

第85卷第1号
平成20年
4月

慶應醫學

Journal of The Keio Medical Society

特別寄稿

- 日米医学部学生の臨床研修交流安田健次郎(1)
- 講座
- 肺腫瘍の凍結療法川村 雅文(5)
- 受賞記念講座(北島賞)
- Helicobacter pylori 感染症と慶應医学鈴木 秀和(13)
- 受賞記念講座(三四会奨励賞)
- 神経変性と小胞体ストレス伊東 大介(25)
- インスリン抵抗性改善剤の有用性と使用の動向河合 俊英(31)
- 感音難聴への治療戦略山下 大介(39)
- 話題
- 医学研究における光技術の応用塗谷 睦生(47)
- 「木を見て森を見る」研究者と「森を見て木を見る」医師涌井 昌俊(48)
- まだ、皮膚潰瘍やびらんを消毒していますか木花 光(49)
- 学会展望
- 第14回慶應義塾大学形成外科同門会学術集会プログラム(51)
- 第15回慶應義塾大学形成外科同門会学術集会プログラム(58)
- 第16回慶應義塾大学形成外科同門会学術集会プログラム(64)
- 学位論文
- 傍黄斑部網膜毛細血管血流の定量的評価法の確立と黄斑部疾患への応用木村 至(T1)

Vol. 85 No. 1
April 25, 2008

慶應醫學會

特別寄稿

日米医学部学生の臨床研修交流

慶應義塾大学名誉教授

やす だ けんじろう
安田 健次郎

安達正純先生（32回）が平成17年度瑞宝中綬賞を受章された。心から慶賀を申し上げる。功労概要は日・米学術交流功労である。先生はニューヨーク州立大学医学部病理学教授であり、元米国日系医師会会長である（医学部新聞、第649号、平成17年11月20日発行）。先生自身は「受賞の対象は主に神経系悪性腫瘍をエフ・エム・シイ ウイルスによる実験的完全治療による」と書かれている（同新聞、第650号、平成17年12月20日発行）。研究・教育における日米交流推進の功労による受章と理解される。

数年前に、先生が来日された折に下さった絵には、ベイブリッジが描かれており、上部に先生の直筆で「21世紀の国際交流の橋」との表題と安達正純の署名が記されている。先生が常に日米両国間の交流を進める為の橋渡しの役割を念頭に置いておられた事を物語っている。本学医学部の日米交流学生臨床研修も安達先生の申し出によって始められたものである。すなわち先生は米国の大学医学部間に学生交流の制度があり、外国の学生にも門戸が開かれている大学が多い事から、母校の学生もこの様な機会を利用したら若いうちから米国の医学教育の内容を知ることが出来、将来の活動に役立つと判断されたのであろう。先生はこの制度の活用を母校に薦め、学生の臨床研修につき日米相互の医学部間の交流を提案された。ここでは、今回の安達先生叙勲の機会に、先生の提案によって始まった医学部学生の米国における臨床研修発足時の経緯とその後数年間の状況を記す。そして、この交流の実現及び実施の過程で示された学の内外の多くの先生方の協力・支援の一端を紹介する。

昭和56年（1981）に安達先生が来日された際に、当時の浅見敬三医学部長に会われ、米国の大学相互間の医学生研修交流の実情と外国の医学生にも門戸が開かれている大学が多い状況を説明され、塾の医学部学生の米国大学医学部および医科大学における短期留学の形による臨床研修が可能である事を紹介された。そして、先生は

あらかじめ2~3の大学に打診した処、皆歓迎の意を表している事を話され、受け入れ態勢は十分に整っているので本学医学部学生が米国大学医学部等で臨床研修を行う事を考えられては如何ですかと進言された。私はたまたま国外に出張中で不在であった。後日、浅見医学部長は私を呼ばれ「安達君から医学部学生の日米間の学生交流研修の提案があった。連絡をとり、米国の大学医学部間の交流の体制と実情を詳しく聞いて欲しい。そしてこの交流研修が本学の学生にとって有意義であり、かつ実行可能であると判断されたら、実現に向かって話を進めて欲しい。なお、この件は学生部の扱いとして進めたらどうか」と言われた。戦後、医師の外国留学は盛んであったが、短期間であるとはいえ、学生の海外留学・臨床研修は当時の日本では初めて耳にした話であった。早速文通により計画の概要をお聞きし、昭和57年から58年にかけて、学会発表の為に海外へ出る機会にその都度ニューヨークに寄り数回先生にお会いし、米国の大学間の学生交流の現状をお伺いし、日米学生交流医学研修の具体化の方法を討議した。この計画は、先生がニューヨーク医科大学の芦刈宏之外科学教授（37回）と相計られたものであったと伺った。当時、安達先生はアルバート・アインシュタイン医科大学の神経病理学の教授であり、米国日系医師会会長であった。私は塾の学生部副部長すなわち医学部学生部長であった。58年（1983）秋にニューヨークの吉兆でお目に掛かった折りに最終的な実施要項が纏まった。その内容は（1）日米相互に臨床研修の学生を交換する、（2）医学部最高学年の学生で医学部長および学生部長の推薦状のある学生の派遣、（3）現地の大学・病院の一般規約に従う事、（4）時期は夏期休暇中で期間は約1ヶ月、（5）研修希望者および各人の研修希望科目はあらかじめ連絡調整しておく、（6）希望があれば研修終了の証明証を発行する、（7）3ヶ月までは授業料は免除、（8）将来は研修の成績互換も検討する、（9）宿泊は互いに大学で便宜を計る

(アパート、ホームステイの世話等である。なお、米国側は夏期休暇中のドームトリーを使用させる場合が多い)、(10) 渡航費用・保険、生活費等は自己負担とする、(11) 日本側学生は英語会話の習熟、米国の学生は日本語の習熟が望ましいが出来ない場合には少なくとも日常会話は理解する力がある事、等であった。その時点では、安達先生はアルバート・アインシュタイン医科大学、ニューヨーク医科大学、チューレン大学医学部、メイヨークリニックには既に了解をとってあると話された。帰国後学部長に具体化の可能性が十分にある事を報告し、教授会で計画実行の了承を得、また、臨床各科に米国側から志願者があった場合には受け入れていただける事を確認し、塾に学生の日米交流臨床研修の了解を得て、いよいよ実行に移る事になった。学生さんに主旨と実施方法を発表し、希望者は申し出るように掲示した。

第一回学生派遣：昭和58年12月17日に第一次選考を行い、研修を希望する大学を聞き、渡航費、生活費および保険等の自己負担の可能性を確認し、英語会話の練習をしておくように話した。そして昭和59年(1984)6月18日に第二次選考として英語による面接を行った。場所は現在の孝養舎と第一MRI棟との中間の位置にあった木造の小さな学生部の会議室であった。私が5人の学生さんと、個別に英語で15~30分ずつ話をし、会話の状態を確認した。それぞれ、十分に備えてあった。中に帰国子女制度で入学してきた学生さんがおり、面接者の私よりも流暢な英語で高等学校のあったサンフランシスコ周辺の話をしてくれたりして少々恐縮した面接もあった。かくして、64回生5人は7月終わりに出発した。ここに至るまでの事務処理は荒 勇および並木一郎の両学生部職員にお願いしていた。この年は、アルバート・アインシュタイン医科大学に二人とニューヨーク医科大学に三人留学した。学生はニューヨークで安達先生と接触していろいろお世話いただき、芦刈先生はニューヨーク医科大学のドームトリーや食事の費用の軽減を交渉して下さる等大変お世話になったと報告された。研修を終了し帰国の直前にはニューヨーク在住の先輩の先生のお宅で送別会をしていただいたと聞いた。

第二回学生派遣：昭和60年(1985)には1月26日に第一次選考を行い、5月13日に英語による面接すなわち第二次選考を行った。この年は学生部委員の牧野恒久、高坂新一、久保敦司の諸先生と私とが二人ずつ組んで65回生4人の志願者の面接を行った。結果としてメイヨークリニックに一人、ニューヨーク医科大学に二人、アルバート・アインシュタイン医科大学に一人留学した。選考とは別に私は同年4月30日にコーネル大学医学部

にてート医学部長を訪ね慶應義塾大学医学部との医学生との交流臨床研修の提案をし、前記11項目について討議し賛同を得た。メイヨークリニック大学は、安達先生が同大学の岡崎春雄先生(学外)に依頼されており、慶應の学生の交流臨床研修への道は既に開けていた。研修に行った学生は岡崎先生と丸田俊彦先生(50回、現・埼玉県立精神医療センター病院長)に大変世話になったと報告されている(第二回派遣学生、水野雅文先生談、65回)。また、5月6日にはニューヨークで芦刈教授にお会いし、研修学生に寄せられた多大な御厚情に謝意を表し、今後とも御援助をお願いした。また、同時期にシカゴのノースウェスタン大学医学部の医学部長ビーチ教授を訪ね、交流研修の提案をした。副医学部長を含めて数人のスタッフと11項目を中心に会談したが非常に積極的に医師の交流も含めて実現の努力を約した。また、交流学生の世話は同大学の同窓会がみるとの事であった。大学と交渉出来た経緯を説明すると、ニューヨーク医科大学教授の田崎 寛先生(37回)にニューヨークで目に掛った際に友人の生原睦夫先生(学外)に接触する事を薦められた。同先生の父上は長い間米国で仕事をされており同先生は幼少の時から米国で育ち、ノースウェスタン大学医学部を卒業された医師である。以後は同先生にお願いして前記のように大学当局者との会談の運びとなった。その後も本学の学生に色々気を使って下さっていると報告されている。

第三回学生派遣：昭和61年(1986)も前2回と同様な手続きで66回生4人の研修を決めた。メイヨークリニック二人、ニューヨーク医科大学二人であった。同年9月から私は副学部長兼学務委員長を勤める事になった。これまで学生の米国大学医学部および医科大学での研修は課外活動に準じた扱いとして学生部が担当してきた。この研修は参加が自由意志によるものであり、一部の学生に限られており、夏期休暇中の活動であった。しかしながら3年度にわたる派遣の状況から見ると、この交流臨床研修は単なる課外活動とは異なり、学部長推薦の留学であり、交流の相手国の学生の教育にも責任があり、将来は成績互換の可能性もあり、臨床教育の一環として教育的意義が強いので、植村恭夫医学部長と相談し、この際学務委員会で扱う事になった。昭和61年(1986)9月8日の学務委員会において、委員会内に「学生海外交流委員会」を設け、その委員会が学生の海外臨床研修に関する事項を担当する事になった。9月17日、第一回の学生海外交流委員会が開かれ、委員の加藤隆一、西川武二、猿田亨男の三先生と私が集まり委員会の名称を確認し、構成する委員数を定め選出した。前記3名の委

員と次の6名の先生方をお願いする事になった。すなわち、河合 健（内科）、相川直樹（外科）、松尾宣武（小児科）、牧野恒久（産婦人科）、実川正道（泌尿器科）、山本 慧（薬理学）の先生方であり、計9名から成る委員会が構成され、加藤隆一教授に委員長をお願いする事になった。この時点で、私は学生派遣の学生選考、相手大学との事務的交渉等の実務から離れ、交流先の大学の範囲を広げる方向に向かった。相変わらず国外の学会に出題する事が多かったため、以前と同じくその機会を利用して交流相手大学の開拓を続けた。いずれの大学に対しても前記の11項目を中心に話を進め慶應義塾大学医学部との学生交流による臨床研修を提案した。

昭和61年（1986）6月12日にハーヴァード大学医学部トステソン医学部長を訪問した。彼は私が会長をしていたエール会（日本ハーヴァード大学医学部同窓会）に招いた事もあり、気楽に話が出来る間柄にあった。ハーヴァード大学医学部には、牛場大蔵先生（14回、細菌免疫学教授）と塚田祐三先生（26回、生理学教授、留学先は生化学教室）とが留学されており、私も留学（細菌免疫学教室）していたので本学医学部の状況を良く知っていた。留学時代に挨拶に行き見覚えのある医学部長室で医学部長、学生部長、エムディ・ピーエッチディ・コース責任者等と会談した。理解は早く、交流研修は早々に決まった。帰り掛けに留学時の研究室を訪ねてみたが、師のクーンズ教授は既に他界されておりデイヴィス教授は退職され、一人の技術員を除いて知らない教室員ばかりであった。留学から25年という年月の長さを実感した。続いて、6月18日にニューオリンズに飛びチュレン大学医学部でハムリン医学部長、サルヴァジオ内科教授等に会い学生の受け入れを正式に申し入れた。ここでは、安達先生から同大学生生化学教授の有村 章先生（学外）に既に交流研修の希望が伝えられており、同教授から医学部長に話は伝わっていたので、手続としては交流受け入れの了承を確認したのみであった。むしろ、実務的に交流開始の時期、研修科目の設定、宿泊の可能性等を打ち合わせた。会談終了後、有村先生が先生の生化学の研究室に案内して下さった。ミシシッピー川の近くで静かな道路に面した、コンクリート製のビルではなく学校の校舎風の建物であった。周辺は南方独特の森で、道路を隔てて向い側には灌木と背の高い草に囲まれた沼か池があった。この地区は昨年大きなハリケーンに見舞われ、暴風雨と洪水により大被害を被ったと伝えられた。有村先生の研究室は道路から石段を数段登った高さの所に入口があり小規模の出水ならば耐えられるであろうが、ミシシッピー川が氾濫する様な大洪水ではどうであろう

かと案じていた。最近の情報では、先生は自宅から他の場所に逃避されて無事であられたと聞き安堵した。臨床研修の学生も災害に会った。苦労して生活しながら、留学に来ていた日本の他大学の先生の逃れて他市に脱出し、無事に帰国する事が出来たと報告されている（平成17年度外国派遣学生報告、医学部国際交流委員会発行）。予想も出来ない大災害に冷静に対応し無事帰国された事を慶び、その的確な判断と勇気に満ちた行動を心から賞賛する。昭和63年（1988）6月8日、エール大学のギフォード医学部長を訪ねた。この訪問は本学富田恒男先生（10回、生理学教授）の御好意によって実現した。富田先生は以前に2年間訪問研究員としてエール大学の眼科学教室で網膜の研究と指導をしておられた事から眼科のシアーズ教授とは昵懇の仲であった。私は富田先生をお願いしてシアーズ教授に、慶應が学生研修をしている事を伝えていただき、その交渉のために訪ねる私を紹介していただいた。現地到着後、先ずシアーズ教授にお目に掛かり共に医学部長に面会した。話は既に伝わっていた。エール大学には以前から海外学生の受け入れの体制はあったが、語学上の問題で暫く受入を中止していた。しかし、慶應大学との交流ならば是非とも話に乗り度いと賛同を得た。帰りにニューヨークに寄り安達先生にお会いし、日米双方の派遣と受け入れの状況を分析し、問題ない事を確認し、次の計画を話し合った。平成3年（1991）4月30日にペンシルヴァニア大学医学部を訪問し臨床研修の相互受け入れを提案した。この大学との折衝の手懸かりは、石村 巽先生（医化学教授）の友人で同大学医学部生化学の米谷 隆教授（学外）の好意ある提案によるものであった。私はあらかじめケリー医学部長に手紙で面会と相互研修の提案を申し入れてあった。それに対して、慶應との交流を歓迎する。ただ、4月30日は自分は不在なのでバーグ教育担当学部長他数名のスタッフと会談していただきたいとの返事であった。当日は8人のスタッフと会談した。学術交流や臨床研修の受け入れについては積極的に賛意を示し、さらに学生の一年間の交流をも提案された。しかし、この提案については、価値は大きいが実現はどうであろうかと意見を述べ懸案のままにしてある。会談したスタッフの中に生理学の林田 基助教授（37回）がおられた。私と同級（33回）の林田 明君（故人）の実弟にあられる。学生が来たら宜しくとお願いしてきた。先生は後日帰国された（現横浜市舞岡病院長）。この大学はベンジャミン・フランクリンが創立した大学で、以前から日本の古い私立大学との交流を望んでいた。医学部学生の臨床研修の交流の折衝とは別に、同年3月5日には前学長のマイヤー

ソン教授が本塾を訪れ全学部の研究者の交流を提案しておられた。ジョーンズ・ホプキン大学での研修は平成元年から始まったが、交流の最初の交渉は昭和58～59年であったと記憶する。しかし、細部についての記録が不十分であるので交流開始およびその後の状況は同大学への最初に派遣学生であった井上仁人先生(69回, 外科)の書簡により記載する。同大学には里吉栄二郎先生(25回, 内科)が古くから関係があり、飯塚理八先生(27回, 産婦人科教授)が産婦人科のワラック教授と知り合いであった事から交流が始まったと伝えられる。学生は渡航前に、同大学に留学歴のある田辺清男(51回, 産婦人科)、田中靖彦(45回, 眼科)、及び余語毅男(31回, 小児科)の諸先生からの助言をいただいた。現地では当時留学中の遠藤勝英先生(60回, 産婦人科)に大変お世話になったと報告されている。

私はこの年に定年退職した。交流の提案があつてから5年目、米国での研修が始まってから3年目であった。安達先生が下さった絵は、正に日米学術交流の架け橋としての役割を自認された先生の心境と意気込みを象徴するものである。そして、先生がその一環として母校に撒かれた学生臨床研修交流の種は発芽し着実に大きく育ち、現在は国際交流委員会が推進しておられる。浅見敬三医学部長の英断は大きく実り、学事課によると、初回は年5人であった交流学生数は、最近の報告を見ると今や毎年12～15人に届く程にもなり、派遣開始後22年間で計228人が派遣された。交流先の大学医学部及び医科

大学は前述の7大学にコロンビア大学、ハワイ大学およびマウント・サイナイ医科大学が加わり、計10校に達している。米国からの研修学生も毎年4～5名来日し、この計画は順調に進展している。他校には見られないこの教育課程の採用を塾に勧められた安達先生の御尽力は勿論であるが、交流の準備および実施の過程で芦刈先生をはじめ学の内外を問わず多くの先生方からいただいた暖かい御支援は有難い事であった。なお芦刈先生は経済的援助を含めて多大な貢献をして下さり平成14年に日本政府から勲三等瑞宝賞を授与された。

以上、安達正純先生の叙勲を祝し、先生からいただいた日米交流の架け橋の絵を紹介しながら、学生海外臨床研修につき、主としてその発足から学生海外交流委員会が担当されるまでの経過の概要を記した。先輩の先生方が作り育てられたこのシステムは米国を通じて世界の医学・医療の一端を知る意味で学生にとって大きな収穫が期待出来、また、米国からの研修学生を受け入れている状況から、交流を通じて本学の医学教育の視野を大きく広げる行事である。今後益々の発展を願って止まない。

追記：チューレン大学の有村 章先生は平成19年12月10日ニューオリンズの自宅で逝去された。ここに、学生の臨床研修交流を通じ、本学医学部にお寄せいただいた長年の御厚情に心から感謝の意を捧げると共に、先生のご冥福をお祈り申し上げる次第である。

講 座

肺腫瘍の凍結療法

¹慶應義塾大学呼吸器外科, ²同放射線診断科

かわむらまさふみ いずみようたろう つかだのりまさ あさくらけいすけ なかつかせいし やしろひでき
川村雅文¹, 泉陽太郎¹, 塚田紀理¹, 朝倉啓介¹, 中塚誠之², 屋代英樹²,

いのうえまさのり くりばやしきち おこばやしこういち
井上政則², 栗林幸夫², 小林絃一¹

Summary

【Materials & Methods】 We have experienced more than 200 sessions for mainly metastatic lung tumor and small number of primary lung cancer since 2002. Cryo-probe is inserted percutaneously with local anesthesia under CT scan guide. Co-axial technique is adopted to prevent from hemorrhage and massive air leakage.

【Results】 The average of hospital stay after treatment is 2.6 days. Although pneumothorax was associated with more than half patients, 5% of them experienced chest tube insertion. Local recurrence 1 year after treatment was found 10% of tumors of 10 mm or less diameter, 30% of 11～20 mm diameter, and 40% of 20～30 mm diameter and 100% of 31 mm or more diameter. In case of large vessels (3 mm or more diameter) running within 4 mm from tumor, recurrence rate was higher compared with the same sized tumors without large vessels running nearby.

【Perspectives】 We are eager for the development of 3 D-simulation system considering the distribution of caloric value is strongly requested to improve the local control power of cryoablation for lung tumor.

Key Words : 凍結療法 cryoablation, 肺がん lung cancer, 転移性肺腫瘍 metastatic pulmonary tumor, 肺腫瘍 pulmonary tumor

【はじめに】

われわれが行っている肺の凍結療法の特徴をはじめに述べる。1) 局所麻酔下に行う。患者さんは施行中ずっと起きている。施行中肩こりなどの筋肉痛を訴える人はいるが、午後からの治療なので治療当日の朝食と夕食は食べられる。2) 皮膚は4 mm 切るだけなので治療後縫合の必要は無い。3) 治療後の平均入院日数は2.6 日。ドレーンを必要とするような気胸などが起こらなければ原則2 日で退院する。4) 理想的な適応は最大径15 mm 以下の転移性肺腫瘍。このサイズまでであれば80% 以上の局所制御が可能である。(因みに10 mm 以下なら90% 以上の局所制御率) 5) 一度治療した場所を再度凍結することができる。つまり局所再発については再凍結治療で対処できることも多い。以上のような特徴を持つ

た肺の凍結療法を過去5 年間にわたって約200 回以上の治療を行ってきた。

以下に、この凍結療法がどのような原理に基づいたどういった治療であるのかを紹介するとともに、現在抱えている問題点、今後目指している方向性についても言及する。

【凍結療法の歴史】

紀元前3000 年のエジプトでは頭蓋骨骨折や化膿した傷に冷湿布が有効であることがパピルスに記載されている¹⁾。また紀元前5 世紀にはヒポクラテスが出血のコントロールや関節の腫れには患部を冷やすことが有効であると記載しており²⁾、人類は古くから低温に治療効果があること知っていたことが示されている。しかし近代の低温医学が登場するには1714 年の Fahrenheit による

温度計の発明、更に少し遅れての Reaumur と Celsius による摂氏 (°C) を用いた温度計の発明を待たなければならぬ。18 世紀には低温が生体に及ぼす影響について動物実験や臨床的知見の蓄積が行われた。最初に低温が悪性腫瘍の治療に用いて成功した報告は 1845 年から 1851 年に James Arnott が英国で乳癌と子宮癌に -18°C から -24°C に凍らせた生理的食塩水を用いたのが初めとされている³⁾。19 世紀の後半になると液体酸素や液体窒素などのいわゆる液化ガスを作る技術が発明されるが、医学の分野では 20 世紀初頭はドライアイスが皮膚病変の治療などに用いられ⁴⁾、液化ガスの治療への応用は 1920 年代以降となる。というのは、液化ガスは燃焼したり爆発する恐れがあるため取り扱いが難しく、1920 年代から 30 年代にかけては一部の皮膚科領域と一部の悪性腫瘍に試されたに過ぎなかった。1940 年代に入り閉鎖回路の冷却装置が開発されたが、十分な低温を発生させるに至らずこの時点ではまだ臨床への応用はなされていない。一方この時代に液体窒素 (-196°C) が商業ベースで利用可能になったため、綿球に浸み込ませた液体窒素を皮膚腫瘍の治療に用いることが Allington により 1950 年には始められている⁵⁾。ただし低温の進速度は 2 mm 程度が限界であった。1960 年代に入り Cooper が深部に穿刺可能なロッカー型の凍結用端子を開発する⁶⁾。これは先端の金属チップが液体窒素により冷却される閉鎖回路を用いるが、途中のシャフトは外部と断熱されており現在の凍結端子の原型となるものである。次いで 1967 年 Amoils が Joule Thompson 効果を利用した凍結端子の原型を開発する⁷⁾。Joule Thompson 効果とはある特定の分子では高圧ガスの状態から体積が急激に膨張させられると超低温を生じるという原理である。液体窒素を用いた端子が端子中を流れる液体窒素により徐々に冷やされるのに対し、この Joule Thompson 効果を利用した端子では端子先端に送り込まれた高圧ガスの急激な膨張により短時間に目的とする超低温を得ることができる点で優れており、現在われわれが利用している凍結用端子も高圧アルゴンガスによる Joule Thompson 効果を利用したものである。以後、肝臓や前立腺、子宮といった深部臓器に対する凍結療法の適応が試みられるようになるとともに、凍結治療が生体臓器に及ぼす影響とそのメカニズムの基礎的な研究が進むことになる。1990 年代になると超音波が、2000 年頃からは MRI が治療対象となる部位の確認と凍結端子の誘導、更に凍結範囲の確認に利用されるようになり治療精度の向上に繋がった。すなわち凍結端子を用いた深部臓器病変に対するピンポイント攻撃が可能に

なったわけである。

現在凍結療法は肝臓、膵臓、直腸、乳腺、皮膚、脳、前立腺、子宮、口腔、骨、心筋、そして肺の病変の治療に応用されている。これから紹介する肺の凍結療法は、肺が大量の空気を含むため超音波も MRI も使えないという問題と、凍結療法自体が水から氷を作るという原点に立ち返って考えると肺にはその肝心の水が無いという問題を抱えていることに気付かれると思う。われわれがこれらの問題をどのように克服して行ったかをご紹介します。

【対象疾患】

冒頭に対象は理想的には 15 mm 以下の転移性肺腫瘍と述べたが、理論的には以下の 4 タイプの肺腫瘍に対して凍結療法を適応することが可能である。

① GGO (スリガラス状陰影) タイプの早期肺癌に対する根治的治療法として用いる方法、②比較的小型 (最大径 30 mm 以下を原則適応としている) の転移性肺腫瘍あるいは合併症など何らかの理由で手術が行えない原発性肺癌に対してその腫瘍に限定した局所根治を目指す方法、③進行肺癌に対して化学療法や放射線療法の補助的治療法として mass reduction を目的に用いる方法⁸⁾ (これには気道内に浸潤した腫瘍を凍結して気道狭窄を解除する治療^{9, 10)}なども含まれる)、④低温により腫瘍組織が壊死しても腫瘍細胞の膜表面タンパクの抗原性は温存されるので免疫療法の一環として腫瘍組織の凍結を行う方法などが考えられる。われわれは肺腫瘍の治療に凍結療法を導入するに当たり、先ず本治療法の局所根治性について臨床データを蓄積することが重要と考え、②で述べた比較的小型の転移性肺腫瘍を対象とした腫瘍の局所根治を目指す凍結療法をこれまで主として行ってきた。一方、Wang らは主に③に述べたように進行肺癌に対して mass reduction を目的に 400 例以上の症例に凍結療法を行っている。

【凍結療法の現状での適応】

①転移性肺腫瘍：上述のごとく比較的小さい転移性肺腫瘍を主な治療対象としている。具体的には、1) 最大腫瘍径が 3 cm 以下 (理想的には 2 cm 以下)、2) 転移個数が 4 ~ 5 個程度 (ただし発育が緩徐な腫瘍 (具体的には腺様嚢胞癌など) であれば 10 個程度まで)、3) 原発臓器あるいは他臓器に転移がないか、あっても今後治療できる見込みがあること、以上 3 点を満た

せば凍結治療の対象としています。

- ②原発性肺癌：すりガラス状陰影を呈する極めて早期の肺癌で、外科治療の困難なもの。相対的適応として画像上明らかなリンパ節転移がなく腫瘍径が3 cm 以下の肺癌で、手術、放射線治療の適応がないもの。

【われわれの方法】

1. 体位と麻酔

患者さんにはCTの撮影台上で目標とする腫瘍に凍結用端子を刺入するのに適した体位をとってもらい、マジックベットで体を固定する。通常この状態で鎮痛薬等を投与することなく局所麻酔下に経皮的に誘導針を刺入するが、体位を長時間固定されることから患者さんが筋肉痛を訴える場合には鎮痛剤の注射を追加することがある。

2. 凍結端子の誘導

3次元的に誘導針を正確に目的とする位置へ誘導する誘導するため、3断面CTを用いている。3断面CTは中心の画面とその頭側、尾側にそれぞれに2 mm ずつ離れた画面の合計3つの画面をリアルタイムに映し出す仕組みを持ったCTである。【図1】誘導針の刺入方向が頭側や尾側に微妙にずれた場合に方向を修正するのに大変有用なシステムであるが、胸部では肋骨や肩甲骨のために必ずしも刺入点がCT上、腫瘍と同一平面に取れない場合も少なくない。そのような場合CTのガントリーを傾けてなるべく同一平面上に描出されることを心がけるが、それでも修正できない場合はCT画像上を斜めに通過する誘導針の方向を3枚の映像から推測することが可能である。このように画面を見ながら誘導針の方向を3次元的に修正することで、確実に目的とする部位に凍結端子を刺入することができる。その後この誘導針をガイドに同軸針（外筒と内筒）を刺入する。【図2】目的とする部位にこの同軸針を誘導した後、外筒だけを残す。この外筒を用いて凍結用端子を誘導する¹¹⁾。複数個の凍結端子を用いる場合（複数の腫瘍の治療や大きい腫瘍の治療の場合）にはすべての外筒が留置されてから凍結端子を肺内に誘導し、一斉に凍結治療を開始する。最大5本程度までは同時に刺入して治療を行う。

外筒の外径は最大のもので約4 mm である。外筒は通常60～150分程度肺内に留置されるので、この間に外筒周囲には凝血層が形成され外筒の除去後にはこの凝血層が空気漏れや出血を抑える役割を果たす¹²⁾。更に追加的処置として外筒を抜去するときには、外筒内に通常濃度よりも濃縮したフィブリン糊を注入し外筒の跡を充填して空気漏れ対策としている。

3. 本来空気できている肺の凍結

腫瘍の局所根治を目指すにはCT画像上描出されている腫瘍の周囲にsatellite lesion（衛星病巣；以下satellite lesion）や間質内への腫瘍の伸展があることを予想して、腫瘍を取り囲む正常肺を5～10 mm 程度の厚さで凍結する必要がある。外科治療でsurgical marginを取るのと同じ考え方である。しかし肺はほとんどが空気であるため低温は伝わりにくく、また水がないため凍結しない。そこで一度凍結した肺を融解すると、凍結により壊死した内皮細胞からなる毛細血管が破綻してそこから漏れ出した血液は周囲の肺胞に流入する。漏れ出した血液は経気道的に拡がって行くため肺の含気が失われ血液で満たされる変化は小葉単位で起こりやすい。融解に続いて再度凍結すると血液で満たされた肺胞は凍結されるので小葉間隔壁を境にする形でその前の凍結範囲よりも広い範囲が凍結されていくことが画像的にも、また実験的にも確認されている¹³⁾。この凍結融解を3回くり返すことで肝臓や腎臓で得られるのとはほぼ同じ大きさの領域が凍結できる。実際には5分凍結後融解し、その後10分凍結後融解を2回くり返している。【図3】

以上の技術を用いて約120の症例におおよそ200回の凍結治療を行ってきたので、その結果を概説して凍結療法の長所、短所を示す。

【結果と考察】

1. 合併症

合併症としては、気胸の発生が約半数の症例でみられた。多くは軽微な気胸のため経過観察のみで治癒し、15%程度で治療終了時に脱気を行っている。胸腔ドレーンの挿入を要する症例は全体の5%程度にみられるが、空気漏れの持続期間はおよそ7～10日である。これは穿刺経路への腫瘍の散布を防ぐため治療終了時に穿刺経路をすべて凍結しながら外筒を抜くようにしているため、空気漏れを起こしている肺実質が凍結された影響で瘢痕収縮を起こす期間と関係しているものと推測している。血痰は上述の“3. 本来空気できている肺の凍結”の項で述べた理由により本来必ず発生するはずであるが、実際には凍結部位と気管支との位置関係により血痰を経過中まったく認めない症例が3割程度見られる。その他重大な合併症としては、凍結治療により肺組織が壊死して気管支瘻を生じ手術を要したものが1例、腫瘍に近接した横隔神経が凍結され麻痺を生じたものが1例、関節リウマチのためステロイドを服用中で凍結治療により壊死した肺組織が空洞化したところにアスペルギルスの感

【3断面CT】

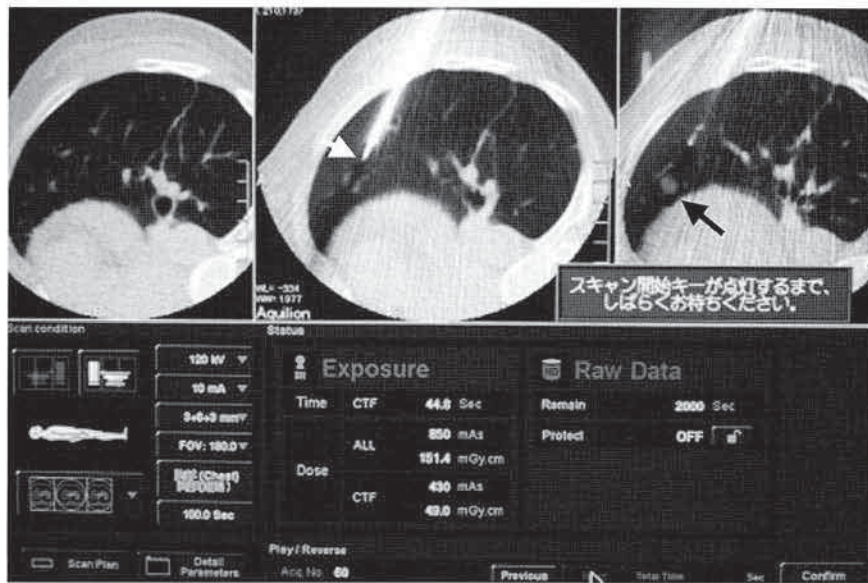


図1 3断面CT. 中央の画面から上下に2mm間隔で同時に3枚のスライスを描出することができるreal time CT scan. 黒色矢印が腫瘍を、白色矢印が誘導針の先端を示す。中央の面に刺入しようとする針を持ってくれば、針の動きを3次的に捉えることが可能である。

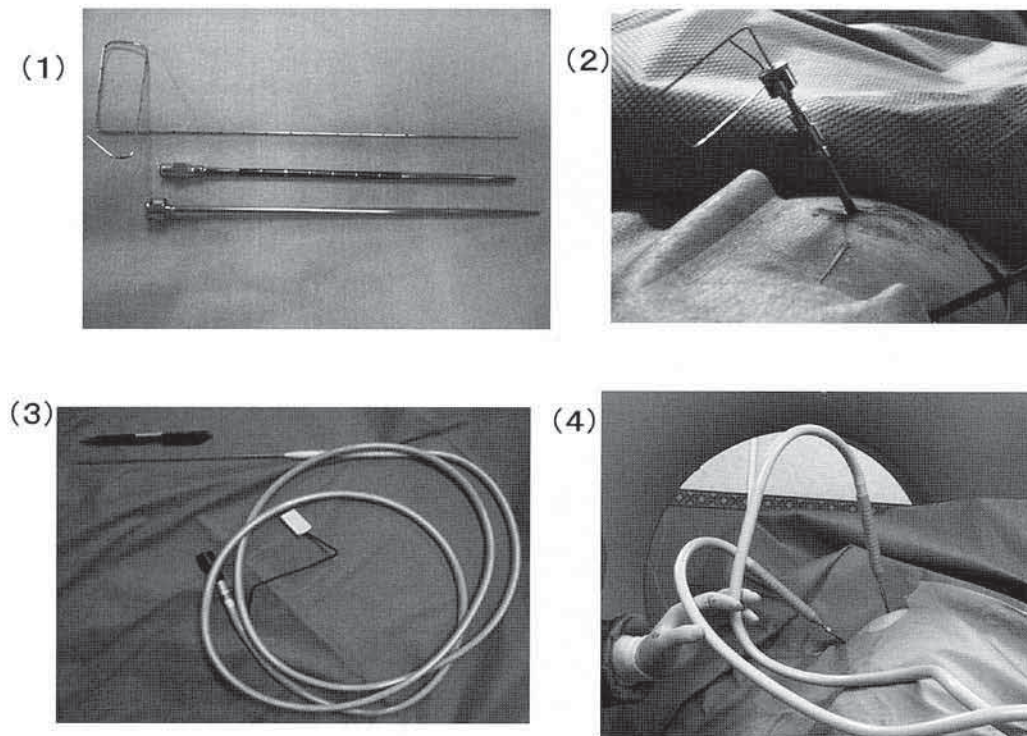


図2 凍結治療に用いる針類と凍結端子 同軸的に誘導針、内筒、外筒を用いて刺入する。(1)上から誘導針、外筒、内筒。(2)誘導針、内筒、外筒を生実際に同軸的に通して、CTガイド下に経皮的に肺内に誘導しているところ。(3)外径3mmの凍結治療用端子。(4)2本の外筒内にそれぞれ凍結端子を挿入して凍結治療を行っているところ。

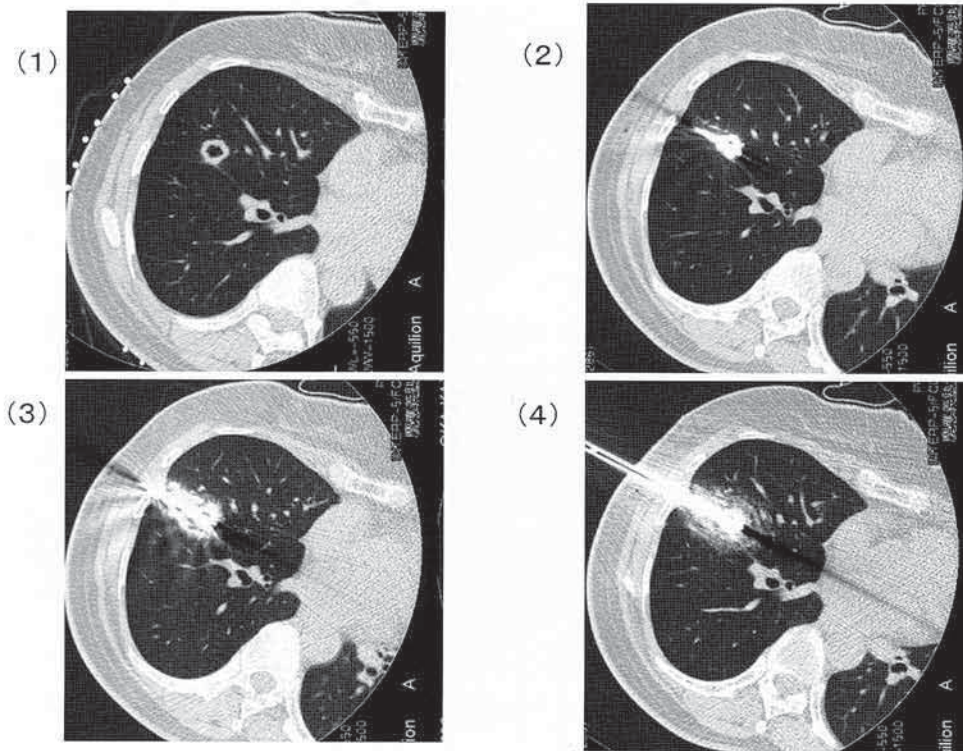


図3 肺が凍結されていく領域の経時的变化。凍結融解をくり返すことによりCT上高濃度域（気相から液相に代わった領域）が広がっていくのが分かる。(1) 治療開始前（右S4の転移性肺腫瘍に凍結端子が腫瘍を貫通）(2) 凍結開始5分。腫瘍の周囲にはわずかにしか濃度上昇域は見られない。(3) 1回目の融解直後。濃度吸収域の拡がりが見られる。(4) 2回目の凍結融解後。濃度上昇域に拡大が観察される。この後3回目の凍結でこの濃度上昇域が凍結することによって腫瘍周囲に十分な凍結域が確保される。

染を起こした症例が1例みられた。治療関連死亡はない。

2. 局所治療成績

局所制御を目指して治療を行ったすべての腫瘍に対する局所制御率は6ヶ月で約90%、1年で約75%、2年で65%であった。【図4】治療後1年の局所制御率を腫瘍径別にみると、腫瘍径10mm以下では約90%、11~20mmでは約70%、21~30mmでは約60%であった。さらに31mm以上の腫瘍では6ヵ月後の局所制御率が約50%であり、1年以内に全例に再発がみられた。このように腫瘍径が大きくなるにしたがって局所制御率の低下がみられる。腫瘍径が2cm以上の腫瘍では、組織型でみると大腸癌と肺癌の肺転移症例で局所再発が多いことが明らかになった。転移性肺腫瘍のうち大腸癌と頭頸部癌では腫瘍径が3cmを越すと肺門縦隔リンパ節転移が高率あることが知られており、実際手術でも肺葉切除が選択されることが多い。大腸癌や肺癌の肺転移では転移巣周囲のsatellite lesionの存在やリンパ管浸潤が指摘されており、部分切除による断端再発は時々問題になるところである。したがって肺部分切除術とはほぼ同等の局所制御力が期待される本療法では2cm以上

の腫瘍についてはある程度の局所再発は避けがたいと思われる。また2cm以下でも11~20mmでは約30%に局所再発がみられたことから、単にsatellite lesionの存在やリンパ管浸潤のような腫瘍の生物学的性質だけでなく、他に凍結療法の局所制御力に影響している因子を検討することが必要と考えられた。

3. 局所制御に影響する因子

これまでの経験から肺内の血管は肺動脈、肺静脈を問わず血管径が3mm以上になると凍結治療中に凍らないものが多かった。そこで凍結領域の作製を阻害する因子としてある程度の太さを持った血管の存在を疑った。腫瘍径が20mm以下の腫瘍について径3mm以上の血管が腫瘍内を貫通するか腫瘍から4mm以内に走行するものと、それ以上離れているもの局所制御率を比較すると、1年後の局所制御率は3mm以上の血管が腫瘍の周囲にあると治療成績が悪くなることが判明した。すなわちこれらの凍結治療でも凍らない血管の存在は凍結範囲を縮小させ、腫瘍の局所遺残を許す原因となっていることが推測される。

治療中にCT画像上に描出される肺の濃度上昇域は融

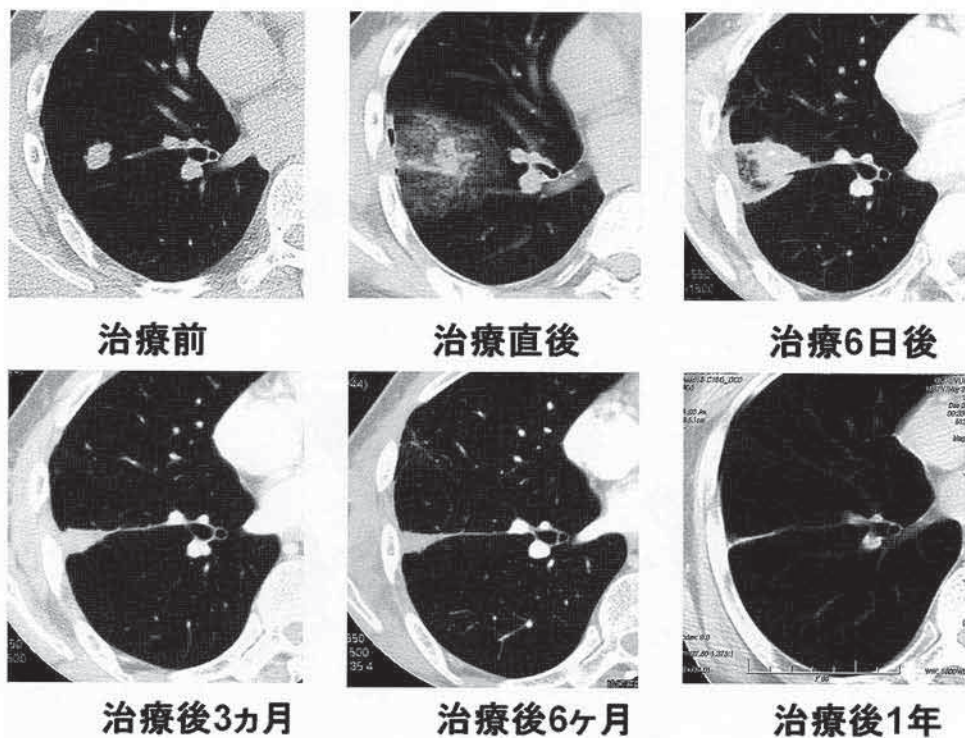


図4 大腿原発滑膜肉腫の肺転移の症例の凍結治療後の肺組織の経時的変化 CT上凍結治療域は1年後には線状の癒痕組織となっている。本例においては凍結治療により局所根治が得られたと判断される。

解にともなって毛細血管から漏出する血液を見ているものと考えられるが、融解後の再凍結時にはこの濃度上昇領域が凍結治療域になっているものと推定される。治療域と腫瘍の位置関係を治療中に正確に把握できれば治療成績の改善が期待できる。そこで腫瘍径 20 mm 以下で治療直後の濃度上昇域が計測可能であった症例について腫瘍本体が濃度上昇域に覆われているものと覆われなかったものを比較すると、1年後の局所制御率に有意差が認められる。すなわちCT上に示される肺の濃度上昇域は凍結治療範囲を描出していることが推定される。更に腫瘍径が 20 mm 以下でありながら濃度上昇域が腫瘍を包含できなかったものでは直径 3 mm 以上の血管が腫瘍を貫通するか近接していることが有意に多いこともわかった。したがって血管の温熱効果により凍結領域が一部通常より退縮することが予想される場合などは、今後この濃度上昇域を積極的に活用することで局所治療成績の向上が期待できるものと思われる。

【今後の課題】

以上の知見を活用して今後は局所制御率の向上を目指すわけであるが、さらに放射線治療の線量分布図ように

事前に血管の走行も考慮に入れた熱量分布を3次元的にシミュレートできるコンピュータ支援ソフトが開発できれば、それに基づいて最適な位置に凍結端子を誘導することも可能になるであろう。また目的とする腫瘍を貫通したりその近傍を走行する血管がある場合には、バルーンカテーテルによる一時的な血行遮断も凍結療法の効果を上げるのに有効と思われる。

【まとめ】

- ①肺腫瘍に対する凍結療法は低侵襲な治療法であり現在までのところ重篤な合併症を生じていない。
- ②対象は腫瘍径 3 cm 以下、転移個数 4～5 個の転移性肺腫瘍（ただし腺様嚢胞癌などでは 10 個程度まで）と、一部の原発性肺癌である。
- ③10～20 mm の腫瘍で 30% 程度の、20～30 mm の腫瘍で 40% 程度の局所再発がみられる。これは腫瘍自体の伸展形式と腫瘍近傍を走行する太さ 3 mm 以上の血管の有無に拠るところが大きい。
- ④今後局所制御成績の向上を目指して、凍結領域の3次元解析システムを開発中である。

文 献

- 1) Breasted JH. The Edwin Smith surgical papyrus. Vol III. Chicago : University of Chicago, Oriental Institute Publications ; 1930 : 72-3
- 2) Dawber RPR. Cold kills! Clin Exp Dermatol 1988 ; 13 : 137-150
- 3) Arnott J. Practical illustrations of the remedial efficacy of a very low or anesthetic temperature. Lancet 1850 ; 2 : 257-9
- 4) Pusey WA. The use of carbon dioxide snow in the treatment of nevi and other lesions of the skin. JAMA 1907 ; 49 : 1354-1356
- 5) Allington HV. Liquid nitrogen in the treatment of skin diseases. Calif Med 1950 ; 72 : 153-5
- 6) Cooper IS. A new method of destruction or extirpation of benign or malignant tissues. N Engl J Med 1963 ; 268 : 743-9
- 7) Amoils SP. The Joule Thompson cryoprobe. Arch Ophthalmol 1967 ; 78 : 201-7
- 8) Wang H, Littrup PJ, Duan Y, Zhang Y, Feng H, Nie Z. Thoracic mass treated with percutaneous cryotherapy : Initial experience with more than 200 procedures. Radiology 2005 ; 235 : 289-98
- 9) Maiwand MO. Cryotherapy for advanced carcinoma of the trachea and bronchi. BMJ 1986 ; 293 : 181-2
- 10) Maiwand MO, Homasson JP. Cryotherapy for tracheobronchial disorders. Interventional Pulmonology 1995 ; 16 : 427-43
- 11) M Kawamura, Y Izumi, N Tsukada, K Asakura, H Sugiura, H Yashiro, K Nakano, S Nakatsuka, S Kuriyayashi, K Kobayashi. Percutaneous cryoablation of small pulmonary tumors under computed tomographic guidance with local anesthesia for non-surgical candidates. J Thorac Cardiovasc Surg 2006 ; 131 : 1007-13
- 12) Y Izumi, T Oyama, M Kawamura, K Kobayashi Lung biopsy with a 12-gauge cutting needle is possible using an insertion sheath in animal models. Acad Radiol 2004 ; 11 : 1278-81
- 13) Y Izumi, T Oyama, E Ikeda, M Kawamura, K Kobayashi The acute effects of transthoracic cryoablation on normal lung evaluated in a porcine model. Ann Thorac Surg 2005 ; 79 : 318-22

受賞記念講座（北島賞）

Helicobacter pylori 感染症と慶應医学

慶應義塾大学医学部内科学（消化器）

すずき ひでかず
鈴木 秀和

Helicobacter pylori（通称ピロリ菌）は、グラム陰性らせん状桿菌で、菌体の両端に有鞘鞭毛をもつ、胃粘膜に特異的に生息する細菌である（図1）。1982年に、オーストラリアの西の端にある王立パース病院の病理医の Robin J. Warren と内科医の Barry J. Marshall が、世界で初めて本菌の分離培養に成功して以来、消化性潰瘍や胃炎、さらには胃がんや胃 MALT リンパ腫の病態との密接な関連が報告され、上部消化管領域の疾患概念と治療法の大幅なパラダイムシフトをもたらした。そして2005年12月に、Warren と Marshall は、*H. pylori* の世界初の分離培養成功と胃・十二指腸潰瘍の病態解明の功績を称えられ、ノーベル医学生理学賞を授与された¹⁾。

H. pylori 発見秘話

1980年代初頭、胃内細菌の研究していた Warren は、これらの細菌が何らかの形で胃病変と関連があると考えていた。しかし、当時、胃病変は、主に胃酸で起こるとの認識であった他の消化器病学者からは全く信用されなかった。1982年、若きフェローであった Marshall が論文のテーマを探していた時、彼は Warren の研究を知り、胃に螺旋状細菌が多数みられる患者の検討をはじめた。その頃、偶然に一人の患者がテトラサイクリンによる治療を受けた際、胃炎症状が消失し、前庭部胃炎が消失したことがわかった。その後、Marshall は Goodwin らと、100人の患者から生検標本を採取し、培養とグラム染色を施行した。この仕事は1982年3月から開始されたが、最初の38例はそのうちの6例に螺旋菌が認められたものの、細菌の培養自体は成功していなかった。このときは、通常の一般細菌培養同様に約48時間で行われていたが、たまたま、オーストラリアでは5日間続くイースター祭の期間中に放置され、イースター祭の終わった1982年4月14日、直径約1mmの透明な

図1 *H. pylori* の走査型電子顕微鏡写真

コロニーが観察され、彼らは、胃内に生息するらせん菌の分離培養に初めて成功したのである^{2,3)}。発見当時、この新しい細菌は、*Campylobacter pyloridis* と命名されたが、後に Goodwin らにより *Helicobacter pylori* : *H. pylori* と改名された⁴⁾。これにより、*H. pylori* は、Koch の第2原則、すなわち、「病原菌は患者から得られ、体外で育たねばならない」という原則を満たした。その後、電顕的観察から、本菌が螺旋状で、鞭毛鞘を有する5本の鞭毛をもつことが証明されている⁵⁾。次いで、*H. pylori* の培養株の凍結保存も成功し、最初の2つが、現在世界中で広く利用されている有名な NCTC11637, NCTC11638 である。Marshall は、*H. pylori* が胃炎や消化性潰瘍と密接に関連すると考え、臨床データをまとめると、十二指腸患者の100%、胃潰瘍患者の80%が感染していることがわかった。この結果を、豪州消化器病学会に抄録を提出したが、簡単に reject され、その後、*Campylobacter* 国際会議に提出し受理され発表されたものの、参加者の反応は懐疑的なものであったとのことである。（この時の抄録への reject のレター、つまり、「I regret to inform you ……」なるものは、Marshall

博士の講演にはよく登場する思い出のレターとなっている。))

しかし、この時点では、Kochの第3、第4原則、すなわち、「その細菌は正常の組織に感染し、病状を現わさなければならない」という原則は満たされていなかった。そこで、Marshallは、自分自身が実験台になる決心をしたのである。彼は、自分の家族には秘密で、66歳の胃炎患者から内視鏡生検にて分離された*H. pylori*の菌液を飲み、数日で口臭、嘔気が起こり、14日目から悪心・嘔吐、腹部不快感などの症状を呈した。菌接種後10日目の内視鏡検査時の生検では、*H. pylori*の存在が認められ、漸く、Kochの第3、第4原則が満たされた⁶⁾。この時の内視鏡は病理医のWarrenが生まれて初めて施行した一生に一度の病理医による内視鏡検査であったとのことである。その後、同じフェローであったMorrisも*H. pylori*を飲んだが、こちらは*H. pylori*感染状態が持続し慢性活動性胃炎状態となり、除菌に難渋したようである⁷⁾。

H. pylori 研究の潮流

その後、さまざまな実験動物を用いた*H. pylori*感染実験で胃粘膜に急性胃粘膜病変や慢性胃炎が惹起されることが確認されたが、腸上皮化生や胃潰瘍、あるいは胃がんの惹起は動物では困難であった。そこに大きな変革をもたらしたのが、当時、吉富研究所の研究員であったHirayamaらによるスナネズミの感染モデルの確立である⁸⁾。脳虚血の実験モデルとして古くから用いられてきたスナネズミは、もとは、モンゴルのアムール川流域に生息していた野生動物を実験動物中央研究所(野村達次所長)が実験動物化に成功したものである。このスナネズミモデルでは、1998年に武田薬品研究所のWatanabeら⁹⁾が、そして、大分医大のHondaら¹⁰⁾が*H. pylori*感染単独で胃がんが発生することを報告している。しかし、*H. pylori*単独での胃がん発生実験は長期の観察が必要で、さらに発生率は高くなかった。その後、ニトロソ化合物を前投与あるいは後投与することで、*H. pylori*の胃がんのプロモーター活性あるいはイニシエーター活性をみようとするモデルが、愛知県立がんセンター研究所のTatematsuらのグループにより確立された^{11, 12)}。一方、我々は、平山博士から直接に技術移植を受け確立したスナネズミの感染モデルを用い、1996年より*H. pylori*感染胃粘膜における微小循環障害^{13, 14)}、酸化ストレス¹⁴⁻¹⁶⁾、エタノール障害¹⁷⁻¹⁹⁾、グレリン動態²⁰⁻²⁹⁾、sonic hedgehog発現³⁰⁾について検討してきた。

慶大消化器内科では、従来、故・土屋雅春名誉教授の下、生体反応の一部分症として、胃粘膜における病態発現を、宿主である胃粘膜の防御機構、特に、微小循環や自律神経調節の面から検討してきた^{13, 31-36)}。この点で、新規に認識された、*H. pylori*という抗原の登場は、宿主としての胃粘膜との相互反応による病態論を進展させる大きな契機となった。1991年にルイジアナ州立大学でのフリーラジカルの研究後に帰国した鈴木雅之(現・鈴木内科医院院長、塾医学部客員講師)を中心に、胃粘膜に浸潤した白血球からのオキシダントと*H. pylori*のウレアーゼ由来のNH₃との反応で生じるNH₂Cl(モノクロラミン)が、胃粘膜上皮細胞障害に重要であることを報告(モノクロラミン仮説)し³⁷⁾、その後、1995年にカリフォルニア大学サンディエゴ校で微小循環学の基礎研究³⁸⁻⁴⁹⁾後に帰国した著者も、*H. pylori*感染症の病態生理の研究に本格的に着手し^{16, 50-58)}、DNA障害やアポトーシスの系においてモノクロラミン仮説を証明した⁵⁹⁻⁶³⁾。

19世紀から20世紀の胃内細菌の研究から小林六造博士の実験

しかしながら、長い歴史を振り返ってみると、1950年以前にも、胃内生息細菌の報告はある。イタリアのBizzozzeroは、すでに1893年に胃内の螺旋菌の存在を報告している⁶⁴⁾。1919年には、北里柴三郎の弟子で、北里研究所の小林六造と葛西勝弥が、小動物の胃から、*Helicobacter*属と思われるスピロヘータ様細菌を発見し、それを感染させると出血性の胃粘膜病変を惹起したとの報告がある^{1, 65)}。この研究で、彼らは、arsaminol(サルバルサン)にて、胃内螺旋菌(*Helicobacter felis*と考えられる)の除菌を行っている。この研究は、「世界初のヘリコバクター属の除菌」として注目されており、現在では、世界中で標準治療となった*H. pylori*除菌療法の先駆けとなるものである⁶⁵⁾。

この業績の発掘には逸話があり、故・斎藤和久名誉教授(塾医学部微生物学・免疫学)が日本細菌学雑誌に詳しく書かれている(日本細菌学雑誌 50(4):1121-1123, 1995)⁶⁶⁾(図2)。これによれば、1994年11月27日に、大阪で開催されたヘリコバクターに関する学術集会“*Helicobacter pylori* - A Revolution in Understanding”で英国のAnthony Axon(The General Infirmary at Leeds, University of Leeds)が、「ヘリコバクター・ピロリの除菌」と題した講演の中で「ヘリコバクターと胃炎の関係を世界で最初に報告したのは日本のDr. Kobayashiである」と述べたのである⁶⁷⁾。この



図2 第10回日本ヘリコバクター学会（2004年7月 北島政樹会長）にて講演される故・斎藤和久名誉教授

講演後、当時の自治医科大学消化器内科の木村健教授より、故・土屋雅春名誉教授（塾医学部内科学）の許に、「英国の研究者達が、ヘリコバクターと胃炎の関係を世界で初めて報告したのは日本の小林という学者である」といっている。その小林の写真がほしいといってくる」との書簡が届いた。木村教授からの1994年11月30日付の書簡の中には、Axon博士からのFAXの写しがあり、「The photo is needed for a historical review about the recognition and treatment of *Helicobacter pylori* infection. The work we want to refer to is done by Kasai and Kobayashi in the Kitasato Institute for Infectious Diseases, Tokyo. *Helicobacter felis* was transmitted to rabbits and hemorrhagic gastritis was induced and the *H. pylori* infection then cured with salvarsan. The work was published 1919.”⁶⁵⁾というわけである⁶⁶⁾。

まさに、小林が、北里に従って伝染病研究所を辞し（1914）、新たに設立した北里研究所（北研）に移り、葛西と一緒にいった研究の成果である。この時代の周辺の経緯については、故・土屋雅春著「医者のみた福澤論吉（中公新書）」に詳しい。「1914年（大正3年）10月14日、大隈重信内閣が、伝染病研究所（伝研）所長の北里に何の相談もなく、突然、国立伝染病研究所（伝研）の所管を内務省から文部省へ移管し、東京帝国大学の付属機関となることが発表された。10月20日、北里は断固反対し、伝研所長を辞すが、北里に続き、伝研の全職員も退職し、11月5日には、北里を所長とする

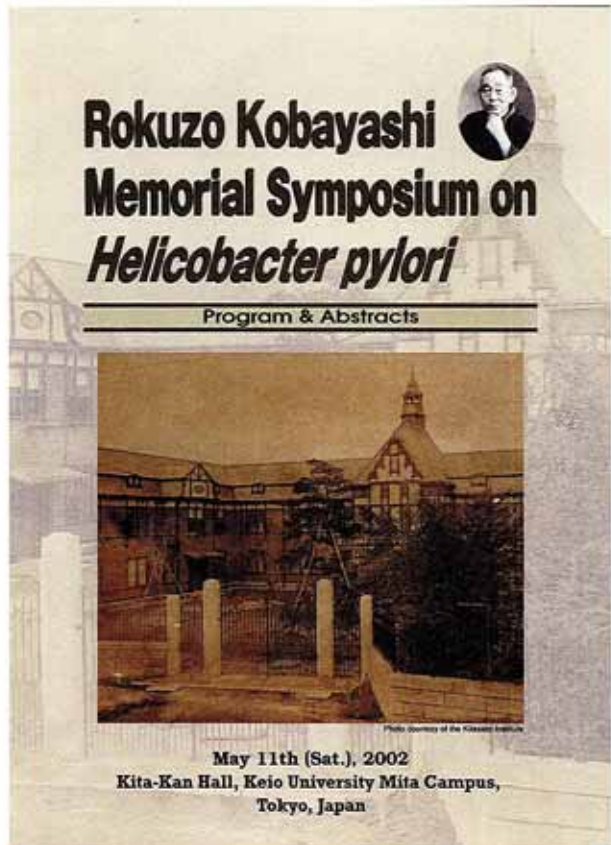


図3 Rokuzo Kobayashi Memorial Symposium on *Helicobacter pylori* の抄録集の表紙。旧北里研究所の写真が掲載されている

「北里研究所」が設立された。翌1915年（大正4年）12月11日、芝白金三光町に北里研究所が新築された（図3）”。

伝研は、1892年に北里がドイツのローベルト・コッホのもとより帰国した折に、慶應義塾の塾祖、福澤の個人的な支援にて日本初の「私立」の伝染病研究所として発足したが、6年後に内務省所管の「国立」伝染病研究所となった。本経緯に際し福澤に多大なる恩を感じた北里は、1917年（大正6年）4月、慶應義塾大学医学部予科（1920年より医学部となる）が創設された折に、初代医学部長に就任する。その後、小林も慶大医学部細菌学教授に着任する（図4）。

小林自身の「自伝」のなかの北研時代の回想部分には、「大正6年（1917年）ごろ、葛西君が現れた。葛西は、北海道帝国大学の獣医科の助教授をしていて、外国留学の命を受けたが、まずは北里研究所において、2ヵ年あまり、自分と一緒に研究した。」（「小林六造」150頁、1972年、非売品；小林六造先生記念会；文章一部改変）



図4 故・小林六造名誉教授 (現在化学 4(433): 22-28, 2007の
写真1aを許可を得て転載)

とある。

さて、小林の業績をはじめ20世紀初頭には、胃内細菌の精力的な研究があったにもかかわらず、1950年代のPalmerの報告⁶⁹⁾で胃内細菌の存在は完全に否定され、その後、約30年間、胃内の細菌について論じられることはなく、いわば、胃は無菌時代となったわけである。そのドグマに大きな風穴を開けたのが、前述のノーベル賞学者の二人である。

2002年5月11日に、慶大三田北館にて小林らの業績を検証するために、Rokuzo Kobayashi Memorial Symposium on *Helicobacter pylori* が開催された⁷⁰⁾ (図3)。その後、このシンポジウムの基金で日本ヘリコバクター学会に、小林六造博士のヘリコバクターに関する業績を記念し、特に基礎医学・臨床医学の融合型研究に対して授与される学会賞として、「小林六造記念ヘリコバクター賞」が新設された。Marshall教授は、このシンポジウムのときに初めて、慶應義塾を訪問され、「Kobayashi and other *Helicobacter* pioneers」と題する講演をされ⁷¹⁾。その後、同年11月28日に、第7回の慶應医学賞 (The Keio Medical Science Prize) の受賞のために再度、来られた。その3年後、2005年12月に博士はノーベル賞を受賞し、2006年3月にノーベル賞受賞後、初めての公式訪問国として日本に来られ、



図5 ノーベル賞受賞記念の慶應医学会例会 (北里講堂) で講演される Marshall 博士

来日初日 (3月13日) に慶大医学部を訪問され、記念講演をされた (図5)。翌14日、オーストラリア大使公邸において駐日オーストラリア大使主催の歓迎レセプションがあり、Marshall教授は、この日、慶應義塾のネクタイで列席され、駐日オーストラリア大使は挨拶で「Marshall博士が対日関係を重視していることは、本日、彼が慶應義塾のベンマークのネクタイをしてきたことでも明白である。」と述べられたときには、小林六造博士から続く何ともいえない因縁を感じた。現在まで慶應医学賞を受賞した後に、ノーベル賞を受賞した学者は、クール病やクロイツフェルト・ヤコブ病、ウシの狂牛病の病原体であるプリオンの発見とその命名、それに引き続くプリオン病の遺伝的・生理的基盤を解明したスタンリー・B・プルジナー博士に次いで、2人目である。

H. pylori 除菌療法

H. pylori の発見以来、胃・十二指腸疾患をめぐる病

態生理学は、実に躍動的な概念の変遷を迫られ、消化器病の診療は、本菌の除菌療法という新たな治療手段を得た。つまり、本菌の除菌療法は、世界中でのコンセンサスの進展とともに、その適応が拡大されてきたが、わが国は、世界的な潮流の中では、先進国中で一番遅れをとったことになる。現在のわが国のコンセンサスは、日本ヘリコバクター学会が2003年2月に改定した「*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染の診断と治療のガイドライン」が基盤になっている。

実際に、*H. pylori* の除菌が、現在、わが国で健康保険の適用となっている疾患は、胃潰瘍、十二指腸潰瘍のみである。胃・十二指腸潰瘍は、欧州のコンセンサスレポートでも胃・十二指腸潰瘍のみエビデンスレベル1、つまり、十分に練られた適切なコントロール試験に基づくものに入っており、胃 MALT リンパ腫を含むほかの適応疾患はすべて、エビデンスレベル2以下の扱いとなっている^{72, 73)}。また、胃・十二指腸潰瘍における再発予防効果はメタ解析において十分に証明がなされており、胃潰瘍、十二指腸潰瘍における除菌後の再発は無治療に比べてそれぞれ71%、80%も減少する。

さて、「EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン」によれば、まずは、出血の有無を判断し、出血のある場合は内視鏡的止血治療が最優先される。次に、非ステロイド系抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drug: NSAID) が使用されている場合は、NSAIDs の投薬中止が優先される。そして、NSAIDs 使用がなく *H. pylori* が陽性ならば、除菌治療が、酸分泌抑制薬などの治療よりも優先される。2007年に改定されたガイドラインでも、ほぼその流れは踏襲されているが、二次除菌が入れられたことは大きい変化であろう。

一方、低悪性度胃 MALT リンパ腫も除菌治療が第一選択となるが、有効率は2/3程度で、特に *API2-MALT1* キメラ遺伝子が陰性の場合に治療効果が高い⁷⁴⁾。一方、*H. pylori* 陰性例でも、*API2-MALT1* キメラ遺伝子が陽性の場合には、比較的予後はよいといわれている⁷⁴⁾。著者らは、*API2-MALT1* 転座陽性の *H. pylori* 除菌抵抗性胃 MALT リンパ腫では、最近、癌遺伝子の発現を調節することが知られてきたマイクロRNAのうち、microRNA-142、microRNA-155が高発現することを発見し⁷⁵⁾、診断或いは予後予測因子としての開発を目指している。

さて、胃癌予防に対する除菌の適応については⁷⁶⁾、欧州のコンセンサスでは、エビデンス・レベルは低いものの一親等の親族に胃癌患者がいる場合も除菌適応としている。2006年の欧州のマーストリヒト3コンセンサス

会議でも、胃癌予防について独立したワークショップが開かれ、胃癌予防をめざした除菌適応が目された⁷⁷⁾。Uemuraらは、*H. pylori* 感染者と非感染者を平均8年間、内視鏡的に経過観察した結果、感染者1246例中36例(2.9%)に胃癌が発生したのに対し、非感染者280例には胃癌発生を認めなかった⁷⁸⁾。しかし、中国での *H. pylori* 感染者を対象とした、除菌治療による胃癌発生抑制効果を調べた無作為化比較試験では、*H. pylori* 除菌による胃癌発生抑制効果は認めなかった。しかし、胃粘膜萎縮や腸上皮化生、異形成のない症例に絞ったサブ解析では、胃癌発生は有意に抑制された⁷⁹⁾。つまり、*H. pylori* 感染者に胃がんが発生しやすいことは明らかであるが、除菌しても、前がん病変が進展している場合はリスクを解除できないことも確かである。そのため、感染期間の短いうちに、つまり若年で除菌することが、胃がん予防の点からは有効であるといえる。スナネズミの発癌モデルでも早期の除菌により、胃がん発生抑制率が高まることも示されている⁸⁰⁾。著者らも胃底腺の morphogen である sonic hedgehog (Shh) の発現が、*H. pylori* 感染で低下すること³⁰⁾、マウスの壁細胞上の H₂ 受容体欠損でも同様の病態が発現すること⁸¹⁾を動物実験で証明し、ヒト胃粘膜では除菌後には Shh 発現が改善すること⁸²⁾を報告しているが、長期感染では、その回復率は低下することも捉えている。

さて、*H. pylori* 除菌治療におけるレジメンの基本的な考え方は、酸分泌抑制薬に加え抗菌薬を投与するという PPI-based triple therapy である⁸³⁾。酸分泌抑制薬が必要な理由は、抗菌薬が酸により抗菌活性を失うことを防ぐため、わが国で保険適用となっているレジメンは、プロトンポンプ阻害薬とアモキシシリン (amoxicillin: AMPC) とクラリスロマイシン (clarithromycin: CAM) の3剤を一週間投与する方法である。この PPI-based triple therapy は2剤併用療法などのほかの除菌治療よりも高除菌率を示す。

PPI+AMOX+CAM の三剤除菌療法による除菌成功率は約75-90%であるが、最近では CAM に対する耐性菌が増加している⁸⁴⁾。日本ヘリコバクター学会耐性菌サーベイランス委員会の報告でも、2002年度で18.9%、2003年度で21.2%、2004年度で27.7%、2005年度で29%と経年的な耐性率の上昇が認められる。

さて、この一次除菌のプロトコールで、除菌不成功の場合には、2007年8月より、PPI+AMOX+MET (メトロニダゾール) の三剤による二次除菌のプロトコール⁸⁵⁾が保険適用となった。MET は、従来、赤痢アメーバやトリコモナス原虫などの寄生虫の駆除に使用されて

きた薬剤である。副作用としては、頭痛、めまい、さらにはアンタビュース作用がある。また、催奇形性があるため、妊婦には禁忌である。メトロニダゾールはプロドラッグで、メトロニダゾール自体には抗菌活性はないが、拡散によって膜を通過し、菌体内に取り込まれ、菌体内で還元されて初めて活性型になる^{86, 87)}。また、ワーファリン内服患者に対し、メトロニダゾールを処方する際は注意が必要で、併用する場合はプロトンポンプ阻害剤のモニタリングが必要である。さらに、メトロニダゾールは嫌気菌であるジスルフィラム同様、アルデヒド脱水素酵素を阻害し、血中アセトアルデヒド濃度を上昇させるジスルフィラム様作用を持つ。その症状は腹部の痙攣、嘔吐、顔面紅潮等である。このため、メトロニダゾールの投与期間中は飲酒を絶対に避けなければならない。最近、著者らはメトロニダゾールを含むレジメンによる二次除菌前の尿素呼気試験の値 (pretreatment UBT 値)⁸⁸⁾ と、アモキシシリン及びメトロニダゾールの MIC 値の積から、eradication resistance index (ERI) を求め、カットオフ値を3に設定することで、感度 81.8%、特異度 93.8%で、ERI が二次除菌の成功率を予測することが可能であることを報告した⁸⁹⁾。

三次・四次除菌療法 (日本列島完全除菌をめざして)

最近、レボフロキサシンやガチフロキサシンなどのニューキノロンを除菌に応用する試みがある。ニューキノロンは、細菌の DNA gyrase 阻害作用により、DNA 複製障害を来すため、殺菌的に作用する。この場合、テオフィリンとの併用でテオフィリン血中濃度が上昇し重篤な不整脈を来す可能性や NSAIDs との併用で、痙攣発作を来す可能性があるため、これらの薬剤との併用は控えるべきである。また、副作用として皮疹、特に光線過敏症やめまいが起こることもあり、妊婦への投与は、催奇形性や関節形成障害などの可能性もあり禁忌である。著者らは、一次あるいは二次除菌に不成功であった患者からの分離菌で、ニューキノロン (フルオロキノロン系) の一つであるガチフロキサシンに対する薬剤感受性検査を施行し、43.6%がすでにガチフロキサシン耐性となっていることを報告している⁹⁰⁾。これは、本邦でのフルオロキノロン系抗生物質の広範な使用によるところが大きいと考えられる。一次耐性をみた Miyachi らのデータ⁹¹⁾でも、フルオロキノロン系抗生物質に対する一次耐性は 15.0%と、すでに高い。そこで、*H. pylori* 除菌にフルオロキノロン系抗生物質を使用する場合には、薬剤感受

性試験にて耐性を検討すべきであると思われるが、薬剤感受性試験は煩雑な検査であり、何日もかかり、全ての施設でできるわけではない。最近、著者らは、*H. pylori* の DNA gyrase をコードする遺伝子 *gyr A* の変異が薬剤感受性試験で検討したフルオロキノロン耐性の結果と有意に相関することを示し⁹⁰⁾、さらに、著者らは、細菌培養を要する薬剤感受性試験では全部で数週間かかっていたところを、*gyr A* の遺伝子変異を指標に約4時間でフルオロキノロン耐性を検出する方法を考案した⁹²⁾。フルオロキノロンを含む三次除菌療法の前には、可能な限り *gyr A* の遺伝子変異を検討するべきであると考えられる。

一方、上記のような、我が国における比較的高いフルオロキノロン耐性を考えた時、次の候補としての四次除菌レジメンの検討も必要であろう。最近、抗結核薬のリファンピシンと同じリファマイシン S の誘導体であるリファブチンを含むレジメンが有効な除菌率を示すという報告がある⁹³⁾。リファブチンの標的分子は、*rpoB* 遺伝子にコードされる DNA-指向性 RNA ポリメラーゼの β サブユニットであると報告されている⁹⁴⁾。残念ながら、現在、我が国ではリファブチンの使用は認可されていない。著者らは、*in vitro* で日本人から分離した *H. pylori* 株のリファブチンに対する MIC を検討した。その結果、慶應義塾大学病院での分離株 (一次あるいは二次除菌不成功株) 48 株は全て低 MIC 値を示したのに対し、肺結核症を含む慢性呼吸器感染症の多い、国立療養所南横浜病院からの分離株 (除菌歴なし) 46 株中 7 株に有意に高 MIC 値と *rpoB* 遺伝子の変異を認め⁹⁵⁾、とくに、この高 MIC 値とリファンピシンの服用歴に有意な相関を認め、肺結核症を含む慢性呼吸器感染症患者では、リファンピシンとの交差耐性の問題に留意すべきと考えられた。

除菌後の問題点

現在までに、頻りに議論されてきた問題であるが、*H. pylori* 除菌療法後に逆流性食道炎の発症についてはどう考えるべきか。また、*H. pylori* 感染を伴う逆流性食道炎は除菌療法により増悪するのだろうか。現時点の見解では、除菌療法と逆流性食道炎の関係については、症状増悪、不変、改善それぞれ異なる報告がある。つまり、多くの報告も含めて結果は一定ではなく、さらなる検討が必要であるが、従来から酸分泌に抑制的に働くと考えられていた *H. pylori* の除菌療法により逆流性食道炎が一様に増悪するとはいえない。最近、改訂された「EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン第2版」(胃潰瘍ガイ

ドラインの適用と評価に関する研究班 編, じほう社) においても、「胃潰瘍除菌治療後に逆流性食道炎または GERD (胃食道逆流症) 症状が現れるか、また増悪するかどうかは明らかでないので、除菌治療を妨げない」という見解となっている。このステートメントには、エビデンスはなく、グレードは C1, つまり、十分な科学的根拠がないが、行うことを考慮してもよいというものである。除菌後の酸分泌回復は、胃底腺の再生、特に壁細胞の再分化とも考えられ、生体にとっては好ましいイベントであるものの、酸分泌に対する防御機転が破綻した慢性萎縮性胃炎では、突然の酸分泌復活は、一時的には過剰であり、攻撃因子として作用する可能性もあらうと思われる。

おわりに

さて、胃・十二指腸潰瘍以外の疾患における *H. pylori* との関連性や除菌効果を示した数多くの報告もあり^{96, 97)}、除菌治療の適応拡大についても積極的に議論すべき段階にきている。ところで、*H. pylori* 感染に関連する疾患を、「感染症」という面から考えると、それぞれの表現型としての疾患は、菌種及び宿主のバリエーションによることは当然である。この点から、本菌関連疾患を大きく「*H. pylori* 感染症」と扱うことも可能であろう。一方で、我が国は「胃がん大国」であり、毎年約 5 万人が胃がんで死亡し、10 万人以上が胃がんに罹患し治療されている現実がある⁷⁶⁾。Marshall 博士 (西オーストラリア大学微生物学教授、2007 年より慶應義塾大学医学部客員教授) は、*H. pylori* の診断と治療に関する日本のコンセンサス会議で「Will Japan become the first *H. pylori* free country?」という講演をされたが、世界の本領域の診療を先導すべく、大胆な挑戦も必要と考えている。Marshall 博士は、2007 年 7 月の第 13 回国際粘膜免疫学会 (ICMI; 日比紀文会長) での特別講演の際に、再度、慶應義塾大学医学部を訪問され (図 6)、塾医学部学生からのインタビュー (慶應医学部新聞) で、医科学におけるフロンティア精神の重要性を強調されたことは記憶に新しい。

謝 辞

本稿は、「北島賞」受賞に際し慶應医学会より推薦を受け、執筆させていただいたものです。この度、三四会より伝統ある「北島賞」を賜り、ご推薦いただきました日比紀文教授をはじめ、ご指導を賜った多くの諸先輩方



図 6 2007 年 7 月に、Marshall 教授が 4 度目の訪問された慶應義塾大学医学部総合医科学研究センターリサーチパーク Type J 上部消化管疾患研究室 (4N9) にてグループメンバー (後列左から: 大野, 斎藤, 津川, 中川, 菅井, 高橋, 鈴木; 前列左から: 筆者, Dr. Marshall) と

とこれまでの研究にご協力いただいた諸兄に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Suzuki H, Hibi T, and Marshall BJ. *Helicobacter pylori*: present status and future prospects in Japan. *J Gastroenterol*, 42: 1-15, 2007.
- 2) Warren JR and Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*, i: 1273-1275, 1983.
- 3) Terano A. [History of peptic ulcer research]. *Nippon Rinsho*, 60 Suppl 2: 5-12, 2002.
- 4) Goodwin CS and Armstrong JA. Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 9: 1-13, 1990.
- 5) Goodwin CS, McCulloch RK, Armstrong JA, and Wee SH. Unusual cellular fatty acids and distinctive ultrastructure in a new spiral bacterium (*Campylobacter pyloridis*) from the human gastric mucosa. *J Med Microbiol*, 19: 257-267, 1985.
- 6) Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, and Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aust*, 142: 436-439, 1985.
- 7) Morris A and Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol*, 82: 192-199, 1987.
- 8) Hirayama F, Takagi S, Kusuhara H, Iwao E, Yokoyama Y, and Ikeda Y. Induction of gastric ulcer and intestinal metaplasia in Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol*, 31: 755-757, 1996.
- 9) Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, and Nakao M. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer

- in Mongolian gerbils. *Gastroenterology*, 115 : 642-648, 1998.
- 10) Honda S, Fujioka T, Tokieda M, Satoh R, Nishizono A, and Nasu M. Development of *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils. *Cancer Res*, 58 : 4255-4259, 1998.
 - 11) Tatematsu M, Yamamoto M, Shimizu N, Yoshikawa A, Fukami H, Kaminishi M, Oohara T, Sugiyama A, and Ikeno T. Induction of glandular stomach cancers in *Helicobacter pylori*-sensitive Mongolian gerbils treated with N-methyl-N-nitrosourea and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in drinking water. *Jpn J Cancer Res*, 89 : 97-104, 1998.
 - 12) Sugiyama A, Maruta F, Ikeno T, Ishida K, Kawasaki S, Katsuyama T, Shimizu N, and Tatematsu M. *Helicobacter pylori* infection enhances N-methyl-N-nitrosourea-induced stomach carcinogenesis in the Mongolian gerbil. *Cancer Res*, 58 : 2067-2069, 1998.
 - 13) Suzuki H, Miura S, Suzuki M, Terada S, Nakamura M, and Tsuchiya M. Gastric mucosal injury : microcirculation and *Helicobacter pylori*. *Keio J Med*, 43 : 1-8, 1994.
 - 14) Suzuki H, Mori M, Seto K, Miyazawa M, Kai A, Suematsu M, Yoneta T, Miura S, and Ishii H. Polaprezinc attenuates the *H. pylori*-induced gastric mucosal leukocyte activation in Mongolian gerbils. • a study using intravital videomicroscopy-. *Aliment Pharmacol Ther*, 15 : 715-725, 2001.
 - 15) Suzuki H, Miura S, Imaeda H, Suzuki M, Han J-Y, Mori M, Fukumura D, Tsuchiya M, and Ishii H. Enhanced levels of chemiluminescence and platelet activating factor in urease positive gastric ulcers. *Free Rad Biol Med*, 20 : 449-454, 1996.
 - 16) Suzuki H, Mori M, Seto K, Kai A, Kawaguchi C, Suzuki M, Suematsu M, Yoneta T, Miura S, and Ishii H. *H. pylori*-associated gastric pro- and anti-oxidant formation in Mongolian gerbils. *Free Radic Biol Med*, 26 : 679-684, 1999.
 - 17) Suzuki H, Mori M, Seto K, Nagahashi S, Kawaguchi C, Kai A, Akiba Y, Suzuki M, Suematsu M, Miura S, and Ishii H. Ethanol intake preceding *Helicobacter pylori* inoculation promotes gastric mucosal inflammation in Mongolian gerbils. *J Gastroenterol Hepatol*, 14 : 1062-1069, 1999.
 - 18) Matsumoto M, Yokoyama H, Shiraishi H, Suzuki H, Kato S, Miura S, and Ishii H. Alcohol dehydrogenase activities in the human gastric mucosa : effects of *Helicobacter pylori* infection, sex, age, and the part of the stomach. *Alcohol Clin Exp Res*, 25 : 29S-34S, 2001.
 - 19) Matsumoto M, Yokoyama H, Suzuki H, Shiraishi-Yokoyama H, and Hibi T. Retinoic acid formation from retinol in the human gastric mucosa : role of class IV alcohol dehydrogenase and its relevance to morphological changes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 289 : G429-433, 2005.
 - 20) Suzuki H, Masaoka T, Hosoda H, Ota T, Minegishi Y, Nomura S, Kangawa K, and Ishii H. *Helicobacter pylori* infection modifies gastric and plasma ghrelin dynamics in Mongolian gerbils. *Gut*, 53 : 187-194, 2004.
 - 21) Suzuki H, Masaoka T, Hosoda H, Nomura S, Ohara T, Kangawa K, Ishii H, and Hibi T. Plasma ghrelin concentration correlates with the levels of serum pepsinogen I and pepsinogen I/II ratio—a possible novel and non-invasive marker for gastric atrophy. *Hepatogastroenterology*, 51 : 1249-1254, 2004.
 - 22) Masaoka T, Suzuki H, Imaeda H, Hosoda H, Ohara T, Morishita T, Ishii H, Kangawa K, and Hibi T. Long-term strict monitoring of plasma ghrelin and other serological markers of gastric diseases after *Helicobacter pylori* eradication. *Hepatogastroenterology*, 52 : 1-4, 2005.
 - 23) Fukuhara S, Suzuki H, Masaoka T, Arakawa M, Hosoda H, Minegishi Y, Kangawa K, Ishii H, Kitajima M, and Hibi T. Enhanced Ghrelin Secretion in Rats with Cysteamine-induced Duodenal Ulcers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 289(1) : G138-G145, 2005.
 - 24) Abiko Y, Suzuki H, Masaoka T, Nomura S, Kurabayashi K, Hosoda H, Kangawa K, and Hibi T. Enhanced plasma ghrelin levels in *Helicobacter pylori*-colonized, interleukin-1-receptor type 1-homozygous knockout (IL-1R1^{-/-}) mice. *World J Gastroenterol*, 11 : 4148-4153, 2005.
 - 25) Suzuki H, Masaoka T, Nomoto Y, Hosoda H, Mori M, Nishizawa T, Minegishi Y, Kangawa K, and Hibi T. Increased levels of plasma ghrelin in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther Symp Ser*, 2 : 120-126, 2006.
 - 26) Nishizawa T, Suzuki H, Masaoka T, Nomoto Y, Minegishi Y, Hosoda H, Mori M, Ohara T, Morishita T, Kangawa K, and Hibi T. Emotional stress enhanced ghrelin secretion from the stomach. *J Clin Biochem Nutr*, 38 : 33-37, 2006.
 - 27) Nishizawa T, Suzuki H, Nomoto Y, Masaoka T, Hosoda H, Mori M, Ohara T, Morishita T, Kangawa K, and Hibi T. Enhanced plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther symp ser*, 1, 2006.
 - 28) Mori M, Suzuki H, Masaoka T, Imaeda H, Nomoto Y, Hosoda H, Nishizawa T, Kangawa K, and Hibi T. Intravenous ghrelin administration enhances gastric acid secretion - evaluation using wireless pH capsule. *Aliment Pharmacol Ther Symp Ser*, 2 : 96-103, 2006.
 - 29) Arakawa M, Suzuki H, Minegishi Y, Fukushima Y, Masaoka T, Ishikawa T, Hosoda H, Kangawa K, and Hibi T. Enhanced ghrelin expression and subsequent acid secretion in mice with genetic H2-receptor knockout. *J Gastroenterol*, 42 : 711-718, 2007.
 - 30) Suzuki H, Minegishi Y, Nomoto Y, Ota T, Masaoka T,

- van den Brink GR, and Hibi T. Down-regulation of a morphogen (sonic hedgehog) gradient in the gastric epithelium of *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils. *J Pathol*, 206 : 186-197, 2005.
- 31) Suematsu M, Suzuki H, Ishii H, Kato S, Hamamatsu H, Miura S, and Tsuchiya M. Topographic dissociation between mitochondrial dysfunction and cell death during low-flow hypoxia in perfused rat liver visualized by dual-color digital microfluorography. *Lab Invest*, 67 : 434-442, 1992.
 - 32) Suematsu M, Suzuki H, Ishii H, Kato S, Yanagisawa T, Asako H, Suzuki M, and Tsuchiya M. Early midzonal oxidative stress preceding cell death in hypoperfused rat liver. *Gastroenterology*, 103 : 994-1001, 1992.
 - 33) Suzuki H, Suematsu M, Ishii H, Kato S, Miki H, Mori M, Ishimura Y, Nishino T, and Tsuchiya M. Prostaglandin E1 abrogates early reductive stress and zone-specific paradoxical oxidative injury in hypoperfused rat liver. *J Clin Invest*, 93 : 155-164, 1994.
 - 34) Suzuki H, Suematsu M, Miura S, Asako H, Kurose I, Ishii H, Houzawa S, and Tsuchiya M. Xanthine oxidase-mediated intracellular oxidative stress in response to cerulein in rat pancreatic acinar cells. *Pancreas*, 8 : 465-470, 1993.
 - 35) Suzuki H, Suematsu M, Miura S, Liu YY, Watanabe K, Tsurufuji S, Miyasaka M, and Tsuchiya M. Rat CINC/gro : a novel mediator for locomotive and secretagogue activation of neutrophils in vivo. *J Leukoc Biol*, 55 : 652-657, 1994.
 - 36) Suzuki H, Hibi T, Oda M, Hosoda Y, Mori M, Miura S, Tanaka S, Watanabe M, and Tsuchiya M. Sulfhydryl blocker-induced colitis in the rat : immunological changes in thymus gland and colonic mucosa. *J Gastroenterol Hepatol*, 9 : 544-550, 1994.
 - 37) Suzuki M, Miura S, Suematsu M, Fukumura D, Kurose I, Suzuki H, Kai A, Kudoh Y, and Tsuchiya M. *Helicobacter pylori*-associated ammonia production enhances neutrophil-dependent gastric mucosal cell injury. *Am J Physiol*, 263 : G719-G725, 1992.
 - 38) Suzuki H, Schmid-Schoenbein GW, Suematsu M, DeLano FA, Forrest MJ, Miyasaka M, and Zweifach BW. Impaired leukocyte-endothelial cell interaction in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 24 : 719-727, 1994.
 - 39) Suzuki H, DeLano FA, Parks DA, Jamshidi N, Granger DN, Ishii H, Suematsu M, Zweifach BW, and Schmid-Schoenbein GW. Xanthine oxidase activity associated with arterial blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95 : 4754-4759, 1998.
 - 40) Suzuki H, Swei A, Zweifach BW, and Schmid-Schoenbein GW. In vivo evidence for microvascular oxidative stress in spontaneously hypertensive rats - Hydroethidine microfluorography -. *Hypertension*, 25 : 1083-1089, 1995.
 - 41) Suzuki H, Zweifach BW, and Schmid-Schoenbein GW. Dependence of elevated mesenteric arteriolar tone on glucocorticoids in spontaneously hypertensive rats. *Int J Microcirc*, 15 : 309-315, 1995.
 - 42) Suzuki H, Zweifach BW, Forrest MJ, and Schmid-Schoenbein GW. Modification of leukocyte adhesion in spontaneously hypertensive rats by adrenal corticosteroids. *J Leukoc Biol*, 57 : 20-26, 1995.
 - 43) Suzuki H, Zweifach BW, and Schmid-Schoenbein GW. Vasodilator response of mesenteric arterioles to histamine in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 26 : 397-400, 1995.
 - 44) Suzuki H, Poole DC, Zweifach BW, and Schmid-Schoenbein GW. Temporal correlation between maximum tetanic force and cell death in postischemic rat skeletal muscle. *J Clin Invest*, 96 : 2892-2897, 1995.
 - 45) Suzuki H, Zweifach BW, and Schmid-Schoenbein GW. Glucocorticoid modulates vasodilator response of mesenteric arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 27 : 114-118, 1996.
 - 46) Suematsu M, Suzuki H, Tamatani T, Iigou Y, DeLano FA, Miyasaka M, Forrest MJ, Kannagi R, Zweifach BW, Ishimura Y, and Schmid-Schoenbein GW. Impairment of selectin-mediated leukocyte adhesion to venular endothelium in spontaneously hypertensive rats. *J Clin Invest*, 96 : 2009-2016, 1995.
 - 47) Kosaki K, Suzuki H, Schmid-Schoenbein GW, Nelson TR, and Jones KL. Parametric imaging of the chick embryonic cardiovascular system : a novel functional measure. *Pediatr Res*, 41 : 451-456, 1997.
 - 48) Suzuki H, Miyazawa M, Nagahashi S, Sato M, Bessho M, Nagata H, Miura S, and Ishii H. Rabeprazole treatment attenuated *Helicobacter pylori*-associated gastric mucosal lesion formation in Mongolian gerbils. *J Gastroenterol Hepatol*, 18 : 787-795, 2003.
 - 49) Suzuki M, Suzuki H, Masaoka T, Tanaka S, Suzuki K, and Ishii H. *Helicobacter pylori* eradication treatment modulates epithelial cell proliferation and tissue content of hepatocyte growth factor in the gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther*, 20 Suppl 1 : 158-164, 2004.
 - 50) Mori M, Suzuki H, Suzuki M, Kai A, Miura S, and Ishii H. Catalase and superoxide dismutase secreted from *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, 2 : 100-105, 1997.
 - 51) Suzuki M, Mori M, Miyayama A, Iwai N, Tsunematsu N, Oonuki M, Suzuki H, Hibi T, and Ishii H. Enhancement of neutrophil infiltration in the corpus after failure of *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Gastroenterol*, 25 Suppl 1 : S222-228, 1997.
 - 52) Suzuki H, Suzuki M, Mori M, Kitahora T, Yokoyama H, Miura S, Hibi T, and Ishii H. Augmented levels of gastric mucosal leukocyte activation by infection with cagA gene positive-*Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol*, 13 : 294-300, 1998.
 - 53) Suzuki H, Mori M, Sakaguchi AA, Suzuki M, Miura S,

- and Ishii H. Enhanced levels of C-X-C chemokine, human GRO α , in *H. pylori*-associated gastric disease. *J Gastroenterol Hepatol*, 13 : 516-520, 1998.
- 54) Suzuki H, Mori M, Kai A, Suzuki M, Suematsu M, Miura S, and Ishii H. Effect of rebamipide on *H. pylori*-associated gastric mucosal injury in Mongolian gerbils. *Dig Dis Sci*, 43 : 181S-187S, 1998.
- 55) Suzuki M, Mori M, Fukumura D, Suzuki H, Miura S, and Ishii H. Omeprazole attenuates neutrophil-endothelial cell adhesive interaction induced by extracts of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol*, 14 : 27-31, 1999.
- 56) Sakaguchi AA, Miura S, Takeuchi T, Hokari R, Mizumori M, Yoshida H, Higuchi H, Mori M, Kimura H, Suzuki H, and Ishii H. Increased expression of inducible nitric oxide synthase and peroxynitrite in *Helicobacter pylori* gastric ulcer. *Free Radic Biol Med*, 27 : 781-789, 1999.
- 57) Suzuki H, Nomura S, Masaoka T, Goshima H, Kamata N, Kodama Y, Ishii H, Kitajima M, Nomoto K, and Hibi T. Effect of dietary anti-*Helicobacter pylori*-urease immunoglobulin Y on *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 20 Suppl 1 : 185-192, 2004.
- 58) Nomura S, Suzuki H, Masaoka T, Kurabayashi K, Ishii H, Kitajima M, Nomoto K, and Hibi T. Effect of dietary anti-urease immunoglobulin Y on *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils. *Helicobacter*, 10 : 43-52, 2005.
- 59) Suzuki H, Mori M, Suzuki M, Sakurai K, Miura S, and Ishii H. Extensive DNA damage induced by monochloramine in gastric cells. *Cancer Lett*, 115 : 243-248, 1997.
- 60) Suzuki H, Seto K, Mori M, Suzuki M, Miura S, and Ishii H. Monochloramine induced DNA fragmentation in gastric cell line MKN45. *Am J Physiol*, 275 : G712-716, 1998.
- 61) Suzuki H, Mori M, Seto K, Nagahashi S, Kawaguchi C, Morita H, Suzuki M, Miura S, Yoneta T, and Ishii H. Polaprezinc, a gastroprotective agent : attenuation of monochloramine-evoked gastric DNA fragmentation. *J Gastroenterol*, 34 Suppl. 11 : 43-46, 1999.
- 62) Suzuki H and Ishii H. Role of apoptosis in *Helicobacter pylori*-associated gastric mucosal injury. *J Gastroenterol Hepatol*, 15 Suppl : D46-54, 2000.
- 63) Suzuki H, Mori M, Seto K, Shibata F, Nagahashi S, Kawaguchi C, Suzuki M, Matsui H, Watanabe K, Miura S, and Ishii H. Rat CXC chemokine (GRO/CINC-1) paradoxically stimulates the growth of rat gastric epithelial cells. *Aliment Pharmacol Ther*, 14 (Suppl. 1) : 94-100, 2000.
- 64) Bizzozero G. Ueber die schlauchformigen dursen des magen-darmkanals und die beziehungen ihres epithels zu dem obertflachenepithel der schleimhaut. *Arch fur Mikr Anat*, 42 : 82-152, 1893.
- 65) Kasai K. and Kobayashi R. The stomach spirochete occurring in mammals. *J Parasitol*, 6 : 1-10, 1919.
- 66) Saito K. Introductory remark of Dr. Rokuzo Kobayashi's achievements. *Keio J Med*, 51 : 2-3, 2002.
- 67) Axon ATR. Eradication of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol*, 31 : 47-53, 1996.
- 68) Kimura K. Special remark : a portrait of Dr. Rokuzo Kobayashi. *Keio J Med*, 51 Suppl 2 : 4-5, 2002.
- 69) Palmer ED. Investigation of the gastric mucosal spirochetes of the human. *Gastroenterology*, 27 : 218-220, 1954.
- 70) Suzuki H, Masaoka T, Miyazawa M, Suzuki M, Miura S, and Ishii H. Gastric mucosal response to *Helicobacter pylori*. *Keio J Med*, 51 : 40-44, 2002.
- 71) Marshall B. Gastric spirochaetes : 100 years of discovery before and after Kobayashi. *Keio J Med*, 51 Suppl 2 : 33-37, 2002.
- 72) Suzuki H, Nishizawa T, and Hibi T. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and the introduction of the Rome III classification. *J Gastroenterol*, 41 : 513-523, 2006.
- 73) Suzuki H, Masaoka T, Sakai G, Ishii H, and Hibi T. Improvement of gastrointestinal quality of life scores in cases of *Helicobacter pylori*-positive functional dyspepsia after successful eradication therapy. *J Gastroenterol Hepatol*, 20 : 1652-1660, 2005.
- 74) Nakamura T, Inagaki H, Seto M, and Nakamura S. Gastric low-grade B-cell MALT lymphoma : treatment, response, and genetic alteration. *J Gastroenterol*, 38 : 921-929, 2003.
- 75) Suzuki H, Saito Y, Nishizawa T, Iwasaki E, Imaeda H, and Hibi T. Overexpression of microRNA-142 and -155 in API2-MALT1-positive gastric low-grade MALT lymphoma. *Gastroenterology (abstract)*, 2008 (in press).
- 76) Suzuki H, Nishizawa T, Masaoka T, Mori M, Iwasaki E, Tsuchimoto K, and Hibi T. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *JMAJ*, 48 : 497-504, 2005.
- 77) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, and Kuipers EJ. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection : the Maastricht III Consensus Report. *Gut*, 56 : 772-781, 2007.
- 78) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, and Schlemper RJ. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*, 345 : 784-789, 2001.
- 79) Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, Lai KC, Hu WH, Yuen ST, Leung SY, Fong DY, Ho J, and Ching CK. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China : a randomized controlled trial. *JAMA*, 291 : 187-194, 2004.
- 80) Nozaki K, Shimizu N, Ikehara Y, Inoue M, Tsukamoto T, Inada K, Tanaka H, Kumagai T, Kaminishi M, and

- Tatematsu M. Effect of early eradication on *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Sci*, 94 : 235-239, 2003.
- 81) Minegishi Y, Suzuki H, Arakawa M, Fukushima Y, Masaoka T, Ishikawa T, Wright NA, and Hibi T. Reduced Shh expression in TFF 2-overexpressing lesions of the gastric fundus under hypochlorhydric conditions. *J Pathol*, 213 : 161-169, 2007.
- 82) Nishizawa T, Suzuki H, Masaoka T, Minegishi Y, Iwasaki E, and Hibi T. *Helicobacter pylori* eradication restored sonic hedgehog expression in the stomach. *Hepatogastroenterology*, 54 : 697-700, 2007.
- 83) Suzuki H, Masaoka T, Nomura S, Hoshino Y, Kurabayashi K, Minegishi Y, Suzuki M, and Ishii H. Current consensus on the diagnosis and treatment of *H. pylori*-associated gastroduodenal disease. *Keio J Med*, 52 : 163-173, 2003.
- 84) Kaneko F, Suzuki H, Hasegawa N, Kurabayashi K, Saito H, Otani S, Nakamizo H, Kawata K, Miyairi M, Ishii K, and Ishii H. High prevalence rate of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin during long-term multiple antibiotic therapy for chronic respiratory disease caused by non-tuberculous mycobacteria. *Aliment Pharmacol Ther*, 20 Suppl 1 : 62-67, 2004.
- 85) Matsuhisa T, Kawai T, Masaoka T, Suzuki H, Ito M, Kawamura Y, Tokunaga K, Suzuki M, Mine T, Takahashi S, and Sakaki N. Efficacy of metronidazole as second-line drug for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in the Japanese population : a multicenter study in the Tokyo Metropolitan Area. *Helicobacter*, 11 : 152-158, 2006.
- 86) Masaoka T, Suzuki H, Kurabayashi K, Kamiya AG, and Ishii H. Second-line treatment of *Helicobacter pylori* infection after dilution agar methods and PCR-RFLP analysis. *Aliment Pharm Ther*, 20 : 68-73, 2004.
- 87) Masaoka T, Suzuki H, Kurabayashi K, Nomoto Y, Nishizawa T, Mori M, and Hibi T. Could frameshift mutations in the *frxA* and *rdxA* genes of *Helicobacter pylori* be a marker for metronidazole resistance? *Aliment Pharm Ther* 24 Suppl 4 : 81-87, 2006.
- 88) Suzuki M, Kitahora T, Nagahashi S, Suzuki H, Mori M, Hibi T, and Ishii H. Gastric urease activity is inversely associated with the success of treatment for *Helicobacter pylori* : effect of sofalcone. *J Clin Gastroenterol*, 27 Suppl 1 : S183-186, 1998.
- 89) Nishizawa T, Suzuki H, Masaoka T, Iwasaki E, and Hibi T. A new eradication resistance index as a predictor of metronidazole-containing second-line treatment of *H. pylori*. *Digestion*, 76 : 215-220, 2007.
- 90) Nishizawa T, Suzuki H, Kurabayashi K, Masaoka T, Muraoka H, Mori M, Iwasaki E, Kobayashi I, and Hibi T. Gatifloxacin resistance and mutations in *gyrA* after unsuccessful *Helicobacter pylori* eradication in Japan. *Antimicrob Agents Chemother*, 50 : 1538-1540, 2006.
- 91) Miyachi H, Miki I, Aoyama N, Shirasaka D, Matsumoto Y, Toyoda M, Mitani T, Morita Y, Tamura T, Kinoshita S, Okano Y, Kumagai S, and Kasuga M. Primary levofloxacin resistance and *gyrA/B* mutations among *Helicobacter pylori* in Japan. *Helicobacter*, 11 : 243-249, 2006.
- 92) Nishizawa T, Suzuki H, Umezawa A, Muraoka H, Iwasaki E, Masaoka T, Kobayashi I, and Hibi T. Rapid detection of point mutations conferring resistance to fluoroquinolone in *gyrA* of *Helicobacter pylori* by allele-specific PCR. *J Clin Microbiol*, 45 : 303-305, 2007.
- 93) Bock H, Koop H, Lehn N, and Heep M. Rifabutin-based triple therapy after failure of *Helicobacter pylori* eradication treatment : preliminary experience. *J Clin Gastroenterol*, 31 : 222-225, 2000.
- 94) Heep M, Beck D, Bayerdorffer E, and Lehn N. Rifampin and rifabutin resistance mechanism in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother*, 43 : 1497-1499, 1999.
- 95) Suzuki S, Suzuki H, Nishizawa T, Kaneko F, Saito Y, Ootani S, Muraoka H, Kobayashi I, Miyairi M, and Hibi T. Rifabutin resistance of *H. pylori* isolated from Japanese patients. *Gastroenterology (abstract) 2008* (in press).
- 96) Asahi A, Kuwana M, Suzuki H, Hibi T, Kawakami Y, and Ikeda Y. Effects of a *Helicobacter pylori* eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*, 91 : 1436-1437, 2006.
- 97) Suzuki H, Marshall BJ, and Hibi T. Overview : *Helicobacter pylori* and extragastric disease. *Int J Hematol*, 84 : 291-300, 2006.

受賞記念講座 (三四会奨励賞)

神経変性と小胞体ストレス

新規小胞体ストレス関連疾患, Seipinopathy の神経変性分子機構

Neurodegeneration and endoplasmic reticulum stress:

Molecular pathogenesis of a novel endoplasmic reticulum stress-related disease, Seipinopathy

慶應義塾大学医学部神経内科

いとう だいすけ
伊東 大介

Department of Neurology, School of Medicine, Keio University

Daisuke Ito, MD, PhD

ABSTRACT

In 2004, heterozygous mutations (N88S, S90L) in the Seipin/BSCL2 gene were identified in two autosomal dominant motor neuron diseases, distal hereditary motor neuropathy type V and Silver syndrome. Recent phenotype analyses of the N88S and S90L mutations have revealed a wide spectrum of seipin-related motor neuron diseases, including Silver syndrome, distal hereditary motor neuropathy type V, variants of Charcot-Marie-Tooth disease type 2, and spastic paraplegia; therefore, we propose that seipin-related motor neuron diseases should be referred to collectively as "seipinopathies".

Seipin is a transmembrane protein that is localized in the endoplasmic reticulum (ER). Interestingly, the N88S and S90L mutations both disturb the N-glycosylation motif, suggesting that improper glycosylation of seipin is closely associated with the pathogenesis of motor neuron diseases. Our recent study demonstrated that the mutations enhance ubiquitination and degradation by ubiquitin-proteasome system, and mutants appear to be improperly folded, resulting in their accumulation in the ER. Furthermore, expression of mutant seipin in cultured cells activates ER stress signaling pathway, unfolded protein response, and induces ER stress-mediated apoptosis. Our findings suggest that seipin-related motor neuron diseases, seipinopathies are novel conformational diseases, and we propose that the pathological process of these diseases is tightly associated with ER stress. Although further studies are needed to elucidate the molecular pathogenesis of motor neuron diseases including seipin-related diseases, we could hope that control of ER stress will delay or prevent neurodegeneration in motor neuron diseases.

Key Words : Endoplasmic reticulum stress, Motor neuron disease, Ubiquitin, Proteasome, Lipodystrophy

1. はじめに

神経変性疾患は、神経内科学の中でもっとも大きな存在をしめる疾患群の一つである。その障害は神経系に局限しているにもかかわらず、きわめて複雑、多岐にわたる疾患で構成される。確実に慢性に進行し、依然、難治性で予後不良なものがほとんどである。Raymond D. Adams & Maurice Victorによれば、その特徴として、(1) 神経系は正常に発達、機能した後、加齢とともにその障害が慢性に進行する。(2) 中枢神経系の中で、ある系統が選択的に障害される。(3) 遺伝性のものが含まれる。(4) 原因不明である、と述べられている¹⁾。90年代に入り、ゲノム解析の手法の躍進とともに、遺伝性神経変性疾患の解析が進み、神経変性に関与する原因遺伝子が次々に同定されてきた。しかし、その原因遺伝子は、変性過程が起こる以前、発生初期より発現しているものが多く、その分布も変性部位に局限しておらず、中枢神経以外の組織を含めユビキタスに存在するものがある。つまり、原因遺伝子の発現は変性過程の時期、部位とも一致しないものがほとんどであることがわかった。

生化学、分子生物学を subspecialty に持つ多くの神経内科医は、上述した(1) 加齢とともに進行性で(2) 系統的な変性をおこす分子メカニズムという2つの特徴の中に、神経変性疾患を克服する鍵があるのではないかと考えている。

ここ10年の間に、神経病理学に生化学、分子生物学を導入したアプローチによりほとんどの神経変性疾患では、それぞれ特異的な蛋白質が、脳神経内に凝集、蓄積していることがわかってきた。したがって、蛋白質品質管理の破綻が、神経変性メカニズムで起こる共通な現象として注目され始めた^{2,4)}。

私はこれまでに、蛋白質品質管理機能の一つを担い、種を超えて保存されたシグナル伝達機構をもつ細胞内小器官である小胞体に注目し検討を加えてきた。その過程で、常染色体優性遺伝形式をとる家族性運動ニューロン疾患、Seipinopathy が新規の小胞体ストレス関連疾患であることを見出した^{5,6)}。本論文では、Seipinopathy の臨床的特徴とその神経変性分子機構に関して我々の検討を含め考察する。

2. 小胞体ストレスでのシグナル伝達機構

小胞体 (ER: endoplasmic reticulum) は、分泌蛋白質や膜蛋白質などの翻訳、糖鎖などの修飾を行う細胞

内小器官である。さらに、小胞体内のシャペロン (例えば、Bip, calnexin, calreticulin など) の作用により正常な折りたたみ (フォールド) すなわち立体構造を形成し、ゴルジ体そして細胞膜へ輸送されるか、もしくは細胞外に分泌される。糖鎖修飾を阻害する薬剤 (tunicamycin) や DTT などの還元剤の投与、カルシウムホメオスタシスの破綻、変異タンパク質の過剰発現、低酸素負荷などのストレスは、折りたたみが不完全なタンパク質 (unfolded protein) の小胞体内蓄積を引き起こす⁷⁻¹¹⁾。これらのストレス (以下、小胞体ストレス) に対して、小胞体は unfolded protein response (UPR) と呼ばれるシグナル伝達をとおして、防御機構を作動させる。一方、小胞体ストレスが過度で持続する場合、アポトーシスが誘導されることが知られている。近年、小胞体ストレスが、アルツハイマー病やパーキンソン病や脳虚血をはじめとする多くの神経変性疾患の病態に深くかかわっていることがわかってきている^{7, 12-20)}。

小胞体内に異常蛋白質が蓄積すると IRE, PERK (PKR-like ER kinase), ATF6 といった3つのトランスデューサーが活性化する⁹⁾。種をこえて保存されているトランスデューサーである IRE は、リボヌクレアーゼ活性を持ち、小胞体ストレス時に活性化し、転写因子 XBP-1 のスプライシングを誘導、活性化し、UPR 関連遺伝子の誘導を導く。UPR 関連遺伝子には、シャペロンや蛋白輸送、分解を担う遺伝子が含まれ、異常蛋白質の除去を促す。また、リボヌクレアーゼ活性により、mRNA を分解し、新規蛋白質の翻訳を抑制し、unfolded protein のさらなる蓄積を防ぐ⁷⁻¹¹⁾。PERK は小胞体膜上に局在するカイネースであり、小胞体ストレス時にホモダイマーを形成、活性化し、eukaryotic initiation factor 2 (eIF α) をリン酸化する。eIF α はタンパク質の翻訳に直接かかわる分子であり、リン酸化されることにより新規翻訳が著しく抑制されることとなる (translational attenuation)。これにより、更なる unfolded protein の蓄積することを防ぐこととなる²¹⁾。興味深いことに、リン酸化 eIF α は、一方では転写因子 ATF4 の翻訳をむしろ活性化させ、後述する UPR 関連遺伝子の発現に関与する。ATF6 は、小胞体内に存在する転写因子であるが、小胞体ストレスではゴルジ体に輸送され、そこで site 1 protease もしくは site 2 protease により cleavage を受け、核に移動し UPR 関連遺伝子の発現に関与する。これら3つの経路は互いにクロストークしながら小胞体ストレスに関連した遺伝子群の発現に関与する。

unfolded protein の蓄積が過剰もしくは代償不可能だと、細胞死シグナルが誘導される。このシグナル伝達

にかかわる分子は多岐にわたり、複雑な経路を形成していることが報告されている。IRE は、TRAF2 を介し、activate apoptosis-signaling kinase 1 (ASK1) を活性化する^{10, 19)}。ASK1 は JNK をリン酸化し、結果として proapoptotic protein, Bim を活性化し細胞死を誘導する²²⁾。また、小胞体ストレスに特異的に関与する caspase も同定されている。小胞体に局在する caspase-4/12 (ヒトでは、caspase-4 であり、マウスでは caspase-12 が報告されている。) は、小胞体ストレス時に、calpain を介して proteolysis を受けアポトーシスを誘導する²³⁾。

一方、通常のアポトーシスの経路も関与していることが報告されている。小胞体ストレスにより、小胞体に局在する BH3 only protein, Bak/Bax の構造変化が引き起こされ、小胞体から Ca^{2+} が細胞質へ流失し、ミトコンドリアの膜電位に作用し、チトクローム c の放出を促して、通常のアポトーシスの経路を活性化する^{22, 24)}。

上述の UPR に誘導される遺伝子の中で、アポトーシスを導く分子も同定されている。小胞体ストレスのマーカーとして古くから知られている転写因子 CHOP は、アポトーシスを誘導すると考えられている。CHOP の強制発現系では Bcl-2 を介したアポトーシスが誘導され、CHOP ノックアウトマウスでは、tunicamycin (N-glycosylation 阻害剤で、小胞体ストレスを誘導する薬剤) に対する腎組織での脆弱性をしめす^{25, 26)}。さらに、CHOP は、Bcl2 の発現を低下させる一方、ERO1 (小胞体オキシダーゼ) の発現を誘導し oxygen stress を引き起こすと報告されている²⁷⁾。

3. Seipin 関連運動ニューロン疾患 (Seipinopathy)

Silver 症候群は、1966 年、英国の神経内科医 J. R. Silver により、上肢末梢の筋萎縮を伴う遺伝性痙性対麻痺としてはじめて報告された²⁸⁾。2001 年に、Patel らは本疾患の遺伝子座が 11q12-q14 に存在することを報告し、同疾患を複合型遺伝性痙性対麻痺の Spastic paraplegia 17 (SPG17) と分類した²⁹⁾。一方、遺伝性ポリニューロパチーの一型、distal Hereditary Motor Neuropathy Type V (dHMN-V) の中には、Silver 症候群と酷似した臨床像の患者が一部含まれる家系が存在することが報告されていた。オーストリアのグループは、この家系が SPG17 locus 11q12-q14 と連鎖することを見出し³⁰⁾、さらに、2004 年、ヨーロッパとブラジルの 19 家系の dHMN-V と Silver 症候群で、seipin/

BSCL2 遺伝子の変異 (N88S, S90L) を同定した³¹⁾。興味深いことに、N88S, S90L とともに、それぞれ dHMN-V と Silver 症候群を引き起こし、表現型の差異は認めていない。その後の臨床症状の検討により、同一変異、同一家系内でも、表現型は幅広く dHMN-V, Silver 症候群, CMT, 痙性対麻痺といった様々な表現型をとりうる。しかし、その障害部位は上位、下位運動神経、末梢運動神経の軸索に局限している^{32, 33)}。単一の遺伝子の変異でこれほどの幅広い表現型を示す理由は明らかではない。単純に環境因子の関与も考えられるが、他の遺伝子の変異もしくは、遺伝子多型が表現型を修飾している可能性もあり、今後検討すべき点のひとつである。著者らはこれら seipin 関連運動ニューロン疾患を、“seipinopathy” と称し、新規の疾患単位を提唱している。また、検索した限り本邦からの本疾患の報告はないが、Korea から一家系報告され、今後本邦でも検索がすすめられるものと思われる³⁴⁾。

seipin 遺伝子は、元来常染色体劣性遺伝形式をとる先天性全身性脂肪萎縮症のひとつである congenital generalized lipodystrophy type 2 (CGL2) の原因遺伝子として同定された³⁵⁾。遺伝形式から、本遺伝子の loss of function (機能欠損変異) がこの先天性疾患をきたすと考えられているが、その機能に関しては不明な点が多い。最近、酵母を用いた解析で、酵母 seipin は細胞内の脂肪滴の形成に関与することが示され CGL2 の病態との関連が指摘されている。しかし、ヒト seipin の脂肪細胞での機能解析はなされておらず、今後の検討が期待される³⁶⁾。

CGL2 の臨床的特徴は、生下時より機能的な脂肪細胞が欠損しており、脂肪は筋肉や肝臓に蓄積する。また、インスリン抵抗性を示し、青年期までに高率に糖尿病に進展する。それ以外に、高中性脂肪血症、筋過形成、拡張型心筋症、類先端巨人症など多彩な臨床像を呈する。運動ニューロンの障害は指摘されていない。一方、seipinopathy は優性遺伝形式をとり、脂肪組織の障害や耐糖能障害の合併は報告されていない。したがって、seipin の機能欠損変異のホモ接合体では、CGL2 を発症し、その多彩な症状は seipin 自体の生理機能の障害もしくは欠損 (loss of function) に起因したものと考えられる。一方、N-グリコシレーション部位の変異のヘテロ接合体では、運動ニューロン疾患といった異なった表現型をひきおこす。この変異は seipin 自体の生理機能障害というより、神経変性をひきおこすドミナントな作用 (gain of toxic property) によるものと推測される。

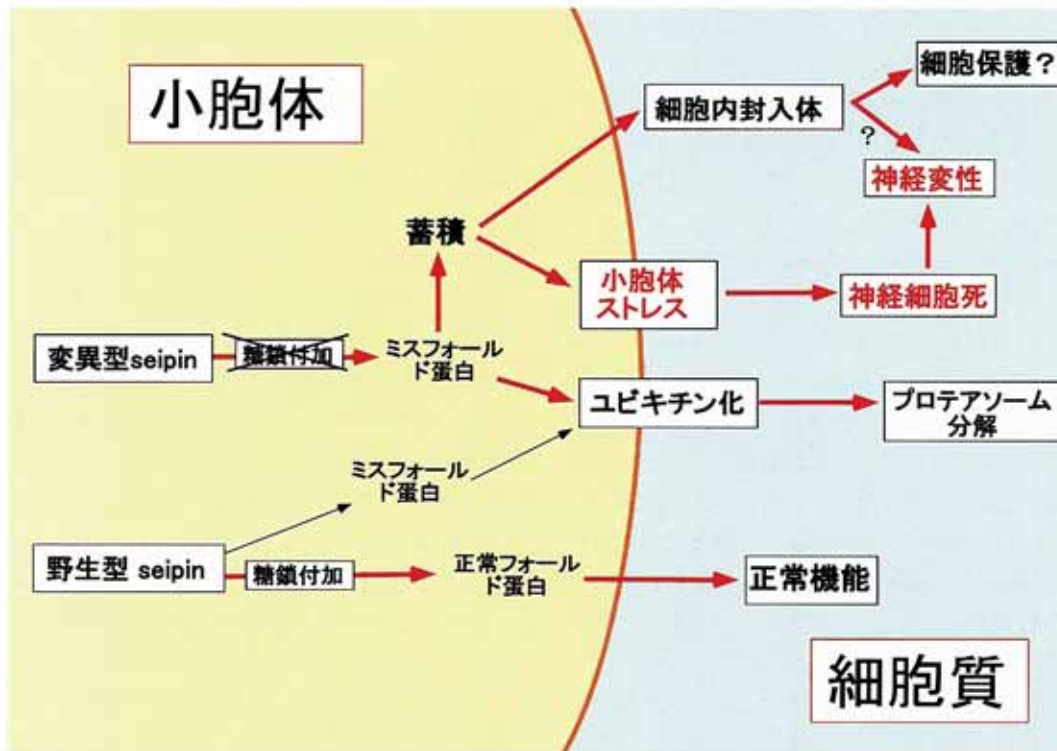


図1 Seipinopathy における神経変性分子機構

4. Seipinopathy の神経変性分子機構

Windpassenger らが同定した変異, N88S, S90L はいずれも seipin の N-グリコシレーション部位 (N-X-S/T) に存在し, 糖付加の異常を呈することが示唆されていた^{31, 37)}. 後述のごとく著者らの検討(5)においても野生型の seipin は糖付加を受けており, 変異型はそれが障害されていることがわかっている. 種々の培養細胞に seipin を強制発現して共焦点顕微鏡で解析すると, seipin は主に小胞体に局在していた. ウェスタンブロットでは, 高分子複合体が泳動上ラダーを形成しており, 免疫沈降法にてユビキチン化を検討すると, 高分子複合体はユビキチン化 seipin であることが確認された. 興味深いことに, 変異型ではより高度にユビキチン化されており, プロテアソームで分解されることがわかった. また, 野生型と変異型の電気泳動像を詳細に比較すると, seipin は泳動速度の違いを認めた. 糖鎖を取り除く酵素であるグルコシダーゼ F や N-グリコシレーションを阻害する薬剤ツニカマイシンなどで処理すると, 野生型と変異型の泳動像が同一になった. したがって, 変異型では確かに糖鎖修飾が障害されていることが確認できた.

前述のごとく, タンパク質の糖鎖付加は小胞体内での正常な折り畳みに重要な役割を担うことが知られている. 変異タンパク質のフォールディングの状態を解析するため, 小胞体シャペロンであるカルネキシンとの相互作用を免疫沈降法で検討した. その結果, 野生型と比して, 変異型はカルネキシンと共沈する割合が高いことが示された. これは, 変異型 seipin タンパク質のミスフォールディングとなったため, シャペロンであるカルネキシンに結合した状態で小胞体内に停滞, 蓄積していることを示している.

前述のように, 折り畳みが不完全なタンパク質が小胞体内で蓄積すると, 小胞体ストレスが誘導される. そこで, 変異型 seipin を強制発現した細胞で小胞体ストレスに関して検討すると, 野生型と比して変異型発現細胞は, UPR 誘導遺伝子である Bip, CHOP の発現が有意に亢進していた. さらに, Hoechst, TUNEL 染色でアポトーシスをカウントすると, 変異型を発現した細胞はより多く細胞死が誘導されていた. したがって, 変異型は, 糖鎖修飾の障害で折り畳みが不完全なタンパク質となり, 小胞体内に蓄積し, 小胞体ストレスを引き起こし, さらには細胞死を誘導すると考えられた (図1). 我々は, この分子機構が seipin 関連運動ニューロン疾

患, seipinopathy の神経変性過程に重要な役割を担っていると考えている。

5. おわりに

小胞体ストレスは、糖尿病、虚血性疾患、ウイルス感染症との関連が注目されているとともに、神経変性疾患に関しても多くの検討が加えられてきた。現在パーキンソン病、アルツハイマー病、プリオン病、筋萎縮性側索硬化症などでも小胞体ストレスがその病態に関わっている可能性が示唆されている^{7, 12-20)}。しかし、小胞体ストレス単独で、もしくは、中核として神経変性疾患を誘導できることを示した報告はなく、変性過程の分子機構の一部をなしているに過ぎないとも指摘されていた。われわれの検討から、Seipinopathy は、小胞体ストレスがまさにその変性分子機構の中核をなしている重要な神経変性疾患と示唆された。本疾患のさらなる検討は、神経変性機構の解明に大きな意義を持つものと考えられる。近年 unfolded protein の蓄積を阻害する薬剤や分子³⁸⁻⁴⁰⁾、小胞体ストレス自体をコントロールする薬剤の開発⁴¹⁾が報告され、薬理的に小胞体ストレスの調整が可能となってきた。今後、神経疾患における小胞体ストレスをターゲットとした新規治療戦略の確立が期待される。

文 献

- 1) Victor M, Ropper, AH. *Adams and Victor's PRINCIPLES OF NEUROLOGY*, 7th edn. McGraw-Hill Professional New York, 2001.
- 2) Kopito RR. Aggresomes, inclusion bodies and protein aggregation. *Trends Cell Biol*, 10 : 524-530, 2000.
- 3) Forman MS, Trojanowski JQ, Lee VM. Neurodegenerative diseases : a decade of discoveries paves the way for therapeutic breakthroughs. *Nat Med*, 10 : 1055-1063, 2004.
- 4) Tran PB, Miller RJ. Aggregates in neurodegenerative disease : crowds and power? *Trends Neurosci*, 22 : 194-197, 1999.
- 5) Ito D, Suzuki N. Molecular pathogenesis of seipin/BSCL2-related motor neuron diseases. *Ann Neurol*, 61 : 237-250, 2007.
- 6) Ito D, Suzuki N. [Seipin/BSCL2-related motor neuron disease, seipinopathy is a novel conformational disease associated with endoplasmic reticulum stress]. *Rinsho Shinkeigaku*, 47 : 329-335, 2007.
- 7) Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 8 : 519-529, 2007.
- 8) Kaufman RJ. Stress signaling from the lumen of the endoplasmic reticulum : coordination of gene transcriptional and translational controls. *Genes Dev*, 13 : 1211-1233, 1999.
- 9) Liu CY, Kaufman RJ. The unfolded protein response. *J Cell Sci*, 116 : 1861-1862, 2003.
- 10) Urano F, Bertolotti A, Ron D. IRE1 and efferent signaling from the endoplasmic reticulum. *J Cell Sci*, 113 Pt 21 : 3697-3702, 2000.
- 11) Rutkowski DT, Kaufman RJ. That which does not kill me makes me stronger : adapting to chronic ER stress. *Trends Biochem Sci*, 32 : 469-476, 2007.
- 12) Lindholm D, Wootz H, Korhonen L. ER stress and neurodegenerative diseases. *Cell Death Differ*, 13 : 385-392, 2006.
- 13) Kopito RR, Ron D. Conformational disease. *Nat Cell Biol*, 2 : E207-209, 2000.
- 14) Zhang K, Kaufman RJ. The unfolded protein response : a stress signaling pathway critical for health and disease. *Neurology*, 66 : S102-109, 2006.
- 15) Ito D, Tanaka K, Suzuki S, Dembo T, et al. Up-regulation of the Ire 1-mediated signaling molecule, Bip, in ischemic rat brain. *Neuroreport*, 12 : 4023-4028, 2001.
- 16) Ito D, Walker JR, Thompson CS, Moroz I, et al. Characterization of stanniocalcin 2, a novel target of the mammalian unfolded protein response with cytoprotective properties. *Mol Cell Biol*, 24 : 9456-9469, 2004.
- 17) Imai Y, Soda M, Takahashi R. Parkin suppresses unfolded protein stress-induced cell death through its E3 ubiquitin-protein ligase activity. *J Biol Chem*, 275 : 35661-35664, 2000.
- 18) Katayama T, Imaizumi K, Sato N, Miyoshi K, et al. Presenilin-1 mutations downregulate the signalling pathway of the unfolded-protein response. *Nat Cell Biol*, 1 : 479-485, 1999.
- 19) Nishitoh H, Matsuzawa A, Tobiume K, Saegusa K, et al. ASK1 is essential for endoplasmic reticulum stress-induced neuronal cell death triggered by expanded polyglutamine repeats. *Genes Dev*, 16 : 1345-1355, 2002.
- 20) Kikuchi H, Almer G, Yamashita S, Guegan C, et al. Spinal cord endoplasmic reticulum stress associated with a microsomal accumulation of mutant superoxide dismutase-1 in an ALS model. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103 : 6025-6030, 2006.
- 21) Harding HP, Zhang Y, Ron D. Protein translation and folding are coupled by an endoplasmic-reticulum-resident kinase. *Nature*, 397 : 271-274, 1999.
- 22) Puthalakath H, O'Reilly LA, Gunn P, Lee L, et al. ER stress triggers apoptosis by activating BH3-only protein Bim. *Cell*, 129 : 1337-1349, 2007.
- 23) Nakagawa T, Zhu H, Morishima N, Li E, et al. Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta. *Nature*, 403 : 98-103, 2000.
- 24) Mathai JP, Germain M, Shore GC. BH3-only BIK

- regulates BAX, BAK-dependent release of Ca²⁺ from endoplasmic reticulum stores and mitochondrial apoptosis during stress-induced cell death. *J Biol Chem*, 280 : 23829-23836, 2005.
- 25) Marciniak SJ, Yun CY, Oyadomari S, Novoa I, *et al.* CHOP induces death by promoting protein synthesis and oxidation in the stressed endoplasmic reticulum. *Genes Dev*, 18 : 3066-3077, 2004.
 - 26) Zinszner H, Kuroda M, Wang X, Batchvarova N, *et al.* CHOP is implicated in programmed cell death in response to impaired function of the endoplasmic reticulum. *Genes Dev*, 12 : 982-995, 1998.
 - 27) Harding HP, Zhang Y, Zeng H, Novoa I, *et al.* An integrated stress response regulates amino acid metabolism and resistance to oxidative stress. *Mol Cell*, 11 : 619-633, 2003.
 - 28) Silver JR. Familial spastic paraplegia with amyotrophy of the hands. *Ann Hum Genet*, 30 : 69-75, 1966.
 - 29) Patel H, Hart PE, Warner T, Allen I, *et al.* Silver syndrome is not linked to any of the previously established autosomal dominant hereditary spastic paraplegia loci. *Am J Med Genet*, 102 : 68-72, 2001.
 - 30) Windpassinger C, Wagner K, Petek E, Fischer R, *et al.* Refinement of the Silver syndrome locus on chromosome 11q12-q14 in four families and exclusion of eight candidate genes. *Hum Genet*, 114 : 99-109, 2003.
 - 31) Windpassinger C, Auer-Grumbach M, Irobi J, Patel H, *et al.* Heterozygous missense mutations in BSCL2 are associated with distal hereditary motor neuropathy and Silver syndrome. *Nat Genet*, 36 : 271-276, 2004.
 - 32) Auer-Grumbach M, Schlotter-Weigel B, Lochmuller H, Strobl-Wildemann G, *et al.* Phenotypes of the N88S Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2 mutation. *Ann Neurol*, 57 : 415-424, 2005.
 - 33) Irobi J, Van den Bergh P, Merlini L, Verellen C, *et al.* The phenotype of motor neuropathies associated with BSCL2 mutations is broader than Silver syndrome and distal HMN type V. *Brain*, 127 : 2124-2130, 2004.
 - 34) Cho HJ, Sung DH, Ki CS. Identification of de novo BSCL2 Ser90Leu mutation in a Korean family with silver syndrome and distal hereditary motor neuropathy. *Muscle Nerve*, 36 : 384-386, 2007.
 - 35) Magre J, Delepine M, Khallouf E, Gedde-Dahl T, Jr., *et al.* Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet*, 28 : 365-370, 2001.
 - 36) Szymanski KM, Binns D, Bartz R, Grishin NV, *et al.* The lipodystrophy protein seipin is found at endoplasmic reticulum lipid droplet junctions and is important for droplet morphology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007.
 - 37) Lundin C, Nordstrom R, Wagner K, Windpassinger C, *et al.* Membrane topology of the human seipin protein. *FEBS Lett* 2006.
 - 38) Rubenstein RC, Zeitlin PL. A pilot clinical trial of oral sodium 4-phenylbutyrate (Buphenyl) in deltaF508-homozygous cystic fibrosis patients : partial restoration of nasal epithelial CFTR function. *Am J Respir Crit Care Med*, 157 : 484-490, 1998.
 - 39) Burrows JA, Willis LK, Perlmutter DH. Chemical chaperones mediate increased secretion of mutant alpha 1-antitrypsin (alpha 1-AT) Z : A potential pharmacological strategy for prevention of liver injury and emphysema in alpha 1-AT deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97 : 1796-1801, 2000.
 - 40) Bonapace G, Waheed A, Shah GN, Sly WS. Chemical chaperones protect from effects of apoptosis-inducing mutation in carbonic anhydrase IV identified in retinitis pigmentosa 17. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101 : 12300-12305, 2004.
 - 41) Boyce M, Bryant KF, Jousse C, Long K, *et al.* A selective inhibitor of eIF2alpha dephosphorylation protects cells from ER stress. *Science*, 307 : 935-939, 2005.

受賞記念講座 (三四会奨励賞)

インスリン抵抗性改善剤の有用性と使用の動向

慶應義塾大学医学部 内科

かわいとしひで
河合 俊英

Key Words : insulin resistance, thiazolidinedione, visceral fat, metabolic syndrome

はじめに

わが国においても糖尿病の症例数は増え続け、6年前の2002年の統計では740万人が糖尿病と推定されている。糖尿病、特に2型糖尿病における病態は、 β 細胞からのインスリン分泌低下と末梢でのインスリン感受性の低下、すなわちインスリン抵抗性を特徴とする。インスリン抵抗性の原因は、①遺伝的要因、②高血糖そのものによる糖毒性、③高脂肪食・運動不足などの生活習慣による肥満の大きく3つに分けられる。現在、わが国において糖尿病が急増している最大の要因は、これらのうち生活習慣の変化に伴う肥満、ことに内臓脂肪蓄積型肥満によるインスリン抵抗性である。従来、経口糖尿病薬としては β 細胞からのインスリン分泌を促進するスルフォニル尿素系薬剤(SU剤)が主に使用されてきたが、肥満に伴うインスリン抵抗性、高インスリン血症に対しては、その使用は望ましいものではなく、一般に食事、運動療法を徹底することによる肥満の改善が治療の本質とされてきた。その治療の本質には変わりがないが、肥満の是正によるインスリン抵抗性の改善は容易でないことが多く、そこに末梢でのインスリン抵抗性を改善させる薬剤の必要性が見い出された。1997年3月に最初のインスリン抵抗性改善剤 troglitazone (商品名 Noscald (米国商品名 Rezulin)) (2000年販売中止)がわが国で発売されて以来10年以上が経過し、この間、pioglitazone (商品名 Actos), rosiglitazone (商品名 Avandia (日本では未発売))が実地臨床で使用されてきた。広義ではビグアナイド系薬剤もインスリン抵抗性改善剤と考えられるが、本稿では、チアゾリジン系薬剤をインスリン抵抗性改善剤としてとらえ(狭義のインスリン抵抗性改善剤)、その有用性と実際の使用について

自験例をふまえて概説する。

肥満とインスリン抵抗性

肥満、ことに体脂肪分布と病態との関連に注目し初めて報告したのはフランスのVagueである。1947年にVagueは、大腿部より上腕部に脂肪が蓄積した型を男性型肥満とし、その逆に比べて糖尿病の発症頻度が高いことを発表した¹⁾。

インスリン抵抗性とは疾患単位ではなく病態を表す単語である。このインスリン抵抗性という用語はBersonとYalowにより1958年に報告され²⁾、その後「細胞、臓器、個体レベルでインスリンの諸作用を得るために通常量以上のインスリンを必要とする状態」と定義された。肥満によりインスリン抵抗性を惹起するメカニズムはいまだに完全には解明されていないが、余剰に蓄積した脂肪細胞とりわけ腹腔内に蓄積した脂肪細胞から出される生理活性物質(アディポサイトカイン)である tumor necrosis factor (TNF)- α や遊離脂肪酸 (free fatty acids (FFA))が、細胞レベルでインスリン作用を阻害することが一つの機序とされている。こうした最近の見解から、肥満は「low gradeの全身性の慢性炎症」ととらえられるようになっていく。

1988年にReavenは、高血圧、耐糖能障害、脂質異常症などの動脈硬化の危険因子は互いに独立したのではなく、成因上互いに密接に関連しているものと考え、その共通の成因基盤としてインスリン抵抗性を掲げ、1個人に重複する病態を「Syndrome X」と提唱した³⁾。その後、肥満を含めて関連する病態が異なるいくつかの形で表現されてきた(表1)が、予防医学の観点から全世界的にこれを「メタボリックシンドローム」という疾患概念として扱うことが提唱されるようになった。その

表1 メタボリックシンドロームに関連する病態
 文献30) 河合俊英：メタボリックシンドローム—概要説明と食事・運動との関連—, 臨床スポーツ医学
 23: 1493-1500, 2006の表1を一部改変し, 許可を得て転載.

Syndrome X	Deadly Quartet (死の四重奏)	インスリン 抵抗性症候群	Syndrome X plus	内臓脂肪症候群
Reaven ³⁾	Kaplan ⁴⁾	DeFronzo ⁵⁾	Zimmet ⁶⁾	松澤 ⁷⁾
インスリン抵抗性 高インスリン血症 耐糖能障害 高VLDL血症 低HDL-C血症 高血圧	上半身肥満 耐糖能障害 高TG血症 高血圧	2型糖尿病 高インスリン血症 肥満 脂質代謝異常 高血圧	インスリン抵抗性 高インスリン血症 耐糖能障害 高VLDL血症 低HDL-C血症 高血圧 肥満 高尿酸血症	内臓脂肪蓄積 耐糖能障害 高TG血症 低HDL-C血症 高血圧

HDL-C: high density lipoprotein cholesterol
 TG: triglyceride
 VLDL: very low density lipoprotein

後、危険因子の重積に、経時的な流れ（加齢）が加わり、その流れの中で、互いに連鎖することを重要視するメタボリックドミノの概念も提唱された⁸⁾。わが国では、2005年4月にメタボリックシンドロームの診断基準が発表され⁹⁾、2008年4月より、この病態概念を導入した医療保険者による特定健診・保健指導プログラムが実施されることとなった。

インスリン抵抗性改善剤の臨床での有用性

インスリン抵抗性改善剤の薬効の分子メカニズムの一つとして、脂肪細胞での核内受容体 peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ に作用し、種々の生理活性物質を分泌する古い脂肪細胞をアポトーシスへと導き、幼若な脂肪細胞の分化を促すことが考えられている。

われわれは、インスリン抵抗性改善剤の臨床での有用性を検討するため、当院において2型糖尿病症例に対し、troglitazone, pioglitazone それぞれの投与前後における糖・脂質代謝指標、臍高部CTスキャンによる内臓脂肪面積 (visceral fat area (V fat)), 皮下脂肪面積 (subcutaneous fat area (S fat)) の変化を検討した¹⁰⁻¹²⁾。

当院外来通院中の非肥満内臓脂肪蓄積型の2型糖尿病症例男性33例 (食事療法のみ群18例, SU剤使用例15例) に対し、troglitazone 400 mg/日を3ヶ月間投与して、投与前後で各指標の変化を検討した¹¹⁾。食事療法のみ群 (対照群15例) と比べて、食事療法にtroglitazoneを加えた群で、平均血圧、空腹時血清イン

スリン値さらにV/S比 (内臓脂肪面積÷皮下脂肪面積) の有意な低下を認めた (図1)。このことは、troglitazoneによる内臓脂肪の減少を主とする体脂肪分布の変化が、インスリン抵抗性を改善し、糖代謝のみならず降圧 (図2) にも影響を及ぼした可能性を示唆する。後に複数の研究グループからも同様の報告がなされ^{13, 14)}、現在のメタボリックシンドロームの病態形成には内臓脂肪の蓄積が重要であり、内臓脂肪の減少こそが諸病態の予防・治療に重要であるというコンセンサスを薬剤治療の面から支持するものとなった。

また、同様のプロトコルで、2型糖尿病症例男性10例に対するpioglitazone 30 mg/日を3ヶ月間投与した検討¹²⁾では、血圧、空腹時血糖、空腹時血清インスリン値、HbA1cが有意に低下した。V/S比は減少傾向であったが、これは皮下脂肪面積の有意な増加によるところが大きいと考えられた。この検討で、抗動脈硬化因子である高分子量アディポネクチンの血清濃度を測定したところ、全症例で平均約3倍の増加を認めた。しかしながら、BMIの有意な増加が課題として残された。

これらの検討に加えて、膵 β 細胞に対する直接の影響を検討する目的で、ラットのインスリンノーマ細胞株であるINS-1細胞に対し、troglitazone, pioglitazone それぞれの添加実験を実施した¹⁵⁻¹⁷⁾。その結果、両薬剤ともに、INS-1細胞のviabilityを低下させる一方で、グルコース濃度依存性のインスリン分泌を増強させた。INS-1細胞が両薬剤の受容体PPAR- γ を有することから、troglitazone, pioglitazoneがINS-1細胞の性質を変化させる可能性が考えられた。

こうした成績から、インスリン抵抗性改善剤としての

V/S比

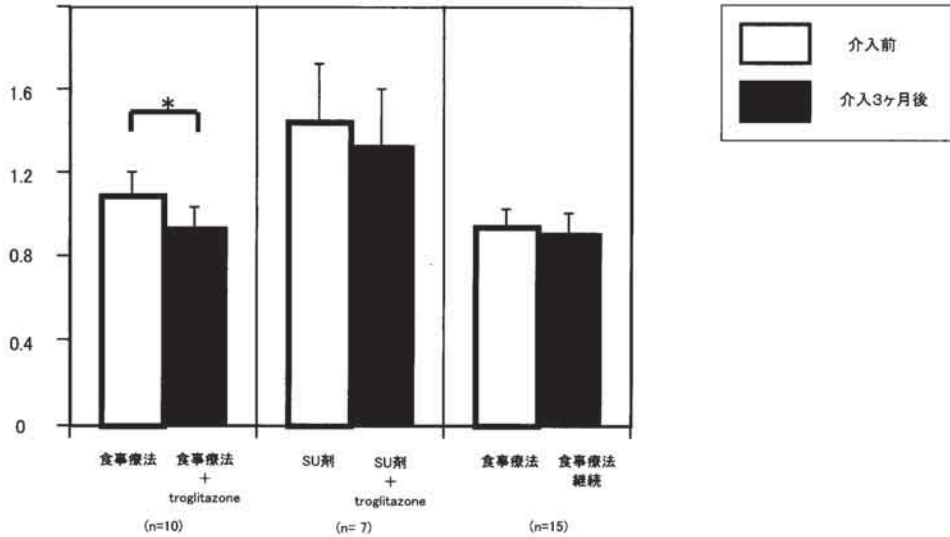


図1 2型糖尿病男性患者に対する troglitazone 投与3ヶ月による体脂肪分布の変化

食事療法に troglitazone を追加した群, sulfonylurea (SU) 剤使用者に troglitazone を追加した群において, troglitazone 開始前と投与3ヶ月後の臍高部CTスキャンによる内臓脂肪面積 (visceral fat area (V fat)), 皮下脂肪面積 (subcutaneous fat area (S fat)) の変化を, 食事療法のみ3ヶ月間継続した群と比較検討した. 食事療法に troglitazone を投与して3ヶ月経過した群で, V/S比 (内臓脂肪面積÷皮下脂肪面積) の有意な低下を認めた. * $p < 0.05$. (Kawai T, Takei I, Oguma Y, Ohashi N, Tokui M, Oguchi S, Katsukawa F, Hirose H, Shimada A, Watanabe K, Saruta T: Effects of troglitazone on fat distribution in the treatment of male type 2 diabetes. Metabolism 48: 1102-1107, 1999 の Figure 4 を一部改変し, 許可を得て転載)

平均血圧 (mmHg)

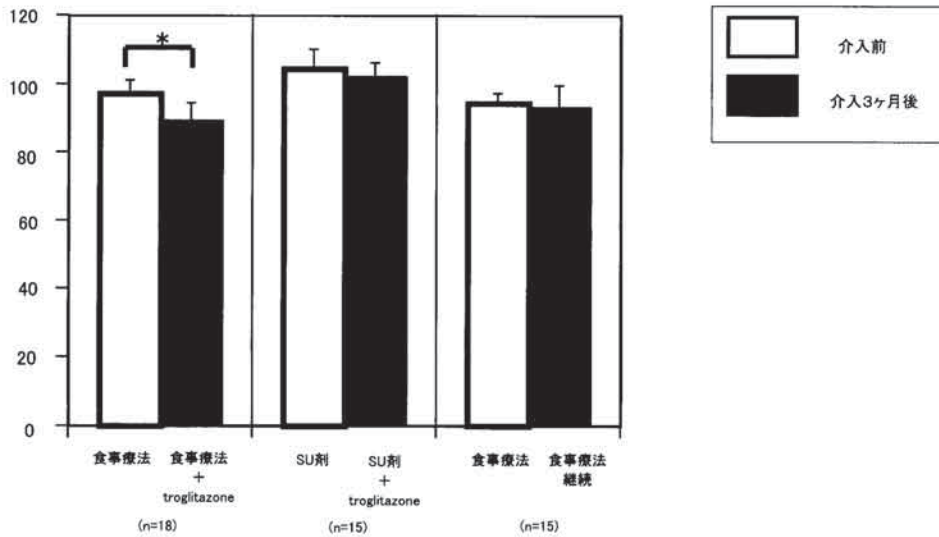


図2 2型糖尿病男性患者に対する troglitazone 投与3ヶ月による平均血圧の変化

食事療法に troglitazone を追加した群, sulfonylurea (SU) 剤使用者に troglitazone を追加した群において, troglitazone 開始前と投与3ヶ月後の血圧の変化を, 食事療法のみ3ヶ月間継続した群と比較検討した. 食事療法に troglitazone を投与して3ヶ月経過した群で, 平均血圧 ((収縮期血圧 - 拡張期血圧) ÷ 3 + 拡張期血圧) の有意な低下を認めた. * $p < 0.05$. (Kawai T, Takei I, Oguma Y, Ohashi N, Tokui M, Oguchi S, Katsukawa F, Hirose H, Shimada A, Watanabe K, Saruta T: Effects of troglitazone on fat distribution in the treatment of male type 2 diabetes. Metabolism 48: 1102-1107, 1999 の Figure 1 を一部改変し, 許可を得て転載)

表2 インスリン抵抗性改善剤 (チアゾリジン誘導体) による主な大規模臨床介入試験 (河合作表)

薬 剤	研 究	対 象	デザイン	結 果
Troglitazone	TRIPOD	妊娠糖尿病の既往例 266 例	無作為化対照比較 2.5 年間	糖尿病発症 50%減.
	DPP	境界型糖尿病 全 3,234 例	無作為化対照比較 (本薬投与群 585 例 は 1998 年に中断)	肝障害のため販売中止*. (糖尿病発症予防には生活習慣の 介入が最も有効)
Pioglitazone	PROactive	大血管障害の既往のある 2 型糖尿病 全 5,238 例	無作為化対照比較 3 年間	最重要副次評価項目 (全死亡, 非 致死的心筋梗塞, 脳卒中) の発症 を 16%減.
	PRACTICAL	2 型糖尿病 全 24,993 例	前向き観察 1.5 年間	肝不全症例を認めず.
	CHICAGO	2 型糖尿病 全 462 例	無作為化実薬比較 1.5 年間	頸動脈内膜中膜複合体 肥厚度 (IMT) 低下.
Rosiglitazone**	DREAM	耐糖能障害 (境界型糖尿病 or 空腹時高血糖) 全 5,269 例	無作為化対照比較 3 年間	糖尿病発症 60%減. 正常血糖への回帰 71%増. 心血管イベント発症は差を認めず.
	ADOPT	発症 3 年以内の 2 型糖尿病 全 4,360 例	無作為化実薬比較 4 年間	単独療法が無効であるリスクは, metformin, glyburide に比べ有 意に低かった.

TRIPOD¹⁸⁾ : Troglitazone In Prevention Of Diabetes
 DPP²⁰⁾ : Diabetes Prevention Program
 PROactive²¹⁾ : PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events
 PRACTICAL²²⁾ : PROspective ACTos practiCAL experience
 CHICAGO²³⁾ : Carotid intima-media thICkness in Atherosclerosis using pioGlitzOne
 DREAM²⁴⁾ : Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication
 ADOPT²⁵⁾ : A Diabetes Outcome Progression Trial

IMT : Intima-media thickness
 PRACTICAL 以外は海外データ.
 *日本では 2000 年 3 月販売中止.
 **日本では未発売.

チアゾリジン誘導体が代謝 modulator なる薬剤となりうる事が示唆された。

販売中止となった troglitazone

期待されて使用され始めたインスリン抵抗性改善剤であるが、その有用性と安全性が検証される中で、troglitazone について、発売後数カ月を経て重症の肝障害が出現する症例があることが判明し¹⁸⁾、死亡例も出るに至った。発売後 9 ヶ月経過した 1997 年 12 月には旧厚生省 (現厚生労働省) から、緊急安全性情報が出され、troglitazone の使用についての注意が喚起された。その後、発売開始後約 3 年経過した 2000 年 3 月、販売中止の措置がとられた。肝障害をきたす詳細な機序は、依然として完全には解明されていない。なお、われわれの検討においては、肝障害をきたした症例を認めなかった。

インスリン抵抗性改善剤による 大規模臨床介入試験

インスリン抵抗性改善剤各々について、実用され始め

る前後から、大規模臨床介入試験が計画され実施されてきた。表 2 に主な大規模臨床介入試験をまとめた。

介入試験の対象・目的は主に、糖尿病発症のハイリスク群 (妊娠糖尿病の既往, 耐糖能障害, 空腹時高血糖など) を対象とした糖尿病発症予防に関するもの、あるいは 2 型糖尿病症例を対象とした有効性, 安全性, ならびに糖尿病合併症, 大血管障害 (虚血性心疾患, 脳血管障害) などの発症予防に関するものがある。

こうした検討の蓄積により、インスリン抵抗性改善剤の新たな側面の使用法が見い出されてきた。わが国で唯一使用しうる pioglitazone は心不全症例に対する使用は禁忌であるが、PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events (PRO active) の結果で²¹⁾、虚血性心疾患の既往を有する 2 型糖尿病症例に対して 2 次予防の効果がある可能性が報告された。このデータが日本人にも適用できることを期待して、われわれも同様の症例に対して慎重に使用している。

Rosiglitazone の現状

わが国では使用承認されていない rosiglitazone は、

米国では pioglitazone に先行すること約2ヶ月、1999年6月に発売開始された。比較的強い血糖降下作用と共に他のチアゾリジン誘導体同様、アディポネクチン増加作用が認められ²⁶⁾、その有用性が期待されていた。しかし、2007年6月に、海外での rosiglitazone を使用した研究のメタ解析で、rosiglitazone が対照に比べ有意に心筋梗塞の発症を増加させることが報告され²⁷⁾、第67回米国糖尿病学会（於シカゴ）においても一大論争となった。米国食品医薬品局（Food and Drug Administration (FDA)）は、メタ解析の方法および結果の解釈の仕方に問題がある可能性を指摘し、独自に調査を行った。この結果、現時点で rosiglitazone による心血管リスクの増加を認めながらも、同薬剤の全体のリスク・ベネフィットを考慮して、臨床での使用の継続を認める決定を下している。こうした状況のため、わが国で rosiglitazone の使用承認は期待できないかもしれない。

Pioglitazone の有効な使用法

われわれは、現在わが国で使用できる pioglitazone について、その有効な使用法についての検討を続けている。前述のように、体脂肪分布を変化させること、水分貯留の傾向を導くことから、pioglitazone の使用時に体重 (BMI) 増加がしばしば問題となる。実際に処方する際、患者さんに対して「脂肪・塩分制限」をリマインドしていただくことが必要であるが実施が困難なことも多い。そこで、われわれは済生会中央病院と共同で、まずビグアナイド系薬剤である metformin (500~750 mg/日) を投与した後に pioglitazone (15 mg/日) を追加投与する検討を行った。使用した metformin の量は、海外での常用量 (2,000~2,550 mg/日) に比べて低用量で、胃腸障害などの副作用をきたしにくい量である。この結果、metformin + pioglitazone 併用療法は、体重増加を比較的抑制しながら、糖・脂質代謝指標を効率よく改善することが示された。2型糖尿病症例では合併する脂質異常に対してスタチン系薬剤の使用が有効であるが²⁸⁾、この検討の中で、pioglitazone の first choice としての使用法は、体重増加が問題となりうるものの糖代謝指標のみならず脂質代謝指標の改善にも有効であることが示され、合わせて報告した²⁹⁾。

糖毒性の解除のために、外因性のインスリンを使用することは確立された治療法である。一方で、肥満によるインスリン抵抗性を伴う場合、インスリン使用量が多くなることがしばしば経験され問題となる。このため、われわれは、インスリン自己注射を施行している症例に対

する pioglitazone の投与がインスリン使用量の減量につながる可能性を期待して検討を行っている。この場合も、心不全徴候には十分な注意を払っている。

おわりに

2006年12月、国連総会は、「糖尿病に関する国連決議 (UN Resolution on Diabetes)」案を採択した。これにより、2007年より11月14日を「世界糖尿病の日 (World Diabetes Day)」として定め、増え続ける糖尿病について、その発症予防、病態の知識の普及に努める啓蒙活動を始めた。この活動の一環として東京タワーが青くライトアップされたことは記憶に新しい。ちなみに11月14日はインスリンの発見者である Banting の誕生日である。

Diabetes prevention program (DPP) で明らかにされたように²⁰⁾、糖尿病発症予防、インスリン抵抗性の改善のためには、食事療法、運動療法を中心とした生活習慣の改善が必須である³⁰⁾。しかしながら、実生活を営む上ではこの治療の本質の実践が困難となり、薬剤に頼らざるを得ない現状がある。個人情報を大量に取り扱う臨床研究の実施が困難な社会情勢となりつつあるが、薬剤については、その安全性、有効性が市販後も検証される必要がある。わが国で唯一処方することができるチアゾリジン系薬剤である pioglitazone についても、現在では有意なものではないとされているものの一時期易骨折性の副作用が報告された³¹⁾。本稿で述べた薬剤以外にもインスリン抵抗性改善剤の開発が進められている。個々の症例にとって、もっともふさわしい選択ができるようエビデンスが蓄積され、本薬剤が活用されることを期待したい。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、親身なご指導、多大なご助言をいただきました慶應義塾大学医学部内科学教室の諸先生、慶應義塾大学スポーツ医学研究センターの諸先生、慶應義塾大学医学部先端医科学研究センターの諸先生に深謝致します。また、今日までの研究活動には大変多くの先生、研究室の方々のご指導、ご支援、ご協力を賜りました。この場を拝借し心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Vague J : La differentiation sexuelle facteur

- determinant des formes de l'obésité. *Presse Med* 30 : 339-340, 1947
- 2) Berson SA, Yalow RS : Insulin antagonists, insulin antibodies and insulin resistance. *Am J Med* 25 : 155-159, 1958
 - 3) Reaven GM : Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37 : 1595-1607, 1988
 - 4) Kaplan NM : The deadly quartet—upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension—. *Arch Intern Med* 149 : 1514-1520, 1989
 - 5) DeFronzo RA, Ferrannini E : Insulin resistance—a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease—. *Diabetes Care* 14 : 173-194, 1991
 - 6) Zimmet P : Non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. Does it really exist? *Diabetic Med* 6 : 728-735, 1989
 - 7) Matsuzawa Y : Pathophysiology and molecular mechanism of visceral fat syndrome. The Japanese experience. *Diabetes/Metabolism Reviews* 13 : 3-13, 1997
 - 8) 伊藤 裕 : メタボリックドミノとは—生活習慣病の新しいとらえ方—. *日本臨床* 61 : 1837-1843, 2003
 - 9) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会 : メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会雑誌* 94 : 188-203, 2005
 - 10) 河合俊英, 武井 泉, 小熊祐子, 宮本和則, 船江 修, 徳井幹也, 森本二郎, 佐藤寿美代, 島田 朗, 勝川史憲, 片岡邦三, 猿田享男 : トログリタゾン投与による糖質・脂質代謝指標, 体脂肪分布の変化の検討. *肥満研究* 3 (Suppl) 137, 1997
 - 11) Kawai T, Takei I, Oguma Y, Ohashi N, Tokui M, Oguchi S, Katsukawa F, Hirose H, Shimada A, Watanabe K, Saruta T : Effects of troglitazone on fat distribution in the treatment of male type 2 diabetes. *Metabolism* 48 : 1102-1107, 1999
 - 12) Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y, Taniyama M, Tomita M, Matsubara K, Okazaki Y, Ishii T, Oguma Y, Takei I, Saruta T : Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 51 : 314-317, 2002
 - 13) Kelly IE, Han TS, Walsh K, Lean ME : Effects of a thiazolidinedione compound on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22 : 288-293, 1999
 - 14) Mori Y, Murakawa Y, Okada K, Horikoshi H, Yokoyama J, Tajima N, Ikeda Y : Effect of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 22 : 908-912, 1999
 - 15) Kawai T, Hirose H, Seto Y, Fujita H, Saruta T : Chronic effects of different fatty acids and leptin in INS-1 cells. *Diabetes Res Clin Pract* 51 : 1-8, 2001
 - 16) Kawai T, Hirose H, Seto Y, Fujita Ha, Fujita Hi, Ukeda K, Saruta T : Troglitazone ameliorates lipotoxicity in the beta cell line INS-1 expressing PPAR gamma. *Diabetes Res Clin Pract* 56 : 83-92, 2002
 - 17) 河合俊英 : 遊離脂肪酸による膵β細胞毒性とチアゾリジン系薬剤の効果. *慶應医学* 77 : 573-586, 2000
 - 18) Watkins PB, Whitcomb RW : Hepatic dysfunction associated with troglitazone. *N Engl J Med* 338 : 916-917, 1998
 - 19) Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos LK, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Tan S, Berkowitz K, Hodis HN, Azen SP : Preservation of pancreatic β-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 51 : 2796-2803, 2002
 - 20) Diabetes Prevention Program Research Group : Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346 : 393-403, 2002
 - 21) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefévre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokáň M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Škrha J, Smith U, Tatóň J, on behalf of the PROactive investigators : Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomized controlled trial. *Lancet* 366 : 1279-1289, 2005
 - 22) Kawamori R, Kadowaki T, Onji M, Seino Y, Akanuma Y on behalf of the PRACTICAL study group : Hepatic safety profile and glycemic control of pioglitazone in more than 20,000 patients with type 2 diabetes mellitus : postmarketing surveillance study in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 76 : 229-235, 2007
 - 23) Mazzone T, Meyer PM, Feinsein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB, Perez A, Provost J-C, Haffner SM : Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *JAMA* 296 : 2572-2581, 2006
 - 24) The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) trial investigators : Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose : a randomised controlled trial. *Lancet* 368 : 1096-1105, 2006
 - 25) Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman BZ, Viberti G for the ADOPT study group : Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355 : 2427-2443, 2006

- 26) Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Wang Jp, Chen CL, Tai TY, Chuang LM : Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 25 : 376-380, 2002.
- 27) Nissen SE, Wolski K : Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 356 : 2457-2471, 2007
- 28) Kawai T, Tokui M, Funae O, Meguro S, Yamada S, Tabata M, Shimada A : Efficacy of pitavastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, on lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28 : 2980-2981, 2005
- 29) 平田 匠, 河合俊英, 船江 修, 島田 朗, 田畑光久, 渥美義仁, 伊藤 裕 : Metformin 単剤投与で効果不十分な2型糖尿病症例に対する Pioglitazone の追加投与の検討, *糖尿病* 50 (Suppl 1) : S-283, 2007
- 30) 河合俊英 : メタボリックシンドロームー概要説明と食事・運動との関連ー, *臨床スポーツ医学* 23 : 1493-1500, 2006
- 31) Hampton T : Diabetes drugs tied to fractures in women. *JAMA* 297 : 1645, 2007.
-

受賞記念講座（三四会奨励賞）

感音難聴への治療戦略

慶應義塾大学耳鼻咽喉科

やました だいすけ
山下 大介

Key Words : sensorial hearing loss, noise exposure, apoptosis, regeneration, drug delivery system

はじめに

感音難聴とは内耳感覚器細胞の障害により生じる疾患で、原因は老人性・騒音性・薬剤性・先天性など非常に多岐にわたる。QOL（Quality of Life）に深く関わり感覚器障害のうち最も重要なものの一つである。日常診療において、突発性難聴などの急性感音難聴に対しては、ステロイドやビタミン剤、循環改善剤などを主に用いるがその治療効果には個人差もあり、決してEBM（Evidence Based Medicine）に基づいたものとは言えない。一方、老人性難聴などの慢性感音難聴に対しては補聴器や、最近適応の拡大もみられる人工内耳など依然として根治的治療法のないのが現状である。そこで、この難治性である感音難聴に対して多角的に基礎研究から臨床応用へと我々が行ってきた研究について概説し、さらに今後の展望を述べたい。

治療戦略に向けた研究デザイン

ヒトにおいては側頭骨病理標本による形態学的評価を除いて、感音難聴の原因となる内耳感覚器細胞（主に外有毛細胞）を直接調べることによって、その病態を解明するという手段がない。この点が感音難聴の治療を困難にしている要因と考えられる。そこで、我々はまず動物を用いた基礎的研究にて感音難聴における内耳細胞死のメカニズムを詳細に解明し、その結果に基づき治療へのアプローチを検討している。最終的にそれらの結果からEBMに基づいたヒトへの臨床応用（Translational Research）を目標としている（図1）。

Translational Research

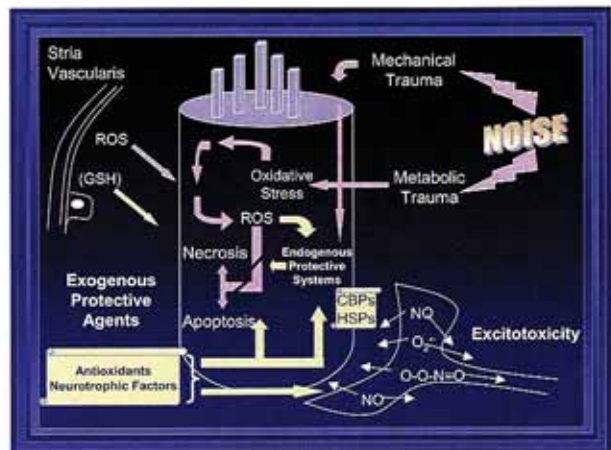
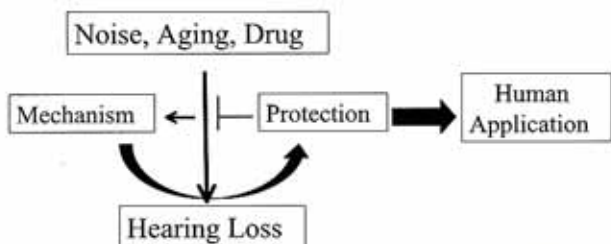


図1 感音難聴への治療戦略に向けた研究デザイン

感音難聴モデル動物の確立

我々は感音難聴モデル動物として、強大音響を負荷した難聴モデルを確立した。機能的な難聴のレベルは現在臨床でも用いられているABR（Auditory Brainstem Response：聴性脳幹反応）にて行い、形態的な細胞死の程度はヒトでは不可能である内耳有毛細胞をsurface preparation法にて直接取り出し、残存する細胞をカウ

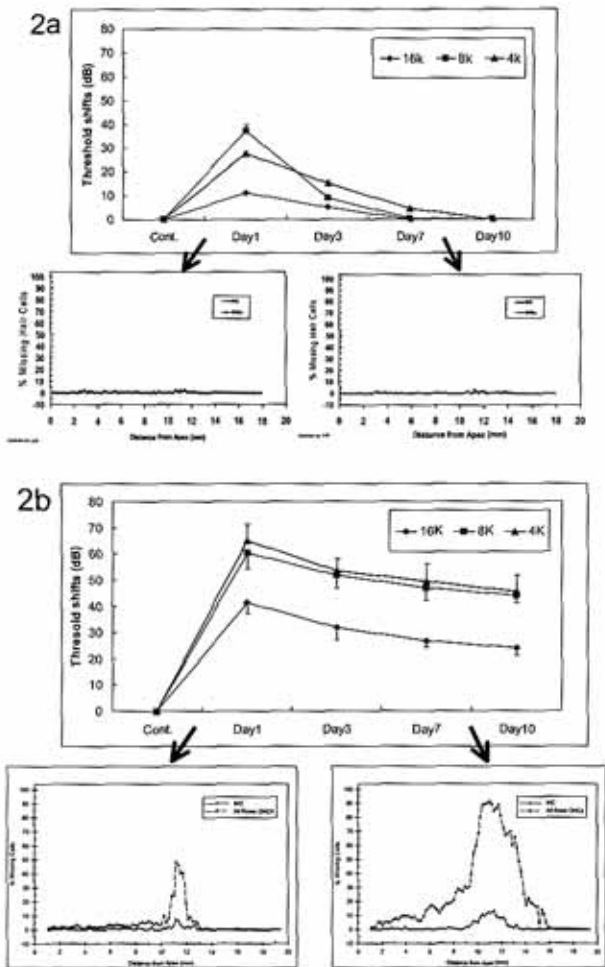


図2 感音難聴モデル動物の確立

TTSモデル(音響負荷条件: 4 kHz OBN, 100 dB SPL, 1時間)では、一時的に難聴になるが最終的には完全に難聴が回復し、形態的にも細胞死を認めない(図2 a)。一方、PTSモデル(音響負荷条件: 4 kHz OBN, 120 dB SPL, 5時間)では、難聴が残存し形態的にも細胞死が進行する(図2 b)。図は上段が聴覚機能評価(ABR)を、下段が形態的細胞死の定量評価を示す。(Yamashita D. et al; J Neuroscience Res. Oct 17, 2007のFigureを一部改変し、許可を得て転載)

ントする手法を用いて定量評価を行っている¹⁾。音響負荷条件によって、一時的に難聴になるが最終的には聴力が完全に回復するTTS(Temporary threshold shift)モデル(図2 a)と難聴が残存するPTS(Permanent threshold shift)モデル(図2 b)を確立した。それぞれの音響負荷条件はTTSモデル: 4 kHz OBN, 100 dB SPL, 1時間負荷、PTSモデル: 4 kHz OBN, 120 dB SPL, 5時間負荷である。形態的变化の検討においては、TTSモデルでは終始細胞死は認めず(図2 a)、一方PTSモデルでは進行する細胞死がみられた(図2 b)。この両モデル間での細胞内シグナル伝達機構やアポトーシス制御関連因子の発現等を比較することによって、そ

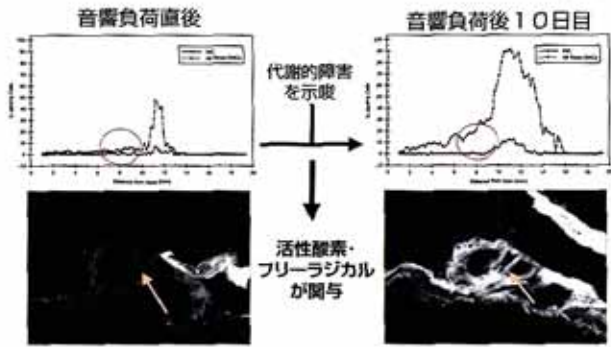


図3 内耳における遅発性フリーラジカルの発現
 強大音響曝露後に拡大する障害と一致した部位に活性酸素・活性窒素のマーカ(4-HNE, NT)の発現が認められた。(Yamashita D. et al; Brain Res. 1019: 201-209, 2004のFigureを一部改変し、許可を得て転載)

の細胞内メカニズムを詳細に検討した。

内耳における遅発性フリーラジカルの発現とその防御

一般的に内耳有毛細胞の障害メカニズムには、音そのものによる直接的・機械的ダメージと種々の代謝的ダメージがあると考えられている。代謝的障害の中には活性酸素やフリーラジカルが、内耳における細胞死に重要な役割をもつと考えられている。そこでまず我々は、強大音響曝露後の経時的な形態変化を詳細に検討したところ、徐々にその障害が増加・拡大することを確認した。次にそれと同時に障害部位と一致した部位において活性酸素・活性窒素のマーカ(4-HNE, NT)が発現することを見出した(図3)。この結果は拡大する障害が活性酸素や活性窒素に起因することを示唆するものであった。しかし一般的にフリーラジカルの反応は*in vitro*では数ミリ秒と速いものであり、*in vivo*での音響曝露後に持続する内耳障害を説明できるものではない。そこで我々の仮説は、最初に障害を受けた部位(4 kHz領域)より種々のchemical mediator(アポトーシス関連因子等を含む)が放出され、周囲の隣接細胞に影響を及ぼし、その隣接細胞内で引き続き種々の反応が起こり、細胞死が誘導される。さらにその隣の細胞へとダメージが、空間的・時間的に拡大するというものである²⁾。これらの結果は、老人性難聴や騒音性難聴において、高音から徐々に難聴が拡大していくことを理論的に証明した初めての報告である。次にこれらの結果に基づき、音響曝露後から種々の抗酸化剤やフリーラジカルスカベンジャーを投与することによって、聴覚機能及び外有毛細胞の形態が保護さ

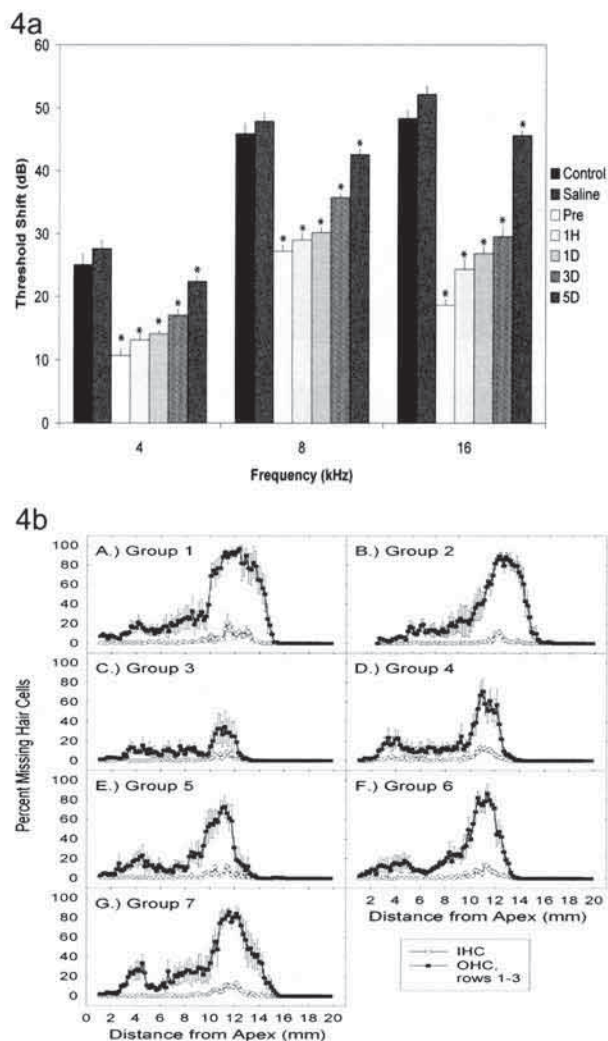


図4 内耳における遅発性フリーラジカルの防御
 強大音曝露後3日目から抗酸化剤を投与することによって聴覚機能及び内耳有毛細胞の形態保護を確認した。図4aは各周波数でのABRの閾値変化を、図4bは各グループでの形態的細胞死の平均値を示す。
 (Yamashita D. et al; Neuroscience 134(2): 633-642, 2005のFigureを許可を得て転載)

れることを見出した(図4a, b)。この成果は突発性難聴など急性感音難聴の発症後も早期に治療することによって改善することを示唆した初めての報告である³⁾。現在はこれらの結果に基づき、より臨床応用に向けアメリカにて特許申請中である。

内耳における細胞死制御

内耳保護に関する基礎研究での報告は多数みられるが、いずれも完全に防御できるものではない。これは内耳障害のメカニズムがさらに複雑であることを意味する。そこで我々は、より詳細に内耳障害のメカニズムを解明し

治療へ結び付けたいと考えている。感音難聴における内耳感覚器細胞内においては、細胞死をコントロールするシステムが複雑に存在する。その中でも、Bcl-2ファミリー蛋白質はアポトーシスを抑制または促進するグループに大別され、両者のバランスにより細胞の生死が調節されている。同タンパク質は主にミトコンドリアの膜透過性を制御し、シトクロムcの放出を調整することによりアポトーシスシグナルのon/offを決定している。このBcl-2ファミリーの感音難聴モデル動物での発現を検討したところ、難聴が完全に回復する(細胞死が生じない)TTSモデルにおいてはアポトーシスを抑制するサブファミリーであるBcl-xLの発現が外有毛細胞にみられた(図5a)。一方、難聴が残存する(細胞死の生じる)PTSモデルにおいてはアポトーシスを促進するサブファミリーであるBakの発現が同様に外有毛細胞に認められた(図5b)。このように障害のレベルでアポトーシスを抑制・促進する両メカニズムが内耳に存在することが明らかとなった¹⁾。

また一般的にアポトーシスの反応においては、カスパーゼと呼ばれる一群のシステインプロテアーゼが細胞死実行に中心的役割を果たしていると考えられている。一方近年、このカスパーゼを経由しないアポトーシスの存在も報告されている^{4, 5)}。そこで我々は、感音難聴における神経細胞死とカスパーゼ非依存的アポトーシス(EndoG: Endonuclease G, AIF: Apoptosis inducing factor)との関連を検討した。その結果、PTSモデルにおいて、EndoGは核への移行(図6a)が、一方AIFは細胞質への移行(図6b)が認められた⁶⁾。最近の報告ではこのAIFは負荷されるストレスや条件によって、一部は核に移行しアポトーシス実行に、一部は細胞質に移行し逆にレドックス因子として抗酸化的に働くとの報告がある⁷⁾。このように非常に面白いことに、同一障害モデルの同一細胞内において、アポトーシスを抑制・促進する両者が存在することが明らかになり、さらにこの感音難聴の障害メカニズムが複雑であることが示唆された。現在は種々のノックアウトマウス解析によって、内耳障害メカニズムの解明を行っている。

内耳再生への試み

従来より哺乳類の成人内耳においては、一度障害を受けて細胞死に陥った感覚器細胞は再生能力が極めて乏しいと考えられている。この点が感音難聴の治療が非常に難治性である一つの大きな要因となっている。しかし近年、分子生物学や遺伝子導入技術などのめざましい進歩

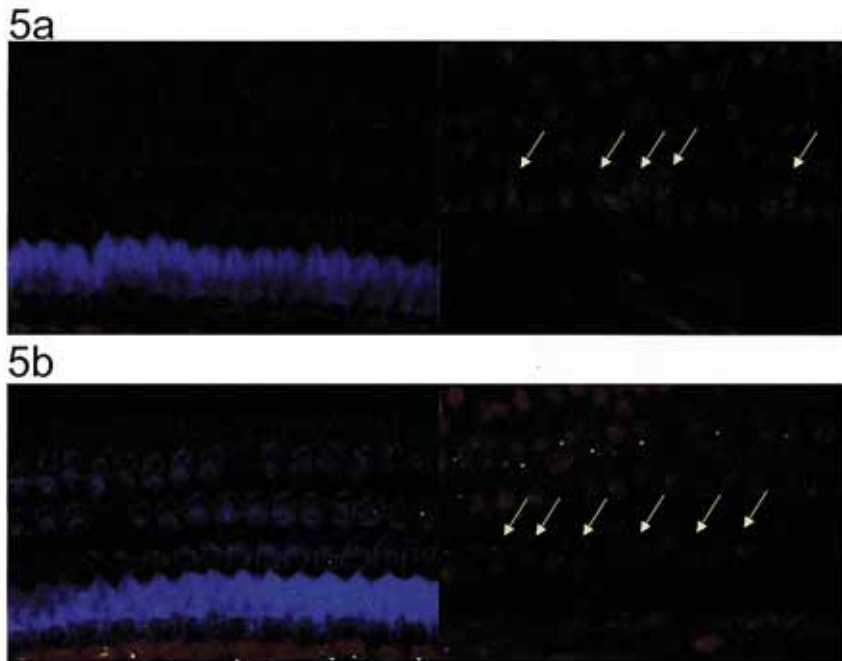


図5 感音難聴における Bcl-2 ファミリーの発現
TTS モデルにおいてアポトーシス抑制因子 Bcl-xL が内耳外有毛細胞に発現し (図 5 a), PTS
モデルにおいてはアポトーシス促進因子 Bak の発現が外有毛細胞に認められた (図 5 b).
(Yamashita D. et al : J Neuroscience Res. Oct 17, 2007 の Figure を一部改変し, 許可を得て
転載)

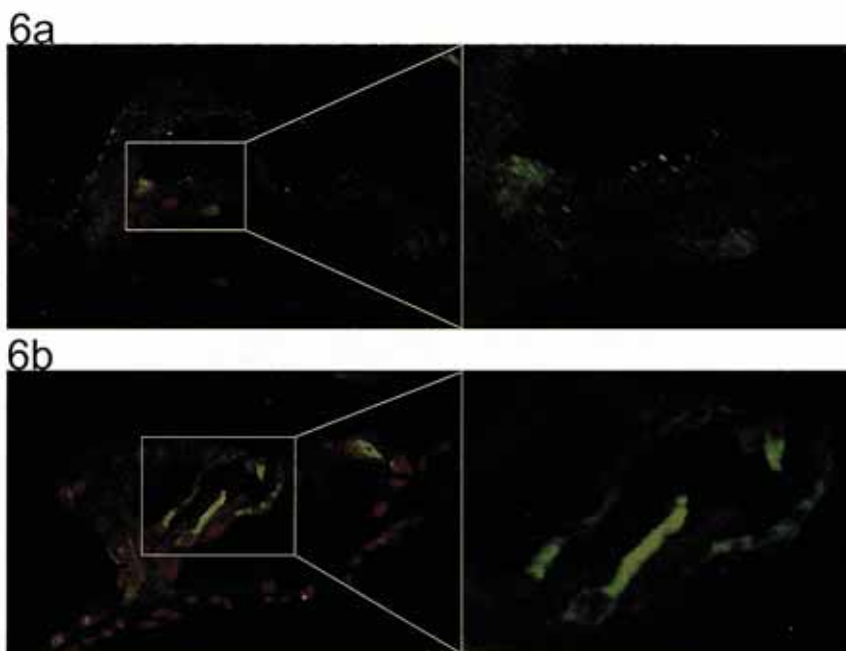


図6 感音難聴におけるカスパーゼ非依存的アポトーシスの発現
PTS モデルにおいて強音響曝露後に EndoG は核への移行を (図 6 a), 一方 AIF は細胞質へ
の移行 (図 6 b) を認めた.
(Yamashita D. et al : Neuroreport 15(18) : 2719-2722, 2004 の Figure を一部改変し, 許可を
得て転載)

に伴った再生医療研究の発展により、内耳再生も夢ではなくなりつつある。我々は、臨床応用や倫理的な観点から骨髄由来間葉系幹細胞を用いた内耳再生を試みている。まずは、ヒト及びマウスからの骨髄間葉系幹細胞を *in vitro* において神経幹細胞に分化誘導させた。次にこの神経に誘導した幹細胞を用いて、感音難聴モデル動物に移植を試みた。結果として機能的再生には至っていないが、内耳組織での着生が確認できた。また最近では再生医療の進歩に伴い、他臓器では続々と臨床応用が始まりつつある。しかし、ヒトにおいて移植した細胞の生体内動態をモニタリングする方法はいまだ確立されていない。一方、超常磁性体酸化鉄 (super paramagnetic iron oxide: SPIO) は、肝臓癌や肝転移の診断に用いられている MRI の陰性造影剤である。肝 Kupper 細胞に取り込まれると T2 緩和時間を短縮し、MRI 信号を低下させることが知られている。そこで我々は既に臨床で使用されている SPIO 製剤を用いて、まず *in vitro* における細胞内ラベリング効果を確認した。次に感音難聴モデル動物へこの SPIO でラベルした神経幹細胞を内耳に移植し、生着・発現を確認した (国立成育医療センター・梅澤研究室との共同研究)。この結果は今後の幹細胞移植での臨床応用に大きく寄与するものと考えている。

また内耳再生へ向けた細胞治療に対して、組織幹細胞に富んだ分画として知られる side population (SP) 細胞での検討を行っている。SP 細胞は DNA 結合蛍光色素である Hoechst33342 の排出能を持った細胞集団で、多臓器においてその多分化能が報告されている⁹⁾。現在 fluorescence-activated cell sorting (FACS) の手技を用いて内耳 SP 細胞の存在を確認した。また強大音響曝露後に SP 細胞の比率が増大することが判明した (図 7)。今後はこの内耳 SP 細胞を用いて感音難聴モデルへの細胞移植を検討している。

昨年 (2007 年 11 月) ついにヒト iPS 細胞が樹立された。従来、胚性幹細胞 (ES 細胞) は倫理的な問題や移植後の免疫反応など様々な問題点が存在した。今後はこの iPS 細胞を用いた内耳への再生医療への応用が期待される。

ドラッグデリバリーシステムの開発

基礎研究の成果から、より詳細に内耳障害のメカニズムを解明し、その結果に基づいた治療の効果が確認された後も、次のステップとしてヒトへの臨床応用には内耳へのアプローチという高いハードルが存在する。そこで内耳への DDS (Drug Delivery System) の開発は感

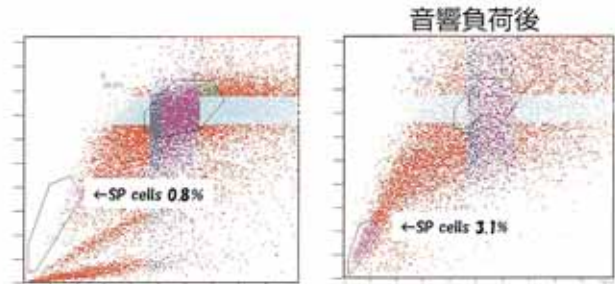


図 7 内耳における SP (side population) 細胞の存在
強大音響曝露後に内耳 SP 細胞の比率が増大。

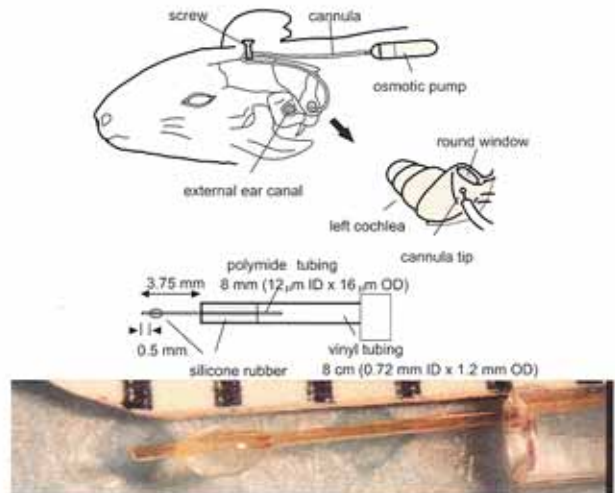
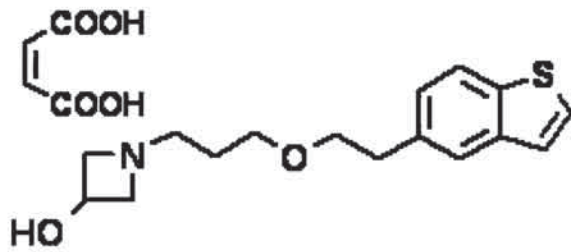


図 8 微小浸透圧ポンプによる内耳への薬剤投与

音難聴の治療に対して非常に重要となる。我々はまず、微小浸透圧ポンプを用いて動物内耳へ直接薬剤を持続的に投与するアプローチを開発し、改良を重ねている (図 8, ミシガン大学 Miller ラボ)。この装置は内耳組織に機能的・形態的障害を与えることなく、薬物を持続的に投与することが可能である^{9, 10)}。これまでに我々は感音難聴モデルに対して、同システムを用いて種々の内耳保護効果を報告している^{11, 12)}。また臨床応用の面では、現在すでに使用されている人工内耳のデバイスを利用するのが有用と考えている。そこで人工内耳デバイスの先端から神経栄養因子やアポトーシス抑制因子、再生関連因子等を投与するアプローチの検討を行っている。一方では、人工内耳は適応が高度難聴患者に限られるため、将来的にはより多くの患者への臨床応用を考える必要がある。その一つとして経鼓膜・正円窓経由での薬物投与を検討している。最近では他大学において、生体吸収性徐放ゲルを用いた細胞増殖因子の感音難聴治療への臨床試



1-{3-[2-(1-benzothiophen-5-yl)ethoxy]propyl}azetid-3-ol maleate

図9 T-817 MA の化学構造式

験が開始されている。このように今後は単なる経口薬剤の処方のみではなく、耳鼻咽喉科医の専門性を活かす(眼科の白内障手術に匹敵するくらい)簡便に顕微鏡下での外来手術で行えるようなデバイスの開発が重要であると考えている。

神経変性疾患に対する創薬の感音難聴への応用

近年、アルツハイマー病や脳梗塞など神経変性疾患に対して、様々な新規創薬が盛んに開発されている。それらの中にはすでに、欧米を中心として臨床試験が開始されているものもある。局所投与は副作用が少なく直接薬剤の効果を期待できる半面、上述の如く臨床応用に対しては(特に内耳では)高いハードルが存在する。一方、経口投与によって脳血流関門(BBB: brain-blood-barrier)通過が可能な薬剤は、依然内耳血流関門(CBB: cochlea-blood-barrier)の問題はあるが、臨床応用の面では非常に魅力的である。そこで我々はすでに臨床試験の段階にあるいくつかの神経変性疾患に対しての創薬について感音難聴における効果を検討している。その中で、T-817MA(富山化学:図9)はアルツハイマー病の治療薬として開発され、すでにアメリカでは臨床第Ⅱ相試験の段階にある薬剤である。その薬理作用にはMAPK経路に関連した細胞死抑制や神経突起伸展作用などが証明されている。我々も感音難聴モデル動物において最近、機能的・形態的に内耳保護効果を確認した¹³⁾。また現在、ベンチャー企業との共同研究で新規開発薬剤に対して感音難聴への効果を検討している。

最後に

ポストゲノムの現在、高齢化社会が進みアンチエイジングが注目を浴びている。今後はますますQOLが重要視され、感覚器の1つである聴覚もそのターゲットになるであろう。しかし感音難聴への治療戦略にはまだまだ難題が山積している。今後は遺伝子治療や再生医療などを含めた基礎研究が、安全性や倫理面での課題もあるがより早く臨床に応用されることが期待される。また将来的には、難聴の程度や音に対する感受性の個体差なども考慮したオーダーメイド医療が重要になるであろう。今後もひとつひとつの問題を多角的なアプローチから検討し、感音難聴への治療に結び付けたいと考えている。

謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究を始める機会を与えて下さった神崎仁名誉教授、ご指導頂きました小川郁教授及び神崎晶先生、ミシガン大学 Miller 教授、Schacht 教授ならびに慶應義塾大学耳鼻咽喉科教室の諸先生方に深甚なる謝意を表します。

文献

- 1) Yamashita D, Minami SB, Kanzaki S, Ogawa K, Miller JM: Bcl-2 genes regulate noise-induced hearing loss. *J. Neuroscience Res.* Oct 17, 2007
- 2) Yamashita D, Jiang H-Y, Schacht J, Miller JM: Delayed production of free radicals following noise exposure. *Brain Res.* 1019: 201-209, 2004
- 3) Yamashita D, Jiang H-Y, Le Prell CG, Schacht J, Miller JM: Post-exposure treatment attenuates noise-induced hearing loss. *Neuroscience* 134(2): 633-642, 2005
- 4) Li LY, Luo X, Wang X: Mitochondrial Endonuclease G is important for apoptosis in *C. elegans*. *Nature* 5: 412(6842): 95-9, 2001
- 5) Wang X, Yang C, Chai J, Shi Y, Xue D: Mechanisms of AIF-mediated apoptotic DNA degradation in *C. elegans*. *Science* 22: 298(5598): 1587-92, 2002
- 6) Yamashita D, Miller JM, Jiang H-Y, Schacht J: AIF and EndoG in noise-induced hearing loss. *Neuroreport* 15(18): 2719-2722, 2004
- 7) Lipton SA, Bossy-Wetzel E: Dueling activities of AIF in cell death versus survival: DNA binding and redox activity. *Cell* 111(2): 147-50, 2002
- 8) Redvers RP, Li A, Kaur P: Side population in adult murine epidermis exhibits phenotypic and functional characteristics of keratinocyte stem cells. *Proc*

- Natl Acad Sci USA*. 103(35) : 13168-73, 2006
- 9) Le Prell CG, Yamashita D, Minami SB, Yamasoba T, Miller JM : Mechanisms of noise-induced hearing loss indicate multiple Methods of Prevention. *Hearing Res*. 226(1-2) : 22-43 *Review*, 2007
- 10) Miller JM, Yamashita D, Minami SB, Yamasoba T, Le Prell CG : Mechanisms and prevention of Noise-induced hearing loss. *Otol Jpn* 16(2) : 139-153, 2006
- 11) Minami SB, Yamashita D, Schacht J, Miller JM : Calcineurin activation contributes to noise-induced hearing loss. *J. Neuroscience Res*. 78 : 383-392, 2004
- 12) Minami SB, Yamashita D, Ogawa K, Miller JM : Creatine and Tempol attenuate noise-induced hearing loss. *Brain Res*. 1148 : 83-9, 2007
- 13) Yamashita D, Shiotani A, Kanzaki S, Nakagawa M, Ogawa K : Neuroprotective effects of T-817 MA against noise-induced hearing loss. *Neuroscience Res*. 2008 in press
-

医学研究における光技術の応用

近年の基礎・臨床医学はまさに目を見張る発展を遂げています。その中において、脳の高次機能の障害への医療は未だに非常に大きなチャレンジであり続けています。それは現在においても我々の脳の高次機能に対する基礎的な理解が遅れている事に多く起因しています。よって、我々の脳機能の理解は現代科学に残された最も大きな課題の一つであり、また現代医療にとっても非常に重要な問題と言えます。この非常に難しい課題に対して脳神経科学の基礎研究は様々なアプローチを用いて解明に取り組んできた訳ですが、近年急速に発展してきた新しい光学系を用いた研究は我々に多大な知見をもたらしてきました。ここでは医学研究における最新光技術の応用について、観測と操作という二つの側面から述べたいと思います。

生命現象の観測には古来より様々な光学技術が取り入れられてきました。中でも近年注目されているものに、非線形光学現象の利用があります。非線形光学現象の代表的なものとして、2光子励起現象が挙げられます。蛍光とは一般的に蛍光分子が励起光のエネルギーを吸収し、エネルギー状態が基底状態から励起状態に遷移した後、それが再び基底状態に遷る時にそのエネルギーが電磁波である光として放出されるという現象です。ここで、2光子励起においてはこの励起光のエネルギーを1光子によって与える代わりに、約半分のエネルギーを持つ二つの光子によって与えます。半分のエネルギーの光子ですから、これは1光子の場合と比較して約二倍の波長を持つ光子となり、通常は赤外線領域の光となります。このような2光子励起には幾つかの長所があります。まず、紫外線のような短波長の光ではなく長波長のものを使うため、生体へのダメージが少なくなります。また、長波長の光であるため組織による散乱が少ないので組織深部まで光が届き、深部での観察が可能となります。最後に、2光子励起では二つの光子が同時に蛍光分子と相互作用しなければならないため、1光子励起に比べて励起が起こる部位（焦点）が非常に絞られているという事があります。この事により焦点以外の部位での励起及びそれに伴う組織へのダメージが軽減され、よって2光子励起では低レベルのダメージで組織深部の観測ができるという事が分かります。

非線形光学現象である2光子励起を用いた顕微鏡、2

光子励起顕微鏡を用いた研究は特に脳科学において非常に大きな成果をあげてきました。神経細胞は生体の細胞の中でも特に弱く、蛍光の長期観測は困難でした。更に脳組織は光の散乱性が高く、表面以外の細胞の可視化は困難でした。これらの理由により、神経細胞の生理学的研究は大きな制約に阻まれていたのです。しかし2光子励起顕微鏡の導入により、このような状況が大きく変化しました。つまり、深部の神経細胞、あるいは細胞群の長期に渡る観察が可能となったのです。更に最近では我々のグループが用いている Second Harmonic Generation イメージングを始め、他の様々な有用な非線形光学現象の医学研究への応用がなされています。これらの光技術の利用は、今まで文字通り見る事のできなかった生命現象に新しい光を当て、そして医学の基礎となる生体現象への我々の理解を更に深めて行くものと期待されます。

もう一つの重要な応用として、光技術の生体への能動的な利用があります。つまり、光を用いることで生体に能動的な変化をもたらそうというものです。この一つの例としてケージドコンパウンドと呼ばれる一連の薬剤の利用があります。これらは生理活性を持つ薬剤の前駆体で、そのまま投与しても活性を持ちません。しかしここに物質特有の波長の光を当てるとこの前駆体の一部の構造が変化し、生理活性物質がその活性を抑えていたケージ（籠）の部分から遊離し、そして生理活性を発現するのです。このようなケージドコンパウンドを用いると、組織、あるいは生体全体に前駆体を投与しておいて、後にターゲットである部位のみにおいて薬理作用を及ぼす事ができます。現在までにカルシウム、グルタミン酸を始め数々の生理活性物質がケージドコンパウンドとして作成されてきました。これらは、特に上記の非線形光学と合わせて基礎研究に広く使われる事で我々の生理学・薬理学的研究に多大な貢献をしてきており、この傾向は今後更に続くものと考えられます。そして、これらの基礎研究が常に目指しているものとして、臨床への応用があります。つまり、狙った部位のみにおいて薬理効果を与えるような治療法の開発です。ケージドコンパウンドを用いれば、生理活性物質である薬剤の体全体への分布から来る副作用に悩まされる事なく、治療部位のみにおいて薬理作用を与えるような治療も夢ではないと期待されています。

また、もう一つ特に最近注目されているものに、光感

受性物質の利用があります。中でも特に有用なものとして、光感受性イオンチャネルがあります。これは先程のケージドコンパウンドに考え方は似ているのですが、それがイオンチャネルになったものです。つまり、光の非存在下では不活性なイオンチャネルが、特有の光の刺激により可逆的にイオンチャネル活性を示すというものです。神経細胞の活動は細胞膜を介してのイオンの流れによる脱分極と過分極のバランスによって制御されているので、このようなイオンチャネルを用いる事により、光刺激依存的に神経細胞の活動をコントロールする事ができると考えられる訳です。そして実際にこれが可能であるという事がマウスを用いた実験等で分かってきました。特に印象的な例では、遺伝的に視覚に障害のあるマウスの網膜にこの分子を導入する事により、このマウスの網膜、更には脳において光に対する感受性を復活させたという報告があります。臨床応用に至るまでには更に多くの試験が必要な事は確かですが、ヒトに近い哺乳動物でのこのような報告は、視覚障害を持つ方々に再び視覚をもたらすという根本的な治療への夢を掻き立てるものがあります。

光技術の応用はこれまでの医学研究において非常に大きな役割を果たしてきました。それを鑑みる時、今回挙げたような近年の急速な光技術の進歩とその医学への応用は、今まで我々が見る事も想像する事もできなかったような新たな知見を基礎・臨床医学にもたらしてくれるものと期待されます。

塗谷睦生 (慶應義塾大学医学部薬理学教室)

「木を見て森を見る」研究者と 「森を見て木を見る」医師

平成19年度文部科学省「グローバルCOEプログラム」(以下、グローバルCOEと略す)の選考審査結果が同年6月15日に発表された。その公募分野は「生命科学」「化学、材料科学」「情報、電気、電子」「人文科学」「学際、複合、新領域」の5分野であり、慶應義塾は学内選考を経て全分野に5件申請し3件が採択された。グローバルCOEは「国際的に卓越した教育研究拠点形成のための重点的支援」を目的としている。すなわち、従来の研究基盤をさらに発展させながら海外の第一線の研究機関とも積極的に交流して活動を展開するような世界最高水準の教育研究拠点の形成をめざすプログラムである。それゆえグローバルCOEは学部・研究科横断型の大型研究資金であり、その獲得には熾烈な競争が求められる。今回の採択は精力的に万全の準備を重ねてきた

関係者各位の尽力の賜物である。

今回採択されたプログラムの1つが、医学研究科を主たる拠点として生命科学分野に申請した「in vivo ヒト代謝システム生物学拠点」である。詳細はホームページ等にゆずるが、このプログラムのキーワードは「木を見て森を見る基礎生命科学研究者の育成」である。生命体を構成する多種多様の細胞および分子を木とみなすなら、個体は1つの森とみなすことができる。医学部に限定せず、「木を見る」素養を持つ様々な学部出身者を対象に、国内・国外を問わない横断型の研究・教育を通じて「森を理解できる」T型/ π 型思考の生命科学研究者を育成する。この理念は今回のグローバルCOE選考審査の過程においても高く評価されている。

今日の生命科学はOmicsとOlogyを両輪として新たなステージに向かいつつある。Omicsとは生命体の構成要素の挙動を包括網羅的に捕らえることで生命現象を特徴づけを図る手法・発想であり、Ologyとは構成要素の関係性を抽出し生命現象における個々の意義づけを図る手法・発想であるとみなすことができる。この両者は決して相反するものではなく、相互のフィードバックを通じて生命に対する新たな洞察をもたらすことができる。これは木から森を理解する生命科学の達成にふさわしい図式であり、in vivo ヒト代謝システム生物学はそのロールモデルとして大いに期待される。

優秀な基礎生命科学研究者の育成とともに慶應医学が果たすべき責務は当然のことながら優秀な臨床実地家の育成である。それではこれから求められる医師像とはいかなるものであろうか？現在は基礎医学の教室に身を置く立場ではあるが、血液内科医として造血幹細胞移植の臨床に携わり多くの患者から学びを得た経緯もあり、慶應医学がめざす医師像には大いに関心を抱いている。近年の医療財政や医療事故にまつわる社会状況を背景に、現場の第一線に立つ医師はあらゆる面で物理的・時間的拘束を余儀なく強られる一方である。深刻化しつつある中堅医師の疲弊の問題は周知の事実である。このような時代の変遷に対応して進められてきた我が国の医学教育・研修医制度の改革のポイントの1つは、現場実務型素養の速やかな習得である。患者との関係はもちろんのこと、パラメディカル・事務方のスタッフとの関係も円滑に保ちながら保険医療の枠組みに準じてルーチンワークを着実にこなすような実務型スキルを若い頃より獲得する努力はもちろん大切である。しかしながら、1人の患者を目の前に迎えた時点から想定外の非定型的な事象と向かい合う可能性が常に潜んでいることも忘れてはならない。最近の医学生・研修医教育の重心は定型的実務型

のスキル習得に若干シフトしているように感じられる。

患者は多種多様な分子・細胞から形成された1つの森である。診察室やベッドサイドで出会う患者の数だけ森も様々である。型通りのわかりやすい森もあれば、思わず頭を抱えてしまう森もある。その外観を漠然ととらえても森の本質は理解できない。症例ごとの特性が既存の診療マニュアルやフローチャートのみでは対応不可能であることは珍しくない。型通りの遂行では八方塞がりという局面においては、特異な問題点を自らが洗い出し、その解決の糸口をつかみに行く能動性が求められる。臨床でそれを実現するために必要なのは、例え自らが手にするのはピペットや試験管ではなく聴診器やメスであっても、患者の事象を細胞レベル・分子レベルで深く理解しようとする意識をもって個々の症例に挑む姿勢であろう。携わる医療の分野や規模の違いを越えて、いかなる臨床実地家にも求められるべき「森を見て木を見る」思考・姿勢こそが、慶應医学の育むべき医師像ではなからうか。

「木から」をめざすにせよ、「森から」をめざすにせよ、自らのキャリアに多様性を持たせるような意識と努力が個人に要求される。この見地から医学界は、T型/ π 型の人材育成を今後の最優先課題の1つとして認識すべきであろう。オリジナルの学歴や職歴の中にとどまることなく、大きな目標を抛り所に異分野とのクロスオーバーを躊躇せずに展開できるような弾力性のある人材を育てる環境は、医学・医療に限らず今日の社会に広く求められているのではなからうか。様々な分野でクラスター形成という言葉が脚光を浴びているが、これは組織の在り方に限ったことではなく、個人のキャリアの在り方にもあてはまると思われる。様々な学部・研究科を持ち合わせる私学の雄として随一の伝統と実力を誇る義塾は、そのような横断型人材育成を展開する場として極めて優位である。

第一線の研究による遺伝子や分子レベルの知見の羅列も、大規模臨床試験による成績の集積も、そのままでは個としての病気の本質には近づけない。「木を見て森を見る」は生命科学的アプローチのあるべき姿であり、「森を見て木を見る」は医療科学的アプローチのあるべき姿である。これらを double standards として統合的に教育・研究・臨床を展開することが慶應医学の使命であり、その2つを両立できないならば義塾が医学部を持つ意義は見出せないというのは過言であろうか。

21世紀は無限の可能性とともに多大な困難が人類に突き立てられている。世界は加速度的に混沌さを極め、文字通り複雑系の様相を呈している。東大・京大が複雑

系の基礎科学をめざすなら、まもなく創立150年の節目を迎える義塾は、福沢諭吉の実学精神に則り複雑系の実学を求めて邁進するべきである。その中で医学部の果たすべき役割は極めて大きい。「木を見て森を見る」研究者と「森を見て木を見る」医師の育成に、私も一教員として微力ながら貢献したいと思う次第である。

涌井昌俊（慶應義塾大学医学部医化学教室）

まだ、皮膚潰瘍やびらんを消毒していますか

皮膚潰瘍やびらんは、外傷、熱傷、褥瘡、带状疱疹などの種々の皮膚疾患で見られるありふれた病変です。私は29年前に皮膚科に入局しましたが、細菌の二次感染を起こさないように、これらに対しイソジンやヒビテンで消毒し、抗生剤軟膏を塗りガーゼでおおうことを見様見まねで覚えました。また、「潰瘍を見たら培養」と教えられ、熱心に細菌培養をしてきました。潰瘍を培養すると必ず菌が生えてきます。それに対して消毒剤を代えてみたり、感受性のある抗生剤の軟膏に変更してみたりしましたが、1週間後には菌が耐性化するか、別の菌が生えてくるかで、菌陰性になることはありませんでした。

そのころ、難治の下腿潰瘍に対して、種々の消毒剤、抗生剤軟膏を使い、それらに対して感作された症例の論文を読みました。これではもう使える薬がないので、必ず感染を起こしてしまうのではと、その先を読んでみますと、生理食塩水で洗浄するだけで治ったとありました。目から鱗が落ちました。培養で検出された菌は感染を起こしているのではなく、そこにいるだけ（colonization）と気づきました。その証拠に感染による炎症症状がありません。

おそろおそろ消毒をやめてみましたが、感染は起こさず、むしろ順調に治るとわかりました。消毒がしみて痛いということもなければ、消毒薬の接触皮膚炎を起こすこともありません。消毒薬の作用機序を調べてみますと、詳しくはわかっていないようですが、蛋白変性作用とされています。細菌の蛋白を変性させるので、細菌が死ぬのです。さらに細菌の蛋白だけに選択的に作用するのではなく、皮膚の蛋白も変性させます。このため消毒するとしみるのでしょうか。消毒をしていると、皮膚の蛋白も変性させて、壊死物質を作っていることになり、これは、細菌の餌となり巣となります。健康な皮膚であれば、角層がバリアとなっていますので、手術前の皮膚の消毒は特に問題はなく、私も実施しています。

また、消毒薬は血液、膿など有機物の存在下では効果

がないとされています。有機物があると、消毒薬と細菌が接触できないためとのことです。潰瘍やびらんは有機物が豊富で、消毒薬が効きそうもありません。事実、私の経験でも前述のように消毒薬で菌が陰性化したことはありません。

このように私は20年以上前より、皮膚潰瘍などの消毒はやめていますが、それが原因で感染を起こしたことはありません。しかし、世の中はあいかわらず消毒するのが当然でした。平成14年7月に神奈川県皮膚科医学会の第109回例会を担当した時に、「皮膚の消毒は必要か？」をテーマにしました。当時（といってもわずか5年前ですが）は、消毒をやっていない講師をみつけだすのに苦労しました。この例会が皮膚科雑誌にとりあげられたりしたこともあり、皮膚科、少なくとも神奈川県皮膚科では消毒しない先生が増えてきています。アメリカでは褥瘡はもちろん外傷さえも消毒しないのが教科書の方針といます。アメリカではこうだというのが日本では一番信用されます。日本はまだまだその程度の国です。

消毒しなくても感染しないとわかると、患部の入浴も全く問題ないとわかり、患者のQuality of lifeを向上させます。

抗生剤が入っていない、皮膚潰瘍に対する外用剤が多種あることでもわかるように、抗生剤の外用剤も皮膚潰瘍の治療には必須ではありません。前述の私の経験でも、

抗生剤が入っていても1週間後には耐性菌が培養されてきました。すでに感染を起こしている潰瘍の場合には、抗生剤の内服あるいは点滴が必要です。

手術後の創部の消毒も必要ないとわかり、やめてから久しいのですが、まだまだ術後毎日消毒している医師が多いようです。その証拠に、現研修医制度で学ぶべき基本手技として、「創部消毒とガーゼ交換を実施できる」というのが挙げられています。創に血腫ができていないか、感染は起こしていないかなど、観察は大事ですが、術後の消毒は全く不要です。

蜂窩織炎などで皮膚が発赤腫脹しているとリバノール湿布をされることが多いのですが、これもリバノールという消毒薬を使う意味はありません。湿布をするとしても水道水で充分です。服などにリバノールの黄色がつかないように、油紙でおおっていることがほとんどですが、おおってしまうと気化しないので、気化熱を奪って冷却するという湿布の本来の動きができません。

ここまで、皮膚潰瘍は消毒しなくても感染することはまずないと述べてきましたが、厚い壊死でおおわれた皮膚潰瘍は要注意です。壊死の下で感染を起こすことがあります。この場合も、感染予防のため、壊死の表面を消毒するのは全く無駄で、壊死をなるべく早く除去するのが大事です。

木花 光 (済生会横浜市南部病院皮膚科)

学会展望

第14回慶應義塾大学形成外科同門会学術集会

日時 平成19年1月27日(土)午後2時00分～5時30分
場所 慶應義塾大学 別館 3階 第二会議室(内線62157)
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	顔面	座長 田中 一郎
14:30～15:00	再建	座長 田中 宝
15:00～15:10	休憩	
15:10～16:10	特別講演「自立支援医療と身障手帳一口唇口蓋裂児と福祉制度一」	
16:10～16:50	良性腫瘍	座長 佐藤 博子
16:50～17:20	その他	座長 貴志 和生

14:00~14:30 顔面

座長：東京歯科大学市川総合病院形成外科
田中一郎

1. 軟口蓋瘻孔を生じた中咽頭結核の1例

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

慶應義塾大学耳鼻咽喉科

水足邦雄

独立行政法人国立病院機構東京医療センター耳鼻咽喉科

藤井正人

【症例】34歳, 女性.

【主訴】軟口蓋瘻孔.

【現病歴】平成15年頃より頸部リンパ節腫脹を主訴に他院にて精査するも原因不明と言われていた. 平成17年1月頃より鼻閉感, 咽頭痛, 口内炎などの症状があり, 10月に前医にて副鼻腔炎手術を施行された. その後も症状は改善せず, 口内炎と診断されていた軟口蓋潰瘍が穿孔したため, 12月, 当院耳鼻咽喉科へ紹介となった. 軟口蓋に多発性の瘻孔及び両側頸部には約1cmの多発性リンパ節腫脹を認め, 胸部には原発性結核の所見は認めなかった. 喀痰PCR及び頸部リンパ節生検にて中咽頭結核との診断となった. 瘻孔の手術加療につき, 当科紹介となる. 当科初診時, 軟口蓋に2箇所穿孔及び開鼻声を認めた.

【治療経過】結核治療は, 耳鼻咽喉科にて4剤併用療法(イソニアジド, リファンピシン, ピラジナミド, エタンブトール)がなされた. 結核が治癒した後, 当科にて平成18年7月, 全身麻酔下にて軟口蓋瘻孔閉鎖術を施行した. 手術所見では, 瘻孔周囲の粘膜は癒痕拘縮が認められた. 軟口蓋瘻孔部の粘膜をhinge flapとし, 鼻腔側を形成した. 口蓋側は, 両側に減張切開を加え, 硬口蓋から粘骨膜弁を挙上し, 縫合, 閉鎖した. 術後経過は良好で, 現在術後3ヶ月の状態にて瘻孔の再発もなく, 開鼻声も消失している.

【考察】近年, 若年者を中心に結核罹患率の上昇を認めており, また肺病変を伴わない症例に遭遇する機会も増加している. 今回我々は, 咽頭結核から軟口蓋穿孔を来した比較的多発性の1例を経験したので, 若干の文献的考察も加え報告する.

Q:金子:どの段階で結核と診断されたのか?

A:服部:耳鼻科医師によりリンパ節生検により診断された. CTによる診断は困難であった.

Q:谷野:周辺組織内に結核に特徴的な病理学的所見は認められたのか?

A:佐藤:病的組織の遺残は存在せず, 癒痕組織に置換されていた.

Q:今西:後天性口蓋瘻孔の発生原因のトップ3は何か.

A:服部:今後調査して報告する.

2. 小耳症・耳介形成術における小工夫, 遺残軟骨を温存した1例

埼玉社会保険病院 形成外科

高野淳治

東京医療センター 形成外科

服部典子

慶應義塾大学 形成外科

笠井昭吾

埼玉社会保険病院 臨床研修医

渡部美佳

埼玉県立小児医療センター 形成外科

西村二郎

患者は12才, 男児. 荻野による分類のgradeⅢに相当する右小耳症に対して, エキスパンダーを使用した自家肋軟骨移植による耳介形成術をおこなった.

今回, 工夫した点としてエキスパンダー挿入時に, 遺残軟骨と皮膚を剥離し遺残軟骨の直上にエキスパンダーを留置し, エキスパンション後に温存してあった遺残軟骨を自家肋軟骨フレームワークの土台として利用する方法を試みた.

遺残軟骨を温存し利用することで, 手技がやや煩雑になり, エキスパンダー挿入後のデッドスペースが増加, 感染の可能性が増えること等, 懸念される点もあったが, 術後経過は良好で, 血流の良い遺残軟骨をフレームワークの土台とでき, より安定した耳介を形成することが可能であった. 症例を提示し報告した.

Q:金子:遺残軟骨は通常やや前方に位置しているのが普通であるが, これをどのように後方に移動させたのか.

A:高野:expansionを行う過程で後方にずれていった.

Q:金子:聳立を得るためならば細工する際にあまった軟骨を使用すればよいのでは?

A:高野:遺残軟骨を使用した方が術後の後戻りが少ないと考えた.

コメント:谷野:遺残軟骨を剥離すると皮弁が相当薄くなる場合があり, エキスパンダーを挿入すると危険なことがある. この場合にはあえて遺残軟骨を残したまま, その下部にエキスパンダーを挿入し, フレームワーク挿入時に遺残軟骨を除去するテクニックもある.

3. 外側鼻軟骨陥頓骨折の治療経験

慶應義塾大学 形成外科

緒方寿夫, 玉田一敬, 彦坂 信,

安藤祐一郎, 内川裕美子, 笠井昭吾,

中島龍夫

【目的】鼻骨骨折のうち外側鼻軟骨が鼻骨下に陥頓して生じる鞍鼻変形は、診断・治療ともに記載が乏しくその整復手技も明確でない。私たちは本骨折症例 2 例を closed procedure によって整復したので文献的考察を加え報告する。

【症例】18 歳男性。交通外傷による鞍鼻変形。鼻骨骨折を伴うものの主として外側鼻軟骨の鼻骨下陥頓による鞍鼻と診断した。全麻下に外側鼻軟骨・鼻骨間を剥離した後、外鼻の尾側牽引を行い整復した。36 歳女性。二年前、子供の頭で打撲し鞍鼻変形を生じたが放置していた。CT 上鼻骨先端に僅かな骨折を認めたが鞍鼻変形の主体は外側鼻軟骨の鼻骨下陥頓によると診断した。局麻下に前者同様の剥離・整復手技により変形を修復した。

【結果】いずれも鞍鼻変形の改善が得られ後戻りはほとんど見られなかった。

【考察】外側鼻軟骨の鼻骨下陥頓による鞍鼻変形は文献上 telescoped nose と称され、open method による de-telescoped procedure や perinasal osteotomy といった手技が報告されている。しかしながら本骨折に対する closed procedure の適応については言及されておらず、骨折形態に関する詳細な記載は乏しいため、鞍鼻 (saddle nose) や短鼻 (short nose) と同様に骨・軟骨移植による隆鼻治療が行われていると推察する。経験例は鼻骨・外側鼻軟骨間剥離を行い closed reduction することで陳旧例でも修復が可能であることを示した。このような鞍鼻変形には augmentation による治療を行う前に変形の発症機序を理解し closed reduction をまずは試みるべきと考えられた。本鞍鼻変形について文献上の知見および手術手技について報告する。

Q：谷野：外傷性短鼻変形の治療は一般的に非常に難しい。術後の固定が困難であるためであるが、そのために何か工夫をしたのか。

A：緒方：鼻骨後面にタンポンガーゼを挿入したのみである。整復にはかなり力を要した。

Q：金子：軟骨表示の良好な手法としてクリアティッシュ処理を使うと良いと思う。

14：30～15：00 再建

座長：東京都済生会中央病院形成外科
田中 宝

4. 当院における小児症例の遊離皮弁の検討

国立成育医療センター形成外科

大原博敏，二宮瑠加，金子 剛

慶應義塾大学形成外科

金子章子，小山太郎，松田就人

横浜市民病院形成外科

佐久間恒

静岡赤十字病院形成外科

清水雄介

クリニックモリ

森 文子

独立行政法人国立病院機構東京病院皮膚科

三浦麻由佳

今回我々は当院で行った小児（15 歳以下）における遊離皮弁移植術について検討した。症例は 2003 年 2 月から 2006 年 8 月までで、合計 11 例であった。その内訳は顔面神経麻痺 3 例、下肢偽関節 2 例、食道狭窄 1 例、上肢分娩麻痺 1 例、下顎腫瘍 1 例、足底潰瘍 1 例、耳介形成 1 例、陰嚢形成 1 例である。皮弁は全例で生着したが、小耳症の 1 例で肋軟骨フレームの感染のため、大半が壊死した。小児での遊離皮弁は成人と同等の成績であるという報告が多く、我々の手術成績も同様であるが、それなりの注意点もあるので、症例を供覧し、文献的考察を加えて報告する。

Q：大西：下腿の偽関節に対し遊離腓骨皮弁を使用していたと思うがそれにより成長障害をきたす可能性はないのか。

A：大原：可能性がないとは言えない。そこで、残存腓骨の遠位端を脛骨にピンニングしたりして、足関節の動揺を防止する工夫をしている。

Q：今西：小児と成人での血管解剖上の相違は？

A：大原：筋肉がそれほど発達していないので、血管の skeltonizing が容易に行える点の特徴である。

Q：佐久間：分娩による腕神経麻痺の程度は？

A：金子：かなり重症で、前腕の屈曲が困難であった。

5. 頭頸部再建における胸鎖乳突筋弁の有用性

栃木県立がんセンター形成外科

矢澤真樹

栃木県立がんセンター頭頸科

横山純吉，吉本 仁

頭頸部領域は、複雑な骨格の中に重要な血管・神経が密に存在するだけでなく、消化器機能をあわせもつため、再建では術後機能への配慮が重要である。それゆえ、再建時に要求される項目はしばしば複雑になり、これらの再建項目をなるべく多く満たそうとすると、1つの皮弁や手段では十分でなく、結果的に小さな無理を生じることがある。無理のある再建は、小さな術後トラブルが生じやすいだけでなく、これをきっかけに大きなトラブルへつながることが少なくない。よって、複雑な機能再建を良好に達成するには、術後トラブルを最小限におさえる予防的な工夫が欠かせない。当センターでは、簡便で低侵襲な局所材料である胸鎖乳突筋弁を、様々な再建を支える補助材料として積極的に利用し、その結果、小さな術後トラブルを生じた症例でも早期回復に至ることができた症例を含め、いくつか有効であると思われる症例を経験した。今回われわれが経験した症例を提示しながら、その有用について報告する。

演題5(矢澤)

Q: 貴志: 筋体の血行を保つために何か工夫しているか?

A: 矢澤: 周辺組織を可能な限り愛護的に操作している。

6. 異常腹圧亢進による閉腹困難症例の経験

国家公務員共済組合連合会立川病院形成外科

陳 建穎

東京都済生会中央病院形成外科

田中 宝

【目的】 Abdominal Compartment Syndrome (ACS) による腹壁離開症例の治療を経験した。若干の文献の考察を加えて報告する。

【症例】 43歳男性。2006年6月27日。腹痛を主訴に東京都済生会中央病院外科初診。

重症虫垂炎による腸管穿孔を来し汎発性腹膜炎の診断のもと、同日外科にて緊急開腹手術を施行。病巣切除、腸管吻合、腹腔内洗浄を行い閉腹しようとしたところ、腸管の腫脹が増悪し Abdominal Compartment Syndrome となり閉腹が不可能となった。イレウスチューブ留置により腸管内減圧をされていたが効果的な減圧が出来ず、閉腹されないままICUにてレスピレーター管理とし、後日当科依頼となった。依頼時の腹壁欠損は43×16cmと巨大なものだった。

2006年7月5日手術施行。Components Separation法を用いて閉腹。

また両側外腹斜筋を翻転させ正中縫合部を補強した。皮膚成分に欠損部はなく、単純縫合できた。術後、閉腹直後より腹圧亢進のため、血圧低下、ARDSによる肺水腫を来したが、徐々に改善。翻転された外腹斜筋の一部が壊死に陥ったが、2回の修正術を経て術後3ヶ月目には自転車通勤ができるまで快復した。

【結果】 巨大な腹壁欠損を被覆する方法はいくつか報告されているが、腹圧亢進を伴う症例での報告はわずかである。今回の症例の場合、Components Separation法は有用な方法であると考えられた。

またACSを伴った場合、術後に膀胱内圧(IBP)のモニタリングが必須であり、IBP>15mmHgで再開腹も検討すべきと考えられた。

Q: 清水: 腹圧亢進の原因は?

A: 陳: 麻痺性イレウスであると考えられる。

15:00~15:10 休憩

15:10~16:10 特別講演

座長: 国立成育医療センター形成外科

金子 剛

自立支援医療と身障手帳 一口唇口蓋裂児と福祉制度—

慶應義塾大学病院 療養支援室

加島 明

平成18年4月に障害者自立支援法が施行され、我が国の障害者施策は大きな転換点を迎えた。本講演では、障害者自立支援法を概括し、口唇口蓋裂の患者様が活用する機会の多い、自立支援医療(育成医療および更生医療)と身体障害者手帳について解説する。

[障害者自立支援法]では、従来、身体障害、知的障害、精神障害それぞれ障害別に整備提供されていた福祉サービスの体系が一本化された。ホームヘルパーの派遣やデイサービスなどの居宅介護給付、自立訓練や就労支援などの訓練等給付など様々なサービスが提供される。その一環として18歳未満の児童を対象とした育成医療と18歳以上の身体障害者を対象とした更生医療、精神科疾患の通院患者を対象とする精神保健福祉法32条の3つの異なる医療費助成制度も[自立支援医療]に一本化された。

[自立支援医療]は口唇口蓋裂の手術や歯科矯正などの治療に対する医療費の助成制度である。手術等の治療を受ける前に手続する(事前申請)ことで、医療費自己負担が1割負担(低所得の場合はさらに負担上減額が設定される)に軽減される。実際の手続は18歳未満の児童と18歳以上の方とでは若干の差異がある。

[身体障害者手帳]はそしゃく機能障害4級「口唇・口蓋裂等の先天異常の後遺症による著しい咬合異常があるため、歯科矯正治療等を必要とする状態」が該当の条件である。手帳を取得することで、交通費の割引や税の控除などの福祉サービスを活用することができる。

いずれの制度も申請手続きにあたり、医師に診断書・意見書の作成をお願いしなければならない。この機会に制度についての理解を深め、患者様の福祉の増進のためご協力をいただければ幸いである。

Q: 一色: 育成医療と更生医療の相違は

A: 加島: 年齢が18歳以上か未満かによって区別される。

Q: 緒方: 18歳未満の口唇口蓋裂の患児を有する両親にとり、身体障害者手帳を取得するメリットは何か。

A: 加島: :税金の控除やタクシーの割引などの優遇措置を受けることができる。

コメント: 中島: 障害認定を行うことのできる歯科矯正施設は都に117施設のみであるが、この数は少ないと思う。さらに多くの矯正歯科医が認定資格を取得するよう希望する。

コメント: 谷野:

1. 口唇裂の治療に自立支援医療を適応しようと思うと、手術内容と障害の内容に不一致が生じることが多い。このよ

うな不一致に対しては比較的寛容であるという印象がある。
2. 治療により症状が改善しても障害者手帳による特典をずっと受けることができるのか。
⇒3年ごとに見直しがされている。

Q:緒方:乳児でも咀嚼機能障害・構語障害が認定されるのか。

A:加島:実際には認定されることが多いが、却下される可能性もある。統一された判断基準はない。

Q:金子:薬局も指定された薬局のみでしかサービスが受けられないのか?

A:加島:自治体によっては、院外処方の場合にはそうしたことも起こりうる。

16:10~16:50 良性腫瘍

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

7. ハイドロジェル注入による肉芽腫の1例

共済会立川病院形成外科

田中 宝

東京都済生会中央病院形成外科

陳 建穎

近年輪郭形成、しわとり、亀頭増大等の目的に対しプチ整形なる言葉で注入法が盛んに行われています。注入物質にはおもにヒアルロン酸が用いられています。しかし自然吸収されるため約6ヶ月に一度注入を繰り返さないといけないという欠点をもちます。現在この欠点を安全に補うとうたいポリアクリルアミド(ハイドロジェル)を含む注入物質が使用される例があります。AMAZINGEL, ダーマライブ, アクアマイドジェル, マジックジェルなどの商品名で呼ばれるハイドロジェル製剤は組織に浸透した後吸収されることなく存在します。一時的には柔軟性に富む物質としてよい結果をもたらします。

しかし過去にも同じようにシリコン注入が流行した後、シリコンが体内に残存することにより多くのトラブルが発生しました。ひとたびトラブルを起せば完全切除を余儀なくされます。

このたび上眼瞼の加齢による陥凹に対してハイドロジェルを注入され同部に肉芽腫を形成した症例を経験したので報告します。症例は54歳女性。上眼瞼の腫瘤を主訴に来院されました。局所麻酔下に腫瘤の部分切除をおこない病理検査を行いました。

シリコン注射と同じ轍を踏まないために切除した標本を検討し危険性につき考察します。

8. 超音波脂肪吸引装置(ビーナスライン™)による脂肪腫の吸引摘除術—埼玉医科大学総合医療センター症例の検討
埼玉医科大学総合医療センター 形成外科・美容外科

三鍋俊春, 今野恵理, 樋野忠司,

矢野志津枝, 大槻祐可子, 原科孝雄

国立病院機構成育医療センター 形成外科

大原博敏

【目的】脂肪吸引術専用開発された超音波脂肪吸引装置(ビーナスライン™, 米国Mentor社)による良性脂肪腫の内視鏡補助下吸引摘除術を検討して報告する。

【対象と手術方法】埼玉医科大学総合医療センター形成外科・美容外科で2005年12月から2006年12月までに18もの症例を経験した。内訳は、12歳から69歳まで(平均44歳)の男10例, 女8例。全て単発性で、側頸鎖骨部5例(再発1例), 肩・肩甲部5例, 後頭・後頸部3例, 側腹部2例, 殿部1例, 前腕部1例, 前額部1例。腫瘍径は、前額部の20×20mmが最小で、他は最大150×80mm, 最小55×40mm, 短径40mm以上を本術式の適応とした。前額部は頭髪内切開から、他は腫瘍辺縁の小切開からアプローチし、必ず腫瘍の一部を直視下に確認してからビーナスラインによる吸引摘除を開始した。一部腫瘍ではアリス鉗子による直達牽引除去も併用した。鏡視下に腫瘍の残存、出血、組織損傷の有無を確認して手術を終了した。

【結果】ビーナスラインによる吸引時間は17分から44分で、手術時間は30分から115分であり、乳化吸引力はキューサーより優れた感があった。ただし、再発例の1例で腫瘍の筋間伸展が著明であったため、7分間の吸引の後皮膚切開を拡大して直視下手術に切り替えた。筋間伸展型や浅筋膜構造が密な後頭後頸部や背部正中部の脂肪腫も、効率よく吸引摘除することが可能であった。肩甲部や側腹部の脂肪腫はある程度吸引減量すると容易にアリス鉗子でズルズルと引き出すように除去できた。手術時間や吸引時間は腫瘍径のみでなく、浅筋膜や脂肪中隔構造に影響されるようであった。術後は側頸部の1例で手の痺れを訴えた以外は、一過性の創痛のみで、機能障害は皆無であった。

【結論】頸動脈や鎖骨下動脈に隣接する脂肪腫においても、ビーナスラインは脂肪腫のみを吸引摘除することが可能であり、高効率かつ安全な方法と考えられた。

9. 慶應病院におけるリンパ浮腫に対する取組み

慶應義塾大学形成外科

永竿智久, 彦坂 信, 笠井昭吾,

内川裕美子, 中島龍夫

慶應義塾大学リハビリテーション科

辻 哲也, 里宇明元

四肢のリンパ浮腫は乳癌による腋窩郭清や婦人科領域癌に

おける骨盤内郭清の後に見られる合併症であるが、整容面・機能面より患者のQOLを大きく損なう。リンパ浮腫に対して慶應義塾大学病院では婦人科・看護部・リハビリテーション科・形成外科より形成される対策チームを構成し、重症例に対しては手術を施行しているが、現在のところ良好な治療成績をあげており、患者も漸増している。現在慶應病院で行っているリンパ浮腫に対する治療の内容につき報告を行う。

Q：今西：吻合に用いる静脈については弁の構造を考慮しているのか。

A：永竿：現在のところ、相互的位置関係の適切なリンパ管と静脈を吻合に用いている。

16:50~17:20 その他

座長：慶應義塾大学形成外科 貴志和生

10. 脱神経により廃用性萎縮をきたしたラット骨格筋に対する培養筋芽細胞の移植

慶應義塾大学形成外科

小山太郎, 貴志和生, 玉田一敬,
中島龍夫

国立病院機構東京医療センター形成外科

佐藤博子

脱神経された骨格筋は筋線維が縮小し、廃用性萎縮が進行し筋力は急速に低下する。骨格筋の筋線維の基底膜下には筋原性幹細胞である筋衛星細胞が存在し、筋損傷時にはこの筋衛星細胞が増殖し、損傷部位の筋再生が起こる。ラットの骨格筋を脱神経すると、3週間は筋衛星細胞は増殖し続けるが、筋肉への神経再支配が起こらない限り増加した筋衛星細胞による筋再生は起こらず、やがて筋衛星細胞は枯渇していく。よって脱神経後、神経再支配までの期間が長くなるほど、筋衛星細胞の減少は進行し、神経筋接合部位の退行変性もあわさって、神経再支配後の筋力の回復は低下する。われわれは筋芽細胞を移植することで脱神経後の萎縮筋内における筋衛星細胞の減少を補充することができれば、神経再支配後の筋再生、筋力改善を向上させられるとの仮説を立てた。筋芽細胞を用いた細胞移植治療としてはデュシェンヌ型筋ジストロフィーや心筋梗塞後の心不全に対する治療報告がある。筋ジストロフィーmdxマウスの筋肉に、ジストロフィン産生能をもった正常マウスの筋芽細胞を注射したところ、移植筋芽細胞がジストロフィンの欠損した筋細胞と融合し、筋細胞膜にジストロフィンを発現することに成功している。また虚血性心疾患の患者に対して、自家培養筋芽細胞を移植して心機能が改善したという報告もある。しかしながら、廃用性萎縮骨格筋に対する筋芽細胞移植の報告は少なく、移植した筋芽細胞が神経再支配の起きていない脱神経下の筋肉に生着しうるのでどうかは不明である。

われわれは、green fluorescent protein transgenic ラットの下腿筋から筋芽細胞を採取、培養し、この培養筋芽細胞

を脱神経から40日経過したラット廃用性萎縮腓腹筋に移植し、移植した筋芽細胞が神経再支配なしに生着しうるか、さらに筋線維に分化しうるかをvimentin, desmin, myosin, α SMAに対する蛍光免疫染色をおこない、検討した。脱神経後40日目に移植された筋芽細胞は、神経再支配がなくとも移植後1週で生着しており移植後2週には筋線維への融合が確認された。移植後4週においても筋線維に融合した移植細胞が確認できた。

脱神経下においても萎縮筋内で移植細胞が生着しうることが示されたことから、今後、細胞移植による廃用性萎縮進行の予防や、細胞移植と神経縫合の併用による筋力の改善といった研究に発展させたい。

コメント：谷野：再神経のタイミングと神経細胞の生着の関係を調査する必要があるのではないか。

11. 外側脚の肥厚を予防する新しいZ形成術

慶應義塾大学

永竿智久, 中島龍夫

清瀬小児病院

宮本純平

平塚市民病院

小林尚史

【目的】Z形成術の効果のひとつはRSTLに垂直な創の方向を変換し、創に作用する機械的伸張力を緩和することにより、創の肥厚を防止することにある。Z形成により形成される中間脚は、確かにRSTLに平行となり、術後の肥厚は抑制される。しかし、外側脚に関しては、RSTLに対して術後なお大きな角度をなし、顕著な肥厚を認める場合がある。この問題を避けるため、われわれは皮弁の各脚の形態に工夫を加えた新しいZ形成術を考案した。われわれのデザインにおいては三角弁の各脚が直線ではなく、いわゆるLazy-S型をなす。皮弁の形態が鳥の嘴に似ているため、われわれはこのテクニックをBeak形成術と命名した(仮称)。本報告の目的はわれわれの新法を紹介し、その有用性を検証することである。

【方法】旧来のZ形成術で癒痕形成が行われた創群と、Beak形成術により癒痕形成が行われた創群につき、中間脚と外側脚の太さを画像処理ソフトにより計測した。それらの値より計算された、外側脚の内側脚に対する相対的太さを両群で比較することにより、外側脚の肥厚を予防する効果を検証した。

【結果】Beak形成術により癒痕形成が行われた群においては外側脚の幅(中間脚に対する相対値)は優位に小さく、外側脚の肥厚性変化を防止する効果が立証された。

【考察】われわれの考案したBeak形成術は、外側脚のみが肥厚したアンバランスな創が形成されるのを防止する上で有用なテクニックと言える。従って適切な症例においては、

瘢痕形成を行う上で推奨されるべきである。

Q：貴志：デザインでは中間脚も曲線を呈することになるが、これは皮弁のトリミングを行うことにより直線状にした方がよいのではないか？

A：永竿：中間脚のトリミングを行うと皮弁先端部分の角度が小さくなるので、壊死を惹起する可能性がある。それを避けるためにあえてトリミングは行っていない。

Q：今西：縫合線が曲線になることによって trap-door 変形を起こすのではないか？

A：永竿：円弧のように、単純に凸の曲線ならば、そうしたことも考えられると思うが、本法で用いられている曲線は lazy-S である。半分は突であるが、半分は凹であるので、trap-door 変形は起こさない。

12. 刺青の色素の違いによる褪色傾向

大城クリニック

佐々木克巳，大城貴史，藤井俊史，

谷口由紀

日本医用レーザー研究所

大城俊夫

近年レーザー治療が、刺青治療の第一選択となっている。昨年の第 49 回日本形成外科学会学術集会上において、パルス CO2 レーザー、Q スイッチ Nd:YAG レーザー Q スイッチアレキサンドライトレーザーを組み合わせた刺青の複合レーザー治療を紹介した。その際、単独レーザーと複合レーザーの比較を行い、それぞれの長所、短所、治療の限界について

報告した。今回、刺青色素の褪色傾向を photo-spectrometer により評価したので、代表的な症例を供覧し報告する。

【対象】広範囲の刺青治療を行った 33 名（男性 20 名，女性 13 名）42 部位で、平均年齢 23.72 歳，平均治療回数 2.976 回，平均治療期間 18.1 ヶ月であった。

【方法】形成外科専門医 4 名による肉眼的評価と photo-spectrometer による評価の 2 種類の評価方法でいった。肉眼的評価は、Excellent・Good・Fair・Poor の 4 段階に分類した。

【結果】3～4 回の単独 Q スイッチレーザー治療では、黒色と赤色以外はあまり褪色できないことが、肉眼的評価と photo-spectrometer による評価の両方で見受けられた。複合レーザー治療では、様々な色を有する多色彫りの刺青色素を十分に除去可能であった。複合レーザーでは黒色・黄色・オレンジ色・青色・緑色・紫色などの褪色が認められた。

Q：貴志：複数のレーザーを同一日に照射すると瘢痕形成が著しくなるのではないか？

A：佐々木：現在のところそのような印象はない。

Q：石井：黄色・緑・オレンジ色の刺青に関しては治療が困難なのではないか。

A：佐々木：黄色・緑・オレンジ色の刺青に関しては、単独のレーザーによる治療は困難であるのでまず炭酸ガスレーザーにより色素量を減少させた後に追加的レーザー治療を他のレーザーにより行っている。

17:30 閉会

学会展望

第 15 回慶應義塾大学形成外科同門会学術集会

日 時 平成 19 年 7 月 14 日 (土) 午後 2 時 00 分～5 時 30 分
場 所 慶應義塾大学 別館 3 階 第二会議室 (内線 62157)
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	症例	座長 福積 聡
14:30～15:10	症例報告	座長 田中 一郎
15:10～15:20	休憩	
15:20～16:20	特別講演「Supramicrosurgery と穿通枝皮弁」	
16:20～16:50	リンパ管	座長 永竿 智久
16:50～17:20	手技	座長 三鍋 俊春

14:00~14:30 症例

座長：帝京大学ちば総合医療センター
皮膚科・形成外科 福積 聡

1. 殿部放射線皮膚炎に発症した褥瘡の1例

帝京大学ちば総合医療センター皮膚科・形成外科

高山昌賢, 福積 聡

同 皮膚科

植田晃史, 中捨克輝, 諏訪部寿子,
五味博子, 川久保洋

子宮頸癌に対する放射線治療後の放射線皮膚炎部に発症した仙骨、坐骨部の褥瘡に対して、大殿筋皮弁を用いて再建を行った1例を経験したので、現時点での術後経過とともに、文献的考察を加えて報告する。

【症例】81才、女性。約12年前に子宮頸癌による放射線治療を施行し、その後、放射線障害により人工肛門、左腎瘻を作成された。腎瘻作成の入院中より放射線皮膚炎に褥瘡を形成し、保存的治療を行なったが、改善せず潰瘍が増悪してきたため今回手術を行なった。術前CT、MRIにより骨盤には直腸及び腔が一塊となった6×10cm程度の腫瘤状陰影と坐骨～仙骨外側に達する潰瘍が認められた。手術は壊死組織のデブリードマンおよび腐骨（尾骨、仙骨外側、坐骨の一部）を切除した後に、上部大殿筋皮弁にて再建を行った。坐骨部は骨盤に通じる瘻孔が認められた。切除検体の病理組織学所見は血管の閉塞や線維化、脂肪織の虚血性変化（膜嚢胞性変化）を認めた。悪性を疑う異型細胞は認められなかった。術後は皮弁の血流は問題なかったが、皮弁下に滲出液が貯留し、現在は保存的に治療中である。

【考案】放射線潰瘍は難治性であり、外科的治療を行うこともある。外科的治療の場合には切除範囲の決定が難しい。本症例の病理所見では、血管の閉塞や線維化があり、組織が長期間におよび慢性的な虚血の状態であったことが示唆される。脂肪織の膜嚢胞性変化は、難治性の潰瘍をきたすことのある疾患（皮膚筋炎、全身性エリテマトーデス）で脂肪織の虚血時に見られる所見である。切除再建の術式および病理学的考察を行う予定である。

2. 殿部の類上皮嚢腫と診断した扁平上皮癌の1例

独立行政法人国立病院機構東京医療センター
形成外科

彦坂 信, 服部典子, 佐藤博子

同 皮膚科

江守奈津子, 三浦麻由佳, 山崎雄一郎

66歳男性。患者は10年以上前より左殿部の腫瘤を認めていたが、1か月前より疼痛を自覚し、当院皮膚科を受診した。初診時、殿裂の左側に10×9cmの腫瘤を認め、一部に発赤を認めるも熱感なく波動も認めなかった。CTでは、腫

瘍は皮膚と接し、周辺への浸潤は認めなかった。以上より類上皮嚢腫と診断し、全身麻酔下に摘出術を施行したところ、充実性の部分は認めず、手術診断も類上皮嚢腫としたが、病理組織学的には扁平上皮癌であった。その後の精査の過程で、左鼠径部のリンパ節腫脹を認め、また術創に一致して直径1cmの腫瘤の再発を認め、専門病院での治療を目的に転院となった。過去の同様な症例報告を参考に文献的考察を加え、本症例を提示する。

3. 30年以上にわたって切除、再発、増大を繰り返す臀部瘻痕ケロイドの1例

済生会宇都宮病院形成外科

土屋 裕一, 曾根 清昭

症例は52歳男性である。1973年に他院で左臀部の母指頭大の皮膚腫瘍の摘出術を施行した。その後、同部が隆起し、1975年と1982年に切除術を施行した。1986年には同部が7×3cmまで増大し、当院で切除術を施行した。当時の病理組織所見は瘻痕であった。以上計3回の瘻痕切除術後も21年間徐々に増大し続けてきた症例である。

2007年の初診時、左臀部に大きさ9×6cmで高さ約4cmの隆起した腫瘤を認め、その皮内に大小の硬い結節を触れる。可動性は良好で腫瘤そのものに発赤はない。周辺の健常皮膚に発赤や硬結はない。2007年5月8日に切除術を施行した。病理組織所見では瘻痕であった。

- ①病変周囲の健常皮膚に進展する発赤や硬結はなく、高度肥厚性瘻痕と考えられるが、術後数年で徐々に緩解し扁平化することなく21年間増大傾向が持続している。
- ②他部位の瘻痕として、3～4年前に施行した内視鏡下胆嚢摘出術や外傷性血気胸の胸腔ドレーンの瘻痕を胸腹部に認めるが、現在いずれも増大傾向はなく成熟し、むしろ退縮傾向にある。
- ③前回1986年と今回、2007年の病理組織所見を比較すると腫瘤の深部で肥厚した膠原線維が不規則に錯綜する状態は同様である。
- ④腫瘤表層の炎症所見は、今回の標本の方が著明である。
- ⑤腫瘤は左臀部尾側に存在しているため、臥位・座位などで圧迫・伸展・ずれなどの外力による物理適刺激が強く、これが誘因となり腫瘤表層の炎症が術後数年以上を経ても鎮静化せず、腫瘤が持続的に増大し、それにつれて外力による刺激が更に増加し炎症が持続あるいは憎悪するという悪循環が生じたとも考えられる。

14:30~15:10 症例報告

座長：東京歯科大学市川総合病院
皮膚科・形成外科 田中一郎

4. 背部弾性線維腫 (elastfibroma) の4症例

東京歯科大学市川総合病院皮膚科・形成外科
渡辺美佳, 田中一郎, 西牟田早希子,
伊東祥雄, 川島淳子, 高橋慎一
同 整形外科
穴澤卯圭

目的：弾性線維腫は肩甲骨下部に好発する軟部腫瘍で、病理学的には特異な形態の弾性線維の増殖を特徴とし、成熟脂肪細胞も混在する。成因は反応性線維性増殖を伴う退行病変と考えられているが、一方で特定地域（フィンランド、沖縄・九州地方）での集中発生、家族性発症の報告もあることから遺伝的因子の存在も疑われている。今回我々は形成外科領域で比較的稀なこの弾性線維腫4例を経験したので報告する。
症例：4症例の内訳は男性1名、女性3名、年齢は64~77歳であった。発生部位は全例肩甲骨下で（右側2名、左側1名、両側1名）、自覚症状は疼痛の訴えが1名、弾発現象が1名、残り2名は患側上肢の運動による違和感のみであった。術前診断として全例にMRIを施行し、弾性線維腫と診断されたのは2例で、残り2例はMRIでは腫瘤性病変は認めなかった。MRIで診断のつかなかった2例中1例に対してはエコーを施行し、脂肪腫が疑われた。この2例は生検にて弾性線維腫と診断した。治療は全例腫瘍切除術を施行し、術後各々1.5ヶ月~23ヶ月までの経過観察において全例で再発は認めていない。

考察：弾性線維腫の鑑別診断として、脂肪腫、軟部悪性腫瘍等が挙げられる。鑑別に当たり、弾性線維腫は90%以上が肩甲骨下部に発生するという特徴がある。これに加えCT、MRIにおける所見も特徴的であり有用である。CTでは筋肉よりやや低吸収域で、内部に不均一で線状、網状の脂肪成分による低吸収域を認める。一方MRIではT1、T2強調像ともに周囲の骨格筋と同程度もしくは軽度低信号を示し、内部に脂肪組織を反映する線状の高信号陰影を認める。これらで鑑別し難いものに対しては生検も考慮するべきであると考えられる。治療は疼痛や弾発現象の症状があるものは腫瘍摘出術が適応となる。しかし症状がなく、画像上弾性線維腫と診断し得た場合は、進行も緩徐であり経過観察でもよいと思われる。

5. 増殖性天疱瘡が疑われた腋窩・兎径部腫瘍の1症例

埼玉社会保険病院形成外科
酒井成貴, 高野淳治
同 病理
清水 建
同 皮膚科
杉 俊之

国立成育医療センター形成外科
内川裕美子

28歳、男性。右兎径部の腫脹を主訴に当院皮膚科を受診した。外用薬にて加療するも徐々に増大、慢性増殖性膿皮症が疑われ切除目的にて当科を紹介された。

右兎径部に皮膚が肥厚した有痛性の腫瘤を認め、当科にて切除術を施行した。経過は良好で退院、皮膚科にて経過観察となった。病理診断は増殖性膿皮症であった。

術後6年、34歳時に右腋窩部に同様の皮膚病変を認めた。5ヶ月間で著しく隆起してきたため皮膚科を受診。再度、当科を紹介された。全麻下に腫瘤切除術、分層植皮術を施行した。術後経過は良好で再び皮膚科にてFollow upとなった。病理検査所見では、水疱内に棘融解と真皮に好酸球浸潤を伴った炎症所見像を認めた。術後全身性に皮疹の出現を認め、増殖性天疱瘡と診断された。

増殖性天疱瘡による腋窩・兎径部腫瘍の一例を経験したので報告した。

6. 著明な石灰化像と骨化を示したインプラント摘出後乳腺部腫瘍の一例

慶應義塾大学形成外科
岡部圭介, 緒方寿夫, 宮本純平,
松田就人, 中島龍夫
平松レディースクリニック
平松秀子

【目的】乳房インプラント摘出後乳腺部に生じた腫瘍の画像診断に苦慮した症例を経験したので、画像所見および病理所見について文献的考察を加え報告する。

【症例】症例は37歳女性。31歳時に乳房インプラント留置、36歳時に摘出手術の既往があった。職場検診で右乳腺部に硬い腫瘤を指摘され近医を受診した。マンモグラフィーにて非定型的な石灰化像を認め、異物（インプラント）の残存が示唆されたため当科紹介受診した。画像所見では異物の残存あるいは乳腺腫瘍も否定できず、生検を含めた可及的な腫瘍摘出を行った。

【結果】摘出腫瘍は石灰化を伴う瘢痕組織と考えられたが明らかな異物（インプラント）は認められなかった。病理組織標本では、著明な硝子化と石灰化を伴う結合組織の一部に骨形成が認められた。

【考察】本症例の腫瘍形成機序として、インプラント摘出後のカプセル被膜内への血腫形成、同部の瘢痕化および石灰化・骨化が考えられる。しかしながら、術前マンモグラフィーで見られる非定型的な石灰化像は、異物の残存や乳腺腫瘍を否定できず、腫瘍摘出による生検を余儀なくされた。特異な画像所見および病理所見を供覧することで今後の臨床診断の一助になると考えたので報告する。

7. 保険適応の乳房再建術—乳腺全摘後エキスパンダー挿入+二期的筋皮弁再建

埼玉医科大学総合医療センター形成外科・美容外科
三鍋俊春
杏林大学医学部形成外科
辻 直子, 大浦紀彦, 波利井清紀
同 外科
井本 滋, 呉屋朝幸
豊岡第一病院形成外科
坂いづみ
同 外科
宮川隆平
上野毛あだちクリニック
足立幸博

【目的】乳癌術後の乳房再建術の保険適応化により、患者は従来以上に乳房再建を選択しやすくなったが、保険適応術式と非適応術式を区別して施行する必要がでてきた。演者らは保険遵守術式として、乳腺全摘出術後にエキスパンダーを挿入し、乳房部皮膚の拡張・維持後に筋皮弁に入れ替える乳房再建を行っているので報告する。

【方法】術前に健側乳房を計測してエキスパンダー（PMT社製、ラウンドタイプ、直径10、12.5、15cm）のサイズを決めておく。乳癌切除後、即時または二期的にエキスパンダーを大胸筋下に挿入する。エキスパンダー挿入手術時間は約1-2時間である。エキスパンダーの注水は外来通院で2-4か月かけて施行し、健側の約1.5倍まで拡張する。筋皮弁は片側有茎TRAM皮弁を原則とし、筋肉茎対側の血流増強のために深下腹壁動脈穿通枝によるsuperchargeを行っている。

【結果】CからEカップの比較的大きな乳房6症例に本法を適応した。皮弁は全例で完全生着し、十分なボリュームの柔軟な乳房を再建しえた。

【結論】本法はすべて保険適応であり、エキスパンダー拡張により乳房のふくらみを早期に再現でき、エキスパンダー拡張中に自家組織かシリコンインプラントかを選択する十分な時間もある。自家組織による再建は、比較的大きく下垂した乳房の患者に有利な術式である。

15:10~15:20 休憩

15:20~16:20 特別講演

座長：慶應義塾大学形成外科 中島龍夫

Supramicrosurgery と穿通枝皮弁

東京大学形成外科
光嶋 勲

1900年初め 有茎動脈皮弁、血管吻合術が完成され1950年代にはハーバード大学形成外科で世界初の同種腎移植が成功し、1960年代に開発された顕微鏡下での1mm前後の血管吻合技術を用いる微小外科の技術はその後飛躍的に進歩し最近ではsupramicrosurgery (0.5mm前後の血管吻合に加え神経束吻合・移植が可能)によりこれまで不可能であった底侵襲の組織移植による再建も可能となった。この範囲に入る術式としては 指尖再接着、指尖再建、爪再建、関節再建、尿道再建、眼瞼再建、気管再建、リンパ再建、perforator-to-perforator flap、血管柄付き神経弁、脂肪弁などがある。また、穿通枝皮弁は現在欧米で主流となり1997年から毎年欧米においてlive surgeryと屍体解剖を主とした講習会がなされるに至っている。現在は本邦でも臨床応用がなされはじめている。現在多用されている遊離穿通枝皮弁としては、深下腹壁動脈穿通枝皮弁、前外側大腿穿通枝皮弁、胸背動脈穿通枝皮弁、大殿筋穿通枝皮弁、浅腸骨回旋動脈穿通枝皮弁などがある。島状穿通枝皮弁としては橈骨動脈穿通枝皮弁、尺骨動脈穿通枝皮弁、肋間動脈穿通枝皮弁、内側足底穿通枝皮弁などがある。また穿通枝皮弁の応用例としてflow-through型皮弁、キメラ型合併皮弁、などがある。今後は、リンパ系の再建、血管柄付き神経弁を用いた新しい神経再建などが欧米を中心にして発達する可能性がある。

16:20~16:50 リンパ管

座長 慶應義塾大学形成外科 永竿智久

8. リンパ管静脈側端吻合を行った3例

栃木県立がんセンター形成外科
大西文夫
横浜市立市民病院形成外科
佐久間恒

リンパ浮腫の治療においてマイクロサージャリーによるリンパ管静脈吻合術(lymphaticovenous anastomosis, 以下LVA)は有力な外科的治療法のひとつとなっている。従来、リンパ管末梢側と皮下静脈中枢側の端端吻合(end-to-end LVA)や、リンパ管と静脈の端側吻合(end-to-side LVA)が行なわれていたが、吻合時の静脈との口径差が問題となったり、リンパ管を切断するためリンパ管近位に残存するリンパ輸送機能や側副路が犠牲になるなどの欠点もあった。一方、前川らにより側端吻合(side-to-end LVA)の有用性が示唆され、我々も吻合手技やリンパ管の機能温存において利点があり、リンパ行動態的にも有利であると考え、リンパ管静脈側端吻合を行なった症例を経験した。今回その有用性につき若干の検討を行なったので報告する。

9. 下肢リンパ浮腫に対する MRLymphangiography の試み—ICG 蛍光造影法との併用—

横浜市立市民病院形成外科
佐久間恒, 金子章子
同 放射線科
上遠野和幸
栃木県立がんセンター形成外科
大西文夫

【はじめに】 一次性または二次性リンパ浮腫に対するリンパ管の画像検査としては、リンパシンチグラフィが一般的に行われており、静脈性浮腫との鑑別やリンパ管の疎通性の評価には欠かせない検査である。一方、病期の進行度（浮腫や線維化の程度）や集合リンパ管の性状や三次元的な走行を描出するほどの解析能はなく、リンパ管の機能不全の程度を評価する上では限界がある。

今回われわれは、二次性リンパ浮腫の患者に対して、リンパ管細静脈吻合術前に間接的リンパ管造影検査として MRLymphangiography (MRL) を施行し、若干の知見を得たので、ICG 蛍光造影法との比較を含めその詳細につき報告した。

【方法】 両足背部5箇所 に Ga (マグネビスト) を各 1 ml ずつ皮下注射し、30~45 分後に下腿、大腿、骨盤の3部位にわけて MRI 撮影を行った。1.5T MRI を用いて、TR12, TE5.1 msec, flip angle 30°, 2 mm, 55 スライス の条件で脂肪抑制 3D gradient echo 法による撮影を行い、MIP 処理してリンパ管を三次元的に描出した。次に脂肪抑制 T1 強調 turbo-spin echo 法で axial 像を撮影した。

【結果】 症例は 68 歳の女性、子宮体癌術後 6 年、放射線治療後早期に左下肢の浮腫が出現し徐々に増悪してきたため来院された。MRL では左下腿前面から膝内側を通り、大腿内側に向かうやや拡張、蛇行したリンパ管が数本走行している像が三次元的に描出可能であった。リンパ管は数珠状でやや蛇行した形態をとること、流速の違いによる信号強度の差により肉眼で静脈と識別することが可能であった。また MRL と術中 ICG 蛍光造影法での所見がほぼ一致するのが確認できた。ただ、蛍光造影法では同定困難であった膝から大腿にかけての厚い部位では MRLymphangiography の所見が切開線の設定に役立った。

【考察】 MR Lymphangiography の利点としては、リンパシンチやリンパ管造影のように放射線曝露がなく、安全で低侵襲であること、リンパ管機能が残存している下肢リンパ管の全長が三次元的に描出可能であり、術前のシミュレーションが図れること、Axial 画像により、浮腫の広がり、線維化の有無、dermal back flow の有無などが分かり病期分類に役立つことが挙げられる。また、ICG 蛍光造影法で観察されない深部のリンパ管も描出可能であり、術中 ICG 蛍光造影法と併用することでリンパ管細静脈吻合術時のリンパ管の同定に役立ち、手術の更なる効率化につながると考えられた。

10. リンパ管腫の診断のもとに頻回の硬化療法が施行された頸部巨大奇形腫の一例

国立成育医療センター形成外科
内川裕美子, 大原博敏, 金子 剛
同 外科
黒田達夫
慶應義塾大学形成外科
清水雄介
独立行政法人国立病院機構東京医療センター
形成外科
三浦麻由佳
済生会中央病院形成外科
二宮瑠加

今回我々は他院にてリンパ管腫の診断のもとに、新生児期より長期にわたり頻回の硬化療法が施行された頸部巨大奇形腫の一例を経験したため、若干の考察を加え報告する。

症例は 38 週 6 日に正常分娩にて出生した男児。生下時より左耳下から下顎頸部に及ぶ巨大腫瘍を認め、CT 及び MRI にてリンパ管腫の診断のもとに日齢 16 日目より嚢胞内に OK-432 を 3 回注入したが、無効であったため、6 ヶ月時に今後の手術治療の相談目的で当院を紹介受診した。当科初診時の所見は、腫瘍は多胞性の嚢胞の集簇として触知し、リンパ管腫として矛盾はしないが、通常より硬いことに違和感をもった。小児外科とも協議し、硬化療法施行後の影響もあると考え、その時点で新たな検査は施行しなかった。

その後前医で再び OK-432 局注を計 14 回施行したが、治療効果が認められなかったため、2 歳 5 ヶ月時に手術目的に当院を再診された。腫瘍は初診時よりむしろ増大しており、斜頸と頸部の運動制限、下顎変形、咬合不全を来していた。CT 及び MRI を施行したところ奇形腫を強く疑う所見であった。2 歳 6 ヶ月時に腫瘍切除及び下顎骨形成術を施行した。病理診断は成熟奇形腫であり、悪性所見は認めなかった。術後は小児外科と当科で経過観察をしているが、術後約 1 年経過し、腫瘍の再発は認めていない。また術前にみられていた斜頸や頸部の運動制限も改善を認めている。

小児の頸部の嚢胞性腫瘍の鑑別には CT, MRI などの画像検査が有用とされるが、頸部の奇形腫は嚢胞性リンパ管腫との鑑別が困難な症例もあると報告されている。本症例でも、生後直後の画像検査では鑑別が困難だった可能性があり、硬化療法に対し治療抵抗性であったことや、臨床所見が非典型的であったことより、当院初診時に奇形腫を含めた他の嚢胞性疾患も念頭に置いた再評価を行うべきであったと考える。

16:50~17:20 手技

座長：埼玉医科大学総合医療センター
形成外科・美容外科 三鍋俊春

11. 頬骨骨折の手術における術中イメージの有用性

大田原赤十字病院形成外科
石井 直弘

頬骨骨折手術における整復位を手術中に画像で確認するためには、レントゲン撮影を行うのが一般的である。その他には、これまで術中に超音波検査やCTの施行が報告されている。レントゲン撮影は通常、WATERS・軸位で施行するが、角度がずれていることがあったり、また画像の確認まで時間がかかるのが問題点であると考えられる。

最近、当科では頬骨骨折手術における整復位を確認する際に術中イメージを導入したところ、様々な角度で頬骨の位置を把握できることがわかった。術中イメージのスイッチをONにしなが、整復を施行することも可能である。今回、自験例2例を提示し、若干の文献的考察を加えて報告する。

12. 人工骨を用いて再建した頬骨血管腫の一例

慶應義塾大学形成外科
坂本好昭, 緒方寿夫, 笠井昭吾,
中島龍夫
独立行政法人国立病院機構東京医療センター
形成外科
彦坂 信
東京都立清瀬小児病院形成外科
玉田一敬

【目的】頬骨血管腫の一例を経験し、腫瘍切除後骨欠損を、術前作成した人工骨と自己硬化型人工骨を用いて再建したので症例報告する。

【症例】症例は47歳女性。打撲後2年ほど経過して同部の隆起変形を認めたため当院受診。CT検査にて右頬部に2cm大の骨破壊・棘状骨増生を伴う隆起性腫瘤を認め、画像診断にて頬骨血管腫が示唆された。隆起の改善および組織診断を目的として隆起部切除による生検を行い、血管腫の診断および一部に異型性が示唆されたため、全切除を予定した。骨実体モデルを作成し、腫瘍切除および骨欠損部のシミュレーションを施行した。手術に先立ち骨欠損部に相応した人工骨(セラタイト)を術前作成し、腫瘍切除手術に臨んだ。腫瘍は周辺正常骨を含めて全切除し、骨欠損部は術前作成の人工骨および自己硬化型人工骨(セラペースト)で頬骨形態を再建した。

【結果】術後半の臨床所見および骨CTにおいて、腫瘍の再発は見られず、頬骨形態の良好な再建が確認された。

【考察】骨腫瘍に占める血管腫の割合は0.7%、頭蓋顔面に限定すると0.2%と報告されており、頬骨血管腫の報告は

本邦では3例が渉猟されるのみで比較的稀な疾患と考えられた。治療は周辺健全骨を含めた全切除であるが、顔面では切除後の顔貌変形が問題となる。顔面骨腫瘍切除後の再建には術前作成による人工骨と自己硬化型人工骨を用いた再建が有用と考えられたので報告する。

13. 漏斗胸に対する Vacuum Bell の使用経験

慶應義塾大学形成外科
笠井昭吾, 緒方寿夫, 永竿智久,
中島龍夫

【目的】漏斗胸に対する保存的療法として Vacuum Bell を使用したので経験例を報告する。

【方法】症例は30歳男性。主訴は胸郭変形で、季肋部の突出変形と胸骨下端の陥凹を閉めるいわゆる漏斗胸の一型と考えられた。Nuss法による治療を希望せず、突出部の肋軟骨削除と胸骨下端陥凹部への肋骨移植を行った。これにより目立つ陥凹変形が改善され胸郭全体の陥凹感が残った為、Vacuum Bell (Eckasrt Klobe 社, 独)での治療を提案した。本装置は、患部にあてる吸盤部と陰圧をかけるためのポンプからなり、陥凹した胸郭に吸盤部をあてて陰圧をかけることで胸部の挙上を図る装置である。本装置による吸引処置を一回30分一日2回を目安に自己治療をおこなった。

【結果】初回治療時、装置装着による胸郭挙上効果が認められたが、装置除去とともに陥凹は再現した。治療開始後2週ほどして患部に水疱形成を認めたため、一時使用を中止し、症状軽快後再開した。治療開始後2ヶ月の臨床所見では、装置装着部に一致した色素沈着が若干あるものの術前に比し胸郭全体の陥凹感の改善が認められた。

【考察】漏斗胸に対する保存的療法のひとつとして紹介された Vacuum Bell は、医療の現場では殆ど知られていないものの、ネット上で広く紹介され患者からの問い合わせが数件あった。装置のサイズには大、中、小と女性用の4つがあり、本症例では大を用いた。骨格矯正の長期的効果は明らかでないが、経験例から局所的な陥凹より胸郭全体の陥凹への効果が期待された。合併症、適応などについて文献的考察を含めて症例を供覧する。

学会展望

第16回慶應義塾大学形成外科同門会学術集会

日時 平成20年2月2日(土) 午後2時00分～5時30分
場所 慶應義塾大学 別館 3階 第二会議室(内線62157)
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	症例報告	座長 田中一郎
14:30～15:10	眼瞼	座長 金子 剛
15:10～15:20	休憩	
15:20～16:20	特別講演「眼瞼・義眼床の形成外科」	
16:20～16:50	口唇	座長 三鍋俊春
16:50～17:20	体幹その他	座長 永竿智久

14:00~14:30 症例報告

座長：東京歯科大学市川総合病院
皮膚科・形成外科 田中一郎先生

1. 小児の肘部に生じた仮性動脈瘤の一例

国立成育医療センター形成外科
内川裕美子, 大原博敏, 金子 剛
慶應義塾大学形成外科
松田就人, 小山太郎

【目的】今回我々は、静脈採血手技によって生じたと考えられる肘部の仮性動脈瘤の一例を経験したため若干の考察を加え、報告する。

【症例】症例は2ヶ月女児。心筋炎の入院加療中に、右肘部の腫瘍に気づかれた。エコー検査では、肘部に18×30×21 cm 大の血流を有する腫瘍性病変を認め、上腕動脈より生じた仮性動脈瘤が疑われたため当科に紹介となった。患児の母が肘部の腫瘍に気づいた2日前に、肘静脈より採血が行われており、静脈採血手技に伴う動脈損傷が原因と考えられた。心筋炎による心機能低下、ステロイド使用中という患児の状況を考慮し、まず圧迫による保存的加療を試みたが、動脈瘤は改善せず、むしろ圧迫部位の潰瘍化を認めたため切除術を施行することとした。術中所見では上腕動脈から血流を受ける動脈瘤を認めた。瘤を頸部にて切断し、上腕動脈壁を縫合閉鎖した。現在3年が経過しているが術後の経過に問題はなく、エコー検査では上腕動脈の形状と、内部の血流は正常化している。

【考察】近年、観血的動脈圧モニターや血管造影検査時のカテーテル挿入に伴う医原性仮性動脈瘤の報告は増加している。今回我々が経験した症例では、静脈採血手技に伴う動脈損傷がその原因として考えられ、渉猟した限りでは同様の報告はなかった。四肢末梢の動脈瘤の初発症状としては局所の拍動性腫瘍として自覚されることが多く、動脈瘤による周囲神経圧迫症状や血栓による動脈閉塞の可能性もある。診断としては超音波検査、CT、MRAなどが用いられ、治療法については圧迫による保存的治療、血行再建術、トロンビンやコイルによる塞栓術などが報告されている。今後、仮性動脈瘤に関して形成外科にコンサルトされる機会も増えると考えられるため、今回その発生機序や治療法に関して考察した。

また、小児の静脈採血手技の合併症として仮性動脈瘤の発生も念頭に置き、採血後は局所の観察を行い、疑わしい所見を認めた場合には早期の対応を行うことが必要であると思われる。

【質疑応答】

Q：佐久間：そけい部よりの発生率は？

A：内川：血管造影時に発生したとする報告は存在している。

Q：中島：治療においてトロンビンを使用すると延べたが、トロンビンの使用は危険ではないのか。

A：内川：確かにリスクは高いと思われるので、熟練した術

者により治療が行われる必要がある。

Q：田中一郎：通常の注射針はかなり細いと思うのだが、そうした針を使用しても動脈瘤は発生するの？

A：内川：頻回の採血を行えば発生しうと思う。小児においては体動の関係から何回も採血する機会が多く、普通の採血を行っても動脈瘤が発生する可能性は否定できないと考える。

2. Triple Extramammary Paget's Disease の治療経験

東京歯科大学市川総合病院皮膚科形成外科
酒井成貴, 田中一郎, 高橋慎一,
伊東祥雄, 川島淳子
埼玉社会保険病院形成外科
渡辺美佳

triple extramammary Paget's disease は外陰部、両側腋窩に生じた Paget's disease であり、渉猟した限りでは本邦報告例は42例と比較的稀な疾患である。本症に対して切除、再建治療を行なった1例を経験したので報告する。

症例は80歳男性で、2年前に陰部に紅斑が出現しステロイド剤にて治療したが、皮疹拡大し当科を受診した。両腋窩及び陰部にびらんを伴う紅斑を認め、皮膚生検にて extramammary Paget's disease と診断された。

術前、外陰部と両腋窩の mapping 生検施行した後、切除・再建術を施行した。高齢で手術時間の制限もあった為、手術は1週間の間隔を置き2回に分けて施行した。始めに両腋窩を施行し、周囲3 cm の margin をとり筋膜上で腫瘍を切除したが、腋窩の全有毛部よりも広範な皮膚欠損を生じた。再建には広背筋前縁部に約10×14 cm の広背筋皮弁を作成し、胸背動静脈前枝と周囲筋体を茎として皮弁を移行した。外陰部では周囲3 cm の margin をとり、下腹部と大腿部では筋膜上で、陰茎皮膚は基部と冠状溝間の約半分長までを Dartos 筋膜下で、陰囊皮膚は肉様膜下で全切除し、腫瘍を切除した。高齢者で授精機能を考慮する必要はないため、両側の精巣・精索は大腿部皮下に、捻転を防ぐために底部に固定後埋入した。陰茎皮膚欠損にはシート状、その他の外陰部皮膚欠損には網状の分層植皮術を施行した。両腋窩、外陰部共に切除標本でも Paget cell は表皮内に局限しており、リンパ節郭清は施行しなかった。術後合併症は無く、術後4ヶ月で腫瘍再発、肩関節可動域制限等もなく経過良好である。腋窩の腫瘍切除後欠損に対しては植皮術による被覆の報告が多いが、切除後欠損が広範な場合には分層植皮術では術後拘縮により上肢挙上制限をきたす恐れがあり、胸背動静脈前枝を茎とした広背筋皮弁による再建は有用と思われる。

コメント：中島：Paget 病は化学療法の適応により消失するものもあるので、切除範囲の適応については慎重になる必要がある。自験例においては肺がんを合併しており、それに対して化学療法を行ったところ Paget 病が消失したことがある。

Q:今西:穿通枝皮弁を作成することは考えなかったのか。
A:田中:手術室を使用できる, 時間的な要因より不可能であった。
Q:玉田:外陰部の手術より, 腋窩の手術を先に行った理由はなにか?
A:田中一郎:外陰部マッピングの結果を待っていたため。
Q:大西:陰嚢部では, 肉様膜下での切除が一般的なのか?
A:田中一郎:陰嚢部では腫瘍細胞が深く浸潤している可能性が高いために, 筋膜レベルでの切除が望ましいと考えている。Scarpa fasciaが肉様膜に連続している。

3. 人工骨を用いて再建した頬骨血管腫の一例

帝京大学ちば総合医療センター皮膚科・形成外科
坂本好昭
慶應義塾大学形成外科
緒方寿夫, 彦坂 信, 笠井昭吾,
玉田一敬, 中島龍夫

【目的】頬骨血管腫の一例を経験し, 腫瘍切除後骨欠損を, 術前作成した人工骨と自己硬化型人工骨を用いて再建したので症例報告する。

【症例】症例は47歳女性。打撲後2年ほど経過して同部の隆起変形を認めたため当院受診。CT検査にて右頬部に2cm大の骨破壊・棘状骨増生を伴う隆起性腫瘤を認め, 画像診断にて頬骨血管腫が示唆された。隆起の改善および組織診断を目的として隆起部切除による生検を行い, 血管腫の診断および一部に異型性が示唆されたため, 全切除を予定した。骨実体モデルを作成し, 腫瘍切除および骨欠損部のシミュレーションを施行した。手術に先立ち骨欠損部に相応した人工骨(セラタイト)を術前作成し, 腫瘍切除手術に臨んだ。腫瘍は周辺正常骨を含めて全切除し, 骨欠損部は術前作成の人工骨および自己硬化型人工骨(セラペースト)で頬骨形態を再建した。

【結果】術後半年の臨床所見および骨CTにおいて, 腫瘍の再発は見られず, 頬骨形態の良好な再建が確認された。

【考察】骨腫瘍に占める血管腫の割合は0.7%, 頭蓋顔面に限定すると0.2%と報告されており, 頬骨血管腫の報告は本邦では3例が渉猟されるのみで比較的稀な疾患と考えられた。治療は周辺健全骨を含めた全切除であるが, 顔面では切除後の顔貌変形が問題となる。顔面骨腫瘍切除後の再建には術前作成による人工骨と自己硬化型人工骨を用いた再建が有用と考えられたので報告する。

【質疑応答】

Q:金子:血管腫を置き換えた人工骨と上顎洞との関連性は, どうなっているのか?
A:坂本:人工骨は上顎洞内に直接露出した形になっている。
Q:谷野:人工骨を加工する段階で血液が混入すると, 造形がやりにくいと思うがいかがであらうか?

A:坂本:同感である。ゆえに, 術前に石膏モデルを用いてあらかじめ作成しておいた。

4. 超音波断層検査補助下の頬骨骨折整復の経験

横浜市立市民病院形成外科
佐久間恒, 金子章子

これまで頬骨骨折のclosed reductionでは, 適切に挙上しえたかどうかは, 術者の感覚に依存するほか, 術中X線透視や術後のポータブルレントゲンで確認するしかなかった。

今回我々は頬骨骨折2例に対し, 超音波断層検査を併用しclosed reductionを施行したので, 若干の文献的考察を交え報告する。

症例1:31歳男性。殴打により左頬骨弓骨折を受傷した。受傷翌日, Gillies's temporal approachよりU字鉤を挿入し, 超音波断層検査(LOGIQe®)補助下で整復した。(手術時間18分)

症例2:33歳男性。バイク運転中に乗用車に衝突し, 左頬骨体部と頬骨弓に骨折を認めた。受傷9日目に, 症例1と同様に整復術を施行した。

いずれにおいても, U字鉤の先端位置の確認と骨折部位での整復位の確認に有用であった。欠点としては, 骨折部位にlinearタイプのプローブをあて, 断面画像をみながらU字鉤で整復しようとする時, U字鉤の反対側がプローブに接触するため, 操作に工夫を要することが挙げられる。しかし, 簡便かつ低侵襲であり, 確実な整復を行うことができるので有用と考えられた。

【質疑応答】

Q:大西:眼窩下孔における神経の所見は確認できるのか?

A:佐久間:困難であった。

Q:田中:頬骨弓骨折に関してはより有用ではなのか。

A:佐久間:同感である。

コメント:中島:Gillisの方法は側頭部に傷をつけるので, 整容的観点からなるべくさけるべきである。

14:30~15:10 眼瞼

座長:国立成育医療センター 金子 剛

5. 種々の組織形成不全を合併した眼瞼Coloboma 2症例の治療経験

慶應義塾大学形成外科
松田就人, 中島龍夫, 今野恵理,
山崎 俊
清瀬小児病院形成外科
玉田一敬
独立行政法人国立病院機構東京医療センター
形成外科

彦坂 信
 国立成育医療センター形成外科
 内川裕美子
 清瀬小児病院小児外科
 笠井昭吾
 慶應義塾大学眼科
 出田真二
 同 小児科
 小崎健次郎

【目的】今回我々は、種々の組織形成不全を合併した coloboma 2 症例の治療経験をえたので報告する。

【症例】症例1は、女兒。非典型的のトリーチャーコリンズ症候群、非典型的のゴルツ症候群、羊膜索破断症候群の診断された。生後4ヶ月時に左下眼瞼 coloboma, 左頬部皮膚陥凹, 左巨口症に対しそれぞれの形成術を施行した。また、右眼窩内腫瘍に対し、切除術を施行した。生後9ヶ月時には右巨口症に対し、形成術を施行し、初回時に手術をした左下眼瞼の修正術も施行した。

症例2も、女兒。症候群はなく、左上下眼瞼 coloboma, 左角膜デルモイド, 右外眼角血管腫を認めた。3ヶ月時に左角膜デルモイドの切除術と同時に下眼瞼円蓋形成術, 左下眼瞼 coloboma に対しては、眼輪筋付き皮下茎皮弁による形成術を施行した。

【考察】Coloboma は、眼瞼だけではなく顔面の様々な部分で癒合不全、形成不全としておこり、他の先天奇形の合併も多い。今回我々が経験した2症例も、様々な先天奇形の合併があった。下眼瞼の coloboma に対する術式こそ、後天性の下眼瞼欠損との差異はないが、多くの場合、眼科領域の疾患も合併していたため、手術は眼科医と合同で行うなどの配慮をする必要があると思われた。

【質疑応答】

Q：金子：2症例の組織欠損量は比較したのか。また、睫毛はどの程度存在したのか。

A：松田：比較は行っていない。外側に一部存在した。

Q：佐藤：瞼板の状態はどうなっていたのか？ 欠損があれば再建する必要があるのでは？

A：松田：coloboma の両側に正常な組織が残存していたので、瞼板同志を縫合して再建することができた。欠損が存在する場合には、再建する必要があると思う。

6. 眼瞼下垂手術前後の筋硬度の変化に関する検討

独立行政法人国立病院機構東京医療センター
 形成外科

彦坂 信, 佐藤博子, 服部典子
 同 眼科
 福井正樹

【目的】眼瞼下垂症患者では、後頭前頭筋による代償で、頭皮・前額皮膚・orbicularis fascia を介して眼瞼を挙上するため緊張型頭痛を誘発したり、僧帽筋を利用して顔を挙上するため項部痛・肩こりを誘発することが、松尾らにより報告されている。しかし、肩こりや緊張型頭痛などの自覚症状の表現は難しく、客観的に評価した報告はない。私たちはこの点に着目し、眼瞼形成術の前後で、質問紙法を用いて自覚症状の変化を把握し、筋硬度計の客観的評価との関連性につき検討を行った。

【方法】当院で2006年4月～2007年2月に眼瞼挙筋短縮術を受けた患者16名に対して、手術前後に visual analog scale (VAS) による自覚症状の変化の程度を調査した。また、そのうちの3名及び、2008年1月までに手術施行した2名に対して、後頭筋群・僧帽筋の各左右2箇所を3回ずつ筋硬度計(トライオール社製)で測定し、手術前後で比較検討を行った。

【結果】術前に肩こりを認めた患者は16名中10名で、それら10名のVASはt検定で $p=0.0104$ (<0.05) の有意差をもって術後の自覚症状の改善を認めた。筋硬度については、閉瞼・普通開瞼時において、術後に減弱する傾向を認めた。

【考察】今回の結果では、肩こりなどの自覚症状と筋硬度計の客観的評価との間に相関性が示唆されたため、今後も症例を増やし解析を進めたいと考えている。

【質疑応答】

Q：金子：一人の患者において日内変動は存在しないのか？

A：彦坂：確認はしていないが存在する可能性がある？

Q：田中：評価されているのは静的な硬度か、筋肉の収縮によるパルス的な硬度か。

A：彦坂：本機器は運動器具の有用性を定量する上で、工業的目的において使用されている。測定している対象に関しては今後確認したい。

7. ミトコンドリア脳筋症による眼瞼下垂に対する治療経験

埼玉社会保険病院形成外科

渡辺美佳

東京歯科大学市川総合病院皮膚科・形成外科

田中一郎, 伊東祥雄, 川島淳子,

高橋慎一

目的：ミトコンドリア脳筋症はミトコンドリアの機能不全により骨格筋、心筋、中枢神経系などに障害が生じ多彩な病態を呈する進行性の疾患であり、骨格筋内に異常形態を示すミトコンドリアを多数認めるのが特徴である。今回我々は眼瞼下垂を主症状としたミトコンドリア脳筋症2例を経験したので報告する。

症例1：82歳男性。56歳時ミトコンドリア脳筋症と診断された。強度の両側眼瞼下垂に対して大腿筋膜移植による眼瞼

挙上術を施行したが、両眼視による複視の顕在化を危惧し、片側眼のみに施行した。術後1年4ヶ月の経過観察で、眼裂幅は8mmで視野狭窄は改善し、閉眼障害も認めていない。症例2:42歳女性。32歳時ミトコンドリア脳筋症と診断された。他院にて大腿筋膜移植による眼瞼挙上術を施行され眼裂幅は保たれていたが、両側兎眼による角膜障害、眼乾燥感の訴えがあり、両側下眼瞼挙上術を施行した。術後9ヶ月の経過観察で角膜障害は改善している。

考察および結論:ミトコンドリア脳筋症の治療はCoQ10の大量投与の有効性が報告されているが、絶対的な治療法はなく、主に对症療法が中心である。本疾患による眼瞼下垂では上眼瞼挙筋障害は早期より認めるが、前頭筋機能は比較的後期まで温存されるため、眼瞼吊り上げ術が有効である。しかし外眼筋障害による複視やBell現象の欠落があり、両側施行の適否や眼裂幅の調整など症例に応じた対応が必要と考えられる。

【質疑応答】

Q:清水:下眼瞼のみの再建で兎眼は改善するのか?

A:渡辺:整容の要素を考慮して上眼瞼には操作を加えなかった。

コメント:中島:自分もミトコンドリア脳筋症の治療経験があるが、Bell現象が存在しないので過度の矯正は絶対に避けるべきと考える。ミトコンドリア脳筋症のケースにおいては、多少矯正が甘いほうがよいのではないかと。

Q:金子:前頭筋の機能は温存されていたのか?

A:渡辺:比較的保存されていた。

15:10~15:20 休憩

15:20~16:20 特別講演

座長:慶應義塾大学形成外科 中島龍夫

眼瞼・義眼床の形成外科

国際医療福祉大学三田病院形成外科教授

酒井成身

眼瞼部の形成外科では1)先天異常:眼裂狭小症、眼瞼下垂、2)眼瞼部瘢痕形成術、3)腫瘍切除と再建、義眼床再建、4)眼瞼の美容外科、などがよく取り扱われます。下垂症では先天的なもの他にコンタクトレンズによるものが多いようです。筋膜移植による修正では筋膜を人文字形にして移植すると効果的です。瘢痕修正では出来るだけ瞼裂と平行または斜めの縫合線になるようにします。植皮が必要な場合の採皮部はまず健側の同部分、耳介後部、前部、鎖骨部の順に選択します。義眼床の再建では結膜嚢の拡大植皮、義眼床の底上げ(脂肪、真皮脂肪、肋骨、腸骨、複合組織などの移植)をその程度に合わせて行います。美容外科では重瞼、し

わとり、老人性下垂がその対象となります。これらの手術手技を症例とともに提示します。

【質疑応答】

Q:金子:Herringの法則が作用しているのは前頭筋か眼瞼挙筋かを判断するのは難しいと思うが、どのように対処するとよいのか。

A:酒井:症例ごとに判断しているが、挙げすぎないように注意している。

Q:緒方:①埋没法の術後に下垂した経験は?

②眼窩形成で、脂肪移植と皮膚移植は同時に行えるのか?

A:酒井:①自験例ではあまりない。浮腫が原因で、下垂が起こっているに見えるのではないかと?

②両者が位置的に重複しなければ可能であると思う。

16:20~16:50 口唇

座長:埼玉医科大学総合医療センター
形成外科・美容外科 三鍋俊春

8. Vermilion Border Thin Flap(仮称)による下口唇日光角化症の治療

埼玉医科大学総合医療センター形成外科・美容外科

矢野志津枝, 三鍋俊春, 百澤 明,

塩川一郎, 樋野忠司, 渡辺 玲,

三枝紀子

【目的】赤唇 vermillion は外側の乾燥した dry mucosa と口腔前庭側の moist mucosa からなり、両者の境界線は vermillion border や free border などと表現される。口唇の再建法には様々の術式があるが、赤唇部を口腔粘膜で再建すると、本来は dry な外側部分が「ぬらぬら」した moist な状態で遷延し、違和感があった。今回我々は、下口唇に発生した日光角化症の治療に、上口唇から採取する新しい赤唇皮弁を考案し、適応した。良好な結果が得られたため術式の詳細を報告する。

【症例と方法】患者は59歳男性。主訴は下赤唇の繰り返すびらん・皮膚潰瘍。皮膚科での生検で日光角化症と診断され、前癌状態病変の切除ならびに再建手術的に当科に紹介された。手術時、病変は赤唇内に留まっていたが、赤唇正中を中心に35×10mmのびらんを生じ、white skin roll 辺縁まで65×13mmの範囲を切除した。深さは口輪筋浅層に及び両側口角は温存できた。これに対して、上口唇の vermillion border に左口角を茎とする55×8mmのdryとmoist両方の粘膜・粘膜下組織・口輪筋浅層まで含む薄い皮弁を挙上した。皮弁基部は口輪筋を厚く附着し口唇動脈の分枝を含めるようにした。薄い皮弁のため容易に延伸し下口唇の欠損部を十分に被覆できた。皮弁採取部は一次縫縮した。しかし、皮弁挙上直後より皮弁色は蒼白で、翌日は高度なうっ血を呈した。皮弁色は徐々に改善し、術後10日目には皮弁

最先端部を残し皮弁は生着した。病理組織標本上では病変は完全切除されていた。術後1年を経過して、病変の再発はなく、上下口唇ともに極めて安定し、赤唇の dry 面と moist 面が良好に再現されている。

【結論】本法は赤唇再建の新たな一法として有用と考えられた。

【質疑応答】

Q：中島：同様な経験があるが、正中を超えた部分がうっ血を示した。舌弁や上口唇反転皮弁など、他の方法を考慮した方がよいのでは？

A：三鍋：解剖学的研究により遊離縁の血行は比較的良好であることが示されたので、当該皮弁は安全だと考えた。

Q：永竿：両側を茎とすると血行の点で心配がすくないのでは？

A：矢野：今後検討したい。

9. 唇裂手術における白唇部切開線についての検討

名古屋形成クリニック

上 敏明

慶應義塾大学 形成外科

木田達平, 清水雄介

ミラード法の唇裂手術において、oblique scar は大きな問題の一つである。radical rotation を行なうにあたり、oblique scar はできるものと考えられている。ミラードもそのことは認識しており、著書である cleft claft には瘢痕が目立つ症例も掲載している。

近年、中島は鼻腔底において rotation を行い、白唇部は直線状切開として健側 philtrum column と対称的な瘢痕を作っている。これは従来のミラード法の oblique scar を解消する意味では画期的な方法と言える。oblique scar を作らない潮流は続き、ミラード法において columella 基部よりの切開に限定する変法も考察されている。

演者らは2000年よりアフリカにおいて唇裂手術を行なっている。一度に多くの患者を手術する機会を得ている。

4年前より我々は上口唇において、直線状切開を基本としながらも、十分な rotation を行なえるよう配慮した手術を行なっている。

本報告では手術法の詳細とともに、術後3年経た状態、従来の方法と比較した我々の方法の利点等につき述べることにする。

【質疑応答】

コメント：中島：自分は高木法・トンプソン法と概念を共有する直線法で口唇裂手術において良好な結果を出すことができるようになった。ミラード法はもっとも普及している方法ではあるが、そろそろ見直す必要がある時期に来ているように思う。

10. 口唇口蓋裂児に小児歯科医として何ができるか？

～今までの仕事とこれからの展望～

慶應義塾大学形成外科

久保田一見, 中島龍夫

東京歯科大学口腔外科

中野洋子

同 矯正歯科

坂本輝夫

慶應義塾大学では、以前より、口唇裂、口蓋裂のチーム医療が行われており、多くの患者が来院している。今回形成外科に小児歯科医が加わることで、それぞれの専門分野を生かし、さらに充実したチーム医療の実現が期待されている。今回、私が、いままで行ってきた小児歯科における診療活動を紹介するとともに、今後の形成外科における小児歯科医としての活動の方向性を検討したい。

小児歯科医療

1. 齲蝕や歯周疾患の治療・予防

全身麻酔下歯科治療を含めて、その個人に適した方法で歯科治療を提供する。

2. Medically compromised children への歯科的対応

小児期の各種疾患に対する包括医療の一端を担う。

3. 口腔機能の推進

哺乳・離乳指導から摂食・嚥下リハビリテーションの推進

4. 口腔の成育に対する早期介入

口腔に関する諸問題に対する療育支援

慶應義塾大学形成外科における小児歯科診療の現状と

今後の展望

現在の主な業務は、口唇口蓋裂児の歯科相談として、初診で来院した0歳児から頭蓋顎顔面外来において矯正診断を行うまでの小児に対し、今後の一連の歯科治療の流れの説明、齲蝕をはじめとする口腔内疾患の予防、および哺乳・離乳指導をはじめとする食事指導を行うことである。慶應義塾大学形成外科外来における該当小児歯科患者数は、9月48名、10月67名、11月51名、12月50名となっている。今後、小児歯科診療の原点とも言える、早期からの口腔内疾患の予防、および正常な機能発達を促がすための、哺乳・離乳指導を中心に診療活動を行く所存である。臨床をベースに、Goslon Yardstick を用いた咬合評価、口唇閉鎖力測定器を用いた摂食機能発達の評価、小児歯科医介入前後の齲蝕罹患率の比較等の研究も行いたいと考えている。

【質疑応答】

Q：金子：裂型・部位によってう歯の多さなどは変化するのかわか？

A：久保田：前歯部に多いことが報告されている。エナメル質形成不全が原因と思われる。

16:50~17:20 体幹その他

座長：慶應義塾大学形成外科 永竿智久

11. 皮膚悪性腫瘍に対する超音波診断の有用性

帝京大学ちば総合医療センター皮膚科・形成外科

坂本好昭, 福積 聡

同 皮膚科

植田晃史, 中捨克輝, 諏訪部寿子,

五味博子, 川久保洋

当院形成外科の特徴の一つとして皮膚悪性腫瘍の切除・再建が多いことがあげられる。皮膚科外来に併設して当科外来があることもその要因となっている。

皮膚悪性腫瘍の診断は病理学的に行われる。診断確定は切除範囲を決定するにあたり非常に重要であり、時として生検術を施行するが、侵襲的であると共に腫瘍形態によっては禁忌となりうることもある。そこで非侵襲的補助診断として皮膚科ではダーモスコープを用いている。さらに切除レベルを決定するに際、CT・MRIを行うが、腫瘍の大きさが比較的小さい場合や表在性の場合には腫瘍の深達度の評価は困難である。

最近、当科ではLOGIQ 7[®] (GE Healthcare) という超音波を導入した。12 MHz の3D/4Dプローベおよびリニアプローベを用いて腫瘍形状だけでなく、パワードップラーやB-flowを用いて血流シグナルの測定を行っている。特に3D/4Dプローベでは病変の広がりや深部方向だけでなく、水平方向の広がりも同時に観察され非常に有用である。またSonarAid[®] (Geistlich Pharma) を併用することで、表在性病変の詳細な情報も得ることができる。

皮膚悪性腫瘍についての超音波像に関する報告は散見するのみである。今回症例数の増加に伴い、腫瘍組織ごとでその内部構造や血行動態は異なっており、それぞれにおいて特徴的な所見が明らかとなってきた。その結果、腫瘍径・深達度の決定だけでなく術前補助診断も利用することができ、切除範囲の決定に非常に有用であることが分かった。そこで、今回我々はいくつか自験例を提示し、文献的考察を加えて報告する。

【質疑応答】

Q：永竿：穿通枝の同定目的に、発表で報告した超音波検査機器は使用できるのか？

A：坂本：解像度は0.25 mm であるので、理論的には使用可能であるが、機器の操作に習熟を要する。

Q：緒方：三次元画像構築用のソフトには何を使用するのか？

A：坂本：超音波診断機器にデフォルトとして内蔵されているソフトを使用している。

12. 脂肪注入による豊胸術後に腫瘤形成をきたした一例

埼玉社会保険病院形成外科

渡辺美佳, 高野淳治

東京歯科大学市川総合病院皮膚科・形成外科

酒井成貴

症例は45歳女性。約13年前に美容外科にて脂肪注入による腹部の吸引脂肪注入による豊胸術を施行された。平成19年3月頃より両側乳房の硬結と左乳房の疼痛を自覚し、5月には左側乳房に発赤が出現した。7月に他院外科を受診し、マンモグラフィにて右乳房に石灰化を伴う楕円形の腫瘤を認めた。MRIでは右乳腺と大胸筋の間に6 cm×6 cm×3.5 cm大の境界明瞭な嚢胞状の腫瘤を認め、嚢胞内はほぼ一様の信号を示す物質で充満していた。画像所見上悪性疾患は否定的であり、脂肪注入による腫瘤形成を考え両側の腫瘤摘出を勧めたが、本人が片側だけの摘出を希望したため、左側腫瘤のみ全身麻酔下で摘出術を施行した。腫瘤は大胸筋と皮下脂肪の間に存在し、乳腺も一塊となっており、腫瘤の被膜を含め切除した。腫瘤被膜内は黄色泥状の内容物で充満しており、明らかな感染徴候は認めなかった。病理組織学的には嚢胞壁および内容物の一部に脂肪組織を認め、一部で石灰沈着を伴っていた。以上より腫瘤は注入された脂肪の変性壊死によるものと考えられた。自家脂肪注入による豊胸術の主な合併症として注入された脂肪の感染、吸収、脂肪壊死、嚢腫形成、石灰化があげられる。これらの合併症に関して文献的考察を加え、その対処法を述べる。

【質疑応答】

Q：佐藤：カプセル内の内容物を吸引するのみではいけないのか？

A：渡辺：そのような報告もあるが、将来的に乳癌の診断に支障が生じる可能性もあるので、嚢胞ごと切除するのが良いと考える。

コメント：酒井成身先生：脂肪注入により乳房内にびまん性の嚢腫が形成されると、治療には大変に難渋する。ごく微量ずつ脂肪注入を行うことが、失敗を避けるコツであると思う。

13. 広範囲刺青レーザー治療の長期フォローアップ

慶光会大城クリニック

佐々木克己, 大城貴史, 藤井俊史

日本医用レーザー研究所

大城俊夫, 谷口由紀

近年レーザー治療が、刺青治療の第一選択となっている。我々は第49回及び50回日本形成外科学会学術集会にて、複合レーザー治療の刺青への応用を報告した。

これまでに当院を受診した患者で刺青および外傷性刺青を主訴とするものは892名に上る。そのうち治療後6ヶ月以上経過観察できた広範囲刺青は53症例である。内訳は、

男性32名女性21名で平均年齢は25.3才，平均治療回数3.66回，平均治療期間は25.4ヶ月であった。

刺青除去は複数のレーザーを組み合わせで使用した。刺青の色素が黒単色の場合と多色彫りの場合でも治療期間や治療効果，副作用に関して違いは認められなかった。主な副作用は，肥厚性瘢痕，色素沈着，色素脱，皮膚紅斑であった。刺青の治療は，就職，結婚など除去する理由により様々な治療方法を組み合わせできる限り副作用を減少させている。

今回4年以上長期経過観察を行った広範囲刺青症例について，詳細な治療経過を検討したので若干の知見を交え報告し，更に2007年9月より開設された刺青外来について紹介する。

【質疑応答】

Q：玉田：フラクセルにも色素排出効果は存在するであろうか？

A：佐々木：存在すると思う。

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けない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せん。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せん。掲載の採否は編集委員会にて決定し、採用となった場合は速やかに掲載証明書を発行し掲載巻号を通知いたします。

原稿はオリジナルとコピーを一部ずつ下記あてに届けて下さい。

〒160-0016

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

TEL 03(5363)3736 (直通)

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

受付時間：平日 午前 9：00～午後 5：00

(土曜日は受付をしません)

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

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

論文原稿の作成上の注意

1. 原稿 文章は現代かなづかいにしたがって平仮名混じりとする。A 4 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 A 4 判の用紙にタイプする。

4) 題名にすでに表記されているものを最初の文章で繰り返さないこと。

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

6) 数字が文頭にある場合はスペルアウトし、文中ではアラビア数字を用いる。

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

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

略語は各分野を通じて周知のもの以外は使わない。

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

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

9. 見出しの振り方（参照例）

研究成績

1. 臨床的事項

1) 頻度

a) ……………

(1)……………

(i)……………

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

11. 図(写真) そのまま印刷できる鮮明なものを用いること。光沢のある白い印画紙の上に焼き付けたものかそれに準じたものとする。手書は受付けない。大きさは原則として横幅8 cmもしくは16 cm、縦(最長)23 cm以内のものを用意する。電子顕微鏡写真および光学顕微鏡写真は倍率を明示すること。原図の裏に著者名・図番号・天地の指示(矢印)を鉛筆書きし、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、“Smith¹⁾によれば、……という報告がある^{2, 3)}。”のように肩に番号をふる。文献表は本文とは別とする。共著者のある場合すべての著者名を書き、スタイルはバンクーバー方式とする。論文のタイトルの文頭のみ大文字とし、あとは小文字で書く。雑誌名は公式の略号を用い、頁は最初と最後を必ず書く。(下記の例を参照する。)

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

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

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

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

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

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

17. 本誌に掲載された論文等の著作権は慶應医学会に帰属する。

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

19. 論文作成に関する参考書を下記に示すので、参照のこと。

1) O'Connor M and Woodford FP: *Writing scientific papers in English*, 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して下さい。

(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. プライオリティーを主張することはできない。

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

論文作成上の注意

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

ある。

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

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

4. **英文抄録（ABSTRACT）**は不要である。

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

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

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

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

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

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

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

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

なお、ご不明の点については事務局に問い合わせ下さい。

(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

次号で、慶應医学会雑誌が休刊となる予定で、編集委員会もそれをみすえて、本号と次号の編集を行っております。特別寄稿などはその一環で、次号には、回顧録なども掲載される予定です。私が編集委員になったのは1991年だったかと思いますが、いつの間にか最古参となり、初代で最後の編集委員長をおおせつかっております。慶應医学の発展のために、編集会議で種々の討論もしてまいりましたが、私どもの創意・工夫が足りず、また、時代の流れもあり、休刊のやむなくにいたったことは大変残念に思いますし、また、責任を痛感する次第です。次号の編集が最後の仕事となりますが、記憶に残るような最終号を発刊すべく、努力しています。慶應医学会会員の皆様も、最終号にご投稿くださるよう期待しております。

(林 松彦)

編集委員 (◎副会長, ○理事)

◎栗林幸夫 ○岡田保典 ○四津良平 ○戸山芳昭
饗庭了 竹内裕也 梅澤明弘 斎藤英胤
林 松彦 村田 満 村松太郎 門川俊明

平成20年4月18日 印刷

平成20年4月25日 発行

編集者 末 松 誠

発行者

印刷所 学術図書出版株式会社

電話(3948)7516番

印刷者 富 田 進

発行所 慶 應 医 学 会

〒160-0016 東京都新宿区信濃町35番地

国際医学情報センター内


電話(5363)3736

振替口座00170-7-54424番

©Published by The Keio Medical Society, 2002

本誌の内容を無断で複写・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下さい。

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85巻第1号別頁
平成 20 年 4 月 25 日

学 位 論 文

慶 應 医 学 会

学位論文

傍黄斑部網膜毛細血管血流の定量的評価法の確立と
黄斑部疾患への応用

慶應義塾大学医学部眼科学教室
(指導：小口芳久教授（現名誉教授））

きむら いたる
木村 至

(平成20年1月15日受付)

Key Words : retinal blood flow, macula, normal, epiretinal membrane, vitrectomy

近年、ヒトの非侵襲的眼血流測定が可能となり、測定方法の一層の進歩、測定精度の向上にともない、網膜疾患¹⁻⁵⁾や視神経疾患⁶⁻¹⁰⁾の病因論として、組織血流障害に注意が向けられるようになってきている。眼組織血流量の眼底部位別の定量化が眼疾患の病態や重症度の評価に不可欠な手段となりつつある。さまざまな測定方法を用いて眼循環について論じた報告はすでに数多くあるが、各測定方法にはそれぞれ長所・短所がある¹⁻¹⁰⁾。

それらのなかで、scanning laser Doppler flowmeter (SLDF) である Heidelberg retina flowmeter (HRF) (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) は網膜組織血流を高精度に測定することが可能な器械である。この測定技術は、laser Doppler flowmeter と scanning laser ophthalmoscopic system を組み合わせることにより確立された。Doppler shift による組織血流の二次元測定法を用い、網膜および視神経乳頭の任意の部位における組織血流量の再現性の高い定量化が可能である^{5, 11)}。

近年開発された automatic full-field perfusion image analyzer (AFFPIA) とよばれるソフトウェアにより、HRF で取得した1画像全体を一度に解析することが可能となっただけでなく、測定時の瞬目によって生じた輝線などを解析領域から除外することができるようになり、測定精度が向上し測定画像の棄却率を大幅に下げることとなった¹²⁾。

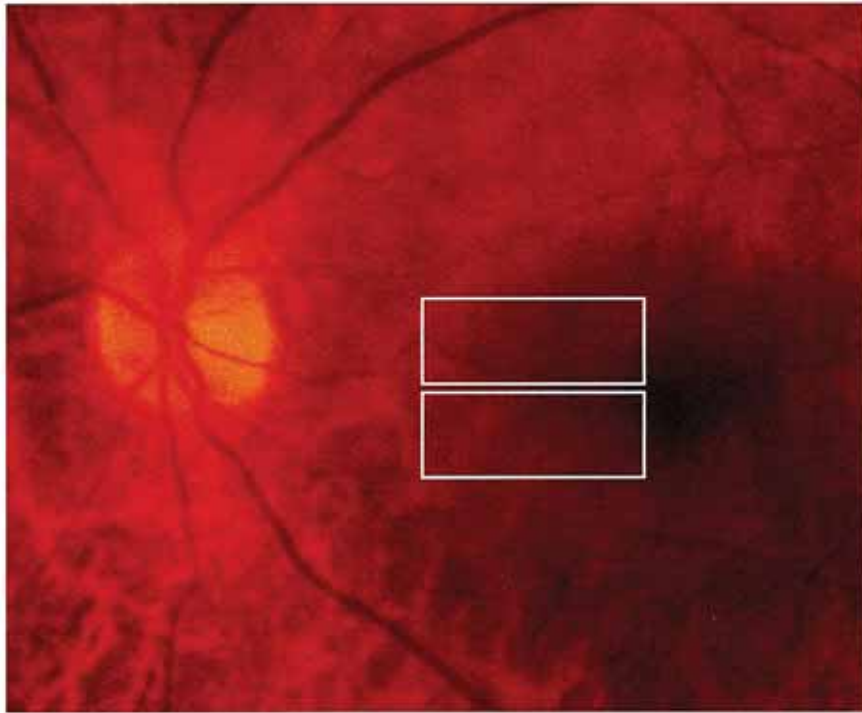
種々の網膜ないし視神経疾患において眼血流の有意な減少が報告されている¹⁻¹⁰⁾。そのうちの一つである特発性黄斑部網膜上膜 (epiretinal membrane : ERM) は

変視症を引き起こし、ひいては視力低下を招く疾患である^{13, 14)}。その視機能低下を引き起こす機序はほとんど解明されておらず、現在までに、中心窩を覆う膜の light-filtering effect, 視細胞の変形 (Stiles-Crawford effect), 機械的牽引, 軸索流の途絶等が推測されている^{13, 15-17)}。最近、ERM 眼におけるそのような形態学的変化が、網膜内浮腫と局所の網膜剥離であることが光干渉断層計により明らかとなり、注目を集めている¹⁸⁾。

ERM 眼の黄斑部局所網膜電図 (ERGs) は、嚢胞様黄斑浮腫の罹患眼と類似した変化を示し、網膜内層におけるニューロンの障害を示唆する¹⁹⁾。さらには、傍中心窩の網膜血流速度は ERM 眼では有意に低下していることが報告されている²⁰⁾。

このような眼循環にかかわる研究の多くは、患眼の眼血流量を健眼と対比することによって評価する方法を用いており、これは正常な同一個体における左右眼の眼血流量は同等である、という仮説を前提にしている。眼動脈と網膜中心動脈の眼血流は新生児期においても成人でも左右対称であるという報告や^{21, 22)}、左右眼の網膜組織血流量に有意差はないという報告もいくつかある²³⁻²⁷⁾。これらの報告の中には SLDF を用いたものもあるが、従来の方法では測定対象領域のわずかな変化による検査値の変動が非常に大きいため測定画像の棄却率が高く、臨床応用は困難であった。

本研究の第一の目的は、まず正常人における網膜黄斑部近傍の組織血流量を HRF を用いて測定し、AFFPIA にて解析することにより、左右眼の血流量を厳密に比較することである。また、黄斑部近傍の測定領域を上部と



第1図 網膜血流測定領域。傍黄斑部鼻側を上下に分け、中心小窩を断端としてそれぞれ画角 $10^{\circ} \times 2.5^{\circ}$ にて測定した。

下部に分け、同一眼内における上下の血流量比較も併せて行った。第二に、左右眼の網膜血流の対比をとる定量的評価法の応用として、ERM眼の傍黄斑部網膜組織血流について検討した。ERM眼の傍黄斑部網膜組織血流をHRFを用いて測定し、傍黄斑部の毛細血管血流が変化しているかどうかを調べ、さらに、硝子体手術によりERMを除去することにより、傍黄斑部の循環動態が変化するかどうかについても検討を行った。

対象と方法

すべての実験はヘルシンキ宣言のガイドラインに基づいて行われた。すべての対象者に本研究目的を説明し、合意を得たうえで実験を行った。

網膜血流の測定領域は各眼、黄斑部鼻側近傍を上下に分けた画角 $10^{\circ} \times 2.5^{\circ}$ の二つの領域とし(第1図)、平均血流量(mean blood flow; MBF)をAFFPIAを用いて算出した。

眼血流を測定するための、SLDFの測定の原理、有効性、信頼性については過去に報告されている^{11, 20)}。SLDFのデータは画角 $10^{\circ} \times 2.5^{\circ}$ (実測にておよそ 2.7×0.7 mm)の網膜血流測定領域を256 pixel \times 64 lineの画素単位で構成する。1 pixelは網膜上の約 $10 \mu\text{m}$ に

相当し、照射レーザーの波長 795 nm 、出力 $100 \mu\text{W}$ 、1画像のデータ獲得に要する時間は 2.048 秒である。1画像の各lineは 4000 Hz のline-sampling rateにて、128回スキャンされる。最終的に各pixelは128個の独立したデータをもち、それがfast-Fourier変換され、連続波形となり、power spectrumが得られる⁸⁾。そこから独立変数としてvolume値とflow値が算出され、flow値をvolume値で除することによりvelocity値が導かれる。測定画像のなかで、検眼鏡的に視認可能なレベルの血管領域(直径約 $30 \mu\text{m}$ 以上の血管)が解析から除外され¹²⁾、direct current (DC)値が $40 \sim 228$ [arbitrary unit; AU]の範囲内にある領域が適正領域としてAFFPIAによって自動的に選択され、解析領域となる。血流測定にて得られる3つのパラメータであるvolume, flow, velocityは高い相関を示し²⁰⁾、理論的に血流量を最も端的に示す指標はflow値であるので、AFFPIAにおいてはflow値を算出し、得られた数値はarbitrary units (AU)で表される。

血流測定は同一検者により、同一セッションの同一眼において少なくとも3回行い、統計学的解析のために3枚の良質な画像を選択した。傍黄斑部血流測定は、右眼の上部、下部、左眼の上部、下部の順に、非散瞳下にて行った。被検者には血流測定の間、傍眼で約 2 m 前方

の視標を固視するように指示し、測定画像の焦点が網膜表層に合うように撮像を行った。全測定画像は同一検者によって解析された。画質の悪い画像は主として測定中の眼球運動および固視不良によるが、それらは解析から除外した。

1. 健常人における傍黄斑部網膜血流の測定（実験1）

男性5名、女性15名から成る20名の健常者を対象とした。年齢は18~42歳、平均年齢23.5±5.9歳（平均±標準偏差）であった。対象者はすべて、視力検査、眼圧測定、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査を受け、全例が両眼とも矯正視力が1.0以上、眼圧21 mmHg以下、検眼鏡的に正常な網膜および視神経であることを確認した。内眼手術および眼科的レーザー治療の既往のある者、眼感染症がある者、全身あるいは眼科的疾患の既往のある者、糖尿病あるいは緑内障の家族歴のある者、本実験の前2週間以内に何らかの内服治療を行った者、等価球面度数にて6.0 D以上の屈折異常のある者、2.0 D以上の乱視がある者、左右眼の屈折の差が2.0 D以上ある者、左右眼の眼圧の差が3 mmHg以上ある者を実験対象から除外した。

圧平式眼圧計にて眼圧測定を行った後、HRFを用いて両眼の血流測定を行った。

AFFPIAを用いて傍黄斑部鼻側の毛細血管血流の指標としてMBFを算出し、対応する右眼と左眼のMBFの比（R/L比）および上部と下部のMBFの比（S/I比）をとり、評価を行った。

統計解析

すべての測定値より、平均値±標準偏差（SD）と分布を求めた。また、測定の再現性を評価するために変動係数（標準偏差/平均値×100%（CV））の算出も行った。眼圧とMBF値の左右眼の相違を評価するために、Spearmanの相関解析とWilcoxon signed rank testを用いた。また、MBF値の測定部位の上下による相違の評価についてもWilcoxon signed rank testを用いた。さらには各領域のMBF値と年齢、眼圧との相関についてもSpearmanの相関解析を用いて検討した。危険率5%未満（ $p < 0.05$ ）を統計学的有意と判断した。

2. ERM患者における傍黄斑部網膜血流の測定（実験2）

片眼性の特発性ERMが黄斑部にある患者で、1998年1月から2000年6月の間に慶應義塾大学病院にて硝子体切除術を受けた日本人の症例20例を対象とした。

ERMの診断は双眼倒像鏡および、細隙灯顕微鏡検査にて90 diopterの前置レンズを用いて行った。ERMの診断以外の、除外基準については実験1と同様である。また、実験1の正常被験者のデータを正常対照のコントロール群として用いた。

対象となるERM患者は、男性10名、女性10名から成る20名で、年齢は39~81歳、平均年齢65.2±10.3歳（平均±標準偏差）であった。すべての対象患者はERMの診断のもとに治療を行い、prospectiveに経過を観察した。定期的な通院毎に完全矯正視力、眼圧測定を含む、眼科的に必要な臨床検査を施行し、最終受診時まで記録を続けた。硝子体手術の方法としては、標準的な経毛様体扁平部硝子体切除術を施行した。眼球中心部の硝子体切除を行い人工的後部硝子体剝離を作製した後、microhooked needleにてERMを剝離し、硝子体鉏子にて除去した。

術前・術後の傍黄斑部血流測定およびMBF値の算出は、実験1と同様の方法で行い、MBF値の、患眼の健眼に対する比を求め、a/f比とした。

統計解析

ERM患者群におけるa/f比とコントロール群におけるR/L比の比較はMann-Whitney U-testを用い、ERM患者群における術前・術後のa/f比の経時的変化はFriedman testを用い、有意性の検定はFisher's protected least significant different testで行った。危険率5%未満（ $p < 0.05$ ）を統計学的有意と判断した。

結 果

1. 健常人における傍黄斑部網膜血流の測定

すべての被検者の眼圧測定値は、右眼が10~16（12.3±1.7；平均±標準偏差）mmHg、左眼が10~15（12.4±1.7）mmHgの範囲内にあり、左右の眼圧は有意な正の相関を示した（ $r = 0.796$, $P = 0.0005$ ）。

傍黄斑部鼻側の網膜血流各領域のMBF値は第1表に示した。MBF値は測定領域の上部・下部ともに左右眼の間に有意に高い正の相関を示した（上部は $r = 0.747$, $P = 0.0011$ ；第2図(a)、下部は $r = 0.797$, $P = 0.0005$ ；第2図(b))。また、両眼とも測定領域の上部と下部のMBF値に有意差はなく（両眼とも $P > 0.05$ ）、有意に高い正の相関を示した（右眼は $r = 0.720$, $P = 0.0017$ ；第3図(a)、左眼は $r = 0.877$, $P = 0.0001$ ；第3図(b))。

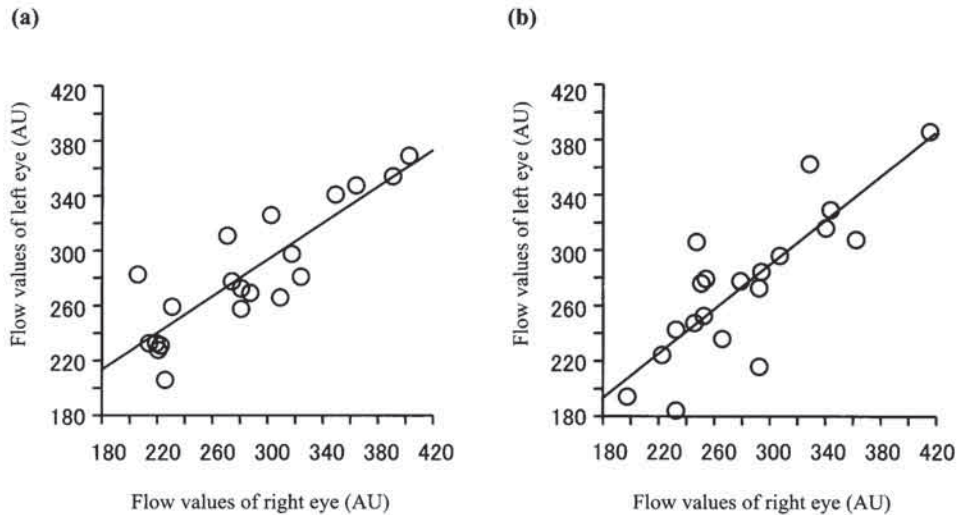
各測定領域のMBF値と眼圧、年齢との相関は、有意ではなかった（第4図、第5図）。

第1表 健常人 (正常コントロール群) とERM患者群のMBF値

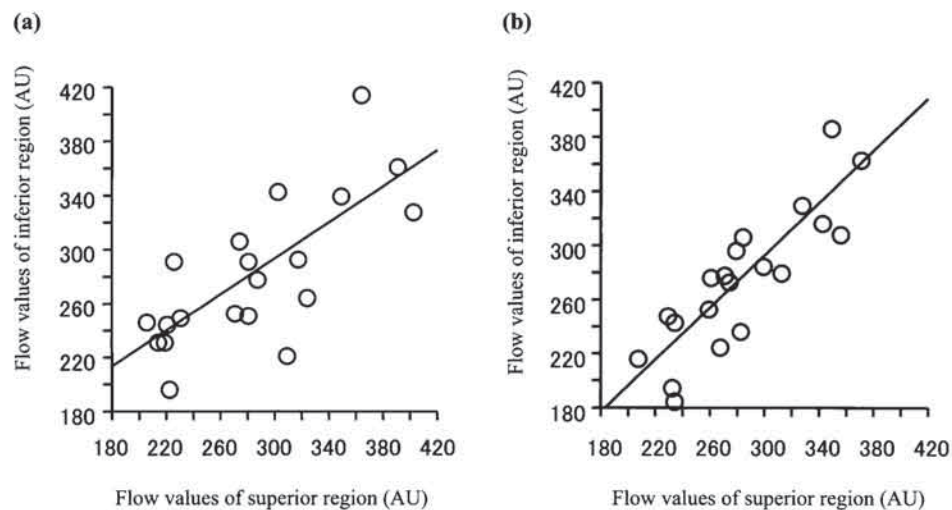
数値は平均±標準偏差を表記した。R/L比:正常コントロール群における左眼に対する右眼のMBF値の比。傍黄斑部上部・下部ともに、両眼のMBF値の間には有意差は認められなかった。a/f比:ERM患者群における健眼に対する患眼のMBF値の比。傍黄斑部上部・下部ともに、a/f比は対応するR/L比と比べ、有意な低下を認めた (*p<0.05)。S/I比:傍黄斑部下部に対する上部のMBF値の比。両群における両眼とも、上部・下部のMBF値の間には有意差は認められなかった。

	正常コントロール群 (n=20)			ERM患者群 (n=20)		
	右眼 (AU)	左眼 (AU)	R/L比	患眼 (AU)	健眼 (AU)	a/f比
傍黄斑部上部	283.81±60.40	282.63±46.64	1.00±0.11*	234.47±72.76	338.02±121.90	0.73±0.22*
傍黄斑部下部	282.01±54.12	275.17±52.20	1.03±0.13*	225.96±170.50	350.10±144.94	0.70±0.20*
S/I比	1.01±0.15	1.04±0.11				

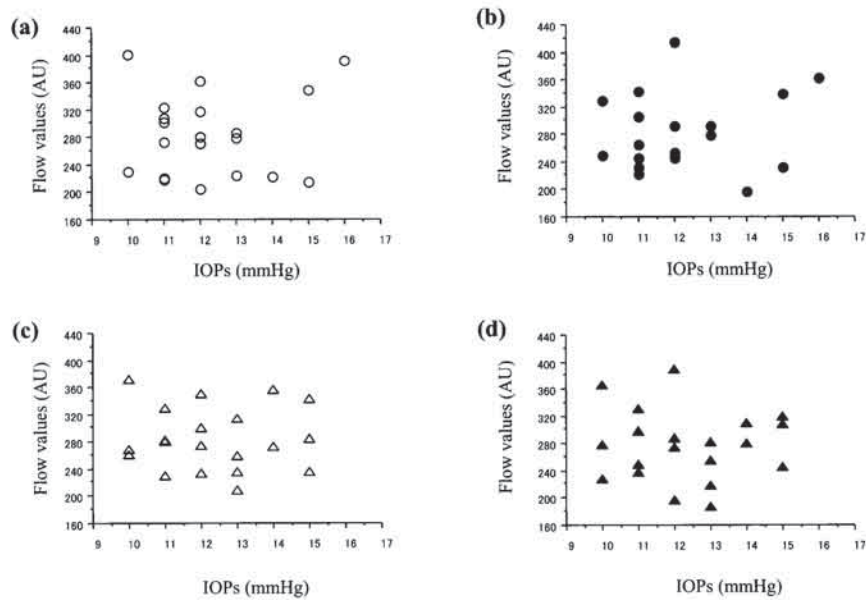
(AU: arbitrary units) (Kimura I et al: British Journal of Ophthalmology 87: 1469-1473, 2003の第1表および Shinoda K et al: Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 239: 941-945, 2001の第1表を改変し、許可を得て転載)



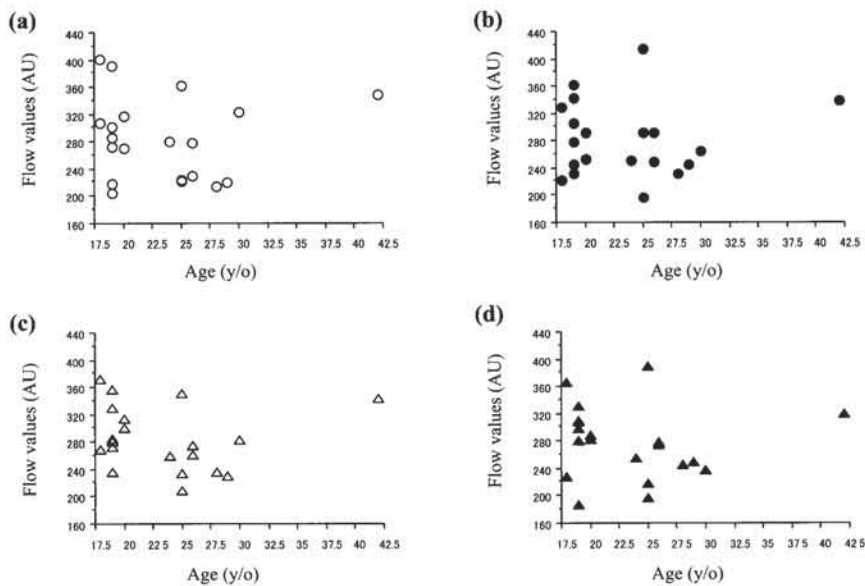
第2図 健常人におけるMBF値の左右眼の相関。(a)傍黄斑部上部MBF値の左右眼の相関。両眼のMBF値は有意に高く相関した。(b)傍黄斑部下部MBF値の左右眼の相関。両眼のMBF値は有意に高く相関した。
(Kimura I et al: British Journal of Ophthalmology 87: 1469-1473, 2003の第2図を許可を得て転載)



第3図 健常人におけるMBF値の上部・下部の相関。(a)右眼の傍黄斑部MBF値の上部・下部の相関。上下領域のMBF値は有意に高く相関した。(b)左眼の傍黄斑部MBF値の上部・下部の相関。上下領域のMBF値は有意に高く相関した。
(Kimura I et al: British Journal of Ophthalmology 87: 1469-1473, 2003の第3図を許可を得て転載)



第4図 健常人における眼圧とMBF値との相関。(a)右眼の傍黄斑部上部、(b)右眼の傍黄斑部下部、(c)左眼の傍黄斑部上部、(d)左眼の傍黄斑部下部。各領域において眼圧とMBF値との間に有意な相関はなかった。
(Kimura I et al : British Journal of Ophthalmology 87 : 1469-1473, 2003 の第4図を許可を得て転載)



第5図 健常人における年齢とMBF値との相関。(a)右眼の傍黄斑部上部、(b)右眼の傍黄斑部下部、(c)左眼の傍黄斑部上部、(d)左眼の傍黄斑部下部。各領域において年齢とMBF値との間に有意な相関はなかった。
(Kimura I et al : British Journal of Ophthalmology 87 : 1469-1473, 2003 の第5図を許可を得て転載)

変動係数については、右眼の測定領域上部が4.92%、下部が7.21%、左眼上部が7.74%、下部が7.74%と、過去の報告と比べて同等ないしより良好な再現性を示した。

2. ERM患者における傍黄斑部網膜血流の測定

各測定時において、すべての対象患者の眼圧は両眼等しいか、あるいは左右差が3 mmHg以内であり、左右眼の眼圧のあいだに有意差はなかった。血流測定の回数

は合計 1575 回でそのうち 1238 回 (78.6%) が MBF 値の算出にあたり信頼できるデータとして選択された。

1) ERM 眼の網膜血流変化

測定領域上部と下部の MBF 値を第 1 表に示した。術前の上部 MBF 値の a/f 比は 0.44~1.27 で、平均は 0.73 ± 0.22 (平均±標準偏差)、下部 MBF 値の a/f 比は 0.41~1.14 で、平均は 0.70 ± 0.20 (平均±標準偏差) であった。コントロール群として実験 1 のデータを対照とすると、傍黄斑部測定領域の上部・下部ともに、a/f 比は、コントロール群と比較して、ERM の患者群において有意に小さかった (上部・下部ともに $P < 0.0001$)。この結果は ERM 眼の傍黄斑部毛細血管血流は有意に低下していることを示唆する。

測定領域上部と下部の a/f 比には、有意に高い正の相関を認めた ($r = 0.827$, $P < 0.0001$, Spearman の相関解析)。

2) 術前・術後の視力

術後 3, 6, 12 ヶ月後の視力は術前視力と比較し、有意に改善した (第 6 図(a))。18 眼 (90%) においては最終視力が 0.5 以上に達し、全例において 0.3 以上の最終視力を得た。変視症の自覚症状は全例において軽減した。

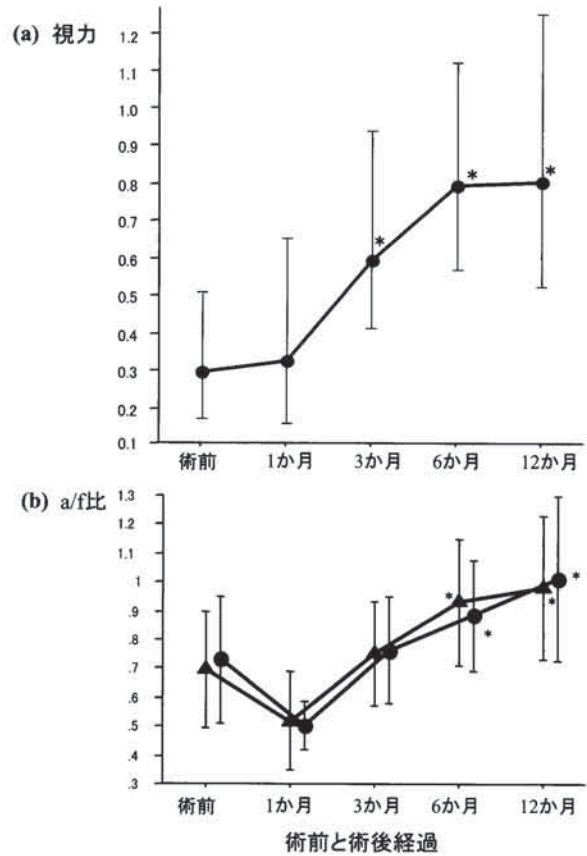
3) ERM 眼の術後網膜血流変化

対象の 20 眼のうち、術後 1 ヶ月では 4 眼、3 ヶ月では 20 眼、6 ヶ月では 15 眼、12 ヶ月では 8 眼に眼血流測定を行った。上部 MBF 値の平均 a/f 比は、術後 1, 3, 6, 12 ヶ月の各時点において、順に 0.51, 0.76, 0.88, 1.01、下部については同様に、0.52, 0.75, 0.93, 0.98 であった (第 6 図(b))。傍黄斑部測定領域の上部・下部ともに、MBF 値は徐々に上昇し、健眼である僚眼の値に近づいていき、a/f 比は 1.0 に近い数値となった。術後 6 ヶ月および 12 ヶ月の a/f 比は術前と比較し、上部・下部ともに有意な改善を示した。

考 察

1. 正常網膜血流

いくつかの網膜疾患において、病因や疾患の重症度を知るうえで、また内科的治療や外科的治療の効果判定のために網膜血流の変化について関心が払われてきている^{5, 29, 30)}。患眼の血流を健眼と比較するためには、健全な被検者の両眼から得られた標準的なデータが必要である。Rawji ら²⁷⁾は、左右眼の網膜循環に有意差はないことを示した。彼らのデータは SLDF を用いて得られ、



第 6 図 ERM 除去後の視力と a/f 比の経過。(a) ERM 眼における術前・術後の視力経過。グラフは幾何平均を示し、エラーバーは標準偏差を示した。術後 3, 6, 12 か月の時点において、視力は術前と比較し、有意に改善した (* $p < 0.05$)。 (b) ERM 患者群における術前・術後の a/f 比の経過。●: 傍黄斑部上部, ▲: 傍黄斑部下部。エラーバーは標準偏差を示した。術後 6, 12 か月の時点において、a/f 比は術前と比較し、上部・下部ともに有意に改善した (* $p < 0.05$)。 (Shinoda K et al : Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 239 : 941-945, 2001 の第 2 図および第 2 表を改変し、許可を得て転載)

volume, flow, velocity の各パラメータ値は、大血管を避けた 10×10 pixel の window による測定領域 (およそ $100 \times 100 \mu\text{m}^2$ の範囲に相当) から算出されている。多くの研究者が SLDF を用いた眼血流測定に際し、パラメータ値の算出にこの解析手法を用いてきたが^{3, 5, 6, 8-10, 27, 31, 32)}、網膜の血液灌流はその領域の違いによって著しく異なり、血流測定値は測定者の規定する window の位置に大きく依存する^{33, 34)}。多くの測定画像が画質不良のために棄却され、さらには、心拍動の周期における血流測定時のタイミングの違いが、バイアスの大きな原因となっている^{8, 9, 27)}。この解析手法のもう 1 つ憂慮すべき点は、この器械の操作に熟練した者が測定を行っても、視機能の低下による固視不良や中間透光体の混濁によって、得られた画像のうち画質不良のものが

占める割合が大きいことである。この解析手法を用いたほとんどの報告において、眼球運動や中間透光体の混濁によって生じた画質不良のために解析から除外された画像は、全測定画像の50%近くにのぼる^{8, 9, 27)}。さらには、解析のための小さな window (10×10 pixel) が、網膜を走行する血管の生理的な多様性を克服するには十分な面積ではない可能性がある。この考察は過去の報告においても述べられている^{7, 35)}。我々は脈拍と空間的な血管分布の不均衡によるバイアスを最小限度に抑えるために、AFFPIA を用いて解析を行った。さらに、除外基準の策定を注意深く行った。健康人の左右眼について傍黄斑部鼻側の網膜血流を SLDF を用いて測定し、AFFPIA を用いて解析を行ったが、すべての測定領域において再現性について満足すべき結果が得られ、過去の報告^{9, 36)}と同等ないしより良好なものであった。

一般に眼圧が上昇すると眼血流量は低下するが、実際に suction cup にて被験者の眼圧を 50 mmHg まで上昇させ、HRF を用いて血流量を測定し、眼血流が有意に低下した、という報告もある³⁷⁾。本研究は、正常被験者における通常の状態での眼血流の検討であり、眼圧は全例 10~16 mmHg の範囲内にあり、正常範囲内の一部である。したがって本研究においては、眼圧が正常範囲であったことが眼圧と網膜血流量の間に有意な相関が見い出せなかった要因といえるだろう。

眼動脈、網膜中心動脈、網膜中心静脈の血流速度は年齢との相関が弱い、あるいは相関しない、という報告がいくつかある^{9, 22, 27, 32, 38)}。さらに、網膜あるいは視神経乳頭の微小循環を SLDF を用いて評価する種々の報告のあいだには、互いに異なる結果が散見される^{9, 10, 26, 27, 32, 38)}。本検討においては MBF 値と年齢の間には有意な相関はなかった。これは本検討においては対象が 42 歳以下で、被験者の年齢分布が狭い範囲に限られていたためかもしれない。MBF 値と年齢との相関の検討については、より多数の幅広い年齢層からなる正常被験者を対象とした研究が必要であろう。

網膜の上部と下部の領域の眼循環について調べた研究は、過去に異なる結果を生み出してきた^{3, 23, 39, 40)}。Yoshida ら³⁹⁾は、網膜動脈血流をレーザードップラー法を用いて検討し、網膜上耳側の動脈血流は下耳側の動脈血流より多いと報告している。Feke ら³⁹⁾は同様の方法で、網膜下部の血流は、上部と比較し平均して 6%多いが、統計学的に有意ではない、と報告している。Schwartz ら²³⁾は、走査型共焦点レーザー検眼鏡を用いた蛍光眼底造影にて、下耳側の動脈血流は上耳側の動脈血流より有意に多いが、鼻側の動脈血流については上下

で有意差はないと、報告している。Squirrell ら³⁾は、SLDF を用いた血流測定にて、正常被験者 10 例中 3 例で傍黄斑部網膜の上部と下部で有意な血流量の差を認めたと、報告している。本検討は基本的に毛細血管血流についてのものであり、動脈血流に関する過去の報告に囚われる必要はないが、結果は、傍黄斑部網膜の上部と下部の血流に関して有意な差はない、あるいはさらに一歩進めて、上下同等ということ強く示唆するものである。これらの所見と Squirrell ら³⁾の所見との矛盾は、解析された網膜の領域の相違が 1 つの要因となるかもしれない。SLDF は推定される測定深度以上の深さの血流を測定し、実際には網膜血流だけでなく脈絡膜の血管床の血流も測定している可能性があり、そのために正常網膜における 2 つの領域のあいだに、血流量の有意差が生じるのではないかと、ということを彼らは示唆している。そう考えた場合、傍黄斑部に関する彼らの血流データも我々のデータとともに、豊富な脈絡膜血管床の寄与を反映し、測定値は解析領域の網膜の厚さに依存することになる。

HRF の測定深度は 400 μm であり、中心窩や視神経乳頭周囲のように網膜が薄くなっている領域や視神経乳頭辺縁部に関しては、HRF は網膜より深い領域（すなわち脈絡膜血管床）を測定してしまう可能性があり、網膜の血管床だけを測定していないことになる^{3, 10, 26, 27)}。網膜血流を測定したい領域の網膜厚を測定することが、今後この問題を解決するための課題となるであろう。

網膜が非常に薄くなっている中心小窩（直径約 350 μm 、網膜厚約 130 μm ）は無血管野で、この領域の測定については、脈絡膜血流の寄与と HRF の機器のオフセット値が測定値に混入している可能性がある。本検討においては、第 1 図に示すように中心小窩の中心を測定領域 ($10^\circ \times 2.5^\circ$) の断端に合わせている。 $10^\circ \times 2.5^\circ$ の測定領域を実測値で $2.7 \times 0.7 \text{ mm}$ 、中心小窩の直径を 350 μm と仮定すると、測定領域全体に占める中心小窩の面積の割合はおおよそ 1.27% である。したがって、本検討において中心小窩の血流測定値が及ぼす影響はきわめて小さいと考えられる。

健康者における眼動脈と網膜中心動・静脈の血流速度についての超音波ドップラー法を用いた研究では、左右眼の間に有意差はないという報告がある^{22, 41)}。近年の SLDF を用いた研究では、Rawji ら²⁷⁾と Boehm ら²⁶⁾が、網膜および視神経の傍乳頭部血流について、左右眼の間に有意差はないと報告している。従来の報告では、本検討のように左右眼の血流量を厳密に比較し、比を示したものはなかった。あるいは比を示すほどに整然としたデータを得ることが困難であったとも言えるだろう。本検討

におけるデータは、彼らの、左右眼の血流量に有意差はないという結果を裏付け、さらには左右眼の傍黄斑部網膜血流比はほぼ1.0と、網膜毛細血管血流量は左右同等であることを実証したといえる。本検討におけるすべてのデータは、比較的若年で不同視のない健常者の両眼の間には、11%~13%程度の血流量の相違が存在するという、左右眼の間の変動性の目安として用いられる数値を示した。しかし、左右眼の血流量測定における技術の真の価値は、前述の種々の懸案事項と照らし合わせて今後評価していかねばならないであろう。画像全体を解析して得られるMBF値は、従来の、10×10 pixelのwindowを特定の領域に当てはめて解析する手法と比較すると、有意に変動係数が小さい³³⁾。それゆえAFFPIAにより測定精度の向上が期待でき、網膜組織のMBF値を評価するのに役立つものといえるだろう。さらに本検討におけるデータは、眼循環と網膜疾患との関係に関わる研究において、有用な基礎データになりうると考えられる。

2. ERM眼の網膜血流

Kadonosonoら^{20, 42)}はERMの患者に対して網膜血管を流れる血流速度(capillary blood flow velocity; CFV)の評価を行い、傍中心窩の平均CFV値は減少していると報告した。本検討においては彼らが測定した可視レベルの網膜血管の血流は解析から除外されており、可視血管と同様に毛細血管血流においても組織血流が減少していることが示された。Volume=MBF(flow)/velocityとして算出されるので、MBF値は網膜組織血流の速度と体積の積として表される、すなわちMBF(flow)=volume×velocityと考えれば、Kadonosonoらによって報告されたCFV値の病因論的な減少(velocityの低下)は、ERM眼にときにみられる血管拡張(volumeの増加)によってさえ代償されず、MBF値も減少する、ということの本検討のデータは示している。CFV値の測定において、Kadonosonoら⁷⁾は走査型共焦点レーザー検眼鏡を用いた蛍光眼底造影を画角20°にて行ったが、この測定領域は本検討における測定領域とほぼ同じ領域といえる。本検討における方法は蛍光色素を必要とせず、検査には20分とかからないので、手術後の回復過程においても安全にMBF値の変化を追うことが可能であった。結果として、術後の視力とMBF値の改善の時間的なずれが生じることが判明した。術後1ヶ月の時点において、視力はわずかに改善したがMBF値は術前より減少していた。血管閉塞性の疾患等において、網膜循環が改善しても視機能の改善は得られ

にくいということはよく経験されることであり、網膜動脈分枝閉塞後の網膜循環と網膜電図の回復の程度を比較した報告では、傍黄斑部において、網膜循環の回復に比べ、網膜電図の回復、ひいては視機能の回復は遅れていた⁴³⁾。本研究においてはそれとは逆の現象が生じていることになり、現段階では説明困難である。しかしながら、本研究のこの時点においてはわずか4例のみがMBF値の解析対象であったことは銘記すべきであろう。今後さらに症例数を増して検討する必要がある。

黄斑機能およびMBF値を改善させる、外科的治療の時期についての臨界点があるのかどうかは未だ不明である。異常な網膜循環に対する治療という観点から手術の適応時期を決定するには、本研究をさらに進めていく必要がある。術後の視機能の回復過程を解明するには、他の要因についても考える必要がある。罹患期間、術前視力、術後の白内障の進行度、手術の合併症といった要因がERM眼の術後の視力に影響を及ぼすことが報告されている⁴⁴⁻⁴⁶⁾。MBF値が術後の視機能を予想する要因となるかどうかは、今後の研究を待たねばならない。

ERM眼に対する局所黄斑部ERGのa波、b波およびOP波の振幅は減弱している¹⁹⁾。さらには、b波の振幅の減弱の度合いはa波のそれよりも有意に大きく、OP波の減弱の度合いはそれら2つの波の減弱の度合いよりも大きい。OP波の減弱は、糖尿病網膜症⁴⁵⁾や網膜中心静脈閉塞⁴⁶⁾のように網膜内層の虚血を反映すると解釈されるので、これらの所見は、ERMは網膜内層のニューロンの障害と関連があることを示唆する。本検討における網膜血流測定の結果は、これら電気生理学的な所見を強く支持するものである。しかしながら、ERM眼の視力低下の要因としては、ERMが黄斑部に覆い被さることによって生じる視細胞の変形という、機械的な機序が発端であることは十分に考えられ、機能が低下したために網膜循環量が減少するfunctional reductionということもいえる。本研究では現象面においてERM眼の網膜循環量の低下を捉えることはできたが、その視機能低下の機序については今後研究をさらに進めていく必要がある。

結論として、ERM眼は傍黄斑部の異常な網膜循環動態を呈しているが、硝子体手術によりERMが除去されると、網膜循環は改善することがわかった。非侵襲的に網膜組織の循環動態の変化を計測する技術は今後、網膜疾患の重症度の判定や外科的治療の時期の決定、術後の機能評価のうえでますます重要なものとなるであろう。

総 括

本研究では、正常人における網膜黄斑部近傍の組織血流量を測定し、左右眼の血流量を厳密に比較すること、また、黄斑部近傍の測定領域を上部と下部に分け、同一眼内における上下の血流量の比較を行うことを目的にHRFを用いて健常者の網膜血流の測定を行った。さらに、ERM眼の黄斑部近傍の網膜組織血流について検討し、硝子体手術によりERMを除去することにより、傍黄斑部の循環動態が変化するかどうかについても検討を行い、以下の結論を得た。

1. 健常者において、左右眼の対応する傍黄斑部網膜血流量はほぼ同等であり、左右の比は平均値にて、傍黄斑部上部が1.00、下部が1.03であった⁴⁹⁾。
2. 健常者において、同一眼内の傍黄斑部網膜の上部と下部の血流量はほぼ同等であり、上下の比は平均値にて、右眼が1.01、左眼が1.04であった⁴⁹⁾。
3. ERM眼は健眼と比較し傍黄斑部網膜血流は低下しており、健眼との比は平均値にて傍黄斑部上部が0.73、下部が0.70であった⁴⁾。
4. 硝子体手術によりERMが除去されると、術後1か月の時点ではさらに血流は低下し、健眼との比は平均値にて傍黄斑部上部が0.51、下部が0.52と約半分となるが、その後徐々に改善し、術後1年の時点では、健眼との比は平均値にて傍黄斑部上部が1.01、下部が0.98となり、健眼と同等の血流量まで改善した⁴⁾。

以上より、なんらかの網膜疾患に対して、網膜循環の状態を評価する際に、健眼と患眼の血流量の比をとる方法は合理的であり、標準偏差はおよそ10%である⁴⁹⁾。

ERM眼においてはこの方法にて実際に網膜血流が有意に低下していること、硝子体手術により一時血流は低下するものの、視機能の改善とともに1年後には健眼と同等なレベルまで血流が改善することが確かめられ、今後各種網膜疾患の病態解明や重症度・術後の評価に有益であると考えられた。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲いただきました慶應義塾大学医学部眼科学教室小口芳久教授（現名誉教授）、真島行彦助教授（現非常勤講師）に深甚なる謝意を表します。また直接の御指導をいただきました慶應義塾大学医学部眼科学教室篠田啓博士（現大分大学医学部眼科学教室准教授）に深謝いたします。

本論文は、Kimura I, Shinoda K, Tanino T, Ohtake

Y, Mashima Y, Oguchi Y : Scanning laser Doppler flowmeter study of retinal blood flow in macular area of healthy volunteers. *Br J Ophthalmol* 87 : 1469-1473, 2003, Shinoda K, Kimura I, Eshita T, Kitamura S, Inoue M, Ishida S, Katsura H, Mashima Y : Microcirculation in the macular area of eyes with an idiopathic epiretinal membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239 : 941-945, 2001 の内容を含む。

本論文の要旨は、第39回北日本眼科学会、第73回 Association for Research in Vision & Ophthalmology Annual meetingにて発表した。

本研究の一部は、平成12年度慶應義塾大学医学研究助成金、財団法人慶應健康相談センター医学研究助成金、慶應医師会医学研究助成金によった。

文 献

- 1) Kadonosono K, Itoh N, Ohno S : Perifoveal microcirculation before and after vitrectomy for diabetic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 130 : 740-744, 2000.
- 2) Ohnishi Y, Fujisawa K, Ishibashi T, Kojima H : Capillary blood flow velocity measurements in cystoid macular edema with the scanning laser ophthalmoscope. *Am J Ophthalmol* 117 : 24-29, 1994
- 3) Squirrel DM, Watts A, Evans D, Mody C, Talbot JF : A prospective evaluation of the Heidelberg retina flowmeter in diagnosing ischaemia following branch retinal vein occlusion : a masked, controlled comparison with fluorescein angiography. *Eye* 15 : 261-266, 2001
- 4) Shinoda K, Kimura I, Eshita T, Kitamura S, Inoue M, Ishida S, Katsura H, Mashima Y : Microcirculation in the macular area of eyes with an idiopathic epiretinal membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239 : 941-945, 2001
- 5) Avila CP Jr, Bartsch DU, Bitner DG, Cheng L, Mueller AJ, Karavellas MP, Freeman WR : Retinal blood flow measurements in branch retinal vein occlusion using scanning laser Doppler flowmetry. *Am J Ophthalmol* 126 : 683-690, 1998
- 6) Harju M, Vesti E : Blood flow of the optic nerve head and glaucoma or ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239 : 271-277, 2001.
- 7) Chung HS, Harris A, Kagemann L, Martin B : Peripapillary retinal blood flow in normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 83 : 466-469, 1999

- 8) Nicolela MT, Hnik P, Drance SM : Scanning laser Doppler flowmeter study of retinal and optic disk blood flow in glaucomatous patients. *Am J Ophthalmol* 122 : 775-783, 1996
- 9) Hollo G, van den Berg TJ, Greve EL : Scanning laser Doppler flowmetry in glaucoma. *Int Ophthalmol* 20 : 63-70, 1996-1997
- 10) Hollo G, Greve EL, van den Berg TJ, Vargha P : Evaluation of the peripapillary circulation in healthy and glaucoma eyes with scanning laser Doppler flowmetry. *Int Ophthalmol* 20 : 71-77, 1996-1997
- 11) Michelson G, Schmauss B : Two dimensional mapping of the perfusion of the retina and optic nerve head. *Br J Ophthalmol* 79 : 1126-1132, 1995
- 12) Michelson G, Welzenbach J, Pal I, Harazny J : Automatic full field analysis of perfusion images gained by scanning laser Doppler flowmetry. *Br J Ophthalmol* 82 : 1294-1300, 1998
- 13) Michels RG : Vitrectomy for macular pucker. *Ophthalmology* 91 : 1384-1388, 1984
- 14) Shinoda K, Ishida S, Kawashima S, Matsuzaki T, Yamada K, Katsura H : A new method for quantification of metamorphopsia in patients with epiretinal membrane. *Jpn J Ophthalmol* 44 : 424-427, 2000
- 15) King L, Joshi JS, Wirostko WJ, Mieler WF : Vitreous traction maculopathies. *Macular surgery*. (Ed) Quiroz-Mercado H, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p. 166-178, 2000
- 16) Margherio RR : Epiretinal macular membranes. Principles and practice of ophthalmology, vol 2. (Ed) Albert DM, Jakobiec FA, WB Saunders, Philadelphia, p. 919-924, 1994
- 17) Michels RG : A clinical and histopathologic study of epiretinal membranes affecting the macula and removed by vitreous surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc* 80 : 580-656, 1982
- 18) Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG : Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 102 : 217-229, 1995
- 19) Tanikawa A, Horiguchi M, Kondo M, Suzuki S, Terasaki H, Miyake Y : Abnormal focal macular electroretinograms in eyes with idiopathic epimacular membrane. *Am J Ophthalmol* 127 : 559-564, 1999
- 20) Kadosono K, Itoh N, Nomura E, Ohno S : Capillary blood flow velocity in patients with idiopathic epiretinal membranes. *Retina* 19 : 536-539, 1999
- 21) Romagnoli C, Papacci P, Zecca E, Giannantonio C, De Carolis MP, Tortorolo G : Normal neonatal values of ophthalmic and central retinal artery blood flow velocities. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 38 : 213-217, 2001
- 22) Rojanapongpun P, Drance SM : Velocity of ophthalmic arterial flow recorded by Doppler ultrasound in normal subjects. *Am J Ophthalmol* 115 : 174-180, 1993
- 23) Schwartz B, Harris A, Takamoto T, Kagemann L, Evans D, Chung HS : Regional differences in optic disc and retinal circulation. *Acta Ophthalmol Scand* 78 : 627-631, 2000
- 24) Griesser SM, Lietz A, Orgul S, Schotzau A, Hendrickson P, Flammer J, Haefliger IO : Heidelberg retina flowmeter parameters at the papilla in healthy subjects. *Eur J Ophthalmol* 9 : 32-36, 1999
- 25) Nicolela MT, Hnik P, Schulzer M, Drance SM : Reproducibility of retinal and optic nerve head blood flow measurements with scanning laser Doppler flowmetry. *J Glaucoma* 6 : 157-164, 1997
- 26) Boehm AG, Pillunat LE, Koeller U, Katz B, Schicketanz C, Klemm M, Richard G : Regional distribution of optic nerve head blood flow. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 237 : 484-488, 1999
- 27) Rawji MH, Flanagan JG : Intraocular and interocular symmetry in normal retinal capillary perfusion. *J Glaucoma* 10 : 4-12, 2001
- 28) Michelson G, Schmauss B, Langhans MJ, Harazny J, Groh MJ : Principle, validity, and Reliability of scanning laser Doppler flowmetry. *J Glaucoma* 5 : 99-105, 1996.
- 29) Nagahara M, Tamaki Y, Araie M, Eguchi S : Effects of scleral buckling and encircling procedures on human optic nerve head and retinochoroidal circulation. *Br J Ophthalmol* 84 : 31-36, 2000
- 30) Ishikawa K, Kimura I, Shinoda K, Eshita T, Kitamura S, Inoue M, Mashima Y : In situ confirmation of retinal blood flow improvement after carotid endarterectomy in a patient with ocular ischemic syndrome. *Am J Ophthalmol* 134 : 295-297, 2002
- 31) Lubeck P, Orgul S, Gugleta K, Gherghel D, Gekkieva M, Flammer J : Effect of timolol on anterior optic nerve blood flow in patients with primary open-angle glaucoma as assessed by the Heidelberg retina flowmeter. *J Glaucoma* 10 : 13-17, 2001
- 32) Groh MJ, Michelson G, Langhans MJ, Harazny J : Influence of age on retinal and optic nerve head blood circulation. *Ophthalmology* 103 : 529-534, 1996
- 33) Kagemann L, Harris A, Chung HS, Evans D, Buck S, Martin B : Heidelberg retinal flowmetry : factors affecting blood flow measurement. *Br J Ophthalmol* 82 : 131-136, 1998
- 34) Bohdanecka Z, Orgul S, Prunte C, Flammer J : Influence of acquisition parameters on hemodynamic measurements with the Heidelberg Retina Flowmeter at the optic disc. *J Glaucoma* 7 : 151-157, 1998
- 35) Hosking SL, Embleton SJ, Cunliffe IA : Application of a local search strategy improves the detection of blood flow deficits in the neuroretinal rim of glaucoma patients using scanning laser Doppler flowmetry. *Br J Ophthalmol* 85 : 1298-1302, 2001
- 36) Michelson G, Langhans MJ, Groh MJM : Perfusion of

- the juxtapapillary retina and the neuroretinal rim area in primary open angle glaucoma. *J Glaucoma* 5 : 91-98, 1996
- 37) Haefliger IO, Lietz A, Griesser SM, Ulrich A, Schotzau A, Hendrickson P, Flammer J : Modulation of Heidelberg Retinal Flowmeter parameter flow at the papilla of healthy subjects : effect of carbogen, oxygen, high intraocular pressure, and beta-blockers. *Surv Ophthalmol* 43 Suppl 1 : S59-65,
- 38) Alm A : Ocular circulation. *Adler's Physiology of the Eye*. 9th ed. (Ed) Hart HM, Mosby-Year Book, St Louis, p. 198-227, 1992
- 39) Feke GT, Tagawa H, Deupree DM, Goger DG, Sebag J, Weiter JJ : Blood flow in the normal human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30 : 58-65, 1989
- 40) Yoshida A, Feke GT, Ogasawara H, Goger DG, McMeel JW : Retinal hemodynamics in middle-aged normal subjects. *Ophthalmic Res* 28 : 343-350, 1996
- 41) Papacci P, Romagnoli C, Favuzzi A, Luciano R, Giannini R, De Carolis MP, Tortorolo G : Doppler ultrasound of blood flow velocities in ophthalmic and central retinal arteries during the early neonatal period. *Am J Ophthalmol* 126 : 691-697, 1998
- 42) Kadosono K, Itoh N, Nomura E, Ohno S : Perifoveal microcirculation in eyes with epiretinal membranes. *Br J Ophthalmol* 83 : 1329-1331, 1999
- 43) 石川果林, 木村 至, 篠田 啓, 大出尚郎, 北村静章, 井上 真, 石田 晋, 真島行彦, 小口芳久 : 網膜中心動脈分枝閉塞症における網膜循環と機能の関係. *日眼会誌* 106 : 215-220, 2002
- 44) de Bustros S, Thompson JT, Michels RG, Enger C, Rice TA, Glaser BM : Nuclear sclerosis after vitrectomy for idiopathic epiretinal membranes. *Am J Ophthalmol* 105 : 160-164, 1998
- 45) Pesin SR, Olk RJ, Grand MG, Boniuk I, Arribas NP, Thomas MA, Williams DF, Burgess D : Vitrectomy for premacular fibroplasia. Prognostic factors, long-term follow-up, and time course of visual improvement. *Ophthalmology* 98 : 1109-14, 1991
- 46) Rice TA, De Bustros S, Michels RG, Thompson JT, Debanne SM, Rowland DY : Prognostic factors in vitrectomy for epiretinal membranes of the macula. *Ophthalmology* 93 : 602-610, 1986
- 47) Yonemura D, Aoki T, Tsuzuki K : Electroretinogram in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 68 : 19-24, 1962
- 49) Gaudio AR, Lee H, Kini M, Sandberg A, Berson E : Oscillatory potentials in central retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30 (suppl) : 477, 1989
- 49) Kimura I, Shinoda K, Tanino T, Ohtake Y, Mashima Y, Oguchi Y : Scanning laser Doppler flowmeter study of retinal blood flow in macular area of healthy volunteers. *Br J Ophthalmol* 87 : 1469-1473, 2003