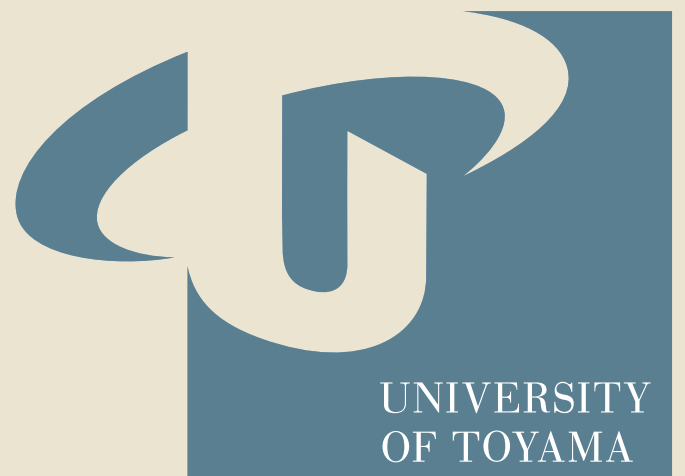


ISSN 2189-2466

TOYAMA MEDICAL

Vol.30 No.1 2019

JOURNAL



UNIVERSITY
OF TOYAMA

TOYAMA MEDICAL JOURNAL Vol.30 No.1 2019

CONTENTS

■総説

分子標的治療薬の現状の課題と将来展望 1-9
服部裕一

■原著

富山県内のカンジダ血症に対する
Antifungal stewardshipの取り組み 10-13
宮嶋友希・川村隆之・上野亨敏・川筋仁史・松本かおる・
河合暦美・東 祥嗣・酒巻一平・河岸由紀男・原 拓央・
川崎 聡・寺崎 靖・川根隆志・清水哲朗・山本善裕

■解説

実験室における化学物質管理
—国内法令と富山大学薬品管理支援システム (TULIP) の紹介— 14-25
屋敷香奈・浜崎 景・稲寺秀邦

■A Case Report

Late-onset Systemic Lupus Erythematosus in a 77-Year-Old Man with Acute Pleuritis 26-29
Keiichiro KITA, Ryoko ASANO,
Hiroyuki HOUNOKI

■学位授与

課程修了による博士 30-33
論文による博士 34
医科学修士課程 34

■平成29年度研究医養成プログラム修了報告 35-40

■平成30年度研究医養成プログラム修了報告 41-55

■学生海外研修レポート 56-89

■記 事

富山大学医学会会則 90
富山大学医学会役員 91
富山大学医学会誌投稿規定 92-95

総 説

分子標的治療薬の現状の課題と将来展望

服部裕一

Molecular-targeting therapeutic agents: current issues and promising vista

Yuichi HATTORI

要 旨

抗がん剤を用いてがん細胞を殺傷する化学療法は、がん細胞だけでなく、正常な細胞にも影響が及びやすく、不都合な副作用が一定程度発生することは不可避である。長年の研究の進歩により、標的とすべき遺伝子やタンパク質が分子レベルでわかるようになった結果、分子標的治療薬が登場した。すなわち、分子標的治療薬は、がん細胞に多く見られたり、がんの増殖に関係したりする分子に標的を定めて開発された薬物群であり、正常な細胞への影響が少ないとされているが、薬剤ごとに特徴的な副作用が知られているので、注意が必要である。分子標的治療薬の中には、がん細胞に直接作用するだけでなく、がん栄養を送る血管の新生を阻害する作用を持つものもあり、また、発症したがんでは、がん細胞が免疫機能にブレーキをかけて本来の力を発揮できないようにしていると考えられているが、免疫チェックポイント阻害薬のように、がん細胞が免疫にかけているブレーキを外す作用を持ち、免疫が本来持っている機能を回復させ、がんを抑えようとする治療薬も含まれる。分子標的治療薬による薬物療法は、時に治療期間が長くなり、そのため身体的な副作用以外に高額な費用負担という経済的副作用があり、臨床医の治療選択にも影響する。本稿は、現在の多様な分子標的治療薬の中から、その歴史的意義のある、あるいは存在意義を高めたいいくつかを紹介しながら、今後のがん治療の化学療法の概念を大きく変えていくであろうその果たす役割について考察する。

Abstract

Traditional chemotherapy has been the hallmark of cancer treatment, but chemotherapeutic agents not only kill cancer cells but also affect some of healthy cells in the body. Over the last two decades, a new generation of cancer treatment has come to the forefront, *i.e.*, molecular-targeted cancer therapies using monoclonal antibodies and small-molecule inhibitors. Molecular-targeting therapeutic agents block specific proteins or genes that help cancers grow and spread. Since they focus on specific molecular changes which are unique to a particular cancer, molecular-targeted cancer therapies may be more specifically beneficial for many cancer types, including lung, breast, colorectal, leukemia, and lymphoma. Moreover, recent advances have made it possible to analyze and to tailor treatment to an individual patient's tumor. For some types of cancer, molecular-targeted cancer therapies may work better than other treatments such as traditional chemotherapy. However, despite highly successful improvements of survival rates, limitations due to tumor heterogeneity, primary and acquired therapy resistance, immune evasion, and economical considerations will need to be overcome. This review article provides an overview of the up-to-date knowledge regarding molecular-targeted cancer therapies.

Key words: cancer therapy, molecular-targeting therapeutic agents, monoclonal antibodies, small-molecule inhibitors

■はじめに

従来の化学療法として悪性腫瘍に使用される抗がん剤は、ちょうど畑の雑草を駆除するためにヘリコプターで薬を散布するような方法であり、それによって広い範囲を全面的に雑草を駆除することはできるが、雑草ではない正常な部分にも悪い影響を及ぼしてしまうことで、重

大な有害事象を引き起こすリスクを有する。問題となる雑草だけをピンポイントでやっつけようとするのが分子標的治療薬であり¹⁾、特定の分子構造のみを標的にして作用するように作られた新種の抗がん剤、がん細胞の特異抗原に結びつくモノクローナル抗体を使うミサイル療

(受稿2019.9.27 / 受理2019.10.4)

富山大学名誉教授

北海道医療大学がん予防研究所客員教授

法、がんの成長に必要な仕組みを攻撃するシグナル伝達阻害薬や血管新生阻害薬など様々な分子標的治療薬が登場しつつある。すなわち、従来の抗がん剤とは異なり、がん細胞の発生や増殖にとって、アキレス腱ともいえるような分子を標的として、それに作用するように設計された薬物群であり、剤形から、主に注射薬である抗体製剤と、主に内服薬であってがん細胞に特異なシグナル分子を阻害する小分子化合物に分けられる。近年、抗悪性腫瘍薬として開発されている薬剤の多くが分子標的治療薬であり、2019年1月の時点で、68種もの分子標的治療薬が、本邦で製造販売承認されている²⁾。がん細胞に特異的な分子を標的とするため、従来の抗がん剤に比べて、骨髄抑制が生じにくいなど、副作用が著しく少ないことが期待されるが、それでも100%安全というわけではなく、間質性肺炎や動脈血栓症など重篤な有害事象が生じたりすることもある。

本稿は、現在の多様な分子標的治療薬の中から、その歴史的意義のある、あるいは存在的意義を高めたいいくつかを紹介しながら、医師・医療従事者の方々にも役立つような最新で有用な分子標的治療薬の知識を提供できるような形で総説としてまとめたものであり、今後のがん治療の化学療法概念を大きく変えていくであろうその果たす役割について考察していきたい。

■「夢の新薬」として登場したゲフィチニブ

ゲフィチニブ (gefitinib, イレッサ[®]) は、がん細胞の表面に過剰発現しているEGFR (上皮増殖因子受容体) チロシンキナーゼを選択的に阻害する小分子化合物として開発された。EGFRは、細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内チロシンキナーゼドメインからなり、EGFRにEGFが結合すると、EGFRは二量体を形成し、チロシンキナーゼが活性化される。その結果、受容体の自己リン酸化が起きて、情報伝達カスケードが作動し、がん細胞の増殖、アポトーシス阻害、血管新生を引き起こす。ゲフィチニブは、EGFRの細胞内チロシンキナーゼドメインへの結合をATPと競合することによって、受容体の自己リン酸化を阻害する (図1)。

ゲフィチニブは、ほかに抗がん剤の治療効果がなく、手術不能または再発の非小細胞肺癌を適応として、その承認前から、「副作用の少ない抗がん剤」とか「通院治療で使用できる」などの宣伝が先行し、「夢の新薬」として医療現場や患者の期待を集める中で、承認申請から異例の5ヶ月余りの早さで審査が行われ、2002年7月22日に世界に先駆けて日本で製造承認され、8月30日には保険適応となった。その背景には、それまで医薬品の審査を担当していた国の組織である審査センターの独法化に伴い、新薬の承認のための審査を迅速に進めることにしたので、ゲフィチニブはその先駆けとされたといわ

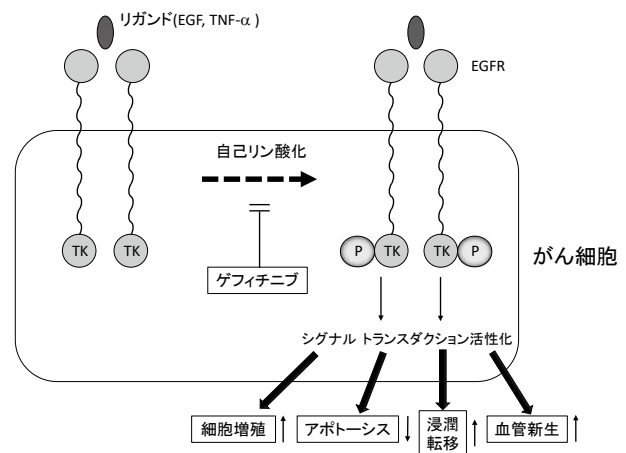


図1. EGFRにEGF, TGF- α などのリガンドが結合すると、EGFRは二量体化し自己リン酸化を起こして、さらに細胞内のシグナル伝達を活性化して核内にシグナルを伝達し、その結果、細胞増殖、アポトーシス抵抗性、血管新生、浸潤・転移などが起こる。ゲフィチニブは、EGFRのリン酸化を阻害して抗腫瘍効果を発揮する。

れる。

しかしながら、2005年に発表されたPhase III trailsであるISEL (IRESSA Survival Evaluation in Lung cancer) スタディの解析結果では、ゲフィチニブは、全症例を対象とした解析および腺がん症例を対象とした解析においてプラセボに比較し生存期間を有意に延長しないことが示された³⁾。この報告もあって、米国ではゲフィチニブは2003年にFDAで承認されたものの、2005年6月には本剤の新規使用を原則禁止とした。また、アストラゼネカは欧州医薬品局 (EMA) への承認申請を取り下げている。にもかかわらず、342例の東洋人のサブセット解析では、ゲフィチニブ群で生存期間が改善することが示唆され、また、374例の非喫煙者を対象としたサブセット解析でも同結果が得られた。さらに、2004年に米国からEGFRの遺伝子変異がゲフィチニブの感受性予測因子である報告がなされ、遺伝子変異を有する症例の背景因子がゲフィチニブの奏功予測因子であり、非喫煙者、腺がん、女性、日本人と相関することが示されている⁴⁾。すなわち、EGFRに変異がある患者は、受容体の形がゲフィチニブと結合しやすい形になっているので、効果が高まると考えられ、日本や韓国など東アジアの人種で、女性、腺がん、喫煙歴がない患者は、変異が比較的多く、ゲフィチニブの効果が期待できる。

ところが、ゲフィチニブをめぐっては、2002年7月の承認・販売直後から、投与患者が呼吸困難などの症状が出る間質性肺炎で死亡する例が続出した。投与後4週間以内に発症しやすく、日本において、ゲフィチニブ投与後8週間以内の急性肺傷害・間質性肺炎の発症率は約5.8% (193例/3322例)、死亡率は2.3% (75例/3322例)であり、国内服用患者4000人以上での追跡調査では、発症

者は約4%、死亡者は約1.6%であった。また体力低下を示すPerformance Status (PS) 2以上、喫煙歴のある人、すでに間質性肺炎を合併している人、化学療法を受けたことのある人では肺傷害が起こりやすいことが示唆された。また、ゲフィチニブ投与12週以内の肺傷害の発症率は、化学療法による肺傷害の発症率の1.9倍(4.0%対2.1%)、背景因子を調整すると3.2倍の高さであり、通常の化学療法に比べても肺傷害が起こりやすいことが明らかとなった⁵⁾。ただし、欧米では肺傷害はほとんど問題になっておらず、ISEL試験では、ゲフィチニブ投与群で3%、プラセボ投与群で4%の発症率であり、ゲフィチニブにより肺傷害のリスクは増えていない³⁾。ゲフィチニブによる肺傷害には民族差がある可能性がある。

ゲフィチニブは使用しているうちに効き目が弱くなり、この耐性が起きると肺がんの病状は再び進むことになる。がん細胞は酵素で核にシグナルを送ることで増殖するが、耐性が起こるのは、ある酵素の働きを分子標的薬で止めても、時間経過とともに他の酵素により増殖のシグナルを送る仕組みを確立してしまうためであると考えられている。名古屋大学医学部・高橋教授のグループは、がん細胞の増殖を助ける遺伝子ROR1に着目し、ROR1が細胞膜に作ったくぼみに耐性に関わる酵素が複数集まり、がん細胞の増殖を支えていることを発見した。肺腺がん患者の細胞を使った実験により、ROR1の活動を抑えようとくぼみができず、耐性が起こった細胞でもROR1の活動を抑えたとその後の増殖が約8割抑えられることが確認された⁶⁾。

■トラスツズマブによるエビデンスの創出

通常乳がんの進行はとても遅く、直径1センチになるのに10年くらいかかるとされるが、「HER2 (ヒト上皮増殖因子受容体2型) タンパク」という受容体を持っていると増殖が早い。乳がん患者の25~30%はHER2が過剰に存在している。トラスツズマブ (trastuzumab, ハーセプチン[®]) は、HER2に結合し増殖を阻害する(図2)。

H0648g試験は、HER2陽性転移性乳がんのファーストクラス化学療法に抗HER2モノクローナル抗体であるトラスツズマブを併用することの有効性を示した分子標的治療薬時代の幕開けを象徴する臨床試験である⁷⁾。この試験では、HER2陽性転移性乳がんに対して、トラスツズマブ+AC (ドキソルピシシン+シクロホスファミド)、トラスツズマブ+パクリタキセルは、トラスツズマブを併用しないものより、腫瘍縮小効果が有意に認められ、生存期間中央値は、化学療法のみで20.3ヶ月、トラスツズマブ併用で25.1ヶ月に延長した。この試験が論文で報告された2001年以降、次々と分子標的治療薬が登場し、数多くの臨床試験が実施され、さまざまながんの標準治療が書き換えられる契機となった。HER2陽

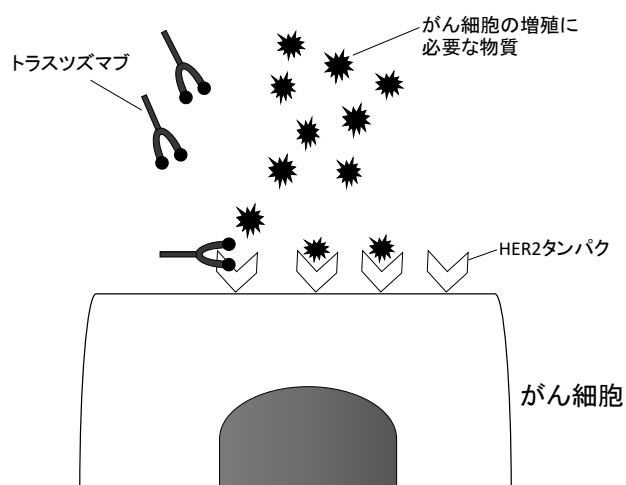


図2. トラスツズマブの作用と仕組み。トラスツズマブはがん細胞表面上にあるHER2タンパクに結合し、がん細胞の増殖に必要な物質を取り込めないようにする。

性転移性乳がんのファーストライン治療としては、2012年に、CLEOPATRA (Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab) 試験の結果が報告され⁸⁾、化学療法+トラスツズマブに、別の抗HER2モノクローナル抗体であるHER2の二量体化を阻害するペルツズマブ (pertuzumab, パージェタ[®]) を併用することの有効性が証明され、新たな標準治療として確立された。この試験では、化学療法に2つの抗HER2モノクローナル抗体であるトラスツズマブとペルツズマブを併用することで、生存期間中央値は56.5ヶ月まで延長した。

トラスツズマブは、転移性乳がんではHER2陽性が適応となるほか、また術後化学療法でも再発を半減すると報告されている。治療切除不能な進行・再発のHER2陽性胃がんでもトラスツズマブは有効とされる。

トラスツズマブの副作用として、最も現れやすいのは、発熱と悪寒で、3人に1人の割合で発症する。重篤なものとして、重度のinfusion reaction (アナフィラキシーや肺障害など) や、心機能の低下が知られている⁹⁾。トラスツズマブは、導入当初からアントラサイクリン系薬剤との併用にて有意にNYHA分類III-IV度の重症の心不全が16%も出現したという報告がある。トラスツズマブを含む治療を受けた約5%の患者で収縮機能障害が、1%の症候性心不全が発生するとされる。トラスツズマブによる心機能障害は数週間から数か月以内で発現し、左室収縮機能障害の症状は軽度から中等度であり、通常トラスツズマブ治療終了から約6週で、適切な心不全の治療にて改善がみられ、症状が改善すれば、再投与も通常可能である。トラスツズマブによる心毒性は、アントラサイクリン系のそれとは違い、心筋細胞の傷害をきたすわけではなく、一般に可逆性であるとされ、投与量依存性はない。心毒性の機序はわかっていないが、ミトコ

ンドリアのアポトーシス経路の活性化などが考えられている。HER2経路ががん細胞だけでなく心筋細胞の生存経路として発現しており、アントラサイクリン系薬剤の投与などを受けた際、この経路が活性化して心筋細胞の生存を促進するところに、トラスツズマブが投与された場合にその経路を遮断してしまうことが機序として推定されている。トラスツズマブの心毒性のリスク因子は、心血管疾患の併存、高血圧・糖尿病・高脂血症・肥満、高齢、以前の心毒性のある治療の既往（縦隔への放射線照射）などである。現状では、ほとんどの患者が以前アントラサイクリン系薬剤を投与されていることが多く、トラスツズマブの心毒性はアントラサイクリン系薬剤関連による心毒性の悪化を含んでいる可能性がある。

次世代抗体医薬として、ADC(antibody-drug conjugate；抗体-薬物複合体)の研究開発が進んでいる。ADCは、がん細胞に高発現している抗原に対して高い親和性を持つ抗体に殺細胞効果のある低分子薬物を結合させたもので、この抗原に対する高い親和性によりがん組織へ運ばれたADCの薬物は、がん組織に到達した後、徐々に放出されるように化学修飾されている。そのため、薬物は抗体に結合している間は毒性を示さず、放出されたときにのみ毒性を示すので、正常組織を壊しにくく、副作用を低減させる効果もある。T-DM1(カドサイラ[®])は、トラスツズマブとエムタンシンを結合させたADCで、エムタンシンは細胞内に入りチューブリンに結合し重合を阻害することで細胞毒性を発揮するが、トラスツズマブが乳がん細胞に過剰に発現しているHER2をターゲットとするため、エムタンシンは腫瘍細胞に選択的に送達される。EMILIA試験は第III相無作為化比較臨床試験であり、トラスツズマブとタキサンで既治療の991名の切除不能な局所進行性または転移性HER2陽性乳がん患者がトラスツズマブエムタンシン群とカペシタピンおよびラパチニブ併用療法群に割り付けられた。その結果、トラスツズマブエムタンシン群では無増悪生存期間および全生存期間が有意に延長し、その安全性も確認された¹⁰⁾。

トラスツズマブは、特許が切れた医薬品であることから、そのバイオシミラーが最近国内で承認された。バイオシミラーとは、ジェネリック医薬品に相当するバイオ医薬品のことであるが、後発医薬品の規制要件とは異なり、先行バイオ医薬品と同等・同質の品質、安全性かつ有効性を有することが条件とされ、ジェネリック医薬品では必要とされない治験を行って、先行バイオ医薬品と同等・同質の安全性および有効性が証明されなければならない。このような条件から、承認までのハードルは決して低くないため、ジェネリック医薬品では一般に先行医薬品の60%以下に設定される薬価も、バイオシミラーでは原則として70%ほどの薬価になるまでのことが多い²⁾。

■慢性骨髄性白血病治療成績を一変させたBCR/ABL阻害薬

慢性骨髄性白血病(CML)は、成人白血病の約20%を占め、わが国では、毎年、10万人に1人程度の頻度で発症している¹¹⁾。CMLの場合には、白血球ががん化して白血病細胞となっても、正常の白血球とほぼ同じ働きをする上にゆっくりと進行するため、初期の段階ではほとんど症状がない。慢性期では、血球が必要以上に作られることにエネルギーが費やされ、体重減少や微熱を呈したり、脾臓が腫大し、腹部膨満感や胃部不快感を訴えることがあるが、多くは自覚症状に乏しく、そのため健康診断などで白血球数の増加を指摘され、偶然見つかる場合が半数以上を占める。しかし、治療せずにいると、慢性期はやがて急性期に移行する。急性期では細胞の増殖だけではなく分化にも障害が起こり、未熟な芽球が増加する。急性期に進行すると、未熟な細胞が増加し正常な血球が減少し、その結果、貧血・感染症・出血など急性白血病と同様の症状が起こり、発熱・骨の痛み・肝臓や脾臓の腫脹なども認められることがある。急性期に移行したCMLは予後が極めて不良とされる。慢性期の治療は、以前は、大量の抗がん剤や全身への放射線照射によって、体内のCML細胞を正常造血幹細胞と一緒に殺してしまい、その後、他人から新しい造血幹細胞を移植するという同種造血幹細胞移植が標準的に行われていた。

CML患者の95%以上でフィラデルフィア染色体と呼ばれる特殊な遺伝体が見つかり、CMLの原因となる遺伝子はこの遺伝体の上にある。ヒトには46本の染色体があるが、フィラデルフィア染色体はこのうち9番目の染色体と22番目の染色体が途中から切れて入れ替わってつながったものである。2つの染色体がつながる時、それぞれの染色体の切り口にあった、BCRという遺伝子とABLという遺伝子が1つになってBCR-ABL遺伝子という新しい遺伝子ができる。これがCMLの原因となる特殊な遺伝子である。フィラデルフィア染色体上に形成されたBCR-ABL融合遺伝子からつくられるタンパク質は、高いチロシンキナーゼ活性を有し、血液細胞を過剰に増殖させる働きがあるため、CMLを発症させる(図3)。すなわち、この遺伝子によって作られる蛋白は、「白血病細胞を作れ」という指令を絶え間なく出し続け、そのため、体内では白血病細胞がどんどん作られてしまう。

イマチニブ(imatinib, グリベック[®])は、ABLチロシンキナーゼ阻害剤であり、CMLを高率に寛解導入できる。イマチニブの登場により、それまで発症から4~5年経つと約半数が急性転化して死亡していたのが一変して、5年経過しても90%が、良好な状態を保てるようになった。

イマチニブはまた急性リンパ性白血病(フィラデルフィア染色体陽性)にも効果がある。さらに、PDGF受

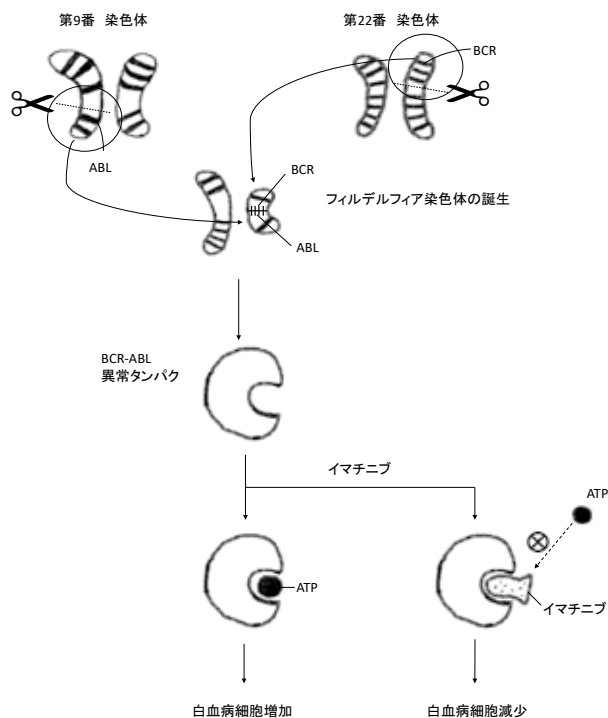


図3. CMLにおける白血病細胞の発生・増殖機構とイマチニブの作用点。

容体や*c-kit*のチロシンキナーゼ活性も抑制し、GIST（消化管間質腫瘍）は、*c-kit*、PDGFR α 遺伝子の変異をもつものがあり、イマチニブは進行再発GISTの標準治療薬になっている。

初発CML症例に対するこれまでの標準治療法はイマチニブであったが、第二世代ABLチロシンキナーゼ阻害薬であるニロチニブ（nilotinib, タシグナ[®]）、ダサチニブ（dasatinib, スプリセル[®]）がそれぞれの第III相臨床試験においてイマチニブより高い効果を示し¹²、現時点ではイマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブの3種類がNCCN（National Comprehensive Cancer Network）の治療ガイドラインにて第一選択薬として推奨されている¹³。ABLチロシンキナーゼ阻害薬としての構造を比較するとニロチニブはイマチニブと構造上の類似性が認められるが、ダサチニブはまったく異なった化学構造を有しており、この化学構造の相違が標的分子の違いとなる（図4）。ニロチニブはイマチニブよりもさらにABLに対して選択的に阻害する薬剤として登場した。一方、ダサチニブは多数のキナーゼをoff-targetとして阻害する。標的となるキナーゼの違いが副作用のプロファイルの違いになる。第二世代チロシンキナーゼ阻害薬の長期毒性はイマチニブよりも重篤なものが多く、副作用管理が重要であり、長期的な安全性はイマチニブのほうが高い。ニロチニブの代表的な副作用としては、肝機能障害、ビリルビン値の上昇、QTc時間の延長、高リパーゼ血症、高血糖が挙げられる。さらに近年、PAOD（末梢動脈血

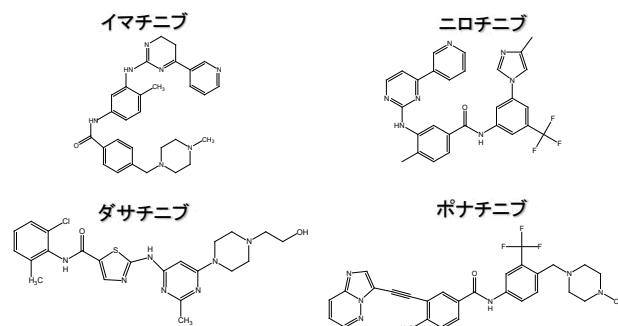


図4. BCR/ABL阻害薬の化学構造。

管閉塞症）が報告され、ハイリスク症例では注意喚起が必要である。ダサチニブの代表的な副作用には、胸水貯留をはじめとして、出血傾向、肺高血圧と、生命予後に重篤なものがあり、長期投与例では厳重な管理が必要である。

BCR-ABL融合遺伝子に「T315I」という変異がある場合、第一世代、第二世代いずれの薬を使っても効果はないが、2016年11月、この「T315I」変異に対しても効果があるとされる第三世代ポナチニブ（ponatinib, アイクルシグ[®]）という薬が登場し¹⁴、保険承認された。ただし、ポナチニブも効果が強力な一方で、心血管系の有害事象には注意が必要で、使う量や期間によっては、心筋梗塞や脳梗塞といった血管閉塞性の合併症を発症する危険性を有している。

■抗VEGF薬の臨床応用

血管新生は、もともとFolkmanらが提唱し始めた腫瘍発育における栄養血管の新生に関する研究という形で学問が進歩してきたが¹⁵、その後、複数のグループによってVEGF（血管内皮細胞増殖因子）が発見・同定された¹⁶。VEGFは、血管形成の一連の過程で血管内皮細胞に特異的に作用する重要な増殖因子であり、また、血管透過性亢進因子の2つの性質をもつ物質である¹⁷。さらにVEGFは、管腔形成の促進や内皮細胞の遊走などの作用のほか、腫瘍血管における病的血管新生に重要な役割を果たす。このことから、米国Genentech社でモノクローナル抗VEGF抗体であるベバシズマブ（bevacizumab, アバスチン[®]）が開発され、進行性大腸がん患者を対象とした第III相臨床試験が行われた結果、著しい延命効果をもつことが明らかとなり¹⁸、2004年2月に米国で新規がん薬として認可された。

わが国では、ベバシズマブは、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん、扁平上皮がんを除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌のほか、手術不能または再発乳がん、悪性神経膠腫、卵巣がん、進行または再発の子宮頸がんが適応とされる。進行・再発の大腸がんに対して、最初に選択される第一治療はFOLFOX療法

(5-FU持続注入+レポポリナート+オキサリプラチン)あるいはFOLFIRI療法(5-FU持続注入+レポポリナート+イリノテカン)であるが、これにベバシズマブを上乗せして使われている。また、進行・再発の非小細胞肺がんで、パクリタキセル+カルボプラチンにベバシズマブを併用すると増悪・死亡のリスクが39%減少するが、扁平上皮がんでは肺喀血のリスクが高いため使われない。有害事象として、出血、高血圧、蛋白尿、血栓症などに注意が必要である。

アフリベルセプトベータ (afibercept beta, ザルトラップ[®]) は、VEGF受容体のVEGF結合領域とヒトIgG1Fc領域を結合させた蛋白で、VEGFに結合してその働きを抑えることにより、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がんに適応される。VEGF受容体は、これまでにVEGF受容体-1 (Flt-1), VEGF受容体-2 (KDR/Flk-1), VEGF受容体-3 (Flt-4)が報告されており、VEGF受容体-1と-2は脈管形成、血管新生や病的血管新生に中心的役割を果たし、VEGF受容体-3はおもにリンパ管新生を制御している¹⁹⁾。VEGF-2に対する特異的なモノクローナル抗体であるラムシルマブ (ramucirumab, サイラムザ[®]) は、VEGF受容体-2活性化を抑制することで腫瘍血管新生を阻害する。胃がん、肺がん、大腸がんなどで効果が認められており、治癒切除不能な進行・再発のケースに使用されている。アキシチニブ (axitinib, インライタ[®]) は、VEGF受容体-1, -2, -3の阻害薬で、転移性の腎細胞がんにも用いられている。

加齢黄斑変性は、網膜の中心部に異常がおきるため、新生血管からの出血や水のもれが原因で網膜が傷み、視力低下が進行する眼科領域の疾患である^{20), 21)}。新生血管の成長を抑えることができればさらなる視力低下を防ぐことができるため、わが国では、2004年に登場したPDT(光線力学的療法)に続く新しい治療法として、2008年11月と2009年4月に2種類の抗VEGF抗体ベガブタニブ (pegaptanib, マクジェン[®]) とラニビズマブ (ranibizumab, ルセンチス[®]) が認可され、抗VEGF抗体の注射薬による治療が可能になった。現在は加齢黄斑変性に対して、PDTと抗血管新生薬療法の2つの治療法をさまざまに組み合わせて治療を行なうようになっている。現在、抗VEGF抗体の注射薬として、ベガブタニブとラニビズマブに加え、2012年に承認認可されたアフリベルセプト (afibercept, アイリーア[®]) が、滲出型加齢黄斑変性や本邦で頻度の高いポリープ状脈絡膜血管症の視力良好例では、その単独療法が第一選択となっている。一方で、医師の裁量のもと、大腸がんに対する治療薬である抗VEGF抗体ベバシズマブが、滲出型加齢黄斑変性以外の血管新生黄斑症、網膜静脈閉塞症、糖尿病網膜症、血管新生緑内障、未熟児網膜症など、VEGFが病態に関与する眼疾患に対して頻用されている。ベバ

シズマブは、二量体であることを除けばラニビズマブと同じ特異性を持つモノクローナル抗体で、滲出型加齢黄斑変性に対しても同等の効果を持つことがCATTStudyで示されている²²⁾。他の抗VEGF薬に比べて薬価が低いことが大きな利点で、経済的な理由から治療継続を断念せざるを得ないようなケースを救済でき、実際、米国ではベバシズマブが医療保険でカバーされている。

■免疫チェックポイント阻害薬によるがん免疫療法

1960年代後半から始まったがん免疫療法とは、がんを攻撃する体内の免疫細胞を使って治療を行っていく療法で、現在に至るまで様々な形で進化してきた。第3世代までの免疫療法は、患者自身の免疫力の底上げをする非特異的免疫療法で、第1世代は細菌・キノコ由来の免疫療法剤、第2世代はサイトカイン療法、第3世代はNK細胞など活性化リンパ球療法であった。第4世代である樹状細胞ワクチン療法は、特異的免疫療法といわれ、がん細胞に絞って集中的に攻撃する治療法であったが、いずれの世代の免疫療法も治療効果の面では必ずしも順風満帆なものではなかった。

がん細胞は、細胞の構成成分を抗原として細胞表面に提示している。T細胞は細胞表面に提示されたこれらの抗原を認識することによって、攻撃するかどうかを決定している。がん細胞が提示している抗原には、自己に由来する分子と、がん細胞の遺伝子不安定性によって生じた遺伝子変異に由来する分子がある。遺伝子変異によって生じた分子は、免疫系がこれまで出会ったことがない分子であるため、がん細胞に特異的な新たな抗原 (neo-antigens), すなわち異物として認識され、強いT細胞応答が誘導されるため、これらの抗原を多く発現している場合は、免疫チェックポイント抗体治療が効果を発揮しやすい。一方、免疫編集によってこのような免疫原性が高い異物として認識されるような抗原を脱落させたがん細胞も存在し、このような場合は免疫チェックポイント抗体治療が効果を発揮しにくい。すなわち、がん細胞は、neo-antigenを多く発現し、T細胞がready-to-goの状態であるにも関わらず、制御性T細胞や免疫チェックポイント分子などの免疫抑制機構を活用して増殖しているようながん細胞と、がん細胞自身が免疫系に認識されないように免疫原性の高い抗原を脱落させ、自己もどきとなることで免疫系から逃避しているがん細胞の二つに大別できる²³⁾。

T細胞に発現する免疫チェックポイント受容体であるPD-1 (programmed death-1) は、抗原提示細胞表面のリガンドおよびがん細胞表面のリガンド (PD-L1またはPD-L2) と相互作用し、T細胞の活性化を抑制する(図5)、そのPD-1に対するヒト型モノクローナル抗体がニボルマブ (nivolumab, オブジーボ[®]) である²⁴⁾。1992年にこのPD-1を発見し、ニボルマブの開発

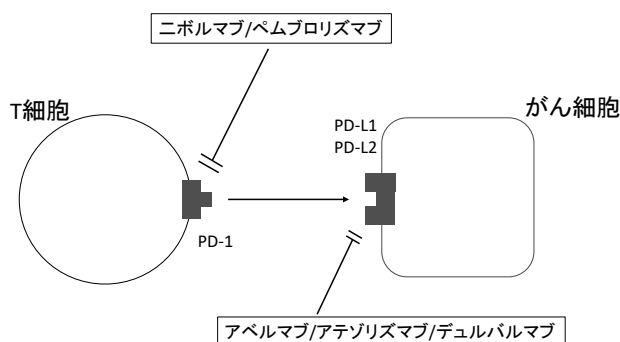


図5. T細胞に発現するPD-1はがん細胞表面のPDL-1またはPDL-2と相互作用しT細胞の活性化を抑制するが、免疫チェックポイント阻害薬によりT細胞に対するブレーキが外れる。

につなげた京都大学の本庶佑博士は、この免疫を抑える働きを阻害してがんを治療する画期的な免疫療法を確立し、がん治療に新たな道を開いた功績が評価され、2018年にノーベル医学生理学賞を受賞している。ニボルマブは、2014年7月4日に製造販売承認された当初は、悪性黒色腫（メラノーマmelanoma）に適応が限定されていたが、現在は、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能または転移性の腎細胞がん、再発または難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発または遠隔転移を有する頭頸部がん、治療切除不能な進行・再発の胃癌、そして悪性胸膜中皮腫にも使えるようになっている。ペムブロリズマブ（pembrolizumab, キイトルーダ[®]）は、同じ抗PD-1抗体薬であるが、ニボルマブは改変IgG4抗体であるのに対し、ペムブロリズマブはヒト化IgG4抗体である。親和性に関しては、ニボルマブが2.6 nM/K₂、ペムブロリズマブが29 pM/K₂と、ペムブロリズマブの方が親和性が高いが、親和性の高いことが必ずしも効果が上回るというわけではない。ニボルマブの副作用には、T細胞のブレーキ解除による免疫過剰反応と関係して、間質性肺炎、肝機能障害、甲状腺障害等がある。

アテゾリズマブ（atezolizumab, テセントリク[®]）は、がん細胞を死滅させるT細胞の攻撃を逃れるためにT細胞にブレーキをかけるがん細胞の表面のリガンドであるPD-L1に対する抗体である。BIRCH試験は、多施設共同非盲検シングルアームの第II相国際共同試験であり、PD-L1の発現が認められた局所進行または転移性の非小細胞肺癌患者667名を対象としてアテゾリズマブの有効性及び安全性を検証した試験であるが、本試験において、開発中のアテゾリズマブが、PD-L1陽性の局所進行または転移性の非小細胞肺癌患者の腫瘍を縮小し、患者のPD-L1発現量と抗腫瘍効果に、相関性があることを示された²⁵⁾。国内では、非小細胞肺癌を対象とした第II相国際共同試験および第III相国際共同試験、

膀胱がんを対象とした第III相国際共同試験、腎細胞がんを対象とした第III相国際共同試験に参加しているが、現在、アテゾリズマブは切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に適用されている。他に抗PD-L1抗体として、アベルマブ（avelumab, バベンチオ[®]）と、デュルバルマブ（durvalumab, イミフィンジ[®]）があるが、前者は根治切除不能なメラノーマがん、後者は切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法維持療法に用いられる。

イピリムマブ（ipilimumab, ヤーボイ[®]）は、Tリンパ球の細胞膜上にあり、リンパ球の活性化を抑えるCTLA-4という分子に対する抗体医薬として開発された。米国では2011年に承認されたが、本邦でも2015年になって根治切除不能な悪性黒色腫に、そして最近、根治切除不能または転移性の腎細胞がんにも適用となった。

ニボルマブは、承認当初の効能・効果が根治切除不可能な悪性黒色腫のみで、薬価算定には原価計算形式を用いたため、年470人程度の患者で採算がとれるように価格が高めに設定され、100 mgあたり約73万円という高額な薬価が定められたことから、患者1人で年間3,800万円ほどかかる計算になってしまう。2015年12月に肺癌にも使えるようになり、対象患者が約15,000人に拡大して販売額が急増し、2年に1度の薬価改定を待たずに特例市場拡大再算定によって、2017年から緊急的に半額に引き下げられた。さらに試行的に導入された費用対効果評価制度などにより、2018年11月からは約17万円に引き下げられたものの、高額薬剤としての課題を残していることには変わらない²⁾。

■ その他の分子標的治療薬とその臨床応用

上述した分子標的治療薬のほかに、がん細胞の生存、増殖、浸潤などに関わるシグナル分子を標的とした抗体医薬や小分子化合物が次々と開発され、臨床現場で用いられるようになっている。そのうちのいくつかを簡単に紹介する。

抗CD20抗体であるリツキシマブ（rituximab, リツキサン[®]）、オフアツムマブ（ofatumumab, アーゼラ[®]）、そしてオビヌツズマブ（obinutuzumab, ガザイバ[®]）は、それぞれCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、濾胞性リンパ腫に適応がある。アレムツズマブ（alemtuzumab, マブキャンパス[®]）は、リンパ球に発現するCD52に対する抗体で、慢性リンパ性白血病の腫瘍細胞にもCD52が発現しているため治療薬として利用されるが、正常T細胞も高度に減少するため日和見感染症への対策が必要となる。ダラツムマブ（daratumumab, ダラザレックス[®]）は、抗CD38ヒト型モノクローナル抗体で、直接抗腫瘍効果に加え免疫系活性を介して抗腫瘍効果を示し、再発または難治性の多発性骨髄腫に用いる。ブリナツモマブ（blinatumomab,

ビーリンサイト[®])は、再発または難治性のB細胞性急性リンパ性白血病に対する治療薬で、CD19とCD3に二重特異性を示すT細胞誘導抗体で、白血病細胞に発現するCD19とT細胞に発現するCD3に結合し、免疫系が活性化される。

マルチキナーゼ阻害薬には、ソラフェニブ (sorafenib, ネクサバル[®])、スニチニブ (sunitinib, スーテント[®])、パゾパニブ (pazopanib, ヴォトリエン[®])、レゴラフェニブ (regorafenib, スチバーガ[®])、バンデタニブ (vandetanib, カプレルサ[®])、レンバチニブ (lenvatinib, レンビマ[®])と数々が知られており、VEGFR, PDGFR, KIT, Raf, RETなど複数のキナーゼを阻害する。阻害されるキナーゼの種類によって効果も副作用も多様であるが、根治切除不能または転移性の腎細胞がんや、肝細胞がん、甲状腺がんなどに適用される。

ボルテゾミブ (bortezomib, ベルケイド[®])、カルフィルゾミブ (carfilzomib, カイプロリス[®])、イキサゾミブ (ixazomib, ニンラーロ[®])は、プロテアソームを阻害することで、がん細胞の複数の細胞内シグナル伝達系に作用して抗腫瘍効果を発揮するが、NF- κ B経路の抑制作用が重要であると推測されている。プロテアーゼ阻害薬は、主に多発性骨髄腫が治療対象となるが、ボルテゾミブは末梢神経障害や肺障害に注意が必要であり、カルフィルゾミブはボルテゾミブより末梢神経障害が少ないと報告されている。

JAKファミリーは、サイトカインおよび増殖因子がそれらの特異的受容体を活性化したときのシグナル伝達に重要な役割を果たしている。ルキシソリチニブ (ruxolitinib, ジャカビ[®])は、JAK1およびJAK2を選択的に阻害するチロシンキナーゼ阻害薬であり、JAK-STAT経路のシグナル伝達を抑制する。骨髄線維症と真性多血症が適応となるが、骨髄線維症では脾腫や全身症状の改善が期待できる。重大な副作用として骨髄抑制があり、急な中止により離脱症状を起こすことがある。

抗生物質ラパマイシンの標的分子として発見されたmTOR (mammalian target of rapamycin)は、グルコースやアミノ酸などの栄養源を感知し、細胞の増殖や代謝、生存における調節因子の役割を果たすセリン/スレオニン・キナーゼである。mTORはがん細胞の増殖につながる細胞内のシグナル伝達に働き、これが活性化することでがん細胞の増殖が亢進することから、エベロリムス (everolimus, アフィニトール[®])とシロリムス (sirolimus, ラパリムス[®])は経口mTOR阻害薬として、テムシロリムス (temsirolimus, トーリセル[®])は点滴用mTOR阻害薬として、根治切除不能または転移性の腎細胞がんなどに用いられる。

■おわりに

1990年代の後半から導入された分子標的治療薬は、がん治療の新しい薬物療法として注目を集めるようになった。分子標的治療薬は、従来の抗がん剤ががん細胞だけではなく正常細胞も破壊してしまうのに対し、がん細胞の増殖に関わる特定の分子を狙いを定めて攻撃したり増殖を抑えたりすることで、抗がん剤と比べ副作用が少ない「夢の新薬」ともはやされた時期もあった。分子標的治療薬の多くは、事前に効果予測バイオマーカーの有無を調べることで、効果が期待できるかどうかを判定することが可能である。手術や生検で採取した組織を用いて、遺伝子変異や特定のたんぱく質の発現の有無を、白血病や悪性リンパ腫などの血液がんの場合には、採血や検査で採取したリンパ節などの組織を使い効果予測バイオマーカーの有無を調べることができる。一方、副作用に関しては、一般的な抗がん剤とは違った有害事象が出ることがわかってきており、中には嚴重な注意が必要なものもあることから、それぞれの分子標的治療薬の特徴的な有害事象を理解し、適切に対応することが求められる。さらに、分子標的治療薬の中には、高い薬価であることが世界的に問題となっている。わが国では、承認された分子標的治療薬の薬剤費は、国民皆保険制度のもとで保険償還されており、また、高額療養費制度があることから患者本人の支払額は所得や年齢に応じて上限がされていて、先進的ながん治療をより多くの患者に届けるべき仕組みが出来上がっている。しかしながら、今後、さらに次々と登場するであろう治療の選択肢を広げる新しい分子標的治療薬の薬価の高額化は、逼迫する公的医療保険制度の持続可能性という点では大きな課題となる。

■著者の利益相反 (Conflict of Interest: COI)

本論文発表にあたり開示すべき利益相反状態関係にある企業などはない。

■謝辞

富山大学医学部分子薬理学講座教授定年退官を記念して、寄稿の機会を与えてくださいました富山大学医学会誌編集委員長の奥寺敬教授に厚く感謝申し上げます。本総説の執筆にあたり、丁寧なご助言をいただきました北海道医療大学がん予防研究所副所長である小林正伸教授に心より御礼申し上げます。また、本稿の作成にあたり、執筆サポートに関与していただいた西谷千鶴さんと武田真衣さんに感謝の意を表させていただきます。

■文献

- 1) 西尾和人, 西條長宏: がんの分子標的と治療薬事典 羊土社 2010.

- 2) 浦部晶夫, 島田和幸, 河合眞一: 今日の治療薬 解説と便覧 2019 南江堂 2019.
- 3) Thatcher N., Chang A., Parikh P., et al: Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: Results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* **366**: 1527-1537, 2005.
- 4) Pao W., Miller V., Zakowski M., et al: EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* **101**: 13306-13311, 2004.
- 5) 工藤翔二, 吉村明修: 抗癌剤による肺障害 —その現状と問題点— 癌と化学療法 **33**: 881-886, 2006.
- 6) Yamaguchi T., Yanagisawa, K., Sugiyama, R., et al: NKX2-1/TITF1/TTF-1-induced ROR1 is required to sustain EGFR survival signaling in lung adenocarcinoma. *Cancer Cell* **21**: 348-361, 2012.
- 7) Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S., et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* **344**: 783-792, 2001.
- 8) Baselga J., Cortes J., Kim S.B., et al: Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* **366**: 109-119, 2012.
- 9) Nemeth B.T., Vaga Z.V., Wu W.J., et al: Trastuzumab cardiotoxicity: from clinical trials to experimental studies. *Br J Pharmacol* **174**: 3727-3748, 2017.
- 10) Verma S., Miles D., Gianni L., et al: Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* **367**: 1783-91, 2012.
- 11) Tamaki T., Dong Y., Ohno Y., et al: The burden of rare cancer in Japan: application of the RARECARE definition. *Cancer Epidemiol* **38**: 490-495, 2014.
- 12) Kujak C., Kolesar J.M.: Treatment of chronic myelogenous leukemia. *Am J Health Sys Pharm* **73**: 113-123, 2016.
- 13) O'Brien S., Radich J.P., Abboud C.N., et al: Chronic myelogenous leukemia, Version 1, 2014. *J Natl Compr Canc Netw* **11**: 1327-1340, 2013.
- 14) Wehrle J., van Bubnoff N.: Ponatinib: A third-generation inhibitor for the treatment of CML. *Recent Results Cancer Res* **212**: 109-118, 2018.
- 15) Folkman J.: Tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res* **19**: 331-358, 1974.
- 16) Ferrara N., Houck K., Jakeman L., et al: Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev* **13**: 18-32, 1992.
- 17) 新谷理, 室原豊明: 血管新生因子 VEGF *J Jpn Coll Angiol* **46**: 289-295, 2006.
- 18) Sparano J.A., Gray R., Giantonio B., et al: Evaluating antiangiogenesis agents in the clinic: the Eastern Cooperative Oncology Portfolio of Clinical Trials. *Clin Cancer Res* **10**: 1206-1211, 2004.
- 19) Claesson-Welsh E.: VEGF receptor signal transduction -A brief update. *Vascul Pharmacol* **86**: 14-17, 2016.
- 20) 森隆三郎: 高齢者と加齢黄斑変性 *日老医誌* **51**: 330-335, 2014.
- 21) 小椋祐一郎, 高橋寛二, 飯田知弘: 黄斑疾患に対する硝子体注射ガイドライン *日眼会誌* **120**: 87-90, 2016.
- 22) Ying G.S., Huang J., Maguire, M.G., et al: Baseline predicts for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* **120**: 122-129, 2013.
- 23) 竹内美子, 西川博嘉: がん免疫療法における制御性T細胞の意義 *腫瘍内科* **16**: 360-366, 2015.
- 24) Alsaab H.O., Sau S., Alzhrani R., et al: PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: Mechanism, combinations, and clinical outcome. *Front Pharmacol* **8**: 561, 2017.
- 25) Peters S., Gettinger S, Johnson M.L., et al: Phase II trial atezolizumab as first-line or subsequent therapy for patients with programmed death-ligand 1-selected advanced non-small-cell lung cancer (BIRCH). *J Clin Oncol* **35**: 2781-2789, 2017.

富山県内のカンジダ血症に対する Antifungal stewardshipの取り組み

宮嶋友希¹⁾・川村隆之¹⁾・上野亨敏¹⁾・川筋仁史¹⁾・松本かおる¹⁾・
河合暦美¹⁾・東 祥嗣¹⁾・酒巻一平¹⁾・河岸由紀男²⁾・原 拓央³⁾・
川崎 聡⁴⁾・寺崎 靖⁵⁾・川根隆志⁶⁾・清水哲朗⁷⁾・山本善裕¹⁾

Effect of antifungal stewardship actions on candidemia in Toyama

Yuki MIYAJIMA¹⁾, Takayuki KAWAMURA¹⁾, Akitoshi UENO¹⁾, Hitoshi KAWASUJI¹⁾,
Kaoru MATSUMOTO¹⁾, Koyomi KAWAGO¹⁾, Yoshitsugu HIGASHI¹⁾, Ippei SAKAMAKI¹⁾,
Yukio KAWAGISHI²⁾, Takuo HARA³⁾, Akira KAWASAKI⁴⁾, Yasushi TERASAKI⁵⁾,
Takashi KAWANE⁶⁾, Tetsurou SHIMIZU⁷⁾, Yoshihiro YAMAMOTO¹⁾

¹⁾ Department of Clinical Infectious Diseases, Toyama University Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, Toyama, Japan, ²⁾ Department of Respiratory Medicine, Kurobe City Hospital, Kurobe, Japan
³⁾ Department of Surgery, Kouseiren Takaoka Hospital, ⁴⁾ Toyama Rousai Hospital, Japan Organization of Occupational Health and Safety, ⁵⁾ Division of Hematology, Toyama City Hospital, Toyama, Japan, ⁶⁾ Toyama Red Cross Hospital Department of Internal Medicine, ⁷⁾ Department of Surgery, Saiseikai Toyama Hospital, Toyama, Japan

和文要旨

カンジダ属は皮膚や腸管などヒトに常在する真菌であるが、immunocompromised hostにおいてはカンジダ血症を発症し得る。また、死亡率も高く早期診断および適切な治療を行うことが必要とされる。今回、2009年1月から2018年6月までの富山県内7施設におけるカンジダ血症235例の背景因子や治療関連因子などに関して検討を行なった。さらに、2015年から富山県内の医療機関を対象としたAntifungal stewardship推進のための研究会を行っており、研究会開始前後における各種因子に関する検討を行なった。

種別分離頻度は*Candida albicans*が最多であり、初期使用抗真菌薬はミカファンギンが最多であった。背景因子としては65歳以上の高齢者、低栄養、完全静脈栄養が多く栄養管理も重要と考えられた。研究会開設以降は適切な抗真菌薬の選択・量や血液培養陰性化の確認、眼科的精査などにおいて統計学的有意差をもち改善を認めているが、24時間以内の中心静脈カテーテル抜去など今後の更なる向上を期待できる項目も存在した。

英文要旨

The *Candida* species are fungi that normally live in areas such as the skin and intestines, but they can also be found in the bloodstream of immunocompromised hosts. Because of the high mortality rate of candidemia, the early diagnosis and appropriate treatment of such infections is important. Since 2015, we have conducted antifungal stewardship conferences aimed at medical institutions in Toyama to promote antifungal stewardship measures. In this study, we investigated background and treatment-related factors in 235 cases of candidemia at seven institutions in Toyama from January 1, 2009 to June 30, 2018. We also weighed the effect of each factor before and after the conferences.

Candida albicans was the fungus most often isolated at the institutions, and micafungin was the most commonly used first-line antifungal agent. Advanced age (≥ 65 years), undernourishment, and receipt of total parental nutrition were the primary background factors. After the conference launched, areas such as choice of appropriate antifungal agent and dose, confirmation of negative blood culture, and the number of ophthalmological examinations significantly improved. Problems such as the removal of central venous catheters (recommended within 24 hours) remained, but we expect further improvements from this point on.

Key words: candidemia, antifungal stewardship, ACTIONS Bundle 2014

(受稿2019.11.25/受理2019.12.19)

¹⁾富山大学附属病院 感染症科, ²⁾黒部市民病院 呼吸器内科, ³⁾厚生連高岡病院 外科

⁴⁾独立行政法人 労働者健康安全機構 富山労災病院 内科, ⁵⁾富山市民病院 血液内科, ⁶⁾富山赤十字病院 内科, ⁷⁾済生会富山病院 外科

はじめに

抗微生物薬に対する薬剤耐性（Antimicrobial Resistance：AMR）の増加が懸念され、世界的に進行する薬剤耐性菌問題への取り組みとして、抗菌薬適正使用支援チーム（Antimicrobial Stewardship Team：AST）の活動が重要視されている。一般抗菌薬のみならず抗真菌薬においても、不適切な使用は真菌の耐性化を助長すると言われおり、近年抗真菌薬に対して適切な支援を行う抗真菌薬適正使用支援（Antifungal stewardship：AFS）という概念も提唱されている。

深在性真菌症は昨今の医学の進歩や高齢化などによる宿主感染免疫の低下などによりますます臨床的重要性が高まっており、特にカンジダ血症は頻度の高い院内感染症であり、死亡率は高い。カンジダ血症に対して真菌症フォーラムによりACTIONs Bundle¹⁾が発表され、カンジダ血症の診断・治療に関する具体的な指針が示された。ACTIONs Bundleを遵守することにより良好な治療成績が得られたことが報告されている²⁾。富山県では2015年より毎年Antifungal stewardship推進のための研究会を行っており、最新のデータを提示するとともにカンジダ血症の治療やマネジメントに関しての啓発を行っており、研究会開始前後における各項目の変化に関しても検討したので報告する。

対象と方法

2009年1月から2018年6月までの期間に県内の医療機関7施設（済生会富山病院、富山労災病院、富山赤十字病院、黒部市民病院、厚生連高岡病院、富山市民病院、富山大学附属病院）で血液培養にて*Candida*が陽性となった235例について、ACTIONs Bundle 2014¹⁾を参考に後ろ向きに背景因子、治療関連因子などを抽出し比較検討を行なった。適切な初期選択薬や第二選択薬、その投与量については深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014¹⁾に従い判定を行なった。死亡症例に関しては抗真菌薬開始後2週間以内に死亡した症例とした。また、統計的解析としては χ^2 検定を用いて、 P 値<0.05を統計学的に有意とした。

当検討は富山大学倫理審査委員会での承認を得ている（臨27-18）。

結果

分離されたカンジダの菌種は*C. albicans*が最多で46.8%、次いで*C. glabrata*が19.0%、*C. parapsilosis*が16.0%となった（Table 1）。また、中心静脈カテーテルが169例に挿入されており、全体の71.9%を占めていた。中心静脈カテーテル挿入例での分離真菌の割合は*C. albicans*が最も多く46.7%、次いで*C. glabrata*が17.8%、*C. parapsilosis*が16.0%の検出率となっていた。中心静脈カテーテル非挿入例に関しても同様の結果となった。

Table 1. 分離真菌

菌種	n (%)
<i>C. albicans</i>	111 (46.8%)
<i>C. glabrata</i>	45 (19.0%)
<i>C. parapsilosis</i>	38 (16.0%)
<i>C. tropicalis</i>	10 (4.2%)
<i>C. guilliermondii</i>	3 (1.3%)
<i>C. krusei</i>	1 (0.4%)
菌株不明	25 (10.5%)
その他	4 (1.7%)

* 1例は*C. albicans*と*C. glabrata*の混合感染

1例は*C. glabrata*と*C. parapsilosis*の混合感染

Table 2. 初期選択抗真菌薬

抗真菌薬	n (%)
MCFG	105 (44.7%)
FLCZ/F-FLCZ	70 (29.8%)
なし	43 (18.3%)
L-AMB	9 (3.8%)
CPFG	5 (2.1%)
VRCZ	2 (0.9%)
ITCZ	1 (0.4%)

MCFG：Micafungin, FLCZ：Fluconazole, F-FLCZ：Fosfluconazole, L-AMB：Liposomal amphotericin B, CPFG：Caspofungin, VRCZ：Voriconazole, ITCZ：Itraconazole

初期選択抗真菌薬はミカファンギン（MCFG）が最多で44.7%、次いでフルコナゾール（FLCZ/F-FLCZ）が29.8%となった。全体の18.3%に抗真菌薬非使用例を認めた（Table 2）。

背景因子としては65歳以上の高齢者の割合が80.0%、低栄養を有する患者さんが61.7%、完全静脈栄養が56.6%と多くいずれも全体の50%以上を占めていた。また、悪性腫瘍患者が37.0%、APACHE II スコア15点以上の重症患者が29.4%、糖尿病患者が20.0%と多く免疫力低下患者が多い結果となった。

治療関連因子として、適切な抗真菌薬の初期選択、投与量の項目に関してはそれぞれ74.9%、57.9%の結果であった。血液培養陰性化の確認の項目は43.0%の遵守率となっていた。また、24時間以内に中心静脈カテーテル抜去の項目、眼科的精査の項目に関しても遵守率はそれぞれ39.1%、38.7%と低い結果となった。

カンジダ性眼病変に関して、眼科受診率は38.7%となっていたが、そのうち眼病変を26.0%に眼病変を認め、菌種としては*C. albicans*が最多で75.0%、次いで*C. glabrata*、*C. tropicalis*、*C. parapsilosis*がそれぞれ4.2%を占めていた。また、眼病変を有していた症例ではFLCZ/F-FLCZが75.0%と最も多く使用され、16.7%の症例ではMCFGが使用されていた。

生存率と死亡率の比較では、24時間以内の中心静脈カテーテル抜去、適切な抗真菌薬の初期選択、低栄養の項

Table 3. 生存率と死亡率の比較

	生存例 (%) n=133	死亡例 (%) n=92	P値
中心静脈カテーテル挿入例	91 (68%)	71 (77%)	0.15
<i>C. albicans</i>	56 (29%)	50 (54%)	0.07
Non- <i>C. albicans</i>	63 (47%)	33 (36%)	0.09
24時間以内の中心静脈カテーテル抜去	63 (47%)	24 (26%)	0.0012
適切な抗真菌薬の初期選択	108 (81%)	61 (66%)	0.01
適切な抗真菌薬の投与量	83 (62%)	53 (60%)	0.47
ステロイド	21 (16%)	14 (18%)	0.91
65歳以上	106 (80%)	82 (89%)	0.06
悪性腫瘍	48 (36%)	38 (41%)	0.43
低栄養	75 (56%)	65 (71%)	0.03
肝硬変/慢性肝障害	9 (9.0%)	5 (5.4%)	0.90
腎不全/透析	12 (9.0%)	15 (16%)	0.10

Table 4. 治療関連因子の検討

	2015年以前	2016年	P値*	2017年	P値**
症例数	106	40		45	
適切な抗真菌薬の 初期選択	71 (67.0%)	35 (87.5%)	0.013	40 (88.9%)	0.0096
適切な抗真菌薬の 投与量	54 (50.9%)	28 (70.0%)	0.038	36 (80.0%)	0.001
血液培養陰性化の 確認	35 (33.0%)	22 (55.0%)	0.015	30 (66.7%)	0.0001
眼科的精査	31 (29.2%)	19 (47.5%)	0.038	27 (60.0%)	0.0003
24時間以内に 中心静脈カテーテル抜去	44 (41.5%)	16 (40.0%)	0.156	17 (37.8%)	0.67
最低2週間治療	30 (28.3%)	13 (32.5%)	0.619	22 (48.9%)	0.01
死亡数	46 (43.4%)	14 (35.0%)	0.357	17 (37.8%)	0.52

* 2015年以前と2016年で検討

** 2015年以前と2017年で検討

目で死亡率の有意な減少を認めた (Table 3)。

治療関連因子の検討では、2015年の研究会開始以前と以後で比較し、適切な初期抗真菌薬選択、投与量、血液培養陰性化の確認、眼科的精査など複数の項目で研究会開始以降統計学的有意差をもち増加を認めた。24時間以内に中心静脈カテーテル抜去の項目では研究会開始以降も遵守率が低い結果となった (Table 4)。

考察

分離真菌に関して、一般的には*C. albicans*の分離頻度が最も多く約半数を占め、次いで、*C. glabrata*、*C. parapsilosis*の順に分離されると言われており³⁾、今回の検討でも同様の傾向となっていた。また、中心静脈カテーテル挿入例では、*C. parapsilosis*の検出頻度が高いとされているが^{4,5)}、今回、*C. albicans*が最も多く検出され、*C. parapsilosis*は第3番目の検出頻度となっていた。中心静脈カテーテル非挿入例と比べても分離真菌の種類には大きな差は認めなかった。

カンジダ血症では中心静脈カテーテルを挿入している症例が多く、これまでの報告では、カテーテル抜去が良

好な生命予後と関連しているとされており^{3,4)}、適切な source controlとして早期のカテーテル抜去が望ましいと考えられる。今回の検討で抜去率に関して低い割合となっており、当院での非抜去症例に関しては大量輸液やカテコラミンの投与経路として抜去困難との理由が多数認められた。このように中心静脈カテーテルの留置が必要な症例では、ガイドライン上⁶⁾は、一度抜去し別の部位への挿入を検討することが推奨 (C-III) されており、カテーテルの入れ替えも source controlとして重要と考える。また、低栄養の項目にて死亡率の有意な減少を認めており、敗血症診療においては栄養管理も重要と考えられる。日本版敗血症診療ガイドライン⁷⁾によると静脈栄養よりも経腸栄養が推奨されており (1B)、栄養管理という面からも中心静脈カテーテルを抜去し、積極的な経腸栄養を行う必要があると考えられた。

カンジダ血症における合併症の中で最も注意を要するものの一つに眼病変がある。2000年の報告ではカンジダ血症の32%に眼病変の合併があるとされ⁸⁾、カンジダ血症と診断後直ちに抗真菌薬治療をした場合の発症頻度は脈絡網膜炎で2~9%、眼内炎 (狭義:硝子体まで浸潤)

で1～2%と報告されている^{9,10)}。初期のうちには自覚症状に乏しく、菌血症による症状の1～3週間後に飛蚊症やかすみ眼で自覚することが多い¹¹⁾のために、自覚症状の発現以前での精査が望まれる。また、眼病変を有する症例では抗真菌薬の選択も重要である。抗真菌薬を全身投与した際の移行性を考えると、アゾール系のFLCZやVRCZの眼内移行性は良好であるが、キャンディン系のMCFGやCPFGの移行性は不良である⁶⁾ために眼病変を認めた症例ではアゾール系の選択が望ましいと考えられる。今回の検討では眼科受診率は低く、今後ASTとして眼科受診を積極的に呼びかけていく必要があると考えられた。

カンジダ血症は未だに死亡率の高い疾患であり、早期診断と適切な治療が必要である。真菌による菌血症は細菌によるものと比較し、診断ならびにその後のマネジメントなどの考え方が浸透していない可能性がある。実際、研究会開設以降、適切な抗真菌薬の選択・量や血液培養陰性化の確認、眼科的精査などにおいて統計学的有意差をもち改善を認めている。中心静脈カテーテル抜去など更なる改善が期待できる項目もあるために今後もカンジダ血症の治療成績向上に向けて努力をしていく必要がある。

文献

- 1) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014. 協和企画. 東京, 2014.
- 2) 植田 貴, 竹末 芳, 中嶋 一ほか：【真菌感染症】侵襲性カンジダ症に対して診断・治療ガイドラインバンドル (ACTIONs Bundle 2014) を用いた治療成績の評価. 日本外科感染症学会雑誌 13 (1) : 25-34, 2016.
- 3) Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. : Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clinical Infectious Diseases*. 48(12) : 1695-703, 2009.
- 4) Gamaletsou MN, Walsh TJ, Zaoutis T, et al. : A prospective, cohort, multicentre study of candidaemia in hospitalized adult patients with haematological malignancies. *Clinical Microbiology and Infection*. 20(1) : O50-7, 2014.
- 5) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. : Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 62(4) : e1-50, 2016.
- 6) 日本医真菌学会：侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン2013. 協和企画. 東京, 2013.
- 7) 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会：日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日救急医学会誌 28, 2017.
- 8) Krishna R, Amuh D, Lowder CY, et al. : Should all patients with candidaemia have an ophthalmic examination to rule out ocular candidiasis?. *Eye (London, England)*. 14 (Pt 1) : 30-4, 2000.
- 9) Oude Lashof AM, Rothova A, Sobel JD, et al. : Ocular manifestations of candidemia. *Clinical Infectious Diseases*. 53(3) : 262-8, 2011.
- 10) Dozier CC, Tarantola RM, Jiramongkolchai K, et al. : Fungal eye disease at a tertiary care center: the utility of routine inpatient consultation. *Ophthalmology*. 118 (8) : 1671-6, 2011.
- 11) Feman SS, Nichols JC, Chung SM, et al. : Endophthalmitis in patients with disseminated fungal disease. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 100 : 67-70 ; discussion -1, 2002.

解 説

実験室における化学物質管理 —国内法令と富山大学薬品管理支援システム(TULIP)の紹介—

屋敷香奈^{1,2}・浜崎 景³・稲寺秀邦³

Chemical substance management in laboratories: Japanese laws and regulations
and the Toyama University Lab. chemicals InPut system (TULIP)

Kana YASHIKI^{1,2}, Kei HAMAZAKI³, Hidekuni INADERA³

¹Faculty of Medicine, University of Toyama

²Yashiki Occupational Health Consultant Office

³Department of Public Health, Faculty of Medicine, University of Toyama

和文要旨

大学の実験室で使用する試薬やガス等の化学物質には、ヒトの健康への有害性や火災・爆発の危険性を有するもの、環境を破壊するものが数多く含まれる。化学物質を安全かつ適切に取り扱うためには、個々の化学物質の特性に加え、法規制を理解する必要がある。本稿では労働安全衛生法や毒物及び劇物取締法などの大学の実験室で特に注意を払うべき化学物質規制の国内法令についてその目的と要求事項を中心に解説する。またラベル表示、安全データシート (Safety Data Sheet : SDS) による個々の化学物質の危険有害性や取扱注意事項、適用法令等の確認方法を記載する。最後に各研究室での試薬・ガスボンベの管理に有用だと思われる富山大学薬品管理支援システム (TULIP) について紹介する。

英文抄録

Many of the chemical substances used in university laboratories, such as reagents and gases, are potential fire and explosive hazards and are harmful to human health and the environment. To handle chemical substances safely and appropriately, it is necessary to understand the laws and regulations governing their use as well as the individual characteristics of chemical substances. In this article, we explain Japanese laws and regulations, such as the Industrial Safety and Health Law and the Poisonous and Deleterious Substances Control Law, which must be followed when working with chemical substances in university laboratories. We also explain how to check for hazards, handle precautions, and follow applicable laws on chemical substances based on the information on labels and safety data sheets. We then introduce the Toyama University Lab. chemicals InPut System (TULIP), which is considered effective for the proper management of reagents and gas cylinders in laboratories.

Key words: Chemical substance management, Chemical-related laws and regulations, Health and safety, Environmental protection, Safety Data Sheet

はじめに

大学の実験室では試薬・ガスを中心として様々な化学物質を使用する。そのなかには人の健康への有害性や火災・爆発の危険性を有するもの、環境を破壊するものが数多く含まれ、そのために化学物質は多くの法令により規制されている。試薬やガス等の化学物質を使用する各研究室には教員、研究員、学生、技術補佐員などの化学物質取扱者の安全を守り、また環境保全のための措置を

講じる責務がある。一方で化学物質取扱者には自分と周囲の安全を確保し、また環境へ配慮する責務がある。しかし医学系の研究室では生物系実験が主となり、動物愛護や感染症予防に関する規制や対策についてはよく熟知されているが、それらと比べると化学物質に関する規制については馴染みが薄いのが実情ではないかと思われる。そこで今回、労働衛生コンサルタントの立場から、大学の実験室で特に注意を払うべき化学物質規制の国内

(受稿2019.11.19/受理2020.1.6)

¹富山大学医学部医学科

²屋敷労働衛生コンサルタント事務所

³富山大学学術研究部医学系公衆衛生学講座

法令について、その目的と要求事項を中心に解説する。またラベル表示、安全データシート（Safety Data Sheet：SDS）による個々の化学物質の危険有害性や取扱注意事項、適用法令等の確認方法を記載する。最後に、各研究室での試薬・ガスボンベの管理に有用だと思われる富山大学薬品管理支援システム（TULIP）について紹介する。

化学物質規制の国内法令

1. 概要

化学物質はその危険性や有害性に応じて複数の法令によって規制されている。例えば、ホルムアルデヒド液（ホルマリン）は35-38%のホルムアルデヒドと安定剤として5-10%のメタノールを含有し、労働安全衛生法における「特定化学物質第2類物質」、第2種有機溶剤¹⁾及び「リスクアセスメントを実施すべき危険有害物」、毒物及び劇物取締法における「劇物」、消防法における「消防活動阻害物質」、水質汚濁防止法における「指定物質」、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律（化管法）における「特定第1種指定化学物質」に該当する¹⁾。

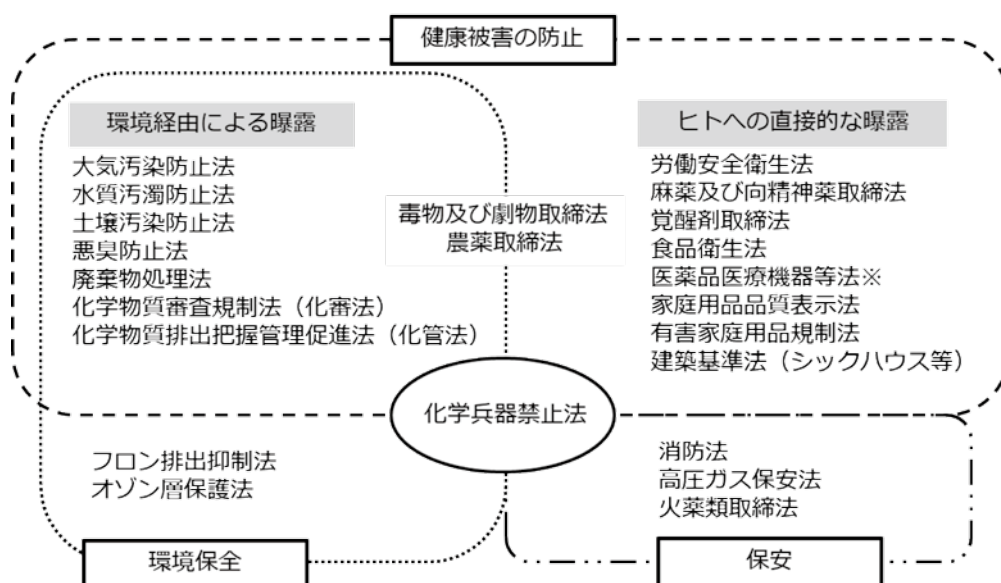
化学物質を安全かつ適切に取り扱うために、関連法令の目的と要求事項の理解は必須である。化学物質規制の国内法令を図1に示す。また実験室で特に注意を払うべき法令について以下に解説し、表1に法令の主な要求事項をまとめた。

2. 労働安全衛生法（安衛法）³⁾

安衛法は職場における労働者の安全と健康を確保する

とともに、快適な職場環境を形成する目的で制定された法律である。平成16年の法人化に伴い国立大学は安衛法の対象となった。安衛法には安衛法施行令、労働安全衛生規則、作業環境測定法、有機溶剤中毒予防規則、鉛中毒予防規則、特定化学物質障害予防規則、粉じん障害防止規則等、複数の法令が関連付けられている。安衛法及び関連法令の所管省庁は厚生労働省であり、監督・捜査権は労働基準局及び労働基準監督署が有している。化学物質を取り扱う際の具体的な要求事項として、局所排気装置（実験室では主にドラフトチャンパー）の設置、保護メガネや保護手袋等の個人用保護具の着用、作業環境測定の実施、化学物質のリスクアセスメントの実施、取扱い上の注意事項等の掲示（図2）、特殊健康診断の実施等が定められている。

化学物質のリスクアセスメントとは、化学物質やその製剤の持つ危険性や有害性を特定し、それによる労働者への火災・爆発の危険又は健康障害を生じるおそれの程度を見積もり、リスクの低減対策を検討することをいう。平成28年6月1日の安衛法改正⁵⁾により、安衛法施行令別表第9及び別表第3第1号に掲げるラベル表示・SDS交付義務対象物質（平成30年3月1日時点で673物質）について実施が義務付けられた。業種・規模にかかわらず全ての事業場は、対象物質を新規に製造し又は取扱う場合や取扱方法を変更する場合等は、化学物質のリスクアセスメントを実施する必要がある。厚生労働省が運営する「職場のあんぜんサイト」⁶⁾においてリスクアセスメント支援ツールが紹介されている。特に「CREATE-SIMPLE（クリエイト・シンプル）」⁷⁾は試



※医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律

環境省 chemiCOC²⁾ の情報を元に一部改変して作成

図1. 化学物質規制に関する国内法

表1. 実験室で特に注意を払うべき化学物質規制の国内法とその要求事項等

法令	所管省庁	目的	主な要求事項等
労働安全衛生法	厚生労働省	労働者の安全と健康の確保、快適な職場環境の形成	<ul style="list-style-type: none"> ・局所排気装置（実験室では主にドラフトチャンパー）の設置 ・保護メガネや保護手袋等の個人用保護具の着用 ・作業環境測定の実施 ・化学物質のリスクアセスメントの実施 ・取扱上の注意事項等の掲示（図2） ・特殊健康診断の実施
毒物及び劇物取締法	厚生労働省	毒物及び劇物の保健衛生上必要な取締	<ul style="list-style-type: none"> ・毒物劇物の施錠できる丈夫な保管庫への保管・鍵の管理徹底 ・毒物劇物の在庫量の定期点検及び使用量の把握 ・ペットボトル等飲食物の容器への移し替えの禁止 ・登録業者以外の毒物劇物の販売譲渡の禁止（試験研究依頼のための所有権が移転しない提供を除く） ・保管庫や保存容器への「医薬用外毒物」又は「医薬用外劇物」の表示（図3） ・特定毒物を使用する場合は都道府県知事への特定毒物研究者の許可申請 ・特定毒物の譲渡・提供の禁止 ・流出・漏洩事故時の保健所及び警察署又は消防署への届出 ・盗難・紛失時の保健所及び警察署への届出
高圧ガス保安法	経済産業省	高圧ガスによる災害の防止	<p>【消費の基準】</p> <p>①全ての高圧ガス 充填容器等のバルブは静かに開閉すること バルブの開閉方向・開閉状態の明示 充填容器等の転落・転倒防止措置 充填容器の湿気・水滴等による腐蝕防止措置 使用後はバルブを閉じること 使用開始時及び使用終了時の消費設備の点検に加え1日1回以上の消費設備の点検と異常時の措置</p> <p>②酸素ガス バルブ及び消費に使用する器具の石油類、油脂類その他可燃性の物を除去すること</p> <p>③酸素ガスと可燃性ガス 消費設備5m以内の喫煙・火気使用禁止かつ引火性・発火性の物の除去 消火設備の設置</p> <p>④可燃性ガス・毒性ガス 通風の良い場所で行うことかつその容器を温度40℃以下に保つこと、 これが難しい場合は本法に準拠したシリンダーキャビネットに収納して使用する</p> <p>【届出関係】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・特定高圧ガスを消費する場合は都道府県知事への届出 ・第一種貯蔵所又は第二種貯蔵所に該当する場合は都道府県知事への許可申請又は届出 ・1Mpa以上の高圧ガスを製造する場合は製造業者として都道府県知事への許可申請又は届出 ・高圧ガスによる災害発生時や高圧ガス容器の紛失・盗難時の都道府県知事・警察への届出 <p>【その他の推奨事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・同じガス容器を長期間保有しない（容器耐圧検査の有効期間あり） ・高圧ガスを必要以上に保有しない ・容器管理台帳の作成、取扱者への定期的な保安教育（許可・届出対象外の事業者は義務ではない）
消防法	総務省 消防庁	国民の生命、身体及び財産の火災からの保護	<ul style="list-style-type: none"> ・防火管理者の配備、自衛消防組織の設置 ・消火設備及び避難設備の設置 ・定期的な消火・避難・通報訓練の実施 ・（貯蔵・取扱いが指定数量以上の場合）消防署への危険物製造所等の設置許可申請、危険物取扱者免状を有する者による取扱い又はその立会いの下での取扱い ・（貯蔵・取扱いが指定数量の0.2以上指定数量未満の場合）市町村の長への少量危険物の貯蔵又は取扱いの届出 ・消防活動阻害物質を一定量以上貯蔵し取り扱う場合の消防署への届出 <p>【その他の推奨事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・各研究室での火災報知器、消火器、消火設備の場所と使用方法の確認 ・各研究室での危険物の保有量は必要最低限とする
廃棄物処理法	環境省	廃棄物の排出抑制、適正処理による生活環境の保全及び公衆衛生の向上	<ul style="list-style-type: none"> ・廃棄物の適正な分別・保管 ・特別管理産業廃棄物が発生する場合は、特別管理産業廃棄物管理者の設置 ・都道府県知事又は政令市長の許可を受けた収集運搬業者及び処理業者との契約締結 ・産業廃棄物管理票（マニフェスト）の交付
水質汚濁防止法	環境省	水質汚濁防止による国民の健康保護と生活環境保全	<ul style="list-style-type: none"> ・都道府県知事又は水濁法施行令で定める市の長への特定施設設置届出 ・地下浸透防止のための構造 ・設備及び使用の方法に関する基準の遵守 ・定期点検及びその結果の記録・保存 ・事故時の応急措置と都道府県知事又は水濁法施行令で定める市の長への届出
下水道法	国土交通省	下水道整備による公衆衛生の向上、公共用水域の水質の保全	<ul style="list-style-type: none"> ・公共下水道管理者（下水道局等）への特定施設設置届出 ・下水道排除基準の遵守（廃液を適正に分別し、廃液は流し台へ流さない） ・定期的な水質測定と報告 ・事故時の応急措置と公共下水道管理者への届出
化管法	経済産業省、 環境省	事業者の自主的な化学物質の管理の改善の促進、化学物質による環境保全上の支障発生の未然防止	<ul style="list-style-type: none"> ・化学物質の排出等の届出の義務付け（PRTR制度） ・化学物質等安全データシート提供の義務付け（SDS制度）



出典：ミドリ安全株式会社、ミドリ安全.com⁹⁾

図2. 化学物質を取り扱う実験室での掲示例

験・研究機関向けの簡易なリスクアセスメントツールであり、取扱条件（取扱量，含有率，換気条件，作業時間・頻度，保護具の有無等）から推定したばく露濃度とばく露限界値（日本産業衛生学会が勧告する許容濃度等）又はGHS区分情報を比較してリスクが算出される。CREATE-SIMPLEでは吸入による有害性に加え，経皮吸収による健康リスクと危険性のリスクを同時に見積もることが可能である。

3. 毒物及び劇物取締法（毒劇法）⁸⁾

毒劇法は，日常流通する化学物質のうち，急性毒性による健康被害が発生するおそれが高い物質を毒物や劇物に指定し，保健衛生上の見地から必要な取締を行うことを目的としている。毒劇法の所管は厚生労働省であり，保健所が監督を行う。

毒物劇物を使用するときは盗難・紛失・漏洩・事故等を防ぐために必要な措置を講じなければならない。具体的には，指定された毒物劇物の保管庫は施錠できる丈夫なものとし鍵の管理を徹底すること，保管している毒物劇物は在庫量を定期点検しまた使用量を把握すること，誤飲防止のためペットボトル等飲食物の容器への移し替えの禁止，登録業者以外の販売譲渡の禁止（試験研究の依頼のための所有権が移転しない提供を除く），保管庫や保存容器への「医薬用外毒物」又は「医薬用外劇物」の表示（図3）が定められている。流出・漏洩事故

があった場合には保健所及び警察署又は消防署へ直ちに届けるとともに必要な応急措置を講ずる必要がある。また，盗難・紛失があった際は直ちに警察署及び保健所へ届け出る必要がある。

毒物のうち特に著しい毒性を有するものとして四アルキル鉛等19物質が特定毒物に指定されている。特定毒物を試験研究の目的で製造又は使用する場合には，都道府県知事から「特定毒物研究者」の許可を受ける必要がある。特定毒物研究者は，特定毒物研究者でない者へは試験研究の依頼目的であっても特定毒物を譲渡・提供してはならない。

4. 高圧ガス保安法⁹⁾

高圧ガス保安法は，高圧ガスによる災害を防止するため，高圧ガスの製造，貯蔵，販売，移動その他の取扱い及び消費並びに容器の製造及び取扱いを規制すること等により，公共の安全を確保することを目的とした法律である。高圧ガス保安法では以下のガスを高圧ガスとして定義している。

- ① 常用の温度において圧力が1 MPa以上となる圧縮ガスであって現にその圧力が1 MPa以上であるもの又は温度35℃において圧力が1 MPa以上となる圧縮ガス（圧縮アセチレンガスを除く）。
- ② 常用の温度において圧力が0.2MPa以上となる圧縮アセチレンガスであって現にその圧力が0.2MPa以上であ



出典：ミドリ安全株式会社、ミドリ安全.com⁴⁾

図3. 毒物・劇物の保管庫及び保管容器へ表示

るもの又は温度15℃において圧力が0.2MPa以上となる圧縮アセチレンガス。

③常用の温度において圧力が0.2MPa以上となる液化ガスであって現にその圧力が0.2MPa以上であるもの又は圧力が0.2MPaとなる場合の温度が35℃以下である液化ガス。

④温度35℃において圧力0 Paを超える液化ガスのうち政令で定めるもの（液化シアン化水素、液化ブロムメチル又はその他の液化ガス）。

実験室で使用されるガスボンベは、一般的にアセチレンガスが1.5Mpa、その他のガスが14.7Mpaに充填されており、高圧ガスに該当する。高圧ガスを製造、貯蔵、消費する事業者には様々な取り決めがなされている。

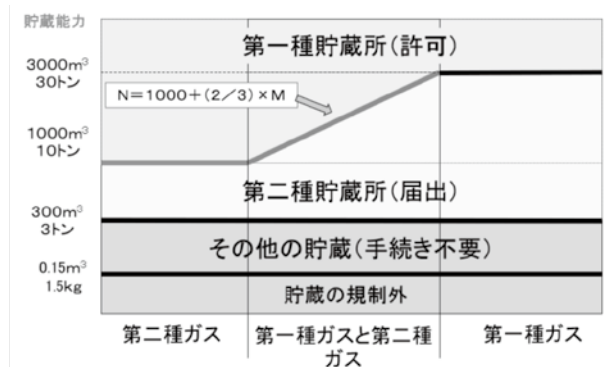
まず消費の基準として、全ての高圧ガスに対して、充填容器等のバルブは静かに開閉すること、バルブの開閉方向・開閉状態を明示すること、充填容器等の転落・転倒防止措置を取ること、充填容器の湿気・水滴等による腐蝕防止措置を取ること、使用後はバルブを閉じること、使用開始時及び使用終了時の消費設備の点検に加え1日に1回以上の消費設備の点検と異常の際の措置を行うこと等が定められている。これらに加えて、酸素ガスを消費するときはバルブ及び消費に使用する器具の石油類、油脂類その他可燃性の物を除去することが規定され

ている。また、酸素ガスと可燃性ガスについては消費設備から5 m以内において喫煙・火気使用の禁止かつ引火性又は発火性の物を置かないこと及び消火設備の設置が義務付けられている。さらに可燃性ガス・毒性ガスの消費は、通風の良い場所で行うことかつその容器を温度40℃以下に保つこととされ、これが難しい場合には高圧ガス保安法に準拠したシリンダーキャビネットに収納して使用することも認められている。高圧ガスのうち、圧縮水素等の特定高圧ガス（表2）を消費する場合は都道府県知事への届出、特定高圧ガス取扱主任者の配置、漏洩防止、排気時の除害や検知器の設置等の設計基準、保安教育の実施等さらに厳しい措置が義務付けられている。また空気を含む気体を1 MPa以上に圧縮したり、高圧ガスを消費前に1 MPa以上に減圧したりする行為は、高圧ガスの「製造」としての規制を受けるので特に注意が必要となる。

高圧ガスの貯蔵量によっては、事業者は第一種貯蔵所又は第二種貯蔵所となり、第1種貯蔵所の場合は都道府県知事の許可、第二種貯蔵所の場合は都道府県知事への届出が必要となる（図4）。許可や届出が必要でない事業者においても高圧ガスを必要以上に保有しないことや、また義務ではないが容器管理台帳の作成や取扱者へ

表2. 特定高圧ガス消費基準⁹⁾

高圧ガスの種類	数量（貯蔵能力）
特殊高圧ガス（モノシラン、ホスフィン、アルシン、ジボラン、セレン化水素、モノゲルマン、ジシラン）	容積にかかわらず対象となる
圧縮水素 圧縮天然ガス	300 m ³ 以上
液化酸素 液化石油ガス 液化アンモニア	3,000 kg以上
液化塩素	1,000 kg以上



- ・ 第一種ガス：ヘリウム、ネオン、アルゴン、クリプトン、キセノン、ラドン、窒素、二酸化炭素、フルオロカーボン（可燃性のものを除く）、空気
- ・ 第二種ガス：第一種ガス以外のガス
- ・ 第一種ガスと第二種ガスを貯蔵する場合、貯蔵量合計が次式で計算されるNの値以上のときは第一種貯蔵所、Nの値未満のときは第二種貯蔵所となる。

$$N = 1000 + (2/3) \times M$$
M：第一種ガスの貯蔵量

出典：高圧ガス保安協会、高圧ガス保安法の行政手続き 高圧ガス編⁹⁾

図4. 高圧ガス貯蔵の許可と届出の区分

の定期的な保安教育を行うことが望ましい。

上記以外の留意事項として、高圧ガス容器は容器の種類によって1～6年毎の定期的な耐圧性の再検査が義務付けられているため、耐圧検査の有効期間を超えて使用し続けることはできない。また高圧ガスによる災害が発生したときや高圧ガス容器が紛失・盗難にあったときは、直ちにその旨を都道府県知事又は警察に届出なければならない。

5. 消防法¹⁰⁾

消防法は、国民の生命、身体及び財産を火災から保護するとともに災害による被害を軽減することを目的に、火災の予防・警戒・調査、消防設備、消火活動、救急業務、危険物の取扱いなどを定めた法律である。消防法及び消防法施行令により、一定規模の建築物では防火管理者の配備、自衛消防組織の設置、消火設備及び避難設備の設置等が義務付けられている。事業者全体での定期的な消火・避難・通報訓練はもとより、各研究室においても火災報知器、消火器、消火栓の場所と使用方法を日頃から確認し、もしもの時に使えるように訓練しておくことが大切である。

消防法では、①火災発生の危険性が大きい、②火災が発生した場合に火災を拡大する危険性が大きい、③火災の際の消火の困難性が高いなどの性状を有する物品を「危険物」として指定し、第1類「酸化性固体」、第2類「可燃性固体」、第3類「自然発火物質及び禁水性物質」、第4類「引火性液体」、第5類「自己反応性物質」、第6類「酸化性液体」に分類している(表3)。第4類「引火性液体」のうち「1気圧で発火点が100℃以下、又は引火点が-20℃以下で沸点が40℃以下のもの」を特に引火性が強い特殊引火物とし、これにはジエチルエーテルや二硫化炭素等が含まれる。

危険物はその種類によって指定数量が定められており(表3)、同一場所で指定数量以上の危険物を取り扱う場合、危険物取扱者免状を有するか、危険物取扱者免状を有する者の立会いの下で行わなければならない。また危険物を貯蔵し取り扱う場合、指定数量以上の場合は消防法により、指定数量の1/5以上の場合は市町村の条例により規制を受ける。前者の場合は消防署の許可、後者の場合は消防署への届出が必要となり、それぞれ貯蔵所等の位置・構造及び設備が法令に定める技術上の基準を満たすこと等が要件となる。個々の危険物が指定数量未満であっても、それらを同一場所で貯蔵し、取り扱う場合には、次式により計算した倍数が1以上になるときは指定数量以上の危険物として、0.2以上1未満になるときは少量危険物として扱われる。

$$\text{指定数量の倍数} = \frac{\text{危険物Aの貯蔵量}}{\text{危険物Aの指定数量}} + \frac{\text{危険物Bの貯蔵量}}{\text{危険物Bの指定数量}} + \frac{\text{危険物Cの貯蔵量}}{\text{危険物Cの指定数量}} + \dots$$

大学において実験を行う場合の「同一場所」とは概して建築基準法施行令に規定される防火区画となり、同一防火区画内に複数の研究室の複数の実験室がある場合にはその総量により指定数量の倍数を計算することになる。各研究室における危険物の保有は必要最低限に抑えるべきである。

またアセチレンガスや毒物劇物等、火災予防又は消火活動に重大な支障を生ずるおそれのある物質であって政令で定めるもの(消防活動阻害物質)を一定量以上貯蔵し又は取り扱う場合は、消防署へ届け出なければならない。

6. 廃棄物の処理及び清掃に関する法律(廃棄物処理法)¹¹⁾

廃棄物処理法は、廃棄物の排出を抑制し、及び廃棄物の適正な分別、保管、収集、運搬、再生、処分等の処理をし、並びに生活環境を清潔にすることにより、生活環境の保全及び公衆衛生の向上を図ることを目的としている。また廃棄物処理法では、「爆発性、毒性、感染性その他の人の健康又は生活環境に係る被害を生ずるおそれがある性状を有する廃棄物」を特別管理産業廃棄物として規定し、必要な処理基準を設け、通常の廃棄物よりも厳しい規制を行っている。事業活動に伴い特別管理産業廃棄物が発生する場合は、特別管理産業廃棄物管理責任者を設置しなければならない。排出事業者は自らの責任において廃棄物を適正に処理する義務があり、都道府県知事又は政令市長の許可を受けた収集運搬業者及び処理業者と契約を交わし、産業廃棄物管理票(通称“マニフェスト”)を交付して排出した廃棄物が適切に処理されるよう最終処分まで管理しなければならない。

廃棄物の分別、保管、搬出等については、「国立大学法人富山大学杉谷キャンパス 廃棄物排出の手引き 平成27年度版(学内限定)」¹²⁾に詳細が記載されているので、そちらを参照されたい。

7. 水質汚濁防止法(水濁法)¹³⁾

水質汚濁防止法は、工場及び事業場から河川や海域、湖沼等公共用水域への排水や地下への水の浸透を規制すること等により水質汚濁防止を図り、もって国民の健康を保護するとともに生活環境を保全することを目的とした法律である。杉谷キャンパスの実験系排水は公共下水道へ排水されるため下水道法の規制を受け、平成24年の地下水汚染防止に係る水濁法の改正¹⁴⁾までは同法の規制を直接的には受けてこなかった。しかし当改正により新たに大学の実験室流し台は有害物質使用特定施設として都道府県知事又は水濁法施行令で定める市の長への届出の対象となり、有害物質(水濁法施行令第2条に規定されるカドミウム、鉛、トリクロロエチレン等の人の健康に被害を生ずるおそれがある物質全28種類)による地下水の汚染を未然に防止するため、地下浸透防止のための構造、設備及び使用の方法に関する基準の遵守、定期点

表 3. 危険物の分類と指定数量

※消防法別表、危険物の規制に関する政令第 1 条及び別表第 3 を元に作成

種別	No.	品目	性状	指定数量
第 1 類 酸化性固体	1	塩素酸塩類	第 1 種酸化性固体 第 2 種酸化性固体 第 3 種酸化性固体	50 kg 300 kg 1,000 kg
	2	過塩素酸塩類		
	3	無機過酸化物		
	4	亜塩素酸塩類		
	5	臭素酸塩類		
	6	硝酸塩類		
	7	よう素酸塩類		
	8	過マンガン酸塩類		
	9	重クロム酸塩類		
	10	その他のもので政令で定めるもの 過よう素酸塩類、過よう素酸、 クロム・鉛又はよう素の酸化物、 亜硝酸塩類、次亜塩素酸塩類、塩素化イソシアヌル酸 ペルオキシ二硫酸塩類、ペルオキシほう酸塩類、 炭酸ナトリウム過酸化水素付加物		
	11	前各号に掲げるもののいずれかを含有するもの		
第 2 類 可燃性固体	1	硫化りん	第 1 種可燃性固体 第 2 種可燃性固体	100 kg
	2	赤りん		100 kg
	3	硫黄		100 kg
	4	鉄粉		500 kg
	5	金属物		100 kg 500 kg
	6	マグネシウム		
	7	その他のもので政令で定めるもの		
	8	前各号に掲げるもののいずれかを含有するもの		
	9	引火性固体		1,000 kg
第 3 類 自然発火性物質 及び禁水性物質	1	カリウム	第 1 種自然発火性物質及び 禁水性物質 第 2 種自然発火性物質及び 禁水性物質 第 3 種自然発火性物質及び 禁水性物質	10 kg
	2	ナトリウム		10 kg
	3	アルキルアルミニウム		10 kg
	4	アルキルリチウム		10 kg
	5	黄りん		20 kg
	6	アルカリ金属（カリウム及びナトリウムを除く）及びアルカリ土類金属		10 kg
	7	有機金属化合物（アルキルアルミニウム及びアルキルリチウムを除く）		
	8	金属の水素化物		50 kg
	9	金属のりん化物		
	10	カルシウム又はアルミニウムの炭化物		300 kg
	11	その他のもので政令で定めるもの 塩素化けい素化合物		
	12	前各号に掲げるもののいずれかを含有するもの		
第 4 類 引火性液体	1	特殊引火物	非水溶性液体 水溶性液体	50 L
	2	第一石油類		200 L 400 L
	3	アルコール類		400 L
	4	第二石油類		1,000 L 2,000 L
	5	第三石油類		2,000 L 4,000 L
	6	第四石油類		6,000 L
	7	動植物油類		10,000 L
第 5 類 自己反応性物質	1	有機過酸化物	第 1 種自己反応性物質 第 2 種自己反応性物質	10 kg 100 kg
	2	硝酸エステル類		
	3	ニトロ化合物		
	4	ニトロソ化合物		
	5	アゾ化合物		
	6	ジアゾ化合物		
	7	ヒドラジンの誘導体		
	8	ヒドロキシルアミン		
	9	ヒドロキシルアミン塩類		
	10	その他のもので政令で定めるもの 金属のアジ化物、硝酸グアニジン 1-アシルオキシ-2,3-エポキシプロパン、4-メチリデンオキセタン-2-オン		
	11	前各号に掲げるもののいずれかを含有するもの		
第 6 類 酸化性液体	1	過塩素酸	300 kg	
	2	過酸化水素		
	3	硝酸		
	4	その他の物で政令で定めるもの ハロゲン間化合物		
	5	前各号に掲げるもののいずれかを含有するもの		

検及びその結果の記録・保存が義務付けられた。また公共用水域に多量に排出されることにより人の健康や生活環境に被害を生ずるおそれがある物質（ホルムアルデヒド等56種類）が指定物質として定められている。施設の破損などの事故が発生し、施設から有害物質や指定物質を含む水が公共用水域か地下に排出されたときは応急措置と都道府県知事又は水濁法施行令で定める市の長への届出を行う必要がある。

8. 下水道法¹⁵⁾

下水道法は下水道の整備を図り、都市の健全な発達及び公衆衛生の向上に寄与し、公共用水域の水質の保全に資することを目的としている。既に述べたように杉谷キャンパスの実験系排水は下水道に排出されており、特定施設に該当し排水の水質は富山市下水道条例で定められた下水道排除基準¹⁶⁾を満たす必要がある。特定施設を有する事業場（特定事業場）には水質測定の定期的な実施と報告が義務付けられている。また公共下水道管理者（下水道局等）は立入の水質検査を行うことができ、基準に適合しない下水を排除するおそれがあると認められた場合は、特定施設の構造、使用の方法などの改善や下水排除の停止等の命令を行うことがある。

実験系排水の処理については「国立大学法人富山大学杉谷キャンパス 廃棄物排出の手引き 平成27年度版（学内限定）」¹²⁾に詳細が記載されているので、そちらを参照されたい。現在、杉谷キャンパスの実験系排水は希釈以外の処理はされずに下水道へ排出されるので、原則として全ての実験廃液は流し台には流さず、産業廃棄物処理業者へ処理を委託する必要がある。政令で定める物質（処理困難物質（カドミウム等28物質）、ダイオキシン類及び油類）を公共下水道に流してしまう事故が発生したときは、直ちに応急の措置を講ずるとともに、速やかにその事故の状況、講じた措置の概要を公共下水道管理者へ届け出なければならない。

9. 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律（化管法）¹⁷⁾

化管法は、化学物質を取り扱う事業者の自主的な化学物質管理の改善を促進し、化学物質による環境保全上の支障の発生を未然に防止することを目的に、「化学物質の排出等の届出の義務付け（Pollutant Release and Transfer Register：PRTR制度）」と「化学物質等安全データシート提供の義務付け（SDS制度）」等を規定している。

化管法の対象物質は、人の健康や生態系に有害なおそれがあるなどの性状を有するもので、環境中にどれくらい存在しているかによって「第1種指定化学物質」と「第2種指定化学物質」に区分されている。対象事業者（大学も含まれる）が第1種指定化学物質（トルエン等462物質）を年間1トン以上（ベンゼン等の特定第1種指定化学物質15物質は0.5トン以上）取り扱う場合、年

度毎にその環境中へ排出される量（排出量）や廃棄物として事業所外に移動される量（移動量）について都道府県を經由して国に届け出ることが義務付けられている。

SDS制度は、第1種及び第2種指定化学物質やそれを含む製品を事業者間で取引する際に、事業者が相手方に対してその成分や性質、取扱方法などに関する情報を記載した文書（SDS）を提供する義務を課している。またSDSの交付義務に加え、容器への適切な取扱方法や危険有害性情報、GHSで決められた危険有害性区分に応じた絵表示等を記載したラベル表示が努力義務とされている。

ラベル表示、SDSによる危険有害性や取扱注意事項、適用法令等の確認

化学物質の譲渡・提供を行う事業者から交付されるSDSや容器のラベル表示の情報は、化学物質の危険有害性の把握や取扱注意事項の確認に有用である。国内では化管法その他、安衛法や毒劇法において指定される化学物質に対し、定められた形式のSDSの作成・配布が義務付けられている。SDSは試薬等と同封されているか、メーカーのホームページから入手できる。SDSの記載項目について表4に、ラベル表示の例について図5に示す。

化学物質を取り扱う際、特に今まで取り扱ったことのない化学物質を購入する場合には、まずラベル表示やSDSの情報を確認し、物理化学的性質、危険有害性、適用法令を把握し、保管、取扱い、廃棄等の注意事項を遵守することが必要である。また事故時の対応等のためSDSは化学物質の使用場所に常時備え付け、化学物質の使用者がいつでも確認できるようにしておく必要がある。方法としては印刷したSDSをファイルして置いておく他、SDSを確認できるパソコン端末等を設置することもよい。

富山大学薬品管理支援システムTULIPの紹介

試薬やガスとして少量多品種の化学物質を扱う大学の研究室において、その管理を真面目に行っていくことにはそれ相応の労力を要する。そこで富山大学に導入されている「富山大学薬品管理支援システムTULIP（以下、「TULIP」とする）」を紹介する。

TULIPは富山大学が独自に開発したネットワークを利用した管理システムであり、平成16年度から当時の富

表4. SDSの記載項目¹⁸⁾

1 化学名及び会社情報	10 安定性及び反応性
2 危険有害性の要約	11 有害性情報
3 組成及び成分情報	12 環境影響情報
4 応急措置	13 廃棄上の注意
5 火災時の措置	14 輸送上の注意
6 漏出時の措置	15 適用法令
7 取扱い及び保管上の注意	16 その他の情報
8 ばく露防止及び保護措置	訓練の必要性、推奨される取扱い、
9 物理的及び化学的性質	制約を受ける事項、出典の記載など

TULIPログイン画面のURL：<https://yakuhin.adm.u-toyama.ac.jp/lab/login.aspx>

TULIP トップページ

新規試験登録
「保有試験管理」をクリック

「データ管理」をクリック

「試験別受払簿」をクリック

「試験名等を入力する」

「検索ボタンを押す」

「該当する試験の「保有登録画面へ」をクリック」

「試験情報を入力する」

① 集計期間を入力

② 毒物及び劇物取締法を選択

③ 画面表示又はExcel保存ボタンを押す

④ 登録ボタンを押す

※詳細な使用方法はTULIP簡易マニュアル ver.20150709（学内限定）³⁰⁾を参照。

図6. 富山大学薬品管理支援システム（TULIP）のできることの一例

WEBサイト及び書籍の紹介

実験室での化学物質管理を行うにあたり、有用なWEBサイト及び書籍を表5にまとめた。

文献

- 1) 富士フイルム和光純薬株式会社：安全データシート ホルムアルデヒド液. [Online]. 2018 [cited 2019 Nov 4]; Available from : URL : <https://labchem-wako.fujifilm.com/sds/W01W0106-0481JGHEJP.pdf>
- 2) 環境省：chemiCOCO 環境省 化学物質情報検索支援

- システム ここから探せる化学物質情報. [Online]. 2019 [cited 2019 Nov 4]; Available from : URL : <http://www.chemicoco.go.jp/>
- 3) 厚生労働省：安全・衛生. [Online]. 2019 [cited 2019 Nov 10]; Available from : URL : https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/koyou_roudou/roudou-kijun/anken/
 - 4) ミドリ安全株式会社：ミドリ安全.com. [Online]. 2019 [cited 2019 Nov 4]; Available from : URL : <https://ec.midori-anzen.com/shop/category/category.aspx?plus=0>

- 10] ; Available from : URL : http://www.mlit.go.jp/mizukokudo/sewerage/mizukokudo_sewerage_tk_000470.html
- 16) 富山市：富山市下水排除基準. [Online]. 2015 [cited 2019 Nov 10] ; Available from : URL : <http://www.city.toyama.toyama.jp/data/open/cnt/3/7658/1/haijokijun20151102.pdf>
- 17) 経済産業省：化学物質排出把握管理促進法. [Online]. 2019 [cited 2019 Nov 10] ; Available from : URL : https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/index.html
- 18) 経済産業省, 環境省：-GHS対応-化管法・安衛法・毒劇法におけるラベル表示・SDS提供制度. [Online]. 2018 [cited 2019 Nov 4] ; Available from : URL : <https://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/roudou/gyousei/anzen/dl/130813-01-all.pdf>
- 19) 川上貴教：富山大学薬品管理支援システムTULIPの開発. 富山大学総合情報センター広報 1 : 89-94, 2004.
- 20) 富山大学：TULIP簡易マニュアルver.20150709 (学内限定). [Online]. 2015 [cited 2019 Nov 4] ; Available from : URL : http://www.erc.u-toyama.ac.jp/inside/tulip/tulip_manual.pdf

A Case Report

Late-onset Systemic Lupus Erythematosus in a 77-Year-Old Man with Acute Pleuritis

Keiichiro KITA MD, PhD¹ Ryoko ASANO MD²,
Hiroyuki HOUNOKI MD, PhD²

胸膜炎で発症した77歳男性SLEの一例

北啓一朗, 浅野諒子, 朴木博幸

Abstract

A 77-year-old man was referred to our clinic because of persistent low-grade fever and positive C reactive protein (CRP) levels. On day 11, chest X-ray revealed newly accumulated of pleural effusion on the right side. Laboratory data were positive for anti-nuclear antibodies, anti-dsDNA antibodies, and progressed lymphocytopenia. Based on these findings, he was diagnosed with systemic lupus erythematosus (SLE) and treated with steroids. Late-onset SLE is a small subgroup of the disorder, that is often overlooked as insidious onset and lacks symptoms. We should consider SLE as a differential diagnosis in elderly patients presenting with pleuritis regardless of gender distinction.

和文要旨

77歳の男性が持続する発熱と反応性タンパク質（CRP）陽性のため当科紹介受診した。初診時は身体診察、胸部X線、腹部超音波検査では明らかな異常所見を認めなかった。血液培養は陰性であった。当科初診から11日目に、胸部X線上右側に胸水貯留を認めた。胸水は滲出性であったが、各種培養、細胞診はいずれも陰性であった。血液生化学検査では抗核抗体、抗dsDNA抗体陽性、および進行するリンパ球減少を認めた。以上より全身性エリテマトーデス（SLE）による胸膜炎と診断、ステロイド治療を行った。高齢発症SLEは頻度が低く、SLEの顕性所見に乏しいため見過ごされることが多い。男女の区別に関わらず、胸膜炎を提示している高齢患者ではSLEも鑑別診断の一つに挙げるべきである。

Key words: Systemic lupus erythematosus, pleuritis, Late-onset, elderly male

Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that mainly affects reproductive-age women. However, SLE onset may occur at an older age. Herein, we report an elderly Japanese man with lupus pleuritis, with some literature reviews.

Case Report

A 77-year-old man was referred to our clinic with a chief complaint of persistent low-grade fever for a month. He complained of general fatigue, low-grade fever, and morning arthralgia in various parts of his body which had recently gradually progressed. He had no other complaints regarding the respiratory, digestive or urinary systems. He had been treated for hypertension, dyslipidemia, and traumatic cervical cord injury for >10

years, and was currently taking arotinolol hydrochloride, rosuvastatin calcium, clopidogrel sulfate, and acetaminophen.

On physical examination, his blood pressure was 134/79 mmHg, pulse rate was 111 beats per minute with a regular rhythm, blood temperature was 36.8 °C, and oxygen saturation of his peripheral artery was 98% in room air. Peripheral lymphadenopathy, skin rash, and edema were not noted. There was no joint swelling, deformity, or tenderness of his shoulders, wrists, knees, or ankles. Cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, and neurological examinations revealed no abnormalities.

Laboratory studies showed slight normocytic anemia (Hb 11.5 g/dL, MCV 85.4fL), an elevated of the erythrocyte sedimentation rate (ESR) of 60 mm/hour and a C

(Received 2019.5.17 / Accepted 2019.12.16)

¹Department of General Medicine, Toyama University Medical Hospital

²First Department of Internal Medicine, Toyama University

reactive protein (CRP) level of 6.52 mg/dL. Renal and liver function tests were within normal ranges. A urine analysis showed proteinuria 2+, and a specific gravity of 1.033. There were no abnormal urinary casts.

Chest X-ray revealed a small amount of pleural effusion on the left lung base, without infiltration or cardiomegaly. Echocardiography showed no abnormalities except a slight degree of the left ventricular hypertrophy. Two times of blood culture sets were all negative. The laboratory results were negative or within normal ranges for rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated protein antibody, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 fragment (CYFRA), and interferon-gamma release assays (T-SPOT.TB).

On day 11, he visited us without an appointment complaining of high fever (39.5 °C) and right chest pain. Chest X-ray showed newly accumulated of pleural effusion on the right side. Computed tomography (CT) revealed pleural effusion and the small-sized lymph nodes diffusely distributed in the submandibular, cervical, axillary areas (Fig. 1). His white blood count was 8790/mL (neutrophils 86.4%, lymphocytes 8.5%), and his CRP level reached 12 mg/dL. Additional laboratory examination revealed that he was positive for anti-nuclear antibodies (a titer of 1: 640 with a homogenous pattern) and anti-double strand DNA (dsDNA) IgG antibodies (37IU/mL).

At this time, we referred him to the rheumatologist

in our hospital, suggesting lupus pleuritis.

He was admitted to the Department of Rheumatology for further evaluation. Cloudy exudative pleural effusion was obtained by thoracentesis. The pleural effusion laboratory tests displayed the followings: pH 7.29, WBC 10070/mL, total protein 3.8 g/dL (ratio to serum 0.59), LDH 1707 IU/L (ratio to serum 7.9), and glucose 66 mg/dL. Bacterial culture, Gram stain, Ziehl-Neelsen stain, and polymerase chain reaction for tuberculosis were all negative. Cytology tests were also negative for any malignancy. Positron Emission Tomography (PET) /CT scan revealed that he had no other organ damage except pleuritis. His lymph nodes were not reactive on PET/CT. Laboratory reevaluation disclosed that he was positive for anti-Smith antibodies, and his lymphocyte count decreased to 750/mm³. According to these findings, he was diagnosed with SLE based on the revised criteria of the American College of Rheumatology for the classification of SLE.

On day 29, he was treated with intravenous methylprednisolone pulse therapy (1,000 mg per day) for 3 days, followed by oral prednisolone (30mg per day). His fever and CRP levels immediately improved, and the pleural effusion disappeared almost entirely by day 41 (Fig. 2). He was discharged on day 47 and followed by the rheumatologist as prednisolone administration was tapered. He has since had an uneventful course without any evidence of recurrence.

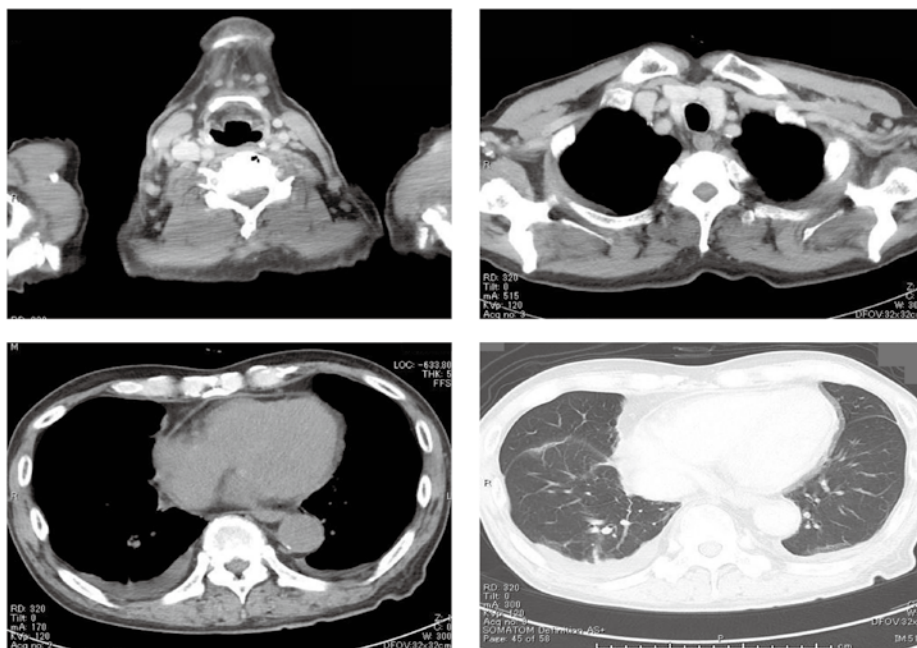


Fig. 1 Chest computed tomography on day 11.

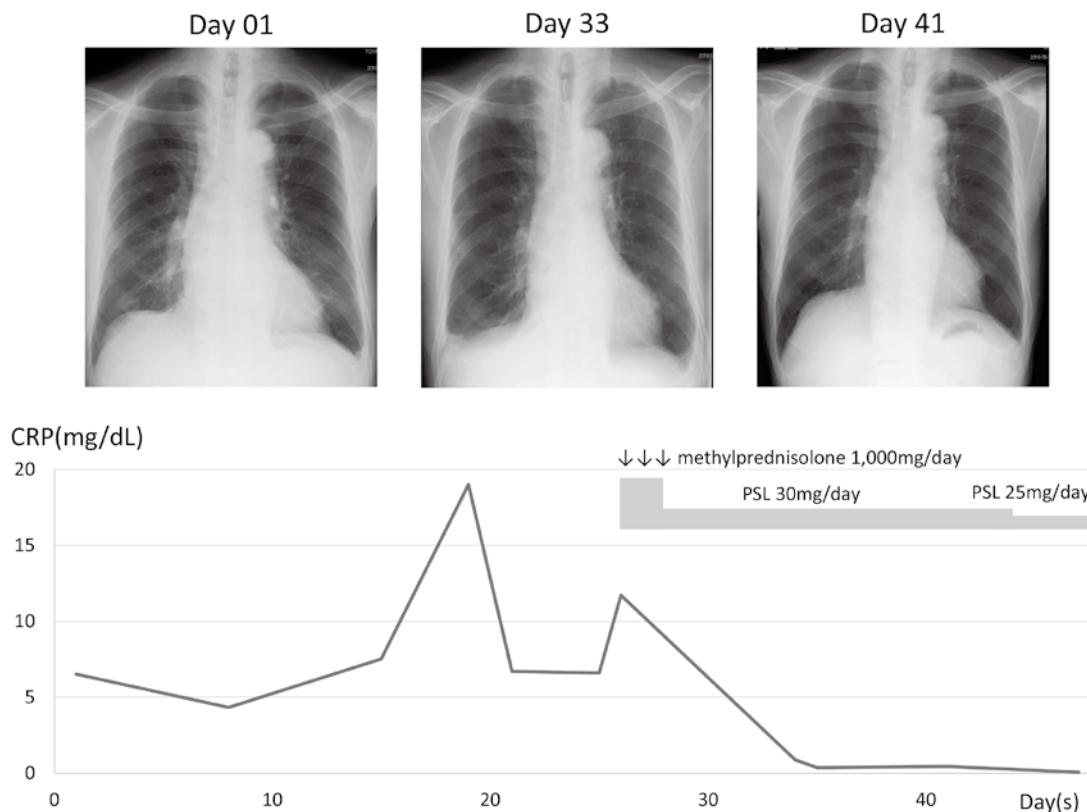


Fig. 2 The clinical course of chest X-ray and C-reactive protein with steroid therapy.

Discussion

SLE commonly occurs in young and middle-aged females¹⁾. Our case differs from typical SLE patients in that the patient was male and the age at onset was over 70 years. Based on our literature survey, our case was one of the oldest reported men to have developed SLE^{1,2)}.

SLE can begin after the age of 50, which is called late-onset SLE; this occurs in 2%–20% of SLE patients³⁾. Recent works suggest that late-onset SLE has defining characteristics. The onset of the disorder is slow, and manifestations at the beginning are not specific^{4,5)}. The female-to-male ratio declines with aging, particularly in cases of onset at age 65 and older⁶⁾. Therefore, the diagnosis of late-onset SLE is often delayed. Serositis, lung involvement, and Sjögren's syndrome occur more often in late-onset SLE patients, whereas skin manifestations, photosensitivity, arthritis, and nephropathy occur less commonly^{4,5,7)}.

Serological manifestations of SLE also change with aging. A higher prevalence of rheumatoid factors and hypocomplementemia were observed. Several studies have reported that there was no significant difference in the frequency of anti-dsDNA antibody positivity be-

tween early- and late-onset SLE^{8,9)}. Interestingly, recent studies from Asia have reported that the tendency of a lower prevalence of anti-dsDNA antibodies was observed with late-onset SLE, although not statistically significant^{3,6,10)}.

The severity of SLE is believed to decline with age^{3,5)}, but a few studies have claimed it has an equal if not more severe prognosis in the elderly^{6,8)}. These variations might reflect the number and severity of comorbidities and the consequences of aging rather than SLE itself.

Our patient complained of low-grade fever, general fatigue, and morning arthralgia at the first visit. The only laboratory data abnormalities were elevated ESR and CRP levels. This clinical presentation was very similar to polymyalgia rheumatica. However, sterile pleuritis and positive results for anti-dsDNA antibodies were diagnostic clues.

Conclusion

Late-onset SLE is a small subgroup of the disorder that is often overlooked as an insidious onset and lacks typical symptoms such as skin manifestation. We should consider SLE as a differential diagnosis in elderly pa-

tients presenting pleuritis regardless of gender distinction.

References

- 1) Tsukamoto M, Doi K, Hanafusa N, et al. Development of systemic lupus erythematosus in an elderly male hemodialysis patient with pleuritis. *CEN Case Rep.* 2013; 2: 46-48.
- 2) Chang WT, Hsieh TH, Liu MF. Systemic lupus erythematosus with initial presentation of empyematous pleural effusion in an elderly male patient: A diagnostic challenge. *J Microbiol Immunol Infect.* 2013; 46: 139-142.
- 3) Sohn IW, Joo YB, Won S, Bae SC. Late-onset systemic lupus erythematosus: Is it "mild lupus"? *Lupus.* 2018; 27: 235-242.
- 4) Rovenský J, Tuchyňová. Systemic lupus erythematosus in elderly. *Autoimmun Rev.* 2008; 7: 235-239.
- 5) Arnaud L, Mathian A, Boddaert J, Amoura Z. Late-onset systemic lupus erythematosus *Epidemiology, diagnosis and treatment.* *Drugs Aging.* 2012; 29(3): 181-189.
- 6) Pu SJ, Luo SF, Wu YJJ, et al. The clinical features and prognosis of lupus with disease onset at age 65 and older. *Lupus.* 2000; 9: 96-100.
- 7) Medlin JL, Hansen KE, McCoy SS, Bartels CM. Pulmonary manifestations in late versus early systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018; 48: 198-204.
- 8) Boddaert J, Huong DLT, Amoura A, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. Late-onset systemic lupus erythematosus. A personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine.* 2004; 83(6): 348-359.
- 9) Lalani S, Pope J, Leon F, Peschken C, and the Members of CaNIOS/1000 Faces of Lupus. Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus: results from the 1000 faces of lupus study. *J Rheumatol.* 2010; 37(1):38-44.
- 10) Terao C, Yamada R, Mimori T, Yamamoto K, Sumida T. A nationwide study of SLE in Japanese identified subgroups of patients with clear signs patterns and associations between signs and age or sex. *Lupus.* 2014; 23: 1435-1442.

学位授与

課程修了による博士

- | | |
|--|---|
| <p>学位記番号 富医薬博甲第284号
氏名 浅香 えみ子
博士論文名 Design of Early Detection Training System for Sudden Change in Clinical Settings
(臨床現場における急変前兆候に気づくための研修の開発と効果)
教育部名 生命・臨床医学専攻(危機管理医学・医療安全学)</p> <hr/> <p>学位記番号 富医薬博甲第285号
氏名 天野 浩司
博士論文名 露出腸管を伴う開放創に対する被覆材としてのハイパードライヒト乾燥羊膜の応用に関するマウスを用いた研究
(Application of Hyperdry Human Amniotic Membrane as a visceral protective dressing for the open wound with exposed bowel : a study in mice)
教育部名 生命・臨床医学専攻(危機管理医学・医療安全学)</p> <hr/> <p>学位記番号 富医薬博甲第286号
氏名 小野田 寛
博士論文名 Clinical advantages of using low tube voltage in third-generation 192-slice dual-source computed tomographic angiography before transcatheter aortic valve implantation
(経カテーテル的大動脈弁留置術前の第三世代二管球 CTによる低管電圧撮影の臨床的有用性について)
教育部名 生命・臨床医学専攻(内科学(二))</p> | <p>学位記番号 富医薬博甲第287号
氏名 小浦 詩
博士論文名 Related factors of work-life balance and health effects: the Japanese civil servants study
(ワークライフバランスの関連要因と健康影響: 日本公務員研究)
教育部名 生命・臨床医学専攻(疫学・健康政策学)</p> <hr/> <p>学位記番号 富医薬博甲第288号
氏名 櫻井 航太郎
博士論文名 CD36 expression on oral squamous cell carcinoma cells correlates with enhanced proliferation and migratory activity
(口腔扁平上皮癌細胞におけるCD36の遊走・増殖への関与)
教育部名 生命・臨床医学専攻(歯科口腔外科学)</p> <hr/> <p>学位記番号 富医薬博甲第289号
氏名 祐川 健太
博士論文名 Analysis of T cell receptor repertoire of PD-1⁺ and PD-1⁻ population in tumor infiltrating lymphocytes of colorectal cancer and breast cancer
(大腸がんおよび乳がんの腫瘍浸潤リンパ球(TIL)のPD-1⁺およびPD-1⁻Tリンパ球集団のT細胞受容体(TCR)レパトアの解析)
教育部名 生命・臨床医学専攻(外科学(二))</p> <hr/> <p>学位記番号 富医薬博甲第290号
氏名 立浪 秀剛
博士論文名 Differences in tumor-recruiting myeloid cells influence the efficacy of immunotherapy combined with a TLR7 agonist and PD-L1 blockade
(腫瘍に集積するミエロイド系細胞の違いはTLR7アゴニストとPD-L1阻害剤の免疫療法効果に影響を与える)
教育部名 生命・臨床医学専攻(歯科口腔外科学)</p> |
|--|---|

学位記番号 富医薬博甲第291号
 氏名 野上 悦子
 博士論文名 医療安全Safety IIにおける医療事故分析に
 Functional Resonance Analysis Modelは
 有効か？ Root Cause Analysisとの比較検
 討
 (Efficacy of Functional Resonance Analy-
 sis on Medical Accidents in Patient Safety
 II : Comparison with Root Cause Analy-
 sis)

教育部名 生命・臨床医学専攻 (救急・災害医学)

学位記番号 富医薬博甲第292号
 氏名 平岩 明子
 博士論文名 The neuroanatomical and developmental
 outcomes of children with congenital heart
 disease between preschool and school
 age—a longitudinal study—
 (先天性心疾患児の発達—発達検査と頭部
 MRIを用いた学童期までの長期予後—)

教育部名 生命・臨床医学専攻 (小児科学)

学位記番号 富医薬博甲第293号
 氏名 宮尾 成明
 博士論文名 Assessment of pathogenicity of a missense
 variant in *TBX5* detected in cardiomyop-
 athy patients
 (心筋症患者に見出された*TBX5* ミスセ
 ンス変異の病的意義の検討)

教育部名 生命・臨床医学専攻 (小児科学)

学位記番号 富医薬博甲第294号
 氏名 韓 陸光 HAN LU GUANG
 博士論文名 Differential response of immortalized hu-
 man amnion mesenchymal and epithelial
 cells against oxidative stress
 (不死化ヒト羊膜間葉および上皮細胞の酸
 化ストレスに対する応答の差異)

教育部名 生命・臨床医学専攻 (再生医学)

学位記番号 富医薬博甲第295号
 氏名 MONIRUZZAMAN
 博士論文名 Synergistic enhancement of cancer thera-
 py using combination of hyperthermia
 with physical and chemical modifiers
 (がん治療を目指したハイパーサーミアと
 物理・化学的修飾因子併用による相乗的増
 強作用)

教育部名 生命・臨床医学専攻 (歯科口腔外科学)

学位記番号 富医薬博甲第296号
 氏名 呂 福蓮 LYU FULIAN
 博士論文名 A novel and simple method to produce
 large amounts of recombinant soluble pep-
 tide/major histocompatibility complex
 monomers for analysis of antigen-specific
 human T cell receptors
 (抗原特異的T細胞解析に用いる可溶化ペ
 プチド/MHC分子複合体を大量かつ簡便に
 作製するための新規方法の開発)

教育部名 生命・臨床医学専攻 (免疫学)

学位記番号 富医薬博甲第297号
 氏名 河合 俊輔
 博士論文名 Decreased expression of CLIC3 aggra-
 vates survival rate of gastric cancer pa-
 tients
 (胃癌におけるchloride intracellular
 channel 3 (CLIC3) の発現減少は生命予後
 を悪化させる)

教育部名 生命・臨床医学専攻 (外科学 (二))

学位記番号 富医薬博甲第298号
 氏名 渡邊 健太
 博士論文名 Low-dose eribulin suppresses lung metas-
 tasis of osteosarcoma in vitro and in vivo
 (低用量エリブリンによる骨肉腫の肺転位
 抑制効果)

教育部名 生命・臨床医学専攻 (整形外科)

学位記番号 富医薬博甲第299号
氏名 中道 尚美
博士論文名 Cerebral hemodynamics in speech-related cortical areas: articulation learning involves the inferior frontal gyrus, ventral sensory-motor cortex, and Parietal-Temporal Sylvian Area
(発話関連脳領域における脳血行動態：構音学習における下前頭回，腹側感覚運動野，後部側頭平面の関わり)

教育部名 生命・臨床医学専攻（歯科口腔外科学）

学位記番号 富医薬博甲第300号
氏名 金原 嘉之
博士論文名 肉蓯蓉エキスの筋萎縮性病態に対する作用に関する研究
(*Cistanche tubulosa* extract enhances hindlimb performance and attenuates myosin heavy chain II_d/II_x expression in cast immobilized mice)

教育部名 東西統合医学専攻（和漢診療学）

学位記番号 富医薬博甲第301号
氏名 坂本 卓弥
博士論文名 Anti-inflammatory properties of cilostazol: Its interruption of DNA binding activity of NF- κ B from the Toll-like receptor signaling pathway
(血管拡張性抗血小板薬シロスタゾールの抗炎症性作用機序～Toll様受容体シグナルを経たNF- κ Bの標的DNAへの結合に対する直接的阻害作用～)

教育部名 東西統合医学専攻（分子医科薬理学）

学位記番号 富生命博甲第104号
氏名 大石 直哉
博士論文名 Artificial association of memory events by optogenetic stimulation of hippocampal CA3 cell ensembles accompanied by recurrent LTP
(海馬CA3領域の神経細胞集団の光遺伝学的刺激による異なる記憶イベント間の人為的連合とそれに伴う反回性経路の長期増強)

教育部名 認知・情動脳科学専攻（分子脳科学）

学位記番号 富生命博甲第105号
氏名 UNUR MUNKHZAYA
博士論文名 Temporal dynamics of reward cue representation in the rat paraventricular nucleus

(ラット視床室傍核における報酬手掛かり刺激再現の時間的ダイナミクス)

教育部名 認知・情動脳科学専攻（システム情動化学）

学位記番号 富生命博甲第106号
氏名 Khaled Adel Abd El-Rahman Ghandour
博士論文名 Orchestrated Ensemble Activities Constitute a Hippocampal Memory Engram
(アンサンブル活動の編成によって海馬記憶痕跡は構成される)

教育部名 認知・情動脳科学専攻（分子脳科学）

学位記番号 富生命博甲第107号
氏名 NGHIEM THI THUY GIANG
博士論文名 Adverse effects of maternal dioxin exposure on fetal brain development before birth assessed by neonatal electroencephalography (EEG) leading to poor neurodevelopment; a 2-year follow-up study
(母体のダイオキシン暴露の新生児脳波および出生後の脳神経発達に及ぼす悪影響について：2年間の追跡研究)

教育部名 認知・情動脳科学専攻（システム情動化学）

学位記番号 富生命博甲第108号
氏名 GORLOVA SOFYA
博士論文名 Non-restorative sleep caused by autonomic and electroencephalography parameter dysfunction leads to subjective fatigue at wake time in shift workers
(交代勤務労働者における睡眠中の自律神経機能ならびに脳波パラメータの異常は非回復性睡眠をもたらし，起床時の主観的疲労感を増大する)

教育部名 認知・情動脳科学専攻（システム情動化学）

学位記番号 富医薬博甲第309号
氏名 石井 美恵子
博士論文名 Results of welfare shelters established during chronic stage of the Great East Japan Earthquake
(東日本大震災発災慢性期に開設した福祉避難所の効果)
教育部名 生命・臨床医学専攻 (危機管理医学・医療安全学)

学位記番号 富医薬博甲第310号
氏名 辻野 泰
博士論文名 Edoxaban suppresses the Progression of Atrial Fibrosis and Atrial Fibrillation in a Canine Congestive Heart Failure Model.
(エドキサバンはイヌ心不全モデルにおいて心房線維化と心房細動の進展を抑制する)
教育部名 生命・臨床医学専攻 (内科学 (二))
遡及修了 (論文審査修了平成31年4月24日)

学位記番号 富医薬博甲第311号
氏名 SHAHBAZ AHMAD ZAKKI
博士論文名 Baicalin Augments Hyperthermia-Induced Apoptosis in U937 Cells and Modulates the MAPK Pathway via ROS Generation
(活性酸素の過剰生成とMAPKの活性化を介したバйкаリンによる温熱誘発アポトーシスの増強)
教育部名 生命・臨床医学専攻 (公衆衛生学)

学位記番号 富医薬博甲第312号
氏名 孫 璐 SUN LU
博士論文名 Mechanistic study of nonivamide enhancement of hyperthermia-induced apoptosis in U937 cells
(ノニバミドによる温熱誘発アポトーシスの増強効果に関する検討)
教育部名 生命・臨床医学専攻 (公衆衛生学)

学位記番号 富医薬博甲第313号
氏名 元尾 伊織
博士論文名 Methylation silencing of *ULK2* causes transformation to poorly-differentiated cancers via epithelial-mesenchymal transition
(*ULK2*メチル化サイレンシングは上皮間葉転換を促進し、低分化型癌細胞へ変化させる)
教育部名 生命・臨床医学専攻 (内科学三)

学位記番号 富生命博甲第115号
氏名 桑 洋 Sang Yang
博士論文名 PDGF signal can be a potent target of vascular normalization therapy for glioma
(PDGFシグナルは神経膠腫に対する血管正常化療法の有力な標的となり得る)
教育部名 認知・情動脳科学専攻 (分子神経病態学)

論文による博士

学位記番号 富医薬博乙第74号
 氏名 山田 正明
 博士論文名 Association Between Family Environment and Lifestyle-Related Problems Among Children: Prolonged Screen Time, Low Academic Performance, and Constipation
 (子供の家庭環境と生活習慣に関連した社会・健康問題：長時間メディア・低い学力・便秘)
 教育部名 疫学・健康政策学

医科学修士課程

学位記番号 富医薬修第790号
 氏名 大貫 燿
 修士論文名 酵母表面ディスプレイ法を用いたTCRの抗原同定システムの開発
 教育部名 免疫学

学位記番号 富医薬修第791号
 氏名 中嶋 聖吾
 修士論文名 自閉症関連タンパク質ニューロリギン3機能改変マウスの社会行動の3次元ビデオ解析
 教育部名 システム情動科学

学位記番号 富医薬修第792号
 氏名 山根 裕介
 修士論文名 頸部トリガーポイントに対する神経線維依存的鍼通電刺激による鎮痛効果
 教育部名 システム情動科学

学位記番号 富医薬修第835号
 氏名 大坪 幸代
 修士論文名 健常人のサウナ沐浴による熱中症I度～II度脱水モデルを対象とした経口補水液GF13001の水・電解質補給効果の検討—市販ミネラルウォーターとの比較—
 教育部名 救急・災害医学

平成29年度研究医養成プログラム 修了報告

巻頭言

富山大学大学院教育部部長・医学部長 北島 勲

近年、医学部を取り巻く教育環境が激変し、卒業生の大多数は臨床に進み専門医を目指すようになりました。その結果、基礎医学を目指す医学生は全国的に激減し、わが国の医学研究が崩壊する危惧が表面化してきました。このような背景で、学士から学生の研究心を醸成させ、将来、基礎医学や臨床医学研究の柱となる人材を育成することを目的として、全国医学部で、「研究医養成プログラム」が導入されました。本学でも、平成23年11月24日に大学院医学薬学教育部医学系部会において、「大学院定員充足の方策について」について審議があり、その中で、「研究医養成コース」として学部学生を対象とした新たなコースを設けることが決定しました。その修了要件は、①最低3年間以上履修すること、②学会発表等の一定の成果を必要とするとしてきました。また、平成23年12月22日に、①研究医養成プログラムを新たに設けること、②修了要件については所属講座で研究活動を継続し、一定の研究成果を上げることが追加決定されました。

リサーチマインドを有した医師育成は、わが国の医学教育における重要な到達目標の1つであります。富山大学医学部では、国際基準に準拠した医学教育を実践するために、平成27年9月に「分野別認証評価」を受審し、平成29年4月から平成35年3月31日までの「認定」を頂きました。審査において、「研究マインドの涵養のために研究医養成プログラムを立ち上げ、毎年継続して修了者を輩出できていることが評価できる」という講評も頂いております。

さて、平成29年度は研究医養成プログラムを終え、審査をパスした3名を修了認定致しました。①シナプス形成の分子機構と脳局在発現に関する研究、②大腸がん浸潤に関する4つの分子に対する解析、③乳がん細胞の極性制御因子LKB1の詳細な解析研究が行われました。その研究成果は学会等でも発表されています。修了者の研究レベルは高く、当初の医学研究心を醸成するという本プログラムの目的は十分に達成できていると思います。修了生には、講義や臨床実習とともに研究を継続してきた日々の努力を高く評価したいと思います。また、指導を担当していただいた先生方には、きめ細かくかつ時に厳しいご指導とともに、「研究者の卵たち」に温かい励ましや研究環境を提供して頂きましたことを改めて感謝申し上げます。

PTP δ スプライスバリエントのシナプス形成における機能解析と 脳部位別発現解析

畦地 健司 分子神経科学講座（指導：森 寿教授）

【はじめに】

受容体型チロシン脱リン酸化酵素（PTP） δ はシナプス前膜に発現し、トランスにシナプス後部構造を分化誘導するシナプスオーガナイザーとして注目されている。PTP δ の細胞外領域のIgドメイン内には2か所の選択的スプライスサイト（Aサイト及びBサイト）が存在する。これまでにAサイトには9, 6及び3アミノ酸よりなるミニエクソンペプチド（me）Aが、一方Bサイトには4アミノ酸よりなるmeBが挿入され、両サイトに挿入されるペプチドの有無と組み合わせによって少なくとも8種類のPTP δ スプライスバリエントが作り出されることを報告してきた。本研究ではシナプス形成におけるPTP δ の選択的スプライシングの機能的な意味を明らかにすることを目指した。

【結果】

各PTP δ スプライスバリエントの細胞外領域の組換えタンパク質をコートしたビーズと神経細胞を共培養すると、ビーズの周囲にシナプス後部構造を誘導することが出来た。meBを持つPTP δ スプライスバリエントはグルタミン酸作動性（興奮性）シナプス後部を選択的に誘導するのに対して、meBを持たないPTP δ スプライスバリエントはグルタミン酸作動性及びGABA作動性（抑制性）シナプス後部を誘導した。更にmeAの長さに比例して、シナプス誘導能が上昇した。次に、私達の同定したPTP δ リガンドについて各スプライスバリエントに対する結合特性を調べたところ、少なくとも3つのリガンドがmeA, B依存的にPTP δ と結合し、シナプスオーガナイザーとして機能することが明らか

になった。すなわち、スプライシングによるPTP δ のmeA及びmeBの選択は、シナプス後膜に存在する特定のシナプスオーガナイザー分子との結合を規定し、誘導するシナプスの興奮性あるいは抑制性の性質を決定する可能性が示唆された。そこで、脳内各部位のPTP δ スプライスバリエントの発現分布を調べた。11日齢のマウスから取り出した大脳皮質、小脳、視床、海馬、橋核における各スプライスバリエントの発現比率を調べたところ、橋核で他と異なるスプライスパターンを示すことが明らかになった。併せて、最近ミニエクソンのスプライシングに関わる因子として報告されたSrrm4の発現量が、橋核では低くなっていることもわかった。

【考察】

PTP δ はその細胞外Igドメイン内の2か所のスプライスサイトの挿入されるミニエクソンペプチド配列を変えることにより、結合するシナプス後膜のシナプスオーガナイザーを変え、特異的なシナプス誘導を担うことが示唆された。更に各PTP δ スプライスバリエントの発現比率が脳部位によって異なることから、脳部位ごとに異なるシナプスオーガナイザー系を使い分けてシナプス形成を調節することが示唆された。

【成果公表】

畦地健司, 吉田知之, 岡本志穂, 森寿. PTP δ スプライスバリエントのシナプス形成における機能解析と脳部位別発現解析; 第33回日本生化学会北陸支部大会; 2015 May 23; 富山.

大腸癌の浸潤に関与している因子の探索

植田 寛生 病理診断学講座 (指導: 井村 穰二教授)

[はじめに]

大腸癌の浸潤・転移性を獲得する過程では各々の段階において、様々な因子が関与してそれらを制御しているものと考えられる。今回、これら浸潤過程を制御する因子を捕捉することを目的とした実験モデルを作成するために、高浸潤性の性格を有した大腸癌細胞株のサブクローン化の樹立を行った。また、これら細胞株の発現遺伝子について網羅的解析を行い、浸潤との関連性が考えられる遺伝子を同定することを試みた。

[材料と方法]

1. 材料

用いた材料はヒト由来大腸癌培養細胞株 (DLD 1, HCT116) で、細胞培養は37°C, 5% CO₂で維持した。

2. 高浸潤性細胞のサブクローン化

両細胞株を、BD BioCoat™ BD Matrigel™ Invasion chamber (BD) を用い、Upper chamber に一定数の細胞を播種後、Matrigel内を浸潤、下部の膜孔 (φ8μm) を通過後、下層のLower chamber 内に落下し、底面に付着した細胞を回収、再度、Upper chamber に播種させる操作を計6回行って、高浸潤性細胞株を得た。

3. 浸潤能測定

xCELLigence RTCA, Cell Invasion/Migration-Plate 16 (ACEA) を用いて、浸潤能を測定した。

4. 網羅的遺伝子解析

元となった親株と高浸潤性細胞から全RNAを抽出し、3' IVT PLUS Kit, Human Genome U133 Plus 2.0 Array, Fluidics Station 450, Hybridization Oven 640, Scanner 3000 7G (Affymetrix), GeneSpring (Agilent) による網羅的遺伝子発現解析を行った。

5. RT-PCR

網羅的遺伝子解析の結果、高浸潤性で発現の亢進がみられた遺伝子について、RT-PCRにて確認した。

[結果]

1. 浸潤性の経時的変化

計6回の継代を経て得られた高浸潤性細胞は、HCT116で3倍の、DLD 1で4.5倍の浸潤性が亢進していた。

2. 高浸潤性細胞株の細胞形態の変化

両親株とも多くの細胞は多稜形を示しながら敷石状に結合した集塊を形成しているのに対し、高浸潤性細胞は孤在性細胞が多く認められ、また個々の細胞形態も紡錘形を主体として、また、糸状あるいは葉状突起の形態を示すものも多く認められた。

3. 高浸潤性細胞において発現が亢進している遺伝子

親株に比して高浸潤性細胞株で発現が6倍以上に亢進している遺伝子は計48個であった。その中で、これまで腫瘍での発現亢進、あるいは浸潤性との関連性が示唆される遺伝子、*AKAP12*, *CDKN2B*, *AXL*, *OSMR*, *HMGA2* を4個選択した。これらに対するRT-PCRによるmRNA発現量は10~10⁴倍の発現亢進が確認された。

[考察]

多くの悪性腫瘍は原発部位に留まらず周囲に破壊性に浸潤しながら、時によっては遠隔転移することが特徴とされている。この浸潤現象には様々な機構が働いているとされ、例えば基底膜を破壊し間質に浸潤する段階、結合織の存在する間質内を走化しながら浸潤する段階など様々な因子が働いていると考えられている。前者では各種メタロプロテアーゼなど基底膜の分解に働く物質などが関与している。一方、後者では細胞運動能を規定している細胞内骨格タンパクがこれまで明らかになりつつある。これらの因子の発見は、浸潤部位に発現している分子を捕捉することで明らかになったものである。しかし、*in vivo*で生じている浸潤現象を*in vitro*で再現することは困難な点が多い。今回の研究では、浸潤能の測定に用いられるinvasion chamberを応用し、Matrigelを浸潤し、膜を通過した細胞を回収、再度、同様にMatrigel上に播種する操作を繰り返すことで、多機能を持った細胞株から浸潤性の高い細胞のみをサブクローン化するユニークな研究でもある。

得られた細胞株は、親株とは異なった性格を有

し、もちろん、高い浸潤性を示すだけでなく、細胞形態も異なっていた。さらに高浸潤性細胞では多くの遺伝子の発現が亢進しており、腫瘍での発現や浸潤性との関連性が示唆されているものが含まれていた。その中でも*AKAP12*, *CDKN2B*, *AXL*, *OSMR*, *HMGA2*の4遺伝子が抽出された。これらの遺伝子は高浸潤性細胞で10~10⁴倍の発現亢進が認められたことから浸潤との関連性が強く示唆される遺伝子と考えられる。

AKAP12 遺伝子はA Kinase (PKA) Anchor Protein 12をコードしており、大腸癌では一方の報告でメチル化による発現抑制が、他の報告では発現の亢進がみられたなどの異なった挙動を示している。今回の結果からは、後者を支持するもので、しかも、浸潤性を増した細胞で亢進していることは興味深いことである。*CDKN2B* 遺伝子はCyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2Bをコードしており、細胞周期関連遺伝子として認識され、多くの腫瘍でメチル化による発現抑制を示している。浸潤性との関連性には不明な点も多く、今後、更なる検討が必要と思われる。*AXL* 遺伝子はAXL Receptor Tyrosine Kinaseをコードし、多くの大腸癌細胞株で発現が亢進している。腫瘍細胞における主たる機能としては、増殖や遊走性との関連性が示唆されており、本研究でもInvasion assayの一部には遊走能

の一部も関わっている点では、高浸潤性細胞が遊走能も高いことを反映しているのではないか。*OSMR* 遺伝子はOncostatin M Receptorをコードしており、興味ある報告として非浸潤性の大腸癌の多くでメチル化による発現抑制を受けているらしい。本遺伝子のプロモーター領域における脱メチル化により浸潤性を獲得する可能性も考え得る。最後に*HMGA2* 遺伝子はHigh Mobility Group AT-Hook 2をコードしており、BACH1により制御を受け、大腸癌の浸潤性の関連性が示唆されている。

大腸癌の発育進展には多くの遺伝子が関連していると思われるが、その中で、腫瘍細胞の持つ特徴的な生物学的特性の一つでもある浸潤性を制御する遺伝子を捕捉することができた。また、本研究で用いた高浸潤性細胞株をサブクローン化する手法は、今後、他の腫瘍細胞株でも応用可能な新手法ともいえる。

[成果公表]

植田寛生, 高木康司, 下村明子, 辻本紗織, 米田千里, 南坂尚, 中嶋隆彦, 三輪重治, 林伸一, 井村穰二. 大腸癌の浸潤に関与している因子の探索. 第105回日本病理学会総会. 2016.5.12-5.14, 仙台.

乳癌の組織構築を規定している極性を制御する因子の同定

畠野 真帆 病理診断学講座 (指導: 井村 穰二教授)

[はじめに]

乳癌では多彩な組織型を呈するように、腫瘍細胞が様々な組織構築を形成することが特徴の1つとされている。この特徴的な組織構築には腫瘍細胞の配列によって決定されるが、その際に重要なのが細胞の極性である。細胞極性は様々な因子によって規定されているが、重要なものとしてTight junction: TJ因子であり、また一方ではがん抑制遺伝子の一つであるLiver kinase binding: LKB 1も重要な役割を演じている可能性が示唆されている。そこで、本研究ではこの両者に関して乳癌での腫瘍細胞の極性を制御しているか否か、相互作用について明らかにする。

[材料と方法]

1. 材料

乳頭腺管癌、硬癌、充実性腺管癌、小葉癌および浸潤性微小乳頭癌を含む計50例の乳癌手術症例よりホルマリン固定パラフィン包埋切片と乳癌培養細胞株 (MCF-7) を材料として用いた。

2. 細胞培養

通常の単層培養と共にEZSPHERE (IWAKI) を持ったSpheroid形成培養を行った。培地はRPMI-1640 (Gibco) を用い、37°C, 5%CO₂下で培養した。

3. 免疫組織化学

種々のTJ因子であるClaudin 3および4 (Zymed), 8 (abcam), E-cadherin (DACO) およびLKB 1 (Cell Signaling) に対する特異抗体を

用い、BenchMark GX (Roche) にて自動免疫染色を施し、顕微鏡下に観察した。また、蛍光二重免疫染色を行い、TJ因子とE-Cadherinの両者の局在を観察した。

4. Western blotting

種々の条件下の培養細胞から蛋白を抽出し、上記特異抗体に関してSDS-PAGEによる泳動による分離とPVDF膜へのプロットングを行い、上記特異抗体との反応を行い可視化することで確認した。

5. RT-PCR

TJ因子のmRNA発現を確認するために、種々の培養条件下の細胞より得られたmRNAからcDNAを作成後、増幅し、発現の有無を確認した。

6. siRNAによるノックダウン

LKB1に対するsiRNAを作成し、培養細胞株に導入することで、LKB1のノックダウン細胞を得た。対象としてLuciferaseに対するsiRNA導入を行った。

[結果]

1. 乳癌組織におけるTJ因子ならびにLKB1の局在

各種乳癌では多彩な組織重型を反映して様々なClaudinの発現の局在に差異を認めた。Claudin 3と4は乳頭腺管癌と硬癌に、Claudin 4はそれらに加え充実性腺管癌に高発現するのに対し、Claudin 8は微小乳頭癌に高発現する蛍光を有していた。一方、小葉癌はClaudin 4のみの僅かな発現であった。細胞内局在の違いも認められ、微小乳頭癌ではbasolateral側に線状発現を、乳頭腺管癌では腺腔側に認めた。また、蛍光二重染色では、腫瘍胞巣内におけるClaudinとE-Cadherinは異なった局在を認めた。

2. 単層培養とSpheroid形成細胞における差異

Spheroidを形成する細胞ではSpheroidの形態の違いによってClaudinの発現の局在も異なり、花卉様の形態を示すSpheroidではbasolateralに、充実性のSpheroidではそれらに加え、内部の細胞結合部位にも発現を認めた。蛍光二重染色ではClaudinとE-Cadherinの発現に逆相関を認め、一方が高発現している部位では他方が減弱している傾向が伺えた。但し、Western blotting解析では単層培養とSpheroid形成細胞とにTJ因子の量には違いを認めなかったが、mRNA発現量には各TJ因子に発現量の差異を認めた。

3. LKB1の発現の変化

LKB1は正常乳管での発現は僅かであり、小葉癌を除く、各組織型で概ね共通した所見を示し、極性を持って腫瘍細胞が配列する際に細胞質あるいは

腺腔や細胞遊離面を優位とする発現を認めた。但し、小葉癌での発現は一部にみとめるのみであった。

siRNAによるLKB1の発現抑制細胞では、単層培養条件下およびSpheroid形成条件下とも異なった細胞配列やSpheroid形態に差異を認めた。単層培養下では対象群は花卉様配列を示す一方、LKB1ノックダウン細胞では結合性に乏しく孤在性発育を示した。さらにSpheroid形成実験では、対象群では強固に結合した球状Spheroidを形成するのにに対し、LKB1ノックダウン細胞では結合性も緩く、不整に突起を伸ばすようなSpheroidを形成した。LKB1ノックダウン細胞ではClaudinの発現に大きな影響を及ぼすことはなく、むしろZO-1の発現が減弱する傾向を示した。

[考察]

乳癌の発生母地は大きく分けて乳管と小葉からなる点では由来となる細胞が単純である反面、実際の乳癌組織では様々な組織型を呈することが特徴とされている。それらの組織型の違いは、腫瘍間質の量のみならず、腫瘍細胞の配列、腺管形成の有無と形態の違いなど腫瘍胞巣を形成する様々な要素の違いからと思われる。その要素の中でも重要なものが細胞極性と考える。本研究では、その点を重視、乳癌における組織構築を規定する細胞極性を規定する因子について探った。

これまで、細胞極性との関連性が言及されてきた、TJ因子とLKB1に注目し、各種乳癌組織における局在の差異を観察した。特に各TJ因子は各組織型で発現とその局在も異なり、特有な細胞配列に各TJ因子が関わっている可能性が示唆された。

これらの組織切片における発現の局在差異を確認するために、今回はより生体に近い実験系としてSpheroid形成実験系を用いた。これにより、通常の単層培養ではみられない極性を持った細胞配列が観察できた。また、TJ因子の発現の局在も通常の単層培養では見られない傾向を、さらに、E-CadherinなどのAdherent junctionとは異なる局在を認めた。即ち、腫瘍細胞が相互に結合しながらも、一方で、ある種の極性を持って配列する際にはTJ因子がE-Cadherinと共に相互に作用しながら配列を規定している可能性を示唆するものである。

LKB1も重要な細胞極性を規定する因子であることが明らかになった。但し、組織切片を用いた免疫染色では、各組織型とも共通した発現様式を示し、直接的に極性に関与していないものの、何らかの制御をもたらしている可能性が考えられた。このことはsiRNAを用いたLKB1ノックダウン細胞で

は細胞結合の減弱と共に極性の喪失が認められ、さらにTJ因子の中でもZo-1の発現を制御しているものと考えられた。

以上のごとく、乳癌における組織構築には様々な因子が関与すると思われるが、TJと共にLKB1も重要な働きを担っていると思われる。

[成果公表]

1. 畠野真帆, 竹下 優, 東松由羽子, 中西ゆう子, 八田秀樹, 三輪重治, 中嶋隆彦, 林 伸一, 常山幸一, 井村穰二. 乳腺微小乳頭腺管癌の細胞極性を規定する因子の検討. 第104回日本病理学会総会. 2015.4.30-5.2, 名古屋.
2. 畠野真帆, 下村明子, 南坂 尚, 中嶋隆彦, 三輪重治, 林 伸一, 井村穰二. 乳癌における細胞極性にTight junctionは関与しているのか. 第105回日本病理学会総会. 2016.5.12-5.14, 仙台.

平成30年度研究医養成プログラム 修了報告

巻頭言

富山大学大学院教育部部長・医学部長 足立 雄一

医師になることを夢見て入学してきた医学生にとって、基礎研究をすることはどう見えるのでしょうか？ 学生さんに聞いてみると、「基礎研究は医学の発展に重要なのはわかる」と一定の理解を示してくれますが、「夢は臨床医として地域医療に貢献することだから、自分が基礎研究をやる必要はないと思う」、「学部の勉強だけでも大変なのに、難しいことは自分には無理だと思う」、「将来、基礎研究者になってもお金が稼げない」など色々な意見が出てきます。それぞれの気持ちはよくわかりますが、医師になる上で基礎研究をすることは本当に無駄なのでしょうか？

本学の研究医養成プログラムは平成26年に始まり、平成30年度には9名が修了されました。研究内容を拝見すると、ヒトや動物、あるいはそれらの細胞を対象としたきめ細やかな研究がなされていることがわかります。今更言うまでもないことですが、研究を始めるには、どうしてこの研究をしようと考えたのか（背景）、どのようなことを知りたくて始めたのか（目的）、目的を達成するためにはどのような研究をすれば良いのか（方法）を明らかにする必要があります。そして、得られたデータを解析し（結果）、その意義を過去の論文などを参考にして明確化し（考案）、今後の研究の方向性について考える、という論理的な流れによって研究が完遂します。途中で何度か大きな困難があったと思いますが、それを乗り越えて新たな知見を得た時の喜びは忘れない思い出になったことでしょう。また、本プログラムを通して論理的な思考ができるようになったことにも気づいているかもしれません。これらは、将来において基礎研究者のみならず臨床医にとっても、とても大きな財産になると思います。

修了生の皆さんは、講義や実習そして部活などで忙しかったと思いますが、上手に時間管理をして素晴らしいゴールに辿り着かれたことに敬意を表します。そして、彼らをしっかりとサポートし、最後までお導きいただいた主任教授の先生方と教室スタッフの皆様にご心から感謝申し上げます。本プログラムを通して多くのことを学んだ修了生が、今後さらに大きく飛躍されることを期待しています。

12歳未満の小児におけるリネゾリドに対するTDMの検討

兼田 磨熙杜 感染予防医学講座（指導：山本 善裕教授）

【はじめに】

抗MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）薬の一つであるオキサゾリジノン系抗菌薬のリネゾリド（LZD）は成人の場合、体重や腎機能の程度に関わらず600 mgを12時間おきに投与する事となっている。またTherapeutic drug monitoring（TDM）も必要とされておらず、使用しやすい薬剤とされている。しかし、臨床の現場ではLZDの副作用による投与中止例が多く、長期間投与が困難である。添付文書にも投与期間が14日を超えると副作用が出やすいと記載されている。成人では、副作用である血小板減少とLZD血中濃度の関係を明らかにするためにTDMの検討が行われている。一方、12歳未満の小児に対しては1日に10 mg/kg×3回投与することになっているが、小児に対するTDMの検討はまだまだ少ない。そこで今回12歳未満の小児に対するTDMの検討を行った。

【材料および方法】

- I. LZD 10 mg/kgを8時間おきに投与することとなった患者の親から文書にて同意を得て、早朝採取された血液の残余検体を利用し、LZDの血中濃度の測定を行った。LZDは血小板減少の副作用が問題となるため、血小板の推移についてもLZDのトラフ値と共に観察した。
- II. LZDの測定方法は血液検体をアセトニトリルで除蛋白し、遠心分離した上清を高速クロマトグラフィー（HPLC）絶対検量線法にて測定した。また、LZDはアルブミンと結合しているため、血液検体に余裕がある場合は遊離型濃度を測定する目的で限外濾過を行い同様に測定した。

【結果】

小児のLZD投与例でTDMを施行し得た症例は4症例であった。1症例においては、採取された検体が微量であったため遊離型の血中LZD濃度を測定することができなかった。投与期間中のLZD濃度の測定結果と血小板（Plt）数の推移及び投与期間については以下の通りである。

症例1

総濃度 0.5-2.5 $\mu\text{g/mL}$ 、遊離型濃度 検体微量、
投与前Plt数 37.3万/mL、投与後Plt数 24.7万/mL、
投与期間 55 day

症例2

総濃度 7.0-14.0 $\mu\text{g/mL}$ 、遊離型濃度 5.9-10.2、
投与前Plt数 33.0万/mL、投与後Plt数 12.4万/mL、
投与期間 62 day

症例3

総濃度 5.7-8.3 $\mu\text{g/mL}$ 、遊離型濃度 5.4-6.3、
投与前Plt数 1.9万/mL、投与後Plt数 14.1万/mL、
投与期間 29 day

症例4

総濃度 4.9-9.8 $\mu\text{g/mL}$ 、遊離型濃度 3.8-8.5、
投与前Plt数 36.1万/mL、投与後Plt数 27.7万/mL、
投与期間 59 day

【考察】

LZDの血中濃度は成人の場合、トラフ値として2-7または3.6-8.2 $\mu\text{g/mL}$ を推奨する報告がある。今回の症例においても概ね推奨されている濃度の範囲内で推移しており、良好な治療効果を得ることが出来た事からも、適切な用法及び用量で投与されていると考えられた。成人においては、推奨濃度を超えると血小板減少のリスクが増加するとの報告がある。今回、推奨濃度を大幅に超えた症例が1例認められた。その症例では血小板減少の程度が強かったことからLZDの血中濃度の上昇は小児においても血小板減少のリスクを増加させるのではないかと考えられた。

成人におけるLZDの長期投与（15日以上）では血小板減少の副作用によりLZD投与中止となる症例が多い。しかし、今回TDMを行った症例では長期投与（29-62 day）がなされているにも関わらず中止には致らなかった。このことから、小児の用法用量では血小板減少の副作用の発現が緩やかである可能性が示唆された。副作用が緩やかであった理由と

しては投与方法が体重あたりであること、成人と比べベクリアランスが増加していることが考えられる。

成人の場合、用法用量は腎機能や体重に関わらず1200 mg/dayとされているが、体重あたりの投与量が増加するに従い、血小板減少の副作用が増加したとの報告があるため、腎機能を考慮した上で、小児と同様体重あたりの投与量が適切であると考えられた。

[成果公表]

1. 兼田磨熙杜. 12歳未満の小児におけるリネズリドに対するTDMの検討. MRSAフォーラム 2017. 2017,7,15, 京王プラザホテル新宿(東京都)
2. 兼田磨熙杜. 12歳未満の小児におけるリネズリドに対するTDMの検討. 第72回富山県医学会. 2018,1,28, 富山県医師会館(富山県)

PD-1⁺CD137⁺, PD-1⁻CD137⁻の腫瘍浸潤T細胞のレパトリー解析

高橋 祐亮 免疫学講座(指導:岸 裕幸准教授)

[はじめに]

PD-1 及びCD137を発現する腫瘍浸潤T細胞(TIL)は腫瘍細胞を殺傷する能力があると報告されてきた。免疫学講座の先行研究において、B16F10メラノーマ細胞を移植したC57BL/6マウスのCD8⁺TILにおけるT細胞受容体(TCR)レパトリーを単一T細胞レベルで解析した結果、同一TCRαとβのペアの発現するclonalに増殖したT細胞が認められた。その現象はPD-1⁺CD137⁺の細胞群で頻繁に見られたが、PD-1⁻CD137⁻の群では稀であった。この結果をもとに、本研究では種々のがん患者のTILにおけるTCRのレパトリー解析を行った。

[材料および方法]

乳癌患者10名、甲状腺癌患者3名、大腸癌患者2名の手術により切除された検体より、PD-1⁺CD137⁺およびPD-1⁻CD137⁻CD8⁺のTILを、セルソーターを用いてsingle-cell sortingした。次に、単一T細胞からRT-PCRによりTCRαとTCRβのcDNAを増幅し、サンガー法により増幅したcDNAの塩基配列を解析した。得られた塩基配列をIMGT (<http://www.imgt.org>) のIMGT/V-QUESTにて解析しTCRのレパトリーを決定した。

[結果]

PD-1⁺CD137⁺のTILについては、乳癌では696個のTILのうち277個の細胞(39.8%)がclonalに増殖し、TCRレパトリー数は88であった。甲状腺癌では200個のTILのうち82個の細胞(41.0%)がclonalに増殖し、レパトリー数は24であった。大

腸癌では163個の細胞のうち54個の細胞(33.1%)がclonalに増殖し、レパトリー数は23であった。

PD-1⁻CD137⁻のTILでは、乳癌では457個の細胞のうち54個の細胞(11.8%)がclonalに増殖し、レパトリー数は14であった。甲状腺癌では175個の細胞のうち5個の細胞(2.9%)がclonalに増殖し、レパトリー数は2であった。大腸癌では149個の細胞のうち72個の細胞(48.3%)がclonalに増殖し、レパトリー数は22であった。

[考察]

先行研究の担癌マウスの研究結果から、PD-1⁺CD137⁺のTILではclonalに増殖したT細胞の割合が高く、PD-1⁻CD137⁻のTILではその割合が低くなると予想された。乳癌および甲状腺癌では予想通りの結果となったが、大腸癌においてはPD-1⁻CD137⁻のTILにおいてもT細胞のclonalな増殖がみられた。

TILにおけるPD-1とCD137の発現はTILが抗原により活性化したことを示唆し、無発現は活性化していないと捉えることができる。この考えを念頭に置くと大腸癌においてPD-1⁻CD137⁻のTILがclonalに増殖した事実が理解出来ない。この事実を理解するためにclonalに増殖したPD-1⁻CD137⁻のTIL由来のTCRが腫瘍細胞に対して特異性を持つか検討する必要がある。

[成果公表]

高橋祐亮, 長田拓哉, 祐川健太, 浜名 洋, 岸裕幸. PD-1⁺CD137⁺, PD-1⁻CD137⁻腫瘍浸潤T細胞のレパトリー解析. 第46回 日本免疫学会学術集会 2017, 12, 12-14, 仙台

大腸がんにおける亜鉛トランスポーター ZIP 7 の役割

山峯 直樹 分子医科薬理学講座（指導：服部 裕一教授）

【はじめに】

亜鉛トランスポーターは、生体内の亜鉛の分布や移動を制御する膜局在型のタンパク質であり、亜鉛の輸送を介して種々の生理機能の調節を担っている。加えて、この亜鉛トランスポーターの機能の異常は免疫疾患や内分泌疾患をはじめとした様々な病態と関与することが示されつつある。亜鉛トランスポーターは亜鉛を輸送する方向によりZIPとZnTの二つのファミリーに分類され、細胞質へ亜鉛を輸送するZIPファミリーの一つであるZIP 7は小胞体局在型の亜鉛トランスポーターである。最近、ZIP 7の腸管上皮細胞の増殖と幹細胞維持における重要な役割が明らかとされた (Ohashi et al, PLOS Genetics, 2016)。しかしながら、消化管病態におけるZIP 7の役割については分かっていない。そこで、本研究では大腸がんにおけるZIP 7の役割についての解析を行った。

【材料および方法】

細胞株

ヒト由来大腸腺癌株であるHT29, SW480, HCT116細胞株を用いた。

1. siRNAまたはshRNA導入

HCT116細胞及びSW480細胞へは、lipofectamineRNAiMAX試薬を用いてコントロールsiRNAまたはZIP 7 siRNAを導入した。HT29細胞へのshRNAの導入はレンチウイルス法により行った。

2. 細胞増殖能の評価

siRNA導入後、各細胞を一定数播種し、経時的な細胞数計測、またはクリスタルバイオレットによる生細胞染色を行った。

3. コロニー形成能の解析

1×10^3 個の細胞を6 well plateに播種し、コントロールまたはZIP 7 siRNAを導入し、6日間培養の後、マイルドホルムによる固定を行い、クリスタルバイオレットにて染色し、乾燥後、形成された全コ

ロニー数を計測した。

Xenograft法による*in vivo*腫瘍形成能の解析

HCT116または、HT29細胞に、コントロールまたはZIP 7のshRNAを導入後、 1×10^6 個の細胞を免疫不全マウス (BALB/c nude mice) の背中皮下に移入した。ノギスによる腫瘍の長軸と短軸の計測を行い、腫瘍体積を算出した。移植後15日に、腫瘍を摘出し重量の計測を行った。

【結果】

1. ZIP 7 ノックダウンの細胞増殖への効果

HCT116, SW480, HT29のいずれの細胞株においても、コントロール細胞では時間の経過とともに細胞数が増加し細胞増殖を認めた一方で、ZIP 7-KD群では細胞数の増加は認めずむしろ時間の経過と共に細胞数が減少していくことが分かった。細胞の増殖能はZIP 7-KD群で有意に低下することが分かった。

2. Colonyformation assay

すべての細胞株において、コントロール細胞ではコロニーの形成、拡大が認められたのに対し、ZIP 7-KD細胞ではコロニー形成数が低下し、コロニーの拡大も低下していた。コロニーの形成能はZIP 7-KD群で有意に低下することが分かった。

3. Xenograft assay

ZIP 7-KD細胞のnude mouseへの移植により*in vivo*腫瘍形成におけるZIP 7の役割を腫瘍径の経時的变化と、腫瘍摘出後の腫瘍重量により評価した。コントロール腫瘍では時間の経過とともに腫瘍拡大が見られたのに対して、ZIP 7-KD腫瘍は腫瘍径の経時的な拡大がコントロール腫瘍と比較して有意に低下していた。摘出後の腫瘍重量の比較を行った結果ZIP 7-KD腫瘍の腫瘍重量はコントロール腫瘍と比較して有意に軽量であった。以上の結果より*in vivo*においてもZIP 7-KD群で腫瘍の増殖を有意に抑制することがわかった。

[考察]

結果よりZIP7-KDは*in vitro*, *in vivo*の双方において大腸がん細胞の増殖を抑制することが分かった。このことから、ZIP7は大腸がん細胞の増殖に必須であり、これにより腫瘍形成に関わることが示唆される。小腸上皮細胞ではZIP7の欠損により小胞体ストレスが惹起されアポトーシスによる細胞死がおこることが報告されていることから、大腸がん細胞においてもZIP7のノックダウンによりアポトーシス性の細胞死や小胞体ストレスが亢進している可能性が考えられる。本検討により、ZIP7は通常の腸上皮恒常性のみならず、大腸がん病態においても病理的役割を果たしていることが示唆する知見を得た。ZIP7の大腸がん治療の新しい治療標的としての可能性が示唆される。

[成果公表]

論文発表

1. Ohashi W., Yamamine N., Imura J., Hattori Y. SKL2001 suppresses colon cancer spheroid growth through regulation of the E-cadherin/b-catenin complex. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017 493(3), 1342-1348

学会発表

1. 山峯直樹, 大橋若奈, 織田哲郎, 洞口龍介, 服部裕一. 亜鉛トランスポーター ZIP7の大腸がんにおける機能解. 2017年度 生命科学系学会合同年次大会, 第40回日本分子生物学会, 第90回日本生化学大会 2017年12月.
2. 山峯直樹, 大橋若奈, 織田哲郎, 洞口龍介, 服部裕一. 大腸がんにおける亜鉛トランスポーター ZIP7の役割. 第68回日本薬理学会北部会 2017年9月.

大腸癌の相互結合性と細胞極性を規定しているのは何か？

辻本 紗織 病理診断学講座 (指導教員: 井村 穰二教授)

[はじめに]

大腸癌の腫瘍組織内では腫瘍細胞が胞巣から芽出したり、Epithelial mesenchymal transition: EMT現象を起こす際、腫瘍細胞の結合性の喪失や細胞極性の変化を来しており、それらの現象では様々な因子が相互に作用しながら、各段階に働いているものと思われる。これら関与因子の中でも重要なものは細胞間結合因子と考えられるが、その他にも多く存在するものと思われる。

今回、それらを明らかにする目的で、大腸癌細胞株を用い、低接着性条件下で形成され、細胞極性を伴って結合性を示すSpheroidと通常の単層培養で発現する因子の相違に関して検討した。

[材料と方法]

1. 材料

ヒト大腸癌由来細胞株 (HCT116, SW480, DLD1) を材料として用いた。

2. 細胞培養

通常の単層培養と共にEZSPHERE (IWAKI) を用いたSpheroid形成培養を行った。培地はRPMI-

1640 (Gibco) を用い、37°C, 5%CO₂下で培養した。

3. セルブロック作成

Spheroidを形成した細胞株は10%アルギン酸Naと10% CaCl₂添加によるゲル固化により回収し、20%緩衝ホルマリン固定後にセルブロックパラフィン包埋材料を作成した。

4. cDNAマイクロアレイ解析

単層培養並びにSpheroidを形成した各細胞株よりPureLink RNA Mini Kit (ambion) を用いてmRNAを抽出後、Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit (Roche) によりcDNAを合成した。その後、Affymetrix Microarray XTAにて、単層培養株とSpheroid形成株間での発現の差異を認めたものとEC-TAC softwareで解析し、単層培養で発現が3倍以上に亢進している遺伝子を探った。

5. qRT-PCR

cDNAマイクロアレイ解析で単層培養株とSpheroid細胞株とに発現の差異を認めた、*MMP14*, *TFP1a*, *TFP1b*, *ANGPTL4*, *LATS2*, *SCN8A*, *PER1*の各遺伝子に関して増幅の有無を定量的RT-PCR法で確認した。

6. Western blotting

単層培養株並びにSpheroid形成株より蛋白を抽出し、SDS-PAGEによる泳動による分離とPVDF膜へのブロッティングを行い、MMP14並びにANGPTL4に対する特異抗体（何れもAbcam）との反応を行い、可視化することで発現の有無を確認した。

[結果]

腫瘍細胞の胞巣における結合性や極性の変化を探るモデルとして3D培養条件を設定し、発現の変化を示す遺伝子を探った。その結果、大腸癌細胞株では、細胞株間において単層培養下で細胞形態等に違いがあるように、3D培養でのSpheroidの形態の違いを認めた。特に、DLD1は密な結合を伴った球状のSpheroidを形成するのに対し、SW480では結合性が緩く、一部で極性を伴って腺腔様配列を示す部分も認められた。一方、単層と3D培養では形態変化を反映して多くの遺伝子発現の差異を認めた。その中でも、用いた3株で共通して単層並びに3D培養で発現が2～16倍に単層で亢進している遺伝子としてMMP14、TFP1a、TFP1b、ANGPTL4、LATS2、SCN8A、PER1が同定された。さらに、これらの遺伝子の中で、MMP14とANGPTL4に対する特異抗体を用いたWestern blotting法で、遺伝子産物での蛋白レベルでも単層培養において増加していることを再確認した。

[考察]

今回、通常の単層培養と3D培養によるSpheroid形成細胞株間で発現の差異を認めた遺伝子が複数同定できた。その中でも、MMP14は複数のIsoformが同定されているマトリックスメタロプロテアーゼ（matrix metalloproteinase; MMP）の一つである。MMPは、創傷治癒や炎症をはじめとして、腫瘍の発生と維持には深く関与しており、腫瘍組織の微小環境における血管新生や原発巣からの周囲組織への浸潤さらには遠隔転移などの様々な機構に関与するタンパク質分解酵素である。MMPはこれまでに25種類が同定され、ドメイン構造や産生後の推移により、18種類の分泌型と7種類の膜型の二つに分類されている。これらMMPの中で腫瘍の進展や血管新生に関与している分子としては、分泌型と膜結合型のMMPに分けられている。MMP-14は後者に属し、

腫瘍の関連性では、骨肉腫、子宮頸癌をはじめとして多くの腫瘍の浸潤などに関連性があることが報告されているが、大腸癌では、前癌病変での発現を報告しているものが存在するが、進行がんに関する検討が今までにない。今回用いた細胞株は何れも進行大腸癌より樹立されたものであり、今後、大腸癌におけるMMP-14の意義に関する研究の必要性があると思われる。

一方、Angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4) はAngiopoietinの構造類似蛋白で、脂質代謝や血管新生因子としての働きが指摘されているが、レセプターは見つかっておらず、その機能にも不明な点が多い。ANGPTL4は低酸素で誘導される分子であり、腫瘍の微小環境との類似性を考慮すると、悪性腫瘍においてもなんらかの機能を果たしていることが予想され、既に前立腺癌、肝臓癌、乳癌等での報告もある。最近、癌の遠隔転移における癌細胞の血管内皮細胞通過の過程にANGPTL4が関与している可能性が報告された。脈管侵襲およびそれに続く遠隔転移、再発は多くの悪性腫瘍で生ずる現象であり、予後不良の大きな原因となっている。今回の研究で、Spheroidを形成する相互結合した細胞より、単層培養下の細胞など単離性に存在する細胞の多くでANGPTL4の発現が亢進しているのは、EMTの現象を説明する一因子である可能性が示唆された。

[まとめ]

本実験モデルは腫瘍細胞の結合性の消退や極性の制御などを規定する因子の探索にも応用可能なものと考えられる。また、本研究の結果、これら現象に関わる遺伝子の一部を捕捉することが出来た。

[成果公表]

- 辻本沙織, 森本翔大, 古田理佐子, 米田千里, 下村明子, 西田健志, 常山幸一, 平 修, 一柳優子, 井村穰二. 腫瘍細胞における脂質代謝異常に関する検討 第104回日本病理学会総会. 2015.4.30-5.2, 名古屋.
- 辻本沙織, 植田寛生, 下村明子, 古田理佐子, 高木康司, 南坂 尚, 中嶋隆彦, 三輪重治, 林伸一. 大腸癌の相互結合性と細胞極性を規定しているのは何か? 第105回日本病理学会総会. 2016.5.12-5.14, 仙台.

敗血症病態における肺微小血管透過性亢進に対するVEGFの寄与

斉藤 優奈 分子医科薬理学講座（指導教員：服部 裕一教授）

【はじめに】

敗血症は種々の抗菌薬治療が確立した現在においても未だにICUで25%もの高い死亡率を有しており、その中でも敗血症性ショックを伴うものは予後が悪く、院内死亡率は非常に高いものである。2016年に、敗血症とは「感染症を伴う生命を脅かす臓器障害」とガイドラインが新しく定義しなおされ、炎症を重視していた従来の定義である「感染を基盤とした全身性炎症反応症候群（SIRS）」よりも、臓器障害を重視したより重症な集団にフォーカスを絞ったものとなった。このように敗血症は未だに決定的治療法が模索されており、敗血症病態を惹起するメカニズムの解明は世界的に喫緊の課題となっている。敗血症による全身性炎症の亢進は炎症性サイトカイン、好中球、マクロファージが主に関与していると考えられている。敗血症状態では、好中球は炎症性サイトカインに誘導されて肺を始めとした各種臓器の毛細血管に集積、好中球は活性化され、エラスターゼや活性酸素種、血小板活性化因子（platelet-activating factor: PAF）などを放出する。その結果、肺では血管透過性が亢進し肺水腫が起り、ガス交換効率が低下する。これが敗血症性急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome: ARDS）の主な病態である。肺は循環血液量に等しい血液量が通過するため、広範な血管床を有し、敗血症時の炎症性サイトカインの影響を受けやすく、さらに好中球も集積しやすい。そのため肺傷害は敗血症誘発性臓器障害の中でも早期から起こるため、敗血症の予後に非常に重要であると考えられる。私は、血管透過性の亢進因子として病態生理学的役割を果たしていると言われる血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor: VEGF）の敗血症時の関与に注目した。VEGFは内皮細胞の増殖を始めとした血管新生過程の促進作用やリンパ管形成作用を有するが、内皮の細胞間結合を解離させることによって血管に透過性をもたせ、浮腫を引き起こす作用も有している。VEGFに関する研究は悪性腫瘍や関節リウマチ、加齢黄斑変性などの分野で活発だが、敗血症モデルに関する報告は現在のところ数少ない。今回私は、VEGFの血管透

過性亢進作用が敗血症におけるARDSの病態にも関与しているのではないかと仮説を立て実験した。

【材料および方法】

I. 不死化ヒト肺微小血管内皮細胞HPMEC-ST1.6Rを用いてリポ多糖（lipopolysaccharide: LPS） $1\mu\text{g}/\text{mL}$ とinterferon γ （IFN γ ） $10\text{ ng}/\text{mL}$ の共刺激をおこない、VEGFおよびその受容体であるFlt1（VEGF-R1）、KDR（VEGF-R2）の遺伝子発現の経時変化をreal time PCRを用いて測定した。
II. 敗血症モデルである盲腸結紮穿刺（CLP）を施した後18時間後にマウスの血液をサンプリングし、血中VEGF濃度をELISA法を用いて測定、開腹したのみであるsham群と比較した。
III. 敗血症性ARDSモデルマウスとして、LPS $60\mu\text{g}$ をマウスに経鼻投与し24時間後に気管支肺胞洗浄液（bronchoalveolar lavage fluid: BALF）を回収したマウス、および敗血症性ARDSモデルマウスに抗VEGF抗体であるベバシズマブをLPS投与1時間前に静注したマウスのBALFを採取し、血管透過性の指標として用いられているIgM濃度をELISA法を用いて測定した。

【結果】

I. qPCRでVEGF、Flt1、KDRの発現変化を1、3、6、12、24時間ごとに測定したところ、VEGFは刺激後6時間で有意に増加した。なおVEGFレセプターのFlt1、KDRは有意な変化を認めなかった。
II. CLP処置18時間後の敗血症モデルマウスはshamモデルと比較して有意に血中VEGF濃度が増加していることを確認した。
III. 敗血症性ARDSモデルマウスのBALF中のIgMを測定したところ、shamモデルと比較し有意な上昇を認めた。加えて抗VEGF抗体を投与したマウスではLPSによるIgMの増加を有意に低下させた。

【考察】

In vitro, *in vivo*の結果から、敗血症病態でVEGFがアップレギュレーションしている可能性が示唆された。また敗血症を基盤とした血管透過性亢

進によって惹起される肺水腫を抗VEGF抗体によって抑制できた。現在抗VEGF抗体は臨床医療では悪性腫瘍に対する分子標的薬や加齢黄斑変性に対する治療として主に用いられているが、今後敗血症によるARDSの治療に対しても応用できる可能性が示唆された。

[成果公表]

齊藤優奈, 富田賢吾, Samar Imbary, 山崎弘美, 渡邊泰秀, 服部裕一: 敗血症病態における肺微小血管透過性亢進に対するVEGFの寄与. 第28回日本循環薬理学会 東京 2018年12月

膵臓癌におけるLaminin-5 γ 2 chainの発現は腫瘍細胞の浸潤性を制御している。

古田 理佐子 病理診断学講座 (指導教員: 井村 穰二教授)

[はじめに]

腫瘍細胞は浸潤に伴って既存の上皮基底膜を構成する分子を破壊して浸潤するだけでなく、腫瘍細胞が増殖の足場として自ら産生している可能性も考えられる。これら基底膜構成分子には多くのものが存在するが、その中でもLaminin-5: Lam 5は重要な一つで、3種類のサブユニットから構成され、特に γ 2鎖: Lam 5- γ 2は種々の悪性腫瘍で発現しており、浸潤との相関性が指摘されている。

一方、予後不良な悪性腫瘍として知られている膵癌は、間質の線維化を伴いながら容易に浸潤し易い腫瘍であり、その生物学的特性が予後不良を規定している一要因ともなっている。膵癌では、浸潤している際に様々な因子が間質の線維化やマトリクス構成物質を誘導していくものと考えられている。この中でLam 5- γ 2は本来基底膜構成分子であるが、膵癌でも腫瘍細胞や腫瘍間質でLam 5- γ 2が発現している可能性もあり、浸潤との相関性が考えられる。さらに、Lam 5- γ 2の発現誘導に関わる因子としては、種々の悪性腫瘍でSmad 4や β -cateninの関与が報告されている。

今回、膵癌細胞におけるLam 5- γ 2発現の有無と浸潤能の関係について観察し、Lam 5- γ 2の発現および細胞外への分泌にはどのような因子が関わっているか検討した。

[材料と方法]

1. 材料

ヒト由来膵癌細胞株 (KP1N, KP1NL, KP3, TCC-Pan 2, BxPC 3, KP 2, AsPC-2, MIA Paca-2, Panc-1, Suit 2) 計10株と浸潤性膵管癌にて手術摘出された経30例から得られた膵癌組織パラフィン包埋切片を材料とした。

2. qRT-PCR

細胞株よりPureLink RNA Mini Kit (ambion) を用い、Total RNAを抽出、Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit (Roche) によりcDNAを合成した。得られたcDNAに対しLam 5の α 鎖 (a2, a3) および γ 鎖 (c1, c2) のそれぞれに領域に関して定量的PCRを行い、相対発現量を求めた。

3. Western blotting

細胞株よりcOmplete Lysis-M (Roche) を用い蛋白を抽出、SDS-PAGEによる泳動による分離とPVDF膜へのプロットティングを行い、Lam 5- γ 2に対する特異抗体 (MILIPORE) との反応を行い、可視化することで発現の有無を確認した。

4. Gelatin-zymography

細胞株より得られた抽出蛋白をGelatin-zymography kit (コスモバイオ) を用い、Pro MMP-9, Pro MMP-2 およびMMP 2の活性の有無を検討した。

5. 免疫沈降

Lam-5 γ 2に結合したEpidermal growth factor: EGFの有無を確認するために、DyanabeadsTM Protein A (VERITAS) を結合した抗Lam-5 γ 2抗体と培養上清を一定時間混合、磁石により結合蛋白を沈降後、抗EGF抗体を用いたWestern blotting法にて、Lam-5 γ 2結合EGFの存在を確認した。

6. siRNAによる発現抑制

Lam-5 γ 2 siRNAをTransfection: Lipofectamine[®] (Thermo Fisher Scientific) と用い、細胞株に導入し、挙動を観察した。

7. 浸潤能測定

BD MatrigelTM Basement Membrane Matrixを塗布したチャンバーを用い、各細胞の浸潤能をxCELLigence RTCAにて経時的変化を測定した。

8. 免疫組織化学

切除材料パラフィン切片に対しVentana BenchMark GX (Roche Diagnostics) を用い、Lam-5 γ 2の組織内の局在を免疫組織化学的に観察した。

[結果]

膀胱癌細胞の多くでLam-5 α 鎖 (a2, a3) および γ 鎖 (c1, c2) サブユニットのmRNAの発現を確認した。Lam5の各サブユニットmRNAの中でもLam-5 γ 2蛋白をコードするLam c2はmRNAおよび蛋白発現とも相関し、KP2, KP3をはじめとしてBxPC3やSuit2などで両者が高発現していた。これらの細胞ではLam5 γ 2鎖の150kD成分を優位とするものの、分断化した105kD成分も確認され、特に各細胞の培養上清中では、150kD成分は僅かである一方、105kD成分が優位に認められた。また、EGFに結合したLam5 γ 2を確認するために、抗EGF抗体を用いた免疫沈降を行ったところ、僅かではあるが分断化された105kDのLam5 γ 2が認められた。さらに、Lam5 γ 2が高発現しているKP2をはじめとして、BxPC3やKP3では低いながら β -Cateninの発現を認める一方、Lam5 γ 2の発現のみられないMIA PaCa-2では発現を認めなかった。反対に、Smad4はMIA PaCa-2で高発現していた。

免疫組織学的には、Lam5 γ 2の低発現株であるAsPC-2では、僅かな細胞にその局在を認めたが、高発現しているBxPC3等では多くの細胞で細胞質内発現を観察した。また、手術材料では、腫瘍腺管の周囲に基底膜様を示唆する線状発現を認める一方、腫瘍先進部や簇出する腫瘍細胞をはじめとして、腺管を形成する細胞や孤在性に浸潤する細胞などにLam-5 γ 2の細胞質内発現を認めた。一方、腫瘍組織を構成する間質でも、線維成分に一致した発現を認めた。

Gelatin-zymographyを用いたMMP活性では、Pro MMP-9および-2活性を多くの細胞で認めたが、Lam5 γ 2発現とに相関を認めなかった。

浸潤能との相関については、BxPC3やKP3が高浸潤性を示す一方、MIA PaCa-2は殆ど浸潤性を示さなかった。高浸潤性を示したBxPC3に、Lam5 γ 2鎖に対するsiRNAを導入すると、浸潤性が著しく減少した。

Lam5 γ 2の発現および分泌調整にSmad4と β -cateninが関与していた。

[考察]

腫瘍細胞の生物学的特性を規定する因子は数多く存在するものと考えられる。浸潤現象には腫瘍細胞

自らの産生する因子と環境とが相互関係している。その中でも基底膜構成成分ではあるLamininは数多くの腫瘍において重要な役割を演じていることが報告されている。今回、膀胱癌における易浸潤性の一部を解明するために、膀胱癌におけるLam-5に関して検討した。

Lam-5は α 、 β および γ 鎖の三つのサブユニットによって構成され、三量体を形成し、それぞれが単鎖化されることで、生物学的活性を制御している。今回の研究では多くの膀胱癌細胞株で α および γ 鎖のmRNAの発現を確認した。特にLam5 γ 2に関しては、mRNAと蛋白発現とに強い相関を認めた。さらにこれらのLam5 γ 2は単鎖化されたものからさらに分断化されていくことが確認された。これらLam5 γ 2は細胞外に分泌され以後に105kDに分断化され、EGFと結合することで、細胞内へのシグナル伝達に関与すると考えられる。

膀胱癌では他の腫瘍に比してSmad4の異常が多く報告されている。今回の研究で、Smad4の発現の有無とLam5 γ 2発現とに逆相関を認めた。KP2やBxPC3などSmad4欠失細胞でのLam5 γ 2の合成と分泌様式は、分泌された γ 鎖はMMPsに切断されDomain IIIを放出、EGF受容体と結合することで増殖シグナルを増強させ、Epithelial mesenchymal transition: EMT現象へと向かうと思われる。また、細胞質内に単離した β -cateninもまた、核内移行することでLam5 γ 2の発現を誘導するものと考えられる。一方、MIA PaCa-2などSmad4発現細胞では、Laminin三量体の形成に関して、TGF- β やTNF- α の受容体結合によりシグナルは細胞質内Smadがリン酸化を即すことで、Smad4と複合体を形成し核内移行し、Lamininの α 、 β および γ 鎖の合成を促進、Laminin三量体の形成を促すように働き、基底膜構成分子の基となると思われる。

これらの膀胱癌細胞内での発現と活性が制御されたLam5 γ 2は直接的に膀胱癌細胞の浸潤現象と関わっていることが明らかとなった。即ち、高浸潤性のBxPC3やKP3ではLam5 γ 2の高発現を、殆ど浸潤しないMIA PaCa-2では低発現を示した。さらに、Lam5 γ 2に対するsiRNAの導入では高浸潤性を示す細胞株の浸潤性の低下を示した。さらに、腫瘍組織でも、浸潤先進部や簇出部分などより浸潤性が増していると思われる部位でLam5 γ 2の細胞質内発現を示していることを説明しているものと思われる。一方、腫瘍間質におけるLam5 γ 2の発現は、Smad4の欠失しているような細胞では、むしろLam5 γ 2の合成を促すだけでなく、Laminin三量体の形成を促進し、腫瘍細胞周囲の間質を形成する

のに働くものと推察される。

[まとめ]

Lam 5- γ 2 は基底膜構成分子の一つである一方、浸潤に伴い腫瘍細胞自らが産生し、浸潤能に関わる因子である可能性が示唆された。また、Lam 5- γ 2 の発現と分泌にはSmad 4 と β -cateninの関与が考えられ、分泌された γ 鎖の一部はEGF様の作用を有し、自らの増殖と運動性の亢進に寄与している可能性が示唆された。

[成果公表]

1. 古田理佐子, 米田千里, 辻本紗織, 高木康司, 下村明子, 中嶋隆彦, 三輪重治, 林伸一, 常山幸一, 井村穰二 腫瘍組織ではどのような基底膜構成分子が変化しているか? 第104回日本病理学会総会. 2015.4.30-5.2, 名古屋.
2. 古田理佐子, 米田千里, 下村明子, 辻本紗織, 畠野真帆, 南坂 尚, 中嶋隆彦, 三輪重治, 林伸一, 井村穰二 膵臓癌ではLaminin 5 γ 2 chainが浸潤を制御しているか? 第105回日本病理学会総会. 2016.5.12-5.14, 仙台.

膵癌では様々経路を経て糖代謝が亢進することで 腫瘍細胞の特性を制御している

米田 千里 病理診断学講座 (指導教員: 井村 穰二教授)

[はじめに]

膵癌は予後が極めて不良な腫瘍の一つで、その要因は数々挙げられる。中でも、膵癌の腫瘍細胞は盛んな増殖を来すだけでなく、浸潤や転移が高頻度である生物学的特性を有している。また、臨床面では、症状に乏しく、発症した時点で進行がんであることが多く、早期発見が困難な腫瘍であることなどが一因となっている。この様に膵癌の特性を知ることにより、腫瘍の進展をある程度制御する方策にも繋がるものと思われる。

腫瘍細胞の多くは 活発なエネルギー代謝を反映してGlucose: Gluを主体とする糖代謝機能も亢進している。細胞外のGluは主にナトリウム-グルコース共輸送体タンパクによる能動輸送と受動輸送により細胞内に取り込まれる。後者においては細胞膜上に存在するGlucose transporter: GLUTにより細胞内に取り込まれるわけだが、現在までにGLUTは十数種類のアイソフォームが見つかっている。それらは二分類されClass IとIIからなり、IにはGLUT 1~4の四種類、IIにはGLUT 5~12の7種類に分類されている。GLUT 1は殆どの細胞に存在し、主にGluの輸送に関わっている。さらに細胞内に取り込まれたGluはすぐにヘキソキナーゼ:HKによりリン酸化され、一方でクエン酸回路からエネルギー供給源となる。他方では、グルコース-6-リン酸脱水素酵素: G-6-PDによりペントース経路を経て核酸合成へと進む。しかし、リン酸化されたGluを脱リン酸化するグルコース-6-脱リン酸酵素: G-6-Paseは肝細胞など一部の細胞にのみ存在するとされる。多く

の腫瘍性細胞では正常細胞同様に糖代謝が亢進しているが、一方で腫瘍細胞では“Warburg効果”に代表されるように効率の悪い嫌氣的解糖系を介してATPを産生していることは古くから知られている。この様に、糖代謝の亢進は様々な腫瘍細胞の特性を表すための必要手段と思われ、これらの状態を反映して、臨床応用されたものが、腫瘍の早期発見手段として画像診断でのFDG-PETであり、日常的に汎用されている。

この様に、腫瘍細胞の特性を規定する機構として、糖代謝がどの様に変化しているか、取り込まれるGluがどの様な経路に介してどの様に利用されているか、その動態について検討を行った。

[材料と方法]

1. 材料

ヒト由来膵癌細胞株 (KP 1 N, KP 1 NL, KP 3, TCC-Pan 2, BxPC 3, KP 2, AsPC-1, MIA Paca, Panc-1, Suit 2) 計11株と浸潤性膵管癌にて手術摘出された計30例から得られた膵癌組織パラフィン包埋切片を材料とした。

2. 抗体

使用した抗体は抗Glucose Transporter GLUT 1 抗体: GLUT 1, 抗Hexokinase II 抗体: HK 2, 抗Glucose-6-phosphatase, catalytic抗体: G 6 Pase および抗Glucose-6-phosphodehydrogenase抗体: G 6 PDの4種類である。

3. qRT-PCR

細胞株よりPureLink RNA Mini Kit (ambion) を

用い、Total RNAを抽出、Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit (Roche) によりcDNAを合成した。得られたcDNAに対しGLUT 1, HK 2, G 6 PDおよびG 6 Paseのそれぞれに領域に関して定量的PCRを行い、相対発現量を求めた。

4. Western blotting

細胞株よりcOmplete Lysis-M (Roche) を用い蛋白を抽出、SDS-PAGEによる泳動による分離とPVDF膜へのプロットングを行い、GLUT 1, HK 2, G-6-Pase, G-6-PDに対する特異抗体 (Abcam) との反応を行い、可視化することで発現の有無を確認した。

5. 免疫組織化学

切除材料パラフィン切片に対しVentana BenchMark GX (Roche Diagnostics) を用い、上記抗体を用い、組織内の局在を免疫組織化学的に観察した。

【結果】

各細胞株におけるGLUT 1, HK 2, G 6 PDおよびG 6 PaseのmRNA発現は各々異なり、GLUT 1が最も多いものはKP 2でその次にAsPC-1, BxPC 3やSuit 2が比較的高かった。一方、KP 1 NLとKP 1 Nは他の細胞株に比して、発現量が低かった。HK 2が最も高いものはMIA PaCa-2で、AsPC-1, BxPC 3をはじめ、Panc-1が高く、KP 1 NLとKP 1 Nで低いなど、GLUT 1の発現の挙動と類似していた。G 6 PDの発現は何れの細胞とも高発現しており、各細胞間で差異は認められなかった。G 6 Paseは肝細胞で高発現を確認したが、各細胞での発現は極めて少なかった。各細胞での平均発現量は、G 6 Paseが最も高く、次にGLUT 1, HK 2と順に発現量が低く、G 6 Paseは膵癌細胞での発現は極めて少なかった。

蛋白発現では、GLUT 1は何れの細胞とも高発現していたが、Panc-1が最も高く、mRNAの結果に比して、KP 1 NLやKP 1 Nでも高い発現を示した。HK 2はPanc-1やKP 3, KP 2, MIA PaCa-2で高い発現を示していた。G 6 PDは各細胞間で若干の差異があるが、どれも高い発現を示していた。G 6 Paseは何れの細胞でも微量の発現を示す一方、BxPC 3のみ唯一、他の細胞株に比して高発現を認めた。

免疫組織学的には、GLUTは細胞膜を主体に、細胞質内にも発現の局在を認めた。HKとG 6 PDは同様の発現のパターンを示し、細胞質内にびまん性に陽性像を確認した。G 6 Paseは他者とはその局在は異なり、Golgi野に顆粒状に陽性像を認めたり、刷

子縁に沿った線状発現を認めた。

【考察】

膵癌細胞株ではGluの細胞内への取り込みとしてのGLUT 1, Gluをリン酸化することへの解糖系へ向かうHK 2, さらに核酸合成に向かうG 6 PDなどそれぞれの反応の亢進を反映して、各々の高発現を認めた。これらの発現の亢進はmRNAおよび蛋白レベルでも確認できた。さらに、一方、解糖系への負の影響をもたらすリン酸化Gluの脱リン酸化作用を示すG 6 Paseの発現は何れの膵癌細胞株でも極めて少なかった。このことは、正常細胞でも、細胞内に取り込まれたGluは拡散を防ぐためにHK 2によりリン酸化を受け、その後、解糖系からATP経路を経て生み出されるエネルギー源として、他方、ペントース回路を経て核酸合成を促す経路にも働いていることと同様である。また、リン酸化Gluは容易に細胞膜を通過できないため、G 6 Paseにより脱リン酸化を受け、GLUTよりGluが細胞外へと排出されている。この酵素反応を有する細胞は肝細胞と腎臓細管のみで、Gluの恒常性維持に働くためとされている。各臓器における腫瘍でのGLUTの発現亢進は数多くの研究報告もあり、腫瘍細胞における盛んな糖代謝を反映している結果でもある。膵癌においても同様であり、糖代謝の亢進にはGluの取り込みだけでなく、その後の細胞内におけるリン酸化、脱水素反応を促す様々な酵素が働いていることを示していると思われる。

GLUT 1, HK 2およびG 6 PDの各々の発現亢進はmRNAおよび蛋白レベルでは発現量に各細胞間で差異を認めた。これらの違いが各細胞株に備わる生物学的特性を反映している可能性が考えられるが、それらが腫瘍細胞の持つ特性の中で、例えば増殖活性なのか、浸潤・転移能と関連するのか今後の課題といえる。

一方、GLUT 1, HK 2およびG 6 PDの3者間における発現量の比較では、G 6 PDが最も高く、順にGLUT 1, HK 2であった。前者と後二者間には有意な差は認められたが、後二者間では有意差は認めなかった。このG 6 PDとGLUT・HK 2との発現量の差はGluの取り込み能やリン酸化能よりは、腫瘍細胞の有する細胞特性の中で、高い増殖活性に影響する、より高い核酸合成能を反映しているものと推察される。

細胞株での発現の増減を反映して、腫瘍組織でもGLUT 1, HK 2およびG 6 PDが高発現している、一方、G 6 PCは僅かであった。また、各々の細胞内局在も異なっていた。GLUT 1はトランスポーター

の役割を担うために主に細胞膜を主体に、一部で細胞質に陽性像を認めた。さらに、HK 2 と G 6 PD はそれぞれ酵素反応の主座であることを反映して、細胞質にびまん性に陽性像を示した。但し、腫瘍組織内における部位差、例えば、腫瘍先進部や突出部などで陽性の強弱に差異に関してはみられなかった。このことは腫瘍組織における糖代謝の亢進は一様かつ恒常的に行われている結果かも知れない。一方、細胞株で低発現であった G 6 Pase は腫瘍組織でも陽性部位はごく僅かであり、他の因子と比較すると細胞内の局在も異なりゴルジ野と刷子縁に一致する部位に認められた。この局在を違いと生物学的意義に関しては不明ながら、脱リン酸化の細胞内の部位がこの二者に局在しているのかもしれない。

[まとめ]

膀胱をはじめとして多くの腫瘍細胞では、解糖系亢進を反映して律速因子である GLUT 1 と HK 2 の発現が増強しており、一方で逆の作用である G 6 Pase の低発現により、一旦取り込んだ Glu を有

効にエネルギー産生経路に向かう様に働くだけでなく、他方では腫瘍細胞の盛んな DNA 合成を反映して、核酸合成経路に向かう様に働く G 6 PD 発現亢進も生じているものと思われる。

以上のごとく、腫瘍細胞では複雑な糖代謝の異常を来しており、その他の因子の関与も示唆される。今後は、下流の各因子の相互作用についても検討する必要があるかと思われる。

[成果公表]

1. 米田千里, 古田理佐子, 辻本紗織, 高木康司, 下村明子, 中嶋隆彦, 三輪重治, 林 伸一, 常山幸一, 井村穰二. 腫瘍細胞における糖代謝機構の異常に関して. 第104回日本病理学会総会. 2015.4.30-5.2, 名古屋.
2. 米田千里, 古田理佐子, 辻本紗織, 下村明子, 畠野真帆, 南坂 尚, 中嶋隆彦, 三輪重治, 林伸一, 井村穰二. 浸潤性胆道癌培養細胞の樹立と浸潤能を制御する因子の捕捉. 第105回日本病理学会総会. 2016.5.12-5.14, 仙台.

マーカーレス 3 次元モーションキャプチャーによる サル的情動行動の定量的解析

福澤 匡純 システム情動科学講座 (指導: 西条 寿夫教授)

[はじめに]

ヒトと同じ霊長類であるサルは、疾患の治療法開発や高次の脳機能の研究に必須な動物モデルである。統合失調症などのさまざまな精神疾患においては情動性や社会性が障害されるが、言葉を有しないサルの情動性や社会性を評価するのは容易ではなく、これらの疾患をサルで研究するのは難しい。情動性や社会的な意図は、表情や鳴き声に加え、体全体の動作に強く反映される。これまで、サルの動作の解析には運動機能研究などの分野において体の各部に追跡用のマーカーをつけて動作の測定 (モーションキャプチャー) を行う方法が用いられてきた。しかしこの方法は、サルがマーカーを噛んだり引っ掻いたりして、自然な行動が阻害されてしまうという問題があり、特に情動行動の解析には適用が困難であった。そこで本研究では 3 次元映像を取得することでマーカーなしでモーションキャプチャーが可能なシステム (マーカーレスモーションキャプチャーシステム) を新たに構築して、これによりサルの情動性を客観的に評価できるか検証した。

[材料および方法]

I. 被検体

大人のサル 5 頭 (オス 4 頭, メス 1 頭) を使用した。本実験は、各種動物実験倫理指針 (United States Public Health Service Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals, the National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, および富山大学動物実験取扱規則) に沿って、動物福祉に最大限に配慮して行われた。本実験は富山大学動物実験委員会によって審査・承認されている (承認番号: A2013med-29 および A2016med-8)。

II. マーカーレスモーションキャプチャー

四方の壁がメッシュになった観察ケージ内のサルを前後左右の 4 方向から 4 台の深度センサー (Kinect1, Microsoft 社製) で撮影し、サルの 3 次元ビデオ映像を取得した。得られた 3 次元映像に対してサルの骨格モデルを半自動的にフィッティングすることで、各ビデオフレームにおけるサルの姿勢

を推定した。

Ⅲ. 行動課題

a. シャトリング課題

サルが多様な姿勢・動作において、上記システムの性能評価を行うため、以下のシャトリング課題をサルに行わせた。観察ケージの向かい合う角の2か所で交互に報酬（リンゴ）を与え、サルにケージ内を繰り返し往復させた。単純な往復に加えて、ケージ中央にプラスチック棒を挿入し障害物とすることで、「歩く」、「ぐる」、「ジャンプする」などの多様な動作を誘導した。

b. ヘビ模型呈示課題

サルの情動行動を定量的に解析できるか検証するため、サルの天敵であるヘビの模型を観察ケージ内に入れてサルの行動を5分間記録した。コントロール実験として、同等のサイズのゴムボールを同様に提示する実験も行った。

c. メタンフェタミン投与による自発行動の変化

メタンフェタミン（MAP）投与はヒトで統合失調症に類似した精神異常を引き起こすことが知られている。そこでメタンフェタミン（0.5 mg/kg, i.m）または生理食塩水（0.1 ml/kg, i.m）を投与し、投与から7分後から観察ケージ内での行動を5分間記録した。

[結果]

実験では、まず開発システムの動作検証のために、シャトリング課題で障害物を避けながら移動しているサルを距離カメラで撮影し、システムによって推定した姿勢と実験者が手動で推定した姿勢を比較した。その結果、各体部位位置の平均推定誤差は10 cm未満であり、本システムが任意の姿勢の推定に有効であることが確認された。

次に、ヘビの模型の呈示によるサルの行動変化を本システムで解析した。その結果、ヘビの模型の呈示中は、壁にしがみついた行動を示した時間がゴムボールの呈示中に比べて有意に長く（ヘビ：56 ± 6 %; ゴムボール：34 ± 5 %; $p < 0.05$ ）、サルがヘビの模型を避けていることが統計的に有意に明らかにできた。

最後に、MAP投与によるサルの自発行動の変化を本システムで解析した。その結果、MAPの投与により頭部の動きが有意に増加し（MAP: 5.7 ± 0.2 m/min; saline: 4.6 ± 0.4 m/min; $p < 0.05$ ）、歩行速度が減少する傾向（MAP: 8.8 ± 2.0 cm/sec; saline: 17.1 ± 2.8 cm/sec; $p < 0.1$ ）がみられた。これらの結果はMAP投与によってヒトが神経過敏になるという報告と一致している。以上の結果から本システムは、サルの情動関連動作を高い再現性で解析できることが明らかになった。

[考察]

本研究では、サル用のマーカーレスモーションキャプチャーシステムを開発し、情動行動の解析に応用した。上記方法により計測した、客観的な神経生理学的・行動学的パラメータを種々の精神疾患モデルにおけるバイオマーカーとして用いることの妥当性が検証されれば、トランスレーショナル研究がより進展することが期待される。

[成果公表]

福澤 匡純, 中村 友也, 松本 惇平, Bretas Vieira Rafael, 高村 雄策, 堀 悦郎, 小野 武年, 西条 寿夫. マーカーレス3次元モーションキャプチャーによるサルの情動行動の定量的解析 第62回中部日本生理学会, 2015年11月13-14日, 富山

幼若期ストレスは外側手綱核の構造と機能を改変する

黒寄 恒平 解剖学・神経科学講座（指導：一條 裕之教授）

[はじめに]

外側手綱核（Lateral habenula; LHb）は、基底核や辺縁系から負の情動や罰に関わる情報などの入力を受け、背側縫線核や腹側被蓋野などのセロトニン神経核やドパミン神経核へ出力し、出力先の活動

を抑制する神経核で、行動の選択や情動の発現に関わる。病的な状態ではLHbは気分障害などの精神疾患に関与すると考えられている。最初期遺伝子 *zif268/egr 1-venus* トランスジェニックマウスを用いた研究で、急性期ストレスに対するLHbの神経活

動性は成体マウスよりも幼若マウスにおいて高いことが示されているが、その成熟機構については不明な点が多い。

私は神経細胞活動性のマーカーとしてZIF268/EGR 1 タンパクの陽性細胞数、抑制性神経細胞のマーカーであるパルブアルブミン (Parvalbumin; PV) を発現する細胞数と、細胞外基質ペリニューロナルネット (Perineuronal nets; PNN) の拡がりによってLHbの成熟を検討した。さらに幼若期に慢性のストレスを与え、成熟に及ぼす経験の効果を検討した。

幼若期から成体期にかけて、LHbのPV陽性細胞数が増加し、PNN領域が拡大する成熟が認められた。幼若期のストレス経験負荷によって、成体のPV陽性細胞が減少し、ストレスに依存して活動する神経細胞数が増加した。この結果はLHbの神経回路が経験に依存して改変されることを示し、行動の選択に影響を及ぼす可能性が示唆された。

[材料および方法]

I. LHbの成熟

C57BL/6Jマウスを生後 (postnatal day; P) 10, 13, 20, 35, 60日の各日齢で灌流固定後、脳をゼラチン包埋し、ビプラトーム切片を作成した。GABA作動性神経細胞に発現すると考えられるカルシウム結合蛋白PVを免疫組織化学法を用いて染色し、PNNの構成タンパク質のアグリカン (Aggrecan) を免疫組織化学で染色し、陽性細胞数をimageJ (<https://imagej.nih.gov/ij/>) を用いて算出した。PNN構成糖鎖を認識するWFA (*Wisteria floribunda* agglutinin; WFA) を用いたレクチン組織化学で染色し、PNNの拡がり (面積) をimageJを用いて測定した。

II. 経験に依存したLHbの改変

幼若期のストレス経験負荷を、母子分離ストレス (repeated maternal separation; RMS) をP10からP20の毎日に、各日3時間負荷し、成体 (P60) を灌流固定した。ZIF268/EGR 1 およびPV陽性細胞数を算出し、PNNの面積を測定し、RMSを負荷しなかった対照群と比較した。

LHbの感受性 (神経細胞活動性) を測定するためにストレスを負荷し、ZIF268/EGR 1 陽性細胞数を算出した。幼若マウスには2時間の母子分離ストレス (maternal separation) を与えた後、直ちに灌流固定し、ZIF268/EGR 1 を免疫組織化学法を用いて染色し、陽性細胞数を算出した。成体マウスには拘束ストレス (immobilization) を与えた後、直ちに灌流固定し、同様にZIF268/EGR 1 陽性細胞数を算

出した。

[結果]

LHbの正常の成熟過程においては、PV陽性細胞はP10ではほとんど見られないが、P35にかけて増加し、P35でプラトーに達した。アグリカンとWFA染色によるPNNの拡がりはP10からP60まで増加した。LHbにおけるストレス負荷に誘導されるZIF268/EGR 1 陽性細胞数は、P9には観察されなかったが、P20にかけて増加し、その後P60にかけて減少した。

幼若期にストレス経験を負荷した群 (RMS群) では、PV陽性細胞数は対照群に比べて有意に少なく、ストレス負荷によって誘導されるZIF268/EGR 1 陽性細胞数は対照群に比べて有意に多かった。しかしながら、PNNの拡がり (アグリカンとWFA) はRMS群と対照群に有意な違いは見られなかった。

[考察]

本研究はLHbの正常成熟過程を初めて明らかにした。LHbにおけるPV陽性細胞は発達に依存して増加し、それにつれてPNNの領域が拡大した。さらに、PV陽性細胞が少なく、PNNが確立していない幼若期における過度の反復するストレス負荷 (RMS) によって、PV陽性細胞数が増加せず、ストレス刺激に対するLHbの神経細胞活動性が亢進することが明らかになった。

視覚系の神経回路においては、PV陽性細胞が限られた時期の経験に応じて無秩序な発火を示す神経細胞の刈り込みを促し臨界期を支配し、PNNがPV陽性細胞の成熟を促し、神経突起への新たなシナプス形成を阻害することで神経可塑性を調節していること示されており、PV陽性細胞とPNNが経験依存的な回路形成の主役であることが知られている。

本研究は幼若期の過剰なストレスによりLHbのPV陽性細胞数が減少することを示し、LHbが経験に応じて神経可塑性を示すことを示唆する。また、P36からP45のマウスに慢性ストレスを与えても成体LHbの構造と機能に変化は見られないことから、経験依存的な可塑性が観察される時期は限られると考えられる。経験が及ぼす効果の時期特異性を明らかにする事で、行動の選択や情動の発現に関わる臨界期を調べる意義は大きい。今後P10より若い時期の経験がLHbに与える影響を検討し、LHbの臨界期を明らかにする予定である。

幼若期のストレスによって、PV陽性細胞の正常な成熟が妨げられ、ストレスに対する神経活動性が

高いまま維持されたことから、LHbの神経可塑性にはPV陽性細胞が関与していると考えられる。LHbは活性化することで下流のモノアミン神経核を抑制し行動を変化させる。そのため過剰な罰や虐待といった幼若期の過度なストレスは、LHbのストレスに対する神経活動を高いまま維持させ、ストレスを受けた際に過剰にモノアミンの放出を抑制させて、成体での不安様行動や抑うつを惹起する原因となる可能性がある。RMSが成体マウスの行動に与える影響の検討を行う予定である。

[成果公表]

Kurosaki K, Nakamura T, Kanemoto M, Ichijo H. Lateral habenular structure and function of adult under the influences of early-life stress. The 40th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. 2017, 7, 20-23, Chiba.

学生海外研修レポート

2019年富山大学医学部医学科学生の海外選択制臨床実習の報告

石木 学

Manabu Ishiki

2019年は14名の学生が海外選択制臨床実習を無事終えました。医療分野の国際化が叫ばれるなか、発展目覚ましいアジアや歴史ある東欧をはじめ、多様な国々での実習はかけがえのない経験となり彼らの今後のキャリアに多くの影響を与えるに違いありません。

ファンド獲得への挑戦、先方との交渉、旅程の準備など実習以外の経験も彼らを大きく成長させたことでしょう。このようなチャンスを与えていただいた診療科の先生方にはこの場をお借りして御礼申し上げます。

来年も多くの学生が実りある実習へ挑戦することに期待します。

2019年 海外選択制臨床実習参加者 14名

France : Lyon university, Louis PRADEL Hospital 細見 裕紀
Germany : Herz - und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen 新田 弘一朗, 服部 奏子
Hungary : Semmelweis university 小泉 麻里子, 増田 聡美, 細井 毬愛
Italy : Università Cattolica del Sacro Cuore 近松 勇門
Canada : Montreal General Hospital 一木 優太郎, 小林 朋近
U.S.A. : John A. Burns School of Medicine University of Hawaii 伊藤 綾華
韓国 : 忠南大学 飯田 将貴, 金田 広志, 細川 智弘
Vietnam : Vietnam national Children's Hospital 小橋 紅音

2019海外選択制臨床実習報告書

Hopital Louis Pradel

細見裕紀

【はじめに】

この度私は、選択制臨床実習の一部として富山大学第一外科の芳村直樹教授のお力添えにより、フランス・リヨンにあるHopital Louis Pradelにて心臓外科実習を行ってきましたので報告させていただきます。学生のうちに海外の医療現場に足を踏み入れ、目で見て、肌で感じることができる、これは私にとって大きな財産になると思い、留学を決意しました。私は帰国子女でもなければツアー以外で海外旅行にも行ったことがなく、こんな私が異国の地で生活することに加え、病院実習できちんと学んで来られるのだろうかという不安で躊躇していましたが、「言葉の通じない外国で自分の立ち位置とスケジュールを作りsurviveできれば実習は大成功だから」という芳村先生の言葉が背中を押してくださいました。確かに楽しいことだけではありませんでしたが、日本から遠く離れた地でひとりで生活を作り、新たなコミュニティの中で居場所をみつけ、目の前で起きていることに目を凝らし、日々全力でsurviveした経験は私の中で大きな自信となりました。この実習を支えてくださった全ての皆様に心より感謝申し上げます。

【日本での準備】

まずはフランスに行くことが決まるまでですが、第一外科の実習の際に小児心臓チームを選択するところから始まりました。その時に得た経験がフランス行きへの気持ちを強くしました。

- ・7月下旬にある選択制臨床実習説明会の後、各自で先生にアポイントをとり、まずは海外実習の概要を伺い、行きたいという意志を伝えました。
- ・9月に入りようやく人数調整がまとまり、正式にフランスへ行くことが決定しました。
- ・私の場合は、トビタテ！留学Japanへ奨学金の応募を考えていたので、9月中旬の学内締切までに第一次選考の書類を用意しました。
- ・11月中旬に具体的な渡航期間が決定しました。
- ・1月中旬にトビタテ！留学Japanの第二次選考（面接・プレゼンテーション・グループディスカッション）がありました。
- ・トビタテ！留学Japanの最終採用通知をいただいたのは2月上旬の頃でした。この頃から滞在先であるリヨン第3大学の寮に空きがあるか確認のメールを送ったり、航空券の予約、語学（フランス語・英語）の勉強を始めました。

海外へ行くことに慣れている人にとっては大して大変なことではないのかもしれませんが、英語とフランス語でやり取りしなければならないメールや海外の銀行口座への送金、ホテルや移動手段の手配、海外保険への加入、国際学生証の発行など、沢山調べ、沢山悩み、想像以上に手間と時間がかかったことは事実です。この時、忙しい中相談に乗り、多くの情報を教えてくださった前年度留学生の柴田さんや、寮の手配にお力添えくださったリヨン在住のガートナー様には大変感謝しています。ありがとうございました。

語学については、フランス語は小学生の頃3年間、学校の授業で習う機会に恵まれており、挨拶や簡単な自己紹介、買い物などで使うような基本的な会話ができる状態でしたが、医学単語はもちろん日常会話も特にリスニングはとて難しく、結局ほとんどフランス語は使えない状態でその日を迎えてしまいました。英語もなんとか日常会話ができるレベルでしかありませんでした。

留学費用ですが、私はアルバイトなどで20万円程貯め、その他にトビタテ！留学Japanから奨学金として約30万円いただき渡航しました。これで全て賄えました。

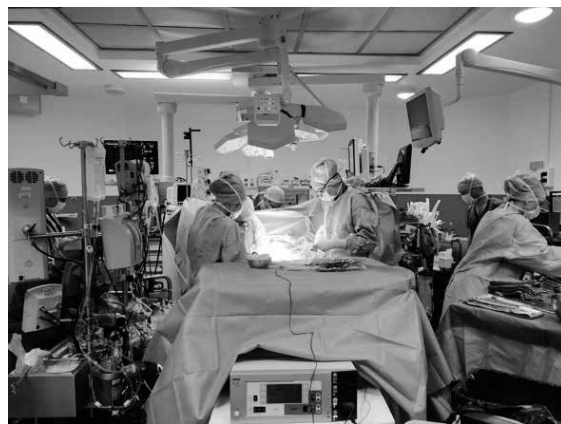
【リヨンでの実習】

実習先はフランス、パリに次ぐ第2の都市リヨンのHopital Louis Pradelです。リヨンの中心部からはや

や東部に位置するHospices civils de LyonはNeurologique（脳神経科）、Femme Mere Enfant（産婦人科）、そしてCardiologique（循環器科）の3つの専門的な病院からなる病院群であり、私が6週間通った病院はその中の循環器専門Hopital Cardiologique Louis Pradelといます。お世話になった小児心臓血管外科チームはNINET教授、HENAIN教授を含む執刀医4名、フェロー1名、レジデント2～3名の構成でした。現地の学生はいる時といない時がありました。レジデントのひとは富山大学の第一外科から留学中の青木正哉先生です。私の留学中、現地に日本のしかも富山大学の先生がいらっしゃることは大きな安心材料であり、青木先生には本当にお世話になりました。先生方のフランス語がわからず理解が曖昧な部分や、スタッフとのコミュニケーションの不足している部分を、かなり補っていただきました。また、本来ならば自力で医局の場所を探したり、食堂を使うためのカードを入手したりなども行わなければならなかったのですが、そういった事務手続きなどもフォローしてくださり、困ることなくスムーズに実習を行うことができました。慣れない環境の中でも、疾患の勉強や手術の見学に集中できたのは、青木先生の存在が本当に大きかったと思います。感謝してもしきれません。ありがとうございました。

実習日は平日5日間。朝は7:30からNICUとICUを回診し、その後8:00から1件目の手術が始まります。毎日2～3件の手術があり、それに加えICUでの処置や緊急の手術に対応します。対象疾患は多岐にわたり、先天性心疾患の教科書に載っている手術はほとんどみることができたと思います。週に2～3件は成人の手術もあり、小児に偏ることなく勉強ができました。お国柄からか、カンファレンスはあつたりなかつたり、その時間にカンファレンスルームに行ってみないとわからなかつたり、急に手術が変更になっていたり、時間が大幅にずれたりとも臨機応変な対応が必要です。初めて手術をみた時はそのスピードにただただ驚くばかりであり、迷いのない手さばきとあっという間に出来上がった綺麗な縫い目にうっとりしてしまったことを覚えています。術野に入れば、そのスピード感と精密さはより圧倒的に感じるどころでした。また、先生方はどなたもとても穏やかであり、手術中鼻歌が聴こえてくることも少なくなく、冗談が飛び交い笑いのある手術室は日本ではあまり経験がなく新鮮だったように思います。手術見学時は患者さんの頭側から術野を覗くことができました。初めは麻酔科の先生方の仕事の隙をみつつという感じでしたが、毎日のように顔を合わせ、挨拶を交わしていくうちに、仕事がひと段落するとみていいよと声をかけてくださるようになりました。いつの間にか名前でも呼んでもらえるようになり、話しかけてもらえるようになり、説明もしてもらえるようになり、何の仕事も出来ないただそこにいるだけの私でもその手術室に居場所を作ってもらえたような気がしました。普段術野に入る時は、糸を切ったり器具を渡したりなどの簡単なことしか出来ませんが、本当に簡単な手術では、執刀医の前に立ちワイヤーを切ったり縫合などもさせてもらえました。縫合も糸結びも、日本で習い何度も実践したことのある手技でしたが、もう一度丁寧に教えていただくことができました。

病院の中は英語が通じるかと思っていましたが、英語で聞いてもフランス語で返ってくるのが通常でした。時間が経てば、なんとなく相手が何を言っているのかわかるようになります。が、それはなんとなくであり、なんとなくしか会話ができないことがとても歯痒く感じました。フランス語は馴染みのない言語でありさらに発音も難しいので習得しづらい言語だとは思いますが、現地の言葉を話せることはその土地で自分という人間を認めてもらうことに必要なことだと実感すること



もできました。

【リヨンでの生活】

ヨーロッパの5、6月は晴れの日が多くとても過ごしやすい時期ですが、私がリヨンに到着した日の最高気温は7度と寒く、街の人たちはダウンコートにマフラーをしていました。帰国の頃には30度を超える日が続き、ここまで気温の振幅が大きいのは想定外でした。ヨーロッパでは日が長い季節なので夜は21時過ぎまで明るく、夜も気兼ねなくリヨンの街を楽しめました。

病院まではメトロとバスを乗り継いで行っていましたが、帰りは毎日40分ほどの道のりを歩いて帰っていました。最初のうちは毎日違う道を通り、なんでもない住宅街にリヨンという街の素の姿を見ることができました。ふと現れる綺麗な小道に癒され、沢山のお店が並ぶ通りはカラフルで楽しく、すっかり街歩きにはまってしまいました。そのうちお気に入りの道が見つかり、途中にあるパン屋さんでバゲットを買ったりカフェに寄ったり、早く帰れた日は旧市街の中心部まで足を延ばし、大胆にリヨンの街を味わっていました。週末は長距離バスやTERを駆使して様々な場所を旅しました。バルージュやアヌシー、パリ、ジュネーヴ、南フランスなどを巡り、6週間の週末を本当に満喫しました。

【終わりに】

フランス・リヨンで過ごした6週間は夢のような時間でした。留学している間だけでなく、準備の段階から全てが本当によい経験となりました。病院でみたもの、会った人、出会った症例、全てはそこにいなければ得られないものばかりで貴重な時間であり、学生の今だから感じること、出来る経験が沢山詰まっていたように思います。異国の地で生活することは簡単なことではなかったですが、様々なハプニングや壁を越えてsurviveしたこの経験が、これからの人生に大きく影響していくのだと感じています。

最後に、このような素晴らしい機会をくださいました芳村直樹先生、現地で実習をサポートしてくださいました青木正哉先生、リヨンの病院の先生方、この実習を支えてくださった全ての皆様に心より感謝申し上げます。

2019海外選択制臨床実習報告書

ルール大学ボーフム校附属ノルトライン＝ヴェストファーレン州 心臓糖尿病センター

新田弘一朗

渡航先：ドイツ ノルトライン＝ヴェストファーレン州 (NRW) バート・エーンハウゼン

ルール大学ボーフム校附属 NRW 心臓糖尿病センター (NRW-HDZ)

実習期間：2019年5月13日 (月)～6月7日 (金)

1. はじめに

私は心臓外科医に大変興味を持っているため、今回の実習を第一外科から医局間提携を行っている NRW-HDZにて実習を希望しました。なぜ、NRW-HDZでの実習を希望したかと言うと、この施設は年間に心臓手術を約4,000例、うち心臓移植の件数が約80例行っており、ドイツの心臓外科をリードしている施設であるからです。

2. 実習の目的

実習の目的は3つあります。

①ドイツの心臓手術に短期間に大量に曝露されること、②海外で1人で生活をおくること、③自身の将来について考えること

この目的は、私が外科医になるためにクリアする必要があることを想像して立てました。

優秀な外科医になるためには、手術の経験が必要不可欠です。医学生では執刀医の経験をすることはできません。しかし、手術見学を通じて術者、助手の動きを学ぶことはできる、また、努力にて到達できる巧みを実際に見ることで自分の将来を想像することにつながると考えました。日本では心臓手術の件数は多い施設でおよそ1,000例ほどです。これは心臓手術をする施設が分散していることが挙げられます。また外科医1人あたりの症例数も少ないです。日本ではすべての人が平等に心臓外科医を名乗ることができます。しかし、海外からみると圧倒的に経験値が低いということが言われています。したがって、海外で経験値を積むことが今後の外科養成には必須であると考えます。将来、海外で経験を積むことが必須という前提のもとで、将来のための試験的経験を積むことが本実習の最大の目的です。

3. 実習の実際

実習の実際は、昨年度先輩方の発表とは異なっていました。ドイツでは医師でないものを術野に入れると保険が効かないという仕組みに変わっていました。したがって、4週間という期間見学のみという実習内容でした。NRW-HDZは手術室が8部屋あり、小児心臓、呼吸器外科で1部屋ずつ、残り6部屋を心臓外科が1日最低2例行っています。術野に入れないこと、助手ができないことは大変残念でしたが、見学を通じて最高の術者、助手の術野の展開、手の動き、手術の流れをたくさん学ぶことができました。経験した症例は、心臓移植、OPCAB、MIDCAB、MICS (僧帽弁、大動脈弁、三尖弁置換術・形成術)、LVAD、David手術など約40例です。執刀医、助手、看護師、技師、麻酔科医、手術に関わる者たちは全員とても楽しそうに会話をしながら手術を行っていました。基本的には麻酔科の場所から手術見学をします。麻酔科の先生たちは優しく話しかけてくださったり、説明してくれました。術野での会話はすべてドイツ語なので、もっとしっかりとドイツ語を学んでいけば良かったと反省しています。

4. ドイツでの生活

ドイツでは日曜日になると教会に行きお祈りをするからお店が全て閉まる、と聞いて出国しましたが、全く心配はありませんでした。土日祝日でも田舎の駅前のお店は開いています。ペンションの近くにスーパーが3件、レストランはたくさんあります。したがって、生活には全く苦勞しませんでした。生活のことを長々

と書いても仕方ないので、1つだけP-fundについてのみ書きたいと思います。P-fundとは購入した飲料のペットボトル、缶、瓶をスーパーの回収機に入れるとキャッシュバックするという仕組みです。このためリサイクルがとても盛んです。日本でも導入してほしいと思っ少しだけ紹介しました。

5. 最後に

4週間という短期実習を通じて、海外での生活、大量の手術見学、自身の将来について考えること、目的すべてを果たすことができました。ただし心臓外科に興味がない人が行っても、意義を見つけることは難しいのではないかと思います。

2019海外選択制臨床実習報告書

ルール大学ボーフム校附属ノルトライン＝ウェストファーレン州 心臓糖尿病センター

服部奏子

2019年5月13日から6月7日までの4週間、ドイツ ノルトライン＝ウェストファーレン州パートエーンハウゼンにあるルール大学ボーフム校附属ノルトライン＝ウェストファーレン州心臓糖尿病センターにて実習を行いました。今回この実習で学んだことをご報告したいと思います。

1. 海外実習を希望した理由

私が海外選択制臨床実習に興味を持ったのは、3年生の時に友達から海外実習のことを聞いた時からでした。しかし漠然と行きたいなという気持ちはあったのですが、特に準備していたわけではありませんでした。6年生になってドイツに行かれた先輩の事を知り、挑戦してみようと思いました。

2. 実習までの準備

8月の下旬に第一外科の芳村教授にご相談し、その後は10月ごろに深原先生にご挨拶しました。1月に入ってから履歴書を向こうの病院に送ったりなどは横山先生がやって下さいました。個人的には12月に航空券を取り、その後は語学の勉強をしたり、週末の予定などを立てたりと渡航まで忙しい日々を送りました。

3. 実習について

実習は毎日朝8時から手術室に行って、自分の興味のあるオペを見学に行っていました。毎日日本とは比べ物にならないくらい沢山の手術が行われており、日本ではなかなか見ることのできない心臓移植などを見ることができました。手術室では麻酔科の立ち位置から手術を間近に見せて頂きました。術野には入ることはできませんでしたが、執刀医の先生からその場で教えて頂く事もあり非常に勉強になりました。私が初日に驚いたのは、手術室の先生を含めスタッフ全員がジョークを言い合ったりと非常に明るい雰囲気であった事と、手術のスピードです。ドイツでは週ごとに設けられた病院でのみ手術が行われるため、病院の先生方の執刀数が多くスムーズに手術が進行していました。病院には10年ほど働かれている日本人の先生、秦先生と古川先生がおられました。特に秦先生には、実習終了後にご自宅に招いて頂き、ドイツで日本人が執刀するのは如何に大変なことなのかなど様々な事を教えて頂きました。



病院



ペンション

4. 生活について

病院から徒歩10分ほどのペンションに泊まっていました。ペンションは実習が決まった際に、向こうの病院の事務の方が取って下さいました。ペンションのオーナーの方とは非常に仲良くなりよくおしゃべりしていました。ペンションに洗濯機はないのですが、好意でオーナーに洗濯して頂き、本当に助かりました。食事は病院の食堂が朝から夜までやっているのですが、2食食べることもありました。去年までは職員は無料だったらしいのですが、今年から有料でした（職員割引はあります）。週末は鉄道を使って各地に旅行に行きました。デュッセルドルフでは、産婦人科医として働かれている中川フェルベルク美智子先生ともお話でき非常に有意義な時間となりました。



飲み屋で愉快なお兄さんと



中川フェルベルク美智子先生と

5. 最後に

初めは分からない事ばかりで不安でしたが、帰ってきて振り返ってみると本当にいい経験になったと思います。このような機会を下さった、第一外科の芳村先生、深原先生、横山先生、本当にありがとうございました。また色々と教えて下さった先輩方、後押ししてくれた両親に感謝です。

2019海外選択制臨床実習報告書

Semmelweis university

小泉麻里子

2019年1月21日から2月20日までのおよそ1ヶ月間、ハンガリーのSemmelweis大学産婦人科にて実習を行いました。今回、この実習で経験したことをご報告いたします。

1. 海外実習を希望した理由

留学を経験されている先生方や先輩方から経験談を聞く機会があり、自分も海外の医療に直接触れたいと考えていました。6年次の海外選択制臨床実習は、学生という留学のハードルが低いうちに海外で学べるチャンスであり、そのような貴重な機会は逃したくないと思い、ハンガリー Semmelweis大学での実習を希望しました。

2. 実習までの準備

3人で同時に受け入れていただけたこともあり、留学先との連絡、航空券の手配、下宿先の手配、必要書類の手配など、事務的な準備は分担して行いました。勉強面に関しては、QBの産婦人科分野を解く、医学英語の確認、産婦人科用語は辞典を作るなどして海外での実習に備えました。

3. 実習について

実習は、8時～15時（金曜は13時まで）で、早めに登校しその日のスケジュールを確認したのち、興味のある分野を集中的に見学しました。私の場合は婦人科オペ室を中心に、分娩室、内分泌外来やoncologyの病棟に行きました。実習した中で日本と圧倒的に違うのは、分娩やオペの速さと数です。婦人科手術では、腹腔鏡手術を中心として3部屋同時に、縦に3、4件入っている日もあり、大胆かつ素早く進行していました。婦人科手術にも何度も第2助手として参加させていただくことができ、ハンガリー語で手術が進む中、自分には英語での指示や解説をしてもらいました。マスクで声がかくぐもる中、慣れない英語での指示を聞き分けるのは中々難しかったですが、術野展開についてどうしたら執刀医が見やすいかなど、具体的にアドバイスをいただき非常に勉強になりました。

また実習を振り返り、最も刺激的だったのは現地の学生の存在です。様々な国から留学生を受け入れているため、ハンガリー語、ドイツ語、英語クラスがあり、皆共通言語である英語で会話をするという非常にインターナショナルな環境でした。時には手術に参加したい現地学生と、私達留学生の間で術野争いを繰り返し広げることがありましたが、待ち時間にはお互いの国のカリキュラムの話や、将来の話など様々な違いに触れることができ、貴重な経験となりました。

4. Budapestでの日々を振り返って

実習中心の生活でしたが、観光や生活面も充実していました。

下宿先は大学、駅、ショッピングセンターに近く、治安も良かったので特に困ったことはありませんでした。ただ、食品スーパーでは見慣れた食材・調味料は少なく、時に日本食が恋しくなることもあり、全く異なる文化圏で生活することの大変さを知りました。

観光面では、ブダペストの世界文化遺産であるドナウ河岸をはじめとして、国会議事堂や王宮など、休日を使って国外にも足を伸ばし、チェコのプラハまで行きました。ブダペスト市内は歴史的建造物はもちろん、可愛い雑貨屋さん、お洒落なカフェが予想以上に多く、休日の過ごし方に困ることはありませんでした。

またブダペストの生活の中で個人的とても良かったと感じるのは、コンサートのチケットがかなり安く手に入ることでした。流石ヨーロッパ、ブダペストは音楽がかなり根付いた街で至る場所でコンサートが行われており、地元のおじさまおばさま方に混ざってコンサートに何度も足を運びました。私自身、大学では管

弦楽団に所属することもあり、ウィーンフィルのブダペスト公演に行けたことはとても良い思い出となりました。

5. 最後に

最後になりましたが、実習を行なうにあたってご尽力下さった産科婦人科学 斎藤 滋教授をはじめ、お世話になった方々に心から感謝いたします。ありがとうございました。



↑ Prof. LigoとSemmelweisの記念碑の前で



↑ Dr. Szaboと大学近くのcafeで

2019海外選択制臨床実習報告書 Semmelweis University

増田聡美

2019年1月16日から2月22日まで、ハンガリーのブダペストにあるSemmelweis Universityにて産婦人科の実習をさせていただきました。

1. 海外実習を希望した理由

英語の必要な環境下で医療に触れることのできる機会があれば行きたいと思っていたこと、そして産婦人科が特に興味のある診療科の一つであったことが挙げられます。

2. 準備

出発前にメールでやり取りをしつつ在学証明書や健康診断書、各種保険などの書類と宿泊場所、航空券など移動手段の準備を行いました。宿泊先を決める上では、学生寮や学生対象のアパートなどを先方の秘書さんから教えて頂きましたが、大学との距離や付近の治安、また写真等で内部の様子などを考慮して長期滞在型のアパートメントを選択しました。

3. 実習について

規定のプログラムはないため、興味のあるものは何でも見に来て良いと初日に教授や先生方に言われました。その言葉通り非常に自由度の高い時間を過ごすことができましたが、日々何を目標にするべきか、という点は毎日の悩みどころでした。実習内容としては手術の見学や術野への参加、生殖医療や超音波検査等の外来診療の見学をさせていただくことができました。私は婦人科腫瘍に興味があったので、主に手術の見学をしていました。毎日8件前後の手術が行われていて、日本で見た事と比較しながら見学しました。先生方の人数も多く、手技もスピーディーで手術件数が多かったように思います。帝王切開を見学する機会に恵まれ、毎日のように新しい命が生まれていくのを間近で見ることができたのは非常に感動的で、とても印象に残っています。術野に入ると手術が終わる際に術者の先生がありがとう、と握手をしてくださり、文化の違いを感じました。

ハンガリーではハンガリー語が公用語で、先生同士や患者さんとの会話内容は分かりませんでした。先生方や現地の学生さんが英語で説明して下さいました。手術や外来の見学中に質問すると、どの先生もお忙しい中丁寧に答えて下さいました。当初はこんな質問してもいいのかな、と躊躇うこともありましたが黙っていることが一番無意味だと思い、自分の理解度を明らかにするためにも何でも訊いて、分からない部分は聞き返して、それでも分からなければ後で調べるということを繰り返して過ごしていました。



大学病院外観 産婦人科棟



Dr. Sabo 言語を使い分けて様々な国籍の学生に丁寧に解説をして下さいました

また、ハンガリーでは女性医師の割合が多く、半数以上が女性でした。特に産婦人科は女性の割合が多かったのかもしれませんが、学生においても女性が65%以上を占める学年もあると聞きました。単純に日本と比較することは難しいですが、人数が多ければ女性医師の働きやすさも違うのではないかと思います。

4. 生活について

ブダペストは北海道より高緯度に位置するため防寒対策をしていきましたが、冷え込むことも少なく、乾燥した過ごしやすい気候でした。治安もよく、コンサートや美術館に出かけるなど芸術や観光も楽しみ、現地生活を満喫しました。ハンガリー語もいくつか練習しました。一緒に行った2人がハンガリー到着後、すぐに挨拶を調べて使っていて、教えてもらいました。私は英語で挨拶すればいいのではないかと考えていましたが、滞在中に様々な人と会話をする中で相手の国の挨拶を使うことはその国やその人への興味・関心等を伝えることにもなると感じました。2人には他にも随分と助けてもらいました。

学生との交流が持てる寮のような環境での生活も良かったかもしれませんが、大学からも近く、交通や生活の便も良い快適な住環境で安心して過ごせたのでよかったと思います。

5. 最後に

婦人科だけではなく、何度も赤ちゃんの誕生に立ち会えたことで産科領域への関心が高まりました。もっと英語ができれば、もっと勉強していたらと後悔することも多くありました。英語に関しては会話力も、医学的な単語力も世界の医学生と大きく差があることを痛感しました。悔しい思いや情けない思いもしましたが、色々な事に自由にトライさせていただける環境はとても貴重でした。様々な点で自分のこれからのキャリアを考える上で大きな影響を得ることができたと思います。このような機会を与えてくださった斎藤先生、受け入れを承諾してくださったSemmelweis大学の先生方や現地の皆様、健康診断等にご協力下さった山城先生、お世話になった全ての方々に感謝申し上げます。ありがとうございました。



←Prof. Rigó
お会いするたびに実習の様子を気にかけて下さいました
分娩のお手伝いをさせていただいた際はとても緊張しました



→Ms. Szlaby
秘書さんです
お世話になりました



2019海外選択制臨床実習報告書

Semmelweis University

細井毬愛

2019年1月21日～2月20日までの5週間、ハンガリーのブダペストにあるSemmelweis UniversityのDepartment of obstetrics and gynecologyにて実習を行いました。今回の実習で学んだこと、感じたことについてご報告します。

1. 海外実習を希望した理由

大学入学時より海外での臨床実習に興味を抱いていました。日本とは全く異なる環境で実習をすることで、自分の語学力の向上を目指すだけでなく、日本と海外の医療や環境の違いを感じたいと思い海外実習を希望しました。

2. 実習までの準備

5年生の7月に開かれた海外選択制臨床実習報告会に参加した後、自分の将来の志望科として強く興味を抱いていた産婦人科の齋藤教授に海外での選択制臨床実習についてご相談しました。齋藤教授が以前から親交のあったSemmelweis Universityの産婦人科のProf. Rigoに受け入れをお願いして下さり、今回の実習を承諾して頂きました。

実習までの流れとしては、8月末に自己推薦文を送付、9月中旬に受け入れ承諾を頂き、10月下旬から航空券や滞在先の手配、保険や感染症に関する診断書の手配などの準備を進めました。

また、今回Semmelweis Universityにて実習を行った3名で事前学習として産婦人科や英語の勉強会を数回行い、英語での実習に備えました。

3. 実習について

Semmelweis Universityでの実習では決まったプログラムやスケジュールはありませんでした。毎朝病院へ行き、掲示されているその日1日の産科婦人科の手術予定や外来予定を確認し、その中で自分が見学・参加したいものを選んで実習を行いました。各自の主体性に任せたこの実習は、これまでの大学での実習とは大きく異なっており、初めのうちは戸惑いました。しかし、自分でスケジュールを決めることで見学したいものをとことん見学でき、最終的にはとても充実した実習生活となったと考えています。

今回のSemmelweis Universityの実習で私は産科を中心に実習を行い、特に生殖医療と超音波スクリーニングに重点を置いて見学しました。生殖医療部門では外来の見学を始め、IVF-ETのための採卵・胚移植や人工授精などの手技の見学をしました。Semmelweis Universityでは学生1人1人にtutorの先生がつくのですが、私のtutorのProf. UrbanscekとDr. Posciが生殖部門の先生だったこともあり、ハンガリーでの不妊治療や日本との違いについて詳しくお話を伺うことが出来ました。また、大学で紹介患者への超音波スクリーニングを専門的に行なっているDr. Szaboを紹介して頂き、週に2、3日は彼の外来に参加しました。非常に教育熱心な先生で、超音波で出している各断面について一つ一つ丁寧に繰り返し教えて下さり、とても勉強になりました。見学するだけでなく、実際に患者さんへの胎児エコーを何度かやらせて頂いたり、先生が当番に当たっている日のDelivery roomでの当直と一緒に参加させて頂いたり、とても貴重な経験をすることが出来ました。

4. 生活について

滞在先は3人でアパートタイプのホテルの2ベッドルームを借り、宿泊費は1人6万円程度でした。大学病院まで徒歩7分、最寄りの駅・スーパーまで徒歩3分という好立地であり、生活自体はとても便利で充実していました。ブダペスト市内の中心部までも地下鉄で3駅程と交通の便も良く、放課後や休日にはブダペ

スト市内の観光も行いました。ハンガリーにはブダペスト以外にも魅力的な都市がいくつかあり、日帰りでの旅行にも何度か出かけました。ハンガリーの歴史や文化にも触れることが出来、充実した5週間を過ごすことができました。

5. 最後に

英語での臨床実習は、自分が想像していたよりも何倍も難しかったです。特に、相手の言っていることが分かっていても自分の伝えたいことを十分に伝えられず、もどかしく感じることも何度もありました。今後、医療英語をきちんと勉強し、語学力をあげたいと強く感じています。失敗も多くありましたが、それ以上に Semmelweis University で5週間の実習をやり遂げたことは私にとって自信になりました。今後の自分の人生においてかけがえのない経験となることと思います。

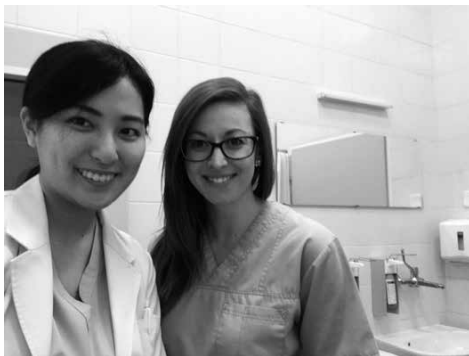
海外での実習を行うにあたってご尽力頂いた産婦人科の齋藤教授を始め、お世話になった多くの方々に心より感謝申し上げます。貴重な経験をさせて頂きありがとうございました。



左：Prof. Urbancsek, 右：検査技師さん



Dr. Szabo



Dr. Pocsi



Budapestの街並み

Reporting about Italy clinical clerkship

Hayato CHIKAMATSU

I will share with you my experience to study abroad to Italy by Toyama university school of medicines the program, overseas clinical clerkship.

I visited Catholic University of the Sacred Heart, Italy name; Università Cattolica del Sacro Cuore (hereinafter, referred to as "UCSC") and did clinical clerkship at Agostino Gemelli University Polyclinic (hereinafter, referred to as Gemelli) and reached at the Institute of Bioethics and Medical Humanities in UCSC.

About UCSC and Gemelli

UCSC is an Italian private research university and is the largest private university in Europe and also the largest Catholic University in the world. This university has 5 affiliated campuses; its main campus is located in Milan and its medical school is in Roma. Gemelli serves as the teaching hospital for the medical school of UCSC and has about 1500 beds. Gemelli is the largest hospital in Rome and also the second one in Italy. The hospital is named after the founder and first rector of UCSC, Agostino Gemelli. He was an Italian Franciscan friar, physician and psychologist.



The front view of the hospital



The statue of John Paul II

The purpose of my overseas study was

1. Learning how physicians do consultation based on the ethics through Clinical clerkship and following clinical ethics consultation
2. Deepen my understanding about personalism in Medical Ethics

I rotated 2 departments each for 3 weeks; Obstetrics and Geriatrics. In clinical clerkship in Gemelli, I usually worked and followed with residents. Residents in this report means physicians who have graduated medical school in 5 years. In Italy medical education, it takes 6 years for medical students in Italy to graduate and then they choose specialized courses.

In Obstetrics, I had seen in 1st week Professors' ultrasound consultation for out patients with, and in 2nd week I worked with some residents at the obstetrics pathology and the delivery room called "sala parto" in Italy. Delivery room has 6 rooms and 3 operation rooms in the same floor. They have 2-3 Caesarean operations everyday.

In obstetrics I have seen ultrasound consultation and emergency room for out patients, and worked with the residents at the obstetrics pathology and the delivery room. I don't know the rotate system for obstetrics residents but they did different tasks everyday. So I had to attend the different teams everyday and start with my introduction. Of course I sometimes followed the same doctors and in the latter half got along with them but I had the difficulty to overcome this. So it was important to build the relation of trust. For example, while they were explaining I made the next questions, and found and did what I can for patients. In pathology, I went around the floor and put Cardiotocograms every pregnant who needed monitoring. In delivery room, I saw the 1st operation at fist and then asked the doctors to attend the next operation and do 2nd assistant.



In Geriatrics, elderly people have various disease, background, and their own sense of value so I think it is difficult thing but interesting field to see them. In clerkship I worked as a hospitalist and saw 3-4 patient at once with the residents.

I cannot forget 2patients and I want to share this episode. This is the last day in Geriatrics.I went to say goodbye to my patients and When I arrived the floor, a woman said to me Inglese (the word means English in Italy) and talked about something in Italy.I didn't know her and catch what she said but the girl who was with her took me No.22 room and I saw him. He always wanted to get alcohol gel when I went to his room and saw him and I pushed out gel on his hands and then he slapped it his top of head and cooldown. And last time, he told me "You are my good Inglese doctor". I was so happy to hear the word.

In a few minutes, I went see another patient. He was the longest hospitalized patient I saw and helped to physical examination practice with Italy medical students. At first time he was in good but gradually got worse and after weekend he looked painful. He wanted to deliver something but couldn't say. I checked his O2 volume but didn't have idea to do but just hold his one of hands and left his room. While boarding flight I got sad news of his death.

I couldn't do anything after getting "a good doctor. I'm thinking back about what I have been able to do after spending a year and a half at the hospital. When I was asked by one of my friends in Italy whether I have a choice to extend my study abroad, I told him I wanted to remain, but I couldn't. There are various situations and reasons, but most of all, my helplessness is obvious, and it was better to return to Japan to fill the gap. I've been backed to my daily life, but I have decided to spend my life to be a real "good doctor".



2019海外選択制臨床実習報告書

Montreal General Hospital

一木優太郎

私は今回、2019年3月22日-4月19日までの約一か月間をカナダ・モントリオールにあるMontreal General HospitalのDivision of Thoracic surgery and Upper GIでobservershipを行う機会をいただきました。この病院はMcGill Universityの教育病院としての位置づけです。ここで私は毎日6:30 AMからチーム回診をして、その後、外来や手術（胸部外科と食道・胃の上部消化管手術）を見学したり、時には自分でできること、させてもらえることを行ってきました。その中で日本（富山大学附属病院）とモントリオール（Montreal General Hospital）の医療の違いをまさに肌で感じてきました。この病院の設備は言ってしまうと古く、やり方も要領が悪い感じることもありましたが、当院第一外科教授、芳村先生のお言葉を借りれば「手術は共通」で、手術やオペ室の出入りを通して多くのことを学びました。その中で、日本人のオペレーターは一つ一つの動作がとても丁寧で我慢強く、手術を行っているという印象でした。また現地の生活を通して、日本人で良かったと思うことが多々あり、世界から見た日本人としても自分という視点を得ることができました。また今回のステイは今後のキャリアの上で一つのベンチマークの参考になったと感じています。

2019海外選択制臨床実習報告書 Montreal General Hospital

小林朋近

実習期間：2019年5月1日～2019年6月22日

1) 実習先を選んだきっかけ

海外旅行が好きで、アドバンス実習で海外に行こうと以前から考えていました。呼吸器外科を実習で回った際に本間先生に声をかけていただきました。外科志望で、特に呼吸器外科に興味があったので、自分にはぴったりの機会でした。

2) 出発までの準備

本間先生に英語の履歴書 (CV) とワクチン接種歴を提出しました。CVは、英語の木村先生に添削していただきました。その後は、現地の秘書さんとメールでやり取りしました。

下宿先を自分で探さなければいけないので、ここで英語の壁にぶち当たりました。現地の賃貸と連絡がついても断られることを繰り返し、なかなか部屋が見つかりませんでした。時差の関係で深夜に国際電話やメールをしたのは、良い思い出です。結果的にAirbnbというルームシェアサービスを使いました。会社が仲介してくれますが、同居人がどんな人かは運の要素が大きいです。私は1ヶ月ずつ違う部屋を借りました。前半の1か月は、コートジボワール出身の女性と、後半の1か月は、アルゼンチン出身の男性とブルンジ出身の女性とその彼氏の4人でルームシェアをしました。気を遣うこともありましたが、一緒にお酒を飲む機会もあり、楽しい下宿生活でした。

文部科学省の留学生奨学金制度 (トビタテJapan) に応募しましたが、落選しました。

沢山の書類が必要で期日当日に慌てて提出したので、当然の結果ですが、選出されれば、国から十分な補助金がもらえるので、挑戦する価値はあると思います。

モンリオールは、ケベック州に位置しフランス語圏です。

街はフランス語であふれていますが、英語で不自由なく生活できます。

時々患者さんが、フランス語しか喋ることができないときもありましたが、病院内は基本的に英語です。英語の勉強として、海外の医療ドラマをよく見ていました。

3) 実習プログラム紹介

カリキュラムが決められているわけではないので、手術に入りまくる武者修行という感じです。平日は以下の流れでした。

朝5時～5時半起床。公共交通機関で通勤。

6時半から回診、8時過ぎから手術 (一日2～4件)

17時～18時終了。

Montreal General Hospital (MGH) の胸部外科は呼吸器と上部消化器を扱っています。

2ヶ月間で手術がない日が、4日あり、午前は上部消化管内視鏡見学で、午後はクリニックの見学でした。病棟業務はできないことがないので、手術に入って助手をするのが楽しかったです。

必ず術野に入ることができます。

開胸、縫合、カメラ持ちなど積極的に参加させていただきました。

立っただけの日もあれば、終日、先生と私の二人で手術する日もありました。



フェロー、レジデント、学生で回診



オペ室の看護師さんたち

4) 実習で気づいたこと、感じた事

出血しても止めれば良いという考え方で攻めた器具の動かし方をする先生が多かったです。食道切除術が5～6時間で、日本より早く終わるのもそれが理由ではないかとカナダの先生は言っていました。肺動脈から出血して、胸腔鏡から緊急開胸になった症例も何度かみました。

実習で来たマギル大学医学部2年生がレジデントのように、患者さんに説明を積極的に行っているのは驚きました。

特に印象に残っているのは、緊急手術中の患者の死亡症例です。

肺全摘術の際に、腫瘍がとても脆く左心房にまで及んでいたため、腫瘍に触った際、腫瘍が破裂して、左心房肺動脈領域に大きな穴が空きました。三本のサクションでの吸引。

心静止し、心臓に電気ショックを使いましたが、厳しい状況でした。

目の前の命を救おうと、関わる人たちの熱意と騒々しい雰囲気にも鳥肌が立ったのを覚えています。

他にも、厳しい症例も多く予期せぬ血管からの大量の出血も、冷静に対処していて、外科医が常に患者の死と隣合わせにいることを痛感しました。

個人的な感動シーンは、私のことを訂正しても、“トミコッチャ”と呼ぶ先生から、名前で呼ばれ、手術に入るようお願いされたときです。

5) 実習先での生活

モントリオールはとてもおしゃれな街で、歩くだけで楽しいです。

5月の頭は、コートが必要なほど寒かったのですが、暖かくなり、とても過ごしやすい気候でした。卒業試験や国家試験の不安はありますが、この季節の実習はおすすめです。

OPUSカードを作ると、メトロとバスが月85\$で乗り放題で、これを使って移動しました。



よく遊んだ友人たち



ダンスを教えました

昼飯は病院のカフェ、夕飯は基本的に外食をしていました。かなりハイカロリーな生活でした。

日本よりもキャッシュレスが進んでいて、クレジットカードを持って行って良かったです。

Simフリーのスマートフォンが必須だと思います。日本で使っていたものをそのまま使えるのは、便利です。病院内で使用でき、分からない単語をすぐ調べられますし、隙間時間に、国家試験を解いたり、友達と連絡をとったりしていました。

平日実習後は、できるだけ現地でできた友達と遊びました。

英会話ができなかったのが、なるべく人と会ってアウトプットしようと心がけました。

私はストリートダンスが特技なので、その繋がりでも友達ができたことや上手くなったこともありました。

土日は、フェスティバルに行ったり、友達の手でナイアガラの滝に行ったりしました。

6) 後輩へのメッセージ

友達や先生方との共通の話題は、日本の漫画やアニメ、海外で活躍するアスリート、有名な日本人医師についてで、世界を舞台に活躍している日本の先人たちを本当に尊敬しました。

日本での実習で手術をよく見ておくと、カナダの手術室で、日本との違いを説明できて、話が弾むと思います。

自分の気持ちを英語で伝えることができず、もどかしい思いを何度もしたので、海外の病院で実習したいと思っている子は、英語で考える癖をつけておくと良いと思います。

と言っても、なかなか難しいので、とりあえず海外選択実習に行くと良いことをお勧めします。異国での2か月間の生活や日本とは違う医療に携わることができる経験から得るものは大きいです。

最後になりましたが、快く送り出してくれた両親、実習を行うにあたってご尽力いただいた第一外科の芳村先生、本間先生、お世話になった多くの方々から感謝します。



Team thoracic surgery

2019海外選択制臨床実習報告書

John A. Burns School of Medicine University of Hawaii

伊藤綾華

まずはじめに、奥寺先生、学務課の皆様、今回このような貴重な機会を与えてくださりありがとうございました。毎日が刺激的で、辛いことも楽しいことも全てひっくりかえり私にとって海外に対する人生観が大きく変わった貴重な経験となりました。

【留学までの流れ】

JABSOMに最初に行かせて頂いたのは3年生の基礎配属の時です。元々救急医療サークルSALTの部長を務めさせて頂いていた時から危機管理医学講座教授の奥寺先生の元によく顔を出していたこともあり、馴染みのある研究室を選びました。そして基礎配属で初めて医学教育とシミュレーション教育について触れ、大変興味を



持ちました。以前の大学で教育学部に所属し教員免許を取得し、教育分野に興味があった事に加え、SALTで知らず知らずBLSやICLSのワークショップ（WS）を通じて医学教育におけるシミュレーションを学び熱中していた事がこの分野に興味を持ったきっかけです。偶然、基礎配属中に奥寺先生が旧知の仲であるJABSOMのSimTikiおよびCritical Careの professor Benjamin Berg先生の元へ仕事で行く機会があり、これはシミュレーション教育の最高峰であるハワイ大学に行けるチャンスだ！と思い連れて頼み込んでつれて行ってもらいました。そこでたった1日だけですが、シミュレーションを医学教育に取り入れている施設を見学させていただき、改めてシミュレーションをより学びたいと思うことができました。その後アドバンスでの海外選択制臨床実習でまたハワイ大学に行くことを密かに画策していました。

その後奥寺先生の元で研究室に入り、学会発表を2度させて頂いたりシミュレーション教育をSALTのWSで取り入れて実践するなどして着実に準備を重ね、ついにアドバンスでのハワイ大学JABSOMへの留学が決定しました。ハワイ大学への留学は奥寺先生が長年ハワイ大学と提携して下さっていたおかげで実現できました。改めて感謝です。JABSOMとの連絡は一度基礎配属で顔合わせをしていた事もありスムーズに進みました。しかし留学に行く事が決定した時期が9月半ば、出発が1月5日だった事もあり、準備期間が非常に短かったです。まず行わなければならない事が、①宿舍の手配、②語学留学先の決定、③飛行機の手配でした。

①宿舍は短期で借りられる所はたくさんあるが、とにかく金額が高い。そしてセキュリティなどを考え始めたら訳が分からなくなり自分で探す事を断念しました。そのかわり、②で見つけた語学留学先で提携している学生寮に入居が決まりました。学生寮のメリットは、ほぼ全員外国人で英語を話し続けなければいけない事、セキュリティがしっかりしており常に人の目があるから安心、外国人の友達ができる、お値段は諸々込みで安い。ホームステイにしなかった理由は、門限がある、大学から遠い、口コミを見たら当たり外れが大きいからです。

②他の海外臨床実習組と違うところが、JABSOMへの留学は、語学が出来ないと認められないという条件があったので、午前中は語学学校に通わなければなりません。英語はほぼ話せない状況だったので、DMM英会話を半年間毎日25分Skypeでやっていた事もあり、DMM英会話の留学斡旋部門からハワイにあ

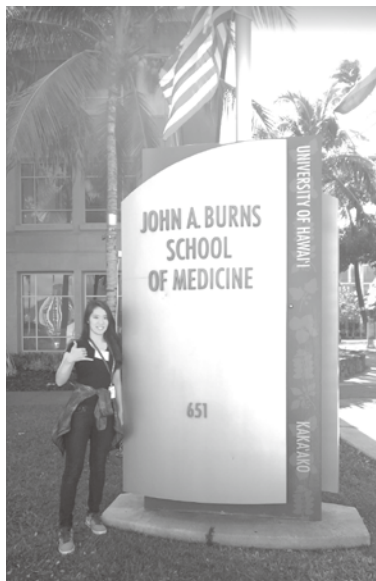
る語学学校を紹介してもらい選びました。その結果、GlobalVillage HAWAIIに決定した。理由は中～上級クラスには日本人がほとんどいない事、少しお値段は高いがパンフレットやホームページをみて充実してる雰囲気を感じた、speakingがメインである事、学生寮などの提携が有ること、大学から近くアラモアナセンターの目の前にある立地の良さなど踏まえて決定しました。実際DMM英会話のエージェントが、VISAや宿泊の手続き、留学の手続きを全てやってくれたので全く時間的負担にならずスムーズにできたのではないかと思います。

③飛行機はANAにしました。格安航空券にしようかと思ったのですが、友人達に飛行機が落ちてでも知らんぞ、私たちのお土産がその飛行機でなくなったらどうするんだと謎の叱咤を頂き、安心安全ANAにしました。スーツケース2個追加料金なしで持っていけるのはいいなと思いました。

これが全て決定した上で、JABSOMのSimTikiに医学生兼研究員として配属する形で留学となりました。JABSOMとのやりとりは、全てメールで留学期間の滞在先、日程、必要経費、JABSOMのSimTikiへの登録などです。こちらは①～③が全て決定した上で連絡したことでスムーズに事が運びました。

【ハワイでの日々を振り返って】

①JABSOM SimTikiでの実習



(↑ with JABSOM SimTiki member)

語学学校が午前中、午後は大学に行く日々を過ごしていました。SimTikiでは自分の席もいただき、医学教育の論文を読みディスカッションをし、シミュレーション教育のテキストを読み、実際にハワイ大学の医学生3・4年生にシミュレーション実習の為のシナリオを作ってみたりしました。時にはFCCSのコースを受講し集中治療について学び、座学を受け分かる内容は頭にスーッと入ってきました。これは富山大学で小児心臓を実習で回った時に芳村先生や東田先生らの熱血指導を受け勉強しといてよかったとしみじみ思いました。しかし早すぎて何言っているのか分からずポカーンとしていると先生が「Aya, Do you have a question?」と聞き「it is difficult for me to understand about it!!」とダダをこねると「study hard!」と一蹴されていたのは笑える反面涙も出そうでした。ハワイ大学の医学生3・4年生に混じってシミュレーション実習に参加や見学させてもらっていました。英語が全ては分からないので電子辞書を片手に、頭をフル回転させてついて行きました。時には何を言っているのか本当にわからなくなり呆然とすることもありました。一緒に参加して最高峰のハワイ大学の授業の一つを受けれたことは私にとって財産になりました。そもそもアメリカの医学生は4年間別の大学に行ってから、医学部に入学するので年上の方が多く勉強に対する意欲も高いからかもしれませんが、シミュレーションを何度もやることで、臨床実習が更に有意義なものになり知識の定着と手技のスキルアップにつながると学生達から聞きました。実際3年生と4年生を比べると、判断の速さ、手技のスムーズさ、なにより班員同士のチー

ムワークの良さが格段と伸びていることに気づきました。日本の医学教育はもちろん座学メインで、CBTが終わり次第OSCEを行います。これはテストの為だけであり継続して行ななければこのOSCEの意義は失われるのではないかと思います。アメリカのようにこのシミュレーション教育を1年次から取り入れることで、安全管理を定着させ、知識・技術の向上、コミュニケーション力の向上が図られ医学教育はより精錬させたものになるのではないかと思います。何はともあれ、将来シミュレーション医学教育と日本国の政策の一つのsociety 5.0の統合が可能になるための研究も医師として教育者として出来たらいいなと思うことができた実習でした。最後に、SimTikiの先生方から修了書をもらい沢山お言葉をいただいた事は今も胸に残っています。この私のキャラクターは世界でも通用するのだと確信した実習でもありました。

②語学留学

午前中の語学留学は、まず入学時にクラス割り振りの為の試験があり、speaking・writing・reading・grammarの4つを行います。1～4のクラスは午後の初級～中級、5～7のクラスは中級～上級となっており、奇跡的にレベル6のクラスに割り振られました。クラスの仲間はほぼ外国人で、スイス・ブラジル・韓国・イタリアの人達がいきました。毎週末日にspeakingとwritingのテストがあり、点数次第でクラスのレベルが上下していました。毎朝8時30分～12時までとにかく嫌でも話さなければならない環境でしたが、その甲斐もあり臆することなくみんなと話し、時には笑いを取れるレベルまでになりました。やはり留学に行ったからには話せるようになることも目標の一つでしたので英語の勉強ができたのはとても幸運でした。また、この毎朝平日この授業のお陰でディスカッションも出来るようになり、大学でそれが生かされました。毎日会話をし英語を聞き生活することが英語上達の近道なのだなど実感しました。ちなみに、このクラスで知り合った友達にヘリコプターに乗せてもらい、上空で酔って吐いた事を、嬉々として授業で話したら、その週は事あるごとに「Vomiting girl」と呼ばれ、みんなと仲良くなれました。

基本的に語学学校から毎日宿題がだされます。それを丁寧にこなすのと同時に、日本でも続いていたDMM英会話をハワイでもやっていました。また英語で日記は毎日書いていました。単純ですが、今日感じたことを書いておくときに新しいフレーズを使えるようにし、次の日に言葉で言うのは大切だなあと思いました。継続は力なりとは言いますが、その通りですね。帰国して思うのは、英語が耳に入ってきたときに何言ってるか大体わかるということ、ハワイ大学と一緒に留学生として研究をしていた韓国人の男の子が日本に遊びに来た時も以前と変わらず英語で話せたことで本当に行ってよかったなあと思っています。今度はスイスのみんなが日本に来るのでそれを楽しみに英語をもう少し勉強しておこうと思います。下の写真は、卒業式です。





③友人達

ほとんどは語学留学で同じ学生寮に住んでいるスイス人のみんなと遊びに行っていました。彼らは本当に優しく、ことあるごとに遊びに誘ってくれました。2泊3日でハワイ島に泊りがけで旅行にいったのは一番のビッグイベントでした。皆がスイス語で話している間は本当についていけず本当に辛い、なんで私はついてきてしまったのだと後悔しまくりでしたが、それでも皆が私に話しかけてくれて気を使ってくれて一緒に楽しもうと言ってくれました。人種や言葉が違っても、こうやって優しく仲間に入れてくれるみんなは本当に素敵だなと思い、私にとって価値観を変える大きなきっかけになりました。他には寮のみんなとBBQし、いろいろな山に登り、ダイビングをし、ヨガにいき、ビーチでのんびりし、ご飯を食べに行き、最後の週にはクラブに行ったり土日とはとにかく遊びに行きました。また同じ寮に日本人の女の子2人と韓国人の男の子もいてそのグループでもハワイの出雲大社やジェラシックパークのロケ地など羽を伸ばしていました。最も命を救われた事は、第2週目にスイスの子と一緒にインフルエンザにかかり、高熱と戦っていた際、看護師の子が私に梅干し入りのそうめんを作ってくれた事です。海外で病気を患う恐怖を実感しました。時には誰とも話したくない日があり、そんな日は夜遅くまでカフェに引きこもって勉強したり、寮で居留守を使うこともありました。最後の日には、みんなが泣いてくれて抱きしめてくれて、心からこの寮でよかった・留学にきてよかったと感極まる思う一方、特にイケメンスイス人とハグできるチャンスは今この瞬間しかないと思い全力でハグしてきました。

【費用と生活】

おおよそですが

JABSOM：12万 飛行機代：往復14万 週20コマ×7週間語学学校&寮：52万（寮25万）

クレジットは必須。現金は前もって20万を\$に換金して持っていきました。

現地での生活でも物価は高いと思いがちですが、安いTARGETというスーパーやまさかの日本おなじみドン・キホーテ等で自炊用のご飯を買って、寮で作っていました。各部屋に冷蔵庫もついているのでお肉を買っても冷凍できてよかったです。またROSSという超安アウトレットで服や靴買いまくっていました。また、基本移動は現地で自転車レンタルbikiを月額で予約して悠々と移動していました。バスより圧倒的に楽ちんです。月2500円で一定区間内乗り放題且つ乗り捨てです。ハワイに行く人はぜひ活用したほうがいいです。大学前にもbiki stationがあるので便利。

携帯ですが、Amazonで1万円でUMIDIGI A3 シムフリーの携帯（1万円）、Most SIM T-MOBILE SIM アメリカ8週間というSIMカード（5000円）を買って、日本で先に自分で設定を行ってから現地で使っていました。Wi-Fi借りるのは相当高いいやだなあと思っていたので良かったです。

ただ、私は2週目にスーパーでその携帯を盗まれ絶望しました。新しく買うのは悔しいので、学校や寮、店にいろんなWIFIを使いそれだけで十分すごせました。(泣)

【最後に】

留学に行ってよかったと心から思います。第1・2週目は本当に日本に帰りたい、インフルエンザ辛い、コミュニケーション取れないのが辛いと思い、寮で涙が流れたりもしました。しかし残り5週目は本当に充実していました。何事も経験することが大切だと改めて思います。そして色々な人と積極的に関わる事で辛い事も楽しい事も経験できたのだと思います。コミュニケーション能力がアップした気がします。

今まで海外に行って人生観変わったっていう人の話を聞いても全く共感できませんでしたが、今なら共感できます。そしてその経験は絶対に無駄にならないと確信します。

このような素晴らしい経験を与えてくださった奥寺先生、実習担当の先生方、学務課の皆様、家族に感謝です。本当にありがとうございました。

最後に写真は大学の修了書を頂いた後、寮のみんなが祝ってくれた時のです。一生の宝物です。



2019海外選択制臨床実習報告書

忠南大学

飯田將貴

・実習先を選んだ理由

富山大学での学習と臨床実習を通じて、海外留学に興味を持ち留学がどういったものか実際に感じてみたいと思いました。また、社会学実習を通じてメディカルツーリズムについて学び、それをきっかけとして韓国での実習をしてみたいと感じました。

・留学先へ出発するまでの準備

語学：事前に韓国の先生とは英語でやり取りをすると聞いていたので、簡単な韓国語を勉強して、挨拶などではできるようにして行きました。

先方や大学とのやり取り：事前にどの科をまわらせてもらうかは連絡し、また宿は病院の寮を使わせてもらうことになりました。

・皮膚科 外来診察

皮膚科では教授が6人。毎日3人ほどが外来を担当していました。

迅速で鏡検することが多く、疥癬がとて多かったです。

・皮膚科 外来処置

内容は主にレーザー治療、生検、創縫合、ステロイドの塗布など。

後期研修医が中心におこなっていました。日本よりも圧倒的に患者さんの数が多かったです。

・皮膚科 手術

ガンの生研などを主にしていました。こちらでも患者さんが多く、次々と患者さんが来て、手術をしているという感じでした。

・手術室

基本的には日本とは変わりません。

大きく違うところは手術部、富山大学で言うと手術部の中の自販機があるようなところに食堂があり、バイキング形式で昼ご飯が食べられるというところ。昼になると各科のオペをしている先生方が来てみんなでわいわいと食べていた。

・形成外科 シューレース法

皮膚欠損や開放創において靴紐状に伸縮性のあるひもをかけていく手技。

創の内圧の減少とともに自然と引き寄せられる。また、靴紐のようにかけてあるので、調整も容易。

局所陰圧閉鎖療法と併用することによって相乗効果も期待できる。



・実習先での生活



先生たちとはとても仲良くなり、友達のように話していました。ごはんもよく連れて行ってくださり、サムギョプサルがとてもおいしかったです。女性の先生はとてもかわいく、さすが韓国だと感じた。向こうの人たちは基本的にお酒がすごく強く、爆発しそうになりながらごはんを楽しみました。

向こうの学生ともとても仲良くなりました。とても良いひとたちばかりで筋トレをしたいといった時も知り合いのジムを格安で紹介したりしてくれて一緒に筋トレをしたりしました。しかし、向こうの人は徴兵を終えた人たちが多く基本ムキムキなのでついていくのは厳しかったです。向こうの美味しい店をたくさん紹介してくれて本当に仲良くなりました。最後には一緒にプリクラも撮りました。

・感想・後輩へのアドバイス

忠南大学の先生方や実習生は全員優しく親切でとても充実した実習を送ることが出来ました。

言語はすべて英語です。向こうも日本人と同じような英語力なので言語に心配することはないと思います。

僕たちは5週間いて全部で20万ちょっとでした。向こうの物価は日本とほとんど変わらないように感じましたがごはんは少し安いように感じます。

また、むこうの先生は本当に親切なので実習にかなり融通が利くと思います。

寮はとてもいい環境というわけではないので、事前に向こうの人と連絡して一人一部屋もらえるようにしておくといいかもしれません。

2019海外選択制臨床実習報告書 忠南大学

金田広志

・実習先を選んだ理由

富山大学での学習と臨床実習を通じて、海外留学に興味を持ち留学がどういったものか実際に感じてみたいと思いました。また、社会学実習を通じてメディカルツーリズムについて学び、それをきっかけとして韓国での実習をしてみたいと感じました。

・留学先へ出発するまでの準備

語学：事前に韓国の先生とは英語でやり取りをすると聞いていたので、簡単な韓国語を勉強して、挨拶などはできるようにして行きました。

先方や大学とのやり取り：事前にどの科をまわらせてもらうかは連絡し、また宿は病院の寮を使わせてもらうことになりました。

・皮膚科 外来診察

皮膚科では教授が6人。毎日3人ほどが外来を担当していました。

迅速で鏡検することが多く、疥癬がとて多かったです。

・皮膚科 外来処置

内容は主にレーザー治療、生検、創縫合、ステロイドの塗布など。

後期研修医が中心におこなっていました。日本よりも圧倒的に患者さんの数が多かったです。

・皮膚科 手術

ガンの生研などを主にしていました。こちらも患者さんが多く、次々と患者さんが来て、手術をしているという感じでした。

・手術室

基本的には日本とは変わりません。

大きく違うところは手術部、富山大学で言うと手術部の中の自販機があるようなところに食堂があり、バイキング形式で昼ご飯が食べられるというところ。昼になると各科のオペをしている先生方が来てみんなでわいわいと食べていた。

・形成外科 シューレース法



皮膚欠損や開放創において靴紐状に伸縮性のあるひもをかけていく手技。
創の内圧の減少とともに自然と引き寄せられる。また、靴紐のようにかけてあるので、調整も容易。
局所陰圧閉鎖療法と併用することによって相乗効果も期待できる。

・実習先での生活

先生たちとはとても仲良くなり、友達のように話していました。ごはんもよく連れて行ってくださり、サムギョブサルがとてもおいしかったです。女性の先生はとてもかわいく、さすが韓国だと感じた。向こうの人たちは基本的にお酒がすごく強く、爆発しそうになりながらごはんを楽しみました。

向こうの学生ともとても仲良くなりました。とても良いひとたちばかりで筋トレをしたいといった時も知り合いのジムを格安で紹介したりしてくれて一緒に筋トレをしたりしました。しかし、向こうの人は徴兵を終えた人たちが多く基本ムキムキなのでついていくのは厳しかったです。向こうのおいしい店をたくさん紹介してくれて本当に仲良くなりました。最後には一緒にプリクラも撮りました。

・感想・後輩へのアドバイス

忠南大学での実習はとても充実しており、多くのことを学べ、楽しむことができました。先生方や実習生はみんなとても親切で、日本と違い戸惑っているときや、わからないことがあるときは、何度も助けてくれました。言語は英語で会話し、片言の言葉でもお互いに何を伝えようとしているのか理解しようとしているから十分伝わり、気持ちが大切だと感じました。後輩のアドバイスとしては、忠南大学は実習がとても柔軟なので、自分のしたいことや、学びたいことをあらかじめ決めておくと、忠南大学もそれをかなえてくれると思います。また、海外の長期滞在は、今まで感じたこともないようなことや、困難がたくさんあり、楽しい反面、つらいことや嫌になることも多いと思います。だがそれを乗り越えて実習を終わらせたときは、達成感を感じることができ、また人間として一回り成長できた気がします。なので、少しでも興味のある人は心配や不安を押しつけて留学をしてみしてほしいと思います。それがどんな内容になっても意味のあるものになったと思います。

2019海外選択制臨床実習報告書 忠南大学

細川智弘

・実習先を選んだ理由

社会学実習を通じてメディカルツーリズムについて学びました。タイや韓国といったアジア圏の国々ではとてもメディカルツーリズムが盛んですが、日本ではそれほどメディカルツーリズムが浸透はしていません。そこで韓国で病院実習ができるということを知り、韓国での実習をして、実際に日本と韓国の医療の違い、現場みたいと感じました。

・留学先へ出発するまでの準備

語学：事前に韓国の先生とは英語でやり取りをすると聞いていたので、簡単な韓国語を勉強して、挨拶などはできるようにしていきました。

先方や大学とのやり取り：事前にどの科をまわらせてもらうかは連絡し、また宿は病院の寮を使わせてもらうことになりました。

・皮膚科 外来診察

皮膚科では教授が6人。毎日3人ほどが外来を担当していました。

迅速で鏡検することが多く、疥癬がとても多かったです。

・皮膚科 外来処置

内容は主にレーザー治療、生検、創縫合、ステロイドの塗布など。

後期研修医が中心におこなっていました。日本よりも圧倒的に患者さんの数が多かったです。

・皮膚科 手術

ガンの生検などを主にしていました。韓国も患者さんが多く、次々と患者さんが来て、手術をしているという感じでした。

・手術室

基本的には日本とは変わりません。

大きく違うところは手術部、富山大学で言うと手術部の中の自販機があるようなところに食堂があり、バイキング形式で昼ご飯が食べられるというところ。昼になると各科のオペをしている先生方が来てみんなでわいわいと食べていた。

・形成外科 シューレース法

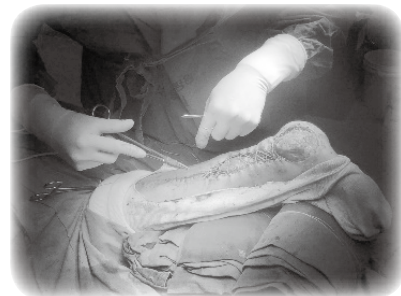
皮膚欠損や開放創において靴紐状に伸縮性のあるひもをかけていく手技。

創の内圧の減少とともに自然と引き寄せられる。また、靴紐のようにかけてあるので、調整も容易。

局所陰圧閉鎖療法と併用することによって相乗効果も期待できる。

・実習先での生活

先生たちとはとても仲良くなり、友達のように話してしま



た。ごはんもよく連れて行ってくださり、サムギョブサルがとてもおいしかったです。女性の先生はとてもかわいく、さすが韓国だと感じた。向こうの人たちは基本的にお酒がすごく強く、爆発しそうになりながらごはんを楽しみました。

向こうの学生ともとても仲良くなりました。とても良いひとたちばかりで筋トレをしたいといった時も知り合いのジムを格安で紹介したりしてくれて一緒に筋トレをしたりしました。しかし、向こうの人は徴兵を終えた人たちが多く基本ムキムキなのでついていくのは厳しかったです。向こうの美味しい店をたくさん紹介してくれて本当に仲良くなりました。最後には一緒にプリクラも撮りました。



・感想・後輩へのアドバイス

忠南大学の先生方や実習生はとても優しく親切でした。毎日ごはんに誘ってくれたり、観光地を紹介してくれたり、ほぼ毎日接していました。とても充実した実習を送ることが出来ました。ですので、現地で心配することはあまりないと思います。ごはん屋さんの方々を含め韓国の方々はとてもやさしかったです。

初めての海外での長期滞在ということでしたが、そんなことはあっという間に忘れてしまうぐらいに時間は過ぎていきました。

病院内で、先生や学生と話すときの言語はすべて英語です。韓国の方々も日本人と同じような英語力なので言語に心配することはないと思います。時々、すこし覚えた韓国語を披露していました。

また、韓国の先生は本当に親切なので実習にかなり融通が利くと思います。富山大学での病院実習でもおなじですが、自分が何をしたいのかしっかりと意思表示をすることが大事です。



2019海外選択制臨床実習報告書 Vietnam National Children's Hospital

小橋紅音

私は、2019年2月25日から3月29日までの5週間、ベトナムの国立小児病院心臓血管外科で実習させていただきました。言葉も文化も異なる場所での実習は、様々なことを感じ考える良いきっかけとなりました。簡単にですがその5週間について報告させていただきます。

【海外実習を希望したきっかけ】

富山大学に入学してすぐの頃、当時6年生の先輩から海外での臨床実習について偶然聞く機会がありました。漠然と、行ってみたいなと思ったのを覚えています。学年があがり臨床の勉強が進むにつれて、こんな風に試験などもなく、自分の行きたいという気持ちを実現させられるのはすごくラッキーなことではないかと思うようにもなりました。

ただ、臨床実習が始まると当然ながら分からないことの連続で、今の状態で海外実習に行って得るものはあるのだろうか、国試や卒試もあるのにそんな余裕は私にあるのかと散々悩みましたが、先輩方の報告会で伝わってきた充実感が後押しになり、せっかくのチャンスを逃したらもったいない！！と自分に言い聞かせて行くことを決めました。

【実習先をNCHに決めた理由】

まず、NCHについて少し紹介すると、ベトナムの首都ハノイにある国立小児病院で、先天性心疾患だけでも年間1500件以上の手術件数（日本全体の半分程）を誇る大きな病院です。出生数が日本の1.5倍であるのに対し専門性の高い小児病院が少ないことから、かなり進行した状態で運ばれてくる患者さんも大勢いらっしゃいます。そのため私以外にも様々な国から見学に来ている学生を見かけましたし、見学・実習に対してとても寛容な雰囲気でした。

この雰囲気は第一外科芳村教授や先輩方からも伺っていたので、

- ① もともと小児医療に関心があり小児の症例数が多い病院に行きたかったこと
- ② 特に循環器系疾患に興味があったこと
- ③ 臨床実習を通して集中治療・術後管理にも強く興味がわいたこと

をふまえ、病院の様々な診療科をフレキシブルに実習できそうなNCHを選択することにしました。ここがICUなの？と思うような環境だよ、という芳村教授のお話を聞いて、設備の乏しいなかでの医療を見てみたいと感じたのも1つの理由です。



【実習内容】

当初の実習計画は心臓血管外科を3週間、ICUを2週間というものでした。

実習1週目はベトナムなまりの英語の聞き取りに苦勞し、慣れない環境でのオペ見学にへとへとでした。私の英語力不足・知識不足から先生の説明がすぐ理解できなかつたり、質問したいのに言葉が出て来なかつたりして悔しい思いもたくさんしました。また、ICUの先生方が英語が話せないと知り、後半2週間でどう過ごそうかと愕然としたのが4日目だったと思います。

2週目になると先生や看護師さんの会話についていけるようになり、自分なりに工夫して疑問を伝えたり実習を組み立てていけるようになりました。NCHは心臓手術用のオペ室だけで3室あり、それぞれ毎日平均2件ずつ行っています。朝到着したらホワイトボードで手術内容・執刀医を確認し、どのオペに入るかを自分で決めてその手術室へ向かう形です。1日平均2件、多いときは4件のオペに入ることができました。術野に入って縫合などをさせてもらえたり、麻酔科の先生の位置からの見学だったり執刀医によって方針が違うので、それも含めて見学するオペを選んでいました。また、心臓手術を担当する麻酔科医はいつも固定なので、麻酔科の先生方も顔を覚えてくださり、手術について教えてもらっていました。



3週目には、麻酔科の先生にCVカテーテル挿入してみる？と声をかけていただけるようにもなり、モニターや投与中の薬について説明してもらったり人工心肺について教えてもらったりと、術野がよく見えない時とても有意義な時間を過ごしました。心臓チームの居心地がとても良く、麻酔科の実習のようなこともさせてもらえるようになったことで、もう少しここで実習したいと感じ、急遽4週目からのICU実習を変更し5週間の心臓血管外科実習となりました。

最後の2週間は身体も気持ちも環境に慣れてきて、宿に帰ってからの復習や国試の勉強もそれまで以上に集中して行うことができ、落ち着いて実習に取り組めたと思います。また、最後の1週間はカリフォルニア大学の小児心臓チームが来るのと重なったため、複雑な症例をたくさん見学することができました。症例カンファレンスは完全に理解は出来ませんでした。様々な専門分野の医師・看護師が一堂に会して治療方針を議論しているのが新鮮でした。小児循環器内科の先生や集中治療部の看護師さんからも直接お話を伺うことができ、仕事に対する姿勢や意識がとても刺激になりました。

【最後に】

先生や看護師さんと食事に行ったり、週末は観光案内をしてもらったりと実習以外でも楽しく充実した日々でした。もう少し実習していたい、帰りたくないなあと思っていたくらいです。

そのような機会を与えてくださった芳村教授をはじめ第一外科の先生方、NCHの心臓チームの方々、学務の方々、協力してくれた家族にこの場を借りて心より感謝申し上げます。

富山大学医学会会則

第1条 本会を、富山大学医学会という。

第2条 本会は、富山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5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6条 役員の任期は2年とし、再任を妨げない。

第7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8条 本会の事業年度は、年度制による。

第9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10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11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12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。

平成18年9月13日一部改正。

富山大学医学会役員

役員

会長	北島 勲	平成27年11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～
編集	○奥寺 敬	平成17年4月～
	井村穰二	平成25年4月～
	黒田 敏	平成25年4月～
	將積日出夫	平成25年4月～
	山本善裕	平成25年4月～
幹事	林 篤志	平成31年4月～
	○委員長	(敬称略)

評議員 (50音順)

足立雄一, 一條裕之, 稲寺秀邦, 井ノ口馨,
井村穰二, 奥寺 敬, 折笠秀樹, 金森昌彦,
岸 裕幸, 北島 勲, 北村 寛, 絹川弘一郎,
川口善治, 木村裕三, 黒田 敏, 西条寿夫,
齋藤淳一, 笹原正清, 佐藤 勉, 嶋田 豊,
清水忠道, 將積日出夫, 鈴木道雄, 関根道和,
高雄啓三, 田村須賀子, 田村了以, 戸邊一之,
中川 肇, 長島 久, 中辻裕司, 西田尚樹,
西谷美幸, 野口 京, 野口 誠, 長谷川ともみ,
中川 崇, 林 篤志, 林 龍二, 比嘉勇人,
藤井 努, 堀 悦郎, 森 寿, 安田智美,
安田一朗, 八塚美樹, 山崎光章, 山城清二,
山本善裕, 吉田丈俊, 芳村直樹

(以上51名)

(敬称略)

(令和元年12月1日現在)

Toyama Medical Journal Instructions for Authors

1 Introduction

Toyama Medical Journal is the official publication of the University of Toyama medical association.

2 Types of papers

Reviews, original articles, case series, case reports, short communications and meeting abstracts held in and around Toyama prefecture will be considered.

3 Formatting guidelines

a) Article structure

Papers should be set out in the following order: title page, abstracts, text, references, tables and figures. The data and two sets of printed manuscripts must be sent to the editorial office. Manuscripts which are written by non-native English writer must be proofread by language services and required to provide a certificate in proofreading.

b) Format of printed out

Manuscripts should be written by use of wordprocessing software. Text should be written in double-spaced. The number of tables and figures is up to five in total.

c) Title page

The title page must have the category of the article (for example "original article"), the complete title of the paper, name(s) of author(s), affiliation(s), key words (up to five), running title, number of pages of text, number of tables and figures, order of reprints (50 copies in a unit).

d) Abstract

Abstract must be written in 200 words and printed in double-spaced.

e) Text

Authors should use the following subheadings to divide the sections of their manuscript: Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion. Heading in the text must be written as follows.

I, II, ……., A, B, ……., 1, 2, ……., a, b, …….,
(1), (2), …….

Acknowledgments should be placed at the last section of the text.

f) Scientific names

Scientific names should be underlined.

g) Abbreviations and units

All abbreviations should be fully explained at their first occurrence in the text.

All measurements should be expressed in metric units, SI units.

[Length] m, cm, mm, μ m, nm, Å

[Weight] kg, g, mg, μ g

[Square] m², mm²

[Cubic measure] m³, cm³, mm³

[Volume] l, ml, μ l

[Mole number and concentration] mol, mmol, μ mol, nmol, pmol, M(mol/L), Eq, N(normal), %

[Time] d, h, min, s, ms, μ s

[Temperature] °C

[Pressure] mmHg, mber

[Electricity] V(volt), A(ampere), Hz(cycles/sec)

[Radiation] Ci, cpm, r

[Optical isomer] d-, l-, dll

[Administration] iv, ip, im, sc, po

[Statistics] SD, SEM

[Others] g(gravity), LD₅₀, ED₅₀

h) Reference

In the text, references should be cited using superscript Arabic numerals in the order in which they appear. If the work has equal to or more than five authors, list the first three authors followed by et al. The reference list should be written following the examples given below. Journal names should be abbreviated according to INDEX MEDICUS (<http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>).

Journal articles

1) Kimimura K., Takatsu T. and Ahmed A.: A survey of mosquitoes in Karachi area, J Pak Med Assoc. 36: 181-188, 1986.

Book

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

i) Figures and tables

All figures and tables should be cited in text in

consecutive numerical order. The printout of them should be attached in order after the last page of the text. Each table and figure should not extend beyond one page.

4 Peer review and acceptance

Every article has been peer reviewed. Acceptances are decided by editorial board of the University of Toyama medical association.

5 Proofreading

The purpose of the proof is to check for typesetting or conversion errors. Substantial changes in content are not allowed without the approval of the editor

6 Publication charges and reprints

Page charges: ¥ 5,000 for a page up to six pages, ¥ 9,000 for a page from seven to ten pages. When the paper has more than 10 pages, the charges of reprints (included postage charges) are informed through a charge sheet. Color prints are available for extra charges.

7 Submission of manuscripts

Authors should send the manuscript files and prints to the Editorial Office of Toyama Medical Journal.

富山大学医学会誌投稿規定

- 1 投稿資格 原則として富山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, μ m, nm, Å
[重さ] kg, g, mg, μ g
[面積] m², mm²
[堆積] m³, cm³, mm³

- [容積] l, ml, μ l
 [モル数・濃度等] mol, mmol, μ mol, nmol, pmol, M (mol/liter), Eq, N (normal), %
 [時間] d(日), h(時), min(分), s(秒), ms, μ 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), LD₅₀, ED₅₀(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……Sase¹⁾)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」(本文中では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: [L-¹⁴C]-酢酸・Na投与後の呼気¹⁴CO₂排出と¹⁴C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)を請求することができる。
- 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。掲載決定後, 最終原稿と, MS-DOSテキスト文, またはマッキントッシュを使って作成したフロッピーディスクを提出すること。
- 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・図表を含め刷り上り6頁までは1頁当たり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も含め, 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

2008年10月8日改訂

Toyama Medical Journal

Vol. 30 No. 1

発行日 令和2年3月31日

編集発行 富山大学医学会

富山市杉谷2630番地

〒930-0194

TEL (076)434-2281(代)

E-mail: tmjed@med.u-toyama.ac.jp

印刷 電算印刷株式会社

松本市筑摩1-11-30

〒390-0821

TEL (0263)25-4329

TOYAMA MEDICAL JOURNAL Vol.30 No.1 2019

CONTENTS

■総説

分子標的治療薬の現状の課題と将来展望 1-9
服部裕一

■原著

富山県内のカンジダ血症に対する
Antifungal stewardshipの取り組み 10-13
宮嶋友希・川村隆之・上野亨敏・川筋仁史・松本かおる・
河合暦美・東 祥嗣・酒巻一平・河岸由紀男・原 拓央・
川崎 聡・寺崎 靖・川根隆志・清水哲朗・山本善裕

■解説

実験室における化学物質管理
—国内法令と富山大学薬品管理支援システム (TULIP) の紹介— 14-25
屋敷香奈・浜崎 景・稲寺秀邦

■A Case Report

Late-onset Systemic Lupus Erythematosus in a 77-Year-Old Man with Acute Pleuritis 26-29
Keiichiro KITA, Ryoko ASANO,
Hiroyuki HOUNOKI

■学位授与

課程修了による博士 30-33
論文による博士 34
医科学修士課程 34

■平成29年度研究医養成プログラム修了報告 35-40

■平成30年度研究医養成プログラム修了報告 41-55

■学生海外研修レポート 56-89

■記事

富山大学医学会会則 90
富山大学医学会役員 91
富山大学医学会誌投稿規定 92-95