

第84卷第4号  
平成19年  
12月

# 慶應醫學

Journal of The Keio Medical Society

## 綜 説

- 医師が異状死の届出義務を課せられる場合  
～東京都立広尾病院事件を通じて～ ..... 宗像 雄 ..... (209)
- C型肝炎ウイルス感染に関連する肝疾患の予防に向けて ..... 下遠野邦忠 ..... (217)

## 講 座

- 肥満の心理療法 ..... 佐藤 周三・村川 由梨・佐藤美奈子・山本 基・山本 享子 ..... (227)

## 話 題

- 幹細胞と核移植研究雑感 ..... 齋藤 成夫 ..... (237)
- 声帯内注入術の現状, 将来 ..... 大久保啓介 ..... (238)
- 老年医学の本質と展望 ..... 新村 健 ..... (239)
- 冠動脈ステント治療 ..... 河村 朗夫 ..... (240)

## 学 会 展 望

- 第87回慶應医学会総会・シンポジウム ..... (241)

## 第84巻総目次

- Key Word 索引 ..... (252)
- 著者名索引 ..... (254)

## 学 位 論 文

- 後十字靭帯単独不全膝の病態と症状出現に関する臨床的, 生体力学的研究 ..... 磐田振一郎 ..... (T39)

## 号 外

- 博士(医学)学位論文-内容および審査要旨-(第186号) ..... (別頁)

綜 説

## 医師が異状死の届出義務を課せられる場合 ～東京都立広尾病院事件を通じて～

慶應義塾リーガルアドバイザー

関谷法律事務所 辯護士

宗 像 雄

### 1 はじめに

平成16年12月16日、福島県立大野病院において、帝王切開の施術中に妊婦が死亡する事故が発生した。その後、執刀した医師は逮捕・起訴され、現在、同医師の刑事責任の有無をめぐって裁判所で審理が行われている(以下、これを「福島事件」という)。同医師が起訴された事実(訴因)には、同医師が当該妊婦について医師法第21条に定められている異状死の届出を行わなかった、との事実も含まれている。

異状死の届出をめぐっては、平成11年2月11日に東京都立広尾病院で発生した診療中の患者の死亡事故に関連して、当時の同病院の病院長が、所定の時間内に異状死の届出を行わなかった、との事実で起訴され、刑事責任を問われた(以下、これを「広尾病院事件」という)。

広尾病院事件については、既に、最高裁判所において判決がくだされ(最三小判平成16年4月13日、以下、この判決を「本件最高裁判決」という)、当該病院長の有罪が確定している。そして、この判決が、現時点では、医師の異状死の届出義務に関して最高裁判所においてなされた唯一の裁判例である。先例として、実務上極めて重要な意味を有する。

そこで、本稿では、本件最高裁判決の判示内容を詳しく分析することを通じて、医師法第21条の規範的意味内容、すなわち、医師の異状死の届出義務の範囲について、現時点においてどのような公権的解釈がなされているのかを、具体的に明らかにしていくことにする。

### 2 異状死の届出義務の具体的内容

1) 医師法第21条が定める異状死の届出義務の具体的内容は、24時間以内に所轄警察署に届け出なければならない、というものである。

注意しなければならないのは、この義務の主体が、「医師」であるということである。すなわち、異状死の届出義務は、あくまでも個々の医師に課せられる義務であり、医療機関の義務ではない。

2) この点に関連して、各医療機関において定められているマニュアル等の法的意味が問題となる。

すなわち、多くの医療機関では、異状死の届出に関して独自にマニュアル等を作成している。当該マニュアル等には、異状死であると疑わしいケースにおいて、医師、看護師、その他の医療従事者がとるべき手続が具体的に定められている。そして、この手続に従って、当該医療機関として届出を行うべきか否かを決定している。

ただ、このような定めは、専ら当該医療機関内部における関係にとどまる。国家との関係、すなわち、医師の異状死の届出義務の有無の問題とは、まったく関係がない。それゆえ、マニュアル等に従って手続がとられ、当該医療機関として届出を行う必要がないと判断された場合であっても、「死体……を検案して異状があると認めた」医師個人が、医師法第21条に違反したとして刑事責任を問われることもありうるのである。

ちなみに、先に述べた福島事件では、執刀した医師は、マニュアルに従って事実関係を病院長に申告するなどの行為を行っていた。また、これを受けて、最終

的には、病院として異状死の届出は不要であるとの判断がなされた。さらに、一部報道によれば、病院長は、県の担当者にも相談し、異状死の届出を行わないことについて了承を得ていた、とのことである。にもかかわらず、執刀した医師は、先に述べたとおり、医師法第21条に違反したとして刑事責任を問われている。

### 3 事案の概要及び起訴された事実

1) 広尾病院事件の事案の概要は、次のとおりである。  
被告人Xは、医師であるとともに、東京都立広尾病院の院長であった。看護師A及びB、並びに、医師C及びEは、同病院に勤務していた。

平成11年2月8日、患者Dは、関節リウマチの治療のため、同病院に入院した。主治医は、医師Cであった。

同月10日、患者Dに対し、左中指滑膜切除手術が行われた。

同月11日、看護師Aは、医師Cの指示に従って患者Dに対して点滴を行うにあたり、生理食塩水ではなく、誤って消毒液を準備した。看護師Bは、患者Dに対し、生理食塩水だと思って、準備されていた消毒液を点滴により注入した。

その直後、患者Dの容態が急変した。連絡を受けた医師Eが応急措置を施したが、同日午前10時44分、患者Dは、死亡した。死亡した時には、医師Cと医師Eが立ち会っていた。

同月12日午後1時ころから、患者Dに対し、病理解剖が実施された。

病理解剖の終了後、医師Cは、死亡の種類を「不詳の死」とする患者Dの死亡診断書を作成し、これを遺族に交付した。交付に先立ち、医師Cは、当該死亡診断書を被告人Xに見せていた。

同月22日、被告人Xは、所轄の警察署に届出を行った。

#### 2) 起訴された事実

このような事実関係のもとで、被告人Xは、医師法第21条に違反し、第33条の2に該当する、として起訴された。

ただ、これは、あくまでも医師Cとの共謀共同正犯(刑法第60条)としてである。医師Cの行為が医師法第21条に違反するものであったことが、その前提となっている。

それゆえ、広尾病院事件では、医師Cが異状死の届出義務に違反したか否かが、問題となった。

### 4 異状死の届出義務の発生要件

1) それでは、医師は、どのような場合に異状死の届出義務を負うのか。

医師法第21条が定める異状死の届出義務の発生要件は、医師が、「死体……を検査して異状があると認めた」こと、である。すなわち、次の2つの要件をいずれも満たしている場合にはじめて、異状死の届出義務が発生する。

(A) 医師が、「死体」を「検査」したこと

(B) 「検査」した際に、「検査」した医師が、死体に「異状」があると認めたこと

2) したがって、次の3つの概念が、医師法第21条の規範的意味内容、すなわち、医師の異状死の届出義務の範囲を明らかにするうえでのパラメーターとなる。

(i) 「死体」

(ii) 「検査」

(iii) 「異状」

これらの各概念の内容をどのようなものとするかによって、医師の異状死の届出義務の範囲が変わってくることになる。

以下、各概念の内容について、詳しく説明することにする。

### 5 「死体」の意義

1) 従来は、医療従事者を中心に、「検査」とは「診察」にあらざる行為であるから、「死体」には、診療中の患者(であった者)は含まれない、とする見解(消極説ないし限定説)が有力であった。この見解は、医師法第19条第2項に基づいて医師が死体検案書を交付しなければならないケースと、同法第21条に基づいて医師が異状死の届出を行わなければならないケースとを、いわば相互補完的な関係にあると捉えて、同法第19条第2項が適用される場合には同法第21条は適用されず、同法第19条第2項が適用されない場合にだけ同法第21条が適用される、との考え方を前提にするものである。

2) しかし、広尾病院事件の第1審判決(東京地判平成13年8月30日。以下、この判決を「本件第1審判決」という。)は、「診療中の入院患者であっても診療中の傷病以外の原因で死亡した疑いのある異状が認められるときは、死体を検査した医師は医師法21条の届け出をしなければならないと解するのが相当である」と判示した。

さらに、その控訴審判決（東京高判平成15年5月19日、以下、この判決を「本件控訴審判決」という。）は、「医師が、死亡した者が診療中の患者であったことから、死亡診断書を交付すべき場合であると判断した場合であっても、死体を検案して異状があると認めるときは、医師法21条に定める届出義務が生じるものと解すべきである。」と判示した。

これらは、いずれも、先に述べた消極説ないし限定説を否定するものである。特に、本件控訴審判決は、「死体」には一般的に診療中の患者も含まれる、とする見解（積極説ないし無限定説）をとったものである。本件最高裁判決は、この点について特に判示していないが、本件控訴審判決の判示内容を前提にしていると考えられる。

- 3) そもそも、医師法第21条は、単に「死体」と規定しているにすぎない。それゆえ、殊更に診療中の患者を除外すべき理由は、ない。

したがって、解釈論としても、積極説ないし無限定説が正当である。

なお、消極説ないし限定説を前提とした場合の帰結と、積極説ないし無限定説を前提とした場合の帰結を、それぞれ図示すれば、後掲の表のとおりとなる。

- 4) 以上のとおり、広尾病院事件において示された現時点における公権的解釈は、先に述べた積極説ないし無限定説、すなわち、「死体」とは、（何ら限定されない）文字どおりの意味であって、診療中の患者もこれに含まれる、というものである。

なお、本件控訴審判決にもあるとおり、医師法第19条第2項と同法第21条とは、基本的には無関係であって、先に述べたような相互補完的な関係にはない。具体的にいえば、医師が、死亡診断書を交付したうえで、さらに異状死の届出を行わなければならないケースもありうることになる。

## 6 「検案」の意義

- 1) 本件控訴審判決は、「医師法21条にいう死体の『検案』とは、医師が……死因を判定するためにその死体の外表を検査することをい」う、と判示する。すなわち、次の3つの要件をいずれも満たしている場合にはじめて、当該医師の行為が、死体の「検案」に該当することになる。

(ア) 行為の主体として、医師であること

(イ) 行為の目的として、死因を判定するためのものであること

(ウ) 行為の態様として、死体の外表を検査すること

本件最高裁判決は、この点について特に判示してはいないが、本件控訴審判決の判示内容を前提にしていると考えられる。

なお、本件控訴審判決は、「医師法21条にいう死体の『検案』として、あくまでも医師法第21条の『検案』に限定して、その意義を判示しているにすぎない。『検案』ということばは、医師法第19条第2項、同第20条にも定められているが、これらの各規定における『検案』の意義は、本件控訴審判決の判示内容とは必ずしも同じではない。

- 2) 行為の主体に関しては、次の点が問題となる。

広尾病院事件では、患者Dの死後直ちに、看護師らが患者Dに死後の処置（エンゼルケア）を行っている。ただ、当該行為は、看護師が主体となっており、死体の「検案」には該当しない。

- 3) 行為の目的に関しては、次の点が問題となる。

広尾病院事件において、検察官は、診療中の患者が死亡した場合、生前の診療に基づいて死因等を判断するのに付随して、死後に死体を検分することがあっても、これは「検案」には該当しない、と主張した。裁判所も、この内容を支持していると考えられる。

この検察官の主張は、昭和24年4月14日厚生省医務局長通知（医発第385号）の合理的解釈として主張されたものである。同通知に含まれている、「診療中の患者であっても、それが他の全然別個の原因例えば交通事故等の原因により死亡した場合は死体検案書を交付すべきである。」との内容を前提にしていると考えられる。それゆえ、上記の検察官の主張の内容は、診療中の患者が、診療中の疾患が原因となって死亡した場合を想定していると考えられる。

ところで、交通事故の場合と医療事故の場合とを区別すべき理由はない。診療中の患者が医療事故により死亡した場合には、もはや「生前の診療に基づいて死因等を判断するのに付随」するとはいえない。それゆえ、この場合に死体を検分すれば、これは「検案」に該当する。

- 4) 行為の態様に関しては、次の点が問題となる。

広尾病院事件において、医師Cは、患者Dの死亡を確認した際に、同人の着衣に覆われていない外表を見た。そして、本件控訴審判決では、この程度の行為であっても、死体の「検案」に該当する、と認定されている。

また、本件控訴審判決では、病理解剖の際に、「検案」の事実が認定されている。「解剖」も、死体の外

【消極説ないし限定説】(従来有力に主張されていた見解)

診察経験の有無	生前に医療行為を行った				生前に医療行為を行っていない			
死亡した時期	診療中に死亡した		受診後に死亡した					
			受診後 24 時間以内だった		受診後 24 時間経過後だった			
法律の文言	「診察」							
作成すべき書類	死亡診断書							
外表検査の有無					外表を検査した		外表を検査しなかった	
法律の文言					「死体」の「検案」		「死体」の「検案」	
作成すべき書類					死体検案書		死体検案書	
異状の有無					異状が認められなかった		異状が認められた	
届出義務の有無	届出義務なし				届出義務なし		届出義務あり	

【積極説ないし無限定説】(本件控訴審判決で示された見解)

診察経験の有無	生前に医療行為を行った				生前に医療行為を行っていない			
死亡した時期	診療中に死亡した		受診後に死亡した					
			受診後 24 時間以内だった		受診後 24 時間経過後だった			
法律の文言	「診察」							
作成すべき書類	死亡診断書							
外表検査の有無	外表を検査した		外表を検査しなかった		外表を検査した		外表を検査しなかった	
法律の文言	「死体」の「検案」				「死体」の「検案」		「死体」の「検案」	
作成すべき書類	死体検案書				死体検案書		死体検案書	
異状の有無	異状が認められなかった		異状が認められた		異状が認められなかった		異状が認められた	
届出義務の有無	届出義務なし		届出義務あり		届出義務なし		届出義務あり	

表を検査する行為を伴う以上は、「検案」に該当する。別の目的のために行われる場合であっても、外表検査を伴う医療上の行為はすべて「検案」に該当するのである。

- 5) 以上のような「検案」の意義ないし内容を前提にすれば、行為の態様として「検案」に該当しないといえる行為は、極めて限定されたものにすぎない。通常、医師は、患者の死亡を確認した際には、当該患者の着衣に覆われていない外表を見る程度の行為を行っていると考えられるからである。

結局のところ、医師が患者の死亡を確認している場合であれば、先に述べた「生前の診療に基づいて死因等を判断するのに付随して、死後に死体を検分」したケースを除いて、「検案」を行っていないとはいえない、と考えられる。

なお、広尾病院事件では、医師Cは、少なくとも、死亡を確認した際と病理解剖の際の合計2回、死体の「検案」を行っている。病理解剖に立ち会った医師らも、少なくともその際に1回、死体の「検案」を行っている。

- 6) ところで、先に述べたとおり、診療中の患者が医療事故によって死亡した場合には、もはや「生前の診療に基づいて死因等を判断するのに付随」するとはいえないから、特段の事情がない限り、死亡を確認した医師は「検案」を行っていることになる。

すなわち、医療事故によって死亡したという事実は、「検案」に該当するか否かの判断において決定的な意味を有する。

そして、交通「事故」や医療「事故」という場合の「事故」という概念は、必ずしも行為者に過失が存在することを前提にはしていない。一般に、行為者に過失が存在する場合には、特に「過誤」という表現が用いられる。それゆえ、診療中の患者が医療事故によって死亡した場合には、医師その他の医療従事者に過失が存在する場合はもちろん、これが存在しない場合であっても、特段の事情がない限り、死亡を確認した医師は「検案」を行っていることになる。

このように、医師の異常死の届出義務との関係では、診療中の患者が医療事故によって死亡したか否かは、極めて重要な意味を有する。しかし、当該事故における医療従事者の過失の有無は、格別意味を有するものではない。したがって、医療事故によって死亡したが、医療従事者に過失が存在しないと考えられたことから、異常死の届出を行わなかった、ということは、およそ言い訳にはならない。

なお、日本法医学会が平成6年に作成した「異状死ガイドライン」でも、届け出るべき「異状死」として、「診療行為に関連した予期しない死亡、およびその疑いがあるもの」が挙げられ、「診療行為の過誤や過失の有無を問わない」とされている。基本的には、先に述べた内容と同様の見解に立つと考えられる。

## 7 「異状」の意義

- 1) 本件控訴審判決は、患者Dの死体の右腕の静脈に沿って赤い色素沈着があったことをもって、医師法第21条に定める「異状」と認定した。

ただ、本件第1審判決も、本件控訴審判決も、医師法第21条の「異状」の一般的な意義については判示していない。

- 2) 「異状」の一般的な意義について判示した裁判例としては、東京地八王子支判昭和44年3月27日がある。

この判決は、広尾病院事件にかかる最高裁調査官のコメント<sup>2)</sup>でも引用されている。このことから考えれば、本件最高裁判決も、この判決において判示された「異状」の意義を前提にしていたと考えられる。それゆえ、この判決で判示されている内容が、「異状」についての現時点における公権的解釈であると考えられる。

以下、その内容について、詳しく説明することにする。

- 3) 先ず、「異状」の意義に関し、東京地八王子支判昭和44年3月27日は、「死因についての病理学的な異状をいうのではなく死体に関する法医学的な異状と解すべきである」と判示する。

ところで、先に述べたとおり、「検案」とは、外表検査をいう。それゆえ、専ら外表上認められる異常な性状ないし痕跡（以下、これを「外表上の異状」という。）が「異状」に含まれることには、異論はない。問題は、医師法第21条の「異状」が「外表上の異状」に尽きるか否かである。

この点に関し、東京地八王子支判昭和44年3月27日は、医師法第21条の「異状」は、「死体自体から認識できる何らかの異常な性状乃至痕跡が存在する場合だけでなく、諸般の事情を考慮して死体に関し異常を認めた場合を含むものといわねばならない」と判示する。それゆえ、外表上の異状が存在しなくても、死体の外表以外の「諸般の事情を考慮し」た結果、死体に関して異常が認められた場合も、「異状」に含まれ

るのである。したがって、「異状」は「外表上の異状」に尽きるものではない。

- 4) 次に、東京地八王子支判昭和44年3月27日は、異状の有無を判断する際に考慮される「諸般の事情」として、「死体が発見されるに至ったいきさつ、死体発見場所、状況、身許、性別」を例示している。この「死体が発見されるに至ったいきさつ」から、医療事故によって死亡したという事実を除外すべき合理的な理由は認められない。それゆえ、東京地八王子支判昭和44年3月27日が判示した内容を前提にすれば、医療事故によって死亡したことが明らかである場合には、当該患者の死体に関しては、外表上の異状が存在しなくても、「諸般の事情を考慮し」た結果「異常が認められ」るから、「異状」が認められることになる。
- 5) 以上のとおりであるから、東京地八王子支判昭和44年3月27日の判示内容を前提にすれば、医療事故によって死亡したという事実が存在する場合（厳密に言えば、存在し、かつ、当該事実を「検案」した医師が認識していた場合）には、「外表上の異状」が存在しないケースであっても、すべて「異状」が認められ、届出義務が発生することになる、と考えられる。すなわち、医療事故によって死亡したという事実は、それだけで「異状」の存在を基礎づける意味を有する。そして、この内容が、「異状」に関する現時点における公権的解釈であると考えられる。
- 6) これに対し、理論的には、医師法第21条の「異状」は専ら「外表上の異状」に尽きる、という見解もありうる<sup>2)</sup>。

しかし、先に述べたとおり、現時点における公権的解釈としては、このような見解はとられてない。

広尾病院事件でも、本件第1審判決では、「検案」ないし「異状」の認定にあたって、医師Cが、患者Dが医療事故によって死亡した事実を知っていたことが考慮されている。また、本件控訴審判決では、専ら患者Dの死体の右腕の静脈に沿って赤い色素沈着があった事実をもって、「異状」が認定されており、医師Cが、患者Dが医療事故によって死亡した事実を知っていたことは考慮されていない。ただ、これは、患者Dには「外表上の異状」が存在しており、さらに、医師Cが患者Dが医療事故によって死亡した事実を知っていたことを考慮するまでの必要がなかったことから、殊更に言及されていないにすぎない、と考えられる。

## 8 本件第1審判決と本件控訴審判決の相違点

なお、本件第1審判決と本件控訴審判決では、医師Cに異状死の届出義務が発生したと認定された時期が異なっている。ただ、両判決は、「検案」及び「異状」の意義に関しては、いずれも同じ見解に立つものである。

すなわち、本件第1審判決は、医師Cが、患者Dの死亡を確認した際（平成11年2月11日午前10時44分ごろ）に、死体を「検案」して「異状」を認めた、と判示した。これに対し、本件控訴審判決は、この判示内容を否定した。ただ、これは、死体の「検案」は行ったが、医師Cが当該時点において「異状」を認めていたとはいえない、という理由で、本件第1審判決の判示内容を否定したにすぎない。本件控訴審判決でも、医師Cが、当該時点において死体の「検案」、すなわち、外表検査を行ったことは、明確に認定されている。そのうえで、本件控訴審判決は、医師Cは、病理解剖に立ち会った際（同月12日午後1時ごろ）に、死体を「検案」して「異状」を認めた、と判示した。

## 9 事後に「異状」の存在を認識した場合の対応

ちなみに、「死体」を「検案」した際には「異状」の存在を認識しなかったが、後になって医師が「異状」の存在を認識した場合に関しては、次のように考えるべきである。

当該医師が、後になってあらためて死体の外表検査を行い、その際に「異状」の存在を認識した場合は、後に行われた死体の外表検査も「検案」であるから、その際に「異状」の存在を認識した以上は、その時点で異状死の届出義務が発生する。

これに対し、当該医師は、あらためて死体の外表検査を行わなかったが、これを行った他の医師から「異状」の存在を知らされてその存在を認識した場合は、「異状」の存在自体を認識しているが、この場合は「検案して異状があると認めた」とはいえない。それゆえ、異状死の届出義務は発生しない。もちろん、死体の外表検査を行った医師には、異状死の届出義務が発生する。

## 10 最後に

以上が、現時点における、医師の異状死の届出義務の範囲に関する公権的解釈の内容である。

診療中の患者が医療事故によって死亡した場合に限定

して、その内容を具体的に述べれば、医療事故によって死亡したことを知っている医師が、死亡を確認する際などに死体の外表を検査すれば、当該医師には異常死の届出義務が発生し、当該医師はその時点から24時間以内に所轄警察署に届け出なければならない、というものである。

そして、この内容に関しては、次の2点に留意しなければならない。

- ① 当該医療事故が医師その他医療従事者の過失によるものであるか否かは、問わない。医療従事者に過失が存在しない、すなわち、医療過誤ではない場合であっても、当該医師は、異常死の届出を行わなければならない。
- ② 当該医師が、各医療機関において定められているマニュアル等に従って申告等の行為を行い、当該医療機関として異常死の届出を行う必要がないと判断された場合であっても、やはり異常死の届出は行わなければ

ならない。

このように、医師は、極めて広い範囲にわたって、異常死の届出義務を課せられる。現時点における医師法第21条に関する公権的解釈は、医師にとって、極めて厳しい内容であるといわざるをえない。

#### 文 献

本文中に引用したものは、次のとおりである。

- 1) 芦澤政治：ジュリスト，1278：132-135，2004
- 2) 田邊 昇：日経メディカル，2月号：131-133，2007
- 3) 河村 博・注釈特別刑法(8)，立花書房，65-71，1990
- 4) 白井智之：実務刑事判例評釈(107)，警察公論，10月号：81-86，2003
- 5) 岩瀬博太郎：日本の死因究明制度が異常死届出に及ぼした影響。判例タイムズ，1238(7月1日号)：9-16，2007
- 6) 鈴木 真：医療関連死について。同上：17-22
- 7) 西口 元：医師法21条の「異常死」をめぐる裁判例概観。同上：23-27



## C型肝炎ウイルス感染に関連する肝疾患の予防に向けて

慶應義塾大学医学部 総合医科学研究センター

しもとのくに くだ  
下遠野 邦 忠

**Key Words** : chronic hepatitis, hepatitis C virus, viral genome, hepatocellular carcinoma, cyclosporin, lipid droplet

### はじめに

C型肝炎ウイルス(HCV)は慢性肝炎、肝硬変および肝がん発症の原因ウイルスである。感染者は肝疾患以外に自己免疫病発症の割合も高いという報告もある。我が国では感染者が人口の約1.5%、WHOの推計によると全世界の人口の約3%が感染している。慢性C型肝炎患者に対するインターフェロンとリバビリンの併用療法により治療を受けた患者の約半数でウイルスが排除されており、肝疾患からも解放されている。従ってHCV感染は薬で排除が可能になってきている。HCV感染による肝臓がんの犠牲者は、我が国の場合、全がんの約1割に達する。その中でHCV感染が8割に達する。HCVを排除する事ができるようになれば、がんの1割を削減することができるので社会に与える影響は極めて大きい。本総説では主にHCVの生活環を述べ、肝疾患との関連性、および抗HCV剤開発にむけた最近の知見を紹介したい。

### 非A非B肝炎ウイルス時代から C型肝炎ウイルスの発見まで

1970年代の後半ごろにはHBVやHAV以外の因子による輸血後慢性肝炎の存在が明らかになり、その因子を非A非B型慢性肝炎ウイルス(Non-A, non-B chronic hepatitis virus)と呼び、研究が行われるようになった。輸血後慢性肝炎患者血液を投与されたチンパンジーで慢性肝炎と似た症状を呈すること<sup>1)</sup>、ウイルス粒子を透過するフィルターを通した血清でもチンパンジーに感染した症状を呈することからウイルス性因子であると推定された。この因子はクロロフォルム処理で失活

すること<sup>2)</sup>などに加え、その他の実験結果からRNAウイルスの一種でフラビウイルス科に属すると考えられた。本ウイルスの遺伝子断片が1989年に見いだされC型肝炎ウイルス(Hepatitis C Virus: HCV)と呼ばれるようになった<sup>3)</sup>。その遺伝子を酵母で発現させた蛋白質を抗原として調べると、輸血後非A非B型慢性肝炎患者血清が高い割合(75%以上)でHCVタンパク質に反応することが明らかになった<sup>4)</sup>。また、非A非B型慢性肝炎に由来する肝がん患者でもほぼ同じような高い値を示したことから、非A非B型慢性肝炎を発症するウイルスの多くはHCVであることが判明した。非A非B型慢性肝炎ウイルスという名前は、その名の通りA型肝炎ウイルスでなくB型肝炎ウイルスでもない新たなウイルスとして定義されていたために、当初はその因子が1種類なのか複数種あるのかさえも不明であった。しかし、HCV抗体が輸血後非A非B型慢性肝炎、あるいは非A非B型慢性肝炎由来肝がん患者の多くに検出されることから、輸血後非A非B型慢性肝炎ウイルスはHCVとほぼ同義語である、と考えられる位にまでになっている(肝炎ウイルスは6種類知られている。それらの中で慢性肝炎、肝がんの発症と関連する可能性のあるものとしてB型肝炎ウイルス(Hepatitis B Virus: HBV)、D型肝炎ウイルス(Hepatitis delta Virus: HDV)が既に知られている。1990年代になって新たに発見されたG型肝炎ウイルス(Hepatitis G Virus: HGV)も肝炎発症と関連すると考えられたが<sup>5)</sup>現在では関連性が低いと考えられる)。

C型肝炎の患者には、インターフェロンを中心とした治療が広く行われるようになった。最近ではインターフェロンとリバビリンの併用療法が主流になっている。興味深いことにHCVが発見される前にすでに非A非

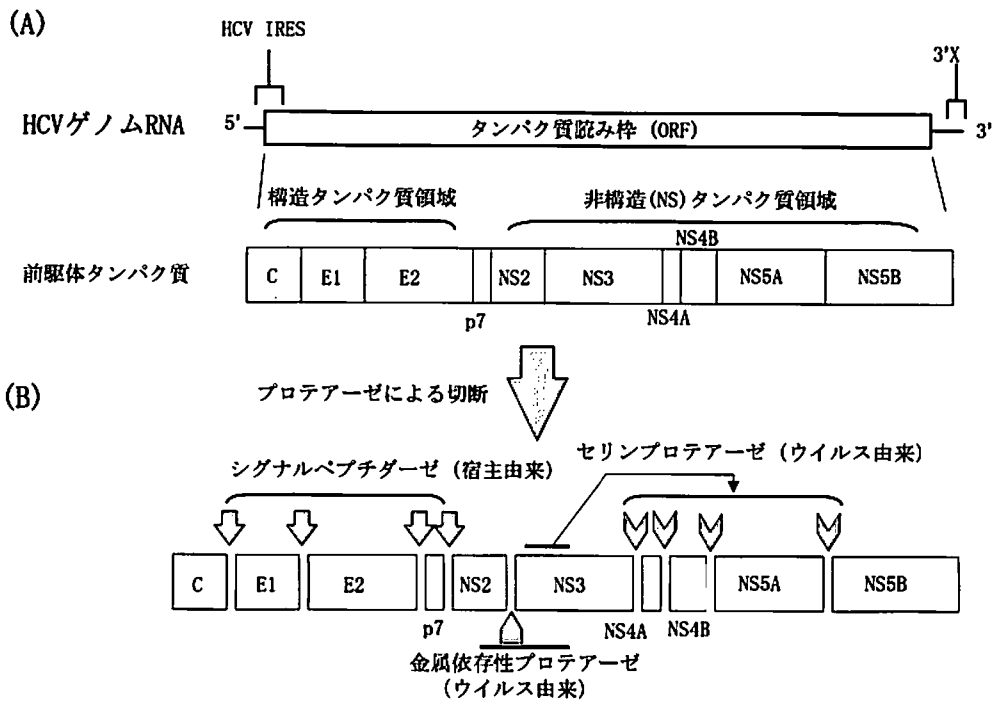


図1 (A) HCVのゲノムとコードされる前駆体タンパク質。HCV1b型のHCV RNAゲノムとそこにコードされる前駆体ポリタンパク質の構造を示した。内部リボソーム挿入部位(IRES)は5'非翻訳領域、3'Xは3'非翻訳領域に存在しゲノムのシス因子として働く。前駆体ポリタンパク質のアミノ(NH<sub>2</sub>)末端側はウイルス粒子を構成する3種類の構造タンパク質(コア:C、エンベロープ1:E1、エンベロープ2:E2)から成る。カルボキシ(COOH)末端側にはウイルス遺伝子複製に機能する非構造(nonstructural: NS)タンパク質群(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B)がコードされている。(B) 前駆体ポリタンパク質はプロテアーゼにより切断を受けて個々のウイルスタンパク質になる。宿主細胞小胞体のシグナルペプチダーゼによる切断部位、ウイルス由来の金属依存性プロテアーゼとセリンプロテアーゼの領域と切断部位をそれぞれ示した。

B型慢性肝炎患者に対してインターフェロンが効果的であることが明らかにされていた<sup>6)</sup>。

HCVの発見後は、インターフェロン投与による治療評価にウイルス(RNA)量を指標にした臨床研究が進み治療法も改善されてきた。しかし、HCVにインターフェロンが有効である事に対する精力的な研究は後に述べるHCVゲノムが自立的に複製可能な細胞(レプリコン細胞)が樹立されてからのことである。

リバビリンの抗ウイルス作用として、(1)免疫系に働きTh1を優位にする、(2)ウイルスポリメラーゼの活性を抑制する、(3)ウイルス核酸に取り込まれて変異率を上げる、(4)細胞内のGTPプールを下げる、等があるとされているが<sup>7)</sup>、これらのうち、どの機構がC型慢性肝炎患者のHCV量を下げるのに作用しているかは、はっきりしていない。インターフェロン単独投与において、治療した患者の約30%近くがウイルスを完全に排除できているし、インターフェロンとリバビリンの併用療法においてはさらに高い割合(約50%)の患者でウイルス排除がみられる。今後HCVに対してこれらの薬剤がどの

ような機構で作用するかがはっきり分かれば、治療成績を格段に上げるための投与方法等が明らかにされると期待される。従って、HCVの増殖複製系の開発、それを用いた薬剤作用の評価は今後のHCVの基礎的な研究のみならず、HCV感染により苦しんでいる患者の救済のために極めて重要である。

### HCVゲノムとウイルスタンパク質の発現

HCVのゲノム構造およびゲノムにコードされているタンパク質の産生機構の概略を図1に示した。

#### (1) HCVゲノムRNAの構造と機能

HCVのゲノムは長さ約9,500ヌクレオチドから成るプラス鎖RNAである。つまりHCVが宿主細胞に感染した後に、このゲノムはすぐに細胞質内でmRNAとして機能し、HCVタンパク質の産生がおこなわれる。ゲノム中には約9,000ヌクレオチドにわたる、最大のタンパク質読み枠(ORF: open reading frame)が存在

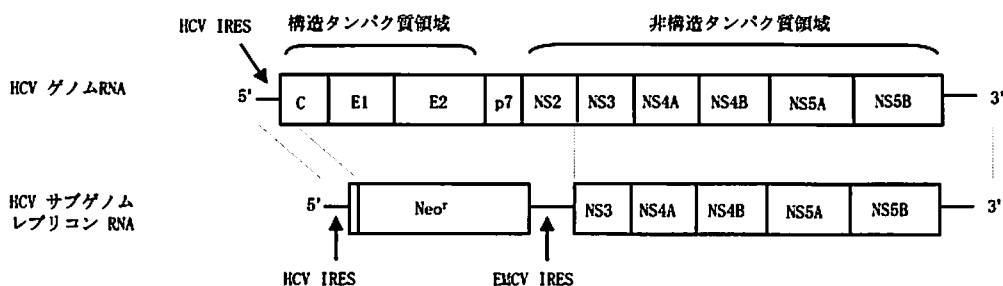


図2 自立複製可能な HCV レプリコンの構造。概略は分中に記載した。

しており、ウイルスタンパク質はすべてこの領域にコードされている<sup>9)</sup>。その ORF の 5' 側に隣接して 341 ヌクレオチドからなる 5' 非翻訳領域があり、この部分には RNA の複製に関わる領域と ORF の翻訳開始に関わる領域（内部リボソーム挿入部位（Internal Ribosome Entry Site: IRES））が存在する<sup>9)</sup>。ORF の 3' 側に存在する 3' 非翻訳領域はウリジン（U）に富む領域（ポリ U 領域）とその下流に塩基配列が保存された二次構造を持つ領域からなる。この保存された RNA 高次構造がゲノムの複製に必須であることが分っている<sup>10)</sup>。

## (2) HCV タンパク質のウイルス増殖に於ける機能

ウイルスタンパク質は全部で約 10 種類あり、そのうち 3 種類は粒子構成タンパク質（構造タンパク質）、残りが感染細胞内でウイルスの複製に働く非構造タンパク質である。

構造タンパク質のひとつ、コアは RNA ゲノムと会合してウイルス粒子に取り込み、ウイルス粒子の中心構造を形成すると考えられる。後で述べるが、コアは油滴と会合することにより、感染性ウイルス粒子の産生にも寄与している。また外膜タンパク質である E1 と E2 は多量体を形成し、脂質膜で覆われたウイルス粒子の表面からスパイク状に突き出た形で存在すると考えられる。つまり E1 と E2 は宿主細胞の細胞膜表面に存在する受容体と結合することで HCV の感染ステップで機能すると考えられる。E2 と結合する受容体の候補としては CD 81, LDL（低比重（低密度）リポタンパク質 Low Density Lipoprotein）受容体、スカベンジャー受容体、L-SIGN/DC-SIGN 受容体などの報告がなされているが、感染に関する詳細なメカニズムは明らかになっていない。ウイルスの粒子形成のためにイオンチャネルを形成する p7 以外の非構造タンパク質の主たる役割はウイルスゲノムを複製する場（複製複合体<sup>11)</sup>）を構築することである。

## HCV ゲノム自立複製細胞の樹立および感染性 HCV ゲノムの構築

HCV はヒト、チンパンジーに感染し増殖することが知られているものの、培養細胞を用いた感染系の確立は最近になるまで待たなければならなかった。1999 年になり HCV ゲノムが自立的に複製する培養細胞が樹立されたことにより、ゲノム複製の分子機構が解析出来るようになった。この系はウイルス粒子を産生できる系ではないので、感染からウイルスの放出までの全てを解析できるものではないが、ウイルスゲノム複製に分子生物学的な手法を導入できるようにした。一方、2006 年になり、劇症肝炎患者から感染性を有する HCV ゲノムが単離され、感染の初期から粒子の放出までを追跡が可能になった<sup>12)</sup>。

### (1) HCV 遺伝子複製単位（レプリコン）の樹立

1999 年に HCV のゲノムの一部分が自立複製し続ける培養細胞が樹立された<sup>13)</sup>。C 型肝炎患者から得た HCV ゲノムをもとにして構築した複製単位（レプリコン）の構造を図 2 上に示す。この RNA から構造タンパク質をコードする一連の領域を除き、その代わりに抗生物質ネオマイシンを無毒化するために機能するアミノグリコシドリン酸基転移酵素（AGPT）遺伝子（Neo<sup>r</sup>）に置き換え、さらにその下流に脳心筋炎ウイルス（encepharomyocarditis virus: EMCV）遺伝子に由来する IRES が挿入したのが図 2 下である。ウイルスタンパク質は EMCV IRES を用いて産生される。本レプリコン RNA を肝がん由来の HuH-7 細胞に導入し、その中で効率良く自己複製すれば、ゲノム RNA から持続的に産生される AGPT によって、その細胞はネオマイシン抵抗性を獲得できる。このようにして細胞の中で自己複製が可能な HCV ゲノム（レプリコン）を維持する細胞が樹立された。この実験系から非構造タンパク質のう

ち、NS3 から NS5B までのタンパク質があれば、効率の良い HCV ゲノム自立複製がおこなわれることが示された。

## (2) HCV レプリコン複製細胞実験系の進歩

これまでにいくつかのグループから同様なレプリコン細胞が樹立されている<sup>11,17)</sup>。また最近では AGPT の代わりにホタルルシフェラーゼの遺伝子を挿入し、一過性の RNA 複製をルシフェラーゼ活性で検出する系も作成されている。その後、サブゲノムレプリコンに構造タンパク質領域を挿入した完全長からなるレプリコン RNA の自立複製細胞も樹立された<sup>18)</sup>。しかしながら、この様な細胞からでも感染性ウイルス粒子の産生は見られなかったが、昨年になり劇症肝炎患者から単離したゲノムが感染性を示すことが明らかになった<sup>12)</sup>。

HuH-7 細胞以外に HepG2 や HuH-6 といったヒトの肝細胞由来の培養細胞や肝臓以外の組織に由来する、腎臓由来 HEK293 細胞、子宮頸部がん由来の HeLa 細胞、マウスの肝がん由来細胞株 Hepa1-6 を用いた場合でも同様のレプリコン複製細胞が樹立できることが示された<sup>19, 20)</sup>。しかし、HuH-7 以外の細胞では細胞内で維持されているレプリコン RNA 量は HuH-7 細胞に比較して著しく少ないことから、すべての細胞で HuH-7 細胞と同様の効率で複製がおこなわれているわけではない。これらの結果は、HCV RNA ゲノムの複製自身はヒトの肝細胞に特異的なものではないが、複製の効率は細胞の種類により大きな違いがあることを示している。

## HCV レプリコン複製細胞を用いた HCV 複製制御因子の解明

HCV レプリコン自立複製細胞系を用いて抗 HCV 剤の探索、あるいはウイルス複製を制御する細胞側因子の解析が可能である。また、これまでに HCV タンパク質が持つ酵素活性を指標にして得られているウイルス複製阻害候補因子の検証にも有用である。以下にウイルスゲノム複製を制御することが明らかになった細胞側因子の幾つかを紹介する。

### (1) 膜タンパクあるいはコレステロール代謝の制御に関連する HCV 複製制御因子

レプリコン複製細胞の膜画分を調製し、ショ糖密度勾配を用いた超遠心法によって分画すると、HCV RNA および NS タンパク質の一部が界面活性剤に不溶性を示す画分に存在する。この画分には細胞内ラフトを構成す

る因子である Caveolin-2 が検出されたため、HCV の複製は細胞内ラフトでおこなわれる可能性が示唆される。また、NS5A、NS5B と相互作用する細胞性因子として報告のある hVAP-33 (human homologue of 33 kDa vesicle-associated membrane protein) も同様に、界面活性剤に不溶性の画分に検出された<sup>21)</sup>。hVAP-33 は細胞内小胞輸送に関与することが知られており、hVAP-33 のドミナントネガティブ体をレプリコン複製細胞内で強制発現させると、NS タンパク質が界面活性剤に不溶性の画分から可溶性の画分へと移行し、さらに細胞内の HCV RNA 量も減少した。このことから、hVAP-33 が HCV の複製複合体形成に関与していると考えられるが、その分子機構は明らかにされていない。

また、コレステロール産生反応経路に関与する酵素である 3-methyl-3-methylglutaryl CoA reductase の特異的阻害剤であるロバスタチンが、レプリコン複製細胞において HCV の複製を阻害する<sup>22)</sup>。この反応経路の下流で生じるテンペルアルコールの一種であるゲラニルゲラニオールによるタンパク質のゲラニルゲラニル化修飾が HCV の複製活性に重要であることが示唆された。レプリコン複製細胞を抗 NS5A 抗体を用いて免疫染色すると、細胞内にドット状の構造体が検出され、HCV RNA の局在と一致することからこのドットは複製複合体であると考えられている。ゲラニルゲラニル化修飾を阻害する薬剤でレプリコン複製細胞を処理すると、NS5A のドット状の構造体が消失することから、ゲラニルゲラニル化修飾は HCV の複製複合体の形成に関与している可能性が示唆された。HCV タンパク質にはゲラニルゲラニル化修飾のコンセンサス配列が存在しないために、この修飾を受ける分子は宿主タンパク質であると予想される。しかし、その様な細胞性因子は未だに同定されておらず、ゲラニルゲラニル化修飾がどのように複製複合体の形成に関与するかは不明である。

### (2) タンパク質の高次構造の変換に関わる因子による HCV ゲノム複製制御

分子薬理作用がすでに知られている化合物や薬剤の中に、HCV ゲノム複製活性に影響を及ぼすものを見いだせば、化合物の既知の薬理作用を手がかりとして、HCV ゲノム複製を制御する細胞性因子の同定が可能になる。その様な手法により、現在免疫抑制剤として広く臨床で用いられているシクロスポリン (CsA; cyclosporin A) が HCV のゲノム複製を抑制することが明らかになった<sup>23)</sup>。またその抗 HCV 作用はシクロフィリン (CyP; cyclophilin) の阻害を介して発揮されることが

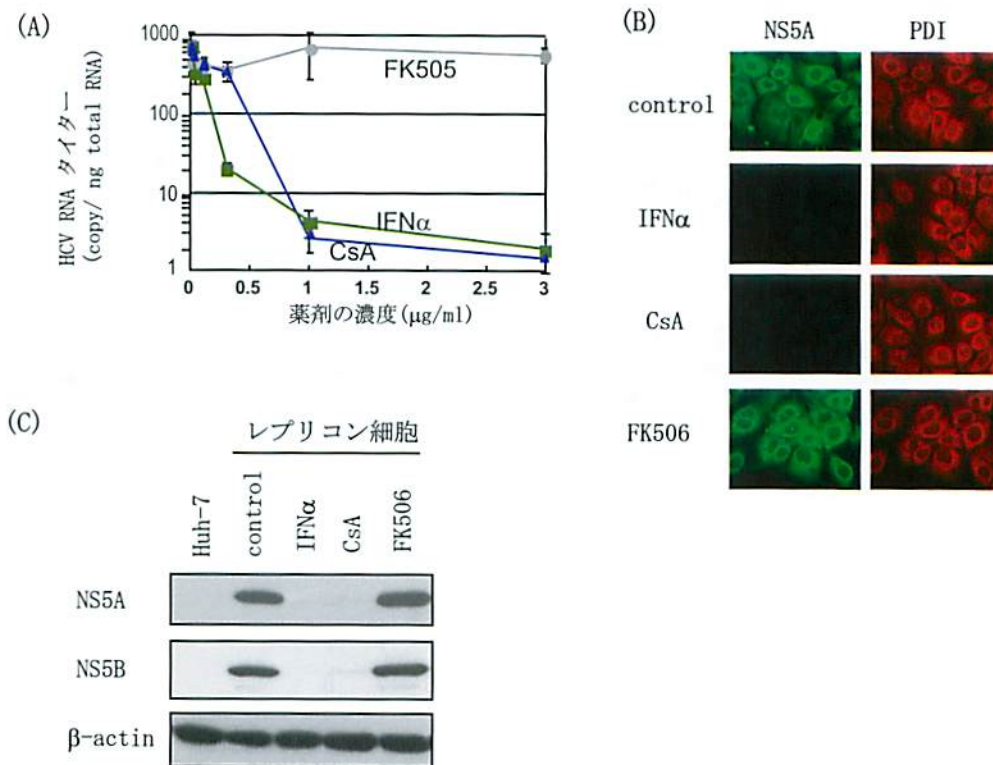


図3 シクロスポリンによる HCV 複製の抑制

(A) IFN $\alpha$  ( $\times 100$  U/ml), CsA ( $\mu$ g/ml), FK 506 ( $\mu$ g/ml) をさまざまな用量で処理したレプリコン細胞中の HCV RNA 量を RT-PCR 法で定量した。(B)および(C) 未処理 (control), IFN $\alpha$  (100 U/ml), CsA (1  $\mu$ g/ml), FK506 (1  $\mu$ g/ml) を処理したレプリコン細胞中の HCV NS5A, NS5B タンパク質量を免疫蛍光法(B)およびイムノブロット法(C)で検出した。PDI (B)および  $\beta$ -actin (C)はコントロールとして用いた細胞性タンパク質。

示された。これらのことより CyP は HCV ゲノム複製を促進的に制御していることが示唆された。

#### (i) シクロスポリンによる HCV ゲノム複製の抑制

CsA の効果は用量依存的であり、時間依存的である。FK506 (タクロリムス) はやはり免疫抑制剤として臨床で用いられている薬剤であるが CsA のような抗 HCV 効果は観察されない (図 3)。同様に免疫抑制剤ラパマイシン処理によっても大きな変化は見られなかった。つまり免疫抑制剤の中でも CsA が特異的に抗 HCV 効果をもつと考えられる。

CsA による抗 HCV 効果は HCV 感染患者の血漿を用いた *in vitro* ウイルス感染実験でもみられる。HCV 感染許容細胞のひとつであるヒト肝臓細胞株 PH5CH8 細胞を CsA 処理するとウイルスゲノムの増幅は見られなかった。以上の結果により、培養細胞において CsA は HCV のゲノム複製を抑制する能力をもつと考えられた。

#### (ii) シクロスポリンの抗 HCV 作用の分子機構

これまでの研究により CsA の主要な分子が知られている (図 4 A)<sup>24, 25</sup>。まず細胞性 peptidyl prolyl cis/trans isomerase (PPIase) であるシクロフィリン (CyP) に直接結合し、その PPIase 活性を消失させる。さらに形成された CsA/CyP 複合体はホスファターゼスーパーファミリーに属するカルシニューリン (CN) に結合し、このホスファターゼ活性を阻害する。CsA による CN の阻害は結果的に転写因子 NF-AT の不活化、それによる免疫応答の抑制を導く。また CsA は細胞膜輸送タンパク質である P 糖タンパク質 (P-gp) の機能をも阻害する。

さまざまな CsA 誘導体 (上記作用の一部あるいは全部を欠失している) を用い、各 CsA 誘導体処理後のレプリコン細胞中の HCV RNA 量および HCV タンパク質量を調べることで、抗 HCV 効果の有無を評価し、誘導体の 3 標的と比較すると、CsA の抗 HCV 効果は CyP 阻害を介して発揮されることが判明した (図 4 B)。CsA とは別の分子骨格をもった CyP 阻害剤であるサン

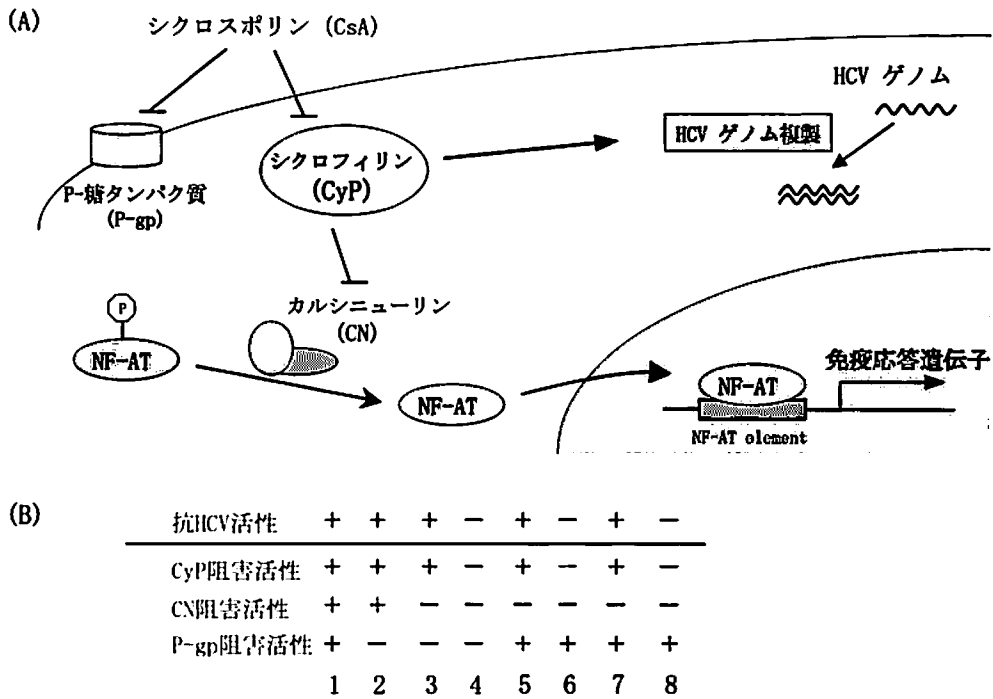


図4 CsAの働きおよび、CsA誘導体によるHCVゲノム複製抑制  
 (A) CsAの細胞性標的因子としてのシクロフィリン(CyP)、カルシニューリン(CN)、P糖タンパク質(P-gp)、CyPはpeptidyl-prolyl cis-trans isomerase活性を有する酵素、CNはNF-ATの脱リン酸化を触媒する脱リン酸化酵素、P-gpは細胞膜トランスポーターである、NF-ATはCNの働きにより転写活性化し、免疫応答に重要なサイトカイン類などを産生する、CsAはCyPに直接結合し、その酵素活性を失わせる、CsA/CyP複合体はCNと結合し、脱リン酸化酵素活性を阻害する、またCsAはP-gpの機能をも阻害する、HCVゲノム複製には、CyPが重要な役割を果たしていることが示唆された。(B) CsA(1)およびCsA誘導体8'-OH-MeBmt<sup>1</sup>-Cs(2)、MeAla<sup>6</sup>-Cs(3)、D-lys<sup>8</sup>-Cs(4)、MeVal<sup>1</sup>-Cs(5)、cyclosporin H(6)、NIM811(7)、PSC833(8)の抗HCV効果およびCyP、CN、P-gpへの阻害効果の有無を示した、CyP阻害作用と抗HCV効果に相関関係が見られる点に注目。

グリフェリンA、BによってもHCV複製は抑制された、つまりCyPの阻害はHCV複製を抑制することが示された。また細胞の内在性CyPの発現をRNAi法により抑制するとやはりHCV複製が抑制された。以上のことから、細胞性CyPはHCVゲノム複製を促進的に制御していることが明らかになった。

### 感染性ウイルス粒子の産生には 油滴の存在が重要である

HCVタンパク質の細胞内局在を調べることにより、ウイルス複製のために重要な細胞側要因を調べることが出来る。HCVタンパク質の多くは小胞体に会合している。ウイルスタンパク質の中で、コアは小胞体だけでなく油滴あるいはミトコンドリアにも会合するといわれている<sup>26,29)</sup>。最近になり樹立された感染性HCVレプリコンを用いて細胞内ウイルスタンパク質の局在を観察すると、やはり大方のタンパク質は小胞体に局在するが、幾

分かのタンパク質は油滴にも局在することが分かった。その際にこれまで油滴への局在が報告されていなかった非構造ウイルスタンパク質も油滴に局在することがわかった。そこでコアが欠失しているウイルスレプリコンを導入した細胞でのウイルスタンパク質の油滴との会合を調べると、今度はどのウイルスタンパク質も油滴との会合は見られなかった。このことから、コアが他のウイルスタンパク質の油滴との会合に重要な働きをしていると考えられる。しかし、別の実験から、コアと非構造タンパク質との直接的な会合はないことが分かっているので、コアによる非構造タンパク質の油滴への誘導は直接的な働きではない。感染性HCVゲノムが複製している細胞の油滴の周りには膜成分が密に分布している。おそらくこのような膜成分を介して、ウイルスタンパク質が油滴を囲む領域に集められるものと考えられるが、詳細は不明である。油滴の周りに誘導されるウイルスタンパク質は機能的な複製複合体を構築しており、ウイルスゲノムの合成活性が小胞体膜の他に油滴周辺でも観察される。

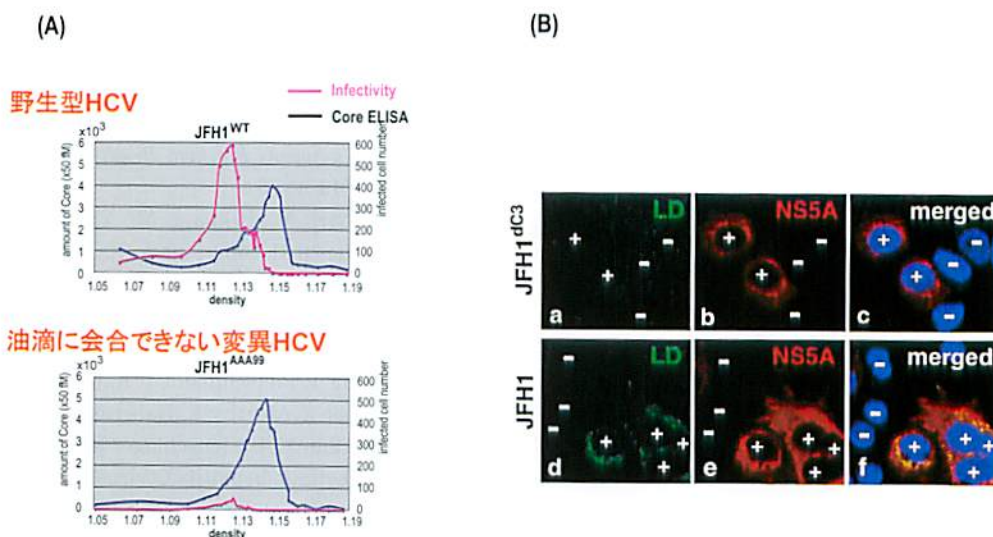


図5 HCV感染細胞からのウイルス粒子の産生

(A) しょ糖密度勾配遠心による解析。上の図は野生型のHCVゲノム(JFH1WT)を導入した細胞上清中のウイルス粒子の解析。黒の線はウイルス量をコアタンパク質の量で示した。浮遊密度1.15に大部分のウイルスが検出されるが感染性(赤)はない。赤の線は感染性を示す。感染性を示すウイルス粒子は浮遊密度が僅かに小さい画分(浮遊密度が1.12)に位置する。下の図はウイルスタンパク質が油滴に会合出来ない変異HCVゲノム(JFH1<sup>AAA99</sup>)を導入した細胞の上清に放出される粒子のしょ糖密度勾配遠心の結果を示す。感染性ウイルス粒子の産生が見られない事に注目。(B) コアタンパク質による油滴の増加。野生型HCVゲノム(JFH1)(下の3枚のパネルは同じ視野を示す。左から油滴(LD)(d)、HCVのNS5Aタンパク質の存在(e)およびdとeを重ね合わせた写真(f)を示した)、およびコアをコードする領域が欠失しているゲノム(JFH1<sup>ΔC3</sup>)(上の3枚のパネル。同じ視野を観察している。並びは下のパネルと同じ)を導入した細胞の染色。右のパネルでDAPI染色(青色)に+と示したものがウイルスゲノムが複製している細胞。コアが欠失しているゲノムに比べて野生型のゲノムでは、油滴(左のパネル、LDと示した)のマーカースIGNALが強くなっているのに注目。

油滴に会合出来ないHCV変異ゲノムからは感染性ウイルス粒子の産生は見られない。しかし、非感染性粒子は産生されている(図5A)。

油滴は、合成された中性脂肪が集まってできる、いわゆる細胞内の脂肪の貯蔵庫であるが、近年油滴自身が細胞内の輸送に能動的に関わっているという報告が出され、油滴の新たな機能として注目されている<sup>29)</sup>。HCV感染増殖においては、油滴が感染性ウイルス粒子産生に重要な働きをしていると考えられる。それがどんな働きなのかは今後の課題であるが、例えばウイルス粒子の集合の場、あるいは集合したウイルス粒子が細胞の外に放出されるための運搬の役割などが考えられる。

感染性ウイルス粒子を産生するHCVレプリコンを持つ細胞では、油滴の産生が増加している(図5B)。このような油滴の増加はコアを欠失したレプリコン細胞では見られない。しかし、その細胞にコアを産生させると見られるようになることから、コアが油滴の産生に関わっている事がわかる。

コアタンパク質を発現するトランスジェニックマウスでは、脂肪肝を発症するという報告がある。このマウスでは、脂肪肝の後に肝がんを発症する。このマウスの脂

肪症と、コアを発現する培養細胞における油滴の量の増加とは関連性があるのだろうか？ これからの研究に待たなければならないが、筆者はコアによる油滴の量の増加は、HCVが複製して感染性ウイルス粒子を効率よく産生するための重要な機構のひとつであろうと考えている。その結果、細胞内の脂肪量が増える事になるが、個体レベルではそれが脂肪肝という疾患になり、そのことが肝発がんの要因のひとつになると考える。

## おわりに

HCV感染によりがんを発症するが、その機構はどのように説明されるのだろうか？ これまでの多くの研究から、感染による肝臓の炎症を伴う障害が病態の進展に重要な働きをしている事は明らかである。それでは肝障害と病態の進展にはどのような分子的な結びつきがあるのだろうか？ コアを産生するトランスジェニックマウスで見られる脂肪肝、それに引き続く肝がんの発症には炎症は観察されない。このモデル疾患の場合には、ヒトとはかなり異なる機構で起こるがんの発症を観察しているようにも思える。しかし、培養細胞でも観察されるコ

アによる脂肪代謝の亢進は肝がんも含めた肝疾患の発症に重要な働きをしていると思われる。

ウイルス性疾患の場合には、ウイルスを排除出来れば疾患から解放される。HCV感染増殖系を用いた抗ウイルス作用を示す薬剤の開発が一層進むと期待される。ウイルスタンパク質が油滴と会合できないようにする薬剤などの開発は、新たな抗ウイルスの標的となろう。

## 文 献

- 1) Hollinger FB, Gitnick GL, Aach RD, Szmuness W, Mosley JW, Stevens CE, Peters RL, Weiner JM, Werch JB, Lander JJ. Non-A, non-B hepatitis transmission in chimpanzees: a project of the transfusion-transmitted viruses study group. *Intervirology*, 10 : 60-68, 1978
- 2) Feinstone SM, Mihalik KB, Kamimura T, Alter HJ, London WT, Purcell RH. Inactivation of hepatitis B virus and non-A, non-B hepatitis by chloroform. *Infect Immun*, 41 : 816-821, 1983
- 3) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 244 : 359-362, 1989
- 4) Chiba J, Ohba H, Matsuura Y, Watanabe Y, Katayama T, Kikuchi S, Saito I, Miyamura T. Serodiagnosis of hepatitis C virus (HCV) infection with an HCV core protein molecularly expressed by a recombinant baculovirus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88 : 4641-4645, 1991
- 5) Linnen J, Wages J Jr, Zhang-Keck ZY, Fry KE, Krawczynski KZ, Alter H, Koonin E, Gallagher M, Alter M, Hadziyannis S, Karayiannis P, Fung K, Nakatsuji Y, Shih JW, Young L, Piatak M Jr, Hoover C, Fernandez J, Chen S, Zou JC, Morris T, Hyams KC, Ismay S, Lifson JD, Kim JP, et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus : a transfusion-transmissible agent. *Science*, 271 : 505-508, 1996
- 6) Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, Waggoner JG, Park Y, Jones EA. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. *A preliminary report. N Engl J Med*, 315 : 1575-1578, 1986
- 7) Johnson YN, Lau, Robert C, Tam, T, Jake Liang, Zhi Hong. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology*, 35 : 1002-1009, 2002
- 8) HI) Kato N, Hijikata M, Ootsuyama Y, Nakagawa M, Ohkoshi S, Sugimura T, Shimotohno K. Molecular cloning of the human hepatitis C virus genome from Japanese patients with non-A, non-B hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87 : 9524-9528, 1990
- 9) Tsukiyama-Kohara K, Iizuka N, Kohara M, Nomoto A. Internal ribosome entry site within hepatitis C virus RNA. *J Virol*, 66 : 1476-1483, 1992
- 10) Tanaka T, Kato N, Cho MJ, Shimotohno K. A novel sequence found at the 3' terminus of hepatitis C virus genome. *Biochem Biophys Res Commun*, 215 : 744-749, 1995
- 11) Miyanari Y, Hijikata M, Yamaji M, Hosaka M, Takahashi H, Shimotohno K. Hepatitis C virus non-structural proteins in the probable membranous compartment function in viral genome replication. *J Biol Chem*, 278 : 50301-8, 2003
- 12) Wakita T, Pietschmann T, Kato T, Date T, Miyamoto M, Zhao Z, Murthy K, Habermann A, Krausslich HG, Mizokami M, Bartenschlager R, Liang TJ. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat Med*, 11 : 791-796, 2005
- 13) Lohmann V, Korner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science*, 285 : 110-113, 1999
- 14) Kishine H, Sugiyama K, Hijikata M, Kato N, Takahashi H, Noshi T, Nio Y, Hosaka M, Miyanari Y, Shimotohno K. Subgenomic replicon derived from a cell line infected with the hepatitis C virus. *Biochem Biophys Res Commun*, 293 : 993-999, 2002
- 15) Ikeda M, Yi M-K, Li K, Lemon SM. Selectable subgenomic and genome-length dicistronic RNAs derived from an infectious molecular clone of the HCV-N strain of hepatitis C virus replicate efficiently in cultured Huh 7 cells. *J Virol*, 76 : 2997-3006, 2002
- 16) Blight KJ, McKeating JA, Marcotrigiano J, Rice CM. Efficient replication of hepatitis C virus genotype 1a RNAs in cell culture. *J Virol*, 77 : 3181-3190, 2003
- 17) Kato T, Date T, Miyamoto M, Furusaka A, Tokushige K, Mizokami M, Wakita T. Efficient replication of the genotype 2a hepatitis C virus subgenomic replicon. *Gastroenterology*, 125 : 1808-1817, 2003
- 18) Pietschmann T, Lohmann V, Kaul A, Krieger N, Rinck G, Rutter G, Strand D, Bartenschlager R. Persistent and transient replication of full-length hepatitis C virus genomes in cello culture. *J Virol*, 76 : 4008-4021, 2002
- 19) Date T, Kato T, Miyamoto M, Zhao Z, Yasui K, Mizokami M, Wakita T. Genotype 2a hepatitis C virus subgenomic replicon can replicate in HepG2 and IMY-N9 cells. *J Biol Chem*, 279 : 22371-22376, 2004
- 20) Zhu Q, Guo JT, Seeger C. Replication of hepatitis C virus subgenomes in nonhepatic epithelial and mouse hepatoma cells. *J Virol*, 77 : 9204-9210, 2003
- 21) Gao L, Aizaki H, He JW, Lai MM. Interactions between viral nonstructural proteins and host protein hVAP-33 mediate the formation of hepatitis C virus RNA replication complex on lipid raft. *J Virol*, 78 : 3480-8, 2004
- 22) Ye J, Wang C, Sumpter R Jr, Brown MS, Goldstein JL,



- Gale M Jr. Disruption of hepatitis C virus RNA replication through inhibition of host protein geranylgeranylation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100 : 15865-70, 2003.
- 23) Watashi K, et al. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology*, 38 : 1282-1288, 2003
- 24) Takahashi N. Pharmacodynamics of ciclosporin A. *Clin Exp Nephrol*, 3 : S16-S26, 1999
- 25) Loor F, et al. Cyclosporins : structure-activity relationships for the inhibition of the human MDR1 P-glycoprotein ABC transporter. *J. Med. Chem*, 45 : 4598-4612, 2002
- 26) Hope RG, McLauchlan J. Sequence motifs required for lipid droplet association and protein stability are unique to the hepatitis C virus core protein. *J Gen Virol*, 81 : 1913-1925, 2000
- 27) Hope RG, Murphy DJ, McLauchlan J. The domains required to direct core proteins of hepatitis C virus and GB virus-B to lipid droplets share common features with plant oleosin proteins. *J Biol Chem*. 2002, 277 : 4261-4270, 2002
- 28) Schwer B, Ren S, Pietschmann T, Kartenbeck J, Kaehlcke K, Bartenschlager R, Yen TS, Ott M. Targeting of hepatitis C virus core protein to mitochondria through a novel C-terminal localization motif. *J Virol*, 78 : 7958-7968, 2004
- 29) Martin S, Parton RG. Lipid droplets : a unified view of a dynamic organelle. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 7 : 373-378, 2006
-



講 座

肥満の心理療法

Psychological treatment for overweight

<sup>1</sup> 佐藤診療所, <sup>2</sup> 佐藤診療所臨床心理部門, <sup>3</sup> 慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科,  
<sup>4</sup> 東京大学医学部整形外科, <sup>5</sup> 慶應義塾大学医学部皮膚科

佐藤 周三・村川 由梨・佐藤美奈子・山本 基・山本 享子

<sup>1</sup> Sato Medical Clinic, <sup>2</sup> Department of Clinical Psychology, Sato Medical Clinic,  
<sup>3</sup> Department of Otolaryngology, Keio University, <sup>4</sup> Department of Orthopedics, Tokyo University,  
<sup>5</sup> Department of Dermatology, Keio University

Shuzo Sato, Yuri Murakawa, Minako Sato, Motoi Yamamoto, Kyouko Yamamoto

ABSTRACT

The condition of being overweight is responsible as a major cause of metabolic syndrome. The control of obesity is of a great concern in terms of medico-economics. Diet, exercise, medical and behavioral treatments have been employed to control this condition. But those treatments have some limitations in reducing body weight. We considered that being overweight is a result of a psychological response to the stress of their environment and human relationships. To solve these psychological problems, State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Self-rating Depression Scale (SDS), Yatabe-Gilford (Y-G) character test, WHO/QOL-26 were employed for psychological evaluation. Overweight patients showed a high state of anxiety and trait anxiety by STAI. SDS showed a depressive tendency and Y-G character test showed a self-restrictive tendency. Considering the psychological analysis of overweight patients, cognitive-behavioral treatment was introduced to treat the overweight patient. It is concluded that psychological analysis and periodical interviews by cognitive-behavioral treatment between doctor, clinical psychologist and the patient are essential to treat overweight patients.

**Key Words :** overweight, obesity, psychological treatment, clinical psychologist, Cognitive-behavioural treatment

筆者は、脳神経疾患を専門として、特に脳卒中の治療、手術、研究を専門としてきた。永年の脳血管障害の治療の経験を通して、一旦発症してしまった脳血管障害を治療するのは大変困難であり、脳血管障害発症後の治療には限界があると感じていた。脳血管障害の発症前になんとか、その原因となる肥満症、高血圧、高脂血症、糖尿病などの成人病の治療をすることが、脳血管障害の予防として、最も重要だと感じていた。また、近年、メタボリックシンドロームの概念の普及により、肥満症は高血圧、糖尿病、高脂血症などの基礎疾患となり、脳血管障

害、心筋梗塞などのリスクを高める因子として、注目されるようになってきた。

従来、肥満の治療は、食事療法、運動療法、薬物療法、行動療法などの組み合わせにより行われてきた。心理学的な側面を重視して、1967年にStuartが行動療法を肥満の治療に取り入れ<sup>1)</sup>、一定の効果を上げ、その後、Bennettが認知により問題を再構築するという認知行動療法を確立した<sup>2)</sup>。筆者は平成15年に開業したのを機会に、肥満外来を創設し、従来の方法に加えて、心理学的な側面を重視し認知行動療法を取り入れて、臨床心理

士と共に肥満症の心理治療を行なって来た。本稿においては、最近の肥満症に対する考え方、筆者等が行っている肥満の心理療法について述べる。

## 肥満の医療経済

肥満の合併症である高脂血症、糖尿病、高血圧、虚血性心疾患や脳血管障害の年間医療費を概算すると、それぞれ470億円、1,885億円、5,092億円、1,382億円、4,671億円とされ、その総額は1兆3,505億円に達する<sup>3)</sup>。BMIの相違による宮城県北西部の大崎地域での、月額医療費を算出した報告では、 $21 \leq \text{BMI} < 25$ の正常体重者では180\$,  $25 \leq \text{BMI} < 30$ では197.6\$,  $30 \leq \text{BMI}$ だと220.1\$であり、肥満者の総医療費に占める割合は3.2%とされている<sup>4)</sup>。これから推測すると、日本全体では、おおよそ、約1兆1000億円以上の医療費が肥満のために余計にかかっている計算になる。つまり、肥満および肥満症を治療、予防することができれば、医療費が、1兆円以上節約できるということになり、医療経済の面からも、十分に価値があるものと考えられる。

## 肥満の定義

体脂肪蓄積量の評価には、CTスキャンによる脂肪容量測定法、水中体密度測定法、DEXA法(dual energy X-ray absorptiometry法)などが知られているが、実際の運用性という点ではbody mass index (BMI)が国際的にも広く使用されている。BMIは

$$\text{BMI} (\text{kg}/\text{m}^2) = [\text{体重} (\text{kg})] / [\text{身長} (\text{m})]^2$$
として定義される。

日本肥満学会の肥満の判定と肥満症の診断基準によれば、肥満は脂肪蓄積を示す状態であると定義され、BMI 25以上を肥満と定義している<sup>5)</sup>。この肥満は、基礎疾患による二次性肥満と原因不明の特発性肥満に分類される。特発性肥満は、肥満に起因する疾患を合併する肥満症(メタボリックシンドロームタイプなどの合併が多い)と健康障害の無い肥満の二つに分類される<sup>6)</sup>。

## 肥満症のタイプ分類

肥満症は、脂肪分布の違いにより内臓脂肪蓄積型と皮下脂肪蓄積型に分類される。腹腔内の脂肪の測定はCTを用いれば正確であり、内臓脂肪が $100 \text{ cm}^2$ 以上を内臓脂肪型肥満症とし、内臓脂肪が $100 \text{ cm}^2$ 以下を、皮下脂肪型肥満症と定義する。実際にCT検査は簡便に行

える検査ではないので、腹囲を測定し、男性では腹囲が85 cm以上、女性では90 cm以上を内臓脂肪型肥満症と定義する。

内臓脂肪型肥満症は、耐糖能異常、II型糖尿病、高血圧、脂質代謝異常、高脂血症、高尿酸血症、脂肪肝などを合併し、アディポサイトカインの働きにより、脳、心疾患を合併しやすいとされ「脂肪細胞の質的異常による肥満症」とされる<sup>6)</sup>。

皮下脂肪型肥満症は脂肪による重量増加のため、膝や腰椎などの骨、関節関係の異常を来したり、睡眠時無呼吸症候群を合併し、「脂肪細胞の量的異常」による肥満症とされる<sup>6)</sup>。

## 一般的な肥満症の治療

従来の肥満に対する治療法として、日本肥満学会のガイドラインによると<sup>6)</sup>、食事療法、運動療法、薬物療法、行動療法、手術療法が推奨されている。

### 食事療法

肥満症治療食として、10, 12, 14, 16, 18と呼ばれる治療食を規定している。それぞれは1000, 1200, 1400, 1600, 1800 kcal/日の摂取エネルギーとして規定される。他に、超低エネルギー食をVLCDとして600 kcal以下の摂取量を規定している。それぞれの治療食の処方基準は、質的異常による肥満症か、量的異常による肥満症かに基づいて決定される。

治療食の栄養素は

- 1 たんぱく質：標準体重 $\times 1.0 \sim 1.2 \text{ g}/\text{日}$
- 2 脂質：20 g/日以上、必須脂肪酸の確保
- 3 糖質：100 g/日以上
- 4 ビタミン、ミネラルの必要量の確保と設定されている。

### 運動療法

脂肪細胞の質的異常による肥満症(内臓脂肪型肥満)に対しては、散歩、ジョギング、ラジオ体操、自転車、水泳などの全身の筋肉を用いた有酸素運動を行う。運動強度は、脈拍120/分(60歳未満)、または100/分(60~70歳)の中強度の運動を一回10~30分、一日2~3回、週3~5日以上実施する。

脂肪細胞の量的異常に起因する肥満症には食事療法を優先する。

## 薬物療法

どの患者にも、ある一定の減量効果を上げ得るという点では、薬物療法が最も有効である。しかし、薬物療法で減量できるということは、薬物投与を中止すれば、以前の体重に戻るとのこと、つまりリバウンドを誘発する。薬物療法に対する適応基準が詳しく定められているが、使用法を誤ると薬物乱用による薬物依存の危険性をはらんでいる。

現在、保険適応とされている肥満症に対する薬物は、防風通聖散、マジンドールなどである。

マジンドールは適応基準が、運動療法、食事療法を行っても効果が無い場合でBMI 35以上とされている。実際の肥満治療においてはBMI 35以上という患者の頻度は低く、BMI 35以上の患者においては、食行動そのものが心理学的な要因が強いため、肥満治療の補助的な効果は期待でき、一定の減量効果は期待できるものの、根本的な治療法とはなりにくい。防風通聖散は、効果はマイルドであり、大きな副作用の可能性も低いため、外来にても比較的使用しやすい薬剤である。

## 行動療法

行動療法はNIHのガイドライン<sup>8)</sup>を参考にして作成されているが、行動療法が前面にでており、その中の一部に認知行動的治療を含んでいるように記述されている。我々の考えでは、行動療法と認知行動療法は異なった概念であり、実際の治療においては、患者に認知してもらう認知行動療法によって、主として、行動の再構築がなされると考えている。詳細は筆者らがやっている肥満の心理療法の項で詳述する。

## 手術療法

最近内視鏡的な手術法も普及してきているが、手術適応患者自体もそれほど多くないので、ここでは手術療法の詳細は略す。しかし、筆者らの印象では、二次性肥満以外の肥満は、心理的な問題に続発してくることが多く、通常の肥満の治療を尽くした後に極めて限定的な適応があると考えている。

## 肥満の心理療法

実際に肥満症外来を行っていて、日本肥満学会のガイドラインによる食事療法、運動療法、薬物療法、行動療法を患者に指導した結果、一部の患者にはもちろん有効ではあったが、大多数の患者においては、指示された食事量、運動量をうまく守れず、体重を減少させることが

できなかった。患者の熱意が少なかったり、思うように体重が減らなくなった結果、通院しなくなってしまうのが主な原因であった。

食事療法でいえば、肥満症治療食10-18と指示されていても、そのカロリー数が守れなかったり、一時的には減量に成功しても、長期的には以前の摂取量に戻り、体重が元に戻ってしまうことがよく経験された。

運動療法でも、一時的には、運動により体重減少が図られても、半年も経つと、運動をやめて、以前の体重に戻っていた。

以上のような経験を通じて、筆者らは、二次性肥満症を除く多くの肥満症の原因は、心理学的な原因であるという印象を持ち、肥満に対しては、患者の苦悩を受容するというプロセスを含む心身医学的アプローチが効果的ではないかと考えた。

精神科的疾患または心療内科的疾患以外での心身医学的アプローチにて治療を行うという方法は、慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科においては、1986年より臨床心理士と共同し、めまい・メニエール病・心因性難聴・心因性発声障害・吃など心理的要因の関与があるとされる耳鼻咽喉科領域疾患の認知行動療法を行った報告があり<sup>9)~14)</sup>、これらを参考に、筆者らは、肥満に対して、臨床心理士と共同で心理療法を試みた。

我々の経験では、従来支持されてきている肥満症の治療法はなかで、ある程度有効だと考えられたのは行動療法であった。行動療法は、患者が食行動に対してセルフモニタリングすることにより、食事と運動に関して行動面の目標を設定でき、栄養についての学習や生活習慣、運動の重要性の認識、問題解決法の習得が図られるとされる方法である<sup>6)</sup>。

肥満症治療ガイドラインにも、カウンセリングの重要性が指摘されており、行動療法の項目の中にも認知の再構築という項目があり、認知の重要性を指摘している<sup>6)</sup>。食事の自己記録、グラフ化体重日記法、咀嚼回数記録法などが指導されているが、患者によっては持続することが困難な場合も多く経験される。

行動療法では、体重、食事の自己記録により、問題行動の抽出、ストレスへの対処法(stress management)、過食行動誘発刺激の回避法(pre-stimulus control)が確立される。しかし、この段階で留まると、この行動の持続は困難であり、一時的な体重減少に留まる。修復された行動を持続させるためには、患者の認知様式を再構築(cognitive reconstruction)するという認知行動的治療をおこなう必要がある。適正行動を持続させるために、患者の意欲を保つためには、いかに適切な報酬を

与えるか (contingency management) が重要である。筆者らは、肥満の治療、維持のためには、行動療法よりも、むしろ認知行動療法が重要だと考えて、認知行動療法を主体にして、臨床心理士と共同し、肥満の心理療法を行っている。

肥満症に対しての認知行動療法は Cooper らが 2001 年に提唱<sup>15)</sup>、日本でも徐々に取り入れる施設も増加している。しかし、原法のままでは日本に取り入れにくいこともあり、筆者等の施設では認知行動療法を取り入れた心理療法を行っている。

肥満の心理療法は、食事療法、運動療法、薬物療法と平行して行われる。筆者らは、肥満の心理療法を概念的に、大きく分けて 3 段階に考えている。しかし、それぞれのステージの期間、内容は厳密には決めておらず、患者の状況に合わせて治療者が柔軟に対応している。治療の流れは、Ⅰ段階は肥満の原因検索、問題行動の修復に 3 ヶ月程度、Ⅱ段階は、修復行動の持続のためには 3 ヶ月、Ⅲ段階として、問題点の克服と維持のためには 3 ～ 6 ヶ月の期間を想定し、合計 9 ヶ月から 12 ヶ月間を 1 クールとして治療を行う。1 クールで治療が完結しない場合はそのまま 2 クール目とする。

治療の大まかなステージ分類

Ⅰ段階 (1 ～ 3 ヶ月目ころまで)

1) 肥満の原因検索

問診、生活環境調査 (家族関係、職業、ストレスの有無) を行い、肥満に至る原因がどこにあるか注意深く調査する。各種の心理テスト (後述) を行い、患者の心理状態、性格、不安状態を詳細に把握し、その後の心理治療、認知行動療法の参考にする。また肥満の原因に相当すると考えられる事に関して、患者が認知できるように努める。

2) 問題行動の修復

栄養指導、咀嚼法の導入 (一回飲み込む毎に咀嚼を 30 回行うように指導)、体重記録の指導、食日記の導入、カウンセリングにより問題行動の修復を図る。第一段階は、初診から 3 ヶ月目頃まで、週一回程度の認知行動的カウンセリングを行う。通常減量を始めたばかりのときは体重減少が順調に行くことが多いので、この成功への適切な報酬が患者の意欲保持に努める。

Ⅱ段階 (3 ～ 6 ヶ月目まで)

修復行動の持続のために、2 週間に一回程度のカウンセリングを行い、運動療法の内容の改善、体重維持の管理を行う。第二段階ではそれほど体重の減少は期待出来

ない事が多いが、この時期はむしろ、リバウンドを防ぐ練習を兼ねて、減少した摂取量に、あまり努力しなくても、慣れるようにカウンセリングする。ともすれば、患者の意欲が減少する時期なので、積極的に認知行動学的方法を用いて、患者の意欲を保持するようにサポートする。具体的には、患者は「まだ、何キロしか減っていない。」というような認知をすることが多いが、治療者側からは「もう、何キロも減っていますね。すごいですね!!」と同じ現象をみても肯定的に認知できるようにカウンセリングする。

Ⅲ段階 (7 ～ 12 ヶ月目)

問題点の克服と維持

それほど意識しなくても体重が維持できるようにサポートする。この時期は、主としてリバウンドを防ぐ目的で、それほど意識しなくても、ある程度体重が維持できるように、月一回程度のカウンセリングを 7 ヶ月目から 3 ～ 6 ヶ月行う。

### 心理療法のための心理検査

肥満の心理療法を行うためには、患者の詳細な心理状態、生活状況の把握が必要である。このため、肥満外来患者には、詳細な生活状況の調査 (小児期から現在までの心理的なバックグラウンドを含めて)、心理検査を施行し、その後のカウンセリング、肥満の心理治療の参考としている。

施行している心理検査について、簡単に説明する。

1) State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (状態・特性不安検査) : 一般人は外部からストレスを受けると、そのストレスに対してどのような意味があるかと認知的評価をし、不安を感じず、その外部の刺激に対して行われた認知的な評価を分析することにより、ストレスに対する情動変化を評価しようとするものである<sup>16)</sup>。外部刺激が自分にとって有害であると判断し短時間に誘発された不安状態を状態不安 (State Anxiety)、生来個人が備えている性格的な不安を特性不安 (Trait Anxiety) と定義する。状態不安は、個人が今置かれている環境、人間関係でどのような不安があるかを評価するものであり、特性不安は、通常本来その人が持っている不安尺度を評価するものである<sup>16)</sup>。状態不安と特性不安を評価することにより、本来その人がもっているストレスの抱え込みやすさが多いのか、現在おかれている生活環境の

ストレスが多くて摂食行動に現れてしまうのかを評価することができる。この結果により、抗不安薬の投与や心理療法の適応、評価を行うことができる。

- 2) Self-rating Depression Scale (SDS) (自己評価式うつ性尺度)：患者の自己評価による抑うつ性尺度の評価である<sup>17) 18)</sup>。抑うつ性は、抑制性と憂うつ症のことであるが、単にうつ性と考えてもよい。SDSは抑うつ性の強さを持続時間の比較で評価しようというものである。1, 2, 3, 4という点数は症状の強さの順位、または偏りの程度を表すもので数学的な意味をもっているものではない。しかし点数化することにより抑うつ性を精神病理学的に量的に評価できるという利点がある。
- 3) YG 性格検査：JP ギルフォードが考案した性格検査モデルを矢田部達、辻岡美延、園原太郎が日本人向けの性格検査として再構成したもので、心理学的に高い信頼性を持ちながら、検査方法および採点方法は簡易であり、質問紙法による検査にかかる時間的、経済的コストの負担も少ないとされる。性格特性検査の結果は、A：平均的、B：情緒不安定、C：防衛的、抑圧的、D：自己顕示的、E：神経症的の5つの類型に分け、適応型、不適応型をみる。B、Eが不適応型とされる。
- 4) WHO/QOL-26：生活の質、満足度の指標 (Quality of life) Division of Mental Health and Protection of Substance Abuse WORLD HEALTH ORGANIZATION の編纂による自己

評価尺度である。患者の主観的幸福感を評価する。身体的領域、心理的領域、社会的関係、環境、全体的領域の5つの分野に分類された生活の満足度についての自己評価を判定する。

### 肥満における心理検査所見

2004年以降に肥満外来を受診した症例の心理検査の特徴的傾向を以下に示した。

- 1) STAI：不安傾向、ストレスのかかり易さの分析 (表1)

全体では特性不安も状態不安も高かったが、肥満度により、不安の程度はことなっていた。BMI<25の普通体重、25≤BMI<30の肥満(1度)のグループでは、特性不安、状態不安とも高い傾向を認めた。しかし、30≤BMI<35の肥満(2度)グループでは、特性不安は低く、状態不安が高かった。35≤BMIの肥満(3度)では特性不安は高いものの、状態不安は低かった(表2)。肥満2度では本来持っている不安状態は低いが、現在置かれている状態のストレスが高いことがわかる。肥満3度では本来の不安が高いにもかかわらず、現在それほどストレスを感じていないという像が浮かび上がる。摂食行動により不安が解消されているものと考えられる。

- 2) SDS：抑うつ傾向(表2)

肥満外来受信者全体では、抑うつ傾向が認められた。BMI<25の普通体重、35≤BMIの肥満

表1 STAIの各領域とBMI得点の比較(%)

まずBMI得点により、全体をBMI<25、25≤BMI<30、30≤BMI<35、35≤BMIの4グループに分けた。各グループ内で、STAIの段階別に不安の高さを比較しパーセンテージで示した。STAIは得点によって不安のレベルがIからVの段階に分けられる。I「非常に低い」、II「低い」、III「普通」、IV「高い」、V「非常に高い」とされる。ここでは、I、II、IIIが不安状態の少ない状態、IV、Vが不安状態の高い状態と判定している。

		BMI<25 n=19	25≤BMI<30 n=19	30≤BMI<35 n=20	35≤BMI n=29	全体 n=87
特性不安	I	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	II	5.26	15.78	10.00	3.44	6.89
	III	36.84	31.57	50.00	44.82	41.37
	IV	26.31	26.31	10.00	34.48	27.58
	V	31.57	26.31	25.00	17.24	24.13
状態不安	I	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	II	10.52	5.26	5.00	3.44	5.74
	III	31.57	31.57	40.00	51.72	40.22
	IV	36.84	26.31	30.00	24.13	28.73
	V	21.05	36.84	25.00	20.68	25.28

表2 SDSとBMIの比較

心理分析の結果、抑うつ傾向を指標化し、40点をカットオフポイントとし、40点未満を抑うつ傾向が低い、40以上を抑うつ傾向が高いと判定した。

	n	SDS<40		SDS≥40	
		n	%	n	%
BMI<25	n=19	7	36.84	12	63.15
25≤BMI<30	n=19	10	52.63	9	47.36
30≤BMI<35	n=20	11	55.00	9	45.00
35≤BMI	n=29	11	37.93	18	62.06
全体	n=87	39	44.82	48	55.17

(3度)では抑うつ傾向を認めた。しかし25≤BMI<30の肥満(1度)、30≤BMI<35の肥満(2度)では抑うつ傾向を示す割合が低かった。中等度の肥満者では摂食により、抑うつ傾向が改善されていると考えられた。また、普通体重者、肥満度3度では、本来の抑うつ傾向のために肥満になったり、普通体重であるのに減量を望むという結果になったと思われる(表3)。

3) Y-G 性格検査(表3)

肥満度にかかわらず、全体ではD類(自己顕示的)が最も多く認められた。肥満は、体形、容姿とも密接に関連するものであるから当然とも考えられるが、情緒不安定、神経症的な不適応型

(B, E)が30%に認められた。肥満者には、自己主張が苦手で、対人関係において、自己抑制が強い傾向が認められた。対人関係において、自己主張を抑えて我慢しているためストレスが高く、そのストレスを通常の趣味、仕事、家族や友人関係などを通じて得られる満足感だけでは解消できず、その結果、摂食量が増え、摂食により得られる満足感により精神的な安定感を得ているものと考えられる。対人、環境に対する不適応のためにストレスが増大し、摂食行動につながっているものと考えられた。

4) WHO QOL-26:生活の質(Quality of life)、満足度の自己評価(表4)

自己評価テストには、容貌、体形に対して自分では低い評価を下しており、自己が肥満しているという認識により身体的領域、心理的領域、社会的関係、環境、全体のすべてに自己評価が低い傾向が認められた。

心理検査の長所と短所

心理検査の長所としては、心理療法の中心となる面接において得られない情報を補い、面接者の経験、癖などによる誤差を小さくする点、いくつかの心理検査を組

表3 YG性格検査の類型とBMIの比較

性格特性検査の結果は、A:平均的、B:情緒不安定、C:防衛的、抑圧的、D:自己顕示的、E:神経症的の5つの類型に分け、適応型、不適応型をみる。B、Eが不適応型とされる。BMI得点別に、YG性格検査の類型を比較した。BMI得点の高低によって性格傾向に差があるかどうかを検討した。

	BMI<25 n=19		25≤BMI<30 n=19		30≤BMI<35 n=20		35≤BMI n=29		全体 n=87	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
A類	3	15.78	2	10.52	3	15.00	8	27.58	17	19.54
B類	4	21.05	2	10.52	5	25.00	3	10.34	17	19.54
C類	1	5.26	2	10.52	0	0.00	5	17.24	11	12.64
D類	10	52.63	8	42.10	10	50.00	9	31.03	37	42.52
E類	1	5.26	4	21.05	2	10.00	3	10.34	10	11.49

表4 WHO QOL-26:生活の質(Quality of life)

生活の満足度を、身体、心理、社会、環境、全体領域とその平均を、1から5の5段階で自己評価した。BMI得点別に、QOL得点の比較をしたものである。BMI得点の高低によって生活の質に対する評価に違いがあるかどうかを検討した。

	身体的領域	心理的領域	社会的領域	環境領域	全体領域	平均
BMI<25 (n=19)	3.4	3.8	3.33	3.13	2.72	3.27
25≤BMI<30 (n=19)	3.4	3.04	3.39	3.43	2.7	3.26
30≤BMI<35 (n=20)	3.2	3.11	3.28	3.2	2.65	3.08
35≤BMI (n=29)	3.08	3.03	3.29	3.15	2.41	3



み合わせる（検査バッテリー）で、相互的補完が可能である点、特定な疾患に罹患しやすい特徴が認められることがある点、治療効果の判定や予後の予測に有用である点、などが上げられる。一方、短所としては、各心理検査で得られる結果は、「傾向」であり、生化学的検査のような定量的評価はなし得ないこと、したがって検査の診断、評価、活用には経験が必要となり、経験のある医師、臨床心理士以外のものには困難であること、検査バッテリーを組むことは、長所はあるものの、検査数が増加し、施行に時間がかかる等負担が増加すること、などが挙げられる。

### 心理検査を踏まえた肥満の心理治療

臨床心理学的な分析結果より、肥満者においては、STAIテストによれば、本来持っている特性不安、現在おかれている状態不安が高く、SDSテストによれば抑うつ傾向が強い傾向が認められた。YGテストによる性格分析には、自己抑制傾向が強いという結果が認められた。WHO QOL-26の自己評価テストでは、自己評価が低いという結果であった。この結果より、これらの心理傾向を改善することが肥満治療につながると考えられる。

しかし、特性不安は本来その人が持っている不安状態を表すものであるから、この特性不安を改善することは非常に困難である。状態不安は、現在その人が抱えている不安状態を反映する指標であり、状態不安が高いということはその人が現実には抱えているストレスもしくは問題点が多いということである。現実には、その人が抱えている問題の解決方法が無いためにストレスになるのであり、医療側が単に肥満者に働きかけることにより、その問題が簡単に解決できるとは考えられない。

抑うつ傾向に対しては、軽い安定剤や、時には抗うつ剤の投与が有効な場合もあり、睡眠障害などのうつ状態の初期症状が軽微なうちに、症状を的確に捉えられるように勤めるべきである。

性格を変えるということは現実的には非常に困難であり、自己抑制が強い性格に対しては、それを否定するよりは、謙虚な性格だとほめて、時には自分の言いたいことを言うようにと、現実に対する適応を変化させるようにアドバイスするにとどめる。性格は変えられないが、悪い癖は変えられるというようにカウンセリングする。

肥満者における摂食行動は、高い不安状態や抑うつ状態を解決するための代償行為なので、いたずらに摂食量を減らすように指示しても無効なことが多い。たとえ短期間にも減量に成功したところで、長期的にみれば

精神的に不安定になるのを避けるために、意識的、無意識的に以前の摂食量に戻り以前の体重に戻ってしまうことが多いので長期的なフォローが重要である。但し、肥満者すべてがストレスによる肥満と言う訳ではないので、個々の柔軟に対処する必要がある。

### 認知行動的カウンセリングの実際

#### 肯定的に認知するように患者にサポートする内容

##### 1 血液生化学的データの改善

治療により、体重の減少が始まると、内臓脂肪は皮下脂肪より早く減少するため、糖尿病、高血圧、高脂血症、脂肪肝、具体的には、総コレステロール値、LDLコレステロール値、中性脂肪値、尿酸血症、HbA1Cの改善が認められる。しかし、「まだこれだけしか改善していない。」と否定的に評価する患者もいるが、「こんなに改善していますよ」と認知行動学的に評価する。これらの疾患に対して投薬が行われている患者には、「以前だったら一生薬を飲まなければいけなかったのに、このまま行けば、薬もいらなくなりますよ。そうすれば、お金も時間も助かりますよ。」と励ます。

##### 2 減量による周囲からの評価

具体的には、周囲から、「ちょっと痩せたんじゃない？と言われませんか？」と聞き出し、周囲からの少しでも好ましい評価があった場合には、高く評価して患者の意欲を引き出すようにカウンセリングをする。

##### 3 運動機能の改善

減量により動きやすくなったり、階段の昇降が楽になったりすることを（階段の昇降はまず階段を下りるほうが最初に楽になる）、治療者は、患者と大いに共感をもって喜び、認知行動学的に、「こんなに体重が減ったから、こんなに動くのが楽になったんですね。頑張った甲斐がありましたね、またもう少し頑張りましょう。」と減量によって、生じた変化について、肯定的に評価できるようにカウンセリングをする。

##### 4 膝関節痛などの改善

変形性腰椎症、変形性膝関節症の痛みを訴える患者が、わずか2～3kgの体重減少により、痛みは著明に改善するのも良く経験される。

肩凝り、腰痛、膝痛などは体重の3～5%、約2～3kgの体重減少にて改善してくることが多

い、通常この程度の体重減少では、患者はまだ十分満足しておらず、「まだこれしか減っていない。」と否定的な評価をすることが多いが、認知行動学的に、「痛みが改善してよかったですね、これからもっと、楽になりますよ。」というように肯定的な認知を指導する。

認知行動的な治療法の実際は以上のようなことなどであるが、実際の臨床には、様々な要素が複雑に絡み合っており、治療者は、積極的に機会を見つけ、常に患者に肯定的な認知を促すように動機、患者の意欲を高めることが重要である。ただし、治療者は患者に、教訓じみて、自分の信念を押し付けてはならない。押し付けて教訓をたれれば、時には患者との議論になり、ひいては来院しなくなり治療の途絶につながるからである。治療者が患者と友好的な関係を築くためには、カウンセリングに時間をかけることも重要である。治療者が答えを見つけ出すのではなく、患者自身が問題を認知して答えを出せるようにするのが、治療者の重要な役目である。

### 摂食行動の心理 (なぜ食べるのか?)

人間が生命を維持するために必要とされるカロリーは、思っている以上に、かなり低いものである。それではなぜ生命維持に必要なカロリー以上のカロリーを、摂取するのであろうか。その理由は、摂食行動により満足感が得るためである。精神的に安定した生活を送るためには(生きていくためにうまくストレスを解消するため)、ある程度の満足感なり充実感が必要なためである(精神衛生を保つと言い換えてもよいが)。ある程度満足感なり、生き甲斐を持っていないと精神的に安定して生きていくことができないのである。満足感なり生き甲斐は、趣味、仕事、家族や友人関係などを通じて得られる部分も多いが、摂食行動、つまり食べることによって得られる満足感も、個人差はあるものの一定の比率をしめていと考えられる。肥満者においては、摂食量が多いため、摂食行動によって得る満足感なり充実感が多いと考えられる。ではなぜ、肥満者においては、摂食行動により得る事ができる充実感、満足感が多いのだろうか。その理由は、臨床心理学的に、肥満者においては、精神的な安定感を保つために、摂食行動により満足感なり充実感を得ることが必要なのである。いいかえれば、通常体重の人は、摂食行動によらなくても、趣味、仕事、家族や友人関係などを通じて得られる満足感が十分なので、一定の摂食量で満足できるが、肥満者においては、趣味、仕事、家族や友人関係などを通じて得られる満足感が相対的に少

ないか、解消すべきストレスが多いために食べざるを得ないのである。言い換えれば、摂食行為は、ストレスの多少に対する解消法としてのバッファの役目を果たしているものと考えられる。

### リバウンドの心理

減量の結果、肥満者において、満足感なり充実感が減少すると、ストレスが解消されず残ってしまうことになる。この状態は短期間であれば、我慢も出来るが、長期間持続するならば、精神的な安定を失ってしまう。そこで、自己防御的に、精神的な不安定を防ぐために、旅行や宴会がきっかけになることが多いが、簡単に以前の摂取量に戻ってしまうことがよく経験される。これがリバウンドとして知られる現象である。特徴は、以前の摂取量に戻るために、治療前と同じ体重に戻ることである。以前の摂取量に戻れば、約8ヶ月で以前の体重に戻ってしまう。

医療機関など第三者が肥満治療に関与していなければ、摂取量が以前と同じ量に戻っていても、体重増加は徐々に起こってくるため、体重増加初期には、患者は、1kg増えたら、自分は1kg分だけ余計に食事していると錯覚してしまうのである。実際は、1kg分以上である治療前の摂取量をおある一定期間続けていたために1kg増えてしまったのにも拘らずである。ある一定期間、治療前の摂取量を続けた結果、本格的に減量を試みようとしても、治療前の摂取量を何ヶ月も続けているために、少しくらい減らしたつもりでも、そのときの体重維持程度の減食しか出来ず、減量できないのである。このように、治療前の摂取量より少し減らした摂取量で、1~2週間頑張っても、明らかな効果が認められないときには、再び、治療前の摂取量に戻ってしまい、結局は治療前の体重に戻ってしまうという結果になる。

このリバウンドを防ぐためには、体重増加の初期において、以前の摂取量に戻っているという情報を、治療者が患者に正しく与えるべきである。ここで、患者が「そういえば、どうも治療前と同じくらい食べているかもしれない。」と認知できれば、再び減量できることになる。

### 減食による満足感の減少への対処

減食による満足感なり充実感が減少することには、どのように対処すればよいのだろうか。理想的には飲食によらない満足感なり充実感が得られる楽しみを見つけることである。ところが、実際には、このことを行うの

は非常に困難である。なぜなら、肥満に至る過程は、飲食以外に、さしてストレス解消が出来る楽しみが無かったから、最も手軽で着実な飲食という手段でストレスを解消せざるをえなかったからである。しかし、患者が、飲食に変わりうる満足感なり充実感が得られることを探そうと決心することで、摂取量のより戻しが少し抑えられる。現在はまだ、飲食に変わりうる楽しみは見出せないが、いつかは見つけ出すという方向性が重要である。減量は、飲食による満足感を、飲食によらない楽しみに置き換えるという精神的な作業なのである。このことがスムーズにゆけば、結果として摂取量は現象し、減量がうまくいくのである。

心理的な方向転換だけでは補えない満足感は、減量による体形変化や健康状態の回復などの満足感が出現すれば補えると考えられる。

### 定期的なメールの活用

体重が思うように減らないとか、仕事や家庭の都合で、来院が不定期になりがちな患者も多いが、これらの患者に対して、「さとうのメルマガ」を定期的にメールマガジンとして送っている。内容は、減量に対するワンポイントアドバイスが主であるが、冗談や、笑い話など、治療者の人柄が伝わるような内容も同時に送信することにより、患者は治療者の存在を思い出し、通院しているのに近い減量効果を認めている。

### 人工関節置換術後の患者に対する減量の試み

変形性股関節症や変形性膝関節症のために人工関節置換術を施行した患者において、肥満による体重増加は人工関節の耐用年数に大きな影響を及ぼすことが知られている<sup>19), 20)</sup>。このため、筆者らは東京大学整形外科の人工関節グループと協力し、人工関節置換術後に肥満症を認めた患者に対して、積極的に心身医学的アプローチを試みている。まだ症例は少ないものの、全例において9.6~11 kgの著明な減量効果を認めており、今後、人工関節置換術後のフォローアップの一環として、体重増加者に対する心身医学的アプローチの必要性が増大するものと思われる。

### おわりに

肥満の治療というと食事療法や運動療法をすぐに思い浮かべるが、肥満に至った原因としては、二次性肥満を

除けば、心理学的な要素が大きな割合を占めている。肥満は、日常生活での支障はほとんどないが、その誘因となる心因は、患者を取り巻く環境を反映している。この心因を解決することが肥満治療の最も重要なポイントである。具体的には、肥満治療において、認知行動療法の技術を取り入れたカウンセリングが最も重要である。肥満の心理療法では、大まかな治療のステージ分類はあるものの、心理テストの結果を踏まえて、患者一人一人のその時々状態に応じて、治療者は適切なサポートを緩急自在に行い、患者の減量への意欲を持続させるようにカウンセリングを行う。そのためには、治療者自身の人柄が肥満の心理療法に最も重要で、治療の技術能力、それにコミュニケーション技術を駆使し、患者と如何に友好的な関係を築きうるかを重要な目標におくべきである。肥満症においては、個々の症例における患者の苦悩を、治療者が受容するというプロセスを含む、心身医学的アプローチが、問題点の解決を積極的におこなうために有用であると考えられる。

### 文 献

- 1) Stuart RB : Behavioral control of overeating. Behav Res Ther 5 : 357-365, 1967
- 2) Bennett GA : Cognitive-behavioural treatments for obesity. J Psychosom Res 32 : 661-665, 1988
- 3) 徳永勝人, 藤岡滋典 : 日本における肥満の医療経済一わが国における高コレステロール血症の頻度とそれに要する医療費一。肥満研究 5 : 94-97, 1999
- 4) Kuriyama S, Tsuji I, Ohkubo T, et al : Medical care expenditure associated with body mass index in Japan : the Ohsaki study. Int J Obes Relat Metab Disord 26 : 1069-1074, 2002
- 5) 松澤佑次, 井上修二, 池田義雄, 坂田利家, 齋藤 康, 佐藤祐造, 白井厚治, 大野 誠, 宮崎 滋, 徳永勝人, 深川光司, 山之内国男, 中村 正 : 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準。肥満研究 6 : 18-28, 2000
- 6) 日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会 : 病態別治療, 肥満症治療ガイドライン 2006。肥満研究 12 : 49-74, 2006
- 7) New criteria for 'obesity disease' in Japan. Circ J 66 : 987-992, 2002
- 8) Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults - The Evidence Report. National Institutes of Health. Obes Res 6 Suppl 2 : 51S-209S, 1998
- 9) 神崎 仁, 浅野恭子, 田副真美, 他 : 難治性メニエール病に対する心理療法。Equilibrium Res : 60 : 93-104, 2001
- 10) 田副真美 : めまいの心理療法。心身医療 11 : 58-63, 1997
- 11) 佐藤美奈子 : 耳疾患に対する心理治療 - 患者自身に問題

- 意識をもたせる, 神崎 仁編, 耳鼻咽喉科・頭頸部外科  
診療のコツと落とし穴 ①耳疾患, 88-89, 中山書店:  
東京, 2006
- 12) 佐藤美奈子, 片岡ちなつ, 田副真美, 小川 郁: 小児耳  
鼻咽喉科領域の疾患における心理検査—小児心因性難聴  
を中心に, 小児耳 26(2): 28-31, 2005
- 13) Sato M, Kataoka C, Tazoe M, Ogawa K: Psychologi-  
cal test evaluation in children. *Int J Ped Otorhino-  
laryngol* 70: 750, 2006. (Abstracts. The 52nd study  
meeting of the Japan Society for Pediatric ORL)
- 14) 佐藤美奈子: 耳鳴の心理治療, 日本医師会雑誌, 134(8):  
1500-1503, 2005
- 15) Cooper Z, Fairburn CG: A new cognitive behaviou-  
ral approach to the treatment of obesity. *Behav Res  
Ther* 39: 499-511, 2001
- 16) Spielberger CD: theory and research on anxiety.  
(Ed) Spielberger CD. *Anxiety and behavior*, New  
York, Academic Press, 1966
- 17) Zung WW: A Self-Rating Depression Scale. *Arch  
Gen Psychiatry* 12: 63-70, 1965
- 18) Zung WW, Richards CB, Short MJ: Self-rating de-  
pression scale in an outpatient clinic. Further valida-  
tion of the SDS. *Arch Gen Psychiatry* 13: 508-515,  
1965
- 19) Cwanek J: Impact of overweight on the durability  
of Weller prostheses. *Ortop Traumatol Rehabil* 8:  
329-334, 2006
- 20) Kieser C, Raber D: [Expenses and risk of artificial  
knee joint: a look backward to a 20-year clinical ex-  
perience]. *Schweiz Med Wochenschr* 126: 1047-  
1053, 1996
-

## 幹細胞と核移植研究雑感

1981年に英国の研究者らによるマウスES細胞の樹立が初めて発表され、それ以降各動物種でのES細胞樹立研究が盛んとなり、1998年にはヒトES細胞の樹立が報告された。ES細胞を含めた幹細胞が臓器の再生治療に直結する万能細胞であるとの認識は、社会全般に確実に広まっている。

一方、英国スコットランドの研究者らは1996年に、ヒツジ体細胞と除核した未受精卵細胞質とを融合させてクローン胚を作成する核移植の技法により、体細胞クローン羊ドリーを誕生させる事に成功した。それ以前には不可能とされて来た分化した体細胞からも、完全なクローン化個体を生産させる事が証明され、科学の常識を打ち破る一大発見となった。羊の成功例以降ウシ、ヤギ、ブタ、マウス、ウマ、イヌ、ネコの体細胞クローンが次々と生み出されている。しかしながら成功率は数パーセント内外の域を出ず、体細胞核移植は極めて効率の悪いプロセスであり、クローン胎児の殆どが流産するか過大児となって、分娩後、斃死に至る傾向が極めて強いという未解決の難題は残っている。

とは言うものの、このクローン胚作出法とES細胞樹立法を組み合わせて患者本人の細胞から遺伝的に同一な自分のクローン胚をまず作り、その後これを培養してES細胞が樹立出来れば、他人からの臓器の提供を待たずに分化させた後の本人のES細胞を移植する事で、機能不全に陥った臓器の再生が実現するとのtherapeutic cloningが提案されるに至った。この場合、自己の細胞を用いたES細胞であるので、臓器移植の難関である拒絶反応が起きないのも利点の一つとなる。実際、ヒトクローン胚からES細胞を樹立したとする論文がScience誌に掲載されたが、後に捏造実験と断定され、現代科学史上の一大スキャンダルとなったのは記憶に新しいところである。

マウスクローン胚からのES細胞樹立は比較的容易であるのに対し、他動物種では生憎な事に一筋縄では行かず、いまだ成功例は報告されていない。筆者の知人であるウマの体細胞クローン産仔を世界に先駆けて作出したイタリア人研究者は、このtherapeutic cloningでのES細胞樹立は不可能と判断し早々に研究対象から外したと言っている。大・中動物を対象とする研究者には、世界的に同様な傾向が見受けられ残念ではあるのだが、

体細胞由来クローン胚の遺伝子発現パターンは通常胚とは大きく異なる事が知られており、クローン胚作出時に分化細胞の遺伝子を受精時と同じ状態に戻す初期化の方法が不完全である事が疑われ、解決は遠いと判断せざるを得ない状況であるのは間違いない。

初期化が旨く行かないのは、核移植の手法そのものにも問題がある事が示唆されており、ドナー細胞核の種類によっても異常な遺伝子の発現性に違いが認められている。また完全に分化した体細胞の核は核移植によってリプログラミングされ得ないのではないかと疑問が残っており、体細胞クローン胚からES細胞を樹立して再生医療に用いる臨床核移植に過大な期待を寄せるのは禁物と認識しておいた方が良さそうである。

一方ES細胞そのものは、ドナー細胞として核移植に用いると、体細胞よりもクローン産仔生産効率が遥かに良い事がマウスで示され、吾々もウシで確認している。これはES細胞が適切にプログラミングを起こしやすい初期胚と似た遺伝子発現状態である事を示している。

最近では、ヒトの個体となり得る初期胚を潰す工程が必要で、倫理上は問題が残るES細胞を用いず、体細胞から多能性幹細胞を分離・樹立しようと試みる研究も盛んである。生殖細胞への誘導も可能なES細胞ほどの万能性を持ち合わせずとも、数種の異なる機能性細胞に分化が可能であればそれで充分であるとする考え方である。体細胞由来の幹細胞を自己体細胞から樹立出来れば当然拒絶反応は起こらず、ES細胞の特徴である発癌性も低いと見積もられている。体細胞からは骨髄幹、骨芽幹、神経幹、心筋幹等が、それらが存在する器官とは別の胚葉を起源とする臓器の細胞に分化出来る多能性を有するとする報告がある。したがって細胞移植用材料としては、充分可能性を秘めたものであるに違いない。

更にES細胞に特異的に発現する数種類のマーカー遺伝子(Oct4, Sox2, c-Myc, Klf4)をマウス繊維芽細胞に導入することにより万能性が付与され、ES様細胞に誘導出来る事が報告されているので、遺伝子組み換え技術を用いたヒト体細胞のES細胞化が大いに期待出来ると思う。

ところで、上記のES細胞や体細胞由来の幹細胞とは別の、万能性のES様細胞が幼若マウス精巣から見出されている。元来、性成熟に達した動物の雄(ヒトも含む)は、精祖細胞から精母細胞を経て減数分裂に依り精子が造られている。つまり幹細胞の存在が示唆されるが、も

し幼若雄からだけではなく、ある程度成熟した雄の精巣からも多能性幹細胞が得られれば画期的な発見となろう。現在、幼若マウスとラットくらいの動物種でしかこの多能性精巣幹細胞は樹立されていないが、他動物種でも成功例が生まれる事を期待したい。

時の流れは速いもので、筆者が西独農務省研究員としてウシ ES 細胞の樹立研究を開始してから、はや 20 年近くが経過した。しかしながら大動物幹細胞研究は実験動物での研究程の活況を呈しておらず、忸怩たるものがある。ヒトへのモデル研究にとどまらず、幹細胞が動物自身の治療分野にも応用される事を念願してやまない次第である。

昨今は余りにも専門分野が細分化され過ぎており、種々の細胞が数兆個寄り集まって生物個体が形成されている事実を忘れ、分子レベルの解析にのみ注意を奪われがちとなる傾向がある。生物そのものの統合性に対する認識を欠いては本末転倒であろう。

結局、幹細胞研究に携わる者は、胚由来の ES 細胞のみならず、他の体細胞由来幹細胞研究の動向にも常に注意を払う事を怠らず、細胞生物学全般にわたり、総合的な判断力を養う機心掛ける事こそが肝要であるとの思いを強くしている。

齋藤成夫 (齋藤セルテクノロジー研究所長)

## 声帯内注入術の現状, 将来

「声帯内注入術」はあまり聞き慣れない術式と思いますが、声帯麻痺、あるいは反回神経麻痺という病名はご存じのことと思います。肺癌、食道癌、甲状腺癌、大動脈解離や、その術後などに迷走神経の枝である反回神経が麻痺することで、一側声帯の可動制限や萎縮を引き起こします。主な症状は嗄声、誤嚥です。患者の音声は主に氣息性となり、会話中に何度も息継ぎをすることも少なくありません。嗄声が原因で仕事に不都合を感じたり、外出を控えたりすることもあります。残念ながら現在の治療では失われた声帯の可動性を回復させることはできません。治療の主体はリハビリテーションと手術です。

手術の基本的な考え方は、麻痺側の声帯を内方移動させ、発声時声門間隙を小さくすることです。手術のアプローチ法としては甲状軟骨形成術 I 型を中心とした頸部外切開による方法と、喉頭の内腔から操作する声帯内注入があります。どの術式にも優れた利点がありますが、完全に理想的な術式は確立していないのが現状です。一般的に、発声時声門間隙が大きい症例は頸部外切開による手術が選択される傾向があります。しかし頸部外切開

は整容上の問題や、頻度は低いものの気道閉塞などの手術合併症があり、できれば頸部外切開を行いたくないというのが患者、術者の共通の思いでもあります。

実は声帯内注入術は外切開による手術よりも歴史が深く、1911年には Brünings がパラフィンによる声帯内注入を報告しております。その後ワセリン、bone paste、tantalum powder、teflon など、さまざまな注入用材料が用いられました。声帯内注入術の中興の祖といわれている Arnold は 1962 年に発表した論文のなかで、注入材料の条件として、①組織反応が少ない②腫瘍を形成しない③注入しやすい④吸収されずに局所にとどまる、と述べています。

1965年 Rubin によってシリコンが応用されると、本邦においても慶應の齊藤、福田らを中心にシリコン注入が体系化され、全国的に広がりました。しかし、乳房形成術に用いる大量のシリコンの副作用により、注入物質としてシリコンを用いることが困難となり、現在は注入物質として自家脂肪、アテロコラーゲンが広く用いられております。

自家脂肪は生体にとって異物ではなく、その粘弾性は声帯粘膜に近いので、声帯粘膜下に入っても粘膜波動を阻害しにくく、より安全な注入物質と考えられます。しかし注入された脂肪が自然吸収される割合も少ないため、手術効果が持続しない場合があります。アテロコラーゲン注入術の最大の利点は外来局麻下で注入できることですが、コラーゲンが組織内へ吸収されやすいため、複数回注入することも少なくありません。

このように声帯内注入術の歴史は、すなわち注入物質の歴史でもあります。我々は常に「理想の注入物質」を模索し続けております。

そのような中、平成 12 年 6 月にリン酸カルシウム骨ペースト (商品名 BIOPEX®-R 3 mL セット) が医療用材料として発売されました。BIOPEX®は、注入時はペースト状ですが、注入後生体内で初期硬化を経てハイドロキシアパタイトに変化する物質で、異物反応が軽微で長期的にほとんど組織に吸収されません。当時慶應義塾大学耳鼻咽喉科学教室講師 (現在防衛医科大学校教授) の塩谷は新しい声帯内注入物質としてこの BIOPEX®に注目し、大学の研究室で基礎実験を行った後、平成 15 年 8 月より臨床応用を開始し、経過観察中全例経過良好であると報告しました。

声帯内 BIOPEX®注入術の導入によって、我々の悲願である「内視鏡的に行われる単回の手術操作によって症状が劇的に改善し、長期間治療効果が望める安全な手術」が現実のものになりつつあります。本術式は、術翌日から発声、摂食、退院が可能です。またペースト状の

BIOPEX<sup>®</sup>は注入直後から声帯をしっかり押せるため、後部声門間隙が大きい症例も適応となります。声帯外側に硬化性物質を注入し、声帯の内方移動を図る本術式は、「喉頭の内腔から行う甲状軟骨形成術Ⅰ型」と考えております。

この新しい治療は現在、防衛医大、慶應義塾大学、佐野厚生、国際医療福祉大学東京ボイスセンター、済生会宇都宮の5施設で行われております。現在までに約90例程度ですが、新しい注入術の一つとして今後確立されるよう、手術手技、安全性、長期治療成績などの検討を重ねております。この手術について詳しく聞きたい方は、上記施設の担当者までお問い合わせ下さい。

声帯の組織と同じ物性を持ち、注入が容易で安全な物質がまさに理想的な注入材料といえます。今後さらに理想的な注入材料に出会うことが我々の夢であり、希望でもあります。

大久保啓介（佐野厚生総合病院耳鼻咽喉科 医長）

## 老年医学の本質と展望

老年医学の本質とは、①老化と老年病の機序の解明、②その制御、予防、治療方法の開発とそれらの臨床応用、③ケアを含めた包括的全人的医療の実現、にあると考えます。

今日の分子生物学や医療工学の急速な発展に伴い、老化を制御したいという古来からの人類の夢は、現実味をもって語ることが可能となりました。1935年に一日摂取総カロリーを30-40%制限することによりげっ歯類の寿命が著明に延長すると初めて報告された時、その結果は驚きと疑念をもって受けとめられました<sup>1)</sup>。そしてその後の基礎医学の成果は、このカロリー制限療法とは、寿命延長を含めたさまざまな抗老化効果を、再現性をもって、さまざまな動物種で確認することが出来る唯一の抗老化療法であることを科学的に証明しました（しかしヒトでの証明はいまだなされていません）。カロリー制限の効果を模倣できるような化合物、CR mimeticsとして期待される赤ワイン由来のポリフェノール、resveratrolに関する基礎研究が、この一年にNatureとCellの紙面を彩るまでに、今日抗加齢医学は盛り上がりを見せています<sup>2)3)</sup>。慶應医学部にも抗加齢医学関連寄附講座が4つできました。このような抗加齢医学の躍進は、世間と若い医師の目を“老化”に向けさせた点で、老年医学にも多いに貢献しています。

こうした基礎医学的側面の目覚ましい発展の一方、実際の行政、臨床における老年医学の現状はどうでしょうか？

保険制度上、65歳から74歳までの前期高齢者に対し、75歳以上の高齢者を後期高齢者と呼びます。後期高齢者医療保険制度の新設に向けた話し合いが平成18年秋より既に開始され、新制度は平成20年4月の創設が予定されています<sup>4)</sup>。財源基盤の整備が最重要課題ではありますが、終末期医療も含めた高齢者の医療の在り方をめぐって広く議論が交わされていくことは重要なことです。残念ながら、後期高齢者医療の在り方に関する特別部会構成メンバーには、老年医学の専門家は含まれていません。この春には広く国民の意見を収集する目的で「後期高齢者医療の在り方に関する基本的考え方」というアンケート調査が厚生労働省のホームページにて行われました。しかし、ほとんどの医療従事者がそれを知らないうちに募集期間は終了し、総応募件数はたったの326件で、特に40歳未満の若者の意見は36件に留まっています<sup>5)</sup>。

日常診療として高齢者診療は、「さじ加減が難しく、わかりにくい」「曖昧で治療効果ははっきりしない」との印象を若い医師に与えるようで、人気がありません。確かに高齢者医療にはテーラーメイド医療というべき良い点と、根拠のない医療というべき悪い点がいまだ混在しています。高齢者人口が急増し、制度的にも意識的にも高齢者医療が変革期にある日本においては、さまざまな高齢者診療のエビデンス作成は急務ではありますが、同時に世界にそれらを発信できるチャンスでもあります。老年医学が真価を発揮すべき時は、高齢者人口がピークを迎えていくこれからの20年間です。この20年間を実りある時代にするためには、基礎医学的側面が一人歩きするのではなく、社会医学的、臨床医学的側面とともにバランスのとれた形で老年医学を発展させていくこと、次代を担う若い医師が老年医学という道を選べる状況を作ることが、慶應医学においても必要ではないかと考えております。

## 文 献

- 1) McCay CM, et al. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. 1935. Nutrition 1989; 5: 155-71.
- 2) Baur JA, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. Nature 2006; 444: 337-42.
- 3) Lagouge M, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 alpha. Cell 2006; 127: 1109-22.
- 4) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/09/s0922-4.html>
- 5) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/dl/s0618-7a.pdf>

新村 健（慶應義塾大学医学部老年内科）

## 冠動脈ステント治療

狭心症あるいは急性心筋梗塞の治療において、開胸手術を行うこと無く、皮膚の小切開から小さく折り畳んだ風船や、金属製の網でできたステントなどを冠動脈内に持ち込んで治療を行う経皮的冠動脈インターベンション(PCI)が発明され30年が経過した。なかでもステントは中心的な役割を果たして来たが、治療部位に生じる再狭窄現象が約20%に見られ、長らくステント治療の Achilles 腱となっていた。近年、再狭窄の本態は平滑筋細胞の過剰な増殖であることが明らかにされ、強力な再狭窄抑制効果をもつ薬剤溶出性ステント(DES)が開発された。これら薬剤溶出性ステントは平滑筋細胞の増殖を抑制する作用を有する薬剤(シロリムス、パクリタクセルなど)をステントの金属表面に塗布したものである。DESが本邦においても本格的に使用されるようになり約3年が経過した。従来の薬剤を塗布していないベアメタルステント(BMS)に比べて再狭窄を抑制する効果は劇的ともいえるが、最近になりステントが血栓により閉塞してしまうステント血栓症や、抗血小板薬の長期継続に伴う種々の問題点が指摘されている。

2006年の American College of Cardiology (ACC) 学術集会において発表された SIRIUS 試験の4年後の追跡調査では、シロリムス溶出性ステントの再狭窄抑制効果が4年経過後も持続していることが示された。しかし生命予後に関してはBMSに対する優位性を認めなかった。むしろ同学会で発表された BASKET-LATE 試験や、2006年9月にバルセロナで開かれた World Congress of Cardiology (WCC) 学術集会において発表された二つのメタアナリシスでは、DES使用により心臓死、あるいは非心臓死が増加する可能性が示唆された。とくに、心臓死の原因としてステント留置後1年以上経過した後生じる遅発性のステント血栓症が懸念されている。ステント血栓症は頻度こそ1%未満と少ないが、ひとたび生じると致死的となることが多い。ステント血栓症の予測因子として抗血小板薬の早期中止、腎不全、分岐部病変、ステント内再狭窄病変などが予測因子として挙げられ、なかでも抗血小板薬の早期中止が最も重要と考えられる<sup>1)</sup>。本邦ではDES留置後の抗血小板療法はアスピリンとチエノピリジン系のチクロピジンの併用療法が主体であったが、チクロピジンは肝障害、顆粒球減少症、血栓性血小板減少性紫斑病などの重篤な副作用を有する

ことが知られており、代替薬としてシロスタゾールやクロピドグレルが使用されている。しかし、これらの薬剤の投与をDES留置後にいつまで継続するべきかはまだ明らかではない。当初、シロリムスステントでは留置後3ヶ月とされたが、血管内視鏡を用いた検討ではDESの場合はBMSに比してステントが内皮によって被覆されるまでの期間が長いことが指摘されており、3ヶ月では不十分である。ステントが内皮により覆われるまでの間は、異物である金属が冠動脈内腔に露出したままでありステント血栓症の要因となりうる。2006年12月にFDAが行ったDESに関するパネル討論では2005年のAHA/ACC/SCAIのガイドラインと同じく、出血の危険性が高くない患者ではアスピリンとクロピドグレルの併用療法を一年間は継続するべきであるとの再確認がなされた。抗血小板療法の継続の是非は、DESを留置後に種々の理由で外科処置が必要になった場合には極めて大きな問題である。周術期は血小板機能が活性化されることもあり、薬剤を中止した場合のステント血栓症の危険性と、継続した際の手術に伴う出血の危険性のジレンマをしばしば経験する。こうした際のエビデンスに基づいた治療法はまだ確立していないが、外科医、麻酔科医、循環器内科医で十分に議論を尽くした上でケースバイケースで対処して行く他は無いと思われる。一方、本邦で実施されているj-Cypherレジストリーや、Cypherステントの市販後調査では、欧米の成績に比べてDES留置後のステント血栓症のリスクが低い傾向がみられる。欧米での2年間におけるステント血栓症の累積頻度は2%程度であるのに対し、j-Cypherレジストリーでは0.63%と低率であった。今後の継続的な観察によりDES留置後の長期的なステント血栓症の危険性及び適切な抗血小板療法が明らかになると期待される。

われわれはDESという再狭窄を抑制する強力な道具を手に入れたが、その長期的安全性は保証されていない。冠動脈インターベンションを施行する際は、長期的視野に立ち適応や患者背景をこれまで以上に慎重に吟味する必要があろう。

### 文 献

- 1) Kuchulakanti PK, et al. : Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006 ; 113 : 1108-1113

河村朗夫 (慶應義塾大学医学部循環器内科)



## 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 末松 誠（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

司会 監事 鹿島 晴雄（慶應義塾大学精神・神経科学）

#### 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臨床リサーチセンター教授）

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

厚生労働省医政局研究開発振興課長

あら き かず ひろ  
新 木 一 弘

## 1. 我が国の治験の現状

厚生労働省では、平成15年度に「全国治験活性化3カ年計画」を策定し、大規模治験ネットワークの構築やCRCの養成等に取り組んできた。その結果、治験届出数に漸増の兆しはあるものの、「治験の空洞化」（企業が治験を国内よりも欧米で先行させるケースの増加）に対する危機は続いている。

日本は、アジア諸国と比較して治験の実施期間が長く、費用も高いと言われている。近年国策として治験実施体制の整備に取り組む韓国では国際共同治験件数が伸びているが、日本ではその割合は1割にとどまっている。

## 2. 臨床研究活性化の課題

治験を含む臨床研究が科学的かつ適正に実施されるためには、医師等の臨床研究に係る知識、技能の習得が不可欠であるが、それらを得るための研修の機会が少ない。また、臨床研究は、社会的な認知が低いことや結果が出るまでに時間がかかり業績として高い評価が得られにくいこと、CRCや生物統計家等支援人材の不足等の理由で医師等から敬遠される傾向にある。

加えて「臨床研究に関する倫理指針」について、被験者保護の観点から厳格化すべきでないかという意見や、臨床研究実施の促進のため保険外併用療養費制度や研究費補助金における取扱を見直すべきではないか等、臨床研究の実施について、議論を必要とする課題は多い。

## 3. 新たな治験活性化5カ年計画

昨年度「次期治験活性化計画策定に係る検討会」を開催し、これまでの取組の成果や課題を踏まえた現状把握と評価を行い、平成19年3月に「新たな治験活性化5

カ年計画」を策定した。

この計画は、日本国内の治験・臨床研究（以下「治験等」という。）を推進することで、最新の医療が1日も早く患者に提供されるようにすること、最新医療の標準化と日本の医療水準の向上を目指し、5つの重点的取組事項（アクションプラン）を定めている。

### ① 中核病院・拠点医療機関の体制整備

人材・機能の集約化を図り、「国際共同治験・医師主導治験を含む臨床研究」「スタッフの教育」等が実施できる医療機関を整備し、それらを中心とした治験等の推進体制を構築する。

### ② 治験等を実施する人材の育成と確保

治験等を実施する医師に対し、研修や業績評価等を行うことにより、治験等の質的向上と実施に係るインセンティブを確保する。

CRCや生物統計家、データマネージャー他支援スタッフの養成・確保に努める。

### ③ 国民への普及啓発、参加促進

治験等に関する情報公開や、医療機関に「患者向け相談窓口機能」を設置することにより、治験等に参加を希望する方が、必要な情報を得て、安心して参加できるようにする。

### ④ 治験実施の効率化、企業負担の軽減

契約や申請等に必要な治験関係書式の統一化、医療機関と企業の役割分担の明確化、治験データのIT化により治験のスピードアップとコスト低減を図る。

### ⑤ 規制の適正化、被験者保護の向上

運用実態を踏まえ「GCP省令」や「臨床研究に関する倫理指針」を見直す。

## 4. 革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略

平成19年4月に、文部科学省・経済産業省と合同で、世界最高水準の医薬品・医療機器を国民に迅速に提供す

ることを目標に、研究から上市に至る過程を支援する政策パッケージを策定した。

## 5. 研究開発振興課の取組

治験活性化計画の取組事項を着実に実施していくため、平成 19 年 4 月に医政局研究開発振興課に治験推進室が

新たに設置され、我が国の治験実施環境の整備のために必要な施策を推進している。

また、平成 20 年度の「臨床研究に関する倫理指針」の見直しに向けて、厚生科学審議会の下に専門委員会を立ち上げ、臨床研究をめぐる諸問題について議論を重ねている。

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

国立病院機構本部医療部研究課長

いとう すみのぶ  
伊藤 澄信

国立病院機構は政府の整理合理化案に「全国146の病院を一つの法人として運営しており、がん、循環器病、結核、重層心身障害児(者)、筋ジストロフィー児(者)に対する医療、心神喪失者等医療観察法に基づく医療を含む精神科医療、災害医療など、国の医療政策として担うべき医療について全国的なネットワークを形成して取り組むとともに、地域のニーズにあった医療を提供している。さらに安定的な経営基盤の構築に向けて事業の徹底的な効率化を図り、平成16年度から18年度までの通期ベースで収支相償を達成した」と記載されている独立行政法人である。臨床研究事業は「質の高い治験等の臨床研究の充実強化によりEBM推進の基盤となる医療の科学的根拠を築く。また医療技術の開発やその臨床導入の受け皿となる体制の更なる整備を行う」とされる事業の1つである。臨床研究ネットワークとして実施している主な業務には治験と厚労科研費・文部科研費や運営交付金による臨床研究がある。

わが国の治験における「遅い」、「高い」という問題点を改善することはライフサイエンス立国を果たすために必要な基盤整備であり、国立病院も政策医療として治験環境の改善に努力している。

国際比較ではわが国の治験実施にかかる経費が高いが、それに加えて経費の前納制のため治験実施のインセンティブにならない、施設ごとに治験経費が異なるといった商習慣が外国企業から批判を浴び、国際共同治験などへの障壁にもなっている。また、1施設当たりの症例数の少なさが治験依頼者のモニター経費の高騰を生んでいる。治験の経費の削減に向けて、平成16年度に独立行政法人になった際に、いわゆるポイント制を見直し契約額を10%程度減額し、旧来の契約額前納制から70%を出来高制に変更した。さらに平成17年10月以降本部契約分についてはIRB審議費用(10万円+消費税)を除く全額の100%出来高制を採用した。契約金額については

旧来あった旅費、CRC経費などの施設間格差を撤廃し、全国統一価格+実費とした。平成17年10月以降、本部が紹介した治験については治験依頼者の負担を軽減すべく本部で一括して契約事務処理を行っている(契約そのものは施設長と治験依頼者)。

スピードを高めるために、19年度までに常勤CRCを62施設に145名配置し、非常勤を含めると約400名のCRCが治験実施を支援している。医師のインセンティブを高めるために、治験研究費部分の最低70%は治験を実施した医師に配分されるようにし、研究費の使用制限を解除し、使用可能期間も収入のあった翌年度の末までとし、研究費をより使いやすいものに改善した。また、平成17年度の臨床研究部の評価にポイント制を導入したが、治験実施症例1例当たりのポイントを2.5ポイントとすることにより、治験実施が臨床研究部全体の高い評価につながるようにした。

治験推進室には室長と6名の専門職(薬剤師3名、看護師3名のCRC経験者)を配置し、国立病院機構病院内のCRCの教育や実施体制整備などのクオリティマネジメントだけでなく、治験依頼者の要望に沿った施設選定のお手伝いや治験依頼者と施設との間のクレーム処理を行い円滑な治験の実施ができるように努力している。18年度末までに治験推進室が施設選定のお手伝いをした治験・製造販売後臨床試験は117プロトコルであり、うち本部主導の100%出来高契約を結んだのは35プロトコルとなった。昨年度は国立病院機構のネットワークを最大限に利用して新型インフルエンザワクチン医師主導型治験2治験を12の国立病院機構病院で370例実施し、本年秋に承認される見込みである。今後は治験だけでなく医師主導型治験、臨床試験にもCRCが積極的に参加し、わが国の臨床試験の礎となることを目指している。

国立病院機構には8つの臨床研究センターに加え部長

等の定員のある臨床研究部 49 と定員のついていない院内標榜臨床研究部が 56 あり、19 の政策医療分野を中心とした臨床研究を行っている。国立病院機構病院全体として本部主導で取り組んでいる臨床研究に EBM 推進のための大規模臨床研究がある。16 年度開始の 5 課題は 11,646 例の患者登録が終了し、フォローアップ中である。17 年度 4 課題、18 年度 6 課題の臨床研究が進行中である。治験等の中核医療機関として受託した研究事業として整備した国立病院機構臨床研究活動支援部門 (CSECR, Center for Support and Education of Clinical Research) は EBM 推進研究のプロトコール作成支援ならびにデータセンター機能を担っている。また 18 年度からは指定研究としてその時の医療ニーズに合わせた研究課題を決め、臨床データの収集を行っている。

前述のポイント制による臨床研究部の評価は大学などの教員評価に用いられる項目を基礎にしているため、臨床研究部の評価だけでなく、研究者の個人評価に用いることも可能で、将来は研究者の個人のプロモーション評価も視野にある。18、19 年度の臨床研究部の研究費 (運営費交付金) の 7 割は前年度の臨床研究部の評価による実績評価としたが、18 年度は 1 ポイント = 8,200

円程度、19 年度は 6,924 円/ポイントで研究費を配分した。このポイント制による実績評価によって 20 年度には入れ替え制を実施し、10 臨床研究センター、60 臨床研究センターとすることを予定している。

国立病院機構は特定の専門領域にとらわれることなく医療ニーズ、政策立案ニーズに応じて国立病院機構ネットワークを生かした個別診療データに基づく臨床研究の推進を図っていくことが国立病院機構の存在理由になると確信している。

国立病院機構は治験だけでなく本部主導の EBM 推進のための大規模臨床研究や政策医療ネットワークを介した共同研究など多くの臨床研究を実施しており、独立採算の原則から研究セクターにおいても業績評価、経営努力が要求されており、治験などの受託研究は貴重な収入でもある。医師、CRC には機会がある毎に、IRB の定期開催、資料搬入までの期間短縮、迅速なスタートアップミーティングだけでなく、Last Patient In までの期間を短縮するように呼びかけ、欧米・アジアに負けない治験環境構築するよう依頼を繰り返しているが、そのスピードの評価をいかにすべきかが課題として残されている。

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

国立がんセンター中央病院臨床検査部長

ふじ わら やす ひろ  
藤原 康 弘

平成15年7月“改正薬事法”が施行となり、“医師主導治験”の実施が可能となり4年が経過した。研究的診療が治験以外では法令上禁止されている我が国で、医師が独自のアイデアを元に、未承認医薬品・医療機器を用いて新しい診療体系を構築するエビデンス作りを目的とした臨床試験を保険診療内で実施する唯一の手段は医師主導治験しかない(研究的診療を法令上、保険診療下で実施できる制度:保険外併用療養費制度が適用される)現状で、我々は現在までに3つの医師主導治験の治験調整事務局として、その企画立案・運営に携わってきた。すなわち①「再発あるいは治療抵抗性のc-kitあるいはPDGFR陽性肉腫に対するイマチニブの第Ⅱ相試験」(厚生労働科学研究費補助金治験推進研究事業(日本医師会治験促進センター)による;平成16年11月2日治験計画届提出,平成19年3月30日治験中止届提出評価可能18例中,PR1例であったため無効と判断し

中止),②「HER-2過剰発現を有する乳がんに対する術前Trastuzumab化学療法のランダム化第Ⅱ相比較試験」(厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業による;平成19年3月12日治験計画届提出),③「未治療進行上皮性卵巣がん,腹膜がんに対するカルボプラチン/パクリタキセル/プラシーボと,カルボプラチン/パクリタキセル+同時併用ペバシズマブに続くプラシーボと,カルボプラチン/パクリタキセル+同時併用ペバシズマブに続くペバシズマブ単独投与のランダム化第Ⅲ相試験」(厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業による;平成19年11月治験計画届提出予定;米国GOG218試験の一環として実施)である。これらの経験を紹介した上で、「企業による開発・厚生労働省による承認が遅い」と批判するより、医師主導治験に参加することで自ら医療技術開発の真の「プレーヤー」となることが、我々、臨床医の責務であることを強調したい。

17:15~17:40

## IV. 臨床研究・治験の活性化と大学の役割

慶應義塾大学医学部 クリニカルリサーチセンター教授

佐藤 裕史

### (1) 日本における臨床研究・治験の現状

国際誌の発表論文数でみると、日本の基礎医学と臨床医学の研究業績の懸隔が広がりつつある。また、国全体の産業・医療・薬事行政の統合的な水準を反映するものの一つとして、基礎研究（化合物の同定）から臨床試験（治験）に及ぶ新薬の開発があげられるが、国際規模の治験の実施では日本は韓国に大きく水をあけられ、インド、中国の後塵を拝している。日本の臨床研究・治験の立ち遅れは研究基盤や教育など多様な問題に起因しており、その打開には産官学の密接な協力が必要と考えられる。

### (2) 大学における臨床研究・治験の現状と問題点

大学医学部の卒前・卒後教育では、臨床研究の方法論や治験における医師の役割は自覚的・包括的にとりあげられることが少なかった。また、研究・診療・教育を厳しい状況下で担う大学病院は、複雑化する治験を効率よく行うための体制整備において、国公立・私立病院やSMO (site management organization) 施設に遅れがちである。他方、先進的研究者や難治疾患の専門医が大学病院に多数所属している以上、その参画なしには高水準の臨床研究・治験の困難な場合も少なくない。つまり、わが国の臨床研究・治験を活性化して国際水準に伍するには、大学の現状の改善は避けて通れない。

「立ち去り型 sabotage」(小松秀樹) に象徴されるように、教育病院の中堅医師の負担と疲弊は著しい。臨床医が多忙を縫って研究を続けるには incentive や支援体制、人員と時間の確保が必須である。診療の裏づけとなる evidence の確立も新薬の創生も、何れも臨床研究や治験抜きにはありえないという事実をあらためて認識し、

臨床医にとって診療と同等の重要な責務として臨床研究・治験を認識し評価すべきである。また、基礎研究に比べ臨床研究が多大な時間と費用を要し、論文数や impact factor で見劣りがちであることも、publish or perish の潮流のなかで考慮する必要がある。

### (3) 今後の大学の役割

#### ークリニカルリサーチセンターの取組み

#### ① 臨床研究方法論や治験に関する卒前・卒後の教育と指導

これまで臨床研究方法論の教育は不十分で、治験における臨床医の役割や日本の治験の問題は過半の医師に知悉されていない。こうした基礎知識の伝達と啓発は急務であり、クリニカルリサーチセンターでは2006年から医師対象の臨床研究入門を開講してきた。一期10コマ(1コマ2時間)の講義を既に二期行い、計160名ほどが参加している。2007年夏には、入門研修修了者を主な対象として北里大、順天堂大と二週間の合同専門研修を開催し、40名近くが参加して臨床研究の protocol 作成実習などを行った。

#### ② 臨床医の研究活動に対する支援

一日に100人近い外来患者を抱え、加えて病棟診療や教育、学会活動もこなさねばならない医師にとって、煩雑な臨床研究や治験を独力行うのは現実的にもはや不可能である。共通する事務手続や書類作成などを代行し、臨床研究・治験で医師でなければならない本質的部分に臨床医が専念できるようにするという、他先進国ではとうに実施されてきた体制を日本でも実現せねばならない。センターではこの1年余で医師主導型国際共同治験1件、医療機器治験1件、企業主導国際共同治験2件、臨床研究5件に対する支援を行い、業務調整、臨床計画立案への協力などを進め、臨床医への支援体制を確立し

つつある。

③ 治験の基盤整備

臨床研究・治験の実施体制の諸問題を改善するために厚労省は平成18年度より臨床研究実施基盤整備事業を進めており、慶應義塾大学病院は治験中核病院に認定され、治験実施体制の改善を進めつつある。臨床研究・治験の遂行の水準の向上をめざし、センターでは上記のように臨床研究・治験を担う人材を育成するとともに、多部門、多職種の協力を要する治験の効率化のための協力体制、組織の整備などを進めている。

④ 諸大学、産業界、官公庁との連携

新薬の承認申請の詳細は厚労省や医薬品医療機器総合機構が、世界規模の創薬や治験の効率的運営については製薬企業が、臨床現場の状況や医学教育については大学が、各々最新の知識・経験を有する。臨床研究・治験をとりまく問題は、個々の疾患や施設の状況から、日本全体の規制、国際協調まで極めて多岐に亘り、産官学の密接で忌憚のない連携なしには解決し難い。慶應は治験中核病院・拠点医療機関等協議会の幹事校として、厚労省、他大学や関連医療機関等と密に協調し、産業界とのinterfaceをも活かしつつ、産官学の協力関係の推進に努めているところである。



慶 應 医 学

第 84 卷 総 目 次

平 成 19 年

Journal of The Keio Medical Society

Volume 84

2007

第 1 号

講 座

- 早期前立腺癌に対するヨウ素 125 密封小線源療法 .....菅原 章友・茂松 直之.....( 1)  
腹部外傷の手術術式に関する臨床的検討 .....北野 光秀.....( 9)  
脳卒中診療の最近の動向 .....菅 貞郎.....( 17)

調 査 報 告

- 抗癌治療における漢方薬の有用性  
Effectiveness of Kampo treatment for malignant diseases .....金子 靖・西村 甲.....( 25)  
東西両医学からみたアトピー性皮膚炎の病態と治療  
Pathophysiology and treatment for atopic dermatitis in both Western  
and Kampo medicine .....鈴木 成尚・西村 甲.....( 35)  
日中伝統医学における新たな生理学・病態学構築の試み  
Trying to establish new physiology and pathophysiology  
in Japanese and Chinese traditional medicine.....金子 靖・鈴木 成尚・西村 甲.....( 41)

学 会 展 望

- 第 13 回慶應義塾大学形成外科同門会学術集会学会記録.....( 55)

学 位 論 文

- アルコール依存症における軽度の認知機能障害について—就労予後との関連から—  
Cognitive disorder and clinical outcome in alcoholics .....森山 泰.....(T 1)

号 外

- 博士 (医学) 学位論文—内容および審査要旨—(第 183 号) .....(別頁)

第 2 号

綜 説

- 西洋医学の伝来とドイツ医学の選択 .....安田健次郎.....( 69)

原 著

- 初期胚神経上皮由来神経幹細胞の脳移植ドナーとしての可能性に関する検討 .....林 拓郎.....( 85)

話 題

- ER：新しい救急医療の形態 .....芳賀 佳之.....( 95)  
経皮内視鏡的胃瘻造設術 (PEG: percutaneous endoscopic gastrostomy) の貢献と課題 .....芹澤 宏.....( 96)

学 会 展 望

- 異常死の届出義務と医療従事者の刑事責任について .....古川 俊治.....( 99)  
診療行為に関連した死亡はどのように扱われるべきか .....上家 和子.....(108)  
私立大学病院医療安全推進連絡会議について .....落合 和徳.....(115)  
医療安全と大学病院改革 .....永井 良三.....(120)  
緊急時の情報リスクマネジメント .....後藤 正彦.....(136)

学 位 論 文

- 腫瘍性疾患および反応性肉芽組織中の多核巨細胞形成に関する電顕組織化学的研究  
—組織の環境における多核巨細胞および単核細胞の形態変化— .....穴澤 卯圭.....(T11)  
統合失調症慢性期症例に対する薬物療法の最適化  
—慢性統合失調症に対する薬物療法— .....鈴木 健文.....(T23)

号 外

- 博士 (医学) 学位論文—内容および審査要旨—(第 184 号) .....(別頁)

### 第 3 号

#### 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)

### 第 4 号

#### 綜 説

医師が異状死の届出義務を課せられる場合～東京都立広尾病院事件を通じて～ ..... 宗像 雄 ..... (209)

C 型肝炎ウイルス感染に関連する肝疾患の予防に向けて ..... 下遠野邦忠 ..... (217)

#### 講 座

肥満の心理療法 ..... 佐藤 周三・村川 由梨・佐藤美奈子・山本 基・山本 享子 ..... (227)

#### 話 題

幹細胞と核移植研究雑感 ..... 齋藤 成夫 ..... (237)

声帯内注入術の現状，将来 ..... 大久保啓介 ..... (238)

老年医学の本質と展望 ..... 新村 健 ..... (239)

冠動脈ステント治療 ..... 河村 朗夫 ..... (240)

#### 学 会 展 望

第 87 回慶應医学会総会・シンポジウム ..... (241)

第 84 巻総目次 ..... (249)

Key Word 索引 ..... (252)

著者名索引 ..... (254)

#### 学 位 論 文

後十字靭帯単独不全膝の病態と症状出現に関する臨床的，生体力学的研究 ..... 磐田振一郎 ..... (T39)

#### 号 外

博士（医学）学位論文－内容および審査要旨－（第 186 号） ..... (別頁)

# Key Word 索引

第 84 卷 2007

<b>A</b>			
Aging intervention	(3)	149	
alcoholics	(1)	T1	
anorexia nervosa	(3)	157	
antipsychotic dose reduction	(2)	T23	
atopic dermatitis	(1)	35	
<b>B</b>			
basic theory	(1)	41	
bulimia nervosa	(3)	157	
<b>C</b>			
caloric restriction	(3)	149	
carcinostatic therapy	(1)	25	
chronic hepatitis	(4)	217	
clinical psychologist	(4)	227	
cognitive disorder	(1)	T1	
Cognitive-behavioural treatment	(4)	227	
cyclosporin	(4)	217	
<b>D</b>			
diETING	(3)	157	
<b>E</b>			
eating disorders	(3)	157	
executive function	(1)	T1	
<b>F</b>			
fibrillary growth factor 2	(2)	85	
<b>G</b>			
GoZou	(1)	41	
<b>H</b>			
Hematopoietic Stem Cell	(3)	165	
hepatitis C virus	(4)	217	
hepatocellular carcinoma	(4)	217	
high-dose polypharmacy	(2)	T23	
		<b>I</b>	
insulin signaling	(3)	149	
intracerebral grafting	(2)	85	
		<b>K</b>	
Kampo medicine	(1)	25,35,41	
Ki-Ketsu-Sui	(1)	41	
knee mechanics	(4)	T39	
		<b>L</b>	
lipid droplet	(4)	217	
		<b>M</b>	
monotherapy	(2)	T23	
motion analysis	(4)		
multinuclear giant cells	(2)	T11	
		<b>N</b>	
neural stem cell	(2)	85	
neuroepithelium	(2)	85	
neuronal differentiation	(2)	85	
		<b>O</b>	
obesity	(4)	227	
outcome	(1)	T1	
overweight	(4)	227	
		<b>P</b>	
p38MAPK	(3)	165	
pathophysiology	(1)	35	
posterior cruciate ligament deficient knees	(4)	T39	
prognosis	(3)	157	
psychological treatment	(4)	227	

<b>R</b>	
radiotherapy	(1) 25
Reactive Oxygen Species	(3) 165

<b>S</b>	
schizophrenia	(2) T23
second generation antipsychotic	(2) T23
sex hormone	(3) 149
side effect	(1) 25
single dosing	(2) T23
subjective symptoms	(4) T39

<b>T</b>	
tartrate resistant acid phosphatase	(2) T11
t-PA	(1) 17
treatment	(1) 35

<b>U</b>	
ultrastructure	(2) T11

<b>V</b>	
viral genome	(4) 217

<b>W</b>	
withdrawal	(1) T1

<b>あ</b>	
アンジオテンシン受容体拮抗薬	(3) 169

<b>か</b>	
肝切除	(2) 9
クモ膜下出血	(1) 17
慶応義塾医学所と英医学	(2) 69
血管保護	(3) 169

<b>さ</b>	
シード線源	(1) 1
食事療法	(3) 169
膵管再建	(2) 9
西洋医学の移入とその変遷	(2) 69
早期前立腺癌	(1) 1

<b>な</b>	
脳梗塞	(1) 17
脳出血	(1) 17
脳卒中	(1) 17

<b>は</b>	
腹腔鏡	(2) 9
腹部外傷	(2) 9

<b>ま</b>	
慢性腎臓病 (CKD)	(3) 169
密封小線減療法	(1) 1
明治維新と医制創建	(2) 69

<b>や</b>	
ヨウ素 125	(1) 1

# 著者名索引

第84巻 2007

A		今井 剛 ……………(3) 149		O	
穴澤 卯圭 ……………(2) T11		磐田 振一郎 ……………(4) T39		落合 和徳 ……………(2) 115	
F		K		大久保 啓介 ……………(4) 238	
福原 康之 ……………(3) 180		上家 和子 ……………(2) 108		S	
古川 俊治 ……………(2) 99		金子 靖 ……………(1) 25, 41		齋藤 成夫 ……………(4) 237	
G		菅野 義彦 ……………(3) 169		佐藤 周三 ……………(4) 227	
五島 史行 ……………(3) 181		河村 朗夫 ……………(4) 240		芹澤 宏 ……………(2) 96	
後藤 正彦 ……………(2) 136		北野 光秀 ……………(1) 9		茂松 直之 ……………(1) 1	
H		M		下遠野 邦忠 ……………(4) 217	
芳賀 佳之 ……………(2) 95		森山 泰 ……………(1) T1		新村 健 ……………(4) 239	
服部 豊 ……………(3) 179		宗像 雄 ……………(4) 209		菅 貞郎 ……………(1) 17	
林 拓郎 ……………(2) 85		N		菅原 章友 ……………(1) 1	
I		永井 良三 ……………(2) 120		鈴木 成尚 ……………(1) 35, 41	
伊藤 圭介 ……………(3) 165		西村 甲 ……………(1) 25, 35, 41		鈴木 健文 ……………(2) T23	
		西園マーハ文 ……………(3) 157		Y	
				安田 健次郎 ……………(2) 69	

## 雑 報

### 慶應医学会例会第 1504 回

日 時 平成 19 年 1 月 13 日 (土) 午後 16 時 00 分  
 場 所 総合医科学研究棟 1 階ラウンジ  
 演 題 Maintaining epigenetic and genetic integrity of human ES cells  
 演 者 Maisam Mitalipova, Ph.D.  
 Director, Human Stem Cell Facility  
 Whitehead Institute for Biomedical Research  
 Cambridge, Massachusetts,  
 U.S.A.  
 担 当 再生医学教室

### 慶應医学会例会第 1505 回

日 時 平成 19 年 1 月 22 日 (月) 午後 18 時 00 分  
 場 所 考養舎 2 階 202 教室  
 演 題 医療におけるスピリチュアル・ケアの理論と実践  
 演 者 Carl B. Becker, Ph.D.  
 京都大学大学院 人間・環境学研究科教授  
 担 当 看護医療学部終末期病態学

### 慶應医学会例会第 1506 回

日 時 平成 18 年 1 月 30 日 (火) 午後 18 時 30 分  
 場 所 講堂 2  
 演 題 Androgen receptor function is controlled by a multiple-specificity (histone demethylation complex)  
 演 者 Professor Roland Schüle, Ph.D.  
 Research Center for Clinical Research, University of Freiburg (Klinikum der Universität Freiburg, Zentrale Klinische Forschung (ZKF))  
 Germany  
 担 当 内科学(腎臓内分泌代謝科)教室

### 慶應医学会例会第 1507 回

日 時 平成 19 年 2 月 9 日 (金) 午後 12 時 00 分  
 場 所 総合医科学研究棟 1 階ラウンジ  
 演 題 New Strategies to Improve the Clinical Potency of Dendritic Cell-Based Tumor Vaccines  
 演 者 James J. Mule, Ph.D.  
 Director Cell-Based Therapies,  
 H. Lee Moffitt Comprehensive Cancer Center  
 U.S.A.  
 担 当 先端研(細胞)教室

### 慶應医学会例会第 1508 回

日 時 平成 19 年 1 月 26 日 (金) 午後 18 時 00 分  
 場 所 総合医科学研究棟 1 階ラウンジ

演 題 先端医療の実現に不可欠な生体材料と DDS 技術の実際  
 演 者 YASUHIKO TABATA 教授  
 担 当 整形外科教室

### 慶應医学会例会第 1509 回

日 時 平成 19 年 2 月 22 日 (木) 午後 19 時 00 分  
 場 所 中央棟 5 階 カンファレンスルーム  
 演 題 Role of mitochondria in cardiovascular disease  
 演 者 Hossein Ardehali, M.D., Ph.D.  
 Assistant Professor of Medicine,  
 Molecular Pharmacology and Biological Chemistry  
 Feinberg Cardiovascular Institute  
 Northwestern University Medical Center  
 U.S.A.  
 担 当 呼吸循環器内科学教室

### 慶應医学会例会第 1510 回

日 時 平成 19 年 3 月 19 日 (月) 午後 18 時 00 分  
 場 所 本館臨床講堂  
 演 題 Bedside Teaching : Strategies for Success  
 演 者 Linda Snell, M.D.  
 Visiting Professor, International Research Center for Medical Education, University of Tokyo  
 Professor of Medicine, McGill University Vice-Chair, Department of Medicine, Canada  
 担 当 医学教育統轄センター

### 慶應医学会例会第 1511 回

日 時 平成 19 年 3 月 29 日 (木) 午後 18 時 00 分  
 場 所 東校舎講堂  
 演 題 Individual and Organizational Ethics  
 演 者 Suzanne Shale, B.A., M.A.  
 Centre of Medical Law and Ethics School of Law  
 King's College London, U.K.  
 担 当 医学教育統轄センター

### 慶應医学会例会第 1512 回

日 時 平成 19 年 4 月 2 日 (月)  
 午後 15 時 00 分～午後 18 時 00 分  
 場 所 講堂 3  
 演 題 ①咀嚼と健康生理  
 ②100 歳児の習慣健康法  
 ③百寿者から超百寿者調査へ

④Paragenetic Pathways to Human Longevity :  
Ecologic and Gender Variables of Korean extremely Longlive People

⑤What to do and not do to live to 100

演者 ①小野塚実  
(神奈川歯科大学歯学部 生体機能講座生理学分  
野 教授)

②昇地三郎(福岡教育大学 名誉教授)

③広瀬信義(慶應義塾大学医学部 老年内科講師)

④Sang Chul Park (ソウル大学 教授)

⑤Thomas Perls (ボストン大学 助教授)

担当 老年内科学教室

#### 慶應医学会例会第 1513 回

日時 平成 19 年 4 月 3 日 (水) 午後 18 時 00 分

場所 総合医科学研究棟 1 階ラウンジ

演題 Melanoma diagnostics-from dermoscopy and  
surgery to circulating tumor cell detection

演者 Peter Arenberger, MD, PhD, DSc, MBA  
Professor & Chairman, Department of Dermato-  
venereology  
Charles University Third School of Medicine  
Czech Republic

担当 皮膚科学教室

#### 慶應医学会例会第 1514 回

日時 平成 19 年 4 月 17 日 (火) 午後 17 時 00 分

場所 東校舎講堂

演題 The Developmental Pathogenesis of Birth  
Defects

演者 Kenneth Lyons Jones, M.D.  
Professor of Pediatrics, School of Medicine,  
University of California, San Diego  
U.S.A.

担当 小児科学教室

#### 慶應医学会例会第 1515 回

日時 平成 19 年 4 月 12 日 (木) 午後 19 時 00 分

場所 新教育棟 講堂 3

演題 Early stabilization & mobilization for unstable  
elbow dislocation

演者 In-Ho JEON, M.D.  
Department of Orthopaedic Surgery,  
Kyungpook National University Hospital  
Korea

担当 整形外科科学教室

#### 慶應医学会例会第 1516 回

日時 平成 19 年 4 月 24 日 (火) 午後 18 時 30 分

場所 新教育研究棟 講堂 2

演題 Suicide Prevention Strategies

演者 J. John Mann, M.D.

Department of Neuroscience,  
New York State Psychiatric Institute  
U.S.A.

担当 精神神経科学教室

#### 慶應医学会例会第 1517 回

日時 平成 19 年 4 月 24 日 (火) 午後 18 時 00 分

場所 第一会議室(北里記念医学図書館 2 階)

演題 Photographic Case Studies in Emergency Medi-  
cine

演者 Kevin J Knoop, MD, MS  
Officer

U.S. Naval Hospital Yokosuka

担当 救急医学教室

#### 慶應医学会例会第 1518 回

日時 平成 19 年 4 月 19 日 (木) 午後 17 時 30 分

場所 東校舎 1 階セミナー室

演題 Plasmacytoid dendritic cell-derived IFN-alpha  
regulates dendritic cell homeostasis

演者 Toshiaki Ohteki, Ph.D.

秋田大学医学部医学科病理病態医学講座  
生体防御学分野

担当 微生物学・免疫学教室

#### 慶應医学会例会第 1519 回

日時 平成 19 年 5 月 25 日 (金) 午後 18 時 30 分

場所 新教育研究棟 4 階 講堂 3

演題 Comparison of PET and DW/PW-MRI in acute  
ischemic stroke

演者 Wolf Dieter Heiss, PhD

Max-Planck-Institut für neurologische Forsch-  
ung

Abteilung für Allgemeine Neurologie und  
Nervenlinik

der Universität zu Köln

担当 神経内科教室

#### 慶應医学会例会第 1520 回

日時 平成 19 年 6 月 12 日 (火) 午後 18 時 00 分

場所 新棟 11 階大会議室

演題 アロマトーゼ遺伝子と疾患

演者 生水真紀夫教授

千葉大学大学院医科学研究科生殖機能病態学教授

担当 小児科学教室

#### 慶應医学会例会第 1521 回

日時 平成 19 年 6 月 14 日 (木) 午後 19 時 00 分



場 所 臨床講堂  
演 題 Bacterial-host/ interactions in experimental intestinal inflammation: Implications for IBD pathogenesis and treatment  
演 者 Balfour Sartor, M.D.  
Distinguished Professor  
Microbiology and Immunology  
University of North Carolina at Chapel Hill  
U.S.A.  
担 当 消化器内科教室

慶應医学会例会第 1522 回

日 時 平成 19 年 6 月 20 日 (水) 午後 18 時 00 分  
場 所 総合医科学研究棟 1 階 ラウンジ  
演 題 The role of inflammation and bone marrow progenitor cells in the pathogenesis of gastric cancer.  
演 者 Timothy C. Wang, M.D.  
Chief, Division of Digestive and Liver Diseases  
Dorothy L. and Daniel H. Silberberg Professor of Medicine  
Columbia University Medical Center Irving Cancer Research Center  
U.S.A.  
担 当 消化器内科教室

慶應医学会例会第 1523 回

日 時 平成 19 年 7 月 9 日 (月) 午後 18 時 00 分  
場 所 リサーチパーク 1 F ラウンジ  
演 題 Chemokines and inflammatory skin diseases  
演 者 Bernhard Homey, M.D.  
Professor & Chairman  
Department of Dermatology  
Heinrich-Heine-University Düsseldorf  
Germany  
担 当 皮膚科学教室 COE SEMINAR 2007 共催

慶應医学会例会第 1524 回

日 時 平成 19 年 7 月 10 日 (火) 午後 17 時 30 分  
場 所 新棟 11 階大会議室  
演 題 米国における新生児の“生育”限界  
演 者 Akihiko Noguchi, M.D., MPH  
Saint Louis University, School of Medicine,  
Cardinal Glennon Children's Hospital, Division of Neonatology  
U.S.A.  
担 当 小児科学教室

慶應医学会例会第 1525 回

日 時 平成 19 年 7 月 12 日 (木) 午後 19 時 15 分

場 所 新教育研究棟 2 F 講堂  
演 題 Pathogenesis of SARS and avian influenza A (H5N1) infection in humans  
演 者 Jiang Gu, M.D., Ph.D.  
Chair, Department of Pathology  
Dean, School of Basic Medical Sciences Peking University  
China  
担 当 消化器内科教室

慶應医学会例会第 1526 回

日 時 平成 19 年 7 月 12 日 (木) 午後 18 時 30 分  
場 所 新教育研究棟 2 F 講堂  
演 題 Flora induced immunoregulation of allergic and inflammatory disease  
演 者 Cathryn R. Nagler, Ph.D.  
Associate Professor of Pediatrics (Immunology)  
Center for Immunology and Inflammatory Disease  
Division of Rheumatology, Allergy and Immunology  
Mass. General Hospital  
U.S.A.  
担 当 消化器内科教室

慶應医学会例会第 1527 回

日 時 平成 19 年 7 月 19 日 (木) 午後 18 時 00 分  
場 所 新棟 11 階中会議室  
演 題 The role of an orphan nuclear receptor, COUP-TF II, in cardiovascular development  
演 者 Sophia Y Tsai, Ph.D.  
Professor, Baylor College of Medicine,  
Department of Molecular and Cellular Biology  
U.S.A.  
担 当 腎臓内分泌代謝内科教室

慶應医学会例会第 1528 回

日 時 平成 19 年 7 月 30 日 (月) 午後 18 時 00 分  
場 所 本館臨床講堂  
演 題 Informed Consent  
..... Considering its Implications  
演 者 Brian Taylor Slingsby, PhD, MPH  
School of Medicine and Health Sciences,  
George Washington University  
U.S.A.  
担 当 医学教育統轄センター

慶應医学会例会第 1529 回

日 時 平成 19 年 8 月 24 日 (金) 午後 18 時 00 分  
場 所 総合医科学研究棟 ラウンジ

演 題 Barrett's esophagus: an update  
演 者 Yu-Xiao Yang, M.D. M.S.C.E.  
Department of Medicine, University of  
Pennsylvania  
U.S.A.

担 当 消化器内科教室

**慶應医学学会例会第 1530 回**

日 時 平成 19 年 9 月 8 日 (土)  
午後 16 時 00 分 ~ 17 時 00 分  
場 所 予防校舎講堂  
演 題 前立腺癌診療における PSA の役割  
演 者 勝岡洋治教授  
大阪医科大学泌尿器科学教室教授  
担 当 泌尿器科学教室

**慶應医学学会例会第 1531 回**

日 時 平成 19 年 9 月 19 日 (水) 午後 18 時 00 分  
場 所 新教育研究棟 4 階 講堂 3  
演 題 A journey to the heart of dermatology and  
dermatopathology  
演 者 Helmut Kerl, M.D.  
Professor & Chairman  
Department of Dermatology  
Medical University of Graz Austria  
Austria  
担 当 皮膚科学教室

**慶應医学学会例会第 1532 回**

日 時 平成 19 年 10 月 3 日 (水) 午後 18 時 00 分  
場 所 総合医科学研究棟 1F ラウンジ  
演 題 Regulatory dendritic cells, TLR and regulation  
of immune response  
演 者 Xuetao Cao, Ph.D.  
Institute of Immunology, Second Military  
Medical University  
Director, National Key Laboratory of Medical  
Immunology  
China  
担 当 先端研(細胞)教室

**慶應医学学会例会第 1533 回**

日 時 平成 19 年 10 月 3 日 (水) 午後 18 時 00 分  
場 所 マルチメディアカンファレンスルーム (孝養舎 2 階)  
演 題 Technology-Enhanced Learning and the Class-  
room of the Future  
演 者 James B. McGee, M.D.  
Assistant Dean for Medical Education Techno-  
logy  
Associate Professor of Medicine

Gastroenterology, Hepatology and Nutrition  
University of Pittsburgh School of Medicine  
U.S.A.

担 当 医学教育統括センター

**慶應医学学会例会第 1534 回**

日 時 平成 19 年 10 月 10 日 (水) 午後 19 時 00 分  
場 所 新棟中会議室  
演 題 Posterior Vertebral Column Resection for  
Severe Pediatric and Adult Spinal Deformity.  
演 者 Lawrence G LENKE, M.D.  
Washington University Medical Center at  
Washington University School of Medicine/  
Shriners Hospital-St. Louis Unit  
U.S.A.  
担 当 整形外科科学教室

**慶應医学学会例会第 1535 回**

日 時 平成 19 年 10 月 12 日 (金) 18 時 00 分  
場 所 第二会議室  
演 題 Vital signs before, during and after discharge  
演 者 Matthew R Lewin, M.D., Ph.D.  
Assistant Clinical Professor of Medicine  
University of California San Francisco School  
of Medicine  
U.S.A.  
担 当 救急医学教室

**慶應医学学会例会第 1536 回**

日 時 平成 19 年 10 月 22 日 (月) 午後 18 時 00 分  
場 所 総合医科学研究棟 1 階ラウンジ  
(GCOE シンポジウム: Metabolomic Systems  
Biology and Liver Diseases 共同開催)  
演 題 NADPH oxidase in liver fibrosis  
演 者 David A Brenner, M.D.  
Vice Chancellor for Health Sciences  
Dean, UCSD School of Medicine  
University of California, San Diego  
U.S.A.  
担 当 消化器内科教室 グローバル COE プログラム共催

**慶應医学学会例会第 1537 回**

日 時 平成 19 年 11 月 6 日 (火) 午後 18 時 00 分  
場 所 総合医科学研究センター 1F ラウンジ  
演 題 Part 1: "Murine and human antibodies to  
platelet membrane glycoprotein VI:  
Clinical insult and therapeutic applica-  
tions"  
Part 2: "Human platelets circulating in mice-  
Applications for interrogating platelet

function and survival”

演者 Peter J Newman, Ph.D.  
Vice President for Research  
Walter A. Schroeder Associate Director, Blood  
Research Institute  
Blood Center of Wisconsin  
担当 内科学（血液・感染・リウマチ）教室

慶應医学会例会第 1538 回

日時 平成 19 年 11 月 6 日（火）午後 18 時 00 分  
場所 新棟 11 階大会議室  
演題 乳幼児精神保健の新しい動向  
演者 Hiram E Fitzgerald, Ph.D.  
Adjunct Professor of Psychology,  
Medical School, Michigan State University  
担当 小児科学教室

慶應医学会例会第 1539 回

日時 平成 19 年 11 月 12 日（月）午後 18 時 00 分  
場所 総合医科学研究棟 1 階ラウンジ  
演題 Transport properties of lung alveolar epithelium : from water to ions to solutes to nano-materials  
演者 Kwang-Jin Kim, Ph.D.  
Division of Pulmonary and Critical Care  
Medicine  
Keck School of Medicine University of Southern California  
U.S.A.  
担当 呼吸器内科

慶應医学会例会第 1540 回

日時 平成 19 年 11 月 14 日（水）午後 18 時 00 分  
場所 リサーチパーク 会議室 5  
演題 Current Approaches to Invasive Fungal Infection (after Stem Cell Transplantation)  
演者 Eric J Bow, M.D.  
Professor, Section of Infectious Disease &  
Hematology/Oncology, University of Manitoba  
Canada  
担当 内科学教室（血液研究室）

慶應医学会例会第 1541 回

日時 平成 19 年 11 月 14 日（水）午後 19 時 00 分  
場所 総合医科学研究棟（リサーチパーク）1 階ラウンジ  
演題 Surveillance in Barrett's Esophagus : a Failed Premise  
演者 Prof. John M. Inadomi, M.D.  
Dean M. Craig Endowed Chair in Gastrointestinal Medicine,

Director, GI Health Outcomes, Policy and Economics (HOPE) Research Program, University of California, San Francisco  
Chief, Clinical Gastroenterology, San Francisco General Hospital

担当 消化器内科教室

慶應医学会例会第 1542 回

日時 平成 19 年 11 月 19 日（月）午後 17 時 00 分  
場所 総合医科学研究棟 1F ラウンジ  
演題 1) Correcting anergy of human tumor-infiltrating lymphocytes ?  
2) Adoptive Cell Immunotherapy for Human Cancer  
演者 1) Pierre van der Bruggen Ph.D.  
Ludwig Institute for Cancer Research - Brussels Branch  
Belgium  
2) Daniel J J Powell Ph.D.  
Surgery Branch National Cancer Institute, NIH  
U.S.A.  
担当 先端研（細胞）教室

慶應医学会例会第 1543 回

日時 平成 19 年 11 月 20 日（火）午後 18 時 00 分  
場所 総合医科学研究棟 1 階ラウンジ  
演題 About lymphatic vessel system of the human skin. (Basics and special dermatological issues)  
演者 Wolfgang Ch. Marsch, M.D.  
Professor and Chairman  
Department of Dermatology and Venerology  
Martin Luther University Halle-Wittenberg  
Halle (Saale)  
Germany  
担当 皮膚科学教室

慶應医学会例会第 1544 回

日時 平成 19 年 12 月 7 日（金）午後 19 時 00 分  
場所 総合医科学研究棟 1 階ラウンジ  
演題 Walking Mechanics Influences the Initiation and Progression of Osteoarthritis at the Knee  
演者 Thomas P Andriacchi, Professor  
Devision of Biomechanics, Stanford University, U.S.A.  
担当 整形外科科学教室

慶應医学会例会第 1545 回

日時 平成 19 年 12 月 12 日（水）午後 17 時 30 分  
場所 リサーチパーク 1 階ラウンジ

演 題 The Making of a Surgeon : Surgical Training  
at the University of Pittsburgh.  
演 者 Kenneth Kwock Wa Lee, M.D.  
University of Pittsburgh, School of Medicine  
U.S.A.  
担 当 一般・消化器外科学教室

---

## 訂 正

「慶應医学」第84巻2号掲載論文につきまして、著者のご依頼により以下のように訂正いたします。

- |                                                                |                                                                   |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 1) 85 ページ下から2行目 Key Words内<br>誤：fibrillary<br>正：fibroblast     | 7) 87 ページ右欄 下から7行目<br>誤： $30 \times 10^8$<br>正： $1.5 \times 10^6$ |
| 2) 86 ページ右欄 上から8行目<br>誤：N-2 suppliment<br>正：N-2 supplement     | 8) 89 ページ図3の説明<br>誤：TuJ1 (緑)/GFAP (赤)<br>正：TuJ1 (赤)/GFAP (緑)      |
| 3) 86 ページ右欄 上から21行目<br>誤：epithelial<br>正：epidermal             | 9) 89 ページ図5の説明<br>誤：抗 TuJ1 抗体 (緑)<br>正：抗 TuJ1 抗体 (赤)              |
| 4) 86 ページ右欄 上から29行目<br>誤：Ardrich<br>正：Aldrich                  | 誤：抗 glutamate 抗体 (赤)<br>正：抗 glutamate 抗体 (緑)                      |
| 5) 87 ページ左欄 上から2行目<br>誤：Ardrich<br>正：Aldrich                   | 誤：抗 GABA 抗体 (赤)<br>正：抗 GABA 抗体 (緑)                                |
| 6) 87 ページ右欄 上から10行目<br>誤： $\beta$ tublin<br>正： $\beta$ tubulin | 誤：抗 TH 抗体 (赤)<br>正：抗 TH 抗体 (緑)                                    |
|                                                                | 誤：抗 ChAT 抗体 (赤)<br>正：抗 ChAT 抗体 (緑)                                |

## 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、新発見の所在が明確で、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、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。手書は受け付けない。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、A4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、“Smith<sup>1)</sup>によれば、……という報告がある<sup>2, 3)</sup>。”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： $10^3 \rightarrow k$ ,  $10^6 \rightarrow M$ ,  $10^9 \rightarrow \mu$ ,  $10^{12} \rightarrow n$  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,  $\mu m$ , 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,  $\mu g$ , 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)； $\mu V$ , mV, V, kV, MV, (ampere)； $\mu A$ , mA, A, kA, (ohm)；m $\Omega$ ,  $\Omega$ , k $\Omega$ , M $\Omega$ , (watt)； $\mu W$ , mW, W, kW, MW, (farad)；pF,  $\mu F$ . 放射能諸単位：(becquerel)；Bq, kBq, MBq, (sievert)；mSv, Sv. 放射性同位元素：<sup>131</sup>I, <sup>14</sup>C, <sup>3</sup>H.

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け付ける（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勧めする。

### 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へ申請されたい。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。この書式も編集部へ申請されたい。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

情報が溢れる時代となり、非常に多くの出版物が次から次に出ては消えている。自分に必要な情報を得る場合に出版物を手に入れると、書籍雑誌を確保しておくスペースが膨大になっていく。いかに自分に必要な情報を賢くコンパクトに得て、整理するか、が重要である。一方、インターネットの普及により自分の得たい情報だけを抽出して得ることができるようになり、さらにペーパーレスでの情報管理が可能となった。

古い書物をひも解いて、調べものに長時間を費やさなければならぬ時代は過ぎ去り、医学・科学の世界でもいかにPCやソフトを使いこなせるかが個人にとって一つの重要な技術になってきた。一方、PDFでの管理ができない出版物を後世に残すことは極めて重要な作業で図書館の存在価値は大きい。過去の遺産をいかにうまく整理して将来に結びつけていくかも今後の課題となっている。

雑誌「慶應医学」も時代の曲がり角にあるのかもしれない。  
(齋藤英胤)

## 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

学術集會名、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)

◎栗林幸夫 ○岡田保典 ○四津良平 ○戸山芳昭  
櫻庭了 竹内裕也 梅澤明弘 斎藤英胤  
林松彦 村田満 村松太郎

平成19年12月18日 印刷

平成19年12月25日 発行

編集者 末松 誠

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、財団法人複製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4号別頁  
平成19年12月25日

# 学位論文

慶應医学会

学位論文

後十字靭帯単独不全膝の病態と症状出現に関する臨床的、生体力学的研究

慶應義塾大学医学部整形外科教室

(指導：戸山芳昭)

いわた しんいちろう  
磐田 振一郎

(平成 19 年 8 月 9 日受付)

学位審査要旨

膝後十字靭帯 (PCL) 単独損傷では、大きな膝後方不安定性を認めても患者の愁訴や機能障害を生じることは少ないとされてきたが、近年、動作中に膝崩れ現象 (giving-way) を訴える例の少なくないことが明らかとなった。本研究では階段降下動作に注目し、PCL 単独損傷患者の自覚的不安定感の発現機序について三次元動作解析装置、fluoroscope による動作解析と KT-2000、ストレス X 線による静的膝不安定性の定量的計測から評価した。その結果、PCL 単独損傷患者において giving-way を経験したことがある Giving-way 群と経験のない Non giving-way 群間に有意差を認められたのは、45° 以下の軽度屈曲位における三次元動作解析での階段降下動作中、立脚前期の膝関節負荷および KT-2000、ストレス X 線での静的不安定性であった。一方、従来 PCL 損傷膝の不安定性評価が主に行われてきた屈曲約 90° においては、fluoroscope による評価で、階段降下中、遊脚初期には Giving-way 群、Non giving-way 群ともに異常な後方不安定性を認めたが、その程度には両群間に有意差を認めなかった。以上の結果より、軽度屈曲位での膝関節不安定性、力学的異常が PCL 単独不全患者の自覚症状発現と関係することが明らかとなった。したがって、PCL 単独不全患者の評価では、軽度屈曲位での不安定性に注目すべきであること、また、その評価が PCL 単独損傷に対する外科的再建術の適応を決定する上で重要な指標となることが示唆された。

審査では、まず fluoroscope の解析方法についての質問がなされた。撮影時間を 0.6 m 秒と可能な限り短縮することで動作中の画像のブレを少なくし、予備実験で機器の正確なセッティングにより、解析に十分な視野および解像度を確保したと回答された。次に MRI による動作解析は可能か、そして有用であるかとの質問がなされた。装置のセッティングの問題により、再現できる動作は限られ、また自然な動作の再現も困難ではあるが、靭帯の形状などを描出できる MRI による動的解析は将来的に有用であり、最近、MR fluoroscope による動作解析の報告も散見されるため、今後の検討課題であると回答された。最後に階段降下動作中にみられた力学的異常発現のメカニズムについての質問がなされた。過去に指摘されていた大腿四頭筋などの膝周囲筋筋力の影響ではなく、動作中でも可能な限り伸展位を保つことで代償をおこなっている事が力学的データの異常に反映していると回答された。

以上のように、本研究はさらに検討されるべき点を残しているものの、PCL 単独損傷膝において、軽度屈曲位での不安定性が自覚症状発現と関与し、臨床的に PCL 損傷に対する治療方針確立に有用である点で有意義であると評価された。

**Key Words :** posterior cruciate ligament deficient knees, subjective symptoms, knee mechanics, motion analysis

本論文は、Iwata S, Suda Y, Nagura T, Matsumoto H, Otani T, Andriacchi TP, Toyama Y. Clinical disability in posterior cruciate ligament deficient patients does not relate to knee laxity, but relates to dynamic knee function during stair descending. *Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy*. 2007 ; 15(4) : 335-342. の一部、Iwata S, Suda Y, Nagura T, Matsumoto H, Otani T, Toyama Y. Posterior instability near extension is related to clinical disability in isolated posterior cruciate ligament deficient patients. *Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy*. 2007 ; 15(4) : 343-349. の一部、Iwata S, Suda Y, Nagura T, Matsumoto H, Otani T, Toyama Y. Dynamic instability during stair descent in isolated PCL-deficient knees -What affects abnormal posterior translation of the tibia in PCL-deficient knees?- *Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy*. 2007 ; online. の一部を許可を得て引用した。

## 緒 言

膝後十字靭帯 (posterior cruciate ligament ; 以下 PCL) は膝関節内に存在する靭帯の中で最大の強度を持ち、大腿骨に対する脛骨の後方移動を制御する靭帯である<sup>1)</sup>。このため PCL が損傷されると脛骨が大腿骨に対して過剰に後方変位する後方不安定性が出現する。PCL 損傷に他の膝靭帯損傷が合併する複合靭帯損傷の場合は、多方向に重度の他覚的不安定性が出現し、自覚的不安定性も強く認めるため、陳旧例では PCL 再建術の適応となる例が多い<sup>1)</sup>。一方、PCL 単独損傷では、徒手検査など静的環境下では他覚的に大きな膝後方不安定性を認めても患者の愁訴は乏しく、日常生活動作 (activities of daily living ; 以下 ADL) やスポーツ活動に障害を生じることは少ないとされてきた<sup>2-5)</sup>。このため、単独損傷でも再建術が選択される頻度の高い膝前十字靭帯 (anterior cruciate ligament ; 以下 ACL) 損傷に対し、陳旧性の PCL 単独損傷に対しては長らく大腿四頭筋筋力増強訓練を中心とした保存的治療が第一選択とされてきた<sup>1, 2, 6, 7)</sup>。しかし近年、臨床症状に着目した研究により、PCL 単独損傷例でも ADL、特に階段降下動作中に、動的な膝不安定性に起因すると考えられている膝崩れ現象 (giving-way) を訴える例の少なくないことが明らかとなり、そのような例に再建術が選択される機会が増えている<sup>3, 6, 8)</sup>。これまでの解剖学および生体力学的検討により、PCL は膝伸展位に比べ屈曲位でより強い脛骨の後方制動機能を有することが明らかとなっている<sup>9, 10)</sup>。このため、PCL 単独損傷例における自覚症状や ADL、スポーツ活動への復帰と膝屈曲位での他覚的後方不安定性との関連に注目した臨床研究が散見されるが、両者に明らかな関連性を見出せなかったとする報告が多い<sup>4, 8)</sup>。つまり、PCL 単独損傷患者における自覚症状、特に giving-way の発現には、膝屈曲位での静的な不安定性とは別の要因の関与が考えられるが、その詳細については未だ明らかにされていない。このため、陳旧性 PCL 単独損傷患者における giving-way の発現機序を解明することは、同疾患における治療方針を決定する上で極めて重要である。

一方、これまで徒手検査、ストレス X 線写真や KT-2000 などの計測機器を用いて静的環境下で検出される膝関節の他覚的不安定性 (静的不安定性) の程度が膝靭帯損傷の診断や治療効果の判定に広く用いられてきた。しかし荷重や筋力の影響を極力抑えて行われるこれらの検査法では、ADL やスポーツ活動中に生じる機能障害を直接評価することは難しい。そこで近年、膝関節の動

作を解析する目的で種々の動作解析法が開発され、運動中の関節異常可動性の有無と程度、それを代償する動作の分析が進められている<sup>11-13)</sup>。最近、ACL 損傷膝に対しては体表に貼付された光学系マーカーとその動きを捉える特殊カメラ、床反力計からなる三次元動作解析装置を用いた動作解析が<sup>11, 12)</sup>、また人工関節置換膝に対しては関節摺動面の動きを捉えるため fluoroscope を用いた膝関節 X 線連続撮影による動作解析<sup>13)</sup>が行われている。しかし PCL 損傷膝の動作解析に関する報告は極めて少ない。

本研究では、PCL 単独損傷患者で比較的愁訴の多い階段降下動作に注目し、giving-way の有無により PCL 損傷患者を 2 群に分け、それぞれに三次元動作解析装置による動作解析と fluoroscope による動作解析を行い、giving-way の有無と膝動態の関係について検討した。また従来の PCL 損傷患者に対する不安定性の評価は膝屈曲位を中心に行われていたことから、KT-2000 およびストレス X 線による後方押し出し負荷を加えた際の膝後方不安定性を屈曲位のみならず伸展位付近でも計測し、giving-way の有無とより広い可動域での静的膝不安定性との関連についても分析した。

## 研究 1 : 光学系マーカーによる三次元動作解析

### 1. 目 的

本研究では、PCL 単独損傷患者を階段降下動作中に giving-way を経験したことのある群と経験のない群に分け、三次元動作解析装置を用いて、健常者と比較しながら giving-way の有無が階段降下動作中の膝動態 (関節屈曲角度、屈曲モーメント、関節に加わる後方外力) に及ぼす影響について検討した。また平地歩行、階段のぼり動作についても同様の検討をおこなった。

### 2. 対象および方法

PCL 単独損傷患者 22 名および膝関節に既往症のない健常者 20 名を対象とした。患者群は全例受傷後 6 ヶ月以上経過しており (6 ~ 156 ヶ月、平均 54.3 ヶ月)、徒手検査および MRI にて PCL 単独損傷と診断され、その他の膝靭帯損傷や半月板損傷は認めていない。また X 線および MRI 所見上明らかな変形性膝関節症性変化を認めるものは除外した。PCL 損傷群をさらに、階段降下動作中に giving-way を経験したことのある Giving-way 群 10 名と経験のない Non giving-way 群 12 名の 2 群に分けた。動作解析に先立ち、PCL 損傷患者には ADL 上の機能不全の程度を示す Lysholm knee score<sup>14)</sup>に基

表1 三次元動作解析被験者の臨床データ

	PCL 損傷患者		健常群
	Giving-way 群	Non giving-way 群	
対象者内訳	10 (男性 5, 女性 5)	12 (男性 9, 女性 3)	20 (男性 10, 女性 10)
年齢 (歳)	33.5±7.5	26.2±7.4	28.7±4.3
身長 (cm)	165.7±7.8	171.5±7.0	164.6±9.0
体重 (kg)	61.9±12.36	71.0±11.2	58.8±11.2
受傷後期間 (月)	60.6±59.1	48.5±48.4	
Modified Lysholm score	*53.7±8.8	90.7±12.5	
等運動性筋収縮 (患側側差: %)			
(大腿四頭筋) 60 deg/sec	89.4±17.0	95.5±9.3	
180 deg/sec	89.3±18.1	92.4±9.0	
300 deg/sec	88.7±11.6	95.8±8.2	
(ハムストリングス) 60 deg/sec	94.0±23.7	92.8±10.6	
180 deg/sec	97.4±14.6	93.0±17.3	
300 deg/sec	90.9±17.7	96.9±17.6	

\* Giving-way 群-Non giving-way 群間に有意差あり (p<0.05)  
 (Iwata, S et al : Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 15 (4) : 335-342, 2007. の Table 1 を許可を得て転載, 改変)

づいてアンケート調査をおこなった。調査は自覚症状 (疼痛, 膝不安定感, 腫脹, 引っかかり感) の程度, 跛行の程度, 支持の必要性, 階段降下動作, スクワット動作中の機能障害についておこなったが, 本研究では階段降下動作に着目したため, Lysholm knee score の “stair climbing” の項目を “stair descent” に代え, modified Lysholm score として判定した。その結果, Giving-way 群および Non giving-way 群間に有意差 (p<0.05; unpaired t-test) を認めたが, 項目別に検討すると両者の差は自覚症状では膝不安定感, 機能障害では階段降下動作によるもので, 疼痛, 腫脹, 引っかかり感およびスクワット動作中の機能障害については両者で明らかな差を認めなかった。また PCL 損傷患者における大腿四頭筋とハムストリングスの筋力を, Biodex dynamometer (Biodex Corp, New York, USA) を用いた等運動性収縮 (60°/秒, 180°/秒, 300°/秒) 時の最大トルクの患側側差で評価した。その結果, Giving-way 群および Non giving-way 群間でいずれの筋力にも有意差を認めなかった (大腿四頭筋; 60°/秒; p=0.08, 180°/秒; p=0.61, 300°/秒; p=0.07, ハムストリングス; 60°/秒; p=0.88, 180°/秒; p=0.56, 300°/秒; p=0.46; unpaired t-test)。なお, 年齢, 身長, 体重には Giving-way 群, Non giving-way 群および健常群間で有意差 (年齢; p=0.27, 身長 p=0.53, 体重 p=0.06; ANOVA) を認めなかった (表 1)。

三次元動作解析では, 被験者の腸骨稜, 大腿骨大転子, 膝関節外側関節裂隙, 足関節外果, 踵骨外側, 第 5 中足骨骨頭の 6 ヶ所に光学系反射マーカー (CFTC,

Chicago, IL, USA) を両面テープにて貼付し, 平地歩行, 階段のぼり, 階段降下動作を光学系カメラ (Pro-Reflex MCU-120, Qualysis, Svedalen, Sweden) 3 台で撮影し, 動作中の床反力を床反力計 (120 Hz, Type AM6110, Bertec, Columbus OH, USA) を用いて計測した (図 1)。カメラと床反力計による計測にて膝関節屈曲角度, 膝関節屈曲モーメント, 膝関節 (脛骨関節面) に加わる外力の前後成分を算出した。膝関節モーメントおよび外力は, 下肢関節の位置, 身長, 体重, 床反力から Inverse Dynamics Approach<sup>12)</sup> を用いて算出した。なおモーメントは身長と体重で標準化し (%体重×身長), 外力は体重で標準化した値 (%体重) とした。被験者は 10 m の計測用通路での平地歩行, 高さ 21 cm, 幅 25 cm の階段 2 段での階段のぼりおよび降下動作をおこなった。歩行速度は被験者個々人が通常おこなっている速度とした。最低 5 回以上の練習のあとに 2 回の計測がおこなわれ, 2 回目のデータをサンプリングした。歩行速度の個人差を各群間で比較するため, 各々の動作における全立脚期時間を計測した。平地歩行では遊脚後期から全立脚期, 全遊脚期のデータを解析し, 階段昇降動作では階段 2 段の 1 段目の接地直前から, 全立脚期, 遊脚期前半を解析した。平地歩行, 階段のぼりおよび降下動作での膝関節屈曲角度, 屈曲モーメントおよび関節後方外力は Giving-way 群, Non giving-way 群および健常群間で分散分析法 (ANOVA) を用いて比較し, 危険率 5%未満を有意差ありとした。

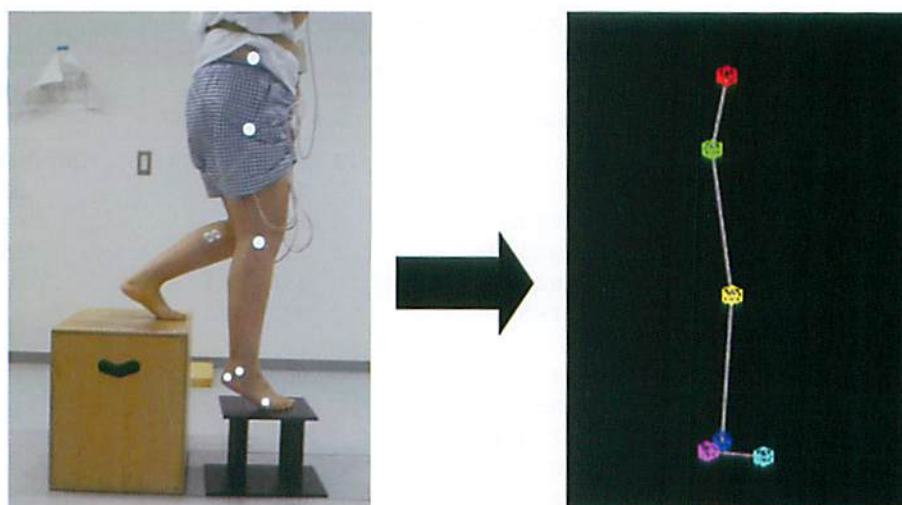


図1 6マーカーによる三次元動作解析  
日常生活動作を撮影し(左図), コンピュータへ出力する(右図)

表2 平地歩行中の力学データ

	立脚前期のピーク値			立脚後期のピーク値		
	Giving-way 群	Non giving-way 群	健常群	Giving-way 群	Non giving-way 群	健常群
膝関節屈曲角度 (°)	21.8±9.0	19.4±4.6	20.1±9.6	59.4±9.6	63.0±4.8	63.9±3.0
屈曲モーメント (%体重×身長)	1.8±1.2	2.9±1.2	2.9±2.2	1.9±1.5	2.1±1.2	2.4±1.0
後方外力 (%体重)	20.4±6.9	19.8±4.2	21.4±9.6	36.2±7.3	36.4±4.4	38.4±5.6

(Iwata, S et al : Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 15(4) : 335-342, 2007. の Table 2 を許可を得て転載, 改変)

### 3. 結 果

#### (a) 平地歩行

平地歩行動作中, 全群で立脚前期と後期に膝屈曲角度のピークを認めたが, 双方のピーク値とも Giving-way 群, Non giving-way 群および健常群間に有意差はなかった. 屈曲モーメントについても立脚前期に正のピークを, 後期に負のピーク(伸展モーメント)を認めたが, 3群間に有意差はなかった. 後方外力についても立脚前期と後期にピークを認めたが, 3群間に有意差はなかった(表2). また全立脚期時間の平均値は Giving-way 群, Non giving-way 群, 健常群でそれぞれ  $0.65 \pm 0.07$  秒,  $0.64 \pm 0.10$  秒,  $0.62 \pm 0.03$  秒で3群間に有意差はなかった.

#### (b) 階段のぼり

全群で立脚初期に膝屈曲角度のピークを認め, その後漸減した. 立脚初期でのピーク値は Giving-way 群および健常群間に有意差を認めたが, Giving-way 群と

Non giving-way 群間および Non giving-way 群と健常群間には有意差はなかった. 屈曲モーメントについては立脚初期に正のピーク, 後期に負のピーク(伸展モーメント)を認めた. 立脚初期でのピーク値では Giving-way 群と健常群間に有意差を認めたが, Giving-way 群と Non giving-way 群間および Non giving-way 群と健常群間には有意差はなかった. また, 立脚後期のピーク値では3群間に有意差を認めなかった. 後方外力についても各群において立脚初期および後期にピークを認めた. 立脚初期のピーク値では3群間に有意差を認めなかったが, 後期のピーク値では Giving-way 群と健常群間および Non giving-way 群と健常群間に有意差を認めたが, Giving-way 群と Non giving-way 群間には有意差はなかった(表3). 全立脚期時間は Giving-way 群, Non giving-way 群, 健常群でそれぞれ  $1.36 \pm 0.30$  秒,  $1.01 \pm 0.10$  秒,  $1.10 \pm 0.10$  秒で3群間に有意差はなかった.



表3 階段のぼり動作中の力学データ

	立脚前期のピーク値			立脚後期のピーク値		
	Giving-way 群	Non giving-way 群	健常群	Giving-way 群	Non giving-way 群	健常群
膝関節屈曲角度 (°)	61.1±4.4	61.7±6.4	65.8±4.3			
屈曲モーメント (%体重×身長)	4.4±1.3	4.9±1.7	5.6±1.6	-1.8±1.2	-2.6±1.2	-2.3±1.5
後方外力 (%体重)	35.8±7.2	35.0±8.7	41.2±6.6	27.1±8.4	27.6±7.0	32.2±8.8

\* p<0.05

(Iwata, S et al : Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 15(4) : 335-342, 2007. の Table 3 を許可を得て転載, 改変)

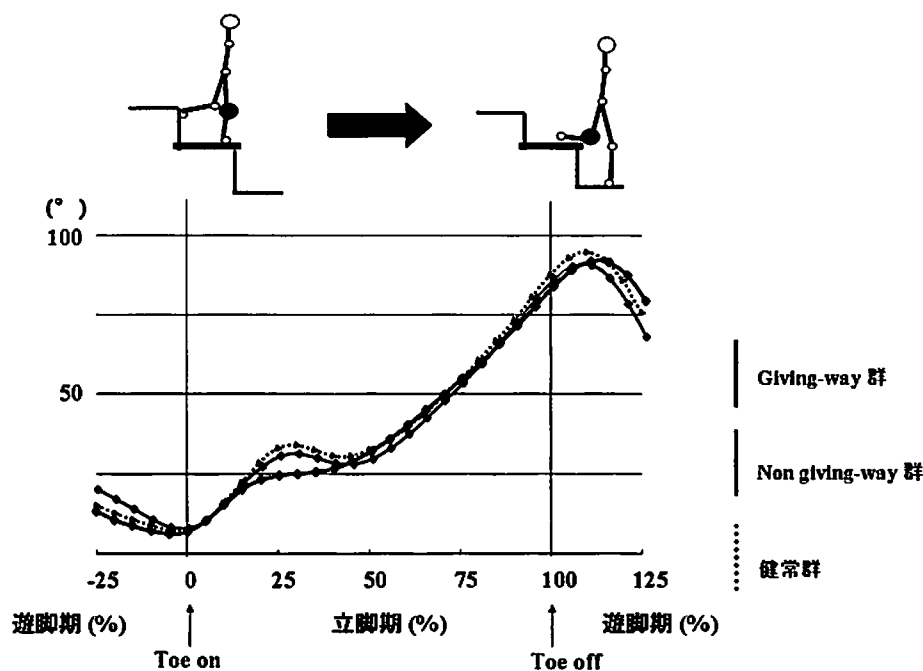


図2 階段降下中の屈曲角度変化

(Iwata, S et al : Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 15(4) : 335-342, 2007. の Figure 1 を許可を得て転載, 改変)

(c) 階段降下

全群で立脚初期と遊脚初期に膝屈曲角度のピークを認めた(図2)。Giving-way 群における立脚初期のピーク値は Non giving-way 群および健常群より有意に小さかった。また Non giving-way 群と健常群間には有意差を認めなかった。遊脚初期のピーク値については各群間に有意差を認めなかった(表4)。屈曲モーメントおよび後方外力については各群とも立脚初期、立脚後期にピークを認める同様のパターンを示した(図3, 4)。屈曲モーメントおよび後方外力ともに Giving-way 群

の立脚初期でのピーク値は Non giving-way 群、健常群より有意に小さかった。また Non giving-way 群と健常群間には有意差を認めなかった。立脚後期でのピーク値については各群間に有意差はなかった(表4)。全立脚期時間は Giving-way 群、Non giving-way 群、健常群でそれぞれ 1.20±0.50 秒、0.90±0.10 秒、0.90±0.10 秒で各群間に有意差はなかった。また全ての被験者について、階段降下動作計測中に giving-way を発生した症例はなかった

表4 階段降下動作中の力学データ

	立脚前期のピーク値			立脚後期のピーク値		
	Giving-way 群	Non giving-way 群	健常群	Giving-way 群	Non giving-way 群	健常群
膝関節屈曲角度 (°)	24.4±6.8	32.1±5.1	34.9±7.9	92.8±10.0	93.2±4.0	96.1±6.8
屈曲モーメント (%体重×身長)	1.2±1.7	4.0±1.6	4.7±2.4	6.6±1.4	7.1±1.5	7.7±1.8
後方外力 (%体重)	26.3±13.0	38.7±7.7	42.4±11.8	58.7±9.9	56.5±6.7	63.4±11.8

\* p<0.05

(Iwata. S et al : Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 15(4) : 335-342, 2007. の Table 4 を許可を得て転載, 改変)

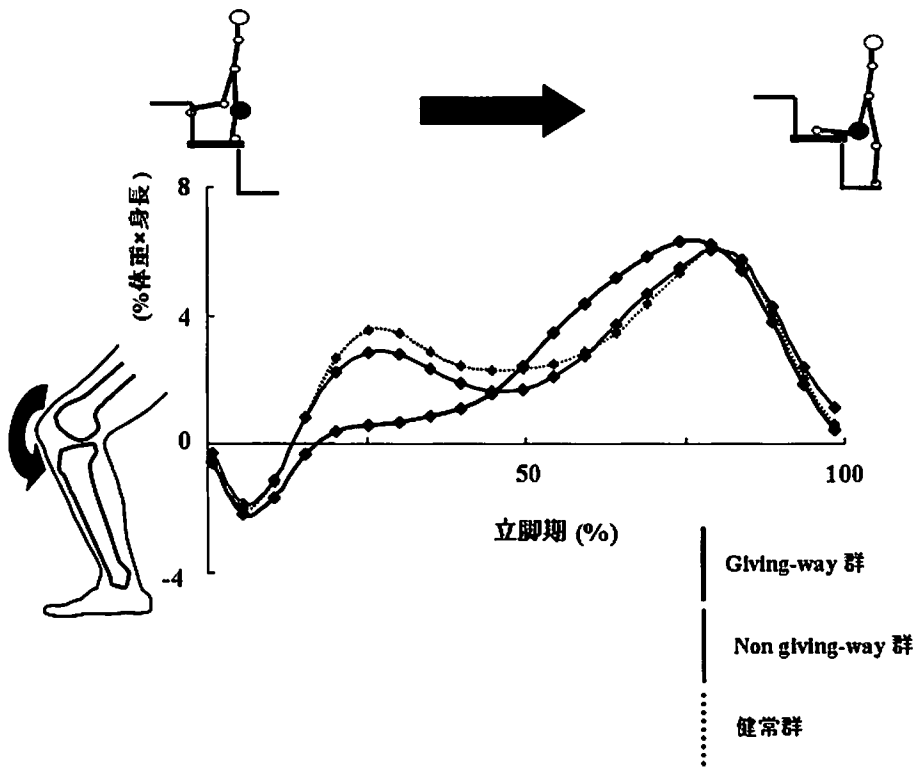


図3 階段降下中の屈曲モーメントの変化

(Iwata. S et al : Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 15(4) : 335-342, 2007. の Figure 2 を許可を得て転載, 改変)

#### 4. 小 括

平地歩行と階段のぼり動作では、PCL 単独損傷患者 Giving-way 群と Non giving-way 群間に運動力学的な相違を認めなかった。しかし階段降下動作では Giving-way 群と Non giving-way 群間で立脚初期における膝屈曲角度、屈曲モーメントおよび後方外力のピーク値に

有意差を認めた。すなわち、Giving-way 群では立脚初期に膝の屈曲を小さくすることで脛骨への後方外力をおさえていた。一方、Non giving-way 群と健常群の間には階段降下動作中運動力学的な相違を認めなかった。

以上より平地歩行、階段昇降動作の中では階段降下動作が最も PCL 単独損傷患者の自覚的不安定感を反映す

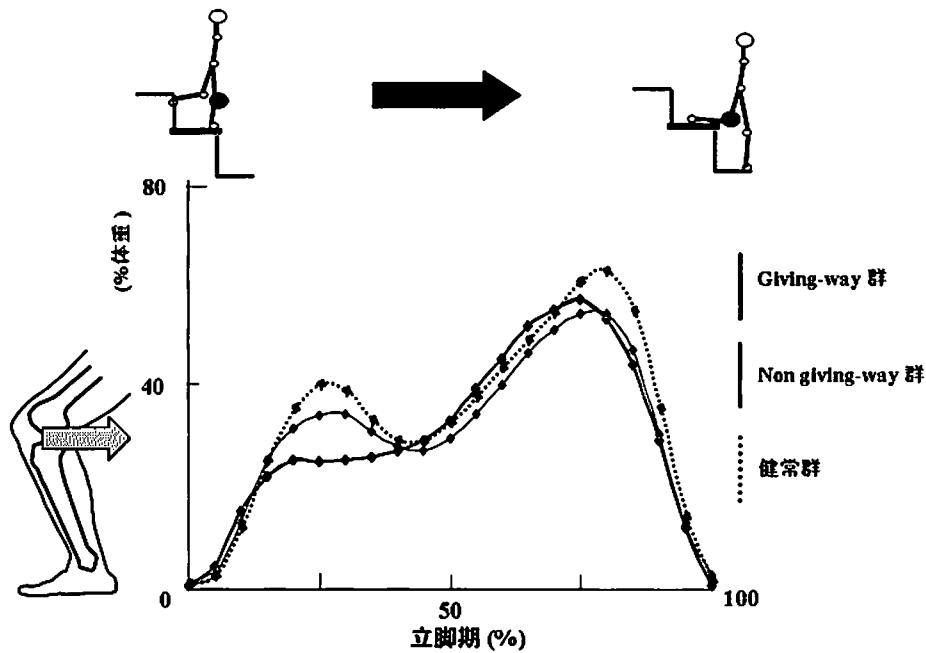


図4 階段降下中の後方外力の変化

(Iwata, S et al : Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 15(4) : 335-342, 2007. の Figure 3 を許可を得て転載、改変)

る動作であると確認されたため、以下の研究2では階段降下動作についてのみ解析をおこなった。

## 研究2：Fluoroscopeによる動作解析

### 1. 目的

本研究では研究1同様PCL単独損傷患者を階段降下動作中にgiving-wayを経験したことのある群と経験のない群に分け、fluoroscopeを用いて、健常者と比較しながらgiving-wayの有無が階段降下動作中の膝動態(大腿骨に対する脛骨の後方移動量)に及ぼす影響について検討した。

### 2. 対象および方法

PCL単独損傷患者14名および膝関節に既往歴のない健常者10名を対象とした。患者群は全例受傷後6ヵ月以上経過しており(6~156ヵ月、平均54.2ヵ月)、徒手検査およびMRIにてPCL単独損傷と診断され、研究1同様その他の膝靭帯損傷、半月板損傷、明らかな変形性関節症性変化を認めるものは除外した。PCL損傷患者14名を階段降下動作中にgiving-wayを経験したことのあるGiving-way群9名と経験のないNon giving-way群5名の2群に分けた。動作解析に先立ち、PCL損傷患者にはADL上の機能不全の程度を評価す

るため、研究1同様、modified Lysholm knee score<sup>14)</sup>に基づいてアンケート調査をおこなった。その結果、Giving-way群およびNon giving-way群間に有意差( $p < 0.05$ ; unpaired t-test)を認めたが、項目別に検討すると両者の差は自覚症状では膝不安定感、機能障害では階段降下動作によるもので、疼痛、腫脹、引っかかり感およびスクワット動作中の機能障害については両者で明らかな差を認めなかった。またPCL損傷患者における大腿四頭筋とハムストリングスの筋力を、研究1同様、Biodex dynamometer (Biodex Corp, New York, USA)を用いた等運動性収縮(60°/秒、180°/秒、300°/秒)時の最大トルクの患健側差で評価した。その結果、Giving-way群およびNon giving-way群間でいずれの筋力にも有意差を認めなかった(大腿四頭筋; 60°/秒;  $p = 0.07$ , 180°/秒;  $p = 0.41$ , 300°/秒;  $p = 0.07$ , ハムストリングス; 60°/秒;  $p = 0.80$ , 180°/秒;  $p = 0.85$ , 300°/秒;  $p = 0.43$ ; unpaired t-test)。なお、年齢に関してNon giving-way群中に13歳の被験者を含んだためGiving-way群、Non giving-way群、健常群間で差を認めたが( $p < 0.05$ )、身長、体重については有意差を認めなかったため、同被験者のデータもサンプリングした(身長;  $p = 0.29$ , 体重;  $p = 0.10$ ; ANOVA)(表5)。

本研究では仮設の階段段(高さ27cm、幅25cm)

表5 Fluoroscopeによる動作解析での被験者の臨床データ

	PCL損傷患者		健常群
	Giving-way 群	Non giving-way 群	
対象者内訳	9 (男性4, 女性5)	5 (男性4, 女性1)	10 (男性4, 女性6)
年齢(歳)	33.5±7.5	26.2±7.4	33.6±6.6
身長(cm)	165.7±8.5	172.0±6.2	165.1±8.7
体重(kg)	61.9±12.3	66.5±12.4	57.1±10.0
受傷後期間(月)	52.2±57.1	57.8±57.2	
Modified Lysholm score	*58.0±7.4	94.0±8.2	
等運動性筋収縮(患健側差;%)			
(大腿四頭筋) 60 deg/sec	87.8±14.1	99.4±10.3	
180 deg/sec	90.8±17.0	94.5±11.9	
300 deg/sec	91.6±10.9	99.4±7.7	
(ハムストリングス) 60 deg/sec	92.7±22.8	87.2±9.4	
180 deg/sec	94.3±9.4	91.2±19.1	
300 deg/sec	87.1±12.3	96.0±22.6	

\* Giving-way 群-Non giving-way 群間に有意差あり (p<0.05)

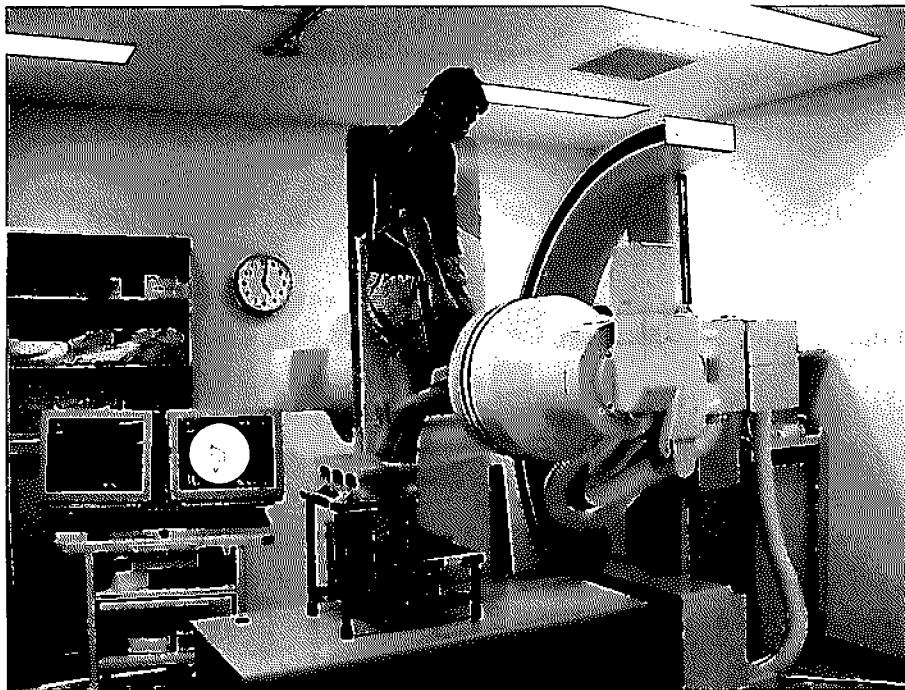


図5 Fluoroscopeを用いた動作解析

(Iwata, S et al : Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc in press. の Figure 1 を許可を得て転載, 改変)

を降下する際の膝関節側面像を fluoroscope (IVS-100, C-vision ; Shimadzu, Tokyo, Japan) にて連続的 (7.5 Hz) に撮影した (図5)。撮影は階段1段目に接地する前の遊脚中期から1段目 toe off 後の遊脚中期までおこない、最低5回の練習の後、本撮影を施行した。歩行速度は被験者個人が通常行っている速度とした。得られた画像は解析用のコンピュータへ出力、保存した。

Fluoroscope で連続的に撮影された画像の中で、立脚初期では膝屈曲 20° に最も近い画像、立脚中期では屈曲 45° に最も近い画像、立脚末期では屈曲 90° に最も近い画像、遊脚初期では屈曲 90° に最も近い画像、遊脚中期では屈曲 45° に最も近い画像、遊脚末期では屈曲 0° に最も近い画像の6枚を採用した (図6-a, b)。実際に解析に使用された画像における屈曲角度の平均を

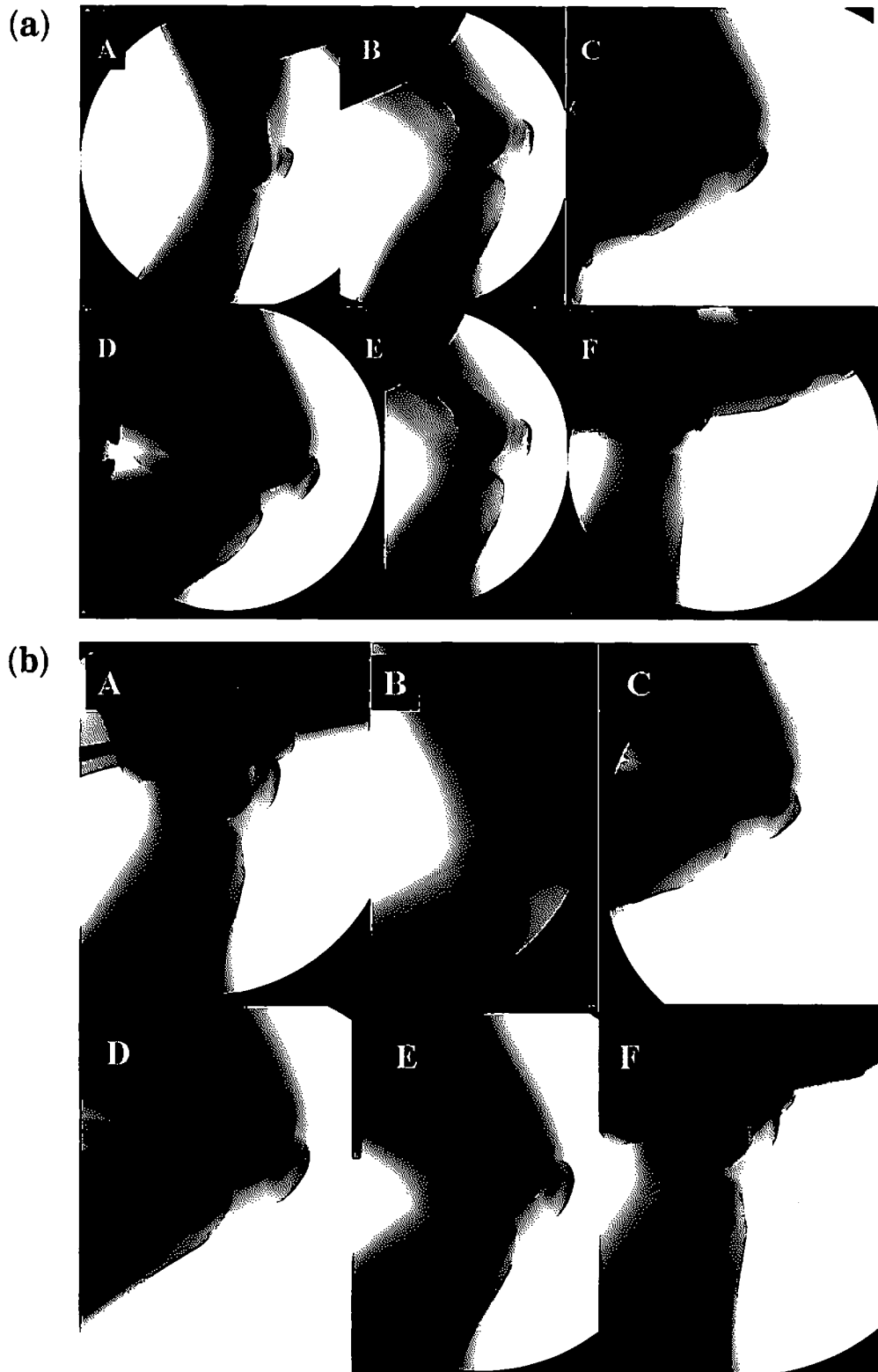


図6 Fluoroscopeで撮影された階段降下中の各位相での膝関節側面像  
A：立脚初期（屈曲20°）、B：立脚中期（屈曲45°）、C：立脚末期（屈曲90°）、D：遊脚初期（屈曲90°）、E：遊脚中期（屈曲45°）、F：遊脚末期（屈曲5°）  
6-a：健常膝（38歳女性）、6-b：PCL単独機能不全膝（25歳男性）  
(Iwata, S et al : Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc in press. の Figure 2 を許可を得て転載、改変)

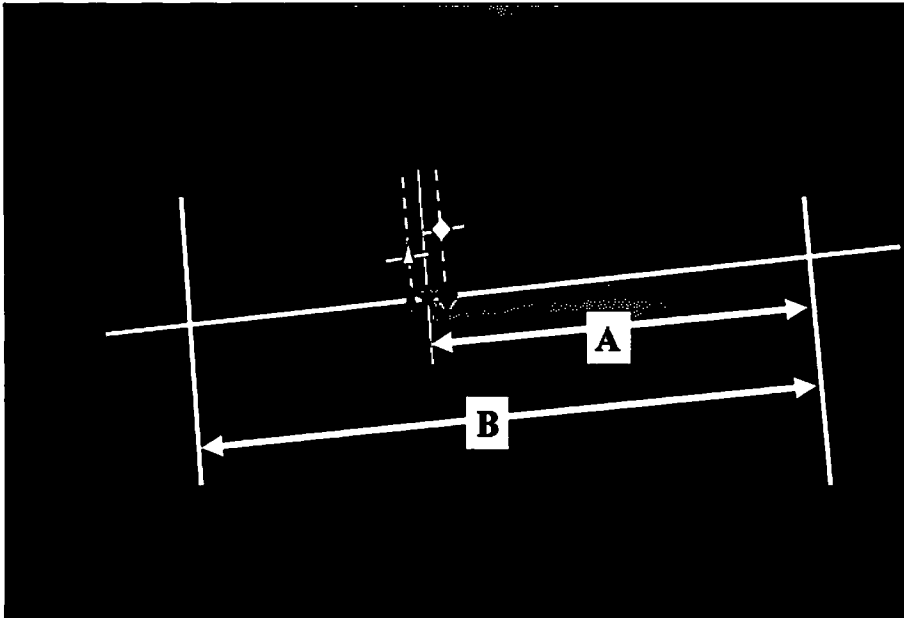


図7 Fluoroscopeでの画像における脛骨前後移動の評価方法  
脛骨内側関節面上の大腿骨内顆、外顆との接点の中心(★)を決定する。同点から脛骨内側関節面後縁までの距離(A)と脛骨関節面の長さ(B)との比で評価した。  
(Iwata, S et al : Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc in press. の Figure 3 を許可を得て転載, 改変)

Giving-way 群, Non giving-way 群, 健常群の3群間で比較すると全ての位相において有意差を認めなかった。(立脚初期では Giving-way 群:  $20.6 \pm 1.7^\circ$ , Non giving-way 群:  $20.4 \pm 1.3^\circ$ , 健常群  $20.9 \pm 2.5^\circ$ , 立脚中期では Giving-way 群:  $45.3 \pm 1.8^\circ$ , Non giving-way 群:  $44.7 \pm 1.4^\circ$ , 健常群  $45.1 \pm 1.5^\circ$ , 立脚末期では Giving-way 群:  $90.7 \pm 2.1^\circ$ , Non giving-way 群:  $90.9 \pm 2.4^\circ$ , 健常群  $90.7 \pm 3.0^\circ$ , 遊脚初期では Giving-way 群:  $90.4 \pm 2.2^\circ$ , Non giving-way 群:  $90.4 \pm 2.0^\circ$ , 健常群  $90.3 \pm 2.5^\circ$ , 遊脚中期では Giving-way 群:  $44.9 \pm 2.1^\circ$ , Non giving-way 群:  $44.4 \pm 1.7^\circ$ , 健常群  $44.6 \pm 1.8^\circ$ , 遊脚末期では Giving-way 群:  $0.6 \pm 0.4^\circ$ , Non giving-way 群:  $0.6 \pm 0.5^\circ$ , 健常群  $0.3 \pm 0.1^\circ$ )

各側面像から大腿骨に対する脛骨の矢状面における位置(脛骨後方変位量)を以下に述べる村瀬ら<sup>15)</sup>による中点計測法の変法(図7)を用いて評価した。本法では最初に大腿骨外側顆および内側顆の最遠位点(図7:△, ◇)から最も近い脛骨内側関節面上の2点(図7:▲, ◆)を定め、これら2点の中心(図7:★)をとり、この点から脛骨内側関節面後縁までの距離を計測する。次いでその距離の脛骨内側関節面前後長に対する百分率を求め、この値を脛骨後方変位度とした。本法では、大腿骨遠位端の位置を脛骨関節面前後径における比で表すため、X線管球と撮影部位との距離を一定に保つことの

難しい動態撮影でも客観的指標として用いることができる。得られた値を立脚期, 遊脚期の各位相において Giving-way 群, Non giving-way 群および健常群間で比較した。なお画像の取り込みおよび計測には各々 Digitex image processing equipment (Shimadzu, Tokyo, Japan), IVR Master measurement equipment (Shimadzu, Tokyo, Japan) を使用した。

統計的検討には分散分析法(ANOVA)を用いて比較し、危険率5%未満を有意差ありとした。

### 3. 結 果

階段降下動作中立脚期の脛骨後方変位度は、初期, 中期, 末期いずれにおいても3群間に有意な差を認めなかった。一方遊脚期では、初期に Giving-way 群および Non giving-way 群の値が健常群に比べて有意に大きかったが、中期, 後期では各群間に明らかな差を認めなかった(図8)。Giving-way 群と Non giving-way 群の間には立脚期, 遊脚期全位相を通して有意な差を認めなかった。

### 4. 小 括

階段降下動作中、遊脚初期に Giving-way 群および Non giving-way 群において健常群よりも脛骨が後方に変位していた。しかし他の遊脚期およびすべての立脚期

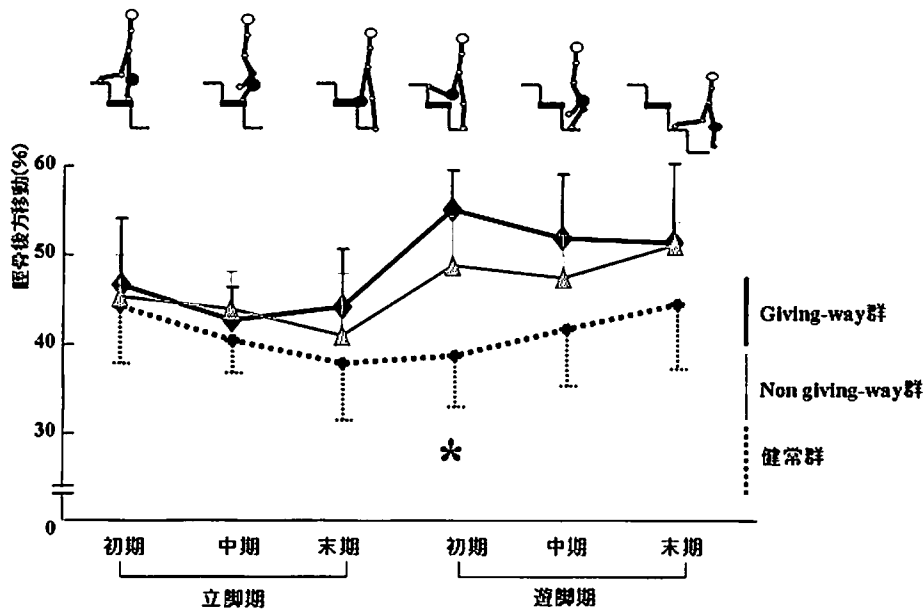


図8 階段降下動作中の各位相での脛骨後方移動の程度  
\* Giving-way 群－健常群間および Non giving-way 群－健常群間に有意差あり (p<0.05)

での脛骨後方不安定性に3群間に有意差を認めなかった。また、全位相を通して Giving-way 群および Non giving-way 群間に有意差を認めなかった。

### 研究3：KT-2000およびストレス X 線計測による静的不安定性の評価

#### 1. 目的

本研究においても研究1, 2同様、PCL 単独損傷患者を階段降下動作中に giving-way を経験したことのある群とない群に分け、KT-2000 およびストレス X 線を用いて様々な屈曲角度での静的な膝後方不安定性の程度を評価し、giving-way の有無と他覚的後方不安定性との関係について検討した。

#### 2. 対象および方法

KT-2000 での計測では PCL 単独損傷患者 24 名および膝関節に既往歴のない健常者 10 名を対象とした。患者群は全例受傷後 6 ヶ月以上経過しており (6~156 ヶ月、平均 50.3 ヶ月)、徒手検査および MRI にて PCL 単独損傷と診断され、研究1, 2同様その他の膝靭帯損傷、半月板損傷、明らかな変形性関節症性変化を認めるものは除外した。PCL 損傷患者 24 名を階段降下動作中に giving-way を経験したことのある Giving-way 群 12 名と経験のない Non giving-way 群 12 名の 2 群に分け

た (表6)。計測に先立ち、PCL 損傷患者には ADL 上の機能不全の程度を評価するため、研究1, 2同様、modified Lysholm knee score<sup>14)</sup>に基づいてアンケート調査をおこなった。その結果、Giving-way 群および Non giving-way 群間に有意差 (p<0.05; unpaired t-test) を認めたが、項目別に検討すると両者の差は自覚症状では膝不安定感、機能障害では階段降下動作によるもので、疼痛、腫脹、引っかかり感およびスクワット動作中の機能障害については両者で明らかな差を認めなかった。また PCL 損傷患者における大腿四頭筋とハムストリングスの筋力を、研究1, 2同様、Biodex dynamometer (Biodex Corp, New York, USA) を用いた等運動性収縮 (60°/秒, 180°/秒, 300°/秒) 時の最大トルクの患健側差で評価した。その結果、Giving-way 群および Non giving-way 群間でいずれの筋力にも有意差を認めなかった (大腿四頭筋; 60°/秒; p=0.21, 180°/秒; p=0.42, 300°/秒; p=0.08, ハムストリングス; 60°/秒; p=0.81, 180°/秒; p=0.69, 300°/秒; p=0.50; unpaired t-test)。また年齢 (p=0.05)、身長 (p=0.06)、体重 (p=0.07) について両群間で有意差を認めなかった (表6)。KT-2000 による評価は膝屈曲 20°, 70° で脛骨に対し前方引き出し力 134N、後方引き出し力 89N の負荷をかけた際の脛骨前後方変位量の患健側差を計測し (図9)、各々の値を Giving-way 群、Non giving-way 群および健常群の 3 群間において

表6 KT-2000による計測での被験者の臨床データ

	PCL 損傷患者		健常群
	Giving-way 群	Non giving-way 群	
対象者内訳	12 (男性7, 女性5)	12 (男性9, 女性3)	10 (男性4, 女性6)
年齢 (歳)	32.6±7.2	26.2±7.4	28.9±6.6
身長 (cm)	165.7±7.8	171.5±7.0	165.6±8.7
体重 (kg)	61.9±12.3	71.0±11.2	58.7±7.3
受傷後期間 (月)	51.8±57.2	48.5±48.4	
Modified Lysholm score	*55.1±8.6	90.7±12.5	
等運動性筋収縮 (患健側差: %)			
(大腿四頭筋) 60 deg/sec	88.4±15.8	95.5±9.3	
180 deg/sec	88.0±16.2	92.4±9.0	
300 deg/sec	88.4±10.3	95.8±8.2	
(ハムストリングス) 60 deg/sec	91.1±21.8	92.8±10.6	
180 deg/sec	95.7±13.4	93.0±17.3	
300 deg/sec	91.9±15.8	96.9±17.6	

\* Giving-way 群-Non giving-way 群間に有意差あり (p<0.05)  
 (Iwata, S et al : Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 15(4) : 343-349, 2007. の Table 1 を許可を得て転載, 改変)

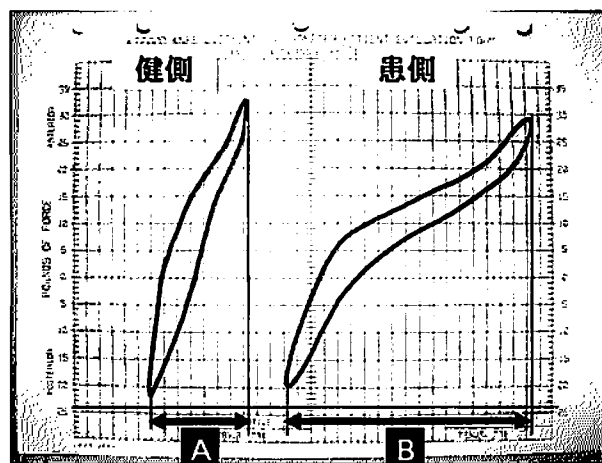


図9 KT-2000を用いた静的脛骨前後不安定性の評価方法  
 膝前後移動量 (患健側差)=B-A (mm)  
 (Iwata, S et al : Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 15(4) : 343-349, 2007. の Figure 1 を許可を得て転載, 改変)

比較検討した。

ストレス X 線の計測は KT-2000 で計測された PCL 単独損傷患者 24 名中 14 名および健常者 10 名を対象とした。患者 14 名は KT-2000 での被験者同様 Giving-way 群 9 名および Non giving-way 群 5 名に分けられた。Giving-way 群および Non giving-way 群間には年齢, modified Lysholm score について有意差を認めなかったが, 身長 (p=0.16), 体重 (p=0.17) には有意差を認めなかった。また大腿四頭筋および, ハムストリングスの筋力 (等運動性収縮) の患健側差についても KT-2000 での被験者同様, 有意差を認めなかった (表 7)。

ストレス X 線は脛骨を回旋 0° となるように大腿, 下腿を支持器で保持し, 大腿四頭筋, ハムストリングスを完全に弛緩させ, 過去の報告<sup>15, 16)</sup>に基づいて脛骨粗面やや下方に前方から徒手的に最大の力を負荷した。膝屈曲角度 20°, 45°, 90° で X 線管球から撮影部位までの距離を 1 m に設定し, 側方より撮影した。得られた画像から, 大腿骨内顆最遠位部に最も近い脛骨内側関節面上の点 (図 10-A 中★印) から脛骨内側関節面後縁までの距離, および大腿骨外顆最遠位部に最も近い脛骨外側関節面上の点 (図 10-B 中★印) から脛骨外側関節面後縁までの距離を求め, その平均値を脛骨後方変位量と定めた。各屈曲角度で脛骨後方変位量を Giving-way 群, Non giving-way 群, 健常群間にて比較した。統計学的検討は KT-2000, ストレス X 線の結果とも ANOVA 法が用いられ, 危険率 5% 以下を有意差ありとした。

### 3. 結 果

KT-2000 で計測された脛骨前後方変位量の患健側差は, 膝屈曲 20° において Giving-way 群は Non giving-way 群および健常群よりも有意に大きかった (表 8)。また Non giving-way 群は健常群よりも有意に大きかった (表 8)。膝屈曲 70° において Giving-way 群, Non giving-way 群ともに健常群よりも有意に大きかったが Giving-way 群と Non giving-way 群間には有意差を認めなかった (表 8)。ストレス X 線での脛骨後方変位量は, Giving-way 群では膝屈曲 20°, 45°, 90° いずれの角度でも内側, 外側両関節面において健常群よりも有意に大きかった (表 9-A, B)。一方, Non giving-



表7 ストレス X 線による計測での被験者の臨床データ

	PCL 損傷患者		健常群
	Giving-way 群	Non giving-way 群	
対象者内訳	9 (男性4, 女性5)	5 (男性4, 女性1)	10 (男性4, 女性6)
年齢 (歳)	*31.6±5.8	22.4±6.3	28.9±6.6
身長 (cm)	165.7±8.5	172.0±6.8	165.6±8.7
体重 (kg)	61.1±13.5	72.8±15.1	58.7±7.3
受傷後期間 (月)	52.2±57.1	57.8±57.2	
Modified Lysholm score	*58.0±7.4	94.0±8.2	
等運動性筋収縮 (患健側差; %)			
(大腿四頭筋) 60 deg/sec	87.8±13.6	97.9±10.0	
180 deg/sec	90.8±17.0	95.8±11.1	
300 deg/sec	91.6±10.9	98.0±7.7	
(ハムストリングス) 60 deg/sec	92.7±22.8	87.5±8.4	
180 deg/sec	94.3±9.4	90.8±17.1	
300 deg/sec	87.1±12.3	95.2±20.3	

\* Giving-way 群-Non giving-way 群間に有意差あり (p<0.05)

(Iwata, S et al : Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 15(4) : 343-349, 2007. の Table 2 を許可を得て転載, 改変)

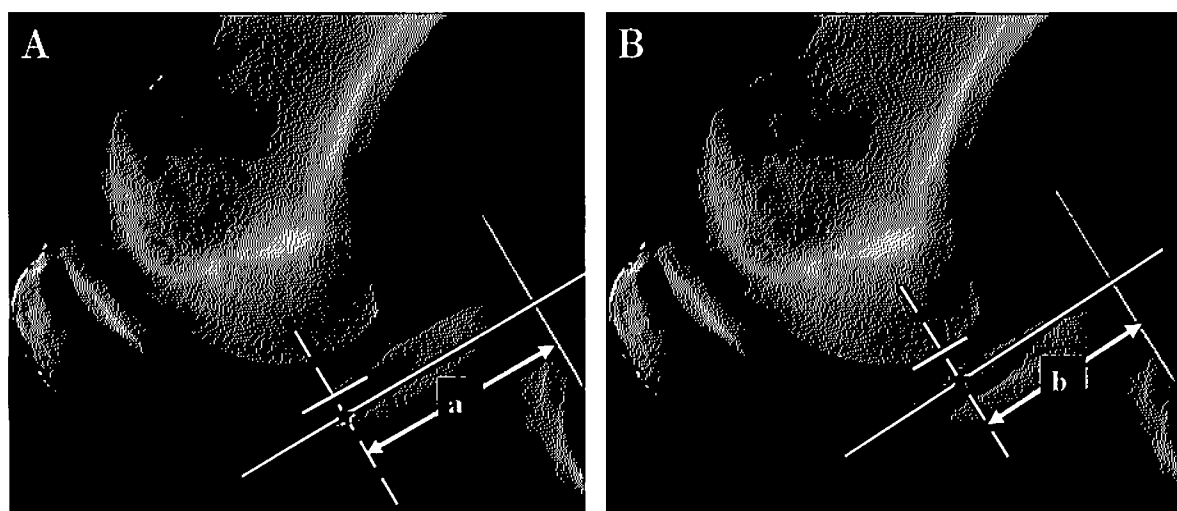


図10 ストレス X 線画像における静的脛骨後方不安定性の評価方法

10-A : 膝内側関節面における脛骨後方不安定性評価

a : 内側脛骨関節面上の大腿骨との接点 (★) ~ 関節後縁 (mm)

10-B : 膝外側関節面における脛骨後方不安定性評価

b : 外側脛骨関節面上の大腿骨との接点 (★) ~ 関節後縁 (mm)

(Iwata, S et al : Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 15(4) : 343-349, 2007. の Figure 2 を許可を得て転載, 改変)

way 群に対しては、屈曲 20°、45° での後方変位量は内外関節面とも有意に大きかったが、90° では有意差を認めなかった。また Non giving-way 群では健常群に対して、後方変位量は内外側関節面とも屈曲 90° では有意に大きかったが、20° および 45° では有意差を認めなかった (表9-A, B)。

#### 4. 小 括

KT-2000 での計測では膝屈曲 20°、ストレス X 線で

の計測では屈曲 20° および 45° において、Giving-way 群では Non giving-way 群、健常群に比べて他動的に脛骨はより後方に変位した。一方、KT-2000 による屈曲 70°、ストレス X 線による屈曲 90° の計測では、Giving-way 群、Non giving-way 群とも健常群に比べて他動的に脛骨は後方に変位するがその程度には両群で差を認めなかった。この結果から、70~90° と大きな屈曲角度では Giving-way 群、Non giving-way 群とも同程度の他動的膝後方不安定性を有するが、20~45°

表8 KT-2000で測定された脛骨前後方変位量の比較

膝関節 屈曲角度	KT-2000でのTotal displacementの患健側差 (mm)		
	Giving-way 群	Non giving-way 群	健常群
20°	5.5±3.5	2.3±1.5	0.7±0.7
70°	4.8±2.4	4.8±3.7	0.8±0.8

\* p<0.05  
(Iwata, S et al : Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 15(4) : 343-349, 2007. の Table 3 および 4 を許可を得て転載, 改変)

と小さな屈曲角度では、前者では後者に比べてより大きな他覚的後方不安定性を有することが判明した。

考 察

1. PCL 単独損傷患者の自覚症状について

これまで PCL 単独損傷患者の自覚症状として膝関節の疼痛, giving-way, こわばり感, 不安感などが報告されてきた。Dandy<sup>6)</sup>らによれば最も頻度の高い自覚症状は疼痛であり, 次に giving-way が続くとされる。このうち疼痛は主に変形性関節症や半月板損傷などの靭帯以外の関節構成体の変化に起因するものであり, PCL 損傷による不安定性を直接反映するものではない。一方, giving-way は, 主に靭帯損傷に基づく動作中の関節不安定性(動的不安定性)を反映するため PCL 再建術の適応を決める上では最も重要な自覚症状と考えられている<sup>1)</sup>。Giving-way の発生には, 動的関節不安定性以外にも関節内遊離体や損傷半月板の陥頓, 膝関節周囲筋の筋力低下などもその要因として挙げられる。本研究ではいずれの症例にも PCL 損傷以外の膝関節疾患は認めず, また階段降下動作中の giving-way の有無によって膝関節周囲筋力に明らかな差を認めなかった。したがって本研究において giving-way の有無が階段降下動作に及ぼす影響を検討することは, PCL 単独損傷膝における動的関節不安定性の評価につながるものと考えられる。

2. PCL 単独損傷患者の階段降下動作と giving-way

Dandy ら<sup>6)</sup>が PCL 損傷患者では ADL 上階段降下動作中に自覚的な膝不安定性を生じる例が少なくないと指摘したことを受け, 林ら<sup>17)</sup>は PCL 単独機能不全膝に対して階段降下動作を想定して単純 X 線撮影を行い, 90°

表9 ストレス X 線で測定された脛骨後方変位量の比較

9-A : 膝内側関節面

屈曲角度	大腿脛骨関節接点~関節後縁間距離 (mm)		
	Giving-way 群	Non giving-way 群	健常群
20°	40.6±5.7	36.2±2.9	26.4±5.2
45°	34.8±7.7	26.2±5.9	24.7±3.8
90°	31.9±6.5	27.0±4.9	18.1±3.6

9-B : 膝外側関節面

屈曲角度	大腿脛骨関節接点~関節後縁間距離 (mm)		
	Giving-way 群	Non giving-way 群	健常群
20°	33.3±6.2	26.0±4.8	21.9±4.1
45°	29.4±6.2	22.2±6.4	16.8±4.2
90°	26.6±5.5	27.0±4.9	17.8±3.5

\* p<0.05  
(Iwata, S et al : Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 15(4) : 343-349, 2007. の Table 5 および 6 を許可を得て転載, 改変)

屈曲位で荷重状態から非荷重状態へ変化する時に脛骨が後方に変位することを明らかにした。この結果から, PCL 単独損傷患者では階段降下動作中の立脚後期から遊脚初期にかけて動的な膝後方不安定性を生じ, その発生には荷重状態の変化が強く影響すると指摘した。このメカニズムとして脛骨の解剖学的特徴および筋活動の影響が考えられている。すなわち, 脛骨関節面は長軸に対して約 7° 後方に傾斜している<sup>1,18)</sup>ため, 脛骨に荷重が加わると脛骨を前方へ押し出す力が働く。一方, 非荷重状態に移り変わるとき, この前方への力は減少し, またその走行から脛骨を後方に引き出す作用を有するハムストリングの筋活動が高まるため, 脛骨が後方に変位するとされている<sup>17)</sup>。

本研究では筆者が渉猟しえた限り, 初めて, 階段降下動作全過程での大腿骨に対する脛骨の前後方向の動態を X 線学的に捉えることができた。その結果, 林らの報

告<sup>17)</sup>と同様に階段降下動作中、立脚後期から遊脚初期に荷重状態から非荷重状態へ変化する際、PCL 損傷膝では健常膝に比べて脛骨が大きく後方に変位したが、後方変位の大きさは過去の giving-way の有無には影響されなかった。このことは階段降下動作中、立脚後期から遊脚初期に荷重状態から非荷重状態に変化するのに伴って生じる脛骨の後方変位は、PCL 単独損傷患者の愁訴とは関連が薄いことを示唆している。一方、過去の giving-way の有無に関わらず、遊脚中期から後期、立脚期全位相において X 線学的検討では動的な脛骨の後方不安定性は見出せなかった。しかし、光学マーカーを用いた三次元動作解析装置での検討では、giving-way 経験群と未経験群では階段降下動作の立脚初期に有意差を認めた。すなわち、giving-way 経験群では立脚初期に膝の屈曲をより小さくし、脛骨への後方力を抑えていることが初めて明らかとなった。階段降下動作計測中に giving-way を発生した症例がまったくなかったことを考慮すると、Giving-way 群におけるこの特徴的な動作は立脚初期における動的後方不安定性を代償する動きである可能性が高い。

本研究ではさらに、これまでの報告において PCL 損傷膝の機能不全の程度に必ずしも影響しないとされてきた静的膝後方不安定性の程度と giving-way の関連性についてもより広い可動域で新たな検討を試みた。その結果、PCL 損傷膝において屈曲 70~90° での静的膝後方不安定性の程度は giving-way の有無に影響されなかったが、屈曲 20~45° の軽度屈曲位では静的不安定性の程度が giving-way の有無に大きく影響された。すなわち giving-way 経験群で屈曲 20~45° での静的不安定性が有意に高かった。この理由について考察した。一つは損傷された PCL の残存組織の存在およびその状態。もう一つは後方安定性に関係する他の靭帯組織あるいは後方関節包の損傷。PCL は解剖学的に前外側線維と後内側線維の二つの線維から構成され、前外側線維は屈曲位で緊張し、伸展位で緩むとされるが、後内側線維は伸展位で緊張し屈曲位で緩むとされる<sup>16, 19, 21)</sup>。したがって伸展位付近での後方安定性には後内側線維がより重要であると考えられる。そして PCL は治癒機転が働くことが多く<sup>22)</sup>、受傷後の靭帯線維の損傷が重篤でない場合、あるいは後内側線維周囲に治癒機転が有効に働いた場合は伸展位付近の安定性は保たれている可能性があると考えられる。しかし、後内側線維は前外側線維に比べて解剖学的に薄く、弱いとされているため<sup>12, 19, 21)</sup>、伸展位付近の不安定性を後内側線維のみで制御できるかは疑問が残る。

また、PCL だけでなく後外側支持機構、内側側副靭帯、大腿半月靭帯、後方関節包などの組織によっても後方不安定性は制御されるとする報告もみられた<sup>16, 19, 21, 23)</sup>。本研究では徒手検査や MRI で全ての患者に他の靭帯損傷を認めなかったが、後外側支持組織、大腿半月靭帯、後方関節包の損傷は一般的な臨床検査で発見することが困難な場合も多い。したがって伸展位付近の脛骨後方不安定性の程度がこれらの後方支持組織の損傷の合併の影響を受けている可能性も否定できないと考えられる。

また光学マーカーを用いた動作解析において Giving-way 群と Non giving-way 群間に有意差を生じた立脚初期での膝屈曲角度はどの群においても約 30° であり 20~45° での静的後方不安定性が動作中の不安定性も引き起こすことが強く示唆されるものと考えられる。

### 3. PCL 単独損傷膝に対する新たな評価

屈曲 70° での KT-2000 および屈曲 90° でのストレス X 線を用いた本研究における静的不安定性評価において Giving-way 群と Non giving-way 群間に有意差を認めなかったが、屈曲 20° での評価では Giving-way 群は Non giving-way 群より有意に静的後方不安定性が大きかった。これらの結果は PCL 損傷膝において、より小さい屈曲角度での不安定性評価の重要性を示唆するものである。現在多くの報告<sup>24, 26)</sup>では PCL 損傷膝における膝不安定性は屈曲 70°~90° で評価されているが、症状発現の可能性について評価するためには伸展位付近のより小さい屈曲角度での不安定性に注目すべきである。また PCL 単独損傷膝に対する動的不安定性の評価として光学系マーカーを用いた三次元動作解析の意義が大きいことも証明された。これらの評価は、いまだに確立されていない PCL 単独損傷に対する外科的再建術の適応の確立を含めた治療方針の決定の一助となりうるものであり、実際の臨床において非常に重要な意味を持つものであると考える。

## 総 括

PCL 単独損傷患者における自覚的不安定感の発現機序を解明する一助とするため、階段降下動作に注目し、自覚的不安定感の主な原因となる膝崩れ現象 (giving-way) の有無により PCL 損傷患者を 2 群に分け、それぞれ 1) 三次元動作解析装置による動作解析、2) fluoroscope による動作解析をおこない、3) KT-2000、ストレス X 線による他覚的不安定性を全可動域で計測した。本研究により自覚症状と膝関節動作の関係、自覚

症状と他覚的不安定性の関連性について以下の事実を明らかにした。

1. 階段降下動作において giving-way を自覚したことのある PCL 単独損傷患者群と自覚したことのない患者群間には立脚初期に運動力学的な相違を認めた。すなわち、giving-way 経験群では立脚初期に膝の屈曲を小さくすることで脛骨への後方外力をおさえていた。
2. 過去の報告どおり、階段降下動作中、PCL 単独損傷膝では症状の有無に関わらず、荷重状態から非荷重状態に移行した直後の遊脚初期でのみ膝後方不安定性を認めた。他の位相では両群とも脛骨の後方変位度は健常群と変わらなかった。
3. 屈曲角度 70° 以上の大きな屈曲角度における脛骨の他覚の後方不安定性は、giving-way 経験群と未経験群で差はないが、45° 以下の小さな屈曲角度（伸展位付近）では、giving-way 経験群が未経験群に比べてより大きな他覚の後方不安定性を有していた。

## 謝 辞

本稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲を賜りました慶應義塾大学医学部整形外科教室戸山芳昭教授に深甚なる謝意を表します。本研究に際し、直接ご指導、ご校閲をいただきました慶應義塾大学医学部整形外科松本秀男准教授、須田康文専任講師に深謝いたします。さらに多大なるご助言、ご指導いただきました慶應義塾大学医学部整形外科名倉武雄特別研究教員講師をはじめとする慶應義塾大学医学部生体医工学研究室の諸先生方に感謝いたします。

## 文 献

- 1) 出家正隆, 越智光夫: 後十字靭帯損傷膝—病態と治療—. 臨床スポーツ医学, 20(6): 633-637, 2003.
- 2) Cross MJ, Powell JF. Long-term followup of posterior cruciate ligament rupture: A study of 116 cases. Am J Sports Med. 12: 292-297, 1984.
- 3) Satku K, Chew CN, Seow H. Posterior cruciate ligament injuries. Acta Ortho. Scand. 55: 26-29, 1984.
- 4) Shelborne KD, Davis TJ, Patel DV. The natural history of acute, isolated, nonoperatively treated posterior cruciate ligament injuries. Am J Sports Med. 27-3: 276-283, 1999.
- 5) Torg JS, Barton TM, Pavlov H, Stine R. Natural history of the posterior cruciate ligament-deficient knee. Clin. Orthop. 246: 208-216, 1989.
- 6) Keller PM, Shelborne D, McCarroll JR, Retting AC. Non operatively treated isolated posterior cruciate

- ligament injuries. Am J Sports Med. 21: 132-136, 1993.
- 7) Iwamoto J, Takeda T, Suda Y, Otani T, Matsumoto H: Conservative treatment of isolated posterior cruciate ligament injury in professional baseball players: a report of two cases. The Knee, 11: 41-44, 2004.
- 8) Dandy DJ, Pusey RJ. The long-term results of un-repaired tears of the posterior cruciate ligament. J. Bone and Joint Surg. 64-B: 92-95, 1982.
- 9) Miller MD, Johnson DL, Harner CD, Fu FH. Posterior cruciate ligament injuries. Ortho Rev 22: 1201-1210, 1993.
- 10) Suda Y, Seedhom BB, Matsumoto H, Otani T: Reconstructive treatment of posterolateral rotatory instability of the knee. Am J Knee Surg. 13: 110-116, 2000.
- 11) Patel RR, Hurwitz DE, Bush-Joseph CA, Bach BR, Andriacchi TP. Comparison of clinical and dynamic knee function in patients with anterior cruciate ligament deficiency. Am J Sports Med. 31: 68-74, 2003.
- 12) Andriacchi TP, Anderson GB, Fermier RW, Stern D, Galante JO. A study of lower-limb mechanics during stair-climbing. J Bone Joint Surg [Am]. 62: 749-57, 1980.
- 13) Dennis SA, Komistek RD, Mahfouz MR. In vivo fluoroscopic analysis of fixed-bearing total knee replacement. Clin Orthop 410: 114-130, 2003.
- 14) Lysholm J, Gillquist J. Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale. Am J Sports Med. 10: 150-154, 1982.
- 15) 村瀬研一, 熊野 潔, 万能寺毅智, 横江清司, 金子和夫, 入江一憲, 大久保夫美子, 小出清一, 黒沢 尚, 佐藤茂, 星川吉光, 増島 篤, 村上 俊, 中島寛之. 膝関節前後方向強制位の X 線計測法. 東京膝関節学会誌 4: 179-186, 1983.
- 16) Girgis FG, Marshall JL, Monajem A. The cruciate ligaments of the knee joint. Anatomical, functional and experimental analysis. Clin Orthop. 106: 216-231, 1975.
- 17) 林承 弘, 石橋俊郎, 水田隆之ほか: 後十字靭帯に対する保存療法. 臨床整形外科22-9: 1055-1064, 1987.
- 18) Komistek RD, Dennis DA, Mahfouz MR. In vivo fluoroscopic analysis of the normal human knee. Clin Orthop. 410: 69-81, 2003.
- 19) Harner CD, Xerogeanes JW, Livesay GA, Carlin GJ, Smith BA, Kusayama T, Kashiwaguchi S, Woo SL. The human posterior cruciate ligament complex: an interdisciplinary study. Ligament morphology and biomechanical evaluation. Am J Sports Med. 23: 736-745, 1995.
- 20) Race A, Amis AA. The mechanical properties of the bundles of the human posterior cruciate ligament. J Biomech. 27: 13-24, 1994.
- 21) Van Dommelen BA, Fowler PJ. Anatomy of the posterior cruciate ligament. A review. Am J Sports Med.

- 17 : 24-29, 1989.
- 22) Tewes DP, Fritts HM, Fields RD, Quick DC, Buss DD. Chronically injured posterior cruciate ligament : magnetic resonance imaging. *Clin Orthop.* 335 : 224-232, 1997.
- 23) Ritchie JR, Bergfeld JA, Kambic H, Manning T. Isolated sectioning of the medial and postromedial capsular ligaments in the posterior cruciate ligament-deficient knee. Influence on posterior tibial translation. *Am J Sports Med.* 26 : 389-394, 1998.
- 24) Hewett TE, Noyes FR, Lee MD. Diagnosis of complete and partial posterior cruciate ligament ruptures. *Am J Sports Med.* 25 : 648-655, 1997.
- 25) Matsumoto H, Suda Y, Otani T, Niki Y, Fujikawa K. Posterior cruciate ligament injury and return to sports activities. *Jpn. J Orthop Sports Med.* 20 : 411-416, 2000.
- 26) Noyes FR, Stowers SF, Grood ES, Cummings J, VanGinkel LA. Posterior subluxations of the medial and lateral tibiofemoral compartments : An in vitro ligament sectioning study in cadaveric knees. *Am J Sports Med.* 21 : 407-414, 1993.
-

慶應医学 第84卷第4号号外  
平成19年12月25日

# 博士（医学）学位論文

内容および審査要旨

第186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 7月23日 慶大博士乙第4163号	杉 木 正	昭和46年 2月12日
同 同 第4164号	辻 崇	昭和45年10月21日
同 同 第4165号	矢 野 佳 芳	昭和51年11月 6日
平成19年 9月10日 慶大博士乙第4168号	磐 田 振 一 郎	昭和46年 9月17日
同 同 第4169号	大 橋 真 記	昭和48年 2月19日
同 同 第4170号	小 川 真 里 子	昭和43年12月14日
同 同 第4171号	金 城 雪	昭和47年 4月12日
同 同 第4172号	儀 賀 理 暁	昭和44年 2月22日
同 同 第4173号	黒 川 公 美	昭和48年 6月11日
同 同 第4174号	田 島 博 人	昭和48年 3月17日
同 同 第4175号	中 林 章	昭和45年 8月 7日
同 同 第4176号	根 本 隆 洋	昭和45年 8月10日
同 同 第4177号	松 崎 陽 平	昭和45年 2月25日
同 同 第4178号	武 藤 潤	昭和49年 2月 4日
同 同 第4179号	森 澤 妥	昭和44年10月 8日
同 同 第4180号	山 岸 千 尋	昭和44年11月 7日

## 目 次

杉木 正	Hyaline Cartilage Formation and Enchondral Ossification Modeled With KUM5 and OP9 Chondroblasts (骨髄間質細胞KUM5およびOP9を用いた軟骨再生と内軟骨性骨化モデル) .....4
辻 崇	Age-Related Changes in Expression of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-3 Associated With Transition From the Notochordal Nucleus Pulposus to the Fibrocartilaginous Nucleus Pulposus in Rabbit Intervertebral Disc (家兎椎間板における脊索性髄核から線維軟骨性髄核への移行に伴うTIMP-3発現の経年的変化) .....5
矢野 佳芳	EGF-signaling Mediated by Gab1 Is Required for the Spatiotemporally Regulated Proliferation of Olig2-expressing Progenitors in the Embryonic Spinal Cord (胎生期脊髄における時間空間的に制御されたOlig2陽性神経系前駆細胞の増殖には、Gab1を介したEGFシグナルが必須である。) .....6
磐田振一郎 大橋 真記	後十字韌帯単独不全膝の病態と症状出現に関する臨床的、生体力学的研究 .....7 Allogeneic MHC gene transfer enhances antitumor activity of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation without exacerbating graft-versus-host disease (腫瘍内への同種主要組織適合抗原遺伝子導入は、同種造血幹細胞移植による移植片対宿主病を増悪せず、その抗腫瘍効果を増大する) .....8
小川真里子	Serum Lipoprotein (a) Dynamics before/after Menopause and Long-term Effects of Hormone Replacement Therapy on Lipoprotein (a) Levels in Middle-aged and Older Japanese Women (本邦更年期女性における血清Lipoprotein (a) の閉経に伴う動態と高Lipoprotein (a)血症に対する治療法としてのホルモン補充療法の有用性についての検討) .....9
金城 雪	Slowly Progressive, Angiotensin II -Independent Glomerulosclerosis in Human (Pro) renin-Receptor-Transgenic Rats (ヒト(プロ)レニン受容体トランスジェニックラットにおけるアンジオテンシンIIと独立した緩徐進行性の腎糸球体硬化) .....10
儀賀 理暁	The short-term efficacy of fibrin glue combined with absorptive sheet material in visceral pleural defect repair (胸膜欠損の非縫合修復法(Pack法)に関する基礎研究) .....11
黒川 公美	Rho/Rho kinase is a key enzyme system involved in the angiotensin II signaling pathway of liver fibrosis and steatosis (肝線維化と脂肪化においてはアンジオテンシンII伝達経路に関わるRho/Rhoキナーゼが重要な役割を果たす) .....12
田島 博人	The development of novel quantification assay for mitochondrial DNA heteroplasmy aimed at preimplantation genetic diagnosis of Leigh encephalopathy (ミトコンドリア病のヘテロプラスミー解析による着床前遺伝子診断法の開発～Leigh脳症の新たな変異比率解析) .....13
中林 章	Well-devised quantification analysis for duplication mutation of Duchenne muscular dystrophy aimed at Preimplantation Genetic Diagnosis (デュシェンヌ型筋ジストロフィーの重複型遺伝子変異に対する比較定量法に基づく着床前遺伝子診断法の開発) .....14
根本 隆洋	Contribution of divergent thinking to community functioning in schizophrenia (統合失調症における発散的思考のコミュニティ機能への関与) .....15



松崎 陽平	<b>Stat3 Is Required for Cytoprotection of the Respiratory Epithelium during Adenoviral Infection</b> (アデノウイルス感染時の肺上皮細胞でのアポトーシス抑制におけるStat3の重要性) ..... 16
武藤 潤	<b>Accumulation of Elafin in Actinic Elastosis of Sun-Damaged Skin: Elafin Binds to Elastin and Prevents Elastolytic Degradation</b> (日光角化症におけるエラフィンの沈着：エラフィンはエラスチンと結合しエラスチン分解を防御する) ..... 17
森澤 妥	<b>QUANTITATION OF NEUROTROPHIN mRNA IN SKELETAL MUSCLE: CHANGES DURING THE PROCESS OF PERIPHERAL NERVE REGENERATION</b> (骨格筋における神経栄養因子の定量 (末梢神経再生過程での変化)) ..... 18
山岸 千尋	<b>Sonic Hedgehog Is Essential for First Pharyngeal Arch Development</b> (Sonic hedgehogは第一咽頭弓の発生に必須の分泌タンパクである) ..... 19

# Hyaline Cartilage Formation and Enchondral Ossification Modeled With KUM5 and OP9 Chondroblasts

(骨髄間質細胞KUM5およびOP9を用いた軟骨再生と内軟骨性骨化モデル)

杉 木 正

## 内容の要旨

再生医療の概念は、細胞を用いることで損傷あるいは疾患に陥った組織を修復することである。特に骨・軟骨に関しては最もヒトへの臨床応用が容易な分野でもあり、その方法論の早期確立が望まれている。近年、骨髄間質細胞は胚性幹細胞や胎児細胞と同様に再生医療における優れた細胞ソースに成りうるかと期待されている。本研究では骨髄間質細胞から樹立した2つの異なる細胞株KUM5およびOP9を用いて生体内での軟骨再生を試みた。

実験では、まず両細胞を用いて軟骨の3次元培養法であるベレット培養を行った。作製した軟骨ベレット組織をトルイジンブルー染色、抗II型コラーゲン染色によって経時的に観察し、電子顕微鏡では微細構造を観察した。また、軟骨培養に至適な増殖因子の組み合わせを検討した。次に両細胞の表面抗原をフローサイトメトリーで検索した。さらに両細胞と軟骨を形成しない他の骨髄間質細胞のGene Chip解析を行った。発現している細胞表面抗原遺伝子・軟骨関連遺伝子から細胞間の遺伝子発現の関連性をみるため階層的クラスタ分析と主成分分析を行った。また、ヌードマウスの皮下に細胞あるいは軟骨ベレット移植を行い、生体内での軟骨再生を試みた。最後に骨髄間質細胞から軟骨芽細胞を単離する目的で、硝子軟骨特異的遺伝子XI型コラーゲン $\alpha 2$ を遺伝子導入したKUM5細胞を用いて生体内での軟骨再生を試みた。

両細胞とも10週間のベレット培養が可能であり、3週の組織像ではベレットの周囲から中心部までトルイジンブルー染色で異染性を呈し、豊富な軟骨細胞外基質の産生を示した。この領域はII型コラーゲン染色でも陽性であった。電顕像による微細構造にも軟骨特有の構造が認められた。また、ベレット培養における増殖因子の組み合わせではTGF- $\beta 3$ +BMP2の組み合わせが至適であった。Gene Chip解析ではKUM5およびOP9細胞は他の骨髄間質細胞と比べてII型コラーゲン $\alpha 1$ 、Sox9、cartilage oligomeric matrix proteinなどの軟骨関連遺伝子の発現が極めて高値で他の間質細胞より高い軟骨分化能を持つことが示唆された。また、両細胞の表面抗原における遺伝子発現様式は細胞表面抗原のタンパク発現レベルと一致した。さらに階層的クラスタ分析と主成分分析では両細胞は他の7つの間質細胞とは明確に区別され、同一カテゴリーに分類された。細胞の生体への移植では両細胞はベレットを移植した場合、移植後3週で硝子軟骨組織を形成したが、その後骨化した。KUM5細胞は生体内に接種するだけで軟骨を形成した後、骨化した。また、遺伝子導入したKUM5細胞でも同様に軟骨組織を形成した後、骨化した。

本研究の結果から、KUM5およびOP9骨髄間質細胞は生体内で内軟骨性骨化を生じることが証明された。両細胞の遺伝子発現プロファイルと生体への細胞移植は今後の軟骨再生・内軟骨性骨化を解析する有用なモデルとなることが示唆された。

## 論文審査の要旨

骨・軟骨は骨格系を構成する主たる組織であり、その病的状態は日常の活動を著しく障害するため、この分野での再生医療が強く望まれている。近年、骨髄間質細胞はその多分化能や安全性、倫理面から再生医療における優れた細胞ソースに成りうるかと期待されている。本研究ではマウス骨髄間質細胞から樹立した2つの異なる細胞株KUM5およびOP9を用いて生体内での軟骨再生を試みた。In vitro、in vivoにおいて両細胞は豊富な細胞外基質を伴う硝子軟骨組織を再生することが明らかとなった。また、gene chip解析では両細胞は軟骨関連遺伝子の発現が極めて高値であり、細胞の定常状態で高い軟骨分化能を持つことが示唆された。In vivoでの両細胞の再生軟骨組織は移植後4週で骨髄腔を形成し、内軟骨性骨化を生じた。硝子軟骨特異的遺伝子XI型コラーゲン $\alpha 2$ を遺伝子導入したKUM5細胞を用いて生体内での軟骨再生を試みたが同様に内軟骨性骨化を生じた。本研究の結果から、軟骨再生の臨床応用には分化誘導とその制御そして周囲環境に対する反応などをさらに詳しく検討していく必要があるが、この2つの骨髄間質細胞株は軟骨再生と内軟骨性骨化を解析する上で有用なモデルとなることが示唆された。

審査では、まずgene chipデータの解析方法についての質問がなされた。すべての遺伝子発現値は細胞の増殖期のものであり、各細胞において軟骨分化誘導による遺伝子、タンパク質の発現の変化も検索すべきであったと回答された。次に再生組織の軟骨細胞の肥大化の有無について質問がなされた。KUM5細胞では軟骨細胞の肥大化が認められたが、OP9細胞では顕著ではなかったと回答された。また、導入遺伝子としてXI型コラーゲン $\alpha 2$ を用いた理由について質問がなされた。この遺伝子は非常に微量ながら極めて硝子軟骨に特異的に存在するため、より硝子軟骨の性質を有した細胞を単離できる可能性があるかと回答された。次に生体への細胞移植では最終的に再生軟骨は骨化しているが、細胞自体の性質によるものか、あるいは移植部周囲の環境によるものかとの質問がなされた。これに対して骨化は移植部の周囲組織からの血管侵入が原因であり、細胞自体の問題より周囲環境に原因がある可能性を否定できない。皮下組織への移植では周囲に血行が多いため、技術的に可能なら関節内や眼球の硝子体内などの血管の乏しい組織に移植を行うことが必要であると回答された。最後に臨床応用の展望について質問がなされた。実際の治療では大量の細胞が必要となり、一旦生体外で細胞を増殖させる必要があり、同時に最適な足場 (scaffold) の開発が必要となる。しかし、その方法論に関しては今後も議論する余地があると回答された。

以上のように、本研究はさらに検討されるべき点を残しているものの、2つの異なる骨髄間質細胞の遺伝子プロファイルを獲得し、今後の臨床応用に向けて生体内での軟骨再生・内軟骨性骨化を解析するモデルを確立した点が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 発生・分化生物学 須田 年生  
リハビリテーション医学 里宇 明元

学力確認担当者: 池田 康夫

審査委員長: 岡田 保典

試問日: 平成19年6月27日

# Age-Related Changes in Expression of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-3 Associated With Transition From the Notochordal Nucleus Pulposus to the Fibrocartilaginous Nucleus Pulposus in Rabbit Intervertebral Disc

(家兎椎間板における脊索性髄核から線維軟骨性髄核への移行に伴うTIMP-3発現の経年的変化)

辻 崇

内容の要旨

論文審査の要旨

ヒト椎間板では、髄核の脊索細胞は10歳代までに消失するとされ、同時期に椎間板変性の形態学的変化も生じる。従って脊索細胞を含む脊索性髄核は椎間板組織の恒常性を保つ為に重要な役割を担い、脊索性髄核から線維軟骨性髄核への移行は細胞外基質代謝に何らかの影響を及ぼすと考えられているが、不明な点が多い。本研究は、脊索性髄核から線維軟骨性髄核への移行に伴うTIMP-3発現の経年的変化を検討することによって、椎間板細胞外基質代謝に対する脊索性髄核の役割を明らかにすることを目的に以下の実験を行った。

4週齢および160週齢の日本白色家兎を使用し、5部位（前方外層線維輪、前方内層線維輪、髄核、後方内層線維輪、後方外層線維輪）で、4つのパラメータ（cell, mucous degeneration, tear and cleft formation, granular change）を用いて経年的組織学的変化の半定量的評価を行った。また脊索細胞の有無、比率を検討した。TIMP-3の免疫染色およびTIMP-3, ADAMTS4, 5, TGF- $\beta$ 1の発現をRT-PCRを用いて評価した。また器官培養を用いてTGF- $\beta$ 1およびIL-1 $\beta$ 刺激培養下でのTIMP-3およびADAMTS4の発現をRT-PCRで評価した。

経年的組織学的変化の結果、4週齢の家兎椎間板はヒトでは胎児から2歳に相当し、160週齢の家兎は11歳から30歳、とりわけ11歳から16歳に相当した。160週齢の髄核では細胞数の減少が認められ、約半数に脊索細胞が残存していたが髄核における脊索細胞の比率は66%であった。TIMP-3免疫染色では、4週齢の髄核および線維輪細胞の両方でTIMP-3が陽性であったが、160週齢の髄核および線維輪細胞ではTIMP-3の染色を認めなかった。RT-PCRの結果では、4週齢のTGF- $\beta$ 1、TIMP-1, 2, 3 mRNAの発現は髄核において線維輪よりも有意に強く発現していた。経年的変化を検討すると、TGF- $\beta$ 1とTIMP-3 mRNAは4週齢と比較して160週齢において有意に低値を示したが、ADAMTS4 mRNAの発現は4週および160週齢で明らかな差を認めなかった。ADAMTS5 mRNAは両群とも検出されないか極めて微量であった。髄核の器官培養実験の結果では、TIMP-3 mRNAの発現はTGF- $\beta$ 1添加により容量依存的に増加したが、IL-1 $\beta$ の影響は受けなかった。一方、ADAMTS4 mRNAの発現はTGF- $\beta$ 1添加の影響を受けなかったが、IL-1 $\beta$ 添加によって増加した。

以上の結果より、家兎椎間板組織においても加齢によりヒトとはほぼ同様な組織学的変化が生じ、160週齢の家兎椎間板組織には脊索細胞が残存するものの、その数は著明に減少し、脊索性髄核から線維軟骨性髄核への移行時期と考えられた。脊索性髄核におけるTIMP-3の発現は160週齢において4週齢と比較して有意に少なく、その一因としてTGF- $\beta$ 1の発現低下が考えられた。脊索性髄核から線維軟骨性髄核の移行期には、ADAMTS4の発現上昇が生じる以前にTGF- $\beta$ 1の低下に伴うTIMP-3の減少が生じ、ADAMTS4/TIMP-3比の不均衡が生じる可能性がある。したがって脊索性髄核はTGF- $\beta$ 1とTIMP-3を発現することによって椎間板の恒常性維持に寄与している可能性があることが示唆された。

ヒト椎間板組織は経年的な変性をきたすことが知られている。経年的な変性過程において、ヒト椎間板は脊索性髄核から線維軟骨性髄核に移行することが知られているが、その生理的な意義、メカニズムは依然として不明な点が多い。本研究ではアグリカンの分解酵素であるAggrecanase (ADAMTS4, 5) の生理的inhibitorであるTIMP3に注目し、脊索性髄核から線維軟骨性髄核への移行に伴うTIMP-3とAggrecanaseの発現について検討した。4つのパラメータを用いた経年的組織学的変化では、4週齢の家兎はヒトの胎児から2歳に相当し、160週齢の家兎は11歳から30歳とりわけ11歳から16歳に相当することを証明した。160週齢の家兎において脊索細胞が7検体中4検体において存在し、髄核の細胞内での脊索細胞の割合は66%であることから、160週齢の家兎は脊索性髄核から線維軟骨性髄核への移行期であることを証明した。TIMP-3の免疫染色では4週齢では髄核、線維輪ともに陽性細胞を認めたが、160週齢では陰性であった。半定量的RT-PCRの結果から、髄核におけるTGF- $\beta$ 1とTIMP-3 mRNAの発現は4週齢と比較して160週齢において有意に低値を示すのに対して、ADAMTS4 mRNAの発現は4週齢と160週齢で明らかな差を認めないことを証明した。さらに髄核の器官培養実験の結果から、TIMP-3 mRNAはTGF- $\beta$ 1添加により容量依存的に増加したが、IL-1 $\beta$ の影響は受けず、ADAMTS4 mRNAの発現はTGF- $\beta$ 1添加の影響を受けなかったが、IL-1 $\beta$ 添加によって増加することを証明した。以上の結果から、脊索性髄核から線維軟骨性髄核への移行期にTGF- $\beta$ 1の低下に伴うTIMP-3の発現低下が生じて、Aggrecanase/TIMP-3比の相対的上昇が生じ、アグリカンの減少につながる可能性が示唆された。

審査では、脊索細胞の評価法および特異的マーカーについての質問がなされた。脊索細胞は大型で多房性をなし細胞質内に空胞を有する特徴があることから形態学的評価により識別したと回答された。また近年報告されたCD24などの表面マーカーなどの検討はなされていないと回答された。次にADAMTS4発現の意義について質問がなされた。本研究で用いられた4週齢の家兎はヒトの胎児から2歳に相当し、160週齢の家兎は11歳から30歳とりわけ11歳から16歳に相当することから、変性に関与しているというよりは基質のリモデリングに関与している可能性が高いが、実験動物種による制限もあり蛋白レベルの検討や分解産物の検討までは検討されていないと回答された。最後にIL-1 $\beta$ 添加実験の意義について質問がなされた。過去の報告で変性椎間板におけるIL-1の発現が報告されており、より変性後期のモデルとして実験を行ったと回答された。

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、脊索性髄核から線維軟骨性髄核への移行期にTIMP-3発現が低下し、その発現低下のメカニズムにTGF- $\beta$ 1が関与してい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 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 坂元 亨宇  
解剖学 伊嶋 一範

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6月4日

# EGF-signaling Mediated by Gab1 Is Required for the Spatiotemporally Regulated Proliferation of Olig2-expressing Progenitors in the Embryonic Spinal Cord

(胎生期脊髄における時間空間的に制御されたOlig2陽性神経系前駆細胞の増殖には、  
Gab1を介したEGFシグナルが必須である。)

矢野 佳芳

## 内容の要旨

Gab1 (Grb2 associated binder1) は、神経幹 (前駆) 細胞などの増殖因子であるEGFやFGFなど様々な増殖因子の下流で働くアダプター分子である。本論文では、遺伝子欠損動物を用いて組織学的、細胞生物学および生化学的解析を行ない、Gab1を介したシグナルが胎生期脊髄の発生、特に時間空間的に制御された特定の神経系前駆細胞の増殖にどのように寄与するのか、またそのシグナル伝達の分子機構を明らかにすることを試みた。

胎生期マウスの脊髄においては、pMNドメインに存在するbHLH型転写因子であるOlig2を発現する前駆細胞から、胎生11日までは運動ニューロンが、胎生12日以降オリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPC) が、順次産生される。初めに、1) Gab1欠損マウスの組織学的解析を行なった所、胎生12日以降腹側脊髄において、Olig2陽性細胞の特異的な減少と、脳室帯における細胞増殖の低下が見られた。従って、Gab1はOlig2陽性細胞の増殖に必須であると考えられた。そこで、どのような増殖因子がGab1を介してOlig2陽性細胞の増殖に関与するのか、マウス脊髄の培養系で様々な増殖因子の効果を検討した。その結果、2) EGF存在下でOlig2陽性細胞の特異的な増殖が認められ、Gab1欠損マウスでは、このEGF依存性のOlig2陽性細胞の増殖が見られなかった。よって、Gab1はEGFによるOlig2陽性細胞の増殖刺激を仲介していると考えられた。さらに、3) EGF受容体 (EGFR) の胎仔脊髄における発現を解析したところ、胎生12日以降Olig2陽性であるpMNドメインに局限した発現が確認された。

また、胎生14日以降では、背側においても、paired homeodomain型転写因子であるPax7陽性細胞からOlig2陽性細胞が出現しOPCが産生される。そこで、4) 胎生14日においても同様の解析を行った結果、Gab1は胎生12日腹側脊髄と同様に、胎生14日背側のOlig2陽性細胞の増殖にも必須であり、EGFによる増殖刺激を仲介していることがわかった。また、5) EGFR欠損マウスを解析したところ、Gab1欠損マウスの表現型と酷似していたことから、Gab1欠損マウスにおける異常は、主にEGFシグナルの伝達障害である事が確認された。最後に、6) EGF刺激によって活性化される細胞内情報伝達分子の解析および活性化型Akt1レンチウィルスの導入によるGab1機能のレスキュー実験により、EGFによるGab1を介したOlig2陽性細胞の増殖刺激は、胎生12日の脊髄ではAkt依存性、胎生14日の背側脊髄ではAkt非依存性であることを明らかにした。

以上により、胎生期脊髄のOlig2陽性細胞の時間空間的に制御された増殖には、Gab1-Aktを介したEGFシグナルが大きく関与していることが明らかとなった。

## 論文審査の要旨

Grb2-associated binder 1 (Gab1) は、神経幹 (前駆) 細胞の増殖因子であるEGFなど様々な増殖因子の下流で働くアダプター分子である。本論文では、遺伝子欠損動物を用いて胎生期脊髄の発生におけるGab1を介したシグナルの役割を解明することを試みた。

Gab1欠損マウスの解析により、胎生12日ではpMNドメインに存在するOlig2陽性細胞の減少と、脳室帯における細胞増殖の低下が見られた。マウス脊髄の培養を行い、野生型ではEGFによりOlig2陽性細胞の増殖が見られるが、Gab1欠損マウスでは増殖が低下していた。よって、Gab1はEGFによるOlig2陽性細胞の増殖刺激を仲介していると考えられた。胎生14日以降では、背側においてもPax7陽性のドメインからOlig2陽性細胞が出現するが、胎生14日背側でもGab1を介したEGFシグナルがOlig2陽性細胞の増殖に寄与していることがわかった。さらに、Gab1の下流に存在する分子の活性化の解析および活性化型Akt1ウィルスの導入によるGab1機能のレスキューを試みた実験の結果により、EGFによるGab1を介したOlig2陽性細胞の増殖刺激は、胎生12日ではAktが必要十分であるが、胎生14日の背側脊髄ではAkt以外の分子が寄与している可能性が考えられた。以上により、時間空間的に制御されたOlig2陽性細胞の増殖には、Gab1を介したEGFシグナルが関与していることが示された。

審査では、Gab1は前駆細胞の増殖に関与しているようであるが、細胞死によりGab1欠損マウスで前駆細胞の数が減少しているのではないかと質問がなされた。これに対して、TUNEL法によりアポトーシスを起こしている細胞数を検討したが、アポトーシスの亢進は見られなかったと回答した。また、背側の脳室帯でも増殖細胞の減少が見られるがここでの表現型はどのように解釈するかとの質問がなされた。これに対し、文献的には神経幹細胞の増殖因子であるFGF2の下流で、アダプター分子であるFRS2が主に機能していることがわかっている。また、Gab1欠損マウスではFGF2刺激後のERKのリン酸化は影響を受けていないことから、FRS2など他のアダプター分子によりそのシグナルが保たれている可能性もあると回答した。さらに、内在性リガンドはTGF- $\alpha$ であるかとの質問がなされ、EGFの発現は解析をしていないが、同じくEGF受容体のリガンドであるTGF- $\alpha$ が胎生期の脊髄では運動ニューロンに発現していることが報告されており、生体内のリガンドである可能性もあると回答した。

以上、本研究では今後さらに検討すべき点はあるものの、時期および部位において制御された特定の神経系前駆細胞の増殖に、Gab1を介したEGFシグナルが寄与していることが明らかにされた。従って、正常発生および病態における特定の神経系前駆細胞の増殖シグナルの解明につながるかと期待され、神経発生学のみならず神経疾患の診断および治療に繋がる基礎的な研究としても有意義であると評価された。

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

試問日: 平成19年 6月 7日

# 後十字靭帯単独不全膝の病態と症状出現に関する臨床的、生体力学的研究

磐田 振一郎

## 内容の要旨

膝後十字靭帯（以下PCL）単独損傷では、徒手検査など静的環境下では他覚的に大きな膝後方不安定性を認めても患者の愁訴や機能障害を生じることは少ないとされてきた。しかし近年、PCL単独損傷例でも動的な膝不安定性に起因すると考えられている膝崩れ現象（giving-way）を訴える例の少なくないことが明らかとなった。そこでPCL単独損傷患者における自覚的不安定性の発現機序を解明する一助とするため、階段降下動作に注目し、giving-wayの有無によりPCL単独損傷患者を2群に分け、健常群を加えた3群を対象に、それぞれ1）三次元動作解析装置および2）fluoroscopeによる動作解析と3）KT-2000、ストレスX線による他覚的膝不安定性を全可動域で計測した。本研究によりPCL単独不全膝の自覚症状と生体力学的特徴との関連性について以下の事実を明らかにした。

1. 階段降下動作においてgiving-wayを自覚したことのあるPCL単独損傷患者群（有症状群）と自覚したことのない患者群（無症状群）間には立脚初期に運動力学的な相違を認めた。すなわち、有症状群では立脚初期に膝の屈曲を小さくすることで脛骨への後方外力をおさえていた。一方、無症状群と健常群の間には階段降下動作中に運動力学的な相違を認めなかった。
2. 過去の報告どおり、階段降下動作中、PCL単独損傷膝では症状の有無に関わらず、荷重状態から非荷重状態に移行した直後の遊脚初期でのみ膝後方不安定性を認めた。他の位相では両群とも脛骨の後方変位度は健常群と変わらなかった。また全位相を通して両群間に有意差を認めなかった。
3. 屈曲角度70°以上の大きな屈曲角度における脛骨の他覚的後方不安定性は、有症状群と無症状群で差はないが、45°以下の小さな屈曲角度（伸展位付近）では、有症状群が無症状群に比べてより大きな他覚的後方不安定性を有していた。

これらの結果は、PCL単独損傷膝における自覚症状の発現がより小さい屈曲角度での不安定性と関連する事を示唆するものである。現在、多くの報告ではPCL単独損傷膝における膝不安定性は屈曲70°～90°で評価されているが、症状発現の可能性について評価するためには、伸展位付近のより小さい屈曲角度での不安定性に注目すべきであると考えられる。またPCL単独損傷膝に対する動的不安定性の評価として、光学マーカーを用いた三次元動作解析の意義が大きいことも証明された。これらの評価は、未だに確立していないPCL単独損傷に対する外科的再建術適応の是非を含めた治療方針決定の一助となりうるものであり、実際の臨床において極めて意義あるものといえる。

## 論文審査の要旨

膝後十字靭帯（PCL）単独損傷では、大きな膝後方不安定性を認めても患者の愁訴や機能障害を生じることは少ないとされてきたが、近年、動作中に膝崩れ現象（giving-way）を訴える例の少なくないことが明らかとなった。本研究では階段降下動作に注目し、PCL単独損傷患者の自覚的不安定性の発現機序について三次元動作解析装置、fluoroscopeによる動作解析とKT-2000、ストレスX線による静的膝不安定性の定量的計測から評価した。その結果、PCL単独損傷患者においてgiving-wayを経験したことがあるGiving-way群と経験のないNon giving-way群間に有意差を認めたのは、45°以下の軽度屈曲位における三次元動作解析での階段降下動作中、立脚前期の膝関節負荷およびKT-2000、ストレスX線での静的不安定性であった。一方、従来PCL損傷膝の不安定性評価が主に行われてきた屈曲約90°においては、fluoroscopeによる評価で、階段降下中、遊脚初期にはGiving-way群、Non giving-way群ともに異常な後方不安定性を認めたが、その程度には両群間に有意差を認めなかった。以上の結果より、軽度屈曲位での膝関節不安定性、力学的異常がPCL単独不全患者の自覚症状発現と関係することが明らかとなった。したがって、PCL単独不全患者の評価では、軽度屈曲位での不安定性に注目すべきであること、また、その評価がPCL単独損傷に対する外科的再建術の適応を決定する上で重要な指標となることが示唆された。

審査では、まずfluoroscopeの解析方法についての質問がなされた。撮影時間を0.6m秒と可能な限り短縮することで動作中の画像のブレを少なくし、予備実験で機器の正確なセッティングにより、解析に十分な視野および解像度を確保したと回答された。次にMRIによる動作解析は可能か、そして有用であるかとの質問がなされた。装置のセッティングの問題により、再現できる動作は限られ、また自然な動作の再現も困難ではあるが、靭帯の形状などを描出できるMRIによる動的解析は将来的に有用であり、最近、MRI fluoroscopeによる動作解析の報告も散見されるため、今後の検討課題であると回答された。最後に階段降下動作中にみられた力学的異常発現のメカニズムについての質問がなされた。過去に指摘されていた大腿四頭筋などの膝周囲筋力の影響ではなく、動作中でも可能な限り伸展位を保つことで代償をおこなっている事が力学的データの異常に反映していると回答された。

以上のように、本研究はさらに検討されるべき点を残しているものの、PCL単独損傷膝において、軽度屈曲位での不安定性が自覚症状発現と関与し、臨床的にPCL損傷に対する治療方針確立に有用である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 形成外科学 中島 龍夫

放射線医学 栗林 幸夫

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7月13日

# Allogeneic MHC gene transfer enhances antitumor activity of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation without exacerbating graft-versus-host disease

(腫瘍内への同種主要組織適合抗原遺伝子導入は、同種造血幹細胞移植による移植片対宿主病を増悪せず、その抗腫瘍効果を増大する)

大橋 真記

## 内容の要旨

## 論文審査の要旨

【緒言】同種主要組織適合抗原遺伝子 (MHC) 導入は、腫瘍局所に同種MHCを発現して細胞障害性T細胞 (CTL) による拒絶反応を誘導することにより、腫瘍局所での宿主免疫細胞による腫瘍抗原の認識を促進して腫瘍特異的CTLを誘導するものである。しかし、ヒト臨床例では、しばしば局所での免疫寛容が成立しており、有効な抗腫瘍免疫反応を誘導することが困難な場合が多い。そこで、本研究では、同種造血幹細胞移植を併用して、ドナー免疫系による抗腫瘍効果を高める免疫遺伝子・細胞複合療法の基礎的開発を行うことを目的とした。

【材料・方法】まず、共通のMHC (H-2d) を有するマイナー組織適合抗原が異なるDBA/2マウスをドナー、BALB/cマウスをレシピエントとする骨髄移植モデルを確立した。ついで、レシピエントに同系のCT26大腸がん細胞を皮下接種後、同種MHC class I抗原であるH-2K<sup>b</sup>発現プラスミドをリボソームと混合して腫瘍内に直接注入した。

【結果】CT26細胞は*in vivo*での造腫瘍性が強いために、H-2K<sup>b</sup>遺伝子導入単独の抗腫瘍効果は限られていた。しかし、同種造血幹細胞移植を併用することにより、H-2K<sup>b</sup>遺伝子導入後の腫瘍の増殖は明らかに抑制された。治療マウスに、移植片対宿主病 (GVHD) の増悪は認めなかった。*In vitro*細胞障害活性試験では、H-2K<sup>b</sup>遺伝子導入群にCT26細胞特異的なCTLが誘導されていることが確認された。さらに、腫瘍が縮小したマウスにCT26細胞を再接種したところ、腫瘍の形成が抑制され、*in vivo*で持続的な抗腫瘍免疫が誘導されていることが明らかとなった。

【考察】本研究の成果として、マウス大腸がんの皮下移植モデルを用いて、同種MHC遺伝子導入と同種造血幹細胞移植の複合療法の有効性と安全性を明らかとした。免疫遺伝子治療と同種造血幹細胞移植の併用療法に関しては、GM-CSF遺伝子導入あるいは単純ヘルペスウイルスのチミジンキナーゼ遺伝子/ガンシクロビル系を利用した腫瘍ワクチンを用いた基礎的開発研究が報告されているが、いずれも、naiveマウスでの抗腫瘍免疫効果を、移植マウスにおいても再現できることを示しているのみである。それに対し、我々は、同種MHC遺伝子導入と同種造血幹細胞移植を併用することにより、相乗的抗腫瘍効果が得られることを明確に示した。この同種MHC遺伝子導入は、腫瘍ワクチン療法と異なり、*ex vivo*での複雑な細胞培養・選択過程を必要とせず臨床的簡便性に優れている点も大きい。

【結論】同種MHC遺伝子導入と同種造血幹細胞移植との複合により、移植片対宿主反応を増悪することなく、相乗的抗腫瘍効果が得られることを明らかとした。今後、標準的治療に抵抗性を示す固形がんに対して、本複合療法の臨床応用を目指す。

本研究では、難治性固形がんに対する新たな治療戦略として、同種主要組織適合抗原遺伝子 (MHC) 導入と同種造血幹細胞移植の複合療法を開発することを目的とした。MHC (H-2<sup>d</sup>) 一致、マイナー組織適合抗原不一致のマウス骨髄移植モデルを用い、レシピエントに同系のCT26大腸がん細胞を皮下接種後、同種MHC class I抗原であるH-2K<sup>b</sup>発現プラスミドをリボソームと混合して腫瘍内に直接注入した。同種造血幹細胞移植の併用によりMHC遺伝子導入後の腫瘍増殖は著しく抑制された。一方で、MHC遺伝子導入による移植片対宿主病 (GVHD) の増悪は認めなかった。本複合療法は、腫瘍特異的免疫の賦活化により相乗的抗腫瘍効果を誘導することができ、固形がんに対する有望な治療戦略の一つと考えられた。

審査では、まず相乗的抗腫瘍効果の発現メカニズムについて質問があった。二つの同種免疫反応が効果的に絡み合い、腫瘍局所でサイトカイン分泌や細胞遊走が高まり抗原提示が相乗的に促進されると推測されるが、詳細な解析は今後の課題であると回答された。成熟T細胞除去骨髄移植後にも強い抗腫瘍効果が得られた理由については、ドナー骨髄由来T細胞前駆細胞はレシピエント胸腺での分化選択過程で腫瘍に対し寛容になると考えられるため、わずかに残存したドナー由来成熟T細胞が抗腫瘍効果に寄与した可能性があると回答された。腫瘍免疫の標的抗原として腫瘍抗原と臓器特異的マイナー組織適合抗原を実験的に識別することは可能か、との質問には、標的腫瘍細胞のコントロール群として同系マウスの正常大腸粘膜細胞を加えれば可能であると回答された。本研究ではH-2K<sup>b</sup>発現CT26細胞でマウスを前免疫する系があるが、この場合H-2K<sup>b</sup>分子と腫瘍抗原のどちらの前免疫効果が優位なのか、との質問には、H-2K<sup>b</sup>発現プラスミドによる前免疫のみでは十分な抗腫瘍効果が得られなかったため、腫瘍抗原の前免疫効果が優位と推測されるが未検時であると回答された。抗腫瘍効果にドナー由来CD8<sup>+</sup>T細胞よりもCD4<sup>+</sup>T細胞が強く関与している理由については、細胞傷害性CD4<sup>+</sup>T細胞の寄与が考えられると回答されたが、より精密な実験系による確証が必要であるとの指摘を受けた。また、本療法の臨床応用として著者は簡便性、安全性等より前免疫を行わない場合を想定しているが、前免疫も技術的、倫理的には臨床応用可能であると指摘された。最後に、がん細胞株のマウス皮下移植モデルとヒト臨床ではGVHDの程度が異なる可能性があり、臨床応用のためには慎重な毒性評価が必要であることが強調された。

以上のように、本研究は、抗腫瘍効果のメカニズムの解明や臨床応用のために検討、克服すべき課題を残しているが、固形がんに対する新たな免疫治療戦略の可能性を示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 外科学 小林 紘一  
病理学 坂元 亨宇 先端医科学 河上 裕  
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: 坂元 亨宇

試問日: 平成19年 6月12日

# Serum Lipoprotein (a) Dynamics before/after Menopause and Long-term Effects of Hormone Replacement Therapy on Lipoprotein (a) Levels in Middle-aged and Older Japanese Women

(本邦更年期女性における血清Lipoprotein (a) の閉経に伴う動態と高Lipoprotein (a)血症に対する治療法としてのホルモン補充療法の有用性についての検討)

小川 真里子

## 内容の要旨

虚血性心疾患や脳梗塞などの心血管系病変は最大死因の一つとして知られている。一方、特に女性においては、閉経に伴う急激な女性ホルモンの消滅により高脂血症の発症率が急増し、心血管系病変のリスクが増大する。Lipoprotein (a) [Lp(a)] はリポ蛋白の一つで、動脈硬化性疾患の独立した危険因子として注目されているが、現在においてもLp(a) の閉経に伴う動態については未知な部分も多く、また高Lp(a)血症に対する有効な治療法も確立されているとは言い難い。そこで本研究では、本邦更年期女性における閉経に伴うLp(a)の動態とホルモン補充療法(HRT)による長期的な脂質代謝動態の変化を検討、さらにその投与方法による治療効果の差異や抗高脂血症治療薬であるpravastatin投与例との差異も検討した。

対象は慶應義塾大学病院産婦人科外来を受診した中高年女性とした。まず、脂質代謝に影響を及ぼす薬剤投与を受けていない526名の患者を閉経前期、閉経周期、閉経期の3群に分け、Lp(a)値を比較検討した。その結果、閉経期群のLp(a)値は閉経前期群および閉経周期群より有意( $p < 0.05$ )に高値を示したが、閉経前期群と閉経周期群との間には差はなかった。またLp(a)値と閉経後期間との間には有意な相関を認めなかった。次に、結合型エストロゲン(CEE) 0.625mg/dayと酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA) 2.5mg/dayの持続併用投与によるHRTを施行している閉経後女性161名をcut-off値を30mg/dlとしてLp(a)高値群と低値群に分け、Lp(a)の変化率について検討した。その結果、6ヵ月後にはLp(a)高値群で平均19.3%、低値群で平均18.8%低下し、以後48ヵ月間にわたってそのレベルが維持されたが、両群間の変化率に有意差はなかった。さらに高コレステロール血症の120例を、CEE 0.625mg/day+MPA 2.5mg/dayの併用(CEE/MPA群)、経皮吸収型エストラジオール製剤0.72mgの隔日貼布+MPA 2.5mg/dayの併用(E<sub>2</sub>/MPA群)、pravastatin 10mg/day投与(PS群)の3群に分け、Lp(a)の変化率について比較した。その結果、6ヵ月後においてCEE/MPA群ではLp(a)値が平均19.9%低下し( $p < 0.05$ )、以後24ヵ月間にわたってこれが維持されたのに対して、E<sub>2</sub>/MPA群、PS群においては有意な低下を認めなかった。

以上のことから、Lp(a)値の増加は高Lp(a)血症の有無にかかわらず閉経後早期から認められ、長期的な低エストロゲン状態には依存しないこと、また日本人女性の高Lp(a)血症に対してはCEEとMPAの持続投与によるHRTが有効であることが示された。したがって、閉経後の高Lp(a)血症の治療に関しては、HRTに代わる有効な薬物療法がない現状では、そのリスク評価を十分に行いながらHRTの施行を検討する必要があると考えられた。

## 論文審査の要旨

女性は閉経を迎えると内因性エストロゲンの低下により動脈硬化性疾患のリスクが急増する。一方、Lipoprotein (a) [Lp(a)]は冠動脈疾患の独立した危険因子として注目されているが、閉経に伴う動態変化や高Lp(a)血症に対する治療法についてはいまだ明らかにされていない。

本研究では、本邦更年期女性における閉経に伴うLp(a)の動態と高Lp(a)血症に対する治療法としてのホルモン補充療法(HRT)の有効性について検討した。その結果、血清Lp(a)値は閉経後早期に増加するがその増加は長期的な低エストロゲン状態には依存しないこと、閉経後女性ではHRTにより血清Lp(a)値は治療前値の高低にかかわらず低下し、その効果は少なくとも48ヵ月間維持されるが、それは結合型エストロゲン(CEE)と酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)の内服投与のみで有効であり、経皮投与や抗高脂血症薬であるpravastatinでは認められないことを示した。

審査ではまず、Lp(a)高値群と低値群に分ける際の基準値を30mg/dlとした理由について質問がなされた。これに対して、当院におけるLp(a)の基準値を用いたとの回答がなされたが、他の研究と比較すると高い印象があるとの指摘があった。次にCEEの内服投与でLp(a)が低下する機序についての質問がなされ、肝におけるLp(a)の合成に関わるエストロゲンの作用の詳細は明らかでないが、Lp(a)の構成成分であるapo(a)の遺伝子発現にエストロゲンが関与している可能性があるとの回答がなされた。続いて血清Lp(a)値を20%下げることの臨床的意義について質問があり、現時点ではLp(a)のみを下げる治療法が無いため、今後の課題であると回答された。また、中性脂肪を検討に加えなかった理由について質問があり、今回の検討ではコレステロールとの比較を重視したためとの回答がなされた。さらに、Women's Health Initiativeで示されたHRTのリスクや本研究の結果も勘案した上での今後のHRTの方向性について質問がなされた。それに対して、動脈硬化性疾患予防のためだけにHRTを行うべきではないが、サブ解析では閉経直後のHRTで心血管病変の頻度が低下したとの報告もあり、個々の症例に適した対応が必要であると回答された。最後に本研究と類似の研究の存在についての質問がなされ、経口および経皮投与によるHRTの血清Lp(a)値低下に関する比較の報告は国内ではみられず、またLp(a)低下に対するHRTの効果について4年間追跡した検討は類をみないとの回答がなされた。

以上のように本研究には今後の検討すべき課題が残されているものの、本邦更年期女性におけるLp(a)の動態と高Lp(a)血症の治療の可能性の一端を明らかにしたという点で臨床的意義があると評価された。

論文審査担当者 主査 産婦人科学 育木 大輔  
産婦人科学 吉村 泰典 内科学 伊藤 裕  
医化学 末松 誠  
学力確認担当者: 池田 康夫  
審査委員長: 吉村 泰典

試問日: 平成19年8月10日

# Slowly Progressive, Angiotensin II -Independent Glomerulosclerosis in Human (Pro) renin-Receptor-Transgenic Rats

(ヒト (プロ) レニン受容体トランスジェニックラットにおける  
アンジオテンシン II と独立した緩徐進行性の腎糸球体硬化)

金城 雪

## 内容の要旨

(プロ) レニン受容体は、2003年に同定された一回膜貫通型蛋白で、様々な臓器に発現し、プロレニンが結合することによって2つの作用を発揮する。第一に、プロレニンを非蛋白融解的に活性化し、アンジオテンシン (Ang) I を産生する酵素活性 (いわゆるレニン活性) を獲得させレニン・アンジオテンシン系 (RAS) を活性化する。第二に、受容体細胞内伝達経路として受容体細胞内ドメインのチロシンリン酸化を介してMAPK (mitogen-activated protein kinase) の活性を引き起こす。ヒト (プロ) レニン受容体を発現させたCOS7細胞及びヒト培養血管平滑筋細胞を用いた実験においてラットプロレニンはヒト (プロ) レニン受容体を刺激するにもかかわらず、ヒト受容体に結合したラットプロレニンは酵素活性を発揮しないことが示された。それゆえ、ヒト (プロ) レニン受容体を過剰発現させたトランスジェニックラット (TG) では、組織RASが活性化することなく (プロ) レニン受容体細胞内伝達経路のみが亢進することが考えられた。実際にTGを作成したところ、以下の実験結果を見た。

TGにおいて加齢とともに蛋白尿が顕著になり、28週齢では腎Ang II量は増加することなく腎糸球体硬化をきたした。受容体結合部位であるプロレニン部分を含む擬似ペプチドである (プロ) レニン受容体ブロッカー (PRRB) は、プロレニンが (プロ) レニン受容体に結合するのを拮抗的に阻害するが、このPRRBはTGにおいて、腎Ang II量を変えないことなく蛋白尿・腎糸球体硬化の進展を完全に抑制した。一方、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEi) は腎Ang II量を有意に減少させたにもかかわらずTGにおける腎症の進展を抑制しえなかった。またヒト (プロ) レニン受容体を過剰発現させたTGの腎臓において、有意な活性化ERK、活性化p38、活性化JNKが認められた。しかし、野生型ラットの腎臓においてはMAPK活性の増強は見られず、TGに認められたMAPK活性の増強は、ACEiで影響を受けず、PRRBの慢性投与で抑制された。また、Ang II受容体とクロストークするepidermal-growth-factor-receptor (EGFR) の活性化はTGの腎において認められなかった。以上より、ヒト (プロ) レニン受容体はAng II非依存性の機序を介して腎MAPKを刺激することによって緩徐に発症し進行する腎症を来すことが明らかとなった。

## 論文審査の要旨

2002年にクローニングされたヒト (プロ) レニン受容体 (PRR) は、プロレニンと結合すると、アンジオテンシン (Ang) IIの産生を惹起すると同時に、この経路とは独立したMAPK系を介した細胞内シグナルトランスダクションを賦活化する。本研究では、後者のみが有意に賦活化したヒト (プロ) レニン受容体トランスジェニックラット (TG) の作成により、PRRが腎において後者の機序のみで緩徐に発症進行する腎症を来すことをin vivoで初めて明らかにした。

審査では、まずPRRの生理学的意義について質問がなされた。組織レニン・アンジオテンシン系 (RAS) の意義は臨床的にも証明されているが、その活性化機序はこれまで不明であった。PRRはその鍵となる可能性が高い、と回答された。また、PRRによる、Ang IIとは独立した新しいシグナル伝達経路の意義について質問された。現在心・血管障害の患者にRAS抑制薬が広く使用されているが、PRRが高発現している症例では、RAS抑制薬によるネガティブフィードバックによりプロレニン発現は上昇しており、従来のRAS抑制薬が及ばない経路が賦活化されると考えられる。これがRAS抑制薬の効きにくい症例や、アルドステロンブレークスルー (RAS抑制薬投与患者において次第に抑制されていたアルドステロン値が再上昇してくる現象) の一因となっている可能性が考えられる、と回答された。

次に、PRRの発現調節機構について質問がなされた。脳卒中易発症高血圧自然発症ラットにおいて高血圧を発症しかつ脳卒中を来していない8週齢では、PRRが3倍程度高発現しており、圧負荷が発現促進因子の一つである可能性がある。また、心・脳に主に発現している転写因子PLZF (promyelocytic zinc finger protein) は、レニンがPRRに結合することで活性化され、直接PRR遺伝子発現を抑制するという報告がある、と回答された。

更に、TGにおいて腎臓以外での形質変異につき質問がなされた。半年の観察では死亡率は零でありまた、肉眼的に心肥大や他臓器に異常はなかったが、現在糖尿病にして観察中であるが、ある状況下では突然死が有意に増えており、今後各臓器の詳細な検討が必要と思われる、との回答がなされた。

最後に、本実験において、MAPKの活性化と腎繊維化を起こすTGFβ発現の因果関係に関して質問された。ヒトの腎メサンギウム細胞においてMAPKのシグナル下流にTGFβが存在すること、かつレニンがPRRと結合することによりTGFβ発現が増加すること、等が報告されている。本研究においても、MAPKとTGFβが同様の変化を示し、これらが生体においても相互関係していることが示唆された、と回答された。

以上、PRRの病態生理学的な意義は大きく、PRR阻害薬の開発は臨床的に大変有望であると評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 伊藤 裕  
病理学 岡田 保典 内科学 小川 聡  
薬理学 安井 正人  
学力確認担当者: 池田 康夫  
審査委員長: 岡田 保典

試問日: 平成19年7月5日



# The short-term efficacy of fibrin glue combined with absorptive sheet material in visceral pleural defect repair

(胸膜欠損の非縫合修復法 (Pack法) に関する基礎研究)

儀 賀 理 暁

## 内容の要旨

背景：肺漏は呼吸器外科術後合併症の一つだが、その遷延は臆胸や在院期間の延長の原因となる。また気腫性肺の手術や小型肺炎に対する区域切除の増加により発生頻度が増している。胸膜欠損部の基本的な修復方法は縫合や自動縫合器の使用である。しかし欠損部の場所や気腫性変化の程度によってはそれらが非常に困難であり、十分な処置が不可能となる場合もある。さらに、縫合は残存肺の再拡張の妨げとなり、残存肺の容量を縮小させることも危惧される。また胸腔鏡下手術では気腫性肺の気漏部の確実な縫合は難しい手技である。創面を接着被覆するTissue sealantsの肺漏防止に関する報告は散見されるが、各方法の耐圧能と効果を実験的に評価する報告は少ない。われわれはfibrin glueと吸収性シートを組み合わせた新たな非縫合胸膜修復法、Pack法、を考案した。本研究ではPack法の耐圧能をin vivoにて経時的に測定し、本法の胸膜欠損に対する修復法としての有用性を検討した。また気腫性肺における有用性についてもpreliminaryな知見を得た。

材料と方法：実験動物は雄のビーグル成犬を使用。開胸し、面積5x20mm 深さ3mmの胸膜欠損を作製。胸膜欠損部をA法：fibrin glue重層法、B法 (Pack法)：fibrin glue+Poly-glycolic acid (PGA)シート、C法：rubbing and spray法、D法：fibrin glue coated collagen fleeceの4通りの方法のいずれかを用いて修復。修復後5分、1時間、3時間、6時間、24時間の時点で処置部の耐圧能を測定。肺気腫犬は犬を右側臥位とし、気管支鏡下にエラストマーゼを右肺気管支の各区域に噴霧して作成。処置から6週後に右開胸し、正常肺と同様に胸膜欠損を作製。胸膜欠損部をA法：fibrin glue重層法、B法 (Pack法)：fibrin glue+PGAシート、C法：rubbing and spray法の3通りの方法で修復。修復5分後に正常肺実験と同様に耐圧能を測定。

結果：正常肺の耐圧能は修復後5分、1時間、3時間ではB法が他の方法に比べ有意に高い耐圧能を示した。修復後6時間以降は各方法間で有意差は消失した。病理組織所見ではいずれの修復方法も組織への接着は良好であった。肺気腫犬においては病理組織学所見において気腫性変化が確認された。気腫性肺の修復5分後の耐圧能は、B法がA法、C法に比べ有意に高い耐圧能を示した。いずれの修復方法も組織への接着は良好であった。

結語：Pack法 (fibrin glue+PGAシート) は従来の方法に比べ、修復直後から確実に肺漏をコントロールし得ると考えられた。また同法は気腫性肺の胸膜欠損の修復においても従来法に比し有用である可能性が示唆された。

## 論文審査の要旨

肺漏は呼吸器外科術後合併症の一つであり、その原因となる胸膜損傷部位を被覆するtissue sealantsの肺漏再発防止に関する臨床的報告は散見されるものの、tissue sealantsの耐圧能を実験的に評価した報告は少ない。今回、より確実な修復法として、フィブリノーゲンを塗布した上に吸収性シートを貼り、さらにトロンビン、フィブリノーゲン+トロンビンを順にスプレーする非縫合胸膜修復法 (Pack法) が考案された。本研究は、同法の耐圧能をビーグル犬モデルで経時的に測定し、胸膜欠損に対する修復法としての有用性を検討することを目的として行われた。また気腫性肺における有用性についてもpreliminaryな検討がなされた。正常肺では修復後5分、1時間、3時間において、気腫性肺では修復後5分において、Pack法が従来の方法に比べ有意に高い耐圧能を示した。これらの結果より、Pack法は従来法に比べ、修復直後から確実に肺漏をコントロールしうると考えられた。また同法は気腫性肺の胸膜欠損の修復においても有用である可能性が示唆された。

審査では、実験動物としてビーグル犬を選択した意義について質問された。これに対し、マウスやラットは胸膜が脆弱で、正確に統一した胸膜欠損を作成することが困難であったと回答された。本研究では短期的な検討がなされているが、長期的な検討が必要ではないかとの指摘がなされた。これに対して、臨床的にはsealants適応直後から数時間の耐圧能が重要であり、今回はその点についての検討であったと回答された。また、被覆1ヶ月後の病理所見が提示され、今後、胸膜再生過程についての検討を予定していると回答された。Sealantsによって耐圧能に違いが生じる原因を追究する必要があると指摘された。これに対し、sealantsの種類やfibrin glueとシートの組み合わせ方の違いによるフィブリンの濃度や性状の変化を検討中であり、この結果によって耐圧能の違いを説明しうる可能性があるかと回答された。Seal breaking pressureを中枢気道内圧で測定する方法が、特に肺気腫犬において適切であるかとの質問がされた。これに対し、肺の末梢の圧が不均一であることや、胸膜の伸展性の違いを考慮した測定方法を今後検討する必要があると回答された。また肺気腫の程度についての定量的な検討がなされていないこと、肺気腫犬での測定が少ないこと、統計処理の方法が適切かということなどについて、検討すべき点があると指摘された。

以上のように、本研究では未だ検討されるべき点を残しているものの、sealantsの耐圧能を数値化することで臨床的な本法の有用性を明らかにし、今後の胸膜再生の解明や肺気腫の治療にもつながりうる可能性を示唆した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 紘一  
内科学 石坂 彰敏 外科学 四津 良平  
病理学 岡田 保典  
学力確認担当者：池田 康夫  
審査委員長：石坂 彰敏

試問日：平成19年7月11日

# Rho/Rho kinase is a key enzyme system involved in the angiotensin II signaling pathway of liver fibrosis and steatosis

(肝線維化と脂肪化においてはアンジオテンシンII伝達経路に関わる Rho/Rhoキナーゼが重要な役割を果たす)

黒川 公美

## 内容の要旨

肝線維化におけるレニンアンジオテンシン系 (RAS) の分子レベル機序は解明されていない。Rhoキナーゼ阻害薬は様々な組織の線維化を抑制し、血管平滑筋のRho/Rhoキナーゼ系はRAS下流に位置する可能性が報告されている。本研究は、肝線維化と脂肪化におけるRho/Rhoキナーゼ系のRASへの関与について検討した。

Wistar系雄性ラットをコリン欠乏食群とコントロール食群に分け、アンジオテンシンII (AngII) 受容体拮抗薬 (ARB: TCV-116), Rhoキナーゼ阻害薬 (Y-27632), 生理食塩水のいずれかを12週間投与後、血清ALT値、ヒアルロン酸、体重、肝重量を測定し、肝の組織学的評価をhematoxylin and eosin (HE), elastica van Gieson (EVG), oil red O染色で行った。活性化伊東細胞を $\alpha$ -smooth muscle actin (SMA) 染色、膜の脂質過酸化を4-hydroxynonenal (4-HNE), フリーラジカルによるDNA障害を8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) 染色で評価した。肝組織のtumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  mRNAをリアルタイムRT-PCR法で測定した。分離伊東細胞にARB活性型代謝物CV-11974またはY-27632を投与後、AngIIで刺激し、transforming growth factor (TGF)- $\beta$ ,  $\alpha$ -SMA mRNAをリアルタイムRT-PCR法で測定した。

血清ALT値、ヒアルロン酸、肝体重量比はコリン欠乏食群で有意に増加し、TCV-116, Y-27632により有意に抑制された。HE, EVG, oil red O染色上、コリン欠乏食群による肝線維化、脂肪化は同2剤により著明に抑制された。コリン欠乏食群で著明に増加した $\alpha$ -SMA, 4-HNE, 8-OHdG陽性細胞は、同2剤により著明に減少した。肝組織のTNF- $\alpha$  mRNAはコリン欠乏食群で有意に増加し、同2剤により有意に抑制された。分離伊東細胞のTGF- $\beta$ と $\alpha$ -SMA mRNAはAngIIの刺激で有意に増加し、CV-11974, Y-27632により有意に抑制された。

ARB, Rhoキナーゼ阻害薬は伊東細胞活性化と肝脂肪化の原因と考えられている活性酸素種、TNF- $\alpha$ の抑制により肝線維化、脂肪化を改善したと考えられた。In vitroの結果より、Rho/Rhoキナーゼ系はRASの受容体から下流にあると考えられ、伊東細胞活性化や活性酸素種の産生への関与が示唆された。

RASは伊東細胞活性化や活性酸素種の産生に重要な役割を果たし、その経路にRhoキナーゼの活性化の関与が考えられた。よって、ARB, Rhoキナーゼ阻害薬は肝線維化、脂肪化を抑制する薬物として有用と考えられた。

## 論文審査の要旨

これまで、肝線維化にレニンアンジオテンシン系 (RAS) の関与が報告されてきたが、その分子レベル機序は解明されていなかった。一方、血管平滑筋細胞において、Rho/Rhoキナーゼ系がRASの下流に位置する可能性が報告されている。本研究では、アンジオテンシンII (Ang II) 受容体拮抗薬 (ARB) 及び、Rhoキナーゼ阻害薬が、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) モデルであるコリン欠乏食ラットにおいて、肝線維化の主役を担う伊東細胞の活性化や活性酸素種 (ROS), TNF- $\alpha$ の産生を抑制し、肝線維化、脂肪化を改善することを明らかにした。さらに、肝線維化においてもRho/Rhoキナーゼ系がRASに関与していることを示し、これらの薬剤が、肝線維化、脂肪化の治療薬となる可能性が示唆された。

審査ではまず、ARB及び、Rhoキナーゼ阻害薬2剤の肝線維化と脂肪化に対する抑制効果に相違が認められた点に関して質問がなされた。これに対し、本実験において同2剤は伊東細胞を活性化させるTNF- $\alpha$ , ROS, TGF- $\beta$ , Ang IIの産生を抑制したが、コリン欠乏による脂肪酸からリン脂質合成障害の結果起こる中性脂肪の増加の過程に関与していないため、肝線維化に比べ、肝脂肪化抑制が軽度であることが推測されると回答された。次に、 $\alpha$ -SMA陽性細胞が伊東細胞であるかという質問がなされ、他の伊東細胞のマーカーでも染色すべきであるが、対照群では染まらない細胞が線維化に沿って染色され、陽性細胞は活性化伊東細胞であると考えたと回答された。また、4-HNE, 8-OHdG陽性細胞の強拡大写真や、8-OHdG陽性細胞数の対照群の結果について示すべきであると指摘された。次に、ARBとRhoキナーゼ阻害薬の副作用の相違点については、本実験では両者に差がなかったと回答された。また、本モデル以外のNASHモデルとその機序について質問がなされ、その機序にROSも関与している四塩化炭素投与ラットがあると回答された。本モデルでの脂肪酸 $\beta$ 酸化についての質問がなされ、それに対し、ミトコンドリアのCPT IIやベルオキシゾームにおけるカタラーゼの低下が報告されていると回答された。本モデルで脂肪酸 $\beta$ 酸化が低下する理由について質問がなされ、それに対し、脂肪酸エステル化に必要なコリンの欠乏によりリン脂質の合成が障害され中性脂肪が増加した結果、ミトコンドリアでの脂肪酸 $\beta$ 酸化が過剰になり、ROSが増加しミトコンドリア障害が起こることが推測されると回答された。この回答に対し、コリン欠乏によりミトコンドリアでのカルニチン生成がなくなり脂肪酸代謝が低下するのの一因と指摘された。

以上のように、本研究は今後検討すべき課題が残されているものの、RASとRho/Rhoキナーゼ系が肝線維化、脂肪化に関与し、ARB, Rhoキナーゼ阻害薬は肝線維化、脂肪化の治療として期待される点を明らかにし、臨床的にも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  
医化学 末松 誠 病理学 岡田 保典  
外科学 北川 雄光  
学術確認担当者: 池田 康夫  
審査委員長: 末松 誠

試問日: 平成19年6月29日

# The development of novel quantification assay for mitochondrial DNA heteroplasmy aimed at preimplantation genetic diagnosis of Leigh encephalopathy

(ミトコンドリア病のヘテロプラスミー解析による着床前遺伝子診断法の開発  
～Leigh脳症の新たな変異比率解析)

田 島 博 人

## 内容の要旨

ミトコンドリアDNA (mtDNA) は一細胞あたり10~20万コピーが存在するが、mtDNAのT8993G点変異型Leigh脳症では正常型と変異型のmtDNAが共存(ヘテロプラスミー)して遺伝し、一定の変異比率を超えると発症する。mtDNA変異保因者母体では、ボトルネック現象によりヘテロプラスミー比率が極端に変化した卵子が生じて児に疾患が発症するとされるが、これまで本疾患に対する着床前遺伝子診断(PGD)は実施に至っていない。本研究はこのPGDの実施にあたり、単一細胞からの単回PCRによる正確なヘテロプラスミー比率測定系を確立し、mtDNAの分配に関しても新たな知見を得ることを目的とした。

mtDNA点変異T8993Gを標的にリアルタイムPCRの設計を行い、割球毎のmtDNA量の相違に対応するため、蛍光量比を計算して変異率とした。正常および変異の配列を持つ2種類のプラスミドDNAを作成し各比率を測定することで標準曲線を得たのち、それを用いて以下の測定を行った。まず既知の変異検体として4種類のDNA(28, 46, 62, 98%)。次に体細胞分裂に伴う細胞毎のヘテロプラスミー比率の分配変化を確認するために、リンパ球抽出DNAが46%の変異率を示す保因者のリンパ球単一細胞。さらに体外受精移植不適切初期分割胚の単一割球を測定し、変異の有無および変異の割球毎の分配に関して検討した。

正常VIC蛍光および変異FAM蛍光の相関係数が0.9697/0.9745を示す標準曲線が得られ、各測定値は極めて低い標準偏差を示した(≤0.05)。4種類の変異DNAの測定値は-5%~+6%の誤差範囲に全て集約した。46%保因者のリンパ球単一細胞の測定値は11~70%の広範囲に分布したが、その平均値は44.3%と46%に近似した。20個の初期分割胚のうち5個にそれぞれ異なる変異比率のT8993G点変異が検出された(4~22%)。同一胚由来の割球はすべて2~11%の限られた分散範囲内の変異比率に集約した。また同一人物由来であっても、胚ごとにヘテロプラスミーの程度は異なることが示された。

末梢血リンパ球では、体細胞分裂に伴いヘテロプラスミー比率が大きく変動していることが示された。割球には一部にT8993G点変異が存在することが判明し、その解析によって胚発生過程でのボトルネック現象の存在と、単一割球の変異率が胚全体の変異率を示していることを支持する結果が得られた。またLeigh脳症のPGDを実施する際には、測定誤差、検体毎のmtDNA量の相違、細胞分裂に伴う変化などの要素を考慮してカットオフ値を保因者母体の変異率から10~15%差し引いて設定することが実用的であると考えられる。

本手法は、Leigh脳症に対する現在最も優れたPGDの手法と考えられ、今後の臨床実施につながる技術と結論される。

## 論文審査の要旨

本研究では、リアルタイムPCR法のallelic discrimination assayにより単一割球のmtDNAからヘテロプラスミーの変異率を測定することで、Leigh脳症のpreimplantation genetic diagnosisを可能とする新たな技術を確立した。T8993G点変異については、体細胞分裂に伴う平均変異率や分布の変化がないことが示され、一つの割球の変異率はその胚全体の変異率を示すことが明らかとなり、これらの事実はLeigh脳症に対するPGDの信頼性を裏付ける結果となった。更に胚発生過程では変異率の増加が認められ、卵子形成時のボトルネック現象(もしくは何らかの変異を増大させる機構の存在)を支持する結果を得た。

審査ではまず、表現型正常の保因者女性から極めて高い変異率の患児が続けて出生する事実がボトルネック理論のみで説明され得るかに関して質問があった。これまで報告されてきたLeigh脳症家系の検討でも、世代を経る毎に変異が集積する傾向が認められているが、広く知られるボトルネック現象以外にその傾向を説明できる理論は現在のところないこと、また保因者の胚について本変異を調べた唯一の報告でも極端に変異率が分かれることが示されていることを回答した。

次に変異率とLeigh脳症の発症の関連についての確認があった。90~95%以上でLeigh脳症、80%以上で緩徐進行型Leigh脳症、60%以上でLeigh脳症の軽症型であるNARPを発症することが一般的に知られており、今回は極めて重篤なLeigh脳症を対象とするPGDの研究であることを確認した。

得られた標準曲線の直線回帰性のズレについて指摘があった。特に10%未満と90%超で直線回帰から外れる傾向が認められたが、蛍光強度を計算して変異率に変換していること、本測定のように使用した場合はリアルタイムPCR機器の特性として生じること、実用域では相関係数0.98の検量線が得られており、測定自体に問題は生じないことを回答した。

また、実際のPGDを行う際の問題点として一部に変異を認める胚の扱いについて質問があった。様々な誤差を引き起こす要素を考慮して10~15%差し引いた値にカットオフ値を設定する(例えば保因者が46%であれば30~35%以下の胚を戻す)ことを示した。結果として次世代に保因者を生み出す可能性は存在するが、PGDは保因者の診断はせず、それらの胚を差別しないことを原則としていること、クライアント夫妻への胚の情報提供は施行し十分なインフォームドコンセントを得た上で最終的に胚移植するかの決定は両親に帰することを回答した。また核DNA変異の疾患とは大きく異なる疾患を対象としているため従来の保因者の概念が単純には成立しないことも述べた。

以上、本研究は今後実際のPGDの施行に伴い、判明してくる保因者の胚や新生児の変異率、長期的な追跡調査など今後も慎重に検討を重ね、それらの情報を発表・提供していくべき重要な研究であり、世に先駆けてミトコンドリア病のPGDを実施するという有意義な臨床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 吉村 泰典  
内科学 鈴木 則宏 産婦人科学 青木 大輔  
小児科学 高橋 孝雄  
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8月14日

# Well-devised quantification analysis for duplication mutation of Duchenne muscular dystrophy aimed at Preimplantation Genetic Diagnosis

(デュシェンヌ型筋ジストロフィーの重複型遺伝子変異に対する  
比較定量法に基づく着床前遺伝子診断法の開発)

中 林 章

## 内容の要旨

長期臥床の後に呼吸不全で死亡する重篤な遺伝性筋萎縮症であるデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) は、男子出生3,500人に1人発症する。責任遺伝子であるジストロフィン遺伝子は、X染色体上に位置し、79個のエクソンを含む全長2.4Mbpの巨大な遺伝子であり、変異も多様である。妊娠成立前に非罹患胚を選択し胚移植する技術である着床前遺伝子診断 (PGD) は、人工妊娠中絶における苦痛を回避できる。DMDに対するPGDにおいて、欠失型、点変異型はすでに臨床での実施が可能となったが、DMDの5-10%を占め、従来より定量法にて診断がなされている重複型に対するPGD技術は確立されていない。我々は疾患遺伝子の直接解析を目的として、単一細胞からの定量法の開発を行った。

単一細胞の定量にあたり、重複型変異を持つDMD男性と正常男性のリンパ球1細胞を検体とした。単一細胞のDNA量は4-10pgとされ、一定でないため、測定する変異部の他に、正常コントロールも同時に定量し、比較定量を行うこととした。性別診断にて男性胚・女性胚を識別した後に、定量にて正常・罹患を識別するほうが簡便と考え、正常コントロールとしてY染色体上のSRY遺伝子を選択した。まず、real-time PCRのダイナミックレンジまでDNA量を増幅させるため、従来のmultiplex PCRにて単一細胞から重複部分、正常部分を増幅し、その後、nested PCRとしてreal-time PCRでの定量を行った。従来のPCRにはplateauが存在するため、PCRサイクル数の調整が必要であり、またreal-time PCRにおいては、蛍光色素の選択が重要であった。変異部/正常コントロール比は、平均値においてDMD重複男性で $1.85 \pm 0.15$  (29回測定)、正常男性で $1.00 \pm 0.09$  (29回測定)であり有意差 ( $p < 0.001$ ) を認めたが、分布に重なりを認めた。本結果をもとにPGDを想定した場合、cut-off line以下の正常胚のうち、DMD男性のcut-off line以下は偽陰性であり、PGDにおいて誤った診断結果が生じる可能性がある。PGDにおいて初期胚からの2割球生検は可能であり、その後の発育に支障をきたさないとされている。偽陰性率を低下させるために、2細胞をそれぞれ診断し同一結果の胚を選択することが可能だが、同時に移植可能胚も減少する。患者との相談の結果cut-off lineは決定されるべきであるが、正常男性の上50%値である0.88とすることで5%以下まで偽陰性率を下げることができ、正常男性胚の約25%が移植可能胚となった。比較定量、real-time PCR前のPCR増幅、性別診断の併用、2割球生検により、重複型DMDに対する直接解析によるPGDが臨床応用可能なレベルまで到達し、PGDの1手段になり得ると考えられた。

## 論文審査の要旨

着床前遺伝子診断 (PGD) は妊娠成立前に遺伝子診断を行う手法で、多くの遺伝子疾患においてすでに臨床応用されている。デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) は頻度が高い遺伝性筋疾患であり、PGDの開発当初よりその対象であったが、X連鎖性疾患であるため以前は性別診断による代用診断がなされてきた。近年のPCR技術の改良に伴い欠失型や点変異型の診断は可能となり、女性胚だけでなく正常男性胚も移植可能となったが、その一方で定量解析が必要とされる重複型の直接解析による診断は未だ開発されていない。本研究では、重複型DMD男性および正常男性のリンパ球1細胞からの遺伝子増幅による定量法の開発を行い、偽陰性率を5%以下まで下げることができた。

審査ではまず、偽陰性率、偽陽性率につき質問がなされた。偽陰性率を正常と診断される罹患胚の割合とし、偽陽性率を異常と診断される正常胚の割合としたが、目的がPGDであり誤診となる偽陰性率は低い程望ましく、偽陰性率を中心に検討を行ったと回答された。次に、DMDは欠失型・点変異型・重複型でphenotypeが異なるかとの質問がなされ、変異形式によるphenotypeの違いはないが、同じ変異形式でも症状が様々であると回答された。また、DMDの保因者でも症状を認めることがあるが、どのような機序で起こるのか、PGDでは保因者と診断された胚の扱いはどうするのかにつき質問がなされた。保因者の症状に関してはskewed X inactivationで説明でき、また、保因者診断ができる点変異型では診断結果をクライアントに提供するが、本手法では保因者診断ができないため事前に説明する必要があると回答された。データーのばらつきに関する質問に対しては、対象が1コピーであり繰り返し操作により安定した手法で得られたデーターであるので、精度の限界と考えていると回答された。さらに、インフォームドコンセントをどのように得たかという質問に対しては、PGDにおける重複型変異に対する診断法の開発のためであるという説明を行ったと回答された。また、染色体異数体異常であるXYYが発生した際の診断につき質問がなされ、本手法では内部コントロールをY染色体上の遺伝子と設定しているため、異数体異常では重複遺伝子を有していても正常と診断されることがあり、この点に関しても事前に説明する必要があると回答された。最後に5%の偽陰性率でクライアントに納得してもらえるのかという点で議論がなされ、十分な検討を重ねた上でこの値が精度の限界であることを事前に説明することが必要であると助言がなされた。

以上、本手法では、精度の限界を含め検討すべき課題を残しているものの、定量解析が必要な重複型遺伝子変異に対しても、直接解析による診断において現実的な臨床応用が期待されることを示した点で、有意義な研究と評価された。

論文審査担当者 主査 産婦人科学 吉村 泰典  
産婦人科学 青木 大輔 小児科学 高橋 孝雄  
内科学 鈴木 則宏  
学力確認担当者：池田 康夫  
審査委員長：青木 大輔

試問日：平成19年8月14日

# Contribution of divergent thinking to community functioning in schizophrenia

(統合失調症における発散的思考のコミュニティ機能への関与)

根 本 隆 洋

## 内容の要旨

統合失調症患者は広範囲な領域にわたる認知機能の障害を呈し、それらは社会機能レベルと関連するとされ、中でも流暢性とコミュニティ機能（日常生活、対人関係、作業などにおける自立度）との関連が指摘されてきた。先行研究において我々は、統合失調症における流暢性の障害を発散的思考の障害ととらえ、その障害が統合失調症患者において特徴的であることを明らかにした。本研究の目的は統合失調症における発散的思考の障害とコミュニティ機能との関連を検証することである。

対象はICD-10により統合失調症と診断された外来患者群（統合失調症群）40例（男30名、女10名、平均年齢30.2歳）と、健常群32例（男25名、女7名、平均年齢29.8歳）である。全対象に対し研究内容を説明し文書による同意を得た。

発散的思考を評価するために、3種の流暢性検査（Idea Fluency Test, Design Fluency Test, Word Fluency Test）を施行し、その他の認知機能検査として、Wisconsin Card Sorting Test, Modified Stroop Test, Letter Cancellation Test, Digit Span, Rey Auditory Verbal Learning Test, Mini-Mental State Examinationを施行した。コミュニティ機能は、Global Assessment of Functioning (GAF)、Life Assessment Scale for the Mentally Ill (LASMI)、Social Functioning Scale (SFS) により、精神症状はPositive and Negative Syndrome Scale (PANSS) により評価した。

結果は統合失調症群では3種の流暢性検査の成績が健常群に比べ有意に低下していた。これは先行研究の結果と一致しており、統合失調症における発散的思考の障害が確認された。Modified Stroop Test, Letter Cancellation Test, Rey Auditory Verbal Learning Testの成績も統合失調症群で有意に低かった。発散的思考とコミュニティ機能の関連を検討するために、流暢性検査を含む各種認知機能検査成績および人口統計学的・臨床的データを独立変数、コミュニティ機能の評価値を従属変数とする重回帰分析を施行した。結果は発散的思考の障害が統合失調症におけるコミュニティ機能の障害に極めて密接に関与していた。特に、流暢性検査における言語性課題の成績低下が日常生活の障害と、非言語性課題の成績低下が対人関係の障害と関係が深かった。

以上の結果は統合失調症患者のコミュニティ機能を改善するために発散的思考の能力を標的とした認知機能リハビリテーションの重要性と可能性を示唆するものであると考えられた。

## 論文審査の要旨

本研究は、流暢性検査の成績の質的評価を通じて、発散的思考能力の障害が統合失調症に特徴的であることを明らかにした上で、統合失調症における発散的思考の障害とコミュニティ機能との関連を検討したものである。統合失調症外来患者（統合失調症群）40例と健常群32例に、3種の流暢性検査、および前頭葉機能検査であるWisconsin Card Sorting Test, Modified Stroop Test, 一般的な認知機能指標であるMini-Mental State Examination (MMSE) などを施行した。統合失調症群のコミュニティ機能は、GAF, LASMI, SFS, 精神症状はPANSSにより評価した。健常群に比して統合失調症群において、流暢性検査における質の高い反応の有意な低下、すなわち発散的思考能力の障害が示された一方で、MMSEなどでは有意な差を認めなかった。重回帰分析による発散的思考のコミュニティ機能への関与の検討では、発散的思考能力の障害が統合失調症におけるコミュニティ機能の障害の重要な決定因子であることが明らかとなり、特に言語性課題の成績低下が日常生活の障害と、非言語性課題の低下が対人関係の障害と関連していた。

審査ではまず、統合失調症群の重症度や知的レベルについて問われ、コミュニティ機能を問題にするため外来通院中の比較的若年の軽症が対象となっており、MMSEの成績から知的にも保たれた群であると回答された。方法に関して、発散的思考の評価における回答の出現順序や制限時間の影響を問われ、経時的な評価も行いそれらの影響のないことが確認されていると回答された。統計学的解析方法で、重回帰分析における発散的思考の各反応の変数独立性について問われ、先行研究で確認されていると回答された。また、統計手法についての助言がなされた。薬物療法の影響については、薬原性錐体外路症状評価尺度を用いて影響のないことを確認したと回答された。発散的思考とコミュニティ機能の関連について、統合失調症に特異的であるか問われ、他疾患においては一定の見解はないと回答された。また両者の関連に及ぼす他の要因や前頭葉以外の影響について問われ、広範な機能であるコミュニティ機能の行動面を主に扱ったため前頭葉機能に着目したが、今後は他の脳機能評価も行いたいと回答された。また統合失調症と前頭葉損傷における発散的思考の相違について質問があり、質的な差異が認められると回答された。なお本知見に基づいて、認知リハビリテーションへの応用を検討していると回答された。

以上、本研究は今後検討されるべき課題を残しているものの、統合失調症の発散的思考の障害がコミュニティ機能の重要な決定因子であることを明らかにし、今後のリハビリテーション手法の発展に有益な示唆を与える点で、臨床的に価値ある研究と評価された。

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 衛生学公衆衛生学 大前 和幸  
衛生学公衆衛生学 武林 亨

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7月25日

# Stat3 Is Required for Cytoprotection of the Respiratory Epithelium during Adenoviral Infection

(アデノウイルス感染時の肺上皮細胞でのアポトーシス抑制におけるStat3の重要性)

松 崎 陽 平

## 内容の要旨

ウイルス感染による急性細胞傷害から肺上皮細胞を守るメカニズムの解明は、重症肺炎の病態解明と治療法開発に重要である。近年、転写因子Signal transducers and activators of transcription (Stat)-3遺伝子の組織特異的な発現抑制により、Stat3が様々な細胞、臓器において、細胞遊走、生存、増殖、アポトーシス、炎症などの過程に重要な役割を果たしていることがわかってきた。本研究では、気管支上皮と肺上皮細胞に特異的にStat3をノックアウトしたマウス（以下Stat3<sup>ΔΔ</sup>マウス）を用い、アデノウイルス感染による肺上皮細胞障害に対する防御機構におけるStat3の役割を*in vivo*で検討した。

Stat3<sup>ΔΔ</sup>マウスでは、肺の組織構造や機能には異常を認めなかったが、自己複製能のないアデノウイルスAV1-GFPの経気管投与による感染において、投与後1日目から肺胞腔の拡大、肺胞隔壁の喪失、気管支上皮の剥落など、対照群に比べて強い肺傷害を認めた。サーファクタントについては、蛋白質発現量、mRNA発現量ともにStat3<sup>ΔΔ</sup>マウス群と対照群で差を認めなかった。一方、TUNEL法と活性化型caspase-3の免疫染色により、AV1-GFP投与後のStat3<sup>ΔΔ</sup>マウスの肺上皮でアポトーシスが亢進していることが確認された。すなわち、Stat3<sup>ΔΔ</sup>マウスにおいてアデノウイルス感染後に認められた肺の組織変化は、サーファクタント蛋白の異常によるものではなく、アポトーシスが原因と考えられ、Stat3がアポトーシス抑制に深く関わっている可能性を示唆するものであった。

次に、肺胞Ⅱ型上皮細胞を単離後、RNAを抽出し、RNAマイクロアレイ解析を行った。Stat3<sup>ΔΔ</sup>マウス群では、Bcl-xLが低下し、caspase-3が増加するなど、アポトーシスの調節に関与するいくつかの遺伝子のmRNA発現の変化を認めた。特に、Bcl-xL蛋白はアポトーシス抑制に働くこと、Stat3により発現調節を受けていることから、本実験系におけるアデノウイルス感染による肺損傷において重要な役割を果たしていると考えた。そこで、アデノウイルスAV1-GFPベクターにBcl-xL遺伝子を導入したAV1-Bcl-xLウイルスをStat3<sup>ΔΔ</sup>マウスに経気管投与したところ、組織変化やアポトーシスなどの病理変化がほとんど認められなかった。すなわち、Bcl-xLはStat3<sup>ΔΔ</sup>マウスにおけるアデノウイルス感染時の肺傷害を大きく軽減した。

以上、Stat3は、アデノウイルス感染時にBcl-xLなどアポトーシス関連遺伝子の発現増加を促し、肺胞Ⅱ型上皮細胞のアポトーシス抑制することにより組織損傷の防御機構において大きな役割を果たしていると考えられる。

## 論文審査の要旨

Stat3はIL-6刺激の際に、受容体のサブユニットであるgp130を経てJAK-1により活性化され、核内へ移行して標的遺伝子を直接調節する転写因子である。本研究では、Stat3の肺上皮での特異的コンディショナルノックアウトマウス (Stat3<sup>ΔΔ</sup> マウス) にアデノウイルス (増殖欠損型ベクター) を感染させると、対照マウスに比して強い肺損傷を認めること、Stat3<sup>ΔΔ</sup> マウスの肺上皮ではTUNEL染色陽性細胞と活性化型caspase-3陽性細胞が増加していること、単離した肺胞Ⅱ型上皮細胞とアデノウイルスを共培養した場合でも活性化型caspase-3の発現が増加することを示した。すなわち、アデノウイルス感染時の肺損傷におけるStat3とアポトーシス抑制の関連が示唆された。さらに、Bcl-xL 遺伝子を導入したアデノウイルスベクターを用いた場合、アポトーシスが減少し、肺損傷は著明に軽減した。以上、アデノウイルス感染時には、Stat3がアポトーシス関連遺伝子の発現を介して肺胞Ⅱ型上皮細胞のアポトーシスを抑制し、肺の組織損傷に対する防御機構として機能していることを示した。

審査ではコンディショナルノックアウトの効率について質問され、以前の研究成果をふまえて、70-80%のノックアウト効率と回答された。ウイルス溶解液の投与量を80μlにした根拠について質問され、肺組織全体にほぼ均一に撒布投与でき、かつ死亡することの稀な投与量である、と説明された。肺の固定法について質問され、25cmH<sub>2</sub>Oでパラフォルムアルデヒドにより低圧伸展固定した、と回答された。Bcl-2についての検討を行わなかった理由について質問され、Bcl-2は抗アポトーシスとアポトーシス誘導の作用を共に有するため、トランスフェクションによる細胞内濃度を正確に制御できない現状では、抗アポトーシス作用を検証するのに不適当と考えたため、と回答された。本研究と臨床医学との関連について質問され、現時点でStat3の変異を伴う疾患は発見されていないが、抗癌剤として臨床応用の段階にあるStat3インヒビターの副作用として、本研究で示されたような肺病変をきたす可能性があり、本研究が副作用の回避方法を考えるうえで参考になるのではないかと回答された。肺損傷では修復に伴う線維化病変を認めるはずであり、本研究の病変はむしろ気腫化と呼ぶべき病態ではないかと、との指摘に対して、本実験は感染後48時間という早期におけるアポトーシスに関わるもので、長期間の観察を行えば線維化病変を認める可能性がある、と回答された。IL-11などを含めたStat3活性化の詳細な機序解明、ウイルスの複数回投与により免疫系を賦活化した場合の組織損傷に関する検討など、本研究の発展性につき助言がなされた。

以上、本研究はさらに検討すべき課題を残すものの、ウイルス感染による組織損傷に対してStat3が防御機構として関与していること、その機序の一部が肺上皮のアポトーシス抑制によるものであ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  
内科学 石坂 彰敏 外科学 小林 絃一  
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：石坂 彰敏

試問日：平成19年6月26日

# Accumulation of Elafin in Actinic Elastosis of Sun-Damaged Skin: Elafin Binds to Elastin and Prevents Elastolytic Degradation

(日光角化症におけるエラフィンの沈着：エラフィンはエラスチンと結合しエラスチン分解を防御する)

武 藤 潤

## 内容の要旨

エラフィンは分子内にトランスグルタミナーゼの基質となる領域とプロテイナーゼ阻害作用を有する領域とからなる塩基性ペプチドである。現在まで上皮系の細胞のみに発現され、間葉系の細胞には発現されないことが報告されている。好中球の蛋白分解酵素とくにエラスターゼの阻害作用を有し、表皮角化細胞のバリア構造である辺縁帯の成分でもある。

老人の露光部では変性した弾力線維の沈着を真皮上～中層に高率に認め(日光弾力線維症)紫外線の影響による皮膚の老化(photoaging)のひとつとされている。日光弾力線維症を有する皮膚病理検体に抗エラスチン抗体、抗エラフィン抗体で免疫2重染色を施行した。日光角化症10例すべての症例において真皮内の日光弾力線維症を示す部位にエラフィン陽性で、これはエラスチン陽性部と一致していた。日光弾力線維症を伴わない露光部10例および非露光部12例における真皮ではエラフィン陰性であった。

次に線維芽細胞がエラフィンを誘導する可能性を検討した。4才児より採取した線維芽細胞を培養し、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、UVA、UVB処理後mRNAを抽出した。エラフィンのプライマーでRT-PCRを施行したところIL-1 $\beta$ で処理した線維芽細胞と、UVAを照射した線維芽細胞において297bpのエラフィンのバンドを検出した。さらに蛋白レベルでも線維芽細胞のエラフィン誘導を検討した。方法は培養線維芽細胞にIL-1 $\beta$ 処理、またはUVA、UVBを照射した後、培養上清の蛋白分画を10%三塩化酢酸で濃縮し、SDSサンプルバッファーで溶解後、SDS-PAGEを行い、1次抗体にエラフィン抗体を使用し免疫プロット法を施行した。IL-1 $\beta$ で処理したものと、UVAを照射した線維芽細胞培養上清で、14kDaのバンドを検出しエラフィンの前駆蛋白と考えられた。したがってIL-1 $\beta$ 処理またはUVA照射により線維芽細胞でエラフィンが誘導されることが確認された。

またトロポエラスチンとエラフィン0.5 $\mu$ gをTGase 1munitで37 $^{\circ}$ C・60分間反応させ、反応物をSDS-PAGE後、免疫プロット法を施行した。エラフィンとトロポエラスチンは、トランスグルタミナーゼを介して架橋結合を形成したため高分子のバンドが検出された。このエラフィン-エラスチン複合体はエラスターゼ消化に抵抗性であった。

以上よりIL-1あるいは紫外線により誘導された線維芽細胞のエラフィンがエラスチンとTGaseを介して結合すること、さらに結合したエラフィンは分子内の蛋白分解酵素阻害作用によりエラスチンの分解を抑制することが考えられた。したがって、日光弾力線維症はエラフィンによるエラスチンの分解抑制のためエラスチンが沈着するものと示唆された。

## 論文審査の要旨

老人の露光部では変性した弾力線維の沈着を真皮上～中層に高率に認め(日光弾力線維症)紫外線の影響による皮膚の老化(photoaging)のひとつとされている。本研究では、免疫組織学的に日光弾力線維症の部位にエラフィンが存在すること、IL-1 $\beta$ 処理またはUVA照射により培養線維芽細胞でエラフィンが誘導されること、In vitroでエラフィンとトロポエラスチンがトランスグルタミナーゼを介して架橋結合を形成し、このエラフィン-エラスチン複合体はエラスターゼ消化に抵抗性であることが明らかとされた。

審査では、まずエラスチンとエラフィンが複合体を形成する機構について質問された。エラスチンとエラフィンは共有結合しているが、トランスグルタミナーゼ等の関与について詳細な機構は不明であると回答された。

次に、病理組織学的に日光弾力線維症で変性した弾力線維が塊状に沈着している理由につき議論された。エラフィンがエラスチンへ結合し複合体を形成し、さらにコラーゲンの分解と沈着による修飾が加わる可能性が回答された。さらにMMPと日光弾力線維症との関連について質問がなされ、MMP1、2が日光弾力線維症のエラスチン沈着部に一致して陽性との報告があると回答された。

次に切除した皮膚を用いたex vivoの実験において、非露光部皮膚にUVAを照射すると真皮内でエラスチンに一致してエラフィンが免疫組織学的に陽性に染色されるが、UVBを照射したものでは真皮内でエラフィンが陰性となる理由について質問された。UVBはUVAと比較し波長が短いため皮膚に照射した場合真皮への影響が少ないこと、また本研究で明らかされたようにin vitroの実験系においてUVB照射ではUVA照射と異なり培養線維芽細胞でエラフィンが誘導されないため、と回答された。さらにUVAを照射された線維芽細胞がエラフィンを発現する際に、IL-6の関与が示唆されていることが議論された。

また、今回の研究では検討されていないが、レチノイドのエラフィン発現に対する影響について質問がなされた。論文審査後、培養表皮角化細胞、線維芽細胞をレチノイド(10 $^{-6}$ -10 $^{-9}$ M)で処理したところリアルタイムPCRを用いてエラフィン発現が誘導されることを確認した。

最後に、今後の展開として、さらなるエラフィンの機能解析、およびエラスチン関連疾患の病態解明、治療開発を進めていく上で、エラフィン・ノックアウトマウスの作成が重要である旨、議論された。

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、線維芽細胞がエラフィンを発現しエラフィンがエラスチンと結合した状態でエラスターゼ作用に抵抗することが明らかにされ、日光弾力線維症の形成にエラフィンが関与す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 皮膚科学 天谷 雅行  
病理学 岡田 保典 形成外科学 中島 龍夫  
医化学 末松 誠  
学術確認担当者：池田 康夫  
審査委員長：岡田 保典

試問日：平成19年6月13日

# QUANTITATION OF NEUROTROPHIN mRNA IN SKELETAL MUSCLE: CHANGES DURING THE PROCESS OF PERIPHERAL NERVE REGENERATION

(骨格筋における神経栄養因子の定量 (末梢神経再生過程での変化))

森 澤 妥

## 内容の要旨

神経栄養因子は各種成長因子ファミリーから構成されており、その中に、Nerve growth factor (NGF)、Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)、Neurotrophin-3 (NT-3)、NT-4、NT-5、NT-6が含まれている。神経栄養因子は神経組織の発達・維持に不可欠な役割を果たし、末梢神経の標的組織で産生されて神経細胞体に逆行性に軸索輸送され、神経機能の維持に重要な役割を果たしている。末梢神経が損傷されると、その動態は変化して損傷部位でいくつかの神経栄養因子 (NGF、BDNF、NT-3) の産生が増加し、神経の再生が促進されると考えられている。神経損傷部でのNGFの経時的変化の報告は多数あるが、筋肉、皮膚などの標的組織中の神経栄養因子のmRNAは非常に微量なため、いままで、その正確な定量は困難であったことから末梢神経損傷後の標的組織での神経栄養因子の動態は不明であった。近年、神経栄養因子deletion mutant RNAを内部標準として用いるRT-PCR-HPLC法が開発され、それにより微量な神経栄養因子mRNAを正確に定量することが可能となった。

本研究では、この手法を応用してマウス坐骨神経切断後、切断接合後に支配骨格筋で産生されるNGFmRNA、BDNFmRNAの定量を試みた。そして、脱神経、神経再生、神経再支配までの標的組織における神経栄養因子の動態を検討した。併せて、筋湿重量も測定し、その経時的変化も検討した。その結果、NGFmRNAは切断群、接合群共に6週までは増加し以後減少した。BDNFmRNAは両群とも4週まで増加し以後減少したが、その減少率は接合群で著しく8週、12週では両群間に有意差が認められた。

これらの結果から、末梢神経切断後に標的組織である筋肉で、切断による脱神経の結果、神経栄養因子産生が高まり、接合による神経再生、神経再支配の結果、神経栄養因子産生が減少することが証明された。

## 論文審査の要旨

Nerve growth factor (NGF)、Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) は代表的な神経栄養因子である。平常時、末梢神経の標的組織で産生されて神経細胞体に逆行性に軸索輸送され、神経機能の維持に重要な役割を果たしている。過去に、神経切断時に標的組織や末梢神経における短期間での神経栄養因子の動態に関する検討は行われてきたが、神経接合によって神経再生、神経再支配に至る過程での標的組織における神経栄養因子の動態は不明であった。そこで、本研究では神経切断群と神経接合群において12週の長期間にわたり、標的組織である骨格筋内のNGFmRNA、BDNFmRNAの動態を検討した。その結果、神経切断により神経栄養因子産生が高まり、神経再支配により産生が減少することが証明された。また、神経栄養因子の種類によって増減の程度・時期が異なることが判明した。

審査では、まず切断群の坐骨神経の断端処置についての質問がなされた。坐骨神経の再生を防ぐために15mm切除し、切断部近位断端を翻転し周囲筋肉内へ埋入したと回答された。次に神経切断によって神経栄養因子の逆行性輸送は即座に止まるのかとの質問がなされた。これに対して、神経を切断しても1-2日の間、輸送機構は機能していると回答された。またNGFmRNAとBDNFmRNAで増減の程度・時期に差がある理由について質問がなされた。NGFは知覚・交感神経にBDNFは運動神経に特異的であるため、また、今回の試料は運動神経の標的組織である骨格筋のために差が生じた可能性があるという回答された。次にNGF、BDNFとNGFmRNA、BDNFmRNAの量的変化が相関しているのは確かめているのかとの質問がなされた。本研究ではNGF、BDNFの量的変化は調べていないが、過去の報告で相関しているという報告はされているとの回答がなされた。さらに、本研究では試料の骨格筋内に神経終末が入っている可能性があり、また、増加した神経栄養因子の骨格筋内での局在が調べられておらず、組織染色、in situ hybridizationでの検討などを加えるべきであるとの指摘があった。

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、神経切断時、神経接合時の標的組織における神経栄養因子の動態を12週までの長期にわたり検討したこと、神経接合によって神経再支配が完成した時点でコントロールと有意差がなくなることを明らかにした点が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  
内科学 鈴木 則宏 生理学 岡野 栄之  
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8月9日



# Sonic Hedgehog Is Essential for First Pharyngeal Arch Development

(Sonic hedgehogは第一咽頭弓の発生に必須の分泌タンパクである)

山 岸 千 尋

## 内容の要旨

哺乳類の胎生期に、咽頭弓は左右対称の6対の組織として発生し、顔面・頭頸部の器官を形成する。その中で第一咽頭弓は、上顎および下顎の原基となる。Sonic hedgehog (Shh) は、多くの器官の発生に必要な分泌タンパクであり、Shhノックアウトマウス (Shh KO) では顔面・頭頸部を含む多器官の発生異常が起こることが知られていたが、Shhの咽頭弓発生における直接的な役割は不明であった。本研究では、Shh KOの咽頭弓発生を分子生物学的手法により解析することにより、咽頭弓の初期発生におけるShhシグナルの役割を解明することを目的とした。

本研究では、咽頭弓で発現するPax3遺伝子の転写調節領域の制御によりLacZ遺伝子を発現するトランスジェニックマウスとShh KOを交配することにより、Shh KOの咽頭弓をLacZマーカーで標識し、形態学的解析、RNA *in situ* hybridization法による分子遺伝学的解析、細胞増殖およびアポトーシスの解析をおこなった。また、組織培養した咽頭弓にShhタンパクを添加し、線維芽細胞増殖因子Fgf8の誘導実験をおこなった。

解析結果は以下に要約される。①Shh KOでは第一咽頭弓が低形成で、胚の正中で癒合した単一の形態であった。②第一咽頭弓に発現する分子マーカーは、Shh KOの第一咽頭弓の上顎を形成する部分と下顎を形成する部分の近位部、および正中の内側部分で発現低下していたが、下顎を形成する部分の遠位部では発現低下は認められなかった。③Shh KOの第一咽頭弓では、TUNEL法によりアポトーシスの増加が認められた。細胞増殖能は正常だった。④Shh KOの第一咽頭弓では、Fgf8遺伝子とFgf8の下流で機能する遺伝子の発現が低下していた。⑤組織培養した咽頭弓にShhタンパクを添加することにより、Fgf8遺伝子発現が誘導された。

以上の結果から、Shhシグナルは、第一咽頭弓の上顎成分、下顎近位成分、および正中部分 (midline構造) の発生に必要であることが明らかになった。分子機構として、Shhシグナルの機能の少なくとも一部は、正常な咽頭弓の発生に必要な上皮-間葉系シグナル伝達経路で機能するFgf8およびその下流で機能する遺伝子を介し、おもに第一咽頭弓の細胞の生存に必須であることが示唆された。ヒトSHH遺伝子異常は全前脳胞症の原因となることが知られており、本研究から第一咽頭弓の発生異常に起因する無顎症、小顎症などの合併症の発症分子機構についての新たな知見が得られた。

## 論文審査の要旨

第一咽頭弓は顔面・顎の原基となる胎生器官である。Sonic hedgehog (Shh) は多くの器官の発生に必要な分泌タンパクであり、そのノックアウトマウス (Shh KO) では、中枢神経系・顔面・頭頸部を含む多くの器官の発生異常が認められる。本研究では、第一咽頭弓におけるShhの役割について発生分子生物学的手法を用いて解析を行った。Shh KOの第一咽頭弓では、間葉系細胞のアポトーシスにより、上顎成分と下顎成分の近位部、および正中の内側部分が低形成になることが明らかとなり、Fgf8とその下流で機能する遺伝子の発現が低下していた。咽頭弓組織培養では、ShhタンパクによりFgf8の発現が誘導された。これらの結果より、Shhシグナルは、第一咽頭弓の発生に必須であること、主に間葉系細胞の生存因子として働くこと、Fgf8およびその下流標的遺伝子を介して機能すること、が示された。

審査ではShh KOにおける正中構造異常の発生機構について質問され、本研究では第一咽頭弓の形態学的解析のみ行った、詳細な機構については今後の研究課題である、と回答された。続いて、Shh受容体の発現部位、受容体とFgf8の関連について質問された。Shh受容体であるPtc1は、第一咽頭弓の間葉系細胞に存在すること、胚芽や神経系でShhはPtc1を介して間葉系細胞の転写因子Gliを調節すること、Gliはさらに上皮のFgf8発現を調節すること、が知られており、咽頭弓でも同様の経路が推測される、と回答された。次に、第一咽頭弓の低形成の原因が細胞増殖能の低下に起因する可能性について質問され、胎生9.5日ではアポトーシスの増加が認められたが、細胞増殖能の低下はなかった。一方、胎生9.5日以降では、細胞増殖能の低下も報告されており、発生段階によっては細胞増殖能の低下も低形成の成因のひとつである可能性がある、と回答された。今後、アポトーシスの制御に直接関連する遺伝子であるBcl2やBaxの発現について検討することが重要である、との助言がなされた。次いで、ヒトの疾患とShhとの関連について質問があった。ヒトShh遺伝子変異は全前脳胞症、第一咽頭弓の正中部分発生異常であるSolitary median maxillary central incisorなどの原因となること、Shhは小顎症や胸腺の異常を呈するDiGeorge症候群の責任遺伝子の一つであるTbx1の修飾遺伝子として働いている可能性があること、について述べられた。

以上、第一咽頭弓の発生異常に起因する無顎症、小顎症などの先天異常におけるShhの直接的関与とその分子機構の一部を明らかにした点において意義のある研究と評価された。

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 発生・分化生物学 須田 年生  
解剖学 相磯 貞和  
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6月14日