

第84卷第1号  
平成19年  
3月

# 慶應醫學

Journal of The Keio Medical Society

## 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 ……(T1)

## 号外

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

Vol. 84 No. 1  
March 25, 2007

慶應醫學會

講 座

## 早期前立腺癌に対するヨウ素 125 密封小線源療法

慶應義塾大学医学部放射線科学教室

すが わら あき とも しげ まつ なお ゆき  
菅原章友・茂松直之

### ABSTRACT

Prostate cancer is the most common noncutaneous malignancy of men and the second greatest cause of male cancer death in the USA. With the widespread use of prostate-specific antigen (PSA) screening over the past decade, more men are being diagnosed with early-stage, localized prostate cancer. Several effective treatment options are available for patients with early prostate cancer today. Prostate brachytherapy has especially become an accepted treatment option for early prostate cancer in the USA. The use of transrectal ultrasound allows the accurate implantation of radioactive seeds into the prostate. The results of brachytherapy are comparable with those of both radical prostatectomy and external beam radiotherapy. Additionally, prostate brachytherapy has been reported to have lower morbidity than radical prostatectomy or external beam radiotherapy. In Japan, I-125 prostate brachytherapy was started in September 2003 and has rapidly spread throughout the country. It will develop more and more.

**Key Words**：早期前立腺癌，密封小線源療法，ヨウ素 125，シード線源

### はじめに

米国において前立腺癌患者は急増しており、2005 年は新たに 23 万人が前立腺癌に罹患し、3 万人が前立腺癌にて死亡したと推定されている。米国男性における前立腺癌の発生率は皮膚癌を除く悪性腫瘍のなかで 1 位であり、死亡率は肺癌に次いで 2 位である<sup>1)</sup>。また、血清前立腺特異抗原 (PSA) 測定の普及により、早期に発見される前立腺癌の割合が増加している。近年、早期前立腺癌に対する治療法は目ざましい発展を遂げており、治療オプションも多様化している。早期前立腺癌に対する治療方法として、根治的前立腺摘除術が主流であるが、米国では近年、手術症例は減少傾向にある。代わって放射線療法を行う症例が急増している。特に、ヨウ素 125 やパラジウム 103 シード線源を経会陰的に永久挿入する密封小線源療法は、米国では標準的治療として確立されており、年間約 6 万件施行されている。既に良好な長期治療成績と有害事象が少ないことが報告されている。密封小線源療法は、根治的前立腺摘除術と比較して低侵

襲、合併症が少ない、入院期間が短く速やかに社会復帰できるという長所がある。米国では日帰り手術も行われている。

わが国においても生活様式や食生活の欧米化、高齢者人口の増加などにより、前立腺癌患者は急増している。米国でヨウ素 125 やパラジウム 103 シード線源による密封小線源療法の好成績が発表されたことにより、わが国でも治療の導入が望まれていた。数年前より、日本放射線腫瘍学会や日本泌尿器科学会などが法令制定など治療実施に向けた環境の整備を着々と積み重ねていった。その地道な努力が実を結び、2003 年 9 月、ヨウ素 125 シード線源永久挿入による前立腺密封小線源療法がわが国で開始された。以降、本治療が急速に国内に普及し、2006 年 8 月現在までに国内 55 施設で行われている。延べ実施患者数は 3700 例を超えている。慶應義塾大学病院では 2004 年 9 月に開始し、2006 年 9 月までに 76 例施行した。

第1表 前立腺癌のリスク分類

	Low	Intermediate	High
Seattle Risk Group	iPSA ≤ 10.0 Gleason score 2-6 Stage T1a-T2b	iPSA > 10.0 or Gleason score ≥ 7 or Stage ≥ T2c	2 or 3 of intermediate risk factors
Mt. Sinai Risk Group	iPSA ≤ 10.0 Gleason score 2-6 Stage T1a-T2a	iPSA = 10.1 - 20.0 or Gleason score = 7 or Stage = T2b	2 or 3 of intermediate risk factors or Gleason score 8-10 or iPSA > 20.0 or Stage ≥ T2c
D'Amico Risk Group	iPSA ≤ 10.0 Gleason score 2-6 Stage T1c-T2a	iPSA = 10.1-20.0 and/or Gleason score = 7 and/or Stage = T2b	iPSA > 20.0 and/or Gleason score 8-10 and/or Stage = T2c

Abbreviation : iPSA = initial prostate specific antigen.

### ヨウ素 125 シード線源の特性

ヨウ素 125 は放射性同位元素であり、壊変形式は軌道電子捕獲、半減期は 59.4 日である。治療に使用するシード線源は、ヨウ素 125 を銀製短線表面に化学的に結合させ、0.8 mm × 4.5 mm の純チタン製カプセル内に密封したものである。シード 1 個当たりの線源強度は 10-15 MBq 程度であり、崩壊により平均エネルギー 28.5 keV の低エネルギー光子（ガンマ線およびエクソ線）を放出する。ヨウ素 125 の体内における飛程は短く、組織半価層は約 2 cm である。したがって、前立腺内に高線量を投与することができ、前立腺周囲組織では線量を低く抑えることができる。体外へ放出される光子は極わずかであり、周囲の人間が被曝する線量も微量である。

ヨウ素 125 は半減期約 2 ヶ月で放射能が指数関数的に減衰していく。3 半減期間（約 6 ヶ月）で放射能は製造時の 8 分の 1 に減衰する。ヨウ素 125 による密封小線源療法は半年以上の時間をかけて前立腺に処方線量 145 Gy が照射される。したがって、単位時間当たりの吸収線量（線量率）は低く、線源刺入直後で毎時約 7 cGy である。このため、低線量率（low dose rate ; LDR）小線源療法とすることができる。

### 治療適応症例

前立腺癌は予後因子（臨床病期、Gleason score、血清 PSA）によって 3 群にリスク分類される。分類方法は施設によって若干異なる。米国の代表的なリスク分類を示す（第 1 表）。

前立腺密封小線源単独療法の適応は「臨床病期 T2a 以下かつ、Gleason score 6 以下かつ、血清前立腺特異抗原（PSA）≤ 10 ng/ml」（低リスク群）である。「臨床病期 T2b、T2c、または Gleason score 8-10、また

は PSA > 20 ng/ml」（高リスク群）に対しては密封小線源療法に放射線外照射療法を併用する。これら 2 つのリスク群の中間（中間リスク群）に対する治療オプションについてはコンセンサスが得られてなく、個別に評価しなければならない。治療導入して間もない施設では外照射療法併用が望ましいであろう。また、神経周囲浸潤の有無、生検の陽性コア数あるいは、MRI での被膜外浸潤の有無なども考慮して密封小線源療法に放射線外照射療法併用の必要性を決定する。慶應義塾大学病院では低リスク群、中間リスク群に対して密封小線源単独療法を行っている。高リスク群に対しては他の治療法を選択している。

臨床除外項目として、平均余命 5 年未満、経尿道的前立腺切除術（TURP）による大きな組織欠損、容認し難い手術リスク、遠隔転移が挙げられる。

前立腺小線源療法の相対禁忌として、著明な中葉肥大、骨盤照射の既往、国際前立腺症状スコア（IPSS）が高値、複数の骨盤内手術の既往、創傷治療が問題となるような重度糖尿病、経尿道的前立腺切除術（TURP）の既往、前立腺体積が 40 cc 以上、中葉肥大、生検にて精囊のコア陽性が挙げられる<sup>2)</sup>。

### 術前治療計画

線源留置術を行う約 1 ヶ月前に経直腸超音波検査（TRUS）による volume study を行う。その際、線源留置術と同様の碎石位をとる。麻酔や浣腸などの前処置は行っていない。尿道の位置を同定するために尿道カテーテルを挿入留置し、カテーテル内に気泡化したジェルを注入する。空気アーチファクトを取り除くために、ネラトンチューブで直腸内の排ガスを行う。直腸プローベを挿入し、撮像を行う。前立腺の超音波画像を前立腺底部より 1 cm 頭側から恥骨弓レベルまで 5 mm 間隔で撮像し、治療計画用コンピュータに記録する。

各横断像を詳細に検討し、前立腺内石灰化によるアーチファクトの有無や尿道（前立腺部）の走行、恥骨弓による穿刺の障害の有無、前立腺体積を確認する。そして線源留置術の適応を最終的に決定する。前立腺内石灰化によるアーチファクトが著明な場合、線源留置術の際に外套針やシード線源の位置を超音波画像で確認することは困難である。左右非対称な前立腺で尿道が左右方向に斜走しているような場合、尿道を避けつつ満足な線源配置を計画することは困難である。前立腺体積が大きい場合、穿刺が恥骨弓により困難となる恐れがある。これは経会陰的に前立腺へ外套針を穿刺する際、外套針の進行が恥骨弓に妨げられてしまう現象である。大きな前立腺だけでなく、狭小な恥骨弓でも認められる。恥骨弓の形状および前立腺の形状・体積には個人差があるため、恥骨弓による障害が起こる可能性は患者ごとに検討する必要がある。また、前立腺体積が 40 cc を大きく超えた状態では、恥骨弓による障害以外に下記に述べる法令の問題により、線源留置術の適応に乏しい。密封小線源療法 of 適応外と判断された場合、本治療を断念して放射線外照射療法や外科的手術療法を考慮する。前立腺体積 40 cc 以上、または恥骨弓による障害を起こす可能性がある場合には、内分泌療法により前立腺体積を十分縮小してから、密封小線源療法を行う。

超音波各横断像を検討した結果、線源留置術の適応と判断したら、治療計画ソフトを使用して術前治療計画を行う（第 1 図）。まず、超音波横断像上に前立腺、尿道、直腸の輪郭を描画する。これらを 3 次元的に解析して、線源配置を計画する。肉眼的腫瘍体積（Gross Tumor Volume ; GTV）は前立腺全体とする。さらに前立腺の外側に 3-5 mm の治療マージンを加えたものを計画標的体積（Planning Target Volume ; PTV）とする。治療マージンを加える理由は微小被膜外浸潤の可能性を考慮するためである。PTV の辺縁線量が処方線量（145 Gy）となるように線源配置を計画する。また、前立腺、尿道、直腸について線量容積曲線（Dose-Volume Histogram ; DVH）を作成する。DVH から治療成績や有害事象を予測するための治療パラメータを算出する。

代表的な治療パラメータである V100 および D90 は生化学的非再発率を予測する因子である。V100（%）は処方線量の 100% 等線量曲線で囲まれた前立腺体積の割合と定義される。D90 (Gy) は前立腺体積の 90% に投与された線量と定義される。諸家の報告によると、術後線量計算にて V100 ≥ 90（%）、D90 ≥ 140 (Gy) であれば、良好な生化学的非再発率が期待できる。また、V100 値

と D90 値とは強い相関関係があることが知られている。われわれは V100 ≥ 95%，140Gy ≤ D90 ≤ 180 Gy を満たすように線源配置計画を行っている。さらに、直腸および尿道が過線量とならないように線源配置計画を行う。これは直腸および尿道の重篤な有害事象を回避するためである。

線源配置計画を終えたら治療に必要な線源強度およびシード個数を算出し、発注する。ヨウ素 125 シード線源は海外で製造されるため、発注してから線源が納入されるのに最低 2 週間を要する。

## 線源留置術

線源留置術は麻酔下にて碎石位で行う。術前の volume study と同様に、尿道カテーテルを挿入留置し、カテーテル内に気泡化ジェルを注入する。ネラトントチューブを使用し、直腸内を排ガスする。直腸プローベを挿入し、リアルタイム画像と術前計画画像とが一致するようにプローベ角度を調整する。次に超音波ガイド下および X 線透視下にて会陰部より外套針を穿刺する（第 2 図）。続いて Mick 式アプリーケータを用いてヨウ素 125 シード線源を 1 個ずつ留置していく（第 3 図）。穿刺する外套針は平均 25 本、留置するシード個数は平均 80 個である。すべての行程を終えるのにおよそ 1 時間半～2 時間要する。

## 術後管理

線源留置術後、患者は線源の脱落に備えて、「一時管理区域とした病室」に最低 1 日間の入院が義務づけられている。退出基準を満たしている場合、術後 1 日目には管理区域が解除され、病室から自由に出ることができる。術後 1 日目に胸部・腹部単純 X 線写真を撮影し、前立腺に留置された線源個数の確認や移動線源の有無の確認を行う（第 4 図）。慶應義塾大学病院では、術後 2 日目に退院を許可している。

## 術後線量評価

線源留置術の質を評価するために、骨盤 CT 画像による術後線量計算を行うことが推奨されている。術後数週間、外套針穿刺による内出血等の影響で前立腺は術前体積の 1.5 倍程度の大きさまで腫大する。前立腺が腫大した状態では、前立腺や直腸の線量を正しく算出することはできない。前立腺の浮腫が改善し術前体積まで戻ると

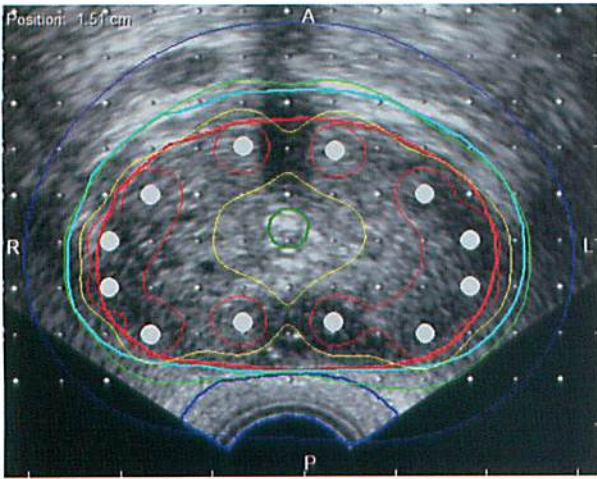


図1 術前計画超音波横断像



図4 術後骨盤単純 X 線写真

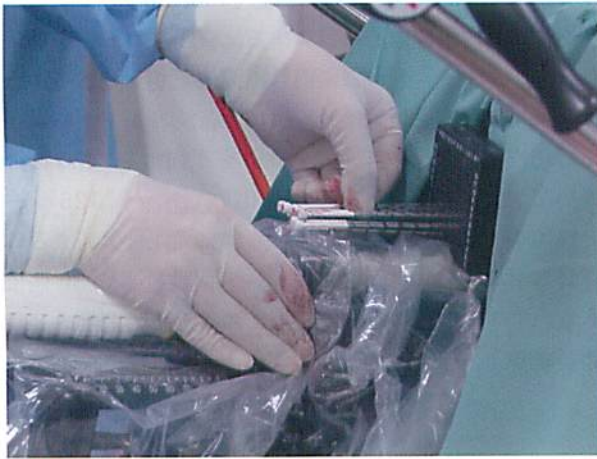


図2 外套針穿刺

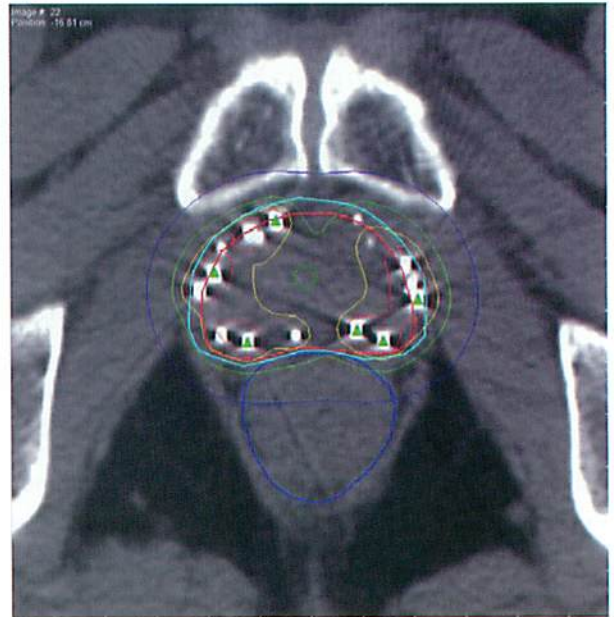


図5 術後骨盤 CT 画像による線量計算



図3 線源留置

に約1月かかるといわれており、慶應義塾大学病院では、術後約1ヶ月目に骨盤CT検査を行うようにしている。

線量計算の方法は、まず、CT画像を治療計画用コンピュータに取得する。CT画像上に前立腺、直腸、尿道の輪郭を描画する。シード線源はCT画像上、高吸収陰影として描出される。この高吸収陰影を1個ずつ同定して、留置したすべてのシード線源の配置をコンピュータに読み込む(第5図)。そして、前立腺、直腸、尿道の線量容積曲線(DVH)を作成し、治療パラメータを算出する。上述したように術後線量計算にて、治療パラメータであるD90およびV100が、D90 $\geq$ 140 Gy、V100 $\geq$ 90%を満たせば、良好な治療成績が期待できる。

### 治療成績

わが国でヨウ素 125 による前立腺密封小線源療法が開始されてからまだ3年であり、長期治療成績の報告はされていない。米国における長期治療成績について述べる。

低リスク群(Gleason score $\leq$ 6, PSA $\leq$ 10 ng/ml, 臨床病期 T2b 以下)に対する密封小線源単独療法の生化学的非再発率は根治的放射線外照射療法、根治的前立腺摘除術と比較して同等である<sup>3, 9)</sup>。5年~10年生化学的非再発率は87%~96%と良好な結果が報告されている<sup>5-13)</sup>。

中間リスク群(Gleason score $\geq$ 7, PSA $>$ 10 ng/ml, 臨床病期 $\geq$ T2cのうち1項目を満たす)に対する密封小線源単独療法について、米国における初期経験では十分な治療成績は得られなかった<sup>3, 14)</sup>。Brachmanらの報告によると、密封小線源単独療法の5年生化学的非再発率は、術前血清PSA値10 ng/ml以上20 ng/ml以下の群では53%、Gleason score 7の群では28%であった<sup>14)</sup>。D'Amicoらの報告によると、パラジウム 103 密封小線源単独療法の5年生化学的非再発率は、中間リスク群では35%であった<sup>3)</sup>。そこで、中間リスク群に対しては密封小線源療法に放射線外照射療法を併用することが推奨された。その結果、治療成績の改善が得られた。Merrickらは、中間リスク群で内分泌療法未施行の患者に対する外照射療法併用小線源療法の6年生化学的非再発率は97%であったと報告している<sup>15)</sup>。しかし、近年では線源留置技術が著しく向上し、密封小線源単独療法にても、十分な治療結果が得られたと報告されている。Blaskoらはパラジウム 103 による密封小線源単独療法にて、9年生化学的非再発率は82%であったと報告している。また、中間リスク群患者に対して外照射療法併

用密封小線源療法を施行した結果、密封小線源単独療法と比較して、5年生化学的非再発率の有意な増加は認められず、外照射療法併用のメリットが見出せなかったと報告している<sup>16)</sup>。

高リスク群(Gleason score $\geq$ 7, PSA $\geq$ 10 ng/ml, 臨床病期 $\geq$ T2cのうち2または3項目を満たす)に対する密封小線源単独療法について、米国における初期経験は惨憺たる結果であった。D'Amicoらの報告によると、パラジウム 103 密封小線源単独療法の5年生化学的非再発率は、高リスク群では外挿値0%であった<sup>3)</sup>。しかし近年、線源留置技術の向上により比較的満足な結果が報告されている。Dattoliらは、外照射療法併用パラジウム 103 密封小線源療法の5年生化学的非再発率は76%であったと報告している<sup>17)</sup>。Merrickらは、高リスク群で内分泌療法未施行の患者に対する外照射療法併用小線源療法の6年生化学的非再発率は80%であったと報告している<sup>18)</sup>。さらに術前血清PSA値20 ng/ml以上の高リスク群患者に対するパラジウム 103 密封小線源単独療法で9年生化学的非再発率が65%であったと報告されている<sup>7)</sup>。本邦ではパラジウム 103 は医療器具として認可されておらず、使用することはできない。

### アジュバント内分泌療法

中間リスク群および高リスク群に対しては、密封小線源療法に内分泌療法を併用することがしばしば行われる。内分泌療法併用の有用性を示唆する結果が報告されている。しかし、内分泌療法併用の有用性は無作為化試験によって証明されていない。

Leeらの報告によると、中間リスク群および高リスク群に対する密封小線源単独療法において、内分泌療法併用は最も重要な予後因子であった<sup>19)</sup>。しかし、投与線量で層別化すると、低線量(ヨウ素 125 ではD90 $\leq$ 140 Gy, パラジウム 103 ではD90 $\leq$ 100 Gy)投与群では内分泌療法併用の有用性は認められたが、高線量(ヨウ素 125 ではD90 $>$ 140 Gy, パラジウム 103 ではD90 $>$ 100 Gy)投与群では、内分泌療法併用の有用性は認められなかった。つまり、良好な線量分布が得られた群では、内分泌療法併用の意義は乏しかったのである。

Potterらは620例の後ろ向きマッチドペア解析を行ったところ、すべてのリスク群、Gleason score, 術前血清PSA値、臨床病期に対して、密封小線源療法に内分泌療法を併用することの有用性は認められなかったと報告している<sup>20)</sup>。

Merrick らの報告によると、中間リスク群では、内分泌療法併用によって生化学的非再発率の改善は得られなかった。高リスク群では、内分泌療法併用によって生化学的非再発率の改善が得られた<sup>9)</sup>。つまり、高リスク群に対する内分泌療法併用の意義が認められたのである。

## 外照射療法併用

密封小線源療法に外照射療法を併用することの理論的根拠として、前立腺近傍組織の線量を増加できること、前立腺内腫瘍の線量増加が得られること、線源留置ミス等による不十分な線量分布を補えることが挙げられる。治療初期の頃は、Gleason score 7 以上、術前 PSA 値 10 ng/ml 以上、臨床病期 T2c 以上に対しては密封小線源療法に外照射療法を併用することで合意が得られていた。しかし、上述したように血清 PSA 値 10 ng/ml 以上や Gleason score 7 以上でも、密封小線源単独療法で良好な治療結果が得られたと報告されるようになり、外照射療法併用の有用性は疑問視されるようになった<sup>7, 12)</sup>。米国では中間リスク群に対する外照射療法併用の意義を確かめるために、前向き無作為化試験が進行している。

## 有害事象

急性期直腸有害事象として、頻便や直腸・肛門痛を認める。急性期尿路有害事象として、頻尿、尿線狭小化、尿意切迫、夜間多尿、排尿時痛が認められる。これらの症状は治療2週目頃から出現し、1ヶ月目-3ヶ月目頃、症状はピークとなる。1-1.5年で元の状態に戻る。急性期の排尿障害に対しては $\alpha$ ブロッカー投与が有効である。

晩期直腸有害事象として、治療後6-18か月目に直腸出血が2-10%起こると報告されている。直腸出血は直腸の過線量が主因であるが、その他に個々の体質によるもの、糖尿病、微小血管障害も影響している。また、直腸潰瘍も認められる。直腸に瘻孔を形成し、人工肛門を造設した症例も報告されている。尿道に高線量が照射された場合、晩期尿路有害事象として尿道狭窄や表在性尿道壊死が生じる。

## 線源移動

前立腺周囲には静脈叢が発達しており、前立腺被膜外へ留置されたシード線源は静脈内に迷入することがしばしばある。

しばしばある。

1991年にSteinfeldら<sup>21)</sup>が前立腺密封小線源療法後の肺への線源迷入を初めて報告した。以来、多施設から線源迷入および発生頻度についてさまざまな報告がなされている<sup>22)</sup>。諸家の報告によれば、1症例当たりの迷入線源個数は2、3個以内のことが多く、照射線量に与える影響はわずかである。しかし、肺へ多数の線源が迷入し、後日線源の再挿入を行った報告もある<sup>23)</sup>。

肺への線源迷入の機序としては、前立腺被膜外に留置された線源が前立腺周囲静脈叢へ入り、右心系を介して肺へ移動すると考えられている。肺への線源迷入による呼吸器症状の出現は報告されていない。

## 法令関係

前立腺密封小線源療法を行う際、遵守すべき法令について熟知し、十分配慮する必要がある。その重要な点について述べる。

### 1) 退出基準について

国際放射線防護委員会 (ICRP) は公衆被曝に対する線量限度として1年間につき1 mSv を勧告している。この勧告に基づいて、わが国でも「診療用放射線照射器具を永久的に挿入された患者の退出に関する指針」(医薬安第0313001号)が厚生労働省より出された。それによると、医療法に基づいて診療用放射線照射器具としてヨウ素125シードを永久的に前立腺に挿入された患者が病院内の診療用放射線照射器具使用室あるいは放射線治療病室等から退出する場合には、以下の(1)、(2)いずれかの基準を満たさなければならない。

(1) 適用量あるいは減衰を考慮した体内残存放射能が1300 MBq を超えないこと。

(2) 患者の体表面から1 m 離れた地点で測定された1 cm 線量当量率が1.8  $\mu$ Sv 毎時を超えないこと。

(1) の退出基準を満たすかどうかは術前に知ることができる。われわれの経験によると、前立腺体積が40 cc 以下であれば、投与する放射能を1300 MBq 以下に抑えることができる。前立腺体積が40 cc を大きく超えた場合、1300 MBq 以上の放射能を投与する必要がある。(1) の退出基準を満たすまで数日要する。たとえば、総放射能1400 MBq を投与した場合、線源強度が減衰して体内残存放射能が1300 MBq 以下となるのは術後7日目である。一方、(2) の退出基準が満たされる術後日数は術前には分からない。患者の体表面から1 m 離れた点における1 cm 線量当量は、線源刺入後に

電離箱式サーベイメータ等を使用して実際に測定しない限り知る方法はない。また、測定値は患者の体形に大きく依存する。肥満体形の患者はシード線源から放出される光子の大部分が体内組織に吸収されてしまい、体外へ放出される光子は僅かであろう。反対に痩せた体形の患者の場合、体外へ放出される光子は多いであろう。

便宜性では(2)の退出基準より(1)の退出基準ほうが優れている。われわれは、(1)の退出基準にしたがって、投与する放射能を1300 MBq以下としている。

## 2) 周囲の人の放射線防護

退院後の日常生活において、患者周囲の人々(家族、介護者、職場の同僚など)の放射線障害を防止するための注意が必要である。周囲の人々への被曝を抑えるために日常生活の細かな注意点について、患者に説明・指導している。また、日常生活の注意事項を記載した患者カードを1年間、常時携帯させている。

術直後に前立腺からシード線源が脱落し、尿中に排泄されることがある。その脱落線源に備えるため術後1日の入院(管理区域とした一般病室)が義務づけられている。退院後も脱落線源が尿中に排泄されることがまれにある。もし、尿中に排泄された脱落線源を発見したら、直接手で触らず、スプーン等で拾い上げ、瓶などに密閉して速やかに治療担当医に届けるよう、患者に文書および口頭で説明する。

## 3) 手術

治療から1年以内に何らかの疾患で手術を受ける場合、注意が必要である。患者には実施医療機関の治療担当医の氏名および連絡先を明記した患者カードを常時携帯させる。また、手術を実施する医療機関の担当医に密封小線源療法を行った旨を知らせる。

シード線源から放出される光子のエネルギーは低いので、光子のほとんどが患者の体内に吸収されてしまう。挿入した部位(骨盤部)周囲を切開しない限り、体外へ放出される光子はわずかである。したがって、手術の際はシード線源挿入部位を明らかにして、避けるようにする。

## 4) 死亡時の対応

線源留置術から1年以内に患者が死亡した場合、(死因の如何にかかわらず)火葬に付す前に剖検にて(前立腺ごと)シード線源を摘出し、回収することが義務づけられている。これについては治療前に患者や家族の方に説明し、同意を文書で得ておく必要がある。また、本治

療を受けたことが第三者に分かるように実施医療機関の治療担当医の氏名および連絡先を明記した患者カードを1年間、常時携帯するよう患者に指導する。もし1年以内に死亡した場合、実施医療機関に早急に連絡するよう家族に指導する。死亡の連絡を受けた場合、治療担当医は家族や患者が搬送されている病院の医師と密接な連絡をとり、速やかに対応することが重要である。2006年8月の時点で、わが国における治療後1年以内の死亡は12例報告されている。

## おわりに

前立腺密封小線源療法は、米国では15年以上の歴史があり、標準的治療の地位を確立している。2003年9月、わが国でも開始されたが、今後ますます国内に普及していくと思われる。慶應義塾大学病院では2年間で76例施行した。周術期における大きな合併症はなく、術後の有害事象も許容範囲内である。

わが国で前立腺密封小線源療法が定着するためには、法令を遵守して安全に行うことが大切である。

## 文 献

- 1) Cooperberg MR, Moul JW and Carroll PR : The changing face of prostate cancer. *J Clin Oncol* 23 : 8146-51, 2005
- 2) Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P and Nath R : American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44 : 789-99, 1999
- 3) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ et al. : Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama* 280 : 969-74, 1998
- 4) Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, Raben A, Hollister T, Wolfe T, Grann A, Gaudin P, Fuks Z and Leibel S A : Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 17 : 517-22, 1999
- 5) Blasko JC, Wallner K, Grimm PD and Ragde H : Prostate specific antigen based disease control following ultrasound guided 125iodine implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. *J Urol* 154 : 1096-9, 1995



- 6) Merrick GS, Butler WM, Lief JH and Galbreath RW : Five-year biochemical outcome after prostate brachytherapy for hormone-naive men < or = 62 years of age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50 : 1253-7, 2001
- 7) Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE, Badiozamani KR, Hoak D and Cavanagh W : Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46 : 839-50, 2000
- 8) Critz FA, Williams WH, Levinson AK, Benton JB, Holladay CT and Schnell FJ, Jr. : Simultaneous irradiation for prostate cancer : intermediate results with modern techniques. *J Urol* 164 : 738-41 ; discussion 741-3, 2000
- 9) Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW and Lief JH : Five-year biochemical outcome following permanent interstitial brachytherapy for clinical T1-T3 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51 : 41-8, 2001
- 10) Potters L, Cha C, Oshinsky G, Venkatraman E, Zelefsky M and Leibel S : Risk profiles to predict PSA relapse-free survival for patients undergoing permanent prostate brachytherapy. *Cancer J Sci Am* 5 : 301-6, 1999
- 11) Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A, Matthews S and Wallner KE : Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47 : 1261-6, 2000
- 12) Ragde H, Blasko JC, Grimm PD, Kenny GM, Sylvester JE, Hoak DC, Landin K and Cavanagh W : Interstitial iodine-125 radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 80 : 442-53, 1997
- 13) Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM and Cavanagh W : 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51 : 31-40, 2001
- 14) Brachman DG, Thomas T, Hilbe J and Beyer DC : Failure-free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumors in 2222 patients : results from a single practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48 : 111-7, 2000
- 15) Merrick GS, Butler WM, Lief JH, Galbreath RW and Adamovich E : Biochemical outcome for hormone-naive intermediate-risk prostate cancer managed with permanent interstitial brachytherapy and supplemental external beam radiation. *Brachytherapy* 1 : 95-101, 2002
- 16) Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE and Cavanagh W : The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiother Oncol* 57 : 273-8, 2000
- 17) Dattoli M, Wallner K, True L, Sorace R, Koval J, Cash J, Acosta R, Biswas M, Binder M, Sullivan B et al. : Prognostic role of serum prostatic acid phosphatase for 103Pd-based radiation for prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45 : 853-6, 1999
- 18) Merrick GS, Butler WM, Lief JH, Galbreath RW and Adamovich E : Biochemical outcome for hormone-naive patients with high-risk prostate cancer managed with permanent interstitial brachytherapy and supplemental external-beam radiation. *Cancer J* 8 : 322-7, 2002
- 19) Lee LN, Stock RG and Stone NN : Role of hormonal therapy in the management of intermediate- to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52 : 444-52, 2002
- 20) Potters L, Torre T, Ashley R and Leibel S : Examining the role of neoadjuvant androgen deprivation in patients undergoing prostate brachytherapy. *J Clin Oncol* 18 : 1187-92, 2000
- 21) Steinfeld AD, Donahue BR and Plaine L : Pulmonary embolization of iodine-125 seeds following prostate implantation. *Urology* 37 : 149-50, 1991
- 22) Merrick GS, Butler WM, Dorsey AT, Lief JH and Benson ML : Seed fixity in the prostate/periprostatic region following brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46 : 215-20, 2000
- 23) Di Muzio N, Longobardi B, Losa A, Mangili P, Nava LD, Rigatti P, Calandrino R, Villa E and Guazzoni G : Seed migration in prostate brachytherapy : a re-implant case report. *Br J Radiol* 76 : 913-5, 2003

講 座

腹部外傷の手術術式に関する臨床的検討

済生会神奈川県病院救急部

きたの みつひで  
北野光秀

Key Words : 腹部外傷, 肝切除, 尿管再建, 腹腔鏡

はじめに

昭和30年代後半の高度成長の社会情勢のもとで、交通外傷患者が激増したため、昭和40年8月、済生会神奈川県病院に本邦初の交通救急センターが開設された。当時、救急医療を主眼とした施設はなく、交通外傷を対象とした救急センターの発足は極めてユニークであるとして全国から注目された。しかし、外傷診療、なかでも腹部外傷に関しては本邦ではまとまった報告やガイドラインのような診療指針はまだなく、手術方法に関しても手探りの状態であった。そこで当院では腹部外傷の手術術式に関して、従来の外科手技を基礎として、海外で報告された術式を参考に診療を開始した。以後、我々はこれらの術式を改良し、また original のいくつかの術式を開発し、積極的に診断・治療に応用していった。本稿では、腹部外傷に対する手術術式に関する現況を述べ、当院にて改良・開発していった術式とその成績について報告する。

I 重度肝損傷に対する肝切除術

1970年代、肝腫瘍に対する肝切除術の成功から、欧米の多くの外科医が重症肝損傷に対しても肝切除術を応用していった。しかし、その成績は惨澹たるもので、死亡率は40%を越え<sup>1, 2)</sup>肝切除は積極的に施行すべき術式から除外された。以後、肝縫合やhepatotomyなどが施行されるようになり、肝切除は壊死部分だけを切除するResectional Debridement (図1)がその中心となった<sup>3)</sup>。一方、第2次世界大戦中に戦場で採用された肝損傷に対するガーゼパッキングという手法が、1990年代に入り再び脚光をあびた。ダメージコントロール surgery という治療戦略の一環としてである。ダメージ

コントロール surgery<sup>4, 5)</sup>は、全身状態の悪い外傷患者に対して肝損傷などの腹腔内臓器出血に対していきなり definitive な治療をするのではなく、ガーゼパッキング (図2)などで一時止血をおこない全身状態を改善してから再開腹するという治療戦略である。Asensioら<sup>6)</sup>は、集学的アプローチとして、重症肝損傷にはまずパッキングをおこない、その後経カテーテルの動脈塞栓術で動脈性出血を止血、さらに肝合併症に対してIVRで治療するという方法で死亡率が14%に減少したと報告した。

一方、軽症の肝損傷は保存的に治療されることが多いが、重症肝損傷でも保存的治療は成功している。しかし、重症の肝破裂に保存的治療を開始し、その後、腹腔内出血から循環が不安定となり手術に追い込まれた症例の予後は悪い。Malhotra<sup>7)</sup>は、Grade IVとVの重症肝損傷88例に保存的治療をおこない15例が手術となり、肝損傷が原因の開腹例20例では6例(30%)が死亡したと報告した。このように重症の肝損傷に対して、さしあたり保存的に治療をおこない循環動態が悪化してから開腹する治療法は適当ではない。

収縮期血圧90 mmHg未滿を循環不安定とすることが多いが、通常、腹腔内に出血が始まっても、1500 ml以上出血しないと血圧90 mmHg未滿にはならない。したがって、循環不安定を肝損傷の開腹適応とすると、腹腔内出血はすでに1500 mlを超えており、それから手術室へ移送するとさらに20~30分かかり、開腹時にはすでに3000 ml近くの出血量となる可能性がある。出血量3000 ml以上ではdeep shockになっており多部位損傷の重症外傷患者では血液凝固障害に陥る。そこで著者らは、循環不安定に陥る前に、腹腔内の活動性出血を検知し、繰り返し施行するエコーやCT検査で出血量が増加しているときは肝切除などの確実な止血法をおこなう方針とした。これは肝損傷に限らず、脾損傷や

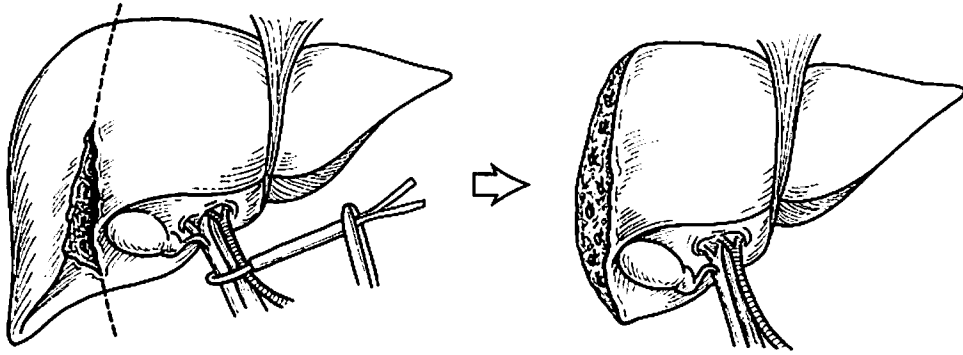


図1 肝損傷に対する Resectional Debridement 裂創部を利用して壊死部分を切除

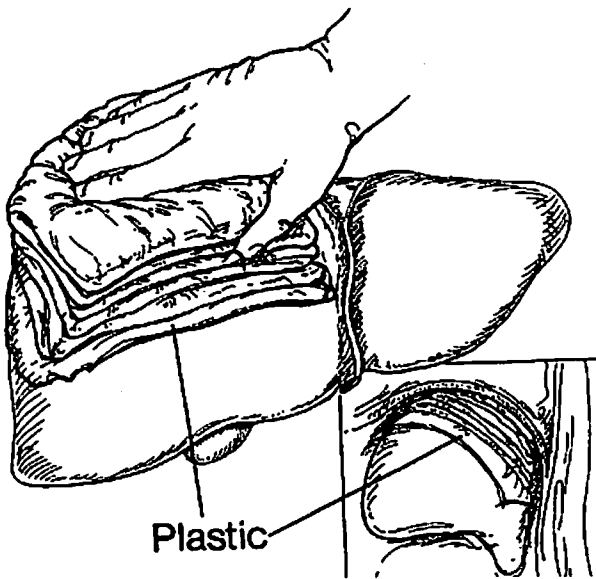


図2 重症肝損傷に対するガーゼパッキング

腸間膜損傷からの腹腔内出血にもあてはまり、同様の開腹適応としている。

肝損傷からの活動性出血の出血源となるのは、肝動脈だけでなく門脈と肝静脈がある。最近、多くの救命救急センターで常用されている経カテーテル的動脈塞栓術は動脈からの出血を止血するには有効な方法であるが、門脈や肝静脈からの出血を止めることはできない。したがって、CT検査で破裂部が肝静脈本幹まで達している患者で腹腔内出血量の多い場合は、肝静脈損傷を合併している可能性があり特別な注意が必要である。このような患者では一見循環動態が安定していても、体動時に損傷を受けた肝静脈部から再出血し、急速に状態が悪化する可能性がある。

以上の観点から、著者らは重度肝損傷に対する手術適応として、循環が不安定以外に、1) 腹腔内出血量が明

らかに増加する症例と、2) CTで肝破裂部が下大静脈・肝静脈まで達し中等量以上の腹腔内出血のある症例も開腹適応とした。さらに手術術式も、1) 重度肝損傷は壊死肝組織を伴うことから壊死部を切除する必要がある、2) 肝破裂部の深部からの出血は肝切除を施行することによって確実に止血することができるとの観点から、肝葉切除を重症肝損傷の中心術式とした<sup>9)</sup>。海外ではオーストラリアの肝胆道外科医らが、著者らと同様の観点から肝損傷に対して解剖学的肝切除を37例に施行し死亡率8.7%という極めて良好な成績を報告した<sup>9)</sup>。しかし、かれらの肝損傷の多くは他病院からの開腹後の転院例で、直搬送例での肝切除の安全性に関しては依然不明であった。

著者らは過去12年間に鈍的重度肝損傷(IIIb)17例に対して肝葉切除を施行した。手術適応は循環不安定が10例と最も多く、うち3例は当初循環動態が安定していたが経過観察中にショックとなり手術適応となった。他の7例の開腹適応は、循環は安定していたが腹腔内出血量が増加したため開腹となった症例が4例、CTで肝破裂部がIVC・HVまで達し中等量以上の腹腔内出血のあったため開腹となった症例が2例、膵管損傷合併が1例であった。手術術式は、右葉切除が12例と最も多く、左葉切除4例、後区域切除1例であった。肝静脈・下大静脈損傷の合併は8例で全例直接縫合止血を施行している。

術後死亡例は2例(12%)と米国の肝葉切除の報告と比べると良好であった。循環動態が安定している7例では死亡例はなく、ショック症例も、循環動態は当初安定しており救急外来で不安定となった症例が大半をしめている。死亡例の2例はいずれも輸液に反応しない(Non-responder)重症ショック例で骨盤骨折を合併しており大量出血から死亡した。このように、重症肝損傷といえども適応を選択し早期に手術を施行すれば安全に

肝葉切除がおこない得ることが示された。しかし、急速に循環が破綻していく Non-responder の重度肝損傷に対する肝切除例では死亡例もあり、その適応・術式に関しては今後の検討が必要である。

このような Non-responder 肝損傷のなかでもとりわけ重篤な症例、すなわち開腹時すでに血液凝固障害に陥っている患者では、著者らも米国の外傷外科医と同様、肝切除は施行せずガーゼパッキング (Damage control surgery) をおこなってきた。現在まで IIIb 型肝損傷 6 例に施行したが、来院時の収縮期血圧は 57 mmHg (45~70) と、全例、重篤なショック症例であった<sup>5)</sup>。5 例が開腹後そのまま肝周囲ガーゼパッキングを、1 例は肝切除後にパッキングをおこなったが、3 例 (50%) が出血死した。Asensio ら<sup>10)</sup>も 103 例の重症肝損傷の手術例を分析したが、死亡率は 57% と高くガーゼパッキングが生存に寄与する因子とはならなかったと報告した。

このようにガーゼパッキングは超重症例に応用される手技であり、現時点では、ある程度術後成績の悪さは致し方ない。しかし、肝切除が十分施行可能な状態でありながら、簡便だからといってパッキングを濫用することは厳に戒めなければならない。パッキングでは太い血管からの出血を止めることはできないし損傷肝組織が有効な圧迫の妨げとなることもある。パッキングで肝からの止血が確実にできていない状態のまま閉腹すると、腹腔内圧が上昇し呼吸循環不全 (Abdominal compartment syndrome; ACS) に陥り、最終的には死に至る。この ACS はパッキングを併用した Damage control surgery で最も危惧される合併症で、これを避けるために、パッキングや腸管の浮腫で腹腔内容積の増加した症例では、無理に閉腹せず腹壁を開放したまま管理する<sup>11)</sup>。腹壁開放創の管理は集中治療の進歩した現代ではさほど難しいことではないが、問題は出血源のコントロールである。パッキング直後の経カテーテル的動脈塞栓術<sup>6)</sup>は有効な止血手段のひとつであるが、血液凝固障害の発生した重症外傷患者での止血効果は不明で今後の研究課題である。

## II 脾損傷に対する脾管再建術式

脾損傷には脾被膜下損傷や血腫のような軽症の脾損傷から、脾実質の裂傷のある重症脾損傷までさまざまな形態があるが、一番問題となるのが主脾管に損傷や断裂を伴う脾管損傷である。脾挫傷でも明らかな脾管損傷がなければ保存的治療が可能であるし、開腹症例で脾管損傷

のない脾挫傷に対してはドレナージ術が基本となる<sup>12)</sup>。脾管損傷にはいろいろな術式が考案されているが、脾管損傷とともに脾実質に高度の損傷があれば損傷脾組織を切除せざるをえない。脾体部や尾部の損傷なら尾側脾切除<sup>13)</sup>、頭部の高度の損傷では脾頭十二指腸切除術<sup>14)</sup>の適応となる。

一方、脾管損傷の中には、腹部を強く圧迫され脊椎との間で脾体部が真二つに割れるという損傷形態も多い。この受傷機転では脾実質の損傷は高度ではないので、切除する必要はなく脾温存術式が採用される。脾管損傷に対する脾温存術式として、Letton & Wilson 手術 (図 3) が行われることが多い。Letton & Wilson 手術は脾断裂部の十二指腸側は縫合閉鎖して尾側の脾断端は脾空腸吻合を行う方法である。尾側脾組織を温存する方法ではあるが、手技が煩雑で脾腸吻合部の縫合不全の発生することがあり、この点が本術式の弱点となった。したがって米国では、たとえ尾側の脾組織が正常でも、同部を温存せず切除してしまう尾側脾切除が主流となった<sup>15)</sup>。

著者らは尾側脾組織を温存しかつ生理学的に戻す主脾管再建術<sup>16)</sup>を基本術式としている。脾管再建術は Pellegrini<sup>17)</sup>や Martin ら<sup>18)</sup>が 1960 年代に最初に報告したが、以来、ほとんど試行されていない。むしろ、彼らの急性期の脾管修復の成功にもかかわらず、他の研究者は脾管修復術に異議を申し立てた。Balasegaram は脾管損傷 4 例に対して脾管ステントを用いない脾管修復を試みたが、2 例が脾炎と出血から死亡した。かれは重症多部位損傷のある患者には、この手術があまりにも難しく時間がかかるため、この治療法を断念し<sup>19)</sup>、北米のほとんどの外傷外科医もこの見解を支持した。

著者らは主脾管内にステントチューブをいれ脾管同士を確実に縫合すれば治癒するとの見解から主脾管再建術を 1980 年代から施行している。著者らの方法は Martin らの方法<sup>18)</sup>を基礎としているが、著者らは、脾管脾管吻合は糸針を脾管だけかけるのではなく脾実質も含めて糸針をかけることに重点をおいている。脾管後壁より開始する。5-0 プロリン糸を近位、遠位の脾管断端にそれぞれ内外へとかけておきモスキートでとめておく。上下前後壁と 4 針かける (図 4)。脾管ステントとしてアトムチューブをいれ後壁の糸から結紮し、脾管吻合を終える。ついで脾実質の吻合に移る。縫合は前壁から開始する。4-0 プロリンを用い結節縫合する。前壁の吻合が終了して脾臓を頭側に反転して後壁の縫合を行う。シリコンドレーンを Winslow 孔に、そしてペンローズドレーンを脾縫合部の前後に挟むように挿入する。

著者らは 1980 年より、脾管損傷患者に主脾管再建手

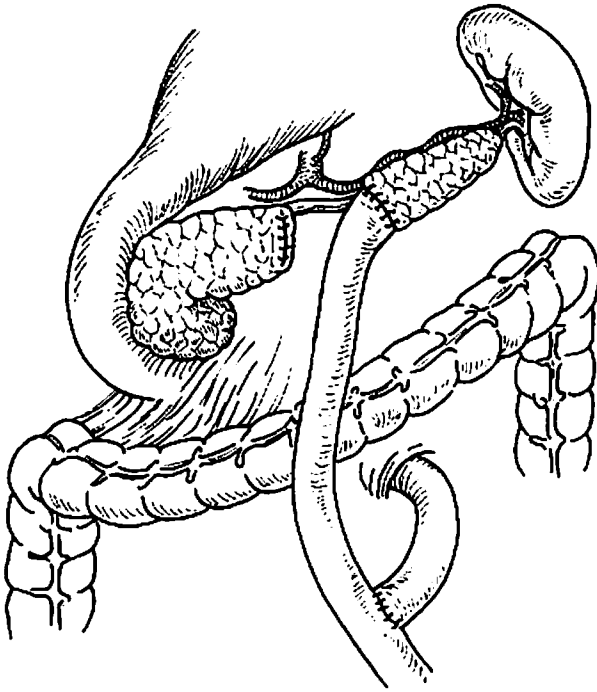


図3 膵断裂に対する Letton & Wilson 手術

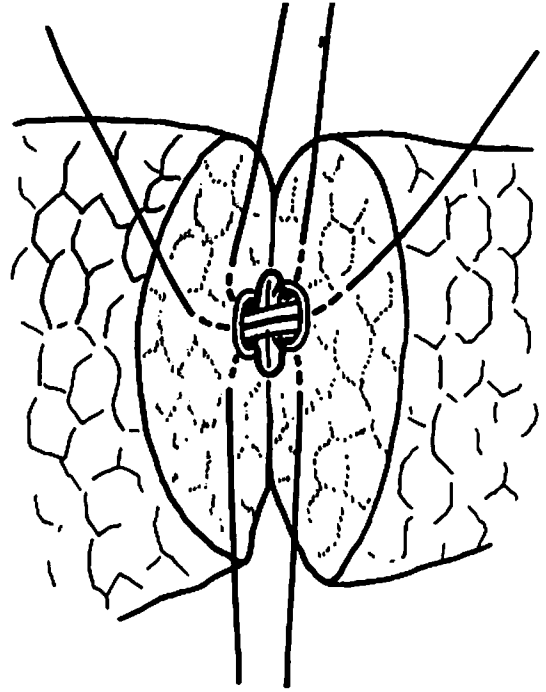


図4 膵管損傷に対する膵管再建手術膵管に4針糸針をかけたところ

術を連続 10 例に施行した。膵管再建群の手術時間は 200 分 (134~287 分) と、尾側膵切除群 (7 例) 139 分に比較して時間はかかるものの、術中出血量・輸血量は同等であった。膵損傷では、手術後に膵実質損傷や手術部位からの膵液の漏れ (膵瘻) や膵瘻に起因する腹腔内膿瘍・仮性膵嚢胞の発生が問題となる。今回の膵管再建 10 例中、5 例の術後合併症が発生し、うち膵関連合併症は 3 例 (30%) であった。膵関連合併症 3 例はいずれも膵瘻で保存的に治癒した。1 例が合併した重症頭部外傷から死亡した。同時期の尾側膵切除群 7 例では、4 例の術後合併症が発生した。膵関連合併症は 3 例に発生し、膵瘻 2 例、腹腔内膿瘍 1 例であった。1 例が重症出血性ショックから多臓器不全で 3 日後に死亡した。

以上のように、膵管再建術後の膵関連合併症の発生率は 30% と膵切除群 43% と比べ多くなく、膵に起因した死亡例もなかったことから、III 型膵損傷に対する膵管再建術は十分施行可能な術式であると考えられる。前述のように、欧米では本術式は複雑で時間がかかるとの観点からほとんど施行されていない<sup>19)</sup> ため、他施設における膵管再建術の安全性や有用性に関しては不明である。本邦では橋本ら<sup>20)</sup> が膵体部離断例 4 例を報告しているにすぎないが、彼らも膵瘻 1 例と良好な成績を報告している。

今回の比較に用いた膵切除例は 7 例と少なく、膵関連

合併症の発生率 43% は高すぎると感じられるかもしれない。米国では重症膵損傷には膵切除のおこなわれることが多いが、尾側膵切除 74 例の多施設研究<sup>13)</sup> の結果では、膵関連合併症は 32 例 (45%) に発生したと報告されている。今回の膵管再建群および膵切除群とはほぼ同様である。ただしこの多施設研究では、膵関連合併症のなかで腹腔内膿瘍が 24 例と最も多く、膵瘻は 10 例 (14%) であるのに対して、著者らの膵管再建では膵瘻は 30% (3 例) とやや多い傾向がある。ただし、受傷機転など背景因子が米国と著者の施設では異なっていることや、膵管再建術の症例数が少ないことから、膵瘻発生率の厳密な比較は現時点では困難と考えられる。

術後のフォローアップ期間は平均 1.3 年と短期間ではあるが、両群とも、膵内分泌異常に起因する糖尿病や、膵外分泌異常の臨床所見はみられなかった。膵組織の 80% 未満の切除では糖尿病は発生しないといわれており、今回の膵切除群の切除範囲では糖尿病の発生する可能性はほとんどない。一方、尾側膵切除患者ではインシュリン分泌能の低下がみられるとの報告<sup>21)</sup> もあり、尾側膵の損傷が重度でなければ、膵切除より膵組織を温存する本術式の方が好ましいと著者は考える。

### III. 小腸損傷（穿孔）疑い例に対する腹腔鏡

小腸損傷に起因する腸穿孔では腹膜炎となり腹部理学的所見で容易に診断がつくとおもわれるかもしれないが、実際は受傷早期には腹膜刺激症状をきたす患者は30~34%と少ない<sup>22)</sup>。大部分の患者の腹部所見は軽度である。逆に、腹壁打撲や腹壁血腫の患者は高度の腹部理学的所見を呈し、このような患者を開腹すると不必要開腹となる。これらを鑑別することは初療時には難しく、外傷外科医を悩ませる問題のひとつとなっている。また、小腸損傷では穿孔部から空気が腹腔に漏れ腹腔内遊離ガスがレントゲン写真やCTで検出できると考えるかもしれない。しかし、救急室の初期診療時に遊離ガスが検出できるのはCTを用いても57%で<sup>23)</sup>、CT検査に頼っていると診断ミスの発生する可能性がある<sup>24)</sup>。このように、鈍的小腸損傷に特徴的な臨床的・放射線学的所見は不十分であるので、初期診療時に確定診断するのは難しいことが多い。

一方、腹部理学所見がはっきりしない場合は入院経過観察をおこなうことも多い。様子を見ているうちに、腹膜刺激症状が出現したりX線写真で遊離ガスが認められることがある。従来、小腸損傷は受傷後24時間以内に開腹すれば問題はないと言われていたが、アメリカ外傷学会多施設研究では小腸損傷では8時間という短時間の開腹遅延でも死亡例があったと報告された<sup>25)</sup>。このように経過観察という診断 strategy にも問題がある。そこで著者らは、受傷早期に適応を限定して腹腔鏡を小腸損傷の診断に用いた。

何人かの研究者が、腹部外傷患者において腹腔鏡が腹腔内臓器損傷の診断や開腹適応の決定に有用であると述べている<sup>26-28)</sup>。腹部穿通性外傷患者における腹膜穿通の診断に適していることはほぼ確定された。しかしながら、腸管穿孔に対する腹腔鏡検査の有用性を検討した報告はほとんどなく、腸管損傷の診断に腹腔鏡を用いると診断ミスが発生するとの指摘もあった<sup>29)</sup>。Mathonet ら<sup>30)</sup>は、外傷性腸管穿孔の診断において、腹腔鏡は100%の正診率であったと報告したが、彼らの研究では、実際どのような患者に腹腔鏡を施行すればこの診断率になるかは不明であった。

そこで、著者らは1994年から2002年まで、鈍的外傷によって入院した患者のうち、鈍的小腸損傷の疑いのある患者399例に対して prospective に腹腔鏡検査の有用性を検討した<sup>31)</sup>。プロトコルを図5に示す。腸管損傷疑い患者のうち、救急室入室時、腹部所見で汎発性腹膜炎またはCTで腹腔内遊離ガスのあるときはすぐに

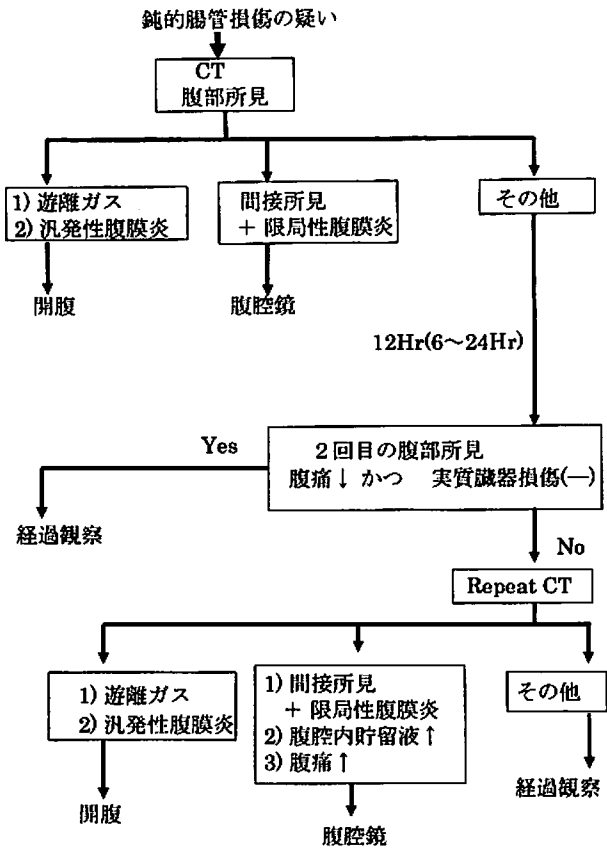


図5 鈍的腸管損傷疑いに対する腹腔鏡を用いた診断方針

開腹手術をおこなった。腹部理学所見で限局性腹膜炎のある患者のうちCTで腹腔内貯留液または腸壁の肥厚のある（CT間接所見とした）患者は、腹腔鏡検査をおこなった。他の患者は入院経過観察し12-24時間後に2回目の腹部の診察をおこなった。腹痛が消失し、圧痛も軽減している場合は経口摂取を開始し、残りの患者には2回目のCTをおこなった。腹痛または腹膜炎所見の増強した患者、腹腔内貯留液の増加した患者はこの時点で腹腔鏡検査をおこなった。

著者らの小腸損傷疑い例に対する腹腔鏡検査<sup>32)</sup>を簡単に述べる。気管挿管を用いた全身麻酔下、左下腹部からopen laparoscopy法を用いて、10mmのトロッカーを挿入し30°laparoscopeを腹腔にいった。左上腹部、右下腹部から2本の5mmのトロッカーを挿入し、そして、腹腔鏡用腸把持鉗子を挿入した。消化液や化膿性腹水のような腸損傷の間接的な所見を発見した場合は腸損傷陽性と判定した。それらの間接所見がないときは、腸の穿孔は、十二指腸を除き腸管全領域を腹腔鏡で観察することによって検索した（図6）。

研究対象患者399例において、総計18件の腹腔鏡検査を施行した。ERにおける腹部・CT検査所見から11

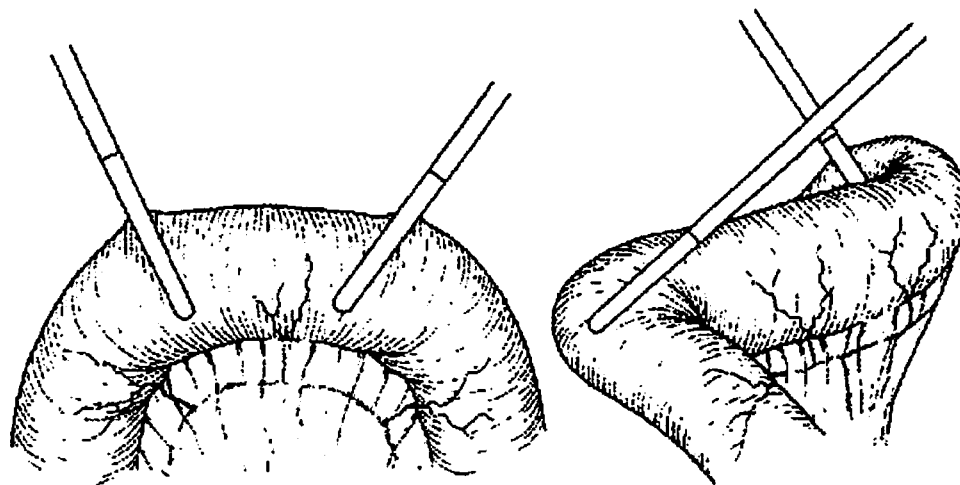


図6 腸管を腹腔鏡用腸把持鉗子で挙上して観察する

例が腹腔鏡検査をうけ、7例は2回目の腹部・CT検査所見から腹腔鏡検査の適応と判定された。1例は、結核性腹膜炎に起因する高度の癒着のため試験開腹に移行した。腹腔鏡検査を完遂した17例中10例は腹腔鏡を用いて腸損傷(1例は大腸虚血)を確認し開腹した。7例は腹腔鏡で修復を要する臓器損傷を認めなかったため、保存的に治療した。平均検査時間は55分(23-105分)で、腸管損傷の見落としに起因する合併症はなかった。今回の腹部CT検査とそれを補う腹腔鏡を用いた診断プロトコルでは、非治療的開腹は1例、入院後24時間以降の開腹遅延例はゼロであった。鈍的腸損傷に対するこの診断strategyは、非治療的開腹を減少させ、診断遅延を予防するという観点から有用と考えられた。

腸管損傷のCT所見として、腹腔内遊離ガス像、腸管壁の肥厚、腹腔内貯留液などがあげられている<sup>33)</sup>。一般的に腹腔内遊離ガス像は、腸管損傷の直接所見として開腹適応とされているが、他の所見は信頼性に欠ける。特に、腹部実質臓器損傷を伴わない腹腔内貯留液は腸管損傷を疑わせる所見で開腹適応となるとの指摘もあった<sup>34)</sup>が、その後のメタアナリシス<sup>35)</sup>では、この所見を基に開腹すると不必要開腹が高率になると否定された。今後CT機種はMDCTとなり極めて短時間にthin sliceの画像がえられるので、腸管損傷の診断能の向上が期待される。

米国では、コストの観点からCT検査を制限しようという意図があるが、本邦では、健康保険制度の違いでCT検査をスクリーニングとして広範囲に使用している。今回の研究でも、鈍的腹部外傷患者はほとんど全例CT検査をおこなっている。しかし、米国に比べCT検査が

安価であるとはいえ、1回25000円以上となる造影CT検査を無尽蔵に使用するわけにはいかない。特に、本邦も今後DPCとなり医療費抑制に向かうことは必定で、無駄な検査は省かざるをえない。そこで、Gonzalezら<sup>36)</sup>はCT検査より侵襲的ではあるが安価な診断的腹腔洗浄(DPL)<sup>37)</sup>を使用し、CT検査の数を減少させようとした。診断的腹腔洗浄は腹腔内にカテーテルを挿入し、生理的食塩水で腹腔内を洗浄し、その洗浄液の性状で開腹適応を決める方法である。洗浄液内の赤血球が多いときは開腹適応としHemoperitoneumの検出には95%以上の精度があるものの、腸管損傷に対する感受性は高くない。そして、腹腔内出血に関しては超音波検査の診断能が高くかつ簡単に施行できることや、DPLはカテーテル挿入に関する合併症<sup>38)</sup>もあることから、最近では米国でもDPLの使用頻度は低下している。

鈍的腸管損傷疑いに対して腹腔鏡を用いることによって腹腔内を詳細に観察でき、確定診断に繋げることは可能と考える。しかし、腹腔鏡検査は全身麻酔が必要であり、CTや超音波検査に比べ侵襲的検査である。今後は安価なUSをスクリーニングに用いて、非侵襲的で高性能なMDCTを中心に診断をすすめ、腹腔鏡検査は理学所見やMDCTを用いても診断できない症例に限定していく必要がある。また腹腔鏡下手術は本邦でも慶応大学を中心に急速に進歩しており、著者も腹腔鏡を診断よりむしろ腸管損傷部の修復手術に応用していきたい。

### おわりに

ここ数年、交通事故に起因する腹部外傷の減少や救命

センターを中心とする多数の外傷診療施設増加の影響から、一施設で取り扱う腹部外傷患者数が減少している<sup>39)</sup>。著者の施設も交通救急センター発足当初は年間100例以上の腹部外傷患者の入院数があったが、最近では30例程度の入院数しかない。また、腹部外傷患者の多くが非手術的に治療されるようになり腹部外傷の手術数そのものが激減している。この現象は銃創など鋭的損傷の多い米国においても同様で、外傷外科医の育成そのものに大きな影響があり深刻な問題となっている<sup>40)</sup>。さらに、本邦では、厚生労働省の政策で人口100万人あたりに1ヶ所の救命救急センターが設置され、重症外傷を搬送する体制がつけられた。この方針は2年前から人口30万人に1ヶ所（新型救命センター）となり、さらに外傷患者を扱う救命センターは増加している。一方、米国では外傷の診療の質を向上させるため、厳しい認定制度のもと外傷センターが限定され、広範囲の地域から多数の外傷患者が外傷センターに集中するようなシステムが確立されている。1外傷センターで取り扱う外傷患者数は本邦の救命センターの10～20倍である。このように本邦の外傷外科医を取り巻く環境<sup>41)</sup>は徐々に厳しくなっており早急な対策が必要である。

著者は腹部外傷手術の技術を維持していくには、症例数の極めて少ない腹部外傷手術だけを対象としていては難しいと考える。若手の外傷外科医（外科系救急医）に対して積極的に急性腹症の手術に参加させ、そこでトレーニングを積む教育システムを確立しつつある。また、腹部外傷手術の臨床研究を施行するにあたり、1施設では症例数からいってとても米国には太刀打ちできない。慶応救急医学には有能な外科系救急医が多数おりまた地域での外傷救急を担っている現状を鑑みて、慶応多施設研究を施行する時期にきているものと推察される。

## 文 献

- 1) Donovan AJ, Michaelian MJ, Yellin AE, et al. Anatomic hepatic lobectomy in trauma to the liver. *Surgery* 1973 ; 73 : 833-847.
- 2) ET Mays Lobectomy, sublobar resection, and resectional debridement for severe liver injuries. *J trauma* 1972 ; 12 ; 309-314.
- 3) Hollands MJ and Little JM The role of hepatic resection in the management of blunt liver trauma. *World J Surg.* 1990 ; 14(4) : 478-82.
- 4) 北野光秀 重症肝損傷の治療の変遷 *Damage control surgery 慶應医学* 2003 ; 80 巻4号 : 151-152.
- 5) 佐々木淳一, 北野光秀, 吉井 宏ほか 重症肝損傷に対する *Damage Control Surgery* の適応と意義 解剖学的定型肝切除術との比較検討. *日腹救急医誌* 2005 ; 25 巻7号 ; 905-910.
- 6) Asensio JA, Demetriades D, Chahwan S, et al. Approach to the management of complex hepatic injuries. *J Trauma.* 2000 Jan ; 48(1) : 66-9.
- 7) Malhotra AK, Fabian TC, Croce MA, et al. Blunt hepatic injury : a paradigm shift from operative to nonoperative management in the 1990s. *Ann Surg.* 2000 Jun ; 231(6) : 804-13.
- 8) 林 忍, 北野光秀, 長島 敦ほか 門脈系血管損傷を伴う腹部外傷の手術治療—重症肝損傷, 脾損傷を中心に— *日腹救急医誌* 2004 ; 24 ( 5 ) : 885-892.
- 9) Strong RW, Lynch SV, Wall DR, et al. Anatomic resection for severe liver trauma. *Surgery.* 1998 Mar ; 123(3) : 251-7.
- 10) Asensio JA, Roldan G, Petrone P, et al. Operative management and outcomes in 103 AAST-OIS grades IV and V complex hepatic injuries : trauma surgeons still need to operate, but angioembolization helps. *J Trauma.* 2003 Apr ; 54(4) : 647-53
- 11) Offner PJ, de Souza AL, Moore EE, et al. Avoidance of abdominal compartment syndrome in damage-control laparotomy after trauma. *Arch Surg* 2001 Jun ; 136(6) : 676-81
- 12) 北野光秀, 吉井宏, 山本修三ほか 脾損傷の治療の現況. *日腹救急医誌* 2002 ; 22 巻3号 : 549-554.
- 13) Cogbill TH, Moore EE, Morris JA Jr, et al. Distal pancreatectomy for trauma : a multicenter experience. *J Trauma.* 1991 Dec ; 31(12) : 1600-6.
- 14) Asensio JA, Petrone P, Roldan G, et al. Pancreaticoduodenectomy : a rare procedure for the management of complex pancreaticoduodenal injuries. *J Am Coll Surg.* 2003 Dec ; 197(6) : 937-42.
- 15) Akhrass R, Yaffe MB, Brandt CP, et al. Pancreatic trauma : a ten-year multi-institutional experience. *Am Surg.* 1997 Jul ; 63(7) : 598-604.
- 16) 北野光秀, 佐々木淳一, 吉井宏ほか 脾・十二指腸損傷の手術 ; 脾管再建と幽門閉鎖を中心に *消化器外科* 2002 ; 25 巻10号 : 1557-1565.
- 17) Pellegrini JN, and Stein IJ. Complete severance of the pancreas and its treatment with repair of the main pancreatic duct of Wirsung. Report of a case. *Am J Surg.* 1961 Jun ; 101 : 707-10.
- 18) Martin LW, Henderson BM, Welsh N. Disruption of the head of the pancreas caused by blunt trauma in children : a report of two cases treated with primary repair of the pancreatic duct. *Surgery.* 1968 Apr ; 63(4) : 697-700.
- 19) Glancy KE. Review of pancreatic trauma. *West J Med.* 1989 Jul ; 151(1) : 45-51.
- 20) 橋本 俊, 中村明茂, 由良二郎ほか 外傷性完全脾断裂に対する主脾管再建術 *日外傷研会誌* 1990 ; 4 巻3号 : 244-250.
- 21) Lee BW, Kang HW, Heo JS, et al. Insulin secretory defect plays a major role in the development of diabetes in patients with distal pancreatectomy. *Metabolism.* 2006 Jan ; 55(1) : 135-41.



- 22) Neugebauer H, Wallenboeck E, Hungerford M. Seventy cases of injuries of the small intestine caused by blunt abdominal trauma : a retrospective study from 1970 to 1994. *J Trauma*. 1999 Jan ; 46(1) : 116-21.
- 23) 吉井 宏, 奥沢屋二郎, 北野光秀ほか 外傷性消化管破裂の診断法に関する検討 *日外傷会誌* 1995 ; 9巻1号 : 11-15.
- 24) Sherck JP, and Oakes DD Intestinal injuries missed by computed tomography. *J Trauma* 1990 ; 30 : 1-7.
- 25) Fakhry SM, Brownstein M, Watts DD, et al. Relatively short diagnostic delays (<8 hours) produce morbidity and mortality in blunt small bowel injury : an analysis of time to operative intervention in 198 patients from a multicenter experience. *J Trauma*. 2000 ; 48(3) : 408-14
- 26) Zantut LF, Ivatury RR, Smith RS, et al. Diagnostic and therapeutic laparoscopy for penetrating abdominal trauma : a multicenter experience. *J Trauma*. 1997 May ; 42(5) : 825-9
- 27) Berci G, Dunkelman D, and Michel SL et al. Emergency minilaparoscopy in abdominal trauma. *Am J Surg* 1983 ; 146 : 261-5.
- 28) Fernando HC, Alle KM, Chen J, et al. Triage by laparoscopy in patients with penetrating abdominal trauma. *Br J Surg*. 1994 Mar ; 81(3) : 384-5.
- 29) Ivatury RR, Simon RJ, Stahl WM. A critical evaluation of laparoscopy in penetrating abdominal trauma. *J Trauma*. 1993 Jun ; 34(6) : 822-7
- 30) Mathonnet M, Peyrou P, Gainant A, et al. Role of laparoscopy in blunt perforations of the small bowel. *Surg Endosc*. 2003 ; 17(4) : 641-5.
- 31) Mitsuhide K, Junichi S, Atsushi N, et al. Computed tomographic scanning and selective laparoscopy in the diagnosis of blunt bowel injury : a prospective study. *J Trauma*. 2005 ; 58(4) : 696-701
- 32) 北野光秀, 吉井宏, 山本修三ほか 消化管損傷に対する腹腔鏡検査・補助下手術. *手術* 2001 ; 55巻10号 : 1452-1458.
- 33) Killeen KL, Shanmuganathan K, Poletti PA, et al. Helical computed tomography of bowel and mesenteric injuries. *J Trauma*. 2001 Jul ; 51(1) : 26-36.
- 34) Ng AK, Simons RK, Torreggiani WC, Ho SG, Kirkpatrick AW, et al. Intra-abdominal free fluid without solid organ injury in blunt abdominal trauma : an indication for laparotomy. *J Trauma*. 2002 Jun ; 52(6) : 1134-40.
- 35) Rodriguez C, Barone JE, Wilbanks TO, et al. Isolated free fluid on computed tomographic scan in blunt abdominal trauma : a systematic review of incidence and management. *J Trauma*. 2002 Jul ; 53(1) : 79-85.
- 36) Gonzalez RP, Ickler J, and Gachassin P. Complementary roles of diagnostic peritoneal lavage and computed tomography in the evaluation of blunt abdominal trauma. *J Trauma*. 2001 Dec ; 51(6) : 1128-34.
- 37) 木村昭夫 診断的腹腔穿刺吸引・診断的腹腔洗浄 *救急医学* 2003 ; 27巻10号 : 1229-1234.
- 38) Nagy KK, Roberts RR, Joseph KT, et al. Experience with over 2500 diagnostic peritoneal lavages. *Injury*. 2000 Sep ; 31(7) : 479-82.
- 39) 辺見弘ほか 日本外傷医療の実状. *日本外傷学会雑誌* 2001 ; 15巻4号 : 298-301.
- 40) Spain DA, and Miller FB Education and training of the future trauma surgeon in acute care surgery : trauma, critical care, and emergency surgery. *Am J Surg*. 2005 Aug ; 190(2) : 212-7.
- 41) 小林国男 外傷外科医の教育研修システムについて. *日本外傷学会雑誌* 2001 ; 15巻1号 : 14-16.

講 座

## 脳卒中診療の最近の動向

東京歯科大学市川総合病院脳神経外科

菅 貞 郎

Key Words：脳卒中, 脳梗塞, t-PA, 脳出血, クモ膜下出血

### はじめに

脳卒中は、長らくわが国における死亡原因の第一位であったが、神経救急医療の発達、高血圧への保健医療の取り組みなどによって1990年代には癌、心臓病に続く第三位となった。しかしながら、これは救命率の向上であって、片麻痺、失語症、高次脳機能障害など後遺症に悩む患者は多く、特に昨今の高齢化社会とあいまって、寝たきりの原因としては40%あまりを占めて第一位である(図1)。

脳卒中診療の問題点として、脳の脆弱性、治療可能時間の短さ、神経可塑性の低さ、が指摘されている。特に治療可能時間の短さから治療には緊急性が求められるが、一方でその脆弱性より、侵襲的な治療が困難で、治療適応外となることも多い。

本稿では、年間人口10万人あたり300人発症する脳卒中について、脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血の3病型の最近の話題<sup>1)</sup>を、わが国の脳卒中治療ガイドライン<sup>2)</sup>を踏まえて紹介する。

### 脳 梗 塞

#### 1. t-PAによる血栓溶解療法

脳梗塞はその病型によらず、基本的には血栓による血管閉塞が血流障害をもたらして脳梗塞を引き起こす。そのため、脳梗塞超急性期の治療の基本は、できるだけ早く脳血流を回復することにある。1994年に米国で脳梗塞急性期発症3時間以内にtissue plasminogen activator (tPA; アルテプラゼ)を静脈内投与することで、社会復帰率がプラセボ群の26%に対して、tPA投与群では39%に増えることが報告され<sup>3)</sup>、欧米で一気この治療法がgolden standardとなった。わが国におい

ても脳卒中学会を中心にtPA認可にむけた取り組みがはじまり、J-ACTという治験でtPA静脈投与によって米国での報告に匹敵する37%が社会復帰できたことが明らかになり(図2)、ようやく平成17年10月に発症3時間以内の脳梗塞に対して認可がおりた。しかしながら、tPAは非常に有効な薬剤ではあるが、使用法を間違えれば脳出血などの合併症を引き起こす。特に3時間を超えて投与された場合は出血性合併症の危険性が高まる。J-ACTでも症候性脳出血は5%であったが、無症候性脳出血は30%に認められている。そのため、欧米においても適応は限られ、脳梗塞急性期患者の5%前後に投与されているにすぎない。わが国でも認可後1年間で全国でおよそ3200例にtPAが使用されているが、年間脳梗塞発生頻度から類推すれば全脳梗塞症例の1.4%の症例に用いられているに過ぎない。この点から考えると、100名の脳梗塞患者が発生した場合、今後わが国でも使用例が増加し、5%にtPAを使用したとしても、この5人のうちかろうじて1人がtPA投与によって転帰が改善されるのである。つまり1%社会復帰する人が増えるに過ぎないのである。tPAだけで脳梗塞が解決する訳ではない。

本療法の適応が少ない一番の理由は、発症3時間以内という制限のためである。そのため、3時間を越えた症例に対しての対応が求められている。以前、PROACT IIという試験で、発症6時間以内の中大脳動脈閉塞症例に対して経動脈的にpro UKを投与して血栓溶解を試みた研究がある。成績としては有意な転帰の改善をみた<sup>4)</sup>、FDAでは認可されなかった。

現在、わが国で認可されているtPAはAlteplaseだが、Desmoteplase<sup>5)</sup>による発症3-9時間の脳梗塞に対する試験が行われており、第2相試験で有効性が示されている。また、血管内治療として、血栓摘出をおこなう

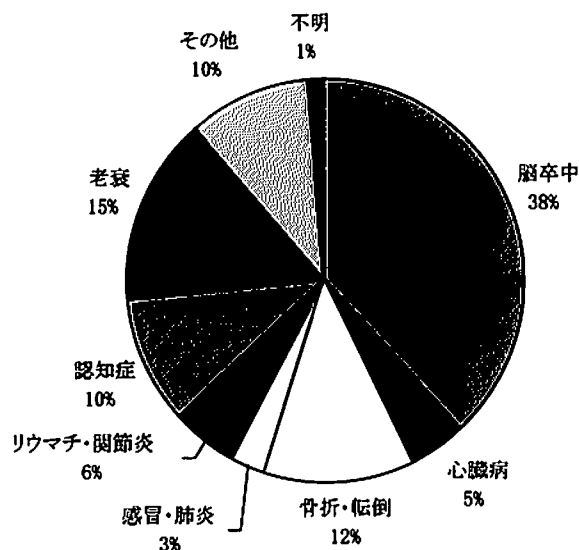


図1 65歳以上の寝たきりの原因  
(厚生労働省：平成10年国民生活基礎調査より)

機器を用いた発症8時間以内の試験が行われており、有効性が示されている<sup>6)</sup>。

また、脳血流モニターを経頭蓋ドップラーが、血栓溶解を促進するという報告や、さらに超音波造影剤を使用することで、一層の再開通率が得られた<sup>7)</sup>、との報告もあり、興味深い。

## 2. 頸動脈狭窄性病変への対応—特に内膜剥離術とステント術の比較—

最近の頸動脈狭窄病変では不安定プラークが関心を呼んでいる。これは元来急性冠症候群の概念であるが、頸動脈病変でも、不安定プラークの症例で脳梗塞が起きやすいと言われている。このプラーク評価には頸動脈エコーの他にMRIのBlack Blood法が用いられる。

頸動脈狭窄病変では従来から感染との関係が示唆されてきた。実際に頸動脈プラークに肺炎クラミジア、ヘリコバクターピロリ、サイトメガロウイルスなどが検出されているが、その病的意義はまだはっきりしない。またスタチンによるプラーク退縮の報告や、高感度CRPの結果からスタチンの抗炎症作用がプラーク安定化に関与している可能性も指摘されている。

外科的治療は欧米の無作為比較試験の結果に基づき、狭窄度70%以上に対する外科治療(内膜剥離術：CEA)の有効性が証明されている。最近ではステント術(CAS)が進歩してきており、特に遠位側に保護バルーンを置くことで、末梢への塞栓の迷入を防ぎ、成績が向上してきており、CEAと比較試験が行われた。その結

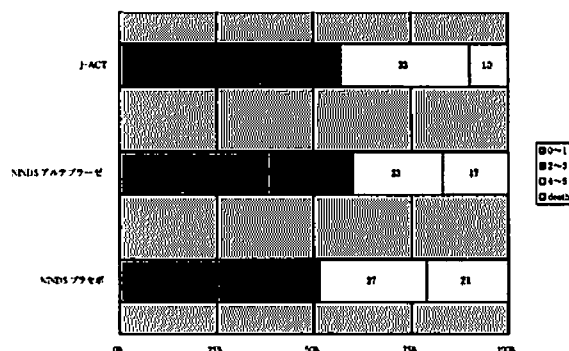


図2 3ヶ月後の転帰 (mRS: modified Rankin Scale)  
mRS: 0-1; ほぼ正常, 2-3; 軽~中等度障害, 4-5; 重度障害  
(日本脳卒中学会 rt-PA 静注療法実施講習会資料より)

第1表 CEAの主な high-risk<sup>8)</sup>

- 心不全 (NYHA class III/IV)
- 左心室駆出率<30%
- 不安定狭心症
- 対側頸動脈閉塞
- 最近の心筋梗塞
- CEA後の再狭窄
- 以前の頸部への放射線照射

果は、CASはCEAに劣るものではないことが明らかにされたが、現状では、米国でのガイドラインでは、high risk患者(表1)についてはCEAかCASのうち、各施設で習熟した手技が勧められている。low riskの患者はCEAが勧められ、臨床試験の場合のみCASが可、となっている<sup>8)</sup>。また最近相次いでCEAの優位性を伝える論文がLancet<sup>9)</sup>とNew England J Med<sup>10)</sup>に掲載された。両研究ともCEA群がCAS群に比較して、術後の脳卒中発症率や死亡率が有意に低く、現時点での症候性頸動脈狭窄病変に対するCEAの優位が示された。米国のガイドラインとあわせて考えると、CASにはさらなる合併症予防のための改善が求められる。

## 3. 進行卒中への対応

進行卒中とは、初めは軽微な神経脱落症状であったものが、発症後24時間から場合によっては数日間にわたり症状が徐々に進行し、重い症状が残る脳梗塞である。治療抵抗性で、脳梗塞の20から40%にみられるとも言われ、入院して治療を行っているにもかかわらず症状が悪化するため、患者家族からのクレームも多い。穿通枝系脳梗塞ではBranch Atheromatous Diseaseとの関連が示唆されており、主幹動脈病変では、狭窄の進行に伴う血行力学的虚血の悪化によることが多いと考えられ

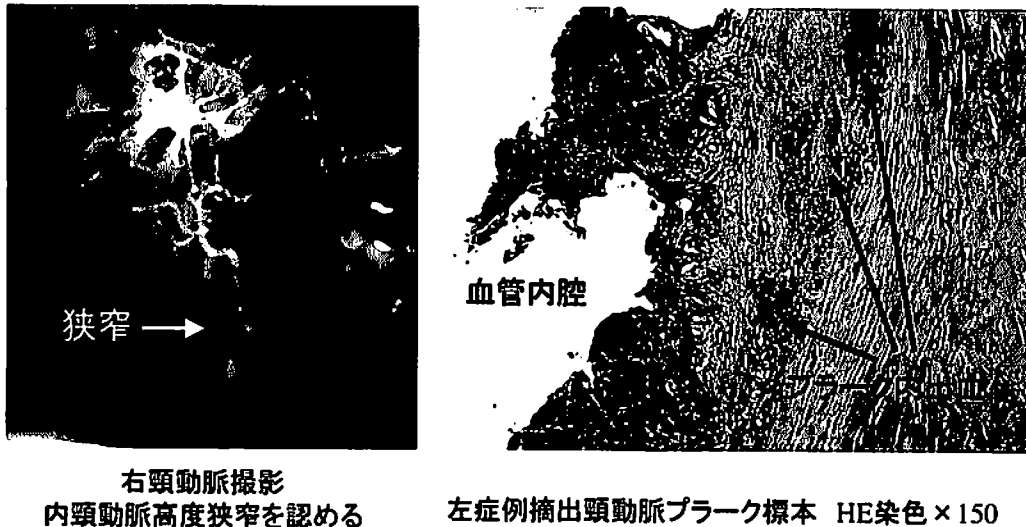


図3 頸動脈プラーク内出血

ている。前述の如く、治療抵抗性であるため、抗血小板療法、抗凝固療法を行っても症状の進行が止まらないことが多い。筆者は、頸動脈狭窄病変による進行卒中で何例か亜急性期に内膜剥離術を施行し、その病理標本を検討した結果、プラーク内出血が認められ(図3)、主幹動脈病変では、プラーク内血腫の増大が狭窄病変の進行をもたらし、虚血の悪化につながっていると考えられた。すなわち、抗血小板療法、抗凝固療法ではかえってプラーク内出血が増悪される可能性があり、これが本病態において内科療法に治療抵抗性である理由ではないかと筆者は推察している。

さて、今後の急性期虚血性病変に対する治療の展望はどうかであろうか?その際、心臓の虚血性病変に対する治療法の変遷が参考になると思われる。急性心筋梗塞の血栓溶解療法でも、初めはtPAの全身投与が行われていたが、やはり適応症例の少なさ、再開通率の低さなどから、バルーンによる血管形成術が主流となり、さらにステント、そして現在は薬剤溶出ステントや機械的な血栓除去が行われるようになってきている。またCABGの適応も確立されており、棲み分けが進んでいる。脳卒中急性期においても血管内治療機器の進歩はめざましく、頭蓋内狭窄性病変へもステントが応用される日は近い。また脳虚血に対するバイパス術に関しては、脳血流検査を行い、血管予備能力の低下している症例での良い結果がわが国で報告されている。今後の脳虚血に対する外科治療は、内膜剥離術、バイパス術、ステント術がその適応を明確にして進んで行くに違いない。

## 脳出血

### 1. 出血増大予防のための内科治療

脳出血の予後に影響する因子として、急性期、特に発症6時間以内の再出血がある。これに関して急性期の止血剤投与の有効性は不明であったが、急性期のトラネキサム酸の大量投与によって再出血を減らす可能性が報告されている<sup>11)</sup>。さらにFactor VIIaによる良好な再出血予防効果が外国で報告されている。この報告では、転帰不良を1例救うためのnumber needed to treatが6例と小さく、効果が期待される<sup>12)</sup>。

### 2. 脳出血の手術適応

脳出血の手術適応に関しては、以前より論議的であった。現時点でコンセンサスが得られているのは小脳出血と皮質下出血である。一方、被殻出血での手術適応は不明であった。特に中等症例では、手術により良好な転帰が期待できるとする脳外科医と、保存的治療でも転帰は変わらない、とする内科医との間で結論は出ていなかった。このため、世界的な多施設共同研究が行われたが<sup>13)</sup>、残念ながら被殻出血の外科的手術の優位性が証明できなかった。しかしながら、はじめに保存的に治療された症例の26%が、その後の神経症状の悪化で数日以内に手術を受けており、この共同研究の結果の解釈には慎重を要すると思われる。

### 3. 低侵襲手術

従来の脳出血の手術といえば開頭術が中心であった。

これは、出血源を直視下で処置でき、また頭蓋内圧亢進例では頭蓋骨をはずす減圧術を併用でき、確実な手技であった。しかしながら、開頭術は特に脳出血に多い高齢者では麻酔のリスクがあり、また脳への侵襲から考えて、救命には寄与できるものの、予後への影響を考えると侵襲の大きな治療法であった。そのため、開頭せずに局麻下で穿頭し、そこから血腫腔を穿刺、排液する定位的血腫除去術が行われるようになってきた。最近の封筒法による前向き比較試験の結果では、中等度の症例で手術群が予後良好であった<sup>14)</sup>。これは単施設研究ではあるが、唯一の前向き無作為試験であり、今後の指標となりうると考えられる。また、内視鏡を用いてより低侵襲な血腫除去術が試みられている。内視鏡下手術の利点は、直視下で血腫の全摘が可能であり、また止血が可能な点である。しかし筆者の考えとしては血腫はすべて除去する必要はなく、例えば直径5 cmの血腫が3 cmの血腫に減量されれば、血腫量は約60 mlから15 mlへと75%の血腫除去率であり、十分な減圧が得られる。勿論、脳室内血腫など内視鏡が有利なものもあるが、被殻出血などでは、定位的血腫除去術でかなりの部分が対応できるのではないかと考えている。

#### 4. 無症候性脳梗塞に対する抗血小板剤投与と脳出血

脳ドックなどの広がりに伴い、無症候性脳梗塞が発見される機会が増えている。これに対して抗血小板剤投与が行われることがある。しかしながら脳卒中学会のガイドラインでも、無症候性脳梗塞から発症した脳卒中の2割が脳出血であり、無症候性脳梗塞に対する抗血小板剤の投与は慎重に、とされている。最近の研究でも、アスピリン使用者は入院後の脳出血増大が有意に多く、死亡率の相対危険度は非使用者の2.5倍であったと報告されている<sup>15)</sup>。もちろん、心・脳血管虚血性病変患者の二次予防には抗血小板剤が必要であるが、一次予防に関してはこれらの結果から抗血小板剤を使用すべきではない可能性が示唆された。特にMRI T2\*で微小出血を検出した場合は抗血小板剤を使用すべきではないと考えられる。またアスピリンに比較してシロスタゾールは血管内皮の保護作用を有することから脳出血の頻度を押さえるという報告も中国の研究結果で明らかになってきており、今後の展開が期待される。

残念ながら脳出血治療の進歩は遅々としており、治療成績の向上は明らかではない。それは一重に脳出血が破壊の疾患であり、一度錐体路が破壊されれば、その回復は困難なことによる。勿論、今回示した急性期の再出血

予防、低侵襲手術などによって少しずつではあるが成績の向上が望まれる。しかしながら一度破壊された錐体路が再生しなければ機能予後の向上は望めない。もし脊髄神経の再生が可能となれば、同様の神経線維の障害である脳出血にも、一筋の光明が見えてくるかもしれない。

## クモ膜下出血

### 1. 急性期再出血予防の内科療法

クモ膜下出血発症直後の問題点は再出血である。これは発症6時間以内に多く、いったん再出血すればその予後は不良である。従来、再出血予防のために止血剤投与が行われていたが、研究の結果、急性期の再出血は減るものの、合併症の脳血管攣縮によって脳梗塞を起こす頻度が増え、転帰には影響を与えない、とのデータが出たため、急性期に止血剤を積極的に用いることはされなかった。しかしながら、近年は急性期にクリッピングなどの動脈瘤根治術を行うことが一般化し、それにあわせて、急性期のみにはトラスネキサム酸を6時間毎に1 g投与することで、再出血率が11%から2.4%に減少した、との報告があり<sup>16)</sup>、急性期再出血予防に有用と考えられる。

### 2. 動脈瘤の手術法のクリッピング術とコイル塞栓術の優劣

従来は再出血予防のため、開頭して動脈瘤の茎部をクリップでとめるクリッピング術が一般的に行われてきた。しかしながら最近では血管内治療によって動脈瘤をコイルによって塞栓する治療法が行われるようになってきている。これは開頭する必要がないため、低侵襲の治療である。すでにヨーロッパでは動脈瘤治療の半数以上がコイル塞栓術になっている。先年、欧米でコイル塞栓術とクリッピング術の優劣を調べるための国際多施設共同研究が行われ、1年後の転帰不良例がコイル塞栓術では23.7%、クリッピング術では30.6%でコイル塞栓術の優位性が示された。その後、長期フォローの結果も発表され、再出血率は若干コイル塞栓術が高いものの、7年後までコイル塞栓術の優位性が示された<sup>17)</sup>。これに関してはわが国では異論が唱えられている。すなわち、今回の対象となった患者では、重症度から判断すればわが国では予後良好8割以上であり、欧米のクリッピング術の成績がわが国に比して悪いのではないかと、というものである。筆者自身の経験もそれを裏付けるが、コイル塞栓術はやはり患者への侵襲は少なく、回復が早いのも事実である。そして、最近では、クリッピング術、コイル塞栓術の長所短所を生かした棲み分けが始まっている。基本

第2表 動脈瘤治療法の選択  
(D/N ratio: 動脈瘤の dome と neck の幅の比)

カテゴリー	Coiling 適応	Coiling 相対適応	Coiling or Clipping	Clipping 適応
患者背景	出血性素因	高齢者 全身合併症		
瘤の部位	脳底動脈	paraclinoid	椎骨動脈 内頸動脈 前交通動脈	中大脳動脈
瘤のサイズ				2 mm <
瘤の形状				D/N ratio < 1
瘤の性状				血栓化

的には動脈瘤の大きさ、形、場所、全身状態がポイントと考えられる。現時点では別表の様に使い分けられる事が多い(表2)。

現状におけるコイル塞栓術の問題はその根治性にある。塞栓術後の再出血のリスクはクリッピング術より高く、また追加治療の必要度も高い。しかしながら低侵襲性は大きな利点であり、今後コイルの改良に伴ってその完成度が高まるものと期待される。まだ我が国ではクリッピング術が主流を占めているが、コイルの進歩は著しく、より血栓化しやすいコイルの開発や、コイルが親血管に離脱しやすい場合はステントを併用して行うなど、機器技術の進歩はめざましい。わが国においても動脈瘤の過半数がコイル塞栓術で治療される日も近い。

### 3. 脳血管攣縮の治療

脳血管攣縮はクモ膜下出血発症後2週間以内に、血管が攣縮を起し、3割前後に脳梗塞を来す病態であり、クモ膜下出血の予後を不良にする。わが国においてはTX A2阻害薬であるオザグレルNaや、ミオシン軽鎖阻害薬である塩酸フェスジルが開発され、脳血管攣縮の頻度は減っている。最近の欧米の報告では、マグネシウム投与<sup>18)</sup>やスタチン投与<sup>19)</sup>によって脳血管攣縮発生頻度が抑えられた、との報告もあるが、現在、臨床試験中であり、結果が待たれる。

### 4. 重症クモ膜下出血の治療

軽症から中等症のクモ膜下出血の予後は改善傾向にあるものの、重症クモ膜下出血に関してはいまだ有効な治療法がないのが現状であり、これがoverallのクモ膜下出血の治療成績が改善しない原因である。脳低温療法、コイル塞栓術などが期待されたが、良好な転帰を得るevidenceは示されていない<sup>20)</sup>。

### 5. 未破裂脳動脈瘤への対応

未破裂脳動脈瘤に関しては、一時の混沌から大分方向性が見えてきた気がする。未破裂脳動脈瘤の自然歴に関しては、わが国のUCAS Japanのデータがまとまってきたが、全体では年間破裂率は0.5から1.0%前後となっている。しかしながら脳ドックで見つかることの多い5mm未満の小さいものの破裂率はもっと低い。70歳前半まで、動脈瘤の大きさが5mm以上、治療の合併症率が3%以下と考えられる動脈瘤が治療適応であろう。治療に関しては十分なセカンドオピニオンを受け、納得した上での治療が強く望まれる。また、未破裂脳動脈瘤を指摘された場合、まず注意すべきは厳重な降圧治療、禁煙、大量のアルコール摂取を避ける、などが肝要である。

### おわりに

脳卒中診療における治療の流れは、一次予防、急性期治療、リハビリ、(介護)、二次予防である。今回、主に紹介した急性期治療だけでは脳卒中患者を家庭や社会に復帰させることはできない。一次予防、二次予防、またリハビリ・介護との連携が重要である。特に急性期治療においては、世間への啓蒙活動を通じていかに早く患者に来院してもらうか、そして脳保護法の開発、血管内治療を中心とする低侵襲医療の進歩、急性期からシームレスで行われるリハビリ、が喫緊の課題であろう。一方でこれらの臨床的課題のほかに、基礎的研究の重要性も論を待たない。筆者は米国立衛生研究所に留学し、脳虚血におけるストレス反応と体温の研究を行ってから<sup>21)</sup>、慶応義塾大学脳神経外科研究室の仲間たちと脳虚血における脳低温療法の保護作用の検討を様々な角度から行ってきた<sup>22-25)</sup>。その成果の上で、脳低温療法の有効な臨床

応用の基礎実験を重ねた<sup>26)</sup>。今まで数多くの脳保護物質が基礎研究で有効性を示しながら臨床試験で有効性をしめすことが出来ずに消えていったが、脳低温療法は急性期の脳保護法として有効な治療法である。今後もその臨床応用に展望を見いだしていきたいと考えている。そして将来的には急性期に救うことができなかった損傷脳が再生医療で回復し、脳卒中患者に福音をもたらすことを夢想している。

文 献

- 1) *Advances in Stroke* 2005. *Stroke* 37 : 286-328, 2006
- 2) 脳卒中治療ガイドライン 2004. 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 石神重信 編, 協和企画, 東京, 2004
- 3) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 333 : 1581-7, 1995
- 4) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F : Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study : a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA* 282 : 2003-11, 1999
- 5) Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W : DEDAS Investigators : Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS) : evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 37 : 1227-31, 2006
- 6) Smith WS : Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Results of the multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) trial, part I. *Am J Neuroradiol* 27 : 1177-82, 2006
- 7) Molina CA, Ribo M, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Huertas R, Purroy F, Delgado P, Alvarez-Sabin J : Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 37 : 425-9, 2006
- 8) Roffi M, Yadav JS : Carotid Stenting. *Circulation* 114 : e1-e4, 2006
- 9) SPACE Collaborative Group : Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingele R, Zeumer H, Hacke W : 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients : a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 368 : 1239-47, 2006
- 10) Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, Larrue V, Lievre M, Leys D, Bonneville JF, Watelet J, Pruvo JP, Albucher JF, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touze E, Giroud M, Hosseini H, Pillet JC, Favrole P, Neau JP, Ducrocq X ; EVA-3S Investigators : Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 355 : 1660-71, 2006
- 11) Sorimachi T, Fujii Y, Morita K, Tanaka R : Rapid administration of antifibrinolytics and strict blood pressure control for intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery* 57 : 837-44, 2005
- 12) Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T : Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators : Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 352 : 777-85, 2005
- 13) Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, Karimi A, Shaw MD, Barer DH ; STICH investigators : Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH) : a randomised trial. *Lancet* 365 : 387-97, 2005
- 14) Hattori N, Katayama Y, Maya Y, Gatherer A. : Impact of stereotactic hematoma evacuation on activities of daily living during the chronic period following spontaneous putaminal hemorrhage : a randomized study. *J Neurosurg* 101 : 417-20, 2004
- 15) Saloheimo P, Ahonen M, Juvela S, Pyhtinen J, Savolainen ER, Hillbom M : Regular aspirin-use preceding the onset of primary intracerebral hemorrhage is an independent predictor for death. *Stroke* 37 : 129-33, 2006
- 16) Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Saveland H, Jakobsson KE : Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage : a prospective randomized study. *J Neurosurg* 97 : 771-8, 2002
- 17) Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P ; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group : International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms : a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 366 : 809-17, 2005
- 18) van den Bergh WM, Algra A, van Kooten F, Dirven CM, van Gijn J, Vermeulen M, Rinkel GJ ; MASH

- Study Group : Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage : a randomized controlled trial. *Stroke* 36 : 1011-5, 2005
- 19) Tseng MY, Czosnyka M, Richards H, Pickard JD, Kirkpatrick PJ : Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage : a phase II randomized placebo-controlled trial. *Stroke* 36 : 1627-32, 2005
- 20) Inamasu J, Nakamura Y, Saito R, Kuroshima Y, Mayanagi K, Ichikizaki K : Endovascular treatment for poorest-grade subarachnoid hemorrhage in the acute stage : has the outcome been improved? *Neurosurgery* 50 : 1199-205, 2002
- 21) Suga S, Nowak TS, Jr : Postischemic hyperthermia increases expression of hsp72 mRNA after brief ischemia in the gerbil. *Neuroscience Letters* 243 : 57-60, 1998
- 22) 荻野雅宏 : 虚血後の遺伝子発現に対する低体温の影響 - c-Fos, c-Jun, および 70-kDa Heat Shock Protein を指標とした低体温の脳保護作用機序に関する検討 - . 慶應医学 72 : 441-453, 1995
- 23) Horiguchi T, Shimizu K, Ogino M, Suga S, Inamasu J, Kawase T : Postischemic hypothermia inhibits the generation of hydroxyl radical following transient forebrain ischemia in rats. *Journal of Neurotrauma* 20 : 511-520, 2003
- 24) Inamasu J, Suga S, Sato S, Horiguchi T, Akaji K, Mayanagi K, Kawase T : Post-ischemic hypothermia delayed neutrophil accumulation and microglial activation following transient focal ischemia in rats. *Journal of Neuroimmunology* 109 : 66-74, 2000
- 25) Akaji K, Suga S, Fujino T, Mayanagi K, Inamasu J, Horiguchi T, Sato S, Kawase T : Effect of intra-ischemic hypothermia on the expression of c-Fos and c-Jun, and DNA binding activity of AP-1 after focal cerebral ischemia in rat brain. *Brain Research* 975 : 149-157, 2003
- 26) 真柳圭太, 菅 貞郎, 黒川 龍, 赤路和則, 稲垣丈司, 堀口 崇, 河瀬 斌 : 脳分離体外循環による選択的脳低温療法の実験的検討. *脳循環代謝* 11 : 428-429, 2000



## 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

慶應義塾大学医学部漢方医学講座

かね こ やすし にし むら こう  
金子 靖・西村 甲

Key Words : Kampo medicine, carcinostatic therapy, radiotherapy, side effect

## 緒 言

医学の発展により多くの治療法が生まれつつある中、未だ癌は完全に治癒させることが困難な疾患の一つである。西洋医学では確実に強力な効果を持つ薬が良いとされるが、しばしばその副作用が問題となっている。特に抗癌治療における副作用は大きく、副作用に関して打開策が確立されていないのが現状である。一方で漢方薬の中に抗癌治療の副作用を軽減するというエビデンスが幾つも報告されており、近年漢方薬による癌治療の有用性が認められつつある。そのため漢方薬の社会的関心も高くなってきている。

本稿では自主学習を通して、現代医学における抗癌治療の問題点、ならびに抗癌治療時における漢方薬の有効性、また投与法について解説する。

### 1. 現代医学における抗癌治療とその問題点

現代医学において、癌に対する治療として確立されているものは外科的手術を除くと、抗癌剤と放射線療法である。これら2点について解説する。

#### 1) 化学療法とその副作用

化学療法は、DNA合成阻害や微小管形成阻害などのメカニズムで細胞の分裂を抑制する治療法である。細胞分裂を阻害することによって正常細胞も腫瘍細胞も増殖が抑制される。そして一般的に腫瘍細胞は正常細胞よりも増殖速度が速いので腫瘍細胞の増殖を優先的に抑えることができると考えられている。しかし化学療法は作用が強力である一方、正常細胞へのダメージに対する配慮も必要である。

このような化学療法において問題視されている副作用は、腫瘍細胞だけでなく、正常細胞のDNAにも同様に損傷を与えることに基づく。特に粘膜上皮細胞、生殖細胞などの増殖速度が速い細胞に影響が現れやすい。主な副作用として骨髄抑制、嘔吐、脱毛、生殖器障害などが挙げられる。

#### a) アルキル化剤

アルキル化剤とは、核酸、蛋白質、低分子化合物と分子結合を形成できる広範囲の化学物質の総称である<sup>1,2)</sup>。アルキル化剤は生物学的分子内の電荷の豊富な原子と反応し共有結合を形成することができるため、DNAをアルキル化することでDNAの複製及びRNAの転写を阻害する。アルキル化剤のうち代表的なものは、シクロホスファミド(cyclophosphamide, CPA)である。極めて広範な抗腫瘍スペクトラムを持ち、CPAの代謝産物であるホスホラミドマスタードが殺細胞効果を有する。

副作用として、CPAの他の代謝産物であるアクロレインが出血性膀胱炎を引き起こすことが知られている。これは代謝産物が腎から排泄されるため、膀胱を障害する可能性が示唆されている(図1)。

#### b) 代謝拮抗薬

代謝拮抗薬とは、核酸合成に関連して生成される代謝物と類似する構造や機能によって効果を発揮する低分子化合物の総称である<sup>1,3)</sup>。核酸合成に関連する酵素を阻害し、DNA合成阻害能を有する。代表的な薬剤は、シタラビン、メトトレキセート、5-フルオロウラシルである。

#### (1) シタラビン(Ara-C)

急性骨髄性白血病に使用される。Ara-Cの代謝産物であるAra-Cytosine triphosphateがDNAポリメラー

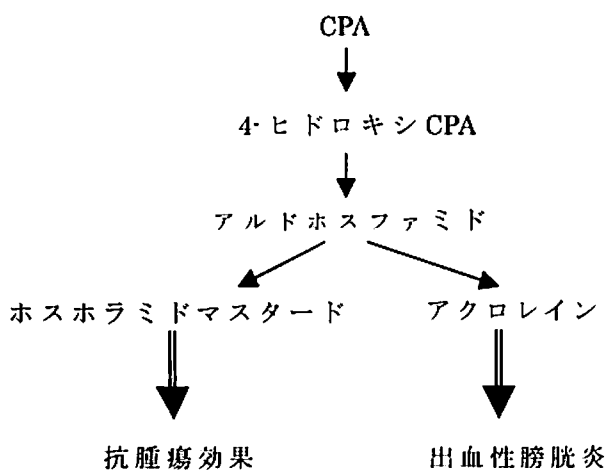


図1 CPAの代謝

CPAは4-ヒドロキシ CPA、アルドホスファミドの順に代謝され、ホスホラミドマスタードとアクロレインができる。ホスホラミドマスタードは抗腫瘍効果、アクロレインは副作用である出血性膀胱炎を引き起こす。

を阻害することで細胞増殖を抑制する。

一般的な副作用の他に、大量投与で中枢および末梢神経症状、出血性結膜炎、角膜炎、消化管潰瘍、肺障害、肝障害などの Ara-C シンドロームが現れることが知られている。

(2) メトトレキサート (MTX methotrexate)

乳癌、頭頸部癌、消化器癌、肺癌、絨毛癌、骨肉腫などに用いられる。MTX は葉酸アナログで、ヌクレオチド合成酵素であるジヒドロ葉酸還元酵素を阻害することで細胞増殖を抑制する。

副作用は骨髄抑制、消化器症状など抗癌剤に一般的なものである。しかし、このような副作用は、ロイコボリンの投与により軽減される。

(3) 5-フルオロウラシル (5-FU, 5-fluoro uracil)

消化管の癌に幅広く用いられる。作用機序としては、①5-FU の代謝産物である 5-fluoro deoxy uridine monophosphate がチミジル酸合成酵素 (TS) 活性を阻害することによって DNA 合成を低下させること、②5-FU の代謝産物である 5-fluoro deoxy uridine triphosphate (5-dUTP) が deoxy thymidine triphosphate の代わりに DNA に取り込まれ、5-FU 除去時に取り込んだ DNA が切断されること、③5-FU の代謝産物である 5-dUTP が uridine triphosphate の代わりに RNA に取り込まれ、RNA プロセッシングを阻害すること、の3つが考えられている。

c) 抗腫瘍性抗生物質

代表的な薬剤は、アントラサイクリン系抗腫瘍性抗生物

質 (ドキソルビシン、アドリアシン) である<sup>1, 4)</sup>。乳癌、リンパ腫などに使用される。これらの薬剤は、DNA 塩基対に結合することで、DNA ポリメラーゼ、RNA ポリメラーゼ、トポイソメラーゼ II による反応を阻害し、DNA、RNA の生合成を抑制する。S 期の細胞に感受性が高いという特徴を持つ。

アドリアシンの副作用として特徴的なものは心毒性である。この機序として、①心筋細胞のミトコンドリア機能の障害 (CoQ10 システムの抑制)、②ミクロゾームを介したフリーラジカル産生と脂質の過酸化、③細胞膜透過性の変化による Ca 過剰流入・Ca 代謝の変化によるミトコンドリア障害、④Na/K ATPase 活性の障害の4つが考えられている<sup>5)</sup>。

d) 微小管阻害薬

微小管阻害薬は、既出の抗癌剤のように DNA、RNA の合成阻害ではなく、細胞が分裂する時に関与する微小管に影響を及ぼすものである<sup>1, 6)</sup>。代表的な薬剤を2つ挙げる。

(1) タキサン誘導体 (パクリタキセル: TXL, ドセタキセル: TXT)

卵巣癌、乳癌、非小細胞肺癌などに使用される。この薬剤は、重合したチューブリンのβ鎖と結合し、チューブリンの重合を促進させ異常な微小管束を形成させることにより、微小管の脱重合を抑制する。微小管が安定化し、細胞周期が M 期で停止するため、分裂が抑制される。

副作用として特徴的なものは末梢神経障害である。これは神経細胞の突起に微小管が多く含まれていることが関係していると考えられている。

(2) ビンカアルカロイド (ビンクリスチン: VCR)

乳癌、リンパ腫、多発性骨髄腫などに使用される。本薬剤は、タキサン誘導体と反対で、細胞分裂時に必要な微小管の構造タンパクであるチューブリンの重合阻害をすることで細胞分裂を抑制している。

副作用はタキサン誘導体同様、末梢神経障害が特徴的である。

e) トポイソメラーゼ阻害薬

トポイソメラーゼは DNA 代謝酵素であり type I と type II がある。トポイソメラーゼ I は、2本鎖 DNA の一方の鎖にニックを入れて、再結合させる DNA 代謝酵素である。トポイソメラーゼ II は、ATP 依存的に2重螺旋 DNA 鎖上において一過性に2本鎖 DNA を切断し、他側の2本鎖 DNA を反対側に通して再結合し、結び目を形成する DNA 代謝酵素である<sup>1, 7)</sup>。

トポイソメラーゼ阻害薬は、これらの酵素を阻害することで DNA の複製レベルでの細胞増殖を抑制している。

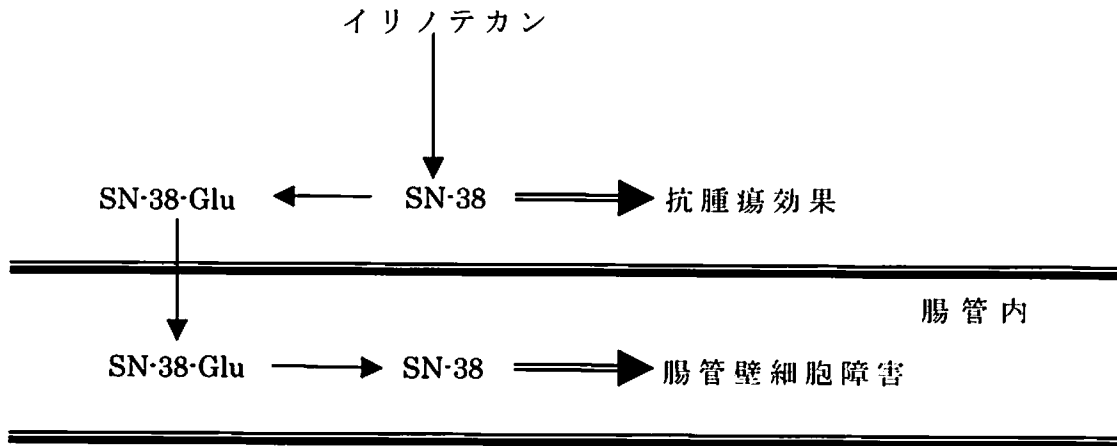


図2 イリノテカンの代謝

イリノテカンは肝臓やその他の臓器で活性体の SN-38 に代謝される。SN-38 は細胞障害性を示す。また SN-38 は肝臓の UDP-グルクロニルトランスフェラーゼによってグルクロン酸抱合を受け、胆汁中に排泄される。SN-38-Glu は、腸内細菌の  $\beta$ -グルクロニダーゼによって再び活性体の SN-38 に戻されて腸管壁の細胞を障害し、イリノテカンの副作用である下痢を引き起こす。

(1) トポイソメラーゼ I 阻害薬

代表的な薬剤はイリノテカン (CPT-11) である。カルボキシルエステラーゼにより、CPT-11 は活性体である SN-38 に変換される。この SN-38 は DNA・トポイソメラーゼ I 複合体に結合し、DNA・トポ I 複合体を安定化させる。これにより、DNA 鎖が切断された状態が続くため細胞増殖が抑制される。

副作用で特徴的なものは、遅発性の下痢である。この機序は以下の通りである (図 2)。CPT-11 は SN38 に変換後、肝臓でグルクロン酸抱合をうけて不活化され、胆汁中に排泄される。小腸内に排泄されたグルクロン酸抱合 SN-38 は、腸内細菌のグルクロニダーゼによって再び毒性の強い SN-38 に変換され、腸壁を傷害する。

(2) トポイソメラーゼ II 阻害薬

代表的な薬剤は睾丸腫瘍、小細胞性肺癌などに用いられるエトポシド (VP-16) である。DNA-トポイソメラーゼ II 複合体 (cleavable complex) を安定化させ、DNA 鎖の再結合を抑制し切断する。このため G2 期に特異的に作用するという特徴を持つ。

f) 白金製剤

代表的な薬剤はシスプラチンである<sup>1)</sup>。アルキル化剤に似た作用を示し、DNA と結合し、2 重鎖間に架橋することで DNA の複製を阻害する。睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膀胱癌、頭頸部癌、消化器癌、肺癌、骨肉腫、非ホジキンリンパ腫などに適応がある。

特徴的な副作用として腎障害がある。多くは、急性腎尿細管障害として発症し、不可逆性の場合もある。

h) ホルモン

この種の薬剤は、ホルモン依存性の腫瘍に対して有効である<sup>1)</sup>。代表例としては、乳癌に使用されるタモキシフェンがある。腫瘍細胞のエストロゲン受容体に作用し、エストロゲン作用を阻害することで増殖を抑制する。

2) 放射線療法とその副作用

放射線療法は、DNA に損傷を与えることで腫瘍細胞を死に導く治療法である。放射線に対する正常細胞と腫瘍細胞の回復能の差、感受性の差、再酸化化、再分布などによって腫瘍細胞を殺すことができると考えられている。多くの場合局所療法として用いられ、尚且つ非侵襲的治療であるため臓器の形態、機能保存が可能である。そのため、高齢者あるいは合併症をもつ患者でも行うことができる。しかしながら副作用も無視することができない。

放射線療法は DNA に損傷を与えるため増殖速度が速い腫瘍細胞を攻撃することができるが、正常細胞の DNA にも同様に損傷を与える。DNA 修復能を超える量の放射線は、特に粘膜上皮細胞や生殖細胞のように増殖速度が速い正常細胞に影響を及ぼす。以下、放射線療法による副作用の症状<sup>2)</sup>について解説する。

a) 放射線宿酔 (放射線酔い)

倦怠感、眠気、食欲不振、悪心、嘔吐、微熱などの症状が起きる。

b) 放射線照射野内の粘膜炎、皮膚炎

活発に turn over が起こる上皮細胞は、放射線感受

性が高い、そのため、照射野内の粘膜炎や皮膚炎が起こりうる。

口腔および咽頭においては口腔、咽頭痛、喉頭においては喉頭痛、嗄声、気管においては咳嗽、鼻粘膜においては鼻腔乾燥、鼻出血、食道においては嚥下痛、胃においては嘔気、嘔吐、小腸においては腹痛を伴わない下痢、膀胱および尿道においては頻尿、排尿障害、結膜においては結膜掻痒感、中耳においては痛みを伴わない耳閉塞が生じる。

#### c) 照射野内臓器の機能低下

各臓器においても増殖速度の速い細胞に影響が及ぶ。以下に症状が現れやすい臓器を記す。

##### (1) 耳下腺

頭頸部での放射線治療の影響は耳下腺に現れやすい。耳下腺の機能低下により唾液分泌能が低下し、口腔乾燥として症状が現れる。

##### (2) 汗腺

汗腺の機能低下により、汗の分泌能が低下する。その結果、熱が鬱滞し、局所的に体温が上昇する。

##### (3) 毛根

毛根細胞も増殖速度が速い正常細胞の1つである。症状としては脱毛が現れる。

##### (4) 甲状腺

咽頭、喉頭の放射線治療の影響は甲状腺に現れやすい。

##### (5) 骨髄

骨髄中の造血細胞も増殖速度が速い。赤血球減少による貧血、白血球およびリンパ球減少による易感染、血小板減少による出血傾向が主な症状である。

##### (6) 肺

高熱を伴わない乾性の咳嗽が一般的である放射性肺臓炎が現れる。肺線維症に移行することもある。

### 3) 抗癌治療の副作用に対する西洋医学的対処法

基本的に対症療法であるものが主流である。

#### a) 粘膜炎

粘膜は細胞の turn over が速いため、抗癌療法の影響を受けやすい<sup>10, 11)</sup>。口内炎、消化管粘膜炎、皮膚炎など、易感染の問題があり、これに対する予防が大切である。口腔、咽頭の炎症に対しては、うがいをする。喉頭、気道の炎症に対しては、ステロイド吸入を行い、炎症を抑制する。鼻粘膜の乾燥を防ぐために、ワセリンなどを用いる。小腸粘膜の炎症に対しては、繊維が多い、あるいはガスを発生しやすい食事を避ける。

#### b) 悪心、嘔吐

悪心や嘔吐は食欲不振、脱水、低栄養、電解質異常、

マロリーワイス症候群などを引き起こすため問題である。急性、遅延性、予測性の3種類がある<sup>10, 12)</sup>。急性のものは抗癌剤投与後に起こるもので、24時間以内にはほとんどが消失する。遅延性のものは投与後24時間以降に起こり、数日続くこともある。予測性のものは、注射することが予測されただけで起こるもので精神的要因が強い。

症状を抑えるには、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬などの制吐剤を用いる、あるいは催吐作用の強い抗がん剤は空腹時に投与するなど工夫がなされている。

#### c) 骨髄抑制

骨髄における造血細胞も抗癌療法で影響を受けやすい。白血球減少、赤血球減少、血小板減少が問題となる<sup>10, 13)</sup>。

白血球減少は好中球減少症として現れ、易感染性を招く。そのため、感染源との接触を防ぐため無菌室入室、口腔内、消化管内の滅菌などの対策がとられる。また granulocyte colony stimulating factor の投与によって好中球の増殖を促す方法も採られる。

赤血球減少は貧血として現れる。対策としては輸血によって補うか、エリスロポエチン製剤投与によって赤血球の分化を促進させる方法がとられる。

血小板減少は易出血が問題となる。血小板輸血により、抗血小板抗体が産生されることも問題である。血小板増加作用がある interleukin-6、11 あるいはトロンボエチン製剤を投与することも考慮される。

#### d) その他

腎障害は腎代謝型の抗癌剤で発生する<sup>14)</sup>。予防策としては、適正な輸液の実施、利尿薬、尿のアルカリ化がある。治療としては、使用薬剤の投与中止、電解質の補整、血液浄化療法がある。

肝障害は肝臓で代謝される多くの抗癌剤で発生する<sup>15)</sup>。投与中止が基本的な対策であり、治療継続の妨げとなっている。

脱毛は、特に頭皮において問題となる。頭皮毛器官は他の部位の毛器官よりも生物学的活性が高いため、抗癌治療の影響を受けやすい<sup>16)</sup>。直接生命に関わるわけではないが、精神的な問題として重要である。対策としては、頭部冷却により頭皮の毛細血管を収縮させ、毛母細胞への抗癌剤の流入を減少させる方法が採られるが、最終的には医療用かつらなどが使用される。

性機能障害は、不可逆的変化のことが多い<sup>17)</sup>。このため抗癌治療前に精子や卵子の凍結保存を行い、体外受精によって対処することが多い。

#### 4) 抗癌療法の問題点

抗癌療法の問題点は、①副作用が大きく QOL を損なうこと、②副作用に対する治療法が少ないことの2点である。

従来、抗癌療法においては癌の治癒あるいは積極的延命すなわち生命の量の追及であったが、現在では日常生活、人間関係、心理状態、身体的快適度の追及も目標の1つである。特に悪心、嘔吐、口内炎、脱毛といった症状は、直接生命に関わることはそれほど多くは無いと思われるが、QOL を大きく損なう。これからの抗癌治療において QOL を良い状態で維持することは重要である。

副作用に対しては基本的に対症療法に終始するということが問題である。副作用が強い場合には抗癌剤の種類を変更、場合により抗癌治療を中止しなければならないこともある。抗癌療法は、腫瘍細胞に対する殺細胞効果と正常細胞に対する毒性とのバランスを考慮する必要がある。特に抗腫瘍効果を減弱させずに副作用を軽減、防止することが望まれる。

## 2. 抗癌治療における漢方治療の役割

### 1) エビデンスに基づく漢方治療

近年西洋医学において evidence based medicine (EBM) が盛んに求められてきている。西洋医学では客観的に評価されたデータに基づいた医療を重視する姿勢へ変化している。そして二重盲検比較試験が最も評価の高い研究方法とされている。

一方、漢方医学では EBM の考えに沿った研究が困難である。漢方医学の治療体系は、患者個人を対象とし個人の症候に合わせた随証治療を行うことにある。そのため、集団を対象として、対照群と薬剤投与群との統計学的有意差を求めることによって得られるエビデンスは漢方医学の治療体系に合わないものが多かった。

しかしながら抗癌治療において漢方のエビデンスが報告されている。これは癌における患者の状態、化学療法あるいは放射線治療による副作用といった側面から考えた場合、集団を対象としても個人の証に大きな差が生じることは少ないためであると思われる。

#### a) 十全大補湯

##### (1) 出典

和剤局方

##### (2) 生薬組成・効能

十全大補湯は人参、白朮、茯苓、甘草、地黄、当帰、川芎、芍薬、黄耆、桂皮で構成される<sup>16)</sup>。人参は強壯作用、新陳代謝を高めて消化吸収を促進する他、造血促進・

降圧・鎮咳作用をもつ。白朮は消化を助け嘔吐や下痢を止める他、利尿・鎮静作用をもつ。茯苓は利尿・滋養・鎮静作用をもつ。甘草は解毒・コルチコイド様作用・鎮痙・胃酸分泌の抑制・祛痰・抗炎症作用をもつ。地黄は貧血、衰弱、咳などを改善する作用を持つ。芍薬は鎮痙・鎮痛・鎮静・抗菌・抗真菌作用をもつ。当帰は子宮機能調節・鎮静・鎮痛・利尿・抗菌作用をもつ。川芎は鎮痙・鎮静・降圧・血管拡張・抗菌・抗真菌作用をもつ。黄耆は強壯・利尿・抗腎炎・降圧・血管拡張・強心・抗菌作用をもつ。桂皮は循環促進・血管拡張・消化吸収促進作用をもつ。

十全大補湯は人参・茯苓・白朮・甘草からなる四君子湯と、地黄・当帰・芍薬・川芎からなる四物湯を合わせた八珍湯に黄耆と桂皮を加えた方剤と見ることができる。四君子湯は胃腸機能を盛んにし整える効能、四物湯は血行を良くする効能をもつ。黄耆、桂皮には血行促進作用がある。全体として気血を補う作用を持つ方剤といえる。

#### (3) 適応

顔色が悪い、頭がふらつく、動悸といった血虚の症候に、無力感、息切れといった気虚の症候が同時にみられるものを気血両虚という。この気血両虚の状態が進み、寒気、四肢の冷え、下腹部痛といった虚寒の症候を伴うものに十全大補湯は適応がある。

臨床的には、慢性消耗性疾患などで、機能状態、栄養状態ともに低下した状態と表現できる。貧血症、慢性肝炎、慢性腎炎、その他の慢性疾患、産後、出血後、肉芽形成不全、自律神経失調症などが気血両虚と分類され、この中で虚寒の症候を伴うものが対象である。

#### (4) 十全大補湯の臨床効果におけるエビデンス

##### i) 抗癌剤の副作用に対する十全大補湯の効果<sup>19)</sup>

対象：消化器の悪性腫瘍患者のうち抗癌剤投与により食欲不振を呈した 88 例（男性 41 例、女性 47 例）である。原疾患は、胃癌 39 例、結腸癌 15 例、直腸癌 11 例、胆嚢癌 3 例、乳癌 20 例である。

方法：対象に十全大補湯エキスを術後 1 ヶ月頃より投与し、症状、検査所見について評価した。食欲不振に関しては、食欲著明増加を著効、食欲改善を有効、食欲不変を不変、食欲低下を悪化として 4 段階に評価した。免疫学的検査として、リンパ球幼若化反応、tumor necrosis factor (TNF) 活性、lymphokine-activated killer (LAK) 活性について、投与前、投与後 2 ヶ月、休薬 1 ヶ月後に各々測定した。

結果：食欲については、著効と有効を合わせた改善度が 73/88 例 (83%) であった。食欲以外の変化については、悪心・嘔吐の減少、倦怠感・胃部不快感の改善も

みられた。免疫学的検討については、リンパ球幼若化反応では、十全大補湯投与前より投与後に上昇した例は11/18例(61%)、低下は6/18例(33%)、変化なしが1/18例(6%)であった。TNF活性、LAK活性に関しては、十全大補湯の投与前後で一定の傾向がみられなかった。

結論：十全大補湯は、抗癌剤投与時の副作用である食欲不振について有効であるといえる。

ii) 術後化学療法に対する十全大補湯の効果<sup>20)</sup>

対象：術後化学療法が施行された婦人科癌14例(子宮内膜癌4例と卵巣癌10例)。

方法：対象を十全大補湯投与群と非投与群に分け比較臨床試験を行った。十全大補湯投与群では、十全大補湯エキス7.5g/日を抗癌剤投与7日前より4週間投与した。白血球、好中球、G-CSF使用本数、赤血球、血小板数を十全大補湯投与群および非投与群で、それぞれ抗癌剤治療前後の差について検討した。

結果：白血球の減少数は、投与群および非投与群でそれぞれ $2033 \pm 797 \mu\text{l}$ 、 $2983 \pm 1251 \mu\text{l}$ と有意に差があった( $p < 0.01$ )。好中球の減少数は、投与群および非投与群でそれぞれ $1254 \pm 1901 \mu\text{l}$ 、 $2334 \pm 1171 \mu\text{l}$ と有意に差があった( $p < 0.01$ )。G-CSF使用本数は、投与群および非投与群でそれぞれ $3.37 \pm 5.19$ 本、 $8.07 \pm 6.47$ 本と有意に差があった( $p < 0.01$ )。赤血球の減少数は、投与群および非投与群でそれぞれ $41.6 \pm 24.1$ 万 $\mu\text{l}$ 、 $67.6 \pm 34.2$ 万 $\mu\text{l}$ と有意に差があった( $p < 0.01$ )。血小板の減少数は、投与群および非投与群でそれぞれ $21.7 \pm 8.4$ 万 $\mu\text{l}$ 、 $26.9 \pm 8.0$ 万 $\mu\text{l}$ と有意に差があった( $p < 0.01$ )。

結論：十全大補湯は抗癌剤投与時の副作用である骨髄抑制に伴う血球数減少を抑制するといえる。

(5) 十全大補湯の作用機序

杉山ら<sup>21)</sup>は、ddY雄性マウスを用いて、腎毒性が問題となるシスプラチン(CDDP)、腎毒性が改善されながら骨髄毒性が問題となるカルボプラチンによる各毒性モデルを作成し、十全大補湯の毒性軽減機序について検討した。腎毒性の改善に関しては、当婦に含まれるリンゴ酸ナトリウムが精製された。これは生体内でCDDPの一部と結合し、腎毒性の低い誘導体を生成することによりCDDPの腎毒性を軽減しているものと推測された。一方、骨髄抑制の改善に関しては、リンゴ酸ナトリウム以外に白朮に含まれる分子量5000以上の多糖類(同定未)が重要な作用をもつ可能性が確認された。これはGM-CSFの産生を促進することにより、骨髄で血小板前駆細胞の増殖を促進し、その結果として末梢血中の血小板を増加させているものと推測された。

b) 人參養榮湯

(1) 出典

和剂局方

(2) 組成

人參養榮湯は、人參、黄耆、白朮、茯苓、炙甘草、熟地黄、当歸、白芍、五味子、遠志、陳皮、肉桂で構成される<sup>22)</sup>。先に述べた十全大補湯の川芎を除き、五味子・遠志・陳皮を加えた方剤に相当する。五味子は中枢神経系の興奮・鎮咳祛痰・子宮興奮・抗菌・トランスアミナーゼ降下作用をもつ。遠志は去痰・抗菌作用をもつ。陳皮は健胃・整腸・止嘔・止吃逆・祛痰・抗菌作用をもつ。人參養榮湯は気血を補い、精神を安定化させ、寒を除き・咳を止めるといった効果がある。

(3) 適応

十全大補湯と同様、気血両虚に虚寒の症候を伴うものに適応がある。特に自汗、息切れ、咳嗽、咯痰といった呼吸器系の機能低下、循環不全に人參養榮湯は適応がある。

臨床的にも、十全大補湯と同様の適応がある。また、肺結核・慢性気管支炎・不眠症などにも適応する。

(4) 人參養榮湯の臨床効果に関するエビデンス

放射線療法による副作用に対する人參養榮湯の効果<sup>23)</sup>  
対象：胸腹部悪性腫瘍の治療中に放射線療法に起因すると考えられる自覚症状及び骨髄抑制をもつ患者126例。

方法：対象のうち、男性31例、女性32例の63例に人參養榮湯を投与し、非投与群とのランダム化比較試験(RCT)を行った。投与群は人參養榮湯エキス7.5g/日を放射線治療開始から4週間以上投与した。白血球数、食欲不振、全身倦怠感、下痢、冷え、悪心、嘔吐などの自覚症状、全般改善度、有用度について検討した。

結果：自覚症状は、投与群の有効以上、やや有効以上がそれぞれ17/56例(30.4%)、非投与群ではそれぞれ1/60例(1.7%)、6/60例(10%)であり有意差がみられた( $p < 0.001$ )。主治医による最終全般改善度では、やや改善以上が人參養榮湯投与群で82.1%、非投与群で38.3%、改善以上が人參養榮湯投与で41.1%、非投与群で26.7%であり、有意差がみられた( $p < 0.001$ )。白血球数では、試験終了時 $3000/\text{mm}^3$ 以上を維持したものは投与群、非投与群でそれぞれ51/56例(91.1%)、42/60例(70.0%)であり有意差がみられた( $p < 0.001$ )。

結論：放射線療法による副作用に対して人參養榮湯投与は、自覚症状の改善、白血球数の維持に有効であった。

## c) 補中益気湯

## (1) 出典

内外傷弁惑論

## (2) 組成

補中益気湯は黄耆、人參、白朮、甘草、当歸、陳皮、升麻、柴胡、大棗、生姜で構成される<sup>24)</sup>。十全大補湯および人參養榮湯に含まれない生薬について解説する。升麻は解表・透疹・鎮痛作用をもつ。柴胡は解熱・鎮静・鎮痛・抗菌・抗ウイルス作用をもつ。大棗は腸機能の調整・鎮痙・薬性を和らげ、味を矯正する。生姜は発汗・健胃作用をもつ。補中益気湯は筋・支持組織の緊張低下を伴う中気下陷に対する代表的な補益剤である。

## (3) 適応

元気がない、食欲不振、味覚異常といった症候を脾気虚といい、この脾気虚に消化機能の低下、悪心、嘔吐といった胃気虚が同時に見られる症候に適応がある。また、脾気虚は臓器を定位置に留める力も低下する。

臨床的には、低血圧症、起立性失調症、慢性頭痛、自立神経失調症、慢性胃腸炎、慢性肝炎、筋無力症、胃アトニー、脱肛、子宮脱、遊走腎、ヘルニア、慢性の出血症、月経過多、血小板減少性紫斑病、慢性の微熱、病後術後の回復期などに適応がある。

## (4) 補中益気湯の臨床効果に関するエビデンス

術後化学療法による副作用に対する補中益気湯の効果<sup>25)</sup>

対象：術後化学療法が施行された悪性腫瘍患者 30 例。男性 16 例、女性 14 例で、胃癌 10 例、大腸癌 16 例、膵臓癌 2 例、乳癌 1 例、甲状腺癌 1 例からなる。

方法：対象に補中益気湯エキスを 7.5 g/日、12 週間以上投与した。食欲不振、全身倦怠感などの自覚症状、血液検査、尿検査、血圧、体重について補中益気湯の投与前と投与後 12 週後を比較検討した。

結果：補中益気湯投与後の自覚症状において、全身倦怠感では、中等度改善以上 15/30 例 (50.0%)、軽度改善以上 26/30 例 (86.7%)、食欲不振では、中等度改善以上 20/29 例 (69.0%)、軽度改善以上 25/29 例 (86.2%) であった。臨床検査値では、血色素量、ヘマトクリット値は投与前に比し有意に上昇した。他の検査値あるいは体重、血圧に有意な変化は認められなかった。

結論：補中益気湯は抗癌剤投与時の食欲不振などの副作用を改善したといえる。

## d) 半夏瀉心湯

## (1) 出典

傷寒論、金匱要略

## (2) 組成

半夏瀉心湯は、半夏、黄芩、黄连、乾姜、人參、甘草、大棗で構成される<sup>26)</sup>。既出の生薬に含まれない半夏、黄芩、黄连、乾姜について解説する。半夏は制吐・鎮静・眼圧低下作用をもつ。黄芩は熱・利尿・抗菌・抗ウイルス・抗真菌・鎮静・降圧作用をもつ。黄连は抗菌・抗ウイルス・抗原虫・抗真菌作用をもつ。乾姜は循環促進・健胃・止嘔・昇圧作用をもつ。半夏瀉心湯は、消化吸收機能を正常にし、痞えをとり、下痢を止め、炎症・熱を抑えるといった効果がある。

## (3) 適応

悪心、嘔吐、吃逆、上腹部の膨満感と痞えといった症候を胃気上逆といい、この胃気上逆に腹鳴・下痢などを伴う症候に半夏瀉心湯は適応がある。

臨床的には一般的な胃腸疾患で発生する病態と考えられる。急性胃炎、慢性胃炎、十二指腸潰瘍、消化不良症、胃腸神経症、妊娠嘔吐、感冒などの感染症に適応がある。

## (4) 半夏瀉心湯の臨床効果に関するエビデンス

塩酸イリノテカンに伴う下痢に対する半夏瀉心湯の有用性について<sup>27)</sup>

対象：切除不能で未治療の非小細胞性肺癌 44 例。うち 3 例が化学療法開始前に半夏瀉心湯の内服を拒否したため評価可能症例は 41 例である。

方法：対象を半夏瀉心湯投与群 18 例、非投与群 23 例に分類し、投与群は半夏瀉心湯を化学療法開始 3 日以上前から開始後 21 日以上連日投与した。化学療法は CDDP、塩酸イリノテカン、ヒト顆粒球コロニー刺激因子を併用した。治療中の下痢の発現を、日本癌治療学会の副作用記載様式の判定基準に従い、下利なしを程度 0、泥状便 2～3 日を程度 1、水様便 3～4 日を程度 2、水様便 5 日以上を程度 3、出血・脱水・電解質異常を伴うものを程度 4 として Grade を評価した。

結果：半夏瀉心湯投与群、非投与群において Grade 3 以上はそれぞれ、1/18 例 (5.6%)、10/23 例 (43.5%) となり、半夏瀉心湯投与群により有意に下痢の Grade の改善がみられた ( $p < 0.05$ )。投与群、非投与群で下痢の平均回数はそれぞれ、2.39 回、3.52 回、下痢持続日数はそれぞれ 4.4 日、4.7 日と有意差はみられなかった。

結論：半夏瀉心湯は塩酸イリノテカンによる下痢の副作用軽減に有効であったといえる。

## (5) 半夏瀉心湯の作用機序

Kase ら<sup>28)</sup>は、Wistar 系雄性ラットを用いた研究で、イリノテカンによる消化管組織障害を軽減し、遅発性の下痢を抑制することを報告している。イリノテカンによ

第1表 抗癌治療症例報告

症例	性別・年齢	病名	主訴	西洋学的治療	漢方医学の所見	使用方剤	改善点
1 <sup>29</sup>	女性 13歳	急性骨髄性白血病	異常な貧血	抗癌剤治療 (ダウノマイシン, キロソンド, プレドニゾロン, 6MP)	軟, 弾力あり, 左右に軽度の胸脇苦満, 脾臓を触れる。脈は浮, 力あり	加味帰脾湯加紫根	白血球数減少など全身症状の改善
2 <sup>29</sup>	女性 41歳	急性リンパ性白血病	倦怠感・不眠・易疲労感・嘔吐・脱毛など抗癌剤による副作用が激しく生じた	化学療法	脈は右弦, 左細無力, 気陰不足, 熱邪擁滞の温病。	紫雪丹, 石膏, 寒水石, 滑石, 芒硝, 硝石, 玄参, 羚羊角, 牛角, 磁石, 沈香, 丁香, 木香, 升麻, 甘草	一時的に抗癌剤による副作用軽減。
3 <sup>29</sup>	女性 31歳	悪性リンパ腫	脇部不快感, 嘔吐, 脱毛, 発熱, 白血球減少などの抗癌剤の副作用	化学療法	腹形は平, 腹力は中等度, 腹動, 下腹部に硬結, 圧痛あり, 瘀血を認める。脈は虚実間。	小柴胡湯合桂枝茯苓丸加朮, 薏苡仁, 半枝蓮	抗癌剤副作用による悪心, 嘔吐, 白血球数減少の改善
4 <sup>30</sup>	男性	肝癌	100	なし	肝腫大, 脾腫大が認められ, 小腹不仁がある。脈は右寸関尺は弦, 左寸関尺は微細。	八味丸, 四逆散, 茯苓, 白朮, 我朮, 三陵, 延胡索	肝腫大, 脾腫大, 体重減少の改善
5 <sup>30</sup>	男性 30歳	肝癌	超音波検査にて肝臓に腫瘍が見つかる	インターフェロン, 強力ミノフェロン注射	上部腹部に少し抵抗, 下腹部左側には圧痛と抵抗, 左関と尺は沈細, 右寸関は弦, 右尺はやや沈	四物湯, 柴胡, 桃仁, 我朮	肝臓の腫瘍消失, 脈, 腹証ともに改善。
6 <sup>30</sup>	男性 51歳	肝癌	黄疽, 右上腹部痛, CTにて肝癌と診断。	肝左葉切除	上腹部圧痛が著明, 心下痞硬がある, 肝腫大, 脈は左寸関尺は微細, 右尺は微, 右関寸は弦。	半夏瀉心湯, 我朮, 六味丸	下腹部の圧痛・心下の圧痛が消失し, CTでの癌の大きさも変化なし。
7 <sup>30</sup>	男性 74歳	肝癌	大腸癌の肝臓・肺転移, 脇胸下部に抵抗と鈍痛, 肩凝り, 腰痛, 膝関節痛, 喘息, 頻尿, 白内障	大腸切除, 肝左葉切除, 肺部分切除, 化学療法	左脇胸部に抵抗, 肝腫大, 圧痛, 右寸関尺は沈細, 左尺も沈細, 左寸関は弦	八物降下湯, 菊花, 貝母, 我朮, 三陵	圧痛, 癌の進行停止
8 <sup>30</sup>	女性 48歳	子宮癌	下腹部痛, 腰痛	放射線療法, 外科的手術	胸脇苦満, 左右下腹部に硬結, 圧痛, 左側に強い瘀血, 腹力は弱く, 腹形は平で腹動を認める。脈はやや浮で虚実間。	柴胡桂枝乾姜湯加芍薬, 茯苓, 朮, 猪苓, 附子, カワラタケ	放射線療法による食欲不振, 悪心嘔吐, 腰痛, 全身倦怠感, 体重減少などの全身症状改善
9 <sup>30</sup>	女性 35歳	乳癌	左乳房のしこり	乳房切除, 術後化学療法, 放射線療法	左右下腹部に硬結, 圧痛, 左側に強い瘀血, 右胸脇部に軽度の胸脇苦満, 腹力は中程度, 腹形は平で腹動を軽度認める。脈は平で虚実間。	柴胡加竜骨牡蠣湯合桂枝茯苓丸加薏苡仁, カワラタケ	ビシパニール・ノルバックスによる副作用
10 <sup>30</sup>	男性 78歳	肝癌	上腹部がはって食欲がない, 体重減少, 易疲労感, PTCで膵頭部癌と診断。	入院を勧めたが本人が拒否, 抗癌剤は使用せず。	腹力なし, 振水音, 膀胱に悸, 胸脇苦満は無し, 脈は沈弱	安中散	一時的に食欲不振, 体重減少が改善。
11 <sup>34</sup>	男性 68歳	原発性肺癌	抗癌剤による全身倦怠感・食欲不振・胃部不快感	カルボプラチン・パクリタキセル	腹診にて心下痞硬・振水音	十全大補湯・六君子湯	全身倦怠感・食欲不振・胃部不快感の改善
12 <sup>34</sup>	女性 50歳	子宮筋腫・卵巣癌	パクリタキセルによる強度の両手両腕の痺れ・脱力感	パクリタキセル・カルボプラチン		牛車腎気丸	両手両腕の痺れがなくなる
13 <sup>34</sup>	女性 57歳	乳癌	酢酸メドロキシプロゲステロンによる顔面紅潮, 熱感	酢酸メドロキシプロゲステロン		十味敗毒湯	皮疹改善
14 <sup>37</sup>	女性 65歳	子宮体癌	骨髄抑制	シスプラチン・カルボプラチン		加味帰脾湯	骨髄抑制改善・軽減
15 <sup>37</sup>	女性 30歳	卵巣癌	骨髄抑制	シスプラチン・ピラルピシン		加味帰脾湯	骨髄抑制改善・軽減
16 <sup>37</sup>	女性 61歳	卵巣癌	骨髄抑制	シスプラチン・カルボプラチン		加味帰脾湯	骨髄抑制改善・軽減
17 <sup>38</sup>	男性 71歳	前立腺癌	薬剤性肝障害	リン酸エストラム・スチンナトリウム・シスプラチン・塩酸ドキシソルピシン	脈は浮弱, 舌に歯痕があり, 湿った薄い薄苔が覆う, 腹壁・下肢に浮腫が見られる, 心下痞硬, 胸脇苦満あり。	補中益気湯, 五苓散	肝機能障害改善
18 <sup>38</sup>	女性 59歳	乳癌	ドセタキセルによる手指痛	ドセタキセル		牛車腎気丸	手指痛の軽減
19 <sup>38</sup>	女性 56歳	乳癌	パクリタキセルによる舌の痺れ	パクリタキセル		牛車腎気丸	舌の痺れの消失
20 <sup>40</sup>	女性 58歳	卵巣癌	パクリタキセルによる末梢神経障害	カルボプラチン・パクリタキセル	手足の冷え・疲労感	芍薬甘草湯	末梢神経障害改善
21 <sup>41</sup>	女性 30歳	乳癌	ゾラデックスによるのぼせ・動悸・肩こり・立ちくらみ	ゾラデックス	体力中等度, 左下腹部に抵抗と圧痛。	桂枝茯苓丸	のぼせ・動悸・肩こり・立ちくらみの消失
22 <sup>41</sup>	女性 44歳	乳癌	ゾラデックスによるのぼせ・肩こり・頭重感	ゾラデックス	体格・体力充実。	桂枝茯苓丸	肩こり・頭重感消失, のぼせ半減



る遅発性の下痢はイリノテカンによる直接的な消化管障害とこれに伴う PGE2 産生亢進と水分吸収能低下のために発症することを判明した。彼らはこの遅発性の下痢に対して半夏瀉心湯は大腸における PGE2 量を増加させることならびに大腸水分吸収能の低下を改善することを証明した。

## 2) 口訣による漢方治療

十全大補湯、補中益気湯、半夏瀉心湯、人參養榮湯の他に、癌治療において漢方治療の有用性があったという症例報告<sup>29-41)</sup>が多数ある。このうち、漢方医学的所見も整理され、経過が明確に記載された症例について表にまとめた。

これらの症例報告を見ると癌と分類された病状でも様々な証があり、それに適した方剤・生薬が投与されていることがわかる。また、同じ臓器、組織の癌であっても症例によって証は異なり、方剤ならびに生薬も多種にわたる。疾患あるいは治療内容によっては、ある程度一定の漢方医学的証が形成される可能性もあるが、証に随って治療するという漢方医学的治療の大原則を大切にすることがあるといえる。

## 結 語

漢方治療では患者の症状に合わせて治療を行うという概念があるので、患者や症状が変われば治療効果に再現性は見られないことが多い。これは、随証治療、異病同治、同病異治を特徴とする漢方医学においては当然のことといえる。しかしながら、一部のエビデンスや症例報告などから効果があるのは確かである。

このような報告からして、漢方薬だけで癌を治療するには限界があるが、西洋薬と漢方薬の併用によって化学療法の治療効果を高め、副作用を軽減する可能性は十分に秘めていると考えられる。その可能性を引き出すためには漢方における治療経験に基づく知識を科学的に検討し、EBM に変換すると同時にもっと漢方の解釈と理解を深めていく必要があると思われる。

## 謝 辞

今回の医学部4年自主学習ならびに自主学習の成果に関する本論文の作成にあたり、ご指導ご協力頂きました慶應義塾大学医学部漢方医学講座助教授 渡辺賢治先生、講師 石毛敦先生、ならびに同講座の諸先生方に心より感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Roland T. Skeel: 抗癌剤および生物学的応答修飾物質 (BRM) 臨床上有用な薬剤の分類用法用量と毒性. 癌化学療法ハンドブック (佐々木常雄, 浦部昌夫, 中根実訳). メディカルサイエンスインターナショナル, 東京, p 43-51, 2005
- 2) 小椋美知則: アルキル化薬. 癌化学療法時の薬物間相互作用 (赤沢修吾, 澤田康文, 島田安博編集). 先端医学社, 東京, p 104-117, 1998
- 3) 赤沢修吾: 代謝拮抗薬. 癌化学療法時の薬物間相互作用 (赤沢修吾, 澤田康文, 島田安博編集). 先端医学社, 東京, p 118-136, 1998
- 4) 大西一功, 大野竜三: 抗癌性抗生物質. 癌化学療法時の薬物間相互作用 (赤沢修吾, 澤田康文, 島田安博編集). 先端医学社, 東京, p 151-155, 1998
- 5) 酒井洋: 心筋障害とその対策. がん化学療法の副作用対策 (吉田清一監修, 赤沢修吾, 桜井雅温編集). 先端医学社, 東京, p 288-295, 1992
- 6) 高田実: 植物アルカロイド. 癌化学療法時の薬物間相互作用 (赤沢修吾, 澤田康文, 島田安博編集). 先端医学社, 東京, p 161-162, 1998
- 7) 白田実男, 西條長宏: 植物由来. 癌化学療法時の薬物間相互作用 (赤沢修吾, 澤田康文, 島田安博編集). 先端医学社, 東京, p 180-191, 1998
- 8) 近藤元治, 内藤裕二, 吉川敏一: 抗がん剤の副作用とフリーラジカル. がん化学療法の副作用対策 (吉田清一監修, 赤沢修吾, 桜井雅温編集). 先端医学社, 東京, p 111-119, 1992
- 9) 東京慈恵会医科大学放射線診療部: 癌放射線治療の基本と実際 (兼平千裕編). 真興交易 (株) 医書出版, 東京, p 32-33, 2004
- 10) 有吉寛: 抗がん剤の副作用発現時期とその治療. がん化学療法の副作用対策. (赤沢修吾, 有吉寛, 石谷邦彦, 栗原稔, 桜井雅温, 佐々木常雄, 塚越茂). 先端医学社, 東京, p 123-134, 1996
- 11) 古江尚: 消化器症状とその対策 A 口内炎. がん化学療法の副作用対策. (赤沢修吾, 有吉寛, 石谷邦彦, 栗原稔, 桜井雅温, 佐々木常雄, 塚越茂). 先端医学社, 東京, p 196-198, 1996
- 12) 古江尚: 消化器症状とその対策 B 悪心・嘔吐. がん化学療法の副作用対策. (赤沢修吾, 有吉寛, 石谷邦彦, 栗原稔, 桜井雅温, 佐々木常雄, 塚越茂). 先端医学社, 東京, p 199-201, 1996
- 13) 浦部昌夫: 骨髄障害とその対策. がん化学療法の副作用対策. (赤沢修吾, 有吉寛, 石谷邦彦, 栗原稔, 桜井雅温, 佐々木常雄, 塚越茂). 先端医学社, 東京, p 208-218, 1996
- 14) 小泉和三郎: 腎障害とその対策. がん化学療法の副作用対策. (赤沢修吾, 有吉寛, 石谷邦彦, 栗原稔, 桜井雅温, 佐々木常雄, 塚越茂). 先端医学社, 東京, p 219-229, 1996
- 15) 神田裕三: 肝障害とその対策. がん化学療法の副作用対策. (赤沢修吾, 有吉寛, 石谷邦彦, 栗原稔, 桜井雅温, 佐々木常雄, 塚越茂). 先端医学社, 東京, p 230-238, 1996

- 16) 滝沢憲：脱毛とその対策。がん化学療法の副作用対策。(赤沢修吾, 有吉寛, 石谷邦彦, 栗原稔, 桜井雅温, 佐々木常雄, 塚越茂)。先端医学社, 東京, p 286-294, 1996
- 17) 橋村孝幸, 吉田修：性機能障害とその対策 B 男性。がん化学療法の副作用対策。(赤沢修吾, 有吉寛, 石谷邦彦, 栗原稔, 桜井雅温, 佐々木常雄, 塚越茂)。先端医学社, 東京, p 302-310, 1996
- 18) 伊藤良, 山本巖：十全大補湯。中医処方解説(神戸中医学研究会編)。医歯薬出版, 東京, p 30-31, 1991
- 19) 黒田胤臣, 今井順, 玉熊正悦：十全大補湯による抗癌剤副作用防止効果および臨床免疫学的検討。Biotherapy 3: 789-795, 1989
- 20) 藤原道久, 河本義之：婦人科化学療法における骨髄抑制に対する十全大補湯の有用性。産婦中四会誌 47: 153-157, 1999
- 21) 杉山清：婦人科の補剤の活用 シスプラチンの副作用に対する十全大補湯の軽減効果に関する基礎研究。日東医誌 54: 89-107, 2003
- 22) 伊藤良, 山本巖：人參養榮湯。中医処方解説(神戸中医学研究会編)。医歯薬出版, 東京, p 31, 1991
- 23) 大川智彦, 橋本省三, 坂本澄彦, 土器屋卓志, 田中良明, 竹川佳宏, 小川暢也：悪性腫瘍患者の放射線照射に伴う白血球減少および自覚症状に対する人參養榮湯の有効性の検討。癌の臨床 41: 41-51, 1994
- 24) 伊藤良, 山本巖：補中益気湯。中医処方解説(神戸中医学研究会編)。医歯薬出版, 東京, p 14-17, 1991
- 25) 阿部憲司：癌術後化学療法時の副作用に対する補中益気湯の効果。Prog Med 9: 2916-2922, 1989
- 26) 伊藤良, 山本巖：半夏瀉心湯。中医処方解説和漢(神戸中医学研究会編)。医歯薬出版, 東京, p 220-221, 1991
- 27) 森清志, 廣瀬敬, 町田優, 富永慶悟：進行非小細胞肺癌の Cisplatin, Irinotecan Hydrochloride に伴う下痢に対する半夏瀉心湯の有用性について。癌と化学療法, 25: 1159-1163, 1998
- 28) Kase Y, Hayakawa T, Aburada M, Komatsu Y, Kamataki T: Preventive effects of Hange-shasin-ton on irinotecan hydrochloride-caused diarrhea and its relevance to the colonic prostaglandin E2 and water absorption in the rat. Jpn J Pharmacol 75: 407-413, 1997
- 29) 緒方玄芳：急性白血病に加味帰脾湯加紫根。漢方の臨床 24: 403-405, 1977
- 30) 新井基夫, 伊藤清夫：癌の漢方湯液治療 第2報・悪性リンパ腫。漢方の臨床 45: 611-619, 1998
- 31) 小川新：肝疾患の臨床 特に肝癌・肝硬変証について。漢方の臨床 43: 1163-1173, 1996
- 32) 新井基夫, 伊藤清夫：癌の漢方湯液治療 第1報子宮癌・乳癌。漢方の臨床 43: 2170-2183, 1996
- 33) 徳留一博, 徳田雄一, 堀之内博人, 藤崎邦夫, 小牧専一郎：安中散投与により一時期自他覚所見が改善した脾癌の一例。漢方の臨床 33: 748-750, 1986
- 34) 加藤士郎, 金子昇：原発性肺癌に伴う化学療法に対して漢方併用が有用であった1例。漢方医学 29: 136, 2005
- 35) 下屋浩一郎, 奥野葉子, 国重一郎, 甲村弘子, 有本洋子, 大槻芳朗：バクリタキセル(タキソール)投与に伴う末梢神経障害に牛車腎気丸が著効した1例。産婦人科漢方研究のあゆみ 17: 76-78, 2000
- 36) 齋藤和哉：乳癌術後抗腫瘍ホルモン剤維持療法による副作用に漢方エキス製剤の有効例。漢方医学 24: 276, 2000
- 37) 井上滋夫, 桑原仁美, 加藤淑子, 岩崎武輝：抗癌剤による骨髄抑制に加味帰脾湯が有効であった3例。漢方医学 22: 257-260, 1998
- 38) 松崎敦, 小林裕：前立腺癌ホルモン療法中に出現した肝機能障害に対する漢方薬の使用経験。漢方研究 396: 466-468, 2004
- 39) 小川尚洋, 鈴木宏往, 山中直樹, 恩塚龍士, 河野竜二, 吉田順一, 篠原正博, 住友健三, 松尾憲一：Paclitaxelによる舌のしびれ Docetaxelによる手指痛に対し牛車腎気丸が奏効した再発乳癌2症例。山口医学 50: 839, 2001
- 40) 木下哲郎：芍薬甘草湯が奏効した卵巣癌治療におけるバクリタキセルの副作用による神経障害の1例。日本東洋医学雑誌 50: 110, 2000
- 41) 西田正之：乳癌患者における Zoladex の副作用に対する桂枝茯苓丸の使用経験2症例。日本東洋医学雑誌 45: 119, 1995

調査報告

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

慶應義塾大学医学部漢方医学講座

鈴木成尚・西村 甲

Key Words : Kampo medicine, atopic dermatitis, pathophysiology, treatment

緒 言

アトピー性皮膚炎 atopic dermatitis (以下, AD) は, 表皮なかでも角層の異常に起因する皮膚の乾燥とバリアー機能異常を伴い, 多彩な非特異的刺激反応および特異的アレルギー反応が関与して生じる, 多病因性の痒痒感を伴う慢性に経過する湿疹・皮膚炎群と定義される<sup>1)</sup>. これまで, AD は小児に多い疾患で, 成長と共に自然に治癒するケースが多いとされてきた. しかし近年では, 成人となっても治癒しない, あるいは思春期頃から発症あるいは再発するケースが現われ, 小児期のケースより難治性のため社会的な問題へと発展してきている. 現在, 我が国では AD に対してステロイド外用薬による治療を中心に行っているが, 薬の長期使用による副作用, 薬剤耐性, さらに完治が困難であるという問題を抱えている.

本稿では, 本塾医学部の教育刷新の第一歩として課題探求能力ならびに問題解決能力の育成, 医学研究に対する理解を深めることを目的に第4学年に対して平成元年に導入された「自主学习」を通して, 東西両医学からみたアトピー性皮膚炎の病態と治療について概説し, 漢方治療の導入によって, より有効的な治療を実践できる可能性について言及する.

1. アトピー性皮膚炎の現代医学的病態生理と治療

1) 発症機序

AD の発症機序は依然として詳細には解明されていない. 病因としては, 食物・ダニ・カビ・化学物質などの各種物質に対するアレルギー反応, ドライスキンによる表皮のバリアー機能低下, 心因性反応, 体質を決めるアトピー遺伝子などが挙げられるが, 個々の要素のみで病態を説明することはできない. アトピー遺伝子については, 父親が AD である場合よりも母親が AD である場合の方が子の AD 発症率が高いため, ゲノム刷り込み現象により母親から遺伝すると考えられている. 母親由来の第11染色体上に原因遺伝子があると考えられていたが, 非特異的 IgE 産生と抗原に対する免疫応答性双方の異常という包括的定義でのアトピー遺伝子が単一の染色体座位に担われている可能性は少ないといえる. 現在では, 3q21, 1q21, 17q25 および 20p などの染色体座が関連すると考えられている<sup>2, 3)</sup>. 前述の病因の内, I型およびIV型アレルギーによって発症するものは約80%にも達する.

I型アレルギー反応においては, 血液検査上 IgE 抗体 RIST 高値, 特異抗原による IgE 抗体 RAST 高値, 好酸球数增多などの特徴がある<sup>4)</sup>. 特に成人においてはハウスダストが原因であることが多く, AD 患者のランゲルハンス細胞表面上においてはハウスダスト特異的あるいは非特異的 IgE が発現している. そのため, ハウスダストを抗原とする I型アレルギー反応が直接的な発症

表1 ADの診断基準

①痒痒	
②特徴的皮疹と分布	
a) 皮疹は湿疹病変	
・急性病変：紅斑，湿潤性紅斑，丘疹，漿液性丘疹，鱗屑，痂皮	
・慢性病変：湿潤性紅斑・苔癬化病変，痒疹，鱗屑，痂皮	
b) 分布	
・左右対側性	
好発部位：前額，眼囲，口囲・口唇，耳介周囲，頸部，四肢関節部，体幹	
・年齢による特徴	
乳児期：頭，顔にはじまりしばしば体幹，四肢に下降。	
幼小児期：頸部，四肢屈曲部の病変。	
思春期・成人期：上半身（顔，頸，胸，背）に皮疹が強い傾向。	
③慢性・反復性経過	
乳児では2ヶ月以上，その他では6ヶ月以上を慢性とする。	
上記①，②および③の項目を満たすものをADと診断する。	

原因ではないかと考えられている。この反応は、IgE抗体が主体となり、抗原侵入による即時的な反応と数時間経た後の反応の二段階で発生する。第一段階として、抗原が侵入すると樹状細胞（抗原提示細胞）が抗原を認識する。するとTh2、続いてB細胞が活性化され、IgEを産生する。産生されたIgEは、肥満細胞表面上のFcεRIに結合する。IgEに抗原が結合すると肥満細胞の脱顆粒が起こり、ヒスタミン、セロトニン、トリプターゼなどの物質が放出される。さらに脂質メディエーターのプロスタグランジン、ロイコトリエン、血小板凝集因子PAFなども産生、放出され、炎症が惹起される。第二段階として、即時反応後数時間を経てから、肥満細胞においてTh2への分化促進作用を示すIL-4、IL-13などのサイトカインの転写、翻訳が行われる。また、IL-3・IL-5なども放出されることにより、Th2からIL-3が放出される。これにより、好酸球表面に普段は発現していないIgEのFcεRIが表出し、ペルオキシダーゼなどの物質が脱顆粒され、炎症が発生する<sup>4)</sup>。

IV型アレルギー反応は、細胞傷害性T細胞が主体となる組織障害反応で、24～48時間後に反応が表れる。樹状細胞で抗原が認識されると、Th1が活性化されIFN-γなどが放出される。これによりマクロファージや細胞傷害性T細胞が活性化され、炎症が引き起こされる<sup>4)</sup>。

## 2) 診断

ADの診断基準<sup>9)</sup>は、①痒痒、②特徴的皮疹と分布、③慢性・反復性経過の3項目全てを満たすものとされている(表1)。他にも診断の参考項目として、気管支喘息・アレルギー性鼻炎・アレルギー性結膜炎およびAD

の家族歴、気管支喘息・アレルギー性鼻炎・アレルギー性結膜炎の合併症、毛孔一致性丘疹による鳥肌様皮膚、血清IgE値の上昇、などが挙げられる。また、除外診断すべき疾患としては、接触皮膚炎、脂漏性皮膚炎、単純性痒疹、疥癬、汗疹、魚鱗癬、皮脂欠乏性湿疹、手湿疹などがある。

## 3) 治療

ADの治療<sup>9)</sup>は①薬物療法、②スキンケア、③悪化因子の検索と除去の3つを柱とし、精神的な支援も併せて行う(表2)。最終的には、①症状がない、あるいは軽微で生活に支障なく、治療もあまり必要としない状態、あるいは②軽度の症状は持続しても急性悪化せず、悪化しても長引かない状態へと持っていくことが目標となる<sup>9)</sup>。

### a) 薬物療法

現在、薬物療法の中軸を担っているのはステロイド外用薬である<sup>6)</sup>。ステロイド外用薬の作用は多岐にわたる(表3)。主に抗炎症作用を発揮し、急性増悪期の皮膚症状に対しての有効性は高いが、長期使用による副作用や薬物耐性、使用中止時の症状悪化などの欠点がある。近年、タクロリムス外用薬が開発され、全く異なる機序によるAD改善作用に期待が寄せられている(表4)。特に止痒作用に優れ、ヒスタミン放出抑制作用により痒みに対してステロイドよりも速い作用発現を示す。他にも、カプサイシン誘導性のサブスタンスPの遊離抑制による神経への直接作用を介した痒痒抑制、乾燥皮膚における痒みを伝える神経線維の神経成長因子NGF産生抑制、などによって止痒作用を発揮すると考えられている。

ステロイドやタクロリムスを含まない外用薬は乾燥に

表2 ADの治療方針

①薬物療法
a) 炎症に対して
・ステロイド外用薬
・タクロリムス外用薬（商品名：プロトピック）
b) 皮膚生理学的異常に対して
ステロイドやタクロリムスを含まない外用薬
c) 全身療法
抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬
②生活指導
・入浴・シャワーにより皮膚を清潔に保つ
・室内を清潔に保ち、適温・適湿に保つ
・規則正しい生活。暴飲・暴食は避ける
・刺激の少ない衣服
・爪は短く切り、搔破による皮膚傷害を避ける
・ステロイド外用薬使用によるためではなく、眼周囲皮疹搔破による眼病変予防のため、眼科医を定期的に受診する
・細菌・真菌・ウイルス性皮膚感染症を生じやすいので、皮膚を良い状態に保つよう留意する
③悪性因子の検索・除去
・皮内テスト（I型アレルギー）
・スクラッチテスト（I型アレルギー）
・パッチテスト（IV型アレルギー）

表3 ステロイド外用薬の作用点

・血管透過性亢進抑制、接着分子発現抑制
・好酸球の浸潤および活性化抑制
・マクロファージからのサイトカイン産生抑制
・マクロファージの浸潤および活性化抑制
・T cellからのサイトカイン産生抑制
・ランゲルハンス細胞の抗原提示能抑制
・Mast cellからのプロスタグランジン、ロイコトリエンの産生抑制
・Mast cellからのサイトカイン産生抑制

よるバリアー機能低下を補完し、炎症の再燃を防ぐ。

抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬は内服薬として全身に作用させることができる。これらの内服薬は外用薬の補助的療法として搔破予防のために用いられるが、ADの症状を改善させる作用は弱い。

#### b) スキンケア

皮膚を良い状態に保つよう、シャワーを浴びる・室内環境を適切にする・規則正しい生活をする、などの生活指導を行う。

#### c) 悪性因子の検索・除去

薬物療法で目標を達成し得ない例において行われる。皮内テスト、スクラッチテスト、パッチテストなどにより検索し、悪性因子を日常生活において体内に摂取しないように気をつける。

表4 タクロリムスの作用点

・T cellからのサイトカイン産生抑制
・好酸球の浸潤および活性化抑制
・ランゲルハンス細胞の抗原提示能抑制
・Mast cellからのヒスタミン放出抑制
・Mast cellからのサイトカイン産生抑制

#### d) 重篤な合併症

ADは様々な合併症を引き起こす場合があり、要因としてはステロイド剤の副作用によるものと機械的刺激によるものがある<sup>4,5)</sup>。重篤なものとして、白内障、網膜剥離、カポジ水痘様発疹症、伝染性軟属腫、伝染性膿痂疹などがある。この内、白内障に関しては、症状が進行すれば手術が必要となり、病初期であれば特別な治療法はなく経過観察となる。網膜剥離の予防としては、痒

表5 ADの外的要因

病邪	皮膚科学的解釈	皮疹の性状	適応する薬物
風邪	花粉, ハウスダスト, ダニ	遊走不定・出没する皮疹・痒み	除風薬
湿邪	多湿	滲出液の分泌・水疱・浮腫状	除湿薬・補脾利水薬
燥邪	冬季の乾燥	乾燥・肥厚・落屑・苔癬化	養血薬・滋陰薬
熱邪	紫外線+汗+熱	紅斑・腫脹・灼熱感	清熱薬

くても顔をたたかないように注意することが大切である。剥離した場合には、早急にレーザー療法または手術などの処置が必要となる。

## 2. アトピー性皮膚炎の漢方医学的病態生理と治療

漢方治療の特長として、①一般的に副作用がほとんどない、②経口薬のため全身に作用させることができる、③体質改善によって完治できる可能性がある、といった点が挙げられる。西洋医学的治療と比べ、特に完治の可能性という点で漢方医学に期待が寄せられている。ただし、漢方薬の効能は緩徐なものが多く、また患者個々人の体質に合う漢方薬を処方することが困難な場合も少なくない。それに対し西洋薬の効果は万人に、かつ即効的に表れるもので、特に急性増悪期におけるステロイド剤の有効性は確かなものである。このため、東西両医学による治療を互いに協調させて用いることが大切である。

### 1) 漢方医学における病因・病態の解釈

#### a) 内因

漢方医学でいう内因は、遺伝的素因が関わる生まれつきの体質、あるいは後天的に、食生活の乱れなど生活習慣の悪化を原因とするものである。特に、腎虚弱や脾胃虚弱を主体として起こるものとして捉えられている<sup>9)</sup>。

#### (1) 先天的な腎虚弱

腎虚と称され、元気を化生する源である腎精あるいは腎気が先天的に不足した状態をいう。腎精不足によるものを腎の陰虚、腎気不足によるものを腎の陽虚と称する。腎の陰虚では皮膚の濡潤作用が不足し、皮膚の乾燥、掻痒感、バリアー機能の低下をきたす。腎の陽虚では温煦作用の不足により、皮膚の冷感、緊張度の低下をきたす。このように各々別の機序で、皮膚科学的免疫異常を誘発する。

#### (2) 後天的な脾胃虚弱

後天的な脾胃機能の失調により、胃気が守られずに肌に過剰にあふれ出ることが原因である<sup>7, 9)</sup>。漢方医学で

は、人体の最も外側は「皮」によって覆われ外界と接しており、そのすぐ下層に「肌」が存在する。脾胃機能も失調により、胃気が肌に過剰にあふれ出ると肌は熱を帯び、紅斑を生じる。肌熱は肌における気の流れを障害し、肌の湿潤を生じる。また肌熱は皮に影響を及ぼし、皮も熱を帯びる。

ADの局所的病態生理として、発赤と乾燥は熱によるもので、滲出液と肥厚は湿によるものと考えられている。肌熱と皮熱のために肌皮の血が熱を帯び、鬱滞するため皮膚が発赤する。同時に、熱により気および血の運行が障害され、体表面において血の潤す作用が発揮されなくなるため皮が乾燥する。逆に肌から深部には湿を生じる。湿が増強すると皮湿も生じる。また、肌湿・皮津が漏出したものが滲出液で、肌湿・皮湿が貯留した結果として皮膚の肥厚が生じる。

脾胃機能が失調する原因としては、脾胃自身の問題と肝気鬱によるものがある。肝気鬱では肝の疏泄機能が低下し、気の流れが悪くなることにより局所的に気が停滞する。停滞した気はその場所で熱を産生し、胃気を守る働きを障害する。

#### b) 外因

漢方医学では人体に影響を及ぼす環境因子を「病邪」と呼ぶ<sup>9)</sup>。

病邪には「風邪・寒邪・暑邪・湿邪・燥邪・熱邪」の6つが存在する。このうちADと関係が深いのは風邪・湿邪・燥邪・熱邪と考えられている(表5)。

## 2) 漢方治療のポイントと処方

### a) AD治療の基本方針

アトピー性皮膚炎は殆どが虚証から中間証である。治療に際しては、まず皮膚症状に対する標治を行い、その後体質に対する本治を行うことが多い<sup>4)</sup>。

#### (1) 標治

皮膚などの外面に表れる症状に対して標治を行う<sup>9)</sup>。血分に熱がある場合には清熱涼血薬を用いる。熱が取り除かれずにいると、瘀血を伴うことが多い。この場合には活血薬を用いる。炎症が激しく、実熱が盛んな場合に

表6 標治に用いる生薬

清熱涼血薬	生地黄, 牡丹皮, 玄参など
行血薬	赤芍, 川芎, 紅花, 桃仁など
清熱瀉火薬	石膏, 知母, 山梔子, 天花粉など
清熱解毒薬	金銀花, 連翹, 忍冬藤など
清熱燥湿薬	黄芩, 黄柏, 黄连, 苦参など
去風通経薬	白蒺藜, 釣藤鈎, 白僵蚕, 蝉退, 防風, 荆芥など
補血薬	当帰, 何首烏, 白芍, 熟地黄など
補陰薬	沙参, 天門冬, 西洋参など
利水除湿薬	木通, 茯苓, 沢瀉, 滑石, 車前子など

表7 本治に用いる生薬

漢方学的病態	細分類	用いる生薬
腎虚	腎虚全般	地黄, 山茱萸, 山薬など
	陰虚	知母, 黄柏, 地骨皮など
	陽虚	附子, 桂枝, 乾姜, 細辛など
脾虚	気虚・気滞	枳実, 陳皮, 香附子など
	気虚	黄耆, 党参, 人參, 白朮, 甘草, 大棗, 山薬, 膠飴など
	血虚	当帰, 何首烏, 白芍, 熟地黄など
	気虚・水滞	木通, 茯苓, 沢瀉, 滑石, 車前子など
肝気鬱	柴胡+黄芩, 柴胡+釣藤鈎, 香附子, 鬱金, 麦芽など	

表8 標治に用いる方剂

漢方学的病態	皮膚科学的病態	用いる方剂
気虚・血虚	落屑	四物湯 当帰飲子 十全大補湯 当帰四逆加呉茱萸生姜湯 桂枝加黄耆湯
		血虚・血熱
湿熱・血熱	湿潤	黄連解毒湯 消風散 治頭瘡一方 十味敗毒湯 越婢加朮湯 白虎加人參湯 排膿散及湯 千金内托散
		癩血

表9 本治に用いる方剂

漢方学的病態	用いる方剂
腎虚	六味丸(陰虚) 八味丸(陽虚)
	脾胃虚弱

には風邪が関与していることがあり、去風通経薬を用いる。皮膚が乾燥し痒くなる血燥の場合には、補血薬・補陰薬などの潤燥の作用を持つ薬物を用いる。外陰部や下半身の湿熱証による皮疹がある場合には、利水除湿薬で湿熱の邪を利尿によって排除する。

## (2) 本治

ADの成因となる腎虚・脾胃虚弱などの体質的虚弱を調整する処方を使用する<sup>4, 8, 10)</sup>。

### i) 腎虚

腎虚全般においては地黄・山茱萸・山薬などが用いられることが多い。これを基本に、陰虚では知母・黄柏・地骨皮、陽虚では附子・桂枝・乾姜・細辛などが各々加えられる。

### ii) 脾胃虚弱

脾胃虚弱の原因としては、原発性ともいえる脾虚と統

は清熱瀉火薬・清熱解毒薬を用いる。黄色の分泌液を滲出する湿熱が盛んな場合には清熱燥湿薬を用いる。急性増悪の時期に部位が一定せず、かつ激しく痒くなる場合

発性ともいえる肝気鬱が考えられる。脾虚では気虚を伴うことが多く、気の巡りが悪くなる。この場合には理気薬を用いる。また気の巡りが悪くなることで、血と津液の働きにも影響が出て、血虚や水滯を生じる。血虚では補気薬・補血薬を用いて血を補い、水滯では利水滲湿薬で水の循環障害を整えるとともに補陰薬により体表面の乾燥を潤す。肝気鬱の場合には、神経症や疔症を発生するので、柴胡剤などを用いて気をめぐらし、表皮の湿熱を取る。

#### b) AD に対する生薬と処方

AD 治療では、以上のような生薬 (表6・7) を組み合わせることにより、様々な方剤が用いられている<sup>4, 10-12)</sup>。

症状に対するものとして (表8), 落屑が強い場合には気虚および血虚である場合が多く、気血をともに補う方剤が投与される。紅斑および丘疹が強い場合には血虚および血熱である場合が多く、清熱と補血活血の作用を持つ方剤が適応となる。湿潤が強い場合には湿熱および血熱である場合が多く、清熱を中心に湿を除く作用も持つ方剤が適する。皮膚の乾燥、肥厚、暗紅色化、色素沈着などの症状を呈する場合には瘀血が存在することが多く、活血化瘀の作用を持つ方剤が使用される。

体質改善による本治には、腎の陰虚では六味丸、腎の陽虚では八味丸が、脾胃虚弱に対しては補中益気湯などの健脾作用を持つ方剤が用いられる (表9)。

#### c) 年齢による治療方針の違い

##### (1) 乳幼児期

脾胃の虚証が多い。消化機能低下のため少食でエネルギー不足の状態である。体質虚弱を改善させるうえで、消化器の機能を整える健脾と脾胃の湿熱の除去が重要である<sup>9)</sup>。

##### (2) 成人期

血分に熱が停滞していることが多いので、清熱涼血に重点を置く。補脾や滋腎も体質素因に応じて行う。さらに必要に応じて痒みを抑える去風止痒や皮膚を潤す養血潤燥、滲出液の分泌を抑える清利湿熱なども行う。

## 結 語

日本では治療において漢方薬という選択肢があるにもかかわらず、漢方薬は民間療法の一つとも似た扱いがなされ、その有効性が必ずしも十分に発揮されているとはいえない。本稿では取り上げなかったが、既にEBMの

得られている漢方薬は数多くある。特に、ADのような慢性疾患あるいは西洋医学では難治とされている疾患に対する漢方医学によるアプローチは今後大いに期待されるべきものと考えられる。将来的には、西洋、東洋両医学併せた上での治療ガイドラインの作成が推進されることが期待される。

## 謝 辞

今回の医学部4年自主学習ならびに自主学習の成果に関する本論文の作成にあたり、ご指導ご協力頂きました慶應義塾大学医学部漢方医学講座助教 渡辺賢治先生、講師 石毛敦先生、ならびに同講座の諸先生方に心より感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) 中川秀己：アトピー性皮膚炎治療の目的とは何か。アトピー性皮膚炎治療の実際 (中川秀己編集)。診断と治療社、東京、p. 1-8, 2005
- 2) James C Shaw, MD : Atopic dermatitis(eczema). Up To Date ONLINE14.2, 2006
- 3) 山口悦郎・川上義和：アレルギーと原因遺伝子。免疫・アレルギー疾患 (金澤一郎・山本一彦編集)。中山書店、東京、p. 205, 1997
- 4) 二宮文乃：アトピー性皮膚炎の漢方診療マニュアル。現代出版プランニング、東京、p. 10-30, 1996
- 5) 古江増隆・古川福実・秀道広・竹原和彦：日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2003改訂版について。アトピー性皮膚炎治療の実際 (中川秀己編集)。診断と治療社、東京、p. 9-22, 2005
- 6) 大槻マミ太郎：ステロイド外用薬とタクロリムス軟膏はどこが違うか。アトピー性皮膚炎治療の実際 (中川秀己編集)。診断と治療社、東京、p. 41-47, 2005
- 7) 江部洋一郎：「アトピー性皮膚炎」に対する経方理論的解説と症例。アトピー性皮膚炎の漢方治療 (『中医臨床』編集部編集) 東洋学術出版社、千葉、p. 33-44, 1996
- 8) 岡部俊一：アトピー性皮膚炎の漢方からみた病態。漢方の臨床、45巻：1811-1816, 1998
- 9) 平馬直樹：アトピー性皮膚炎の中医学治療。アトピー性皮膚炎の漢方治療 (『中医臨床』編集部編集) 東洋学術出版社、千葉、p. 6-15, 1996
- 10) 神戸中医学研究会：漢方の臨床応用 (神戸中医学研究会編集)。医歯薬出版株式会社、東京、1979
- 11) 神戸中医学研究会：中医処方解説 (神戸中医学研究会編集)。医歯薬出版株式会社、東京、1982
- 12) 永井良樹：千金内托散が奏効したアトピー性皮膚炎の2例。漢方の臨床、45巻：605-610, 1998



## 調査報告

# 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

慶應義塾大学医学部漢方医学講座

金子 靖・鈴木 成尚・西村 甲

Key Words : Kampo medicine, basic theory, Ki-Ketsu-Sui, Gozou

## 緒 言

一重に「漢方」といっても、古方派、後世派など様々な流派があり、一方中国の伝統医学は中医学と言われ、各々独自の発展を遂げてきた。しかし、どの流派にしてもまた、中医学にしてもその理論体系は未だ完全なものではない。特に日本では実践的治療が優先され、基礎理論を空理空論として排除する傾向があった。そして、漢方において取り入れられる基礎理論は基本中の基本に終始し、診断治療に結びつくものではなかった。また、漢方医学用語が中医学に比し極端に少なく、十分な病態説明を行うことが困難な状況である。中医学では、国家主導で理論体系化のために多数の新しい用語が作り出されたが、体系化とは程遠く煩雑かつ理解困難な状況を生んでいる。現在、日本では漢方の専門医に限らず、全体のおよそ7割の医師が何らかの形で漢方薬を処方するといわれているが、統一された漢方理論により意示の疏通を図ることは困難な状況にある。

そこで、我々は、本塾医学部第4学年に平成元年から導入された「自主学习」を通して、漢方基礎理論の整理、特に、馴染み深い身体全体のレベルで論じられる漢方における気血水の理論を五臓のレベルまで掘り下げるとともに、現中医学における煩雑な用語を排除することにより漢方生理学ならびに病態学の理論確立を試みることにした。

## 1. 陰陽論

### 1) 概念・特徴

陰陽論は、中国古代哲学思想に基づいた概念で、「事物はすべて陰と陽の対立する性格を持つ2種に分けることができる」という観点から分類されている。すべての事象の中には促進と抑制の対立する要素が含まれ、これらのバランスにより統一されている。陰陽について概念を述べるため、対立・可分・互根・互用・消長・転化・不離について説明する。

#### a) 陰陽対立

陰陽対立とは、陰陽論の基本中の基本である。自然を二元論で観察し、天・地、日なた・日陰、昼・夜、男・女、熱・寒、左・右、上・下、動物・植物、夏・冬等のように二つの相対する事象を陽と陰に分類した。このように相互に対立することを陰陽対立という。

#### b) 陰陽可分

陰の中でも陰と陽に分けることができる。例えば、臓は腑に対し陰であるが、臓の中で脾・腎は陰であり、心・肺・肝は陽である。同様に陽の中でも陰と陽に分類することが可能である。これを陰陽可分という。

#### c) 陰陽互根

陰陽は相互依存している。例えば、火のついた蠟燭を考えた時、「蠟」は陰であるが、「火」は陽である。火が燃えるには蠟が溶けなくてはならない。火のついた蠟燭は「火」と「蠟」が独立しては存在できないものである。このように相互依存していることを陰陽互根という。

表1 陰陽

分類		項目								
陰	内蔵	腹	下半身	臓	脾・胃	寒	血・水	虚	寒	裏
陽	皮膚	背	上半身	腑	心・肝・肺	熱	気	実	熱	表

d) 陰陽互用

先に陰陽の相互依存について述べたが、陰陽互用は相乗効果に近い概念である。例えば、陽である「火」で物を暖める時、「火」単独で暖めるより、陰である「水」を利用した水蒸気で暖めた方が効果が高い。これを陰陽互用という。

e) 陰陽消長

時間が経つことで昼が夜になること、夏が秋を経て冬へ変わっていくこと等から、陰陽は一定ではなく絶えず変化しているものである。このように常に動的状態であることを陰陽消長という。

f) 陰陽転化

極端な陰は陽になりうる。また、逆に極端な陽は陰にもなりうる。例えば、熱が出たとき、激しく体温が上昇すれば逆に寒気を感じることもある。これを陰陽転化という。

g) 陰陽不離

陰陽が機能を発揮するには陰と陽の両方が必要である。

2) 漢方医学にどのように取り入れられたか

病態の把握、診断、人体の部位、臓腑、病理変化、治療など、あらゆる面で陰陽は漢方医学に取り入れられている(表1)。特に人体の部位、構造、病理変化、症状、病勢、体質を陰陽に分類し、診断や治療を証で表すことが特徴である。陰陽のバランスが何らかの原因により乱れた状態を病気とする考えである。

人体の部位、構造を考える時は、人を四足動物と考え、日の当たる部分を陽とし、日の当たらない部分を陰とした。さらに内側は外側に比べて陰として、外表は陽(表)、内部臓器は陰(裏)とした。気血水においては気を陽、血水を陰としている。

病理変化では、顔色が赤くて熱を持つ人を陽(熱)、顔色が青白くて寒気を感じる人を陰(寒)とした。また、同じ病気にかかっても、体力があり頑丈な人を陽(実)、虚弱体質で筋骨薄弱な人を陰(虚)とした。

診断においては表裏・寒熱・虚实からなる八綱で証を決定し、治療に用いられている。陰陽は表裏・寒熱・虚实を統括するものである。

表2 五行

分類	項目				
五行	木	火	土	金	水
五臓	肝	心	脾	肺	腎
五腑	胆	小腸	胃	大腸	膀胱
五根	眼	舌	唇(口)	鼻	耳(二陰)
五主	筋	血脈	肌肉	皮毛	骨
五色	青	赤	黄	白	黒
五味	酸	苦	甘	辛	鹹
五志	怒	笑(喜)	思	憂	恐

2. 五行論

1) 概念・特徴

人間生活と何らかの関連のある現象と物質を、木・火・土・金・水の5つの基本的要素に分類して、その相互関係を説明し、解釈しようとする方法論である(表2)。木・火・土・金・水は各々互いに作用しあう関係にある。この生理的相互関係には二つあり、相生と相剋と呼ばれる(図1)。

a) 相生

「木は火を生じ、火は土を生じ、土は金を生じ、金は水を生じ、水は木を生ず。」というように、木をすり合わせると火ができ、燃え尽きると土になり、土中には鉱物を生じ、岩の間から水が湧き出し、水は木を養う。このように五行の中のある一行が別の一行に対して資生・促進・助長に働くことを相生という。

b) 相剋

「木は土を剋し、土は水を剋し、水は火を剋し、火は金を剋し、金は木を剋す。」というように、木は土から養分を吸い上げ、土の堤防は水の流れを妨げ、水は火を消し、火は鉱物を溶かし、鉱物は木を傷つける。このように五行の中のある一行が他の一行に対し制約・抑制に働くことを相剋という。

2) 漢方医学にどのように取り入れられたか

長期にわたって蓄積されてきた医学体験を五つの要素

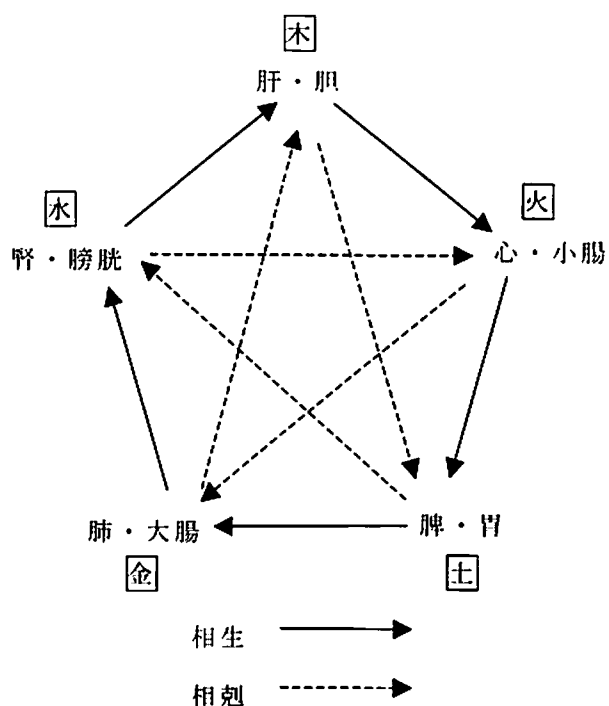


図1 五行の相生、相剋

に分類することで、生体の循環要素、生理機能、病理説明、診断、治療、食物、環境状況の把握に応用した、特に臓器を五行に配分して臓器間の相互作用を捉えたことは意味深い(図1)。この他にも五色は顔色、五味は生薬の味に対応させて、診断、治療手段として応用している。

また、相剋は生理的抑制機能を指すが、病的な抑制作用を相乗という。さらに病気は相乗の逆向きに抑制作用を示すこともある。これを相侮という。

### 3. 気・血・津液・精

#### 1) 気

##### a) 概念・特徴

気は生体を充実した状態に保ち、消耗あるいは補充することができ、3つの特徴をもつ。第1は、人体を構成する物質ということである。第2は、活動性、運動性を持つことである。気は昇降あるいは上下運動、発散あるいは収納する方向の運動を行う。これを昇降出入という。第3は、機能をも指すことである。腎気など、生理機能のことを指す場合もあるのである。

##### b) 生成・めぐり方

気は、水穀の気と先天の気が肺において、肺が吸収した清気と合体、生成されて完成する。これを元気あるい

は真気という。水穀の気は、口から摂取した水穀を脾胃が吸収消化したものの一部である。先天の気は、両親より受け継いだ、生まれながらに持っている気である。水穀の気と先天の気は脾の昇提作用、肝の発揚作用、腎の温煦作用により肺に運ばれる。清気は、肺が外気から取り込んだ酸素である。清気は先天の気がもととなって肺に引き込まれる。この水穀の気と清気は後天的に体内に取り入れられる気であり、先天の気に対して後天の気と呼ばれる。

生成された元気あるいは真気は全身をめぐることにより、機能を発揮する。気は心の推動と肺の宣散・肅降によって全身に配布され、肝の疏泄によって調節を受け、腎の温煦作用により支えられている。

##### c) 作用

###### (1) 栄養作用

水穀の精微から得た栄養物を含み、人体を栄養する作用を持つ。脾に関係が深い。

###### (2) 推动作用

臓器や組織の活動を促進し、血液や経絡の流れを推進して、生長、発育、生理活動に関与する。

###### (3) 温煦作用

臓器や組織を温め、エネルギー代謝や循環機能を亢進する作用を持ち、機能の維持に関与する。腎に関係が深い。

###### (4) 防御作用

病邪に侵入を防ぎ、また侵入した病邪と闘争し、抵抗力や免疫力に関与する。肺に関係が深い。

###### (5) 固摂作用

汗、尿、精液、帯下の過剰な排泄の防止、臓器を本来あるべき位置に留める作用、血が経脈の外に漏れない作用の3つがある。特に血の経脈外への漏出防止を統血作用と呼ぶ。脾に関係が深い。

###### (6) 気化作用

気・血・津液を相互に変化させる、あるいは津液を尿や汗に変化させる作用をもつ。

##### d) 分類・種類

元気あるいは真気は、宗気とそれ以外、營気と衛気などに分類して考えることができる。

###### (1) 宗気

推动作用を強く示す気であり、生成された後胸中に集まるといふ特徴を持つため、胸部にある臓器の働きに関与する。そのため心拍運動、呼吸運動を促進させる。

###### (2) 營気と衛気

營気は脈管内にあって栄養作用を強く示す気であり、全身を栄養する他、血液の組成成分でもある。

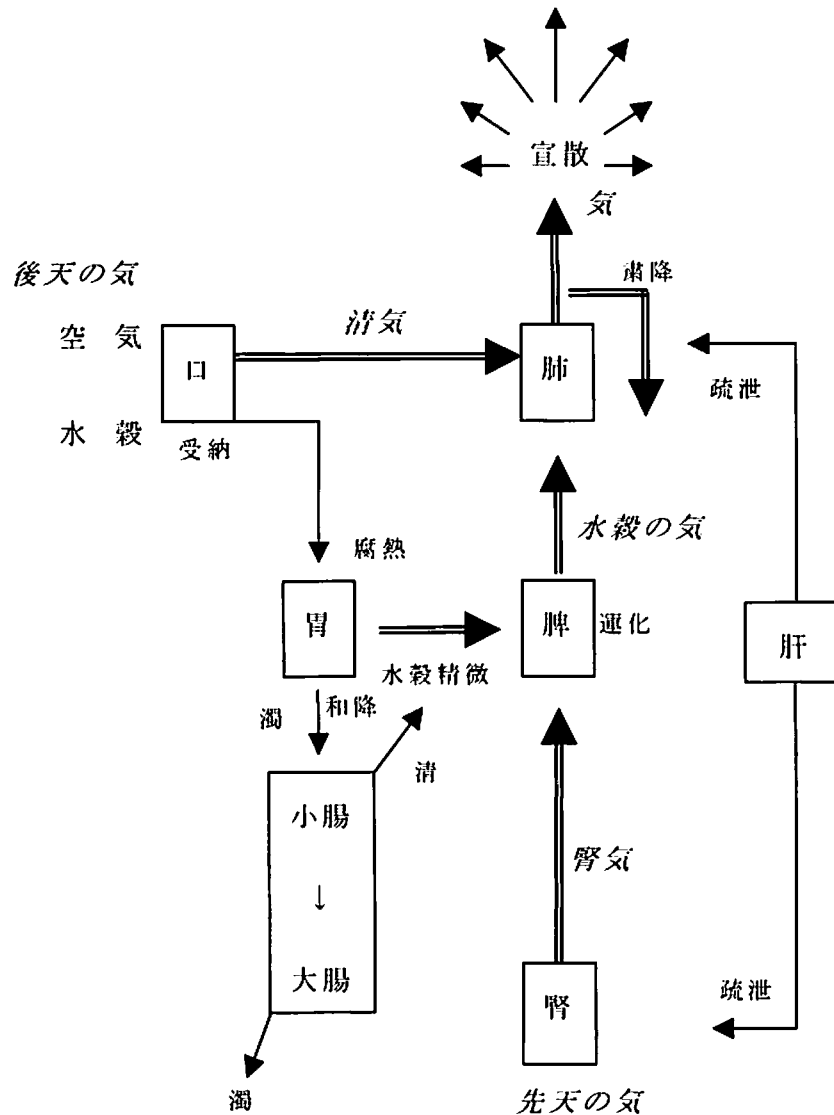


図2 気の生成とめぐり方

衛気は脈管外にあって防御作用と温煦作用を強く示す気である。体表では肌表を保護して病邪の侵入を防ぎ、体内では臓腑、組織を温煦させて活動を活発にする。

e) 気の病態

気の異常は、現象的には自律神経系の異常などによる病状を指す。気の変調には気虚、陽虚、気滞、気逆の4種類がある。

(1) 気虚

気の量的不足から生じる作用不足による症候である。気虚の原因としては、少食で体内に取り入れる水穀の気が少ない場合、脾胃の機能低下によって消化吸収される水穀の精微が少ない場合、肺の機能低下による清気不足の場合、腎の機能低下あるいは性交渉過多などによる先天の気が不足する場合の4つが考えられる。

症状の特徴は、疲労によって増悪され、休息をとると症状が軽くなる。具体的には、①栄養作用不足による無気力、疲労倦怠、食欲不振、②推动作用不足による息切れ、呼吸微弱、動悸、③温煦作用不足による冷え、④気化作用不足によるむくみ、尿量減少などである。また、気虚の中で、気の昇挙運動が無力になり、臓腑を正常な位置に留める力が不足する場合を気陷と呼ぶ。この場合、内臓下垂などが症状として見られる。

(2) 陽虚

陽虚も気虚同様、気の量的不足から生じる作用不足による症候である。温煦作用が特に衰え、気虚の証に加え寒証（虚寒）が加わる。

症状としては、寒がる、四肢の冷え、温暖を好む、食欲がない、尿量過多、元気がないといったものがあり、

虚証と寒証が同時に見られる。陽虚で寒証の特に顕著なものを陽虚陰盛と呼び、チアノーゼ、無欲状態、脈が沈微などのショック状態を呈する場合には亡陽と呼ぶ。

### (3) 気滞

気の機能の停滞である。症状の特徴は、情緒によって状態が変化し、一過性に改善あるいは悪化が認められることである。原因としては、精神的ストレスや外傷などを誘因とした自律神経系の緊張、異常亢進が多い。

主症状としては、胸部腹部の苦悶感、膨満感、疼痛である。発生した部位によって、①胸部気滞（胸が苦しい、つかえる、呼吸が早く粗い、胸痛、咳嗽）、②胃気滞（上部腹部の膨満感、食欲不振、悪心、嘔吐）、③腸気滞（腹部膨満感、腹痛、腹鳴、排便困難、裏急後急）、④肝気鬱結（精神的素因に関係するもので、憂鬱感、怒りやすい）などがある。なお肝気鬱結が続く場合、症状が頭痛、のぼせ、いらいらなどに変化することを肝鬱化火という。また胃に障害が及ぶものを肝胃不和、脾に障害が及ぶものを肝脾不和といい、このように肝気鬱結が消化器症状を惹起することを肝気横逆という。

### (4) 気逆

気の昇降運動が失調することによる、気機上逆を現す症候である。発生した部位によって、①肺気上逆（肺気の下降の運動性が失調し、咳嗽を伴う）、②胃気上逆（胃気の降濁機能が失調し、嘔吐、悪心を伴う）、③肝気上逆（肝気が逆上し、頭に血が上る。頭痛、めまい、難聴）などがある。

## 2) 血

### a) 概念・特徴

血は脈管の中を移行する身体の構成成分の一つである。全身を栄養し、精神活動を支える物質である。西洋学的な血液と異なり、血は気の作用も含めた概念である。

### b) 生成・めぐり方

血は、脾胃によって水穀を吸収消化した水穀の精微と腎に蓄えられた血の元ともいえる腎精が、脾の昇提作用、肝の発揚作用、腎の温煦作用により肺に運ばれ、清気と結合し、脈管内にある営気が入ることで赤くなり生成される。もう一つ、腎精が腎陽の作用によって直接血に転化して脈管に入る生成過程もあり、これを腎精化血と呼ぶ。また、津液の一部も血の組成成分となる。

生成された血は、心の推動、脾の運化によって全身を循環し、肝の疏泄によって流量の調節を受け、脾の統血によって脈管内に留められる。また腎陽により支えられている（図3）。血の一部は肝の臓血作用により貯蔵される。肝の蔵する血液（肝血）は目や筋腱、爪、子宮な

どの栄養に特別関与し、肝血が不足するとこれらの部位に障害が現れやすくなる。

### c) 作用

#### (1) 濡養作用

血は脈管内にあって全身を栄養し、臓腑、組織を滋潤する。これを濡養作用という。

#### (2) 精神安定作用

血は、精神活動の基礎的な物質でもある。

### d) 血の病態

血の異常は、現象的には循環障害であり、血虚、瘀血、血熱、血寒の4種類がある。

#### (1) 血虚

血の量的不足による血の機能減退の症候である。病因には大きく分けて生血不足、消耗過多、出血過多の3つある。生血不足は、脾胃機能の減退によって食物の消化機能が弱く、血の元となる水穀の精微が充分生成されないことで発生する。消耗過多は、病気の長患い（久病）、七情過多による血液の消耗、過労などを指す。

症状は、顔色、爪に艶がなく、唇、舌に赤みが少なく、目がかすみ乾燥することが挙げられる。これらは濡養作用の減退による。また、動悸、不安感、不眠、多夢、健忘という症状は血の精神安定作用の減退と考えられる。

#### (2) 瘀血

末梢循環障害によって血が停滞した状態を瘀血という。病因は様々であるが、気虚、気滞、血虚、血寒、血熱によるものが多い。気虚では、気の推动作用が低下して、血の循行が低下し停滞が起こる。気滞では、気の運動が滞ることによって、血も気とともに流れが悪化する。血虚では、血の不足により血脈中に流れる営気が不足し、瘀阻の状態が発生する。血寒では、寒邪が血脈を犯すことで血流が悪化する。血熱では、外感温熱の邪気との接触、臓腑の失調、ストレスなどによって気鬱化火し血と熱が結びついて血が粘り、血流が低下する。

全身性の症状は、顔色が暗い、紫斑、肌膚甲錯などである。これは、血の濡養作用減退によると考えられる。局所性の症状は、痛み（固定性、刺痛、夜悪化）、圧迫するとさらに痛む腫塊（しこり、かたまり）などである。これらは、血の循環障害によると考えられる。

#### (3) 血熱

血に外感熱病で熱邪が侵入した場合、あるいは内傷雜病で血に熱がある場合を血熱といい、出血傾向を示すのが特徴である。これを血熱妄行と呼び、血分の熱が脈絡を灼傷して血液が溢出すると考えられている。代表的な病因は、①熱邪が血分に侵入する熱邪の感受、②時間が経つと熱邪が変わるとい病邪化熱、③臓腑の内熱の3

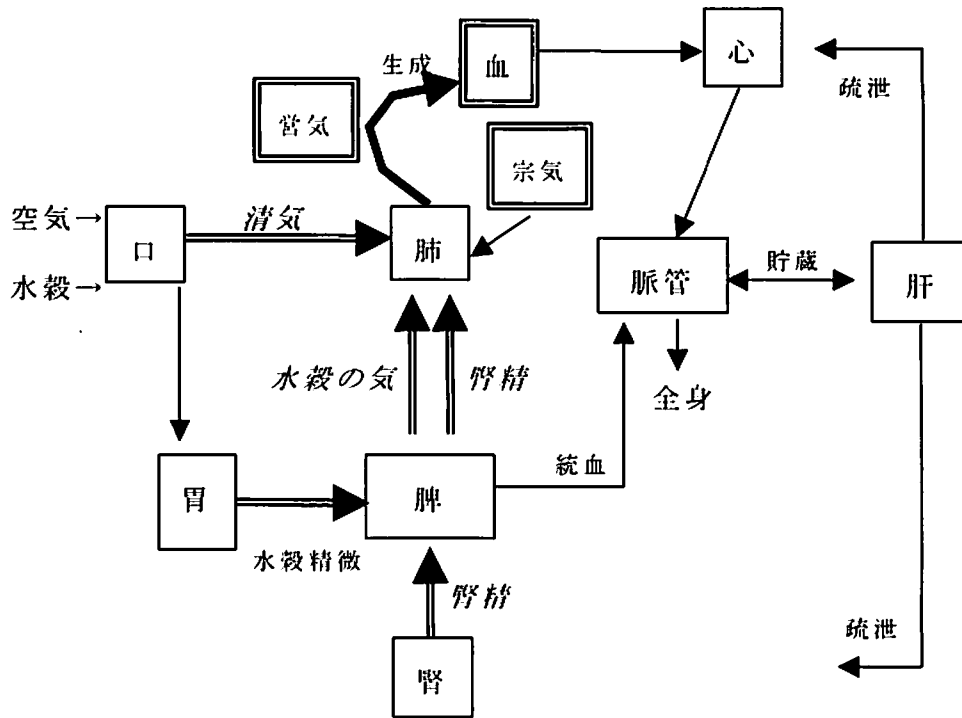


図3 血の生成とめぐり方

つである。

主症状は、発熱、出血、乾燥である。発熱は、夜になると盛んになり、数脈、舌質紅、心煩として現れる。出血傾向は、前に述べた血熱妄行によっても出現する。吐血、衄血、皮下出血、月経過多などの症状として現れる。乾燥は、主として口に現れる。しかし熱によって陰液が蒸騰されて咽喉を潤すため、口が乾燥しても水を飲もうと欲するわけではない。通常、全身症状として出現する。

(4)血寒

血に傷寒などにより寒邪が侵入した場合、あるいは雜病で血に寒がある場合である。冷えの症状とそれに伴い氣虚、血虚症状が出現する。通常、全身症状として出現する。

3) 津液

a) 概念・特徴

津液とは、唾液、胃液、涙、汗等、人体中の正常な水液の総称である。体表から体内深部までを潤すほか、一部は血の組成成分となる。なお、比較的薄い液体で、組織、器官、皮膚、筋肉などに分布するものを津といい、比較的粘調で関節腔、胸腔、腹腔、脳脊髄膜腔などを閉鎖空間を満たすものを液という。

b) 生成、めぐり方(図4)

津液は脾胃で運化された水穀の精微のうち、血にならないものと腎に蓄えられた腎陰とから成る。津液は、脾気の運化作用、肺気の宣散肅降作用、三焦の通調作用、肝気の疏泄作用、腎気の気化作用によって全身に運搬され、五臓六腑を滋養し、代謝後の廃液は汗あるいは尿となって排泄される。また、腎において有用な部分は、腎陰として保有されると共に再び全身へ供給される。

c) 作用

津液は滋潤作用を持つ。体表部に散布して皮膚、毛髪、うぶ毛などを潤し、涙、唾液として粘膜を潤し、臓腑を滋潤し、関節液として関節動作を円滑にする。なお、津液は脈管内を運行しながら脈管外に出て組織、器官を滋潤する。

d) 津液の病態

(1)津液不足

津液不足による臓腑、組織の滋潤失調である。病因としては、外感熱病、下痢、嘔吐、発汗、慢性病による内燥がある。

症状は、滋潤が不足することによる、口渴、多飲、尿量減少、便秘、皮膚乾燥、がある。

(2)陰虚

陰液の不足で、血・津液による栄養、滋潤作用の低下からなる症状である。津液不足の症状に、のぼせ、いら

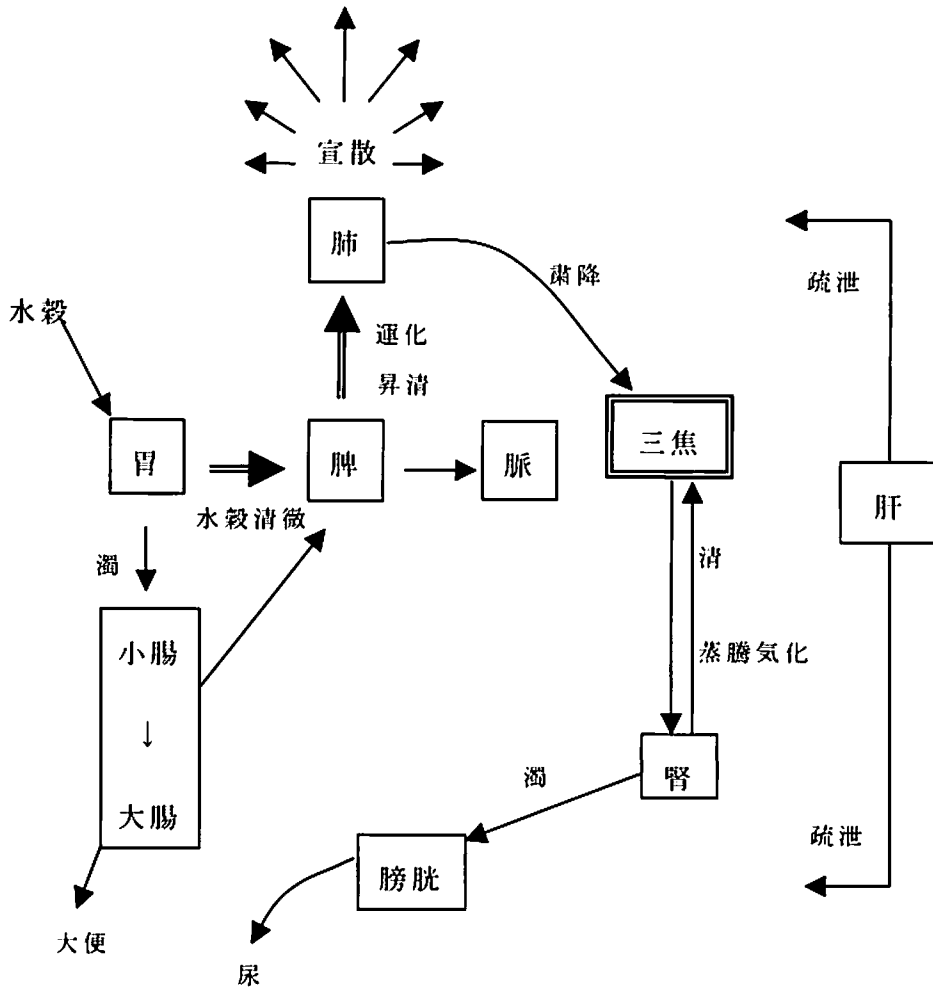


図4 津液の生成とめぐり方

いら、不眠、盗汗、手のひら足の裏のほてり、喉の乾きなどの熱証（虚熱）が加わったものである。陰液が不足することで、相対的に陽気が有余するために生じ、虚証と熱証が同時に見られることが特徴である。陰虚で熱証が顕著であるものを陰虚陽亢（陰虚火旺）と呼ぶ。

(3)水滯

津液の停滞によって体内に異常な水液が貯留した状態である。水液代謝の中心である、肺、脾、腎の機能減退が関与する。病因としては、発汗障害、腎機能低下、循環障害、炎症、免疫異常、膠質浸透圧の低下、電解質バランスの失調、ホルモン異常などが考えられる。

症状は、これら水分代謝障害によって生じる、腹水、胸水、浮腫などがある。水湿、痰飲、水腫に分類される。水湿は、三焦を通じて全身にびまんする水液で、軽度なものである。痰飲は、水液が集まって粘調性が増して凝固したものである。粘調性が増すため、所在が確定しやすい状況になった水湿といえる。水腫は、水液が肌膚に

あふれたものである。体表に近いので所在が確定しやすい状況になった水湿といえる。

4) 精

a) 概念・特徴

精とは、機能活動、生長、発育など生命エネルギーの基本となる物質である。精には先天の精と後天の精がある。先天の精は父母から受け継ぎ先天的に備わった精で、腎精と同義である。元精、元陰、真陰とも呼ばれる。後天の精は水穀を運化して得られた栄養物質から生成された精で、水穀の精微と同義である。これは腎に下注して先天の精を補充し、精を維持している（図5）。狭義には腎が蔵する精である。

b) 作用

(1)生長・発育を主る

腎精は後天の精の補充を受け次第に充盛し、青壮年期には最も充実して維持され、中年期から次第に衰えて、

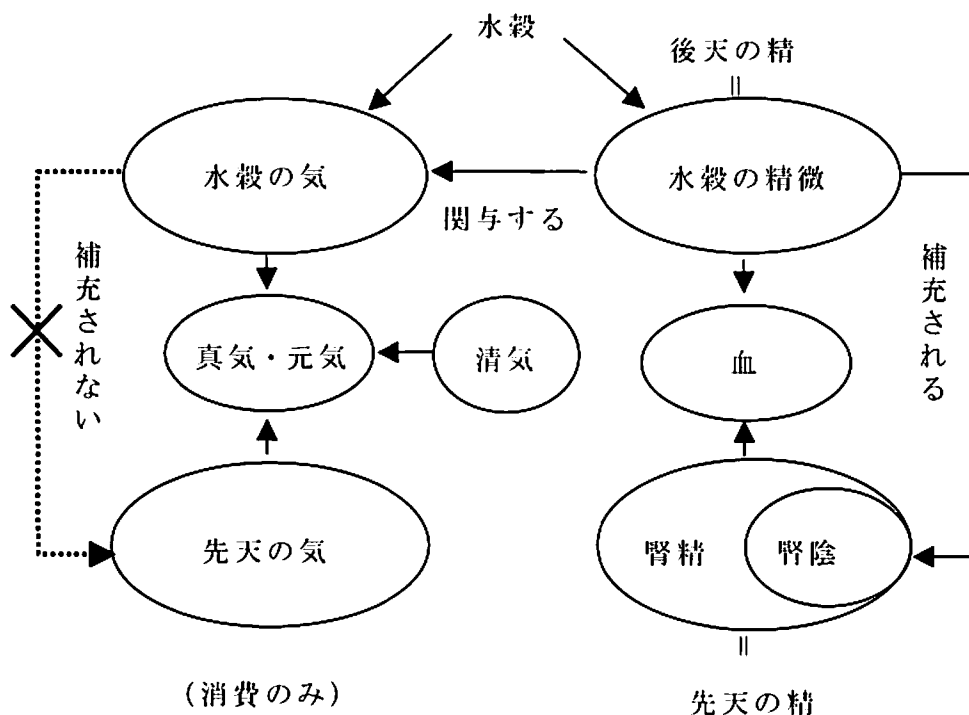


図5 気・血・精の関係

ついに枯渇して死に至る。精は人体の生命活動の根本を主る。

(2) 生殖を主る

腎精が充盛すると、生殖能力をもつ物質である天癸が発生する。天癸の作用のもとで女性では月経が発生し、男性では精子が産生され、生殖能力が備わる。腎精の衰えと共に天癸も減少し、生殖能力も低下する。

(3) 脳・髓・骨を主る

精は髓を生じ、髓に脊髄と骨髄がある。脊髄が頭部に集まって脳になり、骨髄は骨を産生して身体を支持する。

(4) 気血を産生する

精は気の生成の根本に関与し、精は血に変化する。

4. 五臓

1) 肝

a) 概念・特徴

肝は五行論で考えると、「木」に相当し、心・小腸を促進し、脾胃を抑制している。また、肝は西洋医学で言うところの自律神経系、中枢神経系、運動神経系、肝臓の部分機能、血液循環の調節機能、視覚系の一部、月経調節などを含めた機能系と考えることができる。このため、西洋医学の肝臓とは大きく異なる。

b) 生理機能

(1) 肝は疏泄を主る

「疏」は通じるという意味を持ち、「泄」は発散、排泄という意味を持つ。身体の隅々まで機能を通行させることを指す。疏泄作用は、主として気の運動、すなわち、気機に現れる。大きく分けて3つの機能がある。1に、情緒を安定させ、精神状態を快適に保つ作用である。西洋医学的な大脳辺縁系や新皮質の機能がこれに相当する。2に、胃脾の運化作用を補助する作用である。3に、気血の流れを調節する作用である。

(2) 肝は血を蔵する

肝は血液を貯蔵し、循環血量を調節する。また、肝血は肝の陽気が過剰に作用しないように調節する。

(3) 肝は筋を主り、運動を主る。その華は爪にある

肝は全身の筋肉を主り、筋肉は関節に付着しているため、肝は関節の運動を支配する。爪は「爪為筋之余」と言われ、肝の状態を把握する参考所見となる。

(4) 肝は目に開竅する

肝の経脈は目につながり、目は肝経の気血によって濡養される。そのため、目の変化によって肝の状態を判断することができる。

(5) 胆

胆と肝は表裏の関係にある。胆は胆汁を貯蔵、排泄する機能がある。胆汁は肝之余気と呼ばれ、肝で生成され



る。腸管の消化機能，精神情緒作用に関係する。

c) 病理

(1) 肝気虚

疏泄作用が不足し，情緒活動や自律神経系の活動が低下する。二次的に脾胃の運化作用も低下するため，食欲不振，腹満なども出現する。

(2) 肝陽虚

疏泄作用が不足し，情緒活動や自律神経系の活動が低下する。肝陽虚では肝気虚の状態に加えて温煦作用が極めて低下するため，冷えなどの症状が強く出現する。

(3) 肝気滞（肝気鬱結）

ストレスや精神的刺激によって肝の疏泄作用が失調した状態である。症状としては，①疏泄作用の精神情緒活動の失調が原因である抑鬱，怒りっぽいこと，②肝経脈の流れが悪化することによる胸脇，乳房，小腹部脹痛，③血行の滞りから衝脈，任脈の失調による月経不順，月経痛，④気鬱から痰を生じることによる咽喉部の梅核気，⑤脾胃の機能が低下することによる悪心，などである。

(4) 肝気逆（肝火上炎）

肝気鬱結が長期化し化火した状態である。疏泄作用の失調と血脈損傷による血熱妄行が見られる。症状としては，①疏泄作用の精神情緒活動の失調が原因である煩躁，怒りっぽいこと，②気火が経脈に沿って上炎することによる頭痛，めまい，耳鳴り，顔面紅潮，目の充血，③肝胆の熱による口が苦くなること，④火熱が心神を乱すことによる不眠，悪夢，⑤血熱による吐血，衄血，などである。

(5) 肝血虚（肝血不足）

先天的な不足あるいは脾胃の機能低下による血の化生不足，各種出血や慢性病によって血が消耗された場合に，肝血不足となる。症状としては，①肝血不足により頭目が滋養できないために生じるめまい，多夢，眼球乾燥，目のかすみ，夜盲症，②滋養不足による顔，爪色の悪化，③筋脈が滋養できないことによる手足のしびれ，筋肉のひきつれ，④衝脈，任脈の2脈の失調による月経過小，無月経，⑤耳鳴り，などである。

(6) 肝瘀血

気虚，陽虚を基本にした陽気不足あるいは疏泄機能の失調による血行遅滞が関与する。胸脇部の疼痛，痞塊の他，肝気虚，肝陽虚の症状が出現する。

(7) 肝津液不足

肝の津液不足により，筋力低下，筋萎縮，運動麻痺，視力低下などが認められる。

(8) 肝陰虚

肝腸上亢の状態で，肝陰が陽を抑制できなくなった状

態である。症状としては，①陽の機能が亢進したために生じる頭痛，めまい，耳鳴り，顔面紅潮，目の充血，②疏泄作用の失調によるいらいら，怒りやすさ，③陰虚により，心神が滋養されないことによる不眠，多夢，心悸，健忘，④肝腎陰虚による足腰のだるさ，などである。

(9) 肝水滞

肝気虚，肝陽虚の悪化，肝気滞をもとに出現する。全身の病態とも関連して，様々な水滞症状が認められる。特殊な病態として肝胆湿熱がある。

肝胆湿熱は，温熱の邪を感受したり，甘いものや酒を過食したり，脾胃の運化作用が失調した場合，肝胆に温熱が鬱結し，肝経湿熱証となったものである。症状としては，①肝胆の疏泄作用の失調による脇肋部脹痛，②胆汁が上部に溢れることで生じる黄疸，③脾胃の運化作用失調による食欲減退，悪心嘔吐，腹部脹満，④湿，熱のバランス異常による大便不調，⑤膀胱の気化作用の失調による尿量減少，⑥湿熱が会陰部を侵すことによる陰囊湿疹，睾丸腫脹，排尿痛，帯下，外陰部搔痒感，などである。

(10) その他

(i) 熱極生風

熱邪が侵襲し，高熱が継続し，熱が極まって風を生じ，全身痙攣や意識障害を伴う状態である。

(ii) 肝陽化風

症状としては，①風と火の症状である頭のふらつき，耳鳴り，手足蠕動，言語障害，②上盛，下虚の症状である頭が重く足元のふらつき，③風痰が心神を乱すことでおこる突然の意識障害，④風痰が経絡に阻滞し，気血の運行を妨げるために生じる半身不随，口や目の歪み，などである。

2) 心

a) 概念・特徴

心は五行論で考えると，「火」に相当し，脾・胃を促進し，肺・大腸を抑制している。「心為五臓乃首」といわれ，五臓の中で首席に位置するほど重要な臓器である。また，心は西洋医学で言うところの心臓の拍動に基づく循環機能，大脳新皮質を主とする高次神経系の機能，一部の自律神経系機能を含めた機能系と考えることができる。

b) 生理機能

(1) 心は血脈を主る

心は「心の陽気」の推动作用によって血の循環に作用し，駆血能を持つ。この機能を促進するのは宗気である。

(2)心は神志を主る

神志とは精神意識, 思惟活動, 精神活動能力の総合を指す。また, 心は「蔵神」とも呼ばれ, 大脳皮質を中心とする高次神経系の機能に関係がある。

(3)汗は心液である

津液が汗に変化し, 心の病変により発汗が見られることが多い。

(4)心は舌に開竅し, その華は面にある。

顔面や舌の所見から, 心の機能を推測することができる。

(5)小腸

心と小腸は表裏の関係にある。小腸は胃で初歩的に消化されたものから精微なる栄養分を吸収し, 濁を大腸に送る機能がある。水分は大腸を通じて膀胱に送られる。ゆえに小腸の機能失調により, 消化吸收異常, 排尿障害をきたす。また, 心火旺盛の場合は「心移熱於小腸」というように, 心の熱が小腸に移される。

c) 病理

(1)心気虚

心の鼓動力の減退による病状を示す。病因としては, 先天不足, 虚弱体質, 老人, 慢性疾患などの要因によって気が減少することの他に, 腎虚, 肺疾患, 脾胃の疾患などで気の生成が少ないことがある。

症状としては, 血脈を主る作用が低下するため心悸, 陽気不足による無気力, 推动作用の低下による胸の重苦しさ, 顔色不良, 固摂作用低下による自汗, などがみられる。

(2)心陽虚

心陽虚では, 心気虚の病態に加え, 気の温煦作用の著明な低下のため虚寒症状を呈する。血行不良によって顔色や舌が暗くなり, 気の温煦, 固摂作用低下による冷汗, 四肢厥冷, むくみ, 脈微弱等がみられる。

(3)心気滞

気が滞ることにより, 血の流れも滞ると考えられる。症状としては, 典型的なものは期外収縮などの伝導障害型の不整脈である。

(4)心気逆 (心火上炎)

心の陽気の過亢進状態で, 実証が特徴である。病因としては, 精神的な原因, 刺激物の摂取過多などが多い。また, 六淫の邪により熱に変わる。症状としては, 頻脈, 不眠, 顔面紅潮, 口乾, 小便黄などがある。小便黄は, 心と表裏の関係にある小腸へ心熱が移り, 小便によって熱を排泄するためである。

(5)心血虚

心の陰液不足による症候で, 主に精神不安を呈し心拍

動の異常を伴う。病因としては, 思慮過度による脾の運化作用失調, 出血, 気鬱化火や熱病による陰液消耗などがある。また, 肝鬱, 肝火から心火を生じることもある。

症状としては, 心の蔵神作用の異常による心悸, 不安感, 不眠, 精神不安定などの精神的症状の他, 顔色が悪い, 艶がない, めまい, などの症状がみられる。

(6)心瘀血 (心血瘀阻)

冠不全に相当する病態である。病因としては, 心気虚, 心陽虚を根本とした陽気不足による血行遅滞である。症状としては, 痛み, 心悸, 気短, 顔色が紫っぽい, 手足厥冷, 脈微などがある。また, 瘀血症状の重い場合は心胸部激痛がみられる。

(7)心津液不足

心拍動の安定性や大脳抑制作用の不足により, 動悸, のぼせなどの症状が出現する。

(8)心陰虚

心陰虚は, 心の津液不足に加え虚熱を伴う病態で, 主に精神不安を呈し心拍動の異常を伴う。病因としては, 思慮過度による脾の運化作用失調, 出血, 気鬱化火や熱病による陰液消耗などがある。また, 肝鬱・肝火から心火を生じることもある。

症状としては, 津液不足の症状に加え, 五心煩熱, 口乾, 盗汗, などの症状がみられる。

(9)心水滞

心における津液の過剰停滞状態である。うっ血性心不全の病態で, 顔食不良, 呼吸困難, 多呼吸, 喘鳴などが認められる。その他, 特殊な場合として以下の2例がある。

(i)痰迷心竅

病因としては, ストレスから肝気鬱結となり気の停滞が生じ, 脾の機能低下により発生する痰濁が心竅を塞ぐことである。症状としては, 鬱症, 異常行動, 独り言, 卒倒, 意識混濁, などがある。

(ii)痰火擾心

病因としては, 気の停滞が痰濁を起こし, 痰火が心神を乱すことである。症状としては, 心煩, 不眠, 多夢, 口渴, 顔面紅潮, 言語錯乱, 狂躁状態, などがある。

3) 脾

a) 概念・特徴

脾は五行論で考えると, 「土」に相当し, 肺・大腸を促進し, 腎・膀胱を抑制する。胃と表裏の関係にある。また, 脾は水穀を消化, 吸収することが主な機能であり, 運化, 升精, 統血の作用を持つ。

b) 生理機能

(1) 運化を主る

運化とは転化と運輸を意味する。転化とは、胃との共同作業によって水穀精微を消化吸収することである。運輸とは、消化吸収した水穀の気あるいは水穀の精微を主として肺に運ぶことである。

(2) 脾は升精を主り、胃は降濁を主る

脾は栄養物を肺に送り、心の力を借りて全身に散布する。また、内臓下垂を防止する。胃は消化物を小腸に下輸する。

(3) 脾は統血を主る

脾の運化が順調であると、気血津液が十分に生成され、気の固攝作用によって血が脈管から漏れないように統攝し、コントロールすることができる。

(4) 脾は筋肉・四肢を主り、口に開竅する。その華は舌にある。

脾の運化作用により、気血が全身を充分栄養し、筋肉、四肢ともに力強くなる。口は食欲に、舌は味に関係し、脾の運化作用が健全か否かの指標となる。これは消化器系の機能状態が食欲や味覚に反映されることを示すものである。また、涎は脾の液であり、口腔内を潤して粘膜を保護する。

(5) 脾は後天の本である

「本」とは、生命力の本と身体形成の本を指す。生命力や成長には腎精が不可欠であるが、これだけでは不足である。脾胃は生命活動を維持するために必要な栄養物質を産生、供給するため「後天の本」と呼ばれる。

c) 病理

(1) 脾気虚

脾気虚、中気下陷、脾不統血がある。中気下陷、脾不統血は脾気虚が悪化して発生する。

(i) 脾気虚 (狭義)

飲食の不摂生、肉体疲労、慢性病、精神的ストレスが原因である。症状は、運化作用低下による食欲減退、軟便、升降作用低下による上腹部の脹満、気血の生成不足や栄養不足による疲労倦怠、顔色萎黄などである。

(ii) 脾気下陷 (中気下陷)

脾の升精作用が弱くなったもので、一般に内臓下垂を呈す。原因としては、肉体疲労、産後、久瀉などによる脾気虚弱である。症状は、升精作用不足により栄養物が頭部まで上昇しないために発生する眩暈、固攝作用不足による下腹部の墜脹感などである。

(iii) 脾不統血

肉体疲労、久病によって脾気虚弱となり、統血作用不足をきたすことが原因である。食欲不振、全身倦怠感な

どに、皮下出血、下半身の出血、血便、血尿、崩漏、月経過多などを伴う。

(2) 脾陽虚

脾気虚に虚寒が加わるために、脾気虚の症状に下腹部隠痛の症状を伴う。脾気虚から進展し、生物や冷たいものの過食、寒涼の薬物の過量服用が原因となることもある。症状は、①陽虚により寒凝気滯が生じることによる強い腹脹、腹痛、②脾は口と舌に関係が深いことによる味覚異常、③運化作用失調のためによる水様性下痢、排尿困難、浮腫、④寒湿が下焦に注ぐことによる帯下過多などである。

(3) 脾気滯

気が滯ることにより消化吸収に影響を及ぼす。表裏の関係で胃に影響を及ぼし、腹満感などがあらわれる。

(4) 脾気逆

脾気が逆向きに流れることにより、消化吸収に影響を及ぼす。また、表裏の関係で胃にも影響を及ぼし、吐気などの症状があらわれる。

(5) 脾血虚

血が不足することにより、脾の滋潤不足が発生する。そのため消化吸収能が低下する。

(6) 脾瘀血

脾の血行障害により、二次的に気虚、血虚の症状が出現する。

(7) 脾津液不足

脾の津液不足により、口の渇き、口唇の乾燥、筋力低下などが出現する。

(8) 脾陰虚

脾陰虚は、脾の陰液が不足した状態で陰液の援助が十分無いために陽気が十分に機能できず、運化作用が低下する。症状は口の渇き、口唇の乾燥、手足のほてり、食後の強い腹満、などである。

(9) 脾水滯

(i) 脾胃湿熱

甘いものや脂濃いものの過食、飲酒過多等によって湿熱の邪が脾胃に停滞する。症状は、①上焦の湿熱阻滯による口が苦い、粘る、②脾の運化障害による食欲減退、悪心、嘔吐、③脾胃の上昇下降の変調による腹痛、④湿熱が肝胆を燻蒸することで生じる皮膚が鮮黄色 (陽黄) などである。

(ii) 寒湿困脾

生物や冷たいものの過食、気候の影響、痰湿体質によって寒湿の邪が脾陽を束縛し運化作用が失調して発症する。湿が上焦に滯ると、陽気が通じ難くなり、頭重などの症状がみられる。湿が中焦に滯ると、気機の昇降が障害を

受け、下腹部の脹満感、食欲減退、悪心嘔吐、泥状便などの症状が出現する。

#### 4) 肺

##### a) 概念・特徴

肺は五行論で考えると、「金」に相当し、腎・膀胱を促進し、肝・胆を抑制する。大腸と表裏の関係にあり、五臓の中で一番上に位置する。また、肺気は衛気との関連が深く、肺陰は肺を滋潤し栄養を与える陰液を指す。

##### b) 生理機能

###### (1) 気を主る

呼吸の気と体内の気の昇降出入を主る。肺は自然界の清気を取り入れ、体内の濁気を体外に排泄する作用を持つ。気の運動は昇降出入の4つであり、これを気機という。

###### (2) 宣発・粛降を主る

宣発は、発散・散布の意味で、呼気、肺で完成された真気を全身に散布すること、汗を発散することを意味する。粛降とは、清粛、清潔、下降の意味で、吸気、真気や津液を下方へ散布することを意味する。この作用によって下に降りてきた清気は脈管に入り、一部は腎で納気される。

###### (3) 皮毛を主る

皮毛は皮膚、汗腺、ウブ毛を指す。これらが存在する体表に肺の宣発作用で衛気と津液を送り、外邪の侵入を防ぐ。衛気は体表を保護して病邪の侵入を防ぎ、体内では臓腑、組織を温煦させて活動を活発にする。津液は皮膚を滋潤する。

###### (4) 水道を通調する

水道は水の運行と排泄の道の意味し、通は疎通、調は調節を意味する。肺の水液代謝は、宣発作用で汗を発散すること及び粛降作用で津液を下方に運ぶことを意味する。すなわち、気によって水が正常に代謝、循環されるわけである。また、水液代謝には脾の運化作用、腎の気化作用も関与する。

###### (5) 肺は鼻に開竅する

肺が正常であれば呼吸も正常であり、鼻の機能も正常である。鼻水は鼻腔を潤す肺液の一分である。また、肺は発声と関連がある。

###### (6) 大腸

大腸は肺と表裏の関係にあり、小腸より到達した食物残渣から水分を吸収し、糟粕を体外に排泄する作用がある。肺気に異常があると便秘、下痢などの大腸の症状が生じる。

##### c) 病理

###### (1) 肺気虚

肺気が不足した状態である。病因は慢性の喘咳による肺気損傷、他臓器の慢性病による肺機能失調などである。症状としては、①気の不足による気短、息切れ、②宣発粛降作用失調による咳嗽、③衛気不足による自汗、④気の温煦作用不足によって寒がる、⑤声が小さい、⑥鼻水、鼻づまり、などがある。

###### (2) 肺陽虚

肺陽虚では、肺気虚に虚寒の状を呈するため、気虚症状に加えて透明なさらさらした喀痰、鼻汁、喘鳴、強い冷えを伴う。

###### (3) 肺気滞

気が滞ることにより、閉塞性呼吸障害、すなわち呼気延長、呼気時の喘鳴、咳嗽、呼吸困難などが認められる。

###### (4) 肺気逆

宣散粛降作用が低下する。呼吸困難、突発的な強い咳嗽、顔面の発赤などが認められる。

###### (5) 肺血虚

体表部あるいは肺の栄養不足により、皮膚の乾燥、かゆみ、皮膚防御機能の低下、乾いた喀痰、喀痰排出困難などが出現する。

###### (6) 肺瘀血

肺の微小循環障害により、呼吸障害あるいは胸痛などが出現する。典型的な病態は肺梗塞である。

###### (7) 肺津液不足

体表、肺の津液不足により、皮膚の乾燥、かゆみ、乾いた喀痰などが認められる。

###### (8) 肺陰虚

肺陰虚は、肺を滋潤する陰液が不足し、虚熱を示す状態である。病因は、虚弱体質、久病、外感熱邪の後期、肉体疲労などである。症状は、①清粛作用低下による乾咳、喀痰、②虚熱で生じる血脈損傷によって痰に血が混在すること、③滋養作用不足による咽喉の乾燥、嗄声などである。

###### (9) 肺水滞 (痰湿阻肺)

病因は、痰が肺に停伏することである。痰が生じる原因としては3つあり、①風・寒・湿邪を感受し肺の宣降機能が失調すること、②慢性の咳喘によって肺気虚が津液の輸布失調をきたすこと、③脾気虚の状態で過飲食することで脾の運化作用が失調することである。湿邪には、経過が長い、停滞性の症状、水液の停滞、消化機能を傷害しやすい、などの特徴がある。症状は、①滞留した痰湿が肺の宣降機能を失調させることによる咳嗽、喀痰、②肺経の阻滞による胸悶、③痰が気道を塞ぐことで生じ

る気喘、痰鳴、などである。

#### (10)その他

##### (i)風熱犯肺

病因は風熱の邪を感受することである。風熱の邪は風邪と熱邪が結合したもので、熱邪には、症状が激しく進行が早い、火熱の症候、脱水や出血をきたしやすい、粘稠あるいは膿性の排泄物を生じる、などの特徴がある。これにより肺衛の機能が失調することが原因である。

症状は、①清肅機能低下による咳嗽・膿性喀痰、②風熱が上部を乱すことによる頭痛、咽喉痛、③熱邪による津液損傷から生じる口渴、④衛気と熱邪が抗争することによる発熱、⑤衛気の留滞による軽度の悪風悪寒、などである。

##### (ii)風寒犯肺

病因は、風寒の邪を感受することである。風寒の邪は風邪と寒邪が結合したものである。風邪には、突然発症する、変化が多い、表面、上部を犯しやすい、などの特徴があり、寒邪は、寒冷症状、薄い排泄物、疼痛、筋肉のひきつり、などの特徴がある。これにより肺機能が失調することが原因である。

症状は、①宣発肅降作用低下による咳嗽、喘息、喀痰、②鼻竇の通気が阻害されることによる鼻水、鼻閉、③風寒の邪の感受による無汗、などである。また、肺は皮毛を主るので、表証を伴い、悪寒、発熱、身体痛が生じることがある。

##### (iii)燥熱犯肺

病因は燥邪、風熱による乾燥で、津液を損傷することにある。燥邪には、局所あるいは全身の乾燥症状という特徴がある。

症状は、①肺津損傷による肺の清肅作用低下で生じる乾咳、少量粘稠の痰、咽喉あるいは鼻の乾燥、②気の停滞による胸痛、③燥邪が肌表を犯すことによる発熱、頭痛などである。

## 5) 腎

### a) 概念・特徴

腎は五行論で考えると、「水」に相当し、肝・胆を促進し、心・小腸を抑制する。膀胱と表裏の関係にあり、水の代謝にも深く影響を及ぼす。また、生命エネルギーの基本となる物質である精の貯蔵にも大きく関与する。

### b) 生理機能

#### (1) 精を蔵す

精は成長、発育を主るもので、生殖と密接な関係がある。また、精は血に変化して肝を助け、月経、妊娠、分娩などにも関与する。

#### (2) 水を主る

腎陽の働きで津液分布と水の代謝に関与する。昇の作用により有益な水分を再吸収し、降の作用により不要な水分を尿として排泄する。

#### (3) 納気を主る

肺の呼吸によって吸入された清気は腎に納められる。この機能を納気と呼ぶ。

#### (4) 骨を主り、髓を生じて脳を充たす

腎に蓄えられる精の作用として、髓を生成し、髓は骨を養う作用がある。また、脳は髓質のもっとも豊富ところで髓海と呼ばれる。

#### (5) 腎は耳に開竅し、二陰を主る

腎の精気は耳に通じており、聴覚と腎気は密接な関係がある。腎が安定すると、耳は五音を聞き分けることができる。また、二陰は前陰、後陰のことであり、前陰は生殖、排尿機能を、後陰は排便機能をもつ。

#### (6) 腎の華は髪にある

髪は血の余と呼ばれる。腎気旺盛ならば艶があり、色も黒く、潤っている。

#### (7) 膀胱

膀胱は腎と表裏の関係にあり、腎による体液調節の結果生成された尿を貯留、排泄する作用を持つ。これらは主に腎陽の働きである。

## c) 病理

### (1) 腎気虚

#### (i) 腎不納気

腎が気を納めることができない状態である。病因としては、先天性のもの、久病、老化などがある。症状としては、①肺の肅降障害を伴う呼吸促進、②息切れ、③呼吸の時間延長、吸気の時間短縮、④喘息などである。

#### (ii) 腎気不固

腎気虚で、気の固摂作用失調によるものである。病因は、老化、先天不足、久病、肉体疲労などである。症状としては、①固摂作用失調をもとにした膀胱機能障害による頻尿、②蔵精機能低下による遺精、滑精、早漏、③腎虚状態である足腰のだるさ、精神疲労、などである。

### (2) 腎陽虚

腎陽が不足すると、温煦機能失調・生殖機能失調が発生する。病因としては、冷え症体質、久病、老化、性生活の不摂生などである。症状としては、①温煦作用失調による顔手足腰の冷え、腰痛、②生殖機能減衰によるインポテンツ、などである。

### (3) 腎気滞

気滞により生じる気虚、血虚などの症状として出現する。

(4)腎気逆

納気が行われないため、肺の症状として咳嗽があらわれる。腎気が亢進することにより、性早熟症、過成長などをきたす可能性が考えられる。

(5)腎血虚 (腎精不足)

精が不足する腎精不足と同義である。病因としては、精の先天不足、久病、後天失養、老化、肉体疲労などである。症状としては、発育・成長不良、生殖機能不足による不妊症などが主体である。他にも、①髓海不足によるめまい、健忘、②耳に開竅する腎精の不足による難聴、耳鳴り、③骨が養われずに生じる腰、膝の脱力や歯が抜けやすいこと、④脱毛と若白髪などがある。

(6)腎瘀血

典型例としては、腎梗塞に伴う血尿、腎機能低下症状が認められるが、通常は腎の血行障害に伴う気虚あるいは血虚等の症状が現れることが多い。

(7)腎津液不足

腎の津液不足によるものである。症状としては、①骨・髓・脳の滋養不良によるめまい、耳鳴り、健忘、②骨格の滋養不良による足腰のだるさ、③体や口が陰液で滋養されないことによる体重減少、咽乾、④衝脈あるいは任脈の失調による月経過少、閉経、などである。

(8)腎陰虚

腎陰虚は腎陰が不足することであり、主に滋養失調と虚熱内生を特徴とする。病因としては、精の消耗過多、熱性の久病、温燥薬物の使用過多である。症状としては、腎津液不足の症状に加えて、①陰虚火旺による虚熱症状、②虚火が心神や精室を乱すことによる不眠・遺精、などである。

(9)腎水滞 (腎虚水泛)

腎の水を主る機能が低下し、腎陽不足による津液代謝失調の状態である。典型的には水腎症の病態が挙げられる。症状としては、①温煦作用失調による足腰の冷え、②膀胱の気化失調による尿量減少、③水液の貯留による下肢の浮腫、④水邪の上逆による動悸、息切れ、喘息、

痰鳴などである。

結 語

本稿では、漢方医学を生理学および病態学の側面から気血水、五臓の考え方をもとに系統的に整理した。漢方医学は古典の中の記述をどのように解釈するかが重要である。今後はより一層見識を深めると共に、この理論の精度を高めることが必要である。また、患者の病態を漢方医学的に解釈する上での一つの手段として我々の理論を利用していただければ幸いである。

謝 辞

今回の医学部4年自主学習ならびに自主学習の成果に関する本論文の作成にあたり、ご指導ご協力頂きました慶應義塾大学医学部漢方医学講座助教授 渡辺賢治先生、講師 石毛敦先生、ならびに同講座の諸先生方に心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) 日本東洋医学会学術教育委員会編：入門漢方医学。南江堂、東京、2002。
- 2) 大塚敬師：新装版漢方医学。創元社、大阪、2001。
- 3) 桑木崇秀：保健適応エキス製剤による漢方診療ハンドブック。創元社、大阪、1995。
- 4) 三重大学東洋医学研究会編：簡明漢方医学。三重大学東洋医学研究会、津、2005。
- 5) 藤平 健、小倉重成：漢方概論。創元社、大阪、1979。
- 6) 恵木 弘：実践中医学—基礎理論と生薬—。新樹社書林、東京、1996。
- 7) 神戸中医学研究会編：基礎中医学。燎原、東京、1995。
- 8) 邱 紅梅：わかる中医学入門。燎原、東京、1995。
- 9) 仙頭征四郎：標準東洋医学。金原出版、東京、2006。
- 10) 秦 伯未著、岩橋信種訳：中医入門。谷口書店、東京、1990。

## 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

日時 平成18年7月8日(土)午後2時00分～5時10分  
場所 慶應義塾大学 新教育棟3階 講堂2 (内線62838)  
主催 慶應義塾大学医学部形成外科学教室同窓会  
事務局 慶應義塾大学医学部形成外科学教室内  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町35番地

14:00～14:30	手足	座長 佐藤 博子
14:30～15:00	顔面	座長 佐久間 恒
15:00～15:30	診断・整容	座長 蘇 雅宏
15:30～15:40	休憩	
15:40～16:40	特別講演「血管腫と血管奇形：脳神経外科医（脳血管内治療医）からみて」	
16:40～17:10	母斑	座長 緒方 寿夫

14:00~14:30 手足

座長：独立行政法人国立病院機構東京医療センター  
形成外科 佐藤博子

1. 当科における巻き爪の手術療法について

埼玉社会保険病院形成外科

高野淳治

慶應義塾大学形成外科

服部典子

巻き爪は日常の診療で遭遇することの多い疾患である。その手術による治療は比較的難しく、術後に爪の再変形を生ずることも多い。手術による侵襲とその効果の点では、最近広く行われている超弾性ワイヤーを用いた保存的治療の方が有利であり、手術療法の適応は減少していく傾向にあると考えられる。

当科における巻き爪の手術療法は、従来から広く行われている爪床を挙上し末節骨を削る方法を用いていたが、2003年の第46回日本形成外科学会総会で平瀬らが巻き爪の原因が爪床自体の変形であるとの考えに基づき、末節骨を削らずに deepithlized した側爪郭を爪床下に挿入し爪床の平坦化を図る手術法を発表、以来当科でもこの方法を採用している。実際の症例を供覧して、術後の再変形等の問題点について若干の検討を行ったので報告する。

(質疑応答)

Q 中島：末節骨を削って脱上皮化を行った皮弁を挿入すると爪のクッションになってよいと思う。

A 高野：末節骨と爪が直接癒着するのが巻き爪の悪化に影響するのでよい方法であると思う。

Q 佐藤：爪白癬に対してはどのように対処しているか。

A 高野：治療をしてから手術を行っている。

2. 再接着術困難例での切断指尖皮膚移植と b-FGF による切断指の治療

埼玉医大総合医療センター形成外科・美容外科

今野忠理, 三鍋俊春, 原科孝雄

【目的】再接着の適応とならない切断指の治療方法としては、composite graft, 断端形成術、皮弁移植術、あるいはアルミオイル法や軟膏療法など保存治療が行われてきたが、生着不良、指の短縮、治療の長期化などが問題であった。我々は切断指の治療を簡便かつ容易にするために、外来で施行可能な手術と bFGF スプレーの併用療法を行なっているので報告する。

【方法】Zone 分類(玉井) I~II の3症例において、切断指から採取した指尖皮膚移植により骨・軟部組織断面を被覆し、術後は1日1回 bFGF スプレー+ゲンタシン軟膏処置を上皮化まで施行した。厚い角質の表皮は一旦脱落するが真

皮成分は生着し、指尖皮膚潰瘍の状態となる。そして、約50日で上皮化を得た。

【考察】この方法では指短縮を最小限とすることができ、1週間後には患者本人による手洗い及び自己包交ができるという利点を有している。また、今までの他の方法に劣らない良好な経過を得られたと考える。

(質疑応答)

(コメント) 田中一郎：冷却を利用したコンポジットグラフトが効果的である。

また、そのまま上皮化させた場合と感覚改善について定量的に評価することが必要であると思う。

(コメント) 佐藤：孔を空けて FGF を浸透させると有効なのではないか。

3. 小範囲の伸筋腱露出を伴う外傷性皮膚欠損例に対し人工真皮と b-FGF スプレーとの併用により創閉鎖得られた1例

大田原赤十字病院形成外科

石井直弘

伸筋腱露出を伴う皮膚欠損例は、バラテノンが温存されている場合は植皮術、バラテノンが温存されていない場合は筋膜皮弁+植皮、腹部皮弁、局所皮弁、遊離皮弁による手術を選択されることが多い。今回、バラテノンの温存されていない、小範囲の伸筋腱露出を伴う外傷性皮膚欠損例に対し、人工真皮と bFGF スプレーによる肉芽形成を行ってから二次的に植皮術を行い良好な結果が得られたので、若干の知見を交えて報告する。

症例：75歳、男性。ベルトコンベアーにより右手背に5cm×15cmの挫滅創及び尺骨遠位部の骨折を受傷した。受傷時には、指の運動、知覚、血行障害を認めず、一部皮膚全層の組織損傷があるものの全体の深達度のはっきりしないため、洗浄と軟膏による保存的療法をまず行った。受傷後2日目に整形外科医により尺骨骨折に対し観血的整復固定術が施行された。受傷後8日目にデブリードマンを行ったところ、示指伸筋腱の露出、環指伸筋腱の露出と部分断裂を伴う皮膚欠損創となった。環指伸筋腱を縫合、修復した後に伸筋腱露出部が小さいことを考慮し、bFGF液を浸した人工真皮(ペルナック?)を移植した。術後4日目よりシリコンシートを除去し、2日に1回、bFGFスプレーを噴霧したところ伸筋腱がほとんど露出することなく植皮に十分な母床が得られた。人工真皮移植術後1ヶ月に大腿より分層植皮術を行ったところ植皮片は良好に生着し、現在、リハビリを行っているが大きな運動障害は認めていない。

(質疑応答)

Q：佐藤：肉芽形成が不良であったのはどのような部位か？

A：石井：デブリードマンが不良であった部分である。

Q：佐藤：安静の程度は？



A：石井：拘縮予防のために適宜許可した。

#### 14：30～15：00 顔面

座長：横浜市立市民病院形成外科 佐久間恒

##### 4. セファロ分析におけるポリオンの位置分析

東京歯科大学千葉病院

坂本柳雄, 石井武展

慶應義塾大学形成外科

玉田一敬, 中嶋英雄

Crouzon 病に代表される症候性頭蓋早期癒合症に対して、顔貌などの整容的な目的や睡眠時無呼吸発作などの機能的な問題の改善を目的に、中顔面部の骨延長が適用されることが多くなった。

術前に延長方向や延長量を決定する際に側面頭部エックス線写真(セファロ)を用いるが、基準平面であるフランクフルト平面を規定するポリオン(外耳孔上縁)の位置が、健常人と比較して著しく異なることがあり、延長計画を立てる際に難渋することがある。そこで今回は、頭蓋顔面部に形態的異常のない健常人を対象に、セファロ分析における他の計測点とポリオンとの関係について検討することで、ポリオンの修正点を求める方法を検討した。その結果を報告する。

(質疑応答)

Q：一色：BASION・ORBITARE を基準としてポリオンの位置を決定しているようであるが、頭蓋骨早期癒合症の患者ではそれら基準の位置そのものに異常がある。そこで、もう少し離れた位置を基準点に設定したほうがよいのではないだろうか。

A：中嶋(共同演者)：治療計画を決定するためには、評価基準点が必要であるのでその試みとして今回の研究を行った。個体による変化が少ない点としては Center of cranium が適切な点と考えている。

##### 5. Z-plasty による横裂型耳垂裂の治療

独立行政法人国立病院機構東京医療センター  
形成外科

服部典子, 佐藤博子

慶應義塾大学形成外科学教室

玉田一敬

耳垂裂は先天性のものと同外傷等による後天性のものがあり、先天性耳垂裂は、比較的稀な奇形である。北山らによると、披裂形態により、I 型(縦裂型)：披裂が耳垂遊離縁より珠間切痕または対耳珠に向かうもの、II 型(横裂型)：披裂が耳垂遊離縁に沿って平行に走るもの、III 型(混合型)：I 型の縦裂と II 型の横裂が同時に存在するもの及び IV 型(耳垂欠損型)：耳垂の大部分または全体が欠損しているもの

の 4 型に分類される。その中でも、II 型(横裂型)及び IV 型(耳垂欠損型)の報告例は少ないとされている。

手術方法については、Ruding, 小倉, 丹下及び藤田などの種々の flap を利用した方法が報告されている。治療の要点は、不足している組織を減少させずに耳垂特有の自然な丸みを出すことにあるとされるが、耳垂の形態が極めて多様性にとんでいる上に組織量の不足も様々であるため、症例に応じた工夫が必要である。

我々は、II 型(横裂型)の先天性耳垂裂の 2 例を経験した。手術は、Z-plasty を応用し、組織量を全く損なうことなく移行することで耳垂形成術を施行し、良好な結果を得られたので、症例を供覧し、若干の文献的考察を加え報告する。

(質疑応答)

(コメント) 中島：耳垂はボリュームが多いほうが喜ばれるから、単純な Z 形成ではなく V-Y 形成効果も含めてボリューム豊かな耳垂を形成したほうが良いと思う。

##### 6. 顔面神経麻痺による「顰の涙」に対するボツリヌストキシン治療

東京歯科大学市川総合病院皮膚科・形成外科

田中一郎

鴨下クリニック眼科

大出尚郎

慶應義塾大学耳鼻咽喉科

國弘幸伸

慶應義塾大学形成外科

中島龍夫

【目的】顔面神経麻痺による流涙には、兎眼・眼瞼外反・睫毛内反などによる角膜刺激による分泌増加によるものや、眼瞼外反による涙保持低下や涙点への導出不良、眼輪筋のポンプ機能不全による涙排出機能低下によるものなどがあり、兎眼・眼瞼外反・睫毛内反に起因するものは手術により改善は期待できる。それに対し、顔面神経麻痺の回復過程における神経の過誤支配による摂食時の流涙は「顰の涙」として知られ、患者の訴えは強いものの治療が難しい合併症の一つである。我々は、涙腺へのボツリヌストキシン局注により涙液分泌を抑制することで、「顰の涙」に対する良好な治療効果を得た症例を経験したので報告する。

【方法】症例はハント症候群の 52 歳女性とベル麻痺の 75 歳女性の 2 例である。使用したボツリヌストキシンは Botox (米国アラガン社) で 2.5 単位(U)が 0.1cc となるように生理食塩水にて希釈した、2% キシロカイン点眼による局麻後、患者には内下方視を指示し、上眼瞼を手指にて外反させて展開した眼瞼部涙腺に経結膜的に、27G 針にて 1.25-2.5U を涙腺内に局注した。各症例とも約半年の間隔を置き、2 回の投与を行った。治療効果の評価としては、自覚症状の改善度、ガム噛み負荷の有り・無しでの Shirmer Test, 効

果の持続期間, 合併症の有無につき検討した。

【結果】52歳女性では施行2日目より摂食時の流涙は自覚的に著明に改善し, 効果は半年間持続した。ガム噛みによる摂食負荷をかけた状態とかけない状態で行なった Shirmer test には, 施行前では共に患側は健側の2-3倍値であったものが, 施行後では患側は健側の1/4から1/2程度の値にまで減少し, 涙液分泌抑制が確認できた。75歳女性では施行後に摂食時の流涙は自覚的には多少改善し, 効果は半年間持続した。Shirmer test にも涙液分泌抑制が認められた。しかし軽度の眼瞼下垂を生じ2週間持続した。

【結論】鰐の涙に対するボツリヌストキシン治療は, 手術療法が難しい流涙に対して, 比較的簡単な手技で良好な結果を出すことができる。しかし, 微量投与にても軽度ながら眼瞼下垂を引き起こしたことより, 投与量・施行法に十分な注意を要すると思われた。

(質疑応答)

Q: 佐久間: フライ症候群には有効であろうか?

A: 田中: 効果が期待できると思う。

## 15:00~15:30 診断・整容

座長: 慶友形成クリニック 蘇 雅宏

7. 当院の形成外科・皮膚科における皮膚・皮下病変の超音波検査

済生会宇都宮病院 形成外科  
土屋裕一, 曾根清昭

2003年1月から2005年7月にかけて当院の形成外科・皮膚科では815例の皮膚及び皮下病変の超音波検査を行った。このうち手術を行った症例は205例で病理組織診断が行われた症例は191例であった。この191例を対象として超音波検査前の臨床診断, 超音波検査の診断結果, 病理組織診断の結果を比較検討した。

(質疑応答)

Q: 佐久間: 悪性腫瘍と良性腫瘍の鑑別には超音波検査は有用か。

A: 土屋: 悪性を疑う場合には超音波下に生検を行っている。

8. 当クリニックで行っている隆鼻術について

慶友形成クリニック  
蘇 雅宏

L字プロテーゼによる隆鼻は簡単に挙上できるが, 長期的には鼻尖の皮膚の非薄化というリスクがよく知られている。また, 鼻尖が丸い症例では鼻尖のボリュームが大きくなり, 団子鼻の改善が見られない。

当クリニックでは皮膚, 軟部組織, 軟骨の条件及び患者の

希望により, 術式を変えているが, I字プロテーゼと鼻尖形成及び軟骨移植の組み合わせを第一選択として, 良好な結果が得られたので, 症例を供覧しながら報告する。

(質疑応答)

Q: 中嶋: 鼻尖形成を行うと鼻尖部 (soft triangle) の面積が拡大し, いかにも手術を行った感じになりやすい, これを改善する方法はないか。

A: 蘇: 鼻孔の形態を変えとともに, 鼻翼軟骨を下方に誘導することによりこの問題を避けることができる。

Q: 中嶋: 培養軟骨を注射する方法は鼻形成に有用か?

A: 蘇: 可能と思うが培養軟骨の使用に許可が必要である。

Q: 中嶋: 団子鼻の修正に有用な方法はないか?

A: 蘇: 余剰な結合組織を除去することである程度修正は可能であると思う。

A: 谷野: 両側口唇裂の団子鼻の修正は特に困難で, 脂腺が障害されるので瘻痕になりやすい。

## 9. 顔面輪郭形成術+フェイスリフト

東京都済生会中央病院形成外科

陳 建穎

ヴェリテクリニック

中西雄二

頬のラインは美しい輪郭を形成する上で最も重要であり, 小顔にするのに頬骨形成術は欠かせない。頬骨は下顎の先端と顔面の最外側点を結ぶ三角形の頂点となるため, ハイライトとして強調されやすく, 頬骨が正常より大きいと顔が横方向に大きく見えて輪郭を損なう要因になる。頬骨形成術の基本術式は前方への突出部と弓部のリダクションである。頬骨は複雑な形をしており頬骨弓は薄く, 従来の頬骨削りでは薄い骨をさらに薄くしているだけでほとんど形が変わらなければならず, 削りすぎると骨が欠損し凹凸となり, 顔面が変形する場合もある。また術前の頬骨突出量が多くリダクションにより小顔になったことが原因でタルミが目立つ場合もある。そこで我々は比較的高年齢で手術後に皮膚が骨になじまず, 中顔面のタルミがある程度予測できる場合は積極的に頬骨形成術に顔のリフトを組み合わせている。また, 若い症例でもこの手術を用いれば, 小顔になると共に顔が引き締まってシャープになると考えている。手術はこめかみリフトのデザインで生え際を切開し, 頬骨弓後方の骨切りを行う。前方の骨切りは口腔内より行う。頬骨の固定はミッドフェイスリフトの方向性を生かすためにやや上方に固定し中顔面の引き上げをいっそう効果的にする。下顎角形成術の場合も同様の考えで, 骨切りと頬から顔部のフェイスリフトを併用する術式を行っている。今回は術式の詳細を若干の考察とともに報告する。

(質疑応答)

Q: 中嶋: 頬骨の骨きりをL字型で行っているが, 直線では

いけないのか。

A：陳：頬骨最上点を含むためにL字型のデザインを行っている。

コメント：中嶋：靭帯・靭帯縫合では、十分な吊り上げ固定力を得ることができるのであろうか。骨に固定する方が強固な固定性が得られると思う。また、トロッカーで下顎角の骨きりを行えばたやすく骨きりを行うことができると思う。

## 15：30～15：40 休憩

## 15：40～16：40 特別講演

座長：埼玉医大総合医療センター形成外科・  
美容外科教授 原科孝雄

血管腫と血管奇形：脳神経外科医（脳血管内治療医）からみて

大阪市立総合医療センター脳神経外科  
小宮山雅樹

血管腫と血管奇形の臨床的分類は、Mullikenらの発表(Mulliken, 1982)に続き検討された1996年のISSVAの分類(Enjolras, 1998)が広く使われている。しかし、実際は両病変とも、いわゆる「血管腫」と呼ばれていることが多い。

血管腫：Infantile hemangiomaは、通常、保存的に加療され、その多くは自然にinvolutionする。そのvariantとして、生下時から認められるcongenital hemangiomaにrapidly involuting congenital hemangioma (RICH)とnoninvoluting congenital hemangioma (NICH)がある。superficial typeのhemangiomaに対するレーザー治療に関しては、否定的な結果がLancetに発表された(Batta, 2002)。臨床的に何らかのinterventionが必要なalarming hemangioma(気道閉塞、目・耳の閉塞、出血、凝固異常、心不全)に対して、内科的治療以外に血管内治療が行われることがある。Kasawach-Merritt症候群(Kasawach, 1940)を呈する病変は、通常のhemangiomaと病理組織が異なり、kaposiform hemangioendotheliomaかtufted angiomaとされ(Enjolras, 1997)、steroid, interferon, vincristineなどの治療が行われる。Hemangiomaと全身・中枢神経系の合併疾患としてPhace(s)症候群(P: posterior fossa anomaly, H: hemangioma of the face, A: arterial anomaly, C: coarctation of the aorta, E: eye anomaly, S: sternal cleft)が有名である(Friedman, 1996)。通常のhemangiomaと異なり女児に圧倒的に多く、病変もplaque様である。これらの病変が全てそろふことは珍しく、比較的大きな頭頸部の血管腫を診た場合に、関連する疾患がないか検索を行う。

血管奇形：その血管構築からcapillary, venous, lymphatic, arteriovenous, combinedに分類される。Capillary

malformationは、いわゆるport-wine stainであり、顔面の三叉神経領域に好発する。Sturge-Weber症候群は、頭頂部や後頭部の脳髄膜病変leptomeningeal angiomaと顔面のport-wine stainの合併で、痙攣や脳局所症状、stroke-like episodeなどの症状を呈する。三叉神経の第1枝領域にport-wine stainが認められる場合のみにSturge-Weber症候群が認められる。成人で血管腫と呼ばれる病変の多くが、venous malformationであり、静脈石が触れること、怒咳・gravityで大きくなることなどが特徴的であり、病変内へのalcohol・オルダミンの注入による硬化療法も行われる。動静脈奇形は、最も治療が難しく、予後も不良である。その臨床期分類には、Schobingerのstaging(I-IV)が使われる。その治療には、multi-disciplinary approachが必要である。術前の血管内治療と外科的切除・再建が有効であるが、姑息的な治療として血管内治療単独が選択されることもある。発生学的に同じ原基から発生すると考えられる病変として、顔面と脳に動静脈奇形が認められるWyburn-Mason症候群(Wyburn-Mason, 1943)や体幹皮膚と脊髄に動静脈奇形が認められるCobb症候群(Cobb, 1915)が有名である。Port-wine stain, venous anomaly, 1肢の肥大を合併するKlippel-Trenauney症候群、それに動静脈シャントが加わったParkes Weber症候群などは、治療が困難なことが多い。展望：顔面、脳、眼、四肢の病変を、各科、別々に診ているとこれらの疾患の全体像が見えないことが多い。上記の血管病変は、発生の過程のある時期に、種々のinsultを受け、また、geneticに規定されたプロセスの過程で、主にどれかの構成成分(動脈、静脈、毛細血管、リンパ管)が影響を受け、多様な部位(脳、脊髄、顔面、眼、大血管、四肢)で、種々の病態(血管腫、血管奇形、脳・脊髄奇形、眼奇形、動脈形成異常、四肢形成異常)を呈すると考えることが可能である。また、日常の臨床の場でよく診るこれらの孤発性病変は、その最も単純な形での表現形phenotypeと考えることが可能である。

(質疑応答)

Q：玉田：顔面神経の近傍に血管腫が存在するような場合、硬化剤の選択の上で留意しなくてはならない点はなにか。

A：小宮山：周辺組織に硬化剤を漏らさないことが必要である。

Q：中嶋：硬化療法を行っても血管腫・AVMが再発する場合が多いが、それらの治療方法に関する将来的構想は？放射線治療などは？

A：ピンクリスチンなど優良な硬化剤が提唱されつつあるので硬化療法の適応は広がってゆくと思う。

16:40~17:10 母斑

座長：慶應義塾大学形成外科 緒方寿夫

10. 当科における中等度～巨大色素性母斑の治療戦略

慶應義塾大学形成外科

貴志和生, 彦坂信, 安藤祐一郎,  
笠井昭吾, 内川裕美子, 松田就人,  
中島龍夫

巨大色素性母斑の治療には様々な方法が報告されている。治療は、母斑細胞を減少させ悪性化の危険性を減少させることと、整容的に改善させることを目的とする。その中で、キュレタージュは、残存する毛根からの上皮化が進行するので、植皮が必要なく、簡便であるため有用な方法であると思われる。しかし、正常皮膚と比較するとキュレタージュのみで整容的に満足の行く症例は数少ない。われわれは、これまでに、40例を超える中等度から巨大色素性母斑に対して、キュレタージュ、表皮移植、新生児に対するQスイッチルビーレーザー治療を行ってきた。本演題ではそれぞれの治療法の利点、欠点と限界について報告する。

(コメント) 大城(俊): 色素性母斑に対しては、キュレタージュよりも早期にウルトラパルスレーザーないし炭酸ガスレーザーとQスイッチレーザーを組み合わせると良い結果が得られると思う。

(質疑応答)

Q: 緒方: キュレタージュで取れにくい部位の特性は?

A: 貴志: 部位に関しては特定の治療に反応しにくい部位はない。組織的特性(病理像)が治療効果に影響するようだ。

11. 単純性血管腫に対するレーザー治療の考え方

医療法人社団慶光会大城クリニック

大城貴史, 藤井俊史, 佐々木克己

日本医用レーザー研究所

大城俊夫

単純性血管腫は、乳幼児に見られる先天的皮膚疾患の中でも数多く見られるアザの一つである。現在単純性血管腫に対する治療としては、レーザー治療が第一選択となっている。レーザーが開発当初は、血管内に流れている酸素化ヘモグロビンを標的として、レーザー照射に伴う伝導熱を利用して拡

張した血管を破壊する治療法である。当初、熱緩和時間から計算されたパルス幅0.45msの波長585nmの色素レーザーが開発され、1990年代前半より使用されてきたが、近年波長595nmのパルス幅可変色素レーザーが出現し治療効果が向上してきた。

とはいうものの、血管径の細い血管腫や深在性病変に対しての治療方法は確立されておらず、様々な工夫がなされているという現状がある。また、新しいアプローチとして波長の異なるレーザーを同時照射する方法や光感受性物質を用いたPDTなどが試みられている。

大城クリニックでは開設以来5069症例の単純性血管腫治療を行ってきた。今回は、われわれの経験より得られた各種レーザー治療の治療限界や治療上の工夫などにつき報告する。

12. 陥凹性癬痕に対するレーザー治療

医療法人社団慶光会 大城クリニック

藤井俊史, 大城貴史, 佐々木克己

日本医用レーザー研究所

大城俊夫

癬痕治療に当たって切除可能であれば手術が第一選択となるがその癬痕の部位、性状によっては他の治療法を選択せざるをえない。当院では2002年、V-beamレーザー導入以来肥厚性癬痕に対してHLLTと従来のLLLTを用いての併用治療で効果を挙げていたが、最近では陥凹性癬痕に対してもレーザー治療を行うことで良好な結果を得られるようになってきたので症例を供覧し若干の文献的考察を交えて報告する。

(質疑応答)

Q: 田中一郎: 癬痕のステージにより治療効果は異なると思うが、治療時期に関してはどのように決定しているのか。

A: 藤井: 癬痕の時期に関して公式的決定は行っていない。個々の症例に対して照射量を調整させつつ対応している。

Q: 緒方: V-BEAMレーザーで癬痕が治る機序は?

A: 藤井: 血管壁が破壊される際に生じるサイトカインが有用であると考えているが文献的証明はない。

17:10 閉会

(記録作成: 永竿智久)

## 慶應医学会における個人情報の取扱いについて

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

### 1. 個人情報の利用目的

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

### 2. 個人情報の取得方法

本学会は、以下の方法で会員の皆様の個人情報を取得しております。

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

### 3. 個人情報の第三者への提供

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

### 4. 安全管理措置・委託先の監督

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

### 5. 個人情報の適切な管理

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

以上

## 『慶應医学』投稿規定

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

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

### 論文の受付

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

原稿はオリジナルとコピーを一部ずつ下記あてに届け下さい。

〒160-0016

東京都新宿区信濃町 35 信濃町煉瓦館 3 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ベルアウトし、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”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 :  $^{131}I$ ,  $^{14}C$ ,  $^3H$ .

17. 本誌に掲載された論文等の著作権は慶應医学会に帰属する。

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

19. 論文作成に関する参考書を下記に示すので、参照のこと。

1) O'Connor M and Woodford FP : *Writing scientific papers in English*, Excerpta 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に申請されたい。これらの場合（印刷中、印刷済み）には、当該論文の一部あるいは全部が、学位申請者の学位申請論文として使用されることにつき、共著者の承認が必要である。この書式も編集部に申請されたい。ただし、学位申請者がファーストオーサーでない場合には、学位申請者がその論文の主たる貢献者であることを証明する共著者の署名も必要である。これらの書類への記入はできる限り手書きを避けること。

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



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

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

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

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

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

なお、ご不明の点については事務局にお問い合わせ下さい。

(2002年5月)

用字用語の統一（括弧内は用いない）

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

## 編集後記

本号には、3編の調査報告という論文が掲載されています。聞き慣れない分類と思いますが、医学部学生が自主学習などで調査・研究した結果をまとめたものとなっています。最近、学位申請に際して、必ずしも学位申請論文を慶應医学に掲載する必要がなくなったこともあり、投稿論文が減少しており、従来から症例報告、あるいは本号のような調査報告も掲載しているのですが、慶應医学会会員の方々からの様々な論文の慶應医学への投稿をお待ちしております。このような論文を投稿したいのだが、どのように投稿すればよいか判らないといった方など、お気軽に編集部までお尋ねください。皆様のお力で、慶應医学をなお一層発展することができればと考えています。

(林 松彦)

## 編集委員 (◎副会長, ○理事)

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

平成 19 年 3 月 18 日 印刷

平成 19 年 3 月 25 日 発行

編 集 者 池 田 康 夫

発 行 者

印 刷 所 学術図書出版株式会社

電話 (3948) 7516 番

印 刷 者 富 田 進

発 行 所 慶 應 医 学 会

〒160-0016 東京都新宿区信濃町35番地

国際医学情報センター内

電話(5363)3736

振替口座00170-7-54424番

©Published by The Keio Medical Society, 2002

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

### 複写される方へ

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

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

著作物の転載・翻訳のような、複写以外の許諾は、直接本会へご連絡下さい。

アメリカ合衆国における複写については、次に連絡して下さい。

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

### Notice about photocopying

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

Except in the USA

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

6-41 Akasaka 9-chome, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

TEL: 81-3-3475-5618 FAX: 81-3-3475-5619 E-mail: naka-atsu@mju.biglobe.ne.jp

In the USA Copyright Clearance Center, Inc.

222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA

Phone: (978)750-8400 FAX: (978)750-4744

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

慶應医学 第84巻第1号別頁  
平成19年3月25日

# 学位論文

慶應医学会

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

駒木野病院精神科

(指導：鹿島晴雄教授)

もり やま やすし  
森山 泰

(平成 18 年 5 月 12 日受付)

Key Words : alcoholics, cognitive disorder, executive function, outcome, withdrawal

はじめに

アルコール依存症は病的飲酒パターンを主症状とする症候群である。従来病的飲酒パターンは完全に治癒することはないとされ、その予後に関しては治癒でなく回復という用語が頻用されている。本邦の入院アルコール医療は解毒後約 2 ヶ月断酒教育を行なういわゆる久里浜方式をとることが多く、患者は入院治療により酒害を学び、また以後の断酒継続のための技能を身につける。しかし治療的に介入しても、その半数以上は再飲酒してしまう。したがって、アルコール依存症の治療予後を予測できる指標があれば実地臨床において有用である。

アルコール依存症の予後研究の追跡期間は、数ヶ月程度の短期のものから 60 年にも及ぶものまで様々である。予後因子では社会的予後より飲酒予後に関する研究が多く、この中で 1~2 年の中期予後に関する報告では、断酒意欲、精神障害合併症、臨床類型などさまざまな要因が関与することが指摘されている<sup>1)</sup>。

一方で一見正常に見えるアルコール症者が、やや複雑な事態の理解に困難を示し、何らかの認知機能障害を疑う場面にしばしば遭遇するが、これらの認知機能障害は WAIS-R 等の標準的な検査では検出できないとされる<sup>2)</sup>。

その理由としては、障害の程度が軽微であること<sup>2)</sup>、また従来の WAIS-R を始めとする標準化された神経心理検査の殆どが後部脳障害を評価するバッテリーであり、前部脳の検査ではないこと<sup>3)</sup>が考えられる。またアルコール依存症の認知機能障害は断酒に関する教育効果や、退院後の断酒継続のための戦略作成へ影響を及ぼすことが考えられるが、認知機能障害と予後との関連を論じた報告はわずかである<sup>4)</sup>。そこで本研究では前部脳の認知機能障害を評価し、予後との関連を検討した。

前部脳機能の評価には遂行機能に関する検査バッテリーを用いた。遂行機能はいわゆる“前頭葉機能”とほぼ同義で使われているが<sup>4)</sup>、局在より機能に重きをおいた概念であり、言語・行為・認知・記憶などある程度独立性をもった高次脳機能を制御する“より高次の”機能である。それは新しい行動パターンや考え方、およびそれらの内省の確立を可能にする能力であり、創造性・抽象的思考・内省などの広範囲の能力に関係する<sup>5)</sup>。遂行機能は思考の柔軟性、概念形成、セットの変換、フィードバックの利用、抽象的思考、計画性、情報や行動の組織化、習慣的行動・認知の適切な抑制などの多くの能力を包括的に表現する心理学的および行動学的な概念である<sup>5)</sup>。

アルコール依存症の軽微な認知機能障害の中で遂行機

本論文は Moriyama Y, Mimura M, Kato M, Yoshino A, Hara T, Kashima H, Kato A, Watanabe A. Executive dysfunction and clinical outcome in chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 26 : 1239-1244, 2002<sup>17)</sup> と Moriyama Y, Muramatsu T, Kato M, Mimura M, Kashima H : Family history of alcoholism and cognitive recovery in subacute withdrawal state. *Psychiatry Clin Neurosci* 60 : 85-89, 2006<sup>19)</sup> の一部を含む。

能あるいは前頭葉機能と関連する障害としては、セットの維持ないし変換の障害<sup>6)</sup>、語の流暢性の障害<sup>7)</sup>、情報処理容量の低下<sup>8)</sup>、記憶を体系化し・順序だて・目標に向けた行動を維持する能力の障害<sup>9)</sup>、問題解決能力の障害<sup>10)</sup>、ワーキングメモリー<sup>11)</sup>や意思決定の障害<sup>12)</sup>などがある。しかしこれまで標準化された検査バッテリーでアルコール依存症の遂行機能を評価し、予後との関連を調べた報告はない。

The Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS)<sup>13-14)</sup>は、Wilsonら<sup>14)</sup>によって作成された遂行機能評価のための標準化された検査バッテリーであり、6つの下位検査の総得点から遂行機能を評価するものである。BADSは閉鎖性頭部外傷、統合失調症、アルコール依存症者などのさまざまな疾患の遂行機能障害の検出に有効である<sup>14-17)</sup>とされている。

ただしBADsを施行する時期に関しては、アルコール依存症者の認知機能が解毒後最初の1週間の急激な回復の後、徐々に回復していくことを考慮しなければならない<sup>2, 18, 19)</sup>。解毒後早期(約2週)にBADsのような難易度の高い検査を施行すると、床効果(いずれの群も成績不良で有意差が検出できない)のため、認知機能障害の十分な評価は困難になることが予測される。従ってBADsのような検査は、離脱の影響を除くため解毒後のより遅い時期に行なうのが適切である。またBADsは心理実験的な神経心理検査と比較して、様々な問題解決能力をより行動学的に評価するものであり、脳損傷の局在予測よりも社会的予後の予測により有用であるとされている<sup>13, 14)</sup>。本研究では解毒後7週(退院前)の時点

でBADsを施行し、アルコール依存症者の前部脳機能と臨床予後との関連を検討した<sup>17)</sup>。

さらに、より早い時期に予後の予測が可能であれば臨床にも有益である。解毒後早期の認知機能障害の評価はBADsのような難易度の高い検査ではなく、単純な注意・ワーキングメモリー課題の施行が妥当である。そこでBADsの施行が困難なより早期(解毒後2週)の認知機能障害を、単純な注意・ワーキングメモリー課題で評価し、飲酒・就労予後を予測しうるかについても検討を行った。

またBADsの予後予測上の有効性を検討するには、統制課題として他の神経心理検査もあわせ行い、それと予後との関連も調べる必要がある。本研究では統制課題として単純な注意・ワーキングメモリー課題を用いた。

すなわち以下の点につき検討を行なった。

- 1) 解毒後2週の時点で、単純な注意・ワーキングメモリー課題を施行し、その成績がアルコール依存症の飲酒・就労予後を予測しうるかを検討する。
- 2) 解毒後7週の時点で、遂行機能評価のための検査バッテリーであるThe Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADs)を施行し、その成績がアルコール依存症の飲酒・就労予後を予測しうるかを評価する。同時に、単純な注意・ワーキングメモリー課題を統制課題として施行し、比較検討する。

## 対 象

22例の男性アルコール依存症(平均年齢51.6±3.7

表1 健常群と年齢、教育歴及び解毒後2週の注意・ワーキングメモリー課題の比較

	アルコール依存症群 N=22	健常群 N=15
年齢	51.6±3.7	53.2±7.2
教育歴	12.5±2.6	13.9±1.9
注意・ワーキングメモリー課題		
Trail Making-A (sec)	39.6±12.8***	30.2±6.8
Trail Making-B (sec)	80.9±44.0***	42.7±11.9
Figure Position (sec)	19.3±6.5**	14.2±4.7
Symbol Digit Modalities (number)	16.2±6.1***	26.2±4.8
Block Design (sec)	95.1±32.9***	55.5±16.7
Reaction Time-A (sec)	0.51±0.24**	0.37±0.05
Reaction Time-B (sec)	0.41±0.12	0.37±0.04
Reaction Time-C (sec)	0.49±0.20*	0.44±0.04

平均値±標準偏差：\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.0001

(Moriyama Y, Muramatsu T, Kato M, Mimura M, Kashima H: Family history of alcoholism and cognitive recovery in subacute withdrawal state. Psychiatry Clin Neurosci 60: 85-89, 2006のローデータを元に作成)

歳、平均教育期間  $12.5 \pm 2.6$  年) と対照群として年齢および教育歴を一致させた男性 9、女性 6 例の計 15 例 (第 1 表参照)。アルコール依存症群は駒木野病院アルコール病棟に 1998 年 4 月から 1999 年 3 月までの間に入院した 211 例のうち、以下にあげる 189 例を除外した 22 例である。1) 記憶障害を認めるか解毒目的の入院のため、約 70 日間の断酒教育プログラムの適応とならない 85 例、2) プログラムを終了しえなかった 33 例、3) 除外基準である肝硬変・糖尿病・心疾患・脳血管障害・頭部外傷合併例、他の薬物乱用例、他の精神障害 (統合失調症や気分障害) の合併例 71 例。なお 211 例全てに頭部 CT を施行している。また今回の研究の対象となったアルコール依存群 22 例は頭部 CT 上、明らかな脳障害がないことが確認されている。

アルコール依存症の診断には、Spitzer ら<sup>20)</sup>の作成した DSMIII-R の構造化面接を用いた。また Yoshino ら<sup>21)</sup>の作成した診断面接を用いてアルコール依存症の発症年齢を同定した。発症年齢は  $36.9 \pm 7.1$  歳で、年齢から発症年齢を引いた罹病期間は  $12.6 \pm 9.1$  年、年齢から習慣飲酒開始年齢を引いた習慣飲酒期間は  $26.7 \pm 6.3$  年であった。患者には解毒後 2 週 ( $13.4 \pm 2.8$ ) および 7 週 ( $51.4 \pm 3.8$  日) の時点で神経心理検査を行った。すべての対象に研究に関する説明を行い同意を得た。

## 方 法

### 1. 神経心理検査

#### 1) 解毒後 2 週に行なった神経心理検査

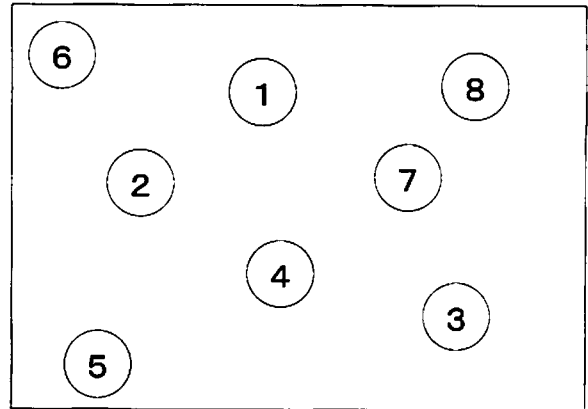
注意・ワーキングメモリー課題

注意・ワーキングメモリー課題として、日本肝臓学会により作成された潜在性肝性脳症検出のためのコンピューター化されたバッテリー<sup>22)</sup>を施行した。なお認知機能に対する薬剤の影響を除くため、離脱治療目的で投与される抗不安薬は、全例断薬後 4 日以上経過している。本バッテリーは教示とテストがコンピューター上で提示され、被検者はタッチパネル上で解答していく。以下の 6 課題よりなる。

**Trail Making A** : ランダムに並んだ数字を 1 から 25 まで順に線で結んでいく課題である<sup>23)</sup>。検査の所要時間が記録される。本検査は視覚性探索機能なし、注意処理、ワーキングメモリーを評価する。(第 1 図)

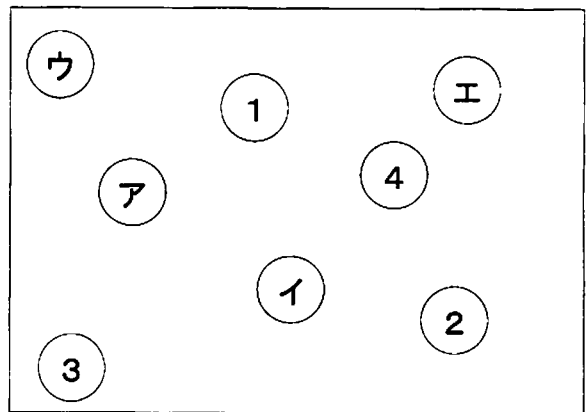
**Trail Making B** : ランダムに並んだ数字 (1 から 13) とカタカナ (アからシ) の計 25 個を 1-ア-2-イ・・・の順に交互に線で結んでいく課題である<sup>23)</sup>。検査の所要時間が記録される。Trail Making A と比較してより高

図 1 Trail Making A



25 個の数字の一部のみを示す

図 2 Trail Making B



計 25 個の数字、カタカナの一部のみを示す

次に認知機能である分配性注意を評価する<sup>24)</sup>。(第 2 図) **Figure Position** : 三角、四角等の形の図形 2 ~ 4 個が、それぞれ 6 つの仕切られた枠内に 15 秒提示された後、自動的に枠外下部に並べかわる。被検者は図形を元の枠内に再配置する。所要時間が記録される。非言語性短期記憶あるいは空間性のワーキングメモリーを評価する。 **Symbol Digit Modalities** : 所定の記号と数字を合わせていく課題である<sup>24)</sup>。60 秒 (Original は 90 秒) の間での正解反応数が記録される。様々な認知機能を評価するが、中でも視覚運動処理と分配性注意を評価する。 **Block Design** : WAIS-R に含まれている検査である<sup>25)</sup>。赤と白のカードを用いて様々な図形を構成するもので、5 つの課題からなり 5 課題の所要時間の合計が記録される。視覚構成機能を評価する。 **Reaction Time** : 被検者はモニター上、赤い円が出現したらできるだけ早くボタンを押す。3 つの課題 (A, B, C) からなり、課題 A は円の色は赤のみ、課題 B は

赤・黄・青の円が無秩序に出現し赤い円が出現したらボタンを押す。課題Cは赤・黄・青の円が出現するが、黄色のあとに赤い円が出現した場合ボタンを押すというものである。各課題の検査時間は60秒で、正反応の平均反応時間が記録される。情報処理速度を評価する。

## 2) 解毒後7週に行なった検査

BADS およびその統制課題として、2週に行った注意・ワーキングメモリー課題と Digit Span を施行した。BADS はルール変換、行為組み立て、鍵探し、時間判断、動物園地図、修正6要素の6つからなり、下位検査の得点(1~4点)の総得点(0~24点)が算出される。

BADS の測定する遂行機能は高次の注意やワーキングメモリーと関連が深い。各検査が様々な道具を使用し、より日常生活を反映するものとなっている点で、実験室的な検査である注意・ワーキングメモリー課題とは異なる。BADS は注意・ワーキングメモリー課題と比べ難易度が高く、解毒後早期で注意障害が重度な時期には実施困難であると考えられる。検査は疲労や周囲の騒音等、検査成績に影響すると考えられる因子をなるべく除くために、個室で15~17時に施行した。以下にBADS と Digit Span の概略を述べる。

### (1) BADS

ルール変換：トランプ分類検査である。思考の柔軟性を評価する。

行為組み立て：被検者には、水を入れたピーカー、底にコルクが入った細い管、曲がった針金等が提示される。管の底にあるコルクをいくつかの道具を用いて規則を破ることなく取り出す検査である。収束的な問題解決能力(解決策が一つである課題)を評価する。

鍵探し：紙に正方形が描かれており、その中で鍵を落としたと仮定して探し出す道順を描いていく。発散的な問題解決能力(解決策が複数ある課題)を評価する。

時間判断：時間的な判断を調べる検査である。1) 歯の検査にかかる時間、2) 窓拭き機を使って普通の大きさの家の窓をきれいにするのにかかる時間、3) 犬の寿命、4) 浮き袋を膨らませるのにかかる時間。以上の4つの質問のそれぞれに所要する大まかな時間を回答してもらう認知的推論課題である。

動物園地図：動物園の地図が提示される。規則に従いながら目的地を訪れる道順を考えていく。問題解決におけるプランニングとフィードバックの利用を評価する。

修正6要素：2つの口述問題、2つの計算問題、2つの

絵を見てその名前を考える課題をルールに従いながら行っていく。プランニング、分配性注意を評価する。

### (2) Digit Span

WAIS-R に含まれている検査である<sup>25)</sup>。1秒に1つの数字の間隔で数列を読み聞かせ、それを復唱する課題である。3桁より開始し2つの系列のうちどちらか1つできれば1点が与えられ9桁で終了する(最高14点)。桁数毎に2つの数列を行い2つとも誤った時点で中止する。聴覚性の短期記憶を評価する。

## 2. 予後の調査

退院後18ヵ月での飲酒状況と就労状況についての予後を調査した(入院後平均530±98.7日)。22名のうち、外来通院中断などで患者と連絡がつかない3名は家族から情報を得た。飲酒予後の評価にはYoshino<sup>21)</sup>らの作成したDSMⅢ-Rに準じた19からなる質問紙を用いた。6ヶ月以内に飲酒をした場合飲酒予後不良、飲酒しない場合飲酒予後良好とした。本質問紙は高い信頼性が実証<sup>21)</sup>されている。就労予後はDonovanら<sup>26)</sup>に準じて患者が1週間で40時間以上かつ直近の6ヶ月に継続して就労した場合を完全就労とし、それ以下を部分就労とした。そして完全就労を就労予後良好、部分就労および未就労を就労予後不良とした。

## 3. 統計

神経心理検査と予後との関連を調べるため、アルコール依存症群を飲酒および就労に関し、予後良好群と不良群に分けた。予後良好群と不良群とで神経心理検査結果が異なるかを調べるために分散分析(Two-way factorial analysis of variance(飲酒×就労))を行なった後、Bonferroni-Dunn法を用いてpost hoc多重比較検定を施行した。P<0.05を有意差ありとした。統計ソフトはStat View 4.0を用いた。本文、表の全ての値は平均値±標準偏差(SD)で表した。

## 結 果

### 1. 解毒後2週における認知機能障害および、それらと予後との関連

1) アルコール依存症群と健常群の神経心理検査の成績  
アルコール依存症群では健常群と比べ、注意・ワーキングメモリー課題のうちTrail Making A (P<0.0001), Trail Making B (P<0.0001), Figure Position (P<0.01), Symbol Digit Modalities (P<0.0001), Block



表2 解毒後2週での注意・ワーキングメモリー課題と飲酒・就労予後との関連

	飲酒予後		就労予後	
	良好群	不良群	良好群	不良群
N	10	12	11	11
Trail Making A (sec)	40.1±13.2	39.2±12.9	34.2±3.8	45.0±16.3
Trail Making B (sec)	67.6±40.5	91.9±45.4	68.2±38.4	93.6±47.2
Figure Position (sec)	16.9±5.6	21.4±6.8	17.9±6.4	20.8±6.7
Symbol Digit Modalities (number)	16.8±6.9	15.7±5.6	16.4±6.7	16.0±5.8
Block Design (sec)	92.2±29.7	97.4±36.5	93.5±28.5	96.6±38.2
Reaction Time A (sec)	0.49±0.05	0.52±0.18	0.48±0.27	0.55±0.20
B (sec)	0.45±0.10	0.56±0.28	0.42±0.16	0.41±0.07
C (sec)	0.39±0.04	0.43±0.16	0.54±0.23	0.44±0.18

平均値±標準偏差

(Moriyama Y, Mimura M, Kato M, Yoshino A, Hara T, Kashima H, Kato A, Watanabe A. Executive dysfunction and clinical outcome in chronic alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 26 : 1239-1244, 2002 と, Moriyama Y, Muramatsu T, Kato M, Mimura M, Kashima H : Family history of alcoholism and cognitive recovery in subacute withdrawal state. Psychiatry Clin Neurosci 60 : 85-89, 2006 のローデータを元に作成)

Design (P<0.0001), Reaction Time A (P<0.01), Reaction Time C (P<0.05)で成績が有意に低下していた。(第1表)。

## 2) アルコール依存症群の神経心理検査の成績と予後との関連

退院後18ヶ月の時点で12名が再飲酒し、11名が完全就労、6名が部分就労、5名が未就労であった。

分散分析では、いずれの神経心理検査の結果においても飲酒×就労は交互作用を認めなかった。さらに解毒後2週での認知機能は飲酒・就労予後における良好・不良群のいずれも有意差を認めなかった(第2表)。

## 2. 解毒後7週における認知機能障害および、それらと予後との関連

1) アルコール依存症群と健常群の神経心理検査の成績  
アルコール依存症群では健常群と比べ、注意・ワーキングメモリー課題のうちTrail Making A (P<0.05), Trail Making B (P<0.01), Symbol Digit Modalities (P<0.01)で、またBADSの3つの下位検査[ルール変換 (P<0.0001), 動物園地図 (P<0.0001), 修正6要素 (P<0.01)], BADS総得点 (P<0.0001)で成績が有意に低下していた(第3表)。

## 2) アルコール依存症群の神経心理検査の成績と予後との関連

分散分析では、いずれの神経心理検査の結果においても飲酒×就労は交互作用を認めなかった。

飲酒予後良好・不良群はいずれの神経心理検査におい

ても有意差を認めなかった。他方、就労予後良好・不良群は注意・ワーキングメモリー課題のうちTrail Making B (P<0.05)で、またBADSの4つの下位検査[ルール変換 (P<0.05), 鍵探し (P<0.05), 時間判断 (P<0.01), 動物園地図 (P<0.01)], およびBADS総得点 (P<0.0001)にて有意差を認め、予後不良群がより成績不良であった。他の神経心理検査では有意差を認めなかった(第4表)。

## 考 察

### 1. 解毒後2週における認知機能障害および、それらと予後との関連

アルコール依存症群では、単純な注意課題やワーキングメモリー課題の成績において健常群と比較して7週に比べ2週でより多くの下位検査で成績不良を認めた。この原因としては解毒後の注意障害<sup>19)</sup>による床効果(就労予後良好・不良群いずれも成績不良のため有意差が検出されない)が考えられる。その点について検討を行なうために、解毒後2週と7週の成績を比較した。統計は(対応のない)2群の比較をMann-Whitney検定にて解析し、P<0.05で有意差ありとした。結果を第5表に示す。2週と7週の検査結果の比較では、注意・ワーキングメモリー課題のBlock Designが有意差を認め、他の検査は有意差を認めないものの7週の成績に比べ2週の成績がおおむね不良であった。以上より2週の成績は、床効果があることで予後の予測が不良であるという解釈も可能であるかもしれない。

表3 解毒後7週(退院前)の注意・ワーキングメモリー課題及びBADSの健常群との比較

	アルコール依存症群	健常群
注意・ワーキングメモリー課題		
Trail Making A (sec)	32.9±11.6*	30.2±6.8
Trail Making B (sec)	62.4±31.7**	42.7±11.9
Figure Position (sec)	16.1±6.6	14.2±4.7
Symbol Digit Modalities (number)	20.5±6.1**	26.2±4.8
Block Design (sec)	66.9±19.3	55.5±16.7
Reaction Time A (sec)	0.46±0.18	0.37±0.05
B (sec)	0.41±0.12	0.37±0.04
C (sec)	0.45±0.11	0.44±0.04
BADS		
ルール変換	2.8±0.9***	3.9±0.3
行為組み立て	3.6±0.6	3.7±0.8
鍵探し	2.2±1.2	2.8±0.9
時間判断	1.4±0.8	1.5±0.7
動物園地図	2.0±1.1***	3.6±0.8
修正6要素	3.3±0.7**	3.9±0.4
BADS総得点	15.3±2.8***	19.3±1.8
Digit Span (number)	6.2±2.5	6.6±2.1

平均値±標準偏差：\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.0001

(Moriyama Y, Mimura M, Kato M, Yoshino A, Hara T, Kashima H, Kato A, Watanabe A. Executive dysfunction and clinical outcome in chronic alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 26 : 1239-1244, 2002 の Table 1 を許可を得て掲載, 一部改変)

表4 解毒後7週(退院前)の注意・ワーキングメモリー課題及びBADSと就労・飲酒予後との関連

	飲酒予後		就労予後	
	良好群	不良群	良好群	不良群
N	10	12	11	11
注意・ワーキングメモリー課題				
Trail Making A (sec)	34.5±13.2	31.6±10.5	28.6±9.5	37.2±12.2
Trail Making B (sec)	53.4±22.9	69.9±36.8	45.6±12.7	79.2±36.4*
Figure Position (sec)	16.2±7.8	16.1±5.9	16.2±8.1	16.1±5.2
Symbol Digit Modalities (number)	21.7±4.7	19.6±7.1	22.8±5.0	18.3±6.4
Block Design (sec)	69.1±18.8	65.1±20.3	60.3±14.2	73.6±22.0
Reaction Time A (sec)	0.49±0.21	0.43±0.15	0.46±0.17	0.46±0.20
B (sec)	0.43±0.14	0.40±0.10	0.41±0.13	0.41±0.11
C (sec)	0.45±0.11	0.45±0.11	0.43±0.11	0.46±0.11
BADS				
ルール変換	3.1±0.6	2.5±1.1	3.2±0.4	2.4±1.1*
行為組み立て	3.7±0.7	3.5±0.5	3.8±0.6	3.4±0.5
鍵探し	2.1±1.2	2.3±1.3	2.7±1.0	1.6±1.2*
時間判断	1.3±0.9	1.4±0.8	1.8±0.8	0.9±0.7**
動物園地図	2.2±1.0	1.8±1.2	2.6±1.0	1.4±0.8**
修正6要素	3.5±0.7	3.2±0.7	3.5±0.5	3.2±0.9
BADS総得点	15.9±2.4	14.8±3.1	17.6±1.4	13.0±1.7***
Digit Span (number)	6.3±2.1	6.2±2.0	6.3±2.3	6.2±2.4

平均値±標準偏差：\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.0001

(Moriyama Y, Mimura M, Kato M, Yoshino A, Hara T, Kashima H, Kato A, Watanabe A. Executive dysfunction and clinical outcome in chronic alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 26 : 1239-1244, 2002 の Table 2 を許可を得て掲載, 一部改変)

表5 注意・ワーキングメモリー課題の解毒後2、7週での比較

	2週	7週	F値
Trail Making A (sec)	39.6±12.8	32.9±11.6	1.3
Trail Making B (sec)	80.9±44.0	62.4±31.7	1.9
Figure Position (sec)	19.3±6.5	16.1±6.6	1.0
Symbol Digit Modalities (number)	16.2±6.1	20.5±6.1	1.0
Block Design (sec)	95.1±32.9**	66.9±19.3	2.9*
Reaction Time A (sec)	0.51±0.24	0.46±0.18	1.8
B (sec)	0.41±0.12	0.41±0.12	1.1
C (sec)	0.49±0.20	0.45±0.11	3.6**

平均値±標準偏差 \* : p<0.05, \*\* : p<0.01

(Moriyama Y, Mimura M, Kato M, Yoshino A, Hara T, Kashima H, Kato A, Watanabe A. Executive dysfunction and clinical outcome in chronic alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 26 : 1239-1244, 2002 と、Moriyama Y, Muramatsu T, Kato M, Mimura M, Kashima H : Family history of alcoholism and cognitive recovery in subacute withdrawal state. Psychiatry Clin Neurosci 60 : 85-89, 2006 のローデータを元に作成)

## 2. 解毒後7週における認知機能障害および、それらと予後との関連

7週の時点での注意・ワーキングメモリー課題の成績はおおむね健常群と差がなかったが、BADSの成績は明らかに不良であった。このことは、本研究で示されたBADSの成績不良は、注意などの認知機能障害あるいは検査への動機付けや眠気などの非特異的因子によるのではないことを示唆している。一方BADSの成績には前部脳機能障害以外にも様々な因子が関与することが予測され、なかでも教育歴との関連が考えられる。そこで健常群およびアルコール依存症でのBADSの成績と教育歴との相関を調べた。スピアマンの相関係数を用い、P<0.05を有意差ありとした。結果は健常群(r=0.10, P=0.7)、アルコール依存症群(r=0.24, P=0.3)といずれも相関を認めなかった。この結果は、教育歴とBADSの成績は関連が乏しいことを示している。以上より本研究で示されたアルコール依存症の解毒後7週の時点でのBADSの成績不良は、前頭葉機能ないしは遂行機能の障害を反映していると考えられる。

BADSで評価される遂行機能はアルコール依存症における就労予後を予測するが、飲酒予後は予測しなかった。これらの解釈として、飲酒予後に関して飲酒行動は複雑な問題解決能力よりも、再飲酒しそうな危険な状況をさけるといったより単純な認知機能や、断酒意欲がより関与しているということと説明しうる<sup>27)</sup>かもしれない。一方就労予後は遂行機能と関連していた。この解釈としてHanksら<sup>28)</sup>は頭部交通外傷の患者では遂行機能が就労等の社会的予後を予測したことから、より高次の認知機能が保たれていることが社会的予後を改善させるために重要であると主張しており、同様のことがアルコール

表6 就労良好群、不良群のBADS総得点の健常群との比較

	就労予後		健常群
	良好群	不良群	
N	11	11	15
BADS	17.6±1.4	13.0±1.7	19.3±1.8
総得点	***		
	n.s		

平均値±標準偏差 \*\*\* : p<0.0001

依存症者においてもいえるかもしれない。BADSは様々な問題解決能力をより行動学的に評価し、脳損傷の局在予測よりも、社会的予後の予測により有用であるとされる<sup>13, 14)</sup>、今回予後を予測するために検査バッテリーとして、BADSを選択したことは妥当であったといえよう。

次に就労予後良好群の解毒後7週のBADSの成績は予後不良群と比較してより成績が良好であるが、健常群と比較するとどうなのであろうか?この点につき、就労予後良好群・不良群各々の遂行機能を健常群と比較した。統計は(対応のない)2群の比較をMann-Whitney検定にて解析し、P<0.05で有意差ありとした。就労予後良好群のBADS総得点の成績は、健常群と有意差を認めなかったが、就労予後不良群では有意差を認めた(P<0.0001)(第6表)。

すなわち就労良好群は遂行機能が比較的保たれていることが示唆される。ただし今回の検討では、就労予後良好群は健常群と比較し統計学的には有意差はないものの成績は若干不良であった。今後その成因について、負因

の有無・飲酒歴など様々な因子のより多数例での検討が必要である。

一方単純な注意検査やワーキングメモリー課題のうち Trail Making B ( $P < 0.05$ ) のみが就労予後を予測した。しかし、BADS 総得点の P 値 ( $P < 0.0001$ ) と比較すると、BADS の方が就労予後の予測により鋭敏であるということができる。

### 3. まとめおよび今後の課題

単純な注意およびワーキングメモリー検査では、解毒後2週の成績は全般に低下していたが、これらは予後予測の指標とはならず、また7週での成績はかなり改善し、Trail Making B のみが就労予後を予測した。

一方、解毒後7週の BADS 総得点は Trail Making B と比較して、より鋭敏に就労予後を予測した。また7週の BADS の成績および、2, 7週の単純な注意およびワーキングメモリー検査のいずれも飲酒予後を予測しなかった。

BADS と予後に関する本研究の問題としては以下の点があげられる。

就労予後については、社会的因子の関与が予測される。すなわち好景気では就労群が増え、不況下では非就労群が増えることが考えられ、それにより就労良好・不良群の BADS の成績も変化することが予想される。しかし社会的因子をみるための研究をデザインすることは困難であろう。

就労予後の予測には認知機能障害以外の因子の関与も予想され、なかでも入院前の就労状況との関連が考えられる。この点について以下の検討を行なった。入院直近3ヶ月の間、休職あるいは就労していた群を就労群とし、退職あるいは生活保護受給例を非就労群とした。今回の対象者22例のうち、6例は入院前非就労で、BADS の平均点は12.0点であり、予後において全例就労予後不良群に含まれた。この6例を本研究の症例として加えたことは結果に影響を及ぼしたと考える。ただ残りの入院前就労していた16例のうち、11例は就労予後良好であったが、5例は就労予後不良であった。この5例の存在から、入院前の就労状況だけで予後の予測はできないことが示唆される。またその5例の BADS の成績 (平均13.8点) は就労予後良好群 (平均17.6点) より成績が低下しており、この結果は就労予後を予測する上での BADS の有効性を示唆していると思われる。症例数が少なく今回統計学的検討はできなかったが、今後入院前の就労状況良好群で症例数を増やして検討していきたい。アルコール依存症の予後には臨床類型や断酒意欲、う

つ病の合併や身体疾患の合併等が関与する<sup>29)</sup>が、今回はこれらを検討していないか、あるいは除外している。

部分就労を就労予後不良とした点については、完全就労と部分就労を比較することでより多くの情報が得られるかもしれない。将来これらの点につき症例数を増やし検討する必要がある。

最後に今後の検討課題として、就労予後を予測する上での BADS でのカットオフ値の設定 (N=22 で検討したところ、17点以上を陽性とした場合、就労ありをなしから鑑別する感度は71.4%・特異度75%であった) などより症例数を増やして検討していきたい。またはずれ症例の検討 (本研究で20点と一番点数の高い症例が未就労であった) も必要であろう。

## 総括

明らかな合併症を有さないアルコール依存症者の軽微な認知機能障害と、その検査施行時期 (解毒後2, 7週)、およびその予後 (飲酒, 就労) との関連につき検討を行ない以下の結果を得た。

1. 単純な注意・ワーキングメモリー課題は2, 7週のうち、7週の Trail Making B の成績のみが就労予後と関連していたが、それ以外のいずれの課題も飲酒, 就労予後を予測しなかった。

2. 7週の時点で、遂行機能評価バッテリーである BADS 総得点は、Trail Making B と比較するとより鋭敏に就労予後を予測しえたが、飲酒予後の予測はできなかった。なお解毒後2週の時期は BADS のような難易度の高い検査は施行困難である。

以上より「アルコール依存症者において解毒後7週に BADS を施行し、遂行機能障害を評価することが、就労予後を予測する上で有用であること」が示された。

## 謝辞

本稿を終えるにあたり、御懇篤なる御指導、御校閲を賜りました慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室 鹿島晴雄教授に深甚なる謝意を表します。また本研究を行なう際に、終始懇切な御指導をいただきました本塾医学部同教室 加藤元一郎助教授、昭和大学医学部精神医学教室 三村將助教授に深く感謝いたします。さらに研究の機会を与えて頂きました青溪会駒木野病院理事長院長

原常勝博士，貴重な御助言をいただきました防衛医科大学校精神科学講座 吉野相英助教授に厚く御礼申し上げます。最後に多岐にわたって御協力・御助言をいただきました本塾医学部精神・神経科神経心理研究室と駒木野病院の諸先生方に心より感謝いたします。

本研究の一部は The 10<sup>th</sup> congress of the International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA 2000) (2000年 横浜)，第 24，25 回日本神経心理学会総会 (2000年 東京，2001年 福岡) において報告した。

本研究費の一部は平成 12 年度厚生労働省科学研究費補助金 (H12-障害保健福祉総合-016) によった。

## 文 献

- 1) 森山泰，吉野相英：再飲酒を予測するのに有用な指標は何か？ EBM 精神疾患の治療 2005-2006。(編) 上島国利，三村将，中込和幸，平島奈津子，中外医学社，東京，p. 399-402，2006
- 2) 加藤元一郎：アルコール性脳損傷と神経心理学。アルコール臨床研究のフロンティア。(編) 樋口進，厚健出版，東京，p. 194-220，1996
- 3) 鹿島晴雄，前頭葉の神経心理学的研究について。高次脳機能研究 25 : 1-7，2005
- 4) 石合純夫：高次脳機能障害学。医歯薬出版，東京，p. 203-214，2003
- 5) Tranel D, Anderson SW, Benton A : Development of the concept of executive function and its relationship to the frontal lobes. Handbook of Neuropsychology vol 9. (Ed) Boller F, Grafman J, Elsevier, New York, p.125-148, 1994
- 6) Tarter RE : An analysis of cognitive deficits in chronic alcoholics. J Nerv Ment Dis 157 : 138-147, 1973
- 7) Hewett LJ, Nixon SJ, Glenn SW, Parsons OA : Verbal fluency deficits in female alcoholics. J Clin Psychol 47 : 716-719, 1991
- 8) Smith ME, Oscar-Berman M : Resource-limited information processing in alcoholism. J Stud Alcohol 53 : 514-518, 1992
- 9) Cynn V : Persistence and problem-solving skills in young male alcoholics. J Stud Alcohol 53 : 57-62, 1992
- 10) Beatty WW, Katzung VM, Nixon SJ, Moreland VJ : Problem-solving deficits in alcoholics : Evidence from the California Card Sorting Test. J Stud Alcohol 54 : 687-692, 1993
- 11) Zhang XL, Begleiter H, Porjesz B : Is working memory intact in alcoholics? An ERP study. Psychiatry Res 75 : 75-89, 1997
- 12) Bechara A, Dolan S, Denburg N, Hindes A, Anderson SW, Nathan PE : Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. Neuropsychologia 39 : 379-389, 2001
- 13) 監訳：鹿島晴雄 訳：三村将，田淵肇，森山泰，加藤元一郎：Behavioural assessment of the dysexecutive syndrome 遂行機能障害症候群の行動評価 日本版，新興医学出版，東京，2003
- 14) Wilson BA, Alderman N, Burgess PW, Emslie H, Evans JJ : Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome. Thames Vally Test Company, Bury St. Edmunds, 1996
- 15) Evans JJ, Chua SE, Mckenna PJ, Wilson BA : Assessment of the dysexecutive syndrome in schizophrenia. Psychol Med 27 : 635-646, 1997
- 16) Ihara H, Berrios GE, London M : Group and case study of the dysexecutive syndrome in alcoholism without amnesia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 68 : 731-737, 2000
- 17) Moriyama Y, Mimura M, Kato M, Yoshino A, Hara T, Kashima H, Kato A, Watanabe A : Executive dysfunction and clinical outcome in chronic alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 26 : 1239-1244, 2002
- 18) Brandt J, Batters N, Ryan C, Bayog R : Cognitive loss and recovery in long-term alcohol abusers. Arch Gen Psychiatry 40 : 435-442, 1983
- 19) Moriyama Y, Muramatsu T, Kato M, Mimura M, Kashima H : Family history of alcoholism and cognitive recovery in subacute withdrawal state. Psychiatry Clin Neurosci 60 : 85-89, 2006
- 20) Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, First MB : Structured clinical interview for DSM-III-R (SCID) : User's guide. American Psychiatric Press Inc, Washington DC, 1990
- 21) Yoshino A, Kato M : Prediction of 3-year outcome of treated alcoholics by an empirically derived multivariate typology. Am J Psychiatry 153 : 829-830, 1996
- 22) Kato A, Kato M, Ishii H, Ichinomiya Y, Suzuki K, Kawasaki H, Yamamoto SI, Kumashiro R, Yamamoto K, Kawamura N, Hayashi N, Matsuzaki S, Terano A, Okita K, Watanabe A : Development of quantitative neuropsychological tests for diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in liver cirrhosis patients and establishment of diagnostic criteria multicenter collaborative study. Hepatology Res 30 : 71-78, 2004
- 23) Reitan R : Trail Making Test : Manual for administration, scoring, and interpretation. Indiana University, Bloomington, 1956
- 24) Smith A : Symbol Digit Modalities Test. Manual. Western Psychological Services, Los Angeles, 1973
- 25) Wechsler D : WAIS-R manual : Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. Harcourt Brace and Jovanovich, New York, 1981
- 26) Donovan DM, Kivlahan DR, Walker RD : Clinical limitations of neuropsychological testing in predicting treatment outcome among alcoholics. Alcohol

- Clin Exp Res 8 : 470-475, 1984
- 27) Giancola PR, Moss HB : Executive cognitive functioning in alcohol use disorders. Recent Developments in Alcoholism, Vol 14, (Ed) Galanter M, Plenum Press, New York, p. 227-251, 1998
- 28) Hanks RA, Rapport LJ, Millis SR, Deshpande SA : Measures of executive functioning as predictors of functional ability and social integration in a rehabilitation sample. Arch Phys Med Rehabil 80 : 1030-1037, 1999
- 29) Abbott MW, Gregson RAW : Cognitive dysfunction in the prediction of relapse in alcoholics. J Stud Alcohol 42 : 230-243, 1981
-

慶應医学 第84巻第1号号外  
平成19年3月25日

# 博士（医学）学位論文

内容および審査要旨

第183号

慶應義塾大学

### 論文の内容および審査要旨公表

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

慶應義塾大学

学位授与年月日 学位記号	氏名	生年月日
平成18年12月11日 慶大博士甲第2669号	岩田卓	昭和44年11月7日
平成19年1月15日 慶大博士甲第2681号	菅沼和弘	昭和45年9月9日

### 論文の内容および審査要旨公表

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

慶應義塾大学

学位授与年月日 学位記号	氏名	生年月日
平成18年12月11日 慶大博士乙第4081号	下島直樹	昭和47年5月26日
同 同 第4082号	須田康一	昭和50年12月19日
同 同 第4083号	水森美佐	昭和42年12月1日
同 同 第4084号	村山剛也	昭和46年1月13日
平成19年1月15日 慶大博士乙第4087号	穴澤卯圭	昭和40年11月14日
同 同 第4088号	柏木亜紀	昭和45年10月7日
同 同 第4089号	澤藤誠	昭和38年8月17日
同 同 第4090号	似鳥修弘	昭和48年10月20日
同 同 第4091号	宮尾直樹	昭和44年6月25日



## 目 次

岩田 卓	<b>Frequent Immune Responses to a Cancer/Testis Antigen, CAGE, in Patients with Microsatellite Instability-Positive Endometrial Cancer</b> (癌精巢抗原CAGEに対する抗体は、マイクロサテライト不安定性陽性の子宮体癌 患者において高頻度に検出される) ..... 3	3
菅沼 和弘	<b>Erythrocytes with T-State-Stabilized Hemoglobin as a Therapeutic Tool for Postischemic Liver Dysfunction</b> (ニトロシルヘモグロビン含有赤血球輸血による肝臓再灌流機能障害に対する 治療効果の検討) ..... 4	4
下島 直樹	<b>Interstitial Cells of Cajal in Dysmotility in Intestinal Ischemia and Reperfusion Injury in Rats</b> (ラット小腸虚血再灌流障害時の消化管運動障害におけるカハールの介在細胞) ... 5	5
須田 康一	<b>Anti-High-Mobility Group Box Chromosomal Protein 1 Antibodies Improve Survival of Rats with Sepsis</b> (ラット敗血症モデルに対する抗high mobility group box chromosomal protein 1抗体 の有効性に関する検討) ..... 6	6
水森 美佐	<b>Epithelial carbonic anhydrases facilitate <math>P_{CO_2}</math> and pH regulation in rat duodenal mucosa</b> (上皮性炭酸脱水酵素はラット十二指腸粘膜における $P_{CO_2}$ とpHの調節を促進する) · 7	7
村山 剛也	<b>JNK (c-Jun NH<sub>2</sub> Terminal Kinase) and p38 during Ischemia Reperfusion Injury in the Small Intestine</b> 小腸虚血再灌流障害におけるJNK (c-Jun NH <sub>2</sub> Terminal kinase) とp38の意義 ..... 8	8
穴澤 卯圭	<b>腫瘍性疾患および反応性肉芽組織中の多核巨細胞の形成に関する電顕組織化学的研究 —周囲の環境における多核巨細胞および単核細胞の形態変化—</b> ..... 9	9
柏木 亜紀	<b>Impairment of Decidualization in SRC-Deficient Mice</b> (SRC欠損マウスにおける子宮内膜脱落膜化障害) ..... 10	10
澤藤 誠	<b>Role of Rho-kinase in reexpansion pulmonary edema in rabbits</b> (家兎再膨張性肺水腫におけるロー・キナーゼの役割) ..... 11	11
似鳥 修弘	<b>Prognostic Significance of Tissue Factor in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma</b> (膵癌における組織因子発現の予後因子としての意義) ..... 12	12
宮尾 直樹	<b>Various adhesion molecules impair microvascular leukocyte kinetics in ventilator-induced lung injury</b> (人工呼吸器肺損傷における肺微小血管での接着分子の発現と白血球動態) ..... 13	13

# Frequent Immune Responses to a Cancer/Testis Antigen, CAGE, in Patients with Microsatellite Instability-Positive Endometrial Cancer

(癌精巢抗原CAGEに対する抗体は、マイクロサテライト不安定性陽性の  
子宮体癌患者において高頻度に検出される)

岩 田 卓

## 内容の要旨

SEREX法 (Serological Analysis of Recombinant cDNA Expression Libraries) は血清中の抗体が認識する抗原を同定する方法で、この方法で得られた抗原の多くがペプチド療法や樹状細胞療法などの癌免疫療法に臨床応用されている。今回の研究ではSEREX法を用いて癌精巢抗原に属するCAGEを同定し、CAGEタンパクの癌特異的な発現を報告するとともに各種癌患者血清中の抗CAGE抗体の抗体価と臨床病理学的因子との関連について検討した。

3種の子宮体癌細胞株 (Ishikawa, Hec-1b, SNG-II) から作成したcDNA expression libraryと7人の子宮体癌患者血清を用いてSEREX法を行い、59種の遺伝子を得た。これらの遺伝子の正常組織および各種癌での発現を検討した結果、癌精巢抗原様の発現様式を示すCAGEを同定した。CAGEは精巢組織より作成したcDNA expression libraryと樹状細胞療法を行ったメラノーマ患者の血清を用いてSEREX法でも同定された。CAGEはX染色体p22.13領域に位置し、221個のアミノ酸からなる分子量31.1kDaのタンパクをコードしていた。申請者はCAGEタンパクの子宮体癌細胞株での発現を確認し、さらにFrag-tagを用いた遺伝子導入実験により細胞質に局在することを明らかにした。各種癌患者での抗CAGE抗体保有率をWestern blot法によって検討したところ、陽性率は健康人コントロール (0/40)、子宮体癌 (5/45)、メラノーマ (2/24)、大腸癌 (2/33) であった。特に大腸癌患者のうち陽性の2例はともにMSI-H (Microsatellite Instability-High) の症例であったため、子宮体癌患者血清中の抗CAGE抗体価とMSI statusを含めた臨床病理学的因子との関連をELISA法を用いて検討したところ、年齢、進行期、分化度、血清中CA602値との関連は認めなかったが、MSI statusについてはMSI-H症例での陽性率が53.8% (7/13) であったのに対し、MSIが検出されなかったMSS (Microsatellite Stable) 症例では0% (0/19) で、MSI-H症例で有意に抗CAGE抗体保有率が高かった (P=0.001)。

MSI陽性症例では、高頻度に遺伝子変異が生じる結果、多くの変異タンパクが産生されると考えられている。したがってMSI陽性症例のみに抗CAGE抗体が産生される機序としてCAGEが標的遺伝子となって変異タンパクが産生され、それを免疫系が認識して抗体を産生するシナリオが想定される。そこで抗CAGE抗体陽性であったMSI-H症例全例で癌組織と体細胞でのCAGEの塩基配列を検討し、遺伝子変異の検出を試みたが遺伝子変異は検出されなかった。現在のところ、なぜMSI陽性症例特異的に抗CAGE抗体が検出されるのか不明であるが、その機序の研究はMSI陽性腫瘍における免疫応答の解明に繋がると予想され、今後の課題であると思われる。

癌精巢抗原であるCAGEは免疫療法への応用が期待されるとともに、MSI陽性を予測するマーカーとして有用である可能性が考えられた。現在のところ、MSIの検出はシーケンスが唯一の方法であるが、CAGEと同様、MSI陽性症例特異的に抗体を産生させる抗原を同定し、組み合わせて抗体を検出することで簡便にMSI陽性症例をスクリーニングする可能性を示した。

## 論文審査の要旨

癌精巢抗原は種々の癌で発現する一方、正常組織では精巢のみに発現を認める抗原群であり、一般に免疫原性が高いことから樹状細胞療法やペプチド療法などの免疫療法に応用されている。本研究ではまず、癌免疫療法に応用可能な新規癌精巢抗原の同定をSEREX法によって試み、CAGEを同定した。次に子宮体癌細胞株でのCAGEタンパクの発現をウェスタンブロット法で確認した上で、FLAG融合CAGEタンパクの一過性発現ベクターをCOS7細胞に遺伝子導入してタンパクを強制発現させ、CAGEタンパクが細胞質に局在することを示した。さらに各種癌患者血清中の抗CAGE抗体の検出を行い、臨床病理学的因子との関連を検討したところ、MSI-H (microsatellite instability-high) の症例で有意に抗CAGE抗体の保有率が高いことが示された。

審査においてはまず、SEREX法で多くの抗原が同定された中でCAGEを選択した過程について質問がなされた。これに対して、研究を開始した当時、遺伝子データベースは未完成でCAGEを含めて多くの遺伝子が未報告であったこと、その全ての候補遺伝子に対してRT-PCR法によって発現プロファイルを検討した結果、癌精巢抗原様の発現様式を示すCAGEを選択したと回答された。ついでCAGEタンパクにはHelicaseドメインが存在し核タンパクとの印象を持つが、当研究で細胞質に局在するとの結果であったことに対して質問された。これに対し、CAGEが属するDEAD boxファミリーには現在38種の遺伝子があり、そのほとんどがHelicaseドメインとRNA結合部位であるKHドメインとを有していること、それらは核タンパクとしてmRNAのスプライシングに関与しているもののほかに核から細胞質へのmRNA輸送に関与するものや細胞質においてmRNAの分解に関与するものなど様々な過程でmRNAに作用すると報告されており、CAGEが細胞質に局在してもこれらの報告と矛盾しないと回答された。さらに今後CAGEを免疫療法に応用する上での課題として、当研究でのCAGEタンパクの発現は培養細胞系での検討であり、組織中の腫瘍細胞における発現を証明する必要があると指摘された。ついでMSI-H症例でのみ血清中にCAGE抗体が産生される機序について質問された。これに対して、MSI-H症例においてCAGE遺伝子の変異を検討したが変異を認めなかったこと、さらにMSI-H症例とMSIを認めない症例においてCAGE遺伝子の発現量を定量的PCR法で検討したが発現量の差を認めなかったことから、現時点ではMSI-H症例における抗CAGE抗体の特異的産生の機序は不明である、しかしながら一般にMSI-H症例ではCTLやCD4陽性T細胞などの免疫担当細胞が腫瘍組織内に密に浸潤しており、このような免疫応答の賦活化が抗CAGE抗体の産生と関連しているのではないかと回答された。

以上のように、本研究はいくつかの検討課題を残しているものの、MSI陽性腫瘍に対する生体内での特異的な抗体産生を検出したとする画期的な報告であり、今後MSI陽性腫瘍に対する免疫応答の解明のみならず、MSI statusの新たな診断法に繋がる可能性を示したという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 産婦人科学 青木 大輔  
産婦人科学 吉村 泰典 病理学 坂元 亨宇  
病理学 岡田 保典  
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18年11月13日

# Erythrocytes with T-State-Stabilized Hemoglobin as a Therapeutic Tool for Postischemic Liver Dysfunction

(ニトロシルヘモグロビン含有赤血球輸血による肝臓再灌流機能障害に対する治療効果の検討)

菅 沼 和 弘

## 内容の要旨

## 論文審査の要旨

ヘモグロビン (Hb) のアロステリック制御物質による機能調節は赤血球の酸素運搬能や酸塩基平衡能を決定する重要なメカニズムであるが、その制御物質の多くは外因性に添加しても赤血球膜を通過しないため、赤血球機能を人為的に調節して病態制御に応用することは困難であった。YonetaniらはNOガスをHbの $\alpha$ サブユニットに結合させ、5配位・T構造で安定化させる技術を確立し、これが運搬する酸素量は少ないものの、酸素解離能が高いため優れた酸素運搬体となる可能性を提示した。本研究は $\alpha$ NOHb含有ヒト赤血球 (以下 $\alpha$ NO-hRBC) を調整し、体内に投与した際の組織における実際の酸素運搬動態を定量的に検証すると同時に、虚血性臓器障害の改善の有無を検証することを目的とした。

$\alpha$ NO-hRBCは十分に脱酸素化したヒト洗浄赤血球にthiolを含まないNOドナーであるFK409を添加し、ヘム濃度の半分量のNOが放出され結合する条件を設定し調整を行い、 $\alpha$ -subunitにNOが結合したことを電子スピン共鳴法により確認した。また血管内に $\alpha$ NO-hRBCを投与されたラットの末梢血を採取し、電子スピン共鳴法で解析した結果から、NO-hemeシグナルの生体内半減期が約60分であることが判明した。次に虚血性臓器機能障害モデルにおける効果を検討した。ラットの循環血液量40%を脱血し、20分後に $\alpha$ NO-hRBC、hRBC、CO-hRBCのいずれかを再灌流し、60分後に血液ガス分析、肝臓の胆汁分泌量などのパラメータの検討を行った。動脈血流は $\alpha$ NO-hRBC群で返血直後に脱血前の二倍の水準に回復後、緩徐に他群同等に脱血前の水準へと低下した。胆汁流量についても $\alpha$ NO-hRBC群で他の2群に比べて著明に上昇をした。本モデルでは生理的食塩水による再灌流により動脈血pHならびにbase excess低下を主体とする代謝性アシドーシスを認めたが、 $\alpha$ NO-hRBC群ではこれらのパラメーターの著明な改善が認められた。一方、hRBC、CO-hRBC群ではこれらのパラメーターの改善は認められたものの、その程度は $\alpha$ NO-hRBC群に及ばなかった。

最後に、Pdポルフィリン依存性りん光消滅速度計測による $\alpha$ NO-hRBC群、RBC群の肝微小血管内酸素分圧の比較を行った。再灌流直後の終末門脈枝領域では各群に差は認められなかったものの、中心静脈領域ではRBC群において酸素濃度がスパイク状に増加した後やや低下して高値を維持するのに対し、 $\alpha$ NO-hRBC群では再灌流直後から低値を維持し、60分に至ってRBC群と同等に並び、肝臓実質細胞の酸素消費の増強効果があることが示された。以上の結果から、 $\alpha$ NO-hRBCはRBCと同等の酸素運搬能を発揮できること、臓器酸素消費を向上させ利胆効果を発揮する効果があることが判明した。

NOをヘモグロビン (Hb) の $\alpha$ サブユニットのヘムに特異的に結合させ、酸素解離能の高いT-stateで安定化させた赤血球 ( $\alpha$ NO-RBC) は1分子あたりが運搬できる酸素量は少ないものの、低酸素環境での酸素解離を増すことにより優れた酸素運搬体として利用できる可能性がある。本研究では虚血による代謝性アシドーシスや肝臓の胆汁分泌障害に対して、再灌流時 $\alpha$ NO-RBCを投与すると顕著な改善効果があることが確認された。審査では、まず投与したHbに結合したNOがどのように代謝されるのかについて質問がなされた。これに対してHbに結合したNOは無酸素状態では安定であるものの、血液中では酸素と反応してONOO型でヘムに結合し、ヘム鉄を酸化して自らは硝酸塩となり尿中に排泄されること、生じたmetHbは細胞内の酵素で還元され再利用されると回答された。また投与した赤血球とレシピエントの赤血球との間でNOのやりとりがある可能性についても質問されたが、NOがグロビンのシステイン残基に移動し、さらに細胞内グルタチオンと複合体を形成して細胞外に分泌される可能性も提示されており、可能性は否定できないとの回答がなされた。また論文では $\alpha$ NO-RBCの酸素運搬量を門脈・中心静脈での酸素分圧のスポット測定と赤血球速度、血管径の評価から定量的に計測したが、その値が肝臓実質の酸素分圧を反映するかについて質問がなされた。これに対して、正常では肝細胞が主たる酸素消費の場であるが、虚血再灌流時でミトコンドリア機能の回復が十分でない場合には類洞内の酸素濃度が上がり、クッパー細胞などの活性酸素放出などに消費される可能性も否定できないと回答された。このことはRBC投与群で再灌流直後に中心静脈内酸素分圧が一過性にスパイクすること、酸素消費で支えられた胆汁分泌が著明に回復する $\alpha$ NO-RBC群においては酸素分圧のスパイクが消失する所見ともよく一致したとの考察がなされた。

また、審査では酸素運搬をしないはずのCO-RBCがRBCと同等の臓器機能改善効果を発揮する理由についても質問がなされた。RBCの投与は酸素運搬に関係なく血液粘度とずり応力を増加させ、血行動態を改善できること、CO-RBCは酸素供給能がないものの、一方で再灌流時に起こりうる急激な組織酸素化を抑制する一方、緩徐にCOがHbから解離してCO自身が臓器機能改善作用を発揮する可能性も検討されている旨回答がなされた。実際の臨床で本研究の技術をどのように利用しうるかについても質問がなされたが、低温保存で2,3-bisphosphoglycerateが欠乏した濃厚赤血球の機能をNO修飾で回復させ、投与する技術開発が極めて重要な応用になるとの回答がなされた。最後に $\alpha$ NO-RBCが肝臓実質の酸素消費を著明に改善する機構は現時点では明らかにされなかったが、低酸素環境で放出されるメディエーターの介在を今後詳細に検討していく必要があると指摘がなされた。

以上のように、本研究のようなガス分子を用いて人為的に赤血球機能を制御し応用する「付加価値赤血球製剤」は、体内製剤安定性に関する制約もあるものの、今後、更なる臨床応用に向けた研究を進めていくことが重要であり、非常に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 北島 政樹  
内科学 池田 康夫 内科学 日比 紀文  
外科学 小林 紘一  
学術確認担当者: 池田 康夫  
審査委員長: 池田 康夫

試問日: 平成18年11月21日

# Interstitial Cells of Cajal in Dysmotility in Intestinal Ischemia and Reperfusion Injury in Rats

(ラット小腸虚血再灌流障害時の消化管運動障害におけるカハールの介在細胞)

下 島 直 樹

## 内容の要旨

虚血再灌流障害は小腸移植手術において不可避の事象である。これによって、正常な消化管運動が損なわれることがある。一方、カハールの介在細胞 (interstitial cells of Cajal, ICC) は、消化管運動のペースメーカーとして知られており、消化管の自発性機械的収縮は、ICC由来と考えられている。これまで、虚血再灌流障害時の運動障害に関する報告が幾つかあるが、ICCの役割について論じたものは無い。そこで、本実験では、ラット小腸虚血再灌流障害時のカハールの介在細胞の役割について、解析を行った。

実験モデルは、ウィスター系ラットを用いて作製した。側副路を遮断してから、上腸間膜動脈をクリップにて閉塞後、再灌流させた。虚血時間、再灌流時間により、1) 30分虚血、12時間再灌流 ( $I_{30}/R_{12h}$ )、2) 80分虚血、12時間再灌流 ( $I_{80}/R_{12h}$ )、3) 80分虚血、4日再灌流 ( $I_{80}/R_{4d}$ ) の3グループに分け、それぞれのグループでシャムコントロールを作製した。

以下の項目について、検討した。1) 機械的自動収縮：回腸輪状筋方向の機械的収縮 2) 組織病理所見：回腸組織のヘマトキシリン-エオジン染色 3) 免疫染色：ICCおよび神経のマーカーとしての、c-KitおよびPGP9.5に対する免疫染色。

それぞれ、以下の様な結果を得た。1) 病理組織所見： $I_{30}/R_{12h}$ 、 $I_{80}/R_{4d}$ では、軽度の変化にとどまった。 $I_{80}/R_{12h}$ では、粘膜の著明な剥脱、陰窩層の梗塞性変化を認めた。2) 機械的自動収縮： $I_{30}/R_{12h}$ 、 $I_{80}/R_{4d}$ グループでは、シャムコントロールと同様の律動的収縮を示した。 $I_{80}/R_{12h}$ では、不規則な収縮となり、頻度が25% ( $P < 0.05$ ) 低下した。全てのグループにおいて、収縮の大きさに有意差は認められなかった。3) 免疫染色： $I_{30}/R_{12h}$ 、 $I_{80}/R_{4d}$ グループでは、密集したc-Kit陽性細胞のネットワークが観察された。 $I_{80}/R_{12h}$ では、c-Kit陽性細胞はわずかに認められるのみであった。PGP9.5陽性細胞は、すべてのグループで明瞭に観察された。

本実験では、消化管運動の根源とも言える、機械的自動運動に焦点を当てた。測定した自動収縮は、ICC由来と考えられ、ペースメーカー細胞としてのICCの機能を検証したことになる。80分虚血、12時間再灌流において、自動収縮の頻度の低下を有意に認め、同時に、ICCネットワークの変化も観察された。これらの機能と形態の変化は、再灌流が4日に延びると、共に回復した。一方、神経は組織学的に影響を受けなかったことから、虚血再灌流障害による消化管運動障害は、神経よりも、よりICCに関連していることが示唆された。また、いずれのグループにおいても、収縮の大きさには有意差を認めなかったことから、平滑筋は虚血再灌流障害の影響を受けていないことが示唆された。

一過性のICC機能変化 (機械的自動収縮の変化) が虚血再灌流障害によって起き、同時にICCネットワークも組織学的に変化したことが、共に、後日、回復した。これは、虚血再灌流障害が起こす消化管運動障害において、その変化の形成および、回復過程の両方で、ICCが中心的役割を担っていることを示唆している。

## 論文審査の要旨

虚血再灌流障害による腸管運動障害を、ペースメーカー細胞として知られているinterstitial cells of Cajal (ICC) の機能と形態に焦点をあてて解析した。障害により一過性に自動運動のfrequencyが低下し、同時にc-Kit免疫染色によるICCの発現も減弱することが示された。いずれも長時間の再灌流により回復したことから、ICCの持つ可塑性が示された。

審査ではまず、自動運動のfrequencyがICC単独で決定されているのか、その他の要素も関与しているのかとの問いがなされた。Frequencyは、ICCにおけるカルシウムイオンのoscillationを反映していることまでは解明されているが、それが平滑筋に伝わり、最終的に腸管リング全体としての収縮になっていく過程において、frequencyを修飾する因子についての解明はされていない。平滑筋の肥厚とICCの機能の関連を指摘する報告もあり、本研究においても障害時に平滑筋の肥厚を認めたが、両者を直接的に結びつけるだけのエビデンスは無いと回答された。

次に、c-Kitの発現が一過性に減弱し、後に回復するという所見が、biologicalに何を意味しているのかについて議論が交わされた。障害によりc-Kitタンパクがsheddingを起こしたために発現が低下して観察されたのではないかとという可能性が指摘された。さらに、Western blotやc-Kit以外のICCマーカーによる免疫染色などの検討により、sheddingや核内移行など、biologicalな挙動についてのより深い議論ができたのではないかと意見が出た。

また、c-Kitの発現の変化がどの時点から起きてきているのかとの問いがなされ、予備実験にて、虚血のみでは発現に変化は無く、再灌流後6時間の時点で、すでに発現が有意に減少していたことが報告された。

炎症性腸疾患における運動障害との関連が指摘されている、腸管在住型のマクロファージについては、本研究においても虚血再灌流障害時に、免疫染色上、有意な発現の上昇を認めているとの説明がなされた。

最後に、臨床の小腸移植への応用についての意見が求められた。今回、移植手術における要素のひとつである虚血再灌流障害の影響を検討し、ICCの機能と形態が、一過性の変化の後に回復する様子を確認することができたが、これに、臓器保存というさらなる要素が加わる移植においても、ICCが回復力、可塑性を持ち続けるかをまず動物実験にて確認してみたいとの展望が示された。

以上のように、本研究では、c-Kit発現の変化に対するbiologicalな解釈について、さらなる検討の余地があるものの、虚血再灌流障害時のICCに関するはじめての研究であり、機能と形態の両方を検討しその可塑性を示した点で、有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 外科学 北島 政樹  
内科学 日比 紀文 医学 末松 誠  
病理学 岡田 保典  
学力確認担当者：池田 康夫  
審査委員長：日比 紀文

試問日：平成18年11月7日

# Anti-High-Mobility Group Box Chromosomal Protein 1 Antibodies Improve Survival of Rats with Sepsis

(ラット敗血症モデルに対する抗high mobility group box chromosomal protein 1抗体の有効性に関する検討)

須田 康一

## 内容の要旨

臓器不全の発症は宿主自体の過剰な、あるいは減弱した生体反応による。すなわち、生体反応は、古典的な神経・内分泌系による制御に加え、サイトカインをはじめとする様々なメディエーターによって調節されており、臓器不全の発生源となる侵襲後の病態として、Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) が注目されている。

一方、敗血症性ショック、急性肺障害、出血性ショックによる臓器不全発症における重要な後期メディエーターとしてHigh mobility group box chromosomal protein 1 (HMGB1) が注目されている。HMGB1はDNA結合蛋白であり、重症病態下において、壊死細胞の核内から受動的に分泌される経路、および、活性化されたマクロファージや血小板から能動的に分泌される経路の2つの経路を介して血清中に出現し、Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) を介して炎症を増悪させたり細胞遊走を促進したりする作用を有する。SIRSや多臓器不全 (multiple organ dysfunction syndrome; MODS) におけるHMGB1の動態、病態生理への関与についてはこれまで不明であった。今回我々は、重症敗血症に対する抗HMGB1抗体投与の有用性に関して検討した。

ラット (Sprague-Dawleyラット、8週齢、雄、250~300g) 盲腸結紮切断モデルを用いて、閉腹直後に抗HMGB1抗体3mgを皮下投与した中和抗体投与群 (n=11) の10日生存率、血清HMGB1濃度 (術前、術直後、4時間後、8時間後、20時間後、32時間後、48時間後、3日後、4日後、5日後、6日後) をコントロール抗体投与群 (n=11) と比較した。さらに、中和抗体投与群 (n=3)、コントロール抗体投与群 (n=3) を作製し、24時間後に屠殺して盲腸、肺を摘出し、病理組織学的検討を行った。

中和抗体投与群においてコントロール抗体投与群に比してモデル作製20時間後および32時間後の血清HMGB1濃度が有意に抑制された ( $p < 0.05$ )。モデル作製24時間後に、盲腸および肺の両方において著明に炎症所見およびHMGB1発現が抑制された。10日生存率は有意に改善した (中和抗体投与群; 55%、6/11、コントロール抗体投与群; 9.1%、1/11;  $p < 0.01$ )。

HMGB1が、ラット敗血症の病態進展に関するkey mediatorであること、および、重症敗血症に対する抗HMGB1療法が有用であることが明らかとなった。ヒトに応用可能な抗HMGB1療法の開発が期待される。

## 論文審査の要旨

HMGB1は臓器不全発症におけるlate mediatorとして注目されている。本研究では、抗生剤を併用せずに抗HMGB1抗体投与のみによって盲腸結紮切断ラットの血清HMGB1濃度を低下させ、炎症局所および遠隔臓器障害を軽減し、生存率を有意に改善できること、モデル作製4時間後という比較的早期に血清HMGB1濃度が著明に上昇し得ることを明らかにした。

審査では、モデル作製過程において盲腸血流を温存した理由について質問がなされた。モデルのHMGB1産生源として、盲腸壁の壊死細胞と糞便性腹膜炎によって誘導された炎症細胞の2つが考えられ、炎症によって産生されたHMGB1のみによる現象を観察するために盲腸血流を温存したと回答された。

HMGB1によって臓器不全が誘導されるメカニズムについては、receptor for advanced glycation endproducts (RAGE)-NFκB系を介した炎症増悪・細胞遊走促進作用を有すること、受容体としてtoll-like receptor-2, 4も報告されていることが回答された。

HMGB1の生体内機能に関しては、本来生体防御に重要な役割を果たしているが、炎症局所で過剰となり血流中に流れ出したHMGB1が臓器障害を引き起こすと考えられることが回答された。

本研究では、比較的早期に血清HMGB1濃度が最高値となり、その時間帯に一致してラットの死亡が生じたこと、抗体投与によってこれらの現象を著明に抑制できたことから、HMGB1は壊死を伴わない炎症反応におけるearly mediatorの機能も有しているという新知見を得たとの指摘を受けた。さらに、皮下投与された抗体の血中への移行率や半減期、抗体を経静脈投与した場合などについて検討を行うことによって、モデルの敗血症病態においてHMGB1が重要な機能を果たしている時間帯をより詳細に解析できるとの指摘を受けた。

抗HMGB1抗体を投与しても死に至るラットが存在した理由については、抗生剤投与や病巣切除などの原因に対する治療が施されていないこと、炎症反応には多種多様な液性・細胞性因子が関与しており、単一mediatorの制御のみで全ての炎症反応を制御しきれんとは考えにくいことが回答された。

抗HMGB1療法の臨床応用の可能性について質問がなされ、体外循環を用いたHMGB1吸着療法や、HMGB1のA-Box蛋白や抗B-Box抗体の開発が期待されると回答された。

以上のように、本研究は、なお検討すべき課題を残しているものの、重症敗血症に対する抗HMGB1療法の有用性を明らかにしたpreclinical studyとして位置づけられ、さらに、炎症反応においてHMGB1はearly mediatorの機能を果たしている可能性があるという新知見を得たという点において、有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 外科学 北島 政樹

内科学 池田 康夫 微生物学・免疫学 小安 重夫

救急医学 相川 直樹

学術監理担当者: 池田 康夫

審査委員長: 池田 康夫

試問日: 平成18年10月17日

# Epithelial carbonic anhydrases facilitate $P_{CO_2}$ and pH regulation in rat duodenal mucosa (上皮性炭酸脱水酵素はラット十二指腸粘膜における $P_{CO_2}$ とpHの調節を促進する)

水 森 美 佐

## 内容の要旨

ラット十二指腸における管腔-粘膜間の $H^+$ および $CO_2$ の移動を解明し、その機序における細胞内および細胞外炭酸脱水酵素 (carbonic anhydrase : CA) の役割について検討した。麻酔下にラット十二指腸ループを作成、様々なpHおよび $CO_2$ 濃度の溶液で灌流し、灌流液中のpH、 $CO_2$ 濃度をpHおよび $CO_2$ 電極を用いて持続的に測定、さらに灌流終了時に門脈血pHおよび $P_{CO_2}$ を測定した。pH6.4高 $CO_2$ 溶液灌流により管腔内 $CO_2$ 濃度の減少すなわち $CO_2$ の粘膜への吸収と、 $HCO_3^-$ 濃度の増加すなわち $HCO_3^-$ 分泌の増加が認められ、同時に門脈血pH低下と $P_{CO_2}$ 上昇が認められたが、門脈血総 $CO_2$ 濃度は不変であった。これらの変化は細胞膜透過性および細胞膜非透過性CA阻害剤により抑制された。 $Na^+/H^+$ 交換体 (NHE)-1阻害剤も高 $CO_2$ 溶液による変化を抑制したが、NHE-3阻害剤は効果がなかった。pH2.2低 $CO_2$ 溶液灌流により管腔内総 $CO_2$ 濃度の低下すなわち $HCO_3^-$ 分泌の減少と、 $H^+$ 濃度の減少すなわち $H^+$ の粘膜への吸収、および門脈血pH低下と $P_{CO_2}$ の上昇が認められ、これらの変化がCA阻害剤により抑制された。また、pH2.2高 $CO_2$ 溶液灌流により、 $CO_2$ 吸収の増加と $H^+$ 吸収の低下が認められた。さらに、高 $^{13}CO_2$ 溶液灌流により門脈血pH低下と $P_{CO_2}$ 上昇を伴う $^{13}CO_2$ の門脈血への移動が認められたが、総 $CO_2$ 濃度は不変であった。これらの変化もCA阻害剤によって抑制された。以上のことから、十二指腸管腔内 $H^+$ は $CO_2$ として上皮細胞に吸収され、細胞内CAにより $H^+$ への解離が促進されることで、上皮細胞を酸性化すること、この $H^+$ が基底側膜のNHE-1を介して間質へ汲み出され、門脈血を酸性化すること、細胞内に生じた $HCO_3^-$ および間質から取り込まれた $HCO_3^-$ が管腔側膜より分泌され、細胞外CAにより $CO_2$ への変換が促進されることで再び $CO_2$ が吸収されることが明らかとなった。十二指腸上皮性CAは、胃で分泌された酸を十二指腸で再吸収する胃十二指腸間での酸-塩基調節機構において重要な役割を担うことが示唆された。

## 論文審査の要旨

十二指腸粘膜は常に大量の $H^+$ と $CO_2$ に暴露されており、 $H^+$ および $CO_2$ による傷害に対する粘膜防御機構を有している。管腔内 $H^+$ および $CO_2$ により上皮細胞は酸性化され、それが引き金となり粘膜防御機構が働くと考えられている。赤血球では、炭酸脱水酵素CAとイオン交換体の存在下で、細胞外 $H^+$ と分泌された $HCO_3^-$ から生じた $CO_2$ が血球膜を通過して細胞内に入って再度 $H^+$ と $HCO_3^-$ となり、 $H^+$ は細胞内の酸性化を引き起こし、 $HCO_3^-$ は細胞外に分泌されて再び $CO_2$ へと変換される、というJacobs-Stewart cycleの存在が知られている。本研究では、十二指腸にもこのcycleが存在すると仮定し、ラット近位十二指腸ループを灌流するシステムを用い、高 $CO_2$ 溶液、酸溶液の灌流と同時にCAと $Na^+/H^+$ 交換体 (NHE) の阻害剤を投与し、灌流液中のpHと $CO_2$ 濃度、門脈血中のpHと $P_{CO_2}$ の変化を観察した。その結果、十二指腸では、胃で分泌された酸を $HCO_3^-$ 分泌により $CO_2$ へと変換し、この $CO_2$ が細胞内へと移動して細胞内を酸性化すること、この機序に細胞内外のCAと細胞基底側膜のNHE-1を必要とするが、管腔側膜のNHE-3は関与していないことが明らかになった。したがって、十二指腸上皮性CAは、胃で分泌された酸を十二指腸で再吸収するという胃十二指腸での酸-塩基調節機構において重要な役割を果たしていると考えられた。

審査では、実験方法についていくつかの質問があった。まず実験に用いた高 $CO_2$ 溶液の $CO_2$ 濃度を決めた理由については、人における十二指腸 $CO_2$ 濃度が食後に200mmHg以上の高濃度となることから、これに基づき200mmHg以上に調整したと説明された。CA阻害剤MTZ、ACZの前処置に要した時間の差については、事前の検討にて十分に抑制したい部位のCAを抑制しうる最低の時間を用い、さらにこれらの投与による全身への影響を最小限にすることも考慮したと説明された。

$CO_2$ の細胞内流入の調節に関与しているものについては、細胞内外の濃度勾配による単純拡散、アクアポリンやRh glycoproteinを介するchannelによる移動の可能性が考えられるが、未だ説明されておらず、まさに今後の展望の一つであると説明された。 $H^+$ が上皮細胞内に移動しないことを証明できるか否かの質問があり、 $H^+$ の移動を直接証明することは難しいが、本研究の結果からは $H^+$ が移動した証拠が得られず、代わりに $CO_2$ が移動したと説明できたことから、 $H^+$ の移動の可能性は少ないと説明された。CAの発現を刺激する要因、CAの酵素活性や酵素量を調節する機序については、CA発現はhypoxiaで誘導される可能性があること、CA活性や酵素量をin situで測定する方法がないこと、これらが調節される機序については未だ不明な点が多いことが挙げられた。さらに、本研究の臨床的意義については、近年、腫瘍細胞で特定のCAの誘導が報告されており、今後、これらのCAの働きなどの詳細が明らかになれば、腫瘍マーカーや抗腫瘍薬等に活用できるのではないかと考えられていると説明された。

以上のごとく、本研究には今後検討されるべき課題を残しているものの、十二指腸が胃酸を効率良く処理し、上皮内酸性化による粘膜傷害を防ぐひとつの機序を明らかにした点で、有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 日比 紀文  
医化学 末松 誠 外科学 北島 政樹  
解剖学 相磯 貞和  
学力確認担当者: 池田 康夫  
審査委員長: 末松 誠

試問日: 平成18年11月6日

# JNK (c-Jun NH<sub>2</sub> Terminal Kinase) and p38 during Ischemia Reperfusion Injury in the Small Intestine

小腸虚血再灌流障害におけるJNK (c-Jun NH<sub>2</sub> Terminal kinase) とp38の意義

村山 剛也

## 内容の要旨

術後敗血症、急性、慢性拒絶反応の潜在的要因となる虚血再灌流障害の制御は小腸移植の重要な課題である。MAPK (mitogen-activated protein kinase) の中で、特に JNK (c-Jun N-terminal kinase)、p38はストレス性MAPKとされ、様々な炎症性疾患で重要な役割を担う。本研究では小腸虚血再灌流障害におけるJNK、p38の病態生理学的意義の解明のため、JNK、p38の同時阻害剤LL-Z1640-2をラット生体内で用いて検討した。

Wistar系雄性ラットをLL-Z1640-2 (20mg/kg) 投与群 (LL-Z群)、投与しない群 (Control群) の2群にわけ、上腸間膜動脈を30分間クランプして、虚血前、30分虚血後、再灌流後30分、再灌流後60分で小腸組織を採取し、以下の点を検討した。①組織障害度 (H.E. (hematoxylin-eosin) 染色)、②JNK、p38の活性化 (Kinase assay)、③JNK、p38活性化の局在 (免疫組織染色)、④アポトーシスの局在 (TUNEL (the terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling) 染色)。

H.E.染色において、Control群で再灌流後、障害は急激に中央値 grade 3 ~ 4 まで進行した。LL-Z群では組織障害は統計学的に有意に改善した。Kinase assayで、JNKはControl群で虚血前の約8倍まで活性化し、LL-Z群では統計学的に有意に抑制 (約40%) された。p38はControl群で虚血前の約2倍まで活性化し、LL-Z群では統計学的に有意に抑制 (約50%) された。活性化JNKと活性化p38の免疫組織染色、TUNEL染色において、Control群では再灌流後、絨毛の先端の粘膜細胞に多数の陽性細胞が出現し、局在が一致した。LL-Z群では、Control群と比較して著明に少数であった。

MAPKスーパーファミリーの様々なクロストーク経路の存在は、JNKとp38両者の同時阻害の重要性を支える根拠の一つである。本研究で、小腸虚血再灌流障害モデルで、LL-Z1640-2はJNKとp38の両者の活性化を阻害し、アポトーシスを軽減し、組織障害を有意に改善させた。これにより、JNKとp38の同時阻害が小腸虚血再灌流障害の回避において重要であることが証明され、臨床の小腸移植グラフト虚血再灌流障害において、JNKとp38の同時阻害が組織障害を軽減するに有効であることが示唆された。

## 論文審査の要旨

虚血再灌流障害の制御は小腸移植の重要な課題である。本研究では小腸虚血再灌流障害において、JNK、p38の同時阻害剤LL-Z1640-2を生体内で用いて、①組織障害度、②JNK、p38の活性化の程度、③JNK、p38活性化の局在、④アポトーシスの局在を検討し、JNKとp38の同時阻害が小腸虚血再灌流障害の回避に重要であることが証明された。

審査では、まず使用したLL-Z1640-2について討議があった。生体内の使用報告がない薬剤で血中濃度などを検討する必要性の指摘、LL-Z1640-2のdoseの決め方、作用機序、下流のプロセス (細胞死までの過程)、中長期での影響について質問があった。以下のように予備実験の結果が報告された。血中濃度 (静脈投与と経腹膜投与で) を調べたが、代謝が非常に早く静脈投与では数分で急速に血中から消失した。投与量は各種dose、タイミングで投与モデルを作り、H.E.染色による組織障害が最も効果的なものを選択した。作用機序は、ひとつ上流のMAPKKの段階でリン酸化をとめているようであり、細胞死までの過程については、JNK、p38からapoptosisの間のメディエーターは今回検討していないが、直接的経路で細胞死を惹起したり、サイトカイン産生からの間接的経路も文献上報告がある。また、下流プロセスと関連して、この障害モデルでのapoptosisとnecrosisの比率が話題となった。Ikedaらの報告では、80%以上がapoptosisであった。中長期の影響について、死亡率を検討したが、投与群、非投与群間に差はなかった。しかしながら、検体採取はしなため組織や活性化などについてのデータはないと回答された。さらに、LL-Z1640-2は前投与した場合に、base lineの活性化に対しては何故効果がないのか指摘があったが、具体的回答は困難であった。本剤の今後の臨床応用と方法も質問された。しかし、副作用の問題がまだ不透明であり、臨床応用には時間がかかると回答された。

また、以下の3つの指摘があった。今回はJNKとp38の両方の抑制だが、JNK単独抑制、p38単独抑制との効果の比較をした方がよい。本研究では、再灌流後の活性化が目立っており、文献では虚血だけでもJNK、p38は活性化される報告がある。Villiの中程のJNK、p38活性化は、stem cellの位置とも異なり、腸上皮細胞の分化とvilli先端への運動の反映と考えられる。

この他、統計処理や図表に関する説明の不備が指摘されたが、本研究は小腸虚血再灌流障害ではじめてJNKとp38の同時阻害の重要性を解き明か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 外科学 北島 政樹  
内科学 日比 紀文 医化学 末松 誠  
病理学 岡田 保典  
学力確認担当者: 池田 康夫  
審査委員長: 日比 紀文

試問日: 平成18年11月7日

# 腫瘍性疾患および反応性肉芽組織中の多核巨細胞の形成に関する 電顕組織化学的研究

—周囲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

## 内容の要旨

一般に運動器にみられる多核巨細胞には破骨細胞と異物巨細胞があるが、いずれも、単核食細胞系 (mononuclear phagocyte system : MPS) に属し、その前駆細胞である単核細胞が互いに細胞融合を生じ形成される。酒石酸耐性酸フォスファターゼ (tartrate resistant acid phosphatase : TRAP) は破骨細胞の特異的なマーカーとされるが、骨吸収を伴う人工関節周囲弛み組織や骨軟部腫瘍性疾患においてはTRAP陽性で破骨細胞と類似した形態およびマーカーも示す破骨細胞様の多核巨細胞が観察される。しかし、それらの機能および前駆細胞は明らかではない。本研究の目的は、各疾患についてTRAPを指標として多核巨細胞および単核細胞の超微形態学的比較、検討を行い、多核巨細胞の形成過程を明確化することである。

対象は、腫瘍性疾患として骨巨細胞腫 (GCTB) 4例、腱鞘巨細胞腫 (GCTTS) 4例、色素絨毛結節性滑膜炎 (PVNS) 3例、また骨吸収を伴う人工物周囲弛み組織4例、骨吸収を伴わない人工韧带周囲組織3例で、組織化学的にTRAP染色を行い電子顕微鏡で観察した。腫瘍性疾患および人工物周囲組織の多核巨細胞はいずれもTRAP活性を呈した。TRAP陽性多核巨細胞の超微形態については、GCTB、GCTTSでは破骨細胞様の特徴を、PVNSではマクロファージ様の形態を呈した。一方で、骨吸収を伴う弛み組織では多核巨細胞は多彩な形態を呈し、破骨細胞様の超微形態以外に異物巨細胞様の特徴を示すものも認められた。また人工韧带周囲組織ではいずれも異物巨細胞の超微形態を呈した。これらの人工物周囲組織のTRAP陽性多核巨細胞は超微形態学的に異物の取り込みも観察され、機能的には異物巨細胞と考えられた。TRAP活性を呈する単核細胞も各疾患に認め、GCTB、GCTTS、PVNSの3疾患に超微形態学的に破骨細胞様の形態を特徴とする破骨細胞様単核細胞、マクロファージ様の形態をもつマクロファージ様単核細胞、細胞内小器官が乏しい未分化細胞の3つの細胞群が共通に観察された。さらに破骨細胞様単核細胞と小型の破骨細胞様多核巨細胞とは超微形態学的にきわめて類似し、TRAP陽性単核細胞群には細胞融合時に重要な役割を果たすと考えられる細胞間接着構造も確認された。一方、人工物周囲組織においては骨吸収の有無にかかわらずTRAP陽性単核細胞はマクロファージ様の超微形態を呈した。

以上の結果より、腫瘍性の破骨細胞様多核巨細胞とTRAP陽性単核細胞群は共通のMPS細胞群で、破骨細胞様多核巨細胞を形成する環境がヒト組織内の骨内外の組織に共通に存在し、破骨細胞様単核細胞が巨細胞の直接の前駆細胞と考えられた。また、多核巨細胞は骨吸収を伴う反応性の組織では、異物巨細胞への分化後であっても周囲の環境で形態が破骨細胞様の形態をとりうる事が示された。これらのことから、ヒト組織内でMPS細胞が様々な経路で破骨細胞様の形質を持ちうる事が示唆された。

## 論文審査の要旨

ヒト組織では破骨細胞以外に酒石酸耐性酸フォスファターゼ (tartrate resistant acid phosphatase : TRAP) 陽性の多核巨細胞が腫瘍性疾患および人工関節弛み組織に観察される。そこで、骨巨細胞腫 (GCTB)、腱鞘巨細胞腫 (GCTTS)、色素絨毛結節性滑膜炎 (PVNS)、および人工関節周囲弛み組織、人工韧带周囲組織の多核巨細胞および単核細胞の超微形態を電顕組織化学的に比較、検討した。GCTB、GCTTSではTRAP陽性多核巨細胞は破骨細胞様の、PVNSではマクロファージ様の形態を呈した。また、超微形態学的に破骨細胞様単核細胞、マクロファージ様細胞、そして細胞内小器官が乏しい未分化細胞で構成されるTRAP陽性単核細胞群が3疾患に共通に観察された。また、各TRAP陽性単核細胞には多核能を反映すると考えられる細胞間接着構造も認め、各疾患のTRAP陽性多核巨細胞は反応性で、TRAP陽性単核細胞群由来であることが示唆された。一方、人工関節弛み組織の多核巨細胞は、破骨細胞様および異物巨細胞様の、人工韧带周囲組織では異物巨細胞様の超微形態を呈し、それぞれ異物の取り込みも観察され機能的には異物巨細胞と考えられた。またTRAP陽性単核細胞は、いずれもマクロファージ様の形態を示した。

審査では、まず未分化細胞の由来と細胞接着の意義について質問がなされた。未分化細胞は細胞内小器官が乏しいこと、腫瘍性疾患に共通に観察されTRAP活性を示すことより、未熟な単球・食細胞系の細胞と推測されること、細胞接着は細胞融合の初期の像ではなく細胞間のinteractionを担っていると回答された。また、各細胞が構成する組織全体の経時的な変化について質問がなされ、本研究の対象は臨床材料であり経時的に組織を採取することが不可能で、経時的な組織像の評価は行っていない、との回答がなされた。また、人工関節弛み組織に観察された多核巨細胞の異物について質問がなされ、取り込まれた異物は人工関節に使用されている高分子ポリエチレンの摩耗粉であり、その大きさ、形態によって弛みに対する影響が異なると回答された。さらに、単核細胞の細胞融合の過程について質問がなされ、炎症性の性格が強い環境で、幼弱な細胞が集束し細胞接着を介して多核化することが推測されたが、本研究よりは結論できないとの回答がなされた。これについて、超微形態学的な検討はもちろん重要であるが、それにとどまらず生化学的・分子生物学的手法などにより細胞融合の過程を検討すべきである、との助言があった。またTRAP染色性の客観性および定量的な評価、図表の作成方法などについて指摘を受けた。

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、各腫瘍性疾患で共通に観察されたTRAP陽性多核巨細胞が反応性で共通の起源をもつ可能性、および周囲の組織によって多核巨細胞の超微形態学的変化が生じていることを明らかにした点で有意義であると評価された。

論文審査担当者 主査 整形外科学 戸山 芳昭  
病理学 岡田 保典 発生・分化生物学 須田 年生  
病理学 坂元 亨宇  
学力確認担当者 :  
審査委員長 : 岡田 保典

試問日 : 平成18年11月21日



# Impairment of Decidualization in SRC-Deficient Mice

(SRC欠損マウスにおける子宮内膜脱落膜化障害)

柏木 亜紀

## 内容の要旨

ヒトや齧歯類の脱落膜化の過程には、卵巣ホルモンやサイトカイン並びに成長因子によって活性化されるシグナル伝達が関与することが知られている。これまでに培養ヒト子宮内膜間質細胞を用いた実験から、SRCチロシンキナーゼの活性化が脱落膜化に関与していることが報告されている。本研究では、子宮内膜脱落膜化のシグナル伝達経路におけるSRCの役割を明らかにすることを目的として、SRC欠損マウスにおける子宮内膜脱落膜化の過程の障害の有無を検証した。

免疫組織染色において、非妊娠子宮では活性型SRCはほぼ検出されないが、妊娠初期子宮では脱落膜化間質細胞に強く検出された。さらに卵巣ホルモンおよび機械的刺激により脱落膜化を誘導したマウス子宮からタンパクを抽出し、免疫ブロット法を行ったところ、全SRC量は刺激の有無に関わらず同等量発現していたが、コントロールに比し脱落膜化誘導子宮角において活性型SRCが強く検出された。以上より、マウスの脱落膜化において活性型SRCの発現が亢進することが示された。次に、SRC野生型、ヘテロおよび欠損マウスに対して脱落膜化を誘導したところ、野生型の刺激子宮角においては特徴的な脱落膜形成および脱落膜化細胞が認められたが、SRC欠損マウスでは観察されなかったことから、SRC欠損マウスでは脱落膜化が障害されているということが示された。さらに、SRC欠損マウスより分離した子宮内膜間質細胞を培養し、卵巣ステロイドによる脱落膜化誘導を行ったところ、野生型由来の細胞に比し、形態学的変化および脱落膜化のマーカー (decidual/trophoblast prolactin-related proteinおよびprostaglandin-endoperoxide synthase 2) の発現が適切に誘導されなかった。続いてinsulin-like growth factor 1 (IGF-1) あるいはplatelet-derived growth factor BB (PDGF-BB) を用いて、野生型マウスの培養内膜細胞を刺激した。その結果、IGF-1刺激で活性型SRCとその下流にある活性型MAPKが誘導されたがPDGF刺激では活性型MAPKのみ誘導された。このことから、内膜においてSRCはIGF-1が関与するシグナル伝達経路で機能していることが明らかになった。

以上より、子宮内膜脱落膜化のin vivoおよびin vitro双方のモデルにおいて、SRCの欠損により脱落膜化の過程が障害されたことから、SRCはマウスの適切な脱落膜化に必要な不可欠なシグナル伝達の構成要素であるといえる。本研究はマウスの脱落膜化に関与する新しいシグナル伝達経路の関与を解明しただけでなく、脱落膜化の分子メカニズムを研究するに当たりSRC欠損マウスが有用な動物モデルである可能性を示唆した。

## 論文審査の要旨

ヒトや齧歯類の子宮内膜は、卵巣ステロイド依存性に、妊娠の成立・維持に必須である分化 (脱落膜化) を生じる。Srcは様々な細胞内蛋白質のチロシンリン酸化を制御するチロシンキナーゼであり、細胞の増殖・分化に深く関与している。本研究では、Src欠損マウス (SrcKO) を用いて、脱落膜化の過程を解析することにより、そのシグナル伝達経路におけるSrcの役割を検討した。その結果、野生型マウスでは、ステロイド処理および機械的刺激により脱落膜化が誘導されるが、SrcKOにおいてはその過程が障害されることから、Srcがマウスの適切な脱落膜化に必須のシグナル伝達物質であることを示した。

審査ではまず、脱落膜化について質問がなされた。これに対し、脱落膜化は子宮内膜の分化であり、形態学的変化のみならず、機能的分化であり、妊娠維持に必須である旨回答された。次に、位相差顕微鏡写真について、より明瞭な写真にすべきとの指摘に対し、SrcKOは、1) 生存力が弱く得られる個体数が少ない、2) 細胞の生着率が低い、といった点から、貴重な培養細胞は形態的および生化学的解析の両者に供する必要があったため、より明瞭なデータが得られる核染色等は施行しなかった旨回答された。さらに、SrcKO内膜細胞において、10日間培養では脱落膜化が抑制されないことへの質問がなされた。これに対し、1) 細胞分離時の機械的・酵素的処理または培養による刺激がSrc familyの他のチロシンキナーゼを活性化した可能性、2) マトリゲルには内膜細胞のSrcを介さずにMAPKの活性化を起こすPDGFが含まれているので長期培養により脱落膜化が生じた可能性、3) Cox2欠損マウスにおいて脱落膜化が遅延する例を挙げ、同様のメカニズムでSrcKOにおいても遅延が生じる可能性、が回答された。これに続き、SrcKOの妊娠脱落膜を用いた検討が可能であるかの質問に対し、SrcKOを妊娠させることは極めて困難であるが、Cre-loxpシステム等を用いて子宮内膜に特異的にSrcを欠損させれば、妊娠脱落膜の有無や妊娠維持の可否について検討することが可能である旨回答された。最後に、活性型Srcを認識する抗体を用いた免疫ブロットにおいてどのバンドが活性型Srcであるかという質問に対し、免疫沈降法により約60kDaを示すバンドであることを確認した旨回答された。ホルモン投与前のSrc発現レベルについての情報や非特異的反応を抑制した免疫染色法の工夫が必要とのコメントがなされた。また、SrcKOにみられる現象は間質細胞の数的減少に由来する可能性が指摘された。

本研究は、上記の検討課題は残るものの、SrcKOを用いることにより脱落膜化のシグナル伝達経路におけるSrcの重要性を示し、不妊治療の課題である着床機構の解明につながる可能性があるという点で、価値のある研究と評価された。

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 病理学 岡田 保典  
解剖学 相磯 貞和  
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18年11月13日

# Role of Rho-kinase in reexpansion pulmonary edema in rabbits

(家兎再膨張性肺水腫におけるロー・キナーゼの役割)

澤 藤 誠

## 内容の要旨

【緒言】再膨張性肺水腫は長時間虚脱していた肺が急速に伸展された際に、再膨張肺の血管透過性亢進が生じることにより発症する透過性亢進型肺水腫であることが知られている。またその発症に好中球や好中球由来メディエーターの関与が示されている。一方、血管透過性亢進はミオシン軽鎖のリン酸化による細胞内アクチン-ミオシン構造の変化に伴う血管内皮細胞間隙の開大によって生じるが、最近ミオシン軽鎖のリン酸化の制御機構に低分子量G蛋白質RhoおよびRho-kinaseを介した情報伝達経路が関与していることが知られてきた。そこで本研究では、虚脱後再膨張肺に生じる肺損傷とRho-kinaseを介した伝達経路の関連を解明する目的で、1) 家兎再膨張性肺水腫モデルにおけるY-27632 (Rho-kinase阻害剤) 投与の影響、2) *in vitro*で培養ヒト肺動脈血管内皮細胞を用いて好中球由来メディエーターであるH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>による透過性亢進に対するY-27632の効果を検討した。

【方法】1) 家兎を再膨張群 (36時間左肺の虚脱を維持した後に自発換気下2時間の持続吸引を行い再膨張)、Y-27632投与群 (再膨張30分前に10mg/kg腹腔内投与)、対照 (偽手術施行) 群の3群に分け、<sup>125</sup>I-アルブミン (Alb) の肺組織血漿比 (T/P)、<sup>125</sup>I-Alb気管支肺胞洗浄液血漿比 (B/P)、<sup>125</sup>I-Albを加えた自家血漿 2 ml/kgを経気道的に左下葉に注入した後の<sup>125</sup>I-Albの血中への移行比 (P/I) を測定した。2) 培養ヒト血管内皮細胞の、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の添加とY-27632処置時のAlb透過性を測定し、血管内皮細胞の形態変化を観察した。

【結果】1) 再膨張群では再膨張肺である左肺のT/P、B/PおよびP/Iは対照群に比べ有意に高値を示したが、Y-27632群ではそれら全ての上昇が抑制された。2) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の添加によりAlb透過性が有意に亢進し、Y-27632前処置はその透過性亢進を抑制した。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>刺激により、内皮細胞の収縮、細胞間隙の開大がみられたが、Y-27632の添加によりそれらの変化を認めなくなった。

【考察】虚脱後の再膨張肺に生じる肺損傷は、膨張肺の血管内皮に加え、上皮の透過性が亢進することにより生じる。Y-27632の前投与は、再膨張肺に生じた血管内皮透過性および上皮透過性亢進を抑制したが、これはY-27632が血管内皮や肺上皮細胞のRho-kinase活性を阻害し、活性酸素種刺激による細胞の収縮や間隙の開大を抑制することによるものと考えられた。再膨張肺に生じる肺血管内皮細胞および肺上皮細胞透過性亢進にRho/Rho-kinaseを介した情報伝達経路が関与することが示唆された。

## 論文審査の要旨

血管内皮細胞の透過性は細胞骨格の変化に伴う細胞収縮の程度により調節を受けているが、透過性亢進型の肺水腫といわれる再膨張性肺水腫の病態と血管内皮細胞骨格制御系との関連は不明である。本研究は、再膨張性肺水腫の発症における、内皮細胞骨格を制御する低分子量G蛋白質ロー (Rho) およびロー・キナーゼ (Rho-kinase) を介した情報伝達経路の役割を明らかにする目的で行われた。家兎再膨張性肺水腫モデルにおいて、特異的Rho-kinase阻害剤 (Y-27632) 投与は再膨張肺に生じる血管透過性、肺上皮透過性を有意に抑制した。また培養ヒト肺動脈血管内皮細胞を用いた検討では、Y-27632前処置はH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>刺激によるアルブミン透過性亢進および内皮細胞の収縮、細胞間隙の開大を抑制した。これらの結果より再膨張肺に生じる血管内皮細胞および肺上皮細胞透過性亢進にRho/Rho-kinaseを介した情報伝達経路が関与することが示唆された。

審査では、肺損傷時に血管内皮に加え、肺上皮透過性について検討することの意義について質問がされた。これに対し、隔壁機能は血管内皮よりも肺上皮の方が高いので、上皮透過性の亢進は臨床的に重症な肺障害を示すと考えられると回答された。そして再膨張性肺水腫が一般に急性発症である理由の一つとして血管内皮と同時に肺上皮の透過性が亢進することが本研究で示されたと回答された。本実験系での肺上皮透過性は、上皮側がアルブミン透過性を規定していることを前提として検討がされており、上皮透過性の変化を正確に示すには他の評価での検討が必要であるとの指摘がなされた。またY-27632前処置により再膨張肺への好中球集積や好中球関連細胞障害因子の産生を抑制しないにもかかわらず、血管透過性亢進が抑制された理由が質問された。再膨張性肺水腫においては肺虚脱時の低酸素環境、血流低下が好中球活性化の刺激となっており、36時間の肺虚脱後に投与されたY-27632は既に刺激を受けた好中球側への抑制効果は現れなかったと回答された。また培養肺動脈血管内皮細胞を用いた検討での結果をふまえると、Y-27632は血管内皮細胞内のRho-kinaseを阻害することにより、好中球関連細胞障害因子刺激による内皮細胞骨格変化を抑制し、結果として肺水腫を抑制したと回答された。培養系での検討については、使用した細胞障害因子の選択や濃度設定、また肺上皮細胞における透過性など検討すべき点があるとの指摘がなされた。

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、再膨張性肺水腫の病態における細胞骨格制御系の関与を明らかにし、今後の急性肺損傷の治療の開発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 絃一  
麻酔学 武田 純三 内科学 小川 聡  
病理学 岡田 保典  
学力確認担当者：池田 康夫  
審査委員長：武田 純三

試問日：平成18年10月10日

# Prognostic Significance of Tissue Factor in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

(膵癌における組織因子発現の予後因子としての意義)

似 鳥 修 弘

## 内容の要旨

組織因子 (tissue factor, TF) は47kDaの膜貫通型糖タンパクで外因系凝固反応のイニシエーターとして機能するが、リン酸化ドメインを有しており細胞内情報伝達系としての機能も報告されている。一方、癌細胞で発現が亢進している場合があり、癌の悪性度との関連が報告されている。予後不良の疾患である膵癌においてもTFの発現が報告されているが、詳細な臨床病理学的検討は行われていない。本研究では、免疫染色法を用いて膵癌におけるTF発現の意義を検討した。またRNA干渉法により膵癌細胞株のTFをノックダウンすることにより浸潤能に与える影響を検討した。方法としては、①抗TF抗体を用いて11種類の膵癌細胞株におけるTFのタンパク発現をウェスタンブロット法により確認、②113例の膵癌切除標本におけるTF発現を、免疫染色法における染色性で強陽性群 (腫瘍最大断面における腫瘍細胞の25%以上)、弱陽性群 (24%以下)、陰性群の3群に分類し臨床病理学的因子との相関を検討、③膵癌手術症例の予後におけるTF発現の意義をカプランマイヤー法による生存分析で検討し、Coxの比例ハザードモデルでの多変量解析により予後因子を検討、④RNA干渉法により膵癌細胞株におけるTFをノックダウンし、浸潤能に与える影響をインベージョンアッセイにより検討した。ウェスタンブロット法において膵癌細胞株の約半数に中等度以上のTF発現が確認された。膵癌切除標本における免疫染色では抗TF抗体は、正常膵管や腺房細胞などの正常膵組織には反応せず、癌の浸潤先進部により強く反応する傾向にあった。TF高発現は、進行した病理学的T分類 ( $p=0.0043$ )、リンパ節転移陽性 ( $p=0.0043$ )、遠隔転移陽性 ( $p=0.0041$ )、低い組織分化度 ( $p=0.0164$ )、進行した臨床病期 ( $p=0.0002$ )、浸潤性増殖形態 ( $p=0.0392$ ) と有意に相関していた。カプランマイヤー法による生存分析では、強陽性群は有意に予後不良 ( $\log$  rank test,  $p<0.0001$ ) であった。リンパ節転移陽性例のみに層別化したところTF陰性群はリンパ節転移陽性にもかかわらず有意に予後良好であった ( $\log$  rank test,  $p<0.0001$ )。Coxの比例ハザードモデルによる多変量解析ではTF発現はリンパ節転移、組織分化度とともに独立した予後因子であった (ハザード比2.014,  $p=0.0076$ )。また、RNA干渉によるTFノックダウンは膵癌細胞株の浸潤能を有意に抑制することが示された。以上より、TFは膵癌の浸潤能を規定して悪性進展に寄与し、膵癌患者における予後予測因子として有用であることが示唆された。

## 論文審査の要旨

Tissue factor (TF) は膜貫通型糖タンパクで、凝固因子としてだけでなく細胞内情報伝達系にも関与し、癌細胞での発現亢進がみられ、癌の悪性度との関連が報告されている。本研究では、予後不良の疾患である膵癌におけるTF発現の臨床病理学的意義が検討され、RNA干渉法により膵癌の浸潤能にTFが関与している可能性が示された。

審査では、まず膵癌においてTF発現が亢進している機序についての質問がなされた。TFのプロモーター領域には転写因子の結合部位が存在することがわかっているが、膵癌における検討はなく未だ明確には解明されていないとの説明がなされた。免疫染色における浸潤先進部での染色性からTGF- $\beta$ のようなcytokineや周囲の環境因子が関与している可能性もあることが指摘された。

次に、免疫染色にて膵癌のみに発現している点とあるが慢性膵炎における染色性についての質問がなされ、膵癌の切除検体の中には慢性膵炎の組織も含まれているはずであるが染色性を認めなかったと回答された。免疫染色では腫瘍の分化度と相関していたにも関わらず低分化型の細胞株の一部でTF発現を認めなかったことに関する質問があり、文献上においても同細胞株では発現を認めないことが確認されており、その矛盾に関しては今後検討する必要があると回答された。また、TFと予後との関連性において、TF陰性群はリンパ節転移陽性であっても予後良好であったとしているがリンパ節転移の程度についての質問がなされ、TF陰性群にはN1aの症例が多く含まれているため同じリンパ節転移の程度で層別化して検討する必要性が述べられた。

さらにTFをノックダウンすることにより浸潤能が抑制される機序に関しての質問があり、TFを強制発現させた細胞ではマトリックスメタロプロテアーゼの産生が増加したという報告や、TFにはインテグリンの結合部位が存在し相互作用しているとの報告があるが明確には解明されていないと回答されたのに対して、ノックダウンしたことによる遺伝子発現の変化などについて今後検討すべき課題であると助言された。また、TFを阻害する薬剤の可能性についての質問がなされ、一部の膵癌細胞株においてretinoic acidによりTF発現が減弱することを実験的に確認しており、今後さらに検討を進める必要があると回答された。

最後にTFが膵液中に分泌される可能性についての質問があり、膵液では検討されていないが、他の癌では血中に分泌されていて予後と相関したとの報告もあり、血中TF濃度を測定することで腫瘍マーカーとして応用できる可能性があるため今後検討する必要があるとの回答がなされた。

以上のように本論文には今後検討すべき課題が残されているものの、予後不良の疾患である膵癌においてTFと予後との関係、および浸潤能との関係を検討した点で、意義のある研究であると評価された。

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

試問日：平成18年11月22日

# Various adhesion molecules impair microvascular leukocyte kinetics in ventilator-induced lung injury

(人工呼吸器肺損傷における肺微小血管での接着分子の発現と白血球動態)

宮尾 直樹

## 内容の要旨

重症呼吸不全患者の治療において人工呼吸器管理は必須の治療手段であるが、従来の設定条件を用いた呼吸器管理では、人工呼吸自体による二次的肺損傷 (VILI: ventilator-induced lung injury) の発症が報告され、呼吸不全を悪化させる可能性が指摘されている。一方、一回換気量を低く維持した換気様式 (LPA: Lung Protective Approach) を適用すると呼吸不全患者の生命予後が向上し、LPAは肺損傷に対して保護的作用を有することが報告されている。VILIの病態において、肺微小血管における接着分子 (ICAM-1, VCAM-1, P-selectinなど) の過剰発現や、それに伴う好中球動態の変化に関しては十分に検討されていない。さらに、様々なサイトカインを発現するリンパ球の動態に関しては、ほとんど報告されていない。本研究では高1回換気量ならびに低1回換気量で人工呼吸をおこなったラット肺を用いて肺微小血管における接着分子発現の換気量依存性とそれが好中球、リンパ球動態に及ぼす影響について解析した。

【材料・方法】ラットを3群に分けて実験を施行した。1) 室内気、PEEPなし、1回換気量15ml/kg、呼吸回数35回/分で6時間換気した群 (high-tidal群)、2) 室内気、PEEPなし、1回換気量7.5ml/kg、呼吸回数70回/分で6時間換気した群 (low-tidal群)、3) 室内気で自発呼吸群 (control群)。これらをラット自家血液を添加したKlebs-Henseleit液を使用し、摘出灌流肺模型を作成した。各実験動物を、高濃度の洗浄好中球を添加した群 (PMN群) とリンパ球を添加した群 (MN群) に分類し、さらに各群を抗ICAM-1抗体、抗VCAM-1抗体、抗P-selectin抗体を灌流液中に添加し、各群における肺細動脈、肺細静脈、肺毛細血管内での白血球動態を共焦点レーザー顕微鏡で観察した。

Control群、low tidal群、high tidal群において、気管支肺胞洗浄液 (BALF) を採取し、好中球数とリンパ球数を算出し、その上清の蛋白濃度 (BCA法)、LDH濃度を測定した。各群の肺組織をヘマトキシリン・エオジン染色し、肺胞隔壁に集積した好中球とリンパ球数を計測した。さらに、各群の肺組織を用いてICAM-1、VCAM-1、P-selectinの免疫組織染色を行った。共焦点レーザー顕微鏡での各接着分子の発現部位を*ex vivo*でおこない、光学顕微鏡を用いた免疫染色の結果と比較した。

【結果】high tidal群のBAL液中のLDHと蛋白濃度、および多核白血球 (PMN) や単核白血球 (MN) 数は、著明に上昇していた。組織学的評価としての各肺胞隔壁に存在するPMNとMN数もhigh tidal群で有意に増加していた。high tidal群では細動静脈でのローリングPMNおよびローリングMNの出現頻度が増加し、毛細血管内の膠着PMNおよびMNも増加した。これらの白血球は抗ICAM-1抗体をはじめとする抗VCAM-1抗体や抗P-selectin抗体の投与で抑制された。免疫組織染色や*ex vivo*での免疫組織染色により、接着分子の発現と強弱が各脈管での異なっていることが判明した。特にICAM-1が接着分子のなかで重要な役割を果たしていることが判明した。

【結論】通常の1回換気量による人工呼吸でも肺微小血管に様々な接着分子が発現し、特にICAM-1の発現が重要な因子として作用している。これらの接着分子が好中球のみでなくリンパ球の肺組織への集積を引き起こす誘引となる。

## 論文審査の要旨

人工呼吸自体による二次的肺損傷 (VILI: ventilator-induced lung injury) の発症について、本研究では高1回換気量ならびに低1回換気量で人工呼吸をおこなったラット肺を用いて肺微小血管における接着分子発現の換気量依存性とそれが好中球、リンパ球動態に及ぼす影響について共焦点レーザー顕微鏡を用いて解析した。

その結果、肺微小血管における接着分子の発現は1回換気量に依存し、通常の1回換気量による人工呼吸でもICAM-1、VCAM-1、P-selectinが過剰に発現することが判明した。肺微小血管における白血球動態の異常 (停滞) は血管特異性に加え血球特異性が存在することが示された。また検討の対象とした接着分子の中でICAM-1は全ての肺微小血管で過剰発現し、初期VILIにおいて重要な因子として作用することが示された。

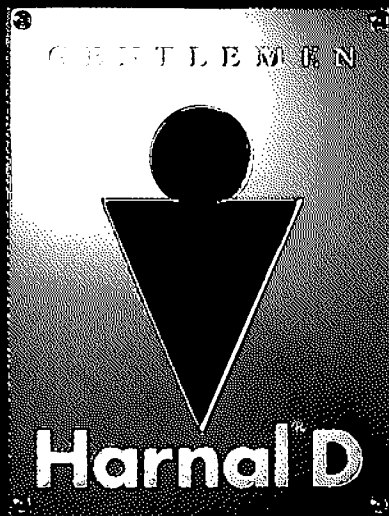
審査では、肺微小循環での炎症細胞の組織浸潤の特徴についての質問がなされた。これに対して、体循環系の炎症細胞の組織浸潤は2-step-theoryであるP-selectinを中心とした弱い接着分子とICAM-1やVCAM-1等の強い接着により、白血球が血管壁からtransmigrateすると考えられている。これに対して肺循環はICAM-1やVCAM-1の接着は単に弱い接着で、白血球はローリングするのみで、組織浸潤の中心は毛細血管で行われているのが特徴であると回答された。また高換気量群でBAL中の好中球の増加のみでなく、リンパ球の増加が認められた点について質問がなされた。これに対しては、ラットの循環血液中のリンパ球は70%も含まれているにもかかわらず、BAL液中や肺組織に浸潤したリンパ球は好中球に比較すると非常に少ないものの、対照群と比較して有意な増加を示しており、これはVILIの発症におけるサイトカインの発現や過剰な接着分子の発現に何らかの関与が考えられる結果と説明された。また他の肺傷害には認めない細動脈の接着分子の発現についての質問がなされ、それに対しVILIは他の傷害肺とは質的に異なる特殊病態を有し、強い伸展刺激が細動脈にも影響を与えた結果であると回答された。最後にVILI発症防止や治療について質問がなされ、低換気量による換気が、VILIの発症を抑制したことをこの研究でも証明しているが、VILI発症でICAM-1はすべての異常に関与する接着分子であることが判明しているため、抗ICAM-1抗体の投与等が重要な治療手段になり得るものと返答された。しかし予めの抗接着分子抗体の投与がVILI発症を予防するのかわからない点や、多くの研究でステロイド投与がVILI発症を予防したとの報告があるため、ステロイド投与による接着分子の発現の抑制をさらにこの実験系でも証明する必要があると説明された。

以上のように、本研究はさらに検討されるべき課題を残しているものの、VILI初期現象である肺微小血管における白血球動態の異常は血管特異性に加え血球特異性も存在することを初めて解明した点で有意義な研究と評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 小川 聡  
外科学 小林 絃一 麻酔学 武田 純三  
病理学 岡田 保典  
学力確認担当者: 池田 康夫  
審査委員長: 小林 絃一

試問日: 平成18年11月20日

- ◎のみやすい口腔内崩壊錠なので、  
これまで以上の服薬コンプライアンスが期待できます。
- ◎水なしでも服用できるので、お年寄りや座下困難な  
患者さんや、水分制限のある患者さんにも適しています。
- ◎微小な徐放性粒子の開発で、サラッとした服用感を実現しました。  
ハルナルカプセルと生物学的に同等で、有効性・安全性は同じです。



前立腺肥大症に伴う  
尿勢低下にも、  
夜間頻尿にも。

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 塩酸バルデナフィル水和物を投与中の患者

**【効能・効果】** 前立腺肥大症に伴う排尿障害  
**【用法・用量】** 通常、成人には塩酸タムスロシンとして0.2mgを1日1回食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。  
**【使用上の注意】(抜粋)**  
1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 起立性低血圧のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 (2) 重篤な肝機能障害のある患者〔血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕 (3) 重篤な腎機能障害のある患者〔血漿中濃度が上昇するおそれがある。〔薬物動態〕の項参照〕 (4) 高齢者〔高齢者への投与〕の項参照  
2.重要な基本的注意 (1) 本剤が口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込ませること。 (2) 本剤の過剰投与により血圧低下が予想されるので、投与量には注意すること。 (3) 立位血圧が低下することがあるので、体位変換による血圧変化に注意すること。 (4) 本剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意し、本剤投与により期待する効果が得られない場合は、手術療法等、他の適切な処置を考慮すること。 (5) めまい等が

あらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。 (6) 本剤投与開始時に降圧剤投与の有無について問診を行い、降圧剤が投与されている場合には血圧変化に注意し、血圧低下がみられたときには、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

3.相互作用【併用禁忌】(併用しないこと) 塩酸バルデナフィル水和物(レビトラ)  
【併用注意】(併用に注意すること) 降圧剤、クエン酸シタラフィ  
4.副作用 ハルナルカプセル承認時及び市販後の使用成績調査における調査症例4,724例中、ハルナルカプセルとの関連が疑われる副作用(臨床検査値異常を含む)は104例(2.2%)に発現し、主なものはめまい、胃不快感等であった。(ハルナルカプセル再審査終了時) (1) 重大な副作用 1) 失神・意識喪失(頻度不明) 血圧低下に伴う一過性の意識喪失等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。 2) 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明) AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、黄疸等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

■その他の使用上の注意等につきましては、製品添付文書をご参照ください。



前立腺肥大症の排尿障害改善剤(塩酸タムスロシン口腔内崩壊錠) 薬価基準収載

**ハルナル®D錠** 0.1mg  
0.2mg

指定医薬品、処方せん医薬品(注意-医師等の処方せんにより使用すること) **Harnal®D**

製造販売 **アステラス製薬株式会社**  
東京都板橋区蓮根3-17-1

【資料請求先】本社/東京都中央区日本橋本町2-3-11