Vol.60

お茶の水醫學雑誌

Ochanomizu igaku zasshi

第 60 巻　第 3 号　2012 年

東京医科歯科大学
お茶の水医学会

目　次

総 説

原 著

症 例

Contents

Review article

Original article

Case report

表紙の図

クラゲは、夜にポリープの破局によって自己を形成する，
大腸腺腫–癌連続学説に従うと，大腸浸潤癌もまた，
ポリープの破局によって形成されることになるが…!?

脳卒中治療の現状と展望

大野喜久郎　東京医科歯科大学名誉教授

要旨：今日，脳卒中はわが国の3大死因の座は譲ったが，単一臓器の罹患率としては依然としてもっとも高い．脳には機能局在があり，ある部の機能が失われると，程度の差はあれ日常生活に支障をきたし，介護が必要となることが少なくない．出血性脳卒中には高血圧性脳出血，くも膜下出血，血管奇形からの出血などがあり，虚血性には脳血栓，脳塞栓，もやもや病などがある．食生活の変化，薬物や生活指導による内科的治療の効果，および発症時の脳神経外科診療の効果のどれもが脳卒中による死亡を減らした理由である．また，この30年の破裂脳動脈瘤の治療技術の進歩は目覚ましく，未破裂脳動脈瘤治療の効果の有無も近いうちに明らかになろう．脳卒中の治療は着実に進歩してきているが，脳卒中で問題となるのは後遺症であり，今後内科的あるいは外科的な方法により，脳卒中の発症を未然に防ぐ対策が重要となっていくであろう．脳卒中治療の現状と展望について述べる．

Key words：脳卒中，高血圧性脳出血，くも膜下出血，脳血栓，脳塞栓，ネッククリッピング，コイル塞栓術，血管内手術，頸動脈内膜剥離術，頸動脈ステント留置術，もやもや病

Ⅰ．はじめに

脳卒中は，かつてわが国の死因の第1位であったが，2011年には，悪性新生物，心疾患，肺炎に次いで第4位となった．食生活の変化，薬物や生活指導による内科的治療の効果，および発症時の脳神経外科診療の効果のどれもがその理由であろう．特に，CTの導入と脳神経外科の貢献が大であったと考えられる．しかし，単一臓器としては現在でも罹患率がもっとも高く，まさに国民病といっても過言ではない疾患である．医療や介護にかかわる費用と時間的負担は，社会にとっても患者や家族にとっても大きな問題となっている．したがって，脳卒中対策はきわめて重要で，全力を上げて取り組むべき課題である．さらに，脳卒中と心臓病はともに血管の病気であり，全身の血管の問題として，治療のみならず予防も対策の視野に入れておくべきことである．

脳卒中は，脳の血液のめぐりに異常が起こって症状が出るもので，突然起こることが特徴である．大きく分けると，脳の血管が詰まって脳の一部に血液がいかなくなる虚血性脳卒中（表1）と，血管が破れて出血する出血性脳卒中（表2）になる．血管が詰まるか，破れるかということであるが，結果的にどちらも脳の一部が壊れて働かなくなる．脳にはいろいろ重要な働

表1．虚血性脳卒中の原因

1．頭蓋外動脈の狭窄および閉塞
　動脈硬化ないしアテローム変性
　頸椎症
　脈なし病（高安病）
　動脈炎
2．脳血栓症
　動脈硬化ないしアテローム変性
　Binswanger 病
　遺伝性疾患（鎌状赤血球血症，遺伝性凝固異常，CADASIL*など）
　膠原病（SLE，抗リン脂質抗体症候群）
　その他（薬物など）
3．脳塞栓症
　心房細動など心疾患によるもの（心原性塞栓）
　頭蓋外の動脈からの塞栓
4．その他
　血行力学的要因
　もやもや病
　頭部外傷（小児）

*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

連絡先：大野　喜久郎　riji-kikaku.adm@tmd.ac.jp

表 2．出血性脳卒中の原因

1．脳内出血
　高血圧性脳出血
　脳血管奇形
　脳動脈瘤に続発するもの
　脳腫瘍
　もやもや病
　脳アミロイド血管症
　出血性梗塞
　脳静脈・静脈洞血栓症
　血液疾患
　その他（薬物中毒など）
2．くも膜下出血・脳室内出血
　脳動脈瘤
　高血圧性脳出血に続発するもの
　もやもや病
　脳および脊髄血管奇形
　血液凝固異常など全身性疾患

きがあるが，その一つひとつが脳の場所によって決まっていて，他の場所では肩代わりができない．脳の機能が失われると，程度の差はあれ，日常生活に支障が生じる．癌や心臓病と違って，いったん起こってしまうと，病気が落ち着いても後遺症のため介護を必要とすることが少なくない．

したがって脳卒中の予防が重要となるが，現在のところ，脳卒中を防ぐ特効薬は残念ながらない．いくつかわかっている脳卒中の危険因子に対して普段から注意し，健康管理に努めることにより，脳卒中の発生を少なくさせることは可能であろう．たとえば，生活習慣病である高血圧，糖尿病，高脂血症，そして心臓病は多くの研究により脳卒中の危険因子であることがわかっており，また，これらに加えて喫煙と飲酒も脳卒中の発生にかかわっているので，喫煙をやめ，酒量を減らすこと，そして生活習慣病の治療が効果的と思われる．生活習慣病の多くは遺伝的要因があるため，その予防はむずかしいともいえるが，生活習慣を改めることである程度可能である．さらに近年，MRI とそれによる血管画像（MRA）が導入され，血管の性状を描出し，脳卒中の原因となる脳動脈瘤や血管奇形，さらに血管の狭窄などの有無が検索できるようになり，予防的な対策をとることができるようになった．血管内治療の進歩とも相まって，脳神経外科の脳卒中治療における役割が以前にも増して大きなものとなってきている．脳卒中の主なものについて，治療の現状と展望を述べる．

Ⅱ．出血性脳卒中の治療

1．高血圧性脳出血

高血圧が原因で脳の小動脈が破れて出血する．脳の中で出血しやすい部位があり，頻度が高い順に，被殻出血，視床出血，そしてほぼ同程度の割合で皮質下出血，小脳出血，橋出血となる（図 1）．そのほかに比較的少ないが，尾状核出血も生じる．基本的には内科的治療が主となる．出血直後には血圧を下げ，亜急性期からは血腫周囲の脳浮腫を軽減させる薬物療法を行う．発症後 6 時間を経過すると出血が増大することはまれなので，発症 3 時間および 6 時間後に CT で確認する．いったん止血すると再出血はまれであるので，なるべく早くからベッド上のリハビリテーションを行い，四肢機能や嚥下機能回復のためのリハビリテーションにもっていく．

被殻出血，皮質下出血，そして小脳出血では，30 m*l* 以上の大きな血腫になると意識障害をきたすことが多く，救命や早期離床・早期リハビリテーションの目的で，開頭による，あるいは定位的な血腫除去が行われることが多い．通常，視床出血や橋出血は手術による益が認められないため血腫除去の対象とならない．ただし，時に被殻出血と視床出血が同時に生じたような場合には，救命のために血腫除去を行うこともある．視床出血や尾状核出血などで脳室内に血液が穿破し，髄液の流れに支障が生じて水頭症が生じたような場合には，頭蓋内圧を下げるために脳室外誘導術を行う．

近年，脳出血の発生頻度は減少しており，また死亡数も減少している．しかし，脳出血で問題となるのは，錐体路障害による片麻痺や小脳症状，あるいは失語症などの後遺症である．これらの後遺症のことを考えると，やはり脳出血の予防すなわち高血圧の治療や危険因子の排除などが何にも増して重要である．

また，心疾患や虚血性血管障害のため，抗凝固薬あるいは抗血小板薬の服用中に脳内出血を発症する例が増加傾向にある[1]．東京医科歯科大学医学部附属病院 ER センター開設後 5 年間に治療した脳内出血 248 例のうち，抗凝固薬あるいは抗血小板薬服用者は 21 例，血液透析患者が 6 例あった（10.9%）．これら 27 例のうち，ワルファリン単独服用者の 2 例，ワルファリン＋アスピリン服用者 1 例の計 3 例で血腫は劇症型を呈し，うち 2 例が死亡した．ほかに血液透析患者の 2 例が死亡し，これらを含めて入院中死亡は 12 例（4.8%）であった．手術を必要とする症例では，外科的治療として緊急血腫除去あるいは緊急脳室外誘導を行い，抗血小板薬についてはそのまま，ワルファリン

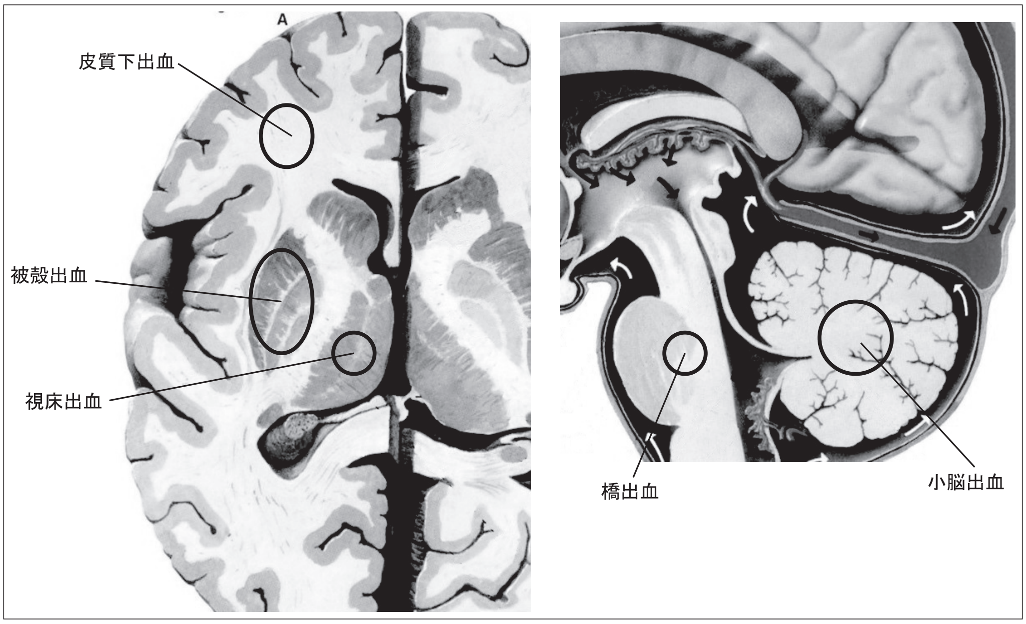

図 1．高血圧性脳出血の好発部位

についてはビタミンKと新鮮凍結血漿を投与しながら手術を行った．入院中の死亡例は少ないが，12例中5例に薬剤との関連が疑われた．ワルファリン服用8例中3例（37.5%）で劇症型となり，2例（25%）が死亡したこと，さらに抗凝固薬あるいは抗血小板薬を服用していない群では死亡率が3.6%であったことを考慮すると，ワルファリンの服用が転帰になんらかの影響を与えたと考えるべきであろう．最近，PT-INR（プロトロンビン時間）を測定する必要のないトロンビン阻害薬が導入され，これらは脳出血のリスクを下げることが報告されていて期待できるが，それを実証するにはしばらく時間を要するであろう．

2．くも膜下出血（subarachnoid hemorrhage：SAH）

大多数が脳血管の分岐部にできる動脈瘤の破裂により生じる．脳動脈は髄液腔を走行するので出血するとSAHとなる．動脈瘤と脳に癒着がある場合，脳内血腫を生じることもまれではない．部位別頻度として多いのは，前交通動脈瘤，内頸動脈瘤，中大脳動脈瘤からの出血である．そのほかにも動脈瘤の好発部位があり，検査の際に念頭において検索する．

症状は，突然の激しい頭痛であり，嘔吐を伴うことが多い．重症の場合，意識消失が起こるが，軽症の場合起きないこともある．発症例の約1/3は病院に到着する前に死亡するといわれる．動脈瘤の検索は，救急外来で迅速な処置を行った後，CTでSAHの診断に引き続き，3次元CT血管造影（3D-CTA）で行う．通常，3D-CTAのみで手術は可能である[2,3]．特に血腫を伴う場合は緊急を要するために，この検査が有用である．しかし，3D-CTAでわかりにくい場合や，手術の難易度が高いと考えられる場合には，Seldinger法による脳血管撮影（digital subtraction angiography：DSA）を行って手術に備える．

動脈瘤の破裂により起こるので，動脈瘤を処置しない限り，再破裂の危険性がある．したがって，手術室の事情が許せば，緊急手術となることが多い．特に血腫がある場合には，急ぐ必要がある．血腫がなくても，瞳孔の散大や呼吸や血圧の異常があるなど，患者の状態が極端にわるい場合を除き，根治手術の対象となる．

手術法として，開頭してクリップにより動脈瘤の頸部を閉鎖するクリッピング術（図2）と，血管内にカテーテルを留置し，動脈瘤内に繊細なプラチナコイルを挿入して詰めるコイル塞栓術（図3，4）がある．以前は，患者の状態を5段階に分け世界脳神経外科学会連盟（World Federation of Neurological Societies：WFNS）のSAH重症度分類[4,5]（表3，4）のgrade IVおよびVの重症2グループは手術適応がないとされたが，近年，脳に対する負担がほとんどない血管内手術の導入により，治療適応が拡大された．また，瘤の頸部が広い中大脳動脈瘤を除くと，どの部位の動脈瘤でも血管内治療は可能となっており，特に椎骨脳底動脈瘤に対しては，直達手術に比して，より安全かつ合併症が少ないという理由から，血管内手術が選択されることが多い．

急性期手術の成績は，待機手術からの方針変更があった約30年前と比べると非常に進歩した．それまでは，待機手術を行っている間，出血後の血管攣縮により決して少なくない患者が手術にいたらず神経症状を残したり，死亡した．この血管攣縮は，明らかな理由は不明であるが，そのころと比較すると頻度が低くな

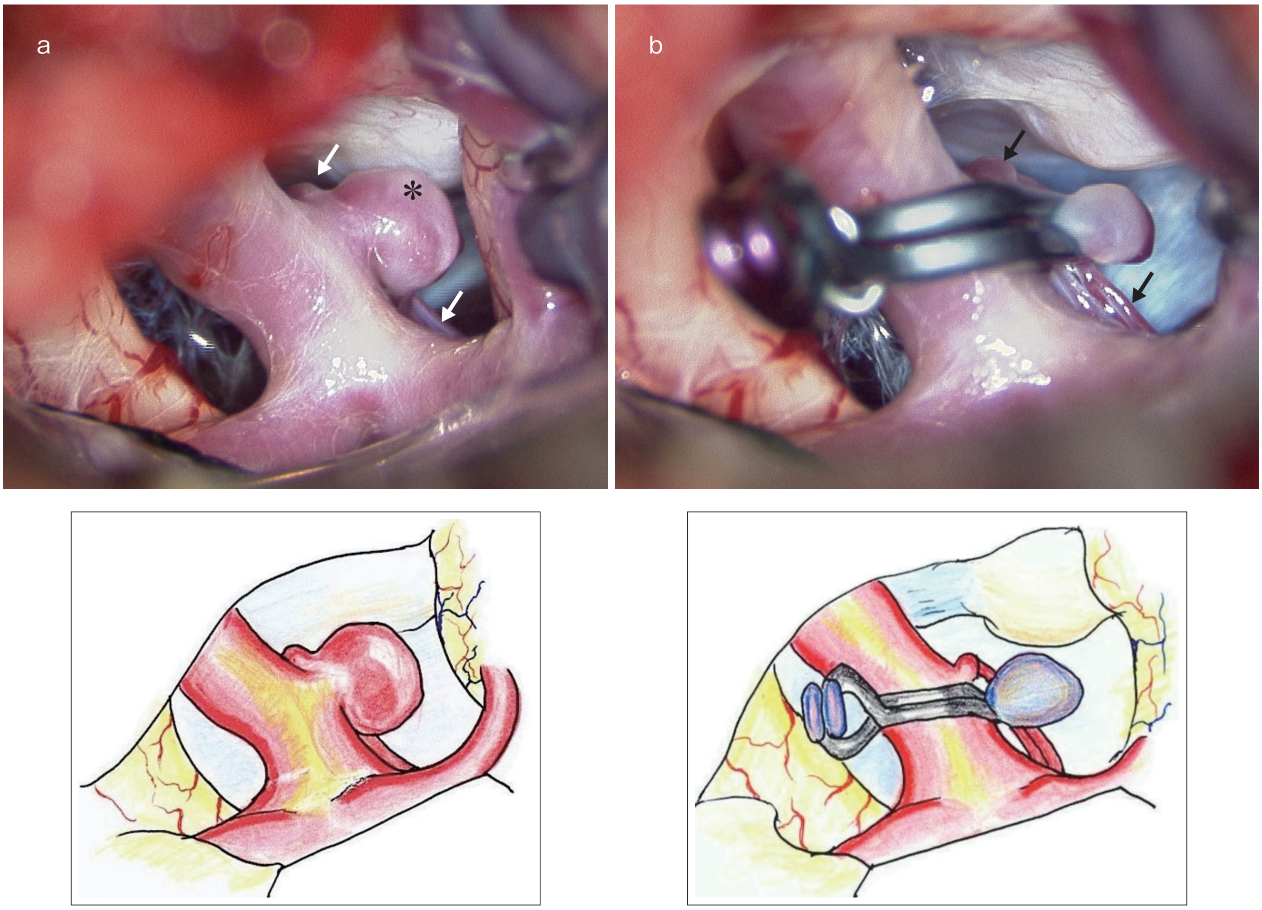

図 2．脳動脈瘤の手術（術中所見，シェーマ）［わかりやすいように未破裂脳動脈瘤の手術を示す］
右内頸動脈–前脈絡叢動脈分岐部動脈瘤（＊）であり，前脈絡叢動脈（矢印）を温存して動脈瘤頸部にクリップをかける．
a．クリップ前
b．クリップ後

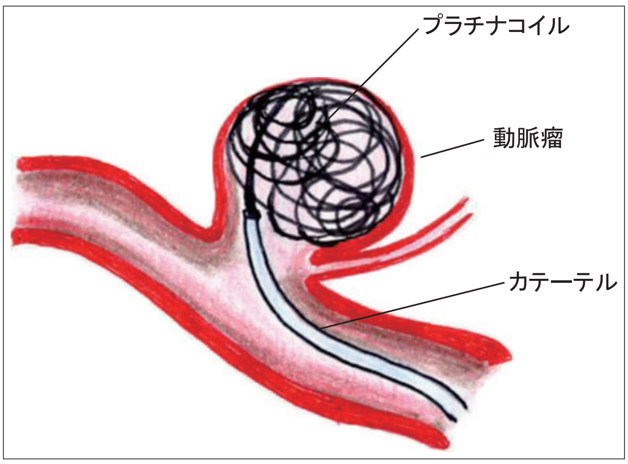

図 3．コイル塞栓術

り，また後遺症を残すことも減少している．推測の域を出ないが，当時トランサミンやイプシロンアミノカプロン酸の大量療法が行われていたので，そのためであったのではないかと推測される[6]．現在，通常の破裂脳動脈瘤の手術手技はほぼ確立されたといえるが，巨大動脈瘤や頸部のない動脈瘤あるいは特殊な形状の動脈瘤などに対する手術の課題は十分には解決されていない．最近，血管内ステントの発達が目覚ましく，脳動脈瘤治療に Enterprise stent が導入された[7,8]．血管腔をこの自己拡張型網目状ステントにより確保し，動脈瘤内にコイルを留置するというもので，親血管径が 2.5～4 mm の範囲で，4 mm 以上の頸部をもつ動脈瘤の塞栓術に有用である．また，網目状で軟らかい性状のため，太い親血管の彎曲部や分岐部にも対応できる．ステントの網目を通してマイクロカテーテルを誘導する Transcell 法と，ステントを留置する前から動脈瘤内にマイクロカテーテルを留置しておく Jail 法があり，本邦では後者を用いる術者が多いようである．このように，血管内手術における技術革新の波は目覚ましく，これまで困難であった部位や大きさの脳動脈瘤の治療が将来容易となる日が必ずくると期待している．

東京医科歯科大学脳神経外科において，2004～2009 年までの 6 年間で 184 例の破裂脳動脈瘤に根治術を行った[1]．平均年齢は 59 歳，男性 79 例，女性 105 例で女性に多く，前循環 152 例（82.6％），再出血 17 例（9.2％），重症（WFNS 重症度分類 grade IV，V）44 例（23.9％），血腫を伴う重症 18 例（9.8％）であった．救

前 目次へ 次

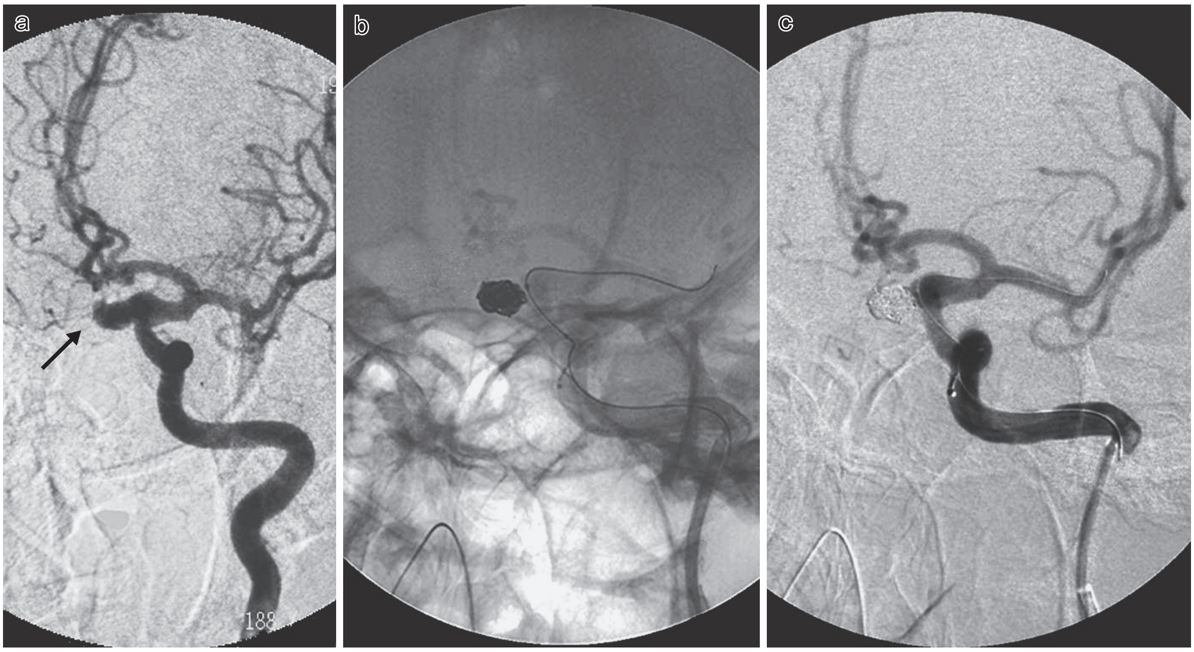

図 4. コイル塞栓術の血管造影像
a. 左内頸動脈–上下垂体動脈分岐部動脈瘤（矢印），
b. 動脈瘤内にコイルを留置．
c. 留置後の血管造影では動脈瘤は造影されていない．

命救急センターが開設されて重症例の割合が増加したことが特筆される．138 例（75%）にクリッピングを，46 例にコイル塞栓術を行った．最近ではコイル塞栓術が以前の 1.5 倍に増加した．入院時の WFNS 重症度分類は，grade I（Glasgow Coma Scale で 15 点）58 例，II（14〜13 点）55 例，III（14〜13 点，局所神経症状あり）15 例，IV（12〜7 点）24 例，V（6〜3 点）32 例であり，治療成績は退院時 Glasgow Outcome Scale で，good（G）91 例（49.4%），moderate disability（MD）32 例（17.4%），severe disability（SD）34 例（18.5%），vegetative state（VS）11 例（6.0%），dead（D）16 例（8.7%）であった．術前きわめて重症な症例が 56 例あり，主にそれらが SD，VS，D となった．しかし，G と MD 合わせて 123 例であり，術前の重症度 grade III，IV，V 群からも 18 例ほど入っていた．入院時重症度と術直前の重症度が異なっている場合もあることは十分考えられるが，いずれにしても，入院時重症度の高い群の中にも回復する可能性がある症例が存在していることを示す結果である．

破裂脳動脈瘤の治療については，この 30 年の手術を中心とした治療の進歩には著しいものがあるが，いったん出血すると，手術〜社会復帰までの全経過を通した治療にはいまだ多くの問題があることは事実であり，出血を未然に防ぐことができれば理想的である．近年，脳ドックで脳の MRA 検査により未破裂脳動脈瘤を発見し，出血を予防するという目的で根治術を行うようになった．実際の予防的治療の効果の有無，すなわち破裂例の数が減少するか否かはいずれ明らかにされるであろう．また，未破裂脳動脈瘤の治療適応については，これまで疫学的な検索がなされ，それに基

表 3. WFNS の SAH 重症度分類

grade	Glasgow Coma Scale	運動麻痺
I	15	(−)
II	14〜13	(−)
III	14〜13	(+)
IV	12〜7	(+/−)
V	6〜3	(+/−)

表 4. Glasgow Coma Scale

E：開眼（eye opening）
- 4 点　自発的に
- 3 点　音声により
- 2 点　疼痛により
- 1 点　開眼せず

V：発語（best verbal response）
- 5 点　指南力良好
- 4 点　会話混乱
- 3 点　言語混乱
- 2 点　理解不明の声
- 1 点　発語せず

M：運動機能（best motor response）
- 6 点　命令に従う
- 5 点　疼痛部認識可能
- 4 点　四肢屈曲反応，逃避
- 3 点　四肢屈曲反応，異常
- 2 点　四肢伸展反射
- 1 点　まったく動かず

点数の合計は（3〜15 点）であり，意識清明は 15 点，深昏睡は 3 点．

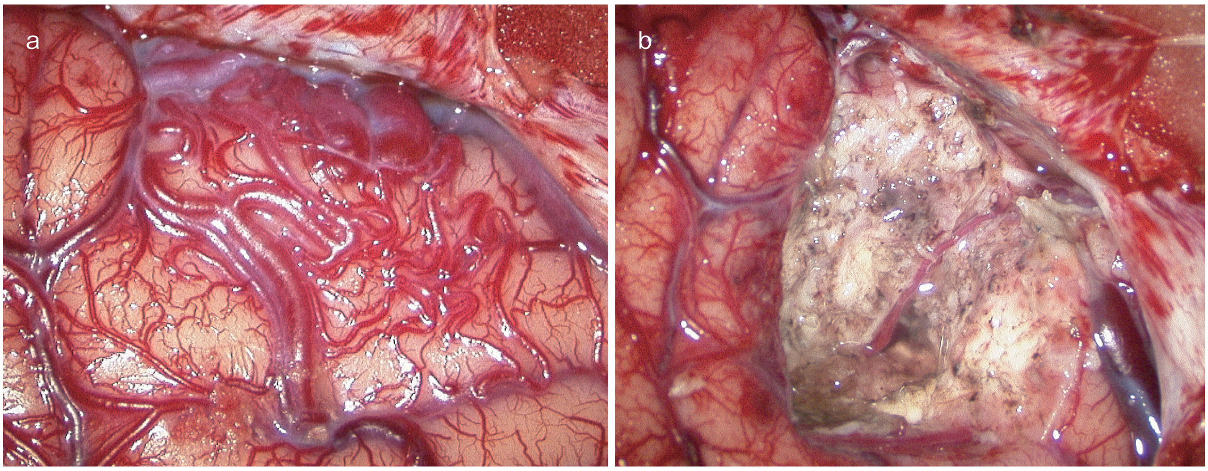

図 5. 脳動静脈奇形の剔出術
a. 脳表面に異常血管がみられ，導出静脈内を動脈血が流れている．
b. 栄養動脈を処置し，nidus と導出静脈を剔出した．

表 5. 脳動静脈奇形に関する Spetzler-Martin 分類

特　徴	点　数
AVM の大きさ	
小（< 3 cm）	1
中（3〜6 cm）	2
大（> 6 cm）	3
周囲脳の機能	
重要性低い	0
重要性高い	1
導出静脈の型	
表在のみ	0
深在性	1

合計点数を grade（重症度）とし，高いほど重症．

づくさまざまな見解がある．最近，日本の未破裂脳動脈瘤の 10 年にわたる自然歴追跡結果が報告された[9]．その分析から，動脈瘤が大きいほど，前・後交通動脈瘤，形の不整がある場合などが破裂のリスクを高めるとわかった．この結果は，これまで経験的に推測していた破裂リスクを客観的データに基づいて確認できたことになり，未破裂脳動脈瘤に対する治療対策については，いくつかの個別の対応を除くと，われわれが臨床の場で実践してきた，これまでの治療対策を修正する必要性はほとんどないと考えられる．

近年，青壮年にみられるようになった疾患として，内弾性板の断裂による脳動脈解離があり[10,11]，特に椎骨脳底動脈解離による SAH が増加している．解離が中膜までにとどまれば，Wallenberg 症候群などの虚血性症状を示すが，外膜に達すると髄液への出血となり SAH となる．通常のくも膜下出血の年齢層より若干若い層に生じるもので，症状として解離する血管側の項部痛が特徴的である．開頭して解離部を 2 個のクリップでトラップするか，解離部に血管内からコイルを挿入して閉塞させる方法がとられる．最近では後者が好んで行われる．どちらにしても小脳を栄養する後下小脳動脈が解離部に巻き込まれている場合には治療が困難であり，その場合には，後頭動脈–後下小脳動脈吻合術などのバイパス手術を加えて根治術を行うことが多い．なぜこの部の血管に解離が多いのかについては不明であるが，椎骨動脈の走行がきわめて不自然で，絶え間ない頸部の運動により内弾性板の損傷が起こる可能性はある．

また，近年，軽度のくも膜下出血が中脳周辺に限局し，DSA を繰り返しても動脈瘤がみつからない症例があることがわかってきた．この疾患群は，perimesencephalic type of SAH と呼称され[12〜14]，内科的治療により予後良好である．出血源は不明であるが，非動脈瘤性で中脳周囲の血管からの出血と推測されており，本タイプにおける CT の詳細が検討されている[15]．

3. 脳動静脈奇形からの出血

脳動静脈奇形は，動脈と静脈が毛細血管を介さずにつながっている先天的な血管奇形である（図 5）．大きさと存在する場所によって治療の難易度が決まる（表 5）．手術は，奇形が 3 cm 以下程度のもので，手術アプローチが容易なところにあれば，基本的には剔出する．出血ではなく，てんかん発作で発見されることもあり，治療の適応がむずかしい場合もあるが，手術が容易な場所であれば，高齢でない限り治療の対象になると考えられる．脳深部にあるものでは，直径 3 cm 以下であればガンマナイフ治療の対象になる．ガンマナイフ治療 3 年後の治癒率は 60〜90% 前後とされる[16]．また，血管内手術と剔出術あるいはガンマナイフを組み合わせて治療することもある．

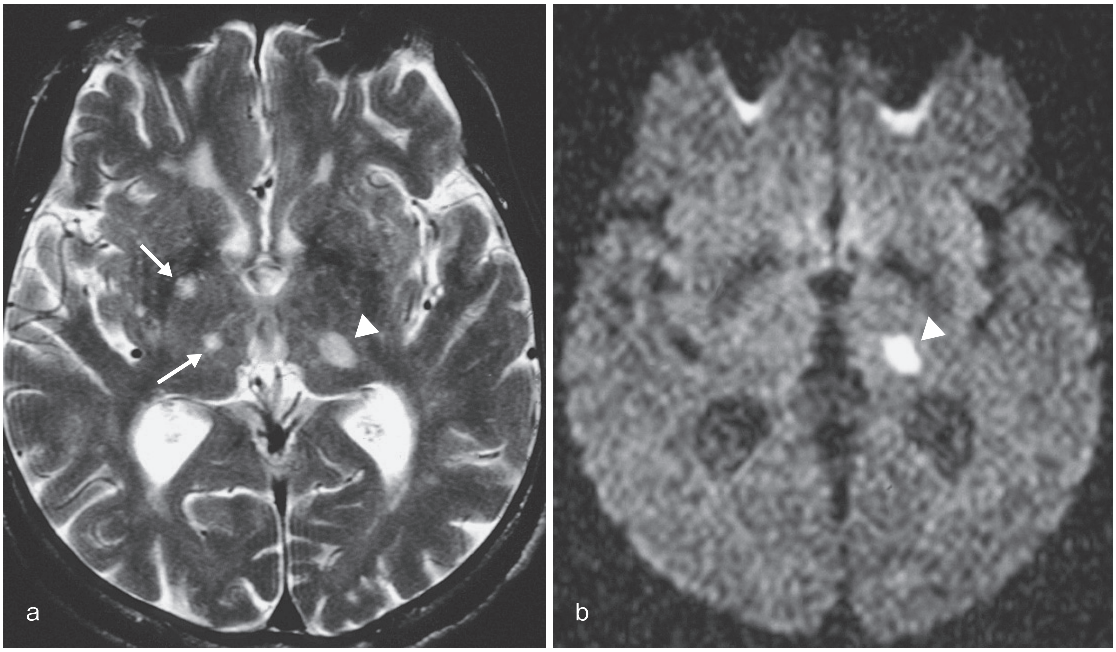

図6．脳梗塞（ラクナ梗塞）のMRI
a．T2強調画像では左（矢頭），右（矢印）視床に高信号域として小梗塞巣がみられる．
b．同じスライスの拡散強調画像では左側（矢頭）のみ高信号域となっており，新しい脳梗塞とわかる．
右側は旧い梗塞である．

剔出術では，まず静脈を道標として栄養動脈の処置を行い，奇形のnidusと呼ばれる核の部分を剝離していき，最終的に導出静脈を切除して完成する．血管内手術は，栄養動脈から一部nidusにかけて液体塞栓物質を注入して血液の遮断を図る．現状では，剔出が困難な症例に対してガンマナイフ単独の治療は行われているが，血管内手術単独の治療は術後出血などの問題があるため推奨されておらず，剔出術を前提としている．いずれよい塞栓物質が開発され，血管内手術のみで治療できるようになることが望まれる．

4．もやもや病

もやもや病は，両側内頸動脈終末部の狭窄もしくは閉塞と，脳底部小血管の側副血行路の発達を特徴とする，通常，小児期には脳虚血発作を，若年成人では脳内あるいは脳室内出血で発症する．神経症状の悪化をきたすような血腫は外科的に除去する．脳虚血で発見されたもやもや病例に血行再建術を行うことにより，その後の出血を予防できるかについては，いまだ長期フォローアップの検討が十分ではなく，さらに対照群がないこともあって不明であるが，その可能性はある．

5．その他の血管奇形などからの出血

海綿状血管腫からの出血は，突然の急性症状ではなく，徐々に症状を呈する進行性の経過をとることが多い．出血した場合，通常，血腫と血管腫を剔出するが，てんかん発作で発見される場合もあり，その場合には一般的に手術適応とならない．出血しなければ抗てんかん薬でコントロール可能であるが，一度出血するとその後も出血を繰り返し，血腫が徐々に大きくなって症状を悪化させるからである．ほかに高齢者でまれにみられるものに，脳血管のアミロイド変性による突然の出血がある．明らかな出血原因が不明な場合，あるいは繰り返し出血するような場合，その可能性を疑うが，診断は血腫除去時の血管標本の検索による．

Ⅲ．虚血性脳卒中の治療

1．脳血栓症

脳血栓は，アテローム変性などの脳動脈壁の動脈硬化性病変により血管の狭窄または閉塞が起こり，それにより末梢の虚血状態が脳梗塞を引き起こすものである．梗塞の程度は，狭窄の程度や側副血行路の有無などによって決まる．一過性脳虚血発作などの前駆症状があれば，MRIおよびMRAにより検索し，適応と考えられれば，頭蓋外–頭蓋内血管吻合術を行う．大きな梗塞となっている場合や，すでに血管が閉塞しているような場合，外科的治療の対象にならないことが多い．梗塞の有無はMRIの拡散強調画像により判断する．この方法によれば，発症1〜2時間でも診断することが可能である（図6）．発症3時間以内で，ガイドラインに合致した症例では，rt-PAなどの静注を行い，閉塞の解除を試みる[17]．脳血栓の場合，脳塞栓ほどの効果が得られないことが多い．脳浮腫が生

じるので，その対策も行う．早期リハビリテーションの開始は画像により判断する．

2. 脳塞栓症

脳塞栓は，心臓，大動脈，頸部頸動脈に生じた血栓が移動し，脳血管が閉塞して起こるものである．大血管からの塞栓は突然起こるため，内頸動脈末梢部や中大脳動脈の閉塞では，側副血行路による循環維持はあまり期待できず，大きな梗塞になる可能性が高い．梗塞が大きい場合，周囲に発生した脳浮腫が著明となり，膠質浸透圧薬などを用いた治療が有効であるが，ときに外減圧術を必要とすることがある．また，再開通による出血性梗塞も起こりやすく，重症化することが多い．しかし，再開通が 3 時間以内に起これば，梗塞巣が最小限にとどまり，症状も比較的軽い場合もある．したがって，塞栓症の場合，塞栓溶解による再開通を意図した早期の rt–PA 静注による治療が望まれる[17)]．さらに，塞栓源の部位を特定し，再発が起こらないように処置することが重要である．心房細動などの心疾患は，循環器内科的な処置を行う．

3. ラクナ梗塞

ラクナ梗塞は，脳内の穿通枝，あるいはより終末の動脈が閉塞して生じる大きさ 1.5 cm 以下の小梗塞である（図 6）．徐々に神経症状が悪化する進行性脳卒中という病態も存在するが，一般的に予後は良好で，神経症状の程度も軽いか無症状のことが多い．日本人に多いタイプの梗塞である．70 歳以上の高齢者では，MRI 上無症候性のものも含めるとかなりの頻度でみられる．外科的処置はほとんど必要とせず，薬物などの内科的治療となる．高血圧およびタバコは危険因子とされるので，降圧を図り，禁煙とする．

4. 頸部頸動脈狭窄症

頭蓋外血管狭窄の場合，かなりの狭窄でも順行性の血流が保たれており，また側副血行路により脳循環が維持されやすいため，血行力学的原因の脳梗塞は少ないとされる．しかし，閉塞した場合に側副血行路が十分機能するかどうかを事前に見極めることはむずかしい．頸部頸動脈狭窄症では，狭窄部に形成された潰瘍に発生した栓子により，脳動脈末梢の循環障害が起こり脳梗塞になることが多いと考えられている．塞栓源および閉塞のリスクを除くために，外科的処置を必要とする場合が多い．内科的治療は，アスピリン，クロピドグレルあるいはシロスタゾールなどの抗血小板薬の投与であるが，狭窄が高度になれば，上述した理由から外科的処置を行う．これまでは，内膜剝離術（carotid endarterectomy：CEA）を行って潰瘍ごと内膜を剝除していたが，近年，血管内手術の進歩とともに 頸動脈ステント留置術（carotid artery stenting：CAS）により狭窄部を広げるようになった．小栓子が飛び散ることにより，術後の MRI 拡散強調画像では無症候の小梗塞がみられることも少なくない．しかしながら，観血的手術では到達不能な部位の治療には欠かせない治療法となっている．いずれ技術的な進歩により，ステントを用いた血管形成術がより安全かつ容易に行われるようになれば，脳塞栓および脳血栓予防における第一選択の有用な手技となることが期待される．

5. もやもや病

出血性脳卒中の項で述べたように，小児期の患者に虚血性症状が生じるが，梗塞に陥る前に血行再建術が必要である．

手術は，1980 年頃から始まった encephalo-duro-arterio-synangiosis（EDAS）[18)] に代表される間接吻合術と直接吻合術がある．幼小児の直接吻合術は手技上困難なことが多く，間接吻合術が適している．しかし直接吻合を行っても，開頭により間接吻合が自然に生じる．直接吻合は，すぐに血流が得られることが長所であり，それが有効な場合もあると考えられるが，2 週間を過ぎれば直接，間接の効果は同じである．

これらの吻合術はきわめて有効な治療法であるが，あくまで対症的なものであり，原因療法の開拓のために本疾患の成因を究明することが今後の課題である．当科のデータでは家族発症例が 15% 程度あり，家族間の検索によりその頻度は高くなることが予想される[19)]．遺伝的要因あるいは環境的要因の調査・研究が今後の急務の課題である．

当面の治療効果に関しては，手術法の違いよりも，将来の出血を抑制できるか，あるいは動脈の加齢変化に対して，血行再建術がその後の経過に与えるメリットすなわち長期経過についての検討が今後重要となる．

Ⅳ．おわりに

脳卒中の治療は着実に進歩してきている．個々の症例では治療困難な場合もあるが，全体としての治療の進歩は疑いもない．特に，この 30 年の破裂脳動脈瘤の治療技術の進歩は目覚ましい．また，未破裂脳動脈瘤治療の効果の有無も近いうちに明らかになると思われる．患者にとっても家族にとっても，また社会的にも，脳卒中で問題となるのはやはり後遺障害なので，内科的あるいは外科的な治療法により，脳卒中の発症を未然に防ぐことが将来的に重要となっていくであろう．

文　献

1) 大野喜久郎，前原健寿：日本の一国立大学法人における脳神経外科救急医療の現状．Neurosurg Emerg **16**：97‒102，2011．
2) Matsumoto M，Sato M，Nakano M et al：Three-dimensional computerized tomography angiography in the detection and characterization of intracranial aneurysms．J Neurosurg **94**：718‒727，2001．
3) 佐藤正憲，遠藤雄司，松本正人ほか：Three-dimensional CT angiography による急性期破裂脳動脈瘤手術．脳外誌 **10**：18‒26，2001．
4) Teasdale GM，Drake CG，Hunt W et al：A universal subarachnoid hemorrhage scale；report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies．J Neurol Neurosurg Psychiatry **51**：1457‒1463，1988．
5) Teasedale G，Jennett B：Assessment of coma and impaired consciousness．Lancet **304**：81‒84，1974．
6) Ohno K，Suzuki R，Masaoka H et al：A review of 102 consecutive patients with intracranial aneurysms in a community hospital in Japan．Acta Neurochir（Wien）**94**：23‒27，1988．
7) Mocco J，Snyder KV，Albuquerque FC et al：Treatment of intracranial aneurysms with the Enterprise stent；a multicenter registry．J Neurosurg **110**：35‒39，2009．
8) Fargen KM，Hoh BL，Welch B et al：Long-term results of Enterprise stent-assisted coiling of cerebral aneurysms．Neurosurgery 2012 Apr 2［Epub ahead of print］．
9) The Ucas Japan Investigators，Morita A，Kirino T，Hashi K et al：The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort．N Engl J Med **366**：2474‒2482，2012．
10) 上山博康，野村三紀夫，阿部　弘ほか：頭蓋内解離性動脈瘤の診断．脳卒中の外科 **18**：50‒56，1990．
11) Mizutani T：Natural course of intracranial arterial dissections．J Neurosurg **114**：1037‒1044，2011．
12) Canhao P，Ferro JM，Pinto AN et al：Perimesencephalic and nonperimesencephalic subarachnoid haemorrhages with negative angiograms．Acta Neurochir（Wien）**132**：14‒19，1995．
13) 唐沢秀治，内藤博道，杉山　健ほか：非動脈瘤性中脳周辺くも膜下出血―CT，MRI，脳血管造影による出血源の検索．脳外誌 **3**：488‒493，1994
14) Rinkel GJ，Wijdicks EF，Vermeulen M et al：Nonaneurysmal perimesencephalic subarachnoid hemorrhage；CT and MRI patterns that differ from aneurysmal rupture．Am J Neuroradiol **12**：829‒834，1991．
15) 仲川和彦，青柳　傑，前原健寿ほか：初回脳血管造影検査で出血源不明の，非外傷性くも膜下出血症例の検討―とくに中脳周囲槽くも膜下出血症例のCT上の血腫の局在について．No Shinkei Geka **37**：771‒778，2009．
16) Liscák R，Vladyka V，Simonová G et al：Arteriovenous malformations after Leksell gamma knife radiosurgery；rate of obliteration and complications．Neurosurgery **60**：1005‒1014，2007．
17) 日本脳卒中学会・脳卒中合同ガイドライン委員会：脳卒中治療ガイドライン 2009．
18) Matsushima Y，Fukai N，Tanaka K et al：A new surgical treatment of moyamoya disease in children；a preliminary report．Surg Neurol **15**：313‒320，1981．
19) Kuriyama S，Kusaka Y，Fujimura M et al：Prevalence and clinicoepidemiological features of moyamoya disease in Japan；findings from a nationwide epidemiological survey．Stroke **39**：42‒47，2007．

Current treatment of stroke and its perspectives

Kikuo Ohno

Professor Emeritus
Tokyo Medical and Dental University

Summary
An apoplectic stroke is the fourth most common cause of death in Japan. However, the incidence of stroke is higher in individual human organs. The brain has regions that are responsible for certain important functions, such as motion and speech. When cerebrovascular accidents lead to loss of important brain functions, nursing care becomes necessary due to the neurological handicaps encountered in daily life. Hemorrhagic stroke occurs due to hypertensive intracerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, bleeding from vascular malformation, etc., while ischemic stroke occurs due to cerebral thrombosis, cerebral embolism, moyamoya disease, etc. Mortality rate can be decreased by improvement of dietary habits, therapeutic effects of administered drugs and improvement of Japanese life-style, and initial neurosurgical treatment of the stroke. Over a period of 30 years, there has been remarkable progress in the treatment of ruptured aneurysms, and before long, it will be ascertained whether preventable treatment of unruptured cerebral aneurysms will be effective or not. Hence, steady and continuous improvements are being made in the treatment of stroke. Neurological sequelae are so problematic that the prevention of stroke by medical or surgical intervention will be necessary for its resolution. In this paper, the current treatment of stroke and its perspectives are presented.

Key words：apoplexy, stroke, hypertensive intracerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, cerebral thrombosis, cerebral embolism, neck clipping, coil embolization, interventional radiology, carotid endarterectomy, carotid artery stenting, moyamoya disease

胃癌の構造と大腸癌の構造

中村　恭一　東京医科歯科大学名誉教授
筑波大学名誉教授

要旨：1970年代までの胃癌組織発生については，胃癌は胃潰瘍・ポリープ・慢性胃炎を母地として発生し，なかでも胃癌の60～70％は胃潰瘍の癌化による潰瘍癌とみなされていた（胃潰瘍癌説）．一方，1990年代までの大腸癌の組織発生は，大腸癌の大部分（80～95％）は腺腫の癌化によるという腺腫–癌連続学説が世界で受け入れられていた．必然的に，胃潰瘍および大腸腺腫は癌化するという理由で，胃潰瘍および大腸腺腫の切除が盛んに行われていた．それら胃と大腸癌の組織発生が導かれた前提となっている胃潰瘍癌組織診断基準および大腸癌組織診断基準を眺めてみると，それら基準には良性病変（潰瘍，腺腫）が癌に先行して発生していたという時間的前後関係を示す所見が認められない．さらに，大腸癌の組織診断基準からは臨床病理学的に多くの矛盾，現世ではあり得ぬ奇妙な現象が浮上する．その基準とそれから導かれた腺腫–癌連続学説は論理的に明らかに誤りである．以上のようなことから，本研究は胃癌および大腸癌の組織発生を導くに際して，前提を明確にして客観的に把握しうる所見から結論を導き，さらにその証明の過程で派生する臨床病理学的な命題を証明して結論を得るという論理を踏襲することによって，胃癌組織発生“未分化型癌細胞は胃固有腺管の腺頚部の分裂細胞帯で，一方，分化型癌細胞は腸上皮化生腺管下部1/2の分裂細胞帯で発生する”，そして大腸癌組織発生“大腸癌の大部分（70～80％）は，大腸粘膜腺管下部1/2の分裂細胞帯から直接発生する *de novo* 癌である”が得られた．この胃癌および大腸癌の組織発生を視座として，胃癌および大腸癌の臨床病理学的振る舞いを眺めると，未分化型癌と分化型癌，そして *de novo* 癌と腺腫由来の癌の間には，肉眼形態，浸潤様式，転移様式などに差異を認めることができる．

Key words：未分化型癌，分化型癌，極微小癌，微小癌，Linitis plastica 型癌，F 境界線の経時的移動，腸上皮化生，分裂細胞帯，胃癌の発育関数，大腸腺腫–癌連続学説，*de novo* 癌，腺腫・癌振り分けの二変量判別関数

A. 序章：胃と大腸の癌組織発生に関する時代背景とその問題点

1959年，東京医科歯科大学医学部卒業後，1年間のインターンを経て同大学大学院第一病理学講座（太田邦夫教授）に入門し，外科病理組織診断学の研鑽と“胃癌と大腸癌の組織発生とその臨床への応用”をテーマとして研究を行い，胃癌と大腸癌についての臨床病理学的胃癌の構造と大腸癌の構造を確立することができた．以下は研究の動機と成果について，時代背景をもまじえて簡潔に記述してみる．

歴史的に，1970年頃までの胃癌の組織発生については“胃癌は胃の潰瘍，ポリープそして慢性胃炎を母地として発生する”，そして，1990年頃までの大腸癌の組織発生については，Morson（1974）による腺腫–癌連続学説（adenoma-carcinoma sequence）“大腸癌のほとんどすべては腺腫から発生する”が，世界で一般的に受け入れられていた．

日本においては胃潰瘍の頻度が高いこともあって，胃潰瘍は癌の発生母地として最重要視され，胃癌の多

連絡先：中村　恭一　gastoronakamura@jcom.home.ne.jp

くは胃潰瘍の癌化によるとされていた．その学説は，胃の潰瘍と癌の頻度は高く，それらの好発部位は同じであり，そして胃癌の大部分は空間的に潰瘍病変と重なっているという，潰瘍と癌の位置的な相関関係からである．そして，その相関を因果関係とみなして，Hauser（1926）の潰瘍癌の組織診断基準に準拠し，浅い潰瘍にまで拡大した胃潰瘍癌の組織診断基準が提唱され，それが一般的に用いられていた．

大腸癌組織発生についても同様に，大腸に発生する腺腫の頻度は高く，腺腫と癌の好発部位が同じで，腺腫と癌とが共存している病変が多いという相関関係，ならびに，論理的に矛盾をはらんでいる Morson による大腸癌組織診断基準（dysplasia 分類）から導かれている学説である．

このように胃癌と大腸癌の組織発生に関する学説に共通してみられることは，良性病変と癌の発生部位に関する相関関係を因果関係とみなしていることにある．胃癌では胃潰瘍癌組織診断基準が作成され，大腸癌では腫瘍発生の基本概念から逸脱した非論理的な大腸癌組織診断基準に基づいて導かれた腺腫－癌連続学説である．相関関係は必ずしも因果関係を意味するものではないにもかかわらずである．

それら胃癌と大腸癌の組織発生の学説を認めるためには，胃潰瘍の辺縁再生粘膜に癌が発生したこと，そして大腸腺腫の一部に癌が発生したことの因果関係の証明，そして，胃潰瘍癌と大腸腺腫由来癌であることが明瞭な組織診断基準であることが必要である．しかしながら，それらの因果関係の証明はなされぬままに，日本においてはいまだ残存している“鹿鳴館思想”の影響であろうか，それら胃潰瘍癌学説と大腸腺腫－癌連続学説を支持する数多くの論文が報告され，胃潰瘍の癌化による胃癌の頻度は 60〜70％（潰瘍癌），そして大腸癌の 80〜95％は腺腫の癌化による癌という高い値が示され，それらの学説は一般的に認められることとなった．必然的に，胃潰瘍については“潰瘍は癌化する”，そして大腸癌については“腺腫は癌化する”という学説に基づいて，最近まで胃切除そして大腸ポリープ切除が盛んに行われていた．社会的には“無胃会”なるものが結成されたり，“内視鏡による大腸ポリープ狩り競争”という風刺言葉も生まれた．

ひるがえって，これらの胃癌や大腸癌の学説がよって立つ前提あるいは公理としていることは何であるかをみると，それは不明であり，癌が発生するからには，正常状態ではない何らかの状態変化が存在しているはずである，という曖昧模糊としたことを前提として，胃潰瘍－癌および大腸腺腫－癌の相関関係を因果関係とみなしている．Hauser（1925）の潰瘍癌組織診断基準は癌の二次的潰瘍化によっても満たされる基準であること，そして大腸癌の組織発生を導くための前提となっている癌組織診断基準は明らかな論理的矛盾をはらんでいることに誰しもが気がつくであろう．このようなことから，胃癌および大腸癌の組織発生については，癌細胞発生という根源的なことを礎として，前提を明確にしながら論理を展開して築かなければならない．

人体における各臓器・組織の悪性腫瘍（癌腫と肉腫）の組織発生をみると，大部分の悪性腫瘍は前癌病変を母地として発生しているのではなく，いわゆる正常範囲内の臓器・組織から直接発生している悪性腫瘍 *tumor maligno de novo* である．それにもかかわらず，胃と大腸から発生する癌の多くはそれぞれ潰瘍と腺腫を母地として発生しているということからは，胃と大腸は人体を構成している全臓器・組織の中で腫瘍発生に関して特異的な存在であることになる．自然は整合性を好む，否，われわれは自然の物事に整合性を与えて理解しようと努めているのである．そうであるからには，ヒト全身の臓器・組織から発生する腫瘍の組織発生に整合性を与えるためには，胃と大腸の癌発生に関する大命題『大部分の胃癌と大腸癌もまた，良性病変（潰瘍，腺腫）とは無関係に，いわゆる正常粘膜から直接発生している』が派生するのである．

この大命題を病理組織学的に証明するためには，腫瘍発生の基本概念『腫瘍とは，細胞分裂時に発生した突然変異細胞が生体から排除されずに細胞分裂を繰り返し増殖した細胞塊』，そして腫瘍病理組織学の大前提である『腫瘍はそれが発生した臓器・組織の形態・機能を多少とも模倣している』の二つのことを公理として採用し，それを礎として胃癌および大腸癌の細胞・組織発生を解明する必要がある．命題の証明とは，それがよって立つ前提を明確にして結論を導くことであるからである．

このようにして，胃癌の細胞・組織発生『未分化型癌細胞は胃固有腺管の分裂細胞帯である腺頚部，そして分化型癌細胞は腸上皮化生腺管の分裂細胞帯である腺管下部 1/2 で発生する．癌細胞発生後は，未分化型癌は胃固有腺管，分化型癌は腸上皮化生腺管を構成している細胞への分化の過程を多少とも模倣しいてる』，そして大腸癌の組織発生『大腸癌の 70〜80％はいわゆる正常粘膜から発生し，残り 20〜30％は腺腫の癌化による』が導かれた．

以上のようにして導かれた癌細胞・組織発生の学説が実際診療の場において意義のない主張であると，それは机上の空論となってしまい，ただ“癌”ですむことになる．癌細胞・組織発生説を導いた後には，それ

前 目次へ 次

を視座とした臨床病理学的な検討が必要となる．このようにして導かれた胃癌と大腸癌の細胞・組織発生説を視座として，癌の臨床病理学的な事象（癌の肉眼形態，浸潤様式，転移様式，予後，など）をみると，そこに差異を見出すことができる．さらには，癌組織発生説を導く過程において副次的に派生する臨床病理学的な命題を証明することによって，癌細胞・組織発生を根幹とした胃癌および大腸癌の臨床病理学的構造を築くことができた．

以下に，癌細胞発生の基本概念と腫瘍病理組織学の大前提を公理として採用し，それを前提として命題を証明して結論を導き，その結論から派生する命題の証明によって結論を導く，その繰り返しによって癌細胞発生の基本概念を礎としたその上に築かれた胃癌の構造と大腸癌の構造，その骨格を簡潔に示してみよう．

B. 胃癌の構造

Ⅰ．はじめに

1970年代までの胃癌組織発生については，胃癌は胃の潰瘍，ポリープそして慢性胃炎を母地として発生するという学説が一般的に受容されていて，それぞれ潰瘍癌，ポリープ癌，胃炎癌と呼ばれていた．なかでも，胃の潰瘍と癌の頻度が高い日本では，村上忠重（1952）および太田邦夫（1961）は，浅い潰瘍（Ul–2, Ul–3）も発癌条件という点においては深い潰瘍（Ul–4）と同じであるとの観点から，Ul–4度の潰瘍のみに適用されている潰瘍癌の組織診断基準（Hauser, 1926）を浅い潰瘍（Ul–2, Ul–3）にも拡大解釈した潰瘍癌組織診断基準を提唱し，それが一般的に受け入れられ用いられていた．そのために，日本における潰瘍癌の頻度は西欧諸国のそれに比べて高く，胃癌の60〜70％は潰瘍癌であるとみなされていた．

潰瘍癌とポリープ癌の頻度が高いのであれば，組織学的に胃潰瘍とポリープを検索することによって，それぞれの初期像である潰瘍辺縁の一部における微小癌およびポリープの中における微小癌が多数発見されるはずであるとの考えから，胃の潰瘍癌・ポリープ癌の初期像をつかまえるべく，切除胃の潰瘍・ポリープを組織学的に検索したが，そのような微小癌はほとんど出現しなかった（Nakamura K et al, 1966, 1967）．また，胃の微小癌の報告はまれであった．

一方，潰瘍癌とは，潰瘍が先に存在していて，そこに癌が発生するという潰瘍と癌の因果関係である．したがって，潰瘍癌の組織学的診断基準には，当然のことながら，潰瘍発生と癌発生の時間的前後関係を示唆する組織所見が含まれていなければならない．しかし，その基準にはそれら2病変の経過時間の長さを物語る組織所見が見当らない．

そこで，早期癌の粘膜内進展部分の大きさは，癌発生からの粗な経過時間を示しているとみなされるから，癌面積の大きさを癌発生からの経過時間の指標として，潰瘍癌の組織診断基準を満足する癌の頻度を早期癌の大きさ別に眺めてみると，癌面積が大きくなるに従って，基準を満足する癌の率が一方的に増加し，早期癌の大きさが径4cm以上では基準を満足する癌が約80％を示した（Nakamura K et al, 1967）．この所見からは，癌が大きくなると基準を満足する癌の中には，癌の発育の過程で二次的に潰瘍化した癌が含まれていることになる．したがって，その基準はただ単に癌と潰瘍病変の重なりを示している組織所見であり，“潰瘍の癌化”と“癌の潰瘍化”の両方の場合を含んでいることになる．組織学的に確実に潰瘍癌とすることのできる所見は，潰瘍瘢痕上の粘膜に限局している微小癌であることになる．なぜならば，潰瘍の一辺縁に存在している小さな癌（Hauserの潰瘍癌の基準）であっても，それは癌の大部分が癌の二次的潰瘍化によって脱落した状態であることを否定できないからである．

Ⅱ．微小胃癌から導かれる胃癌組織発生

潰瘍の一辺縁およびポリープの中における微小癌の存在はまれである，そして潰瘍癌の組織診断基準は潰瘍癌を意味しないという二つのことからは，胃癌の組織発生の検討には癌発生からの経過時間が短いとみなされる微小癌を対象として，その癌の組織型とそれが存在している粘膜の性状についての検討が必要となる．なぜならば，微小癌とそれが存在する近傍粘膜は，癌が発生した時点の状態をより良く保存しているとみなされるからである．

微小癌を見出すためには，切除胃を病理組織学的に検索する以外に方法はない．そこで，早期癌あるいは良性病変（潰瘍，ポリープなど）で切除された胃の大部分を，小弯に平行に5〜8mm幅で切り出してその

表1．大きさ径5mm以下の微小癌，その局在部位（癌研，1979）

局在部位	例　数（%）	
腸型腺腫	2	（1）
潰瘍（潰瘍瘢痕を含む）	3	（3）
いわゆる正常胃粘膜	140	（97）
計	145	（100）

表2．微小癌の組織型とその近傍粘膜の性状（癌研病理と筑波大病理，1985）

近傍粘膜の腸上皮化生の程度	癌組織型		計
	腺管形成の癌	腺管形成のない癌	
中等度～著明	130 （105）	4 （29）	134
なし～軽度	23 （48）	38 （13）	61
計	153	42	195

（　）：理論的期待値，χ^2（1, 0.01）=6.635,
χ^2=83.78，$\chi^2 > \chi^2$（1, 0.01），p<0.01

状態を写真に撮り（切除胃の全割組織標本作製法），組織学的に微小癌の発見とその肉眼所見の検討を行った．なにゆえにこのような方法を踏襲したかというと，胃の早期癌・進行癌が多数存在しているからには微小癌も必ず存在しているはずであり，微小癌の存在がまれであることは，その肉眼所見をわれわれは知らなかった，つまり，当時は“微小癌，あれどもみえず”の状態であり，微小癌を見出すためにはこの方法しかないからである．なお，最大径5mm以下の癌を微小癌，そして微小癌の中心から半径約5mmの粘膜領域を近傍粘膜と定義した．

微小癌の大部分（95%）は，潰瘍・ポリープとは無関係に，いわゆる正常粘膜に存在していた（表1）．さらに，腺管形成のない癌（印環細胞癌，粘液細胞性腺癌，索状腺癌）は胃固有粘膜に存在し，それら癌細胞には胃固有粘膜を構成する腺窩上皮細胞が産生する粘液に類似する粘液産生が認められる．一方，腺管形成の癌（管状腺癌）は腸上皮化生粘膜に存在し（表2），癌細胞は腸上皮化生上皮の自由面にみられる刷子縁を有している．腫瘍病理組織学の大前提“腫瘍はそれが発生した臓器・組織の構造・機能を多少とも模倣している”を視座として胃癌の組織発生をみると，それら微小癌の存在部位そして癌細胞と正常細胞との類似性の二つの所見からは，胃癌の組織発生『胃癌の大部分は潰瘍・ポリープとは無関係に，腺管形成のない癌（未分化型癌）は胃固有粘膜，一方，腺管形成の癌（分化型癌）は腸上皮化生粘膜から発生する』が導かれる（Nakamura K et al, 1968）．この微小胃癌組織発生の観点から，胃癌組織型を形態的に腺管形成のない癌を未分化型癌 undifferentiated carcinma，腺管形成の癌を分化型癌 differentiated carcinoma と命名した．腺管形成の癌は正常腺管に類似しており，腺管形成のない癌よりも組織形態の点で分化していることからの命名である．癌発生母地の観点からは，未分化型癌を胃型 gastric type の胃癌，分化型癌を腸型 intestinal type の胃癌と表現することもできる．

この胃癌組織発生の学説は，癌の大きさの点で特異的な微小癌を対象として導かれているから，次の二つの命題を検討することが必要となる．一つは，微小癌から導かれた胃癌組織発生が，一般的な大きさの癌においても成り立つかどうかの検証である．他の一つは，癌細胞発生の基本概念を前提とすると，胃癌組織発生からは命題『癌細胞発生初期には，未分化型癌細胞は胃固有腺管の分裂細胞帯である腺管頚部近傍（胃固有粘膜表層1/2）に，一方，分化型癌細胞は腸上皮化生腺管の分裂細胞帯である腺管下部近傍（腸上皮化生粘膜深層1/2）に限局している』が派生し，その証明が必要となる（IV. 極微小癌の細胞発生を参照）．

Ⅲ．微小癌から導かれた癌組織発生の検証：一般的大きさの癌で

胃癌は時間の経過とともに大きくなり，一方，胃粘膜は定常的ではなく，腸上皮化生が発生する．胃粘膜の腸上皮化生については，経験則として，腸上皮化生は，一般的に，幽門前庭部の小弯側粘膜に発生し，その程度は胃体部よりも幽門前庭部において，そして，若年者よりも高齢者において著明であるということが知られていた．しかし，腸上皮化生の経時的変化および進展の規則性についてはほとんど論じられていなかった．したがって，一般的な大きさの癌の組織型とそれが存在する担癌胃の粘膜状態との関係についての検討に先立って，胃粘膜の腸上皮化生の発生と，その程度に関する経時的（加齢的）変化がどのようであるかを知っておく必要がある．

1．経時的にみた胃固有粘膜の腸上皮化生粘膜への変化とその進展様式

腸上皮化生は，幽門前庭部小弯側の幽門腺粘膜および噴門腺粘膜に巣状に散在性に発生し，一般的に，幽門腺粘膜では次第に幽門前庭部前後壁と幽門腺－胃底腺の腺境界から胃底腺粘膜へと波及していく．腸上皮

表 3. F 境界線の型の本質的な違い

F 境界線	通常型	萎縮型
数（本）	2	1
位　置	胃壁を取り巻く単純閉曲線	胃壁面上に画かれた単純閉曲線
F 境界線内部領域	胃壁を取り巻く帯状の面	胃壁面に貼りつけられた斑状の面

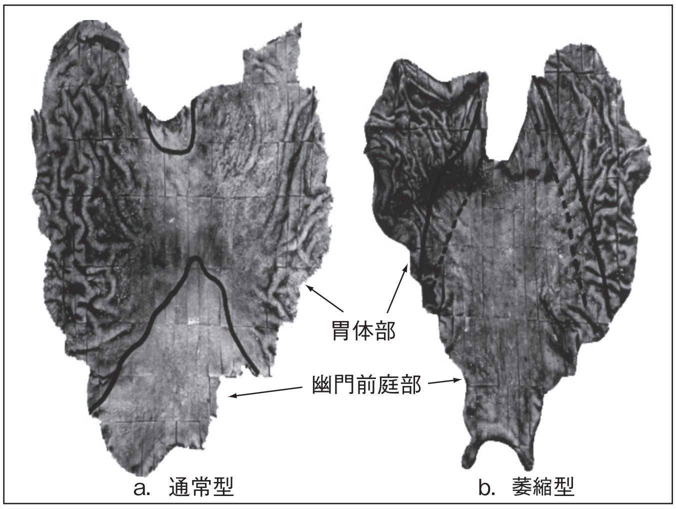

図 1. F 境界線の型（全摘胃の大弯で開いた図）

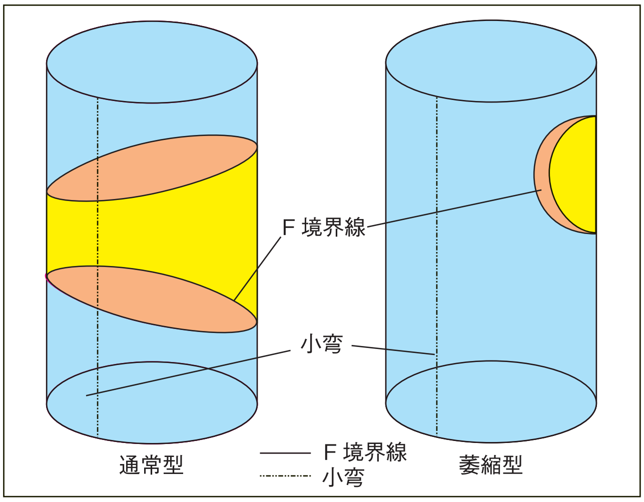

図 2. 胃を円筒とみなした場合の F 境界線の型

化生粘膜面の拡大は，1ヵ所から連続的に拡がっていくのではなく，腸上皮化生腺管が散在性に胃幽門腺粘膜と噴門腺に発生し，やがて，それらが癒合して胃固有粘膜は腸上皮化生腺管によっておきかえられる．

腸上皮化生のない胃底腺粘膜面の辺縁を限界づける線をF境界線と定義して，F境界線を全割組織標本作製がなされた切除胃の写真上に描いてみると，F境界線は本質的に異なる二つの型（通常型 ordinary type と萎縮型 atrophic type）に分類できる（表3，図1，2）．そして，F境界線は経時的に通常型が萎縮型へと変化し，その変化は不可逆的である．すなわち，胃粘膜は，一般的に，加齢とともに腸上皮化生の程度は著明となり，F境界線は通常型から萎縮型へと変化する（図3）．

なお，胃固有腺管の腸上皮化生腺管への変化には，胃固有腺細胞（幽門腺粘液細胞，壁細胞，主細胞）の萎縮・消失が先行している．その変化は，これら二つの腺管の分裂細胞帯の形に着目することによって理解することができる．すなわち，胃粘膜表面上皮と胃固有腺管および腸上皮化生腺管は連続しているから，トポロジー的に，それら上皮面を引き延ばしても破れることのないゴム膜からできているとみなして引き延ばすと，上皮面は1平面となる（図4）．その上皮平面において，胃固有腺管の分裂細胞帯の面は1個の穴あき円板状の面となり，穴の部分には幽門腺管では幽門腺粘液細胞，胃底腺管では主細胞・壁細胞が存在している（図5）．一方，腸上皮化生腺管の分裂細胞帯は，上皮平面における円板状の面である．胃固有腺管→腸上皮化生腺管の変化は，分裂細胞帯の変化（1個の穴アキ円板）→（円板）である．この分裂細胞帯の変化が連続的に生起するためには，穴アキ円板の内面が連続的に収縮して消失する必要がある（図4，5）．すなわち，1つの腺窩に連結している胃固有腺管が腸上皮化生腺管に変化する過程においては，胃固有腺細胞の萎縮・消失が先行している．

2．検証1：早期癌（径 0.6〜4.0 cm）の癌組織型と担癌胃粘膜の腸上皮化生の程度

径 0.6〜4.0 cm の早期癌の組織型と担癌胃粘膜の腸上皮化生の程度との関係をみると，表4に示すように，分化型癌は腸上皮化生の程度が中等度〜著明な胃粘膜に存在している．一方，未分化型癌では，腸上皮化生の程度が中等度〜著明な胃粘膜に存在している症例と無〜軽度である症例はほぼ同数である．この傾向は，一見して，微小癌から導かれた胃癌組織発生とは矛盾するような結果である．胃癌組織発生からは，未分化型癌は腸上皮化生の程度が無〜軽度の胃に多いことが期待されるからである．しかし，この結果は至極当然の帰結である．なぜならば，時間の経過とともに癌は大きくなり，一方では，胃粘膜の腸上皮化生の程度も変化しているからである（図3）．仮に，期待どおりの傾向であったとすると，F境界線の経時的変化と矛盾

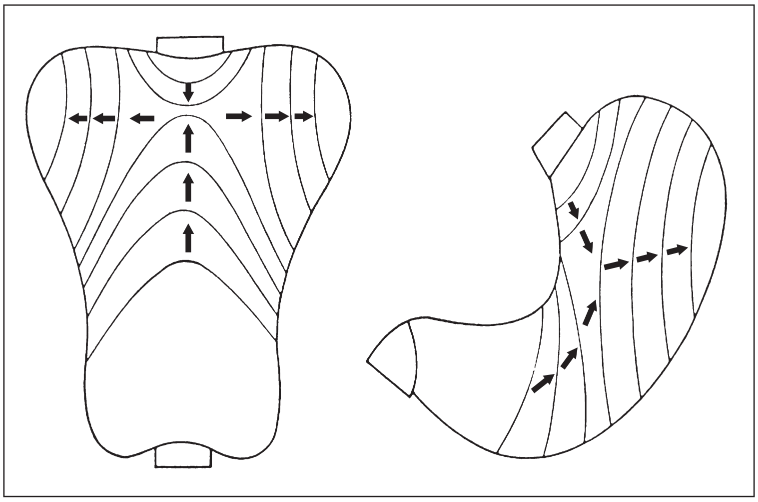

図 3. F 境界線の経時的変化

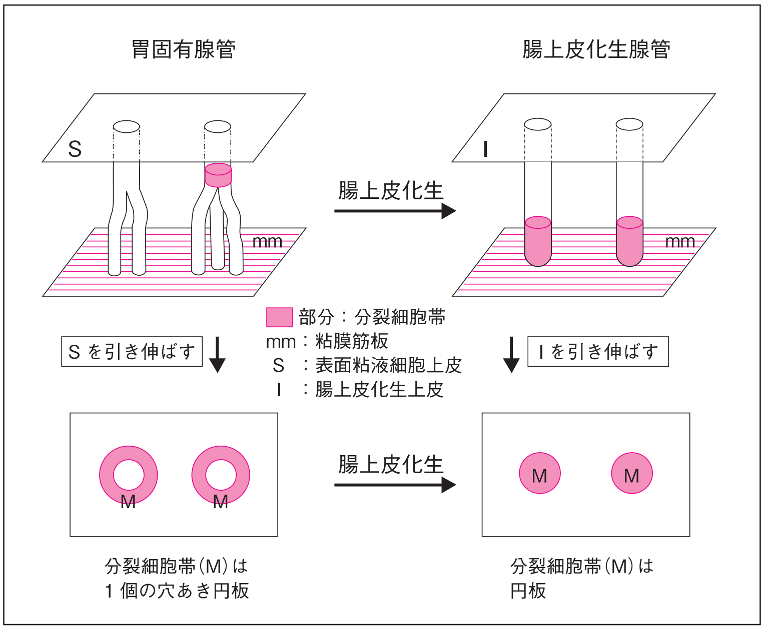

図 4. 胃固有腺管から腸上皮化生腺管への変化：胃固有腺管と腸上皮化生腺管の分裂細胞帯の位置と形

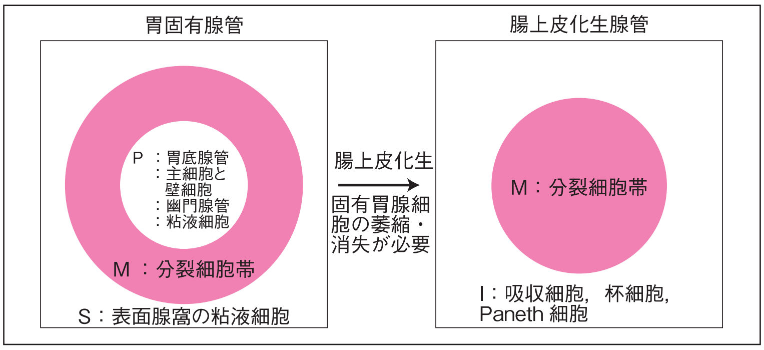

図5. 胃固有腺管から腸上皮化生腺管への変化：胃固有腺管と腸上皮化生腺管の分裂細胞帯の形

することになり，Ｆ境界線の経時的変化あるいは胃癌組織発生のいずれかが誤りであることになる．この早期癌における腸上皮化生の程度と癌組織型との χ^2 検定では，腸上皮化生の程度と癌組織型とは無関係であるとの仮説を棄却して誤る率は $p < 0.01$ と有意である．

３．検証２：胃癌組織像の多様性の問題

胃癌の組織像は多種多様であり，日本の「胃癌取扱い規約」および「WHO 胃癌組織型分類」では，胃癌細胞あるいはそれが織りなす組織模様をもって数種類の組織型に分類している．そして，多くの胃癌症例においては，量の多寡を問わなければ複数の癌組織型が混在しているので，それら胃癌組織型分類の適用にあたっては，面積的に優勢な組織像をもって，その癌の組織型とすると規定している．

ここで，胃癌発生の場である粘膜内に存在している粘膜内癌と粘膜下組織以深への浸潤癌とに分けて癌の組織型を分類をしてみると，表５に示すように，浸潤癌には粘膜内癌でほとんどみることのできない癌組織型が存在している．それらは癌が粘膜以外の胃壁への浸潤によって出現した，いわば癌の二次的修飾型であることになる．これに対して，癌発生の場である粘膜内進展部分の癌組織型は，胃癌の基本型ということになる．この二次的修飾型の進行癌において，その粘膜内進展部の癌組織型をみると，未分化型癌と分化型癌とに分類することができる．また，粘膜内が未分化型癌で粘膜下組織以深へ浸潤している症例について，それらの浸潤部の癌組織型をみると，その約 90％が硬性腺癌 scirrhous adenocarcinoma を呈している（表６）．すなわち，粘膜内で印環細胞癌・粘液細胞性腺癌・索状腺癌型を呈している未分化型癌が粘膜下組織以深へ浸潤すると，大部分は硬性腺癌型を呈するようになる．未分化型癌と硬性腺癌とは同じ癌なのである．

以上のように，面積的に優勢な組織像をもって分類するという胃癌組織型分類は，臨床病理学的に何ら意味のない，ただ単なる組織模様の分類にしかすぎない．胃癌の術後予後因子に関する多変量解析において，癌の組織模様による癌組織型分類は予後にほとんど関与していないことが示されている．胃癌の組織型分類については，胃癌細胞・組織発生に基づいて粘膜内に存在している癌の組織型つまり基本型をもって，未分化型癌（印環細胞癌，粘液細胞性腺癌，索状腺癌）と分化型癌（管状腺癌）とに分類し，浸潤癌で現れてくる癌組織型は二次的修飾型とすることが必要である．そうすることによって，多種多様な胃癌組織型を癌細胞・組織発生という統一的観点から類別することができる．さらには，そのように分類して胃癌の臨床的病理学的なもろもろの事象（肉眼型，浸潤様式，転移様式，術後の予後，など）をみると，未分化型癌と分化型癌との間には生物学的振る舞いの差違を認めることができる（未分化型癌と分化型癌の臨床病理学的な差異）．

４．検証３：年齢層別にみた進行癌の癌組織型比と潰瘍胃における腸上皮化生の程度の比

進行癌は，一般的に，早期癌に比べて癌発生からの経過時間が長い．一方，進行癌の担癌胃粘膜はＦ境界線の経時的変化および炎症などによる二次的影響をこうむっているので，その胃粘膜は癌が発生した時点での状態とは異なり大きく変化している．したがって，進行胃癌の組織型とその担癌胃粘膜の腸上皮化生の程度との関係を検討しても意味はない．

そこで，年齢層別に進行癌 835 例の粘膜内進展部の癌組織型の比（未分化型癌 / 分化型癌）と潰瘍胃 381 例における腸上皮化生の程度の比（無～軽度 / 中等度～著明）についてみると，図６に示すように，それらの間隔は 40～60 歳代の間では大体において平行状態となっていて，その間隔は約 10 年前後の開きを示している．すなわち，60 歳代における進行癌の癌組織型比は 50 歳代の胃粘膜の腸上皮化生の程度の比において決定されているとみなすことができる．仮に，腸上皮化生と癌組織型との間に何ら関係がないとすると，平行状態を示さないであろうからである．

なお，この進行癌の組織型比は一般的に発見されている大きさの胃癌を対象としており，この所見からは胃癌の発育時間に関する命題『胃癌が一般的に発見される大きさに発育するのに要する平均時間は 10 年前後である』が派生する（後述，胃癌の発育関数）．

５．検証４：命題『Ｆ境界線内部領域に存在している癌の組織型は，癌の大きさとは無関係に，未分化型癌である』

癌組織発生の観点からは，命題『原発巣（癌の粘膜内進展部）がＦ境界線の内部領域に局在している癌の組織型は，癌の大きさと深達度とは無関係に，未分化型癌である』が派生する．なぜならば，Ｆ線内部領域に存在している癌は，それが発生した時点もまた胃底腺粘膜であったからである（Ｆ境界線の経時的移動）．実際に，そのような癌の 99％は未分化型癌である（中村，1970）．この胃底腺粘膜から発生している癌のほとんどすべては未分化型癌であることは，その後の追試でも同様の成績であった（表７）．多くの生物学的事象が確率事象であるのに対して，この所見は確実事象ともいえる．なお，残り 3％が腺管を形成している

表 4. 径 0.6 ～ 4.0cm の粘膜内癌
癌組織型と担癌胃粘膜の腸上皮化生の程度

腸上皮化生の程度	癌組織型		計
	未分化型癌	分化型癌	
なし～軽度	69 (37.8)	8 (39.2)	77
中等度～著明	75 (106.2)	141 (109.8)	216
計	144	149	293

(　)：理論的期待値. $\chi^2=68.62$, χ^2 (1, 0.01) $=6.635$
$\chi^2>\chi^2$ (1, 0.01), $p<0.01$

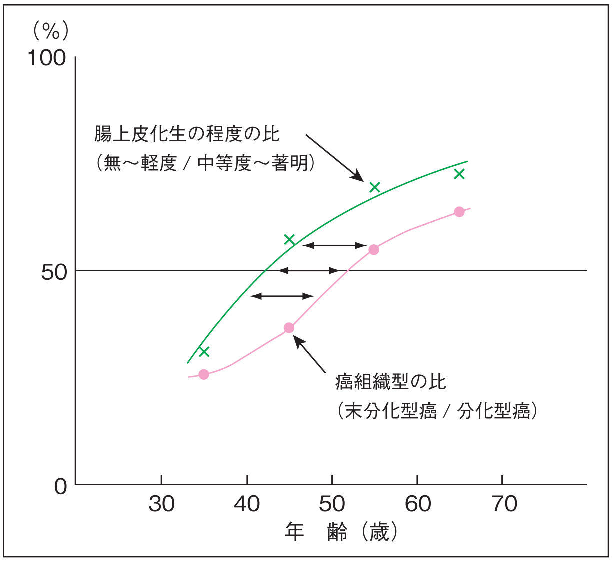

図 6. 年齢層別にみた胃癌の組織型化と潰瘍胃の腸上皮化生の程度の比

表 5. 優勢な癌組織像による癌組織型分類：粘膜内癌と粘膜下組織以深への浸潤癌の組織型の比較（癌研, 1970）

癌組織型	粘膜内癌	粘膜内癌以外の浸潤癌
乳頭腺癌（pap）	40	215
管状腺癌	109	238
粘液細胞性腺癌	144	116
硬性腺癌	—	377
粘液癌	—	40
髄様癌	—	33
腺扁平上皮癌	—	2

表 6. 粘膜内が未分化型癌である進行癌５５９例，その粘膜下組織以深への浸潤部における癌組織型

粘膜下組織以深における癌組織型	例　数（%）
硬性腺癌	493 (88.2)
粘液癌	34 (6.1)
髄様癌	31 (5.5)
腺扁平上皮癌	1 (0.2)

表 7. 胃底腺粘膜から発生した癌の組織型

報告者（発表年）	未分化型癌（%）	分化型癌（%）	計（%）
中村恭一（1970）	192 (99)	2 (1)	198
岩下明徳（1987）	15 (94)	1 (6)	16
馬場保昌（1994）	101 (98)	2 (2)	103
石黒信吾（1994）	12 (92)	1 (8)	13
下田忠和（1994）	443 (96)	19 (4)	462
計	763 (97)	25 (3)	788 (100)

ので，組織形態の点ではいわゆる分化型癌であるが，細胞学的には胃固有粘膜の腺窩上皮に類似しているので，胃固有粘膜から発生した癌である．腫瘍病理組織学の大前提に従えば，胃固有粘膜から発生する癌は腺管を形成しないわけはなく，ただ腺管形成傾向が弱いのである．

Ⅳ．極微小癌の癌細胞発生

腫瘍発生の基本概念と胃癌組織発生とからは，胃癌細胞発生に関する命題『胃癌細胞発生初期においては，未分化型癌細胞は胃固有腺管の分裂細胞帯近傍の粘膜表層 1/2 に，一方，分化型癌腺管は腸上皮化生腺管の分裂細胞帯近傍の粘膜深層 1/2 に存在している』が派生する．

微小癌の中でも径 2mm 以下の極微小癌は，その粘膜表面にびらんはなく，癌細胞が発生してからの経過時間が短いので，癌細胞が発生した時点の状態がより良く保存されている．径 2mm 以下の癌を極微小癌と定義して，それら癌細胞の粘膜内における存在部位をみると，極微小癌 36 個のうち未分化型癌 21 個すべては胃固有粘膜に，そして分化型癌 15 個すべて腸上皮化生粘膜に存在している．

未分化型極微小癌 21 個の粘膜内における局在部位は，表 8 に示すように，18 個（86％）の未分化型癌細胞は胃固有粘膜表層 1/2 の粘膜固有組織に限局している．そして，残り 3 個（14％）は幽門腺粘膜の粘膜表層 2/3 を占めており，その下部には幽門腺管が少数残存している．このように，癌が発生してからあまり時間を経過していない癌細胞発生初期においては，未分化型癌細胞は胃固有腺管の分裂細胞帯である腺頸部近傍の粘膜固有組織に局在していて，腺管内に限局している癌細胞あるいは腺管を形成している癌細胞は少ない（図 7，8）．未分化型癌細胞は一般的に基底膜形成能が弱いために，腺頸部内で増殖した癌細胞は腺管を形成せずに粘膜固有組織で増殖している．これらの所見から，未分化型癌の発生初期における生体生着様式は，図 9 に示すように，腺頸部で発生した癌細胞は腺管内で分裂を繰り返して増殖し，未分化型癌細胞は基底膜形成能が弱いために腺頸部は破壊し，癌細胞は

表 8．径 2 mm 以下の極微小癌：未分化型癌の粘膜内における局在部位

癌細胞の局在部位	癌細胞発生母地		計（%）
	胃底腺粘膜	幽門腺粘膜	
粘膜表層 1/2	14（100）	4　（57）	18（86）
粘膜表層 2/3	0　　（0）	3　（43）	3（14）
計	14（100）	7（100）	21（100）

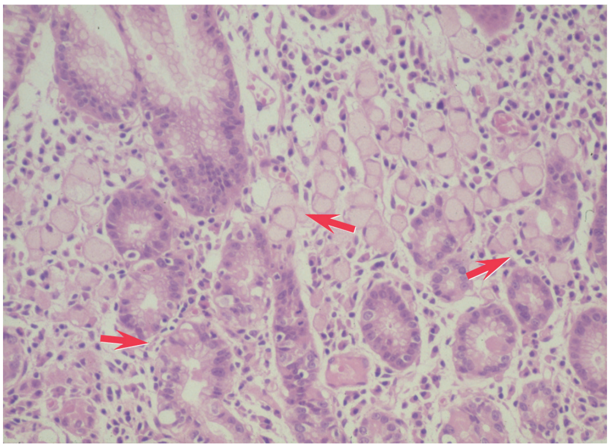

図 8．図 7 の拡大
粘液細胞性腺癌型の癌細胞の大部分は，粘膜固有組織に存在している．腺頸部に存在している癌細胞が認められるがその数は少なく（矢印），腺頸部の破壊を伴っている．

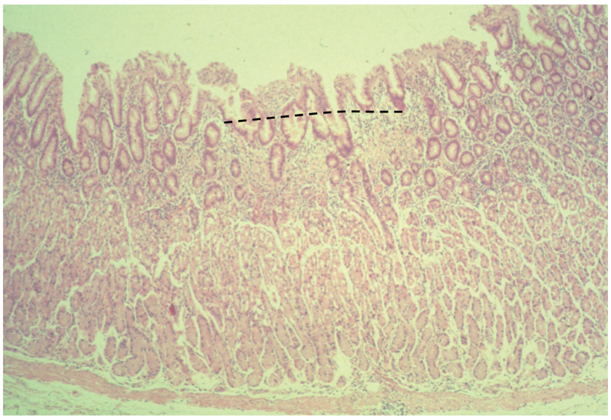

図 7．径 1 mm の未分化型極微小癌の割面組織像．（HE 染色）
癌細胞は正常胃底腺粘膜の腺頸部近傍に存在している（点線部分）．

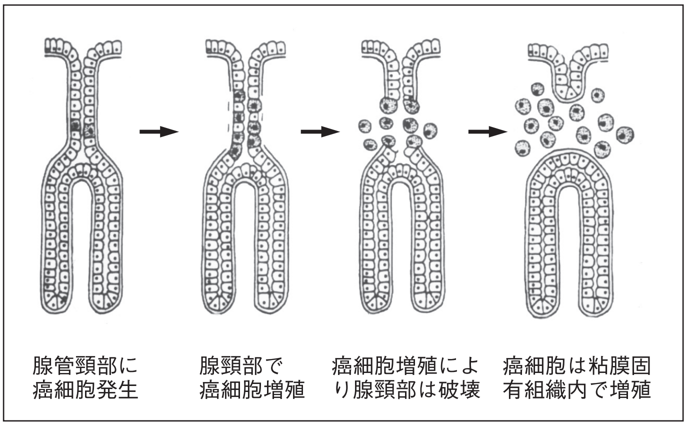

図 9．未分化型癌細胞発生初期における生体生着様式

粘膜固有組織で増殖するようになる．なお，幽門腺粘膜に存在している極微小癌細胞は粘膜深層に達している症例が存在するが，正常幽門腺の寿命は 15～20 日と短いために，癌細胞の増殖とあいまって幽門腺の萎縮消失が生じた結果であるとみなされる．それに対して，胃底腺の寿命は 200～250 日と長い．

次に，分化型極微小癌 15 個の粘膜内における局在部位については，全例において癌腺管は腸上皮化生粘膜のほぼ全層を占めているが，癌腺管数は粘膜深層に多く表層には少なく，癌腺管の分布は底辺を粘膜筋板に置いた三角形状を呈している（図 10～13）．分化型癌では，不完全ではあるが基底膜形成能が認められる．粘膜内における癌腺管分布様式からは，分化型癌細胞発生の初期においては，癌細胞は腺管下部で増殖し，木の芽が萌芽するように癌腺管を形成して増殖している（図 14）．

V．胃癌の細胞・組織発生のまとめ

腫瘍発生に関する基本概念および腫瘍病理組織学の大前提を公理として採用し，それらから派生する命題に対して微小胃癌および極微小胃癌を対象として胃癌の細胞発生『未分化型癌細胞は胃固有腺管腺頸部の分裂細胞帯で，一方，分化型癌細胞は胃の腸上皮化生腺管下 1/2 の分裂細胞帯で発生する』，そして，未分化型癌に壁細胞類似の癌細胞および分化型癌細胞に杯細胞・Paneth 細胞類似の細胞が出現していることからは，胃癌の組織発生『未分化型癌は胃固有粘膜から，一方，分化型癌は胃の腸上皮化生粘膜から発生し，癌発生後は正常細胞分化の過程を模倣している』が導かれた（図 17 参照）．この胃癌細胞・組織発生は，一般的大きさの胃癌についての検証においても矛盾は生じなかった．

Ⅵ．胃癌細胞・組織発生を礎とした胃癌の臨床病理学的意義

胃癌の細胞・組織発生が実際の臨床病理学的な場において意義が見出せないとなると，それはただ単なる机上の空論となり果て，胃癌組織模様による煩雑な組

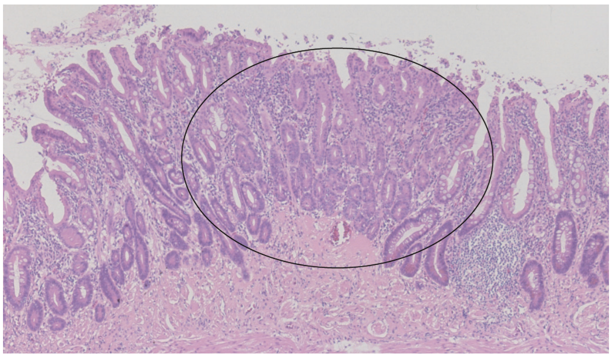

図 10. 径 1 mm の分化型極微小癌の割面組織像（HE 染色）
癌は腸上皮化生粘膜の下部 1/2 に存在している.

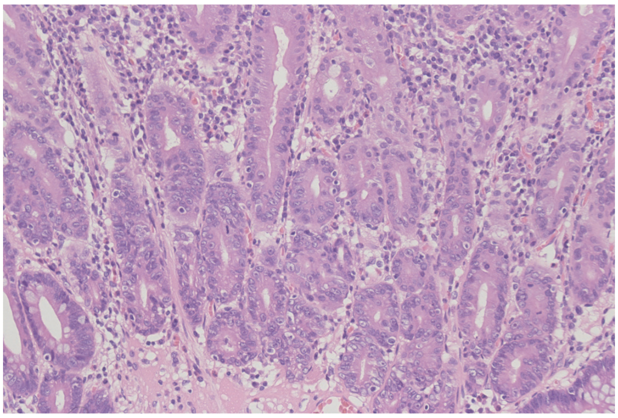

図 11. 図１０の拡大像（HE 染色）
分化型癌.

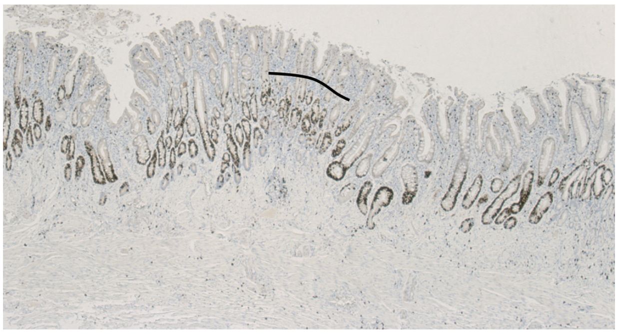

図 12. 図１０の拡大像（Ki67 免疫染色）
癌腺管は腸上皮化生粘膜下部 1/2 に限局していて（線の下部），腸上皮化生腺管の腺底部の分裂細胞帯の細胞と同様に染色されている.

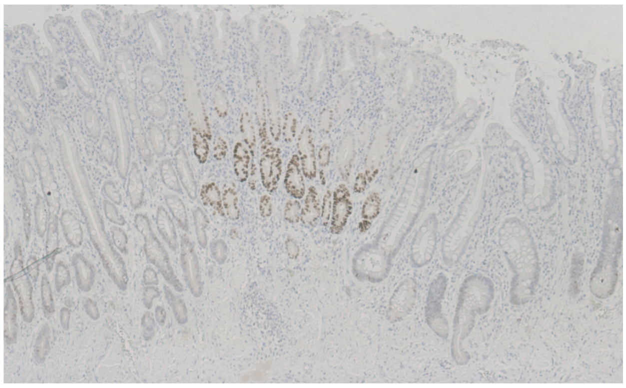

図 13. 図 10 の拡大像（P53 免疫染色）
癌腺管は腸上皮化生粘膜下部 1/2 に限局していて，癌細胞は P 53 陽性である.

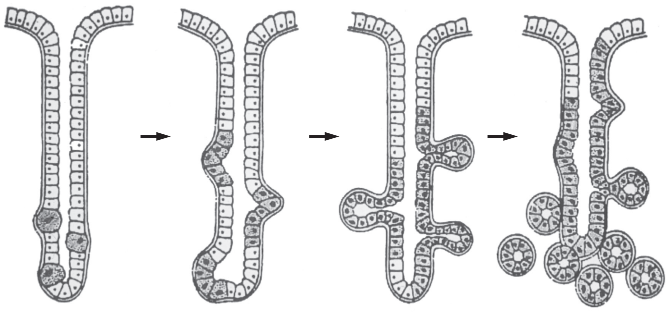

図 14. 分化型癌細胞発生初期における生体生着様式

織型分類は不必要であり，“胃癌”の一言で十分であることになる．しかし，この胃癌細胞・組織発生を視座として胃癌に関するもろもろの臨床病理学的な事象をみると，癌の宿主における生物学的振る舞いの違いが認められる．また，そこからは多くの臨床病理学的な命題が派生し，それらを証明することによって胃癌の細胞・組織発生を礎とした胃癌の構造を築くことができる．

1．胃癌組織発生別にみた生物学的振る舞いの差異

胃癌を組織発生に基づいて未分化型癌と分化型癌とに分けて，宿主における癌の生物学的振る舞いである肉眼形態，浸潤・転移様式についてみると，進行癌では未分化型癌は胃壁でびまん性に浸潤する傾向があり，そのために肉眼的に 4 型あるいは 3 型を呈している．分化型の進行癌は限局性発育の傾向があり，肉眼的には 2 型あるいは 1 型を呈している．早期癌の肉眼型についても，未分化型癌の大部分は陥凹型であり，分化型癌は陥凹型と隆起型を呈する．未分化型癌と分化型癌の両方に陥凹型がみられるが，同じ陥凹型ではあっても，未分化型癌のそれはびらん陥凹型という特徴があり，分化型癌の陥凹と肉眼的および X 線像・内視鏡像的に区別することができる．

転移様式については，未分化型癌はリンパ行性転移，一方，分化型癌は血行性転移を呈する傾向がある．分化型癌が粘膜下組織に浸潤すると門脈経由の血行性肝転移が生じる．そのために早期癌の 5 年生存率は，分化型癌で 85％，未分化型癌 95％と，分化型癌の予後は未分化型癌のそれよりも不良である．

表 9. Linitis plastica 型胃癌（LP），その癌発生から leather bottle 状態完成までの発育進展過程

1. 胃底腺粘膜から発生した未分化型癌が大きさ径 2 cm 以下で，原発巣の潰瘍化に先行して粘膜下組織へ浸潤した場合に，LP 癌へと発育進展する．癌発生からの経過時間は 3 年以内である
2. 潜在的 LP 型癌：肉眼的に胃の形状は leather bottle 状あるいは胃全体の管状狭窄を呈していないが，組織学的には癌細胞が典型的 LP 癌と同じような拡がりを呈してる状態．癌発生からの経過時間は 3 年前後
3. 潜在的 LP 癌から典型的ＬＰ癌の経過時間は 1 〜 3 年
4. 典型的 LP 型癌：肉眼的に胃壁は肥厚し胃の形状は leather bottle 状あるいは胃全体の管状狭窄を呈している 癌発生からの経過時間は 6 〜 8 年

表 10. 胃底腺粘膜から発生した癌発見の年次的推移と linitis plastica 型癌の頻度（東京都がん検診センター，1994）

年　度	胃底腺粘膜から発生した癌 / 未分化型癌の全体	linitis plastica 型癌 / 胃底腺粘膜から発生した癌
1984〜1988	64 ／ 273（23%）	17 ／ 64　（27%）
1989〜1993	49 ／ 198（25%）	2 ／ 49　（4%）
計	113 ／ 471（24%）	19 ／ 113（17%）

2. Ｆ境界線内部領域の癌診断

Ｆ境界線内部領域は，組織学的に，腸上皮化生のない胃底腺粘膜である．この領域に存在する癌の組織型は未分化型癌であり（表 7），それら未分化型癌の大部分は潰瘍化している（78%）．一方，Ｆ線内部領域に発生する消化性胃潰瘍はまれである（0.3%）．したがって，肉眼的にＦ線内部領域に存在している潰瘍性病変は，肉眼的に癌の所見が見出されなくとも，組織学的には未分化型癌であることの確率が高いことになる．ここで，Ｆ線内部領域をＸ線・内視鏡的にどのように定めるかということになるが，肉眼的なＦ境界線“粘膜ひだの途切れたところを結んだ線”という所見からは，Ｘ線的には適当な空気量の二重造影法で，内視鏡的には粘膜ひだをもってＦ線内部領域とすることができる．この領域に発生した未分化型癌の早期診断は重要である．なぜならば，胃癌の中でもっとも予後不良で早期診断の困難な linitis plastica 型胃癌，その原発巣の大部分はこのＦ線内部領域に発生した未分化型癌であるからである．

3. 胃癌の発育関数 $S = 0.3t^2$

胃癌組織発生の検証の過程で，胃癌の発育時間に関する命題『胃癌が一般的に発見されている大きさに発育するのに要する平均時間は，10 年前後である』が派生した（検証 3）．われわれは胃癌の大きさを面積としてとらえているから，胃癌が一般的に発見・切除されている癌の平均的面積を知ることができれば，その大きさ（S cm^2）に発育するまでの平均的時間は 10 年前後であるから，胃癌の面積（S）と癌発生からの経過時間（t）との関係，すなわち，胃癌の発育関数を導くことができる．

一般的に診断・切除されている胃癌 996 例の癌の大きさ（S cm^2）の平均値，中央値，最頻値と癌発生からの経過時間 t の発育関数 $S = kt^2$ の k を求めると，それぞれ 0.3，0.2，0.1 となり，そのうち平均値を用いた $k = 0.3$ がより実際に則していることから，胃癌の発育関数は $S = 0.3t^2$ であるとみなされた．この胃癌の発育関数は，第 19 回日本消化器内視鏡学会総会（1977）のパネル・ディスカッション「胃癌の発育経過」で，結果的に，径 5mm 前後の大きさにまで内視鏡的逆追跡が可能であった切除胃 80 例の検討がなされた．それら症例の切除時の癌の大きさ（S cm^2）と逆追跡時間（t 年）を用いて二次放物線に回帰した結果，回帰曲線 $S = 0.3t^2 - 1.1t + 3.5$ が得られた．この回帰曲線は，対象となっている癌のはじまりが径 5mm 前後という大きさがあるために，S–t 座標の原点 0 を通過していない．しかし，癌の発育の速さを表す曲線の勾配は 0.3 であり，この値は胃癌組織発生の検証において副次的に求められた胃癌の発育関数 $S = 0.3t^2$ と同じである．このように，異なった二つの観点から胃癌の発育関数を推定した結果，癌の発育勾配が同じであったということからは，胃癌の発育関数は $S = 0.3t^2$ であるとみなされる．Ｘ線的逆追跡が可能であった症例による検討でも，同様の結果が示された．

4. Linitis plastica 型胃癌，その早期発見のための標的病変

胃の自覚症状もなく毎年の胃癌検診でも正常と診断されていたが，ある年の検査で，Ｘ線・内視鏡的に胃が leather bottle 状あるいは胃全体が管状となっている linitis plastica 型胃癌（LP 癌）が存在する．1970 年代後半の日本では，胃癌のＸ線・内視鏡的早期診断学がほぼ完成に近い状態であったが，LP 癌の原発巣の発生部位と肉眼形態が不明であったために，この“LP 癌の早期診断”のみは最後に残されていた課題であった．

1975 年，筆者らは，LP 癌の原発巣は，胃底腺粘膜から発生したⅡc 型未分化型癌であることを発表

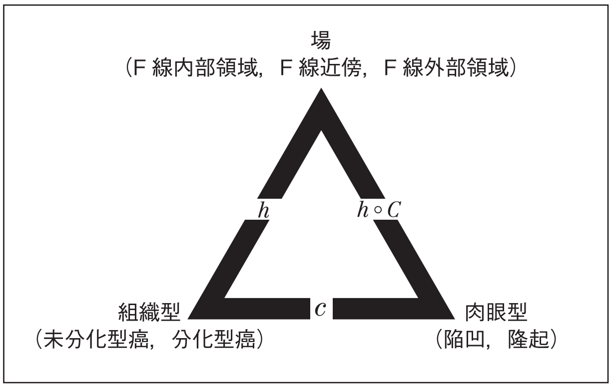

図 15. 胃癌診断の fail-safe system としての“胃癌の三角”

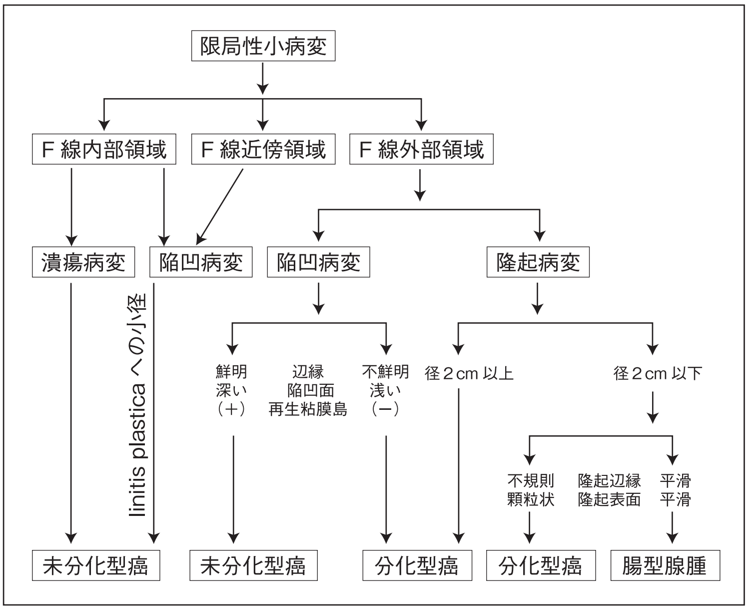

図 16. 早期胃癌診断のための診断瀑布

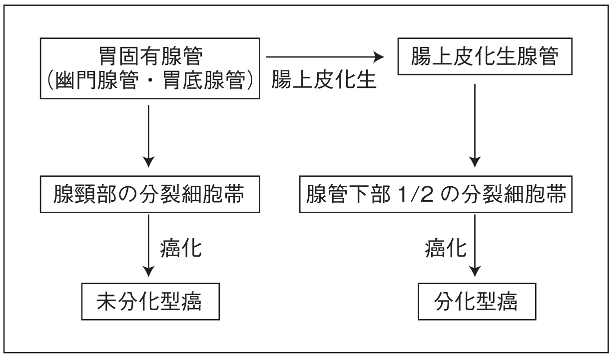

図 17. 胃癌の細胞・組織発生

した（中村恭一ほか，1975）．その後，胃癌の発育関数 $S = 0.3t^2$ および未分化型癌細胞の粘膜下組織における癌発育関数（$S = 9.5t^2$）とを用いて LP 癌の発生から leather bottle 状態となるまでの発育進展過程「Linitis plastica 型胃癌への小径（El caminito a la linitis plástica）」（中村恭一ほか，1980）を発表した（表 9）．この小径からは，LP 癌早期診断のための標的病変は，“胃底腺粘膜領域における径 2cm 以下の潰瘍化のない IIc 型粘膜内癌”である．しかし，原発巣の大きさが径 2 cm 以下の LP 癌が存在することからは，標的病変の大きさを径 1cm 前後とする必要がある．東京都がん検診センターでは，LP 癌となる早期原発巣であるところの胃上部びらん・IIc の見出しに重点をおいて検査を行った．胃底腺粘膜から発生した未分化型癌に対するＬＰ癌の率を 10 年間の統計でみると，前半 5 年間で 27%（17/64 例）であったのが後半 5 年間では 4%（2/49 例）と激減した（表 10）．

5. 胃癌診断の fail-safe system としての“胃癌の三角”

胃癌発生の場をＦ境界線をもって，肉眼的に 3 領域（Ｆ線内部領域，Ｆ線近傍領域，Ｆ線外部領域）に区分することによって，それぞれの領域における癌の特徴を浮き彫りにすることができる．すなわち，癌発生の場と癌組織型とは，癌組織発生 h をもって結びつけられている（h：場→癌組織型）．一方，癌が呈する肉眼型は癌組織型によって異なり，それは癌の生物学的特性 c をもって結びつけられている（c：癌組織型→癌肉眼型）．そうすると，推移的に，癌肉眼型と場とは癌の組織発生 h と生物学的特性 c の合成 $h \circ c$ をもって結びつけられている（$h \circ c$：癌肉眼型→場）．このように，癌発生の場と癌組織型と癌肉眼型とは，それらを頂点とし，そして関係 h，c，$h \circ c$ を辺とした三角形を呈している（図 15）．この胃癌の存在する場と，その癌組織型，癌肉眼型からなる胃癌の三角関係は，胃癌の診断に際してはいわゆる fail-safe system の役割を演ずる．すなわち，Ｘ線・内視鏡検査に基づいた診断が，“胃癌の三角”が示している傾向から逸脱している場合には，診断を再検討する必要がある．特に，病変がＦ線内部領域に存在している潰瘍性病変については，常に潜在的 LP 癌を念頭において対処する必要がある．径 2cm 前後の胃の上皮性腫瘍の診断について“胃癌の三角”を展開すると，早期胃癌の診断瀑布（図 16）として示すことができる．

Ⅶ. お わ り に

腫瘍発生の基本的概念『腫瘍とは，臓器・組織の若返りのための細胞分裂時に発生した突然変異細胞が，生体から排除されずに生着して増殖した細胞塊であ

る』，腫瘍病理組織学の大前提『腫瘍細胞は，それが発生した臓器・組織の構造・機能を多少とも模倣している』，そして『腫瘍は時間の経過とともに大きくなる』を公理として採用し，それらを礎として胃癌の細胞・組織発生『胃固有粘膜から未分化型癌，一方，胃の腸上皮化生粘膜から分化型癌が発生する（図 17)』が導かれた．この胃癌細胞・組織発生を視座として胃癌に関するもろもろの臨床病理学的事象をみると，実際の場において臨床病理学的意義を見出すことができる．さらには，胃癌組織発生を導く過程において派生したいくつかの命題（胃癌の発育関数，F 境界線の経時的移動，linitis plastica 型胃癌の原発巣とその早期発見のための標的病変）を証明することによって，胃癌細胞・組織発生を根幹とした胃癌の臨床病理学的構造を築くことができた．また，胃癌の発生の場と癌組織型と癌肉眼型の関係から，早期胃癌診断の fail-safe system としての“胃癌の三角”を導くことができる．

C. 大腸癌の構造

I．はじめに

1960 年代における大腸癌組織発生は，*de novo* 癌説『大腸癌の多くは大腸粘膜から直接発生する（Castleman et al，1962)』および腺腫癌化説『大腸癌の大部分は腺腫の癌化による（Morson B C, 1972, 1974)』という相反する二つの学説があって議論がなされていたが，それは癌組織診断基準の違いであるということで結論が出ぬままに終始していた．1970 年代になると，Morson（1972，1974）による腺腫－癌連続学説 adenoma-carcinoma sequence『大腸癌のほとんどすべては（95％）腺腫の癌化による』が世界を風靡した（図 18)．さらに，Vogelstein ら（1988, 1990）によって腺腫－癌連続学説に遺伝子変化の当てはめが行われ，大腸癌発生の遺伝子変化モデルが発表された．その後，このモデルを支持する多くの組織学的ならびに遺伝子的研究がなされ，この腺腫－癌連続学説は遺伝子変化に裏づけられた揺るぎない大腸癌の組織発生として一般的に受け入れられるようになった．現在でも多少の修正がなされてはいるものの，相変わらず腺腫－癌連続学説が残存している. 必然的に，胃潰瘍癌化説に基づいて『胃潰瘍は癌化するから』という理由で胃切除が盛んに行われていたと同様に，大腸の日常診療においても腺腫－癌連続学説に基づいて『腺腫は癌化するから』という理由で，盛んにポリープ切除が行われている．

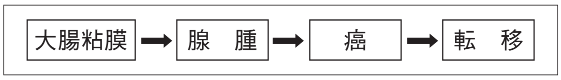

図 18. 腺腫 - 癌連続学説 adenoma-carcinoma sequence で用いられている大腸癌発生の図

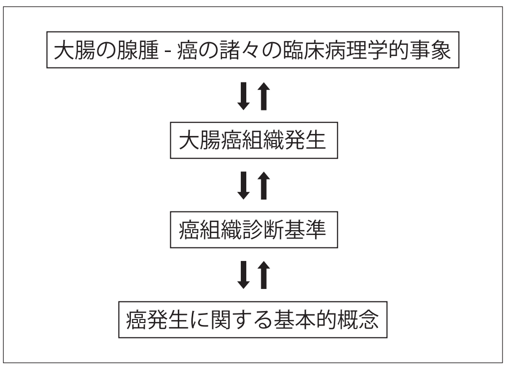

図 19. 大腸の腺腫と癌が形作る大腸癌の臨床病理学的構造

以上のような風潮の中で，この腺腫－癌連続学説を視座として大腸の腺腫と癌に関する臨床病理学的な事象を眺めると，多くの論理的矛盾，奇妙な事象が浮上してくる．さらには，この学説が導かれた前提となっている大腸癌組織診断基準（Dysplasia 分類）には明らかな誤りが認められる（中村ら，1987)．

大腸の腺腫－癌関係の臨床病理学的事象は大腸癌組織発生を前提として理解され，その大腸癌組織発生は癌組織診断基準を前提として導かれる（図 19)．それら三つのことは互いに無関係なことではなく，強く関連している事柄なのである．臨床病理学的事象と腺腫－癌連続学説の間に多くの矛盾が派生するということは，その学説は明らかに誤りであることを物語っている．さらには，その学説が導かれた前提となっている大腸癌組織診断基準も，推移的に，誤りであることは明白である．このように，論理的に明らかな矛盾と誤りを含む腺腫－癌連続学説（連続学説と略）とその前提となっている癌組織診断基準がはらんでいる矛盾と誤りを指摘して連続学説を葬り去り，癌組織診断基準から見直して新たに大腸癌組織発生を導いた（中村ら, 1988)．そして, 導かれた癌組織発生の上に立って, 大腸の腺腫と癌に関する臨床病理学的な意義について簡潔にまとめてみた．

図 20. 大腸癌発育過程における“失われた鎖の環”と“大腸癌夜の破局”

Ⅱ. 大腸の腺腫－癌連続学説の誤り

1. 腺腫－癌連続学説からみた腺腫－癌に関する臨床病理学的矛盾

a. 癌発育過程の不連続性：“失われた鎖の環”と“大腸癌夜の破局”missing link, and nocturnal catastrophe of colorectal cancer

大腸内視鏡診断学の進歩に伴って，径 1cm 前後の早期大腸癌が多く発見されようになったのは，つい最近のできごとである．1990 年以前は，大腸腺腫および早期癌の大部分は肉眼的に径 2cm 前後の Ip 型あるいは Is 型であり，大腸進行癌の大部分の肉眼形態は径 2cm 以上の潰瘍を伴う潰瘍限局型（2 型）であった．連続学説にしたがうと，大きさ 2cm 以下の Is, Ip 型腺腫が癌化して，径 2cm 前後で Ip, Is 型癌→ 2 型潰瘍限局型癌となることになる．そうすると，癌の発育は連続的であるから，径 2cm 前後の癌の肉眼型には Ip → 2 型潰瘍限局型に変化する中間型，つまり隆起の一部に潰瘍形成を伴う病変が Ip 癌と 2 型癌と同程度の頻度で認められなければならないことになる．しかし，そのような中間型病変はまれであり，大腸癌の発育過程には不連続部分があることになる（図 20）．この中間型という失われた鎖の環はどこへいってしまったのか⁉

腺腫－癌連続学説をかたくなに信ずる学派は，腺腫の癌化に引き続く肉眼形態変化は急激なるが故に，われわれは中間型とは遭遇しないのであると主張する．そうすると，隆起型→潰瘍型の変化は大腸内で夜中に急激に生じていることになる．なぜならば，大腸内視鏡検査は一般的に昼間に行われているからである．肉眼形態の急激な変化を破局 catastrophe という．すなわち，大腸の中では“大腸癌，夜の破局”が生じていることになる（図 20）．連続学説を認める限りにおいては，夜間に大腸内視鏡で“大腸癌，夜の破局”の現象を観測して，その主張が正しいことを証明する必要があるが，連続学説学派は誰もそれを証明しようとはしない．何故か？（表紙の図：大腸癌の破局の内視鏡的観測）．

b. 大腸粘膜は直接癌化しない

腫瘍発生の基本概念である『全身臓器・組織から発生する腫瘍は，それら臓器・組織の若返りのための細胞分裂が行われている部位で発生した突然変異細胞が，生体から排除されずに増殖を繰り返して形成された細胞塊』を視座として腺腫－癌連続学説をみると，大腸を除く全身の臓器・組織から発生している悪性腫瘍の大部分は，良性腫瘍から発生せずに，いわゆる正常状態の臓器・組織から直接発生している．しかし，大腸癌のみは腺腫から発生し，正常大腸粘膜からは直接発生しないことになり，全身臓器・組織の悪性腫瘍発生に関して大腸のみは特異的な存在となる．自然は整合性を好む，否，われわれは種々の事象に整合性を与えて理解しているのであるが….

c. 奇妙な大腸癌の癌化機序

連続学説の前提である癌組織診断基準は，Morson による大腸上皮性腫瘍の異型度分類（Dysplasia 分類）である．その癌組織診断基準では，大腸癌は“異型度著明な dysplasia（＝腺腫）腺管の粘膜下組織浸潤”と定義している．この定義に従うと，大腸癌は粘膜腺管の分裂細胞帯での突然変異で発生するのではなく，異型度著明な腺腫腺管が粘膜筋板を通過した瞬間に癌化するという奇妙なことになる．

d. Dysplasia 分類と癌組織診断基準から派生する矛盾

大腸癌の中には粘膜下組織以深への浸潤部が粘液結節を形成し，その中に異型度軽度～中等度の上皮片が結節を裏打ちあるいは粘液内に浮遊している粘液癌と呼ばれる癌がまれならず存在している．この癌の粘膜

部における腺管群の異型度はDysplasia分類に従うと軽度〜中等度腺腫であり，この浸潤部の粘液結節を癌と認めると，Dysplasia分類と矛盾することになる．その矛盾を解消するために，粘膜下組織浸潤の粘液結節は腸管壁への癌浸潤であるのにもかかわらず，異型度軽度〜中等度腺腫の偽浸潤 pseudo-invasion としている．すなわち，その病変を偽浸潤を伴う異型度軽度〜中等度の腺腫とすることによって，Dysplasia分類と癌組織診断基準との間に生じる内部矛盾を回避している．この偽浸潤の粘液結節が，漿膜下組織に到達している症例は決して少なくはないのであるが．その粘液結節を癌とするのは固有筋層か，漿膜下組織か⁉

浸潤とは，正常では存在していない部位に，ある細胞・組織が移動することと定義されていて，“浸潤”は癌組織のみに用いられている用語ではない．たとえば，炎症性細胞浸潤あるいは子宮内膜浸潤（子宮内膜症）のようにである．したがって，偽の浸潤とすることの必然性は何もないのである．大腸上皮性腫瘍の粘膜下組織以深における浸潤部の組織が何であるかは，そのうえの粘膜部の上皮性病変の質に依存している．粘膜部の病変が癌であれば癌浸潤，腺腫であれば腺腫浸潤，そして正常粘膜であれば異所性腺管 heterotopic tubuli である．このことをしっかりと胆に銘じておくべきである．

e．家族性大腸腺腫症を腺腫－癌連続学説の傍証としていることの誤り

腫瘍発生の基本概念からは，各臓器・組織から発生する悪性腫瘍には正常組織および良性腫瘍から発生していることは明らかである．大腸の癌発生の部位については，大腸粘膜の腺管下1/2に局在している分裂細胞帯で腺腫と癌の細胞が発生し，また，腺腫も細胞分裂を行っているから，腺腫からも癌が発生することは明らかである．したがって，大腸癌には直接粘膜から発生する癌 carcinoma *de novo*（*de novo* 癌）と腺腫の癌化による癌 carcinoma with adenoma-carcinoma sequence（腺腫由来癌）とが存在し，それら癌の割合の主張が大腸癌組織発生である．

ひるがえって，連続学説の傍証として家族性大腸腺腫症 familial adenomatous polyposis（FAP）があげられているが，この個体は癌発生の場が遺伝子的に通常人とは異なっているので，原則として通常人の大腸癌発生モデルとはなりえないのであるが，健常人とFAP個体の大腸粘膜と腺腫の癌化の頻度について考察してみよう．

大腸腺腫および癌の発生原因として化学的，物理的，生物学的な原因があげられているが，健常人とFAP個体の大腸がそれら原因に曝露される量は同じであると仮定する．健常人とFAP個体の大腸上皮細胞と腺腫細胞の分裂頻度は同じであるとみなされるから，突然変異が生じる頻度は大腸粘膜と腺腫の面積に比例している．密生型FAP個体の大腸粘膜面積と腺腫の面積の割合は，密生型ではあっても正常粘膜面70%，腺腫面30%と正常粘膜面が広い（大倉ら，1987）．したがって，腫瘍発生の基本概念を前提とすると，正常粘膜における突然変異細胞の発生頻度は，腺腫粘膜のそれよりも高いことになる．一方，組織学的にFAP個体に認められている癌の大部分は進行した大きな癌であり，FAP個体と癌発生には相関関係が認められるとはいうものの，小さな早期癌および腺腫を対象とした腺腫内癌の頻度について連続学説を支持する報告はほとんど認められていない．したがって，腫瘍発生の基本概念と密生型FAP個体の正常粘膜と腺腫との細胞分裂頻度を考慮するならば，FAP個体の大腸癌発生は腺腫の癌化よりも正常粘膜から発生したいわゆる *de novo* 癌である確率が高いとみなされる．数は少ないが，FA P個体の大腸粘膜に微小 *de novo* 癌は存在している（大倉ら，1987）．

Ⅲ．連続学説学派による癌組織診断基準に関する姑息的な提案

連続学説を視座として実際における大腸の腺腫・癌の臨床病理学的な事象を眺めると，多くの矛盾と奇妙な現象が浮上してくる．このようなことに対して，連続学説学派は大腸癌組織診断基準について severe dysplasia＝粘膜内癌とすればよいと提案した．しかし，そのようにすると大腸癌組織発生は，『大腸癌の大部分は大腸粘膜から直接発生する *de novo* 癌である』となってしまうにもかかわらず，である（図21）．

Morsonらによる癌組織診断基準およびそれに準じた異型度基準から導かれた連続学説が誤りであることは，以上のような単純な論理を展開せずとも，腫瘍発生の基本概念の無視という誤謬をおかしていることは明白である．なぜならば，癌であることの組織診断を，発癌の場である粘膜内に存在している異型腺管群の異型度をもってなすのではなく，異型度著明な異型腺管の粘膜下組織浸潤をもって癌と定義しているからである．そうすると，大腸の癌化機序『異型度著明な腺腫腺管が粘膜筋板を通過した瞬間に癌化する』ということになる．以上のように，大腸癌組織発生である腺腫－癌連続学説は，論理的に明らかに誤りであることがわかる．

どの時代においても，大腸癌組織発生に関する議論

腺腫–癌連続学説：粘膜 → 腺腫 → 癌 → 転移 ・・・・・・・・・・・・・・・（1）
Dysplasia 分類による癌化率の高い腺腫は異型度著明な腺腫 severe dysplasia,
そして癌の定義“粘膜下組織浸潤癌”を（1）に代入
粘膜 → 異型度著明な腺腫 → 粘膜下組織浸潤癌 → 転移・・・・・・・・（2）
姑息的な提案“異型度著明な腺腫＝粘膜内癌”を（2）に代入
粘膜 → 粘膜内癌 → 粘膜下組織浸潤癌 → 転移： *de novo* 癌説・・・・（3）

図 21．腺腫–癌連続学説学派による大腸癌組織診断基準の提案“異型度著明な腺腫＝粘膜内癌”．
そうすると、“連続学説”は成り立たずに“*de novo* 癌説”に変貌してしまう

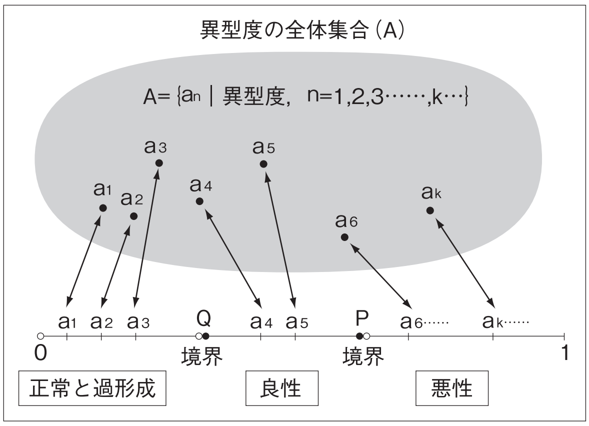

図 22．異型度の集合と実数線分上の点との一対一対応

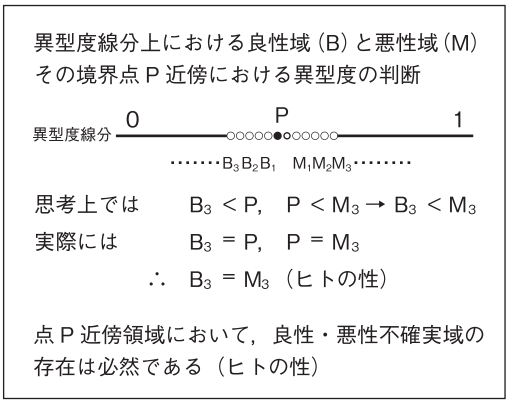

図 23．ヒトによるパターン認識の限界
良性・悪性境界領域の派生は必然である．

のいきつく先は，大腸癌の組織診断基準についてであった．その癌組織診断は大腸腺腫と癌組織の異型度をもってなされ，この異型度判断は，ヒトによる複雑な組織模様のパターン認識によってなされている．明らかな良性腺腫と明らかに悪性の癌が呈している異型度には明らかな差があり，それらのパターン認識は，経験量と主観に影響されることなく，ほぼ一致するので，客観的ではある．ところが，異型度が良性か悪性かの区別が困難である良性悪性境界領域の異型度ともなると，診断不一致の率が高くなる．その診断の議論においては，“経験によれば”という権威者の発言と多弁が優勢となり，組織診断が主観的となる．このことは，癌組織診断が腫瘍細胞とそれが織りなす複雑な組織模様の乱れの程度（細胞・組織異型度）をもってなされる以上，避けることのできない人の性（さが）ではある．癌組織診断をより客観化することが要請されるゆえんである．それには，異型 atypia の本質を知ることが不可欠なこととなる．

Ⅳ．癌組織診断の物差しである異型の本質

大腸粘膜から発生する腺腫・癌腺管群の異型とは，組織・細胞水準で，正常大腸粘膜模様と比べて形態的に異なっている組織模様を意味する．そして，異型度とは，腺腫・癌が呈する組織模様が，正常粘膜模様に比べて，形態的にどれくらい“かけ離れ”ているかという“かけ離れの程度”である．かけ離れの程度は，正常からの距離におき換えることができる．一方，顕微鏡下に切りとられる腺腫・癌の組織模様には固有の異型度が存在し，その視野を少し動かすことによって異なった組織模様が得られ，その像にも固有の異型度があることになる．これを繰り返すことによって，無数の組織模様すなわち異型度が得られる．そして，それら無数の異型度には，二つ以上の同じ組織模様すなわち異型度は決して存在しない．無数に存在する異型度そして二つ以上の同一異型度は存在しないという性質の異型度を，われわれは思考上で，かけ離れの距離の大きさ（異型度）の順に並べることができる（図22）．それら異型度を線分上の一点と一対一に対応づ

けることができ，無数の異型度はその線分を埋め尽くす．すなわち，異型度とは本質的に“連続体”なのである．

以上のように，異型度をもって腺腫と癌とに振り分ける組織診断とは，線分 0 とその近傍を正常，そしてもっとも異型度の強い点を 1 とした異型度線分上に，良性・悪性分割点 P を定めて良性域と悪性域とに二分して，対象がどの領域に属しているかの判断である（図 22）．必然的に，組織診断の対象が良性悪性分割点 P 近傍の異型度である場合には，良性か悪性かの判断に迷う，いわゆる良性悪性境界領域の病変ということになる．この P 点近傍の幅は経験量と学習の質によって左右され，一般的に初心者では広く，経験者では狭い．この境界領域が存在することは，異型度判断が人によるパターン認識に依存している限りにおいては必然であり（図 23），この領域をいかに客観的に良性と悪性とに振り分けるかが，組織診断に与えられた最終の命題である．

Ⅴ．良性悪性境界領域病変を確率的に良性と悪性に振り分けるためには？

大腸の明らかな腺腫と癌との間の良性・悪性境界領域病変を，いかに客観的に振り分けるかが問題となる．そのためには，異型度の集まりは連続体としての性質を有していることから，正常からの乱れの程度である複雑な組織模様（異型度）を数値に変換することにある．

腺腫と癌の組織学的振り分けのための所見として，大きくは構造異型と細胞異型とに分けられていて，それぞれの異型所見があげられている（表 11）．日常の病理組織診断において，組織を顕微鏡で眺めて一見して癌と判断なさしめる所見はなにかというと，それは構造水準では腺管密度の増加，腺管の大小不同と不規則形腺管の出現による組織模様の乱れであり，細胞水準では N/C 比の増加と核の大小不同である．したがって，良性・悪性の組織診断を客観化するとは，それら組織所見の乱れの程度を数値に変換することにある．

すなわち，細胞水準および構造水準の異型所見の異型度を数値化するために，一定面積あたりの腺管単位の N/C を核腺管比指標（ING），そして一定面積当たりの腺管比を構造乱れ指標（ISA）と定義する．

ING：一定面積あたりの（腺管の核面積 / 腺管の細胞質面積）× 100

ISA：一定面積あたりの（腺管面積 / 腺管面積 + 間質面積）× 100

なお，明らかな良性・悪性とは，95％の病理医がそのように診断するであろうような異型度を対象として計測している．計測値は，図 24 に示すように，ISA–ING 座標上で正常，過形成，良性，良性・悪性境界領域病変そして悪性群の順に分布している．計測値の所見をまとめたのが表 12 である．

表 11．細胞・構造水準における異型性の組織所見

細胞水準	構造水準
核・細胞質比（N/C）の増加	腺管密度の増加
核の大小不同	腺管の大小不同
核配列の乱れ	不規則形腺管の出現

ISA 値と ING 値を用いて，良性と悪性とを確率的に振り分ける二変量線形判別関数（腺腫・癌判別式）を求めることができる．すなわち，

癌と良性腺腫を振り分ける良性悪性判別式：

$$F_{CA} = 0.08\,(\mathrm{ING}) + 0.04\,(\mathrm{ISA}) - 6.59$$

ただし，$F_{CA} > 0$ のとき癌，$F_{CA} < 0$ のとき腺腫

大腸癌の組織発生を導くにあたっては，一般的に，腺腫と癌を区別する異型度を数枚の写真を用いて示しているが，腺腫の異型度の範囲を示してはいない．すなわち，腺腫の癌化例については，異型度軽度の腺腫と軽度異型の過形成性腺管群との鑑別が必要となる．

良性腺腫と異型を伴う過形成性ポリープとを振り分ける腺腫・過形成判別式：

$$F_{AD} = 0.05\,(\mathrm{ING}) + 0.07\,(\mathrm{ISA}) - 6.47$$

ただし，$F_{AD} > 0$ のとき良性腺腫，$F_{AD} < 0$ のとき軽度異型を伴う過形成性ポリープ

なお，Morson による moderate dysplasia は，この判別式では癌である．また，一般的に異型度著明な腺腫とされている病変の多くは，判別式では癌である．

Ⅵ．判別式を用いて導かれた大腸癌の組織発生

径 2cm 以下の大腸癌について，判別式を用いて癌の大きさ別に癌組織発生を検討すると，表 13 に示すように，径 5mm 以下の微小癌の大部分は腺腫腺管の認められない *de novo* 癌で（図 25〜27），腺腫腺管群を伴っている腺腫由来の癌はわずか 2 例（4％）である（図 28, 29）．病変が大きくなるに従って腺腫を伴っている腺腫由来癌の頻度が増加し，全体で *de novo* 癌 74％，腺腫由来癌 26％である．

以上のように，確率的に良性・悪性を振り分ける二変量判別関数に基づいて大腸癌の組織発生『大腸癌の

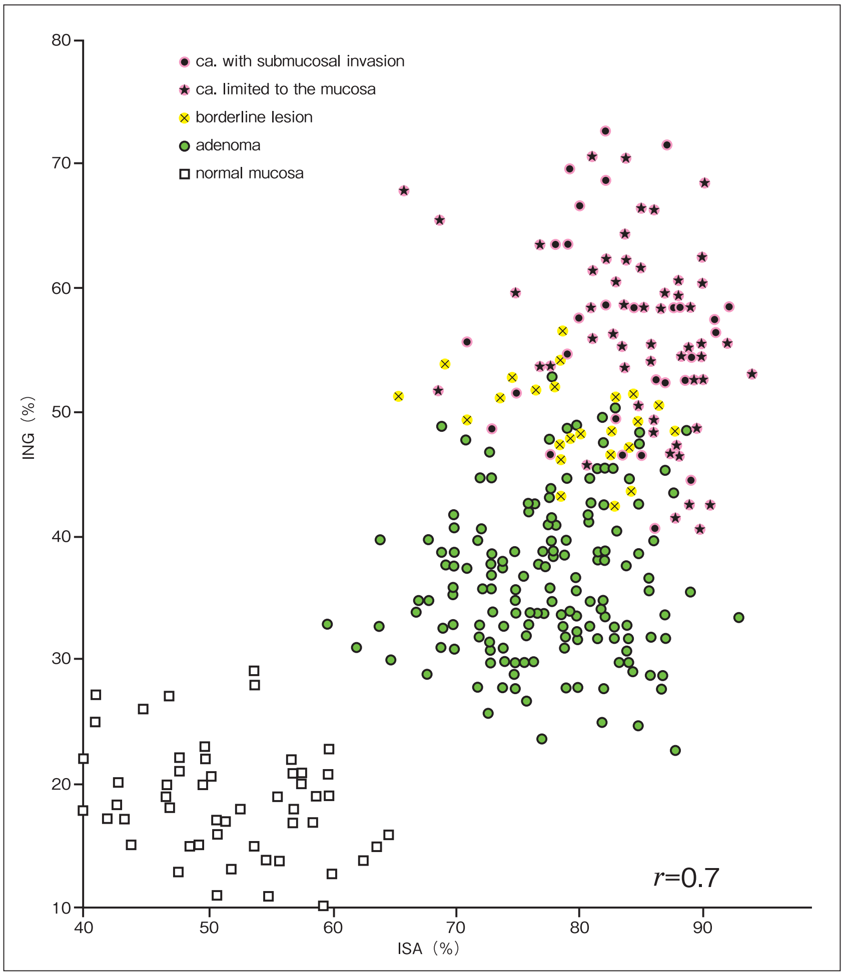

図 24. ISA- ING 座標上における正常群，過形成群，腺腫群，良性・悪性境界領域群，癌腫群の分布

70〜80％は *de novo* 癌，残り 20〜30％は腺腫由来癌である』が導かれた．

Ⅶ．大腸癌組織発生の時代的変遷

大腸癌の発生に関して，世界では腺腫－癌連続学説が常識であった 1987 年に，大腸上皮性腫瘍の良性・悪性判別式を用いて大腸癌組織発生『大腸癌の大部分（70〜80％）は大腸粘膜から直接発生した *de novo* 癌，残り 20〜30％は腺腫の癌化による癌』を報告して以来，国内外の多くの学会で発表してきた（表 14，付表 1）．

外国では，腺腫－癌連続学説から派生する多くの矛盾・誤りを理解して，連続学説は誤りであり，癌組織診断に問題があることに賛意を表する．しかし，かたくなに連続学説を主張する権威者・研究者は，粘膜内癌は切除してしまえば完全に治癒するから，癌とはいわないという．それに対して，進行癌の手術で術後 10 年生存が得られた場合は，進行癌の診断を dysplasia に訂正するのか？と質問すると，無言の返答．この会話の根底には，“癌，ならば拡大手術”という短絡的思考が横たわっているからであろう．そもそも癌の最適な治療法とは癌の状態に依存していることであり，それに適した治療法を選択することなのである．腫瘍発生の基本概念をしっかりと銘記しているならば，粘膜内癌を癌とはしないという非論理的・社

表 12. ING 値と ISA 値のまとめ

1．異型度指標の単純さ
2．ING 値と ISA 値の平均値は，正常＜良性腺腫＜癌と、異型度の順で並ぶ
3．各病変群における標本は正規分布を示し、95％信頼区間推定ではその幅は狭い
4．正常、良性腺腫、癌の ING 値と ISA 値の平均値の間には、統計的有意差が認められる
5．粘膜内癌と sm 浸潤癌の粘膜内進展部の ING 値と ISA 値はほぼ同じ値を示している
6．良性・悪性境界領域病変の ING 値と ISA 値は、良性腺腫と癌の間に分布している
7．ING 値と ISA 値との間には、正の相関 $r=0.7$ がある（図 24 参照）
8．計測機器、測定者が異なっても、上記の傾向は変わらない

表 13. 大きさ 2.0cm 以下の大腸早期癌の癌組織発生

癌組織発生	大きさ（cm）			計
	～0.5	0.6～1.0	1.1～2.0	
大腸粘膜	51（96%）	198（78%）	143（65%）	392（74%）
腺　腫	2（4%）	55（22%）	78（35%）	135（26%）
計	53（100%）	253（100%）	221（100%）	527（100%）

図 25. 微小Ⅱc *de novo* 癌の肉眼所見．大きさ 4mm の陥凹．

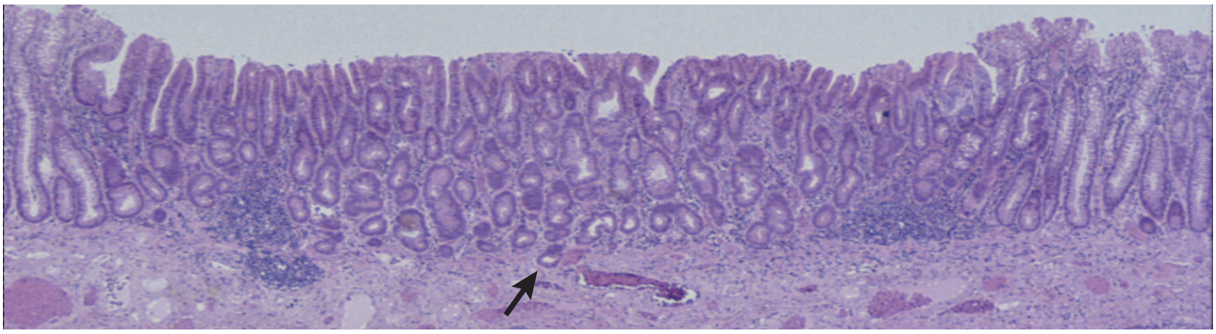

図 26. 図 25 の割面組織像．軽度陥凹のⅡc 型癌．癌腺管は粘膜全層を占めている．1 腺管が粘膜下組織に浸潤している（矢印）．

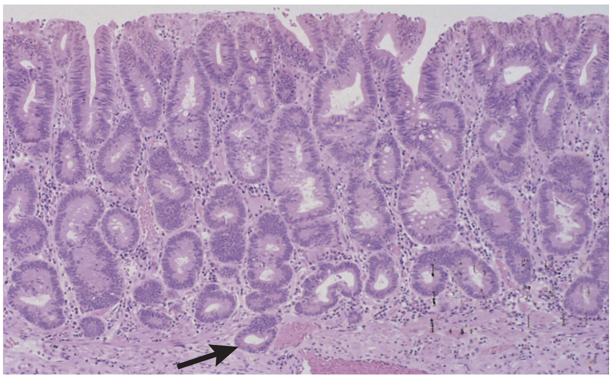

図 27. 図 26 の拡大像．矢印は癌の粘膜下組織浸潤

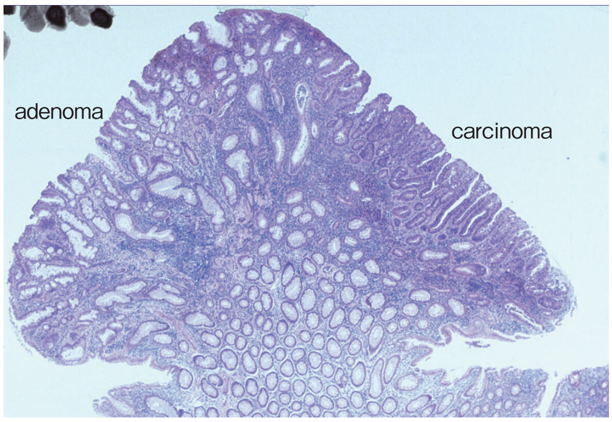

図 28. 腺腫の癌化による微小癌
左側に腺腫，右側に癌がみられる．

会病理学的な概念を導入することの必要性はなにもない．また，日本の多くの権威者・研究者は大腸粘膜内癌を認めていながらも，いまだ“鹿鳴館思想”が抜けやらぬためか，癌の異型度についてはDysplasia分類に準じて癌の異型度を設定し，その基準で大腸癌の70～90%は腺腫の癌化によるとして連続学説を支持している．

De novo 癌説発表（1988）後の日本における大腸癌組織発生について眺めてみると，表 14 に示すように，腺腫－癌連続学説を信奉している研究者が多く（1989年），日本ではいまだに鹿鳴館思想の呪縛から脱け切れていないようである．それが 7 年後の 1996 年以降では，*de novo* 癌と腺腫由来癌との割合が大きく逆転している．その後，大腸癌組織発生に関する議論はあまりなされていないのであるが⁉

Ⅷ. 大腸癌組織発生の臨床病理学的意義：白壁フォーラム統計より

白壁フォーラムでは，大腸癌の組織発生別にみた臨

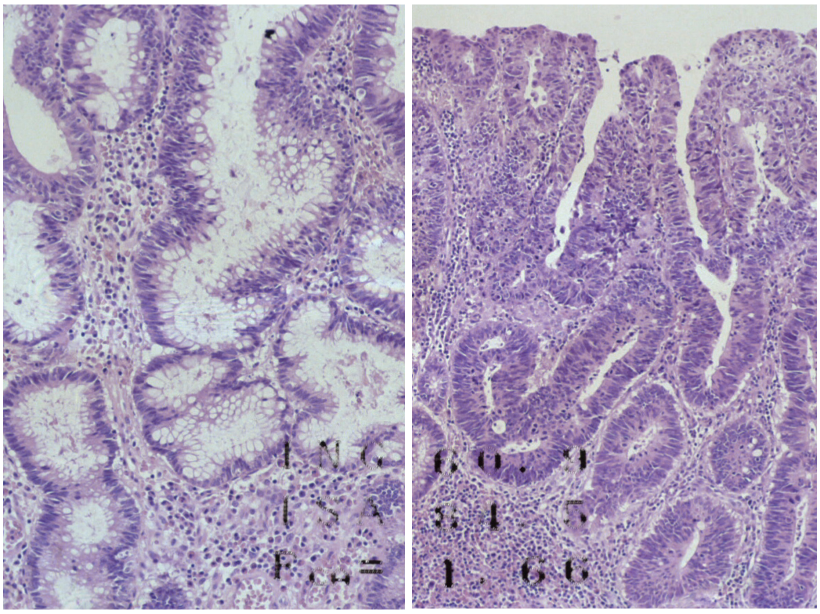

図 29. 図 28 の腺腫（左）と癌（右）の拡大
左：ING32.2，ISA84.1，Fca-0.77, 右：ING60.9，ISA84.5，Fca1.66.

表 14. 大腸癌の組織発生に関する時代的変遷

西　暦	組織発生説
1972 〜	Morson による腺腫–癌連続学説“*de novo* 癌 5%，腺腫の癌化 95%”が世界を風靡
1987	第 42 回日本大腸肛門病学会総会（千葉）・特別講演
1988	第 20 回パンアメリカ消化器病学会（キトー）・特別講演 第 77 回日本病理学会総会（札幌）・宿題報告 第 30 回日本消化器病学会（鹿児島）・特別講演 上記学会で，大腸癌組織発生“*de novo* 癌 70 〜 80%，腺腫の癌化 20 〜 30%”を発表（中村恭一）
1989	第 29 回大腸癌研究会アンケート調査（喜納　勇） 大きさ 1 cm 以下の癌：1,722 例（*de novo* 癌 25 %，腺腫の癌化 75%）
1996	第 45 回大腸癌研究会アンケート調査（西沢　護） 表面平坦型：1,094 例（*de novo* 癌 75%，腺腫の癌化 21%）
1996	白壁フォーラム 大きさ 0.5 cm 以下の癌：599 例（*de novo* 癌 77%，腺腫の癌化 23%）

床病理学的な差違についての統計的検討が行われた．対象は日本の 26 施設から集められた径 2cm 以下の大腸癌約 5,000 例である．集計にあたって，集められた症例の組織発生については，それぞれの施設でなされた診断を用いた．肉眼型については，各施設で与えられた肉眼型分類は多種多様であるため，形の分類の原則である相似則に基づいて，有茎隆起（Ip），無茎隆起（Is, IIa），陥凹隆起（IIc, IIa+IIc, IIc+IIa, 2 型）の 3 型に分類した．なお，粘膜下組織への浸潤については，粘膜内癌（m 癌）と粘膜下組織表層 1/3 浸潤の癌（sm1 癌）とは治療法・予後の点で同じであることから，それぞれの大きさにおける癌全体に占める m 癌，sm1 癌以外の浸潤癌の割合を癌浸潤率＝(癌全体－m, sm1 癌）/ 癌全体と定義した．

1．*De novo* 癌と腺腫由来癌との発育過程の違い

早期における大腸癌の肉眼形態変化については，内視鏡観察による個々の経験に基づいて，考えられるあらゆる形態変化の道を矢印で結んで，それらを大腸癌の発育に伴う形態変化の過程としている．その網目状の形態変化の道筋においては，実際における癌発育進展過程に伴う主たる形態変化の道筋とその頻度は不明である．

図 30 は *de novo* 癌の発育に伴う肉眼形態変化と癌浸潤率を示している．図 30 で，癌の大きさ 0.5cm 以下の *de novo* 癌の肉眼型の比率（有茎隆起：無茎隆起：陥凹隆起）をみると，その比は（0：5：5）である．癌の発育は連続していて，癌の大きさは癌発生からの経過時間の粗な指標となりうるから，癌の大きさが 0.6〜1.0cm での肉眼型化は（2：6：2）である．癌の大きさ 0.5cm 以下から 0.6〜1.0cm への発育に伴う形態変化の比率は（0：5：5）→（2：6：2）に変化したことになる．この変化は，0.5cm 以下の無茎隆起の癌 5 のうちの 2 例が有茎隆起となり，残り 3 例が無茎隆起のまま発育していることになる．しかし，癌の大きさが 0.6〜1.0cm での無茎隆起は 6 であるから，0.5cm 以下の陥凹隆起 5 のうちの 3 が無茎隆起に変化していることになる．癌の大きさ 0.6〜1.0cm から 1.1〜2.0cm への形態変化（2：6：2）→（2：5：3）についてみると，*de novo* 癌の多くは無茎隆起と陥凹隆起であり，有茎隆起は少ない．さらに，大きさ 2cm 以下で無茎隆起および陥凹隆起の中には，進行癌となっている癌が認

図 30. 大腸癌発育に伴う肉眼形態変化と癌浸潤率（*de novo* 癌）

肉眼型	大きさ（cm）〜0.5	0.6〜1.0	1.1〜2.0	大きさ 2cm 以下の進行癌
有茎隆起（506 例）	0 —(0)→	2 [8%] —(2)→	2 [23%]	0%（1 例）
	(2) ↗	(0)		
無茎隆起（1,433 例）	5 [4%] —(3)→	6 [10%] —(5)→	5 [33%]	5%（65 例）
	(3) ↗	(1) ↘		
陥凹隆起（774 例）	5 [4%] —(2)→	2 [34%] —(2)→	3 [82%]	22%（174 例）

（ ）数字は癌発育に伴う形態変化の比率，［ ］数字は癌浸潤率＝（全体＝m癌＝sm1 浸潤癌）・100/全体

図 31. 大腸癌発育に伴う肉眼形態変化と癌浸潤率（腺腫癌化による癌）

肉眼型	大きさ（cm）〜0.5	0.6〜1.0	1.1〜2.0	大きさ 2cm 以下の進行癌
有茎隆起（1,084 例）	2 —(2)→	4 [1%] —(4)→	6 [2%]	0%（0例）
	(2) ↗	(2) ↗		
無茎隆起（1,124 例）	8 [4%] —(6)→	6 [3%] —(4)→	4 [7%]	0%（4 例）
陥凹隆起（32 例）	0 —(0)→	0 —(0)→	0	9%（3 例）

（ ）数字は癌発育に伴う形態変化の比率，［ ］数字は癌浸潤率＝（全体－m癌－sm1 浸潤癌）・100/全体　（白壁フォーラム，1995）

められている．

一方，腺腫由来癌の発育に伴う形態変化は，図 31 に示すように，大部分が有茎隆起と無茎隆起であるが，陥凹隆起の腺腫由来癌が 32 例認められている．しかし，陥凹隆起の腺腫由来癌とされている腺腫と癌の異型度には漸次移行が認められ，腺腫と癌との間に明らかな境界が認められない場合が多い．仮に，陥凹型腺腫の癌化率は高いことを認めると，同じ異型度の腺腫の中で陥凹型腺腫は，隆起型腺腫よりも癌化率が非常に高いという奇妙なことになるので，それははじめから癌すなわち *de novo* 癌であるとみなすべきである．異型度による癌組織診断は主観的であるからである．径 0.5cm 以下の腺腫由来癌の肉眼型比（有茎隆起：無茎隆起：陥凹隆起）は（2：8：0）と，隆起型が占めている．大きさ 0.5cm の腺腫由来の癌が 0.6〜1.0cm に発育すると，肉眼型の比は（2：8：0）→（4：6：0）に変化する．すなわち，0.5cm 以下の無茎隆起 8 のうちの 2 が有茎隆起へと発育していることになる．同様に，大きさ 0.6〜1.0cm の癌が 1.1〜2.0cm に発育すると，無茎隆起 6 のうちの 2 が隆起型となり，肉眼型比は（4：6：0）→（6：4：0）と変化している．

癌の大きさ 2.0cm 以下で進行癌が認められている．進行癌は *de novo* 癌では陥凹隆起型に多く（22%），次いで無茎隆起型（5%），有茎隆起型ではわずかに 1 例である．大きさ 2cm 以下の腺腫由来癌では進行癌はほとんど認められない．腺腫由来癌で陥凹隆起とされている癌は，前にも述べたように，*de novo* 癌である．

以上のように，大腸癌の発育に伴う肉眼形態変化は，癌組織発生によって異なっている．すなわち，*de novo* 癌は大きさ 2cm 以下では無茎隆起（IIa, Is）あるいは陥凹隆起（IIc, IIc+IIa）を呈している．一方，腺腫由来癌では隆起型発育を呈していて，陥凹型はない．腺腫由来癌の隆起型は，1 cm 以下では無茎隆起型が多く，1.1〜2.0cm に発育すると有茎隆起型が多くなる．腺腫由来癌とされている大きさ 2cm 以下の癌の異型度と腺腫のそれとはあまり差がなく，それらの間に明らかな境界を認めることができない場合が多く，さらには異型度認識は主観的であることを考慮するならば，無茎隆起の大部分は *de novo* 癌であるとみなされよう．腺腫由来癌では陥凹隆起型はない．大きさ 2 cm 以下の有茎隆起の大部分は腺腫由来癌であり，その癌浸潤率は低い．

2．*De novo* 癌と腺腫由来癌の癌浸潤率の違い

癌組織発生別に癌浸潤率をみると，図 30，31 に示すように，*de novo* 癌においてその率が高く，腺腫由来癌では大きさ 1.1〜2.0cm の無茎隆起が 7%で，他は 5%以下である．一方，*de novo* 癌の癌浸潤率は腺腫由来癌のそれに比べて高く，大きさ 0.5cm 以下の癌が 5%以下であるのみで，他は癌が大きくなればなるほど，肉眼型では有茎隆起＜陥凹隆起の順で癌浸潤率が高くなっている．0.5cm 以下の陥凹隆起型の癌浸潤率は 4%であるが，この中には進行癌が含まれている（図 32〜34）．

内視鏡的粘膜切除の絶対適応条件を癌浸潤率 5 %以下，癌の大きさ 2 cm 以下とすると，癌の大きさ 0.5cm では，癌組織発生と肉眼型とは無関係に，絶対適応があることになる．大きさ 0.6〜2.0cm の *de novo* 癌では，その癌浸潤率は 5%以上であるから絶対的適応はなく，粘膜切除に際しては，対象となる癌の組織発生，大きさ，肉眼型を考慮して切除する必要がある．腺腫由来癌では，大きさ 1.1〜2.0cm の無茎隆起を除くすべての癌に粘膜切除の絶対適応がある．

癌の組織発生と肉眼型とは関係なし，との仮説を棄却して誤る確率は $p < 0.001$ である．すなわち，白壁フォーラム統計からは，有茎隆起型癌ならば腺腫由来癌（70%），無茎隆起型癌ならば *de novo* 癌（70%），そして陥凹型癌ならば *de novo* 癌である．

図 32．径 0.5cm の進行癌（内視鏡像）
肉眼的に陥凹隆起型

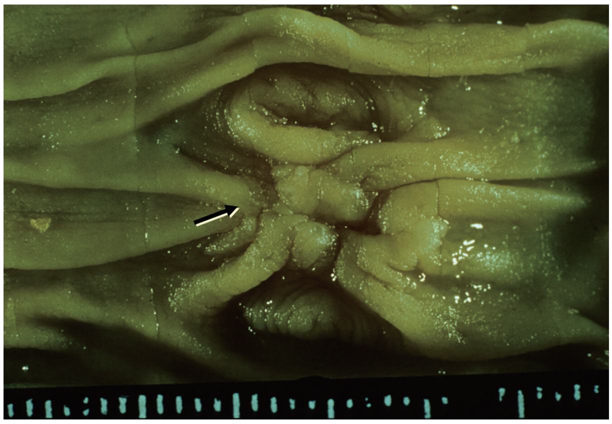

図33．図 32 の肉眼所見
ⅡC 型である．

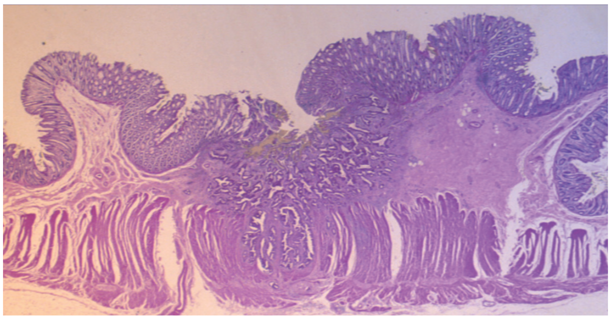

図34．図 33 の割面組織像
管状腺癌で固有筋層に浸潤している．

表 16．径 2 cm 以下の大腸癌の癌組織発生別にみた生物学的振る舞いの違い

	de novo 癌		腺腫由来癌	
	陥凹隆起	無茎隆起	陥凹隆起	無茎隆起
癌浸潤率（%）	50	20	4	2
進行癌の頻度（%）	22	5	0	0
リンパ節転移の頻度（%）	9	3	0	0

表 15．癌組織発生別にみた径 2 cm 以下の癌の所属リンパ節転移

癌肉眼型	*de novo* 癌（%）	腺腫由来癌	計
有茎隆起	4（3）	1（17）	5（4）
無茎隆起	48（38）	4（66）	52（39）
陥凹隆起	74（59）	1（17）	75（57）
計	126（100）	6（100）	132（100）

3．癌組織発生別にみたリンパ節転移

癌の大きさが 2cm 以下の症例でリンパ節転移が認められたのは 132 例あり，それらの癌組織発生，肉眼型，大きさについてみると，大部分（126 例）は大きさ 0.6～2.0cm の *de novo* 癌で，肉眼型は有茎隆起＜無茎隆起＜陥凹隆起の順で多くなる（表 15）．腺腫由来癌はわずか 6 例で，その大きさは 1.1～2.0cm の無茎隆起型 4 例と陥凹隆起型 1 例，有茎隆起 1 例である．このうち，陥凹隆起型の 1 例は，前述したように，*de novo* 癌であるとみなされる．

Ⅸ．大腸癌の構造のまとめ

世界で一般的に受け入れられている大腸癌の組織発生の腺腫－癌連続説は論理的に明らかに誤りであることを示して，大腸癌組織発生を導くための前提である大腸癌組織診断基準を客観化し，それを用いて大腸癌の組織発生『大腸癌の 70～80％は直接大腸粘膜から発生する *de novo* 癌，残り 20～30％は腺腫の癌化による腺腫由来癌である』が導かれた．この大腸癌組織発生説は，ヒトの各臓器・組織から発生する悪性腫瘍の組織発生に整合性を与える．さらに，この大腸癌組織発生の観点から，大腸の腺腫と癌に関する臨床病理学的な差異が見出された（表 16）．“大腸癌の構造”は国内外の多くの学会（付表 1）で発表し，多くの賛同を得ることができた．

D. 終　　章

1900 年代後半における胃癌・大腸癌組織発生に関する学説については，世界で胃潰瘍癌学説および腺腫－癌連続学説が主流をなしていた．必然的に，臨床面においては，『胃潰瘍，ならば癌化するから切除』，そして『大腸腺腫，ならば癌化するから切除』が，一般的に行われてきた．しかし，それら学説がよった所以をみると，そこには潰瘍・腺腫と癌の相関関係が認められても，それら良性病変と癌との間の因果関係の証明がなされていなかった．このようなことを動機とし，胃癌・大腸癌の組織発生について研究をしたところ，一般的に受け入れられている学説とは逆の学説が導かれた（1967，1985)．そして，この学説は，全身臓器・組織から発生している悪性腫瘍の大部分は，いわゆる正常組織から直接発生している carcinoma *de novo* であることに整合性を与える．

この胃癌の組織発生および大腸癌の組織発生についての研究を発表した初期では，当然のことながら，胃潰瘍癌学説肯定派および大腸腺腫－癌連続学説学派の権威および多くの研究者から強い非論理的反論を受けたことはいうまでもない．しかし少数ではあるが，論理を理解して賛意を表してくれた国内外の医学者もあり，勇気づけられた．

胃癌の構造および大腸癌の構造を国内外の学術集会で発表したが，その過程においては，まさしく Thomas Kuhn の概念転換を特徴づける一般的パターンを踏襲していて，現在では過渡期も過ぎていると思われる（付表 2)．

考えるとは言葉で考え，言葉は論理である．であるからには科学の世界で考えの主張が権威・口数に左右され，いろはカルタの“無理（非論理）が通れば，道理(論理)引っ込む”であってはならない．“論理は権威・口数より強し”であるから．

付表 1．発表した学術集会

1. 第 42 回日本大腸肛門病学会総会特別講演（1987 年 11 月，千葉）“大腸癌，その組織発生と進展形式”
2. Conferencia Magistral：XX Congreso Panamericano de Gastro- enterología, Abril de 1988（Quito, Ecuador）“Carcinogénesis del Cáncer Rectocolónico”
3. 第 77 回日本病理学会総会宿題報告（1988 年 5 月，札幌）“大腸癌の構造―異型度係数から導かれる大腸癌の組織発生とその発育進展”
4. 第 30 回日本消化器病学会特別講演（1988 年 10 月，鹿児島）“大腸癌の構造―癌組織発生とその発育進展過程”
5. Congreso Solemne del Curso Internacional de Avances en Gastro-enterología, Marzo de 1990,（Santiago, Chile）．“La Estructura del Cáncer colorrectal：Conversión de Grado atipico a número real por analisis porfometrico de computador y la histogénesis histogénesis del cáncer colorrectal”
6. Autumn Convention & The 3rd International Symposium “The Malignancy of Gastrointestinal Tract in Its Early Stage”, Sept. of 1991（Taipei, Taiwan）．“The histogenesis of colorectal carcinoma induced on the basis of discriminant function for diferentiating carcinoma from adenoma, and macroscopic appearances of carcinoma in early phase ”
7. Conferencia : XIX Congreso Brasileiro de Patología, Junio de 1993（Santos, Brasil）．Histogénesis del cáncer colorrectal en base de índices de atipia por usar análisis imaginaria
8. Conferencia：XXXI Congreso Colombiano de Patología Quirurgica, Agosto de 1994（Medillín, Colombia）“Estructura del Cancer Colorrectal”
9. The International Medical Conference “Diagnosis and Treatment of Early Colon Cancer” in 110th Anniversary of Taipei City, Sept. of 1994（Taipei, Taiwan）“Structure of the Colorectal Carcinoma : Numerification of atypical grade with computed image processing and histogenesis of the colorectal carcinoma ”
10. Controversies in Gastroenterology : 10th World Congress of Gastroenterology, October 1994（Los Angeles, USA）“Significance of the Flat Adenoma, fact or fiction”
11. Minisymposium in “Frontiers in Medicine” at Nobel Forum, New Aspects on Tumor Development and Therapy of the Colorectal Carcinoma., October of 1994（Karolinska, Sweden）．Objective quantification of grade of atypia for discriminating carcinoma from adenoma of the colon by image processing.
12. The first Korea-Japan Gastrointestinal Pathology Seminar, November of 1994（Seoul, Korea）“The Structure of Colorectal Cancer : Histogenesis and its development”

付表 2．Kuhn による概念転換を特徴づける一般的パターン

1. 一般的に受け入れられている概念では，説明できない異常の指摘，その変則性は，はじめは虚偽として無視されるか，あるいは辻褄が合うようにモデルが拡大解釈される
2. 無視あるいは辻褄を合わせるだけではすまなくなる変則性の数の増加，そして，むしろ概念が誤っていることがわかる
3. 変則性のない概念の成立
4. 新しい概念が体制側から議論をはばまれ，時には古い概念に固執する人達と血みどろの争いにまで発展することもある過渡期
5. 新しい概念が，その後の報告をさらに説明できるようになり，新たな知見が得られるということで受容される

『パラダイム・ブック：新しい世界観―新時代のコンセプトを求めて．日本実業出版．1986』より引用．

文　献

1) 中村恭一：胃癌の構造，第 3 版，医学書院，2005 年．
2) Llorens P y Nakamura K : Diagnóstico y Tratamiento de las Afecciones Gástricas. Instituto Chileno-Japones de Enfermedades Digestivas, Hospital San Borja（Santiago de Chile), 1995
3) 中村恭一：大腸癌の構造，第 2 版，医学書院，2011.
4) Llorens P. y Nakamura K：Diagnostico y Tratamiento de las Afecciones colorrectales. Instituto Chileno-Japones de Enfermedades Digestivas, Hospital San Borja (Santiago, Chile), 1995.
5) 中村恭一，馬場保昌：Livitis plastica 型胃癌，その成り立ちと早期診断，医学書院，2011.

The clinicopathological structures of the gastric and colorectal carcinomas

Kyoichi Nakamura

Professor Emeritus Tokyo Medical and Dental University
Professor Emeritus University of Tsukuba

Summary
Referring to the histogenesis of the gastric carcinoma until the 1970's, it had been accepted that the gastric carcinoma develps from ulcers, polyps and chronic gastritis, and 60 to 70% of all the gastric carcinomas does from ulcers (Ulcer-cancer). In like manner, the histogenesis of the colorectal carcinoma which 95% of the colorectal carcinomas develops from the adenomas (Adenoma-carcinoma sequence) have been accepted until the 1990's in the world. Accordingly, the great majority of gastric ulcers and colorectal adenomas had been resected on the basis of the each histogenesis. However, the histological criteria of ulcer-cancer of the stomach does not show the causality that carcinoma developed from marginal mucosa of ulcer, but does histological findings that carcinoma and ulcer overlap spacially. Likewise, the histological criteria of the colorectal carcinoma proposed by Morson B.C. (1974) is clearly false idea, because multiple contradictions surface clinic-pathologically from the theory of adenoma-carcinoma sequence. To establish the theoretical system or structure of gastric and colorectal carcinomas, it is necessary to set up premises, and to logically consider findings which can be recognized objectively. These observations lead us to conclude the followings: The great majority of gastric carcinomas arises from gastric mucosa essentially within normal limits, independently of ulcer, polyp and gastritis-mucosa. The cells of undifferentiated carcinoma, no forming tubuli in the mucosa, develop at the neck portions of the proper gastric tubuli, whereas the cells of differentiated carcinoma, forming tubuli in the mucosa, develop at the lower 1/2 of metaplastic tubuli of intestinal type. Seventy to 80% of all the colorectal carcinomas arise from the colorectal mucosa essentially within normal limits and the remnant 20 to 30% do from adenomas. Observing clinicopathological aspects of the gastric and colorectal carcinomas viewed from the stand-point of the histogeneses respectively, significant differences are found out between the undifferentiated and differentiated carcinomas, and the de novo carcinoma and the carcinoma having arisen from adenoma.

Key words : Undifferentiated carcinoma, Differentiated carcinoma, Ultra-microcarcinoma, Microcarcinoma, Linitis plastic type carcinoma of the stomach, F-boundary line, Metaplastic mucosa of intestinal type, Mitotic zone of gastric tubuli, Growing function of the gastric carcinoma. Adenoma-carcinoma sequence, *De novo* carcinoma, Lineal discriminant
function with two variants for dividing benignancy and malignancy

人口少子化過程での東京23区における小児科医療にかかわる既存資源の効果的な調整施策

村田　正夫　東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科医歯学系専攻博士課程
環境社会医歯学講座政策科学分野

要旨：子どもの医療提供政策には，医療提供体制の整備や医療費負担軽減による受診機会の確保がある．本研究では，人口少子化のなか，東京23区において年少人口の微増傾向に対処するように，既存の医療資源を有効活用して適切に医療を提供する方策を検証した．研究方法は，病院での地域連携小児夜間・休日診療の実施状況調査と，結果に基づく実施可能病院数のシミュレーション，さらに子ども医療費助成および小児初期救急，3歳児健診有所見数の実績に基づく相関分析である．結果は，地域連携小児夜間・休日診療では，医師会の協力が重要との認識が高く，また，病院外連携医師の1人あたり月1回程度の参加頻度で当該診療を週5日実施するシミュレーションによれば現状実施数を超える区があり，子ども医療費助成と小児初期救急の実績には正の相関はないことが示唆された．考察では，適切に小児初期救急を配置し受診を誘導するために，小児初期救急実施施設の再編の必要性が示唆された．

Key words：東京23区，地域連携小児夜間・休日診療，子ども医療費助成，医療資源配分施策

Ⅰ．緒　　言

子どもに対する医療提供政策には，医療提供体制の整備・推進や医療費自己負担の軽減による受診機会の確保がある．医療提供体制の整備・推進のうち，小児初期救急診療事業の推進に着目し，地方自治体，医師会，医療機関が，現状の医療資源を有効活用しながら事業を実践していく方策について着目した．また受診機会の確保につながる政策が，医療費の増減や初期救急医療の受診の増減とどのような相関にあるのかについて着目した．

研究の対象とした子どもの人口は減少化している．全国の0～14歳（年少）人口は，2025年（平成37年）には2005年（平成17年）と比較して32.0%程度減少すると推計されており，一方，人口全体では6.7%程度減少すると推計されていることから，全体としても人口減少の中にあって年少人口は25ポイント以上も減少率が高い推計になっている（表1）[1]．

東京都では，0～14歳人口は2025年には2005年と比較して21.6%程度減少すると推計され，東京都人口全体では3.7%程度増加する推計となっている（表2）[2]．さらに，東京23区の年少人口についてみると，

表1．全国における年少人口の減少化

西　暦	総人口（千人）	年少人口（1～14歳）［千人］
2005	127,768	17,585
2010	127,176	16,479
2025	119,270	11,956

注：文献1の「表1-1・総人口，年齢3区分（1～14歳，15～64歳，65歳以上）別人口および年齢構造係数［出生中位（死亡中位）推計］」に基づき計算した．

表2．東京都の年少人口推移

西　暦	東京都総人口（千人）	年少人口（千人）
2005	12,577	1,443
2010	12,906	1,441
2020	13,104	1,248
2025	13,047	1,132

文献2の「表Ⅰ-1・将来の都道府県別総人口」および「表Ⅰ-7・将来の都道府県別年少人口」に基づき計算した．なお，本推計値は，国立社会保障・人口問題研究所の2008年12月推計の日本の将来推計人口（死亡中位・出生中位）に合致している．

連絡先：村田　正夫　masao-murata@jcom.home.ne.jp

近年では，一時的な増加もみられ，2005 年と 2010 年の比較では 4% 程度の増加になっている．東京 23 区の各年 1 月 1 日現在の各区年少人口データを集計したところ，近年の状況は，2005 年 916,215 人，2008 年 936,737 人，2010 年 953,221 人である．

東京都全体としては人口少子化が進行していく中で，医療の受診状況に着目すると，東京都医療保健計画（2008 年 3 月改定）によれば，二次救急医療機関での休日・全夜間診療事業（小児科）の取り扱い患者数は，2006 年度と 2001 年度で比較すると約 2 割の増加となっており，このうち入院患者数は，同年度間での比較で約 1 割増となっている [3]．こうした状況をふまえ同計画では，小児医療体制の整備として，身近な地域で夜間・休日に初期救急診療を受けられる体制整備の促進，二次・三次救急医療体制の充実と救急医療機関の連携体制の構築を施策として掲げており，2008 年 2 月の時点では，小児初期救急診療事業は 31 区市町村で実施されている [4]．

東京都が推進する小児初期救急診療事業（以下，小児初期救急事業）は，区市町村が実施主体となっている．同計画における位置づけによれば，地域の医師会などの協力を得て，多くの医師の協力のもと，身近な場所で夜間・休日における診療を確保するとともに，入院治療を担う二次救急医療機関との適切な役割分担により，症状に応じた救急医療の提供を可能とするものである [5]．また，この事業は，国の診療報酬改定で 2002 年度に創設された地域連携小児夜間・休日診療料（以下，小児夜間・休日診療料）の適用になる事例も多い．この小児夜間・休日診療料は，2004～2010 年度まで，診療報酬改定のたびに要件緩和，再編，評価の引き上げのいずれかがなされ，診療報酬においても重点的な評価がなされている [6~8]．

東京 23 区では，近年の年少人口微増傾向の中で，東京都や国が重点的に位置づける小児初期救急事業を，区と医師会など医療機関が連携して推進し，症状に応じた救急医療の提供を可能にする取り組みを行うこととなる [注1]．そのためには，小児初期救急事業の現状を把握したうえで，地域の医師や二次救急医療機関の配置状況に基づいて，事業の維持や拡充の可否を考察する必要がある．しかし実情調査に基づく拡充方策などの先行研究は他県などを含めて乏しく，そこで，本研究では，これらも研究対象の一つとした．

また，子どもに対する医療提供の方策には，医療計画や診療報酬での取り組みのほかに，医療費助成制度がある．この制度は，東京 23 区では中学 3 年生までの子どもを対象に，医療費で自己負担分が生じないように，都の助成と合わせて，医療費を区が各保険者に支給するもので，2008 年度からは統一して実施されている．また，東京都と各区の財源を合わせて自己負担分を助成するもので，制度の発足当初は，対象者の年齢制限や扶養者の所得制限が設けられていた．その後，各区の独自の取り組みにより制限が少なくなり，2008 年度からは，東京 23 区では一律化した．この制度については，医療サービス消費への影響と健康状態への効果を検討した先行研究があり，年齢層によっては，医療サービス消費に正の影響をもつとの示唆もある [9]．

本研究では，子ども医療費助成の助成額が，中学生までの子どもにかかわる医療費の動向を各区単位で概括的に把握することができるデータであることに着目し，各区における年齢割合の異なる状況をなるべく反映させない分析方法で，医療費に正の相関をもつ要因を検討した．具体的には，医療費に対して正の相関をもつ要因として，子どもの人口，小児初期救急受診件数，3 歳児定期健康診査の有所見数を想定し分析した．正の相関が明らかとなる要因があれば，その要因に対する抑制方策について検討できる可能性があるため，このことを研究対象の一つとした．

以上の二つを主な研究対象として，長期的には人口少子化にありながらも，一時的な年少人口の微増傾向を示す東京 23 区で，既存の医療資源を有効活用しながら小児初期救急事業を推進する方策について現状把握をもとにしながら検討した．

Ⅱ．研究方法

1．小児初期救急事業の実施状況調査

a．小児初期救急事業の実施形態

まず，小児科を標榜する医療機関の配置については，東京 23 区の区ごとに，診療所と病院の配置数が 15 歳未満の子どもに対してどのくらいの割合になっているかを調査した．次に，初期救急，二次救急，三次救急の区分で配置数を整理したうえ，一般診療所の夜間や休日での診察時間を調査し，東京 23 区における救急医療提供体制の配置の偏在を把握する参考とした．

さらに，小児初期救急事業の実施状況について，実施医療機関別，診療報酬の小児夜間・休日診療料の適用の有無，夜間・休日診療の有無でそれぞれ集約した．

注 1) 2011 年 8 月時点では，東京 23 区において，東京都の補助制度を受けて小児初期救急事業を実施している診療所や病院が 18 区 19 ヵ所ある．また，東京都の補助制度を受けることなく，区，医師会，病院がさまざまな形態で夜間や休日に実施している診療所や病院が 17 区 31 ヵ所ある．

この状況把握を小児初期救急事業拡充の可能性を検討するための基礎とした．

b. 病院での小児初期救急事業の実施状況の調査

小児初期救急事業は，地域の医師の協力のもとに，身近な場所で夜間・休日における診療を確保するとともに，入院治療を担う二次救急医療機関との適切な役割分担により，症状に応じた救急医療の提供を可能とするものである．そのため，二次救急病院で実施されることが効果的かつ効率的との考えに立ち，病院で実施している状況をアンケートにより把握した（ただし，アンケートでは病院名の明記を求めたが，患者に関する個人的な情報を記入する質問項目は設けなかった）．

1） 調査対象 地域連携小児夜間・休日診療（以下，小児夜間・休日診療）を実施している東京23区内の12病院，および東京23区外の近郊自治体にある6病院（ただし診療報酬の小児夜間・休日診療料の適用がなく実施している病院を含む）の18病院を対象とした．回答は18病院中15病院から得た．東京23区は12病院から回答があり，このうち1病院は診療報酬の適用がない形態であった．

2） 地域の医療資源の活用状況 小児夜間・休日診療に携わる病院外連携医師（以下，病院外医師）に関して，参加頻度（人数や参加回数），必要想定数を把握した．また，事業の実施主体の状況により，病院外医師確保にかかわる方法や課題に差が生じるか否かを把握した．

3） 事業実施の成果の認識と病院所属医師・病院外医師間の診療方法の調整に関する調査 地域連携小児夜間・休日診療をより効果的に実施するために，病院所属医師（以下，病院医師）と病院外医師がどのように診療方法を調整しているかを把握した．また，この医師間での調整方策と事業実施の成果の認識にどのような関連がみられるかを把握した．

4） 小児夜間・休日診療にかかわる受診件数 受診件数の経年変化を診療日設定状況ごとに集約して把握した．

c. 小児夜間・休日診療を可能とする病院外医師の目安

小児夜間・休日診療を週5日以上または週4日設定している病院が，当該事業に携わる病院外医師の想定必要数をどう認識しているかを集約した．そして，実施に必要な病院外医師の想定数を定め，それをもとに各区の事業可能規模のシミュレーションに用いた．

2. 小児夜間・休日診療事業のシミュレーション

小児夜間・休日診療事業を二次救急病院などの病院で実施するためには，病院外医師の参加が前提となる．そこで，各区の小児科標榜の診療所などの医師数を推計したうえで，推計の医師数に対して，想定した事業実施に必要な病院外医師数の目安数で除すことで，実施可能な病院数を算出するシミュレーションを行った．そして，シミュレーションによって算出された病院数と現状の配置数を比較した．実施可能な病院数を求める式は以下のとおりである．

実施可能な病院数＝(都内診療所の59歳以下の医師の割合×診療所数)/週5日または3日の診療に必要な病院外医師数の想定

なお，小児科標榜の診療所の医師数は，東京都内の病院を除く診療所の医師の年齢構成別の数[10]をもとに，小児科を標榜する医師も同様な年齢構成にあり，かつ診療所では医師1名の配置が主たる例として計算した．具体的には，小児夜間・休日診療に携わるための行動が比較的とりやすいと想定した59歳以下の医師の割合を，診療所で小児科を主に標榜する場合で79%，重複の標榜の場合で69%とした．なお，東京都全体の診療所の医師の年齢構成は，59歳以下では，主に標榜する場合は79%であるので，重複の標榜の場合は，その79%の1割減として控えめに算出した[10]．それに施設数[11]を掛けて，最終的に医師数を算出した．

3. 子ども医療費助成の実施状況と相関要因の把握

子ども医療費助成について実績を公表している各区のデータを集約し，年少人口の増減，小児初期救急の受診件数の増減，3歳児健診有所見者数の増減との相関を把握することとした．相関関係の分析の手法は主成分分析とした．

なお，増減データは2009年度に統一した．これは，子ども医療費助成制度の東京23区の実施水準が揃う2008年度以降で比較ができるからである．したがって，変数の設定は，2009年度の2008年度に対する子ども医療費助成の助成額比，年少人口比，小児初期救急受診件数比，3歳児健診有所見件数比とした．

Ⅲ. 結　　果

1. 小児初期救急事業の実施状況調査

a. 小児初期救急事業の実施形態

東京23区で小児科や小児外科を主たる診療科として標榜している診療所数は，重複して標榜する診療所数の12.9%に相当している．年少人口千人に対する診療所と病院の配置割合は，東京23区平均でそれぞれ2.46ヵ所と0.16ヵ所となっている．このうち最多は，区別では，診療所で千代田区，病院では新宿区で

表 3．小児科・小児外科の診療所・病院の配置および年少人口千人の配置割合

区　名	主たる小児科・小児外科診療所数	重複ありの小児科・小児外科		年少人口千人あたり		年少人口（人）[2009 年]
		診療所数	病院数	診療所数	病院数	
千代田区		21	5	4.12	0.98	5,101
中央区	2	27	4	2.45	0.34	11,819
港　区	2	50	10	2.41	0.46	21,572
新宿区	8	76	12	3.54	0.51	23,726
文京区	5	48	9	2.67	0.45	19,818
台東区	6	40	2	2.93	0.13	15,721
墨田区	4	47	6	2.00	0.24	25,457
江東区	14	94	6	2.10	0.12	51,420
品川区	15	101	4	3.35	0.12	34,661
目黒区	8	82	4	3.54	0.16	25,450
大田区	24	161	12	2.42	0.16	76,321
世田谷区	26	192	10	2.36	0.11	92,180
渋谷区	3	54	4	3.40	0.24	16,752
中野区	11	72	5	3.22	0.19	25,805
杉並区	17	131	4	2.94	0.08	50,274
豊島区	1	72	4	3.54	0.19	20,633
北　区	11	89	3	3.22	0.10	31,052
荒川区	8	32	4	1.96	0.20	20,433
板橋区	24	126	13	2.57	0.22	58,299
練馬区	24	171	8	2.20	0.09	88,653
足立区	21	156	13	2.18	0.16	81,284
葛飾区	10	96	4	1.99	0.07	53,345
江戸川区	22	120	4	1.48	0.04	95,850
計	266	2,058	150	—	—	945,626
平　均	11.6	89.5	6.5	2.46	0.16	41,505
医療圏別						
区中央	15	186	30	2.72	0.41	74,031
区　西	36	279	21	3.16	0.21	99,805
区　東	40	261	16	1.74	0.09	172,727
区東北	39	284	21	2.08	0.14	155,062
区　南	39	262	16	2.71	0.14	110,982
区西南	37	323	17	2.72	0.13	134,382
区西北	60	454	25	2.61	0.14	198,637

注 1：小児科施設数は東京都福祉保健局「東京都の医療施設」（2008 年 10 月 1 日現在）による．
注 2：年少人口（15 歳未満）は「住民基本台帳による東京都の世帯と人口」（2009 年 1 月 1 日）による．

あり，医療圏別では，診療所，病院のいずれも区中央部保健医療圏である（表 3）．

小児の初期救急，二次救急，三次救急のいずれも配置がない区は存在せず，二次・三次救急が 8 機関設定されている文京区では，初期救急機関の設置がない．また，平日夜間や日曜・休日に診療時間を設定している診療所の数が多い上位 4 区では三次救急の配置がなかった．一方，診療所に夜間・日曜・休日に診療時間の設定がなかったのは 2 区で，一つの区は二次救急が 2 ヵ所，他の一つの区は初期救急が 1 ヵ所となっている．医療圏別では，区東部保健医療圏が年少人口千人あたりの診療所・病院の配置数が少なく，二次・三次の救急機関も少ない配置となっており，初期救急も少ない（表 4）．

小児初期救急事業の実施医療機関は，東京都のまとめによる 46 ヵ所（表 4）のほか，区が独自事業として実施している 4 ヵ所（区の事業報告により把握）を含めて 50 ヵ所ある．このうち，病院内で事業展開している機関が 14 ヵ所（28.0%），かつ診療報酬として小児夜間・休日診療料を適用している機関は 11 ヵ所（22.0%）であった．また，小児夜間・休日診療料を適用している病院と応急診療所を合わせると全体の 33 ヵ所（66.0%）であった．そのほか，平日夜間，土曜夜間，日曜・休日の診療設定では，日曜・休日の設定がもっとも多い（表 5）．

b．病院における小児初期救急事業の実施状況

1）　地域の医療資源の活用状況　アンケートによれば，小児初期救急事業については，小児夜間・休

表 4．小児の救急機関の配置，診療所での夜間・日曜・休日の診療時間設定状況

区　名	初期救急数 小児科あり	二次救急数 小児科あり	三次救急数 小児科あり	診療所の夜・日・休日の診療実施数	年少人口千人あたり 診療所数	年少人口千人あたり 病院数
千代田区	2	1	1	1	4.12	0.98
中央区	4	1	1	1	2.45	0.34
港　区		2		0	2.41	0.46
新宿区	1	4	3	2	3.54	0.51
文京区		5	3	4	2.67	0.45
台東区	1			0	2.93	0.13
墨田区	2	1	1	4	2.00	0.24
江東区	2			4	2.10	0.12
品川区	3	1	1	3	3.35	0.12
目黒区	3	1	1	2	3.54	0.16
大田区	4	2	1	8	2.42	0.16
世田谷区	3	1		4	2.36	0.11
渋谷区	2	2	2	2	3.40	0.24
中野区	1			4	3.22	0.19
杉並区	1	1		9	2.94	0.08
豊島区	3	1		5	3.54	0.19
北　区	2	1		8	3.22	0.10
荒川区	1	1	1	2	1.96	0.20
板橋区	1	3	2	6	2.57	0.22
練馬区	2	2		11	2.20	0.09
足立区	4	1		18	2.18	0.16
葛飾区	2	2		6	1.99	0.07
江戸川区	2	2		4	1.48	0.04
計	46	35	17	108	—	—
医療圏別						
区中央	7	9	5	6	2.72	0.41
区　西	3	5	3	15	3.16	0.21
区　東	6	3	1	12	1.74	0.09
区東北	7	4	1	26	2.08	0.14
区　南	7	3	2	11	2.71	0.14
区西南	8	4	3	8	2.72	0.13
区西北	8	7	2	30	2.61	0.14

注 1：初期救急，二次救急，三次救急は，東京都ホームページ（HP）の公表データから，2011 年 5 月時点で抜粋した．
注 2：診療所での夜間や日曜・休日診療のデータは，23 区の各地区医師会 HP または東京都 HP ひまわりにより，2011 年 5 月に調査・集計した．

日診療の形態で実施するもので，平日の週 4 日以上診療日を設けている病院では，診療に携わる病院外医師は 1 実施機関平均で 12.5 人以上となっている．また，病院外医師が 1 ヵ月に複数回担当する場合では，該当医師は平均 1 人以上おり，本来的な必要数では平均 10 人以上とされ，また妥当な診察担当の頻度は月に 1 回との回答が多い（表 6）．

事業の実施主体の状況についてもっとも多いものは，区事業として病院が委託を受け実施している場合が 10 ヵ所となっている．このほか，区が関与しているものでは，区から依頼を受けて病院経費で実施している場合と，区事業として医師会が受託し病院で実施している場合が各 1 ヵ所ある（表 7）．

病院外医師の確保については，区事業として実施している 10 ヵ所のうち，区が医師会に働きかけて確保されたものが 6 ヵ所，病院から医師会や個別医師に働きかけたものが 4 ヵ所あり，そのうち働きかけを受けて医師会が強力に推進した場合が 1 ヵ所ある．また医師会と病院による共同実施の 2 ヵ所では，病院や医師会が病院外医師の確保に取り組んでいる（表 7）．

2）　事業の実施形態と病院外医師確保の課題（表 8）　区事業として地域連携小児夜間・休日診療を実施している病院 10 ヵ所では，病院外医師確保の課題として，医師会への病院単独依頼はむずかしい，病院に出向ける年代の医師が少ない，小児科を主たる診療科として標榜する医師が少ないことを，それぞれ 3 ヵ所の機関が認識している．さらに，電子カルテへの対応の困難，小児科医師不足の認識もある．

表 5．小児初期救急事業の実施状況

区　名	実施形態		実施曜日・時間		
	都補助の適用あるもの	都補助適用外で小児科あり	平日夜	土曜日夜	日・祝日の昼・夜
千代田区	①こども救急室◇	②休日応急診療所	①		②
中央区	①小児総合医療センター◇	休日応急診療所②③④	①	②，④	②，③(昼間のみ)，④
港　区					
新宿区		①医師会診療所			①（夜間のみ）
文京区					
台東区	①夜間・休日こどもクリニック◇		①	①	①
墨田区	①平日夜間救急こどもクリニック◇	②休日応急診療所	①		②
江東区	①平日夜間こどもクリニック◇	②休日急病診療所	①（子ども）	①，②	①，②
品川区	①こども夜間救急室◇	医師会休日診療所②◇③◇	①	①（2・4土），②	②，③
目黒区		休日診療所①②		①	①，②（夜間は年末年始のみ）
大田区	①子ども平日夜間救急室◇	②二次救急病院◇，医師会診療所③◇④⑤◇	①	②（月 2 回），③，⑤	③，④，⑤
世田谷区	①医師会付属子ども初期救急診療所◇，②医師会診療所◇	③医師会付属診療所	①，②（子どものみ）	①，②，③	①，②，③（夜間のみ）
渋谷区		①医師会付属診療所◇，②健康プラザ診療所◇		①	①（夜間のみ），②（19 時まで）
中野区	①準夜間こども救急診療◇		①	①	①（夜間のみ）
杉並区	①休日等夜間急病診療所◇	②二次救急病院◇，③病院	①（子どものみ），②，③	①，②	①，②，③（昼間のみ）
豊島区	①こども平日準夜間救急クリニック◇	休日診療所②③	①	②	②，③（昼間のみ）
北　区	①二次救急病院◇	②休日診療所（医師会館内）	①	①	②
荒川区	①医師会平日準夜間小児初期救急医療センター◇		①		
板橋区	①平日夜間応急こどもクリニック◇		①		
練馬区	①休日急患診療所（夜間救急こどもクリニック）◇	②休日急患診療所◇，二次救急病院③④	①，③，④	①，②	①，②
足立区	①医師会館休日応急診療所◇	休日応急診療所②◇③◇④◇	①（子どものみ）	②	①，②，③（昼間），④（昼間）
葛飾区	①平日応急診療所　（平日夜間こどもクリニック，医師会館内）◇	②休日応急診療所◇	①（子どものみ）	①，②	①，②
江戸川区	①医師会夜間急病診療所◇	②医師会医療検査センター◇	①翌朝まで	①翌朝まで	①翌朝まで，②年末年始・GW の昼間
集　約	診療料適用：19 ヵ所/19 ヵ所 病院内展開：9 ヵ所/19 ヵ所	診療料適用：14 ヵ所/31 ヵ所 病院内展開：5 ヵ所/31 ヵ所	23 ヵ所	26 ヵ所	38 ヵ所

注 1：実施形態の◇は小児夜間・休日診療料適用を，アンダーラインは病院内展開を示す．
注 2：初期救急医療機関は，2011 年 8 月時点で各区のホームページや事業概要資料に基づき集約したもので，区や医師会の独自事業として実施しているものも把握できた限りにおいて反映させた．なお，病院内で初期救急診療を実施している 14 ヵ所のうち，練馬区の二つの病院は病院所属の医師のみで運営しているため，小児夜間・休日診療の形態ではない．

また医師会と病院による共同実施の場合（2 ヵ所）では，病院に出向ける年代の医師が少ないこと，小児科を主たる診療科として標榜する医師が少ないこと，電子カルテへの対応の困難の認識がある．

3）　事業実施の成果の認識と病院医師・病院外医師間の診療方法の調整（表 9）　小児夜間・休日診療の成果については（複数選択であり全選択数は 18 個），主なものとして，病院外医師と病院医師との間で，患者を引き継ぐ事例など連携する機会が増えたことが 7 ヵ所，病院所属の医師にとって時間外での診察担当の回数が軽減され，入院患者への対応などに振り向けることができたことが 6 ヵ所あった．

次に，病院医師・病院外医師間の診療方法の調整方策では（複数選択であり全選択数は 19），多いものとして，夜間・休日診療であることの検査上と処方上の制約条件は書面にまとめているが 5 ヵ所，症状による検査種別や処方の薬剤を書面にまとめておいて，それを活用してもらうが 4 ヵ所ある．さらに，病院医師と病院外医師の 2 名体制確保や，医師，看護師，事務，薬剤師の関係スタッフによる定例運営会議の実施が 3

表 6. 小児夜間・休日診療に携わる病院外医師の分担状況および妥当な頻度

a. 23 区内の病院（診療報酬を適用して実施）[回答 11 病院]

開設頻度	実施状況					
	病院数	医師数（人）	複数回担当医師数（人）	病院医師分担者数（人）	病院外医師必要数（人）	病院外医師 1 人の妥当な頻度（回/月）
①毎日（平日・土日・休含む）	2	平均 17.5	平均 5	未回答	平均 20	2〜3
②平日の毎日（週 5 日）	2	平均 12.5	平均 3.5	平均 20	平均 10	1，不明
③平日の週 4 回	2	平均 14	平均 1	平均 8	平均 30.5	1 あるいは 1 以下
④月 5 回（平日週 1 回，土曜月 1 回）	1	5	0	14	5	1 以下
⑤平日の月 4 回	2	5	0	平均 14	平均 6	1
⑥月 3 回不定期	1	12	0	10	20	2〜3
⑦不定期の土	1	0	0	1	1	不明

b. 23 区の近辺に位置している病院（回答 3 病院）

開設頻度	実施状況					
	病院数	医師数（人）	複数回担当医師数（人）	病院医師分担者数（人）	病院外医師必要数（人）	病院外医師 1 人の妥当な頻度（回/月）
①毎日（平日・土日・休含む）	1	52	0	20	30	1〜2
②平日の週 2〜3 日	1	12	0	8	20	1
③月 3 回の平日	1	3	0	17	15	1

C. 小児夜間・休日診療料は不適用だが，病院外医師との協力で実施（回答 1 病院）[参考 1]

開設頻度	実施状況					
	病院数	医師数（人）	複数回担当医師数（人）	病院医師分担者数（人）	病院外医師必要数（人）	病院外医師 1 人の妥当な頻度（回/月）
平日の週 3 回と日曜月 2 回程度	1	8	3	3	10	2〜3

注：東京 23 区において小児夜間・休日診療の形態で実施している病院に対して実態把握のアンケート調査結果をまとめたもの．さらに，東京 23 区の近隣自治体で実施している病院にもアンケート調査を行った．なお，参考 1 は，アンケート調査の回答により，診療報酬の適用は受けていないが，病院外医師との協力で実施している病院の状況をまとめたものである．表 7〜9 も同調査により集計したものである．

表 7. 初期救急の小児科対応を実施している事業主体（A）別での病院外医師の確保方法（B）の状況．23 区内の病院（B は回答 13 病院）

初期救急の小児科対応を実施している事業主体（A）	病院外医師の確保方法（B）					
	病院数	区事業として医師会連携支援	医師に個別依頼	病院から医師会へ依頼	医師会から大学病院医師派遣	医師会が自主派遣
①区事業として病院が委託を受け実施	10	6	2	2*1)		
②区から依頼を受けて病院経費で実施	1*2)		1	1*2)		
③病院独自の事業として実施	0					
④医師会と病院の共同実施	2*2)		1*2)	1*2)	1	
⑤区事業として医師会が受託し病院で実施	1					1

*1) 医師会の強力な推進により実現できた 1 病院を含む．

*2) ②と④を同時選択した 1 病院を含む．

ヵ所ずつである．

事業実施の成果と病院医師・病院外医師間の診療方法の調整との関係では，患者の引き継ぎ連携事例の増加や病院医師の負担軽減を成果と認識した 13 ヵ所（ただし，同じ病院がどちらも認識している場合を含む）のうちで，多くの病院が病院医師と病院外医師との間の調整方法として選択したのが，夜間・休日診療であることの検査上と処方上の制約条件は書面にまとめていること（4 ヵ所），症状による検査種別や処方の薬剤を書面にまとめておいて，それを活用してもらうこと（3 ヵ所）であった．

4）小児夜間・休日診療の受診件数　地域連携小児夜間・休日診療の受診件数の経年変化では，2009 年度に前年度に比して増となっている病院が多い（表 10）．その前後では，前年度に比して減になっている医療機関もあり，今後分析対象としていくことが示唆

表 8. 初期救急の小児科対応を実施している事業主体（A）別での病院外医師確保の課題（B）の認識状況．23 区内の病院（診療報酬を適用して実施）［B については回答 11 病院］

初期救急の小児科対応を実施している事業主体（A）	病院数	病院外医師確保の課題（B）						
		医師会への病院単独依頼はむずかしい	病院に出向ける年代の医師が少ない	小児科主標榜医少ない	電子カルテ対応むずかしい	小児科医不足	特になし	未把握
①区事業として病院が委託を受け実施	10	3	3	3	1	1	1	
②区から依頼を受けて病院経費で実施	1*		1*		1*			
③病院独自の事業として実施	0							
④医師会と病院の共同実施	2*		1*	1	1*			
⑤区事業として医師会が受託し病院で実施	1							1

*②と④を同時選択した 1 病院を含む．

表 9. 小児夜間・休日診療実施の成果（A）別での病院医師と病院外医師との診療方法の調整（B）．23 区内の病院（診療報酬を適用して実施）［A については回答 10 病院，B については回答 11 病院］

地域連携小児夜間・休日診療実施の成果（A）	病院数	病院医師・病院外医師間の診療方法の調整（B）							
		検査種別や処方薬剤を書面化	疑問点の引き継ぎと回答を文書共有	検査と処方の制約条件を書面化	病院医師と病院外医師の 2 名体制	病院医師のバックアップ	定例運営会議（医･看･事･薬）	電子カルテ取り込み，処方代行入力	特別なし
①患者引き継ぎなど連携事例増	7	2	1	2	1		1		1
②病院医師の負担軽減	6	1		2	1	1	1	1	
③二次救急件数の減	2	1		1					1
④地域診療状況把握できる	2				1		1		
⑤病院と診療所の連携強化	1								1
⑥回答なし			1						

表 10. 小児夜間・休日診療の受診者の前年度比

a. 23 区内の病院の状況（回答 11 病院）

	病院数	受診者の前年度比（%）		
		2008 年度	2009 年度	2010 年度
①毎日（平日・土日・休日含む）	2	平均−5.1	平均＋36.7	平均−19.9
②平日の毎日（週 5 日）	2	平均−8.6	平均＋14.8	平均＋18.3
③平日の週 4 回	2	平均−9.0	平均＋23.0	平均−11.3
④月 5 回（平日週 1 回，土曜月 1 回）	1	—	＋26.9	−15.4%
⑤平日の月 4 回	2	平均＋0.6	平均−26.2	平均−0.7
⑥月 3 回不定期	1	−12.6	＋4.8	未集計
⑦不定期の土曜	1	未回答	未回答	未回答

b. 23 区の近辺に位置している病院（回答 3 病院）

	病院数	受診者の前年度比（%）		
		2008 年度	2009 年度	2010 年度
①毎日（平日・土日・休日含む）	1	−0.8	＋3.5	−9.9
②平日の週 2〜3 日	1	—	—	＋27.4
③月 3 回の平日	1	—	＋2.9	−17.1

c. 小児夜間・休日診療料は不適用だが，病院外医師との協力で実施（回答 1 病院）［参考 1］

	病院数	受診者の前年度比（%）		
		2008 年度	2009 年度	2010 年度
平日の週 3 回と日曜月 2 回程度	1	−12.6	−9.4	＋16.7

表 11. 想定の小児科医師数に基づく小児夜間・休日診療の実施可能病院数シミュレーション

区　名	すでに実施の病院数	仮想医師数 注1)			小児夜間・休日診療の実施可否の状況 注2)	
		小児科が主標榜の医師（人）	小児科を重複標榜する医師（人）	小児科医師計（人）	病院外医師週 5 日参加（23 人以上）が可能な施設数	病院外医師週 3 日参加（15 人以上）が可能な施設数
千代田区	1（二次救急）	0.0	14.0	14.0	不可	不可
中央区	1（二次救急）	1.0	17.0	18.0	不可	可 1
港　区		1.0	33.0	34.0	可 1	可 2
新宿区		6.0	51.0	57.0	可 2	可 3
文京区		3.0	33.0	36.0	可 1	可 2
台東区	1	4.0	27.0	31.0	可 1	可 2
墨田区	1	3.0	32.0	35.0	可 1	可 2
江東区		11.0	64.0	75.0	可 3	可 5
品川区	1（二次救急）	11.0	67.0	78.0	可 3	可 5
目黒区		5.0	55.0	60.0	可 2	可 4
大田区	2（二次救急）	18.0	109.0	127.0	可 5	可 8
世田谷区		20.0	131.0	151.0	可 6	可 10
渋谷区		2.0	36.0	38.0	可 1	可 2
中野区	1	8.0	48.0	56.0	可 2	可 3
杉並区	2（二次救急 1）	13.0	88.0	101.0	可 4	可 6
豊島区	1（二次救急）	0.0	48.0	48.0	可 2	可 3
北　区	1（二次救急）	8.0	60.0	68.0	可 2	可 4
荒川区		6.0	22.0	28.0	可 1	可 1
板橋区		18.0	86.0	104.0	可 4	可 6
練馬区		18.0	117.0	135.0	可 5	可 9
足立区		16.0	105.0	121.0	可 5	可 8
葛飾区		7.0	64.0	71.0	可 3	可 4
江戸川区		17.0	82.0	99.0	可 4	可 6
	10 区 12 病院（二次救急：8 病院）	196	1,389	1,585	現状より増設置の可能性あり 12 区	現状より増設置の可能性あり 17 区

注 1：仮想医師数の推計方法は 223 頁に記した．
注 2：小児夜間・休日診療の実施可能な病院数を，病院外医師の参加頻度ごとに，本文に記した計算式を当てはめて割り出した．“可”の次の数字が，可能な想定病院数である．

される．

c. 小児夜間・休日診療を可能とする病院外医師の妥当な診療日数

小児夜間・休日診療に携わる病院外医師の妥当な診療日数については，休日も含めて毎日実施している病院では月 2〜3 回，平日週 5 日の場合には月 1 回あるいは無回答，平日週 4 回実施の場合には月 1 回あるいは月 1 回以下と認識している．また，必要な病院外連携医師数の認識としては，休日も含め毎日や平日週 5 日実施する医療機関では，1 人の医師が月 1 回の診療担当にあたると換算すると，平均 10 人となっている（表 6）．

2. 地域連携小児夜間・休日診療事業のシミュレーション（表 9）

223 頁の計算式により推計した各区の小児科標榜の推計医師数は 1,585 人であった．次に，病院外医師の参加頻度を月 1 回として，平日週 5 日または 3 日の事業実施を想定したシミュレーションを行った．平日週 5 日を地域の診療所などの医師で分担したとすると，現状の小児夜間・休日診療を実施する病院数を超える推計がなされた区が 10 区中 2 区（中野区，杉並区）あった．

3. 子ども医療費助成の実施状況と相関要因

a. 子ども医療費助成，小児初期救急受診，3 歳児健診有所見の実績

まず，子ども医療費助成実績と年少人口の増減を比較した．具体的には，子ども医療費助成の件数または助成額の 2009 年度実績の前年度比と，年少人口の 2009 年度実績の前年度比を比べて，どちらの実績が高いかを比較したところ，データ未確認がある区を除いた 22 区のうち，20 区で子ども医療費助成の件数または助成額の比率が年少人口の比率を上回っていた．同様に，小児初期救急受診実績と子ども医療費助成実績の増減を比較した．小児初期救急受診件数の 2009

表 12. 子ども医療費助成実績・小児初期救急実績・3 歳児健診有所見実績の 2009 年度の対前年度比

区　名	医療費助成件数（%）	医療費助成費用（%）	年少人口（%）	小児初期救急受診件数（%）	3 歳健診有所見者数（%）
千代田区	＋10.0	＋12.8	＋4.4	＋82.4	＋8.8
中央区	＋5.7	＋3.0	＋3.7	＋14.8	＋20.0
港　区	＋9.9	＋6.4	＋3.3	未確認	＋46.0
新宿区	＋4.3	＋4.2	＋0.5	未確認	－10.4
文京区	＋5.6	＋3.7	＋1.6	未確認	＋30.2
台東区	＋3.0	＋2.3	－0.1	＋37.5	＋14.2
墨田区	－0.7	＋19.0	＋0.9	＋15.4	＋12.0
江東区	未確認	＋1.6	＋3.7	＋37.4	＋2.5
品川区	＋3.7	未確認	＋3.3	＋31.7	＋31.1
目黒区	＋9.5	未確認	＋0.5	未確認	－12.4
大田区	未確認	未確認	＋0.2	未確認	＋22.3
世田谷区	未確認	＋1.6	＋1.3	＋36.4	＋40.4
渋谷区	－2.1	未確認	＋2.7	未確認	－4.8
中野区	＋1.9	＋2.7	－0.2	＋34.9	－8.1
杉並区	＋2.1	＋3.2	＋0.8	＋23.8	＋17.1
豊島区	未確認	＋3.6	＋1.4	＋22.8	＋23.6
北　区	未確認	＋1.5	増減なし	＋32.1	－7.6
荒川区	未確認	－0.1	＋2.2	＋5.5	＋50.3
板橋区	＋3.9	＋2.3	＋0.1	＋6.1	－0.9
練馬区	＋2.5	未確認	－0.2	＋149.0	－7.4
足立区	＋1.6	＋2.0	＋0.3	＋35.0	＋0.3
葛飾区	＋0.4	－0.8	－0.3	＋20.4	－23.6
江戸川区	＋4.1	＋4.2	－0.5	未確認	＋5.9
全　体			＋0.8		

注 1：表中の未確認とは，該当の区の公表データが確認できなかったことを表す.
注 2：人口の対前年度比は，2012 年 1 月と 2011 年 1 月の比較とした.

年度実績の前年度比は，データ未確認がある区を除いた 16 区のすべてで，子ども医療費助成の件数または助成額の比率を上回っていた．また，3 歳児健診有所見者数の対前年度比は増減のばらつきが大きかった（表 12）.

b. 子ども医療費助成の実績とその要因に関する相関関係

2009 年度の 2008 年度に対する子ども医療費助成費の実績比，年少人口比，小児初期救急受診件数比，3 歳児健診有所見件数比を変数とした．また，具体的なデータは表 12 のうち，5 割以上の増減比のある区（千代田，荒川，練馬区）を除外して，12 区のデータを用いて主成分分析を行った.

三つの主成分までの寄与率は，累積で 88% 超，第 1 の主成分で 37.8%，第 2 の主成分で 32.08% となっている．突出した寄与率は生じていないが，2 番目までの主成分で 7 割程度となっていることから，有効性は認められる（表 13）.

相関行列では，子ども医療費助成費実績の前年度比は，小児初期救急受診実績の前年度比と相反している数値が出ている．次に，固有ベクトルでは，主成分 1 番目については，小児初期救急受診実績の前年度比のみ負のベクトルを示している．主成分 2 番目については，子ども医療費助成費実績の前年度比のみ負のベクトルを示している.

Ⅳ. 考　　察

1. 小児初期救急事業を病院で実施するための医療資源の活用

a. 病院外医師の確保

小児初期救急事業を実施する 50 ヵ所の医療機関のうち，病院で実施し，かつ診療報酬の小児夜間・休日診療を適用しているところは 11 ヵ所であり，事業実施形態としては主流ではない（表 5）．その理由としては，医師会が関与し運営されている休日応急診療所が，50 ヵ所のうち 36 ヵ所を占めており，ここに対する診療所医師の確保が長年の経緯からも優先されていることが考えられる.

また，アンケートの結果，病院外医師確保の課題として複数選択された中でもっとも多かったのが，病院に出向ける年代の医師が少ないことで，次いで，小児科標榜医師が少ないこと，医師会に対して病院が単独で医師の派遣を依頼することはむずかしいことが続いている（表 6）.

この結果から，地域の医師のうち，医師会主導の応

表 13. 主成分分析のまとめ

a. 主成分ごとの固有値

主成分	固有値	寄与率（%）	累積（%）
1	1.51	37.8	37.8
2	1.28	32.08	69.89
3	0.74	18.52	88.4

b. 相関行列

2009 年度状況	子ども医療費助成費実績前年度比	年少人口前年度比	小児初期救急受診実績前年度比	3 歳児健診有所見数前年度比
子ども医療費助成費実績前年度比	1	0.04	−0.34	0.21
年少人口前年度比	0.04	1	−0.02	0.43
小児初期救急受診実績前年度比	−0.34	−0.02	1	0.07
3 歳児健診有所見数前年度比	0.21	0.43	0.07	1

c. 固有ベクトル

	主成分 1	主成分 2	主成分 3
子ども医療費助成費実績前年度比	0.46	−0.54	0.54
年少人口前年度比	0.58	0.35	−0.55
小児初期救急受診実績前年度比	−0.23	0.69	0.55
3 歳児健診有所見数前年度比	0.64	0.32	0.32

急診療所や，小児夜間・休日診療に携わることができる小児科標榜の医師は限りがあることを示している．したがって，小児夜間・休日診療にかかわる医師の年齢層を拡大させ，また重複標榜を含めた形で，小児科診療に対応できる医師まで広げて考える必要があることが示唆された．

また，医師会による診療所医師の派遣調整も重要であり，派遣を受け入れる病院がすべての努力をするのではなく，診療所医師の派遣についての医師会との最初の調整は，区行政が強力に進めることも必要であることが示唆された．

b. 小児夜間・休日診療の実施医療機関の集約化

シミュレーションの結果としては，すでに病院で小児夜間・休日診療を実施している 10 区のうち，数を増やすことが可能と想定されたのが 2 区あった．これは，既存の応急診療所や病院で実施している中で，新規に病院で開始することの困難さを示唆している（229 頁，表 11）．

そこで，応急診療所の形態を中心に小児初期救急事業を実施している区まで対象を広げると，現行の医療機関数を超えた想定設置数が計算上見込める区が 10 区（中野区，杉並区は病院設置型として数から除外）ある（表 11）．したがって，既存の応急診療所を含めて集約し再編すれば，病院で新規に開設できることも考えられる．小児科のある二次救急病院の配置をみると，10 区のうち，すでに二次救急病院で小児夜間・休日診療を実施している杉並区と二次救急病院のない江東区を除くと，平日週 5 日の診療日開設が新規で考えられるのは 8 区（港，新宿，文京，世田谷，練馬，足立，葛飾，江戸川区）である [15]．

小児夜間・休日診療を二次救急病院，一般病院を中心に実施し，既存の応急診療所からの移転を含めて再編する．この取り組みは大変困難なことではあるが，病院外医師確保の観点からは，長期的に取り組むべき方策と考える．

2. 小児医療受診を確保する制度としての子ども医療費助成とその他の要因

子どもが医療を受けやすくなるための制度として子ども医療費助成に着目し，そのほか，受診数の増減に影響を与える要因として，年少人口，初期救急受診件数，3 歳児健診有所見数について，2009 年度実績との前年度比をデータとして主成分分析を行った（230 頁参照）．結果としては，主成分 1 番目と主成分 2 番目の寄与率や固有ベクトルの数値から判断すると，どちらにも相反するベクトルがみられることから，総合力の要素を網羅した変数の設定にいたっていないことが示唆された．これを前提に分析を行うと，主成分 1 番目は，主として 3 歳児健診有所見数と年少人口の前年度比が主要因になっており，主成分 2 番目は，小児初期救急受診実績と子ども医療費助成費実績の対前年度比が相反している点が特徴となっている．

さらに相関行列の状況からすると，年少人口と3歳児健診有所見数の対前年度比が総合力を表す要素となるが，一方，子ども医療費助成費と小児初期救急受診実績の対前年度比が相反していることからすると，小児初期救急受診が増加したとしても，それが直線的に子ども医療費助成に影響を与えているものではないことが示唆された．ただし，子ども医療費助成を必要以上に享受することはモラルハザードにもつながりやすく[12]，受診増が医師の疲弊を高めることにもつながりかねないことから[13]，適切な医療受診に誘導することは必要なことである．

3. 今後の医療資源活用方策

a. 病院を拠点に小児夜間・休日診療を実施するための再編

小児夜間・休日診療を二次救急病院，一般病院を中心として実施し，既存の応急診療所からの移転を含めて再編することを一つの考えとして示した．実施にいたる困難は想定されるが，すでに実施している病院では，病院外医師と病院医師との間で連携する機会が増えたこと，病院医師にとっては入院患者への対応などへ振り向けることができたことが成果として認識されるとともに，患者が重症化する前に訪れたことで二次救急の件数が減ったことも認識されている（表10）．

したがって，診療所と病院との地域連携や，診療所と病院の役割に沿った診療が進んでいくこと，二次救急件数の適正化が期待できることから，医療環境を長期的には持続化できる観点に立って，再編の取り組みを目指す必要があると考える．

この再編の取り組みでは，行政，医師会，病院がそれぞれ調整を行うことになるが，小児夜間・休日診療は区の事業として位置づけられて展開している場合が多いことも踏まえ，同様に，区の事業や計画上の位置づけと東京都の支援があることが望ましいと考える．

b. 子どもが適切に医療を受けることと小児初期救急診療を活用すること

小児医療の受診を確保する制度としての子ども医療費助成にかかわる要因については，年少人口と3歳児健診有所見数は総合力を表す要素となりうる一方，小児初期救急受診が増加したとしても，それが直線的に子ども医療費助成に影響を与えているものではないことが示唆された（表13）．したがって，小児初期救急事業が適切に整備され，受診できるのであれば，直線的な医療費の増加に結びつくものとはいえず，適切な初期救急の利用が二次救急の抑制につながることも期待されることが示唆された．

小児の場合，成長過程に合った適切な受診行動につながる医療情報を保護者が入手し，適切な時期に受診し重篤化を防ぐことが大切である．そのためには，保護者の生活実態を踏まえれば，夜間や休日に初期救急の段階で医療を受けることが効果的と考えられる．先行研究によれば，子どもの受診行動の決定要因としては，夫婦の時間配分行動や親の生活習慣などが示唆された[14]としているものがあり，現実的には，保護者の生活実態に合った初期救急診療事業を考慮することが重要といえる．

Ⅴ．本研究の限界

本研究では，子どもが医療を受ける機会を適切に確保するための政策として子ども医療費助成に着目し，東京23区で統一した制度となった2008年度と2009年度の増減比をもとに，他の想定要因と合わせて分析した．これにより，一定の示唆を得ることができたが，本制度の実績が積み重なったところで経年的な分析を深める必要があるが，そこまでにはいたっていない．また，子ども医療費助成は，小学生の医療サービス消費には正の影響をもつことを示唆しているとする先行研究[9]があることから，年齢区分を設け要因分析を行い，さらなる精査が求められる．

また，小児科に関係する初期救急や二次救急の受診実績そのものの分析には，疾病の流行状況を指標化したうえで分析していくことも考えられる．さらに，2010年度に新設された診療報酬上の地域医療貢献加算の制度の中に，一般診療所における時間外の問合せなどへの対応を促すもの[15]があるが，まだ緒についたばかりのものである．地域の診療所において，救急診療へとつなげる判断ができる点で地域連携に資するものであり，今後，研究を深める必要がある．以上の点については，今後の検討課題と考えられる．

Ⅵ．結　　論

東京23区の病院で実施されている小児夜間・休日診療の現状を把握し，特に病院外医師の実態や確保の方策を踏まえて，今後の拡充などの可能性と対応策を検討するために，事業の実施規模と各区の小児科医の想定数を算出してシミュレーションを行ったうえで考察した．その結果，実現に向けての困難性は高いが，小児夜間・休日診療を二次救急病院や一般病院で実施する形が中心となるように，現行の応急診療所を含めて再編していく必要があるとする，一つの考えにいたった．

また，小児初期救急事業が適切に整備され子どもが

受診することができれば，直線的に医療費の増加に結びつくものとはいえず，適切な小児初期救急の利用が二次救急の抑制につながることも期待されることが示唆された．これらの政策を適切に整備していくためには，行政の役割は重要である．

謝　辞

本研究は修士論文をもとに再精査を加えて作成したものであるが，修士論文では，構想の段階から完成にいたるまで，さまざまなご指導をいただいた指導教授である東京医科歯科大学大学院政策科学分野 河原和夫教授に深く感謝申し上げる．先生からは，特に，病院へのアンケート調査では，回収率を高めるための質問の工夫から，礼を尽くした依頼文の作成にいたるまで詳細な指導をいただき，さらに病院への依頼にもご支援いただいた．これにより，主対象とする東京23区の病院から9割以上の回答を得ることができた．併せて，地域連携小児夜間・休日診療の実施病院の各担当者・管理者，病院長には，多くの回答と貴重なご意見をいただいた．深謝する．

最後に，修士論文の内容をもとに原著論文として精査を進めていく際には，お茶の水医学会の諸先生方に多大なご指導をいただいた．深謝する．

文　献

1) 国立社会保障・人口問題研究所：日本の将来推計人口，平成18年12月推計─平成18（2006）年～平成67（2055）年．〈http://www.ipss.go.jp/pp-newest03/newest03.asp〉［Accessed 3 May 2012］．
2) 国立社会保障・人口問題研究所：日本の都道府県別将来推計人口，平成19年5月推計．〈http://www.ipss.go.jp/pp-fuken/j/fuken2007/kanmatu/kanmatu.html〉［Accessed 3 May 2012］．
3) 東京都：東京都保健医療計画，2008年3月改定，p106-107．〈http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/isei/hoken/hoken.html〉［Accessed 3 May 2012］．
4) 東京都：東京都保健医療計画，2008年3月改定，p106-109．（URLとアクセスは文献3参照）
5) 東京都：東京都保健医療計画，2008年3月改定，p108．（URLとアクセスは文献3参照）
6) 中央社会保険医療協議会診療報酬基本問題小委員会資料：小児医療について，2007年10月3日，p1-4．〈http://www.whlm.go.jp/shingi/2007/10/dl/s1003-5f.pdf〉［Accessed 3 May 2012］．
7) 中央社会保険医療協議会総会資料：平成20年度診療報酬改定における主要改定項目について（案），2008年2月13日，p14．〈http://www.whlm.go.jp/shingi/2008/02/dl/s0213-4a_0001.pdf〉［Accessed 3 May 2012］．
8) 厚生労働省保険局長：平成22年度診療報酬改定について，2010年3月5日．〈http://www.whlm.go.jp/bunya/iryohoken/iryohoken12/dl/index-062.pdf〉［Accessed 3 May 2012］．
9) 別所俊一郎：医療費助成・通院・健康．IPSS Discussion Paper Series（No.2010-J02），国立社会保障・人口研究所，東京，p2，2011．〈http://www.ipss.go.jp/publication/j/DP/dp2010-j02.pdf〉［Accessed 1 January 2012］．
10) 東京都福祉保健局：医療施設従事者医師数年齢階級別の割合．医師・歯科医師・薬剤師調査，東京都集計結果報告，表13，2008．〈http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/kiban/chosa_tokei/eisei/files/c07-1.pdf〉［Accessed 1 January 2012］．
11) 東京都福祉保健局：小児科施設数．東京都の医療施設，2008．〈http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/kiban/chosa_tokei/eisei/shisetu21/files/d13-1.pdf〉［Accessed 1 January 2012］．
12) 多田道之：乳幼児医療費助成制度の小児救急医療への影響に関する研究．p1-4，2005．〈http://pediatrics.news.coocan.jp/tadapaper.pdf〉［Accessed 1 January 2012］．
13) 江原　朗：勤務医の労働時間の実態，医療現場の労務管理に関する研究─勤務医等の過重労働を中心に．本田　宏，全国社会保険労務士連合会社会保険労務士総合研究機構，p4-13，2012．〈http://www.shakaihokenroumushi.jp/social/integrated-reseach-mechanism/pdf/21_honda_iryou.pdf〉［Accessed 1 January 2012］．
14) 妹尾　渉：子どもの受診行動の決定要因分析．一橋大学世代間問題研究プロジェクトディスカッションペーパー314，p1，2006．〈http://www.ier.hit-u.ac.jp/pie/stage2/Japanese/discussionpaper/dp2006/dp314/text.pdf〉［Accessed 1 January 2012］．
15) 厚生労働省：平成22年度診療報酬改定の結果検証に係る特別調査（平成22年度調査）─外来管理加算の要件見直し及び地域医療貢献加算創設の影響調査報告書，2011．〈http://www.whlm.go.jp/stf/shingi/2r9852000001mxqf/2r9852000001o1e2.pdf〉［Accessed 1 January 2012］．

Effective policies to utilize the existing resources related to pediatric medicine in the 23 wards of Tokyo in light of the declining birth rate

Masao Murata

Health Care Management and Planning, Doctor of Medical and Dental,
Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University

Summary

Regarding the current policy for providing medical care to children in Tokyo, access to medical examinations for children can be ensured by establishing an effective medical care system and by reducing medical costs that each patient must pay.

In this study, in order to deal with a recent slight increase in the number of children in Tokyo's 23 wards despite the recently declining birth rate in japan, the policy for providing appropriate medical care by effectively using the existing health resources was investigated.

Regarding the research method, the local collaboration system in which medical care for children is provided at night time and on holidays was surveyed via questionnaires and the number of hospitals in which such medical care for children would be provided was simulated based on the results. Moreover, a correlation analysis was conducted based on the actual situation of child medical cost support, including initial primary care for children, and the number of diagnoses to appear as the results of the medical checkup of a three-year-old child. As a result, regarding medical care for children provided at night time and on holidays, the close cooperation of hospitals and medical associations is strongly recognized to be important for the hospitals to carry out such care. It was found that in some wards in Tokyo. If the doctors who do not belong to the hospital perform medical care for children at night time and on holidays in the hospital at a frequency of once per month for each doctor, and if the hospital would provide such medical care 5 days per week, then more hospitals are expected to offer such care than the existing medical institutions that currently perform this medical care in various wards in Tokyo, and no positive correlation was suggested to exist between medical cost support for children and primary emergency treatment.

In conclusion, in order to appropriately consider the current state of emergency primary care for children and promote the opportunity for children to receive medical examinations, the need to reorganize the institutions performing primary emergency treatment for children in the 23 wards of Tokyo was thus suggested.

Key words : the 23 wards of Tokyo, medical care for children provided at night time and on holidays with regional physician collaboration, child medical cost support , policies to utilize the existing resources

症　例 Case report　お茶の水醫學雑誌　60：235-239（2012）

加湿器使用が増悪の契機となった間質性肺炎の１例

古澤　春彦[1)]，玉岡　明洋[1)]，飯島　裕基[1)]，園田　史朗[1)]，根井　雄一郎[1)]，
宮崎　泰成[1)]，冨井　翔平[2)]，江石　義信[2)]，稲瀬　直彦[1)]

東京医科歯科大学医学部附属病院呼吸器内科[1)]
東京医科歯科大学大学院人体病理学分野[2)]

要旨：症例は66歳の男性．間質性肺炎の診断で経過観察中に持続する呼吸困難と発熱のため当科を受診した．胸部CTでは，両側肺野に新たなすりガラス陰影を認め，間質性肺炎の増悪が疑われ同日入院した．入院後すみやかに自覚症状，画像所見が改善し，帰宅誘発試験が陽性であったことから過敏性肺炎と考えられた．加湿器の使用開始と症状出現時期が一致しており，本人が使用していた加湿器を用いた吸入誘発試験は陽性であった．加湿器使用が間質性肺炎増悪の契機になる可能性があることに留意すべきと考えられた．

Key words：加湿器，過敏性肺炎

Ⅰ．はじめに

加湿器肺は，加湿器から噴霧される微生物により生じる過敏性肺炎であり[1)]，家庭用超音波加湿器の普及とともに加湿器肺の報告が増加している．その報告のほとんどは急性型の経過である．今回，長期間安定していた間質性肺炎が，加湿器の使用を契機に増悪した症例を経験したので報告する．

Ⅱ．症　　例

症　例：66歳，男性．
主　訴：発熱，呼吸困難．
職業歴：歯科医師．
喫煙歴：なし．
住　居：築6年の木造住宅で通気は良好である．トリの飛来，カビはない．
現病歴：10年前から健診で胸部異常陰影を指摘され，2年前から間質性肺炎の診断により当院に通院中であった．無治療で経過は安定していたが，入院の約1ヵ月前から労作時呼吸困難，38℃ 以上の発熱が出現した．症状が改善しないため当院外来を受診し，間質性肺炎増悪の診断で同日入院した．

入院時身体所見：身長168 cm，体重59 kg．体温37.4℃，血圧99/52 mmHg，脈拍102/分・整，Spo_2 92%（room air）であった．両側胸部でfine cracklesを聴取したが，チアノーゼ，ばち指はなく，両下肢に浮腫は認めなかった．

入院時検査所見（表1）：白血球数とCRPの上昇，間質性肺炎マーカーであるKL–6，SP–Dの上昇が認められた．動脈血ガス分析ではPao_2 72.2 Torrと低酸素血症を認め，肺機能検査で%VC 61%と拘束性障害を認めた．各種自己抗体は陰性で，抗ハト排泄物（pigeon dropping extracts：PDE）抗体，抗 *Trichosporon asahii* 抗体も陰性であった．

画像所見：胸部X線像で両下肺野優位に網状陰影を認め，右中肺野に新たな浸潤陰影が出現していた（図1）．CTでは両側下葉胸膜下を中心に線維化を認め，右下葉優位に非区域性のすりガラス陰影が出現していた（図2）．

Ⅲ．入院後経過（図3）

入院時の画像所見から間質性肺炎の急性増悪や細菌性肺炎，非定型肺炎を疑い，入院同日からアジスロマイシン（AZM）2 g，セフェピム（CFPM）3 gにより治療を開始した．翌日より解熱し，WBC 5,400/μl,

連絡先：古澤　春彦　hfurusawa.pulm@tmd.ac.jp

表 1．入院時検査所見

検査項目	数　値	検査項目	数　値
血液検査		Pa_{O_2}（Torr）	72.2
WBC（/μ*l*）	9,100	Pa_{CO_2}（Torr）	39.4
Neu（%）	75.7	血清検査	
Lym（%）	17.5	CRP（mg/d*l*）	4.94
Mo（%）	5	KL-6（U/m*l*）	2753
Eo（%）	1.6	SP-D（ng/m*l*）	235
Ba（%）	0.2	β-D glucan（pg/m*l*）	<6.0
RBC（/μ*l*）	320×10^4	Anti-*Trichosporon* Ab.	negative
Hb（g/d*l*）	11.7	Anti-PDE Ab.	negative
Ht（%）	33.9	気管支肺胞洗浄液（BALF）	
Plt（/μ*l*）	18.3×10^4	recovery rate（%）	29
生化学検査		total cell count（/m*l*）	2.8×10^5
TP（g/d*l*）	7.8	cell differential count	
Alb（g/d*l*）	3.2	macrophages（%）	54.8
BUN（mg/d*l*）	19	lymphocytes（%）	34.8
Cr（mg/d*l*）	0.7	neutrophils（%）	2.6
Na（mEq/*l*）	131	eosinophils（%）	7.8
K（mEq/*l*）	3.9	CD4/CD8	0.67
Cl（mEq/*l*）	99	肺機能検査	
LDH（IU/*l*）	172	VC（*l*）	2.07
AST（IU/*l*）	20	%VC（%）	61
ALT（IU/*l*）	13	FVC（*l*）	2.12
γ-GTP（IU/*l*）	44	%FVC（%）	58.7
血液ガス分析		FEV_1（*l*）	1.72
pH	7.343	FEV_1%（%）	81.1

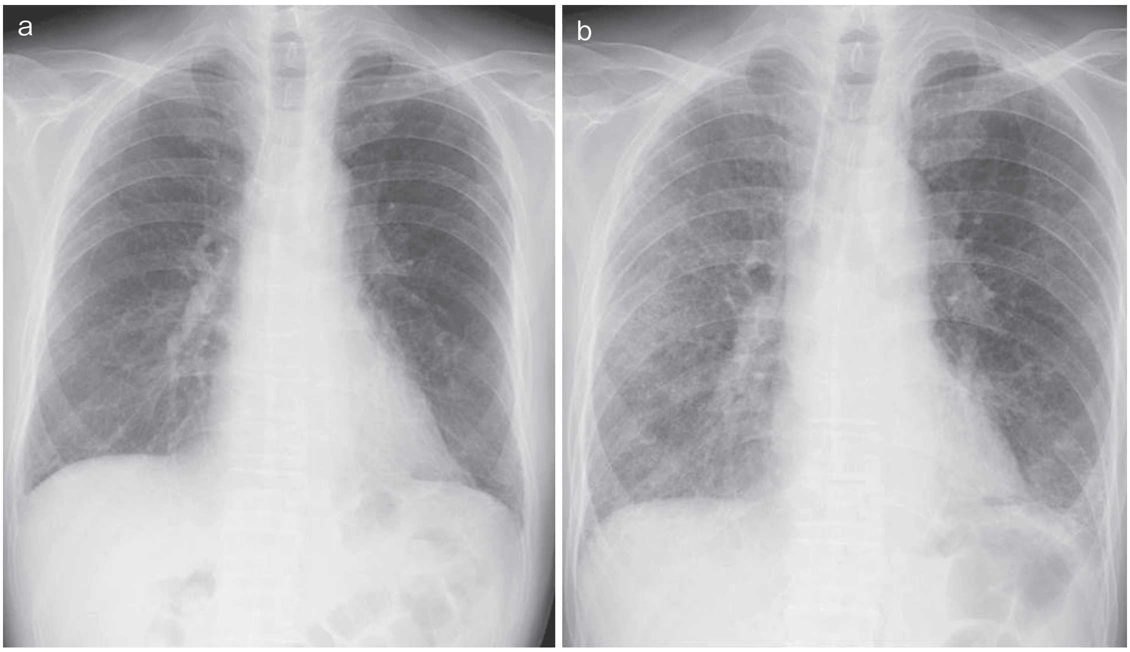

図 1．胸部単純 X 線像
a．初診時
b．入院時
両下肺野優位に網状陰影，右中肺野に浸潤陰影を認める．

CRP 3.18 mg/d*l* と改善し，胸部 X 線像も改善傾向であった．第 6 病日に気管支鏡検査を行った．BALF 所見（表 1）で総細胞数とリンパ球比率の増加を認め，CD4/8 は 0.67 と低下していた．TBLB 検体の病理組織学的所見ではポリープ状の腔内器質化を認め，肺胞隔壁内の単核球浸潤を伴っていた．肉芽腫を認めない

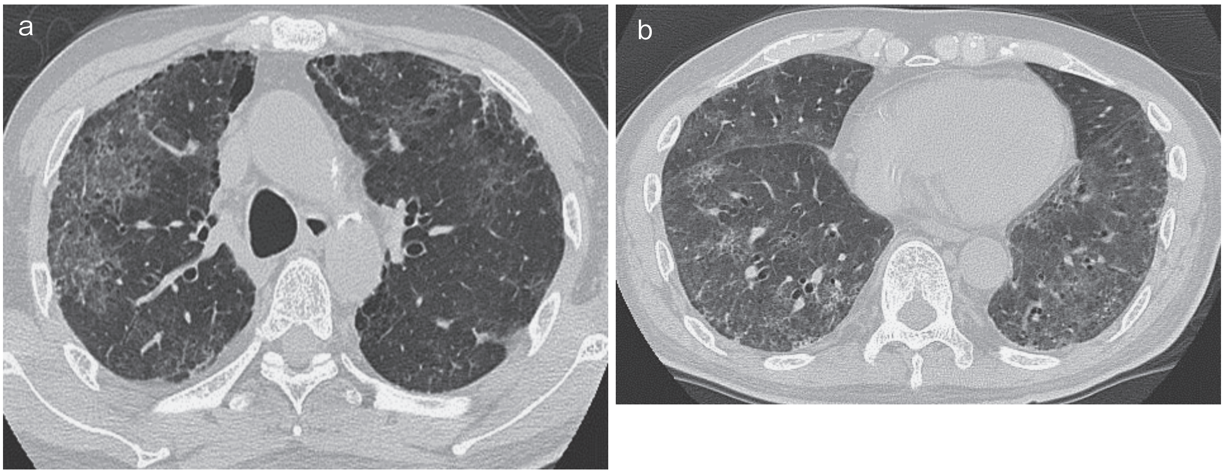

図 2. 胸部単純 CT
a. 両側下葉胸膜下を中心に線維化を認める.
b. 上葉を中心に新たに非区域性のすりガラス陰影が出現している.

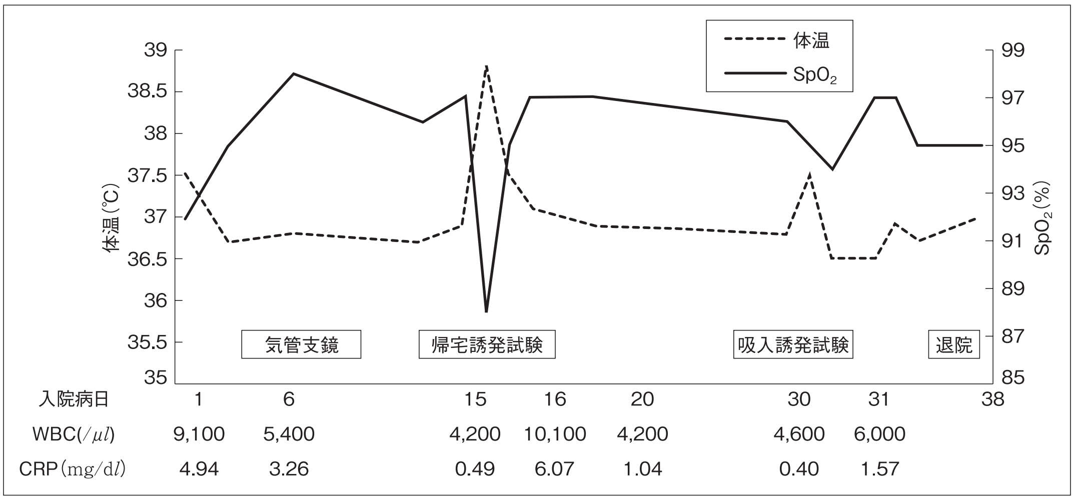

図 3. 入院後経過

が，過敏性肺炎として矛盾しない所見と考えられた（図 4）.

経過と上記所見から過敏性肺炎が疑われたため，翌日から抗菌薬を中止し，入院による抗原回避を継続したが，その後も画像所見，血液検査は改善傾向であった．第 15 病日に帰宅誘発試験を行ったところ，帰宅約 8 時間後から発熱が出現したため帰院した．帰院時体温 38.7℃，Spo_2 88％（room air），胸部 X 線像上，左下肺野に新たな浸潤影が出現していた．無治療にて翌日 36℃ 台まで解熱し，Spo_2 も 97％ まで改善したことから住居に関連した過敏性肺炎が疑われた．病歴を改めて聴取したところ，入院の 3 ヵ月ほど前から家庭用の超音波加湿器を使い始めていたこと，今回の帰宅誘発試験時も使用していたことが判明した．加湿器水の培養は非発酵性の Gram 陰性桿菌を検出した．過敏性肺炎の原因として加湿器が疑われたため，第 30 病日，病院内で同加湿器による吸入誘発試験を行った.

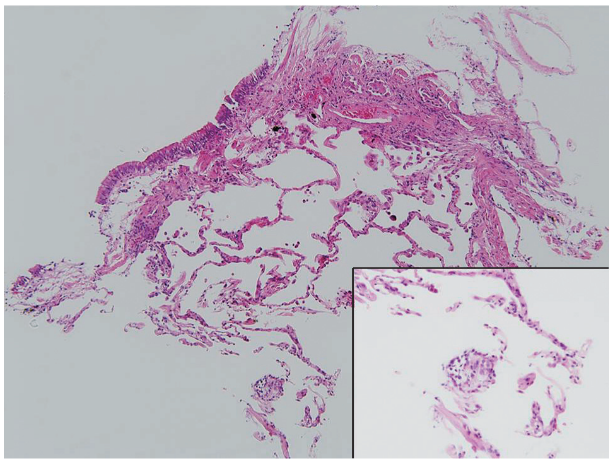

図 4. 経気管支肺生検の病理組織像（HE 染色）
腔内器質化を伴うリンパ球性の胞隔炎を認める.

誘発 5 時間後より軽度の咳嗽・呼吸困難が出現した．37.4℃ の発熱，CRP の上昇（0.4→1.57 mg/dl），WBC 増加（4,600→6,000/μl）が認められ，Ohtani ら[2] の吸

入誘発試験の診断基準で陽性であったため，加湿器肺と診断した．加湿器を処分したうえで再度帰宅誘発試験を行ったが陰性であったため，第38病日に退院した．

Ⅳ．考　　察

過敏性肺炎は抗原の吸入により引き起こされるアレルギー性疾患であり，抗原回避によって症状が改善し，吸入誘発試験により疾患を再現することが診断に重要である．その経過から急性型，亜急性型，慢性型に区別され，急性型は抗原回避によって治癒するが，慢性型は少量の抗原を持続吸入することによって次第に肺の線維化をきたす．発生状況別に夏型過敏性肺炎，トリ関連過敏性肺炎，農夫肺，塗装工肺，キノコ栽培者肺，加湿器などを含む空調器肺などが報告されている[3)]．加湿器肺は，1970年にBanaszakら[1)]が最初に報告して以来，本邦でも報告が散見され，Andoら[4)]が行った全国調査では，過敏性肺炎の約4.3%が加湿器を含む空調が原因と報告されている．原因となる抗原は汚染された加湿器内の水に存在する真菌やGram陰性桿菌と考えられており[5,6)]，エンドトキシンの関与が疑われた症例も報告されている[7~9)]．発症様式は急性もしくは亜急性であり，筆者らの知る限り，これまで慢性型の報告はされていない．

本例は数年前から間質性肺炎を指摘されており，入院時の画像・病理所見ともに線維化を伴っていた．加湿器肺の使用状況からは加湿器肺が慢性化したとは考えにくく，他の原因による間質性肺炎が加湿器吸入により増悪したものであろうと推察される．長期に安定している間質性肺炎であっても，加湿器により急性に増悪する可能性があることに留意して診療にあたるべきと考えられた．

文　献

1) Banaszak EF, Thiede WH, Fink JN：Hypersensitivity pneumonitis due to contamination of an air conditioner. N Engl J Med **283**：271–276, 1970.

2) Ohtani Y, Kojima K, Sumi Y et al：Inhalation provocation tests in chronic bird fancier's lung. Chest **118**：1382–1389, 2000.

3) Yoshizawa Y, Ohtani Y, Hayakawa H et al：Chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan；a nationwide epidemiologic survey. J Allergy Clin Immunol **103**：315–320, 1999.

4) Ando M, Konishi K, Yoneda R et al：Difference in the phenotypes of bronchoalveolar lavage lymphocytes in patients with summer-type hypersensitivity pneumonitis, farmer's lung, ventilation pneumonitis, and bird fancier's lung；report of a nationwide epidemiologic study in Japan. J Allergy Clin Immunol **87**：1002–1009, 1991.

5) 妹川史朗，西本幸司，鈴木清一郎ほか：グラム陰性菌や真菌の関与が示唆された加湿器肺の1例．日サルコイドーシス/肉芽腫学会誌 **31**：41–46, 2011.

6) Suda T, Sato A, Ida M et al：Hypersensitivity pneumonitis associated with home ultrasonic humidifiers. Chest **107**：711–717, 1995.

7) 櫻井真奈美，木下圭子，小林良樹ほか：工場の加湿器が原因の過敏性肺炎の一例．日呼吸器学会誌 **39**：190–194, 2001.

8) Ohnishi H, Yokoyama A, Hamada H et al：Humidifier lung；possible contribution of endotoxin-induced lung injury. Int Med **41**：1179–1182, 2002.

9) Koschel D, Stark W, Karmann F et al：Extrinsic allergic alveolitis caused by misting fountains. Respir Med **99**：943–947, 2005.

A case of interstitial pneumonia presenting with exacerbation due to the use of a humidifier

Haruhiko Furusawa[1), Meiyo Tamaoka[1), Hiroki Iijima[1), Shiro Sonoda[1), Yichirou Nei[1), Yasunari Miyazaki[1), Shohei Tomii[2), Yoshinobu Eishi[2), Naohiko Inase[1)

[1) Department of Pulmonary Medicine, Tokyo Medeical and Dental University
[2) Department of Human Pathology, Tokyo Medical and Dental University

Summary
A 66-year-old male with a two-year history of interstitial pneumonia was admitted to the hospital because of dyspnea and fever. Chest computed tomography showed diffuse bilateral ground-glass opacities superimposed on a background of pulmonary fibrosis. The symptoms and radiographic findings improved immediately after hospitalization. Hypersensitivity pneumonitis was suspected, and an environmental provocation test, which was performed after returning home, revealed a positive result. A detailed medical history indicated that the acute symptoms appeared after the patient had begun to use a home humidifier. A controlled inhalation challenge test was performed with the humidifier and the result was positive. Physicians should therefore be aware that the use of a humidifier could cause an exacerbation of interstitial pneumonia.

Key words：humidifier, hypersensitivity pneumonitis

びまん性肝転移をきたし脾臓原発と考えられた血管肉腫の１剖検例

裴　有安[1)]，小林大輔[1)]，明石　巧[2)]，山田裕士[3)]，武井ゆりあ[4)]，吉野耕平[4)]，
藤木純子[3)]，東　正新[3)]，渡辺　守[3)]，江石義信[1)]

東京医科歯科大学大学院人体病理学分野[1)]
同大学医学部附属病院病理部[2)]
同大学医学部附属病院消化器内科[3)]
東京都立多摩総合医療センター内科[4)]

要旨：症例は 77 歳，男性．発熱および肝機能障害にて当院消化器内科に入院し，肝生検により悪性血管系腫瘍と診断された．化学療法を開始したが，血球減少，下痢の出現のため治療中止となり，その後全身状態が悪化し死亡した．剖検では肝全体に黒褐色～赤褐色～白色の病変が広がっており，びまん性の広がりを示す肝臓原発血管肉腫が考えられた．しかし肉眼的には同定困難だった萎縮性の脾臓が組織学的に同定され，脾臓に血管肉腫の増殖を認めた．文献的考察を行った結果，脾臓原発血管肉腫との診断にいたった．

Key words：血管肉腫，アミロイドーシス

Ⅰ．緒　　言

脾臓原発の血管肉腫の１剖検例を経験した．臨床病理合同症例検討会での議論を加え報告する．

Ⅱ．臨床的事項

症　例：77 歳，男性．

主　訴：発熱．

既往歴：10 歳代に骨髄炎（右下肢切断術施行），60 歳頃から高血圧，前立腺肥大症（内服治療），63 歳時に胃癌（幽門側胃切除術施行も詳細は不明），74 歳時に大腸ポリープ（内視鏡的粘膜切除術施行）．

家族歴：母・子宮頸癌，兄・肺癌，妹・肝細胞癌．

生活歴：喫煙は 20 本/日×57 年，飲酒は 350 m*l*/日，輸血歴はない．

現病歴：死亡５ヵ月前から下腿浮腫，労作時呼吸困難を認め，近医で心不全と診断され利尿薬を内服していた．その後，腹部超音波検査により肝臓にびまん性占拠性病変を指摘され，精査・治療目的で近医に入院したが，呼吸状態の悪化により同月中に当院救急科に転院となった．その後病状が改善したためいったんは近医に戻ったが，死亡４ヵ月前に発熱および肝機能障害が出現し，再び当院消化器内科に入院となった．

入院時身体所見：体温 37.5℃，他には著変はなかった．

検査所見：AST 63 IU/*l*，ALT 26 IU/*l*，γ-GTP 323 IU/*l*，ALP 1,112 IU/*l* と胆道系酵素主体の肝機能障害，WBC 12,700/μl，CRP 5.40 mg/d*l* と炎症反応が上昇し，Hb 11.1 g/d*l* と軽度の貧血を認めた．

画像所見：腹部 CT では肝臓に無数の低吸収域を認め，腹部 MRI では，肝臓に T2 強調画像で無数の小さな高信号域が存在し，その周囲の肝実質に淡い斑状の高信号域が存在した（図１）．下部消化管内視鏡では，直腸より連続性に白色の偽膜の多発を認めた．心エコーで左室壁は著明に肥厚していた．

入院後経過：抗生物質治療を開始後，急性期播種性血管内凝固（DIC）スコアの上昇を認めた．血小板治療，ガベキサートメチル酸塩投与などの治療を開始し

連絡先：裴　有安　ybaepth1@tmd.ac.jp

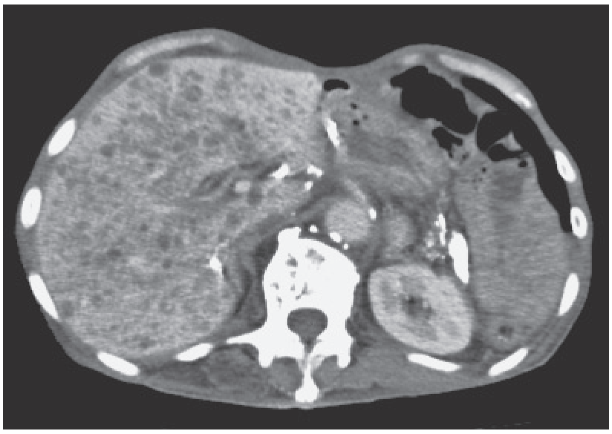

図 1．腹部 CT
肝臓全体に無数の低吸収域を認める．

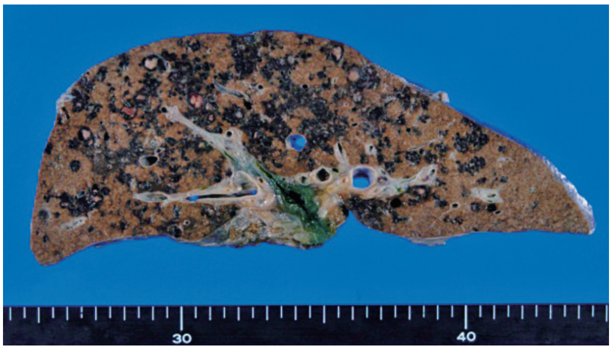

図 2．肝臓摘出肉眼標本
固定後の割面．全体に黒褐色～赤褐色～白色の領域が存在する．

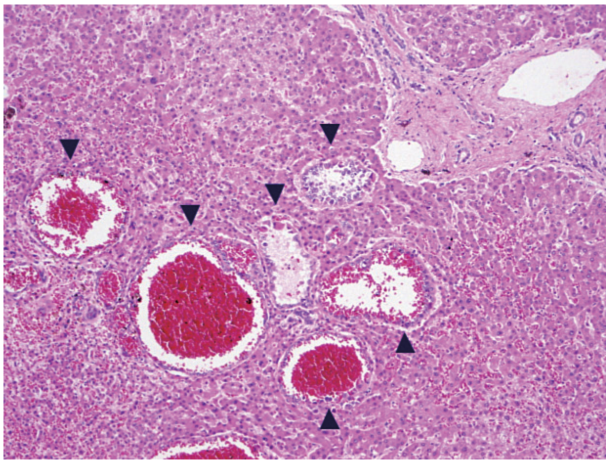

図 3．肝臓病理組織像（1）［HE 染色，100 倍］
管腔形成性増殖像（矢頭）．

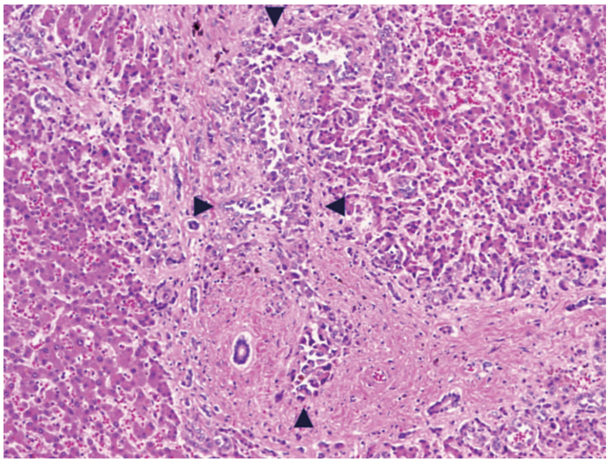

図 4．肝臓病理組織像（2）［HE 染色，200 倍］
門脈内腔に沿う増殖像（矢頭）．

DIC は改善したが，胆道系酵素の高値は持続した．肝生検を行ったところ門脈域を主体に異型細胞の増殖を認め，血管肉腫疑いと診断された．化学療法（パクリタキセル 60 mg/m^2，3 投 1 休）を開始し，退院後は外来で治療を継続したが，白血球数の低下および下痢の出現のため中止となった．死亡 4 日前から血小板低値，PT 延長を認め DIC と考え再入院となった．治療を行ったが低酸素血症が出現し，全身状態が急速に悪化し死亡した．

経過中に偽膜性腸炎を反復しており，生前の検査で *Clostdirium difficile* が検出されていた．心左室壁の肥厚，内腔の狭小化もみられアミロイドーシスが疑われたが，消化管生検ではアミロイドの沈着は認められなかった．

2．病理解剖の目的

①肝病変の診断：肝血管肉腫，胆管過誤腫の診断でよいか．

②心病変の診断：心アミロイドーシスの有無．

③腸病変の診断：偽膜性腸炎の有無，アミロイド沈着の有無．

④ DIC について：DIC 徴候の有無．DIC の原因として肝血管肉腫を考えていたが，敗血症，膠原病，血液疾患などの関与があったか．

⑤直接死因の確定：うっ血性心不全でよいか．

Ⅲ．剖 検 所 見

死後 12 時間 30 分の解剖で，胸腹部についてのみ行われた．

1．血管肉腫とその広がり

開腹時肝臓は 810 g と重量が減少し，横隔膜などの周囲臓器と線維性に癒着していた．外表面および割面にて黒褐色～赤褐色～白色の領域が全体に地図状に存在した（図 2）．

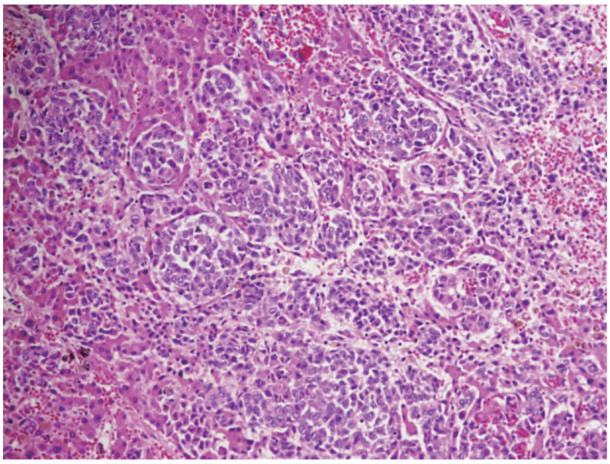

図 5. 肝臓病理組織像（3）［HE 染色，200 倍］
多層化ないし充実性増殖像.

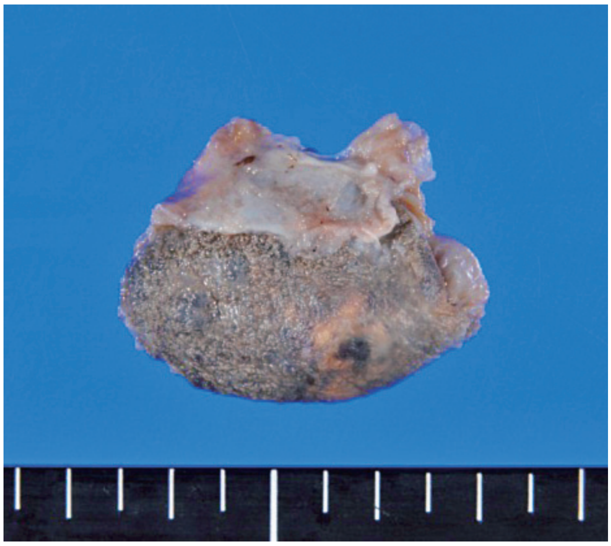

図 7. 摘出肉眼標本
長径 3.5 cm の脾臓類似組織を認める.

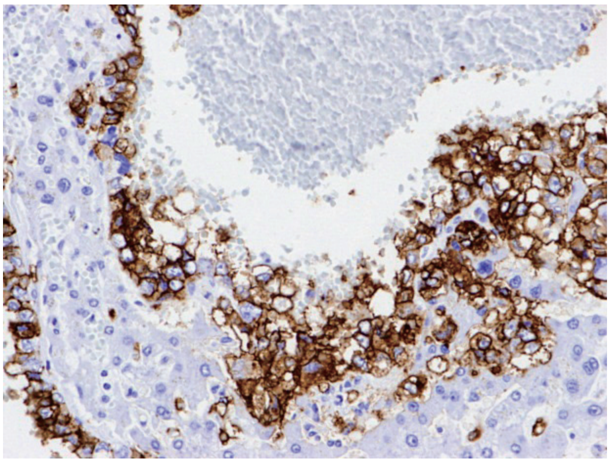

図 6. 肝臓病理組織像（4）［CD34 染色，400 倍］
腫瘍細胞は CD34 陽性である.

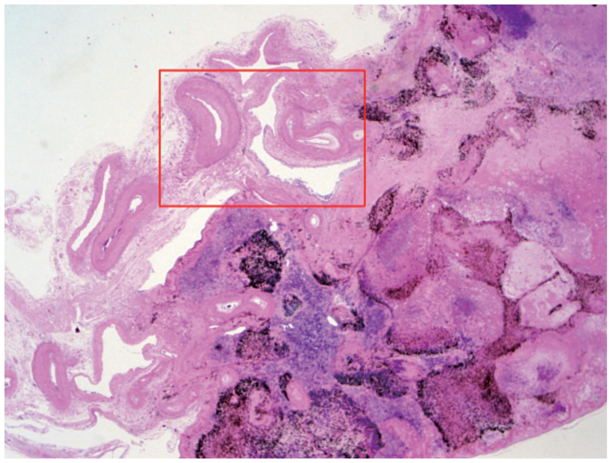

図 8. 脾臓病理組織像（1）［HE 染色，12.5 倍］
太い動静脈流入出部，類洞，および脾柱構造が組織学的に認められ，新旧の出血と線維化を伴っている.

組織学的に，肝臓では肉眼的病変に一致して広範に異型内皮細胞の増殖を認めた．管腔形成性増殖が主体であったが（図 3），門脈内腔および類洞内腔に沿う増殖もみられ（図 4），多層化ないし充実性増殖も散見された（図 5）．腫瘍管腔は大小の拡張を伴い内部に血球成分を多く入れ，血球成分は部分的に器質化・凝固壊死に陥っていた．

これらの異型細胞は免疫染色で CD34（＋），CD31（＋），Factor VIII（一部＋），c-kit（約半数＋），AE1/3（－），CAM5.2（－）と血管内皮細胞に典型的な染色態度であり，血管肉腫と判断した（図 6）．

肉眼的には脾臓は同定困難であったが，長径 3.5 cm の脾臓類似組織が認められた（図 7）．組織学的には類洞と脾柱構造が認められ，脾臓組織であることが確認された．また最大径 3 mm までの太い動静脈

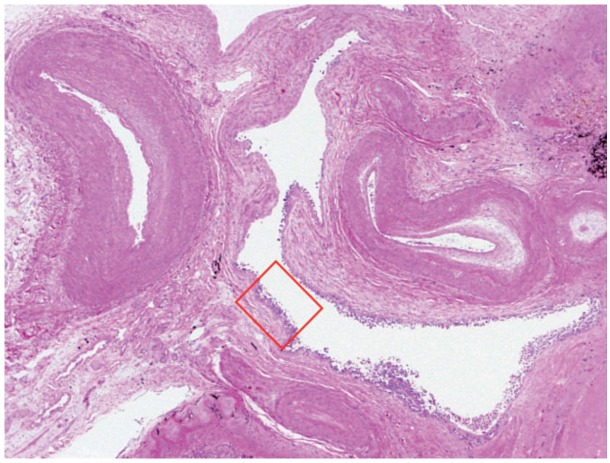

図 9. 脾臓病理組織像（2）［HE 染色，40 倍］
図 8 枠内の拡大像．脾門部に相当する領域に最大径 3 mm までの太い動静脈流入出部を認める.

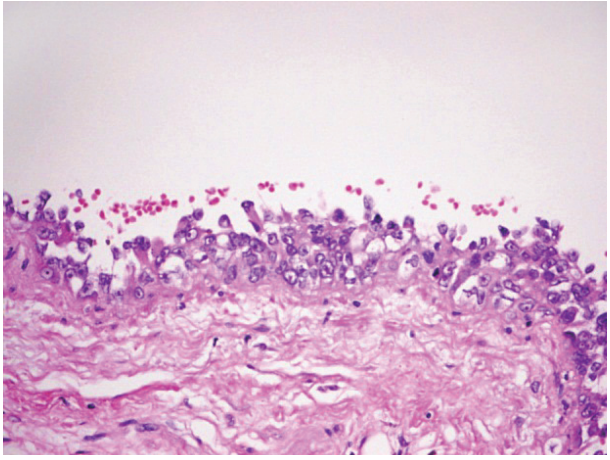

図 10. 脾臓病理組織像（3）［HE 染色，400 倍］
図 9 枠内の拡大像．静脈内腔に沿って異型内皮細胞の増殖を認める．

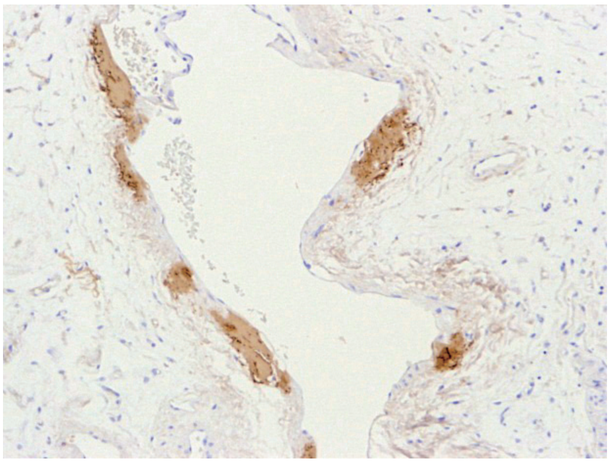

図 11. 心臓病理組織像（トランスサイレチン染色，200 倍）
血管壁にトランスサイレチン陽性像を認める．

の流入出部を認め，脾門部様の構造を有していた（図 8，9）．以上より，副脾ではなく，何らかの理由で萎縮した脾臓と考えられた．脾臓は新旧の出血と線維化を広範囲に伴っていた（図 8）．脾門部から一部実質内にわたり，脾静脈の内腔に沿って異型内皮細胞の増殖を認めた（図 10）．

脾臓および肝臓以外の臓器への腫瘍の進展は認められなかった．

背景の肝組織には胆管過誤腫が散見されたが，血管肉腫との連続性は見出せなかった．

2. 胃癌（幽門側胃切除術後）［詳細不明］

組織学的に吻合部に癌の遺残および再発を認めなかった．

3. アミロイドーシス

剖検時心臓は 295 g，左室壁は厚さ 14 mm と軽度の求心性肥大を認めた．組織学的には静脈壁主体に血管壁（最大径 2 mm まで），心筋細胞間にアミロイドが沈着しており，免疫組織化学染色よりトランスサイレチン（TTR）のみ陽性像を認めた（図 11）．腎の血管壁にもアミロイドの沈着を認めた．

4. 偽膜性腸炎

大腸粘膜に灰白色の点状隆起を多数認め，特に右側結腸で目立った．組織学的には粘膜表層にフィブリン，粘液，好中球からなる偽膜形成があり，腺管は粘液貯留を伴って拡張していた．

5. その他の所見

横行結腸に 5 mm 大の 0–Ip 病変が存在し，組織学的には高異型度腺腫の所見であった．骨髄，皮膚組織，結合組織には高度の膠様変性を認めた．

6. 臨床上の問題点に対する回答

①肝病変は組織学的に血管肉腫と胆管過誤腫であったが，血管肉腫は脾臓原発と考えられた．

②心にはアミロイドーシスの所見を認めた．TTR 染色陽性であり，老人性全身性アミロイドーシスと考えられた．

③腸には偽膜性腸炎を認めた．アミロイドの沈着は認めなかった．

④出血傾向，微小血栓などはみられず，組織学的に DIC の存在は否定的であった．

⑤直接死因についてはアミロイドーシスによる心不全，偽膜性腸炎による敗血症性ショックが考えられる．

Ⅳ．考　　察

1. 血管肉腫の原発部位

本例では血管肉腫の原発部位が肝臓，脾臓のいずれであるかが問題となる．

血管肉腫が肝臓および脾臓両臓器に存在する場合、いずれが原発巣かを決定するうえで以下のような鑑別点が指摘されている。

①原発臓器に最大の腫瘍を認める [1]，②原発臓器の腫瘍はびまん性であり，転移巣は結節性である [2]，③肝臓原発例の脾臓転移はごく少ないが，逆は高頻度である [3~5]，④肝臓原発ではトロトラスト，塩化ビニルなどとの接触がしばしばみられるが，脾臓原発ではまれ [5]，⑤肝臓原発では小児例がかなりの数を占めるが，脾臓原発ではほとんど成人例 [3, 5]．

本例では脾臓がきわめて小さく副脾様であり，腫瘍成分も少なかった点は上記①と矛盾する．しかし③，

④，⑤に該当する点は脾臓原発を支持する．脾臓では静脈内腔に，肝臓でも門脈内腔に病変を認めたことから，脾臓から肝臓へ血行性転移をきたし，門脈域から肝臓全体に進展したとすると病変を説明しやすい．文献的にも脾臓原発血管肉腫は高率に肝転移をきたすとの報告があり[6]，腫瘍細胞が血管内皮細胞由来かつすみやかに増殖するため，早期から容易に血管内を循環し，脾静脈からの血流供給が豊富な肝臓などに転移しやすいと考えられている[7]．

本例は生前の確定診断にいたらなかったが，脾臓原発血管肉腫の場合に高頻度で出現する脾腫，および随伴症状の腹痛や腹部膨満感などがみられなかったことが理由の一つと考えられる．

脾臓がきわめて小さかった理由は不明であるが，組織学的に新旧の出血や線維化を認めており，腫瘍発生以前もしくは後になんらかの機序で萎縮したと考えられる．壊死，出血，ヘモジデローシスは脾臓原発血管肉腫でしばしばみられる現象であり[6]，本例で認められた出血や線維化が，腫瘍の壊死後の変化をみている可能性はある．なお本例では生前，幽門側胃切除が行われていたが，切除術が十数年前で前医で資料が保存されておらず，手術時の脾臓の状態，脾摘の有無，および手術操作の脾臓への影響については情報が得られなかった．

2. アミロイドーシスの病型について

本例は生前よりアミロイドーシスが疑われ，剖検検体の免疫染色で抗 TTR 抗体の陽性像を認めた．TTR 抗体が陽性となるアミロイドーシスの病型として，老人性全身性アミロイドーシス（SSA）と家族性ポリアミロイドニューロパチー（FAP）がある[8]．SSA では高齢発症，孤発性，心症状主体などが特徴であるのに対し，FAP では 20～30 代での発症，家族性，末梢神経障害や自律神経障害が主体などが特徴である[9]．本例では高齢かつ孤発例であり，心症状主体で神経障害は認めなかった．FAP でも孤発例の報告は存在するが，きわめてまれであり[10]，最終的に SSA と診断した．

V．結　　語

脾臓原発と考えられた血管肉腫の 1 例を報告した。

文　献

1) Gupta TD, Coombes B, Brasfield RD：Primary malignant neoplasms of the spleen. Surg Gynecol Obstet **120**：947–960, 1965.
2) Silverman ML, Federman M, O'Hara CJ：Malignant hemangioendothelioma of the spleen. Arch Pathol Lab Med **105**：300–304, 1981.
3) Montemayor P, Caggiano V：Primary hemangiosarcoma of the spleen associated with leukocytosis and abnormal spleen scan. Int Surg **65**：369–373, 1980.
4) Autry JR, Weitzner S：Hemangiosarcoma of spleen with spontaneous rupture. Cancer **35**：534–539, 1975.
5) 森脇昭介，三亀　宏，篠原　徹ほか：肝・脾血管内皮腫―剖検例と文献的考察．癌の臨 **20**：561–571, 1974.
6) Neuhauser TS, Derringer GA, Thompson LD et al：Splenic angiosarcoma；a clinicopathologic and immunophenotypic study of 28 cases. Mod Pathol **13**：978–987, 2000.
7) 池田真浩，渡辺　透，佐々木正寿ほか：脾血管肉腫の 1 治験例．消化器外科 **21**：493–498, 1998.
8) 植田光晴，安東由喜雄：トランスサイレチン分析への応用．臨床病理 **54**：601–608, 2006.
9) 山田正仁，安東由喜雄，池田修一ほか：アミロイドーシス診療ガイドライン 2010，アミロイドーシスに関する調査研究班，2010.〈http://amyloid1.umin.ne.jp/guideline 2010. pdf〉
10) Buttmann M, Marziniak M, Toyka KV et al：“Sporadic” familial amyloidotic polyneuropathy in a German patient with B cell lymphocytic leukaemia. J Neurol Neurosurg Psychiatry **73**：86–87, 2002.

An autopsy case of primary splenic angiosarcoma with diffuse liver metastasis

Yuan Bae[1), Daisuke Kobayashi[1), Takumi Akashi[2), Yuji Yamada[3), Yuria Takei[4), Kohei Yoshino[4), Junko Fujii[3), Seishin Azuma[3), Mamoru Watanabe[3), Yoshinobu Eishi[1)

[1) Department of Human Pathology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University
[2) Division of Surgical Pathology, University Hospital of Medicine, Tokyo Medical and Dental University
[3) Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Medicine, Tokyo Medical and Dental University
[4) Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center

Summary
Here we report an autopsy case of primary splenic angiosarcoma with diffuse liver metastasis in a 77-years-old man. He had fever and liver function failure, then he entered hospital and underwent liver needle biopsy. The diagnosis was malignant vascular tumor. After that he started chemotherapy, but that was aborted because of cytopenia and diarrhea. Physical status got worse and he died.
During the autopsy, there was difficult to find the spleen. On the other hand, we recognized diffuse lesion of the liver, so we thought there was primary diffuse liver angiosarcoma. However, atrophic spleen was identified histologically, which had atypical cell proliferation similar to liver. In addition to philology, we finally diagnosed this patient disease primary splenic angiosarcoma.

Key words : angiosarcoma, amyloidosis

Multidetector-row CT により術前診断し，腹腔鏡補助下に切除した成人 Meckel 憩室炎の１例

星野明弘[1)]，川村　徹[1)]，佐藤　拓[1)]，野谷啓之[1)]，佐藤　康[1)]，河野辰幸[2)]，中嶋　昭[1)]

日産厚生会玉川病院外科[1)]
東京医科歯科大学附属病院食道・胃外科[2)]

要旨：症例は 46 歳，男性．激しい右下腹部痛を主訴に当院の救急外来を受診した．当院の受診以前に 2 回，同様の症状があった．腹部 multidetector-row CT（MDCT）により臍の右尾側に小腸と連続する嚢胞状腫瘤を認め，その基部に高吸収域を伴っていた．基部に異物の嵌入を伴う Meckel 憩室炎の診断で，腹腔鏡補助下手術を行った．回盲部から約 80 cm 口側の小腸の腸間膜対側に，鶏卵大のやや漿膜が白く混濁した腫瘤を認め，小腸の走行に直交するように連続し盲端であったことから，Meckel 憩室炎と判断した．臍部の創をやや延長して，腫大した Meckel 憩室を体外へ誘導し，小腸を一部合併切除するように，自動縫合器で憩室切除を行った．病理組織所見では異所性組織を伴わない Meckel 憩室炎であった．成人 Meckel 憩室炎の診断はシンチグラフィーや小腸造影検査などを用いるが，正診率は高くなく，術前診断は困難なことが多い．今回，MDCT により術前に診断が可能であった Meckel 憩室炎に対して，腹腔鏡補助下に診断を確定し治療を行った 1 例を経験したので報告する．

Key words：Meckel 憩室，Meckel 憩室炎，MDCT，腹腔鏡

Ⅰ．は じ め に

Meckel 憩室は卵黄嚢の遺残に伴う真性憩室であり，発生頻度は 2～3% といわれている．その多くは無症状で経過するが，合併症を併発した場合は外科的治療が必要となる．虫垂炎と誤診する症例もあるなど，術前診断は困難なことがある[1~3)]．今回，筆者らは術前 multidetector-row CT（MDCT）により診断し，腹腔鏡補助下に診断を確定し治療を行った Meckel 憩室炎の 1 例を経験したので報告する．

Ⅱ．症 例 提 示

症　例：46 歳，男性．
主　訴：右下腹部痛．
既往歴：睡眠時無呼吸症候群．

連絡先：星野　明弘　hosino.srg1@tmd.ac.jp

現病歴：受診日の 6 ヵ月前に右下腹部痛が出現し，近医で抗菌薬による保存的治療を受けた．受診日の 3 日前に同様の右下腹部痛が出現し，他院で治療を受けて改善したが，再度激しい右下腹部痛が出現したため，当院の救急外来を受診した．

入院時身体所見：意識レベルは清明，身長 171 cm，体重 73 kg であった．血圧 177/100 mmHg，脈拍 92 回/分，酸素飽和度 99%（room air），体温 35.1℃，右下腹部に限局した圧痛および反跳痛を認めた．

入院時検査所見：WBC11,000/μl（好中球 81.5%），CRP 2.12 mg/dl と軽度の炎症反応の上昇を認めたが，そのほか異常値はなかった．

画像所見：腹部単純 X 線像では，イレウス像や腹腔内遊離ガス像は認めなかった．腹部単純 CT では，臍よりやや右尾側に小腸から連続し盲端となる，大きさ 6×4 cm 大の嚢胞状腫瘤を認めた．内部に液体貯留を伴い，小腸との交通部には高吸収域を認めた（図 1）．虫垂は同定でき，正常であった．

入院後経過：腹部 CT で基部に異物が嵌入した

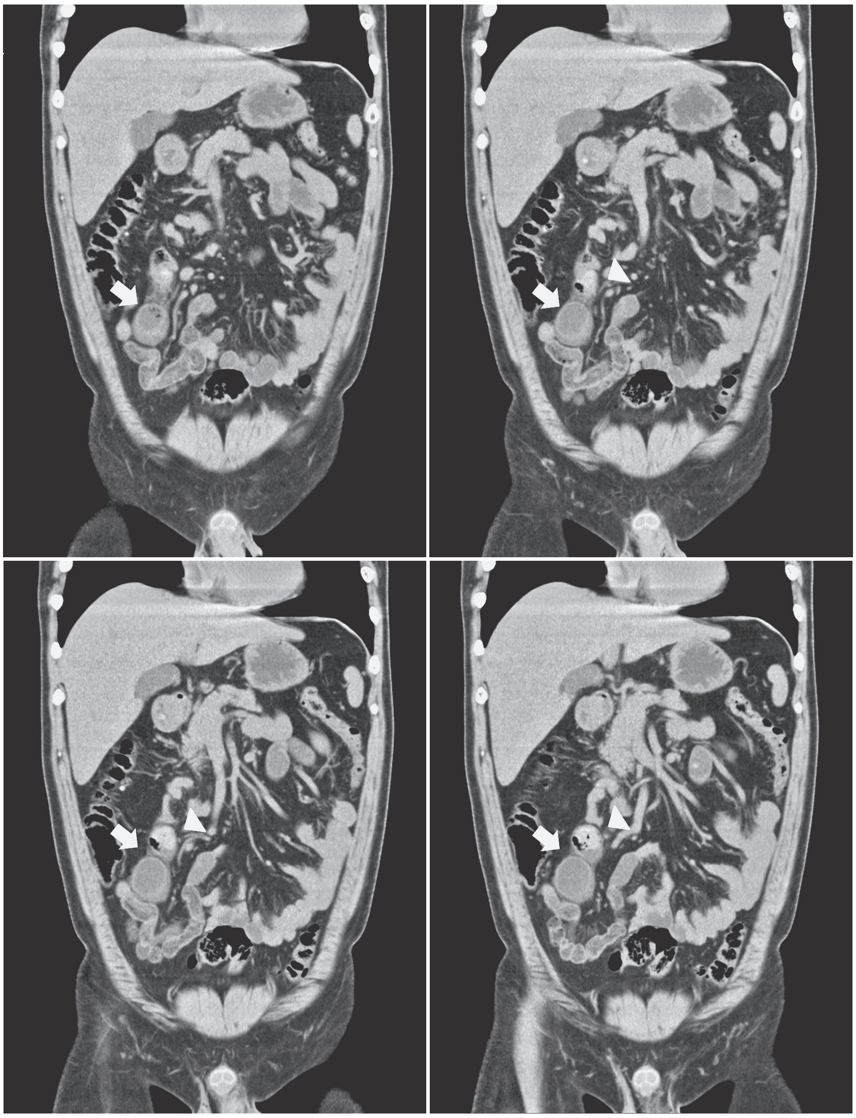

図 1．腹部単純 CT 冠状断像
臍レベルのやや右尾側に，液体の内容を伴う囊胞状腫瘤（白矢印）を認める．小腸との連続性はあるものの盲端構造であり，基部に高吸収域（白矢頭）を認める．

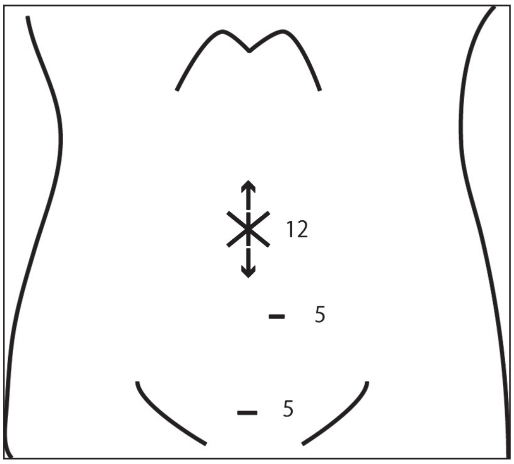

図 2．手術のポートシェーマ
3 ポートで腹腔鏡手術を行った．Meckel 憩室を体外へ誘導する際，臍部を黒矢印のように追加切開した．

Meckel 憩室炎と診断した．入院翌日には症状はやや改善したが，症状を繰り返すことや，CT で Meckel 憩室基部の高吸収域が腫瘍の可能性であることが否定できないため，同日，手術を行った．

手術所見：臍部 12 mm，左下腹部および恥骨上に，それぞれ 5 mm の 3 ポートにて腹腔鏡下に手術を行った（図 2）．右下腹部領域に鶏卵大の腫瘤を認めた（図 3）．腫瘤は小腸の腸管軸と直交するように突出しており，腫大した Meckel 憩室と判断した（図 4）．Meckel 憩室は著しく肥厚し硬く，十分な把持が困難であったため，確実な切除のため臍部に 2 cm の追加縦切開を行い，Meckel 憩室と連続する小腸を体外へ誘導した．憩室は回盲部から約 80 cm 口側の小腸の腸間膜対側に存在した．憩室基部を自動縫合器により正常小腸を一部合併切除するように切除し，断端を漿膜筋層縫合で埋没した．嵌入していた異物は術中およ

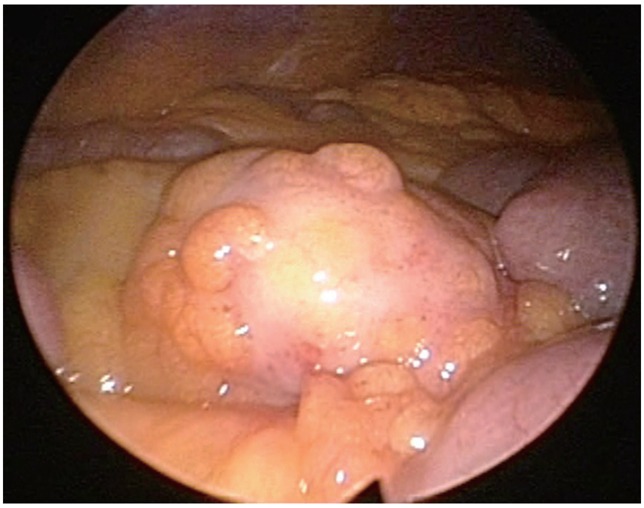

図 3. 腹腔鏡所見（1）
腹腔内を観察すると臍部の右尾側に鶏卵大の腫瘤を認める．

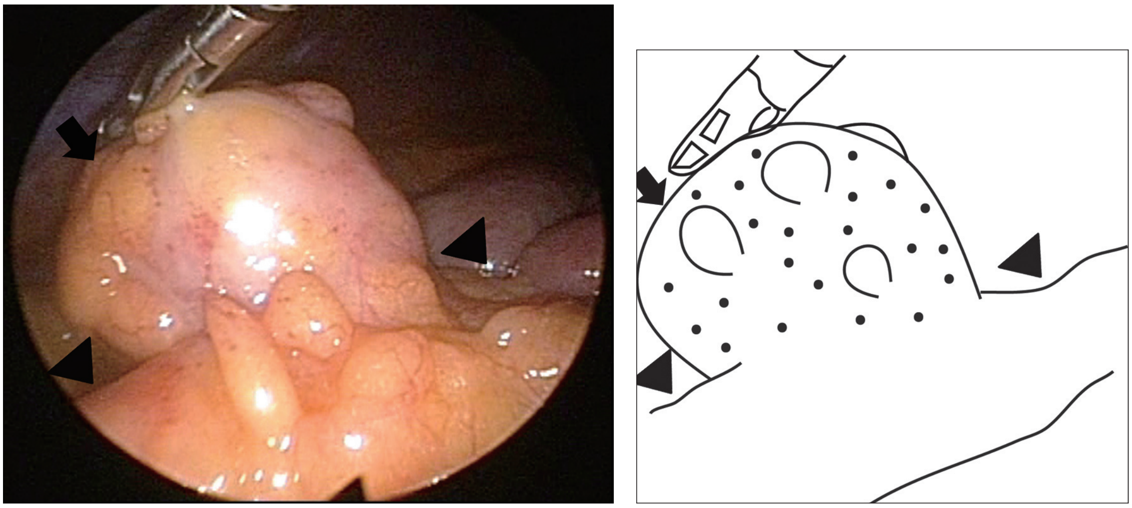

図 4. 腹腔鏡所見（2）
腫瘤を把持すると腫瘤は小腸と連続しており，小腸腸管軸とは直交するように突出していた（黒矢印：腫瘤，黒矢頭：小腸）．

び切除標本では確認できなかった（図 5）．

病理組織学的所見：Meckel 憩室の大きさは 6×5 cm であり，憩室壁に腫大したリンパ濾胞を伴う多数の炎症細胞浸潤が認められた．粘膜には再生変化と潰瘍性変化が混在していた．異所性胃粘膜やその他の異所性組織は認められなかった（図 6）．

術後経過：術後経過は良好で，術後 3 日目に退院した．

Ⅲ. 考　　察

Meckel 憩室は卵黄嚢の遺残による先天性の真性憩室で，全人口の 2～3% に存在する[4]．その多くは回盲弁より口側 100 cm 以内の小腸の腸間膜対側に位置する．大部分は無症状で経過するが，合併症を発症した場合には外科的治療が必要となる．合併症を発症する生涯リスクはおよそ 4% と報告されている[5]．

症候性 Meckel 憩室の頻度は全 Meckel 憩室の 15～25% であり，そのうち閉塞 35～50.2%，憩室炎 12.7～28%，出血 11.8～37% と報告されている[1, 6, 7]．Park ら[7] は，① 50 歳以下，②男性，③憩室の長軸の長さが 2 cm 以上，④憩室内に異所性組織をもつ，は症候性となる有意な因子とし，これらの因子を一～三つまたは四つもつものは症候性 Meckel 憩室全体のそれぞれ 17，25，42，70% と報告している．本例は①，②，③の 3 つの因子が含まれていること，繰り返し炎症を起こしていることから，経過観察していれば再度憩室炎を発症する危険性が高いと考えられる．

Meckel 憩室炎の発症にはいくつかの成因があり，腸石形成や異物による憩室基部の閉塞や停滞に伴う感

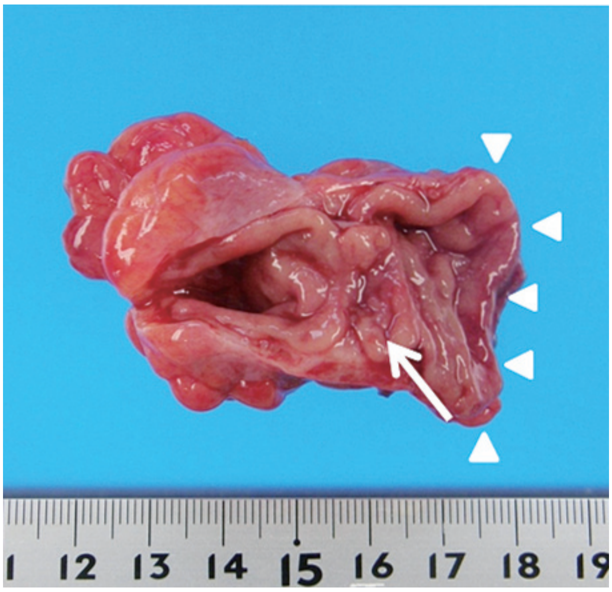

図 5．切除肉眼標本
大きさは 6×5 cm で，粘膜面に小潰瘍と瘢痕による引きつれを認める（白矢印）．切除断端から 5 mm の範囲に正常小腸の粘膜が存在する（白矢頭）．Meckel 憩室内に明らかな腸石や異物，腫瘍などは認めない．

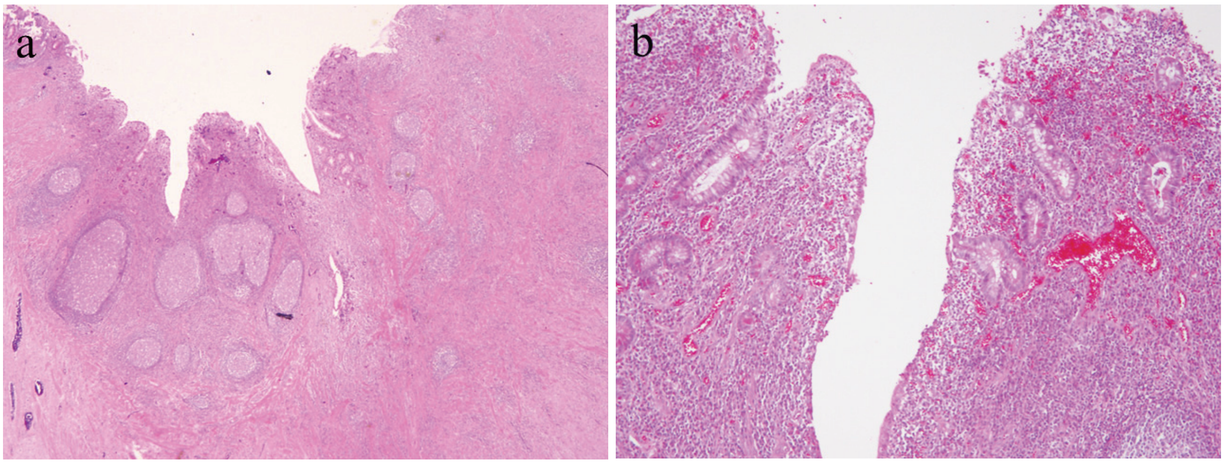

図 6．病理組織像（HE 染色）
a．20 倍，b．100 倍．憩室壁に腫大したリンパ濾胞と粘膜内に多数の炎症細胞浸潤を認めるが，異所性組織は認めない．

染によるもの，憩室捻転による二次的な虚血や炎症によるものなどが考えられている[6, 8, 9]．本例では術前の MDCT により憩室基部に高吸収域を認めており，腸石や食塊などの異物，腫瘍などの嵌入によるものと考えられたが，入院翌日に症状がやや改善したことから，そのときに異物の嵌入が解除されたため，術中および切除標本では，それらは認められなかったと推測される．

Meckel 憩室の診断法は，小腸造影検査や ^{99m}Tc シンチグラフィーなどが有用といわれているが，症候性 Meckel 憩室でさえ診断率はそれぞれ 60，54% とそれほど高くはない[2)]．また症候性 Meckel 憩室の多くは急性虫垂炎と診断されているとの報告[3)]や，篠原ら[1)]の，術後に Meckel 憩室と診断された 119 例中，術前に診断された症例は 6 例（5.4%）であったとの報告があり，術前診断の困難さを示している．

CT では，無症候性 Meckel 憩室は通常の小腸との区別が困難なため，診断にはあまり有用ではないといわれているが，Meckel 憩室炎の場合は液体貯留の管状構造物や軟部組織濃度の腫瘤として描出されたという報告がある[10, 11)]．また Bennett ら[12)]は Meckel 憩室炎 11 例の検討で，CT の特徴的な所見として，①液体や空気などの内容を有する盲端状嚢状構造物であること，②壁の造影効果を認めること，③正中かその近傍に位置していることを報告している．近年，MDCT の普及により，術前に Meckel 憩室と診断さ

れた報告が散見される[13,14]．MDCT は CT と比較し，空間・時間分解能が飛躍的に向上し，冠状断像や矢状断像などの任意断面を作成することが可能である[15]．それにより Meckel 憩室の位置や腸管との連続性，正常虫垂の同定などが容易になり，術前診断が可能となってきていると考えられる．本例は MDCT で多断面画像から読影することにより，正中近傍に位置する小腸と連続する液体の内容を有する盲端状囊状構造物を確認でき，さらに正常の虫垂を同定できたことから，Meckel 憩室炎と術前に診断しえた．

腹腔鏡による腹腔内観察は，非特異的な急性腹症に対する診断[16]や，小児の消化管出血を伴う Meckel 憩室の診断[17]に有用との報告があり，診断能の高さが証明されている．また Rivas ら[18]は，シンチグラフィーや小腸造影検査などは，成人の Meckel 憩室において，その合併症の正確な評価には限界があり，時間や費用もかかるため，費用効率がよく安全に行える腹腔鏡観察は十分な診断と治療決定に有用であり，診断遅延に伴う合併症を避けることができると報告している．そして腹腔鏡手術は，従来の開腹手術と比べ低侵襲で整容性が高く，早期回復が可能で入院期間が短いことなど[19]の利点や，症候性 Meckel 憩室に対し診断と治療が同時に行える利点[20,21]などが報告されている．

本例は，術前に MDCT により Meckel 憩室炎と診断したが，基部の高吸収域に関しては腫瘍を否定できず，確定診断および治療目的で腹腔鏡手術を選択した．術中，腹腔鏡による観察で Meckel 憩室の確認は容易であり，鉗子で把持することにより硬さも認識できた．硬さからやはり腫瘍も否定できないため，確実な切除の観点から体外へ誘導し，直視下に正常の小腸を一部合併切除するように憩室切除を行った．切除標本では腫瘍はなかったが，Meckel 憩室内の粘膜は再生変化と潰瘍性変化が混在する像を認めた．このことから，経過観察した場合，今後繰り返し憩室炎を発症する可能性や穿孔を起こす危険性があり，それらを勘案すると腹腔鏡下に確実な診断と治療を行う意義は大きいと考察される．腹腔鏡手術は，Meckel 憩室炎の診断をより確実なものとし，同時に低侵襲な治療ができるため，症候性 Meckel 憩室が疑われる症例に考慮すべき術式と考えられる．

Ⅳ．結　　語

MDCT により術前に診断し腹腔鏡補助下に切除した成人 Meckel 憩室炎の 1 例を経験した．

文　献

1) 篠原玄夫，森　崇高，三室晶弘：老年期に発症した Meckel 憩室穿孔の 1 例―本邦報告 119 例の統計的観察．日外科系連会誌 **29**：1002–1006，2004.
2) Kusumoto H，Yoshida M，Takahashi I et al：Complications and diagnosis of Meckel's diverticulum in 776 patients. Am J Surg **164**：537–542，1992.
3) William RS：Management of Meckel's diverticulum. Br J Surg **68**：477–480，1981.
4) Ghahremani GG：Radiology of Meckel diverticulum. CRC Crit Rev Diagn Imaging **26**：1–43，1986.
5) Leijonmarck CE，Bonman-Sandelin K，Frisell J et al：Meckel's diverticulum in the adult. Br J Surg **73**：146–149，1986.
6) Yamaguchi M，Takeuchi S，Awazu S：Meckel's diverticulum；investigation of 600 patients in Japanese literature. Am J Surg **136**：247–249，1978.
7) Park JJ，Wolff BG，Tollefson MK et al：Meckel diverticulum；the Mayo Clinic experience with 1,476 patients（1950～2002）. Ann Surg **241**：529–533，2005.
8) Macari M，Panicek D：CT findings in acute necrotizing Meckel diverticulitis due to obstructing enterolith. JCAT **19**：808–810，1995.
9) Frazzini Jr V，English W，Bashist B et al：Small bomel obstruction due to phytobezoar formation within a Meckel diverticulum. JCAT **20**：390–392，1996.
10) Russ P，Friefeld G，Nauck C et al：Infarcted Meckel diverticulum detected by computer tomography. AJR **150**：299–300，1988.
11) Nigogosyan M，Dolinskas C：Demonstration of inflamed Meckel diverticulum. JCAT **14**：140–142，1990.
12) Bennett GL，Brinbaum BA，Balthazar EJ：CT of Meckel's diverticulitis in 11 patients. AJR **182**：625–629，2004.
13) 藤野啓一，山崎民大，島崎英幸：MDCT が診断に有用であった平滑筋腫を伴う Meckel 憩室炎の 1 例．日臨外会誌 **70**：108–112，2009.
14) 日高敦弘，守永暁生，黒田久志ほか：術前腹部造影 CT で診断した Meckel 憩室の 2 例．日臨外会誌 **71**：1190–1194，2010.
15) 松本一宏，小林成司，白神伸之ほか：MDCT の臨床応用―腹部．Radiology Frontier **3**：84–92，2000.
16) Decadt B，Sussman L，Lewis MPN et al：Randomized clinical trial of early laparoscopy in the management of acute non-specific abdominal pain. Br J Surg **86**：1383–1386，1999.
17) Chan KW，Lee KH，Mou JW et al：Laparoscopic management of complicated Meckel's diverticulum in children；a 10-year review. Surg Endosc **22**：1509–1512，2008.
18) Rivas H，Cacchione RN，Allen JW：Laparoscop-

ic management of Meckel's diverticulum in adults. Surg Endosc **17**：620–622，2003.
19) Clark JM，Koontz CS，Smith LA et al：Video-assisted transumbilical Meckel's diverticulectomy in children. Am Surg **74**：327–329，2008.
20) Prasad TR，Chui CH，Jacobsen AS：Laparoscopic-assisted resection of Meckel's diverticulum in children. JSLS **10**：310–316，2006.
21) Schmid SW，Schäfer M，Krähenbühl L et al：The role of laparoscopy in symptomatic Meckel's diverticulum. Surg Endosc **13**：1047–1049，1999.

A case of Meckel's diverticulitis resected laparoscopically with characteristic CT appearance in an adult

Akihiro Hoshino，Toru Kawamura，Taku Sato，Hiroyuki Notani，Yasushi Sato，Tatsuyuki Kawano*，Akira Nakashima

Department of Surgery，Nissan Kouseikai Tamagawa Hospital
Department of Esophageal and Gastric Surgery，Tokyo Medical and Dental University Hospital*

Summary
A 46-year-old male presented with acute right lower abdominal pain. He had previously presented with the same right abdominal pain twice. Plain abdominal computed tomography（CT）showed a cystic mass with a basal high density lesion along the adjacent small bowel under the caudal umbilicus. Laparoscopic surgery was performed based on a diagnosis of Meckel's diverticulitis with impaction of a foreign body. An egg-sized mass was found on the antimesenteric side of the small intestine，80 cm from the oral end of ileum，and that continued orthogonally to the long axis of the small intestine. Macroscopic examination of the mass confirmed the diagnosis of Meckel' s diverticulitis. The umbilical wound was extended，the enlarged Meckel's diverticulum was pulled out of abdomen，and resected with a linear stapler. The pathological examination showed Meckel's diverticulitis without ectopic gastric or pancreatic tissues.
The preoperative diagnosis of Meckel's diverticulum is often difficult to achieve because of the limited accuracy of such diagnostic tools as scintigraphy and small intestinal contrast studies.
Meckel's diverticulitis was preoperatively diagnosed based on the characteristic CT appearance，and thereafter was treated laparoscopically.

Key words：Meckel's diverticulum，Meckel's diverticulitis，computed tomography（CT），laparoscopy

滝　敦子 博士（医学）　Atsuko Taki

学位記番号　／甲第 1828 号　学位授与　／平成 24 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）発生発達病態学専攻

学位論文　／Expression of angiogenesis-related factors and inflammatory cytokines in placenta and umbilical vessels in pregnancies with preeclampsia and chorioamnionitis/funisitis（妊娠高血圧および絨毛膜羊膜炎合併妊娠における胎盤・臍帯動静脈組織の血管新生関連因子および炎症性サイトカインの発現）

Congenital anomalies 掲載　平成 24 年 2 月 online 発表

論文審査委員／主査：教授　久保田　俊郎　　副査：教授　吉田　雅幸　　副査：准教授　大野　京子

〈論文要旨〉

近年，妊娠高血圧や絨毛膜羊膜炎・臍帯炎において，胎盤，母体血，臍帯血の血管新生関連因子の異常が報告されている．我々は，子宮内環境がヒト胎児の血管新生関連因子の発現に与える影響を明らかにすることを目的として，定量的 RT-PCR 法および組織免疫染色を用いて，妊娠合併症における胎児由来組織である胎盤絨毛および臍帯動静脈の血管新生関連因子の発現を調べた．妊娠高血圧では，胎盤において既に報告されている sFlt-1，endoglin，leptin，AT1 Receptor の発現上昇に加えて，Angiopoietin-2，Tie-2，Dll-4 の発現上昇を認め，臍帯動静脈においては，HIF-1αとその下流の因子である VEGF 系および，Angiopoietin 系，TGF-β系などの多くの血管新生関連因子や炎症性サイトカインの発現上昇を認めた．絨毛膜羊膜炎・臍帯炎では，臍帯静脈における Dll4 発現上昇を認めた．

本研究は妊娠合併症における臍帯動静脈の血管新生関連因子の発現を詳細に調べたはじめての報告である．本研究により，妊娠合併症では血管新生関連因子の発現異常は胎盤において認められるだけではなく，臍帯動静脈においても認められることが明らかとなった．

〈緒言〉

近年多くの疫学的研究により，低栄養や妊娠高血圧などの子宮内環境が新生児期の疾患だけでなく，肥満，糖尿病，高脂血症，高血圧，虚血性心疾患などの成人期における生活習慣病において発症リスクに影響することが報告され，この概念は，DOHaD Developmental Origins of Health and Diseases として注目されている．

早産児合併症を引き起こす代表的な妊娠合併症として，妊娠高血圧，絨毛膜羊膜炎/臍帯炎があげられる．妊娠高血圧の病因は未だ解明されていないが，soluble Flt-1 や soluble Endoglin などの血管新生関連因子がその病態に関与すると考えられている．妊娠高血圧の母体より出生した胎児では，子宮内発育遅延が高率に発症するが，子宮内発育遅延児では成人期のメタボリックシンドローム，虚血性心疾患の発症率が高いことが多くの疫学的研究により報告されている．

胎児の予後の大きな影響を与えるもう一つの主な妊娠合併症である絨毛膜羊膜炎は，bronchopulmonary dysplasia（BPD）発症の危険因子となる．近年，BPD は肺胞や血管系の発達が停止した状態であるという考えが提唱されており，血管新生関連因子がその病態に関与することが報告されている．絨毛膜羊膜炎は出生時の BPD だけでなく，脳性麻痺，反復性喘鳴の原因となり，さらには慢性閉塞性肺疾患などの成人期の合併症を引き起こす可能性も指摘されている．

以上のように疫学的研究により，妊娠高血圧および絨毛膜羊膜炎が，胎児期から成人期における疾患の発症素因となることが報告されているが，その発症機序については未だほとんど解明されていない．本研究においてヒト胎児の状態を反映すると考えられる胎盤，臍帯を研究材料として，妊娠合併症における血管新生関連因子の発現を検討することは，子宮内環境が胎児期および出生後の発育・疾患形成に与える影響を解明する手がかりとなると考えられる．

〈方法〉

本研究は，川口市立医療センター倫理委員会の承認を得て施行した．対象は川口市立医療センターで帝王切開により出生した児で NICU に入院となった症例とした．それぞれの患者保護者より同意を得た．

症例は，母体妊娠歴と胎盤病理所見により，妊娠高血圧，絨毛膜羊膜炎/臍帯炎，早産児コントロール，満期産児コントロールの 4 群に分けた．妊娠高血圧 11 例，絨毛膜羊膜炎/臍帯炎 8 例，早産児コントロール 32 例，満期産児コントロール 8 例が本研究にエントリーした．

検体は帝王切開分娩時に採取した．胎盤絨毛膜，臍帯の一部は RNA later 内に入れて－80℃ で保存し，残りの組織は 4%PFA 固定とした．RNA later 中の組織から動静脈を分離して，RNA を抽出し，遺伝子発現検査として，23 の血管新生関連因子および炎症性因子の遺伝子について定量 RT-PCR を行った．結果は内部標準 18SrRNA を用いて標準化し，グループ間で比較検討した．4%PFA 固定した組織はパラフィン包埋し，組織標本を作成した．組織標本は組織免疫染色を行い，血管新生関連因子のタンパク発現を調べた．

〈結果〉

妊娠高血圧群では，早産児コントロール群と比較して，胎盤および臍帯動静脈において多くの遺伝子発現の異常が認められた．胎盤においては，HIF-1α，VEGFR-1，PlGF，CTGF，sFlt-1，Ang-2，Tie-2，Dll4，endoglin，leptin，及び AT1R の発現が有意に高かった．臍帯動静脈では，HIF-1α，VEGF，VEGFR-2，CTGF の発現が早産児コントロールと比較して有意に上昇していた．これらのうち，HIF-1α，CTGF の発現上昇は胎盤においても認められたが，VEGF と VEGFR-2 の発現上昇は，胎盤では認めなかった．PlGF，endoglin，leptin，及び AT1R は胎盤のみで上昇していた．TGF-β1，TGF-β2R，TNF-α，IL-6，eNOS の発現は，臍帯動脈のみで上昇しており，Ang-1 と ETAR の発現は臍帯静脈のみで上昇していた．VEGFR-1，Ang-2，sFlt1，及び Dll-4 の発現は胎盤と臍帯動脈で上昇しており，Tie-2 の発現は，胎盤と臍帯静脈で上昇していた．

絨毛膜羊膜炎においては，臍帯静脈において Dll4 の発現が早産児コントロールと比較して上昇していた．

組織免疫染色では，妊娠高血圧群において胎盤の合胞体栄養細胞層のトロホブラストでの VEGFR-1 発現上昇を認めた．臍帯動静脈に

については，妊娠高血圧群において血管平滑筋での CTGF，VEGF の発現上昇を認め，RT–PCR と合致する結果であった．

〈考察〉

臍帯動脈と臍帯静脈を分離して，それぞれにおける血管新生関連因子の発現を比較した報告はこれまでなく，本研究は RT–PCR と組織免疫染色により，子宮内環境が臍帯動静脈の血管新生関連因子の発現に影響することを報告した初めての論文である．

これまでの研究では，妊娠高血圧における胎盤の遺伝子発現について，HIF–1α，soluble Flt–1，Leptin，AT1 Receptor の発現上昇が報告されている．本研究はこれらの結果と合致し，妊娠高血圧における胎盤の低酸素および Renin-angiotensin 系の亢進を裏付ける結果であった．本研究では，妊娠高血圧において臍帯動静脈においても多くの血管新生関連因子の異常を認めた．これらを分類すると，HIF–1α，VEGF，VEGFR–1，VEGFR–2，CTGF，Ang–2，sFlt–1，Dll–4，eNOS などの低酸素に伴って上昇する血管新生関連因子と，TGF–β1，TGFβR2，TNF–α，IL–6 などの炎症関連因子であった．これらの遺伝子発現は低酸素に伴って異常をきたすと考えられるが，このうち，臍帯動静脈で発現上昇を認めた TNF–α，IL–6，CTGF や臍帯動脈で発現上昇を認めた Dll4，TGF–β1 は，メタボリックシンドロームや心血管病と関連することが報告されている．これは妊娠高血圧母体より出生した子宮内発育遅延児にみられる成人期に発症する動脈硬化症において，胎児期にすでに遺伝子発現の変化が認められている可能性を示唆する．すなわち，胎児低栄養と同様に，妊娠高血圧における臍帯動静脈の遺伝子発現異常が，出生後にも持続して成人期の疾患を引き起こす可能性が考えられる．

妊娠高血圧母体より出生した胎児の臍帯動静脈における遺伝子発現変化を解析し，長期的な予後との関連を検討することが，ヒトにおいて妊娠高血圧がメタボリックシンドロームを引き起こす機序を解明する手がかりとなる可能性がある．さらに，臍帯動静脈における遺伝子発現を調べることにより，生活習慣病の素因がわかれば，小児期からの生活習慣改善による発症予防が可能となり，治療に役立てることができると考えられる．

〈結論〉

本研究により，妊娠高血圧および絨毛膜羊膜炎などの妊娠合併症では血管新生関連因子の発現異常は胎盤において認められるだけではなく，臍帯動静脈においても認められることが明らかとなった．

北詰　晶子 博士（医学）　Akiko Kitazume

学位記番号　／甲第 1843 号　学位授与　／平成 24 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）消化器病態学専攻

学位論文　／Identification of novel N–（morpholine–4–carbonyloxy）amidine compounds as potent inhibitors against hepatitis C virus replication（HCV 複製増殖を抑制する N–（morpholine–4–carbonyloxy）amidine 化合物の同定）
Antimicrobial Agents and Chemotherapy　第 56 巻第 3 号 1315 頁〜1323 頁掲載　平成 24 年 3 月発行

論文審査委員／主査：教授　玉村　啓和　　副査：教授　細谷　孝充　　副査：教授　山岡　昇司

〈論文要旨〉
我々は，C 型肝炎ウイルス（HCV）の複製増殖を阻害する新規小分子化合物を探索するため，HCV レプリコン細胞（Huh7/Rep–Feo）を用いた大規模な化合物スクリーニングを行い，さらに HCV–JFH1 感染細胞を用いて確認試験を行った．結果，4,004 化合物の中から，50% 有効濃度が 0.36μM から 4.81μM の新規抗 HCV 化合物を 4 個同定した．Selectivity index が最も高かったものは N'–（morpholine–4–carbonyloxy）–2–（naphthalen–1–yl）acetimidamide（MCNA）であった．MCNA は interferon–αとの併用により軽度の相乗作用を示した．MCNA の構造活性相関解析では，抗 HCV 効果を呈する 4 個の類似化合物を同定した．さらに N–（morpholine–4–carbonyloxy）amidine が抗ウイルス活性に重要な構造であることを明らかにした．また，MCNA で刺激した細胞では NF–κB シグナル経路が活性化することが示された．
MCNA 及び N–（morpholine–4–carbonyloxy）amidine 化合物は HCV 複製増殖を特異的に抑制し，新規抗 HCV 薬として有望である可能性が示された．

〈緒言〉
C 型肝炎ウイルス（HCV）に対する治療は，従来の標準治療であるインターフェロン（IFN）とリバビリンの併用療法では著効率が約 50% に留まり，副作用や治療無効例の存在が問題となっていた．特異的で効果の強い Direct-acting antiviral agents の開発が進む中，2011 年，プロテアーゼ阻害剤であるテラプレビルやボセプレビルが各国で承認され著効率の向上が期待されている．しかし，これらの薬剤は耐性変異株の出現という問題を抱えているため，宿主蛋白など標的蛋白の異なる薬の開発は重要課題である．
HCV レプリコンシステムは，培養細胞内で薬剤効果の直接検証が可能であり抗ウイルス薬の開発に広く使用されている．我々は，ネオマイシン耐性遺伝子とルシフェラーゼ遺伝子の融合遺伝子（Feo）を発現する genotype1b のサブゲノミックレプリコンを開発し，この Feo レプリコンを肝癌培養細胞である Huh7 細胞に導入しネオマイシンで選択することにより Feo レプリコン持続増殖株，Huh7/Rep–Feo 細胞を樹立した（Tanabe，Sakamoto，et al. J Infect Dis，2004）．この Huh7/Rep–Feo 細胞を用いたスクリーニングにより，これまで HMG–CoA 阻害剤，エポキシド化合物などを抗 HCV 薬として同定した（Kim，et al. Gastroenterology，2007，Peng et al. Antimicrob Agents Chemother，2007）．
本研究では，新規 HCV 阻害剤探索を目的とし，HCV レプリコンアッセイによる大規模化合物スクリーニングを行い，抽出された化合物の HCV 増殖抑制効果と作用機構の解析を行った．さらに抗 HCV 活性に重要な化学構造を明らかにするため，構造活性相関（structure-activity relationship，SAR）解析を行った．

〈方法〉
スクリーニングは，drug-like かつ構造の多様性を重視した 4,004 個の小分子化合物を対象とした．Huh7/Rep–Feo 細胞に各種化合物を添加し，48 時間培養後に luciferase assay によりレプリコン増殖レベルを，MTS assay により細胞増殖能を定量した．細胞毒性を示さず，50% 有効濃度（EC_{50}）が 5μM 未満，かつ Selectivity Index（SI）が 5 を超えるものを，抗 HCV 化合物として抽出した．抽出した化合物はさらに，HCV-genotype 2a 感染細胞（JFH1）に添加し，real time RT–PCR 法により HCV–RNA 増殖レベルを定量した．作用機構の解析においては，HCV–internal ribosome entry site（IRES）依存性翻訳活性，Interferon stimulated response element（ISRE）活性，NF–κB 活性への影響についてレポーターアッセイを用いて検討した．IFN やプロテアーゼ阻害薬（BILN2061）との相乗効果については，isobologram 法を用いて検討した．SAR 解析では，類似化合物を対象にスクリーニングと同様の方法でレプリコンアッセイを行った．

〈結果〉
4,004 個の小分子化合物を対象としたスクリーニングの結果，HCV 複製増殖を抑制する化合物を 4 個同定した．これらは，EC_{50} が 0.36〜4.81μM，SI が 5.64〜＞100 を示した．抽出した化合物はいずれも IRES 翻訳活性や ISRE 活性には影響しなかった．最も SI が高かった化合物は N'–（morpholine–4–carbonyloxy）–2–（naphthalen–1–yl）acetimidamide（MCNA）であり，IFN との併用では軽度の相乗作用，BILN2061 との併用では相加作用を示した．
続いて，MCNA の SAR 解析を行った．類似化合物 69 個を対象にスクリーニングを行い，抗 HCV 効果を示す化合物を新たに 4 個抽出したが，MCNA の効果を上回るものは得られなかった．そこで MCNA のどの構造が抗 HCV 効果に重要であるのかを明らかにするため N–（morpholine–4–carbonyloxy）amidine 構造と N–acyloxy–1–naphthalenacetamidine 構造に着目し，N–（morpholine–4–carbonyloxy）amidine 構造を有する化合物 13 個と N–acyloxy–1–naphthalenacetamidine 構造を有する化合物 11 個についてレプリコンアッセイを行った．その結果，レプリコン増殖を抑制した化合物は N–（morpholine–4–carbonyloxy）amidine 化合物では 13 個中 11 個であったのに対し，N–acyloxy–1–naphthalenacetamidine 化合物では 11 個中 2 個のみであり，N–（morpholine–4–carbonyloxy）amidine が抗 HCV 効果に重要な構造と考えられた．N–（morpholine–4–carbonyloxy）amidine 構造よりも短い morpholine–4–carboxyl 構造を有する化合物 3 個は，いずれもレプリコン増殖を抑制しなかった．以上より，完全な N–（morpholine–4–carbonyloxy）amidine 構造が強力な抗 HCV 効果に必要であることが示された．
最後に，MCNA の NF–κB シグナル経路への影響について検討した．Huh7 細胞及び Huh7/Rep–Feo 細胞に MCNA を添加すると，いずれの細胞においても NF–κB レポーター活性が上昇した．さらにウェスタンブロット法を用いて，MCNA で刺激した Huh7 細胞ではリン酸化 NF–κB の発現が上昇し，抑制蛋白である IκB–αの発現が低下することを確認した．Huh7/Rep–Feo 細胞を TNF–αで刺激するとレプリコン増殖が有意に抑制されたことから，MCNA の作用機構の一部に NF–κB シグナル経路を介した機構が存在する可能

性が示された.

〈考察〉

HCV レプリコンと HCV–JFH1 細胞培養系を用いたスクリーニングにより，4,004 小分子化合物の中から HCV 複製増殖を抑制する新規化合物を 4 個同定した．最も強力であった化合物は MCNA であり，SAR 解析により抗 HCV 効果を有する類似化合物をさらに 4 個同定した．さらに MCNA の構造内に含まれる N–（morpholine–4–carbonyloxy）amidine 構造が抗 HCV 効果を示すのに重要な構造であることを明らかにした.

モルフォリン構造は，抗真菌剤などの生合成化合物や phosphoinositide–3–kinase 阻害剤，TNF–α変換酵素阻害剤，細胞外マトリックス分解酵素阻害剤など多くの阻害剤で導入されている重要な分子構造である．しかし，これまでにモルフォリン構造を有する HCV 阻害剤の報告はない．今回我々は初めて，N–（morpholine–4–carbonyloxy）amidine 構造が，HCV の複製増殖を特異的に抑制する事を明らかにした.

MCNA は，NF–κB シグナル経路を活性化した．NF–κB は免疫反応における重要な転写因子の一つである．HCV 感染細胞では活性化した NF–κB は IFN–βプロモーターの positive regulatory ドメインに結合し，細胞内の抗ウイルス応答を誘発することが知られている．そのため，NF–κB 活性化による宿主細胞の免疫応答の増強は HCV に対する重要な治療戦略の一つと考えられる．外来の TNF–α刺激により HCV レプリコン増殖が抑制されたことや，TLR7 アゴニストが抗 HCV 効果を有するという近年の報告は，我々の考えを支持する．一方で，MCNA の抗 HCV 効果は TNF–α単独刺激によるレプリコン増殖抑制効果よりも強力であることから，ウイルス側を標的とした作用機構の存在も示唆され，今後 MCNA のウイルス酵素活性に対する影響や，長期間暴露によるウイルス側耐性変異出現の有無を調べていく必要がある.

〈結論〉

MCNA 及び N–（morpholine–4–carbonyloxy）amidine 化合物は HCV 複製増殖を特異的に抑制し，新規クラス HCV 治療薬として有望であることが示された.

水谷　知裕 博士（医学）　Tomohiro Mizutani

学位記番号	／甲第 1846 号　学位授与　／平成 24 年 3 月 31 日
研究科専攻	／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）消化器病態学専攻
学位論文	／Real-time analysis of P-glycoprotein-mediated drug transport across primary intestinal epithelium three-dimensionally cultured *in vitro*（正常小腸上皮におけるＰ糖タンパク質依存性薬剤輸送の３次元初代培養技術を用いたリアルタイム解析） Biochemical and Biophysical Research Communications　第 419 巻第 2 号　238 頁～243 頁掲載　平成 24 年 3 月発行
論文審査委員	／主査：教授　安原　眞人　　副査：教授　江石　義信　　副査：教授　影近　弘之

〈論文要旨〉

P 糖タンパク質（P–gp）は，腸管上皮における薬物吸収を制御する薬剤排出トランスポーターである．本研究では，正常小腸上皮の 3 次元培養法を利用し，P–gp による薬剤輸送動態を解析する新しい実験モデルを構築した．まず，閉鎖腔をもち球状嚢状構造を呈する培養小腸上皮において，P–gp の遺伝子発現と管腔側に限局する蛋白発現を確認した．また，培地に P–gp の基質 Rhodamine123 を加えると，その蛍光が細胞の基底側から管腔側へと輸送され，内腔に集積することを見いだした．さらにその全過程をリアルタイムで観察する実験システムを構築し，得られたデータを数理解析することで，培養小腸上皮による薬物輸送動態のパラメーターを算出した．P–gp 依存性の薬物輸送動態を簡便かつ効率的に，しかも正常小腸上皮を用いて解析しうる本実験システムは，P–gp の生理的機能やその誘導剤と阻害剤を研究するのに有用であると考えられる．

〈緒言〉

経口薬剤の生体利用効率は，腸管上皮に発現する薬物排出トランスポーター活性の影響を受ける．中でも ABC トランスポーターファミリーに分類される P 糖タンパク質（P–gp）は，腸管上皮の管腔側膜に発現し，多くの薬剤の吸収効率に影響を及ぼす．

これまで腸管上皮における P–gp 機能解析には，ヒト大腸癌由来の Caco–2 細胞など腫瘍由来細胞株が汎用されてきた．2 つの腔を隔てる膜上にこれら細胞を単層培養し，上皮の頂端側から基底側，あるいは基底側から頂端側への P–gp 依存性の基質輸送を評価する手法が一般的であるが，用いる細胞株の相違によりデータにばらつきがあるなどの問題も指摘されている．したがって，腸管上皮における生理的な P–gp 機能を評価できる実験モデルの開発が重要であると考えられる．

最近，これまで困難とされてきた正常腸管上皮細胞の培養方法が報告された．この方法では，正常な小腸上皮細胞が，内側に閉鎖腔をもつ嚢状の 3 次元構造をとり，内腔側に頂端膜をもつ極性を保持した「オルガノイド」として維持できる．本研究では，この新規に開発された培養技術を，正常腸管上皮における生理的な P–gp 機能を介した薬物輸送機構解析へ応用することを目的とした．

〈方法〉

既報に従い，マウスから単離した小腸上皮を細胞外基質に包埋し 3 次元培養を行なった．P–gp を介する薬物輸送の評価には，基質である蛍光色素 Rhodamine123（Rh123），および阻害剤 verapamil を用いた．培養上皮間の透過性の評価には，分子量 4kDa の FITC–デキストランを利用した．また P–gp の mRNA 発現は定量的 RT–PCR で，また蛋白局在はこれを認識する抗 Mdr 抗体を用いた蛍光免疫染色法で解析した．

ライブイメージングは，3 次元培養したオルガノイドを薬剤注入が可能な顕微鏡観察用チャンバーに組み込み，定温槽で囲われた顕微鏡観察システムに固定して行なった．内腔が 50μm 程度のオルガノイドを選択し，位相差および FITC 蛍光像を 5 時間 30 分にわたり 3 分間隔で撮像した．各オルガノイドの画像データから蛍光強度を定量的に評価するため，オルガノイド内腔および外側（培地）に設定した領域の測定蛍光強度／ピクセル平均値を算出した．Rh123 添加直前（0μM）および直後（1μM）の培地の測定蛍光強度を参照値とし，各画像の蛍光強度値から Rh123 濃度を算出した．

本実験系におけるオルガノイド内腔の Rh123 濃度が，管腔側膜上における内向きの能動的輸送と両方向性の受動拡散のみに規定されると仮定し，数理モデルを構築した．このモデルでは，時間 t におけるオルガノイド内腔の Rh123 濃度は以下の関数 C_{in}（t）で示される．

$$C_{in}(t) = \frac{P_{app.active} + P_{app.passive}}{P_{app.passive}} \cdot C_{out} + e^{-P_{app.passive} \cdot \frac{S}{Vol} \cdot t} \cdot \left(C_{in}(0) - \frac{P_{app.active} + P_{app.passive}}{P_{app.passive}} \cdot C_{out} \right) \quad (1)$$

ここで $P_{app.\ active}$（cm/sec）は内向き能動輸送の透過係数，$P_{app.\ passive}$（cm/sec）は受動拡散の透過係数，C_{out}（mmol/litter；nmol/cm^3）はオルガノイド外側の Rh123 濃度，Vol（cm^3）はオルガノイド内腔の体積，S（cm^2）はオルガノイド内腔表面積である．

各時間における蛍光強度値から計算される内腔・外腔の Rh123 濃度をプロットし，これを数理解析ソフト（MATLAB）のアルゴリズムに従い（1）の関数式で非線形近似を行なった．その結果から得られた 2 つのパラメーター，

$$A = \frac{P_{app.active} + P_{app.passive}}{P_{app.passive}} \cdot C_{out} \quad (2)$$

$$B = P_{app.passive} \cdot \frac{S}{Vol} \quad (3)$$

を用いて，$P_{app.\ active}$，$P_{app.\ passive}$ を以下のように求めた．

$$P_{app.passive} = \frac{B \cdot r}{3} \quad (4)$$

$$P_{app.active} = \frac{A - C_{out}}{C_{out}} \cdot P_{app.passive} = \frac{r}{3} \cdot B \cdot \frac{A - C_{out}}{C_{out}} \quad (5)$$

各条件においてオルガノイド 10 個のイメージングを行ない，得られたデータを平均±標準誤差で示した．

〈結果〉

3 次元的に培養した正常小腸上皮が，生体内と同様の P–gp mRNA 発現および蛋白局在を示すことを半定量 RT–PCR および免疫染色で確認した．

培地中へFITC–デキストランを添加しても，その蛍光がオルガノイド外側にとどまるのに対し，Rh123の添加ではオルガノイド内腔にその蛍光シグナルの集積を認めることから，生体組織同様の上皮間結合を保持する培養オルガノイドが，Rh123を基底側から管腔側へと能動的にP–gpを介して細胞内輸送する可能性が示唆された．
培養オルガノイドによるRh123輸送動態を詳細に解析するため，この全過程のリアルタイムイメージングを行なった．その結果，培地にRh123を添加した後にオルガノイド内腔の蛍光強度が時間依存性に上昇し，その後しだいにその上昇速度が漸減して定常状態に達する全経過を観察できた．本実験条件ではRh123濃度と蛍光強度に直線相関があることを利用し，測定された蛍光強度からオルガノイド内外のRh123濃度を算出した．この結果，オルガノイド内部および外部のRh123濃度変化を定量的に解析することができた．
Rh123輸送動態解析のため，本実験系をモデル化し，内腔のRh123濃度を時間tの関数として求める関数式（1）を得た．実際の蛍光強度から算出したRh123濃度値データに，数値解析ソフトを用いてこの関数式を近似させると良好な近似曲線が得られ，仮定したモデルが妥当であることが示唆された．また内腔半径が一律であるとし，近似曲線から得るパラメーターから$P_{app.\ active}$，$P_{app.\ passive}$をそれぞれ$7.53 \pm 1.41 \times 10^{-5}$ cm/sec，$1.63 \pm 0.24 \times 10^{-5}$ cm/secと推定し得た．関数式（1）においてtが無限大の時のC_{in}（t）の極限値は以下で表される．

$$\lim_{t \to \infty} C_{in}(t) = \frac{P_{app.active} + P_{app.passive}}{P_{app.passive}} \cdot C_{out} \qquad (6)$$

実際，C_{out}が1μMではこの値は5.71μMとなり，C_{in}（t）が収束する実測値と合致した．
さらに培養オルガノイドによるRh123輸送にP–gpが関与するかを調べるため，Rh123と同時に阻害剤であるVerapamil（0.2，40，100μM）を投与しイメージングを行なった．いずれの濃度においても，Rh123の内向き輸送の初速度，および平衡相における内腔のRh123蛍光強度の両者が抑制されることがわかった．これら計測データから得た近似曲線を用いると，各々の濃度のverapamil存在下における$P_{app.\ active}$値が算出可能となった．この結果，Verapamil 40μMの条件でRh123輸送の$P_{app.\ active}$値が約50％抑制されることが明らかとなった．

〈考察〉

本研究では，P–gp依存性薬物輸送動態を解析する新しい実験システムを構築した．本システムの大きな特徴は，生理的なP–gpの発現と局在を保持した正常腸管上皮細胞を用いる点にある．またverapamilを用いた阻害実験の結果とも合わせて，本システムにより正常腸管上皮におけるP–gp依存性薬物輸送の解析が可能であることを提示した．本研究成果は，正常腸管上皮におけるP–gpの誘導剤や阻害剤のスクリーニング，あるいは異なる個人から得られる腸管上皮におけるP–gpの機能評価など，さまざまな用途へ応用可能な技術となりうると考えられる．
このシステムのもう一つの特徴は，その簡便で迅速な手法にある．従来の培養細胞株を用いるアッセイ法では，管腔側から基底側，基底側から管腔側の両方向の実験で得られる薬物透過率を比較しP–gpによる能動輸送機構の存在を推定する．一方本研究では，完全な閉鎖構造をとるオルガノイドの特性から，外向きの受動拡散を超える内向きの能動輸送が存在することを内腔側の蛍光の集積で容易に知ることができる．これに加え，リアルタイムイメージングと数理モデルの適用により，視覚的・直感的評価だけでなく，薬剤透過に関するパラメーター値を定量的かつ迅速に推定することも可能であった．

〈結論〉

P–gp依存性の薬物能動輸送動態を，正常小腸上皮培養細胞を用いて簡便かつ迅速に評価する系を構築した．この技術は腸管上皮を介する薬物吸収・排出解析に有用なツールとなると考えられる．

手塚　大介 博士（医学）　Daisuke Tezuka

学位記番号　／甲第 1847 号　　学位授与　／平成 24 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）循環制御内科学専攻

学位論文　／Role of FDG PET-CT in Takayasu Arteritis：Sensitive Detection of Recurrences（高安動脈炎における FDG-PET/CT の役割と max SUV の有用性について：max SUV は再燃現象を鋭敏に検出する）
JACC：Cardiovascular Imaging　第 5 巻第 4 号　422 頁～429 頁掲載　平成 24 年 4 月発行

論文審査委員／主査：教授　渋谷　均　　副査：准教授　井上　芳徳　　副査：教授　吉田　雅幸

〈論文要旨〉

高安動脈炎の病勢評価における FDG-PET/CT の役割は調べられてきている．ステロイド治療下にあるにもかかわらず，多くの患者で再燃がみられ，病勢の評価はしばしば困難である．我々は FDG-PET/CT における max SUV が高安動脈炎の病勢を再燃例でも定量的評価可能であるという仮説をたてた．東京医科歯科大学で 2006 年から 2010 年 FDG-PET/CT を行った 40 人の高安動脈炎患者と 40 人のコントロールを対象とした．高安動脈炎の活動度は NIH の病勢についての診断基準に基づいて診断した．バイオマーカーとして CRP，ESR が計測された．急性期患者の max SUV は寛解期症例，コントロール群と比較し有意に高い傾向を示した（急性期［n=27］，中央値：2.9 vs. 寛解期［n=12］，中央値 1.9；コントロール群［n=40］，中央値 1.8；$p<0.001$）．max SUV のカットオフ値を 2.1 とすると，急性期を診断する感度は 92.6%，特異度は 91.7%，陽性適中率は，96.2%，陰性適中率は 84.6% であった．ROC カーブで比較すると，max SUV は CRP（$p<0.05$）や ESR（$p<0.05$）より優れていた．max SUV は再燃例に限っても寛解期症例より有意に高い傾向を示した（再燃例：中央値 2.6；寛解例：中央値 1.9；$p<0.001$）．FDG-PET/CT は治療開始前の高安動脈炎の活動度だけではなく，ステロイド治療下の再燃例でも有用である．max SUV は高安動脈炎の活動度を鋭敏に評価し得るマーカーである．

〈緒言〉

高安動脈炎は大動脈，肺動脈やそれらの一次分枝に及ぶ慢性の大型血管炎である．アメリカリウマチ学会の診断基準においてこれらの血管炎がもたらす血管狭窄による症状が規定されている．高安動脈炎のもう一つの特徴はこの疾患が慢性炎症をきたすということである．病勢の評価には NIH の診断基準が用いられる．

ステロイドを内服している患者においても再燃はよくみられる現象である．特に治療下での再燃の評価は難しい場合があり，臨床的課題である．一般的に ESR や CRP は活動性を評価するために高安動脈炎においてよく汎用される生化学的指標である．しかしこれらは高安動脈炎に特異的なマーカーではないために，再燃が示唆される急性期と寛解期を鑑別できない場合がある．

FDG-PET/CT が炎症部位だけでなく炎症の程度を定量的に評価できるため高安動脈炎においても注目されている．メーラーらは免疫抑制治療下での病勢の評価には MRI より FDG-PET の方が信頼性を有していたと報告している．さらに，max SUV は FDG の取り込みを表す指標であるが，一般的に炎症の強さに比例して max SUV の値も増えるため，これを用いた定量的評価が可能である．しかし一方では FDG-PET による定量評価は高安動脈炎においては感度が低いという報告もみられている．

現状では max SUV による定量評価の有用性は確立しておらず，そのため我々は max SUV が高安動脈炎において活動性を決めることができるか，単施設における臨床研究ではあるが，高安動脈炎としては比較的大きな患者対象群で検討してみた．

この研究の第一の目的として高安動脈炎での病勢評価において ESR，CRP，そして max SUV の診断精度を比較した．第二にステロイドや免疫抑制剤施行下での再燃現象に max SUV が病勢を反映する指標として評価可能かを検証してみた．

〈方法〉

対象は 2006 年から 2010 年までに東京医科歯科大学で FDG-PET/CT が施行された全患者の所見をレトロスペクティブに検討した．40 名の高安動脈炎患者とコントロール 40 名が研究にエントリーした．1 名の高安動脈炎患者は感染症のため除外された．39 名の患者（内訳：女性 35 名，男性 4 名，年齢中央値 30 歳，範囲 13-71 歳）において FDG-PET/CT が高安動脈炎の診断目的もしくは再燃の疑いにより施行された．全例においてアメリカリウマチ学会と厚生労働省の基準を含む日本循環器学会発行のガイドラインを満たすことを確認した．コントロールとした 40 名（内訳：女性 36 名，男性 4 名，年齢中央値 38 歳，範囲 13-70 歳）を患者群と性・年齢でマッチさせ抽出した．コントロールの 31 名は悪性腫瘍の治療後の寛解状態にあり，再発評価のために FDG-PET/CT を施行された．残りの 9 名は健康体でスクリーニング目的で施行された．コントロール群では全て血管炎の所見を示すことはなく，FDG-PET/CT で正常所見のものであった．本研究プロトコールは本学倫理審査委員会の承諾の下に行われた．全ての患者について本研究のためのデータ使用についてインフォームドコンセントを取得した．

病勢の評価

我々は病勢の評価については NIH のクライテリアを採用した．NIH のクライテリアではその評価項目として発熱などの全身的所見，ESR の上昇，虚血症状そして血管の画像所見を挙げている．急性期は二項目以上の新規出現または悪化所見により定義される．本研究では FDG-PET/CT 撮影時の前後一ヶ月以内の状態により判断された．全ての 39 例において撮影 3 日以内の血清 CRP と ESR が測定された．

急性期患者はさらに未治療例と治療下の再燃例とに分けられた．未治療例は治療歴のない初発患者と定義された．再燃例はステロイドもしくは免疫抑制剤の治療歴や治療下にありながら NIH クライテリアで規定する急性期診断を満たした症例と定義された．この解析において急性期以外の寛解例は治療下での安定群と定義づけられた．

血管画像所見については MRA での血管の狭窄ないし拡張を陽性所見とした．MRA の画像所見が得られなかった患者については CTA の所見を使用した．血管の画像所見は FDG-PET/CT の 1 ヶ月以内のものを使用した．未治療例での画像所見は診断時のものを使用した．我々は再燃例や非急性期の患者においては 2 回以上画像撮影を施行し，それぞれにおいて病勢評価のための比較に用いた．

FDG-PET/CT

全ての FDG-PET/CT は Aquiduo（東芝メディカル，東京，日本）を用いた．CT データは 2 ミリスライス，15 度のヘリカルピッチ，120 kV，50-100 mA の出力・撮像条件で行われた．CT データは 512×512 ピクセルのマトリックスで構成された．患者は 4 時間以上絶食下にあり，撮影施行前に水分利尿と排尿が十分に行われた．減衰補正と位置決めは呼気息止め下で行われた．撮影は非造影下で行

われた．CT 撮像後，患者に 3.7 MBq/kg of FDG が静脈注射された．全身スキャンは FDG 注射後約 60 分後に行われた．PET データは 3 次元モードで 2 ミリスライスで 14–16 分で撮像された．PET データは 128×128 ピクセルのマトリックスで構成された．

PET 画像の視覚的評価と定量

FDG–PET/CT のデータは 2 名の核医学専門の放射線科医が読影した．放射線科医により急性期高安動脈炎の炎症と診断される動脈壁の FDG 集積が評価された．max SUV の ROI はその病変から測定され，最高値で各症例について定義された．FDG の集積がない症例では大動脈壁の最高値で定義された．動脈内腔の血液貯留による集積は除外された．全例において Mean SUV が下大静脈の中心で測定され target to background ratio（TBR）は動脈壁の max SUV/下大静脈の mean SUV で定義された．

定義

名義尺度は数（パーセント）により，連続尺度は中央値とデータは 4 分位（25%–75%）により示された．3 群間比較では Kruskal-Wallis one-way analysis を用い，2 群間比較では Mann-Whitney-Wilcoxon の Holm の補正を用いた．95% の信頼区間により $p<0.05$ を有意確率とした．統計ソフトは SPSS version 11.0.1J software（SPSS Inc，Chicago）を使用した．マーカーのカットオフ値を決めるため，ROC カーブを描き，Area under the curve（AUC）を計算した．ROC カーブにおいて感度 100%，特異度 100% に最も近い点によりカットオフ値を決定した．ROC カーブの比較のために MedCalc version 11.4 software（MedCalc Software，Belgium）を使用した．カットオフ値により感度，特異度，陽性的中率，陰性的中率が算出された．相関の評価はノンパラメトリックな解析で行われた．

〈結果〉

27 名が急性期，12 名が寛解期と診断された．max SUV は急性期において寛解期（$p<0.001$），コントロール群（中央値 1.8；$p<0.001$）より有意に高かった．TBR は急性期（中央値 1.8（1.5–2.1））において寛解期（中央値，1.2（1.1–1.3）；$p<0.001$）とコントロール（中央値，1.2（1.1–1.3），$p<0.001$）より高かった．寛解期とコントロールでは TBR に有意差はなかった．ESR と CRP は有意に急性期が寛解期より高かった．画像データは MRA が 37 例で，CTA が 2 例で取得された．血管の狭窄ないし拡張が再燃例の多くで観察された．全ての寛解期例では有意な変化を認めなかった．

急性期での max SUV，CRP，ESR の比較

ROC カーブにより適正なカットオフ値を定めると（max SUV≥2.1；CRP＞0.2 mg/dl；ESR≥19 mm/hr），max SUV の感度は 92.6%，特異度は 91.7%，陽性的中率は 96.2%，陰性的中率は 84.6% であった．CRP の感度は 81.5%，特異度は 66.7%，陽性的中率は 84.6%，陰性的中率は 61.5% であった．ESR の感度は 74.1%，特異度は 58.3%，陽性的中率は PPV 80%，陰性的中率は 50% であった．

ROC カーブの比較は max SUV の AUC は 95.4%，CRP の AUC は 84.7%，ESR が 72.7% であり，max SUV が有意に CRP（$p=0.0283$），ESR（$p=0.0033$）より優れていた．

未治療群，再燃群，寛解期群（治療下で安定群）での比較

27 人の急性期症例は 10 人の未治療群と 17 人の再燃群に分けられた．再燃群と寛解期群（治療下で安定群）での投薬状況（ステロイド，免疫抑制剤の処方率）有意差はなかった．免疫抑制剤はシクロフォスファミドが 1 例，シクロスポリンが 3 例，メトトレキセートが 2 例，アザチオプリンが 2 例であった．max SUV は未治療群（中央値 2.8（2.4–3.2）），再燃群（中央値 2.6（2.3–3.3））で寛解期群（治療下で安定群）より有意に高かった（中央値 1.9；$p=0.004$ vs. 寛解期群；$p<0.001$ vs. 再燃群）．CRP と ESR は同様に差がみられたが，ESR については再燃群と寛解期群では差がみられなかった．

max SUV と CRP，ESR はいずれも統計上の相関がみられたが（$r=0.646$；$p<0.001$ vs. CRP，$r=0.378$；$p=0.018$ vs. ESR），max SUV と ESR の相関係数は比較的小さかった．

再燃群と寛解期群とを鑑別する ROC カーブは max SUV は 94.1%，CRP は 79.4%，ESR は 63.2% であった．max SUV は有意に CRP（$p=0.0331$）と ESR（$p=0.0022$）より優れていた．

〈考察〉

我々は FDG–PET/CT と高安動脈炎の病勢評価のために使用したのは，この検査が炎症を示唆する代謝の亢進を同定でき，max SUV が炎症の程度を定量できるからである．我々の現在の結果は max SUV が急性期と寛解期を鑑別することができる妥当な方法であることを支持する．動脈壁の max SUV を評価するにあたり血糖値と静脈での平均 SUV を比較し急性期と寛解期では差はなかったので妥当性があることも確認した．

高安動脈炎における FDG–PET は Webb らにおける 18 名の研究の報告が初めてである．彼らは感度 92%，特異度 100% であったとしている．この研究での病勢は高安動脈炎を示唆する臨床症状を組み合わせて決められた．max SUV のカットオフ値を最初に出したのは小林らの報告で，14 名の高安動脈炎患者においてであった．彼らの研究では感度 90.9%，特異度 88.8% であったが，急性期の定義はプレドニゾロンが必要な患者であった．Walter は 26 名の患者において FDG の取り込みの定量評価を行った（20 名が巨細胞動脈炎，6 名が高安動脈炎）．グレード I–III に分けられた FDG の取り込みは CRP や ESR に相関しており，感度は 60%，特異度は 99.8% であったが病勢の活動性は考慮されなかった．これらの研究と比較すると我々の研究ではより多くの母集団での優れた感度（92.6%），特異度（91.7%）を示した．また我々の第一の研究目的は ROC カーブを解析することであり，max SUV のカットオフ値 2.1 を使って診断精度を示した（AUC：95.4%）．以前の研究では病勢を示す max SUV のカットオフ値が低かったのは急性期の定義が我々の用いた定義と異なるからである．我々の研究では客観性のある高安動脈炎の病勢評価を採用しているので，max SUV2.1 のカットオフ値を提案する．

高安動脈炎の治療管理における最大の課題は再燃現象である．ステロイド治療が効果あっても 72% の症例で 6 ヶ月以内に再燃が起こるという報告もある．従来から汎用されている ESR，CRP のようなマーカーは全身炎症を反映するが，非特異的であり，免疫抑制治療によりこれらの数値は影響を受ける．我々は急性期患者を未治療群と再燃群との 2 群間に分けた．再燃の評価において ROC カーブは ESR や CRP が治療下における再燃を過小評価することを示した．一方で FDG–PET/CT は血管の局所の病変を検出できるため，max SUV は治療下の再燃においても臨床上の活動性と強い相関を示した．加えて自験例で max SUV がステロイド治療効果の判定に使用可能であることを提示した．

これらの結果に基づき我々は FDG–PET を高安動脈炎の診断だけでなく再燃の評価に使用できることを奨励する．この検査は CRP や ESR の低い上昇により再燃の評価が困難な際に有用性を発揮する．

〈結論〉

max SUV は高安動脈炎の病勢評価において高い診断精度を発揮する．

河合　隆志 博士（医学）　Takashi Kawai

学位記番号　／甲第 1849 号　学位授与　／平成 24 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）政策科学専攻

学位論文　／A suggestion for changing the Act on Welfare of Physically Disabled Persons regarding total hip and knee arthroplasty for osteoarthritis（変形性股関節症・膝関節症と人工関節全置換術―身体障害者福祉法への提言―）
日本関節病学会誌　第 31 巻　第 1 号　21 頁～32 頁掲載　平成 24 年発表

論文審査委員／主査：教授　宗田　大　　副査：教授　高野　健人　　副査：教授　大川　淳

〈論文要旨〉
人工関節全置換術によって痛みや ADL が改善するにも関わらず，現行の制度では一律に重い身体障害等級認定を受けることができるようになる．この矛盾点に対し，今回患者調査および身体障害者福祉法による障害等級制度の調査を行い，同法への提言を行った．患者調査では人工関節全置換術後，状態が改善したにも関わらず，大半が新たに重い等級認定を受けていた．また，人工関節の有無によらず臨床的に術前後の等級評価を行ったところ，術後の等級は軽くなる一方，術前後では等級に差異が出なかった．これらより，人工関節全置換術のみならず，変形性股関節症・膝関節症に対しても障害等級は適正でないと考えられた．障害等級制度の調査において，身体障害者福祉法の定める障害者の範囲に人工関節全置換術後の患者が含まれるとは考えづらく，また等級表も長い間見直されていないため，現状を適切に反映できていないと考えられた．また等級認定のガイドラインとして厚生労働省から出されている通知も現状を反映できておらず，根拠に乏しいものと考えられた．障害等級制度の厳密な見直しが必要と考えられた．

〈緒言〉
変形性股関節症・膝関節症の患者は関節痛による ADL 低下が著明であるが，身体障害等級の申請をしても通常は 7 級（両側で 6 級）止まりであり，申請していないケースが多くみられる．一方，人工関節全置換術後に状態が改善するにも関わらず，一律に 4 級（両側なら 3 級）に認定されるという乖離が存在する．これより，等級認定は適正でない可能性があると考えられる．人工股関節・膝関節全置換術は関節痛を改善する効果的な治療法であり，中・長期成績も安定しているという数多くの報告がなされている（生田ら，小林ら，March ら）．ペースメーカー，視覚障害，呼吸器障害および聴覚障害における障害認定の矛盾に関してはいくつかの報告がなされており（佐藤ら，柳澤ら，黒澤ら，五島ら），人工関節全置換術における障害認定の矛盾も指摘されてはいる（伊藤ら）．しかしながら，障害等級を含めた人工関節全置換術における患者調査および身体障害者福祉法の調査を行い評価した報告はなかった．これより，本論文では変形性股関節症・膝関節症に対する人工関節全置換術について，身体障害者福祉法への提言を行うことを目的とし，患者調査および同法による障害等級制度の調査を行った．

〈方法〉
1. 患者調査
平成 20 年 4 月～平成 23 年 3 月の期間に三楽病院整形外科にて施行した，変形性股関節症・膝関節症に対する初回の人工股関節全置換術（THA）全 28 例 31 関節（平均 67 歳），人工膝関節全置換術（TKA）全 27 例 31 関節（平均 74 歳）を対象とした．これらの患者について，術前・術後（退院時）の JOA スコア（日本整形外科学会の定める股関節・膝関節障害のスコア）および術前・術後の障害等級の調査を行った．
2. 身体障害者福祉法による障害等級制度の調査
わが国における身体障害者への行政支援は身体障害者福祉法，同法施行令および同法施行規則に基づいて行われている．障害の範囲は同法別表にて，障害等級は同法施行規則別表第 5 号にて定められていた．また厚生労働省より，具体的な障害等級認定のガイドラインとして各通知が出されていた．これらについて，人工関節全置換術を含めた股関節・膝関節障害に関する調査を行った．

〈結果〉
1. 患者調査
THA 全 28 例 31 関節の JOA スコア総点は，術前 52.5 ± 12.1（mean ± s.d.）（/100）点，術後 81.8 ± 8.7 点（$p<0.001$）と改善を認め，疼痛，可動域，歩行能力，日常生活動作の各項目においても改善を認めた．新たに障害等級認定を受けた 23 例（82.1%）25 関節の JOA スコア総点および各項目も同様に改善を認めた．認定等級は術前 3 級 1 例（3.6%）のみであったのに対し，術後は 3 級 6 例・4 級 18 例の計 24 例（85.7%）であった．相当等級（認定等級および人工関節全置換術の有無によらず，臨床的評価のみによる等級）は術前 3 級 1 例・5 級 1 例・6 級 7 例・7 級 19 例，術後は 4 級 1 例・6 級 8 例・7 級 19 例であり，術前・術後で 6 級 7 例・7 級 19 例の計 26 例（92.9%）が同級であった．
TKA 全 27 例 31 関節の JOA スコア総点は，術前 58.4 ± 10.1（/100）点，術後 74.0 ± 9.5 点（$p<0.001$）と改善を認め，疼痛・歩行能，疼痛・階段昇降能，屈曲角度および強直・高度拘縮，腫脹の各項目においても改善を認めた．過去の報告と同様，屈曲角度および強直・高度拘縮の項目に関してはわずかな改善しか認めなかった．新たに障害等級認定を受けた 20 例（74.1%）23 関節の JOA スコア総点および各項目も同様に改善を認めた．認定等級は術前皆無であったのに対し，術後は 3 級 11 例・4 級 9 例の計 20 例（74.1%）であった．相当等級は術前 6 級 25 例・7 級 2 例，術後は 6 級 23 例・該当なし 4 例であり，術前・術後で 6 級 23 例（85.2%）が同級であった．
2. 身体障害者福祉法による障害等級制度の調査
障害の範囲を定める身体障害者福祉法別表は昭和 24 年の制定以来，肢体不自由に関する改正を 2 回受けており，最終改正は昭和 29 年であった．ここで，股関節・膝関節に障害を持つ身体障害者は，「一下肢の機能の著しい障害で，永続するもの」として定義されると考えられた．障害等級を定める同法施行規則別表第 5 号は昭和 29 年の制定以来，股関節・膝関節に関する改正は一度も行われていなかった．ここで，4 級は股関節または膝関節の機能を全廃したもの，5 級は機能の著しい障害，7 級は機能の軽度の障害と定義されていた．また，同一の等級について 2 つの重複する障害がある場合は，1 級上とすることも示されていた．
股関節・膝関節障害および人工関節全置換術に関する初回の厚生労働省通知は昭和 29 年，最終回は平成 15 年であった．昭和 50 年の通知（大腿骨頸部骨折による人工骨頭の認定について）では，ADL および下肢の機能にほとんど障害がなくても，人工骨頭および

THA は 3 級と，具体的な説明なく定義されていた．昭和 59 年の通知（身体障害者程度等級表について）でも，具体的な説明なく THA および TKA は関節全廃（4 級）と定義されていた．また，「膝関節に人工骨頭を用いたもの」という不自然な表現が認められた．さらに股関節・膝関節に関して，筋力および可動域低下によりほぼ歩行不能のものを 5 級（著しい障害），跛行を示すものおよび 2 km 以上歩けないものを 7 級（軽度の障害）と定義していた．平成 15 年の通知（身体障害者障害程度等級表の解説（身体障害認定基準）について）は，表題以外昭和 59 年の通知と同様であった．

〈考察〉

THA・TKA 後の全患者および新規障害認定患者において，JOA スコアの明らかな改善を認めたにも関わらず，術後大半の患者が新たに 3 級もしくは 4 級に認定されていた．これに対し，術後の相当等級は 6 級・7 級もしくは該当なしという乖離を認めた．これより，THA・TKA に対する認定は適正でないと考えられた．一方，JOA スコアの明らかな改善を認めたにもかかわらず，相当等級において大半の患者でその改善を昇級として認めなかった．これより，変形性股関節症・膝関節症に対する認定も適正でないと考えられた．

臨床症状および JOA スコアを考慮すると，身体障害者福祉法別表に定められた身体障害者の範囲に，THA・TKA 後の患者を含むのは難しいと考えられた．同法施行規則別表第 5 号に定められた障害等級，つまり認定等級と，患者調査で示された THA・TKA 後の相当等級には矛盾があると考えられた．肢体不自由に関するこれらの表の改正は 50 年以上行われておらず，人工関節を含む医学技術の進歩を反映できていないと考えられた．障害等級に関する厚生労働省通知も 20 年以上見直されておらず，さらに THA・TKA を関節全廃（4 級）とする具体的な根拠の提示もなく，患者調査で示された人工関節全置換術の現状を反映できていないと考えられた．大腿骨頸部骨折に対する人工骨頭挿入術と変形性股関節症に対する THA，また THA と TKA を混同し，無条件に同一に扱っている可能性もあると考えられ，股関節と膝関節を混同するような表現も認められた．変形性股関節症・膝関節症に対する 5 級と 7 級では重症度に非常に隔たりがあるため，大半の患者は 7 級に認定されてしまうと考えられた．

平成 15 年の通知（身体障害認定基準等の取扱いに関する疑義について）において，TKA は全廃（4 級）とするが，UKA（人工膝関節部分置換術）は全廃として扱わないことが示されていた．しかし，ここでも具体的な根拠の提示はなかった．西欧諸国（フランス，ドイツ，アメリカ，オランダ，イギリス）では，身体障害認定に関して政府が THA・TKA 後の患者を特別扱いすることはなく，変形性関節症の患者と同様に身体機能検査のみで評価していた．

〈結論〉

THA・TKA が関節全廃（4 級）とは考えられず，THA・TKA のみならず変形性股関節症・膝関節症に対しても障害等級認定は適正でないと考えられた．障害等級は，JOA スコアのような身体機能検査に適合するよう改正した方が良いと考えられた．身体障害者福祉法別表，同法施行規則別表第 5 号および，特に厚生労働省通知の厳密な見直しが必要と考えられた．

买买提 西尔艾力 博士（医学）　Maimaiti Xieraili

学位記番号　／甲第 1851 号　　学位授与　／平成 24 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）肝胆膵・総合外科学専攻

学位論文　／Villin 1 is a predictive factor for the recurrence of high serum alpha-fetoprotein-associated hepatocellular carcinoma after hepatectomy（Villin 1 遺伝子は，高血清α–フェトプロテイン関連肝細胞癌の術後再発の予測因子である）
Cancer Science　平成 24 年 5 月 online 発表

論文審査委員／主査：教授　稲澤　譲治　　副査：教授　三木　義男　　副査：教授　渡辺　守

〈論文要旨〉

肝細胞癌は根治切除後も再発率が高く，生存率の低い，予後不良難治癌である．これまで血中の腫瘍マーカーによって再発率や予後の解析が行われてきたが，きわめて不十分なものであり，再発や予後を予測しえる新たな分子マーカーの探索が重要な課題である．本研究では，肝癌 110 症例の cDNA マイクロアレイ解析を行い，癌再発危険因子と再発予測分子マーカーの検討を行なった．Training 研究の結果，血清 AFP 高値を示した症例において Villin 1 遺伝子の過剰発現が癌再発と患者の生存率と有意に相関する事が示唆された．Villin 1 は刷子縁微絨毛の微小線維束に関連付けられている消化管関連細胞骨格タンパク質で，カルシウム調節アクチン結合タンパク質ファミリーのメンバーをコードしている．最近の研究で Villin 1 が上皮細胞特異的な抗アポトーシスタンパク質であることや細胞形態形成，上皮から間葉への変化，細胞遊走および細胞の生存を調節する重要な機能を有することが報告された．この結果は独立した肝癌 90 症例を用いて TaqMan 遺伝子発現アッセイおよび免疫染色法によって検証を行なった．Cox の多変量解析の結果，術後早期再発或いは生存期間が短かった症例において Villin 1 の過剰発現（遺伝子転写レベル及び蛋白発現レベル）を認めた．Villin 1 過剰発現は肝癌の進行，浸潤，転移に関わっている可能性が考えられた．更に，Villin 1 過剰発現が高血清 AFP 関連肝細胞癌術後再発の独立予測因子や術後予後因子であることが示唆された．

〈緒言〉

肝細胞癌（HCC）は癌死数が肺癌，胃癌に次いで第 3 位を占めており，5 年生存率は 10% 以下である．HCC は脈管浸潤，特に門脈浸潤を生じやすく，門脈浸潤から転移（肝内転移）が起こりやすいことが特徴として挙げられる．そのため根治切除をしても術後再発しやすいことが大きな問題点であり，これが生存率低下に影響すると考えられる．術後再発の中でも肝内転移再発と多中心性再発があるが，生存率に主に影響するのが肝内転移再発である．

肝癌の腫瘍マーカーとして知られている AFP（α—フェトプロテイン）は，全ての肝癌に発現しているわけではないが，高発現している肝癌ほど悪性度が高い事が知られている．しかし，その発現制御メカニズムはほとんど分かっていない．AFP が 20 ng/ml 以上の値を示すと HCC の疑いが考えられるが，20 ng/ml 未満の HCC 患者も多い．癌発症以前の基礎疾患や肝臓機能の状態に左右される事もあり，正確な診断は極めて難しい．

本研究では，肝癌症例の cDNA マイクロアレイ解析を行い，癌再発危険因子と再発予測分子マーカーの探索を行なった．その結果，血清 AFP 高値を示した症例において Villin 1 遺伝子の過剰発現が癌再発と患者の生存率と有意に相関することを見出した．この結果を独立した肝癌症例にて検証し，Villin 1 遺伝子の臨床病理学的意義を検討した．

〈方法〉

2001 年から 2009 年の間に東京医科歯科大学 医学部付属病院にて肝癌と診断され，肝切除術を受け，インフォームドコンセントを得た 200 症例を対象とした．術後切除された肝組織の癌部と非癌部組織を用いた．遺伝子発現解析は，トレーニングセットとして HCC110 症例と肝癌由来細胞株 8 種類にて実施した．cDNA マイクロアレイデータの統合的解析から抽出された候補遺伝子の発現は独立した症例を用いて qRT–PCR および免疫組織化学的検討によって検証を行なった．遺伝子発現と臨床病理学諸因子との関連は$\chi 2$ 検定またはフィッシャー正確率検定により行った．再発及び生存解析は Kaplan–Meier 法を用いて，ログランク検定で比較した．単変量及び多変量解析は Cox 比例ハザードモデルを用いた．P 値は 0.05 未満で有意とした．

〈結果〉

1. 臨床病理学的諸因子と肝癌再発の関係

肝癌 200 症例を用いて臨床病理学的諸因子と肝癌再発との関連を検討した．単変量解析では，血清 AST 高値，PT 延長，Alb 低下，AFP 高値（≧100 ng/ml），腫瘍大きさ 5 cm 以上，腫瘍脈管浸潤，進行癌，低分化癌が肝癌再発の危険因子であった．多変量解析では，血清 AST 高値（P=0.004），AFP 高値（≧100 ng/ml；P=0.023），腫瘍脈管浸潤が肝癌再発の独立因子であった．

2. Villin 1 遺伝子が高血清 AFP 関連肝癌の再発予測危険因子

トレインング研究から得た cDNA マイクロアレイデータを統合的解析し，その結果から肝癌組織あるいはヒト肝癌由来細胞株いずれにおいても高血清 AFP と関連のある 9 個の遺伝子を抽出することができた．Cox 比例ハザードモデルを用いて無再発期間の検討を行った結果，Villin 1 の過剰発現が癌再発予測候補分子（P＜0.01，FC＞1.5）として選択された．

3. Villin 1 の過剰発現とその臨床病理学的意義

Villin 1 の発現状態は独立した肝癌材料を用いて Taqman 遺伝子発現アッセイによって測定した．Villin 1 の発現状態においては cDNA マイクロアレイ解析と Taqman 遺伝子発現アッセイとの間に高い相関性が確認された．また，Villin 1 の発現は癌部では非癌部より高く，血清 AFP 高値の患者では有意であった（P＜0.001）．肝細胞癌における Villin 1　mRNA 発現と臨床病理学的因子の相関を検討した結果，Villin 1 の発現は血清 PIVKA Ⅱ高値（＞100mAU/ml；P=0.046），脈管浸潤（P=0.011），低分化度（P=0.004），進行癌（P=0.005）の患者において高く，有意に相関を示した．Villin 1　mRNA 高発現組織では低発現組織に比べてその再発率高く，無再発期間が短かった（P=0.017）．更に早期再発患者では Villin 1 の過剰発現（P=0.028）と腫瘍脈間浸潤（P=0.047）が多く，独立した癌の予測因子であった．免疫染色解析では，Villin 1 タンパクは主に癌細胞質と核膜に局在し，肝癌の 35.7% において陽性であった．Villin 1のタンパク発現陽性の患者は再発率が高く（*P*=0.025），予後が悪かった（*P*=0.004）．多変量解析では，高血清AFP，T．bil高値，癌の進行状態，Villin 1（P=0.009）異常発現が独立した予後予測因子として同定され，高血清AFP，門脈浸潤，Villin 1（P=0.041）異常発現が肝癌再発の独立危険因子として同定された．

〈考察〉

本研究では，血清AFP高値を示した肝癌患者における新たな癌再発危険因子と再発予測分子マーカーの探索を行なった．肝癌術後再発危険因子として血清AST上昇，血清AFP高値，脈管浸潤が取り上げられた．マイクロアレイ統合的解析の結果，肝癌組織およびヒト肝癌由来細胞株における発現パターンがAFPと類似の9個の遺伝子を同定した．これらの遺伝子の発現はAFP陽性肝癌の悪性表現型に寄与している可能性が考えられる．トレーニング解析に基づいた単変量解析の結果，高血清AFP関連遺伝子のうち，特にVillin 1の過剰発現と術後再発との相関が最も有意であった．この結果はTaqman遺伝子発現アッセイおよび免疫染色解析によって検証をした．Villin 1が非癌部と比較し癌部で過剰発現され，低血清AFP症例より高血清AFP症例の方が過剰発現していることが確認された．Villin 1の過剰発現は高血清PIVKAⅡ，低分化癌，門脈侵襲，進行癌患者において有意に高かった．更にVillin 1の過剰発現は早期再発の独立予測因子として有用である可能性が示唆される．ヒト肝癌由来細胞株においてもVillin 1発現はAFP産生細胞株に選択的な発現パ−タンを示すことが確認された．これらの結果は斉藤らの報告と一致した．マイクロアレイによるヒト肝癌由来細胞株の遺伝子発現解析では，Villin 1遺伝子の生物学的な役割がAFPと密接に関連することが示唆された．

Villin 1は刷子縁微絨毛の微小線維束に関連付けられている消化管関連細胞骨格タンパク質で，主に脊椎動物における上皮の刷子縁に発現している．刷子縁細胞骨格の主要な構造成分は，カルシウム依存的アクチンと結合する．最近の研究でVillin 1は上皮細胞特異的な抗アポトーシスタンパク質であることや細胞形態形成，上皮から間葉への変化，細胞遊走および細胞の生存を調節する重要な機能を有することが報告された．Villin 1は消化管神経内分泌腫瘍，大腸癌，肺癌などにおいて過剰発現することが報告されている．また肺癌患者における大細胞神経内分泌癌と扁平上皮癌を区別するために有用なマーカーとされている．さらにVillin 1はEpCAMやCD44と関連しているという報告もある．すでに我々はEpCAMがHCCで過剰発現され，HCCの形態学的構造の構築，進行に密接に関連しており，特にEpCAMは多結節癒合型（CM）肝癌の進行過程において重要な役割を果たす可能性があることを報告した．本研究ではVillin 1が肝癌の新規候補分子マーカーである可能性を初めて報告し，Villin 1の異常発現が肝癌再発過程において上皮から間葉への悪性転換，そして肝上皮細胞の遊走と上皮成長因子受容体の活性化を介し癌再発に重要な役割を果たす可能性が考えられた．更なる研究でこれらの可能性を検証する必要がある．

〈結論〉

Villin 1の過剰発現は肝癌の進行，浸潤，転移に関わっている可能性が考えられた．更にVillin 1過剰発現が高血清AFP関連肝細胞癌の術後再発の独立予測因子と術後予後因子であることを示唆した

編集後記

真夏の盛りみなさまいかがお過ごしでしょうか？この第60巻3号は夏期休暇中の避暑地でお読み頂いているのでは？と想像しますと，夏休みと重なり通常以上に時間と戦った編集作業でしたが，何とかお手元にお届け出来たことで編集委員一同ホッとしております．

さて，今回は総説が2論文，原著が1論文，症例報告が3論文，学位論文報告6名という内容です．学位論文数や原著が少ないのは時期的なものと考えられます．総説はこれまで退任された本学の教授の先生たちにお願いしていますが，学内外の先生たちの中にも総説として掲載したい内容があればぜひ投稿申請いただけるようお願い申し上げます．また，本学のプレスリリースなどに取り上げられた最近の研究話題などについても投稿をお願いする予定でいます．症例報告については，広くご投稿いただくために何らかの対策が必要と考えておりましたが，新しい制度を作り，関連病院の先生方が投稿しやすい環境を整えてまいります．原著論文に関しては，これまで保健衛生研究学科からの投稿が主でしたが，これも修士論文を含め，学内外のお茶の水医学会会員の先生たちが自由に投稿できるようになっていますので是非ご利用ください．

上記でも触れましたが，今回，学外の本学関連病院の先生方からより投稿をしていただき易い制度にするため施設会員制度を設けました．お茶の水医科同窓会のご支援のもと約120の本学関連病院の先生方へ施設会員の参加を呼び掛けております．本制度をご利用いただき，本学関連病院からの投稿を多数いただくことで，医科同窓会としての学術活動の活性化にも期待しています．

本誌の編集には本学教員があたっていますが，印刷校正の不備に関連する問題点も指摘されています．これまでの2回の発刊経験から内容の体裁はほぼ固まりつつありますので，今後は論文の内容等は勿論のこと文章校正や印刷校正などにも注意を払って質の高い医学雑誌の作成に努力したいと考えています．また，論文査読は現在本学教員の先生たちにお願いしておりますが，施設会員制度が充実してくれば，本学関連病院の各分野の専門家の先生たちに広く論文査読をお願いできるようになるものと期待しています．

まだまだ内容的に未熟な部分も多いのですが，読者の方々からいただく多数の激励，提案や苦言をエネルギーとして，さらに良いものへと雑誌を育てて参りたいと存じます．内容や企画等で思い当たることがあればいつでも編集局にご連絡ください．

末筆となりましたが，当雑誌の発行にご協力を頂いております方々，査読をして下さいました先生方，資金面でのご協力をいただいております和同会の関係の皆様，雑誌の広報・発送・資金面・関連病院との連絡等で支援いただいております医科同窓会の皆様に心より御礼を申し上げます．

平成24年8月　編集長　江石義信

お茶の水醫學雑誌投稿規程

1. 投稿は原則としてお茶の水医学会会員に限る.
2. 日本語で書かれた学位申請論文, および総説, 原著論文, 症例（事例）報告, 資料, 教室研究業績等を受け付ける.
3. 論文の採否は編集委員会が決定する. 掲載は採択順とする. 特別掲載については別途考慮する.
4. 原稿は, A4 の用紙を用い, ワードプロセッサーを用いて作成する. 原文と複写 2 部, 計 3 部を投稿する. 原稿の構成は表紙, 要旨, 本文, 引用文献表, 図の説明, 表, 図の順序とする.
   1）表紙：分類, 論文題名, 著者名, 所属, 連絡先, 別冊希望部数を明記する.
   2）和文要旨：400 字以内で作成し（ダブルスペース）, 下に 5 語以内の key word を日本語と英語で付記する.
   3）英文要旨：300 語以内で作成する（ダブルスペース）. これに英文題名, ローマ字による著者名および所属名を付記する. なお英文については, native speaker による校閲済の証明を必要とする. この証明が無い場合には編集委員会が校閲を依頼し, その費用を別途著者に請求する.
   4）本文：ダブルスペースで作成する. 新かなづかい, 横書で原稿サイズは A4 判, 文字サイズは 12 ポイントとする. 改行は 1 字下げ, 大見出しはⅠ. Ⅱ. Ⅲ. ‥‥, 中見出しは 1. 2. 3. ‥‥, 小見出しはⅰ. ⅱ. ⅲ. ‥‥, 細見出しは a. b. c. ‥‥とする. 文中を欧文およびその仮名書きはできる限り避ける.
   なお省略語は初筆時に「正式名（省略語）」の形で記述することにより, それ以降用いても良い.
   5）文献表：引用文献は既刊あるいは掲載決定（要掲載証明）の著書, 原著, 総説に限る. 本文中に引用順に 1）, 2）, 3）と番号を入れ, その順に整理する.
   ＊原著（雑誌名の省略は, 医学中央雑誌および Index Medicus に準ずる.）
   例：1）鈴木太郎 , 山田花子：糖尿病性神経障害の発生機序について. 糖尿病　29：975–982,1986.
   2）Suzuki T, Yamada H: A study of mechanisms causing diabetic disorders of peripheral neurons. Diabetes　29 : 975–982, 1986.
   ＊著書（分担執筆）
   引用文献の著者に関しては, 3 名まで記述する.
   和文では, 4 名以下の方は, 他.
   英文では, 4 名以下の方は, et al と表記する.
   6）図, 写真, 表
   ①そのまま縮小して印刷できる大きさ・画質の原画または表を本文とは別に作成する.
   ②図については, その上に図の番号を「図 1」,「図 2」のように記載する. なお図の説明は別紙にまとめて記載することとし, 図番号, 図の表題, 図の説明文を和文で記載する.
   ③写真については, 縮小印刷にも耐える鮮明な写真（デジタル写真の場合は十分な解像度で撮影した写真）として作成する. なおカラー写真の場合は別途費用を請求する.
   ④表については表番号, 表題をまず記し, その下に表, 表の下に表の説明を入れる.
5. 費用
   ①掲載料は 1 頁 12000 円とする. ただし編集委員会から依頼した原稿については徴収しない.
   ②別刷代は実費を著者が負担する.
   ③カラー図版がある場合はその印刷にかかる実費を著者が負担する.
   ④英文要旨の校閲を編集委員会から依頼する場合には, その費用を別途著者が負担する.

6. 症例における患者情報保護に関する指針
   社団法人日本病理学会より症例報告における患者情報保護に関する指針が, 診断病理 vol.29 No.1 January 2012 に公表される.
   従って, 以下の基準を順守のこと.

   ①患者の氏名, イニシャル, 雅号は記述しない.
   ②患者の人種, 国籍, 出身地, 現住所, 職業歴, 既往歴, 家族歴, 宗教歴, 生活習慣・嗜好は, 報告対象疾患との関連性が薄い場合は記述しない.
   ③日付は, 記述せず, 第一病日, 3 年後, 10 日前といった記述法とする.
   ④診断科名は省略するか, おおまかな記述とする（たとえば, 第一内科の代わりに内科）
   ⑤既に診断・資料を受けている場合, 他病名やその所在地は記述しない.
   ⑥顔面写真を提示する際には目を隠す. 眼疾患の場合は, 眼球のみの拡大写真とする.
   ⑦症例を特定できる生検, 剖検, 画像情報の中に含まれる番号などは削除する.

東京医科歯科大学
お茶の水医学会

The Ochanomizu Medical Society
Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine
Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo
Japan

お茶の水醫學雑誌　第 60 巻　第 3 号

発 行	2012 年 8 月　20 日
編集権 発 行	お茶の水医学会 会 長 湯浅 保仁
	〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45 人体病理研究室内 TEL:03-5803-5172 ochamed.aps@tmd.ac.jp
印 刷	理想社