

# 日本医科大学医学雑誌

第19巻 2023年12月 第4号

目次

INDEX

- 特集〔患者さんの生活の質（QOL）向上を目指して！—自由診療を中心に〕
    - 巻頭言
    - 美容皮膚科の自由診療
    - 変形性膝関節症の病態と治療方針—多血小板血漿による自由診療を含めて
    - 大学病院での美容外科・美容後遺症外来の役割
    - 難治性不育症の自由診療
    - 自由診療で行う遺伝学的検査
  - グラビア
    - ヒトiPS細胞由来一次感覚神経の分化誘導
  - 綜説
    - 特異的抗ヒトERβモノクローナル抗体PPZ0506発見がERβ研究に与えた衝撃
  - 症例報告
    - 小児の足趾に生じた皮膚瘻孔の1例
  - 話題
    - 体に“良い”脂質と“悪い”脂質？
  - JNMSのページ
    - Journal of Nippon Medical School Vol. 89, No. 2 Summary
  - 特集〔医療におけるAIの可能性〕第32回公開「シンポジウム」
    - AIと人間が共創する医学・医療の未来
    - AIはどのようにして顔を認識するのか。形成外科・美容外科領域への応用の可能性
  - 第91回日本医科大学医学会総会抄録
    - 特別講演（松嶋 敏泰）
    - 新任大学院教授特別講演（浅井 邦也・村井 保夫・岡本 史樹）
    - 新任教授特別講演（右田 真・木村 剛）
    - 新任臨床教授特別講演（前林 勝也・能勢 隆之）
    - 令和5年度奨学賞受賞記念講演（長尾 元嗣）
    - 令和4年度優秀論文賞受賞記念講演（久世 眞之）
    - 令和4年度丸山記念研究助成講演（秋元 直彦・豊島 翔太・久金 翔・丸毛 淳史）
    - 同窓会医学研究助成講演（渡部 寛・新井 泰央・下山 隆・有馬 武志・久金 翔）
    - 一般演題
    - 総会記事
  - 会報
  - Key Words Index
  - 著者名索引
  - 日本医科大学医学会雑誌第19巻総目次
- |         |     |
|---------|-----|
| 小川 令    | 298 |
| 船坂 陽子   | 299 |
| 大島 康史 他 | 308 |
| 朝日林太郎   | 313 |
| 桑原 慶充   | 317 |
| 山田 岳史 他 | 324 |
| 坂井 敦 他  | 330 |
| 石井 寛高 他 | 332 |
| 初岡 佑一 他 | 339 |
| 菱川 大介   | 343 |
|         | 345 |
| 川上 英良   | 350 |
| 秋元 正宇   | 354 |
|         | 359 |
|         | 360 |
|         | 363 |
|         | 365 |
|         | 367 |
|         | 368 |
|         | 369 |
|         | 373 |
|         | 378 |
|         | 418 |
|         | 423 |

## —特集 [患者さんの生活の質 (QOL) 向上を目指して！—自由診療を中心に (1)]—



## 巻頭言

小川 令

ゲストエディター

日本医科大学形成外科

この度、普段あまり取り上げられることが少ない自由診療に焦点をあて、特集を組ませて頂きました。自由診療というと、国民健康保険が適用できない医療ということで、マイナスのイメージをお持ちの先生方もいらっしゃるかと思います。しかし実際は、診断から治療に至るまで、大切な役割を担っています。

今回、附属病院で自由診療を行っている先生方にその内容と意義に関してご執筆を御願いたしました。健康保険ではカバーできない遺伝診断・遺伝学的検査や、不育症に対する自由診療、PRPを用いた膝関節症の治療、また美容皮膚科・美容外科治療、どれも重要な診療です。

特に日本では、人口の高齢化が進んでいます。多くの疾患が治るようになった今日、患者さんの生活の質 (Quality of Life : QOL) の重要性が増していますが、

高齢者の増加は医療需要のさらなる拡大を意味し、今後、自由診療は大きな役割を担う可能性があります。さらに医療技術の進歩により、遺伝子治療、再生医療、ロボット手術などの新たな治療法が開発されています。これらの最新治療は初期段階において自由診療の分野で重要な役割を果たす可能性があります。また、健康に対する意識の高まりに伴い、予防医療や生活習慣の改善、美容医療への関心も高まっています。これらは自由診療の範疇に入り、今後も需要が拡大していくでしょう。また現実問題として、公的保険制度の財政圧迫が進む中で、保険診療の範囲が適正化され、自由診療への移行が進む可能性があります。これにより、自由診療市場が拡大するかもしれません。

この特集を通じて、自由診療の役割を考えてみてはいかがでしょうか。

## —特集 [患者さんの生活の質 (QOL) 向上を目指して！—自由診療を中心に (2)]—



## 美容皮膚科の自由診療

船坂 陽子

日本医科大学皮膚科

## 1. はじめに

美容皮膚科学的な治療方法が種々開発され、その治療効果に対するエビデンスも蓄積されるに従い、自由診療として美容皮膚科治療を求められるケースが多くなってきている。日本医科大学付属病院にてこれらの治療を求めて紹介されて来院される患者さんの数も増加している。本稿では美容皮膚科診療のうち、シミ、シワ、痤瘡痕の治療について概説する。

## 2. 老人性色素斑などメラニン色素性疾患に対する治療を始める前に

いわゆるシミの治療は最もポピュラーであり、“シミ取り”をしたいと受診される人は多い。まず治療においては診断が重要である。ごくまれではあるがシミの治療を求めて来院される中で、悪性黒子や基底細胞癌などの病変が混じっていることがあるので、ダーモスコピーによる検査や皮膚生検が必要ながある。

## 3. シミ、シワに対する治療法

## 3-1. 美白剤

表1にシミに対する治療法をまとめた。美白剤は皮膚への負担が少なく、最も侵襲の小さい治療法となる。ハイドロキノンの外用が欧米で1950年代より行われてきた。本邦においても1970年代よりトラネキサム酸、ビタミンC、E、システイン製剤<sup>1</sup>の内服、そしてビタミンC<sup>2</sup>やアルブチン<sup>3</sup>などの美白剤の外用が用いられているが、美白剤の内、特に4~5%以上の高濃度のハイドロキノン製剤は、メラノサイトに対する細胞毒性も有することより、シミに対する治療効果は高い(図1a)<sup>4</sup>。しかしながら、使用に際しては諸注意が必要である<sup>5-7</sup>。紫外線曝露および長期外用により皮膚の色調がまだらになる可能性があること、また炎症反応が数%でみられることなどから、使用方法について熟知しておく必要がある。

大部分の美白剤は抗酸化剤を含め<sup>8</sup>メラノサイトのメラニン生成律速酵素であるチロシナーゼの活性抑制作用を有するが、その他にナイアシンアミドのように

メラノソームのケラチノサイトへの輸送を抑制するもの、レチノイド、 $\alpha$ -ヒドロキシ酸、アデノシンーリン酸二ナトリウムのように表皮のターンオーバーを亢進させてメラニンの排出を促すものがある。図2に各種美白剤の作用メカニズムをまとめた<sup>9</sup>。

## 3-2. ケミカルピーリング

痂皮形成を伴わない、いわゆるダウンタイムのない、グリコール酸を用いた表皮までの剝離深度のレベル1、2のケミカルピーリングでは、メラニン生成抑制<sup>10</sup>に加え、表皮のターンオーバーを亢進させることにより、小斑型の淡い色調の老人性色素斑の色調を薄くすることができる(図1b)<sup>4</sup>。老人性色素斑は表皮ケラチノサイト、メラノサイト、真皮乳頭層の線維芽細胞の異常により形成されるので、レベル3のケミカルピーリングが最も確実にシミの病変を除去できる(図1c)<sup>4</sup>。なお、真皮乳頭層まで破壊するレベル3のケミカルピーリングを瘢痕形成なく施行するには高度の技術を要し、十分な創傷ケアが必要となる。

レベル1、2のグリコール酸ピーリングは、深いシワを改善することはできないが、小ジワやキメの改善に効果がある(図3)<sup>11,12</sup>。グリコール酸は線維芽細胞に直接作用するのみならず、皮膚に多く存在するケラチノサイトに働き、ケラチノサイトからIL-1 $\alpha$ などを放出させて真皮のリモデリングに働く(図4)<sup>13,14</sup>。また、一旦角層を破壊するが<sup>15</sup>、繰り返し施行していくと角層の水分保持能も改善し、表皮由来の乾燥による小ジワの改善にも働く。結果としてskin rejuvenation(皮膚の若返り効果)を得ることができる。トリクロロ酢酸を用いたレベル3のケミカルピーリングでは、光老化による黄ばんだ皮膚は除去され、白い皮膚に置き換わる。また、皮膚のハリやシミ、シワの改善がみられる(図5)<sup>16</sup>。ただし、強い炎症を伴う治療法なので、スキントイプによっては炎症後色素沈着が生じる。

表1 シミ（主として老人性色素斑）に対する機序に基づく治療法

1. 美白剤
  - ・メラノサイトに直接作用してメラニン生成およびメラニン分配を抑制
  - ・ケラチノサイトに作用してメラノサイトの活性化を間接的に抑制
  - ・ケラチノサイトに作用して表皮ターンオーバーを亢進させることによりメラニン排出を促進
2. ケミカルピーリング（レベル1, 2）
  - ・表皮ターンオーバーの亢進によるメラニン排出の促進
  - ・メラニン生成の抑制（グリコール酸, 乳酸）
3. IPL（Intense Pulsed Light）およびロングパルスアレキサンドライトレーザー
  - ・選択的にメラニン増多部に微小痂皮を形成することによりメラニン排出を促進
  - ・表皮ターンオーバーの亢進によるメラニン排出の促進
4. Qスイッチレーザー（ルビー, アレキサンドライト, 1,064 nmNd:YAG）
  - ・メラノソームの選択的破壊（高フルエンスのナノ秒レーザーではメラノサイト, ケラチノサイトの細胞死を伴うが, 低フルエンスのナノ秒レーザーやピコ秒レーザーでは細胞死をきたさない）
  - ・低フルエンスの1,064 nmNd:YAGのナノ秒レーザーでは真皮のメラノファージを除去できる
5. CO<sub>2</sub>レーザー又はケミカルピーリング（レベル3）
  - ・色素斑病変部の表皮, 真皮乳頭層の非選択的破壊による構築の改変

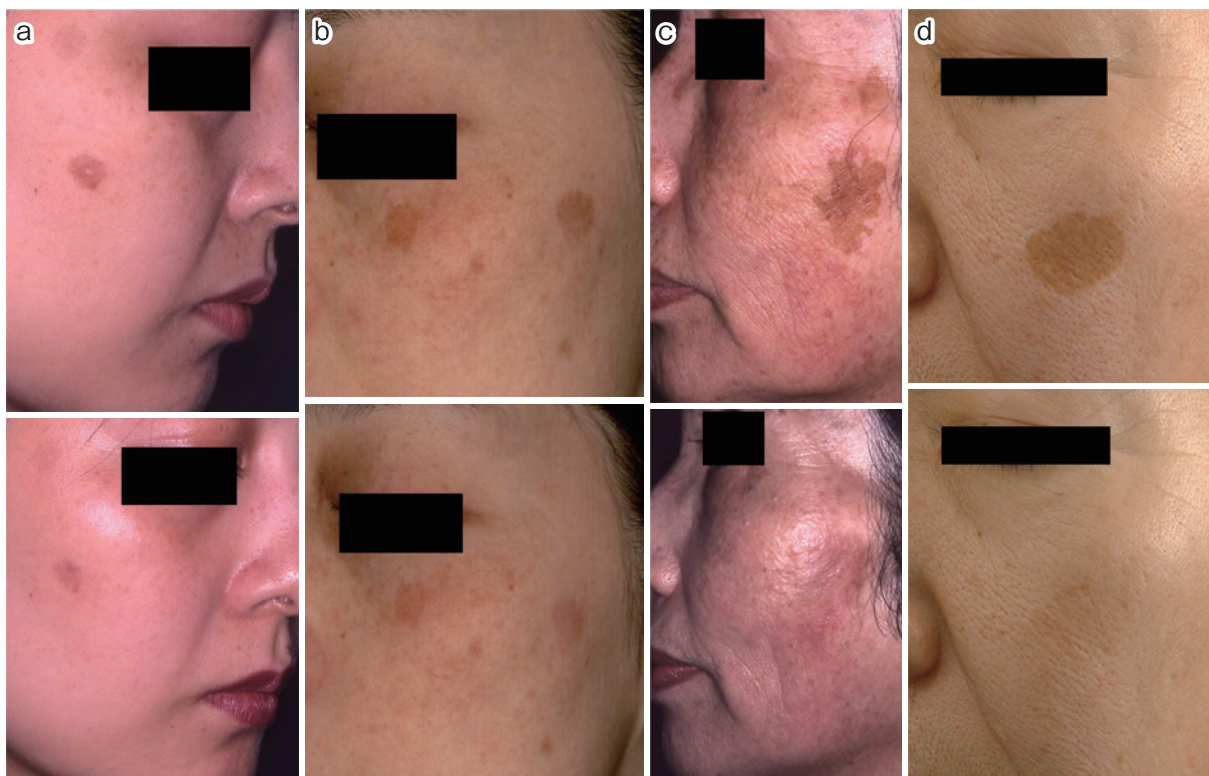


図1 老人性色素斑の治療選択（上段は治療前, 下段は治療後）文献4より引用

a: 5% ハイドロキノン製剤外用

b: 35% グリコール酸ピーリング（レベル2）

c: TCA ピーリング（レベル3）

d: Qスイッチアレキサンドライトレーザー照射

ハイドロキノン製剤外用にて色素斑は少し薄くなるが, 残る. レベル2のケミカルピーリングにて色素斑は薄くなるが完全に除去できるわけではない. TCA ピーリングにて色素斑は完全に除去できる. 5年後も色素斑の再燃はみられず. Qスイッチアレキサンドライトレーザーにて色素斑は一旦完全に除去できたが, 1年8カ月後に再燃した.

**3-3. IPL（Intense Pulsed Light）およびロングパルスアレキサンドライトレーザー**

IPLは, 560~1,200 nmの波長域の連続した光線を照射する. エネルギー強度は600 nmにピークを有し,

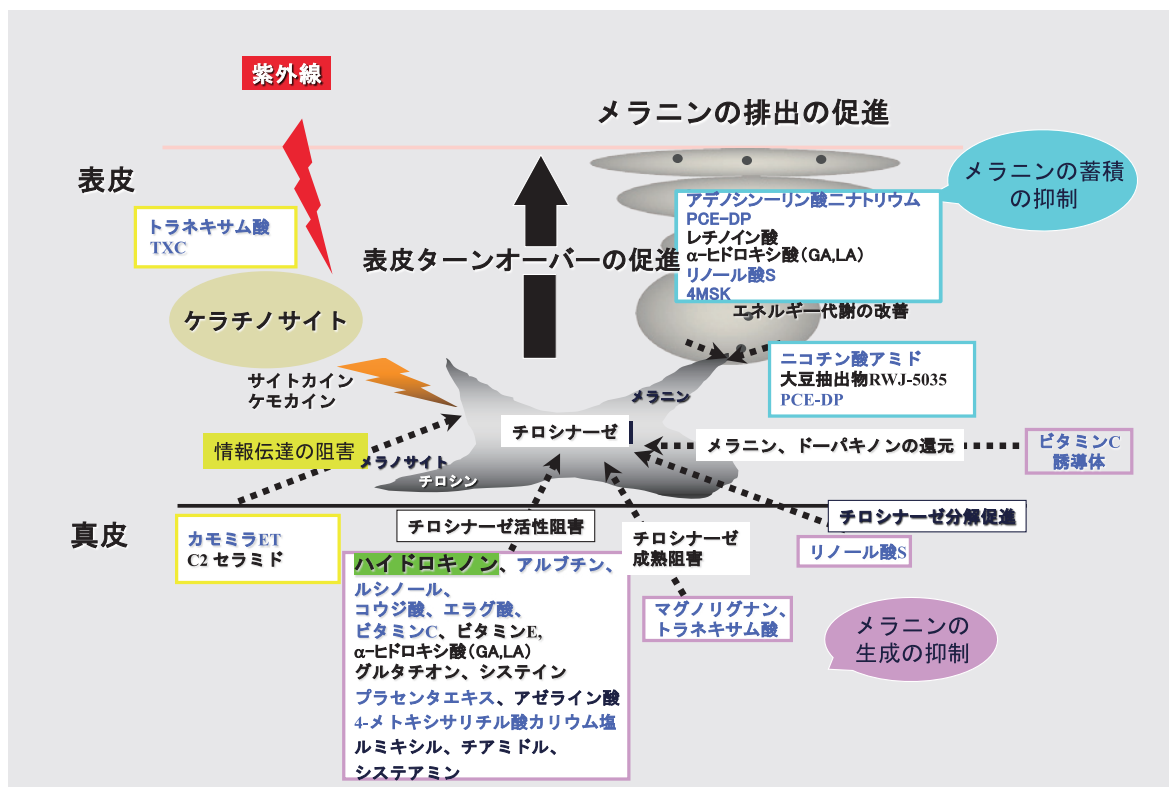


図2 美白剤の作用メカニズム 文献9より引用

青字は医薬部外品 TXC：トラネキサム酸セチル塩酸塩, PCE-DP：デクспанテノール W, GA：グリコール酸, LA：リノール酸, 4MSK：4-メトキシサリチル酸カリウム



図3 グリコール酸ピーリングによる小じわの改善 文献11より引用  
 左：治療前  
 右：50%グリコール酸ピーリング3分塗布を2週間に1回4回施行後  
 眼周囲および頬部の小ジワとキメの改善が見られた。

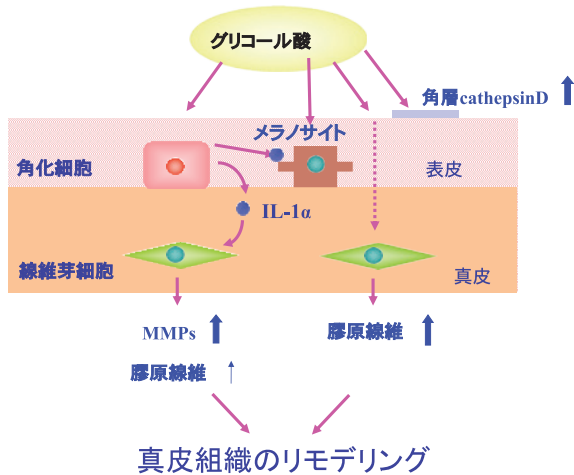


図4 グリコール酸の皮膚細胞に対する作用 文献13より引用

グリコール酸は線維芽細胞に直接作用するのみならず、ケラチノサイトに働き、ケラチノサイトからIL-1 $\alpha$ などを放出させて真皮のリモデリングに働く。

Cathepsin Dを活性化し、角層剥離に働く。メラノサイトに作用し、メラニン生成を抑制する。

波長が長くなるに従い減弱する。この広波長域光線の吸収体 (chromophore) は、ヘモグロビン、メラニン、水等多岐にわたる。接触型冷却システムにより、表皮への熱損傷を軽減して、光老化により生じた各種皮膚症状を改善させる。パルス幅は20~25 msを用いることが多い。IPLのシミに対する奏効機序として、選択的にメラニン増多部に微小痂皮を形成し、メラニン排出を促進することが明らかにされている<sup>17</sup>。メラニンの多い色調の濃い大きな色素斑ではIPLの治療効果ははっきりせず、後述のQスイッチレーザー治療を選択すべきだが、小さい色素斑、薄い色素斑で炎症後色素沈着をきたしやすいスキントイプや、雀卵斑などのように再燃を繰り返す色素斑、また痂皮形成を好まない者への治療に使われる。波長が755 nmのロングパルスアレキサンドライトレーザーでは、単波長による照射であるが、パルス幅はIPLと同様ms単位で照射することにより、表皮のメラニン沈着病変は同じように除去できる。またIPLよりも照射径を小さくすることができること、可視光線の短波長領域の光を含まないことより、眼球保護の下目周りの病変にも照射できるメリットがある。

IPLは真皮に熱刺激が加わるので、繰り返し照射することにより、小ジワの改善が見られ、レベル1, 2のケミカルピーリング同様、皮膚全体のskin rejuvenation効果が得られる。なお、レベル1, 2のケ



図5 トリクロロ酢酸によるレベル3のケミカルピーリング 文献16より引用

右頬の日光角化症に対し、手術を拒否され、ケミカルピーリングを施行9日後。

光老化による黄ばんだ皮膚は新生した白い皮膚に置きかわり、皮膚のキメやシミ、シワの改善が見られる。

ミカルピーリングより、色素斑の除去および小ジワの改善効果に優れるので、筆者は痤瘡が目立ちかつskin rejuvenationを求める患者にはレベル1, 2のケミカルピーリングを、薄いシミや小ジワが目立つ患者にはIPLを勧めている。

### 3.4. Qスイッチレーザー

メラニンを標的とし、その照射条件を周囲健全皮膚組織への損傷を最小限となるように設定することにより、確実にシミ除去の治療効果があげられる治療法である。照射によって標的物質が発生する熱エネルギーが周囲へ50%放散するまでに必要な時間 (thermal relaxation time, 以下TRT: 熱緩和時間) よりも短い照射時間で、標的物質に選択的に吸収される波長を、標的物質を破壊するのに十分な熱を発生させるエネルギーにて照射することにより、選択的光熱融解 (photothermolysis) をきたすことができるとの概念に基づいている。メラノソームのTRTは50~100 nsで、個々のメラノソームを破壊する目的では、メラノソームのTRTよりも短いパルス幅を有するQスイッチレーザーが有用である。

Qスイッチレーザーの中でもナノ秒発振のレーザーを高フルエンスで照射すると、確実に色素斑の病変部を破壊することができる(図1d)<sup>4</sup>。近年ではナノ秒レー

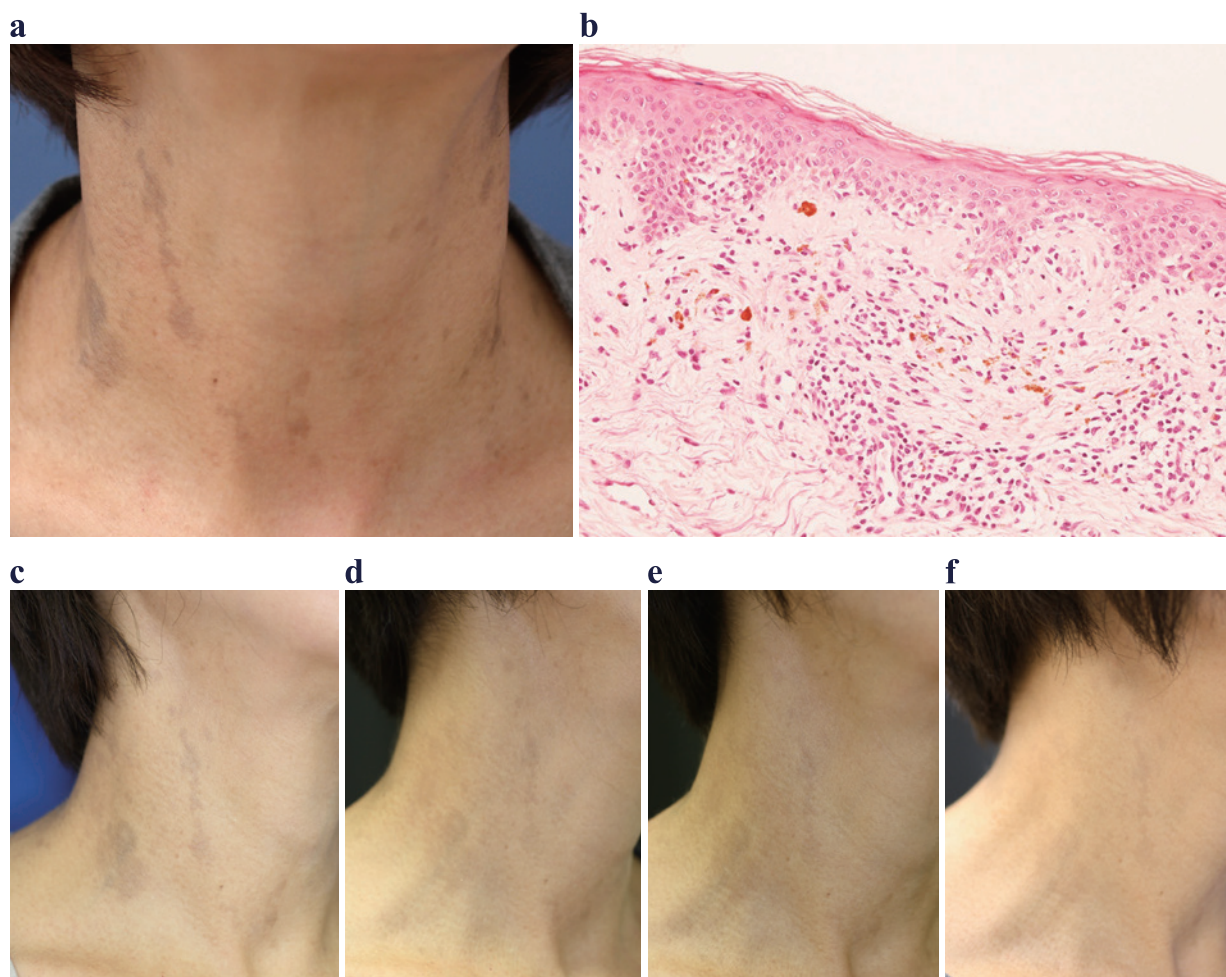


図6 Ashy dermatosis に対する低フルエンス 1,064 nm Q スイッチ Nd : YAG レーザー照射 文献 18 より引用  
 50 代女性  
 a. 治療前  
 b. 生検組織像  
 c. 5% ハイドロキノン製剤外用 3 カ月後  
 d. 低フルエンス 1,064 nm Q スイッチ Nd : YAG レーザーを 2.2J/cm<sup>2</sup> で照射 6 回後  
 e. 7 回後  
 f. 8 回後

ザーを低フルエンスで照射したり、さらにパルス幅の短いピコ秒レーザーによる治療も活用されている。低フルエンスの 1,064 nmQ スイッチ Nd : YAG レーザーでは、表皮におけるメラニン除去する美白剤のような作用のみならず、真皮のメラノファージによる色素病変を改善することができる。図 6<sup>18</sup> に示すように、組織学的に色素失調が見られ、真皮浅層にメラノファージが目立つような色素沈着症に対して、上述のレーザー照射を繰り返すことにより、著明な改善が得られる。おそらくこのレーザー照射はメラノファージの除去に何らかの働きを担っていることが予想される。小斑型の老人性色素斑が多発した症例に対して繰り返し低フルエンス 1,064nmQ スイッチ Nd : YAG レーザー

を照射すると、熱刺激などにより皮膚組織のリモデリングが誘導されて<sup>19-21</sup>、透明感がありハリのある皮膚状態を誘導することができる(図 7)<sup>18</sup>。老人性色素斑では真皮浅層にメラニンを含有した幹細胞が光老化による基底膜を修復することができずにいるとの報告があり<sup>22</sup>、低フルエンス 1,064 nmQ スイッチ Nd : YAG レーザーを照射することにより、メラニン含有幹細胞からメラニンが除去されて基底膜の修復を促進し、光老化の病態を改善する方向に働いているのかもしれない。

### 3.5. フラクショナルレーザー

フラクショナルレーザーは点状に皮膚を破壊して再生を促す治療であるが、ablative (表皮壊死を伴う) な

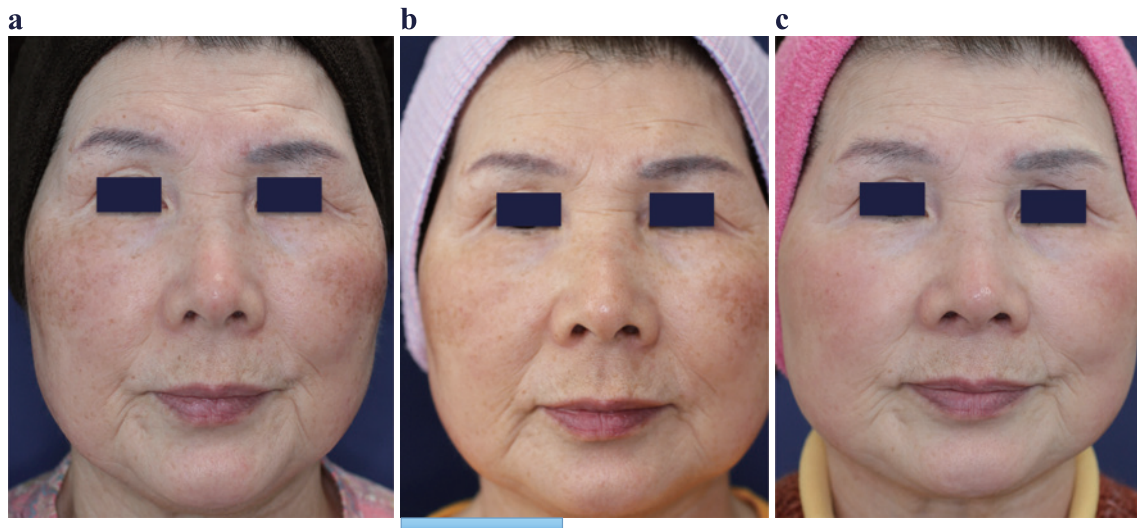


図7 小斑型の老人性色素斑が多発した症例に対する低フルエンス 1,064 nm Q スイッチ Nd : YAG レーザー 照射 文献 18 より引用  
70 代女性  
a. 治療前  
b. 右半顔を低フルエンス 1,064 nm Q スイッチ Nd : YAG レーザー を 1.8, 1.9 2.0 J/cm<sup>2</sup> で 3 回照射後  
c. 全顔を月 2 回照射 16 カ月後

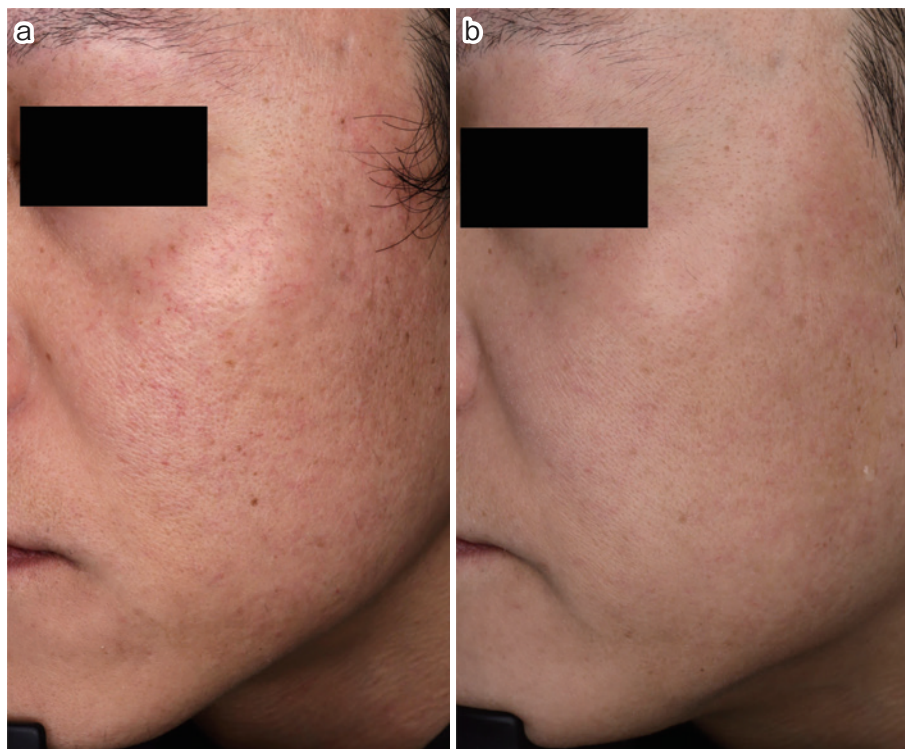


図8 赤みの強い rolling 型痤瘡痕に対する色素レーザーの効果  
a. 治療前 b. 色素レーザー 4 回照射後 赤みと痤瘡痕の改善がみられる

フラクショナルレーザーでも数日で表皮の再生が完了するので、わが国のみならず欧米においても ablative および non-ablative (表皮壊死を伴わない) フラクショ

ナルレーザー治療が小皺の改善目的で盛んに行われている。



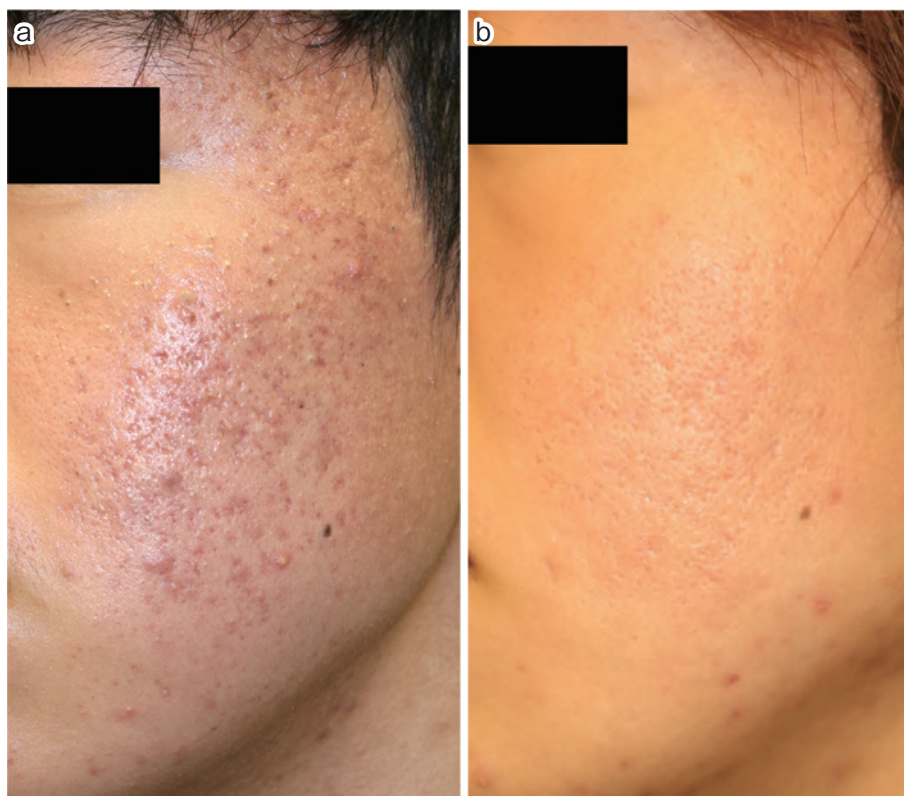


図9 Rolling型とboxcar型の混合した痤瘡痕に対するフラクショナルレーザーの効果  
a. 治療前 b. エルビウムガラス (Er:Glass) 1,540 nm フラクショナルレーザー 4回照射後 痤瘡痕の改善と痤瘡の新生も抑制されている

#### 4. 痤瘡痕に対する治療法

尋常性痤瘡は毛包にて *c. acnes* (ニキビ菌) が皮脂を栄養として増殖し、種々のサイトカインを放出する結果、炎症を惹起し、毛包壁を破壊すると癬痕形成につながる。毛包漏斗部に限局した炎症が生じ、脂腺が破壊されるので萎縮性癬痕が生じやすいのが特徴である。炎症が持続する結果、血管拡張や色素沈着にもつながる。萎縮性癬痕としては幅が広く浅いタイプのrolling型、垂直に掘られるようなboxcar型、幅が狭く深いice pick型の3種類が主に見られる。

浅いrolling型では保険診療でアダパレンを外用することで改善が見られる。より早期に改善を求めたい場合、あるいは炎症反応によりアダパレンが使えない場合には、グリコール酸によるレベル1~2のケミカルピーリングで改善することができる。赤みの強いrolling型ではロングパルスの色素レーザー (595 nm) を照射することにより改善が期待できる (図8)。Rolling型とboxcar型の混合した癬痕は頻度が高く見られるが、フラクショナルレーザー照射を繰り返すことで癬痕の深さを浅くすることができる (図9)。深いicepick型では高濃度のトリクロロ酢酸

(trichloroacetic acid, TCA) によるケミカルピーリングが推奨されている<sup>23</sup>。この治療法はCROSS (chemical reconstruction of skin scars) と呼称される。TCAは炎症反応を強く惹起し、線維芽細胞における膠原線維の産生を誘導することができる (図10)。一方で痂皮形成や炎症後紅斑や炎症後色素沈着を生じることがあるので、あらかじめ十分に説明した上で治療する必要がある。

#### 5. 治療にあたり知っておくべきこと

ケミカルピーリングや各種光線、レーザー療法は光老化に伴うシミやシワの治療に広く用いられている。ケミカルピーリングおよびレーザー療法に用いられる照射量の近赤外線は光老化皮膚に対する長期反復使用について紫外線発痛を促進する作用がないことがマウスモデルで確認されている<sup>24-27</sup>。光線やレーザー光のシワ改善作用の一機序として、熱による膠原線維の生成亢進があげられるが<sup>19</sup>、一方で熱によるDNA損傷への影響<sup>28</sup>も考慮する必要がある。すなわち過度な治療は発痛などを引き起こす可能性を秘めている。これら治療法の作用機序を十分に考慮した上で、治療の適応を



図10 深いicepick型の痤瘡痕に対するトリクロロ酢酸を用いたケミカルピーリングの効果と施術方法

- a. 治療前
- b. 70%w/vのトリクロロ酢酸を用いたケミカルピーリングで4回治療後
- c. 先端の尖った竹串で癬痕部にのみ塗布する
- d. 塗布後 水を含ませ冷やしたガーゼで10分冷却する

見極めることが必要である。

## 6. おわりに

自由診療としてシミ、シワ、痤瘡痕に対する各種治療法の作用メカニズムや安全性について科学的に明らかにされてきている。それぞれの手技を習得するとともに、メカニズムを十分理解して活用していく必要があり、それが患者さんの生活の質の向上につながるものと思われる。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

## 文 献

1. 船坂陽子, 岡 昌宏, 堀川達弥, 錦織千佳子 : 色素沈

着症に対するL-システイン配合製剤の有用性評価. *Aesth Dermatol* 2007; 17: 289-299.

2. 船坂陽子, 松中 浩, 榎 幸子, 山村達郎, 山本麻由, 錦織千佳子 : ビタミンC誘導体のイオントフォーレスによる色素斑に対する臨床効果. *皮膚の科学* 2005; 4: 299-308.
3. Chakraborty AK, Funasaka Y, Komoto M, Ichihashi M: Effect of arbutin on melanogenic proteins in human melanocytes. *Pigment Cell Res* 1998; 11: 206-212.
4. 船坂陽子 : しみ治療. *MB Derma* 2013; 209: 10-16.
5. 船坂陽子 : 施術前の準備, 手技の実際, 施術後の生活指導・患者へのアドバイス (美白剤). *皮膚科医がはじめる Cosmetic Dermatology* (宮地良樹, 古江増隆, 松永佳世子編). 2003; pp 174-184, 南江堂 東京.
6. Matsubayashi T, Sakaeda T, Kita T, et al.: Pharmaceutical and clinical assessment of hydroquinone ointment prepared by extemporaneous nonsterile compounding. *Biol Pharm Bull* 2002; 25: 92-96.

7. Matsubayashi T, Sakaeda T, Kita T, et al.: Effects of various storage conditions and alterations of antioxidant contents on chromatic aberration of hydroquinone ointment. *Biol Pharm Bull* 2003; 26: 120-122.
8. Funasaka Y, Chakraborty AK, Komoto M, Ohashi A, Ichihashi M: Depigmenting effect of  $\alpha$ -tocopheryl ferulate on human melanoma cells. *Br J Dermatol* 1999; 141: 20-29.
9. 船坂陽子: 各種美白剤の作用機序を知り, 使い分ける. *Visual Dermatol* 2023; 22: 598-602.
10. Usuki A, Ohashi A, Sato H, Ochiai N, Ichihashi M, Funasaka Y: The inhibitory effect of glycolic acid and lactic acid on melanoma cells. *Exp Dermatol* 2003; 12 (Suppl 2): 43-50.
11. 船坂陽子: ケミカルピーリングの疾患別治療プログラム しわ. *皮膚科診療プラクティス 11巻 ケミカルピーリングとコラーゲン注入の実際—美容皮膚科最前線—*(松永佳世子, 宮地良樹, 瀧川雅浩編). 2001; pp 122-126, 文光堂 東京.
12. Funasaka Y, Sato H, Usuki A, et al.: The efficacy of glycolic acid for treating wrinkles: Analysis using newly developed facial imaging systems equipped with fluorescent illumination. *J Dermatol Sci* 2001; Suppl 1: 53-59.
13. 船坂陽子: I これだけは知っておく—基礎編— グリコール酸. *ケミカルピーリング これが私のコツと技*. 改訂2版(古川福実, 船坂陽子, 上田説子編). 2009; pp 9-15, 南山堂 東京.
14. Okano Y, Abe Y, Masaki H, Santhanam U, Ichihashi M, Funasaka Y: Biological effects of glycolic acid on dermal matrix metabolism mediated by dermal fibroblasts and epidermal keratinocytes. *Exp Dermatol* 2003; 12 (Suppl 2): 57-63.
15. Horikoshi T, Matsumoto M, Usuki A, et al.: Effects of glycolic acid on desquamation-regulating proteinases in human stratum corneum. *Exp Dermatol* 2005; 14: 34-40.
16. 船坂陽子: II これが私の技—施術編— 小じわ グリコール酸. *ケミカルピーリング これが私のコツと技*. 改訂2版(古川福実, 船坂陽子, 上田説子編). 2009; pp 177-183, 南山堂 東京.
17. Kawada A, Asai M, Kameyama H, et al.: Videomicroscopic and histopathological investigation of intense pulsed light therapy for solar lentigines. *J Dermatol Sci* 2002; 29: 91-96.
18. 船坂陽子: シミ: 老人性色素斑・肝斑・光老化に対するレーザー治療. *美容皮膚医学 BEAUTY* 2019; 2: 29-37.
19. Yamamoto Y, Obayashi K, Okano Y, Sato Y, Masaki H, Funasaka Y: Efficacy of thermal stimulation on wrinkle removal via the enhancement of collagen synthesis. *J Dermatol Sci* 2006; suppl 2: 39-49.
20. Matsuda M, Hoshino T, Yamashita Y, et al.: Prevention of ultraviolet B radiation-induced epidermal damage by expression of heat shock protein 70. *J Biol Chem* 2010; 285: 5848-5858.
21. Hoshino T, Matsuda M, Yamashita Y, et al.: Suppression of melanin production by expression of HSP70. *J Biol Chem* 2010; 285: 13254-13263.
22. Miyachi K, Yamada T, Sanada A, et al.: Melanin accumulation in dermal stem cells deteriorates their exosome-mediated skin basement membrane construction in solar lentigo. *Exp Dermatol* 2022; 12: 1881-1890.
23. Horovitz T, Salameh F, Shehadeh W, Koren A, Artzi O: Painting CROSS TCA technique: Modification of the CROSS method for the treatment of atrophic acne scars-Case series. *J Cosmet Dermatol* 2022; 21: 327-330.
24. Dainichi T, Ueda S, Isoda M, et al.: Chemical peeling with salicylic acid in polyethylene glycol vehicle suppresses skin tumour development in hairless mice. *Br J Dermatol* 2003; 148: 906-912.
25. Abdel-Daim M, Funasaka Y, Kamo T, et al.: Preventive effect of chemical peeling on ultraviolet induced skin tumor formation. *J Dermatol Sci* 2010; 60: 21-28.
26. Abdel-Daim M, Funasaka Y, Kamo T, et al.: Effect of chemical peeling on photocarcinogenesis. *J Dermatol* 2010; 37: 864-872.
27. Okazaki S, Funasaka Y, Wakamatsu K, Kawana S, Saeki H: Effect of infrared radiation A on photoaged hairless mice harboring eumelanin and pheomelanin in the epidermis. *J Dermatol* 2015; 42: 382-390.
28. Boukamp P, Popp S, Bleuel K, Tomakidi E, Bürkle A, Fusenig NE: Tumorigenic conversion of immortal human skin keratinocytes (HaCaT) by elevated temperature. *Oncogene* 1999; 18: 5638-5645.

(受付: 2023年10月16日)

(受理: 2023年11月7日)

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

## —特集 [患者さんの生活の質 (QOL) 向上を目指して!—自由診療を中心に (3)]—



## 変形性膝関節症の病態と治療方針 —多血小板血漿による自由診療を含めて

大島 康史 眞島 任史

日本医科大学整形外科・リウマチ外科

### 変形性膝関節症

(osteoarthritis of the knee : 膝 OA)

膝 OA とは加齢などによって関節軟骨の変性や摩擦を生じ、軟骨下骨の硬化や増殖性変化、関節包滑膜の炎症をきたす疾患で、本邦の有病者数は 2,500 万人、有症者数は 800 万人以上である<sup>1</sup>。

明らかな原因のない 1 次性と、関節リウマチ、膝関節特発性骨壊死、代謝性疾患、外傷などによる 2 次性があり、1 次性が多い。危険因子としては年齢、性別、体重過多、遺伝的素因と、関節不安定性、関節外傷、関節の過度な力学的ストレスなどの局所的要因があげられる。

症状は膝関節痛や膝関節可動域制限などであり、初期には立ち上がりや動作開始時の膝関節の痛み、正座困難などを訴えることが多い。一般的に膝の内側が主に障害される内側型膝 OA が多く、病期の進行とともに O 脚変形をきたす。末期には日常生活の活動性 (activity of daily living : ADL) や生活の質 (quality of life : QOL) の低下をもたらすことから、健康寿命の延伸のためにも早期診断、早期治療が重要である。

診断は単純 X 線像で関節裂隙の狭小化、軟骨下骨の硬化像、骨棘の形成などを評価し、Kellgren-Lawrence (KL) 分類で、grade 0 (正常)、grade I (早期)、grade II (初期)、grade III (進行期)、grade IV (末期) の病期分類を行う<sup>2</sup>。

### 膝 OA に対する治療方針

日本整形外科学会 変形性膝関節症 診療ガイドライン 2023 を指標とし、まず保存的治療を開始し、ADL や QOL が低下する場合には外科的治療を考慮する。

膝 OA の治療のポイントは、疼痛緩和や関節機能の維持、ADL と QOL の改善である。そこで、膝 OA に対する病態や治療方針など、ただ単に加齢性変化で患者説明を済ませるのではなく、患者教育を十分に行うことが重要である。関節への負担の軽減と体重過多では減量を基本とし、イスとベッドを使用する生活様式

に変更し、自己管理と患者主体の治療を心がける。

### 膝 OA の保存的治療

非薬物療法の基本は体重コントロールであり、体重過多では、減量を指導する。また、減量もかねて、疼痛を誘発しない範囲で、定期的な有酸素運動や大腿四頭筋などの筋力強化、関節可動域訓練を行う。杖や歩行器、膝関節装具、足底挿板は疼痛を緩和し、膝安定性を改善し、転倒リスクを低下させるため有効である。

薬物療法としては、早期から初期にはアセトアミノフェンや非ステロイド性抗炎症薬、選択的 cyclooxygenase-2 阻害薬を使用する。また経皮用剤は経口薬への追加または代替薬として有効である。さらに近年では、神経障害性疼痛治療薬やオピオイド鎮痛薬などが開発され、進行期を含めた慢性疼痛に対する新たな選択薬として用いられている。

これらの薬物療法に併用してヒアルロン酸やステロイドの関節内注射を行う。ヒアルロン酸は、プロスタグランジン E2 の関節液中への蓄積抑制や、interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、IL-6 や tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) などの炎症性サイトカインの産生抑制などの抗炎症作用と<sup>3</sup>、軟骨破壊作用を持つ matrix metalloproteinase (MMP)-1, 3, 13 の分泌抑制、アグリカナーゼ 1 の発現抑制、軟骨細胞増殖、II 型コラーゲンやアグリカンの産生増強などの軟骨保護作用<sup>4-6</sup> が報告されている。まずは週 1 回投与を 5 週続け、症状緩和に有効であれば 2~4 週に 1 回行う。またステロイド注射は関節炎症状に対する抗炎症効果が著明である。しかし、ヒアルロン酸の漫然とした長期継続や、ステロイドの頻回使用は、化膿性関節炎や関節軟骨破壊を生じる危険性があり、行うべきではない。

### 膝 OA の外科的治療

保存的治療は、一時的な症状緩和の効果はあるが、症状の原因である関節軟骨を含めた関節内組織の変性・変化を修復するものではなく、治療中も徐々に病

期は進行する。そこで、これらの保存的治療では疼痛コントロールが困難な症例や、ADLやQOLの低下をきたす症例には外科的治療を行う。手術法は、膝周囲骨切り術 (around the knee osteotomy : AKO), 人工膝関節単顆置換術 (unicompartmental knee arthroplasty : UKA), および人工膝関節全置換術 (total knee arthroplasty : TKA) がある。

膝関節は、膝蓋大腿関節と内側および外側脛骨大腿関節で構成されるが、片側の脛骨大腿関節のみに病変が限局していれば、活動性の高い比較的若年者にはAKO、膝蓋大腿関節の変形が軽度な高齢者にはUKAが有効である。

手術手技や骨切り後の骨を固定するプレートとスクリュー、人工関節インプラントの進歩、さらにはコンピュータナビゲーションやロボティックテクノロジーが導入され、近年では外科的治療の術後10~20年の良好な成績も報告されている。本邦における年間のTKA症例数は8万例と報告されており、今後、さらに高齢者の増加とともに膝OAに対する手術数が増えることが予想されている。当院では2021年からロボティックテクノロジーを導入して正確で安全なTKAやUKAを目指している。

### 多血小板血漿

#### (platelet rich plasma : PRP) 療法

膝OAの外科的治療は有効であるが、手術にいたるまでの保存的治療の選択肢が少ないことが問題であった。本邦において、画像上で膝OAを認める患者は55歳頃から急増し、70代では男性48.2%、女性71.9%、80歳以上では男性51.6%、女性80.7%、このうち1/3が症状を有していると報告されていることから、手術適応の症例は非常に多いと考えられる<sup>1</sup>。しかし、手術はできれば受けたくない、高齢なので希望しない、といった患者が多数おり、痛みを我慢しながら生活していることも多い。

そこで、近年、新たな選択肢の1つとして保険適用外ではあるが間葉系幹細胞治療やPRP療法などのバイオセラピーと呼ばれる治療法が開発された。バイオセラピーは、従来の保存的治療では効果が少ないが現段階ではまだ手術までは考えていない、症状が強く保存的治療では効果が少ないが、手術が必要なほどには膝の変形が進行していない、などの患者に対し適応がある。

PRP療法は、患者自身の血液から血小板成分を選択的に濃縮して使用し、血小板に含まれる成長因子の働きにより、患部の疼痛の軽減や、損傷した組織の修復

を目的とする治療である<sup>7,8</sup>。1990年代に口腔外科の治療法として研究が開始され、われわれも膝関節組織の再生医療への応用を試みてきた<sup>9,10</sup>。現在では、主に美容外科やスポーツ医学を中心とした分野での再生医療として知られている。

血小板は血液1μLに10~40万個含まれ、血液全体の1%以下である。血小板には軟骨細胞増殖や血管形成の促進など、組織修復能のある血小板由来成長因子 (platelet derived growth factor : PDGF), 形質転換成長因子 (transforming growth factor β : TGF-β), 血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF), 線維芽細胞成長因子 (fibroblast growth factor : FGF), インスリン様成長因子 (insulin like growth factor : IGF) などの成長因子が含まれている。そこで、スポーツ医学においては、野球選手の肘靭帯損傷の治療薬などとして使用されており、良好な効果が報告されている。さらに組織再生の観点から、近年、変形性関節症 (osteoarthritis : OA) に対しても試みられており、ヒアルロン酸注射より関節機能の改善や疼痛の軽減効果が強いと報告されている<sup>11,12</sup>。

PRP療法は保険診療の適用外のため自費診療であるが、治療自体は厚生労働省で許可されている。当院でのPRP療法は、日本先進医療医師会特定認定再生医療等委員会、厚生労働省再生医療等提供計画 (PB3190043)、日本医科大学付属病院倫理委員会 (30-7-960) で承認されている。現在、様々な企業からPRPが販売され、また医療施設によっては独自で作成したPRPを使用していることもあり、PRPの含有成分、投与回数や治療費用などは統一されていない。また、白血球には炎症性サイトカインや抗炎症性サイトカインが含まれていることから、PRPに白血球を含有するかどうかで効果や合併症に影響することが考えられているが、いまだ一定の見解はない。

現在、日本医科大学整形外科・リウマチ外科 膝関節外来では、血小板由来因子濃縮物 凍結乾燥 (platelet-derived factor concentrated-freeze dry : PFC-FD, CellSource, Tokyo, Japan) と、自己タンパク質溶液 (autologous protein solution : APS, Zimmer Biomet, Warsaw, IN, USA) の2種類のPRP療法を施行している<sup>13-15</sup>。

全血液を1回遠心分離して作製する従来のPRPと比べ、PFC-FDやAPSはさらに遠心分離などの追加処理を加えることで、高濃度の成長因子や抗炎症性サイトカインが抽出できることから、従来法より効果の増強や持続などが期待されている。患者に対して施行する処置は採血と膝関節注射であり、従来のPRP療法と同

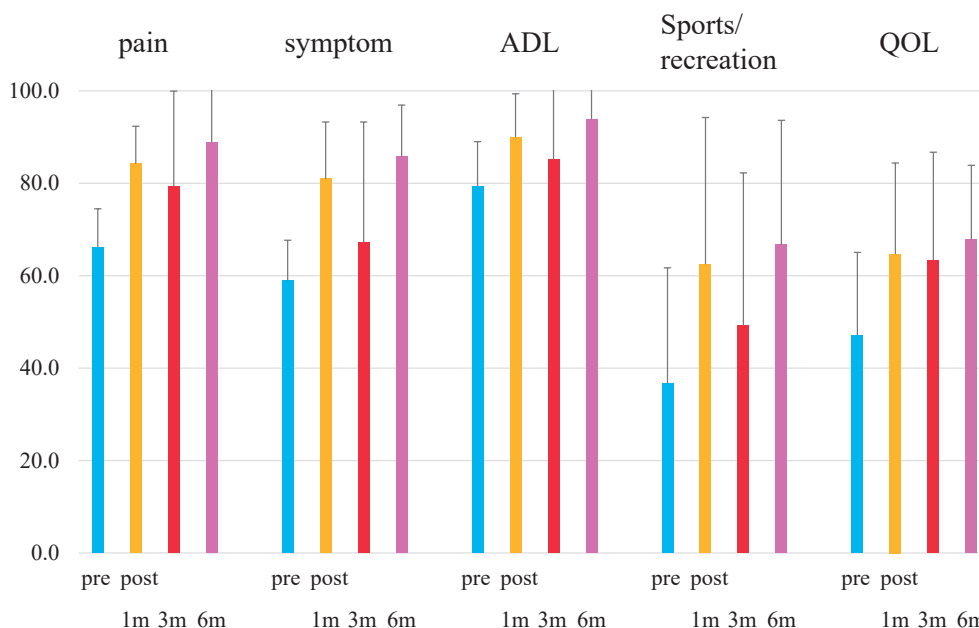


Fig. 1 KL分類 grade II の KOOS の変化

KOOS の pain, symptom, ADL, sports/recreation, QOL の全 5 項目において、投与前と比較し 1 カ月で改善し、6 カ月まで維持されていた (n=6)。

KL 分類：Kellgren-Lawrence 分類, KOOS：the Knee injury and Osteoarthritis

Outcome Score, pre：投与前, post：投与後, 1 m：1 カ月, 3 m：3 カ月, 6 m：6 カ月

様である。PRP 療法の適応や PFC-FD と APS の選択などは、当院膝関節外来（月曜日、水曜日）で病状を判断し、決定している。

#### PFC-FD 療法

通常の採血方法で静脈から約 60 mL の血液を採取し、院外の専門施設で作製する。まず、全血液を遠心分離し、従来の PRP を採取する。次に、もう 1 回遠心分離して PRP を濃縮し、フィルター濾過によって無細胞化した後、凍結乾燥し PFC-FD を作成する。そして、初回採血から 4 週後に、通常の関節腔内注入と同じ手技で外来処置として行う。従来の PRP と比べ、PDGF-BB, TGF- $\beta$ , VEGF, 上皮成長因子 (epidermal growth factor：EGF), インターロイキン-1 受容体拮抗物質 (interleukin 1 receptor antagonist：IL-1ra) などの成長因子やサイトカインが高濃度に含有されている<sup>13</sup>。

膝 OA に PFC-FD 単回投与を行い 12 カ月経過観察した研究では、62% で症状の改善が報告されている。ただし、40% 近くでは効果はなく、また KL 分類 grade I および II に対しては高率で効果が期待できるが、grade IV では効果のない症例が多いのが現状である<sup>16</sup>。

#### APS 療法

通常の採血方法で静脈から約 55 mL の血液を採取し、当院内の専用施設で作製する。まず、全血液を遠心分離し、従来の PRP を採取する。次に、もう 1 回遠心分離して脱水、濾過操作を加えることで、PRP から高濃度の成長因子を採取する。同時に、白血球を含有しており、IL-1ra, soluble IL-1 receptor II (sIL-1RII), soluble tissue necrotic factor receptor I (sTNF-RI, sTNF-RII) などの炎症性サイトカインを高濃度含んだ APS が得られる。このため、従来の PRP と比べ、高濃度の成長因子による効果に加え、抗炎症作用も期待できる。血液採取から 1~2 時間で作製できるため、同日に、採血から関節腔内注入を外来処置として行う<sup>14,15</sup>。

膝 OA の APS 単回投与は、KL 分類 grade II および III に投与すると、70% 以上の患者で症状の緩和が得られ、3 年間効果が持続するとの報告もある<sup>14</sup>。

#### 当院での APS の治療経験

当院で導入初期に APS 療法を施行した 12 症例に対し患者立脚型評価法である the Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) で検討した。対象は当院で APS 単回投与した男性 5 例、女性 7 例で、投与時平均年齢  $67.8 \pm 9.8$  歳、投与時 KL 分類では

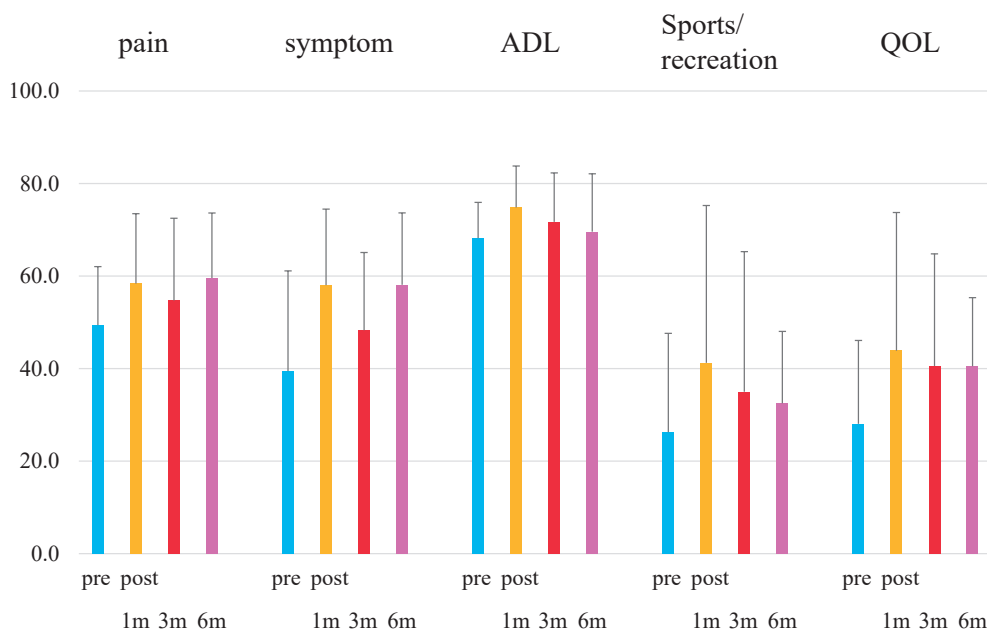


Fig. 2 KL分類 grade III の KOOS の変化  
Grade II 同様に KOOS は全 5 項目で改善した (n=4).

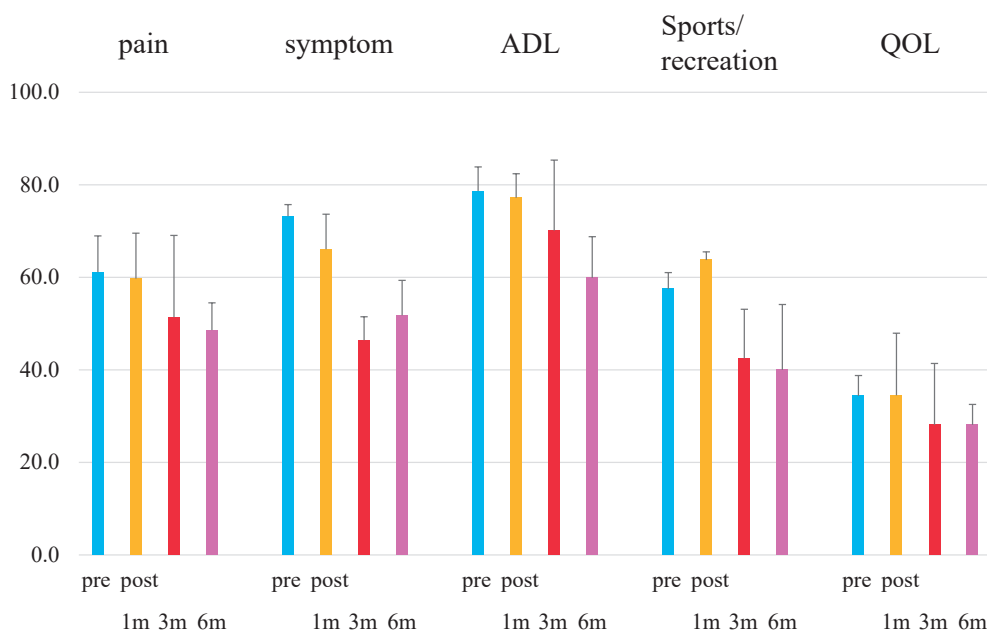


Fig. 3 KL分類 grade IV の KOOS の変化  
明らかな KOOS の改善は認めなかった (n=2).

grade II 6 例, grade III 4 例, grade IV 2 例であった。投与前および投与後 1 カ月, 3 カ月, 6 カ月で KOOS を評価した。

その結果, KOOS の pain, symptom, ADL, sports/recreation, QOL の検討項目において, grade II (Fig. 1) および grade III (Fig. 2) では投与 1 カ月で改善し, 6 カ月間維持されていた。しかし, grade IV の 2

例では症状の改善は認めなかった (Fig. 3)。症状改善が grade II~III の 14 例で得られたため, 初期から中期での膝 OA に対し APS は効果が期待できる。しかし, grade IV の 2 例では症状は改善せず, そのうち 1 例は, 投与 1 年後に TKA を施行したことから, 末期膝 OA に対しては PRP 療法の効果は少ないと考えた。

### まとめ

膝 OA の病態と、保存的治療から外科的治療、さらに当院において自由診療で行っている PRP 療法について概説した。

本邦は 2007 年に 65 歳以上の人口が 21% を超え、超高齢社会となった。また 2009 年から総人口が減少し、平均寿命の延伸とともに、高齢者は 2040 年代には 35% になると推測されている<sup>17</sup>。これと同時に、今後、膝 OA 患者もさらに増加すると予想できるが、関節疾患は要介護・要支援の主な原因疾患の 1 つであることから<sup>18</sup>、膝 OA の適切な治療が重要である。

PRP 療法は、膝 OA に対する従来の保存的治療と外科的治療の間に位置する新たな治療法であるが、近年、インターネットなどの情報から、過度な期待を抱いている患者も多い。初期から進行期の膝 OA に対し、一定期間の症状緩和効果は期待できるが、治療効果のない症例があることや、関節軟骨の変性が根本的に再生することはないことなどを十分に説明した上で、慎重に適応を判断する必要がある。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反なし。

### 文献

1. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al.: Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 620-628.
2. Kellgren JH, Lawrence JS: Osteoarthrosis and disk degeneration in an urban population. *Ann Rheum Dis* 1958; 17: 388-397.
3. Asari A, Miyauchi S, Matsuzaka S, Ito T, Kominami E, Uchiyama Y: Molecular weight-dependent effects of hyaluronate on the arthritic synovium. *Arch Histol Cytol* 1998; 61: 125-135.
4. Ehlers EM, Behrens P, Wunsch L, Kühnel W, Russlies M: Effects of hyaluronic acid on the morphology and proliferation of human chondrocytes in primary cell culture. *Ann Anat* 2001; 183: 13-17.
5. Julovi SM, Yasuda T, Shimizu M, Hiramitsu T, Nakamura T: Inhibition of interleukin-1beta-stimulated production of matrix metalloproteinases by hyaluronan via CD44 in human articular cartilage. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 516-525.
6. Yatabe T, Mochizuki S, Takizawa M, et al.: Hyaluronan inhibits expression of ADAMTS4 (aggrecanase-1) in human osteoarthritic chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1051-1058.
7. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T: Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009; 27: 158-167.
8. Engebretsen L, Steffen K, Alsousou J, et al.: IOC consensus paper on the use of platelet-rich plasma in sports medicine. *Br J Sports Med* 2010; 44: 1072-1081.
9. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR: Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998 Jun; 85: 638-646.
10. Kajikawa Y, Morihara T, Sakamoto H, et al.: Platelet-rich plasma enhances the initial mobilization of circulation-derived cells for tendon healing. *J Cell Physiol* 2008; 215: 837-845.
11. Dai WL, Zhou AG, Zhang H, Zhang J: Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy* 2017; 33: 659-670.
12. O'Connell B, Wragg NM, Wilson SL: The use of PRP injections in the management of knee osteoarthritis. *Cell Tissue Res* 2019; 376: 143-152.
13. Araki J, Jona M, Eto H, et al.: Optimized preparation method of platelet-concentrated plasma and noncoagulating platelet-derived factor concentrates: maximization of platelet concentration and removal of fibrinogen. *Tissue Eng Part C Methods* 2012; 18: 176-185.
14. Kon E, Engebretsen L, Verdonk P, Nehrer S, Filardo G: Autologous Protein Solution Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: 3-Year Results. *Am J Sports Med* 2020; 48: 2703-2710.
15. Woodell-May J, Steckbeck K, King W: Potential Mechanism of Action of Current Point-of-Care Autologous Therapy Treatments for Osteoarthritis of the Knee-A Narrative Review. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 2726.
16. Ohtsuru T, Otsuji M, Nakanishi J, et al.: Freeze-dried noncoagulating platelet-derived factor concentrate is a safe and effective treatment for early knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2023. doi: 10.1007/s00167-023-07414-y. Online ahead of print.
17. 総務省統計局 : <https://www.stat.go.jp/data/jinsui/new.html> Accessed Oct 10 2023.
18. 厚生労働省 : <https://www.mhlw.go.jp/index.html> Accessed Oct 10 2023.

(受付 : 2023 年 10 月 16 日)

(受理 : 2023 年 11 月 7 日)

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



## —特集 [患者さんの生活の質 (QOL) 向上を目指して！—自由診療を中心に (4)]—



## 大学病院での美容外科・美容後遺症外来の役割

朝日林太郎

日本医科大学形成外科

日本医科大学付属病院形成外科・再建外科・美容外科では、20年ほど前より美容外科・美容後遺症診療を行っています。現在では電車やテレビの広告などでも美容外科を目にする機会は多くあり、広く身近なものになっていますが、当院の美容外科・美容後遺症診療立ち上げの頃は、まだ美容外科が世の中に広く普及していない時代でした。美容外科は形成外科の一分野であるとともに、高度な形成外科の知識と技術が要求される分野でもあります。形成外科専門医を取得する過程においても、治療経験が期待される一分野でもあります。一方で、一部のトレーニングが不十分な医師による、医学的に明らかに不適切な治療が蔓延していた時代もありました。特に豊胸手術関連で不適切な治療による後遺症患者が多くおり、そうした患者さんを治療できる数少ない治療機関として、実績を上げてきました。

現在では医学の進歩とともに、美容外科学会や美容皮膚科学会など様々な学会が協力して美容医療診療指針などの策定もされており、科学的根拠のある治療を行う正当な美容医療が広がりつつありますが、いまだ不適切、不誠実な治療を提供する医療機関も少なからずあるのが現状です。そのような医療機関において治療を受けた挙げ句、行き場のなくなった患者さんの受け入れ先の1つとして機能することが、われわれの使命です。

また、美容後遺症診療のみならず、通常美容外科治療も行っています。ただ、われわれの大学病院において行う美容診療の役割というのは、通常美容クリニックの役割とはやや異なるものと考えています。ただリスクの低いシンプルな治療を行って売り上げをあげるのではなく、大学病院の強みであるマンパワー、充実した設備、侵襲の高い治療でも安全に治療を提供できる環境をできる限り活かして、通常の小規模な美容クリニックでは対応が難しいような治療を積極的に行っていくことが重要であると考えています。また、大学の美容外科を受診される患者さんは、いくつかの美容クリニックでの治療歴がある場合や、リク

エストがかなり複雑な患者さんが多い印象があります。そのような患者さんにも安全に高い水準の治療を提供することも、われわれの使命であると考えています。

## 美容後遺症外来は「マイナスからゼロ」ではなく、「マイナスからプラス」をめざしていく

病的なマイナスの状態を限りなく正常に近い状態にしていくのが形成外科診療です。これに対して美容外科診療は、もともと病気がないゼロの状態からプラスの方向へ、より患者さんが求める形にしていきます。そして、美容外科によってプラスの状態を求めたのかえってマイナスの状態になってしまったのが美容後遺症の患者さんですが、ここからゼロに戻すことは、美容後遺症診療としては最低限達成すべき目標であり、美容外科医としては、さらに患者さんがもともとめざしていたプラスを実現するようにしていきます(図1)。例えば、不適切な豊胸剤による後遺症のある方は、豊胸剤を除去するのみを行うと、もともと希望された胸の状態とはかけ離れた状態になります。これをいかに安全に希望した状態に近いところまで治療できるかが、美容後遺症診療に求められているものだと思います。

美容後遺症診療は、患者さんそれぞれで経過や状態が異なるため、どのような治療が正解であるか、治療のゴールをどこに設定するかを、患者さんそれぞれに対して考える必要があります。また、美容後遺症診療はすべて保険適用外の自費診療になるため、コスト面も考慮して、治療方針を立てる必要があります。患者さんの多くは美容外科治療ですでに高額な医療費を支払っており、そのうえ全額自費となる美容後遺症診療の費用負担は厳しい場合がほとんどです。これらの問題をクリアすることは非常に難しく、経験を要しますが、治療戦略を立てていく上で、美容外科での経験はもちろん、形成外科における外傷治療や再生医療などの知識と経験が、非常に役立っています。美容外科はあくまでも、体表を扱う外科である形成外科の一分野

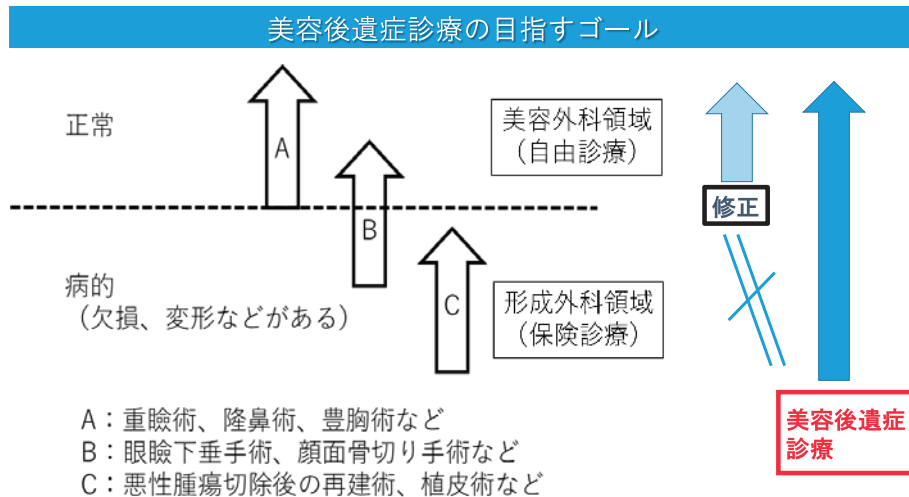


図1

であるという認識を再度実感する機会が多くあります。

様々な問題をうまく解決して、マイナスからプラスを実現できた場合には、患者さんの人生を劇的に良い方向に好転させることができたと実感することができ、やりがいを感じます。

#### 美容後遺症に対する実際の治療例

美容後遺症に関しては、原因も症状も患者さんによって様々ですが、特に当科で相談を受ける機会が多いのが、「非吸収性充填剤」による注入治療後の後遺症と、シワ弛みに対する成長因子注射による後遺症です。

非吸収性充填剤による豊胸は以前から問題になっており、日本美容外科学会をはじめ関連学会から「強く推奨しない治療」として注意喚起はされていますが、法的には特に規制されていません。現在も一部医療機関においては治療が提供されており、これによる合併症・後遺症は多く報告されています。炎症や感染はしばしば妊娠・出産のタイミングで現れてきます。より豊かな生活のために受けた施術で、妊娠・出産という最も幸せな時期に大きな影を落とすこととなります。今は無症状でも、いつトラブルが起きるのかと不安になって外来を受診されるケースもあります。図の症例は32歳の女性で、非吸収性充填剤による豊胸治療後の患者さんです。吸引カニューレなどを用いて皮下の異物はきれいに除去することができました(図2)。ただ、このように完全除去に至るケースは少なく、筋体内などに浸潤した異物が残り、術後炎症や感染を生じるケースもあります。非吸収性充填剤の除去治療はきわめて難しく、根気を要します。

また、血液中の成分である多血小板血漿

(Platelet-rich plasma: PRP) に成長因子(Basic fibroblast growth factor: bFGF)を混ぜて注射するシワの治療に関しても、美容医療診療指針という美容診療におけるガイドライン上ではきわめてリスクの高い治療避治療という位置づけにありますが、この治療による「しこり」や「ふくらみ」の相談を多く受けます。これらの治療においては、外科的に治療を行う場合は傷痕が目立たない箇所からアプローチして除去する必要があります。症例は prp+bFGF 治療後の左頬の硬結に対して、フェイスリフト手術とともに異物除去を行いました(図3)。左頬のしこりは除去され膨らみは改善しており、同時に行ったフェイスリフト手術によりフェイスラインもすっきりとした変化が出ています。

また、注入剤とは少し異なりますが、オステオポールという人工物を鼻先に入れる安易な鼻整形手術後のトラブルも多くみられます。鼻先は皮膚の血流が乏しく、かつ柔らかい軟骨で形が構成されている部位のため、人工物により軟骨や皮膚の構造が破壊される場合があります。このような場合、安全に人工物を除去すると同時に、破壊された軟骨組織の修復と、人工物除去により損なった組織のボリュームや高さを補うような治療が必要になります。

これらのケースに共通していることは、安全に異物の除去や機能的な改善を達成することはもちろんなのですが、いかに健常な状態に戻しつつ、より整容的に良い状態にしていくかを念頭に治療はすすめています。豊胸後のトラブルにおいては、いかに安全に元よりも形の良いバストを形成していくか、シワや弛みのトラブルにおいては、しこりや膨らみを安全に除去しつついかにシワ弛みも改善させるか、オステオポール

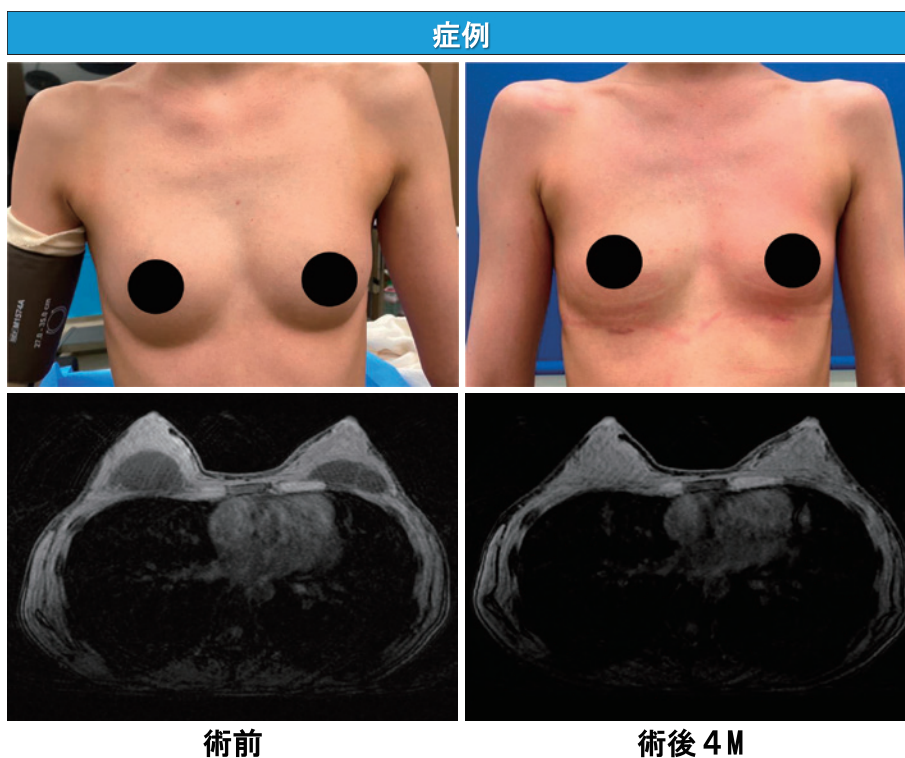


図 2

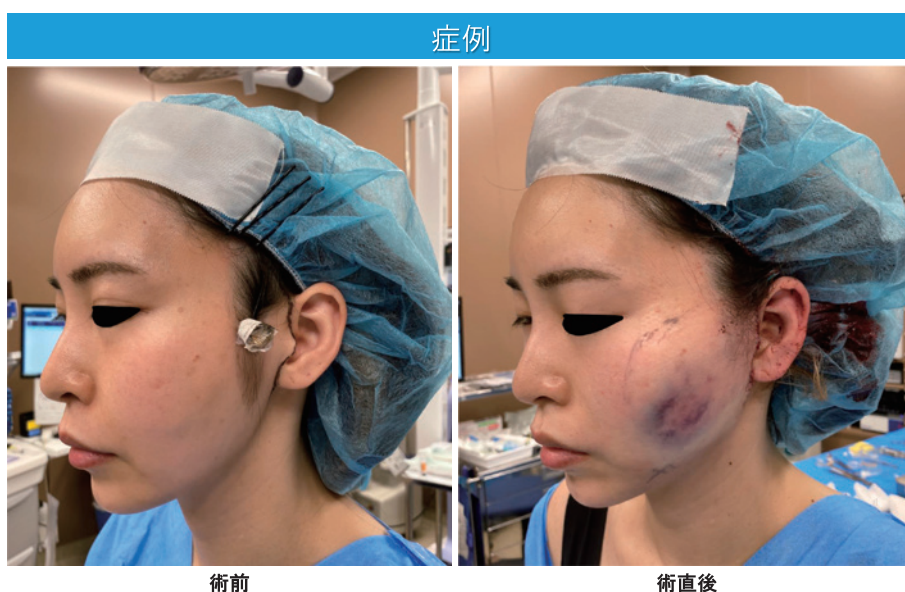


図 3

挿入後に関しては、安全に人工物を除去しつつ、いかに自家組織で除去した分の高さを補うか、といったところです。

#### いままでの成果

2020年4月から日本医科大学附属病院の美容外科・

美容後遺症診療を担当しています。まだ3年と半年程度ですが、特にX (旧 Twitter) などのSNSを通じて、主に美容後遺症についての情報発信を行っていったところ、初診患者さんの数は年々倍増しています。それに伴い治療実績も増えていき、日本美容外科学会や日本形成外科学会をはじめ、多くの学会や学術論文

で成果を発表して実績をあげることができました。しかしあくまでも情報発信や学術活動の最終的な目標は、当院の外来患者が増えることよりも、美容手術を今後考えている人や医療機関への働きかけにより、美容外科の透明性・安全性を向上させることを通じて、美容後遺症患者の数そのものを減らしていくことにあります。

自分自身も美容外科診療に携わっておりますので、あらゆる手術にもリスクが伴うことは十分理解しています。また、そのようなリスクは、手術の難易度や侵襲にかかわらず、簡単な手術でも偶発的に生じる場合があります。偶発的に生じてしまう合併症、後遺症に関しては、ゼロにするのは難しいと思います。しかし、当院に受診される患者さんをみていると、偶発的に生じたというよりは、明らかに不適切な治療や、学会などで注意喚起されている医療材料の使用などによる、必然的に生じた美容後遺症による患者さんがほとんどです。このような患者さんに関しては、美容診療を受ける患者さん、美容診療を提供するクリニック側、双方への働きかけにより、少なくできるのではないかと思います。

#### 今後の展望

日本医科大学形成外科・再建外科・美容外科は、美容外科や美容外科後遺症の診療や教育を行うことができる日本でも数少ない施設です。また、診療科長である小川令先生をはじめとして、臨床にも研究にも精通した一流の形成外科医の意見やアドバイスを伺いながら診療をすすめることができる素晴らしい環境があります。今後はこの素晴らしい環境を活かしながら、自分自身の診療レベルを向上させていくことはもちろんですが、美容外科の知識がある形成外科医、形成外科のベースがある美容外科医を一人でも多く輩出することも、自分の重要な役割であると思います。

大学によっては、美容外科診療を全く行わない形成

外科学教室も少なくありません。これは僕個人としては非常にもったいないと考えます。美容外科診療の経験は、形成外科診療でも多く役に立ちますし、その逆もあります。形成外科関連の学会で、美容外科診療で得られた知識を応用した治療を発表していくことで、形成外科診療と美容外科診療の親和性を、より多くの医師にも伝えていけたらよいと思います。

患者さんへのSNSやテレビ特集などを通じた情報発信に関しても今後も継続的に行っていきたいと考えています。特に美容後遺症に関する発信に関しては、患者さんの個人情報やプライバシーに関してはもちろんですが、治療を受けた患者さんが不用意に不安を助長させるようなことがないようにすることなどにも留意する必要があります。しかし、実際の美容医療を受けて後遺症を患った患者さんと日々向き合う自分だからこそ伝えられることもたくさんあると思いますし、多くの人にとってプラスになるような発信を続けていければと考えています。

今後も当科は美容後遺症におきましてもプライマリーの美容診療におきましても、一層精力的に取り組んでまいります。お力になれそうな患者さんがおられましたら、いつでも当科外来へご紹介いただければ幸いです。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

(受付：2023年10月20日)

(受理：2023年11月7日)

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

## —特集 [患者さんの生活の質 (QOL) 向上を目指して!—自由診療を中心に (5)]—



## 難治性不育症の自由診療

桑原 慶充

日本医科大学付属病院女性診療科・産科

## I. 不育症の原因 (リスク因子) と一般的な取り扱い

妊娠しても2回以上の流産や死産を経験し児が得られない状態を不育症と呼ぶ。日本における調査では、2回以上の連続した流産を経験する率は4.2%、3回以上は0.88%と報告されている<sup>1</sup>。そのため、2回以上の流産を経験する日本人女性は年間約3.1万人、3回以上の流産を経験する女性は年間6,600人発生し、不育症の患者数は累積で30~50万人と推定される。

妊娠初期に流産を反復する場合の原因は、抗リン脂質抗体症候群、子宮形態異常、夫婦染色体異常、血栓性素因や甲状腺機能異常など多岐にわたる (図1)。系統的なスクリーニング検査が重要であり (図2)、抗リン脂質抗体症候群や抗リン脂質抗体症候群や血栓性素因に対してはヘパリンや低用量アスピリンによる抗血栓療法を導入し、子宮形態異常のうち中隔子宮に対しては子宮鏡手術による形成術を考慮する。

妊娠12週以降の流産 (後期流産) は、子宮内感染と頸管無力症が主要な原因となる。妊娠中期に、子宮収縮を伴わない頸管開大より胎胞膨隆・破水に至る場合には、頸管無力症が疑われる。頸管無力症に対しては、次回妊娠の12週以降のなるべく早期に、予防的に経膈的子宮頸管縫縮術 (マクドナルド法、シロッカー法) を実施する。

## II. 原因不明不育症に対する自由診療

妊娠初期の反復流産に対して系統的なスクリーニング検査を実施しても、65%において検査で異常が見つからない。その半数以上は、自然流産の60~80%を占める、偶発的な胎児染色体異常が反復したものと推測される。流産時に絨毛組織を染色体検査に提出することで、母体要因による流産との鑑別が可能となる。

日本医療研究開発機構 (AMED) 成育疾患克服等総合研究事業の「不育症の原因解明、予防治療に関する研究」研究班は、流産回数が3回までであれば、適切な治療がなされれば、次の妊娠で出産率は80%以上であると報告している (偶発的な胎児染色体異常を除く)。そのため、流産回数が少なければ、次回妊娠に大

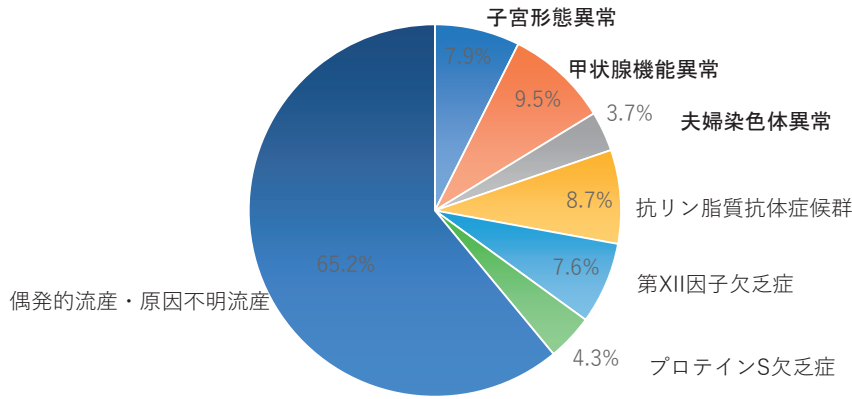
きな不安を持つ必要はないことを説明し、妊娠成立後には不育症を専門とする医師による Tender Loving Care 外来で精神的支援を行っている。一方で、流産回数が5回以上になると、次回妊娠での生児出生率は約50%となり、6回以上では胎児染色体異常を除いても30%前後まで低下する。こうした場合、通常のスクリーニング検査では特定できない母体要因による不育症が疑われることから、当科では、個々の患者背景を考慮して、次に述べる自由診療を提案している。

## ①ネオセルフ抗体検査

抗リン脂質抗体 (antiphospholipid antibody : aPL) は流産や子宮内胎児死亡との密接な関連が知られる自己抗体であり、不育症患者に検出された場合、産科的な抗リン脂質抗体症候群 (obstetric antiphospholipid syndrome : OAPS) と診断される。OAPSの診断が確定すれば、抗血栓療法の導入により生児出産が期待できる。一方で、臨床症状からはOAPSが強く疑われるにもかかわらず、既存のaPLが検出されない症例が存在することから、より精度の高い診断法の開発が期待されてきた。

近年、非免疫細胞において、ミスフォールド蛋白質 (変性蛋白質) が、ヒト白血球型抗原 (HLA) クラスII分子と会合して細胞表面に輸送され、「ネオセルフ抗原」として抗体産生細胞に提示されることが明らかとなり、リウマチを始めとする自己免疫疾患の機序として注目されている<sup>3</sup>。こうしたネオセルフ抗原に対して産生される病原性自己抗体を「ネオセルフ抗体」と呼び、新たな疾患マーカーとしての有用性が示唆される。

OAPSにおいてaPLが標的とする抗原はリン脂質そのものではなく、主にリン脂質と結合したβ2グリオプロテインI (β2GP I) という血漿蛋白であることが知られている。そのため、臨床的にOAPSが疑われる原因不明不育症患者を対象に、変性β2GP IとHLAクラスII分子の複合体に対する「ネオセルフ抗体」(抗β2GPI/HLA-DR抗体) の測定意義が検証され、原因不明不育症患者の約20%で陽性であることが報告され



(1340人の不育症患者を対象とした調査研究)

(出典 Morita K. et al. Journal of Obstetrics and Gynecology Research, 2019; 45:1997-2006)

図1 不育症の原因 (リスク因子) の頻度

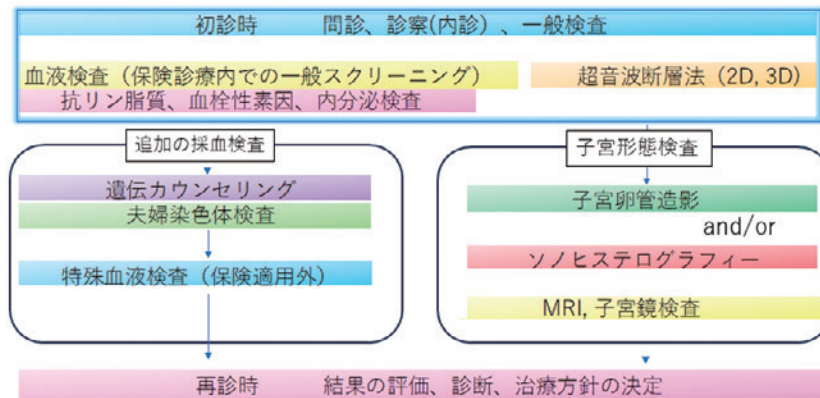


図2 不育症のスクリーニング検査の進め方

た<sup>4</sup>。

ネオセルフ抗体検査は、標準化されたアッセイを外注に委託することが可能である。外来にて凝固促進剤入り採血管に血液 6 mL を採取し、直ちに遠心分離 (1,500×g, 10分) を行ってから、血清を当日中に冷蔵便で検査会社に輸送している。ネオセルフ抗体が陽性の場合には低用量アスピリン療法を基本とし、ヘパリン療法の併用については、既往流産回数、妊娠歴における子宮内胎児死亡、重症妊娠高血圧症候群、胎児発育不全、血栓症の有無を考慮し、個別に判断している。

②免疫グロブリン療法

原因不明の難治性不育症においては、児に対する免疫学的拒絶によって流産を繰り返している可能性が示唆される。そのため、1990年代より、特発性減少性紫斑病やギランバレー症候群などの様々な自己免疫疾患に対する有効性が知られるγグロブリン静注療法 (IVIG療法) が、不育症にも有効であるか検証されて

きた<sup>5</sup>。通常量の IVIG 療法では効果が示されていないが、本邦の既往流産回数 4 回以上の難治性原因不明不育症患者を対象としたパイロット試験において、妊娠早期に 20 g/日を 5 日間投与する大量療法による良好な妊娠転帰が示された<sup>6</sup>。その後、当院も参加した多施設共同研究によって、難治性原発性習慣流産患者に対するランダム化比較試験 (2014~2020 年) が行われた。その結果、妊娠 4~5 週に IVIG 療法を開始した群ではプラセボ群に比べ有意に生児出生率が改善し (IVIG 療法群 : 61.8% vs プラセボ群 : 25%), 妊娠 6 週以降に IVIG 療法を開始した群ではプラセボ群との有意差を認めなかったことから (IVIG 療法群 50.0% vs プラセボ群 : 61.5%), 妊娠 6 週までに投与開始するのが適切であると結論付けている<sup>7</sup>。

不育症の原因として OAPS を認める場合、標準的治療として低用量アスピリン・ヘパリン療法を導入するが、一部に奏功しないケースを経験する。このような場合に IVIG 療法を併用することで、妊娠転帰が改善

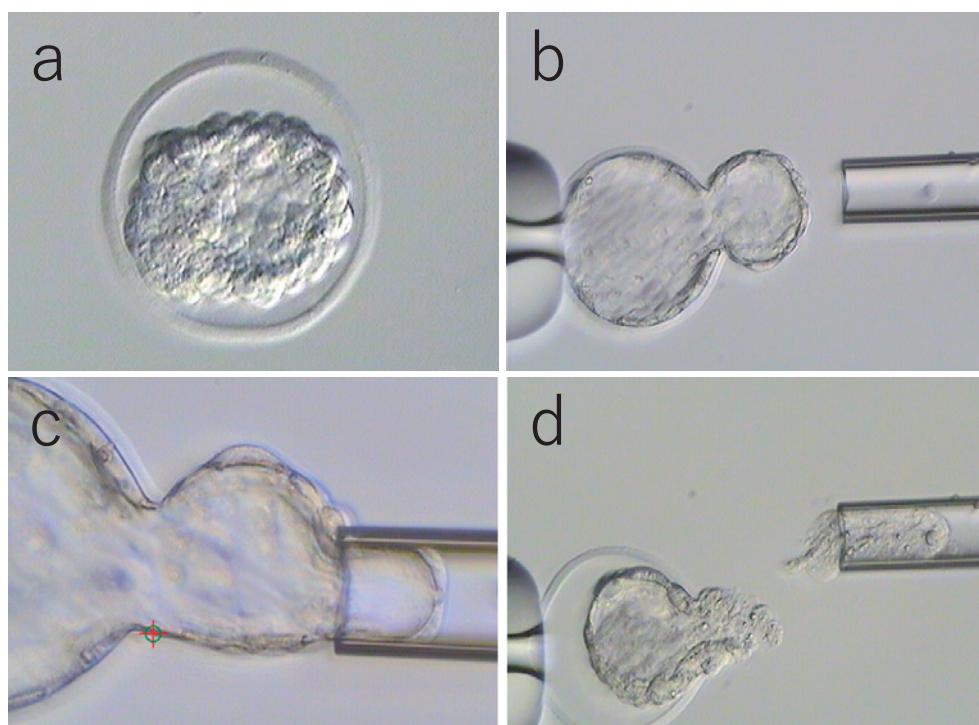


図3 PGT-A/PGT-SRで行う胚盤胞生検

する可能性が示唆されており、原因不明に加えて、標準的治療で生児を得られない場合の不妊症も IVIG 療法の適応と判断している。

具体的な用法としては、妊娠3週5日～妊娠6週以前に入院管理とし、 $\gamma$ グロブリン静注（献血ヴェノグロブリン IH 2,500 mg, 50 mL）8 mL/kg/日を5日間連続で投与している。副作用として、ショック、アナフィラキシー、肝機能障害などを生じる可能性があるため、血液検査を行い、全身状態を確認しながら実施する。耐糖能異常、血栓塞栓症既往、悪性腫瘍、IgA欠損症を合併する場合、重篤な副作用が発症する可能性があり原則として実施できない。治療費は全額自己負担で約120万円と高額であり（体重50～60 kg換算）、患者への十分な説明と同意の上で実施している。

### ③着床前胚染色体異数性検査（PGT-A）

胎児染色体異常の反復が考えられる原因不明不妊症に対しては、次回妊娠における流産の反復を回避する目的で、胚生検による着床前胚染色体異数性検査（PGT-A）を提示する選択がある。当院は日本産科婦人科学会が主導した PGT-A 特別臨床研究（2020年4月～2022年8月）に参加し、大学病院としては最多の94件の症例を報告した。その後も実施認定施設として継続しており、近い将来に先進医療Bの枠組みで保険診療との併用が可能となる見通しがある。

学会の見解・細則で PGT-A の対象となるのは、①過去の体外受精・胚移植で、胎嚢が確認されない結果を2回以上経験している場合、②過去の妊娠で、胎嚢確認後の流産を2回以上経験している場合である。不妊症への適応は後者であり、染色体数に異常のある胚の移植を回避することで、流産率の低下が期待される。繰り返す流産の経験は、心身ともに苦痛な体験であり、決してまれではない胎児染色体異常による偶発的流産を回避できるのは、PGT-Aの最大のメリットである。

胚生検のプロセスは検査の精度や臨床転帰に大きくかわる部分であり、熟練した胚培養士が実施している。生殖補助医療によって得られた形態良好の胚盤胞を（a）、胎児となる内部細胞塊から離れた部分で透明帯をレーザーで切開して突出させ（b）、その部分から細胞を5～10個ほどピペットで吸引し（c）、レーザーで切離す（d）（図3）。得られた検体は、厳格な精度管理を受けている検査会社へ送付し、遺伝子解析を委託する。検査結果はA判定：染色体数が正倍数胚、B判定：モザイク胚、C判定：異数性胚、D判定：ダメージが強く判定不能、の4つに分類され、2～3週間以内に文書で郵送される。正常な細胞と異常な細胞が混在するモザイク胚での移植を検討する際には、臨床遺伝専門医による遺伝カウンセリングの機会を設けている。また、PGT-Aと同じプラットフォームで行われる検査として、特定の染色体間で起こる染色体の構造異

常を調べる着床前胚染色体構造異常検査 (PGT-SR) があり, 夫婦どちらかの染色体に均衡型相互転座や Robertson 型転座など構造異常があり, 流産しやすい体質を認める場合が対象となる. PGT-SR に際しては, 事前に遺伝子診療科で専門医師による遺伝カウンセリングを受けることが必須である.

PGT-A の実施には, 本来は不妊ではない不育症患者においても生殖補助医療が必要であり, 高額な治療費や合併症のリスクが問題となる. また, 生検による胚へのダメージが妊娠率に悪影響を及ぼす潜在的リスクが存在する. さらに現在において, 本治療によって累積生児出生率 (最終的に生児を出産する率) が改善するというエビデンスは存在しない. 以上に鑑みて, 流産回数, 年齢, 不妊の有無などを考慮して, 治療の適応を判断している.

### III. 難治性頸管無力症に対する経腹的子宮頸管縫縮術

経腹的子宮頸管縫縮術 (Transabdominal cervical cerclage : TAC) は, 経腹的アプローチによる頸管縫縮術では生児出生が困難な難治性の頸管無力症に対して有効性が確立されている唯一の術式である. 原法は開腹手術により子宮動静脈と子宮峡部の間の無血管野に糸を通し, 子宮峡部を縫縮する手技であり, 妊娠中に行うものとして 1965 年に初めて報告された<sup>8</sup>. 現在 TAC には, 施行時期 (妊娠中・非妊娠時), 手術アプローチ (開腹法, 腹腔鏡手術, ロボット手術) によって様々なバリエーションが存在し, 83 個の文献を対象とした最新のメタ解析においては, いずれの方法でも奏効率は高く, 臨床転帰には互いに優劣がないと結論付けられている<sup>9</sup>. 欧米を中心に海外では広く実施されているが, 保険収載されていない術式のため, 本邦での実施施設は限られている.

当科では, ①前回妊娠で予防的に経腹的子宮頸管縫縮術を施行したが, 後期流産あるいは超早産に至った症例, ②頸管縫縮術の適応があるが, 円錐切除術や子宮奇形による子宮腔部欠損により経腹的頸管縫縮術が困難な症例を対象とし, 妊娠時に行う開腹法による TAC を実施し, 安全・確実な手術を追究してきた.

#### 1. TAC と経腹的頸管縫縮術の違い

本術式は, 経腹アプローチで子宮頸部を縫縮する通常のシロッカー法やマクドナルド法とは異なり, 腹腔内で子宮峡部を縫縮する術式である (図 4). そのため, 円錐切除術の既往があり子宮腔部が大きく欠損しているような症例でも実施可能である. TAC で縫縮する子宮峡部の組織は平滑筋細胞が主体であるため, 頸

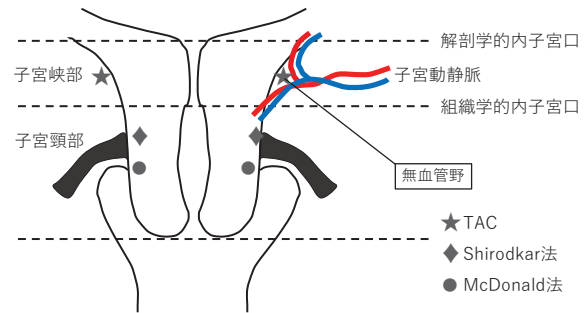


図 4 各頸管縫縮術における縫縮部位

管軟化・熟化の影響は少なく, 支持組織としての強度が維持される. さらに縫合糸が腹腔内に存在するため糸の感染が起こりにくい. TAC には血流が豊富な妊娠子宮の動静脈近傍に糸を通すという手技的な困難さがあるが, 適切に縫縮できれば, 子宮内容を保持する上で経腹的頸管縫縮術に対し絶対的な優位性がある.

#### 2. TAC の有効性

開腹で行う TAC の有用性については, 欧米を中心に複数の観察研究がある. 米国のグループは既往妊娠で経腹的頸管縫縮術が奏功しなかった頸管無力症患者 75 人に対し妊娠中に TAC を実施して, 24 週以降の分娩が 97%, 生児出生率が 96% であったと報告している<sup>10</sup>. フランスのグループは頸管無力症患者 101 人 (既往妊娠において 32 週未満の分娩 76%, 新生児生存率 27.5%) に対し, 妊娠前あるいは妊娠中に TAC を実施して, 32 週以降の分娩が 93%, 新生児生存率は 93.5% であったと報告している<sup>11</sup>. 唯一のランダム化試験では, 既往妊娠で経腹的頸管縫縮術が奏功しなかった女性 111 名を非妊娠時または妊娠中の TAC, 高位の経腹的頸管縫縮術, 低位の経腹的頸管縫縮術に無作為に割り付けている. その結果, 妊娠 32 週未満の早産率が TAC で 8%, 低位の頸管縫縮術で 33%, 高位の経腹的頸管縫縮術で 38% であり, TAC では有意に早産が減少し, 経腹アプローチにおいて縫縮部位の高さによる有効性の違いがなかったと結論している<sup>12</sup>.

#### 3. 手技の実際と工夫

初期流産のリスクが概ね回避された妊娠 11~12 週頃が実施に適した時期であり, 以降は増大した子宮により手技が困難となる. 子宮の弛緩を得るために全身麻酔で行い, 体位は開脚位を選択している. 基本術式として, ①恥骨上の縦切開にて開腹, ②膀胱子宮窩腹膜を切開し, 膀胱を下方に移動 (図 5a), ③子宮頸部を表出し子宮動静脈を確認 (図 5b), ④経腹超音波検



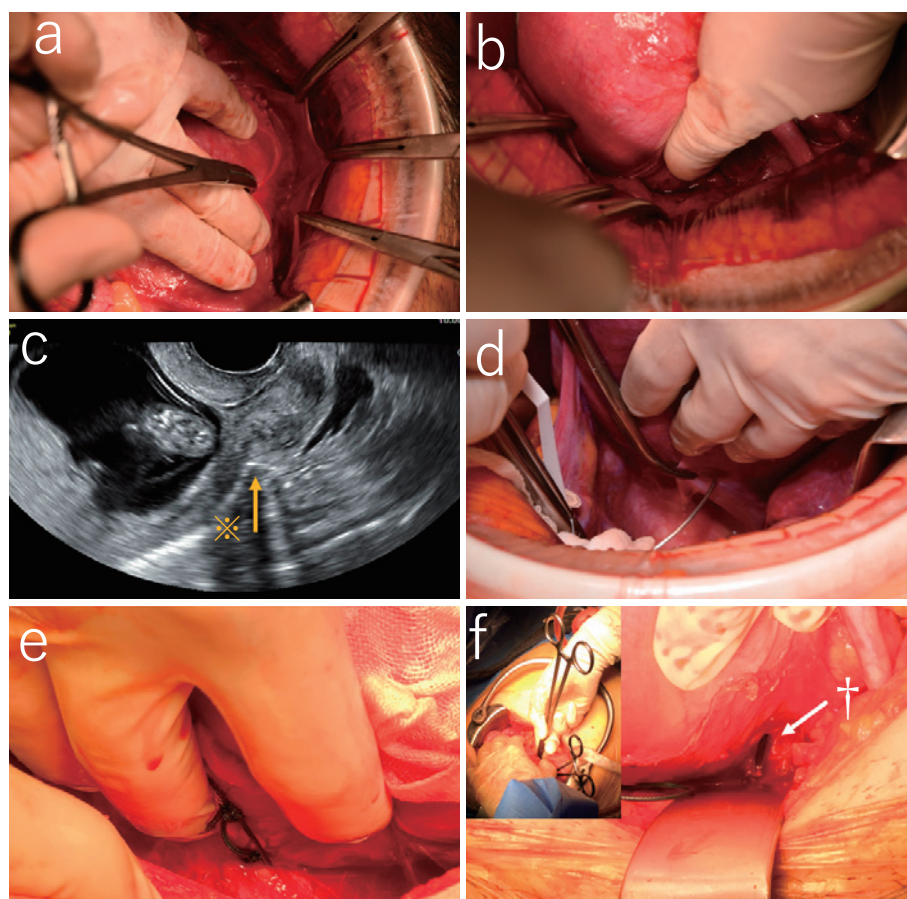


図5 TACの手技の実際

※ 矢印：曲がりペアンで把持した仙骨子宮靭帯起始部付近の超音波像。  
 † 矢印：子宮後方から無血管野を通したライトアングル鉗子の先端部位。

査で至適縫合部位を確認（図5c）、⑤無血管野を圧座し、子宮後方から非吸収性糸（マーシリン糸）を通し前方で強く結紮（図5d, e）、⑥経膈超音波検査を施行し、胎児心拍と子宮血流の正常を確認するという手順を行ってきた。

開腹法のTACは、子宮動脈を触知して避けることで安全・確実に縫縮糸を通せるメリットがあるが、腹腔鏡アプローチに比べて手術侵襲が大きいことがデメリットである。胎児を擁する子宮を牽引することはできないため、①～③の前方操作と、④の後方操作には、広いスペースが必要となる。当科の症例も、これまでの多くの症例で臍横まで皮膚切開を延長する必要があり、術後の疼痛が大きくなり、産後の整容性も損なわれてきた。この点を改善するために、前方・後方操作時に腔内に小タオルを充填して子宮を下方から押し上げ、マーシリン糸の両端針を使用せずに、術野外でライトアングル鉗子を操作して縫合糸を通すというマイナーチェンジを行った（図5f）。その結果、後日の帝王切開分娩に必要な皮膚切開の大きさが手術を完遂で

きるようになり、手術侵襲が大きく軽減した。

#### 4. 術後管理と分娩様式

術後は抗菌薬を点滴投与し、1週間後の退院を原則としている。子宮収縮抑制剤の予防的投与は行っていない。その後は通常の妊婦健診より頻回に外来診察を行い、頸管の状態をモニターする。分娩様式は帝王切開であり、術中に縫縮糸を抜糸する。縫縮部位の上方を横切開して児を娩出した後、触診で確認される縫縮部位の膀胱子宮窩腹膜を一部開放し抜糸する。今後も挙児希望がある場合には、次回の妊娠に向けて縫縮糸を留置する選択もある。

#### 5. 当院の手術成績

当院で過去12年間に実施した16件のTACの臨床成績を示す（図6）。症例には頸部手術歴のない内因性の難治性頸管無力症が約4割含まれている。円錐切除後の2症例については、再度妊娠して2度目のTACを実施している。奏効率は100%で、いずれも周術期

症例	円錐切除既往 8例 内因性頸管無力症 6例 (子宮奇形1例)
実施件数	16件 (14症例)
実施週数	12週1日 ± 5.3日
手術時間	121 ± 16.4分
術中出血量	52 ± 101g (中央値15g)
分娩週数*	妊娠36週5日 ± 4.1日 (中央値妊娠37週2日)
出生体重*	2635 ± 408g (中央値2688g)

\*妊娠継続中の2例を除いた14妊娠の転帰

図6 当施設で実施した TAC の臨床成績

合併症を認めず生児出産に至っている。

## 6. TAC 固有の問題点

TAC 施行後に子宮内胎児死亡に至った場合、その対応が問題となる。第二三半期前半であれば、縫縮テープを留置したまま、頸管拡張を行い、吸引法によって子宮内容除去が可能であると報告されている<sup>13,14</sup>。それ以降の週数で胎児死亡に至った場合は、縫縮糸を腹腔鏡下により除去し、経陰的に児を娩出するなどの方策を講じる必要がある。TAC のもう一つの問題として、本邦の健康保険の対象でないことが挙げられる。入院費用を含め患者の経済的負担は大きく、周術期に有害事象が発症した場合の治療も自費診療となる。

TAC によってのみ生児出産が可能な女性は確実に存在するにもかかわらず、周知度が低いことで患者に適切に情報提供されず、生児出産を断念している女性も少なくないと考えられる。本年度に出版された産婦人科診療ガイドライン2023年度版において、難治性頸管無力症に対して TAC を検討する Answer が記載されたことから、状況が改善してゆくことを期待したい。

## IV. おわりに

当院で実施している、難治性不育症患者に対する自由診療について述べた。いずれも、一般的治療では十分に対応できない状況において、自由診療の柔軟性を生かすことで、個別化医療を提供している。一方で、高額な医療費が患者に大きな負担をかけるというデメリットが常に存在し、将来的には保険診療で提供できるようになることが望まれる。そのためには有効性及び安全性に関するさらなるデータの蓄積が重要であり、当該分野において、その一翼を担っていると自負し、真摯に診療を続けていく所存である。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

## 文 献

1. Sugiura-Ogasawara M, Suzuki S, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T.: Frequency of recurrent spontaneous abortion and its influence on further marital relationship and illness: the Okazaki Cohort Study in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39: 126-131.
2. Morita K, Ono Y, Tsuda S, Nakashima A, Saito S.: Long-term study for the risk factors and outcomes of recurrent pregnancy loss in Japan. *Reproductive Immunology and Biology* 2020; 35: 16-23.
3. Jin H, Arase N, Hirayasu K, et al.: Autoantibodies to IgG/HLA class II complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 3787-3792.
4. Tanimura K, Saito S, Nakatsuka M, et al.: The  $\beta$  2-Glycoprotein I/HLA-DR Complex As a Major Autoantibody Target in Obstetric Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 1882-1891.
5. Egerup P, Lindschou J, Gluud C, Christiansen OB.: The Effects of Intravenous Immunoglobulins in Women with Recurrent Miscarriages: A Systematic Review of Randomised Trials with Meta-Analyses and Trial Sequential Analyses Including Individual Patient Data. *PLoS One* 2015; Oct 30; 10: e0141588. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141588>.
6. Yamada H, Takeda M, Maezawa Y, et al.: A high dose intravenous immunoglobulin therapy for women with four or more recurrent spontaneous abortions. *Obstet Gynecol. ISRN Obstet Gynecol* 2012; 2012: 512732. <https://doi.org/10.5402/2012/512732>.
7. Yamada H, Deguchi M, Saito S, et al.: Intravenous immunoglobulin treatment in women with four or more recurrent pregnancy losses: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eclinical Medicine* 2022 Jun 29; 50: 101527. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101527>.
8. Benson RC, Durfee RB: Transabdominal cervico uterine cerclage during pregnancy for the treatment of cervical incompetency. *Obstet Gynecol* 1965; 25: 145-155.
9. Hulshoff CC, Hofstede A, Inthout J, et al.: The effectiveness of transabdominal cerclage placement via laparoscopy or laparotomy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2023; 5: 100757. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100757>.
10. Debbs RH, DeLa Vega GA, Pearson S, et al.: Transabdominal cerclage after comprehensive evaluation of women with previous unsuccessful transvaginal cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 317.e1-4.
11. Lotgering FK, Gaugler-Senden IP, Lotgering SF, et al.: Outcome after transabdominal cervicoisthmic cerclage. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 779-784.
12. Shennan A, Chandiramani M, Bennett P, et al.: MAVRIC: a multicenter randomized controlled trial of transabdominal vs transvaginal cervical cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222: 261.e1-e9.
13. Martin A, Lathrop E: Controversies in family planning: Management of second-trimester losses in the setting of an abdominal cerclage. *Contraception*

2013; 87: 728-731.

14. Dethier D, Lassey SC, Pilliod R, et al.: Uterine evacuation in the setting of transabdominal cerclage. *Contraception* 2020; 101: 174-177.

(受付：2023年10月11日)

(受理：2023年11月7日)

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

## —特集 [患者さんの生活の質 (QOL) 向上を目指して！—自由診療を中心に (6)]—



## 自由診療で行う遺伝学的検査

山田 岳史<sup>1,2</sup> 山口 達郎<sup>2</sup> 上原 圭<sup>1,2</sup> 佐原 知子<sup>2</sup>  
平岡さゆり<sup>2</sup> 三宅 秀彦<sup>2</sup> 吉田 寛<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 日本医科大学消化器外科

<sup>2</sup> 日本医科大学遺伝診療科

## はじめに

遺伝医学が進歩し、単一遺伝子疾患では原因遺伝子同定に基づく病態解明と治療法開発に貢献している。多因子疾患では発症に関わる遺伝要因の解明や、薬物応答に関係する個体差の解明など、幅広く医学・医療の分野に応用可能な成果をもたらしている。また、悪性疾患では腫瘍細胞が有する体細胞変異により治療法が異なることがある。したがって、今後、遺伝子関連検査（遺伝学的検査、体細胞遺伝子検査および病原体遺伝子検査）を行うことで利益が得られる症例の増加が予想される。現在、遺伝子関連検査が保険適用とされている疾患が増加しつつあるが、いまだ保険適用とされていない疾患は数多く、また未発症者の遺伝学的検査（生殖細胞系列遺伝子検査）は保険適用とされていない。したがって遺伝子関連検査における自由診療が果たす役割は小さくない。本稿では、遺伝性疾患および悪性疾患における保険適用とされた遺伝子関連検査の現状と、自由診療の必要性について概説する。

## ゲノム医療と遺伝学的検査

ゲノムとは、遺伝子「gene」と、すべてを意味する「-ome」を合わせた造語で、その生物種が持つ遺伝子のフルセットを指すが、DNAそのもの、あるいはDNAに含まれる遺伝情報全体を指すこともある。ゲノム情報は体をつくるための、いわば設計図のようなもので、それらを網羅的に調べ、その結果をもとにして、より効率的・効果的に病気の診断と治療などを行うのがゲノム医療である。

遺伝学的検査は、特定の染色体や遺伝子について、病的バリエーションが存在しないかどうかを調べる検査である。遺伝性疾患の有無、薬剤に対する代謝異常、被検者とその血縁者の遺伝情報・家系情報を解析する発症前診断、がんや生活習慣病などにかかりやすいかどうかの診断など、予防医学を前提としたものにまでその役割を拡大してきている。しかし、遺伝学的検査は

その特性から、遺伝性疾患を有する可能性があるすべての患者に強制するものではなく、施行するにあたっては表1に示す遺伝情報の特性を考えた上で判断する必要がある。

## バリエーション (variant) と変異

遺伝情報の多様性を反映して出現する個々の『多様性』を示す用語として、以前は変異 (mutant) が用いられてきたが、現在はバリエーションと呼ぶ。バリエーションとは、単に標準的ヒトゲノム配列とは異なることを意味し、病的な意義の有無にふれていない。臨床的に病的意義がある場合には pathogenic (病的)、病的意義がない場合には benign (病的でない) と呼び病的意義が明らかでないバリエーションは variant of uncertain significance (VUS) という。

## 遺伝子多型 (genetic polymorphism) と VUS

ヒト遺伝子の塩基配列には個人差があり、個体間の塩基配列の違いは1,000塩基に1カ所程度 (0.1%) と考えられている。一般集団中で100人に1人 (1%) 以上の頻度で認められる遺伝子バリエーションは遺伝子多型 (genetic polymorphism) と呼ばれ、大部分は病的意義のないものであるが、一部が比較的低リスクの、単一あるいは多因子遺伝疾患の原因となる場合がある。一方、既知の遺伝性疾患の原因遺伝子に1%以下の低頻度で認められる変異の多くは検査会社の報告書でVUSとして取り扱われる場合が多い。遺伝性乳癌卵巣癌の原因遺伝子であるBRCA1/BRCA2では、VUSの頻度は6.5%と報告されている。

## 血縁者の遺伝学的検査

遺伝学的検査は、治療にはもちろん予防医学においてもその有用性は大きい。顕性遺伝形式をとる疾患では、発症者の第1度近親者が病的バリエーションを有する可能性は50%である。遺伝性悪性腫瘍のほとんどは顕

表1 遺伝情報の特殊性

1	生涯変化しない
2	血縁者間で一部共有される
3	血縁関係にある親族の遺伝型や表現型が比較的正確な確率で予測できる
4	非発症保因者（将来的に病的バリエーション（変異）に起因する疾患を発症する可能性はほとんどないが、当該病的バリエーション（変異）を有しており、次世代に伝える可能性のある者）の診断ができる場合がある
5	発症する前に将来の発症の可能性についてほぼ確実に予測することができる場合がある
6	出生前遺伝学的検査や着床前遺伝学的検査に利用できる場合がある
7	不適切に扱われた場合には、被検者および被検者の血縁者に社会的不利益がもたらされる可能性がある
8	あいまい性が内在している（あいまい性とは、結果の病的意義の判断が変わりうること、病的バリエーション（変異）から予測される、発症の有無、発症時期や症状、重症度に個人差がありうること、医学・医療の進歩とともに臨床的有用性が変わりうること等である）

性遺伝形式であるため、近親者が遺伝学的検査を受ける意義は大きい。しかしながら、血縁者の遺伝学的検査はすべて自由診療で行われる。発症者と同じ病的バリエーションのみを検査するため、原因遺伝子すべてを調べるよりも低額であるが、50,000円程度が必要である。

同じ病的バリエーションを有する親子であっても、表現型が異なることもあるため<sup>1</sup>、起こりうる疾病すべてを想定してサーベイランスを行う必要がある。

#### 保険適用とされている遺伝学的検査

遺伝学的検査は遺伝性疾患が疑われる場合に行うものとし、原則として患者1人につき1回に限り算定できる。ただし、2回以上実施する場合は、その医療上の必要性について診療報酬明細書の摘要欄に記載する必要がある。令和2年度診療報酬改定により140疾患において遺伝学的検査が保険適用とされたが、令和4年度診療報酬改定により191疾患に増加した（表2）。しかし、原因遺伝子が明らかにされている遺伝性疾患はOnline Mendelian Inheritance in Man (OMIM) ウェブサイトによると、約5,700あり、依然として多くの遺伝性疾患の遺伝学的検査は保険適用外である。191疾患の多くは国が定める指定難病である。難病は、1) 発病の機構が明らかでなく、2) 治療方法が確立していない、3) 希少な疾患であって、4) 長期の療養を必要とするもの、という4つの条件を必要としているが、指定難病にはさらに、5) 患者数が本邦において一定の人数（人口の約0.1%程度）に達しないこと、6) 客観的な診断基準（またはそれに準ずるもの）が成立していること、という2条件が加わる。

保険適用とされている遺伝学的検査は、①処理が容易なもの（3,880点）、②処理が複雑なもの（5,000点）、③処理が極めて複雑なもの（8,000点）の3つに分類されている。指定難病338疾患のうち一部の疾患では、客観的診断基準として遺伝学的検査が求められるよう

になり、医療費助成のために遺伝学的検査が必須とされる疾患もある。遺伝性疾患でありながら、血縁者に罹患者がいない場合も少なくないため、遺伝学的検査の意義は大きい。当科でも血縁者に罹患者がいない Ehlers-Danlos syndrome（常染色体顕性遺伝疾患）を2例経験している<sup>2,3</sup>。しかし、338疾患の2/3を占める遺伝性疾患の中で1/3で遺伝学的検査が保険適用になっていない。

#### がんゲノム医療

2019年より包括的がんゲノムプロファイリング検査を用いたがんゲノム医療が保険適用となった。対象は希少がん、原発不明がん、小児がんなどの標準治療がない固形がん、あるいは局所進行もしくは転移が認められ標準治療が終了した（もしくは終了が見込まれる）固形がんである。検査は、がんゲノム医療中核拠点病院、拠点病院、連携病院などの指定病院でのみ受けられることができる。

現在、腫瘍組織を用いる FoundationOne<sup>®</sup> CDx がんゲノムプロファイル（がんに関連する324遺伝子を調べる）と OncoGuide<sup>™</sup> NCC オンコパネル（がんに関連する124遺伝子を調べる）、血液を用いる FoundationOne<sup>®</sup> Liquid CDx がんゲノムプロファイル、Guardant360 CDx、GenMineTOP が保険適用とされているが、PleSSision-Panel 検査や PleSSision-Exome 検査が保険適用外で、自由診療として行われている。PleSSision-Panel 検査は OncoGuide<sup>™</sup> NCC オンコパネルとほぼ同数のがんに関連した145遺伝子を調べるが、PleSSision-Exome 検査ではヒトのほぼすべての遺伝子（約2万種類）を調べる。

本検査を受けることで、7~13%の患者が治療薬を見つけることができる一方で、約5%の患者が遺伝性腫瘍の可能性を指摘される。本邦の大腸癌患者では MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, 等の Lynch syndrome

表2 保険承認されている遺伝学的検査

① 処理が容易なもの 3,880点			
算定 区分	疾患名		
ア	デュシェンヌ型筋ジストロフィー ベッカー型筋ジストロフィー 家族性アミロイドーシス	副腎皮質刺激ホルモン不応症 DYT1 ジストニア DYT6 ジストニア/PTD DYT8 ジストニア/PNKD1 DYT11 ジストニア/MDS DYT12/RDP/AHC/CAPOS	先天性葉酸吸収不全症 異型ポルフィリン症 先天性骨髄性ポルフィリン症 急性間欠性ポルフィリン症 赤芽球性プロトポルフィリン症 X連鎖優性プロトポルフィリン症
イ	球脊髄性筋萎縮症	パントテン酸キナーゼ関連神経変性症/ NBIA1	遺伝性コプロポルフィリン症 晩発性皮膚ポルフィリン症
ウ	筋強直性ジストロフィー 先天性難聴	根性点状軟骨異形成症1型 家族性部分性脂肪萎縮症	肝性骨髄性ポルフィリン症 原発性高カイロミクロン血症 無βリボタンパク血症 タナトフォリック骨異形成症
エ	ライソゾーム病(ムコ多糖症I型, ムコ多糖症II型, ゴーシェ病, ファブリ病およびポンベ病を含む.) 脆弱X症候群	オ ソトス症候群 CPT2欠損症 CACT欠損症 OCTN-2異常症	遺伝性膝炎 嚢胞性線維症 アッシュャー症候群(タイプ1, タイプ2, タイプ3)
オ	TNF受容体関連周期性症候群 中條-西村症候群 家族性地中海熱 ベスレムミオパチー 過剰自己食食を伴うX連鎖性ミオパチー 非ジストロフィー性ミオトニー症候群 遺伝性周期性四肢麻痺 禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症 結節性硬化症 肥厚性皮膚骨膜炎	β-ケトチオラーゼ欠損症 メチルグルタコン酸血症 グルタル酸血症2型 先天性副腎低形成症 ATR-X症候群 ハッチンソン・ギルフォード症候群 軟骨無形成症 ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病 ラフォラ病 セピアブテリン還元酵素欠損症 芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症 オスラー病	カナバン病 先天性グリコシルホスファチジルイノシトール欠損症 大理石骨病 脳クレアチン欠乏症候群 ネフロン癆 家族性低βリボタンパク血症1(ホモ接合体) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
② 処理が複雑なもの 5,000点			
算定 区分	疾患名		
ア	福山型先天性筋ジストロフィー 脊髄性筋萎縮症	CFC症候群 コステロ症候群 チャージ症候群	③ 処理が極めて複雑なもの 8,000点 算定 区分 ア 栄養障害型表皮水疱症 先天性QT延長症候群
イ	ハンチントン病 網膜芽細胞腫 甲状腺腫様痛 多発性内分泌腫瘍症1型	リジン尿性蛋白不耐症 副腎白質ジストロフィー ブラウ症候群 瀬川病 鰓耳腎症候群 ヤング・シンブソン症候群 先天性腎性尿崩症 ビタミンD依存性くる病/骨軟化症 ネイルパテラ症候群(爪膝蓋症候群)/ LMX1B関連腎症 グルコーストランスポーター1欠損症	ウ メーブルシロップ尿症 メチルマロン酸血症 プロピオン酸血症 メチルクロトニルグリシン尿症 MTP(LCHAD)欠損症 色素性乾皮症 ロイスディーツ症候群 家族性大動脈瘤・解離 神経有棘赤血球症 先天性筋無力症候群 原発性免疫不全症候群 ペリー症候群 クルーゼン症候群 ファイファー症候群 アントレー・ビクスラー症候群 タンジール病 先天性赤血球形成異常性貧血 若年発症型両側性感音難聴 尿素サイクル異常症 マルファン症候群 血管型エーラスダロス症候群 遺伝性自己炎症疾患 エプスタイン症候群
ウ	フェニルケトン尿症 ホモシチン尿症 シトルリン血症(1型) アルギノコハク酸血症 イノ吉草酸血症 HMG血症 複合カルボキシラーゼ欠損症 グルタル酸血症1型 MCAD欠損症 VLCAD欠損症 CPT1欠損症 隆起性皮膚線維肉腫 先天性銅代謝異常症	ウイバー症候群 コフィン・ローリー症候群 モワット・ウィルソン症候群 肝型糖原病(糖原病I型, III型, VI型, IXa型, IXb型, IXc型, IV型) 筋型糖原病(糖原病III型, IV型, IXd型) 先天性プロテインC欠乏症 先天性プロテインS欠乏症 先天性アンチトロンビン欠乏症 筋萎縮性側索硬化症 家族性特発性基底核石灰化症 縁取り空砲を伴う遠位型ミオパチー シュワルツ・ヤンベル症候群 肥大型心筋症 家族性高コレステロール血症 先天性ミオパチー 皮膚下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症 神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症 先天性無痛無汗症 家族性良性慢性天疱瘡 那須・ハコラ病 カーニー複合 ペルオキシソーム形成異常症 ペルオキシソームβ酸化系酵素欠損症 プラスマローゲン合成酵素欠損症 アカタラセミア 原発性高シュウ酸尿症I型 レフサム病	エ 先天性筋無力症候群 原発性免疫不全症候群 ペリー症候群 クルーゼン症候群 ファイファー症候群 アントレー・ビクスラー症候群 タンジール病 先天性赤血球形成異常性貧血 若年発症型両側性感音難聴 尿素サイクル異常症 マルファン症候群 血管型エーラスダロス症候群 遺伝性自己炎症疾患 エプスタイン症候群 ドラベ症候群 コフィン・シリス症候群 歌舞伎症候群 肺胞蛋白症(自己免疫性又は先天性) スーナン症候群 骨形成不全症 脊髄小脳変性症(多系統萎縮症を除く) 古典型エーラス・ダンロス症候群 非典型型溶血性尿毒症症候群 アルポート症候群 ファンコニ貧血 遺伝性鉄芽球性貧血 アラジール症候群 ルビンシュタイン・テイビ症候群 ミトコンドリア病
エ	プリオン病 クリオピリン関連周期性熱症候群 神経フェリチン症 先天性大脳白質形成不全症(中枢神経白質形成異常症を含む.) 環状20番染色体症候群 PCDH19関連症候群 低ホスファターゼ症 ウィリアムズ症候群 アペール症候群 ロスムンド・トムソン症候群 ブラダー・ウィリ症候群 1p36欠失症候群 4p欠失症候群 5p欠失症候群 第14番染色体父親性ダイソミー症候群 アンジェルマン症候群 スミス・マギニス症候群 22q11.2欠失症候群 エマヌエル症候群 脆弱X症候群関連疾患 ウォルフラム症候群 高IgD症候群 化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群 先天異常症候群		

表3 BRCA1/2の遺伝学的検査が保険適用とされている患者

1	転移性、再発もしくはHER2陰性の術後薬物療法の適応となる乳癌患者
2	初発の進行卵巣癌患者
3	治療不能な膵癌患者
4	転移性去勢抵抗性前立腺癌患者
5	遺伝性乳癌卵巣癌症候群が疑われる乳癌もしくは卵巣癌患者

表4 どのような乳癌患者にBRCA遺伝学的検査を推奨するか？

1	検査を検討している本人の乳癌の罹患状況を問わず、血縁者がすでにBRCA1/2に病的バリエーションをもっていることがわかっている
2	45歳以下で診断された乳癌
3	60歳以下でサブタイプがトリプルネガティブと診断された乳癌
4	両側または片側に2個以上の原発性乳癌を診断された
5	男性で乳癌と診断された
6	血縁者（第三度近親者以内）に乳癌または卵巣癌、膵癌患者がいる
7	HER2陰性の手術不能または転移再発乳癌でオラパリブの投与が検討されている
8	がんゲノムプロファイリング検査の結果、BRCA1/2の病的バリエーションを生まれつきもっている可能性がある

の原因遺伝子や、遺伝性乳癌卵巣癌症候群の原因遺伝子であるBRCA1, BRCA2, Li-Fraumeni症候群の原因であるTP53に病的バリエーションが見つかることが多い<sup>4</sup>。BRCA1またはBRCA2に病的バリエーションを有する場合には、乳癌、卵巣癌以外にも前立腺癌、膵癌、食道癌、胃癌、胆管癌等のリスクが高いことも報告されており<sup>5</sup>、血縁者が、がん発症リスクを知るために遺伝学的検査を受ける意義は大きい<sup>6</sup>が、これらはすべて自由診療の対象となる。

#### 遺伝性腫瘍

遺伝性腫瘍が疑われる患者に対する遺伝学的検査で最も多いのは遺伝性乳癌卵巣癌に対するBRCA1/2の検査である。BRCA1/2の遺伝学的検査が保険適用とされる条件を表3に示す。すべての卵巣癌患者がBRCA1/2遺伝学的検査の対象となるが、乳癌患者では表4に示した条件があてはまる患者のみが保険適用となり、その他の患者でBRCA1/2の遺伝学的検査を行う場合には自由診療である。

遺伝性(家族性)大腸腺腫症(Familial adenomatous polyposis: FAP)は大腸に多数のポリープを認める遺伝性疾患であるが、典型例では大腸に100個以上認めるため、遺伝学的検査は必須ではない。しかし、これら典型例で、APCに病的バリエーションが同定されるのは60%である<sup>6</sup>。ポリープが20個以上あるが100個以内の場合にはAttenuated typeのFAPが疑われ、家族歴の聴取とともに責任遺伝子であるAPCやMUTYHの遺伝学的検査が有用であることがあるが、これらの

遺伝学的検査は自由診療である。

#### 周産期医療における自由診療

周産期医療と関連した保険適用されている代表的な遺伝学的検査として、流産絨毛染色体検査(POC)とY染色体微小欠失検査がある。POCの保険適用は、自然流産の既往のある患者が対象となり、施設要件がある。Y染色体微小欠失検査は、生殖補助医療を受けている不妊症の男性患者に対して、精巣内精子採取術の適応の判断を目的として実施できる。一方、自由診療で行われている検査として、着床前診断や出生前診断がある。これらの検査は主に染色体疾患が対象となっているが、家族歴などリスクのあるカップルに対しては遺伝子解析が用いられる。他の自由診療の検査としては常染色体潜性遺伝病の保因者をあらかじめ調べるcarrier screeningがあり<sup>7</sup>、海外では消費者直販型遺伝子検査、いわゆるDTC(direct to consumer)遺伝子検査として販売されている国もある。これらの検査はカップルの妊娠や出産における意思決定に役立つ可能性をもつが、必ずしも受けなくてはならない検査とも言いがたい。したがって、後述する遺伝カウンセリングの実施が必要と考えられる。

#### 遺伝カウンセリング

『医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン』(2022年版)には、“遺伝学的検査・診断に際して、必要に応じて適切な時期に遺伝カウンセリングを実施する。遺伝カウンセリングは、情報提供だけで

はなく、患者・被検者等の自立的選択が可能となるような心理的社会的支援が重要であることから、当該疾患の診療経験が豊富な医師と遺伝カウンセリングに習熟した者が協力し、チーム医療として実施することが望ましい。”と記載されており、遺伝学的検査を受けるすべての患者が遺伝学的検査を受ける前後に遺伝カウンセリングを受けることが推奨されている。しかし、未発症者の遺伝カウンセリングは自由診療である。

未発症であるがゆえに、遺伝学的検査を受けるべきかどうかを判断するために、専門家から遺伝学的検査を受けることのメリットとデメリット、受けないことのメリットとデメリットに関する十分な説明が必要とされている。

### おわりに

近年の遺伝学的検査の進歩には目を見張るものがあるが、まだまだ患者の健康にとって有用な検査の多くが自由診療であり、未発症血縁者の検査はすべて自由診療である。古くから『予防に優る治療なし』と言われるが、類縁疾患の遺伝学的検査を含めたパネル検査により疾患リスクを有する未発症者を拾い上げ、効率よくサーベイランスが行えるような医療体制が一日でも早く整うことを期待している。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

### 文献

1. Kananazawa Y, Yamada T, Yamaguchi T, et al: A novel germline SMAD4 variant detected in a Japanese family with juvenile polyposis syndrome and hereditary hemorrhagic telangiectasia. Japanese

journal of clinical oncology 2023; 53: 275-279.

2. Kakinuma D, Yamada T, Kanazawa Y, Matsuno K, Sahara T, Yoshida H: A case of vascular Ehlers-Danlos syndrome with a ruptured hepatic artery after surgical treatment of peritonitis caused by the perforation of the colon. Surgical case reports 2021; 7: 74.
3. Kanaka S, Yamada T, Matsuda A, et al: Successful multidisciplinary management of vascular Ehlers-Danlos syndrome. Clinical journal of gastroenterology 2022; 15: 146-150.
4. Fujita M, Liu X, Iwasaki Y, et al: Population-based Screening for Hereditary Colorectal Cancer Variants in Japan. Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2022; 20: 2132-2141.
5. Momozawa Y, Sasai R, Usui Y, et al: Expansion of Cancer Risk Profile for BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. JAMA oncology 2022; 8: 871-878.
6. Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW, et al: Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. JAMA: the journal of the American Medical Association 2012; 308: 485-492.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists: Committee Opinion 691 Carrier Screening for Genetic Conditions. <https://www.acog.org/-/media/project/acog/acogorg/clinical/files/committee-opinion/articles/2017/03/carrier-screening-for-genetic-conditions.pdf> Accessed Oct 1 2023.

(受付：2023年10月15日)

(受理：2023年11月7日)

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



### ヒト iPS 細胞由来一次感覚神経の分化誘導

坂井 敦<sup>1</sup> 丸山 基世<sup>1,2</sup> 荒川 亮介<sup>1</sup> 鈴木 秀典<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 日本医科大学薬理学

<sup>2</sup> 日本医科大学実験動物管理室

### Differentiation Induction of Primary Sensory Neurons from Human iPS Cells

Atsushi Sakai<sup>1</sup>, Motoyo Maruyama<sup>1,2</sup>, Ryosuke Arakawa<sup>1</sup> and Hidenori Suzuki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, Nippon Medical School

<sup>2</sup>Division of Laboratory Animal Science, Nippon Medical School

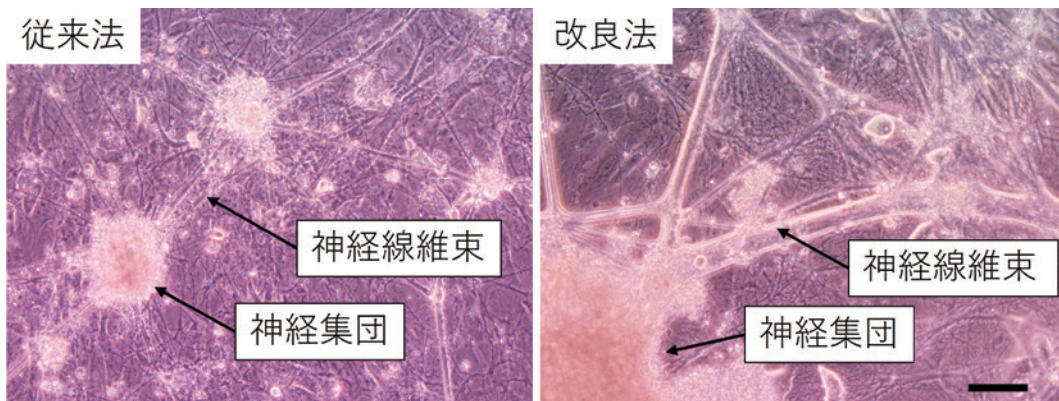


図 1

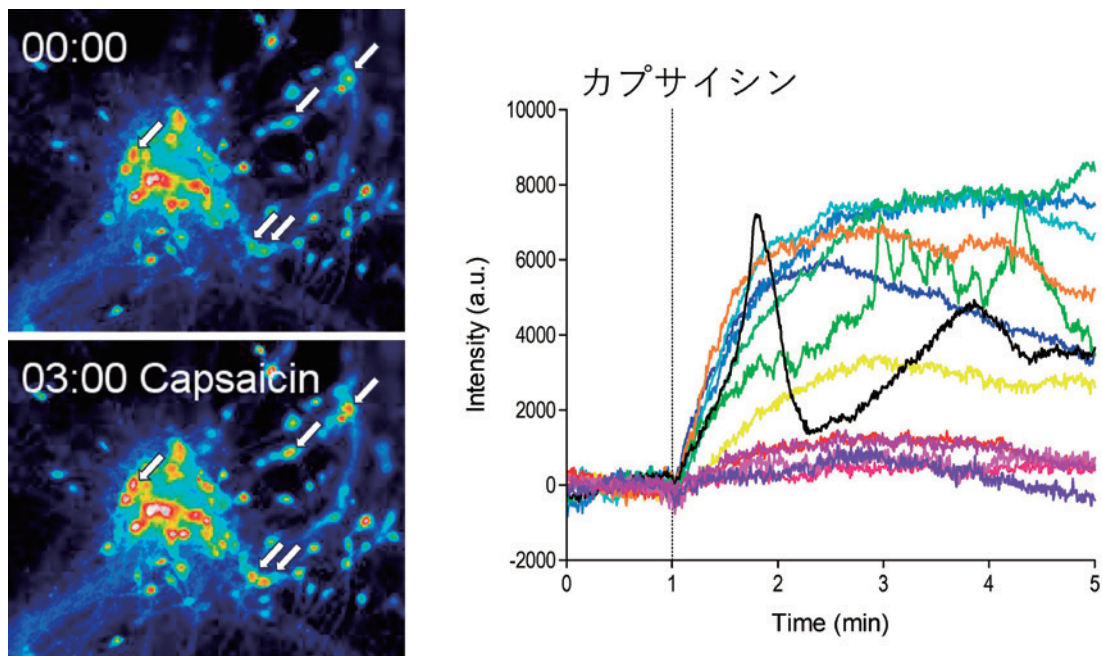


図 2

一次感覚神経は後根神経節に細胞体を有し、皮膚や内臓、筋骨格系などの末梢組織と脊髄の両方へと軸索を伸ばしている。触刺激や侵害刺激、熱刺激、化学刺激など極めて多様な感覚刺激を検出し、中枢神経系へとその情報を伝達する。外傷やがん、一部の抗がん薬、虚血性障害、糖尿病などの様々な要因によって一次感覚神経が障害されることで、慢性の難治性疼痛である神経障害性疼痛を発症する<sup>1</sup>。そのため、一次感覚神経を標的とした疼痛病態解析や鎮痛薬開発が活発に行われているが、生きているヒトから一次感覚神経を採取することは困難であるため、マウスなどの実験動物を用いた解析が主に行われてきた。一方で、例えばタンパク質をコードしないRNAの1種である長鎖非コードRNAは動物種差が大きく、ヒト特異的な長鎖非コードRNAも多く存在するため<sup>2</sup>、ヒト以外の研究には限界がある。実際に、一次感覚神経に発現する長鎖非コードRNAは神経障害性疼痛の病態に関わっている<sup>2,3</sup>。したがって、ヒト一次感覚神経を用いた研究開発を可能とする実験系が強く求められている。

われわれは既報<sup>4</sup>に基づいて、一次感覚神経への分化誘導法を改良し、無血清培地を用いた分化誘導法を確立した。本改良により複数のヒトiPS細胞株で、一次感覚神経への誘導効率を高めることに成功した(図1)。この分化誘導においては、感覚神経マーカーや感覚神経選択的に発現する電位依存性ナトリウムチャンネルに加えて、温度感受性チャンネルや機械感受性チャンネルなど各感覚刺激に対する主要な受容体発現が確認できた。さらにカルシウムイメージングにより、温度感受性受容体TRPV1に対するアゴニストであるカプサイシン(1 mM)への応答も見られ、生理機能の面でも分化誘導が確認できた(図2)。

ヒトiPS細胞由来の一次感覚神経を用いて、疼痛疾患における病態メカニズムの解明が進展することが期待される。

**図1** ヒトiPS細胞(1231A3株)由来一次感覚神経の画像

(分化誘導開始後42日) スケールバー, 200 μm

**図2** ヒトiPS細胞由来一次感覚神経におけるカルシウムイメージング画像と各個別の細胞におけるシグナル強度の変化 矢印はカルシウム応答が見られた細胞を示している

Conflict of Interest: 開示すべき利益相反はなし。

## 文献

1. 坂井 敦: 慢性疼痛と一次求心ニューロンの遺伝子発現. *Clin Neurosci* 2019; 37: 1502-1505.
2. 坂井 敦, 丸山基世, 鈴木秀典: 神経障害性疼痛におけるマイクロRNAと長鎖非コードRNA. *Pain Res* 2019; 34: 219-227.
3. Maruyama M, Sakai A, Fukunaga T, et al.: Neat1 lncRNA organizes the inflammatory gene expressions in the dorsal root ganglion in neuropathic pain caused by nerve injury. *Front Immunol* 2023; 14: 1185322.
4. Young GT, Gutteridge A, Fox H, et al.: Characterizing human stem cell-derived sensory neurons at the single-cell level reveals their ion channel expression and utility in pain research. *Mol Ther* 2014; 22: 1530-1543.

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

## 特異的抗ヒト ERβ モノクローナル抗体 PPZ0506 発見が ERβ 研究に与えた衝撃

石井 寛高 服部裕次郎 肥後 心平 森下 雅大  
小澤 実那 大塚 真衣 松本 恵介 小澤 一史<sup>†</sup>

日本医科大学大学院医学研究科解剖学・神経生物学

(<sup>†</sup> 佛教大学保健医療技術学部)

### Impact of Well-validated Anti-human ERβ Monoclonal Antibody PPZ0506 on ERβ Research

Hiroataka Ishii, Yujiro Hattori, Shimpei Higo, Masahiro Morishita,

Mina Ozawa, Mai Otsuka, Keisuke Matsumoto and Hitoshi Ozawa<sup>†</sup>

Department of Anatomy and Neurobiology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

(<sup>†</sup> School of Health Sciences, Bukkyo University)

#### Abstract

Two subtypes of estrogen receptors (ERs) have been identified in mammals: ERα and ERβ. Because effective antibodies against ERα proteins are available, expression and localization profiles of ERα proteins have been fully determined. By contrast, the paucity of well-validated antibodies against ERβ proteins has caused confusion regarding their expression and localization profiles, which has severely hindered the progress of ERβ research. Notably, the recent discovery of a monoclonal antibody (PPZ0506) specific for human ERβ proteins and its cross-reactivity to rat and mouse ERβ proteins has stimulated development of ERβ detection systems and the use of these systems to analyze the true localization profiles of ERβ proteins. In our previous studies, we reported the development and optimization of immunohistochemical staining methods for rat and mouse ERβ proteins with PPZ0506. Our immunohistochemical results revealed that rat and mouse ERβ proteins are expressed only in more localized tissues and cells than previously assumed, and further indicated that considerable species differences exist in ERβ expression among humans, rats, and mice. In the present review, we discuss various problems in previous ERβ research, new findings obtained using the PPZ0506 antibody, and prospects for future ERβ research.

(日本医科大学医学会雑誌 2023; 19: 332–338)

**Key words:** antibody validation, ERβ, ESR2, immunohistochemistry, PPZ0506

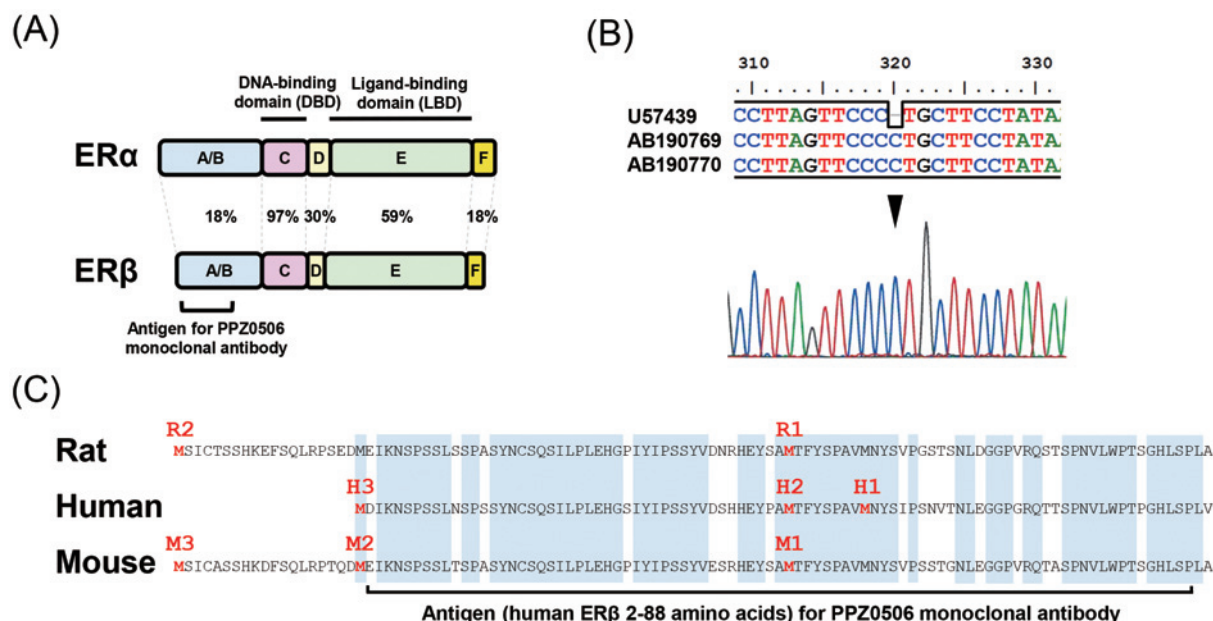


Fig. 1 Schematic structures of ERs and N-terminal sequences of ERβ proteins. (A) Schematic structures of human ERα and ERβ proteins. The ERs contain distinct motif and domain structures. The similarity score between each domain structure of human ERα and ERβ is indicated. (B) An extra nucleotide insertion in the 5'-region of the rat ERβ cDNA sequence. Pairwise alignment of U57439, AB190769, and AB190770 and the corresponding electropherogram of the cloned rat ERβ sequence are shown. (C) Detailed amino acid sequences of the N-terminal regions of human, mouse, and rat ERβ proteins. Panel C was constructed with reference to Leygue et al.<sup>38</sup> and our previous study<sup>9</sup>.

## 1. 緒言

標的分子と特異的に結合する抗体は、生命科学・医学分野で不可欠なツールであり、様々な免疫学的測定法で使用される。免疫組織化学染色法は、生命科学・基礎医学分野では組織切片中の標的分子の発現・局在を同定する手法として、組織病理学分野では病理組織検体内での標的マーカー分子の発現を評価することで診断手法として用いられる。

信頼性の高い免疫学的測定法の確立には、使用する抗体の特異性が要となる。特異性の高い抗体の存在は、測定の再現性を高め、該当する研究分野の発展に寄与する。しかし、研究分野で普及している抗体が必ずしも抗原への特異性が保証されているわけではない<sup>1</sup>。そのため、非特異的な抗体の使用により、研究の発展が阻害されることもありうる<sup>2-4</sup>。

ERβ研究は、まさに非特異的な抗体使用によって矛盾する結果が積み重なり、その発展が損なわれてきた1例である。これまで特異的抗ERβ抗体を作製・検索する試みがなされた<sup>5-7</sup>が、十分な特異性を持つ抗体を同定できずにいた。しかし、2017年に Anderssonらにより、13種類の抗体から唯一の特異的抗ヒトERβ

モノクローナル抗体 (PPZ0506) が発見され<sup>8</sup>、さらに、その抗体のラット・マウスERβに対する交差性・特異性が確認された<sup>9</sup>。これにより、ERβ研究の状況は一変し、積み重ねられてきた問題を解決する試みが加速している<sup>10-13</sup>。本総説では従来のERβ研究の問題点、PPZ0506抗体を用いて行われた問題解決の試み、そして今後のERβ研究の課題について概説する。

## 2. エストロゲン受容体

エストロゲンは、広汎な器官の正常な生理機能調節に必須のホルモンであり、さらに、乳がん、子宮内膜がん、前立腺がんなどのエストロゲン感受性腫瘍の増殖を制御する。エストロゲン作用は、核内受容体であるエストロゲン受容体 (estrogen receptor, ER) との結合を介して発揮される。ERは、核内受容体スーパーファミリーに属する転写調節因子であり、エストロゲン依存的に標的遺伝子の発現調節を介して作用する<sup>14</sup>。ERには、別々の遺伝子上にコードされた2種類のサブタイプ、すなわちα型エストロゲン受容体 (estrogen receptor α, ERα) とβ型エストロゲン受容体 (estrogen receptor β, ERβ) が存在する<sup>15</sup> (Fig. 1A)。ERは、核内受容体スーパーファミリー共通の

構造を持ち、A/B, C, D, EモチーフはそれぞれN末端転写活性化領域, DNA結合領域, 蝶番領域, C末端転写活性化/リガンド結合領域と呼ばれる領域構造を形成する。特にER $\alpha$ , ER $\beta$ 間ではDNA結合領域とリガンド結合領域の相同性が高く保持されている。

ER遺伝子は、多重プロモーターにより発現が制御される<sup>16</sup>。ヒト・ラット・マウスER $\alpha$ 遺伝子は、生殖器官発現型と広汎臓器発現型プロモーターを保持するため、生殖器官で高発現を示すと同時に広汎な臓器で発現する<sup>17</sup>。さらに、乳がん・子宮内膜がんなどのエストロゲン感受性腫瘍で高発現することが知られ、これらの腫瘍ではエストロゲンはER $\alpha$ を介して腫瘍増殖を引き起こす。一方でER $\beta$ 遺伝子のプロモーター使用は明確ではない。ER $\beta$  cDNAは、ラットでは前立腺と卵巣<sup>18</sup>、ヒトでは卵巣と精巣<sup>19,20</sup>、マウスでは卵巣<sup>21</sup>から初めて同定された。これらから、ER $\beta$ 遺伝子は男性生殖器官と卵巣で高発現し、また、ER $\alpha$ のように非生殖器官においても広汎な発現を示すと漫然と信じられ、種差も考慮されてこなかった。

### 3. 従来のER $\beta$ タンパク質発現プロファイル

ER $\beta$ タンパク質の発現局在は、ラットを対象に免疫組織化学染色法を用いてSaundersらによって先駆的に解析が行われた<sup>22,23</sup>。その結果、ラットER $\beta$ は、卵巣、卵管、子宮、肺、副腎、精囊、膀胱、心臓、前立腺、精巣などの広汎な器官で発現することが示された。マウスにおいては、卵巣<sup>24</sup>、乳腺<sup>25</sup>や前立腺、精巣、精巣上部、輸精管などの男性生殖器官<sup>26</sup>、ヒトにおいては卵巣<sup>27</sup>、子宮内膜<sup>28</sup>や精巣、前立腺、精巣、精巣上部、精囊、輸精管などの男性生殖器官<sup>29,30</sup>で発現することが報告された。また、ヒト腫瘍において、乳がん<sup>31</sup>、前立腺がん<sup>32,33</sup>、大腸がん<sup>34</sup>で発現することが示されており、特に前立腺がんでは、腫瘍の進行にともないER $\beta$ 発現が減弱・消失する<sup>35,36</sup>。ER $\beta$ は、ER $\alpha$ とは対照的に細胞増殖能抑制とアポトーシス誘導を行い、さらに、ER $\alpha$ とヘテロ二量体を形成してER $\alpha$ による標的遺伝子の転写活性化を抑制する。そのため、エストロゲン感受性腫瘍の腫瘍増殖抑制因子として働くことが推測され、腫瘍でのER $\beta$ の病態生理学的役割が着目されていた。

しかし、近年の網羅的な遺伝子発現解析結果は、従来の免疫組織化学染色法で得られたER $\beta$ 発現パターンとは異なるER $\beta$ 遺伝子の発現プロファイルを示している。ER $\beta$ 遺伝子は、ヒトでは卵巣、精巣、副腎、

消化管、免疫組織で、ラットでは卵巣、前立腺で、マウスでは卵巣でのみ高発現を示すとされ、従来想定されていたよりも限局的かつ種差を伴う発現様式が示唆されるとともに、多くの腫瘍ではER $\beta$ 発現が極めて低いことが示されている。

### 4. 抗ヒトER $\beta$ モノクローナル抗体PPZ0506

PPZ0506抗体は、パルセウスプロテオミクス社によって作製されたヒトER $\beta$  2-88アミノ酸領域を抗原とするモノクローナル抗体である<sup>37</sup>。この抗体は、これまで使用実績がほとんどなかったが、2017年にAnderssonらによって行われた抗ヒトER $\beta$ モノクローナル抗体の特異性の検証において、商業的に利用可能な13種類のモノクローナル抗体の中で唯一ヒトER $\beta$ タンパク質を特異的に認識することが示され<sup>8</sup>、一躍注目されることになった。

しかし、PPZ0506抗体のヒト以外のER $\beta$ タンパク質への交差性・特異性は保証・検討されていなかった。齧歯類ER $\beta$ タンパク質に対する交差性・特異性が未検討であった理由の一端として、ヒト・ラット・マウスER $\beta$ タンパク質のN末端領域に関する情報の混乱が挙げられる<sup>38</sup>。特にラットで混乱が顕著であり、KuiperらによるラットER $\beta$  cDNA (Accession #, U57439)のクローニング<sup>18</sup>の際に5'領域の塩基配列が1塩基読み飛ばされていたため (Fig. 1B)、ラットER $\beta$ 遺伝子は本来の全長型ラットER $\beta$ タンパク質 (R2に対応) よりもN末端が短いタンパク質 (R1に対応) をコードすると誤解されていた (Fig. 1C)。その後、O'Brienらがその誤謬を指摘していたもの<sup>39</sup>、われわれが全長型ER $\beta$ タンパク質をコードするcDNA配列 (AB190769, AB190770) を登録するまで、DDBJ/EMBL/GenBankに真のラットER $\beta$ 配列が未登録であった。そのため、ラットER $\beta$ タンパク質配列について誤った情報が修正されずに共有されていた。また、Western blotting法を用いた抗体の特異性のスクリーニングをこのような誤謬に基づいて行ってきたことが、長年にわたって特異的抗体が取得できない一因であったと推測される。

われわれは、N末端にFLAGタグを付加した全長型ヒト・ラット・マウスER $\beta$ 発現コンストラクトを作製し、培養細胞に遺伝子導入を行うことでER $\beta$ タンパク質を一過的に発現させた。そして、ER $\beta$ 発現細胞とPPZ0506を用いたWestern blotting法、免疫細胞化学染色法により、PPZ0506の齧歯類ER $\beta$ タンパク質に対する交差性・特異性を確認した<sup>9</sup>。

## 5. PPZ0506により判明した新たなERβタンパク質発現プロファイル

特異的抗ヒトERβモノクローナル抗体PPZ0506の発見とラット・マウスERβタンパク質に対する交差性・特異性の実証によって、ヒト・齧歯類ERβタンパク質を標的とした免疫染色法への道が切り開かれた<sup>8,9</sup>。

これまでERβタンパク質は核内移行シグナルを持つものにもかかわらず、ミトコンドリアや細胞膜に局在すると報告されていた<sup>40,41</sup>。しかし、PPZ0506を用いてERβを発現誘導した培養細胞を染色することで、ERβタンパク質が核に局在することを確認した<sup>8,9</sup>。

AnderssonらによるPPZ0506を用いたヒトを対象とした免疫組織化学染色法<sup>8</sup>では、免疫陽性を示した細胞は副腎の腺細胞、卵巣の顆粒膜細胞、精巣のライディッヒ細胞といった内分泌細胞、2次リンパ器官である扁桃、リンパ節、脾臓のリンパ球や腸管末梢リンパ球といった免疫細胞、そして、胎盤の脱落膜細胞であった。ヒト腫瘍においては卵巣顆粒膜細胞腫と一部のメラノーマおよび甲状腺がんがERβ陽性反応が観察された。AnderssonらのPPZ0506を用いたヒトERβタンパク質の染色結果は、網羅的な発現解析と良い一致を示していたものの、従来の発現プロファイルを信じていた研究者にとっては驚くべきものであった。特にERβはラット前立腺で初めてクローニングされたため、種を問わず前立腺で高発現すると信じられていた。しかし、ヒト前立腺でERβタンパク質が検出されなかった事実は、ERβ発現に種差が存在することを推測させた。さらに、前立腺、乳がん、前立腺がん、大腸がんではERβが発現することを前提にERβ活性化による細胞・腫瘍増殖抑制効果の研究が行われており、それら臓器・腫瘍でERβが発現しない事実は、ヒトERβを標的とした従来の研究に大幅な変更を強いている。また、ヒト正常下垂体や非機能性下垂体腺腫ではERαとともにERβが発現すると報告されていた<sup>42,43</sup>が、逆転写一定量digital PCR法とPPZ0506を用いた免疫組織化学染色法による解析からヒト正常下垂体と非機能性下垂体腺腫にはERβが発現しないことが確認された<sup>44</sup>。

われわれは、ラットを対象としたPPZ0506による免疫組織化学染色法の樹立と最適化を行った<sup>9,10</sup>。ERβ遺伝子の発現定量を逆転写一定量PCR法を用いて行ったところ、ヒトERβ遺伝子発現とは異なり、ラットERβ遺伝子は卵巣、前立腺腹側葉・背側葉で高発

現し、ヒトERβ遺伝子が高発現する副腎、精巣および免疫器官である胸腺、脾臓、リンパ節では発現しないことを確認した。PPZ0506を用いた免疫組織化学染色法によるラットERβタンパク質の発現解析では、卵巣、前立腺腹側葉・背側葉、特定の視床下部神経核のみに発現が観察された。従来、ERβは卵巣の顆粒膜細胞、莢膜細胞、間質細胞、黄体細胞に、前立腺では上皮細胞や間質細胞に局在すると報告されていた<sup>22</sup>が、われわれの染色では、卵巣では顆粒膜細胞が強く、莢膜細胞が極めて弱く染色され、前立腺では上皮細胞が中程度に染色された(Fig. 2A)。脳においては、発現が限局しており、室傍核とメスラット前腹側室周囲核の神経細胞に染色が確認された。また、これら免疫組織化学染色法によって得られた組織染色は、*in situ* hybridization法で得られた染色結果と極めて良い一致を示した<sup>45</sup>。さらに、ヒトとラット間のERβ発現の著しい種差はERβ遺伝子の選択的プロモーター使用に起因することを明らかにした<sup>9</sup>。

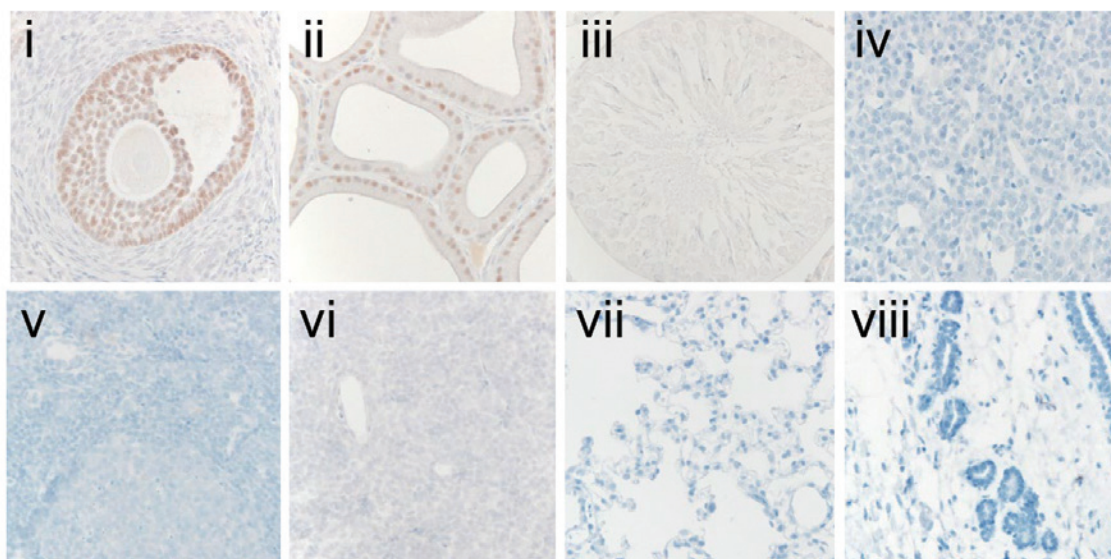
マウスを対象としたPPZ0506による免疫組織化学染色法の最適化も行った<sup>12</sup>。ERβ遺伝子発現の定量により、マウスでは卵巣でのみERβ遺伝子が強発現し、前立腺では肺と同程度に発現は弱く、その他の末梢器官ではほとんど発現を示さないことが判明した。この発現プロファイルと相関して、免疫組織化学染色法で染色が観察された末梢器官は、卵巣のみであった(Fig. 2B)。マウス卵巣では、ラットと同様に顆粒膜細胞で強く、莢膜細胞で極めて弱く染色された。また、全脳においては、ERβ遺伝子の発現は低いものの、特定の視床下部神経核のみ限局した発現が検出された。マウス視床下部において、扁桃核と分界条床核の神経細胞で中～強程度の染色を確認したが、ラットで比較的強い染色像を示した室傍核では弱い染色しか示さなかった。これら結果は*in situ* hybridization法の染色結果と良い一致を示した。

以上より、PPZ0506を用いたERβタンパク質の免疫組織化学染色法の結果は、従来想定されていたERβタンパク質の発現局在プロファイルとは著しく異なっており、ERβはラット・マウスで限局的な発現を示すこと、そして、ヒト・ラット・マウス間で著しい種差があることが判明した。

## 6. ERβ研究の今後の展望

PPZ0506を用いた発現解析により、ERβ発現には著しい種差があり、齧歯類では限局した器官にのみ発現する一方で、ヒトでは比較的広汎な器官で発現する

(A)



(B)

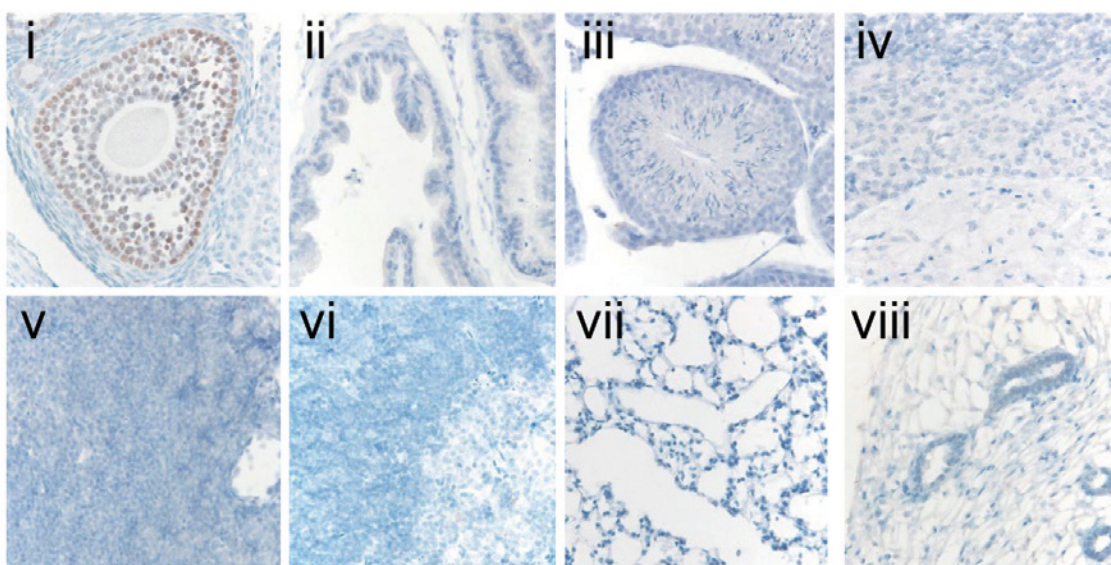


Fig. 2 Tissue localization of rat and mouse estrogen receptor  $\beta$  proteins. Immunohistochemical profiling of normal rat (A) and mouse (B) tissues. Paraffin-embedded sections were prepared from the ovary (i), ventral prostate (ii), testis (iii), pituitary gland (iv), lymph node (v), thymus (vi), lung (vii), and mammary gland (viii), and then immunostained with PPZ0506. Specific immunostaining signals were observed in rat ovary and ventral prostate sections and mouse ovary sections. The sections were counterstained with hematoxylin. The immunostaining images were obtained in parallel with those in our previous studies<sup>10,12</sup>. Scale bar: 100  $\mu$ m.

ことが判明した。そのため、齧歯類で得られた ER $\beta$  機能に関する研究結果は、ヒトへの研究に外挿できない可能性が非常に強い。逆に言えばヒト特異的な ER $\beta$  機能の存在を示唆している。精巣、副腎、免疫系においてはヒト特異的に ER $\beta$  が発現するため、これら器官で ER $\beta$  を介した生理機能の同定が望まれる。

従来の ER $\beta$  研究では、乳がん、前立腺がん、大腸がんが発現する ER $\beta$  を標的とした腫瘍増殖抑制作用の研究が盛んに行われていたが、それら腫瘍では ER $\beta$  発現が極めて低いことが判明したため、従来の研究に大幅な修正が必要である。その一方で、近年、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫で ER $\beta$  遺伝子が高発現

し<sup>46</sup>, 乳がんの化学療法で使用されるタモキシフェンがERβを介してアポトーシスを誘導することが報告されている<sup>47</sup>. そのため, ERβ発現を正しく評価することで, これまで着目されてこなかった腫瘍でのERβ機能を発見する契機となりうる.

これまでPPZ0506を用いて発現解析がなされた臓器は成人・成獣由来である. マウス精巣ではERβ遺伝子が幼若期に強く発現し, 成獣では発現が著しく減弱すると報告されており<sup>48,49</sup>, さらに, 十二指腸においても発達期に一過性にERβが発現するとの報告もあり<sup>50</sup>, 今後は, 発達期の臓器におけるERβの発現解析も行う必要がある.

今後, PPZ0506抗体を用いてERβ研究を推し進めることで, 非特異的な抗体の使用により生じていたERβ発現に関する混乱が解消され, ERβ研究が適切に発展することを期待する.

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反なし.

## 文 献

- Weller MG: Quality issues of research antibodies. *Anal Chem Insights* 2016 Mar 20; 11: 21–27.
- Ioannidis JP: Why most published research findings are false. *PLoS Med* 2005 Aug 30; 2: e124. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020124>
- Macleod MR, Michie S, Roberts I, et al.: Biomedical research: increasing value, reducing waste. *Lancet* 2014; 383: 101–104.
- Baker M: Antibody anarchy: A call to order. *Nature* 2015; 527: 545–551.
- Skliris GP, Parkes AT, Limer JL, Burdall SE, Carder PJ, Speirs V: Evaluation of seven oestrogen receptor beta antibodies for immunohistochemistry, western blotting, and flow cytometry in human breast tissue. *J Pathol* 2002; 197: 155–162.
- Weitsman GE, Skliris G, Ung K, et al.: Assessment of multiple different estrogen receptor-beta antibodies for their ability to immunoprecipitate under chromatin immunoprecipitation conditions. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100: 23–31.
- Snyder MA, Smejkalova T, Forlano PM, Woolley CS: Multiple ERbeta antisera label in ERbeta knockout and null mouse tissues. *J Neurosci Methods* 2010; 188: 226–234.
- Andersson S, Sundberg M, Pristovsek N, et al.: Insufficient antibody validation challenges oestrogen receptor beta research. *Nat Commun* 2017 Jun 15; 8: 15840. <https://doi.org/10.1038/ncomms15840>
- Ishii H, Otsuka M, Kanaya M, Higo S, Hattori Y, Ozawa H: Applicability of anti-human estrogen receptor β antibody PPZ0506 for the immunodetection of rodent estrogen receptor β proteins. *Int J Mol Sci* 2019 Dec 13; 20: 6312. <https://doi.org/10.3390/ijms20246312>
- Hattori Y, Ishii H, Higo S, et al.: Optimization of immunohistochemical detection of rat ESR2 proteins with well-validated monoclonal antibody PPZ0506. *Mol Cell Endocrinol* 2021; 523: 111145. <https://10.1016/j.mce.2020.111145>
- Birgersson M, Katona B, Lindskog C, Pontén F, Williams C: Antibody validation for estrogen receptor beta. *Methods Mol Biol* 2022; 2418: 1–23.
- Ozawa M, Hattori Y, Higo S, et al.: Optimized mouse-on-mouse immunohistochemical detection of mouse ESR2 proteins with PPZ0506 monoclonal antibody. *Acta Histochem Cytochem* 2022; 55: 159–168.
- Morishita M, Higo S, Hattori Y, et al.: Immunohistochemistry for ESR2 with a mouse monoclonal antibody (PPZ0506). *J Nippon Med Sch (in press)*.
- Nilsson S, Gustafsson JÅ: Estrogen Receptors: Their Actions and Functional Roles in Health and Disease. In *Nuclear Receptors, Proteins and Cell Regulation* 8. (Bunce C, Campbell M, eds). 2010; pp 91–144, Springer, Dordrecht.
- Dahlman-Wright K, Cavailles V, Fuqua SA, et al.: International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 773–781.
- Hirata S, Shoda T, Kato J, Hoshi K: Isoform/variant mRNAs for sex steroid hormone receptors in humans. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 124–129.
- 石井寛高, 服部裕次郎, 小澤一史: エストロゲン受容体α遺伝子の5′—非翻訳領域の構造と発現制御. *日医大医会誌* 2018; 14: 157–163.
- Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA: Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 5925–5930.
- Mosselman S, Polman J, Dijkema R: ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996; 392: 49–53.
- Enmark E, Peltö-Huikko M, Grandien K, et al.: Human estrogen receptor beta-gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4258–4265.
- Pettersson K, Grandien K, Kuiper GG, Gustafsson JA: Mouse estrogen receptor beta forms estrogen response element-binding heterodimers with estrogen receptor alpha. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 1486–1496.
- Saunders PT, Maguire SM, Gaughan J, Millar MR: Expression of oestrogen receptor beta (ER beta) in multiple rat tissues visualised by immunohistochemistry. *J Endocrinol* 1997; 154: R13–R16.
- Saunders PT, Fisher JS, Sharpe RM, Millar MR: Expression of oestrogen receptor beta (ER beta) occurs in multiple cell types, including some germ cells, in the rat testis. *J Endocrinol* 1998; 156: R13–R17.
- Hishikawa Y, Damavandi E, Izumi S, Koji T: Molecular histochemical analysis of estrogen receptor alpha and beta expressions in the mouse ovary: in situ hybridization and Southwestern histochemistry. *Med Electron Microsc* 2003; 36: 67–73.
- Warner M, Wu WF, Montanholi L, Nalvarte I, Antonson P, Gustafsson JA: Ventral prostate and mammary gland phenotype in mice with complete deletion of the ERβ gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 4902–4909.



26. Zhou Q, Nie R, Prins GS, Saunders PT, Katzenellenbogen BS, Hess RA: Localization of androgen and estrogen receptors in adult male mouse reproductive tract. *J Androl* 2002; 23: 870-881.
27. Saunders PT, Millar MR, Williams K, et al.: Differential expression of estrogen receptor-alpha and -beta and androgen receptor in the ovaries of marmosets and humans. *Biol Reprod* 2000; 63: 1098-1105.
28. Critchley HO, Henderson TA, Kelly RW, et al.: Wild-type estrogen receptor (ERbeta1) and the splice variant (ERbetacx/beta2) are both expressed within the human endometrium throughout the normal menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5265-5273.
29. Pasquali D, Staibano S, Prezioso D, et al.: Estrogen receptor beta expression in human prostate tissue. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 178: 47-50.
30. Saunders PT, Sharpe RM, Williams K, et al.: Differential expression of oestrogen receptor alpha and beta proteins in the testes and male reproductive system of human and non-human primates. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 227-236.
31. Saunders PT, Millar MR, Williams K, et al.: Expression of oestrogen receptor beta (ERbeta1) protein in human breast cancer biopsies. *Br J Cancer* 2002; 86: 250-256.
32. Leav I, Lau KM, Adams JY, et al.: Comparative studies of the estrogen receptors beta and alpha and the androgen receptor in normal human prostate glands, dysplasia, and in primary and metastatic carcinoma. *Am J Pathol* 2001; 159: 79-92.
33. Royuela M, de Miguel MP, Bethencourt FR, et al.: Estrogen receptors alpha and beta in the normal, hyperplastic and carcinomatous human prostate. *J Endocrinol* 2001; 168: 447-454.
34. Wong NA, Malcomson RD, Jodrell DI, Groome NP, Harrison DJ, Saunders PT: ERbeta isoform expression in colorectal carcinoma: an in vivo and in vitro study of clinicopathological and molecular correlates. *J Pathol* 2005; 207: 53-60.
35. Horvath LG, Henshall SM, Lee CS, et al.: Frequent loss of estrogen receptor-beta expression in prostate cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 5331-5335.
36. Pasquali D, Rossi V, Esposito D, et al.: Loss of estrogen receptor beta expression in malignant human prostate cells in primary cultures and in prostate cancer tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2051-2055.
37. ペルセウスプロテオミクス：抗ヒト ERβ マウスモノクローナル抗体 抗体仕様書；2007. [https://www.pp.mx.com/img/SpecS\\_J\\_PPZ0506-00\\_ERb.pdf](https://www.pp.mx.com/img/SpecS_J_PPZ0506-00_ERb.pdf)
38. Leygue E, Dotzlaw H, Lu B, Glor C, Watson PH, Murphy LC: Estrogen receptor beta: mine is longer than yours? *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3754-3755.
39. O'Brien ML, Park K, In Y, Park-Sarge OK: Characterization of estrogen receptor-beta (ERbeta) messenger ribonucleic acid and protein expression in rat granulosa cells. *Endocrinology* 1999; 140: 4530-4541.
40. Yang SH, Liu R, Perez EJ, et al.: Mitochondrial localization of estrogen receptor beta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 4130-4135.
41. Gilad LA, Schwartz B: Association of estrogen receptor beta with plasma-membrane caveola components: implication in control of vitamin D receptor. *J Mol Endocrinol* 2007; 38: 603-618.
42. Gittoes NJ, McCabe CJ, Sheppard MC, Franklyn JA: Estrogen receptor beta mRNA expression in normal and adenomatous pituitaries. *Pituitary* 1999; 1: 99-104.
43. Zhou W, Song Y, Xu H, et al.: In nonfunctional pituitary adenomas, estrogen receptors and slug contribute to development of invasiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E1237-E1245.
44. Hattori Y, Ishii H, Tahara S, Morita A, Ozawa H: Accurate assessment of estrogen receptor profiles in non-functioning pituitary adenomas using RT-digital PCR and immunohistochemistry. *Life Sci* 2020; 260: 118416. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118416>
45. Kanaya M, Higo S, Ozawa H: Neurochemical Characterization of Neurons Expressing Estrogen Receptor β in the Hypothalamic Nuclei of Rats Using in Situ Hybridization and Immunofluorescence. *Int J Mol Sci* 2019 Dec 23; 21: 115. <https://doi.org/10.3390/ijms21010115>
46. de Jong MRW, Visser L, Huls G, et al.: Identification of relevant drugable targets in diffuse large B-cell lymphoma using a genome-wide unbiased CD20 guilt-by association approach. *PLoS One* 2018 Feb 28; 13: e0193098. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193098>
47. Langendonk M, de Jong MRW, Smit N, et al.: Identification of the estrogen receptor beta as a possible new tamoxifen-sensitive target in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J* 2022 Mar 7; 12: 36. <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00631-7>
48. Couse JF, Lindzey J, Grandien K, Gustafsson JA, Korach KS: Tissue distribution and quantitative analysis of estrogen receptor-alpha (ERalpha) and estrogen receptor-beta (ERbeta) messenger ribonucleic acid in the wild-type and ERalpha-knockout mouse. *Endocrinology* 1997; 138: 4613-4621.
49. Jefferson WN, Couse JF, Banks EP, Korach KS, Newbold RR: Expression of estrogen receptor beta is developmentally regulated in reproductive tissues of male and female mice. *Biol Reprod* 2000; 62: 310-317.
50. Chojookhuu N, Hino S, Oo PS, et al.: Ontogenetic changes in the expression of estrogen receptor β in mouse duodenal epithelium. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 499-507.

(受付：2022年12月6日)

(受理：2022年12月22日)

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

## —症例報告—

## 小児の足趾に生じた皮膚瘻孔の1例

初岡 佑一 小野 真平 大井 一輝 小川 令

日本医科大学付属病院形成外科・再建外科・美容外科

## A Case of Cutaneous Fistula in a Child's Toe

Yuichi Hatsuoka, Shimpei Ono, Kazuki Oi and Rei Ogawa

Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Nippon Medical School Hospital

**Abstract**

We report a case of a cutaneous fistula in a child's toe, along with a review of the literature. The patient was a 5-year-old boy whose mother noticed a depressed region at the base of the right first toe when he was 2 years old. The depression persisted with time, so he was referred to our department. During the initial visit, a cutaneous fistula with a diameter of 1 mm and a depth of 2 mm was observed at the base of the toe. Surgical excision was performed, and histopathological findings demonstrated that the fistula wall consisted of multilayered squamous epithelium with a prominent stratum corneum. Postoperative follow-up showed no recurrence. Cutaneous fistulas can be categorized as congenital or acquired. Congenital ear fistulas are caused by a failure of fusion of the auricular tubercle or remnants of the first branchial cleft during the development of the ear. No congenital cutaneous fistulas have been identified arising solely in the limbs. With regard to acquired fistulas, pilonidal sinus has been reported, as have underlying infections and foreign bodies, but none of these were present in our patient. Pilonidal sinuses can form fistulas, cysts, or granulomas containing hair; they occur predominantly in the sacral region, but rarely in the interdigital area. Eight cases have been reported between the fingers, and three between the toes since 2000, mostly in patients working in hair-related occupations, such as barbers, hairdressers, dog trimmers, and sheep shearers. Hair and wool have been identified within the fistulas in the lesions of those working in these occupations. With interdigital sinuses, it is believed that hair clippings penetrate the skin, causing foreign body reactions that result in fistulas which then spread as the hair repeatedly penetrates the fistulas via abrasions of the surrounding skin. In our patient, neither the affected child nor his family had a history of hair exposure or pet ownership. However, considering the lack of previous reports of congenital cutaneous fistulas of the toes and the unlikelihood of a cutaneous fistula developing naturally in such an anatomical site, we thought the probability of an acquired interdigital pilonidal sinus was high. Cutaneous fistulas occurring in the toes are rarely reported in the literature, and reports of more cases will be necessary to elucidate the pathogenesis of this disease.

(日本医科大学医学会雑誌 2023; 19: 339-342)

**Key words:** child, cutaneous fistula, pilonidal sinus, dermal pit, toe

---

Correspondence to Yuichi Hatsuoka, Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

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

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

## 緒言

皮膚瘻孔は、皮膚に開口した管状の欠損のことであり、体表で盲端に終わるものもあれば、深部臓器と交通するものもある。皮膚瘻孔の原因は、先天性、炎症、外傷、医源性、異物、など多岐にわたる。皮膚瘻孔として頻度の高いのは、先天性耳瘻孔（胎生期の耳介形成不全による先天体表奇形であり、耳介および耳介周囲に皮膚瘻孔が生じる）や臀部毛巣洞（多毛で長時間の座位を習慣にする人の仙骨部正中に毛髪を含む皮膚瘻孔が生じる）が挙げられる。両疾患とも皮膚瘻孔の



図1 Findings at first visit  
右第1趾基部に直径1 mm, 深さ2 mmの瘻孔を認める

みでは無症状だが、細菌感染により炎症を繰り返すことがある。また、いずれも主な発生部位が存在するが手指や足趾に生じることはまれである。今回われわれは、小児の右第1趾に生じた皮膚瘻孔の一例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

## 症例

患者：5歳, 男児

主訴：右第1趾の皮膚瘻孔

現病歴：患児が2歳頃に母親が右第1趾基部の皮膚陥凹に気づいたが、症状がないため様子をみていた。5歳になっても皮膚陥凹が消失しないため、当科を受診した。過去に炎症歴は認めていない。

初診時所見：右第1趾基部外側に皮膚瘻孔を認め、皮膚開口部の直径は1 mm, 外科ゾンデを挿入すると深さは2 mmであり深部は盲端に終わっていた。皮膚瘻孔が深部と交通するような慢性骨髄炎, 感染症（結核, 放線菌症など）, 異物残留を否定する目的でCTを撮影した。CTで炎症所見は明らかでなく、瘻孔の深部端は皮膚浅層にとどまっていた（図1）。

既往歴・家族歴：特記事項なし。患児には毛髪の曝露歴やペットの飼育歴はなく、両親も毛髪や動物に関連する職業歴はない。

手術所見：全身麻酔下に皮膚瘻孔の摘出術を施行した。手術は皮膚瘻孔を中心にした紡錘形の皮膚切開を

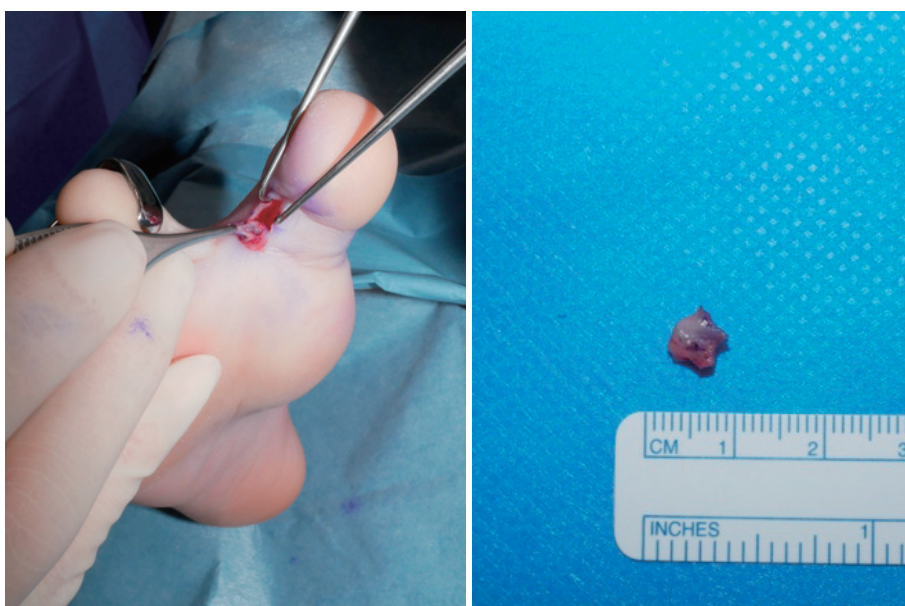


図2 Left: Intraoperative photograph Right: Excised fistula  
摘出した瘻孔の内部に毛髪や異物なし

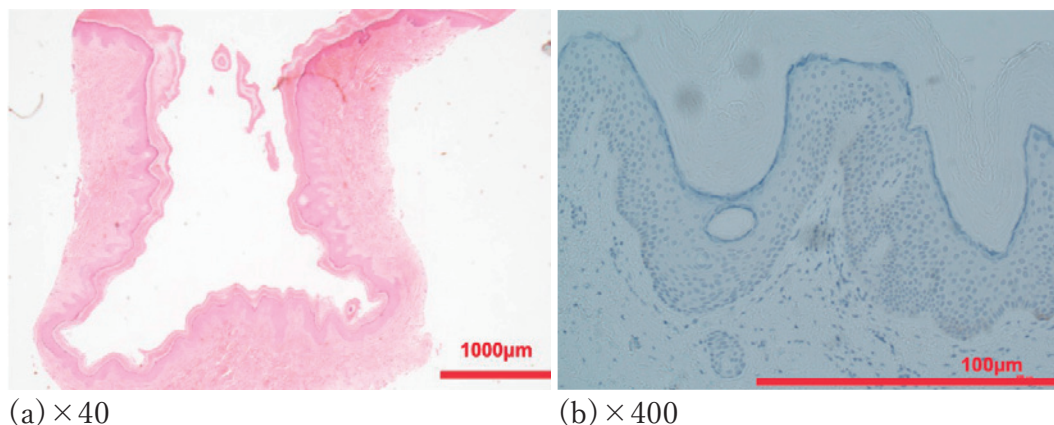


図3 Histopathological findings  
 (a) HE staining (×40)：瘻孔壁は重層扁平上皮であり，角化層が目立つ  
 (b) HPV staining negative (×400)：HPV 関連皮様嚢腫は否定的

表1

Pilonidal sinus between fingers						
報告年	年齢	性別	部位	職業	治療	病理
2021	29	男	両側第2指間	理髪	手術	線維膠原増加，炎症細胞を含む肉芽組織，管腔は毛包のない扁平上皮
2016	24	男	右第2指間	トリマー	手術	周囲の線維，ヘモジデリンを伴う嚢胞性濾胞
2013	24	女	左第4指間	トリマー	手術	扁平上皮で囲まれた角化物質と多数の毛幹
2011	31	男	左第3指間	羊農家	手術	炎症を伴う瘻孔構造と多種類の羊毛
2010	45	女	右第3指間	理髪	手術	炎症細胞を含む扁平上皮
2008	29	女	右第3指間，手掌	理髪	手術	複数の毛髪と肉芽腫を伴う上皮で裏打ちされた瘻孔
2006	57	男	右第2指間	理髪	手術	記載なし
2003	48	男	右第3指間	理髪	手術	ケラチンと扁平上皮に囲まれた，炎症細胞を含む瘻孔

Pilonidal sinus between toes						
報告年	年齢	性別	部位	職業	治療	病理
2019	23	女	左第4足趾間	理髪	手術希望なし	なし
2009	44	女	左第4足趾間	理髪	手術	毛幹を伴う毛巢洞
2006	48	女	左第4足趾間	理髪	毛髪除去のみ	なし

し，瘻管に沿って周囲組織から剝離して皮膚全層で摘出した。皮膚瘻孔の内部に毛髪や異物は認めなかった(図2)。

病理組織学的所見：HE染色で瘻孔壁は重層扁平上皮であり，角化層が目立っていた。HPV抗原に対する免疫染色は陰性だった(図3)。

術後経過：術後4カ月の時点で再発なく経過している。

考 察

本症例で皮膚瘻孔が生じた原因は不明であるが，過

去の報告を基にその可能性に関して考察した。皮膚瘻孔は先天性と後天性に大別できる。先天性の皮膚瘻孔として耳瘻孔が知られており，その原因は発生過程における耳介原基である耳介結節の癒合不全部分あるいは第1鰓溝の残痕であると考えられている<sup>1</sup>。瘻孔発生部位を手足に限った場合，われわれが渉猟し得た限りでは先天性の皮膚瘻孔の報告は存在しなかった。また足趾の発生は趾間のアポトーシスにより生じるため，耳と同様の機序で瘻孔が生じることは考えにくい<sup>2</sup>。一方で，指間や趾間に発生する後天性の皮膚瘻孔として，毛巢洞の報告が散見される<sup>3</sup>。その他に慢性骨髓炎，感染症(結核，放線菌症)，異物残留によ

る報告も存在するが、本症例ではいずれも否定的であった。また足底に瘻孔をきたしうる HPV 関連皮様囊腫<sup>4</sup>も免疫染色により確認したが否定された。

毛巣洞は 800~900<sup>5</sup>人に 1 人の割合で発生し、病因に関しては胎生期における神経管形成異常であるとする先天説<sup>6</sup>と、体毛の刺入により異物反応が惹起されるためとする後天説<sup>7</sup>が対立して論じられてきたが、現在ではその多くが後天性と認識されている<sup>8</sup>。病変は毛髪を含んだ瘻孔ないしは囊腫、肉芽腫を呈するものであり、仙骨部が好発部位であるが、まれに指趾間部に生じる。指趾間部に発生する毛巣洞は、Allington が理容師の指間に生じた炎症病変を報告した<sup>9</sup>のが最初とされており、interdigital pilonidal sinus<sup>10</sup>, barber's interdigital sinus<sup>11</sup>などの名称で呼ばれており、後天性の機序が指摘されている。

手足に発生した毛巣洞は、2000 年以降で指間部 8 例、趾間部 3 例が報告されており、いずれも理・美容師、ドッグトリマー、羊の毛刈り職人と毛に関連する職業であり、瘻孔内に毛髪や羊毛を認めた (表 1)。Abdullah ら<sup>12</sup>は理容師の指間部に生じた瘻孔から、発生要因を毛髪による表皮の穿孔とその後の異物反応と推察している。また Vaiude ら<sup>13</sup>は羊の毛刈り職人で、病理では炎症反応と複数の羊毛が含まれていたことを報告している。これらから指趾間部の毛巣洞では毛髪が皮膚に刺さり、異物反応により瘻孔が生じ、さらに周囲の皮膚の擦れを介して瘻孔内へ毛髪が繰り返し刺入することで、瘻孔が拡大されたものと示唆される。本症例は、毛髪の曝露歴や瘻孔内に毛髪は認めなかったものの、指趾間部という発生部位と病理学的所見の類似から、趾間毛巣洞の可能性が高いと結論づけた。

## 結 語

小児の足趾に生じた皮膚瘻孔の一例を経験した。発生原因に関する確定診断は困難であるが、指趾間部の皮膚瘻孔は先天性の報告がなく、後天性の一つとして指間毛巣洞を念頭に置く必要があると考えられた。指趾間部の皮膚瘻孔はまれなため、将来的な発生原因の解明のためにも症例の蓄積が必要と考え報告した。

本文の要旨は、第 14 回日本創傷外科学会総会・学術集会 (2022 年 7 月 14, 15 日, 於兵庫) で発表した。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

## 文 献

1. 平出文久, 澤田正道, 田中英一, 西澤伸志, 細川 智, 井上鉄三 : 先天性耳瘻孔の臨床的検討. 臨床耳科 1984; 11: 218-219.
2. Jordan D, Hindocha S, Dhital M, Saleh M, Khan W: The Epidemiology, Genetics and Future Management of Syndactyly. The Open Orthopaedics Journal 2012; 6: 14-27.
3. 益子礼人, 山本剛伸, 吉岡敏子, 青山裕美 : 炎症を繰り返し、足底に瘻孔形成をきたした HPV 関連表皮様囊腫. 皮膚科の臨床 2021; 63: 1729-1732.
4. Priyadarshi RN, Kumar M: Painless Progressive Swelling of the Foot with Discharging Sinuses. Am J Trop Med Hyg 2021; 105: 1129-1130.
5. 照屋 操, 山本雄一, 高木幸一 (ほか) : 毛巣瘻・膿皮症・蜂窩織炎について. 日本大腸肛門病会誌 1987; 40: 822-833.
6. Fox SL: The origin of pilonidal sinus; with an analysis of its comparative anatomy and histogenesis. Surg Gyn Obst 1935; 60: 137-149.
7. Brealy R: Pilonidal sinus, a new theory of origin. Br J Surg 1955; 43: 62-68.
8. 山中秀高, 小野 要, 佐藤達郎 : 臍部毛巣洞の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌 2005; 66: 758-761.
9. Allington HV: A case for diagnosis (foreign body reaction?). Arch Dermatol Syph 1942; 45: 614-615.
10. Matheson AD: Interdigital pilonidal sinus caused by wool. Aust NZ J Surg 1951; 21: 76-77.
11. Price SM, Popkin GL: Barber's interdigital hair sinus; A case report in a dog groomer. Arch Dermatol 1976; 112: 523-524.
12. Örs A, Kibar B: Bilateral interdigital pilonidal sinus of the hand in a male hairdresser. Jlt Dis Relat Surg 2021; 32: 523-525.
13. Vaiude P, Dhital MR, Hancock K: A true pilonidal sinus in the hand of a sheep shearer. J Surg Case Rep 2011; 12: 6.

(受付 : 2023 年 6 月 25 日)

(受理 : 2023 年 8 月 16 日)

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

## — 話 題 —

## 体に“良い”脂質と“悪い”脂質?

日本医科大学 学生化学・分子生物学 (分子遺伝学)

菱川 大介

近代における食の西洋化は、われわれに濃厚で豊かな食文化をもたらしてくれた一方で、肥満やそれに伴う様々な代謝性疾患の増加など、“負の効果”も同時にもたらすこととなった。西洋食に使用される多量の油脂が、健康に対して負の側面を持つことは想像に難くないが、それに加えて、研究者たちの興味はその油脂の“質”にも向けられてきた。

1930年ごろに、哺乳類は脂肪酸を生体内で新生合成できるにもかかわらず、脂肪酸欠乏食を与えたラットにおいては成長の遅延や皮膚炎などが見られ、それらが食物油に含まれる特定の脂肪酸によって速やかに改善するという研究結果が報告された<sup>1</sup>。このことから、食事由来の脂肪酸には哺乳類の成長や生体恒常性維持に必要であるが生体内で新生合成できない脂肪酸、すなわち“必須脂肪酸”が存在するという考えが生まれた。脂肪酸の種類は構成する炭素の数と分子内に存在する二重結合の数とその位置によって分類される。飽和脂肪酸および二重結合が1つの一価不飽和脂肪酸などは哺乳類が新生合成可能な非必須脂肪酸である。それに対して、構造内に複数の二重結合を有する多価不飽和脂肪酸のうち、メチル基末端から数えて最初の二重結合が6番目の炭素に存在するオメガ6脂肪酸と、3番目の炭素に存在するオメガ3脂肪酸はどちらも必須脂肪酸に分類される。

西洋食においては、輸送や取り扱いが容易な上、酸化されにくく常温では固体の、飽和脂肪酸が多く含まれる油脂が多用される。過去の研究から、飽和脂肪酸の過剰な摂取は細胞のストレス反応や炎症反応を引き起こすことが報告されている<sup>2</sup>。また、植物油に多く含まれるオメガ6脂肪酸の1種であるアラキドン酸由来の代謝物は、炎症反応を引き起こす<sup>3</sup>。したがって飽和脂肪酸やオメガ6脂肪酸の過剰な摂取が、少なくとも部分的には西洋食の負の側面に寄与していると考えられている。それに対して、エイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) などのオメガ3脂肪酸は、体に“良い”とされる脂質の1つである。西洋食には油脂が多く含まれるにもかかわらず、オメガ3脂肪酸含有量が極めて低いことが知られている<sup>4</sup>。

オメガ6脂肪酸とオメガ3脂肪酸は、どちらも必須脂肪酸である。ではなぜ、その中でもオメガ3脂肪酸が体に“良い”と考えられるようになったのであろうか?

1970年代、デンマーク領グリーンランドのイヌイットは、デンマーク人に比べて血中中性脂質が低値であり、心

血管系イベント発生のリスクが低いとする報告がなされた。イヌイットの食事に豊富に含まれるオメガ3脂肪酸がその理由であると考えられたことから、オメガ3脂肪酸の機能に注目が集まった<sup>5</sup>。オメガ6脂肪酸由来の脂質には血小板凝集能を有するものもあるため、当初はオメガ3脂肪酸の摂取により結果的に生体内のオメガ6脂肪酸量が減少するという間接的な効果があるという一因であると推察された<sup>6</sup>。その後の研究により、オメガ3脂肪酸自身が肝臓における脂質合成を抑制する機能を有しており、その結果、血中中性脂質の低下を導くことが示唆されている。そのため、オメガ3脂肪酸は高脂血症などの治療薬としても利用されている。

それ以外にも、オメガ3脂肪酸は生体において様々な役割を有している。代表的なオメガ3脂肪酸であるDHAは、脳や網膜、精巣などに豊富に存在し、脳機能や視覚機能、精子の形成や運動性獲得などに寄与することが報告されている。さらに、オメガ3脂肪酸の有する抗炎症能についても数多くの報告がある。

このように、古くからオメガ3脂肪酸が体に“良い”効果を有することが明らかにされてきた。しかしながら、その効果を発揮する機序についてはいまだに不明な点も多い。それらの持つ抗炎症効果については、オメガ3脂肪酸由来の代謝物が、特異的受容体を介して炎症を抑制するという機構が長年に渡り想定されてきたが、それら代謝物の生体での存在量がごくわずかであることなどから、近年になってその機構については見直す動きが出始めている<sup>7</sup>。

細胞に取り込まれたオメガ3脂肪酸は、主として細胞膜リン脂質、もしくはトリグリセリドなどの中性脂質に組み込まれた状態で存在している。リン脂質へのDHAの組み込みにはAGPAT3が必須であることが、この酵素を欠損したマウス (AGPAT3欠損マウス) の解析から明らかとなった<sup>8</sup>。AGPAT3欠損マウスは、中性脂質中のDHA量に関してはコントロールマウスと違いが見られなかったにもかかわらず、これらのマウスは成長とともに視覚機能を失い、オスマウスに関しては精子の形態異常により完全な不妊であった。これは、視覚機能の維持や精子の形成においては、DHAが細胞膜リン脂質に組み込まれることがその機能に必須であることを示している。

重要な点として、これらの視覚や精子形成における異常は、AGPAT3欠損マウスの方がオメガ3脂肪酸欠乏食給餌マウスよりも明らかに重度であったことが挙げられる (例として、オメガ3脂肪酸給餌マウスでは視覚機能を完全には失わない<sup>9</sup>)。これらのマウスモデルの表現型の相違点は、摂取したDHAを細胞膜に組み込めないことの方が、それらが欠乏することよりも、生体において“悪い”影響を与えることを示唆しているからである。

この原因については明らかとなっていないが、オメガ3脂肪酸の構造的特徴と関係している可能性が考えられる。オメガ3脂肪酸は、海洋プランクトンが寒い海においても

自身の細胞膜が凍結するのを防ぐため、多くの二重結合を脂肪酸に持たせ、相転移温度を下げたことで生み出されたと考えられている<sup>10</sup>。しかし一方で、二重結合は酸素による障害を受けやすく、複数の二重結合を持つオメガ3脂肪酸は、過酸化脂質になりやすいという難点もある<sup>11</sup>。したがって、AGPAT3欠損マウスでは、リン脂質に取り込まれなかったDHAが過酸化脂質となり、細胞に障害をもたらすことでより表現型を悪化させることとなった可能性がある。

酸化脂質による細胞の障害はがんや組織の線維化など様々な疾患との関連が指摘されている<sup>12</sup>。今後の研究によりAGPAT3の発現や活性の調節機構を含め、生体がDHAをリン脂質に取り込む量やタイミングをどのように調節しているのかが明らかとなれば、より“良い”脂質としてのオメガ3脂肪酸の利用法の開発が期待できると考えられる。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

### 文 献

- Mukhopadhyay R: Essential fatty acids: the work of George and Mildred Burr. *J Biol Chem* 2012; 287: 35439-35441.
- Estadella D, da Penha Oller do Nascimento CM, Oyama LM, Ribeiro EB, Dâmaso AR, de Piano A: Lipotoxicity: Effects of Dietary Saturated and Transfatty Acids. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 137579.
- Shimizu T: Lipid mediators in health and disease: enzymes and receptors as therapeutic targets for the regulation of immunity and inflammation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2009; 49: 123-150.
- Simpoulos AP: An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity. *Nutrients* 2016; 8: 128.
- Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM: The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2657-2661.
- Bang HO, Dyerberg J: Dietary fat and thrombosis. *Lancet* 1978; 1: 152.
- Schebb NH, Kühn H, Kahnt AS, et al: Formation, Signaling and Occurrence of Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators-What is the Evidence so far? *Front Pharmacol* 2022; 13: 838782.
- Hishikawa D, Valentine WJ, Iizuka-Hishiawa Y, Shindou H, Shimizu T: Metabolism and functions of docosahexaenoic acid-containing membrane glycerophospholipids. *FEBS Lett* 2017; 591: 2730-2744.
- Senapati S, Gragg M, Samuels IS, Parmar VM, Maeda A, Park PS: Effect of dietary docosahexaenoic acid on rhodopsin content and packing in photoreceptor cell membranes. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 2018; 1860: 1403-1413.
- Holm HC, Fredricks HF, Bent SM, et al: Global ocean lipidomes show a universal relationship between temperature and lipid unsaturation. *Science* 2022; 376: 1487-1491.
- Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S: Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014: 360438.
- Jiang X, Stockwell BR, Conrad M: Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2021; 22: 266-282.

(受付：2023年2月8日)

(受理：2023年3月1日)

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

## —JNMS のページ—

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

## Journal of Nippon Medical School

Vol. 89, No. 2 (2022 年 4 月発行) 掲載

**Machine Learning Prediction for Supplemental Oxygen Requirement in Patients with COVID-19**  
(J Nippon Med Sch 2022; 89: 161-168)

**機械学習を用いた COVID-19 患者の酸素療法必要性の予測**

五十嵐豊<sup>1,2</sup> 西村 観<sup>3</sup> 小川 慧<sup>4</sup> 三宅のどか<sup>1,2</sup>  
溝瀆大騎<sup>1,2</sup> 重田健太<sup>1,2</sup> 大日方洋文<sup>1,4</sup> 高山泰広<sup>1,5</sup>  
田上 隆<sup>1</sup> 清家正博<sup>6</sup> 大和田勇人<sup>3</sup> 横堀将司<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学救急医学教室

<sup>2</sup>日本医科大学付属病院高度救命救急センター

<sup>3</sup>東京理科大学創域理工学部経営システム工学科

<sup>4</sup>自衛隊中央病院麻酔科

<sup>5</sup>花と森の東京病院救急科

<sup>6</sup>日本医科大学付属病院呼吸器内科

**背景:** COVID-19 は、軽症例でも急速に病状が進行することが特徴である。本研究では、無症状または軽症の COVID-19 患者が病状悪化し酸素療法を必要とするかどうか、機械学習を用いて予測することを目的とした。

**方法:** 単施設の後方視的観察研究である。2020 年 2 月 1 日から 5 月 31 日までに入院した無症状または軽症で入院時に酸素補助を必要としなかった患者を対象とした。患者背景と入院時のバイタルサインが収集され、7つの機械学習アルゴリズムを用いて予測能力を評価し、最適なアルゴリズムを用いて特徴量の重要度を分析した。

**結果:** 合計 210 人の患者が研究に含まれ、そのうち 43 人 (19%) が酸素療法を必要とした。全モデルの中で、ロジスティック回帰モデルが最も高い精度であった。ロジスティック回帰分析では、accuracy 0.900, precision 0.893, recall 0.605 であった。予測に最も重要な特徴量は SpO<sub>2</sub> であり、次いで年齢、呼吸数、収縮期血圧であった。

**結語:** 本研究では、臨床医が高リスク患者や病状進行を早期に検出するためのトリアージのために使用できる機械学習モデルを開発した。臨床におけるツールの適用を検証するために、前向きな検証が必要である。

**A Proposed New Clinical Classification of Metastatic Gastric Cancer: Pyloric and Antral Gastric Cancer**

(J Nippon Med Sch 2022; 89: 176-183)

**転移性胃がんの新しい臨床分類の試み—幽門前庭部胃がん編—**

河越哲郎 池田 剛 大城 雄 金子恵子  
岩切勝彦

日本医科大学消化器内科学

**目的:** 幽門前庭部に原発巣をもつ転移性胃がんを原発巣の形態と転移形式から分類すること。

**方法:** 遠隔転移を有する幽門前庭部胃がん 38 例を原発巣の Borrmann type と転移形式 (L: リンパ節転移, H: 血行性転移, P: 播種転移) の組み合わせで分類し、それぞれの群の臨床病理的特徴を比較した。

**結果:** 38 例中 33 例 (87%) が潰瘍形成型 (type II/III) であった。潰瘍形成型は転移形式から 4 群 (L+H-P-群, L+H+P-群, L±H-P+群, L+H+P+群) に分類された。L+H-P-群は全例 bulky リンパ節転移を有し、血清 CEA, CA19-9 ともに高値で、患者の全身状態は良好、化学療法に対する効果も良好な症例が多かった。L+H+P-群は血行転移部として肝臓以外はまれで、血清 CEA 高値例が多かった。L±H-P+群は印環細胞癌が多く、血清 CEA, CA19-9 共に低値であることが多かった。L+H+P+群は血清 CA19-9 高値で、様々な臓器に血行転移がみられ、患者の全身状態は不良で治療効果も不十分であった。潰瘍型胃がん以外は 5 名 (type V 3 名, type IV 1 名, type I 1 名) であった。

**結論:** 幽門前庭部胃がんを原発巣の形態と転移形式の組み合わせで分類することは臨床診断や治療戦略を考える上で有用な可能性がある。



**Enhancement of Ultraviolet B-Induced Apoptosis and Elimination of DNA Damage by Pre-Irradiation with Infrared Radiation A Does Not Depend on DNA Damage Repair**  
(J Nippon Med Sch 2022; 89: 184-189)

UVBによるアポトーシスの増強と近赤外線の前照射によるDNA損傷の除去はDNAの修復によるものではない

岡崎 静 船坂陽子 佐伯秀久  
日本医科大学皮膚科

**背景:** われわれはこれまでに赤外放射線A (IRA) の前照射により、紫外線B (UVB) 誘導性のシクロブタンピリミジン二量体 (CPD) が除去されることを報告している。CPD除去の促進は、DNA修復の増強やアポトーシス誘導によるのではないかと考えられた。そこで、DNA修復能の欠損したXpaノックアウト(KO)マウスを用いて、IRAがDNA修復の増強によりCPD除去を促進するのかどうかを検討した。

**方法:** われわれはすでに表皮にメラノサイトを有するマウスを作成しており、それらはユーメラニンのみ、フェオメラニン優勢、メラニン産生能のない3種類のマウスである。われわれはXpa KOマウスと戻し交配することで、DNA修復能の欠如したマウスを作成した。UVB照射3時間前にマウスにIRAを照射し、CPDとアポトーシス細胞についての検証を行った。

**結果:** UVB照射の前にIRA照射を行ったXpa KOマウスにおいて、CPD除去の促進、アポトーシス変化の亢進が観察された。

**結論:** これらの結果は、IRAの前照射によるUVB誘発アポトーシスの増強とCPDの除去促進は、DNA損傷修復に依存しないことを示すものであった。

**Effect of Childhood Disease on Hospital Presentation: A Survey of Pediatricians**  
(J Nippon Med Sch 2022; 89: 190-195)

小児の疾患・特性が受診行動に与える影響：小児科医へのアンケート調査より

田嶋華子<sup>1</sup> 小川樹里<sup>1</sup> 野瀬 出<sup>2</sup>  
パワンカール・ルビー<sup>3</sup> 前田美穂<sup>3</sup> 百田 豊<sup>2</sup>  
柿沼美紀<sup>2</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学武蔵小杉病院小児科

<sup>2</sup>日本獣医生命科学大学獣医学部

<sup>3</sup>日本医科大学付属病院小児科

**背景:** 小児医療において医療施設を受診するタイミングは、多くは本人ではなく養育者の判断による。痛みに見合った症状を表出しないタイプの子どもでは、受診のタイミングが重症化してから、もしくは早すぎる(不必要な)受診となることが少なくない。そこで本研究では、小児科医を対象としたアンケート調査で、子どもの痛み等の表出が養育者の行動に及ぼす影響、および適切なタイミングでの受診につなげる方法につき検討することとした。

**方法:** 小児科医を対象とし、ダウン症候群、自閉スペクトラム症(ASD)、注意欠如・多動症(ADHD)、知的障害(MR)、てんかん、早産児、アレルギー性疾患の児の診療場面における患児および養育者の行動や様子に関する質問紙を実施した。質問項目は11項目で、定型発達の健常児と比較して、各疾患の児の傾向を5者択一形式で回答を得た。

**結果:** 80名中68名から回答を得た。ASD、ADHD、MRの児の養育者は病院受診のタイミングが比較的遅れがちである一方、早産児およびアレルギー疾患の児の保護者は比較的軽症でも受診する傾向にあった。

**考察・結論:** 養育者は、児の痛みかたや表情をみて受診のタイミングを判断することから、症状にあった表出ができない疾患・特性を持つ児においては、受診のタイミングに関するペアレントトレーニングまたはガイドラインがあることが望ましいと考えられた。

**Use of the Japanese Version of the Montreal Cognitive Assessment to Estimate Cognitive Decline in Patients Aged 75 Years or Older with and without Type 2 Diabetes Mellitus**  
(J Nippon Med Sch 2022; 89: 196-202)

日本版MoCA-Jを用いた75歳以上の2型糖尿病患者と非2型糖尿病患者の認知機能低下についての調査

齋藤多恵子<sup>1</sup> 山田剛久<sup>2</sup> 宮内靖史<sup>3</sup> 江本直也<sup>4</sup>  
岡島史宜<sup>5</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学千葉北総病院看護部<sup>2</sup>日本医科大学千葉北総病院腎臓内科<sup>3</sup>日本医科大学千葉北総病院循環器内科<sup>4</sup>佐倉中央病院糖尿病・内分泌内科<sup>5</sup>日本医科大学千葉北総病院糖尿病・内分泌代謝内科

**背景および目的：**75歳以上から認知症有病率は急速に上昇し、認知症患者は併存疾患をもつことが多い。一方、2型糖尿病を有する高齢患者は認知機能低下のリスクが高い。本研究は、2型糖尿病高齢者の認知機能低下の特異性を明らかにした。

**方法：**The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) は、軽度認知機能障害の調査ツールとして知られており、その日本版 (MoCA-J) は、その有効性が確認されている。本研究では、MoCA-J を用いて75歳以上の2型糖尿病患者と非2型糖尿病患者に対して調査をし、その結果を分析した。

**結果：**75歳以上の2型糖尿病患者33名と非2型糖尿病患者23名の調査結果から、各群のMoCA-Jの総合得点は、2型糖尿病患者平均  $21.4 \pm 3.5$ ；非2型糖尿病患者平均  $23.5 \pm 3.6$  であった。対象者は全例セルフケア能力を維持していたにもかかわらず、軽度認知機能障害のカットオフ値であるMoCA-Jスコア26点以上の該当者は、2型糖尿病患者の9%、非2型糖尿病患者の39%のみであった。加えて、サブドメインである遅延再生のスコアは、2型糖尿病患者は、非2型糖尿病患者よりも有意にスコアが低値を示した。

**結論：**75歳以上の2型糖尿病患者は、非2型糖尿病患者よりも認知機能低下が悪化している可能性があり、認知機能における遅延再生の低下が示唆された。したがって、2型糖尿病患者への彼らが受ける治療やケアの説明は、認知機能の程度に応じて個別化される必要がある。

### Iron Supplementation for Hypoferritinemia-Related Psychological Symptoms in Children and Adolescents

(J Nippon Med Sch 2022; 89: 203-211)

児童青年期における低フェリチン血症関連の精神症状に対する鉄剤補充

三上克央<sup>1</sup> 赤間史明<sup>1</sup> 木本啓太郎<sup>1</sup> 岡澤秀樹<sup>2</sup>  
渡橋 靖<sup>3</sup> 大西雄一<sup>1</sup> 高橋有記<sup>1</sup> 矢部普正<sup>4</sup>  
山本賢司<sup>1</sup> 松本英夫<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東海大学医学部医学科総合診療学系精神科学<sup>2</sup>神戸少年鑑別所<sup>3</sup>東海大学医学部医学科基盤診療学系臨床薬理学<sup>4</sup>東海大学医学部医学科基盤診療学系再生医療科学

**背景：**児童青年精神医学において、血清フェリチン濃度と特定の精神疾患との関連を報告した研究はいくつかあるが、血清フェリチン濃度低下と精神症状の係に焦点を絞った研究はほとんどない。本研究では、血清フェリチン濃度が低下した児童と青年の精神状態に対する鉄剤投与の効果を前向きに検討した。

**方法：**この前向き研究では、東海大学医学部附属病院精神科外来を受診し、血清フェリチン濃度が30 ng/mL未満の6~15歳の参加者19名に対して、12週間鉄剤を経口投与し、その効果を前後比較により検討した。参加者の全般的状況をClinical Global Impression Severity (CGI-S)、精神状態をProfile of Mood States 2nd Edition Youth-Short (POMS) とCenter for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)、睡眠状況をPittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) を用いて評価した。参加者の血清フェリチンに加え、ヘモグロビン (Hb) や平均赤血球容積 (MCV) などの血液生化学値を評価し、さらに、就学状況を記録した。

**結果：**ヘモグロビン値が12 g/dL未満の参加者はいなかった。最も頻度の高い身体症状は、疲労感と不眠であった。CGI-SとPSQI、CES-Dのスコアは鉄剤投与12週目に有意に低下し、ほぼすべてのPOMS下位尺度のスコアは有意に改善した。鉄剤投与12週目に血清フェリチン濃度は有意に増加したが、HbとMCVは変化しなかった。ベースライン時、参加者の74%が定期的に登校していなかったが、この数字は12週目までに、程度の差はあれ改善した。

**結論：**不眠や疲労感を有する児童と青年に対しては、精神医学的診断や性別にかかわらず、血清フェリチン値を測定することが望ましい。鉄の補充は、不眠や疲労だけでなく、集中力の低下や不安、抑うつ、気力の低下、易刺激性といった低フェリチン血症に関連する精神症状を改善しうる。

### Tumor Screening, Incidence, and Treatment for Patients with Severe Motor and Intellectual Disabilities

(J Nippon Med Sch 2022; 89: 212-214)

#### 重症心身障害者における腫瘍のスクリーニング、発生率、および治療に関する検討

石丸 啓<sup>1</sup> 秋田 聡<sup>1</sup> 松田俊二<sup>2</sup> 湯汲俊悟<sup>3</sup>  
森本真光<sup>3</sup> 菊池知耶<sup>2</sup> 松井さゆり<sup>4</sup> 谷川和史<sup>4</sup>  
桑原 淳<sup>4</sup> 松本紘典<sup>4</sup> 菊池 聡<sup>4</sup> 吉田素平<sup>4</sup>  
古賀繁宏<sup>4</sup> 渡部祐司<sup>4</sup>

<sup>1</sup>愛媛大学地域低侵襲消化器医療学講座

<sup>2</sup>愛媛医療センター小児科

<sup>3</sup>愛媛医療センター外科

<sup>4</sup>愛媛大学消化管・腫瘍外科学講座

**背景：**重症心身障害者の高齢化が深刻な問題となっている。現在までに、重症心身障害者において、腫瘍治療を調査した研究はほとんどない。

**方法：**愛媛医療センターにおいて2010年1月から2020年12月までに腫瘍と診断された12人の重症心身障害者に対する腫瘍治療に関して検討した。

**結果：**スクリーニング検査として、血液検査と超音波検査は役立った。悪性腫瘍は9人で、良性腫瘍は3人であった。悪性腫瘍9人のうち7人、良性腫瘍の3人のうち1人が手術を施行された。治療に関しては、重症心身障害者に対しても、そうでない人と同様に手術を行い、大きな合併症もなくおおむね良好な結果が得られた。重症心身障害者の特徴として、癌は進行した段階で診断され、多くの異時性二重癌が観察された。

**結論：**腫瘍に対する手術治療は重症心身障害者とその家族にとって満足のいく結果をもたらした。今後さらに症例を重ね、重症心身障害者に対するスクリーニングと腫瘍手術法の臨床的意義を検討する必要がある。

### The Influences of Obesity in Laparoscopic and Open Distal Gastrectomy for Patients with Early Gastric Cancer

(J Nippon Med Sch 2022; 89: 215-221)

#### 腹腔鏡下および開腹胃癌切除術における肥満が及ぼす影響

前島颯太郎<sup>1,2</sup> 谷合信彦<sup>2</sup> 吉田 寛<sup>3</sup>

<sup>1</sup>顕正会蓮田病院外科

<sup>2</sup>日本医科大学武蔵小杉病院消化器外科

<sup>3</sup>日本医科大学付属病院消化器外科

**背景：**近年、肥満症例に対する手術を行う機会が増え、それによる手術操作の困難さや術後合併症の発生を経験することがある。

今回われわれは腹腔鏡下および開腹幽門側胃切除術において肥満が及ぼす影響を検討した。

**方法：**われわれがcStageI胃癌に対し手術を行った幽門側胃切除症例 262症例を、開腹幽門側胃切除術 (Open Distal Gastrectomy : ODG) 145例と腹腔鏡下幽門側胃切除術 (Laparoscopic Distal Gastrectomy : LDG) 117例に分け、さらにBody Mass Index (BMI)  $\geq 25$ の肥満群、BMI  $< 25$ の非肥満群にも分けて、手術時間、出血量、リンパ節郭清個数、術後在院日数、術後合併症発生率について検討した。

**結果：**手術時間はLDGで肥満群が非肥満群より長く、ODGでも肥満群が非肥満群より長かった。出血量はLDGで肥満群が非肥満群より多く、ODGでも肥満群が非肥満群より多かった。また肥満群、非肥満群ともにLDGがODGより有意に少なかった。郭清リンパ節個数はLDGで肥満群と非肥満群で有意差なく、ODGでは肥満群が非肥満群より少なく、肥満群においてはLDGがODGに比べ多い傾向が見られた。術後在院日数はLDGで肥満群と非肥満群で有意差なく、ODGでも肥満群と非肥満群で差は無いが肥満群、非肥満群ともにLDGがODGより有意に短かった。術後合併症発生率は、LDGで肥満群が非肥満群より有意に高く、ODGでも肥満群は非肥満群より高い傾向を認めたが有意差は無かった。

**結論：**以上の結果より、LDGがcStageI胃癌の肥満患者に有用である可能性があることが示唆された。

### Outcome of Modified Laparoscopic Sacrocolpopexy and Its Effect on Voiding Dysfunction

(J Nippon Med Sch 2022; 89: 222-226)

#### 腹腔鏡下仙骨腔固定術変法の治療効果と排尿障害に与える影響

戸山友香<sup>1</sup> 鈴木康友<sup>1</sup> 中山聡子<sup>1</sup> 遠藤勇氣<sup>1</sup>  
近藤幸尋<sup>1</sup> 市川雅男<sup>2</sup> 明楽重夫<sup>2</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学泌尿器科

<sup>2</sup>日本医科大学女性診療科・産科

**背景：**腹腔鏡下仙骨陰固定術（LSC）は再発率が低く安全であることから骨盤臓器脱（POP）に対する治療法として注目されている。LSCは排尿機能を改善する可能性があるが、新たに腹圧性尿失禁を引き起こす可能性もある。LSCが排尿機能に及ぼす正確な影響とその機序は明らかとなっていない部分もある。そこで本研究では、ステージIII以上のPOP症例を対象に、術前・術後のウロダイナミクス検査を実施することにより、LSCが排尿機能に及ぼす影響を前向きに検討した。

**方法：**LSC施行前と3カ月後に排尿状況を評価した。術前術後の評価には、病歴、臨床検査、ウロダイナミクス検査、鎖膀胱造影、残尿測定が含まれた。排尿症状は、国際前立腺症状スコア（IPSS）と過活動膀胱症状スコア（OABSS）を用いて評価した。

**結果：**3カ月後の非再発率は82.3%であった。再発例のすべてに膀胱脱を認めた。OABSSに有意な変化がみられなかったがIPSSが改善していたことから、主観的排尿症状の改善が考えられた。最大尿流量に有意な変化はなかったが、初発尿意時の膀胱容量は増加し、蓄尿機能は改善し、残尿量は減少した。周術期合併症はなく、術後に排尿困難や尿閉を訴えた患者はいなかった。後部膀胱尿道角は有意に減少した。

**結論：**POP症例に対するLSC変法は、IPSS、残尿量（PVR）、蓄尿機能において良好な機能的影響をもたらす。

化早見表を作成し活用している。本研究は、後方視的にICUでの処方せんと配合変化に関するインシデントから配合変化早見表の有用性を評価した。

**方法：**2016年3月から2017年2月までICUで同日に2薬剤以上の持続注射薬を実施した処方257件を分析し、配合変化早見表の遵守率を調査した。配合薬剤の組合せは、「配合可」、「配合注意」、「配合不可」、および「データなし」に分類した。適合率は、全組合せに対する「配合可」と「配合注意」の組合せ比率と定義した。さらに、当院のインシデント報告データベースを使用して、2016年3月から2017年2月の間にICUで投与された27,117件の注射薬を分析し、配合変化に関連するインシデントを調査した。

**結果：**持続注射薬の配合組合せは300通りであり、その遵守率は97%（n=293）であった。「配合注意」と判断された113通りの組合せのうち、98%（n=111）は、3剤以上の持続注射薬が同一点滴ルートで投与されていた。配合変化に関するインシデントは2件あり、そのうち1件は配合変化早見表で「配合不可」であった「ニカルジピンとフロセミド」との配合であった。

**結論：**配合変化早見表の遵守率が高いことから、本早見表は配合変化を防ぐために有用である。

**Utility of a Compatibility Chart for Continuous Infusions in the Intensive Care Unit**  
(J Nippon Med Sch 2022; 89: 227-232)

**集中治療室における持続注射薬の配合変化早見表の有用性**

近藤匡慶<sup>1</sup> 田中知恵<sup>2</sup> 田上 隆<sup>3</sup> 長野慎彦<sup>1</sup>  
菅谷量俊<sup>1</sup> 田杭直哉<sup>1</sup> 金子純也<sup>2</sup> 工藤小織<sup>2</sup>  
久野将宗<sup>2</sup> 畝本恭子<sup>2</sup> 高瀬久光<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学多摩永山病院薬剤部

<sup>2</sup>日本医科大学多摩永山病院救命救急科

<sup>3</sup>日本医科大学武蔵小杉病院救命救急科

**背景：**集中治療室（ICU）では、複数薬剤が同一点滴ルートから投与されることが多く、配合変化の危険性が高い。われわれはICUで配合変化を回避すべく27薬剤の配合変

## AI と人間が共創する医学・医療の未来

川上 英良

千葉大学大学院医学研究院・人工知能 (AI) 医学  
理化学研究所・情報統合本部・先端データサイエンスプロジェクト・医療データ数理推論チーム

The Future of Medicine and Medical Care co-created with AI and Human

Eiryō Kawakami

Department of Artificial Intelligence Medicine, Graduate School of Medicine,

Chiba University

Medical Data Mathematical Reasoning Team, Advanced Data Science Project (ADSP),

RIKEN Information R&amp;D and Strategy Headquarters

**Key words:** 人工知能, 機械学習, 層別化, 非侵襲モニタリング, human-in-the-loop

近年, 深層学習を始めとする人工知能 (AI) 技術が飛躍的な進歩を遂げ, 医療・ヘルスケア分野においても様々な応用事例が報告されている。タスクによっては専門医を超える診断精度を示すことがある一方, AI 医学研究が進むにつれ, 実装に際して様々な課題も顕在化してきている。そこで本稿では医療・ヘルスケア分野での AI の導入状況や現状での課題について取り上げ, 今後の AI 医学研究の発展の方向性について議論する。

## 人工知能研究の歴史

現在私たちの社会の中で広く活用が進んでいる人工知能だが, その研究の始まりは 1950 年代に遡り, これまで平坦ではない道のりをたどってきた。1950 年代後半~1960 年代, コンピューターによる推論や検索が可能になり, 特定の課題に対し解を示せるようになったことから, 第 1 次 AI ブームとなった。しかし, 迷路やパズルのような単純な課題は解けるものの, 現実の課題は解決できないことから, ブームは去り冬の時代が訪れた。

1980 年代には大量のデータを与えて人工知能に推論させるプログラムが多数開発され, 第 2 次 AI ブー

ムが到来した。が, 人の手でコンピューターが認識可能な形でデータを記述する必要があるため, 扱えるデータ量が少ない, さらに知識の寄せ集めでは現実社会の複雑な課題に対処できないという問題により, 再び冬の時代が到来した。

2010 年以降, 現在も続いている第 3 次 AI ブームでは, 機械学習・特徴表現学習が実用化された。機械学習ではビッグデータから直接パターン, ルールの学習が可能となり, 幅広い分野で AI の活用が進んだ。医療・ヘルスケア分野においても疾患の診断・予測を中心に様々な用途での応用が進んでおり, いくつかの事例を紹介したい。

## 医学研究における AI の活用事例

AI の画像解析への応用事例として, 機械学習の一種である深層学習を用いた皮膚がんの分類の研究について紹介する。皮膚がんの臨床スクリーニングでは視覚的に診断を行うが, 皮膚病変の外観が多様なため, 画像を利用した自動分類は本来非常に困難である。Esteva ら (2017)<sup>1</sup>は AI に約 13 万枚の画像のピクセル情報と疾患ラベルを学習させることで, 皮膚科医と同等以上 (90~95%) の診断精度を達成した。

Correspondence to Eiryō Kawakami, Department of Artificial Intelligence Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba 260-8670, Japan

E-mail: eiryō.kawakami@chiba-u.jp

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

また AI を用いた疾患の発症予測では、急性腎障害の事前予測研究が有名である<sup>2</sup>。約 70 万人分の入院患者の電子カルテの時系列データを学習することで、急性腎障害を発症の最大 48 時間前に予測することに成功した。

これらの AI による学習様式は End-to-End と表現され、画像などの入力データと病名などの正解ラベルのみを AI に与えることで、入力と正解の間の関係性を自動で学習させる。この学習様式では、途中で人の手が介在しないため、データさえ大量に与えることで、専門家も認識していなかったような入力データの特徴を抽出し、高い精度を達成することができる。実際にタスクが限定されている状況下では、臨床医を超える精度を見せる事例も報告されている<sup>3</sup>。

このような顕著な成果を上げている一方で、現在の AI 医学研究において下記のような課題も生じている。

①モデルがブラックボックス化し、予測の根拠が不明確になりがちである

②診断や既知の病態の検知が中心で、新たな発見に繋がるのが少ない

③多くの疾患データは発症後に病院で取られるため、予防につながらない

これらの課題への対処について次節で触れていきたい。

### AI のホワイトボックス化

End-to-End での学習では上述の通り効率的に高い精度を達成できる一方で、途中の情報処理過程が人間に理解できないものになってしまうことも多く、人間では考えられないようなエラーをしたり、データからのバイアスを受けたりする事例も報告されている。

AI が陥りやすいエラーやバイアスはいくつかに類型化されるが、そのうちのひとつがデータセットシフトと呼ばれ、学習に用いたデータセットと異なる性質を持つデータに対して予測が上手くいかなくなるというものである。医療・ヘルスケアでは、データセットシフトの要因は施設間差、測定機器の違い、年齢層の違い、と数多く存在する。例えば、ある年代のデータで学習された急性腎障害を予測するモデルが、その後急性腎障害の発症頻度が減るにつれて偽陽性率が上がってしまったという事例が報告されている<sup>4</sup>。

また、人の目では判別できない程度の僅かなノイズを加えることで、AI による判定が大きく影響を受けてしまう、Adversarial attack と呼ばれる問題も提起

されており<sup>56</sup>、こちらは人間と AI の認識の違いに起因するものである。

これらの問題は、①のモデルのブラックボックス化、すなわち AI の情報処理過程が複雑化し、人間に理解できないものになっていることが大きな要因である。特に医療・ヘルスケア領域において、AI が起こしたエラーが人間に理解、説明できないということは極めて好ましくない。

このような課題に対し、AI の情報処理過程の説明性を高め、予測精度と解釈性を両立するための試みが「説明可能な AI (XAI)」である。2017 年に、米国の国防高等研究計画局 (DARPA) が XAI プログラムをスタートさせて以降、世界的に AI の説明性を高めるための研究が進んでいる。

XAI の具体的な手法としては、特徴量の説明・可視化、解釈可能なモデル開発、モデルの近似・簡略化が挙げられる。予測に重要な特徴を説明・可視化するために、ゲーム理論に基づき、予測における変数の寄与を個別にスコア化する SHAP (SHapley Additive exPlanations)<sup>7</sup> や画像中の予測に重要だった領域をヒートマップで可視化する Grad-CAM (Gradient-weighted Class Activation Mapping)<sup>8</sup> に加えて、複雑過ぎるモデルを臨床応用に向けて単純な決定木などのモデルで近似する<sup>9</sup> といった方向性が提案されている。

### AI に基づく疾患の再定義

ここまで扱った事例はいずれも AI を用いた疾患の診断・検知を目的としたものであったが、次に著者らが行った AI に基づく疾患の再定義の事例について紹介する。この研究では、卵巣腫瘍の良・悪性、早期・進行期といった性質を術前に計測される 30 項目程度の血液検査データのみに基づいて予測することを試みた<sup>10</sup>。良・悪性については、ランダムフォレストという機械学習を用いると 90% を超える高い精度で予測することができ、統計的手法であるロジスティック回帰 (86.7%) よりも高い値が得られた。

一方、早期・進行期の判定を同じランダムフォレストを用いて行くと、その精度は 70% 程度に留まった。早期がんと進行がんは播種、転移の有り無しで区別されるが、小さな播種や転移は検出されずに見落とされることもある。すなわち「正解」として与えたラベルが正しくない可能性がある。そこで、著者らは機械学習に良性・早期・進行期といった正解を与えずにパターンを学習する教師なし学習を行った。教師なしの

ランダムフォレストで症例同士の類似度を計算し、似た症例を近くに、パターンが異なる症例を遠くに配置すると、ある程度良性・早期・進行期ごとに固まった配置となった。良性腫瘍、進行がんの配置にはほぼ重なりがない一方、早期がんは良性腫瘍と重なるものと、進行がんに重なるものに分かれる。興味深いことに、良性腫瘍と重なる良性腫瘍（集団1）は5年以外にほとんど再発せず、死亡は0例、逆に進行がんと重なる早期がん（集団2）は5年以内に1/4程度が再発か死亡することが分かった。これは従来知られている卵巣がんの分類とは異なる早期がんの分類で、術前血液検査に基づいて早期がんを層別化できたと考えられる。疾患分類は経験的に設定されてきたものも多く、医師によって診断が異なる疾患も多くある。このような場合にデータに基づいて疾患をとらえ直すには、教師なし機械学習による層別化解析は有効なツールとなる。

### 疾患の非侵襲モニタリング

がんや生活習慣病を始めとする慢性疾患に対しては、ある時点で高精度に診断することよりも、疾患発症や病態進行の長期的な時間経過を理解・予測し、未然に重篤な変化を予防することが重要となる。そのためには、疾患の長期的モニタリングデータを蓄積するとともに、時系列データを扱うことができるような手法、特に日常的に低・非侵襲に行える計測手段が必要となる。従来の医療は、患者が来院して診察や検査が行われるが、計測頻度が低く、疾患発症前のデータが基本得られないという問題がある。

そこで近年活用が期待されているウェアラブルデバイスは、心拍数や活動量、血糖値といったバイタルデータを連続的に測定することができ、病院では見ることができない患者の日常活動データに基づいた疾患の検知を可能にするかもしれない。ウェアラブルデバイスを用いた研究としては、Apple Watchの心拍変動時系列データに基づくAIによる疾患の高精度な検出を行ったApple Heart Studyが有名である<sup>11,12</sup>。約6万人のApple Watch（心拍変動）のデータから、糖尿病を85%、高コレステロール血症を74%、高血圧を81%の精度で予測している。心拍変動時系列データに対してAIを適用することで、人間も認識できないような時系列パターンを抽出し、疾患診断に活用できた一例と言える。このようなウェアラブルデバイスからAIによって抽出できる時系列パターンはDigital Biomarkerと呼ばれ、様々な疾患の早期検知や日常

ヘルスケアへの活用が期待されている<sup>13</sup>。また生活習慣病のモニタリングに留まらず、Digital Biomarkerに基づいた生活習慣への介入提案まで行う事例も報告されており<sup>14</sup>、今後Digital Biomarkerは慢性疾患の進行の流れを遅らせる、時にはより健康な状態に引き戻すための介入の鍵となるかもしれない。

### AIと人間の共創に向けて

AIは大量のデータに基づいて、タスクによっては臨床医と同等以上の精度を出すことができるくらいパワフルなツールとして成長している。人間の知識量、処理能力には限界があるので、AIを活用することで医療の水準を高めることも可能になっている。一方で、AIの情報処理過程が見えにくくなりがちなので、医療・ヘルスケアにおいて、診断や予測の根拠を明確にし、誤った診断を下してしまった場合に適切な説明ができるようなモデルを構築するといった対応が今後さらに重要となるだろう。AIモデルの出力を人間がチェックし、適切でないときはフィードバックを行うことで、学習データやAIモデルを適切に更新することができる。AIと人間が、共に医学というドメインに正しい知識を集積するループを回していくことが、医療・ヘルスケア分野でのAIと人間が共創への道につながるだろう。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

### 文 献

1. Esteva A, Kuprel B, Novoa R, et al: Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature* 2017; 542: 115-118.
2. Tomašev N, Glorot X, Rae J, et al: A clinically applicable approach to continuous prediction of future acute kidney injury. *Nature* 2019; 572: 116-119.
3. Ardila D, Kiraly A, Bharadwaj S, et al: End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. *Nature Medicine* 2019; 25: 954-961.
4. Davis S, Lasko T, Chen G, Siew ED, Matheny ME: Calibration drift in regression and machine learning models for acute kidney injury. *J Am Med Inform Assoc* 2017; 24: 1052-1061.
5. Goodfellow I, Shlens J, Szegedy C: Explaining and Harnessing Adversarial Examples. arXiv 2015. doi: <https://doi.org/10.48550/arXiv.1412.6572>
6. Finlayson S, Chung H, Kohane I, Beam A: Adversarial Attacks Against Medical Deep Learning Systems. arXiv 2018. doi: <https://doi.org/10.48550/arXiv.1804.05296>
7. Lundberg S, Lee S: A unified approach to interpreting model predictions. *Advances in neural*

- information processing systems 2017; 30.
8. Selvaraju R, Cogswell M, Das A, et al.: Grad-cam: Visual explanations from deep networks via gradient-based localization. In Proceedings of the IEEE international conference on computer vision 2017; 618–626.
  9. Fujii J, Aoyama S, Tezuka T, Kobayashi N, Kawakami E, Inaba Y: Prediction of Change in Pelvic Tilt After Total Hip Arthroplasty Using Machine Learning. J Arthroplasty 2022; 38: 2009–2016.e3.
  10. Kawakami E, Tabata J, Yanaihara N, et al.: Application of Artificial Intelligence for Preoperative Diagnostic and Prognostic Prediction in Epithelial Ovarian Cancer Based on Blood Biomarkers. Clin Cancer Res 2019; 25: 3006–3015.
  11. Turakhia M, Desai M, Hedlin H, et al.: Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch: The Apple Heart Study. Am Heart J 2019; 207: 66–75.
  12. Ballinger B, Hsieh J, Singh A, et al.: DeepHeart: Semi-Supervised Sequence Learning for Cardiovascular Risk Prediction. Thirty-Second AAAI Conference on Artificial Intelligence 2018; 32.
  13. Coravos A, Khozin S, Mandl K: Developing and adopting safe and effective digital biomarkers to improve patient outcomes. npj Digital Medicine 2019; 2: Article number: 14.
  14. Zeevi D, Korem T, Zmora N, et al.: Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. Cell 2015; 163: 1079–1094.

(受付：2023年9月30日)

(受理：2023年10月13日)

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



## AI はどのようにして顔を認識するのか。 形成外科・美容外科領域への応用の可能性

秋元 正宇

日本医科大学千葉北総病院形成外科

How Does AI Recognize a Face? Potential Applications in Plastic and Aesthetic Surgery

Masataka Akimoto

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

**Key words:** Artificial Intelligence, face, OpenCV, Dlib, MediaPipe

### はじめに

AIは「Artificial Intelligence (人工知能)」の略称で、1950年頃から長い年月をかけて研究・開発されてきたプログラムである。近年 AI は飛躍的な進化をとげ、様々なかたちで医療分野への応用がなされている。本稿は AI の形成外科領域への応用の可能性として、AI が顔を検出するしくみを取りあげ、概説する。また形成外科領域における研究の現況と、臨床家としてのどのように AI と接するべきか私見を述べる。

### AI による顔検出のしくみ

読者は、コロナ禍での自動計測の体温計を目にしたことがあるであろう。ディスプレイ上に写された人の姿の顔の部分が四角で囲まれ、体温が表示される。あるいはスマートフォンのレンズを人に向けると顔の部分が四角に囲まれる (図 1)。これらが顔検出と呼ばれる技術である。では、機械はどうやって人の顔を検出しているのだろうか。

人には3つの点が集まった図形を見ると、脳が人の顔と見るようにプログラムされているという。これはシミュラクラ現象<sup>1</sup>と呼ばれる脳の働きである (図 2)。

この働きを機械でシミュレートしたのが機械学習に

よる顔検出である。

人は3個の黒い点があると顔と認識したくなる。目、口のパーツだけを見ても顔と認識できる。白黒のピントのボケた写真を見ても顔と認識できる (図 3)。

これらから、明暗のパターンを組み合わせると顔の認識ができないか、という考え方が出てくる。この考え方を発展させたのが、顔検出で現在主に使用されている Viola と Jones<sup>2</sup> の 2 人が考案した「Viola-Jones 法」というアルゴリズムである。Viola-Jones 法では、顔検出を行いたい対象の1枚の画像に対して、探索窓を左上から走査して順番に動かしていく (図 4)。この探索窓の領域ごとに、あらかじめ Boosting という機械学習アルゴリズムにより作成しておいた Cascade 構造の識別器というものにより、顔画像であるかどうかの判定を行う (図 5)。このように、「各探索窓において顔が存在するかどうかを Cascade 構造の識別器により高速に判定する」というのが、顔検出の基本的な流れである。

このアルゴリズムをもとに、現在では様々な顔検出技法が実装されたプログラムライブラリとして公開されたものを使用することができる。

驚くべきことは、これらのプログラムライブラリのほとんどはオープンソースソフトウェアとしてほぼ無料で利用できる。またこれらのアルゴリズムを実装するのに必要な基本プログラムとして多くは Python を利用するが、これも無料で利用できる。



図1 自動体温計の顔検出

### OpenCV<sup>3</sup>とDlib<sup>4</sup>による顔検出

では実際に機械学習ライブラリーとはどのようなものか、実例を挙げる。

OpenCVとは、Intelが開発したオープンソースの画像・動画に関する処理機能をまとめコンピュータビジョン向けライブラリである。OpenCVを使うことで、画像や動画の中に存在する物体の位置情報やパターン、動きをプログラムが識別できるようになり、認識した情報を用いて、画像の切り出しや編集も可能となる。

Dlibは、C++言語で書かれた汎用目的のクロスプラットフォームソフトウェアライブラリである。独立

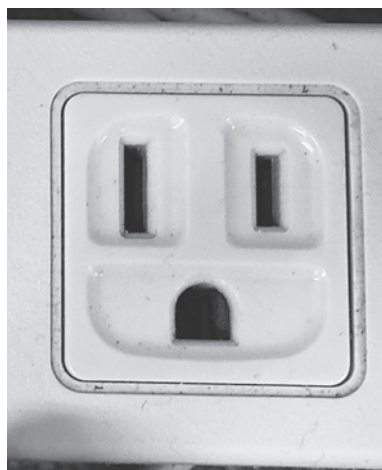
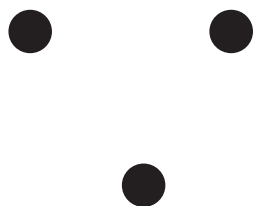


図2 シミュラクラ現象



a. パーツがあれば顔と判る



b. 明暗があれば顔と判る

図3 顔の判定

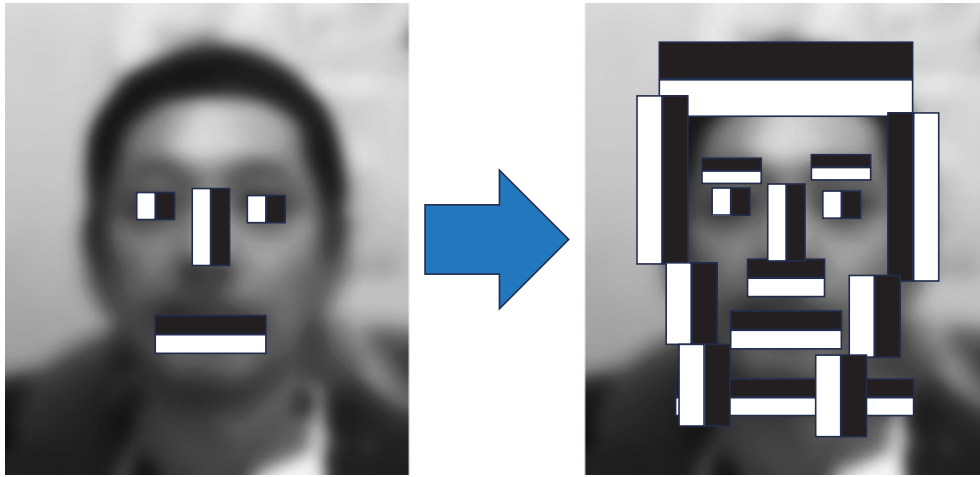


図4 複数の明暗差から顔の有無の判別が可能。

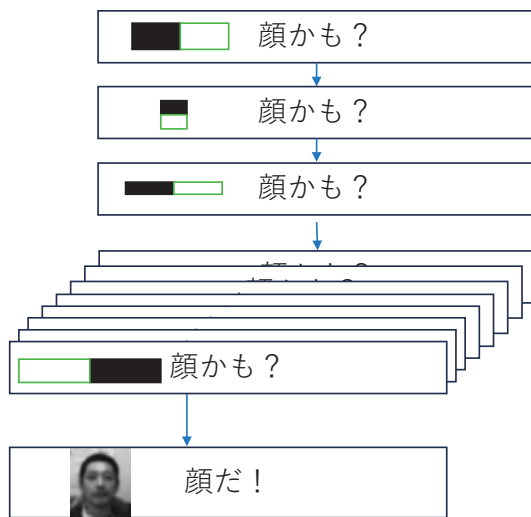


図5 弱判定器を多段に組み合わせることで顔を判定

したソフトウェアコンポーネントの集合という構成の Boost Software License の元に公開されているオープンソースソフトウェアである。

2002年に開発が開始されて以降、Dlibは幅広い種類のツールに組み込まれるようになった。ネットワーク、スレッド、GUI、データ構造、線形代数、機械学習、画像処理、データマイニング、XMLおよびテキストのパーズ、数値最適化、ベイジアンネットワークなど、幅広い分野の処理を行うためのソフトウェアコンポーネントが開発されている。

では、実際にopenCV, dlibを用いた顔のランドマーク68点検出を行ってみる。Google Colaboratory上にライブラリを導入し、Pythonコードを書いて実行した。本論文執筆時のソフトウェアのバージョンは、OpenCV4.8.0, Dlib19.24, Python3.10である。筆者の

顔面の68点が検出されている。瞼縁、口角など主な特徴点が人手で検出したのと遜色のない精度で検出されていることがわかる(図6)。また形成外科で扱う眼瞼下垂症の評価に本手法が応用できないかと考え、いくつかの眼瞼の画像に適用してみた。ほぼ正確なトレースが可能であった(図7)。開瞼の自動計測などに応用が期待される。

### MediaPipe<sup>5</sup>による顔検出

また、近年MediaPipeと呼ばれるライブラリも利用できるようになった。

MediaPipeは、Googleが提供するライブメディアとストリーミングメディア向けのフレームワークである。ビデオやオーディオなど、様々な表現手法を用いたデータを処理するパイプライン処理を構築することができ、より細かい顔部分の検出をすることができる。またMediaPipeには手や体幹の動きを認識する機能もあり、様々な人体の動きの検出に利用することができる。これもGoogle Colaboratory上でライブラリを導入しPythonコードの実行が可能である。今回は実例として筆者の顔を処理し特徴点を検出してみた。使用したMediaPipeのバージョンはv0.10.3である。Dlibを用いた場合よりもさらに細かく、精度の高い顔部分検出が可能となっている(図8)。

### まとめ

今回、AIを用いた顔検出の原理を概説するとともに、形成外科領域で有用と思われる顔面の器官の部分検出を公開されているプログラムライブラリを用いて



図6 Dlib を用いた 68 点の顔の特徴点の検出

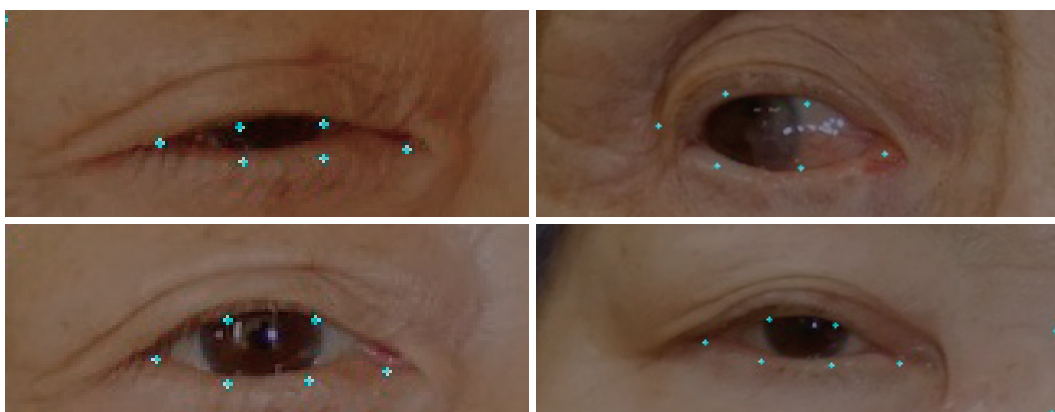


図7 眼瞼の特徴点の検出



図8 MediaPipe による顔の特徴点の検出

行ってみた。

従来は主に人手によってトレースされていた顔面の

特徴点が瞬時に自動的に検出された。今後術前後の評価の自動化などに有用と思われる、今後の更なる発展が

期待される。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

#### 文 献

1. 久枝 嵩, 中村 嘉志 : 人の顔認識能力に基づいた幾何模様からの顔画像検出手法の提案. 国士舘大学工学部紀要 2017; 10: 1-7.
2. Viola P, Jones M: Rapid Object Detection Using Boosted Cascade of Simple Features. Proc. Computer Vision and Pattern Recognition 2001; 511-518.
3. OpenCV team: OpenCV. <http://opencv.org/>. Accessed July 21, 2023.
4. Davis King: Dlib C++ Library: Real-Time Face Pose

Estimation. <http://dlib.net/>. Accessed July 21, 2023.

5. Google for Developers: MediaPipe. <https://developers.google.com/mediapipe>. Accessed July 21, 2023.

(受付 : 2023 年 7 月 26 日)

(受理 : 2023 年 8 月 23 日)

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

## 第 91 回日本医科大学医学会総会抄録

## 特別講演

## データサイエンスからみた生成 AI 問題

松嶋 敏泰

早稲田大学データ科学センター所長

(基幹理工学部 応用数理学科 教授)

身近に ChatGPT のような生成 AI が使えることになり、社会の注目を集めるとともに、その問題点も多く議論されるようになってきた。その中にはこの種の新技術が登場したときに毎回繰り返される過剰反動的なものや、生成 AI の技術の本質を理解せず、人間が行ったような出力のみを見て脅威を感じてしまう類のものも多い。

データサイエンスの視点から生成 AI の本質をみることができれば、これらの多くの問題にどのように対処していけばよいか自ずと明確になると思われる。現在の生成 AI のベースとなった技術として VAE, GAN, Transformer などが挙げられるが、この講演では VAE の原理であるオートエンコーダと GAN についてデータサイエンスの基本となる考え方から解説を行い、生成 AI の特性や限界から問題点を考えた。

誌面の都合もあるので、講演の一部であるオートエンコーダについて、簡単に触れて、生成 AI の基本的仕組みを述べる。まず、次のような深層ニューラルネットワーク（以下 NN と略す）を考えてみよう。入力層  $x$  から何層かの中間層を経たある層  $z$  が、入力層  $x$  の次元（ノードの数）より低い次元となるような構造をもち、その  $z$  層からまた何層かの中間層を経た出力層  $x'$  では次元が広がって元の入力層と同じ次元になるような NN を考えよう。鼓のようなイメージと言えば伝わるであろうか。

入力層  $x$  から中間層  $z$  までの NN の目的は、入力  $x$  の特徴をなるべく少ない変数つまり低次元の空間で記述することと考える。他方、中間層  $z$  から出力層  $x'$  まで、元の  $x$  になるべく近い  $x'$  を出力することと考える。この 2 つの評価基準はトレードオフの関係にあるが、この両方を満たすように学習データにより NN を学習させたとして、入力  $x$  から  $z$  の NN はエンコー

ダ、 $z$  から出力  $x'$  までの NN はデコーダと呼ばれている。

$x$  は画像データとして、この学習したデコーダだけを単体で使うことを考えてみよう。デコーダの入力に当たる  $z$  の層に、元のエンコーダからの出力  $z$  とは違う何かのベクトルを入力してみると、デコーダの出力として  $x$  そのものに近くはないが、少し違った画像のような出力が得られるかもしれない。つまり、デコーダは新たな画像を生成するためのメカニズムとして利用できそうである。これが、生成 AI とも呼ばれる NN により画像や音声や文章等を生成する仕組みの元になっている。

このデコーダの出力を、より本物のような画像に近づける仕組みとして GAN (Generative Adversarial Nets) があり、講演ではそれについても解説し、データサイエンスの視点からこれらの NN の目的や評価基準を考えることにより、生成 AI の特性や限界を明らかにした。

本物のような画像や人間が書いたような文章という点だけで、生成 AI が問題であると考えのではなく、上記のようなデータサイエンスの視点から正しく問題点をとらえる人材が増えていくことが、これからの社会で重要であると思える。そのような人材を育てることは大学の責務ととらえ、早稲田大学データ科学センターでは「データからの科学的な意思決定」ができる人材育成を目指し、データサイエンスの重要なキーとなる見方、考え方を整理した包括的な教育プログラムを展開している。このような取り組みが、生成 AI を含むデータサイエンスによる社会変革をより良いものにしていくための重要で地道なアプローチであるとわれわれは考えている。

## 新任大学院教授特別講演 (1)

## 心筋細胞死と治療

浅井 邦也

日本医科大学循環器内科学

心血管系では、心筋細胞、線維芽細胞などの非心筋細胞、そして血管内皮細胞など様々な細胞に多様な形式で細胞死が起こっている。心筋細胞死は、心機能の低下、心不全の進行に大きく係わっており、これまで行ってきた細胞死関連の研究の一部を紹介するとともに、その概説をする。

心臓リモデリングの機序には、炎症、酸化ストレス、交感神経系やレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系などの神経体液性因子の活性化とともに心筋細胞死が大きく係わっている。

細胞死は、細胞死命名委員会 (NCCD) によって、①細胞膜の破綻、②核を含む細胞の断片化、③他の細胞による貪食、のいずれかが認められたときと定義されている。細胞死は細かく分類されているが、従来のI型細胞死 (アポトーシス)、II型細胞死 (オートファジー)、III型細胞死 (ネクローシス) の形態学的細胞死分類は現在も広く使われている。アポトーシスは、細胞の球形化、細胞質・核の縮小、核の断片化を特徴とし、最終的には貪食細胞により貪食され、リソソーム内で分解される。オートファジーは、クロマチン凝縮の欠如、細胞質の著しい空胞化、オートファジー空胞の蓄積が特徴でやはりリソソーム分解で終わる。壊死は、タイプIまたはII細胞死の特徴を持たず、明らかな貪食とリソソームの関与がない状態で、細胞質の膨張、細胞膜の破裂、細胞質小器官の膨潤、中程度のクロマチン凝縮がみられる。

1990年代は、細胞死研究の中心は主にアポトーシスにあり、また同時期に $\beta$ 遮断薬の心不全に対する大規模試験が進行しているなか、 $\beta$ アドレナリン受容体シグナルが過剰に亢進したGs $\alpha$ 蛋白過剰発現トランスジェニックマウスを使用した研究を行った。交感神経系の過剰亢進状態における拡張型心筋症類似の病態の発症、死亡率の増加に心筋細胞のアポトーシスが関与

していることを発見し、その当時メカニズムが不明であった心不全に対する $\beta$ 遮断薬の効果が、心筋アポトーシスとそれにとまなう心筋細胞死の抑制にあることを示した。

現在、オートファジーが細胞死の研究のなかで注目されているが、当初、心筋細胞のオートファジーの亢進が心機能に対して障害的に働くのか、保護的に働いているのかが不明であった。われわれの行った電子顕微鏡を用いた心筋微細構造、オートファジーの研究では心筋のmyofilament lysisが認められる症例は予後が不良であり、一方myofilament lysisがあっても空胞の存在により特徴付けられるオートファジーが同時に認められる場合は予後が良いことが示された。つまり、現在では常識となっているがオートファジーが心機能改善、もしくは維持に重要な役割を果たしていることを示した。オートファジー関連遺伝子や一般的な心筋症、不整脈に関連する遺伝子変異を32例のDCM症例について調べたところ、PSEN2という若年性アルツハイマー病の原因遺伝子でもある遺伝子変異を有する症例を認めた。われわれは、PSEN2の遺伝子発現抑制によりミトコンドリアのミトコンドリア選択的オートファジーであるマイトファジーが抑制され、ミトコンドリアの機能が保たれることを示した。

細胞および全身のホメオスタシスを維持するためにオートファジーの役割は重要である。

今後、心機能・予後の改善にオートファジーのコントロールは、重要な治療ターゲットとなり得、その中でも可能性のある遺伝子や蛋白が同定されつつある。しかし、オートファジーの過度な増加や減少も不適応につながる可能性があり慎重を要する。さらに、心血管領域で臨床応用するためにはその的確な評価方法が必要であるが、それを含め、臨床実施応用に際してはまだまだ様々なハードルがある。

## 新任大学院教授特別講演 (2)

## 未破裂脳動脈瘤治療適応の変遷

村井 保夫

日本医科大学脳神経外科学

本邦の脳卒中診療ガイドラインにおける未破裂脳動脈瘤治療方針の変遷と脳動脈瘤治療の現状についてまとめた。くも膜下出血の予後に大きな変革をもたらすと考えられていた新規薬剤や脳血管内治療により、脳卒中診療が進歩したとされる現在においても、およそ30年前から治療予後の改善は軽微に止まっている。また、くも膜下出血は減少傾向にあるが、未破裂脳動脈瘤治療数は未破裂脳動脈瘤予想数の0.5%にも満たないものであり、喫煙者の減少、高血圧、脂質異常症の治療によるものとされている。最新のDPCデータからもくも膜下出血は、依然として脳卒中の中で、若年に発症する死亡率が高い疾患でありその予防が望まれる。未破裂脳動脈瘤の治療ガイドラインの最近20年の変遷をレビューし、最新の治療方針と診断、治療適応のポイントを概説した。

2003年に初めて出版された脳卒中治療ガイドラインでは、未破裂脳動脈瘤が発見された場合、動脈瘤の部位、サイズ、年齢的な要因に関係なく、『原則として外科治療を検討する』とされ全例治療が推奨されていた。その後、本邦初の未破裂脳動脈瘤治療の包括的調査研究であるUCAS studyの結果公表とその資料解析により、脳動脈瘤治療ガイドラインは変遷してきた。以下に、主要な変遷を概説し、現状の実臨床における課題を示す。

脳卒中治療ガイドライン2009は最初の主要改訂であり、未破裂脳動脈瘤は余命が10年以上で、5 mm以上ある場合、もしくは、症状がある場合、特定の部位、形態の特徴などに限定しての治療必要性が明示された。余命を考慮するのは、手術治療のリスクと長期間放置による出血リスクを比較するためであった。この文言を参考に、一時期には5 mm未満の動脈瘤は特定の部位以外では治療適応がないと判断するものも出てきた。治療方針を個別化しようとする試みであったが、

UCAS studyの解析が不十分であったため、様々な批判があった。その中でも最も重要な指摘の一つはサイズの評価に関するものである。実臨床では、くも膜下出血症例の半数以上が動脈瘤のサイズが5~6 mm未満であり、5 mm未満の動脈瘤を治療する必要がないとする意見は同意しにくいものであった。そのため、小型動脈瘤の中でどのような動脈瘤が治療が必要かについて様々な検討が行われた。また、UCAS studyの解析からUCASスコアが提案され、高血圧、性別、年齢、部位、サイズ、形態などから、今後3年間の破裂リスクを評価しやすくした。これを参考にして、2015年のガイドラインでは余命に関する文言が削除された。つまり、動脈瘤のサイズにかかわらず、破裂リスクが高い場合は積極的な治療が必要であることが明らかにされたのである。さらに、動脈瘤のサイズが変化しなくても形態が変化した場合、出血リスクが非常に高いことが示され、2021年の改訂では、動脈瘤のサイズの増加に加え、『形態変化』に注目することの重要性が強調された。これらの事実から、小型であっても形態変化、高血圧、部位など出血リスクを評価することで早期治療が検討されるべきであることが明らかとなったのである。このように、未破裂脳動脈瘤治療方針は時代とともに変遷し、より個別化された画像評価が推奨されるようになった。一方で、2~3 mm程度の小さな病変の最も一般的な検査法であるMRIでの診断には限界があることが知られており、微細な形態の特徴を検出できる割合は脳血管造影と比較して30%未満と報告されている。小さな動脈瘤は、診断後の治療方針に大きく影響を与える可能性があるため、その発見と対応は専門医に委ねるべきである。様々な疾患に関する治療ガイドラインが存在し、その経緯と変更点を知ることは最新の研究成果を把握するのに役立つものと考え概説した。



## 新任大学院教授特別講演 (3)

## 次世代の硝子体手術で未来を切り開く！

岡本 史樹

日本医科大学眼科学

現在国内では様々な網膜疾患を治療する目的で、年間約10万件の硝子体切除術がなされている。硝子体切除術は眼科領域の中でも高難度、高診療報酬の手術であり、約10%で網膜剥離や出血などの合併症を起こし、再手術となる。それら術中術後合併症を防ぐために術中に空気やガス、シリコンオイルなどの眼内タンポナーデ物質を充填することが一般的であるが、既存のタンポナーデ物質には種々の問題が存在する。

生体適合性が高いハイドロゲルは、極小切開創からゾル状態で注入し眼内でゲル化させることが可能で、長期に安定なタンポナーデ物質=人工硝子体として有望である。しかしハイドロゲルは膨潤による眼圧上昇が不可避である点と、炎症を生じる問題が未解決であるため、いまだ臨床応用に至っていない。われわれは、低ポリマー濃度でありながら、反応後数分でゲル化可能なゲル化臨界クラスターシステムによる臨界ハイドロゲルを開発した。この新規臨界ハイドロゲルは従来のゲル形成限界濃度を下回る極低ポリマー濃度であり、弾性率は数Paとヒトの生理的硝子体と同等で、膨潤圧は1 kPa (7.5 mmHg) 未満であるため理論的に眼圧上昇に寄与しない。Preliminary studyとして、マウスに本ハイドロゲルの皮下注射を行い、細胞毒性や炎症反応がほぼないことを確認した。またウサギの硝子体切除後に本ハイドロゲルを眼内タンポナーデ物質として充填し、術後の眼圧、透明性、炎症反応、網膜

機能、網膜微細構造を評価したが、1年間の観察期間において問題のないことを確認した。さらにウサギ網膜剥離モデルを作成し、本ハイドロゲルをタンポナーデしたところ、網膜剥離を治癒せしめたことも確認した。この研究成果はNature Biomedical Engineering 2017, Nature 2017に発表済みである。そして人工硝子体については特許申請済み(特願2016-000913, PCT出願\_PCT/JP2016/088111)であり、動物埋植による安全性や性能裏付けは検証済みである。

既存の眼内タンポナーデ物質として空気、ガス、シリコンオイル、パーフルオロカーボンがあげられる。しかしながら空気やガスは短期間で眼内から抜けてしまうために合併症が多く、シリコンオイル、パーフルオロカーボンは強い網膜毒性のために必ず抜去手術を行わなければならない。われわれが開発した人工硝子体は長期間のタンポナーデ能力を有するため、術後合併症は減じ、抜去手術を行う必要がなくなり、さらなる難治性網膜疾患を治療できる可能性がある。また既存のタンポナーデ物質と異なりヒト硝子体とほぼ同等の屈折率を持つため、術後早期より良好な視機能を提供できる可能性が高い。また術後患者の腹臥位が不要となることで日帰り手術の促進につながると考えられる。したがってこの人工硝子体が製品化されれば、単に次世代の硝子体手術が可能となるだけでなく、社会的・経済的にも貢献できるものだと考えている。

## 新任教授特別講演 (1)

## ライソゾーム病の治療の歴史と今後

右田 真

日本医科大学武蔵小杉病院小児科

## はじめに

ライソゾーム病は先天性代謝異常症の一つである。ライソゾームとは体の中で不要になった脂質や糖質を分解する働きを持った細胞内小器官で、多くの分解酵素を有して分解処理をしている。この酵素が一つでも欠けると、老廃物が細胞内に蓄積し、多彩な症状を呈する。これがライソゾーム病で俗に「溜まり病」と呼ばれる。その多くは有効な治療法がなく、以前は対症療法のみであった。しかし、この四半世紀に新規治療が登場した。ここでは、その歴史と今後について解説する。

## 造血幹細胞移植

造血幹細胞移植とは、一般に骨髄にあるがん細胞を化学療法や放射線治療で排除した後に正常な血液細胞を産生する造血幹細胞を点滴で体内に移植する治療で、主に白血病などの血液がんに対して施行される。ライソゾーム病に対する造血幹細胞移植は移植された正常細胞からの酵素を補充すること、さらに移植された造血幹細胞が正常な単球、組織マクロファージに分化して蓄積した老廃物の処理を行うことに期待するものであり、1980年代から施行されていた。現在も中枢神経症状を呈するライソゾーム病においては、ドナー由来の組織マクロファージ（ミクログリア）が、中枢神経への酵素補充と神経組織の異常を修復することにより根治が期待できる治療法として、Kabbe病、ムコ多糖症I型（Hurler症候群）II型（Hunter症候群）、副腎白質ジストロフィーなどに施行されている。

## 酵素補充療法

造血幹細胞移植が移植された正常細胞からの酵素を補充することに期待するのであれば、直接、点滴により欠損酵素を補おうとするものが、現在の主流になっている「酵素補充療法」である。開発当初は本来、医療廃棄されていた胎盤から抽出された酵素を使用していたが、現在は遺伝子組み換え技術により精製された製剤を定期静注している。わが国でGaucher病、Fabry病、Pompe病、ムコ多糖症I型（Hurler症候群）II型（Hunter症候群）など11疾患19製剤が薬事承認を受けている。

## 低分子治療薬

ライソゾーム病に対して低分子物質を経口投与することで、病勢の進行を抑えようとする薬理的シャペロン療法と基質合成阻害療法とが考案された。これらの治療は経口治療であり、点滴静注による投与が不要であり、免疫反応が少ないなどの利点がある。

## 1. 薬理的シャペロン療法

シャペロン療法とは責任遺伝子の変異の程度により立体構造の不安定な酵素が産生される場合、その酵素タンパクに結合して分解を阻害することにより残存する酵素を活性化させる治療である。この治療は、Fabry病に対するガラフォルド（アミカス社）が薬事承認され、Gaucher病に対する薬剤も期待されている。

## 2. 基質合成阻害療法

基質合成抑制療法は、蓄積する基質を合成する酵素に対する阻害活性をもつ低分子化合物を投与するものである。本邦では現在、Gaucher病に対するサデルガ（サノフィ社）、Nimann-Pick病C型に対するブレーザベス（ヤンセンファーマ社）が薬事承認されている。

## 遺伝子治療

ライソゾーム病にとって現行の酵素補充療法は、生涯にわたり治療を継続しなければならず、さらに中枢神経症状に対して治療効果が少ない点などで問題が残る。ライソゾーム病は各々、単一遺伝子疾患、つまり一つの責任遺伝子の異常であるため、正常な遺伝子を標的とする組織、細胞に導入できれば治癒が期待できる。1990年に米国で初の遺伝子治療が開始されたが、残念ながら長期にわたり安全性が問題視され続けてきた。近年、遺伝子導入のための安全なウイルスベクターとしてアデノ随伴ウイルス（AAV）、レンチウイルス（LV）を改変したベクター開発が進み、ついに異染性白質ジストロフィー、副腎白質ジストロフィーの臨床試験が欧米で開始された。今後、遺伝子治療がライソゾーム病の治療戦略に加わることを大いに期待する。

## 新任教授特別講演 (2)

## Gleason score vs. artificial intelligence

木村 剛

日本医科大学泌尿器科学

## 背景

前立腺癌の悪性度の指標の global standard である Gleason score (GS) は、Donald Gleason が 1966 年に提唱し、その後も病理医、泌尿器科医が長年に渡って brush up してきた人の英知の結晶である。しかし、その grading は主観的で、観察者間での変動がある。そのため、われわれはより強力でかつ客観性のある悪性度の指標に人工知能 (artificial intelligence, AI) を活用できないかと考えた。近年の AI 技術の進展は目覚ましく、プロ囲碁棋士を破ったことで知られる囲碁 AI のアルファ碁には、深層学習の技術が使われている。これまでの医療 AI のほとんどは人が疾患名を教え込む「教師あり学習」であり、囲碁でいえば定石を覚えさせるものであった。一方、「教師なし学習」を使うことで、人が思いもよらなかった医学知識を発見できる可能性がある。ただし、教師なし深層学習は、人が特徴を教えない代わりに big data が必要であり、また AI がどのようにその答えに至ったのかわからないという black box の問題があった。われわれは、人を超える可能性のある AI を用いて、GS より「強い」悪性度の指標を作ること、さらに、black box の可視化 (人の理解できる情報として出力) にも同時に取り組み、癌の未知なる特徴の発見をめざした。

## 対象と方法

日本医科大学付属病院泌尿器科では、2000 年から前立腺全摘除術施行例全例において全割・全包埋標本作製し、その病理画像を含む大規模な data base を構築している。本研究では 2016 年までの 842 例のデータを解析に用いた。本研究の予後解析では、癌特異的生存の surrogate marker として、1 年生化学的再発 (biochemical recurrence, BCR) を用いた。まず 100 例の標本を用いて教師なし学習を行い、742 例でそれを

内部検証した。さらに、他施設の全摘標本で外部検証も行った。big data の解析には、deep learning に特化した supercomputer である理化学研究所にある RAIDEN を用いた。再発リスクの主要な特徴は、3 つの step からなる algorithm を作成し抽出し、各特徴の総数を用いて癌の再発予測、人間が理解できる特徴の作成、画像の自動注釈付けなどを行った。

## 結果

AI により見出された BCR 群の病理組織の特徴の大部分は、aggressive な経過を示す Gleason pattern (GP) 4, 5 であった。つまり、AI は人に教えられることなく、再発リスクが高い GP4, 5 を自力で獲得していた。また、癌細胞を含まない間質成分や出血組織も抽出された。非 BCR 群では、癌のない比較的疎な間質成分や焼灼された手術断端、さらに、癌ではあるが緩徐に進行する GP3 も主要な特徴として示された。AI による再発予測の特徴の有用性を検証するため、GS の再発予測能と比較した。GS の AUC 値が 0.744、AI では 0.820、GS と AI を合わせると 0.842 であった。さらに、外部検証でも同様の結果が得られた。

## 結論

この algorithm は BCR に関して、人が理解可能な知識を自力で獲得していること、さらに今まで人が築き上げた GP に含まれない、癌以外の間質成分の情報を未知の再発予測情報として認識していることが明らかになった。以上、われわれは、AI が自力で情報を獲得し、その情報を人間が理解できるかたちで提供する新たな技術の開発に成功した。

本研究は、Nature Communications 誌に掲載され、掲載年の物理部門で最も多く読まれた論文の第 5 位に選出された (Nat Commun 2019; 10: 5642)。

## 新任臨床教授特別講演 (1)

高精度放射線治療の当院への導入から、  
今後の機能画像・治療時MRIを応用したより高度な放射線治療を目指して

前林 勝也

日本医科大学付属病院放射線治療科

放射線治療はQOLの低下を抑えつつ根治を期待できる治療である。さらに、最近の放射線治療の進歩に伴う高度化で、がんへの投与線量を増加させつつ正常組織への線量低減が可能となり、さらなる治療成績の改善が期待できるようになった。このような時代背景の中で、2016年に放射線治療科の部長として赴任した私は、付属病院の放射線治療の①質の向上、②安全で安心な治療の実施、の2つの目標を立てた。この目標のために施行してきた一部であるが、今回は画像誘導密封小線源治療 (Image Guided Brachytherapy ; IGBT) の高度化、強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy ; IMRT) の症例数増加、機能画像を応用したより高度な放射線治療の試み、について述べる。

まず、IGBTの高度化であるが、密封小線源治療は主として頭頸部癌、前立腺癌、子宮頸癌などで行われており、特に子宮頸癌に対しては骨盤外部照射に併用して腔内照射が行われる。密封小線源治療自体が腫瘍内に放射線源を直接挿入するため腫瘍に集中的に放射線を照射することが可能であるが、子宮頸癌では原発巣の進展範囲をCTでは把握しづらいため、CT治療計画では腫瘍と正常組織の投与線量を適切に調整するのは難しい。しかし、MRIでは腫瘍の進展範囲を判断しやすいため、MRIを併用した治療計画を行うMRI-IGBTにより正常組織への線量を増加させることなく腫瘍への投与線量を十分に確保できる。MRI-IGBTは2017年から開始しており、今後も症例を重ね治療効果と晩期有害反応について検討していく予定である。次に、高精度放射線治療の一つであるIMRTは、主として前立腺癌、頭頸部癌、中枢神経系腫瘍などに用いられる。IMRTは、モザイク状に変調した放射線治療ビームを多方向から照射することで、従来の均一なビーム

を多方向から照射する3次元原体照射 (3 Dimensional Conformal Radiation Therapy ; 3DCRT) ではできなかった不整形の照射野で放射線を照射することができ、腫瘍内に入り込んでいる正常組織の線量低減が可能となった。前立腺癌では直腸・膀胱、頭頸部癌では脊髄・耳下腺、中枢神経系腫瘍では視神経/視交叉・正常脳組織、等の線量低減により有害事象の発症を減らすことができる。一例を示すと、頭頸部癌に対する放射線治療後の晩期有害反応の一つである唾液分泌障害についての当院のデータでは、Grade 2以上 (食事摂取時に水分摂取が必須) の障害は3DCRTでは全例であったがIMRTでは25%程度にとどまっていた。当院のIMRTは2016年の前立腺癌のみの22例から、2021年では予定通り頭頸部癌・中枢神経系腫瘍・子宮癌の術後骨盤照射に適応を拡大し症例数も90例まで増加している。2022年からは原発性肺癌にも適応を拡大しはじめている。次に、機能画像を応用したより高度な放射線治療の試みについてであるが、一例として、リンパ節転移の診断精度の高いFDG-PET/CTを治療開始前に行った小細胞肺癌に対して、従来までは実施していた転移のない縦隔リンパ節への予防的放射線治療の省略が可能かを検討した。結果は3年の全生存率55%、無増悪生存率48%と過去と変わりなく、省略した予防的照射範囲内からの再発は認めなかったことから、予防的放射線治療の省略による治療効果と有害反応についてさらなる検討を進めている。

今後は、さらなる高精度放射線治療の適応拡大を進めつつ、小細胞肺癌以外のがん腫にも高い診断能を有する機能画像等を用いることで照射範囲の縮小が可能か、薬物療法を併用することで投与線量の低減が可能か、等についても検討していく予定である。

## 新任臨床教授特別講演 (2)

## 小線源治療の再現性について

能勢 隆之

日本医科大学多摩永山病院放射線治療科

## 背景

小線源治療は、小さな線源を腫瘍内・近傍へ誘導し、直接照射する根治性の高い放射線治療である。CTデータを使って線源位置を同定し、腫瘍へ十分な線量を投与しつつ、リスク臓器の線量はできるだけ下げないように計画コンピュータを駆使する。2000年当時、計画者は1%単位で線量を調節しながら計画を立てていた。計画した線量が実際の体内で計画通りに照射されることは重要である。しかし以前は適切な線量計がなかったため、in vivo で実測したデータがほとんどなく、小線源治療の再現性は不明であった。米国医学物理学会や米国の専門機関 (Radiological Physics Center) の勧告では、小線源治療の計画線量と実際の線量とが15%程度ずれることは許容できるとされていた。しかし両勧告とも、15%の根拠についての記載はなかった。そこで筆者らは実際の患者において、in vivo の線量実測を行うことを企図した。

## 方法

筆者らは小線源治療の実測に適した当時最新のガラス線量計を導入した。2000年から2003年の間、頭頸部癌の患者61人において腫瘍52点・リスク臓器31点、骨盤部腫瘍の患者66人において腫瘍25点・リスク臓器979点にガラス線量計を装着し合計1,087点で線量を実測した。現在に至るまで世界最大のin vivo 線量実測データである。

## 結果/考察

頭頸部、骨盤部とも実測線量と計画線量に強い正の相関を認めた。実測線量/計画線量の比を、頭頸部、骨盤部のそれぞれについて、A. 腫瘍とB. リスク臓器別にヒストグラムを作製した。

A. 腫瘍における実測線量/計画線量の比：ばらつきは小さく非ランダムで、標準偏差は17% (頭頸部腫瘍) と8% (骨盤部腫瘍) だった。腫瘍で実測線量/計画線量の比のばらつきが小さいのは、腫瘍が同じ臓器中にある線源と同期した動きをするためと考えられた。ま

た頭頸部の腫瘍ではピークが二峰性 (0.75 と 1.00) であった。すなわち実測線量が、①計画線量より25%低くずれた部位と②計画線量とほぼ一致する部位とがあった。①は腫瘍が空気と接する部位であり、②は腫瘍が空気から離れた部位であった。骨盤部の腫瘍では実測線量が計画線量より9%低くずれていた。骨盤部の腫瘍はすべてシリンダーアプリケーションに接していた。

実測線量/計画線量の比のずれの原因：当時の計画コンピュータに不均質補正が実装されていないことがシステミックなずれの原因と考えられた。当時の計画コンピュータでは空気やアプリケーションの密度を考慮せずに、線源が均質な水中にあると仮定した簡便な計算しかできなかった。そのため、線源が不均質な媒体中/近傍にあると計画線量は実際とはずれていた。頭頸部腫瘍のうち、空気と接するものでは実測値は25%低く、シリンダーアプリケーションに接する骨盤腫瘍では実測値は9%低かった。小線源治療における不均質補正の重要性と必要性を臨床例で初めて明らかにした。

B. リスク臓器における実測線量/計画線量の比：ばらつきは大きくランダムで、頭頸部・骨盤部とも標準偏差は20~30%程度だった。リスク臓器で実測線量/計画線量の比のばらつきが大きいのは、リスク臓器が腫瘍とは別の臓器であるため、線源と独立したランダムな動きをするためと考えられた。小線源治療におけるリスク臓器の実際の線量の統計的特徴を臨床例で初めて明らかにした。

## 結論

筆者らは論文 (2005年と2008年のInt J Radiat Oncol Biol Phys) を通じて関連学会へ不均質補正の重要性を訴えた。国内・国際学会を通じメーカーへ不均質補正の必要性を訴えた。2010年代になって各メーカーの計画コンピュータへ不均質補正が実装された。現在は正確な線量計算が可能である。米国・欧州の医学物理学会から不均質補正を含む計画コンピュータの導入 (2012年)・検証 (2023年) の勧告が発行され、不均質補正は世界的に普及し始めている。

## 令和5年度奨学賞受賞記念講演

新規糖尿病モデル Oikawa-Nagao マウスの開発と  
2型糖尿病の病態生理研究

長尾 元嗣

日本医科大学内科学（内分泌糖尿病代謝内科学）

2型糖尿病研究で利用される既存のモデル動物は、遺伝因子と環境因子が交絡して発症する2型糖尿病の発症機構とは大きく乖離している。私達はこれまでに、高脂肪食投与後の耐糖能を指標としたマウスの長期選抜交配を行い [J Diabetes Investig 2012]、高脂肪食投与後に糖尿病を発症する Diabetes-Prone (ON-DP) 系と、糖尿病を発症しない Diabetes-Resistant (ON-DR) 系の2系統のモデルマウスを開発し、これらを Oikawa-Nagao (ON) マウスと命名した [Methods Mol Biol 2020]。ON マウス2系統の世代横断的な代謝表現型の観察や腓ランゲルハンス島（膵島）の解析を通じて、高脂肪食投与時の糖尿病発症に寄与する因子が、インスリン分泌能と摂食制御機構の遺伝的な差異であることを明らかにした [PLoS One 2014, Endocr J 2015]。ON-DP マウスは2型糖尿病の発症機構をよく再現しており、その病態生理、特に遺伝因子と分子メカニズムの解明に有用であると考え解析を進めたところ、2型糖尿病の病理基盤を新たに2つ同定した。

まず、ON-DP マウスは遺伝的な低インスリン分泌能を示すが、その膵島ではインスリン顆粒の開口放出を制御する SNARE タンパク質群が低発現を示す一方で、脂肪酸輸送体 CD36 は高発現を示す [PLoS One 2014]。そこでラット由来β細胞株 (INS-1細胞) を使って CD36 高発現がインスリン分泌機序にもたらす影響を調べたところ、CD36 を介した脂肪酸の過剰流入がインスリンシグナルを抑制し、SNARE タンパク質群の発現低下を介してインスリン顆粒の開口放出を障害することがわかり [Diabetes 2020]、インスリン分泌不全の原因となる『CD36 を起点とするβ細胞脂肪毒性惹起経路』として新たに提唱した [Diabetol Int 2022]。ヒト膵島での検証において、肥満2型糖尿病患者の膵島では CD36 の遺伝子およびタンパク質発現が高発現を示し、そのβ細胞ではインスリン分泌顆粒の開口放出障害がみられることが明らかとなり、ヒト由来β細胞株 (EndoC-βH1細胞) に対して行った抗 CD36

抗体による機能阻害試験では、SNARE タンパク質群の発現増加に伴って細胞膜近傍の顆粒数が増加し、インスリン分泌能が改善したことから [Diabetes 2020]、CD36 が2型糖尿病でみられるインスリン分泌不全の治療標的にもなり得ると予想している。

次に、ON-DP マウスは高脂肪食の過食によって糖尿病を発症するが、その脂肪細胞では *Lep* 遺伝子プロモーター領域の高メチル化により食欲抑制ホルモンであるレプチンの産生能が低く、低レプチン血症となって高脂肪食を過食する。ON-DR マウスとのペアフェッドによって高脂肪食の過食を是正すると糖尿病発症は完全に抑制されることから、2型糖尿病の発症要因の一つとされている高脂肪食の過食には『遺伝因子としての低レプチン血症』が関与する可能性を新たに示した [Diabetologia 2020]。過去に行われた臨床疫学的研究において、低レプチン血症が将来の体重増加や肥満の予測因子となる可能性が示されているが、低レプチン血症となる分子メカニズムやその病態生理学的意義については、本事象を再現できるモデル動物が存在しなかったことからほとんど研究が行われていない。したがって、ON-DP マウスの表現型の一つである『低レプチン血症』に関するより詳細な解析が行われれば、2型糖尿病のみならず肥満の病態解明にも繋がるものと考えている。

さらに、糖尿病合併症の研究においても、動脈硬化惹起飼料 (AD) 飼育下の ON-DP マウスがヒトの耐糖能異常と同様の血糖変動を示し、血清脂質とは無関係に動脈硬化巣形成がみられることを発見し、AD 飼育下の ON-DP マウスを血糖変動による動脈硬化巣形成を再現するモデル動物として位置づけた [Atherosclerosis 2013]。これら十余年にわたる基礎研究の成果を通じて、ON マウス2系統は既存のモデル動物では解明できなかった2型糖尿病の新たな病態生理を明らかにし、糖尿病合併症を含む包括的な予防・治療戦略の開発に貢献すると確信している。

## 令和4年度優秀論文賞受賞記念講演

Exosome-derived *microRNA-22* ameliorates pulmonary fibrosis  
by regulating fibroblast-to-myofibroblast differentiation  
both *in vitro* and *in vivo*

久世 眞之

日本赤十字社医療センター呼吸器内科

日本医科大学呼吸器内科学分野特別研究生

## 背景

肺線維化病態形成において、肺線維芽細胞の異常な増殖と活性化は重要なメカニズムのひとつと考えられている。この過程には多数のmicroRNA (miRNA) が関係しているが、エクソソーム由来 miRNA と線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化との関連性について十分には解明されていない。

## 目的

肺線維化病態形成に関連するエクソソーム由来 miRNA を特定し、特発性肺線維症の治療戦略を構築することを目的とした。

## 方法

ブレオマイシン (BLM) 誘発肺線維症モデルマウスの血清よりエクソソームを単離し miRNA を抽出、miRNA アレイによる網羅的発現解析で得られた候補 miRNA を validation したのち、その miRNA を用いてヒト肺線維芽細胞 (HFL-1) における線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化への影響を検討した。さらに同 miRNA の線維化抑制効果を BLM 誘発肺線維症モデルマウスにおいて検討した。

## 結果

BLM 誘発肺線維症モデルマウスにおいて、BLM 投与後 7, 14, 21, 28 日目それぞれの血清から miRNA を抽出した。miRNA アレイ解析により、BLM 投与後 7 日目に miR-22 発現の上昇を認めた。 *in vitro* で miR22

をトランスフェクトすることにより TGF- $\beta$ 1 刺激による ERK1/2 経路の活性化阻害、結合組織成長因子 (Connective tissue growth factor) の発現抑制および  $\alpha$ -SMA の発現抑制を確認した。BLM 誘発肺線維症モデルマウスに miR-22 を BLM 投与後 10 日目に投与したところ、 $\alpha$ -SMA 発現の減少を伴う肺線維化病変の改善を確認できた。

## 考察

特発性肺線維症は予後不良疾患であり、努力肺活量低下抑制効果を示す既存の抗線維化薬のみでは十分ではない。本研究においてエクソソーム由来の miR22 が肺線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化抑制を介して肺線維化病態形成を抑制することを見出した。特発性肺線維症治療において、miR22 が新規治療標的となりえることが示唆された。

## 結語

miR-22 は線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化を抑制する可能性があり、肺線維症新規治療標的として期待される。

## 謝辞

研究を導いてくださった神尾孝一郎准教授・清家正博教授をはじめ呼吸器内科の先生方に感謝を申し上げます。また、このような貴重な発表の場をいただいた日本医科大学医学会の皆様重ねて感謝申し上げます。

## 令和4年度丸山記念研究助成講演 (1)

早期発症大腸腫瘍の腫瘍微小環境における  
抗腫瘍免疫応答と腫瘍内細菌の関与

秋元 直彦

日本医科大学消化器内科学

大腸癌は、世界で3番目に多く癌死の2番目に多い原因である。一般的に大腸癌は高齢者で診断され、7割程度が65歳以上で診断されるが、近年、50歳未満で発症する早期発症大腸癌が世界的に増加傾向で注目されている。早期発症大腸癌は、50歳以上で発症する大腸癌と比較して、直腸での発生が多いとされ、また、未分化癌や印環細胞の割合が比較的多いなどの臨床病理学的特徴が報告されている (Akimoto N et al. *Nat Rev Clin Oncol* 2021)。近年では早期発症大腸癌の増加を鑑み、アメリカ癌学会等が大腸癌のスクリーニング開始の推奨年齢を45歳まで引き下げた。また、大腸癌に加えて、大腸癌の前癌病変として認識されている大腸腺腫も、質の高い内視鏡診断によるデータに基づいて分子病理学的に腺腫を層別化し早期発症大腸腺腫を検討した報告は少ない。われわれが研究を進めている抗腫瘍免疫応答に加えて、腸内細菌と大腸癌との関連性、特に腫瘍内における細菌と大腸癌との関連性は、近年非常に注目されている分野である (Yachida S et al. *Nat Med* 2019)。

本研究の目的は、50歳未満での発症と定義される早期発症大腸腫瘍と50歳以上での発症の大腸腫瘍を比較して、腫瘍微小環境における免疫反応に応じた腫瘍内の細菌の特徴を解析することで、早期発症大腸腫瘍における抗腫瘍免疫応答へ関与する腫瘍内細菌の特徴を明らかにすることである。本研究においては、早期発症大腸癌・腺腫およびそのコントロール群において免疫細胞を定性定量的に評価し、腫瘍内細菌に関して

は網羅的かつ特異的な解析を進めている。先行研究および米国留学中に得たアッセイを参考に、具体的にはT細胞およびマクロファージに関する免疫細胞に注目して解析を継続中である。今回の丸山記念研究助成を頂戴する以前から進めていた早期発症大腸腫瘍における臨床病理学的特徴の検討と抗腫瘍免疫応答に関する研究を、本助成を頂戴することで腫瘍内細菌の詳細なデータを統合解析することができ、さらにインパクトの高い研究を行うことができると確信している。2021年9月の着任以降で、当院における早期発症大腸腫瘍とコントロール病変合わせて3,000病変以上の詳細なデータベースをすでに構築しており、その臨床病理学的特徴を解析して国内外で発表してきた。また、その中で100病変を超える大腸腫瘍の腫瘍部・間質部分および(抽出可能な病変に関しては)同一ブロック内の正常範囲部分のDNAを抽出し解析を進めている。これら抗腫瘍免疫応答と腫瘍内の細菌の統合解析により、早期発症大腸癌患者の層別化が可能になれば、嚴重なサーベイランス戦略を必要とする高リスク群等を抽出し、新たなスクリーニング・サーベイランスおよび治療戦略へ応用できると期待している。

最後に、日頃より研究のご指導を頂いております消化器内科学の岩切大学院教授をはじめ、消化器内科学教室および統御機構診断病理学教室の関係各位にはこの場をお借りして御礼申し上げます。また、このような発表の機会を頂きました、日本医科大学医学会および日本医科大学法人の関係各位に深謝申し上げます。



## 令和4年度丸山記念研究助成講演 (2)

## マスト細胞が遊離する細胞外小胞中 miR155 による肝線維化機序の解明

豊島 翔太

日本医科大学分子遺伝医学

マスト細胞は、皮膚、腸管および肺などの外界と接する組織の上皮細胞の直下や血管の周囲に局在している。寄生虫や真菌などが組織に浸潤する際に、アラミンと呼ばれる因子を放出する。その中の一つのIL-33というサイトカインによって、マスト細胞は活性化し、様々なサイトカインや脂質メディエーターを産生する。その結果、その他の免疫細胞の遊走、活性化が起こり、自然免疫応答が惹起される。

非アルコール性脂肪性肝疾患は、肝臓に脂肪が蓄積する単純な脂肪肝として発症するが、そのうちの一部の患者で非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) へと進行する。NASHの肝臓では、マクロファージにより分泌される線維化因子や炎症性サイトカインがNASHの特徴的症状である線維化を促進する。マスト細胞は肝臓にも存在していることは古くから知られている。マスト細胞を欠損させたマウスに、高脂肪食を負荷し、NASHマウスモデルを誘導すると、そのNASHの肝臓ではF4/80陽性細胞である肝臓マクロファージの数が減少することが報告された。このことから、マスト細胞はNASHにおける肝臓マクロファージの数の制御に関与していることが示唆された。また、IL-33は、2型自然リンパ球に作用して、IL-13産生を誘導することで、肝星細胞の肝線維化を促進する役割があることが知られている。

私は以前、マスト細胞がIL-33で活性化した際に遊離する細胞外小胞 (EVs) 中には、microRNA155 (miR155) が多く内包されていることを報告した。また、NASHにおいてもmiR155が関与していることが知られているので、マスト細胞由来のmiR155内包EVsが、NASHの病態に与える影響とその分子機構を

明らかにすることを本研究の目的とした。

まず、マスト細胞が特異的に発現する mast cell protease 5 (Mcp5) が発現すると cre recombinase を発現する Mcp5-cre マウスと miR155 flox マウスを交配し、マスト細胞特異的に miR155 を欠損するマウス (Mcp5-cre/miR155flox マウス) を作製した。次に、生後2日目にストレプトゾトシンを投与し、離乳を迎える4週齢から高脂肪食負荷を行うNASHモデルマウスを誘導した。このモデルでは、病態が進行すると、常在性の肝臓マクロファージであるクッパー細胞が減少し、単球が浸潤してくる。浸潤した単球は、肝臓の組織シグナルによってクッパー細胞に分化し、炎症性サイトカインなどを産生し、NASHの病態進展に寄与する。

Mcp5-cre/miR155flox マウスでNASHモデルマウスを誘導し、線維化が起こる9週齢で肝臓マクロファージの集団をフローサイトメトリーで解析したところ、コントロールマウスに比べ、Mcp5-cre/miR155flox マウスでは、Tim4陰性のマクロファージ (単球由来) の数が増えていた。また、炎症性サイトカインであるIL-6の発現を比較したところ、Mcp5-cre/miR155flox マウスの肝臓では、コントロールマウスの肝臓よりもIL-6の発現が高いことが明らかになった。これらのことから、マスト細胞のmiR155は、クッパー細胞の細胞死や単球からクッパー細胞への分化を制御し、より強いNASHの炎症を誘導している可能性が示された。今後は、マスト細胞のmiR155がどのようなメカニズムで、肝臓マクロファージに影響を及ぼしているかを解析していく予定である。

## 令和4年度丸山記念研究助成講演 (3)

非小細胞肺癌における免疫チェックポイント阻害薬の耐性に関わる  
エクソソーム解析

久金 翔

日本医科大学多摩永山病院呼吸器・腫瘍内科

肺癌薬物療法は、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の登場によりパラダイムシフトを迎えたが、効果と有害事象を加味した Precision Medicine (個別化医療) の実践が喫緊の課題である。ICI の効果予測因子として、腫瘍内の PD-L1 発現が実臨床では広く用いられているが、感度および検体採取に関わる侵襲性などの問題が依然課題として残されており、より高感度で低侵襲なリキッド検体を用いたバイオマーカーを開発していくことが強く望まれる。エクソソームは全ての細胞から分泌される 30~150 nm の細胞外小胞であり、DNA, mRNA, miRNA などの核酸、タンパク質、脂質などを内包し、細胞間の情報伝達を担っている。エクソソームは血液、尿、唾液、乳汁、胸水などあらゆる体液から検出可能であり、近年エクソソームを用いたリキッドバイオプシー研究が盛んに行われ、肺癌の診断、予後予測、治療の効果予測などに有用なエクソソーム含有 miRNA が複数報告されているが、ICI の耐性に関わるエクソソーム含有 miRNA の報告は少ない。

私たちは日本医科大学付属病院で 2017 年 1 月から 2018 年 5 月に ICI 単剤治療を受けられた進行非小細胞肺癌患者 23 例の治療前の血清から ExoQuick を用いてエクソソームを抽出し、含有する miRNA のマイクロアレイ解析から ICI の効果に関係する複数の miRNA を同定した。ICI の耐性に関わる miRNA の中で、癌や免疫機能に深く関わりとされる miR-125a-3p に着目した。miR-125a は oncogenic miRNA と tumor suppressor miRNA の両方の側面があり、化学療法や BRAF 阻害薬などの分子標的薬の薬剤感受性に影響を及ぼすことが報告されている。また SLE や Crohn 病などの自己免疫疾患において、制御性 T 細胞を介した免疫抑制機能の安定化に寄与することが知られている。定量的 RT-PCR 法で miR-125a-3p の発現確認を行ったところ、23 例中 4 例において内部標準および miR-125a-3p の発現が確認されなかったため、19 例において効果を最も予測する miR-125a-3p のカットオフ値を ROC 解析で 0.41 と同定し (感度 81.8%, 特異度

62.5%, AUC 0.70), miR-125a-3p 高発現 ( $\geq 0.41$ ) が ICI の効果不良と関係することを確認した ( $p=0.046$ )。さらに別の期間に ICI 単剤が投与された 22 例を追加し、合計 41 例の解析においても、miR-125a-3p 高発現 ( $\geq 0.41$ ) が ICI の効果不良 ( $p=0.029$ )、さらには PFS ( $p=0.025$ ) および OS ( $p=0.074$ ) の短縮にも関係することを見いだした。次に PD-L1 の発現別 ( $\geq 50\%$ : 高発現,  $<50\%$ : 低発現) に miR-125a-3p と治療効果の関係を調べたところ、PD-L1 高発現の集団において miR-125a-3p は効果予測因子ではなかったが、PD-L1 低発現の集団においては miR-125a-3p は単変量および多変量解析において独立した効果予測因子と同定され、一方で PD-L1 は効果予測因子ではなかった。また PD-L1 低発現における PFS, OS の予測にも miR-125a-3p は有用であり、PD-L1 は予測因子ではなかった。

次に、肺癌細胞株 (H441, H1975) を用いた機能解析を行った。miR-125a-3p のターゲットとなる分子は複数報告されているが、神経膠腫においては NRG1 の制御を介して腫瘍の浸潤抑制およびアポトーシスの促進に関わりと報告されている。NRG1 は EGFR 様ドメインを有し、主に HER3・HER4 受容体にリガンドとして結合し、その下流シグナルを活性化することが知られている。乳癌や大腸癌において、腫瘍の促進や浸潤に関わりとされている。肺癌細胞株に miR-125a-3p を過剰発現させたところ、NRG1 の発現が低下することをウエスタンブロットおよび RT-PCR 法で確認した。さらに下流のタンパク発現を調べたところ、miR-125a-3p は NRG1/HER3 シグナル制御を介して PI3K/Akt シグナルおよび PD-L1 発現を制御しており、ICI の初期耐性に関わる可能性が示唆された。本研究結果は Gene (2023) に掲載された。

今後は、in vivo での機能解析の追加、その他の候補 miRNA の解析、初期耐性だけでなく獲得耐性に関わる miRNA の検索、miRNA 以外の ncRNA (lncRNA など) の検討、血液以外のリキッドバイオプシーの検討など、さらなる研究を推し進めていく所存である。

## 令和4年度丸山記念研究助成講演 (4)

## Triple mutated AMLにおける臨床的特徴の解析と今後の展望

丸毛 淳史

日本医科大学付属病院血液内科

急性骨髄性白血病 (AML) の治療抵抗性の原因として、白血病幹細胞 (LSC) の存在が知られており、白血病幹細胞を治療ターゲットとした研究が広く行われている。LSCの発生および維持にはLSC自体による内的因子とLSC周囲の環境による外的因子が存在すると考えられている。

内的因子として代表的なものは遺伝子異常である。造血幹細胞 (HSC) は自己複製能を有し生存期間が長いため多くの遺伝子異常を獲得・蓄積しやすく、前白血病幹細胞 (pre-LSC) になる細胞も存在する。Pre-LSCの一つがさらに遺伝子異常を発症し、LSCが出現するという多段階の白血化モデルが現在主流である。

一方で外的因子として白血病幹細胞周囲の環境 (白血病幹細胞ニッチ) もLSCの発生・維持に関連すると言われている。白血病細胞と間葉系細胞を共培養するとG0期の細胞が増えることが報告されており、間葉系細胞由来の物質がG0期に誘導していると考えられる。

われわれはその内的因子および外的因子を明らかにし、LSCをターゲットとした新規治療法の開発を目的とし研究を行った。まず、日本医科大学血液内科が保有しているAMLの臨床情報および遺伝子情報をもとに予後解析を行った。その結果、従来NPM1遺伝子は予後良好として知られているが、当科の解析では予後良好因子として示すことができず、その原因として

DNMT3A遺伝子の併存が原因であることを示した。また、FLT3-ITD, NPM1, DNMT3Aの3遺伝子がすべて陽性の症例 (triple mutated AML) は極めて予後が悪いことも示した。Triple mutated AMLはLSCの頻度が高いことが知られており、LSCの発生・維持にFLT3-ITD, NPM1, DNMT3Aが関連している可能性がある。この成果は2022年の米国血液学会で発表し、2023年にCancer Science誌に掲載された。これらの結果を踏まえ、外的因子を明らかにするためにマウスの間葉系細胞であるMS5と白血病細胞株であるMOLM14, MV4-11, OCI-AML3, HEL, SET2をMS5と共培養させ、OCI-AML3, MOLM14, MV4-11の増殖が抑制されることを明らかにした。Transwellを用いて細胞同士の接触を阻害すると細胞増殖が抑制されなかったことから、間葉系細胞由来の物質は細胞同士の接触が必要な可能性も示した。現在細胞周期の測定などの追加実験を行い、間葉系幹細胞によるG0期への誘導の機序を解明し、治療ターゲットにできないかを検討していく予定である。

AMLの治療抵抗性の原因として報告されているLSCに関して、関連する内的因子の解明は進みつつある。白血病幹細胞ニッチを標的とした治療は従来の治療と異なったアプローチであり、今後研究を進めることでAMLの予後向上に貢献できればと考えている。

## 同窓会医学研究助成講演 (1)

## 学童期の脛骨近位骨端線障害の力学的発症メカニズムの解明

渡部 寛

日本医科大学整形外科学

本講演では、私が学童期の脛骨近位骨端線障害の力学的発症メカニズムの研究をするに至るまでの道程につき簡単に述べる。

本研究については、まずはじめに2011年ころに私が初期研修から続けて後期研修を行っていた洛和会音羽病院の整形外科で、多くの先生方のお世話になりながら幸運にも脛骨近位骨端線損傷の診療に当たる経験を得たことがすべての端緒となっている。当初は症例数も2例のみであり、一方でまとまった研究報告もほとんどなく文献も少ないため、考察を行うにあたり大変難渋した。日本医科大学整形外科に入局後、当時の主任教授であった高井信朗名誉教授からベクトル的な考察のご指導を賜り、2次元的に脛骨近位骨端線への応力を矢状断で検討した結果、膝伸展機構における脛骨後傾角の重要性に気づき、受傷メカニズムを独自に考案して報告した (WATANABE H. KSSTA 2019; WATANABE H. AAOS 2019)。一方で類似疾患であるオスグッド病における骨形態学的な研究を行い、オスグッド病男児では脛骨後傾角が増大していること、オスグッド病女児では脛骨後傾角が増大していないこと、また脛骨後傾角が増大している場合に脛骨近位骨端線に応力・ひずみが増大しやすいことを、真島任史主任教授と参加させて頂いた米国整形外科学会で改めて報告した (WATANABE H. AAOS 2021)。

さらには、総じてこれら学童期の脛骨近位骨端線障害の力学的発症メカニズムを詳細に調べるため、2021年度より科研費 (若手研究) を取得し、整形外科領域のバイオメカニクスの大家である大阪大学村瀬晃平教授に御願いし、共同研究を開始した。非侵襲的評価法である有限要素法を三次元的に用いて、脛骨近位骨端

線に生じる応力・ひずみを解析し、脛骨後傾角を中心とした骨形態による受傷リスクの違いや受傷機序の解明を目指し研究を進めた。その結果、脛骨後傾角が12度以上で有意に脛骨近位骨端線への負荷が増大することが分かり、報告を行った (WATANABE H. Heliyon 2023)。

これまで脛骨近位骨端線障害についてのバイオメカニクスの観点からの研究報告は一切みられなかったが、脛骨後傾角の増大や膝蓋骨の高位に伴い脛骨近位骨端線への応力・ひずみが増大しているのではという力学的、物理学的観点から着想に至ったこと、また脛骨近位骨端線障害を発症するのは骨端線閉鎖前の学童に限られることから、仮説を立証するための方法として屍体を用いたバイオメカニクス研究は年齢的要因や研究倫理の観点から困難なことが想定され、そこで非侵襲的な評価法である有限要素解析を用いて三次元的に脛骨近位骨端線への応力・ひずみの詳細な解析を行えば、それらの問題点を回避して研究遂行ができる、という2点が本研究の骨子である。

今後は、男児女児それぞれの体格差を考慮した条件設定をもとにより多くの学童のスポーツ膝障害であるオスグッド病の解明にも繋げ、同時にまたそこから研究を展開することで脛骨近位骨端線に関する学童のスポーツ膝障害の解明へと繋げることを目指している。

整形外科後期研修から入局を経て、今まで数多くの先生方のご指導とディスカッションの中から生まれたこれらの研究成果については、ただ深謝申し上げるばかりであり、今後も引き続きのご指導を賜れますと幸甚です。

## 同窓会医学研究助成講演 (2)

2型糖尿病合併 NAFLD/NASH へのアプローチ  
～薬剤選択のエビデンス構築を目指して～

新井 泰央

日本医科大学付属病院消化器・肝臓内科

【背景と目的】非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) の多くは、肥満やインスリン抵抗性/糖尿病を背景に発症することが知られており、本邦での有病率は増加の一途をたどっている。現在のところ NAFLD に対して承認された薬物治療はなく、減量を主とした生活習慣の改善と併発症のコントロールが治療の大部分を占める。一方で近年、抗糖尿病薬である SGLT2 阻害薬や GLP-1 アナログが血糖コントロールのみならず、NAFLD 患者の肝病態の改善をもたらすことが報告されている。そこで本研究は 2 型糖尿病に対して SGLT2 阻害薬/経口セマグルチド (Sema) が投与された NAFLD 患者を対象とし、それらの実臨床における有効性と安全性を検証することを目的とした。

【方法】本研究は多機関共同後ろ向き研究で、肝生検または画像検査で NAFLD と診断され 2 型糖尿病に対して新規に SGLT2 阻害薬が投与された 237 症例、Sema が投与された 122 症例を対象とした。

【成績】SGLT2 阻害薬投与症例の年齢の中央値は 56 歳、BMI は  $28.4 \text{ kg/m}^2$  であった。SGLT2 阻害薬が 1 年間投与可能であった 202 症例において、血糖コントロールの改善のみならず、体重、肝トランスアミナーゼ、尿酸値、FIB-4 index といった各種パラメーターの有意な低下を認め、3 年経過した 109 症例においても各種パラメーターの有意な改善は維持された。FIB-4 index の推移に関して、SGLT2 阻害薬の投与 1 年で肝線維化の低リスク症例 (FIB-4 index  $< 1.3$ ) においては有意な変化を認めなかったが (0.88 から 0.81,  $p = 0.25$ )、中リスク症例 ( $1.3 \leq \text{FIB-4 index} < 2.67$ ) (1.77 から 1.58,  $p < 0.001$ )、高リスク症例 (FIB-4 index  $\geq 2.67$ ) (3.33 から 2.75,  $p < 0.001$ ) においては有意な低下を認めた。SGLT2 阻害薬が投与された 237 症例のうち、観察期間中に有害事象により 21 症例 (8.9%) で治療中止となった。治療中止に至った有害事象のうち、最も高頻度に認められたのは尿路性器感染症 (23.8%) であり多くが投与早期に認められた。Sema 投与症例の年齢の中

央値は 56 歳、BMI は  $29.0 \text{ kg/m}^2$  であった。投与 12 週時点より体重の減少を伴って、血糖コントロール、肝トランスアミナーゼ、脂質代謝関連検査値の有意な改善を認め、24 週時点で各種パラメーターは更なる低下を示した：血糖コントロール (血糖: 135 mg/dL から 112 mg/dL, HbA1c: 7.1% から 6.3%)、肝トランスアミナーゼ (ALT: 49 U/L から 36 U/L,  $\gamma$ -GTP: 54 U/L から 40 U/L)、脂質代謝関連検査値 (LDL-cho: 113 mg/dL から 106 mg/dL, TG: 154 mg/dL から 125 mg/dL)。48 週時点においても ( $n = 46$ )、これらのパラメーターの改善は維持された。肝脂肪量の指標である CAP 値は有意に低下し (325 dB/m から 296 dB/m,  $p = 0.01$ )、この CAP 値の低下と体重の減少に有意な相関を認めた ( $r = 0.46$ ,  $p = 0.02$ )。DPP-4 阻害薬からの切り替え症例 ( $n = 29$ ) や SGLT2 阻害薬への追加症例 ( $n = 50$ ) においても良好な体重減少と各種パラメーターの改善が得られた。観察期間中に Grade3 以上の有害事象は認めず、Grade1~2 の悪心をはじめとする胃腸障害を投与開始後早期、増量時に多く認めた。有害事象による中止を 9 症例に認め、そのうち 5 症例は悪心による中止症例であった。

【考察と結論】本研究は 2 型糖尿病合併 NAFLD 患者に対する SGLT2 阻害薬/Sema の投与が体重減少を伴って血糖コントロールのみならず、肝病態の改善をもたらすことを示した。実際に SGLT2 阻害薬/Sema による肥満、血糖コントロール、肝病態の改善が NAFLD 患者の心血管病や肝関連合併症の発症を予防し得るか更なる検証が求められる。

【謝辞】この度は栄誉ある日本医科大学同窓会医学研究助成金を賜り、大変光栄に存じます。同窓会関係の諸先生方に心より御礼申し上げます。また、ご推薦いただきました岩切教授、ご指導いただきました厚川准教授、本研究を行うにあたりご協力いただきました糖尿病・内分泌代謝内科の岩部教授、長尾准教授、他施設の諸先生方に心より感謝申し上げます。

## 同窓会医学研究助成講演 (3)

## 脳梗塞患者におけるゲノムワイド解析と臨床的特徴

下山 隆

日本医科大学付属病院脳神経内科

【背景】 バイオバンク・ジャパン (BBJ) は2003年4月に文部科学省の委託事業として開始したオーダーメイド医療実現化プロジェクトで、悪性腫瘍・生活習慣病・循環器疾患・脳血管障害を中心として計51疾患を対象に研究が行われ、全国で約27万人の症例登録を行った。日本医科大学関連施設もBBJ事業の協力施設として約50,000症例の血液サンプルと臨床情報を提供しており、BBJは、これまでに保有してきた試料・臨床情報・ゲノム情報の利活用を促進している。脳梗塞を始めとした心血管障害の多くは多因子疾患であり、多数の比較的弱いリスク効果をもつ遺伝因子と多数の環境因子が複合的に作用するポリジェニック・モデルに従うと考えられている。ポリジェニック・モデルのもとで、多因子疾患の遺伝因子を遺伝統計学的に探索する手法をゲノムワイド関連解析 (GWAS) とよぶ。MEGASTROKE研究は世界各地29の共同研究グループから脳梗塞ゲノム解析結果の収集を行い、32の疾患感受性遺伝子と関連性の高いSNPsが明らかになった。日本人において、それらの関連遺伝子と臨床的特徴に関する因果関係について検討されていない。

【方法】 BBJデータベースに登録されている脳卒中患者19,702症例のポリジェニックリスクスコア (PRS)

を算出し危険因子および脳卒中病型分類との関連性について検討を行った。MEGASTROKEで脳梗塞感受性遺伝子座と同定された32 SNPsのうち、コントロール群 (n=159,610) と比較して統計学的に有意差を認めた19 SNPsを選択してPRSを算出した。多変量ロジスティック解析を行いPRS (5分位および連続変数) と危険因子および脳梗塞病型に対するオッズ比 (ORs) と95%信頼区間 (95%CI) を推定した。

【結果】 PRS Q5における心房細動のORsはPRS Q1と比較して有意に高かった (ORs, 2.13; 95%CI 1.69~2.68)。連続変数においてPRS高値は心房細動と有意に関連していた (ORs, 1.59; 95%CI 1.10~2.31)。その他の脳卒中危険因子とPRSとの間に有意な関連性はなかった。TOAST分類により脳卒中病型が特定された症例 (n=6,608) において、PRS Q1と比較して心原性脳塞栓症のORsはQ2: 1.14 (0.87~1.50), Q3: 1.42 (1.09~1.86), Q4: 1.52 (1.17~1.97), Q5: 1.49 (1.15~1.94)であった。連続変数においてPRS高値は心原性脳塞栓症とも有意に関連していた (OR, 1.45; 95%CI 1.14~1.85)。

【結語】 日本人脳梗塞患者において、PRSは心房細動および心原性脳塞栓症と関連があった。

## 同窓会医学研究助成講演 (4)

PPAR アゴニストを用いた眼内血管新生病変に対する  
新規治療薬開発の試み

有馬 武志

日本医科大学付属病院眼科

ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 (PPAR) は核内受容体の一つで,  $\alpha$ ,  $\beta/\delta$ ,  $\gamma$  の3つのアイソフォームが存在し, 糖や脂質の代謝に関与している. 代表的な PPAR アゴニストとして抗脂血症治療薬の fenofibrate (PPAR $\alpha$  アゴニスト) や糖尿病治療薬の Pioglitazone (PPAR $\gamma$  アゴニスト) がよく知られている. 近年, PPAR は本来の機能だけでなく炎症および酸化ストレスを抑制することがわかってきた. PPAR は組織における局在との関連性が高いこともわかっており, 単球での局在が高い PPAR $\gamma$  ではマクロファージの分化に寄与し, 血管内皮細胞においては PPAR $\alpha$  の局在が高く血管新生に関与していることがわかっており, われわれの実験においても, PPAR $\alpha$  アゴニストの角膜への点眼は炎症の転写因子である nuclear factor-kappa B (NF-kB) の発現を抑制し, angiopoietin (Ang)-2 および vascular endothelial growth factor (VEGF) の両方を抑制することで抗炎症作用や抗血管新生作用を有していた. このように PPAR $\alpha$  アゴニストは, 角膜創傷治療や抗血管新生の新たな治療戦略となる可能性があり注目されており, 現在, PPAR $\alpha$  アゴニストの内服や硝子体内注射による網膜血管新生病変への新規治療法の可能性が検討されている. 現在の硝子体注射の標準的治療である抗 VEGF 療法の薬剤は高価であるのに対し, PPAR は安価で治療効果が見

込める可能性があり, 医療財政事情の逼迫にも貢献できる可能性がある.

眼組織における各 PPAR の局在にも違いがあり, PPAR $\alpha$  は角膜上皮細胞, 網膜内顆粒層, 血管内皮細胞に多く, PPAR $\beta/\delta$  は角膜上皮細胞, 角膜内皮細胞に, そして PPAR $\gamma$  は角膜上皮細胞, 炎症浸潤細胞に多く発現しており, 局在と関連した役割を持つと考えられる. われわれは各 PPAR アゴニストを角膜アルカリ外傷後に点眼したところすべてのサブタイプで角膜創傷治療を促進することを確認したが, 上述のように各 PPAR アゴニストは独自の特徴を有しており, 抗炎症の機序にも違いがあった. 炎症のマスターレギュレーションである NF-kB との関係において PPAR $\alpha$  や PPAR $\beta/\delta$  は NF-kB を競合阻害する Kappa light polypeptide gene enhancer in the B-cell inhibitor, alpha (I-kB $\alpha$ ) を活性化することで炎症を抑える一方, PPAR $\gamma$  に関しては NF-kB の発現そのものを抑制することで炎症を抑え込むことで抗炎症に寄与していた. このように各サブタイプで作用機序が違っていることを加味して, より強力な抗炎症作用を示す PPAR $\alpha$  アゴニストと PPAR $\gamma$  アゴニストの合剤の有効性も今後注目されている. 眼科領域における PPAR アゴニストを用いた新規治療薬候補の更なる解明が行われることが今後期待される.

## 同窓会医学研究助成講演 (5)

## 肺癌の個別化医療に向けたエクソソームによるリキッドバイオプシー研究

久金 翔

日本医科大学多摩永山病院呼吸器・腫瘍内科

肺癌の診断に用いられる基本的な検査には、胸部 X 線や CT、頭部 MRI などの画像検査、腫瘍マーカーなどの血液検査があるが、確定診断には組織生検を必要とする。組織診断は気管支鏡下肺生検が主であり、部位によっては CT ガイド下肺生検を優先する場合もあるが、いずれも患者への侵襲は少なくない。また近年では治療の個別化が進み、特に進行肺癌においては日常的に遺伝子変異や PD-L1 などのバイオマーカーの検索が必須であり、必要な組織量は以前よりも増加している。そのため、より低侵襲で繰り返し採取も可能なリキッドバイオプシーが注目されている。IV 期非小細胞肺癌の治療は、ドライバー遺伝子変異/転座の有無によって大きく分かれる。現在 9 遺伝子に対する分子標的薬が使用可能であり、ドライバー遺伝子陽性の場合の一部の例外を除いて基本的に各々のドライバー遺伝子に対する分子標的薬を優先的に使用することが推奨されている。ドライバー遺伝子陰性の場合、主に腫瘍内の PD-L1 発現を元に治療の層別化を行い、抗 PD-1/PD-L1 抗体、抗 CTLA4 抗体といった免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) を主軸として、そこに細胞障害性抗癌薬を組み合わせた治療を考慮する。特に分子標的薬、ICI の登場により進行肺癌の治療成績は目覚ましく向上したが、長期生存を達成できる患者は依然として少なく、薬剤耐性機序の解明とその克服が喫緊の課題である。近年リキッドバイオプシーは、悪性腫瘍の早期診断に加え、予後予測、遺伝子解析を元にした分子標的薬の選択、さらには病態のモニタリングまで担う可能性が示されている。リキッドバイオプシーの解析対象は、circulating tumor cells/DNA, miRNA, エクソソームなど様々であるが、私たちはその中でもエクソソームに着目し研究を行っている。エクソソームはすべての細胞から分泌される 30~150 nm の細胞外小胞であり、血液、尿、唾液、胸水などあらゆる体液から検出可能である。DNA, mRNA, miRNA, タ

ンパク質、脂質などを内包し、それらの情報伝達物質を細胞から細胞へ伝播する役割を担っている。悪性腫瘍においては、腫瘍の浸潤、転移、血管形成、免疫逃避、さらに薬剤耐性などにも関係する。含有物質の中で、私たちは特に miRNA に注目している。miRNA は 20 塩基程度 of 非コード RNA であり、標的とする mRNA を分解あるいはタンパク質への翻訳を阻害することで遺伝子発現を制御する。細胞外では Circulating miRNA として存在するが、エクソソームに内包される状態が最も安定しているとされる。肺癌においてもエクソソーム含有 miRNA を用いたリキッドバイオプシー研究が盛んに行われているが、主に診断に関する報告が多く、薬剤耐性に着目した研究の中でも特に分子標的薬や ICI の耐性に関与するエクソソーム含有 miRNA の報告は少ない。私たちはこれまで、in vitro において第 3 世代 EGFR-TKI であるオシメルチニブの薬剤耐性にエクソソーム miR-210-3p が関与することを報告した (Hisakane K, et al. Thorax Cancer. 2021)。また、臨床検体を用いた検討では、ICI の初期耐性に血清エクソソーム中の miR-125a-3p が関係することを明らかにした (Hisakane K, et al. Gene. 2023)。しかしこれらの研究を通じて、検出感度の問題、内部標準の不安定性、検査コストなど、多くの克服すべき課題が浮き彫りになり、臨床応用へのハードルはまだ高いと感じている。今後、さらに高精度に肺癌薬物療法の効果を予測できるエクソソーム含有 miRNA の同定、治療モニタリングとしての有用性の検討、免疫関連有害事象の重症化予測に有用なエクソソーム含有 miRNA の検索、in vivo での機能解析、血液以外のリキッド検体を用いたエクソソーム解析、周術期におけるエクソソーム含有 miRNA の意義、小細胞肺癌や間質性肺炎合併肺癌での検討など、多くのアンメットニーズに挑戦し、肺癌の個別化医療の確立に貢献していきたい。



## 一般演題

### P-1) 腹部突き上げ法の成功率とその関連する要素について：米国病院前救急搬送情報システム

日本体育大学大学院  
保健医療学研究科 須賀涼太郎・鈴木健介・小川理郎  
横田 裕行  
付属病院高度救命救急センター/救急医学  
多摩永山病院救命救急科 五十嵐 豊・横堀将司  
北野信之介

**目的：**腹部突き上げ法は気道異物除去の応急手当として広く知られているが、成功率は報告によって20%から100%と大きな幅があり、有効性に関するエビデンスは乏しい。腹部突き上げ法の成功率と成否に与える影響を明らかにする。

**方法：**米国の National Emergency Medical Services Information System のデータベースから2018年から2020年に腹部突き上げ法を実施された症例を対象とした。心停止の有無にかかわらず、異物が除去され改善が見られた場合を成功と定義し、患者背景などを比較した。

**結果：**合計2,170例が抽出され、腹部突き上げ法が成功したのは908例(46.0%)であった。成功群61歳(IQR34~78歳)、失敗群62歳(IQR41~75歳)と年齢に有意な差を認めず( $p=0.09$ )、性別や人種も成功率と有意な関連がなかった。腹部突き上げ法の初回成功率は46.5%、2回目以降の成功率が38.1%であった。心肺停止に至ったのは227例(15.8%)であった。異物除去できた場合の心肺停止の割合は3.4%、できなかった場合は12.4%と、異物除去できなかった場合には心肺停止となる可能性が有意に高いことが明らかになった( $p<0.001$ )。

**考察：**腹部突き上げ法の成功率は50%未満であり、実施回数が増えるごとに成功率がさらに低下していた。気道異物除去手技の成功率を上げる取り組みが必要である。

### P-2) コロナ禍における救急隊による目撃のあった院外心停止患者の転帰

日本体育大学大学院  
保健医療学研究科 高山 航・須賀涼太郎・鈴木健介  
小川 理郎  
付属病院高度救命救急センター/救急医学  
多摩永山病院救命救急科 中江 竜太・横堀 将司  
北野信之介

**目的：**コロナ禍の院外心肺停止(OHCA)患者は気道確保を優先した救命処置が推奨された。その期間の救急隊による目撃のあったOHCA患者の転帰は不明である。本研究は救急隊により目撃のあったOHCA患者を対象とし、コロナ禍前後で転帰を比較検討した。

**方法：**2018年6月1日から12月31日をコロナ禍前群、2020年6月1日から12月31日をコロナ禍群とした。日本のウツタインに登録された患者データから18歳以上のOHCA患者を対象とし、多変量ロジスティック回帰分析を

行い心拍再開、1カ月後生存、1カ月後神経学的予後良好(CPC1または2)の検討を行った。また、気道確保の割合や接触から病院収容までの時間も調査した。

**結果：**1,287例(コロナ禍群635例、コロナ禍前群652例)が対象となった。コロナ禍群はコロナ禍前群と比較して心拍再開、1カ月後生存、1カ月後神経学的予後良好に有意差はなかった[調整後オッズ比：心拍再開0.75, 95%CI(0.55~1.03), 1カ月後生存0.83(0.59~1.16), 1カ月後神経学的予後良好0.79(0.49~1.26)]。コロナ禍群はコロナ禍前群と比較し気道確保の割合(34.2% vs. 31.0%,  $p=0.23$ )、接触から病院収容までの時間(19±15分 vs. 18±14分,  $p=0.96$ )で有意差はなかった。

**考察：**コロナ禍のOHCA患者の生存退院率はコロナ禍前と比較して低い「Lim ZJ, et al. Resuscitation 2020」と報告されているが、本研究では転帰に差は見られなかった。コロナ禍のOHCA患者は目撃やBystander CPRの有無が生存率に影響した可能性が示唆された。

### P-3) 学生実習における多職種連携教育による教育効果の検討

付属病院薬剤部 林 太祐・伊勢雄也  
救急医学 横堀将司  
医学教育センター 藤倉輝道

**目的：**多職種連携教育(Interprofessional Education; IPE)は医療人教育において重要であるが当学のような単科大学での実施には様々な制約がありハードルが高い。今回は日本医科大学付属病院で実習を行う三職種(医師、看護師、薬剤師)の単科大学の実習生を対象にIPEを実施しその効果について検討した。

**方法：**2020年度から2021年度の間に医学部、看護学部、薬学部実習生とのWebツールを用いた遠隔によるIPEカンファレンスを実施した。倫理をテーマに、模擬患者(SP)と模擬患者家族も参加して実施した。前後で社会的コミュニケーションスキル測定尺度を評価するKiSS-18、職種連携学習の尺度であるRIPLS日本語版、SEAシート、リフレクションシート、360度評価により教育効果を測定した。各尺度はWilcoxonの順位和検定により統計解析を行った。本研究は日本医科大学倫理委員会の承認を受けて実施した(承認番号A-2019-006)。

**結果：**期間中に5回のカンファレンスを実施し、のべ50名程度の実習生が参加した。KiSS-18は実習前の58ポイントから63ポイントに上昇した。RIPLSでは「チームワークとコラボレーション」に関する評価が有意に上昇したが、「すでに高い意識を持った項目」は変化量が乏しい傾向であった。

**考察：**コロナ禍で遠隔実習を余儀なくされたが、SPが登場することでリアリティの向上が期待でき、学習効果が認められた。一方、短時間で単発のカンファレンスであった

ために継続した学習効果を図ることはできなかった。

#### P-4) 新病院開院に伴う形成外科立ち上げの現状と工夫

令和あらかわ病院形成外科 土屋未央・出口祐樹  
 付属病院形成外科・小川 令  
 再建外科・美容外科

はじめに：2023年4月に令和あらかわ病院が開院した。荒川区唯一の災害拠点病院であり、形成外科医が常勤で在籍し入院・手術加療が可能な病院である。新病院における形成外科立ち上げの現状と工夫について報告する。

**現状と工夫**：事前準備として2023年3月に必要な手術機材を業者に依頼した。4月1日に開院し、常勤2名体制で勤務がはじまった。当初は診療に必要な物品がほとんど揃っておらず、外来・病棟・手術室で使用する物品について再度検討し業者に依頼した。当科の存在を周知するために、院内スタッフ、院内、院外の順に広報活動を進めた。形成外科は病院ごとに診療内容が異なるため、当科が診療可能な疾患・手術について一覧表を作成し、まず院内スタッフである医師・看護師・医療事務に周知した。次に院内患者さん向けの情報発信として、診療内容・外来スケジュールを記載したポスターを作成し院内掲示を行った。院外向けとしてホームページの整備を順次進めた。当科のスタッフ紹介・診療内容・外来スケジュールを明記した案内を作成し、6月からは社会福祉士とともに近隣クリニック、保育園、小学校を訪問し広報活動を行った。外来患者は徐々に増加し、手術件数にも反映された。

**今後の課題**：地域において形成外科の潜在的な患者さんがまだまだいると考えられる。今後は市民講座や病院の広報誌で広報活動を継続して行い、近隣住民に貢献できるような形成外科体制を整えたい。

#### P-5) 形成外科領域における医療提供体制の実情に関する検討

付属病院形成外科・野田良博・小野真平・小川 令  
 再建外科・美容外科

**目的**：形成外科領域の疾患は多岐にわたり、主たる治療手段である手術も医師1人で可能なものから複数人必要なものまで様々である。一方で、形成外科は本邦において地域偏在が大きい診療科の一つであり、形成外科医1人のみで運営している施設も少なくない。そのため、形成外科医1人の施設では、地域に必要な形成外科医療が十分に提供できていない可能性がある。今回、形成外科医療体制の実情を評価するために、施設における形成外科医数と対応できる疾患の割合（疾患カバー率）を調査した。

**対象・方法**：形成外科診療ガイドラインに記載される中項目までの各疾患・状態のうち、保険診療の対象になるものを対象とした。日本医科大学付属病院とその関連病院の形成外科に対してメールで調査票を送付し、問1で施設における対応状況、対応が困難な場合は問2でその要因について質問した。

**結果**：14施設に対して調査票を送付し、13施設（大学病

院4施設、市中総合病院9施設）から回答を得た。形成外科医師が1人の場合のカバー率は平均28.7%であったが、配置人数が1人より多い場合は平均51.3%と有意に上昇した。また、形成外科医数に対する疾患カバー率の散布図は全体的にS字カーブを形成した。

**考察**：形成外科1人の施設では対応できる疾患に限界があるが、派遣等により人員が2人以上になることがある施設では疾患カバー率が増加する傾向が見られた。

#### P-6) 急性期病院における褥瘡治療～葛飾区唯一の常勤形成外科医として～

平成立石病院形成外科 香西達一  
 付属病院形成外科・小野真平・小川 令  
 再建外科・美容外科

高齢化社会に伴い、褥瘡患者数は増加の一途をたどっている。医療経済的な観点から、褥瘡患者を急性期病院で入院治療することは、DPC点数が十分に高くないこと、入院が長期間に及ぶことで病床回転率が低下することから敬遠される傾向にある。しかし、東京都葛飾区では形成外科常勤医が当院だけのため、適切な形成外科医療を地域で提供するためには、急性期病院であっても褥瘡の入院治療を積極的に行う必要がある。本報告では、地域の急性期病院（DPC特定病院群）における褥瘡治療において、患者と病院双方が、それぞれ質の高い治療と病院経営上の恩恵を享受できるようにするために、当院で行っている工夫を報告する。

**1. 入院患者の選定**：手術を要する患者を対象にする。手術が不要な患者は、在宅診療や訪問看護の介入により治療が可能であり、入院治療は不要である。また、DPC方式において、手術は包括外の出来高算定になるため、医療経済的な利点もある。

**2. 入院中に行う治療範囲の明確化**：入院時に患者とその家族に対して、治療の範囲について明確にすることで、入院期間の見通しを提示することができる。具体的には、入院の目的は術後の安静や感染の制御であり、それらが落ち着く1~2カ月以内（DPCの期間I・II内）を目処に、自宅退院、回復期リハビリテーション病院への転院、介護施設への入所を予定している旨を伝えておく。

**3. 退院支援システムの構築**：地域の中小病院、介護施設、訪問看護ステーションと連携した退院支援システムを構築し、入院早期から退院支援介入をすることで、円滑かつ迅速に適切な転院先を選定することが可能となった。

#### P-7) 日本医科大学形成外科における国際交流活動の実態と展望

形成外科学 小野真平・小川 令

**目的**：日本医科大学形成外科学教室（以下、当教室）では、新型コロナウイルス感染症の収束に伴い、国際活動を本格的に再開した。現在、多くの海外留学生（以下、留学生）が当教室で形成外科を学んでいる。本報告では、当教

室における国際交流活動の実際と展望を報告する。

**方法:** 2023年3月以降の留学生の内訳と、当教室で導入した留学生のための教育システムを調査した。

**結果:** 2023年3~7月に当教室で学んだ留学生は計17人であった。留学生の出身国は多岐にわたり、そのうち80%以上がアジア地域からであった。留学期間は、大学院生2人を除いて、1~12カ月であった。留学生の多くが日本形成外科学会のウェブサイトのフェローシッププログラムから留学先情報を得て、申請を行っていることが判明した。留学生の増加に伴い、当教室では留学生への教育を充実させるための様々な対策を実施してきた。まずバディ制度を導入し、留学生1人につき医局員2名を配置し、留学生が相談しやすい環境を整えた。次に、Web掲示板やLINEグループを作成し、手術予定リスト、講演会・ハンズオンセミナーの情報、過去の講義のYouTube動画URL等を共有した。また指導医が留学生を対象に、週に2~3回の頻度で英語講義を行っている。日本語で開催されている学術カンファレンスも、ロゼッタ社のAI自動翻訳ツールを導入することで、留学生が同時通訳の英語字幕をみて講義内容を理解できるようにした。さらに外国員臨床修練制度を利用して、手術指導も行っている。

**考察:** 世界においては形成外科教育がまだ確立されていない国が多い。日本はこれらの国々に対して、人的交流を通じて知識や経験を共有し、国際的な医療の発展に貢献することが求められている。当教室では、本年度からベトナムでの国際医療ボランティア活動も開始予定である。今後も教室として、国際交流活動を継続していきたいと考えている。

#### P-8) 分子解剖学授業 (学生中心型能動的グループ学習) における学生が作成した優秀プレゼン動画の報告

分子解剖学 瀧澤敬美・瀧澤俊広

**目的:** 医学部第2学年分子解剖学授業において日本医大独自の“Teach Each Other (TEO)”による解剖学教育を行っている(学生中心型能動的グループ学習)。今回、学生が授業に関連する課題に対して作成した同学年学生へのプレゼン動画のうち、優秀動画を報告する。

**方法:** 少人数グループ(3~4名; 34グループ)に分かれ、割り当てられた担当組織・臓器についてグループ学習を行い、担当組織・臓器に関連する課題(34課題)に対する同学年学生へのプレゼン動画(10分程度のパワーポイント動画)を作成、提出させた。プレゼン動画は、授業支援システム「LMS」を介して、該当する組織・臓器の授業前に第2学年学生が視聴し、視聴学生による評価を行うとともに、教員による評価を行った。

**結果:** 科目終了後、第2学年学生が集合する機会に、優秀プレゼン動画を作成したグループに表彰状を授与した。優秀プレゼン動画の課題は以下のごとくであった。

**課題:** 睪腺の睪外分泌部について、睪内分泌部との違い、さらには、大唾液腺(3種類)と比較した場合、どのように鑑別するとよいか、工夫をして発表し、最後に鑑別のフ

ローチャートを作成せよ。

**結論:** 少人数グループによるプレゼン動画作成は、コロナ禍による孤立しがちな学習環境において、学生同士で教え合うことにより、多くの学生のモチベーションを上げ、解剖学への興味、理解度向上に繋がった。

#### P-9) 顕微鏡動画の即時的物体検出 (real-time object detection) を用いた AI 子宮内膜細胞診サポートモデル開発

医学部第4学年 下川一燈

医学部第5学年 田中 俊

解析人体病理学 遠田悦子・高熊将一郎・清水 章  
寺崎美佳

付属病院病理部 寺崎泰弘

**目的:** 近年、子宮体癌の罹患率は上昇し、早期発見に繋がる子宮内膜細胞診の需要は増加している。しかし内膜細胞診における異常細胞の判別は難易度が高く、精度向上・効率化が必要であり、人工知能(AI)深層学習を用いたモデル開発が期待されている。本研究では検鏡時に即時的に異常細胞を検出する実際の病理診断に親和性の高いAIモデルの開発を目的とする。

**材料と方法:** 2017年~2022年までの子宮全摘症例100例の術前内膜細胞診標本を選出、スマートフォンを用いた簡易撮影装置でデジタル化し、AI物体検出モデル(YOLO, RetinaNet)を用いて異常細胞の学習を行った。その後、新規症例に関して、顕微鏡からCCDカメラを用いて出力した映像を学習済み物体検出モデルへの入力デジタル画像とし、即時的な異常細胞検出の可否と検出精度を検討した。

**結果と考察:** いずれの学習済みモデルも、顕微鏡観察下で即時的に異常細胞を検出することに成功した。また、細胞診断時に細胞検査士が異常細胞としてマークした部位と、AIモデルの検出は、高い一致率を示した。本研究の物体検出AIモデルは、病理標本のデジタル化にバーチャルスライドスキャンのステップが不要で、日常の病理診断フローへの組み込みが容易な画期的AI診断サポートモデルと考えた。今後、精度をさらに向上させ、内膜細胞診断に実用可能なプロダクトに発展させていきたい。

\*なお、本演題は第5回メディカルAI学会において演題発表されておりますことを明記いたします。

#### P-10) 救急科専門医試験における大規模言語モデル ChatGPT4 の性能

付属病院高度救命救急センター/救急医学 中原匡一・五十嵐豊・田上 隆  
横堀将司

**目的:** 大規模言語モデルを含む人工知能は、医療現場への応用の可能性を示しているが、救急医学における性能はまだ不明である。大規模言語モデルを用いて救急科専門医試験を回答させ性能を評価した。

**対象・および方法:** 2018年から2022年に行われた5回

の救急科専門医試験を ChatGPT-4 に回答させた。同じ問題に対して異なる回答をするため、同じ問題を 3 回出題し最終的に多数決で回答を決定した。ChatGPT は画像情報を利用できないため、問題を画像の有無に分類し、また一般問題と臨床問題ごとの正答率を評価した。

**結果：**484 問のうち、選択肢が画像である問題および画像のみから判断する問題を除外し、467 問に回答、全体の正答率は 63.6% であった。受験生と同じ条件下で回答する画像提示のない問題の正答率は 67.2% であり、画像提示のある問題 (53.7%) より正答率は有意に高かった ( $p=0.008$ )。臨床問題は一般問題と比較して高い正答率であった (71.7% vs 61.8%,  $p=0.05$ )。3 回の回答がすべて一致したのは全体の 62% であった ( $\kappa$  係数 0.71)。

**考察：**医療に特化していない大規模言語モデルを用いて救急科専門医試験に回答させ、合格基準 (62.5%) を満たすパフォーマンスであった。特に画像のない問題と臨床問題において正答率が高かった。一方で回答の一致率は低く、頑健性に課題があった。

#### P-11) AI 機械学習ライブラリによる眼瞼検出の試み

千葉北総病院形成外科 秋元正宇・石井暢明  
 付属病院形成外科・小川 令  
 美容外科・再建外科

近年の AI 技術の進歩により、画像認識が手軽に行えるようになってきた。われわれは日常診療において扱う顔面のユニットの分類・解析にこの技術が応用できないかと考えた。Python を基本ソフトウェアとし、公開されているライブラリ (MediaPipe) を用い顔面の部分、特に眼瞼周囲の検出を試みた。

**方法：**MediaPipe とは、Google で開発を主導しているオープンソースの機械学習ライブラリである。

目のキーポイントの検出には、まず BlazeFace を使用して顔の位置を検出し、検出した顔の画像に対して FaceMesh で 468 のキーポイントを取得、目の位置を検出する。次に検出した目の画像に対して MediaPipe Iris で 71 の目のキーポイントと、5 の瞳孔のキーポイントを検出する。MediaPipe Iris のモデルアーキテクチャは MobileNet 系で、Convolution と Depthwise Convolution, PRelu の組み合わせである。

**結果・考察：**画像から顔面部分を表示し、顔面、眼瞼のキーポイントの抽出が容易にできた。精度は相応に高かった。男女年齢関係なく、ほぼ確実に顔ユニットを抽出できた。

**結論：**同様の機械学習ライブラリとして Dlib の 68 点の検出法 (昨年度本学会に発表済み) がある。同方法に比べより精度が高く、高速な座標の特定が可能であった。実臨床へ応用も期待できる性能と思われる。

#### P-12) AI を用いた皮膚腫瘍のダーモスコピー画像分類モデルの作成

武蔵小杉病院形成外科 金子諒平・桑原大彰・赤石諭史  
 付属病院形成外科・小川 令  
 美容外科・再建外科

**目的：**近年ビッグデータを利用した機械学習や画像生成 AI の医療分野における応用が注目されている。プログラミングなどの技術を必要としないフリーの AI サービスが提供されており、医療者個人レベルで使用が可能である。今回われわれはフリー AI を利用して皮膚腫瘍の識別モデルの作成が可能かどうか検証を行った。

**方法：**7 つの皮膚疾患 (基底細胞癌、有棘細胞癌、悪性黒色腫、ボーエン病、日光角化症、色素性母斑、脂漏性角化症) のダーモスコピー画像計 1,241 枚をラベリングし Google Cloud Platform 上における機械学習プラットフォームである Vertex AI を用いて教師あり学習を行った。その後作成した機械学習モデルを使い、当院で病理検査による確定診断済みのダーモスコピー画像を検証しモデルの評価を行った。

**結果：**作成したモデルの平均適合率は 76.4%、平均再現率は 76.0% であった。また当院のダーモスコピー画像 20 枚について識別させた結果正答率は 60% となった。

**考察：**一般的には皮膚科医がダーモスコピーを用いて診察を行った場合、感度・特異度はそれぞれ約 86~99% と言われている。今回作成したモデルでは皮膚科医レベルには至らないものの比較的精度の高いモデルを作成することが可能であった。当院での画像識別精度が低下した原因としては、視診での診断が困難であり生検を行ったものが多いためと考えられる。今後さらに画像数を増やし生成 AI の臨床応用の有用性につき検討していきたい。

#### P-13) Z 形成術における応力評価のための有限要素法シミュレーション：新たな知見と最適なデザイン

武蔵小杉病院形成外科 飯田麻子・西本あか奈・桑原大彰  
 赤石諭史  
 付属病院形成外科・小川 令  
 再建外科・美容外科

**目的：**ケロイドの外科的治療では創部にかかる水平張力を減少させる方法のひとつとして Z 形成術が用いられる。Z 形成術のデザインには客観的な指標はなく、術者の経験に頼ることが多い。今回われわれはシミュレーションソフト Fusion360<sup>®</sup> を用いた Z 形成術の創部モデルによる有限要素法的解析を行い、瘢痕組織や真皮にかかる応力を測定した。

**方法：**Fusion360<sup>®</sup> にて表皮 (0.003 GPa)・真皮 (0.003 GPa)・皮下組織 (0.002 GPa)・瘢痕組織 (0.004 GPa) から成る創部モデルを作成し、同一長の瘢痕における Z 形成の個数、皮弁先端の角度等を変えた Z 形成術の創部モデルを作成し応力の分布を観察した。

**結果：**Z 形成術の瘢痕にかかる応力は三角弁の頂点で有意に最も大きかった ( $p<0.05$ )。60 度より 45 度 Z 形成術

の方が皮弁の頂点にかかる応力は小さかった。Z形成の個数と瘢痕組織にかかる応力は負の相関を示した。

**考察：**本研究により、従来具体的に検討されてこなかったZ形成後の瘢痕における水平応力の分布を可視化することができた。臨床におけるZ形成術の1辺の長さの決定には本研究で検討された内容のみならず、物理的に作成可能な三角弁の大きさ、および三角弁先端までの乱走の血流を総合的に考える必要があるが、今回われわれが作成したシミュレーションは、より良いZ形成をデザインするための一助になると考えられる。

#### P-15) 市販薬ウット<sup>®</sup>錠の大量服用による急性プロモバレリル尿素中毒の1例～意識レベルと血中濃度の関連性～

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

**目的：**プロモバレリル尿素（以下、BU）の半減期は2.5時間と短い、大量服用時は酸性胃液中で不溶性の塊を形成するため持続的に吸収される。今回、ウット<sup>®</sup>錠（BU 250 mg/3錠含有）を服用17時間後に体幹部CTにて薬塊を確認し、胃洗浄を施行した症例を意識レベルとBUの血中濃度から考察した。

**症例：**20代、男性。自宅でウット<sup>®</sup>錠168錠服用による急性医薬品中毒疑いにて当院に搬送された。入室後、腹部X線と体幹部CTにて胃内に薬塊を認めたため、急性プロモバレリル尿素中毒と診断された。入室時に胃洗浄を施行し、第3病日に意識レベルの改善を認めた。後日、入室時、入室13時間後、第4および第8病日のBUの血中濃度を測定した。

**結果：**意識レベルは入室時GCS7点（E1M1V5）、入室13時間後GCS6点（E1VTM4）、第4および8病日はGCS15点（E4M5M6）と意識清明であった。患者から服用状況を聴取し、入室17時間前にすべて内服（BUとして14,000 mg）したことが判明した。BUの血中濃度はそれぞれ61.00 µg/mL、27.80 µg/mL および2.32 µg/mL、2.27 µg/mLであった。

**考察：**中毒量を服用したBUの血中濃度と意識レベルは関連する可能性を認めた。急性プロモバレリル尿素中毒を疑う場合には、服用から時間が経過をしていた場合でも積極的に胃洗浄を施行することが望ましいと考える。

#### P-16) TC療法を契機とし薬剤性心筋症を発症したと考えられる卵巣癌の1例

多摩永山病院女  
性診療科・産科 島田 春貴・山岸絵美・小川隆一  
板垣 望央・山口 祐・岡田知之  
菊地恵理子・奥田直貴・林 昌子  
関口 敦子

TC療法（パクリタキセル：PTX+カルボプラチン：CBDCA）は、上皮性卵巣癌に対する化学療法の第1選択である。今回TC療法開始後2カ月間で急激な心機能低下を呈し、PTXまたはCBDCAによる薬剤性心筋症と考えた1例を経験したので報告する。

61歳、2妊2産。腹部膨満感、体重増加を主訴に受診し、試験開腹術を実施し高異型度漿液性腺癌 stage IIIC の診断となった。術後化学療法としてTC療法を実施したが、3コース実施後より呼吸苦と胸水貯留とが出現したため緊急入院となった。胸水は漏出性であり、心臓超音波検査を施行したところ、約2カ月間で左室駆出率が65%から28%まで低下していた。急性心不全と判断し、TC療法は中止の上、フロセミドとドブタミンによる治療を開始した。心機能が代償され臥位を保てるようになったところで、心機能低下の原因精査として冠動脈造影と右室心筋生検を実施した。冠動脈に狭窄病変は認めず、心筋の病理組織診断では心筋線維の空胞変性を認めたものの、原発性心筋症や特異的な所見を有する二次性心筋症は否定的であった。以上より、TC療法の薬剤性心筋症による心不全と診断した。

抗悪性腫瘍薬を原因とする薬剤性心筋症が引き起こす心不全は、原疾患加療に影響を与えるだけでなく、それ自体が患者の予後規定因子となり得る。PTX、CBDCAのように心毒性の低い抗悪性腫瘍薬でも薬剤性心筋症を引き起こす可能性があり、化学療法施行中の胸水貯留では心機能評価も行うべきである。

※第145回関東連合産科婦人科学会総会にて発表した症例です。

#### P-17) 造血幹細胞移植患者への薬剤投与を想定した医療用注射麻薬との配合変化試験

多摩永山病院薬剤部 小原衣未里・近藤匡慶・渡辺 圭  
源平 麻衣・菅谷量俊・高瀬久光

**目的：**造血幹細胞移植時には、医療用注射麻薬による疼痛管理や完全静脈栄養管理、免疫抑制剤、感染症治療薬等の多剤併用も多く、薬剤師提案による投与ルート選択が期待されている。しかし、麻薬の配合変化に関する情報が少なく、相談応需に難渋することも散見する。今回、麻薬4種を対象に、当院薬剤部における濁度を指標とした物理的配合変化試験を実施し評価したので報告する。

**方法：**2剤配合変化試験は、フェンタニル（0.05 mg/mL）、オキシコドン（10 mg/mL）、モルヒネ（10 mg/mL）、ヒドロモルフォン（1 mg/mL）と造血幹細胞移植時に汎用され、ルート内で配合する可能性があるバンコマイシン、ボ

リコナゾール, アシクロビル, レテルモビル, タクロリムス等の15種を等用量比で配合した。配合変化は, 配合直後, 配合後1時間および4時間時点でのチンダル現象も含む外観変化, 濁度値 (0.5 NTU 以上の増加), pHにて評価した。

**結果:** 対象薬剤15種で, オキシコドン5種, モルヒネ6種の組合せに配合変化を認めた。一方, フェンタニルおよびヒドロモルフォンは配合変化を認めた薬剤は存在しなかった。

**考察:** 注射麻薬と配合変化を認める薬剤が明らかとなり, 造血幹細胞移植時に使用する配合変化試験データの構築は医療安全上有用であると考えられる。今後, 臨床範囲内の麻薬希釈濃度での配合試験についても検討中である。

#### P-18) 当院における医薬品使用の実態調査

付属病院薬剤部 福島与詩香・渡邊友起子・林 太祐  
伊勢 雄也

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

**対象・方法:** 当院で2022年4月1日から2023年3月31日までの間に使用された高額医薬品の購入量, 購入金額について調査し, 前年度との比較を行った。

**結果:** 2022年度の高額医薬品の購入量は188品目, 購入金額は約74億円であり, 前年度と比較し1.15倍であった。そのうち, 免疫チェックポイント阻害薬の購入金額は約15億円, 上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬の購入金額は約4億円であり, それぞれ前年度の1.2倍, 1.1倍に増加した。また, 使用量が前年度に比べて大幅に増加したケシンプタ皮下注20mgペンの購入金額は約145万円であり, 前年度の約21倍であった。

**考察:** 2022年度の高額医薬品の購入量, 購入金額いずれにおいても増加が認められた。要因として既存の分子標的薬の適応追加による使用量の増加や, 新規医薬品の導入などが考えられる。今後も調査を継続し, 高額医薬品の適正使用を推進できるよう, 情報提供を行っていききたい。

#### P-19) 当院におけるInfusion Reactionの実態調査(2022年度)

付属病院薬剤部 渡邊友起子・福島与詩香・林 太祐  
伊勢 雄也

**目的:** 近年多くの抗体製剤が開発, 上市され, その使用量が増加しており, 当院でも多くの診療科で使用されている。これらの薬剤の中には, 薬剤過敏症であるInfusion

reaction (IR) に注意すべきものが存在し, 当院でも報告が散見される。昨年度の当院におけるIRの発生状況について調査する。

**対象・方法:** 当院で2022年4月1日から2023年3月31日までの間に医療安全管理部に報告されたIRの件数について調査した。また同期間における各薬剤の使用件数を集計し, 当院における発生率を調査した。

**結果:** 2022年度の医療安全管理部に報告されたIRの発生件数は54件であった。9品目の薬剤で報告があり, リツキシマブが28件(51.9%), トラスツズマブが13件(24.1%)であった。発生率としてはイノツズマブ オゾガマイシンが最も高く(25.00%), 次いでリツキシマブ(4.16%), オビヌツズマブ(2.78%)で高かった。

**考察:** 2022年度のIR発生状況について検討した。IRは一般的に初回または2回目の投与で発生頻度が高いが, 今回の検討では投与回数について確認していないため, 正確な発生率を知るにはより詳細な調査が必要である。またこれらの薬剤について, 添付文書上の記載が統一されていないことは問題であると考えられる。今後も調査を継続し, 抗体製剤の適正使用を推進できるよう, 情報提供を行っていききたい。

#### P-20) 消化管出血・非外傷性腹腔内出血に対してTAEを行った症例の検討

付属病院高度救命救急センター/救急医学 高橋紀帆・中江竜太・横堀将司  
付属病院放射線科 上田達夫

**目的:** 消化管出血や腹腔内出血に対する経カテーテル的動脈塞栓術(TAE)の合併症の頻度や臨床転帰は明らかではない。

**対象および方法:** 2017年4月から2022年12月までにTAEを行った消化管出血・非外傷性腹腔内出血症例を対象とした後方視的研究である。患者背景や合併症, 臨床転帰を調査し, 合併症や死亡のリスク因子を検討した。

**結果:** 対象期間に413例が消化管出血・非外傷性腹腔内出血で入院となり, 52例にTAEを行った。原因疾患は, 憩室出血18例, 悪性腫瘍11例, 胃潰瘍10例, 十二指腸潰瘍4例, 動脈瘤破裂3例, 医原性2例, 回腸潰瘍1例, その他2例, 原因不明1例であった。3例は複数回TAEを行った。TAEの合併症は, 消化管虚血5例(穿孔3例, 潰瘍2例), 高CRP血症3例, 胸水2例, その他7例であった。50例(96.2%)が生存退院しており, 死亡した2例(3.8%)はいずれもTAE後に再出血を来し, 2回目のTAEを行い, その後消化管穿孔を来した。複数回TAEを行った3例中2例が穿孔し, 残り1例は潰瘍を来した。

**考察:** 消化管出血・非外傷性腹腔内出血に対するTAEは有効性が高かった。複数回のTAEは穿孔や虚血などの重症合併症が起こりやすく, 死亡のリスクとなることが示唆された。

### P-21) COVID-19 感染後遷延性咳嗽に対する臨床検査学的分析

呼吸ケアクリニック 天野 智香・日野光紀・久保田馨  
小林あゆみ・吉川明子・稲毛俊介  
付属病院臨床検査部 井上 淳

**目的:** COVID-19 感染後遷延する咳嗽は long Covid の中でも頻度が高く特徴的の症候と考えられる。これらの患者群に対して各種検査を実施しその特徴につき分析する。

**対象および方法:** COVID-19 感染が診断されたのち遷延性咳嗽を主訴に当クリニックを受診した初診患者 22 人を対象に病歴に加えてスパイログラム, モストグラフ, 気道可逆性検査, 呼気中一酸化窒素濃度 (FeNO), 末梢血好酸球数, 非特異的 IgE 値を測定しその特徴につき検討した。

**結果:** 初めに潜在するアレルギー性気道炎症につき FeNO 検査 30 ppb をもとに選別した。22 名のうち 8 名に陽性が得られた。小児喘息既往 3 名, 喘息診断歴 5 名が含まれている。また 10 名にアレルギー性鼻炎を認めた。この二群間の各種検査から気管支拡張薬による FEV1.0 改善量に有意差 ( $p=0.014$ ) を認めた。またモストグラフでは R20 にて有意傾向 ( $p=0.063$ ) を認めた。特に FeNO 値は末梢血好酸球数との相関が得られた ( $P=0.007$ )。この患者群でのモストグラフにおいて FRES は可逆性および R5-20, R5 は FEV1.0 および R20 および R5-20, R20 は FEV1.0 および R5, R5-20 は FRES および R5 と相関を認めた。

**考察:** 以上の結果より, この患者群では FeNO 陽性群 (8/22) では強く可逆的気道狭窄が認められ, 好酸球性の炎症が認められていることから気管支喘息に準ずる吸入治療を要すること。さらにモストグラフの結果から, COVID-19 感染症による感染後遷延性咳嗽の特徴を分析した。

### P-22) 胎児期に総胆管嚢胞との鑑別が困難であった重複腸管症の 1 例

付属病院女性診療科・産科 内藤 美桜・川端伊久乃・平野桃子  
笠野小百合・米澤 美令・小川 淳  
加藤 雅彦・市川 智子・桑原慶充  
里見 操緒・澤 倫太郎・鈴木俊治

胎児腹腔内嚢胞は, 卵巣嚢腫・総胆管嚢胞・消化管重複症・水腎症など多岐にわたり, その出生前診断は困難な場合もある。今回, 胎児腹腔内嚢胞に対し総胆管嚢胞を疑ったが, 出生後に回腸重複症の診断に至った 1 例を経験した。症例は 38 歳, 3 妊 0 産, 既往歴に特記すべきことはない。妊娠 22 週の胎児超音波検査で腹腔内に径 15 mm の嚢胞性病変を認めた。児は男児で, 嚢胞は右腹腔内の肝臓下面に位置し, 肝内に続く管状構造物と近接していたため総胆管嚢胞を疑った。妊娠経過中, 嚢胞は増大傾向であり妊娠 38 週で嚢胞径は 26 mm となった。妊娠 38 週 3 日羊水過少のため分娩誘発の上, 経膈分娩で 2,418 g の男児を出産した。新生児の腹部超音波検査では胆道の拡張を認めず, CT・MRI の画像検査から重複腸管症を強く疑った。腸閉塞や腸

重複のリスクについて説明し, 待機的に経過観察する方針となった。出生後 9 カ月に腸閉塞をきたし, 緊急で腹腔鏡手術を施行, 回腸末端部腸間膜側に発育する 5.6 cm 大嚢胞を認め, 病理組織学的に回腸腸管重複症の確定診断に至った。術後経過は良好であり, 以後の児の発育は順調である。重複腸管症を始めとし, 腹腔内嚢胞性病変は出生後早期に治療が必要となる場合がある。胎児期の鑑別診断は困難であるが, 小児科と連携を図り, 新生児期に速やかな精査を行うことが, その後の良好な臨床転帰に繋げる上で重要であることを再認識した。

### P-23) 腹膜高分化乳頭状中皮腫瘍を偶発的に認めた熱中症死亡の 1 剖検例

法医学 市川実咲・崔 范来・金涌佳雅  
筑波メディカルセンター病院病理科 小沢昌慶

A woman in her 80s was found collapsed on the side of the road and was transported to the hospital for emergency treatment, and was confirmed dead by the emergency physician. The autopsy findings showed dryness of the skin and various organs and an increase in urinary myoglobin. Heat stroke was determined as the cause of death. The pelvic peritoneum showed multiple nodular lesions with a white tone. A type 2 tumor was found in the sigmoid colon. Histologically, the peritoneal nodules consisted of flat to cuboidal cells arranged in a general monolayer with fibrous and mucinous stroma. There was no stromal invasion. The histology of this type 2 colorectal tumor was different from that observed generally, which is a tubular adenocarcinoma with cylindrical cells growing in the shape of an adenoduct. Therefore, the peritoneal lesion was diagnosed as a well-differentiated papillary mesothelial tumor (WDPMT). WDPMT is a mesothelial tumor with a predilection for the peritoneum and is known to have a good prognosis, although it can be multiple or occur with minor invasion. WDPMT is differentiated from the epithelial malignant mesothelioma and peritoneal dissemination of malignancy (especially serous tumors of the ovarian and fallopian tubes in women); however, the prognosis and malignancy of WDPMT differ significantly from these differential diseases.

(This presentation has already been reported at the 107th Congress of the Japanese Society of Legal Medicine.)

#### P-24) アルミニウム含有食品添加物は腸上皮細胞において細胞死に関わるカスパーゼを活性化する

微生物・免疫学 若林あや子・森田林平  
 脳神経内科学 西山 康裕  
 武蔵小杉病院耳鼻咽喉科 松根 彰志

**目的:** われわれはアルミニウム (Al) 含有食品添加物である硫酸アルミニウムアンモニウム (AAS) が、抗生剤処置マウスにおける腸上皮細胞 (IEC) の著しい細胞死と腸管好酸球浸潤を引き起こすことを見出した。今回、抗生剤処置・非処置下で AAS を経口投与したマウスの IEC における発現変動遺伝子を同定し、細胞死やアレルギーに関与するタンパク質の活性化を解析した。

**対象および方法:** C57BL/6 マウスにアンピシリン・ネオマイシン・バンコマイシン・メトロニダゾール含有水、または非含有水を2週間与えた。AAS を経口投与した後、EpCAM<sup>+</sup>CD45<sup>-</sup> IEC を分取して RNA-seq を実施した。また EpCAM<sup>+</sup> 腸上皮細胞をウエスタンブロット分析に使用した。

**結果:** AAS 投与は IEC における *Il33* や *Casp11* 遺伝子の発現を増加させた。抗生剤処置は *Casp6* 発現を増加させ、AAS によりそれら発現はさらに増強した。抗生剤処置にかかわらず、AAS は IEC における切断型・成熟 IL-33, 成熟 IL-18, 活性型カスパーゼ-1 を増加させた。しかし、活性型カスパーゼ-11, 切断型ガスダーミン D, 活性型カスパーゼ-6 は、抗生剤処置下に AAS 投与した IEC においてのみ増加した。

**考察:** AAS は IEC における IL-33, IL-18, カスパーゼ-1 の切断・活性化を引き起こし、抗生剤処置下ではさらにカスパーゼ-11, ガスダーミン D, カスパーゼ-6 をも活性化し、ピロトーシスとアポトーシスを誘発すると考えられる。Al 含有食品添加物は、抗生剤処置下で IEC の著しい細胞死、成熟 IL-33 と IL-18 の分泌、消化管アレルギーを誘発する可能性がある。

#### P-25) 骨髄腫微小環境下の樹状細胞は免疫抑制だけでなく病態進展に関与する

微生物学・免疫学 石橋真理子・森田林平

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

**方法:** 単球由来 DC (moDC) を MM 細胞と共培養し、LPS の刺激後、DC の特性を real-time PCR/RNA-seq/flow cytometry/western blotting/ELISA を用いて解析した。それら DC と共培養した T 細胞の機能を検討した。

**結果:** MM 細胞と共培養した moDC では、共刺激分子 CD40/CD80/CD86 や成熟マーカーの CD83 の発現が低下している一方で、免疫抑制因子の IL-10, ARG1, NOS2 の発現が増加していた。それら moDC と共培養した T 細胞

では、増殖と活性化が抑制されていた。また、トランスポーター MCT1 阻害剤 (AZD3965) を作用させた MM 細胞と共培養した moDC では、DC の機能不全は解除された。さらに、MM 細胞と共培養した moDC では、特にインフラマソーム関連遺伝子が亢進しており、IL-1 $\beta$  と IL-18 の産生が増加していた。

**考察:** MM 細胞由来の酸性環境により、DC の機能不全が誘導されて、T 細胞免疫が抑制された。さらに、MM 微小環境の DC は、インフラマソームの活性化を介した IL-1 $\beta$  と IL-18 の産生により、MM の病態進展に寄与すると推察された。

#### P-26) 全身性強皮症に伴う心筋病変のトランスクリプトーム解析

アレルギー膠原病内科学 磯村 洋平・桑名正隆  
 循環器内科学 久保田芳明

**目的:** 全身性強皮症 (SSc) に伴う心筋病変の病態として微小循環障害、慢性炎症を契機とした斑状の小線維巢の集積が想定されているが、詳細な病態経路は不明である。今回、心筋トランスクリプトーム解析により SSc 心筋病変の分子病態の解明を目指す。

**対象および方法:** 単施設前向きレジストリに登録された SSc 患者 450 例のうち、虚血性心疾患、肺高血圧等の二次的な心筋病変を除外した SSc 心筋病変を有し、経皮カテーテル的心筋生検が施行された SSc4 例を対象とした。対照群として拡張型心筋症 (DCM) 連続 4 症例を用いた。両群で残余心筋試料を用いた RNA シーケンスにて遺伝子発現変動を解析し、IPA にてパスウェイ解析を行った。

**結果:** SSc 心筋で有意に PWP2 の発現亢進と HPSE2 の発現低下に加え、“Fatty Acid- $\beta$ -oxidation”, “Citrate cycle” (TCA cycle) 等の心筋エネルギー代謝に関連したパスウェイ、“Granzyme A signaling” など炎症応答に関連したパスウェイの活性化が予測された。上流因子解析では転写調節因子 NUPR1 および炎症性サイトカイン IL-1 $\beta$  に活性化を認め、下流機能解析では微小管・細胞骨格の機能低下が示された。心筋組織中の免疫細胞量の推計では、両群間に明らかな違いはなかった。

**考察:** SSc 心筋病変では DCM とは異なる固有の分子病態が示唆された。

※この内容は 2023 年 (第 67 回) 日本リウマチ学会学術集会で発表しています。

#### P-27) アルギニンメチル基転移酵素 PRMT5 による新たな癌化の分子機構

先端医学研究所遺伝子制御学部門 阿部芳憲・田中 信之

アルギニンメチル基転移酵素 PRMT5 は基質分子のアルギニン残基のメチル化を通して、エピジェネティックな遺伝子発現制御、mRNA スプライシング制御、ならびに細胞内シグナル伝達に関わる。PRMT5 は様々な癌で発現亢進



が認められ、腫瘍形成や転移に関わることが報告された。このことから、PRMT5は腫瘍治療法開発のための新たな治療標的として注目されている。しかしながら、PRMT5による細胞の癌化の分子メカニズムについての理解は不十分である。

われわれはPRMT5が肺癌において、癌幹細胞の維持に関わることを見出した。そして、肺癌細胞におけるPRMT5による癌化の分子機構を解析する中で、細胞の癌化と深く関わる転写制御因子STAT3がPRMT5の発現を制御することを見出した。さらにSTAT3によって発現誘導されたPRMT5が、STAT3をメチル化することによって、STAT3の活性化に関わることも分かった。そしてわれわれが見出したPRMT5による新たなSTAT3活性化の分子メカニズムは、癌幹細胞の維持を通して腫瘍形成に重要な役割を果たしていることが示唆された。

#### P-28) ヒト脂肪由来幹細胞を用いた川崎病モデルマウス冠動脈瘤抑制効果についての血清学的、免疫染色学的検討

小児科学 福永遼平・植田高弘・板橋寿和  
深澤隆治・伊藤保彦

脂肪由来間葉系幹細胞 (adipose tissue-derived stem cells: ADSCs) は増殖が速く抗炎症・組織修復作用も高いため炎症性腸疾患など種々の治療に用いられ始めている。小児の臨床現場で経験する川崎病は、時に冠動脈炎・瘤を伴う全身性の血管炎を主体とする疾患で早期に炎症を抑制することが重要とされる。今回われわれは、ヒト由来ADSCを川崎病血管炎モデルマウスに投与することで血管炎の発症を抑制することができるかを血清学的、病理学的に検証した。

**対象および方法:** *Candida albicans* water-soluble fractions (CAWS) を5日間連続でDBA/2マウスに腹腔内投与し、川崎病血管炎モデルマウスを作製した。8日目にヒト由来ADSCとPBSをそれぞれの群に尾静脈注射し、15日目と29日目の血清を用いてサイトカインを比較検討した。また29日目に摘出したマウス心臓をHE染色や、心血管系の恒常性維持に関与するタンパクであるGal-1やADSCの細胞表面マーカーであるCD44を用いた免疫組織学的染色を行うことで炎症の評価と作用機序の検討を行った。

**結果:** 炎症関連サイトカインの比較では、ADSC投与群でPBS群より15日目のIL-1aの低下と、29日目のIL-6の低下を認めた。HE染色での評価でADSC群における炎症細胞浸潤の低下と、Gal-1の発現亢進を認めた。両群においてCD44の発現はみられなかった。

**考察:** 今回の実験結果から、ヒト由来ADSCは川崎病血管炎に対して早期の抗炎症作用を持ち、機序にGal-1が関与する可能性が示された。ヒトADSCは川崎病の炎症を早期に抑制し、冠動脈瘤の発症・残存を防ぐことが期待される。

#### P-29) 肝内胆管癌においてESRP1が腫瘍悪性度へ与える影響の検討

統御機構診断病理学 春名孝洋・工藤光洋・堂本裕加子  
石野孔佑・大橋隆治  
付属病院消化器外科 上田純志・吉田 寛

**目的:** 肝内胆管癌は十分な治療法が確立していない予後不良な癌の一つである。Epithelial splicing regulatory protein 1 (ESRP1) はmRNAの選択的スプライシングを調整するRNA結合タンパクであり、近年様々な癌細胞の進行に影響を与えていると報告されている。今回われわれは肝内胆管癌においてESRP1が腫瘍悪性度へ与える影響を検討した。

**対象および方法:** 2010年以降に当院で手術を施行された肝内胆管癌の症例に対し免疫組織化学染色を用いてESRP1の発現量を比較し、臨床病理学的検討を行った。また、3種類の肝内胆管癌細胞株 (HuCCCT-1, KKKU-100, SSP-25) を用いてESRP1の発現量を調べ、細胞の増殖能・遊走能・浸潤能を2次元培養・3次元培養を用いて検討した。

**結果:** 免疫組織化学的検討ではESRP1の発現量は高分化型腺癌で高値であり、低分化型腺癌で低値であった。また、ESRP1の発現量は低値群において術後のDisease free survivalが短い傾向であった。さらに、in vitroの実験ではESRP1の発現量が低値のKKU-100, SSP-25は発現量高値のHuCCCT-1に比較し遊走能と浸潤能が有意に高値であり、間葉系の性質を示した。

**考察:** ESRP1低発現の肝内胆管癌は予後不良因子となり得る可能性が示唆された。

#### P-30) 代謝型グルタミン酸受容体6型の細胞膜表面局在におけるN型糖鎖修飾の解析

システム生理学 赤木 巧・荻原郁夫・金田 誠

**目的:** 代謝型グルタミン酸受容体タイプ6 (mGluR6) は、網膜における光情報処理に関わるGタンパク質共役型受容体であり、その遺伝子変異はmGluR6の細胞膜表面発現を阻害して先天性停止性夜盲症をきたす。本研究は、mGluR6の細胞膜表面局在におけるタンパク質糖鎖修飾の役割について検討した。

**対象および方法:** アミノ酸配列解析から4箇所のアスパラギン残基がN型糖鎖修飾部位と想定された。そして、1箇所または複数箇所のアスパラギンをグルタミンに置換して糖鎖修飾を阻害したmGluR6変異体を発現するベクターを作製し、これらをHEK293T細胞にトランスフェクションした。強制発現させた変異体について、ウエスタンブロット法、免疫細胞化学染色法、フローサイトメトリーを用いて解析した。

**結果:** ウエスタンブロット法により、アスパラギンをグルタミンに置換した変異体のすべてで分子量の減少が認められた。細胞内局在解析では、アミノ酸番号445のアスパラギン残基 (Asn445) をグルタミンに置換した変異体で膜

表面発現の減少を認めたが、他の箇所の変異体では顕著な変化を認めなかった。3箇所および4箇所を同時に置換した変異体では、すべてで細胞表面局在が減少した。

**考察：**mGluR6では4箇所のアスパラギン残基が糖鎖修飾されているが、その中でもAsn445のN型糖鎖修飾が細胞表面局在に特に重要であることが示された。

### P-31) ポリグルタミン病疾患モデルにおける RAN 翻訳産物のミクログリアを介した神経系への影響

細胞生物学 大和田竜司・岩井佳子

**目的：**ポリグルタミン病では、リピード関連非ATG翻訳(RAN翻訳)によりポリセリン、ポリロイシンなどを含むタンパクが神経細胞やグリア細胞で翻訳される。われわれは過去にポリグルタミン凝集体をもつミクログリアが神経様細胞に変性を起こすこと、ポリセリン、ポリロイシン凝集体が神経様細胞に変性を引き起こすことを報告したが、RAN翻訳生成物のミクログリアを介した神経系への影響については明らかになっておらず、今回これを、神経様細胞の形態解析およびマウス行動テストにおいて検討した。

**方法：**ポリアラニン、ポリセリン、ポリロイシンの合成ペプチドの凝集体をBV2ミクログリアの培養液中に添加して細胞内に取り込ませた。凝集体を取り込んだミクログリアの放出因子を含む培養上清を用いてPC12神経様細胞を培養して形態解析を行った。また、培養上清をマウス脳内に注射し、行動テストおよび組織解析を行った。

**結果・考察：**ポリセリン、ポリロイシンの培養上清で培養したPC12神経様細胞は突起退縮を起こした。また、ポリロイシンの培養上清を側脳室に注射したマウスでは、音に対する驚愕反応が減弱した。さらに、音に対する驚愕反応の中核である橋網様体神経核にポリロイシンの培養上清を注射しても同様の結果が得られた。以上より、RAN翻訳により生成されたポリロイシンを含むタンパクが、ミクログリアを介して神経系に影響を及ぼす可能性が示された。

### P-32) 皮膚有棘細胞癌に由来する乳酸が腫瘍随伴マクロファージに与える影響について

統御機構診断病理学 山田麻以・工藤光洋・河本陽子  
北村妙子・手塚 潔・藤井雄文  
石野孔祐・大橋隆治

付属病院皮膚科 佐伯秀久

**目的・対象：**皮膚有棘細胞癌(SCC)は腫瘍随伴マクロファージ(Tumor-associated macrophage:TAM)の浸潤を伴うが、その機序には癌細胞由来の乳酸が関与していることが報告されている。本研究では、皮膚SCC由来乳酸が単球由来細胞株(THP-1)へ与える影響とその機序について検討した。

**方法：**ヒト皮膚SCC株(HSC-1, HSC-5)における乳酸産生を確認後、同コンディションメディウム(CM)を用いてTHP-1を培養し、SCC由来の乳酸がTHP-1に与える

影響について解析した。さらに、乳酸によるTHP-1の超微形態的变化を観察した。

**結果：**CM処理によりTHP-1の乳酸の細胞表面レセプターであるGPR81の遺伝子発現が増加した。しかし、乳酸のトランスポーターであるMCT1とMCT4の発現には変化は認めなかった。また、M2型マクロファージのマーカーとしても知られる血管内皮増殖因子(VEGF)-Aや、制御性T細胞(Treg)を腫瘍組織に動員するケモカインであるCCL22の遺伝子発現の増強が認められた。

**考察：**皮膚SCC由来乳酸がGPR81を介して、TAMの動態や形質転換に影響を与えている可能性が示唆された。

### P-33) 肺異型カルチノイド/神経内分泌腫瘍、グレード2の1例

多摩永山病院 岩瀬 裕美・東 敬子・川野記代子  
病理診断室 網谷由紀子・甲斐大地・日吾美栄子  
多摩永山病院 永田 耕治・新井 悟・岩田 隆  
病理診断科

**はじめに：**カルチノイド腫瘍/神経内分泌腫瘍はまれな腫瘍とされてきたが、画像診断の向上とともに近年発見される頻度が増している。今回、気管支擦過で異型カルチノイド/神経内分泌腫瘍、グレード2の症例を経験した。

**症例：**70歳代男性。検診の喀痰検査で中等度異型細胞を指摘され近医を受診。右中葉(B5)に12mm大の結節影が認められ、当院を紹介受診し気管支鏡検査が施行された。

**細胞所見：**小型円形で比較的均一な細胞が散在性～小集塊状に出現していた。細胞質の乏しいN/C比が高い細胞で、核クロマチンは顆粒状、クロマチン増量や核形不整が認められた。以上の所見からカルチノイド腫瘍NOS/神経内分泌腫瘍NOSと考えられた。

**組織：**小型類円形の核と乏しい好酸性の胞体を有する異型細胞がみられ、偽ロゼット構造を認めた。ChromograninA陽性、Synaptophysin陽性、CD56/NCAM陽性、INSM-1陰性で、異型カルチノイド/神経内分泌腫瘍グレード2と診断された。

**まとめ：**原発性肺神経内分泌腫瘍の一つであるカルチノイド腫瘍/神経内分泌腫瘍は定型カルチノイド腫瘍/神経内分泌腫瘍 グレード1、異型カルチノイド/神経内分泌腫瘍グレード2に分類され、定型カルチノイド腫瘍/神経内分泌腫瘍 グレード1の頻度が最も高い。異型カルチノイド/神経内分泌腫瘍 グレード2は組織学的に「2mm<sup>2</sup>で2~10個の核分裂像を有し、かつ/または巣状壊死を伴う」と定義され、細胞診では理論上鑑別困難であるが、小細胞癌と鑑別することは重要と考える。

### P-34) 臨床診断に難渋した頬部皮下の多形性腺腫の1例

付属病院形成外科・ 青木 献広・土佐眞美子・秋山 豪  
再建外科・美容外科 額賀佐和子・小川 令

**目的：**頬部に発生する多形性腺腫はまれで、再発や悪性転化するリスクがあり、頬部皮下腫瘍を診断するには本

疾患を念頭に置くことが重要である。今回われわれは頬部皮下の多形性腺腫の一例を経験したので文献考察を加え、報告する。

**症例：**59歳女性。10年前に硬い小結節を右頬皮下に自覚し、徐々に増大し当科受診した。右頬部皮下に腫瘍触知し、一部硬結を認めた。MRIでは皮下および咬筋前面に一部多房状の14×27 mm大の腫瘍を認めた。局麻下にて摘出術が施行され、病理検査にて多形性腺腫の診断となった。

**考察：**頬部に発生する腫瘍には、脂肪腫、粉瘤、血管腫、神経腫、そのほか軟部組織由来の腫瘍などがある。本症例は頬部皮下に存在し、当初粉瘤などが疑われたが、病理検査により多形性腺腫の診断となった。画像診断、術中所見では耳下腺との明らかな交通は認めなかったが、摘出検体には唾液腺組織が含まれており、解剖学的にも副耳下腺腫瘍の可能性が考えられた。

頬部多形性腺腫は、手術の際に被膜を損傷すると容易に再発を生じ得る。顔面神経やステノン管に隣接している場合も多く、粉瘤や脂肪腫などと誤診して十分な計画なく手術を行うことで各種後遺症を引き起こす危険がある。また、保存加療により悪性転化のリスクもある。

そのため頬部皮下腫瘍の診断においては、多形性腺腫を含む副耳下腺腫瘍などの可能性を十分考慮する必要がある。

### P-35) 動脈瘤線維性組織球腫 (Aneurysmal fibrous histiocytoma) 及びヘモジデリン沈着型皮膚線維腫 (Hemosiderotic dermatofibroma) 197例の臨床組織学的比較：卵が先か、鶏が先か？

武蔵小杉病院形成外科 西本あかな・赤石論史  
武蔵小杉病院皮膚科 安齋 眞一  
付属病院形成外科・小川 令  
再建外科・美容外科

**目的・対象：**皮膚線維腫 (DF) は良性皮膚病変であり、多数の亜型が知られる。動脈瘤線維性組織球腫 (AFH) およびヘモジデリン沈着型皮膚線維腫 (HDF) はまれな亜型とされ、AFHは腫瘍内出血、HDFは大量のヘモジデリン沈着を特徴とする。HDFはAFHの前駆病変であるとされてきた。これらの臨床病理学的な特徴を解析し、特に発生原因について検討した。

**方法：**2016年から2019年に組織病理学的に診断されたDF2,128例のうち、AFH、HDFを診断・抽出し、その他DF群と単変量解析にて臨床病理学的特徴を比較した。

**結果：**168例 (7.9%) がAFH、29例 (1.4%) がHDFであった。AFHとHDFはその他DFと比較し共通する特徴を複数有した (サイズ、性差、細胞密度、 $p < 0.0001$ )。AFHの29%にはヘモジデリンの沈着がなく、又AFHは露出部位で発生率が高かった ( $p < 0.001$ )。HDFは下肢に多く ( $p = 0.018$ )、また下肢HDFは真皮内に静脈鬱滞の兆候を示した ( $p < 0.0001$ )。

**考察：**ヘモジデリン沈着のないAFHが存在することから、通説とは逆にAFHがHDFの前駆病変である可能性が示唆された。AFHが露出部に多いことから、物理的外傷が発生に関わる可能性が示唆された。HDFにはこのほかに、

下腿においては静脈鬱滞から発生している可能性もあると思われた。

### P-36) 家族性皮膚粘膜静脈奇形 (VMCM) における増悪病変への術前塞栓術併用切除術の治療経験

付属病院形成外科・ 榛谷ありか・土肥 輝之・向井桜子  
再建外科・美容外科 加藤 大敢・額賀佐和子・小川 令

**目的：**静脈奇形は孤発例がほとんどだが、まれに家族性を有する多発例を認めることがある。

今回われわれは、多発する静脈奇形を有し、外傷を契機に突然増悪した静脈奇形病変に対し、塞栓術後摘出術にて良好な経過を辿った症例を経験したため、報告する。

**症例：**76歳男性。生後より四肢・体幹の皮膚・皮下、舌を中心に多発する腫瘍を認め、舌病変からの出血をたまに認めるも問題なく経過していた。しかし1年前に外傷を契機に左大腿筋層内の病変の増大・疼痛を自覚し、近医でのサポーターによる圧迫療法にも抵抗したため、加療目的で当院紹介受診となった。

**経過：**造影CTにて多発する静脈奇形と診断でき、同様の病変を持つ家族歴があるも消化管出血の既往はなく、家族性皮膚粘膜静脈奇形 (VMCM) が疑われた。今回、増大した大腿部病変に対し、出血リスクの低減のため血管塞栓を施行した上で一塊に全摘出した。術後半年経つても再発も認めておらず、外来経過観察を継続している。

**考察：**VMCMは常染色体優性遺伝でTIE2受容体の変異により多発する静脈奇形が起こる疾患である。静脈奇形は外傷・加齢・妊娠などで増悪を認めることがあり、本症例のように突然病変が増大することがあり、VMCMのような多発する静脈奇形において、定期経過観察を行い、増悪を認める場合には本症例のような併用治療も検討し、安全に確実に全摘出を行うことは重要な治療戦略の一つと考えられた。

### P-37) 上眼瞼に生じた軟骨様汗管腫の1例

多摩永山病院形成外科 中澤里沙・藪野雄大  
付属病院形成外科・ 藤田千旺・小川 令  
再建外科・美容外科

**目的・対象：**軟骨様汗管腫とは上皮性の管腔様構造と間葉系の粘液腫様あるいは軟骨様構造が明瞭な境界を示さず複雑に混在する皮膚良性腫瘍である。今回われわれは、上眼瞼に発生した本腫瘍のまれな症例を経験したため、文献的考察を交えて報告する。

**症例：**71歳女性。20年以上前から右上眼瞼に腫瘤を自覚し、徐々に増大を認めた。手術目的に2022年9月に当科初診となった。腫瘍は右上眼瞼内側に21×14×18 mm大、弾性硬、皮膚は菲薄化し、不整形に隆起を認めた。MRI検査で腫瘍はT1強調像で低信号、T2強調像で高信号と一部低信号を認めた。

**経過：**部分生検で悪性所見がないことを確認後、2022年11月に局所麻酔下にて摘出術を行った。腫瘍は大部分が黄白

色で、一部腫瘍内出血を認め、暗紫色であった。病理所見では、シート状に索状構造と管腔構造を呈して増生する腫瘍細胞を認め、間質に硝子変性や粘液変性、石灰化を認めた。病変中央部では拡張し、増生する管腔構造を認めた。軟骨様汗管腫の診断で、術後10カ月時点で再発は認めていない。

**考察：**軟骨様汗管腫は皮膚原発の汗腺腫瘍であり、全皮膚腫瘍の0.01%以下とまれな腫瘍である。鑑別診断としては粉瘤、毛母腫、皮膚線維腫、汗腺線維腫などが挙げられるが、臨床的に鑑別することは困難である。好発部位は頭頸部で、特に鼻部やその周囲が多く、上眼瞼の発生例の報告は比較的少ない。本腫瘍は再発、悪性化の報告もあり、長期的な経過観察が必要である。

### P-38) ABCC11 遺伝子の SNP と湿性耳垢の関係と、腋臭症手術前後の腋窩皮膚 pH の変化

付属病院形成外科・久保村憲・小川 令  
 再建外科・美容外科  
 武蔵小杉病院形成外科 桑原大彰・赤石諭史

**目的：**腋臭症は耳垢型決定遺伝子である ABCC11 遺伝子の一塩基多型 (SNP : 538G>A (rs17822931 ; Gly180Arg) 以下, SNP) との関係が示唆されるが、いまだ不明な点も多い。腋臭症患者の SNP と耳垢型、アポクリン汗腺増生の有無、腋窩皮膚 pH との関連性を検討した。

**方法：**2022年10月～2023年5月に腋臭が主訴の患者50人およびボランティア15人に対し ABCC11 遺伝子の SNP、湿性耳垢の有無、腋臭の有無を調べた。また、腋臭症患者76人と非腋臭症患者46人の腋窩皮膚 pH、治療前後の pH を測定した。

**結果：**患者50人中、SNP 湿型 (G/G : 1人, G/A : 40人) 41人 (82%)、乾型 (A/A) 9人 (18%) であった。SNP 乾型9人すべて湿性耳垢を、湿型 G/A : 40人中1人が乾性耳垢を自覚していた。ボランティア15人中 SNP 湿型 (G/G : 0人, G/A : 4人) 4人 (26%)、乾型 (A/A) 11人 (73%) であり、自覚する耳垢型は SNP 型と一致した。湿型 G/A : 4人中1人 (25%) に腋臭自覚があった。

アポクリン汗腺増生は SNP 湿型患者すべて、また SNP 乾型患者でも1人で認めた。

非腋臭症者の腋窩皮膚 pH の平均値は 6.01、腋臭症患者では 6.16 であり、腋臭症患者の腋窩皮膚はより中性に近かった ( $p < 0.05$ )。また腋臭症患者の術後 pH の平均値は 5.82 と低下し弱酸性化を呈した ( $p < 0.001$ )。

**考察：**本邦の湿性耳垢者の割合は 10～15%、うち 70～80% が腋臭症とされるが、今後症例の集積が必要である。また腋臭症では多汗により腋窩皮膚 pH が中性化する傾向があった。汗汗で細菌が生育し易くなり臭気が増悪する可能性が示唆された。

### P-39) IgG4 関連呼吸疾患に併発した毛盤腫の 1 例

千葉北総病院形成外科 落 智博・石井暢明・秋元正宇  
 形成外科学 小川 令

**症例：**64歳男性。60歳頃から両側上眼瞼の突出・鼻尖部の結節性病変を認めていた。当院初診の1カ月ほど前から労作時の呼吸困難を自覚し、その後、両肺野の浸潤影・肺門リンパ節腫脹・IgG4 上昇が指摘され IgG4 関連症候群の疑いで当院紹介となった。

**治療経過：**当院初診から約1週後に鼻尖部の結節性病変を切除した。腫瘍は弾性硬・常色・境界明瞭な8mm大の結節病変であった。初回切除時の病理検査の結果は表在性血管粘液腫であった。初回切除の2カ月後に再発を認めたため再度切除を行った。病理組織学的には真皮に結節上の病変を認め、中心部では粘液の貯留を伴う疎な結合織を伴っていた。病変の辺縁では脂腺細胞が増加し種々の形態の脂腺小葉を形成しており毛盤腫の診断となった。

**考察：**毛盤腫は毛包系の過誤腫であり、同病変の多発例は常染色体優性遺伝の Birt-Hogg-Dubé 症候群としての報告が多い。本症例も同疾患との鑑別を要したが、呼吸器症状のほか涙腺炎・顎下腺炎/後腹膜繊維症を認めており IgG4 関連呼吸疾患診断基準により IgG4 関連呼吸疾患と確定診断されている。IgG4 関連呼吸疾患に併発した毛盤腫の報告はこれまでなく、関連の有無について今後検討を要する。

### P-40) 粉瘤との鑑別を要した Poroid hidradenoma の 1 例

付属病院形成外科・土佐眞美子・小川 令  
 再建外科・美容外科

**目的：**Poroid hidradenoma とは、汗管から発生するポローマの一種で、皮膚付属器腫瘍の中で比較的可まれなものである。臨床所見が表皮嚢腫と類似しており、汗孔癌の発生母地になるため、鑑別診断が重要である。今回、左前腕に発生し、表皮嚢腫との診断で紹介された Poroid hidradenoma の1例を経験したので報告する。

**症例：**32歳女性。約10カ月前から、左前腕部に皮下腫瘤が出現し、徐々に増大したため、近位皮膚科受診し、表皮嚢腫の診断で、手術目的で紹介となった。初診時、左前腕部皮下に雪だるま様の形をした腫瘤を認め、その中心部皮膚には暗紫色の結節が透見された。画像所見では、表皮嚢腫様の所見を認め、病理所見では、多房性腫瘍を認め、腫瘍細胞は、poroid cell が主体で、Poroid hidradenoma と診断した。

**考察：**Poroid hidradenoma は、表皮とは関連せず、完全に真皮内に限局しているため、皮膚の表面には現れず、表皮嚢腫との鑑別を要する。本疾患は、本邦では、1993年に黒須らが初めて報告し、今までに、約50例の報告がある。主な発生部位は、下肢>軀幹>頭頸部>上肢である。自験例は、画像診断も表皮嚢腫として矛盾なく、術前に確定診断を付けることができなかった。表皮嚢腫に類似した腫瘍

のひとつとして、Poroid hidradenoma の存在を認識しておく必要性が示唆された。

#### P-41) 初回切除時に神経線維腫と診断された右大腿隆起性皮膚線維肉腫の1例

千葉北総病院形成外科 尾高紗也・石井暢明・黒川優太  
秋元正宇  
付属病院形成外科・  
再建外科・美容外科 小川 令

**目的:** 今回われわれは初回切除時に神経線維腫 (neurofibroma) と診断されていたが、再発後に隆起性皮膚線維肉腫 (dermatofibrosarcoma protuberans; DFSP) と診断した1例を経験し、鑑別に注意を要すると考えたため報告する。

**症例:** 49歳女性。当科初診の5年前より右鼠径部から大腿内側にかけて茶褐色の隆起性皮膚腫瘍を自覚した。30 mm 大に増大と癒合傾向を認めたため前医で切除が施行された。病理組織学検査の結果 neurofibroma と診断された。断端陽性であったが、診断が良性腫瘍であったこともあり再手術を希望されなかったため経過観察となっていた。術後3年で残存腫瘍が徐々に増大し色調は紅色に変化、易出血性を認めたため当科受診となった。初診時、右大腿内側に周囲に135×55 mm の茶褐色局面を伴う30×15 mm の癒合した紅色の隆起性皮膚腫瘍を認めた。境界は淡く不明瞭、弾性軟で皮下との可動性は良好であり、圧痛を認めた。当科での初回手術時は悪性の可能性を考慮し、minimal margin で全切除した。病理組織検査上、隆起性皮膚線維肉腫と診断し、後日根治目的に2 cm margin で追加切除と横転皮弁による再建を行った。最終手術より1年2カ月経過した現在、局所再発や遠隔転移を疑う所見なく経過観察中である。

**考察:** 隆起性皮膚線維肉腫は粉瘤やケロイド、皮膚繊維腫、神経線維腫などと鑑別を要し、臨床的な診断は必ずしも容易ではない。前医での病理診断が良性であっても臨床経過などから悪性の可能性を常に念頭に置くことが必要である。

#### P-42) 後天性爪囲被角線維腫に対し、術式で皮膚切開線を工夫した1例

付属病院形成外科・  
美容外科・再建外科 外山 翔太・小野真平・児玉芳裕  
額賀佐和子・小川 令

**目的:** 後天性爪囲被角線維腫は、爪周囲に生じる良性の線維性腫瘍であり、近位爪郭または爪床から発生し、爪甲上に現れる。一般的には近位爪郭を翻転し、腫瘍の基部を同定して摘出する手術法が選択される。われわれは遠位指節間 (DIP) 関節の指背の皮線および側正中線に沿ったL字切開アプローチで腫瘍を摘出し、良好な治療アウトカムを得た1例を報告する。

**症例:** 症例は43歳女性で、7年前に右環指爪郭のささくれを自己処理後、後爪郭に腫瘤性病変が出現したため、当

科を紹介受診した。腫瘍は直径約5 mm の淡い赤色であり、右環指腕側の後爪郭下から発生し、爪甲上に突出し、爪甲線条を伴っていた。後天性爪囲被角線維腫の臨床診断にて、局所麻酔下に摘出した。DIP 関節の指背の皮線および側正中線に沿ったL字切開からアプローチし、伸筋腱上で皮弁を挙上し、爪母から発生した充実性腫瘍を同定した。腫瘍を牽引しながらメスで基部を切離した。病理結果は後天性爪囲被角線維腫であり、術後1カ月時点で再発は認めず、術後瘢痕も目立たない。

**考察:** 後天性爪囲被角線維腫は、皮膚ではなく、爪母や近位爪郭から発生するため、腫瘍の基部を同定するためには広い視野展開が必要である。従来法である近位爪郭を翻転する方法や腫瘍直上を切開する方法では、腫瘍切除時に腫瘍基部を直視下に確認しづらく、また術後瘢痕が目立つ。本報告で使用したL字切開アプローチは広い視野を確保しながら腫瘍の基部を直視下に確認が可能である。そのため爪母の損傷を最小限に抑えることができる。さらに、側正中線と皮線に沿った皮膚切開を使用するため、術後瘢痕が目立ちづらい。

#### P-43) 当院における肺腺癌に対するペメトレキセド併用複合免疫療法の抗腫瘍効果とTTF-1発現の関連についての後方視的検討

付属病院呼吸器内科 高嶋紗衣・松本 優・寺嶋勇人  
福泉 彩・武内 進・清家正博  
付属病院病理部 寺崎泰弘

**背景:** ドライバー遺伝子変異陰性切除不能肺腺癌に対する一次治療は細胞障害性抗腫瘍薬と免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) が標準治療の1つとなった。ペメトレキセド (PEM) や細胞障害性抗腫瘍薬とICIの複合免疫療法の治療効果が腫瘍のTTF-1発現との関連が示唆されている。

**目的・対象および方法:** 2016年から2022年までに当院においてTTF-1染色を施行した肺腺癌患者で一次化学療法としてプラチナ製剤+PEM+ICIを行った46症例を対象とし、予後と治療効果をTTF-1発現別に検討した。

**結果:** 年齢中央値は70歳 (38~76歳)、男性34例/女性12例、TTF-1陽性群37例、陰性群9例であった。全生存期間はTTF-1陽性群30.1カ月、陰性群6.53カ月であった。奏効割合はTTF-1陽性群51.4%、陰性群22.2%であった。

**考察:** TTF-1陰性肺腺癌ではPEMの代謝に関わるthymidylate synthase (TS) が高発現であるため、PEMの効果が劣るといわれている。また、TTF-1陰性肺腺癌ではSRGN, KEAP1変異と関連しており、ICIの効果不良につながる可能性が指摘されており、陽性群より陰性群で化学療法の効果が劣る結果が示唆された。本研究では腺癌のみを抽出しての検討であり、高分化の肺腺癌が多くなり、良好な結果につながった可能性があるが、肺腺癌においてTTF-1発現はPEMを含む複合免疫療法の治療効果予測因子となり得ることが示唆された。

第63回日本呼吸器学会学術講演会で発表いたしました。

#### P-44) 不安定狭心症症例に対するオフポンプ冠動脈バイパス術を施行した後に、術後冠動脈CTにて冠動脈起始異常が判明した1例

付属病院心臓血管外科 網谷亮輔・丸山雄二・辻 杏奈  
平山愛子・村田智洋・上田仁美  
佐々木孝・宮城泰雄・石井庸介

**背景:** 左回旋枝右冠動脈洞起始は比較的まれな冠動脈起始異常である。今回、われわれは冠動脈バイパス術後に冠動脈CTで左回旋枝右冠動脈洞起始を同定した症例を経験したので報告する。

**症例:** 76歳男性。不安定狭心症の診断で、緊急冠動脈造影検査を施行したところ、左主幹部分岐部と左前下行枝起始部に高度狭窄病変、対角枝と中間枝にも狭窄病変を認め、手術目的に紹介となった。左回旋枝は造影されず、完全閉塞病変と判断した。側副血行路からも造影されず、左回旋枝の血行再建は術中所見で決定する方針とした。第5病日に3枝オフポンプ冠動脈バイパス術を施行した。左内胸動脈を左前下行枝に吻合、大伏在静脈を対角枝と中間枝に吻合し、良好なグラフト血流を確認した。左回旋枝領域にHFUSで冠動脈を同定したが、血管径が細く血行再建不要と判断し、手術終了とした。術後経過は良好で、第13病日に退院した。術後3カ月の冠動脈CT検査で、すべてのグラフト開存を確認したが、同時に左回旋枝右冠動脈洞起始を同定した。左回旋枝に中等度狭窄病変を認めたが、薬剤負荷心筋シンチで虚血所見を認めず経過観察とした。

**結論:** 冠動脈造影検査で診断できなかった冠動脈起始異常(左回旋枝右冠動脈洞起始)を術後冠動脈CT検査で同定した症例を経験した。左回旋枝右冠動脈洞起始は、比較的良好な冠動脈起始異常と考えられているが、本症例のような場合には、術前に冠動脈CT検査を追加施行すべきであった。

#### P-45) 洞調律維持を目指した、洞結節近傍心臓腫瘍に対する外科治療戦略

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

**背景:** 心臓腫瘍摘出術においては腫瘍合併症回避と同時に心臓機能の温存が求められ、特に洞結節付近の心臓腫瘍では刺激伝導系の障害が懸念される。われわれは心拍動下の手術操作を行うことを基本術式としている。

**目的:** 本術式施行症例を後方視的に検討する。

**結果:**

**症例1:** 58歳男性。右房内腔に突出し上大静脈入口部を占拠する腫瘍を指摘。術前は正常洞調律。心拍動下に右房を斜切開すると、Crista terminalisに沿って上大静脈にまで及ぶ50 mm径の球状腫瘍を認めた。腫瘍部から5 mmのマージンを取り心房および上大静脈壁を切除、ウシ心膜パッチで欠損部を補填した。切除および縫合中は洞調律の

維持を確認、かつ術後は電気生理学的検査を施行し洞結節機能が正常であることを確認した。

**症例2:** 80歳男性。右房内腔に突出する可動性のある腫瘍を指摘。術前は洞調律であるものの発作性心房細動あり。心拍動下に右房を切開すると、右房外側壁に頸を有する20 mm大の腫瘍を認めた。右房壁とともに切除し、欠損部は直接閉鎖とした。切除および縫合中は著明な徐脈とならないことを確認した。続いて肺静脈隔離術および左心耳閉鎖を行った。術後も洞調律を確認した。

**結論:** いずれの症例も心拍動下に自己脈をモニタリングしつつ洞結節付近の手術操作を進め、洞調律を維持し得た。本治療戦略は心臓機能温存に寄与できる可能性が示された。

#### P-46) Surgical outcomes of concomitant procedure with inflow procedure and distal revascularization for acute limb ischemia

武蔵小杉病院 前田基博・坂本俊一郎・廣本敦之  
心臓血管外科 鈴木憲治・石井 庸介

**背景:** 急性下肢動脈閉塞(ALI, acute limb ischemia)は下肢離断にとどまらず、自然経過で急速に致死経過となる重篤な病態である。当施設ではopen surgeryを積極的にっておりinflow procedureと呼ばれる中枢側血行再建手技を行った上で末梢病変治療も一期的に行う術式についての治療成績を検討した。

**対象:** 2021年1月から2022年9月にかけて、ALIに対してinflow procedureを伴う外科的血行再建術を5例施行した。平均年齢は79.2歳(63~91歳)、発症から手術までの日数は平均5.6日(1~13日)であった。腸骨動脈領域の閉塞と浅大腿動脈から膝窩動脈にかけての閉塞を伴っていた。

**結果:** inflow procedureとして、両側総腸骨動脈が閉塞していた1例はaorto-iliac bypassを行い、その他の症例ではiliac-iliac bypassを行った。末梢病変に対してはF-P bypassを行い、グラフトは3例で大伏在静脈を使用し2例で人工血管を使用した。2例で内膜摘除も併施した。術後は全例で足背動脈(DPA)、後脛骨動脈(PTA)の両方もしくはいずれかでdoppler血流計による評価で開存を確認した。手術前後でABIを施行できた3例に関しては、いずれも術後にABIが改善した。2例で減張切開を必要としたが、全例でamputationを回避し救肢・救命することができた。

**結論:** inflow procedureを併施した末梢血管病変の血行再建術は、良好な治療成績であった。

#### P-47) 劇症型心筋炎に対する心保護薬の予後改善効果—多施設コホート研究—

付属病院循環器内科 太良修平・清水 渉・浅井邦也  
付属病院心臓血管集中治療科 山本 剛・中田 淳

**目的:** 劇症型心筋炎(FMP)に対する心保護薬の予後改

善効果は示されていない。われわれは、心保護薬として入院中に投与されたアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI)/アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB)あるいはβ遮断薬のFMP患者に対する予後改善効果を検証した。

**対象および方法：**本研究では、日本循環器学会が主導するJROAD-DPCをもとに構築されたFMPデータベース (JRFM)を用いた、ICD-10コードで心筋炎と登録された2,511例を対象にカルテレブューを行い、755例が臨床的FMPと診断された。入院後2週以内の死亡例は除外し588例を調査、主要評価項目は入院後90日以内の全死亡または心移植の実施とした。

**結果：**588例を入院中のACEI/ARBとβ遮断薬投与の有無で4群に分け、主要評価項目を検証した。結果、ACEI/ARBとβ遮断薬のいずれも投与されなかった患者と比較して、ACEI/ARB投与の予後改善効果が示唆された (log-rank : ACEI/ARB+ かつβ遮断薬-,  $p < 0.001$ ; ACEI/ARB- かつβ遮断薬+,  $p = 0.256$ )。次に、588例を入院中のACEI/ARB投与の有無で2群に分け、プロペンシティスコアマッチングを用いて140組のマッチングコホートを作成した。ACEI/ARB投与群の90日時点での累積イベント (全死亡または心移植) フリー生存率は、非投与群よりも有意に高かった (93% vs. 82%, ハザード比 : 0.39, 95%信頼区間 : [0.19~0.82], log-rank,  $p = 0.009$ )。

**結語：**入院中のACEIあるいはARBの投与は、FMP患者の90日予後を改善し得る。

#### P-48) 好酸球増多症を伴う血栓弁による人工弁機能不全を繰り返した1例

心臓血管外科学 上田仁美・丸山雄二・石井庸介

70歳男性。重症MRに対し2000年MVR (機械弁) 施行。2014年1月悪性リンパ腫疑いに対するリンパ節生検のためワーファリンを中止した際、血栓弁による人工弁機能不全を来した。抗血栓溶解療法により弁の可動性は改善し手術を回避。以後外来通院中、好酸球増多症を認めていた。2015年9月心不全で緊急入院。弁透視で著明な可動性の低下あり、肺水腫の進行も認めたため緊急手術MVR (生体弁) 施行。病理ではフィブリン血栓と内皮の被覆を認めた。繰り返す血栓弁は好酸球増多症の関与が疑われた。

#### P-49) 血管内皮細胞による肺胞の形態形成メカニズム

先端医学研究所病態解析学部門 高野晴子

**目的：**マウスの肺胞形成は出生後に始まる。生後5日から強い収縮能を有する肺胞筋線維芽細胞 (MF) が終末嚢に隔壁を作り次々に分割することで、多数の肺胞を形成する。われわれは、血管内皮特異的Rap1欠損マウス (Rap1ECKO) が肺胞の形成不全を呈することを発見した。Rap1はIntegrinを活性化し細胞-基質接着を促進する低分子量G蛋白質である。本研究では、内皮細胞によるRap1を介した肺胞形成機構の解明を目的とした。

**方法：**Rap1ECKO・内皮特異的Integrinβ1欠損マウスを樹立し、3D免疫蛍光染色法により肺胞形成過程を解析した。

**結果：**Rap1ECKOマウスでは、MFの分化は正常であったが、隔壁形成に必要なメカニカルシグナルが低減していた。野生型の内皮細胞とMFの接着面には、シート状の基底膜が観察されたのに対し、Rap1ECKOマウスでは基底膜の形成不全が認められた。さらに分子機序解析から、Rap1はIntegrinβ1を活性化し、コラーゲンIVとの親和性を高めることで基底膜を形成すること、また、MFはこの基底膜を足場としてメカニカルシグナルを活性化し肺胞形成を誘導することが示された。

**考察：**血管内皮細胞は基底膜形成という細胞機能を介して肺胞形成を制御することが示され、臓器の形態形成における血管の新たな役割が解明された。今後、本発見を基盤として肺再生医療の実現を目指す。

#### P-50) ペルフルブタンを用いた新しいコントラストエコー法によるラット心筋梗塞の可視化と定量化

付属病院心臓血管外科 村田智洋・宮城泰雄・網谷亮輔  
辻 杏奈・平山愛子・上田仁美  
佐々木孝・丸山雄二・石井庸介

**目的：**コントラストエコーはより明瞭な撮像を可能とするが、国内では心臓以外の他臓器において造影剤ペルフルブタンが用いられているのみである。コントラスト心エコーでは梗塞領域において造影剤の取り込みが減少し、輝度の低下による梗塞範囲の同定が報告されている。梗塞領域の同定とその領域の定量化は診断・治療だけではなく、再生医療といった新たな治療法開発に貢献する。

本研究ではラットの心筋梗塞モデルを用いて、ペルフルブタンによるコントラスト心エコーでの心筋梗塞の可視化と定量化を報告する。

**対象および方法：**280~320gの雌のSDラットで、左側開胸による左冠動脈前下行枝の結紮を行った心筋梗塞モデルを用いた。ラットの尾静脈からペルフルブタンを静注し、コントラスト心エコーを撮像した。観察期間は心筋梗塞早期と、以降は梗塞後の7日ごとに28日目まで撮像し経時的に観察した。

**結果：**ペルフルブタンにより、単純な心エコーより明瞭な像での観察が可能となった。さらに心筋梗塞後のコントラスト心エコーでは、従来の超音波造影剤と同様に梗塞範囲は健常領域に比較して輝度が低下していた。輝度の低下値とその範囲により客観的な心筋梗塞範囲の同定が可能であった。

**考察：**ラットの心筋梗塞モデルにおいて、超音波用造影剤ペルフルブタンを用いたコントラスト心エコーでは明瞭な撮像と客観的な梗塞範囲の同定が可能であり、有用な手法であると考えられた。

**P-51) 大腿動静脈瘻を伴った巨大膝窩静脈血管瘤の1例**

武蔵小杉病院 廣本 敦之・前田基博・鈴木憲治  
心臓血管外科 坂本俊一郎

付属病院心臓血管外科 石井 庸介

症例は61歳女性。ECMOによる循環補助を要したほどの広範囲の急性肺血栓塞栓症の原因精査で左膝窩静脈の径53 mmに及ぶ巨大な血管瘤の診断を得た。

巨大瘤による圧迫が原因と思われる下肢疼痛を訴え、かつ肺塞栓再発予防的に手術適応とした。造影CTではDOACの内服にもかかわらず血管瘤および広範囲の下腿深部静脈が血栓閉塞しており、かつ偶発的に瘤の近傍に大腿動静脈瘻を認めた。大腿静脈は開存していた。手術に際しては腹臥位で膝窩にS字状切開をおきアプローチ、瘤内の血栓をすべて除去し流入孔と流出孔を共に縫合閉鎖した上で瘤を縫縮する術式をとったが、大腿静脈の血流を維持するためにあえてこの動静脈瘻には一切手を付けず温存する戦略とした。術後経過には問題なく、手術1週間後のCTでは大腿静脈、動静脈瘻共に開存していた。手術1年後のCTでは大腿静脈は完全に開存し瘤はほぼ癒着化、興味深いことに動静脈瘻は消失していた。

膝窩静脈の血管瘤に対する術式としては瘤縫縮、グラフト置換などの術式が報告されているが、近傍に大腿動静脈瘻を伴う症例はまれである。膝窩静脈の血管瘤においては造影CTなどで血行動態を確実に精査した上で手術戦略を立てることが重要と考えられた。文献的考察を含め、今回報告する。

**P-52) 盲腸癌術後に浮遊状右房内血栓を有する広範囲型肺血栓塞栓症を発症し、経皮的心肺補助導入後に外科的血栓摘除術を施行し救命した1例**

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

症例は72歳女性。盲腸癌に対し腹腔鏡補助下回盲部切除術後2病日に離床、歩行開始した直後に失神を認め、呼吸困難を自覚した。頻脈、血圧低下、乳酸値上昇とショック徴候が示唆され、酸素低下を認めた。造影CTで両側肺動脈主幹部に血栓塞栓、心臓超音波検査で右室拡大および左室側への圧排と右房内から三尖弁にかけて可動性を有する浮遊状血栓を認めたため、急性広範囲型肺血栓塞栓症と診断した。盲腸癌術後第2病日で血栓溶解療法が禁忌、また、右房内の浮遊状血栓飛散による心停止リスクが高いため、集中治療部、放射線科、心臓血管外科で協議し、侵襲的人工呼吸と経皮的心肺補助(PCPS)での呼吸循環管理を開始し、準緊急で外科的血栓除去術を行う方針とした。PCPSの脱血管は右房内血栓を吸入するリスクを考慮し、放射線透視下で下大静脈へ留置した。人工呼吸およびPCPS導入後から酸素化および頻脈は改善し、乳酸値の低下を認め、

呼吸循環動態は安定した。第3病日人工心肺補助心拍動下に浮遊状右房内血栓および両側肺動脈血栓摘除術を施行し、右肺動脈から1×20 cm、左肺動脈から1×25 cm、右房からは2つの1×5 cmの赤色血栓をそれぞれ摘除した。術後の心臓超音波検査で右室負荷所見は軽減し、自己心肺での呼吸循環動態の安定が得られたため血栓摘除術翌日にPCPSから離脱した。PCPS離脱後の造影CTでは肺動脈に残存血栓はなく、右室拡大は改善していた。呼吸状態も経時的に改善し人工呼吸器から離脱し、良好な経過をたどった。

**P-53) 心房中隔欠損閉鎖術40年後に偶発的に発見された上行大動脈仮性瘤の1例**

千葉北総病院心臓血管外科 川瀬康裕・藤井正大・小野田翔  
白川 真・山下裕正・別所竜蔵  
付属病院心臓血管外科 石井庸介

症例は46歳男性。6歳時に心房中隔欠損閉鎖術を施行されている。胸部違和感を主訴に近医より当院循環器内科を紹介され、心房粗動に対しカテーテルアブレーションを施行された。その際の造影CTにてValsalva直上にsac depth 26 mm、neck width 14 mmの嚢状瘤を認めており、当科紹介となった。再開胸にて上行大動脈置換術を施行し合併症なく術後17日目に自宅退院となった。病理結果では、瘤壁に3層構造は認めず、仮性動脈瘤の診断であった。壁内には縫合糸を認めており、初回手術時の順行性心筋保護液注入針の縫合止血部の破綻が今回の上行大動脈嚢状瘤の原因ではないかと推測した。同様の症例は、心臓大血管手術後早期での報告はあるが、術後40年という期間は調べた限りでは最長であったため、文献的考察を加えて報告する。

**P-54) 経カテーテル的大動脈弁置換術3カ月後に遅発性房室ブロックをきたした症例**

付属病院臨床検査部 野口美月・秋山智美・元 文綺  
井上 淳・遠藤康実  
付属病院循環器内科 時田祐吉・中田 淳・浅井邦也

症例は77歳、男性。2022年10月頃から下腿浮腫、労作時呼吸困難感が出現し近医を受診、心不全が疑われ精査目的で当院に紹介。経胸壁心エコー図検査で重度大動脈弁狭窄症(AS)が疑われたが左室駆出率22%と低心機能であり、低流量低圧較差ASであったためドプタミン負荷心エコー図検査にて精査され重度ASと診断された。2023年3月、経カテーテル的大動脈弁置換術(TAVI)が施行されEvolut 29 mm弁が留置された。術前心電図で二束ブロック(完全右脚ブロック、左脚前枝ブロック)を認めていたためTAVIに伴う房室ブロックのリスクが高いと考えられたが術中には房室ブロック認めず、術後の心電図も三束ブロック(完全右脚ブロック、左脚前枝ブロック、1度房室ブロック)となっていたが房室ブロックは認めず第11病日に退院となった。退院の3カ月後、仕事中に失神し他院へ



救急搬送され心電図等異常なく帰宅となったが、翌日当院来院時に2:1房室ブロックを認めため緊急入院となった。入院中のホルター心電図でも2:1房室ブロックが認められ、失神歴、低心機能、QRS幅144msから植込み型両心室ペースメーカー挿入術が施行された。TAVIに伴う房室ブロックは術中や術後24時間以内が多いとされるが、今回術中には房室ブロックを認めなかったにもかかわらず、3カ月経過してから発生した遅発性の房室ブロック症例を経験したので報告する。

#### P-55) 小児心臓血管外科手術後心停止へのアプローチ

心臓血管外科学 山田 貴彦・佐々木孝・村田智洋  
網谷 亮輔・上田仁美・丸山雄二  
宮城 泰雄・石井庸介  
付属病院外科系集中治療科 岩崎 雅江・源田雄紀・間瀬大司  
付属病院麻酔科 山本真記子・並里 大・石川真士  
付属病院小児科 橋本 佳亮・渡邊 誠

**背景:** 小児心臓血管外科手術後の心停止は2~6%で発生する。心臓血管外科術後心停止への対応のガイドラインは、主に成人を対象として書かれており、小児に関する記載はわずかである。

**目的:** 小児心臓血管外科手術後の心停止への対応法を確立する。

**方法:** AHAの小児心停止アルゴリズムとSTSの心臓血管外科術後心停止へのexpert consensusを教材として、3回の院内勉強会を実施した。心臓血管外科術後の小児患者が、ICUでVFを起こしたことを想定したシミュレーションを多職種で行った。シミュレーションでの振り返りをもとに、ガイドラインに当院での解釈を加えたアルゴリズムを作成した。

**結果:** 間断なく心肺蘇生を続けるため、胸骨圧迫を行いながら電気ショックの適否を判断する。電気ショックは続けて3回まで施行し、それで自己心拍再開のない場合は緊急開胸する。心停止を確認してから緊急開胸までは5分以内を目標とすることとした。

**考察:** 多職種間でシミュレーションし、自施設独自のアルゴリズムを作成したことは、小児心肺蘇生法に関する不確かな知識を再確認する機会となった。また心停止について学ぶことで、術後管理力の向上や心停止発生防止に寄与すると考える。

**結語:** 多職種で小児心臓血管外科術後心停止に対するアルゴリズムを作成した。定期的にシミュレーションを行うことで、急変対応を含めた術後管理力を向上させたい。

#### P-56) 慢性膿皮症を合併した発作性心房細動に対して、MICS-肺静脈隔離+左心耳クリップ手術を施行した1例

心臓血管外科学 辻 杏奈・網谷亮輔・平山愛子  
村田智洋・上田仁美・佐々木孝  
丸山雄二・宮城泰雄・石井庸介  
循環器内科学 岩崎雄樹・浅井邦也

症例は57歳男性。慢性膿皮症を罹患しており、掻く等の刺激で容易に出血を来とし、特に鼠径や肘窩の関節部は症状が強かった。発作性心房細動と診断されるも、薬物抵抗性で発作を繰り返した。また、膿皮症による易出血性からDOAC使用も困難であった。循環器内科とのカンファレンスでRFCAを検討されたが、刺入部の皮膚性状が悪く、清潔維持が困難と判断し、本人と相談の上、断念した。体幹部は比較的皮膚症状が軽微であったため、左右小開胸による肺静脈隔離術+左心耳閉鎖術を施行した。術後経過は良好で、創部も問題無く、外来通院されている。慢性膿皮症、発作性心房細動の外科的治療に関して文献的考察を加え発表する。

#### P-57) 術中にCOVID-19感染と診断された急性A型大動脈解離の1例

千葉北総病院心臓血管外科 小野田翔・白川 真・山下裕正  
川瀬康裕・藤井正大・別所竜蔵  
付属病院心臓血管外科 石井庸介

症例は61歳の男性。突然の胸背部痛にて当院に救急搬送。急性A型大動脈解離の診断となった。COVID-19抗原検査は陰性であったが、当院の規定により疑似症扱いで緊急手術を行った。循環停止前にPCR検査が陽性と判明したが、手術はエントリー切除を行い上行置換で終了した。術翌日のCt値は術前とほぼ同等の30であったため、感染は約11日前と判断し抜管した。その後も呼吸器合併症を起こすことなく自宅退院された。

#### P-58) 小児・若年成人患者における長期留置型中心静脈カテーテルの挿入と管理方法に関する研究

医学部第5学年 沼田大和  
付属病院小児科 板橋寿和・植田高弘  
付属病院心臓血管外科 佐々木孝・石井庸介

小児・若年成人患者の中心静脈カテーテルに関連する感染や事故抜去、破損の実態を把握し、それらのリスクファクターを明らかにし、管理方法を検討する。

2014年1月から2023年3月までに日本医科大学付属病院小児科・心臓血管外科で長期留置カテーテルを挿入した小児・若年成人患者(0歳~29歳)、34例を対象とした。診療録より、年齢、原疾患、カテーテルのサイズ・挿入期間・部位、感染の有無、抜去の有無と原因を抽出した。

患者の年齢は平均  $7.5 \pm 5.9$  歳で、原疾患は白血病が 25 例であった。使用カテーテルが確認できた 31 例のうち、ダブルルーメンは 28 例 (7 Fr : 24 例, 9 Fr : 4 例)、シングルルーメンは 3 例 (4.2 Fr : 2 例, 6.6 Fr : 1 例) であり、挿入部位は 32 例で外頸静脈が、3 例で内頸静脈が選択された。挿入期間は平均  $267 \pm 118$  日、菌血症をきたした症例は 15 例であった。カテーテル抜去は 4 例で、2 例が感染、1 例が破損、1 例が自己抜去であった。それ以外の 30 例では、原疾患の治療終了まで留置することができた。

自己抜去例は前胸部皮膚刺入部の固定が 1 カ所であったが、当事象以降、カテーテルにループを作り、3 カ所固定する方法へ変更した。菌血症をきたした症例のうち、抜去が必要となったのは抗菌薬コントロールが不良だった 2 例のみであり、その他は保存的に経過をみることができた。長期留置型中心静脈カテーテルは、多くの患児で原疾患に対する薬剤投与や採血ルートとして使用できることがわかった。

#### P-59) ラットへのアドリアマイシン投与による心筋障害の検討

医学部第 3 学年 井上結賀  
 医学部第 5 学年 沼田大和  
 心臓血管外科学 佐々木孝・村田智洋・網谷亮輔  
 宮城泰雄・石井庸介

**目的:** 心臓移植以外の治療手段の無い小児拡張型心筋症に対して肺動脈絞扼術が有効であった報告があるが、そのメカニズムは明らかでない。それを小動物モデルにて検討するためには拡張型心筋症モデルが必要である。本研究の目的は、アドリアマイシンによる心筋障害モデルがその代替となり得るかを検討することである。

**対象および方法:** 生後 4 週齢の雌ラット 4 匹に対しアドリアマイシン  $2.5 \text{ mg/kg}$  を 2 週間で 6 回投与した後左心カテーテル検査を行い、心機能評価を行った。投与開始から 34 週後に心臓の切り出しを行い、Masson's Trichrome 染色で線維化の程度を評価した。

**結果:** 心臓カテーテル検査において、アドリアマイシン投与後では Stroke volume (SV) は  $255 \pm 66 \mu\text{L}$  であり正常ラット (月齢 4~5 カ月) の値  $124.3 \pm 8.8 \mu\text{L}$  と比較して高値であった (Pacher P, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004)。また左室駆出率 (EF) についてはアドリアマイシン投与後で  $53 \pm 7\%$  となっており、同文献の正常ラットの値  $72.7 \pm 7.0\%$  より低値であった。加えて、拡張末期圧容積関係 (EDPVR) はアドリアマイシン投与後で  $0.53 \pm 0.65 \text{ mmHg}/\mu\text{L}$  となり、同文献の正常ラットの値  $0.021 \pm 0.003 \text{ mmHg}/\mu\text{L}$  より高値であった。病理組織を Masson's Trichrome 染色を用いて観察すると、全体の  $13.4 \pm 4.2\%$  の線維化がびまん性に認められた。

**考察:** アドリアマイシン投与後、心臓カテーテル検査で SV が大きく、EF が低く、拡張能が低下しており、病理組織ではびまん性の線維化が認められた。以上より、アドリアマイシン投与後のラットは拡張型心筋症の病態に近いモ

デルである可能性がある。

#### P-60) 動脈形成を要した動脈ライン血腫の 1 例

行徳総合病院形成外科 大地洋輔・櫻井 透・中村加奈恵  
 形成外科学 若崎翔太・小川 令

**緒言:** 動脈カテーテルによる合併症は血腫や仮性動脈瘤などがあり多くは保存的に治療が可能であるが外科的手術が必要になることもある。今回われわれは血管損傷が大きく静脈移植による再建が必要となった 1 例を経験したので報告する。

**症例:** 71 歳男性。急性心不全に対し入院し数日間動脈ライン留置されていた。刺入部周囲の発赤・熱感・腫脹を認め当科受診。手関節橈側に  $4 \text{ cm}$  大の血腫を認め拡大傾向であり全身麻酔下に血腫除去の方針となった。血腫を除去すると橈骨動脈に  $4 \text{ mm}$  程の血管損傷を認めた。周囲は癒痕化し縫合困難であり、右前腕皮静脈より採取し、静脈移植とした。皮膚壊死も認めており分層植皮により閉鎖した。植皮は全生着し橈骨動脈触知も良好である。

**考察:** 心疾患の増加に伴い施行される経皮的動脈カテーテルも増大している。橈骨動脈カテーテル挿入後、仮性動脈瘤は  $0.09\%$ 、血腫は  $14.4\%$  に発生するとされており、抗血栓療法中や不適切な圧迫が要因となる。これらの合併症によって外科的介入を行った文献も散見される。本症例は抗血栓療法中であり出血・血腫形成を起こしやすい状態であり、血腫が増大することにより動脈損傷に至ったと考えられる。血管損傷が大きくなった場合は本症例のように血管移植を行う報告もあったが、結紮する報告もあった。

**結語:** 動脈再建が必要になったカテーテルによる血腫を経験した。動脈カテーテル施行時には合併症に留意し、早期発見治療が重要である。

#### P-61) 冠動脈バイパス術後に抗血小板療法に抗凝固療法を追加することで急性閉塞した大伏在静脈グラフトの再開通を得た 1 症例

千葉北総病院心臓血管外科 白川 真・小野田翔・山下裕正  
 川瀬康裕・藤井正大

症例は 69 歳女性で、心機能低下を伴った陳旧性心筋梗塞/不安定狭心症 (冠動脈 3 枝病変) に対してオフポンプ冠動脈バイパス術を施行し、術中トランジットタイムフローメーターで各グラフトの開存を確認し手術終了とした。しかしながら、手術第 1 病日に回旋枝領域に吻合した大伏在静脈グラフトの吻合部閉塞を認めた。抗血小板療法に加え DOAC による抗凝固療法を開始したところ、回旋枝領域に吻合した大伏在静脈グラフト吻合部の再開通を得ることができた。グラフト吻合部の急性期血栓閉塞のリスクが高いと考えられる症例に対しては術後急性期に抗血小板療法に抗凝固療法を追加することが有用かもしれないと考えられる症例を経験した。

### P-62) 2-デオキシグルコースによる N 型糖鎖合成の抑制は甲状腺未分化癌細胞にアポトーシスを引き起こす

医学部第 5 学年 高木優維  
 統御機構診断病理学 石野孔祐・呉 壮香・北村妙子  
 河本陽子・手塚 潔・藤井雄文  
 工藤光洋・大橋隆治

**背景:** 甲状腺未分化癌 (ATC) は予後不良であり有効な治療薬の開発が望まれる。ATC では正常細胞に比して、解糖系が活発化しており、これは癌代謝と呼ばれる。

**目的・対象:** ATC 細胞に解糖系阻害薬である 2DG を投与したときの、解糖系への影響とその作用機序の解析。

**結果:** 2DG は濃度および時間依存的に細胞増殖を抑制し、Cleaved caspase-3 を増加させた。プロテオーム解析により 2DG 投与で増減する蛋白質を探索した結果、糖鎖蛋白質の糖鎖生成に関わるヘキソサミン合成経路 (HBP) の酵素群が変動していた。糖鎖修飾の異常は小胞体における糖鎖蛋白質の折り畳み不全を招き、小胞体 (ER) ストレスを介して細胞死を誘導する。今回も、2DG 投与で ER ストレスの指標である Glucose-regulated protein 78 が増加し、ER ストレス誘発細胞死に関わる C/EBP homologous protein の mRNA 増加を認めた。糖鎖合成減少の細胞死への関与を確認するため、糖鎖合成を促進するマンノースを 2DG 存在下で投与したところ、2DG による細胞死が抑制された。

**考察:** ATC 細胞の代謝変化の一部が、糖鎖合成を促進することにより、細胞の生存維持に寄与していると考えられる。

\*本発表内容は第 112 回日本病理学会総会において発表済みである。

### P-63) 甲状腺未分化癌細胞におけるメトホルミンによる増殖抑制とオートファジーの関係性の解析

医学部第 5 学年 湯川廉樹  
 統御機構診断病理学 石野孔祐・呉 壮香・北村妙子  
 河本陽子・手塚 潔・藤井雄文  
 工藤光洋・大橋隆治  
 遺伝子制御学 中嶋 亘

**背景:** 有効な治療の選択肢が少ない甲状腺未分化癌 (ATC) では新たな治療薬の創出が望まれている。本研究では ATC 細胞株に対して 2 型糖尿病治療薬のメトホルミン (Metf) が示す抗腫瘍効果の機序解明を目的として、細胞増殖抑制とオートファジーの関係性に着目して解析した。

**方法:** ATC 細胞株 8505c に Metf を投与し、増殖能、アポトーシス誘導、細胞周期などを調べ、電子顕微鏡を用いて形態観察した。また、増殖シグナル蛋白質のリン酸化レベルを測定した。さらに、Metf とオートファジーの誘導剤を併用して、細胞生存率やオートファジーマーカーの変化を調べた。

**結果:** Metf の投与によって 8505c 細胞の生存率低下と細胞周期停止がみられ、蛋白合成に関わる S6 蛋白質のリン酸化減少がみられた。さらに Metf による増殖抑制がオートファジー誘導剤のラパマイシン (Rap) との同時投与で一部回復した。

**考察:** ATC 細胞における Metf の増殖抑制効果の一部はタンパク合成低下によるものと考えられた。さらに、オートファジー誘導剤が Metf による ATC 細胞に対する増殖抑制作用を阻害したことから、Metf の作用にオートファジーが重要な役割を果たす可能性が示唆された。

\*本発表内容は第 112 回日本病理学会総会において発表済みである。

### P-64) 造血管疾患患者における Clostridioides infection と広域抗菌薬治療の関係

付属病院血液内科 稲井一貴・丸毛淳史・阪口正洋  
 由井俊輔・脇田知志・山口博樹  
 付属病院臨床検査部 篠山明宏

**緒言:** 抗菌薬投与による菌交代現象で発症する Clostridioides infection (CDI) は抗菌薬の中止が推奨される。一方、造血管疾患患者は高率に免疫不全状態で、他の感染症罹患のリスクから抗菌薬の中断が困難なことがある。われわれは当院の造血管疾患患者における CDI の実態をまとめ、広域抗菌薬投与の中止・継続と治療効果について分析を行った。

**方法:** 日本医科大学付属病院で 2011 年 1 月～2022 年 11 月に CDI を発症した造血管疾患患者 130 症例を対象とした。主要評価項目を CDI の治癒とし、抗菌薬中止群 51 例と継続群 79 例の治療効果を比較した。

**結果:** 年齢中央値は 70 歳 (21～93 歳)。基礎疾患は悪性リンパ腫 57 例 (43.8%)、急性骨髄性白血病 36 例 (27.7%)、その他疾患が 37 例 (28.4%) であった。中止群・継続群での治療成績に有意差がなかった (90.2% vs 79.7%,  $p=0.146$ )。また、好中球 500 未満の症例は有意に継続群に多く (17.6% vs 39.2%,  $p=0.011$ )、発症 1 カ月以内に抗菌薬投与歴のある症例も継続群に多かった (72.5% vs 98.7%,  $p<0.001$ )。

**考察:** 本研究では CDI 発症時に広域抗菌薬を継続していても治療成績は下がらなかった。造血管疾患患者においては、必要に応じて広域抗菌薬の継続は許容され得ると考える。

### P-65) 皮膚 T 細胞リンパ腫治療中に発症した脳静脈洞血栓症に対して血栓回収を行った 1 例

付属病院脳神経内科 佐治銀河・林 俊行・鈴木健太郎  
 金丸拓也・齊藤智成・西山 康裕  
 木村和美

**はじめに:** 脳静脈洞血栓症 CVST (cerebral venous sinus thrombosis) は、急性期治療がその後の転帰において重要

となる。治療の中心は抗凝固療法であるが、内科治療抵抗性を示す場合血管内治療が行われることもある。当科で血管内治療が奏功した症例を経験したため報告する。

**症例：**48歳男性。他院にて皮膚T細胞性リンパ腫に対して造血幹細胞移植を施行された。X月Y日左上肢と頸部の痙攣発作を認め、MRI所見からCVSTが疑われた。Y+1日に左上肢麻痺も出現したため当院へ転院搬送となった。同日施行した脳血管造影でCVSTと診断した。抗凝固療法を開始したが、Y+2日に痙攣と麻痺の増悪を認め、緊急で血管内治療を施行した。閉塞部位に対し血栓回収術を施行し多量の血栓が回収され、循環遅延は改善した。治療後、速やかに症状改善を認め、抗凝固療法で残存血栓は縮小した。原疾患の治療目的にY+11日に前医へ転院した。

**考察：**CVSTに対する血管内治療の明確なエビデンスは示されていない。一方でGuoらの報告で出血を合併した症例においても血管内治療の良好な成績が報告されており、悪化する症例では血管内治療を考慮してもよいと考えられる。

**結語：**内科治療抵抗性のCVSTに対し血管内治療を行い、良好な経過を得た症例を経験した。

#### P-66) 甲状腺低リスク乳頭癌の1年間の経過におけるPRO検討：積極的経過観察法と即時手術法の比較

内分泌外科学 数阪広子・伊藤 良・松井満美  
銭 真臣・齋藤麻梨恵・長岡竜太  
軸菌智雄・杉谷 巖

**緒言：**甲状腺低リスク乳頭癌に対する管理方針である、積極的経過観察法(AS)と即時手術法を比較した患者報告アウトカム(PRO)研究報告をこれまでにわれわれは複数回行ってきた。今回は、両管理方針を選択した患者の、方針選択から1年間のPROの変化を管理方針間で比較した。

**対象と方法：**低リスク乳頭癌と診断され、当院にて治療継続中の患者78名(AS58名、通常法手術11名、VANS法手術9名)に対し、管理方針選択時およびその1年後に包括的尺度であるSF-36v2を配布、回答を得た。

**結果：**全体の平均年齢は $52.6 \pm 12.4$ 歳、62名(79.4%)が女性だった。AS群は即時手術群と比較して年齢が高い傾向にあった( $p=0.011$ )が、他の背景因子には有意差を認めなかった。管理方針決定時では、即時手術群はAS群と比較して身体機能(PF)と身体的コンポーネントサマリ(PCS)が優れていたが、1年後の結果では、両群のPCSに有意差を認めず即時手術群の精神的コンポーネントサマリ(MCS)はAS群よりも有意に低下した。各群の初回調査時と1年後を比較すると、AS群は社会役割的コンポーネントサマリ(RCS)が低下したが、即時手術群はすべての項目で有意差を認めなかった。

**考察：**即時手術群のPROは手術前後で有意差を認めなかったが、即時手術群はAS群と比較して不安を抱えやすい傾向にあると報告されており、精神的PROに一定の影響を与えたと考えられる。甲状腺乳頭癌の予後と比較して

1年間の経過観察は短期であり、今後は長期にわたる継続した調査を要する。

#### P-67) マウスとラットの脳におけるエストロゲン受容体 $\beta$ の分布とその性差

解剖学・神経生物学 森下雅大・肥後心平・岩田衣世  
石井寛高

**目的・対象：**脳に発現するエストロゲン受容体 $\beta$ (ESR2)は、生殖内分泌、社会行動、不安様行動など様々な脳機能に寄与する。ESR2タンパク質の検出が困難であることから、脳内での発現プロファイルは長らく不明であったが、近年ESR2タンパク質を特異的に検出可能な抗体が見つかったことを皮切りに研究推進の気運が高まっている。本研究では、当研究室で確立された免疫組織学的手法により、マウス・ラットの脳におけるESR2の分布とその性差・種差、さらにエストロゲンがESR2発現に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

**方法・結果・考察：**雌雄マウスとラットの脳切片に免疫染色を施した後、ESR2発現部位のマッピングとESR2発現細胞数の定量解析を行った。さらに、卵巣を切除した雌マウス・ラットに対してエストロゲンを曝露した後、同様に免疫組織学的な解析を行い、ESR2発現細胞数に及ぼす影響を調べた。その結果、ESR2は大脳皮質、視床下部、拡張扁桃体と中脳の小領域に局在することが明らかになった。さらに、複数の領域でESR2発現細胞の数や分布に性差と種差が認められた。また、雌マウス・ラットのESR2発現は生理的なエストロゲン条件で維持され、枯渇もしくは過剰な条件では抑制されることが明らかになった。これらの脳内ESR2の詳細な発現プロファイルは、脳機能を調節するエストロゲンの作用機序の理解に資すると考えられる。

#### P-68) 担癌患者の脳梗塞に関する検討

医学部第5学年 長谷英一郎  
付属病院脳神経内科 松本 典子・林 俊行・坂本悠記  
鈴木健太郎・西山康裕・木村和美  
解析人体病理学 切刀しのぶ

**背景：**活動性癌に伴う血栓塞栓症はcancer associate thrombosis (CAT), Trousseau 症候群として知られる。今回われわれは、当科に入院となった担癌患者の虚血性脳血管障害について検討した。

**方法：**2022年1月～2023年3月に当科に入院となった発症7日以内の虚血性脳血管障害のうち活動性癌の合併を認めた症例を前向きに登録し、後ろ向きに検討した。

**結果：**発症7日以内の虚血性脳血管障害436例中、26例(6%、男性15人、平均年齢 $72.2 \pm 12.3$ 歳)に活動性癌が合併していた。悪性腫瘍の内訳は、大腸癌5例、胃癌4例、肺癌3例、膵臓癌3例、乳癌2例、腎癌2例、胸膜中皮腫1例、子宮癌1例、平滑筋肉種1例、2臓器以上に癌を有す

る症例が4例であった。Stage IVの症例は14例(53.8%)であった。脳梗塞の病巣は、多発病巣を呈したものが12例(46.2%)、単発病巣14例(53.8%)であった。血液検査ではD-dimerは $6.51 \pm 8.88 \mu\text{g/mL}$ と上昇していた。2次予防は17例(65.3%)で、抗血小板薬単剤が選択されていた。退院時のmodified Rankin Scale 0~2が11例(42.3%)、3~5が12例(46.2%)、6が3例(11.5%)であった。

**結語:** 発症7日以内の虚血性脳血管障害で活動性癌の合併を認めた症例は6%であった。合併する悪性腫瘍は消化器系の癌が多かった。退院後の転帰は、半数以上で不良であった。

#### P-69) 電気けいれん療法(ECT)における再発とドーパミントランスポーター(DAT)結合能の関連性

付属病院精神神経科 内山翔太郎・大矢智之・坂寄 健  
野上 毅・館野 周  
薬理学 荒川 亮介

**目的:** 電気けいれん療法(electroconvulsive therapy: ECT)は、電流刺激によって全般性強直間代発作を誘発する治療法であり、薬剤抵抗性や緊急性のある気分障害患者や統合失調症患者に対し実施される。ECT後の改善を維持できず症状が再発することも多いことが課題である。治療効果についてはわれわれがドーパミントランスポーター(DAT)結合能が客観的指標となる可能性を報告したが、再発の指標についてはまだ無い。今回治療効果維持の指標について検討することとした。

**対象および方法:** 2020年1月から2022年12月の間に日本医科大学付属病院精神神経科にてECT治療を受けた患者を対象とし、診療情報、ECT治療後に再度ECTで治療した割合、DAT結合能を調べ、治療維持効果に寄与する要因について検討した。

**結果:** 対象者のうち、過去にもECT治療を受けた者の割合は2020年で22/29(75.9%)、2021年で18/31(58.1%)、2022年で19/35(54.3%)であった。DAT結合能は、有効なECT治療が行われた際に回数依存的に低下した。

**考察:** 先行研究でもECT後1年以内の再発率は維持薬物療法を行っても50%から63%と報告されている。DAT結合能低下はECTの治療機序の一部である可能性があり、今後ECTの治療効果や再発についての指標となりうる可能性が考えられた。

#### P-70) 重篤な脳損傷を契機に発症した発作性交感神経過活動に対し、クロニジンとガバペンチンが奏功した2症例

付属病院高度救命救急センター/救急医学 松野恵理哉・五十嵐豊・萩原 純  
恩田 秀賢・中江竜太・横堀将司  
増野 智彦

**背景:** 発作性交感神経過活動(Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity; PSH)は治療法がまだ確立されておら

ず、難治性の病態である。今回クロニジンとガバペンチンの併用にて症状の改善を得た2症例について報告する。

**症例1:** 21歳女性。心肺停止後症候群、低酸素脳症の診断にて集学的治療を行った。第81病日に高体温、頻脈、頻呼吸、高血圧の症状を認め、PSHを疑いクロニジンとガバペンチンの投薬を開始したところ、症状の改善を得た。

**症例2:** 25歳男性。自転車走行中に乗用車と衝突し、受傷。外傷性くも膜下出血、脳挫傷、左急性硬膜下血腫、びまん性軸索損傷の診断となり、脳室ドレナージ術を施行した。第4病日より筋強直、高体温、頻脈、高血圧の症状が出現し、PSHを疑い、第9病日よりクロニジンとガバペンチンの投薬を開始したところ、症状の改善を得た。

**考察:** 文献を渉猟する限り、PSHの治療にガバペンチンとクロニジンを併用し治療効果を得たものは2症例のみであり、ともにクロニジンのみでは改善せず、ガバペンチンを併用して改善を認めた。

クロニジンは $\alpha 2$ 受容体作動薬として作用し、ガバペンチンはノルアドレナリンの遊離を促すため、併用することで作用が増強すると考えられる。

**結語:** 重篤な脳損傷後に生じたPSHに対して、クロニジンとガバペンチンの併用が症状改善に寄与する可能性が示唆された。

#### P-71) 巨大Pituitary neuroendocrine tumor (PitNET)の治療成績

脳神経外科学 亦野文宏・田原重志・村井保夫

**目的:** 近年広角な内視鏡の導入により、巨大下垂体腺腫に対する経鼻的手術の適応は広がりつつある。今回、巨大下垂体腺腫に対する内視鏡下経鼻的手術(eTSS)の治療成績につき検討した。

**対象:** eTSSを行った下垂体腺腫連続症例862例中、手術時最大径が40mm以上の巨大腺腫は29例(3.4%)であった。年齢は23~82(平均53.1歳)で男性15、女性14例、機能別分類ではGHoma、非機能性腺腫がそれぞれ5、24例であった。腫瘍の最大径は40.5~68.0(平均47.2mm)でKnosp分類ではgrade 2、3、4がそれぞれ1、6、22例であった。また再手術例は11例(37.9%)で、そのうち2例は意図的に開頭術を先行させた症例であった。

**方法:** 鞍内を中心の内減圧を行った後、側視鏡で側方、鞍上部の摘出を追加し、可能な部分は被膜外摘出を試みた。腺腫の形態、進展方向を検討するため、鞍上進展、鞍上部前方への突出、あるいは内頸動脈(IC)外側縁からの進展距離をそれぞれ計測し、摘出率との相関を検討した。

**結果:** 画像上90%以上の摘出が得られた症例は17例(58.6%)であった。その中で腺腫のIC外側縁からの進展距離と摘出率の間のみ強い負の相関( $r_s = -0.907$ )を認めた。術後の合併症では、遅発性の髄液鼻漏が1例(安静臥床で改善)、永続的な尿崩症が3例で重篤な合併症は見られなかった。

**結論:** eTSSは広角であり、巨大腺腫においても良好な治療成績が得られた。しかし側方進展例は摘出率が低下す

る可能性があり、時に開頭術との併用が必要である。

### P-72) 月型眼窩骨削除を併用した前中頭蓋底への経眼窩法手術の開発

脳神経外科学 能中陽平・亦野文宏・村井保夫

経眼窩神経内視鏡手術 (TONES) による前中頭蓋底へのアクセスは上外側の眼窩縁により制限されている。われわれは、eye blow incision による Keyhole surgery と TONES との概念を融合した新しいアプローチ法を開発した。今回、cadaver head study と本手法で眼窩蝶形骨髄膜腫の切除を行った 38 歳女性の手術ビデオを提示し、その有用性を報告する。Cadaver head 7 体を使用。解剖学的ランドマークとして optic strut (OS), maxillary strut (MS), Foramen ovale (FO) を設定し、CT を用いて解剖前後の距離と角度を測定し、術野距離と眼窩内容物への圧排程度を評価した。眉毛部を切開し、内側は supraorbital notch, 外側は frontozygomatic suture まで眼窩上縁を露出させ、Blfoot plate を用いて月型の craniotomy を置く。上外側眼窩壁から periorbita を剝離し、greater wing を drilling, SOF の外側を露出させる。中頭蓋底の meningeal dura と periosteal dura を鈍的に剝離し V1~V3 まで露出する。前頭蓋底側の上眼窩壁も削除し optic strut に到達、anterior clinoidectomy と視神経管の解放が可能である。本アプローチ法は脳外科医にとって汎用性のある eye blow incision と key hole surgery および TONES を併用させた新しいアプローチ法であり、眼窩内容物の圧迫を軽減させることのできる有用な方法であると考えられた。

### P-73) 治療困難な病変に対する RA graft のバリエーション

脳神経外科学 藤田寛明・亦野文宏・村井保夫

RA graft を用いたバイパス術は内頸動脈海綿静脈洞部の大型巨大動脈瘤や解離性動脈瘤に対する EC-RA-M2 bypass がその多くを占め、技術として確立された感があるが Flow diverter の進歩によりその治療適応は今後、より狭まることが予測される。一方で血管内治療でも対応が困難である病変にしばしば遭遇し RA graft を用いた治療戦略が功を奏することもある。今回われわれは EC-RA-M2 bypass 以外の RA graft を用いた治療を提示しその有用性と問題点を考察する。

症例 1 は 86 歳男性、右頸部内頸動脈急性閉塞に伴う急性期脳梗塞で搬送。血栓回収術、狭窄部の内頸動脈にステントを留置し症状は改善したが 3 週間後に右頸部腫脹、発熱を認めた。血管造影で右頸部内頸動脈感染性巨大動脈瘤を認めた。抗生剤加療を行った後に、左 STA-RA-右 M2 bypass を行った後に動脈瘤摘出術を行った。

症例 2 は 70 歳女性、徐々に増大する大型脳底動脈本幹部動脈瘤の症例で両側近位総頸動脈閉塞を伴う症例である。動脈瘤部の脳底動脈の屈曲が強く穿通枝も多いことから直

達術も血管内治療も困難な症例であった。前方循環が後方循環から血液供給を受けそれに伴う血流負荷で動脈瘤が増大していると考えられ右 V3-RA-右遠位 CCA bypass を行った。

血管内治療が進歩する現在においても治療困難な病変に対し RA graft を用いた治療戦略が必要になることはありその手術手技の習熟が肝要であると思われた。

### P-74) 自然免疫をターゲットとした新しい早産治療戦略の検討

微生物学・免疫学 根岸靖幸・井野 創・堀井裕美  
森田林平

付属病院女性診療科・産科 鈴木俊治

早産は最も多く遭遇する産科合併症であるものの、そのメカニズムには不明点が多い。子宮収縮抑制を目的とした塩酸リトドリン、マグネシウム製剤、また抗菌薬などの治療効果も限定的である。これまでわれわれは原因不明早産のメカニズムとして、子宮内のマクロファージ、樹状細胞、invariant natural killer T (iNKT) 細胞などの自然免疫系の異常活性化および過剰炎症サイクルの存在を提唱している。そこで本研究では、流早産モデルマウスを用いてプロゲステロン (P4)、ヘパリン、ホスホジエステラーゼ 4 (PDE4) 阻害薬のマウス流早産防止能と自然免疫系に対する効果を解析した。マウス流産モデルとして、iNKT 細胞の活性化剤である  $\alpha$  ガラクトシルセラミド投与および lipopolysaccharide 投与によるマウス流産、早産モデルを確立しており、これらマウスに P4、ヘパリン、PDE4 阻害薬を投与しその妊娠婦結および胎落膜、子宮筋層の細胞解析を行なった。興味深いことに、いずれの薬剤の投与においても胎盤局所での過剰炎症を抑制し、マウス流早産を予防できることが明らかになった。これら薬剤は上記の自然免疫細胞の抑制に関わることも見出され、新しい早産の治療作用点となる可能性がある。発表では、各薬剤投与における子宮局所での免疫細胞動態、投与タイミングと妊娠婦結に対する効果を示す予定である。

### P-75) 無痛分娩後に明らかとなった非癒痕性子宮破裂の 1 例

産婦人科学 杉原可那子・渡邊朝子

緒言：無痛分娩後に明らかとなった非癒痕性子宮破裂の一例を経験したので報告する。

症例：35 歳 3 妊 2 産。前医での妊娠経過は問題なく、妊娠 39 週 0 日に計画無痛分娩にて陣痛促進剤を使用し、経陰分娩に至った。分娩時の出血量は 820 mL であった。縫合終了 30 分後にショックインデックスが 1.2 まで上昇したが、補液にて改善を認めたため、子宮内バルーンタンポナーデで経過をみた。産褥一日目の血液検査で Hb 5 g/dL までの低下、および腹部超音波検査で子宮前面に血腫像を認めたため、当院搬送となった。来院時バイタルサインは正常

であったが、腹部超音波検査で子宮下部前面に12 cm大の血腫像を認めた。造影CT検査では明らかな出血部位や子宮筋層の断裂は同定できなかったが、血腫が大きく、疼痛も強いことから、開腹にて血腫除去術を施行した。膀胱子宮窩腹膜下に血腫が存在し、血腫除去と同時に子宮下節の左側より活動性の出血を認め、子宮筋層縫合にて止血を得た。本症例では明らかな子宮筋層の菲薄化は認めなかったが、子宮側方の血管破綻が存在していたことから不全子宮破裂の一亜型と考えられた。術後経過は順調であり、第八病日に退院となった。

**考察：**無痛分娩では陣痛促進剤を併用することも多く、子宮破裂のリスクが上昇する懸念がある。また、除痛により症状がマスクされやすく、母体の異常の発見が遅れる場合があることを念頭におき、分娩管理を行う必要がある。

#### P-76) 経膈超音波検査で卵巣嚢胞を疑い、術中所見で同部位が卵管留膿症と判明した骨盤内炎症性疾患の2例

付属病院女性診療科・産科 奥田直史・市川雅男・白石達典  
中尾仁彦・豊島将文・桑原慶充  
鈴木俊治

**目的：**卵管留膿症は重篤な骨盤内炎症性疾患（PID）であり、抗菌薬に抵抗性の場合には手術療法を要する。治療方針の確定に画像検査が重要だが、正確な診断は困難である。今回われわれは、画像検査で卵巣嚢胞を疑い、術中所見で同部位が卵管留膿症と判明したPIDの2例を経験したので報告する。

**対象：**症例1. 43歳0妊。月経終了後より下腹痛が出現し、前医で実施した単純CTで左付属器腫大を認め当院へ紹介となった。来院時の経膈超音波断層法では、8 cm大の左卵巣内膜性嚢胞と右卵管留膿症が疑われた。血液検査上、WBC 15,400/μL、CRP 21.37 mg/dLと炎症所見を認めた。抗菌薬（スルバシリン 12 g/日）導入後も症状改善せず、第10病日に腹腔鏡下手術を実施した。左の嚢胞性病変は腫大した卵管であり、両側卵管切除術を行った。症例2. 37歳0妊。月経4日目に下腹部痛が出現し、当院へ紹介となった。血液検査上、WBC 12,200/μL、CRP 33.39 mg/dLと炎症所見を認めた。第6病日に実施した骨盤MRI検査では、約9 cm大の左卵巣嚢胞および近接する卵管留膿症が疑われた。抗菌薬（スルバシリン 12 g/日）導入後も断続的な腹痛、発熱が続き、第6病日に開腹手術を実施した。開腹所見では左付属器は子宮と腸管に強固に癒着し、嚢胞性病変が左卵管留膿症で、左卵管を切除した。

**考察：**自験例は卵管膨大部が嚢胞状に大きく腫大し、画像上は卵巣嚢胞との鑑別が困難であった。保存的治療に抵抗性のPIDにおいては、付属器病変が卵管留膿症である可能性を念頭に置いた術前診断が重要であることを再認識した。

#### P-77) ホルモン分泌異常のない成人女性に発症した陰唇癒着症の1例

付属病院形成外科・藤田千旺・小川 令  
再建外科・美容外科  
多摩永山病院形成外科 藪野雄大  
多摩永山病院女性診療科・産科 島田春貴

**はじめに：**陰唇癒着症は左右の陰唇が正中で癒着する外陰部異常である。乳幼児期に最も多く、低エストロゲン状態にある陰唇が会陰部衛生環境の悪化・外傷・硬化性苔癬などにより炎症を伴うことに起因する。同様に閉経も陰唇癒着の一因であるが、成人の場合は悪性腫瘍の可能性も疑う。経産後、性成熟期女性の陰唇癒着症の1例を経験したため報告する。

**症例：**44歳女性。2妊2産（33歳時、37歳時）、いずれも経膈分娩、月経異常なし。初産時に会陰裂傷再縫合をしている。3年前からの強い性交痛と排尿障害を主訴に当院を受診した。初診時は陰唇癒着により膈前庭部を同定できず、会陰開口部正中より綿棒が2 cmのみ挿入可能な状態であった。月経異常はなく、経産後から4年間性交障害もなかった本症例に対して女性診療科と合同で癒合陰唇形成手術を施行した。陰唇癒着部を切開したところ、膈部は萎縮や癒着がなく保たれており、切開部を縫合にて閉鎖した。

**考察：**陰唇癒着症は乳幼児ではエストロゲン含有軟膏の外用が著効するが、成人では外科的治療を要する例が多い。外科的治療後にも再癒着が起りやすく、縫合の工夫やエストロゲン製剤の投与、理学療法が検討される。本症例では術後明らかな再癒着はなく経過したが、状況にあわせた適切な治療選択と術後管理が肝要であると考えられる。ホルモン分泌異常を伴わない成人女性の陰唇癒着症もあるということを知る必要があると考える。

#### P-78) 外傷や開頭術後の頭部陥凹変形に対する遊離脂肪移植術の有用性

付属病院形成外科・向井桜子・小川 令・朝日林太郎  
美容外科・再建外科

**背景：**外傷や開頭術後、頭蓋骨除去後の陥凹変形に対する治療法として、人工物が硬性再建材料として用いられる場合が多い。われわれは軽度の頭蓋変形に対しては遊離脂肪移植術を行っており、良好な治療結果が得られているため報告する。

**症例：**

**症例1：**56歳女性。18年前の開頭未破裂動脈瘤クリッピング術後の陥凹変形に対して手術を行った。左大腿部より脂肪採取し、静置分離した脂肪32 mLを移植した。

**症例2：**41歳男性。10年前に転倒し前額部を受傷。8 cm×5 cmの陥凹性の変形が残存したため脂肪移植術を行った。両側大腿部より脂肪採取し、静置分離した脂肪15 mLを移植した。

**結果：**いずれも陥凹変形は良好な改善を認めた。術後2カ月頃にかけて一部移植脂肪の吸収を認めたが、oil cyst形成などは認めず、移植した脂肪は良好に生着した。

**考察：**骨折や開頭手術後の頭蓋変形に対する治療で用いられるリン酸カルシウム骨ペーストやチタンメッシュシートは、骨に近い硬度を持ち広範な陥凹変形や骨欠損に対しても使用できる一方で、手術には全身麻酔を要し、死腔が生じた場合感染を来しやすい。その場合は再建材料の除去が必要となるが、治療に難渋するケースも多い。今回われわれが経験したような比較的小範囲の陥凹変形であれば、脂肪移植単独でも十分に整容面の改善は可能である。保険適用がないため経済的負担は高額となるが、自家組織であるため術後の感染リスクも少なく、有用な方法と考えられた。

#### P-79) ステロイド局所注射による陥凹性変化に対する自家遊離脂肪移植による治療

形成外科学 濱崎 与・三山 彩・小川 令  
顔と心と体の美容医学講座 朝日林太郎  
BR CLINIC GINZA 野本 俊一

**背景：**ステロイド局所注射はアレルギー治療、癬痕治療、異物に対する感染、注入治療後のポリウムコントロール等に広く用いられている。合併症として陥凹変形、色素脱失、皮膚萎縮を認めることがある。今回、われわれはステロイド局所注射によって陥凹変形をきたした患者6例に対して自家遊離脂肪移植術を行い、整容的に良好な改善を得られたため報告する。

**対象・方法：**花粉症に対するアレルギー治療目的の注射により陥凹を生じた2例、顔面癬痕に対する注射により陥凹を生じた2例、注入治療後のポリウム改善目的の注射により陥凹を生じた2例の計6例を対象とした。自家遊離脂肪移植術は、大腿部から脂肪吸引を行い、洗浄・分離した脂肪を採取し、注入手術を行った。

**結果：**全例で良好な整容的な改善が見られた。皮膚陥凹の改善だけでなく、色素脱失などの質的な改善も得られた。合併症はみられなかった。

**考察：**ステロイド局所注射による皮膚陥凹は生理食塩水やヒアルロン酸注入によっても改善することがあるが、複数回の治療が必要となることが多い。自家遊離脂肪移植術は1回の治療でポリウムの改善も色調などの質的な改善いずれも得られるため、ステロイド局所注射に伴う合併症治療の有用な選択肢となり得る。

#### P-80) 性別異和に対し陰茎形成術を行った1例

行徳総合病院形成外科 中村加奈恵・櫻井 透・大地洋輔  
飯野 駿  
形成外科学 梅澤 裕己・小川 令

**初めに：**当院では2020年7月から性別異和に対する性別適合手術を行っている。Female to Male (FTM) に対して乳房切除術、尿道延長術、および子宮卵巣摘出術、Male to Female (MTF) に対して外陰部女性化手術を行っている。2023年4月には当院初の陰茎形成術を施行した。陰茎形成

術は国内ではまれな手術であり、陰茎形成術について報告する。

**症例：**32歳FTM。他院で2019年6月にミニペニスを施行した。尿道皮膚瘻を発症し加療目的に当院を受診した。2022年4月、10月に修正術を施行した。経過良好であり2023年4月に陰茎形成術施行となった。

術後1カ月では合併症は見られなく排尿も良好である。

**考察：**1945年に世界で最初の陰茎形成術が行われた。陰茎の皮弁としては前腕皮弁、前外側大腿皮弁、広背筋皮弁、腓骨皮弁、浅腸骨回旋動脈穿通枝皮弁などが挙げられる。どの皮弁を選択するかは患者の体型、サイズの希望、傷跡など複数の要素から選択される。どの皮弁を選択しても、尿道狭窄や瘻孔などの合併症は40%程度とリスクの高い手術である。

**結論：**FTMにとって立位排尿が可能になること、性行為ができること、また男性のシンボルとして陰茎を得ることは心理的満足感を得ることができQOLの大きな向上となる。陰茎形成性術の術式はまだ改良の余地があり、今後も症例を重ねより合併症を回避できるよう検討を続けていく。

#### P-81) シリコンプロテーゼ挿入による隆鼻術の数十年後に巨大肉芽腫を形成し外科的切除を行った3例

形成外科学 岡 和佳奈・小川 令  
顔と心と体の美容医学講座 朝日林太郎

**背景：**隆鼻術に用いられるシリコンプロテーゼは、外力や石灰化を契機として偏移や皮膚穿孔、肉芽腫形成を生じることがある。今回われわれはシリコンプロテーゼによる隆鼻術後に、整容的に問題となるような巨大腫瘍を形成した症例に対して、鼻柱部からのオープンアプローチによる摘出術を行い、良好な結果を得たため報告する。

**症例：**症例はいずれも10年以上前に鼻へのシリコンプロテーゼ挿入術を受けた患者で、鼻根部皮下に腫瘍形成を認めた症例3症例に対して治療を行った。鼻柱部からのオープンアプローチにて、挿入されたシリコンと被膜、および附着する腫瘍を一塊に摘出した。鼻根部には鼠径部より採取した真皮脂肪を充填して陥凹を予防した。摘出した腫瘍はいずれも異物肉芽腫の診断であった。

**考察：**シリコンプロテーゼによる隆鼻術後の合併症の頻度は約4~36%であり、短期的には感染や血腫形成、遅発性のものとして露出、変形、感染、肉芽形成などがある。長期間の挿入により被膜などに石灰化が生じるが、ここに外力が加わることで微細な破損が生じて異物反応が急速に亢進して、今回経験したような整容的に問題となるような大きい腫瘍を形成したと考えられる。鼻柱部からのオープンアプローチを行うことで、腫瘍直上に癬痕を形成することはなく傷跡を最小限にとどめることができた。また、隆鼻術や整鼻術も併せて施行することが可能であり、治療として非常に有用であると考えられる。



## P-82) 乳房増大を目的とした非吸収性充填剤の摘出を行った 32 症例の検討

形成外科/顔と心  
と体の美容医学講座 朝日林太郎・小川 令

**背景:** 非吸収性充填剤による乳房増大術後、炎症や将来的な不安などの理由により除去にいたる場合が多くある。当科における胸部の非吸収性充填剤の摘出方法と、その有効性を検証した。

**対象・方法:** 2020年4月～2022年12月に当科で非吸収性充填剤による乳房増大術後に摘出を希望して手術加療を行った32例(平均年齢37.65歳)を対象に調査した。治療は日帰りで同一術者により行い、IMF部を2cm程度切開して、0.1%キシロカイン(エピネフリン含有)を片側500mL注入異物周囲に局注して、脂肪吸引カニューレおよび手動的に異物の除去を行った。創部はドレーンを留置して開放とした。ドレーンは術後3日以内に抜去し、その後創部は連日の洗浄処置により自然閉鎖させた。術後は最低6カ月以上の経過観察を行った。

**結果:** 術前に炎症所見が見られた症例は8例、無症状は12例であった。4例術後の感染再燃による抗生剤および局所洗浄による治療を要したが、その他の症例は術後の炎症なく良好に経過した。

**考察:** 非吸収性充填剤の除去術は、全身麻酔下に乳房下溝部を大きく切開して行う場合、異物の完全除去を期待できるが、保険適用外の治療で侵襲も大きくなるため、治療のハードルは高い。われわれの方法では3D写真およびMRI評価上は大部分の異物は安全に除去できており、術前の疼痛や圧迫感の改善が得られて術後の炎症もなく経過しており、非吸収性充填剤治療後の除去の方法として有用であると思われる。

## P-83) アクアフィリング®による乳房増大術後に壊死性軟部組織感染症(NSTI)に至った1例

付属病院形成外科・  
再建外科・美容外科 額賀佐和子・秋山 豪・青木献広  
外山 翔太・土佐眞美子・小川 令

**目的:** アクアフィリング®は非吸収性乳房増大注入剤であり、異物肉芽腫や感染等の合併症の報告が散見されている。アクアフィリング®による乳房増大術後に敗血症性ショックを伴うNSTIに至った1例を経験したため報告する。

**症例:** 34歳女性、既往に甲状腺機能低下症と覚醒剤中毒後遺症がある。6年前にアクアフィリング®注入による乳房増大術を施行された。当院搬送13日前より精神興奮状態にて他院に措置入院していた。前医入院9日目より左腋窩部痛と39℃台の発熱を認め、11日目には敗血症性ショックと診断された。胸部CTにて左側胸部から左背部にかけて膿瘍を疑う低吸収域を認め、入院14日目に加療目的に当院救命救急センターへ搬送された。搬送時、輸液によりショックは離脱しており、LRINEC score 5点であった。同日ABPC/SBTを開始し、全身麻酔下に切開排膿を施行した。

大胸筋下および広背筋下に広範囲に膿瘍形成を認め、可及的にデブリードマンを行った。術中創部培養にてMSSAが検出され、術後6日目に抗生剤をCEZへ変更した。後日デブリードマンを追加施行し、術後10日目より局所陰圧閉鎖療法を開始した。術後経過は安定しており分層植皮術による創閉鎖を検討している。

**考察:** 2018年の日本美容外科学会による非吸収性異物注入への注意喚起以降、その手術施行数は減少傾向にある。しかし今回のような致死的なNSTIに至った症例に遭遇する機会もあり、注意しながら診療にあたる必要があると考えられた。

## P-84) 下眼瞼経結膜切開法術後の内反症3例の検討

付属病院形成外科・  
再建外科・美容外科 野村 怜海・久保村憲・江浦重義  
遠藤竜一郎・小川 令

**序文:** 下眼瞼経結膜切開法の合併症として内反症があるが、その解剖学的原因や治療法はまだ議論の余地がある。当院で経験した下眼瞼経結膜切開法術後の内反症3例に関して文献的考察を加えて報告する。

**症例:** ①46歳女性、20年前に他院で下眼瞼眼窩脂肪切除術をされた。Kakizaki法での下眼瞼牽引筋腱膜(lower eyelid retractors: 以下LER)の短縮と、村上法での眼輪筋外側の短縮、皮膚切除を行い経過は良好だった。②69歳女性、多発顔面骨骨折に対して経結膜切開法で観血的整復固定術を施行した。プレート抜去時にも経結膜切開法を行い、術後下眼瞼内反症を生じた。瘢痕組織下にKakizaki法でLERを短縮した。下眼瞼内反は改善したが三白眼と睫毛内反症が残存した。③31歳男性、多発顔面骨骨折に対して観血的整復固定術後に下眼瞼内側に内反症を生じた。Kakizaki法でLERを短縮し、下眼瞼内反症は改善したが睫毛内反症が残存した。

**考察:** 下眼瞼内反症は、A) 瞼板が眼球側に回旋して生じた垂直方向の弛緩による眼瞼内反症と、B) 眼瞼の前葉(皮膚、眼輪筋)が後葉より相対的に余剰となり生じる水平方向の弛緩による睫毛内反症がある。経結膜切開法はLERを切開するため術後垂直方向の弛緩が生じやすく、また眼窩脂肪切除術や多発顔面骨骨折の手術では展開の際にLERを全幅で切開することがある。さらに経結膜切開法を繰り返すと後葉の瘢痕化も生じ、前葉が余剰となり水平方向の弛緩も生じると考えられた。治療はA) B) 双方への介入が必要と考えられる。

## P-85) 深下腹壁動静脈を移植床とした外側大腿皮弁再建が有用と思われた2例

付属病院形成外科・  
再建外科・美容外科 三羽英之・梅澤裕己・近藤 暁  
秋山 豪・伊藤賢奎・野呂邦彦  
小川 令

**目的:** 有茎外側大腿皮弁(以下ALT)は長く利用可能な外側大腿回旋動静脈を使用し鼠径部を中心とした広範囲の

再建に頻用されている。この時、患者の体格や血管のバリエーションにより皮弁での被覆が十分で無かったり、血管茎が皮下トンネルを通ることによる体位制限が問題となることがある。一方、一般的に深下腹壁動静脈は腹直筋皮弁の血管茎として使用され、これも十分な長さの血管茎が利用できることが知られている。今回われわれは従来有茎 ALT として再建を行っていた腹壁や骨盤内蔵全摘後の死腔に対し、ALT を深下腹壁動静脈をレシピエント血管として使用することで良好な結果が得られたため若干の文献的考察を加え報告する。

**症例：**86 歳、女性。2 年前に S 状結腸憩室穿孔に対し Hartmann 手術施行された。腹部正中創の皮膚潰瘍が難解し腸管の体外への脱出を認め、当院紹介となった。消化器外科にて腹壁に癒着した腸管の剝離と弛緩した腹壁の切除を行った。形成外科にて大腿筋膜を付着させた左 ALT を左深下腹壁動静脈へ吻合し腹壁再建を行った。

62 歳、男性。直腸癌に対し放射線化学療法施行後に局所再発を認め骨盤内蔵全摘出術を希望され当院紹介となった。消化器外科にて仙骨合併切除骨盤内蔵全摘出術、回腸導管増設術を施行した。形成外科にて左大腿部より外側広筋付き ALT を挙上した。左深下腹壁動静脈に血管吻合を行い、仙骨断端部から会陰部にかけて筋皮弁を充填するように縫着させた。

**考察：**長い血管茎を利用した有茎 ALT は、体表では腹部から対側の鼠蹊部にかけての再建に従来より多く使用されている。しかしながら血管茎の通過ルートに伴う術後安静度の制限や術後の血管トラブルの危険性が問題となる。また仙骨合併切除に伴う骨盤内蔵全摘術においては仙骨部への筋皮弁の充填に血管茎の長さが不足する。今回われわれは深下腹壁動静脈で血管吻合を行った ALT を使用し、血管茎の長さの延長、体位によるトラブルの回避、術後患者に強いる安静度の改善を達成することができた。

#### P-86) 再発を繰り返す葉状腫瘍に対し大腿深動脈穿通枝皮弁と脂肪注入で 1 次 1 期乳房再建を施行した 1 例

付属病院形成外科・**井上真梨子**・青木宏信・亀谷美菜  
再建外科・美容外科 **小川 令**

付属病院乳腺科 **范姜 明志 武井寛幸**

**目的：**葉状腫瘍は比較的局所再発が多く、確実にマージンをとって切除することが大切である。今回われわれは、再発を繰り返す葉状腫瘍に対し、乳輪乳頭温存乳房全切除術、大腿深動脈穿通枝皮弁と脂肪注入を用いて 1 次 1 期乳房再建を行い、良好な結果を得たため文献的考察を加えて報告する。

**症例：**36 歳女性。左乳房の葉状腫瘍に対し他院にて部分切除 2 回施行されたが、再発を認め当院乳腺科紹介となった。当院にて部分切除行っても再発し、乳輪乳頭温存乳房全切除術施行した。検体切除量は 275 g であり、左大腿部より大腿深動脈穿通枝皮弁を挙上し、胸部に移植した。最終皮弁重量は 160 g であった。術前に皮弁量の不足が予想さ

れたため、右大腿内側より脂肪吸引を行い、115 mL の脂肪を大胸筋内に注入した。

**結果：**術後は合併症なく経過し、術後 8 日目で退院となった。術後 1 年 5 カ月経過し、再発なく、乳房の形態は良好である。

**考察：**本症例では今後出産の可能性があり、大腿深動脈穿通枝皮弁は適切な選択であったと思われる。また、大腿部は皮弁採取と脂肪吸引によりできるだけ左右対称になるようにしたため、患者満足度は高く、良好な結果を得たと思われる。

葉状腫瘍切除後の乳房再建において、再建しなかった症例に比較して、再発率の上昇はなく再発病変の検出の妨げにならないとの報告がある。再発防止目的に広範囲に切除する際は、大腿深動脈穿通枝皮弁と脂肪注入は有用であると考えられた。

#### P-87) Systemic Diseases, Genetic Disorders, and Lifestyle: Their Impact on Keloids

形成外科学 **Guangpeng Xia**・土肥輝之  
**Mohamed Abdelhakim**  
土佐真美子・小川 令

To investigate the factors involved in keloid development and their impact, a comprehensive review was conducted using Medline, Cochrane Library, and Embase databases. Extensive literature on the effects of these factors on keloids was carefully analyzed. The severity of keloids and the risk of their development are influenced by various factors, including systemic diseases, general health conditions, genetic disorders, lifestyle choices, and the natural environment. Multiple factors contribute to the development and severity of keloids. Therefore, it is crucial to gain an early understanding and conduct further research in this area to improve keloid prevention strategies and expand therapeutic options. This presentation aims to introduce the latest findings regarding these factors.

#### P-88) 乳房再建における DIEP 皮弁のうっ血に対して静脈還流路としての対側 DIEA の有用性

武蔵小杉病院形成外科 **外菌 優**・桑原大彰・赤石論史  
付属病院形成外科・**梅澤裕己**・小川 令  
再建外科・美容外科

**目的：**今回われわれは、皮弁うっ血に対して吻合側血管柄と対側に位置する栄養動脈を静脈還流路として用いることでうっ血解除を得た症例を経験したため、本法の有用性に関して文献的考察も加えて報告する。

**方法および結果 (症例提示)：**47 歳女性、左乳癌に対し 1 次 2 期再建として深下腹壁動脈穿通枝皮弁 (以下 DIEP 皮弁) 移植を行った患者である。吻合血管として深下腹壁動静脈 (以下 DIEA および V) をそれぞれ 1 本ずつ吻合し

乳房内に移植した。術後3時間でうっ血を認めた開創し血管柄を確認するも、動脈・静脈いずれも怒張や閉塞は認めなかった。対側の血管柄を確認したところ、DIEAは怒張していたため、これを開放したところ、うっ血が解除された。そのまま外側胸静脈にDIEAを吻合して閉創、経過は順調であり、術後14日で退院された。

**考察および結論：**皮弁うっ血に対して別系統の静脈を還流路として用いる手法は一般的ではあるが、皮弁の配置や血管の局在によっては吻合が困難となる場合をしばしば経験する。今回、対側のDIEAをそれなりの長さをもって確保していたためこちらに血管吻合を追加することで皮弁を救済することができた。また対側DIEAは全く怒張しておらず、DIEAが怒張して逆行性に静脈血が流出していることから、対側皮弁内で逆行性の動脈流が静脈還流も担っている可能性が考えられ、配置や状況によってはDIEAを静脈還流路として皮弁うっ血解除に用いる手法は有用と考えられた。

#### P-89) 食道がんとは関連しない食道再建術を施行した2例

付属病院形成外科・伊藤賢奎・梅澤裕己・小川 令  
再建外科・美容外科

**目的：**食道穿孔は悪性腫瘍、外傷などで生じる病態であり、早期に加療が必要である。一方、遊離空腸あるいは有茎腸管を用いた食道再建術は一般的に食道がんの手術に際して行われることが一般的である。

今回異なる機序で生じた食道穿孔に対し、食道再建術を応用し治療したため、若干の文献をふまえ報告する。

**症例：**症例1 52歳男性。胸部大動脈瘤に合併した急性大動脈解離および食道大動脈瘻の診断で当院に転院し緊急TEVARが施行された。術後8日目に下行大動脈置換術、食道抜去、大網充填、胃瘻・腸瘻造設され、術後252日目に当科にてSupercharged法を用いた有茎空腸移植術を施行した。症例2 76歳男性。3カ月前に心房細動に対してアブレーション後に心タンポナーデとなり心嚢穿刺実施、少量の空気の混入あり食道心膜瘻の疑いで食道切除術および頸部食道瘻増設術を施行されていた。術後79日目に遊離空腸移植術を施行した。

**結果：**症例1は術後経過良好にて術後26日目に退院した。症例2は術後13日目に吻合部瘻孔を認め、圧迫および陰圧閉鎖療法にて瘻孔閉鎖を認めた。

**考察：**一般的に食道再建術は食道がんに対して行われる手術である。食道穿孔、縦隔炎においては縦隔内の炎症波及がレシピエント血管選択に影響してくることが想定される。通常使用する内胸動静脈に加えて、頸部の頸横動脈や橈側皮静脈の利用など様々な想定を行い、手術を計画することが求められる。

#### P-90) 放射線治療後のDIEP flapによる二次一期乳房再建の経験

行徳総合病院形成外科 櫻井 透・中村加奈恵・梅澤裕己  
形成外科学 小川 令

**はじめに：**乳がん治療における自家組織再建では、DIEP (Deep Inferior Epigastric artery Perforator) flapが主流となってきた。しかし放射線治療後の場合は、皮膚軟部組織の萎縮に加え、donor血管にも放射線の影響があるため、有茎皮弁が選択されることが多い。今回、放射線治療後の遊離DIEP flapによる乳房再建を経験したため報告する。

**症例：**58歳女性、左乳癌(ステージIII)の診断にて乳房全摘と腋窩リンパ節郭清を施行され、術後放射線加療150 Gyを施行された。その後、乳がんの再発はなく経過し、乳房再建の希望にて受診。放射線の影響にて胸部皮膚に萎縮・色素沈着を認めていたが、術前のCT検査にてdonor血管となる内胸動静脈の血流は十分であると判断し、DIEP flapによる再建を選択。乳がん手術から約24カ月後に二次一期再建を施行した。皮弁は生着し、良好な形態を維持している。

**考察：**放射線治療が必要な進行乳がんであっても乳房再建を希望する患者もおり、その需要が増してきている。しかし放射線治療後の再建では、放射線の影響から合併症のリスクが高まることからリスク・ベネフィットをよく理解し、適応を考える必要がある。

**結論：**donor血管等への放射線の影響は少なくないものの術前評価を適切に行うことで、DIEP flapも有用な選択肢になると考えられた。

#### P-91) 有茎空腸を用いた食道再建術後に非閉塞性腸管虚血を発症した1例

武蔵小杉病院形成外科 大井一輝・桑原大彰・外菌 優  
赤石諭史

付属病院形成外科・梅澤裕己・小川 令  
再建外科・美容外科

**目的：**非閉塞性腸管虚血(non-occlusive mesenteric ischemia: NOMI)は、腸間膜血管内に器質的閉塞が存在しないにもかかわらず、腸管に虚血・壊死が生じる予後不良の疾患である。今回われわれは、有茎空腸での食道再建術後にNOMIを発症し死亡転帰となった一例を経験したため、文献的考察を踏まえ報告する。

**症例：**症例は80歳、男性。食道癌および胃癌に対し、非開胸縦隔鏡下食道垂全摘、腹腔鏡下胃全摘、食道外瘻、腸瘻造設術後に2期的に胸壁前経路有茎空腸挙上、頸部食道空腸吻合、supercharge(左内胸動静脈-第2空腸動静脈吻合)を施行した。術後腸管縫合不全を認め、局所陰圧閉鎖療法および瘻孔閉鎖術を施行したが治療に難渋し、炎症が遷延していた。術後45日にNOMIを発症し、全小腸壊死に対し小腸切除術を要した。栄養状態不良と腎機能低下のため発症後109日で死亡転帰となった。

**考察：**NOMI は心不全やショック、不整脈、脱水等の全身性組織低還流の状況下で重要臓器への血流再分配を原因とした腸間膜動脈の攣縮がその本態である。臨床症状や検査所見に特異的なものがなく、腸管壊死を来した場合には予後不良である。自験例では術後急性期を脱してから NOMI を発症しており、特に高齢者では術後縫合不全や感染等で炎症の遷延がその誘因となる可能性が考慮された。腸管壊死を認めない早期診断例では保存的加療で救命し得た報告もあり、食道再建術等の侵襲の大きな手術では常に本疾患を念頭に置く必要があると考えた。

### P-92) 腹会陰式直腸切断術後の腔後壁欠損に対して有茎の前後側大腿皮弁にて再建した 2 例

付属病院形成外科・野呂邦彦・三羽英之・近藤 暁  
再建外科・美容外科 伊藤賢奎・梅澤裕己・小川 令

**背景：**浸潤が腔後壁に限局する下部直腸癌の切除において、腔後壁合併切除を伴う腹会陰式直腸切断術が行われる。今回われわれは上記術式の腔後壁欠損に対して、有茎前外側大腿皮弁による腔後壁の再建を行った 2 例を経験し、良好な結果を得たため報告する。

**症例：**

**症例 1：**72 歳女性、直腸癌 ycT4N0Mo, stage IIc. 消化器外科により腹腔鏡下腹会陰式直腸切断術と腔後壁合併切除が行われた。腔後壁の欠損範囲に対して左大腿部から外側広筋を含めた 8×26 cm の前後側大腿皮弁を挙上し、外側大腿回旋動脈を大腿直筋枝より近位まで血管茎を剥離した。大腿内側-会陰部にかけて皮下・縫工筋下ルートを作成し皮弁を移動させた。皮弁の尾側を腔後壁最深部に配置し、腔後壁-会陰部に皮弁を露出させた。

**症例 2：**77 歳女性、直腸癌 ycT4bN3M0, stage IIIc. 消化器外科により腹腔鏡下腹会陰式直腸切断術と腔後壁合併切除が行われた。左大腿部より 8 cm×24 cm の前後側大腿皮弁を挙上し、外側大腿回旋動脈の根部まで血管を剥離した。大腿直筋、縫工筋下を剥離して会陰部までの皮下トンネルを作成した。皮弁を移動する際、血管茎の緊張を避ける目的で左内転筋を切開して減張した。皮弁を会陰部欠損に充填し、皮弁の尾側が頭側になるよう配置した。

**考察：**腹会陰式直腸切断術後の腔後壁欠損を補填する方法として、長い血管茎と豊富な組織量を採取できる有茎の前外側大腿皮弁を用いた再建は有用である。

### P-93) 広範囲頭蓋骨露出創に対して、頭蓋骨外板を除去し二期的に植皮術を施行した 1 例

多摩永山病院形成外科 須賀円香・中島大智・藪野雄大  
付属病院形成外科・小川 令  
再建外科・美容外科

**目的：**広範囲頭蓋骨露出創の再建方法として、遊離皮弁など多様な選択肢がある。今回われわれは頭部 III 度熱傷による広範囲頭蓋骨露出創に対して、頭蓋骨外板を除去し二期的に植皮術を施行した症例を経験したため文献的考察

を加えて報告する。

**症例：**88 歳男性で、火災により頭部 III 度熱傷を受傷した。デブリードマン後、広範囲に頭蓋骨が露出したため、過去の報告を基に外板に小孔を複数開け、髄質からの肉芽形成を図り二期的に植皮術を施行する方針とした。

**結果：**露出した頭蓋骨外板に 15 mm 間隔で直径 5 mm の小孔を複数開け、人工真皮を貼付した。術後 2 週間で人工真皮は生着せず肉芽形成も得られなかったため、小孔同士を繋いで格子状に外板を除去した。その後、髄質から良好な肉芽形成を認めたが、骨露出部は肉芽で被覆されなかったため、最終的に全外板を除去して肉芽形成を促し、第 152 病日に分層植皮術を施行した。植皮後 35 日で上皮化した。

**考察：**外板に小孔を開けることで肉芽形成が得られたとの報告があり、手術手技も容易かつ低侵襲である点からも有用と思われる。しかし、本症例では小孔からの肉芽形成を認めず、結果として外板の全除去が必要となった。良好な肉芽形成が得られなかった原因としては、88 歳と高齢で全身状態も不良だったことが要因と考えられる。広範囲頭蓋骨露出創に対する外板除去は年齢や全身状態を考慮して決定する必要があり、具体的な小孔の間隔や径はさらなる症例検討を要する。

### P-94) 当院における一次一期・一次二期片側自家組織乳房再建 126 件の比較

付属病院形成外科・青木宏信・亀谷 美菜・井上真梨子  
再建外科・美容外科 近藤 暁・多賀麻里絵・三羽 英之  
小川 令  
付属病院乳腺外科 亀谷美菜・井上真梨子・栗田 智子  
武井寛幸

乳房再建は多くの手術方法が開発されており、各施設において様々な再建方法が行われている。今回当院での乳房再建と文献的考察を含め報告する。当院の特色としては一次一期 P1・一次二期 P2 再建が主であり、その二つの手術方法における患者の年齢、BMI、フォローアップ期間、術後退院日数、乳房切除方法、再建方法、併存疾患、合併症、皮切線の位置、手術時間、出血量の項目において、統計学的に比較検討した。2019 年 4 月から 2023 年 3 月で片側自家組織乳房再建は P1 が 61 件、P2 が 65 件、皮切線の位置(乳輪下+横切開:外側切開 11:28 件 v.s. 26:17 件 P=0.007)、手術時間 (P1:574 分 v.s. P2:519 分 P=0.002)、出血量 (203 mL v.s. 178 mL P=0.49) に有意差を認め、その他に差は認めなかった。P1/P2 それぞれに利点欠点が報告されている。P1 では手術が 1 回、医療費軽減、形が作りやすい利点がある一方で、1 回の手術時間は P2 よりも長い欠点がある。P2 では再建時間が P1 よりも短く、一度の手術でかかる患者侵襲は少なく、乳腺切除時に皮膚壊死や癌細胞の残存が起こっても後から修正しやすい利点がある一方で、2 回の手術、医療費増加、形状を作るのが難しい場合があるといった欠点がある。悪性腫瘍における乳房再建は、癌の根治性を優先すべきであるが、P1/P2 それぞれの利点欠点を考慮しつつ、使い分けることが重要と考える。

### P-95) ポケット切開痕を考慮した keystone flap の 1 例

千葉北総病院形成外科 飯野 駿・石井暢明・遠藤竜一郎  
秋元正宇

**背景:** Keystone flap は 2003 年に Behan により提唱された皮弁術式である。皮弁下をすべて剥離しないため穿通枝を皮弁中央に含めることが可能であり簡便な手技である。今回ポケット切開後潰瘍に本術式を適応して良好な結果を得たため考察を交え報告する。

**症例:** 64 歳男性。両下腿切断後。既往歴：糖尿病，慢性腎不全。

**現病歴:** 自宅内で転倒し，その後，患部の発赤と腫脹が著明となったため，前医を受診した。血液検査上，CRP 16 mg/L，WBC 24,100  $\mu$ L と炎症反応高値を認めた。同日，局所麻酔下に切開排膿を施行し，当科紹介受診となった。

**初診時現症:** 背部に 10×10 cm の発赤・腫脹と，膿汁の漏出を認めた。単純 CT 画像では広範な皮下の炎症性変化を認めた。壊死を伴う軟部組織感染症の疑いで同日緊急入院となった。

**入院後経過:** 入院 2 日後，全身麻酔下にデブリードマンと潰瘍尾側のポケット切開を行った。壊死組織は筋膜まで達していた。その後，NPWT-id を用いた創部管理を行い良好な肉芽形成を得た。入院 30 日後，全身麻酔下に keystone flap を施行した。

**考察:** 本症例においてはポケット切開痕が尾側に存在していたことや皮下脂肪の厚さが皮弁の術式選択に特に影響を与えた。また，穿通枝の利用や，皮弁下の剥離範囲の小ささなどにおいても keystone flap は有用であった。

### P-96) Negative pressure wound therapy using RENASYS<sup>®</sup> Cotton Filler for genital skin graft fixation

会津中央病院形成外科 出口祐樹・兼行慎太郎・村上大志  
付属病院形成外科 小野真平・小川 令  
再建外科・美容外科

The reliable engraftment of skin grafts into areas with complex shapes can be challenging. Here, we report a case of successful fixation of a genital skin graft using negative pressure wound therapy (NPWT) with RENASYS<sup>®</sup> Cotton Filler.

A 44-year-old male with no relevant medical history underwent split-thickness skin grafting for a genital skin defect caused by Fournier gangrene. Integra<sup>®</sup> Dermal Regeneration Template Single Layer and a 0.4 mm sheet graft were applied for the penile skin defect, while 0.4 mm 1.5 times mesh grafting was applied for the testis and spermatic cord. NPWT with RENASYS<sup>®</sup> cotton filler was used for seven days of fixation. No postoperative pain or stool contamination was observed. Although a small area of partial necrosis was observed, the lesion healed with conservative treatment. Six months after

surgery, there was no scar contracture, urination disorder, or pain during erection.

RENASYS<sup>®</sup> Cotton filler is highly malleable and adaptable, allowing for simple and reliable fixation of skin grafts in complex areas. Moreover, NPWT for genital graft fixation avoids contamination from stools. Therefore, we consider fixation using NPWT with RENASYS<sup>®</sup> cotton filler for genital skin grafting.

### P-97) 空腸弁の空腸動静脈の位置関係に関する検討

付属病院形成外科・近藤 暁・小川 令  
再建外科・美容外科

**目的:** 空腸弁の血管茎について，動脈，静脈の位置関係を調査する。

**方法:** 2021 年 6 月から 2022 年 7 月までに国立がん研究センター東病院で遊離空腸移植による再建を施行した患者について，カルテを用いて後ろ向きに調査した。空腸弁採取時に撮影した写真をもとに，空腸動脈・静脈の位置関係を調べて 6 通り (A: 口側・腹側, B: 同側・腹側, C: 肛門側・腹側, D: 口側・背側, E: 同側・背側, F: 肛門側・背側) に分類した。

**結果:** 再建を施行した 78 例のうち，空腸弁採取時の写真，位置関係の記載があったのは 74 例だった。A: 36 例 (48.6%)，B: 8 例 (10.8%)，C: 9 例 (12.2%)，D: 10 例 (13.5%)，E: 1 例 (1.4%)，F: 10 例 (13.5%) であった。口側と肛門側では，口側が 46 例 (62.2%) と多く，腹側と背側では，腹側が 53 例 (71.6%) と多かった。

**考察:** 上腸間膜動脈は 79% が第一空腸静脈の腹側にあるという報告があり，今回は小腸間膜内でも同様の結果となった。以前当院で術中の吻合後の写真から空腸動脈・静脈の位置関係を調査したことがある。結果は腹側に位置しているものが 82% と今回の結果とはほぼ一致していた。しかし口側・同側・肛門側の比較では同側が 81% と多かった。吻合後の写真は腸管膜をある程度剥離し，血管配置を整えてから撮影したものであり，今回の結果が信頼できると考える。

### P-98) 両側精巣と陰嚢を温存し，臀溝皮弁により機能的・整容的再建を成し得た 1 例

多摩永山病院形成外科 中島大智・藪野雄大  
付属病院形成外科 小川 令  
再建外科・美容外科

**はじめに:** フルニエ壊疽は外陰部に発生する壊死性筋膜炎であり，デブリードマンにより陰嚢部の皮膚欠損を伴うため再建を要する。今回われわれは殿溝皮弁を用いて精巣を温存した上で陰嚢部の再建を行い良好な結果を得た 1 例を経験したため，文献的考察をふまえ報告する。

**症例:** 1 型糖尿病を有する 56 歳男性で，発熱，陰嚢部の腫脹，右臀部の疼痛を主訴に外来受診した。右臀部に圧痛を伴う皮下硬結あり，LRINEC score 5 点，CT 検査で右臀部から大腿内側にかけて膿瘍形成が疑われたため緊急デブ

リードマンを施行した。その後、2回のデブリードマンを行い、良好な肉芽形成が得られたため臀溝皮弁で陰嚢再建を行った。

**結果:**皮弁は生着し、創離開もなく経過良好のため第59病日に退院となった。両側の精巣も温存でき、男性機能も問題は認めていない。

**考察:**フルニエ壊疽では陰嚢皮膚の欠損と精巣の露出が問題となる。精巣が露出した場合、処置時の管理が難しいことや、疼痛管理や感染の制御を目的に摘出される場合がある。しかし、精巣と陰嚢皮膚は血流が異なるため温存し得るとされており、本症例は壮年期の男性で温存希望があったため温存する方針となった。また、海外の報告で再建方法のアルゴリズムが提唱されており Pudendal thigh flap 等が推奨されているが、会陰動脈の分枝を皮下茎とする臀溝皮弁は大きく安定した皮弁として挙上することができるため陰嚢部の再建に有用と思われた。

#### P-99) 先天性耳介変形に対する保存的治療の開始月齢と満足度の関連性の検討

八潮中央総合病院形成外科 高田明日香  
武蔵小杉病院形成外科 桑原 大彰・柘植琢哉・赤石論史  
付属病院形成外科・再建外科・美容外科 小川 令

**目的:**高度の変形を除く先天性耳介変形では、耳介軟骨の可塑性に依拠し生後早期の保存的治療が有効だが、明確な適応基準や開始期限は現状存在しない。今回われわれは先天性耳介変形に対する保存的治療の最適開始月齢と交絡因子について検討した。

**方法:**対象は日本医科大学武蔵小杉病院形成外科の先天性耳介変形外来を2018年3月から2021年8月に受診し保存的治療を開始した患児158人とした。①まず治療開始月齢ごとの手術回避率を検討した。②次に、アンケート調査を実施し、変形改善度との関連性を検討した。項目は治療効果満足度(5点満点)、妊娠週数、出生時体重、分娩方法、既往歴、家族歴、両親の出産時年齢と出身地、第何子かとした。本研究は倫理委員会の承認を経て実施し、解析はWelchのt検定を用いた。

**結果:**①手術回避率は生後0カ月が最高で以降徐々に低下し、生後5カ月を境とし顕著に低下した。②アンケート調査の有効回答率は64.6%であった。満足度は手術回避率で有意に高い結果であったが、そのほかの項目と変形改善度に関連性を認めなかった。

**考察:**先天性耳介変形では保存的治療の開始月齢が低いほど手術回避率は有意に高く、生後5カ月以内が治療開始時期の目安となる可能性が示唆された。ただし、初診時月齢で一律に保存的治療の適応を判断せず、個々の症例の変形の原因や軟骨の弾性を考慮して治療を行うことでより高い患者満足度が得られ、手術を回避しうる症例もあると考える。

#### P-100) 気管孔閉鎖術の検討と文献的考察

多摩永山病院形成外科 守屋江利子・藪野雄大  
付属病院形成外科・再建外科・美容外科 梅澤 裕己・小川 令

**はじめに:**呼吸管理目的に気管切開を施行した後にカニューレを抜去し、気管孔の自然閉鎖を期待するも閉鎖し得なかった症例に対し、局所皮弁術を用いた気管孔閉鎖術を施行した。9症例の検討と、文献的考察を報告する。

**症例:**症例は当科に紹介され手術加療を行った9症例である。

**結果:**すべての症例において気管壁の再建としてのHinge flapに加え局所皮弁術で創表面の閉鎖を行った。2例に対して支持組織として筋膜移植を併用し、皮膚欠損が大きかった7例に対しては胸鎖乳突筋を用いた筋弁を用いて気管孔閉鎖を行った。

**考察:**気切孔カニューレを抜去するも気管孔が閉鎖しない原因としては長期のカニューレ留置に伴う周囲組織の上皮化や、局所の血流不全に伴う影響などが示唆されている。長期の開存により嚥下機能への悪影響、喉頭筋群の廃用性変化、QOLの低下などが認められ、可及的に閉鎖を行うことが望ましい。難治化した気管孔においてはカニューレ抜去後に気管壁へ向けて上皮化してしまうことや周囲瘢痕といった上皮化のバランス、咳嗽を含む気流の変化による呼吸気管からの圧力、また気管孔周囲の解剖学的複雑性の三点を解決することが重要と考える。いずれの症例においても気管切開孔の開存期間およびカニューレ留置期間の有無を問わず創の離開を認めていない。低侵襲な手法で良好な結果を得ており、今後気管孔閉鎖の標準治療の一つとなり得ると考えた。

#### P-101) 当院における free PAP flap による乳房再建術 大腿深動脈穿通枝の血管走行についての検討

付属病院形成外科・再建外科・美容外科 亀谷美菜・青木 宏信・井上真梨子  
近藤 暁・多賀麻里絵・三羽 英之  
小川 令  
付属病院乳腺外科 栗田智子・武井 寛幸

**目的:**乳房再建においてPAP flapは近年多くの施設で行われている有用な自家組織再建の一つである。この皮弁は大内転筋・半膜様筋領域に穿通する大腿深動脈の穿通枝を用いて挙上する皮弁である。今回われわれは、造影CTを用いてこの穿通枝の本数や走行、解剖学的位置関係などを検討した。

**方法:**当院において2020年3月~2023年3月までに行った大腿深動脈領域のthin slice造影CT20例40側を3D化し、大腿深動脈とその枝である第一貫通枝から分岐する穿通血管の走行を検討した。

**結果:**第一貫通動脈は全例で認められた。大腿内側に穿通する太い穿通枝は、大腿深動脈基部から第一貫通動脈基部までに分岐する割合が100%(P1)、第一貫通動脈分岐以遠の大腿深動脈でから分岐する割合が約76%(P2)、第一

貫通動脈から分岐する割合が約 23% (P3) であった。P1, P2, P3 穿通枝のそれぞれの平均本数は 1.17, 0.92, 0.25 であった。

**考察：**当院では PAP flap の挙上には通常 P1/2 穿通枝を用いている。しかしながら P1 は臀溝よりも上方の大腿深動脈から分岐することがあり、根部までのアプローチが困難となることがある。P1/2 で有用な穿通枝がない場合、P3 穿通枝も含められる可能性がある。3DCTA といった視覚的な術前検査を行うことで詳細な血管走行を確認でき、安全性の高い手術を行うことができると考えられた。

### P-102) 戦略的な気管再建

付属病院形成外科・梅澤裕己・三羽英之・近藤 暁  
再建外科・美容外科 小川 令

**はじめに：**甲状腺癌の治療では近年では分子標的薬を含めた化学療法の発展に伴い手術適応も変化してきた。また気管再建では前腕橈骨皮弁などの発表が散見される。

今回われわれは気管浸潤を伴う甲状腺癌に対して腫瘍切除・気管合併切除後に肋骨・肋軟骨、大胸筋弁、D P 皮弁を用いて気管再建を行った。

#### 方法・結果：

**症例：**60 歳男性、甲状腺切除後、気管合併切除後は総頸動脈と気管との間に交通があるためシールドが必要となる状態であった。胸肩峰動静脈を血管茎とした大胸筋弁を挙上、同一視野に置いて肋軟骨を採取した。肋軟骨は半割し内部をくり抜き気管軟骨の形状に合わせた。ついで D P 皮弁を挙上し気管壁として気管側に縫い付けた。

D P 皮弁の裏に細工済みの肋軟骨を縫着しさらにそれを包み込むように大胸筋弁を縫い付けた。

術後皮弁および軟骨は生着し、6 週間後に気管孔閉鎖術を行った。

**考察：**当院では気管の修復および保護あるいは大血管の保護などのために大胸筋皮弁あるいは D P 皮弁が多く用いられている。大胸筋弁および D P 皮弁は古くからある手技であるが、操作の簡便さと合併症の少なさから特に下頸部の再建では第 1 選択と考えて良いと思われる。特に気管再建に関して大胸筋弁、肋骨、D P 皮弁の組み合わせは同一術野で完了すること、他の方法より侵襲を軽減させることができ、速やかに次の治療に移行できることから有用と考えられた。

### P-103) 逆行性指動脈脂肪弁と手掌部からの分層植皮による指尖部再建

付属病院形成外科・村上太志・小野真平・小川 令  
再建外科・美容外科

**背景と目的：**指尖部再建において使用される逆行性指動脈皮弁は、術後の皮弁うっ血と近位指節間 (PIP) 関節の拘縮が問題となる。これらの課題を克服するために、新たな術式：逆行性指動脈脂肪弁と手掌部からの分層植皮を開発したので報告する。

**症例：**指基部のやや掌側から逆行性指動脈脂肪弁を挙上する。脂肪弁を近位から採取することで、栄養血管の剝離を横連合枝までは行う必要がなくなり、PIP 関節付近まで留めた。指尖部欠損を脂肪弁で被覆し良好な指尖形態を再建後、手掌部からの分層植皮片で被覆した。術後 1 週間でタイオーバー固定を解除し、移植した脂肪弁と植皮片の良好な生着を確認した。術直後から PIP 関節の自動運動、夜間の伸展位固定を継続することで、PIP 関節の拘縮も生じなかった。

**考察：**本術式では、従来の逆行性指動脈皮弁よりも近位から脂肪弁を採取できるため、術後の皮弁うっ血が少なくなると考えられた。また、皮弁採取部に植皮を必要としないため、PIP 関節の拘縮が生じづらく、また、脂肪弁と分層植皮により整容的な指尖部再建が可能である。一方、手掌部に植皮片採取の瘢痕ができることや、脂肪弁の折り返し部分の厚みにより中節骨の輪郭が分厚くなるという問題がある。今後、症例の蓄積と治療アウトカムの評価を通じて、指尖部再建における新たな治療選択肢として確立していきたい。

### P-104) 当院における間質性肺疾患合併癌性胸膜炎に対する胸膜癒着術の後方視的検討

呼吸器内科学 磯 博和・宮永晃彦・戸塚猛大  
武内 進・中道真仁・松本 優  
齋藤好信・清家正博

**目的：**胸膜癒着術は滅菌調整タルクの使用が推奨されているが、間質性肺疾患合併例には有効性や安全性が十分に検討されていない。当院における間質性肺疾患合併肺癌に対する胸膜癒着術の有効性と安全性を後方視的に検討する。

**対象：**2011 年 1 月から 2022 年 6 月までに、間質性肺疾患合併肺癌に胸膜癒着術を実施した症例を対象とした。

**方法：**有効性は、癒着術 1 カ月後に胸部 X 線写真で胸水の再貯留を認めなかった症例を成功と判定した。安全性は癒着後 1 カ月以内に発生した有害事象を集計した。

**結果：**間質性肺疾患合併癌性胸膜炎は 47 名、当院はタルクとミノサイクリンを主に使用しており、同薬剤で胸膜癒着術を実施した患者は 26 名であった。背景肺はタルク使用群で薬剤性肺障害・放射線肺臓炎が 10/14 (71.4%) と多く、一方で特発性間質性肺炎は 10/12 名 (83.3%) とミノサイクリン群で多かった。癒着成功率はそれぞれ、9/14 名 (64.3%)、6/12 名 (50.0%) であった。重篤な有害事象は再膨張性肺水腫をタルクで 1 名、間質性肺炎増悪をミノサイクリンで 1 名認めた。重篤化した症例はパフォーマンスステータスが低く、肺癌以外の合併症を認めた。

**考察：**パフォーマンスステータスが保持された薬剤性肺障害・放射線肺臓炎の既往を持つ患者にタルクが有効かつ安全に使用できることが示唆された。学術集会では詳細を報告する。

### P-105) ケロイドの成長に伴う応力の継時的変化の有限要素法による解析

千葉北総病院形成外科 石井暢明・秋元正宇  
形成外科学 赤石諭史・小川 令

**背景:** ケロイドの発生・増悪には張力により増強する炎症が関与すると言われており、応力の有限要素法解析はすでに行われている。しかし、小さなニキビからケロイドが発生する過程の継時的な力学的変化は検討されていなかったため、今回検討を行った。

**方法:** Fusion 360 (Autodesk 社製) のソフトを用いて有限要素法解析を行った。円盤型のケロイドモデルを作成し、直径 5 mm から 5 mm 刻みに 10 個の相似モデルを作成し、真皮内からの発生を想定して皮膚モデルに埋め込み、皮膚を牽引する負荷をかけたときに発生する応力につき検討を行った。

**結果:** 真皮内にケロイドが留まっているモデルではケロイド本体全体に強い応力が分布していた。

ケロイドが真皮を超えて皮膚表面に現れ始めたモデルでは真皮に接する部分に円形に応力が分布するが、さらにケロイドが大きくなるとケロイド本体にかかる応力は牽引方向に集中していった。

ケロイドの真皮より表層には応力があまりかからなかった。ケロイド直下では脂肪内の応力は下がる傾向にあった。

**考察:** 尋常性ざ瘡より発生するケロイドは、小さいうちには球体として増大し、真皮を超える厚みを持つタイミングで方向性を持って増大する可能性が示唆された。また、真皮より表層と脂肪組織内では応力が低く、ケロイドの中央が平坦化傾向にあること、尋常性ざ瘡から発生したケロイドは原則筋膜に至ることが無いことと合致した。

### P-106) Excellent Outcome from Non-Total Scar Removal in Adherent Abdominal Scar Revision: A Case Report

Department of Surgery, Faculty of Medical and Health Sciences, Warmadewa University/Sanjiwani General Hospital

Loelita Lumintang

形成外科学 土肥輝之・小川 令

**Introduction:** A hypertrophic adherent abdominal scar-revision procedure, which is usually avoided due to its high risk, is performed without opening the abdominal cavity or complete scar removal.

**Case:** The procedure was performed on a 58-year-old woman with a scar extending from the umbilical to pubic area due to previous laparotomies. Only the epidermis and superficial dermal layer of the scar were removed, while the dermis was preserved. The surrounding skin was excised down to the subcutaneous layer, leaving a minimal margin. Flaps on both sides of the defect were advanced and sutured over the

remaining dermis.

**Discussion:** One year after the surgery, no hypertrophic scar or epidermal cysts were observed, and an aesthetically pleasing scar was reported.

### P-107) The Two Facing Square Flaps Method for Release of Anterior and Posterior Axillary Line Burn Contractures

Division of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, University of Toronto

Whitney L. Quong

形成外科学 小川 令

With improved burn outcomes and survival rates, the focus of management in large burns has shifted from merely survival toward optimizing of form and function for the burn survivor. With unique structural features and functional demands however, the axilla is prone to contracture formation, and remains a challenge to reconstruct. Contracture recurrence is also common in this anatomic area. Where contractures involve both the posterior and anterior axillary lines, the two facing square flaps method is a suitable choice, and can be applied broadly in for a wide range of patients. The flap design is flexible, and also relatively safe with a adequate blood supply. Superior lengthening of approximately 3-4 times can be achieved, and is maintainable. In this surgical technique paper, we describe the strategy of the two facing square flaps, and present two patterns of its application, with representative cases of this local flap method.

### P-108) 日本医科大学におけるケロイド・肥厚性瘢痕治療の最新治療アルゴリズム (NMS Protocol)

付属病院形成外科・小川 令・土肥輝之・土佐眞美子  
再建外科・美容外科  
武蔵小杉病院形成外科 赤石諭史

**背景:** ケロイド・肥厚性瘢痕治療は、最近 10 年で各段に進歩している。日本医科大学では NMS Protocol としてその最新の治療法を報告してきた。

**方法:** 日本医大における治療の変遷を後方視的にレビューし、ケロイド・肥厚性瘢痕研究に裏付けられた、現在の最新治療法に至る経緯を解析した。

**結果:** ケロイド・肥厚性瘢痕の形成・悪化を促進する危険因子には、局所因子 (創傷/瘢痕にかかる張力)、全身因子 (高血圧など)、遺伝因子 (一塩基多型など)、生活週間因子が含まれる。肥厚性瘢痕の治療は瘢痕拘縮の重症度によって異なり、重度の場合は、手術が第一選択となる。それ以外は、保存的治療を選択する。ケロイドの治療は、それらが小さいか単一か、大きい複数かによって異なる。小さい/単一のケロイドは、手術を含む集学的治療によって根治的治療が可能である。大きい/複数のケロイドの場合



は、体積/数を減らす手術が選択肢となる。治療の核は、手術、放射線治療、デプロドンプロピオン酸エステルプラスターである。

**結論:**ケロイド・肥厚性瘢痕の治療が大幅に改善されてきたが、薬剤の開発は急務である。

#### P-109) 肉芽およびケロイド組織における血管内皮前駆細胞の局在と役割

形成外科学 市野瀬志津子・土肥輝之・小川 令

**目的:**肉芽およびケロイド組織では、多くの血管形成が認められる。血管形成において血管内皮前駆細胞 (EPCs, endothelial progenitor cells) は創傷部位に集積し、血管修復および再生に重要な役割を果たすとされる。しかし EPCs の局在とその役割は不明である。われわれは、肉芽およびケロイド組織において、CD34 陽性 EPCs の局在と EPCs 由来とされるエクソソームの局在を免疫組織化学で検索したので報告する。

**対象および方法:**対象は、日本医科大学でケロイドの手術を受けた4名と皮膚潰瘍の手術を受けた1名。術前に同意を得た患者様に対し、採取した皮膚片は、固定、脱水、エポソ包埋、超薄切し、光顕および透過電顕で観察した。

**結果:**1. 肉芽組織の血管は多くは CD34 陽性であった。これらの細胞は血管内に集積しており、血管が閉塞している所見が得られた。

2. ケロイド組織の血管の多くは CD34 陽性であった。血管周囲には血漿成分の漏出が確認された。細胞外基質中にも CD34 陽性細胞が確認され、同時に多数のエクソソーム粒子も確認された。

**考察:**肉芽組織において、CD34 陽性細胞は、血管内皮前駆細胞 (EPCs) であることが考えられ、EPCs は血管内に集積し、血管を閉塞させたことが示唆された。ケロイド組織では、CD34 陽性細胞が多く認められ、EPCs による血管新生が起こっている可能性が考えられた。またこれらの新生血管の周囲には血漿成分の漏出が認められ、血管透過性に富んでいることが示唆された。肉芽およびケロイド組織の EPCs の挙動の違いに局所の血流が関与していることが推察された。

#### P-110) 壊疽性膿皮症より発生した前胸部ケロイドの治療法

会津中央病院形成外科・美容外科 西條優作  
武蔵小杉病院形成外科 桑原大彰・赤石愉史  
武蔵小杉病院皮膚科 伊東慶悟  
付属病院形成外科・  
再建外科・美容外科 小川 令

**目的:**ケロイドは真皮網状層の傷害から生じる皮膚の線維増殖性疾患である。また壊疽性膿皮症 (pyoderma gangrenosum, PG) は潰瘍を生じる皮膚疾患であり、好中球異常が関与している。術後創部に生じる PG を post-surgical pyoderma gangrenosum (PSPG) と呼ぶ。今回、

PSPG の治療過程でケロイドの再発を認めた症例を経験し、ケロイドの治療法選択に苦慮したため報告する。

**症例:**24歳女性、特発性前胸部ケロイドに対して摘出術、皮弁作成術を行った。手術から1年後、前胸部の創中央部より皮膚の糜爛が出現し潰瘍となった。壊疽性膿皮症を疑い、ステロイド内服と抗 TNF- $\alpha$  抗体の皮下注射により創閉鎖を認めた。しかし、上皮化部分より徐々に隆起・硬結を認め、上皮化部分にケロイドの再発と診断した。

**考察:**小さな皮膚外傷により生じる PG はパテルギーと呼ばれ、注射後に生じる報告もある。PG を既往にもつ患者の手術において、PG を予防する方法にはステロイドや免疫抑制薬の投与が挙げられるが確立された方法ではない。しかし手術時に活動性 PG を有する患者の 81.7% (76/93 例) は PSPG を発症しなかったという報告もある。そのため活動性 PG や PG を疑う既往歴があった際に、その既往歴がケロイド手術の禁忌になるかどうかは不明である。

**結論:**PG を契機に生じたケロイドに対しての再手術は慎重に行うべきであり、保存療法を選択した場合はケロイドに対するケナコルト注射の針刺激がパテルギーを生じさせる可能性があるためステロイドテープ貼付による治療が安全である。

#### P-111) 傷のケアおよびテープ固定の重要性

付属病院形成外科・土肥輝之・小川 令  
再建外科・美容外科

傷は、手術や外傷による体表面の組織の損傷である。手術の傷は、経皮的アプローチでは目的臓器まで皮膚全層、皮下、筋肉レベルまで切開して縫い閉じるが、その縫合した傷あとでは、創傷治癒機転が働いて触れ合う創面同士が炎症期、増殖期、成熟期を経て修復していく。手術後の傷あとのように元の解剖学的位置に戻した線状の瘢痕 (1 次治癒創) でも、しっかりした強度になり創傷治癒が完了して落ち着くまでには、3~6 カ月かかると言われている。過剰な線維化を特徴とする異常瘢痕であるケロイド・肥厚性瘢痕は、特に日常生活で強い張力がかかる部位に発生しやすく、脆弱かつ伸展性の乏しい術後早期の瘢痕に直接この張力がかかることで、ひずみやストレスを生じ、炎症・過剰な線維化が持続し、創傷治癒が完了せずに目立つ瘢痕 (異常瘢痕) になってしまう。そのため、可能な限り適切な傷のケアやその後のテープ固定等によってこれらの異常瘢痕や醜形瘢痕の発生を抑制することが重要となる。本演題では、適切な傷のケアや傷あとに対するテープ固定法について具体的な症例を交えて概説したい。

#### P-112) Tissue clearing of human skin and scars

形成外科学 Long Nguyen・土肥輝之・小川 令  
先端医学研究所 高野晴子・福原茂朋  
病態解析学部門

**Purpose:** Most of the tissue's invisibility arises from the absorption and scattering of light, making it difficult to observe the 3-D structure. In this study, we applied

tissue clearing methods to human skin and scar samples for the first time to identify abnormal scar structures, which are commonly a concern in plastic surgery.

**Method:** Combinations of chemical and physical processes are performed on human skin and scar tissues using the CUBIC and iDISCO protocols in order to achieve tissue transparency.

**Results:** Among the two methods, iDISCO yielded superior results, rendering most of the tissue structures transparent.

**Conclusions:** Tissue clearing can be used on skin and scar tissue; however, it must be combined with immunohistochemistry utilizing specific antibodies to highlight structures of interest.

### P-113) 手の癬痕拘縮における患者満足度研究

付属病院形成外科・**児玉芳裕・小野真平・小川 令**  
 再建外科, 美容外科

**背景:** 手の癬痕拘縮は, 関節上の癬痕が原因となり関節可動域の制限が生じる。また, 患者の外見に対する心理的な影響や社会的な悪影響をもたらすことがある。手の癬痕拘縮は, 拘縮を解除し, 生じた皮膚欠損を植皮や皮弁で被覆する癬痕拘縮形成術が一般的である。手術介入による機能面(関節可動域)の改善に関する報告は数多く存在するが, 整容, 患者満足度, 社会的な生活の質(QOL)に関する評価は不十分である。

**目的:** 癬痕拘縮形成術を受けた患者の治療アウトカムを患者の主観を含めて定量評価することである。

**対象と方法:** 2023年1月~6月に癬痕拘縮形成術を受けた8例の患者を対象にした。調査項目は, 関節可動域, 痛み(numeric rating scale: NRS), MHQ-Jを使用し, 術前と術後での比較を行った。さらにMHQ-Jの総合スコアとその下位分類のスコアとの相関を統計的に分析し, 各領域が患者満足度にどの程度影響を与えているかを検討した。

**結果:** すべての症例で関節可動域の拡大, 痛みの減少, 患者満足度の向上を認めた。患者満足度の向上には, 手の機能と日常生活での制約の改善が大きく寄与していることが確認された。一方で, 痛みや整容面の患者満足度への影響は限定的であった。

**考察:** 癬痕拘縮形成術において, 関節可動域の拡大が患者満足度の向上に最も寄与することが明らかとなった。

### P-114) 傷に対する心理の考察(気にしているのは本人か周りか)

武蔵小杉病院形成外科 **赤石諭史**  
 付属病院形成外科・再建外科・美容外科 **小川 令**

**目的:** 皮膚外傷受傷後に多くの人が外見の変化に対して恐怖心を抱く。また, 多くの映画, 漫画やおとぎ話などでは, 悪を描写するために顔面などの傷を印象付けようとする。では果たして, 「傷=悪」というイメージを避けるとい

う単純な理由で, 多くの人は外傷後の傷を心配するのでしょうか。今回, 傷の外見が心理に与える影響を分類し, 体系的に整理する。

**方法:** 傷を, ①ファッション, ②外見に対する個人の認識, ③ステイグマ化の三つに分類し, それぞれについて患者の心理的影響を考察する。

**結果:** ①スカリフィケーションなどのアフリカ大陸に古来からある儀式的癬痕形成から, 現在においては立体的な刺青というようなファッションとして一部で受け入れられている。②デジタル化により画像の加工修正が一般的となり, 現代人の美的基準が大きくずれてきている。また, 外見至上主義が大きく広まることにより, 容姿のわずかな変化に敏感となっている。③コロナを経験し, 「外見の烙印」として, 病気回避システムが過剰に反応している。

**考察:** 患者や周囲の傷に対する考え方が, デジタル化, 外見至上主義の流行, コロナ禍など, この数年の時代の変化が大きな影響を与えている。多くは患者に対する悪影響であるが, それを啓蒙によって改善することは困難であり, 時代の変化によるものであると考えられる。

### P-115) TcPO<sub>2</sub>測定値から考える重症下肢虚血の周術期管理

付属病院形成外科・**遠藤竜一郎・久保村憲・江浦重義**  
 再建外科・美容外科 **野村 怜海・小川 令**

**目的:** 経皮的酸素分圧(transcutaneous oxygen tension: 以下TcPO<sub>2</sub>)は重症下肢虚血(critical limb ischemia: 以下CLI)において仰臥位TcPO<sub>2</sub>40 mmHg以上であれば創傷治癒を見込めるとされ, 下肢切断の高位判定に使用されてきた。周術期酸素吸入療法は高気圧酸素療法に代表されるように血中酸素量を増加させ, CLIの創傷治癒を促進する可能性がある。一方で人工透析中には下肢血流量およびTcPO<sub>2</sub>が低下し, 創傷治癒遅延の原因となることが知られている。今回CLI患者への周術期酸素投与が創傷治癒に寄与する事を期待し, 治療過程でのTcPO<sub>2</sub>測定値の集積を行い, 患者背景に沿った最適な周術期管理を検討した。

**方法:** 健常者, CLI患者, CLI+人工透析患者に対し, 両側大腿, 下腿で平常時, 酸素(3 L/分と5 L/分)投与時, 人工透析時, 貧血是正のための赤血球輸血後やアルブミン製剤投与後のTcPO<sub>2</sub>を測定した。またその際のSpO<sub>2</sub>, 呼吸数, 体温, 環境温度も測定した。

**結果:** 酸素投与後, 平常時と比較して健常者ではTcPO<sub>2</sub>は有意に上昇し, CLI患者では軽度上昇~著変なかった。CLI+透析患者の透析時では平常時より下腿のTcPO<sub>2</sub>は低下し, 酸素投与後もTcPO<sub>2</sub>は軽度上昇~著変なかった。赤血球輸血後およびアルブミン製剤投与後のTcPO<sub>2</sub>は平常時・酸素投与時共に有意に上昇した。

**考察:** 組織への酸素供給量は $\text{delivery O}_2 = \text{心拍出量} \times (\text{Hb} \times 1.34 \times \text{SpO}_2 + 0.0031 \times \text{PaO}_2)$ で規定され, TcPO<sub>2</sub>に影響する。酸素, 赤血球輸血, アルブミン製剤投与はSpO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, Hb, 心拍出量を増加させるため, 周術期に適切に投

与されるべきと考えられた。

### P-116) 難治性踵骨慢性骨髓炎に対し、iSAP、iMAP を用いて治療を行った 1 例

明理会中央総合病院形成外科 下元麻梨子  
 付属病院形成外科・梅澤 裕己・小川 令  
 再建外科・美容外科  
 明理会中央総合病院整形外科 戸張 佳子

**目的:** 慢性創傷や遷延する外傷後の骨髄炎に対し、骨軟部組織の感染創に管を留置し、局所に高濃度抗菌薬を持続注入し灌流させる治療 CLAP (continuous local antibiotic perfusion) がある。特に軟部組織、骨髄組織に対するものをそれぞれ iSAP (intra-soft tissue antibiotics perfusion), iMAP (intra-medullary antibiotics perfusion) という。今回われわれは、難治性踵骨慢性骨髄炎の治療に対し、iSAP、iMAP を用いた症例を経験したので報告する。

**方法:** 症例は 27 歳男性。工事現場で転落し右足 pilon 骨折、左踵骨骨折を受傷した。観血的整復術後に創が離開し、骨癒合するまで外用薬治療を行った。プレート抜去後に踵骨内より排膿を認め、NPWT および外用薬治療を継続したが、感染の再燃を繰り返していた。初回手術より 3 年 85 日後に根治目的に骨髄炎/骨結核手術、iSAP、iMAP 施行後、骨移植・閉創を行った。

**結果:** 術後一部創離開したものの、外用薬治療を継続し閉創した。現在感染や潰瘍の再発徴候なく経過をみている。

**考察:** 一般的にゲンタマイシンを経静脈投与時の組織移行性は低く、骨組織への移行性は 10~20% との報告がある。一方で慢性化した感染創の細菌を抑制するためには、高濃度の抗菌薬の投与が必要となり、今回使用したゲンタマイシンの濃度は 1,165  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。本症例では iSAP および iMAP を行うことで、直接感染創に高濃度の抗菌薬を局所に持続注入し灌流させることができた。これにより細菌増殖抑制に必要な薬剤量を投与でき、創内の洗浄効果、局所陰圧閉鎖療法効果も相まって創傷治癒の促進につながったと考えられる。

### P-117) 両下肢切断後に発生した仙骨部褥瘡の 1 例

千葉北総病院形成外科 石黒 昂・石井暢明・秋元正宇  
 形成外科学 小川 令

**目的:** 本邦における褥瘡の好発部位は仙骨部、尾骨部、坐骨結節部、踵骨部、大転子部である。さらに褥瘡発生予防として体位変換やポジショニング、背抜きなどの体圧、ズレ力をコントロールする看護技術が広く知られている。今回、両下肢切断後に仙骨部褥瘡が発生した症例を経験したため、両下肢切断後の褥瘡発生のリスクについて報告する。

**症例:** 85 歳男性。両足趾糖尿病性虚血性難治性潰瘍に対し、左下腿切断を施行し、その 1 カ月後に右下腿切断を施行した。壊死が進行したためさらに 1 カ月後に両側大腿切断を行った。両下肢切断後の仙骨部褥瘡の体圧は 138 mmHg (用いた測定器はパーム Q<sup>®</sup> (ケーブ株式会社))

と、褥瘡発生危険圧 32 mmHg を遥かに上回っていた。褥瘡発生予防として BIGCELL<sup>®</sup> (ケーブ株式会社) を導入していたが、褥瘡が発生してからわずか 1 カ月で褥瘡の深達度が d2 から D4 へ進行した。全身麻酔下に壊死組織のデブリードマン、臀部からの局所皮弁術により閉創に至った。

**考察:** 今回は通常通りの褥瘡発生予防に努めていた。しかし、両下肢を切断することで体圧の仙骨部への集中、体位変換後のズレ、股関節拘縮による良肢位保持のコンプライアンス悪化など、両下肢切断による重心移動を考慮した介入ができなかったことが褥瘡悪化の一因と考えた。両下肢切断後の患者においては術後の除圧について細やかな検討が必要である。

### P-118) 貧血の精査で偶発的に診断に至ったフルニエ壊疽合併直腸癌の 1 例

千葉北総病院形成外科 中曾草馬・石井暢明・秋元正宇  
 形成外科学 小川 令

**緒言:** フルニエ壊疽は会陰部を中心に生じる壊死性軟部組織感染症で、大腸癌が原因となることは比較的まれである。今回われわれはフルニエ壊疽治療中に直腸癌の診断に至った 1 例を経験し、注意が必要であると考えたため文献的考察を加え報告する。

**症例:** 症例は 53 歳男性で、会陰部の膿瘍を主訴にフルニエ壊疽の診断で当院へ救急搬送となった。入院翌日にデブリードマン、両側高位精巣摘出術、膀胱瘻増設術、人工肛門造設術を行った。複数回のデブリードマンの後に貧血が持続したため、第 30 病日にストマより下部内視鏡を施行したところ、横行結腸癌を認めた。第 68 病日に追加で肛門側の下部内視鏡検査を施行したところ、S-Rs 部に 1/2 周性の隆起性病変を認めた。病理学的検査では、stage IIIb (pT3 N2a cM0) の中分化管状腺癌であった。その後は腹腔鏡下左結腸癌切除、化学療法、ストマ閉鎖術を行い、術後 24 カ月の時点で再発なく経過している。

**考察:** 海外を含めた過去の報告におけるフルニエ壊疽合併直腸癌の 49 例のうち部位ごとに、Rs7 例、Ra6 例、Rb27 例、P3 例、不明 6 例であった。直腸癌患者にフルニエ壊疽が発症したものが 13 例、フルニエ壊疽を契機に大腸癌が診断されたものが 36 例であった。

**結語:** フルニエ壊疽の原因として消化器悪性腫瘍、特に直腸癌が挙げられることを念頭におき、全例で下部内視鏡の検討をするべきであると考えた。

### P-119) 褥瘡の局所皮弁創離解に対し incisional VAC で救済した 1 例

湘南鎌倉総合病院 渡邊紅実・落 智博・鶴ヶ谷裕太  
 形成外科・美容外科 上田百蔵

**目的:** 保存的治療で改善が見込まれない褥瘡に対しては、しばしば局所皮弁による外科的再建が行われるが創離解の頻度も高い。今回われわれは、臀部褥瘡に対する局所

皮弁術後の創離解に対して、incisional VAC で創閉鎖した 1 例を報告する。

**対象および方法：**72 歳男性、脊髄リンパ腫による下半身麻痺患者の仙骨部褥瘡が感染し、切開し良好肉芽形成後に、右臀部より上臀動脈穿通枝で栄養される VY 前進皮弁で再建を行った。術後 13 日間腹臥位とし、14 日目に仰臥位としたところ皮弁下血腫が発生した。術後 21 日目に創離解部を再縫合する際、皮下はラフに縫合し、創間に VAC のフォームを詰めて incisional VAC を開始し、7 日間継続した。再縫合後腹臥位を 32 日間継続した後に安静度を徐々にあげた。

**結果：**再縫合後 49 日後に創離解を認めず退院とした。196 日後時点で再発を認めず経過良好である。

**考察：**拘縮のある褥瘡患者では、術後の体位管理が難しい。麻痺患者では患部の疼痛を感じないために定期的な除圧を守れず、上半身の筋力で生活しようとした結果ずり応力が発生することも多い。これらが褥瘡の皮弁術後に創離解する原因だと考えられる。また、栄養状態が悪い患者では多量の滲出液が発生し、皮弁生着不良が起こる。褥瘡の局所皮弁を incisional VAC で管理することで、滲出液のコントロールや皮弁固定性の強化が可能となる。今回、皮弁救済において incisional VAC で良好な結果が得られた。今後も症例を重ねて検討していく必要がある。

#### P-120) Lumbar Sympathetic Ganglion Block Facilitates Wound Healing in a Rat Ischemic Hindquarter Model

武蔵小杉病院形成外科 庄司真美・桑原大彰・赤石諭史  
形成外科学 小川 令

**Background:** Lumbar sympathetic nerve block (LSNB) improves blood flow in the lower limbs and relieves pain involving the sympathetic afferents. This study examines the use of LSNB, but there are no reports of its use for the purpose of wound healing. Therefore, the authors planned the following study.

**Methods:** An ischemic limb ulcer was created on both lower limbs using a rat model (N=18). The rats were divided into three groups, namely, A, B, and C. Group A received LSNB on one side (N=6). Group B was sprayed with basic fibroblast growth factor preparation (trafermin/fiblast) on one side (N=6). Group C was used as a control (N=6). Lower limb temperature and the ulcer area were measured over time in each group. Furthermore, the correlation between the ulcer temperature and the ulcer area reduction rate was analyzed.

**Results:** Group A had higher skin temperature on the LSNB-treated side than on the nontreated side ( $P=0.0022 < 0.05$ ). Regarding the correlation between the average temperature and the ulcer area reduction rate, the correlation coefficient was as high as 0.691 in group A.

**Conclusions:** In the LSNB group, the skin temperature increased and the ulcer area decreased significantly. Conventionally, LSNB has been used for pain relief purposes, although the authors consider that it will be useful in the treatment of ischemic ulcers and that it is a potential treatment option for future chronic limb ischemia/chronic limb-threatening ischemia cases.

#### P-121) 外傷を契機に下腿の皮下深部解離性血腫をきたした真性多血症の 1 例

付属病院形成外科・加藤大敢・小野真平・久保村憲  
再建外科・美容外科 小川 令

**緒言：**外傷を契機に下腿の皮下深部解離性血腫をきたした真性多血症患者の手術例を報告する。真性多血症患者は手術侵襲に伴い大量出血や血栓症をきたす危険性があるため、手術侵襲を最小限にし、術後モニタリングを慎重に行うことで良好な治療経過を得ることができた。

**症例：**89 歳の女性患者で、当院の血液内科で真性多血症の治療を受けていた。患者は 7 日前に施設で右下腿を打撲し、その後、血腫が徐々に拡大し、疼痛が悪化したため当院の形成外科に搬送された。血液検査では赤血球数、ヘモグロビン値、血小板数の増加を認めた。CT 検査で下腿皮下に巨大な血腫を確認し、その上部皮膚の壊死を認めたため、壊死部のデブリードマンと血腫の除去手術が行われた。術後は患部の挙上と冷却を継続し、新たな出血の有無を頻回に確認した。術後、重篤な合併症は生じず、患者は 10 日目に退院した。その後、外来治療が継続され、創傷は上皮化傾向を示している。

**考察：**真性多血症は慢性骨髄増殖性疾患であり、汎血球増加症を引き起こす。本疾患は血栓症や出血傾向を増加させるため、慢性的な播種性血管内凝固症候群 (DIC) の前段階と考えられている。過去には外科手術後に大量出血や DIC を引き起こした症例が報告されている。真性多血症の既往がある症例では、患者の安全性と治療効果を最大限に高めるために適切な手術計画と術後管理が不可欠である。

#### P-122) マクロファージ由来ゲルゾリンは皮膚創傷治癒における線維芽細胞の遊走を促進する

形成再建再生医学 豊原 瑛理・土肥輝之・小川 令  
微生物学・免疫学 佐々木文之・森田林平

**目的：**皮膚に傷ができると損傷部では炎症を誘発し (炎症期)、続く線維芽細胞の遊走、血管新生や肉芽形成 (増殖期)、さらに組織の再構築 (成熟期) を経て治癒に至る。マクロファージなどによって誘導される炎症応答は感染防御や増殖期への移行において重要な過程であるが、炎症の遷延は創傷治癒遅延や異常瘢痕の形成に繋がるなど QOL を著しく低下させる。われわれは炎症応答や細胞死を惹起するシグナル NLRP3 インフラマソームの新規制御因子について研究を行っており、その一つとしてゲルゾリンの同定

に成功している。本研究ではマクロファージ由来ゲルゾリンが皮膚創傷治癒に与える影響について調べた。

**方法:** マクロファージ特異的ゲルゾリン欠損 (*Gsn*-cKO) マウスおよび対照 (*Gsn*-cont) マウスの背部に皮膚欠損創を作製し、線維芽細胞マーカー ( $\alpha$ SMA や Vimentin) の免疫蛍光染色を行った。次に、大腸菌より精製した組換えゲルゾリンタンパク質を用いて、線維芽細胞のスクラッチアッセイを行った。

**結果:** *Gsn*-cKO マウスにおける創傷部位の線維芽細胞マーカーの陽性細胞数は、*Gsn*-cont マウスと比べて減少傾向にあった。また、ゲルゾリンの添加により、線維芽細胞の遊走が促進した。

**考察:** ゲルゾリンがどのように線維芽細胞の遊走能の促進に寄与するのか、その分子機序については今後の検討課題である。

### P-123) CD206 陽性マクロファージは創傷治癒を制御する

代謝・栄養学 本田 梓・小池博之・早川清雄  
大石由美子

形成再建再生医学 土肥 輝之・小川 令

**背景と目的:** マクロファージは多彩な機能を持ち、創傷治癒をはじめとした生体の恒常性の維持に必須である。組織マクロファージの一部は M2 様の炎症収束形質を示し、代表的な表面マーカーとして CD206 が知られている。創傷治癒の過程において CD206 陽性マクロファージが増加することが知られているが、CD206 陽性マクロファージが創傷治癒を制御する分子機序は明らかではない。そこで、CD206 陽性マクロファージを時期特異的に欠損できる CD206DTR マウスを用い検討した。

**対象と方法:** 時期特異的に CD206 陽性細胞を欠損させることができるマウス (CD206DTR-Tg マウス) と野生型のマウスを用いた。双方のマウスに背部皮膚全層欠損創を作成し、ジフテリア毒素を 300 ng/body ずつ、1 日おきに腹腔内投与した。連日撮影した創部写真による評価と、上皮化後の創部の病理学的評価を行った。また受傷後 5 日目で創床を採取し、フローサイトメトリーを用いて線維芽細胞や免疫細胞を細胞表面マーカーにより分類し評価した。

**結果:** 受傷後 5 日目の CD206DTR-Tg マウスの創床では CD206 陽性細胞数が野生型マウスよりも大きく減少していることを確認した。また創閉鎖が受傷後 5 日目より有意に遅延し、受傷後 14 日目の創部の HE 染色像では肉芽の厚さが減少していた。これらのことから CD206 陽性マクロファージは、創傷治癒過程の増殖期により深く寄与している可能性が示唆された。

**考察:** CD206 陽性マクロファージ欠損マウスモデルによる解析は、創傷治癒の病態解明につながると期待される。

### P-124) マウス尾リンパ浮腫モデルにおけるラミニンペプチド YIGSR の役割

形成再建再生医学 栄 由貴・高田弘弥・市野瀬志津子  
小川 令

**背景:** がん切除後のリンパ浮腫など 2 次性リンパ浮腫の患者数は世界的にも増加の一途を辿っているが、根治的な治療法はなく、そもそもリンパ浮腫の詳細なメカニズムについては不明な点が多い。事前の実験でリンパ浮腫の状態では、67 kDa Laminin Receptor (67LR) の遺伝子発現が増加すること、ラミニンの分布が変化することがわかっており、ラミニンペプチドがリンパ管新生に適した微小環境作りに寄与するのではないかと仮定し、以下の実験を行った。

**方法:** マウス尾でリンパ浮腫モデルを作成し、ラミニンペプチドで 67LR を活性化する YIGSR-NH<sub>2</sub> (3.86 mM) 腹腔内注射群と生理食塩水腹腔内投与群で尾の周径を比較した。得られた組織の組織学的染色、免疫染色、qPCR で定量解析した。また、リンパ浮腫過程の経時的な細胞形態変化を透過型電子顕微鏡を用いて観察した。

**結果:** 実験群では対照群と比較して尾の周径が 27% も有意に小さく、リンパ浮腫の抑制を認めた。電子顕微鏡画像は、リンパ浮腫時の細胞間接着の喪失を YIGSR-NH<sub>2</sub> が抑制することを示した。

**考察:** ラミニンペプチド YIGSR-NH<sub>2</sub> はリンパ浮腫の改善に寄与し、今後の新しい治療法の選択肢の一つになり得る可能性がある。しかし、どのようなメカニズムでリンパ浮腫を抑制しているのかについては今後も追加の実験が必要である。

### P-125) 在宅創傷治療用ウェアラブル振動装置に関する研究開発

形成外科学・抗加齢予防医学講座 高田弘弥・下山明日香・小川 令  
薬理学 坂井 敦

**目的・対象:** 褥瘡治療において携帯型の陰圧閉鎖創傷治療システムが近年適用されているが、陰圧をかけるゆえにエアリークや、逆に圧迫による疼痛や、閉鎖性のため感染抵抗性が低いデメリットも存在する。

**方法:** そこで、在宅創傷治療向けに、小型軽量のウェアラブルタイプの接触振動加速度発生装置を試作した。薄型のピエゾアクチュエータは最大加速度 35 G、振動周波数は可変でき、創傷や筋損傷治療の報告がある全身性微振動刺激装置を超える振動刺激を発生する。今回は、マウスや細胞レベルから創傷治癒を評価した。

**結果:** 創傷治癒モデル正常マウスに振動刺激 (45 Hz/正弦波/30 分/120 V) を創作成直後から連続 3 日間与え、4 日目からは経過観察した。その結果、5 日目で振動が創閉鎖を無処理より 9.5% 有意に加速し、わずかな振動で創閉鎖を促進した。次に、ヒト皮膚微小血管内皮細胞をコラーゲン薄層上に播種し、振動刺激 (45 Hz/正弦波/45

秒/120 V) 負荷時の細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度変化をリアルタイムイメージングしたところ、振動刺激によって細胞が一つずつ別々に応答を示した。

**考察：**試作機は制御方式や出力が大幅に改善され、観察された  $\text{Ca}^{2+}$  応答は血管新生過程に特徴的な応答であり、創傷治癒促進に関与していると考えられる。褥瘡・潰瘍などの創傷治療専門領域における医療現場の要望を製品設計にフィードバックし、本年度中のプロトタイプ装置開発を目指す。

#### P-126) 新規脱毛治療薬の検討

付属病院形成外科・山本寛也・高田弘弥・小川 令  
再建外科・美容外科

**背景：**脱毛症に対する治療では、ガイドラインにおいてミノキシジルの外用、男性においてはフィナステリドやデュタステリドの内服が推奨度 A とされているが、治療はいまだに限られたものしかなく、局所発毛が難しいのが現状である。

**目的：**認知症治療薬ドネペジルの外用に発毛効果がある可能性が知られている。今回われわれは、ドネペジル外用による発毛効果の検証や、剤型をゲル化することによる発毛効果の促進が得られないか検討をした。

**方法：**背部を剃毛した、雄の C57BL/6JmsSlc マウスを用いて、コントロール群、1%ドネペジル水溶液塗布群、1%ドネペジル水溶液をサンジェロースでゲル化し塗布した群に分け、発毛の経過を観察した。

**結果：**コントロールと比較し、ドネペジル塗布群で発毛が促進していると考えられた。一方、ゲル化群においては更なる発毛促進効果は認めなかった。

**考察：**認知症治療薬ドネペジルは経皮吸収型製剤が製品化され、徐放剤の開発も進められている。一方で同薬剤は発毛への応用はまだ進んでおらず、発毛効果をより有効な剤型で、簡便に得ることができれば、新規の脱毛症治療薬となり得ると考えている。今後、剤型のさらなる検討や、発毛遺伝子の変化も検証していく予定である。

#### P-127) 疼痛や苦痛を伴う創処置における効果的な鎮静と鎮痛に関する検討

付属病院形成外科・秋山 豪・小野真平・小川 令  
再建外科・美容外科

**目的：**形成外科での創処置において患者が疼痛や苦痛を訴えることがあるが、処置時の鎮静や鎮痛に関する明確なガイドラインはない。安全で効果的な鎮静と鎮痛に関して検討した。

**方法：**2021年4月～2022年9月、当科に入院した患者のうち創処置に疼痛や苦痛を訴えた症例を対象にした。鎮静薬としてミダゾラム、鎮痛薬としてフェンタニルを使用した。ミダゾラムは初回投与量 1.25 mg とし 5 分ごとに鎮静の深さを評価し、不十分な場合は 1.25 mg ずつ最大 5 mg まで投与を行った。鎮静の深さは軽度から中等度を目標とした。フェンタニルは処置前および中盤で 0.05 mg ずつ投

与を行った。処置前よりマスク酸素投与を行いモニター下に処置を行った。患者管理を行う医師を別に配置し、処置終了後もモニター管理を 30 分継続した。調査項目は処置時の合併症の有無、処置後の患者満足度とした。

**結果：**8名の患者に対して処置時の鎮静・鎮痛を行った。患者の年齢は 30～83 歳であった。処置内容は、植皮術後の抜釘が 4 例、難治性潰瘍の NPWT 交換が 3 例、止血処置が 1 例であった。基礎疾患は高血圧 1 例、糖尿病 1 例であった。8 例中 2 例で処置後に一過性に酸素飽和度が低下したが経過観察のみで軽快した。全症例で前向き健忘を認め、高い満足度が得られた。

**考察：**今回提示した方法で重篤な合併症なく安全に鎮静・鎮痛を行うことができた。健忘を伴うため患者満足度が高かった。今後、より安全な方法について検討を重ねたい。

#### P-128) Embedded ring syndrome の様に環指へ指輪が徐々に刺入・埋没するも放置し圧痛・腫脹を主訴に来院した 1 例

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

**はじめに：**手指の腫脹を主訴とする症例の大部分は指尖部などからの感染による蜂窩織炎であり、異物による感染も含まれる。今回われわれは指輪の緩徐な刺入・埋没により Embedded ring syndrome (以下 ERS) となった蜂窩織炎を経験したため文献的考察を交えて報告する。

**症例：**57 歳女性。既往歴：統合失調症。約 1 カ月前に指輪を装着した後より指輪がめり込んでいき数日前より左環指に圧痛・腫脹を認めたため前医を受診した。金属片らしき異物を創部に認め当院へ紹介となった。

**結果：**指輪は一部破断した形状であり、その断端を導出し周囲皮膚を損傷しないように慎重に回転させながら環指表層上へ全体を露出させた後にリングカッターで切断し除去した。術後一部に感染を認めたが外用療法により術後 19 日で上皮化を認めた。

**考察：**本症例と同様に指輪が皮下へ埋没する症例を ERS という。ERS において埋没の経過は、指輪周囲に生じたびらんなどの皮膚損傷から患指の浮腫に伴い創傷治癒の過程で指輪を巻き込む形で埋入するように指輪上へ肉芽形成・上皮化といった治癒過程が始まることで生じる。ERS は英語論文に置いては 20 例前後、本邦においても数例に満たない非常に珍しい症例である。本症例においては症状を認められなかったが血流障害や神経絞扼に伴う知覚障害など認める場合もあり、日常診療においては手指感染症の鑑別疾患の一つとして考慮すべきものでもあると考えられた。

### P-129) 前頭洞内への眼窩上壁吹き抜け骨折に対して眉毛下切開アプローチで治療した1例

越谷誠和病院形成外科 若崎昭太

付属病院形成外科・  
再建外科・美容外科 児玉芳裕・江浦重義・小川 令

**はじめに：**眼窩上壁骨折では、頭蓋底骨折を併発する場合や blow-in 骨折することが知られているが吹き抜け骨折は非常にまれである。今回われわれは前頭洞内へ眼窩内容物が脱出するのみの眼窩上壁吹き抜け骨折を経験し、手術により良好な治療結果を得た。文献を渉猟し得た限りでは同様の症例については報告がなかったため、本例のような症例の診療の一助となるように報告する。

**症例：**65歳男性。ラグビーの試合中にボールを抱えて走っていたところ転倒し、ボールが左眼球を頭側へ圧迫した。前医CTで左眼窩上壁骨折の診断となり、手術目的に当院紹介受診となった。左眼瞼下垂および左上転障害に伴う複視を認め、CTでは頭蓋内に到達せず前頭洞内に留まる吹き抜け骨折を認めた。受傷後6日目に全身麻酔、眉毛下切開アプローチで手術施行し、眼窩内容物の整復を行った。

**結果：**術後2日目に退院し、上転障害および複視は改善したが、眼瞼下垂は軽度残存した。

**考察：**眼窩上壁における骨折は頭蓋底骨折を合併することが多いため、開頭術を余儀なくされることもある。解剖学的に前頭洞は形・大きさともに個人差の大きい副鼻腔であり、本例では前頭洞が眼窩上壁まで達していたため、幸いにも頭蓋底骨折の合併や脳実質の損傷はなく開頭術は回避できた。本例では術後眼瞼下垂が軽度残存したが、眼窩上壁骨折では眼瞼下垂を呈しやすく残存することも多いと報告がある。眼瞼下垂が残存するようであれば追加手術が必要と考える。

### P-130) 下顎骨折患者における歯牙保有数と骨密度の検討

武蔵小杉病院形成外科 久保元志郎・庄司真美・桑原大彰  
赤石 諭史

付属病院形成外科・  
再建外科・美容外科 小川 令

**目的：**骨粗鬆症を基礎疾患とした下顎骨折の症例では、骨密度の低下やそれに関連する歯周病により歯牙保有数が少ないことが予想される。本研究では下顎骨折症例と非骨折症例の骨密度と歯牙保有数を調査し、因果関係と関連因子を検証した。

**方法：**2015年1月～2023年5月の間に当院でCT撮影を受けた50例の下顎骨折症例と、年齢と性別が一致する非骨折頭部顔面外傷症例を用いた後ろ向き研究を行った。CT画像から骨密度と歯牙保有数を計測し、骨折部位や合併骨折、受傷機転についても調査した。

**結果：**64歳以下の群では、骨折群と非骨折群で歯牙保有数に差は見られなかった。しかし、65歳以上の群では骨折群の歯牙保有数が少なく、特に女性でその傾向が強かった。骨折部位については、関節突起部の骨折では平均年齢が高

く歯牙保有数が少なかったが、頤部、角部、体部では逆の結果が得られた。骨密度を測定し、骨量正常群、骨量減少群、骨粗鬆症群に分類し、各群の歯牙保有数を検証した。また各群で年齢、性別、骨折部位、合併骨折、受傷機転について検討を行った。

**考察：**65歳以上の高齢者の下顎骨折患者では歯牙保有数が少ない傾向があり、骨粗鬆症との関連が示唆される。下顎骨折は脆弱性骨折では一般的ではないが、軽微な外力で生じる骨折では骨密度の低下が予想され、歯牙保有数は骨粗鬆症診断の手がかりになり得る。

### P-131) Review of Nail Injuries: Prevalence, Etiology, and Management

Jawaharlal Nehru Hospital and Research Centre

Sayantani Misra

形成外科学 小野真平・小川 令

Nail injuries have significant implications for individuals' quality of life, affecting their ability to perform daily tasks and overall well-being. This systematic review aims to comprehensively analyze the existing literature to understand the prevalence, causes, and management strategies for nail injuries. The study conducted a comprehensive search of the PubMed database to identify relevant studies published between March 1985 and March 2023. The analysis included studies on nail injuries in human subjects of all ages and genders, while excluding animal studies and review articles. The results revealed various types of nail injuries, including trauma, avulsions, and lacerations, with occupational hazards, sporting activities, and domestic accidents identified as common causes. The management approaches for nail injuries ranged from conservative measures to surgical interventions and rehabilitation strategies. However, the scarcity of level 1 studies in the literature limits the ability to make informed decisions on optimal management strategies. Further research is needed to evaluate the effectiveness of different treatment modalities, long-term functional and cosmetic outcomes, and potential preventive measures. By addressing these research gaps, healthcare professionals can provide evidence-based care and improve patient outcomes in the management of nail injuries.

### P-132) 外傷後に生じた難治性リンパ嚢腫に対してリンパ管細静脈吻合術が有効だった1例

付属病院形成外科・  
再建外科・美容外科 上井 廉絵・加藤大敢・藤田千旺  
榛谷ありか・小川 令

**目的：**下肢リンパ浮腫に対して行うリンパ管細静脈吻合

(以下LVA)をリンパ嚢胞に施行することで良好な結果を得たため考察を加えて報告する。

**対象および方法**：51歳 男性，大腿に鉄の棒が刺さり前医で縫合処置された。その後同部位に液体貯留を伴う嚢胞性病変を生じ，穿刺と再発を繰り返した。当院を紹介受診し，ICG造影を施行したところ下肢リンパ浮腫同様のリンパ管機能低下を認めた。リンパ嚢胞が疑われ，LVA施行した。術中所見では，厚い被膜で包まれた嚢胞を認め，淡黄色漿液性の内容物を含んでいた。嚢胞に直接流入するリンパ管を認め，同様にその近位部に嚢胞に連続する動静脈血管束が嚢胞を栄養していた。これらに対してLVA施行を行った。

**結果**：LVA施行後，嚢胞は速やかに消失し再発していない。

**考察**：リンパ嚢胞による治療は，放射線科によるリンパ管造影とリピオドールによるリンパ管閉塞，NPWTでの創閉鎖，脂質制限食による治療が主流であり，外傷性によるリンパ嚢腫に対してLVAを行ったものは本症例が初めてである。今までの治療と異なり，LVAによる治療ではリンパ管機能回復が期待できるため術後リンパ浮腫によるQOL低下を予防でき，術直後から効果を感じやすい利点がある。リンパ嚢胞に対してLVA治療が有効であることが示唆された。



## —総会記事—

## 第91回日本医科大学医学会総会次第

令和5年9月2日(土) 13時00分~13時30分

司会 近藤 庶務担当理事

1. 会長挨拶 弦間 昭彦 会長
2. 議長 弦間 昭彦 会長
3. 業務報告

近藤 庶務担当理事

清家 学術担当理事

石井 会計担当理事

吉田 編集担当理事

## 4. 議 事

- (1) 令和4年度医学会収支決算承認の件

石井 会計担当理事

- (2) 令和4年度医学会収支決算監査報告の件

福原 監事

- (3) 令和6年度医学会予算案承認の件

石井 会計担当理事

司会 清家 学術担当理事

## 5. 各授与式

- ・令和5年度医学会奨学賞授与式(1名)
- ・令和4年度優秀論文賞授与式(1名)
- ・令和5年度丸山記念研究助成金授与式(3名)
- 《優秀演題賞授与》 16時40分~
- ・令和5年度医学会総会・学術集会優秀演題賞授与式(当日発表)

以上

## 業務報告

(自 令和4年10月  
至 令和5年9月)

## I. 庶務関連報告(近藤庶務担当理事)

## 1. 医学会会員について

	A会員	B会員	名誉会員	学生会員	賛助会員	合計
令和5年3月末日	1,910名	134名	76名	11名	4社	2,135名
令和4年3月末日	1,822名	140名	73名	8名	3社	2,046名

## 2. 令和4年度定年退職教授記念講演会について

令和5年3月末日にて定年退職の教授6名(崎村耕二教授, 吾妻安良太教授, 久保田馨教授, 中井章人教授, 高橋浩大学院教授, 森田明夫大学院教授)による記念講演会を3月4日(土), 東京ガーデンパレスにて

開催した。今回も昨年度と同様に新型コロナウイルス感染拡大防止対策のため, 飲食を伴う記念祝賀会は行わず, 講演会の一環として祝賀行事(祝辞, 記念品贈呈および謝辞, 花束贈呈)のみとした。

なお, 当日の講演を医学会ホームページにてオンデマンドにより配信し, 定年退職教授には祝賀行事も含めたDVDを記念品として贈呈することとした。

## 3. 令和4年度・5年度医学会役員およびJNMS/日医大医会誌編集委員会委員の変更について

令和5年4月以降, 副会長が森田明夫大学院医学研究科長から桑名正隆大学院医学研究科長に交代するなど, 退職や異動等により, 標記の役員および編集委員会委員の変更があった。現在の医学会役員および編集委員会委員は「別紙1, 2」のとおりである。

## II. 学術関連報告(清家学術担当理事)

## 1. 第90回医学会総会「優秀演題賞」について

令和4年度の標記の総会・学術集会において, 優秀演題賞3題を選出し, 下記受賞者に賞状と副賞を贈呈した。

- ・受賞者: 中嶋 亘 (先端医学研究所 遺伝子制御学)

演題名: 分子標的薬耐性肺がんにおける薬剤耐性獲得機構の解明と代謝制御を利用した治療法開発

- ・受賞者: 原嶋 諒, 平林もも乃, 本間 志野 (医学部第4学年)

演題名: 甲状腺乳頭癌における腫瘍随伴マクロファージと臨床病理学的因子の関連の検討

- ・受賞者: 飯利 真子, 林 慶樹, 時崎 航 (医学部第4学年)

演題名: 種々の炎症因子に対するヒト皮膚線維芽細胞の応答解析から見出された新規抗炎症薬

## 2. 令和4年度医学会優秀論文賞について

標記について, 優秀論文賞選考委員会の厳正かつ慎重な選考の後, 医学会理事会の議を経て, 下記の受賞者1名を決定した。

《Original》

- ・受賞者: 久世 眞之 (日本赤十字社医療センター 呼吸器内科)

論文名: Exosome-Derived *microRNA*-22 Ameliorates Pulmonary Fibrosis by Regulating Fibroblast-to-Myofibroblast

Differentiation *in Vitro* and *in Vivo*

(J Nippon Med Sch 2020; 87: 118-128)

### 3. 令和5年度医学会奨学賞について

標記について奨学賞選考委員会の厳正かつ慎重な選考の後、医学会理事会の議を経て、下記の受賞者1名を決定した。

・受賞者：長尾 <sup>ながお</sup> 元嗣 <sup>もとつぐ</sup>〔内科学（内分泌糖尿病代謝内科学）〕

研究課題：新規糖尿病モデル Oikawa-Nagao マウスの開発と2型糖尿病の病態生理研究

### 4. 第32回公開「シンポジウム」について

標記シンポジウムは、令和5年6月3日（土）に、主題を「医療におけるAIの可能性」とし、日本医科大学大学院および日本医科大学医師会との共催、日本医科大学同窓会の後援により、大学院特別講義Bおよび日本医師会生涯教育制度の認定講演会として行った。レクチャー的なものと臨床での現況等の講演であった。

演者は、学内4名（数理データサイエンスAI教育センターセンター長藤崎弘士先生、泌尿器科学講師赤塚純先生、放射線医学講師町田幹先生、形成外科学診療教授松元正宇先生）、学外は、千葉大学大学院医学研究院人工知能（AI）医学教授川上英良先生の計5名であった。後日、医学会ホームページにてオンデマンド配信をすることとした。

### 5. 第31回公開「シンポジウム」への医師会助成金について

令和4年6月18日（土）に開催した第31回公開「シンポジウム」について、共催の日本医科大学医師会に助成金を申請し、同年10月20日（木）に経費の約6分の1（8万円）の助成金を受領した。

### 6. 第32回公開「シンポジウム」への医師会助成金について

令和5年6月3日（土）に開催した第32回公開「シンポジウム」について、共催の日本医科大学医師会に助成金を申請し、同年7月20日（木）に経費の約6分の1（約9万円）の助成金を受領した。

### 7. 第91回医学会総会・学術集会について

令和4年10月の医学会役員会において、第91回医学会総会・学術集会を本年9月2日（土）に開催することを決定した。

昨年度と同様に会場にて講演等を行うと共に医学会ホームページでのオンデマンド配信用に収録し、会員限定・期間限定で公開することとした。

一般演題発表は、基本的には例年同様に同ホーム

ページにて公開することとし、今回も発表形式をデジタルポスターまたはプレゼンテーション動画を選択できるようにした。なお、新型コロナウイルスが5類になったことに伴い、新たな企画として、全131演題から選抜した演題21題を会場にて口頭発表することとした。

特別講演（早稲田大学データ科学センター所長・松嶋敏泰教授）1題、奨学賞受賞記念講演1題、優秀論文賞受賞記念講演1題、丸山記念研究助成講演4題、同窓会医学研究助成講演5題、新任臨床教授特別講演2題、新任教授特別講演3題、新任大学院教授特別講演3題、一般演題発表131題の総計151題の予定である。

## III. 会計関連報告（石井会計担当理事）

### 1. 令和5年度年会費について

標記について、預金口座自動振替を令和5年4月27日（木）に240名（昨年度218名）に実施、教職員601名（昨年度573名）に給与天引き、その他会費未納の会員約930名（昨年度986名）には、会費振込用紙を送付予定である。

## IV. 編集関連報告（吉田編集担当理事）

### 1. 医学会機関誌の発行部数について

Journal of Nippon Medical School（以下：JNMS）第90巻第1号の発行部数は2,180部、日本医科大学医学会雑誌（以下：日医大医会誌）第19巻第1号の発行部数は2,270部であった。

主な配付先は、A会員1,910部、B会員134部（日医大医会誌のみ）、名誉会員76部、学生会員11部、賛助会員4部、相互交換106部、寄贈22部などである。

### 2. JNMSのインパクトファクターについて

令和5年6月に最新版のインパクトファクター（2022年）が発表され、JNMSのインパクトファクターは、1.0（=142/140、昨年度1.115）、5 year インパクトファクターは、1.0（昨年度1.083）だった。2014年のインパクトファクター付与当初より目標としていた「1」以上を前回初めて獲得し、今回も「1」を維持することができた。

### 3. JNMSへのReview執筆依頼について

インパクトファクター向上のため、JNMSに掲載された論文の引用数を増やす方策の一環として、引き続きJNMSへのReview執筆依頼をしている。

本年7月に依頼した新任教授3名も含め、本日7月14日までに53名に依頼し、うち25名が掲載済、3名

がアクセプト済, 3名が投稿受付済で査読中である。

#### 4. 医学会機関誌に掲載の論文の機関リポジトリへの登録について

JNMSのCCライセンス(CC BY NC ND)付与下の論文〔第87巻第2号(令和2年4月号)以降掲載〕から順次, 医学会事務局が著者に代わり, 日本医科大学機関リポジトリに登録申請をはじめた。JNMSに続き日医大医会誌についても, 同様にCCライセンス(CC BY NC ND)付与下の論文〔第16巻第2号(令和2年4月号)以降掲載〕から順次, 日本医科大学機関リポジトリへの登録を進めていくこととした。

#### 5. JNMSの外部査読者に対する謝礼について

従来, 学内において対象論文の専門領域の査読者を選定することが困難な場合には, 学外者に査読依頼し, 謝礼に図書カードを進呈していた。近年, 海外の研究者への査読依頼も増加したが, 海外の査読者には図書カードを贈呈できないこともあり, 謝礼について見直すこととした。審議の結果, 令和4年度分から, 学外者への謝礼贈呈を取りやめることとした。今後はさら

に海外の研究者への査読依頼も増やしていくこととした。

#### 6. 日医大医会誌の「特集企画」について

日医大医会誌をより魅力あるものにするため, 第17巻第4号(令和3年10月号)から, 各編集委員がゲストエディターとして企画立案した「特集企画」を毎月掲載している。現在, 第20巻第4号(令和6年12月号)までの特集が決定し, 企画の立案・編集作業等を進めている。

#### 7. 機関誌への広告掲載について

令和3年度から新規掲載の広告を募集している。令和4年度以降は, 通年での掲載に割引(セット価格)を設けた。

日医大医会誌第18巻第2号(令和4年4月号)から第19巻第1号(令和5年2月号)までは, 15社(合計1,070,000円)の広告を掲載した。

令和5年度は, 現在16社(合計1,500,000円)からの申し込みがあり, 順次掲載している。

以上

(別紙1)

令和4年度・5年度 医学会役員 (令和5年4月1日現在)	
会長	弦間 昭彦
副会長	桑名 正隆・安武 正弘
◆理事	
庶務担当	岩切 勝彦・近藤 幸尋・木村 和美
学術担当	小川 令・柿沼 由彦・ 清家 正博・杉谷 巖
会計担当	石井 庸介
編集担当	吉田 寛・横堀 将司
◆監事	
	福原 茂朋・中村 成夫
◆会務幹事	
庶務担当	厚川 正則・西山 康裕
学術担当	土肥 輝之・根本 崇宏
会計担当	佐々木 孝
編集担当	松田 明久・中江 竜太
◆施設幹事	
基礎医学	肥後 心平・大島 久幸
武蔵境校舎	吉川 栄省・藤崎 弘士
付属病院	松延 毅・永山 寛
武蔵小杉病院	坂本俊一郎・松谷 毅
多摩永山病院	廣瀬 敬・長田 真一
千葉北総病院	岡島 史宜・松本 智司
先端医学研究所	橋口 昌章・内藤 寛

(別紙2)

令和4年度・5年度 JNMS/日医大医会誌編集委員会 委員 (令和5年7月1日現在)	
編集主幹	吉田 寛
編集副主幹	横堀 将司
編集担当会務幹事	松田 明久・中江 竜太
委員	厚川 正則・飯澤 典茂・五十嵐 勉・ 伊勢 雄也・伊藤 保彦・岩切 勝彦・ 岩部 真人・大塚 俊昭・小川 令・ モハマッド ガジザデ・金田 誠・ 金 景成・小谷英太郎・軸菌 智雄・ 鈴木 俊治・鈴木 康友・高木 元・ 瀧澤 俊広・豊島 将文・中澤 秀夫・ 濱田 知宏・ルビー パワンカール・ 福原 茂朋・藤倉 輝道・二神 生爾・ 松谷 毅・三宅 弘一・ ティモシー ミントン・安武 正弘・ 山田真吏奈

## 財 産 目 録

令和 5 年 3 月 31 日現在

(単位：円)

科 目	金 額		
資産の部			
流動資産			
普通預金  みずほ銀行根津支店	1,595,232		
郵便振替  本郷郵便局	19,990,763		
小口現金次年度繰越資金	97,480		
未収入金	1,603,915		
流動資産合計		23,287,390	
負債の部			
流動負債			
未払金		5,074,784	
前受金		485,000	
正 味 財 産			<b>17,727,606</b>

## 監 査 報 告

令和 4 年度日本医科大学医学会帳簿、その他照合書類により調査の結果、収支決算は収入および支出項目につき正しく表示し、その内容は公正妥当なものであることを認めます。

令和 5 年 7 月 12 日

日本医科大学医学会監事 福原 茂朋 ㊞

日本医科大学医学会監事 中村 成夫 ㊞

## 日本医科大学医学会 令和4年度収支決算

自 令和4年4月 1日  
至 令和5年3月31日

収入の部 (単位：円)			
科 目	令和4年度 決算額(A)	令和4年度 予算額(B)	増減 (A) - (B)
会費収入	9,212,000	9,000,000	212,000
会誌掲載収入	10,691,187	11,890,000	▲ 1,198,813
論文掲載料	9,621,187	11,000,000	▲ 1,378,813
広告掲載料	1,070,000	890,000	180,000
雑収入	80,031	80,000	31
雑収入	80,000	80,000	0
受取利息	31	0	31
助成金収入	5,000,000	5,000,000	0
当期収入合計 (1)	24,983,218	25,970,000	▲ 986,782

支出の部			
科 目	令和4年度 決算額(A)	令和4年度 予算額(B)	増減 (A) - (B)
総会費	673,263	900,000	▲ 226,737
会誌出版費	15,445,594	17,490,000	▲ 2,044,406
印刷製本費	11,685,520	13,300,000	▲ 1,614,480
原稿料	186,877	275,000	▲ 88,123
郵送料	1,308,575	1,290,000	18,575
査読謝礼費	0	60,000	▲ 60,000
年間システム利用料	101,955	335,000	▲ 233,045
剽窃チェック利用料	17,742	30,000	▲ 12,258
英文査読費	2,144,925	2,200,000	▲ 55,075
電子ジャーナル費	2,044,570	2,640,000	▲ 595,430
奨学賞費	766,450	900,000	▲ 133,550
交通費	0	10,000	▲ 10,000
特別講演会費	0	205,000	▲ 205,000
シンポジウム費	480,395	700,000	▲ 219,605
一般事務費	1,356,058	1,500,000	▲ 143,942
業務委託費	3,666,154	4,700,000	▲ 1,033,846
予備費	0	500,000	▲ 500,000
当期支出合計 (2)	24,432,484	29,545,000	▲ 5,112,516
当期収支差額 (3) = (1) - (2)	550,734	▲ 3,575,000	4,125,734
前年度繰越金 (4)	17,176,872	9,970,156	7,206,716
次年度繰越金 (3) + (4)	17,727,606	6,395,156	11,332,450

## 日本医科大学医学会 令和6年度予算 (案)

自 令和6年4月 1日  
至 令和7年3月31日

収入の部 (単位：円)	
科 目	令和6年度予算
会費収入	9,400,000
会誌掲載収入	12,500,000
論文掲載料	10,500,000
広告掲載料	2,000,000
雑収入	80,000
雑収入	80,000
受取利息	0
助成金収入	5,000,000
当期収入合計 (1)	26,980,000

支出の部	
科 目	令和6年度予算
総会費	900,000
会誌出版費	17,640,000
印刷製本費	13,400,000
原稿料	275,000
郵送料	1,400,000
査読謝礼費	0
年間システム利用料	335,000
剽窃チェック利用料	30,000
英文査読費	2,200,000
電子ジャーナル費	2,640,000
奨学賞費	900,000
交通費	10,000
特別講演会費	205,000
シンポジウム費	700,000
一般事務費	1,800,000
業務委託費	4,500,000
予備費	500,000
当期支出合計 (2)	29,795,000
当期収支差額 (3) = (1) - (2)	▲ 2,815,000
前年度繰越金 (4)	15,342,125
次年度繰越金 (3) + (4)	12,527,125

## — 会 報 —

## 定例（7月）医学会役員会議事録

日 時：令和5年7月14日（金）午後4時～午後4時30分  
場 所：演習室3（大学院棟 地下2階）

出席者：弦間会長

安武副会長

岩切、木村、小川、柿沼、清家、横堀 各理事

福原、中村 各監事

厚川、西山、土肥、根本、佐々木、松田、中江 各  
会務幹事

肥後、吉川、松延、永山、松谷、長田、橋口、内

藤 各施設幹事

委任出席者：桑名副会長

近藤、杉谷、石井、吉田 各理事

大畠、藤崎、坂本、廣瀬、岡島、松本 各施設幹  
事

陪席者：丹羽税理士（丹羽会計事務所）

事務局：枝、小久保、相山、中井

議事に先立ち、弦間会長から議事録署名人として、横堀  
編集担当理事および福原監事の指名があった。また、陪席  
者について諮られ、承認された。

## I. 確認事項

## 1. 定例（4月）医学会役員会の議事録確認

弦間会長から、標記役員会議事録（令和5年4月  
14日開催）について内容の説明があり、承認された。

## II. 報告事項

## 1. 庶務関連報告（木村庶務担当理事）

## (1) 会員数について

	A 会員	B 会員	名誉会員	学生会員	賛助会員	合計
令和5年 6月30日現在	1,828名	130名	76名	12名	4社	2,050名
令和4年 6月30日現在	1,788名	133名	79名	8名	3社	2,011名

## (2) 講師以上への入会案内について

令和5年4月の人事異動等に基づき、未入会の  
講師（連携講師を含む）以上に入会勧誘の準備を  
進めている。今年度末の医学会理事選挙は、講師  
以上の医学会会員が評議員として互選の資格を  
持つため、未入会者および会費未納者に働きかけ  
の協力を要請した。

## 2. 学術関連報告（小川学術担当理事）

## (1) 第32回公開「シンポジウム」について

令和5年6月3日（土）に、「医療における AI  
の可能性」をテーマに教育棟2階講堂にて開催し  
た。学内からの演者4名、学外からの演者1名に  
より、レクチャー的な講演と臨床での現況等に基  
づいた講演であった。現在はオンデマンド配信に  
向けて編集作業中である。

## (2) 令和5年度日本医科大学医学会奨学賞について

標記の賞に1名の応募があった。本日午後3時  
15分から奨学賞選考委員会にて二次選考が行われ、  
厳正なる審査の結果、候補者1名を理事会に  
推薦し、承認された。

(3) 第91回医学会総会・学術集会プログラム編成会  
について

今回の役員会においての審議結果を踏まえて、

7月27日（木）に学術担当理事によるプログラム  
編成会を行い、実施に向けての具体的な検討を  
する予定である。

(4) 第91回医学会総会・学術集会「一般演題」につ  
いて

「一般演題」は7月7日（金）に募集を締め切  
り、約140演題の応募があり、取りまとめ中であ  
る。PDFポスターまたはMP4データは、8月14  
日（月）17時までに医学会事務局に提出するこ  
ととした。

## 3. 会計関連報告（代行：小川学術担当理事）

## (1) 令和5年度医学会年会費について

## ① 預金口座自動振替の実施について

令和5年4月27日（木）に240名（昨年度  
218名）の預金口座自動振替を実施し、1,225,000  
円の収入となった。

## ② 給与天引の実施について

日本医科大学の教職員601名（前年度573  
名）について、令和5年6月23日（金）また  
は7月21日（金）に給与より天引きとする。

## ③ 振込用紙の送付について

7月の給与天引終了後、その他の未入金の方  
員（昨年度950名）については、会費振込用紙  
を送付予定である。

## 4. 編集関連報告（横堀編集担当理事）

## (1) JNMSの2022年インパクトファクターについて

Journal of Nippon Medical School（以下、  
JNMS）の2022年（2023年6月28日公開）のイン  
パクトファクターは、1.0（=142/140）（昨年  
度1.115）、5 year インパクトファクターは、1.0  
（昨年度1.083）であった。2014年にIFが付与さ  
れて以来目標としていた「1」を昨年初めて獲得  
し、今年も「1」を維持することができた。

## (2) JNMSへのReview執筆依頼について

被引用数を増やす方策の一環として、引き続き  
JNMSへのReview執筆依頼をしている。本年7  
月に新任教授3名への依頼も含め、本日7月14  
日（金）までに53名に依頼し、うち25名が掲載  
済、3名がアクセプト済、3名が投稿受付済で査  
読中である。

(3) 日本医科大学医学会雑誌の機関リポジトリへの登  
録について

去る令和4年4月の医学会役員会において審議  
の結果、JNMSに掲載の論文のうち、本学所属  
（元所属も含む）の著者による論文について、医  
学会事務局が著者に代わり本学機関リポジトリ  
に登録申請することが承認された。

その後、リポジトリ担当の図書館と調整し、  
JNMS第87巻第2号（2020年4月号）以降（ク  
リエイティブ・コモンズ・ライセンス付与）に掲  
載された論文を対象とすることとした。

このたび、JNMSに続き日本医科大学医学会雑  
誌（以下、日医大医会誌）についても同様に第  
16巻第2号（2020年4月号）以降（クリエイテ  
ィブ・コモンズ・ライセンス付与）に掲載された論  
文を対象に、リポジトリへの登録申請を進めてい  
くこととした。

(4) 日医大医会誌におけるゲストエディターによる企  
画について

日医大医会誌第17巻第4号(令和3年10月号)から掲載を開始したゲストエディター立案による特集・シリーズ企画について、これまでの7回の掲載状況と今後の企画案について報告があった。

- (5) 編集状況について(令和5年7月14日時点)  
JNMS第90巻第1号(2023年2月発行)から第91巻第6号(2024年12月発行予定)までの掲載状況と掲載予定件数等について報告があった。  
日医大医会誌は、第19巻第1号(令和5年2月発行)から第19巻第4号(令和5年12月発行予定)の発行および編集状況の報告があった。
- (6) 広告掲載実績および掲載予定について  
日医大医会誌への広告掲載について、令和5年7月14日(金)時点の現況報告があった。医学会役員にも広告企業候補推薦の協力依頼があった。

### III. 審議事項

1. 医学会会員における退会の取り扱いについて  
木村庶務担当理事から、令和5年7月12日(水)までの退会届提出者および逝去者、合計27名について説明があり、審議の結果、退会が承認された。
2. 第91回医学会総会・学術集会について  
小川学術担当理事から、9月2日(土)に開催予定の医学会総会・学術集会の日程全般の説明があり、審議の結果、下記の通り承認された。
- (1) 医学会総会・学術集会における午前中の日程について  
開始時間を午前9時30分からとした。昨年同様に、「丸山記念研究助成講演」と「同窓会医学研究助成講演」は講演10分、質疑応答2分とすることとした。  
なお、「海外留学者講演」は、コロナ禍で演者の該当者がいないため、行わないこととした。
- (2) 「特別講演」について  
去る6月に開催した第32回公開「シンポジウム」の主題「医療におけるAIの可能性」とも関連する講演で、データサイエンスやAIの専門家である早稲田大学データ科学センター所長(基幹理工学部 応用数理学科 教授)松嶋敏泰先生に依頼した。
- (3) 「一般演題」の発表形式について  
基本的には、昨年同様に医学会のホームページ(会員限定のID・PWあり)にPDFでのポスターおよびmp4での動画をWeb公開とする。  
また、本年5月で新型コロナウイルスが5類感染症に移行したことにより、当日会場にて口頭発表(プレゼンテーション)をすることとした。演題の中から優秀なもの(20~30演題)を選抜し、具体的な方法については、学術担当理事により検討することとした。  
なお、「優秀演題賞」については、昨年同様に、学術担当理事および会務幹事により選択することとした。受賞者の発表と表彰は、当日会場でのプレゼンテーションを考慮し、13時20分からの授与式とは別口とし、学術集会の最後(副会長の閉会の挨拶前)に行うこととした。

3. 第91回医学会総会・学術集会の「総会」について  
岩切庶務担当理事から、例年同様の次第にそって行うことが諮られ、承認された。
4. 令和4年度医学会収支決算報告について  
小川学術担当理事(石井会計担当理事の代理)から、令和4年度収支決算報告があり、丹羽税理士に確認済みであることが報告された。引き続き中村監事から監査報告があり、審議の結果、承認された。
5. 令和6年度医学会予算(案)について  
小川学術担当理事(石井会計担当理事の代理)から、令和6年度予算(案)について説明があり、審議の結果、承認された。

### IV. その他

1. 次回医学会役員会は、令和5年10月27日(金)に開催予定とした。

以上

議事録署名 横堀 将司 ㊞

議事録署名 福原 茂朋 ㊞

## Key Words Index

Vol 19 2023

24-hour intraocular pressure ..... (2) 156

**A**

adeno-associated virus vector .....(3) 224, 229

adeno-associated virus vector (rAAV)..... (3) 211

adrenal hemorrhage ..... (3) 263

adrenal tumor ..... (3) 263

AI ..... (3) 283

AI-based biophysics ..... (3) 279

antibody validation ..... (4) 332

Artificial Intelligence ..... (4) 354

Artificial intelligence education ..... (3) 279

**B**

bereaved family ..... (1) 42

blood-brain barrier ..... (3) 224

**C**

cancer and other physical diseases ..... (1) 42

cancer gene therapy ..... (3) 235

CAR-T cell therapy..... (3) 235

carbamazepine ..... (2) 171

cardiovascular disease ..... (1) 32

child ..... (4) 339

chronic expanding hematoma ..... (3) 263

clinical question ..... (2) 178

congenital heart disease..... (2) 148

cutaneous fistula ..... (4) 339

**D**

Data Science ..... (3) 279

deep learning .....(3) 283, 286

dermal pit ..... (4) 339

detoxification ..... (3) 218

diagnostic imaging ..... (3) 286

dilated cardiomyopathy ..... (2) 148

dipeptidyl peptidase-4 inhibitors ..... (1) 32

Dlib ..... (4) 354

Doose syndrome ..... (2) 171

drug information services ..... (2) 164

**E**ER $\beta$ ..... (4) 332

esophagogastroduodenoscopy ..... (2) 178

ESR2 ..... (4) 332

ethosuximide..... (2) 171

**F**

face ..... (4) 354

fluctuation of intraocular pressure ..... (2) 156

**G**

gastric cancer ..... (3) 254

gene editing ..... (3) 205

gene therapy .....(3) 199, 205, 218, 242

glaucoma ..... (2) 156

glucagon-like peptide-1 receptor agonists ... (1) 32

guideline ..... (2) 178

**H**

health care fee ..... (3) 286

health care professionals ..... (1) 42

hematopoietic stem cell ..... (3) 205

hematopoietic stem cell transplantation ..... (3) 224

hereditary retinal disease ..... (3) 242

herpes simplex virus-based vectors..... (3) 218

human-in-the-loop..... (4) 350

hypophosphatasia ..... (3) 229

**I**

immunohistochemistry ..... (4) 332

insertional mutagenesis ..... (3) 211

integration into genomic DNA ..... (3) 211

intervention studies..... (1) 42

intraocular pressure ..... (2) 156

intraocular pressure-lowering therapy ..... (2) 156

intrathecal administration ..... (3) 224

**L**

laparoscopic gastrectomy ..... (3) 254

lentiviral vector ..... (3) 205



**M**

MediaPipe .....	(4)	354
medication therapy management .....	(2)	164
minimally invasive surgery .....	(3)	254
muscle injection .....	(3)	229
myoclonic atonic epilepsy .....	(2)	171
myoclonic seizure .....	(2)	171

**N**

neonatal gene therapy .....	(3)	224, 229
-----------------------------	-----	----------

**O**

oncolytic virus therapy .....	(3)	235
OpenCV .....	(4)	354
ophthalmology .....	(3)	242

**P**

parametric imaging .....	(3)	263
path sampling .....	(3)	279
Pharmaceutical Affairs Law .....	(3)	286
pharmaceutical services .....	(2)	164
pilonidal sinus .....	(4)	339
positron emission tomography .....	(3)	263
PPZ0506 .....	(4)	332
precision medicine .....	(3)	283
pulmonary artery banding .....	(2)	148

**Q**

quality indicator .....	(2)	178
-------------------------	-----	-----

**R**

rare event .....	(3)	279
recombinant DNA technology .....	(3)	199
retina .....	(3)	242
retinitis pigmentosa .....	(3)	242
robotic gastrectom .....	(3)	254
routine endoscopy .....	(2)	178

**S**

sodium glucose cotransporters 2 inhibitors .....	(1)	32
---	-----	----

**T**

the risk of rAAV-mediated oncogenesis .....	(3)	211
tissue-nonspecific alkaline phosphatase .....	(3)	229
toe .....	(4)	339
type 2 diabetes .....	(1)	32

**U**

urology .....	(3)	283
---------------	-----	-----

**V**

viral vector .....	(3)	199
--------------------	-----	-----

## 著者名索引

第19巻 2023年

## A

阿部 芳憲……………(4) 385  
 赤木 巧……………(4) 386  
 赤石 諭史……………(4) 411  
 赤塚 純……………(3) 283  
 秋元 正宇……………(4) 354, 381  
 秋元 直彦……………(2) 178, (4) 369  
 鮑本 哲兵……………(2) 178  
 秋山 豪……………(4) 415  
 天野 智香……………(4) 384  
 網谷 亮輔……………(4) 391  
 青木 宏信……………(4) 405  
 青木 猷広……………(4) 387  
 青柳陽一郎……………(2) 146  
 新井 泰央……………(4) 374  
 荒川 亮介……………(4) 330  
 有馬 武志……………(4) 376  
 朝日林太郎……………(4) 313, 402  
 浅井 邦也……………(4) 360  
 浅井真理子……………(1) 42  
 吾妻安良太……………(2) 103

## D

土肥 輝之……………(4) 410

## E

遠藤竜一郎……………(4) 411

## F

藤崎 弘士……………(3) 279  
 藤田 千旺……………(4) 400  
 藤田 寛明……………(4) 399  
 福永 遼平……………(4) 386  
 福島与詩香……………(2) 164, (4) 383  
 船坂 陽子……………(4) 299

## G

弦間 昭彦……………(3) 248  
 後藤 修……………(2) 178  
 Guangpeng Xia……………(4) 403

## H

濱崎 与……………(4) 401  
 榛谷ありか……………(4) 388

原田こと葉……………(2) 171  
 春名 孝洋……………(4) 386  
 橋本 康司……………(2) 171  
 初岡 佑一……………(4) 339  
 服部裕次郎……………(4) 332  
 早川 潤……………(2) 171  
 林 太祐……………(2) 164, (4) 378  
 林 暢彦……………(3) 263  
 肥後 心平……………(2) 84, (4) 332  
 樋口 和寿……………(2) 178  
 平井 幸彦……………(3) 211  
 平岡さゆり……………(4) 324  
 平山 愛子……………(4) 393  
 廣本 敦之……………(4) 393  
 久金 翔……………(4) 371, 377  
 菱川 大介……………(4) 343  
 帆足 俊彦……………(3) 269  
 外菌 優……………(4) 403  
 本田 梓……………(4) 414

## I

市川 実咲……………(4) 384  
 市野瀬志津子……………(4) 410  
 出口 祐樹……………(4) 406  
 五十嵐 勉……………(3) 242  
 飯田 麻子……………(4) 381  
 飯野 駿……………(4) 406  
 稲井 一貴……………(4) 396  
 井上真梨子……………(4) 403  
 井上 結賀……………(4) 395  
 伊勢 雄也……………(2) 164  
 石橋真理子……………(4) 385  
 石黒 昂……………(4) 412  
 石井 寛高……………(2) 84, (4) 332  
 石井 暢明……………(4) 409  
 石野 孔祐……………(2) 78  
 磯 博和……………(4) 408  
 磯村 洋平……………(4) 385  
 伊藤 賢奎……………(4) 404  
 岩部 真人……………(3) 252  
 岩切 勝彦……………(2) 178  
 岩瀬 裕美……………(4) 387

## K

柿沼 由彦……………(1) 53

亀谷 美菜……………(4) 407  
 上井 廉絵……………(4) 416  
 金谷 萌子……………(2) 84  
 金子 諒平……………(4) 381  
 加藤 大敢……………(4) 413  
 川端伊久乃……………(1) 15  
 川上 英良……………(4) 350  
 川上 康彦……………(2) 171  
 川瀬 康裕……………(4) 393  
 香西 達一……………(4) 379  
 數阪 広子……………(4) 397  
 木村 剛……………(3) 263, (4) 364  
 桐田久美子……………(2) 178  
 桐山 智成……………(3) 263  
 小林 理佳……………(3) 263  
 児玉 芳裕……………(4) 411  
 小泉英里子……………(2) 178  
 近藤 暁……………(4) 406  
 近藤 幸尋……………(3) 263, 283  
 久保元志郎……………(4) 416  
 久保村 憲……………(4) 389  
 久保田 馨……………(2) 113  
 汲田伸一郎……………(3) 263  
 倉品 隆平……………(1) 7  
 黒田 誠司……………(3) 235  
 久世 眞之……………(4) 368  
 桑原 慶充……………(4) 317

## L

Loelita Lumintang ……(4) 409  
 Long Nguyen ……(4) 410

## M

町田 幹……………(3) 286  
 前林 勝也……………(4) 365  
 前田 基博……………(4) 391  
 眞島 任史……………(4) 308  
 中曾 草馬……………(4) 412  
 中澤 里沙……………(4) 388  
 眞野あすか……………(1) 53  
 丸毛 淳史……………(4) 372  
 丸山 基世……………(4) 330  
 亦野 文宏……………(4) 398  
 松本 恵介……………(4) 332  
 松本 多絵……………(3) 229

松野恵理哉……………(4) 398  
 松嶋 敏泰……………(4) 359  
 右田 真……………(2) 171, (4) 363  
 三羽 英之……………(4) 402  
 宮川世志幸……………(3) 218  
 三宅 秀彦……………(4) 324  
 三宅 紀子……………(3) 224  
 宮本 大資……………(3) 252  
 宮本 雄策……………(2) 171  
 水野 友喜……………(2) 84  
 森下 雅大……………(4) 332, 397  
 森田 明夫……………(2) 137  
 守屋江利子……………(4) 407  
 向井 桜子……………(4) 400  
 村井 保夫……………(4) 361  
 村上 隆介……………(2) 96  
 村上 太志……………(4) 408  
 村田 智洋……………(4) 392  
 室久 俊光……………(2) 191

## N

長尾 元嗣……………(4) 367  
 長谷英一郎……………(4) 397  
 内藤 美桜……………(4) 384  
 中込 哲平……………(3) 263  
 中原 匡一……………(4) 380  
 中井 章人……………(2) 121  
 中元 兼二……………(2) 156  
 中村加奈恵……………(4) 401  
 中島 大智……………(4) 406  
 根岸 靖幸……………(4) 399  
 西本あか奈……………(1) 30, (4) 388  
 野田 啓人……………(2) 178  
 野田 良博……………(4) 379  
 野口 美月……………(4) 393  
 野口 隼矢……………(2) 90  
 野村 怜海……………(4) 402  
 野呂 邦彦……………(4) 405  
 能勢 隆之……………(4) 366  
 能中 陽平……………(4) 399  
 額賀佐和子……………(4) 402  
 沼田 大和……………(4) 394

## O

落 智博……………(4) 389  
 大地 洋輔……………(4) 395  
 尾高 紗也……………(4) 390  
 小川 樹里……………(2) 171

小川 令……………(1) 30, (3) 247,  
 (4) 298, 339, 409  
 小原衣未里……………(4) 382  
 大橋 美穂……………(2) 146  
 大橋 隆治……………(2) 78  
 大井 一輝……………(4) 339, 404  
 岡 和佳奈……………(4) 401  
 岡島 史宜……………(1) 32  
 岡本 史樹……………(4) 362  
 奥田 直史……………(4) 400  
 大森 順……………(2) 178  
 恩田 毅……………(2) 178  
 小野 真平……………(4) 339, 379  
 小野田 翔……………(4) 394  
 大島 康史……………(4) 308  
 大角 真……………(1) 10  
 大高 永字……………(2) 171  
 大塚 真衣……………(4) 332  
 大和田竜司……………(4) 387  
 小澤 一史……………(2) 84, (4) 332  
 小澤 実那……………(4) 332

## S

佐原 知子……………(4) 324  
 西條 優作……………(4) 410  
 齋藤 整……………(1) 54  
 佐治 銀河……………(4) 396  
 柴 由貴……………(4) 414  
 坂井 敦……………(4) 330  
 酒井 行直……………(3) 252  
 坂本 篤裕……………(2) 84  
 崎村 耕二……………(2) 97  
 櫻井 透……………(4) 404  
 櫻澤 信行……………(3) 254  
 佐々木 孝……………(2) 148  
 Sayantani Misra ……(4) 416  
 島 義雄……………(1) 20  
 島田 春貴……………(4) 382  
 島田 隆……………(3) 199  
 清水 章……………(2) 72  
 下川 一燈……………(4) 380  
 下元麻梨子……………(4) 412  
 下山 隆……………(4) 375  
 志村 俊郎……………(3) 248  
 白川 真……………(4) 395  
 庄司 真美……………(4) 413  
 須賀 円香……………(4) 405  
 須賀涼太郎……………(4) 378  
 杉原可那子……………(4) 399

助川 誠……………(3) 235  
 鈴木 秀典……………(4) 330  
 鈴木 憲治……………(4) 391  
 鈴木 俊治……………(1) 2, 3, 10

## T

田嶋 華子……………(2) 171  
 高田明日香……………(4) 407  
 高田 弘弥……………(4) 414  
 高木 優維……………(4) 396  
 高橋 紀帆……………(4) 383  
 高橋 浩……………(2) 130  
 高野 晴子……………(4) 392  
 高嶋 紗衣……………(4) 390  
 高山 航……………(4) 378  
 瀧澤 敬美……………(2) 90, (4) 380  
 瀧澤 俊広……………(2) 70, 90  
 太良 修平……………(4) 391  
 寺崎 美佳……………(2) 72  
 寺崎 泰弘……………(2) 72  
 土佐真美子……………(1) 28, (4) 389  
 外山 翔太……………(4) 390  
 豊原 瑛理……………(4) 413  
 豊島 翔太……………(4) 370  
 土屋 未央……………(4) 379  
 辻 杏奈……………(4) 394  
 角田 陽平……………(1) 10

## U

内田 直也……………(3) 205  
 内山翔太郎……………(4) 398  
 上田 仁美……………(4) 392  
 上原 圭……………(4) 324  
 梅澤 裕己……………(4) 408

## W

若林あや子……………(4) 385  
 若崎 昭太……………(4) 416  
 渡部 寛……………(4) 373  
 渡辺 圭……………(4) 382  
 渡邊 紅実……………(4) 412  
 渡邊友起子……………(2) 164, (4) 383  
 Whitney L. Quong ……(4) 409

## Y

藪野 雄大……………(4) 415  
 山田 麻以……………(4) 387  
 山田 貴彦……………(4) 394  
 山田 岳史……………(4) 324

山口 達郎……………(4)324	楊 菜洋……………(3)263	吉田 寛……………(4)324
山本 寛也……………(4)415	安武 正弘……………(2)177	湯川 廉樹……………(4)396

## 日本医科大学医学会雑誌

## 第19巻（令和5年）総目次

## （第1号—第4号）

## 特集〔周産期医療の展望：日本医科大学武蔵小杉病院における周産期医療体制〕

1. 巻頭言……………鈴木 俊治… 2
2. 総論……………鈴木 俊治… 3
3. 産科救急（母体救急・胎児救急）……………倉品 隆平… 7
4. 安全で快適な分娩を目指して～日本医科大学武蔵小杉病院での無痛分娩導入～……………角田 陽平  
大角 真・鈴木 俊治… 10
5. 知っておきたい最近の「出生前検査」をめぐる状況……………川端伊久乃… 15
6. あたらしい家族に、はじめから寄り添い、ずっと支える～新生児医療の立場から～……………島 義雄… 20

## 特集〔形態学の逆襲：形態学教室の扉をたたいてみてください〕

1. 特集「形態学の逆襲：形態学教室の扉をたたいてみてください」にあたって……………瀧澤 俊広… 70
2. 人工知能（AI）と病理診断……………寺崎 美佳・寺崎 泰弘・清水 章… 72
3. オミクス解析を用いたバイオマーカー開発から空間的分子解析による形態理解へ……………石野 孔祐・大橋 隆治… 78
4. In situ hybridization 法の高感度化手法とその神経科学未解明領域への応用……………肥後 心平・金谷 萌子  
水野 友喜・小澤 一史・坂本 篤裕・石井 寛高… 84
5. ノンコーディング RNA：生体内発現解析のための形態学的アプローチ……………瀧澤 俊広  
野口 隼矢・瀧澤 敬美… 90

## 特集〔遺伝子治療 update：日本医科大学の遺伝子治療研究〕

1. 巻頭言……………三宅 弘一…198
2. 遺伝子治療の歴史……………島田 隆…199
3. レンチウイルスベクターを使用した造血幹細胞の遺伝子治療……………内田 直也…205
4. アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターの感染細胞へのゲノム組み込みについて……………平井 幸彦…211
5. ヘルペスウイルスベクターを用いた遺伝子治療技術開発……………宮川世志幸…218
6. 異染性白質ジストロフィー（MLD）に対する遺伝子治療……………三宅 紀子…224
7. 低ホスファターゼ症モデルマウスにおける遺伝子治療—臨床応用に向けて—……………松本 多絵…229
8. 癌の遺伝子治療……………黒田 誠司・助川 誠…235
9. 眼科分野における遺伝子治療……………五十嵐 勉…242

## 特集〔患者さんの生活の質（QOL）向上を目指して！—自由診療を中心に〕

1. 巻頭言……………小川 令…298
2. 美容皮膚科の自由診療……………船坂 陽子…299
3. 変形性膝関節症の病態と治療方針—多血小板血漿による自由診療を含めて……………大島 康史・眞島 任史…308
4. 大学病院での美容外科・美容後遺症外来の役割……………朝日林太郎…313
5. 難治性不育症の自由診療……………桑原 慶充…317
6. 自由診療で行う遺伝学的検査……………山田 岳史・山口 達郎・上原 圭  
佐原 知子・平岡さゆり・三宅 秀彦・吉田 寛…324

## 橘桜だより

- しあわせキャリア支援センターの現在と未来……………土佐眞美子… 28
- 健診医療センターから……………村上 隆介… 96
- 学生支援からメタバースへ……………小川 令…247

グラビア

永続する形態異常を残しうる乳児血管腫に対しての早期治療介入の重要性 ……西本あか奈・小川 令… 30  
 高解像度マノメトリーを用いた嚥下機能評価 ……大橋 美穂・青柳陽一郎…146  
 済生学舎時代の野口英世 ……志村 俊郎・弦間 昭彦…248  
 腎血栓性微小血管症の病理像を認めステロイドが奏功した TAFRO 症候群の 1 例 ……宮本 大資  
 酒井 行直・岩部 真人…252  
 ヒト iPS 細胞由来一次感覚神経の分化誘導 ……坂井 敦・丸山 基世・荒川 亮介・鈴木 秀典…330

定年退職教授記念講演会要旨

医学英語の語源と語形成 ……崎村 耕二… 97  
 呼吸器・希少難病に取り組んだ医療人生 ……吾妻安良太…103  
 肺がん標準治療の確立 ……久保田 馨…113  
 周産期医療と共に歩んだ 40 年……中井 章人…121  
 角膜透明治癒に向けた二つのアプローチ ……高橋 浩…130  
 脳動脈瘤と科学 ……森田 明夫…137

綜 説

糖尿病薬物治療の新展開 ……岡島 史宜… 32  
 がん等の身体疾患で死別した遺族に医療従事者が実施する心理社会的介入研究 ……浅井真理子… 42  
 肺動脈絞扼術～従来の適応から新しい適応まで～ ……佐々木 孝…148  
 緑内障に対する眼圧下降治療の現状と限界 ……中元 兼二…156  
 わが国における胃癌に対する低侵襲手術の現況 ……櫻澤 信行…254  
 特異的抗ヒト ERβ モノクローナル抗体 PPZ0506 発見が ERβ 研究に与えた衝撃 ……石井 寛高・服部裕次郎  
 肥後 心平・森下 雅大・小澤 実那  
 大塚 真衣・松本 恵介・小澤 一史…332

論 説

臨床現場における薬剤師の役割 (12)：臨床現場を支援する DI 業務 ……福島与詩香  
 渡邊友起子・林 太祐・伊勢 雄也…164

症例報告

カルバマゼピン投与によるミオクローニー発作増悪時に Doose 症候群と診断し  
 エトスクシミドが著効した 3 歳男児 ……大高 永字・宮本 雄策・橋本 康司  
 原田こと葉・田嶋 華子・小川 樹里  
 早川 潤・川上 康彦・右田 真…171  
 PET パラメトリックイメージングが診断の一助となった副腎の  
 chronic expanding hematoma の 1 例 ……林 暢彦・桐山 智成  
 小林 理佳・中込 哲平・楊 菜洋  
 汲田伸一郎・木村 剛・近藤 幸尋…263  
 小児の足趾に生じた皮膚瘻孔の 1 例 ……初岡 佑一・小野 真平・大井 一輝・小川 令…339

話 題

脳一腸一腸内細菌軸と過敏性腸症候群 ……眞野あすか・柿沼 由彦… 53  
 急性腹症診療ガイドライン 2015 改訂作業はじまる……安武 正弘…177

## 上部消化管内視鏡検査の標準化を目指した

『エビデンスに基づくルーティン上部消化管内視鏡ガイドブック』作成の試み……………	後藤 修・鮑本 哲兵 秋元 直彦・大森 順・恩田 毅・桐田久美子 小泉英里子・野田 啓人・樋口 和寿・岩切 勝彦…	178
悪性黒色腫の薬物治療と問題点 ……………	帆足 俊彦…	269
体に“良い”脂質と“悪い”脂質? ……………	菱川 大介…	343

## 特集「医療における AI の可能性」第 32 回公開「シンポジウム」

日本医科大学における AI 教育と AI を活用した生物物理研究……………	藤崎 弘士…	279
泌尿器 AI 研究の現状 ……………	赤塚 純・近藤 幸尋…	283
画像診断 AI への期待 ……………	町田 幹…	286
AI と人間が共創する医学・医療の未来……………	川上 英良…	350
AI はどのようにして顔を認識するのか. 形成外科・美容外科領域への応用の可能性……………	秋元 正宇…	354

## 関連施設だより

地域に密着した病院を目指して ……………	齋藤 整…	54
足利赤十字病院のご紹介 ……………	室久 俊光…	191

## JNMS のページ

Journal of Nippon Medical School Vol. 88, No. 3 (2021 年 6 月発行) ……………	56
Journal of Nippon Medical School Vol. 88, No. 4 (2021 年 8 月発行) ……………	59
Journal of Nippon Medical School Vol. 88, No. 5 (2021 年 10 月発行)……………	193
Journal of Nippon Medical School Vol. 88, No. 5 (2021 年 10 月発行)……………	270
Journal of Nippon Medical School Vol. 88, No. 6 (2021 年 12 月発行)……………	271
Journal of Nippon Medical School Vol. 89, No. 1 (2022 年 2 月発行) ……………	273
Journal of Nippon Medical School Vol. 89, No. 2 (2022 年 4 月発行) ……………	345

## 第 91 回日本医科大学医学会総会抄録

## 特別講演

データサイエンスからみた生成 AI 問題 ……………	松嶋 敏泰…	359
----------------------------	--------	-----

## 新任大学院教授特別講演

1. 心筋細胞死と治療……………	浅井 邦也…	360
2. 未破裂脳動脈瘤治療適応の変遷……………	村井 保夫…	361
3. 次世代の硝子体手術で未来を切り開く! ……………	岡本 史樹…	362

## 新任教授特別講演

1. ライソゾーム病の治療の歴史と今後……………	右田 真…	363
2. Gleason score vs. artificial intelligence ……………	木村 剛…	364

## 新任臨床教授特別講演

1. 高精度放射線治療の当院への導入から, 今後の機能画像・治療時 MRI を応用したより高度な放射線治療を目指して ……………	前林 勝也…	365
2. 小線源治療の再現性について……………	能勢 隆之…	366

## 令和 5 年度奨学賞受賞記念講演

新規糖尿病モデル Oikawa-Nagao マウスの開発と 2 型糖尿病の病態生理研究 ……………	長尾 元嗣…	367
---	--------	-----

## 令和 4 年度優秀論文賞受賞記念講演

Exosome-derived <i>microRNA-22</i> ameliorates pulmonary fibrosis by regulating fibroblast-to-myofibroblast differentiation both <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> ……………	久世 眞之…	368
--	--------	-----

## 令和 4 年度丸山記念研究助成講演

1. 早期発症大腸腫瘍の腫瘍微小環境における抗腫瘍免疫応答と腫瘍内細菌の関与……………	秋元 直彦…	369
2. マスト細胞が遊離する細胞外小胞中 miR155 による肝線維化機序の解明 ……………	豊島 翔太…	370
3. 非小細胞肺癌における免疫チェックポイント阻害薬の耐性に関わるエクソソーム解析……………	久金 翔…	371

4. Triple mutated AML における臨床的特徴の解析と今後の展望……………丸毛 淳史…372  
 同窓会医学研究助成講演

1. 学童期の脛骨近位骨端線障害の力学的発症メカニズムの解明……………渡部 寛…373
2. 2型糖尿病合併 NAFLD/NASH へのアプローチ～薬剤選択のエビデンス構築を目指して～ ……新井 泰央…374
3. 脳梗塞患者におけるゲノムワイド解析と臨床的特徴……………下山 隆…375
4. PPAR アゴニストを用いた眼内血管新生病変に対する新規治療薬開発の試み……………有馬 武志…376
5. 肺癌の個別化医療に向けたエクソソームによるリキッドバイオプシー研究……………久金 翔…377

一般演題 ……………378  
 総会記事 ……………418

会 報

定例（10月）日本医科大学医学会役員会議事録…………… 65  
 定例（1月）医学会役員会議事録 ……………291  
 定例（4月）医学会役員会議事録 ……………292  
 定例（7月）医学会役員会議事録 ……………423

**Key Words Index** ……………425  
**著者名索引** ……………427  
**日本医科大学医学会雑誌 第19巻総目次（第1号—第4号）** ……………I—VI



# NIHON IKA DAIGAKU IGAKKAI ZASSHI

Vol 19 (No 1—4)

(2023)

## CONTENTS

### Photogravures

- The Importance of Early Intervention for Infantile Hemangiomas with a High Risk of Permanent Undesirable Residuals ..... Akana Nishimoto, Rei Ogawa... 30
- Swallowing Evaluation Using High-Resolution Manometry ..... Miho Ohashi, Yoichiro Aoyagi...146
- Hideyo Noguchi in the Saiseigakusha Era ..... Toshiro Shimura, Akihiko Gemma...247
- A Case of TAFRO Syndrome with Renal Thrombotic Microangiopathy ..... Daisuke Miyamoto, Yukinao Sakai, Masato Iwabu...252
- Differentiation Induction of Primary Sensory Neurons from Human iPSCs ..... Atsushi Sakai, Motoyo Maruyama, Ryosuke Arakawa, Hidenori Suzuki...330

### Reviews

- Paradigm shift of the medical care in diabetes ..... Fumitaka Okajima... 32
- Psychosocial Intervention Studies Conducted by Health Care Professionals for Bereaved Families Who Have Lost Members to Cancer or Other Physical Illness ..... Mariko Asai... 42
- Pulmonary Artery Banding  
—Original, Current, and New Indications for Pulmonary Artery Banding— ..... Takashi Sasaki...148
- Current Status and Limitations of Intraocular Pressure-lowering Therapy for Glaucoma ..... Kenji Nakamoto...156
- The Role of the Pharmacist in Clinical Settings (12):  
DI Services to Support Clinical Practice ..... Yoshika Fukushima, Yukiko Watanabe, Daisuke Hayashi, Yuya Ise...164
- Current Status of Minimally Invasive Surgery for Gastric Cancer in Japan ..... Nobuyuki Sakurazawa...254
- Impact of Well-validated Anti-human ER $\beta$  Monoclonal Antibody PPZ0506 on ER $\beta$  Research ..... Hirotaka Ishii, Yujiro Hattori, Shimpei Higo, Masahiro Morishita, Mina Ozawa, Mai Otsuka, Keisuke Matsumoto, Hitoshi Ozawa...332

### Case Reports

- A Case of Doose Syndrome Successfully Treated with Ethosuximide in a 3-Year-Old Boy Diagnosed after Carbamazepine Administration Induced Myoclonic Seizures ..... Eiji Otaka, Yusaku Miyamoto, Koji Hashimoto, Kotoha Harada, Hanako Tajima, Juri Ogawa, Jun Hayakawa, Yasuhiko Kawakami, Makoto Migita...171
- A Case of Chronic Expanding Hematoma of the Adrenal Gland with Positron Emission Tomography Parametric Imaging ..... Nobuhiko Hayashi, Tomonari Kiriyama, Rika Kobayashi, Teppei Nakagomi, Nahiyo Yan, Shin-ichiro Kumita, Go Kimura, Yukihiko Kondo...263
- A Case of Cutaneous Fistula in a Child's Toe ..... Yuichi Hatsuoka, Shimpei Ono, Kazuki Oi, Rei Ogawa...339

### Special Features (Potential of AI in healthcare) The 32nd Public Symposium

- Artificial intelligence education and AI-based biophysics research at Nippon Medical School ..... Hiroshi Fujisaki...279
- The Current Status of Artificial Intelligence Research in Our Team ..... Jun Akatsuka, Yukihiko Kondo...283
- Expectations for AI in Diagnostic Imaging ..... Tadashi Machida...286
- The Future of Medicine and Medical Care co-created with AI and Human ..... Eiryō Kawakami...350
- How Does AI Recognize a Face? Potential Applications in Plastic and Aesthetic Surgery ..... Masataka Akimoto...354

**Special Features (Gene therapy update: Gene therapy research at Nippon Medical School)**

1. Introduction ..... Koichi Miyake...198  
 2. History of Gene Therapy ..... Takashi Shimada...199  
 3. Hematopoietic Stem Cell-Targeted Gene Therapy Using Lentiviral Vectors ..... Naoya Uchida...205  
 4. Genome Integration of Adeno-associated Virus (AAV) Vectors into Infected Cells ..... Yukihiko Hirai...211  
 5. Development of Herpes Simplex Virus-based Vectors for Gene Therapy ..... Yoshitaka Miyagawa...218  
 6. Gene Therapy for Metachromatic Leukodystrophy; MLD ..... Noriko Miyake...224  
 7. Gene Therapy for Hypophosphatasia in *Alpl*<sup>-/-</sup> mice (infantile HPP model)  
 —Toward Clinical Application ..... Tae Matsumoto...229  
 8. Gene Therapy for Cancer ..... Seiji Kuroda, Makoto Sukegawa...235  
 9. Gene Therapy for Ophthalmic Diseases ..... Tsutomu Igarashi...242

**From Our Affiliated Hospitals**

Aim for the Community-based Hospital ..... Hitoshi Saito... 54  
 Introduction of Japanese Red Cross Ashikaga Hospital ..... Toshimitsu Murohisa...191

**Topic**

Publication of “Evidence-based Guidebook of Routine Esophagogastroduodenoscopy”  
 for Standardization of Upper Gastrointestinal Endoscopy ..... Osamu Goto, Teppei Akimoto,  
 Naohiko Akimoto, Jun Omori, Takeshi Onda, Kumiko Kirita,  
 Eriko Koizumi, Hiroto Noda, Kazutoshi Higuchi, Katsuhiko Iwakiri...178



## 誓約書・著作権委譲書

(更新日：令和2年4月15日)

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

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

なお、本論文の内容に関しては、著者（ら）が一切の責任を負います。

### 【オープン・アクセス・ポリシー】

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

論文名

---

---

---

---

---

---

署名

氏名

日付

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

注：著者は必ず全員署名して下さい。

## 日本医科大学医学会雑誌（和文誌）論文投稿規程

1. 日本医科大学医学会雑誌（和文誌）は基礎、臨床分野における医学上の業績を紹介することを目的とし、他誌に未投稿のものでなければならない。
2. 本誌への投稿者（全共著者を含む）は原則的に日本医科大学医学会会員に限る。ただし、依頼原稿についてはこの限りではない。
3. 日本医科大学医学会雑誌、第16巻第2号（令和2年4月）以降に掲載するすべての論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際（CC BY NC ND）ライセンス（<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>）を採用した。すべての論文の著作権については、論文が採用された場合、日本医科大学医学会に委譲されるが、ライセンス採用後も日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。営利使用または改変を行う場合は、編集主幹による利用許諾を要する。また、第16巻第2号（令和2年4月）以前に掲載された論文についても同様に利用許諾を要する。
4. 投稿論文の研究は「ヘルシンキ宣言、実験動物の飼養および保管等に関する基準（「日本医科大学動物実験規程」参照）、あるいは各専門分野で定められた実験指針および基準等を遵守して行われたものであること。
5. 投稿時点で施行されている個人情報保護法を遵守したものであること。  
 なお、臨床研究を投稿する場合は、研究対象者を特定できる文面・写真を掲載しないことおよび人権を損なうことのないように配慮し、研究対象者からインフォームドコンセントが得られていること。  
 また、動物実験の場合は、動物の維持・管理や実験操作に伴う疼痛の緩和に配慮したことを明記すること。
6. 法的あるいは倫理的に審査が必要とされている研究については、倫理審査委員会の承認を得ていることを証明する書類を提出または承認番号を明記する。
7. 本誌には次のものを掲載する。  
 (1) 原著、(2) 綜説（論説）、(3) 臨床医のために、(4) 臨床および実験報告、(5) 症例報告、(6) CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ、(7) 話題、(8) その他編集委員会が認めたもの。

種目	原稿	英文抄録	図表写真の点数
原著	16,000字以内	400語以内	制限なし
綜説（論説）	16,000字以内	400語以内	12点以内
臨床医のために	4,000字以内	400語以内	6点以内

臨床および実験報告	3,200字以内	400語以内	6点以内
症例報告	3,200字以内	400語以内	6点以内
CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ	6,400字以内*	400語以内	文字数に含む
話題	2,200字以内	—	—

\*ただし、図・表・写真に関しては、1点400字に相当。

8. 論文の投稿は、電子投稿システム「ScholarOne Manuscripts」で行う。  
 投稿ウェブサイト：  
<https://mc.manuscriptcentral.com/manms>  
 \*事前にアカウント登録が必要。
9. 所定の「論文投稿チェック表」・「誓約書・著作権委譲書」・「利益相反（COI）自己申告書」（全共著者を含む）を添付する。  
 なお、論文内に利益相反の状態（利益相反が無い場合もその旨）を明記する。
10. ネイティブではない著者が執筆した英文抄録については、事前にネイティブの者の校正を受けること。
11. 原稿の構成は、(1) 表紙、(2) 抄録、(3) Keywords（英語）5語以内、(4) 本文〔緒言、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論、文献〕、(5) 図・表・写真とその説明、(6) その他とする。
12. 原稿の内容は、  
 (1) 表紙：表題、所属名、著者名、連絡先（所属機関、勤務先または自宅の住所、電話番号、Fax番号、e-mail address）。以上を全て和文と英文で提出する。表題には略語を使用しない。著者は原則として10名以内とする。  
 (2) 文献：本論文の内容に直接関係のあるものにとどめ、本文引用順に、文献番号を1. 2. 3. …とつける。文献には著者名（6名以下は全員、7名以上は3名を記載し、4名からはほか、英文はet al. で記載する。）と論文の表題を入れ、以下のように記載する。なお、雑誌の省略名は和文の場合は医学中央雑誌・収載誌目録、欧文誌では“NLM Catalog: Journals referenced in the NCBI Databases”による。  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>  
 i. 雑誌の記載例  
 松谷 毅、藤田逸郎、金沢義一ほか：残胃癌に対する腹腔鏡補助下残胃全摘術。  
 日医大医会誌 2014；10：178-181。  
 Yokota H: Cerebral endothelial damage after severe head injury. J Nippon Med Sch. 2007; 74: 332-337.  
 ii. 単行書の記載例  
 横田裕行：救急医療における終末期医療。第10巻救急医療（シリーズ生命倫理学）。有賀 誠，手嶋

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

iii. オンラインジャーナルの記載例

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

iv. Web サイトの記載例

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

v. データベースの記載例

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

(3) 図・表, 写真:

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

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

(4) 見出し符号:

見出し符号を付ける場合は 1, (1), 1), i, (i),

i) を基本順位とする. ただし, 緒言, 結論には見出し符号は付けない.

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

13. 論文の採否は, 編集委員会が決定する.

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

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

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

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

18. 投稿に関する問い合わせ・連絡先

〒113-8602 東京都文京区千駄木 1 丁目 1 番 5 号

日本医科大学医学会事務局内

日医大医会誌編集委員会

電話: 03-3822-2131 (内線 5111)

FAX: 03-5814-6765

E-mail: [jmanms@nms.ac.jp](mailto:jmanms@nms.ac.jp)

(令和 2 年 10 月 15 日)