
(2) 脳血管性認知症
(3) 内科的疾患に伴う認知症
感染性疾患 (脳炎, 梅毒, エイズ, Jakob 病など)
内分泌/代謝疾患 (甲状腺疾患, ビタミン B1 欠乏症, 重症低血糖)
膠原病, 慢性の腎臓, 肝臓, 呼吸器・心不全, 中毒 (一酸化炭素, 重金属, 薬品など)
(4) 外科的疾患に伴う認知症
脳腫瘍, 慢性硬膜下血腫, 正常圧水頭症, 外傷など

文献6) より引用

あり, 入院時の診療報酬としての算定も可能であり, 認知症早期発見に大きな貢献が期待されている. 外来診療でも短時間でできる CGA 簡易版の CGA7 では, 即時記憶と近時記憶の項目が組み込まれている(表3).

3) 認知症の診断の手順

認知症のスクリーニング以降の認知症の診断手順としては, 認知症との鑑別が難しい病態と治療可能な認知症 (treatable dementia) の除外, 発見が必要である. 認知症との鑑別が難しい病態としては, 生理的老化に伴うもの, せん妄などの意識障害, 偽性 (仮性) 認知症ともいわれるうつ病などの精神疾患がある. 生理的老化では, 最近の出来事の内容の一部を忘れても, 出来事自体の記憶は保たれているので社会生活や対人関係に大きな障害をきたすことはない. 高齢者のうつ病は中核症状の抑うつ気分が目立たずに誇張された記憶障害や動作の緩慢化が目立つ例が多く, 認知症との鑑別が常に問題になる. せん妄は発症が急であり, 夜間せん妄など日内変動や日差変動が大きいのが特徴である. 精神症状をきたしうる薬剤の服用によるものにも注意が必要である.

表4に認知症の原因となる疾患をあげた⁶⁾. (3), (4) の治療可能な認知症 (treatable dementia), 特に甲状腺機能低下症, ビタミン B₁, B₁₂ 欠乏症, 慢性硬膜下血腫, 正常圧水頭症などの頻度の高いものの除外および認知症の原因疾患の診断には, 神経学的所見 (運動麻痺, Parkinson 症候, 不随意運動, 構音障害や失語などの言語機能, 幻視など), 血液検査 (血算, 一般生化学, アンモニア, 葉酸, ビタミン B₁・B₁₂, 甲状腺ホルモン, 血清梅毒反応など), 画像診断(頭部 CT,

MRI, SPECT, ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィ) などに加えて脳波, 髄液検査などの補助検査を行う⁷⁾. これらの所見から, アルツハイマー型認知症, 血管性認知症, 両者の混合型認知症, Lewy 小体型認知症, 前頭側頭型認知症, その他のものと分類していく.

近年, アルツハイマー型認知症については研究段階であるが髄液バイオマーカー測定 (Aβ₄₂・リン酸化タウなど), アミロイドイメージング, 遺伝子検査などが可能となり多くの新知見が報告されている. 今後, これらの検査を組み合わせることにより, 軽度認知機能障害 (Mild Cognitive Impairment) よりさらに前の段階の脳にアミロイドの蓄積が始まる preclinical な時期での診断に大きな期待が寄せられている⁷⁾.

文 献

1. 日本神経学会 (監): 認知症疾患治療ガイドライン 2010, 2010, 医学書院 東京.
2. Sekita A, Ninomiya T, Tanizaki Y et al: Trends in prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia in a Japanese community: the Hisayama Study. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 122: 319-325.
3. 朝田 隆: 認知症はどのくらい増えているか—認知症の疫学. *内科* 2012; 109: 753-756.
4. Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H et al: Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 366-370.
5. 大庭建三: 高齢者総合的機能評価 (CGA). *Modern Physician* 2009; 29: 101.
6. 犬塚 貴: 認知症の理解と対応. *日内会誌* 2012; 101: 701-706.
7. 篠原もえ子, 山田正仁: どう診断する?—認知症の診断. *内科* 2012; 109: 757-762.

(受付: 2012年6月25日)

(受理: 2012年8月3日)

認知症の鑑別診断

山崎 峰雄

日本医科大学内科学 (神経内科学)

Differential Diagnosis of Dementia

Mineo Yamazaki

Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

はじめに

認知症患者数の増加に伴い、認知症をきちんと鑑別し、疾患や病状に応じたケアや薬物治療を立案する重要性は増している。平成23年に発売された3種類のアルツハイマー型認知症に対する治療薬の登場で、認知症専門医だけではなく、高齢者と関わりを持つ医師にとっても、ある程度の認知症の鑑別疾患は必要になってきた、といえよう。

なかでも重要なことは、「治療可能な認知症」といわれる身体疾患や「せん妄」などの軽度の意識障害、うつ病などを除外することである。これらはある程度スクリーニングすることは、現在、内科を標榜している医師には必要な知識・技術と言っても良いだろう。

1. 「治療可能な認知症」の診断

認知症と類似症状を呈する (広義の) 「治療可能な認知症 (treatable dementia)」といわれる状態は、身体疾患 (脱水、感染症や甲状腺機能低下症など) や脳外科的疾患 (正常圧水頭症、慢性硬膜下血腫)、さらに急性発症するせん妄を中心とした軽度の意識障害、うつ病などを含む。これらを診断するためには、まず、病歴聴取、身体診察、血液検査を行い、さらに特に脳外科疾患を診断するために頭部CT・MRI検査を行う必要がある¹ (図1)。

1-1 せん妄

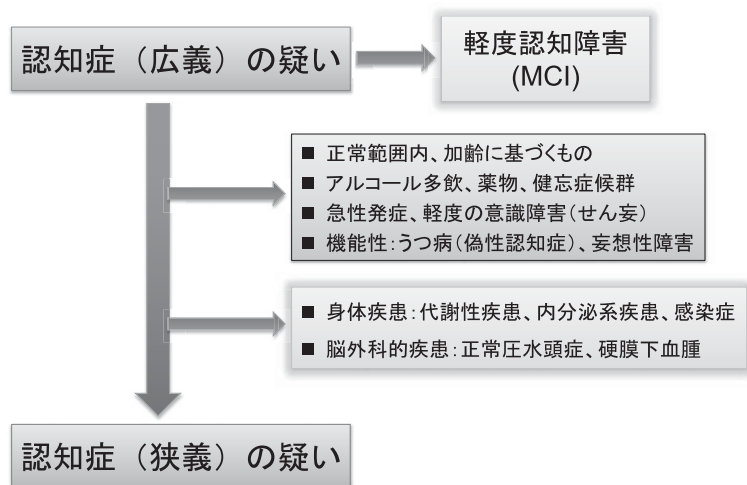
高齢者が肺炎などで入院すると、入院前までは何ら問題のなかった場合でも、コミュニケーションが十分には取れなくなったり、病棟で騒いだりすることをしばしば経験するが、これが「せん妄」である。せん妄では、認知症と異なり、興奮や幻覚・錯覚で発症することが多く (認知症は記憶力低下で発症することが多い)、数日からせいぜい数週間で軽快することが多い点が鑑別上有用である。また、せん妄では、身体合併症を有していることが多く、利尿薬、抗不安薬や睡眠導入薬などの薬剤の関与があることも多い点を明記しておくべきである。

1-2 うつ病 (うつ状態)

うつ病でも、もの忘れが問題となるが、うつ病では発症日時がある程度明確なことが多く、アルツハイマー型認知症などでは進行はきわめて緩徐であるのに対して、比較的急速に進行し、変動を多く認める。また、うつ病患者はもの忘れを強調し、こちらの質問に対して分からないと回答することが多い。アルツハイマー型認知症が、「取り繕い」という形で何とか回答し、自分は問題はないと話すのとは対照的である。

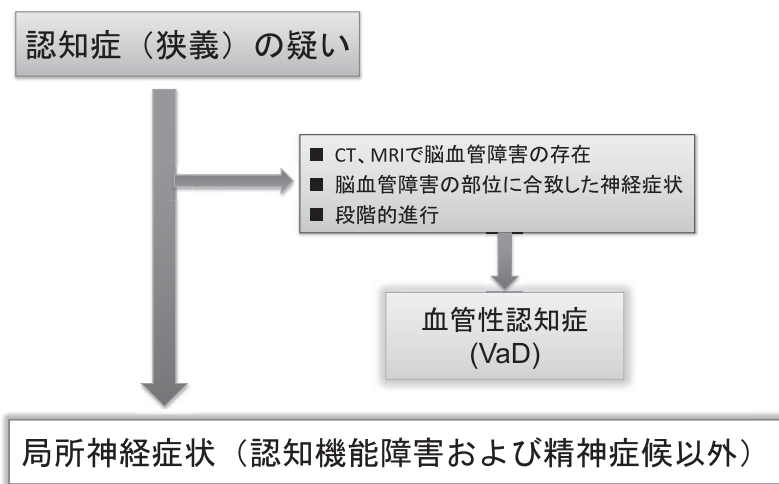
1-3 薬剤性

日常臨床でよく使用されている降圧薬や抗コリン薬、もちろん抗精神病薬で、認知症類似の病態、せん妄や意欲の高度の低下や記憶力障害がみられることがある点にも注意しなければならない。軽症のものも含めると、頻度はかなり高い。



「認知症疾患ガイドライン2010」から改変

図1 認知症診断の手順：治療可能な認知症の診断



「認知症疾患ガイドライン2010」から改変

図2 認知症診断の手順：血管性認知症の診断

1-4 脳外科疾患

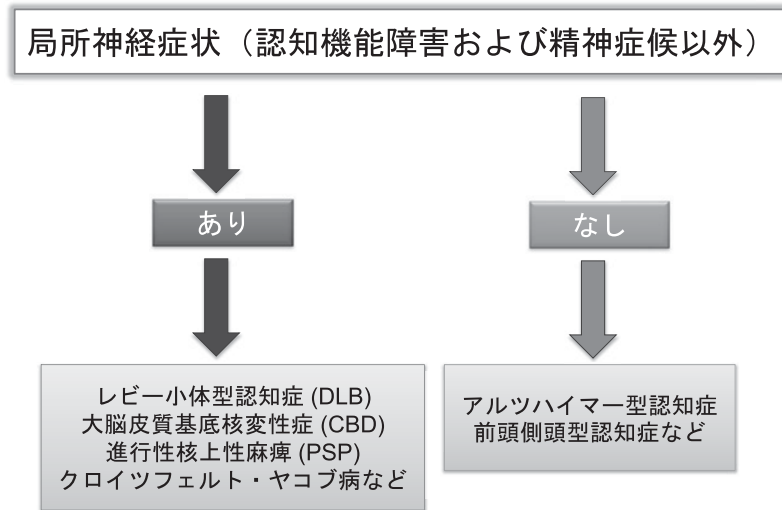
神経内科のもの忘れ外来で診察を行っていて遭遇する頻度が高いのは、慢性硬膜下血腫と正常圧水頭症である。前者は頭部CT検査を行うことで前頭・頭頂葉に三日月型をした血腫を確認・診断できるし、後者も側脳室の拡大と冠状断での高位の脳溝・くも膜下腔狭小化、それに加えて不釣り合いなシルビウス裂の開大を確認できれば、tap testを行い、診断・治療へと進めることが可能である。

2. 血管性認知症

施行した頭部CTやMRIなどの画像検査の結果、脳血管障害巣を確認し、それが認知症を来す好発部位

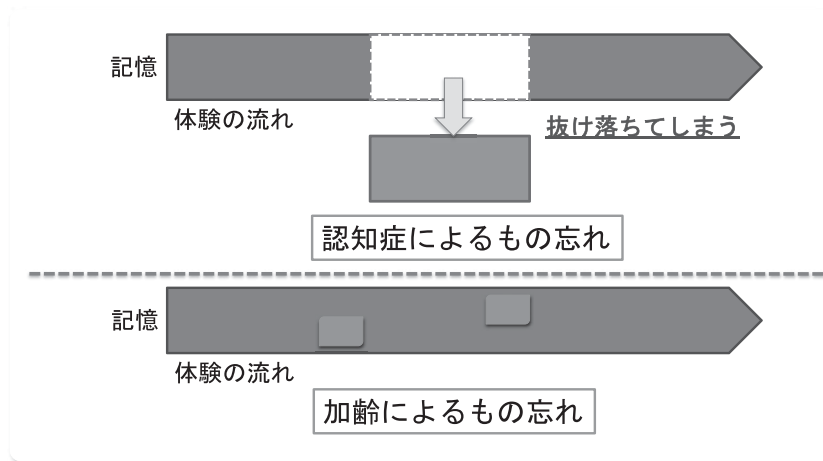
(尾状核・視床・海馬など)であり、病巣発症から段階的に進行している場合は、脳血管性認知症と診断できる。単に画像上脳梗塞巣があり、認知機能障害が認められれば、血管性認知症であるという診断が行われていた時代もあったが、現在は、血管障害巣の発症と認知症の発症に因果関係が認められる場合に、血管性認知症と診断する。脳血管障害の発症が明確ではない、また認知症と病巣との関係が希薄であると判断されれば、単に血管障害の合併と診断されるようになってきている²⁾。

ただし、深部白質病変が緩徐に出現・進行するsmall vessel diseaseに伴う認知症や皮質下血管性認知症は、緩徐進行性を示し、上記の考えとは異なるタイプであるが、血管性認知症における重要な位置を占



「認知症疾患ガイドライン2010」から改変

図3 認知症診断の手順：変性性認知症の診断



日本医事新報. No4074(2002年5月25日)改変

図4 「もの忘れ」と認知症、どこが違う？

める (図2).

血管性認知症の診断基準は、WHOの国際疾病分類第10版 (ICD-10)、米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル 改訂第三版 (DSM-III-R) および第4版 (DSM-IV)、カルフォルニアのAlzheimer病診断・治療センター (ADDTC) による虚血性血管性認知症の診断基準、米国立神経疾患・脳卒中研究所 (NINDS) と Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (AIREN) とによる国際ワークショップで作成された診断基準 (NINDS-AIREN) と数多くある。しかし、どの臨床診断基準を用いるかで、有病率が大きく異なることが知られており、いずれの基準も十分なものとは言えない。

3. アルツハイマー型認知症

「(広義の) 治療可能な認知症」や血管性認知症のチェックが終了し、いずれにも該当しないとすると、アルツハイマー型認知症を中心とする変性疾患による認知症である可能性がきわめて高くなる。ただし、急速に進行し、ミオクロヌスなどの神経所見を呈する場合は、クロイツフェルト・ヤコブ病を考えなければいけないし、動作緩慢や易転倒性などのパーキンソニズムを認める場合は、進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核変性症などを考え、検査を進めなければならない (図3)。

日常遭遇する記憶障害には、年齢相応のもの忘れとエピソード記憶の障害の二つがある。前者は、例えば、

- ADは潜行性に発症し、緩徐に進行する。
- 近時記憶障害で発症することが圧倒的に多く、進行に伴い見当識障害や頭頂葉症状（視空間認知障害、構成障害）が加わる。
- 初老期発症のADでは、失語症状や視空間認知障害・視覚構成障害等の記憶障害以外の認知機能障害が前景に立つことも多い。
- 病識の低下、うつ症状やアパシー等の精神症状、場合わけや取り繕い反応といった特徴的な対人行動がみられる。
- 比較的初期から、物盗られ妄想が認められる場合がある。病初期から局所神経症候を認めることは少ない（グレードなし）。

「認知症疾患ガイドライン2010」から

図5 アルツハイマー型認知症（AD）の症状・診断のポイント

1. 進行性認知機能障害の存在(DLB probable/possibleに必要).
初期には記憶障害がめだたないこともある.
2. つぎの中核症状の2項目がある（1項目では“疑い”）
 - a) 注意力や意識清明度の変動
 - b) 鮮明な再発性幻視体験
 - c) 特発性のパーキンソニズム
3. DLBを示唆する特徴（中核症状1個と示唆徴候1個→probable）
 - a) レム期睡眠行動異常症
 - b) 抗精神病薬に対する顕著な感受性
 - c) SPECT/PET大脳基底核のドーパミントランスポーター取り込み低下
4. DLBを支持する特徴（診断的特異性は証明されていない）
 - a) 繰り返す転倒・失神
 - b) 一過性の意識障害（一過性意識喪失）
 - c) 高度の自律神経障害（起立性低血圧など）
 - d) 幻視以外の幻覚
 - e) 系統化された妄想
 - f) うつ症状
 - g) CT/MRIで側頭葉内側部が保たれる
 - h) 機能画像で後頭葉のびまん性取り込み低下
 - i) MIBG心筋シンチの取り込み低下
 - j) 脳波で初期からの除波活動

図6 DLBの臨床診断基準改訂版（第3回DLB国際ワークショップ（2005））

昨晩の巨人阪神戦で活躍した選手の名前がなかなか思い出せない、というのが端的な例であり、多くの人が経験しているもの忘れである。これは、良性のもの忘れと表現することもできる。一方、昨日友人に会ったことを忘れてしまうとか、食事を摂ったのに食べたことを覚えていないなどは、エピソード記憶の障害で、いわゆる悪性のもの忘れで、アルツハイマー型認知症などで見られる（図4）。このような近時記憶障害や、特に時間の見当識の障害が目立つ場合は、アルツハイマー型認知症を第一に疑うこととなる。

アルツハイマー型認知症では神経局所症状がみられることはほとんどなく、MMSEや改訂長谷川式簡易知能評価スケールを用いて、近時記憶障害や見当識障害の存在を確認することが重要である。患者が一人で来院している場合などは、必ず家族にも来院していた

だき、家族もエピソード記憶の障害を感じておられるかを確認する必要がある。アルツハイマー型認知症は進行に伴い、視空間認知機能の障害が出現し、五角形の模写や立方体の模写などができなくなってくる（図5）。

そのうえで、アルツハイマー型認知症が強く疑われた場合は、MRIや脳血流検査などの検査を施行し、解析結果から臨床診断の裏付けを行うこととなる。

4. レヴィ小体型認知症

レヴィ小体型認知症も進行性の記憶障害を呈するものの、パーキンソニズムや幻視、一過性の意識障害などのユニークな合併が認められることが多く、この点が診断上重要なポイントとなる。これらの特異な症状

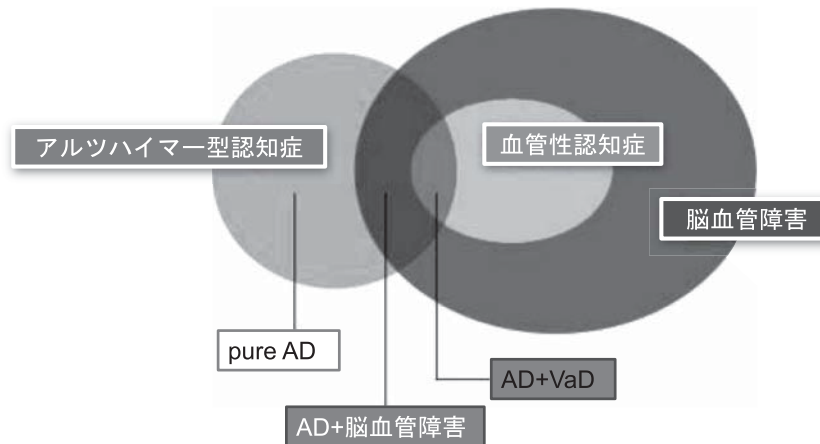
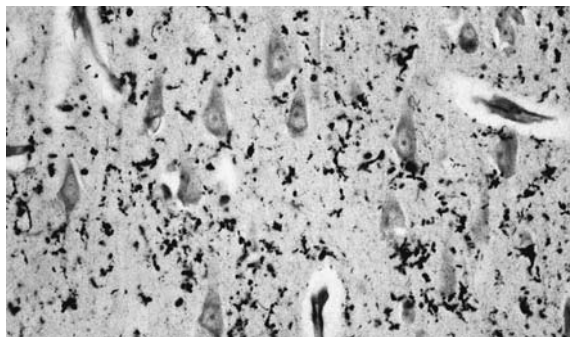


図7 アルツハイマー型認知症は病理学的に半数以上に脳梗塞を合併している



海馬 CA1 ~海馬支脚

図8 嗜銀顆粒性認知症 海馬 CA1 で観察される嗜銀顆粒 (ガリアス染色)

や特徴をまとめたものが第3回国際ワークショップで改訂された臨床診断基準³で、レビイ小体型認知症の臨床診断に大変有用である (図6)。

特に、a) 意識清明度の変動、b) 鮮明な幻視、c) パーキンソニズムの中核症状、a) レム期睡眠行動異常症、b) 抗精神病薬に対する顕著な感受性の二つの示唆徴候、そして、a) 繰り返す転倒・失神、b) 一過性の意識障害という二つの指示徴候に注目して、診察することをお勧めする。いずれもアルツハイマー型認知症ではあまり見られない症状であり、ご家族から聞き出すことができれば、診断に大きく踏み出すことができる。

レビイ小体型認知症もアルツハイマー型認知症と同様に、臨床的に目星をつけることができたなら、臨床診断を確認するために脳血流検査や MIBG 心筋シンチグラフィを行う。

5. 合併病変

実際の臨床現場で遭遇する症例では、特に高齢者においては、これらの原因疾患が複数合併していることが少なくない。特に、頻度の高いのは、アルツハイマー型認知症と血管性認知症(脳血管障害)の合併である。脳血管性認知症と診断した場合でも、臨床症状や経過から典型的でないと感じた場合は、アルツハイマー型認知症の合併を疑うことが重要である (図7)。合併と考えるかどうかという点は治療方針にも大きく関わってくるため、診断上の重要なポイントである。

6. 高齢者タウオパチー

最近になって、臨床的には診断が困難だが、アルツハイマー型認知症と酷似するタウオパチーという病態が知られるようになってきた。特に高齢者に多く見られ、高齢者タウオパチーと呼ばれる。この中には、進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核変性症といった神経難病も含まれるが、半数程度を嗜銀顆粒性認知症とよばれる疾患が占める (図8)。

嗜銀顆粒性認知症は、アルツハイマー型認知症と類似して、側頭葉内側面の萎縮が高度で、頭部 MRI で VSRAD (Voxel-based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease) 解析を行うと、しばしば高い Z スコアを呈し、アルツハイマー型認知症との鑑別が問題となる。少数ではあるが、画像、病理ともにそろった症例の臨床病理学的検討⁴では、側頭葉病変の左右差がアルツハイマー型認知症より目立つというデータが出ている。しかし、いまだ、診断に有用なバイオマーカーはなく、生前の診断は困難であ

る。多くのアルツハイマー型認知症とは異なり，コリンエステラーゼ阻害薬が無効である可能性が指摘されており，臨床上鑑別する意義は大きい。

おわりに

認知症の治療はまだまだ十分なものではないが，少しずつ症状改善薬が登場し，根本治療薬 disease-modifying drugs の話題が学会ごとに持ち上がり，決して夢物語ではなくなってきた。われわれは，きちんとした鑑別診断を行い，その診断に基づき，ケアを考え，治療法を考える時期にきているのではないか。

文献

1. 「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会：認知症疾患治療ガイドライン 2010, 2010, 医学書院.
2. 長田 乾, 山崎貴史, 高野大樹：血管性認知症の病態と診断. 日本内科学会誌 2012; 141: 545-549.
3. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J et al.: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies Third report of the DLB consortium. Neurology 2005; 65: 1863-1872.
4. Adachi T, Saito Y, Hatsuta H et al.: Neuropathological asymmetry in argyrophilic grain disease. J Neuropathol Exp Neurol 2010; 69: 737-744.

(受付：2012年7月31日)

(受理：2012年8月31日)

—特集 [認知症の診断治療の update] —

Alzheimer 病を中心とした認知症の画像診断

松田 博史

国立精神・神経医療研究センター

脳病態統合イメージングセンター

Neuroimaging of Dementia Focused on Alzheimer's Disease

Hiroshi Matsuda

Integrative Brain Imaging Center, National Center of Neurology and Psychiatry

Abstract

Remarkable progress has been recently achieved in neuroimaging of Alzheimer's disease prominently in MRI and amyloid PET imaging. We reviewed current morphological and functional MRI and amyloid PET imaging with attention to Pittsburgh compound-B (PiB), the most extensively investigated and validated tracer. Automated voxel-based morphometry of brain MRI has been prevailed in Japan using voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD) for the sensitive detection of selective atrophy in medial temporal structures. Arterial spin labeling technique for the evaluation of brain perfusion without any contrast material may replace FDG-PET or brain perfusion SPECT. PiB specifically binds to fibrillar beta-amyloid deposits in such as those found in the cerebral cortex and striatum. PiB-PET imaging is a sensitive and specific biological marker for underlying amyloid deposition that is an early event on the path to dementia. Amyloid imaging in healthy controls and mild cognitive impairment patients may offer the possibility detecting those at high risk of future AD, as so candidates for early preventive measures if and when they become available.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 280-284)

Key words: Alzheimer's disease, MRI, PET, Amyloid, VSRAD

はじめに

従来, Alzheimer 病の診断は認知症の診断基準を満たして初めて可能となるものであったが, より早期の治療介入を考慮する上では, 認知症の診断基準を満たす前での診断が望ましい. 2011年に提唱された Alzheimer 病の診断基準では, 従来の認知症に加え,

軽度認知障害, さらには認知障害のない前臨床の段階が新たな診断分類として呈示された¹. これは, 最近, 発展の著しい画像診断技術や脳脊髄液検査により, Alzheimer 病に特徴的な病理のバイオマーカーを認知症の発症前から検出できるようになったことによる. しかし, これらのバイオマーカーが検出されても, 必ずしも認知症に進展するとは限らず, バイオマーカーを含めた診断基準は研究用の位置づけにとどまっている. 本

Correspondence to Hiroshi Matsuda, Integrative Brain Imaging Center, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1 Ogawa-Higashi, Kodaira, Tokyo 187-8551, Japan

E-mail: matsudah@ncnp.go.jp

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

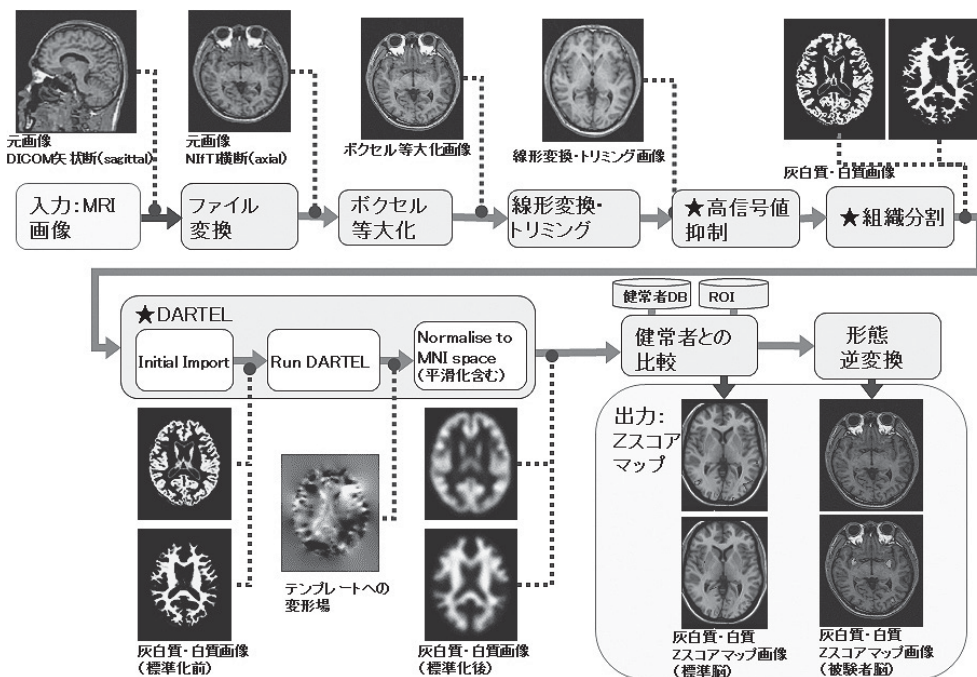


図1 VSRAD[®] 解析の手順

3次元収集された1mmスライス厚のT1強調のMRIを灰白質、白質、脳脊髄液に分割する（組織分割）。その後、灰白質と白質画像をDARTEL手法により、標準脳のテンプレートに精度良く形態変換する。灰白質、白質それぞれにおいて、健常者データベースと比較し、ボクセル単位において、健常者データベースの平均からの偏位をZスコアマップで表示する。

稿では、認知症の画像診断の進歩について述べる。

構造的MRIによる診断

Alzheimer病においては、正常加齢では見られない内側側頭部の選択的萎縮が早期に起こることが知られている。萎縮には軽度の左右差が通常見られる。この中でも最も早く神経細胞脱落が起こり萎縮の見られる部位である嗅内皮質は海馬傍回の最前部である。ただし、その容積は正常でも2mLに満たず萎縮の視覚評価は困難である。また、嗅内皮質の容積測定のマーカーとなる側副溝には変異が多く、用手による領域設定で容積を測定したとしても誤差が大きい。一方、海馬の容積は正常では両側で6mLを超え、測定誤差も少ないものの、海馬の萎縮は嗅内皮質の萎縮に比べ、特異性が乏しいとされる。これらの構造的容積測定の自動化が長年、研究されてきており、最近、多用されるフリーソフトウェアとして、米国で開発されたFreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>)がある。しかし、1症例の処理に10時間以上かかり、画質が悪い場合には、測定誤差も大きい。

脳の絶対的な容積測定ではなく、正常データベースと比較することにより、統計学的解析値から脳萎縮を

評価する方法が実用的レベルに達している。最も多用されている方法として、voxel-based morphometry (VBM) があげられる。この方法は、3DのT1強調の全脳MRIを灰白質、白質、脳脊髄液に自動的に分離し、標準脳のテンプレートに形態変換してから、個々の患者の灰白質濃度や容積絶対値をボクセルごとに正常データベースと統計学的に比較するものである。VBMの簡便な解析プログラムとして、われわれは2005年にVoxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease (VSRAD[®])を開発した²。このソフトウェアは高齢者の正常データベースを有し、個々の症例の灰白質容積低下部位に関して、正常データベースの平均からの偏位をZスコアマップとして表示するものである。フリーソフトウェアとしてリリースして以来、全国2,000を超える施設で用いられるにいたった。2012年2月には大幅な改訂を行い、VSRAD[®] advanceとしてリリースした³ (図1)。今回の改訂の大きな項目として、①灰白質、白質、脳脊髄液の分離の精度が向上した。このことにより、従来のバージョンでは、分離が失敗した症例でも解析が可能となった。②標準脳の形態への解剖学的標準化にDARTELとよばれる高精度の手法を採用することにより、解剖学的位置精度を著明に向上させる

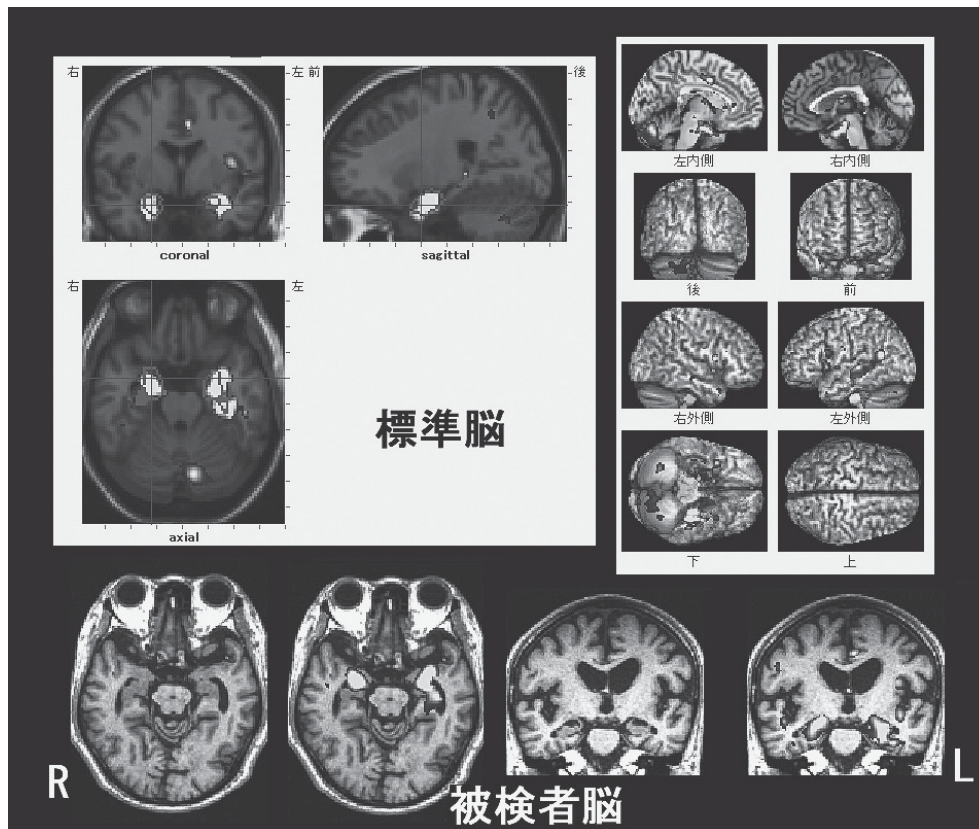


図2 70代前半 Alzheimer 病男性の脳 MRI の VSRAD[®] 解析

Mini-mental state examination スコアは 24 点と正常域であり内側側頭部の萎縮の評価は視覚上困難である。VSRAD[®] では正常データベースと比較した場合の有意の萎縮部位が両側内側側頭部に Z スコアマップのグレイスケール表示で示されている。この Z スコアマップは標準脳の断層上または脳表上、さらには被検者脳上に表示される。

ことが可能になった (図 2)。この結果、灰白質のみならず、白質の容積評価も可能となった。この新しいバージョンの VSRAD[®] により、Alzheimer 病の前臨床段階での早期診断および縦断的観察の精度の向上が期待される。

VBM のほかには、縦断的検討に優れるとされる tensor-based morphometry (TBM) を用いての検討が見られる⁴。TBM では、高次元の非線形変換によりベースライン画像に経過観察の画像を完全に形態学的に合わせこむことにより、変形時に求められたヤコビアンから萎縮率を算出することができる。健常者での年間の皮質萎縮率は 0.5% 以下であり、側頭葉から前頭前野、下頭頂小葉、楔前部などの広範囲に萎縮が見られるが、後頭葉皮質、上頭頂小葉、上前頭回、舌状回と中心溝周囲皮質では萎縮が見られない。一方、Alzheimer 病では年間の萎縮率は 1% 以上であり、特に側頭葉外側皮質、後部帯状回、楔前部、脳梁膨大部後皮質で 2.5% を超える高い萎縮が見られたという。

機能的 MRI による診断

MRI では血流イメージングにより脳機能を見ることができ、血流イメージングは磁化率変化を見ることができ、①常磁性造影剤の急速投与による方法、②Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) 法、③Arterial Spin Labeling (ASL) 法に分類される。①は外因性の非拡散物質を用い、②は内因性の oxyhemoglobin と deoxyhemoglobin の存在比率の変化をとらえ、③は血液のプロトン内因性造影剤として用いる方法である。これらの中で ASL 法は高い信号対雑音比が得られる 3 テスラの MRI 装置の普及に伴い注目されるようになってきている。その理由としては、ASL 法では造影剤を用いる必要はなく、全く無侵襲である。また、賦活領域を検出する BOLD とは異なり脳血流情報を直接画像化することが可能である。さらに、核医学的手法である¹⁵O 標識水を用いる PET や脳血流製剤を用いる SPECT とは異なり、放

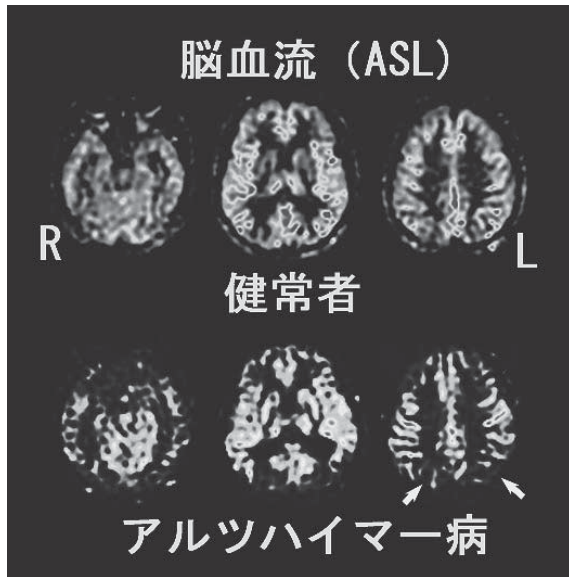


図3 MRIによる脳血流測定 (Arterial Spin Labeling: ASL)

健常者に比べ、Alzheimer病では、両側頭頂葉皮質に血流低下が見られる(矢印)。造影剤も放射性トレーサも用いないMRIを用いた脳血流測定は認知症診断に今後、多用されていく可能性がある。

射線被ばくがない。安全かつ数分で脳血流測定が可能であり、繰り返し測定も容易である。ASL法は動脈血中のプロトンを反転パルスでラベルし、そのラベルされた動脈血が動脈から毛細血管に移行し、脳実質のプロトンと交換されることにより脳組織の血流イメージングを可能とする。ラベルされた動脈血が多ければ多いほど血流量は高いことになる。ASLは数分で撮像が可能のためMRIのルーチン撮像に組み込むことが可能である。Alzheimer病においても頭頂葉を中心とする特異的な血流低下パターンが得られており、FDG-PETと同等の機能画像が得られている⁵(図3)。これらの報告では、脳血流SPECTやPETのごとく、ASLによる脳血流画像の解剖学的標準化を行った上で健常者のデータベースと統計学的に比較することにより後部帯状回から楔前部などAlzheimer型認知症に特異的な部位の血流低下が報告されている。

アミロイドPET

Alzheimer病の病理学上の特質として、βシート構造を取ったアミロイドβペプチドからなる老人斑の沈着と、過剰にリン酸化されたタウタンパクからなる神経原線維変化の出現が知られている。これらの病変の中でも、老人斑の沈着は、Alzheimer病発症過程の

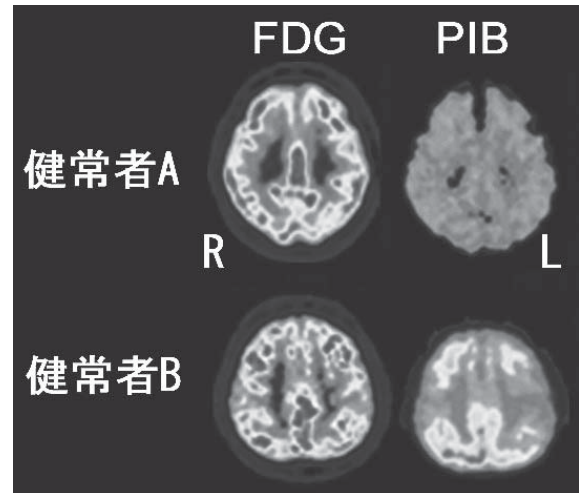


図4 健常者における¹¹C-PIBによるアミロイドPET
認知機能正常の健常者Aでは、βアミロイド沈着は見られないが、同じく認知機能正常の健常者Bでは、βアミロイド沈着が大脳皮質に見られる。糖代謝PET (FDG)は両者とも正常である。

最も初期段階から生じる病理学的変化と考えられ、臨床症状が現れる十数年前から始まることが明らかとなっている。老人斑は、新皮質の基底部から蓄積し始め、その後、大脳皮質の全領域に進展する。体外からの老人斑の検出は、Alzheimer病の早期診断につながると考えられることから、アミロイドイメージングプローブを利用した老人斑の生体内での画像診断が広く行われるようになった。現在最も世界で広く用いられているイメージング剤はMathisらによって開発された¹¹C標識Pittsburg Compound B (¹¹C-PIB)⁶である。

正常脳における¹¹C-PIBは白質を主体に非特異的集積を示し、大脳皮質や線条体に有意の集積は見られない。一方、Alzheimer病脳では、前頭前野、後部帯状回から楔前部などの大脳皮質、および線条体に¹¹C-PIBの高い集積が見られる⁷。病理学上、老人斑が少ないとされる内側側頭部での集積は低い。Alzheimer病脳における¹¹C-PIB集積と剖検脳における病理学的な老人斑の分布はほぼ一致することが証明されている。¹¹C-PIB集積の定量的評価のためには非特異的集積しか見られない小脳を参照部位とすることにより、採血操作を伴わない非侵襲的方法が用いられる。投与直後から70分ぐらいまでの脳内動態を用いるLoganプロット法と、投与1時間後ぐらいの画像において対小脳比を求める方法がある。両方の結果は良好な相関を示すものの、解析データの信頼性は高計数率データを扱うLoganプロット法が高い。Loganプロット法では、定量値として小脳に対する分布容積比が用いら

れ、大脳皮質における病的集積を示す閾値としては、小脳に対して1.5倍の値が一般的に用いられる。アミロイド沈着は認知機能障害が出現する前に急激に増加し、認知機能障害が出現した時点ではほぼプラトーに達し、その沈着速度が弱まる可能性が示唆されている。¹¹C-PIBの大脳皮質における病的集積は、認知機能障害の見られない健常高齢者においても20%以上に見られ、その率は加齢とともに増加する(図4)。このアミロイド沈着はAlzheimer病発症の高い危険因子であると推定されている。また、軽度認知障害において、大脳皮質における¹¹C-PIB集積例と非集積例が見られ、集積例は高率にAlzheimer病に移行すること、また非集積例では移行は見られず認知機能が正常化する例もあることが報告されている⁸。最近では、デリバリーが可能な¹⁸F標識のアミロイドPET製剤が開発され⁹、すでに米国では医用サイクロトロンを有さないPET施設でもアミロイドPETが施行可能となっている。

おわりに

PET用分子イメージングプローブの開発とともに、PET装置自体にもハードウェアおよびソフトウェアで進歩が見られ、高解像度の装置が市販されるようになってきた。最近では高磁場MR装置内にPET検出器を組み込み、PETとMRIデータを同時に収集できる装置が開発され、すでに欧米のみならずアジアでも導入されている。このように、認知症の画像師団においては今後ますます、PETとMRIを相補的に用いる傾向が強まると考えられる。

文献

1. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA et al: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 280-292.
2. Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K et al: Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett* 2005; 382: 269-274.
3. Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K et al: Automatic Voxel-Based Morphometry of Structural MRI by SPM8 plus Diffeomorphic Anatomic Registration Through Exponentiated Lie Algebra Improves the Diagnosis of Probable Alzheimer Disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33: 1109-1114.
4. Fjell AM, Walhovd KB, Fennema-Notestine C et al: One-year brain atrophy evident in healthy aging. *J Neurosci* 2009; 29: 15223-15231.
5. Musiek ES, Chen Y, Korczykowski M et al: Direct comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2012; 8: 51-59.
6. Mathis CA, Wang Y, Holt DP et al: Synthesis and evaluation of ¹¹C-labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents. *J Med Chem* 2003; 46: 2740-2754.
7. Matsuda H, Imabayashi E: Molecular neuroimaging in Alzheimer's disease. *Neuroimaging Clin N Am* 2012; 22: 57-65.
8. Wolk DA, Price JC, Saxton JA et al: Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes. *Ann Neurol* 2009; 65: 557-568.
9. Rowe CC, Villemagne VL: Brain amyloid imaging. *J Nucl Med* 2011; 52: 1733-1740.

(受付：2012年7月4日)

(受理：2012年8月3日)

アルツハイマー病の分子病態

～特にアミロイドβ蛋白を中心に～

玉岡 晃

筑波大学医学医療系神経内科学

Pathogenesis of Alzheimer's Disease with Special Reference to Amyloid β Protein

Akira Tamaoka

Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

1. はじめに

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) は認知症の原因疾患の中で最も頻度が高く、潜行性に発症し、緩徐に進行する原因不明の神経変性疾患である。ADの神経病理学的な特徴は、海馬や大脳皮質の萎縮が見られ、顕微鏡的には神経細胞の脱落、老人斑や神経原線維変化の沈着が広範に認められる点である。老人斑や神経原線維変化の主要構成成分としては、アミロイドβ蛋白 (amyloid β protein; Aβ) と高度にリン酸化されたタウ蛋白がそれぞれ同定されている。以下のような知見によりAβの脳内沈着はADの発症機序においてタウよりも上流に位置し、ADの病因により密接に関連した現象であろうと推測されている。すなわち、①Aβ沈着である老人斑は神経原線維変化に比べてADに対する疾患特異性が高いこと、②主に非線維性のAβ沈着である瀰漫性老人斑はAD脳の最初期病変であること、③常染色体性優性遺伝形式をとる家族性ADのなかに、Aβ前駆体 (amyloid precursor protein; APP) の点突然変異や重複が疾患と連鎖して見出されていること、④Aβ、特に重合したAβ凝集体が神経毒性を有すること、などである。このAβを中心に据えたAD発症機構に関する仮説はアミロイドカスケード仮説¹と呼ばれている。アミロイドカスケード仮説を基盤とした治療法(βセクレターゼ阻害薬、γセクレターゼ阻害薬、αセク

レターゼやAβ分解酵素の活性化、Aβ免疫療法、Aβ凝集阻害薬、抗炎症薬、神経細胞保護薬など)の開発が進められているが、最近では、老人斑などとして沈着した高度に重合したAβではなく、少量が重合した可溶性Aβオリゴマーが主要な病因関連物質と考えられており、これに対する治療(Aβオリゴマー特異的モノクローナル抗体など)も研究開発されている。本稿では、ADの病態におけるAβオリゴマーの病因的意義を中心に、最近の知見を紹介する。

2. Aβの構造と凝集

APPは細胞膜受容体類似の糖蛋白で、I型の1回膜貫通型膜蛋白であり、AβはAPPの細胞膜貫通部分から細胞外領域の一部にかけて位置している。1992年Shojiら²、Haassら³によって相次いで可溶性のAβが発見されたため、これがいかにして不溶化し沈着するかが問題となってきた。1993年、Jarrettら⁴は合成Aβペプチドを用いた重合実験により、C末端が42(43)位で終わるAβ42(43)はC末端が40位で終わるAβ40よりもきわめて凝集しやすく、いったんAβ42(43)が凝集するとそれが核となり、Aβ42(43)のみならずAβ40も重合が促進されていくという現象を見出した。このことが契機となって、ADの発症機序におけるAβ分子種の意義に関する研究が飛躍的に進展した。すなわち、Aβ、特にC末端の長いAβ42やAβ43(long Aβ)の脳内蓄積がADの発症機構における

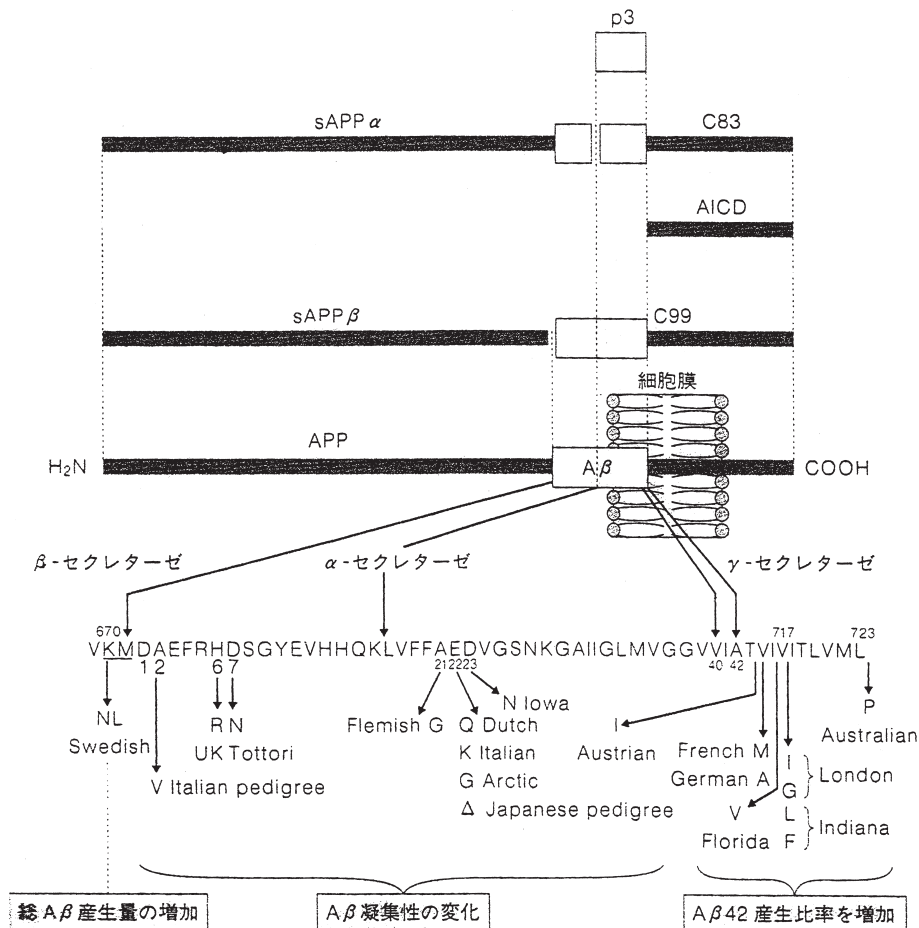


図1 A β の構造と家族性ADやアミロイドアンギオパチーに関連する変異とその効果
 APP: amyloid precursor protein, sAPP: secreted APP, AICD: APP intracellular domain, A β : amyloid β protein.

重要なステップであることが明らかにされ⁵, すべてのタイプのADにおいてlong A β の蓄積は共通の病態であることが示唆された^{6,7}. long A β は通常優位に存在するA β 40よりも高度に凝集しやすいことから, この周りにA β 40が線維形成し, 老人斑の芯となるものと考えられている⁸. 一方, A β の産生を促進されたトランスジェニックマウスではADと同様な神経細胞の変性や認知障害が生じることが示され^{9,10}, ADにおけるA β の第一義的な重要性が支持された. また, 凝集したA β が神経毒性に作用することも示されてきた⁵. したがって, より凝集しやすいlong A β が, より強い毒性を有するものと考えられてきた.

3. APPの代謝とA β の産生

APPは生体内で広範に発現しており, A β はAPPの正常代謝産物として大部分の細胞において生成されている. β -セクレターゼはA β のN末端であるAsp+1で切断する蛋白分解酵素に対して命名されたもので

あるが, この分解によってsAPP β と呼ばれる分泌型APP (sAPP)の細胞外領域とC99と呼ばれる99個のアミノ酸部分から成る膜結合型のC末端断片 (C-terminal fragment: CTF)という2種類の断片が生じる. β -セクレターゼによる分解の後, C99は第2のセクレターゼである γ -セクレターゼの基質となり, A β のC末端が切断されてA β が細胞外に分泌され, C末端断片はAICD (APP intracellular domain)として核に移行し, 転写因子として働く¹¹. γ -セクレターゼによって分解されるCTFの膜内切断は, 最初は細胞質に近い部分で生じ, その後3アミノ酸ずつの切断がN末端方向に進み, 最終的にA β が産生される¹². 最初の切断位置の違いにより, A β のC末端は単一ではなく37~43などのスペクトラムを有している. 正常ではA β 40が優位であるが, A β 42は全A β の約10%を占める. 第3のセクレターゼである α -セクレターゼはAPPをA β の中央部のLeu+17で切断し, sAPP α と呼ばれるsAPPの細胞外領域と83個のアミノ酸からなるC83と呼ばれる膜結合型CTFを生じ,

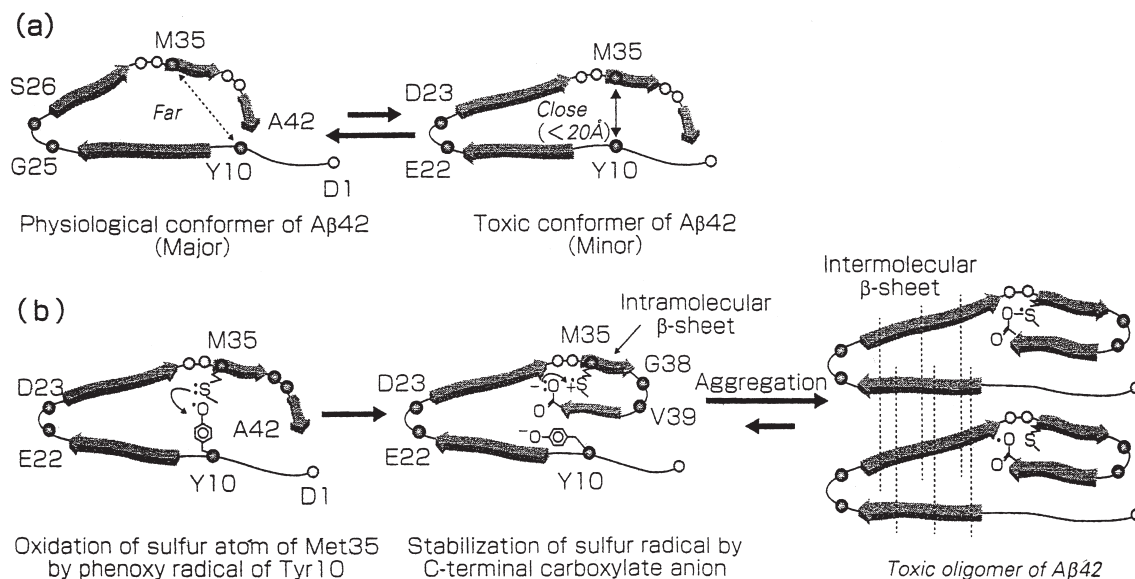


図2 Aβ42の生理的（非毒性）コンフォーマーと毒性コンフォーマー（文献35より引用）

生理的には Gly-25, Ser-26 付近でターンする非毒性コンフォーマーが優位であるが、AD では Glu-22, Asp-23 付近にターン構造を有する毒性コンフォーマーの存在が示されている。この毒性コンフォーマーは Tyr-10 と Met-35 を近接させることにより遷移金属の存在下で Met-35 のイオウ原子を酸化してラジカルを形成する。このラジカルは C 末端のカルボキシル基により安定化され、Aβ のオリゴマー形成が促進される。

C83 はさらに γ セクレターゼによって分解され、p3 と呼ばれる分子量 3 kDa の断片となる (図1)。

常染色体性優性遺伝の早期発症型家族性 AD (familial AD : FAD) をきたす APP の変異はセクレターゼの作用部位の近傍に存在しており、セクレターゼの分解効率や作用部位に直接的に影響するものと考えられている。例えば、スウェーデン型の APP 変異は Aβ の N 末端直前の LysMet が AsnLeu に二重変異したものであるが、これによって β -セクレターゼの基質分解効率が増加し、Aβ の産生が増えることとなる。 γ -セクレターゼの作用部位の近傍にも数種の FAD 変異が同定されており、これらは Aβ42 の産生を増加させる方向に γ -セクレターゼの作用部位をシフトさせている¹³。 α -セクレターゼの作用部位近傍にも FAD 変異は存在し、これらは α -セクレターゼの分解効率を抑制し、結果として β -セクレターゼの基質としての APP を増加させ、Aβ の産生亢進に結びつけるとともに、凝集性を亢進させる方向に作用している (図1)。 Tomiyama ら¹⁴ によって報告された Osaka 変異型 APP (E693Δ) を有する FAD 家系は、さらに Aβ オリゴマーの重要性を支持する重要な知見を与えた。本変異型 APP からは変異型 Aβ (E22Δ) が産生されるが、この変異型 Aβ は Aβ フィブリルではなく Aβ オリゴマーを主に形成し、Aβ オリゴマーによる毒性のみで神経症状が発症することを示唆した。また、彼らは Osaka 変異型 APP (E693Δ) 遺伝子導入マウス

を作製し、脳内に Aβ オリゴマーが検出され、老人斑以外のすべての AD 病理と認知機能障害が認められることを明らかにした¹⁵。また、同変異はミトコンドリアをはじめとする細胞内小器官の機能を障害してアポトーシスを誘導することも証明した¹⁶。以上の知見は Aβ オリゴマーが神経毒性を有するという仮説を強く支持しているものと考えられる。

4. Aβ の病因的意義

1) Aβ オリゴマーの種類

細胞外の沈着物である老人斑が Aβ フィブリルから成る巨大な不溶性凝集物であることや培養神経細胞に Aβ フィブリルを加えると細胞死が生じることより、アミロイドカスケード仮説では当初 Aβ フィブリル→神経細胞死→認知機能低下、というカスケードが考えられていた。しかしながら、Aβ フィブリルによる細胞死誘導に必要な Aβ 濃度が高すぎることや AD の認知機能障害と老人斑の密度 (Aβ フィブリル量) が相関しないことより、このカスケードには難点が指摘されてきた。その後、可溶性 Aβ 量の方が AD の重篤度と相関することや生理的な Aβ 濃度で生じる可溶性 Aβ 凝集体 (Aβ オリゴマー) がシナプス機能を障害することが明らかとなり¹⁷、Aβ オリゴマー仮説¹⁸ が唱えられるようになった。

2) A β オリゴマーの毒性機序

A β のオリゴマーはその大きさにより、2~3分子からなる low-n オリゴマー¹⁹、12分子程度の A β -derived diffusible ligand (ADDL)¹⁷ や A β *56²⁰、50分子以上の線維に近いプロトフィブリル²¹ に分類されている。

産生された A β は直ちにダイマーやトリマーなどの低分子数が凝集した low-n オリゴマーを形成する。AD やダウン症 (APP の存在する 21 番染色体のトリソミー) 脳の可溶性画分に A β ダイマーが検出されている²²。ADDL や A β *56 は直径 4.8~5.7 nm、分子量 56 Kd、12分子程度の球状オリゴマーであり、AD 脳の可溶性画分では対照の 12 倍に増加していた²³。A β のプロトフィブリルは直径 6~10 nm、長さ 5~160 nm、平均分子量 100 Kd 以上の線維性オリゴマーである。

これらの A β オリゴマーのいずれが実際の AD 脳で神経毒性を発揮しているかについては今後のさらなる検討が必要であるが、A β オリゴマーが細胞外から細胞膜上のグルタミン酸トランスポーター、インシュリン受容体、アセチルコリン受容体を介して、あるいは NMDA 受容体を阻害することによってシナプス機能を障害するものと推測されている。また、細胞膜でイオンチャンネル様のポアを形成したり、細胞内小器官に蓄積して小胞体ストレスなどを介したりすることによって、アポトーシスを誘導する可能性が考えられている。また、LTP の抑制や LTD の増強より、A β オリゴマーが学習・記憶機能の障害作用を有することが示唆され、それがグルタミン酸と密接な関係にあることが明らかとなった。

5. 酸化ストレスと A β の神経毒性

酸化ストレスとは、活性酸素や活性窒素などによる酸化障害とこれから生体を防御する抗酸化作用とのバランスが崩れて、前者が優勢になった状態であるが、AD 脳においては脂質、蛋白、核酸の酸化障害が認められ、AD の病態において酸化ストレスが注目されている。酸化刺激によって *in vitro* で細胞内 A β ^{24,25}、特に A β 42²⁶ の増加が報告されており、AD の危険因子である ApoE の isoform 依存的な抗酸化作用が関与する可能性が示唆されている²⁷⁻³⁰ ことから、酸化ストレスは AD の病態カスケードのかなり上流において重要な意義を有する可能性が考えられている。

免疫組織化学的に神経細胞内にはアミロイド線維は見られず、A β 42 は可溶性モノマーもしくはオリゴマーとして蓄積すると考えられている。細胞内に蓄積

した A β 42 は ABAD (amyloid β peptide alcohol dehydrogenase) と結合してミトコンドリアを障害しフリーラジカルを惹起することが示されている³¹。A β 42 が転写因子である可能性を示唆するものとして、細胞内 A β 42 が p53 プロモーターに直接結合し、p53 mRNA の発現を促進することでアポトーシスを誘導することも報告された³²。これらの知見より、小胞体での過剰産生や酸化ストレスなどが誘因となって細胞内に蓄積した A β 42 がミトコンドリア、シナプス、プロテアソームなどの障害を生じるとともに、一部が核に移行して p53 依存性のアポトーシスを促進することが推測されている³³。また、Glu-22, Asp-23 付近にターン構造を有する毒性コンホマー (生理的には Gly-25, Ser-26 付近でターンする非毒性コンホマーが優位) の存在が示されているが、この毒性コンホマーは Met-35 のラジカル形成能を増強させており、酸化ストレスの観点からも注目を集めている³⁴⁻³⁷ (図 2)。

6. おわりに

AD の発症機構における A β の意義について、アミロイドカスケード仮説から A β オリゴマー仮説への変遷を中心に概説した。AD の病因関連物質としての A β の分子形態は、不溶性フィブリルから可溶性オリゴマーに転換されたわけであるが、A β が重要であるという認識には変化はない。A β の脳内蓄積が AD の神経病理学的特徴の一つであることは明確な知見であり、A β の生成と凝集や沈着、その神経毒性のメカニズムの解析は AD の病態を解明し根本的な治療法を開発する上で必須の課題である。

文 献

- Hardy JA, Higgins GA: Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992; 256: 184-185.
- Shoji M, Golde TE, Ghiso J et al: Production of the Alzheimer amyloid β protein by normal proteolytic processing. *Science* 1992; 258: 126-129.
- Haass C, Schlossmacher MG, Hung AY et al: Amyloid β -peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature* 1992; 359: 322-325.
- Jarrett JT, Berger EP, Lansbury PT Jr: The carboxy terminus of the beta amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry* 1993; 32: 4693-4697.
- Small DH, McLean CA: Alzheimer's disease and the amyloid beta protein: What is the role of amyloid? *J Neurochem* 1999; 73: 443-449.

6. Scheuner D, Eckman C, Jensen M et al: Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nature Med* 1996; 2: 864-870.
7. Kuo Y-M, Emmerling MR, Vigo-Pelfrey C et al: Water-soluble A β (N-40,N-42) oligomers in normal and Alzheimer disease brains. *J Biol Chem* 1996; 271: 4077-4081.
8. Jarrett JT, Lansbury PT: Seeding "one-dimensional crystallization" of amyloid: a pathogenic mechanism in Alzheimer's disease and scrapie? *Cell* 1993; 73: 1055-1058.
9. Seabrook GR, Rosahl TW: Transgenic animals relevant to Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* 1999; 38: 1-17.
10. Emilien G, Maloteaux J-M, Beyreuther K, Masters CL: Alzheimer disease: mouse models pave the way for therapeutic opportunities. *Arch Neurol* 2000; 57: 176-181.
11. Kimberly WT, Zheng JB, Guenette SY, Selkoe DJ: The intracellular domain of the β -amyloid precursor protein is stabilized by Fe65 and translocates to the nucleus in a notch-like manner. *J Biol Chem* 2001; 276: 40288-40292.
12. Qi-Takahara Y, Morishima-Kawashima M, Tanimura Y et al: Longer Forms of Amyloid β Protein: Implications for the Mechanism of Intramembrane Cleavage by γ -Secretase. *J Neurosci* 2005; 25: 436-445.
13. Hutton M, Perez-Tur J, Hardy J: Genetics of Alzheimer's disease. *Essays Biochem* 1998; 33: 117-131.
14. Tomiyama T, Nagata T, Shimada H et al: A new amyloid β variant favoring oligomerization in Alzheimer's-type dementia. *Ann Neurol* 2008; 63: 377-387.
15. Tomiyama T, Matsuyama S, Iso H et al: A mouse model of amyloid β oligomers: their contribution to synaptic alteration, abnormal tau phosphorylation, glial activation, and neuronal loss in vivo. *J Neurosci* 2010; 30: 4845-4856.
16. Umeda T, Tomiyama T, Sakama N et al: Intraneuronal amyloid β oligomers cause cell death via endoplasmic reticulum stress, endosomal/lysosomal leakage, and mitochondrial dysfunction in vivo. *J Neurosci Res* 2011; 89: 1031-1042.
17. Lambert MP, Barlow AK, Chromy BA et al: Diffusible, nonfibrillar ligands derived from A β 1-42 are potent central nervous system neurotoxins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 6448-6453.
18. Selkoe DJ: Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 2002; 298: 789-791.
19. Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV et al: Naturally secreted oligomers of amyloid β protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature* 2002; 416: 535-539.
20. Lesné S, Koh MT, Kotilinek L et al: A specific amyloid- β protein assembly in the brain impairs memory. *Nature* 2006; 440: 352-357.
21. Walsh DM, Lomakin A, Benedek GB, Condron MM, Teplow DB: Amyloid β -protein fibrillogenesis. Detection of a protofibrillar intermediate. *J Biol Chem* 1997; 272: 22364-22372.
22. Shankar GM, Li S, Mehta TH et al: Amyloid- β protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med* 2008; 14: 837-842.
23. Gong Y, Chang L, Viola KL et al: Alzheimer's disease-affected brain: Presence of oligomeric A β ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 10417-10422.
24. Paola D, Domenicotti C, Nitti M et al: Oxidative stress induces increase in intracellular amyloid β -protein production and selective activation of β I and β II PKCs in NT2 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 268: 642-646.
25. Misonou H, Morishima-Kawashima M, Ihara Y: Oxidative stress induces intracellular accumulation of amyloid beta-protein (A β) in human neuroblastoma cells. *Biochemistry* 2000; 39: 6951-6959.
26. Ohyagi Y, Yamada T, Nishioka K et al: Selective increase in cellular A beta 42 is related to apoptosis but not necrosis. *Neuroreport* 2000; 11: 167-171.
27. Ramassamy C, Averill D, Beffert U et al: Oxidative damage and protection by antioxidants in the frontal cortex of Alzheimer's disease is related to the apolipoprotein E genotype. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 544-553.
28. Ramassamy C, Averill D, Beffert U, Theroux L et al: Oxidative insults are associated with apolipoprotein E genotype in Alzheimer's disease brain. *Neurobiol Dis.* 2000 Feb; 7 (1): 23-37.
29. Beffert U, Cohn JS, Petit-Turcotte C et al: Apolipoprotein E and beta-amyloid levels in the hippocampus and frontal cortex of Alzheimer's disease subjects are disease-related and apolipoprotein E genotype dependent. *Brain Res* 1999; 843: 87-94.
30. Tamaoka A, Miyatake F, Matsuno S et al: Apolipoprotein E allele-dependent antioxidant activity in brains with Alzheimer's disease. *Neurology* 2000; 54: 2319-2321.
31. Yan SD, Stern DM: Mitochondrial dysfunction and Alzheimer's disease: role of amyloid- β peptide alcohol dehydrogenase (ABAD). *Int J Exp Pathol* 2005; 86: 161-171.
32. Ohyagi Y, Asahara H, Chui D-H et al: Intracellular A β 42 activates p53 promoter: a pathway to neurodegeneration in Alzheimer's disease. *The FASEB Journal* 2005; 19: 255-257.
33. Ohyagi Y, Tabira T: Intracellular amyloid b-protein and its associated molecules in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Mini-Reviews in Medical Chemistry* 2006; 6: 1075-1080.
34. Murakami K, Irie K, Ohigashi H et al: Formation and Stabilization Model of the 42-mer A β Radical: Implications for the Long-Lasting Oxidative Stress in Alzheimer's Disease. *J AM CHEM SOC* 2005; 127: 15168-15174.
35. Masuda Y, Uemura S, Ohashi R et al: Identification of Physiological and Toxic Conformations in A β 42 Aggregates. *ChemBioChem* 2009; 10: 287-295.
36. Murakami K, Masuda Y, Shirasawa T, Shimizu T, Irie K: The turn formation at positions 22 and 23 in the 42-mer amyloid β peptide: The emerging role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Geriatr*

- Gerontol Int 2010; 10 (Suppl. 1): S169-S179.
37. Irie K, Murakami K, Masuda Y et al: The Toxic Conformation of the 42-residue Amyloid β Peptide and Its Relevance to Oxidative Stress in Alzheimer's Disease. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry 2007;

7: 1001-1008.

(受付 : 2012 年 6 月 13 日)

(受理 : 2012 年 7 月 2 日)

Alzheimer 病を中心とした認知症の最新治療

北村 伸

日本医科大学武蔵小杉病院内科

The Recent Treatment for Dementia Especially in Alzheimer's Disease

Shin Kitamura

Department of Internal Medicine, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

認知症の治療には、薬物療法、非薬物療法、医療と車の両輪である介護、介護保険をはじめとする社会資源の利用、そして認知症の人と家族を支えるネットワークが必要である。

Alzheimer 病の治療薬は現在 4 種類 (表 1) あり、医師による使い分けが必要である。重症度別に治療薬の選択と各薬剤の特徴を述べる。

1. 軽度の Alzheimer 病

3 種類のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の中から 1 剤を選択して治療を開始する (図 1)。アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の薬理作用は、アセチルコリンエステラーゼを阻害してアセチルコリンの分解を抑制することでアセチルコリンを増加させる。副作用は主に吐き気や下痢などの消化器症状である。

認知機能と全般臨床症状に改善のあることが示されているドネペジルは、1999 年から使用されており、医師にとって使い慣れた薬剤である。維持量の 5 mg には、2 週間で持っていくことができる。投与回数は 1 日 1 回であり、服薬管理における介護者の負担は少ないと思われる。

ガラントミンの薬理作用は、アセチルコリンエステラーゼを阻害することに加えて、ニコチン APL (allosteric potentiating ligand) 作用を持っていることである¹。ニコチン性アセチルコリン受容体において、ガラントミンがアセチルコリンとは異なる部位に結合し、アセチルコリンが受容体に結合した際の働きを増強させる作用を APL 作用という。維持量には 4

週間で達することができ、投与回数は 1 日 2 回である。臨床的な効果については、認知機能における長期的便益性があるとされている²。その他、日常生活動作の維持、そして介護者の見守り時間減少などが示されている。

Alzheimer 病では、アセチルコリンエステラーゼ活性は低下し、反対にブチリルコリンエステラーゼ陽性のグリアの増加によるブチリルコリンエステラーゼ活性が増加している³。リバスチグミンは、アセチルコリンエステラーゼとブチリルコリンエステラーゼ活性を阻害してアセチルコリン濃度を高めコリン作動性神経伝達を促進する作用がある³。リバスチグミンの剤形は経皮吸収型製剤 (パッチ剤) である。欧米ではカプセル剤が以前より使用されているが、カプセル剤とパッチ剤は同等の効果があることが示されている⁴。パッチ剤では、経口投与よりも緩徐な持続的なリバスチグミンの供給が 24 時間行われ、経口剤と比べて最高血中濃度は低下し、カプセル剤よりも消化器症状の出現が少ない利点がある。経口薬よりパッチ剤の方が服薬スケジュールを遵守しやすく、好ましいことが介護者へのアンケート調査では示されている⁵。維持量の 18 mg には 12 週間で達する。効果は認知機能の改善と日常生活動作の維持が示されている。副作用には消化器症状に加えて発赤やかゆみなどの皮膚症状があるが、軽度なことがほとんどで、治療継続は可能とされている。

2011 年まではドネペジルのみが治療薬であり、薬の選択や変更の必要がなかった。しかし、現在は治療効果が不十分な時、最初の効果が減弱した時、そして

Correspondence to Shin Kitamura, Department of Internal Medicine, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital, 1-396 Kosugi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki, Kanagawa 211-8533, Japan

E-mail: shink@nms.ac.jp

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

表1 アルツハイマー病治療薬

	コリンエステラーゼ阻害薬			NMDA 受容体拮抗薬
一般名	ドネペジル	ガラントミン	リバスタグミン	メマンチン
作用機序	AChE 阻害	AChE 阻害 APL 作用	AChE 阻害 BuChE 阻害	NMDA 受容体阻害
適応	軽度—高度 AD	軽度—中等度 AD	軽度—中等度 AD	中等度—高度 AD
用法	1日1回	1日2回	1日1回	1日1回
用量	3～10 mg	8～24 mg	4.5～18 mg	20 mg
剤形	錠剤・OD錠・細粒・ゼリー	錠剤・OD錠・内容液	パッチ剤	錠剤
主な副作用	消化器症状	消化器症状	皮膚症状, 消化器症状	めまい, 傾眠, 頭痛

AD: アルツハイマー型認知症, AChE: アセチルコリンエステラーゼ, BuChE: プチリルコリンエステラーゼ

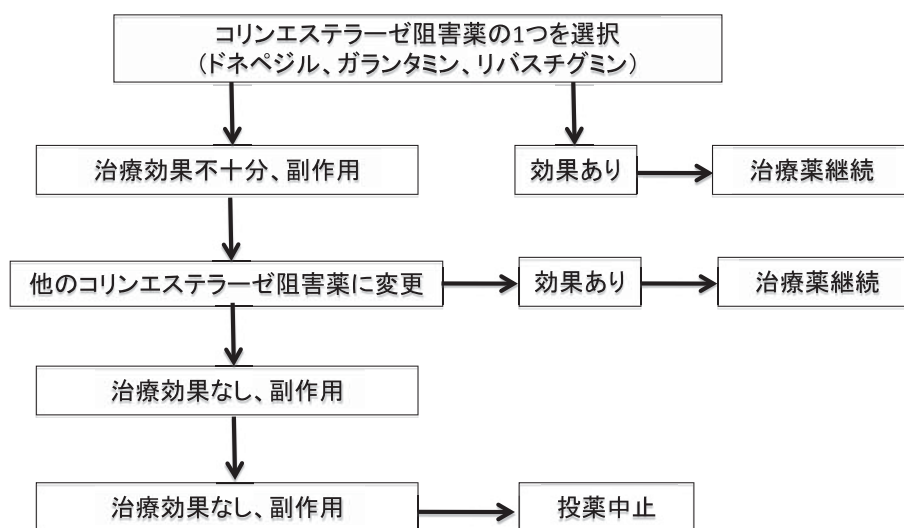


図1 軽度の Alzheimer 病の治療アルゴリズム

副作用があって服用継続が困難な時は、コリンエステラーゼ阻害薬同士の変更を考慮すべきである。患者の生活の様子を十分に把握して認知機能を評価しておくことは、薬剤の効果判定に役立つ。実際に変更する時には、副作用の出現に注意を払い、新しい薬剤を少量から開始して維持量に持って行くのが安全である。最初に服用した薬剤の安全性と忍容性に問題がない時は、休薬なしで直接変更することは可能である。最初の薬剤で副作用のあった例、低体重、心疾患などを合併している例では、薬剤の半減期に応じて7日から14日の休薬期間をもうけるか、副作用が消失してから変更をする。

2. 中等度の Alzheimer 病

3種類のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬に N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体拮抗薬のメマンチンが第一選択薬に加わる (図2)。メマンチンは正常な神経伝達を阻害することはなく、過剰なグル

タミン酸が存在する病態時には NMDA オープンチャンネルをブロックし、 Ca^{2+} 流入を防ぎ、神経細胞傷害を抑制する⁶。さらに、神経伝達におけるシグナル/ノイズ比を改善することにより、正常な神経伝達や LTP (long term potentiation) 形成が回復し、認知機能が改善すると考えられている。効果は、中等度および高度の Alzheimer 病患者に対して認知機能障害の進行を抑制し、言語、注意、実行および視空間能力などの悪化抑制と攻撃性、行動障害などの行動心理症状進行抑制が認められている。副作用には浮動性めまい、傾眠、頭痛、便秘などがある。

消化器症状の副作用でアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が服用困難な例、そして心伝導系疾患や呼吸器疾患を合併している例でアセチルコリンエステラーゼ阻害薬服用が困難な例では、メマンチンが第一選択薬である。

メマンチンはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬とは薬理作用が全く異なるので、併用が可能という大きな特徴がある。6カ月以上ドネペジルを投与されてお

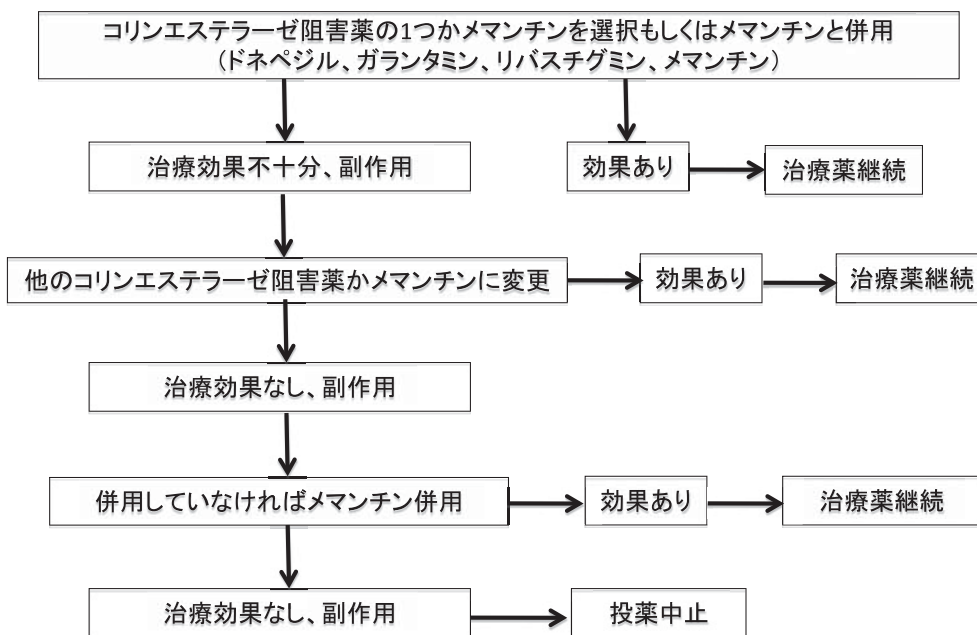


図2 中等度の Alzheimer 病の治療アルゴリズム

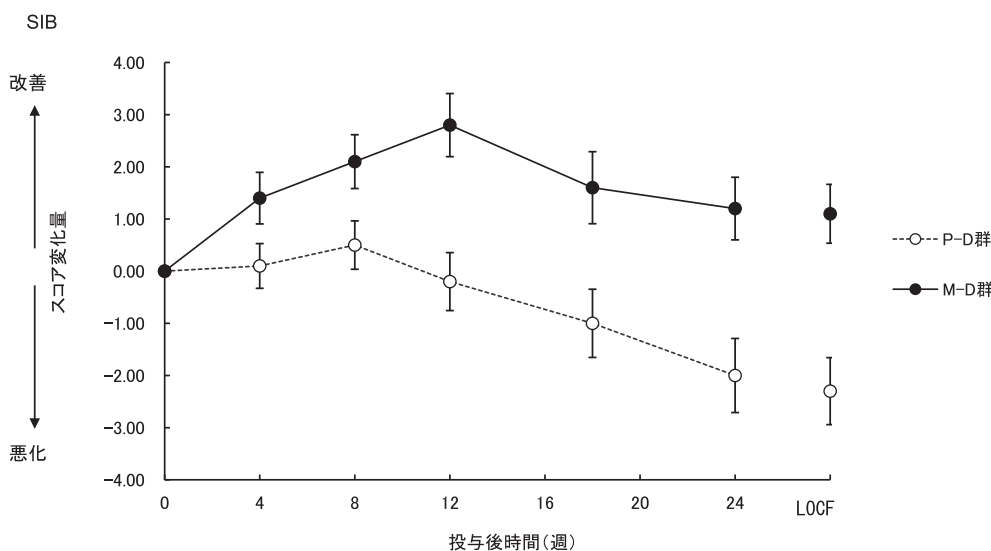


図3 ドネペジル単独群とメマンチン併用群のSIB経時的推移 (ITT) 平均±標準誤差を示した。P-D群はプラセボ+ドネペジル、M-D群はメマンチン+ドネペジル。メマンチン併用した群でSIBは維持されている。文献7より改変

り、少なくとも最近3カ月は5~10 mgの一定したドネペジルを服用している中等度から高度のAlzheimer病患者 (Mini-Mental State Examinationは5から14点) を対象とした臨床試験において、Severe Impairment Battery (SIB) で評価した認知機能は、ドネペジル単独投与群よりもメマンチンを併用している群に有意な効果が認められている⁷ (図3)。同様に Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory modified for severe dementia

の19項目のサブセット (ADCS-ADL₁₉) と Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input (CIBIC-plus) においてもメマンチン併用群はドネペジル単独群よりも有意な効果が認められている。以上の結果からメマンチンとドネペジルの併用は、中等度から高度のAlzheimer病患者に、認知機能、日常生活動作、そして全般機能に有意な良い効果をもたらしている。したがって、メマンチンの併用はAlzheimer病の治療に考慮されるべきことと

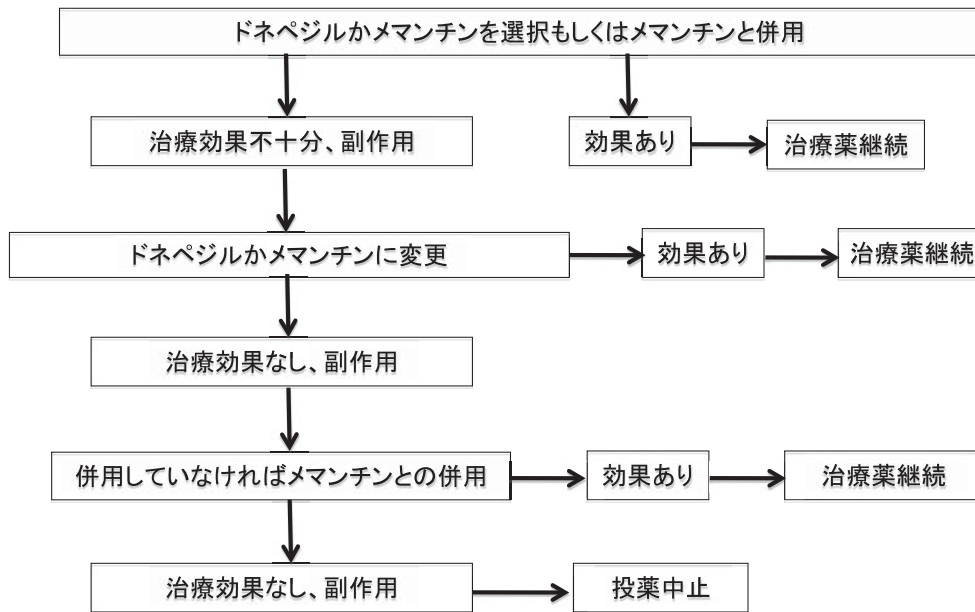


図4 高度の Alzheimer 病の治療アルゴリズム

表2 行動心理症状に対する治療薬例

症状	主な薬剤
興奮, 易怒性	クエチアピン, オランザピン, リスペリドン, アリピプラゾール 抑肝散, バルプロ酸ナトリウム
幻覚, 妄想	クエチアピン, オランザピン, リスペリドン, アリピプラゾール チアプライド, 抑肝散
抑うつ	フルボキサミン, バロキセチン ミルナシプラン, デュレキセチン ニセルゴリン, アマンタジン
不安	タンドロスピロン
睡眠障害	ゾルピデム, ゴピクロン, ラメルテオン

考える。

3. 高度の Alzheimer 病

ドネペジルとメマンチンが適応である(図4)。ドネペジルかメマンチンの単独投与でもよいが、併用することもできる。ドネペジルは10 mgまで投与できる。併用の効果については、中等度の Alzheimer 病の項目ですでに述べた。米国ではドネペジルを23 mg投与することが可能で、日本においても23 mg錠の臨床試験が進行中である。

4. 行動心理症状の治療

行動心理症状は、身体疾患、薬剤の副作用、家族の対応が不適切、環境の変化などにより出現するので、まずは環境調整を行う。環境調整だけでは対応しきれ

ない時には薬物治療が必要となる。薬剤を投与するときには、少量で開始して、症状が改善したら減量中止に持って行くことが基本の使用法である。保険診療の適応でない薬剤もあり、本人と介護者にその旨を十分に説明して了解を得た上で投与をする。主治医の経験などを踏まえて薬の選択がされるが、使用されている主な薬剤を表2に示した。

1) 抑うつ

Alzheimer 病では抑うつがみられることがあり、うつとの鑑別が難しいこともある。アセチルコリンエステラーゼ阻害薬で改善することもあるが、抗うつ薬の投与が必要な場合もある。選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)などが使用される。ニセルゴリンやアマンタジンは、血管性認知症において効果が見られることがある。

2) 不安

副作用の点からベンゾジアゼピン系よりも非ベンゾジアゼピン系の薬剤を使用する。非定型抗精神病薬の使用も推奨されている。

3) 幻覚, 妄想

非定型抗精神病薬を使用することがある。パーキンソンニズムなどの副作用の出現に注意を払う必要がある。レビー小体型認知症では、非定型抗精神病薬に対する感受性が高いことを配慮して投与をする。血管性認知症にはチアプライドが投与されることがある。抑肝散は、使用しやすくしばしば投与されているが、低カリウム血症には注意が必要である。

4) 興奮, 易怒性

やむを得ないときには、非定型抗精神病薬が投与され、有効性が示されている⁸⁾。糖尿病を合併している例ではクエチアピンとオランザピンは使用できない。このほか、バルプロ酸ナトリウムや抑肝散が使用される。

5) 睡眠障害

非ベンゾジアゼピン系の薬剤を使用する。ラメルテオンは、メラトニン受容体に作用し、睡眠のリズムを調整する薬剤で問題となる副作用がなく、認知症患者に使用しやすい。

文 献

1. 下濱 俊：ニコチン性アセチルコリン受容体を介したアルツハイマー病の新しい治療—Nicotinic APL (allosteric potentiating ligand) による神経保護作用とガラントミン—. 老年精神 2004; 15: 1077-1090.
2. Davis BM：コリンエステラーゼ (AChE) 阻害薬—非 AChE 阻害特性による差異. 臨床精神薬理 2007; 10: 1364-1376.
3. Ballard CG: Advances in the treatment of Alzheimer's disease: benefits of dual cholinesterase inhibition. Eur Neurol 2002; 47: 64-70.
4. Winblad B, Grossberg G, Frölich L et al: IDEAL: A 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. Neurology 2007; 69: S14-S22.
5. Blesa R, Ballard C, Orgogozo JM, Roger L, Thomas SK: Caregiver preference for rivastigmine patches versus capsules for the treatment of Alzheimer disease. Neurology 2007; 69 (suppl 1): S23-S28.
6. 大野知親：アルツハイマー病治療薬 メマンチンの薬理作用. Medchem News 2006; 4: 20-25.
7. Tariot NP, Farlow MR, Grossberg TG, Graham MS, McDonald S, Gergel I: Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease already receiving donepezil. JAMA 2004; 291: 317-324.
8. 日本神経学会監修：認知症疾患治療ガイドライン 2010 (認知症疾患治療ガイドライン作成合同委員会編), 2010; pp99-103, 金原出版 東京.

(受付：2012年6月25日)

(受理：2012年7月5日)

第80回日本医科大学医学会総会抄録

平成24年9月1日(土) 於 日本医科大学橋桜会館

第80回医学会総会記念講演

日本医科大学が掲げる教育、研究、臨床のグローバル化

田尻 孝

日本医科大学学長

教育・研究・臨床のグローバル化が掲げられて久しい。第80回医学会総会記念講演として、本学におけるグローバル化を考察した。

1. 教育のグローバル化

医学教育のグローバル化が問われる背景としては、メディカルツーリストの増加、医療従事者がより良い労働環境を求め国境を超えるようになったこと、さらに中南米諸国を中心とした急激な医学部創設ラッシュなどが挙げられる。このような背景の中で近年、医学教育機関の国際認証が必要とされてきた。米国は2023年までに達成することをわれわれに求めている。わが国でも国際基準を満たす認証制度樹立が図られようとしているが、日本で懸念されるのは『臨床実習の質と量』の問題であり、本学も現在これに向けて始動している。

では医師としての資質とは何か？ これを考える上では、これも近年、全世界で盛んに論ぜられている『プロフェッショナルリズム』の考え方に立ち戻る必要がある。その定義は、簡単に述べるならば、高度な知識と技術を持ち、これを他者への奉仕に用いることを職業としていることであり、克己殉公の精神はまさにこれに通ずるものである。われわれが今まで行ってきたこと、本学の精神を全世界に発信していくことが重要である。

2. 研究のグローバル化

本学が取り組んでいる文部科学省事業「がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン」は、他の7大学と共同で「国際協力型がん臨床指導者養成拠点」として、本年4月より始まっている。グローバル化が急速に進んでいるがん医療において、その中心となる国際的指導者・人材の育成と教育・研究基盤の整備を目的としている。その育成教材としてe-learningクラウドによる授業互換教育システムの導入、整備に取り掛かっている。医学の世界ではこれからICTの活用は不可欠

である。EBMに必要な新しいエビデンスの発信とその共通理解、Up-DateにICTがもたらした影響は少なくない。そのような中で本学のJournal of Nippon Medical Schoolがインパクトファクター付与対象誌になった点は極めて大きな進歩といえる。本学が研究成果のグローバルな発信拠点となり得ることは極めて喜ばしいことであり、関係諸氏のご尽力に改めて感謝するものである。

この先、研究においてもグローバル化はさらに進むであろうが、その目的は究極的にはグローバルヘルスケアの向上に他ならないということである。われわれはわれわれの置かれた立場で、地球に住むすべての人々の健康増進に取り組む使命がある。

3. 臨床のグローバル化

グローバルな視点からみれば、やはりわが国の医療は世界に誇れるものである。しかしわが国の医療も数多くの課題を抱えている。また世界に先駆けて超高齢社会に突入した日本は、これからの新しい臨床、医療の在り方を構築し、世界に発信していくことも求められている。

今年6月の国連持続可能な開発会議(リオ+20)におけるウルグアイ大統領のスピーチは大きな反響をよんだ。グローバル化という名の下に、実は先進国の論理が独り歩きしている部分も否定できないのではないかと。医学におけるグローバル化もこれと同じである。医学とは、グローバル化に支配されることなく、人類の幸福を追求していかねばならず、本学もその一助となるべき使命を担うことを改めてここに確認していきたい。

謝辞：今回の講演に際し、ご指導、ご協力いただいた鈴木秀典先生、弦間昭彦先生、長谷川敏彦先生、藤倉輝道先生他、諸先生方に深謝します。

新任教授特別講演 (1)

プリン受容体を介した網膜神経回路特異的な応答修飾機構

金田 誠

日本医科大学大学院医学研究科システム生理学

網膜視細胞でとらえられた視覚情報は双極細胞に送られる。視覚情報は双極細胞で ON 経路と OFF 経路の二つの経路に分けられ、アマクリン細胞による修飾を受けて神経節細胞に送られる。神経節細胞に送られた視覚情報は活動電位に変換され、明るさ、色、コントラスト、動きなどの情報として上位中枢に送られる。双極細胞からはじまる ON 経路と OFF 経路の情報処理は並列処理であり、ON 経路と OFF 経路で使われる神経伝達物質も共通であると考えられてきた。しかしその情報処理機構は同じ視覚情報に対して、ON 経路が興奮なら OFF 経路は抑制というようにミラーイメージとなっていると考えられてきた。

マウス網膜コリン作動性アマクリン細胞の P2X2 型プリン受容体の免疫反応は、OFF 型細胞では強い陽性反応を示すが、ON 型細胞では弱い陽性反応しか示さない。そこでわれわれは、P2X2 型プリン受容体が OFF 経路特異的な視覚情報処理に関与する新しい系であると考え、詳細な研究をすすめてきた。まず P2X2 型プリン受容体がシナプス前膜に局在しているのかシナプス後膜に局在しているのかを immunotoxin-mediated cell targeting technology (IMCT) 法と網膜薄切切片標本へのパッチクランプ法を用いて決定した。IMCT 法を用いてコリン作動性アマクリン細胞のみを神経回路から選択的に除去すると、シナプス前膜側に存在する免疫反応は残存させたまま、シナプス後膜側にある免疫反応のみを選択的に除去することができる。IMCT 法を用いたときに免疫反応が消失したことから、P2X2 型プリン受容体はシナプス後膜側に存在しているものと考えられた。またパッチクランプ法を用いたコリン作動性アマクリン細胞のプリン受容体応答の解析結果も、シナプス後膜側細胞である OFF 型コリン作動性アマクリン細胞特異的に P2X2 型プリン受容体が存在し、シナプス伝達を行っていることを

示すものであった。

アマクリン細胞の出力は網膜神経節細胞に入力していることから、P2X2 型プリン受容体が OFF 型網膜神経節細胞の光応答を経路特異的に調節している可能性が考えられる。そこで P2X 型プリン受容体が網膜神経節細胞の光応答に対して、ON 経路と OFF 経路でそれぞれどのような調節を行っているかマルチ電極法を用いて解析した。P2X 型プリン受容体阻害薬の PPADS を投与したところ、OFF 型神経節細胞のみで光刺激に対する平均発火頻度が増加した。この発火頻度の増加は、発火パターンの変化を伴うものであった。この結果は OFF 経路特異的な視覚情報の伝達に P2X 型プリン受容体が関与していることを示唆するものである。

以上の結果は、P2X 型プリン受容体による視覚情報処理は OFF 経路特異的な情報処理機構であり、ON 経路と OFF 経路でミラーイメージになっている古典的な神経回路とは異なっていることを示すものである。OFF 型網膜神経節細胞の応答修飾にかかわる P2X 型プリン受容体サブタイプは同定されていないが、免疫組織化学的研究や電気生理学的研究では P2X2 型プリン受容体が OFF 型コリン作動性アマクリン細胞のみに発現し、シナプス伝達に関与していることを考えると P2X2 型プリン受容体が OFF 経路特異的な光応答形成に関与している可能性が高いと考えられる。

視覚情報は明所と暗所で一億倍以上も異なる明るさの情報を含んでいるため、網膜には光刺激に反応する閾値を明所と暗所で変化させることで適切な明るさの範囲に感度を調節する機構が存在すると考えられている。P2X 型プリン受容体は OFF 型網膜神経節細胞の明るさに対する閾値の調節に関与する機構と考えられる。

新任教授特別講演 (2)

小児膠原病学への挑戦と未来へ向けて

伊藤 保彦

日本医科大学大学院医学研究科小児・思春期医学

はじめに

わが国において小児膠原病学が認知されるようになったのは、わずか二十年ほど前である。それまでは小児膠原病にコミットした形での専門家はほとんど存在しなかった。しかし、ひとたび学問分野として認知されるや、領域の進歩は目覚ましい。黎明期から携わってきた者として歩みを振り返り未来を展望してみた。

1. 若年性特発性関節炎 診断治療の進歩

かつて若年性関節リウマチと呼ばれていた本疾患は、小児膠原病学の中心的テーマである。中でも全身型は成人の関節リウマチ (RA) とは異なり、不明熱として発症し、治療もステロイド薬以外にほとんど有効なものなかった。それが生物学的製剤の登場によって、治療まで狙えるようになってきた。関節型には成人 RA と同様抗 TNF α 製剤が用いられるが、全身型に対しては抗 IL-6 レセプター抗体トシリズマブが唯一有効である。この生物学的製剤の登場により、本疾患の初期治療がガイドライン化され、小児リウマチの専門医による早期の生物学的製剤の使用が可能となってきている。

2. 自己抗体研究の進歩

これまで多くの自己抗体が発見され、診断学上必須となっている。しかし、膠原病の発症メカニズムに果たす役割はほとんど解明されていなかった。多くの重要な自己抗体の標的抗原は細胞内タンパクであり、どこで抗体と反応するのかもわかっていなかったのである。われわれは Ro 抗原が紫外線やヒートショックなどの物理的刺激で細胞表面に発現されることを発見した。すなわち、自己抗体は細胞表面上の自己抗原と反応しうるのである。最近では自己抗原が細胞内に戻るときに自己抗体も細胞内に取り込まれ、自己抗原の本来の機能を阻害することもわかってきている。

3. 小児の不定愁訴と自己免疫の関係(慢性疲労症候群)

不登校は現代小児科学の最重要課題の一つとも言える。多くの場合、何らかの身体的症状によって登校で

きないが、われわれはその中に抗核抗体陽性の一群がいることに気がついた。さらにそのうちの 40% から新たな自己抗体、抗 Sa 抗体を発見し、この抗体が慢性疲労症候群のリスクファクターであることを見出した。後にその対応抗原は Transcription Coactivator p 75 もしくは Lens Epithelium derived Growth Factor と呼ばれる物質で、各種抗ストレス蛋白の promotor として重要であることが判明している。

4. 成人期発症型膠原病の小児期での早期発見

前述した抗核抗体陽性の不定愁訴児童の中には抗 Ro 抗体、抗 RNP 抗体など陽性のものが含まれていた。とくに抗 Ro 抗体陽性者は subclinical Sjogren syndrome といわれ、乾燥症状が出現する遙か以前から非特異的症状を訴えていることがわかった。やがて顕性化してくることが予想され、小児期に早期発見された場合の治療についての検討が始まっている。

5. 自己炎症疾患の登場

患者の数は極めて少ないが、炎症性疾患全体の疾患概念に非常に大きな変化をもたらしつつあるのが、自己炎症疾患である。歴史的に、感染症では説明のつかない炎症性疾患として、膠原病あるいは自己免疫疾患が認識されるようになったのが 1950 年頃である。いま、自己免疫疾患では説明のつかない炎症性疾患の存在が明らかとなった。それが自己炎症疾患である。炎症にかかわる種々の分子の先天性異常により、炎症のスイッチが勝手に入ってしまう疾患である。自己抗体も自己反応性 T 細胞も存在せず、古典的アレルギーの 4 型に全く当てはまらない。これからはばらくの間、自己炎症疾患の研究が小児膠原病学の一つの重要課題となるであろう。

おわりに

本学にも近い将来リウマチ・膠原病内科が生まれるとのことである。これまでずっと膠原病の診療研究に携わってきた者として、大いに期待する。できればリウマチ・膠原病センターの設立が望まれる。

臨床教授特別講演 (1)

卵巣がんの化学療法の進歩

勝俣 範之

日本医科大学武蔵小杉病院腫瘍内科

卵巣から発生する悪性腫瘍のうち、最も多いのは上皮性卵巣がんである。わが国での死亡数は4,467人(2007年)で年々増加傾向にあり、婦人科がんの中では最多となっている。卵巣がんは、後腹膜に位置し、発見が難しく、進行がんで見つかることが多いが、一方で化学療法に非常に感受性が高く治療法の近年の進歩は化学療法によってもたらされたと言ってもよい。

初回化学療法の変遷

上皮性卵巣がんに対する標準的な初回化学療法はパクリタキセルとカルボプラチンの併用療法(TC療法)で、2010年カナダのバンクーバーで行われた第4回Ovarian Cancer Consensus Conferenceにおいて、パクリタキセル175 mg/m²とカルボプラチン(TC療法) AUC 5~6の3週間ごと投与が推奨されている。

1980年以降、化学療法にシスプラチンが導入され、卵巣がんにおいてもGOG(The Gynecologic Oncology Group) 47の結果を受け、1980年代後半から1990年代前半にかけてはCAP療法(シクロホスファミド+ドキソルピシン+シスプラチン)が標準治療とされた。1990年代後半からはパクリタキセルが導入され、GOG 111においてCP療法(シクロホスファミド+シスプラチン)とTP療法(パクリタキセル+シスプラチン)のランダム化比較試験が行われ、TP療法が完全寛解率でも生存率でも有意に優り、標準治療となった。さらに、プラチナ製剤であるカルボプラチンとシスプラチンとの比較がGOG 158(1999年)で行われ、両者は抗腫瘍効果については同等であるが、毒性についてはカルボプラチンの方が軽度であることが示された。この結果、TP療法に代わりTC療法(パクリタキセル+カルボプラチン)が標準治療となった。

dose-dense weekly TC療法

わが国で行われたJGOG3016試験は、従来の3週ごとに施行するtri-weekly TC療法と3週ごとのカルボプラチン投与に毎週のパクリタキセル投与を併用するdose-dense TC療法のランダム化比較試験である。その理論的背景は、腫瘍細胞の相対的増殖速度は

腫瘍量が少ない時には指数関数的に加速し、腫瘍量が増大すると遅延するというGomperzianの腫瘍増殖モデルを基盤とし、腫瘍が小さい時期においても抗癌剤の暴露を得る目的で、投与間隔を短縮し反復して腫瘍細胞を攻撃することで抗腫瘍効果を高めるというdose-dense therapyの概念にある。JGOG3016試験は、II~IV期がんを対象に標準的なTC療法とdose-dense weekly TC療法(パクリタキセル80 mg/m² day 1, 8, 15+カルボプラチンAUC 6, day 1)とのランダムに割り付け(登録637名)、dose-dense weekly TC療法において有意にPFS(無増悪生存期間)が優れ、毒性は貧血の増加以外の差は認められなかった。2010年カナダのバンクーバーで開催された卵巣がんコンセンサスカンファレンスでは、標準治療のオプションの位置づけとされた。現在、GOG262, MITO7, ICON 8と海外で3つの追試が行われており、これらの試験で、同様の結果が得られれば、dose-dense TC療法が世界的標準治療となると考えられる。

分子標的治療薬

近年、分子標的治療薬はがん臨床試験をデザインする上で非常に重要な位置を占めるようになってきている。

GOG0218試験は、進行卵巣がんの術後にパクリタキセル+カルボプラチンの併用療法(TC)にBevacizumab 15 mg/kgの併用効果と15カ月の維持療法の有用性を評価した大規模ランダム化第III相試験である。TC+Bevacizumab併用+維持療法群はTC療法単独群に比較し、主要評価項目であるPFSの有意な改善を認めた。欧州を中心に行われたICON7試験は、TC群とTC+Bevacizumab 7.5 mg/kgを12カ月併用/維持群とを比較したランダム化第III相試験である。主要評価項目であるPFSに関してBevacizumab併用群で有意に改善を認めた。両試験とも、PFSでは改善が認められたものの、OSでは有意な改善はまだ認められていない。欧州では、この結果から、2011年12月、Bevacizumabが卵巣がんに承認された。今後、OSの改善、また維持療法も含めると長期投与となるため、費用対効果が問題となる。

臨床教授特別講演 (2)

Non-random Chromosomal Numerical-abnormality Predicting Prognosis of Gastric Cancer Using Pathology Archives

北山 康彦

日本医科大学武蔵小杉病院病理部

悪性腫瘍に特徴的なゲノムの変化の一つが染色体の異数性であるが、その発生機序や腫瘍特異性に関してはほとんど解明されていない。われわれはFISH法にマイクロアレイの前処理とハイブリダイゼーション(DNA分子雑種交配)の際間欠照射を併用した極めて感度の高い解析法を開発し、胃癌の発生から進行癌に至るまで染色体異数性(CNA)の多段階的プロセスを解明した(Clin Cancer Res 2000)。さらに過去のパラフィンブロックを用いた世界で初めての高感度FISH法やCISH(chromosome in situ hybridization)を開発(Lab Invest 2000)。

われわれは胃癌51例を腺管癌(tub)と粘液細胞癌(muc)に分けてセントロメアワイドにCNAの解析と癌関連遺伝子c-myc, P53の増幅・欠失を高感度FISH法で解析し、同時にHER-2/neuタンパクの異常発現状態を調べた。

癌の組織型にかかわらず染色体1, 8, 17, 20, Xの異常が高頻度に認められ、逆に10, 15, 18は非常に安定していた($P < 0.001$)。またmucはtubに比べて癌の進行度に関わらずCNA stable ($21.0 \pm 10.63\%$ versus $62.8 \pm 12.79\%$, $P < 0.001$)、男性例は女性例に比べ有意にCNA unstableであった($P < 0.001$)。

また進行癌24例の予後を追跡してみると3, 10, 11, 12, 17, YのCNAのlowなグループはhighグループに比べて予後が極めて良好であった($P <$

0.0001)。さらにこれら6種類の染色体のCNAとc-myc, p53およびHER-2/neu遺伝子の異常を組み合わせた二段階のアルゴリズム評価法を開発し、これによって分子病理学的にかなり正確な予後の推測が可能となることが示唆された。

まずCNA low (0~2/6)とhigh (3~6/6)の2群に分け、さらにlowグループではc-myc, p53, HER-2/neuの異常の頻度で0~1/3と2~3/3に分け、前者は予後良好、後者は中間群分類、またhighグループでは0/3と1~3/3に分け、前者は中間群、後者は予後不良に分類することを提唱した。これらの分子細胞遺伝学的な予後予測分類は、従来の形態学的な癌の組織異型度や進行度による予後の推測で判断を誤ったようなケースにも非常に良く当てはまり、極めて正確で実用的な予後評価手段となり得る可能性がある。現在、さらにこの手法でprospectiveな解析を試みている。

今後癌や他の腫瘍性病変において、初期診断の時点で特定のCNAや癌関連遺伝子の増幅の解析によってより正確な悪性度や予後予測が可能になることは治療や術後のフォローアップにも大きく寄与するであろうと思われる。さらに抗がん剤や放射線治療の影響を含めた詳細な解析によって、治療効果との関連性も解明されるものと期待される。同時に今後染色体分裂におけるチェックポイント機構に関わる遺伝子の解析も行っていく予定である。

平成 24 年度 奨学賞受賞記念講演

Indocyanine green videoangiography によるモニタリングを併用した
橈骨動脈グラフトによる脳動脈瘤手術手技の開発

村井 保夫

日本医科大学脳神経外科学

目 的

1995 年からわれわれが取り組んでいるく治療困難な頭蓋内病変に対する橈骨動脈を用いた血行再建術 (radial artery graft 以下 RAG) (Murai Y et al.: World Neurosurg 2012; 77: 166) について述べる。従来からの、脳動脈瘤に対する根治的治療法は、開頭による動脈瘤頸部 clipping と、血管内手技を用いた coiling が一般的であるが、これらの治療法では対処できず、もしくは合併症の可能性が高いため、やむなく経過観察とされていた病変が存在した。本治療法は、これらの巨大血栓化内頸動脈瘤を中心とした治療困難な頭蓋内病変の根治的な治療法である。この治療法に関する様々な研究成果とわれわれの行ってきた合併症回避を目的とした手技の工夫と周術期管理や画像診断 (Murai Y et al.: Neurol India 2011; 59: 537)、長期的結果を報告する。

方 法

基本的戦略は、血管外科の手技を応用し、橈骨動脈を free graft として摘出、外頸動脈から中大脳動脈へのバイパスを作成し、親血管を閉塞し、動脈瘤を根治せしめるものである。しかし、その手技の煩雑さと free graft の血管攣縮を原因とする虚血性合併症の頻度から当初一般化することは困難と思われていた。われわれは、手術手技の改善、合併症に対する対処法、術中モニタリングと術後画像診断の意義を検討し、本手術の予後改善に寄与した。手術手技に関しては、また donor が皮下に埋没する free graft であるため、その kinking による虚血性合併症が高頻度に認められていたが、この回避を目的に liquid angioplasty with clip trap technique を開発した。これにより、この手術に因る虚血性合併症の可能性が低減され、長期的な graft の開存率も現在 95% を超えている。次にバイパスを併用した内頸動脈瘤手術で高頻度に認められていた術

後脳神経麻痺の原因が海綿静脈洞部脳神経への栄養血管である meningo-hypophyseal trunk の虚血が原因であることを明らかとし、慢性期の合併症には侵襲的な病変の trap を行う必要がないことを明らかにした。術中モニタリングに関しては、indocyanine green videoangiography (Murai Y et al.: World Neurosurg 76, e7, 11) を術中顕微鏡で行うことにより、モニタリングに用いる末梢動脈を適切に選別し、吻合血管の patency を確認し、動脈瘤の血流消失を確認できることを見いだしている。現在ではこの手技のその応用として、外頸動脈-椎骨動脈吻合術、外頸動脈-橈骨動脈-対側中大脳動脈吻合術などの手術手技により後頭蓋窩病変、対側病変への手技の応用を行っている。

結 果

本療法の 5 年以上のバイパスの開存率は 95% を超え、冠動脈バイパスの 1 年開存率が 90% とされるものと比してもその良好な予後が得られている。また、長期的経過観察でも新規脳虚血性合併症、脳動脈瘤の新生も確認されていない。外眼筋麻痺で発症することが多い海綿静脈洞部内頸動脈瘤では発症半年以内の症例では、改善率は 90% 以上であった。

結 語

橈骨動脈を用いた血行再建術 (radial artery graft 以下 RAG) は、きわめて応用範囲の広い手術手技である。当初、主な対象疾患は、頭蓋内内頸動脈瘤であったが、その手技の確立により、椎骨動脈病変、頸部頸動脈病変、頭蓋内脳腫瘍、頸部腫瘍、外傷性血管病変等への応用を開始している。脳血行再建術は長期的 patency を保証することが真に、患者の予後に寄与するものであるため、RAG の応用手技と、その長期的脳血流への影響を調査し、更なるこの分野の進歩に貢献したいと考えている。

平成 23 年度 優秀論文賞受賞記念講演 (1)

Localization of Cytochrome P4502E1 Enzyme in Normal and Cancerous Gastric Mucosa and Association with Its Genetic Polymorphism in Unoperated and Remnant Stomach

加藤 俊二

日本医科大学外科学 (消化器外科学)

胃がんの主因はヘリコバクター・ピロリ感染とそれに伴う胃粘膜萎縮および胃の炎症であることは周知の如くである。それ以外の要因に十二指腸液 (胆汁・膵液・消化管液等) の逆流とともに、小腸常在菌であるニトロソ還元菌の胃内繁殖と食物中に含まれるニトロソ化合物の暴露および活性化による発がん作用は、胃発がんモデルでは明らかである。著者らはニトロソ化合物を発がん性のあるニトロサミンに活性化する生体内酵素のチトクローム p4502E1 (CYP2E1) の遺伝子に、1塩基置換 (SNP: single nucleotide polymorphism) による遺伝的個体差があることに注目して、その遺伝子多型によって胃がん発生頻度に個人差があると考え研究してきた。現在までに CYP2E1 のいくつかの多型性分析では、胃がん発生との間に直接の関連は認められなかったが、今回の解析で注目されることは、1) CYP2E1 酵素の局在が、肝臓だけではなく胃粘膜上皮にも発現している点、2) CYP2E1 のイントロンにある RsaI 遺伝子多型の特定のタイプと CYP2E1 酵素の胃粘膜組織内発現の強弱とが関連することを見出した。

方法は CYP2E1 のモノクローナル抗体を作成、胃粘膜組織におけるタンパク発現を免疫染色法で調べたところ、腸上皮化生性粘膜のとくに endocrine 細胞に強く発現していた。また、この染色性の強さを基準として、胃粘膜組織の染色性の強弱を、胃切除標本で判定したところ、染色性の強弱とタンパク発現の量とが一致していることがわかった。さらに胃がん部および正常胃粘膜の腺窩上皮における染色性の強弱 (CYP2E1 酵素活性の強弱) とその個体がもつ遺伝子多型の特定のタイプが統計学的に一致することがわか

った。このことから遺伝子の多型性もたらす個人差は、遺伝情報のみならずその表現型であるタンパク発現量 (ここでは CYP2E1 の酵素発現の個人差) と関連しており、遺伝的個体差が胃の発がんに関連する可能性が示唆された。

一方、胃切除をした残胃には、消化管液の胃内逆流を高頻度に認め、それが残胃のがん発生の誘因であると考えられている。さらに逆流に伴い、また胃酸分泌領域の切除による (広範囲幽門側胃切除) 胃内の中性化でニトロソ化合物を生成するニトロソ還元菌増殖には都合がよい環境になった残胃では、より影響を受けやすいのではないかと考え、胃切除後の残胃症例でこの遺伝子多型と発がん感受性との関係を調べた。残胃にがんが発生した症例では、胃粘膜上に CYP2E1 酵素発現が高いタイプである C2/C2+C1/C2 の頻度は発現の弱い C1/C1 タイプに対しオッズ比で約 2.8 倍発生頻度が高いことが分かった。

これらの結果より、上部消化管がんの発がんに関係するニトロソ化合物の代謝活性化をもたらす CYP2E1 酵素の遺伝子の多様性と酵素発現の個体差および残胃のがん発生とが関連する可能性が見出されたが、これはヘリコバクター・ピロリ感染以外の発がん因子である胆汁逆流をはじめとする消化管液の逆流に加え、さらに第三の因子としてニトロソ発がん物質の胃における発がんの可能性を示唆する結果である。このことは胃がん発生の高危険胃粘膜の判別や個別のリスク評価、さらに内視鏡フォローを行う上で重要な要素になる可能性があり、がんをはじめ疾病の発生を予測し、早期発見、早期治療、さらに疾病の予防に応用できると考える。

平成 23 年度 優秀論文賞受賞記念講演 (2)

Sequential Analysis of Myofibroblast Differentiation and Transforming Growth Factor- β 1/Smad Pathway Activation in Murine Pulmonary Fibrosis

臼杵 二郎

日本医科大学内科学 (呼吸器内科学)

臓器線維症において、サイトカインや成長因子とそのシグナル伝達に関する理解は近年確実に進歩している。その中で、TGF- β は最も重要な役割を担うものと認識されている。TGF- β は線維芽細胞を刺激し、コラーゲンをはじめとする細胞外基質の産生を促し、また線維芽細胞を筋線維芽細胞に分化させ、さらに線維化を促進することが知られている。この筋線維芽細胞が、肺をはじめ多くの組織の線維化において中心的な役割を担っているとされているが、筋線維芽細胞分化を導く細胞内シグナルについては十分に解明されていない。

今回われわれは、TGF- β /Smad 経路の活性化と筋線維芽細胞分化の関係について *vivo* および *vitro* の実験系を用い検討を行った。*vivo* の系においては、マウスのブレオマイシン肺線維症を作成し、経時的な変化を観察した。

マウスにブレオマイシンを経静脈的に投与後 7 日目に、肺内における TGF- β 1 発現は最も増加した。この時期に一致して、線維化巣ではリン酸化 Smad2/3 (p-Smad2/3) が核内に局在しているのを認めた。この p-Smad2/3 が核内に認められるのは、線維芽細胞のような間葉系細胞のみでなく、肺胞上皮細胞やマクロファージなど様々な細胞であった。投与後 14 日目には、多くの細胞において p-Smad2/3 は核内ではなく、主に細胞質に局在していた。一方、 α -平滑筋アクチン (ASMA) 陽性筋線維芽細胞 (すなわち筋線維芽細胞) の出現は、ブレオマイシン投与後 14 日目であった。これらの所見、ならびに p-Smad2/3 と ASMA の二重染色像より、TGF- β /Smad 経路の活性化と筋線維芽

細胞分化には、時間的なずれがあることが示された。

次にマウス肺線維芽細胞株 (MLg2908) を用い、筋線維芽細胞分化と I 型コラーゲン発現に与える TGF- β 1 の効果について比較を行った。TGF- β 1 処理により p-Smad2/3 は直ちに核内に発現し、その後 ASMA の細胞質における構造化がみられ、細胞の形態にも変化を認めた。しかし、Smad2/3 がリン酸化された後においても、TGF- β 1 は ASMA の発現量に対し mRNA レベルでもタンパクレベルでも影響を与えなかった。同様の現象は、他の培養線維芽細胞 (3T3) においても確認された。さらに、アクチノマイシン D 前処理により転写を抑制しても、ASMA mRNA の発現に有意な変化はなかった。一方、TGF- β 1 処理により Smad ファミリーに属する分子は刺激され、I 型コラーゲン mRNA の発現が増加することを確認した。これらの所見より、この肺線維症の実験系における TGF- β /Smad 経路の役割は、I 型コラーゲン発現に関する場合と ASMA の発現を伴う筋線維芽細胞分化の場合では、異なることが示唆された。

TGF- β の細胞内シグナルは、Smad に依存する系と MAP キナーゼなど Smad 非依存の系が存在し、さらにこれらがクロストークすることが知られている。今回の実験からは、I 型コラーゲンのような細胞外基質産生に関わる Smad を介するシグナルと、筋線維芽細胞を分化させるシグナルは異なっている可能性が考えられる。Smad シグナルに関わる分子のノックアウトや、特異的な抑制剤を投与することにより、この仮説がさらに確実になるものと考えられる。

平成 23 年度 丸山記念研究助成金受賞記念講演 (1)

肺癌分子標的治療と効果予測システムの構築

宮永 晃彦

日本医科大学内科学 (呼吸器内科学)

肺癌は、現在においても癌死の第 1 位である難治性癌の 1 つで、死亡者数は増加を続けています。進行肺癌における標準治療は、1990 年代までは抗癌剤による化学療法や放射線療法でしたが、治療抵抗性であり抗癌剤による化学療法の限界が示唆されていました。しかしながら、2002 年に承認されたゲフィチニブをはじめとする分子標的薬剤により、治療選択肢が広がってきました。上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子の変異を有する非小細胞肺癌においては、EGFR のチロシナーゼ活性を阻害するゲフィチニブやエルロチニブが有効であり、IV 期末治療非小細胞癌患者においては従来の抗癌剤治療に比較して生存期間の延長が 2 倍になることが報告されております。最近では ALK 融合遺伝子、さらに 2012 年になり新たに RET 融合遺伝子と ROS1 融合遺伝子が見つかり、その阻害薬が有効であることが証明されています。このように肺癌分子標的治療薬は、続々と開発され臨床応用されつつありますが、標的が限られているため、新しい新規分子標的薬の開発や薬剤感受性予測システムの構築が重要であります。

当科ではこれまで、30 種類の肺癌細胞株において、8 種類の既存の抗癌剤 (CDDP, CBDCA, GEM, DTX, PTX, VNR, CPT-11, 5-FU) の薬剤感受性試験および Gene Chip や抗体アレイによる網羅的遺伝子発現解析を行い、薬剤感受性に関与する因子の同定を行ってきました。新規分子標的薬においても、皮膚 T 細胞性リンパ腫の治療承認を受けているヒストン脱アセチル化 (HDAC) 阻害薬において薬剤感受性予測の研究を進めました。非小細胞肺癌における HDAC 阻害薬における遺伝子発現解析とパスウェイ解析、さらにデータマイニングといった高度なデータ解析を組み合わせた効果予測アルゴリズムの構築を行いました。そ

の結果、非小細胞肺癌細胞株において HDAC 阻害薬 (Trichostatin A : TSA, Vorinostat : SAHA) の抗腫瘍効果が認められ、HDAC 阻害薬が非小細胞肺癌の新たな分子標的薬剤候補となりえることを示しました。さらに Gene Chip による網羅的遺伝子発現解析から、9 個の遺伝子 (*PDCD4*, *HNRPD*, *NQO1*, *SEC23A*, *PSME2*, *MYL6*, *PSME5*, *TM9SF1*, *TM9SF1*) 発現プロファイルを用いた効果予測アルゴリズムによって HDAC 阻害薬への感受性を高い精度で予測可能であることを示しました。これら遺伝子は、細胞周期や癌抑制遺伝子に係る因子、癌遺伝子のユビキチンに係る因子、DNA 転写に係る因子などで構成されました。この効果予測システムにより非小細胞肺癌治療のテーラーメイド化への臨床応用が期待されます。

一方、小細胞肺癌における標的遺伝子は明らかではありませんが、根治切除不能腎細胞癌に対し適応承認されている mTOR 阻害薬は海外の phase II 試験で再発小細胞肺癌に対する認容性が報告されており、mTOR 阻害薬の感受性・耐性因子を同定することが必要と考えられます。そこで 9 種類の小細胞肺癌細胞株と 3 種類の mTOR 阻害薬 (Temsirolimus, Rapamycin, Everolimus) を用いて、mTOR 阻害薬の効果予測システムの構築を目指しました。薬剤感受性試験により 2 株 (SBC5, H69) が mTOR 阻害薬に感受性を示しました。Everolimus 耐性 SBC5 細胞株を樹立し、感受性株と比較した Gene Chip による網羅的遺伝子発現解析や RTK phosphorylation antibody array において MYC, eIF-4E, p-EGFR 発現の増加を認め、小細胞肺癌に対する Everolimus 耐性に関与する因子である可能性が示唆されました。現在さらに解析を進め、mTOR 阻害薬の小細胞癌での臨床応用を模索しております。

平成 23 年度 丸山記念研究助成金受賞記念講演 (2)

乳癌幹細胞および Niche の in situ 探索：
薄層広視野樹脂包埋法と乳癌幹細胞

山本陽一郎

日本医科大学付属病院病理部

現在わが国において乳癌は大きな注目を集めている。その最大の要因は症例数の著しい増加であろう。乳癌罹患率は女性の癌の中で第一位を占めるに至り 1 年当たり約 1 万人が乳癌によって亡くなっている。

近年、癌細胞の中に「がん幹細胞」という自己複製能と分化能を有し、腫瘍形成可能な細胞群が少数含まれている可能性が高いことが報告され、癌に対する考え方にパラダイムシフトが生じてきた。例えば、これらがん幹細胞には ABC トランスポーターが存在し抗癌剤に対する抵抗性が高い。さらにがん幹細胞は、正常の幹細胞と同様にニッチと呼ばれる微小環境に大きく影響をうけることが明らかにされてきた。これらがん幹細胞およびニッチをターゲットとすることにより、再発や転移を抑える新しい世代の治療法が開発されると期待されている。

乳癌のがん幹細胞マーカー候補としては CD 44+/CD 24-/low, Aldehyde dehydrogenase1 (ALDH1) などが報告されている。しかし、それぞれのマーカーで抽出される細胞集団は必ずしも一致せず、乳癌のがん幹細胞の存在部位は解明されていない。そこでわれわれは新技術である「薄層広視野樹脂包埋法（特許：共同研究者小黒辰夫博士）」を用いて、乳癌幹細胞の in situ 同定を試みている。「薄層広視野樹脂包埋法」はヘマトキシリン・エオジン (HE) 標本および免疫組織化学標本（または in situ ハイブリダイゼーション標本など）に対応させて、観察したい細胞およびその周囲の微細構造を電子顕微鏡的にナノレベルで in situ 観測できる新技術である。正常乳管では電子顕微

鏡的に Basal clear cell が幹細胞候補であることが知られている。Basal clear cell は正常乳管の基底側に存在し、時に基底膜に接しており、淡明な細胞質と円形核、少ない細胞質内小器官が特徴である。通常の光学顕微鏡では同定は難しい。われわれは「薄層広視野樹脂包埋法」を用い、広範囲に Basal clear cell を探索している。

また乳癌幹細胞マーカーとしては不安定な CD 44+/CD 24-/low の代わりとなりうる指標の開発も同時進行させており、テッシュマイクログレイを用いて、免疫組織化学的な解析に加え miRNA の発現変化も解析している。特に悪性リンパ腫のマーカーとしても知られる miRNA92a においては、その細胞質の染色性についても詳しく解析をしているところである。また現在、病理診断の分野においてバーチャルスライドをはじめとするデジタルパソロジーが発達しつつあるが、「薄層広視野樹脂包埋法」は HE 標本に対応した位置情報を有する電子顕微鏡画像が取得できるため、デジタルパソロジーとの親和性が高く、バーチャルスライドとの融合も考慮に入れて開発を行っている。

遺伝子解析を含む分子生物学的手法が主流となる現在、形態学は時として過去の方法とみなされることがある。しかしがん幹細胞ニッチ等の構造を探索していく上で、形態学は独特の優位性をもっている。温故知新の精神で形態学を用いることにより、癌研究における新しいアプローチを目指していきたいと考えている。

平成 23 年度 同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (1)

蛍光脳血流解析の基礎的研究

村井 保夫

日本医科大学脳神経外科学

はじめに

近年、顕微鏡手術の応用として、蛍光脳血流検査法、特に、Indocyanine green (ICG) を術中に投与し、安全で簡便な脳血管撮影 (ICGVAG) を行う方法が報告 (Murai Y et al.: Can J Neurosc 2011; 38: 41) されている。この ICGVAG の次なる臨床応用として、脳血流量の半定量的評価 (Murai Y et al.: Jpn J Neurosurg 2009; 18: 839) と、脳血管の性状評価法として研究が開始されている。ICGVAG が保険診療の適応となったこともあり、脳神経外科領域にとどまらず、血管吻合術を行う、形成外科、血管外科などの様々な分野で応用が始まっており、速やかにその応用法に関する基礎的研究を行う必要がある。

目的

当院では Carl Zeiss 社製顕微鏡 OPMI® Pentero を 2007 年初頭より開頭手術に使用し、様々な Indocyanine green による術中蛍光血管撮影 (ICGVAG) の使用経験を様々に報告してきた (Murai Y et al.: Neuro-Med chir 2011; 51: 296)。脳動脈瘤 clipping 術と血行再建術での ICGVAG の報告例は年々増加しており、一定の評価を得た今、その意義が単なる観察から、次の段階へと進んできていると考えている。このような観点から最近のわれわれの ICGVAG に関する報告は、これを利用した定量評価の研究と腫瘍性病変への応用、術中性状解析 (Murai Y et al.: World Neurosurg 2011; 76: 477. e7-477) へと移行しつつある。

今後の更なる臨床応用を検討するにあたり、蛍光検査所見を経時的に輝度解析を行い、定量検査の意義を検討する必要性が生じてきている。しかし、この定量解析の評価は未だ散発的な報告がなされているのみで、基礎研究が全く行われていない現実がある。例えば、ICG 投与量の変化の輝度解析への影響、蛍光評価の深度評価、残存 ICG の反復撮影などへの影響などが上げられる。このように、今後の研究の伸張のためには、ICGVAG を用いた定量輝度解析の基礎的検討が必要

である。

このような観点から、ICGVAG を用いた輝度解析の血流モデルと、既存の撮影画像を用いた基礎的研究を行うことを本研究の目的とした。

方法

ICGVAG の記録動画から輝度解析画像を作成し、経時の変化を観察し、脳血管性状解析を行う。

1) 術記録動画から、ICGVAG の部分をデジタル抽出し、定量解析可能な光軸の固定された部分を切り取る。

2) 連番 tiff や Multi-Pagetiff といった輝度情報を保ったシーケンスのフォーマットの静止画に変換し読み込む。

3) 輝度解析ソフトを用いて、関心領域の設定、輝度変化を評価する。脳動脈 (中大脳動脈 M1 部, M2 部, M3 部), 脳表静脈, 脳表, 血行再建術後脳表などに分けて、その経時的輝度変化を検出する。

考察

われわれは、本邦初の、ICGVAG の臨床応用を報告した。また、頭蓋内腫瘍性病変に対する本検査法の有用性を本邦で初めて報告したのもわれわれのものである。さらに、ICGVAG の更なる応用的利用法としての、経時的輝度解析による脳血流評価と、脳血管性状分析に関しても報告を行っている。この際の予備実験では、血管壁の性状変化の輝度への影響が明らかとなった。従来、血管病変の血管壁の性状を、手術中に得ることは困難であったため、極めて有用である。また、この方法は、血管外科、形成外科、耳鼻科などの領域でも応用可能な将来性のある分野である。今後、輝度解析による脳血管壁の性状の術中判断や、脳血管吻合の必要範囲、吻合血管の血流改善範囲の分析を行いたいと考えている。これらはいずれも手術予後と密接に関わるものであり、合併症予防に寄与するものと考えられる。

平成 23 年度 同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (2)

緑内障を含めた難治網膜疾患に対する遺伝子導入の検討

五十嵐 勉

日本医科大学眼科学

遺伝子導入法には、リン酸カルシウム法、リポゾーム法、マイクロインジェクション法、エレクトロポレーション法などがあるが、遺伝子導入効率の点からウイルスベクターを使用するのが一般的である。眼科領域の遺伝子治療では網膜疾患の研究が進んでおり、ウイルスベクターの中では HIV ベクターやアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターの使用が最も多い。対象疾患としては網膜色素変性症、緑内障、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性などがある。われわれは、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性などの眼内血管新生病への遺伝子治療の可能性を探索するために、血管新生抑制因子であるアンジオスタチンを HIV ベクターに組み込み、血管内皮細胞と線維芽細胞の共培養の系で血管内皮細胞の成長抑制を確認した。またマウスにおける未熟児網膜症を作製した。マウスは出生時網膜の神経、血管は成長段階にある。生後7日目から12日目まで高濃度酸素に暴露させると網膜の血管の成長が止まるため、12日目に通常大気に戻すと相対的虚血状態に陥り、異常血管を硝子体側に発生させる。この系を用い、アンジオスタチンを発現させる HIV ベクターを網膜下に投与したところ、コントロールに対して有意に異常血管の新生を抑制した (Igarashi T et al.: Gene therapy 2003)。現在、アンジオスタチンと別の血管新生抑制因子であるエンドスタチンを HIV ベクターに組み込んだ Retino Stat[®]として欧米にて臨床試験中である。

眼科疾患で初めて臨床試験に使用されたのは AAV ベクターである。網膜色素変性症の一つであるレーバー先天性黒内障 (Leber's congenital amaurosis; LCA) に対して正常遺伝子を発現する AAV ベクターを網膜下へ投与することにより劇的な視力向上がみられた。AAV ベクターは非病原性のため安全性が高く最も期待されているウイルスベクターである。現在使用されている AAV ベクターは type2 で、最初に発見されていたタイプである。その後他にもタイプが発見され、現在 12 種のサブタイプが存在する。われわれ

は新しいサブタイプを利用した AAV ベクターを作製し、網膜への遺伝子導入効率を比較検討した。検討の結果、type8 の AAV ベクターが網膜下への遺伝子導入効率が高いことが判明した。VEGF のレセプターである flt-1 は VEGF による血管新生抑制効果を示す。現在加齢黄斑変性の治療は VEGF の抗体であるラニズブアムを投与する。非常に有用な治療であるが、月に一度投与する必要がある、長期間持続した効果を持つ治療法の開発が望まれている。われわれは flt-1 を発現させる type8 の AAV ベクターを用い、血管内皮細胞の成長抑制を確認し、マウス加齢黄斑変性モデルに対して網膜下投与により脈絡膜新生血管の抑制を確認し、報告した (Igarashi T et al.: Human Gene Therapy 2010)。

網膜下投与は高い遺伝子発現を得られるが、今年度のアメリカ眼科学会で LCA に対するヒトの遺伝子治療の結果として、網膜厚の減少が報告された。網膜下投与は医原性の網膜剥離を作るため、視機能の低下を引き起こす可能性がある。しかしながら安全性の高い硝子体投与においては遺伝子導入効率が低く、臨床応用への高い障壁となっていた。そこで検討されていない、サブタイプでの AAV ベクターの硝子体投与の検討を行った。type8 の AAV ベクターを用い、硝子体投与、網膜下投与、結膜下投与を行った。ルシフェラーゼを発現させる系を用いて、IVIS imaging system と GFP を発現させ病的に検討した結果、結膜下投与では遺伝子発現を認めなかったが、硝子体投与と網膜下投与では遺伝子発現に差を認めなかった。網膜への障害を見るために、電気生理学的な検査である網膜電図をした所、網膜下投与で有意な低下を認めた。すなわち、網膜下投与は網膜への障害を引き起こす可能性があることが示唆された (投稿中)。

今後の方針としては、緑内障を含めた難治網膜疾患に対する遺伝子導入の検討を行う予定である。

平成 23 年度 同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (3)

IL24 発現アデノ随伴ウイルス 8 型ベクターは
MLL/AF4 陽性急性リンパ性白血病モデルマウスにおいて
腫瘍を特異的なメカニズムで効果的に抑制する

玉井 勇人

日本医科大学内科学 (血液内科学)

背景

MLL/AF4 陽性急性リンパ性白血病 (ALL) は乳児白血病の 7 割を占め、極めて予後不良であり、造血幹細胞移植を含めた集学的治療をもってしても十分な予後の改善を得られず、新規治療が切望されている疾患である。

MLL/AF4 陽性急性リンパ性白血病は強力な血管新生作用を持つとともに、造血幹細胞移植後の Graft versus Leukemia (GVL) 効果の基幹となる TNF- α への抵抗性を持つことが報告されている。

IL24 は悪性黒色腫の細胞株での治療実験で発見された細胞増殖抑制蛋白であり、動物実験では悪性黒色腫のみならず様々な癌細胞株で正常細胞を侵すことなく腫瘍細胞のアポトーシスを誘導し、血管抑制作用も併せ持つことが知られている。われわれはこの IL24 を発現するアデノ随伴ウイルス 8 型ベクター (AAV8-IL24) を作成し MLL/AF4 陽性 ALL への治療効果の有無について検討を行った。

方法

in vitro 実験においては AAV8-IL24 をヒト C2C12 細胞へ投与し上清中に生成された IL24 を回収し濃度を調整し MLL/AF4 陽性 ALL 細胞株へ投与した。

また MLL/AF4 陽性 ALL 細胞株の TNF- α 抵抗性への IL24 の効果を検討するため、TNF- α 投与下で IL24 の投与を行った。*in vivo* 実験においてはわれわれが開発した MLL/AF4 トランスジェニックマウスを用いた。このマウスは生後 12 カ月で 100% の確率で CD45R/B220 陽性 CD19 陽性 CD43 陽性の B 細胞性白血病もしくはリンパ腫を発症し、基本的に免疫系は正常である。生後 4 カ月の MLL/AF4 トランスジェニックマウスを 2 群に分け、1 群には AAV8-IL24 を、もう 1 群には対照群として AAV8-EGFP を 1.0×10^{14} viral genomes/body を筋肉注射し、10 カ月後 (生後 14 カ月) で全匹 sacrifice を行い比較検討を行った。

結果

in vitro 実験において IL24 は単独で濃度依存性に MLL/AF4 陽性 ALL 細胞株にアポトーシスを有意に誘導した。この腫瘍抑制メカニズムに関しては MLL/AF4 陽性 ALL 発現に必須の HOXA9 抑制、および ER ストレス経路の促進が関与していることが明らかになった。また IL24 は TNF- α との重複投与により、MLL/AF4 陽性 ALL 細胞株の TNF- α 抵抗性を改善し、相乗効果を持つことが示された。このメカニズムに関しては、MLL/AF4 陽性 ALL 細胞は TNF- α 投与下で Ca 結合蛋白の 1 種である S100A6 が活性化し、P53 のアセチル化を阻害することでアポトーシスを抑制されているが、この S100A6 活性を IL24 が阻害することによりアポトーシスが誘導されることが明らかになった。

in vivo 実験では AAV8-IL24 投与群では対照群に比較して肝臓・脾臓・骨髄・末梢血において著明な CD45R/B220 陽性 CD19 陽性 CD43 陽性の B 細胞性白血病もしくはリンパ腫の発症抑制効果を認めた。この腫瘍抑制には *in vitro* と同様に HOXA9 の阻害・S100A6 の阻害・ER ストレス経路の促進が背景にあることが明らかになった。また AAV8-IL24 投与群では対照群に比較して有意な骨髄での血管新生の抑制を認めた。

考察

以上の結果により AAV8-IL24 は①ER ストレス経路の促進、②HOXA9 の抑制、③S100A6 の抑制、④血管新生の抑制の 4 経路によって MLL/AF4 陽性 ALL 細胞を抑制することが明らかになった。AAV8-IL24 は既存の造血幹細胞移植などの併用により MLL/AF4 陽性 ALL の有効な治療選択肢になりうることを示唆された。

—総会抄録—

海外留学者講演

シンガポール総合病院 (Singapore General Hospital)
での1年間の研修留学報告

日本医科大学付属病院病理部 原田 大
研究施設: Department of Pathology, Singapore General
Hospital, Singapore
指導者: Dr. Puay Hoon Tan

2010年3月から2011年2月までの1年間, Singapore General Hospital (SGH) の病理部 (Department of Pathology) にて, clinical research fellow として研修して参りました. SGH はシンガポールの中核病院と位置づけられる病院で病床数は約1,700, 病理部が扱う年間検体数も4.5万件というかなり規模の大きな病院です. 私は同病理部において, 乳腺症例を中心とした日々の病理検体の鏡検業務に携わりつつ, いくつかの臨床病理学的な検討を行いました.

1. Intranuclear inclusions in epithelial cells of benign proliferative breast

乳腺の良性増殖性病変において上皮細胞に核内封入体が出現することがあります. 典型的な封入体を有する症例をSGH 病理部のファイルからピックアップして詳細に検討した結果, 同封入体には helioid body というフィラメントが放射状に配列する特殊な構造物があるいは複数存在することが電顕的に確認され, さらに封入体には細胞質との連続性が確認されるものがあることから, 恐らく核溝が最初に形成されて, 次いでそれが細胞質から切り離されて完全な封入体が形成されていくものと推測されました.

Harada O, Hoe R, Lin J, Thike AA, Jara-Lazaro AR, Petersson F, Tan PH. Intranuclear inclusions in epithelial cells of benign proliferative breast lesions. *J Clin Pathol*. 2011 Sep; 64 (9): 776-80.

2. Histiocytoid carcinoma of the breast

乳癌の比較的まれな亜型 histiocytoid carcinoma について, 同じく過去ファイルから複数の症例を抽出し検討しました. 同疾患は核異型が軽度であること, N/C 比が低く細胞質が泡沫状であることが特徴で, 組織球浸潤と混同されやすく, 診断上注意が必要です. 種々の検討から, 同疾患がアポクリン癌の亜型であること, その多くが小葉癌の phenotype を示すことなどが明らかとなり, さらに同疾患との鑑別が必要となる良性あるいは悪性の疾患との比較検討も行いました.

Tan PH, Harada O, Thike AA, Tse GM. Histiocytoid breast carcinoma: an enigmatic lobular entity. *J Clin Pathol*. 2011 Mar 12

3. Digital Pathology (DP) について

上述の症例検討とは別に, SGH においては病理業務デジタル化への動きが急加速しているのを目の当たりにして, その進化の速度の速さに驚くとともに, 日本国内の差に少しショックを受けました. 年間検体数5万件近くにも

達する SGH 病理部の過去5年間分の標本をすべてデジタル化すると, 総容量が数PB (ペタバイト) に達すると試算されており, すでに Philips や General Electronics 社などの世界的大企業が入札に参加しています. 2012年中には採用業者が決定され, 2013年初頭に予定されている新ビルディングへの移転後にはその新システムが稼働する予定です. 数年前に米国で始まったデジタル化の動きが, 今や世界中に広がりつつあります. わが国においてもこの動きは遠からず活発化すると予想されるので, 最新の情報を収集しつつそれに備えていく必要があると思います.

Microbial Regulation of Hepatic Metabolism and Mucosal Immune System in Mice Exposed to Sub-Therapeutic Antibiotic Treatment (STAT)

日本医科大学小児科学 山西慎吾
研究施設: Departments of Medicine and Microbiology,
New York University Medical Center, USA
指導者: Martin J. Blaser

私は Blaser lab (Department of Medicine, New York University Medical Center) に3年間所属し, 腸内細菌叢の変動が免疫および代謝に及ぼす影響を研究した.

腸内には 10^{13-14} , 500種以上の細菌が息息しており, 多くは, 食物の分解, 免疫形成, 病原細菌からの感染防御などの宿主にとって有益な役割を果たしている.

近年の先進諸国における肥満, 糖尿病, アレルギー疾患の増加は急速で, その病態の解析, 治療法の開発は先進諸国において重要な課題である.

半世紀以上前から農家では家畜を肥やすために飼料に微量の抗生剤を加えている. しかし, その詳細な機序は明らかにされていない. この事実に基づいて当研究室では, 上記の疾患, 特に肥満の病態形成の一つの要因として腸内細菌叢の変動の可能性を考え, 腸内細菌叢の変化により宿主代謝および免疫システムが変化するのではないかという仮説を立てた. その仮説の証明のため, われわれは Sub-Therapeutic Antibiotic Treatment (STAT) マウスモデルを用いて代謝, 免疫システムを解析した.

肝代謝解析: STAT マウスとは飲料水中に抗生剤 (ペニシリン) を加え, 生直後より微量抗生剤に暴露させたマウスである. 当教室では, これまで STAT マウスでコントロール群と比較し腸内細菌叢が変化し, 体脂肪率が増加することを明らかにした. そのメカニズムの解析のため, STAT マウスの肝臓を用いてマイクロアレイ解析を行った結果, STAT マウスにおいてコントロール群と比較し, 脂質代謝に関与する遺伝子群の発現が有意に変動し, 肝臓での脂質合成が亢進していることが明らかとなった.

これらの結果に STAT マウスにおける腸内細菌叢の変動に関する解析結果を加え, 抗生剤による腸内細菌叢の変動が近年先進国で急増する肥満の病態形成の一因になる可

能性を示した論文が本年8月Nature誌に掲載された。

腸管粘膜免疫解析：ヘルパーT細胞は免疫システムにおいて司令塔の役割をしており、4つのサブセットが広く知られている。各サブセットは産生されるサイトカインによって定義され、特定の病原体に対して感染防御の役割を果たしている。ヘルパーT細胞の分化は粘膜樹状細胞が産生するサイトカインによって制御されていると考えられている。粘膜樹状細胞は腸管内の細菌など捕捉し、その刺激でサイトカインを分泌するが、そのサイトカインは捕捉される抗原の種類によって異なる。つまり、腸内細菌叢変動がヘルパーT細胞のサブセット構成の変化につながる可能性を示唆する。

われわれはヘルパーT細胞群に着目し、STATマウスの小腸においてヘルパーT細胞のサブセットプロファイルおよびサイトカインの定量をqPCRで検討した。その結果、若年マウスで、STATマウスにおいてすべてのヘルパーT細胞サブセットの減少とそれぞれのサイトカイン産生の減少を認めた。特にTh1およびTh17は統計学的有意差を示した。ここで、Th17に焦点を当て、その下流の抗菌物質の産生に関して検討したところSTATマウスにおいて有意な減少を認めた。さらに同じマウスでマイクロアレイ解析を行ったところ、T細胞群だけでなく、B細胞や自然免疫に関わる全ての粘膜免疫システムの減弱を示唆する結果を得た。

これらの結果からSTATによる腸内細菌叢の変動が若年マウスにおいて粘膜システムを減弱させる可能性が示唆された。

これらの研究結果は、肥満、糖尿病、アレルギー疾患など、近年先進国において急増している慢性疾患群の病態形成機序に、抗生剤や食事の西洋化による腸内細菌叢の変動が関与する可能性を示唆する。

肥満の病態形成に関わる特定細菌群や正常粘膜免疫の発達、維持に関わる特定細菌群の同定により、様々な分野での細菌を利用した新たな治療法の開発が期待される。

Sleep apnea detection by a multisensor pressure pad (SDI01) compared with polysomnography (PSG) in North America

日本医科大学小児科学 今井丈英

研究施設：Section of Respiriology, Department of Pediatrics, University of Manitoba, Canada

指導者：Hans Pasterkamp (Section Head, Professor)
Raquel Consunji-Araneta (Assistant Professor)

演者は平成22年4月から平成24年2月に、カナダ国マニトバ州の州都ウイニペグ市に設置された州内唯一の小児病院であるウイニペグ小児病院の小児呼吸器科に留学し、在籍する機会を得た。留学の目的は、小児の睡眠時無呼吸症候群(SAS)の診療を学ぶこと、およびSASの診断の際に重要な役割を果たす生理学検査である睡眠ポリソムノグラフィー検査(以下、PSG検査)を学び臨床研究すること、であった。

マニトバ大学医学部教授であり、小児呼吸器科を率いるHans Pasterkamp教授の指導の元で行った臨床研究の内容は、日本で研究開発されず日本国内でのみ市販されている複数の感圧センサーを敷き詰めたシート型簡易睡眠検査機器(以下、シート型機器)を、睡眠検査のGold standardと位置付けられているPSG検査と比較することであった。

小児呼吸器科では、睡眠外来が2週間に1度行われ、紹介患者を3名の小児呼吸器科医師が診察を行い、PSG検査が必要と判断された小児は、夜間に再度来院し、専任の認定睡眠技師が行う終夜PSG検査を受けるシステムとなっていた。年間のPSG検査数は240件程度であり、検査対象年齢の分布は0~3歳が57件で23.4%、4~6歳が59件で24.1%であり、併せて6歳以下の小児の占める割合が47.5%と半数近くに及んでいた。

上記のシート型機器は、シート上で臥床し睡眠すると、感圧センサーが呼吸運動を感知しSASを検出するため、被験者を無拘束で検査できることが特徴である。このシート型機器は日本国内での成人を対象とした検討では、PSGとの良好な相関が報告されている。演者はカナダ国Ministry of Justiceによる審査を経て、このシート型機器とPSG検査の同時検査を行い、その結果を比較検討した。

検査の対象年齢は10歳代の小児であり、男子9名、女子12名の計21名に検査を行った。対象者21名の平均年齢は14歳、平均身長は164cm、平均体重は82kg、平均BMIは29.7kg/m²であった。PSG検査での無呼吸低呼吸指数(以下、AHI)と、シート型機器が検出した呼吸イベント指数(以下、RDI)の平均値はみかけ上6.2/hと6.5/hと近似していた。しかしAHIが1/h以下と低い症例では、RDIが0~12.4/hと分散する傾向があった。このためシート型検査機器をスクリーニングで使用すると、本シート型機器での検査が陽性であっても、PSG検査では正常と判定される症例が多くなる、つまりシート型検査機器の陽性的中率が低いと結論された。

次にシート型検査機器とPSG検査機器が検出した呼吸イベントを各々比較したところ、PSG検査/シート型検査機器のいずれでも呼吸イベント(無呼吸あるいは低呼吸)が検出された、両者が『一致』したイベントは全体の14.5%であった。呼吸イベントがPSG検査で陽性だったが、シート型検査機器では陰性だったのが27.1%、PSG検査で陰性だったが、シート型検査機器では陽性だったのが58.3%にのぼっていた。したがって検査上の数字が一致しても、PSG検査とシート型検査機器が別々のイベントを検出していることが示された。現状ではシート型検査機器は有用であるが、改良の余地があることが示唆される検討結果であった。

スウェーデン留学記

日本医科大学放射線医学 小野澤志郎

研究施設：Vascular Center Malmö, Skåne University Hospital, Sweden
Radiology Uppsala University Hospital, Sweden

指導者：Martin Malina
Rickard Nyman

平成 22 年度の日本スカンジナビア放射線医学協会の留学助成金を頂き、2010 年 4 月から 2011 年 9 月までの 1 年半の間、スウェーデンに留学させていただいた。留学の当初 1 年と 1 カ月はマルメにあるスコネ大学病院血管内治療センターに、残りの約 5 カ月はウプサラにあるウプサラ大学病院放射線科に留学させていただいた。

初めに滞在していたマルメという街は、スウェーデンの首都であるストックホルム、第 2 の都市であるヨーテボリに次いで 3 番目に大きな街で、スウェーデンのほぼ最南端に位置している。マルメはデンマークの首都であるコペンハーゲンの対岸にあり、コペンハーゲンとの間には 2000 年に開通した全長 15 km のエーレスンド橋がかかっており、コペンハーゲン空港が近隣に位置するため、マルメから欧州および日本へのアクセスは非常によく便利な町であった。一方でウプサラはストックホルムから北に 70 km ほど行ったところにある大学都市で、植物学のリンネや撰氏でおなじみのセルシウスなどで有名な大学である。ウプサラはスウェーデン第 4 の都市でマルメに比べると小さいものの、カテドラルや大学、解剖教室、ガムラウプサラ(最初のスウェーデン王が戴冠したとされる)、リンネ植物園など見どころが多い町であった。夏の間は大学生が休みで町はとても静かであるのに対し、町に学生が戻ってくる 9 月には急に活気が出てくるのはとても印象的であった。

毎朝 7 時 30 分から症例のカンファレンスが始まる。カンファレンスは通常スウェーデン語で行われており症例のバックグラウンドはかなり理解に苦むが、症例ごとに画像が出てくるのである程度は理解可能であった。その後は IVR 手技や手術、病棟など各々の医者に割り当てられた仕事を行っていくこととなる。マルメでの症例は大動脈ステントグラフトが主体となっている。毎週金曜日と夏の間を除いてほぼ毎日のように大動脈ステントグラフトの症例があり、ついで末梢血管障害、急性動脈閉塞であった。日本と最も異なる点は、多岐にわたるステントグラフトの種類で、通常の腎動脈分岐下のステントグラフトはもちろん、fenestration や branched の症例が少なくとも週に 1 例はあった。また、腸骨動脈瘤に対する bifurcated graft も始まっており、日本での早期販売が待望されている。マルメ血管センターは cook との共同でステントグラフトの開発、作成を行っている病院の一つである。そのため、2011 年 1 月末には世界で 1 例目の dome fenestration の症例がマルメで行われた。

ウプサラでは放射線科に滞在することになった。ここでは朝から他科とのカンファレンスを行い、その後に IVR

の症例が始まった。手技は大動脈ステントグラフトも行われていたものの、TIPS が多く行われており、北ヨーロッパで最も症例数が多い病院であった。そのほかに印象に残っている症例としては、経皮的動脈弁挿入術 TAVI がある。日本医科大学でも施行が待望されている新しい技術の一つであり大変興味深く実際の症例に参加させていただいた。夏の間で症例が絞られていたが、2 例の TAVI に参加することができた。さらに、イットリウムを用いた動脈塞栓術も見学する機会に恵まれた。

今回の留学の主な目的は日本でまだ認可が下りていないデバイスの見学であり、その目的はとてもよく達成されたと思う。ステントグラフトはもちろん、TAVI、末梢血管用のカバードステント、末梢血管で subintimal angioplasty の際に re-entry に用いる機材や PTA 用のバルーンなど種々のデバイスや塞栓物質であるオニキス、vascular plug の見学ができた。これは非常に有難い経験で日本にいたのでは知ることのできない機材も多々あったと思う。一方では 2 カ所の病院を見学できたことで血管外科医、放射線科医の両方を見学することができ、同時に多数の友人ができた。

一年半にわたって様々な援助をいただいた日本医科大学の諸先生方、日本スカンジナビア医学協会の諸先生方には多大なる感謝を述べたいと思う。

硝酸塩・亜硝酸塩・一酸化窒素生成経路

日本医科大学麻酔科学 岸川洋昭

研究施設：Department of Physiology and Pharmacology, Karolinska Institutet, Sweden

指導者：Eddie Weitzberg, Jon Lundberg

従来、無機硝酸塩・亜硝酸塩は、食物中に含まれる発がん関連残留物として知られ、体内で生成された一酸化窒素(Nitric Oxide: NO) が酸化され不活性化物質として見なされてきた。哺乳動物において、NO は酸素依存下、NO 合成酵素(NO synthase: NOS) 触媒により、L-アルギニンから L-シトルニンとともに生成される(L-アルギニン-NOS-NO 生成経路)。NO は、生体内で心血管系の恒常性・神経伝達・レドックスシグナル・宿主免疫の調節因子として働く。しかし、近年になり、NOS 非依存性 NO 経路が提唱され、無機硝酸塩・亜硝酸塩から NO が生体内で生成される、硝酸塩-亜硝酸塩-NO 生成経路の存在が報告されている。硝酸塩-亜硝酸塩-NO 経路において、口腔内共生細菌は、硝酸塩から亜硝酸塩への第一の還元を行い、それに引き続き、種々の体内の酵素・蛋白質が亜硝酸からの NO への第二の還元を行っている。硝酸塩-亜硝酸塩-NO 経路は、とくに低酸素または低 pH 下にて促進され、酸素依存性の L-アルギニン-NO 経路の代替経路・バックアップ機構としても機能していると考えられる。

硝酸塩・亜硝酸塩から得られる治療効果は、多岐にわたる。高血圧症に対しては降圧効果、肺高血圧症において肺血管抵抗の減少、脳血管スパズムの予防、脳・心・肝・腎における虚血再灌流障害の軽減、末梢血管病変に対する血

管新生作用, 胃粘膜の血流改善作用, 炎症性腸疾患に対する抗炎症作用, 高脂血症治療薬等の効果が報告されている。いずれも, 硝酸塩・亜硝酸塩が還元されて生じた NO が薬理効果を発揮していると考えられている。しかし, 多くは動物実験から得られたデータであり, 小規模な臨床試験が, 現在, 急性心筋梗塞・クモ膜下出血・鎌状赤血球症・肺高血圧症・冠動脈バイパス術実施患者に対し, 臨床データの改善をエンドポイントとして行われている。

周術期の絶飲食によって, 体外からの硝酸塩・亜硝酸塩の補充が停止することになる。絶飲食下では, 硝酸塩・亜硝酸塩の補充は, L-アルギニン-NOS-NO 経路からの NO が還元されてのみ行われる。本来ならば, 摂取された硝酸塩は, 口腔内にて, 唾液中の硝酸塩とともに, 共生細菌により亜硝酸に還元され, 胃内にて胃酸により NO へ還元され, NO が胃粘膜血流改善・胃内殺菌に寄与する。しかし, 絶飲食・気管内挿管・H₂ ブロッカー投与は, 硝酸塩・亜硝酸塩補充停止だけでなく, 細菌による硝酸塩還元停止, 胃内 pH 上昇を招き, 亜硝酸塩還元停止により胃内 NO 発生を減弱する方向へ働いている。これが臨床的に意味するところは不明であるが, 硝酸塩・亜硝酸塩に期待される多くの治療効果を考えると, 周術期の硝酸塩・亜硝酸塩補充療法が患者予後改善・合併症発生予防にどのように関与していくか, 今後の研究が待たれる。

謝辞: 海外留学の機会を与えていただいた, 日本医科大学大学院医学研究科外科系疼痛制御麻酔科学分野 坂本篤裕大学院教授はじめ, 日本医科大学麻酔科学教室, 学校法人日本医科大学に深く感謝申し上げます。また, gästforskare として受け入れていただいた, Karolinska Institutet Department of Physiology and Pharmacology: Prof. Eddie Weitzberg, Prof. Jon Lundberg, Department of Research and Education: Prof. Sten Lindahl, Pharmacological Nitric Oxide research group 員に深く感謝申し上げます。

The Pathophysiological Role and Therapeutic Potential of Milk Fat Globule-EGF Factor VIII (MFG-E8) in Exaggerated Inflammatory Responses Following Surgical Trauma

Department of Surgery, Nippon Medical School Chiba Hokusai Hospital,

Akihisa Matsuda

研究施設: Department of Surgery, Hofstra North Shore-LIJ School of Medicine, USA

指導者: Prof. Ping Wang, MD

The occurrence of postoperative complication (POC) is a significant cause of surgical patient morbidity and mortality; it is also responsible for longer hospital stays. Indeed, the prevention of POC is one of the most critical issues faced by surgeons. Surgical trauma induces a certain degree of systemic pro-inflammatory responses, including release of pro-inflammatory cytokines such as

IL-1 β , IL-6, and TNF- α . The exaggerated postoperative inflammatory host responses causes enhanced anti-inflammatory responses and following immunosuppression. This hypo-responsiveness state against various pathogens results in organ failure, ultimately. Therefore, modulating initial hyper-inflammatory responses following surgical trauma is critical to reduce POC.

Apoptosis, historically, has been seen as an ordinary process of cell suicide that, unlike necrosis, does not induce inflammation. However, it has recently been shown that not only necrotic cells but also apoptotic cells that were not engulfed appropriately by phagocytes, a termed "secondary necrosis," release potentially cytotoxic and antigenic intracellular contents, such as high-mobility group box 1 (HMGB1), that can promote an inflammatory response. It is also known that apoptotic pathways are activated after surgical stress and the inhibition of these pathways is beneficial in numerous experimental animal models. Milk fat globule-EGF factor VIII (MFG-E8), a 66 kDa glycoprotein, initially was identified as one of the major protein components associated with milk fat globule membrane in the mouse. MFG-E8 plays a role as a "bridging molecule" and facilitates the engulfment of apoptotic cells by professional phagocytes. Under these backgrounds, our group has focused on the pathophysiological role and the therapeutic potential of MFG-E8 following surgical stress. We have shown that the production of MFG-E8 is dramatically reduced after sepsis and ischemia-reperfusion (I/R) models. This reduction induces hypo-responsiveness of professional phagocytes against apoptotic cells, which leads to the exaggerated inflammatory cytokine productions. And then, we clearly demonstrated that exogenous supplementation of MFG-E8 protein suppress the apoptotic cell death through the enhancement of engulfment by phagocytes and ameliorated the disease severity. Besides, endothelial cell activation and neutrophil migration to inflammatory site are also known as pathogenesis of organ injury after surgical trauma. We have shown that MFG-E8 has various anti-inflammatory properties, other than modulating apoptotic cell death, through controlling endothelial cell activation and neutrophil migration. In conclusion, these findings taken together strongly indicate that treatment with MFG-E8 reduces the morbidity and mortality associated with sepsis and I/R injury and would enrich our view for the MFG-E8-mediated therapeutic potential in surgical trauma patients.

心外膜アブレーションデバイスの特性と循環血流が与える影響

日本医科大学外科学 (心臓血管外科学)
渡邊嘉之研究施設: Washington University in St. Louis,
Department of Surgery, Division of Cardiac
Surgery, Missouri, USA

指導者: Ralph J. Damiano Jr.

Objective: A single epicardial ablation with a cooled radiofrequency (RF) device (AtriCure Coolrail AtriCure, Inc.) does not reliably create transmural lesion on the beating hearts in an animal model. Unexpectedly, transmural of the thin tissue of the superior and inferior vena cava (SVC/IVC) was lower than the other areas. This study examined the efficacy of repeated epicardial ablations and the effects of cavitory blood flow (CBF) on the transmural in an acute animal model.

Methods: Twelve domestic pigs underwent a median sternotomy. In six pigs two epicardial ablations for 40 seconds each were made at six left (LA) and right atrial (RA) sites. Two lesions were made on the RA: two on LA atrial free wall; and two lesions were created on the lateral wall of SVC/IVC. In an additional 6 pigs a single ablation was performed on each vena cava at 40 seconds with or without occlusion of the SVC/IVC. All lesions were stained with 1% 2, 3, 5-triphenyl-tetrazolium chloride and sectioned at 5-mm intervals perpendicular to the long axis of the lesion for measurement of a transmural.

Results: Mean tissue thickness was 2.74 ± 1.95 mm (range: 0.49~12.1). The blood flow of the SVC was 2.0 ± 0.4 m/s, and the IVC was 7.2 ± 1.2 m/s. 76% (160/211) of the cross-sections were transmural and 54% (19/35) of the entire lesions were transmural with two ablations. The transmural of the SVC/IVC (33/69; 48%) lesions were significantly lower than the LA (65/71; 92%, $p < 0.01$) and the RA (61/71; 86%, $p < 0.01$). Only the LA lesions had a higher transmural with a second ablation (single 71% and two ablations 92%, $p < 0.05$). Occlusion of the SVC or IVC resulted in a significantly high transmural in the occlusion group (OC: 81%) compared to the non-occlusion group (NO: 24%, $p < 0.01$). On thin tissue sections (<2 mm), the transmural was significantly different between two groups (OC 91% vs NO 42%, $p < 0.01$).

Conclusion: Using the Coolrail, two ablations created more reliable transmural lesions than a single ablation on the LA of the beating hearts. CBF decreases the performance of this device in the thin tissue of SVC/IVC.

Functional Morphology on Modulation of Cell Organelle at Syncytialization of Placental Trophoblast

日本医科大学産婦人科学 石川 源

研究施設: Department of Physiology and Cell Biology,
The Ohio State University School of
Biomedical Science, USA

指導者: John M. Robinson

[Introduction] I stayed in the United States for doing research at Dr. John Robinson's lab in the Ohio State University College of Medicine. Subject of my research was morphological analysis about organelle when BeWo cells show cell fusion. Why did I focus on cell fusion of BeWo cells? Cell-cell fusion leading to syncytium formation is a hallmark in the formation of the unique syncytiotrophoblast of the human placenta. We hypothesize that the various subcellular components are placed under different constraints when residing in multinuclear structures than when in mononuclear cells. Herein, we have focused our attention on the Golgi complex (GC) and the trans-Golgi network (TGN) and have studied how they are modified following cell-cell fusion in the BeWo trophoblastic cell line.

[Methods] Cultured BeWo cells were used as surrogates for cytotrophoblasts and were induced to fuse by treatment with forskolin (FK). BeWo cells treated with FK for 24, 48, and 72 hours were compared to untreated control cells using immunofluorescence, and immunoblotting methods. Antibodies to the GC marker proteins GM 130, giantin, and beta-COP were used along with TGN 46 and p230 for the TGN.

[Results] In control cells (non-fused), the GC and TGN had a perinuclear distribution typical of cultured cells as determined by immunofluorescence microscopy. In contrast, fused cells had dramatically altered GC and TGN architecture, which were typically very enlarged and often formed giant GC and TGN structures. There was a strong association between the GC and TGN with nuclei in syncytial structures. The immunofluorescence staining patterns suggested that the GC and TGN had increased in amount when compared to control cells. This was further investigated using immunoblotting methods; a time-dependent increase in GC and TGN markers proteins was found in FK-treated fused cells.

[Conclusions] We show that there is a dramatic alteration in the architecture of GC and TGN along with an increase in GC and TGN marker proteins in fused BeWo cells. We propose that this is due to increases in protein synthesis and subsequent post-translational processing occurring in syncytial structures. These results may have implications for increased protein

trafficking and export necessary for syncytiotrophoblast function.

[Supplement] Other than GC and TGN markers, I focused on endoplasmic reticulum, endosome, centrioles and microtubules. Each marker showed highly suggestive results. In this report, I showed representative experiment by reason of limited space.

[Acknowledgment] I sincerely express deep gratitude to Professor John M. Robinson, Toshiyuki Takeshita, Toshihiro Takizawa and all staffs who concerned my stay abroad for giving me the valuable opportunity. And I deeply appreciate to my wife for her support.

加齢マウス蝸牛におけるヒストン修飾とエピジェネティックス

日本医科大学耳鼻咽喉科学 渡邊健一

研究施設: Institute für Kreislaufforschung und Sportmedizin, Deutsche Sporthochschule Köln, Germany

指導者: Prof. Dr. med. Wilhelm Bloch

はじめに: エピジェネティックスは正常な遺伝子発現や分化に重要な役割を果たしており, その障害は発癌, 加齢, 代謝疾患などの様々な病態に係っている. 典型的な機序は

DNA のメチル化とヒストン修飾である. 本研究では加齢マウスを用い, 蝸牛におけるヒストン修飾を検討した.

方法: マウス (C 57 BL/6 (B 6)) を若年群 (4 匹, 8 週齢) および加齢群 (4 匹, 132 週齢) に分けた. 蝸牛は paraformaldehyde で固定し, 脱灰した. 形態的变化は Hämatoxylin-Eosin 染色で光学顕微鏡を用い, 行った. パラフィンを除去後, 切片を抗 Acetyl-Histon H 3 Lys 9 抗体または抗 Dimethyl-Histon H 3 Lys 9 抗体とインキュベートした. Cy 3 および DAPI で発色させた. 標本は共焦点顕微鏡で観察した.

結果: 光学顕微鏡で蝸牛の形態変化は加齢群の基底回転において, らせん神経節およびコルチ器で著明であった. Acetylated Histon H 3 は若年群で全回転でらせん神経節およびコルチ器で認められたが, 加齢群では認められなかった. Dimethylated Histon H 3 は加齢群のらせん神経節およびコルチ器で検出されたが, 若年群では検出されなかった.

考察: ヒストンのアセチル化は加齢に伴い, メチル化に変化した. ヒストン修飾は神経変性に関与していると考えられている. われわれの結果は老人性難聴にもエピジェネティックスが関係していることを示唆するものである.

謝辞

本研究にご協力いただいた Olaf Michel 教授に深謝致します.

展示発表

P-1) 猫耳皮弁法を用いた埋没耳の治療経験

武蔵小杉病院形成外科 藪野 雄大・野本俊一・岩切 致
土佐眞美子・奈良慎平・田嶋繭子
村上 正洋

目的: 猫耳皮弁法を4症例の埋没耳に対して用い良好な結果を得たので報告する。

対象および方法: 症例は6歳女児・4歳男児・3歳女児・8歳男児であり、いずれも右埋没耳であった。手術デザインは耳輪脚最前部をA、耳長線を頭側に伸ばし生え際から2cmの点をO、AOと生え際の交点をB、耳長線に対してBの対象となる点をC、上耳点をP、 $AB=CD$ 、 $BP=PD$ となる点をD、後耳介溝上の耳輪脚起始部にあたる点をEとする。A-B-P-D-C-Eの順に皮弁を挙上し、耳介軟骨を露出する。上耳介筋を耳輪軟骨から三角窩へ再縫着し、耳介斜筋・耳介横筋を切離解除させ耳介上部の吊り上げを行う。

皮弁はPを中心に後方の皮弁を前方に回転させ、前方の皮弁をAPを軸に耳介後面に倒し後方の皮弁と縫合し、耳介側頭溝を被覆し形成する。

結果: 結果は良好な耳介の聳立を認め、眼鏡やマスクを装着することも可能となった。合併症はなく、手術時間はいずれも1時間前後であった。

考察: 埋没耳の治療については1930年の久保の発表以来、諸家より様々な術式が報告されている。本法は安瀬らが1981年に発表したものであり、他法に比べ、①デザインが画一的である、②広い術野を確保でき、軟骨・筋の処理が容易である、③有毛部、側頭部に瘢痕を残さない、④植皮を必要としない、といった利点がある。今回の経験ではいずれも良好な結果を得ており、加えて経験や感覚の入る余地の少ない画一的な方法であるため優れた術式であると考えられた。

P-2) 経皮的冠動脈拡張術(PTCA)後に生じた右上腕放射線潰瘍を穿通枝プロペラ(PPP)皮弁で再建した1例

武蔵小杉病院形成外科 田嶋繭子・村上正洋・桑原大彰
付 属 病 院 石井暢明・百束比古
形成外科・美容外科

目的: 放射線潰瘍は局所の創傷治癒能が著しく傷害されているため、治療に難渋する疾患のひとつである。今回われわれは、数回の経皮的冠動脈拡張術と冠動脈造影後に、右上腕部の放射線被曝部位に難治性の皮膚潰瘍を生じ、穿通枝を茎としたプロペラ皮弁で治癒しえた1例を経験したので、若干の考察を加えて報告する。

症例: 70歳、男性。昭和63年頃より狭心症あり、平成15年に冠動脈バイパス術を施行した。PTCA、CAGは数十回の施行歴があった。平成21年9月、打撲による右上腕

部の皮下血腫に、二次感染を併発して潰瘍を形成したとのことで、前医より加療目的に紹介となった。抗生剤投与にて感染軽快するも、保存的加療では潰瘍部の肉芽形成が乏しかった。平成21年10月、局所皮弁による再建術を施行したが治癒せず、同部に人工真皮を貼付するも生着不良であった。同年11月、潰瘍部の拡大切除と穿通枝プロペラ皮弁による再建術が行われた。

結果: 皮弁の生着は良好であり、術後1年経過した時点で明らかな局所再発を認めず、運動制限も認められなかった。

考察: 冠動脈IVRによる放射線皮膚障害は、わが国では渉猟しうるかぎり33例の報告がある。その報告例によると、発症部位は右背部または右側胸部に多いが、本症例ではpeek skin dose部位が右上腕伸側となり、潰瘍を来したと考えられる。このような例は、本邦では2例目の報告である。

P-3) 耳垂に発生したまれな先天性耳瘻孔の治療経験と流注膿瘍の進展形態に関する考察

武蔵小杉病院形成外科 桑原 広輔・村上正洋・藪野雄人
田嶋 繭子・野本俊一・岩切 致
土佐眞美子
付 属 病 院 百束 比古
形成外科・美容外科

目的: 耳垂に発生したきわめてまれな先天性耳瘻孔1例を経験したので、その治療経験と今回併発した流注膿瘍の進展形態の発生学的、解剖学的考察を加えて報告する。

症例: 12歳女児。弟、妹に先天性耳前瘻孔あり。過去1年以内に2回、左耳垂・耳介下方に腫脹と疼痛あり。耳介下方の腫脹と疼痛を主訴に来院した。

結果: 耳瘻孔は対珠近傍の耳垂より入孔し、珠間切痕の前縁を通り耳下腺後縁を尾側に進展する流注膿瘍を形成し、胸鎖乳突筋前縁の皮下に達していた。手術では瘻管に沿って皮切し、周囲の瘢痕組織を含め下床の硬い組織より剝離し摘出した。摘出標本は単一の管状であった。術後1年を経過し再発を認めない。

考察: 先天性耳瘻孔はその大部分が耳前瘻孔であり、耳輪脚型を加えると約98%との報告がある。ことに耳介下部より発生するものはきわめてまれである。耳介の発生は胎生36~38日頃からの6つの耳介小丘の融合とされ、瘻孔の発生はそれらの癒合不全・小丘の進展(回転)異常による陥凹とされる。そのため、発生部位はその境である第1鰓溝に多いといわれ、今回の瘻孔の発生もそれに一致していた。また、併発した流注膿瘍は耳介の下方に存在するロアの筋膜や広頸筋-耳介韌帯により前・上方への進展を妨げられ、脂肪層の厚い胸鎖乳突筋前縁の皮下へ進展したと考えられた。

P-4) 重症熱傷に対し同種皮膚移植を行い良好な結果を得た1例

付 属 病 院 奈良慎平・小川 令・秋山 豪
形成外科・美容外科
若林奈緒・杉本貴子・櫻井 透
新井正徳・塚本剛志・白石振一郎
恩田秀賢・横田裕行・百束 比古

目的および方法：われわれは重症熱傷に対し、初回手術にスキンバンクからの同種皮膚移植を施行し、良好な結果を得た1例を経験したので報告する。患者は67歳、放火による両手・両下肢・臀部の熱傷でTBSA 26%、BI 21.5であった。donorとなりうる大腿部・臀部が受傷範囲でありdonorが足りないため、初回手術では同種皮膚移植を適応することとなった。

結果：受傷3日目に初回手術を施行し、両手・両下肢のdebridementおよび両下肢の同種移植を施行した。残存したraw surfaceに対してはintegra®を貼付固定した。以降受傷後13日目、31日目、44日目、58日目にそれぞれ自家皮膚移植を施行し、良好な生着を得た。同種皮膚はいつたんすべて生着したが、約3週間後に脱落した。移植床では肉芽や真皮の増生が認められ、自家皮膚移植の良好な移植床として効果が得られた。

考察：同種皮膚移植は広範囲熱傷のdonorの不足している場合に適応され、本邦ではスキンバンクが確立し、救命に大きな効果が得られている。拒絶反応により同種皮膚は脱落するが、感染予防、自家皮膚の再生を促進する働きがある。今回われわれは同種皮膚移植を経験し、その有用性を再認識した。

P-5) 眉毛下皮膚切除術における男女差の検討

武蔵小杉病院形成外科 村上正洋
付属病院形成外科・美容外科 百束比古

目的：30代から50代の女性における上眼瞼除皺術に適するとされる眉毛下皮膚切除術を、演者は高齢者の退行性上眼瞼皮膚弛緩症の治療に男女問わず利用し、その有用性を報告してきた。今回は、これらの経験から得られた男女差による術式や経過の相違点につき検討を加えたので報告する。

対象および方法：上眼瞼皮膚弛緩症130人に対し本法を用いて手術した。内訳は男性38人、女性92人で、年齢は男性が51歳から85歳、女性が49歳から90歳であった。評価は、作図方法、術後経過、手術結果につき検討した。

結果および考察：眉毛下皮膚切除術に関する論文は散見されるが、多くは女性を対象とした整容面重視の内容である。一方、退行性上眼瞼皮膚弛緩症では整容的改善以上に余剰皮膚が原因で生じる視野障害や睫毛内反といった機能的問題を解決しなければならないため、男女を問うことはない。今回の検討では、男女間で作図方法に大きな差があった。これは、女性と違い男性では眉毛を整えない、眉墨を描かないことが直接的に影響したと思われるが、眉毛形態

も女性に比し男性は多様であることも関係したと考えられた。一方、術後経過では男性において手術痕の紅斑が長期間続く印象を持ったものの、結果的には明らかな差はなく、手術結果に関しても大差はなかった。よって、作図方法に注意をすれば、本法は男性の上眼瞼皮膚弛緩症にも十分に適応できる術式と考えられた。

P-6) 腹直筋皮弁と陰圧吸引療法にて治療した胸部外科手術後創部離解の1例

付 属 病 院 青木 宏信・長嶋有紀・土肥輝之
形成外科・美容外科
大木更一郎・百束比古

目的：外科的治療・腹直筋皮弁と保存的治療・陰圧吸引療法を用いて治療した胸部外科手術後創部離解の一症例について報告する。

対象および方法：胸部外科手術後前胸部の創部が離して難治であった一症例に対して、腹直筋皮弁移植術と陰圧吸引療法によるwound bed preparationとを行った。

結果：皮弁は完全に生着したが、陰圧吸引療法を併用することで胸部の創離解は約4カ月で閉鎖できた。

考察：胸部術後縦隔炎は心臓血管外科手術後の0.5~3.3%に発症し、その死亡率は5.4~23%と高い。治療には抗生剤に加え外科的介入が必要になる。胸骨の破壊が軽度や膿瘍が限局している場合には局所のデブリードマン、生食による洗浄、持続吸引療法で治療を行う。VAC療法と併用し死腔に大網や大胸筋などを充填することや、胸骨閉鎖、有茎筋皮弁、なども有効であると報告されている。

本症例は、難治性の人工血管感染に伴う縦隔炎があり、抗生剤投与、縦隔内洗浄・陰圧療法にて感染コントロールの上、腹直筋皮弁による再建を行い、その後の洗浄・陰圧療法・癒着療法などの集学的加療によって治療せしめた。

P-7) リンパ浮腫に対するリンパ管静脈吻合の検討

付 属 病 院 櫻井 透・小川 令・奈良慎平
形成外科・美容外科
若林奈緒・有馬樹里・杉本貴子
百束比古

目的：リンパ浮腫はリンパ液が何らかの理由により皮下組織に貯留する疾患である。原因とし本邦では悪性腫瘍に対する手術・放射線治療後による続発性が多く、四肢の肥大化、再発性の蜂窩織炎やリンパ漏などを来し、QOLを著しく低下させる。

リンパ浮腫には有効な治療がないとされてきたが本法(リンパ管静脈吻合)では改善が期待される。

対象および方法：リンパ浮腫5症例に対しリンパ管静脈吻合を行った。うち術後6カ月以上経過している3症例を比較検討した。

結果：3症例ともリンパ浮腫の改善を認め、大腿中央と下腿中央で、それぞれ平均(N=3)で6.3 cm、3.2 cm 周径が減少した。

考察：保存的加療では良好な結果が得られず、外科的加

療は高度な技術を必要としたが、ICGやIVaS法により低侵襲・容易に吻合が可能となった。リンパ管静脈吻合にて良好な結果を得ており、積極的にリンパ管吻合を試みるべきと考える。

P-8) 高濃度グルコースによる培養皮膚リンパ管内皮細胞の変化

付 属 病 院 高見佳宏・小野真平・松本典子
形成外科・美容外科 有馬樹里・百束比古

目的: 糖尿病における皮膚線維芽細胞や血管内皮細胞の機能低下については数多くの報告があるが、高血糖がもたらす皮膚リンパ管内皮細胞への影響については詳しく検討されていない。今回、皮膚リンパ管内皮細胞に対する高血糖の影響につき予備的な検討を行った。

対象および方法: ヒト皮膚リンパ管内皮細胞株を高濃度グルコース (30 mM) 添加培地で5日間培養した後、細胞の増殖・DNA合成、アポトーシスの誘導、細胞遊走能の変化を検討した。通常培地および30 mM マニトール添加培地で培養した細胞を対照とした。

結果: 高グルコース環境により、リンパ管内皮細胞の増殖とDNA合成は比較的保たれるものの、細胞遊走能の低下とアポトーシスの促進傾向が認められた。

考察: 今回得られた結果から、高血糖およびそれに引き続く酸化ストレスが、リンパ管内皮細胞の機能低下を引き起こす可能性が示唆された。皮膚のリンパ組織は創傷部における滲出液・間質液のドレナージを担うのみではなく、局所免疫にも関与していることが知られている。よってリンパ管内皮細胞の機能不全も糖尿病による創傷治癒遅延に関与している可能性が考えられた。

P-9) 顔面骨多発骨折に対するプレート固定の考察

付 属 病 院 野一色千景・小野真平・江浦重義
形成外科・美容外科 大木更一郎・百束比古

目的: 多発顔面骨骨折は、Grussらによりbuttress再建の重要性が強調され、頬骨弓～頬骨弓基部の固定を積極的に行うなどbuttress再建を重視した再建を行われてきたが、術後に頬部陥凹や幅の拡大が残存する症例もある。Le FortIII型骨折例では頬骨の固定点を頬骨-前頭縫合部と頬骨弓の2点に求めるしかなく、何らかの3次元的な骨固定が必要とされる。

対象および方法: 4つのbuttress, 眼窩下縁および頬骨弓の固定を行う以外に、新たに外側よりの頬骨-蝶形骨縫合での固定を行った。

Le FortIII型の骨折に対し、頭部冠状切開下に、側頭筋前方を剥離し側頭窩に進入した。前頭骨、頬骨、蝶形骨の縫合線を確認・整復し、プレート固定を行った。

結果: 多発顔面骨骨折において、前頭頬骨縫合、頬骨弓部の固定+蝶形骨縫合固定することで術中に有意に頬骨の固定性が増した。Outer frameを正確に強固に再建するこ

とで鼻部・上顎再建に有利であった。

考察: Le FortIII型骨折でも、蝶形骨縫合、頬骨弓固定を追加することにより、頬骨と前頭骨、側頭骨との位置関係が立体的に再建され、術後のCTスキャンにおいても頬骨～頬骨弓の形態は良好であった。前頭頬骨縫合固定に、その側面にあたる蝶形骨縫合のアライメントを合わせ正確な基準点として固定を追加することは、頬骨体の陥凹や捻れなどの術後変形を予防するものと考えられた。

P-10) 耳の腫瘍の治療戦略

付 属 病 院 杉本貴子・小川 令・赤石諭史
形成外科・美容外科 土肥輝之・百束比古

目的: 耳の腫瘍をケロイドと決めつけて画一的な治療を行うのではなく、鑑別診断をして適切な治療計画を立てる必要があると考えられたので報告する。

対象および方法: 耳の腫瘍を主訴に当科を受診し、外科的治療後18カ月以上の経過観察を行った152症例181部位を解析した。初発ケロイドは121症例141部位、他院手術後の再発ケロイドは15症例20部位、肥厚性瘢痕は8症例12部位、異物肉芽腫1症例1部位、表皮嚢腫が5症例5部位、嚢胞腺腫が1症例1部位、リンパ過形成が1症例1部位であった。初発ケロイドは全例楔状切除を行い、総線量10 Gyの術後放射線治療を行った。再発ケロイドはV-Y皮弁やZ形成術を用いて頬部と耳垂の連続した瘢痕を解除した。術後はテーピング固定のみを指示した。

結果: 再発率は、初発ケロイドは7部位 (5%)、再発ケロイドはなし、肥厚性瘢痕は3部位 (25%)、その他の腫瘍では再発はなかった。当科で治療して再発した症例は10部位 (5.5%)であったが、トリアムシノロン5 mgの注射1～3回とテーピング固定にて治癒した。

考察: ケロイドは術後の放射線治療を行うべきであると考えられた。術後の放射線の線量は10 Gy/2分割/2日間で十分であるというエビデンスを得ている。肥厚性瘢痕は手術せずにステロイドの注射のみを行ったり、術後早期から全例に予防的ステロイド注射を行うべき可能性が示唆された。手術後は圧迫よりもテーピングによる創の安静・固定が重要であると考えられた。

P-11) 剣山植皮の固定に陰圧閉鎖療法 (VAC) を用い良好な治療アウトカムを得た1例

付属病院形成外科・美容外科 朝日林太郎

目的: 網状植皮はシート状植皮と比較して生着しやすいが、網の隙間の上皮化に時間がかかること、術後の整容的観点が劣ることが問題である。今回われわれは、網状植皮が適応と考えられる症例に対して、剣山植皮と陰圧閉鎖療法 (VAC) を併用 (剣山VAC) することで良好なアウトカムが得られたので報告する。

対象および方法: 症例は37歳男性で、左下肢壊死性筋膜炎の感染制御後の下腿潰瘍 (10×20 cm) に対して分層植

皮術を計画した。既往歴として腎機能障害あり、低アルブミン血症と著明な下腿浮腫を認めた。創面からの浸出液による植皮片の生着不良が憂慮されたため、分層植皮片(16/1,000 inch)に対して、剣山でドレナージ孔を作製した。また植皮片の固定にはVACを用いた(陰圧:125 mmHg)。

結果:術後5日目にVAC固定を解除し、植皮片は100%生着した。ドレナージ孔はこの時点でほぼ上皮化しており目立たず、患者の治療満足度は格段に高かった。

考察:剣山VACは植皮片の固定に有用なだけでなく、ドレナージ孔を通して創面からの浸出液や血液を吸引することが可能なため、創傷環境が不良な症例にも適応を広げることが可能である。同時に、剣山VACと網状植皮とVACの併用(網状VAC)を比較した場合、剣山VACは(a)固定解除後の網の隙間の上皮化までの治療期間を短縮できる点、(b)ドレナージ孔は目立たず整容的に自然な点から優れていると考える。また、ドレナージ孔の作成が簡単かつ迅速(約3分)に行えるのも利点である。

P-12) 当科における局所陰圧閉鎖療法(VAC療法)の評価と考察

付 属 病 院 飯村剛史・小川 令・有馬樹里
形成外科・美容外科 杉本貴子・若林奈緒・桑原大彰
百束比古

目的:本邦でも局所陰圧閉鎖療法のV.A.C. ATS®治療システム(KCI社)の保険診療での使用が開始され、2年以上が経過した。KCI社による使用成績調査も行われており、当科も参加した。これまでのVAC療法の経験の評価を検討し報告する。

対象および方法:当院においてKCI社のV.A.C. ATS®治療システムの使用成績調査に参加した30症例を対象とした。患者の性別・年齢、創傷背景(原因・部位)、合併症、使用日数、治療設定、併用薬、創傷サイズの変化、有害事象、転帰についての調査の評価を行った。

結果:男性24例、女性6例で、平均年齢は59.8歳であった。平均使用日数は20.1日であった。21症例でbFGFの併用を行った。原因疾患は糖尿病性潰瘍が11例と最多で、その他、褥瘡、術後離開創、外傷後潰瘍などであった。陰圧設定は、125 mmHgが多かったが、疼痛や出血の対処・予防などのため、100 mmHgや75 mmHgの設定のものもあった。有害事象は、基礎疾患の増悪による中断など本治療と因果関係は否定できるものが多かったが、出血など注意が必要なものもあった。植皮や皮弁の術前の創床環境調整として使用したのは5例であった。

考察:VAC療法は、感染が制御されたデブリードマン後の創傷への使用で、創傷治癒に適切な環境を整え、従来の治療に比べて肉芽形成の促進が期待できると考える。植皮や皮弁の術前の創床環境調整にも適した治療法であると考え。抗凝固薬使用中などの出血の素因のある患者への使用には特に注意が必要と思われる。今後、虚血肢への治療適応についても検討していきたいと考える。

P-13) Nd:YAGレーザーを用いた癬痕治療の検討

付 属 病 院 長嶋有紀・小川 令・赤石諭史
形成外科・美容外科 土肥輝之・小池幸子・百束比古

目的:炎症および発赤を伴う癬痕(ケロイドや肥厚性癬痕、未熟癬痕を含む)に対する色素レーザーやNd:YAGレーザーの有用性が報告されつつある。今回われわれは、癬痕の発赤の原因である過剰増生している血管を標的として、Cutera社製Nd:YAGレーザーの接触照射を試みたため、その効果と適応について考察する。

対象および方法:Cutera社製Nd:YAGレーザーの接触照射を行った症例のうち、12カ月以上経過観察できた30症例を解析した。男性6名女性24名であり、部位は顔面3名、頸部が1名、前胸部が14名、上肢が8名、下腹部3名、下肢が1名であった。評価は、JSW Scar Scale 2011を用いて、硬結・隆起・発赤・周囲発赤浸潤・自発痛/圧痛・搔痒の6項目について0:なし、1:軽度、2:中等度、3:高度の4段階評価を行った。

結果:初診時で、Nd:YAGレーザーの効果が期待できる患者を選択しているもののおおむね良好な結果を得た。

考察:今回の検討で、上口唇の外傷後の肥厚性癬痕、下腹部の術後肥厚性癬痕などは良い適応であることが示唆された。しかし、ケロイドや厚さの厚い肥厚性癬痕などは、手術や副腎皮質ホルモン剤の併用が望ましいと考えられた。さらに、副腎皮質ホルモン剤の長期使用で毛細血管の拡張がある患者に対しては、3 mm スポットを使用することによって改善することができた。

P-14) ケロイドの重症化と高血圧との関連性

付 属 病 院 有馬樹里・小川 令・飯村剛史
形成外科・美容外科 東 秀子・百束比古

目的:ケロイドの重症化には様々な増悪因子が指摘されているが、われわれは高血圧との関連性に着目したため報告する。

対象および方法:平成23年1月より同年12月まで、当院で加療したケロイド症例について、ケロイド多発例と単発例、大型例と小型例における高血圧の合併率を統計学的に比較検討した。なお、ここでの高血圧症例とは、血圧が130/85 mmHg以上と複数回指摘された症例と定義した。

結果:症例は100例で、13歳から73歳まで、男性40例、女性60例であった。100例中、3個以上の多発例と2個以下の症例はそれぞれ70例、30例であり、高血圧合併数は6例(5%)、3例(4.3%)で統計学的有意差を認めた($p < 0.05$)。また、病変部が10 cm²以上の大型ケロイドとそれ未満のケロイドは36例と64例であり、高血圧合併数は7例(19.4%)、2例(3%)で統計学的優位差を認めた($p < 0.01$)。さらに40 cm²以上の巨大型ケロイドとそれ未満のケロイドは16症例と84症例であり、高血圧合併例は5症例(31.2%)、4症例(4.8%)でさらに有意差を認めた($p < 0.01$)。

考察: この結果から, ①高血圧がケロイド内の毛細血管に直接的に影響を与えている可能性, ②高血圧が全身的な液性因子を介して間接的にケロイドに影響を与えている可能性が考えられた. 今後さらなる調査が必要と考えられる.

P-15) ケロイドにおけるインピーダンス法による皮膚バリア機能測定 of 検証

付属病院形成外科・美容外科 若林奈緒

目的: 経皮水分喪失量の測定に TEWL は一般的に皮膚のバリア機能評価の指標として用いられている. 最近新たにインピーダンス法を用いた測定器によりバリア機能の測定ができるようになってきている. 今後の臨床応用に際してケロイド・肥厚性癬痕をはじめとした皮膚疾患の評価に有効な可能性があり測定結果を検証した. また測定結果からケロイドにおける表皮レベルでの形態学的変化を考察する.

対象および方法: 測定器の誤差を最小限にするため下記の条件で測定した.

I. 30分以上安静を保った状態で汗をかいていない状態で測定した (室温 25℃ 程度).

II. 測定部への軟膏塗布をしていない状態で測定した.

III. 測定部が少しでも湿潤状態である場合には乾いたガーゼなどで拭いた後に測定した.

IV. 食後1時間以降に測定した.

V. 健常皮膚の測定には右前腕で統一した.

上記の状態を保てるように, ケロイドの手術前入院の患者を対象とした.

結果: ケロイドではバリア機能測定値が高値となる傾向があることがわかった.

また形態学的変化を解析したところ, 真皮深層の膠原繊維の増加があるだけではなく表皮細胞間の間隙の増大を認めることがわかった.

考察: 今後ケロイド・肥厚性癬痕のバリア機能測定値と病理学的所見 (表皮の変化), 測定値の個体間の差に関しては, 体表温度にも相関している可能性があり体表温度と測定値の相関関係においても今後検討していく.

P-17) 胆管結紮手術後のヘアレスラットの生存率, および血液生化学性状について

医学部第4学年 蜂須賀誠人

株式会社ジェー・エー・シー 松田 朱加・刈月 誠
実験動物管理室 寺田 節・秋元敏雄

目的: ラットに胆管結紮手術を施すと術後4週後には胆汁鬱滞性の二次性胆汁性肝硬変のモデルとなる. 血液凝固因子の合成に関与するビタミン K は胆汁によってミセル化されて吸収されることから, 胆管結紮によるビタミン K 欠乏個体は出血により死亡する傾向がある. ところが胆管結紮手術後のヘアレスラットの生存率は同手術後の SD ラットの生存率に比べて有意に高値となる. そこで SD ラットおよびヘアレスラットの胆管結紮を行い, 両群の術

後経過を比較した.

方法: SD ラット 29 匹, ヘアレスラット 12 匹に胆管結紮手術を施し, 経過を観察した. また SD ラットでは術後4週, ヘアレスラットでは術後4週と8週に採血および解剖を行い, 血液生化学性状について調べた.

結果: 両群ともに二次性胆汁性肝硬変による黄疸のほか, 全身に出血傾向が観察されたが, ヘアレスラットの出血傾向は SD ラットのそれに比べて弱いことが確認された. 血液生化学性状検査結果より, ヘアレスラットの肝機能障害の程度は SD ラットのそれに比べて軽いことも確認された.

考察: ヘアレスラットの原因遺伝子の近傍にあるカプサイシン受容体遺伝子は, 血小板に発現しており, 血液凝固に関わっている. 両遺伝子の発現によりヘテロ複合体を形成する可能性があり, ヘアレスラットの原因遺伝子が血小板に発現しているカプサイシン受容体に影響を及ぼしている可能性が示唆された.

P-18) ラット同種間骨髄移植後に生じた急性移植片対宿主病 (急性 GVHD) による腎臓への影響

病理学 (解析人体病理学) 肥後清一郎

目的: 同種造血幹細胞移植の重大な合併症に移植片対宿主病 (GVHD) がある. 急性と慢性の GVHD は皮膚, 肝臓, 消化管が主に障害され腎臓が標的臓器となることは少ない. ラットを用いた骨髄移植モデルで腎臓での急性 GVHD の特徴を報告する.

対象および方法: Lewis ラットへ 10 Gy の全身放射線照射後に 6.0×10^7 個の DA ラット骨髄細胞を尾静脈より投与し GVHD を観察した.

結果: Lewis ラットの末梢血白血球はほぼ 100% DA ラット由来の細胞に変換された. 骨髄移植後 21~40 日目に重度の急性 GVHD を発症し, 体重減少 (>20%), 脱毛伴う皮膚赤紅斑, 下痢を認めた. 生化学的には, 肝機能障害 (AST: 143 ± 103 U/L, ALT: 105.5 ± 6.5 U/L, LDH: 566 ± 534 U/L) や腎機能障害 (BUN: 30.6 ± 7.0 mg/dL) を認めた. 腎臓では, 急性 GVHD の進展に伴い小動脈周囲の間質に CD3 陽性 T リンパ球や CD68 陽性マクロファージの炎症細胞浸潤, 傍尿管管毛細血管炎が増悪し, 糸球体炎や動脈内膜炎も認めた.

考察: 腎臓も急性 GVHD の標的臓器であり, その病理所見は移植腎臓の急性 T 細胞性拒絶反応に類似する.

P-19) ラット腹部皮弁における supercharge の効果について

付属病院 松本典子・有馬樹里・小野真平
形成外科・美容外科 赤石諭史・高見佳宏・百束比古

目的: 当科では動脈, 静脈を1本ずつ付加する supercharging により, より大きな thin flap の臨床応用を進めている.

今回、われわれはより簡便な手技で動脈、静脈、または両方の supercharging を行ったラット腹部皮弁を作成し、それぞれのモデルでの supercharging の皮弁生着率への効果を検討する。

対象および方法：約 250 g の Fischer rat (male) を対象とし、pentobarbital 0.01 mL/g を腹腔内投与し全身麻酔を行った。

皮弁は（横径：長径 = 1 : 8 cm）で腹部に逆 U 字にデザインし、浅下腹壁動静脈を pedicle として挙上した。対側の浅下腹壁動静脈を同様に露出し (bi pedicle)、動脈、静脈、もしくは両方を各々結紮することにより、Supercharging technique の代替とした。各々、両方の血管に supercharging を施行したモデル (Group 1)、動脈のみのモデル (Group 2)、静脈のみのモデル (Group 3)、両方なしのモデル (Group 4) に分類し、皮弁術後、5~7 日目に皮弁の壊死部、生着部の面積を測定し、評価した。

結果：

Group 1 (A+V+) 生着率：100% (n=2)

Group 2 (A+V-) 生着率：86.8±14.9% (n=2)

Group 3 (A-V+) 生着率：75.9±3.75% (n=3)

Group 4 (A-V-) 生着率：64±9.54% (n=3)

各群に多重比較検定を行い、A+V+ と A-V- の間に有意差を認めた。

2 群間の t 検定では、Group 1 (A+V+) と Group 4 (A-V-) の比較では $p=0.023$ (<0.05) で有意差を認めた。

Group 1 (A+V+) と Group 3 (A-V+), Group 2 (A+V-) と Group 4 (A-V-) の比較では有意差は認めなかったが、動脈血管付加によって生着率が上昇する傾向が認められた (p 値はそれぞれ 0.070 と 0.090)。Group 3 (A-V+) と Group 4 (A-V-) の比較では有意差は認めなかった ($p=0.27$)。

今回の結果からは静脈付加することは生着率に寄与しなかった。

考察：今回、われわれは supercharging の対象となる血管以外の結紮を行うことで、付加する血管を残し、supercharging の代替とした。本法は簡便な手技であるため、困難な手技に伴う結果の変動を防ぎ、今後 supercharging の実験をより身近なものとするのが可能であると考えられる。

動脈、静脈両方、および動脈のみの付加の有用性に関しては既存の論文で検証されてきたが、本実験でも高い皮弁生着率を示しており、動脈による inflow が皮弁生着に寄与するものと考えられる。

また静脈による drainage の有用性は検討されてはいるものの、現在まで統計学的な有意差は認めておらず、本実験でも有意差は認めなかった。しかしながら今後、対象数を増やすことにより統計学的な有意差が出るのが推測される。

P-20) 武蔵小杉病院 NICU 拡張後の活動報告

武蔵小杉病院新生児内科 一木邦彦

全国的に NICU 病床不足が問題となっているが、川崎市

でも NICU 病床が絶対的に不足している。そのような状況下行政の助成も受け、平成 23 年 10 月拡張工事を行い、従来の NICU3 床 GCU6 床からそれぞれ 6 床、12 床と増床。新生児専門医 2 名を含む 3~4 名の新生児内科専属医師が常勤することとなった。

平成 23 年 10 月から 24 年 5 月までの入院患者は 139 人で月平均 17.4 人であった。体重 2,500 g 未満の低出生体重児は 88 人、うち 1,500 g 未満の極低出生体重児は 11 人、1,000 g 未満の超低出生体重児は 4 人であった。また、新生児搬送患者が 35 人、母体搬送から当院出生となった患者が 25 人と女性診療科の協力のもと積極的に搬送受け入れを行っている。

実際の症例 1：在胎 25 週 3 日 654 g の女児。新生児呼吸窮迫症候群に対し人工肺サーファクタントの投与、人工呼吸管理行い、臍動静脈カテーテル留置、動脈管開存症に対するインドメタシン投与など呼吸循環に対して集中治療を行った。

実際の症例 2：在胎 28 週 0 日 902 g の男児。日齢 2 に発症した腹部膨満があり、胎便の排泄遅延に伴う胎便病と診断。透視下ガストログラフィン注腸行い治療した。

NICU 拡張後、これまで以上に地域周産期センターとしての責務を果たすとともに、未熟性・重症度の高い症例を診療できることとなり、周産期医療に携わるスタッフの教育施設としての役割も担っていけると思われる。

P-21) 付属病院における転倒、転落事例の分析

付 属 病 院 角 田 隆・竹内恵美子・大庭 建三
医 療 安 全 管 理 部 山 口 文 雄・久保田智樹・腹子あきこ
転 倒 転 落 防 止 対 策 ワーキンググループ 長谷川幸子・古池 和子・広村 健
上 嶋 学・坂本 篤裕

目的：院内における転倒転落事故は安全な療養環境を提供するためにできる限り避けなければならない。昨年より「リスクマネージャー会議 転倒転落防止対策ワーキンググループ」(以下 WG) の活動を開始し、転倒転落事故を減少させるための提言を行うことが本研究の目的である。

対象および方法：平成 23 年 4 月から 11 月までの 8 カ月間にセーフマスターに登録された事象から 450 件の転倒転落事故を抽出し、その中で「濃厚な治療や処置を要した」3b 以上に相当する 20 件を分析の対象とした。WG メンバーに無作為に割り振り、事故を生じるに至った要因を患者自身に起因する「内的要因」とそれ以外の「外的要因」とに分けて自由に記載してもらい、多職種の観点から要因を探索した。

結果：転倒転落事故を生じた時期は退院前が多かった。トイレに関係する事故が多かった。疾患による身体機能の低下のほか、看護職員などへの遠慮や患者自身の油断などを含めて内的要因が圧倒的に多かった。

考察：転倒転落事故は、従来からいわれているように内的要因が多いことが確認できた。本研究で新たに判明したことは、退院が近くなってからの事故が多いことである。退院を目前にして一人で動けるといふ錯覚、動きたいとい

う欲求が出てくるためと推察される。退院指導を行うに際しては、この点もふまえて患者本人と家族に対して転倒への注意を十分に喚起することが必要と考える。

P-22) 日本の病院の機能分析

医療管理学 鈴木修一・小塩篤史・長谷川敏彦

目的: 本研究の目的は、日本の病院はどのような機能を持ち、どのように変化したかを個々の病院レベルで分析することである。病院の機能を表す指標を抽出し、これらの機能の指標のクラスター分類によって日本の病院がどのような機能を持つか、個々の病院のレベルでその類型化を試みる。そのことで個々の病院の機能がどのような変化を起しているかを明らかにする。

対象および方法: 1987年と2008年の医療施設調査ならびに病院報告の「病院」の個票データを用い、「全病床当たり全職員数」「平均在院日数」「診療科目数」「病床数」の5変数を抽出した。この5変数を主成分分析を行い得られた主成分を説明力の多いものから抽出し、K-means法により4つのグループに分類した。

結果: クラスター分析を施行すると、1987年、2008年とも、第2主成分の負の方向が多い第1グループ、第1成分の負の点数が高い第2グループ、両主成分の点数の多い第3グループ、最後に1、2成分とも明確な点数を示さない第4グループの4つのグループに分類された。

考察: 分析結果から、日本の病院が単一の機能ではなく、入院診療機能を中心とする急性期病院、長期ケア機能を中心とする長期ケア施設、外来機能を中心とする外来型の病院に分かれ、さらにそれらの機能の未分化な病院が存在することが判明した。それらの病院が時代を経て、次第に分化している状態が明らかになった。

P-23) 調剤室における業務ならびに医療安全対策について

付属病院薬剤部 武田弘太郎・稲葉恵理・大坂奈央子
岡田 慧・伊勢雄也・片山 志郎

目的: 付属病院調剤室では、処方箋の打ち出しから払い出しまでの過程において、調剤過誤防止、ならびに患者への安全対策について様々な対策を行っている。本学会では、調剤室における業務内容、医薬品安全管理の取り組みについて報告する。

業務内容、医薬品安全管理の取り組み: 書記部門では、薬剤師が処方を確認し、処方箋、薬袋などの発行を行っている。その過程の中で、医師への確認が必要なものに関しては随時問い合わせを行っている。調剤は、錠剤、散剤・水剤、一包化の各部門で行われている。錠剤部門では、内服薬や外用薬などの調剤、散剤・水剤部門では、主に細粒規格の薬剤、錠剤の粉碎や脱カプセル、シロップ剤の調剤など、通常規格では服用困難な患者や、小児患者などのきめ細やかな調剤にも対応できるよう、調剤を行っている。

さらに一包化では、指定された用法用量にあわせて、自動で錠剤の一包化を行っている。その後、各部門で調剤した薬剤は処方ごとにまとめられ、鑑査を受け、各病棟に払い出されている。当調剤室で行われている医療安全対策としては、ハイリスク薬については処方箋に薬歴を印字し、投与間隔、投与量増減のチェックを随時行っている。また、散剤・水剤、一包化では薬剤をバーコード管理し、取り間違えや秤量誤差を防止している。

おわりに: 今後も調剤業務の安全管理の推進、迅速化ならびに効率化を図り、より一層患者のQOLの向上に貢献していきたい。

P-24) 付属病院薬品情報室における医薬品情報の収集と提供内容についての検討

付属病院薬剤部 輪湖理絵・萩原 研・伊勢雄也
片山志郎

目的: 近年、重篤な副作用を有する薬剤や使用方法が複雑である薬剤が増加しており、医薬品に関する情報も多岐にわたっている。今回、薬品情報室に製薬会社から提供された医薬品情報と、薬品情報室より院内医療関係者に提供した医薬品情報の内容について調査したので報告する。

対象および方法: 以下の項目に関して調査を行った。

①製薬会社から提供された医薬品に関するお知らせ(H23)、②適正使用情報として提供された内容(H21~23)、③当院採用薬の粉碎、脱カプセル、簡易懸濁の可否。薬剤部作成の④医薬品安全性情報、⑤薬剤部ニュース、⑥持参薬の識別報告数と情報提供数(H19~23)。

結果: ①添付文書改訂(26%)が最も多かった。②年々増加傾向にあり副作用関連が最も多かった。③粉碎可能53%、一部条件付きで可能6%、不可31%、不明10%であった。粉碎、簡易懸濁ともにデータがない薬剤は全体の7.8%であった。④重大な副作用、禁忌、警告の3項目で年々増加傾向にあり、重大な副作用が最も多かった。⑤件数は再び増加傾向にあり、特に供給関連が増加した。⑥全識別剤数25,532剤のうち、未採用薬5,971剤(23.4%)、抗凝固薬・抗血小板薬1,220剤(4.8%)、同一成分薬・同効薬が114剤(0.4%)であった。

考察: 今回の調査を通して医薬品情報の提供数の増加が確認できた。医薬品の安全性に関して医療者のみならず、患者にも周知する必要がある中で医薬品情報の発信源として引き続き明快な情報提供を心掛けていきたい。

P-25) 当院における後発医薬品の供給停止数について

付属病院薬剤部 伊勢雄也・片山志郎

目的: 現在、後発医薬品(ジェネリック医薬品)の普及は国をあげて行われている。しかし、その品質、供給体制、情報提供体制に関する問題点が指摘されるなど、医療関係者などの信頼が必ずしも高いとはいえない状況にあり、後発医薬品の普及が遅れている要因の一つとなっている。こ

のような背景もあり、当院における後発医薬品採用割合も品目ベースで約17%にとどまっている。今回、当院において採用された後発医薬品の供給中止数を算出し、その供給体制について検討を行ったので報告する。

対象および方法：2010年1月から現在までの当院採用後発医薬品の供給中止数を検討した。

結果および考察：27品目もの後発医薬品が中止となっていた。供給中止理由としては、「諸般の事情」が14品目と最も多く、「生産能力が限界」、「販売の継続が困難」との意見もあった。また、メーカーのプレスリリースに記載がないものも6品目あった。後発医薬品が販売中止となることは、患者の薬物治療が中断することを意味する。本年の診療報酬改定により後発医薬品使用のさらなる促進が打ち出されているが、医療従事者の不安が払拭され、後発医薬品の使用が真に促進されるためには後発メーカーは採算を度外視しても安定に薬剤が供給できるような体制作りを行っていかねばならないと考える。

P-26) タイプ2終夜睡眠ポリソムノグラフィ導入による睡眠時無呼吸症候群診断・解析の動向—当院連続79例についての分析

千葉北総病院 木富奈穂子・石橋里子・千葉ゆうき
臨床検査センター 野口 由紀・吉岡友子・松本 望里
岩瀬 和真・永井佑一・亀山 雅弥
野本 剛史

千葉北総病院 稲見 徹・雪吹周生・清野 精彦
循環器内科

目的：睡眠時無呼吸症候群 (SAS) は、治療抵抗性高血圧、虚血性心疾患、心不全などの病態と密接に関連している。当院では2010年発表日本循環器学会 SAS 診療ガイドラインに準じ、タイプ3に替えてタイプ2終夜睡眠ポリソムノグラフィ (PSG-2) を導入し SAS の診断を進めている。

対象および方法：2011年6月以降1年間に当院で PSG-2 検査を行った連続79例 (29~86歳) を対象に、検査目的、患者背景、合併疾患、PSG-2 解析データなどを後ろ向き調査した。

結果：検査目的および患者背景としては、当院 SAS 外来からの症例では、家族の SAS 目撃、日中の眠気 (ESS スコア高値) などの理由で近医より紹介されており、循環器内科入院症例では、虚血性心疾患、心不全、大動脈解離などの病態との関連分析の目的が多かった。SAS の病型、終夜脳波、組織酸素化指標 (Sp2) のデータでは、無呼吸低呼吸指数 (AHI) は 6.2~117.3/hr に分布し、AHI 30/hr 以上の重症 SAS が全症例の 72% を占めた。90% 以上の症例では閉塞性睡眠時無呼吸優位と診断され、重症例では著しい SpO2 低下と脳波ステージ 1~2 優位の睡眠障害合併も明らかにされた。これらのデータは担当医および紹介医に報告され、CPAP、ASV 導入、生活習慣病指導などの治療判断に反映された。

考察：PSG-2 導入により、SAS の病型、重症度、脳波睡眠障害、SpO2 変動などが明らかにされた。さらに心血管疾患発症の病態解明、実地診療へのフィードバックの充実

が期待される。

P-27) Chlamydia Trachomatis 検出方法に関する1考察

千葉北総病院中央検査室 野本剛史・岡本直人・町田幸雄
石渡統夫・亀山雅弥

目的：性行為感染症 (STD: Sexually Transmitted Diseases) の一つである Chlamydia Trachomatis (CT) 検出法は数々と存在するが、最も信頼性が高いと考えられる PCR 法が昨年の性感染症学会ガイドラインから削除され要因は不明瞭である。そこで本質的理由の確認を目的として、可能な限りの検索を行った。

対象および方法：通常の利用頻度順に①PCR法、②DNA液相ハイブリダイゼーション、③EIA法、④TMA-HPA核酸増幅ハイブリダイゼーション法の四法を用いて、PCR法での陽性尿を対象として陰性尿での希釈試験を主体に検査の精度や感度・特異性を求めて症例別に検索を実施した。

結果：1) 各測定法における希釈試験では TMA-HPA 核酸増幅ハイブリダイゼーション法が最も良好な感度が得られ、次に PCR 法、EIA 法の順であった。2) DNA 液相ハイブリダイゼーション法のみ希釈試験は困難であった。3) TMA-HPA 核酸増幅ハイブリダイゼーション法は CT と淋菌の同時測定・咽頭検体で測定も可能であった。4) 近年、年ごとに TMA-HPA 核酸増幅ハイブリダイゼーション法の利用が高率化傾向であった。

考察：今回実施した各検出法の精度・感度においては明らかな差異が認められた。これらは治療やスクリーニングなどの指標や利用の用途に応じて適切な選択が望まれ、性感染症学会のガイドラインを検証する上でもきわめて有意義な成果が得られている。

P-28) 医療機関内における投薬前遺伝子検査への実施への課題—IL28B 解析を通して

付 属 病 院 渡邊 淳・岩崎由美・島田 隆
ゲノム先端医療部
内科学 (循環器内科学) 川本智章・宮元亮子・佐久間郁行
内科学 (消化器内科学) 植原義之・中塚雄久・福田 健
付属病院中央検査部 飯野幸永・本間 博
武蔵小杉病院 星野有哉
消化器病センター

目的：2009年に UGT1A1 遺伝子多型検査が保険適用になり、投薬前遺伝子検査 (ファーマコゲノミクス検査: PGx 検査) の医療への導入が注目されている。遺伝子検査を医療機関内で実施することは、検査結果を迅速に臨床の現場へ返却するだけでなく、医療機関に合わせた対応も可能となる。2009年にインターフェロン療法の治療効果と IL28B 遺伝子の SNP (rs809991) のリスク遺伝子多型パターンとの関連性が明らかになり、2010年に先進医療に承認され、医療機関内における投薬前遺伝子検査の可能性を検討する。

対象および方法：対象は IL28B の遺伝子多型解析を目的にインフォームド・コンセントを受けた後、当部署に提出された EDTA-2Na 加末梢血検体 52 例とした。全血から抽

出したゲノム DNA を用い、PCR-Direct Sequence 法にて該当部位の解析を行った。

結果：IL28B 遺伝子多型解析結果は、T/T が 36 例、T/G が 15 例、G/G が 1 例となり、検査結果は臨床意義も含めて 1~3 日で担当医へ報告を行った。

考察：IL28B を例とした PGx 検査を医療機関内で行い、遺伝子検査が医療で有効に活用できることを確認した。今後、遺伝子検査機器を用いることは、院内における遺伝子多型解析の結果報告のさらなる迅速化につながり、採血同日に個人に合った薬剤選択に反映でき、PGx の医療現場への応用が期待される。

P-29) 聴性定常反応 (ASSR) の有用性についての検討

千葉北総病院 野口由紀・野本剛史・馬場俊吉
医学検査部中央検査室

目的：近年開発された聴性定常反応 (ASSR) は周波数特性を持った詳細な聴覚評価が可能であるとされており、当院では 2012 年 4 月に ASSR を導入した。

稼動するにあたり検査結果の評価の妥当性や有用性について検討したので報告する。

対象および方法：同一症例の ASSR と AUTO-ABR (20~80 dB) より得られた反応を比較する。

次いで、成人健常人 10 耳について安静閉眼覚醒状態での ASSR と、標準気道純音聴力検査 (Audio) から得られる各周波数の聴力閾値を比較し、相関性の有無を調べる。

結果：ASSR で得られた各周波数の反応と Auto-ABR の v 波検出最小 dB とを比較すると 2~4 KHz で高い相関性が認められた。

ASSR と Audio から得られた各周波数の聴覚閾値の差を検討したところ、250~2 KHz では 0~10 dB 以内となり、良好な相関性を認めたが、4 KHz では差が 15~40 dB となり双方で得られる閾値に相関性は認められなかった。

考察：ASSR と Auto-ABR との比較については、Auto-ABR は従来 2~4 kHz の聴覚閾値を反映していると言われてきた報告例を裏付ける結果となった。

Audio と ASSR の結果を比較すると、今回得られた結果からは高音部は参考値に留めるべきである。

しかしながら、会話領域と言われる 250~2 KHz では周波数特性を持った聴力閾値を推定する検査として有用と思われた。

P-30) 女性における無症候性白血球尿と尿中 NAG の関連

付属病院老年内科 関水憲一・鈴木 達也・猪狩吉雅
岡崎 勝・橋本 雅夫・鈴木一成
大内基司・渡邊健太郎・中野博司
大庭建三

目的：尿中 NAG (N-acetyl-β-D-glucosaminidase ; NAG) は早期の糖尿病性腎症の指標として提唱されている。また、無症候性細菌尿は糖尿病患者で多いことが知られている。今回われわれは、無症候性白血球尿 (asymptomatic

leukocyturia ; ASL) を用いて、ASL と尿中 NAG の関連について検討した。

対象および方法：対象は当科外来通院中の 31 歳から 86 歳までの女性 105 人 (平均 67.5 ± 10.6 歳) で、臨床症状を伴わない白血球尿 (尿沈渣で白血球数が每視野に 10 個以上認めた場合) を無症候性白血球尿 (ASL) とし、ASL の有無別で比較した。さらに ASL (-) 群については 10 年の経年観察を行った。

結果：①観察開始時において ASL (+) 群は ASL (-) 群に比し残尿量は多く、NAG index は高値で、糖尿病の合併頻度が高かった。

②観察開始時の NAG index と尿中白血球粒子数は有意に正の相関を認めた。

③糖尿病の合併頻度は経年観察後、ASL (-) から ASL (-) 群に比し、ASL (-) から ASL (+) 群では有意に高かった (P<0.001)。

④観察後 ASL (-) から ASL (+) 群で尿中白血球粒子数は有意に増加した。また、統計的に有意ではないが、ASL (+) に移行群の観察開始時の NAG index は高い傾向を示した (P=0.067)。

⑤10 年後の ASL の有無を目的変数、年齢、糖尿病、高血圧、脂質異常症、BMI、Cr、尿中 alb 換算値、尿中白血球粒子数および NAG index を説明変数とした多重ロジスティック解析では、NAG index は ASL の独立した危険因子であった。

考察：NAG index は ASL の独立した危険因子である可能性が示唆された。

P-31) 消化管手術後より腎機能の低下を認めた 3 例

内科学 (腎臓内科学) 池田まり子・三井亜希子・金子朋広
鶴岡 秀一・飯野 靖彦・片山泰朗

目的：消化管手術歴が腎機能に及ぼす影響について検討した。

対象および方法：当院消化器外科もしくは救急救命センターで手術歴があり、腎機能障害のために当科へ入院となった 3 症例。

結果：症例 1, 70 歳男性。66 歳時に食道がんにて開胸開腹食道切除術を施行した。食欲不振のためポート挿入し中心静脈栄養管理を行っていたが、貧血、下痢を繰り返し腎機能は徐々に低下していた。外科にてフォローアップの造影 CT 後に急激な腎機能障害を認め、補液加療が奏効せず 70 歳で血液透析導入となった。症例 2, 76 歳男性。52 歳時に絞扼性イレウスにて小腸広範囲切除術を施行し短腸症候群となった。脱水症状を繰り返し腎機能は徐々に低下した。経口摂取だけでは低血糖を繰り返し中心静脈栄養管理を試みたが徐々に衰弱した。76 歳時に死亡した。症例 3, 44 歳女性。37 歳時に絞扼性イレウスにて小腸広範囲切除術を施行し短腸症候群となった。以降ポート挿入し中心静脈栄養管理を行っていたが脱水症状を繰り返し腎機能は徐々に低下した。40 歳で血液透析導入となった。

考察：当初は慢性的な脱水による腎前性の腎不全が主病

態であると考えられた。しかし経過を振り返ってみると3症例とも腎機能悪化とともに高尿酸血症、もしくは高尿酸血症を認めており、腎性や腎後性の要因も考えられた。このこともふまえ、消化管手術後の腎機能悪化の原因およびその後の栄養管理に関して考察し報告する。

P-32) 眼球運動異常・運動発達遅滞を主訴に受診した Pelizaeus-Merzbacher 病の1例

千葉北総病院小児科 藤野 修・寺田有佑・星野レイ
稲垣真一郎・海津聖彦・樫崎秀彦
浅野 健

症例：5カ月男児。頸定の遅れ、眼振を主訴に紹介受診。家族歴に異常を認めず、4歳の姉は健常。妊娠・出生を含む既往歴に異常なし。4カ月健診で頸定未、眼振に気付かれた。

初診時所見：身長、体重、頭囲異常なし。頸定未獲得だがあやし笑い・喃語・音への反応あり、追視をしようとするが眼位は定まらず不定の方向への動きがみられた。深部腱反射は亢進・減弱なく病的反射はなかった。筋緊張はやや高いようだが、関節過伸展性あり、筋力低下は認めなかった。

検査所見：耳鼻科の診察で両側中耳炎を認め眼科的には異常はみられなかった。血液・尿一般検査、尿先天代謝異常スクリーニング検査異常なし。中耳炎は加療にて治癒したがその後も頸定なく眼球運動異常を引き続き認め、生後7カ月時頭部MRIにて大脳白質で広範なT2延長髄鞘化の遅延をみた。上記を疑い両親の希望・同意を得て遺伝学的検査を施行。その結果、中枢オリゴデンドロサイトに限局して発現し神経系のミエリンの膜接合と安定化にかかわる proteolipid protein 1 (PLP1) 遺伝子において2倍のアレルコピー数を検出 (PLP1 重複あり) し、間接核 FISH 法でコントロールシグナル1に対して検出プローブ2を認め診断確定した。

まとめ：本症は臨床経過には差異があり今後の観察と適切な療育が重要である。また母親と姉の保因者診断、家族の精神面でのケアにも配慮が必要と思われる。

P-33) PMR 様症状を呈した ANCA 関連血管炎と考えられた1例

付属病院老年内科 三枝木郎・石井一史・矢野宏之
鈴木一成・大内基司・松村典昭
鈴木達也・中野博司・大庭建三

症例報告：症例75歳女性。入院2週間前より37~38℃台の発熱、口渇、多飲、筋痛を認めていた。近医受診し炎症反応高値よりLVFX処方も解熱せず、精査加療目的に当科紹介入院。入院時、上腕、下肢近位筋痛、食欲低下を認めた。体温36.7℃、血圧122/60 mmHg。結膜に貧血・黄疸なく、胸腹部に異常はなかった。浮腫なし。関節痛なし。四肢近位筋に圧痛あり。CRP 6.2 mg/dL, ESR 37 mm/hr,

WBC 15,500 / μ L, RBC 426×10^4 / μ L, Hb 13.3 g/dL, Plt 33.3×10^4 / μ L, AST 58 IU/L, ALT 58 IU/L, CK 52 IU/L, LDH 188 IU/L, BUN 6.1 mg/dL, Cr 0.48 mg/dL, RF 459 IU/mL, 抗CCP抗体3.2 U/mL, 抗核抗体160倍。尿：蛋白(-), 糖(-), WBC<1/HF。

以上より、リウマチ性多発筋痛症(以下PMR)が疑われ、PSL 15 mg/day 内服を開始したが、2週間後にも症状は改善せず炎症反応も陰性化しなかった。MPO-ANCA陽性であることからANCA関連血管炎としてPSL 40 mg/day 内服開始したところ、炎症反応、MPO-ANCA陰性化、自覚症状も消失した。以上より、PMR様症状を呈したANCA関連血管炎と診断。PSL 25 mg/day まで減量し退院。

本例は、症状に乏しく診断が困難な高齢者に特徴的な例と思われ報告する。

P-34) 軽微な臨床症状とCK高値にて発症し、サルコイドーシスミオパチーと診断された40歳女性例

内科学(神経内科学) 吉田知史・滝沢まどか・太田智大
熊谷智昭・神谷 信雄・酒巻雅典
永山 寛・山崎 峰雄・片山泰朗

CK高値から当科受診となり、筋病変を示唆する軽微な臨床症状と皮疹を認め、サルコイドーシスミオパチーの診断に至った症例を経験したので報告する。

症例：40歳女性。感冒にて近医受診した際にCK高値(3645 IU/L)指摘され当科受診。自覚症状としては易疲労性を認めた。2,3年前より四肢体幹に蕁麻疹様の発赤を認めていた。入院後もCK 1,700~2,500 IU/L程度で推移し筋痛、筋力低下は認めないが、四肢の針筋電図にて軽度の筋原性変化を認め、MRIT2強調STIRにて軽度高信号を認め筋炎が疑われた。右外側広筋にて筋生検を施行し、リンパ球の浸潤と多核巨細胞を認め、肉芽腫性の炎症疾患を疑った。胸部CTにて両側肺門リンパ節腫脹と両側下肺野に間質影を認め、前縦隔生検にてepithelioid cell granulomasを認めサルコイドーシスに矛盾しない所見であった。ツベルクリン反応は陰性だった。筋病変を示唆する臨床所見、組織所見があり、全身反応を示す所見6項目中2項目以上を満たしており、サルコイドーシス Definite群と考えられた。治療開始適応と考えられ、肺サルコイドーシスの一般的な投与方法に従って、プレドニゾロン30 mg/日連日投与1カ月施行後、CKは700 IU/Lまで低下を認め、プレドニゾロン25 mg/日に減量し、以後外来にて経過を観察した。

結論：皮膚疾患を伴うCK上昇であったが、皮疹は皮膚筋炎に典型的なものではなかった。CK高値と筋病変を示唆する軽微な臨床症状のみの受診であってもサルコイドーシスの可能性を考慮すべきである。

P-35) 肺所見の著名な改善を認めたMS型ランゲルハンス細胞組織球症の1例

付属病院小児科 板橋寿和・早川 潤・阿部正徳
植田高弘・高瀬真人・前田美穂
伊藤保彦

症例は7歳男児。持続する頸部痛、両肩痛を主訴に日本医大多摩永山病院整形外科を受診した。頸椎単純X線写真でC6に骨融解、胸部単純X線写真で両側肺野にびまん性の網状索状影が認められ、同病院小児科に入院した。体幹部に皮疹を認め、胸部・頸椎CTで両側肺門リンパ節腫大、びまん性の小葉間隔壁肥厚、C6骨融解像を認めた。血液検査では特記すべき所見はなかった。骨シンチでは頸椎に、Gaシンチでは頸椎および両肺野にびまん性に集積を認めた。頸椎MRIではC4~C7にかけて腫瘤を認めた。胸腔鏡下肺生検を施行し、組織の免疫染色でCD1a, S-100, CD207 (Langerin) 陽性であったため、LCH (MS-RO (+)) と診断した。その後日本医大付属病院に転院し、JLSG-02 プロトコルで治療を開始した。転院当初の胸部単純X線写真ではスリガラス状陰影を認め、呼吸状態は悪化していたため、酸素投与を余儀なくされた。治療開始後、呼吸状態も安定した。また胸部単純X線写真で認めた両側肺野スリガラス状陰影は著明に改善した。日本でのLCHの発症頻度は年間数十人であり、年長児のLCH (MS-RO (+)) はきわめて珍しい。今回、われわれは頸椎、肺、皮膚に病変を有し、他科と度重なる協議の結果、診断に至ったLCH (MS-RO (+)) の症例を経験した。治療により、症状が劇的に改善認めため、その経過を報告する。

P-36) 2型糖尿病における糖尿病性腎症の心血管病発症危険度に対する加齢の影響の検討

付属病院老年内科 青山純也・渡邊健太郎・大内基司
鈴木一成・橋本 雅夫・山下英俊
澤井啓介・石井 一史・鈴木達也
大庭建三

目的: 2型糖尿病における糖尿病性腎症の心血管病発症危険度に対する加齢の影響を検討。

対象および方法: 対象は当科にて2型糖尿病で加療中の237例。腎症進展を尿中アルブミン/Cr比 (ACR) で評価し、尿蛋白陰性群 (142例)、微量アルブミン尿群 (62例) および顕性蛋白尿群 (33例) に分類。さらに対象を壮年群、前期高齢群および後期高齢群に分類。蛋白尿と心血管病発症と加齢の影響を検討。

結果: 237例中74例に心血管病合併を認めた。腎症進展群ごとの年齢群別の心血管病合併頻度の差の検討では、蛋白陰性群で高齢になるにつれ心血管病合併頻度が有意に高率に示されたが、微量アルブミン尿群および顕性蛋白尿群では有意な差は認めなかった。目的変数を心血管病、説明変数を年齢を含む背景因子としたロジスティック回帰分析では、全例の検討では、年齢、喫煙歴、ACE/ARB内服、

スタチン内服、血清尿酸値および血清クレアチニン値が有意な関連性を示したが、その他の背景因子と有意な関連性は示されなかった。同様の検討で蛋白陰性群では年齢、ACE/ARB内服、スタチン内服、微量アルブミン尿群では喫煙歴および血清クレアチニン値、顕性蛋白尿群では年齢、ACE/ARB内服が有意な関連性を示したが、その他の背景因子と有意な関連性は示されなかった。

考察: 腎症進展群別で心血管病合併と加齢の影響に差がある可能性が示唆された。

P-37) 椎骨脳底動脈解離による脳梗塞発症機序の検討

内科学 (神経内科学) 片野 雄大・金丸拓也・阿部 新
大久保誠二・高山洋平・原田未那
片山 泰朗

目的: 脳動脈解離は虚血性脳卒中の原因となることが知られており、欧米では内頸動脈系に多く認められるのに対し、本邦では椎骨脳底動脈系に多く認められる。内頸動脈解離における脳梗塞の発症機序はArtery to Arteryが多いとされているが、椎骨脳底動脈解離においてはその発症機序に関する報告が少ない。そこで当院における椎骨脳底動脈解離による脳梗塞の発症機序を検討した。

対象および方法: 当院SCU開設以降の全虚血性脳血管障害2,077例に対して椎骨脳底動脈解離と診断された25例を後ろ向きに検討し、hemodynamic, Artery to Artery, 分枝閉塞、その他に分類し、危険因子や特徴を調べた。診断には「若年世代の脳卒中の診断、治療、予防戦略に関する多施設共同研究 (SASSY-JAPAN)」の脳動脈解離診断基準を用いた。

結果: 当院での椎骨脳底動脈解離による脳梗塞の原因として最も多く認められたのは解離部分枝閉塞のタイプであり、Artery to Arteryを示すものは少なかった。

考察: 内頸動脈解離による脳梗塞の原因としてはArtery to Arteryによるものが多いのに対し、椎骨脳底動脈解離による脳梗塞の原因に関しては解離部分枝閉塞のタイプが多い。現在、海外では脳動脈解離における治療としては抗凝固薬の使用が推奨されているが、今後は解離の部位や機序を考慮し、個々の症例に対し、治療を検討する必要がある。

P-38) COPDにおける気流閉塞悪化に関するSurfactant protein Dの研究

内科学 (呼吸器内科学) 石井健男・茂木 孝・服部久弥子
山田浩一・楠 裕司・弦間 昭彦
木田厚瑞

目的: サーファクタント蛋白は肺に発現し、酸化物質や感染源から肺を防御する。Surfactant protein D (SFTPD) は、ノックアウトマウスで肺気腫を形成、SFTPDの産生の多い遺伝子型ではヒト肺気腫は軽症にとどまることを報告した (Ishii T, et al. 2012)。本研究ではSFTPD蛋白が経

年的肺機能に関係するかを検討した。

対象および方法：SFTPD と肺気腫の遺伝子的相関を示した 270 症例（現または既喫煙者）より、3 年以上の期間で 3 回以上呼吸機能計測の行われた症例について、SFTPD のアミノ酸置換（rs721917）、血清 SP-D 濃度（正規分布でないため対数化）、一秒量（FEV1）低下速度の関連を相関解析および回帰分析で検討。

結果：母集団は 135 例（年齢 68.7 ± 8.3 、男 124 例/女 11 例）、104 例の COPD 症例を含む。FEV1 経年低下速度は、平均 -16.8 mL/yr であり、本邦既報告に近かった。FEV1 経年低下速度は、血清 SP-D 濃度が高いと改善傾向にあったが（ $p=0.07$ ）、遺伝子多型 rs721917 とは関連しなかった。COPD 患者のみでは、FEV1 経年低下速度は血清 SP-D 濃度が高いと有意に改善していた（ $p=0.02$ ）。

考察：COPD 患者において、血清 SFTPD 蛋白濃度が高いほど、気流閉塞の悪化が抑止される可能性が示唆された。

P-39) 20 歳代乳癌 10 例の臨床病理学的検討

多摩永山病院病理部 丹野正隆・細根 勝・片山博徳

目的：20 歳代乳癌はまれで、予後不良といわれている。われわれは 1998 年から 2005 年までに経験した 20 歳代乳癌 10 例を臨床病理学的に検討した。

対象および方法：20 歳代乳癌 10 例を病理学組織学および免疫組織学的に検討した。その後、治療について検討した。各症例について検討した後、まとめをする。

結果：10 例のうち、浸潤癌が 8 例、非浸潤癌が 2 例であった。また、lobular carcinoma は認めなかった。5 例がリンパ節転移なしであった。2 例に家族内発生を示唆する用例が見られた。2012 年 6 月までに 5 例が死亡していた。乳癌を克服して児を得た症例が 2 例あった。

考察：今までに半数の患者が死亡しているので、20 歳代乳癌の予後が悪いと思われる。しかし、近年の治療法の進歩はめざましく、死亡率の低下を示唆する症例もあった。

P-40) 新規 COL3A1 遺伝子変異により血管型エーラスダ ンロス症候群（vEDS）と診断した 1 症例

医学部第 3 学年 森崎 敦夫・小川真吾
生化学・分子生物学 Banyar Than Naing
(分子遺伝学)
付属病院遺伝診療科 佐々木元子・渡邊 淳・島田 隆

背景：血管型エーラスダンロス症候群（vEDS）は、結合組織の脆弱性のため、血管破裂、消化管破裂、子宮破裂を生じる。vEDS は COL3A1 変異遺伝子をヘテロに有し発症する常染色体優性遺伝病である。遺伝子変異の 2/3 は、トリプルヘリックス領域の繰り返すグリシンが置換するミスセンス変異である。

対象：18 歳男性。17 歳時、S 状結腸破裂手術時に組織脆弱性を認め vEDS が疑われた。既往歴は 15 歳時の気胸、家族歴は特記すべきことはなし。遺伝カウンセリング後、患者と両親の同意を得て遺伝子解析を行った。

結果：遺伝子解析は以下の二つの方法で行った。まず従来法である、皮膚線維芽細胞から抽出した total RNA を用い、COL3A1 遺伝子の RT-PCR ダイレクトシーケンスを行った。次に、末梢血から得られたゲノム DNA を用い COL3A1 遺伝子全 52 エクソンを、当教室で開発した High Resolution Melting 法で解析した。両方の結果から、COL3A1 遺伝子のエクソン 25 に c.1745G>A をヘテロに認め、グリシンのミスセンス変異（p.Gly582Asp）であり、新規病的変異と考えられた。

考察：今回消化器症状のみから COL3A1 遺伝子変異を同定し、vEDS と診断した男性を報告した。今後、患者は血管病変のリスクが高まり、より密な健康管理が求められる。また、家族内の COL3A1 遺伝子変異を有する未発症者への対応も検討が必要である。

P-41) 二絨毛膜二羊膜双胎の一児胎内死亡後に血液凝固 異常をきたした 1 例

多摩永山病院女性診療科・産科 桑原知仁

症例は 27 歳 0 回経妊 0 回経産婦、自然月経周期より 2 絨毛膜 2 羊膜双胎を妊娠。初期の経過は順調であったが、妊娠 25 週 1 日双胎 1 児死亡と診断された。診断時血液検査所見に異常を認めず、切迫早産や感染兆候も認めなかった。生児の発育、well being は順調であり慎重経過観察とした。妊娠 29 週 2 日 FDP 7.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、D-dimer 3.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と凝固検査異常を認めた。下肢静脈超音波検査、膠原病検索などの血栓症スクリーニングを行ったが異常を認めず、双胎一児死亡が原因で微少血栓傾向が進行した状態と考えた。その後徐々に血栓傾向は増悪し、妊娠 33 週 6 日 FDP 40.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、D-dimer 13.94 $\mu\text{g}/\text{mL}$ まで上昇したため、抗凝固療法を開始、ヘパリンカルシウム 10,000 単位/日を連日皮下投与した。その後凝固異常は改善傾向であった。しかし、ヘパリンカルシウムが原因と考えられる AT3 の著明な減少を認め、5,000 単位/日へ減量したが、FDP・D-dimer 値が増悪、母体血栓症のリスクを考慮し分娩誘発を行った。妊娠 37 週 1 日 2,294 g 女児を Apgar Score 1 分値 8 点、5 分値 9 点で出産、死産児は体重 320 g 身長 26 cm であった。分娩後凝固異常は速やかに改善した。2 絨毛膜 2 羊膜双胎 1 児死亡例の周産期予後は良好であり、fibrinogen と FDP を定期的にモニターし、DIC を認めない限り待機的に管理することが推奨されている。しかし妊娠中期から後期の 1 児死亡例では、血液凝固検査で著明な血栓傾向を示すことがありその管理に難渋することがある。今回われわれは、ヘパリンカルシウムを用いて良好な結果を得ることができた。本症例について若干の文献的考察を加えて報告する。

P-42) 9年後に再発が認められた Atypical polypoid adenomyoma (APAM) の1例

付 属 病 院 重見大介・田村俊之・佐藤 杏月
女性診療科・産科 松橋智彦・山本晃人・川瀬里衣子
黒瀬圭輔・米山剛一・鴨井 青龍
竹下俊行

病理学(解析人体病理学) 寺崎美佳・福田 悠

緒言: Atypical polypoid adenomyoma (APAM) は子宮内腔にポリープ様に突出し、組織学的には内膜腺の不規則な分岐と増生および密な平滑筋束を有する隆起性病変である。ときに高度な異型性や壊死が存在するため腺癌と誤認されやすいが、多くは良性の経過をとる。今回われわれは、初回手術後、9年を経て子宮内腔の隆起性病変が再発し、APAM 再発との病理診断に至った症例を経験したので報告する。

症例: 44歳女性、1経妊0経産。2003年(35歳時)に子宮内膜ポリープの診断で子宮鏡下内膜ポリープ切除術施行され、endometrioid adenocarcinoma with squamous differentiation, Grade 1 または APAM と考えられたが診断がつかず、MPA (medroxy progesterone acetate) 療法が追加された。その後2年間異常所見認めず、以後通院なく経過していた。2008年(40歳時)不正性器出血を主訴に再受診し、骨盤部MRIで多発筋層内筋腫認められたが細胞診(子宮頸部・体部)異常なく、再度経過観察していたが通院なく経過していた。2012年(44歳時)、不正性器出血を主訴に近医受診し、子宮内膜肥厚、子宮内腔の腫瘍性病変が認められ当院紹介となった。内膜細胞診でclassIV、内膜組織診によりAPAMもしくはEndometrioid adenocarcinoma G1が疑われ、子宮内膜全面搔爬術施行しAPAMの病理所見が得られた。2003年に切除時の検体を再評価したところ、APAMと考えられ、今回はAPAMの再発と診断された。

結語: APAMの多くは良性の経過をとるが、本症例のように長期間を経た再発例や、近年では癌発生例の報告もあり、継続した経過観察の必要性があると考えられる。

P-43) 経筋層の胚移植後、子宮頸部円錐切除による頸管短縮に対し経腹的子宮頸管縫縮術を施行した妊娠の1例

付 属 病 院 新村裕樹・白銀 恵・小野 修一
女性診療科・産科 大内 望・山本晃人・五十嵐美和
峯 克也・桑原慶充・里見 操緒
澤倫太郎・鴨井青龍・竹下 俊行

子宮頸管縫縮術は、頸管無力症や子宮頸管短縮症例に対し、流・早産予防目的で施行し、通常は経腔的にアプローチする。一方、経腔的子宮頸管縫縮術後の流産既往を有する症例や、解剖学的に経腔的縫縮が困難な症例に対しては、経腹的アプローチによる子宮頸管縫縮術が考慮される。今回、われわれは子宮頸部円錐切除術後、経子宮筋層の胚盤

胞移植で妊娠し、経腹的に子宮頸管縫縮術を施行した症例を経験したので報告する。

症例は、32歳、1回経妊0回経産。当科にて子宮頸部上皮内癌に対し子宮頸部円錐切除術を施行。翌月より頸管狭窄が出現し開窓術を施行した。挙児希望あり、タイミング指導を行ったが妊娠に至らず。頸管因子によるステップアップが考慮されたが、子宮口は再狭窄し、子宮腔へのカテーテル挿入が困難であった。経子宮筋層の胚盤胞移植の適応と判断し、他院へ紹介。妊娠成立後、当科を再受診。妊娠10週の時点で子宮頸管長は10mmと短縮し、子宮頸管縫縮術の適応と考えられたが、子宮腔部が欠損し、経腔的アプローチは困難と判断した。施設内倫理委員会の承認後、十分なインフォームド・コンセントを行い、妊娠11週5日、経腹的子宮頸管縫縮術を施行した。周周期経過に格変なく、妊娠12週4日に退院し外来フォローとなった。

本症例においては産婦人科学分野における集学的治療を施行した。妊娠の転帰、経腹的子宮頸管縫縮術の手法・適応・問題点を中心に文献的考察を含め報告する。

P-44) 死産を繰り返した原発性アルドステロン症合併妊娠の1例

武蔵小杉病院女性診療科・産科 稲垣知子

緒言: 原発性アルドステロン症は高血圧症患者の5~20%を占め、うち20~40%が両側副腎過形成、60~80%が副腎腫瘍を原因とする。過形性によるアルドステロン症合併妊娠の報告は少ない。今回両側副腎過形成による原発性アルドステロン症合併妊娠で死産を繰り返した一例を経験したので報告する。

症例: 37歳1経妊1経産、3年前妊娠19週より血圧高値となり、妊娠23週に死産となった。その後、高血圧精査目的に当院内科紹介受診。両側副腎からのアルドステロン過剰分泌が認められ、両側性副腎過形成による原発性アルドステロン症と診断された。手術適応はなく、外来で降圧薬を服用せずに血圧130/70mmHg前後と安定していたため妊娠許可され妊娠した。妊娠19週0日に自宅血圧150/90mmHg前後となり、妊娠20週0日受診時、血圧190/90mmHgであったため緊急入院となった。入院時、児推定体重および羊水量は正常範囲内であった。降圧薬として α -メチルドパ、塩酸ヒドララジン使用してもコントロール不良でニフェジピン追加し、原疾患コントロール目的でエプレレノンを追加した。その後血圧は140/80mmHgと安定した。しかし、入院時より児発育停滞が進行し、羊水量の減少および臍帯動脈血流逆流が認められ、妊娠23週5日に子宮内胎児死亡となった。

考察: 今回の症例では、血圧のコントロールに難渋し、子宮内胎児環境の悪化を改善できず死産の転機となった。原発性アルドステロン症合併妊娠に関して文献的考察を含め報告する。

P-45) 当科の低侵襲手術チーム：Minimally invasive surgery (MIS) における腹腔鏡下手術トレーニングシステムについて

付 属 病 院 池田真利子・市川雅男・小野修一
女性診療科・産科 阿部 崇・峯 克也・明楽重夫
竹下 俊行

目的：近年、腹腔鏡下手術は飛躍的な進歩を遂げ、その技術革新はまさに日進月歩である。細径手術、NOTE、単孔式手術、ロボット支援手術、そして婦人科癌への腹腔鏡下手術など、その例は枚挙にいとまがない。これらの新しい技術に対する認知度は高く、その需要は大きくなる一方である。しかし、これらの高度な技術は一部の腹腔鏡下手術技術に熟達した上級医しか実施しないため、患者のニーズに十分に対応できていない現状があり、技術を効率的に体得できる教育システムの確立、多くの若手医師の育成が急務である。当科では、2010年度より、低侵襲手術チーム：Minimally invasive surgery (MIS) を結成し、その業務の一環として、若手医師の腹腔鏡下手術手技の教育システムの樹立に取り組んだ。

対象および方法：産婦人科専修医1～3年生を対象とし、①カメラ助手を20例、②骨盤内解剖、周辺機器操作、鉗子類の名称および役割の習熟、③腹腔鏡基本手技DVDの閲覧(10例)、④ドライラボ、ウェットラボ体験、⑤縫合、結紮操作テストなどのトレーニングプログラムを施行した。

結果：一般的な腹腔鏡下手術の技術を会得でき、腹腔鏡下卵巣嚢腫摘出術の執刀医を経験できた。

考察：短期間のトレーニングプログラムを終了することにより、参加医師は、一般的な内視鏡手術が実施可能になり、効率的に内視鏡手術技術を体得できると考えられる。

P-46) 摘出術後翌日に敗血症性ショック、ガス壊疽を併発した臀部炎症性粉瘤の1例

博慈会記念総合病院形成外科 大木琴美
武蔵小杉病院形成外科 村上正洋
付属病院形成外科・美容外科 百束比古

目的：臀部炎症性粉瘤摘出術後翌朝にショック状態で発見され、原因としてガス壊疽の併発が疑われた症例を経験した。術後観察の重要性を痛感したので報告する。

症例：82歳、女性。既往に糖尿病。低血糖にて内科入院中、臀部のおできとして当科紹介された。腫瘍は径1センチ未満であり局所麻酔下に摘出した。しかし翌朝に意識レベル低下、WBC 40,000台で敗血症が疑われた。創部を抜糸すると多量の排膿と脂肪壊死を認めた。CTにて殿部の軟部組織内ガス像を認め、ガス壊疽の診断にて腰椎麻酔下にデブリードマンを施行。術後、炎症は消退し創部は分層植皮により閉鎖された。

考察：炎症性粉瘤が増悪してガス壊疽に至った報告は散見されるが、摘出術後にガス壊疽に至った症例報告はまれである。炎症性粉瘤では一度排膿されると表面的には縮小

するが皮下に広範な不良肉芽や癬痕を形成している場合がある。しかし、もし摘出術後に感染が再燃した場合でも早期に抜糸し洗浄すれば清浄化するのが一般的と思われる。本症例が敗血症性ショックに至った理由として、糖尿病で免疫力が弱かったこと、高齢者の殿部で皮下脂肪が多く血流が乏しいことが考えられた。いずれにせよ、炎症性病変(の癬痕)を切除する際には感染が再燃し広範囲に波及する可能性を念頭においた術後観察が重要であると痛感した。

まとめ：臀部の炎症性粉瘤術後からガス壊疽に至った症例を経験した。

P-47) 外傷性脳血管障害の1例～内頸動脈海綿静脈洞瘻～

付 属 病 院 富永直樹・松本 学・藤木 悠
高度救命救急センター 山口昌紘・五十嵐豊・渡邊顕弘
橋詰哲広・鈴木 剛・恩田秀賢
布施 明・横田裕行

緒言：外傷性脳血管障害は重症頭部外傷の見逃してはならない重篤な合併症である。今回、外傷性内頸動脈海綿静脈洞瘻(CCF: Carotico-Cavernous Fistula)の症例を経験したので報告する。

症例：40歳男性。

現病歴：バイクの事故で受傷し、前医へ搬送された。頭蓋骨開放骨折・急性硬膜外血腫に対し、開頭術を施行され意識を回復した。中頭蓋底骨折を合併したため、脳血管造影を施行したところCCFを認めたため、治療目的で当施設へ紹介された。

治療経過：高度な内頸動脈の盗血現象を伴う左CCFであり、左右上眼静脈・脳底静脈への静脈逆流を伴っていることが判明した。まずは経静脈的に、逆流を伴う静脈のコイル塞栓を施行した。その後、二期的に瘦孔部の選択的塞栓を行い、シャント血流の消失と内頸動脈遠位血流の改善を得ることに成功した。合併症なく、リハビリテーション目的で転院した。転院時Glasgow Outcome Scaleはmoderate disabilityであった。

考察：外傷性CCFの治療にはコイル塞栓術を代表とする血管内治療、バイパス・トラッピングに代表される外科的治療、漏出血管に対する放射線治療が存在する。今回われわれは、経静脈的に選択的逆流静脈と瘦孔部の塞栓を施行し、良好な結果を得ることができた。CCFの病態は複雑に変化することが知られており、正確な治療計画が根治のために最も重要である。本症例においても、再発を含めた病態変化に十分注意し、経過観察・追加治療を念頭に置く必要があると考えられる。

P-48) 骨盤の不顕性骨折により後腹膜血腫, ショックを来し動脈塞栓術を必要とした1例

付属病院総合診療科 松田絵理奈・藤本雄飛・日下部誠
林 耕次・鈴木 剛・田上 隆
林 励治・増野智彦・川井 真

付 属 病 院
高度救命救急センター 横田 裕行

目的: 軽微な外傷による両側恥座骨骨折および後腹膜血腫からショックを来し, 動脈塞栓術を必要とした症例を経験したので報告する。

症例: 60代女性. 自転車で停車中に転倒し, 左臀部を打撲したため当院総合診療科へ搬送された. 来院時血圧197/111 mmHg, 脈拍97 bpmと循環動態は安定しており, X線では明らかな大腿骨頸部骨折や骨盤骨折を認めなかった. 外来にてベッド上安静としていたが, 受傷3時間後に悪心, 冷汗を訴え血圧84/51 mmHg, 脈拍95 bpmとなった. 原因精査のため腹部造影CT施行したところ, 骨盤骨折と骨盤腔内に血管外漏出を伴う後腹膜血腫を認めたため, 直ちに両側内腸骨動脈塞栓術を施行し, 循環動態安定した後に高度救命救急センターへ入室となった. その後リハビリ施行し第38病日に退院となった.

考察: 本症例は軽微な外傷に伴うX線上明らかな骨盤骨折により大量出血を来した一例であった. 転位のない恥座骨骨折のみでショックを来す症例はまれであるが, 今回は高齢女性で骨, 血管の脆弱性があったと考えられること, 抗血小板・抗凝固療法を行っていたことが大量出血につながったと考えられた. X線上明らかな骨折が認められない場合でも抗血小板・抗凝固療法の有無, 受傷機転, 臨床症状, 年齢, 性別などを考察し, 不顕性骨折や血管損傷の可能性を検討する必要がある。

P-49) 突然の意識障害で発症した松果体部Pleomorphic Xanthoastrocytomaの1例

付属病院高度救命救急センター 藤木 悠

症例: 32歳男性.

主訴: 頭痛, 構音障害, 意識障害.

既往歴: 喘息.

現病歴: 突然の頭痛・構音障害で発症. 意識障害の進行を認め, 救急搬送された.

来院時現症: 血圧189/91 mmHg, 心拍数40 bpm, 呼吸数26/min, GCS E1V1M4, 瞳孔5/5 mm, 対光反射なし.

血液学的検査: 特記すべき異常所見なし.

治療経過: 気管挿管, 循環管理を行ったうえでCT撮影施行. CT上, 脳室内出血, 非交通性水頭症および松果体部に腫瘤性病変を認めた. 瞳孔散大しており緊急で両側穿頭脳室ドレナージ施行した. 術後造影MRIにて評価したところ, 同部位に壁在結節を伴うCystic tumorを認め, 松果

体部腫瘍による出血と判断した. その後, 神経内視鏡下腫瘍生検を行い, Pleomorphic Xanthoastrocytomaと診断. 術後経過は順調であり, 眼球運動障害, 錐体外路症状残存するも意識レベルはE4V2M6まで改善した. 退院時GOS SD, mRS IVであり, 社会復帰のためリハビリ病院へと転院した.

考察: 脳腫瘍が救急疾患として対応されるのは痙攣発作・出血や水頭症による頭蓋内圧亢進に伴う意識障害であると考えられる. そのような場合の治療の原則は呼吸・循環の安定化, 痙攣発作の予防, 頭蓋内圧制御による二次性脳損傷の回避である. 本症例では, 速やかな初期治療とその後の脳神経外科的専門治療により, 意識を回復することができた. また, Pleomorphic Xanthoastrocytomaはまれな腫瘍であり, 大脳半球が好発部位である. 松果体部発生, 出血発症の報告は少なく, 特に両者を伴う症例についてはわれわれの知る限り報告がない. 文献学的考察を含め報告をする.

P-50) 3DCTによる診断が有用であった食道穿孔の1例

付 属 病 院
高度救命救急センター 築山 敦・斉藤英正・川島 峻

山口昌紘・渡邊顕弘・佐藤悦子

鈴木 剛・田上 隆・小原良規

金 史英・横田裕行

付属病院放射線科 町田 幹

緒言: 異物による食道穿孔に対しての3DCTが有用であった症例を報告する。

症例: 49歳, 男性.

治療経過: 食後の胸痛を主訴に前医を受診し, 上部消化管造影(バリウム)にて食道穿孔と診断され当院に救急搬送となった. 当院初診時には, 胸部造影CT上, 上部食道内腔はバリウムと考えられる高吸収異物が充満し, 一部縦隔への漏出像を認めた. 上部消化管内視鏡上, 食道内腔はバリウムが高度に付着しており, 詳細な観察は困難であった. また, 患者本人からの食事摂取歴はレバーの経口摂取のみであり, その詳細は不明であった. 以上より, 原因不明の食道穿孔の診断にて, 絶飲食と抗生剤による保存的治療を開始した. 第6病日に施行したフォローアップの造影CTから3DCT画像を再構成したところ, 上部食道後壁やや左側よりにL字型の異物を認めた. 同異物による穿孔と確定診断し, 上部消化管内視鏡検査を施行, 異物を除去した. 異物は魚の上顎骨片であった.

考察: 本症例は, 3DCTにより異物の形態と解剖学的位置の詳細な評価が容易となり, 内視鏡による異物除去術が成功に至ったと考えられた.

結語: 前医でのバリウム検査の影響もあり, 初回CTおよび内視鏡では診断に難渋した症例に対して, 3DCT画像にて確定診断, 異物除去を行った症例を経験した. 若干の文献的考察を交え報告する.

—総会記事—

第 80 回日本医科大学医学会総会次第

平成 24 年 9 月 1 日 (土) 13 時~14 時 05 分

司会 清水 庶務担当理事

1. 会長挨拶 田尻 孝 会長
2. 議長 田尻 孝 会長
3. 業務報告

(内藤 庶務担当理事)

(高橋 学術担当理事)

(内田 編集担当理事)

4. 議 事

- (1) 平成 23 年度医学会収支決算承認の件
(近藤 会計担当理事)
- (2) 平成 23 年度医学会収支決算監査報告の件
(草間 監 事)
- (3) 平成 25 年度医学会予算案承認の件
(近藤 会計担当理事)

5. 第 80 回記念講演会

日本医科大学学長 田尻 孝

6. 平成 24 年度医学会奨学賞授賞式

平成 23 年度日本医科大学医学会優秀論文賞授賞式

平成 24 年度医学会総会優秀演題賞授賞式

以上

業務報告

〔自 平成 23 年 10 月〕
〔至 平成 24 年 9 月〕

庶務関係 (内藤庶務担当理事)

1. 平成 24・25 年度の医学会役員および編集委員会委員について

平成 24・25 年度の医学会理事選挙が会則第 6 条第 4 項に基づいて 3 月に行われ、医学会役員および編集委員が別紙 1 のとおり決定した。

2. 平成 24 年度定年退職教授記念講演会および記念祝賀会について

本年 3 月末で定年退職された香川 浩, 志村俊郎, 加藤貴雄, 古川清憲, 小泉 潔, 佐久間康夫, 福永慶隆,

寺本 明各教授の記念講演会および記念祝賀会が 3 月 3 日 (土), 東京ガーデンパレス天空および高千穂において行われた。

3. 医学会会則・細則および奨学賞に関する内規の変更について

平成 24 年 7 月に開催した医学会役員会において医学会会則・細則および奨学賞の見直しを別紙 2-1, 別紙 2-2, 別紙 2-3 のとおり行った。主な変更点は, 1) 文言を分かり易い表現に変更し, 2) 慣例で行っていたものを明記した。

学術関係 (高橋学術担当理事)

1. 第 79 回総会「優秀演題賞」について

第 79 回総会において優秀演題賞 3 題を選出し, 下記受賞者に賞状と副賞 (5 万円) を本総会にて贈呈した。内容については, Journal of Nippon Medical School Vol. 78 No. 6 に掲載した。

記

受賞者: Tomoyo Ueno (医学部第 3 学年)

受賞者: 渡辺 容子 (内科学 (神経・腎臓・膠原病リウマチ部門))

受賞者: 藤田 昌久 (付属病院医療安全管理部感染制御室)

2. 第 22 回公開「シンポジウム」について

第 22 回公開「シンポジウム」(主題: 認知症の診断治療の Update) は, 本学医師会および同窓会の後援と日本医師会生涯教育制度の認定講演会として, 学内から 3 名, 学外から松田博史先生, 玉岡 晃先生の合計 5 名の演者により, 6 月 9 日 (土) 橋桜会館橋桜ホールにおいて別紙 3 のとおり開催した。

3. 平成 24 年度日本医科大学医学会奨学賞について

平成 24 年度の日本医科大学医学会奨学賞には 5 件の応募があり, 奨学賞選考委員会の厳正かつ慎重な選考の後, 本会理事会の議を経て, 次の 1 名が授賞することが決定した。

記

受賞者: 村井 保夫 (脳神経外科学)

研究課題: Indocyanine green videoangiography によるモニタリングを併用した橈骨動脈グラフトによる脳動脈瘤手術手技の開発

4. 平成 23 年度優秀論文賞について

平成 23 年度は、対象論文 14 篇の中から優秀論文賞選考委員会の厳正かつ慎重な選考の後、本会理事会の議を経て、次の 2 名が授賞することが決定した。

記

受賞者：加藤 俊二(外科学(消化器・乳腺・移植・一般外科部門))

論文名：Localization of Cytochrome P4502E1 Enzyme in Normal and Cancerous Gastric Mucosa and Association with Its Genetic Polymorphism in Unoperated and Remnant Stomach (78: 224)

受賞者：臼杵 二郎(内科学(呼吸器・感染症・腫瘍内科学部門))

論文名：Sequential Analysis of Myofibroblast Differentiation and Transforming Growth Factor- β 1/Smad Pathway Activation in Murine Pulmonary Fibrosis (79: 46)

5. 第 80 回日本医科大学医学会総会および講演会について

昨年 10 月の役員会において、第 80 回日本医科大学医学会総会および講演会を平成 24 年 9 月 1 日(土)に開催することが決定した。今回は、第 80 回医学会総会記念講演 1 題、奨学賞受賞記念講演 1 題、優秀論文賞受賞記念講演 2 題、丸山記念研究助成金受賞記念講演 2 題、同窓会医学研究助成金受賞記念講演 3 題、新任教授特別講演 2 題、臨床教授特別講演 3 題、海外留学生講演 10 題、展示発表 50 題で総計 74 題である。

なお、丸山記念研究助成金受賞記念講演者、同窓会医学研究助成金受賞記念講演者および海外留学生講演者は次のとおりである。

記

平成 23 年度丸山記念研究助成金受賞記念講演者：

- (1) 宮永 晃彦(内科学(呼吸器・感染・腫瘍部門))
- (2) 山本陽一朗(付属病院病理部)

平成 23 年度同窓会医学研究助成金受賞記念講演者：

- (1) 村井 保夫(脳神経外科学)
- (2) 玉井 勇人(内科学(血液・消化器・内分泌代謝内科部門))
- (3) 五十嵐 勉(眼科学)

海外留学生講演者：

- (1) 原田 大(付属病院病理部)
- (2) 山西 慎吾(小児科学)

- (3) 今井 丈英(小児科学)
- (4) 小野澤志郎(放射線医学)
- (5) 岸川 洋昭(麻酔科学)
- (6) 水口 義昭(外科学(消化器外科学))
- (7) 松田 明久(外科学(消化器外科学))
- (8) 渡邊 嘉之(外科学(心臓血管外科学))
- (9) 石川 源(産婦人科学)
- (10) 渡邊 健一(耳鼻咽喉科学)

6. 日本医科大学医学会特別講演会について

平成 23 年度医学会特別講演会は 2 回開催した。講演会の要旨は、日本医科大学医学会雑誌に掲載している。最近の特別講演会開催数は別紙 4 のとおりである。

7. 大学院委員会と共同開催している医学会学術集会について

平成 14 年 5 月より大学院委員会と共同開催している学術集会は、平成 24 年度も引き続き共同で開催している。また、平日の午後 6 時以降開催の特別講演は昼夜開講の本学大学院の認定講義の対象となり、認定された場合、聴講者は単位認定となる。

編集関係(内田編集担当理事)

Journal of Nippon Medical School, 日本医科大学医学会雑誌

1. 投稿・審査システムを科学技術振興機構の ScholarOne Manuscripts に移行した。(J Nippon Med Sch, 日医大医学会誌)

2. 私立医科系大学雑誌で初めて(全国医科系大学雑誌では 3 番目)となるインパクトファクター付与対象雑誌に採用され、2013 年のインパクトファクター値が 2014 年初夏にトムソン・ロイターの Journal Citation Reports(JCR)で公表されることから、2011・2012 年の論文の被引用頻度を上げるため、学内・海外の研究者の論文掲載および、医学統計の論文をシリーズ(4 回)を掲載した。(J Nippon Med Sch)

3. 第 7 巻 Suppl. 1 特集号「東日本大震災 日本医科大学の対応」を発行し、会員の他全国災害拠点病院、医学部付属病院・研究所付属病院、全国救命救急センター等に 1,047 部を送付した。(日医大医学会誌)

4. 第7巻第4号より「薬剤師のページ」、第8巻第1号より「基礎科学から医学・医療を見る」、「看護師のページ」のシリーズを掲載した。(日医大医学会誌)

5. 機関誌の発行状況について

Journal of Nippon Medical School Vol. 78 No. 1の発行状況は、2,140部である。その配付先は名誉会員63部、A会員1,773部、講読会員4部、交換163部(外国32部)、寄贈112部(外国16部)、その他25部である。

日本医科大学医学会雑誌第8巻第1号の発行状況は、2,230部で、B会員は162名である。その配布先は、上記と同様である。

以上

◆役員構成(平成24・25年度)

会長 田尻 孝
副会長 水野 杏一・鈴木 秀典

◆理事

庶務担当 内藤 善哉・清水 一雄
学術担当 高橋 秀実・片山 泰朗・竹下 俊行
会計担当 近藤 幸尋
編集担当 内田 英二・弦間 昭彦

◆監事

岡 敦子・草間 芳樹

◆施設幹事

基礎科学 菅原 理二・吉田 純恵
基礎医学 清水 章・工藤 光洋
付属病院 大橋 隆治・早川 潤
武蔵小杉病院 佐藤 直樹・鈴木 英之
多摩永山病院 松久 威史・玉井 健介
千葉北総病院 清野 精彦・小林 士郎
老人病研究所 上村 尚美・岡本 芳久

◆会務幹事

庶務担当 安武 正弘・原口 秀司
学術担当 新谷 英滋・桂 研一郎・里見 操緒
会計担当 濱崎 務
編集担当 相本 隆幸

◆JNMS/日医大医学会誌編集委員

内田 英二 編集主幹
弦間 昭彦 編集担当理事
相本 隆幸 編集担当会務幹事
足立 好司 相本 隆幸 明樂 重夫
穂山 真理 朝倉 啓文 藤倉 輝道
モハマッド ガジザデ 元文 芳和
弦間 昭彦 儀我真理子 原口 秀司
堀内 和孝 稲田 浩美 伊勢 雄也
伊藤 高司 伊藤 保彦 岩切 勝彦
桂 研一郎 熊谷 善博 草間 芳樹
三宅 弘一 宮下 次廣 永原 則之
内藤 善哉 内藤 善哉 中溝 宗永
中村 哲子 中西 一浩 小川 令
折茂 英生 清野 精彦 鈴木 秀典
鈴木 康友 高橋 浩 瀧澤 俊広
田中 信之 ティモシー ミントン
安武 正弘 横田 裕行 吉田 寛

別紙 2-1

(平成 24 年 9 月 1 日)
第 80 回医学会総会

日本医科大学医学学会会則の一部改正(案)

改 正 案	現 行
<p>(名称) 第 1 条 本会は、日本医科大学医学と称する。</p> <p>(事務局) 第 2 条 本会は、事務局を日本医科大学（以下、「<u>本学</u>」という。）に置く。事務局は必要な職員を置き、業務に従事させる。</p> <p>(目的) 第 3 条 本会は、<u>本学の医学の研究の進歩を図ることを目的とする。</u></p> <p>(事業) 第 4 条 本会は、前条の目的を達成するため、次の事業を行う。 2 学術集会の開催 3 機関誌の発行 4 日本医科大学医学賞の選考および授与 5 その他目的を達成するために必要と認める事業</p> <p>(会員および会費) 第 5 条 本会は、以下に定める会員をもって組織する。なお、会員の区分については別に定める。 2 本会の会員は、<u>本学出身者、本学学生、本学関係者ならびに本会を賛助する者とする。</u> 3 本会に功勞のあつた者を名譽会員とする。 4 本学学生が入会するときは、<u>評議員 1 名の推薦を必要とする。</u> 5 <u>本会の会費は、別に定める年会費を毎年 9 月末日までに納入しなければならない。ただし、名譽会員は会費を免除する。</u> 6 <u>既納の会費は、原則として返還しない。</u> 7 <u>本会の会費は、本会の会員のうち本学関係者のみ給与より控除することができる。</u></p> <p>(経費) 第 6 条 本会に要する経費は、会費、寄付金、本学よりの助成金、原稿掲載料その他の収入をもってこれに充てる。</p> <p>(入会) 第 7 条 本会に入会を希望する者は、<u>所定の入会申込書を事務局に提出しなければならない。</u></p>	<p>(改正 昭和 41 年 11 月 12 日) 【 中 略 】 (〃 同 16 年 9 月 4 日) (〃 同 17 年 9 月 3 日)</p> <p>(名称・事務局) 第 1 条 本会は、日本医科大学医学と称し、事務局を東京都文京区千駄木 1 丁目 1 番 5 号日本医科大学に置く。</p> <p>(目的) 第 2 条 本会は、医学の研究の進歩を図ることを目的とする。</p> <p>(事業) 第 3 条 本会は、前条の目的を達成するため、次の事業を行う。 1 学術集会の開催 2 機関誌の発行 3 奨学賞の設置 4 その他必要な事業</p> <p>(会員) 第 4 条 本会は、<u>本学出身者、本学学生、関係者ならびに本会を賛助する者をもって組織し、これを会員とする。</u> <u>なお、本会に功勞のあつた者を名譽会員とする。</u> <u>本学学生が入会するときは評議員 1 名の推薦を必要とする。</u></p> <p>(会費) 第 5 条 会員は別に定める会費を毎年納付する。ただし、名譽会員は会費を納付しない。</p>
<p>(退会) 第 8 条 本会を退会しようとする者は、<u>所定の退会届を事務局に提出しなければならない。</u></p> <p>(除名) 第 9 条 会員が本会の名譽を傷つけ、または本会の目的に著しく反したときは、<u>本会理事会の議決を経てこれを除名することができる。</u></p> <p>(資格の喪失) 第 10 条 会員は次の理由によりその資格を喪失する。 (1) 退会 (2) 会費の滞納 (3) 除名 (4) 死亡または失踪宣言 - 削除 -</p> <p>(役員) 第 11 条 本会に会長 1 名、副会長 2 名、理事 8 名、監事 2 名を置く。 - 削除 - 2 会長は、学長がこれに当たり本会を代表し、会務を総理する。 3 副会長は、会長の指名によるものとし、会長を補佐し、会長に事故あるときはその職務を代行する。 4 理事は、評議員の互選により選出し、本会の庶務、学術、会計および編集の会務を分担する。なお、各会務には会長が指名する若干名の幹事を置くことができる。 5 理事の欠員による選出は次点者とする。 6 監事は、会長が評議員の中から選出し、会長が委嘱する。</p> <p>(任期) 第 12 条 副会長および理事の任期は、2 年とする。ただし、再任を妨げない。 副会長および理事の補欠による後任者の任期は、前任者の残任期間とする。</p> <p>(評議員) 第 13 条 本会に、評議員を置く。 2 評議員は、<u>本学の基礎科学・基礎医学・臨床医学および本学の付置施設の講師以上をもってこれに充てる。</u> 3 評議員は、会務について評議する。</p> <p>(總會・講演会等) 第 14 条 本会は、毎年 1 回總會および講演会を開催する。 2 前項のほか随時講演会、研究会等を開くことがある。 3 <u>本会で発表することができる者は、本会の会員とする。ただし、理事会および役員会が特に認めた場合はこの限りではない。</u></p>	<p>(役員) 第 6 条 本会に次の役員を置く。 1 会長 1 名、副会長 2 名、理事 8 名、監事 2 名 2 会長は、学長がこれに当たり本会を代表し、会務を総理する。 3 副会長は、会長の指名によるものとし、会長を補佐し、会長に事故あるときはその職務を代行する。 4 理事は、評議員の互選により選出し、本会の庶務、学術、会計および編集の会務を分担する。なお、各会務には会長が指名する若干名の幹事を置くことができる。 5 理事の欠員による選出は次点者とする。 6 監事は、会長が評議員のなから選出する。</p> <p>(任期) 第 7 条 副会長および理事の任期は、2 年とする。ただし、再任を妨げない。 副会長および理事の補欠による後任者の任期は、前任者の残任期間とする。</p> <p>(評議員) 第 8 条 本会に、評議員を置く。 1 評議員は、<u>本学の基礎科学・基礎医学・臨床医学および本学の付置施設の講師以上をもってこれに充てる。</u> 2 評議員は、会務について評議する。</p> <p>(總會・講演会等) 第 9 条 本会は、毎年 1 回總會および講演会を開催する。 前項のほか随時講演会、研究会等を開くことがある。</p>

<p>(機関誌の刊行) 第15条 本会は、機関誌として英文誌「Journal of Nippon Medical School」および和文誌「日本医科大学医学雑誌」を定期的に刊行し、名譽会員ならびに会員に配布する。また、会員以外にも有料にて頒布する。</p> <p>(奨学賞) 第16条 本会は、奨学賞を設置し、毎年1回、総会にて授与する。</p> <p>- 削除 -</p> <p>(会計年度および報告) 第17条 本会の会計年度は、毎年4月1日に始まり、翌年3月31日に終わる。 2 本会は毎年収支決算報告書を作成のうえ、本会理事会および本会役員会の承認を得て、総会にて会員に報告しなければならない。</p> <p>(会則の改定) 第18条 この会則の改定に当たっては、総会の承認を必要とする。</p> <p>(細則) 第19条 この会則の施行に伴う細則は、別に定める。</p> <p>付則 この会則は、昭和35年11月5日より施行する。</p> <p>改正 昭和41年11月12日</p> <p>【 中 路 】 (〃 同 17年9月3日) (〃 同 24年9月1日)</p>	<p>(機関誌の刊行) 第10条 本会は、機関誌として英文誌「Journal of Nippon Medical School」ならびに和文誌「日本医科大学医学雑誌」を定期的に刊行し、名譽会員および会員に配布する。</p> <p>(奨学賞) 第11条 本会は、奨学賞を設置し、毎年1回、総会にて授与する。</p> <p>(経費) 第12条 本会に要する経費は、会費、寄付金その他の収入をもってこれに充てる。</p> <p>(会計年度) 第13条 本会の会計年度は、毎年4月1日に始まり、翌年3月31日に終わる。</p> <p>(会則の改正) 第14条 この会則の改正に当たっては、総会の承認を必要とする。</p> <p>(細則) 第15条 この会則の施行に伴う細則は、別に定める。</p> <p>付則 この会則は、昭和35年11月5日より施行する。</p>
--	--

別紙2-2

(平成24年9月1)

日本医科大学医学会細則の一部改正(案)

改 正 案	現 行
<p>(会則の補足) 第1条 日本医科大学医学会細則(以下「本会細則」という)をもって日本医科大学医学会会則(以下「本会会則」という)を補足する。</p> <p>(監事の任期) 第2条 監事の任期は2年とする。ただし、再任を妨げない。</p> <p>(会則の補足) 第3条 本会会則第5条で規定している名譽会員とは、本学名誉学長・本学名誉教授・本会役員および編集委員経験者をいう。なお、本会経験年数は別に定める。</p> <p>第4条 本会会則第5条で規定している会員は、A会員・B会員とし、詳細は別に定める。</p> <p>(幹事) 第5条 本会会則第11条第4号で規定している幹事とは、各会務を補佐する幹事(以下「会務幹事」という)各部署・病院・施設より選出された幹事(以下「施設幹事」という)および技術職・看護職から選出された幹事(以下「一般幹事」という)をいう。 会務幹事は、各会務を担当する理事からの推薦に基づき、会長が指名し、委嘱する。 施設幹事は、基礎科学(新九子主任の推薦)、基礎医学(准講会の推薦)、付属4病院(院長の推薦)および老人病研究所(所長の推薦)より選出された評議員各2名を会長が指名し、委嘱する。 会務幹事および施設幹事の任期は、2年とする。ただし、再任を妨げない。</p> <p>(評議員の資格) 第6条 本会会則第13条第2項で規定している講師とは、専任講師、非常勤講師および連携講師とし、基礎医学には、社会医学を含むものとする。付属施設に所属している講師以上も同等の資格を有することとする。 ただし、基礎科学に属する非常勤講師は除く。</p> <p>(総会・講演会等) 第7条 本会会則第14条で規定している総会における議長は、会長とする。</p> <p>(奨学賞) 第8条 本会会則第16条で規定している奨学賞については、別に内規を設ける。</p> <p>(機関誌および図書等の刊行における補足) 第9条 B会員には、本会機関誌の和文誌「日本医科大学医学雑誌」(以下「日医大医学会誌」という)のみ配布する。</p>	<p>(会則の補足) 第1条 日本医科大学医学会会則・細則(以下「本細則」という)をもって日本医科大学医学会会則(以下「本会会則」という)を補足する。</p> <p>(監事の任期) 第2条 監事の任期は2年とする。ただし、再任を妨げない。</p> <p>(会則の補足) 第3条 本会会則第4条で規定している名譽会員とは、名誉学長・名誉教授ならびに医学会役員・編集委員経験者をいう。医学会経験年数は別に定める。</p> <p>第4条 本会会則第4条で規定している会員は、A会員・B会員とする。詳細は別に定める。</p> <p>(幹事) 第5条 本会会則第6条第4号で規定している幹事とは、各会務を補佐する幹事(以下「会務幹事」という)および各部署・病院・施設より選出された幹事(以下「施設幹事」という)および技術職ならびに看護職から選出された幹事(以下「一般幹事」という)をいう。 会務幹事は、各会務を担当する理事からの推薦に基づき、会長が指名する。 施設幹事は、基礎科学(新九子主任の推薦)、基礎医学(准講会の推薦)、付属4病院(院長の推薦)および老人病研究所(所長の推薦)より選出された評議員各2名を会長が指名する。 会務幹事および施設幹事の任期は、2年とする。ただし、再任を妨げない。</p> <p>(評議員の資格) 第6条 本会会則第8条1号で規定している講師とは、専任講師、非常勤講師および連携講師とする。本会会則第8条1号で規定している基礎医学には、社会医学を含むものとする。付属研究施設に所属している講師以上も同等の資格を有することとする。 但し、基礎科学に属する非常勤講師は除く。</p> <p>(総会・講演会等) 第7条 本会会則第9条で規定している総会における議長は、会長とする。</p> <p>(奨学賞) 第8条 本会会則第11条で規定している奨学賞については、別に内規を設ける。</p> <p>(機関誌の刊行の補足) 第9条 B会員には、本会機関誌日本医科大学医学雑誌のみ配布とする。</p>

<p>(細則の改定) 第10条 この細則の改定は、本会理事会による議決を必要とする。</p> <p>付則 この細則は、平成2年4月1日から施行する。 この細則は、平成12年1月28日から施行する。 この細則は、平成16年4月23日から施行する。 この細則は、平成17年9月3日から施行する。 この細則は、平成18年10月26日から施行する。 この細則は、平成22年4月1日から施行する。 この細則は、平成23年4月1日から施行する。 この細則は、平成24年9月1日から施行する。</p> <p>(別表) 1. 本会名誉会員について 本会役員経験者で下記表の年数を満たし、満65歳になった次の年度から本会名誉会員とする。 教授(診療教授・臨床教授・病院教授を除く)が定年退職した時と同様、会費は免除する。経験年数は通年で算定する。ただし、経験年数は、平成22年4月から算定する。</p> <p style="text-align: center;">記</p> <p>(1) 名称 名誉会員</p> <p>(2) 該当者 1) 本学名誉教授 2) 本会役員経験者</p> <p>(3) 年会費 免除</p> <p>(4) 実施時期 平成22年4月</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>職名</th> <th>経験年数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>会長・副会長・理事</td> <td>4年以上</td> </tr> <tr> <td>監事</td> <td>6年以上</td> </tr> <tr> <td>会務幹事</td> <td>6年以上</td> </tr> <tr> <td>施設幹事</td> <td>6年以上</td> </tr> <tr> <td>編集委員</td> <td>6年以上</td> </tr> </tbody> </table> <p>2. 本会会員について 本会会員の区分は、下記のとおりである。</p> <p style="text-align: center;">記</p>	職名	経験年数	会長・副会長・理事	4年以上	監事	6年以上	会務幹事	6年以上	施設幹事	6年以上	編集委員	6年以上	<p>(細則の改正) 第10条 本細則の改正にあたっては、本会理事会による承認を必要とする。</p> <p>付則 この細則は、平成2年4月1日から施行する。 この細則は、平成12年1月28日から施行する。 この細則は、平成16年4月23日から施行する。 この細則は、平成17年9月3日から施行する。 この細則は、平成18年10月26日から施行する。 この細則は、平成22年4月1日から施行する。 この細則は、平成23年4月1日から施行する。</p> <p>(付表) 1. 医学会名誉会員について 医学会役員経験者で下記表の年数を満たし、満65歳になった次の年度から医学会名誉会員とする。 名誉教授が定年退職した時と同様、会費は免除する。経験年数は通年で算定する。ただし、経験年数は、平成22年4月から算定する。</p> <p style="text-align: center;">記</p> <p>(1) 名称 日本医科大学医学会名誉会員</p> <p>(2) 該当者 1) 名誉教授 2) 医学会役員経験者</p> <p>(3) 年会費 免除</p> <p>(4) 実施時期 平成22年4月</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>職名</th> <th>経験年数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>会長・副会長・理事</td> <td>4年以上</td> </tr> <tr> <td>監事</td> <td>6年以上</td> </tr> <tr> <td>会務幹事</td> <td>6年以上</td> </tr> <tr> <td>施設幹事</td> <td>6年以上</td> </tr> <tr> <td>編集委員(JNMS、日医大医会誌)</td> <td>6年以上</td> </tr> </tbody> </table> <p>2. 医学会会員について 医学会会員の区分は、下記表のとおりである。</p> <p style="text-align: center;">記</p>	職名	経験年数	会長・副会長・理事	4年以上	監事	6年以上	会務幹事	6年以上	施設幹事	6年以上	編集委員(JNMS、日医大医会誌)	6年以上
職名	経験年数																								
会長・副会長・理事	4年以上																								
監事	6年以上																								
会務幹事	6年以上																								
施設幹事	6年以上																								
編集委員	6年以上																								
職名	経験年数																								
会長・副会長・理事	4年以上																								
監事	6年以上																								
会務幹事	6年以上																								
施設幹事	6年以上																								
編集委員(JNMS、日医大医会誌)	6年以上																								

区分	職名	年会費	機関誌送付	備考
A会員	【学内】 学校法人 日本医科大学 (日本医科大学・日本獣医生命科学大学) ・教育職 ・ポストドクター ・大学院生 ・研究生、特別研究生 ・研修医、専修医 ・A会員を希望する者 【学外】 ・医師、研究者 ・医師、研究者以外でA会員を希望する者	5,000円	Journal of Nippon Medical School・日医大医会誌	
B会員	【学内】 学校法人 日本医科大学 (日本医科大学・日本獣医生命科学大学) ・技能職 ・技術職 ・事務職 ・看護職 【学外】 本法人の上記職を退職した後も会員の継続を希望する者	3,000円	日医大医会誌	A会員に変更可。年度途中の変更の場合は、年会費の差額を支払うこととする。
名誉会員	別に定める	免除	Journal of Nippon Medical School・日医大医会誌	別表1.
学生会員	本学・医学部・学生	1,500円	Journal of Nippon Medical School・日医大医会誌	評議員1名の推薦が必要
購読会員	賛助会員	10,000円	Journal of Nippon Medical School・日医大医会誌	

会員区分	職名	会費	機関誌送付	備考
A会員	【学内】 学校法人 日本医科大学 (日本医科大学・日本獣医生命科学大学) ・教育職 ・ポストドクター ・大学院生 ・研究生、特別研究生 ・研修医、専修医 ・A会員を希望する者 【学外】 ・医師、研究者 ・医師、研究者以外でA会員を希望する者	5,000円	JNMS・日医大医会誌	
B会員	【学内】 学校法人 日本医科大学 (日本医科大学・日本獣医生命科学大学) ・技能職 ・技術職 ・事務職 【学外】 本法人の上記職を退職した後も会員の継続を希望する者	3,000円	日医大医会誌	A会員に変更可。年度途中の変更の場合は、年会費の差額を支払うこととする。
名誉会員	別に定める	免除	JNMS・日医大医会誌	別表1.
学生会員	本学・医学部・学生	1,500円	JNMS・日医大医会誌	評議員の推薦が必要
購読会員	賛助会員	10,000円	JNMS・日医大医会誌	

別紙 2-3

(平成 24 年 9 月 1 日)
第 80 回医学会総会

日本医科大学医学会奨学賞に関する内規の一部改正(案)

改 正 案	現 行
<p>1. 名称 名称は、「日本医科大学医学会奨学賞」(以下、「<u>本会奨学賞</u>」)および「日本医科大学医学会優秀論文賞」(以下、「<u>本会優秀論文賞</u>」)とする。ただし、<u>本会奨学賞</u>については、<u>申し合わせ事項(1)</u>に定め、<u>本会優秀論文賞</u>については、<u>申し合わせ事項(2)</u>に定める。</p> <p>2. 目的 医学の進歩に寄与する独創的研究を最近数年間に発表し、将来の発展を期待するものへの学術研究の症例を目的とする。したがって、選考の対象となる研究は、応募者自身が計画し、遂行した研究に限る。</p> <p>3. 応募対象者 1) 応募対象者は、応募締切日現在、原則として本会会員歴3年以上、満45歳以下とする。 2) 応募対象者は、個人または<u>団体</u>とする。</p> <p>4. 受賞件数 2件以内とする。</p> <p>5. 応募方法 応募者は、本学の基礎科学・基礎医学・臨床医学および付置施設の専任の教授(病院長を除く)から推薦を得て、応募することとする。</p> <p>6. 選考方法 <u>本会奨学賞</u>の選考は選考委員会が行い、本会理事会の承認を得る。</p> <p>7. 選考委員会の構成 選考委員会の委員長は、会長がこれにあたり、選考委員は常任委員と特別委員で構成する。常任委員の構成は、副会長2名、学術担当理事2名、編集主幹1名があたり、上記推薦者になっている場合は、この限りではない。特別委員は、<u>会長が原則として本会評議員より毎年新規に若干名を指名し、委嘱する。</u></p> <p>8. 授与 1) 受賞者へは、本賞および記念品を贈る。 2) 授与式および受賞記念講演は、<u>当該年度の総会</u>で行う。</p> <p>9. その他 奨学賞を受賞した者は、総会で講演を行う。また、総会での講演の英文抄録とポイントとなる図表を Journal of Nippon Medical School に寄稿する。</p>	<p>1. “賞”の名称 名称は<u>1)</u>「日本医科大学医学会奨学賞」、<u>2)</u>「日本医科大学医学会優秀論文賞」とする。但し、<u>2)</u>については別途申し合わせ事項(2)による。</p> <p>2. “賞”の目的 医学の進歩に寄与する独創的研究を最近数年間に発表し、<u>なお将来の発展を期待するものへの学術研究の症例を目的とする。</u>したがって、選考の対象となる研究は、応募者自身が計画し、遂行した研究に限る。</p> <p>3. 受賞対象者 1) 受賞対象者は、応募締切日現在、原則として本会会員歴3年以上、満45歳以下とする。 2) 受賞対象者は、個人または<u>グループ</u>とする。</p> <p>4. 受賞件数 2件以内とする。</p> <p>5. 応募方法 応募者は、本学の基礎科学・基礎医学・臨床医学および付置施設の専任の教授(診療教授を含む)から推薦を得て、応募することとする。</p> <p>6. 選考方法 “賞”の選考は選考委員会が行い、<u>医学会理事会の承認を得る。</u></p> <p>7. 選考委員会の構成 選考委員会の委員長は、会長がこれにあたり、選考委員は常任委員と特別委員で構成する。常任委員の構成は、副会長2名、学術担当理事2名、編集主幹1名があたり、上記推薦者になっている場合は、この限りではない。特別委員は会長が原則として本会評議員より毎年新規に若干名を指名する。</p> <p>8. 授与 1) 受賞者へは、本賞および記念品を贈る。 2) 授与式および受賞記念講演は<u>当該年度の総会</u>で行う。</p> <p>9. その他 奨学賞を受賞した者は、総会で講演を行う。また、総会での講演の英文抄録とポイントとなる図表を Journal of Nippon Medical School に寄稿する。</p>

<p>申し合わせ事項(1)</p> <p>この本会奨学賞に関する内規について、次の申し合わせをする。</p> <p>- 削除 -</p> <p>1. 応募締切日は、原則として毎年5月とする。</p> <p>2. 選考 1) 一次選考は、<u>採点表における評価項目の平均が3.0以上で、平均3.5以上を合格基準とし、5名以内を選出する。(評価項目のうち1つでも選考委員の平均が、3.0未満の場合は、合格としない)</u></p> <p>2) 二次選考は、<u>原則として6月にプレゼンテーションを行い、その選考した結果を採点し、7月の本会理事会に答申する。</u></p> <p>3. 選考委員会における採点の合計の平均が3.5未満の場合は受賞の対象としない。</p> <p>4. 受賞者へは、<u>本会奨学賞(賞状)、副賞、記念品を贈呈する。</u></p> <p>5. 応募要項は、<u>本会雑誌</u>に発表する。</p> <p>付別 この内規は、平成24年9月1日から施行する。</p>	<p>申し合わせ事項(1)</p> <p>この日本医科大学医学会奨学賞に関する内規に<u>関し</u>、次の申し合わせをする。</p> <p>1. 推薦者には診療教授も含む。</p> <p>2. 応募締切日は、原則として毎年5月<u>中旬</u>とする。</p> <p>3. 選考 1) 一次選考は採点表各項目が平均3以上で、<u>全体の平均3.5以上を合格基準とし、5名以内を選出する。</u></p> <p>2) 二次選考は6月下旬にプレゼンテーションを行い、その結果をもとに<u>順位を付ける。その結果を7月の医学会理事会に答申する。</u></p> <p>4. 選考委員会における採点の合計の平均が3.5未満の場合は受賞の対象としない。</p> <p>5. 受賞者へは、本賞(賞状、<u>医学会より</u>)、副賞、記念品(金額〇万円相当のもの、<u>医学会より</u>)を贈る。</p> <p>6. 応募要項は、<u>毎年、日本医科大学医学会雑誌第1号(2月号)</u>に発表する。</p>
---	--



日本医科大学医学会 第22回 公開「シンポジウム」

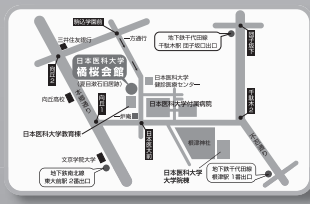
開催日時：平成24年6月9日（土）15:00～17:30
会場：橋桜会館橋桜ホール（2階）
会費：無料

主題 「認知症の診断治療のUpdate」
司会 高橋 秀実 本学 微生物学・免疫学 教授
開会挨拶 日本医科大学医学会長 田尻 孝

①	認知症診断へのアプローチ(疫学的側面を含む)	15:05～15:30
	大庭 建三 先生 本学 内科学(循環器内科学) 診療教授	座長 高橋 秀実 本学 微生物学・免疫学 教授
②	認知症の鑑別診断	15:30～15:55
	山崎 峰雄 先生 本学 内科学(神経内科学) 准教授	座長 高橋 秀実 本学 微生物学・免疫学 教授
③	認知症の画像診断(Alzheimer病を中心として)	15:55～16:30
	松田 博史 先生 埼玉医科大学国際医療センター核医学科 教授	座長 片山 泰明 本学 内科学(神経内科学) 教授
④	Alzheimer病の分子病態	16:30～17:05
	玉岡 晃 先生 筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻 神経病態医学分野(医学医療系神経内科学) 教授	座長 片山 泰明 本学 内科学(神経内科学) 教授
⑤	Alzheimer病を中心とした認知症の最新治療	17:05～17:30
	北村 伸 先生 本学 内科学(神経内科学) 病院教授	座長 竹下 俊行 本学 産婦人科学 教授

■主催：日本医科大学医学会
 ■共催：日本医科大学大学院
 ■後援：日本医科大学医師会
 日本医科大学同窓会

* 講演会終了後、橋桜会館地下1階会議室にて演者との懇親会を開催します。



交通のご案内
 地下鉄 千代田線 千駄木駅
 又は根津駅下車 徒歩 8分
 南北線 東大前駅下車 徒歩 7分

お問い合わせ
日本医科大学医学会
 〒113-8602 文京区千駄木1-1-5
 TEL 03-5814-6183
 FAX 03-3822-3759

本公開「シンポジウム」は、日本医師会生涯教育制度による講演会として認定されており、受講者には、「生涯教育講座参加証」を交付します。また、日本医科大学大学院特別講義に認定されています。

医学会特別講演会年度別開催数

平成 24 年 3 月 31 日現在

年度	総数	国 外	国 内	備 考	年度	総数	国 外	国 内	備 考
昭和 62 年度	9	8	1		平成 12 年度	23	19	4	
63 年度	16	15	1		13 年度	24	13	11	
平成元年度	21	17	4		14 年度	19	15	4	
2 年度	31	28	3		15 年度	19	10	9	
3 年度	13	13	0	後援：1 件	16 年度	12	9	3	
4 年度	32	29	3		17 年度	12	12	—	共催：2 件
5 年度	23	18	5		18 年度	13	13	—	共催：4 件
6 年度	16	15	1		19 年度	13	10	3*	共催：3 件
7 年度	15	11	4	後援：1 件	20 年度	8	8	—	共催：1 件
8 年度	23	14	9		21 年度	14	14	—	
9 年度	25	23	2	後援：2 件	22 年度	4	3	1	共催：2 件
10 年度	39	23	16	後援：1 件	23 年度	2	1	1	
11 年度	21	17	4		総 計	447	358	89	

*学術シンポジウム演者謝礼の一部を負担

日本医科大学医学会平成 23 年度収支決算

自 平成 23 年 4 月 1 日

至 平成 24 年 3 月 31 日

(単位：円)

収入の部

科 目	平成 23 年度 予算額	平成 23 年度 決算額	増減 (減▲)
前年度繰越金	5,143,000	4,751,016	▲ 391,984
会 費	8,855,000	9,344,000	489,000
会誌掲載料	5,133,000	5,659,804	526,804
論文掲載料	3,693,000	4,259,804	566,804
広告掲載料	1,440,000	1,400,000	▲ 40,000
雑 収 入	68,000	26,560	▲ 41,440
雑収入	55,000	23,937	▲ 31,063
利 息	13,000	2,623	▲ 10,377
助 成 金	3,680,000	3,680,000	0
当該年度 事業費計	17,736,000	18,710,364	974,364
合 計	22,879,000	23,461,380	582,380

支出の部

科 目	平成 23 年度 予算額	平成 23 年度 決算額	増減 (減▲)
総会費	243,000	388,245	145,245
会誌出版費	11,633,000	14,930,644	3,297,644
印 刷 費	9,487,000	12,602,129	3,115,129
原 稿 料	62,000	244,270	182,270
郵 送 料	1,144,000	1,353,245	209,245
査読謝礼費	280,000	91,000	▲ 189,000
英文査読費	660,000	640,000	▲ 20,000
電子ジャーナル費	1,116,000	1,355,135	239,135
奨学賞費	1,250,000	860,635	▲ 389,365
会 合 費	30,000	0	▲ 30,000
交 通 費	30,000	27,670	▲ 2,330
特別講演会費	1,030,000	124,055	▲ 905,945
記念講演会費	363,000	0	▲ 363,000
シンポジウム費	516,000	525,225	9,225
一般事務費	1,396,000	1,360,179	▲ 35,821
人 件 費	3,272,000	3,362,173	90,173
予 備 費	2,000,000	0	▲ 2,000,000
当該年度 事業費計	22,879,000	22,933,961	54,961
次年度繰越金	0	527,419	527,419
合 計	22,879,000	23,461,380	582,380

備 考

注 1. 会員数 1,946 名のうち、会費納入者 1,768 名で会費納入率は、90.9% である。

注 2. 23 年度の Journal of Nippon Medical School の発行は年 6 回 (第 78 巻第 2 号～第 79 巻第 1 号)、発行部数は、12,545 部であった。日医大医会誌の発行は、年 4 回 (第 7 巻第 2 号～第 8 巻第 1 号)、発行部数は、8,865 部である。さらに、日本医科大学医学会雑誌 第 7 巻 Suppl. 1 特集号を 3,450 部発行した。

平成 23 年度、収入の部・当該年度事業費計 - 支出の部・当該年度事業費計 = 18,710,364 - 22,933,661 = ▲ 4,223,297 (円)

財 産 目 録

平成 24 年 3 月 31 日現在

(単位：円)

科 目	金 額		
資産の部			
流動資産			
小口現金次年度繰越資金	100,000		
普通預金 みずほ銀行根津支店・ 郵便振替 本郷郵便局			
合 計	427,419		
流動資産合計		527,419	
正味財産			527,419

監 査 報 告

平成 23 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。

平成 24 年 7 月 23 日

日本医科大学医学会監事 岡 敦子 ㊟

日本医科大学医学会監事 草間 芳樹 ㊟

日本医科大学医学会平成 25 年度予算

自 平成 25 年 4 月 1 日
至 平成 26 年 3 月 31 日
(単位：円)

収入の部		支出の部	
科 目	平成 25 年度予算額	科 目	平成 25 年度予算額
前年度繰越金	500,000	総 会 費	388,000
会 費	9,344,000	優秀演題賞	150,000
会誌掲載料	4,969,000	印刷製本費	92,000
論文掲載料	4,259,000	通信運搬費	22,000
広告掲載料	710,000	その他委託費	34,000
雑 収 入	27,000	人材派遣委託費	25,000
雑収入	26,000	消耗品費	6,000
利 息	1,000	雑 支 出	59,000
助 成 金	6,000,000	会誌出版費	13,077,000
		印刷製本費	10,203,000
		原 稿 料	794,000
		郵 送 料	1,140,000
		査読謝礼費	280,000
		英文査読費	660,000
		電子ジャーナル費	1,200,000
		奨学賞費	1,300,000
		奨学賞費	1,075,000
		優秀論文賞費	200,000
		印刷製本費	20,000
		消耗品費	5,000
		交 通 費	30,000
		特別講演会費	540,000
		報酬手数料	500,000
		消耗品費	4,000
		印刷製本費	36,000
		シンポジウム費	525,000
		報酬手数料	156,000
		旅費交通費	50,000
		印刷製本費	147,000
		人材派遣委託費	10,000
		消耗品費	11,000
		その他委託費	25,000
		通信運搬費	50,000
		雑支出	76,000
		一般事務費	390,000
		印刷製本費	70,000
		通信運搬費	250,000
		雑 支 出	10,000
		消耗品費	10,000
		その他委託費	50,000
		人 件 費	3,290,000
		諸備給支出	3,290,000
		予 備 費	100,000
		当該年度 事業費計	20,840,000
当該年度 事業費計	20,340,000	次年度繰越金	0
合 計	20,840,000	合 計	20,840,000

Key Words Index

Vol 8 2012

- A**
- Accreditation (3) 211
 adeno-associated viral vector (2) 150, (3) 216
 adenoviral vector (2) 150, (3) 216
 advanced esophageal cancer (4) 260
 allergic rhinitis (4) 236
 allergy (2) 179
 anisakiasis (2) 179
 antigen non-specific step (3) 199
 antigen specific step (3) 199
 antioxidant (4) 264
- B**
- baculovirus (1) 26
 binding free energy (3) 222
 brain-derived neurotrophic factor (2) 168
 BSL (bedside learning) (2) 147
- C**
- cancer-related anorexia (3) 195
 carotenoid (4) 264
 Certified Nurse Specialist in
 Gerontological Nursing (4) 268
 Certified Nurse Specialist in
 Psychiatric and Mental Health Nursing ... (3) 228
 chemoradiation therapy (2) 143
 chemoradiotherapy (4) 260
 cognition (2) 168
 communication skills (3) 188
 cost-effectiveness analysis (4) 241
 critical pathway (4) 246
 curriculum for clinical medicine (2) 147
 cystic endocrine tumor (1) 44
- D**
- depression (2) 168
 docking (3) 222
- E**
- elderly patient (2) 143
 esophageal carcinoma (2) 143
- exercise (2) 168
- F**
- fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron
 emission tomography (2) 162
- G**
- gallbladder cancer (2) 157
 gallstone ileus (2) 157
 genetic information (1) 9
 Gerontological Nursing (4) 268
 glaucoma (2) 134
- H**
- hiatal hernia (3) 207
- I**
- in vivo gene transfer (3) 216
 infection prevention (2) 174
 inhibitor (3) 222
 Innovation (1) 18
 insect cells (1) 26
 inter-professional education (4) 255
 Internationalization (3) 211
 Ireland (1) 22
- J**
- Japanese cedar pollinosis (4) 236
 JRQLQ (4) 236
- L**
- laparoscopic surgery (1) 44, (3) 207
 laparoscopy assisted esophageal
 bypass operation (4) 260
 latanoprost (2) 134
 lentiviral vector (2) 150, (3) 216
 liaison psychiatric nursing (3) 228
 life-long self education (3) 188
 lutein (4) 264
 lycopene (4) 264

M

medical education (4) 255
 mesh repair (3) 207
 metastatic cervical cancer (2) 162
 metastatic mediastinal cancer (2) 162
 Model Core Curriculum (1) 18
 molecular dynamics (3) 222
 molecularly targeted drugs (4) 241

N

narrative (1) 22
 neurogenesis (2) 168
 new course study for clinical medicine (2) 147

O

off-campus practice (4) 255
 olanzapine (3) 195

P

pancreas (1) 44
 Parietex composite mesh (3) 207
 patient safety (4) 255
 percutaneous transhepatic portal
 vein embolization (2) 157
 personalized medicine (1) 9
 pharmacoeconomics (4) 241
 pharmacogenetics (1) 9
 prednisolone (2) 179
 probiotics (2) 174
 problem-based learning (3) 188
 prostanoid FP receptor (2) 134
 psychosocial situation (1) 31

Q

Quality assurance (3) 211
 quality of life (QOL) (4) 236

R

recurrent pregnancy losses (1) 31
 rehabilitation (4) 246

retroviral vector (2) 150

S

self-directed learning (3) 188
 Self-evaluation (3) 211
 sensitization phase (3) 199
 sf9 (1) 26
 Social Needs (1) 18
 Social Recognition (3) 211
 stroke liaison critical pathway (4) 246
 Stronger Neo-Minophagen C (2) 179
 sublingual immunotherapy (4) 236
 susceptibility (3) 199

T

tafluprost (2) 134
 team working (4) 255
 team-based learning (3) 188
 The Story of Lucy Gault (1) 22
 thyrotoxic crisis (1) 38
 thyrotoxic myopathy (1) 38
 trauma (1) 22
 travoprost (2) 134
 treatment (2) 179
 treatment of cancer (4) 241

U

Undergraduate Medical Education (1) 18
 unknown primary tumor (2) 162

W

weight loss (3) 195
 William Trevor (1) 22

X

xanthine oxidoreductase (1) 26, (3) 222
 xanthogranulomatous cholecystitis (2) 157

β

β-carotene (4) 264

著者名索引

第8巻 2012年

- A**
- 足立 好司 …………… (4)234
 赤松 延久 …………… (2)157
 赤沼 雅彦 …………… (1)58
 秋元 正宇 …………… (2)72
 坏 宏一 …………… (1)38
 安藤 正明 …………… (1)63
 青山 純也 …………… (4)325
 有馬 樹里 …………… (4)318
 朝日林太郎 …………… (4)317
- C**
- 築山 敦 …………… (4)329
 張 一光 …………… (1)44
- F**
- 藤木 悠 …………… (4)329
 藤倉 輝道 …………… (3)188
 藤野 修 …………… (4)324
 藤崎 弘士 …………… (3)222
 藤田 逸郎 …………… (3)207
 福田 悠 …………… (2)162
 福原 宗久 …………… (1)44
 福永 慶隆 …………… (2)122
 福生 吉裕 …………… (2)179
 福島 統 …………… (4)255
 古川 清憲 …………… (2)97
 古田 忠臣 …………… (3)222
 二見 良平 …………… (1)44
- G**
- 弦間 昭彦 …… (2)74, 162, (4)232
 後藤 穰 …………… (4)236
- H**
- 蜂須賀誠人 …………… (4)319
 萩原 信敏 …………… (2)143,
 (3)207, (4)260
 濱崎 務 …………… (1)60
 原 行弘 …………… (4)246
 原田 大 …………… (4)309
 長谷部 孝 …………… (1)4
 橋本 大定 …………… (2)157
 林 綾子 …………… (3)186
- 東 直行 …………… (3)186
 肥後清一郎 …………… (4)319
 廣中 浩平 …………… (4)234
- I**
- 一木 邦彦 …………… (4)320
 五十嵐健人 …………… (1)54
 五十嵐 勉 …………… (4)307
 飯村 剛史 …………… (4)318
 池田まり子 …………… (4)323
 池田真利子 …………… (4)328
 今井 丈英 …………… (4)310
 稲垣 知子 …………… (4)327
 稲毛 俊介 …………… (4)241
 伊勢 雄也 …… (2)174, (3)195,
 (4)241, 321
 石田 隆志 …………… (2)157
 石井 健男 …………… (4)325
 石川 源 …………… (4)313
 石崎 晃 …………… (1)38
 岡 敦子 …………… (1)4
 板橋 寿和 …………… (4)325
 伊藤 保彦 …………… (4)298
 岩切 勝彦 …………… (3)207
- K**
- 香川 浩 …………… (2)78
 柿沼 大輔 …………… (1)44
 金森 幸男 …………… (3)199
 金田 誠 …………… (4)297
 金子 勝美 …………… (3)199
 柏原 元 …………… (1)44
 片野 雄大 …………… (4)325
 片山 志郎 …………… (2)174,
 (3)195, (4)241
 片山 泰朗 …………… (4)246
 加藤 俊二 …………… (4)302
 加藤 貴雄 …………… (2)89
 勝俣 範之 …………… (4)299
 川口 裕子 …………… (1)26
 川名 誠司 …………… (3)199
 菊地 浩人 …………… (3)222
 岸川 洋昭 …………… (4)311
 喜多村孝幸 …………… (1)61
 北村 伸 …………… (4)291
- 北山 康彦 …………… (4)300
 木富奈穂子 …………… (4)322
 小林 茂樹 …………… (2)134
 小林 士郎 …………… (4)246
 小泉 潔 …………… (2)105
 熊谷 智昭 …………… (1)38
 栗原 毅 …………… (2)179
 黒瀬 圭輔 …………… (4)327
 桑原 広輔 …………… (4)315
 桑原 知仁 …………… (4)326
- M**
- 牧野 浩司 …………… (3)207
 丸山 弘 …… (3)207, (4)260
 Matsuda Akihisa …… (4)312
 松田絵理奈 …………… (4)329
 松田 博史 …………… (4)280
 松谷 毅 …………… (2)143,
 (3)207, (4)260
 三上 俊夫 …………… (2)168
 峯岸 裕司 …………… (2)162
 三品 雅洋 …………… (4)246
 三浦由記子 …………… (2)162
 三宅 弘一 …… (2)150, (3)216
 宮永 晃彦 …………… (4)304
 宮下 正夫 …… (2)143, (3)207
 森 俊幸 …………… (1)62
 森崎 敦夫 …………… (4)326
 村井 保夫 …………… (4)301, 306
 村上 正洋 …………… (4)316
- N**
- 長嶋 有紀 …………… (4)318
 中島 泰 …………… (1)38
 中村 博子 …………… (3)195
 中村 哲子 …………… (1)22
 中村 慶春 …… (1)44, 50, (3)207
 奈良 慎平 …………… (4)316
 西川 律子 …………… (3)228
 野口 由紀 …………… (4)323
 饒波 正博 …………… (4)234
 野一色千景 …………… (4)317
 野本 剛史 …………… (4)322
 野村 務 …………… (2)143,
 (3)207, (4)260

野呂林太郎 (2)74

O

大庭 建三 (4)270

小川 令 (4)316

小栗 智美 (4)268

大野 曜吉 (2)181

及川 眞一 (1)38

岡本 研 (1)26, (3)222

大木 琴美 (4)328

小野澤志郎 (4)311

小澤 文明 (2)157

小澤 一史 (1)2, (2)147

S

三枝 太郎 (4)324

齋藤 好信 (2)162

酒井 行直 (4)234

佐久間康夫 (2)114

櫻井 透 (4)316

佐藤 寛之 (3)186

清家 正博 (2)74

関水 憲一 (4)323

重見 大介 (4)327

島田 隆 (2)150, (3)216

清水 一雄 (1)54

志村 俊郎 (2)83

新村 裕樹 (4)327

杉原 仁 (1)38

杉本 貴子 (4)317

春原 沙織 (4)234

鈴木 秀典 (3)185

鈴木 修一 (4)321

T

田島 廣之 (4)234

田嶋 繭子 (4)315

田尻 孝 (2)70, (4)296

高市 真一 (4)264

高見 佳宏 (4)317

高尾 嘉宗 (4)260

武田弘太郎 (4)321

武市奈緒美 (1)38

太組 一朗 (4)234

玉井 勇人 (4)308

玉岡 晃 (4)285

田丸 淳一 (2)157

田村 秀樹 (1)38

田中 啓治 (1)38

丹野 正隆 (4)326

寺本 明 (2)129, (4)234

寺西 宣央 (1)44

寺崎 美佳 (2)162

富永 直樹 (4)328

殿塚早百合 (2)174

角田 隆 (4)320

鶴川 百合 (2)174

U

内田 英二 (1)44, 50,

(2)143, (3)207, (4)260

臼杵 二郎 (1)6, (4)303

W

若林 奈緒 (4)319

若栗 稔子 (1)38

輪湖 理絵 (4)321

渡邊 淳 (1)9, (4)322

渡辺美千明 (1)59

渡邊 健一 (4)314

渡邊 嘉之 (4)313

渡理 英二 (3)199

Y

藪野 雄大 (4)315

山田 明 (4)234

山本 馨 (2)179

山本 一仁 (1)44

山本陽一朗 (4)305

山西 慎吾 (4)309

山崎 峰雄 (4)274

横田 美穂 (1)31

吉田 寛 (2)143

吉田 大蔵 (4)234

吉田 知史 (4)324

吉村 明修 (1)18

吉岡 俊正 (3)211

日本医科大学医学会雑誌

第8巻(平成24年)総目次

(第1号—第4号)

橋桜だより

学問に向かう姿勢	小澤 一史	2
最近の学生たち	田尻 孝	70
大学院の改組に寄せて	鈴木 秀典	185
ポストヒトゲノム時代と研究医必修化後の変化の中で	弦間 昭彦	232

グラビア

変態現象をモデルとした、小腸上皮幹細胞の発生	長谷部 孝・岡 敦子	4
有限要素法による人体の力学シミュレーション	秋元 正宇	72
皮下腫瘍の臨床診断における超音波の有用性	東 直行・林 綾子・佐藤 寛之	186
結節性硬化症の成人症例： 難治てんかんと腎機能障害	太組 一郎・廣中 浩平・山田 明・足立 好司・酒井 行直 春原 沙織・田島 廣之・饒波 正博・吉田 大蔵・寺本 明	234

シリーズ カラーアトラス

9. 気管支鏡検査による呼吸器疾患へのアプローチ 肺胞蛋白症 (I)	白杵 二郎	6
9. 気管支鏡検査による呼吸器疾患へのアプローチ 肺癌と遺伝子診断 (II)	野呂林太郎 清家 正博・弦間 昭彦	74

退職教授記念講演会講演要旨

私の研究歴—筋肉収縮の生物物理—	香川 浩	78
本学の新しい医学・医療教育の黎明期を担って	志村 俊郎	83
心電図の進歩とその臨床応用	加藤 貴雄	89
私の研究と臨床医としての歩み	古川 清憲	97
邂逅の肺癌外科治療	小泉 潔	105
性ホルモンと脳	佐久間康夫	114
原発性免疫不全症患者から学んだこと	福永 慶隆	122
Quo Vadis, Pituitary Surgery?	寺本 明	129

綜 説

ファーマコゲノミクス (PGx) とオーダーメイド医療	渡邊 淳	9
緑内障治療薬としてのプロスタグランジン F2 α 誘導体制剤 (プロストン系およびプロスト系) の 特性について	小林 茂樹	134
PBL からこれからの医学教育を考える	藤倉 輝道	188
アレルギー性鼻炎治療のトピックス	後藤 穰	236

論 説

がん治療と緩和ケア (2)：医療現場で期待されるプロバイオティクスの役割 ～化学療法中の小児に対する臨床応用例を中心に～	鶴川 百合・伊勢 雄也・殿塚早百合・片山 志郎	174
がん治療と緩和ケア (3)：がん患者の食欲不振における オランザピンの効果	中村 博子・伊勢 雄也・片山 志郎	195

がん治療と緩和ケア (4): 分子標的治療薬の薬剤経済分析 ……稲毛 俊介・伊勢 雄也・片山 志郎…241

原著

アレルギー性接触皮膚炎の感作相は少なくとも2つのステップより構成され, その完成は
皮膚の抗原に対する反応性の向上に重要である ……金森 幸男・金子 勝美・渡理 英二・川名 誠司…199
印旛脳卒中地域連携パスの効果 ……三品 雅洋・小林 士郎・原 行弘・片山 泰朗…246

臨床および実験報告

80歳以上の高齢者進行食道癌に対する Docetaxel/Nedaplatin/
5-FU 併用化学放射線療法 ……松谷 毅・野村 務・萩原 信敏・吉田 寛・宮下 正夫・内田 英二…143

臨床医のために

食道裂孔ヘルニアに対するメッシュを用いた腹腔鏡下手術 ……野村 務・松谷 毅・萩原 信敏
牧野 浩司・丸山 弘・藤田 逸郎
中村 慶春・岩切 勝彦・宮下 正夫・内田 英二…207

医学教育トピックス

わが国の医学教育改革の流れとモデル・コア・カリキュラムの変遷 ……吉村 明修… 18
本学の臨床医学カリキュラムの見直し: 6年一貫の充実した医学教育カリキュラムを目指して ……小澤 一史…147
医学教育国際質保証時代の到来 グローバルスタンダードによる国際認証の動向 ……吉岡 俊正…211
多くの職種が参加する医療者教育—Inter-professional Education ……福島 統…255

基礎研究から学ぶ

3. 遺伝子導入と発現シリーズ 昆虫細胞を利用した蛋白質の大量発現と解析:
キサンチン酸化還元酵素を例に (3) ……川口 裕子・岡本 研… 26
3. 遺伝子導入と発現シリーズ ウイルスペクターによる遺伝子導入と発現 (4) ……三宅 弘一・島田 隆…150
3. 遺伝子導入と発現シリーズ ウイルスペクターによる遺伝子導入と発現 (5) ……三宅 弘一・島田 隆…216

症例から学ぶ

甲状腺クリーゼの治療中に, 甲状腺中毒性ミオパチーと
思われる筋力低下が顕在化した1例 ……武市奈緒美・杉原 仁・若栗 稔子・石崎 晃・中島 泰
田村 秀樹・熊谷 智昭・坪 宏一・田中 啓治・及川 眞一… 38
頸部リンパ節転移, 縦隔リンパ節転移を初発症状とし, 原発巣の同定が困難であった
neuroendocrine carcinoma の1例 ……三浦由記子・峯岸 裕司・齋藤 好信
寺崎 美佳・福田 悠・弦間 昭彦…162

症例報告

完全嚢胞型を呈した膵内分泌腫瘍に対して腹腔鏡下膵体尾部切除を
施行した2例 ……山本 一仁・福原 宗久・二見 良平・柏原 元
柿沼 大輔・寺西 宣央・張 一光・中村 慶春・内田 英二… 44
術前診断が困難であった黄色肉芽腫性胆嚢炎の1症例 ……石田 隆志・橋本 大定
赤松 延久・小澤 文明・田丸 淳一…157
化学放射線療法後の遺残食道癌に腹腔鏡補助下食道バイパス手術を
施行した1例 ……松谷 毅・野村 務・萩原 信敏・丸山 弘・高尾 嘉宗・内田 英二…260

基礎科学から医学・医療を見る

トラウマと物語：トレヴァーの『ルーシー・ゴールの物語』(2002年)をめぐって	中村 哲子	22
記憶力低下とうつ病の予防に対する運動の効果を海馬の神経新生から考察する	三上 俊夫	168
理論生物物理と生化学を組み合わせた薬効研究：キサンチン酸化還元酵素と 阻害剤フェブキソスタットの結合機序	藤崎 弘士・古田 忠臣・岡本 研・菊地 浩人	222
カロテノイドとヒト	高市 真一	264

看護師シリーズ

不育症患者の心理・社会的状況	横田 美穂	31
精神看護専門看護師の活動	西川 律子	228
当院での老人看護専門看護師の活動報告	小栗 智美	268

速報

アニサキス症のユニークで簡便な治療法	山本 馨・栗原 毅・福生 吉裕	179
--------------------	-----------------	-----

特集〔低侵襲手術の潮流〕

第21回公開「シンポジウム」 低侵襲手術の潮流 腹腔鏡下膵切除術の標準化を目指して：

腫瘍核出から膵頭十二指腸切除まで	中村 慶春・内田 英二	50
内分泌外科領域における低侵襲手術の現状	五十嵐健人・清水 一雄	54

特集〔認知症の診断治療の update〕

第22回公開「シンポジウム」 認知症の診断治療の update 認知症診断へのアプローチ

(疫学的側面を含む)	大庭 建三	270
認知症の鑑別診断	山崎 峰雄	274
Alzheimer病を中心とした認知症の画像診断	松田 博史	280
アルツハイマー病の分子病態～特にアミロイドβ蛋白を中心に～	玉岡 晃	285
Alzheimer病を中心とした認知症の最新治療	北村 伸	291

話題

チクングニア熱	赤沼 雅彦	58
法医学の最近の話題～司法解剖の増加と近未来～	大野 曜吉	181

JNMSのページ

Journal of Nippon Medical School Vol. 78, No. 6 (2011年12月発行)	64
Journal of Nippon Medical School Vol. 79, No. 1 (2012年2月発行)	66
Journal of Nippon Medical School Vol. 79, No. 2 (2012年4月発行)	183

集会記事

日本医科大学医学会第21回公開「シンポジウム」	濱崎 務	60
日本医科大学医学会第21回公開「シンポジウム」	喜多村 孝幸	61
日本医科大学医学会第21回公開「シンポジウム」	森 俊幸	62
日本医科大学医学会第21回公開「シンポジウム」	安藤 正明	63
日本医科大学医学会特別講演会講演要旨(第458・459回)	182	

第 80 回日本医科大学医学会総会抄録

第 80 回医学会総会記念講演 日本医科大学が掲げる教育、研究、臨床のグローバル化 ……	田尻 孝	296
新任教授特別講演		
1. プリン受容体を介した網膜神経回路特異的な応答修飾機構 ……	金田 誠	297
2. 小児膠原病学への挑戦と未来へ向けて ……	伊藤 保彦	298
臨床教授特別講演		
1. 卵巣がんの化学療法の進歩 ……	勝俣 範之	299
2. Non-random Chromosomal Numerical-abnormality Predicting Prognosis of Gastric Cancer Using Pathology Archives ……	北山 康彦	300
平成 24 年度 奨学賞受賞記念講演		
Indocyanine green videoangiography によるモニタリングを併用した 橈骨動脈グラフトによる脳動脈瘤手術手技の開発 ……	村井 保夫	301
平成 23 年度 優秀論文受賞記念講演		
1. Localization of Cytochrome P4502 E1 Enzyme in Normal and Cancerous Gastric Mucosa and Association with Its Genetic Polymorphism in Unoperated and Remnant Stomach ……	加藤 俊二	302
2. Sequential Analysis of Myofibroblast Differentiation and Transforming Growth Factor- β 1/ Smad Pathway Activation in Murine Pulmonary Fibrosis ……	白杵 二郎	303
平成 23 年度 丸山記念研究助成金受賞記念講演		
1. 肺癌分子標的治療と効果予測システムの構築 ……	宮永 晃彦	304
2. 乳癌幹細胞および Niche の in situ 探索：薄層広視野樹脂包埋法と乳癌幹細胞 ……	山本陽一朗	305
平成 23 年度 同窓会医学研究助成金受賞記念講演		
1. 蛍光脳血流解析の基礎的研究 ……	村井 保夫	306
2. 緑内障を含めた難治網膜疾患に対する遺伝子導入の検討 ……	五十嵐 勉	307
3. IL24 発現アデノ随伴ウイルス 8 型ベクターは MLL/AF4 陽性急性リンパ性白血病 モデルマウスにおいて腫瘍を特異的なメカニズムで効果的に抑制する ……	玉井 勇人	308
海外留学生講演		
シンガポール総合病院 (Singapore General Hospital) での 1 年間の研修留学報告 ……	原田 大	309
Microbial Regulation of Hepatic Metabolism and Mucosal Immune System in Mice Exposed to Sub-Therapeutic Antibiotic Treatment (STAT) ……	山西 慎吾	309
Sleep apnea detection by a multisensor pressure pad (SD101) compared with polysomnography (PSG) in North America ……	今井 文英	310
スウェーデン留学記 ……	小野澤志郎	311
硝酸塩・亜硝酸塩・一酸化窒素生成経路 ……	岸川 洋昭	311
The Pathophysiological Role and Therapeutic Potential of Milk Fat Globule-EGF Factor VIII (MFG-E8) in Exaggerated Inflammatory Responses Following Surgical Trauma ……	Akihisa Matsuda	312
心外膜アブレーションデバイスの特性と循環血流が与える影響 ……	渡邊 嘉之	313
Functional Morphology on Modulation of Cell Organelle at Syncytialization of Placental Trophoblast ……	石川 源	313
加齢マウス蝸牛におけるヒストン修飾とエピジェネティクス ……	渡邊 健一	314
展示発表 ……		315
総会記事 ……		330

会 報

定例 (4 月) 日本医科大学医学会役員会議事録 ……	67
定例 (7 月) 日本医科大学医学会役員会議事録 ……	68

Key Words Index ……	340
著者名索引 ……	342
日本医科大学医学会雑誌 第 8 巻総目次 (第 1 号—第 4 号) ……	I—VII

NIHON IKA DAIGAKU IGAKKAI ZASSHI

Vol 8 (No 1—4)

(2012)

CONTENTS

Photogravures

- Stem Cell Development in the Small Intestinal Epithelium during
Xenopus laevis MetamorphosisTakashi Hasebe, Atsuko Ishizuya-Oka... 4
- Mechanical Simulation of Human Using Finite Element Method.....Masataka Akimoto... 72
- Efficiency of Ultrasound for the Clinical Diagnosis of the
 Subcutaneous TumorNaoyuki Higashi, Ayako Hayashi, Hiroyuki Sato...186
- Tuberous Sclerosis in an Adult:
 Intractable Epilepsy and Renal FailureIchiro Takumi, Kouhei Hironaka, Akira Yamada, Koji Adachi,
 Yukinao Sakai, Saori Sunohara, Hiroyuki Tajima,
 Masahiro Noha, Daizo Yoshida, Akira Teramoto...234

Series: Color Atlas

9. Approach to Respiratory Diseases with Bronchofiberscopy
 Pulmonary Alveolar Proteinosis (I)Jiro Usuki... 6
9. Approach to Respiratory Disease with Bronchofiberscopy
 Lung Cancer and Genetic DiagnosisRintaro Noro, Masahiro Seike, Akihiko Genma... 74

Reviews

- Pharmacogenomics and Personalized MedicineAtsushi Watanabe... 9
- Characterization of Drugs for Treating Glaucoma Which are Prostaglandin
 Analogs with a Stem Name of “-Proston” or “-Prost”Shigeki Kobayashi...134
- Deliberate Unborn Medical Education Through the Process of
 Reviewing Problem-based LearningTerumichi Fujikura...188
- Topics of Allergic Rhinitis TreatmentMinoru Gotoh...236

Articles

- Treatment of Cancer and Palliative Care (2) : Expected Role of Probiotics in
 Clinical Practice, Especially in Children Undergoing ChemotherapyYuri Tsurukawa, Yuya Ise,
 Sayuri Tonozuka, Shirou Katayama...174
- Treatment of Cancer and Palliative Care (3) : Treatment of
 Cancer-related Anorexia with OlanzapineHiroko Nakamura, Yuya Ise, Shirou Katayama...195
- Treatment of Cancer and Palliative Care (4) Cost-effectiveness
 Analysis of Molecularly Targeted DrugsShunsuke Inage, Yuya Ise, Shirou Katayama...241

Originals

- The Sensitization Phase of Allergic Contact Dermatitis Consists of at
 Least 2 Steps and Its Completion Plays a Crucial Role in the
 Response to All AntigensSachio Kanamori, Katsumi Kaneko, Eiji Watari, Seiji Kawana...199
- Effects of the Inba Clinical Pathway for Local Stroke
 Network as a Stroke Liaison Critical PathwayMasahiro Mishina, Shiro Kobayashi,
 Yukihiro Hara, Yasuo Katayama...246

Reports on Experiments and Clinical Cases

- Chemoradiation Therapy with Docetaxel/Nedaplatin and Fluorouracil for Patients Older than 80 Years
with Advanced Esophageal Cancer Takeshi Matsutani, Tsutomu Nomura,
Nobutoshi Hagiwara, Hiroshi Yoshida, Masao Miyashita, Eiji Uchida...143

Notes for Clinical Doctors

- Laparoscopic Mesh
Repair for Hiatal Hernia Tsutomu Nomura, Takeshi Matsutani, Nobutoshi Hagiwara, Hiroshi Makino,
Hiroshi Maruyama, Itsuro Fujita, Yoshiharu Nakamura, Katsuhiko Iwakiri, Masao Miyashita, Eiji Uchida...207

Topics in Medical Education

- The Trends of the Innovation and the Changes of the
Model Core Curriculum in Undergraduate Medical Education in Japan Akinobu Yoshimura... 18
Reconsideration of the Curriculum for Clinical Medicine in Nippon Medical School.....Hitoshi Ozawa...147
International Quality Assurance in Japanese Medical Education: Towards Establishment of
International Accreditation in Accordance with the Global StandardsToshimasa Yoshioka...211
A Medical Education Attending Multi-professional Health-care ProvidersOsamu Fukushima...255

Lessons from Basic Research

3. Gene Delivery and Expression Series Overexpression of
Recombinant Protein in Large-scale Culture Using a Baculovirus-insect Cell Expression
System: Based on the Study of Xanthine Oxidoreductase (3)Yuko Kawaguchi, Ken Okamoto... 26
3. Gene Delivery and Expression Series: Viral Vector Mediated Gene Delivery and
Expression (4)Koichi Miyake, Takashi Shimada...150
3. Gene Delivery and Expression Series Viral Vector Mediated Gene Delivery and
Expression (5)Koichi Miyake, Takashi Shimada...216

Lessons from Clinical Practice

- A Case of Thyrotoxic Myopathy during Treatment of
Thyrotoxic Crisis.....Naomi Takeichi, Hitoshi Sugihara, Toshiko Wakakuri,
Akira Ishizaki, Yasushi Nakajima, Hideki Tamura,
Tomoaki Kumagai, Kouichi Akutsu, Keiji Tanaka, Shinichi Oikawa... 38
A Neuroendocrine Carcinoma from a Difficult-to-detect Primary Site Presenting as
Neck and Mediastinal LymphadenopathyYukiko Miura, Yuji Minegishi, Yoshinobu Saito,
Mika Terasaki, Yu Fukuda, Akihiko Gemma...162

Case Reports

- Two Cases of Pancreatic Pure Cystic Endocrine Tumors Treated
by Laparoscopic Distal PancreatectomyKazuhito Yamamoto, Munehisa Fukuhara,
Ryouhei Futami, Moto Kashiwabara, Daisuke Kakinuma,
Nobuhisa Teranishi, Kazumitsu Cho, Yoshiharu Nakamura, Eiji Uchida... 44
A Case of Xanthogranulomatous Cholecystitis with
Difficulty in Preoperative DiagnosisTakashi Ishida, Daijo Hashimoto,
Nobuhisa Akamatsu, Fumiaki Ozawa, Junichi Tamaru...157
A Successfully Treated Case of Remnant Esophageal Cancer after Chemoradiotherapy
by Laparoscopy Assisted Esophageal Bypass OperationTakeshi Matsutani, Tsutomu Nomura,
Nobutoshi Hagiwara, Hiroshi Maruyama, Yoshimune Takao, Eiji Uchida...260

Humanities, Natural Sciences, and Medicine

- Narrative Production by Trauma Sufferers:
 With Particular Reference to William Trevor's *The Story of Lucy Gault* (2002)Tetsuko Nakamura... 22
- Exercise Prevents Cognitive Deficit and Depression via
 Improvement of Adult Hippocampal NeurogenesisToshio Mikami...168
- Combined Biophysical and Biochemical Study of Enzyme Effects: Binding Mechanism of
 an Inhibitor Febuxostat with Xanthine OxidoreductaseHiroshi Fujisaki, Tadaomi Furuta,
 Ken Okamoto, Hiroto Kikuchi...222
- Carotenoids and Human HealthShinichi Takaichi...264

Nurse's Series

- The Psychosocial Situation of the Recurrent Pregnancy Loss Patients.....Miho Yokota... 31
- The Role of the Certified Nurse Specialist in Psychiatric and Mental Health NursingRitsuko Nishikawa...228
- Roles and activities as a Certified Nurse Specialist in Gerontological Nursing in our hospitalTomomi Oguri...268

Short Communication

- A Unique and Simple Treatment Method
 for AnisakiasisKaoru Yamamoto, Tsuyoshi Kurihara, Yoshihiro Fukuo...179

Special Features (Strive for minimally invasive Surgery)

- Laparoscopic Pancreatic Resections: Evolution of
 Techniques for StandardizationYoshiharu Nakamura, Eiji Uchida... 50
- Current Status of Minimally-invasive Technique in Endocrine SurgeryTakehito Igarashi, Kazuo Shimizu... 54

Special Features (Diagnosis and Treatment for Dementia-Update)

- Clinical Approach for Diagnosis of Dementia (Including Prevalence of Dementia in Japan)Kenzo Oba...270
- Differential Diagnosis of DementiaMineo Yamazaki...274
- Neuroimaging of Dementia Focused on Alzheimer's DiseaseHiroshi Matsuda...280
- Pathogenesis of Alzheimer's Disease with Special Reference to Amyloid β ProteinAkira Tamaoka...285
- The Recent Treatment for Dementia Especially in Alzheimer's DiseaseShin Kitamura...291

査読をお願いした先生方へ

日本医科大学医学会雑誌は、2005年2月創刊以来、査読制度を導入し、ご専門の先生方に編集委員会から査読をお願いしております。審査にあられた先生方のご協力によって、論文の質的向上は目覚ましいものがあります。この1年間に本誌編集委員会より査読をお願いいたしました諸先生方のご氏名を誌上に掲載し、謝辞に代えさせていただきます。

平成24年12月
日医大医会誌編集委員会
編集主幹 内田 英二

担当者一覧

秋山 健一	安齋 眞一	五十嵐健人	五十嵐 勉	上田 諭	畝本 恭子	遠藤 幸彦
大久保誠司	大庭 建三	岡 敦子	小川 令	小澤 一史	小山 宏	加藤 俊二
川名 誠司	川井 真	北村 伸	木村 真人	久保田 馨	清水 一雄	志和 利彦
新谷 英滋	鈴木 達也	鈴木 英之	清家 正博	高橋 翼	竹下 俊行	
戸田 幹人 (奈良女子大学)		中村 慶春	二宮 宣文	野村 俊明	野村 務	濱崎 務
濱本 真	原口 秀司	東 直行	福田 悠	古川 清憲	藤倉 輝道	藤田 武久
藤本 和久	益子 邦洋	松田 潔	三上 巖	三上ちづ子	右田 真	三宅 一昌
三宅 弘一	村上 正洋	山崎 峰雄	山田 岳史	横室 茂樹	渡邊 昌則	

(五十音順敬称略 平成24年8月現在)

日医大医会誌論文投稿チェック表

種 目： _____ 投稿日：平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日
 著者名： _____ 所 属： _____
 表 題： _____

- 1. 日本医科大学医学会会員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 4 部で、原稿枚数は規程どおりである。

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	原稿枚数に含む
話 題	2,200 字以内		

- 4. 原稿（文献も含む）にページを記載している。
- 5. 体裁が次の順に構成されている。
 ①表題 ②Title・著者名・所属（英文） ③Abstract（英文） ④Key Words（英文） 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
- 6. Abstract はネイティブチェックを受けている。
- 7. Abstract は double space で 400 語以内である。
- 8. 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。
- 9. 文献の記載が正しくされている。（投稿規程記載見本参照）
- 10. 文献の引用が本文中順番に引用されている。
- 11. (1) 表・図は英文で作成されている。
 (2) 表・図および写真は各 1 枚ずつ（A4）にされている。
 (3) 表・図および写真の数は規定内である。
 (4) 図表を電子媒体で作成する場合は、300dpi 以上で作成されている。また、査読者用に JPG で作成されているものを付加する。
 (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 4 部とも鮮明である。
- 12. 誓約書・著作権委譲書がある。
- 13. 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

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、採択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。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。

論文名

氏名（自署）

日付

No. 1

No. 2

No. 3

No. 4

No. 5

No. 6

No. 7

No. 8

No. 9

No. 10

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. 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」日医大医会誌2008; 4: 161-166参照）」、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。
また、平成17年4月1日に施行された個人情報保護法を遵守したものであること。
4. 本誌には次のものを掲載する。
①原著、②綜説（論説）、③臨床医のために、④臨床および実験報告、⑤症例報告、⑥CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ、⑦話題、⑧その他編集委員会が認めたもの。

種目	原稿	英文抄録	図表写真の点数
原著	16,000字以内	400語以内	制限なし
綜説（論説）	16,000字以内	400語以内	12点以内
臨床医のために	4,000字以内	400語以内	6点以内
臨床および実験報告	3,200字以内	400語以内	6点以内
症例報告	3,200字以内	400語以内	6点以内
CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ	6,400字以内*	400語以内	原稿枚数に含む
話題	2,200字以内		

*ただし、図・表・写真に関しては、400字に相当し、原稿用紙一枚と数える。

5. 投稿は原稿および図・表・写真ともにオリジナルに加え各3部が必要である。
6. 所定の論文投稿チェック表・誓約書・著作権委譲書を添付する。
7. 文章は現代かなづかいに従い、A4判の白紙に横書き（20字×20行の400字）で、上下を約2.5 cmずつ、左右を約3 cmずつあける。外国語の原語綴は行末で切れないようにする。
原稿の構成は、①表紙、②抄録、③Key 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。
8. 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、またはe-mail address）。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Index Medicusによる。

- i. 雑誌の記載例
田尻 孝, 恩田昌彦, 秋丸琥甫ほか：成人に対する生体肝移植. J Nippon Med Sch 2002; 69(1): 83.
Katoh T, Saitoh H, Ohno N et al.: Drug Interaction Between Mosapride and Erythromycin Without Electrocardiographic Changes. Japanese Heart Journal 44 (2003), 225-234.
- ii. 単行書の記載例
荒木 勤：最新産科学—正常編。改訂第21版, 2002; pp 225-232, 文光堂 東京。
Mohr JP, Gautier JC: Internal carotid artery disease. In Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management (Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA, eds), 2004; pp 75-100, Churchill Livingstone, Edinburgh.

3) 図・表、写真：
表題、説明を含め英文で作製する。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、図には図題をつける。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表の下に簡単に記載することが望ましい。

4) 見出し符号：
1, (1), 1), i, (i), i) を基本順位とする。ただし、緒言、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論など論文項目の各項目には見出し符号は必要でない。

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。

9. 原稿採択後は、受理が決定した最終稿を入力した電子データを印字原稿と共に提出する。
10. 論文の採否は、編集委員会が決定する。
11. 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）
12. 投稿原稿は原則として返却しない。
13. 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。
14. 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。
15. 別刷を必要とする場合は、所要部数を原稿の表紙に明記する。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。
16. 投稿論文の提出先

〒113-8602 東京都文京区千駄木1丁目1番5号
日本医科大学事務局学事部大学院課内
日医大医会誌編集委員会

（平成22年9月2日）