

# 富山医科薬科大学医学会誌

TOYAMA MEDICAL JOURNAL

第16巻 第1号

平成17年9月

## —目 次—

### 就任講演

脳梗塞急性期の病態と治療

—白質と内在性保護機構からの検討……………田中耕太郎 1 - 6

羊膜細胞の再生医学への応用……………二階堂 敏雄, 吉田 淑子, 岡部 素典  
戸田 文香, 泉 徳子 7 - 13

“知”の神経機構解明

—私のこれまでの研究と今後の展望—……………田村 了以 14 - 19

心臓ヒスタミンシグナル研究の新展開：

分子薬理から実験治療学まで……………服部 裕一 20 - 24

在宅療養における看護の現状と課題……………炭谷 靖子 25 - 28

### 総 説

Clinical diagnosis and treatment for oral cancer ……………Shigehito WADA, Isao FURUTA 29 - 32

口腔癌患者の緩和医療……………和田 重人, 古田 勲, 高桜 武史 33 - 36

### 症例報告

病原性感染性大腿動脈瘤の経験……………大高 慎吾, 山下 昭雄, 上田 哲之, 前田 俊之  
藤井 明, 佐藤 浩樹, 泉山 修, 長谷川 正 37 - 39

Coccygeal retroversion: a case report……………Masahiko KANAMORI, Taketoshi YASUDA  
Shigeharu NOGAMI, Kayo SUZUKI 40 - 41

救急救命士の自動体外式除細動器を使用した除細動プロトコール……………太田 創, 奥寺 敬 42 - 45

### 学会の記録

第110回日本解剖学会総会・全国学術集会の報告……………大谷 修 46 - 49

### 記 事

学位授与 博士課程・論文博士（平成16年度）……………50 - 52

富山医科薬科大学医学会会則……………53

富山医科薬科大学医学会役員……………54

富山医科薬科大学医学会誌（Toyama Medical Journal）投稿規程……………55 - 56

編集後記……………57



## 就任講演

# 脳梗塞急性期の病態と治療 —白質と内在性保護機構からの検討

田中 耕太郎

富山医科薬科大学附属病院神経内科

### 1. はじめに

図1に、脳梗塞急性期における一般的な虚血性組織傷害カスケードを示す。この図に示されるように、脳梗塞急性期の抜本的治療法として、カスケードの上流に位置する興奮性細胞傷害 (excitotoxicity) を抑制することに研究者の関心が集中したことは容易に理解できる。実際、in vitroでの神経細胞を用いた虚血モデル実験では、グルタミン酸やカルシウムイオンが、興奮性細胞傷害の大きな原因であることが明らかにされた。更にこの基礎的結果を受けて、多くのグルタミン酸拮抗薬やカルシウム拮抗薬の効果が、ラット、マウスなど小動物の脳梗塞モデルに対して検討され、梗塞領域を予想通り30-50%以上も縮小した事実は、我々臨床医にも大きな期待を抱かせた。しかし、この大きな期待をもって臨床試験に供された多くの脳保護薬がことごとく、動物実験の結果を再現できず臨床応用が断念されたことは周知の事実である<sup>1)</sup>。

その理由の一つに、私は、ヒトと異なり脳の殆どが灰白質よりなる小動物の脳梗塞モデルでは、白質傷害が主体であることが多い、あるいは白質も灰白質と同

程度に病巣に含まれることの多いヒト脳梗塞の病態や薬剤の治療効果を評価することは不可能に近いことを挙げたい<sup>2)</sup>。すなわち、ラットやマウスなど齧歯類では灰白質は脳全体の85%以上も占めるのに対し、ヒトでは大脳皮質は大脳表面のわずか7mm程度を占めるにすぎず、灰白質の占める割合は脳全体のせいぜい50%である。以上より、灰白質とはかなり異なる白質の虚血性傷害機序を正確に把握することは、ヒト脳梗塞の治療戦略を組み立ててゆく上で大変重要なポイントである。

### 2. 大脳白質の生化学的特徴

図2に示すごとく、灰白質にある神経細胞体や樹状突起と、白質の有髄神経線維 (軸索)、髄鞘 (ミエリン) やオリゴデンドロサイトでは傷害メカニズムは大きく異なっている<sup>3)</sup>。すなわち、灰白質の主要な構成要素は神経細胞の細胞体 (soma) と樹状突起 (dendrites) であり、そこには多くの電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャネルが存在し、グルタミン酸作動性神経線維がシナプスを形成し、シナプス後膜側にはNMDA受容体

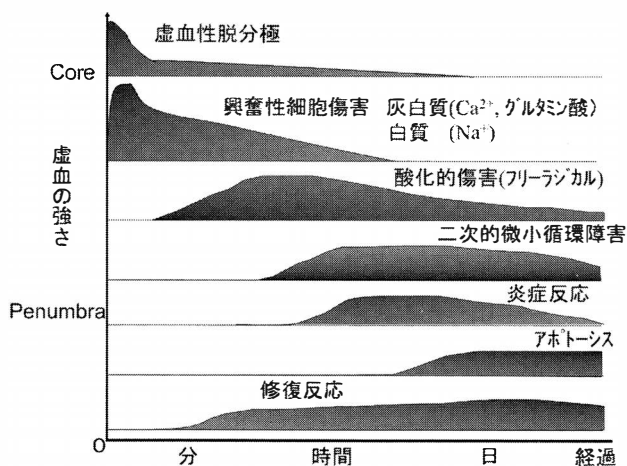


図1 脳梗塞急性期における虚血性組織傷害の一般的カスケード

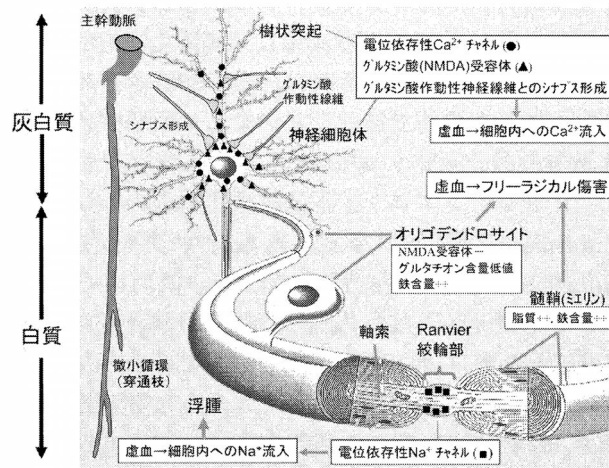


図2 大脳白質と灰白質における虚血急性期の傷害機序の相違

などのグルタミン酸受容体が集積している。そのため、虚血が灰白質に生ずると、somaやdendrites内のATP減少に伴って脱分極が生じ、電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャネルを介し細胞内に多量のCa<sup>2+</sup>が流入し、またグルタミン酸作動性神経線維終末からは多くのグルタミン酸が放出されNMDA受容体が刺激され、その経路からもCa<sup>2+</sup>が多量に流入する。特に脱分極時にはNMDA受容体はMg<sup>2+</sup>による抑制が働かず、その活性化は特に強い。従ってsomaやdendritesの傷害に関する限りはグルタミン酸やCa<sup>2+</sup>の関与は重要である。

一方、白質の主要な構成要素である神経線維の軸索(axon)はミエリン(髄鞘)で覆われ、約150μmから1mmの間隔で存在するRanvier絞輪部では電位依存性Na<sup>+</sup>チャネルは約2000個/μm<sup>2</sup>の高密度で存在し、同部にはNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaseも多く存在する。しかし同部にはNMDA受容体などのグルタミン酸受容体や電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャネルは存在しない。従って、Ranvier絞輪部では虚血時にはNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaseの抑制によって脱分極は生ずるが、灰白質の場合とは異なり電位依存性Na<sup>+</sup>チャネルを通して、Na<sup>+</sup>が軸索内に大量に流入、同時に水分子流入も伴うため軸索浮腫が急速に進行する。元来灰白質の水分含有量は約80%であるのに対し白質のそれは70%前後であり、これは脳虚血超急性期の白質における水分含量の急激な上昇を示唆する。それは近年、脳梗塞超急性期患者でdiffusion MRIによる明瞭な陽性病変が白質においてしばしば認められることと符合している。軸索内Na<sup>+</sup>濃度上昇後に二次的にNa<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>exchangerが賦活化され、Ca<sup>2+</sup>が流入してくるがsomaほどの流入量ではない。

上記の脳虚血超急性期のイオン変化に加え、白質には灰白質とは異なり酸化ストレスを大変受けやすい生化学的特質がある。その一つは、脂肪含有量で、灰白質では約30%であるのに対し、白質では約55%と有意に多いことである。それは白質の50%を占めるミエリンの70%が脂肪であることによる。脂肪が多いことは脂質過酸化反応による傷害を強く受けやすい。更に、オリゴデンドロサイトは抗酸化物質の一つであるglutathione含量が少なく、過酸化水素を消去するglutathione peroxidase活性もかなり低い。一方オリゴデンドロサイトは成体脳では鉄分子結合蛋白であるtransferrinの主要な産生細胞であることから、オリゴデンドロサイト細胞体およびミエリンは鉄含量が大変多い。そのため、Fenton反応やHaber-Weiss反応を介し最も細胞傷害作用の強いフリーラジカルであるヒドロキシラジカル(・OH)産生が促進されやすい。ま

た、脳実質内小血管内皮細胞は、NOとスーパーオキシド(・O<sub>2</sub><sup>-</sup>)より産生され強力な酸化作用を有するperoxynitrite(ONOO<sup>-</sup>)の主な産生場所であり、ニトロクロシン化を受け損傷される。すなわち、白質微小循環もフリーラジカルによる傷害を大変受けやすい。

オリゴデンドロサイトにはAMPA/kainate受容体が存在するがNMDA受容体はない。そのため、大脳白質オリゴデンドロサイトの虚血時の傷害はNMDA受容体阻害薬のMK-801では抑制されないことも明らかにされている。同様にMK-801は大脳白質の虚血性軸索傷害も抑制しないことが観察されている。更に重要なことは、虚血時に脳組織細胞外グルタミン酸濃度が有意に上昇することが微小透析法(microdialysis)などによって明らかにされているが、その観察はすべて大脳皮質、線条体や海馬錐体細胞層など、somaやdendritesが主体を占める領域でなされたものである。代表的白質である内包と大脳皮質で同時測定した実験では、虚血開始後大脳皮質ではコントロールに比し30倍前後の有意なグルタミン酸濃度上昇があったのに比し、内包では殆ど有意な上昇が認められなかった。白質にはグルタミン酸作動性神経終末は存在しないためである。

なお図2では表現できなかったが、一個のオリゴデンドロサイトは複数の髄鞘突起によって同時に10本以上の軸索を巻いている。そのため、一個のオリゴデンドロサイト細胞傷害は10本以上の軸索伝導を障害することになる。この点で、一個の神経細胞体の傷害よりも、一個のオリゴデンドロサイト傷害の方が神経機能的には影響が大であると言える。

以下に、実際に白質の主要な構成要素であるオリゴデンドロサイトや髄鞘が、虚血に脆弱である観察結果を示す。

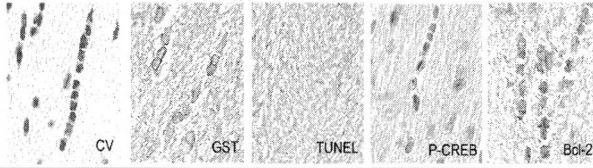
### 3. 虚血時の白質病変

#### (1) オリゴデンドロサイト

我々は、ラットの右中大脳動脈(MCA)を90分間閉塞後、閉塞を解除して24および48時間後の脳梁のcresyl violet染色像を検討した。Sham動物ではビーズ状に配列するオリゴデンドロサイトが鮮明に認められたが、虚血中心領域では再灌流24時間には染色性の低下が明らかとなり、48時間後にはオリゴデンドロサイトの脱落が著明であった<sup>4)</sup>。一方、虚血巣周辺の脳梁では常にオリゴデンドロサイトの組織像は正常に保たれていた。なお、虚血負荷後の超早期(40分)にすでに、細胞骨格蛋白のタウ染色性がオリゴデンドロサイ



脳梁(白質)－虚血巣周辺領域



脳梁(白質)－虚血巣中心領域

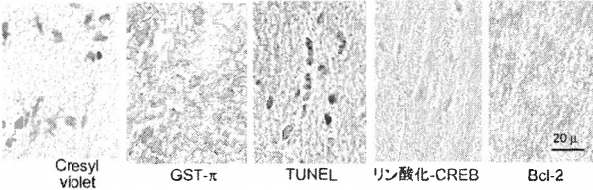


図3 大脳白質(脳梁)におけるオリゴデンドロサイトの虚血負荷に対する反応。虚血巣周辺領域と中心領域の比較。(詳細は本文を参照のこと)

トでは亢進し何らかの細胞反応を示していることも観察されているが、その機序については今後の検討が必要である。

図3は虚血90分間後の再灌流48時間の時点における各種染色像を示す。GST- $\pi$ は成熟オリゴデンドロサイトのマーカーであり、TUNEL染色はアポトーシスなどの細胞傷害を示し、P-CREBはリン酸化されて活性化された転写因子であるcyclic AMP応答因子結合蛋白を示す。Bcl-2はCREBによって転写を調節される代表的な抗アポトーシス因子である。虚血巣中心領域ではGST- $\pi$ 陽性細胞はかなり消失し、かつその配列も乱れておりTUNEL陽性で、P-CREBとBcl-2は陰性であった。それとは対照的に、虚血巣周辺領域ではオリゴデンドロサイトの細胞構造は保たれ、TUNEL陰性でP-CREBとBcl-2は陽性であった。以上より、虚血負荷に対するオリゴデンドロサイトの生死に、CREBリン酸化とBcl-2を介する生存シグナルが重要な役割を果たしていることが明らかであった。

なお、ラット慢性低灌流モデルでの虚血開始後1週間以降、あるいはマウス局所脳虚血モデルでの6時間以降の慢性期におけるオリゴデンドロサイトの細胞死にはアポトーシスの関与があり、caspase 11やcaspase 3を含めアポトーシス=カスケードの様々な因子の関与が明らかであった<sup>5)</sup>。

## (2) 髄鞘(ミエリン)構成蛋白

我々は、ラット中大脳動脈を90分間閉塞後、閉塞を解除して48時間後のmyelin-associated glycoprotein (MAG)の免疫染色とcresyl violet染色像を検討した。再灌流後、脳血流量はほぼ良好に回復しているにかかわらず、48時間後には虚血側で広範なMAG蛋白

発現の低下が生じていた<sup>4)</sup>。その範囲は虚血中心領域のみならず、虚血周辺部の大脳皮質にまで及んでいた。MAGは成体脳ではオリゴデンドロサイト細胞体からは最も遠位にあたる軸索周囲のミエリンに存在しており、上記変化は跳躍性軸索伝導に大きな障害が生じていることを示唆している。このMAG蛋白発現の低下は、同時に行ったcresyl violetによる一般組織学的染色上の変化に比し顕著であり、かつ広範な領域で認められた。以上の結果はミエリンが虚血負荷に対してかなり脆弱であること、梗塞病変の評価にcresyl violet染色など一般組織学的検査のみではこのような早期の脱髄変化を見逃している危険性を示している。

同様に、2時間のMCA閉塞後、24時間をピークに虚血側大脳半球ではミエリン塩基性蛋白(MBP)の崩壊が明らかとなり血液脳関門の構成蛋白の一つであるzonae occludens-1崩壊も伴うこと、これらの変化にはmatrix metalloproteinase-9(MMP-9)が関与していることがMMP-9ノックアウトマウスの実験から明らかにされている。

また、乳児脳の白質は特に虚血や低酸素負荷に脆弱でありMBPの消失など急性脱髄病変が生じやすい。これは未成熟オリゴデンドロサイトが特にこれら負荷に弱いことによる。

## (3) 軸索

軸索病変の早期の特異的検出方法として、軸索輸送の鬱滞によるアミロイド前駆蛋白(APP)の軸索内蓄積を免疫染色で検出する方法が提唱されている。本法によってMCA閉塞後4時間ですでに軸索の機能的障害が生じていることが示唆されている。

## 4. フリーラジカルによる虚血負荷超急性期からの白質傷害

一酸化窒素(nitric oxide, NO)はそれ自体フリーラジカルであるが、もう一つの代表的なフリーラジカルであるスーパーオキシドと反応して強力な酸化作用を有するperoxynitriteとなり種々の傷害作用を示す。その作用の一つとして各種蛋白のチロシン残基をニトロチロシン化し蛋白構造を破壊する。組織中にニトロチロシンの存在を検出することは、このような傷害機序の進行を証明する手段となっている<sup>6)</sup>。砂ネズミの一侧総頸動脈閉塞モデルにおいてニトロチロシン免疫染色像を検討したところ、コントロール動物ではニトロチロシンは検出されなかったが、虚血30分後に閉塞を解除し、再灌流して60分後には既に脳実質内血管壁やオリゴデンドロサイトで明らかにニトロチロシンが

検出された。以上の観察はオリゴデンドロサイトや穿通動脈の血管壁が虚血負荷後、かなり早くからフリーラジカルによる傷害を受けることを示している。この観察と一致して、*in vitro*の実験でperoxynitriteがオリゴデンドロサイトの細胞死を用量依存性に誘発すること、スーパーオキシドを無毒化するsuperoxide dismutase (SOD) の過剰発現マウスでは虚血後の血液脳関門の傷害が有意に抑制される。

## 5. 内在性保護機構

脳保護を考える場合、白質と共に灰白質、すなわち神経細胞体自体も保護する必要がある。その戦略の一つはいかに組織傷害メカニズムを抑制するかであるが、上述のとおりグルタミン酸—Ca<sup>2+</sup>仮説には限界があり、excitotoxicityを抑制する治療薬には重篤な副作用を示すものが多く、臨床応用はかなり困難である。そこでもう一つ考え得る戦略は、元来生体の持つ保護機構が脳虚血時にどのように発現するかを検討し、その機構を促進することで虚血損傷を最小限に抑えることである。この方法の方が安全であり、現実的である。各種成長因子をはじめとして内在性保護機構が脳虚血時に実際発現していることが明らかにされつつある。ここでは私が直接関与したものを中心に概説する。

### (1) CREBリン酸化

Cyclic AMP応答因子結合蛋白 (Cyclic AMP response element binding protein, CREB) は核内に定常的 (constitutive) に発現している43kDaの転写因子で、多くの細胞内シグナル伝達系が収束し、そのSer133残基のリン酸化によってはじめて、その転写活性が活性化される<sup>7)</sup>。CREBが転写を制御する蛋白には、c-fosのようなimmediate early geneの他、BDNF (brain-derived neurotrophic factor), NGF (nerve growth factor) のような神経栄養因子や成長因子、アポトーシス阻害因子であるbcl-2、種々の神経保護作用も有するinterleukin-6やcyclooxygenase-2, somatostatin, VIP (vasoactive intestinal polypeptide), 蛋白チオール基の酸化を防御し活性酸素種消去作用のあるthioredoxin, ノルエビネフリン産生の律速段階酵素であるtyrosine hydroxylaseなどが含まれる。現在、CREBリン酸化は神経組織の発生・分化・再生、組織修復、シナプス可塑性、記憶保持などに重要な役割を果たしていることが明らかにされている<sup>7)</sup>。なお、Ras-Raf-1-MEK-ERK系のみ賦活化では、CREBリン酸化は誘発されるがCREB依存性の転写過程までは誘発

されないという。これは、CREBを介する転写過程にはCREBリン酸化に加え、265kDaのタンパク質であるCREB binding protein (CBP) が、リン酸化されたCREBに結合する必要がある、それにはPKA (protein kinase A) やCaMK II (Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II), CaMK IVが関与するからである<sup>8)</sup>。CBP蛋白は、マウスで15回、ヒトで18回の繰り返しを示すポリグルタミン鎖を含んでおり、CAGリピート病で産生されるポリグルタミン鎖と反応する可能性がある。ハンチントン舞踏病, DRPLA, Kennedy病 (球脊髄性筋萎縮症) などのCAGリピート病では、CAGリピートに由来するポリグルタミン鎖が核内のCBPと結合して凝集塊を生成し、その結果CBPの関与する転写過程が阻害され神経細胞死を惹起することが示唆されている<sup>8)</sup>。

成熟ラット大脳皮質神経細胞や白質オリゴデンドロサイトは生理的状态下では殆どCREBリン酸化を示さない<sup>4,9)</sup>。虚血巣中心部では再灌流開始後早期に神経細胞核におけるCREBリン酸化は亢進するが一時的であり、かつその程度も虚血巣周辺部ほど強くなく、12時間以降急速に抑制されてくる<sup>9)~12)</sup>。その抑制から約3-6時間遅れて、同部におけるTUNEL染色は陽性となり、その後cresyl violet染色で細胞脱落が明らかとなってくる。一方、虚血巣周辺部では早期の有意な神経細胞核におけるCREBリン酸化亢進は48時間以降まで持続し、これは各神経細胞の細胞質に認められるBcl-2発現の増加と平行している<sup>9)~12)</sup>。90分間の中大脳動脈閉塞後の再灌流48時間の時点における虚血中心部ではTUNEL染色陽性、Bcl-2蛋白陰性、リン酸化CREB陰性、cresyl violet染色で正常な神経細胞は検出されず、核が濃染、縮小し傷害された神経細胞が認められる<sup>13)</sup>。一方、虚血周辺部では、TUNEL染色陰性、Bcl-2蛋白強陽性、リン酸化CREB陽性、cresyl violet染色で正常な神経細胞が確認される。また、虚血周辺部でのBcl-2やBDNFとリン酸化CREBについての二重染色にて観察すると、Bcl-2やBDNFが細胞質に陽性である細胞ではリン酸化されたCREBが細胞核に陽性である。以上より、CREBを介するシグナル伝達がBcl-2やBDNF発現を介して細胞生存に強く関与していることが示された。

白質である脳梁のオリゴデンドロサイトでも同様に、CREBリン酸化の亢進が虚血巣周辺で認められ、Bcl-2発現増加を介して髄鞘の温存、維持と密接な関係にあった<sup>4)</sup>。CREBリン酸化はオリゴデンドロサイトの発生分化の時期に、髄鞘形成と密接に関係して亢進することが明らかにされている。成熟オリゴデンド

ロサイトが、虚血負荷に対しCREBリン酸化の亢進を示すことは、髄鞘維持の観点から興味深い事実と思われる。なお、幼弱オリゴデンドロサイトでは、PKAのみならずPKCやMAPキナーゼ系がCREBリン酸化に関与するが、成熟オリゴデンドロサイトではPKAのみ関与することが示唆されている。

再灌流開始早期における神経細胞CREBリン酸化の亢進には、脱分極による電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャネル活性化などを介した細胞内へのCa<sup>2+</sup>流入が強く関与していることが示されている<sup>14)</sup>。一方、12時間以降のCREBリン酸化には、Ca<sup>2+</sup>以外の因子、すなわちPKAやMAPキナーゼ系の関与が強く、ERKリン酸化が虚血巣周辺部で亢進していることを観察している<sup>15)</sup>。

最近、実験的脳虚血モデルで骨髄間質細胞 (bone marrow stromal cell)、骨髄間葉系幹細胞 (bone marrow mesenchymal stem cell) や臍帯血輸血によって、機能予後の有意な改善が観察されている。しかし、その効果は幹細胞の分化、増殖による神経組織の再構築ではなく、むしろこれら細胞から分泌される種々の成長因子やサイトカインによるCREBをはじめとする細胞内情報伝達系の活性化によるものと考えられている。

## (2) 髄鞘の再生 (再髄鞘化) とオリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPC)

ラット90分間中大脳動脈閉塞モデルの梗塞巣辺縁部大脳皮質では、再灌流48時間後にMAG染色の染色強度の低下やMBP (myelin basic protein) 染色上の有髄線維の不鮮明化と共に成熟オリゴデンドロサイト数の有意な低下を認めた。しかし、再灌流2週間後には同部の有髄線維はMBP染色にて再び鮮明に染色され、かつ成熟オリゴデンドロサイト数もコントロールレベルまで回復していた<sup>16-17)</sup>。筆者らはこの再髄鞘化には、成体脳にも豊富に存在するオリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPC) が活性化され増殖し、成熟オリゴデンドロサイトに分化したことが関与していると考えている<sup>16-17)</sup>。このOPCの活性・増殖・分化の過程はOPC核内におけるCREBリン酸化の賦活化を伴っており、CREBを介する細胞内シグナル伝達機構が髄鞘修復にも重要な役割を果たしていると考えている。なお、同様な再髄鞘化や成熟オリゴデンドロサイトの増殖反応が、幼弱ラットの虚血・低酸素モデルでも確認されている。

## (3) ヒトにおけるCREBを介する保護機構の賦活化

ヒト脳梗塞急性期において安全にCREBリン酸化を賦活化する方法として、現在脳梗塞再発予防の目的で承認され臨床使用されているphosphodiesterase阻害薬であるcilostazolの応用が最も現実的な可能性がある。本薬剤の脳梗塞急性期における脳組織保護効果の検討が始まっている。すでに動物実験では、cilostazolが脳梗塞急性期において、CREBリン酸化の賦活化と共に、梗塞巣を縮小化する効果が確認されている。

## 6. 虚血性脳組織傷害のカスケード

以上の結果より、脳梗塞急性期の虚血性組織傷害のカスケードを図4にまとめた。灰白質と白質とでは、前記の通り、それぞれの傷害機序の発動タイミングや重みに違いがある。また、内在性保護機構の賦活化もある。勿論、脳梗塞とは脳血流量低下、血流遮断が原因による疾患であり、therapeutic time windowが間に合えば、血栓溶解療法による血流再開が理想的である。しかし、種々の要因によって血栓溶解療法が実施出来ない症例が実際には大変多いのが現状である。これらの事実を、今後の新しい治療法の開発、運用に考慮してゆく必要がある。これからの脳梗塞急性期治療のキーワードの一つは、白質保護と内在性保護機構の賦活化であると考えられる。

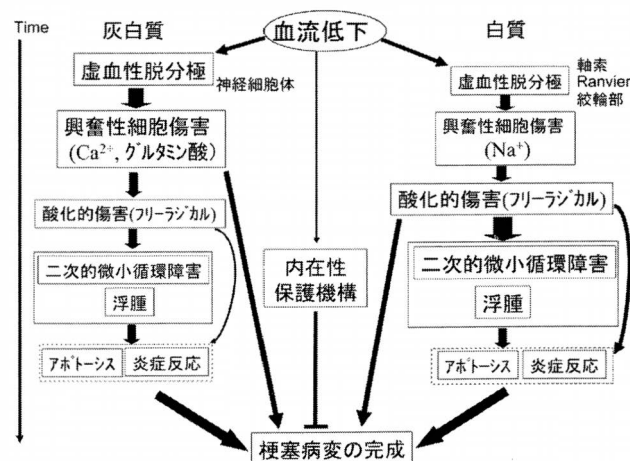


図4 灰白質と白質の脳梗塞急性期における組織反応カスケード

灰白質では虚血性脱分極に引き続き生ずる興奮性細胞傷害機序が大きく関与する。一方、白質では酸化傷害機序が大きな因子である。内在性保護機構は、梗塞病変を抑制する方向に作用する。

## 文献

- 1) 田中耕太郎：脳梗塞急性期—脳保護療法のあり方。神経治療 22: 179-189, 2005.
- 2) 田中耕太郎：脳梗塞モデルの変遷と問題点。分子脳血管病 1: 97-103, 2002.

- 3) 田中耕太郎：脳虚血の基礎病態—臨床的視点から。脈管学 44 : 217-223, 2004.
- 4) Tanaka K, Nogawa S, Ito D, et al. : Phosphorylation of cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in oligodendrocytes in the corpus callosum after focal cerebral ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* **21** : 1177-1188, 2001.
- 5) Shibata M, Hisahara S, Hara H, et al. : Caspases determine the vulnerability of oligodendrocytes in the ischemic brain. *J Clin Invest.* **106** : 643-653, 2000.
- 6) Tanaka K, Shirai T, Nagata E, et al. : Immunohistochemical detection of nitrotyrosine in postischemic cerebral cortex in gerbil. *Neurosci Lett.* **235** : 85-88, 1997.
- 7) Tanaka K. : Alteration of second messengers during acute cerebral ischemia - adenylate cyclase, cyclic AMP-dependent protein kinase, and cyclic AMP response element binding protein. *Prog Neurobiol.* **65** : 173-207, 2001.
- 8) 田中耕太郎：細胞内シグナル伝達。神経・筋疾患の再新医療：33-43。先端医療技術研究所，東京，2001。
- 9) Tanaka K, Nagata E, Suzuki S, et al. : Immunohistochemical analysis of cyclic AMP response element binding protein phosphorylation in focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res.* **818** : 520-526, 1999.
- 10) Tanaka K, Nogawa S, Nagata E, et al. : Temporal profile of CREB phosphorylation after focal ischemia in rat brain. *Neuroreport.* **10** : 2245-2250, 1999.
- 11) Tanaka K, Nogawa S, Nagata E, et al. : Persistent CREB phosphorylation with protection of hippocampal CA1 pyramidal neurons following temporary occlusion of the middle cerebral artery in the rat. *Exp Neurol.* **161** : 462-471, 2000.
- 12) Tanaka K, Nogawa S, Ito D, et al. : Activated phosphorylation of cyclic AMP response element binding protein is associated with preservation of striatal neurons after focal cerebral ischemia in the rat. *Neuroscience.* **100** : 345-354, 2000.
- 13) 田中耕太郎：脳保護の考え方。血管医学 3 : 263-273, 2002.
- 14) Tanaka K, Nogawa S, Nagata E et al : Effects of blockade of voltage-sensitive Ca<sup>2+</sup>/Na<sup>+</sup> channels by a novel phenylpyrimidine derivative, NS-7, on CREB phosphorylation in focal cerebral ischemia in the rat. *Brain Res* **873** : 83-93, 2000.
- 15) Kosakai A, Tanaka K, Nogawa S, et al. : Activation of ERK 1/2 is associated with neuronal survival after focal cerebral ischemia in the rat. *Cerebral Blood Flow and Metabolism* **16** : 276-287, 2004.
- 16) Tanaka K, Nogawa S, Ito D, et al. : Activation of NG2-positive oligodendrocyte progenitor cells during post-ischemic reperfusion in the rat brain. *Neuroreport.* **12** : 2169-2174, 2001.
- 17) Tanaka K, Nogawa S, Suzuki S, et al. : Upregulation of oligodendrocyte progenitor cells associated with restoration of mature oligodendrocytes and myelination in peri-infarct area in the rat brain. *Brain Res.* **989** : 172-179, 2003.

## 就任講演

# 羊膜細胞の再生医学への応用

二階堂敏雄・吉田 淑子・岡部 素典・戸田 文香・泉 徳子

富山医科薬科大学医学部医学科 再生医学講座

### 概要

近年、臓器の機能を失った患者に対し、細胞移植療法が臓器移植の代替法として期待されるようになった。特にヒト胚性幹細胞（ES細胞）の樹立がこの方法論の幅を広げつつあるが、一方ではES細胞の使用に対しては様々な問題が生じている。最近、細胞移植療法の細胞供給源として、分娩後に廃棄される羊膜が新たな細胞源として着目されている。本講演では、膝疾患、肝疾患、関節の疾患、心疾患への細胞移植療法における羊膜細胞使用の可能性および人工気管の開発と細胞工学による移植細胞塊（細胞シート）の作製について述べる。

### はじめに

細胞移植療法は、臓器の機能細胞を移植源とし、それを適所に生着させることで機能補助・補完するという方法であり、通常の臓器移植に比しドナーおよびレシピエントの精神的・肉体的な負担を軽減し、加えて移植源の確保が比較的容易になることが期待できる。細胞移植療法には3つの重要な要素がある。1) 細胞源；移植するための細胞，2) 液性因子；細胞の増殖や分化を制御する増殖因子やサイトカインなど，3) スカффォールド（足場）；細胞の適切な増殖や分化に必要な微小環境を構成する細胞外マトリクスや人工足場など，である。特に1)の細胞源に関しては、ヒト胚性幹細胞（Embryonic Stem cell；ES細胞）の樹立<sup>1)</sup>、およびここ数年における幹細胞研究の飛躍的な進展が細胞移植療法に大きく貢献すると期待される。幹細胞とは、臓器細胞のターンオーバーおよび欠損・傷害時の再生に大きく寄与するとされている細胞で、複数種の細胞に分化する能力を維持しつつ、自己複製できる細胞であり、この細胞を細胞源とすることで、成熟細胞移植に比べ少量で効率よい臓器再生が期待できる。1999年には神経幹細胞<sup>2)</sup>が、2001年には造血幹細胞<sup>3)</sup>が、胚葉を越えた分化能を持つことが示唆さ

れ、移植細胞源として期待されるようになった。しかし、ES細胞を含めたこれらの候補には、使用における倫理的問題の解決、移植時の免疫反応の回避、ドナー細胞の確保など、様々な問題が提起されている。

### 羊膜の新規幹細胞源としての可能性

胎児の発生初期の状態をとどめた組織内にヒトES細胞の様な多能性幹細胞を含有する組織が含まれているのではないかと考えられる。現実的には細胞源として胎児の一部を使うことはできないので、筆者らは、分娩後に廃棄される胎盤付着物（羊膜；図1）に着目している。ヒトの発生に目を向けると（図2）、胚体外組織の中でも羊膜は、胎児を形成する胚盤葉上層に由来する羊膜上皮、及び胚外中胚葉の一部（羊膜間葉組織）から構成されていることが分かる<sup>4)</sup>（図3）。よって筆者らは、胚体外組織の中でもこの羊膜組織中の細胞に多能性幹細胞が含まれている可能性があると考えている。まず著者らは、羊膜上皮（図4）及び間葉系細胞（図5）における未分化細胞の特徴を示す遺伝子の発現をRT-PCRにより検討したところ、未分化ES細胞に発現するOct-4、神経幹細胞に発現する

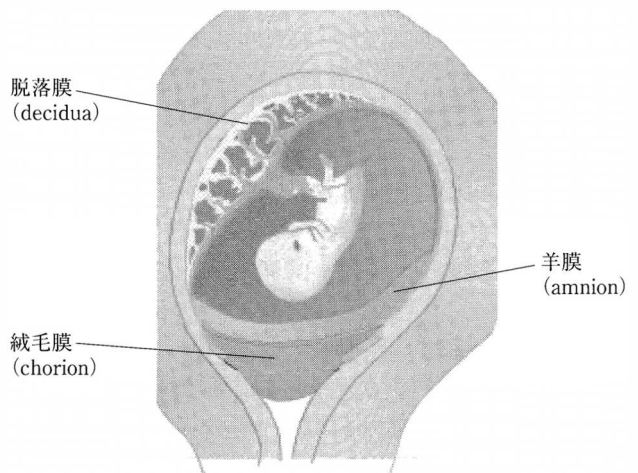


図1

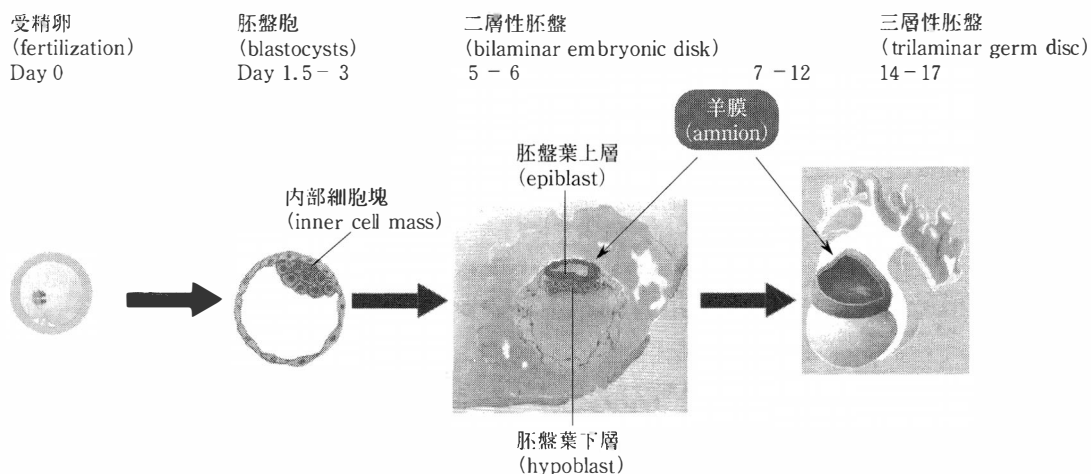


図2

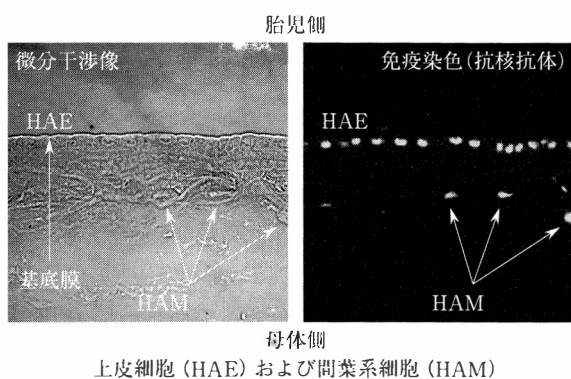


図3 羊膜の構造

ないことから<sup>5)</sup>、母体免疫システムから認識されにくいと考えられる。そして種々の免疫抑制因子を産生することで、免疫反応を抑制するシステムも有している<sup>6-9)</sup>。このことから、羊膜細胞はたとえ移植時にHLAの一致が不十分な場合でも、レシピエントの免疫反応が比較的穏やかであると期待される。

このような背景から筆者らは、細胞移植療法における幹細胞源としての羊膜細胞の可能性を検討している。

### 羊膜細胞の膵β細胞への分化の可能性

糖尿病は、短期的にはインスリン注射などによりコントロールすることができるが、健常者のような厳密な血糖調節が不可能なため、長期的には様々な合併症を誘発する危険性が非常に高い。特にインスリン依存型糖尿病は、膵β細胞が自己免疫により傷害されることで発症するが、主に若年期に発症する例が多く、将来的に腎症や糖尿病性網膜症等の二次疾患に苛まれることになる。糖尿病の疾患の根治療法としては、膵臓移植若しくは膵島移植となるが、いずれもドナーの不足は否めないのが現状である。そこで期待されるようになったのが幹・前駆細胞を用いた膵幹細胞移植療法である。2000年には成体マウス膵管より自己複製能を有する膵幹細胞の存在が報告され、その後ヒト膵からも同様の結果が報告されるに至り、膵幹細胞を用いた細胞移植療法が現実味を帯びはじめている。しかし、その細胞源はやはり膵臓にあり、ドナーの不足という問題を完全にぬぐい去れたとはいえない。ES細胞からの分化誘導についても報告があるものの、ヒトES細胞の実用化には倫理的問題の解決を待たねばならない。そこで筆者らは新規幹細胞源として着目している羊膜細胞について、膵幹細胞の新たな候補としての可能性を検討している。

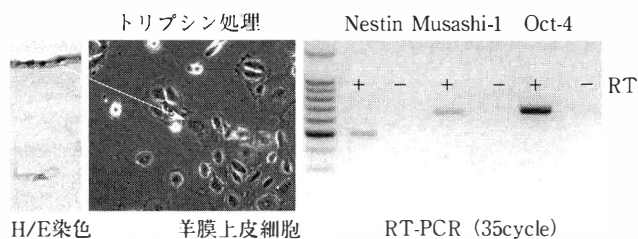


図4 羊膜上皮細胞の性質

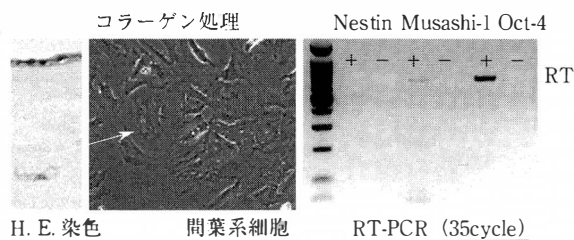


図5 羊膜間葉系細胞の性質

Nestin及びMusashi-1の発現が確認された。このことから、当初の予測のように、羊膜由来細胞に未分化な細胞群が含まれる可能性が示唆された。また羊膜は、免疫学的にも特殊な性質を有している。羊膜細胞はMHCクラスIの発現が弱く、またクラスIIの発現が



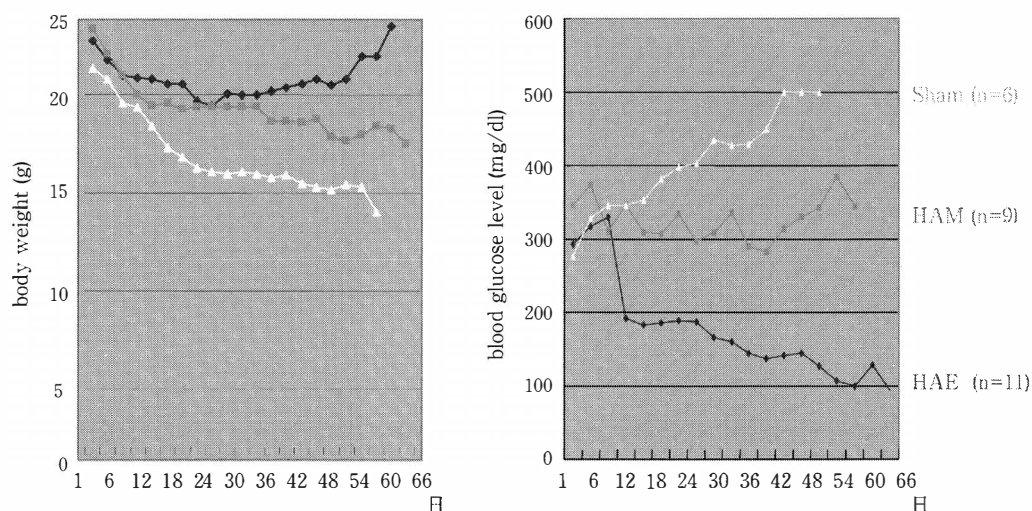


図6 移植マウスの血糖値の変化

まず筆者らは、羊膜上皮細胞及び間葉系細胞に膵内分泌細胞への分化誘導を試みた。浮遊培養条件下にニコチンアミドを添加し2週間培養すると、これらの細胞は膵島状の細胞塊を形成した。このとき、膵分化マーカーの発現をRT-PCRによって検討すると、上皮細胞にインスリン、間葉系細胞にグルカゴンの発現が確認された。このことから、羊膜細胞が膵内分泌細胞へ分化しうることが示された。同じ分化誘導条件下にも関わらず、上皮細胞からインスリンの発現、間葉系細胞からグルカゴンの発現のみが確認されたことは非常に興味深い。

羊膜細胞の膵内分泌細胞への分化が示唆されたことから、筆者らは次に、羊膜細胞移植による高血糖改善効果があるか否かを検討すべく、糖尿病モデルマウス(ストレプトゾトシン処理SCIDマウス)へヒト羊膜上皮細胞を脾内移植した(図6)。すると、上皮細胞移植群において血中グルコース濃度の有意な減少が認められた。また羊膜上皮細胞移植から一ヶ月経過後の脾臓、膵臓、肝臓において、PCRによりヒトDNAが検出され、細胞の生着が確認された。同時に、脾臓に生着した細胞がインスリンを発現していることも示された。これらの結果より、羊膜由来細胞に膵内分泌細胞への分化を示す細胞群が存在することが示された。また、羊膜上皮細胞は糖尿病モデルマウスに生着すると共にインスリンを発現し、レシピエントの高血糖及びそれに連座する体重減少を改善したことから、羊膜上皮細胞がインスリン依存性糖尿病に対する細胞移植治療の細胞源として有用であることが示された<sup>10)</sup>。

#### 羊膜細胞の肝細胞への分化の可能性

肝細胞移植は、急性肝不全における肝移植までの橋

渡しや症状の改善及び先天性代謝疾患等への適用に関する研究が為されてきた。細胞移植による治療効果を高めるには、より多くの肝細胞を生着させる必要があるが、移植肝細胞の長期生着のための適性移植部位が門脈もしくは脾臓であるため、大量の肝細胞を移植することが門脈塞栓等を誘発する危険性がある。そこで、移植後により効率よく生着・増殖することが期待される肝幹・前駆細胞の移植が理想的である。これまで、ES細胞、小型肝細胞、アジアロ糖蛋白質レセプター低発現細胞、造血幹細胞が、移植幹細胞源として有用であると考えられてきた。これまでの細胞源候補が問題としてきた問題を克服しうるものとして、現在筆者らは、羊膜細胞の肝細胞移植療法における新たな移植幹細胞源としての可能性を検討している。

筆者らはまず、羊膜上皮及び間葉系細胞における肝特異的遺伝子の発現をRT-PCRによって検討した。羊膜上皮細胞は単離直後より複数の遺伝子を発現し、培養を経て更に多くのマーカーを発現するようになった。アルブミン(ALB)の発現は見られないものの、培養を経ることでより多くの遺伝子発現が惹起された。同様に羊膜間葉系細胞についても検討をしたところ、培養の有無に関わらず種々の肝特異的遺伝子の発現を確認した。羊膜細胞は、肝発生における遺伝子発現様式との相違点はあるものの、複数の肝特異的遺伝子発現を示し、肝細胞への分化の可能性が示唆された。

このことから筆者らは、羊膜細胞が移植細胞源として機能しうるかを検討すべく、上皮及び間葉系細胞を肝再生モデルマウス(2-AAF/30%部分肝切除SCIDマウス)へ経脾的に移植し、生着及びマーカー発現を免疫染色により評価した(図7)。移植45日後に肝へ

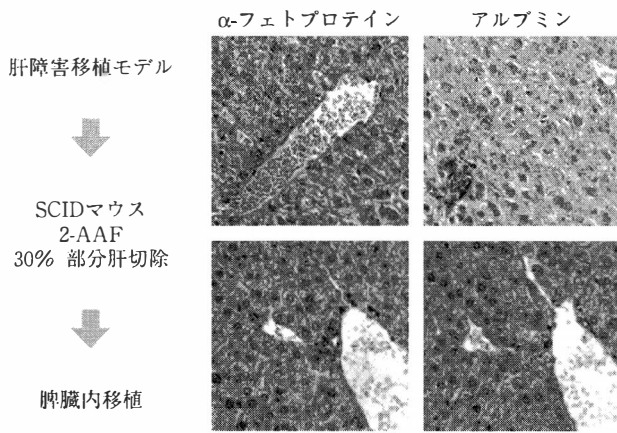


図7 羊膜細胞の肝臓への移植

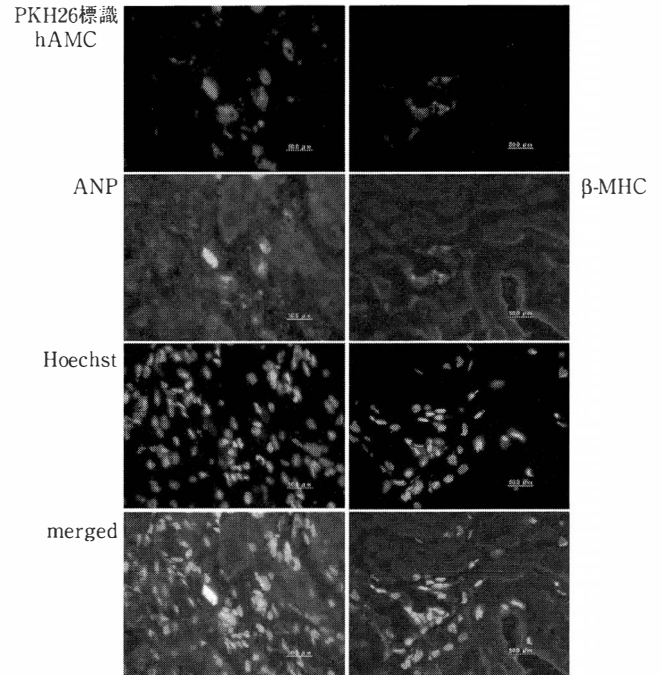
の生着が見られ、 $\alpha$ -フェトプロテイン (AFP)陽性細胞が認められた。更に、*in vitro*では認められなかったALBの発現が確認された。これらの結果から羊膜細胞は、*in vitro*に於いて種々の肝分化マーカーを発現し、*in vivo*ではマウス肝臓に生着し、環境に応じて肝細胞へ分化する可能性が示唆された<sup>11)</sup>。

#### 心臓への生着・心筋細胞への分化の可能性

心臓は心筋梗塞、心筋炎、心筋症などにより傷害が起こると、心筋細胞に再生能力がないために機能が低下し、心不全へと病状が進行する。羊膜細胞の心筋細胞への分化能を検討したところ、羊膜間葉系細胞が心筋細胞に分化する可能性が示唆された。単離直後（新鮮単離）の羊膜間葉系細胞から、心筋に特異的な遺伝子 (MLC-2a, MLC-2v, cTnT, cTnI), 転写因子 (GATA-4), イオンチャンネル遺伝子 ( $\alpha$ 1c, kv4.3) の発現が確認できた。

新鮮単離羊膜間葉系細胞を成長因子 (basic fibroblast growth factor : bFGFあるいはactivinA) で刺激すると心筋に特異的な転写因子Nkx2.5と心房筋細胞に特異的な心房型Na利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide : ANP) の遺伝子を発現した。ActivinAの刺激ではさらに心筋細胞の収縮蛋白に特異的な $\alpha$ -MHCの遺伝子発現が誘導された。しかし、骨髄由来間葉系幹細胞 (Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells : MSCs) が5-azacytidineにより拍動する心筋細胞へと分化誘導されるのに対し、羊膜間葉系細胞は5-azacytidine処理で拍動を示さないことより、羊膜間葉系細胞は、心筋芽細胞 (cardiomyogenesis : CMG) で分化がとまっているか、あるいは異なる分化経路上にあると考えられる。

いずれにせよ成長因子刺激により免疫組織化学的検索で $\beta$ -MHCとANPが陽性でありNkx2.5が核に発現



hAMC : human Amniotic Mesenchymal Cells  
ANP : atrial natriuretic peptide;  $\beta$ -MHC : beta-myosin heavy chain  
図8 蛍光抗体を用いた異種細胞移植後におけるPKH26標識hAMCの生存の確認

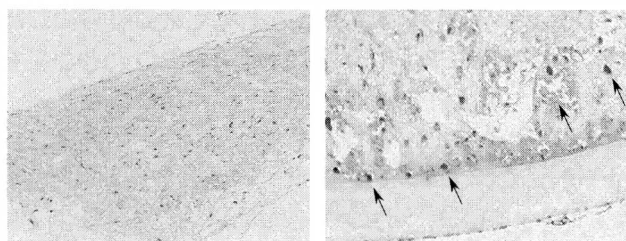
すること、Western blot法で37kDa蛋白 (Nkx2.5の分子量) の発現が確認できたことは、成長因子刺激によって、新鮮単離羊膜間葉系細胞が心筋細胞へ分化誘導されることを示唆している。

蛍光色素 (PKH67あるいはPKH26) で標識した羊膜間葉系細胞をラット心臓組織片上で6日間培養すると $\beta$ -MHCとANPを発現した羊膜間葉系細胞の生着が観察できた (図8)。また、心筋梗塞モデルラットの病変部にPKH26標識された羊膜間葉系細胞を注入したところ、2ヶ月間生着し、 $\beta$ -MHCとANPの他に $\beta$ -2microglobulin (ヒトに特異的) を発現することが確認できた。このことから*in vivo*でも羊膜間葉系細胞は心筋細胞への分化能を持ち、異種細胞移植も可能で、拒絶反応を起こしにくい性質を兼ね備えていることが示唆された<sup>12)</sup>。

一方、羊膜上皮細胞では、単離直後も成長因子刺激後も心筋細胞に特異的な遺伝子は発現されなかった。

#### 羊膜細胞の軟骨細胞への分化の可能性

変形性関節症や慢性関節リウマチなどは日常臨床上最も高頻度に遭遇する高齢者に多い難治疾患である。そのメカニズムは加齢に伴う骨組織や軟骨細胞の破壊であり、現状では再生医療による治療以外には有効な方法はない。羊膜細胞を利用した治療の可能性を検討している。



無刺激  
BMP-2刺激羊膜間葉系細胞

図9 羊膜間葉系細胞の軟骨への分化

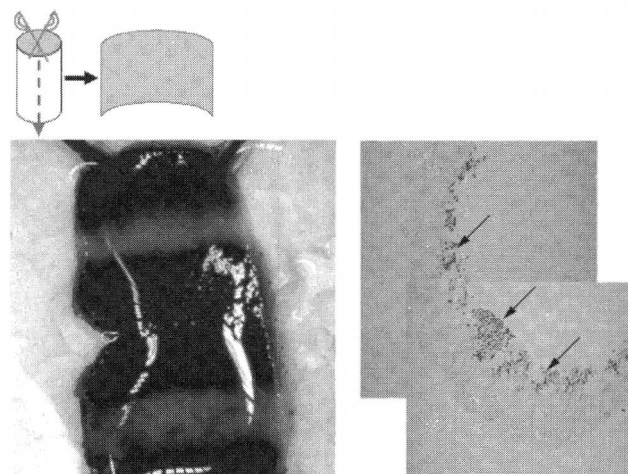
羊膜上皮細胞および羊膜間葉系細胞両細胞が軟骨細胞に分化する可能性が示唆された。単離した羊膜上皮細胞および羊膜間葉系細胞の双方で、骨細胞や軟骨細胞の増殖・分化因子 (Bone Morphogenic protein ; BMP : BMP-2, BMP-4, osteocalcin) および受容体 (receptor : BMP-R IA, BMP-R IB, BMP-R II) の遺伝子の発現が観察された。

羊膜上皮細胞および羊膜間葉系細胞をBMPおよび高分子乳酸-ポリエチレングリコール存在下で培養すると、軟骨細胞に特有のコラーゲンタイプIIの発現を示すと同時に細胞形態の変化が観察できた。さらに*in vivo* (幹細胞から軟骨細胞への誘導を起こさせる実験系 (信州大学整形外科学教室が開発中)) で、羊膜間葉系細胞にBMPを作用させたところ、軟骨細胞様の細胞への分化が観察できた (図9) (衛ら 投稿中)。

骨形成過程の途中で軟骨細胞の役割は大きいことから、骨形成への応用も期待できる。

### 羊膜細胞を使った人工気管開発の試み

気管切開後の狭窄や外傷、悪性腫瘍などにより気管管状切除が必要となる場合があるが、切除断端の端々吻合は通常切除長6cmが限界とされ、長い欠損を補うには人工気管の使用が不可欠となる。しかし、人工気管使用には狭窄、感染、虚血、逸脱などの多くの問題が付随する。筆者らは、単離羊膜上皮細胞を多孔質人工チューブ内腔に培養し、ハイブリッド人工気管を構築することで、同種移植 (allograft) が可能でかつ狭窄、感染、そしてより生体親和性の高い優れた特性を持つ新たな人工気管を作製することを試みている。人工チューブ内腔を正常羊膜上皮細胞で被覆することでハイブリッド型人工気管が作製できる可能性が示唆できた (図10)。人工気管内腔の肉芽形成による狭窄は上皮細胞による内腔の被覆により抑制されることが報告されているので、チューブ内腔に羊膜上皮細胞をあらかじめ培養することで気道狭窄の予防が可能となることが期待される (安尾ほか 未発表)。



MTT染色

図10 ハイブリッドポリウレタン人工気管—細胞のMTT染色—

### 温度感受性タンパク質を用いた羊膜細胞シートの作製

細胞移植療法では、移植される細胞が生着する場所を制御することは非常に困難である。また、患部において羊膜細胞に失われた組織の再構築をさせるには、細胞をバラバラの状態 (一次元 (1D)) で移植するよりも細胞が組織を構築した状態 (三次元 (3D)) に近いものほどより良好な結果が得られると考えられる。細胞工学の力を借りて組織に近い状態の構築を目指している。

温度感受性タンパク質を用いて、羊膜上皮細胞あるいは羊膜間葉系細胞がシート状の細胞塊 (細胞シート) を構築することを試みた。このタンパク質は細胞毒性が無く、遷移温度 (29℃) より低い温度下で液状を示し、29℃より高い温度では固形状態を示す。タンパク質重合体でコーティングした培養ディッシュ上に細胞を培養し、ヒト子宮筋肉腫細胞 (SK-LMS-1) をcontrol細胞として、組織構築状態を比較した。アミノ酸の分子式がGVGVP251の重合体Iを培養ディッシュにコーティングしても細胞の生着および増殖は観られなかったが、分子式が [(GVGVP)<sub>10</sub>GVGVPGRGDSP (GVGVP)<sub>10</sub>] の重合体IVでは羊膜上皮細胞、羊膜間葉系細胞の両細胞において培養1日目にはほとんどの細胞が生着し、重合体IVに細胞毒性はみられなかった。

重合体IVの上にコンフルエントになるまで細胞を培養 (1~2週間培養) し、4℃で処理すると3時間で細胞シートが培養ディッシュから剥離した。コーティングしていない培養ディッシュからは4℃の処理24時間目でも剥離が不可能であった。これらの操作に加えて、Polyvinylidene fluoride membrane (PVDF) 膜を培

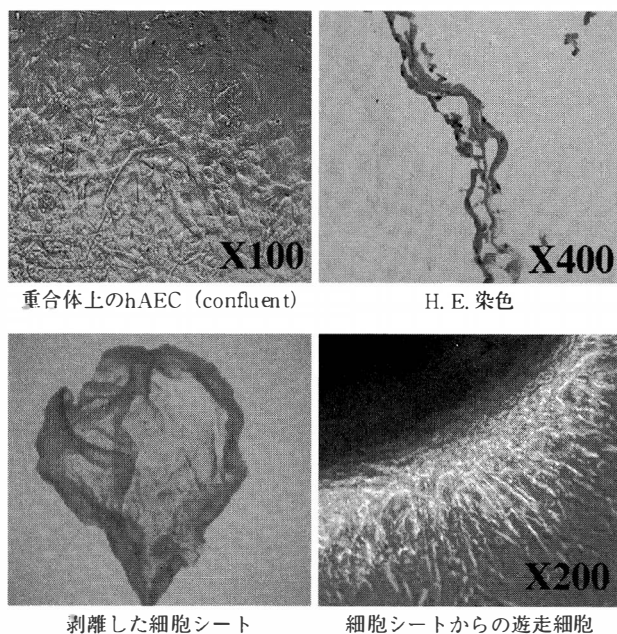


図11 羊膜細胞のシート

養細胞上から被せて細胞を接触させ、細胞シートを剥離することで回収効率が向上した。

得られた細胞シートを別のディッシュで培養すると、再び生着・増殖することから、細胞移植治療に利用可能な生きた細胞シートを構築することができたと考える<sup>13)</sup> (図11)。

#### 終わりに

これらの結果は、羊膜細胞が膵・肝への分化誘導をはじめ、心筋組織などさまざまな組織への分化能を持つ細胞群を含むことを示唆している。羊膜細胞のどの細胞群が分化能を持つか検討する必要がある、それには造血幹細胞研究の発展に大きく寄与した蛍光抗体法とフローサイトメトリーの活用が有効であろう。しかし、羊膜中の幹細胞がどのような細胞表面抗原を発現しているのか未だ不明で、まずはそのマーカーの同定が課題となる。内胚葉系に限らず、ES細胞やその他の多能性細胞で得られているマーカーに関する情報を参考に検討したい。

近年、胚葉を越えた分化を示す幹細胞の発見が相次いでおり、移植幹細胞源の選択肢を増やすと共に、幹細胞研究に多大な情報をもたらしている。一般に成体より幼若個体の方が幹細胞の含有率が高いといわれており、胎児の発生初期の状態をとどめた組織(胎児由来の組織)で産後廃棄される羊膜を新たな移植幹細胞源として利用することは有望であると考えられる。このような視点からの研究は萌芽的ではあるが、すでに臍帯血や絨毛膜で進められており、中には優れた知見の得

られているものもある。これら胎児由来の組織における幹細胞研究が、再生医療や幹細胞研究に大きな進歩をもたらしてくれることを期待せずにはいられない。

#### 文 献

- 1) Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM : Embryonic stem cells derived from human blastocysts. *Science* 282 : 1145-1147, 1998.
  - 2) Clarke DL, Johansson CB, Wilbertz J, Veress B, Nilsson E, Karlstrom H, Lendahl U, Frisen J : Generalized potential of adult neural stem cells. *Science* 288 : 1660-1663, 2000.
  - 3) Krause DS, Theise ND, Collector MI, Henegariu O, Hwang S, Gardner R, Neutzel S, Sharkis SJ : Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 105 : 369-377, 2001.
  - 4) Stem Cells : Scientific Progress and Future Research Directions. Department of Health and Human Services. June 2001 : appendix A-8, 2001 (<http://www.nih.gov/news/stemcell/scireport.htm>)
  - 5) Sakuragawa N, *et al.* : Immunostaining of human amniotic epithelial cells : possible use as a transgene carrier in gene therapy for inborn errors of metabolism. *Cell Transplant* 4 : 343-346, 1995.
  - 6) Sakuragawa N, Tohyama J, Yamamoto H : Expression of fas ligand by human cytotrophoblasts : implication in placentation and fetal survival. *J Clin Endocrinol Metab* 81 : 3119-3122, 1996.
  - 7) Rooney IA, Morgan BP : Characterization of the membrane attack complex inhibitory protein CD 59 antigen on human amniotic cells and in amniotic fluid. *Immunology* 76 : 541-547, 1992.
  - 8) Hao Y, Ma DH, Hwang DG, Kim WS, Zhang F : Identification of antiangiogenic and anti-inflammatory proteins in human amniotic membrane. *Cornea* 19 : 348-352, 2000.
  - 9) Kubo M, Sonoda Y, Muramatsu R, Usui M : Immunogenicity of human amniotic membrane in experimental xenotransplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : 1539-1545, 2001.
- Ramiya VK, Maraist M, Arfors KE, Schatz DA, Peck AB, Cornelius JG : Reversal of insulin-

- dependent diabetes using islets generated in vitro from pancreatic stem cells. *Nat Med* **6** : 278-282, 2000.
- 10) Wei JP, Zhang TS, Kawa S, Aizawa T, Ota M, Akaike T, Kato K, Konishi I, Nikaido T : Human amnion-isolated cells normalize blood glucose in streptozotocin-induced diabetic mice. *Cell Transplant.* **12** : 545-552, 2003.
  - 11) Seiji Takashima, Hirohiko Ise, Peng Zhao, Toshihiro Akaike and Toshio Nikaido : Human Amniotic Epithelial Cells Possess Hepatocyte-like Characteristics and Functions. *Cell Structure and Function* **29** : 73-84, 2004.
  - 12) Peng Zhao, Hirohiko Ise, Minoru Hongo, Masao Ota, Ikuo Konishi and Toshio Nikaido : Human amniotic mesenchymal cells have some characteristics of cardiomyocytes. *Transplantation*, **79** : 528-535, 2005.
  - 13) Helin Zhang, Masamichi Iwama, Toshihiro Akaike, Dan W. Urry, Asima Pattanaik, Timothy M. Parker, Ikuo Konishi and Toshio Nikaido : Human amniotic cell sheet harvest utilizing a novel temperature-responsive culture surface coated with protein-based polymer. *Tissue Engineering* (in press).

## 就任講演

# “知”の神経機構解明 —私のこれまでの研究と今後の展望—

田村 了以

富山医科薬科大学医学部 生理学

### I. はじめに

21世紀は脳の世紀と言われますが、それはヒトの心という、いわば形而上学的な問題を、脳という実体を持った対象として調べることがかなり進んできたことを意味しているのかもしれませんが。ヒトの心の働きは、知・情・意に分けられますが、本講演では“知”に焦点を当て、その神経機構解明に向けて私がこれまでに行ってきた研究、および、これから発展させていこうと考えている事柄について述べます。

さて“知”と言う文字を見たときに、知能あるいは知性ととらえる方が多いのではないかと思います。しかし、ここで用いている“知”は知能あるいは知性とは少しとらえ方が違います。神経科学、とくに認知行動科学の立場では“知”を、知性・知能というよりはむしろ知覚・認知またそれに加えて学習・記憶ととらえます（情は情動あるいは感情であり、意は推論、目標設定、意思決定、行動遂行などをさします）。

私は1986年に本学医学部を卒業後、現学長の小野先生が主宰していた生理学教室に入局しました。大学院生時代は、主としてサルを実験動物として用いて海馬体による空間の認知・記憶の研究を行う傍ら、ラットを用いて視床下部による動機づけ行動に関する研究も行いました。1991年から1993年まではアメリカに留学し、味覚研究の第一人者であるノルグレン教授（ペンシルバニア州立大学行動科学講座）の下で延髄孤束核による味覚と動機づけ行動の研究を行いました。帰国後は、海馬体の研究を再開するとともに、情動に関する研究もはじめました。その後さらに、記憶系および情動系の両入力を受ける中隔核の場所認知・記憶や動機づけ行動の研究を開始し、2000年ごろからは側坐核による場所認知・記憶、感覚視床や側坐核による報酬予期に関する研究なども行っています。しかしここでは、サルを実験動物として行った一連の研究の一部を紹介します。

### II. これまでの研究知見—サル海馬体に関する研究—

#### A. 海馬体と記憶

サルは、数少ない例外を除けば、侵襲的な手法による研究で用いることのできる最も高等な実験動物であり、“知”に関する研究に最適な動物であるともいえます。図1はヒトの脳の模式図ですが、ヒトも含め霊長類では海馬体は側頭葉の内側部に位置し、記憶形成と一定期間の保持に重要な脳領域です。海馬体を含む側頭葉内側部に損傷のある患者では健忘症が起りますが、受傷後に新たな記憶を形成できなくなる前行健忘と、受傷以前約2年に及ぶ逆行健忘の両方が見られます。また逆行健忘に関しては、受傷時点に近いほど重篤であるという時間勾配があるのも特徴です。サルで海馬体を破壊すると、ヒトの健忘症に類似した症状、すなわち前行健忘と約2ヶ月間に及ぶ時間勾配のある逆行健忘が見られます。こうした事実から海馬体は記憶の首座とされてきましたが、海馬体が損傷しても障害の起こる記憶と起こらない記憶があることも知られています。海馬体損傷により、いつ、どこで、だれが（あるいは何が）、どうしたといった出来事の記憶（エピソード記憶）が障害されますが、技能や習慣

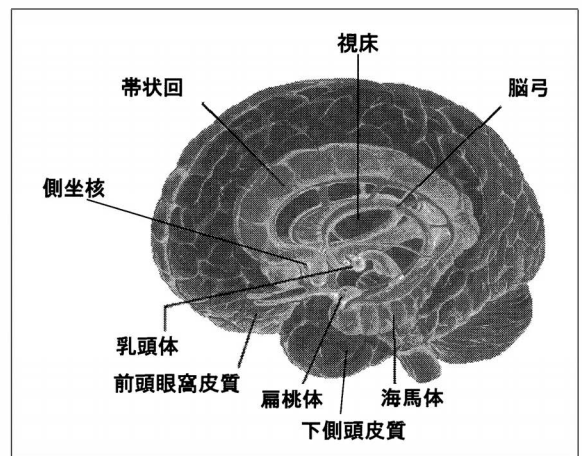


図1 ヒトの脳の模式図



など、いわゆるからだで覚えることは正常人と同じようにできます。

### B. 刺激位置識別応答ニューロン

さて、私が実際に行ってきた研究に話を進めていくことにします。海馬体依存性であるエピソード記憶は、「いつ、どこで」という時間的・空間的に定位される記憶ですが、私はこのうち、まず空間という切り口から、海馬体による情報処理機構解明にアプローチしました。図2は、空間情報処理に関する海馬体ニューロンの応答例で、私が大学院生として実験をはじめてまもなく見つけたものです。この実験では、サル海馬体に微小電極を刺入して活動電位を記録した状態で、様々な視覚刺激や聴覚刺激を異なる方向からサルに呈示し、ニューロン活動変化（応答様式）を解析しました。たとえば、視覚刺激としてリング、注射器、小さ

な棒などを左前方、前方、右前方から見せたり、聴覚刺激として1000Hzの純音を左前方、前方、右前方、左後方、後方、右後方の6方向から聞かせたりしました。このニューロンは、右前方から視覚刺激が呈示されると、呈示物体の種類とは無関係に活動増加（促進応答）しました。同じ物体でも他の方向から呈示したときには応答せず、また右前からでも聴覚刺激に対しては有意の応答はありません。従いまして、このニューロンは、呈示物体の位置を視覚的にコードしているわけです（刺激位置識別応答ニューロン）<sup>1)</sup>。このような刺激位置識別応答ニューロンの性質をもう少し詳しく調べるとさらに面白いことがわかってきました。図3Aも刺激位置識別応答ニューロンの例ですが、実験室の中でのサルの向きがニューロン応答にどのような影響を与えるかを調べました。実験室ではサルは通常図3Aaに示してある方向を向いています。その場合このニューロンは、右前からの刺激呈示に対して強く応答しています。サルの向きを左回り（Ab）または右回り（Ac）に45度回転しても、サル自身から見て常に右の方から呈示された刺激に対してだけ応答しました。従ってこのニューロンはサル自身の頭を中心とした（自己中心）座標系で呈示刺激の位置をコードしていることがわかりました。図3Bはまた別の刺激位置識別応答ニューロンの例ですが、サルの向きとは無関係に、部屋の右前の場所から物体を呈示すると応答があります。従ってこのニューロンは、呈示刺激の位置を外界空間の座標系、いいかえれば、実験室というフレームワークでコードしていることがわかります。私たちは、この研究から海馬体における空間情報処理として、ニューロンが自己中心的座標系や外界空間座標系により呈示刺激の位置をコードしている事を明らかにしました<sup>1,2)</sup>。

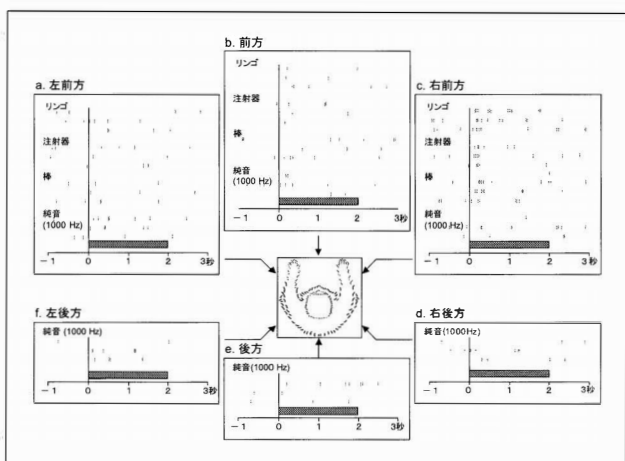


図2 刺激位置識別応答ニューロンの応答例

ラスタ表示：各々の小さな縦線はニューロンのインパルス放電（活動電位）。横軸：時間，0の時点：刺激呈示の開始  
横軸上の横棒：刺激呈示期間。

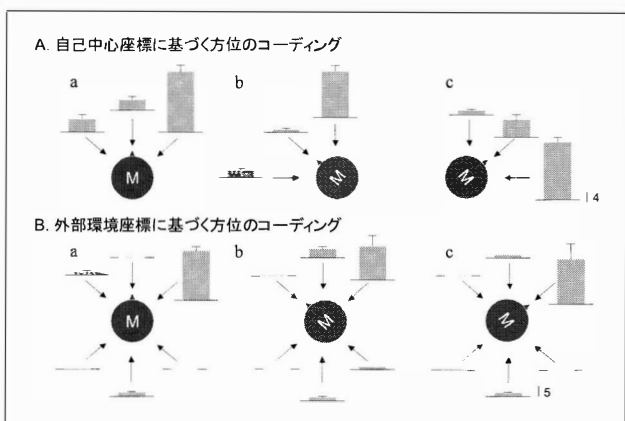


図3 自己中心座標系(A)または外界環境座標系(B)に基づき刺激位置をコードするニューロンの応答例

各棒グラフと誤差線：3回の刺激呈示に対する平均応答強度と平均誤差。M：サル。

### C. 場所ニューロン

サル海馬体にはサル自身の居場所をコードするニューロン（場所ニューロン）も存在します<sup>3)</sup>。図4Aには、この研究で用いた実験装置の模式図を示してありますが、一種のサル用の自動車です。サルはフロントパネルに設置してあるレバーを操作することにより2.5m×2.5mの範囲を移動できます。図4Bはサルが自動車を運転した移動軌跡であり、番号の順に移動しました。図4Cは、場所ニューロンの例で、サルが右前（図4B、場所1-3）にいるときに強く活動しています。また私たちは、サルの移動様式が場所ニューロン活動に影響することも明らかにしました<sup>4)</sup>。図5には、図4と同じニューロンを、移動様式

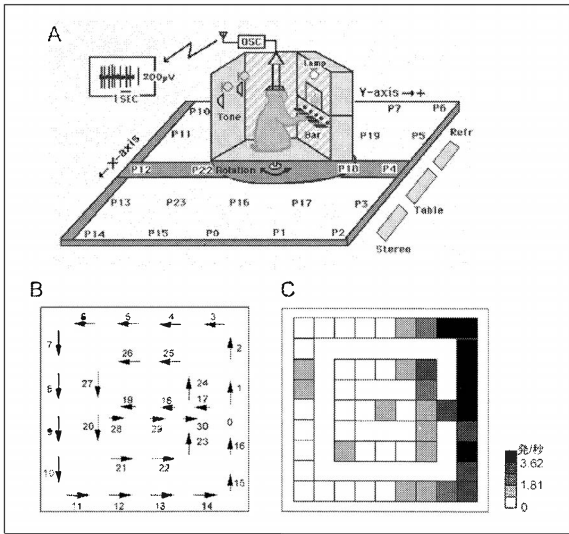


図4 サル海馬体場所ニューロンの応答例。

A: 実験装置(“サルの自動車”)の模式図。前面パネルには5個のレバー(Bar)が設置してあり、サルがレバーを押すと自動車が前後左右に移動。微小電極から記録されたニューロン活動はテレメータ(osc)により送信される。P0-24: 自動車の移動範囲を5×5(25)分割したときの各々の場所。B: サルの移動経路の一例。矢印: 移動方向。場所0(上記AにおけるP0)から出発。C: ニューロン活動(各場所における平均放電頻度)のグレースケールマップ。このニューロンは、場所1-3で活動を増加した。

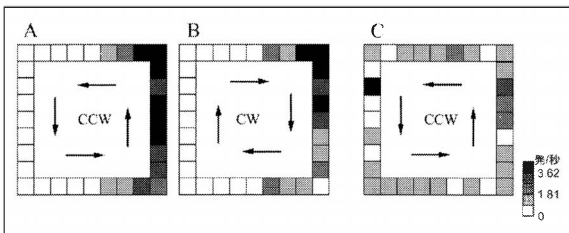


図5 海馬体場所ニューロンの移動様式依存性

AとB: サルが自分自身でレバーを操作し、反時計回り(A, ccw)または時計回り(B, cw)に自動車を運転。C: サル自身ではなく、実験者がコンピュータ制御によりサルを強制的に反時計回り(ccw)に移動。その他の説明は図4を参照。

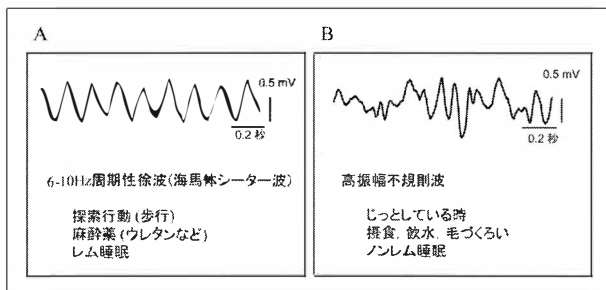


図6 げっ歯類(ラット)の海馬体脳波  
A: 周期性徐波活動 B: 高振幅不規則波

を変えて応答性がどうなるかを調べた結果を示してあります。図5 AとBは、サルが自分自身でレバーを操作し、反時計回り(A)または時計回り(B)に自動車を

運転したとき、図5 Cはサル自身ではなく、実験者がコンピュータ制御によりサルを強制的に反時計回りに移動させたときのニューロン活動です。サル自身で移動したときには図4と同じように右前で強く活動していますが、強制的に移動させられたときにはその活動が見られません。すなわち海馬体ニューロンが場所特異的に応答するためには、動物が自らの意思で移動することが重要な条件となります。

#### D. 海馬体脳波と動物の移動様式

上述の「自らの意思で移動することが海馬体の活動に重要である」との知見は、最近私たちが行った別の種類の実験からも支持されています。図6は典型的な海馬体脳波を示してありますが、ラットなどのげっ歯類では、探索行動下、ウレタンなどの麻酔下、レム睡眠中などには周期性徐波活動(または海馬体シータ波)と呼ばれる高振幅で規則正しい6~10Hzの正弦波様の脳波が顕著に出現します(図6 A)。一方ラットがじっとしている時、拘束されている時、摂食・飲水時、ノンレム睡眠時などには、高振幅不規則波と呼ばれる脳波が出現します(図6 B)。周期性徐波と動物の移動様式との間には、“ラット自らが自由に歩行しているときには周期性徐波が現われるが、拘束された状態で受動的に位置移動させられても出現しない”という関係があることが知られています。しかし、ヒトを含め霊長類の海馬体は脳の深部にあり、電極を正確に刺入することが極めて困難であるため、これまで海馬体脳波に関する研究は少なく、とくに動物の移動様式との関係についてはまったく調べられていませんでした。そこで私たちは、磁気共鳴画像を用いて電極の刺入精度を高めることによりサルの海馬体に正確に電極を刺入し(図7)<sup>5)</sup>、自由に行動しているサルの海馬体から脳波記録を試みました。図8には、その結果を示してあります。サルが歩行を始めると典型的な高振幅の周期性徐波が出現しましたが、じっとしている時、摂食・飲水時、また拘束された状態で受動的に位置移動させられているときには周期性徐波はまったく出現せず、従ってげっ歯類で見られる周期性徐波と類似した性質のあることがわかってきました。しかし、げっ歯類とは異なる点も見つかり、たとえば、①サルの周期性徐波は大体3~6 Hzで(図8 B)、これはラットにおける典型的な周期性徐波の周波数帯(8 Hz前後)と比較して低いこと、②ラットでは歩行により周期性徐波が必発するが、サルでは出現確率は上がるものの歩行時に常に出現するとは限らないこと、③ラットでは特定の行動時に連続的に周期性徐波が現

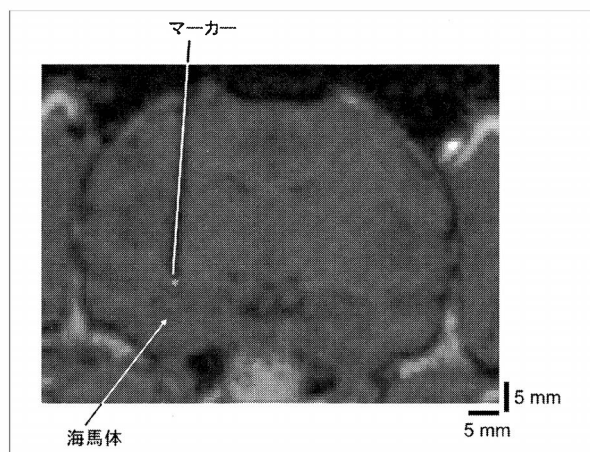


図7 サル脳の海馬体を含む冠状断面の磁気共鳴画像  
タングステンロッド(直径0.5mm)のマーカー(直線部分)  
を刺入して撮像。  
撮像: Magnetom Vision1.5T (Siemens, Germany), 3D FLASH  
法 (TR, 20ms; TE, 5 ms; flip angle, 30°; FOV, 25.6  
cm; matrix, 256×256; スライス厚, 1 mm; スライス間  
ギャップ, なし)。方法の詳細は文献5を参照。

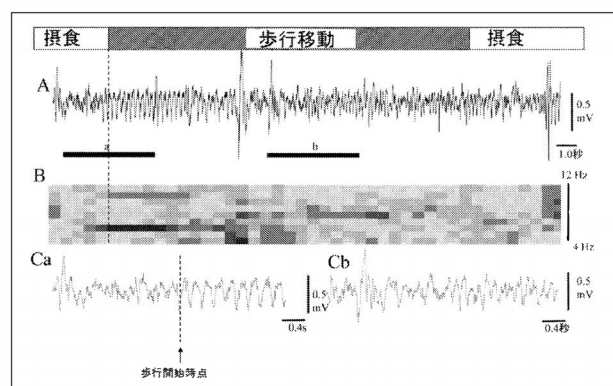


図8 海馬体脳波と動物の移動様式。

A: 実際の脳波記録。横軸, 時間; 縦の点線, 歩行開始時  
点; 縦軸, 電位振幅。  
B: 記録脳波を短期高速フーリエ変換 (short FFT) 処理し  
た結果のグレースケール表示。横軸, 時間 (時間スケールは  
Aと同じ); 縦軸, 周波数。グレースケール表示: 各周波数  
帯におけるパワー。

れるのに対し, サルでは一過性に現れその後不明瞭に  
なることなども明らかになってきました<sup>6)</sup>。このよう  
に, 海馬体はサルが能動的に位置移動しているときに  
活性化することがわかってきましたので, 現在は自由  
行動下のサルの海馬体からニューロン活動と脳波を同  
時記録し, 周期性徐波の場所情報処理における意義を  
明らかにしようとしています。

### III. 今後の研究展望

今後の展望に関して, 一般論としては, 私の最も得  
意とする電気生理学的な手法を中心に研究を進めるつ  
もりですが, 流行に左右されることなく, 自己満足で  
もいから独創性のある学問領域を開拓していきたい

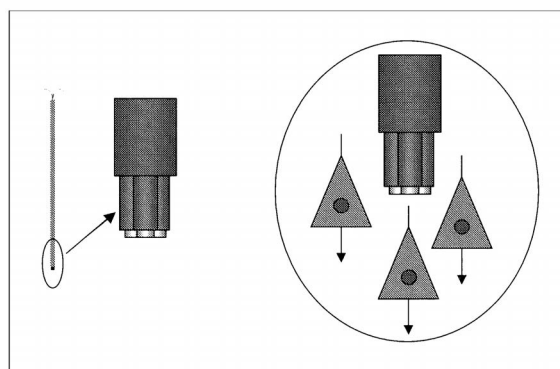


図9 複数領域から多数のニューロン活動を同時記録する  
(テトロード) システムの模式図

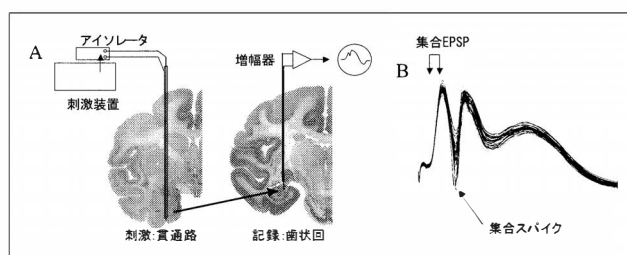


図10 サル海馬体からの誘発電位記録。

A: 実験の模式図。海馬体の入力線維である貫通路を電気刺  
激し, 歯状回から誘発電位を記録。  
B: 実際の誘発電位記録波形 (10波形の重ね合わせ)。対 (2  
本) 矢印で示した誘発電位部分: 集合興奮性シナプス後  
電位 (EPSP) 成分, 一本矢印で示した誘発電位部分: 集  
合スパイク成分。

と考えています。具体的な研究方針としては, 認知・  
学習・記憶に関する情報処理の本質を明らかにするた  
め, 覚醒行動下の動物, とくに霊長類であるサルを用  
い, その構成要素であるニューロンの活動を記録・解  
析するという基本的な考えにはわかりありません。し  
かし, 神経系は多数のニューロンから構成され, それ  
らニューロンが複雑な回路を形成しています。従って  
一つのニューロンから活動を記録しているだけでは,  
複雑な神経回路内での動的な情報変換過程を明らか  
にするのは困難です。この問題にアプローチするため  
には, 複数の脳領域から多数のニューロンの活動を同  
時に記録することが必要になってきます。図9には, 複  
数のニューロン活動の同時記録を可能とする実験シ  
ステムを示してありますが, テトロードと呼ばれる特殊  
な電極を用い, 電極と神経細胞との位置関係および記  
録波形の特徴から, 同時に記録されてきた活動がどの  
細胞に由来するのかを分離・同定できます。このよう  
なテトロードを, まずは数本, 将来的には10本以上,  
サルの海馬体など目的とする脳領域に刺入しニュー  
ロン活動を同時記録して情報変換過程を明らかにし  
ていきたいと考えています。

ニューロンは基本的に、樹状突起や細胞体へ入力されてきた情報を統合し活動電位として出力する素子といえますが、私たちがこれまで主として用いてきた細胞外単一ニューロン活動記録法の弱点の一つは、活動電位としての出力は観察できますが、そのニューロンへの入力がどのようなものを直接に知ることができないことです。この問題にアプローチするため、最近私たちはサル海馬体で誘発電位記録を行う実験系を確立しました(図10A)。図10Bには、海馬体の入力線維である貫通路を電気刺激し、歯状回から記録した誘発電位を示してありますが、誘発電位の集合興奮性シナプス後電位(EPSP)成分は海馬体への入力、集合スパイク成分は出力をそれぞれ反映します。また、このサル海馬体における誘発電位記録法以外にも、入出力関係を評価するための方法として、ニューロン集団レベルとしては光計測法、細胞レベルとしては細胞内記録法、イオンチャンネルレベルとしてはパッチクランプ法などを組み合わせて研究を進める予定です。

たとえ同時に多数のニューロンから活動を記録し、それらニューロンにおける入出力関係に関するデータを得ることができたとしても、非常に複雑な神経回路で行われる情報処理の意味(本質)を抽出するためには、これまで行ってきたような解析手法だけでは力不足であり、新たな解析手法とくに計算論的アプローチを用いた方法が必要になってくると考えています。私が想定している計算論的アプローチとは、まずある脳領域の情報処理アルゴリズムを仮定し、実験で明らかにしたニューロン(素子)特性と解剖学的結合様式をもとにコンピュータ上で多数の素子間の結合を持ったシステムを構築し、シミュレーションによりそのシステムのネットワークとしての振る舞いを予測してしまおうというものであります。生物標本を用いて、こつこつとデータを集めていくのがボトムアップ的な研究手法だとすればシミュレーションにより一気に情報処理メカニズムの予測をするのはトップダウン的手法と見なせますが、この両者がうまくかみあえば、研究効率を飛躍的に高めることができると同時に、その研究知見の重要性や意義をより明確に説得力をもって示すことができると考えています。この計算論的アプローチで重要なことは、あくまでも生きている脳を理解する手段として用いることであり、動物実験データをベースとしその上で構築されなくてはならないということでもあります。さらに、脳内には神経伝達物質やニューロペプチド等、神経活動に影響を及ぼす多数の物質が存在していますが、①マイクロダイアリス法(脳内に透析膜を貼ったチューブを入れ透析液を環流

して脳内物質を回収することにより目的物質の量を測定)、②多連微小ガラス電極法(単一神経細胞活動を記録しながらそのニューロン膜に直接、目的物質を電気泳動的に微量投与し作用を調べる方法)、③遺伝子改変動物の利用など、各手法をうまく組み合わせて、ニューロン活動への神経系伝達物質や神経修飾物質の影響も検討していきたいと考えています。

#### IV. おわりに

脳は大変に柔軟かつ創発的な機能を持っています。例えばダルメシアン犬という有名な図がありますが(図11)、この絵をはじめて見たときにはランダムな点からなる、何が描かれているかわからない図に見えます。しかしこの図をしばらく眺めていると、やがてダルメシアン犬が木の葉に覆われた地面の匂いをかいでいる姿が見えてきます。そしていったん犬が見えると消えなくなります。このように、ヒトの脳は以前にはなかった心的表象を速やかに作り上げることができます。また、重度の精神・知能障害と、芸術や数学など特定の分野で奇跡としか思えない天才的な能力が同居するサヴァン症候群という疾患があります。たとえば“数学的サヴァン”では、卓上計算機を用いても時間のかかる多数桁の複雑な計算を瞬時に答えることができます。こうしたサヴァン症候群の患者が示す能力の存在についてももう少し推察すると、おそらく本来は数値としての答えではなく別の精神活動のために行われているのだと思いますが、複雑な計算(情報処理)を行う神経回路が生得的にあるのだと思われます。こうした、ダルメシアン犬の絵を見ているときに起こる知覚の柔軟な変化やサヴァン症候群の患者で見



図11 ダルメシアン犬

られる驚くべき才能はすべて脳という複雑な神経ネットワークの特性ですが、20年以上脳研究に携わってきた私にとってもこうした現象はたいへん不思議で、かつ興味深いものです。私を脳研究に駆り立ててきたものは、まさにこうした“知”に関する“脳の神秘”にほかなりません。今後私は、脳という複雑なネットワークにおける情報処理の根底にある原理・原則を調べることを通して、こうした脳の神秘に迫っていきたいと考えています。

## V. 謝 辞

最後になりましたが、これまでご指導いただいた小野学長をはじめとする諸先生方にこの場をお借りして心より感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Tamura R., Ono T., Fukuda M., et al. : Spatial responsiveness of monkey hippocampal neurons to various visual and auditory stimuli. *Hippocampus* **2** : 307-322, 1992.
- 2) Tamura R., Ono T., Fukuda M., et al. : Recognition of egocentric and allocentric space by neurons in the hippocampus of monkeys. *Neurosci. Lett.* **109** : 293-298, 1990.
- 3) Ono T., Nakamura K., Nishijo H., et al. : Monkey hippocampal neurons related to spatial and nonspatial functions. *J. Neurophysiol.* **70** : 1516-1529, 1993.
- 4) Nishijo H., Ono T., Eifuku S., et al. : The relationship between monkey hippocampus place-related neural activity and action in space. *Neurosci. Lett.* **226** : 57-60, 1997.
- 5) Asahi T., Tamura R., Eifuku S., et al. : A method for accurate determination of stereotaxic coordinates in single-unit recording studies in monkeys by high-resolution 3-dimensional magnetic resonance imaging. *Neurosci. Res.* **47** : 255-260, 2003.
- 6) Tamura R., Kuriwaki J., Eifuku S., et al. Hippocampal theta oscillation in freely moving monkeys. *Soc. Neurosci. Abstr.* **26** : 173.1, 2000.

## 就任講演

# 心臓ヒスタミンシグナル研究の新展開： 分子薬理から実験治療学まで

服部 裕一

富山医科薬科大学医学部薬理学

## Recent Development in Cardiac Histamine Signal Research: From Molecular Pharmacology to Experimental Therapeutics

Yuichi HATTORI

Department of Pharmacology, Toyama Medical and Pharmaceutical University.

Key words : Histamine, Heart, Sepsis

はじめに

生体内において、ヒスタミンは、L-histidineが histidine decarboxylase (HDC) により脱炭酸されて生じ、その作用部位であるヒスタミン受容体にはH<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>に、近年クローニングされたH<sub>4</sub>が加わって、4種類が知られるようになった。このうち、H<sub>1</sub>受容体はそれを介した薬理作用として、小血管拡張作用、血管透過性亢進、気管支平滑筋収縮などが知られており、その拮抗薬は通常抗ヒスタミン薬と呼ばれているものであり、主にアレルギー疾患の治療薬として用いられている。一方、H<sub>2</sub>受容体は胃粘膜壁細胞に存在して胃酸の分泌に強く関与し、その拮抗薬H<sub>2</sub>ブロッカーは消化性潰瘍治療の第一選択薬として利用されている。H<sub>3</sub>受容体は中枢ヒスタミン神経系 (histaminergic neuron), 気道, 消化管に存在し、中枢神経系ではヒスタミンの合成や神経伝達物質の遊離, 気道では過度の気道収縮, 消化管では胃液分泌に対し、抑制的に働くが、現在開発されているH<sub>3</sub>受容体拮抗薬は未だ臨床的には用いられていない。H<sub>4</sub>受容体はリンパ球をはじめとする免疫担当細胞, 骨髄, 脾臓に多く存在し、また肥満細胞, 好塩基球にも存在すると言われているが、その機能的役割については未だ十分に解明されていない。

ヒスタミンが心臓刺激作用を持つことは、DaleとLaidlawがそれを紹介して以来、90年以上にもわたっ

て広く認められてきている。ヒスタミンの心臓への直接作用としての主なものは、心拍数の増加、房室伝導の遷延および心筋収縮力の増加がある。さらに、ヒスタミンは明らかな催不整脈作用を有することが証明されている。しかし、生体内にヒスタミンを静注してやっても、その直接的な心臓作用は決して顕著なものではなく、健康人においてはカテコラミンのような心臓刺激作用は殆んど期待できない。しかしながら、ヒトをはじめとする多くの哺乳類の心臓には、肥満細胞をはじめとするヒスタミン貯蔵部位が存在し、そこから遊離されるヒスタミン量は心機能を変化させるには十分であるとの報告もある。すなわち、ヒスタミンの合成が亢進し、大量のヒスタミン放出が起こるような病態において、ヒスタミンの心血管系への修飾作用がその病態形成に大きく寄与する可能性がある。

本稿では、心臓におけるヒスタミンシグナルに関して近年の分子薬理学的手法を用いた解析結果をもとに概説し、最近われわれが主要な研究テーマとして積極的に取り組んでいる「敗血症 (sepsis) とそれに付随する合併症の治療戦略」における心血管系ヒスタミンシグナルの病態生理学的な位置づけについて新しい考え方を紹介してみたい。

ヒスタミン心臓作用における動物種による違い

ヒスタミンはH<sub>2</sub>受容体を介して洞房結節を刺激し



て、心拍数の増加すなわち陽性変時作用を起こし、一方、H<sub>1</sub>受容体を介して房室伝導を遷延させる。しかしながら、房室伝導においては、ヒスタミンはH<sub>2</sub>受容体を介して自動能を亢進させる作用を有する。われわれが、免疫組織学的手法を用いてヒスタミン受容体サブタイプの局在を検討したところ<sup>1)</sup>、房室結節にはH<sub>1</sub>受容体もH<sub>2</sub>受容体も発現していることが確認され、機能解析による結果を裏付けるものであった。しかし、洞房結節においてもH<sub>2</sub>受容体ばかりでなくH<sub>1</sub>受容体の発現が認められたことから、H<sub>1</sub>受容体が洞房結節においてどのような役割を果たしているかは今後さらなる機能的な検討が必要であろう。

ヒスタミンはまたヒトをはじめ多くの哺乳類動物の心筋において収縮力を増加するが、その陽性変力作用に関与する受容体サブタイプには幅広い種差がみられるばかりでなく、同じ種によっても心房と心室とでは異なっていることすらある<sup>2)</sup>。例えば、モルモットではヒスタミンの心房筋収縮にはH<sub>1</sub>受容体が関与し心室筋収縮には主にH<sub>2</sub>受容体が関わっているのに対し、ウサギではヒスタミンの心房筋収縮にはH<sub>2</sub>受容体がそして心室筋収縮には主にH<sub>1</sub>受容体が介在している<sup>3-6)</sup>。このようなヒスタミンの陽性変力作用を介する受容体サブタイプの種差・部位差は、H<sub>1</sub>およびH<sub>2</sub>受容体の発現の違いによるものであるかも知れない。これを検証するために、H<sub>1</sub>およびH<sub>2</sub>受容体に特異的な標識化合物を用いた受容体結合実験が試みられた<sup>6-8)</sup>。しかしながら、これらの標識化合物は非特異的結合がかなり高い上に、非ヒスタミン受容体結合部位を有するなどの難点があり、心筋ヒスタミン受容体の分布や分子的特性を正確に評価することは困難であった。近年、分子生物学の発展に伴い、ヒスタミン受容体サブクラスの各々をコードする遺伝子がクローニングされ、その受容体タンパクのアミノ酸配列や構造が明らかにされた。そこでわれわれは、ノーザンブロットおよびイムノブロット解析を駆使して、モルモット、ウサギ、ラットそしてヒト心臓からの心房および心室におけるH<sub>1</sub>およびH<sub>2</sub>受容体のmRNAとタンパク発現レベルを測定した<sup>1)</sup>。その結果、モルモットでは心房筋にH<sub>1</sub>受容体、心室筋にH<sub>2</sub>受容体が多く、ウサギでは逆に心房筋にH<sub>2</sub>受容体、心室筋にH<sub>1</sub>受容体が多く存在し、H<sub>1</sub>およびH<sub>2</sub>受容体の発現レベルが明らかにヒスタミンの機能的反応を決定すると結論される。ただし、ラットのように、H<sub>1</sub>受容体が豊富に発現しているにもかかわらずヒスタミンによる薬理的な反応は殆んどみられないというような例外的なケースもあり、これはH<sub>1</sub>受容体とその陽性変力作用に関

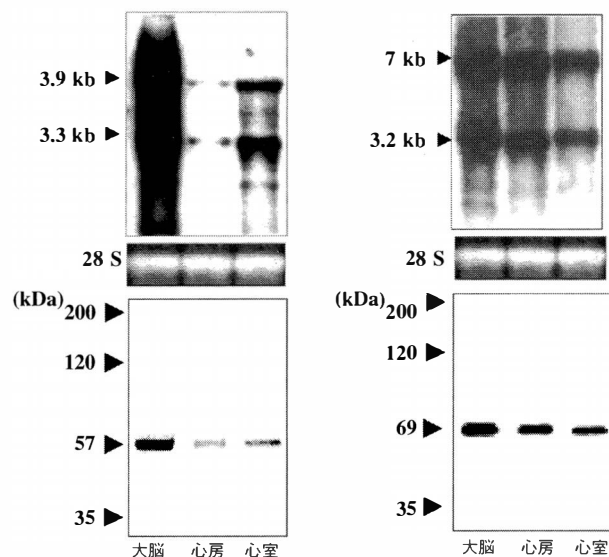


図1 ヒト脳、心房、心室におけるH<sub>1</sub>受容体(左)およびH<sub>2</sub>受容体(右)のmRNAとタンパク検出のためのノーザンブロット(上)とウェスタンブロット(下)(文献1より引用)

連する情報伝達機構との連関の程度が希薄になっているという可能性によるかも知れない。

ヒトにおいては心房、心室筋ともに、H<sub>1</sub>受容体発現は軽微で、H<sub>2</sub>受容体は豊富に発現していた(図1)。このことは、ヒトやサルではヒスタミンの陽性変力作用は心房、心室筋ともH<sub>2</sub>受容体のみを介していることを示した報告<sup>9)</sup>と、よい一致をみる。さらに、ヒト心筋においてH<sub>2</sub>受容体が高く豊富に発現していたことは、様々な病的状態において報告されてきたヒト心臓でのヒスタミン催不整脈性を実体化するものである。

### ヒスタミンの陽性変力作用機構

ヒスタミンによる陽性変力作用のメカニズムのうち、H<sub>2</sub>受容体刺激はGs蛋白を介してアデニレート・シクラーゼを活性化させcyclic AMPを上昇させるので<sup>4-6, 8-9)</sup>、アドレナリン作動性β受容体刺激と同じ機序で心収縮力を増強させるものと考えられる。すなわち、cyclic AMPによって活性化されたプロテインキナーゼAが、Ca<sup>2+</sup>チャネルをリン酸化することによりCa<sup>2+</sup>流入量を増加させ、また筋小胞体のホスホランバンのリン酸化により小胞体へのCa<sup>2+</sup>取り込みを増加させて、結果として小胞体からの大量のCa<sup>2+</sup>を放出させることにより心筋収縮力の増加を導くものと想定されている(図2)。

一方、H<sub>1</sub>受容体刺激による陽性変力作用機序については、現在も不明な点が多い。他の細胞系で知られているように、心筋においてもH<sub>1</sub>受容体はイノシトール

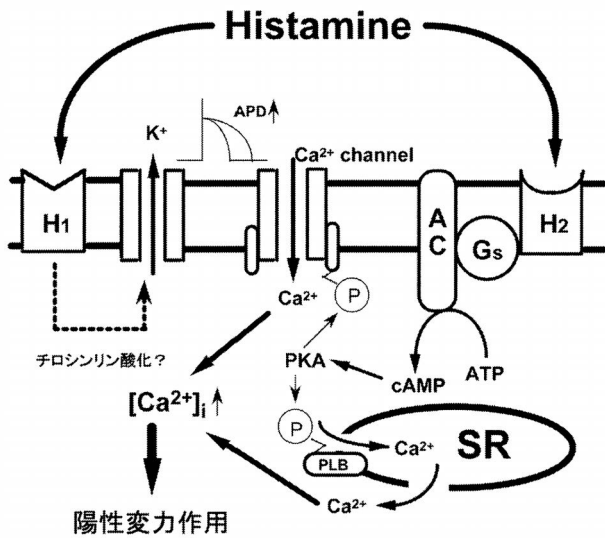


図2 ヒスタミンのH<sub>1</sub>およびH<sub>2</sub>を介した陽性変力作用のメカニズム

ルリン脂質 (PI) 代謝回転を亢進するが、これを薬理的に抑制しても陽性変力作用には影響を与えないこと<sup>10)</sup>、H<sub>1</sub>受容体刺激によるこの生化学的応答が認められる心筋でも陽性変力作用は観察されないことから<sup>8)</sup>、H<sub>1</sub>受容体とPI代謝回転との関連はその陽性変力作用と関係しないものと考えられる。モルモット左心房において、ヒスタミンによるH<sub>1</sub>受容体刺激は活動電位幅を増加させ、またその陽性変力作用はCa<sup>2+</sup>拮抗薬であるニフェジピンによって強く抑制される<sup>11)</sup>。また、モルモット単一心房筋細胞においてH<sub>1</sub>受容体刺激はCa<sup>2+</sup>電流を直接増加させずに細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度を増加させ、外向きK<sup>+</sup>電流を抑制する<sup>12)</sup>。以上のことは、ヒスタミンによるH<sub>1</sub>受容体刺激は、外向きK<sup>+</sup>電流を抑制させて活動電位幅を延長させ、Ca<sup>2+</sup>チャネルを通るCa<sup>2+</sup>流入量を増加させることにより細胞内Ca<sup>2+</sup>を増加させて、それが陽性変力作用を導く一要因となっているものと推測される。最近、われわれは、モルモット左心房筋において、ヒスタミンがH<sub>1</sub>受容体を介していくつかのタンパクのチロシン酸化を有意に増加することを見出し、さらにチロシンキナーゼ阻害剤として知られているtyrphostin A25やgenisteinが濃度依存性にH<sub>1</sub>受容体を介した陽性変力作用を抑制することを示した<sup>13)</sup>。今後、リン酸化されたタンパクの同定やその機能について明らかにしていく必要が残されているけれども、タンパクのチロシン酸化のシグナリングがH<sub>1</sub>受容体を介した陽性変力作用の発現に重要な役割を果たしていることを示唆する興味深い所見として位置づけられるかも知れない(図2)。

## 敗血症病態におけるヒスタミン

敗血症病態では、肥満細胞のみならず、様々な浸潤細胞でヒスタミン合成が高まるのが特徴である。肥満細胞欠損マウスでも炎症状態でヒスタミン産生が高まることが知られており、細菌毒素であるリポポリサッカライド (LPS) により好塩基球、血小板、単球、T細胞などの血球細胞、そして神経終末や血管内皮細胞においてもヒスタミンは過剰産生されてくることが知られている。われわれが、ウサギにLPS100μg/kgを静注したところ、血中ヒスタミン濃度は264nMから30分後には18.2μMとなり、その後LPS投与前値より50倍以上高い濃度で少なくとも6時間維持された<sup>14)</sup>。

ヒスタミンを合成する酵素であるHDCは、細胞質内で74kDaの蛋白として合成されるが、小胞体膜上で53kDaの分泌型として切断され、細胞質内でのヒスタミン合成に関与する。ウサギに100μg/kg LPSを静注して敗血症にした6時間後の心房筋や腸間膜動脈では74kDaのHDCが約3倍に増加し、53kDaの分泌型HDCも上昇し、心房筋ヒスタミン濃度は通常の10倍以上、最大で50倍以上に上昇していた<sup>14-15)</sup>。こうしたHDCの過剰発現は、LPSをリガンドとするToll-like受容体4 (TLR4) を介してnuclear transcription factor-κB (NF-κB) が活性化されることにより転写段階で誘導されて起こるようである。われわれが、NF-κBデコイ核酸でNF-κB活性を封じた場合に、マウスにおいてLPSによるHDC過剰発現は劇的に抑えられた<sup>16)</sup>。さらに、LPSによりマウスの血中ヒスタミン濃度は75nMから516nMへと上昇するが、NF-κBデコイ核酸により、LPSによる上昇は147nMにとどまった<sup>16)</sup>。ただし、HDCの転写調節はmitogen-activated protein kinase (MAPK) pathwayも関係するようで、p44/p42MAPKのリン酸化酵素であるMEK-1をPD 98059で抑制するとHDCの転写亢進が抑えられ、p38 MAPKの抑制薬SB203580ではHDCの転写増加を部分的に抑制できるという。またHDC遺伝子のプロモーター領域にはCa<sup>2+</sup>反応領域、cyclic AMP反応領域、プロテインキナーゼC反応領域が存在しており、これらの刺激でも心房筋や血管内皮でHDCとの転写が亢進する可能性がある。

ウサギにLPSを静脈内投与して作成した敗血症モデルでは、心房筋においてH<sub>2</sub>受容体がup-regulationされ、さらに通常は殆んど発現していない心房筋においてH<sub>2</sub>受容体のsuperinductionがかかった<sup>14)</sup>(図3)。H<sub>2</sub>受容体同様に、H<sub>1</sub>受容体の心房および心室における発現は、LPS投与後数倍に増加した<sup>14)</sup>。すなわち、

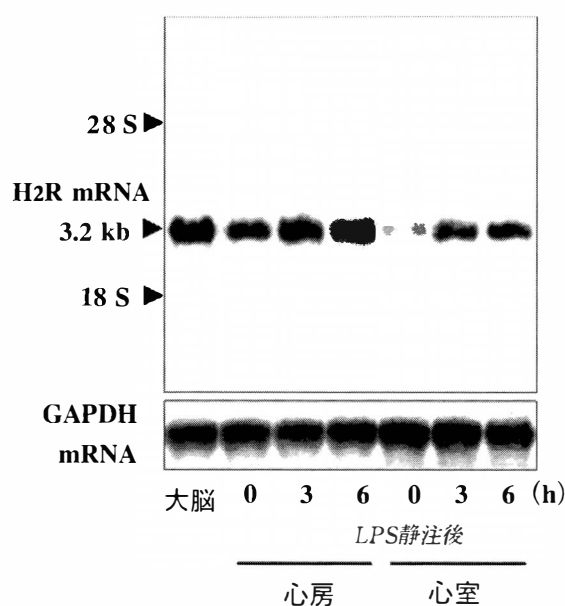


図3 ウサギ心筋組織におけるH<sub>2</sub>受容体mRNAのLPSによる発現増加を示すノーザンブロット (文献14より引用)

LPSによりヒスタミン受容体は誘発性に発現の増加がみられるようである。しかしながら、LPS投与あるいは回盲部結紮後穿孔による敗血症作成によって起こったH<sub>1</sub>受容体の発現増加は、NF-κBデコイ核酸投与で部分的にしか抑制されないことから<sup>16~17)</sup>、NF-κBの活性化が敗血症誘発性ヒスタミン受容体発現に一部関与しているものの、他の転写因子の関わりが強く示唆された。

これまで、H<sub>1</sub>およびH<sub>2</sub>受容体拮抗薬を単独あるいは併用して与えると、エンドトキシンによる心血管系における機能低下を軽減したり、生存率を改善したりするという報告がなされている。われわれが、ウサギにLPSを静脈内投与して作成した敗血症モデルで検討したところ、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬 (ranitidine, 40mg/kg i. v.) はLPS投与後しばらくして起こってくる持続的な頻脈を強く減弱し、一方、H<sub>1</sub>受容体拮抗薬 (diphenhydramine, 5mg/kg i. v.) はLPS投与後早期にみられる血圧低下を有意に短縮させたことから<sup>14)</sup>、ヒスタミンは敗血症に伴う循環動態を悪化させる可能性をもつメディエーターの一つに含まれるかも知れない。われわれは、さらに、H<sub>1</sub>受容体拮抗薬は敗血症誘発性の肺血管透過性に対し抑制的に作用することから<sup>15)</sup>、ヒスタミンは敗血症に伴う急性肺傷害における病因の重要なメディエーターの一つとも考えている。

おわりに

敗血症ではTLR4刺激によりNF-κBはじめいくつ

の誘発性転写因子活性が増加することにより、ヒスタミン合成酵素HDC、H<sub>1</sub>受容体、H<sub>2</sub>受容体が転写段階で増加して、ヒスタミンシグナルが増強する。ヒスタミンは通常心臓においては生理学的に重要な役割を果たしていないと考えられるが、明らかにヒスタミンシグナルが高まった敗血症病態においてはヒスタミンは循環動態において有意な役割を演じるようになるかも知れない。ヒスタミンの生合成亢進、そしてH<sub>1</sub>およびH<sub>2</sub>受容体過剰発現を考えれば、中枢性調節機構として役割を担っているH<sub>3</sub>受容体や免疫能を修飾すると思われるH<sub>4</sub>受容体も、敗血症病態においては過剰反応的な働きを示しているかも知れず、その病態生理学的意義については、今後の更なる研究が待たれる。

#### 文献

- 1) Matsuda N, Jesmin S, Takahashi Y, Hatta E, Kobayashi M, Matsuyama K, Kawakami N, Sakuma I, Gando S, Fukui H, Hattori Y, Levi R : Histamine H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> receptor gene and protein levels are differentially expressed in the hearts of rodents and humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **309** : 786-795, 2004.
- 2) Hattori Y : Cardiac histamine receptors : Their pharmacological consequences and signal transduction pathways. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* **21** : 123-131, 1999.
- 3) Hattori Y, Kanno M : Effect of Ni<sup>2+</sup> on the multiphasic positive inotropic responses to histamine mediated by H<sub>1</sub>-receptors in left atria of guinea pigs. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **329** : 188-194, 1985.
- 4) Hattori Y, Sakuma I, Kanno M : Differential effects of histamine mediated by histamine H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-receptors on contractility, spontaneous rate and cyclic nucleotides in the rabbit heart. *Eur. J. Pharmacol.* **155** : 221-230, 1988.
- 5) Hattori Y, Nakaya H, Endou M, Kanno M : Inotropic, electrophysiological and biochemical responses to histamine in rabbit papillary muscles : Evidence for coexistence of H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **253** : 250-256, 1990.
- 6) Hattori Y, Gando S, Nagashima M, Kanno M : Histamine receptors mediating a positive inotropic effect in guinea pig and rabbit ventricular myocardium : Distribution of the recep-

- tors and their possible intracellular coupling processes. *Jpn. J. Pharmacol.* **65** : 327-336, 1994.
- 7) Hattori Y, Endou M, Gando S, Kanno M : Identification and characterization of histamine H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-receptors in guinea-pig left atrial membranes by [<sup>3</sup>H]-mepyramine and [<sup>3</sup>H]-tiotidine binding. *Br. J. Pharmacol.* **103** : 1573-1579, 1991.
  - 8) Hattori Y, Gando S, Endou M, Kanno M : Characterization of histamine receptors modulating inotropic and biochemical activities in rabbit left atria. *Eur. J. Pharmacol.* **196** : 29-36, 1991.
  - 9) Hattori Y, Kimura S, Fujii S, Kanno M : Effects of mechanical performance and biochemical and electrical activity in the heart of monkeys (*Macaca fuscata*). *Eur. J. Pharmacol.* **91** : 11-19, 1983.
  - 10) Hattori Y, Endou M, Shiota M, Kanno M : Dissociation of phosphoinositide hydrolysis and positive inotropic effect of histamine mediated by H<sub>1</sub>-receptors in guinea-pig left atria. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **340** : 196-203, 1989.
  - 11) Hattori Y, Nakaya H, Tohse N, Kanno M : Effects of Ca<sup>2+</sup>channel antagonists on H<sub>1</sub>-receptor-mediated electromechanical response to histamine in guinea-pig left atria. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **337** : 323-330, 1988.
  - 12) Yoshimoto K, Hattori Y, Houzen H, Kanno M, Yasuda K : Histamine H<sub>1</sub>-receptor-mediated increase in the Ca<sup>2+</sup>transient without a change in the Ca<sup>2+</sup>current in electrically stimulated guinea-pig atrial myocytes. *Br. J. Pharmacol.* **124** : 1744-1750, 1998.
  - 13) Akaishi Y, Hattori Y, Yoshimoto K, Kitabatake A, Yasuda K, Kanno M : Involvement of tyrosine phosphorylation in the positive inotropic effect produced by H<sub>1</sub>-receptors with histamine in guinea-pig left atrium. *Br. J. Pharmacol.* **130** : 907-915, 2000.
  - 14) Matsuda N, Hattori Y, Sakuraya F, Kobayashi M, Zhang X-H, Kemmotsu O, Gando S : Hemodynamic significance of histamine synthesis and histamine H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-receptor gene expression during endotoxemia. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **366** : 513-521, 2002.
  - 15) Matsuda N, Hattori Y, Zhang X-H, Fukui H, Kemmotsu O, Gando S : Contractions to histamine in pulmonary and mesenteric arteries from endotoxemic rabbits : Modulation by vascular expressions of inducible nitric-oxide synthase and histamine H<sub>1</sub>-receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **307** :175-181, 2003.
  - 16) Matsuda N, Hattori Y, Takahashi Y, Nishihira J, Jesmin S, Kobayashi M, Gando S : Therapeutic effect of in vivo transfection factor decoy to NF- $\kappa$ B on septic lung in mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Moll. Physiol.* **287** : L1248-L1255, 2004.
  - 17) Matsuda N, Hattori Y, Jesmin S, Gando S : Nuclear factor- $\kappa$ B decoy oligodeoxynucleotides prevent acute lung injury in mice with cecal ligation and puncture-induced sepsis. *Mol. Pharmacol.* **67** : 1018-1025, 2005.

## 就任講演

# 在宅療養における看護の現状と課題

炭谷 靖子

富山医科薬科大学医学部 看護学科地域・老人看護学講座1

はじめに

私はこれまで、看護師、助産師、保健師、介護支援専門員として病院、看護学校、保健センター、訪問看護ステーションで勤務してまいりました。本日はそれらの場での体験を踏まえ、在宅療養における看護の現状と課題についてお話したいと考えています。

### I. 地域看護の特性

本題に入る前に、まず私が担当しております地域看護という領域の特性についてお話をさせていただきます(図1)。

「地域看護」という言葉を理解するとき「地域を看護する」ということと「地域で看護する」という言葉で考えると理解しやすくなると思います。まず、「地域を看護する」とした場合は「地域」を看護の「対象」とした表現になります。また「地域で看護する」とした場合は「地域」を看護の「場」と捉えた表現になります。つまり、現在、「地域看護」という言葉を用いるとき、この二つの意味を持っているという事になります。

「地域を看護する」ということは、つまり「公衆衛生看護」といわれてきたものに相当し、社会、コミュニティ、集団、家族といったまとまりを対象としてかわる視点を持つ特徴があります。

また「地域で看護する」ということは、「在宅看護」というものに相当し、小児、母性、成人、高齢者といったあらゆるライフステージにあり、またあらゆる健康レベルにある「個人」に視点を当てたものとなります。しかし、どちらから入ろうとも両方の視点を絡み合わせながら実践活動をするという総合的なものとして地域看護をとらえたいと考えています。そして本日は、在宅看護の代表的なものとして、訪問看護に焦点を当ててお話をさせていただきます。

### II. 訪問看護に求められること

1989年に厚生省健康政策局の「在宅医療環境整備に関する検討会の報告」には、「高度の医療であっても、医療のバックアップシステムを整備すれば、早期退院ができ、在宅ケアへの移行は可能になりつつある。医学的には入院する必要は減ってきているし、在宅医療が可能ならば患者のQOLも高まる。そのためには患者や家族への教育、病院や診療所の連携、ケースマネジメント、ケアコーディネーターの活躍などが必要である。この場合、訪問看護によるサポートの重要性や行政としての役割は欠かせないものである。」といったことが述べられています。つまり訪問看護に求められていることとして、①高度な医療に対応できる、②患者のQOLを高めることができる、③患者や家族へ必要な教育ができる、④病院や診療所と効果的な連携をとることができる、⑤効果的なケースマネジメントができる、などをあげることができます。

また、求められている活動として、①予防的活動(疾病予防や早期発見のための活動)、②疾病時の看護活動(医療処置、病状悪化を防ぐための生活調整や教育活動)、③リハビリテーション(日常生活の中でのリハビリテーション指導)、④障害者への介護、⑤ターミナルケア(やすらかな死への援助)、などをあげることができます。



図1 地域看護の特徴

### Ⅲ. 訪問看護の歴史

この訪問看護活動の歴史は古くからありますが、制度としてわが国で位置づけられたのは平成に入ってからという比較的新しいものです。

平成3年に老人保健法により老人訪問看護制度が創設され、平成4年から訪問看護ステーションの開設が始まりました。そして、平成6年に健康保険法に基づく訪問看護制度が創設され、それまで高齢者のみを対象としていた訪問看護制度が、全ての年代の人を対象とするようになりました。また、平成12年の介護保険法施行に伴い介護保険の指定サービス事業としてサービスの提供を開始しています。

この間に教育では、平成9年に看護教育カリキュラムに在宅看護論が組み込まれ、今年度（平成17年）認定看護師（訪問看護）の養成が開始されました。そして先日、これまで地域看護の一部とされてきた専門看護師においても在宅看護が独立した領域として領域認定されました。つまり、在宅看護は、やっと一つの専門領域として歩き出したばかりであり、これからの発展を期待されている領域であるともいえます。

### Ⅳ. 訪問看護師としての願い

「金婚式、生前葬も終えた今、寝たきりでもいい、生きていてくれ」というこれは、私が訪問看護師として担当していた方のご主人が詠まれたものです。75歳のねたきりの妻を介護する80歳の夫の強い思いが表現されています。看護師として私は、この気持ちを何とか支えて生きていたいと思いました。この方は、心房細動があり、脳梗塞による、両側麻痺、胃瘻造設、膀胱留置カテーテルを挿入した状態で、コミュニケーションは瞬きで行なっていました。ご主人は、家で過ごさせたいという思いで、1ヶ月後に入院を予約して退院を決めたそうです。つまり、とにかく1ヶ月だけでも家で過ごさせたいというお考えでした。しかし、それから、4年間ご自宅にいらっしゃいました。しかし、在宅でという思いはあっても継続できないことは多くあります。私は、これらの体験を通して、在宅療養を継続するための課題として、「不安」と「拘束感」を挙げたいと思います。これは、サービス提供者を含めて全ての介護者におけるものです。訪問看護師として療養者、介護者、主治医、ケアマネジャー、サービス提供者全ての人に安心感を提供したいと思います。看護師が観ていてくれるから、きてくれるから、教えてくれるから、相談できるから、知らせてくれるから、…だから安心……という言葉につなげたいと願っています。

そして看護師として安心をお届けするために、身体評価ができる（観察技術）、生理機能を整えることができる（食事、排泄、清潔、睡眠）ことが必要です。また、予防的かかわり、教育的かかわり、共に考え共に悩む、いざという時の備えができることが必要です。これらのことによって、安心がもたらされてはじめて、「一人じゃない、なんとかやっていけそう」という感覚を持つことができ、「だから家にいることができる」のではないのでしょうか。

### Ⅴ. 訪問看護利用料に対する利用者の感じ方と関連要因（利用目的・効果・満足からの検討）

これは、訪問看護の利用料に対する感じ方（1割の負担額を高いと感じるか否か）を一つの評価と考え、「訪問看護利用料についての感じ方とその関連要因を明らかにする。訪問看護サービスのあり方に対する課題を見いだす。」ことを目的に調査したものです。

対象は、A訪問看護ステーションにおいて平成14年8月中に訪問した利用者98人です。有効回答60人（61.2%）。回答者は54人（91.5%）が介護者でした。

訪問看護による安心感の提供については、「訪問看護師は、安心感を与えてくれると思いますか」の問いに、1. 思わない、2. あまり思わない、3. 少し思う、4. とても思う、の4段階で回答を得ました。

また、訪問看護サービスに対する満足感は、①訪問看護師は、療養に必要な制度やサービス等の情報を教えてくれたと思いますか。（情報の提供）、②訪問看護師は、困っている問題にすぐ対応してくれたと思いますか。（問題への対処）、③訪問看護師は、丁寧に礼儀正しく接していたと思います。（礼儀正しい態度）、④訪問看護師の行う技術は正確だと思いますか。（技術の正確さ）、⑤訪問看護師は、主治医とよく連絡をとってくれていると思いますか。（主治医との連絡）について1. 思わない、2. あまり思わない、3. 少し思う、4. とても思う、の4段階で回答を得ました。安心感、満足感共に高い評価を得ていますので、1～3と4の2群に分けて解析に用いました。

訪問看護の効果については、①体の状態の変化、②QOLの変化、③精神的変化、④在宅療養継続、⑤介護負担感、に対する効果の有無について解答を得ました。

なお、利用目的は、1. 体や病気の状態を観てほしい。（病状の観察）、2. 体をきれいにしてほしい。（入浴介助、清拭、洗髪等）、3. リハビリテーションをしてほしい。4. 医療処置をしてほしい。（床ずれ、管の処置）、5. 介護方法の指導をしてほしい。



6. 悩みを相談したい。7. 介護負担を軽くしたい。について4段階で回答を得ました。回答者の40%の人が利用料を高いと感じていました。

これらについて利用料を高いと感じている群と感じていない群に分けて比較した結果は、主治医との連絡に関する満足度の低い群に利用料を高いと感じる人が多い ( $p<0.05$ )。体や病気の状態を観てほしいと

思っていない群に利用料を高いと感じる人が多い ( $p<0.05$ )。というものでした。つまり、病状の観察や主治医との連絡について訪問看護に対する期待が大きいと考えられます (表1)。

## VI. 訪問看護による安心感の提供とサービス内容に対する満足感との関連

この調査は、前に述べた調査と同様の調査を富山県内の対象に広げ、安心感の提供に対する感じ方とサービス提供に対する満足度との関連をロジスティック回帰分析により他の要因を調整してみたものです。その結果、全体での解析では、安心感の提供との関連で有意なオッズ比が得られたのは情報の提供 (2.09)、礼儀正しい態度 (2.89)、技術の正確さ (4.73)、主治医との連絡 (4.70) でした。

さらに、要介護度により3群に分けて同様に解析した結果、それぞれの群で最も大きなオッズ比の得られた項目は、要支援～要介護2では、主治医との連絡 (14.20)、要介護3～4では、技術の正確さ (9.07)、要介護5では (4.31) でした (表2)。

つまり、安心感の提供には、情報の提供、礼儀正しい態度、技術の正確さ、主治医との連絡は重要であり、利用者の状況 (要介護度) 別に特徴があると考えられました。

また、医師との連絡は全ての状況で重要な要素であるといえます。しかし、平成16年度に行なった富山県の介護支援専門員に対する医師との連携困難感の調査結果では、診療所の医師に対しては約50%、病院の医師に対しては約80%の介護支援専門員が困難感を感じています。よって、医師との連絡に対する訪問看護師への期待は大きいと考えられます (表3)。

表1 訪問看護利用料を高いと感じることに関する関連要因 (多重ロジスティックモデルによる) n=60

項目	odds比	(95%信頼区間)
(体の状態の変化)	1.62	(0.09~31.07)
(QOLの変化)	1.98	(0.14~27.97)
(精神的変化)	5.96	(0.54~65.62)
(在宅療養の継続)	0.38	(0.08~1.85)
(介護負担感の軽減)	0.73	(0.21~2.61)
(情報の提供)	0.17	(0.02~1.63)
(問題への対応)	5.06	(0.53~48.22)
(対応の態度)	0.32	(0.01~7.37)
(技術の正確さ)	3.28	(0.37~29.03)
(主治医との連絡)	0.08	(0.01~0.75)
(安心感)	0.91	(0.08~10.77)
体や病気の状態を観てほしい		
無/有	7.74	(1.12~53.29)
体をきれいにしてほしい		
無/有	0.19	(0.03~1.44)
リハビリテーションをしてほしい		
無/有	0.20	(0.01~3.05)
医療処置をしてほしい		
無/有	0.63	(0.02~4.32)
介護の方法を指導してほしい		
無/有	10.22	(0.78~134.93)
悩みを相談したい		
無/有	0.50	(0.05~5.44)

表2 訪問看護サービスによる安心感の提供と提供サービスに対する満足感の関連 (ロジスティック回帰分析結果 odds比)

		全体a n=437	要支援～要介護2 b n=122	要介護3～4 b n=147	要介護5 b n=168
情報提供に対する満足感	高い / 低い	2.09*	3.70	1.67	1.69
問題の対処に対する満足感	高い / 低い	1.47	1.27	1.42	1.59
礼儀正しい態度に対する満足感	高い / 低い	2.89**	3.15	1.57	4.91*
技術の正確さに対する満足感	高い / 低い	4.73***	4.76*	9.07***	2.64
主治医との連絡に対する満足感	高い / 低い	4.70***	14.20***	4.62**	3.71*

\*:  $p<0.05$  \*\*:  $p<0.01$  \*\*\*:  $p<0.001$

a: 利用目的7項目 (病状の観察, 身体の高潔保持, 医療処置, 介護方法の指導, 悩みの相談, 介護負担の軽減) と要介護度 (3区分: 要支援～要介護2, 要介護3～4, 要介護5) および上記5項目を一括投入して分析した。

b: 利用目的7項目 (病状の観察, 身体の高潔保持, 医療処置, 介護方法の指導, 悩みの相談, 介護負担の軽減) と上記5項目を一括投入して分析した。

表3 連携困難感 n = 442

	診療所の医師	総合病院の医師
とても困難	61人 (13.8%)	197人 (44.6%)
少し困難	155 (35.1)	133 (30.1)
どちらともいえない	126 (28.5)	71 (16.1)
あまり困難を感じない	91 (20.6)	33 (7.5)
まったく困難を感じない	9 (2.0)	8 (1.8)

Wilcoxonの符号付順位和検定において両群に有意差が見られた $p < 0.001$

## Ⅶ. 富山県の訪問看護ステーションの状況

在宅療養における訪問看護師への期待が大きい現在、富山県における訪問看護ステーションの状況は困った状況にあります。現在富山県の訪問看護ステーションの数は全国で最下位です。これは人口10万対で見ても最下位でした。また、在院日数の長さは近隣の県と比較すると長いといえます。そして、在宅死の割合も低い状況にあります。つまり、富山県は、決して在宅療養の条件が整っているとはいえない状況にある

といえます。

現在、在宅部門でも深刻な看護師不足があります。まずは、人材の育成が最も大きな課題なのではないかと思えます。

おわりに

「在宅療養をプロの目と手で支えます」「医療と福祉をつなぐ訪問看護ステーション」。これは、私が高岡市医師会の訪問看護ステーションで勤務していたときに作成したパンフレットに書き込んだキャッチフレーズです。この思いを実現するために、将来プロとしての観察力を持ち、看護の技能を発揮して、在宅療養を支える人材を育成していくことが、教授就任に当たっての私に与えられた使命ではないかと感じています。在宅療養推進に向けて、この杉谷の地で微力ではありますが努力していきたいと思えます。どうぞよろしく願いいたします。

---

## REVIEW

---

# Clinical diagnosis and treatment for oral cancer

Shigehito WADA, Isao FURUTA

*Department of Dentistry and Oral Surgery, Faculty of Medicine,  
Toyama Medical and Pharmaceutical University.*

**Key words** : oral cancer, oral surgery, malignant tumor

## 1 : Introduction

Oral cancer constitutes of 3 to 5% of all cancer and accounts for approximately 80000 deaths each year in the whole world. The early detection of oral cancer is possible and significantly reduces the mortality. The advantage of early detection is shown by 70% survival rate of patient who don't have nodal involvement. This is in marked contrast to the 30 percent 5 years survival rate of patients who have cervical lymph nodal metastasis. Hence, it is apparent that the familiarity with oral cancer is particularly important for dentists and oral surgeons to detect the oral cancer in its early stages.

## 2 : Symptoms of oral cancer

Most cancers of oral cavity are squamous cell carcinoma (S. C. C.), which constitutes approximately 90% of all oral cancer. These cancers are found in the upper or lower gingiva, the lateral margin of the tongue, the buccal mucosa, the floor of the mouth, the lower lip, and the retromolar trigone. These cancers may be quite harmless in appearance if detected in the early stage. The appearance of an early S. C. C. may be like as a desquamated lesion which is often concerned with a benign keratosis. Generally, common symptoms of the oral S. C. C. are the mass without pain, the haphalgesia for food, drink or dental prosthesis, the bleeding, and the ulcer formation. According to its advancement, the oral carcinoma will appear as a large ulcer with friable tissue that bleeds easily. If the carcinoma closes to the bone tissue, bone resorption may be

found by radiographic examination. These lesion must be distinguished from the trauma such as that caused by a non-fitting denture, a mistake of biting, or a laceration by sharp objects. The most important clinical point in cancer screening is the course that a traumatic ulcer is expected to heal within a week after the causative stimulus has been removed. If the denture is suspected of causing the stimulation to mucosa, it can be either repaired or not worn. The patient should be examined within a week to decide whether the suspected lesion has cured. If the anticipated healing has not occurred, a biopsy should be done to meke a definitive diagnosis. Oral S. C. C. appears as a papillomatous lesion, as a granulomatous lesion, as an ulcer, or as a deeply invasive lesion. The latter type of lesion is rare, and has a high malignant potential and a poor prognosis. Usually, the ulcerative type grows more rapidly and forms a raised induration at the margin of the lesion.

The TNM staging system is applied to an oral cancer as well as other cancers in whole body. Cervical metastasis should be suspected in all stages of oral cancer, because the incidence of cervical lymph node metastasis is 10 to 20% in the early cancer of T1. Moreover, incidences of lymph node involvement for T2 and for T3 and T4 are 25 to 30% and 50 to 70% respectively. Cervical metastasis is generally thought to be a reliable prognostic factor for an oral cancer. The submandibular, submental, and jugular nodes are a common site of primary metastasis.

### 3 : Oral cancer in various areas of the mouth

#### a. Carcinoma of the tongue (Fig. 1-A.)

The tongue is a common site of oral S. C. C. . This cancer usually arises as a swelled mass or as a small ulcer and gradually invades a deep region, resulting in the tongue losing its normal mobility. The patient notices the difficulty for speaking or swallowing according to the tumor development.

#### b. Carcinoma of the gingiva (Fig. 1-B.)

The gingival cancer tends to involve jaw bone at a relatively early stage. This type of cancer may be painful and often caused bleeding during tooth-brushing. If the tumor localized around the existing tooth, the mobility or lose of tooth is sometimes observed according to the tumor advancement. Lesions localized in the upper gingiva may involve submandibular and upper jugular lymph nodes, and the lower gingiva carcinoma may involve submental, submandibular, and upper or middle jugular lymph nodes.

#### c. Carcinoma of the floor of mouth (Fig. 1-C.)

The floor of mouth is a small area beneath and anterior to the tongue. This area may often be the common site of the oral cancer. the early cancer lesion of this area may be symptomless and is detected as an small erosive, papillary, or ulcerative lesion. But cancers at this site tend to invade the adjacent structures widely, and many patients finally have a medical examination when the cancer became advanced stage. Therefore the prognosis is poor comparing with the cancer of other site, and the incidence of cervical metastasis, to submental, submandibular, and jugular lymph nodes, is very high. It is thought that approximately 65% of patient suffered cervical metastasis when first examined.

#### d. Carcinoma of the buccal mucosa (Fig. 1-D.)

The mucosa is the most common site for oral cancer in the Indian subcontinent, this cause is thought to be the widespread habit of betel- and tabaco-chewing. It is easy for the buccal mucosa to often suffer the injury from tooth or denture. Leukoplakic lesions located in this area are often transformed into the carcinoma. The early lesion is

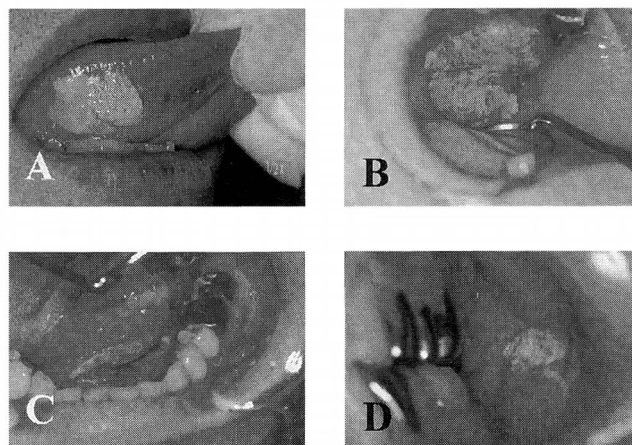


Fig. 1. Various type of oral cancer.

- A : Squamous cell carcinoma arising on the side of tongue which show markedly exophytic growth.
- B : Squamous cell carcinoma of the upper gingiva, extending to the upper buccal sulcus and hard palate.
- C : Squamous cell carcinoma of the anterior floor of mouth, showing spreads into deep area.
- D : Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. In this case there is obvious associated involvement of the buccal mucosa with leukoplakia.

painless and may form a white or speckle patch or an indurated mass or ulcer. According to the its enlargement, the tumor tends to make ulcer formation. Submandibular lymph nodes are involved if the lesion metastasizes.

### 4 : treatment

Surgical excision is the most effective to treatment for oral cancer excluding a small tumor that has the high radiosensitivity (Fig. 2-A, B). The disappearance of the tumor can be expected by the irradiation more than 40 Gy in the tumor size of T1 or T2. In a advanced tumor, it is not few to use the radiation and chemotherapy together with the surgical operation to reduce the maxillofacial dysfunction of mastication, articulation, and deglutition. When the jawbone suffered wide defect by the tumor excision, it is necessary to reconstruct the jawbone with titanium tray and iliac bone (Fig. 3-A, B, C, D). Moreover, neck dissection is indispensable together with primary tumor resection if there is a cervical lymph node metastasis. As the wide range of excision, primary wound closure becomes difficult, and reconstruction of oral cavity using various local flap, pedicled cutaneous flap, or free flap is needed for avoiding infection and retaining the oral function (Fig. 4-A, B). Tongue flap, palatal flap and buccal

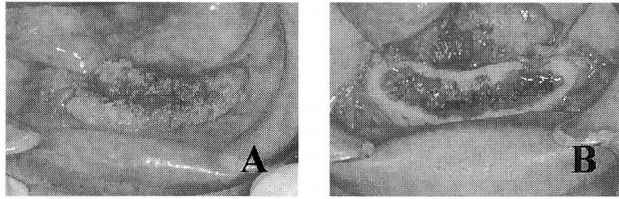


Fig. 2. Typical mandibular marginal resection.

- A : Carcinoma of anterior lower gingiva, showing the invasion into mandibular bone.
- B : The upper half of the mandible was excised together with surrounding intact tissue.

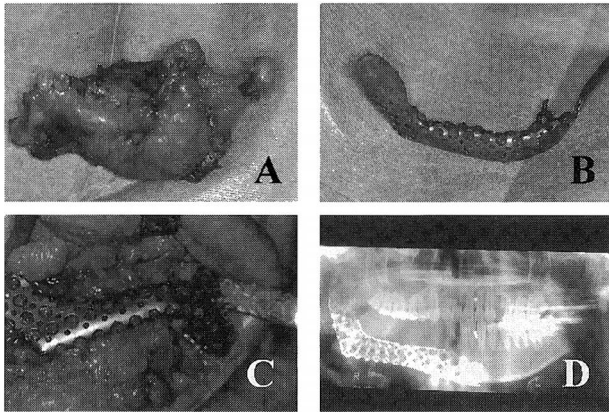


Fig. 3. Reconstruction of mandibular bone.

- A : Resected osteosarcoma in right side of the mandible.
- B : Titanium mandibular tray mounting the iliac bone.
- C : Adaptation of these segment for surgical defect.
- D : Postoperative image showing ideal arch formation of mandible.

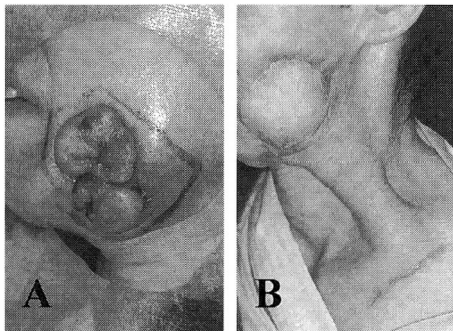


Fig. 4. Reconstruction using pedicled cutaneous flap.

- A : Incision line for recurrent carcinoma of the buccal mucosa extending cheek skin.
- B : Defect of the cheek skin and mucosa were reconstructed with pedicled latissimus dorsi muscle flap.

flap are used for local flap, and deltopectoral flap, pectoralis major myocutaneous flap, and sternocleidomastoid myocutaneous flap are used for pedicled cutaneous flap. Moreover forearm flap, rectus abdominis muscle flap, and latissimus dorsi muscle flap are used for free flap using microsurgical techniques.

The chemotherapy has been used in oral cancer

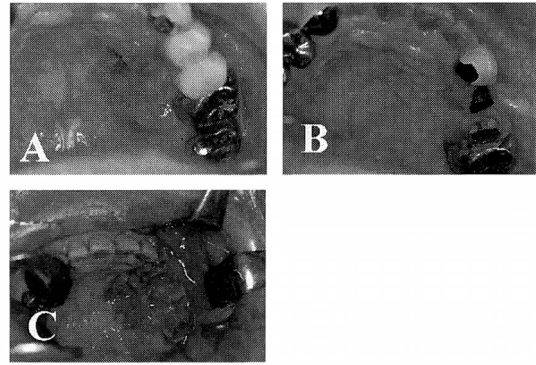


Fig. 5. Surgery after the neoadjuvant chemotherapy for maxillary carcinoma.

- A : Nodular carcinoma in the hard palate causing teeth deflexion.
- B : Local finding after chemotherapy (Nedaplatin-260mg, Docetaxel-220mg), showing a complete response.
- C : Wide resection was performed according to the localization of the carcinoma before chemotherapy. But cancer cells were pathologically detected in the surgical specimen.

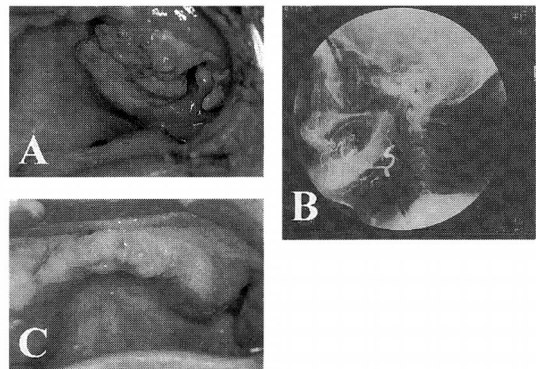


Fig. 6. Combination therapy by irradiation and chemotherapy.

- A : Advanced maxillary carcinoma with deep ulcer formation.
- B : External irradiation (total 66Gy) was performed at the same time as administration of anticancer drug (Carboplatin-720mg, Peplomycin-60mg).The catheterization via superficial temporal artery was done in order to selectively administer into the left maxillary artery.
- C : Local finding after this combination therapy showing a complete response. In this cases, patient refused a following operation regrettably, and careful follow-up has been done in our department.

for palliation and in a curative role. But certain tumors have been found to respond well to chemotherapy and in the management of these it is an accepted part of total treatment. It is generally recognized that any effect which may have on these tumors is strictly temporary. It has also not been shown conclusively that the adding of chemotherapy to an existing regime has reduced the extent of surgery required and the incidence of local recurrence or distant metastasis, and has altered prognosis as a result. In our department, anti-cancer drug is

often used together with the operation (Fig. 5-A, B, C). Though the tumor mass often disappears in the naked eye only by pre-operative chemotherapy, a radical operation is indispensable even to such situation because the case who remains the tumor tissue histologically is not a little (Fig. 6-A, B, C).

### **5 : Summary**

A lot of oral cancer is clinically generated in association with premalignant lesion, such as leukoplakia, erythroplakia, or refractory ulcer. If the oral symptom of pain, bleeding, or swelling does not improve by drug and removal of local stimulus within two weeks, we should doubt the existence of the malignant tumor and perform the biopsy from lesion. In oral and maxillofacial area where the cancer can be directly observed and palpated, it is possible enough to detect the malignancy at the early stage, and to diagnose for stating of radical treatment.

### **6 : References**

- Pedersen G. W. : Oral Surgery : 147-190. W. B. Saunders, Philadelphia, 1988.
- Tucker M. R. : Management of oral pathologic lesions. In : Oral and Maxillofacial Surgery (Peterson L. J. ed.) : 511-558. Mosby, St. Louis, 1998.
- Silver C. E., Bubin J. S. : Atlas of head and neck surgery : 154-168. Churchill Livingstone, Philadelphia, 1989.
- Shklar G. : Oral cancer : 150-178. W. B. Saunders, Philadelphia, 1984.



総説

口腔癌患者の緩和医療

和田 重人<sup>1</sup>・古田 勲<sup>1</sup>・高桜 武史<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 富山医科薬科大学医学部歯科口腔外科学講座

<sup>2</sup> 黒部市民病院歯科口腔外科

Palliative therapy for oral cancer patient

Shigehito WADA<sup>1</sup>, Isao FURUTA<sup>1</sup>, Takeshi TAKAZAKURA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Dentistry and Oral Surgery, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University.

<sup>2</sup> Department of Dentistry and Oral Surgery, Kurobe city hospital.

Key words : Palliative therapy, Oral cancer patient

はじめに

癌治療は日々進歩する医学の知識と技術のもとで高い治療水準に達し、全身各所の癌に明らかな延命がもたらされるようになった。癌治療が患者に与える苦痛は、外科治療による術後の機能障害、放射線・抗癌剤治療による重篤な副作用等があり、これらは癌治療を遂行するうえで患者のQOLにとって大きな問題となる。また癌の根治療法から逸脱した死に面して行く末期癌患者にも延命がもたらされるようになり、それに伴い肉体的、精神的な苦悩や苦痛を抱えた多くの癌患者に対応した適切な緩和医療が社会的に求められるようになってきている。今回、著者らは末期口腔癌患者に対する緩和医療について当科の現状を示しながら、QOL向上のために必須となる管理や問題点を述べる。なお当科の緩和医療は、平成9年5月6日に富山医科薬科大学倫理委員会で承認された終末期医療の基本方針に準拠し行われている。

口腔癌と緩和医療

末期口腔癌患者においては、全身的に呼吸管理、摂食管理、疼痛管理、告知に伴う精神上の管理、局所的に腫瘍の止血管理、感染防止管理等が問題となり、終末期を通して個々の患者に生じた苦痛を速やかに緩和することが管理上の要点となる。通常、肺等への遠隔転移症例を除く末期口腔癌患者では、口腔、顔面、頸

部における腫瘍の増大とともに、気道閉塞、摂食障害、疼痛、出血、顔貌の変形等の症状が必発し、これらの症状は患者にとって肉体的、精神的、社会的に大きな苦痛となる。末期口腔癌における大きな問題点は、ほとんどの患者が日々増大する腫瘍を自覚できることである。このことは患者への病状の「ごまかし」が効かないことを意味しており、終末期管理上の困難を増す要因となっている。すなわちこのことにより長期間治療を行ってきた医療機関での追加治療を期待し

表1 当科における末期口腔癌管理症例

末期口腔癌患者 34例 (1996年4月から2004年12月までの8年9ヶ月間)			
年齢 19~90歳 (平均68.7歳)			
男性	21例	女性	13例 (男女比1:0.6)
<u>原発部位</u>			
下顎歯肉	13例	上顎洞	1例
舌	6例	下口唇	1例
上顎歯肉	6例	頬粘膜	1例
口底	3例	下顎骨	1例
中咽頭	2例		
<u>組織型</u>		<u>制御不能部位</u>	
扁平上皮癌	31例	頸部	13例
骨肉種	1例	口腔から頸部	16例
悪性黒色腫	1例	口腔	3例
類上皮肉腫	1例	肺	2例

ている末期口腔癌患者を、よりよい緩和治療のためにホスピスや関連病院へ安易に転院させることができないという現状が起きている。1996年4月から2004年12月までの8年9ヶ月間に当科において末期口腔癌管理を行った症例は34例である（19～90歳，平均68.7歳；表1）。この34例は、ほぼ全終末期過程を当科において管理した症例である。なお、肺や肝臓へ転移し遠隔転移部位での終末期管理が主たる管理となったため、他科や他院に管理を依頼した症例は含まれていない。原疾患が制御不能となった部位は、頸部13例，口腔から頸部16例，口腔3例，肺2例であり，多くの症例が高齢のために積極的な初期治療や再発時の後続治療が不可能となった症例であった。

### 呼吸管理

末期口腔癌患者における呼吸管理において，最も注意しなければいけないことは誤嚥である。口腔癌患者では，腫瘍の再発や手術自体に起因する口腔の正常形態が損なわれ嚥下機能の低下をきたしていることが多く，入院管理において誤嚥の有無を問診や診察から確実に判定することが大切である。しかし，誤嚥の存在する状況下でも，高齢患者の食に対する欲求は強く，頻繁にむせたり肺炎症状がない限り経口からの食物摂取が継続されることが多い。誤嚥性肺炎が疑われる場合は，肺炎の治療を開始すると同時に，速やかに経口摂取を中止し経鼻栄養チューブや中心静脈カテーテルからの栄養摂取を開始しなければいけない。誤嚥性肺炎は管理を誤ると致命的な病態へと移行することから，患者の食に対する要求と誤嚥の程度との兼ね合いから適切な時期に栄養摂取の経路を変更することが大切である。また重篤かつ頻繁な誤嚥に対しては次に述べる気管切開術が適応される。

口腔癌患者において気道閉塞は，増大した腫瘍組織，壊死組織，血餅により起こる。また口腔の正常形態が損なわれることにより嚥下機能の低下・消失や気道異物の排出障害が起こり，口腔や咽頭に停留した喀痰，唾液，膿汁，鼻汁等による気道の閉塞が容易に出現する。一般的に気管切開の適応時期は，患者の呼吸困難の程度，不穏の程度，チアノーゼ，胸郭の動き，呼吸数，脈拍，血圧，喘鳴などの臨床症状や，胸部X線写真，動脈血ガス分析などの検査結果をもとに決定される。さらに当科では，これらの一般的な因子に加えて，口腔癌に特有な因子および患者と家族の理解・同意を十分に考慮したうえで，個々の症例に対する気管切開の適正時期を決定している（図1）。腫瘍進展が顔面・頸部の広範囲に及ぶ症例では，気管切開を行

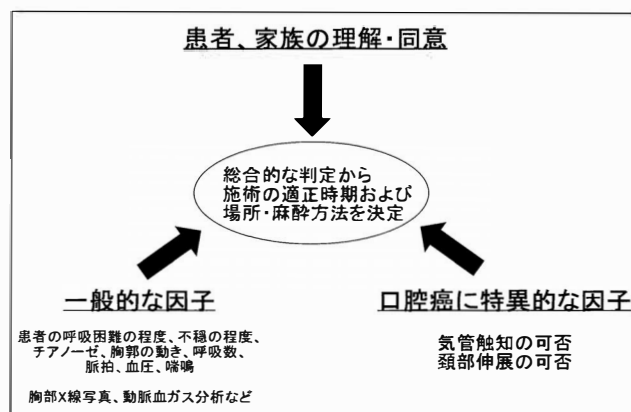


図1 末期口腔癌の気管切開の時期

表2 気管管理

気管切開	あり 28例	なし 6例
<b>適応理由</b>		
喀痰排出困難	13例	
上軌道閉塞	13例	
出血	2例	
<b>場所</b>		
病室／処置室	14例 (局麻 13例) (局麻と鎮静の併用 1例)	
中央手術室	14例 (局麻 6例) (全麻 7例) (局麻から全麻移行 1例)	

うに適した仰臥位と頸部伸展位が得られず，術中に気管の位置を把握することが困難となることがある。このような状況下で行う気管切開は，大血管損傷などの重篤な合併症の危険性が極めて高いことが知られている。この様な状況を回避するため，われわれは安全に気管切開を行うための必要な局所状態として，気管の触知が可能であること，頸部の伸展が可能であることが最も重要と考えている。当科における気管切開は，末期癌患者34例中28例に対して行われており（表2），大出血等の重篤なアクシデントは認めなかったものの，術中のインシデントとして術中の頸部伸展位に起因した急速な浮腫に伴う気道閉塞および過剰な鎮静による呼吸停止を各1例認めた。これらは幸いにして適切な処置，迅速な気管切開により大事には至らなかった。

### 栄養管理

高齢者の多い口腔癌の末期においては，口から食べることは日常生活のこの上ない喜びであり，行動力の維持に極めて重要な要因である。われわれの経験上，

経口摂取が不可能となった時点を境とし、患者の行動範囲が狭くなり、ベット上で寝たきりの生活となる傾向が強くなるようである。QOLを維持するために先に述べた誤嚥の有無を慎重に確認しながら、可能な限り経口摂取を行わせることが重要である。当科における入院時の栄養管理は、34例中17例が経口摂取、10例が経口と経鼻チューブからの摂取併用、7例が経鼻チューブからの摂取により開始されていた。終末期の過程において34例中30例で経口摂取が不可能となり、21例において中心静脈への高カロリー輸液管理が行われていた。近年栄養管理上、末期癌患者の在宅静脈栄養法や嚥下・咀嚼機能障害に対する経皮的内視鏡的胃瘻増設術の有用性がQOLの維持の観点から注目されている。末期口腔癌患者においては経口摂取の問題に腫瘍の顔面や頸部の進展が相俟って在宅療法や長期外泊の機会が著しく少なくなるが、今後はこれらを積極的に取り入れQOLの維持、向上を図る余地があるものと考えられる。

### 疼痛管理

緩和医療における初期の疼痛管理は、経鼻栄養チューブ、経口あるいは経肛からの消炎鎮痛剤の投与が主体でとなる。その後、個々の症例の痛みの程度により麻薬の投与が開始される。当科における末期癌の管理期間の主たる除痛方法は、薬剤の投与を必要としなかった症例が4例、消炎鎮痛剤のみの投与が2例、麻薬の投与が28例であった。疼痛の最も著しい時期における麻薬の投与方法は、経鼻が12例と最も多く、次いで経肛が6例、持続静注が5例、経口が2例、経口と経皮の併用が2例、経皮が1例であった（表3）。

表3 疼痛管理（主たる除痛）

薬剤なし	4例
消炎鎮痛剤	2例（ジクロフェナックナトリウム <sup>#1</sup> 75mg/day）
麻酔	28例
経鼻	12例（塩酸モルヒネ 30～1800mg/day）
経肛	6例（塩酸モルヒネ <sup>#2</sup> 60～180mg/day：4例） （塩酸モルヒネ <sup>#3</sup> 30～60mg/day：2例）
持続静注	5例（塩酸モルヒネ 30～90mg/day）
経口	2例（塩酸オキシコドン <sup>#4</sup> 40～80mg/day）
経口＋経皮	2例（塩酸オキシコドン 40mg/day, フェンタニル <sup>#5</sup> 2.5mg/3 days） （塩酸モルヒネ 20mg/day, フェンタニル 2.5mg/3 days）
経皮	1例（フェンタニル 15mg/3 days）
<sup>#1</sup> ：ボルタレン <sup>#2</sup> ：MSコンチン（当院において坐剤に調剤し投与） <sup>#3</sup> ：アンバック <sup>#4</sup> ：オキシコンチン <sup>#5</sup> ：フェンタニルパッチ	

経鼻チューブからの投与症例では、塩酸モルヒネ1000mg/日をこえる大量投与症例が認められ、このような症例においては速やかな持続静注等への変更を考慮すべきである。また近年、フェンタニル経皮的吸収製剤が開発され臨床使用が可能になり、末期口腔癌患者における有効性が報告されている。当科でも最近、フェンタニル経皮的吸収製剤を少量の経口薬剤に併用したり単独投与することにより、十分な除痛が得られた症例を経験している。経口投与が不可能となることが多い末期口腔癌患者にとって、本剤は肉体的、精神的負担の軽減し、在宅療法の適応症拡大の一助となる可能性が期待される。

### 止血管理

口腔の末期においては、腫瘍栄養血管の破綻により持続性の出血をしばしば認めることがある。顔面や口腔の比較的浅い部位では、酸化セルロース製剤（商品名：サージセル）やコラーゲン製剤（商品名：アビテン）等の局所止血剤を出血点に置き、その上からガーゼにより圧迫することにより容易に止血することが可能である。また腫瘍表面の広範囲からの出血に対しては、トロンビン含有テトラサイクリンオリブワセリン軟膏（院内製剤）あるいはこれを擦り込んだガーゼを腫瘍の表面に宛がうことにより止血を行う。一方舌根部や咽頭部等の深部においては、止血のためのカーゼによる圧迫操作が上気道の閉塞となり止血が極めて困難となり、気管切開が施されていない症例において致命的な状況となることがある。また顎顔面領域には総頸動脈、内頸動脈、外頸動脈および外頸動脈の分枝が複雑に走行しており、腫瘍がこれらに浸潤し動脈の破綻を来した場合は止血剤と圧迫による止血は不可能となる。このような場合は、腫瘍存在部位より中枢側での動脈結紮が必要となり、顎顔面領域では顎下部に切開を行い、外頸動脈やその分枝である顔面動脈等の結紮が必要となる。

### 余命告知

余命の告知に関しては多くの議論がなされ、その賛否には宗教上あるいは哲学上の問題点が未解決のまま取り残されているのが現状である。臨床の場では、余命を告知することにより、患者自身の精神的ダメージや告知後の行動の予測が困難であること、患者の親族および医療従事者は患者への支援により多くの時間が必要となること等の問題から、告知の選択は個々の症例に応じて慎重に決定されている。末期の口腔癌の特徴として、遠隔転移症例を除くほとんどの症例におい

表4 余命告知

余命告知	なし	32例	
	あり	2例	(告知率 5.9%)
両親を交えた面談	1例	⇒	追加治療を期待し転院
実兄より間接的	1例	⇒	実家近くでの療養を希望し転院

て腫瘍増大に伴う顔貌の変形、上気道の閉塞、嚥下障害、構音障害が必発することがあげられる。それゆえ、患者は病気の根治性が期待できないことを、病状が進行するにつれて自然に悟ることが多いようである。さらに、口腔癌の発症は高齢者に多いという特徴が相俟って、当科ではあえて担当医からの積極的な余命の告知は行われておらず、結果として34例中2例(5.9%)に行われているに過ぎなかった。この2例の告知は1例が両親を交えた面談において直接行われ、残り1例は実兄より間接的に行われていた。告知後、1例は追加治療を期待し他院へ転院となったが、同院において病状を理解したのち当科に再入院となった。また他の1例は実家の近くでの療養を希望し転院となった(表4)。近年、末期癌患者における心理的反応や精神症状への対応が重要視されており、リエゾン回診等の積極的な精神科的アプローチが行われている。また末期の癌患者では精神疾患の有病率が40%以上と高率に認められるにもかかわらず、実際の精神科コンサルテーションの依頼率は2%以下ときわめて低いことが指摘されている。余命の告知を受ける患者の精神的・肉体的苦痛には計り知れないものがあり、今後は告知前後における精神科的コンサルテーション等を積極的に取り入れ、可能な限り告知に伴う患者の苦痛を軽減する配慮も必要であると考えられる。

#### おわりに

癌患者の終末期医療に対する積極的な取り組みは1960年代から欧米において既に始まっているが、本邦における積極的な取り組みは約30年後の1990年代からとかなり遅れをとっている。特に口腔癌に関しては、全癌に占めるの発生頻度が低く、専門的に緩和医療を行う施設も少ないことから現在も医師や看護師の関心は薄く、末期口腔癌患者のQOL向上のために必須となる管理や問題点を中心とした検討に関する報告は極めて少ない。今回、著者らは末期口腔癌患者に対する緩和医療について当科の現状を示しながら、QOL向上のために必須となる管理や問題点を述べた。

#### 参考文献

- 1) 中川隆之, 高島忠義, 他: 頭頸部末期癌に対する緩和医療. 耳鼻臨床 94: 935-940, 2001.
- 2) 早津良和, 岡藤正樹, 他: 気管切開症例の臨床的検討. 日口外誌 43: 90-93, 1997.
- 3) 和田重人, 古田 勲, 他: 急性前骨髄球性白血病に併発した頬粘膜扁平上皮癌の1例. 日口外誌 43: 739-741, 1997.
- 4) 小野 勇, 海老原 敏, 他: 頭頸部がん患者におけるTerminal careの現状とその特徴. 癌の臨床 31: 25-29, 1985.
- 5) 和田重人, 古田 勲, 他: 末期口腔癌患者における気管切開術の臨床的検討. 日有病歯誌 13: 21-27, 2004.
- 6) 宇野 功, 高橋宏明: 気管切開. JOHNS 5: 1251-1257, 1989.
- 7) 井上善文, 徳永秋子, 他: 末期癌患者に対する在宅静脈栄養法一癌・余命告知とHPN開始時期一. 癌と化学療法 22: 384-388, 1995.
- 8) 宮澤英樹, 栗田 浩, 他: 口腔癌術後摂食障害患者における経皮内視鏡的胃瘻増設術(PEG)を用いた栄養管理. 口腔腫瘍 15: 25-29, 2003.
- 9) 占部一彦, 鏡内 肇, 他: 口腔領域の末期癌患者におけるフェンタニルパッチの鎮痛効果. 日口外誌 50: 773-776, 2004.
- 10) 和田重人, 古田 勲, 他: 余命の告知を行った口腔がんの2例 ターミナルケア 11: 452-455, 2001.

## 症例報告

# 医原性感染性大腿動脈瘤の経験

大高 慎吾<sup>1</sup>・山下 昭雄<sup>1</sup>・上田 哲之<sup>2</sup>・前田 俊之<sup>2</sup>  
藤井 明<sup>2</sup>・佐藤 浩樹<sup>2</sup>・泉山 修<sup>2</sup>・長谷川 正<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 富山医科薬科大学 第一外科

<sup>2</sup> 市立函館病院 心臓血管外科

## Experience with infected femoral artery pseudoaneurysms.

Shingo OHTAKA<sup>1</sup>, Akio YAMASHITA<sup>1</sup>, Tetsuyuki UEDA<sup>2</sup>, Toshiyuki MAEDA<sup>2</sup>  
Akira FUJII<sup>2</sup>, Hiroki SATO<sup>2</sup>, Osamu IZUMIYAMA<sup>2</sup>, Tadashi HASEGAWA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University.

<sup>2</sup> Hakodate Municipal Hospital.

Key words : iatrogenic, infectious, aneurysm

### 論文要約

カテーテル検査等による医原性の仮性動脈瘤は瘤を切除し縫合するのみで治癒しうるが、感染を併発した場合にはしばしばその治療に苦慮する。今回我々は3例の医原性感染性大腿動脈瘤を経験し良好な結果を得たので報告する。【対象】症例1, 大動脈内バルーンパンピングに起因する感染性仮性動脈瘤と診断された。閉鎖孔経由に外腸骨動脈-膝窩動脈バイパスを施行した。症例2, 68歳女性。右鼠径部からのIVH挿入に起因する感染性仮性動脈瘤と診断された。感染巣が広範囲であり非解剖学的バイパスは困難であったため、人工血管を用いて感染巣を通して右外腸骨動脈-浅大腿動脈バイパスを施行した。感染巣は二期的に縫工筋皮弁術を施行した。症例3, 70歳男性。右大腿動脈より挿入された動注カテーテルに起因する仮性動脈瘤破裂と診断された。上前腸骨稜外側経由に右外腸骨動脈-膝窩動脈バイパスを施行した。【結語】本疾患の治療方法としては感染部位を迂回する下肢血行再建術の選択と全身的な抗生物質の使用および局所感染の十分な制御が有用と考えられた。

### 英文要旨

The treatment of iatrogenic pseudoaneurysms due

to catheter intervention is the resection and suture of aneurysm. However, the administration of those with infection is frequently difficult. In this report, we describe three cases with iatrogenic infected pseudoaneurysms in femoral artery. The treatment of those cases is useful of the selection of arterial reconstruction avoiding infectious focus and the systemic use of antibiotics, the control of local infection.

### はじめに

カテーテルインターベンションの進歩に伴いその適応領域は拡大されつつある。一方で動静脈穿刺に伴う出血、血腫形成、動静脈瘻や仮性動脈瘤などの合併症の発生頻度も増加しつつある。動静脈瘻や仮性動脈瘤に対しては瘻孔閉鎖や瘤切除のみで治癒しうるが、同部に感染を併発した場合には予後も悪く、治療に苦慮するケースが多い。今回我々は、医原性感染性大腿動脈瘤を経験し良好な結果を得たので報告する。

### 症例

症例1, 77歳男性。急性心筋梗塞の心原性ショックに対して左大腿動脈より経皮的に大動脈内バルーンパ

ンピング (IABP) を挿入された。挿入後4日目にはIABPより離脱したが、離脱後10日目より左鼠径部に発赤、腫脹を認め、同部位より排膿が認められた。造影CT検査および血管造影にて左大腿動脈に仮性動脈瘤を認めたため、感染性仮性大腿動脈瘤と診断された。治療方法：左仮性大腿動脈瘤を切除し、大腿動脈断端を縫合閉鎖した後に、鼠径部の感染部分を迂回するように閉鎖孔を経由し左外腸骨動脈-左膝窩動脈バイパスを人工血管 (ePTFE, 6mm) を用いて施行した。鼠径部の感染巣は洗浄用チューブを留置しイソジン液による洗浄を行った。感染部は術後約40日で治癒した。

症例2, 68歳女性。脳梗塞のために右大腿静脈よりIVHカテーテルを挿入された。カテーテル留置後10日目に抜去されたが、抜去後7日目に右鼠径部の穿刺跡からの出血と同部の腫脹を認めた。鼠径部の造影CT検査 (図1) にて右大腿動脈瘤と瘤周囲の血腫を認め、感染性仮性大腿動脈瘤と診断された。治療方法：皮下感染が広範囲であったため、感染部位を迂回する非解剖学的バイパスは困難と判断された。そのため、感染部位に人工血管 (ePTFE, 6mm) を用いて右外腸骨動脈-右浅大腿動脈バイパスを施行した。鼠径部の感染部位は開放創とし、局所洗浄を行った。鼠径部の局所感染が消退した術後3ヶ月目に縫工筋皮弁術を施行した。以降、局所の感染の再発、人工血管感染の徴候もなく軽快退院した。

症例3, 70歳男性。肝細胞癌に対して化学療法のために右大腿動脈より肝動注カテーテルを留置した。留置後2ヶ月目にカテーテル逸脱したためこれを抜去、同部位に仮性動脈瘤が確認されたが経過観察されていた。抜去後2週間目に仮性動脈瘤の破裂をきたし緊急手術となった。手術方法：破裂した右仮性大腿動脈瘤を切除し、大腿動脈断端を縫合閉鎖した (図2)。感染部分を迂回するため上前腸骨稜外側を経由するよう

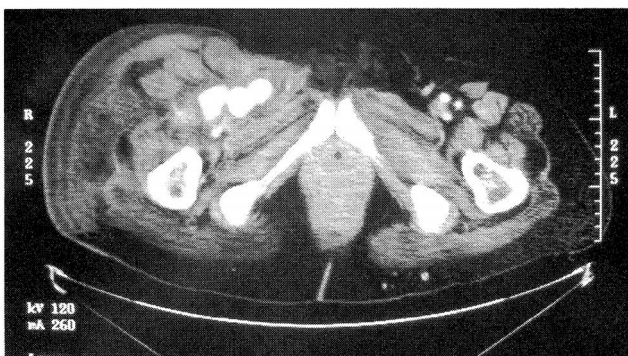


図1 鼠径部造影CT像  
右鼠径部の腫脹、仮性大腿動脈瘤と造影剤の漏出を認める。

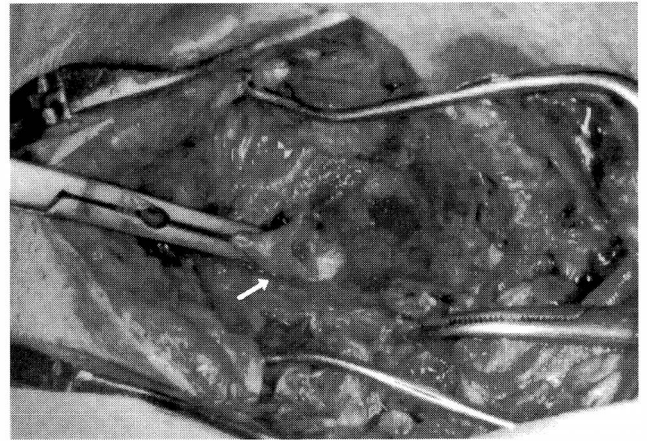


図2 術中所見  
感染範囲をデブリートメントし、仮性大腿動脈瘤は切除されている。→に右総大腿動脈断端を認める。

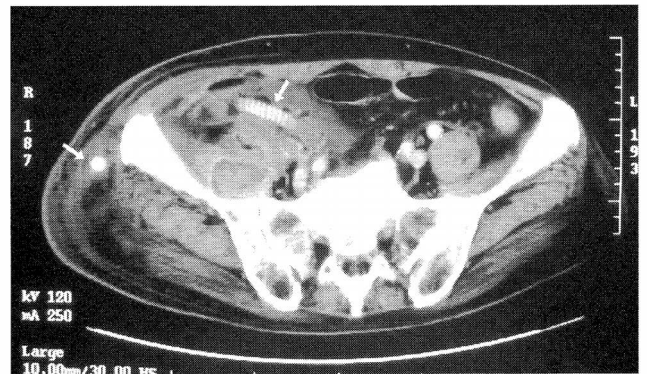


図3 術後骨盤部造影CT像  
前腸骨稜外側を経由する人工血管が→に造影されている。

に右外腸骨動脈-右膝窩動脈バイパスを人工血管 (ePTFE, 6mm) を用いて施行した (図3)。右鼠径部の感染部位は開放とし、局所洗浄を行った。術後14日目に局所感染の消退を確認し、同部を直接縫合閉鎖した。

### 考察

感染性仮性大腿動脈の発生原因としては、サルモネラ菌、肺炎桿菌、結核菌による感染などが報告<sup>1-3)</sup>されているが、比較的稀な原因とされている。一方、経皮血管形成<sup>4-7)</sup>、薬物中毒患者による薬物静注<sup>8-9)</sup>、動脈内カテーテル留置<sup>10)</sup>などに起因する報告は多く認められ、カテーテルインターベンションが広く普及されるようになった現在では、医原性の原因が最も多いと考えられる。感染性仮性大腿動脈瘤の治療では感染部位に対する治療と下肢血行再建を両立させる必要がある。下肢血行再建にあたっては、感染範囲に吻合部を作成した場合、吻合部動脈瘤を形成する恐れがあるた

め、血行再建経路には感染部位（鼠径部）を迂回する経路がよく用いられる。再建経路<sup>1-12)</sup>には閉鎖孔を経由するtransobturator法と大腿外側を経由するlateral法のいずれかを選択されることが多い。今回の我々の経験では感染範囲が内側に広がっていた症例3ではlateral法を、感染が局限していた症例1ではtransobturator法を用いて血行再建をおこなった。しかし、感染が広範囲に及んでいた症例2ではやむなく感染部分を血行再建経路に選択せざるをえなかった。血行再建に用いられるバイパス素材としては感染に強い大伏在静脈を用いるのが一般的である。しかし、今回の症例では全例で大伏在静脈が使用できない症例であったため、人工血管を選択する事となった。選択した人工血管は比較的感染に強いとされているPTFEグラフトを使用した。人工血管を用いても、全身的な抗生物質の使用と局所感染の制御を十分に行えば、人工血管感染を回避できると考えられた。

#### 結論

医原性感染性大腿動脈瘤を経験し良好な結果を得たので報告した。本例の治療方法としては感染部位を迂回する下肢血行再建術の選択と全身的な抗生物質の使用および局所感染の十分な制御が有用と考えられた。

#### 文 献

- 1) Jebara VA., Nasnas R., Achouh PE., et al. : Mycotic aneurysm of the popliteal artery secondary to tuberculosis. A case report and review of the literature, *Tex Heart Inst J.* **25** : 136-139, 1998.
- 2) Tatebe S., Kanazawa H., Yamazaki Y., et al. : Mycotic aneurysm of the internal iliac artery caused by *Klebsiella pneumoniae*, *Vasa.* **25** : 184-187, 1996.
- 3) Klicks RJ., van Aken PJ. : False aneurysm formation of the right common femoral artery: a rare complication of a *Salmonella* infection, *Eur J Vasc Surg.* **7** : 747-749, 1993.
- 4) Culver DA., Chua J., Rehm SJ., et al. : Arterial infection and staphylococcus aureus bacteremia after transfemoral cannulation for percutaneous carotid angioplasty and stenting, *J Vasc Surg.* **35** : 576-579, 2002.
- 5) Nehler MR., Lawrence WA., Whitehill TA., et al. : Iatrogenic vascular injuries from percutaneous vascular suturing devices, *J Vasc Surg.* **33** : 943-947, 2001.
- 6) Sharp MA., Gilling-Smith GL., al-Kutoubi A., et al. : Infected false aneurysm at the site of peripheral balloon angioplasty, *Eur J Vasc Endovasc Surg.* **9** : 494-497, 1995.
- 7) Brummitt CF., Kravitz GR., Granrud GA., et al. : Femoral endarteritis due to *Staphylococcus aureus* complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty, *Am J Med.* **86** : 822-824, 1989.
- 8) Cheng SW., Fok M., Wong J. : Infected femoral pseudoaneurysm in intravenous drug abusers, *Br J Surg.* **79** : 510-512, 1992.
- 9) Ting AC., Cheng SW. : Femoral pseudoaneurysms in drug addicts, *World J Surg.* **21** : 783-786, 1997.
- 10) Shindo S., Arai H., Kubota K., et al. : Rupture of infected pseudoaneurysms in patients with implantable ports for intra-arterial infusion chemotherapy, *J Cardiovasc Surg.* **41** : 95-98, 2000.
- 11) Bell CL., Ali AT., Brawley JG., et al. : Arterial reconstruction of infected femoral artery pseudoaneurysms using superficial femoral-popliteal vein, *J Am Coll Surg.* **200** : 831-836, 2005.
- 12) Patel KR., Semel L., Clauss RH. : Routine revascularization with resection of infection femoral pseudoaneurysms from substance abuse, *J Vasc Surg.* **8** : 321-328, 1988.



## Case report

# Coccygeal retroversion : a case report

Masahiko KANAMORI Taketoshi YASUDA, Shigeharu NOGAMI, Kayo SUZUKI

*Department of Orthopaedic Surgery, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama, Japan*

**Key words :** coccyx, retroversion, coccygectomy

### Introduction

A retroverted coccyx with instability is rare. Symptomatic retroverted coccygodynia may not respond to traditional conservative management. We describe here a case of a retroverted coccyx with instability following successful surgical treatment.

### Case Report

A 40-year-old man complained of a continuing dull pain of the tip of the coccyx. He had been treated for his coccygodynia with conservative measures for 10 months, such as using nonsteroidal anti-inflammatory medication, physiotherapy and steroid injections. He had a past history of alcoholic liver disease, but had no trauma. Clinical examination showed no pilonidal sinus. A posteriorly projecting tip of the coccyx was noted in a plain radiograph and a magnetic resonance image (MRI) (Fig. 1). The patient agreed to partial coccygectomy. In the operation, we found the retroverted tip of the coccyx had projected upwards like a rhino horn, and also instability of the distal part of the coccyx (Fig. 2). After he resected the tip of the coccyx (Fig. 3), he was able to resume normal activities. Histologically, the intertrabecular marrow spaces were occupied by abundant mature adipose tissue.

### Discussion

Coccygodynia has been viewed as a suspicious symptom in the past. Bremer in 1896 believed the patients to be neurotic or anxious<sup>1)</sup>. Historically, grave doubt was cast on the usefulness of surgical

interventions for this condition. Non-surgical treatments have included anti-inflammatory medication, doughnut cushions, postural advice, manipulation under anesthesia, and local steroid injections. Postacchini and Massobrio<sup>5)</sup> suggested from analysis of 120 asymptomatic cases and 51 surgical cases that morphology of the coccyx might have a role in the etiology of idiopathic coccygodynia. However, a



Fig. 1 MRI showing the coccygeal retroversion.

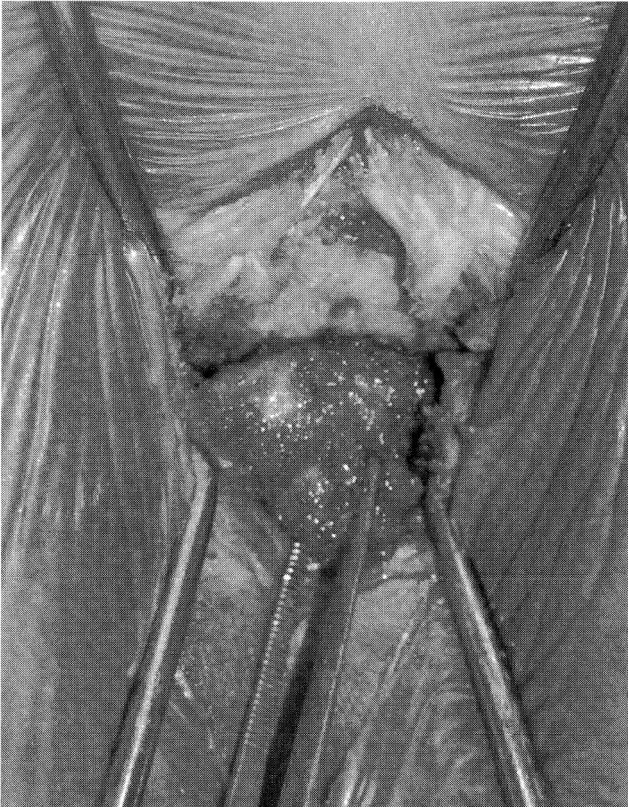


Fig. 2 Tip of the coccyx retroverted like a rhino horn found in the operation.

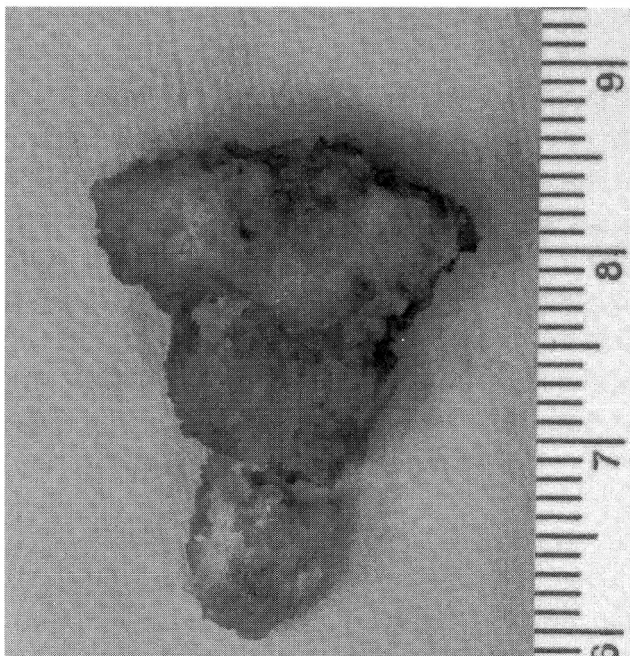


Fig. 3 The resected tip of the coccyx.

patients failing conservative treatment, but they should be warned of a high rate of infection<sup>9</sup>. Recently, Dennell and Nathan<sup>2</sup> reported a case of coccygeal retroversion as a rare case report similar to our patient who had a retroverted tip of the coccyx projecting upwards like a rhino horn. Coccygectomy is still a controversial operation, and its criteria for selection are ill-defined. We recommend surgical intervention for the retroverted type of coccyx with instability instead of a prolonged period of conservative treatment.

#### References

- 1) Bremer L : The knife for coccygodynia. *Med Rec* 1 : 154-155, 1896.
- 2) Dennell LV, Nathan S : Coccygeal retroversion. *Spine* 29 : E256-E257, 2004.
- 3) Hodges SD, Eck JC, Humphreys SC : A treatment and outcomes analysis of patients with coccydynia. *The Spine J* 4 : 138-140, 2004.
- 4) Maigne JY, Lagauche D, Doursounian L : Instability of the coccyx in coccydynia. *J Bone Joint Surg Br* 82 : 1038-1042, 2002.
- 5) Postacchini F, Massobrio M. : Idiopathic coccygodynia : analysis of fifty-one operative cases and a radiographic study of the normal coccyx. *J Bone Joint Surg Am* 65 : 1116-1124, 1983.

retroverted coccyx did not show in their cases. Good results of surgical intervention for a coccyx with instability<sup>4</sup>. Surgery can offer reasonable results for

## 症例報告

# 救急救命士の自動体外式除細動器を使用した 除細動プロトコール

太田 創\*・奥寺 敬\*\*

富山医科薬科大学附属病院救急部 (\*研修医 \*\*指導医)

## Defibrillation Protocol with Automated External Defibrillator (AED) by Emergency Life-Saving Technician

Hajime OHTA, Hiroshi OKUDERA

Emergency Department, Toyama Medical and Pharmaceutical University Hospital

Key words : adult cardiovascular life support, automated external defibrillator,  
emergency life-saving technician, ventricular fibrillation

### 論文要約

富山医科薬科大学附属病院救急部と管轄内救急隊との合同症例検討会で議題となった「包括的指示下での除細動の適応外となった心室細動症例への対応」について考察した。救急隊が医師への助言・指示を要請する時間的損失は救急隊の判断による除細動よりも優先されるべきか否かという質疑に対して、除細動が無効であり早期にACLSを必要とする難治性の心室細動が存在するので迅速な搬送が求められると回答した。

### 英文要旨

In a case conference between our department and emergency medical technicians in Toyama medical district, we discussed about the protocol for refractory ventricular fibrillation (VF) which was not terminated by serial shocks under the comprehensive defibrillation protocol. The question was whether or not the request for the online medical control (MC) had priority over the additional shocks by emergency life-saving technicians without MC because of time loss during communication. We answered that immediate transportation should be required in cases of the refractory VF since the additional shocks were rarely effective and prompt

adult cardiovascular life support (ACLS) needed to be performed.

### 1 はじめに

富山医科薬科大学附属病院救急部では、富山医療圏内での救急救命活動において事後検証の対象となった症例を選定し、救急隊との合同症例検討会を定期開催している。その目的は救急隊と医療機関との連携強化や、救急隊の救命・搬送技術の向上を図ることにある。実際に、症例検討会では、『救急隊の自動体外式除細動器を使用した除細動プロトコール』に関連した質疑応答が多く、富山医療圏において除細動プロトコールの周知・普及やその意義の理解は未だに徹底されていない現状が示唆されている。

### 2 質疑応答

今回の第11回救急事例検討会(2005年4月13日に富山医科薬科大学附属病院にて開催)において、救急隊員からの質疑内容は「包括的指示下での除細動の適応外となった心室細動症例において、医療機関に指示を要請する時間的損失を考慮すると、救急隊員の判断で除細動を実施したほうが有効ではないか」という内容であった。医師の回答としては以下のとおりであった。AHA心肺蘇生と救急心血管治療のための国際ガ

イドライン2000によると、VFの発症から初回の除細動までの時間が生存退院できる確率と相関していると述べられており、早期除細動の重要性と意義が示されている<sup>1)</sup>。しかし、除細動における一定のエネルギーには除細動に成功する一定の確率があるといわれ、連続除細動でも除細動できない難治性のVFが存在する。また、発症から5分以上経過した心室細動においては、除細動前の十分なCPRによる酸素化が除細動の成功率を増加させるというデータもある<sup>2-3)</sup>。このような心室細動症例に対しては早急なACLSの実施が必要となるので医療機関への迅速な搬送が求められる。

### 3 除細動プロトコール

富山医療圏メディカルコントロール協議会が作成したプロトコールは、AHAガイドライン2000に示された『国際的な二次救命処置アルゴリズム』を参考とし、現行の救急救命士の処置範囲等を考慮したうえで、救急救命士が包括的指示下で除細動をおこなうにあたっての基本的なプロトコールとして策定された。

包括的指示下での除細動の最大の目的は可能な限り早期に除細動を実施することである。一方で、除細動によって搬送時間をいわずに延長させることの無いように、また、心筋障害や医療機関での専門的治療の必要性を考慮して、現場において救急救命士が包括的指示下で実施できる除細動は最大6回までに留めるべきであること等を趣旨としている。また、包括的指示下における除細動の対応の判断は、病態や搬送時間等を考慮して救急救命士の自らの責任において実施するものであるが、包括的指示下での除細動の実施に際しても病態により判断に迷う時などは、必要に応じて医師の指示、助言を仰ぐことが必要であるとも記載されている。参考資料として表1に富山医療圏メディカルコントロール協議会が策定し、富山医療圏において平成16年10月より運用されている自動体外式除細動器を使用した除細動プロトコールを記す(図3)。

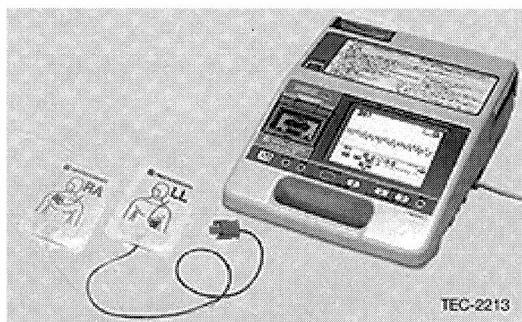


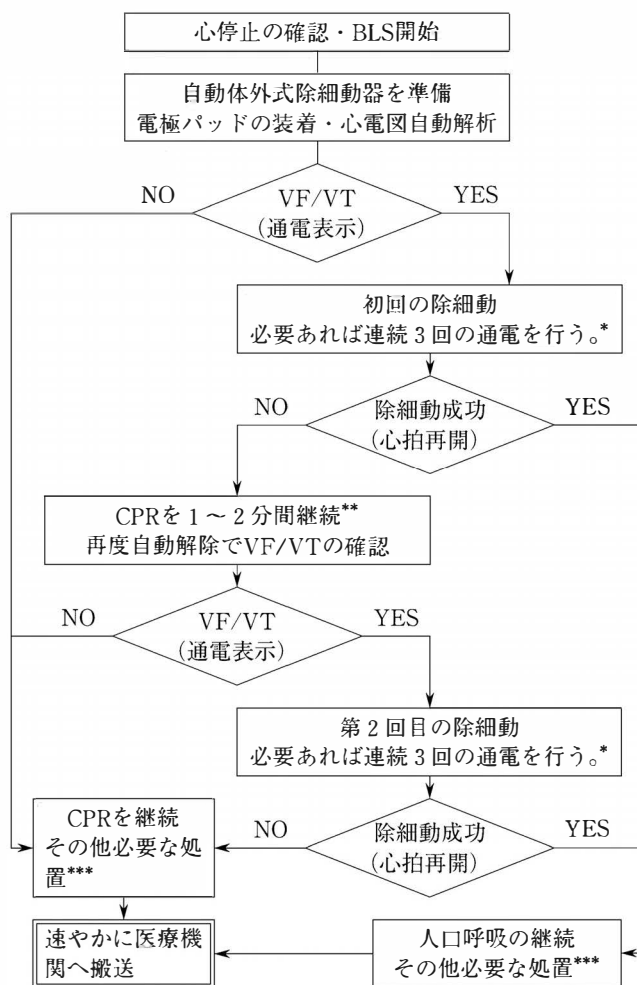
図1 救急隊用・半自動式除細動器 (日本光電 TEC-2213)

### 4 考察

近年は病院前の段階からの治療や医療機関との連携の重要性が強調されるようになり、その機運の高まりをみせた平成3年には救急救命士法が制定され、医師の指示下で救急救命士による①器具を用いた気道確保②除細動③静脈路確保が認められた。さらに平成15年



図2 AED Trainer2 (HEARTSTART PHILIPS)



\* : 使用する機種により設定 (推奨) される通電量  
 \*\* : 器具による気道確保も考慮  
 \*\*\* : 静脈路確保は、時間を要さず速やかに行える場合のみ実施

図3 救急救命士が行うVF/VTに対する除細動プロトコール<sup>4)</sup>

表1 自動体外式除細動器を使用した除細動プロトコール<sup>5)</sup>

- 
- 1 対象傷病者  
意識レベル300, 有効な呼吸が無く, 「循環のサイン」および頸動脈の拍動が触れない傷病者で, 心電図波形がVFまたはVTを呈し, 自動体外式除細動器の解析により, 除細動の適応であるとされた傷病者。
- 2 禁忌  
(1) 8歳未満の小児, または体重25kg未満の傷病者  
(2) 心電図波形がVF/VTに類似した波形であっても, 十分に有効な呼吸を認めたり, 「循環のサイン」が認められた傷病者
- 3 手順  
(1) 傷病者の安全確認  
ア 傷病者が水に浸かっていないか, 鉄板等伝導体の上にはいないか。  
イ 胸に経皮的治療薬が貼られていないか。  
ウ ペースメーカーやICDがないか, あれば2.5cm以上離す。  
エ 身につけているアクセサリ等の金属類を取り外す。  
オ 胸部が発汗等で湿っている場合は拭き取る。  
カ 胸毛はないか。  
(2) 自動体外式除細動器の電源を入れる。  
(3) ディスプレイ等の作動環境を確認し, 録音機能がある機種は救急救命士名, 傷病者のバイタルサイン等必要事項をテープに録音するなど活用する。  
(4) ケーブルを本体に取り付ける。  
(5) 自動体外式除細動器のケーブルと除細動用のパッドを接続する。  
(6) 2つの電極パッドを心臓を挟むように胸部に取り付ける。  
(7) 異常波形が出現したらCPRを中断させ, モニターの波形・呼吸・脈拍の有無を確認する。  
(8) 除細動の必要があれば, 解析を行い, 自動体外式除細動器が除細動の適応と解析し充電が完了すれば, 最終波形と安全を確認し除細動ボタンを押す。最初の通電で除細動されず, VF/VTが継続する場合は再度解析を行い, 連続3回まで除細動を実施する。(1回目から3回目までの除細動を1セットとし, 「初回の除細動」とする。)  
(9) 連続3回除細動を実施してもVF/VTが継続する場合は, CPRを1~2分間実施する。  
(10) CPR実施後再度モニターの波形, 呼吸・脈拍の有無を確認し除細動の必要があれば, 解析を行い, 上記手順(8)と同様に連続3回まで必要に応じて除細動を実施する。(4回目から6回目までの連続除細動を1セットとし, 「第二回目の除細動」とする。)  
(11) 除細動に成功し心拍が再開すれば, 人工呼吸, その他必要な処置, 医師への連絡を行い, 速やかに医療機関へ搬送する。  
(12) 除細動に成功しなければ(6回除細動実施後もVF/VTが継続, 心静止, PEAに変化等), CPRの継続, その他の必要な処置, 医師への連絡を行い, 速やかに医療機関へ搬送する。
- 4 留意事項  
(1) 除細動のエネルギーは, 使用する機種により設定(推奨)された通電量で行う。  
(2) 1~2分間のCPR中は, 家族への状況説明, 搬送準備, 気道確保等, 時間を有効に活用する。  
(3) 除細動プロトコール中に波形が一旦VF/VT波形以外の波形に変化し, 再度VF/VT波形に移行した場合は, VF/VT波形以外の波形に変化した時点で包括的指示下の除細動の1セット(連続3回まで)が終了したものとし, 再びVF/VT波形が出現した時点で次のセット(例えば, 「初回の除細動」中であればVF/VT波形が出現した時から「第2回目の除細動」になる)に入るものとする。ただし, 波形が変化してから比較的短時間(概ね1分~2分程度とする)で再度VF/VT波形に戻った場合は, 継続しているものとして除細動プロトコールを続けるものとする。  
(4) 除細動の回数は同一傷病者につき, 最大6回までに留めるものとする。また, 判断できない場合は医師の指導・助言を受けるものとする。  
(5) ペースメーカーを使用している場合は, 解析が正常に行われなことがあるので, 医師の指導・助言を受ける。  
(6) 解析および除細動を実施する場合は, 傷病者が金属に触れていないこと, 実施者自身あるいは他の人が傷病者及びストレッチャーに触れていないことを確認する。  
(7) 除細動を実施する場合は, 他の救急隊員にその旨を告げ, 傷病者から離れることを徹底する。  
(8) 除細動から次の除細動まで時間を要するときは, その間CPRを行う。  
(9) 閉鎖室内で高濃度酸素や可燃性ガスの存在下では使用しない。  
(10) マニュアルモードでは, 絶対に作業をさせない。他の者に除細動器を持たせる場合は, マニュアルボタンを誤って押さないよう注意する。  
(11) 走行中の救急車内で心電図解析及び除細動を行う場合は, アーチファクトを拾うことがあるので救急車両を停止させて実施する。  
(12) 正しく接続されていない時には, 機器からのアラームサインに基づき, 以下のことを点検する。  
ア 胸部にパッドを密着させる。  
イ ケーブル, 機器接続箇所を再点検する。  
ウ 汗ばんでいないか, 汚れがついていないか, 胸毛が多くないか等を点検する。  
(13) 除細動ボタンが押せない原因として, 以下のことが考えられる。  
ア 解析モードの時間不足  
イ リズム解析中の傷病者への接触  
ウ バッテリーの容量不足  
エ 除細動を要する調律が検出されない。  
(14) 充電完了後の波形に注意する。  
充電完了時, 心室細動以外の波形  
(15) (偶発性) 低体温(疑) 傷病者の除細動の実施については, 3回までとする。
-

4月には包括的指示下での救急救命士による除細動が解禁となり、平成16年7月1日より一般市民によるAED使用も認められた。ただし、救急車車載用除細動器（図1）と一般市民用AED（図2）は別物であり、救急車車載用除細動器は病院用除細動器をAEDモードに設定して使用するため心電図波形の解読を要し、除細動施行症例は全例が事後検証の対象となる。医療従事者側としても上記のことを十分理解しておき、救急隊から指示や助言を求められた場合は適切な指示を伝える必要がある。特に医師は各地域のメディカルコントロールで運用されている除細動プロトコールに精通し、適切な助言を与えることが求められる。

\*本原稿の要旨は2005年4月13日に富山医科薬科大学付属病院にて開催された第11回救急事例検討会にて発表した。

#### 参考文献

- 1) 岡田和夫, 青木重憲, 金 弘(監): ACLSプロバイダマニュアル: 1-377. BIOMEDIS, 東京, 2003.
- 2) Wik L, Hansen TB, Fylling F, Steen T, et al: Delaying Defibrillation to Give Basic Cardiopulmonary Resuscitation to Patients With Out-of-Hospital Ventricular fibrillation A Randomized Trial: JAMA **289**: 1389-1395, 2003.
- 3) 福井道彦: 心蘇生成功に必要な3要素—ABCに代わるparadigmを求めて: 日臨麻会誌 **20**: 21-29, 2000.
- 4) 総務省消防庁: 包括的指導下での除細動に関する研究会報告書: 2003, March
- 5) 富山医療圏メディカルコントロール協議会: 各種プロトコール: 2004, October



## 学会の記録

# 第110回日本解剖学会総会・全国学術集会の報告

大谷 修

富山医科薬科大学医学部解剖学講座

## A report of the 110 th Annual Meeting of Japanese Association of Anatomists

Osamu OHTANI

Department of Anatomy, Toyama Medical and Pharmaceutical University

Key words : Anatomy, JAA110, Student session

### 和文要旨

第110回日本解剖学会総会・全国学術集会（会頭：富山医科薬科大学教授 大谷 修；副会頭：金沢大学教授 井関尚一）を平成17年3月29日から31日まで、富山医科薬科大学において開催した。本学会の特色、実績を報告し、学会のあり方等について考察する。

3番目である。本学ほど交通の便が悪く、大学周辺にレストランもマーケットもない大学で開催したのは初めてである。また、平成16年8月に第16回国際解剖学会議が京都において開催された8ヵ月後という不利な条件であった。さらに、平成16年には財団法人日本学会事務センターが破綻し、学会事務局に混乱をきたし

### 英文要旨

The 110<sup>th</sup> Annual Meeting of Japanese Association of Anatomists (JAA110) (President : Prof. Osamu OHTANI, Toyama Medical and Pharmaceutical University ; Vicepresident : Prof. Shoichi ISEKI, Kanazawa University) was held at Toyama Medical and Pharmaceutical University from March 29 to 31 in 2005. We report the characteristics and results of this meeting and briefly discuss the way scientific meetings should be organized.

### はじめに

第110回日本解剖学会総会・全国学術集会（JAA 110）（会頭：富山医科薬科大学教授 大谷 修；副会頭：金沢大学教授 井関尚一）を平成17年3月29日から31日までの3日間、富山医科薬科大学において開催した（図1）。「新設」医科大学で日本解剖学会総会・全国学術集会を担当したのは、高知医科大学（瀬口春道教授）、浜松医科大学（山下 昭教授）に次いで第



図1 第110回総会・全国学術集会の看板



ていた。このように不利な条件が種々あったが、何とか本学会を成功させることができた。これも一重に本学教職員の皆様のご支援とご協力、学生諸君の協力、ならびに多数の企業、富山市、富山市観光ビューロー等からのご支援の賜物であると感謝している。本稿では、一講座の教授と助手が悪戦苦闘して遂行した本学会の特色と実績を報告し、学会のあり方について考察したい。

### 本学会の特色と独創的な点

日本解剖学会は、わが国の医学界における最も伝統と歴史のある学会であり、医学・歯学における人体の正常な構造と働きに関する基礎的研究と教育を守備範囲とし、連綿と生命科学の基礎を築き上げる役目を果たしてきた。平成16年度に、日本解剖学会学術委員会から、昨今の社会情勢、大学の現状等を考慮して「学

術集会のあり方に関する答申」が出された。

第110回日本解剖学会総会・全国学術集会では、この答申に従い、硬く古い殻を脱ぎ捨て、新たな学会の出発となるような試みを実施した。第1に、会員の多くが日々格闘している解剖学教育に関する議論を深めるために、Richard Mitchell氏（ハーバード大学）による特別講演と、解剖学教育に関するパネルディスカッション「解剖学教育：いつ、何を、どのように教えるか」（日本解剖学会教育委員会との共同）を実施した。第2に、血管生物学をテーマとした日米合同解剖学シンポジウム（日本解剖学会海外交流委員会との共同）を実施した。第3に、細胞のタンパク質分解とその機構、受精とクローン、情動・記憶の脳科学、リンパ節の免疫監視機構など、学際的領域を含めたシンポジウムを企画した（表1）。シンポジウムのテーマは、学術委員会の提案を多く取り入れて決定した。第4に、次世代の主役たる学生のためのセッションを企画・実施した。この学生セッションは、本学会の最も独創的な点である。第5に、一般演題は、総てをポスター発表とすることなく、一部を口演とした。第6に、経費削減の一環として、大学を学会場とした。第7に、懇親会では、華美を避け、お祭りの要素を極力排除した。

表1 シンポジウムのタイトル一覧

- 1) 解剖学実習の充実と研究者の育成をめざして
- 2) 種々の組織の構造と機能の可視化法
- 3) 分泌細胞研究の新しい試み
- 4) 胚性幹細胞（ES細胞）と器官形成
- 5) 大脳皮質の層形成
- 6) リンパ節の免疫監視機構
- 7) 細胞内分子輸送を生み出す微細形態
- 8) 骨代謝調節機構—最近の話題
- 9) 立体画像による解剖・組織学
- 10) 社会貢献としてのコメディカル解剖学教育
- 11) (日米合同解剖学シンポジウム) Vascular Biology
- 12) 情動・記憶の脳科学：神経解剖・神経生理学的基盤
- 13) 細胞外マトリックスによる形態形成と細胞機能の制御
- 14) 神経系における細胞シグナリング
- 15) 哺乳を考える
- 16) Virtual Dissection：最新のCT,MRI画像を用いた解剖学教育の可能性
- 17) 細胞のタンパク質分解とその機構
- 18) 血管系をめぐって：部位特異性と形成機構の問題点
- 19) 系統発生と個体発生の解剖学
- 20) 口腔諸器官の発生と発育
- 21) 神経解剖懇話会：グルタミン酸受容体についての最近のトピック
- 22) 未固定凍結標本を用いた人体解剖学：その献体実務から臨床応用まで
- 23) 受精とクローン
- 24) 膜チャンネルの分布と機能
- 25) 内臓の自律神経支配について—臨床的視点と基礎医学的理解—
- 26) 新時代の動物解剖学
- 27) 最近の凍結技法による細胞組織学的解析応用
- 28) 神経発生と神経再生・分化転換における共通機構の解明に向けて
- 29) 脳の比較解剖学
- 30) 形態を科学する

### 本学会の実績

演題および参加登録はUMINのオンラインシステムによった。平成16年8月の京都における国際解剖学会議終了後に演題登録等を開始したために、登録締切が12月末になり、さらに訂正などの申込が殺到し、抄録集（図2）<sup>1)</sup>の発行（3500部）が遅れ、辛うじて学会前に会員に送付することができた。

合計662演題が集まった。内訳は、特別講演1演題、パネルディスカッション4演題、シンポジウム150演題、一般演題507演題（口演141演題、ポスター366演題）であった。このうち51演題は学部学生または修士学生によるものであった。この他に、ランチンセミナー3題と公開市民講座を実施した。

参加者は、会員950名（大学院博士課程の学生を含む）、招待講演者43名（外国人4名）、学部学生および修士学生322名（本学の学生を含む）、企業関係者約200名および、その他の招待者、本学の教職員、市民など約200名で、合計1700名超であった。このように実行委員会の予想を上回る参加者が得られ、どの会場も満杯状態で、素晴らしい発表と、熱気に溢れた活発な討論が行われた（図3）。学生セッションの会場でも、学生とは思えない程の質の高い発表と討論が行わ

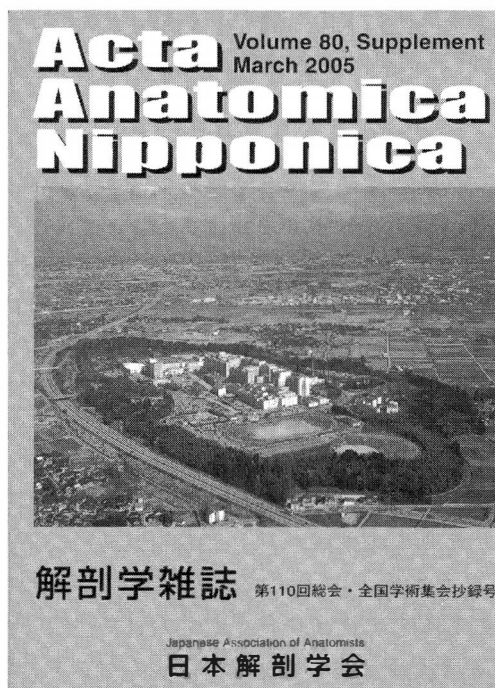


図2 第110回総会・全国学術集会抄録集号の表紙



図3 ポスターセッション（体育館）の風景

れた（図4）。なお、学生セッションで発表された論文は、解剖学雑誌のSupplementとして発行する作業を進めている。

懇親会には約300名の参加者があった。本学医学科4年次生 馬詰智子君の司会で進行し、本学会会頭大谷 修が歓迎の挨拶をし、続いて廣川信隆日本解剖学

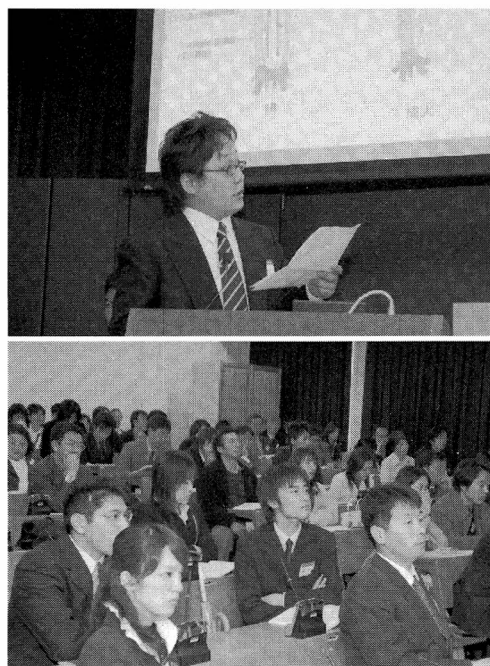


図4 学生セッションで口演する本学医学科2年次生（当時）小柳哲男君（上）と聴衆（下）

会理事長および小野武年本学学長からご挨拶を頂いた。外国人招待者からのショートトーク、学生セッションにおける優秀者5名の表彰等の後、鏡開きをして、食事と歓談に移り、親睦を深めた。

#### 本学会の評価と学会のあり方

本学会を主催した立場からの自己評価と、学会のあり方について考察したい。

まず第1に、『学会期間中、富山駅が学会の紙袋を持った人でごった返していた』との声が聞かれ、前述の通り多数の参加者があったことから、本学会が一応の成功を収めたと評価したい。

第2は、1000人規模の学会を、初めて本学キャンパスで実施できたことも評価したい。わが国のどこの国立大学よりも不便な位置にあり、しかも大学周辺には宿泊施設も、レストランも、スーパーマーケットも無い我がキャンパスを学会場としたが、格別のクレームは付かなかった。この理由として、(1)送迎バスを朝夕各5便運行したこと、(2)ランチョンセミナー、立仁会による安価な弁当の販売、学生食堂の利用などにより、昼食が比較的安価に確保できたこと、(3)学会場が臨床講義室以外は総て近くに位置しており、参加者に便利であったことなどが挙げられる。市内のホテル等と比べ、大学のキャンパスを学会場にすることで、会場借上げ費を抑えることができた。さらに、学内の教職員、学生にも参加の機会を提供することができたことも、大学を学会場としたことの意義であると考えら

れる。また、本学学生が発表あるいは手伝いとして参加しやすかったことも見逃せない。

第3に、本学会の最も独創的な点である学生セッションについて考察する。まず、会期の1年前に、全国の関係講座に学生セッションへの積極的な参加を呼びかけた。集まった演題は口演17題、ポスター34題、合計51題であった。学部学生の研究は、人体解剖学実習の過程での調査や破格例の報告、基礎配属期間中に行った研究、あるいは解剖学教室に居候して行った研究など様々であった。学生は、研究から発表までの過程で、普段の授業では学ぶことのできない多くのものを身につけたと思われる。一方、修士課程学生は、所属研究室の研究であった。修士学生の発表する適当な場が少ないことから、学生セッションが有意義であったとの意見が多くあった。口演でもポスターでも、専門家や他大学の学生から直接コメントを得ることができたことは、学生にとって良い刺激になったと思われる。この学生セッションに関する記事が、平成17年5月23日発行の週刊医学界新聞（医学書院）第2634号に掲載された。この中で、本学医学科4年次生の植村健司君は膨大なデータの中から、暗中模索で『答え』を見出す作業に伴う不安と、『答え』を見出した時『なんとも言えない、今までに感じたこともないような喜びに包まれた。このように学生のうちに研究の醍醐味を知ることが出来たことは大変意味あることだと思う』と述べている。また松村譲児氏（杏林大学教授）は『研究方法や発表・質疑応答のシュミレーションなどの準備の過程で、学生がふだんの実習や講義では予想できないほど成長し、周りの学生にもよい刺激になった』と述べている。このような教育こそ、大学における教育であると考えられる。

一解剖学講座による「手作り」の学会であったため、不行き届きの点が多々あったに違いない。しかしながら、いわゆる学会屋に学会の運営を委託すれば膨大な経費が必要となる。ある教授の『ほのぼのとした、暖かい感じの学会でした』という言葉が、学会担当者にとって何よりの救いであった。

おわりに

本学において開催した第110回日本解剖学会総会・全国学術集会について報告し、若干の自己評価と考察を行った。本学会の実施に際してご支援・ご協力を賜りました関係各位に深甚なる感謝の意を表します。

文献

1) 日本解剖学会：第110回総会・全国学術集会抄録

号．解剖学雑誌80 Suppl.，第110回日本解剖学会総会・全国学術集会事務局，富山，2005．

## 学位授与

## 平成16年度大学院医学系研究科博士課程

学位記 番号	氏名	博士論文名	講座
医 甲 第360号	ウチダ ミツオ 内 田 満 夫	環境からのカドミウム長期曝露の赤血球抗酸化酵素への影響	公衆衛生学
医 甲 第361号	ヒラノ ヒサオ 平 野 久 夫	温熱誘導アポトーシスにおける酸化ストレスの影響 —遺伝子発現変化と分子マーカーとしてのc-Jun—	放射線 基礎医学
医 甲 第362号	ロリト LORETO バンディー BANDOY フェリル FERIL, Jr.	Biological effects of low intensity ultrasound —Therapeutic significance and implication on biosafety—	放射線 基礎医学
医 甲 第363号	アベ トモヒロ 阿 部 知 博	有色家兎でのプロスタグランジンE <sub>2</sub> 惹起前房内フレア上昇に及ぼす COX-1阻害薬とCOX-2阻害薬の影響	眼 科 学
医 甲 第364号	イガラシ ノリオ 五十嵐 典 士	Evaluation of fatty acid metabolism in hearts after ischemia-reperfusion injury using a dual isotope autoradiographic approach and tissue assay for metabolites of tracer	内科学 (二)
医 甲 第365号	ウエノ ヒロシ 上 野 博 志	Attenuated Respiratory Modulation of Chemoreflex-Mediated Sympathoexcitation in Patients With Chronic Heart Failure	内科学 (二)
医 甲 第366号	オダ ヨシタカ 織 田 慶 孝	Pulse-synchronous sympathetic burst power as a new index of sympathoexcitation in patients with heart failure	内科学 (二)
医 甲 第367号	スガ オサム 菅 生 昌 高	New quantitative methods for evaluation of dynamic changes in QT interval using 24-hour Holter ECG recordings : Analysis of QT interval in idiopathic ventricular fibrillation and long QT Syndrome	内科学 (二)
医 甲 第368号	ノノムラ マコト 野々村 誠	Ischemia-induced norepinephrine release, but not norepinephrine-derived free radicals, contributes to myocardial ischemia-reperfusion injury	内科学 (二)
医 甲 第369号	マルヤマ モトヨシ 丸 山 元 祥	ネコ垂直性前庭動眼反射の可塑性	耳鼻咽喉科学
医 甲 第370号	エバタ カズミ 江 幡 和 美	Immunosuppressive activities of natural killer cells identified during the development of leukemia in a mouse model	内科学 (三)
医 甲 第371号	ナカヤマ ヤスヒロ 中 山 康 弘	CTLA-4Ig suppresses severe liver injury by inhibiting both induction and effector phase of acquired immune responses in a mouse model of fulminant hepatitis induced by <i>Propionibacterium acnes</i> and lipopolysaccharide	内科学 (三)

医 甲 第372号	ノノメ カズ ノブ 野々目 和 信	Human umbilical cord blood-derived cells differentiate into hepatocyte-like cells in the Fas-ligand-mediated liver injury model	内科学 (三)
医 甲 第373号	ホワン シン シン 郁 明 明	自殺未遂と赤血球中n-3系脂肪酸 —大連でのケース・コントロール研究—	和漢診療学
医 甲 第374号	ホン メイ 洪 梅	Study on inhibition of cell proliferation of Epstein-Barr virus positive Burkitt's lymphoma by EBNA1 RNA interference	病理学 (一)
医 甲 第375号	エン ドウ マサ ト 遠 藤 暢 人	Growth inhibition of human pancreatic cancer cells by human interferon- $\beta$ gene combined with Gemcitabine	外科学 (二)
医 甲 第376号	サイ セイ コウ 崔 正 国	細胞内活性酸素修飾による放射線および温熱誘発アポトーシスの増強	放射線基礎医学
医 甲 第377号	ノ サキ テツ オ 野 崎 哲 夫	細胞膜修飾による超音波遺伝子導入効率の増強	放射線基礎医学
医 甲 第378号	ホリ リョウ タ 堀 亮 太	JCウイルスの結腸・直腸癌の発癌過程における役割の解明	外科学 (二)
医 甲 第379号	ホリ カワ ナオ キ 堀 川 直 樹	Cyclic AMP-dependent Cl-secretion induced by thromboxane A <sub>2</sub> in isolated human colon	外科学 (二)
医 甲 第380号	マツ イ コウ シ 松 井 恒 志	Analysis of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2/neu) transcription mechanism in breast cancer cell : Evidence for involvement of the transcription factor PEA3 and c-Jun through co-activator p300	外科学 (二)
医 甲 第381号	ヨシ オカ イ サク 吉 岡 伊 作	手術侵襲による癌転移増強の制御に関する基礎的検討	外科学 (二)
医 甲 第382号	アンチャリー ANCHALEE シサヤナリー SISTAYANARAIN	Aurora-B kinase and phosphorylated Histone H3 expression in hepatocellular neoplasms	病理学 (一)
医 甲 第383号	コウ シ ヨウ 高 之 揚	Deletion of PDGER- $\beta$ Gene Affects Key Fibroblast Functions Important for Wound Healing	病理学 (二)
医 甲 第384号	フク イ カズ ヒト 福 居 和 人	Impact of the Liver-Specific Expression of SHIP 2 on Insulin Signaling and Glucose Metabolism in mice	内科学 (一)
医 甲 第385号	ドウ カン ジュン イチ 道 寛 純 一	Characterization of the proximal enhancer element and transcriptional regulatory factors for murine recombination activating gene - 2	免疫学

平成16年度医学博士 (論文博士)

医 乙 第357号	ナガ カワ タモツ 永 川 保	The Mechanisms of Propofol-Mediated Hyperpolarization of In Situ Rat Mesenteric Vascular Smooth Muscle	麻酔科学
医 乙 第358号	ヨコ ヤマ ヨウ イチ 横 山 浩 一	釣藤散と釣藤鈎のスナネズミ一過性脳虚血モデルにおける遅発性神経細胞死と脳内抗酸化酵素活性に及ぼす影響	和漢診療学

医 乙 第359号	カギ タニ サト シ 鍵 谷 聡 志	Suppressive Effects of Tranilast on Mineralocorticoid Induced Inflammation and Fibrosis in the Hearts of Rats.	内科学 (二)
医 乙 第360号	ヨシ ノ オサム 吉 野 修	The role of Fas-mediated apoptosis after traumatic spinal cord injury	整形外科学
医 乙 第361号	ヨウ 叶	Neutrophil derived S100A12 is profoundly upregulated in early stage of acute Kawasaki disease	小児科学
医 乙 第362号	クリ モト ヒロ アキ 栗 本 博 昭	Effects of nonsaponin fraction of red ginseng on learning deficits in aged rats and on long-term potentiation in the hippocampal formation of young rats	分子統合情動 脳 科 学
医 乙 第363号	ラ ク サ ワ ン RAKSAWAN プ ー ン カ ム POONKHUM	Pathways for fluid and cells from hepatic sinusoids to the lymphatic system in mammalian livers	解剖学 (一)
医 乙 第364号	ギョウ レイ サ 牛 麗 沙	Volume reduction of the amygdala in patients with schizophrenia : a magnetic resonance imaging study	精神神経医学
医 乙 第365号	ナカ ダ カオリ 中 田 芳	Ultrastructural Characterization of the Distribution of Melanin and Epidermal Macrophages in Photodamaged Skin	皮膚科学
医 乙 第366号	フク ダ ヨシ コ 福 田 淑 子	Regulated transgene delivery by ganciclovir in the brain without physiological alterations by a live attenuated herpes simplex virus vector	ウイルス学

## 富山医科薬科大学医学会会則

- 第1条 本会を、富山医科薬科大学医学会という。
- 第2条 本会は、富山医科薬科大学における医学研究の振興に寄与することを目的とし、その使命達成に必要な事業を行う。
1. 学術集会の開催
  2. 学会誌の刊行
  3. その他本会の目的達成に必要な事業
- 第3条 本会は前条の趣旨に賛成するものをもって組織する。
- 第4条 本会は、北陸医学会の会員となるものとする。
- 第6条 本会に次の会員をおく。
1. 会 長 1 名
  2. 副 会 長 2 名
  3. 理 事 若干名
  4. 監 事 若干名
  5. 評 議 員 若干名
- 会長は、会務を総理し、会議の議長となる。  
副会長は、庶務・会計・集会・編集の会務を分担する。  
監事は、経理を監査する。  
評議員は、会長の招集を受け、本会の重要事項を審議する。

- 第7条 役員の任期は2年とし、再任を妨げない。
- 第8条 役員は、次の方法によって選出する。
1. 会長、副会長、理事及び監事は、評議員の中から互選する。
  2. 評議員は、会員中の教授ならびに教室員代表に委嘱する。
  3. 役員の改選は3月に行うものとする。ただし、任期中に欠員を生じた場合は、この限りでない。
- 第9条 本会の事業年度は、年度制による。
- 第10条 本会の経費は、会員の会費、寄付金その他の収入をもってあてる。会費は1カ年3,000円とし、事業年度の当初に納入するものとする。
- 第11条 本会の事業内容ならびに会計については、毎年度の評議会にこれを報告する。
- 第12条 本会会則の改変には評議員の審議を要し、出席者の過半数の賛成を必要とする。
- 第13条 本会則の実施に必要な細則は別に定める。

### 付 則

この会則は、昭和54年4月1日より実施する。  
昭和63年12月3日一部改変。



## 富山医科薬科大学医学会役員

### 役員

会長 倉知正佳 平成13年12月～  
 副会長  
 (庶務・集会) 西条寿夫 平成16年4月～  
 (編集委員長) 奥寺 敬 平成17年4月～

### 理事

庶務・集会 西条寿夫 平成14年6月～  
 嶋田 豊 平成16年4月～  
 会計 山崎光章 平成14年6月～  
 布施秀樹 平成17年4月～  
 編集 白木公康 平成10年12月～  
 小川宏文 平成10年12月～  
 井上 博 平成11年12月～  
 田中三千雄 平成11年12月～  
 広瀬幸美 平成11年12月～  
 木村友厚 平成13年4月～  
 落合 宏 平成14年6月～  
 高野康雄 平成14年6月～  
 ○奥寺 敬 平成17年4月～  
 監事 塚田一博 平成10年12月～  
 古田 勲 平成17年4月～

### 評議員 (50音順)

稲寺秀邦、井上 博  
 遠藤俊郎、大谷 修  
 奥寺 敬、落合 宏  
 鏡森定信、北島 勲  
 木村友厚、倉知正佳  
 近藤 隆、斎藤 滋  
 笹原正清、嶋田 豊  
 白木公康、杉山敏郎  
 炭谷靖子、瀬戸 光  
 高野康雄、滝澤久夫  
 田中耕太郎、田中三千雄  
 田村了以、塚田一博  
 永山くに子、成瀬優知  
 西条寿夫、二階堂敏雄  
 服部裕一、早坂征次  
 林 隆一、平賀紘一  
 広瀬幸美、福田正治  
 布施秀樹、舟田 久  
 古田 勲、三崎拓郎  
 宮脇利男、森 寿  
 山崎光章、山城清二  
 渡辺行雄

○委員長 (敬称略)

(以上43名)

(敬称略)

(平成17年9月30日現在)

## 富山医科薬科大学医学会誌投稿規定

- 1 投稿資格 原則として富山医科薬科大学医学会会員に限る。
- 2 投稿の種類 総説, 原著, 症例報告, 短報, および当地方で開催され, 編集委員会が適当と認めた学会などの記録および抄録など, 原稿表紙に明記する。
- 3 執筆規定 以下の規定に従う。
  - A 和文論文
    - a) 原稿の形式 表紙, 和文要旨, 本文, 文献, 英文抄録, 表, 図の順とし, コピー2部とともに提出する。
    - b) 要旨と長さ 用紙はA4ワープロの原稿とする。ダブルスペースで1頁25行程度とし, 原則として図表5枚以内。
    - c) 表紙の記載順序 投稿の種類, 和文題名, 著者名, 所属名, 英文題名, ローマ字の著者名(例Tadashi KAWASAKI), 英文所属名, Key words (英文, 5語以内), 20字以内のランニングタイトル, 本文総枚数, 表, 図の各枚数, 別刷希望数(50部単位, 朱書)とし, 編集部への希望事項は別紙に記入添付する。
    - d) 和文要旨と英文要旨 和文要旨は400字以内とする。英文要旨は英文校閲者による校閲を受け, 200語以内でダブルスペースでタイプする。
    - e) 本文形式 原著の項目ははじめに, 材料および方法, 結果, 考察の順とするかこれに準じた形式がのぞましい。各項目の細分は次のようにする。I, II, …… , A, B…… , 1, 2, …… , a, b, …… , (1), (2), …… , 図表の説明は原則として英文とする。謝辞またはこれに準じるものは本文末尾に記載する。
    - f) 書体と用語 現代かなづかいのひらがな, 当用漢字を用い, 十分に推敲した原稿とする。乱雑な原稿は受け付けない。句読点, 括弧は正確につけ1字分としてあける。本文中の英文単語は原則として語尾は文中では小文字, 文頭でのみ大文字。学名はアンダーラインを付す。術語は日本医学会用語委員会制定の用語を用いる。
    - g) 度量衡の単位および略号 単位は国際単位(SI)を用い, ピリオドをつけない。次の例に

準ずる。[長さ] m, cm, mm,  $\mu\text{m}$ , nm, Å。  
[重さ] kg, g, mg,  $\mu\text{g}$ 。[面積]  $\text{m}^2$ ,  $\text{mm}^2$ 。  
[堆積]  $\text{m}^3$ ,  $\text{cm}^3$ ,  $\text{mm}^3$ 。[容積] l, ml,  $\mu\text{l}$ 。  
[モル数・濃度等] mol, mmol,  $\mu\text{mol}$ , nmol, pmol, M(mol/liter), Eq, N(normal), %, [時間] d(日), h(時), min(分), s(秒), ms,  $\mu\text{s}$ 。[濃度] °C。[圧力] mmHg, mbar。[電気] V(volt), A(ampere), Hz(cycles/sec)。  
[放射線] Ci, cpm, r(röntgen), [その他] g(gravity), LD<sub>50</sub>, ED<sub>50</sub>(median doses)。[光学異性体] d-, l-, dll。[投与方法] iv, ip, im, sc, po。[統計] SD, SEM。

- h) 文献 引用順に本文中の引用箇所右肩に片括弧(例……Sase<sup>1)</sup>)で番号を付し, 次の例の記載法で末尾に番号順にまとめる。著者が5名以上の場合は最初の3名を記し, あとは「ほか」(本文ではet al.)とする。とくに句読点に注意する。

### 和文原著文献

- 1) 久世照五, 八木欲一郎, 伊藤祐輔ほか:  
[<sup>14</sup>C]-酢酸・Na投与後の呼気<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>排出と<sup>14</sup>C体内分布. 麻酔 34:349-655, 1985.

### 和文単行本

- 2) 田沢賢次: ストーマの合併症とその対策—皮膚傷害—. ストーマケア基礎と実際(ストーマリハビリテーション講習会実行委員会 編): 209-225. 金原出版, 東京, 1986.

### 英文原著文献

- 3) Kamimura K., Takasu T. and Ahmed A.: Asurvey of mosquitoes in Karachi area, Pakistan. J. Pakistan Med. Ass. 36:181-188, 1986.

### 英文単行本

- 4) Nakata T. and Katayama T.: Changes in human adrenal catecholamines with age. In: Urology (Jardan A. ed.): 404-406. International B'Urologie, Paris, 1986.

引用雑誌の略称は「日本自然科学雑誌総覧」

および“INDEX MEDICUS”に準ずる。

- i) 表、図 大きさの限度は刷り上がり1頁以内におさまるものとし、本文とは別にまとめ、Table 1か表1, Fig. 1か図1として、本文中に挿入すべき場所を明記する。図は白紙または薄青色方眼紙に図中の文字を含み黒で原則としてそのまま凸版原図となるよう清書する。図表およびその説明は英文または和文に統一する。

## B 欧文論文

- a) 原稿の形式 表紙、英文抄録、本文、文献、和文要旨、表、図の順とし、コピー2部とともに提出する。原稿は英文校閲者の校閲を受けること。不完全なものは校閲料(添削料)を請求することがある。
- b) 用紙と長さ A4判タイプ用紙にワープロで打つ。ダブルスペースで1頁25行とし、原則として図表5枚以内。
- c) 表紙の記載順序 欧文題名、欧文著者名、欧文所属名、Key words 5語(英文)、40字以内の欧文ランニングタイトル、本文総枚数、和文題目、和文著者名、和文要旨、表、図の各枚数、別刷希望数(50部単位、朱書)とし、編集部への希望事項は別紙に記入添付する。
- d) 英文要旨と和文要旨 英文要旨はダブルスペースでタイプし200語以内。和訳原稿をつける。和文要旨は400字以内とする。
- e) 本文の形式 度量衡の単位および略号、図表

は和文原稿 e) g) i) にそれぞれ準拠する。

- f) 文献 和文原稿 h) の欧文原著文献と欧文単行本に準拠する。
- 4 原稿の依頼、採否、掲載順序 編集委員会が決定する。編集委員会は富山医科薬科大学医学会編集理事と他の編集委員で構成する。論文は2名以上の編集委員または編集協力者により査読される。
- 5 校 正 初校を著者の責任において行う。原則として原文の変更追加は認めない。
- 6 掲載料、別刷費用 本文・図表を含め刷り上がり6頁までは1頁当り5,000円、7頁以上10頁までは1頁につき9,000円、11頁を越えるものは実費を請求する。特別な費用を要す図表などは実費を申し受ける。アート紙、カラー写真などの印刷で、とくに別刷は50部まで無料、それ以上の別刷費用は送料を含め、著者負担とする。
- 7 原稿の送り先 〒930-0194 富山市杉谷2630

富山医科薬科大学医学会  
Toyama Medical Journal編集委員会  
1988年1月5日制定  
1994年3月22日改訂  
1996年2月9日改訂

## 編集後記

伝統ある富山医科薬科大学医学会誌という誌名では今号が最終号となる。諸般の事情で完成が遅れたが、書誌学的な発行日は平成17年9月30日とした。平成17年10月1日をもって、富山県内の3つの国立大学法人の再編統合により、旧富山大学、旧富山医科薬科大学、旧高岡短期大学は、新たな富山大学となった。これに伴い、本医学会も名称を、富山大学医学会と変更することとなり、学術雑誌名も富山大学医学会誌と改題することとなった。英文名称は、当初より Toyama Medical Journal であり変更不要であった。先人の先見の明に脱帽する次第である。ISSNは改題で問題なく引き続き同じものを称する。

誌名では最終号であるが、新規に着任された若手教授、神経内科学の田中教授、再生医学の二階堂教授、生理学の田村教授、薬理学の服部教授、地域・老人看護学の炭谷教授の諸先生方による意欲的な稿を就任講演として掲載することができた。それぞれ越中富山の地の新しい講座の礎石となるにふさわしい力作であるのでご一読をお勧めする。また、歴史ある第110回日本解剖学会総会・全国学術集会を開催された解剖学大谷教授による報告も掲載した。学問を究め全国に発信する努力は並大抵のものではない。このほか、従来の編集スタイルに則り、総説、症例報告、学位関連の記事などを掲載した。

次号は、新生富山大学医学会誌となる。表紙、構成、掲載カテゴリーなどを一新し、地域に根付き世界に発信する医学会誌として企画中である。具体的には、研修医の症例報告や医学生の研究などでも一定の水準に達しているものは掲載するコーナーの新設、各講座で開催している談話会や懇話会、セミナーなどの抄録を積極的に収載し様々な学術活動の発信の拠点となる、などである。是非、会員からも積極的な意見を御願いたい。

編集長 奥寺 敬 (救急・災害医学)

## 編集委員

奥寺 敬 (委員長, 救急・災害医学)

白木 公康 (ウイルス学)	小川 宏文 (分子神経科学)
井上 博 (第二内科学)	田中三千雄 (成人看護学)
広瀬 幸美 (小児看護学)	木村 友厚 (整形外科学)
落合 宏 (基礎看護学)	高野 康雄 (第一病理学)

**富山医科薬科大学医学会誌**

第16卷 第1号

発行日 平成17年9月30日  
編集発行 富山医科薬科大医学会  
富山市杉谷2630番地  
〒930-0194  
TEL (076)434-2281(代)

印刷 電算印刷株式会社  
松本市筑摩1-11-30  
〒390-0821  
TEL (0263)25-4329



