

第84卷第3号
平成19年
9月

慶應醫學

Journal of The Keio Medical Society

- 綜 説
●健康寿命の延伸今井 剛.....(149)
- 講 座
●現代型摂食障害の病理と治療理論の変遷：
「流行」のはじまりから30年の実態西園マーハ文.....(157)
- 受賞記念講座（三四会奨励賞）
●活性酸素の p38MAPK を介する造血幹細胞寿命制御伊藤 圭介.....(165)
●腎臓保護の新しい方略－降圧療法の次にすべきこと－菅野 義彦.....(169)
- 話 題
●サリドマイドの復活服部 豊.....(179)
●成育医療推進 10 年計画と臨床研究の推進福原 康之.....(180)
●片頭痛関連めまい五島 史行.....(181)
- 学 会 展 望
●第 87 回慶應医学会総会・シンポジウム(183)
●第 30 回慶應外科フォーラム総会(184)
●第 16 回クリニカル・ビデオフォーラム (CVF) のご案内と演題募集(195)
- 号 外
●博士 (医学) 学位論文－内容および審査要旨－(第 185 号)(別頁)

Vol. 84 No. 3
September 25, 2007

慶應醫學會

綜 説

健康寿命の延伸

国立長寿医療センター研究所老化制御研究部

いま い たけし
今井 剛

Key Words : Aging intervention, caloric restriction, insulin signaling, sex hormone

1. 要 旨

クレオパトラや楊貴妃の時代から健康で活動的な老後を過ごす（健康寿命延伸・老化制御）ことは人類の望みであった。特に現代日本社会においては切実な望みである。そこで本稿では科学的根拠に基づいた老化制御法の可能性について紹介したい。

2. 人口減少のはじまり

皆様ご存知のように、我が国において人口の減少が進行している。平成 17 年 10 月 1 日現在の総人口は 1 億 2776 万人であり、2004 年 10 月 1 日現在の総人口は 1 億 2778 万人であるから、2 万人の減少となった。さらには、同平成 17 年の出生数は 106 万 7000 人、死亡者数は 107 万 7000 人で差し引き 1 万人の自然減になる見込みである。

3. 出生数の減少

人口減少の原因を考察するとそれは出生数の減少と高齢化に伴う死亡数の増加であることは明らかである。本稿は老化（制御）に対する総説であるが、重要な問題であるため、ここで出生数について簡単に述べる。

出生数は第二次ベビーブームの昭和 49 年（1974 年）以降、減少が続いている。2004 年には 1.29 と過去最低を記録しており、今後も多少ばらつきはあるが、より低い傾向になると考えられている。これは他の先進諸国に比べてきわめて低い。フランスなどでは、政策の転換を行ったため、ここ 10 年で出生数の増加が見られている。民族性なども考慮すべきではあるが、政策により、先進諸国においても出生数の増加を見ることができた

とはまぎれもない事実である。我が国でも同様の政策等が望まれる。

その結果、もう既に人口減少がはじまっている我が国、国連の 2004 年の統計によれば、他の先進諸国、イタリア・ドイツでは 2010 年代、フランスは 2040 年代に人口減少がはじまると予測されている。よって、日本社会はもう既に直面しており、その対応に先進諸国も注目していることは間違いない。

4. 高齢化社会

我が国の高齢化はそのスピードが極めて高い。それは前述のきわめて少ない出生数、出生率の減少がその要因である。本稿では、医学研究者として可能な一部の解決法を交えながら健康で活動的な老後を過ごす方法の紹介を行いたい。

1) 現代少子高齢化社会

65 歳以上の高齢者人口は毎年最高を更新している。2006 年には初めて総人口に占める割合が 20% を超えた。予想としては 2015 年に 26%、2050 年に 35% に達することになっているが、他の予想が大きく外れているだけに極めて大きく前倒しになることはほぼ間違いない。（実際、2005 年の出生率 1.25 や平成 17 年の総人口減少はかつての予想より 2 年も早かった。）よって少なくとも日本人の 4 人に 1 人が 65 歳以上になるのは極めて近い将来であることはまぎれもない事実である。では、我が国の国力を落とすことなく、現在の生活を維持しないしは向上させるには、老化を制御するしかない。即ち、生産的な高齢者を増やしていく以外には良い方法が見当たらない。

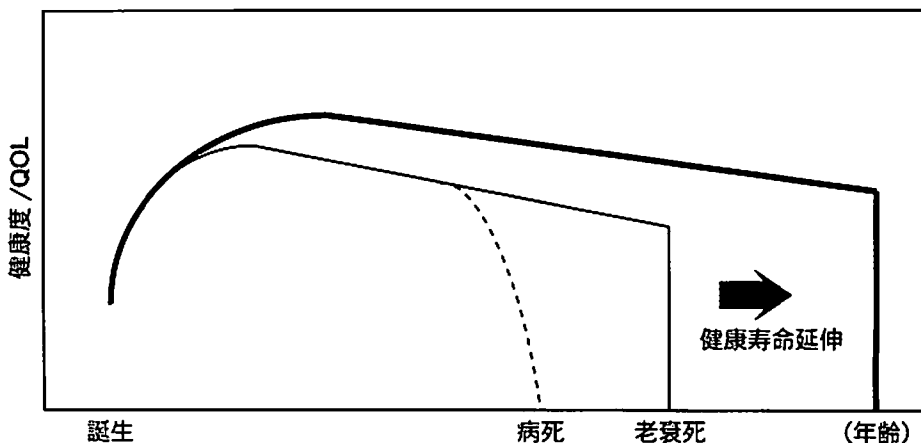


図1 健康寿命の延伸
病死、老衰死、健康寿命延伸時におけるヒトの健康度/QOLの生涯経過を示した。

2) いかに元気な老後をすごすか

現代そして将来の日本社会にとって最重要課題の一つとして考えられる健康寿命の延伸であるが(図1参照)、これは元来古くから、たとえばクレオパトラや楊貴妃の時代からのいわば人類の万人の望みであった。特に日本人は高い経済観念をもつにもかかわらず、健康のことに関してはその経済性を失うほどである。実際街の薬局や、テレフォンショッピングを見てみればそのすごさがわかる。

さらには世界に類を見ないスピードで高齢化社会を突き進む現代日本社会において、高齢者の健康を保持し、なおかつ生産・活動的な老後をすごすことは、今後最も重要であるという認識を日本人全員が持つことはいまでもない。

3) 老化制御と抗疾患

いくつかの疾患による短命化や延命化と生産的・活動的な健康寿命の延伸はいくつかの点において異なるが、多くの点で反対方向である。百歳以上長生きをされている百寿者の研究や、他の生物(たとえばマウス、線虫やハエなど)を用いた寿命研究などから老化を規定する要因として遺伝的のみならず環境や生活習慣はかなり大きいことがわかっている。これらの点についてはある種の抗疾患研究(老化を一つの疾患と考えるような)としても差し支えない。しかし、通常加齢と共に進行する老化のプロセス(たとえば生体機能の低下など)を遅らせたり、逆戻りさせたりすることは、抗疾患というよりも老化制御、健康寿命の延伸特異的となる。

もし、老化制御法が開発された際のその経済的効果で

あるが、お役所的でない充分吟味された試算データがないため、はっきりとは不明であるが、重要疾患の一つである米国における糖尿病による社会的損失は一年に治療・医薬品として750億ドル、疾患による生産性の損失を加えると合計1兆350億ドルである。即ち日本の国家予算の二倍である。よって、日本において、老化制御法が開発されれば、日本社会の活性化が多いにされることは間違いない。

4) 現在の老化制御

前述の極めて高い経済感覚をもった日本人がずれを起こす殆ど唯一の事象がこのアンチエイジングであろう。街に乱立する薬局、コンビニエンスストアにおいて、これでもかこれでもかという感じに多くの比較的高額な商品がおいてある。テレビも然り、肌がきれいになり、スリムになり、若返るといいうたい文句が極めて多い。そのうたい文句の多くに理論上の不備が見られる。ここで、詳細は述べないが、我々は極めて多くの非科学的なアンチエイジング法に囲まれているといわざるを得ない。

5. 老化制御法開発研究対象の候補

1) カロリー制限(Sir2インスリン分泌)

カロリー制限は1935年McCayらによるラットでの報告が最初である。ビタミンやミネラル等の必要栄養素は欠かさないが、一日あたりの総カロリー摂取量を5-70%に落とすのである。我々人間の系に移すと、毎日三食の食事を半分ぐらいに落とすか、あるいは一食抜かすのである。俗にいうかなりきつめのダイエットである。

これを期間不特定・数年単位で行うことや、できても倦怠感・不妊等の強度ダイエットと同様の副作用がでるため、かなり現実性が低い。よって、現実化のために、カロリー制限シグナルのうち健康寿命延伸化作用のみをもったカロリー制限模倣剤の開発が望まれる。

2) 女性ホルモン

カロリー制限下においても性ホルモンの増強は見られる。また特に女性は閉経後、老化が一層すすむことから、女性ホルモンはアンチエイジング効果があることが推測される。性ホルモンはどのように作用するかというと、標的細胞内に2種類の受容体 (ER α および ER β) に結合して、核内に移動し、ターゲット遺伝子発現を調節すると考えられている。ただ、このメカニズムも ER α および ER β への結合は正しいが、その後「女性ホルモン+女性ホルモン受容体」の複合体が他のパラエティータとんだ因子と相互作用するようであり、(DNA から RNA をつくる) 転写以外にも作用すること (non-genomic reaction と呼ばれている) がいくつか報告がある。

また、細胞・組織によっても作用は異なることが報告されている。いくつかについては異なるばかりではなく反対の事象も報告されている。例えば、ER α ノックアウトマウスや肝臓特異的ノックアウトマウスは肥満である一方、脂肪特異的ノックアウトマウスは脂肪細胞がない(やせ形である)。後は同様の報告が骨芽細胞、破骨細胞特異的ノックアウトマウスで逆の表現型をあらわすことがある。おそらくこれは体全体でのホメオスタシス(平衡状態)を保つためであろうと考えられる。ただ、抗疾患治療としては心もとないため、SERM(選択的雌性ホルモン受容体制御剤)という特異的な女性ホルモン模倣剤を作製しようとしている。

3) 肥満と老化

カロリー制限を行った動物はやはり摂食量がすくないため、やせ気味体型になる。すなわち脂肪は少ない。実際、Sir2の脂肪における機能解析はかなり活発に行われており、脂肪の老化制御活性は重要であろうと考えられている。正確には老化制御ではないが、やはり太り過ぎ(肥満)は生活習慣病を誘発する可能性が高く、短命化を引きおこす可能性が高いこともその要因の一つと考えやすい。

実際、疫学的調査からの推定で、1997年には潜在糖尿病患者数690万人・潜在糖尿病予備軍680万人・合計1370万人の潜在糖尿病患者数が予想された。しかし、

その5年後である2002年に同様の調査を行ったところ、潜在糖尿病患者数740万人・潜在糖尿病予備軍880万人・合計1620万人であった。すなわち5年間のあいだに潜在患者数50万人・潜在予備軍200万人増えたことになる。これはいかに早く高齢化社会を迎えているばかりでなく、糖尿病が現代の国民病であることを如実に示している。このままだと、日本成人の2人に1人が糖尿病になる日も遠くはない。

さらには糖尿病先進国である米国の統計によると、1997年の糖尿病に関する医療費は450億ドル・生産性減少も含めた社会の損失は1000億ドルである。それが同様に5年後の2002年には各々1000億ドル・1350億ドルきわめて早いスピードでのびている。

よって、老化制御並びに国民病予防・経済的・生産性の観点からも肥満の研究は行われるべきである。

4) 活性酸素(Reactive Oxygen Species: ROS)・抗酸化

「ゾウの時間ネズミの時間」にもあったようにヒトを含めた動物はその種により寿命は異なる。代謝速度(酸素消費速度)の大きい動物種ほど最長寿命が短い。では、酸素の寿命に対する影響は何であろうか? 動物は呼吸により効率的にエネルギーを獲得する。よって、必要不可欠なものであることは間違いないが、その一方100%酸素中に動物を飼うと、数日中に死ぬことも明らかである。すなわち寿命という意味において有害な作用も存在する。酸化ストレスである。

呼吸代謝の最終過程において酸素はミトコンドリアのシトクロムcオキシダーゼやキサンチン酸化還元酵素やNAPDHオキシダーゼによりスーパーオキシドラジカル(O $_2^{\cdot-}$)、過酸化水素(H $_2$ O $_2$)、ヒドロキシラジカル(HO \cdot)、最後に水に還元されると考えられている。水のまゝ3因子(スーパーオキシドラジカル、過酸化水素、ヒドロキシラジカル)は活性酸素(ROS)であり、これらがフリーであれば酸化ストレスの原因になる。よって、同酸化ストレスへの防御反応すなわち抗酸化機構や酸化障害修復機構が極めて重要になる。抗酸化機構・酸化障害修復機構そのものは本稿において重要な意味をなさないため、詳細は省略する。

抗酸化系はスーパーオキシドラジカルを酸素+過酸化水素にするスーパーオキシドラジスムターゼ(いわゆるSOD)、過酸化水素を酸素+水にするカタラーゼ等の抗酸化酵素が知られている。また、物質としてはグルタチオン、アスコルビン酸、ビタミンE等の抗酸化剤も同様の効果が知られている。

さらには酸化障害修復系であるが酸化された遺伝子を修復するエンドヌクレアーゼ・グリコシラーゼや酸化タンパク質・脂質除去酵素による、もちろんこれらの酵素・物質により常時・完全に活性酸素活性が除去できることではないため、代謝速度の大きい動物では酸化ストレスの増大があり、寿命の短縮がおきている可能性がある。また、前述のカロリー制限飼育時において、インスリンシグナル感受化を受けて、おそらく2次的に酸化ストレスが軽減されるようである。いずれにしても酸化ストレスと老化の関係はまだ明らかではないし、外から酸化ストレスをコントロールする良い方法も明らかになっていないため、酸化ストレスを利用したアンチエイジング法はまだ見えない。

5) 運動

運動と老化については極めて多くの視点から研究が行われている。ここでは、老化を制御できるかという面についてのみ記述を行う。

結論からすると、運動をすると寿命が延びるという報告と短くなるという報告がともに存在する。よって、正確な結論はでない。

1987年 Holloszy & Smith の論文によると自由摂食下において、ラットをケージ中に飼育し、一方には回転カゴを設置することにより、運動を行わせたところ、運動した群の方が10%程度平均寿命が長くなった。しかし、体重も有意に低かったため、非運動群には自由摂食ではなくカロリー制限にしたところ30%程度長くなったため、運動によるアンチエイジング効果はカロリー制限よりも弱いことを明らかにした。

6) 体温

エネルギーバランス平衡化をねらい、エネルギー消費を高めるという意味で、上記の運動にならび体温を上昇させることを目的としている。TRP等のいくつかの重要な因子は同定されているが、ただ、前述のROSとの関係も大きく、抗肥満・抗生活習慣病対策のターゲットにはなるであろうが、老化制御法のターゲットにはなりにくいと思われる。

7) 温度

たとえば魚類、昆虫などの変温動物はシビアでない範囲での低温で飼育すると寿命は長くなることが知られている。しかし、恒温動物は恐らくその例に漏れてしまい、寿命は短くなる傾向である。

ただ、面白いことに、前述の唯一の老化制御法である

カロリー制限を行うと、寿命は延びるが、体温はさがる。よって、温度についても老化制御法のターゲットにはなりにくいと思われる。

6. 科学的根拠に基づいたアンチエイジング法を開発するために

以上の観点から科学的根拠に基づいたアンチエイジング法を開発するターゲットとしてはカロリー制限以外には考えにくい。ただ、副作用も存在するため、カロリー制限の寿命延長効果のみを持ったカロリー制限模倣剤がもっとも現実的であると考えられる。

1) カロリー制限模倣剤としての糖代謝制御

前述のカロリー制限を行うと、プライマリーに糖代謝が改善される。すなわち、血糖・インスリン濃度がさがり、インスリン感受性になる。この反応はラット、マウス等の rodent やサルにも見られる。さらには線虫、ハエ、酵母などにも見られるかなりユニバーサルな反応であることが判明した。

2) デオキシグルコース

糖代謝を制御すればカロリー制限を模倣できる可能性があるため、それら化合物の中から2-デオキシ-D-グルコースが選ばれた。何故なら、ガン治療の目的のため、ラットに投与されたが、血中のインスリン濃度を下げるといった報告があったからである。2-デオキシ-D-グルコースは細胞にグルコースのように取り込まれるが、変換されない。グルコースの拮抗阻害剤である。2-デオキシ-D-グルコースのターゲットはフォスフォヘキソースイソメラーゼである。ラットへの2-デオキシ-D-グルコースの長期投与実験からわかったことは、

- ①カロリー制限様の状態(血糖値、体温のわずかな減少)を通常の食事量で再現できること。
- ②高容量の2-デオキシ-D-グルコース投与は毒性のため死に至ること。

であった。よって、特にその毒性からヒトへの応用は断念された¹⁾。しかし、糖代謝を制御すると、カロリー制限が模倣され、健康寿命が延伸されることは事実のようである。

3) レスベラトロール

カロリー制限シグナル下の因子として Sir2 が同定された。Sir2 タンパク質の重要な機能の一つであると考えられている NAD⁺ 依存的ヒストン脱アセチル化酵素

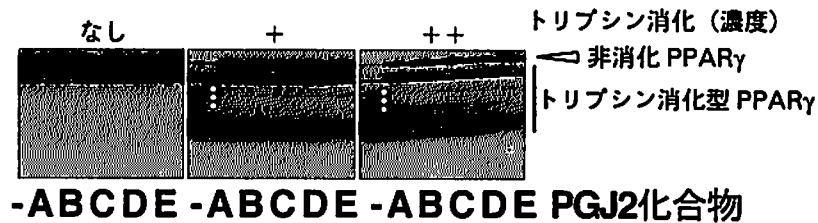


図2 PGJ2化合物によるPPAR γ のトリプシン消化の影響
非消化のPPAR γ 単独(-)またはPGJ2化合物(A, B, C, D, E)を反応後、トリプシン部分消化を行い、電気泳動・オートラジオグラフィーを行った。PGJ2化合物を加えたものはPPAR γ 単独に比べて非消化部分が多いことがわかる。

活性物質のスクリーニングからレスベラトロールが見いだされた²⁾。そのレスベラトロールをマウスに投与し、糖代謝改善・寿命延伸効果を見たところ、高カロリー食をとった群に対しては効果が見られた^{3, 4)}。しかし、投与量はヒトにすると毎日ワイン100本分のレスベラトロールをとらねばならず、全く現実性がない^{5, 6)}。

7. 抗疾患（広い意味での老年病治療）として

1) 抗肥満としてのプロスタグランジン (SPRM)

脂肪細胞の分化をメインに制御する因子としてPPAR γ が知られている^{7, 8)}。PPAR γ はリガンド依存的核内受容体ファミリーの一員であり、インスリン抵抗性改善薬（チアゾリジン骨格化合物の受容体である）、内因性のリガンドは候補がいくつかあるのだが、そのうちのひとつであるプロスタグランジン J2 についての解析を行っている⁹⁾。

まず、プロスタグランジン J2 およびその誘導体の PPAR γ に対する結合能を解析した。放射線標識したものが存在しないため、トリプシン消化解析法を用いた。トリプシン消化解析法は極めて古典的な解析法で、化合物とタンパク質の結合様式を解析する方法として知られている。結合性のあると考えられるタンパク質を試験管内転写・翻訳系（キット化されている。）と放射線標識アミノ酸（例えばメチオニン、システインなど）を用いて放射線標識したタンパク質を合成する。同タンパク質のみと、同タンパク質に化合物を加えたものに新たにトリプシンを加えて、同タンパク質を部分的に消化させる。その後、両反応系を SDS 電気泳動を行い、オートラジオグラフィーする。もし、化合物がタンパク質に特異的に結合すれば、タンパク質のコンフォメーションが変化して、トリプシン消化の変化が見られる可能性がある。即ち、非化合物存在下に比べてよりトリプシン消化に対

して感受的になったり、非感受（抵抗）的になる。プロスタグランジンと PPAR γ の結合に関してトリプシン消化を行うと、3-4 倍程度トリプシン消化に対して抵抗性になった。よって、プロスタグランジン J2 は PPAR γ と結合し、なおかつ立体構造が変化する可能性を示唆した（図2）。興味深いことに、プロスタグランジン J2 の代わりに PPAR γ アゴニストであるロジグリタゾンを加えた。同濃度のロジグリタゾンではトリプシン消化に変化が見られなかった。よって、PPAR γ への結合・PPAR γ の立体構造の変化に関してはプロスタグランジン J2 の方がアフィニティが強力であると考えられた。ロジグリタゾンの PPAR γ に対する作用は転写共役因子である TIF2, CBP, p300 への PPAR γ の結合能を上昇させることであると考えられている。そのため、転写共役因子（SRC-1, IF2, SRC-3, CBP, p300）の大腸菌組み換え GST 融合タンパク質を各々作製し、前述の放射線標識 PPAR γ タンパク質、化合物（なし、ロジグリタゾン、プロスタグランジン J2 等）の三者を反応後、反応系をグルタチオン固定化カラムと結合させ、GST-転写共役因子融合タンパク質を精製する。カラムごと全てを SDS-電気泳動を行い、複合体を形成した PPAR γ タンパク質を検出する。すると、化合物依存的な転写共役因子-PPAR γ の結合が解析できる。ロジグリタゾンは PPAR γ -TIF2/CBP/p300 の結合を促進し、PPAR γ -SRC-1/3 の結合は促進しないことが報告されている。実際我々の系でもそれを確認することに成功した。ただ、興味深いことにロジグリタゾンにより増強された PPAR γ -TIF2/CBP/p300 の結合がロジグリタゾンより10分の1の低濃度のプロスタグランジン J2 により結合が阻害された。即ち、プロスタグランジン J2 は PPAR γ の競合阻害剤である可能性が示唆された。強力な PPAR γ アゴニストであるロジグリタゾンよりも高い結合アフィニティを持っていた。更には転写共役因子との

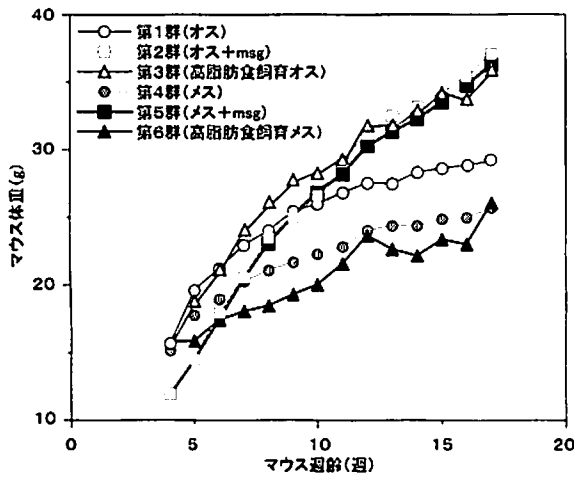


図3 野生型マウスの体重変化

野生型マウスを通常飼育、msg投与、高脂肪食飼育を行い、経時的に体重を測定した。各グループ15-20匹の平均値のみを示した。オスは第1-3群、メスは第4-6群、通常飼育は第1・4群、生後すぐにmsgを注射した後通常飼育は第2・5群、高脂肪食飼育は第3・6群 (データはImaiら2001より改変をふくむ)。

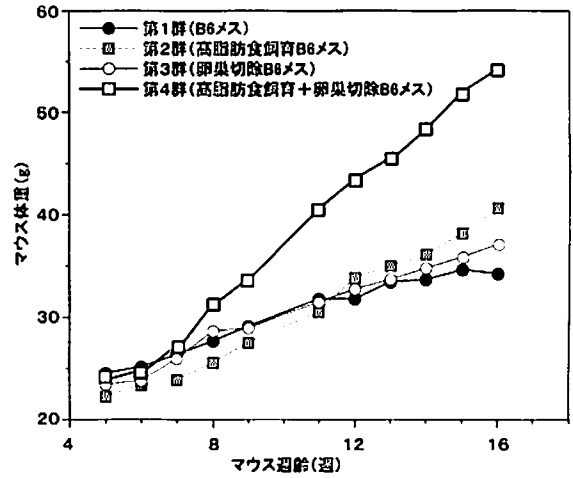


図4 メスB6マウスの体重変化

B6メスマウスを4群にわけ(各18匹)、通常飼育・高脂肪食飼育・卵巣切除後通常飼育・卵巣切除後高脂肪食飼育を行い、経時的に体重を測定した。各群の体重平均値のみを示した。全てB6メスで、通常飼育は第1群、高脂肪食飼育は第2・4群、卵巣切除は第3・4群である。

結合のみならず、PPAR γ -RXR との転写活性化能においても、また、培養脂肪細胞分化アッセイにおいても同様の結果が得られた。よって、試験管内、培養細胞レベルの複数種のアッセイにおいて、プロスタグランジン J2 は PPAR γ の強力な競合阻害アンタゴニストであることが判明した。現在、有機合成のスケールアップをはかっており、大量に合成できた後、マウス生体に投与して、その活性(特に脂肪分化抑制活性について)の解析を行っている。

もし、脂肪分化のみに抑制的に働くのであれば、プロスタグランジン J2 を SPRM (選択的 PPAR γ 制御薬) として、美容を考慮した部分やせの抗肥満剤としての応用を考えている。

同様の PPAR γ アンタゴニストとしては全く構造が異なるが、GW0072¹⁰⁾が存在する。

2) 抗肥満としての女性ホルモン (SERM)

プロスタグランジン J2 以外の脂肪細胞を標的とした老化制御候補薬剤として、SERM (選択的女性ホルモン受容体制御薬) を考えている。閉経前後の変化を見れば予想がつくように、女性ホルモンの作用は多様である。

高脂肪食誘導性および化合物誘導性肥満の解析を行った¹¹⁾。化合物は msg (monosodium glutamate) を生後すぐに注射することにより、視床下部肥満を誘発させた。その結果、コントロールに比べて、msg 注射群はオス、メスともに肥満になった (図3参照)。しかし、

高脂肪食群は面白い結果を示した。即ち、高脂肪食オスは肥満になったが、高脂肪食メスは肥満にはならなかった (図3参照)。よって、オスは高脂肪食誘導性及び化合物誘導性肥満になる。しかし、メスは化合物誘導性肥満に感受性があるが、高脂肪食誘導性肥満に抵抗性があることが判明した。メスとオスの差は極めて多彩であるが、その中で最も大きいと考えたのは女性ホルモンであった。何故ならば、特に白人女性であるが(その当時はフランスに住んでいたため)閉経後に急に体重が増加することは非常に多く見られるからである。

そこで、次に野生型メスのマウスを大量に用意して、その半分に卵巣を摘出した。同様に半分を普通食、残りを高脂肪食で飼育し、その体重等を測定した。その結果、卵巣のないメスのマウスはオスのマウスと同様に高脂肪食により体重・脂肪量が普通食と比べて有意に増えた (図4)。よって、卵巣の有無が高脂肪食誘導性肥満の抵抗性を決定することが明らかになった。

勿論、卵巣から種々の因子の分泌が知られているが、最も高脂肪食誘導性肥満抵抗性因子の候補として女性ホルモンが考えやすい。女性ホルモンはその二種類の受容体 (ER α と ER β) に結合することによりその機能を発揮すると考えられている。ER α と ER β はお互いに相同性があり、前述の核内受容体ファミリーに属している。そこで、メスの ER α および ER β のノックアウトマウスを高脂肪食で飼育した。その結果、メスの ER β ノックアウトマウスはメス野生型マウスと同様に高脂肪食誘導

性肥満に抵抗性が存在した。しかし、メス ER α ノックアウトマウスはまるでオスのように高脂肪食により、強度の肥満状態になった。さらにはオスの ER α ノックアウトマウスはオスの野生型マウスよりもかなり重篤な高脂肪食誘導性肥満になった。この実験から、高脂肪食誘導性肥満原因因子は女性ホルモンであり、ER α に結合することにより肥満になることが判明した。よって、ER α のアゴニストが高脂肪食誘導性肥満の治療薬になる可能性がある。

さらには肥満で重要な役割を果たす脂肪における ER α の機能を解析する目的で、脂肪細胞の ER α のみが欠損したマウスを作製した。作製方法は Cre/LoxP システムを応用した Cre-ER α /LoxP システムを用いた^{12, 13)} 野生型として生まれてきて、脂肪細胞も分化・成熟した後、脂肪細胞のみの ER α を欠損させた。前述の ER α ノックアウトマウス（受精卵から全身で ER α がいないマウス）は肥満傾向にあるが、脂肪細胞特異的 ER α ノックアウトマウスはなんと成熟脂肪細胞が死んでいく、脂肪萎縮症を呈していた。即ち脂肪細胞の ER α はアディポジェニック因子であることが判明した。抗肥満という概念でこの現象を考えると、脂肪細胞の ER α アンタゴニストは抗肥満活性が存在すると考えられる。

よって、以上の話をまとめると、脂肪細胞では ER α アンタゴニスト、それ以外の ER α アゴニスト活性を持った SERM（選択的女性ホルモン受容体制御薬）は新しい抗肥満薬剤になる可能性がある¹⁴⁾。

8. おわりに

以上、健康寿命の延伸法開発の必要性、いくつかの基盤研究のについて簡単にまとめたが、勿論まだ色々な研究成果が存在する。ただ、最終的な臨床応用を考えたときに、健康寿命の延伸は魅力的ではあるが、極めて長い期間の臨床データが必要になるため、あまり現実的ではない。実際のところ、抗肥満、抗糖代謝異常、抗生活習慣病を指標に考えるのが現実的であると考えられる。

参考文献

- 1) Ingram DK, Zhu M, Mamczarz J, Zou S, Lane MA, Roth GS & deCabo R. Calorie restriction mimetics : an emerging research field. *Aging Cell* 5 : 97-108, 2006.
- 2) Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, Zipkin RE, Chung P, Kisielewski A, Zhang LL, Scherer B & Sinclair DA. Small molecule

activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan *Nature* 425 : 191-196, 2003.

- 3) Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, Prabhu VV, Allard JS, Lopez-Lluch G, Lewis K, Pistell PJ, Poosala S, Becker RG, Lakatta EG, Le Couteur D, Shaw RJ, Navas P, Puigserver P, Ingram DK, de Cabo R, Sinclair DA. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 444 : 337-342, 2006.
- 4) Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Mezine H, Lerin C, Daussin F, Messadegq N, Milne J, Lambert P, Elliott P, Geny B, Laakso M, Puigserver P, Auwerx J. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell* 127 : 1109-1122, 2006.
- 5) Corder R, Mullen W, Khan NQ, Marks SC, Wood EG, Carrier MJ, Crozier A. Red wine procyanidins and vascular health. *Nature* 444 : 566, 2006.
- 6) Kaeberlein M, Rabinovitch PS. Grapes versus glut-
tony *Nature* 444 : 280-281, 2006.
- 7) Imai T, Takakuwa R, Marchand S, Dentz E, Bornert JM, Messaddeq N, Wendling O, Mark M, Desvergne B, Wahli W, Chambone & Metzger D. PPAR γ is required in mature white and brown adipocytes for their survival in the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 : 4543-4547, 2004.
- 8) Metzger D, Imai T, Jiang M, Takakuwa R, Desvergne B, Wahli W & Chambon P. Functional role of RXRs and PPAR γ in mature adipocytes. *Prostaglandin Leukot Essent Fatty Acid* 73 : 51-58, 2005.
- 9) 今井 剛, 小林雄一 Δ 12-PGJ2 の有機合成と生化学
和光純薬時報, 74, 2-4, 2006.
- 10) Oberfield JL, Collins JL, Christopher PH, Goreham DM, Cooper JP, Cobb JE, Lenahrd JM, Hull-Ryde EA, Mohr CP, Blanchard SG, Parks DJ, Moore LB, Lehmann JM, Plunket KP, Miller AB, Milburn MV, Kliewer SA & Willson TM. A peroxisome proliferator-activated receptor? ligand inhibits adipocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 : 6102-6106, 1999.
- 11) Imai T, Jiang M, Chambon P & Metzger D. Impaired adipogenesis and lipolysis in the mouse upon Cre-ERT 2-mediated selective ablation of RXR alpha in adipocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 : 224-228, 2001.
- 12) 今井 剛 コンディショナルノックアウトによる疾患モデル動物 *細胞工学*, 23, 216-219, 2004.
- 13) Imai T. Functional genetic dissection of nuclear receptor signaling in obesity, diabetes and liver regeneration using spatio-temporally controlled somatic mutagenesis in the mouse. *Keio Journal of Medicine* 52 : 198-203, 2003.
- 14) 今井 剛, 和田忠士 遺伝子破壊法とその医学的応用
転写がわかる, 羊土社, 107-113, 2002.

講 座

現代型摂食障害の病理と治療理論の変遷：

「流行」のはじまりから30年の実態

The changes in the pathology and treatment theories of eating disorders:
trends over 30 years since the outbreak of modern eating disorders

東京都精神医学総合研究所

児童思春期の心の健康増進に向けた研究プロジェクト プロジェクトリーダー

にしぞの あや
西園 マーハ 文

Tokyo Institute of Psychiatry

Research project for the promotion of child and adolescent mental health Project Leader

Aya Nishizono-Maher MD PhD

Key Words : anorexia nervosa, bulimia nervosa, eating disorders, dieting, prognosis

I はじめに

摂食障害とは、一般に拒食症と呼ばれる神経性食欲不振症 anorexia nervosa や、過食症と呼ばれる神経性大食症 bulimia nervosa など、食行動異常の総称である。行動の背景には、肥満恐怖や自己評価の低さなど、特徴的な心理的問題も存在する。Anorexia nervosa という病名が19世紀に作られたことからわかるように、この疾患そのものは古くから存在し、症例報告も多い²⁾。しかし、摂食障害の受診者が飛躍的に増えたのは、社会全体でダイエットがブームになったのとほぼ同時期である。日本では既に1950年代から症例報告があるが^{3, 4)}、「流行」的な患者増加は、欧米に10年ほど遅れて70年代以降である。当時は「思春期やせ症」という病名が知られていた通り、摂食障害の典型例は、思春期の神経性食欲不振症であった。しかし、現代型の神経性食欲不振症の増加のはじまりから30年以上の経過の中で、摂食障害の病理にはさまざまな変化があった。現在では、神経性食欲不振症よりも神経性大食症の方が有病率が高い⁵⁾。また、神経性食欲不振症の長期化も珍しくなくなり、「思春期特有の拒食」という概念だけでは、理解しにくい症例が増えている。このような患者の年齢層や病

理の変化に伴って、治療理論や治療技法も変化してきている。神経性食欲不振症では、発症時の病識や治療動機が乏しい場合が多いことは知られている。神経性大食症の場合、「今すぐ過食を止めてほしい」という実現困難な治癒を期待するケースはあるが、一般的には神経性食欲不振症同様、治療動機は乏しい。未治療のまま、身体症状や妊娠等を契機に、内科、産婦人科、救急外来、歯科、整形外科等で初めて食の問題が明らかになるケースも増えている。このようなケースについて精神科と精神科以外の科の連携をスムーズにするには、心身両面に及ぶ摂食障害の症状の多彩さと、「思春期やせ症」にあてはまらない特徴について専門家間で共有しておく必要がある。以下に、摂食障害の典型的な症状についてまず概観し、近年の摂食障害の病理の多様化と治療観や治療理論の変遷について検討したい。

II 摂食障害の病理の変遷

1. 神経性食欲不振症の典型例：流行当初からの原型

(1) 診断基準に挙げられた症状

まず、神経性食欲不振症の中核的な症状を提示する。神経性食欲不振症の診断基準には、さまざまなものがあ

表1 神経性食欲不振症 Anorexia Nervosa の診断基準 (文献6)より抜粋

- | |
|---|
| <p>A. 年齢と身長に対する正常体重の最低限、またはそれ以上を維持することの拒否 (例: 期待される体重の85%以下の体重が続くような体重減少; または成長期間中に期待される体重増加がなく、期待される体重の85%以下になる)。</p> <p>B. 体重が不足している場合でも、体重が増えること、または肥満することに対する強い恐怖。</p> <p>C. 自分の身体の重さまたは体型を感じる感じ方の障害; 自己評価に対する体重や体型の過剰な影響、または現在の低体重の重大さの否認。</p> <p>D. 初潮後の女性の場合は、無月経、つまり月経周期が連続して少なくとも3回欠如する (エストロゲンなどのホルモン投与後にも月経が起きている場合、その女性は無月経とみなされる)。</p> |
|---|

るが、現在は、アメリカ精神医学会の定める診断基準が用いられることが多い。この Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) は、摂食障害だけでなくさまざまな疾患を網羅したもので、現在その第4版⁶⁾が用いられている。DSMIVの中の神経性食欲不振症の診断基準が表1である。A項目とD項目が身体症状である。正常体重の85%がその個人にとってどれくらい病的かは、体重だけでは判断できない場合もあるが、若年女性の場合、BMI17から18くらいが身体的に問題が生じる境界ラインとなることが多い。これ以下では女性ホルモンの働きが不十分となり、骨密度の減少⁷⁾やD項目の月経異常が見られるようになる。

B項目とC項目が心理的な症状である。Bの肥満恐怖という概念はよく知られている。C項目も重要な心理学的特徴で、この程度により社会適応の程度が決まる。自己評価に対する体重や体型の過剰な影響というのは、体重や体型を示す「数字」の過剰な影響と言った方がより正確であるが、体重が0.1kg増加しただけで自信を失い、抑うつが深まる。しばらく外出ができなくなるような場合も珍しくない。特に、体重や体型のみで自己評価が決まっている人には、デジタル体重計の最小単位である100gの変化が重大な影響を及ぼす。「現在の低体重の重大さの否認」というのは、極端な低体重で身体的に危機状況にあっても、自分ではどこも悪くないと主張するという症状である。これは、他人に対してそのように主張しているというだけではなく、自分でも疲労感や体調不良を感じないというところに問題がある。

(2) 診断基準以外の症状

診断基準には挙げられていないが、典型例で目立つのは、「運動強迫」、「過活動」と呼ばれる症状である。ジョギングなどの運動が過剰な場合もあるが、夜中まで大掃除をしたり、一日中散歩などの場合もある。「やせたい」という意識だけでなく「自分は、価値の無い人間なので休んではいけない」、「休むのは悪いこと」といった、独特の自己否定、自己懲罰的な気分を伴い、行動を止め

られると激しく反発する。睡眠時間も低下し、極端な場合は、「自分は寝てはいけない人」と夜も椅子に座ったままで過ごすような場合もある。

心療内科では、アレキシミア⁸⁾という用語がしばしば用いられる。これは、失感情症と訳される。自分の感情を自分でよく把握できないという状態だが、自分の感情だけでなく空腹感や満腹感も察知できないことが多い。空腹感と寂しさと怒りを区別できないような状況は、社会生活を難しくする。摂食障害発症後に強く観察されるが、病前の状態としてもこのような傾向が強いとされている。疲労感や体調不良を感じていないことについては既に触れたが、これは身体感覚の解離あるいは離人症状といえる。この症状は、治療の進行と共に回復し、再発と共に悪化することが多いので、病理の指標となる。

本人の話と現実とが、周囲から見るとずれていると思われる現象も多い。全部食べたと報告して、実は食物を捨てていた等である。周囲には、嘘をついているとしか見えないが、必ずしも意図的な嘘ばかりでなく、その時々には自分が言っていることが本当だと思ってしまう場合も多い。自分の中で認められない部分がある場合にそれを無かったことにしてしまう病理を分裂 splitting というが、摂食障害ではしばしば見られる現象である。

2. 現代型以前の摂食障害との相違点

以上が摂食障害の原型ともいえる病状で、現在でもこのような症状の患者は多い。診断基準にも含まれている通り、やせ願望は病理の中心である。しかし、70年代の流行開始前の古い症例をみると、病状がやや異なっている。摂食障害の歴史は古く、中世にも症例記述がある^{1, 2, 10)}。1874年のGullの報告に anorexia nervosa の病名が見られるが⁹⁾、Gullはこれ以前にも拒食の病状について発表している。Gull以外にも、19世紀には、さまざまな国で症例報告が見られる^{1, 2, 10)}。Gullの症例報告では、食の強要に対する激しい拒否、過活動、疲労

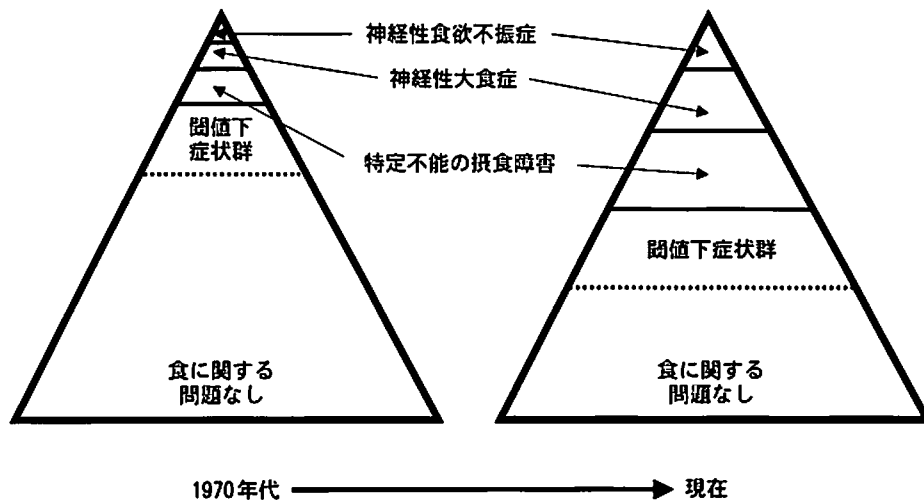


図1 摂食障害のさまざまな種類と時代的推移

感の否認、衰弱への無関心などについての記述は詳しい。しかし、やせ願望については記載が無い。その当時の社会環境として、ダイエットの流行という現象はなく、家庭での体重測定も困難であった。このような背景を持つ過去の症例と現代の症例が全く同一疾患といえるか否かについては議論があるが¹¹⁾、拒食、過活動、身体感覚の否認という特異な組み合わせは、現代の症例にきわめて類似している。「やせ願望」を伴わない神経性食欲不振症があり得ると考えた方が整合性がある。比較文化的に見ると、日本では、欧米での流行の開始の後、比較的早く70年代頃からメディアの影響が見られたが、アジアの他の地域では、やせ願望が強くない19世紀型の報告の時期が長かった。このため、非西洋型の摂食障害はやせ願望が少ないという説もあった^{12) 13)}。その後、メディアのやせの理想化が取り込まれた患者が増加し¹⁴⁾患者の病像は世界的に類似したものになっている。小児例もまた、従来は「食べると気持ちが悪い」といった心身症的発症が多く、やせ願望は必ずしも強くなかったが、近年は小児も「やせたい」と言うようになってきている。歴史的流れを見ると、やせ願望が病気の本質とは言えないが、拒食、過活動、疲労の否定といった本質的な病態とやせの理想化が結びついているのが現代型の特徴である。現在でも、心身症的な発症をする成人例は見られるが、一旦やせてしまったあとは、1kgでも太りたくないという心理になることが多い。回復プロセスにもやせ礼賛文化の影響が大きいのは現代型の特徴であり、慢性化等に影響している可能性もある。また、過食嘔吐など、手取り早くやせ願望に対応する病態の増加にも影響しているだろう。以下に30年間の摂食障害の病態の変化につ

いて検討する。

3. 30年間の現代型摂食障害の病理の変化

(1) 拒食以外の摂食障害の増加

図1に、さまざまな摂食障害の種類と時代的変遷についてDSMの分類を基に模式的に示す。それぞれの分類の面積の大小が患者数の順位に概ね対応するが、30年前に比較すると、神経性食欲不振症以外の病態が増えている。診断基準を満たす例だけでなく、ダイエットに常に関心があって時には実行するというような閾値下症状の人々も増えている。神経性食欲不振症以外の診断の方が、ダイエットの流行なくしては増加し得なかった群ともいえる。神経性食欲不振症の中核群の病理は、個人の脆弱性の寄与も大きいですが、ダイエットの流行により、脆弱性を持つものの病理の顕在化が促進されていると言える。70年代以降、神経性食欲不振症の患者数が増えたのか受診数が増えたのみかは議論があったが⁹⁾、実数も増えてはいると考える方が自然である。過食嘔吐があって、体重が極端に低い場合など、神経性食欲不振症と神経性大食症のどちらに近い病理と考えるかは議論があるが、DSMでは、この図に示す通り、神経性食欲不振症を上位に考え、神経性食欲不振症むちゃ食い排出型とする。ただし、この階層的な診断法は便宜的なものであり、今後の病状変化によってはまた違った構成になる可能性はある。

(2) 過食の病理と現代性

Russelが「神経性食欲不振症の不吉な異型」というタイトルでその存在に注意を促した神経性大食症¹⁵⁾だが、近年は患者数も増え、神経性食欲不振症の時期を経ずに

表2 神経性大食症 (過食症) Bulimia Nervosa の診断基準 (文献6)より抜粋

- | |
|--|
| <p>A. むちゃ食いのエピソードの繰り返し。むちゃ食いのエピソードは以下の2つによって特徴づけられる。</p> <p>(1) 他とはっきり区別される時間の間に (例: 1日の何時でも2時間以内の間), ほとんどの人が同じような時間に同じような環境で食べる量よりも明らかに多い食物を食べること。</p> <p>(2) そのエピソードの間は, 食べることを制御できないという感覚 (例: 食べるのを止めることができない, または何をどれほど多く食べているかを制御できないという感じ)</p> <p>B. 体重の増加を防ぐために不適切な代償行動を繰り返す, 例えば, 自己誘発性嘔吐; 下剤, 利尿剤, 浣腸, またはその他の薬剤の誤った使用; 絶食; または過剰な運動。</p> <p>C. むちゃ食いおよび不適切な代償行動はともに平均して, 少なくとも3ヶ月間にわたって週2回起こっている。</p> <p>D. 自己評価は, 体型および体重の影響を過剰に受けている。</p> <p>E. 障害は神経性無食欲症のエピソード期間中にのみ起こるものではない。</p> |
|--|

表3 特定不能の摂食障害 Eating Disorder Not Otherwise Specified (EDNOS) の例 (文献6)より抜粋

- | |
|---|
| <p>1. 月経が定期的であることを除けば神経性食欲不振症の基準を全て満たす</p> <p>2. 著しい体重減少後の現在の体重が正常範囲であることを除けば神経性食欲不振症の基準を全て満たす</p> <p>3. むちゃ食いと不適切な代償行為の頻度が週2回未満, またはその持続期間が3ヶ月未満であること以外は神経性大食症の基準を全て満たす</p> <p>4. 正常体重の患者が少量の食事を取った後に不適切な代償行動を定期的に用いる (例: クッキーを2枚食べた後の自己誘発性嘔吐)</p> <p>5. 大量の食事を嘔んで吐き出すということを繰り返すが, 飲み込むことはしない (嘔み吐き障害)</p> <p>6. むちゃ食い障害: むちゃ食いのエピソードを繰り返すが, 神経性大食症に特徴的な不適切な代償行動の定期的な使用はない</p> |
|---|

神経性大食症として発症する場合も多い。神経性大食症の診断基準を表2に示す。過食を自分では止められない「失コントロール感」が非常に重要な症状である。過食後に体重を減らすための代償行動 (パーキング) には下剤乱用, 運動過剰などさまざまなものがあるが, 最も多いのは自発性嘔吐である。神経性食欲不振症では, 体重を落とすため病的な努力が持続的に続けられているが, 過食嘔吐という症状は, 衝動的である。体重への懸念や不安等は持続的だが, 嫌な気分を過食で「パッと解消したい」, 過食で増えた体重は, 「吐いてパッと戻したい」というような考えが強い。「待つことができない」病理は, 境界性人格障害など他の病態でも指摘されるが, 神経性大食症でも, 即座に解決, リセットしたいという願望が強い。このような傾向は, 社会の若年層全体の特徴でもあり, 摂食障害の病理も影響を受けているといえる。食べても吐けばやせるのならば, 時間と忍耐が必要な節食よりも過食嘔吐の方に惹かれるという人が増えているといえるだろう。

環境的な条件としても, 1970年代以降, ファーストフード店やコンビニエンスストアの数が飛躍的に増加し, 過食のための食品を買うのが非常に容易になっている。若年女性が金銭を持ち, 好きな時間に一人で買物に出ら

れる社会であることも影響しているだろう。店員との関係がマニュアル的で, 大量の食品を購入しても詮索されないから成立している症状ともいえる。過食嘔吐行動については, ある程度プライバシーが保たれる空間が無ければ難しい。過食嘔吐の症状は, 個室や, 嘔吐しても水洗で流せるトイレなどの物理的条件に支えられているともいえる。この30年の日本の住宅や生活スタイルの変化は摂食障害の過食症化と連動している。また, 神経性大食症では, 病的部分を「ないことにする」心理が神経性食欲不振症以上に強い。体重が正常ならば, 周囲も気付かずに何年も経過することがある。このような傾向も, 見せたい部分しか人に見せない断片的な人間関係が増えている社会全体の傾向と無関係ではないだろう。

DSMでは, 神経性食欲不振症の基準にも過食症の基準にも当てはまらないが摂食の障害がある場合, 特定不能の摂食障害というカテゴリーを設けている。内容的にはさまざまな種類がある (表3)。近年は, むちゃ食い障害が多い。むちゃ食い障害は, 神経性大食症に類似しているが, 神経性大食症のように, 自己評価が体重だけで決定されているわけではなく代償行動が少ない。結果的に体重は増加しがちであり, アメリカでは, 肥満外来受診者に多い疾患だといわれている¹⁰⁾。日本においても,

近年肥満は問題になっており、その理由はさまざまであるが、むちゃ食い障害もその一つとして重要になると思われる。

(3) 長期化と年齢の広がり

当初は、神経性食欲不振症は難治だが、思春期が過ぎれば克服できるイメージもあった。80年代以降の長期経過の研究の結果^{17, 18)}、その結果、長期化もあること、また、回復の過程は、心身の諸症状で必ずしも足並揃ったものではなく、体重が回復しても体型へのこだわりが残るケースもいることが明らかになってきた。神経性食欲不振症の長期予後研究のメタアナリシスによると¹⁹⁾、回復が46.9%、改善が33.5%、慢性化が20.8%であった。症状を個別に見ると、体重の正常化が59.6%、月経の正常化が57.0%、食行動の正常化が46.8%であり、身体が正常域に入る方が食行動の正常化よりも容易であることを示した。また、神経性食欲不振症の15年間の長期経過について、身体レベルの回復と、心理面も含めた完全回復の率を調査した研究によると¹⁹⁾、身体回復までの中央値は57.4ヶ月、完全回復までの中央値は79.1ヶ月で、やはり身体の回復が早かった。追跡後4年では、身体回復33%完全回復9%、追跡後8年では、身体回復75%完全回復63%であった。10年後は回復率は伸びなかった。入院を必要としたある程度重症群については、早期の完全回復は難しい反面、4年から8年からは回復率が大きく伸びるということがわかる。数年間症状と共に過ごし、その後症状が安定化というパターンはこの30年の長期経過研究の中でわかってきたことである。当初考えられていたような思春期限定疾患ではないが、生涯病気と共にすごすのは少数である。このことは、症状は軽快したのに社会復帰の自信が無いということにならないよう、闘病中もある程度社会性を保つ工夫が必要であることを示唆する。また、症状が安定した時点では既に成人期のため、生活の自立も必要になる。これらの点も「思春期やせ症」の流行当初は知られていなかったことである。患者を徹底的に受身的にする栄養補給の時期が過ぎたら、社会復帰を念頭において治療計画を立てる必要がある。

Ⅲ 治療理論の変遷

(1) 治療の強制から本人参加型の治療へ

栄養補給の最も一般的な方法は、鼻腔チューブで栄養剤を注入あるいは、鎖骨下静脈に高カロリー輸液を行う中心静脈栄養の方法である。これにより、身体的危機は避けられるが、本人には身体的侵襲と精神的苦痛を伴う

ものである。「どこも悪くない」「これ以上太りたくない」と主張する本人の意思に反して栄養補給をするわけであり、従来はチューブの自己抜去等治療への抵抗が珍しくなかった。

また、体重増加のための行動療法も用いられてきた。これは、入院させて絶対安静とし、体重増加に伴って病室内歩行、病棟内歩行等行動範囲を広げていくものである。確実に体重を増加させられるが、患者の自由は制限される。心理的な援助が乏しい場合は、退院後再び体重が減少することも多い。30年前には、対象が未成年のことが多く、親が納得した治療法ならば強制的に受けさせるということにあまり抵抗は無かったものと思われる。しかし、成人患者の増加により、本人が主体的に治療に関わることがより重要になった²⁰⁾。また、低栄養状態の改善には医学的手段があるわけであるが、神経性大食症の場合は、入院で生活パターンをリセットする以外は、強制的な医学的処置がとりにくい。海外では近年、認知行動療法等、症状に本人が積極的に関わりながらコントロールを学ぶ方法が盛んである。このことは、医療全体の中での近年の患者教育の流れと無縁ではない。例えば、生活習慣病の範疇の疾患では、食事や運動面で、本人が自立的に治療的な行動が取れるよう指導されるが、日本でも糖尿病などの内科疾患については教育入院等さまざまな患者教育が行われている。摂食障害についても、今後は、食事の選択や生活リズム等について、本人が工夫できるよう、栄養士等も含め多職種で治療を行うことが重要であろう。現在のところ、通院診察時に、患者側は病状報告、医師側も薬物調整だけに終わることも珍しくない。診察時に主治医に自分の感情をすべて癒してもらおうとして期待はずれとなり、治療から離れるというような展開も多い。名医が癒すモデルではなく、本人と医師の共同作業というモデルを充実させる必要があるだろう²¹⁾。

日本では、医療以外の治療資源との共同作業もまだまだ機能していない。今後は、自助グループやデイケアなどさまざまな治療資源と連携することが必要になるだろう。そのためには、患者自身が治療に動機付けを持って治療の主体になること、そのための疾患教育も重要である。

(2) 治療における家族の役割

この30年間、精神医学においては、疾患の原因や治療における家族の役割に大きな変化が見られた。統合失調症などの疾患において、「分裂病を作る母親」というような概念があり、育て方が発症に大きな影響を与える

ような印象があった。しかし、その後、生物学的研究が進むにしたがい、統合失調症に果たす生物学的因子の大きさが知られ、原因論における家族の役割は背景に退いた。一方、統合失調症患者を入院で隔離するのではなく、できるだけ地域で治療するという原則が尊重されるようになってから、原因よりも経過に対する家族の役割について注目されるようになった²²⁾。家族の対応によっては、再発が早まることが観察されたからである。患者に敵対的な態度だけでなく、患者の症状に合わせて自己犠牲的に生活しているような場合も再発が多いことが示された。これらの点から、家族には原因について追求するよりも、家族自身がストレスを抱えずに健康に過ごすことが重要だと考えられるようになった²³⁾。しかし、摂食障害については、今でも家族原因説が大きい。近年は摂食障害の遺伝負因²⁴⁾についても研究が進み、少なくとも神経性食欲不振症の食欲調節の偏りには生物学的背景があることが指摘されているが、「現代病」のような印象が強い。一般には、家族など環境因に関心が集まりやすい点に注意が必要である。

また、近年は成人患者が多いため、既婚患者も多い^{25, 26)}。これに伴って、異性との関係や妊娠や出産などにおいて乗り越えるべき新たな課題が生じている。パートナーとの関係が安定して回復が早まるケースもいるが、葛藤的な関係が増えるだけの結果となり、症状が増悪する場合もある。子育てについては、アレキシシミアが強い患者では、自分だけでなく、子どもの空腹感や満腹感の読み取りも悪く、育児が負担になりやすい^{25, 26)}。今後研究が必要な分野である。

(3) 薬物療法

拒食状態に対する特効薬は無く、身体的にも薬物使用には慎重さが要求されるため、摂食障害の薬物療法はあまり大きな分野ではなかった。その後、抗うつ剤の開発が進み、過食嘔吐には抗うつ剤が使われるようになった。抗うつ剤は一定の効果は得られるが、薬物療法だけの治療は難しく、長期化した場合、効果が必ずしも持続するとは限らない²⁷⁾。今後は薬物療法と認知行動療法や精神療法の統合方法についてさらに洗練される必要があるだろう。

IV おわりに

摂食障害は増加の一途のように報道されがちだが、増え続ける状態は既に脱したという報告²⁸⁾もある。摂食障害が新奇な疾患だった時代には、当然ながら「なぜこの

ような疾患が」という原因論が好まれ、社会の病理との関連が論じられた。しかし、このような論調では、社会の病理の説明に症例が使われているだけという場合も多く、個々の患者の治療にはあまり役に立つものでなかった。摂食障害は、その歴史の中で成熟の時代に入っている。長期化の中でのライフサイクルの乗り越え方など治療理論をさらに充実させる必要がある。また、これまで、グレーゾーンの病態は横断面では、軽症という判断であったが、近年はグレーゾーンが長期化する場合も見られる。妊娠経過への影響など、産婦人科領域等では問題となることがあるので、軽症と軽視せず長期経過についてはさらに研究する必要があるだろう。今後また摂食障害は変化していくかもしれない。精神科は避けて他の科を受診している中に新しいタイプが発生している可能性もある。さまざまな科の連携が望まれる。

文 献

- 1) Brumberg JJ : Fasting girls. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 1988
- 2) Vandereycken W, van Deth R : From fasting saints to anorexic girls : The history of self-starvation. Atholone, London, 1996
- 3) 梶山進 : Anorexia Nervosa の臨床精神医学的研究。精神神経誌, 61 : 2256-2272, 1959
- 4) 下坂幸三 : 青春期やせ症(神経性無食欲症)の精神医学的研究。精神神経誌, 63 : 1041-1082, 1961
- 5) Hoek, HW, van Hoeken D : Review of the prevalence and incidence of eating disorders. Int J Eat Disord, 34 : 383-396, 2003
- 6) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV Text Revision, A.P.A. Washington DC, 2000
- 7) Hotta M, Shibasaki T, Sato K et al. : The importance of body weight history in the occurrence and recovery of osteoporosis in patients with anorexia nervosa : Evaluation by dual X-ray absorptiometry and bone metabolic markers. Eur J Endocrinol, 139 : 276-283, 1998
- 8) Taylor GJ, Bagby RM and Parker J DA : Disorders of Affect Regulation : Alexithymia in medical and psychiatric illness. Cambridge University Press, Cambridge, 1997
- 9) Gull WW : Anorexia nervosa (apepsia hysterica, anorexia hysterica). Transactions of Clinical Society of London, 7 : 22-28, 1874
- 10) 西園マールハ文 : 19世紀フランスにおける摂食障害—やせ願望のない時代の「やせ症」と Marcé によるその記述。日仏医学, 25 : 29-36, 2001
- 11) Hsu LKG, Lee S : Is weight phobia always necessary for a diagnosis of anorexia nervosa? Am J Psychiat, 150 : 1466-1471, 1993

- 12) 切池信夫：非西洋諸国における摂食障害について。臨床精神医学, 26 : 1227-1238, 1997
- 13) Lee S, Ho TP, Hsu LKG : Fat phobic and non-fat phobic anorexia nervosa : A comparative study of 70 Chinese patients in Hong Kong. Psychol Med, 23 : 999-1017, 1993
- 14) Lee S : Eating disorders are becoming more common in the East, too. (letter), Brit Med J, 321 : 1023, 2000
- 15) Russell GFM : Bulimia nervosa : An ominous variant of anorexia nervosa Psychol Med, 9, 429-448, 1979
- 16) Grilo CM : Binge eating disorder. Eating Disorders and Obesity : A comprehensive handbook second edition. (Ed) Fairburn CG, Brownell KD, The Guilford Press, p. 178-182, New York, 2002
- 17) 西園マールハ文：摂食障害の中長期予後と死亡例。(牛島定信, 山内俊雄編)臨床精神医学講座 special issue 第4巻, 中山書店, 東京, p.265-277, 2000
- 18) Steinhausen H-C : The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. Am J Psychiat, 159 : 1284-1293, 2000
- 19) Strober M, Freeman R, Morrell W : The long-term course of severe anorexia nervosa in adolescents : Survival analysis of recovery, relapse, and outcome predictors over 10-15 years in a prospective study. Int J Eat Disord, 22 : 339-360, 1997
- 20) 西園マールハ文：摂食障害の治療理念。精神医学史研究, 9 : 43-48, 2005
- 21) Treasure, J : Sequential treatment for bulimia nervosa incorporating a self-care manual. Br J Psychiat, 168 : 94-98, 1996
- 22) Leff J, Vaughn C : Expressed emotion in families. The Guilford Press, London, 1985
- 23) 西園マールハ文：心理教育の適応拡大と技法の修正。臨床精神医学, 32 : 1209-1214, 2003
- 24) Bulik C : Genetic and biological risk factors. Handbook of eating disorders and obesity. (Ed) Thompson JK, Wiley, Hoboken, NJ, p. 3-16, 2004
- 25) Abraham S : Sexuality and reproduction in bulimia nervosa patients over 10 years. J Psychosom Res, 44 : 491-502, 1998
- 26) 西園マールハ文：摂食障害の長期化とそれに伴うライフサイクルの課題の乗り越え方。精神科治療学, 20 : 801-805, 2005
- 27) Walsh T : Pharmacological treatment of anorexia nervosa and bulimia. Eating disorders and obesity (Second edition) A comprehensive handbook. (Ed) Fairburn CG, Brownell KD, The Guilford Press, New York, p. 325-329, 2002
- 28) Currin L, Schmidt U, Treasure J et al : Time trends in eating disorder incidence. Br J Psychiat, 186 : 132-135, 2005

受賞記念講座 (三四会奨励賞)

活性酸素の p38MAPK を介する造血幹細胞寿命制御

¹慶應義塾大学医学部 発生分化生物学, ²スローンケタリング記念癌センター 癌生物学・遺伝学教室,
³金沢大学がん研究所 腫瘍分子科学研究部門 遺伝子・染色体構築研究分野

伊藤 圭介^{1,2)}・平尾 敦³⁾・須田 年生¹⁾

ABSTRACT

Hematopoietic stem cells (HSCs) are able to self-renew and to differentiate along all hematopoietic lineages throughout the entire life-time of organism. Appropriate control of HSC self-renewal is crucial for the maintenance of hematopoietic homeostasis. Here we show that activation of p38MAPK in response to increasing levels of reactive oxygen species (ROS) limits the lifespan of HSCs in vivo. In *Atm* (-/-) mice, elevation of ROS levels induces HSC-specific phosphorylation of p38MAPK accompanied by a defect in the maintenance of HSC quiescence. Inhibition of p38MAPK rescued ROS-induced defects in HSC repopulating capacity and in the maintenance of HSC quiescence, indicating that the ROS-p38MAPK pathway contributes to exhaustion of the stem cell population. Furthermore, prolonged treatment with an antioxidant or an inhibitor of p38MAPK extended the lifespan of HSCs from wild-type mice in serial transplantation experiments. These data show that inactivation of p38MAPK protects HSCs against loss of self-renewal capacity.

Key Words : Reactive Oxygen Species, p38MAPK, Hematopoietic Stem Cell

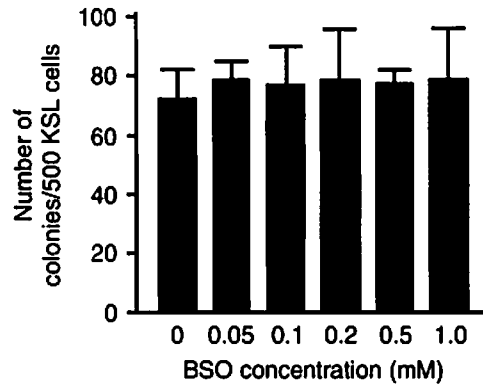
緒 言

老化・寿命制御への活性酸素 (Reactive oxygen species : ROS) の関与を示唆する研究報告は多数あるが, 抗酸化剤投与による寿命延長に関しては現在まで結論が出ていなかった^{1,2)}. 幹細胞は多分化能と自己複製能を併せ持つ細胞と定義される. その未分化性維持機構を解明する事は, 幹細胞の特性を理解する上でも必須であり, 再生医療の中心的な課題である. 造血幹細胞は個体の生存期間を通じて造血細胞を作り続けるが, その寿命制御機構は解明されていない. 我々は *Atm* (ataxia telangiectasia mutated) 欠失マウスを用いた解析から造血幹細胞の自己複製制御におけるレドックス制御の重要性を示してきた³⁾. 本研究では造血幹細胞での酸化ストレスに応答する自己複製制御分子メカニズムを明らかにすることを目的とした.

I. 造血幹細胞の細胞内活性酸素に対する高感受性

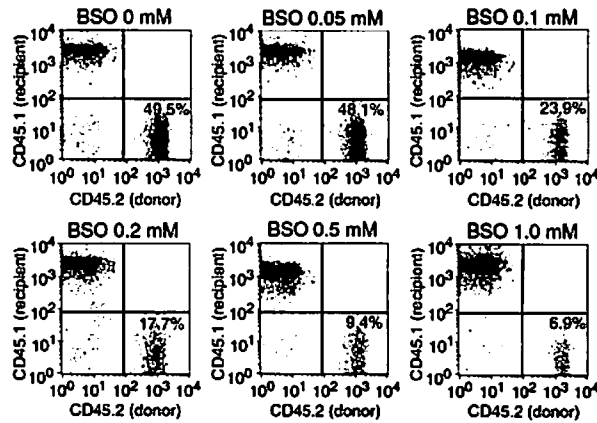
まず始めに, 野生型マウスから造血幹細胞分画 c-Kit⁺Sca-1⁻Lin⁻ (KSL) 細胞を採取し酸化剤を用いて細胞内活性酸素を上昇させ幹細胞機能に対する影響を検討した. 前駆細胞に対する影響は軽度 (図 1a) であるのに対し, 幹細胞の骨髓再構築能に強い障害をきたすことを見出した (図 1b). 以上の結果から細胞内活性酸素抑制は野生型幹細胞においてもその自己複製能維持に重要であることが示唆された. すでに我々は *Atm* 欠失マウスの解析から幹細胞レベルでの p16^{INK4a} 発現調節が自己複製能制御に重要であることを示してきた³⁾. 野生型造血幹細胞においても活性酸素産生による p16^{INK4a} 上昇が観察された (図 1c) ことから, 酸化ストレスに応答する自己複製制御分子メカニズムを解明するためには p16^{INK4a} の発現調節の解明が重要と考えた. 我々は, 酸化ストレスによる p16^{INK4a} 発現上昇に関与していると多

1a



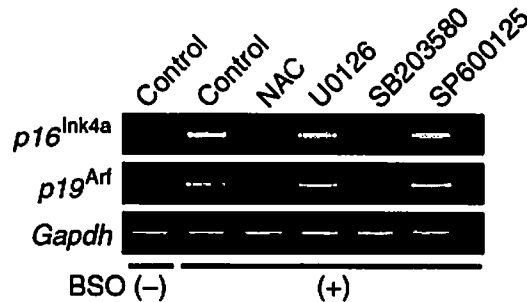
*BSO (Buthionine Sulfoximine):
グルタチオン合成酵素阻害剤。
投与により細胞内活性酸素が産生。

1b



*Ly45.2マウス由来造血細胞をDonorにLy45.2マウス由来造血細胞をCompetitorに用い、放射線照射をしたLy45.1マウスに移植を行い、骨髄再構築をRecipientマウスの末梢血にて調べた。
Donor由来細胞はLy45.2陽性であり、CompetitorもしくはRecipient由来細胞はLy45.1陽性となる。
図より、BSOの濃度依存性に末梢血中のDonor由来細胞が減少している事が分かる。

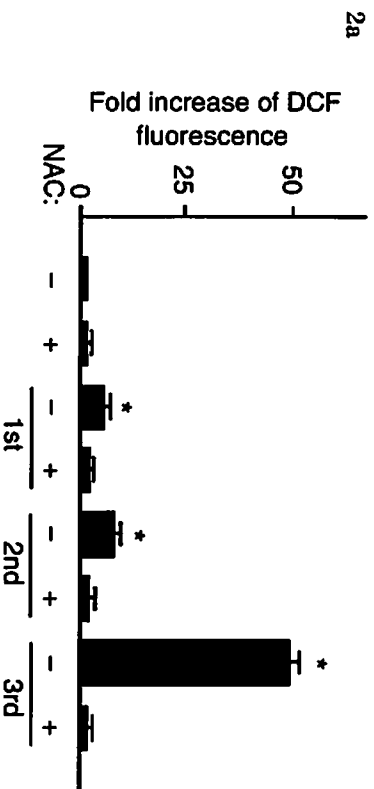
1c



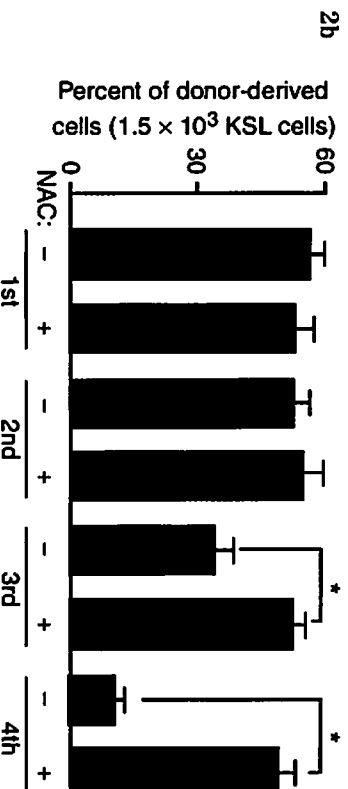
*NAC (N-acetyl-L-cysteine):グルタチオン前駆体。抗酸化作用を持つ。
*U0126: MAPキナーゼキナーゼ1及び2(MEK1/2)の選択的阻害剤。
MEK1に非競合的に結合して触媒活性を阻害することにより、ERKのリン酸化による活性化を妨ぐ。
*SB203580: p38MAPK特異的阻害剤。
*SP600125: JNK (c-jun N-terminal kinase) 阻害物質。

図1 造血幹細胞特異的な細胞内活性酸素に対する p38MAPK 活性化 (Ito K et al : Nat. Med. 12 : 446-451, 2006 の Figure 1b, c. Figure 2b を一部改変し、許可を得て転載)

a, b 細胞内活性酸素の前駆細胞機能(a), 造血幹細胞機能(b)に対する影響
c 野生型造血幹細胞に対し細胞内活性酸素産生時に p16^{Ink4a} 上昇を認め、p38MAPK 特異的阻害剤投与によりその上昇が抑制された



*DCF(2',7'-dichlorofluorescein diacetate)を造血細胞に入ると、二价状態が細胞内に入らずに一旦によって切断される。造血細胞内活性酸素が存在すると、還元された色素が酸化され、色素が蛍光を発する。



*連続移植時、移植の回数に伴いDonor由来細胞の割合が減少している事が分かる。抗酸化剤NACを投与することにより、その減少を抑制できる。

図2 p38MAPK 活性化阻害による連続移植時の造血幹細胞寿命延長
 a. 連続移植による造血幹細胞内活性酸素の上昇及び抗酸化剤投与による抑制 (Ito K et al; Nat. Med. 12: 446-451, 2006 の Figure 4a を一部改変し, 許可を得て転載)
 b. p38MAPK 活性化阻害による造血幹細胞機能低下抑制 (Ito K et al; Nat. Med. 12: 446-451, 2006 の Figure 4f を一部改変し, 許可を得て転載)

数報告されている MAPK (mitogen-activated protein kinase) に注目した。その結果、細胞内活性酸素の上昇により、造血幹細胞特異的に p38MAPK が活性化されることが判明した。p38MAPK 特異的阻害剤投与により p16^{INK4a} 上昇が抑制されたが、ERK (extracellular regulatory kinase) 及び JNK (c-Jun-amino terminal kinase) 阻害剤投与では p16^{INK4a} 発現に変化は見られなかった (図 1e)。以上の結果より、p38MAPK が造血幹細胞における酸化ストレスに応答した p16^{INK4a} の発現調節因子であると考えられた。

II. p38MAPK 活性化阻害による連続移植時の造血幹細胞寿命延長

次に我々は、ROS-p38MAPK シグナルが野生型造血幹細胞の寿命制御に生理的に関与しているかにつき検討

を進めることにした。造血幹細胞の寿命は個体の寿命に比較し非常に長いと考えられている²⁾。そのため、造血幹細胞の寿命制御機構を検討する事は困難であった。しかし近年、造血幹細胞を連続移植するとその機能が低下することが報告され⁶⁾、連続移植を用いて造血幹細胞の寿命を検討することが可能になった。連続移植時における造血幹細胞の細胞内活性酸素を測定したところ移植回数に相関して ROS の上昇を認めた (図 2a)。連続移植時に抗酸化剤を投与することにより、細胞内活性酸素上昇は抑制され (図 2a)、連続移植による造血幹細胞機能低下を回復できることが判明した²⁾。さらに、連続移植時に造血幹細胞特異的な p38MAPK 活性化が認められ⁷⁾、p38MAPK 阻害剤を長期に投与することにより造血幹細胞の機能の低下を抑制した (図 2b)。以上の結果から細胞内活性酸素上昇が p38MAPK 活性化制御を介して造血幹細胞の寿命制御に関与していると結論付けた。

総 括

幹細胞と老化という一見全く違う分野の融合という新たな観点から造血幹細胞機能解明に取り組み、老化・寿命制御に関わる活性酸素・p38MAPK が幹細胞未分化性維持に重要な働きをしていることが判明した。近年、再生不良性貧血をはじめとする疾患で p38MAPK の関与が示唆されている⁷⁾。我々が明らかにした造血幹細胞寿命制御シグナルがヒト疾患に対する新たな治療法開発に役立つことができればと考えている。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、ご指導、御校覧、多大なるご助言を頂きました慶應義塾大学医学部発生分化生物学教室の諸先生方に深甚なる謝意を表します。

参考文献

- 1) Schriener, S. E. *et al. Science* (2005) 308. 1909-1911.
- 2) Kujoth, G. C. *et al. Science* (2005) 309. 481-484.
- 3) Ito, K *et al. Nature* (2004) 431. 997-1002.
- 4) Ito, K *et al. Nat. Med.* (2006) 12. 446-451.
- 5) Harrison, D. E. (1975) 30. 279-285.
- 6) Allopp, R.C. *et al. Nat. Med.* (2003) 9. 369-371.
- 7) Verma, A. *et al. J. Immunol.* (2002) 168: 5984-5988.

受賞記念講座（三四会奨励賞）

腎臓保護の新しい方略—降圧療法の次にすべきこと—

埼玉医科大学腎臓内科

菅野 義彦

Key Words：慢性腎臓病（CKD）、アンジオテンシン受容体拮抗薬、血管保護、食事療法

はじめに

私が大学院在籍中に行なった研究のまとめとして「降圧療法の腎臓保護効果に関する研究」¹⁾を本誌に発表してから十年以上が経過したが、この間に高血圧の治療領域において少なくとも大きな二つの変化がおきた。ひとつは現在本邦における降圧療法の主流を占めるようになったアンジオテンシン受容体遮断薬（ARB）の出現と急速な普及であり、もうひとつは大規模臨床試験を中心としたいわゆる Evidence Based Medicine（EBM）の確立である。この二つの大きな流れのなかで、私が一貫して追求してきた「降圧療法による腎保護」という領域ではひとつのまとまった成果が築き上げられたといっても過言ではない²⁾。一方腎臓の領域では慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease：CKD）という概念が最近注目され、徐々に定着しつつある。ここでは降圧療法と腎保護についてこの十年間の進歩を総括し、そこから発生してきた新たな課題である血管を中心とした臓器保護から今後の展望について考えてみたい。

降圧療法の変遷と腎保護

降圧療法の目的は単に血圧を下げるだけでなく、高血圧によって生じる脳や心臓の血管イベントを抑制することが本質である。1950年代に高血圧の治療に薬物が使用されるようになって以来、降圧療法の標準化が常に求められてきたが、米国国立心肺血液研究所が主管する高血圧教育プログラムは、1977年に専門家の合同委員会による「高血圧の発見、診断、治療に関する報告」を発表し³⁾、以後降圧療法はこの合同委員会の提言を中心にして展開されてきた。私が研究を開始した直後にこの第5次報告が発表され⁴⁾、さらに2003年の第7次報告⁵⁾に

至っているが、この内容を経時的に見ると、第4次では拡張期血圧の降圧目標値が95 mmHgであったのに対し、第7次では80 mmHgと改訂につれ、常により低い目標値が設定されている。その理由として心血管イベントの発生を抑制するための the lower, the better という概念を実証するデータが集積されたこと、また降圧目標値を低く設定することによって高血圧として管理する患者（従来は健常人として放置されていた）の絶対数を増やしてイベント発生を抑制するという考えが背景にあると思われる⁶⁾。この the lower, the better の考え方に対して、逆に血圧を下げすぎることによって臓器の血流が低下して心血管イベントを招くのではないかという、いわゆる J-カーブ現象について一時期論争があった^{7, 8)}。しかし目標降圧レベルに達するまでの期間が早過ぎたり、著しい動脈硬化があり重要臓器の血流が高い血圧によってかろうじて維持されているなどの特殊な病態を除いて、最近の論調は J-カーブ現象には否定的で、やはり the lower, the better が主流となっている⁹⁾。こうした変遷の中で the lower, the better を可能にしてきたのが、次々と現れた強力な降圧薬である¹⁰⁾（図1）。初期の降圧療法では血管拡張薬（ヒドララジンなど）、ラウオルフィアアルカロイド（レゼルピンなど）やサイアザイド系利尿薬が用いられていたが、1967年にβ遮断薬のプロプラノロール、1981年にアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬のカプトプリルが米国で臨床応用された。これとは別にわが国では狭心症に用いられていたカルシウム拮抗薬が1970年代に降圧薬として積極的に使用されるようになった。こうした新たな降圧薬は降圧効果においても、副作用の点でも従来の降圧薬に比べて格段に優れているほか、動物実験で臓器保護作用も証明され^{11, 12)}、新しいカテゴリーの薬剤が出現するたびに降圧療法は大きく変化してきた。その中でも1995

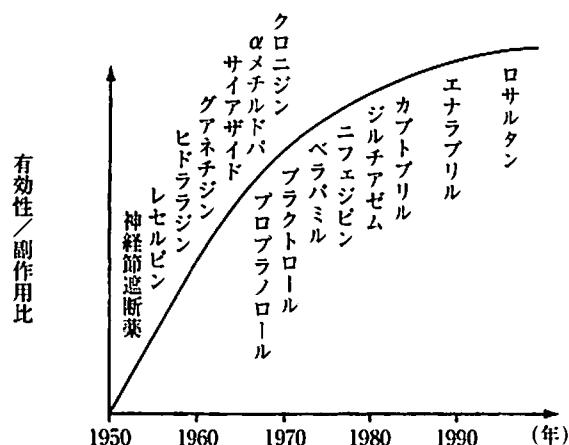


図1 降圧薬の進歩

縦軸に降圧効果対副作用発現の比を、横軸には年代を示す。より強く安全に降圧できる薬剤が開発されてきた。(Hansson L: The future role of losartan. J Hum Hypertens 9 Suppl 5: S55-58, 1995 を許可を得て転載)

年(わが国では1998年)のアンジオテンシン受容体遮断薬(ARB)は、普及の時期に大規模臨床研究の成果が次々と発表されたため¹⁸⁻²²⁾、優れた臓器保護効果^{23, 24)}が臨床家に強く印象付けられた。その結果、瞬く間に本邦においても降圧薬の中心的存在となり、2004年に発表された日本高血圧学会のガイドラインでも合併症がない場合の第一次選択薬としてだけでなく、脳血管疾患後、心不全、心筋梗塞、左室肥大、腎障害、糖尿病、高齢者とさまざまな病態に推奨されている²⁵⁾。さらにわれわれの検討では血管障害が進行した透析患者においても心機能^{26, 27)}、腎機能²⁸⁾を保護することが明らかになった。わが国で使用されるようになってからまだ年数が浅いため、長期的な効果には検討が必要とおもわれるが、実際われわれの保存期慢性腎不全患者に対する5年間の検討では、ACE阻害薬投与群に比べて腎機能の低下が大きくなっている²⁹⁾(図2)。しかしながらカルシウム拮抗薬に匹敵する降圧と安全性、さらに優れた臓器保護作用を持つ大変使用しやすい薬剤であることは間違いなく、今後もアルドステロン受容体拮抗薬³⁰⁾やレニン阻害薬³¹⁾など新たな機序の降圧薬が臨床応用される予定であるが、現在の降圧療法のラインアップが大きく変わることはないと思われる。さらに従来血圧管理の指標としては外来受診時の血圧が中心であったが、最近では家庭血圧の測定精度があがり、これを用いた早朝血圧とともに診療情報としての有用性が増してきたこともあり³²⁻³⁴⁾、「血圧を指標として、これを是正することにより血管・臓器障害を予防する」というこれまでの降圧治療の目標は、the

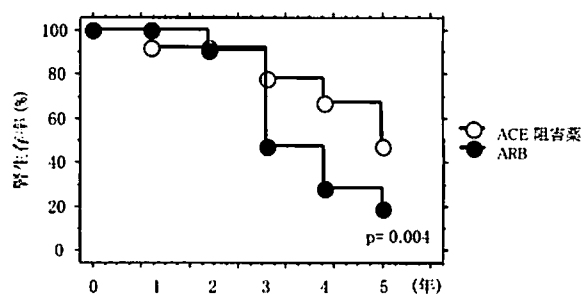


図2 保存期慢性腎不全における腎生存率

ARBを服用した群ではACE阻害薬を服用した群に比べて、有意に腎死の発生率が高かった。(Shoda J, Kanno Y, Suzuki H: A five-year comparison of the renal protective effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with non-diabetic nephropathy. Intern Med 45: 193-198, 2006 を許可を得て転載)

lower, the better とレニンアンジオテンシン系の抑制という基本戦略がほとんど完成されたことにより、ほぼ達成されたと考えてもよい。

降圧療法と腎保護に関する大規模臨床試験

降圧療法の基盤は食塩摂取制限を中心とした非薬物療法であるが³⁵⁻³⁷⁾、これだけで管理できる患者はむしろ少なく、その多くは現在本邦で100種類以上発売されている降圧薬を使用することになる。このなかで1980年代後半から1990年代前半にかけてはどの降圧薬が最も臓器保護効果があるかということが降圧療法における話題の中心となっていた¹⁾。しかし1990年代後半にはやはり降圧療法の臓器保護効果の中心は降圧そのものであり³⁸⁻⁴⁰⁾、どの程度まで降圧を行い、どの血圧測定値をコントロールの指標とするべきかという命題に対して各種の介入試験が行われてきた⁴¹⁾。こうした介入試験は初期には数百例規模で行なわれてきたが、ここ十年程は高血圧領域に限らず治療方針の決定においてエビデンスという概念やガイドラインが重視されるようになり、その確立のために学会や著名な研究グループが主導し、一部の製薬会社が支援することによる数千例から数万例規模のいわゆる大規模臨床試験が注目を浴び、高く評価されることになった。高血圧の領域で現在のガイドラインの元となっているVA (Veterans Administration) 研究⁴²⁾なども大規模臨床試験といえないことはないが、情報伝達や処理能力の進歩によって世界的規模で行なわれている最近の研究には比べるべくもない。腎臓と降圧薬に関する領域で、もっとも重要な大規模臨床試験のひとつとして糖尿病性腎症の進行に対するARBの抑制効果を証

明した RENAAL (Reduction of Endpoints in Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus With Angiotensin II Antagonist Losartan) 研究が挙げられる⁴³⁾。従来腎障害の進行を説明する理論として Brenner が唱えた糖尿病性腎症における glomerular hyperfiltration theory が中心であったが、それはレニンアンジオテンシン系の亢進により輸出細動脈が収縮することで糸球体内圧が上昇して糸球体硬化を来し、ネフロンが機能を失うというものである⁴⁴⁾。その Brenner 本人がレニンアンジオテンシン系を阻害する薬剤である ARB を用いて糖尿病性腎症の進行を抑制できるかどうかを検討したものである。ARB の出現前も ACE 阻害薬によってレニンアンジオテンシン系の阻害が腎機能を保護するということは示唆されていたが⁴⁵⁾、その多くは動物実験¹⁷⁾または短期的な臨床試験^{34, 46, 47)}であり、その実際の効果を疑問視する声もあった。しかし、Brenner らは 1513 名の糖尿病性腎症患者において、ロサルタンの投与が四年後の末期腎不全への進行を対照群に比べ 25%、クレアチニンの倍化を 28%、さらに心不全による入院を 32% 抑制したことを示し、ARB の投与が糖尿病性腎症患者に対して明らかに利益をもたらすことをきわめてわかりやすい形で証明した。そのためこの研究は患者数だけで見れば今となってはそれほど大きな規模ではないにもかかわらず、いまだにインパクトの強い研究として評価されている。この研究に端を発する形で、糖尿病性腎症のみならず他の原因による腎障害に対してもこうした大規模研究が行なわれてきたが、それらの研究成果に共通することはやはり the lower, the better とレニンアンジオテンシン系の抑制なのである⁴⁸⁾。さらに最近の傾向として蛋白尿を大規模臨床試験における治療効果の指標として用いられることが多くなってきている。腎障害の進行は比較的緩徐であるため、臨床試験で腎機能の変化を指標とした場合試験期間が長くなり、その分さまざま

な要素が関与して明確な結論が得られないことが多かったが、腎臓領域における代表的な大規模研究である GISEN (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia) 研究⁴⁹⁾、AIPRI (The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study) 研究⁵⁰⁾によって、蛋白尿が腎予後に大きく関与することが示され、以後エンドポイントの一つとして用いられるようになっていく。

わが国でもこうした欧米の大規模臨床試験に一部参加するのみならず^{43, 51)}、CASE-J⁵²⁾など独自の大規模臨床試験が行なわれ、徐々に結果が報告されている。われわれもこうした動きに先駆け 1998 年より埼玉県内の一般医家にご協力をいただき、E-COST (Efficacy of Candesartan on Outcome in Saitama Trial) という臨床試験を行なった。最終登録患者数が 2048 例となったこの試験では、ARB の投与により高血圧患者の脳卒中による入院の発生が 39%、心筋梗塞による入院の発生が 57% 抑制された。さらに心血管系疾患 (脳卒中、心筋梗塞を含む) の既往の有無について層別解析を加えたところ、既往のある群では脳卒中とうっ血性心不全の発症率が有意に低く (表 1)、ARB による降圧治療が日本人高血圧患者 (特に心血管系疾患既往例) の脳卒中発症リスクと心筋梗塞発症リスクを低下させる可能性を示した⁵³⁾。また腎障害との関連においては登録時の腎障害レベルに注目して解析した第二報によって、腎障害が心血管系イベント発生に対して明らかに独立したリスクであること、また ARB の投与はそのリスクを軽減させること (図 3) が日本人のデータとして初めて明らかになった⁵⁴⁾。さらに次に腎保護効果を持つ ACE 阻害薬をすでに服用しており、かつ一日 1 g 以上の蛋白尿を呈する非糖尿病性腎障害患者でも ARB の併用がさらなる腎保護につながる可能性が示唆された。この試験でどのような患者に対する投与が有効であるかを検討するために、登

第 1 表 心血管障害の既往歴のあるなしによる相対危険率と信頼区間 (文献 53 より引用)

| Event | | Candesartan | 従来治療群 | 相対危険率 | 95% 信頼区間 |
|-------|--------|-------------|------------|-------|-------------|
| 心不全 | 総数 (%) | 35 (4.3%) | 41 (5.0%) | 0.85 | 0.57 - 1.26 |
| | 既往歴あり | 11 (8.7%) | 25 (17.0%) | 0.51 | 0.23 - 0.92 |
| | 既往歴なし | 24 (3.5%) | 16 (2.4%) | 1.45 | 0.70 - 3.08 |
| 心筋梗塞 | 総数 (%) | 10 (1.2%) | 23 (2.8%) | 0.44 | 0.21 - 0.84 |
| | 既往歴あり | 7 (5.6%) | 11 (7.5%) | 0.74 | 0.36 - 1.48 |
| | 既往歴なし | 3 (0.4%) | 12 (1.8%) | 0.24 | 0.08 - 0.69 |
| 脳血管障害 | 総数 (%) | 47 (5.8%) | 77 (9.4%) | 0.61 | 0.41 - 0.84 |
| | 既往歴あり | 23 (18.3%) | 69 (46.9%) | 0.39 | 0.15 - 0.43 |
| | 既往歴なし | 24 (3.5%) | 8 (1.2%) | 2.91 | 1.31 - 6.79 |

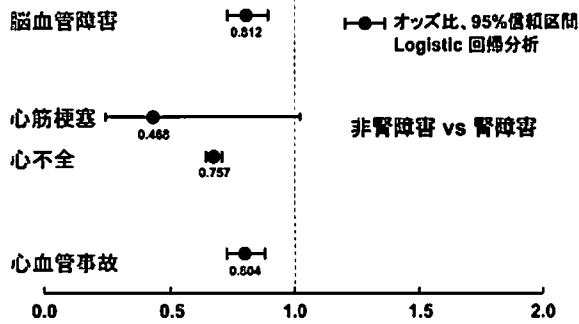


図 3-a E-COST 試験における心血管障害の発現オッズ比
腎障害を有する高血圧患者では、有しない患者に比べて有意に脳血管障害、心不全、心血管事故の発生率が有意に高かった。

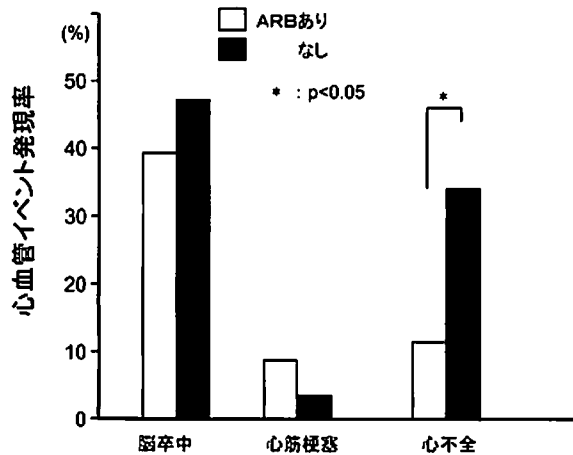
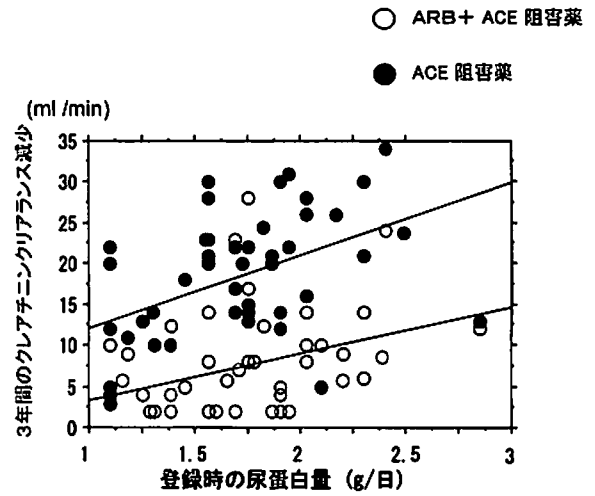


図 3-b 心血管事故の発現率に対する ARB の効果
腎障害を有する高血圧患者において、ARB の投与により心不全の発生が有意に抑制された。

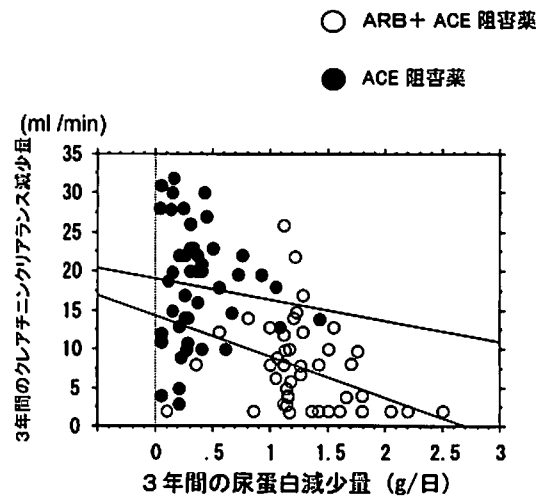
(Nakamura T, Kanno Y, Takenaka T, Suzuki H : An angiotensin receptor blocker reduces the risk of congestive heart failure in elderly hypertensive patients with renal insufficiency. Hypertens Res 28 : 415-423, 2005 を許可を得て転載)

録時の尿蛋白量と腎機能の推移の相関を調べたところ、登録時の尿蛋白量が多い患者では腎機能の低下が大きいことから (図 4), なるべく早期にかつ強力にレニンアンジオテンシン系を抑制することが重要であることが明らかになった。一日 1g 以上の蛋白尿を呈する非糖尿病性の腎障害患者では、尿蛋白量の程度によらず早期に治療を行って尿蛋白量の減少を図るべきであり、その際に ARB を用いれば、尿蛋白量が減少すればするほど、腎機能の保護が期待できるということが判明した (図 5)⁵⁵⁾。この一連の E-COST 研究の持つもう一つの意義は、地域における一般医家に対する啓蒙である。日本高血圧学会の目標の一つは日本から高血圧症の合併症をより少なくすることであり、そのためには一般医家に新しい治療法やガイドラインを普及することは大切である。この試験に参加した、高血圧を専門としない多くの一般



$r^2 = .208, p=0.0016$ (ACE 阻害薬)、 $r^2 = .118, p=0.0280$ (ARB+ ACE 阻害薬)

図 4 試験登録時の尿蛋白量と 3 年間の腎機能低下の相関
登録時の尿蛋白量が多いほど、3 年間の腎機能低下が有意に大きかった。



$r^2 = .031, p=0.2435$ (ACE 阻害薬)、 $r^2 = .164, p=0.0079$ (ARB+ ACE 阻害薬)

図 5 腎機能の維持における ARB の効果
ARB を服用した慢性腎不全患者において、3 年間の蛋白尿減少量と腎機能低下には有意な逆相関を認めた。(Kanno Y, Takenaka T, Nakamura T, Suzuki H : Add-on angiotensin receptor blocker in patients who have proteinuric chronic kidney diseases and are treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Clin J Am Soc Nephrol 1 : 730-737, 2006 を許可を得て転載)

医家にとっては自分の診療所からのデータがもととなった研究が国際的に評価されたことにくわえ、新薬の投与方法を習得したことが大きな収穫であった。高度先進医療機関の臨床研究者と地域の一般医家との共同作業が、国際的に評価される成果をもたらす研究の一つのあり方を提示できたと考えている。

腎臓保護に対する次の視点とは

以上述べたとおり、降圧治療の本来の目的であるいわゆる大血管合併症を予防するという臓器保護については、ガイドラインを基本にして個々の症例がもつ合併症などに対して微調整を行なうという基本戦略が一定の合意を得られてきつつある。すなわち Korotkov が聴診で血圧を測定して以来百余年追及されてきた標準的な降圧療法とそれによる臓器保護はほぼ完成したといっても過言ではない。しかし腎機能の途絶による透析療法の導入患者はいまだに増加しており、全体としての腎臓保護についてはまだまだ克服すべき点が多いと思われる。これに関連して最近慢性腎臓病（Chronic Kidney Diseases：CKD）という概念⁵⁶⁾が注目され、徐々に定着しつつある。これは「腎障害を示唆する血液、尿検査、または画像検査の異常、または糸球体濾過量 60 ml/分/1.73 m²未達が3ヶ月以上にわたって持続する状態」と定義されているが⁵⁷⁾、単に腎機能が軽度に低下した患者をいくりにしただけではない。従来腎臓病の管理は、免疫異常に基づく糸球体腎炎の診断が中心におかれていたが、近年腎臓病の原因はむしろ糖尿病や高血圧といった代謝病、生活習慣病による動脈硬化に推移している。事実、平成10年にわが国の透析導入患者でも原疾患として糖尿病

性腎症が糸球体腎炎を抜いて第一位になったのはこれを象徴的に示している⁵⁸⁾。また腎障害が心血管系疾患の独立した危険因子であることが明らかになり^{54, 59)}、原因は何であれ早期に発見をして集学的に治療を行い、いわばどんな手を使ってでも進行を抑制するべき疾患であるという考えに基づいて、CKD の概念が普及しつつある。CKD の管理において現在もっとも重要な位置を占めているのは、すでに完成に近づいた降圧療法による腎保護であることは言うまでもない。しかし降圧療法をはじめとする従来の視点による治療だけでは十分な腎保護を行なうことができないことも、また事実である。だとすれば今後の腎保護は従来見落としがちであったことや、まったく新しい観点を診療に加えていくことで、より高いレベルの管理を目指す方向に進む必要がある。そのひとつの候補はこれまでの臓器ではなくそれらを構成し、連結している血管を保護することである。腎臓においては動脈硬化を助長する要素が多く（図6）、単に血圧をコントロールするだけでなく全身の状態を把握して対応する必要があるが、血管は全身をめぐるネットワークのひとつであり、血管の柔軟性を保護して、安定した血流を維持する結果が臓器保護や生命予後の改善につながると期待できる⁶⁰⁾。これまで血管の状態を評価することは比較的困難であったが、近年になって動脈の硬化度を評価

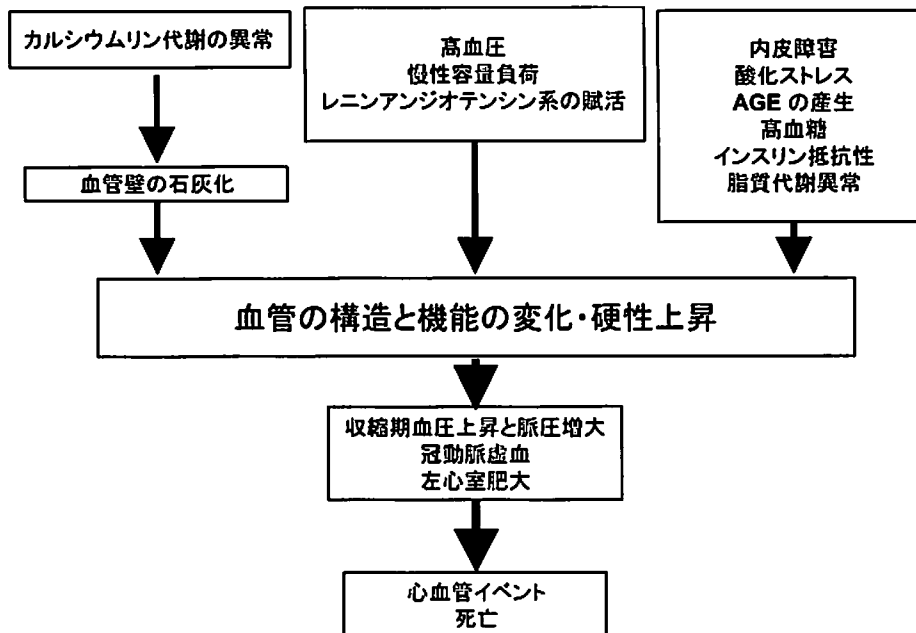


図6 慢性腎不全における動脈硬化の発生・進行機序
慢性腎不全の進行に伴うさまざまな病態により血管の構造と機能を変化させる。またその変化により心血管系イベントが増加する。(Gusbeth-Tatomir P, Covic A : Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients. Kidney Blood Press Res 30 : 97-107, 2007 を許可を得て転載)

するさまざまなデバイスが開発され、徐々に臨床応用されるとともにその有用性が提唱されている。

これまで動脈硬化の評価に用いられてきたのは頸動脈の超音波検査やMRI検査である。血管径の面積と血圧の変化を同時に記録して、Compliance (圧の変化に対する血管径面積の変化)、Distensibility (圧の変化前後の血管径面積の変化)、stiffness (血管の変形に対する抵抗性)が指標となるが、精度は高いものの簡便性、再現性の問題があるために降圧療法を受けている多数の患者に行なう検査として、一般的ではないと思われる。これに代わる指標としては脈波伝播速度 (Pulse Wave Velocity: PWV) が注目されている。心臓からの血液駆出によって生じる動脈の脈動が末梢に伝播するが、これを2点の体表面で測定し、2点間の距離と脈動の時間差から算出されるものである。本来の心血管リスクを考えれば頸動脈と大腿動脈の間で測定する Carotid-femoral PWV が大動脈の硬化度を示すために有用であるが、簡便性の点で問題があり、最近開発された上腕動脈と足首動脈で測定する brachial-ankle (ba) PWV が広く用いられている。これは上腕および足首に血圧測定用のカフを装着するだけで、心電図と同程度の時間および侵襲で測定できる。もちろん baPWV は直接大動脈の硬化を反映していないが、動脈内圧センサーを用いた直接法との比較で良好な精度が得られており、特に同時測定される下肢/上腕動脈血圧比 (ankle-brachial pressure index: ABI) が 0.95 以上であれば信頼できる数値と考えてよい。このため baPWV が速いことが血管が硬く、血管壁が厚く、血管内腔が狭い、すなわち動脈硬化が進展していることを表すと考えられている。すでにわれわれは慢性腎臓病患者において、baPWV が動脈硬化の指標として有用であり、血圧を同様にコントロールしても ARB や ACE 阻害薬を用いた降圧療法が baPWV をより低下させると同時に腎予後だけでなく生命予後も改善することを示した^{61, 62)}。

以上の二つの指標は局所の血管を評価する方法であるが、最近用いられている augmentation index (AI) は全身血管の評価が可能であるとされている。これには反射波の概念が取り入れられている。脈波は、動脈分岐部などで反射して逆に中枢向きに伝播することになるが、動脈の弾性が保たれている場合にはその速度は遅くなって、中枢に達するのは拡張期となる。この弾性が硬くなるに連れて、この伝播が速くなって収縮期に戻ることになって、脈波が増幅されることになる。この際のもともとの収縮期脈波と戻ってきた反射脈波との比率をしめしたものが AI である。baPWV と同様、AI 値が高いほど

動脈硬化が進行していると考えられる。われわれもオムロンヘルスケア社とともにこの AI 測定装置の開発に携わり、腎障害患者において AI 値が年齢と体重に相関し、身長と心拍数に逆相関すること、さらに ACE 阻害薬投与下においては心臓超音波で測定した左室心重量と相関することを示した。また AI 値の高い患者ほど腎機能が低下しやすいことがわかったため、腎機能保護の指標として AI 値が有用である可能性を示した^{62, 63)}。現在、関連病院にご協力をいただいて、この AI 値を改善するための血圧管理や使用する薬剤に関する検討を行なっている^{64, 65)}。このようにこれまで数値化が難しいとされていた動脈硬化、血管の質的变化について評価を行い、介入試験を行なうことができるのは、本領域に対してさまざまな分野から関心が寄せられ、その将来性と重要性に対して技術や知識、資本が集約された結果に他ならない。

おわりに

先述したとおり、従来の臨床腎臓病学はいわゆる糸球体腎炎を対象に発展したものの、病理診断学にその重点が置かれ、治療ではいわば他分野からの恩恵である降圧療法という大きな柱に匹敵するだけの成果を確立してきたとはいいがたい。これは腎臓病そのものを治癒することに向けるエネルギーが、透析療法や移植療法といった置換療法に向かってしまったことが原因かもしれない。また現在の再生医療技術を駆使しても腎臓の持つ複雑で繊細な構造と機能を臨床的に再現するのはまだまだ現実的とは思えない。そうした厳しい環境の中で CKD を管理していくには、一つには私がこれまで行ってきた降圧療法による腎保護が重要であるが、これはすでに方略がかなり確立され、専門医の手を離れて一般的な治療となりつつある。そこで次の十年間に腎臓病専門医が取り組む対象として血管レベルからの臓器保護を提唱していきたい。血管の保護を考えるには糖代謝や脂質代謝などの代謝疾患に対する戦略が必要になるが、従来の薬物療法にはある程度の限界があることが予想されるため、むしろこれまで軽視されがちであった生活習慣、とくに食習慣について再評価を行う必要があると考えている³⁵⁾。急激な生活の欧米化により、わが国も栄養過剰による代謝異常を主体とした疾患構造に大きくシフトしたが⁶⁶⁾、われわれ日本人には、本来の生活習慣を取り戻すことで薬物療法だけに頼ることなく腎機能の保護に寄与できる可能性が十分残されている。今後の十年間は、従来のレニンアンジオテンシン系の抑制を中心とした降圧療法に加え、食事というもっとも根源的な生活習慣を新たな視点

から見直すことで血管の保護を図り、慢性腎臓病の対策に取り組んでいきたいと考えている。

謝 辞

本領域の研究を始めた 1991 年以來常に親身なご指導を賜るとともに、過分な機会を与えてくださった慶應義塾大学医学部猿田享男名誉教授ならびに埼玉医科大学医学部鈴木洋通教授に深謝する。また現在までの研究活動には御名前を挙げきれないほど多数の先生方にご協力をいただいたが、両教室医局員をはじめとする知己の先生方に心より感謝する。

参考文献

- 1) 菅野義彦：降圧療法の腎臓保護効果に関する研究－臨床病理学的検討－。慶應医学 72：271-285, 1995
- 2) Kanno Y, Okada H, Nakamoto H, Suzuki H：Clinical strategy for the treatment of hypertension in non-diabetic and diabetic nephropathy in Japan. *Contrib Nephrol* 143：145-158, 2004
- 3) Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. A cooperative study. *JAMA* 237：255-261, 1977
- 4) The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 153：154-183, 1993
- 5) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ：The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure：The JNC 7 Report. *JAMA* 289：2560-2571, 2003
- 6) Neal B, MacMahon S, Chapman N, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration：Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs：results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 356：1955-1964, 2000
- 7) Cruickshank JM：Coronary flow reserve and the J curve relation between diastolic blood pressure and myocardial infarction. *Bmj* 297：1227-1230, 1988
- 8) D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB, Cruickshank JM：Relation of low diastolic blood pressure to coronary heart disease death in presence of myocardial infarction：the Framingham Study. *Bmj* 303：385-389, 1991
- 9) Vogt L, Navis G, de Zeeuw D：Renoprotection：A Matter of Blood Pressure Reduction or Agent-Characteristics? *J Am Soc Nephrol* 13：S202-207, 2002
- 10) Hansson L：The future role of losartan. *J Hum Hypertens* 9 Suppl 5：S55-58, 1995
- 11) Fujiwara K, Kanno Y, Hayashi K, Takenaka T, Saruta T：Renal protective effects of efonidipine in partially nephrectomized spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 20：295-312, 1998
- 12) Kanno Y, Okada H, Takenaka T, Saruta T, Suzuki H：Influence of the timing of initiating antihypertensive therapy in hypertensive rats with renal failure. *Clin Exp Hypertens* 22：521-529, 2000
- 13) Kanno Y, Suzuki H, Okada H, Saruta T：Renal protective effects of amlodipine on partially nephrectomized spontaneously hypertensive rats fed a high-salt diet. *J Cardiovasc Pharmacol* 23：480-484, 1994
- 14) Saruta T, Kanno Y, Hayashi K, Konishi K：Antihypertensive agents and renal protection：calcium channel blockers. *Kidney Int Suppl* 55：S52-56, 1996
- 15) Saruta T, Kanno Y, Hayashi K, Suzuki H：Renal effects of amlodipine. *J Hum Hypertens* 9 Suppl 1：S11-16, 1995
- 16) Kanno Y, Okada H, Moriwaki K, Nagao S, Takahashi H, Suzuki H：The effects of antihypertensive agents on the survival rate of polycystic kidney disease in Han：SPRD rats. *Hypertens Res* 25：939-943, 2002
- 17) Kanno Y, Okada H, Suzuki H, Ikenaga H, Ishii N, Itoh H, Saruta T：Does combined therapy of Ca-channel blocker and angiotensin converting enzyme inhibitor exceed monotherapy in renal protection against hypertensive injury in rats? *Clin Exp Hypertens* 18：243-256, 1996
- 18) Cohn JN, Tognoni G：A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 345：1667-1675, 2001
- 19) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I：Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345：851-860, 2001
- 20) Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A：The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)：principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 21：875-886, 2003
- 21) Devereux RB, Dahlof B, Kjeldsen SE, Julius S, Aurup P, Beevers G, Edelman JM, de Faire U, Fyhrquist F, Helle Berg S, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Snapinn S, Wedel H：Effects of losartan or atenolol in hypertensive patients without clinically evident vascular disease：a substudy of the LIFE randomized trial. *Ann Intern Med* 139：169-177, 2003
- 22) Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J,

- Yusuf S, Pocock S : Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure : the CHARM-Overall programme. *Lancet* 362 : 759-766, 2003
- 23) Kanno Y, Okada H, Suzuki H, Ikenaga H, Saruta T : Nonpeptide angiotensin II type 1 receptor antagonist prevents nephrosclerosis in hypertensive rats. *Blood Press Suppl* 5 : 67-70, 1994
- 24) Okada H, Suzuki H, Kanno Y, Ikenaga H, Saruta T : Renal responses to angiotensin receptor antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitor in partially nephrectomized spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 26 : 564-569, 1995
- 25) Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2004). *Hypertens Res* 29 Suppl : S1-105, 2006
- 26) Kanno Y, Kaneko K, Kaneko M, Kotaki S, Mimura T, Takane H, Suzuki H : Angiotensin receptor antagonist regresses left ventricular hypertrophy associated with diabetic nephropathy in dialysis patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 43 : 380-386, 2004
- 27) Suzuki H, Kanno Y, Kaneko K, Kaneko M, Kotaki S, Mimura T, Takane H : Comparison of the effects of angiotensin receptor antagonist, angiotensin converting enzyme inhibitor, and their combination on regression of left ventricular hypertrophy of diabetes type 2 patients on recent onset hemodialysis therapy. *Ther Apher Dial* 8 : 320-327, 2004
- 28) Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, Okada H, Nakamoto H : Effects of an angiotensin II receptor blocker, valsartan, on residual renal function in patients on CAPD. *Am J Kidney Dis* 43 : 1056-1064, 2004
- 29) Shoda J, Kanno Y, Suzuki H : A five-year comparison of the renal protective effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with non-diabetic nephropathy. *Intern Med* 45 : 193-198, 2006
- 30) Hao L, Kanno Y, Fukushima R, Watanabe Y, Ishida Y, Suzuki H : Effects of eplerenone on heart and kidney in two-kidney, one-clip rats. *Am J Nephrol* 24 : 54-60, 2004
- 31) Staessen JA, Li Y, Richart T : Oral renin inhibitors. *Lancet* 368 : 1449-1456, 2006
- 32) Suzuki H, Kanno Y, Nakamoto H, Okada H, Sugahara S : Decline of renal function is associated with proteinuria and systolic blood pressure in the morning in diabetic nephropathy. *Clin Exp Hypertens* 27 : 129-138, 2005
- 33) Suzuki H, Moriwaki K, Nakamoto H, Sugahara S, Kanno Y, Okada H : Blood pressure reduction in the morning yields beneficial effects on progression of chronic renal insufficiency with regression of left ventricular hypertrophy. *Clin Exp Hypertens* 24 : 51-63, 2002
- 34) Suzuki H, Nakamoto H, Okada H, Sugahara S, Kanno Y : Self-measured systolic blood pressure in the morning is a strong indicator of decline of renal function in hypertensive patients with non-diabetic chronic renal insufficiency. *Clin Exp Hypertens* 24 : 249-260, 2002
- 35) Kanno Y, Sasaki S, Suzuki H : Nutritional assessment by a new method for patients with renal disease. *Contrib Nephrol* 155 : 29-39, 2007
- 36) Suzuki H, Ikenaga H, Hayashida T, Otsuka K, Kanno Y, Ohno Y, Ikeda H, Saruta T : Sodium balance and hypertension in obese and fatty rats. *Kidney Int Suppl* 55 : S150-153, 1996
- 37) Suzuki H, Takenaka T, Kanno Y, Ohno Y, Saruta T : Sodium and kidney disease. *Contrib Nephrol* 155 : 90-101, 2007
- 38) Kanno Y, Okada H, Saruta T, Suzuki H : Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy : a 3-year follow-up. *Clin Nephrol* 54 : 360-365, 2000
- 39) Suzuki H, Kanno Y, Ikeda N, Nakamoto H, Okada H, Sugahara S : Selection of the dose of angiotensin converting enzyme inhibitor for patients with diabetic nephropathy depends on the presence or absence of left ventricular hypertrophy. *Hypertens Res* 25 : 865-873, 2002
- 40) Suzuki H, Moriwaki K, Kanno Y, Nakamoto H, Okada H, Chen XM : Comparison of the effects of an ACE inhibitor and alpha blocker on the progression of renal failure with left ventricular hypertrophy : preliminary report. *Hypertens Res* 24 : 153-158, 2001
- 41) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S : Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 351 : 1755-1762, 1998
- 42) Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 213 : 1143-1152, 1970
- 43) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, the RSI : Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 345 : 861-869, 2001
- 44) Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM : Hyperfiltration in remnant nephrons : a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 241 : F85-93, 1981
- 45) Kanno Y, Okada H, Yamaji Y, Nakazato Y, Suzuki H : Angiotensin-converting-enzyme inhibitors slow renal decline in IgA nephropathy, independent of tubulointerstitial fibrosis at presentation. *Qjm* 98 : 199-203, 2005

- 46) Rose GW, Kanno Y, Ikebukuro H, Kaneko M, Kaneko K, Kanno T, Ishida Y, Suzuki H : Cilnidipine is as effective as benazepril for control of blood pressure and proteinuria in hypertensive patients with benign nephrosclerosis. *Hypertens Res* 24 : 377-383, 2001
- 47) Kanno Y, Suzuki H, Okada H, Takenaka T, Saruta T : Calcium channel blockers versus ACE inhibitors as antihypertensives in polycystic kidney disease. *Qjm* 89 : 65-70, 1996
- 48) Griffin KA, Bidani AK : Progression of Renal Disease : Renoprotective Specificity of Renin-Angiotensin System Blockade. *Clin J Am Soc Nephrol* 1 : 1054-1065, 2006
- 49) Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 349 : 1857-1863, 1997
- 50) Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P, The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study G : Effect of the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor Benazepril on the Progression of Chronic Renal Insufficiency. *N Engl J Med* 334 : 939-945, 1996
- 51) Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358 : 1033-1041, 2001
- 52) Fukui T, Rahman M, Hayashi K, Takeda K, Higaki J, Sato T, Fukushima M, Sakamoto J, Morita S, Ogihara T, Fukiyama K, Fujishima M, Saruta T : Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial of cardiovascular events in high-risk hypertensive patients : rationale, design, and methods. *Hypertens Res* 26 : 979-990, 2003
- 53) Suzuki H, Kanno Y : Effects of candesartan on cardiovascular outcomes in Japanese hypertensive patients. *Hypertens Res* 28 : 307-314, 2005
- 54) Nakamura T, Kanno Y, Takenaka T, Suzuki H : An angiotensin receptor blocker reduces the risk of congestive heart failure in elderly hypertensive patients with renal insufficiency. *Hypertens Res* 28 : 415-423, 2005
- 55) Kanno Y, Takenaka T, Nakamura T, Suzuki H : Add-on angiotensin receptor blocker in patients who have proteinuric chronic kidney diseases and are treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 1 : 730-737, 2006
- 56) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39 : S1-266, 2002
- 57) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G : Definition and classification of chronic kidney disease : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 67 : 2089-2100, 2005
- 58) Nakai S, Shinzato T, Sanaka T, Kikuchi K, Kitaoka T, Shinoda T, Yamazaki C, Sakai R, Omori H, Morita O, Iseki K, Kubo K, Tabei K, Masakane I, Fushimi K, Wada A, Miwa N, Akiba T : The current state of chronic dialysis treatment in Japan (as of December 31, 2000). *J Jpn Soc Dial Ther* 35 : 1155-1184, 2002
- 59) Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW : Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease : a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 108 : 2154-2169, 2003
- 60) Gusbeth-Tatomir P, Covic A : Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients. *Kidney Blood Press Res* 30 : 97-107, 2007
- 61) Takenaka T, Kobayashi K, Suzuki H : Pulse wave velocity as an indicator of arteriosclerosis in hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 176 : 405-409, 2004
- 62) Takenaka T, Mimura T, Kanno Y, Suzuki H : Qualification of arterial stiffness as a risk factor to the progression of chronic kidney diseases. *Am J Nephrol* 25 : 417-424, 2005
- 63) Mimura T, Takenaka T, Kanno Y, Moriwaki K, Okada H, Suzuki H : Vascular compliance is secured under angiotensin inhibition in non-diabetic chronic kidney diseases. *J Hum Hypertens*, in press
- 64) Mimura T, Takenaka T, Kanno Y, Aoki H, Ohshima J, Suzuki H : Comparison of changes in pulse wave velocity in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis one year after introduction of dialysis therapy. *Adv Perit Dial* 21 : 139-145, 2005
- 65) Suzuki H, Nakamoto H, Okada H, Sugahara S, Kanno Y : A selective angiotensin receptor antagonist, Valsartan, produced regression of left ventricular hypertrophy associated with a reduction of arterial stiffness. *Adv Perit Dial* 19 : 59-66, 2003
- 66) Takane H, Kanno Y, Ohno Y, Sugahara S, Suzuki H : Salt and excess food intake produced diabetic nephropathy in Japan. *Contrib Nephrol* 155 : 125-135, 2007

サリドマイドの復活

サリドマイドは、1960年前後にかけて妊婦のつわり対策に用いられ、結果として我が国だけでも数百人にのぼる被害者を出すことになり、史上最悪の薬害をもたらすこととなった。1974年に被害者と国および製薬会社は和解を結び、それ以来同薬は我が国から姿を消すに至った。1994年米国より、ウサギ角膜を用いた系において、サリドマイドは線維芽細胞増殖因子 FGF-2 による血管新生を抑制することが報告された。このことから、同薬が抗血管新生作用を有することが明らかとなり、悪性腫瘍の抗腫瘍血管新生療法薬としての期待がふくらんだ。以後米国では、グリオーマ、腎細胞癌、カポジ肉腫などに対する臨床試験が開始された。一方、多発性骨髄腫（以下骨髄腫）は、いまだに治癒があり得ない致死性疾患であるが、1999年に米国より同疾患に対するサリドマイドの有効性が *New England Journal of Medicine* 誌に発表され、以後欧米を中心にこれを支持する論文が相次いで報告された。難治・再発性骨髄腫に対して、同薬単剤だけでも約 1/4 の症例に反応が得られ、これにステロイドを併用するとほぼ半分の症例が部分寛解に到達する。ただし、眠気・便秘・末梢神経障害・深部静脈血栓症など通常の抗癌剤とは違った副作用が認められる。

1998年の晩秋になって、慶應病院血液内科に入院中の一患者が Web を通じていち早くこの情報を入手し、その使用を申し出てきた。当患者にはもはや治療法の手が尽きた状態であったため、池田康夫教授からは、臨床試験プロトコルを作成の上倫理委員会の承認を得ること、患者からは書面でインフォームドコンセントを取得すること、薬の管理については患者教育を含めて万全を期することなどの指導を受け、岡本真一郎准教授らスタッフで話し合った上で投与が開始された。これが我が国で最初のサリドマイド投与となった。幸いなことにこれが著効し、患者は海外旅行に出かけることができるようになった。これをきっかけに、我が国では 500 名以上の患者に投与が行われ、慶應義塾だけでもこれまでに、70 名を超える患者に用いられている。また、我々は、衛生学・公衆衛生学教室の島田直樹講師と共に臨床試験を遂行している。さらに腫瘍血管新生とサリドマイドの抗骨髄腫作用の検討やサリドマイド結合分子のクローニングといった基礎的研究も病理学教室の山田健人講師や理工学部柳川弘志教授のグループと学内共同研究として

行い、トランスレーショナルリサーチを展開している。これらの成果は、世界的にも注目を浴びつつある。

米国においてサリドマイドは、神経障害のために国の認可が得られず、これにより同薬の被害児は誕生しなかったとされている。一方我が国では、認定児は 309 名にもおよび、国民感情として受け入れられ難い薬といえる。2002 年になると、サリドマイド被害者の会や骨髄腫患者の会、さらには厚生労働省や我々血液専門医も交えて、我が国におけるサリドマイド使用のあり方について市民シンポジウムが開かれるようになった。この中で、米国では STEPS と呼ばれる音声応答システムを使ったユニークな薬剤管理システムにより同薬が使用されているが、我が国においては医師の個人輸入により個別に使用されていて安全性確保の体制が整備されていないこと、有効性に関するエビデンスのない疾患にまで多数使用されていることが明るみに出た。また同時に、個人輸入薬のあり方など我が国における医療制度に対しても議論が起こった。その後厚生労働省の委託を受け、日本臨床血液学会は、サリドマイド適性使用ガイドラインを発表した。学会が薬剤使用のガイドラインを作成することは例外的なことであり、これには、池田教授が委員長をつとめられ、岡本准教授と小生もその作成メンバーに加わった。ガイドラインでは、血液専門医が日本血液学会認定施設で使用し、責任医師・責任薬剤師・家庭内管理責任者を定めること、使用患者情報を学会に登録することを定めている。その後さらに、Web を用いて非血液疾患も含めた完全登録を目指した登録システム SMUD の準備も進められている。

このように、サリドマイドは不治の疾患である骨髄腫に対し、画期的な治療成績をもたらした。しかし、日本人を対象とした治療成績のデータ蓄積、作用機序解明、安全管理体制の整備など未解決な問題が残されている。上述のように、その対応には我々慶應のメンバーが我が国において重要な役割を果たしてきた。未来のより良き医療のために、慶應義塾はサリドマイドをめぐる諸問題の解決においてもリーダーシップを発揮している。

服部 豊（慶應義塾大学医学部内科学 血液研究室）

成育医療推進 10 年計画と 臨床研究の推進

現在我が国では、少子化が急速に進行している。2005年の合計特殊出生率は、1.25と過去最低の水準を更新し、これは、他の先進諸国と比較しても極めて低い水準にあり、また低下の一途をたどっていることが特徴である。こうした中、次の世代を担う子どもとその家族の健康は国や社会の存立基盤にかかわる問題である。国立成育医療センターは、平成14年3月に、患者やその家族を中心とした総合的、継続的医療に対するニーズに応えるため、胎児から小児、思春期を経て出産・育児に至るまでのリプロダクションサイクルを対象とした総合的かつ継続的医療をめざし、これまでの診療科の枠を越え、ライフサイクルという新しい概念に基づいた“成育医療”の確立をめざして開設された。

2004年6月に「少子化社会対策大綱」が閣議決定され、また、同年12月に「子ども・子育て応援プラン」が少子化社会対策会議で決定され、当センターを拠点とした成育医療に関する全国的なネットワークの構築が盛り込まれる等、成育医療の実践やこの領域の研究の推進、成果の情報発信、人材育成等に対する社会のニーズの高まりを背景として、2005年3月、当センターは成育医療推進10年計画を策定した。

成育医療10年計画は、(1)安心して子どもを産み育てるための医療の推進、(2)子どもが健やかに育つための医療の推進、(3)リプロダクション・ステージにある女性のための医療の推進、(4)成育医療を発展させるための基礎的研究及びトランスレーショナルリサーチの推進、(5)成育医療データベースの構築と情報発信、(6)社会的・倫理的に解決すべき問題、(7)成育医療を推進するための社会環境の整備、(8)成育医療を推進するための政策提言、(9)成育医療を発展させるための組織の基盤整備、(10)成育医療・研究を担う人材の育成、以上10本柱から構成されている。

国立成育医療センターでは、毎年度それぞれの分野で、目標項目(平成18年度は30項目)、評価指標、責任者を設定し、計画の推進を図っているが、この成育医療10年計画の目標項目にもあげられている臨床研究センターの設置、妊娠と薬センターの設置等について紹介する。

小児においては頻用医薬品の7割以上について、添付文書に適正使用に関する十分な情報がない「適応外使用」が一般化しており、また海外で承認された医薬品がなかなか日本で評価されず日本の子どもの使用できない(未

承認薬使用問題) ことについて、いずれも大きな社会問題となっている。

一方、米国 NICHD 主導による Global consortium for Pediatric Pharmacology や International Union on Pharmacology 等、世界的な小児医薬品開発推進体制整備に向けての協議が開始されており、米国においては、Pediatric Pharmacology Research Unit Network 等の小児臨床試験インフラ整備が行われているが、我が国においては、まだ体制が存在していない。

このように、医薬品の小児の適応外使用、未承認薬問題、治験の推進への取組み、質の高い臨床試験の実現等の政策課題へのより一層の取組みが求められる中、国立成育医療センターでは臨床研究体制の強化を目指し、臨床研究センターを設置するとともに、平成18年度から3年間については厚生労働省臨床研究基盤整備推進研究事業の枠組みの中で、(1)臨床研究教育体制の整備、(2)臨床試験・治験の審査管理体制整備や有害事象報告体制等の確立、(3)データマネジメント、セントラルモニタリング体制、(4)生物統計支援体制の整備等を実施し、本研究事業終了後もこの体制を存続させる基本方針となっている。

一方、国立成育医療センターでは、平成18年12月に「国立成育医療センターにおけるレジデント等の研修に関する検討会」を発足させ、(1)総合力を備えた医師の育成、(2)質の高い研修、(3)臨床研究の推進、(4)出産、育児等で離職していた医師の復帰(再チャレンジ)を基本理念として、レジデント等の研修体制の見直しを行っているところであるが、臨床研究に従事する人材の育成についても、成育領域の臨床試験医を養成するスペシャリストコース、成育領域の指導的臨床試験医を養成するトレーナーコース、データマネージャーを養成するデータマネージャー養成コース、臨床試験コーディネーターを要請する臨床試験コーディネーター研修コース等を設置する予定である。

妊娠と薬情報センターに関して、欧米先進国に比べ我が国では、妊娠中に薬剤を服用した場合や基礎疾患に対する常用薬があり妊娠を希望している場合等、これまで妊娠と薬に関する情報・対応について遅れがあった。そうした状況を踏まえ、2005年10月に厚生労働省主導で国立成育医療センター内に「妊娠と薬情報センター」が開設された。この情報センター事業は最新の薬剤情報を集積し相談者に提供するとともに追跡調査により出生児の情報をデータベース化することにある。また、蓄積したデータをもとに将来的に添付文書の改定に活用することを目的としている。

2005年10月から東京都世田谷区限定で相談業務を開始し、2006年2月から対象地域を徐々に拡大し、2007年4月1日から全国展開を開始した。また、薬剤情報の信頼性を担保するため最新の薬情報収集や成育ステートメント検討委員会を定期的に開催し提供情報の改定、他施設との整合性を計っている。また、安全性の高い薬剤に関しては電話相談の受付も開始した。

現在約500種の薬剤に対する薬剤情報データベースが完成しており、今年度中に100種を追加作成予定である。

また、追跡調査による出生児情報については、データベース化後、前方視的疫学研究に使用する目的で、倫理委員会で審査中である。

国立成育医療センターでは、平成22年の国立高度専門医療センター（以下、NC）の独立行政法人化を目前に、他NC同様、厚生労働省医政局国立病院課の指導のもと、少子化の時代に成育医療の質を高める様々な医療・研究・情報発信・人材育成の強化を目指し、独法化に向けての作業委員会を設置の上、当該検討を急ピッチで行っているところである。

本稿では、特に臨床研究（センター）、妊娠と薬情報センターに焦点を絞って概説した。これ以外にも、不妊・不育症の問題、遺伝子治療・ヒト胚性幹細胞の研究、小児臓器・細胞移植、小児のこころの問題等、成育医療は広範な領域をカバーしているが、政策医療企画課では今後も引き続き、国立成育医療センターの成果を情報発信していきます。

福原康之（国立成育医療センター
運営部政策医療企画課長）

片頭痛関連めまい

めまいは末梢前庭障害をはじめ様々な原因で生じる。片頭痛や不安がめまいと関係があることが最近報告されている¹⁾。不安とめまいの関係についてはこれまでも多くの報告²⁾があるので今回は片頭痛との関連について述べる。これまでめまいと片頭痛を来す疾患として知られているものに脳底型片頭痛がある。国際頭痛学会の診断基準では脳底型片頭痛は前兆としての回転性めまい、耳鳴り、難聴など脳幹、小脳に関連する症状を2つ以上伴う片頭痛と定義されている³⁾。しかし実際にはめまいを伴う片頭痛患者の多くは脳底型片頭痛の診断基準を満たさず“片頭痛関連めまい”と診断される。Brandtらは1370人のめまい患者を調査し90例が片頭痛関連めまいに該当したがそのうち脳底動脈片頭痛は4例のみであっ

たと報告している⁴⁾。

片頭痛とめまいの関連は統計的にも明らかになっている。めまいは緊張性の頭痛患者では30.2%に、片頭痛患者では54.5%と片頭痛患者により高率に認められる症状である。また片頭痛患者のうち28-30%に浮動性めまいが、25-26%に回転性めまいが認められる⁵⁾という報告もある。逆にめまいを主訴とする患者200人を調べたところ38%の患者が片頭痛を訴え、コントロール群の整形外科患者では24%で片頭痛を訴えた⁶⁾。片頭痛患者に体平衡検査である重心動揺計を行ってみると異常を認めることが多いが、緊張性頭痛患者では異常は認められないことが多い⁷⁾。

片頭痛とめまいが合併する機序は明らかにされていない。しかし現時点では片頭痛の原因である三叉神経の興奮が近接する前庭神経にも影響するためと考えられている。“片頭痛関連めまい”は現在のところ疾患概念としては確立されていないがNeuhauserら⁸⁾は以下の診断基準をあげている。

- 1 反復性の前庭症状（回転性、頭位性めまいや自分あるいは周辺が動いているという異常感覚、頭を動かすことができない。）
- 2 IHS (International Headache Society) の診断基準を満たした片頭痛
- 3 2回のめまい発作の時に少なくとも一つの片頭痛症状（片頭痛、光過敏、音過敏、前兆）を認めること
- 4 その他の原因が除外されていること。

この診断基準を指標にして診療を行うと片頭痛関連のめまい患者をこれまできちんと診断していなかったことに気づく。耳鼻咽喉科医は代表的なめまい疾患であるメニエール病ではめまいに難聴、耳鳴りを伴うことが多いので、問診においては耳症状の聴取には十分注意を払っている。しかしめまい患者の多くは頭痛、頭重患、肩こりを訴えるため、めまいと頭痛についての関係をあまり詳しく問診しない。もう一つの問題は片頭痛関連めまいの患者の持つ性格的なものも関係している。片頭痛患者は一般的にややうち解けにくく、冷たい印象を与えるタイプの患者が多い。実際Wolffは⁹⁾片頭痛患者の性格として強迫性、完璧主義、野心家、競争心、怒りっぽい、責任感が強いと報告している。思慮深く、完璧主義で、批判に対して敏感で、フラストレーションがたまりやすく、温かみにかけるという性格が社会的交流を難しくしているという報告もある。これらのキャラクターから片頭痛関連めまいを疑う症例では短時間の問診では訴えを

聴取しきれないことが多く時間をかけてじっくりと問診を行うことによって診断が可能である。

治療はめまいの誘発因子を同定しそれを避けるようにすることを優先する。一般には職場や家庭などでのストレスが原因となっていることが多い。患者がそれを自覚できていないか、うまくコントロールできていないことが多い。薬物治療は片頭痛の治療に準じて行う。つまり予防的治療としてCa拮抗薬、βブロッカー、抗うつ薬を使用する。また急性期治療としてめまいが主体の場合には抗ヒスタミン薬、制吐薬を用い、頭痛が主体の場合にはトリプタン製剤を用いる。これらの薬剤で治療が難しい場合には漢方治療、生活指導、自律訓練法⁹⁾などのリラクゼーション法の導入を検討する。

文 献

- 1) Furman JM, Balaban CD, Jacob RG, Marcus DA : Migraine-anxiety related dizziness (MARD) : a new disorder? J Neurol Neurosurg Psychiatry 76 : 1-8, 2005
- 2) 五島史行, 國弘幸伸, 小川郁 : 精神疾患に関連しためま

いに対する SSRI, SSRI による治療成績. *Equiribrium Res* : 17-23, 2006

- 3) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会著 : 国際頭痛分類 (The international classification of headache disorders. 2nd ed). 東京 : 医学書院 ; 2007
- 4) Brandt T : *Vertigo : Its Multisensory Syndromes*. 2nd ed ed. London ; New York : Springer ; 1999
- 5) Kayan A, Hood JD : Neuro-otological manifestations of migraine. *Brain* 107 (Pt 4) : 1123-42, 1984
- 6) Neuhauser H, Leopold M, von Brevern M, Arnold G, Lempert T : The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. *Neurology* 56 : 436-41, 2001
- 7) Ishizaki K, Mori N, Takeshima T, Fukuhara Y, Ijiri T, Kusumi M, et al. : Static stabilometry in patients with migraine and tension-type headache during a headache-free period. *Psychiatry Clin Neurosci* 56 : 85-90, 2002
- 8) Wolff HG : *Wolff's headache and other pain*. New York : Oxford University Press ; 2001
- 9) Goto F, Yabe H, Nakai K : Objective measurement of stress in autogenic training. *tolaryngol Head Neck Surg* : P 127, 2006

五島史行 (慶應義塾大学 耳鼻咽喉科)

学会展望

第87回慶應医学会総会・シンポジウム

日 時 平成19年11月9日（金）15時30分～18時
場 所 慶應義塾大学病院 新棟11階大会議室
主 催 慶應医学会
共 催 慶應義塾大学医学部

15：30 開会の辞 会 長 慶應義塾大学医学部長
15：35 総会議事, 三四会奨励賞授与式

シンポジウム『臨床研究・治験の現状と将来』

司会 武林 亨（慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教授）

（16：00～16：25）

I. 「治験・臨床研究活性化の課題と新たな治験活性化5カ年計画」

新木 一弘（厚生労働省医政局研究開発振興課長）

（16：25～16：50）

II. 「国立病院機構における臨床研究ネットワークの構築と運営」

伊藤 澄信（国立病院機構本部医療部研究課長）

（16：50～17：15）

III. 「がん領域における医師主導治験の実際と将来」

藤原 康弘（国立がんセンター中央病院臨床検査部長）

（17：15～17：40）

IV. 「臨床研究・治験の活性化と大学の役割」

佐藤 裕史（慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター教授）

学会展望

第30回慶應外科フォーラム総会

日時 平成19年1月27日(土) 13時～18時00分

場所 東京商工会議所 7F 国際会議場

主催 慶應外科フォーラム総会

事務局 慶應義塾大学医学部一般消化器外科内

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35番地

| | | |
|-------------|--|----------|
| 13:00 | 開会の辞 | 会長 北島 政樹 |
| 13:15～14:11 | 学術講演(Ⅰ) 1～8 | 座長 河地 茂行 |
| 14:11～14:39 | 学術講演(Ⅱ) 9～12 | 座長 坂田 道生 |
| 14:39～14:50 | －休憩－ | |
| 14:50～15:32 | 学術講演(Ⅲ) 13～18 | 座長 中川 基人 |
| 15:32～16:14 | 学術講演(Ⅳ) 19～24 | 座長 栗原 直人 |
| 16:14～16:30 | －休憩－ | |
| 16:30～17:30 | 特別講演 『肝臓：臓器から細胞の移植へ』 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 病態解析・制御学講座 移植・消化器外科 教授 兼松隆之 | 司会 北島 政樹 |
| 17:35～17:45 | 前田賞授与式 | |
| 17:45～ | 閉会の辞 | 会長 北島 政樹 |

1. 切除不能進行膵・胆道癌に対する Gemcitabine・S-1 併用療法

日野市立病院外科

八木 洋, 森 克昭, 藤田晃司,
森末 淳, 菊永裕行

【目的】

切除不能進行膵・胆道癌に対する Gemcitabine・S-1 併用療法の治療効果を検討する。

【対象および方法】

2003年4月から2005年12月までに当院で切除不能進行膵・胆道癌と診断された9例を対象とし、観察期間は3～35ヶ月（中央値8か月）であった。うち分けは膵癌7例・肝内胆管癌1例・胆嚢癌1例で、男性5例・女性4例、年齢は52～76歳（平均64.3歳）であった。診断は局所進行癌が5例、肝転移が4例であった。Gemcitabine投与量は1000mg/bodyまたは1000mg/m²で、投与方法は3投1休または隔週で行い、S-1投与量は50mg/body～100mg/bodyで、投与方法は2週投与2週休薬～4週投与2週休薬で行った。また肝内胆管癌の1例は治療開始後38GyのRadiationを併用した。治療中に副作用にて投与量を変更した症例は4例でGrade3の血小板減少を1例に、Grade3の白血球減少を1例に、Grade2の食欲低下を2例にそれぞれ認めた。

【結果】

7例で腫瘍マーカーの改善を認め、うち2例で画像上明らかな腫瘍縮小効果を認めたため、膵癌1例に対しては治療開始14ヶ月後に切除可能となった。生存期間は最短3ヶ月～最長35ヶ月、生存期間中央値は8ヶ月であった。4例が現在も治療継続中である。

【考察および結論】

Gemcitabine・S-1併用療法は切除不能進行膵・胆道癌に対して腫瘍縮小効果及び腫瘍マーカーの改善効果を認め、重大な副作用を認めなかった。今後切除不能進行膵・胆道癌に対する治療選択肢の一つとして有用である可能性が示唆された。

2. 腹腔鏡併用肝右葉切除を施行した大腸癌多発肝転移の一例

永寿総合病院外科

板野 理, 千葉齊一, 大島 剛,
石川秀樹, 小山恭正, 宮北 誠

東海大学東京病院外科

松井英男

当院では肝授動を鏡視下で行うことで大きな開腹創が不要になるとの考えより、1. 腫瘍径10cm以下、2. 胆管切除やリンパ節郭清を伴わない、3. 多臓器浸潤がない症例に対して腹腔鏡補助下の肝切除を標準としている。今回、腹腔鏡併用肝右葉切除を施行した大腸癌多発肝転移の一例を報告す

る。症例は63歳男性。平成17年11月にS状結腸癌穿孔に対しハルトマン手術が行われ、本年2月より肝転移が指摘された。半年の経過観察にて肝右葉に計3個の転移が認められ、8月18日、手術が施行された。右季肋下に約10cmの小切開を置き、まず肝門部処理と肝頭側の剥離を行った。腹腔鏡下に右葉を後腹膜より脱転、短肝静脈の処理を行った。下大静脈前面にセーラムサンプルチューブを通し、hanging maneuverを用いた前方アプローチにて小切開創より肝離断を行い、右肝管及び肝静脈を自動縫合器にて処理した。手術時間541分、出血量700gであった。

3. 進行・再発肝癌に対する combined chemotherapy and surgery

共済立川病院外科

加藤悠太郎, 平田 玲, 松原健太郎,
服部裕昭, 秋山芳伸, 山本達也,
鈴木文雄, 大高 均

東京電力病院外科

露木 晃

【背景】 進行・再発肝癌に対する治療戦略は多様化している。同肝癌症例に対する、肝動注療法（HAIC）を中心とした化学療法と外科的切除・ablationを組み合わせた治療の経験を紹介する。

【対象】 全体でHAIC（5FU+CDDP）を10例、全身化学療法を2例に施行。症例の内訳は以下、(1)初回切除不能肝癌に対する Neoadjuvant chemotherapy、全例同時性多発肝転移（H3）で原発は大腸癌4例（HAIC2例、FOLFOX施行後HAIC1例、TS-1内服1例）、乳頭部癌1例（HAIC）、(2)Adjuvant chemotherapy、Vp4HCC切除後にHAIC、(3)原発巣根治切除後多発肝内再発例に対する Salvage chemotherapy（胆管癌1例、乳頭部癌1例、HCC3例；全例HAIC）。

【結果】 (1)大腸癌肝転移4例中HAICのみの2例でPR、うち1例は切除可能となった（切除後7ヶ月無再発生存中）。1例では肝転移巣は切除可能となったが腹膜播種合併のため、非切除とした（坦癌2ヶ月生存中）。FOLFOX後HAICの1例はPDにて切除不能（1年癌死）。TS-1投与の1例はPRで切除可能となった（術後3ヶ月無再発生存中）。乳頭部癌症例では肝転移巣はPRで、局所再発も認め、膵頭十二指腸切除+肝切除施行したが、術後6ヶ月癌死。(2)術後2年無再発生存中。(3)胆管癌肝転移症例はHAICにてCRとなったが、HAIC開始より15ヶ月で肺・腹膜再発死亡。乳頭部癌症例は術後1年目の多発肝転移に対してHAIC、RFA、肝切除により8年無再発生存中。HCCの1例は2回切除後の多発肝内再発に対してRFA+HAIC施行し、肝転移はCRとなったが、初回術後6年で癌死。他のHCC症例では切除後2ヶ月で肝再発し、TAEにて制御不良のためHAIC施行。PRを得て残存肝再発巣を切除し、6ヶ月無再発生存中。HCCのもう1例は巨大sarcomatoid HCC切除後1ヶ月で

残肝再発し、HAIC 施行中。

【考察】 進行・再発肝癌でも HAIC を中心とした補助化学療法が原発臓器を問わず有効な症例が存在し、外科的治療の補助手段となり得る。しかしその適応、プロトコール、タイミング、治療期間、肝外再発の制御など解決すべき問題は多い。

4. Docetaxel が奏功した中下部胆管癌（早期胃癌合併）肺転移・リンパ節転移の1例

伊勢原協同病院 外科

篠田政幸, 西岡道人, 横山剛義,
柏木浩暢, 飯尾 宏, 中安邦夫,
別所 隆

中下部胆管癌（早期胃癌合併）術後の肺・リンパ節転移に対し、docetaxel（以下 TXT）が有効であった1例を経験したので報告する。

【症例】 67歳、女性。

【現病歴】 黄疸で発症し、中下部胆管癌の診断で平成13年9月臍頭十二指腸切除を受けた。胃幽門部大弯に早期胃癌（IIc）を併発していた。組織型および深達度は、胆管癌が中分化型腺癌（ss）、胃癌が印環細胞癌+低分化型腺癌（sm1）であった。リンパ節転移は、12、13、14、16a2、17に中分化型腺癌の転移を認めた。病期はそれぞれ stage IVa と Ia であった。術後化学療法として TS-1（80 mg）を投与したが食欲低下の副作用のため中止し、経過観察のみを行っていた。術後2年11ヶ月目の腹部 CT スキャンにて傍大動脈リンパ節の腫脹と CA19-9 値の上昇が認められ、再発を疑い TS-1 内服を再開した。3年3ヶ月目に両肺転移が出現し、TS-1 を継続し病勢の進行は緩徐であった。4年目に急激な左鎖骨上リンパ節の腫脹と両肺転移の増大をみた。そこで、胃癌に適用されている TS-1 を2週1休とし TXT 60 mg を3週毎に投与する方法に変更したところ、左鎖骨上リンパ節は TXT 投与後数日で著明に縮小した。肺転移も縮小し、CA19-9 値も減少した。倦怠感、食欲低下が強かったため、3回目より TS-1 投与を中止しつつ TXT のみの投与を継続し、6回投与した時点で、患者からの希望で治療を中止した。2ヵ月後再び肺転移の増悪と CA19-9 値の上昇がみられたため TXT を再開。再度、腫瘍の縮小と CA19-9 値の低下を認めた。術後5年1ヶ月目の現在、両側胸水貯留があり、傍大動脈リンパ節転移が増大しているが外来通院中である。

【考察】 本例は早期胃癌を併発していたが、臨床的には胆管癌再発症例と考える。TS-1 での治療中に出現した新病変の増悪に対し TXT が有効であった。TXT は保険診療上胃癌には適応があるものの胆管癌には適応はない。しかし本例のような有効例もあることから、今後の胆管癌再発例の治療選択上留意する意義があると考え報告する。

5. 急性胆管炎に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術の工夫

—術前 PTGBD, ENBD (double drainage tube) の有用性の検討

荻窪病院外科

新原正大, 小島健司, 赤津知孝,
村井信二

【目的】

急性胆管炎に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術は、手術時期の選定や安全性の確保、腹腔鏡下手術完遂率の向上などまだまだ問題が多い。これまで我々は急性胆管炎に対し全例 PTGBD を挿入してきたが、最近では安全性を更に向上する目的で炎症が高度と判断された症例では術前に PTGBD, ENBD の両方 (double drainage tube) を挿入するケースもある。今回この double drainage tube の有用性について検討した。

【対象および方法】

当院にて2005年5月から2006年9月の17ヶ月に慢性胆管炎の急性増悪を含め急性胆管炎の診断にて腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した23例を対象とした。当院では急性胆管炎には必ず PTGBD を術前挿入し待機的に手術を施行しているため、術前 PTGBD のみ挿入した症例 (A 群; n = 17) と PTGBD と ENBD にて double drainage した症例 (B 群; n = 6) の2群について手術時間、出血量、胆道造影の有無、合併症の有無、病理診断の各項目につき比較検討した。

【結果】

手術時間は A 群平均 145 分 (50-282 分)、B 群平均 161 分 (119-222 分) であった。出血量は A 群 B 群とも中央値約 0 ml であった。術中胆道造影施行例は A 群で 2 例 (11.8%)、B 群で 3 例 (50.0%) であった。合併症は A 群 1 例 (5.9%) で胆道損傷し開腹へ移行したが、B 群で 0 例 (0%) であった。病理学的に壞疽性胆管炎と診断した症例は A 群で 10 例 (58.8%)、B 群で 6 例 (100%) であった。

【考察】

腹腔鏡下胆嚢摘出術を難しくする理由に(1)Calot 三角が固く剥離が困難であること、(2)剥離できた索状物が切離可能であるかどうかの判断に迷うことなどが挙げられる。(1)に対しては発症なるべく早期に PTGBD を挿入することが、(2)に対しては術中 ENBD 造影による解剖把握が重要であると考えている。

今回の検討において double drainage されていない症例 (= A 群) は、その理由として術前に炎症が比較的軽度、浮腫性胆管炎と診断された、あるいは挿入を試みたが ENBD が上手く留置できなかった等が挙げられる。当然 B 群は A 群よりも炎症高度であると考えられるが、これは病理結果からも裏付けられた。検討結果からは、炎症の強い B 群であるにもかかわらず術中 ENBD 造影することで精確な判断が迅速につくため、無駄な剥離を避け、安全性を担保しながら A 群に比し約 1 割増しの手術時間で手術が可能であったと考えられる。実際、合併症を認めたのは A 群の 1 例のみで、この症例は術前 ENBD 挿入を試みるも挿入できなかった症

例であった。

今回の検討から急性胆嚢炎に対しての double drainage の有用性が示唆され、かつ症例毎の double drainage tube の必要性の判断も妥当であったと考えられる。今後症例を重ね、double drainage tube 挿入の criteria を明らかにしていきたいと思っている。

6. 高度進行肝細胞癌に対して IFN 併用肝動注化学療法が奏功した2例

公立福生病院外科

高原武志, 五月女恵一, 山内良兼,
平野敦史, 長谷川小百合, 仲丸 誠,
古川秋生, 宮崎洋史, 諸角強英

(目的) 肝細胞化学療法における研究は、他の固形癌例えば大腸癌のような大規模なランダム化研究はなく、ほとんどが50例未満でランダム化されていないパイロット的研究が多いのが現状である。当院で施行した高度進行肝細胞癌に対して IFN 併用肝動注化学療法が奏功した2例を報告する。

(対象) 症例1 55歳 男性 HCC (Vp3, HBV)

症例2 77歳 男性 HCC (H3, non-B non-C)

(結果) 症例1は門脈腫瘍栓が縮小したため、CT 上門脈の patency の明らかな上昇がみられ、また肝門部の collateral vein もはっきりしなくなった。症例2は3ヵ月後のCTにて main tumor の size の縮小と tumor の個数の減少がみられ(画像上PR)、PIVKAI も正常化した。

(考察) 肝予備能から外科的切除の適応がなく、門脈腫瘍栓があり TACE の適応からも外れる症例に対して IFN 併用肝動注化学療法が奏功した症例を経験した。また、肝細胞癌が肝両葉に多発している症例に対しても、血流改変を施行し IFN 併用肝動注化学療法が奏功した症例を経験し、こういった症例の場合にも TACE 以外の治療の選択肢になりうると考えた。

7. 完全腹腔鏡下に肝後区域切除を施行した一例

多摩丘陵病院外科

白部多可史, 尾曲健司, 鶴田雅士,
清水芳政, 今井達郎

腹腔鏡下胆嚢摘出術に端を発した消化器外科領域における腹腔鏡下手術は急速に適応が拡大されてきており、一部の施設では肝切除に対しても積極的に行われるようになってきている。しかし、完全腹腔鏡下に行われる肝切除の多くは部分切除であり、区域切除や葉切除では開腹創を小さくするための補助下手術としての位置付けに留まっているのが現状である。われわれの施設では腹腔鏡下の肝外側区域切除2001年11月以来6例に施行し、最初の1例では小開腹を置いて肝切除を行ったが、2例目以降の5例は手術操作の全てを腹腔鏡下に行ない、恥骨直上の小開腹創より切除肝を摘出した。この経験を活かし、大腸癌の肝転移症例に対して、完全腹腔

鏡下に後区域切除を施行したのでその実際の手技をビデオで供覧する。後区域切除の手技は3つのプロセスから成り立っている。1は肝門部において肝動脈および門脈の後区域枝を同定し結紮切離する操作、2は肝右葉を十分に授動するための膜の剥離操作、3は肝実質の切離操作である。2を行うために体位は左半側臥位として手術を開始したが、先に肝右葉を脱転してしまうと肝門部の操作が困難になるので、手順として1の操作から行った。総肝管の右側で肝動脈と門脈の後区域枝を同定し結紮切離する訳であるが、ポイントは胆嚢を胆嚢床より外すのではなく胆嚢管を切離して胆嚢の引き上げ操作でこの部位の視野を展開することである。2の操作では、われわれは剥離に超音波凝固切開装置を用いたが、道具の選択よりその道具を如何に使いこなす事が出来るかがポイントである。3に関してはわれわれも未だ安全で確実な手技を確立しているとは言い難く、新しい器具の開発を含め検討すべき問題が多く残されている。恐らく、完全腹腔鏡下に肝後区域切除を施行した報告はないと思われ、まだ問題点の多い手記であると考えるが、御意見・御批判を賜れば幸いです。

8. 当院で経験した膵 Solid-pseudopapillary tumor の2例 市川総合病院外科

代永和秀, 宮田景平, 戸張正一,
青木成史, 原田裕久, 小川信二,
佐藤道夫, 安藤暢敏

Solid-pseudopapillary tumor は若い女性に好発する稀な腫瘍である。以前は嚢胞性膵腫瘍 (Solid and cystic tumor ; SCT) として分類されていたが、異型の乏しい未熟細胞が偽乳頭状に増殖する特徴から、Solid-pseudopapillary tumor ; SPT という病理学的診断名でよばれる。今回われわれは2例の経験をしたので、文献的考察とともに報告する。症例1は57歳女性、右上腹部腫瘤を自覚、ほか臨床症状なし。膵頭部腫瘍疑いにて外科受診し、膵内分泌腫瘍または SCT が疑われた。幽門側温存膵頭十二指腸切除術 (今永再建) 施行した。術中迅速診断にて肝臓に転移あり。術後多発肝転移に対し TAI・TAE 施行したが、効果を認めず S-1 内服を開始した。現在術後5年が経過しており、引き続き経過観察予定である。

症例2は23歳女性、上腹部痛・背部痛あり。US・CT・MRI から Solid-pseudopapillary tumor を疑われた。膵体尾部脾合併切除施行した。

SPT は比較的良好な経過をたどる腫瘍であるが、10~20%に悪性例を認める。治療は外科切除が原則であり、化学療法はあまり有効でないと考えられた。

座長のまとめ一学術講演 (1) (演題1~8)

慶應義塾大学外科 河地茂行

本セッションでは肝胆膵領域の演題8題の発表があった。日野市立病院外科八木らから、切除不能進行膵、胆道癌に

対する Gemcitabine, S-1 併用療法の有用性が報告され、治療に難渋していた進行肺、胆道癌に対する新たな治療選択肢として今後の展開が期待された。

永寿総合病院外科板野らから大腸癌多発肝転移症例に対する腹腔鏡併用肝右葉切除の報告があった。腹腔鏡下で右葉の脱転を施行し、hanging maneuver を施しつつ、右季肋下の約 10 cm の切開創から直視下に肝切離するもので、腹腔鏡による肝切除の一つの方向性を示す貴重な報告であった。

共済立川病院外科加藤らから進行・再発肝癌に対する combined chemotherapy and surgery と題する報告があり、術前術後の化学療法と積極的な手術を組み合わせる事により、従来予後が見込めなかった高度進行肝癌に長期生存する症例を認めており、決してあきらめずに治療の可能性を摸索していく事の重要性が示された。

伊勢原協同病院外科篠田らから早期胃癌を合併した中下部胆管癌術後の肺転移、リンパ節転移に対し、Docetaxel が有用であった一例が報告された。保険適応の問題で Docetaxel を胆管癌に使用する機会は少ないが、有効な抗癌剤に乏しい胆管癌領域の一つの治療選択肢として重要な知見と思われた。

荻窪病院外科新原らから術前 PTGBD, ENBD の double drainage tube をおく事が、高度の急性胆嚢炎症例に対する腹腔鏡下胆摘を完遂する上で有用であるとの報告がなされた。腹腔鏡下胆摘が一般化した今もなお、高度炎症例の手術は誰もが遭遇する悩みの種であり、活発な議論が展開された。本会の会長である北島教授からもこのような工夫の重要性が指摘された。

公立福生病院外科高原らから高度進行肝細胞癌に対するインターフェロン併用動注化学療法の有用性が報告された。局所治療や TAE も不能な門脈腫瘍栓症例や、両葉に多発する肝細胞癌に対してインターフェロンと、5-FU を主剤とした動注治療は大いなる福音になる可能性が示唆された。

多摩丘陵病院外科鶴田らから、完全腹腔鏡下で肝後区域切除を施行した一例が報告された。完全腹腔鏡下の肝切除は、消化器外科領域の腹腔鏡手術の残された目標の一つであり、その困難な手術に果敢に取り組む姿勢に心が打たれるとともに、肝実質切離を腹腔鏡下に進める難しさを再認識した。

最後に東京歯科大学市川総合病院外科代永らから、膵 solid-pseudopapillary tumor の一例報告がなされた。若い女性に好発する本腫瘍は、比較的稀ではあるが、膵腫瘍の重要な鑑別診断の一つで、その特徴を理解する事の重要性が示された。

9. 当院における非浸潤性乳管癌 (DCIS) の検討

水戸赤十字病院外科

佐藤知美, 佐藤宏喜, 佐久間正祥,
竹中能文, 古内孝幸, 内田智夫,
捨田利外茂夫, 諏訪達志, 岡田健一,
玉田智之

同 病理
堀真佐男

MMG 検診の普及に伴い、非浸潤癌の頻度が高まっている。非浸潤癌は適切に行えば局所治療のみではほぼ 100% の治癒が期待できる乳癌であり、最近是非浸潤癌が疑われる微細石灰化病変や小腫瘍に対して積極的に probe lumpectomy を行っている。今回、当院における非浸潤性乳管癌 (DCIS) について検討したので報告する。

【対象と方法】平成元年5月から平成18年9月までの乳癌手術1038例中 Paget 病を除く非浸潤性乳管癌は38例 (3.7%) であった。それらの発見動機、画像診断、細胞診、治療について検討した。

【結果】有症状11例 (腫瘍自覚9例, 乳頭異常分泌2例) 無症状・検診発見27例。MMG 有所見例 (カテゴリー分類3以上) 29例 (微細石灰化15例, 腫瘍10例, その他4例)。超音波有所見例26例 (腫瘍像形成17例, 腫瘍像非形成9例)。細胞診クラスⅢ以上26例 (内クラスⅤ11例)。術式: 乳房切除14例, 部分切除24例 (局麻下手術のみ18例: probe lumpectomy の断端陰性13例, 断端陽性で局麻下追加部分切除5例)。腋窩郭清・サンプリング併施10例にリンパ節転移認めず。現在まで全例遠隔、局所領域再発なし。

【考察】DCIS 症例は増加傾向にあり、特に MMG での微細石灰化が発見契機となった症例が増加している。細胞診での悪性診断も難しく、乳癌診断確定のための組織診が必要となる症例が多い。試験切除に際しては根治性を考慮した probe lumpectomy (wide excision) が有用であるが、追加切除を要する症例もあり進展範囲の把握が重要であると思われる。

10. 当院における炎症性乳癌の検討

慶應義塾大学外科

大西達也, 神野浩光, 坂田道生,
高橋洋子, 菅家大介, 麻賀創太
(以上一般・消化器外科),
向井萬起男 (病理学教室),
北島政樹 (一般・消化器外科学)

2000年から2006年まで当院で経験した炎症性乳癌7例について検討する。全例が StageⅢb であり、患者が希望しなかった1例と高齢症例1例を除いた5例で neo-adjuvant therapy (NAT) を施行した。NAT はアンストラサイクリン系を中心とし、それにタキサン系を組み合わせたものが多かった。術前治療の効果は CR 1例, PR 1例, NC 1例, PD 2例であった。CR の一例は cCR が得られたが、pCR は得られなかった。手術は全例が胸筋温存乳房切除術を施行し、胸筋浸潤のあった2例では大胸筋の一部を合併切除した。病理組織学的検査では、術前に cCR の得られた症例を除くと硬癌が3例、充実腺管癌が2例、浸潤性小葉癌が1例であった。7例全例でリンパ節転移陽性であった。ホルモンレセプターは1例を除き陰性であった。術後補助療法または再発例への治療は、アンストラサイクリン系やタキサン系を中心とした化学療法を主として、放射線治療や内分泌療法を組み合わせ

行った。NAT 施行5例を検討すると奏功した2例およびPDのうちの1例で3年近くの生存が確認され、全ての症例でv0であった。それに対し、他の2例は1年前後で死亡または緩和ケアとなり、v1以上であった。

11. TAEにより止血後、十二指腸通過障害をきたし誤嚥性肺炎を生じた下脛十二指腸動脈瘤破裂の一例

富士重工業健康保険組合 総合太田病院外科
林 浩二、神徳純一、柴多三省、
田中 彰、浅原史卓、小林陽一、
皆川智海

下脛十二指腸動脈瘤は腹部内臓動脈瘤の約2%を占めるにすぎない稀な疾患である。下脛十二指腸動脈瘤の破裂に対しコイルによる塞栓術を施行後、血腫による通過障害をきたし嘔吐、誤嚥性肺炎を発症したが、救命しえた一例を経験した。

症例は71歳の女性。腹痛、意識消失のため、救急外来受診。来院時ショック状態であった。精査のCTで臍部部下縁よりSMA右側の後腹膜腔に多量の血腫が存在し、SMA分枝よりの出血が疑われた。補液により、循環動態が改善した第2病日に緊急血管造影施行。下脛十二指腸動脈に径6mmの動脈瘤をみとめ、瘤の中核、末梢にコイルによる塞栓術を施行し、止血した。急性臍炎、外傷の既往はみとめなかった。その後経過良好にて経口摂取開始。第10病日に退院したが、退院後2日目(第12病日)に嘔吐、呼吸困難にて来院した。胸部単純X線上、右肺全体の浸潤影をみとめ、腹部CT上は胃、十二指腸下降脚の著明な拡張をみとめた。血腫による十二指腸第3部の圧排のための通過障害、嘔吐、誤嚥が原因として考えられた。患者は呼吸不全の状況であり、同日、経鼻胃管挿入、挿管、レスピレーター管理とした。その後肺炎は改善し、第16病日に抜管した。経時的に血腫も縮小し、経鼻胃管よりの流出も減少した。第34病日に上部消化管造影施行し、胃管を抜去した。経口摂取を開始し、第50病日に退院した。

12. 腹腔動脈・上腸間膜動脈共通幹に生じた腹部内臓動脈瘤の1例

慶應義塾大学外科
藤村直樹、松本賢治、小野滋司、
服部俊昭、尾原秀明、北島政樹

目的：腹腔動脈・上腸間膜動脈には複数の分枝変異が知られているが、中でも腹腔動脈・上腸間膜動脈共通幹(celiacomesenteric trunk)を形成するものは極めてまれとされている。今回われわれは、腹腔動脈・上腸間膜動脈共通幹に生じた腹部内臓動脈瘤の1例を経験したので報告する。

症例：73歳、男性。2006年6月近医にて前立腺癌を指摘され、全身精査のため施行したCT検査にて腹腔動脈・上腸間膜動脈共通幹に径2.0cm大の嚢状動脈瘤を認めた。腎動脈下の腹部大動脈にも径3cm大の嚢状動脈瘤を伴っており、

8月28日手術目的にて入院となった。

入院後経過：2006年9月6日手術を施行した。まずY型人工血管(18×9mm ePTFE)右脚に径8mmのePTFE人工血管を吻合した後に、Y型人工血管置換術を施行した。その後、吻合した径8mmのePTFE人工血管を逆行性に挙上し、上腸間膜動脈と端々で、腹腔動脈と側端で吻合し再建を終了した。術後、誤嚥性肺炎を併発したが、保存的に改善した。第21病日に施行したCT検査にて、グラフトの開存は良好で、軽快退院となった。

考察：腹部内臓動脈瘤は比較的まれな疾患で、全人口の約0.2%に発生し、その多くは脾動脈と肝動脈に生じるとされている。腹腔動脈と上腸間膜動脈に生じる動脈瘤の頻度は、二つ合わせても腹部内臓動脈瘤の10%以下であるが、腹腔動脈・上腸間膜動脈共通幹に生じた動脈瘤となると、報告例は過去に7例のみである。今回われわれは手術手技と発生様式などにつき、若干の文献的考察を加え報告する。

座長のまとめ一学術講演(Ⅱ)(演題9~12)

慶應義塾大学外科 坂田道生

学術講演(Ⅱ)では乳腺2題、血管2題の4演題の講演と討論が行われました。

第9席 水戸赤十字病院 佐藤先生「当院における非浸潤性乳管癌(DCIS)の検討」：近年マンモグラフィ検診の拡大により増加しているDCISに関して、10年以上にわたって蓄積された多数の症例を緻密に検討分析されていました。非触知病変も多く、また細胞診や針生検などの確定診断が難しい場合が多いことから、各施設でも苦勞されているようで、質疑応答でも活発な討論がなされました。

第10席 慶應義塾大学 大西先生「当院における炎症性乳癌の検討」：手術可能な炎症性乳癌に関しての検討を発表されていました。乳癌の化学療法は日進月歩であり、炎症性乳癌に関しては、手術の適応や治療の評価もいまだ controversialな部分も多くみられます。

乳腺関連の2題に関しては、榎本耕治先生、福富隆志先生をはじめとした諸先輩方よりご質問・ご指導をいただきました。

第11席 総合太田病院 林先生「TAEにより止血後、十二指腸通過障害をきたし誤嚥性肺炎を生じた下脛十二指腸動脈瘤破裂の一例」：内臓動脈瘤の中でも稀な疾患に遭遇され苦勞された貴重な症例について、詳細な報告をいただきました。腹部救急疾患を扱う際に念頭におかなければいけない疾患の一つと思われ、たいへん示唆に富む報告でした。

第12席 慶應義塾大学 小野先生「腹腔動脈・上腸間膜動脈共通幹に生じた腹部内臓動脈瘤の1例」：過去の報告例が7例という貴重な疾患についての症例報告・文献的考察を講演いただきました。一般外科の日常臨床ではなかなか学ぶことのできない、貴重な講演でした。血管関連の演題に対しては松井淳一先生をはじめとした先生方よりご質問・ご指導をいただきました。

限られた時間の中での講演・討論でしたが、演者の先生方、会場の先生方には多大なご協力をいただき、誠にありがとうございました。

13. 当院における特発性食道破裂の治療経験

さいたま市立病院外科

岡本信彦, 山藤和夫, 松井淳一,
朝見淳規, 竹島 薫, 林 憲孝,
馬場秀雄, 堀口速史, 秋好沢林,
及川 太

<目的>当院で経験した特発性食道破裂の治療成績につき検討する。

<方法>1992年1月から2006年9月までに当院外科で経験した特発性食道破裂4例につき、診断、治療法、合併症につき検討した。

<結果>患者はすべて男性で、年齢は50~77歳(平均60歳)であった。発症機序はいずれも飲酒後の嘔吐で、穿孔部位は胸部下部食道左壁であった。4例とも手術が行われ、左開胸穿孔部閉鎖ドレナージが2例(症例1, 2)に、左開胸穿孔部閉鎖ドレナージおよび開腹大網被覆、胃瘻、空腸瘻造設が1例(症例3)に行われ、症例4では左開胸穿孔部閉鎖ドレナージ、胃底部パッチおよび開腹胃瘻、空腸瘻造設を行った。症例1および3で縫合不全を合併し、症例1では難治性膿胸となり保存的治療にて改善を認めず、のちに食道抜去を要した。症例3では膿胸を来したが保存的に改善した。症例3および4で早期経腸栄養を併用し有用であった。入院期間は29~380日で、全員軽快退院した。

<考察>特発性食道破裂では、軽微なものでは保存的治療の報告例も散見されるが、縦隔内高度汚染、胸腔内穿孔例では基本的に手術適応と考えられる。手術に際しては、適切なアプローチからの十分なドレナージが重要である。当院では、全例で診断時に食道造影を行うことにより下部食道左壁の穿孔部を確認したのち左開胸アプローチが選択された。また、左開胸からの胃底部パッチは視野も良好で、穿孔部の減圧の効果も高いと考えられた。一方、経裂孔的な大網充填(被覆)は食道側壁へ縫合する視野となり困難な場合があると思われた。また、術後管理に際しては空腸瘻からの早期経腸栄養による栄養状態改善が、合併症の重症化を予防した可能性があると考えられた。

<結論>特発性食道破裂4例を経験した。食道造影による正確な穿孔部の診断、適切なアプローチによる穿孔部処置、胃底部パッチによる縫合部の補強、減圧、早期経腸栄養による栄養状態改善により良好な結果が得られた。

14. 右側大動脈弓を伴った下部食道腺癌の1手術例 平塚市民病院外科

藤崎洋人, 小柳和夫, 金井歳雄,
高林 司, 中川基人, 松本圭五,
関みなこ, 岡林剛史, 筒井敦子,
武田 真
同 心臓外科
三角隆彦

右側大動脈弓, 右下行大動脈を伴った下部食道腺癌を経験したので報告する。患者は67歳男性。嚥下障害を主訴に他院受診し、上部消化管内視鏡で下部食道に全周性の腫瘍を認められたため当科を紹介受診した。術前検査により下部食道腺癌(Lt, Type3, T3, N0, M0)と診断されたが、同時に右側大動脈弓, 右下行大動脈を併存していることが判明し、3D-CT検査で左鎖骨下動脈は大動脈弓から直接分岐しておりStewart分類Ⅱ型と考えられた。手術は左開胸開腹食道亜全摘, 胸腔内食道胃管吻合を行った。ボクロー管を切離する事により視野展開が容易となり、高位で食道を切除できた。また両側反回神経は同定できなかったが、術後に嘔声や嚥下障害は認められなかった。術前はBarrett腺癌を疑っていたが、病理検査で食道固有腺由来の腺癌が考えられた。術後経過は良好で術後10日目に飲水を開始し、食事摂取良好で術後24日目に退院となった。右側大動脈弓を伴った食道癌の報告は少ない。右側大動脈弓合併食道癌の手術に際しては左開胸が妥当であり、術前の大血管の解剖学的検索が重要であると考えられた。

15. 進行消化器癌における末梢血中癌細胞の検出と臨床的意義

慶應義塾大学外科

平岩訓彦, 北川雄光, 長谷川博俊,
才川義朗, 竹内裕也, 安藤崇史,
入野誠之, 吉川貴久, 北島政樹

<目的>これまでわれわれは遠隔臓器転移を有する消化器癌患者における末梢血癌細胞(Circulating Tumor Cell, CTC)を検出していることを報告してきた。近年、乳癌におけるCTC数が予後・治療効果判定に有用であることが報告されている。われわれはさらに症例を重ね、今回CTCの臨床的意義について検討した。

<対象>転移病巣(遠隔臓器および遠隔リンパ節)を有するStageⅣ消化器癌患者73例を対象とした。(食道癌:23例, 胃癌:24例, 大腸癌:26例)

<方法>末梢血7.5ml中CTCを、CellSearch Epithelial Cellキット(Veridex社)を用いて微細鉄ビーズ標識EpCAM抗体で磁気的に分離・選択し、検出した。

<結果>2個以上のCTCが認められたものは、食道癌では5例(21.7%)、胃癌では15例(62.5%)、大腸癌では11例(42.3%)であった。転移形式とCTC数の関連を調べた

ところ、胃癌・大腸癌の腹膜播種および食道癌の胸膜播種を有する症例で CTC 数が陽性となる傾向を認めた。CTC 陽性例で治療前後の 2 ポイントの採血が可能であったものでは、SD 例では CTC の増加を認めなかった一方で、PD 例では全例で CTC の増加を認め、治療効果の判定に CTC が有効となる可能性が考えられた。

【結論】 進行消化器癌患者においても CTC 検出が可能であり、今後進行消化器癌における診断や、治療効果の早期判定に臨床応用できる可能性が示唆された。特に腹膜播種を有する症例での有用性が期待された。

16. 痔瘻癌の一例

浜松赤十字病院外科

西 知彦, 西脇 眞, 長崎和仁,
清野徳彦, 奥田康一, 安藤幸史

痔瘻癌の 1 例を経験したので文献的考察を加え報告する。症例は 47 歳男性。高血圧および不整脈で当院内科に通院中であった。10 年前より痔瘻を認めていた。3 か月前より肛門の違和感と大豆大の腫瘤を自覚していたが放置していた。次第に腫瘤が大きくなり、痛みも強くなったため、平成 17 年 10 月当院外科を受診。直腸指診にて、肛門の 5 時方向に自壊した腫瘍を認め、口側の 7 時方向にも腫瘤を認め、下部消化管内視鏡検査の生検にて、粘液癌と診断され、手術目的で入院となった。骨盤部 MRI では、造影 T1 強調画像にて、enhance される部分とされない部分が認められ、造影 T2 強調画像にて、顆粒状の high intensity を示す腫瘤を認めた。粘液産生性の腫瘍と粘液の貯留像と考えられた。周囲との境界は保たれていた。

腹部 CT では、明らかな転移やリンパ節腫大は認められなかった。以上より、痔瘻癌の診断で腹会陰式直腸切断術を施行した。切除標本では、瘻管開口部を肛門管に認め、痔瘻に連なる腫瘍内部にはコロイドが認められた。HE 染色では、mucinous lake の中に浮かぶ高度異型を示す腺管上皮細胞を認め、粘液癌と診断した。

考察；痔瘻癌は肛門管領域に発生する悪性腫瘍で、長期の経過を経た痔瘻に合併したものと定義されており、全大腸癌の 0.2%~0.3%、全痔瘻の 0.1%と比較的まれな疾患である。痔瘻癌発症時の症状として痛みを伴う硬結や疼痛の増強、コロイド分泌、狭窄症状などが知られており、約 80%の症例において、痔瘻の長期経過中に症状の変化が見られている。痔瘻癌の診断には、MRI が有用であり、腫瘤形成、コロイド貯留による高信号域の存在、瘻管の不整や多房性などの所見が認められる。長期の経過を経た痔瘻患者が症状の変化を訴えた場合は、痔瘻癌を考慮し MRI などの画像検査や生検を行うことが必要と考えられた。

17. マルチスライス CT による MPR が瘻孔病変の評価に有用であったクローン病の一例

永寿総合病院外科

大島 剛, 板野 理, 千葉齊一,
石川秀樹, 小山恭正, 宮北 誠

同 放射線科
湯浅祐二

東海大学東京病院外科

松井英男

マルチスライス CT (MSCT) の多列化により、腹部全体の等方向性ボクセルデータを得ることが可能となり、このデータから得られる多断面再構成像 (MPR: multi planar reconstruction) は従来困難であった CT による消化管病変の詳細な評価を可能にした。今回、Crohn 病における内瘻病変に対して MSCT による画像評価が有用であった一例を経験したので報告する。症例は 41 歳、男性、排尿時痛を主訴として来院。当初、膀胱腫瘍が疑われたが CT による MPR により回腸回腸瘻、回腸膀胱瘻、回腸狭窄が指摘された。Crohn 病の既往歴があり、同疾患による病変と診断された。イレウス症状も認めため平成 18 年 4 月 28 日腹腔鏡下回腸部分切除、および狭窄形成術を施行した。小腸造影、および手術所見は MSCT による合成像とまったく一致していた。Crohn 病の内瘻病変に対して MSCT による画像評価は有用であり、同病変に対して今後も積極的に施行すべきである。

18. 切除不能・再発大腸癌に対する UFT/LV+CPT-11 の併用第 I/II 相試験 (KODK7)

慶應義塾大学外科

林 竜平, 長谷川博俊, 西堀英樹,
石井良幸, 遠藤高志, 今井 俊,
落合大樹, 迫田哲平, 尾之内誠基,
内川 寛, 北島政樹

慶應義塾大学包括先進医療センター

久保田哲朗

われわれは切除不能・再発大腸癌にたいする UFT/LV+CPT-11 併用療法の最大耐量 (MTD)、推奨容量 (RD) の推定と有効性・安全性を検討する目的で、併用第 I/II 相試験 (KODK7) を行っている。対象は、PS0-1, 75 歳以下の切除不能・再発大腸癌症例とした。各薬剤の投与量は UFT 300 mg/m², LV 75 mg/body/day (分3) を 3 週投与 1 週休薬固定用量とし、CPT-11 は第 1, 15 日目に静注、60 mg/m² から 20 mg/m² ずつ増量する計画とした。現在までに計 23 例を登録し、CPT-11 140 mg/m² まで増量しているが MTD に達していない。CPT-11 120 mg/m² のレベルまでの有効性評価では 5PRs/10SD/2PD/1NE の結果が得られ、4 例において腫瘍縮小により salvage として腫瘍切除を施行し得た。投与コース数は、中央値 3 コース (1-12 コース) で、無増悪生存期間の中央値は 8 ヶ月、主な毒性

は消化器毒性であったが管理可能であった。本療法は切除不能・再発大腸癌に対する有望な化学療法になりうると考えられた。

座長のまとめ—学術講演(Ⅲ)(演題13~18)

平塚市民病院 外科 中川基人

演題 13 では特発性食道破裂 4 例を治療した経験が報告された。岡本は左開胸による破裂部へのアプローチの適切性と術後早期からの経腸栄養の重要性を強調し、破裂部の閉鎖には確実な 2 層縫合が肝要との追加発言があった。演題 14 では右側大動脈弓、右下行大動脈を伴う食道癌に対する手術経験が報告された。藤崎は血管異常に伴う血管輪という概念を熟知した上で手術戦略を立てることの重要性を述べた。下部食道でしかも腺癌という組織型は本症例の稀少性を示すものと考えられる。演題 15 では進行消化器癌患者の末梢血中で検出される癌細胞の意義に関する検討がなされた。竹内は診断や治療効果判定の助けになる可能性への期待を報告した。癌細胞は播種性転移例で高率に検出される傾向があり、末血中への癌細胞の出現と癌転移のメカニズムとの関連に興味もたれた。演題 16 では痔ろう癌の診断治療における経験が報告された。西は肛門管という解剖学的特性と粘液産生という生理学的特性の両面から、本症例における MRI の有用性を強調した。罹病期間の長い痔ろう患者においては、医師、患者両方で症状の変化に注意を払うことが痔ろう癌診断に重要と考えられた。演題 17 では大島がマルチスライス CT のデータからクローン病術前患者のろう孔病変を描出するのに有用な多断面再構成画像を作成しえたことと報告した。CT、小腸造影、開腹所見が高い精度で一致しており、再構成技術の水準が高いと評価された反面、外科医が本技術を活用するために放射線科医との連携が重要になることが指摘された。演題 18 では切除不能、再発大腸癌に対する UFT/LV+CPT-11 の併用第 I/II 相試験 (KODK7) の中間結果が報告された。林は利便性に優れた本治療が安全に遂行可能であることを示した。本研究での奏効率は 40% であるが、腫瘍が縮小して salvage 手術が可能となった症例もあり、今後は症例を重ねての効果の評価が待たれる。

19. 粘膜内高分化腺癌でリンパ節転移を認めた早期胃癌の一例

国立病院機構霞ヶ浦医療センター外科

福富寿典, 矢野和仁, 松井芳夫,
田村洋一郎, 影山隆久

症例は 80 才, 男性。平成 17 年 7 月 13 日上腹部痛を主訴に救急外来を受診し, CT・超音波検査で総胆管結石, 胆石, 胆嚢炎と診断され, 入院となった。保存的治療で症状軽快後, 手術目的で外科転科となった。8 月 11 日, 術前のスクリーニング目的で行った上部消化管内視鏡検査で幽門前庭部小弯側に Type 2 病変を認めた。病変部の生検の結果は adeno-

carcinoma (por2+muc+sig) であった。Gastric cancer, L, Type 2, T2, N0, M0, Stage I B と診断し, 8 月 30 日, 幽門側胃切除術, D2 廓清, 胆嚢摘出術を施行した。術中胆道造影を行ったが, 総胆管結石は認められなかった。術中所見では Gastric cancer, 18 mm×13 mm, L, 0-II c, T1 (SM), N0, M0, Stage I A と診断した。術後の病理組織学的検査では, T1 (M), N1, M0, Stage I B, ly0, v0, well differentiated adenocarcinoma であり, 幽門上リンパ節に転移を認めた。術後経過は良好で第 28 病日に退院となった。粘膜内にとどまる高分化腺癌でありながら, リンパ節転移が認められた稀な症例であった。本症例では術前診断から開腹手術となったが, 原発巣の病理診断からは, 本来内視鏡治療の適応となる病変であった。最後に, 当院の EMR・ESD 症例の治療成績を報告する。

20. *Helicobacter pylori* 除菌治療に伴う腸内細菌の変化
練馬総合病院外科

栗原直人, 松浦芳文, 萬谷京子,
井上 聡, 飯田修平

慶應義塾大学医学部漢方医学講座

築地謙治, 石毛 敦, 渡辺賢治
東京電力病院外科

隈元雄介, 菊池 潔, 露木 晃
慶應義塾大学医学部包括先進医療センター

久保田哲朗
慶應義塾大学医学部内視鏡センター

熊井浩一郎

慶應義塾大学医学部外科

北島政樹

【目的】 *H. pylori* 感染は胃・十二指腸潰瘍の発症、再発因子として関連性が認められ、除菌治療が行われている。クラリスロマイシン (CAM), アモキシシリン (AMPC), PPI による 1 次除菌率は 85% 前後であり、近年 CAM 耐性菌の増加により除菌率の低下が認められている。一方、抗生剤の投与量から推察すると除菌治療は腸内細菌へ強く影響することが考えられる。今回、腸内細菌叢の網羅的解析により除菌治療前後の腸内細菌の変動を検討し、腸内細菌叢の回復過程から除菌不成功例の再除菌時期について考察した。

【方法】 2005 年 1 月から 12 月までに東京電力病院にて 3 剤 (CAM, AMPC, PPI) による除菌治療を行った患者 9 名を対象とした。治療前、終了直後、1 ヶ月後、3 ヶ月後の便を採取した。便検体から DNA を抽出後、Terminal-restriction fragment length polymorphism (T-RFLP) 法により腸内細菌叢を網羅的に解析した。

【結果】 DNA 抽出量は治療前と比較し、治療終了直後で減少傾向が認められた。T-RFLP 法では、除菌治療前と比較して終了直後では多くのピークが有意に減少した (15.8 vs 6.8, $p < 0.01$)。また、除菌治療 1 ヶ月後では除菌治療前とほぼ同じピークが検出され (15.8 vs 15.1)、3 ヶ月後も

同様であった。症例1：DNA抽出量が97%減少し、T-RFLP法によるシグナルピークは治療前、終了直後において19→5に減少した。変化が認められたシグナルピークは200 base および 350 base 前後のフラグメントに集中していた。

【考察】 除菌治療の副作用として認められる下痢は、抗生剤の腸内細菌への影響であるが、腸内細菌種は非常に多岐にわたることから、十分な検討がなされていないのが現状である。T-RFLP法を用いた検討では除菌治療による腸内細菌叢の再構築は除菌1ヵ月後に完了している可能性が示唆された。以上から、除菌治療後1ヵ月経過すれば再除菌は可能であると考えられた。

21. 胃粘膜下腫瘍が疑われた胃結核の一例

けいゆう病院外科

平野佑樹, 松本秀年, 新田美穂,
大日向玲紀, 須田康一, 松山正浩,
関 博章, 吉津 晃, 安井信隆,
嶋田昌彦, 石川廣記

同 病理

里 梯子

渡辺クリニック

渡邊 衛

【要旨】

症例は54歳の男性で、主訴は特になく、平成18年4月の健康診断の上部消化管造影検査で胃粘膜下腫瘍を指摘され、精査目的にて5月23日当院紹介受診となった。既往歴は3年前から胸部レントゲンで右胸膜肥厚を指摘されていた。

6月2日の上部消化管内視鏡検査にて胃角部大弯から前壁にかけて3cm大の正常粘膜に覆われた粘膜下腫瘍を認めた。腹部CT検査では嚢胞性腫瘤として認め、神経原性腫瘍が疑われた。腫瘍の大きさから悪性を否定できず、8月10日手術を施行した。術式は胃局所切除術を予定していたが、術中所見で腫瘍が4.5cmと増大し、悪性病変の胃漿膜浸潤と判断したため、幽門側胃切除術を施行した。肉眼的には粘膜中央に潰瘍を形成しており、内部に黄色の膿汁を貯留した膿瘍形成を認めた。病理学的には壊死細胞および類上皮肉芽腫を認め、胃液培養にて結核菌を認めたため胃結核と診断した。術後のツ反は50mm×40mmと陽性を示した。現在、外来にて抗結核化学療法中である。

胃結核は消化管結核の中でもまれではあるが、わが国の結核罹患率は依然として高く、当疾患にも留意する必要があると考えられた。

22. 検診にて発見された胃癌、腎癌、甲状腺癌の同時性三重複癌の1例

済生会中央病院外科

政井恭兵, 島海史樹, 今津嘉宏,
村山剛也, 越田佳朋, 米山公康,
戸枝弘之, 赤松秀敏, 茂木克彦,
大山廉平

【症例】 63歳男性。人間ドックにて胃、左腎、右肺上葉に異常陰影を指摘され当院を受診した。上部消化管造影検査、上部消化管内視鏡検査にて胃体中部大弯にType2病変を認めた。腹部CTにて左腎に2cm大の腫瘤性病変を認め、胸部CT検査にて右肺上葉に1cm大の結節陰影を認めた。また頸部超音波検査にて左右甲状腺にhypoechoic massを認め、左甲状腺生検にてpapillary adenocarcinomaと診断した。右側は画像上甲状腺腫と診断された。まず肺の結節に対し、胸腔鏡下肺生検を施行し過誤腫と診断した。次に開腹手術を行い、胃癌(M Gre Type2 T3(SE) N0 H0 P0 StageII)に対し噴門側胃切除術を、左腎癌に対し左腎部分切除術を施行した。病理はstomach resection; por 2 > tub 2, INF β, ly 1, v 1, se, n0 と left kidney partial resection; renal cell carcinoma, papillary type, 2.5 cm × 2.5 cm × 2 cm, INF β, v(-), pT1a という結果であった。左甲状腺癌、右甲状腺腫に対しては甲状腺亜全摘術を施行した。病理は左側はpapillary carcinoma, poorly differentiated, 2 cm × 2 cm × 1 cm であり、一群リンパ節転移を認めた。また右側にも0.6 cm大の高分化型乳頭癌を認めた。開腹手術より4ヵ月経過した現在、再発の兆候なく外来にて経過観察中である。

【結論】 消化管を中心とした三重複癌は多くの報告があるが、消化管、泌尿器系、内分泌系の同時性三重複癌の報告は稀である。しかも本症例は自覚症状がない状態で検診を契機に発見され、それぞれ適切な治療を行うことが出来た貴重な症例と考え、文献的な考察を加え報告する。

23. 胃巨大肉腫の一例

独立行政法人国立病院機構埼玉病院外科

谷 紀幸, 石塚裕人, 山崎正志,
福光 寛, 柳 在勲, 岡本公子,
早津成夫, 原 彰男, 牛島康榮

65歳男性。貧血の精査目的に行われた上部消化管内視鏡検査にて胃体部に食物残渣の付着する易出血性のやわらかい腫瘍を認めた。腫瘍生検の病理組織検査では胃粘膜を認めず、腫瘍細胞は強い変性を伴い、特定の配列は認められなかった。免疫染色上 vimentin 陽性, cytokeratin AE 1/3, muscle action HHF35, CD68 陰性であり肉腫ではあるが、特異的診断は困難であった。CT、MRI上は前壁から有茎性に突出する6cm大の不整な腫瘍で、造影効果を認めた。未分化肉腫の診断にて手術を施行した。術後病理組織検査にて粘膜下

層まで浸潤する組織学的特長の乏しい肉腫様の腫瘍で、リンパ節転移を認めなかった。免疫染色では s100 protein, cytokeratin, EMA, desmin, CD117 陽性, CD34, melan-A, microphthalmia, calponin, smooth muscle actin, CD31 陰性であった。以上より未分化肉腫の診断を得た。免疫組織学的にも診断困難な胃肉腫の1例を経験したので、若干の文献的考察を含めて報告する。

24. 早期胃癌に対するセンチネルリンパ節生検の有用性

慶應義塾大学病院外科

大橋真記, 才川義朗, 五十嵐高広,
伊藤 亮, 熊谷厚志, 清田 毅,
和田則仁, 竹内裕也, 吉田 昌,
北川雄光, 北島政樹

同包括先進医療センター

久保田哲朗

同内視鏡センター

熊井浩一郎

【背景】 早期胃癌に対する手術の縮小化を安全に進めていくうえで、術中の正確なリンパ節転移診断が重要である。当院では、cT1, cNで術前腫瘍径4 cm以下の早期胃癌に対して、RI法および色素法併用による術中センチネルリンパ節(SN)生検を行っている。

【目的】 早期胃癌に対する同SN生検の有用性および問題点を検討した。

【方法】 2005年2月から2006年9月までにSN生検を施行した早期胃癌患者55例(男性:38例, 女性:17例, 年齢中央値:62(38~86)歳)を対象に、病変の臨床病理学的特徴とSNの同定率、リンパ節転移予測正診率を検討した。

【結果】 6例では初回治療として内視鏡的切除術(EMR/ESD)が行われていた。病変の主座はU:11例, M:30例, L:14例で、肉眼型は0I:1例, 0IIa:6例, 0IIc:48例であった。開腹手術が32例(幽門側胃切除:12例, 噴門側胃切除:10例, 幽門保存胃切除:5例, 胃局所切除:3例, 胃全摘:2例)、腹腔鏡(補助)下手術が23例(幽門側胃切除:17例, 幽門保存胃切除:2例, 胃局所切除:4例)に行われ、郭清度はD2:2例, D1+β:11例, D1+α:28例, D0:14例であった。組織学的深達度はM:37例, SM:15例, MP以深:3例, 組織型は分化型(tub 1, tub 2):35例, 低分化型(sig, por):20例, 腫瘍径中央値は2.8(0.5~6.0)cm, リンパ節転移はN0:53例,

N1:2例であった。SN同定率は95%(52/55), 同定された52例でのリンパ節転移予測正診率は100%であり, SN個数中央値は3(1~9)であった。SNが同定されなかった3例のうち2例は内視鏡的切除後の症例であった。開腹および腹腔鏡(補助)下手術症例間で、SNの個数, 同定率に有意差を認めなかった。

【結語】 早期胃癌に対するSN生検は、内視鏡的切除後の症例を除けば、開腹, 腹腔鏡(補助)下手術を問わず高精度に施行可能であり、手術の安全な縮小化に有用と考えられる。

座長のまとめ—学術講演(IV)(演題19~24)

練馬総合病院外科 栗原直人

胃疾患に関する6演題に対して、活発な討論、また暖かいアドバイスをいただき、有意義なセッションとなりました。演題19は胃癌(幽門前庭部2型)の診断にて、幽門側胃切除術を施行した症例である。切除標本は大きさ2 cm以下のIIC病変であり、病理診断はtub 1, t1(m), n(+)(⊕+), ly0, v0, 粘膜内癌のリンパ節転移は稀な症例である。演題20は*H. pylori*に対する除菌治療に伴う腸内細菌の変化についてT-RFLP法を用いた網羅的解析を行った。ピーク値は治療前15.8から3剤療法終了直後6.8と有意に減少したが(p<0.01), 1ヶ月後, 3ヶ月後は15.1, 15.8と改善した。高用量の抗生剤による腸内細菌のダメージは1ヶ月後には回復し、再除菌可能であることが示唆された。演題21は胃粘膜下腫瘍が疑われた胃結核の症例報告である。術中に悪性疾患が疑われ、幽門側胃切除術が行われた。腫瘍内部に黄色膿汁, 病理診断にて類上皮肉芽腫が認められ、胃液培養にて結核菌が同定された。術前検査, 術中迅速病理診断, 術式選択について指摘があった。演題22は胃癌, 腎癌, 甲状腺癌の同時性三重複癌の稀な症例の報告であった。演題23は胃粘膜下腫瘍の診断にて幽門側胃切除施行された症例であり, s-100(+), c-kit(+), CD34(-), SMA(-), desmin(+)でGISTが疑われたが典型例ではなかった。c-kit遺伝子の点変異解析など更なる検討が期待された。演題24は早期胃癌に対するセンチネルリンパ節(SN)生検の有用性の報告であり, SN正診率95%, リンパ節転移予測正診率100%であった。SN同定困難な3症例中2例はESD/EMR後であった。早期胃癌に対して安易な内視鏡治療には問題があり, SNを併用した縮小手術との治療法選択について十分な検討の必要性が論じられた。

第16回クリニカル・ビデオフォーラム (CVF) のご案内と演題募集

会 期：2008年2月9日(土) 午前9時より午後5時頃まで

会 場：東京国際フォーラム ホールB5
東京都千代田区丸の内3-5-1 TEL：03-5221-9000 (代表)
(最寄駅：JR線 有楽町駅, 東京駅)

主 題：動画でみせる診断・治療の breakthrough

要 望 演 題：(応募)

1. 診断の最先端
2. 低侵襲治療の工夫
3. EMR・ESD手技の工夫

一 般 演 題：(応募)

要望演題以外で本フォーラムに適していると思われるもの。
テーマは自由です。

発 表 形 式：VTR (VHS, S-VHS) もしくはPC (動画) に限ります (スライド不可)。

演 題 申 込：クリニカル・ビデオフォーラム ホームページ

<http://www.c-v-f.com>
よりお申込みください。

演 題 締 切：2007年9月15日(土)

当番世話人：芳野 純治 (藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院教授 内科)

代表世話人：北島 政樹 (国際医療福祉大学 副学長・三田病院 病院長)

常任世話人：今井 裕 (東海大学医学部教授 画像診断学)

西元寺克禮 (北里大学医学部教授 内科)

幕内 博康 (東海大学医学部教授 外科)

宮野 武 (順天堂大学医学部附属練馬病院 院長)

(五十音順)

お問い合わせ：藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院 内科 第16回 CVF 事務局

〒454-8509 愛知県名古屋市中川区尾頭橋3-6-10

TEL：052-323-5646

FAX：052-323-9886

E-mail：bantaneshoukaki@mbn.nifty.com

事務局担当：小林 隆

雑 報

第83巻第4号掲載の雑報で掲載内容に誤りがあったものにつきまして、お詫びしますとともに、再度掲載いたします。

慶應医学会例会第 1467 回

日 時 平成 18 年 5 月 9 日 (火) 午後 5 時 30 分
場 所 新棟 11 階 臨床講堂兼大会議室
演 題 Infant and child mental health for Pediatricians.
演 者 Neil Boris, MD.
Tulane University, U.S.A.
担 当 小児科学教室

慶應医学会例会第 1468 回

日 時 平成 18 年 6 月 6 日 (火) 午後 2 時 00 分
場 所 リサーチパーク 1 階ラウンジ
演 題 Forensic Aspects related to Pediatric Pathology
1) Focus on SIDS : From Epidemiology to Pathophysiology
2) Medico-legal Aspects of Pediatric Head Injuries
演 者 1) Patricia Franco, MD, Ph.D.
Professor of Physiology, Universite Claude Bernard, UFR (Unite de Formation et de Recherche Medicale) Lyon Nord, INSERM (Institut national de la sante et de la recherche medicale) Lyon, France
2) Roger Byard, MBBS, CCFP, FCAP, FRCPC, FRCPath Marks Professor of Pathology, the University of Adelaide Chief Forensic Pathologist, Forensic Science Southern Australia Adelaide, Australia
担 当 法医学教室

慶應医学会例会第 1469 回

日 時 平成 18 年 6 月 6 日 (火) 午後 5 時 00 分
場 所 リサーチパーク 1 階ラウンジ
演 題 1) A Vertical Challenge : Role of Desmoglein 1 in Epidermal Morphogenesis
2) Destabilizing Desmoglein : Mechanisms of Desmosome Disassembly in Pemphigus
演 者 1) Kathleen J. Green, Ph.D.
Joseph L. Mayberry Professor Departments of Pathology and Dermatology Northwestern University Medical School Chicago, U.S.A.
2) Andrew P. Kowalczyk, Ph.D.
Associate Professor Departments of Dermato-

logy and Cell Biology Emory University School of Medicine Atlanta, U.S.A.

担 当 皮膚科学教室

慶應医学会例会第 1470 回

日 時 平成 18 年 6 月 6 日 (火) 午後 5 時 00 分
場 所 新棟 11 階 会議室
演 題 Holoprosencephaly as a model to study normal and abnormal brain development
演 者 Maximilian Muenke, M.D.
National Institutes of Health, Medical Genetics Branch, Human Development Section Maryland, U.S.A.
担 当 小児科学教室

慶應医学会例会第 1471 回

日 時 平成 18 年 6 月 20 日 (火) 午後 6 時 00 分
場 所 リサーチパーク 1F ラウンジ
演 題 ADAMs : Key Molecules in EGF-Receptor Signaling and in Prostate Cancer
演 者 Carl P. Blobel, M.D., Ph.D.
Program director, Arthritis & Tissue Degeneration and Cell Biology Program, Hospital for Special Surgery and Weill Medical College of Cornell University, New York, U.S.A.
担 当 病理学教室, 整形外科学教室

慶應医学会例会第 1472 回

日 時 平成 18 年 6 月 25 日 (日) 午後 3 時 00 分
場 所 新棟 11 階 臨床講堂兼大会議室
演 題 Intersubjectivity in Infants and Autistic Spectrum Disorders
演 者 Kenneth Aitken, Ph.D.
Pathway Charitable Trust Edinburgh, U.K.
担 当 小児科学教室

慶應医学会例会第 1473 回

日 時 平成 18 年 7 月 10 日 (月) 午後 6 時 00 分
場 所 総合医科学研究棟 1 階ラウンジ
演 題 不整脈治療の新しい戦略
(Future approaches to treating cardiac arrhythmia)
演 者 Dr. Stanley Nattel
Montreal Heart Institute, University of Montreal, CANADA
担 当 内科学教室 (循環器)

慶應医学会例会第 1474 回

日時 平成 18 年 7 月 3 日 (月) 午後 6 時 00 分
 場所 総合医科学研究棟 9 階会議室
 演題 1) Controlling MHC expression in cellular therapeutics
 2) Stem Cell Research at The German Primate Center Goettingen – Projects and Perspectives
 演者 1) Peter A. Horn, M.D., Ph.D.
 Institute for Transfusion Medicine, Hannover Medical School GERMANY
 2) Thomas Mueller, Ph.D.
 German Primate Research Center, GERMANY
 担当 再生医学教室

慶應医学会例会第 1475 回

日時 平成 18 年 7 月 13 日 (木) 午後 6 時 00 分
 場所 総合医科学研究棟 会議室 6
 演題 Role of CXCL12-CXCR4 Signaling on NF- κ B Activation in Prostate Cancer Cells
 演者 Krishna C. Agrawal, Ph.D.
 Regents Professor and Chairman Department of Pharmacology, Tulane University Health Sciences Center, New Orleans, U.S.A.
 担当 泌尿器科学教室

慶應医学会例会第 1476 回

日時 平成 18 年 7 月 13 日 (木) 午後 6 時 30 分
 場所 北里記念医学図書館 2 階 第 1 会議室
 演題 Sudden cardiac death and remnant lipoproteins
 演者 Ernst J. Schaefer, M.D.
 Distinguished University Professor Tufts University School of Medicine and Friedman School of Nutrition Science and Policy at Tufts University, Boston, U.S.A.
 担当 法医学教室

慶應医学会例会第 1477 回

日時 平成 18 年 7 月 18 日 (火) 午後 5 時 00 分
 場所 総合医科学研究棟 1 階ラウンジ
 演題 癌免疫療法と免疫制御性 T 細胞
 (Regulatory T cells in immunotherapy of cancer)
 演者 Rongfu Wang, Ph.D.
 Department of Pathology and Department of Immunology Center for Cell and Gene Therapy Baylor College of Medicine Houston TX U.S.A.
 担当 先端医科学研究所・細胞情報研究部門

慶應医学会例会第 1478 回

日時 平成 18 年 7 月 24 日 (月) 午後 5 時 00 分
 場所 総合医科学研究棟 1 階ラウンジ
 演題 Tips on publication in Surgical Journal
 演者 Claude Deschamps, M.D.
 Chair, Department of Surgery, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota U.S.A.
 担当 外科学教室 COE プログラム共催

慶應医学会例会第 1479 回

日時 平成 18 年 7 月 26 日 (水) 午後 6 時 00 分
 場所 新棟 11 階 中会議室
 演題 Remicade Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease
 演者 北川 誠司 先生
 Attending in Pediatric Gastroenterology Baylor College of Medicine Huston, U.S.A.
 担当 内科学教室 (消化器)

慶應医学会例会第 1480 回

日時 平成 18 年 7 月 25 日 (火) 午後 6 時 30 分
 場所 リサーチパーク 1 階ラウンジ
 演題 Role of NLR Proteins in Innate Immunity and Disease
 演者 Gabriel Nunez, M.D.
 Professor of Pathology, The University of Michigan Medical School, U.S.A.
 担当 内科学教室 (消化器)

慶應医学会例会第 1481 回

日時 平成 18 年 8 月 1 日 (火) 午後 6 時 00 分
 場所 リサーチパーク 1 階ラウンジ
 演題 1) Role of mammalian chitinases in inflammatory conditions
 2) Dependence of intestinal granuloma formation on unique dendritic-like cells
 演者 1) Emiko Mizoguchi, M.D., Ph.D.
 Center for the Study of Inflammatory Bowel Disease, Gastroenterology Division, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, U.S.A.
 2) Atsushi Mizoguchi, M.D., Ph.D.
 Immunopathology Unit, Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, U.S.A.
 担当 内科学教室 (消化器)

慶應医学会例会第 1482 回

日 時 平成 18 年 8 月 25 日 (金) 午後 6 時 00 分
 場 所 リサーチパーク 1 階ラウンジ
 演 題 Genetic testing in colorectal cancer : Who, when, how and why
 演 者 Nicholas O. Davidson, M.D.
 Professor of Medicine, Director, Division of Gastroenterology, Washington University School of Medicine, U.S.A.
 担 当 内科学教室 (消化器)

慶應医学会例会第 1483 回

日 時 平成 18 年 7 月 27 日 (木) 午後 6 時 45 分
 場 所 新教育研究棟 2F 講堂 1
 演 題 タキソールの基礎と臨床
 演 者 韓 万愚 博士
 韓国新薬 会長
 Han Kook Sin Yak Pharm., Korea
 担 当 内科学教室 (消化器)

慶應医学会例会第 1484 回

日 時 平成 18 年 8 月 28 日 (月) 午後 6 時 00 分
 場 所 総合医科学研究棟 会議室 5
 演 題 Urology in South Africa
 演 者 Prof. Chris F Heyns
 Departement Urologie Universiteit Stellenbosch en Tygerberg-hospitaal Suid-Afrika
 担 当 泌尿器科学教室

慶應医学会例会第 1485 回

日 時 平成 18 年 8 月 29 日 (火) 午後 6 時 30 分
 場 所 リサーチパーク 1 階ラウンジ
 演 題 Recent developments in functional dyspepsia
 演 者 Jan Tack, M.D.
 Professor, Department of Gastroenterology, University Hospitals Leuven, Belgium
 担 当 内科学教室 (消化器)

慶應医学会例会第 1486 回

日 時 平成 18 年 8 月 31 日 (木) 午後 3 時 00 分
 場 所 新教育研究棟 4 階 講堂 3
 演 題 遺伝子改変マウスが空を飛び交う時代がやってくる！一国内外のマウスバンクの最近の動向と増え続ける遺伝子改変マウスの凍結胚・精子の輸送一
 演 者 中潟 直己 教授
 熊本大学 生命資源研究・支援センター
 担 当 動物実験センター

慶應医学会例会第 1487 回

日 時 平成 18 年 9 月 21 日 (木) 午後 7 時 00 分
 場 所 中央棟 5 階 カンファレンスルーム
 演 題 「大規模臨床試験での LDL コレステロール低下治療の効果」
 "Update of Recent LDL-Cholesterol Lowering Trials"
 演 者 David Douglas Waters, M.D.
 Chief, Division of Cardiology, San Francisco General Hospital Maurice Eliaser Jr. Distinguished Professor of Medicine, University of California, San Francisco, U.S.A.
 担 当 内科学教室 (循環器)

慶應医学会例会第 1488 回

日 時 平成 18 年 9 月 26 日 (火) 午後 6 時 30 分
 場 所 本館臨床講堂
 演 題 The Yin and Yang of effector and regulatory T cells in HCV pathogenesis
 演 者 Kyong-Mi Chang, M.D.
 Assistant professor, GI Division, University of Pennsylvania & Director, GI Research and GI/Hepatitis Clinic, Philadelphia VA Medical Center, U.S.A.
 担 当 内科学教室 (消化器)

慶應医学会例会第 1490 回

日 時 平成 18 年 10 月 12 日 (木) 午後 6 時 00 分
 場 所 新棟中会議室
 演 題 The role of epithelial-mesenchymal interactions in limbal stem cell deficiency and regeneration
 演 者 Dr. Scheffer C. Tseng
 Ocular Surface Center Ocular Surface Research & Education Foundation U.S.A.
 担 当 眼科学教室

慶應医学会例会第 1491 回

日 時 平成 18 年 10 月 12 日 (木) 午後 6 時 00 分
 場 所 北里講堂
 演 題 1) The Science of Reading : Translating Research into Practice
 2) The Neurobiology of Reading and Dyslexia
 演 者 1) Dr. Sally E. Shaywitz, M.D.
 Professor of Pediatrics, Yale University School of Medicine Yale Center for the Study of Learning, Reading, and Attention
 2) Dr. Bennett A. Shaywitz, M.D.
 Professor of Pediatrics and Neurology, Yale

University School of Medicine

担当 小児科学教室

慶應医学会例会第 1492 回

日時 平成 18 年 10 月 17 日 (火) 午後 6 時 00 分
場所 考養舎 2 階 マルチメディアカンファレンスルーム
演題 何処が違うか、アメリカと日本の臨床医療
演者 北野 正躬 先生 (Masami Kitano, M.D.)
担当 医学教育統轄センター

慶應医学会例会第 1493 回

日時 平成 18 年 10 月 24 日 (火) 午後 6 時 00 分
場所 新教育研修棟 4 階・講堂 3
演題 Peri-implant osteolysis : Pathology teaches physiology
演者 Steven R. Goldring
Professor of medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center/Harvard Medical School U.S.A.
担当 整形外科教室

慶應医学会例会第 1494 回

日時 平成 18 年 11 月 7 日 (火) 午後 5 時 00 分
場所 新棟臨床講堂兼大会議室
演題 Infant Mental Health : New Trend and Approach
乳幼児精神保健の新しい動向
演者 Tuula Tamminen M.D., Ph.D.
Department of Child Psychiatry, University of Tampere, Finland
担当 小児科学教室

慶應医学会例会第 1495 回

日時 平成 18 年 10 月 25 日 (水) 午後 6 時 00 分
場所 本館臨床講堂
演題 Immune Surveillance and Defense in the Intestine.
演者 Hans Christian Reinecker, M.D.
Gastroenterology Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, U.S.A.
担当 消化器内科教室

慶應医学会例会第 1496 回

日時 平成 18 年 11 月 8 日 (水) 午後 6 時 00 分
場所 リサーチパーク 1 階ラウンジ
演題 Kinetic evolution of a diabetogenic CD 8+ T-cell response
演者 Pere Santamaria, MD, Ph.D.
Professor of Microbiology and Infectious

Diseases University of Calgary, Canada

担当 皮膚科学教室

慶應医学会例会第 1497 回

日時 平成 18 年 11 月 15 日 (水) 午後 5 時 30 分
場所 総合医科学研究棟 会議室 2
演題 Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma
演者 Gosta Gahrton, M.D.
Professor of Medicine, Department of Medicine, Karolinska Institute and Karolinska University Hospital, Sweden
担当 内科学教室 (血液研究室)

慶應医学会例会第 1498 回

日時 平成 18 年 11 月 8 日 (水) 午後 5 時 45 分
場所 新棟 11 階 大会議室
演題 Molecular diagnosis of single molecules and cells
演者 Mats Nilsson, Ph.D.
Department of Genetics and Pathology, Uppsala University, Sweden
担当 分子生物学教室

慶應医学会例会第 1499 回

日時 平成 18 年 11 月 6 日 (月) 午後 6 時 00 分
場所 新棟 11 階 大会議室
演題 Curriculum Reform to emphasize Active Learning
演者 Kanchan Rao, M.D.
前 ピッツバーグ大学医学部解剖学 助教授
担当 医学教育統轄センター

慶應医学会例会第 1500 回

日時 平成 18 年 11 月 16 日 (木) 午後 6 時 00 分
場所 包括先進医療センター 3F 会議室
演題 Insights about Innate Immunity Gathered from our Experience in Human Intestinal Transplantation
演者 Michael A. Zasloff, M.D., Ph.D.
Department of Surgery, Georgetown University Medical Center, U.S.A.
担当 消化器内科教室

慶應医学会例会第 1501 回

日時 平成 18 年 12 月 4 日 (月) 午後 6 時 00 分
場所 東校舎 1 階 セミナールーム
演題 TLR 5-mediated immune responses to enteric microbes

演 者 Andrew Gewirtz, Ph.D.
Pathology, Emory University, U.S.A.
担 当 微生物学・免疫学教室

慶應医学会例会第 1502 回

日 時 平成 18 年 12 月 8 日 (水) 午後 6 時 00 分
場 所 新棟 11 階 大会議室
演 題 Early Days of United States Emergency
Medicine
演 者 Michael J. Krentz
Commanding Officer U.S. Naval Hospital
Yokosuka
(横須賀米国海軍病院長)
担 当 救急医学教室

慶應医学会例会第 1503 回

日 時 平成 18 年 11 月 28 日 (火) 午後 7 時 00 分
場 所 総合医科学研究棟 7 階会議室
演 題 Hand made cloning 法による体細胞クローン動物作出
演 者 Gabor Vajta, M.D., Ph.D.
Danish Institute of Agricultural Science,
Denmark
担 当 再生医学教室

慶應医学会における個人情報の取扱いについて

慶應医学会では会誌の発送、組織運営の改善や円滑な管理を行うために、会員の皆様から取得いたしました個人情報（特定の個人を識別できるもの、以下同様）を利用しています。その取扱いに際しましては、個人情報の保護に関する法律をはじめ個人情報保護に関する諸法令、およびガイドラインに定められた義務を遵守し、適正かつ安全に管理しています。以下慶應医学会における個人情報の取扱いについて基本方針を説明いたします。

1. 個人情報の利用目的

本学会は、(1)会誌の発送、(2)これに関する会員の皆様への連絡、(3)学会運営の改善や管理を目的として会員の皆様から取得いたしました個人情報を利用し、これらの目的以外に利用することはありません。万一これらの目的以外に個人情報を取得することが必要となった場合には、その都度、利用目的を明示いたします。

2. 個人情報の取得方法

本学会は、以下の方法で会員の皆様の個人情報を取得しております。

- (1) 入会、退会、登録内容の変更などの申請やお問合わせなどによる直接的な取得
- (2) 慶應義塾からの間接的な取得

3. 個人情報の第三者への提供

- (1) 本学会は、会員本人に連絡が取れない時に、会員本人の所属先の関係者へ連絡する場合を除き、取得しました個人情報を第三者に提供することはありません。
- (2) 本学会は、活動の年次報告などの中で、統計的な資料を公表する場合がありますが、この場合特に事前の同意をいただいている限り個々の会員を特定できる情報は公表いたしません。

4. 安全管理措置・委託先の監督

本学会は効率的に会員宛のサービスの提供を行うため、本学会が信頼できると判断し、機密保持契約を締結した法人等（以下、「業務委託先」とします）に個人情報を提供した上で業務を委託することがあります。業務委託先に対しては必要な目的の範囲内で必要な情報のみを開示し、サービスの提供を目的とする以外での情報の利用を禁止しております。

5. 個人情報の適切な管理

取得した個人情報を利用範囲内で正確・最新の内容に保つよう努め、不正アクセス、個人情報の紛失・破壊・改ざん・漏洩等を防止するために必要かつ適切な安全管理措置を講じます。

以上

『慶應医学』投稿規定

本誌は原著論文、学位申請論文、綜説、講座、シンポジウム、症例報告あるいは座談会の記録、学会または研究会の抄録、話題、雑報などを掲載します。原著論文は、その内容が過去に他誌に掲載されたり（ただし、抄録のみの掲載は該当しない）、あるいは現在投稿中もしくは掲載予定でないものに限ります。新知見の所在が明確で、論旨が一貫して明解な論文をお寄せ下さい。記述は簡潔にし、類似する図表は省略して下さい。学位申請論文に関しては「学位申請論文」投稿の手引きを参照して下さい。

本誌に投稿する場合は、人を対象とする場合にはヘルシンキ宣言を遵守したものであることが必要です。また、動物実験に関しては関連の法規に従い、動物福祉の精神に基づいて倫理的に実施されたものであることが必要です。

論文の受付

原著、学位申請論文投稿は慶應医学会会員に限ります。掲載の採否は編集委員会にて決定し、採用となった場合は速やかに掲載証明書を発行し掲載巻号を通知いたします。

原稿はオリジナルとコピーを一部ずつ下記あてに届けて下さい。

〒160-0016

東京都新宿区信濃町 35 信濃町煉瓦館 2 階
財団法人国際医学情報センター学会事務室
慶應医学会「慶應医学」編集室

TEL 03(5363)3736 (直通)

E-mail: keio-igakkai@imic.or.jp

受付時間：平日 午前 9：00～午後 5：00

(土曜日は受付をしません)

初校の校正は著者をお願いします。校正期間は 3 日間です。校正では大幅な修正はできません。図表の校正も初校のみとなります。

印刷費は著者負担ですが、著者の負担を軽減するため、当分の間、1 篇につき印刷費の内 3 万円を本会より補助いたします。

論文原稿の作成上の注意

1. 原稿 文章は現代かなづかいにしたがって平仮名混じりとする。A4 判の白紙に横書き（35 字/行×23 行の約 800 字詰）で、上下を約 2.5 cm ずつ、左右を約 3 cm ずつあける。外国語の原語綴は行末で切れないよ

うにする。変換できない文字や記号は手書で明瞭に書き入れる。第 1 ページには、表題・著者名・所属を和文と英文で記入し、図表の数、希望別刷部数（50 部単位）、連絡先（郵便番号、住所、所属、電話および Fax 番号、e-mail のアドレスなど）を必ず記入する。編集や印刷上の注意事項があれば朱書で指示を入れる。原稿には頁数を各頁の右下に記入する。

2. 表題 論文の内容を表記した簡潔で明瞭な表題（40 字程度）をつけること。（“……の研究” というような大雑把な表記は避け、新事実を明瞭に表記する。）20 字以内の略題（running title）をつける。2 篇以上の原稿を同時に提出する場合はそれぞれに別の表題をつける。

3. Key Word 英語を原則とし Index Medicus の subjects にあるもので、5 項目以内を用意する。固有名詞以外は小文字とする。

4. 英文抄録（ABSTRACT）英語での表示とする。

1) 読者が一読して論文の主旨が明確にわかるもの。

2) 150 語ないし 200 語以内にまとめる。

3) ダブルスペースで A4 判の用紙にタイプする。

4) 題名にすでに表記されているものを最初の文章で繰り返さないこと。

5) 日本で特有の薬品テスト方法などについてふれる場合は、本文中にその説明がなくてもできるだけ説明を加えなければならない。

6) 数字が文頭にある場合はスペルアウトし、文中ではアラビア数字を用いる。

5. 緒言 見出しなしで始める。研究の位置づけを明記し、実験・研究の目的を明示する。しかし過大な歴史的考察は好ましくない。

6. 項目の記述 原則的に英文抄録（ABSTRACT）、研究・実験または検査の方法、研究成績または実験結果、考察または考案、結論または総括、謝辞、文献、のような順で記述する。ただし、綜説・講座はこの限りではない。

略語は各分野を通じて周知のもの以外は使わない。

7. 考察の内容 自己の所見と他人のものとの比較で異同を云々するだけの場合、「研究結果及び考察」の一章にまとめるようにする。

8. 結論または総括 刷り上がり半頁（原稿用紙 2 枚半位）以内にまとめ、一読で研究方法の概略も含めて所見および結論のポイントがつかめるようにする。

9. 見出しの振り方（参照例）

研究成績

1. 臨床的事項

1) 頻度

a) ……………

(1)……………

(i)……………

10. 外国語 原語もしくはカタカナで書き、原語の場合は小文字（固有名詞やドイツ語の頭文字は大文字）とする。普通名詞は文頭に限って大文字とする。

11. 図（写真） そのまま印刷できる鮮明なものを用いること。光沢のある白い印画紙の上に焼き付けたものかそれに準じたものとする。手書は受付けない。大きさは原則として横幅 8 cm もしくは 16 cm、縦（最長）23 cm 以内のものを用意する。電子顕微鏡写真および光学顕微鏡写真は倍率を明示すること。原図の裏に著者名・図番号・天地の指示（矢印）を鉛筆書きし、A 4 判の紙に貼付する。特に大きさや配置に希望のある場合は明記すること。原寸大として図に書き込まれている字の大きさは、最低 1.5 mm の高さが必要である。これ以下の大きさは印刷不可。

12. 図表の名称 第 1 図、第 1 表として、本文中と図表の名称を統一すること。図表の題名は写真板に含めない。図表中の文字・単語は英語でもよいが、図表の題名および説明文は日本語で記載すること。なお、定量的な実験あるいは検査の記述は表よりグラフを用いたほうがよい。同一のデータを図と表の両方で示すことは避けること。また、本文中の右欄外に図表の挿入箇所を朱書きで指示する。

13. 謝辞 できるだけ簡単にし、ここに研究費の出所なども記載する。

14. 文献 本文中では引用された順とし、“Smith¹⁾によれば、……という報告がある^{2, 3)}。”のように肩に番号をふる。文献表は本文とは別とする。共著者のある場合すべての著者名を書き、スタイルはバンクーバー方式とする。論文のタイトルの文頭のみ大文字とし、あとは小文字で書く。雑誌名は公式の略号を用い、頁は最初と最後を必ず書く。（下記の例を参照する。）

論文：1) Counihan T, Messer AL, Sprague HB : The initial vibrations of the first heart sound. *Circ Res* 3 : 730-732, 1968

2) 田中一郎, 山田二郎 : 膠原病の成因. 慶應医学, 42 : 162-198, 1965

著書：3) Link GKK : Bacteria in relation to plant diseases. *Newer Knowledge of Bacteriology and Immunology*. (Ed) Jerdan EO, Falk IS, Univ Chicago Press, Chicago, p. 590-606, 1967

4) 後藤修二 : 鼓室成形手術. 耳鼻咽喉科手術書 (堀口申作編集). 医学書院, p. 134-160, 1961

15. 略号 本誌の性格上、関連領域では周知のものでもなるべく避けること。やむを得ず使用する場合は、始めにスペルアウトし、以下（…と略す）と断わりを入れること。多くの略号が頻回に使用される場合は、論文の始めの方に一覧表を付けるなどの配慮をすること。

16. 単位、符号 基本単位： $10^3 \rightarrow k$, $10^6 \rightarrow M$, $10^6 \rightarrow \mu$, $10^9 \rightarrow n$ として符号の前に付ける。略称のピリオドはつけない (g. でなく g)。長さ：A, nm, μm , mm, cm, m, km. 面積： mm^2 , cm^2 , m^2 , $a = m^2 \times 10^2$, $ha = a \times 10^2$. 容積： m^3 , mm^3 , ml, dl, l. 質量：pg, ng, μg , mg, g, kg. 時間：hr, min, sec, msec (本文中でジ・フン・ビョウと読む場合は時・分・秒と書いてもよい)。電気諸単位：(volt) ; μV , mV, V, kV, MV, (ampere) ; μA , mA, A, kA, (ohm) ; $m\Omega$, Ω , k Ω , M Ω , (watt) ; μW , mW, W, kW, MW, (farad) ; pF, μF . 放射能諸単位：(becquerel) ; Bq, kBq, MBq, (sievert) ; mSv, Sv. 放射性同位元素： ^{131}I , ^{14}C , 3H .

17. 本誌に掲載された論文等の著作権は慶應医学会に帰属する。

18. フロッピーディスクによる入稿について 印刷工程の効率向上を図るため、フロッピー入稿を希望する。受理が決定した最終稿を入力したフロッピーディスクを印字原稿と共に提出する。入力テキスト形式で行うこと。使用したパソコン、ワープロ、ソフト名、ソフトの版等を著者名、略題とともにフロッピーディスクのラベルに記載する。

19. 論文作成に関する参考書を下記に示すので、参照のこと。

1) O'Connor M and Woodford FP : Writing scientific papers in English, *Excepta Medica*, Amsterdam, 1979

2) CBE Style Manual Committee : Council of Biology Editors style manual : A guide for authors, editors, and publishers in the biological sciences, 4th ed. Council of Biology Editors, 1978

3) Day RA : How to write and publish a scientific paper. ISI press, Philadelphia, 1979

20. その他 詳細に関しては事務局に問い合わせ下さい。

(2003 年 1 月)

「学位申請論文」投稿の手引き

「学位申請論文」について

「学位申請論文」は、「慶應医学」に掲載された Thesis である。学位を取得する目的で Thesis を提出することは国内外を問わず広く行われている。「慶應医学」では、従来の「原著」論文に Thesis 的要素を入れた論文を「学位申請論文」として掲載することにより、学位取得のための論文に関し、申請者の便宜をはかった。「学位申請論文」の設置に伴い、「原著」論文は学位取得をかならずしも目的とせず、むしろ一般的な原著論文として取り扱われる。「学位申請論文」は日本語を原則とするが英語での投稿も受付ける（英文投稿規定を希望する者は事務局に申し出ること）。「学位申請論文」についての留意点を以下に説明する。

1. 学位取得の十分条件ではない。

「学位申請論文」に受理された後に行われる学位審査等の手続きは、原著論文による場合と同様に行われる。「学位申請論文」の設置は、学位審査についての手続きを変更するものではない。

2. 二重投稿が回避できる。

「学位申請論文」は原著論文ではないので、その内容の一部あるいはすべてが、他誌（使用言語を問わない）にすでに出版されているか、あるいは印刷中であっても二重投稿にはならない。

また、「学位申請論文」に使用した内容を他誌へ投稿することも許されるが、「学位申請論文」の主たる内容は、著者が中心となって行った研究で既発表（印刷中を含む）のものとする。

また、「学位申請論文」の基礎となった既発表の原著論文は、将来、他者の「学位申請論文」として二重に使用することはできない。

他誌へ投稿する予定のない原稿は、「慶應医学」の「原著」として投稿されることをお薦めする。

3. プライオリティを主張することはできない。

「学位申請論文」は論文検索のデータベースからは除外される可能性がある。「学位申請論文」を著者の業績リストに記載する場合は、原著論文とは別にして、学位申請論文と明記すべきである。

論文作成上の注意

「学位申請論文」は、申請者がファーストオーサーである論文をまとめて、Thesis として作成されたもので

ある。

論文作成上の注意としては、従来の「慶應医学」投稿規定を範とし、論文作成上の注意のうち、2. 表題、3. Key Word、6. 項目の記述、7. 考察の内容、8. 結論または総括、9. 見出しの振り方、10. 外国語、12. 図表の名称、14. 文献、15. 略号、16. 単位、符号については同様に注意されたい。「学位申請論文」が従来の投稿規定と異なる注意点のみを以下に記載する。

1. 原稿について：表紙ページ右上に、「学位申請論文」と記載すること。英文でのタイトル・著者名・所属は不要である。さらに、「学位申請論文」の内容の一部あるいは全部が、すでに原著として他誌に印刷中、あるいは出版済みの場合は、他誌の別刷（2部）、もしくは印刷中であることを証明する書類を添付すること。

4. 英文抄録（ABSTRACT）は不要である。

5. 緒言について：「学位申請論文」が「原著」論文よりも Thesis に近い性質であることを踏まえ、「原著」論文以上に研究の背景についての十分な説明が必要である。

11. 図表（写真）について：掲載する図表はオリジナルの外、すでに原著として、他誌に印刷中、あるいは出版済みの論文から引用して用いること。これら図表の主要な部分は学位申請者が、ファーストオーサーまたは主たる貢献者である論文から引用することが必要で、かつ著作権に関する許可を出版社より得たものに限る。出版社に転載許可を求める書式は編集部に申請されたい。これらの場合（印刷中、印刷済み）には、当該論文の一部あるいは全部が、学位申請者の学位申請論文として使用されることにつき、共著者の承認が必要である。この書式も編集部に申請されたい。ただし、学位申請者がファーストオーサーでない場合には、学位申請者がその論文の主たる貢献者であることを証明する共著者の署名も必要である。これらの書類への記入はできる限り手書きを避けること。

引用した図表を用いる場合、各図表の説明文の最終部分において、次の様式によって出展を明らかにすること。英文例：（Keio T et al : Nature 690 : 76-77, 1994 の Fig 1 を許可を得て転載）、和文例：（慶應太郎，他：内科，87 : 112-118, 1994 の第2図を許可を得て転載）。また、これらの図表、データのうち学位申請者がファーストオーサーでない論文から引用した場合には「図Xは（筆頭著者氏名）の論文から引用したが、このデータに関しては学位申請者がその主たる貢献者であり、共著者の同意を得て転載した」旨を謝辞の最後に記載するものとする。

図表は印刷に耐えうる鮮明な原図を用いること。図表に関する注意点は、投稿規定に基づくものとする。

13. 謝辞について：通常の謝辞に続き、段落を変えて、次の形式で「学位申請論文」に含まれる論文を記載すること。なお、本項目に記載された論文を、「慶應医学」の「学位申請論文」のために他の申請者が再使用することはできない。「本論文は、Keio T, Yotsuya M, Shinano O : The initial vibrations of the first heart sound. Lancet 22 : 345-349, 1992 の一部, Keio T, Link GK : Bacteria in relation to plant diseases. N Engl J Med 573 : 34-38, 1993 の一部, および慶應太郎, 田中一郎, 山田二郎 : 膠原病の成因. 内科, 87 : 112-118, 1994 の一部を含む。」

14. 文献について：「学位申請論文」のもととなった原著論文を本文中で必ず引用し、文献リストにのせる。

本来、研究はオリジナルなものであり、研究者はそれを発表することが当然の務めである。「学位申請論文」は学位申請のための Thesis であり、本来の意味での論文ではない。したがって、「学位申請論文」の内容が一般の学術誌に発表されたものと同じであることは当然であろう。「慶應医学」では、オリジナルな研究は「学位申請論文」に先立って他誌へ投稿し、受理された後に「学位申請論文」として投稿されることを原則と考えている。

「慶應医学」では原著も掲載しているので、「慶應医学」への発表をもって研究を終了し、他誌へ投稿する意志のない方は「原著」としての投稿を選択されることをお勧めする。

なお、ご不明の点については事務局にお問い合わせ下さい。

(2002年5月)

用字用語の統一（括弧内は用いない）

| | | | |
|-------|-----------|--------|----------|
| 明らか | | その、それ、 | （其の、夫れ） |
| あらゆる | （凡ゆる） | ただ | （只、唯） |
| あるいは | （或は） | ただし | （但し） |
| いう | （云う、言う） | たとえば | （例えば） |
| いずれ | （何れ） | ため | （為） |
| いたします | （致します） | ついて | （就て） |
| いたずらに | （徒に） | ないし | （乃至） |
| いただく | （頂く、戴く） | なお | （尚、猶） |
| いる | （居る） | ながら | （乍ら） |
| おいて | （於て） | など | （等） |
| 行う | （行なう） | ならびに | （並びに） |
| おそらく | （恐らく） | ほとんど | （殆ど） |
| および | （及び） | ほぼ | （略之） |
| かかわらず | （拘、関、係らず） | また | （又） |
| かつ | （且つ） | まだ | （未だ） |
| かなり | （可成り） | まで | （迄） |
| かねて | （予て） | むしろ | （寧ろ） |
| ここ | （此処） | もし | （若し） |
| この | （此の） | もって | （以て） |
| これ | （之、是） | やすい | （易い） |
| ことに | （殊に） | やや | （稍々） |
| しかし | （併し、然し） | ゆえに | （故に） |
| したがって | （従って） | ように | （様に） |
| しばしば | （屢々） | よる | （因る、依る） |
| 少ない | | わかる | （判る、分かる） |
| すなわち | （即ち） | わたって | （亘って） |
| すべて | （総て、全て） | | |

編集後記

本号は、話題3編、綜説1編、講座1編、そして新設されたカテゴリーである受賞記念講座（三四会奨励賞）2編です。最近の『慶應医学』の傾向として、寄稿の本数増により、三四会の先生方の多彩なご活動が読み取りやすくなったように思います。ご多忙の中、ご執筆いただいた先生方に深く御礼申し上げます。（村松太郎）

ご案内

三四会会員が幹事・世話人で開催される学術集会の告知を掲載いたします。

掲載に際しては、幹事・世話人が三四会会員であること、編集委員会での承認が得られたものが条件となります。

○原稿提出（到着）締切日

発刊日の3ヶ月前まで（3月25日、6月25日、9月25日、12月25日発刊）

○原稿サイズ

A4 1枚程度

○申込方法

下記必要事項を明記して、原稿データをメール添付の上、慶應医学編集係宛てにお送りください

○必要事項

学術集会名、開催日時、開催場所、幹事・世話人名、幹事・世話人所属、連絡先

○原稿送付・問い合わせ先

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35番地
国際医学情報センター内 慶應医学会 編集係
TEL 03-5363-3736 FAX 03-5361-7091
E-mail : keio-igakkai@imic.or.jp

編集委員（◎副会長、○理事）

◎相磯貞和 ○岡田保典 ○末松 誠 ○戸山芳昭
饗庭 了 上田政和 梅澤明弘 斎藤英胤
林 松彦 村田 満 村松太郎

平成19年9月18日 印刷

平成19年9月25日 発行

編 集 者 池 田 康 夫

発 行 者

印 刷 所 学術図書出版株式会社

電話 (3948) 7516 番

印 刷 者 富 田 進

発 行 所 慶 應 医 学 会

〒160-0016 東京都新宿区信濃町35番地

国際医学情報センター内

電話(5363)3736

振替口座00170-7-54424番

◎Published by The Keio Medical Society, 2002

本誌の内容を無断で複写・複製・転載すると、著作権・出版権の侵害となることがありますのでご注意ください。

複写される方へ

本誌に掲載された著作物を複写したい方は、©日本複写権センターと包括複写許諾契約を締結されている企業の方でない限り、著作権者から複写権等の行使の委託を受けている次の団体から許諾を受けて下さい。

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル（中法）学術著作権協会
電話(03)-3475-5618 FAX(03)3475-5619 E-mail: jaacc@mtd.biglobe.ne.jp

著作物の転載・翻訳のような、複写以外の許諾は、直接本会へご連絡下さい。

アメリカ合衆国における複写については、次に連絡して下さい。

Copyright Clearance Center, Inc.
222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA
Phone 1-978-750-8400 FAX 1-978-646-8600

Notice about photocopying

In order to photocopy any work from this publication, you or your organization must obtain permission from the following organization which has been delegated for copyright for clearance by the copy right owner of this publication.

Except in the USA

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)
6-41 Akasaka 9-chome, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan
TEL: 81-3-3475-5618 FAX: 81-3-3475-5619 E-mail: naka-atsu@mju.biglobe.ne.jp

In the USA Copyright Clearance Center, Inc.
222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA
Phone: (978)750-8400 FAX: (978)750-4744

広告掲載：〒113-0033 東京都文京区本郷3-35-6 大石グリーンビル 株式会社 大矢商会

慶應医学 第84巻第3号号外
平成19年9月25日

博士（医学）学位論文

内容および審査要旨

第185号

慶應義塾大学

論文の内容および審査要旨公表

本学では大学院医学研究科博士課程修了の次の者に対し、博士（医学）の学位を授与したので学位規則（昭和28年文部省令第9号）第8条の規定により、その論文の内容の要旨および論文審査の結果の要旨を公表する。

慶應義塾大学

| 学位授与年月日 学位記号 | 氏名 | 生年月日 |
|----------------------------|------|-------------|
| 平成19年 6月11日 慶大博士甲第2777号 | 安西兼丈 | 昭和49年 2月21日 |

論文の内容および審査要旨公表

本学では大学院医学研究科の行う論文博士の審査および試験に合格した次の者に対し、博士（医学）の学位を授与したので学位規則（昭和28年文部省令第9号）第8条の規定により、その論文の内容の要旨および論文審査の結果の要旨を公表する。

慶應義塾大学

| 学位授与年月日 学位記号 | 氏名 | 生年月日 |
|----------------------------|-------|-------------|
| 平成19年 4月 9日 慶大博士乙第4144号 | 弟子丸亮太 | 昭和42年10月29日 |
| 同 同 第4145号 | 中川 享 | 昭和46年 1月12日 |
| 同 同 第4146号 | 三尾 健介 | 昭和44年 9月18日 |
| 平成19年 5月14日 慶大博士乙第4147号 | 鎌田 信彦 | 昭和51年 1月22日 |
| 同 同 第4148号 | 小崎 直人 | 昭和50年12月25日 |
| 同 同 第4149号 | 高月 誠司 | 昭和40年 8月 3日 |
| 同 同 第4150号 | 高野 晴成 | 昭和43年 7月27日 |
| 同 同 第4151号 | 前田 潤 | 昭和41年 1月13日 |
| 同 同 第4152号 | 吉川 寿一 | 昭和44年 7月23日 |
| 平成19年 6月11日 慶大博士乙第4154号 | 嶋原 寿一 | 昭和47年 9月19日 |
| 同 同 第4155号 | 島田 尚登 | 昭和35年 1月 8日 |
| 同 同 第4156号 | 高橋 世賢 | 昭和42年 9月 3日 |

| 学位授与年月日 学位記号 | 氏名 | 生年月日 |
|----------------------------|------|-------------|
| 平成19年 6月11日 慶大博士乙第4157号 | 富田雄一 | 昭和45年 5月30日 |
| 同 第4158号 | 古田晃 | 昭和46年 4月21日 |
| 同 第4159号 | 前田真悟 | 昭和47年 8月21日 |
| 同 第4160号 | 三井洋子 | 昭和45年11月27日 |
| 同 第4161号 | 諸星雄一 | 昭和47年 5月20日 |

目 次

| | |
|-------|--|
| 安西 兼丈 | Feasibility Study of a Direct Endo-Aortic Clamp Balloon (低侵襲心臓手術を支援する大動脈遮断バルーンの可能性研究) 5 |
| 弟子丸亮太 | Analysis of fatty acid composition in human bone marrow aspirates (ヒト骨髄穿刺液中の脂肪酸組成の分析) 6 |
| 中川 享 | Intracarotid injection of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induces neuroprotection in a rat transient middle cerebral artery occlusion model (ラット一過性中大脳動脈閉塞モデルにおける顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子の頸動脈内投与による神経保護作用) 7 |
| 三尾 健介 | Intermittent Compressive Strain May Reduce Aggrecanase Expression in Cartilage - A Study of Chondrocytes in Agarose Gel - (間歇的圧縮負荷は軟骨のアグリカナナーゼを抑制する可能性がある - アガロースゲル培養下軟骨細胞の研究 -) 8 |
| 鎌田 信彦 | Abnormally Differentiated Subsets of Intestinal Macrophage Play a Key Role in Th1-Dominant Chronic Colitis through Excess Production of IL-12 and IL-23 in Response to Bacteria (腸管マクロファージの分化異常が腸内細菌に対する過剰なIL-12, IL-23の産生を介し、Th1優位な慢性大腸炎を引き起こす) 9 |
| 小崎 直人 | Impaired bone fracture healing in matrix metalloproteinase-13 deficient mice (MMP-13遺伝子欠損マウスでは骨折治癒が障害されている) 10 |
| 高月 誠司 | Clinical implications of “pure” Hisian pacing in addition to para-Hisian pacing for the diagnosis of supraventricular tachycardia (上室性頻拍症患者の逆行伝導路診断における傍ヒス束刺激と純ヒス束刺激の意義) 11 |
| 高野 晴成 | Changes in regional cerebral blood flow during acute electroconvulsive therapy in patients with depression: Positron emission tomographic study (うつ病患者に対する初回通電療法中および前後の局所脳血流の変化 - PETを用いた研究) 12 |
| 前田 潤 | <i>Tbx1</i> Is Regulated by Forkhead Proteins in the Secondary Heart Field (第2次心臓形成領域における <i>Tbx1</i> の発現制御機構) 13 |
| 吉川 寿一 | Effects of Local Administration of Vascular Endothelial Growth Factor on Mechanical Characteristics of the Semitendinosus Tendon Graft After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in Sheep (VEGFが成羊ACL再建モデルにおける半腱様筋腱を用いた移植腱に与える効果) 14 |
| 嶋原 寿一 | CXCL10 DNA Vaccination Prevents Spontaneous Diabetes through Enhanced β Cell Proliferation in NOD Mice (CXCL10 DNAワクチンは、NODマウスにおいて、 β 細胞の増殖を促進させ、自然発症する糖尿病を抑制する) 15 |
| 島田 尚登 | EFFECTS OF INITIAL PASSAGE OF ENDOTOXIN THROUGH THE LIVER ON THE EXTENT OF ACUTE LUNG INJURY IN A RAT MODEL (ラット急性肺損傷モデルにおけるエンドトキシンの肝初期通過効果について) 16 |

| | | |
|-------|---|----|
| 高橋 世賢 | Factors of Thoracic Cage Deformity That Affect Pulmonary Function in Adolescent Idiopathic Thoracic Scoliosis (思春期胸椎部特発性側弯症において肺機能に影響を及ぼす胸郭変形因子について) | 17 |
| 富田 雄一 | Cardiac neural crest cells contribute to the dormant multipotent stem cell in the mammalian heart (心臓神経堤細胞は哺乳動物心臓内の多分化能を有する幹細胞の発生起源である) | 18 |
| 古田 晃 | Pulsatile Cardiac Tissue Grafts Using a Novel Three-Dimensional Cell Sheet Manipulation Technique Functionally Integrates With the Host Heart, In Vivo (心筋細胞移植における細胞シート法の有用性と機能的統合に関する検討) ... | 19 |
| 前田 真悟 | Docetaxel enhances the cytotoxicity of cisplatin to gastric cancer cells by modification of intracellular platinum metabolism (胃癌細胞におけるドセタキセルのplatinum代謝修飾によるシスプラチン抗腫瘍効果増強に関する基礎的検討) | 20 |
| 三井 洋子 | ADAM28 Is Overexpressed in Human Breast Carcinomas: Implications for Carcinoma Cell Proliferation through Cleavage of Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 (ヒト乳癌におけるADAM28の発現とIGFBP-3分解による乳癌細胞増殖への関与) | 21 |
| 諸星 雄一 | Inhibition of neutrophil elastase prevents the development of murine dextran sulfate sodium-induced colitis (好中球エラスターゼの阻害によるDextran sulfate sodium誘発腸炎の抑制) ... | 22 |

Feasibility Study of a Direct Endo-Aortic Clamp Balloon

(低侵襲心臓手術を支援する大動脈遮断バルーンの可能性研究)

安西 兼文

内容の要旨

現在、心臓手術においても、患者に優しく、侵襲が少なく、術後の回復の早い、低侵襲手術 (MICS) が行われるようになってきた。MICSの利点として、迅速な回復と就業、胸骨感染・縦隔炎の合併症を軽減、精神的な満足感、美容的効果などがあげられる。これまで、MICSを目的とした対外循環のシステムとしては、大動脈の遮断を行うために、X線透視下で、下肢より逆行性に大動脈遮断バルーンカテーテルを挿入している。これを体格の小さな日本人に使用するには、煩雑で、下肢虚血などの合併症を起こしやすい。そこで、我々は、直接上行大動脈に挿入することで、X線透視が不用で、合併症の回避ができ、安全に容易に挿入できる新しいバルーンを開発した。そしてその遮断バルーンが外力によって動揺したり外れたりするようでは困るので、バルーンのmigrationを予防するために、犬を用いた動物実験を行い、大動脈遮断バルーンカテーテル (EAC) のmigrationの評価を行った。実験モデルは、12匹のハイブリッド犬 (20kg) にて作成した。

そして、実験用大動脈遮断バルーンカテーテルとして、長さ、30cm、直径、2mmのカテーテルを作成し、実験を行った。左側臥位にて、全身麻酔下に手術を施行した。術中のモニタリングとして、心電図、左上肢の動脈圧、直腸温、バルーン内圧、大動脈基部圧、ポンプ灌流圧を測定した。右肋間開胸を施行し上行大動脈を確認し、外径を測定した。体温を30℃とし、右心房より脱血、下肢送血で行い、体外循環を確立した。バルーン内圧 (300~400mmHg) を確認しながら、直視下でEACバルーンを挿入し、大動脈を遮断した。このとき、ルート圧、および右上肢の血圧に注意しながら、バルーンの位置を確認した。心筋保護液を注入し、体外循環を確立した。次に、ポンプ灌流圧を徐々に変化させ、(50mg, 80mg, 90mg)、各々1時間ずつ計3時間行い、内圧の変化を経時的に測定し、バルーンのmigrationを評価した。また、EACバルーンによる大動脈遮断部と、大動脈遮断鉗子による遮断部を、病理組織学的に比較検討した。結果は、すべての実験において、直視下で、バルーンカテーテルをX線透視なしで上行大動脈の最良の部位に挿入でき、大動脈を遮断できた。バルーン内圧が300~400mmHgのとき、ポンプ灌流圧を徐々に変化させ、100mmHgを超えるとmigrationが起こった。病理組織学的には、遮断鉗子によるものと遮断バルーンによるものでは、明らかな相違はみられなかった。

以上より、我々が開発した新しい大動脈遮断バルーンを用いることにより、MICSを行う上で、X線を用いずに、安全に、容易に大動脈を遮断することができた。また、今回我々が使用したハーフサイズモデルの大動脈遮断バルーンを用いることにより、小児の心臓手術でも有用性が期待できる。

論文審査の要旨

現在、心臓手術においても、低侵襲手術 (MICS : minimally invasive cardiac surgery) が行われるようになってきた。MICSの利点として、迅速な回復、胸骨感染・縦隔炎の合併症を軽減、精神的な満足感、美容的効果などがあげられる。しかし、患者の満足度は高いが、外科医としては、高い技術が要求されている。そこで、その技術をサポートする様々な、工学的支援機器が開発され、使用されている。本研究は、実験動物として成犬を用い人工心肺を用いて行った。心停止下に心内操作を行うために不可欠な、我々の開発した大動脈遮断バルーン (EAC : end aortic clamp) カテーテルの安全性を、バルーンのmigrationの発生を中心に、また大動脈壁の組織学的な検討を含めて、従来の機械的な遮断鉗子と比較して検討した。

審査では、まずMICSについて、臨床的にどのような疾患・症例に適応があるのかと質問があった。

現時点では僧帽弁/三尖弁疾患、心臓腫瘍、心房中隔欠損などが適応になるとの回答がなされた。機器の開発で適応は今後更に広がるであろうとも回答された。また個々の症例では大動脈に石灰化の著しい症例、また右肺の癒着の激しい症例は適応にしていると回答された。次に、バルーンの素材および耐久性について、質問があった。バルーンの素材は、ポリウレタンを使用し、この使用目的からして長期間使用の耐久性は検討はされていないが、バルーン内圧に比例してバルーンは膨らみ、ある程度まで達すると破裂をする素材であると回答された。また、EACバルーンを留置する位置について、質問がされた。小切開・直視下で上行大動脈から挿入し、右鎖骨下動脈のpressureをモニターしながら、閉塞しないように留置の位置を選び、冠状動脈より上方にて留置位置を決める回答された。次に、バルーンのmigrationがいかなる機序で発生するかとの質問がなされた。バルーンのmigrationは、バルーンと大動脈壁との関係、人工心肺の灌流圧との関係などが組み合わさった複数の因子で起こる現象であると回答がなされた。バルーンの形状もmigration発生またはその予防に関係していると思われるのが、気管チューブのような紡錘状の形態にすることも一つのアイデアではないかとの教示がされた。また従来から使用されている大動脈遮断鉗子と、EACバルーンカテーテルとの遮断部位における組織学的変化の表現について、より客観的な評価方法が求められた。また、バルーン内圧と、その大動脈壁にかかるwall stressに関して、大動脈壁の損傷に大きく関与するため、大動脈壁の圧を定量化し大動脈壁への評価に利用したら良いのではないかと教示がなされた。

以上のように、本研究は未だ検討されるべき点を残しているものの、低侵襲心臓手術における新しい大動脈遮断バルーンカテーテルの安全性を確立するための重要な研究であり、これからの新しい心臓外科分野である低侵襲手術において、発展性のある有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 外科学 四津 良平
麻酔学 武田 純三 内科学 小川 聡
外科学 小林 紘一

学力確認担当者 :

審査委員長 : 武田 純三

試問日 : 平成19年4月27日

Analysis of fatty acid composition in human bone marrow aspirates

(ヒト骨髄穿刺液中の脂肪酸組成の分析)

弟子丸 亮太

内容の要旨

(目的) 骨粗鬆症は閉経後女性に好発し、骨量の低下による椎体骨折や大腿骨頭部骨折を来すため高齢者の寝たきりにもつながり、高齢化社会が進行している現在において重要な課題である。骨量は骨芽細胞機能による骨形成と破骨細胞機能による骨吸収のバランスで維持される。一方、脂肪酸はヒトの生命維持に必須な栄養素であるばかりでなく、生体内の調節因子としての作用も有しており、細胞の分化においては間葉系細胞から脂肪細胞への分化に関与する。さらに脂肪酸は骨代謝とも密接な関連があり、プロスタグランジンE₂を介して破骨細胞の機能を抑制することにより骨量を維持するとの報告がある。しかし、骨形成を担う骨芽細胞分化と脂肪酸との関連はほとんど検討されていない。骨芽細胞は脂肪細胞と同様に骨髄間葉系細胞から分化することから、本研究では脂肪酸が骨髄間葉系細胞に作用し骨芽細胞分化を調節すると仮定し、臨床例における骨髄穿刺液の組成について検討するとともに、培養細胞を用いた生化学的手法により、脂肪酸と骨芽細胞分化の関連について検討を試みた。

(方法) ①対象は1999年から2001年の3年間に埼玉医科大学血液内科における骨髄穿刺施行症例のうち、同意を得られた血液疾患患者9例(平均年齢56.9±16.1歳)で、内訳は未閉経女性3例、閉経後女性6例であった。供与された骨髄穿刺液の脂肪酸濃度を測定した。②マウス骨髄間質細胞株ST2 (murine bone marrow stromal cell 2) に Bone morphogenetic protein-2 (以下BMP-2) を用いて骨芽細胞に分化誘導させた系に、オレイン酸およびパルミチン酸を添加し7日間培養した細胞のアルカリフォスファターゼ活性を測定した。

(結果) 以下の事実を見出した。①骨髄穿刺液におけるオレイン酸(16.99±4.03mEq/l)やパルミチン酸(20.75±3.79mEq/l)の濃度は、血清脂質の濃度と比較して高値である傾向を示したが、他の脂肪酸では差異を認めなかった。②BMP-2で分化誘導した細胞のアルカリフォスファターゼ活性はオレイン酸を添加することにより有意に増加したが、パルミチン酸添加による影響は認めなかった。

(結論) これらの結果から、血清脂質と比較して骨髄穿刺液中で濃度の高いオレイン酸はBMP-2と協調的に骨髄間質細胞の骨芽細胞分化を誘導することを明らかにした。骨髄穿刺液における脂肪酸組成は血清脂質の脂肪酸組成と異なり、その違いが骨髄微小環境における骨芽細胞分化に影響を与えている可能性が考えられた。

論文審査の要旨

骨粗鬆症は骨量の低下により易骨折性を来す退行期疾患の1つであり高齢化社会が進行しているわが国においてその予防対策が急がれている。骨粗鬆症の骨髄では骨梁の減少と脂肪細胞の増加がみられ脂肪髄となることが知られており、さらに、脂肪細胞から分泌される脂肪酸は骨芽細胞と脂肪細胞の分化に関与することが示唆されている。脂肪酸の一種である多価不飽和脂肪酸を経口摂取すると骨量は維持されるがその詳細はこれまで明らかにされていない。これらのことから本研究では骨髄内の脂肪酸が骨髄局所において骨量の維持に関与するのではないかと考え、ヒト血清と骨髄穿刺液中の脂肪酸組成を比較し、さらにマウス骨髄間葉系間質細胞株ST-2を用いて脂肪酸が骨芽細胞分化に関与するか否かを検討した。その結果、骨髄穿刺液中でオレイン酸とパルミチン酸の濃度は血清中と比較して高値であり、また、オレイン酸はST-2における骨形成蛋白BMP-2の骨芽細胞への分化誘導作用を増強することが示された。

審査ではまず研究の対象として血液疾患患者の骨髄穿刺液が用いられていた点に対して、健康人の検体で検討すべきではないかとの指摘がなされた。これに対して、健康人の検体を入手することは容易ではなく、マウスを使用した動物実験も試みたが測定に必要な量の骨髄穿刺液を得ることが困難であったとの回答がなされた。しかし、被験者の同意が得られれば脊椎の手術時などに骨髄の採取は可能であり検討の余地はあるとの助言がなされた。次に脂肪細胞由来の種々の分泌因子のなかで脂肪酸に着目した理由について質問がなされた。これに対して*in vitro*では脂肪酸は間質細胞から脂肪細胞への分化を促進させる一方で、臨床的には特に多価不飽和脂肪酸が骨量の増加作用を有するとされているという矛盾点に着目したとの回答がなされた。その上でST-2を用いた実験では多価不飽和脂肪酸についての検討も行う必要性が指摘され、さらに、実験に使用した脂肪酸は生理的なレベルを超える高い濃度であるとの指摘もなされた。これに対し、統計学的に明らかな活性を有した濃度であったとの回答がなされた。また、検討した細胞株がST-2のみに特化しているとの指摘もなされた。これに対して、ST-2は骨芽細胞のみならず脂肪細胞への分化能を有し、骨芽細胞と脂肪細胞の両方への分化を評価するのに適していたとの回答があったが、骨芽細胞への分化に着目する場合には、さらに骨芽細胞株での検討も必要であるとの助言がなされた。

以上のように、本研究はなお検討すべき課題はあるものの、加齢に伴う骨量の変化に影響する因子の一端として脂肪酸に着目した点で意義のある研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 産婦人科学 冨木 大輔
整形外科学 戸山 芳昭 内科学 池田 康夫
産婦人科学 吉村 泰典

学力確認担当者:

審査委員長: 戸山 芳昭

試問日: 平成18年11月28日

Intracarotid injection of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induces neuroprotection in a rat transient middle cerebral artery occlusion model

(ラット一過性中大脳動脈閉塞モデルにおける顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子の頸動脈内投与による神経保護作用)

中 川 享

内容の要旨

顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子(以下GM-CSF)によって活性化されたマクロファージは、冠動脈疾患患者の側副血行増加や、ラット低灌流脳モデルにおける血管新生促進など重要な役割を担うことが示されている。また活性化ミクログリアは神経成長因子などの神経栄養因子を産生し、神経再生の阻害要因となる破壊された神経を除去する役割を持つ。これらのことから我々は、GM-CSFによって活性化されたミクログリア/マクロファージが虚血脳における神経保護効果を示す可能性を考え、ラット一過性中大脳動脈閉塞モデルに対し、再灌流直後にGM-CSF(5 ng)を頸動脈内投与することによる神経保護効果を検討した。

ウィスターラットに一過性中大脳動脈閉塞(1時間)を施した後、再灌流時において頸動脈内にGM-CSF 5 ng/生食0.3mlを投与した群(GM-CSF群)と生食0.3mlを投与した群(対照群)に分けた。中大脳動脈閉塞直後と再灌流48時間後に神経学的所見を測定した。再灌流48時間後に両群の梗塞体積の比較を行った。再灌流48時間後にペナンプラ領域、梗塞中心部、健側における活性化ミクログリア数(OX-42)とアポトーシス細胞数(TUNEL染色)を計測した。ペナンプラ領域は、対照群と比較しGM-CSF投与によって梗塞領域が改善した領域(TTC染色にて判定)と定義した。中大脳動脈閉塞直後の神経学的所見は両群において有意差を認めなかったが、再灌流48時間後の神経学的所見はGM-CSF群において有意な改善を認めた。再灌流48時間後の梗塞体積はGM-CSF群において有意に減少を認め、ペナンプラ領域におけるミクログリア細胞数はGM-CSF群において有意に増加を認めた。一方ペナンプラ領域のアポトーシス細胞数はGM-CSF群において有意に減少を認めた。

GM-CSFは中枢神経系においてミクログリアの活性化を促すことが知られている。今回の実験において、GM-CSF投与群においてペナンプラ領域での活性化ミクログリアの増加を認めたが、梗塞中心部や健側では活性化ミクログリアの増加を認めなかった。このことから再灌流直後に頸動脈内投与されたGM-CSFによってペナンプラ領域におけるミクログリアが活性化したものと考えられた。これまでミクログリアは神経毒性物質を産生し神経細胞死を引き起こすと考えられてきたが、脳梗塞急性期に出現する活性化ミクログリアの役割はいまだ明らかでないことが多い。今回の実験ではGM-CSF投与群においてペナンプラ領域でのアポトーシス細胞が有意に減少していることから、活性化ミクログリアが脳梗塞急性期において何らかの神経保護効果を示した可能性が示唆された。GM-CSFはすでに臨床で使用されている薬剤であり、今後、脳梗塞に対する臨床応用が期待される。

論文審査の要旨

顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子(以下GM-CSF)によって活性化されたマクロファージは、冠動脈疾患患者の側副血行増加や、ラット低灌流脳モデルにおける血管新生促進など重要な役割を担うことが示されている。また活性化ミクログリアは神経成長因子などの神経栄養因子を産生し、神経再生の阻害要因となる破壊された神経を除去する役割を持つ。本研究では、ラット一過性中大脳動脈閉塞モデルに対し、再灌流直後にGM-CSF(5 ng)を頸動脈内投与することによる神経保護効果を検討した。再灌流48時間後の梗塞体積はGM-CSF投与群において生理食塩水投与群と比較し、有意に減少し、神経学的所見は有意に改善を認めた。ペナンプラ領域におけるミクログリア細胞数はGM-CSF群において有意に増加を認め、一方アポトーシス細胞数は有意に減少を認めた。

審査では、内頸動脈内投与を選択した理由について質問がなされた。頸動脈内投与が薬剤を病変部へ投与する最も効果的な方法であると考えたとの回答がなされた。動脈内投与後の薬剤の血中濃度の半減期について調べるべきである、との指摘がなされた。また、今後は投与方法の検討を行うべきである、との助言がなされた。GM-CSFによる直接の脳保護効果の有無について質問がなされ、GM-CSFによる脳血流増加の報告が過去の文献になされているが、今回の実験ではレーザードップラーにて血流を測定した結果、脳血流に変化を認めなかったとの回答がなされた。それに対し、長期間での血流の変化を追跡すべきである、との助言がなされた。塞栓系による中大脳動脈閉塞モデルは個体間の梗塞面積のばらつきが大きいことが指摘され、田村モデル(中大脳動脈直接結紮モデル)のほうが良いのではないかと指摘がなされたが、過去の同様の実験は、ほとんどが塞栓系を用いたモデルを使用していると回答がなされた。レーザードップラーにてどの程度の脳血流低下で、梗塞完成と判断したのかという質問がなされ、今回の実験では、全例にレーザードップラーを使用しておらず、血流にて判断したわけではないとの回答がなされたが、全例、脳血流を確認すべきであったとの助言がなされた。また健側での血流低下についても検討するべきとの指摘がなされた。アポトーシスを来たしたのは神経細胞のみと断定できるのかとの質問がなされ、今回はTUNEL染色しか行っておらず、本研究において細胞の種類の同定は困難であると回答されたが、今後の研究課題としてアポトーシス細胞の同定をすべきとの助言がなされた。

以上、本研究は更に検討すべき課題を残してはいるものの、GM-CSFが脳梗塞に対し、脳保護効果を示す可能性を示したという点で有意義であると評価された。

論文審査担当者 主査 外科学 河瀬 斌
内科学 鈴木 則宏 解剖学 仲嶋 一範
生理学 岡野 栄之
学力確認担当者: 池田 康夫
審査委員長: 鈴木 則宏

試問日: 平成17年12月12日

Intermittent Compressive Strain May Reduce Aggrecanase Expression in Cartilage - A Study of Chondrocytes in Agarose Gel -

(間歇的圧縮負荷は軟骨のアグリカナナーゼを抑制する可能性がある

—アガロースゲル培養下軟骨細胞の研究—)

三 尾 健 介

内容の要旨

機械的負荷は関節軟骨の恒常性維持に重要な因子であることが知られている。間歇的圧縮負荷が軟骨代謝に重要な役割を持つという報告もあるが、正確なメカニズムは未だ明らかではない。また、アガロース培養下軟骨細胞を用いての間歇的圧縮負荷における軟骨破壊に関する研究はきわめて少ない。本研究の目的は、破壊因子であるインターロイキン-1ベータ (IL-1 β) 存在下で軟骨細胞に対する間歇的圧縮負荷の影響を解明することである。

実験ではウシの足趾関節軟骨より軟骨細胞を採取し、アガロースゲルに包埋培養した。IL-1 β 添加群および無添加群に分け、自家考案による圧縮負荷装置にて15%の圧縮負荷を間歇的に1 Hzの頻度で加えた。圧縮負荷24時間後にtotal RNAを抽出し、real-time PCRにてアグリカン、II型コラーゲン、アグリカナナーゼ-1、アグリカナナーゼ-2、MMP-3のmRNA発現量を半定量した。また、負荷2、5、10日後にはジメチルメチレンブルーを用いた吸光測定にてグリコサミノグリカンを定量した。さらに、負荷2週間後にパラフィン切片をトルイジンブルーOで染色し、光学顕微鏡にて細胞周囲の軟骨基質を観察した。

本実験結果では、まずIL-1 β 添加群は無添加群に比して軟骨合成因子であるアグリカンやII型コラーゲンのmRNAレベルを低下させ、破壊因子であるアグリカナナーゼ-1、アグリカナナーゼ-2やMMP-3のmRNAレベルを増加させた。間歇的圧縮負荷はIL-1 β 無添加群ではアグリカンやII型コラーゲンのmRNAレベルを増加させた。一方、IL-1 β 添加群では負荷を加えない群に比してアグリカナナーゼ-1とアグリカナナーゼ-2のmRNAレベルを低下させた。この結果は間歇的圧縮負荷が軟骨破壊酵素として知られるアグリカナナーゼ-1とアグリカナナーゼ-2を抑制することによって、軟骨を保護する可能性があることを示唆している。グリコサミノグリカン定量や組織学的観察では、IL-1 β 添加群では負荷の影響は明らかではなかったが、IL-1 β 無添加群において間歇的圧縮負荷によるグリコサミノグリカン量の増加と細胞周囲の濃染色が観察されプロテオグリカンの増加が示唆された。

これらの実験結果は、間歇的圧縮負荷がIL-1 β 添加群も無添加群も遺伝子発現レベルにおいて軟骨破壊を抑制し合成を促進する可能性を示唆している。さらに、間歇的圧縮負荷はアグリカナナーゼ-1とアグリカナナーゼ-2を抑制することによってIL-1 β の破壊的要素を制御する可能性があることが示唆された。

論文審査の要旨

機械的負荷は関節軟骨の恒常性維持に重要であると知られるが、そのメカニズムは明らかではない。三次元培養軟骨細胞を用いての間歇的圧縮負荷における軟骨破壊に関する研究は少ない。そこで本研究では、ウシの足趾関節軟骨細胞をアガロースゲルに包埋培養し、インターロイキン-1ベータ (IL-1 β) を添加し、15%の圧縮負荷を1 Hzの頻度で加えてその影響を検討した。負荷24時間後にtotal RNAを抽出し、real-time PCRにてmRNA発現量を半定量した。IL-1 β 無添加群では間歇的圧縮負荷はアグリカンやII型コラーゲンのmRNAレベルを増加させ、軟骨合成因子を刺激することを示唆した。IL-1 β は強力な破壊因子であり、アグリカンやII型コラーゲンのmRNAレベルを低下させ、破壊因子であるアグリカナナーゼ-1、アグリカナナーゼ-2やMMP-3のmRNAレベルを増加させた。IL-1 β 添加群で間歇的圧縮負荷はアグリカナナーゼ-1とアグリカナナーゼ-2のmRNAレベルを低下させた。この結果は間歇的圧縮負荷がアグリカナナーゼ-1とアグリカナナーゼ-2を抑制することによって、軟骨を保護する可能性を示唆した。

審査では、まず実験での機械的負荷の設定について質問がなされた。歩行をイメージした生理的な圧縮負荷となるように設定したと回答された。さらに、圧縮負荷による細胞に対する圧負荷の変化、及びその影響について質問された。本実験の設定では圧縮負荷によって細胞に加わる圧は生理的な圧より低く、変形による影響が主であると回答された。次に、三次元培養を実験に用いた理由について質問がなされた。アガロースゲル包埋培養による三次元培養では軟骨細胞が球形を保ち形質保持をすること、また、圧縮負荷を加える事も可能であること、さらに複雑な軟骨細胞と軟骨基質間の相互影響を除外して細胞そのものの変化を調べることが出来ること、などの利点があるためと回答された。また、変形性関節症や関節リウマチの病的軟骨に対する間歇的圧縮負荷の影響に対して質問がなされた。間歇的圧縮負荷はIL-1 β 存在下にアグリカナナーゼのmRNAレベルを抑制しており、軟骨保護に役立つ可能性があるかと回答された。最後に、間歇的圧縮負荷が実際にアグリカナナーゼの働きを抑制しているかどうかの証拠が乏しい事の指摘がなされた。アグリカナナーゼのプロテインレベルや活性レベルの検討、および、アグリカナナーゼによるアグリカンの分解産物の検討などを行い、因果関係を正確に調べる事が今後の課題であると回答された。

以上のように、本研究は未だ検討されるべき点を残しているものの、間歇的圧縮負荷が軟骨破壊因子であるアグリカナナーゼ-1とアグリカナナーゼ-2のmRNAレベルを抑制することによって、軟骨を保護する可能性を示唆した点で有意義であると評価された。

論文審査担当者 主査 整形外科学 戸山 芳昭

病理学 岡田 保典 リハビリテーション医学 里宇 明元
形成外科学 中島 龍夫

学力確認担当者:

審査委員長: 岡田 保典

試問日: 平成19年3月5日

Abnormally Differentiated Subsets of Intestinal Macrophage Play a Key Role in Th1-Dominant Chronic Colitis through Excess Production of IL-12 and IL-23 in Response to Bacteria

(腸管マクロファージの分化異常が腸内細菌に対する過剰なIL-12, IL-23の産生を介し、Th1優位な慢性大腸炎を引き起こす)

鎌田 信彦

内容の要旨

マクロファージ (Mφ) は細菌等の外来抗原に対する自然免疫の主な担当細胞であり感染防御において重要な役割を果たしている。しかしながら、腸管局所では常に多数の腸内細菌が存在しているため、Mφはそれら腸内細菌に対して過剰な免疫反応を引き起こさないように制御されている。一方で、炎症性腸疾患 (IBD) では腸管Mφの腸内細菌に対する免疫制御機構が破綻し、腸内細菌に対し過剰な免疫反応が誘導されることにより病態が形成されると考えられる。

そこで我々はMφの腸内細菌認識に着目し、Th1型の腸炎を自然発症し、クローン病のモデルとして広く用いられているIL-10 knockout (KO) マウスを用い、Mφによる腸内細菌認識と腸炎誘導メカニズムについて検討を行った。

近年、Mφは分化誘導因子の違いにより相反する機能を持った2つのサブセットに分化することが報告されている。GM-CSFにより分化誘導されるGM-MφはTh1型免疫応答を誘導する炎症性サイトカインIL-12、IL-23を高産生する炎症性Mφ、一方で、M-CSFにより分化誘導されるM-Mφは抑制性サイトカインであるIL-10を産生し抗炎症的に働く抑制性Mφであると考えられている。我々の検討により、マウス腸管ではM-CSFが高発現しており、野生型マウスの腸管MφはM-CSF誘導型の抑制性Mφであることが明らかになった。一方で、IL-10KOマウスでは、本来抑制性に働いているM-Mφ、腸管Mφにおいて腸内細菌である*Escherichia coli*や*Enterococcus faecalis*加熱死菌抗原刺激により過剰なIL-12、IL-23の産生することが明らかになった。また、このIL-12、IL-23の過剰産生は分化段階にIL-10を加えることで抑制されることが示唆された。本結果より我々は、通常下では分化段階でM-CSF刺激により誘導される内因性のIL-10によりMφにおけるIL-12、IL-23誘導機構は負に制御されているが、IL-10欠損下ではその制御機構が破綻し、その結果、腸内細菌認識により過剰なIL-12、IL-23が産生され、Th1型の慢性腸炎を引き起こすことを明らかにした。

以上のように、腸管局所ではMφは貪食、殺菌能は有しているがIL-12、IL-23などのTh1誘導性サイトカインを産生せず、抑制性サイトカインであるIL-10を高産生する抑制性の性質に分化している。しかしながら、IL-10 KOマウスではIL-10欠損の結果、腸管Mφが分化異常をきたし、腸内細菌刺激に対してIL-12やIL-23の過剰産生を介してTh1型の獲得免疫反応をも誘導し、慢性の大腸炎を引き起こしていると考えられる。

論文審査の要旨

正常腸管では腸管マクロファージ (Mφ) は常在する腸内細菌に対して過剰な免疫反応を引き起こさないように制御されていると考えられている。しかしながら、これまで腸管Mφがいかにその制御能をもち、腸管慢性炎症時の働くのかは不明であった。本研究において、まず正常腸管ではM-CSFの発現が優位であり、抗炎症性サイトカインであるInterleukin (IL)-10高産生で炎症性サイトカインであるIL-12やIL-23を産生しないM-CSF誘導性の炎症抑制性Mφが優先的に分化誘導されていることを明らかにした。一方でクローン病のモデルマウスであるIL-10遺伝子欠損マウスでは本来炎症抑制性に働く腸管Mφが異常分化し、腸内細菌刺激に対し過剰なIL-12、IL-23の産生を引き起こすことでTh1型の慢性腸炎が発症することが示された。以上、本研究では腸管Mφの腸管局所ホメオスタシスへの寄与とその破綻が腸炎発症に重要であることが示唆された。

審査ではまず異常分化したMφからのIL-12誘導がLPSなどのToll-like receptor (TLR) リガンド刺激では起こらず、菌体刺激でのみ認められる機序について質問がなされ、IL-12の異常産生は貪食反応を阻害することで抑制されるため、細胞内細菌認識機構が関与しているのではないかと回答された。その点においてはさらに単一の菌体成分ではなく、複数のTLRなどを介した経路も考えられるため、今後詳細な検討を行うべきであるという指摘がなされた。次に、腸管局所においてGM-CSF、M-CSFの発現がどのように制御されているのかという質問がされ、M-CSFは繊維芽細胞やMφ自身から恒常的に産生されている一方、GM-CSFは炎症時に誘導されると回答された。すなわち、炎症性腸疾患においてはM-CSF誘導性Mφに何らかの異常があることで腸内細菌に対する過剰な免疫応答を起こし、結果、腸管局所で炎症性にGM-CSFの発現が亢進し、慢性期ではGM型の炎症性Mφも腸管炎症の持続に寄与しているのではないかと回答された。さらに、数例のクローン病患者においてM-CSFのシグナル経路に異常が認められるという予備実験の結果も報告された。また、IL-10を用いた炎症性腸疾患の新規治療としての可能性について議論がなされ、早期にIL-10を投与することで抑制性腸管Mφへの分化異常を是正し、腸炎の発症、進展を抑制できるのではないかと回答された。しかしながら、その点に関しては炎症局所への投与の難しさから課題もあるとの指摘がなされ、drug deliveryを含めたさらなる課題が残っていると考えられた。

以上、本研究は今後さらに検討すべき課題を残しているが、腸管Mφの腸内細菌に対する免疫制御機構および炎症性腸疾患におけるその破綻機序を明らかにした点で有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 日比 紀文

微生物学・免疫学 小安 重夫 外科学 北島 政樹

微生物学・免疫学 石川 博通

学力確認担当者: 池田 康夫

審査委員長: 小安 重夫

試問日: 平成19年 3月13日

Impaired bone fracture healing in matrix metalloproteinase-13 deficient mice

(MMP-13遺伝子欠損マウスでは骨折治癒が障害されている)

小 崎 直 人

内容の要旨

骨折治癒過程では、炎症の惹起により軟骨性仮骨が形成され、さらに血管侵入に伴い骨に置換されるという組織反応が時間的、空間的制御を受けながら進行する。Matrix metalloproteinase (MMP) は細胞外基質の分解や生理活性物質の遊離活性化などに深く関わっている。特にMMP-13はマウスの主要なコラーゲナーゼで肥大軟骨細胞、骨芽細胞に発現しており、その遺伝子欠損マウスは軟骨内骨化の遅延をきたすことが知られている。本研究は骨折治癒過程におけるMMP-13の役割を明らかにする目的で、MMP-13遺伝子欠損マウス(MMP-13KO)を用いて骨折モデルを作成し、解析を行った。

実験では、8週齢のMMP-13KOおよび同胞野生型マウス(WT)の脛骨中央に横骨折を加え、髄内釘で固定して骨折モデルを作成した。経時的にX線およびCT撮影を行い、骨密度測定装置による解析も行った。WTでは術後1週から仮骨の形成が認められ、3週で全例が骨癒合していた。一方、MMP-13KOでは術後3週においても仮骨内に未骨化成分が存在し、骨折部の骨量もWTと比べて明らかに低下していた。組織計測的解析では、MMP-13KOでは術後2-3週において仮骨に占める軟骨性仮骨の割合がWTより有意に増大しており、骨性仮骨の割合は有意に減少していた。これらの差は術後4週までにほぼ消失した。免疫組織化学的解析では、WTでは軟骨性仮骨の周囲においてCD31陽性の血管内皮細胞が積極的に軟骨基質に侵入しており、またカテプシンK/TRAP陽性の破軟骨細胞が軟骨基質に直接接着する像が観察されたが、MMP-13KOでは両者とも著明に障害されていた。

さらにこの原因を究明するため、MMP-13KOおよびWTから初代骨芽細胞(POB)および初代軟骨細胞(PC)を採取して培養を行い、増殖および分化能を解析した。POBの増殖および分化能とPCの増殖能はMMP-13KOとWTに差を認めなかった。PCをアテロコラーゲンゲルに包埋してペレット培養を行うと、MMP-13KO由来のペレットでは一過性のゲル収縮の遅延と基質産生の低下を認めた。さらに培養3週後の成熟したPCペレットをヒト由来血管内皮細胞(HUVEC)とコラーゲンゲルの中で共存培養すると、WT由来のPCペレットの周囲では旺盛な血管新生が認められたが、MMP-13KOでは著明に抑制されていた。

以上の結果より、MMP-13KOでは、1)骨折治癒の遅延、2)軟骨性仮骨の吸収不全と血管および破軟骨細胞の侵入障害、3)軟骨由来の血管新生誘導能の低下が認められた。このことから、骨折治癒過程における軟骨性仮骨への血管侵入には、その前段階として軟骨細胞自身が産生するMMP-13による軟骨基質の分解が重要な役割を担っていることが考えられた。

論文審査の要旨

骨組織は優れた再生能力を有し、骨折治癒過程では骨発生に類似した分子細胞機序でその形態と機能を回復する。MMP-13は骨芽細胞と肥大軟骨細胞に発現してI型及びII型コラーゲンに対する強い分解活性をもち、その遺伝子欠損マウス(MMP-13KO)では肥大軟骨細胞層の延長を来す。本研究では骨再生における本酵素の役割を解明する目的で、MMP-13KOの骨折治癒過程を解析した。MMP-13KOおよび同胞野生型マウス(WT)の脛骨骨幹部を骨切りし、髄内釘で固定して骨折モデルを作成した。X線・CT所見では、術後3週でWTは仮骨の骨化を終了していたが、MMP-13KOは仮骨内に未骨化成分を残存していた。組織学的にも、MMP-13KOでは術後2-3週で仮骨に占める軟骨成分の割合が増大していた。免疫組織化学的所見にて、MMP-13KOでは軟骨に対する破軟骨細胞と血管内皮細胞の侵入が障害されている像を認めた。初代培養系では、コラーゲンゲルを用いた軟骨ペレット培養においてMMP-13KO由来の軟骨ペレットは一過性にゲルの収縮遅延と基質産生の低下を来し、更にヒト血管内皮細胞と共存培養すると著明な血管新生誘導能の低下を認めた。これらの結果から、骨折治癒過程において軟骨細胞が産生するMMP-13は、軟骨基質を分解して血管侵入に関与する生理活性分子を遊離活性化することで軟骨性仮骨の吸収を促進し、骨折治癒を加速することが示唆された。

審査では、まず他のMMPによる代償作用について質問がなされた。破軟骨細胞に発現するMMP-9は、肥大軟骨細胞に発現するMMP-13とは軟骨境界において相対する発現パターンを有しているが、MMP-13KOとMMP-9KOの骨表型は近似しており、またMMP-13KOの仮骨においてMMP-9の発現が亢進していることから代償作用が働いている可能性があると回答された。次に、軟骨性仮骨に対する破軟骨細胞の侵入像について質問がなされた。WTでは破軟骨細胞は軟骨基質に直接面していたが、MMP-13KOでは両者の間に一層の基質が介在しており、この基質について更に解析が必要であると回答された。また、軟骨ペレットのゲル収縮機構について質問がなされた。MMP-13の蛋白分解作用がゲル収縮を促進していると考えられるが、インテグリンなどを介する細胞基質間相互作用も関与している可能性があると回答された。更に、軟骨ペレットの血管新生誘導能に関する機序について質問がなされた。軟骨から分泌されるVEGFなどの血管新生促進因子が関与している可能性があるが、軟骨ペレット培養上清中のVEGF濃度はWTとMMP-13KOで差を認めなかったため、蛋白電気泳動やバイオアッセイによる解析が今後の課題であると回答された。

以上のように、本研究は未だ検討されるべき点を残しているものの、軟骨由来のMMP-13が軟骨性仮骨への血管侵入を促進し、骨折治癒に重要な働きを担うことを示唆した点で有意義であると評価された。

論文審査担当者 主査 整形外科学 戸山 芳昭
病理学 坂元 亨字 リハビリテーション医学 里宇 明元
発生・分化生物学 須田 年生
学力確認担当者: 池田 康夫
審査委員長: 坂元 亨字

試問日: 平成19年4月5日

Clinical implications of “pure” Hisian pacing in addition to para-Hisian pacing for the diagnosis of supraventricular tachycardia

(上室性頻拍症患者の逆行伝導路診断における傍ヒス束刺激と純ヒス束刺激の意義)

高 月 誠 司

内容の要旨

上室性頻拍症の多くは、房室結節リエントリー性頻拍と房室回帰性頻拍であるが、これらはカテーテルアブレーション法による根治が可能となった。実際のカテーテルアブレーションでは、両者に対する治療アプローチは異なるため、治療前の電気生理検査での鑑別診断が必須である。そのポイントはリエントリー回路において心室から心房へ逆行性に興奮伝播が生じる室房伝導路の同定であり、房室結節リエントリー性頻拍では室房伝導路は房室結節であるのに対し、房室回帰性頻拍では副伝導路である。室房伝導路の鑑別において、傍ヒス束刺激法は有用な方法である。ヒス束近傍からの低電圧刺激では右室心筋のみを捕捉し、高電圧刺激では右室心筋とヒス束の両者を捕捉するが、ヒス束の捕捉に伴って室房伝導時間が短縮すれば、室房伝導路は房室結節、不変であれば副伝導路と診断できる。傍ヒス束刺激施行時にしばしば電気刺激がヒス束のみを捕捉する現象が観察され、我々はこれを純ヒス束刺激と命名した。純ヒス束刺激の室房伝導路の診断における有用性を本研究では検討した。

84名の上室性頻拍症患者において、洞調律下で傍ヒス束刺激と純ヒス束刺激を施行した。そのうち62名で傍ヒス束刺激と純ヒス束刺激に成功し、研究の対象とした。これらの患者では、刺激が心室のみを捕捉した幅の広いQRS波形、心室とヒス束を同時に捕捉した比較的幅の狭いQRS波形、ヒス束のみを捕捉した幅の狭いQRS波形の3種類のQRS波形が得られ、それぞれの波形における、逆行伝導による心房興奮順序と室房伝導時間を検討した。ペーシングモードの変化に伴い、心房興奮順序が変化した場合、複数の室房伝導路と診断した。通常の傍ヒス束刺激法のみによる逆行伝導路の診断と、それに純ヒス束刺激を加えた際の逆行伝導路の診断につき比較検討した。22名の房室結節リエントリー性頻拍患者では、全例で傍ヒス束刺激は房室結節を逆行伝導路と診断し、純ヒス束刺激では傍ヒス束刺激の際の右室心筋とヒス束捕捉時と、同じ心房興奮順序を示した。40名の房室回帰性頻拍の患者では、傍ヒス束刺激により逆行伝導路は6名において房室結節、10名において房室結節と副伝導路、24名が副伝導路と診断された。これらの24名の患者のうち、純ヒス束刺激により4名が複数の伝導路（副伝導路+房室結節が2名、複数副伝導路が2名）を有すると診断された。純ヒス束刺激時には、傍ヒス束刺激時に比較し、局所心筋を捕捉しないため、近傍の副伝導路を介した逆行伝導が遅延し、また純ヒス束刺激時の心室興奮は、通常の傍ヒス束刺激法による心室興奮パターンと異なるため、通常の傍ヒス束刺激では予測不能な逆行伝導路の存在を明らかにしうる。特に副伝導路症例の逆行伝導路の診断において、純ヒス束刺激法は有用と考えられた。

論文審査の要旨

上室性頻拍症の成因におけるリエントリー回路の構成部位の同定はアブレーション治療実施にあたり必須である。中でも心室一心房（室房）逆行伝導路の局在鑑別において、傍ヒス束刺激法は有用な方法とされている。ヒス束近傍からの低電圧刺激では右室心筋のみを捕捉し、高電圧刺激では右室心筋とヒス束の両者を捕捉するが、ヒス束の捕捉に伴って室房伝導時間が短縮すれば、室房伝導路は房室結節、不変であれば副伝導路と診断できる。傍ヒス束刺激施行時にしばしば電気刺激がヒス束のみを捕捉する現象が観察され、我々はこれを純ヒス束刺激と命名した。純ヒス束刺激の室房伝導路の診断における有用性を本研究では検討した。84名の上室性頻拍症患者に対し、全例で傍ヒス束刺激に成功、うち62名で純ヒス束刺激にも成功し、研究の対象とした。これらの患者では、刺激が心室のみを捕捉した幅の広いQRS波形、心室とヒス束を同時に捕捉した比較的幅の狭いQRS波形、ヒス束のみを捕捉した幅の狭いQRS波形の3種類のQRS波形が得られ、それぞれの波形における、逆行伝導による心房興奮順序と室房伝導時間を検討した。結果、22名の房室結節リエントリー性頻拍患者では、純ヒス束刺激では傍ヒス束刺激の際の右室心筋とヒス束捕捉時と、同じ心房興奮パターンを示し、純ヒス束刺激の有用性は明らかではなかった。40名の副伝導路を伴う房室回帰性頻拍の患者では、傍ヒス束刺激により逆行伝導路は6名において房室結節、10名において房室結節と副伝導路、24名が副伝導路と診断された。これらの24名の患者のうち、純ヒス束刺激により4名が複数の伝導路（副伝導路+房室結節が2名、複数副伝導路が2名）を有すると診断された。特に副伝導路症例の逆行伝導路の診断において、純ヒス束刺激法は有用と考えられた。

審査ではまず、純ヒス束刺激が傍ヒス束刺激に比較して施行困難であり、臨床応用するにあたり、純ヒス束刺激の成功率を上昇させる工夫が必要ではないかと質問された。それに対し、より小さな電極や電極間距離を短くした双極刺激が選択的な電気刺激には有用かもしれないが、心臓の解剖学的な要因による施行困難例も存在しうる、それが本研究の限界であると回答された。また臨床例に対する検討であり、純ヒス束刺激を施行することで、術時間や透視時間が延長することを十分に考慮する必要があると指摘された。それに対しては、まずカテーテル操作は主として心内電位を見ながら行うが、透視時間、術時間が延長することは否めず、施行にあたりリスクとベネフィットを十分に考慮したいと回答された。また現段階で純ヒス束刺激は必須の手技とは考えにくいものの、傍ヒス束刺激中に純ヒス束刺激が偶発的に認められることも多く、その際の心電図解釈に対して本研究は有用な示唆を与えようと回答された。

以上のように本研究は更なる研究課題を残しているものの、従来の傍ヒス束刺激に加え純ヒス束刺激が、副伝導路症例に対する診断の精度を向上させることを明らかにした、有用な臨床研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 小川 聡
外科学 四津 良平 再生医学 福田 恵一
生理学 柚崎 通介
学力確認担当者: 池田 康夫
審査委員長: 四津 良平

試問日: 平成19年3月29日

Changes in regional cerebral blood flow during acute electroconvulsive therapy in patients with depression: Positron emission tomographic study

(うつ病患者に対する初回通電療法中および前後の局所脳血流の変化—PETを用いた研究)

高野 晴成

内容の要旨

論文審査の要旨

背景

通電療法 (electroconvulsive therapy; ECT) はうつ病を中心とした精神疾患の治療に不可欠なものであり、60年以上の歴史を持つ。最近のメタ解析においても有効性と安全性が再確認されている。しかしながら、その作用機序については未だ不明である。近年、神経画像技術の進歩によりECT時の脳血流の変化についての報告が散見されるものの、十分に検討されているとはいえない。本研究では1コースの初回ECT施行時の脳血流に対する急性効果について、 $H_2^{15}O$ -Positron Emission Tomography (PET) 法により検討した。

対象と方法

国立精神・神経センター武蔵地区の倫理委員会の承認を得た上で、患者本人の文書による同意のもとに行った。対象は年齢 55.0 ± 16.1 歳のDSM-IVの大うつ病エピソードを満たす6名 (男性4名女性2名) である。PET検査室にてECTの前処置後、経時的に約7mCiの $H_2^{15}O$ を静注し、安静覚醒時、麻酔導入後のECT前、ECT最中、ECT後 (10-30分) の脳血流を測定した。ECTは米国Somatomics社製Thymatron DGxを使用し、両側側頭部に電極を当てて行った。麻酔にはpropofolを、筋弛緩剤にはvecuronium bromideを用い、呼吸は喉頭マスクを通した調節呼吸とした。検査中を通して脳波およびバイタルサインをモニターした。局所脳血流の解析にはStatistical Parametric Mapping (SPM) 法を用いた。

結果

すべての患者で全般性けいれん発作波が出現した。発作時の脳血流はECT施行前 (麻酔下) と比較して全般性に増加し、特に大脳基底核、視床、中脳・橋被蓋、間脳、扁桃核、小脳虫部で顕著であった。ECT後 (10-30分) の局所脳血流の変化については、ECT施行前と比較して視床で増加し、前部帯状回、内側前頭葉等で減少していた。なお、全例で1コース (合計5-12回/患者) のECTの治療後うつ症状は改善を示した。

考察

本研究は人間を対象にしてECTの脳血流に与える急性効果を定量的かつ経時的に検討した初めての研究である。ECTによる全般性けいれん発作中の脳血流は脳幹や間脳で顕著に増加しており、けいれん発作の全般化と脳幹との関連が示唆される。従来からけいれん発作の全般化に関しては中心脳仮説が唱えられていたが、本研究の結果はこれを支持する。また、ECTは発作が全般化しないと臨床効果が得られないことが知られており、これらの部位とECTの抗うつ効果との関連も示唆された。また、ECT後の脳血流については前部帯状回や内側前頭葉および視床で変化が認められたが、特に前部帯状回は薬物療法や精神療法などの各種のうつ病の治療にても変化する部位とされており、うつ病の改善とこれらの変化の重要性が示唆された。

本研究は、6名のうつ病患者を対象に、1コースの初回electroconvulsive therapy (ECT) 施行に際し、安静覚醒時、麻酔導入後のECT前、ECT中、ECT後の脳血流を $H_2^{15}O$ -Positron Emission Tomographyにより測定し、ECTの脳血流に与える急性効果を検討したものである。全般性けいれん発作時の脳血流はECT施行前 (麻酔下) と比較して大脳基底核、間脳、中脳、橋、側頭葉内側部で顕著に増加しており、一方、ECT後にはECT施行前と比較して視床で増加し、前部帯状回、前頭葉内側部等で減少していた。1コースのECT治療後、うつ症状は全例で改善を示した。これらの結果からECTによる全般性けいれん発作と中心脳との関連が示唆され、またECT後の前部帯状回や前頭葉内側部および視床における脳血流変化とECTの抗うつ効果との関連が示唆された。

審査ではまず、ECTによるけいれん発作後に前頭葉内側部で血流が減少する機序についての質問がなされた。この所見は他の研究においても認められ、発作後抑制の反映と考えられているが、その詳細な機序については不明であると回答された。また前頭部の器質的障害でうつ状態が出現することが知られているが、ECTによりこの部位で血流が低下することと臨床効果の発現との関連をどう考えるかとの質問がなされた。それに関しては、薬物療法や脳深部刺激等の他の治療法でも同部位での変化が報告されており、うつ病の病態生理と密接に関係していることが推測されるが、変化の方向は必ずしも一致せず、動的な過程の反映である可能性も考えられると回答された。次に、本研究では麻酔下での比較を行っているが、症状改善前後の麻酔下でない時期での比較が治療効果との関連ではより重要ではないかとの質問があり、それに対し自験例を含めこれまで多くの研究があるが、結論は必ずしも一定していないと述べられた。さらに今回の発作中の脳血流の所見だけで全般性けいれんの中心脳仮説を支持しうるか否かについては議論の余地があるとの指摘がなされた。その点に関し治療効果の発現にはけいれんの全般化が不可欠であり、けいれんの全般化機序を検討することはECTの作用機序を考える上で重要と考えられると回答された。またECTの神経伝達物質への影響に関し質問がなされた。ECTは多くの神経伝達物質に影響を与えることが報告されているが、GABAの増加も報告されており、また気分障害の治療にGABA系に作用する抗けいれん薬が使われることもあり、その点でもけいれんと気分障害の関連が示唆されると回答された。

以上、いくつか検討すべき課題はあるものの、ECTの脳血流に与える急性効果を経時的にPETで詳細に検討した報告はなく、うつ病の病態生理および治療を考える上で意義深い研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 精神神経科学 鹿島 晴雄
内科学 鈴木 則宏 外科学 河瀬 斌
解剖学 仲嶋 一範
学力確認担当者: 池田 康夫
審査委員長: 鈴木 則宏

試問日: 平成19年3月20日

Tbx1 Is Regulated by Forkhead Proteins in the Secondary Heart Field

(第2次心臓形成領域におけるTbx1の発現制御機構)

前 田 潤

内容の要旨

心臓流出路の発生には、心原基を形成する側板中胚葉（第1次心臓形成領域）由来の細胞と、神経管背側に起源する神経堤細胞が関与することが知られている。また近年、流出路心筋を形成する細胞として、心臓に隣接する隣側中胚葉細胞（第2次心臓形成領域）が新たに発見された。T-ボックス型転写因子をコードする*Tbx1*は、第2次心臓形成領域に発現し、ヒト22q11.2欠失症候群に高率に合併する心臓流出路異常の主要な責任遺伝子と考えられている。本研究は、第2次心臓形成領域における*Tbx1*の発現調節機構と、心臓流出路形成における役割を解明することを目的とした。

本研究では、マウス*Tbx1*上流転写調節領域のDNA配列をクローニングし、ヒト*TBX1*上流DNA配列との比較により、種を越えて保存された2つのフォークヘッド型転写因子（Fox）結合配列（Fox#1およびFox#2）を特定した。*lacZ*レポーター遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを用いた検討で、2つのFox結合配列とそれぞれに隣接する領域を含む約400塩基対のDNA配列が、*Tbx1*の第2次心臓形成領域における発現に必須であることが示された。またゲルシフト解析により、Fox群の中で第2次心臓形成領域に発現するFoxa2、Foxc1、Foxc2およびFoxh1のうち、Foxh1を除く前3者が2つのFox結合配列に結合することが示された。培養細胞を用いたルシフェラーゼレポーター解析では、Foxa2、Foxc1およびFoxc2が、Fox#1およびFox#2を介して*Tbx1*の転写を量依存性に活性化することが確認された。

次に、Fox#1を含む約1キロ塩基対のDNA配列の制御下にCre組み換え酵素を発現するトランスジェニックマウスを作製した。このマウスを*ROSA26*レポーターマウスと交配し、*Tbx1*を発現した第2次心臓形成領域由来細胞をβ-ガラクトシダーゼ染色により青色標識し、標識された細胞の移動・分化を観察した。第2次心臓形成領域に起源する*Tbx1*発現細胞群は、胎生初期に心臓流出路を形成し、胎生中期に右心室原基全体まで分布を拡大するが、出生時には右室流出路、肺動脈弁、主肺動脈に限局することから、これらの部位の形成に関与することが明らかになった。

以上の結果から、第2次心臓形成領域における*Tbx1*の発現は、2つのFox結合配列を介して複数のFoxに量依存性に制御され、右室流出路から主肺動脈および肺動脈弁の形成に重要な役割を果たすことが示唆された。*TBX1*のハプロ不全を有する22q11.2欠失症候群では、*TBX1*の発現が関与する右室流出路から主肺動脈の形成不全の程度により、ファロー四徴症や総動脈幹症などの心臓流出路異常が、一連のスペクトラムとして発症するメカニズムが推測された。

論文審査の要旨

転写因子*Tbx1*は、心臓流出路奇形を高率に合併する22q11.2欠失症候群の原因であり、胎生期の心臓流出路原基である第2次心臓形成領域に発現する。ヒト*TBX1*変異や*Tbx1*ノックアウトマウスでは、同症候群と同様の心奇形が認められる。本研究では、トランスジェニックマウスを用いて、*Tbx1*上流制御領域に存在する2つのフォークヘッド型転写因子Foxの結合部位が、*Tbx1*の心臓流出路発現を規定していること、*Tbx1*発現細胞が、同じく流出路形成に関与する神経堤細胞と相補的な発現を呈し、右心室、主肺動脈の形成に関与することを明らかにした。

審査ではまず、*Tbx1*発現細胞と神経堤細胞が、それぞれ流出路形成に関与する時期を踏まえて、心臓流出路奇形においてどちらの関与が大きいかと考えられるか、と質問がなされた。まず*Tbx1*発現細胞が心臓流出路心筋層を形成し、のちに、神経堤細胞が流出路中隔形成に関与するが、両者には相互作用があり、どちらの障害も同様の表現型を示す可能性がある、と回答された。また、Brugada症候群など自律神経異常が疑われる病態における*Tbx1*の関与について質問され、今後の検討課題として重要と考える、と回答された。次に、心臓流出路肥厚における*Tbx1*の関与について質問され、*Tbx1*過剰発現マウスでは、肥厚は認められないものの、流出路の延長が観察されたことから、その関与が示唆される、と回答された。ついで、心臓流出路での*Tbx1*発現調節における、2つのFox結合部位の役割の差異について質問された。一連のトランスジェニックマウス発現領域解析の結果から、上流のFox結合部位が主たる役割を担っているが、その活性は弱く、下流のFox結合部位の付加的作用が必須と考えられる、と回答された。右心室に広範囲に分布する*Tbx1*発現細胞が、胎生後期には流出路、肺動脈に限局する理由について質問され、細胞死により消滅し、平滑筋によって置換される可能性がある、と回答された。また、*Tbx1*変異のヒトにおける表現型についても質問され、変異が同定された症例は極少数であり、心臓流出路奇形には、*Tbx1*のみならず、Foxをはじめとする上流制御因子の異常が複合的に関与しているのではないかと回答された。最後に、心臓流出路奇形の出生前治療の可能性について質問がなされ、直ちに*Tbx1*やFoxの遺伝子治療への応用はできないが、相互作用を有する環境因子が同定されれば、出生前にそれらを調節することで発症予防につながる可能性がある、と回答された。

以上、本研究にはさらに検討されるべき課題はあるものの、心臓流出路形成に関与する転写因子ネットワークの一部を明らかにしたこと、第2次心臓形成領域由来の細胞が、右室流出路、主肺動脈を形成することを明らかにした点で、有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 小児科学 高橋 孝雄
再生医学 福田 恵一 内科学 小川 聡
外科学 四津 良平
学力確認担当者：池田 康夫
審査委員長：福田 恵一

試問日：平成19年3月27日

Effects of Local Administration of Vascular Endothelial Growth Factor on Mechanical Characteristics of the Semitendinosus Tendon Graft After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in Sheep

(VEGFが成羊ACL再建モデルにおける半腱様筋腱を用いた移植腱に与える効果)

吉川 寿一

内容の要旨

膝前十字靭帯 (ACL) 再建術後の移植腱はまず壊死に陥り、次に細胞浸潤と再血行化が起こることが過去に報告されている。Amockzkyらは成犬ACL再建モデルを用いて、移植腱は術後数週で血行のある滑膜様組織で覆われるが、20週を経過しても未だ完全な再血行化は起こらないと報告した。血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) は血管新生を促進する因子であり、組織修復に重要な役割を果たすことが報告されている。Dodge-Khatamiらは成兎気管再建モデルを用いてVEGFを付加して遊離気管移植を行うと、移植後の治癒過程が促進されたと報告した。それゆえ、血行の乏しい移植組織にVEGFを投与するとその血管新生は促進される可能性がある。以前にin-situ凍結解凍処理を施して壊死させたACLにVEGFを投与すると、その構造特性に影響を与えずにACLの再血行化が起こることを報告した。そこでACL再建術後の移植腱にVEGFを投与しても、移植腱の構造特性に影響を与えずに血管新生が起こるといった仮説をたてた。本研究ではこれらの仮説を成羊ACL再建モデルにおいて検証した。

実験では、Group Iとして5 µg/dl VEGFに15分間浸漬させた半腱様筋腱を用いACL再建術を施行した。Group IIではVEGFの代わりにphosphate-buffered salineを用いた以外は同一処置を行った。両群とも術後12週で屠殺し、2例に組織学的検討を、7例に前後方向動揺性と大腿骨-移植腱-脛骨複合体の構造特性を検討した。肉眼的観察では、移植腱は両群とも顆間窩で滑膜様の組織に覆われており、Group IではIIと比しより厚く、また血流に富んでいる様子が認められた。組織学的にはGroup Iでは移植腱の中央まで著しい細胞浸潤を認めるのに対し、Group IIでは移植腱の中央には壊死組織が観察された。アクチン免疫染色において、Group IはIIと比し新生血管の増生が顕著であった。脛骨前後方向移動距離に関してはGroup IはIIに比し、平均値の差が2.58mmで有意に大きかった。構造特性に関しては、Group Iの線形剛性はIIに比し平均値の差が41.5N/mmで有意に低値であった。最大破断荷重に関してはGroup IはIIに比し認めないものの低値であった。VEGFの局所投与は肉眼的に移植腱周囲には著しい滑膜様組織の増生を惹起し、組織学的にも移植腱の血管新生が増加していることが確認された。一方で生体力学的には、VEGFは膝の動揺性を増加させ、移植腱の線形剛性を低下させることを示唆し、力学特性を劣化させることを明らかにした。

以上より、VEGFのACL再建術への臨床応用に際しては本研究で示した力学的劣化の克服が課題と考えられた。

論文審査の要旨

膝前十字靭帯 (ACL) 再建術後の移植腱はまず壊死に陥り、次に細胞浸潤と再血行化が起こることが過去に報告されている。Amockzkyらは成犬ACL再建モデルを用いて、移植腱は術後数週で血行のある滑膜様組織で覆われるが、20週を経過しても未だ完全な再血行化は起こらないと報告した。血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) は血管新生を促進する因子であり、組織修復に重要な役割を果たすことが報告されている。予備実験としてin-situ凍結解凍処理を施して壊死させたACLにVEGFを投与すると、その構造特性に影響を与えずにACLの再血行化が起こることを確認した。そこでACL再建術後の移植腱にVEGFを投与しても、移植腱の構造特性に影響を与えずに血管新生が起こるといった仮説をたてた。本研究ではこれらの仮説を成羊ACL再建モデルにおいて組織学的、生体力学的に検討した。その結果、VEGFの局所投与は肉眼的に移植腱周囲には著しい滑膜様組織の増生を惹起し、組織学的にも移植腱の血管新生が増加していることが確認された。一方で生体力学的には、移植腱の線形剛性を低下させることから腱の力学的特性は劣化し、その結果としてVEGFは膝の動揺性を増加させる可能性が示唆された。

審査ではまず、実験動物としてなぜ成羊を選択したかについて質問がなされた。従来は家兎や成犬などがACL再建モデルとして使用されてきた。しかし、家兎や成犬では完全なACL再建は技術的に行えずにACL不全を来すため、近年では成羊などの大動物でないとACL再建モデルとしては認められず、特に生体力学的検討を行う場合にはその傾向が顕著であると回答された。また、VEGF以外のサイトカインについての研究はなされているかとの質問がなされた。これに対して、TGF-βやFGFなどのサイトカインについては多くの報告があるが、臨床的に実用性のあるものはないと回答された。さらに臨床的にはVEGFを投与するより血管移植の方が実用的ではないかとの指摘がなされた。これに対しては、関節外の膝窩動脈の分枝からの血管移植術よりはVEGFを投与する方が技術的に簡便であると回答された。最後に創傷治癒と強度とは異なる次元の問題であり、本研究での観察時のみで血管新生が増加し、靭帯の構造特性が弱くなったと評価することに問題は無いかとの指摘がなされた。さらに長期での血管新生と移植腱の構造特性を検討し、血管新生が移植腱に及ぼす効果をより詳細に評価することが今後の課題であると回答された。

以上のように、本研究は未だに検討されるべき点を残しているものの、膝靭帯再建術における移植腱の血管新生がVEGFの投与により促進され、力学的強度には問題を残すが移植腱の成熟過程に影響を及ぼす可能性を示唆した点で有意義であると評価された。

論文審査担当者 主査 整形外科学 戸山 芳昭
リハビリテーション医学 里宇 明元 病理学 岡田 保典
形成外科学 中島 龍夫
学力確認担当者：池田 康夫
審査委員長：里宇 明元

試問日：平成19年3月30日

CXCL10 DNA Vaccination Prevents Spontaneous Diabetes through Enhanced β Cell Proliferation in NOD Mice

(CXCL10 DNAワクチンは、NODマウスにおいて、 β 細胞の増殖を促進させ、自然発症する糖尿病を抑制する)

嶋 原 寿 一

内容の要旨

1型糖尿病はT細胞により引き起こされる自己免疫疾患と考えられており、 β 細胞が選択的に破壊され、インスリン欠乏に陥り、高血糖をきたす疾患である。これまで、nonobese diabetic (NOD) マウスを用いた検討より、特にT helper 1 (Th1) 細胞がその発症に重要な役割を果たしていることが示されてきた。CXCL10はケモカインの一つであり、その受容体であるCXCR3がTh1細胞に特異的に発現していることから、多くのTh1タイプの自己免疫疾患の病因との関わりが報告されている。そこで、今回、若齢のNODマウスにCXCL10 DNAワクチンを投与し、自然発症糖尿病への影響を検討した。

(対象と方法)

CXCL10 DNAワクチン (pCAGGS-CXCL10) を作成し、4週齢および6週齢にNODマウスの前脛骨筋に注射・電気穿孔をおこなった。このCXCL10 DNAワクチン治療群において、抗CXCL10抗体の産生、糖尿病発症率、膵島炎の進展度、膵島浸潤細胞、脾・脾所属リンパ節でのサイトカイン・ケモカインmRNA発現を検討した。また、全身性サイトカインバランス、膵島関連自己抗原のひとつであるglutamic acid decarboxylase (GAD) に反応するinterferon (IFN)- γ 産生CD4細胞数および制御性T細胞数の検討も行った。さらにBromodeoxyuridine (BrdU) 投与後の膵組織を免疫組織染色にて観察し、pCAGGS-CXCL10治療の β 細胞増殖、 β 細胞容積に与える影響を検討した。

(結果と考察)

pCAGGS-CXCL10治療により、有意な抗CXCL10抗体の産生が観察された。このpCAGGS-CXCL10治療群において、30週齢時点での糖尿病累積発症率は有意に抑制された。しかし16週齢での膵組織の観察では、pCAGGS-CXCL10治療群とpCAGGSのみ注射したコントロール群において膵島炎の進展度に有意差は認めず、膵島浸潤細胞も同様であった。さらに、膵臓および脾所属リンパ節におけるサイトカイン・ケモカインmRNA発現レベル、全身性サイトカインバランス、GAD反応性IFN- γ 産生CD4細胞数、制御性T細胞数といった免疫学的指標に有意差を認めなかった。しかし、16週齢においてpCAGGS-CXCL10治療群の膵島内のBrdU陽性細胞が有意に増加して、インスリン陽性領域が増加していた。BrdU陽性細胞のほとんどは、Pancreatic duodenal homeobox-1 (PDX-1) 陽性であり、増殖している β 細胞と考えられた。以上より、pCAGGS-CXCL10によるCXCL10 DNAワクチン治療はNODマウスにおいて、膵島炎内の β 細胞の増殖を促進し、糖尿病の発症を抑制することが示唆された。

論文審査の要旨

1型糖尿病は、T細胞により引き起こされる自己免疫疾患であり、T helper 1 (Th1) 細胞が自己免疫による β 細胞の破壊に重要な役割を果たしている。本研究では、Th1タイプのケモカインのひとつであるCXCL10に着目し、4週齢のnonobese diabetic (NOD) マウスに、CXCL10 DNAワクチンを投与し、糖尿病発症率、膵島炎の進展、免疫学的指標および β 細胞への影響を検討した。その結果、CXCL10 DNAワクチン治療により、生体内で抗CXCL10抗体が産生され、NODマウスの糖尿病発症率が抑制された。予想に反してCXCL10 DNAワクチンは、膵島炎の進展、膵島浸潤細胞、脾および脾所属リンパ節でのサイトカイン・ケモカインmRNA発現、制御性T細胞数といった免疫学的指標には影響を与えず、一方、膵島内において β 細胞の増殖を促進し、インスリン陽性領域を増加させ、糖尿病発症を抑制することが示された。

審査では、まず、CXCL10 DNAワクチンで産生される抗体が、実際にCXCL10を中和しているかの確証がなされているかについて質問があり、本来であれば、血清より抗体を抽出し、*in vitro*で生物学的活性を確認するべきであったと回答された。また、CXCL10中和抗体の投与を行う方法をとらなかった理由について質問があり、NODマウスは糖尿病発症まで約30週齢までかかるため長期間の投与が困難であるとの回答がなされた。NODマウスにおいて、血清CXCL10は上昇するのかという質問に対して、NODマウスでは糖尿病発症に向かって徐々に上昇すること、CXCL10産生部位については、膵島だけでなく、肝臓、腎臓等が報告されていると回答された。次に過去に報告されているウイルス感染による糖尿病発症モデルでのCXCL10の中和実験と比較して、膵島炎の進展を抑制しなかったという結果の相違について質問され、ウイルス感染のような外因性抗原による疾患のモデルと、NODマウスの内因性抗原による疾患のモデルの違いが発症機序の違いに関与している可能性を回答された。さらに β 細胞がCXCL10およびCXCR3を発現する機序について質問され、IFN- γ 、TNF- α への暴露が発現の誘因となると回答された。また、CXCL10中和が β 細胞の細胞増殖を促進するメカニズムについて、*in vitro*でさらに検討されるべきであったと助言された。最後に本研究の臨床応用について質問され、1型糖尿病発症直後のCXCL10中和による β 細胞の保持の可能性を回答された。

以上、本研究はさらに検討されるべき課題を残しているものの、NODマウスにおいてCXCL10 DNAワクチンが糖尿病発症を抑制し、さらに β 細胞で発現するCXCL10の中和が β 細胞の増殖を促進させる可能性を示した点で有意義な研究と評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 伊藤 裕
微生物学・免疫学 小安 重夫 先端医学 河上 裕
内科学 日比 紀文

学方承認担当者: 池田 康夫
審査委員長: 小安 重夫

試問日: 平成19年5月10日

EFFECTS OF INITIAL PASSAGE OF ENDOTOXIN THROUGH THE LIVER ON THE EXTENT OF ACUTE LUNG INJURY IN A RAT MODEL

(ラット急性肺損傷モデルにおけるエンドトキシンの肝初期通過効果について)

島田 尚登

内容の要旨

LPSにより様々な生体反応が惹起されることは知られている。急性肺損傷もその一つで、その程度は、投与量と共に投与経路（静脈内投与、腹腔内投与、気管内投与など）によっても異なることが報告されているが、その詳細な説明は未だ不十分である。今回我々は、同量のLPS（5 mg/kg）を同一時間内で異なった経路（下大静脈を経て肺循環系に達する経路と門脈から肝臓を経由して肺循環系に至る経路）で血管腔内に負荷した場合のLPSの血中及び臓器（肺と肝臓）分布と肺炎症反応の程度について検討した。SPFのWistar rat（8週令）の雄を使用し、麻酔下に右頸動脈にカテーテルを挿入後、サーフロー針を下大静脈又は門脈に留置した。実験群は以下の4群（各n=6）、(1) Control-IVC群；生理食塩水を下大静脈より1時間で点滴静注した群、(2) Control-PV群；生理食塩水を門脈より1時間で点滴静注した群、(3) LPS-IVC群；LPSを下大静脈より1時間で点滴静注した群、(4) LPS-PV群；LPSを門脈より1時間で点滴静注した群とした。

⁵¹CrでラベルしたLPS（5 mg/kg）を下大静脈または門脈より1時間で点滴静注し、投与開始15分、30分、1時間、4時間後の血中、肺臓、肝臓における総投与ガンマ線量に対する各臓器のガンマ線量を計測し分布率を算出した。生理食塩水またはLPS投与開始前、開始後1時間目、4時間目の末梢血中好中球数、肺組織のMPO活性（吸光度分析法）、TNF α 値（ELISA法）、TNF α のmRNA発現量（RT-PCR法）を測定した。生理食塩水またはLPS投与開始前、開始後4時間目の肺血管透過性、肺湿乾重量比を測定した。

LPSの投与量に対する血中および各臓器分布率では、血中、肺臓におけるLPS分布率は両群間で有意差を認めず、肝臓のLPS分布率ではLPS投与後15分、30分でLPS-PV群においてLPS-IVC群より有意に高値を示した。肺組織のMPO活性では、LPS投与開始後1時間目、4時間目でLPS-IVC群においてLPS-PV群より有意に増加した。肺組織のTNF α 値では、LPS投与開始後1時間目、4時間目において、LPS-IVC群でLPS-PV群より有意に高値を示した。肺組織のTNF α mRNA発現量は、LPS投与開始後1時間目においてLPS-IVC群で、LPS-PV群より有意に高値を示した。肺血管透過性と肺湿乾重量比では、LPS投与開始後4時間目の肺血管透過性はLPS-IVC群において、LPS-PV群より有意に高値を示したが、肺湿乾重量比には有意差を認めなかった。

同量のLPSを静脈内投与した場合、投与経路の違いにより肺組織で惹起される炎症反応の程度に差を認めた。肝臓がLPSによる遠隔臓器（肺）での炎症反応を調節する役割を果たす可能性が示唆された。

論文審査の要旨

エンドトキシ（以下LPS）による急性肺損傷の程度は、投与量や投与経路（静脈内投与、腹腔内投与、気管内投与など）によって異なることが報告されているが、その機序は十分に解明されていない。今回我々は、ラットに同量のLPS（5 mg/kg）を同一時間内で異なった静脈経路（下大静脈を経て肺循環系に達する経路と門脈から肝臓を経由して肺循環系に至る経路）で血管腔内に負荷した場合のLPSの血中及び臓器分布（肺と肝臓）と肺炎症反応の程度の差を検討した。同量のLPSを異なった静脈経路で投与した場合、肺組織で惹起される炎症反応の程度に差を認め、肝臓がLPSによる遠隔臓器（肺）での炎症反応を調節する役割を果たす可能性が示唆された。

審査では、まずラットを本実験で扱った理由について質問がなされた。それに対し、ラットはヒトに近い羊などの種よりはLPSに低抗性があるが、対象数が必要である実験であることから、ラットを用いることが適切であると回答された。次に、肺組織での炎症反応を評価するために、末梢血中好中球数の変化、肺組織のMyeloperoxidase（以下MPO）活性、TNF α （腫瘍壊死因子）値を用いた理由について質問された。それに対し、末梢血中好中球数、肺組織のMPO活性は、好中球の肺への集積を評価し、TNF α 値はLPSの肺血管内皮細胞およびマクロファージへの直接的な作用を評価する指標であると回答された。それに対して、肺循環系の肺動脈、毛細血管、肺静脈のどの領域の血管内皮にLPSが直接作用するのか、また、好中球の接着がおこるのか、などを解明する必要があると指摘された。次に、LPSの血中及び臓器分布（肺と肝臓）について、更に対象数を増やすことで2群間に有意差の認める分布経過を観察できたのではないかと指摘された。また、LPSの血中の動態に血小板が及ぼす影響を評価する必要性が指摘された。近年、血中のLPSが血小板と結合することが報告されており、血小板がLPSの血中及び臓器分布（肺と肝臓）に及ぼす影響を及ぼしているかを考慮する必要性が指摘された。また、2群間で肺血管透過性に有意差を認めるものの、肺湿乾重量比で有意差を認めなかった理由について質問された。それに対し、LPS投与後4時間という超急性期では、肺血管内皮細胞の障害による透過性の亢進は認めるが、肺胞性肺水腫に至るような肺胞上皮細胞の障害を認めないと考えられると回答された。それに対して、その肺損傷を更に明確に評価するためには、病理学的検討が必要ではなかったかと指摘された。

以上、本研究は、今後検討を加えるべき点が多く残されているものの、LPSの静脈内投与経路の違いによる肺組織での炎症反応の解明に肝臓が果たす役割の機序解明の手がかりになりうる有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 小川 聡
外科学 小林 紘一 麻酔学 武田 純三
医化学 末松 誠
学力確認担当者：池田 康夫
審査委員長：小林 紘一

試問日：平成19年4月10日

Factors of Thoracic Cage Deformity That Affect Pulmonary Function in Adolescent Idiopathic Thoracic Scoliosis

(思春期胸椎部特発性側弯症において肺機能に影響を及ぼす胸郭変形因子について)

高橋 世賢

内容の要旨

側弯症に伴う肺機能障害はこれまで側弯度と関連させて論じられることが一般的であったが、側弯症は三次元の変形であるため、側弯の程度だけでなく、脊柱の回旋変形やそれに伴って生じる胸郭全体の変形も含めて肺機能障害との関連を評価する必要がある。本研究では、側弯症の脊柱変形およびそれに伴って生じる胸郭変形を形成する諸因子のうち、どの因子が肺機能障害に最も影響を与えているかを明らかにすることを目的とした。

対象は、単純X線、モアレ画像、胸郭CTおよび肺機能検査を行った思春期特発性側弯症患者109例(平均年齢14.2歳)で、全例右胸椎カーブパターン、側弯度平均37.7°であった。脊柱変形に関しては側弯度と後弯度を、胸郭変形に関してはモアレ画像よりhump sum (HS)を、各椎体高位のCT画像より両肺野面積、椎体回旋度(RAsag)、胸郭縦径、kyphosis-lordosis index (KLi)およびrib hump index (RHi)を計測した。

109例中24例(22%)で%VCが80%未満に低下していた。80%未満の症例をA群、80%以上の症例をB群と定義し、脊柱変形と胸郭変形を形成する諸因子について2つの群間で比較検討を行った。両群間において側弯度、後弯度、HSおよびRHiにおいては有意差を認めなかったが、A群の両肺野面積、胸郭縦径およびKLiの値は中下位胸椎高位でB群のそれに比し有意に低く、A群の胸郭はB群に比べて体積が小さく扁平な形態を呈していることが明らかとなった。

次に肺機能と脊柱・胸郭変形因子間の検討を行った。%VCは側弯度と弱い相関を認めたが、後弯度、HSおよびRHiとの相関は認めなかった。また、%VCは中下位胸椎高位の両肺野面積、胸郭縦径およびKLiとは正の相関を示し、中下位胸椎高位のRAsagとは負の相関を示した。

最後に%VCに最も影響を与える因子を特定するため、T3からT12の各椎体高位別に、ステップワイズ法を用いて多変量解析を行った。その結果、相関係数はT9高位で最も高値を示し、次がT8高位であった。T9高位の解析では、step1の因子として胸郭縦径が、step2の因子として両肺野面積が抽出され、T8高位の解析では、step1の因子として胸郭縦径が、step2の因子としてRAsagが抽出された。

以上の結果より、側弯症患者における肺機能障害と最も密接に関連している因子はT8、T9高位の胸郭縦径、両肺野面積、椎体回旋度であるとの結論を得た。

論文審査の要旨

側弯症に伴う肺機能障害を評価する場合、側弯症は三次元変形であるため側弯の程度だけでなく、胸郭変形も含めて検討する必要がある。本研究は側弯症の脊柱・胸郭変形を形成する諸因子のうち、肺機能障害出現に最も影響する因子を明らかにする目的で、肺機能検査を実施した思春期特発性側弯症患者109例の画像解析を行った。脊柱変形は単純X線より側弯度と後弯度を、胸郭変形はモアレ画像よりHump Sum (HS)と、CT画像より両肺野面積、椎体回旋度(RAsag)、胸郭縦径、Kyphosis-Lordosis index (KLi)およびRib Hump index (RHi)を計測した。109例中24例(22%)で%VCが80%未満に低下していた。%VCが80%未満の症例(A群)は80%以上の症例(B群)に比べ、中下位胸椎高位の両肺野面積、胸郭縦径およびKLiの値が有意に低く、A群の胸郭はB群に比べて体積が小さく扁平な形態を呈していることが明らかとなった。各椎体高位別に多変量解析を行った結果、%VCとの重相関係数はT9高位で最も高く、次がT8高位であった。T9高位では胸郭縦径と両肺野面積が、T8高位では胸郭縦径とRAsagが%VCに影響を及ぼす因子として選出され、これらの因子が側弯症患者における肺機能障害と最も密接に関連していることが示唆された。

審査では、まずモアレ画像を用いた側弯検診でどの程度早期発見が可能なのかについて質問がなされた。モアレ画像検診での陽性率は3.4%で、二次検診の低線量X線撮影を行った40%で側弯症の診断がなされていると回答された。次に、rib humpと%VCとの関係について質問がなされた。rib humpは%VCと直接的な相関関係を見出すことはできなかったが、側弯度、椎体回旋変形と密接に関連している。そして16歳未満の手術症例では側弯度、椎体回旋変形およびrib humpの矯正により%VCが改善することが明らかとなっており、rib humpは%VC低下に寄与する重要な因子であると回答された。更に、側弯症の手術適応について質問がなされた。これに対して、手術は通常Cobb角50度以上が適応とされるが、肺機能障害を呈している症例は50度以下でも考慮されるべきではないかとの回答がなされた。最後に、dynamicな要素を考慮した画像解析を行って、胸郭の運動制限を評価する必要があるのではないかと指摘がなされた。吸気時と呼気時に分けて画像解析を進めていくことで、胸郭のどの方向の運動が制限されているのかを明らかにすることが今後の課題であると回答された。

以上のように、本研究は未だに検討されるべき点を残しているものの、T8・T9高位の胸郭縦径、両肺野面積、椎体回旋度が側弯症患者の%VC減少と最も関連する因子として特定できた点で有意義であると評価された。

論文審査担当者 主査 整形外科 戸山 芳昭
外科学 小林 紘一 リハビリテーション医学 里宇 明元
内科学 小川 聡
学力確認担当者：池田 康夫
審査委員長：小林 紘一

試問日：平成19年5月7日

Cardiac neural crest cells contribute to the dormant multipotent stem cell in the mammalian heart

(心臓神経堤細胞は哺乳動物心臓内の多分化能を有する幹細胞の発生起源である)

富田 雄一

内容の要旨

哺乳類において心筋細胞増殖は主に発生初期に生じているが、近年病態モデル動物の解析により、成獣心においても心不全、心筋梗塞といった病的状態では心筋細胞が増殖することが報告されている。いくつかのグループより心筋幹細胞の存在を示す報告はあるものの、多分化能を有する幹細胞や心筋前駆細胞の発生学的起源は不明であったため、本研究では心臓幹細胞の分化能の検討およびその発生学的起源の検討を行った。

最初に、血球由来幹細胞を濃縮するため、フローサイトメトリーを用いたside population (SP) 分画法によって心臓SP細胞を同定した。この解析により心臓にSP分画が存在すること、心臓SP細胞は未分化幹細胞マーカーであるc-kit、Sca-1の発現を認めることを明らかにした。また未分化マーカーの発現により、心臓SP分画が心臓幹細胞を濃縮していることが証明された。しかしSP分画法によって得られる細胞は数が限定されるため、何らかの培養法にて増殖させる必要があった。我々は神経幹細胞の増殖に用いられるneurosphere培養法により心臓SP細胞未分化状態を維持したまま増殖させることに成功した。心臓SP細胞より得られた心臓細胞塊は神経前駆細胞マーカーであるnestin、Musashi-1を発現しており、心筋の他、末梢神経系の神経細胞、グリア細胞、平滑筋細胞を含む神経堤由来細胞に分化させることが可能であった。この未分化マーカーの発現パターンと多分化能は発生学的には胎児心臓形成時に遊走される神経堤細胞のものと酷似していた。心臓細胞塊の初期発生における位置付けを検討するため単離した細胞塊をニワトリ胚に移植したところ、移植した細胞は心臓領域に遊走し、神経細胞、グリア細胞、平滑筋細胞に分化しながら神経堤由来の臓器側ガングリア、脊髄神経、大動脈の構築に寄与することが判明した。さらに神経堤由来細胞のマーカーである蛋白ゼロ (P0)-CreとFlox-EGFPを発現する遺伝子操作マウスの解析により神経堤由来細胞が心臓に遊走することが明確となった。一部の神経堤由来細胞は心臓内でnestin、GATA4を発現した状態で増殖を停止し未分化状態を維持していることが確認された。また神経堤由来細胞より分化した心筋も観察された。ダブルトランスジェニックマウスの心臓のin vitroでの解析で神経堤由来細胞が心臓細胞塊を形成することも確認された。これらのことより心臓初期発生時に遊走した神経堤由来細胞が、組織幹細胞として心臓内に存在し、心筋のみでなく神経・グリア・平滑筋にも分化しうることが明らかとなった。

本研究により心臓幹細胞の少なくとも一部が発生学的に神経堤細胞由来であることが明らかとなった。神経堤細胞由来幹細胞の心筋再生への利用が可能であることを示唆し、今後の心筋再生治療に活用できると考えられる。

論文審査の要旨

哺乳類において心筋細胞増殖は主に発生初期に生じているが、成獣心においても心不全、心筋梗塞といった病的状態では心筋細胞が増殖することが報告されている。多分化能を有する幹細胞や心筋前駆細胞の発生学的起源は不明であったため、本研究では心臓幹細胞の分化能の検討およびその発生学的起源の検討を目的とした。フローサイトメトリーを用いた解析により心臓にSP分画が存在すること、心臓SP細胞は未分化幹細胞マーカーであるc-kit、Sca-1の発現を認めることが明らかとなった。また未分化マーカーの発現により心臓SP分画が心臓幹細胞を濃縮していることが証明されるとともに、神経幹細胞の増殖に用いられるneurosphere培養法により心臓SP細胞を未分化状態を維持したまま増殖させることに成功した。心臓SP細胞より得られた心臓細胞塊は神経前駆細胞マーカーであるnestin、Musashi-1を発現しており、心筋の他、末梢神経系の神経細胞、グリア細胞、平滑筋細胞を含む神経堤由来細胞に分化させることが可能であった。この心臓細胞塊の初期発生における位置付けを検討するためニワトリ胚に移植したところ、移植した細胞は心臓領域に遊走し、神経細胞、グリア細胞、平滑筋細胞に分化しながら神経堤由来の臓器側ガングリア、脊髄神経、大動脈の構築に寄与することが判明した。さらに神経堤由来細胞のマーカーであるP0蛋白-CreとFlox-EGFPを発現する遺伝子操作マウスの解析により神経堤由来細胞が心臓に遊走することが明確となった。一部の神経堤由来細胞は心臓内でnestin、GATA4を発現した状態で増殖を停止し未分化状態を維持していることが確認され、神経堤由来細胞より分化した心筋も観察された。また神経堤由来細胞が心臓細胞塊を形成することも確認された。これらのことより心臓幹細胞の少なくとも一部が発生学的に神経堤細胞由来であることが明らかとなった。

審査では、まず心臓SP細胞が生後7日目までに急速に減少する機序について質問がなされた。明確な根拠は乏しいものの、生後1週間は成長も急速であり、成長曲線を考慮するとこの結果は妥当であろうと回答された。また神経堤由来細胞の心臓内での分布頻度に比較してSP細胞が有意に多いのではないかと質問がなされ、神経堤由来細胞がすべてのSP細胞の起源であるとは考えにくいと回答された。更に心臓幹細胞として複数のグループより異なったマーカーが提唱されているが、現在どのマーカーが最も妥当性が高いかとの質問がなされ、心臓の発生過程で起源の異なる細胞が関与することより、どのマーカーが妥当であるかは判別困難であると回答された。最後に臨床的に有用性が高い幹細胞といえるかとの質問に対し、現段階では臨床応用には複数の解決すべき点が含まれていると回答された。

以上のように、本研究には更なる検討課題を残しているものの、神経堤由来幹細胞の心筋再生への利用が可能であることを示唆した点で有意義であると評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 小川 聡
外科学 四津 良平 発生・分化生物学 須田 年生
解剖学 仲嶋 一範
学力確認担当者: 池田 康夫
審査委員長: 四津 良平

試問日: 平成19年4月17日

Pulsatile Cardiac Tissue Grafts Using a Novel Three-Dimensional Cell Sheet Manipulation Technique Functionally Integrates With the Host Heart, In Vivo

(心筋細胞移植における細胞シート法の有用性と機能的統合に関する検討)

古 田 晃

内容の要旨

再生医療に対する社会的関心は高く、幹細胞移植による心筋再生治療の研究は急速に進歩した。近年、その臨床応用にむけ、安全かつ高い生着効率を持つ細胞移植技術の開発が望まれている。心臓生理学的見地では、移植されたグラフト心筋細胞は、ホスト心臓内への生着もさることながら、ホストとの電気的同期の証明が極めて重要である。仮に電気的同期が生じない場合、1) ホスト心筋拡張期にも収縮し、拡張能を悪化させる可能性 2) 不完全な電気的結合が緩徐伝導を生じ、リエントリー性不整脈基質を生じる可能性 3) ホスト心筋の電気的受容期に偶発的なグラフト収縮が生じ、圧受容型イオンチャネルを介した興奮によって、ホスト心筋細胞に致死的不整脈を生じる可能性、といった副作用が想定される。これらの問題の根本的解決には、グラフト-ホスト間の強固な電気的統合が必須となる。

本研究では、従来の単離細胞移植と比べ圧倒的に細胞生着効率が高いとされる細胞シート法を用いて、電気的結合および不整脈性を生体位心で検討した。

細胞シート法とは、*in vitro*で培養増殖させた細胞を培養皿から回収して生体に戻す際、酵素反応を用いずに、培養時に構築される3次元構造を保持したまま移植を行う事を可能とした最新のバイオテクノロジーである。本研究では、ラット初代培養心筋シートを、フィブリンポリマー培養皿を用いて作製した。実際に用いたホスト心臓は免疫学的拒絶反応の少ないNude Ratを用いた。Nude Ratを吸入麻酔下で開胸し、心表面に150~300 μ m厚の熱凝固壊死層を生じさせ、擬似心筋梗塞(MI)を作製した。回収した細胞シートを重層化(2層)しMI部に移植し開胸、7日後に再開胸し心摘出、膜電位感受性色素Di-4ANEPPSを用いた光マッピング法で細胞シートの電気的興奮伝搬過程とペースング閾値の計測、および不整脈誘発試験を行った。また、組織学的検討を行い、移植後心臓の細胞構築を観察した。

細胞シート非移植群ではMI域に活動電位を認めなかったが(n=9)、移植群ではMI域に活動電位の興奮伝導を認め(n=9)、グラフト-ホスト間に電気的結合(双方向性の興奮伝導)を確認した。また移植部位に異方向性伝導が観察され、グラフトが生体位心で異方向伝導特性を獲得する事が判明した。不整脈誘発試験では、両群ともに不整脈の発生を認めなかった。組織学的検討にて、ホストからの血管新生とグラフトの長期生存、およびホスト心筋との緻密な結合が観察できた。

以上により、細胞シート法を用いた細胞移植は、ホスト心筋と緊密な電気的統合を生じる事が生体位心で証明された。本研究は、この移植技術が循環器疾患領域において、生着効率の高い、安全かつ有効なツールとなる事を示している。本法の応用が心筋再生療法の有効性を飛躍的に向上させる可能性が示唆された。

論文審査の要旨

近年、幹細胞移植による心筋再生治療の研究は急速に進歩しており、その臨床応用にむけ、安全かつ高い生着効率を持つ細胞移植技術の開発が望まれている。細胞シート法は、従来の単離細胞移植と比べ圧倒的に細胞生着効率が高い移植法であることが報告されたが、この方法のホスト生体位心における電気的結合および不整脈性の有無は未解明であった。本研究では、細胞シート法を用いて心臓電気生理学的見地より解析を行い、移植後、グラフトにおける活動電位の興奮伝導と、グラフト-ホスト間の電気的結合の成立(双方向性の興奮伝導)を確認した。さらに移植部位にホスト心筋の心筋線維方向に応じた異方向性伝導特性が観察された。また不整脈誘発試験では、移植後も不整脈が発生しないことが確認された。

審査では、まず不整脈性が検討されていることをふまえて、ホストとグラフト両者間の電気的結合の緻密性について質問があった。両者において計測した活動電位持続時間には差を認めなかった。すなわち、このことは均一な脱分極および再分極を可能とし、緻密かつ安定性を保持した強固な電気的結合を示唆し得ると回答された。また、用いた全モデルが左室前壁梗塞であったことをふまえ、梗塞部位を多様化させた場合、抗不整脈効果の一貫性を保ち得るのか質問がなされた。梗塞責任病変の部位により併発する不整脈のタイプは異なってくるものであり、各ケースに応じた最善の移植方法の検証は、今後の検討課題であると回答された。さらに、細胞シート法として、なぜ温度感受性培養皿ではなくフィブリン培養皿を用いたのか質問があった。今回我々が作製した熱凝固壊死層への移植においては、温度感受性シートに比しフィブリンシートはその初期接着が極めて良好であったためと回答された。また、グラフトが厚さ0.1mm未満と非常に薄いシートであることをふまえ、シートの多重層化は心機能改善に有効かと質問がなされた。本研究では2枚重ねのシートを用いたが、3枚以上にすると、組織への酸素供給不足が生じ細胞シートの状態が悪化した。HGF (hepatocyte growth factor) などの血管新生因子の注入にて、多重層化シート移植による心機能改善の効率化は誘導できるかもしれないが、今後の検討課題であると回答された。最後に、壊死層は恒久的に残存してしまうのか質問があった。組織学的解析にて、グラフト細胞のより深層への遊走を示唆し得る所見を観察した。この現象は壊死組織がやがて心筋組織に置換される可能性を示すものだが、本研究では遊走を証明するには至っていないと回答された。

以上のように、本研究は今後さらに検討されるべき課題を残しているが、細胞シート法の安定性および安全性を心臓電気生理学的に解明し、心筋再生医療への応用の可能性を示した点で有意義な研究と評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 小川 聡
外科学 四津 良平 生理学 岡野 栄之
発生・分化生物学 須田 年生
学力確認担当者: 池田 康夫
審査委員長: 四津 良平

試問日: 平成19年4月25日

Docetaxel enhances the cytotoxicity of cisplatin to gastric cancer cells by modification of intracellular platinum metabolism

(胃癌細胞におけるドセタキセルのplatinum代謝修飾による
シスプラチン抗腫瘍効果増強に関する基礎的検討)

前田 真悟

内容の要旨

我々は、胃癌細胞株MKN-45, MKN-74, TMK-1を用いてドセタキセル (DOC) とシスプラチン (CDDP) の併用療法による *in vitro* で抗腫瘍効果について検討を行った。

それぞれの細胞株に30 μ g/mlのDOCを24時間投与した後に、3または10 μ g/mlのCDDPを24時間投与することにより明らかな相乗効果を認めた。DOCを先行投与後にCDDPを投与 (DC) した方が、CDDPを先行投与後にDOCを投与 (CD) するよりすべての細胞株に対して高い抗腫瘍効果を示し、2薬剤投与の順序依存性が確認された。DC併用療法による相乗効果の作用機序を明らかにするために、CDDP単独投与群とDC併用群の全細胞内platinum (Pt) 濃度を測定した。MKN-45とMKN-74の細胞株ではDOC (10 μ g/mlで12時間) 先行投与した後、CDDPを投与するとCDDP単独投与群と比較して細胞内Pt量が有意に増加していた。また、DOCとCDDP投与に反応する細胞内グルタチオン (GSH) 濃度の変化についても検討を行った。DOC (10 μ g/mlで12時間) 先行投与したMKN-45細胞株とMKN-74細胞株ではCDDP単独投与した場合と比較して細胞内GSH濃度が有意に上昇していた。

これらの結果を説明するために、Pt-GSH抱合体のATP依存ポンプである multidrug resistance-associated protein-1 (MRP-1) の messenger RNA (mRNA) をDOC先行投与の有無に分けてCDDP投与したMKN-45細胞株で定量した。CDDP単独投与によりMKN-45細胞株のMRP-1 mRNA発現はCDDP暴露後12時間において有意に増加したが、DOC先行投与した場合CDDP投与後のMKN-45細胞株のMRP-1発現増強は抑制されていることが示された。MRP-1発現変化はCDDP薬剤感受性の一部の機序にとどまり、その他の遺伝子群関与も当然存在するが、この結果によりMRP-1遺伝子のCDDP暴露による動的な発現変化と、DOC投与によるその抑制は、DOC/CDDP併用化学療法の相乗的抗腫瘍効果の一作用機序として考えられた。

本研究結果により、DOC先行投与により増強されたCDDP抗腫瘍効果は、細胞内Pt-GSH抱合体の増加と関係している可能性があり、CDDP暴露が惹起する胃癌細胞のMRP-1発現増強をDOC先行投与が抑制するためであることが示された。

論文審査の要旨

ドセタキセル (DOC) は、胃癌に対する臨床試験での奏効率は約20%で、従来の抗癌剤と異なる抗腫瘍スペクトルを示している。近年、DOCは転写因子の発現を変化させることにより、細胞の性質を変化させる作用機序が推測され、従来の抗癌剤との併用は、癌治療に有効であることが示唆されている。DOCとCDDPの併用療法は臨床治療に応用されており、臨床試験で高い奏効率を認めているが、作用機序は明らかにされていない。本研究では、胃癌細胞株に対するDOCとCDDP併用療法の基礎的実験を行い、両薬剤の併用効果と最適な投与方法を検討し、Biochemical modulationの考察と作用機序の検討を行った。DOCとCDDP併用では、DOC先行投与が強い抗腫瘍効果を示し、両薬剤の相乗的抗腫瘍効果を確認した。また、DOC先行投与により、CDDP投与後の細胞内総platinum (Pt) 量、細胞内Ptを抱合・解毒する細胞内GSH量の増加が認められた。さらにDOC先行投与によりCDDP投与後のMRP-1発現増強が抑制された。これらの結果から細胞内のPt代謝を担うMRP-1の発現をDOCが抑えることによって、CDDPの作用が増強した可能性があることが示された。

審査では、MKN-45, MKN-74においては相乗効果が認められ、TMK-1では相乗効果は見られなかった点に関して質問がなされ、TMK-1ではDOC先行投与によるCDDP暴露後のGSH代謝は変化しておらず、DOCとCDDP併用療法の相乗的抗腫瘍活性は細胞のPtとGSH代謝と関連していることが示唆されると回答された。また、DOC先行投与によるCDDP投与後の細胞内PtとGSH代謝の経時的変化について質問がなされた。これに対して、CDDP処理後0, 6, 12, 24時間の変化を測定した結果、DOC先行投与群とCDDP単独群ではCDDP処理後6~12時間と比較的早期に最大の差が認められた。これらの結果は、CDDP暴露が早期に癌細胞を刺激し、GSH抱合されたPtの細胞外排泄を増やし、細胞内のPt量を減少させ、細胞の生存能力を維持していると考えられると回答された。MRP-1を検討した意義について質問された。MDR-1とMRP-1がCDDP耐性と関係しているとする多くの報告があり、MRP-1の高発現は細胞内CDDP蓄積量の減少と関係していることは知られていることから、DOCによるPt代謝の変化とともにMRP-1発現について検討したと回答された。最後にCDDP先行投与や同時投与での検討、*in vivo*での検討の必要性が指摘された。

以上のように本研究は今後検討すべき課題を残しているものの、胃癌におけるDOCとCDDPの併用療法の最適な投与方法、相乗作用を証明し、基礎的実験において、DOCによるCDDP効果増強の機序を示唆した点において、有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 外科学 小林 絃一
内科学 日比 紀文 先端医科学 河上 裕
病理学 坂元 亨宇
学力確認担当者: 池田 康夫
審査委員長: 日比 紀文

試問日: 平成19年4月17日

ADAM28 Is Overexpressed in Human Breast Carcinomas: Implications for Carcinoma Cell Proliferation through Cleavage of Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3

(ヒト乳癌におけるADAM28の発現とIGFBP-3分解による乳癌細胞増殖への関与)

三 井 洋 子

内容の要旨

ADAMs (a disintegrin and metalloproteinases) は近年クローニングされたMMPs (matrix metalloproteinases) 近縁遺伝子ファミリーであり、細胞膜上での増殖因子やレセプターのshedding、インテグリンやシンデカンとの結合を介した細胞の接着・運動・浸潤に関与する多機能分子として注目されている。本研究では、12種類のプロテアーゼ型ADAMsのうち膜型ADAM28mと分泌型ADAM28s遺伝子がヒト乳癌組織特異的に発現することをRT-PCRで示し、その発現レベルは非腫瘍性乳腺組織より有意に高値であることを定量PCRで明らかにした。In situ hybridizationと免疫組織染色により、ADAM28はヒト乳癌組織の癌細胞特異的に発現しており、イムノブロット法によりADAM28は42kDaの活性型分子として検出された。ADAM28 mRNA発現レベルとMIB-1 positive cell indexは正の相関を示し、ADAM28の発現が癌細胞増殖に関与することが示唆された。ADAM28はIGFBP-3 (insulin-like growth factor binding protein-3) を選択的に分解することでIGF-II/IGFBP-3複合体からIGF-Iを遊離することが報告されている。そこで、ADAM28 高発現乳癌細胞株 (MDA-MB231) とADAM28非発現乳癌細胞株 (MCF-7) を用いて、IGF-I刺激による細胞増殖、IGFBP-3の分解、IGF type I receptorとERK (extracellular signal-regulated kinase) 1/2の磷酸化に対するADAM阻害剤、抗ADAM28中和抗体およびADAM28 siRNAの作用を検討した結果、MDA-MB231細胞においてのみ抑制効果が認められた。また、ヒト乳癌組織でのIGFBP-3の分解はADAM28発現レベルと相関し、乳癌組織のADAM阻害剤や抗ADAM28抗体での処理により阻害された。さらに、MDA-MB231細胞をBALB/c-nu-nuマウス皮下に移植後、ADAM28 siRNAを腫瘍近傍に注入すると、non-silencing siRNA群と比較して腫瘍増殖が有意に抑制された。

以上のデータより、ADAM28は活性型として乳癌細胞特異的に高発現し、IGFBP-3分解亢進を介したIGF-I生理活性増強により乳癌細胞増殖に作用することが明らかとなり、ADAM28の発現や活性阻害が乳癌細胞の増殖抑制に働くことが示された。

論文審査の要旨

A disintegrin and metalloproteinases (ADAMs) は matrix metalloproteinases (MMPs) 類似のメタロプロテアーゼであり、細胞膜上での膜蛋白のshedding、インテグリンなどとの結合による細胞の接着・運動・浸潤に関与する多機能分子として近年注目されている。本研究では、ヒト乳癌組織において膜型および分泌型ADAM28が活性型酵素として乳癌細胞特異的に高発現することを明らかにした。また、ADAM28はinsulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) の分解を介してinsulin-like growth factor-1 (IGF-1) の生理活性を増強することで乳癌細胞増殖に関与する事をin vitroおよびin vivoで初めて証明した。

審査においては、ADAM28の発現レベルと一般的な臨床病理学的因子との相関がなぜ得られなかったかについてまず質問された。これに対しては、本実験ではmRNAレベルとの相関をみており、酵素活性が十分反映されていない可能性があることに加え、他のADAMsやMMPs分子の発現やホルモンレセプターなどの機能が複合的に作用している可能性があることと回答した。また、ヒト肺癌においては同様の手法でADAM28発現と腫瘍径およびリンパ節転移との間で有意差が得られていることから、症例数を増やして詳細なグループ間で解析をすると臨床病理学的因子との相関が得られる可能性があることと説明した。次に、IGFBP-3分解能をもつ他のADAMsやMMPsが今回の実験系に関与している可能性があることと指摘を受けた。これに対しては、これらの分子は不活性型酵素として存在しており、抗ADAM28抗体とADAM28 siRNAによる発現抑制実験で確認を得たことから、その可能性は少ないと回答した。また、膜型と分泌型ADAM28の識別と機能の違いについて質問された。両分子の識別はRT-PCRとreal time PCRで可能であるが、機能については現在のところ不明であり、今後の研究課題の一つと考えていると説明した。さらに、ADAM28発現と病理組織学的因子との相関について質問された。これに対しては、組織型や核異型度とは相関を認めないが、高度浸潤型 (INF γ) 癌が低浸潤型 (INF α/β) 癌より有意にADAM28発現量が高値であったと回答した。ADAM28 siRNAを用いた実験においてin vitroでの発現抑制が早期 (2日) でおきるのに対してin vivoでは数日かかる理由が質問された。これに対しては、in vitroでの機械的導入とin vivoでの取り込みが異なる点と、腫瘍増殖抑制効果はIGF-Iシグナルを介するためin vivoではより時間がかかることと推定されるためと説明した。

以上のように、本研究ではいくつかの未解決の問題を残しているものの、ヒト乳癌におけるADAM28の発現および機能について系統的に検討し、乳癌組織におけるADAM28の細胞増殖シグナルへの関与を解明した点で有意義な研究と評価された。

論文審査担当者 主査 病理学 岡田 保典
病理学 坂元 亨宇 先端医科学 河上 裕
産婦人科学 青木 大輔
学術誌認担当者: 池田 康夫
審査委員長: 坂元 亨宇

試問日: 平成19年4月25日

Inhibition of neutrophil elastase prevents the development of murine dextran sulfate sodium-induced colitis

(好中球エラスターゼの阻害によるDextran sulfate sodium誘発腸炎の抑制)

諸 星 雄 一

内容の要旨

潰瘍性大腸炎の原因はいまだ不明であるが、病理学的特徴のひとつとして、陰窩膿瘍に代表される大腸粘膜内の好中球浸潤がよく知られており、好中球が病態形成に深く関与していると考えられている。しかしながら、潰瘍性大腸炎の病態における好中球の役割については殆ど解明されていない。そこで我々は、活性化した好中球から分泌される蛋白分解酵素の中でも中心的な存在であり、組織傷害において重要な働きをする好中球エラスターゼに着目した。好中球エラスターゼ酵素活性を特異的に阻害することで、腸炎が抑制できるのではないかと考え、本研究を着想するに至った。

まず、中等症以上の活動性をもつ潰瘍性大腸炎患者の血漿および大腸内視鏡下に生検組織を採取し、好中球エラスターゼ酵素活性を直接法にて測定した。その結果、活動性潰瘍性大腸炎患者では大腸粘膜・血漿の双方で好中球エラスターゼ酵素活性が有意に上昇していた。

次に潰瘍性大腸炎モデルマウスとして汎用されるDextran sulfate sodium (DSS) 誘発腸炎における好中球エラスターゼ酵素活性の測定を行なった。その結果、DSS誘発腸炎においても大腸粘膜局所と血漿双方の好中球エラスターゼ酵素活性が上昇していた。以上の結果よりDSS誘発腸炎においても好中球エラスターゼは病態形成に重要な役割を果たしていると考えられ、潰瘍性大腸炎への臨床応用を念頭に好中球エラスターゼを標的とした治療を検討するうえで妥当なモデルと考えられた。

そこでDSS誘発腸炎において、好中球エラスターゼの特異的な阻害剤であるONO-5046を連日腹腔内投与し、その腸炎抑制効果につき検討した。その結果ONO-5046投与群において有意に体重減少の抑制を認め、大腸標本のHistological scoreにおいてもONO-5046投与群において有意にスコアの低下を認めた。また、好中球エラスターゼ活性の検討でもONO-5046投与群では、血漿中および大腸局所において、正常マウスとほぼ同等のレベルにまで、好中球エラスターゼ酵素活性が抑制されていた。ONO-5036は血漿および大腸粘膜中の好中球エラスターゼ酵素活性を阻害し、DSS誘発腸炎を抑制することが証明された。

ヒト潰瘍性大腸炎およびマウスDSS誘発腸炎モデルにおいては好中球がその病態形成に関与しており、好中球エラスターゼを標的とした蛋白分解酵素阻害剤は本疾患の新規治療となりうる可能性が示唆された。

論文審査の要旨

本研究では、好中球から分泌される蛋白分解酵素の中でも強力な蛋白分解作用を有する好中球エラスターゼの腸炎病態形成への関与を明らかとし、潰瘍性大腸炎に対する治療標的としての可能性について検討した。まず、潰瘍性大腸炎患者の血漿および大腸粘膜の好中球エラスターゼ酵素活性を測定し、両方で好中球エラスターゼ酵素活性が有意に上昇していることが証明された。次に潰瘍性大腸炎モデルマウスであるDextran sulfate sodium (DSS) 誘発腸炎においても同様の検討を行ない、大腸粘膜局所と血漿双方の好中球エラスターゼ酵素活性が上昇していることを明らかにした。さらにDSS誘発腸炎において、好中球エラスターゼの特異的な阻害剤であるONO-5046を連日腹腔内投与し、DSS誘発腸炎を抑制することに成功した。ヒト潰瘍性大腸炎およびマウスDSS誘発腸炎モデルにおいては好中球がその病態形成に関与しており、好中球エラスターゼを標的とした蛋白分解酵素阻害剤は本疾患の新規治療となりうる可能性が示唆された。

審査ではまず、健康人の血漿中のエラスターゼ酵素活性が低値ながら検出されたことについて質問され、24時間培養にて酵素基質反応を行ったため活性化していない好中球からも僅かながらのエラスターゼ活性が検出された可能性があるとの回答がなされた。それに対し血漿中の他のプロテアーゼの干渉や非特異的の反応の可能性につき質問され、その可能性はあるものの今回の研究では検討されておらず今後の検討課題であるとの回答がなされた。

また、ONO-5046の作用機序・薬物生理・腹腔内投与の理由について質問され、活性酸素により不活化されない好中球エラスターゼに特異的な阻害剤であり、薬物動態を考慮すると持続静脈投与が望ましいが、手技的に困難であり腹腔内投与で代用したと回答された。更にONO-5046のような低分子蛋白分解酵素阻害剤を使用することの意義やどの活性酸素が本研究で重要か、との質問がなされ今後検討すべき課題と回答された。

ONO-5046の投与により、病理組織所見にて組織障害のみならず好中球自体の浸潤が抑制されている理由につき質問され、本研究では結論はできないが、好中球エラスターゼがプロテアーゼ活性のみならず、好中球の接着・遊走を促進する作用が報告されており、好中球エラスターゼ阻害剤により好中球浸潤が抑制された可能性があると回答された。これに対し、腸炎において好中球の接着・遊走の観点から本研究を再検討することで、好中球エラスターゼの生体内のメカニズムを解明する重要な知見が得られる可能性があるとの助言がなされた。

以上のように、本研究ではなお検討すべき課題はあるものの、好中球エラスターゼが腸炎の病態形成に関与していることを明らかにし、潰瘍性大腸炎の新たな治療標的となる可能性を示唆した点で意義のある研究と評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 日比 紀文

医化学 末松 誠 病理学 岡田 保典

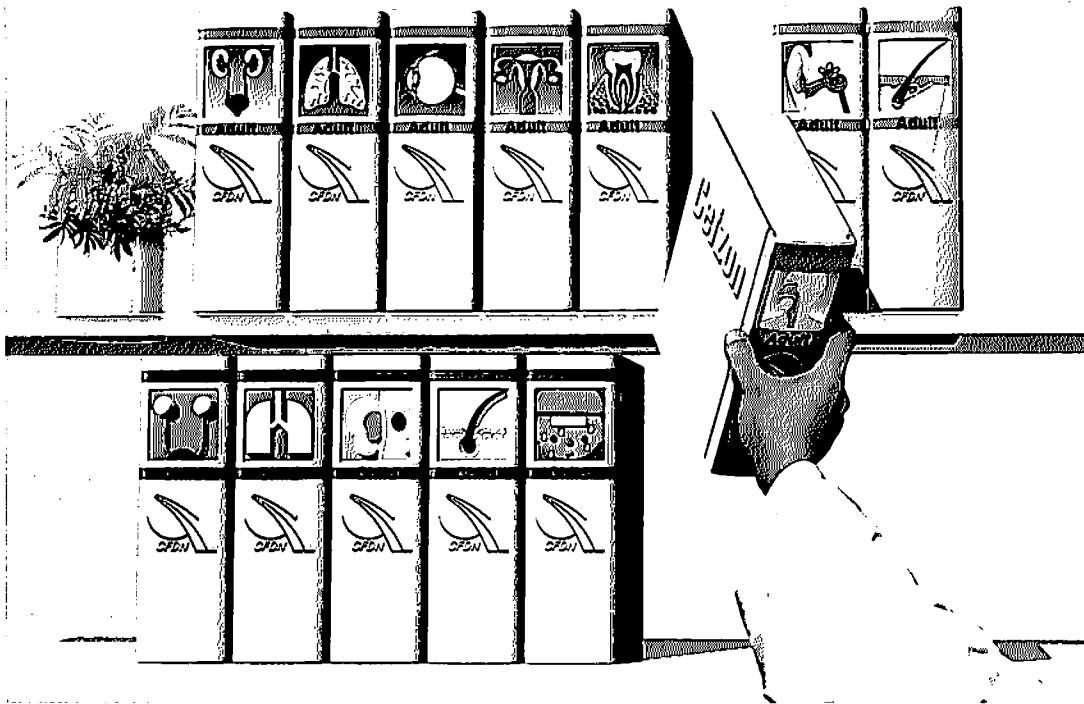
微生物学・免疫学 小安 重夫

学力確認担当者：池田 康夫

審査委員長：末松 誠

試問日：平成19年4月10日

 astellas



経口用セフェム系製剤

薬価基準収載

日本薬局方 セフジニルカプセル、セフジニル細粒



セフゾン[®] 細粒小児用10%
カプセル 50mg
100mg

指定医薬品、処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

Cefzon[®]

■「効能・効果」「用法・用量」「禁忌・原則禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

製造販売 **アステラス製薬株式会社**
東京都板橋区遊根3-17-1

【資料請求先】本社/東京都中央区日本橋本町2-3-11