56%（40/72）（$p<0.05$，chi-square test）と隔日投与法に変更することで治療期間は延長した。

相対的治癒切除（根治度B）の34例中で28例が無再発生存中である（観察期間；247-821日）。非治癒切除（根治度C），再発および切除不能58例の生存期間中央値（MST）は332日で，奏効率は33%であった。またPRおよび12週間SDを維持した症例を53%（31/58例）に認めた。stageIV症例における1年生存率は42%，2年生存率が16%など，3年以上の長期生存例も認められるようになった。

隔日投与症例のうち，36例を対象とし，TS-1を連日および隔日投与した場合での5FU血中濃度の時間的推移を検討した。Trough値は有意に隔日投与で低値を示し，連日・隔日ともに投与後2時間で十分な有効濃度でピークに達していた。

結論

TS-1隔日投与法は連日投与にくらべ有害事象を軽減でき，かつ良好な臨床効果と有効な血中濃度が得られることが証明された。

シベレスタットナトリウム水和物（ELASPOL）の人工心肺後全身性急性炎症反応（とくに急性肺障害）における効果

自治医科大学外科学講座　心臓血管外科学部門
上西祐一朗，相澤　啓，坂野　康人
大木　伸一，齊藤　力，加藤　盛人
小西　宏明，三澤　吉雄

［背景と目的］

急性肺障害の病態は，肺血管透過性の亢進に伴う肺水腫であり，好中球の肺への集積と好中球から遊離される蛋白分解酵素や活性酸素などがその原因と考えられ，特に好中球エラスターゼの役割が注目されていた。シベレスタットナトリウム水和物（ELASPOL）は全身性炎症反応症候群により臓器に集積した好中球から放出されるエラスターゼを直接選択的に阻害し急性肺障害に対する新しい治療剤で，外傷や手術侵襲後の急性肺障害に対して肺機能所見の改善，人工呼吸器の早期離脱，集中治療室の滞在期間の短縮効果が立証されつつあるが，人工心肺によって惹起される全身性炎症反応における効果は臨床的には未知である。開心術に不可欠な人工心肺も心筋や肺の虚血後再潅流障害や全身臓器の炎症反応を惹起する。人工心肺自体が開心術後多臓器不全に陥る原因となり得るので人工心肺における全身性炎症反応の制御はより安全な開心術のための重要な課題である。その手段は抗凝固療法の改良やセリンプロテアーゼ阻害薬など薬理学的なものから人工心肺回路の白血球フィルターなど様々な報告があるものの，いずれも確立されていない。人工心肺でエラスポールを使用し全身性急性炎症反応や急性肺障害とそれに続発する凝固線溶の亢進や臓器再灌流障害を制御しうるか検討した。

［方法］

対象は2003年7月から2004年1月までの待機的開心術患者でインフォームドコンセントが得られた13例とした。無作為にエラスポール投与群（E群）7例と非投与（対照：C群）群6例に分けた。エラスポールは麻酔導入後から人工心肺終了後24時間まで0.2mg/kg/hrで持続静注した。年齢，性別，身長，体重，現病歴，人工心肺時間，大動脈遮断時間を記録し，検査項目は血液ガス（PaO_2/FiO_2ratio），好中球エラスターゼ，IL-8，TAT，PTF F1-2，D-dimer，PIC，トロポニンT，CPK-MBとした。採血ポイントは，麻酔導入時，人工心肺終了時，術翌日とした。各測定値は平均±標準偏差で示し，二群間の比較はt検定$P<0.05$で有意差ありとした。

［結果］

患者背景として年齢，性別，身長，体重，現病歴，人工心肺時間，大動脈遮断時間，術前心不全の程度である術前BNPには2群間で有意差がなかった。血液ガス（PaO_2/FiO_2ratio），好中球エラスターゼ，TNF-α，TAT，PTF F1-2，D-dimer，PIC，トロポニンTすべてにおいて麻酔導入時，人工心肺終了時，術翌日いずれも2群間の有意差は無かった。

［考察］

両群とも低侵襲で好中球エラスターゼの活性が生理的プロテアーゼインヒビターの許容範囲に抑えられ，エラスポールが効果を発現するに

いたらなかった。人工心肺におけるエラスポールの急性全身性炎症反応に対する効果は，術後肺障害が高率に予測される侵襲の大きな症例（緊急手術・循環停止症例）を対象に再検討する必要がある。

The prevention of organ injuries by the inhibition of leukocyte activation.

Yukio Sato[1,2], Yukinobu Goto[2], Shoko Sato[2], Shunsuke Endo[1], and Yasunori Sohara[1]

1 Division of Thoracic Surgery, Department of Surgery, Jichi Medical School, Minamikawachi, Tochigi 329-0498, Japan
2 University of Tsukuba, Institute of Clinical Medicine, Tsukuba, Ibaraki, 305-8575, Japan
This research was funded by the University of Tsukuba Research Project and Jichi Medical School Young Investigator Award

ABSTRACT

The use of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) for the recovery from neutropenia has been established; however, acute lung injury due to G-CSF induced polymorphonuclear leukocytes (PMN) activation is a serious complication. This study was designed to compare the activation of PMN with single bolus administration and continuous administration of G-CSF. Healthy volunteers (age, 33.8±1.4 years, n=6) received a single bolus injection of 50 micrograms/m² of G-CSF (SI; n=6) or continuous subcutaneous injection of 50 micrograms/m² of G-CSF for 24 hrs (CI; n=6), and were followed for 48 hrs. Circulating leukocyte counts, markers of activation on PMN, and circulating levels of G-CSF, IL-6 and PMN elastase were measured. SI rapidly increased serum G-CSF levels that peaked at 4hrs, whereas CI gradually increased G-CSF levels, which remained at a steady level from 8 to 24hrs. SI caused a rapid decrease in PMN counts at 0.5hr followed by sustained increase to peak at 12hrs. CI gradually increased PMN counts, which peaked at 24hrs, but the peak values were not significantly different between the groups. SI induced activation of PMN, which was characterized by increased expression of CD11b, decreased expression of L-selectin, and increased F-actin content, lead to increases in serum IL-6 and PMN elastase level. Such changes were all attenuated with CI ($p < 0.05$). We conclude that continuous subcutaneous injection of G-CSF resulted in a similar marrow response as a single injection but yielded reduced PMN activation.

筋強直性ジストロフィーの分子病態とSIX5標的遺伝子

細胞生物研究部　佐藤　　滋

目的

筋強直性ジストロフィー１型（DM1）は高頻度で見られる成人の神経筋疾患である。原因となる突然変異は19q13.3に位置するCTGリピートの伸長であり，リピート伸長は近接するSIX5遺伝子の発現量を低下させる。SIX5は骨格筋，水晶体，神経組織，性腺で発現するホメオドメイン型転写因子をコードしており，Six5遺伝子欠損マウスは白内障及び性腺機能低下症を発症するので，SIX5タンパク質の下流標的遺伝子の発現量の変動が一部のDM1症状の発症に関わっている可能性が高い。本研究では，SIX5標的遺伝子の体系的検索を行うことで，SIX5の発現量低下がどのような標的遺伝子の発現異常を引き起こし，DM1の発症に関わっているのか，その分子基盤の一端を明らかにすること目的とする。

方法

VP16タンパク質の強力な転写活性化ドメイ