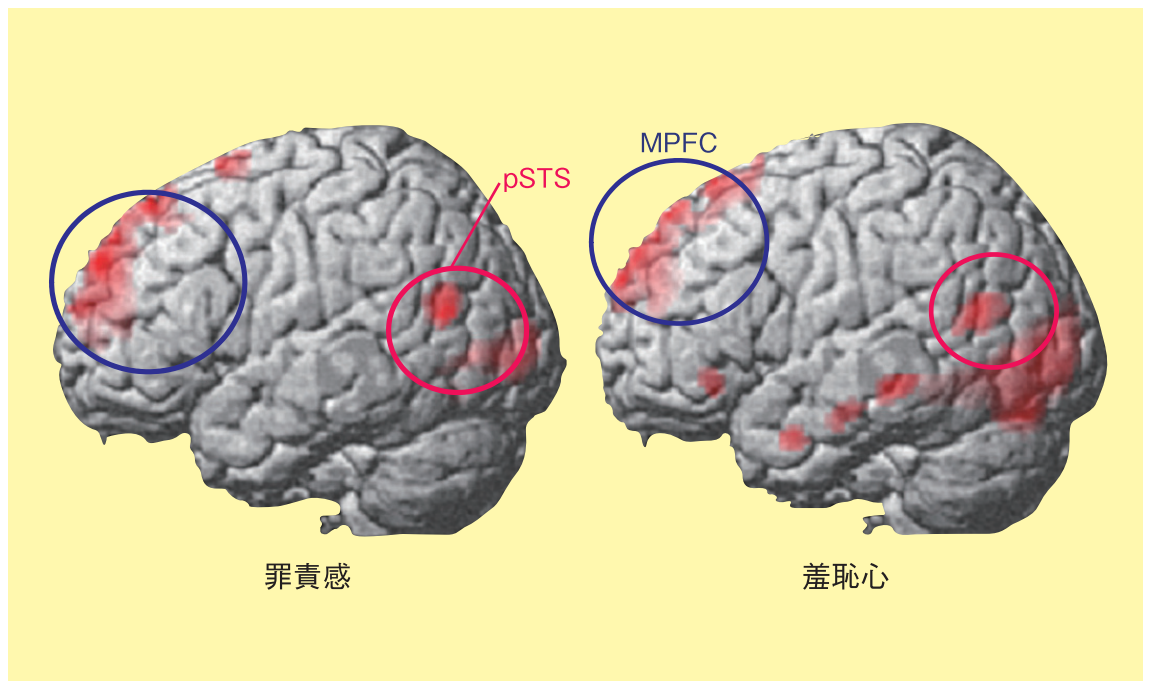


Vol.61

# お茶の水醫學雜誌

Ochanomizu igaku zasshi

第61卷 第4号 2013年



東京医科歯科大学  
お茶の水医学会

# 目次

<b>総説</b>		
特発性正常圧水頭症	桑名 信匡	329
女性ホルモンと脳機能 —もの忘れ, 認知機能, 脳血流, Alzheimer 病, および更年期のうつ病	大藏 健義	343
家族性突然死症候群	平岡 昌和	361
全国・東京・西東京地域における医療連携システムの構築と実践 —開業医の立場から	伊藤 真一	373
<b>プレスリリース研究</b>		
関節リウマチ制圧に向けた新しい抗リウマチ薬の発見	上阪 等	385
<b>お茶の水医科同窓会 第22回研究奨励賞 受賞論文</b>		
精神医学と社会脳	高橋 英彦	395
<b>剖検症例紹介</b>		
剖検症例から学ぶ疾病の転帰と病態生理		409
<b>学位論文紹介</b>		
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科医学博士学位論文紹介		439
<b>寄付一覧</b>		457
<b>編集後記</b>		459
<b>お茶の水医学雑誌投稿規程</b>		460

## Contents

### Review article

Idiopathic normal pressure hydrocephalus	Nobumasa Kuwana	329
Female hormone and brain function ; effects of estrogen on forgetfulness, cognitive function, cerebral blood flow, Alzheimer's disease, and perimenopausal depression	Takeyoshi Ohkura	343
Familiar syndromes of sudden cardiac death	Masayasu Hiraoka	361
Construction and implementation of Japan/Tokyo/Western Tokyo Regional Clinical Network System ; from the perspective of General Physicians	Shinichi Itoh	373

### Press release research

Our approach to the development of new anti-rheumatic drugs	Hitoshi Kohsaka	385
-------------------------------------------------------------	-----------------	-----

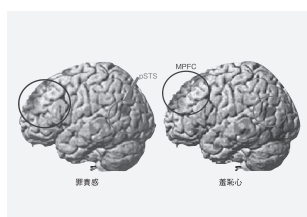
### Research promotion award 2008 from TMDU medical alumn: association

Psychiatry and social brain	Hidehiko Takahashi	395
-----------------------------	--------------------	-----

### Brief autopsy reports

Clinical course and pathophysiology of diseases reviewed from autopsy cases		409
TMDU PhD Thesis from Graduate School of Medicine		439
List of donations to the journal		457

### 表紙の図



ニュートラルな文章に比べて罪責感と羞恥心に関する文章を読んでいるときに、より強く賦活された脳部位。罪責感と羞恥心の条件に共通して、MPFCとpSTSの賦活を認めた。これらの脳部位は他人の気持ちを推し量るのに重要な部位である。さらに、羞恥心の条件ではMPFCとpSTSに加えて、STSの前方やtemporal poleやorbitofrontal cortexの賦活を認め、広い範囲の社会脳がかかわる、より社会的な情動であることを示唆する。（「精神医学と社会脳」高橋英彦先生提供）

# 特発性正常圧水頭症

桑名 信匡 東京共済病院 院長・脳神経外科

**要旨：**特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus : iNPH) は高齢者に多くみられ、歩行、認知、排尿の機能障害を呈し、脳室拡大を認めるものの、髄液圧は正常で、髄液シャント術により症状が改善する症候群である。

1965年にHakimらが報告して以来、“治療可能な認知症”として注目され、安易にシャント術が行われた時期があった。しかし、くも膜下出血や髄膜炎後などの二次性正常圧水頭症 (sNPH) とは異なり、iNPHは有効例が少ないことや当時はシャント合併症が多かったこともあり、シャントの有効性、さらには本症の存在までが疑問視され、次第に顧みられなくなった。しかし画像診断の進歩と可変式差圧バルブの普及、診療ガイドラインの発刊、さらにわが国が高齢社会へ突入したことも相俟って再びiNPHが注目されてきている。本稿では日常診療のもととなる診療ガイドラインを中心に、診断基準と臨床症状、画像所見の概略、治療の要点、今後の課題などについて概説する。

**Key words :** 特発性正常圧水頭症, iNPH, 歩行障害, 認知症, 尿失禁, 脳脊髄液, CSF, 腰部くも膜下腔・腹腔短絡術, L-P shunt, DESH

## I. はじめに

高齢社会が急速にすすむ本邦では、高齢者の医療や介護が重要な社会的テーマとなっている。このような状況下で、高齢者に多くみられる歩行障害、認知障害、排尿障害などをきたす病態として正常圧水頭症 (normal pressure hydrocephalus : NPH) があり、近年注目を集めている。

NPHは上記三徴を呈する症候群で、脳室拡大はあるが髄液圧は正常範囲内で、髄液シャント術によって症状改善が得られる病態として、脳外科医であるHakimと神経内科医であるAdamsが1965年にはじめて報告した<sup>1,2)</sup>。このNPHは、くも膜下出血や髄膜炎に続発する二次性正常圧水頭症 (secondary normal pressure hydrocephalus : sNPH) と原因の明らかでない (idiopathic normal pressure hydrocephalus : iNPH) に大別される。明らかに先行する脳疾患に続発するsNPHの診断はそれほど困難ではない。しかしiNPHの三徴は高齢者には非特異的にみられ、

緩徐に発症し進行するため発症時期も不明確で、画像上も脳萎縮との鑑別は必ずしも容易ではなく、しばしばAlzheimer病、Parkinson病などの変性疾患や血管性認知症と誤られている。

過去においては“治療可能な認知症 (treatable dementia)”としてのiNPHが強調されすぎ、安易にシャント術が行われた時期があった。しかしsNPHとは異なり、iNPHには有効例が少ないことや、当時はシャント合併症が多かったこともあり、シャントの有効性、さらには本症の存在すらが疑問視され、次第に顧みられなくなったという不幸な経緯がある。もともと、“髄液シャント術で症状の改善が得られる”という定義の非論理性と、iNPHとsNPHの区別が曖昧であった時期の悲劇でもあった。

しかし、画像診断の進歩と、可変式差圧バルブの進歩と普及、evidence-based medicine (EBM) の方法に準じて作成された診療ガイドライン (GL) の公表<sup>3,4)</sup>、改訂第2版の発刊<sup>5)</sup>も相俟って再びiNPHが注目されてきている。本稿では、Hakimらの論文に触発され長年NPHとかかわり、初版の診療GLの作成にも携った筆者の多数例の経験と反省を踏まえ、改訂第2版GLをもとにしたiNPHの診断・治療の概要、

連絡先：桑名 信匡 nob987@tkh.meguro.tokyo.jp

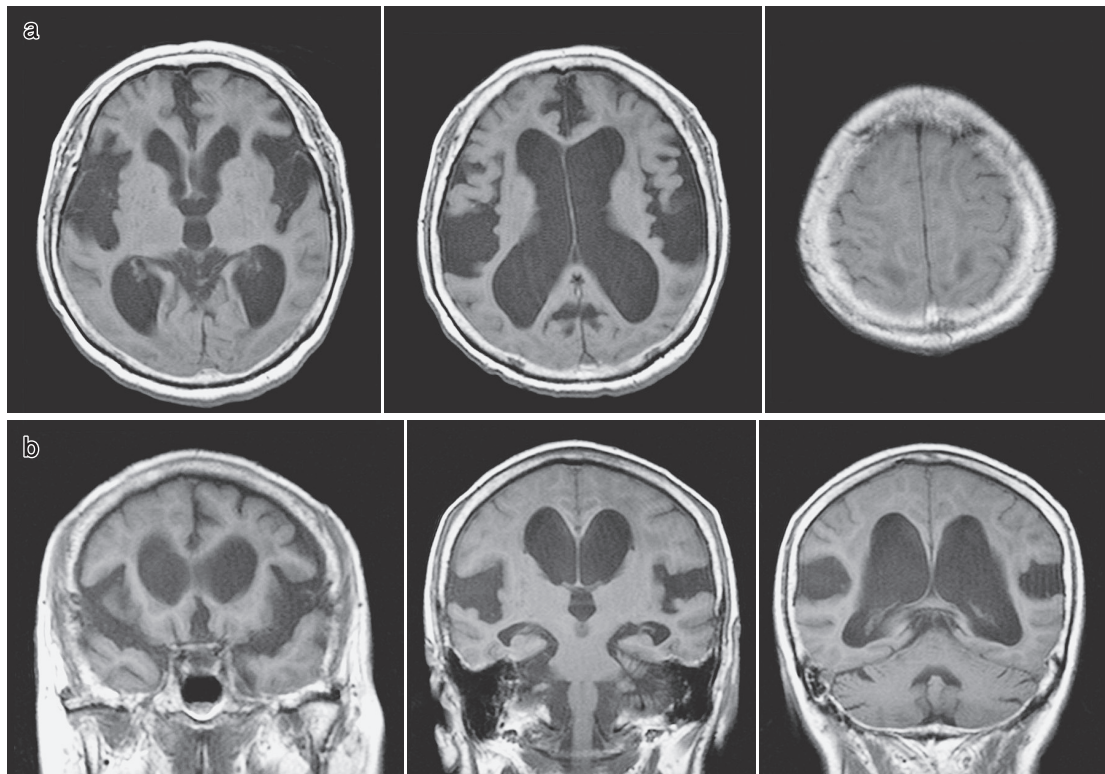


図 1. 特発性正常圧水頭症の MRI T1 強調画像の特徴 (DESH)

- a: 水平断像. 脳室の拡大と Sylvius 裂の拡大を認める. 脳萎縮には不釣合いな高位円蓋部脳溝とくも膜下腔の狭小化を認める (右端). この狭小化は前頭部より頭頂部のほうが著明である.
- b: 冠状断像. 脳底槽, Sylvius 裂の拡大に比して, 高位円蓋部脳溝を含むくも膜下腔の狭小化が明らかである.

今後の課題などについて概説する.

## II. 特発性正常圧水頭症の概念と疫学, 病理

### 1. 特発性正常圧水頭症とは (概念)

iNPH は明らかな原因となる先行疾患がなく, 歩行障害を主体として認知障害, 排尿障害をきたす脳脊髄液吸収障害に起因した病態である. 高齢者に多くみられ, 緩徐に進行し, 適切なシャント術によって病状の改善を得る可能性がある病候群である.

付記: 従来 “NPH は髄液シャント術で症状の改善を得たもの” という条件を含む “定義” が存在したが, この定義では術前診断ができないことから, 本邦での GL では “定義” ではなく “概念” として提唱することとした.

#### a. くも膜下腔の不均衡な拡大を伴う水頭症 (DESH)<sup>6)</sup>

水頭症の分類は発症時期, 年齢, あるいは原因別などさまざまなものがあるが, 従来の分類の主たるものは脳室の形態変化を中心にしており, くも膜下腔の変化はほとんど注目されていなかった. iNPH の特徴として脳室に加え, くも膜下腔における脳脊髄液の分布に注目したのがくも膜下腔の不均衡な拡大を伴う水頭症 (disproportionately enlarged subarachnoid-space

hydrocephalus : DESH<sup>6)</sup> (図 1) である.

DESH はもともと Kitagaki ら<sup>7)</sup> の iNPH の画像の特徴を MRI volumetry で検討したことに始まる. 彼らは MRI 冠状断で脳室拡大に加えて, 高位円蓋部や正中部のくも膜下腔の狭小化を認めることを報告した. その臨床的意義を明らかにする目的で行われた前向きコホート研究である SINPHONI (Study of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus on Neurological Improvement)<sup>6)</sup> で iNPH の大多数に Sylvius 裂の拡大をも認めたことから, くも膜下腔の脳脊髄液貯留の不均衡に留意すべきとして命名したものである.

#### b. iNPH と類似の水頭症の位置づけ

SINPHONI は DESH という画像の特徴が iNPH の診断に有用なことを明らかにしたが, 高位円蓋部や正中部くも膜下腔が狭小化していない iNPH も存在するとの意見もある. これは脳萎縮との鑑別が困難で, まとまった研究もないが, 現時点では non-DESH 型として記載している. なお, GL で規定する iNPH は脳室系に流通障害がないことから, 交通性水頭症に分類される.

先行する疾患が明らかなで, NPH 症状を発症する例は sNPH である. これは先行疾患から NPH 症状を呈するまでの期間が比較的短いので診断は困難ではない.

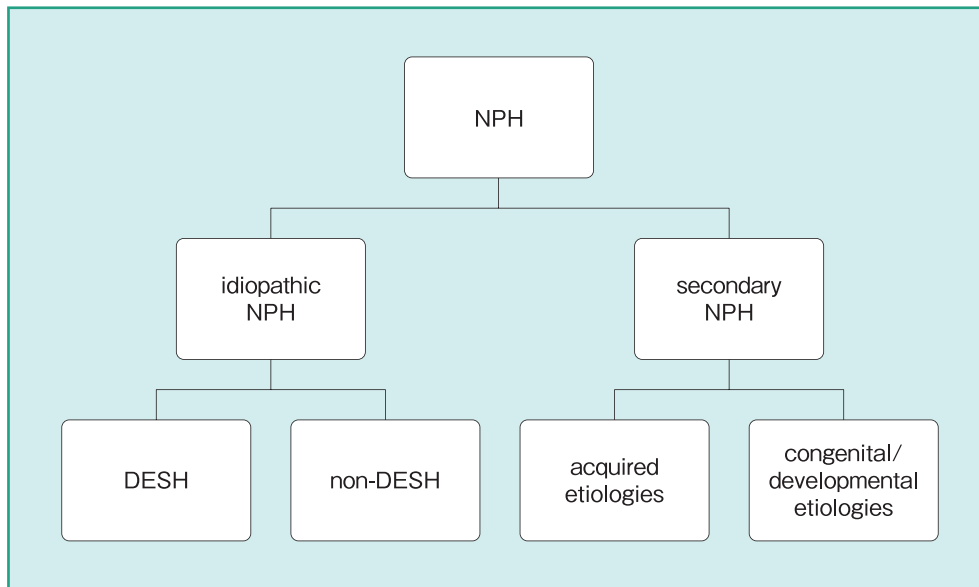


図2. 新GLにおける正常圧水頭症の分類

NPH : normal pressure hydrocephalus, DESH : disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus

一方、国際iNPH GL<sup>8,9)</sup>ではiNPH症状の発現年齢を40歳以上としており、先天性水頭症の症状遅発例を含む可能性がある<sup>9)</sup>。多数のiNPH例の報告でも平均年齢は75歳前後であり、40歳台の症例は少ないと推測される<sup>10,11)</sup>。先天性水頭症の症状遅発例としては、longstanding overt ventriculomegaly in adults (LOVA)<sup>12)</sup>やBlake's pouch cyst<sup>13)</sup>などがある。LOVAは中脳水道狭窄を伴う非交通性水頭症であり、治療としては神経内視鏡による第三脳室底開窓術のよい適応であるが、脳室・腹腔短絡術も有用である。Blake's pouch cystはMagendie孔となるはずのくも膜の形成不全で、無症状～NPHに類似した症状を呈する例があることが知られている<sup>13)</sup>。

LOVAやBlake's pouch cystのように、NPH症状の発現は中高年であるが、病態は先天性あるいは生後早期であると考えられるものはDESHとは区別される。原因が明らかな点では二次性と考えられるが、くも膜下出血や髄膜炎などの後にNPH症状を呈するsNPHとは病態が異なることから、sNPHの新たな範疇として先天性あるいは発達異常に伴うNPHという分類においた(図2)。

## 2. 疫学

iNPHは、高齢者によくみられる非特異的な症状を呈するために見過ごされやすい疾患で、また診断には高額なMRI検査や侵襲を伴う脳脊髄液検査などが必要であったため、有病率などの調査はhospital-based studyが多く、地域住民を対象としたpopulation-based studyはこれまでほとんどなかった。

地域住民の認知症の疫学調査を再解析し、iNPH疑い例の頻度を検討した研究が本邦から続けて報告された。それらはいずれも2004年に発行されたGL(初版)の診断基準に基づいており、MRI-supported possible iNPHの頻度を調査し、65歳以上の地域住民のうち2.9%<sup>14)</sup>、65歳以上高齢住民の1.4%<sup>15)</sup>、61歳以上高齢住民の0.5%<sup>16)</sup>と報告している。この三つの研究を加重平均すると高齢者の1.1%ということになる。

## 3. MRIでiNPHの特徴を有する無症候性脳室拡大

画像だけではiNPHと鑑別が困難な無症候性脳室拡大が高齢者の中に相当数存在することが山形県のある地域住民を対象とした疫学調査で明らかになり、MRIでDESHの特徴を有する無症候性脳室拡大(asymptomatic ventriculomegaly with feature of iNPH on MRI: AVIM)と名づけられた<sup>16)</sup>。この疫学調査では、症候の有無に関係なく地域住民の対象者すべてに脳MRI検査を実施して、画像でiNPHが疑われる住民を抽出する方法で行われた。AVIMの住民を4～8年追跡すると25%に歩行障害や認知症が出現し、つまりiNPHが疑われる症候を呈するようになったことから、AVIMはiNPHの重要なリスクファクターあるいはiNPHの前段階である可能性がある。

## 4. 病理と病因

iNPHと診断された症例の病理報告は少ないが、次のような病理学的変化が報告されている<sup>17~20)</sup>。①脳軟膜、くも膜の線維化・肥厚、②くも膜顆粒の炎症性変化、③脳室壁の上皮細胞の脱落、④上衣下のグリオ

表1 特発性正常圧水頭症の診断基準（特発性正常圧水頭症診療ガイドライン，第2版<sup>5)</sup>より抜粋）

1. possible iNPH
[必須項目]
1) 60歳台以降に発症する
2) 歩行障害，認知障害および排尿障害の一つ以上を認める
3) 脳室が拡大（Evans index>0.3）している
4) 他の神経学的あるいは非神経学的疾患によって上記臨床症状のすべてを説明しえない
5) 脳室拡大をきたす可能性のある先行疾患（くも膜下出血，髄膜炎，頭部外傷，先天性水頭症，中脳水道狭窄症など）がない
2. probable iNPH
[必須項目]
1) possible iNPHの必須項目を満たす
2) 脳脊髄液圧が200 mmH <sub>2</sub> O以下で，脳脊髄液の性状が性状である
3) 以下のいずれかを認める
①歩行障害があり，高位円蓋部および正中部の脳溝・くも膜下腔の狭小化が認められる
②タッピングテスト（脳脊髄液排除試験）で症状の改善を認める
③ドレナージテスト（腰部持続脳脊髄液ドレナージ）で症状の改善を認める
3. definite iNPH
シャント術施行後，客観的に症状の改善が示される

ーシス，⑤くも膜下腔や脳実質内の血管壁の硬化性変化や脳実質内の虚血病変，⑥ Alzheimer 病の病理変化などである。これらの報告から iNPH に共通して認められる特異的病理所見は明らかでない。以前は，はじめにごく軽度のくも膜炎が起り，それに続発するくも膜の癒着や肥厚，さらには線維化が髄液循環障害を引き起こし水頭症が発症するものと考えられてきたが<sup>17)</sup>，最近では髄液循環障害だけでなく，脳実質にも異常のある可能性が指摘されている<sup>20)</sup>。つまり，脳動脈硬化を基盤にした微小な脳梗塞などの病巣が存在すると，脳室周囲組織の弾力性が低下し，わずかな髄液循環障害であっても脳室拡大が起きやすくなり，水頭症が進行するのではないかと考えられている。

現時点で脳病理所見とシャント術の有効性の関連については明らかではなく，また Alzheimer 病や脳虚血病変が併存することがあるが，これらが合併していてもシャント術の禁忌にはなっていない。

一方，遺伝的視点から考えると，同一家族内に複数の iNPH の発症もあることから“遺伝的素因”が病因のもとに存在する可能性もありうる<sup>21,22)</sup>。

実際には70～80歳代の高齢者がほとんどで，年齢は明らかにリスクファクターの一つと考えられる。

### Ⅲ. 診 断

#### 1. 診断基準

iNPH の概念の項で述べたように，従来の定義では“NPH は髄液シャント術で症状の改善を得たもの”というものであった。つまり確定診断はシャント術への反応をみる必要があり，外科医にとってもっとも重要

なシャント術を行うか否かの判断には役に立たない定義となっていた。そのような事情もあり，安易にシャント術を行った時期があったことは否定できない。

過去の反省を踏まえて，日本正常圧水頭症学会（当時は研究会）による診療 GL では“定義”ではなく“概念”と提唱した<sup>3~5)</sup>。さらにシャント反応性に関しては米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM-IV）<sup>23)</sup> の Alzheimer 病の診断基準を参考にし，possible, probable, definite の3段階の診断基準を示し，漠然としていた症候群を少しでも具現化しようと試みた。2004年版 GL での診断基準では“高位円蓋部および正中部の脳溝・くも膜下腔の狭小化”を possible iNPH の参考項目としていたが，その所見の妥当性を検討するために行われた SINPHONI<sup>6)</sup> で，高位円蓋部および正中部の脳溝・くも膜下腔が狭小化している possible iNPH の脳室・腹腔シャント術の有効率が80%であったという結果を受けて，診断基準の改定を行った（表1）<sup>5)</sup>。

#### 2. 臨床症状

##### a. 歩行障害の特徴

歩行障害は通常，最初に認められる症状で，小刻み歩行（small-step gait），すり足（magnet gait），開脚歩行（broad based gait）が三大特徴である<sup>24,25)</sup>。歩行はゆっくりで不安定となり，方向転換時はとくに小歩となり，かつ不安定になる<sup>24,25)</sup>。また外股で歩き，歩幅が歩行中に著明に変動することも特徴とされている。歩行開始時や狭い場所を歩くとき，方向転換時にすくみ足が顕著となることがある<sup>26)</sup>。Parkinson 病とは異なり，号令や目印となる線などの外的なキュー

(cue: きっかけ) による改善効果は少ない<sup>24)</sup>。突進歩行についてのまとまった報告はないが、多数例の中には Parkinson 病にみられる突進歩行によって、転倒し頭部顔面打撲で頭部 CT などで発見される iNPH も少なくない。歩行障害の責任領域については不明であるが、線状体<sup>27)</sup>、皮質脊髄路<sup>28)</sup> との関連が報告されている。

#### b. 認知症の特徴

軽症の患者でも精神運動速度が低下し、注意機能が障害される<sup>26, 29~31)</sup>。重度になると全般的な認知障害を呈するようになる。Alzheimer 病との比較では、iNPH では見当識障害と記憶障害は軽いが、注意障害、精神運動速度の低下、語想起能力の障害、遂行機能障害あるいは全般的な前頭葉機能関連障害が重い<sup>26, 30)</sup>。iNPH の認知障害の発現機序については不明であるが、歩行障害の発現と共通の機序を有する可能性が指摘されている<sup>26~28)</sup>。これまでに認知障害との関連が指摘されている領域としては、脳梁<sup>31)</sup>、上前頭回、前部帯状回を含む前頭葉内側部<sup>32)</sup>、線状体<sup>27)</sup> などがある。

#### c. 排尿障害の特徴

iNPH を対象とした報告では、排尿障害の特徴として、尿意切迫、頻尿、尿失禁が主体である過活動性膀胱を認めること、およびウロダイナミクス検査で最大尿流速の低下、残尿量の増加や膀胱容量の低下が指摘されている<sup>33)</sup>。筆者らの経験では、シャント治療前に服用していた過活動性膀胱治療薬（ムスカリン受容体拮抗薬）はほとんど無効であったにもかかわらず、シャント術後に尿失禁が持続している患者に使用すると著効を呈する例も少なくない。メカニズムの解明には、ウロダイナミクススタディを利用した泌尿器科専門医との研究が必要となる。

#### d. 三徴の出現頻度

iNPH における三徴の出現頻度については、横断的に検討した大規模な報告がないため正確な頻度は不明である。今までに hospital-based で行われた研究はいずれも多数例の検討ではないため正確な頻度を反映していない可能性もあるが、主な報告をまとめると、歩行障害がもっとも早期から生じ 94~100%、二番目には認知障害が 78~98%、三番目には排尿障害が 76~83% に認められ、これらの三徴が揃うのは 60% であるとされる<sup>34~36)</sup>。本邦では、多施設コホート研究である SINPHONI の 100 例において、歩行障害は 91%、認知障害は 80%、排尿障害は 60% に存在し、三徴が揃うのは 51%、歩行障害のみは 12%、認知障害、排尿障害のみはそれぞれ 1%、3% であった<sup>6)</sup>。

#### e. そのほかの精神症状

三徴以外の症状については、精神症状と神経学的異

常所見について検討されている。精神症状は 88% に認められると報告され<sup>37)</sup>、具体的な頻度については、無関心 70%、次いで不安が 25% と多く、妄想、情動的興奮、抑うつ、焦燥感は 10% 台であるとされる<sup>38)</sup>。神経学的には、動作緩慢、寡動、眉間反射、口とがらし反射を高率に認める<sup>37, 39)</sup>。

### 3. 画像診断

#### a. CT, MRI (図 1 参照)

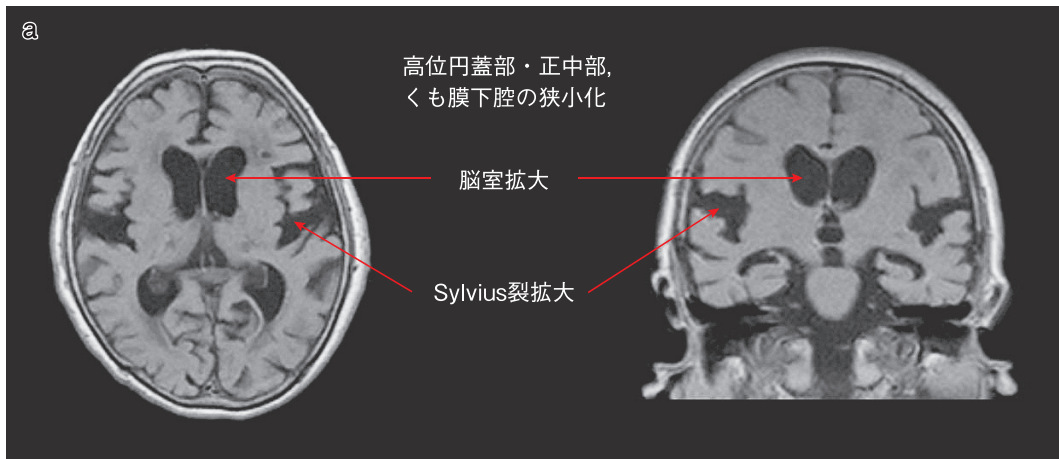
CT, MRI による形態的評価は、iNPH のスクリーニングをはじめとして診断には必須である。脳室は左右対象に慢性進行性拡大を示す (Evans index > 0.3)<sup>7)</sup>。側脳室のみならず、第三脳室、第四脳室が丸みを帯びて拡大するのが特徴であり、脳萎縮の場合は脳室の原型を保ったまま拡大する。Evans index は、脳室が水平方向にどれだけ拡大しているかを示す指標であり、これが大きいほど iNPH の可能性が高いと思われがちであるが、多くは 0.3~0.4 の範囲である。0.4 を超えるものは LOVA<sup>12)</sup> など別の疾患を考える必要がある。

2004 年に iNPH の診療 GL が発行されて (以下、旧 GL) 以来、よりレベルの高いエビデンスを得るために前向きコホート研究 SINPHONI<sup>6)</sup> が行われ、その成果の多くを反映して 2011 年版 GL へ改定された (以下、新 GL)。SINPHONI の主な目的の一つは、旧 GL では参考項目扱いにとどまっていた iNPH の MRI 所見について、診断基準としての妥当性を検証することであった。その結果、iNPH の MRI の特徴として、前述の DESH<sup>6)</sup> が画像所見の中心として位置づけられてきた (図 1)。ただし、DESH に該当しない iNPH 例が存在する可能性も議論されており、新 GL は DESH 型と non-DESH の分類を設けている (図 2)。iNPH の典型的な DESH の MRI 所見を sNPH と比較すると、iNPH ではくも膜下腔が高位で狭小化し低位で拡大するのに対し、sNPH ではより均一に狭小化し、とくに Sylvius 裂の狭小化が目立つ (図 3)。

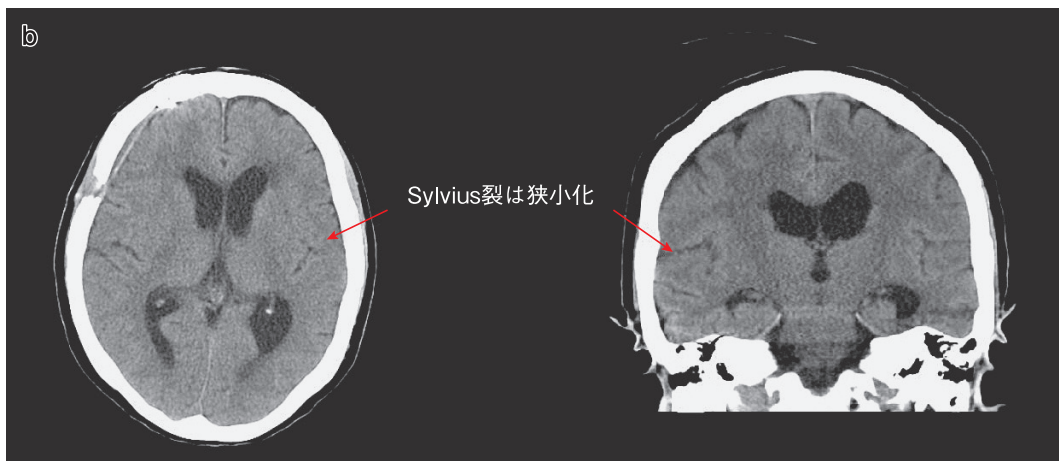
一方、DESH のより客観的な評価方法の試みが行われている。画像解析法の voxel based morphometry を用いた脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) の分布変化の検討により、iNPH では CSF が高位円蓋部・正中部で減少、Sylvius 裂で増加することが報告されている<sup>40)</sup>。

#### b. 脳血流 SPECT

最近の SPECT (single photon emission computed tomography) 診断は、従来の断層像に 3D-SSP (3-dimensional stereotactic surface projection) 法などの統計処理画像を加えて読影するのが一般的になっており、iNPH に特徴的なパターンがまとまりつつあ



a. iNPH の MRI



b. sNPH の CT

図3. 典型的な DESH を示す iNPH の MRI (a) と sNPH の CT (b) の比較

る<sup>41)</sup>。

一方、DESH を脳血流 SPECT で評価しようという試みもなされてきている。SPECT では高位円蓋部・正中部においては CSF の減少と灰白質の密度増加により、見掛け上の相対的血流増加所見 (convexity apparent hyperperfusion : CAPPAH sign, 河童サイン) が検出されることが知られている (図4)<sup>42)</sup>。

#### c. 脳槽造影

sNPH を主体とする群でシャント適応の決定に有用とされてきたが、脳槽造影の所見は症状と CT の情報に付加する価値はないとの報告もあり<sup>43)</sup>、診断的意義が疑問視されている。しかし、本法は CSF 循環障害を検索するうえでは有用な場合がある。

### 4. 脳脊髄液排除, 頭蓋内圧, その他の検査

#### a. タップテストとドレナージテスト

CSF 排除試験は、少量短期間排除と大量長期間排除に大別される。少量短期間排除は通常、タップテストと呼ばれ、腰椎穿刺で排除する CSF 量は 30~50 ml で、排除は単回であることが多い<sup>6, 44, 45)</sup>。一方、大量

長期間排除、すなわち腰部持続 CSF ドレナージは通常、ドレナージテストと呼ばれ、CSF を 10 ml/時の速度で、3~5 日間で総量 300~500 ml 程度排除する<sup>10, 11, 25, 35, 46)</sup>。カテーテルを留置することになるので神経根痛、髄膜炎などの合併症が起こりうるが、その頻度は 2~8% と報告されている<sup>10, 11, 35, 46)</sup>。高齢者で、認知障害や歩行障害のある患者での検査であるだけに、合併症には十分な注意が必要である。

タップテストの判定には種々の重症度分類を用いる方法や、歩行での 3 mUP & Go Test (TUG), mini-mental state examination (MMSE) などの高次機能検査を用いる。歩行はタップテスト早期から改善がみられるため、判定の指標として用いられることが多い。しかし、長期臥床例や脳卒中中の合併例などでは歩行が指標になりにくいいため、排尿障害の改善や自発性、反応速度の変化なども併せてみるのが重要である。国際的に標準的な評価法はいまだになく、検査時期もさまざまであり、統一された検査法の出現が待たれる。



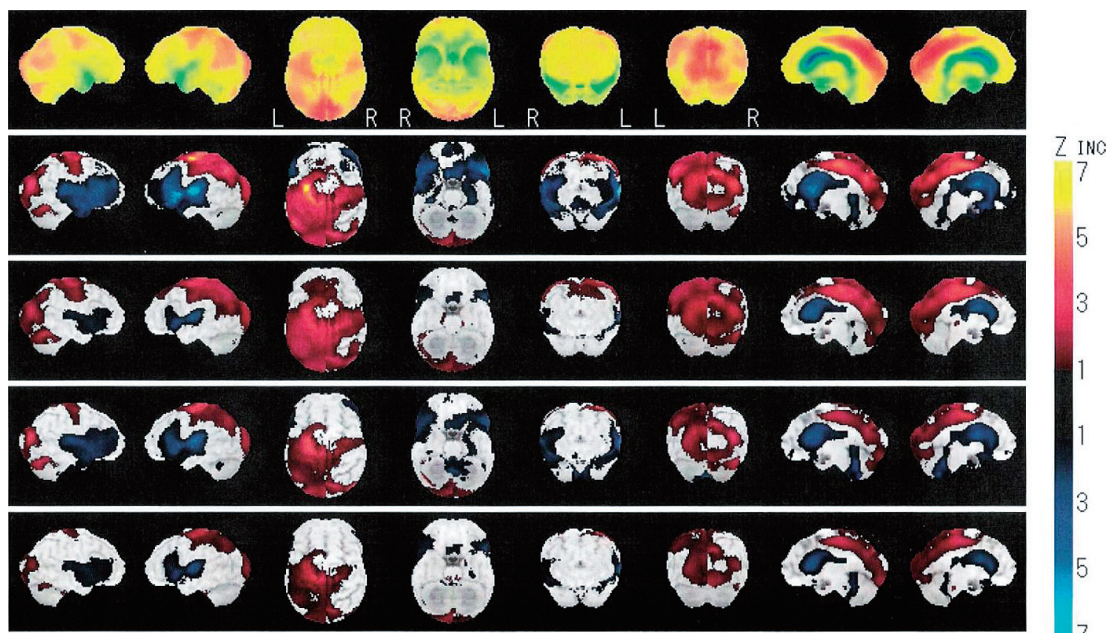


図4. iNPHのSPECTによるconvexity apparent hyperperfusion (CAPP sign : 河童サイン)

#### b. 頭蓋内圧モニタリングと脳脊髄液ダイナミックテスト

過去に多くの報告があったが、頭蓋内圧測定以外は十分なエビデンスレベルを有するものはないとされている。

#### c. 脳脊髄液・血清生化学的検査

生物学的マーカーのiNPHを対象とした研究では、主にCSF中の蛋白質や神経ペプチドの検討がすすめられている。ほとんどは少数例での検討で、かつ再現性を追試されたものではなく、エビデンスレベルが高いものは少ない。しかしCSF中のneurofilament triplet proteinのlight subunit (NFL) 低下<sup>47)</sup>、 $\beta$ -amyloid-42 (A $\beta$ 42) 低下<sup>48)</sup>、leucin-rich  $\alpha$ 2-glycoprotein (LRG)<sup>49)</sup> 増加は複数の研究で確認されており、とくにLRGは網羅的なプロテオーム解析によってdefinite iNPH患者のCSFで増加している蛋白質として同定されていることから、iNPHの診断における有用性が期待される。

#### 5. 鑑別すべき疾患

認知症、あるいは歩行障害を主訴とする患者がほとんどであり、幅の広い疾患の理解と鑑別診断の必要がある。また実際に、ほかの変性疾患がiNPHと合併している可能性もあるので手術適応は慎重に検討すべきである。変性疾患ではAlzheimer病やParkinson病は無論のこと、Lewy小体型認知症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、前頭側頭型認知症(Pick病)など、運動疾患では脊柱管狭窄症には注意を払う必要がある。

#### IV. 治療

iNPHの治療の主体となるシャント手術はすでに確立されているが(図5)、交通性水頭症に対する一般的な手術法と同様である。脳室・腹腔短絡術(ventriculo-peritoneal shunt : V-Pシャント術)、脳室・心房短絡術(ventriculo-atrial shunt : V-Aシャント術)、腰部くも膜下腔・腹腔短絡術(lumbo-peritoneal shunt : L-Pシャント術)がある。

近年、とくに注目されているのがL-Pシャントである<sup>50)</sup>。交通性水頭症であるiNPHの手術に、どうしてわざわざ高齢者の脆弱な脳に穿刺する術式を選択するのかという疑問があるのは当然であろう。しかし高齢者の腰椎は変形も多く、脊柱管狭窄症、椎間板ヘルニアの合併症などで必ずしも全例がL-Pシャントの適応とはならない。さらに棘間が狭い患者や棘間靭帯の化骨のすすんだ患者もいるため、傍正中穿刺法という穿刺法を駆使する必要もある<sup>50)</sup>。

近年のシャント術の進歩として、可変式差圧バルブの開発がある。従来は固定式差圧バルブしか存在せず、高、中、低圧の3タイプのみであり、iNPHは低または中圧が使用されていた。低圧のほうがシャント効果はあるものの、過剰排液により頭痛、吐気、硬膜下血腫などの合併症が増え、中、高圧にするとシャントが効かないという悩みがあった。筆者らは1996年に世界ではじめてL-Pシャントに圧可変式バルブ(Codman-Hakim programmable valve)を組み込み、好成績を得た<sup>51)</sup>。現時点ではiNPHには圧可変式バルブが第一選択と考えられる<sup>3~5)</sup>。体外から磁石でバルブ

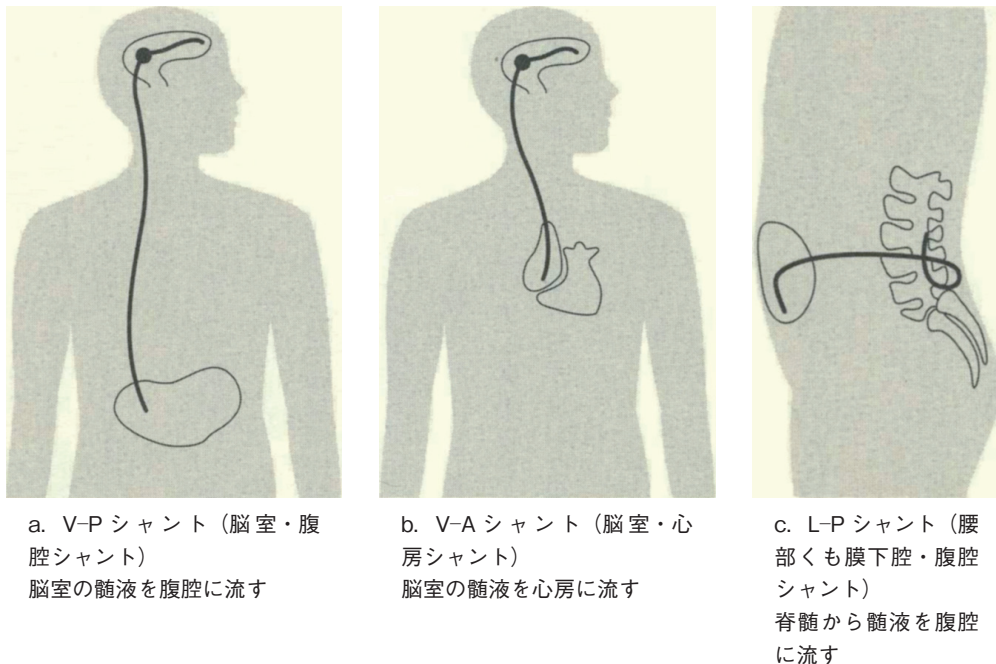


図5. 髄液シャント術の種類

圧を容易に変更することが可能となり、合併症は減少し治療効果も向上した<sup>51)</sup>。個々の症例の適正な初期バルブ圧設定は、Miyakeらが坐位の頭蓋内圧を基準とし、身長と体重で決める簡便法を提唱しており有用である<sup>52)</sup>。

## V. 診断と治療に関するフローチャート

### 1. 診断のためのフローチャート（図6）<sup>5)</sup>

2004年版のGLではCSFタッピングテストを診断のフローチャートの中心にすえていたが、このGLをもとに行われた前向きコホート研究SINPHONIでは偽陽性率が少なからずあるという問題が浮上し、前述のDESHの所見を認めた場合は約80%の症例で手術が有効であった。そこで、改訂版GLでは脳室拡大に加えてDESHに着目し、三徴候のうち歩行障害を認める症例ではCSFタッピングテストなしにシャント術を行うことを可能としている<sup>5)</sup>。

Probable iNPHにはMRI (CT)でDESH所見があり、小刻み歩行などのiNPHに特有な歩行障害を有し、かつCSF検査で、圧・性状ともに正常域である場合と、典型的なDESH所見を欠きタッピングテストで症状の改善を認める場合がある。タッピングテストは前者であっても実施してよく、陽性である場合には、患者、家族に手術への理解が得やすい。無論、非典型的な症候や併発疾患などで診断に疑いが残る場合はタッピングテストを行う。

### 2. 外科的治療と治療評価（図7）<sup>5)</sup>

全身状態を精査し、全身麻酔に対応可能かどうかを検討する。手術により80%以上で改善が得られるが、重症例ではその効果は軽度である。術前の重症度も考慮に入れ、本人、家族から十分なインフォームド・コンセントを得て手術を決定する。術後は定期的な経過観察が必要であり、また臨床症状に応じて圧可変式バルブのバルブ設定圧に変更を加える必要があり、居住地が脳神経外科施設に近いことも必要条件となる。

### 3. シャント術後における問題への対応のフローチャート（図8）<sup>5)</sup>

シャント術後の評価で期待された効果がみられない場合は、臨床症状とともに画像評価（CT）を行い、シャント流量過多または不足のいずれかを判定する。

①症状および画像所見：まずバルブ設定圧の確認を行う。

②シャント流量過多：起立時の頭痛、CTで硬膜下水腫などがみられる。ときに軽微な外傷により硬膜下水腫を合併するので注意を要する。

③設定圧の変更：シャント流量過多が疑われる場合はバルブ設定圧を徐々に（1回当たり30 mmH<sub>2</sub>O程度）高くし経過をみる。

④硬膜下水腫がみられた場合：一度最高圧に変更した後、症状を頻回に観察し、増悪がみられれば血腫洗浄術を行う。

⑤シャント流量不足：シャント術後に症状や画像所見の改善がみられない場合はシャント流量不足を疑い、

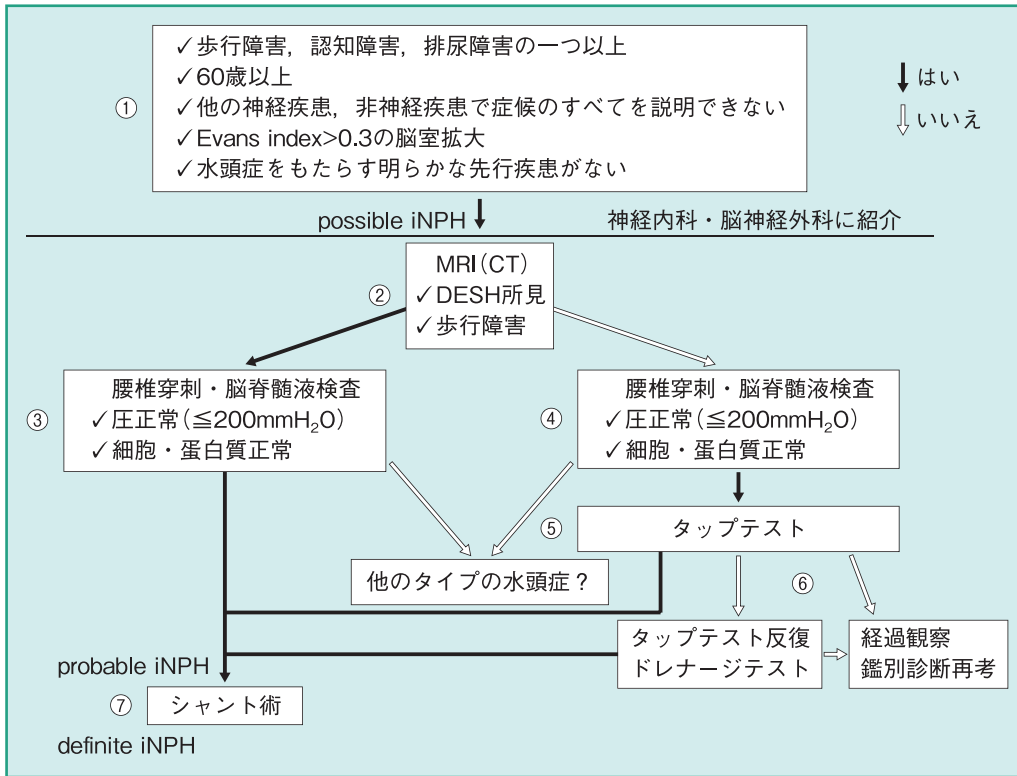


図 6. 診断のためのフローチャート

iNPH (特発性正常圧水頭症), DESH (くも膜下腔の不均衡な拡大を伴う水頭症): 脳室の拡大に加えて, くも膜下腔が高位円蓋部および正中中部で狭小化し, Sylvius 裂や脳底槽では拡大している所見を示す水頭症.

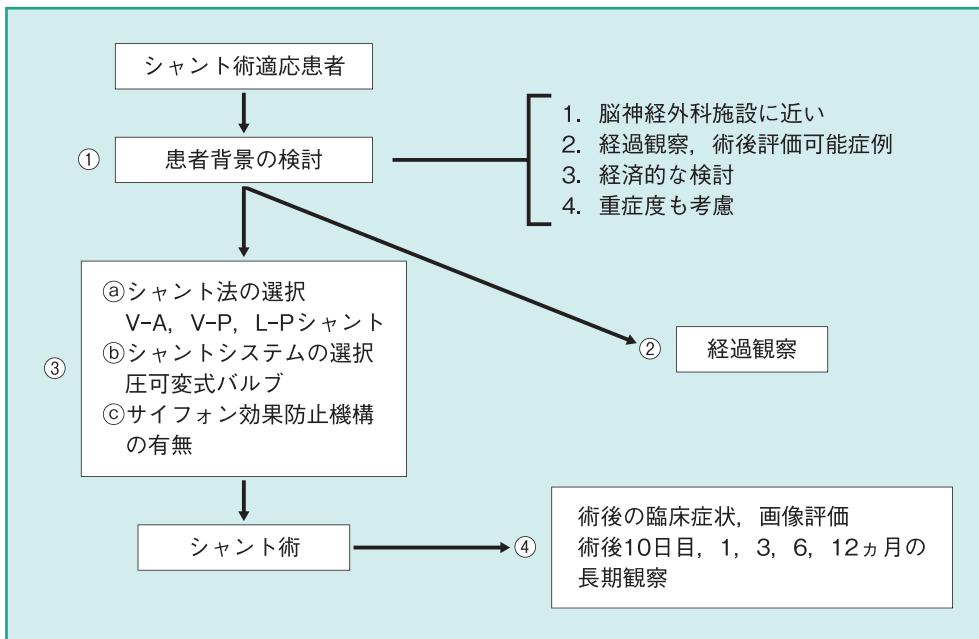


図 7. 外科的治療と治療評価

V-A (脳室・心房), V-P (脳室・腹腔), L-P (腰部くも膜下腔・腹腔)

設定圧を 10 mmH<sub>2</sub>O ずつ下げて様子を見る。数回、圧設定を下げて症状に変化を認めない場合はシャント造影を行い、閉塞しているようであればシャント再建術を検討する。

## VI. 今後の課題

2004 年の本邦の診療 GL と翌年の国際 GL の公表, さらに本邦の GL 第 2 版の出版もあり, iNPH のシャント術施行件数や iNPH に関する発表論文数は急増し

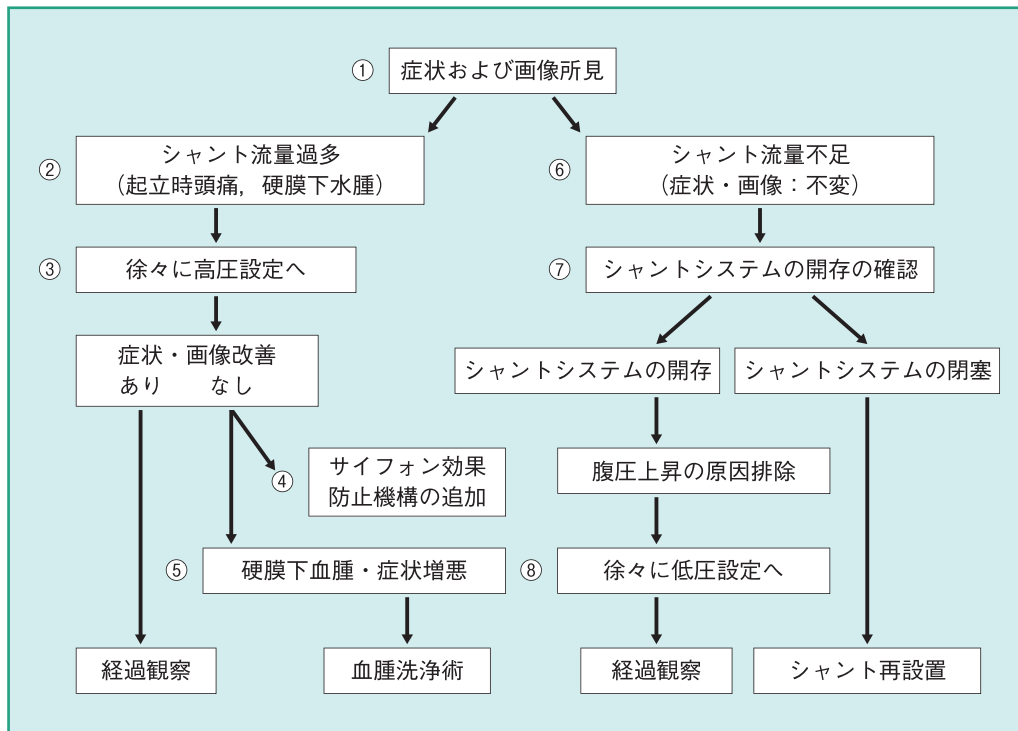


図8. シヤント術後における問題への対応のフローチャート

ており、GLはiNPHの臨床と研究の活発化に大きな役割をはたしてきた。しかしながら、日常の診療ではまだ多くの課題がある。

診断面に関しては、GLの公表以降も症状の集積のデータはいまだ多くはなく、今後の報告が待たれる。とくにすくみ足、突進歩行の発症率や転倒、骨折の頻度に関する報告は少ない。精神症状に関しては、10%近くに易怒性が発現しているように思えるが、シヤント手術で軽快するので今後の報告を待ちたい。認知症状の評価については、iNPHに関して特異度の高いアセスメントバッテリーの開発または組み合わせが待たれる。

治療についてもいまだ問題がある。L-Pシヤントは圧可変差圧バルブが普及してきてはいるが、さらに細かな圧設定が可能な機種と確実に圧変更ができる方式の開発が望まれる。またMiyakeの簡便な圧設定表<sup>52)</sup>もさらに高圧、低圧への充実が必要となってきている。臨床症状の排尿障害の項で簡単に述べたが、シヤント後に残る尿失禁へのムスカリン受容体拮抗薬の投与に関しても、さらなる検討が必要である。

GLの普及でかなり認知度が高まったのは事実であるが、治療されているiNPHの患者数は、疫学データから考えられる有病率からみるといまだ氷山の一角という感じである。老々介護、独居老人、さらに施設入所者の中にも多くの患者が気づかれずにいると考えられる。学会、行政をあげての広報活動が必要である。

iNPHのiのとれる日がiNPH研究のゴールかも知

れないが、近年CSFの産生・吸収に関する新しい仮説<sup>53)</sup>や、水頭症の放射線学的評価から新しい理論と治療へのアプローチの可能性についての報告がなされ注目されている<sup>54)</sup>。iNPHの原因、発生の機序に関しては今後の研究を期待したい。

## VII. おわりに

筆者がNPHの論文を入手したのは脳神経外科医を目指したレジデントの時代である。くも膜下出血後の患者が動脈瘤のクリッピング後、一時は元気になったものの次第に寝たきりになっていく様を見て、Hakimらの論文を思い出しシヤント術を行って驚いたのが初体験であった。以来40数年経つが、その間L-Pシヤントの開発にかかわったこともあり、厚生省班研究に招聘され、水頭症の研究会、学会の設立にも関与しGLの作成にも携わった。当時はiNPHは“群盲象を撫でる”状態であったが、GLの出版以降はわずかながら全体像の輪郭がみえてきた感もある。

GLの作成では多くの他領域の研究者とも親しくかつきびしくEBMを含めて学ぶ機会があり、よい経験であった。永い間、iNPHに関しても多くの論文や報告を出してきたつもりであったが、GLの作成で学んだEBMによれば、ほとんど価値の低い報告でしかなかったことが判明した。しかし、臨床医としての最終コースになり新しいことを学ぶ機会があり、新たな疾患概念の確立にかかわれたことは大きな喜びでもある。

本研究を通じて知り得たことの一つに、いまだ判明していない疾患は多く、わかったと思っているのはいまだその一部であるかも知れないということである。

最後に本症候群がさらに解明され、少しでも多くの患者の豊かな人生につながることを望んで筆をおく。

## 文 献

- 1) Hakim S, Adams RD : The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure ; observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci* 2 : 307-327, 1965.
- 2) Adams RD, Fisher CM, Hakim S et al : Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal-fluid pressure ; a treatable syndrome. *N Engl J Med* 273 : 117-126, 1965.
- 3) 日本正常圧水頭症研究会, 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン作成委員会 : 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン, メディカルレビュー, 大阪, 2004.
- 4) Ishikawa M, Hashimoto M, Kuwana N et al : Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 48 (Suppl.) : S1-S23, 2008.
- 5) 日本正常圧水頭症学会, 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン作成委員会 : 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン, 第2版. メディカルレビュー, 大阪, 2011.
- 6) Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E et al : Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme ; a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res* 7 : 18, 2010.
- 7) Kitagaki H, Mori E, Ishii K et al : CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus ; morphology and volumetry. *Am J Neuroradiol* 19 : 1277-1284, 1998.
- 8) Relkin N, Marmarou A, Klinge P et al : Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 57 : 4-16, 2005.
- 9) Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P et al : The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 57 : 17-28, 2005.
- 10) Marmarou A, Young HF, Aygok GA et al : Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus ; a prospective study in 151 patients. *J Neurosurg* 102 : 987-997, 2005.
- 11) Woodworth GF, McGirt MJ, Williams MA et al : Cerebrospinal fluid drainage and dynamics in the diagnosis of normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 64 : 919-925, 2009.
- 12) Oi S, Shimoda M, Shibata M et al : Pathophysiology of long-standing overt ventriculomegaly in adults. *J Neurosurg* 92 : 933-940, 2000.
- 13) Cornips EMJ, Overvliet GM, Weber JW et al : The clinical spectrum of Blake's pouch cyst ; report of six illustrative cases. *Childs Nerv Syst* 26 : 1057-1064, 2010.
- 14) Hiraoka K, Meguro K, Mori E : Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus in the elderly population of a Japanese rural community. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 48 : 197-199, 2008.
- 15) Tanaka N, Yamaguchi S, Ishikawa H et al : Prevalence of possible idiopathic normal-pressure hydrocephalus in Japan ; the Osaki-Tajiri project. *Neuroepidemiology* 32 : 171-175, 2009.
- 16) Iseki C, Kawanami T, Nagasawa H et al : Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) in the elderly ; a prospective study in a Japanese population. *J Neurol Sci* 277 : 54-57, 2009.
- 17) Deland FH, James AE, Konigsma BW et al : Normal pressure hydrocephalus ; a histologic study. *Am J Clin Pathol* 58 : 58-63, 1972.
- 18) Stein SC, Langfitt TW : Normal pressure hydrocephalus ; predicting the results of cerebrospinal fluid shunting. *J Neurosurg* 41 : 463-470, 1974.
- 19) Di Rocco C, Di Trapani G, Maira G et al : Anatomic-clinical correlations in normotensive hydrocephalus ; reports on three cases. *J Neurol Sci* 33 : 437-452, 1977.
- 20) Bech RA, Waldemar G, Gjerris F et al : Shunting effects in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus ; correlation with cerebral and leptomeningeal biopsy findings. *Acta Neurochir (Wien)* 141 : 633-639, 1999.
- 21) Portenoy RK, Berger A, Gross E : Familial occurrence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Arch Neurol* 41 : 335-337, 1984.
- 22) Kato T, Sato H, Emi M et al : Segmental copy number loss of SFMBT1 gene in elderly individuals with ventriculomegaly ; a community-based study. *Intern Med* 50 : 297-303, 2011.
- 23) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.
- 24) Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drucke H et al : Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70 : 289-297, 2001.
- 25) Williams MA, Thomas G, de Lateur B et al : Objective assessment of gait in normal-pressure hydrocephalus. *Am J Phys Med Rehabil* 87 : 39-45, 2008.
- 26) Miyoshi N, Kazui H, Ogino A et al : Association between cognitive impairment and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 20 : 71-76, 2005.

- 27) Nakayama T, Ouchi Y, Yoshikawa E et al : Striatal D-2 receptor availability after shunting in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Nucl Med* **48** : 1981-1986, 2007.
- 28) Hattingen E, Jurcoane A, Melber J et al : Diffusion tensor imaging in patients with adult chronic idiopathic hydrocephalus. *Neurosurgery* **66** : 917-924, 2010.
- 29) Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ et al : Dutch normal-pressure hydrocephalus study ; prediction of outcome after shunting by resistance to outflow of cerebrospinal fluid. *J Neurosurg* **87** : 687-693, 1997.
- 30) Ogino A, Kazui H, Miyoshi N et al : Cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* **21** : 113-119, 2006.
- 31) Mataro M, Matarin M, Poca MA et al : Functional and magnetic resonance imaging correlates of corpus callosum in normal pressure hydrocephalus before and after shunting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **78** : 395-398, 2007.
- 32) Matarin MD, Pueyo R, Poca MA et al : Post-surgical changes in brain metabolism detected by magnetic resonance spectroscopy in normal pressure hydrocephalus ; results of a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **78** : 760-763, 2007.
- 33) Sakakibara R, Kanda T, Sekido T et al : Mechanism of bladder dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurourol Urodyn* **27** : 507-510, 2008.
- 34) Mori K : Management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus ; a multiinstitutional study conducted in Japan. *J Neurosurg* **95** : 970-973, 2001.
- 35) McGirt MJ, Woodworth G, Coon AL et al : Diagnosis, treatment, and analysis of long-term outcomes in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* **57** : 699-705, 2005.
- 36) Factora R, Luciano M : Normal pressure hydrocephalus ; diagnosis and new approaches to treatment. *Clin Geriatr Med* **22** : 645-657, 2006.
- 37) Larsson A, Wikkelso C, Bilting M et al : Clinical-parameters in 74 consecutive patients shunt operated for normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand* **84** : 475-482, 1991.
- 38) Kito Y, Kazui H, Kubo Y et al : Neuropsychiatric symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Behav Neurol* **21** : 165-174, 2009.
- 39) Krauss JK, Regel JP, Droste DW et al : Movement disorders in adult hydrocephalus. *Mov Disord* **12** : 53-60, 1997.
- 40) Yamashita F, Sasaki M, Takahashi S et al : Detection of changes in cerebrospinal fluid space in idiopathic normal pressure hydrocephalus using voxel-based morphometry. *Neuroradiology* **52** : 381-386, 2010.
- 41) 森 敏 : 特発性正常圧水頭症患者の脳血流—3D-SSP 法による解析. 正常圧水頭症と関連疾患の病因・病態と治療に関する研究, 平成 17 年度総括・分担研究報告書, p37-38, 2006.
- 42) Sasaki H, Ishii K, Kono AK et al : Cerebral perfusion pattern of idiopathic normal pressure hydrocephalus studied by SPECT and statistical brain mapping. *Ann Nucl Med* **21** : 39-45, 2007.
- 43) Vanneste J, Augustijn P, Davies GA et al : Normal-pressure hydrocephalus ; is cisternography still useful in selecting patients for a shunt? *Arch Neurol* **49** : 366-370, 1992.
- 44) Kubo Y, Kazui H, Yoshida T et al : Validation of grading scale for evaluating symptoms of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* **25** : 37-45, 2008.
- 45) Malm J, Kristensen B, Karlsson T et al : The predictive value of cerebrospinal fluid dynamic tests in patients with the idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *Arch Neurol* **52** : 783-789, 1995.
- 46) Walchenbach R, Geiger E, Thomeer RT et al : The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **72** : 503-506, 2002.
- 47) Agren-Wilsson A, Lekman A, Sjoberg W et al : CSF biomarkers in the evaluation of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand* **116** : 333-339, 2007.
- 48) Kapaki EN, Paraskevas GP, Tzerakis NG et al : Cerebrospinal fluid tau, phospho-tau181 and beta-amyloid 1-42 in idiopathic normal pressure hydrocephalus ; a discrimination from Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* **14** : 168-173, 2007.
- 49) Li X, Miyajima M, Jiang CL et al : Expression of TGF-betas and TGF-beta type II receptor in cerebrospinal fluid of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosci Lett* **413** : 141-144, 2007.
- 50) 桑名信匡 : エキスパートに学ぶ L-P シェント入門, メディカルレビュー, 大阪, 2006.
- 51) Chang CC, Kuwana N, Ito S et al : Management of patients with normal pressure hydrocephalus by using lumoboperitoneal shunt system with the Codman Hakim programmable valve ; 6 years of clinical experience. *Neurosurg Focus* **7** : E8, 1999.
- 52) Miyake H, Kajimoto Y, Tsuji M et al : Development of a quick reference table for setting programmable pressure valves in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **48** : 427-432, 2008.
- 53) Bulat M, Klarica M : Recent insights into a new hydrodynamics of the cerebrospinal fluid. *Brain Res Rev* **65** : 99-112, 2011.
- 54) Greitz D : Radiological assessment of hydrocephalus ; new theories and implications for therapy. *Neurosurg Rev* **27** : 145-165, 2004.

# Idiopathic normal pressure hydrocephalus

Nobumasa Kuwana, MD, PhD

Director, Department of Neurosurgery,  
Tokyo Kyosai Hospital

## Summary

Idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) is a syndrome characterized by gait disturbance, dementia and/or urinary incontinence without causative disorders. The number of patients with iNPH will increase with the aging of the population. Although iNPH is diagnosed via ventricular dilatation, the intra-cranial pressure remains within the normal range. The symptoms can be relieved by the implantation of a shunt system.

Since Hakim et al. reported about this as a “treatable dementia” in 1965, it has received greater attention and shunting of patients was often conducted. However, unlike secondary hydrocephalus such as post-SAH or post-meningitis, iNPH patients sometimes did not respond well to shunting and suffered a high complication rate.

The efficacy of shunts and the existence of the disease states itself were questioned and the diagnosis of iNPH received less attention.

Nevertheless, recent advances in imaging combined with programmable valve technology and the publication of the Japanese iNPH guidelines have led to a renewed focus on iNPH in Japan. This comes at a very opportunistic time when considering the significant growth of the elderly population in Japan.

This paper provides a comprehensive overview of the Japanese iNPH guidelines and addresses the standards of diagnosis, clinical presentation, the summary of imaging findings, the key points of treatment, and the challenges that we currently face.

Key words : idiopathic normal pressure hydrocephalus, iNPH, gait disturbance, dementia, urinary incontinence, cerebrospinal fluid, CSF, lumbar subarachnoid peritoneal shunt, L-P shunt, DESH





# 女性ホルモンと脳機能

## —もの忘れ、認知機能、脳血流、Alzheimer病、および更年期のうつ病

大藏 健義 獨協医科大学名誉教授・特任教授  
千葉愛友会記念病院 産婦人科顧問

要旨：女性ホルモンのエストロゲンは、もの忘れ、認知機能、脳血流、Alzheimer病（AD）、および更年期のうつ病などの脳機能または脳機能関連疾患に影響を及ぼす。40歳代後半から閉経期にかけて“もの忘れが多い”と自覚する頻度は急増するとともに、記憶機能は低下してくる。閉経後の女性に対するエストロゲン補充療法（ERT）は認知機能を改善するが、黄体ホルモンとの併用持続投与はこの機能を抑制するとされる。また、ERTは脳血流を改善するとともに、閉経後早期に開始すれば、女性に多いADの発症リスクを低下させることが多くの疫学的調査研究から明らかにされている。さらに、更年期では閉経周辺期にうつ病の増加が報告されているが、ERTは閉経関連のうつ病に有効であるとする報告も少なくない。本稿では、女性ホルモンと脳機能およびその関連疾患について、筆者の論文を含めて現在までに報告されている事実に基づいて概説する。

**Key words**：女性ホルモン、脳機能、エストロゲン、黄体ホルモン、ホルモン補充療法、もの忘れ、認知機能、Alzheimer病、脳血流、閉経周辺期うつ病

### I. はじめに

女性ホルモンのエストロゲンは、もの忘れ、認知機能、脳血流、Alzheimer病（AD）、および更年期のうつ病などの脳機能または脳機能関連疾患に影響を及ぼす。40歳代後半から閉経期にかけて“もの忘れが多い”と自覚する頻度は急増するとともに、記憶機能は低下してくる。閉経後の女性に対するエストロゲン補充療法（ERT）は認知機能を改善するが、黄体ホルモンとの併用持続投与はこの機能を抑制するとされる。また、ERTは脳血流を改善するとともに、閉経後早期に開始すれば、女性に多いAlzheimer病の発症リスクを低下させることが多くの疫学的調査研究から明らかにされている。さらに、更年期では閉経周辺期にうつ病の増加が報告されているが、ERTは閉経関連のうつ病に有効であるとする報告も少なくない。本稿では、女性ホルモンと脳機能およびその関連疾患について、著者の論文を含めて現在までに報告されている事実に基づいて概説する。

### II. 更年期のものの忘れの頻度と種類

更年期に好発する症状の一つとしてももの忘れがある。その大部分は正常な老化の過程で現れる良性的健忘であるが、もの忘れが日常生活や社会生活に支障をきたすと問題とされ、認知症の初期と鑑別しなければならない。ここでは、更年期・老年期の外来診療に従事する際に必要と思われるもの忘れについて、女性ホルモンとの関連を中心に述べる。

#### 1. 更年期およびその周辺女性の記憶低下と“もの忘れが多い”と自覚する頻度

もの忘れは、男女ともに老化の過程で生じるもので、更年期や老年期に特有の症状ではない。しかし、卵巣の老化が更年期およびその周辺女性の記憶機能に少なからず影響を及ぼすことがこれまでの研究で明らかにされている。筆者ら<sup>1)</sup>の三宅式記憶力検査<sup>2)</sup>を用いた調査では、正常な女性の記憶機能は40～44歳群、すなわち更年期が開始され血中エストロゲンが低下し始めるころに有意な記憶力低下がはじめて出現し、次いで卵巣からのエストロゲン分泌が停止する閉経期の50～54歳群で、いっそうの記憶力低下を認めた(図1)。柳沼<sup>3)</sup>は、ある地域の30～64歳の一般女性を5

連絡先：大藏 健義 tohkura3ezw@pc4.so-net.ne.jp

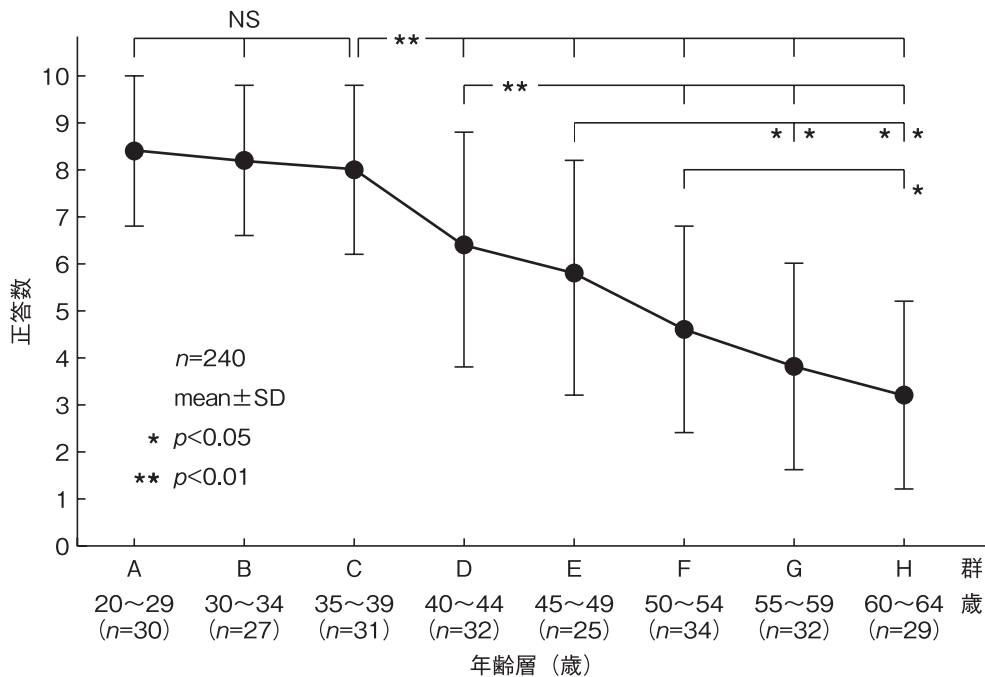


図1. 女性の加齢（老化）による記憶機能の変化（三宅式記銘力検査の無関係対語3回目の正答数）[文献1より引用]

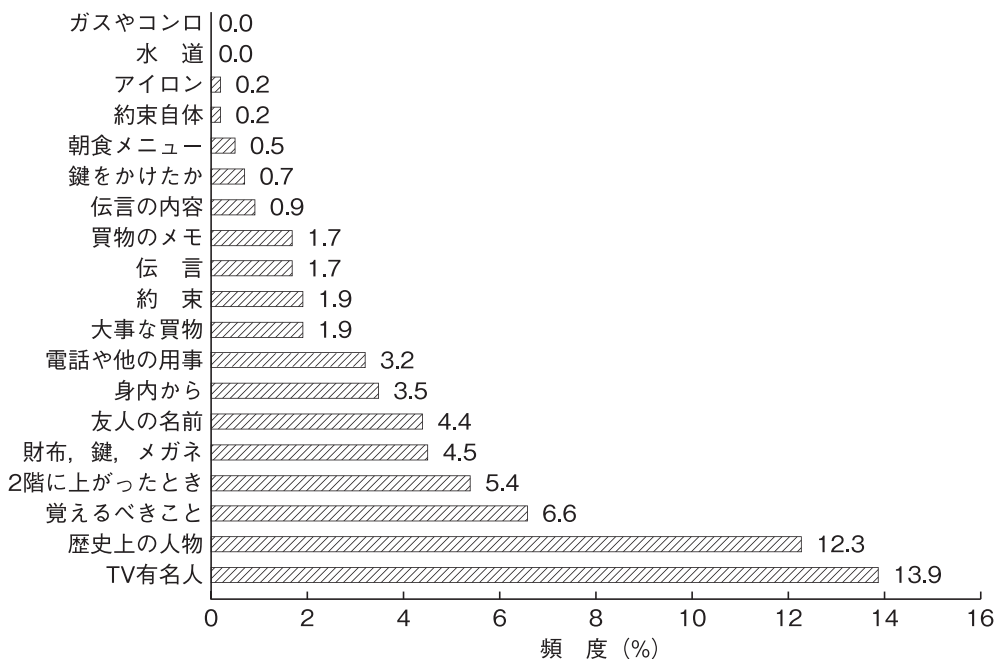


図2. 更年期アンケートの各質問項目別の“頻繁に”の頻度 (n=427) [文献5より引用]

歳ごとに年齢層で区分して、もの忘れが多いと自覚する頻度を調査した。これによると、30歳代前半と後半、および40歳代前半はその頻度は10%程度でかわらないが、40歳代後半～50歳代後半にかけて直線的に増加して約50%に達している。また、更年期外来受診者の調査では、症状の頻度が高かった項目（複数回答）は“首や肩がこる”（81.3%），“目が疲れる”（75%），“もの忘れが多い”（73.8%）の順であったと報告されている<sup>4)</sup>。

それではどんな種類のもの忘れがどのような頻度で

現れるのだろうか。筆者が開発した更年期もの忘れアンケート<sup>5)</sup>では、427例の更年期およびその周辺女性で20項目からなるもの忘れについて、“なし”、“たまに”、“ときどき”、“頻繁に”の出現頻度を調査した。各項目別のもの忘れで、頻繁にの出現頻度は、テレビに出てくる有名人の名前のもの忘れがもっとも多く（13.9%）、次いで歴史上の人物の名前のもの忘れ（12.3%）、覚えるべきことが覚えられない（6.6%）、2階に上がったときやどこかに移動したときに、なにをしようとしていたか忘れる（5.4%）の順であった

(図2). 水道水の止め忘れとガスコンロやストーブの火の消し忘れの頻繁に、の出現頻度は0%であった。これらの項目で頻繁にももの忘れが出現するようであれば、悪性健忘を疑わなければならない。また、更年期障害群 ( $n=270$ ), 非更年期障害群 ( $n=157$ ) における頻繁にの出現頻度を比べた場合、前者が33.3%, 後者が18.5%であり、前者が有意に高かった ( $p=0.0011$ )<sup>5)</sup>。更年期障害群には更年期うつ病の女性も含まれるので、そのことが、この群にももの忘れが多かった理由の一つと思われる。

#### 2. もの忘れの鑑別と評価法

更年期に好発するもの忘れの大部分は良性健忘である。その特徴は、重要でない体験の一部を忘れることはあっても、体験自体は覚えていることである。忘れる事柄は最近のことよりも、遠い昔のことが多い。時や場所などの見当識障害がなく、進行性ではない。もの忘れがひどいと訴えるときには、まず三宅式記銘力検査<sup>2)</sup>や、Wechsler記憶検査法の日本語版<sup>6)</sup>の下位検査である論理的記憶I, IIを用いる。これらの検査でももの忘れのおおよその程度を知ることができるが、このうち三宅式記銘力検査<sup>2)</sup>は保険診療が適用されており、実施法は慣れればむずかしくはない。

有関係対語の正答数では、各年齢層(30~64歳, 30歳代以外は5歳ごとに区分)ともに、第1回目や第2回目で一つか二つの誤答があっても、第3回目にはほとんどの女性がほぼ全問正答できる。しかし、無関係対語では第1回目で多くを正答するのはむずかしく、2回、3回と回数を増すごとに学習効果が出てきて正答数が増える<sup>1)</sup>。各群の無関係対語第3回目の平均正答数は図1に示したとおりである。

無関係対語でまったく正答できない場合や、有関係対語の成績がわるい場合には、なんらかの記憶障害が疑われるので認知症スクリーニングテスト(後述)を行う<sup>7)</sup>。また、体験自体をすっかり忘れてしまうような場合には悪性健忘や認知症が疑われるので、知的機能検査の手引き<sup>8)</sup>にある改訂長谷川式簡易知能評価スケールや国立精研式認知症スクリーニングテストを行う。これらのスクリーニングテストに慣れていなければ、直接専門医を紹介する。更年期外来では、もの忘れを強く訴える女性でも記憶検査は正常で、病的でないことが多いが、老年期に入ると悪性健忘や認知症も現れてくる。なお、前述した論理的記憶I, IIとは、短い(30~40秒)物語を読んで聞かせ、それぞれ直後と30分後にどのくらい憶えているかを話してもらう(再生させる)ことにより採点する方法である。

#### 1. エストロゲンが脳神経細胞に及ぼす作用

卵巣摘出ラットにエストロゲンを投与すると、前脳基底核と、そこからコリン作動性ニューロンが投射されている前頭皮質と海馬のCA1領域でアセチルコリン(ACh)の合成酵素であるコリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)活性が増加する<sup>9)</sup>。AChは、記憶と学習にとってもっとも重要な神経伝達物質である。海馬のCA1領域は記憶と学習をつかさどる部位であり、Alzheimer病の脳で著しくおかされる部位でもある。卵巣を摘出するとCA1ニューロンの樹状突起棘の数が減少するが、エストロゲンの投与はこの減少を阻止する<sup>10)</sup>。CA1では排卵の12時間前に血中エストロゲンが増加することによりシナプスが35%増加するが、排卵後黄体ホルモンの作用により減少する<sup>11)</sup>。エストロゲンはコリン作動性ニューロンに作用して神経成長因子(NGF)<sup>12)</sup>と脳由来神経栄養因子(BDNF)<sup>13)</sup>の産生を増加させるが、これらの物質(neurotrophin)はコリン作動性ニューロンの機能を高め、その寿命を延長させるだけでなく、損傷された神経細胞に対しても修復作用があると考えられている。

卵巣を摘出すると脳内の糖利用が減少するが、エストロゲンの投与は糖利用を高める<sup>14)</sup>。神経損傷の過程で発現するアミロイド前駆蛋白(APP)を断片に分解して、アミロイドβ蛋白として蓄積することを減少させる<sup>15)</sup>。また、エストロゲンには抗酸化作用があり<sup>16)</sup>、アミロイドβ蛋白の神経毒性を軽減する<sup>17,18)</sup>だけでなく、エストロゲンは、ヒト大脳皮質ミクログリアがアミロイドβ蛋白を取り込んで除去する作用を促進する<sup>19)</sup>。さらにエストロゲンは、Alzheimer病の脳病変に特徴的なタウ蛋白の過剰リン酸化を減少させる<sup>20)</sup>が、逆にエストロゲンが欠乏するとアミロイド蛋白の形成を促進する<sup>21)</sup>。

ホルモン補充療法(HRT)がコリン作動性ニューロンに及ぼす影響としてはSmithら<sup>22)</sup>の報告がある。彼らはSPECTとラジオトレーサの<sup>123</sup>I-iodobenzovesamicol(<sup>123</sup>I-IBVM)を用いて、コリン作動性前部神経末端のシナプス小胞に存在するアセチルコリントランスporter(vesicular acetylcholine transporter: VACHT)を標識して、閉経後からHRTを施行している16例の健常女性と、HRTを行っていない12例の閉経後女性のIBVM結合指数を測定している。このIBVM結合指数はVACHT濃度を示しており、この指数が高いほどAChの分泌が多いと考えられる。両群間の局所におけるIBVM結合指数に有意差は認められなかったが、複数の大脳皮質(前頭皮質、頭頂

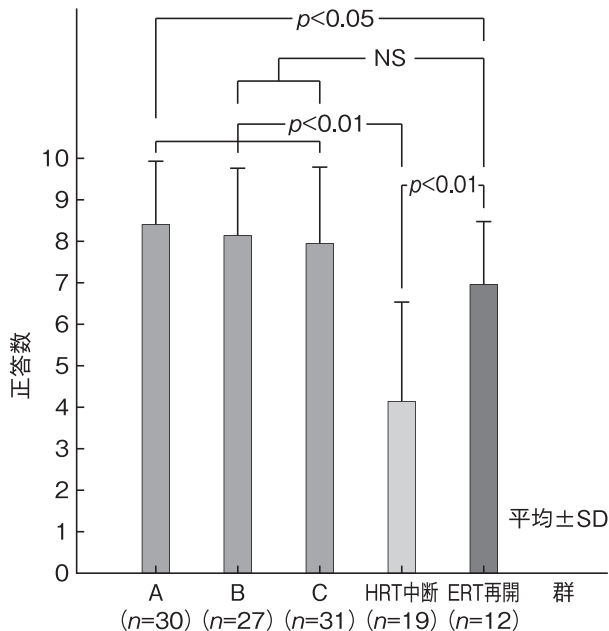


図3. HRT 中断と ERT 再開が記憶機能に及ぼす影響  
 ホルモン補充療法 (HRT) 中断群 (20~39 歳, 平均 31.8±7.3 歳, n=19) の無関係対語 3 回目の平均正答数は, A (20 歳代), B (30 歳代前半), C (30 歳代後半) の各群より有意に低値を示した. HRT 中断群のうち正答率 5 以下の低スコアの女性 12 例に, エストロゲン補充療法 (ERT) 再開後 2 週目に 2 回目の記憶力検査を行った. ERT 再開群の平均正答数は A 群より有意に低値であったが, B, C の 2 群とは有意差が認められず, HRT の中断群より有意に高値を示した.

皮質, 側頭皮質) で IBVM 結合指数と HRT を行っていた年数との間に有意な正の相関が認められた. また, HRT を行っている女性の閉経年齢と, 前帯状回および後帯状回の IBVM 結合指数との間に有意な負の相関が認められた. 一方, HRT を受けていなかった女性では, 閉経年齢と側頭皮質および後帯状回の IBVM 結合指数との間に有意な正の相関が認められた.

これらの事実は, 早く閉経しても HRT をそれだけ長く行っている女性では, コリン作動性ニューロンを維持できること, 逆に HRT を行っていない女性でも, 遅く閉経した女性ではそれだけ長く卵巣ホルモンの影響を受けているので, このニューロンは維持されていることを示している. さらに, エストロゲン単独投与 (ERT) を受けていた女性では, エストロゲン+プロゲステン併用療法の HRT を受けていた女性に比べて, 後帯状回の IBVM 結合指数は有意に高かった. この後帯状回は, 記憶障害があるのみで臨床的にはまだ Alzheimer 病と診断できないくらいのごく初期にその代謝機能がおかされる部位であり, Alzheimer 病の予防という観点から, この事実は HRT のレジメの選択に重要な意味をもつことになる.

## 2. エストロゲンが正常女性の記憶と認知機能に及ぼす影響

エストロゲンが神経細胞に及ぼす作用については前項で述べたので, ここでは閉経期周辺あるいは閉経後の非認知症である正常女性での ERT と記憶および認知機能について述べる.

この時期の女性に ERT を行って記憶や認知機能を報告した論文には, Sherwin<sup>23)</sup>, Kampen と Sherwin<sup>24)</sup>, および Sherwin と Tuland<sup>25)</sup> の報告がある. これらの論文はおおむね記憶や認知機能に対する ERT の効果を認めているが, 視覚・空間記憶より言語記憶に効果があるという<sup>24)</sup>. また, Sherwin<sup>23)</sup> は, 手術で両側卵巣を摘出すると記憶などの認知機能が低下するが, これを ERT で防止し回復させることができると報告している. さらに Sherwin ら<sup>25)</sup> は, 子宮筋腫患者に GnRH (性腺刺激ホルモン放出ホルモン) アゴニストを用いて卵巣機能を抑制すると記憶力が低下するが, エストロゲンの add-back 療法で回復することを報告した. 筆者ら<sup>1)</sup> も早発閉経の女性または 2 度無月経患者に行っていた HRT を中止すると記憶力が低下するが, ERT を再開すると回復することを確認した (図 3).

しかし, 2003, 2004 年に発表された Women's Health Initiative (WHI) Memory Study<sup>26, 27)</sup> では, 65~79 歳の高齢になってから HRT を開始すると, かえって認知症が増加すると報告し, HRT の開始年齢がその効果に重要な影響を及ぼすと報告している. 2003 年における HRT は結合型エストロゲン (CEE) + 酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) の併用持続投与<sup>26)</sup> であり, 2004 年は CEE の単独持続投与 (ERT)<sup>27)</sup> であった. 前者で認知症になる相対危険度 (RR) は 2.05 ( $p=0.01$ ), 後者の RR は 1.49 ( $p=0.18$ ) であり, 後者は統計的に有意ではなかった. つまり, エストロゲン単独持続投与ではこの年齢層でも認知症が増加するとはいえず, 効果は中立であった. Maki<sup>28)</sup> は 2005 年に, HRT が認知機能に及ぼす影響を検討したランダム化比較試験 (RCT) のシステマティックレビューを行った. これによると, 平均 65 歳未満では HRT の効果が認められるが, 平均 65 歳以上では効果がなく, 認知機能が悪化することもあると報告している. このように, 年齢により HRT の効果に決定的な影響を与えるという仮説は critical period hypothesis と呼ばれ, HRT は閉経後早期に行ったほうがよいとされる. さらに, Maki ら<sup>29)</sup> は, 2009 年に再び HRT と認知機能に関する RCT のシステマティックレビューを行った. 将来の Alzheimer 病の発症を予測するもっとも感度の高い心理テストは言語

性エピソード記憶検査である。Makiら<sup>29)</sup>は、32RCTsの中から言語性エピソード記憶検査を行った17RCTsについて検討した。それによると、65歳未満のエストロゲン単独持続投与の効果は認められたが、CEE+MPAの併用持続投与では年齢にかかわらず認知機能は悪化した。

一方、2010年にはHogervorstら<sup>30)</sup>がHRTと認知機能に関するRCTのメタアナリシスを報告した。これによると、HRTが開始されたときの年齢や閉経後年数は結果に影響を与えなかったが、HRTの治療期間が効果に影響した。つまり、エストロゲンの長期投与では効果が認められず、4ヵ月未満の短期投与で効果が認められた。その理由の一つとして、エストロゲンの持続（連続）投与による脳内エストロゲンレセプターのダウンレギュレーション<sup>31)</sup>が考えられるという。さらに、エストロゲン+黄体ホルモンの併用持続投与は効果にマイナスに作用したと報告している。先に述べたMakiら<sup>29)</sup>の報告では、ERTの期間についてはとくに言及していなかったが、解析したRCTのERT期間はすべて6ヵ月未満であった。Hogervorstら<sup>30)</sup>の報告と併せると、4~6ヵ月未満のERTで認知機能に対する効果が認められたことになる。さらに、CEEやMPAを含めて、エストロゲン+黄体ホルモンの併用持続投与は、認知機能を悪化させるか、マイナスに作用した。「IV. Alzheimer病」の項で後述するように、筆者は、ADや脳血流に対する長期HRTの経験から、脳機能に関する限り、エストロゲンの連続（持続）投与方法よりも休薬期間をおいた周期的投与方法または周期的順次投与方法（黄体ホルモン併用の場合）が好ましいことを主張してきた。やはり、認知機能に関する長期HRTでは、脳内エストロゲンレセプターのダウンレギュレーションを避けるために、毎月一定期間（5~7日間）の休薬期間が必要であると考える。

### Ⅲ. エストロゲンが脳血流に与える影響

血管内皮細胞や血管平滑筋細胞にエストロゲンレセプターが存在することが報告されている。エストロゲンは内皮細胞のプロスタサイクリン<sup>32)</sup>やnitric oxide (NO)<sup>33)</sup>を介して血管を拡張する。また、エストロゲンは内皮細胞を介さずに直接血管平滑筋に作用して、Ca拮抗作用により血管を拡張する<sup>34)</sup>。

Funkら<sup>35)</sup>は、一過性脳虚血発作（TIA）や可逆性虚血性（RIND）などの脳血管性疾患（CVD）の既往がある閉経後女性で、ERT（ほとんど全例がエストロゲンの単独投与）を行っている群と非ERT群の

認知機能と脳血流量（CBF）を18ヵ月の間隔で比較し、ERT群の認知機能は非ERT群に比べ有意に増加し、CBFは増加傾向にあった（ $p=0.07$ ）と報告した。筆者の知る限りでは、この報告がHRT中のCBFについてのはじめての報告であった。次いで、筆者ら<sup>36)</sup>は<sup>123</sup>I-IMPとSPECTを用いて、早発閉経女性や外科的閉経女性にCEE 1.25 mg/日を2~3週間投与することでCBFは有意に増加することを報告した。続いて筆者らは、<sup>99m</sup>Tc-ECDとSPECTを用いて、閉経すると大脳および小脳の血流量は有意に低下することを示し（平成8・9年度文部省科学研究費補助金研究成果報告書）、ERTが有意に大脳および小脳血流量を増加させることを証明した（図4）。

閉経後女性に結合型エストロゲン（CEE）0.625 mg/日または1.25 mg/日を3週間投与したときの脳血流（CBF）増加率は両用量間でほぼ同じで、大脳が約7%であり、小脳が約6%であった<sup>37)</sup>（図5）。さらに、排卵誘発のためHRTを中断した早発閉経女性で記憶力低下が出現し、その原因が大幅なCBFの低下に起因するのではないかとした1例を報告した<sup>38)</sup>。

このように、閉経後女性でのERTが大脳および小脳の平均血流量を改善することは、ERTによる記憶や認知機能改善の重要な機序の一つと考えられる。MakiとResnick<sup>39)</sup>はPETとH<sub>2</sub><sup>15</sup>Oを用いて2年間のERT/HRTの効果測定し、脳血流の増加とともに記憶力の改善効果があったことを報告している。これによると、海馬、内側嗅皮質（海馬回前方を含む大脳皮質）、および海馬傍回でCBFの著明な増加が認められ、同時に記憶テストでもERT/HRT群のスコアが非ERT/HRT群に比べて有意に高かった。CBFが増加したこれらの部位はいずれも記憶に重要な役割をはたしており、これらの部位における血流の低下はAD発症のリスクが増加することがすでに報告<sup>40~42)</sup>されている。したがって、この論文はERT/HRTがAD予防に有効であることの機序の一つを明らかにしたといえる。

### Ⅳ. Alzheimer病

#### 1. Alzheimer病とエストロゲンのかわり

Alzheimer病（AD）初期の中核症状は、もの忘れに始まる記憶障害である。一部の早発性Alzheimer病を除いて、閉経後~老年期にかけて発症が報告されるようになり、80歳を過ぎると急増し、女性は男性の数倍発生率が高い<sup>43,44)</sup>。老人班の主成分であるアミロイドβ蛋白や、高度にリン酸化されたタウ蛋白

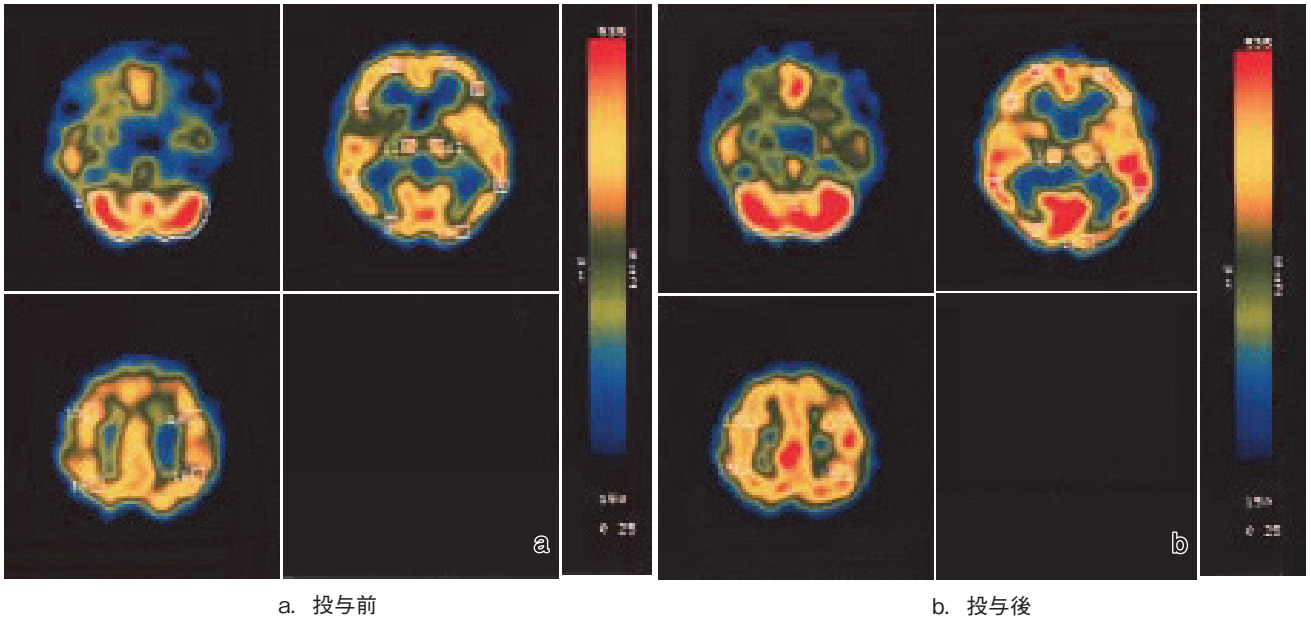


図4. 1症例におけるエストロゲン投与前後のSPECT

結合型エストロゲン (CEE) 0.625 mg/日を21日間投与すると、大脳血流量と小脳血流量はそれぞれ9.9%、9.3%増加した。

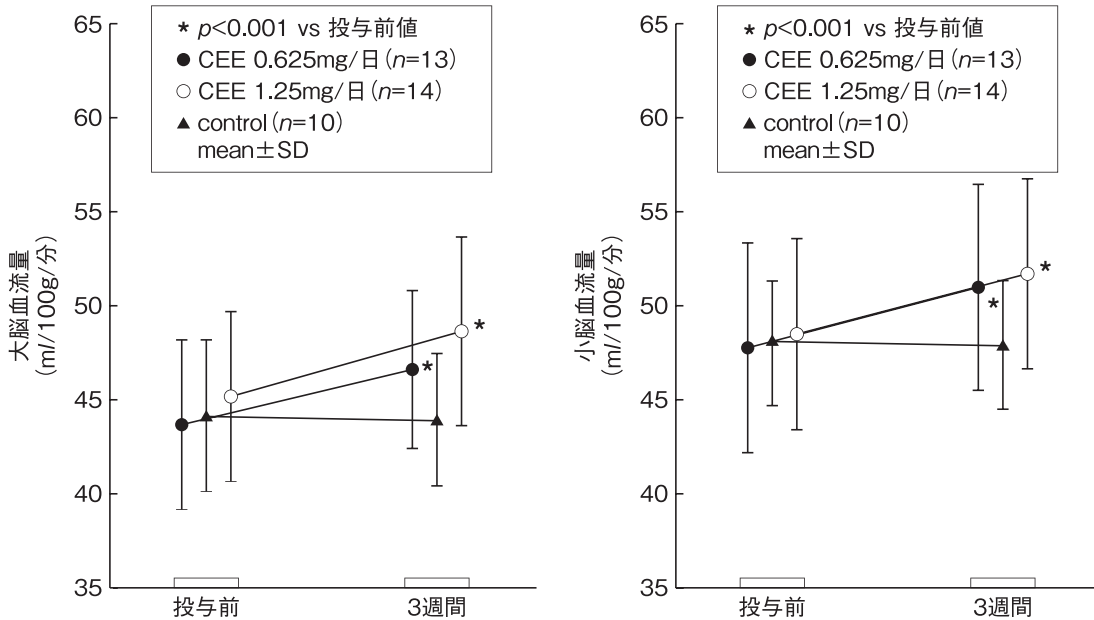
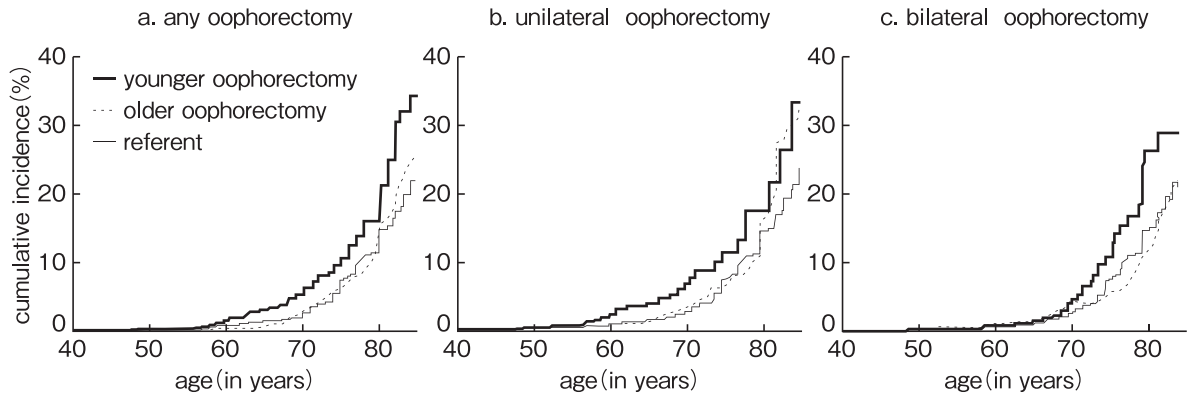


図5. ERT 前後の大脳および小脳血流量の変化

が脳の神経細胞を死滅させて、脳が萎縮することにより認知症が発症すると考えられている。認知症の中ではADがもっとも多く老年期の重要な疾患である。エストロゲンが脳神経細胞やアミロイドβ蛋白、タウ蛋白に働く作用については345頁、認知機能に対する作用については346頁、脳血流については347頁でそれぞれ解説した。このように、女性ホルモンのエストロゲンは、記憶、認知機能、脳血流などの脳機能に深くかかわりがあるとともに、女性のAD発症の予防にも密接に関与していることが多くの基礎医学的研究や疫学的調査研究から明らかにされている<sup>45)</sup>。とくに、48歳以前に卵巣を摘出した女性で、少なくと

も50歳まではエストロゲンが投与されなかった場合には、将来認知機能障害または認知症になるリスクが増加することが報告されている<sup>46)</sup>(図6)。これまで述べてきたように、エストロゲンが脳神経細胞に及ぼす影響、および記憶・認知機能や脳血流に及ぼす影響などと、ADの病態や閉経後に発症することが多いことなどをすべて考慮に入れると、加齢による卵巣からのエストロゲン分泌の減少や永久的停止(閉経)が、多面的にAD発症の促進因子として関与しているのではないかと推察できる。逆に、ERTはAD発症に対して抑制的に働き、またADを発症した女性に対しては、治療としても応用できる可能性を示唆してい



	women at risk														
younger ooph.	636	869	619	290	78	497	463	295	115	22	139	405	333	168	42
older ooph.	—	328	500	337	148	—	236	260	185	86	—	93	231	159	76
referent	631	1,167	1,056	596	207	631	1,167	1,056	596	207	631	1,167	1,056	596	207

younger oophorectomy : first and second tertiles combined (age  $\leq$  45 years for any oophorectomy, age  $\leq$  41 years for unilateral oophorectomy, and age  $\leq$  48 years for bilateral oophorectomy). older oophorectomy : third tertile.

図 6. 自然閉経前の卵巣摘出が認知障害または認知症を発症するリスク (文献 46 より引用)

- a : 45 歳以前に両側または片側卵巣を摘出したときのリスクは, 対照に比べて 1.46 (95%CI : 1.13~1.90) 倍である.
- b : 41 歳以前に片側卵巣を摘出したときのリスクは, 対照に比べて 1.64 (95%CI : 1.2~2.20) 倍である.
- c : 48 歳以前に両側卵巣を摘出したときのリスクは, 対照に比べて 1.33 (95%CI : 0.98~1.81) 倍である.

表 1. Alzheimer 病の予防に関するホルモン補充療法 (HRT) の理論的根拠

1. コリン作動系に対する作用  
エストロゲンは, コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT), 神経成長因子 (NGF), 脳由来神経栄養因子 (BDNF) の活性や発現を増加させる
2. 海馬に対する作用  
エストロゲンは, 海馬の神経細胞の構造と機能に影響を与える
3. 神経細胞の損傷軽減と修復促進作用  
エストロゲンは, アミロイド前駆蛋白 (APP) の分解を促進して,  $\beta$ アミロイドの蓄積を減少させ, 神経細胞の損傷を軽減させるだけでなく, NGF や BDNF などを通じて神経損傷の修復を促進させると考えられる
4. エストロゲンには抗酸化作用があり, 神経細胞の老化を防止する
5. 糖輸送と糖代謝に対する作用  
エストロゲンは, 脳内の糖輸送と糖利用を高める.
6. エストロゲンはヒト大脳皮質ミクログリアによる  $\beta$ アミロイドの取り込みを促進する
7. エストロゲンは Alzheimer 病に特徴的なタウ蛋白の過剰リン酸化を抑制する
8. 48 歳以前に卵巣を摘出すると, 将来, 認知機能障害または認知症になるリスクが増加する
9. HRT は, 閉経後女性の記憶や認知機能を改善する
10. 脳血流改善作用  
HRT は, 閉経後女性の脳血流量 (大脳・小脳および局所脳血流) を増加させる
11. 局所脳血流増加と記憶改善との関連  
HRT により記憶が改善するとともに, その関連領域の局所脳血流が増加する
12. HRT によるコリン作動性ニューロンの維持  
HRT の年数が長いほどコリン作動性神経末端シナプス小胞はより多くは維持される
13. アポリポ蛋白 E (ApoE) 抑制作用  
HRT は, 老人斑の主成分である  $\beta$ アミロイドの沈着を促進する ApoE の血中濃度を低下させる
14. HRT は,  $\beta$ アミロイドの沈着を促進する高 LH 血症を抑制する

1~5 はラットの実験, 6 はヒト大脳皮質を用いた *in vitro* の実験, 7~14 は ERT/HRT を行った閉経後女性での報告である. 1~13 の根拠となる文献は本文中に引用した.

る. これらをまとめて, AD の予防と治療に関する ERT の理論的根拠とした (表 1).

## 2. HRT による Alzheimer 病の予防

観察研究のメタアナリシスを行った報告では, HRT により AD 発症のリスクは 34~44% 減少した<sup>47, 48)</sup>. これらのメタアナリシス後に発表された観

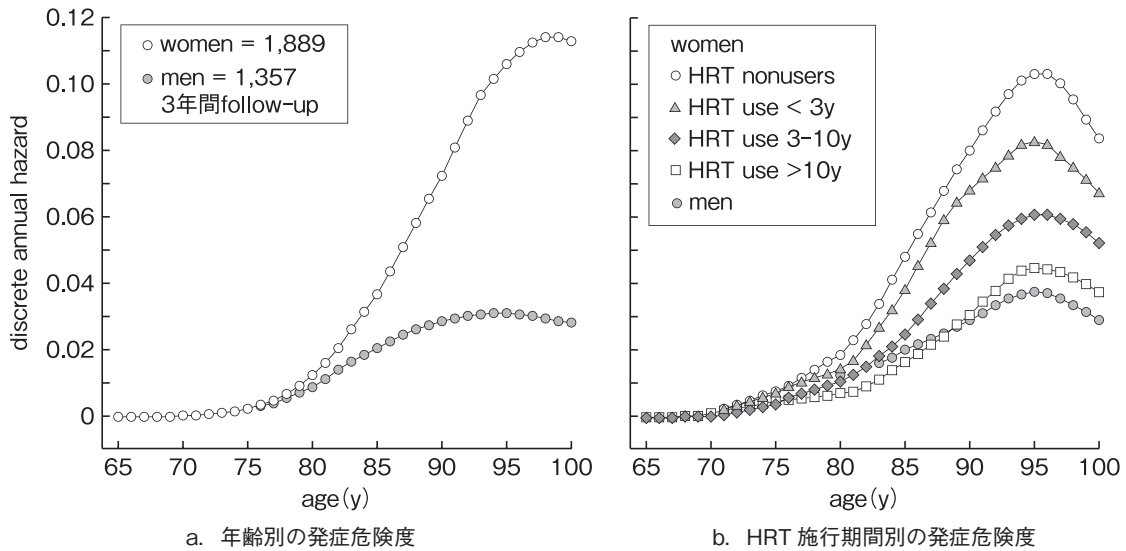


図7. 男女の年齢別 (a) と、HRT を施行した期間別 (b) の1年間に Alzheimer 病が発症する危険度 (文献 43 より引用)

- a. 年齢別の発症危険度：80歳を過ぎると、女性 Alzheimer 病の発症が急増する。
- b. HRT 施行期間別の発症危険度：HRT を施行している期間が長いほど、Alzheimer 病発症率は低くなる。HRT を10年以上行った女性の発症率は、男性とほぼ同じになる。

表2. HRT の使用期間別および使用時期別の Alzheimer 病 (AD) 発症の相対危険度 (文献 43 を一部改変引用)

HRT	総数 (AD 例数)	年齢(歳) 平均(SD)	相対危険度 (95% 信頼区間)		
			使用期間	実施時期	実施時期別期間
HRT 使用(年)					
<3	310(10)	73.6(5.8)	0.82(0.38~1.57)	—	—
3~10	319(8)	72.3(5.8)	0.60(0.26~1.22)	—	—
>10	427(7)	72.8(5.7)	0.41(0.17~0.86)	—	—
HRT 使用					
過去	490(9)	74.5(5.9)		0.33(0.15~0.65)	
現在	576(17)	71.9(5.4)		1.08(0.59~1.91)	
HRT 使用(年)					
過去					
<3	252(6)	73.8(5.7)			0.58(0.22~1.27)
3~10	146(1)	74.9(6.0)			0.32(0.08~0.68)
>10	83(1)	75.4(6.3)			0.17(0.01~0.80)
現在					
<3	58(4)	73.0(6.2)			2.41(0.70~6.34)
3~10	173(7)	70.9(5.0)			2.12(0.83~4.71)
>10	344(6)	72.1(5.3)			0.55(0.21~1.23)

各分析の対照は HRT 未使用群

察研究では、HRT により AD 発症のリスクは不変<sup>49)</sup>、41% 減少<sup>43)</sup>、および 30% 減少<sup>50)</sup> したと報告されている。また HRT の開始年齢<sup>43)</sup> または施行年齢<sup>50)</sup>、および使用期間<sup>43, 51)</sup> は AD 発症のリスクに影響した。これらの報告のうち、米国ユタ州の Cache County Study として有名な Zandi ら<sup>43)</sup> の論文で、HRT の施行期間を考慮しないときの相対危険度 (RR) は 0.59 であるが、HRT の施行期間によってそれぞれの RR を計算すると、HRT 3 年未満の RR=0.82、3~10 年の RR=0.60、10 年以上の RR=0.41 であった (図 7)。

それではいくつになっても、HRT を長く行ったほ

うが AD のリスクが低下するのであろうか。そうではなく、表 2 の下段に示したように、HRT を遅く開始して現在も使用中の場合、10 年未満の RR は 2 倍強に増加する。しかし、さすがにこの時点で HRT の使用期間が 10 年以上になるときは RR=0.55 で半減している。また、Henderson ら<sup>50)</sup> の論文では、HRT の施行年齢を 50~63 歳、64~71 歳、72~99 歳の三つの年代層に分けた場合、AD 発症のリスクは 50~63 歳の年代層でのみ有意に低下し、RR=0.35 で減少率は 65% であった。さらに、最近、新しい疫学調査が報告された<sup>52)</sup>。これによると、Medical Care Pro-



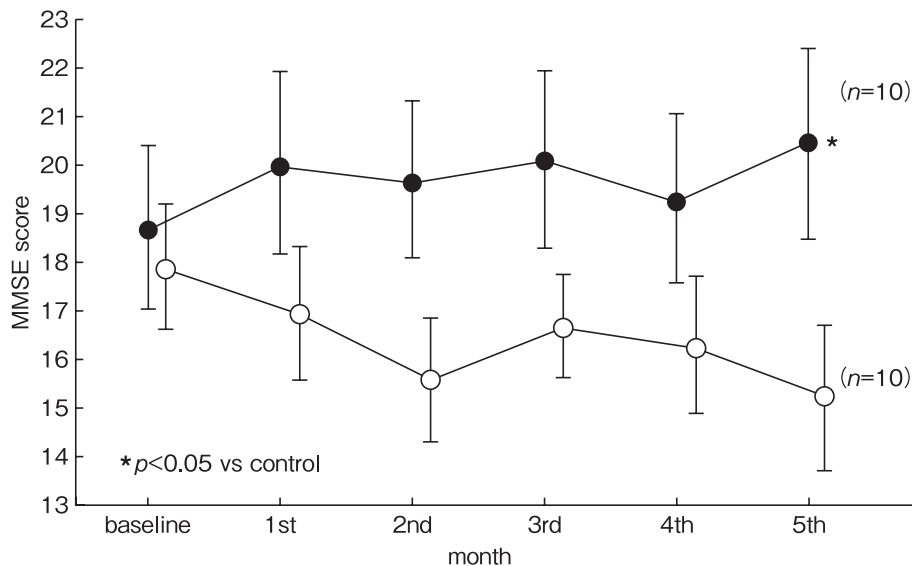


図8. 女性 Alzheimer 病患者に対する低用量 ERT の効果 (文献 54 より引用)  
 低用量エストロゲン (CEE 0.625 mg/日) の周期的投与群 10 例 (●—●) と対照群 10 例 (○—○) の MMSE スコア (平均値±SE) の変化を示している. 重複測定分散分析法を用いて検討すると, 2 群間に有意な交互作用 (群×時間) が認められる ( $F_{5,90}=5.815$ ,  $p=0.0001$ ). MMSE : mini-mental state examination

gram に登録している高齢女性の長期間のフォローアップで, 中年期 (平均 48 歳) に HRT を受けた群における認知症の発症は非 HRT 群に比べて 26% 減少したが, 老年期 (平均 76 歳) のみに HRT を受けた群では 48% 増加した. 中年期と老年期の両方に HRT を受けた群では, 認知症の発症リスクは非 HRT 群と同じであった.

### 3. HRT による Alzheimer 病の治療

ERT による AD の治療は, 最近でも効果があったとする報告がある<sup>53)</sup>が, HRT の副作用を考慮し, また現在はずでにドネベジルなどの有効な抗 AD 治療薬が存在するので, HRT を治療法とする意義は薄れてきた. しかし, HRT が非常に有効な高齢の症例も存在することは事実であり, エストロゲンの脳機能に対する作用を臨床的に観察するには非常に役立った. 筆者らは, ドネベジルなどの有効な抗 AD 治療薬がまだ市販されていないときに, 東京都多摩老人医療センター倫理委員会の許可を得て女性 AD 患者に HRT 療法を行った. CEE 0.625 mg/日 + MPA 2.5 mg/日の併用持続投与は効果がなく, 休薬期間をおいた CEE 単独か, CEE/MPA の周期的順次投与方法がよいことをすでに報告している<sup>54,55)</sup> (図 8, 9). 図 9 は長期 ERT/HRT で効果があり, 4 年間フォローアップできた貴重な AD の 1 例である. しかしエストロゲンと黄体ホルモンの併用持続投与中は効果がおもわしくなかった. AD の予防と治療に関する詳細については他の論文<sup>56)</sup>を参考にしていきたい.

## V. 更年期のうつ (抑うつ症状, うつ病)

女性のうつ病の有病率は男性よりも高く, その発症の時期はいずれもホルモン変動の大きい月経前期, 分娩後, および更年期とくに月経停止の 1~2 年前にそれぞれのピークがある<sup>57)</sup>. 典型的なうつ病である大うつ病性障害の本邦における生涯有病率は 6.16% であり, 男女別では男性 3.84%, 女性 8.44% で, 女性が 2 倍以上高い<sup>58)</sup>. 本邦の更年期外来受診者または更年期障害患者での精神障害やうつ病 (小うつ病を含む) 合併の割合は 20% を超えていた (表 3). 更年期におけるうつ症状 (精神症状) 発症のピークは, 閉経後ではなく, 閉経の数年前である<sup>57,59~61)</sup>. 更年期のうつは, 更年期症状としての抑うつ気分 (depressed mood) またはうつ症状 (depressive symptoms) と, 抑うつ気分以外にも多くの精神・身体症状を有し, 米国精神医学会の DSM-IV<sup>62)</sup> などの診断基準に準拠して診断されるうつ病 (depression) に分けられる. この DSM-IV の appendix には研究用診断基準の小うつ病が記載されている. ここでは更年期の抑うつ症状とうつ病に対する ERT/HRT の理論的根拠と効果について述べる.

### 1. 更年期うつに対する ERT/HRT の理論的根拠

うつ病では, セロトニン (5-HT)<sup>63)</sup> やノルエピネフリン (NE)<sup>64)</sup> が不足していると報告されており, 臨床で用いられる抗うつ薬はこれらの神経伝達物質を調節する作用を有するものである. エストロゲンはシ

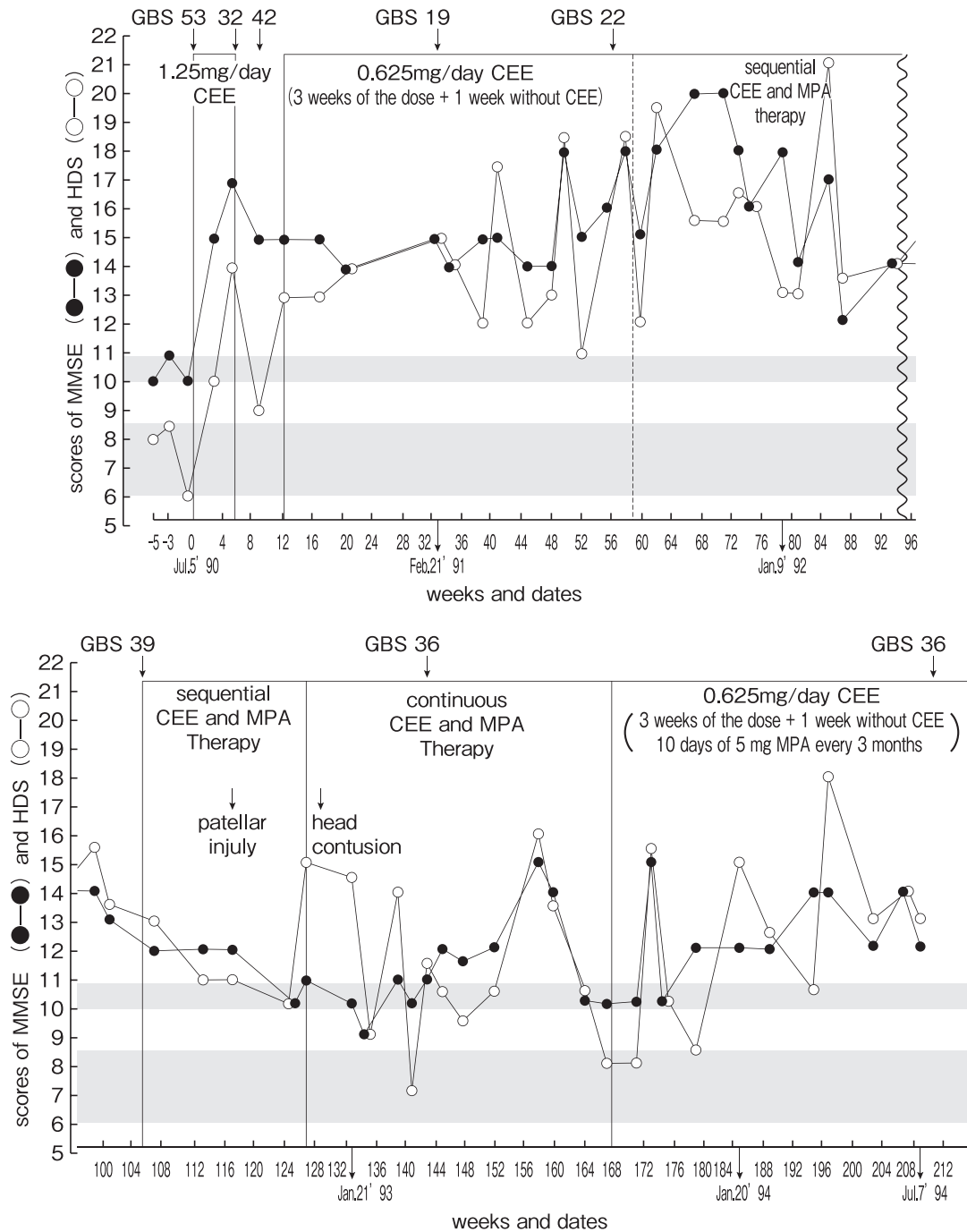


図9. 4年間のERT/HRTを行って効果のあった女性Alzheimer病の1例(76歳) [文献55より引用]

MMS: mini-mental state examination (総得点30点), HDS: 長谷川式簡易知能評価スケール (総得点32.5点), GBS: GBS認知症状評価尺度.

Sequential CEE and MPA therapy: 結合型エストロゲン0.625mg/日・酢酸メドロキシプロゲステロン5mg/日 周期的順次投与方法. つまり, CEEを25日間投与し, 後半の12日間はMPAを併用して, 5~6日間休薬する.

Continuous CEE and MPA therapy: CEE 0.625mg/日+MPA 2.5mg/日併用持続投与方法.

MMSとHDSは, スコアが多いほど認知機能障害が少なく, 痴呆の程度が軽い. GBSでは, スコアが少ないほど痴呆の症状が軽い. 年齢はERTが開始された当時のものである. 重症度は中等度であり, 69歳ころからの忘れが目立ち始めて, 73歳ころから急速にすすんできた. CEEの周期的単独投与を約1年間行ってHDSとMMSEのスコアが上昇しただけでなく, GBSのスコアが低下して, 認知症の症状が改善され, また日常生活態度の改善が観察された. HRTの効果を確認するために, 投与後95週から10週間, HRTを一時中断したところ症状が悪化して, 家族がHRT再開を強く希望した. 再開後もしばらくの間は, 日常生活と心理テストのスコアは改善しなかった. 本例では, 周期的順次投与でもMPAを併用すると明らかに体調がわるくなり, 最終的には3ヵ月に1回MPAを併用することで改善された. MPAは2.5mg/日の少量でも, 併用持続投与中は一過性にスコアが上昇しているところもあるが, 日常生活では, HRTを行っていないときと同じように感じるという家族の話から, ERTの効果が減弱されていた.

表 3. 更年期外来におけるうつまたは精神障害合併の割合

1. 更年期障害のうちで心因性のもは 21.6% にすぎず, 残りは自律神経性のもであった (九嶋勝司, 1984)
2. 150 例中, 精神疾患は 36 例 (24.0%) で, うつ病 16 例 (10.7%), 不安障害 6 例 (4.0%), その他 14 例 (9.3%) である. 精神科管理が必要な症例は 7 例 (4.7%) であった (赤松達也, 1996)
3. 1,700 例中, 気分障害は 483 例 (28.4%) [うつ病 288 例 (16.9%), 仮面うつ病 255 例 (15.0%)], 不安障害 213 例 (12.5%) であった (後山尚久, 沖縄講演, 2003)
4. 316 例中, SRQ-D $\geq$ 16 点あるいは SDS $\geq$ 40 点を示した症例は 82 例 (25.9%) で, このうち 75 例 (91.5%) がうつ病 (小うつ病を含む) であった. つまり, 316 例中 75 例 (23.7%) がうつ病 (大うつ病 5.7%, 小うつ病 18.0%) であった (大藏健義, 2004)

SRQ-D: 東邦大学方式うつ自己評価表, SDS: 自己評価式抑うつ性尺度

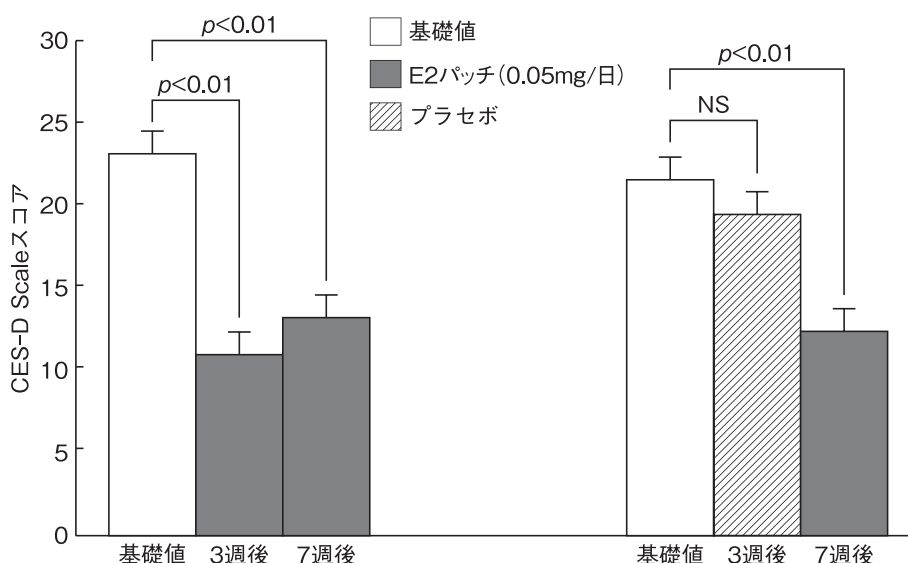


図 10. うつ病に対するエストロゲン補充療法 (ERT) の効果 (文献 70 より引用)

うつ病には, DSM-III-R による大うつ病と小うつ病が含まれる.

ナプス後部の反応性やセロトニンレセプターの数を増加させ<sup>65)</sup>, 中枢のセロトニン活性を調節して<sup>66)</sup>, セロトニンアゴニストとして作用する. またモノアミンオキシダーゼ (MAO) 活性<sup>67)</sup> やカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) 活性<sup>68)</sup> を抑制することにより, NE や 5-HT の中枢濃度を高める. このように, エストロゲンは 5-HT や NE を介して感情や情緒面にも影響を与えていることが考えられる.

## 2. うつ症状, うつ病に対する ERT/HRT の効果

26 論文を用いてメタアナリシスを行った報告<sup>69)</sup> では, 抑うつ気分に対する HRT の改善効果はエストロゲン単独で中等度以上の改善効果がある. しかし, 黄体ホルモン単独またはエストロゲンとの併用は, この効果を減弱させる. またアンドロゲンの投与, またはエストロゲンとアンドロゲンの併用は, エストロゲン単独に比べて抑うつ気分の改善効果が大きかった.

うつ病に対する ERT の二重盲検試験には, Schmidt

ら<sup>70)</sup>, Soares<sup>71)</sup>, Morrison ら<sup>72)</sup>, および Rudolph ら<sup>73)</sup> の報告がある. Schmidt ら<sup>70)</sup> は, 閉経周辺期のうつ病 16 例 (小うつ病 13 例, 大うつ病 3 例) にエストラジオールパッチ薬 0.05 mg/日, ほかのうつ病 18 例 (小うつ病 13 例, 大うつ病 5 例) にプラセボを 3 週間, 続く 3 週間は実薬を投与し, 3 週後と 6 週後に効果を評価しているが, 実薬群では有意に改善した (図 10). Soares ら<sup>71)</sup> は, うつ病の閉経期周辺女性 50 例に, E2 パッチ薬 (50  $\mu$ g/週 2 回) またはプラセボを 12 週間用いて, ERT が有効であったことを証明している.

Morrison らの報告<sup>72)</sup> では, 8 週間の E2 パッチ薬 (1 mg/日) 投与で, うつ病に対する効果が認められなかった. しかし, このエストロゲン投与群の平均年齢は 61.8 $\pm$ 9.4 歳 ( $n=31$ ), プラセボ群の平均年齢は 62.8 $\pm$ 9.5 歳 ( $n=26$ ) であり, 閉経周辺期または閉経前後に使用した従来の報告よりも高齢であった. つまり, これらの高齢者では, 閉経によるエストロゲンの低下はうつ病の発症にまったく関与していないのであ

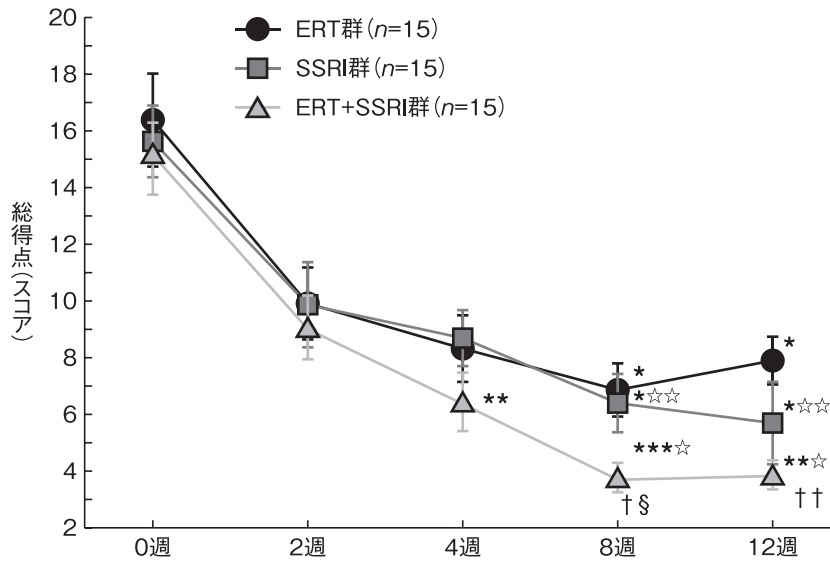


図 11. Hamilton うつ病評価尺度 (HAM-D) の推移

各群の2~12週のすべての平均スコアは、基礎値に比べて有意 ( $p < 0.01 \sim 0.001$ ) に低下しているが、図中には明示していない。

\* $p < 0.05$  vs 2週, \*\* $p < 0.01$  vs 2週, \*\*\* $p < 0.001$  vs 2週, \* $p < 0.01$  vs 4週, \*\* $p < 0.001$  vs 4週. 各群の群内比較で8週と12週間に有意差は認められない。

† $p < 0.01$  vs ERT群, †† $p < 0.001$  vs ERT群, § $p < 0.05$  vs SSRI群.

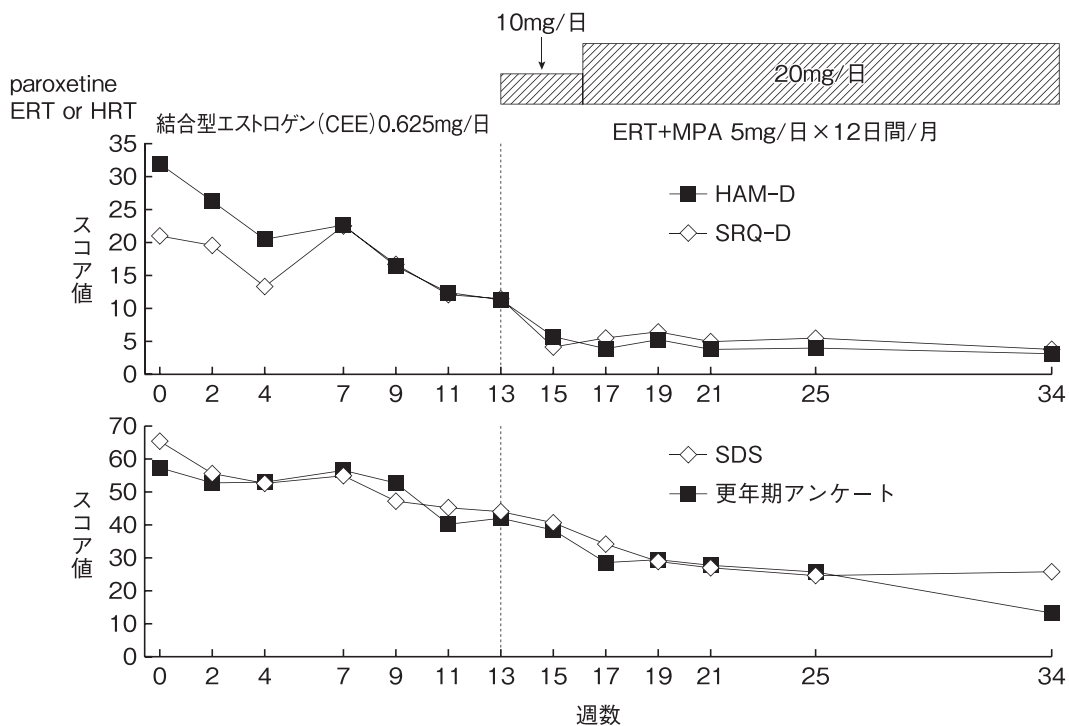


図 12. 症例1の各種心理テストスコアの推移

る。Rudolphらの報告<sup>73)</sup>は、ICD-10の軽症~中等症うつ病エピソード例に対するエストロゲン (吉草酸 エストラジオール 2mg/日) + 黄体ホルモン (ジエノ ゲスト 2mg/日) の24週間にわたる併用持続療法であるが、実薬群 ( $n=65$ , 平均  $56.9 \pm 5.1$  歳) ではプラセボ群 ( $n=64$ , 平均  $55.3 \pm 5.1$  歳) に比べて有意にうつ症状が改善された ( $p < 0.0005$ )。

更年期のうつ病に対するERTの効果をも認めたオープン試験による論文が少なからず存在する<sup>74~77)</sup>。筆者ら<sup>77)</sup>は、うつ病の閉経後女性45例に、CEE 0.625mg/日 ( $n=15$ )、SSRI (パロキセチン) 10~20mg/日 ( $n=15$ )、およびこれらの併用 ( $n=15$ ) の3群に12週間投与して、いずれの投与方法も有効であったことを示した (図11)。図11で示したように併用群で

効果がより早く現れたが、SSRI単独群でも8週を過ぎると十分な効果が出てくることがわかる。子宮のある女性では13週目から、毎月エストロゲン周期の後半に12日間MPA 5 mg/日を併用して、5日間休薬する周期的順次投与法に移行した。さらに、ERTが閉経後女性のうつ病に典型的に効いた症例を提示する(図12)。

**【症例1】** 56歳, 主婦。閉経49歳。ERT単独療法で著効を示し、パロキセチンを併用してさらに相乗効果を示した閉経後うつ病の1例。

**主訴:** 夫の不倫に悩み気分の落ち込み, 憂うつ感。

**既往歴:** 腰痛, 関節痛で整形外科を受診中。

**現病歴:** 6, 7年前から更年期症状が出現していた。X年7月, 信用していた夫の不倫(浮気)が発覚し, 大きなショックを受け2週間寝込んでしまった。安定薬を服用していたが上記症状が強くなり, 友達にすすめられて同年11月21日, 当科更年期外来を受診した。

**心理テスト:** HAM-D 33点, 東邦大式SRQ-D (self-rating questionnaire for depression) 22点, 自己評価抑うつ性尺度(SDS) 64点, 更年期アンケート 59点。

**診断:** 更年期障害+大うつ病(DSM-IV)。

**治療経過:** CEE 0.625 mg/日連続投与で治療を開始した。2週間後, 憂うつ感はまだまだあるが, 不安感は弱くなり, のぼせや汗がおさまってきた。朝早く目が醒めるが, 少し眠れるようになってきた。無力感はまだあるが, 趣味(家庭菜園)が少しできるようになった。4週間後, 憂うつ感, 無力感, 腰痛がやや改善した。疲れやすい, 手足の関節の痛み, 首や肩がこる, 腰や手足が冷えるは改善されなかった。夫も優しくしてくれて, 気分的に楽になってきた。11週間後, 憂うつ感は初診時に比べてずいぶん楽になり, 各種心理テストからも改善を認めたが, 最近イライライすることがあり, まだ元気なころの状態までは回復しなかった。13週間後, この週から, 上記理由によりパロキセチン10 mg/日を併用し, その2週間後から20 mgに増量して相乗効果が出てきた。

以上のことから, HRTは更年期の抑うつ気分または抑うつ症状を明らかに改善するが, 更年期のうつ病に対するERTによる治療については, いまだRCTの数も少ないので, 精神科などのコンセンサスは得られていない。

## VI. おわりに

閉経後女性にエストロゲンを投与すると, 記憶など

の認知機能が改善される。しかし, 最近のメタアナリシスによると, エストロゲンの長期持続投与では, 脳内エストロゲンレセプターのダウンレギュレーションにより認知機能の改善効果は認められなくなるので, 毎月一定期間の休薬が必要と考えられる。さらに, エストロゲン+黄体ホルモンの併用持続投与では, 年齢にかかわらず認知機能が悪化することが明らかにされた。子宮を有する女性では黄体ホルモンを併用しなければならないが, 併用持続投与よりも毎月休薬期間をおいた周期的順次投与法がよいと考えられる。

また, 平均65歳以上でHRTを開始した場合にはその効果は認められず, とくに黄体ホルモンを併用した場合には, 逆に認知機能が悪化することもある。

閉経移行期または閉経後早期にHRTを開始することにより, 認知機能の改善はもちろんのこと, ADの発症もある程度予防することが可能であると考えられる。更年期のうつ病に関してはHRTも選択肢の一つと考えられる。とくに閉経周辺期の発症や抗うつ薬に反応がよくない場合には, ERT/HRTを試してみるのもよい。ERT/HRTと選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)の併用も効果がある。

## 文献

- 1) 大藏健義, 一瀬邦弘, 田中邦明ほか: 女性の記憶機能に関する知見補遺とエストロゲンが記憶機能に及ぼす影響について。日更年医誌 6: 36-42, 1998。
- 2) 三宅紘一, 内田勇三郎: 記憶機能に関する実験成績(上・中・下)。神経学雑誌 23: 458-488, 23: 523-565, 24: 12-15, 1923。
- 3) 柳沼 恣: 更年期の定義と範囲。産婦の世界 41: 1057-1060, 1989。
- 4) 岡本正嗣, 太田博明, 高松 潔ほか: わが国の女性における更年期症状の特徴について—日産婦更年期スコアを用いて。日産婦関東連会報 36: 308, 1999。
- 5) 大藏健義: 更年期およびその周辺女性のもの忘れアンケート調査に関する研究(第1報)—更年期もの忘れアンケートの開発とアンケートによるもの忘れの種類とその出現頻度。日更年医誌 12: 231-237, 2004。
- 6) Wechsler D (著), 杉下守弘 (訳): 日本版ウエクスラー記憶検査法, 日本文化科学社, 東京, 2001。
- 7) 大藏健義, 一瀬邦弘, 渡部秀樹ほか: 三宅式記憶力検査と痴呆スクリーニング・テストの相関性について—更年期・閉経外来での三宅式テストのすすめ。日更年医誌 1: 114-119, 1993。
- 8) 大塚俊男, 本間 昭: 高齢者のための知的機能検査の手引き, ワールドプランニング, 東京, 1991。
- 9) Luine V: Estradiol increases choline acetyltransferase activity in specific basal forebrain nuclei and projection areas of female rats. Exp Neurol 89: 484-490, 1985。
- 10) Gould E, Woolley CS, Frankfurt M et al: Go-

- nadal steroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells adulthood. *J Neurosci* **10** : 1286–1291, 1990.
- 11) Woolley CS, Weiland NG, McEwen BS et al : Estradiol increases the sensitivity of hippocampal CA1 pyramidal cells to NMDA receptor-mediated synaptic input : correlation with dendritic spine density. *J Neurosci* **17** : 1848–1859, 1997.
  - 12) Gibbs RB, Wu D, Hersh LB et al : Effects of estrogen replacement on the relative levels of choline acetyltransferase, trkA, and nerve growth factor messenger RNAs in the basal forebrain and hippocampal formation of adult rats. *Exp Neurol* **129** : 70–80, 1994.
  - 13) Singh M, Meyer EM, Simpkins JW : The effect of ovariectomy and estradiol replacement on brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid expression in cortical and hippocampal brain regions of female Sprague-Dawley rats. *Endocrinology* **136** : 2320–2324, 1995.
  - 14) Bishop J, Simpkins JW : Role of estrogens in peripheral and cerebral glucose utilization. *Rev Neurosci* **3** : 121–137, 1992.
  - 15) Jaffe AB, Toran-Allerand CD, Greengard P et al : Estrogen regulates metabolism of Alzheimer amyloid beta-precursor protein. *J Biol Chem* **269** : 13065–13068, 1994.
  - 16) Niki E, Nakano M : Estrogen as antioxidants. *Method Enzymol*, **186** : 330–333, 1990.
  - 17) Behl C, Davis JB, Lesley R et al : Hydrogen peroxide mediates amyloid beta protein toxicity. *Cell* **77** : 817–827, 1994.
  - 18) Sagara Y, Dargusch R, Klier FG et al : Increased antioxidant enzyme activity in amyloid  $\beta$  protein-resistant cells. *J Neurosci* **16** : 497–505, 1996.
  - 19) Li R, Shen Y, Yang L-B et al : Estrogen enhances uptake of amyloid  $\beta$ -protein by microglia derived from the human cortex. *J Neurochem* **75** : 1447–1454, 2000.
  - 20) Alvarez-De-La-Rosa M, Silva I, Nilsen J et al : Estradiol prevents neural tau hyperphosphorylation characteristic of Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* **1052** : 210–224, 2005.
  - 21) Yue X, Lu M, Lancaster T et al : Brain estrogen deficiency accelerates A $\beta$  plaque formation in an Alzheimer's disease animal model. *Proc Natl Acad Sci USA* **102** : 19198–19203, 2005.
  - 22) Smith YR, Mioshima S, Kuhl DE et al : Effects of long-term hormone therapy on cholinergic synaptic concentrations in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* **86** : 679–684, 2001.
  - 23) Sherwin BB : Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* **13** : 345–357, 1988.
  - 24) Kampen DL, Sherwin BB : Estrogen use and verbal memory in healthy postmenopausal women. *Obstet Gynecol* **83** : 979–983, 1994.
  - 25) Shewin BB, Tulandi T : “Add-back” estrogen reverses cognitive deficits induced by a gonadotropin-releasing hormone agonist in women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol Metab* **81** : 2545–2549, 1996.
  - 26) Shumaker SA, Legault C, Rapp SR et al : Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women : a randomized controlled trial : The Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* **289** : 2651–2662, 2003.
  - 27) Shumaker SA, Legault C, Kuller L et al : Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women : Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* **291** : 2947–2958, 2004.
  - 28) Maki PM : A systemic review of clinical trials of hormone therapy on cognitive function : effects of age at initiation and progestin use. *Ann NY Acad Sci* **1052** : 182–197, 2005.
  - 29) Maki PM, Sundermann E : Hormone therapy and cognitive function. *Hum Reprod Update* **15** : 667–681, 2009.
  - 30) Hogervorst E, Bandelow S : Sex steroids to maintain cognitive function in women after the menopause : a meta-analysis of treatment trials. *Maturitas* **66** : 56–71, 2010.
  - 31) Brown TJ, Scherz B, Hochberg RB et al : Regulation of estrogen receptor concentrations in the rat brain : effects of sustained androgen and estrogen exposure. *Neuroendocrinology* **63** : 53–60, 1996.
  - 32) Mueck AO, Seeger H, Korte K et al : The effect of 17 $\beta$ -estradiol and endothelin 1 on prostacyclin and thromboxane production in human endothelial cell culture. *Clin Exp Obstet Gynecol* **20** : 203–206, 1993.
  - 33) Guetta V, Quyyumi AA, Prasad A et al : The role of nitric oxide in coronary vascular effects of estrogen in postmenopausal women. *Circulation* **96** : 2795–2801, 1997.
  - 34) Freay AD, Curtis SW, Korach KS et al : Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by estrogen in depolarized rat and mouse aorta : role of nuclear estrogen receptor and Ca<sup>2+</sup> uptake. *Circ Res* **81** : 242–248, 1997.
  - 35) Funk JL, Mortel KF, Meyer JS et al : Effects of estrogen replacement therapy on cerebral perfusion and cognition among postmenopausal women. *Dementia* **2** : 268–272, 1991.
  - 36) Ohkura T, Teshima Y, Isse K et al : Estrogen increases cerebral cerebellar blood flows in postmenopausal women. *Menopause* **2** : 13–18, 1995.
  - 37) 大藏健義 : 記憶と脳血流からみた加齢による脳機能

- の変化とエストロゲン. 日更年医誌 **6** : 78-82, 1998.
- 38) Ohkura T : Management problems, Discontinuation of HRT, memory disorder and cerebral blood flow. *Climacteric* **2** : 232-234, 1999.
  - 39) Maki PM, Resnick SM : Longitudinal effects on estrogen replacement therapy on PET cerebral blood flow and cognition. *Neurobiol Aging* **21** : 373-383, 2000.
  - 40) Kennedy AM, Frackowlak RS, Newman SK et al : Deficits in cerebral glucose metabolism demonstrated by position emission tomography in individuals at risk of familial Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* **186** : 17-20, 1995.
  - 41) Reiman EM, Caselli RJ, Yun LS et al : Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. *N Engl J Med* **334** : 752-758, 1996.
  - 42) Johnson KA, Jones K, Holman BL et al : Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology* **50** : 1563-1571, 1998.
  - 43) Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL et al : Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer's disease in older women ; the Cache County Study. *JAMA* **288** : 2123-2129, 2002.
  - 44) Musicco M : Gender differences in the occurrence of Alzheimer's disease. *Funct Neurol* **24** : 89-92, 2009.
  - 45) 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会 (編) : 中枢神経機能維持. ホルモン補充療法ガイドライン, 杏林社, 東京, p17-22, 2012.
  - 46) Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM et al : Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* **69** : 1074-1083, 2007.
  - 47) Hogervorst E, Williams J, Budge M et al : The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in postmenopausal women ; a meta-analysis. *Neuroscience* **101** : 485-512, 2000.
  - 48) LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK et al : Hormone replacement therapy and cognition ; systematic review and meta-analysis. *JAMA* **285** : 1489-1499, 2001.
  - 49) Seshadri S, Zornberg GL, Derby LE et al : Risk of Alzheimer disease is not reduced by estrogen replacement therapy. *Arch Neurol* **58** : 435-440, 2001.
  - 50) Henderson VW, Benke KS, Green RC et al : Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk ; interaction with age. *J Neurosurg Psychiatry* **76** : 103-105, 2005.
  - 51) Tang MX, Jacobs D, Stern Y et al : Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* **348** : 429-432, 1996.
  - 52) Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J et al : Timing of hormone therapy and dementia ; the critical window theory revisited. *Ann Neurol* **69** : 163-169, 2011.
  - 53) Wharton W, Baker LD, Gleason CE et al : Short-term therapy with transdermal estradiol improves cognition for postmenopausal women with Alzheimer's disease ; results of a randomized controlled trial. *J Alzheimer Dis* **26** : 495-505, 2011.
  - 54) Ohkura T, Isse K, Akazawa K et al : Low-dose estrogen replacement therapy for Alzheimer disease in women. *Menopause* **1** : 125-130, 1994.
  - 55) Ohkura T, Isse K, Akazawa K et al : Long-term estrogen replacement therapy in female patient with dementia of the Alzheimer type ; 7 case reports. *Dementia* **6** : 99-107, 1995.
  - 56) 大藏健義 : アルツハイマー病の予防と治療に関するHRTの効果. 産婦の実際 **52** : 567-578, 2002.
  - 57) Studd J, Panay N : Hormone and depression in women. *Climacteric* **7** : 338-346, 2004.
  - 58) 川上憲人 : うつ病の疫学と国際比較. 日臨 **65** : 1578-1584, 2007.
  - 59) Bungay GT, Vessey MP, McPherson CK : Study of symptoms in middle life with special reference to the menopause. *Br Med J* **281** : 181-183, 1980.
  - 60) Stewart DE, Boydell K, Derzko C et al : Psychologic distress during the menopausal years in women attending a menopause clinic. *Int J Psychiatry Med* **22** : 213-220, 1992.
  - 61) Hay AG, Bancroft J, Johnstone EC : Affective symptoms in women attending a menopause clinic. *Br J Psychiatry* **164** : 513-516, 1994
  - 62) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th ed, American Psychiatric Association, Washington DC, 1994.
  - 63) Asberg M, Thoren P, Traskman L : Serotonin depression ; a biochemical subgroup within the affective disorders. *Science* **191** : 478, 1976.
  - 64) Klaiber EL, Broverman M, Vogel W et al : Estrogen therapy for severe persistent depressions in women. *Arch Gen Psychiatry* **36** : 550-554, 1979.
  - 65) Halbreich U : Role of estrogen in postmenopausal depression. *Neurology* **48** (Suppl 7) : S16-S20, 1997.
  - 66) Cohen IR, Wise PM : Effects of estradiol on the diurnal rhythm of serotonin activity in microdissected brain areas of ovariectomized rats. *Endocrinology* **122** : 2619-2625, 1988.
  - 67) Klaiber EL, Kobayashi Y, Broverman DM et al : Plasma monoamine oxidase activity in regularly menstruating women and in amenorrheic women receiving cyclic treatment with estrogen and a progestin. *J Clin Endocrinol Metab* **33** : 630-638, 1971.
  - 68) Ball P, Knuppen R, Haupt M et al : Interactions between estrogens and catechol amines ; III. studies on the methylation of catechol estrogens,

- catechol amines and other catechols by the catechol-o-methyltransferase of human liver. *J Clin Endocrinol Metab* **34** : 736-746, 1972.
- 69) Zweifel JE, O'Brien WH : A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology* **22** : 189-212, 1997.
- 70) Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA et al : Estrogen replacement in perimenopause-related depression ; a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* **183** : 414-420, 2000.
- 71) Soares CN, Almeida OP, Joffe H et al : Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women ; a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* **58** : 529-534, 2001.
- 72) Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T et al : Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women ; a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry* **55** : 406-412, 2004.
- 73) Rudolph I, Palombo-Kinne E, Kirsch B et al : Influence of a continuous combined HRT (2mg estradiol valerate and 2mg dienogest) on postmenopausal depression. *Climacteric* **7** : 301-311, 2004.
- 74) Carranza-Lira S, Valentino-Figueroa ML : Estrogen therapy for depression in postmenopausal women. *Int J Gynecol Obstet* **65** : 35-38, 1999
- 75) Rasgon NL, Altshuler LL, Fairbanks LA et al : Estrogen-replacement therapy for depression. *Am J Psychiatry* **158** : 1738, 2001.
- 76) Cohen LS, Soares CN, Poitras JR et al : Short-term use of estradiol for depression in perimenopausal and postmenopausal women ; a preliminary report. *Am J Psychiatry* **160** : 1519-1522, 2003.
- 77) 大藏健義, 濱田佳伸, 矢追正幸ほか : 閉経後女性のうつ病と更年期障害に対するエストロゲン補充療法 (ERT), 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) 療法および ERT+SSRI 併用療法の治療効果に関する臨床的研究. *日更年医誌* **12** : 34-41, 2004 ; *日更年医誌* **12** : 34-41, 2004.



# Female hormone and brain function ; effects of estrogen on forgetfulness, cognitive function, cerebral blood flow, Alzheimer's disease, and perimenopausal depression

Takeyoshi Ohkura

Emeritus Professor, Dokkyo University School of Medicine  
Medical Advisor, Department of Obstetrics and Gynecology,  
Chiba Aiyu-kai Kinen Hospital

## Summary

A previous clinical study on memory function revealed that a significant decrease in memory function was observed in the first half of the forties and a further decrease was observed in that of the fifties when most women of these ages become menopausal and ovarian estrogen is not produced any more. Estrogen treatment (ET) improves cognitive function such as verbal memory in postmenopausal women. However, a recent meta-analysis of treatment trials showed that more negative effects were seen in longer studies, where positive effects were mainly seen in short term studies (< 4 months) and treatment with combined estrogens and progestagens also negatively affected the outcome. ET also improves cerebral blood flow in postmenopausal women. Previous studies in postmenopausal women have reported that ET modulates developing Alzheimer's disease (AD). It has recently been hypothesized that there may be a "critical period" around the time of menopause during which the prescription of ET may reduce the risk of developing AD in later life.

It has been reported that the peaks of depression occur at times of hormonal fluctuation in the premenstrual phase, the postpartum phase, and climacteric perimenopausal phase, particularly in the 1 or 2 years before period cease. There are many reports including double-blinded and open studies on ET for perimenopausal depression.

In this paper, I review the above-mentioned brain function-related articles which have been published up to the present.

Key words : female hormone, brain function, estrogen, progesterone, hormone replacement therapy, forgetfulness, cognitive function, cerebral blood flow, Alzheimer's disease, perimenopausal depression



# 家族性突然死症候群

平岡 昌和 東京医科歯科大学名誉教授 (東京医科歯科大学難治疾患研究所 循環器病部門)

**要旨:** 家族性 QT 延長症候群の病因が心筋イオンチャネルの遺伝子変異によるとの報告以来, 同様に頻拍性心室不整脈による突然死をきたす家族性疾患群の存在と, 原因となるチャネル遺伝子変異が解明されてきた. それら疾患群はチャネル病と称され, 家族性 QT 延長症候群, Brugada 症候群, 特発性心室細動, カテコラミン感受性多形心室頻拍などが含まれる. それぞれの疾患群での原因遺伝子は異なり, 同じ疾患群の中でも多様なチャネル蛋白や機能調節因子に遺伝子変異が認められる. チャネル病の研究から, チャネル機能の発現にはチャネルを構成する蛋白分子のみでなく, 多様な細胞内調節因子の関与が明らかとなった. また, チャネル病では原因遺伝子の違い・異なる変異部位や変異形式による病型や症状発現, 臨床経過, 予後や治療法の違いなども明らかになってきている.

**Key words:** 心臓突然死, イオンチャネル, 遺伝子変異, チャネル病, 活動電位, 心室細動, 家族性 QT 延長症候群, Brugada 症候群, 特発性心室細動, カテコラミン感受性多形心室頻拍

## I. はじめに

基礎心疾患もなく通常の日常生活を送っていた人が発症後 1 時間以内に死亡, ないしは夜間就寝中に家人に気づかれない死亡は, その大部分が頻拍性心室不整脈による心臓死であり, 心臓突然死 (sudden cardiac death: SCD) と呼ばれる. 以前より, 明らかな器質的心疾患がなく, 同一家系に SCD を発症する家族性疾患のあることが知られていたが, その原因は長い間不明であった. このような臨床例の登録集積に加え, 分子遺伝学・電気生理学的手法などの進歩・発展により, その病因が明らかにされるようになった. その嚆矢となったのが家族性 QT 延長症候群である.

その原因は, 心筋細胞膜に発現して興奮伝導の役割を担うイオンチャネル (ion channel) の遺伝子変異 (gene mutation) によるチャネル機能異常から, 心筋細胞の活動電位 (action potential) の変調, 重篤で致死的不整脈の発症をきたすことが判明したのである. この家族性 QT 延長症候群の研究結果から, 同様に SCD を発症する他の家族性不整脈疾患において

も, チャネル遺伝子の変異によることが次々に明らかにされるようになった. これら類似の疾患群はチャネル病 (channelopathy) とも呼ばれる.

## II. 家族性 (遺伝性) QT 延長症候群

家族性 QT 延長症候群 (familiar or congenital long QT syndrome: LQTS) は, 同一家系内で心電図 QT 間隔の延長, ST-T 波の変動, トルサードポアン (torsades de pointes: Tdp) と呼ばれる特異な多形心室頻拍 (図 1, 364 頁) や心室細動 (ventricular fibrillation: VF) を発症して失神や SCD をきたす疾患群である. これらは, 劣性遺伝の形式をとる Jervell and Lange-Nielsen 症候群 (JLN)<sup>1)</sup> と, 優生遺伝形式をとる Romano-Ward 症候群 (RW)<sup>2,3)</sup> があり, 前者は難聴を伴い, 後者では聴力は正常で, 発生頻度も前者よりはるかに高いことが知られていた.

### 1. LQTS の原因遺伝子

LQTS の成因については長年不明であったが, 登録研究による家系集積と臨床像の解析, そこに連鎖解析という遺伝学技術の登場によって, 1995 年米国・ユタ大学のグループが LQTS の一大家系に連鎖解析を

連絡先: 平岡 昌和 hiraoka.m@t-ishikaihp.jp

表1. 遺伝性QT延長症候群のタイプ・原因遺伝子とチャネル機能

タイプ	染色体	遺伝子座	原因遺伝子	イオンチャネル	機能
RW					
LQT1	11	11p 15.5	<i>KCNQ1</i>	Iks ( $\alpha$ )	↓
LQT2	7	7q 35-q 36	<i>KCNH2</i>	Ikr ( $\alpha$ )	↓
LQT3	3	3p 21	<i>SCN5A</i>	I <sub>Na</sub> ( $\alpha$ )	↑
LQT4	4	4q 25-q 27	<i>ANK2</i>	Na-K ATPase I <sub>Na</sub> -Ca	↑
LQT5	21	21q 22.12	<i>KCNE1</i>	Iks ( $\beta$ )	↓
LQT6	21	21q 22.12	<i>KCNE2</i>	Ikr ( $\beta$ )	↓
LQT7	17	17q 23.1-q 24.2	<i>KCNJ2</i>	IK1	↓
LQT8	12	12p 13.3	<i>CACNA1C</i>	I <sub>Ca-L</sub>	↑
LQT9	3	3p 25	<i>CAV3</i>	I <sub>Na</sub>	↑
LQT10	11	11q 23.3	<i>SCN4B</i>	I <sub>Na</sub>	↑
LQT11	7	7q 21-q 22	<i>AKAP-9</i>	Iks	↓
LQT12	20	20q 11.2	<i>SNTA1</i>	I <sub>Na</sub>	↑
LQT13	21	11q 23.3-q 24.3	<i>KCNJ5</i>	IKACH	↓
JLN					
JLN1	11	11p 15.5	<i>KCNQ1</i> (homozygos)	Iks ( $\alpha$ )	↓
JLN2	21	21q 22.12	<i>KCNE1</i> (homozygos)	C	↓

RW : Romano-Ward 症候群, JLN : Jervell and Lange-Nielsen 症候群

駆使して原因遺伝子を明らかにした。この遺伝子は心筋の遅く活性化される遅延整流 K チャネル (slow-activating delayed rectifier K<sup>+</sup> channel : Iks) をコードする *KCNQ1* 遺伝子であり、その変異により Iks 電流が減少し心筋の活動電位および心電図 QT 間隔の延長をきたすとした<sup>4)</sup>。この研究を契機として LQTS の研究が一挙にすすみ、LQTS の原因遺伝子は一つではなく、同じく活動電位再分極を形成する早く活性化される遅延整流 K チャネル (rapid-activating delayed rectifier K<sup>+</sup> channel : Ikr) をコードする *KCNH2* (別名 *HERG*) や Na チャネル (Na<sup>+</sup> channel : I<sub>Na</sub>) をコードする *SCN5A* 遺伝子にも変異が判明した<sup>5)</sup>。これら遺伝子はイオン通過孔を有するチャネルの主 ( $\alpha$ ) サブユニットである。その後の研究から、LQTS の原因遺伝子は多彩で、現在まで 13 の異なる遺伝子が同定され、LQT1~13 までに分類されている<sup>6,7)</sup> (表1)。それらはイオンチャネルを構成する主 ( $\alpha$ ) サブユニットだけでなく、副 ( $\beta$ ) サブユニット、さらにチャネルに付随してその機能を調節する蛋白などの遺伝子も含まれる。

LQT1 は *KCNQ1* 遺伝子の変異を呈し、本遺伝子は  $\beta$  サブユニットの *KCNE1* 遺伝子と Iks 電流を構成し、その変異により Iks 電流が減少する。*KCNE1* 遺伝子単独の変異でも Iks 電流は減少し LQT5 と呼ばれる。*KCNQ1/KCNE1* チャネルは心臓以外に、内耳にも発現して内リンパ液の調節にも機能している。そのため、これらの劣性遺伝では LQTS に難聴を伴い、臨床的には JLN を発症する。LQT2 は *KCNH2* 遺伝子の変異により Ikr 電流の低下をきたす。

*KCNH2* 遺伝子は  $\beta$  サブユニットの *KCNE2* 遺伝子と Ikr を構成するが、*KCNE2* 遺伝子単独の変異でも Ikr 電流が低下し、これは LQT6 に分類される。これらの変異では、いずれも K<sup>+</sup> 電流の低下 (機能低下)、外向き電流の減少を生じて活動電位の延長、QT 間隔の延長がもたらされる。一方、LQT3 では *SCN5A* 遺伝子の変異により Na<sup>+</sup> 電流は不活性化されずに活動電位再分極 (プラトー) 相に流れる内向き電流成分が増加 (機能亢進) して、活動電位および QT 間隔が延長する。LQTS のうち LQT1 がもっとも頻度が高く 35~40%、次いで LQT2 が約 35%、LQT3 が約 10% であり、これらが 80% 以上を占め、そのほか LQT4~LQT13 全体でも 10% 以下であり、孤発例が約 10% となっている。したがって、LQTS の大部分は LQT1~LQT3 で占められる。なお、*KCNQ1/KCNE1* 遺伝子の劣性遺伝以外の優性遺伝では、すべて臨床的には RW となる<sup>4~7)</sup> (表1)。

## 2. 機能異常の機序

チャネル遺伝子やその調節蛋白に変異が同定されると、変異遺伝子の機能発現を確認することが必須となる。その方法としては、パッチクランプ法などの電気生理学的手法、チャネル蛋白の産生・代謝・結合や細胞内・細胞膜での局在などを確認するために分子生物学的手法、形態学的確認などが行われる<sup>6,7)</sup>。

変異遺伝子の機能解析では、アフリカツメガエルの卵母細胞、哺乳類培養細胞などに遺伝子 (野生型、変異型) を導入・発現させて電流を記録すると、野生型に比べて変異型ではさまざまな異常が記録される。

K<sup>+</sup>チャネル遺伝子変異では、変異型単独ではまったく電流を発生しないもの、電流は発現するがさまざまな程度に減少したものが認められる。電流の低下は、四量体を形成するK<sup>+</sup>チャネルでは変異型が野生型と結合できないこと、四量体を形成するが、電流の生物・物理学的性質の変化による電流抑制、細胞内でのチャネル蛋白の産生低下や代謝の亢進、産生されたチャネル蛋白が正常に細胞膜まで移送されない移送障害 (trafficking defects) などによる。一方、NaチャネルのSCN5A遺伝子に変異を示すLQT3では、電流の活性化には著明な変化なく、不活性化の遅延・障害を生じてプラトー相に流れる内向き電流の増加 (機能亢進) がもたらされる<sup>5-7)</sup>。

われわれも日本人LQTS例の原因遺伝子について、他施設や東京医科歯科大学難治疾患研究所 木村彰方教授の研究室と共同研究を行った。わが国の症例に認められたKCNH2遺伝子の3変異、T474I, A614V, V630Lについて卵母細胞での発現実験を行った。変異遺伝子のみを導入では電流はまったく記録されず、臨床例のRWを模して野生型と変異型cRNAを同量導入すると、同量の野生型の導入にもかかわらず、変異により電流の抑制度が異なること、野生型・変異型混合導入で発現した電流は野生型単独より減少し、変異型は野生型の機能を抑制する効果、dominant negative effectsを示した。さらにA614V, V630Lでは電流の不活性化の電位依存性をかえる新たな抑制機序を明らかにした<sup>8)</sup>。KCNH2遺伝子の電位センサーと思われるS4領域の変異・R534Cでは、電流活性化の電位依存性の異常から電流が抑制され、S4領域が電位センサーとして機能することを確認した<sup>9)</sup>。また、KCNH2遺伝子のC端側のS818L変異では、電流の活性化-脱活性化に異常をきたし、この部位が活性化に関与することが示唆された<sup>10)</sup>。さらに、C端側にフレームシフトを示し下流側147個のアミノ酸が変化した1122fs/147変異は、不活性化の電位依存性が変化しチャネル蛋白の膜への移送が障害されることから、この部分が不活性化の電位依存性に関与することと、C端側が膜への移送に関与することが示された<sup>11)</sup>。一方、LQT1のKCNQ1遺伝子の変異例で認められた178番目以下のフレームシフトにより105個のアミノ酸が変化したA178fs/105変異では、野生型と結合してチャネル機能を抑制するが、その機序は膜への移送障害であることを明らかにした<sup>12)</sup>。このようにLQTSの変異遺伝子の機能解析は、LQTS病因の機序解明に資するとともに、チャネルの機能-構造相関の解明にも示唆を与える研究ともなっている。

### 3. 遺伝子変異と臨床症状

LQTSの遺伝子変異と臨床症状発現との関連が注目される。RWでは優生遺伝とされるが、同一家系内で遺伝子変異を有するが、LQTSの診断基準を満たす例は30%程度と低い浸透率を示すとされる<sup>13)</sup>。このことは、臨床症状発現にはなんらかの機能調節因子が関与している可能性が指摘される。また、遺伝子変異を有する例では、QT間隔が正常値 (男性0.45秒, 女性0.46秒以下) を超える例が多いが、必ずしも全例が正常値より延長を示すのではなく、正常範囲を示す例も認められる<sup>14)</sup>。

その中でも、LQTSの大部分を占めるLQT1, 2, 3では特徴的所見が指摘される。心電図でのST-T波はLQT1では高く、大きなT波が特徴で、これに対してLQT2ではT波は低く、平底化ないしは二相性で、いずれもQT間隔は延長を示す。LQT3では延長したST部とその終わりに先鋭なT波を示してQT間隔は延長を示す<sup>15)</sup>。いずれのタイプも延長したQT時間を有するT波に重なる連結期の短い期外収縮が引き金となって、基線を中心にQRS波がねじれるように持続する特異な多形心室頻拍 (トルサードポアン, torsades de pointes : Tdpと呼ばれる) [図1] を発症し、意識消失やこれが持続しVFに移行すると突然死となる。

上記の三つのタイプでは、心電図所見だけでなく、不整脈：心事故の誘因、治療法や予防法などにも違いが認められる<sup>16)</sup> (表2)。LQT1では運動とくに水泳や精神的興奮に伴って不整脈発作が発現しやすい。これは心拍数増加に伴い通常はQT間隔が短縮するが、このタイプでは短縮が少ないか、かえって延長が増強する。発作の予防には激しい運動とくに水泳の禁止が必要になる。薬物としてはβ遮断薬の投与、無効の症例には頸部交感神経節切除が有効なことがある。LQT2では、夜間・早朝などの電話、目覚まし時計の警報など、突然の聴覚刺激が発作を誘発する。不整脈発作は、運動時・興奮時に生じやすいのが約半数であり、それ以外が約半数を占める。発作予防には、突然の聴覚刺激などを避けること、β遮断薬の投与がすすめられる。また、血清低カリウム血症では発作が生じやすいので、K補充も予防に有効である。LQT3では、むしろ運動時に発作は少なく、夜間・安静時の徐脈に伴い心事故が認められ、これはLQT1とは好対照である。発作予防としては、Naチャネル遮断薬のメキシレチンやフレカイニドの投与が有効で、徐脈例ではペースメーカー植え込みが適用となる。どのタイプにおいても、薬物抵抗性の場合には植え込み型除細動器 (implantable cardiac defibrillator : ICD) が不

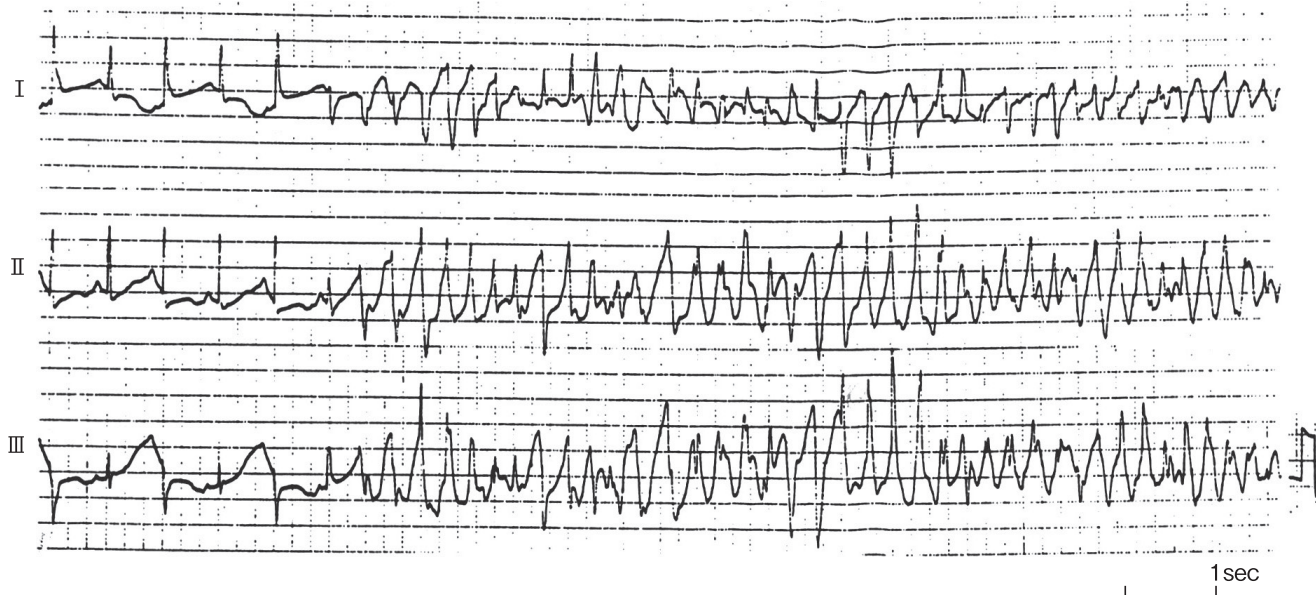


図1. LQTS例での典型的多形心室頻拍（トルサードポアン）

心電図T波が1拍ごとに変動し、5拍目のT波の頂点付近に発生した短い連結期の期外収縮から波形の異なる心室頻拍が始まり、基線を中心にねじれるようなQRS波形が続いて発現している。このような頻拍は“トルサードポアン”と呼ばれる。

表2. 主なLQTSにおける遺伝子特異的臨床症状と治療法の違い

	LQT1	LQT2	LQT3
QTcの変化	心拍数増加によりQTc延長	急激な心拍数増加ではQTc延長，ゆるやかな増加では延長は軽度ないし不変	徐脈によりQTcは延長，頻脈では正常化
心事故（失神，VF，SCD）の発生	激しい運動（とくに水泳），精神的ストレス	突然の聴覚刺激，運動・精神的ストレスでは約半数	安静時や睡眠中（徐脈時）
治療法	β遮断薬，頸部交感神経節切除術 *ICD植え込み	β遮断薬，K補給 *ICD植え込み	Naチャンネル抑制薬（メキシレチン，フレカイニド），ペーシング *ICD植え込み

整脈発作による突然死を防ぐ唯一有効な治療法である。

遺伝子変異の部位にも臨床像と予後に関連がある。

LQT1では膜領域の変異例のほうがC末端側変異例より不整脈事故が多く，交感神経活動に鋭敏に反応する<sup>17)</sup>。一方，LQT2ではチャンネル孔領域の変異例では，そのほかの領域の変異例より心事故の発生率が高い<sup>18)</sup>。

LQTSの研究からLQT2の原因遺伝子（*KCNH2*；*HERG*）チャンネルは低カリウム血症や多くの薬物により機能が抑制されやすく，家族性と同様なQT延長や不整脈事故を生じることから，後天性LQTSの原因となることが明らかとなった<sup>19)</sup>。これは，チャンネルの分子化学構造の特異性によるためである。

なお，LQTSとは逆に，QT時間の短縮と致死的不整脈，SCDを発症する家族性疾患が報告され，QT短縮症候群（short QT syndrome）と呼ばれるまれな

疾患群がある。これらの例でも，異なるKチャンネルやCaチャンネル遺伝子に変異が認められ，外向き電流を増加させる機能亢進（または内向き電流の減少）から活動電位を短縮することが指摘されている。

## II. Brugada 症候群

Brugada 症候群 (BrS) は，1992年にBrugada兄弟によりはじめて報告され，その臨床的特徴が体系づけられた比較的新しい症候群である<sup>20)</sup>。その特徴としては，心電図右胸部誘導（V1-3）で特異なST上昇，明らかな心疾患を伴わずVFを発症し，家族内発症が認められるなどである。類似の症例は日本を含む東南アジア諸国に比較的多く発生し，わが国では“ポックリ病”と呼ばれる症例がこれに含まれる。その成因はまだ完全に解明されたわけではないが，家族性発症例

での遺伝子解析により Na チャネル遺伝子 *SCN5A* に変異が認められたこと<sup>21)</sup> から、チャネル病の一つとして取り扱われる。

### 1. Brugada 症候群の心電図診断

BrS は、心電図の右胸部誘導での ST 上昇が特異な所見である。ST 上昇は 0.2 mV 以上で二つのタイプが指摘され、コーブド型 (coved type) とサドルバック型 (saddle back type) と呼ばれている。一般に前者のほうが VF 発症の危険性が高いとされ、コーブド型 ST 上昇が BrS の特徴的な所見とされる。2002 年に米国と欧州の心臓病学会不整脈グループによる BrS の診断基準が提唱された<sup>22)</sup> (表 3)。それによると、心電図 ST 上昇は三つのタイプ (type 1, type 2 および type 3) に分けられ、いずれも J 点の上昇は 0.2 mV 以上である。Type 1 では、ST-T の波形はコーブド型を呈し、T 波は陰性、ST 終末部は徐々に下降するもの、type 2 と type 3 はサドルバック型である。このうち type 1 が診断に重要とされる。さらに、type 1 心電図波形に加え、VF を含む心停止の既往、家族に同様の ST 上昇を示す例があること、家族歴で 45 歳以下での心臓突然死の既往があること、夜間のうめき声と異常呼吸などのうち一つを備えていることを診断根拠としている。さらに、Na チャネル抑制薬による誘発試験で type 1 心電図を呈するものも含むとしている。

しかし、この診断基準に含まれない J 点の上昇が 0.1 mV 以上の例でも、VF などの心事故例がみられることから、われわれは新たな心電図所見を提唱した<sup>23)</sup>。また ST 変化が変動することも重要で、自然変動 (spontaneous type 1) を示すことも診断や心事故発症の予測に重要視する研究者もある。逆に、常時 type 2 ないしは type 3 を示して ST 上昇が変化しない例では、心事故発症はきわめてまれである。

### 2. Brugada 症候群の病因

Chen らによる BrS 例で、Na チャネル遺伝子である *SCN5A* 遺伝子の変異と Na チャネル機能低下<sup>21)</sup> の報告から、その後も同様の報告が続いた。われわれも日本人で、心電図所見では BrS の非定型例で伝導遅延を示す症例で *SCN5A* 遺伝子に変異を認め、Na 電流の機能低下を報告した<sup>24)</sup>。その後、さまざまなチャネル遺伝子やその調節蛋白遺伝子に変異が報告され、現在では 13 のタイプに分類されている。それらは *SCN5A* 遺伝子とその関連蛋白、Ca チャネル  $\alpha$ ・ $\beta$  サブユニットの変異で、これらは内向き電流の低下を生じる。そのほか、一過性外向き  $K^+$  チャネル

表 3. Brugada 症候群の診断基準 (V1-V3 誘導における ST 波形の異常) [文献 22 より引用]

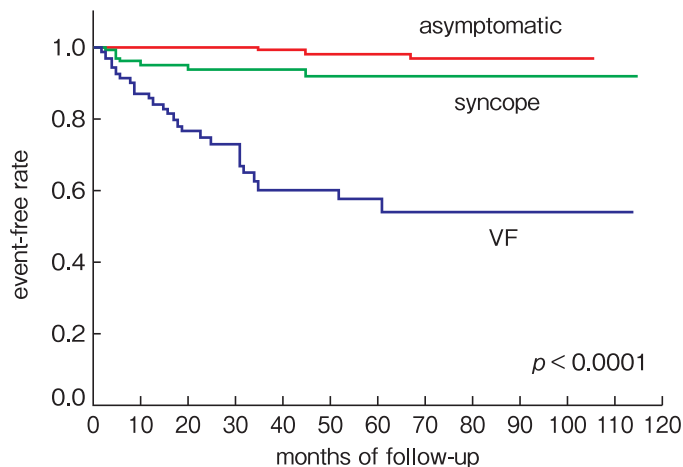
項目	type1	type2	type3
J 波高	≥2 mm	≥2 mm	≥2 mm
T 波形	陰性	陽性または二相性	陽性
ST-T 波形	coved	saddle back	saddle back
ST 終末部	下降	上昇 ≥1 mm	上昇 <1 mm

(Ito) や ATP 感受性  $K^+$  チャネル ( $K_{ATP}$ ) 関連遺伝子の変異が報告され、 $K^+$  チャネル関連のものでは外向き電流の増加が認められる。しかし、*SCN5A* 遺伝子の変異が認められるのは全体の 20% 程度で、そのほかのタイプはきわめて頻度が低く、BrS 全体からみても 70~80% については原因遺伝子は現時点では不明である<sup>25)</sup>。

BrS での特異な心電図波形の成立や不整脈の発生は Antzelevitch らの考えが有力視されている<sup>26)</sup>。右室流出路心外膜側心筋では Ito の発現が著明で、活動電位第 1 相に顕著なノッチが認められるのに対し、心内膜側細胞では Ito 発育が少なく活動電位ノッチが小さい。このため再分極初期に心室壁内外間に外膜側に向かう小さな電位勾配を生じ、局所 (V1~3) 心電図では小さな J 波を形成する。内向き Na 電流 (または Ca 電流) が減少すると Ito 電流がある外膜側活動電位では第 1 相ノッチが大きくなり、内膜側との間で電位勾配が増大し、心電図 J 波の増高と ST の上昇をきたす。さらに内向き Na 電流が減少すると外膜側ノッチは増大して、活動電位第 2 相の遅れから外膜側活動電位再分極の終了が内膜側より遅れ、ST 上昇と T 波の陰転化、コーブド型 ST 上昇となる (これらの変化は外向き  $K$  電流の増加でも同じ)。さらに進行すると、心外膜側では活動電位の再分極相が長短 2 種類の細胞群が混在して、両者の電位差から短い活動電位の細胞群に新しい興奮を発生させる。この現象は第 2 相リエントリー (phase 2 reentry) と呼ばれ、生じた異常興奮が期外収縮、多形心室頻拍・VF へ移行する。なお、このような再分極説に対し、右室流出路での脱分極異常が関与するとの考えもある<sup>25)</sup>。

### 3. Brugada 症候群の臨床症状と予後に関する大規模臨床研究

BrS は、一見健常な中年男性に発症し、突然死をきたすこと、わが国では比較的発症率が高く、また類似の心電図所見を有する例が健康診断などで数多く指摘されること、その中に無症状で心事故も起こさない無症候群があり、有症候群との判別に確実な診断法が確立されていないなど、多くの未解決の問題が残されて



total : 36/408 (8.8%)  
 VF : 26/70 (37.1%) [11.4%/yr]  
 syncope : 7/102 (6.9%) [1.7%/yr]  
 asymptomatic : 3/236 (1.3%) [0.3%/yr]

図2. わが国 Brugada 症候群例での心事故発生曲線  
 VF 群, 失神群 (syncope), 無症候群 (asymptomatic) における比較で, VF 群において有意に心事故発生率が高いことがわかる (J-IVFS から).

いる<sup>25)</sup>.

そこでわが国での BrS を含む特発性心室細動症例の臨床像, 経過, 予後方法を探る目的で全国規模の登録研究を開始した. この研究は“日本特発性心室細動研究” (Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study : J-IVFS) との名称で, 2002 年から症例登録を開始して現在も進行中である. 2007 年に最初の 188 例の特徴を報告した<sup>27)</sup>. わが国の症例では大部分 (>80%) が発端者で, 家族歴を有する例は欧米に比べて少なく, 男性が 90% 以上 (欧米では 70% 程度) を占めること, 平均年齢も欧米では 42 歳前後に対し, 日本では 52 歳とやや高い特徴を明らかにした. そのうえで, 過去に心房細動 (AF) を有する例が VF 群や失神群に多く認められること, 心電図 V2 誘導での r-J 間隔が VF 群で長いこと, 平均 37 ヶ月の観察期間で心事故 (VF ないしは SCD) が有症候群 (VF/Syncope 群) で多いことを明らかにした.

J-IVFS はその後も継続し, 2011 年 1 月現在 508 例の BrS の登録を得て, その臨床的特徴・経過など前向きに調査を行い報告している<sup>28)</sup>. そのうち登録後 1 年以上経過を観察しえた 408 例の成績についてみると, 以下のとおりである. 408 例のうち分けは平均年齢 52 歳, 男性 383 例 (94%) で, VF 群 70 例 (17%), 失神群 (syncope) 102 例 (25%), 無症候群 (asymptomatic) 236 例 (58%) である. 平均観察期間は 46 ヶ月である. この 3 群間での心事故 (VF/SCD) 発生率をみると (図 2), VF 群で他の 2 群に比べて優位に

高いことがわかる. そこで欧米での大規模研究<sup>29~31)</sup> およびわが国での厚生労働省委託研究<sup>32)</sup> で比較したものを表 4 に示す. 症例数や経過観察期間はほぼ同等で, 3 群での症例分布にも大きな差はない. 経過観察中の心事故発生率では, VF 群に高いことはすべての研究で一致するが, その数値は 2002 年の Brugada グループの成績では失神群・無症候群ともに他の報告より高いことが示されている. われわれの成績では, VF 群の心事故発生率の年率は 11.4%, 失神群は 1.7%, 無症候群は 0.3% と低く, Brugada グループ以外の成績と一致する. すなわち, VF の既往がある例では年 10% 程度の発症率であるが, 無症候群では 0.5% 以下と低いことがわかる. なお, われわれの成績はすべて前向き研究による成績であるところに特徴がある.

そこで, この研究成績から予後予測因子を検討してみると, 単因子解析では有症候例 (VF/SCD または syncope), 心房細動の既往, 心電図 V2 での r-J 時間 >90 msec, 下壁誘導の II/III/aVF および側壁誘導の V4~6 に J 波の出現などが有位な予測因子であった. 一方, 性, 突然死の家族歴, 加算平均心電図での遅延電位陽性, 自然発生タイプ 1 の心電図, 電気生理学的検査での心室不整脈の誘発などは優位な予測因子とはならなかった. とくに, 欧米の研究とは, 自然発生タイプ 1 心電図が予測因子となるとの報告が多い点が異なっており, その理由は不明である. 電気生理学的検査による VF の誘発は, われわれの検討では発作予知には有効な方法とはならない成績であり, これは Brugada グループ以外の多くの報告と一致する. 一方, 多因子解析では有症候 (VF ないし失神の既往) のみが心事故発生の有意味な予測因子であった.

#### 4. Brugada 症候群と類縁の特発性心室細動および早期再分極症候群

BrS 以外にも器質的心疾患を有しないで VF を発症する臨床例があり, 特発性心室細動 (idiopathic ventricular fibrillation : IVF) と呼ばれるが, それらの中で心電図の下壁 (II, III, aVF) および側壁 (V4~6) 誘導の QRS に小さなノッチ・J 波が認められる例がある. Haissauguerre らは IVF 蘇生 206 例の検討から, その 31% に下壁・側壁誘導に QRS-ST 接合部 (J 点) に 0.1 mV 以上の上昇 (ノッチやスラー) を認めた<sup>33)</sup>. これまで J 点上昇は早期再分極として健常人に認められ予後良性の心電図所見と考えられてきたが, 必ずしも予後良好ではなく, 部位や広がりによっては予後不良の予測因子と考えられるようになった. 早期再分極を伴った IVF 例では, 早期再分極症候群 (early repolarization syndrome : ERS) と呼ば



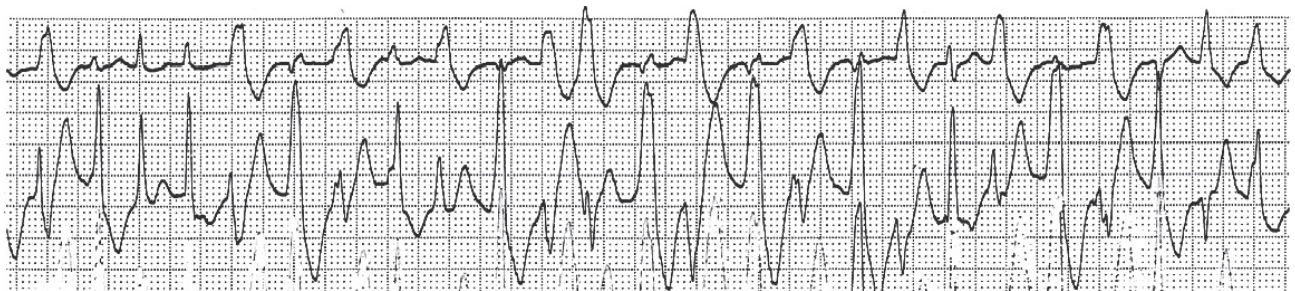
表 4. 国内外 4 つの大規模研究における予後調査の比較

著者・グループ (発表年)	Brugada ら <sup>29)</sup> (2010)	FINGER study <sup>31)</sup> (2009)	Kamakura ら <sup>32)</sup> (2002)	J-IVFS (2010)
対象例数	334	1,029	330	408
観察期間 (月)	26~54	31.9	49±15	46±29
臨床症状区分 (%)				
VF 群	71 (21)	62 (7)	56 (17)	70 (17)
失神群	73 (22)	313 (30)	67 (20)	102 (25)
無症候群	190 (57)	654 (64)	207 (63)	236 (58)
心事故発生率 (%/年)				
VF 群	13.8	7.7	10.4	11.4
失神群	8.8	1.5	0.9	1.7
無症候群	3.6	0.5	0.25	0.3

文献について：

Brugada ら<sup>29)</sup>：最初の記載者である Brugada グループの研究報告である。世界中の家族例を多く含む調査研究であり、やや症例の特徴に偏りがある。FINGER study<sup>31)</sup>：ヨーロッパ 6 カ国を中心とした Brugada 症例の調査研究で、これまでの最大の症例数での解析である。Kamakura ら<sup>32)</sup>：日本の厚生省委託研究班の研究成果であるが、症例の登録において心電図 type1 以外の症例も含まれている。J-IVFS：筆者らの研究班での成績で、文献 28 の一部に含まれる。

投与前運動時



β遮断薬投与

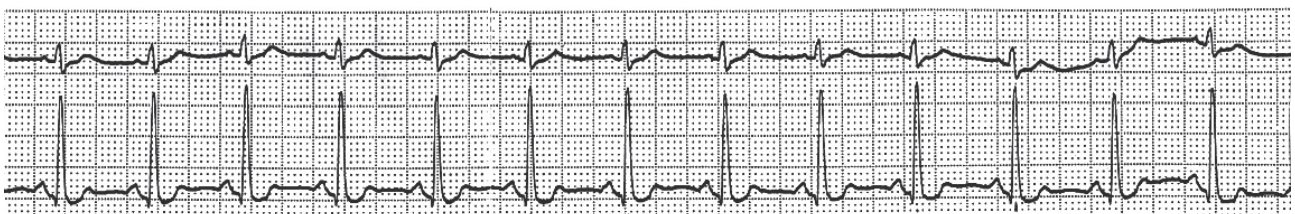


図 3. CPVT 例における運動誘発性不整脈と β 遮断薬の効果

20 歳，男性。突然死の家族歴はない。投与前の心電図（上段）では，期外収縮の多発が認められ，期外収縮はほぼ 1 拍ごとに主極が上下反対方向を示している（2 方向性頻拍）。下段は β 遮断薬投与により運動中でも期外収縮や多形心室頻拍は誘発されていない。

れる。これらの一部には家族内発症が認められ， $I_{KATP}$  チャンネルの遺伝子変異が認められた例では，その機能亢進が確認されている<sup>34)</sup>。ERS と BrS とは類似点もあり，両者を合併し Ca チャンネル遺伝子に変異を有する家系例があることから，Antzelevitch は J 波症候群（J wave syndrome）を提唱している<sup>35)</sup>。わが国の IVF 例で *SCN5A* 遺伝子の変異も報告されている<sup>36)</sup>。

最近，家族性 IVF 例において連結期の短い期外収縮から VF を発症する特徴のある IVF では， $KV_{4x}$  チャンネルファミリーの β サブユニット・dipeptidyl

peptidase-like protein-6 (DPP6) の過剰発現が認められ，DPP6 は心筋 Purkinje 細胞の Ito 電流をコードする  $KV_{4.3}$  の機能を調節することから，Purkinje 細胞の Ito 電流の機能亢進が IVF の病因として提唱されている<sup>37)</sup>。このように IVF に含まれる症例においても臨床病態によって異なる遺伝子変異が同定され，BrS とのオーバーラップも指摘されることから，さまざまな病型を含むものと思われる。

#### IV. カテコラミン感受性多形心室頻拍

運動や精神的興奮により多形心室頻拍を発症し、失神や突然死をきたす一群の症例があり、カテコラミン投与で自然発作時と同様の不整脈が誘発されるところからカテコラミン感受性心室頻拍 (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: CPVT) と呼ばれる。その多くは家族内発症が認められるが、一部は孤発性である。心室頻拍は多形性であるが、1拍ごとにQRSの極性が反対方向を示す2方向性頻拍 (bidirectional tachycardia) の様式をとることが多い特徴がある<sup>38)</sup>。

CPVTは遺伝子異常の違いからCPVT 1およびCPVT 2に分類される。CPVT 1は、心筋のリヤノジン受容体2 (ryanodine receptor 2) 遺伝子のR<sub>YR2</sub>遺伝子に変異を有するもの<sup>38,39)</sup>、CPVT 2は、カルセクエスチリン (calsequestrin) 遺伝子であるCASQ2遺伝子に変異を有するタイプである<sup>38,40)</sup>。リアノジン受容体は心筋細胞内の小胞体においてCa<sup>2+</sup>の放出をはたす機能を有し、R<sub>YR2</sub>遺伝子変異により拡張期に細胞内Ca<sup>2+</sup>の過剰負荷をもたらす、遅延後脱分極 (delayed afterdepolarization: DAD) による異常自動能から不整脈発生をきたす。このタイプのCPVT 1では常染色体優性遺伝の形式となる。一方、カルセクエスチリンは細胞内小胞体の中でCa<sup>2+</sup>を緩衝する機能を有するもので、CASQ2遺伝子の変異は同様に拡張期細胞内Ca<sup>2+</sup>過負荷を生じることになる。このタイプのCPVT 2は常染色体劣性遺伝の形式をとるため、その発生頻度は低い。なお、二つの遺伝子変異がみつかるのは約60%である。

図3はわれわれの経験した運動誘発性で2方向性心室頻拍を示す症例では、その遺伝子検索によりR<sub>YR2</sub>遺伝子の変異であるR2401Hを認めた。CPVT 1ではR<sub>YR2</sub>のN端側、中央部、C端側の3ヵ所に変異好発部位があり、この例でもその中央部の好発部位に一致していた<sup>41)</sup>。

CPVTの治療は、運動や精神的興奮からカテコラミンの放出が不整脈を誘発しやすいところからβ遮断薬やCa拮抗薬が投与され、ある程度有効であるが、最近Naチャンネル抑制薬のフレカイニドがより有効であることが判明した。この薬はリヤノジン受容体からのCa<sup>2+</sup>放出を抑制する作用が認められるためである。しかし、一部の症例ではこれらの薬物に抵抗性であり、このような例での突然死を防ぐにはICDの植め込みが適用となる<sup>38)</sup>。

#### V. おわりに

心筋のチャンネル遺伝子変異が家族性QT延長症候群の原因として明らかにされると、心室不整脈による突然死をきたす類似の家族性疾患であるチャンネル病の存在とその原因が次第に解明されてきた。チャンネル病の研究成果は、遺伝子レベルでのチャンネル機能発現や病因・病態への関与の多様性を明らかにしてきた。今後の研究の進展により、チャンネル病での変異特異性の臨床病態の解明を通じて、さらに治療法や突然死予防の開発がすすむことが期待される。

#### 文 献

- 1) Jervell A, Lange-Nielsen F: Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval and sudden death. *Am Heart J* 54: 59-68, 1957.
- 2) Ward OC: A new familial cardiac syndrome in children. *J Irish Med Assoc* 54: 103-106, 1964.
- 3) Romano C, Gemme G, Pongiglione R: Aritmie cardiache rare dell'eta' pediatrica; II. accessi sincopali per fibrillazione ventricolare parossistica. *Clin Pediatr* 45: 656-683, 1963.
- 4) Wang Q, Curren ME, Splawski I et al: Positional cloning of a novel potassium channel gene; KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nature Genet* 12: 17-23, 1996.
- 5) Splawski I, Shen J, Timothy KW et al: Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes; KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation* 102: 1178-1185, 2000.
- 6) Lu JT, Kass RS: Recent progress in congenital long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol* 25: 216-221, 2010.
- 7) Ackerman, MJ, Priori SG, Willems S et al: HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Heart Rhythm* 8: 1308-1339, 2011.
- 8) Nakajima T, Furukawa T, Tanaka T et al: Novel mechanism of HERG current suppression in LQT2; shift in voltage dependence of HERG inactivation. *Circ Res* 83: 415-422, 1998.
- 9) Nakajima T, Furukawa T, Hirano Y et al: Voltage-shift of the current activation in HERG S4 mutation (R534C) in LQT2. *Cardiovasc Res* 44: 283-293, 1999.
- 10) Nakajima T, Kurabayashi M, Ohyama Y et al: Characterization of S818L mutation in HERG C-terminus in LQT2. *FEBS Letters* 481: 197-203, 2000.
- 11) Sasano T, Ueda K, Oriake M et al: Novel C-terminus frameshift mutation, 1122fs/147, of

- HERG in LQT2. *J Mol Cell Cardiol* **37** : 1205–1211, 2004.
- 12) Aizawa Y, Ueda K, Wu L-M et al : Truncated KCNQ1 mutant, A178fs/105, assembles Iks subunits and causes dominant-negative suppression due to intracellular retention. *FEBS Lett* **574** : 145–150, 2004.
  - 13) Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ : Low penetrance in the long-QT syndrome ; clinical impact. *Circulation* **99** : 529–533, 1999.
  - 14) Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C et al : Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* **348** : 1866–1874, 2003.
  - 15) Moss AJ, Zareba W, Benhorin J et al : ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* **92** : 2929–2934, 1995.
  - 16) Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C et al : Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome ; gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* **103** : 89–95, 2001.
  - 17) Moss AJ, Shimizu W, Wilde AA et al : Clinical aspects of type 1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation* **115** : 2481–2489, 2007.
  - 18) Shimizu W, Moss AJ, Wilde AA et al : Genotype-phenotype aspects of type 2 long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* **54** : 2052–2062, 2009.
  - 19) Roden DM : Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* **350** : 1013–1022, 2004.
  - 20) Brugada P, Brugada J : Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death ; a distinct clinical and electrocardiographic syndrome ; a multicenter report. *J Am Coll Cardiol* **20** : 1391–1396, 1992.
  - 21) Chen Q, Kirsch GE, Zhang D et al : Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* **392** : 293–296, 1998.
  - 22) Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M et al : Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome ; consensus report. *Eur Heart J* **23** : 1648–1654, 2002 ; *Circulation* **106** : 2514–2519, 2002.
  - 23) Nishizaki M, Sugi K, Izumida N et al : Classification and assessment of computerized diagnostic criteria for Brugada-type electrocardiogram. *Heart Rhythm* **7** : 1660–1666, 2010.
  - 24) Akai J, Makita N, Sakurada H et al : A novel SCN5A mutation associated with idiopathic ventricular fibrillation without typical ECG findings of Brugada syndrome. *FEBS Lett* **479** : 29–34, 2000.
  - 25) Mizusawa Y, Wilde AM : Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **5** : 606–616, 2012.
  - 26) Yan GX, Antzelevitch C : Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* **100** : 1660–1666, 1999.
  - 27) Takagi M, Yokoyama Y, Aonuma K et al : Clinical characteristics and risk stratification in symptomatic and asymptomatic patients with Brugada syndrome ; multicenter study in Japan. *J Cardiovasc Electrophysiol* **18** : 1244–1251, 2007.
  - 28) Takagi M, Aonuma K, Sekiguchi K et al : The prognostic value of early repolarization J wave and ST-segment morphology after J wave in Brugada syndrome ; multi-center study in Japan. *Heart Rhythm* **10** : 533–539, 2013.
  - 29) Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C et al : Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* **105** : 73–78, 2002.
  - 30) Brugada P, Brugada R, Mont L : Natural history of Brugada syndrome ; prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* **14** : 455–457, 2003.
  - 31) Probst V, Velman C, Eckardt E et al : Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome ; results from FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* **121** : 635–643, 2010.
  - 32) Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K et al : Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1–V3. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **2** : 495–503, 2009.
  - 33) Haissaguerre M, Derval N, Sacher F et al : Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* **358** : 2016–2023, 2008.
  - 34) Haissaguerre M, Chatel S, Sacher F et al : Ventricular fibrillation with prominent early repolarization associated with a rare variant of KCNJ8/KATP channel. *J Cardiovasc Electrophysiol* **20** : 93–98, 2009.
  - 35) Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K et al : Electrocardiographic characteristics and SCN5A mutations in idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **4** : 874–881, 2011.
  - 36) Antzelevitch C, Yan GX : J wave syndromes. *Heart Rhythm* **7** : 549–558, 2010.
  - 37) Xiao L, Koopmann TT, Ordog B et al : Unique cardiac Pukinje fiber transient outward current  $\beta$ -subunit composition ; a potential molecular link to idiopathic ventricular fibrillation. *Circ Res* **112** : 1310–1322, 2013.
  - 38) Liu N, Ruan Y, Priori SG : Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Prog Cardiovasc Dis* **51** : 23–30, 2008.
  - 39) Priori SG, Napolitano C, Tiso N et al : Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (*hryr2*) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* **103** : 196–

- 200, 2001.
- 40) Lahat H, Pras E, Olender T et al : A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Genet* **69** : 1378-1384, 2001.
- 41) Aizawa Y, Ueda K, Komura S et al : A novel mutation in FKBP12.6 binding region of the human cardiac ryanodine receptor gene (R2401H) in a Japanese patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Intl J Cardiol* **99** : 343-345, 2005.

# Familiar syndromes of sudden cardiac death

Masayasu Hiraoka, MD., PhD

Professor Emeritus,  
Department of Cardiovascular Diseases,  
Tokyo Medical and Dental University

## Summary

Since the mutations of cardiac ion channel genes have been discovered as the genetic factor for familiar long QT syndrome, similar familiar disorders developing sudden cardiac death due to ventricular tachyarrhythmias have been identified with their causative genes. Similar disorders are called as a general term, "channelopathy", which includes familiar long QT syndrome, Brugada syndrome, idiopathic ventricular fibrillation and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Their causative genes are variable and are not only limited to ion channel complexes but also to associated proteins regulating their functions. The pathogenetic clarification of channelopathy has promoted our understanding of the structure-function relation of ion channels as well as the functional roles played by associated intracellular regulatory proteins. In each channelopathy, differences in causative genes, types and locations of mutations have been shown certain correlations with clinical presentation, prognosis and responses to therapeutic means.

Key words : sudden cardiac death, ion channel, gene mutation, channelopathy, action potential, ventricular fibrillation, familiar long qt syndrome, brugada syndrome, idiopathic ventricular fibrillation, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia



# 全国・東京・西東京地域における医療連携システムの構築と実践 ——開業医の立場から

伊藤 眞一 東京都伊藤内科クリニック院長  
一般社団法人全国臨床糖尿病医会会長

**要旨:** 糖尿病患者に良質な医療を提供するために、30年間で12の糖尿病に特化した医療連携システムの構築を試みた。西東京地域で、大学病院、基幹病院、中小病院、糖尿病専門クリニックの専門医の参加のもと、地域集団医療連携システムを立ち上げた。基幹病院との連携では、教育入院、糖尿病教室の公開など、新しい試みを導入した。

連携の受け皿のための開業医の自己研修の場を、東京と全国規模のものを設立した。

①腎障害、②歯周病、③心血管障害、④認知症、⑤糖尿病の足、それぞれの合併症に特化したシステムも立ち上げた。薬剤師とインスリン治療のための連携を模索した。

12のシステムは糖尿病分野では多くの成果を上げ、現在も継続中であるが、糖尿病医療の大きな進歩に対応できるように、今後はこれまで以上に鋭意取り組む必要がある。

**Key words:** 医療連携、地域集団連携システム、教育入院、医科歯科連携、認知症、糖尿病の足、調剤薬局、循環型医療連携

## I. はじめに

糖尿病患者は年々増加し、ついにわが国では現在1,000万人に達したといわれている。そのうち約半数が医療管理下にあり、現状では、その7割が病院に通院している。病院通院患者の構成層をみると、境界型糖尿病～重症末期合併症をもったものまであらゆる層にわたり、今やいずれの基幹病院でも、糖尿病専門外来は来院する多くの患者のためパニック状態となっている。このため病院専門医はすでに自己診療能力を超え、限界にきていると感じながら、懸命に頑張っているのが実情である。

基幹病院の糖尿病外来では、続々と来院する患者の負担を少しでも軽くするために、すべて予約制をとっているが、患者1人当たり診療時間は約6分である。しかも予約をとる場合、8週間先が平均であるので、8週間に一度の診察となり、良質な医療の提供はむずかしい。しかし患者の大半は、3分診療でも病院にいけないと不安という大病院志向の心理をもっている

といわれている。

筆者は開業医であるが、週1回、地域基幹病院（武蔵野赤十字病院）で非常勤医師として糖尿病専門外来を担当している。“なぜ基幹病院を選択したのか”と筆者の管理している病院通院患者へアンケート調査してみると次の結果を得た。いつもこの病院にかかっているという漠然とした理由が41%で1位を占めた。いつもかかっていたら、なにかイベントが起きた場合、スムーズにこの病院に入院できるという患者の期待の現れであろう。30%の患者は、地元開業医の紹介と答えた。9%はほかの患者の紹介（家人の紹介を含む）であった。上述のいずれにも属さない回答として、①専門医がいる、②転居前にかかっていた病院からの紹介、③緊急入院後そのまま通院している、④全科があるというものであった<sup>1)</sup>。

糖尿病診療において、基幹病院では実施がむずかしいが開業医では得意分野である点を列挙する。

①患者の生活環境や個人的背景を容易に把握できるので、生活指導、栄養相談では患者にあったキメの細かい診療が可能、②基幹病院ではほとんど予約制であるので、発熱などの突発的なできごとが起こると、患者は来院を遠慮し手遅れになることがあるが、開業医

連絡先：伊藤 眞一 shinichi-ito@ac.auone-net.jp

表 1. 筆者が主導した医療連携システム

1. 地域集団医療連携システム	【事例 1】 NPO 法人 西東京臨床糖尿病研究会 (1986 年設立)
2. 地域基幹病院との医療連携システム	【事例 2】 武蔵野糖尿病医療連携の会 (1999 年設立) 【事例 3】 武蔵野糖尿病研究会 (1999 年設立)
3. 自己研修のための勉強会 (主に診診連携のため)	【事例 4】 一般社団法人 全国臨床糖尿病医会 (1985 年設立) 【事例 5】 一般社団法人 東京臨床糖尿病医会 (1980 年設立) 【事例 6】 東京保険医協会糖尿病症例研究談話会 (1985 年設立)
4. 糖尿病合併症に特化した医療連携システム	【事例 7】 多摩・糖尿病・腎・内分泌カンファレンス (2006 年設立) 【事例 8】 東京保険医協会医科歯科連携研究会 (2005 年設立) 【事例 9】 榊原循環器疾患検討会 (2008 年設立) 【事例 10】 認知症に関する連携 (2011 年設立) 【事例 11】 東京糖尿病合併症研究会 (2003 年設立)
5. 調剤薬局との医療連携	【事例 12】 西東京臨床糖尿病研究会薬診連携インスリン研修会 (1999 年設立)

の場合、往診、時間外診療を含め主治医がすみやかに対応でき、重症化も予防できる、③慢性疾患患者に治療を中断されないことが、合併症発現進展を阻止するうえでもっとも重要な点である。その防止対策として予約日に来院しなかった気になる患者に対し、再受診をすすめる方策をとれる、④糖尿病患者の死因の1位は癌であるので、いかに早期に癌を発見することがきわめて大切である。早期発見のための市町村の癌検診を受けたかどうかの確認、および開業医自身による癌発見の検査が開業医の役割である、などがあげられる。以上の理由から病院と開業医が役割分担を決めた後、連携パスに基づいて患者が2医療機関を相互に受診する連携システムがもっとも良質な医療の提供を可能とする<sup>2)</sup>。

本稿では筆者が30年間実施し、代表世話人を勤めた10件と、世話人を勤めた2件、合計12件の医療連携システムについて主に糖尿病という観点から言及する(表1)。

## II. なぜ糖尿病は疾患として医療連携が必要か —主に病診連携の視点からみて

まず“病診連携とはなにか”を考えてみると、開業医が、単に病院専門医に患者を紹介することだけでなく、1人の患者について、その患者にとってもっともよい治療を病診双方が、力を合わせて組織的に行うこと(併診)と筆者は定義づけている(循環型ともいう)。このように、患者のメリットを中心に考えないと、病院と開業医が“連携”でなく“競合”してしまったり、連携を“病院への服従”ではないかという誤解を生じてしまい、改善のない従来の糖尿病診療体制の継続になってしまう。

### 1. 患者数が多く、決して治癒することはない

後述する「NPO 法人 西東京臨床糖尿病研究会」の世話人が勤務している基幹病院では、1専門医当たり500名以上の管理患者がおり、いかにコメディカルが協力しても、物理的にきめの細かい診療は無理である。糖尿病は慢性に経過し治癒することがないので、生涯にわたる医療が必要であり、当然のこととして患者数が増加し続ける。一方、開業医(内科、小児科)側からみると、1医療施設に5~50名の糖尿病患者が通院しているが、開業医はいまだ受け皿としての余力がある。もし、病診連携が成立すれば、患者は通院しやすくなるし、バックアップ病院が存在するので、安心して治療が受けられ、基幹病院の外来は現在より整然となるであろうし、開業医の外来も活気を帯びると思われる。

### 2. 糖尿病は検査の意義が大きく、評価が数値として現れるものが多い

糖尿病において、糖代謝のコントロールのみに専念することは問題であるが、本疾患は無自覚、無症状が多いので、診療経過をみるうえでは検査の意義は大きい。本疾患に関する検査項目は実に豊富であるし、その結果に対する評価もすべて数値として現れ、特別な専門的技術を必要としない。またそのデータは客観的であるので、病診連携において使用できる。しかも、その結果のための特別な医療機器を必要としないので、いわゆる軽装備開業でも十分対応できる。

### 3. 緊急性の低い治療と頻発する併発症への対応

治療している患者は、ほとんどインスリン非依存状態にある2型糖尿病であり、病状が落ち着いているこ



とが多い。多くは慢性状態で、たとえ血糖が多少高値を示しても開業医は慌てず対処できる。治療手段もインクレチン関連薬を含む6種類の経口血糖降下薬という比較的ポピュラーなもので、効果もはっきりと現れ、十分な手応えを感じることができる。とはいえ糖尿病患者の約85%は、3年間でなんらかの併発症を起こすといわれている(併発症とは、糖尿病の合併症のことではなく、上気道炎、尿路感染症、下痢、嘔吐などの突発的に誰にでも起こりうる病気をさす)。

この併発症に陥った場合、患者は病院を訪れることができないので、往診などを開業医が行う病診連携により救われることが多い。以上のことを考えると、糖尿病診療は、病診連携が必要であるし、また病診連携に適した疾患であろう。

### Ⅲ. よくある病診連携の不満点

病院専門医からの不満点をみると、①患者を開業医に戻してもきちんと管理できない、②コントロールし戻しても、糖尿病が苦手だからといってまた返してくる、③いずれの開業医に紹介していいかわからない、④紹介状を書くのが面倒臭い、⑤合併症がかなり進行した患者(たとえば、ただちに透析しなければならない腎不全患者、失明寸前の患者)を突然紹介してくるなどがある。

一方、開業医の側にも、①紹介した患者について、返事がこないし、戻してもくれない、②気心の知れた医師がいないので、開業医の疑問点を聞きにくい、③入院の希望に沿ってくれない、④短期的な人事異動が多く、今誰が糖尿病専門医かわからないなどの不満がある。これら病院専門医、開業医の不満の原因は、両者のコンタクトが少ないことにつきると思われる。

### Ⅳ. 地域集団医療連携システム(図1)

**【事例1】NPO法人 西東京臨床糖尿病研究会(現在 会員数1,077名)**

本研究会は、都会型糖尿病診療では医療連携が必須であるという考えに賛同した3名の仲間と1986年、第一線の実地医家への糖尿病に対する知識の普及と糖尿病診療におけるネットワークづくりを目的に設立した。本研究会の活動により現在、日本では西東京地域は糖尿病医療連携のモデル地区といわれている。

1) 西東京地区における基本的な病診連携様式は次のようになっている。

①開業医が主治医となり、日常の糖尿病管理(検査、投薬)を行い、6ヵ月に一度病院専門医の診察を受け

る(特殊な検査やコントロールの見直し)、②病院での栄養指導(管理栄養士による)や糖尿病教室をなるべくオープン化するなどである。

2) 次に27年経過した本研究会の特徴を列挙する(図2)。

①定期例会を現在まで53回開催しているが、この例会は、当初は世話人の持ち回りで当番世話人の施設内の会場で行うことを原則としていた。これは開催地近隣の出席者を集め、基幹病院専門医との懇親を深めることにより、糖尿病に対しできる限り考え方の相違を少なくすることを第一の目的としているためである。

②管理栄養士紹介事業：糖尿病を敬遠している大きな理由に、食事療法が大変で面倒であるという開業医がいる。事実、開業医が栄養指導に関心があり必要と思っても、忙しい診療中にできることは、“主食を減らす”、“甘いものを制限する”と指示するか、またパンフレットを渡すぐらいであろう。しかしこれでは、患者に十分説明しているとは思えない。そこで当会では、訪問栄養指導システムを導入した(図3)。

このシステムは、開業医へ管理栄養士が定期的に訪問し、患者に直接栄養指導するものである。現在このシステムに参加している栄養士は49名(全員基幹病院での研修を行ったもの)、これを利用している開業医は50名である<sup>3)</sup>。

③糖尿病療養指導士認定事業：これは糖尿病療養指導をするために必要な最低限のスキルをもつ医療従事者を育成し、認定基準に達したかを試験し認定する事業である。現在まで13回認定試験が行われ949人が資格を得ている。認定者は西東京地域の医療機関で糖尿病患者に正確な知識に基づいた療養指導を行い、糖尿病診療のレベルアップに大いに貢献している。

④研修会開催数：本研究会に関係する研修会は2012年度では直接事業42回(糖尿病患者向け調理実習と糖尿病教室を含む)、間接事業70回の計112回となり、3日に一度西東京地域のどこかで本研究会に関係した研修会が開催されていることになる(2012年度事業報告書より)。

### Ⅴ. 地域基幹病院との医療連携

**【事例2】武蔵野糖尿病医療連携の会(基幹病院：東京都立多摩総合医療センター)**

1) 本会は1999年、多摩総合医療センターの前身の都立府中病院時代に、府中市、国立市、国分寺市、小平市、立川市、小金井市、調布市、狛江市の医師会学術担当理事の参加をいただき設立した。“患者を目の前にして実際どうするか症例を通して実践的なスキル



図 1. 西東京地区における基幹病院

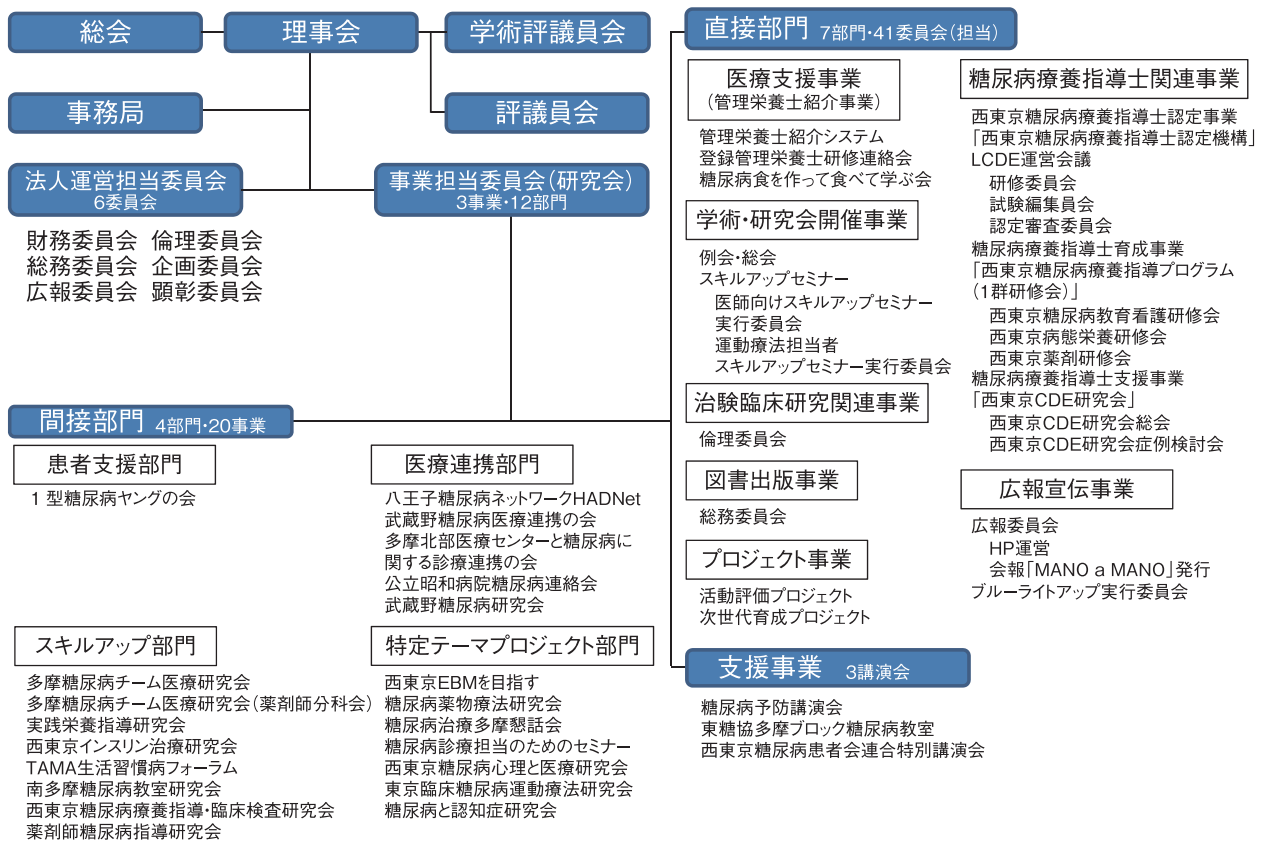


図 2. NPO 法人 西東京臨床糖尿病研究会の組織および事業担当委員会

を提供すること”を主眼に、西東京以外の専門家ではなく地域の実地医家の糖尿病専門医による講演を行っているが、きわめて好評で毎回 150 名前後の参加者がある。

2) 最新の例会 (25 回) は 2013 年 6 月開催され、「特殊な病態における糖尿病診療」というテーマのもとに、①ステロイドの使用の場合、②肥満糖尿病、③腎機能低下症例の対応の 3 講演が行われた。

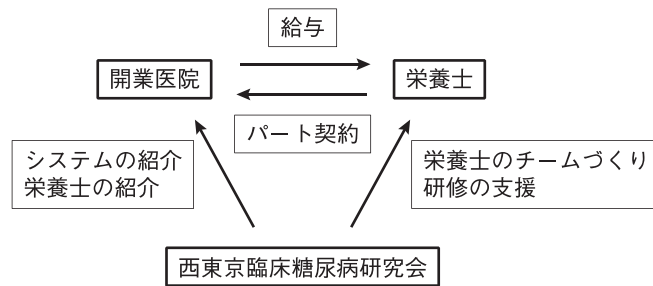


図3. 訪問栄養指導システムの管理体制

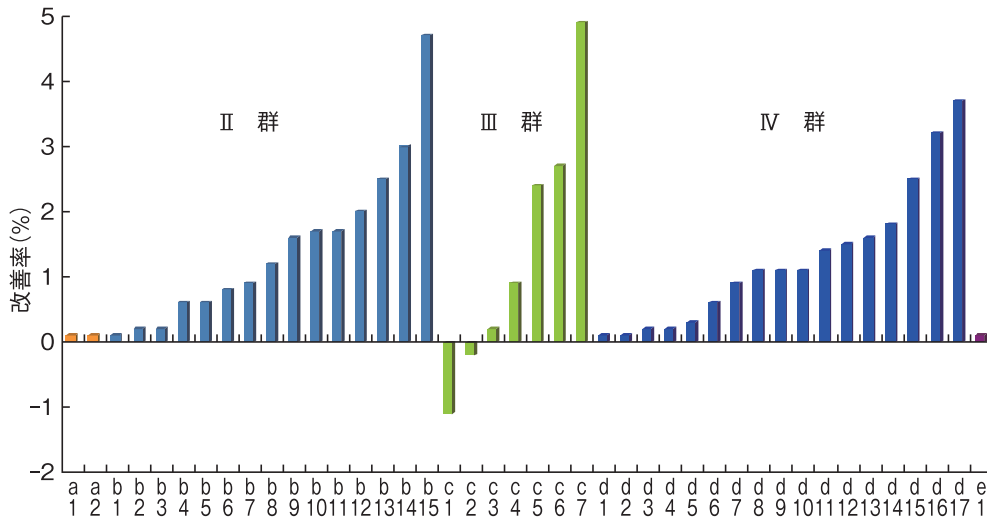


図4. 入院後3ヶ月のHbA1cの改善率

3) 本会の研修成果集大成として出版されたのが、「ナースのためのやさしくわかる糖尿病ケア」(辻野元祥 [編], ナツメ社, 東京, 2011年)である。

**【事例3】武蔵野糖尿病研究会（基幹病院：武蔵野赤十字病院）**

1) 武蔵野赤十字病院とその連携医療機関の医師およびコメディカルの糖尿病医療向上を目的とし1999年設立した。毎回、糖尿病またはそれに関連する疾患をテーマにし、全国からその領域のトップランナーの先生を招き特別講演を行っている。特別講演に先だち世話人による症例検討会を必ず行う。

2012年8月に開催された第24回例会では、世話人により「GLP-1製剤のグルカゴン分泌に及ぼす影響」と題して、現在行っているリラグルチドの臨床試験について発表された。特別講演は、現在世間でも栄養学界でも多くの議論がある「食品交換表に基づくカーボカウント」についてであった(参加者92名)。

2) 病診連携による教育入院：日本糖尿病学会のガイドラインでは、HbA1cが8.0%以下にならないコントロール不良患者は専門医に紹介すべきであるとしているので、HbA1cが10%もある患者を開業医がいつまでも管理していると、将来の医事紛争の原因にな

る可能性がある。武蔵野赤十字病院では、土・日曜日を利用した短期教育入院をセットし、開業医にも公開している。筆者はこのシステムを利用して、そのような治療困難42例をお願いしたところ、患者自身からも好評であった。この入院は入院費用、入院内容、入院期日などを固定したクリニカルパスに基づいてセットされているので、患者の入院の承諾も容易であった。入院した例は次の群に分けられた。

- I群：高度肥満のための食事療法の徹底(2例)
- II群：治療困難例で、インスリン導入を拒否したものの(15例)
- III群：外来でのインスリン導入に不安をもち、入院でのインスリン導入を希望したもの(7例)
- IV群：すでにインスリン療法を行っているが、再教育を希望したもの(17例)
- V群：腎症のための低蛋白食の栄養指導と腎機能のチェックを希望したもの(1例)

退院後3ヶ月間でHbA1cが何%改善したかを図4に示した<sup>4)</sup>。

3) 「日赤との病診連携を考える」と題した筆者の投稿記事：当クリニックからみた連携のメリット、今後のそのあり方について私見を述べさせていただきたい。当クリニックは月800名の生活習慣病患者が定期通院

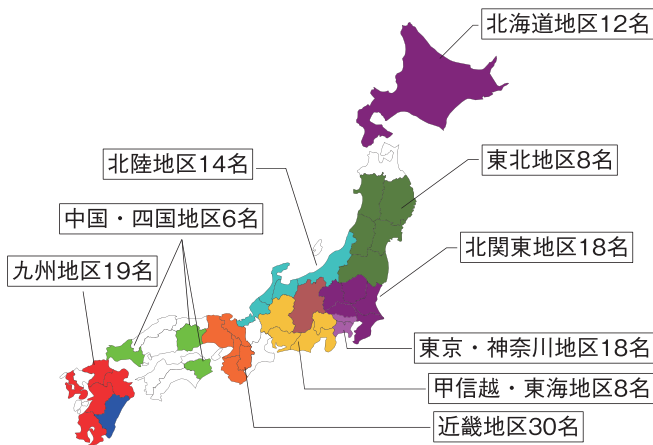


図5. 全国臨床糖尿病医会 会員分布図 (133名) [2012年4月現在]

し、筆者とアルバイトの医師で管理している。したがって動脈硬化性疾患をいかに発症を阻止するか、また早期発見するかが最大の目標となる。そのためには日赤の専門スタッフの援助がなくてはとても不可能と痛感している。連携のメリットとしては、①クリニカルパスに基づいた内分泌代謝科の糖尿病の教育入院の利用、②循環器科の高度なメディカル・チェック、③眼科・腎内科の高度先進医療の紹介などがもっともありがたい。とはいっても、生活習慣病患者の死因の多くは悪性腫瘍であるので、当クリニックではいつもこのことを念頭におき診療している。なんらかの異常があればすぐに日赤各科にご紹介している。

当クリニックの近傍に循環器専門の日本心臓血管研究振興会附属榊原記念病院が最近開設されたし、個人開業ラッシュも続いている。この点をとっても医療環境が著しく変化していると思われる。患者動向も予想がつかない。しかし患者の定期通院の中断の理由が、①待ち時間への不満、②納得させる病状、治療の説明不足、③医療費の高額などがいわれている。そこで当クリニックの対策として日赤との連携をさらに密なものにすることが一番と考えられ、①日赤病院からの逆紹介に十分耐えられる医療レベルの充実を図る、②当クリニックスタッフが日赤病院主催の教育講演会への参加による日赤のスタッフとの親睦と病院見学による日赤の現状の理解などに心がける。一方、日赤に対する要望としては、たとえば①内科に紹介した患者が入院し、外科に転科したとすると、転科までは詳細な経過を知ることができるが、転科後の経過を知らないことがある、②入院した当クリニック紹介患者が不幸な経過をとった場合は、なるべく早く情報が欲しいなどである。その対策としては、病院内の患者の流れを把握でき、その経過を簡単なレポートとして報告していただくなど今よりは多くのマンパワーを有する連携室の

強化を希望したいがむずかしいであろうか？ (伊藤眞一：武蔵野日赤新聞，通巻第452号，平成16年2月号，p7より)

## VI. 自己研修のための勉強会 —主に診診連携のため

開業医は、自分の理想とする診療体制を構築し、コメディカルの協力のもと、納得のいく診療ができる自由がある。裏をかえせば、他の医師のチェック機構がないため、ひとりよがりの診療をしたり、漫然と患者を診てしまう欠点もある。また、大学、病院で蓄えた知識もすぐに枯渇しカビが生えたものとなるので、新しい知識を積極的に得ようとしなければ医療レベルの低下は避けることはできない。そこで開業医も研修することが必要となっている。

現在、筆者ら開業医の参加可能な研修会は大きく分けて、①各地域医師会および日本医師会主催の学術集会、②各学会主催のもの、③主に各地区有志によるもの(主に開業医の有志によるもの、開業医と病院の双方の有志によるもの)、④商業ベースで行われるものの四つに大別される。今回述べる“医会”とは③に属するものをさす。

### 【事例4】一般社団法人 全国臨床糖尿病医会 (会員数133名) [図5]

1) 本会は全国の糖尿病専門クリニックの勉強会である。専門医制度がまだなかったころ、糖尿病に関心の強い開業医が膝を交えて情報交換や共通の問題を話し合う会をもとうという機運が持ち上がり、1985年に有志約20名が参加して第1回の勉強会が開催され、2013年で例会を56回開催した。

2) 本会の特徴ある、他の勉強会にはないものの一つは、“私はこうやっている”というものである。発表者自身のクリニック紹介、現在管理している糖尿病患者数やコントロール状態、診療のコツや工夫点、経営状態、職員の教育方法や補充の現実、クリニックの継承問題など、経営者としての悩みを提示し、会員同士自由に意見を述べあうコーナーである。

3) もう一つは“診療・保険のQ&A”というセッションである。セカンドオピニオンがないため“ひとりよがり診療”に陥りやすい盲点を、症例を提示し他医師の意見を聞くことにより是正しようという企画である。最近、指導監査やレセプト点検業務が強化されている。糖尿病診療は臨床検査も多く、インスリン自己注射指導料などにより高点数の保険診療になることが多く、なにかと目立つ医療機関になってしまう医療環境である。そこで“理にかなった糖尿病保険診療とは

なにか”を追求し、一方、内科系学会社会保険連合(内保連)に“診療報酬上望むこと、改めていただきたい点”をアピールしている。

4) 本会は、理想的な糖尿病保険診療を求め、専門クリニックが真摯に勉強している会と自負している<sup>5)</sup>。

5) 例会記録集：雑誌「プラクティス」のCongressのコーナーに掲載。

#### 【事例5】一般社団法人東京臨床糖尿病医会（会員数161名）

1) 実地医家およびコメディカルの糖尿病診療内容の向上充実に努めるために1980年設立された本会は、日本で最初に臨床分野のみにスポットを当てた糖尿病研究会の草分けで、もっとも伝統を有する会である。

2) 当会は年4回例会を開催しているが、そのうち1回は特別例会とし、会員の実地医家による症例報告や臨床研究を発表することになっている。治療困難例の患者教育を中心に日ごろの地道な臨床研究の成果を積極的に披瀝されることが多く、とくにコメディカルの発表の場としてその評価は高く、開業医療機関の診療レベルアップに一役かっている。第140特別例会は2013年7月に開催された。公募演題は医師2名のもの、コメディカル3名のものであり、特別例会の開催趣旨が十分達成されている。

3) 記録集：例会の内容は当番世話人により雑誌「プラクティス」に毎回投稿・掲載されている。それらの論文の集大成したものとして「かかりつけ医の糖尿病Q&A」として2008年南山堂から出版された。“Q”は非専門医師、看護師、栄養士からのものであり“A”はかかりつけ医の目線で当会世話人が知識の整理とコツを詳細に記述したものとなっている。

#### 【事例6】東京保険医協会糖尿病症例研究談話会

1) 筆者が開業した30年前ころから、なんとか糖尿病を勉強したいという要望の中から、糖尿病に関する勉強会が続々と立ち上げられた。当時そのほとんどが地域医師会学術部によるもの、都医の生涯教育のサテライト研究会、メーカー主催のものであった。それらは主に大学教授や基幹病院の糖尿病専門医を招いたものであり、開業保険医の日常診療とは多少乖離したものであるという印象をもった。保険診療という枠を、演者の先生方は当時は十分理解しておらず、学問的視点のみ強調されて解説されたのがその主な原因と考えられた。このような開業保険医の不満に呼応し、保険診療という契約の範囲で、もっとも有効な糖尿病診療を勉強しようと東京保険医協会の糖尿病症例研究談話会は1985年発足した。当初出席者はコメンテーターを含



図6. 東京保険医協会記録集（伊藤眞一著）

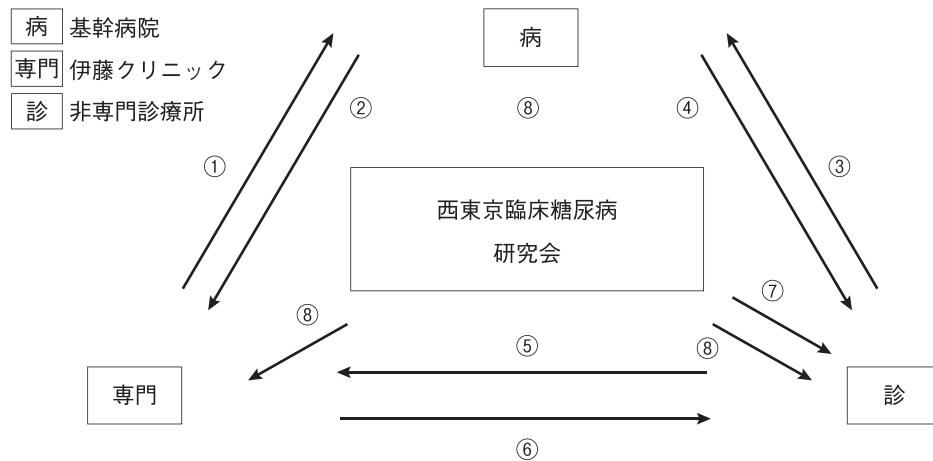
め開業保険医のみで、開業保険医のための勉強会であった。

2) 1985～1990年までは、主として症例検討と世話人による糖尿病治療の“How To”を中心としたものであった。

1991～2000年は、上述した西東京臨床糖尿病研究会の若手の世話人を続々と招き、症例検討の一方、ミニレクチャーも行った。このレクチャーの中では必ず病院専門医の日常臨床の実際と、開業医になにを望むかを必ず述べてもらうことにした。都市型糖尿病診療では医療連携が必須であるという、筆者の考えに基づいての企画であった。

2001年に入ると“モンスター患者”が流行語となってしまう医療訴訟時代が踏来した。このような環境に対応すべくヒヤリ・ハット対策も本会のメインテーマとした。2003年～現在まで、筆者は東京保険医協会審査対策委員会に1ヵ月に一度参加している。その委員会で現在の保険診療における現状を知り、なるべく保険診療のノウハウを本会にも反映させることにしている。このような視点をもった他の研究会は東京には存在しないと自負している（2013年6月第127回例会を開催）。

3) 記録集：本会の内容をまとめたものが「糖尿病の保険診療」である（東京保険医協会出版、東京）。1996年以降3年に一度改訂し、2012年に第6版を出版した。①査定例に学ぶ保険診療、②糖尿病のヒヤリ・ハット想定例が本書の二大特徴であろう。①は、なにがレセプトで査定の原因であったかを検討し、理に合った正しい保険請求を解説したものであり、②は、医療事故にまではならないが、ヒヤリとしたりハットしたりした日常診療で遭遇するケースにコメントをつけた症例検討コーナーとして記載してある（図6）。



- ①③ 教育および治療入院（短期，中期，長期）
- ②④ コントロール良好化した患者の日常管理
- ⑤ コンサルテーションの依頼
- ⑥ 患者転居による紹介
- ⑦ 栄養士紹介システム
- ⑧ 例会による意見交換
- ⑧ 共同研究

図7. 糖尿病性腎症における医療連携（西東京地域）

**\*慢性腎臓病診療手帳\***

\*病診連携手帳\*

\*外来日にお持ち下さい

\*かかりつけ医にもお見せ下さい

お名前 \_\_\_\_\_

( \_\_\_\_\_ )

かかりつけ医⇒基幹病院腎臓内科 担当

患者名		
生年月日	/ /	
男・女	身長(cm)	
原疾患	糖尿病・慢性糸球体腎炎・腎硬化症 多発のう性胞腎・その他( )	
心血管系合併症 既往歴	虚血性心疾患(PCI, CABGの既往を含む)・心不全 脳梗塞・脳出血・ASO・大動脈瘤 その他:	
その他の合併症 既往歴	糖尿病・高血圧・高脂血症	
家族歴	腎疾患(有・無)	高血圧(有・無)
	糖尿病(有・無)	心疾患(有・無)
併診	希望する ・ 希望しない	
栄養指導	希望する ・ 希望しない	
ESA 注射の希望	かかりつけ医 ・ 基幹病院	

ESAの投与開始は基幹病院で判断します

基幹病院での診察間隔 \_\_\_\_\_ ヶ月毎

(eGFR 30以上6か月毎、20-30 3か月毎20未満 原則として基幹病院へ通院)

腎超音波検査 \_\_\_\_\_ 年/ \_\_\_\_\_ 月/ \_\_\_\_\_ 日

所見 \_\_\_\_\_

図8. 病診連携手帳（武蔵野赤十字病院）

## VII. 糖尿病合併症に特化した医療連携システム

### 【事例7】多摩・糖尿病・腎・内分泌カンファレンス

1) 本会は2006年に発足した、多摩地域で活躍する基幹病院医師と開業医が糖尿病および腎臓疾患についてそれぞれ症例を提示し、出席者全員で意見を述べ合う第一部と、その分野を専門としている同窓の大学教授を招いて講演していただく「Meet the Professor

and Expert」の二部構成となっている。

2) 腎臓内科との連携の実態（図7）。

a) 糖尿病性腎症と他の腎疾患と識別するために：高度の血尿を伴った本症や短期間でネフローゼ症候群を呈したものはほかの腎疾患の合併が考えられる。このような症例は、治療方針の変更や予後を推定するなどの意味から腎臓内科へ紹介する。

b) 糖尿病性腎症Ⅳ期からⅤ期の対応：Ⅳ期に入りCrが2 mg/dl以上になると、かなり短期間のうちに

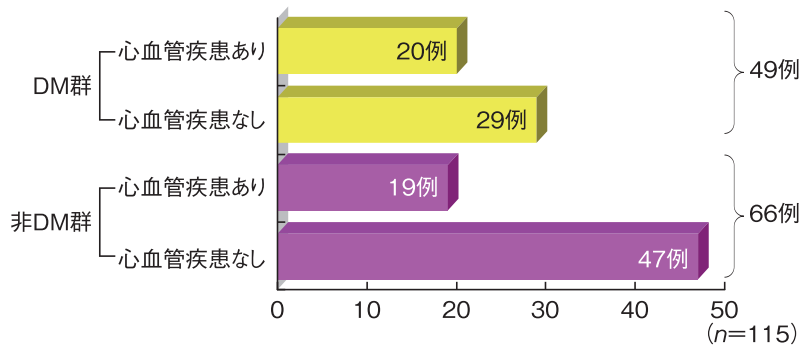


図9. 伊藤クリニックから榊原記念病院に紹介した生活習慣病患者の診断結果

透析導入が予想されるので、開業医では腎内科医と併診することとしている。専門開業医でも血圧コントロールがむずかしい場合や起立性低血圧が強度であるとき、ネフローゼ症候群の症状が強いとき、溢水が強いとき、高カリウム血症がすすんだときなど、Cr値にかかわらず腎内科に紹介する。

3) 使用される連携用手帳(図8): 武蔵野赤十字病院 安藤亮一先生の提供による

4) 記録集: 糖尿病, 腎内科の専門実地医家のグループ(本会)世話人の9名が中心に執筆し, 筆者が編者を努めたものが「患者さんの質問に答える—外来糖尿病診療(改訂3版)」である。2011年に南山堂(東京)から出版された。

#### 【事例8】東京保険医協会・医科・歯科連携研究会<sup>6)</sup>

2005年に本会は、医科と歯科の連携実践～拡大というコンセプトのもと設立された。①歯科治療における抗凝固薬・抗血小板薬の取り扱いの問題、②糖尿病が歯周病に悪影響があり、逆に歯周病が糖尿病を悪化させるという双方向性をよく理解する必要性などが医師側で問題となっている。そこで医師、歯科医師共同の臨床試験を実施している一方、以下の二つのスローガンの普及に努めている。

[内科医師の確認事項への提言]

①歯周病と糖尿病との関係を知っているか、患者に確認する。

②歯周病と全身疾患の関連を患者に教育する。

③内科医師が糖尿病患者を、眼科医師に定期的にチェックを依頼するのと同様、歯科医師にも定期的にチェックを依頼する。

④食事療法ができない患者には、とりあえず食べたから“20回噛む”よう指導する。

[歯科医師の確認事項への提言]

①来院患者に糖尿病に罹患しているか否かを必ず確認する。

②もし糖尿病患者なら、今の病態はどうか。

③低血糖はどうか。

④抗血栓療法は原則中止しない。

⑤糖尿病に関する疑問点は躊躇せず、かかりつけ医に問い合わせる。

#### 【事例9】榊原循環器疾患検討会<sup>7)</sup>

1) 当クリニックの近傍に循環器疾患専門の榊原記念病院(ベッド数320床)が都内より移転開院したことを機に、当クリニックでの心疾患患者の病診連携が急速に行われるようになった。

2) 1年間に心疾患の自覚症状を訴え、筆者が専門医の診断が必要と考えた生活習慣病患者115例を榊原記念病院に紹介したところ、糖尿病を有する生活習慣病患者群に有意に“治療を要する心疾患患者”が発見された(図9)。

3) 循環器疾患に興味のある府中市、調布市の医師会のメンバー12名を世話人として、その世話人を中心に2008年から榊原記念病院との疾患検討会を開催している。医師会会員から紹介された症例につき検討を行った後、その症例の問題点について榊原記念病院専門医がミニレクチャーを行う形態をとっている。現在まで例会は9回開催している(参加者40~60名)。

#### 【事例10】認知症に関する連携<sup>8)</sup>

糖尿病専門医は、認知症診療に消極的な傾向がある。この現状を打破するためには、まずは認知症診療に対する循環型医療連携を構築しなければならない。かかりつけ医(本稿では糖尿病専門医)と専門医(本稿では認知症専門医)が役割分担を決めた後、連携バスに基づいて、患者が2医療機関を相互に受診するシステムを構築した(図10)。

1) 病診連携(図10矢印B): 当クリニックから車で30分の位置にある武蔵野赤十字病院(病床数611床)神経内科(以下、病院専門医)と一般的な病診連携を行っている。

2) 診診連携(図10矢印A): 当クリニックから車で15分以内の距離にある小金井つるかめクリニック(以下、専門クリニック)と循環型診診連携を行った。

表2. 医療連携による認知症の発見 (n=48例, 2012年12月31日現在)

FAST	臨床病期	例数
stage2 stage3	年齢相当 境界状態	20 (投薬なし)
stage4	軽度の認知症	9 (投薬あり)
stage5 stage6	中等度の認知症 やや高度の認知症	13 (投薬あり)
その他		
脳血管性認知症		3
脳外科的検査を必要としたもの		3

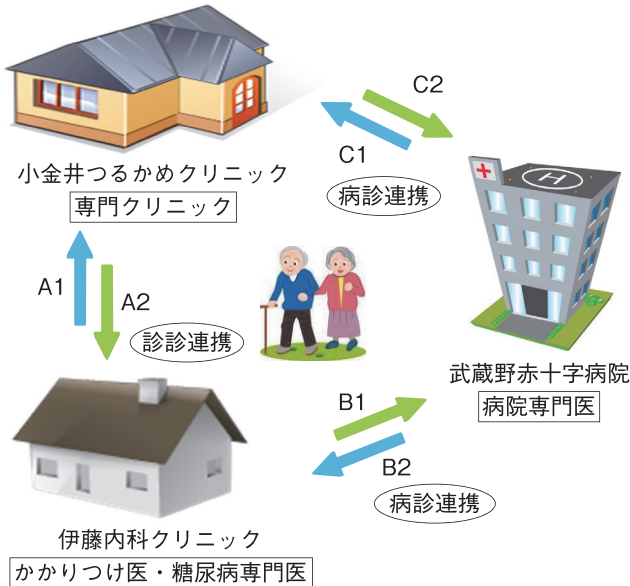


図10. 認知症の医療連携

3) 病診連携による結果 (表2): 本人がものの忘れを認知症ではないかと心配したもの (認知症臨床病期: FAST; functional assessment staging, ステージ2~3) は4例であった。介助なしで適切な衣服を選ぶことができない, 入浴をいやがる, 運動事故の経験あり, 買い物が一人でできないなど, 中等度の認知症 (FAST ステージ5) 以上で現在も抗認知症薬を内服しているものは13例であった。

4) 診診連携による結果 (表2): CTでは年齢相当の萎縮がある, しかし日常生活に問題はない, 現時点では抗認知症治療薬の投与は必要ないと診断され, 半年後再診の予約は16例であった。脳血管性 (脳梗塞後) 認知症と診断され, Alzheimer病ではないものは3例であった。軽い見当障害がありCTで海馬の萎縮を確認し, FASTステージ3~4 (境界状態から軽度の認知症) であるため抗認知症治療薬が必要とされたものは9例であった。専門クリニックから病院専門医への紹介は3例であり, その内容は以下のとおりであった。

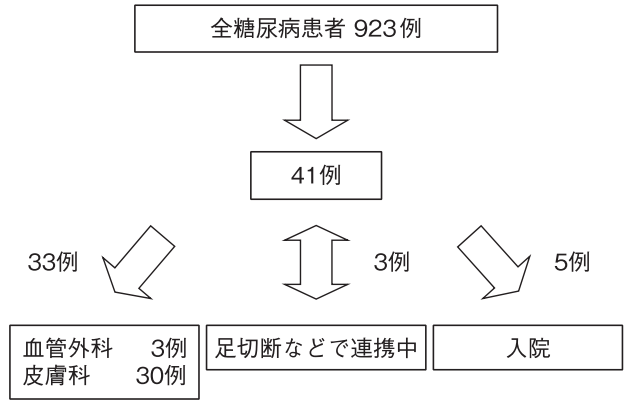


図11. 足病変のため伊藤クリニックと他院で連携した内訳

①頭部CTで低吸収域がありMRIで確認する必要があるもの。

②脳腫瘍が疑われたもの。

③水頭症が疑われたもの。

5) 提示した認知症に特化した医療連携を今後西東京地域で普及させるべく「地域で認知症を考える会」を2013年1月に第1回を開催し, 今後継続的に行う予定である。

#### 【事例11】東京糖尿病合併症研究会 (主に糖尿病の神経障害を対象とする)

1) 関東地域での糖尿病専門医, 血管外科医, 神経内科医を世話人とし (主に大学教授), 非専門医に神経障害の重要性を, 時には外国人のスペシャリストを交え教育する会で2003年に設立された。

2) 当研究会で「糖尿病の足」の多くの専門医と連携することができた。

3) 糖尿病の三大合併症はよく知られているが, 糖尿病足病変についてはあまり関心が払われなかった。しかし, 糖尿病患者が増加し, 高齢化したためか, われわれ開業医でも本症に近い病変を示すものに遭遇することが多くなった。

糖尿病患者が本症を発症すると初期対応が適切でない, 長期入院が必要となり, 最悪の場合, 足切断ということもある。足病変の対策を行っていたにもかかわらず, 当クリニックでは対応できず, 他院と連携せざるをえなかった足病変の患者は年間41例であった。その中で入院治療したものは5例であった。誘因としては靴ずれ2例, やけど2例, 糖尿病性水疱症1例であり, 全員, 強化インスリン療法中でありながらHbA1c 8.0%以上とコントロール不良であった。また全員が三大合併症を有する罹病20年以上で, 62~86 (平均71)歳と高齢者であった。新たに足切断をしたものはなかった (図11)<sup>9)</sup>。



## Ⅷ. 調剤薬局との医療連携<sup>10)</sup>

### 【事例 12】西東京臨床糖尿病研究会薬診連携部門 インスリン研修会（薬剤師糖尿病指導研究会に 現在は移行）

1) 医薬分業推進政策により診療所の分業率はますます増加しているが、その傾向は病院にまで及び、そのため今や医療現場では医薬分業にまつわるトラブルが問題化してきた。とくにインスリンは従来、病院薬局と限られた調剤薬局のみが関与してきたが、現在の医療環境では調剤薬局もインスリンの取り扱いを避けて通れないのが現状となってきた。そこで本会は病院、診療所と薬局の地域集団連携システムを構築し、1999年から研修会を開催した。2006年まで合計12回例会は継続した。

2) 研修会のプログラムは第1部（インスリン製剤の解説、ペン型注入器の使用法、血糖自己測定器の使い方）、第2部（中核病院薬剤師による患者指導の実践方法）、第3部（西東京臨床糖尿病研究会世話人によるインスリン治療の現状と病態の解説）より構成され、講演後に糖尿病に関するすべての点について質疑応答を行っている。

3) 調剤薬局薬剤師から病院現場を公開してほしいとの要望を受け、武蔵野赤十字病院で糖尿病教室、栄養指導教室、入院患者が血糖自己測定およびインスリン導入の現場を見学した。また例会では必ず医師がインスリンの打ち方を実演し、どういふ話し方でインスリン導入を説得しているかなどのロールプレイを行って学んでいる。

4) 調剤薬局薬剤師や保健所の保健師などは、日本糖尿病療養指導士（CDE）の資格要件からはずれているということで、西東京では独自に「糖尿病療養担当者（西東京 CDE）」を認定することにし、現在 949 名がその資格を取得している。

5) 記録集：すべての例会の内容は雑誌「プラクティス」に投稿・掲載されている。

## Ⅸ. ま と め

1) 筆者は 1980 年に糖尿病に特化した開業医療施設を開業した。開業医を勤めるかたわら、現在まで 33 年間地域基幹病院で専門外来を担当している。

2) 現在の糖尿病医療は、一医療機関のみで患者をすべて管理することは不可能であり、他医療機関と医療連携してはじめて完結する。

3) この 33 年間に筆者が主導し設立した糖尿病に関

係した医療連携システムは以下の 12 件を数える。内訳は地域集団医療連携システム：1、地域基幹病院との医療連携システム：2、診診連携のための勉強会：3、糖尿病合併症に特化した医療連携システム：5、調剤薬局との医療連携：1 である。

4) これらの連携システムを継続し成功させることは、それぞれの医療機関のレベルを向上させるうえでメリットがあるが、その恩恵を受けるのは誰れよりも、患者でなければならない。

5) そのためには連携する医療機関間の十分な意見交換のもと、診療に対する共通のコンセンサスを絶えず確立していなければならない。

6) 会を継続させるためには、連携会の内容は必ずレフリーのいる医学雑誌に投稿し、記録として残しておくことが必須である。

## 謝 辞

数多くの医療連携システム構築にあたり、東京医科歯科大学医学部卒業の多数の同窓生の協力なくしては成功できませんでした。この場を借り御礼申し上げます。とくに下記の先生方には、多くの講演、執筆をお願いいたしました。深謝いたします。池田吉昭（医 15）、川井紘一（医 16）、宮崎 滋（医 19）、原義人（医 22）、山田達夫（医 22）、安藤亮一（医 27）、西尾康英（医 30）、辻野元祥（医 33）、西田賢司（医 34）、菅野一男（医 35）、関山多真子（医 49）（敬称略、卒業順）。

## 文 献

- 1) 伊藤真一：病診連携をスムーズに行うために。患者の病院志向の原因を探る。日本医事新報 3791：77-78, 1996.
- 2) 伊藤真一：新しい病診連携の構築と実践。日本医事新報 3708：98-100, 1995.
- 3) 伊藤真一：医療連携による糖尿病治療継続への取り組み。臨床栄養 104：155-159, 2004.
- 4) 伊藤真一：医療連携による糖尿病治療—西東京地域の開業医の場合。クリニカルプラクティス 24：205-209, 2005.
- 5) 伊藤真一：「医師会」でなく「医会」での同窓生の活躍。医科同窓会報（東京医科歯科大学お茶の水会医科同窓会）255：80-81, 2012.
- 6) 伊藤真一：糖尿病診療における医・歯連携。日本医事新報 4513：93-96, 2010.
- 7) 伊藤真一：無床診療所通院生活習慣病患者の病診連携は必須である。日本医事新報 4247：89-90, 2005.
- 8) 伊藤真一：定期通院している後期高齢者糖尿病患者に潜む認知症を掘りおこす。プラクティス 30：369-373, 2013.
- 9) 伊藤真一、藤田進彦、辻野元祥ほか：西東京地域での「糖尿病の足病変」に対する医療連携の現状。プラクティス 27：215-216, 2010.
- 10) 伊藤真一：低血糖をおこさないための「キメ」の細かいインスリン治療体制。プラクティス 23：362-363, 2006.

# Construction and implementation of Japan/Tokyo/ Western Tokyo Regional Clinical Network System ; from the perspective of general physicians

Shinichi Itoh

Director, Itoh Internal Medicine Clinic

Chairman, Japan Clinicians Diabetes Association (General Incorporated Association)

## Summary

In order to provide high-quality medical care to patients with diabetes, the authors have attempted to establish 12 clinical network systems specific to diabetes during the past 30 years.

With the participation of specialists from university hospitals, flagship hospitals, small and medium sized hospitals and specialist diabetic clinics in the Western Tokyo area, we founded a community collective clinical network system. Various new measures were introduced such as educational hospitalization and classes relating to diabetes, through networking with flagship hospitals.

A self-training forum for general physicians assisting with the network was also established, both in Tokyo and nationwide.

Systems specific to various concomitant conditions such as 1) renal disorder, 2) periodontal disease, 3) cardiovascular events, 4) dementia and 5) diabetic foot were also established.

Consideration was given to networking with pharmacists for the purpose of insulin therapy.

These 12 systems have achieved significant results in the field of diabetes, and are currently still in place, although there is a need to act sharply in order to be able to respond in significant developments in diabetes medicine.

Key words : clinical network, community collective network system, educational admission, medical/dental networks, dementia, diabetic foot, prescribing pharmacy, cyclical clinical partnership

# 関節リウマチ制圧に向けた新しい抗リウマチ薬の発見

上阪 等 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科

要旨：関節リウマチ治療の進化はめざましく、細胞工学の産物である生物学的製剤による抗サイトカイン療法や抗リンパ球療法は患者予後を著しく改善した。しかし、それでも治療効果の十分でない患者は多く、生物学的製剤は高価で感染症などの副作用が多い。筆者らは、この問題点を克服するために、関節リウマチの基盤である自己免疫ではなく、結果として生じ、かつ関節破壊の原因となっている滑膜細胞増殖を標的とした治療法を開発した。非臨床試験では従来の治療法との協調作用も認められ、東京医科歯科大学発の次世代抗リウマチ薬となるように、関節リウマチ制圧に向けた研究を続けている。

**Key words** : 関節リウマチ, 滑膜増殖, サイクリン依存性キナーゼ, 抗リウマチ薬

## I. はじめに

東京医科歯科大学臨床系は、臨床現場の問題に発した疑問や必要性から研究をすすめる“from bedside to bench”の研究を重視しているといえることができる。当科も、その伝統の通り、関節リウマチ (RA) 診療という臨床現場の問題に眼を向けることで基礎研究を開始した。今や、その成果は、“from bench to bedside”として臨床応用が視野に入ってきている。この論文ではわれわれの研究の流れの一端を紹介したい。

## II. リウマチ診療現場の問題

20世紀半ばに副腎皮質ホルモンがRA特効薬として登場し、3人がノーベル賞を受賞した。しかし、その副作用が明らかとなるにつれて熱狂は消失し、主なリウマチ治療は、メトトレキサートを中心とする遅効性抗リウマチ薬が担うようになった。しかし、メトトレキサートを使用しても、多くの症例で急速ないし緩徐に関節破壊がすすみ、関節機能予後、さらには生命予後のめざましい改善は得られなかった。

21世紀直前、この状況に風穴を開けたのは腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF)  $\alpha$  に対するキ

メラ型単クローン性抗体であるインフリキシマブである。当初、敗血症治療に開発中だったこの薬剤は、RA滑膜にTNF $\alpha$ が豊富にあることなどから、抗リウマチ薬に転用されて大きな成功をおさめた。生物学的製剤の嚆矢である。これに続いて数々の生物学的TNF阻害薬が臨床に投入された。さらに、抗インターロイキン (IL)-6受容体単クローン性抗体であるトシリズマブ、T細胞補助刺激分子CD28を阻害するアバタセプト (CTLA-4Ig) も生まれ、欧米では、IL-1受容体アンタゴニスト (アナキンラ)、B細胞を除去する抗CD20抗体 (リツキシマブ) なども生物学的抗リウマチ薬として認可された。

これらの生物学的製剤は、標的分子を直接抑制することで炎症を沈静化し、従来治療が奏功しなかった症例にも強力ですみやかな効果を発揮する。治療のパラダイムシフトをもたらしたと称せられる所以である。

しかし、現在でも臨床上の大きな問題がある。生物学的製剤治療を受けても、臨床的症状寛解に入る患者は4割に満たず、関節破壊の進行を完全に阻止できるのは2割程度にすぎない。そればかりか、易感染性は確実に高まり、時に致命的感染症が合併する。さらに、生物学的製剤は製造コストがかさむため、薬剤費が年間100~150万円に達する。これら、①有効性、②副作用、③薬価がリウマチ診療の三問題であり、筆者らはこの課題に正面から取り組んだ。

連絡先：上阪 等 kohsaka.rheu@tmd.ac.jp

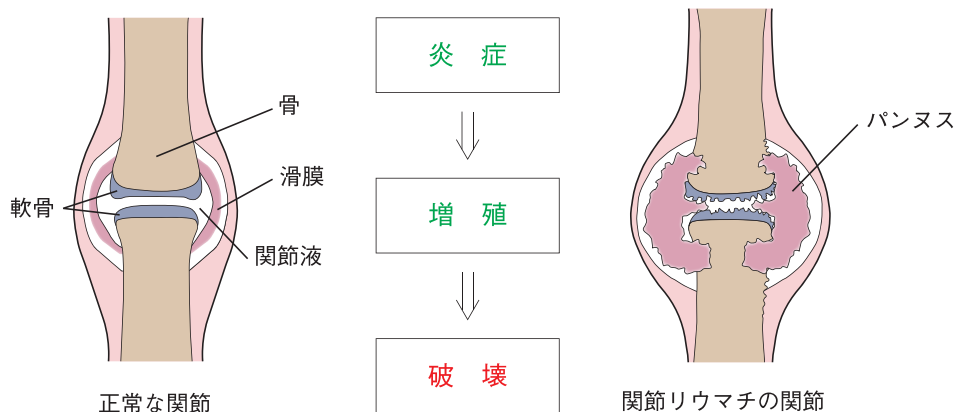


図1. 関節リウマチの病態

炎症相, 増殖相, 破壊相の三相に分けて考えられる.

### Ⅲ. 関節リウマチの病態

1980年代の分子疫学研究で, RAの最強疾患感受性遺伝子はヒト白血球抗原(HLA)クラスII分子のうち特定のDR4抗原をコードする遺伝子と判明した<sup>1)</sup>. また, RA滑膜にCD4T細胞が多数集簇していることから, クラスII分子上の自己抗原ペプチドがCD4Tリンパ球を活性化することが発症に重要と考えられた. 筆者らは, 末梢リンパ球レパトワが遺伝的に支配されていることを見出し<sup>2-9)</sup>, この疾患感受性遺伝子が末梢CD4T細胞レパトワ形成に影響を及ぼして, RA発症にかかわることを提唱した<sup>10,11)</sup>. 一方, RAの疾患特異的自己抗体である抗シトルリン化蛋白抗体が発症前から存在することから, 全身における自己反応性TおよびB細胞活性化が発病に先行すると考えられている.

発症後の滑膜では, 活性化マクロファージが多数集簇し, マクロファージ由来のTNF $\alpha$ やIL-1, 6などの炎症性サイトカインが滑膜内に豊富に放出されている<sup>12-18)</sup>. リンパ球や樹状細胞も多数浸潤し, 滑膜は炎症の場となる<sup>19)</sup>(炎症相)[図1].

これらのサイトカインは, マクロファージ自身ばかりでなく, 滑膜線維芽細胞も活性化して増殖させる. 盛んに増殖した滑膜線維芽細胞は, IL-6などの炎症性サイトカイン, マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)-3などの軟骨破壊性蛋白分解酵素やプロスタグランディンを産生しながら, 関節内でパニヌスと呼ばれる絨毛状肉芽組織を形成する(増殖相). パニヌスの滑膜線維芽細胞やT細胞は, RANK(receptor activator of NF- $\kappa$ B)リガンドを発現し, マクロファージを破骨細胞へと分化させる. これらの病的過程により, 罹患関節の骨・軟骨が破壊されて, 関節機能が障害される(破壊相).

これらのどの過程を阻害してもRAの有効な治療となる可能性があるが, 上流に近いT細胞, B細胞, マクロファージ由来の炎症性サイトカインなどが現在の“新しい治療”の標的とされてきた.

### Ⅳ. 新治療標的としての滑膜線維芽細胞

滑膜線維芽細胞は本来, 滑膜表層を裏打ちする数層以内の細胞であるが, RA関節では, 接触障害を免れて増殖し, パニヌスを形成して, 骨・軟骨に侵入する. この様子は, 滑膜線維芽細胞の悪性転換さえ想起させる. 実際, この線維芽細胞を*ex vivo*で培養すると, 正常滑膜由来の滑膜線維芽細胞よりも速く増殖し, また, *wnt/fz*遺伝子群などの幼若分子を発現している<sup>20)</sup>. しかし, RA関節からの肉腫発生率は低く, RA滑膜線維芽細胞も継代培養を重ねると増殖性を失うので, 転換した形質は炎症による二次的変化と考えられる.

筆者らは, 炎症相を抑制する生物学的製剤は, 効果と副作用の面で共通の限界を露呈していると考えた. 今後, 登場が見込まれるJAK(ヤヌスキナーゼ)阻害薬などの炎症相を抑える低分子化合物も同じ問題に直面するはずである. 筆者らは, むしろRA病態の中で, パニヌス形成の直接原因である滑膜線維芽細胞の増殖を抑制すれば, 最終的な骨・軟骨破壊を効果的に抑制できると考えた. 炎症相は放置しても増殖相をコントロールできれば, 破壊相にすすまないだろうという考えである. この考えは, 後に“逆転の発想”と形容されることになったが, 炎症相抑制と増殖相抑制とを併用すれば, 協調効果により, 関節破壊を完全阻止できるのではないかと考えたのである. そこで, 筆者らは, 滑膜線維芽細胞の増殖制御を新たなRA治療標的と定めた.

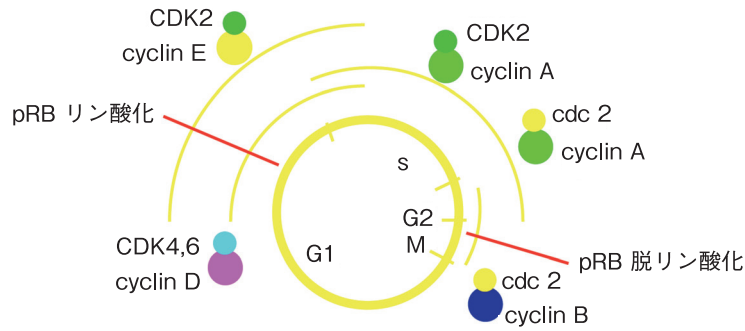


図2. サイクリン/CDK複合体  
細胞周期の特定時期に活性化して細胞周期を促進させる。

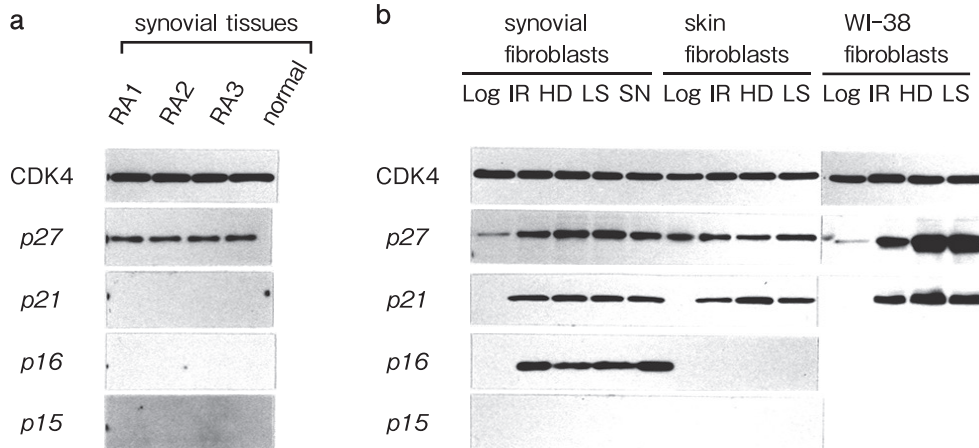


図3. 滑膜組織と増殖抑制したRA滑膜線維芽細胞およびそのほかのヒト線維芽細胞におけるCDKIの発現

a: 三つのRA滑膜と正常滑膜におけるCDKIおよびCDK4の発現を検討した。p27<sup>Kip1</sup>はすべての滑膜で発現していたが、p15<sup>INK4b</sup>、p16<sup>INK4a</sup>、p21<sup>Cip1</sup>発現は認めない。

b: 滑膜線維芽細胞、正常皮膚線維芽細胞とヒト胎児肺線維芽細胞WI-38におけるCDKIの発現を示す。対数増殖期(Log)、放射線照射(IR)、高密度培養(HD)、低濃度血清培地による培養(LS)、老化静止(SN)細胞から取り出した蛋白を解析した。すべての線維芽細胞で増殖抑制によりp21<sup>Cip1</sup>の発現が誘導され、p27<sup>Kip1</sup>の発現が増加した。p16<sup>INK4a</sup>の発現はRA滑膜線維芽細胞だけに認められた。p15<sup>INK4b</sup>は発現していない。

## V. 細胞周期関連分子

細胞周期を支配する重要な分子に、サイクリン依存性キナーゼ(cyclin-dependent kinases: CDK)と呼ばれるキナーゼ群がある。メンバーは、CDK1(ないしcdc2)、2、4、6であり、それぞれサイクリンと結合して細胞周期の異なる時期に活性を発揮する(図2)。一方、サイクリン/CDK複合体を抑制する第3の分子群があり、CDK阻害因子(CDKI: cyclin-dependent kinase inhibitors)と呼ばれている。CDKIには7分子があり、これらはINK4ファミリーに属するp16<sup>INK4a</sup>、p15<sup>INK4b</sup>、p18<sup>INK4c</sup>、p19<sup>INK4d</sup>とCip/Kipファミリーに属するp21<sup>Cip1</sup>、p27<sup>Kip1</sup>、p57<sup>Kip2</sup>である。INK4ファミリーのCDKIは、CDK4/6活性を選択的に阻害する。このCDK4/6は、網膜芽細胞腫蛋白(pRB)をリン酸化し不活化して、細胞周期回転促進

に重要な転写因子であるE2Fを放出させるもので、細胞周期の鍵を握っている。

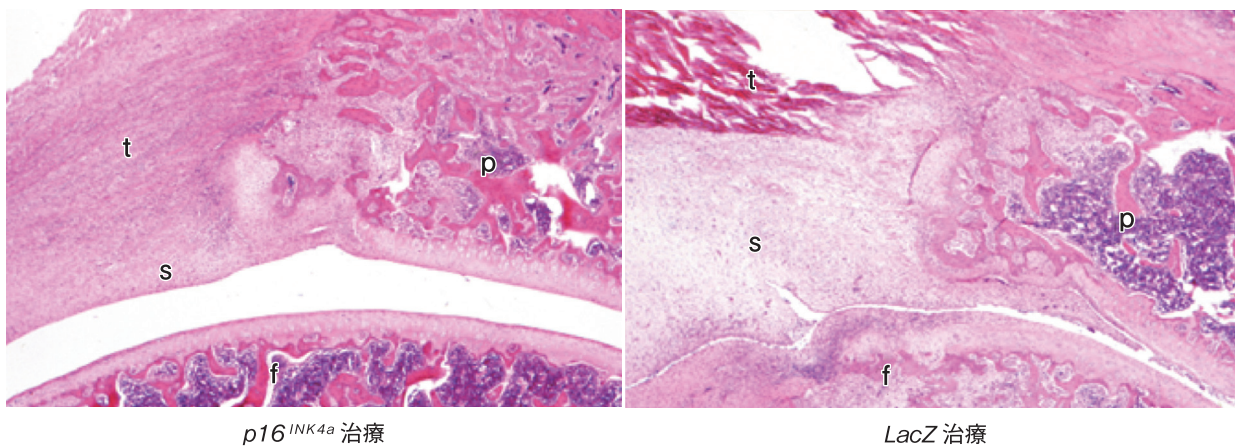
## VI. RA滑膜線維芽細胞の細胞周期

筆者らは、リウマチ治療でどの細胞周期関連分子を標的とすべきかを検討した。作業仮説として、RA滑膜線維芽細胞は細胞周期を抑制する分子の発現が低下しているために無秩序に増殖していると考えた。そこで、成熟細胞の細胞周期を抑制しているCDKIであるp15<sup>INK4b</sup>、p16<sup>INK4a</sup>、p21<sup>Cip1</sup>、p27<sup>Kip1</sup>の発現をRA滑膜線維芽細胞で調べたものの、残念ながら特徴的变化を認めなかった(図3a)<sup>21)</sup>。

元来、CDKIは細胞増殖がとどまるべき状態で発現するものである。そこで次に、RA滑膜線維芽細胞を、放射線照射、高密度培養、低血清培地培養など細胞増



a. 膝関節外観所見と切開面



b. 病理組織像

図4. ラットRAモデルの  $p16^{INK4a}$  遺伝子治療

- a: アジュバント免疫後に  $p16^{INK4a}$  ないしコントロール  $LacZ$  遺伝子をもつアデノウイルスを週1回関節内投与し、4週後の膝関節外観所見と切開面。  
 b: 組織学的にも滑膜 (s) の炎症と腫脹, 大腿骨 (f) と膝蓋骨 (p) の破壊は抑えられていた。tは膝蓋下腱。

殖が抑制される条件におき、CDKI発現誘導の異常低下がないかを解析した。その結果、RA滑膜由来の細胞では、かえって  $p16^{INK4a}$  遺伝子が容易に誘導されることが明らかになった (図3b)。しかも、いったん  $p16^{INK4a}$  が発現すると滑膜線維芽細胞の増殖は完全に停止し、その後の再刺激にまったく反応しなくなった。同じ増殖抑制によって他のCDKIである  $p21^{Cip1}$  も発現上昇したが、この誘導はRA滑膜以外の滑膜細胞や他の線維芽細胞にも見出され、かつ再増殖刺激により発現が低下してしまった。すなわち、 $p16^{INK4a}$  発現は  $p21^{Cip1}$  発現と異なり、その後の細胞の運命に決定的な影響を与えるものであった。この点では、 $p16^{INK4a}$  が老化細胞や最終分化した細胞に発現する“老化”遺伝子であるという事実とも合致する。

増殖の著しいRA滑膜線維芽細胞で、細胞増殖抑制遺伝子  $p16^{INK4a}$  がかえって誘導されやすい事実は逆説的ではある。しかし、細胞が非生理的条件下で刺激され続けた結果として理解することもできる<sup>22)</sup>。また、

この事実は、治療として *in vivo* の滑膜線維芽細胞に  $p16^{INK4a}$  遺伝子発現を人為的きっかけで誘導しうのではないかという期待も抱かせた。

## VII. 細胞周期抑制遺伝子によるRA動物モデルの治療

そもそも、 $p16^{INK4a}$  遺伝子によるCDK4/6阻害を介した細胞周期制御が関節炎治療に有効かどうかは未知であった。そこで、これを検証するため、筆者らは、 $p16^{INK4a}$  遺伝子をもつ組換えアデノウイルスをRA動物モデルであるアジュバント関節炎をもつラットの関節内に注入し、CDK4/6抑制による細胞周期制御療法を試みた。その結果、 $p16^{INK4a}$  遺伝子導入は関節炎を軽減させた (図4)<sup>21)</sup>。なお、この治療効果は、いったん関節炎が発症してから治療を開始しても得られるもので、臨床応用の可能性を示していた。組織学的検討でも、 $p16^{INK4a}$  遺伝子を導入した関節では滑膜の肥厚が抑えられ、軟骨の非薄化や硝子化と単核球の浸潤、

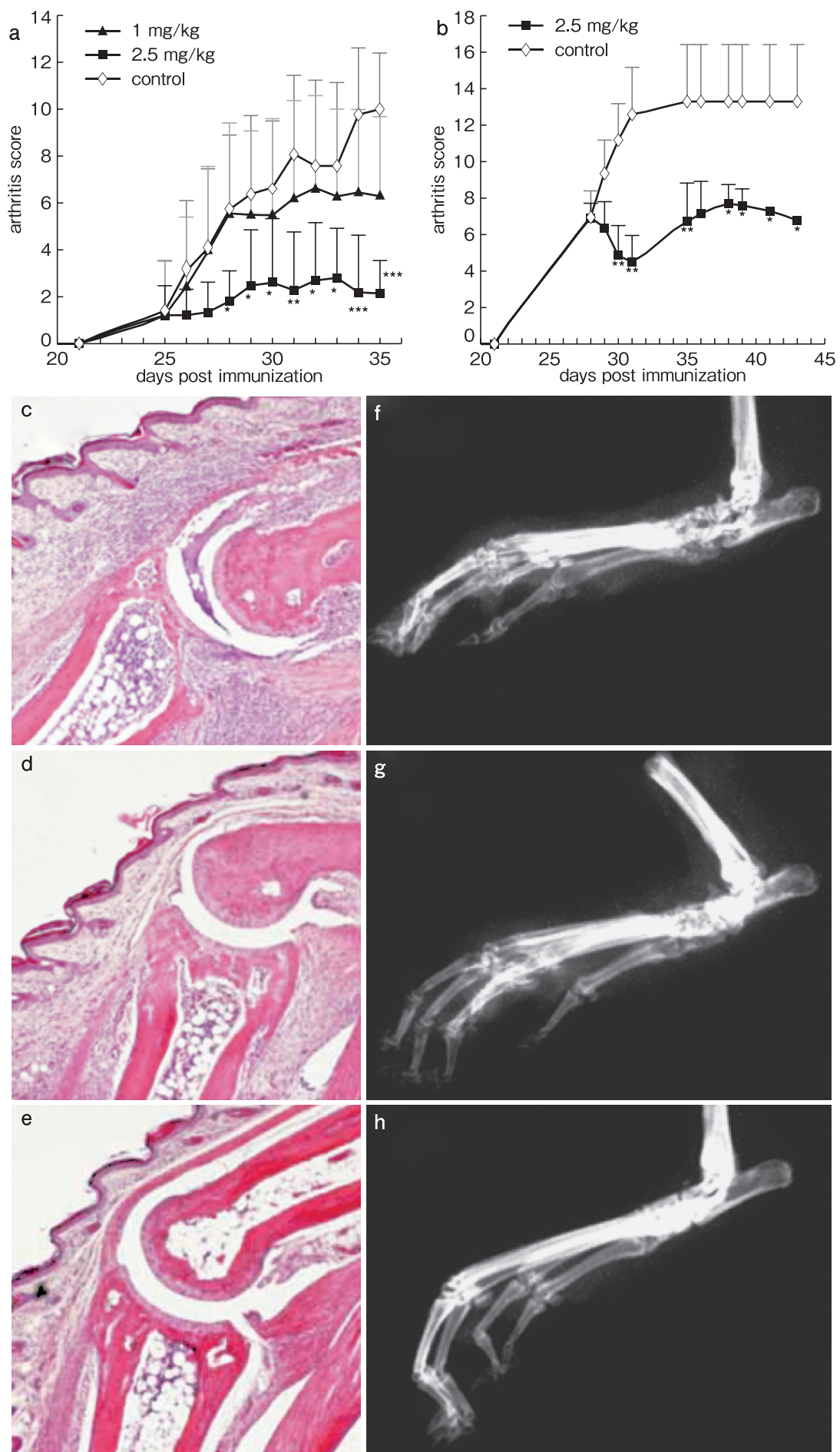


図5. 汎CDK阻害薬alvocidibによるCIA治療

CIA関節炎発症前(a)ないし発症後(b)からalvocidibを腹腔内投与したもの。関節炎をスコア化したもので、治療群と非治療群に有意差がある。無治療群(c, f), 1 mg/kg治療群(d, g), 2.5 mg/kg治療群(e, h)の病理組織像(HE染色)とX線像。炎症も骨破壊もalvocidibで抑制されている。\*~\*\*\*:統計学的有意差のあることを示す。

パンヌスの形成も抑えられており、細胞周期制御療法が有効な関節炎治療となりうるという原則が証明された。

## VIII. 細胞周期抑制遺伝子による軟骨保護効果

$p16^{INK4a}$  遺伝子治療の効果発現機序は、主に滑膜線維芽細胞の増殖抑制と考えられるが、その効果は期待を上回るものであり、 $p16^{INK4a}$  治療は、細胞周期制御以外にオフターゲットともいえる作用があることが推測された<sup>23,24</sup>。実際、滑膜線維芽細胞に  $p16^{INK4a}$  を強制発現させると、CDK4/6 活性が抑制されると同時に、軟骨破壊酵素である MMP-3 の発現が低下していた。しかも、この現象は CDK4/6 選択的阻害薬による CDK4/6 阻害でも観察された。さらに、CDK4 およびサイクリン *DI* 遺伝子を強制発現させて、細胞内 CDK4 活性を上昇させると、MMP-3 産生は促進された。従来、CDK4/6 活性は細胞周期を制御するのみと考えられていたが、少なくとも炎症性メディエーターの一つも制御していることが明らかとなったわけである<sup>25</sup>。したがって、 $p16^{INK4a}$  発現誘導によらず、CDK4/6 活性を制御さえすれば、軟骨破壊も効果的に抑えられると考えられた。

## IX. 低分子阻害薬による RA モデル治療

CDK4/6 阻害による関節炎治療は、①滑膜選択的  $p16^{INK4a}$  誘導を図る、②全身的に CDK4/6 阻害薬を投与するという二つの方法が考えられた。①は理想的であるが、 $p16^{INK4a}$  誘導機序の解明が必要である。一方、②は生体恒常性維持に必要な細胞増殖も抑えてしまい、重篤な副作用が出ることが懸念される。ところが、CDK 阻害薬は、抗癌薬としてすでに数多く臨床開発されてきている<sup>26</sup>。一部の癌では、CDK4/6 異常活性化が腫瘍化の原因であるためである。しかし、臨床試験にすすむにつれ、癌退縮効果に乏しいことが明らかになった。CDKI の一つの作用は、細胞が DNA 損傷を受けた際に、細胞周期を一時停止させて修復時間を稼ぐことであり、CDK 抑制は、そもそも細胞傷害的ではなく細胞保護的である。したがって、CDK4/6 阻害薬が癌に効かないのも無理はない。一方、懸念された副作用は実際には少なく、下痢など比較的軽微なものが多かった。

CDK4/6 阻害薬は抗癌作用は小さいものの、副作用も小さい。関節炎に対しては、滑膜細胞増殖抑制効果とともに軟骨保護効果も期待できる。こうしてみると、抗リウマチ薬として全身投与ができるのではないかと

いう希望ももてる。そこで、筆者らは、すでに抗癌薬として臨床試験が行われ、安全性が実証されていた汎 CDK 阻害薬 alvocidib を用いて、マウス RA モデルであるコラーゲン誘導性関節炎 (collagen-induced arthritis: CIA) の治療を試みた。すると、alvocidib 投与を関節炎発症前から始めても後から始めても、著明な関節炎抑制効果が認められた (図 5)<sup>27</sup>。この効果は、同じマウスにおいて抗癌作用実験で有効とされた量の 1/3 で認められ、炎症下滑膜線維芽細胞は、ほかの細胞と比して CDK4/6 阻害薬に対する感受性が高いことがわかった。このことは、CDK4/6 阻害薬が、安全な経口抗リウマチ薬になりうることを示唆している。このとき、免疫原であるコラーゲンに対する抗体産生や T リンパ球の反応でみた免疫系の抑制は一切認められなかった。また、alvocidib は、リンパ球を欠く *RAG-2* 遺伝子変異マウスに *KxB/N* 関節炎マウスの血清を移入することによって引き起こすことができる関節炎をも抑制した。すなわち CDK 阻害薬は、リンパ球機能抑制を介さず直接、滑膜線維芽細胞に作用していた。

CDK 阻害薬が CDK4/6 選択的阻害薬になれば、副作用がより少ないことが予想される。そこで、新たに開発されていた CDK4/6 選択的阻害薬 compound A を CIA マウスに経口投与する治療を試みた。すると、同じように強力な治療効果が認められた<sup>27</sup>。一方、リンパ球抑制はまったく認められなかった。このように、CDK4/6 阻害薬は、免疫系を過度に抑制しない独自の作用機序をもつ新たなクラスの経口抗リウマチ薬となると考えられた。

## X. おわりに

サイトカインやリンパ球を抑制する生物学的抗リウマチ療法は、その併用が協調的でないばかりか、免疫抑制強化によって易感染性を増加させる。一方、本論文で紹介した細胞周期制御療法は、リンパ球系に作用せず、パンヌスを形成する滑膜線維芽細胞に作用する。両者はまったく別の作用機序をもつことから、たとえば抗サイトカイン療法と細胞周期制御療法の併用は協調効果を生み出す可能性がある。

実際に、筆者らは、CIA に対して、単クローン性抗 IL-6 受容体抗体 MR16-1 (マウス版トシリズマブ) と CDK4/6 選択的阻害薬の併用療法を行った。すると、関節炎はそれぞれの単独療法に比べてさらに抑制されていた。新しい抗リウマチ薬が、たとえ非臨床試験であっても、協調効果を示しえたはじめての例である (論文投稿準備中)。



この薬剤が本学発の新抗リウマチ薬として実臨床に用いられれば、細胞周期制御療法が従来の抗リウマチ療法と協調効果を発揮し、現在の完全寛解導入率を飛躍的に向上させることが期待される。今後も研究を重ね、“from bedside to bench / from bench to bedside”を完結させるべく努力するつもりである。

#### 謝 辞

本論文の成果は、東京医科歯科大学医学部第一内科、同大学難治疾患研究所免疫疾患部門、同大学膠原病・リウマチ内科、理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センターなどで、筆者らと研究をともにしたスタッフ、大学院生、学部学生との共同研究によるものです。文部科学省や厚生労働省の科学研究費補助金をはじめとするご支援もいただきました。

細胞周期制御療法開発には、日本新薬の井上直己氏や那須公雄氏、第一内科の萩山裕之先生、大学院生だった谷口 顕、野々村美紀、長坂憲治の各君に尽力いただきました。この際、高知大学寺田典生先生、秋田大学伊藤 宏先生、帝京大学安達三美先生にご協力をいただきました。低分子化合物開発は、東京大学吉田光昭先生、同志社大学杉本八郎先生のご指導もいただき、理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センターで関根知世子先生、大畑順子先生に参画いただきました。現在のリウマチ研究は、溝口史高先生、岩井秀之先生、斎藤鉄也先生や大学院生の細矢 匡、長谷川久紀、松尾祐介、竹中健智の各君が引き継いでいます。皆様に感謝いたします。

#### 文 献

- 1) Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ : The shared epitope hypothesis ; an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **30** : 1205-1213, 1987.
- 2) Kohsaka H, Chen PP, Taniguchi A et al : Divergent T cell receptor gamma repertoires in rheumatoid arthritis monozygotic twins. *Arthritis Rheum* **36** : 213-221, 1993.
- 3) Kohsaka H, Chen PP, Taniguchi A et al : Regulation of the mature human T cell receptor gamma repertoire by biased V-J gene rearrangement. *J Clin Invest* **91** : 171-178, 1993.
- 4) Kohsaka H, Taniguchi A, Chen PP et al : The expressed T cell receptor V gene repertoire of rheumatoid arthritis monozygotic twins ; rapid analysis by anchored polymerase chain reaction and enzyme-linked immunosorbent assay. *Eur J Immunol* **23** : 1895-1901, 1993.
- 5) Kohsaka H, Carson DA, Rasmussen LZ et al : The human immunoglobulin V (H) gene repertoire is genetically controlled and unaltered by chronic autoimmune stimulation. *J Clin Invest* **98** : 2794-2800, 1996.
- 6) Nanki T, Kohsaka H, Miyasaka N : Development of human peripheral TCRBJ gene repertoire. *J Immunol* **161** : 228-233, 1998.
- 7) Nanki T, Kohsaka H, Mizushima N et al : Genetic control of T cell receptor BJ gene expression in peripheral lymphocytes of normal and rheumatoid arthritis monozygotic twins. *J Clin Invest* **98** : 1594-1601, 1996.
- 8) Nishio J, Suzuki M, Nanki T et al : Development of TCRB CDR3 length repertoire of human T lymphocytes. *Int Immunol* **16** : 423-431, 2004.
- 9) Mizushima N, Kohsaka H, Nanki T et al : HLA-dependent peripheral T cell receptor (TCR) repertoire formation and its modification by rheumatoid arthritis (RA). *Clin Exp Immunol* **110** : 428-433, 1997.
- 10) Kohsaka H, Carson DA, Miyasaka N : Formation of peripheral immunoreceptor repertoire for antigens ; potential relationship to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **41** : 1911-1918, 1998.
- 11) Kohsaka H, Nanki T, Ollier WER et al : Influence of the rheumatoid arthritis-associated shared epitope on T-cell receptor repertoire formation. *Proc Assoc Am Physicians* **108** : 323-328, 1996.
- 12) Arend WP : Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **45** : 101-106, 2001.
- 13) Feldmann M, Brennan FM, Maini RN : Rheumatoid arthritis. *Cell* **85** : 307-310, 1996.
- 14) Muller-Ladner U, Pap T, Gay RE et al : Mechanisms of disease ; the molecular and cellular basis of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* **1** : 102-110, 2005.
- 15) Nishio J, Kohsaka H, Shimamura T et al : Abundant expression of common cytokine receptor gamma chain (CD132) in rheumatoid joints. *J Rheumatol* **28** : 240-244, 2001.
- 16) Miyasaka N, Higaki M, Sato K et al : Production of interleukin-1 beta-like factor with synovial cell growth promoting activity from adult T-cell leukemia cells. *J Autoimmun* **4** : 223-236, 1991.
- 17) Miyasaka N, Sato K, Hashimoto J et al : Constitutive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 from inflammatory synovium. *Clin Immunol Immunopathol* **52** : 238-247, 1989.
- 18) Sakurai H, Kohsaka H, Liu MF et al : Nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase expression in inflammatory arthritides. *J Clin Invest* **96** : 2357-2363, 1995.
- 19) Liu MF, Kohsaka H, Sakurai H et al : The presence of costimulatory molecules CD86 and CD28 in rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheum* **39** : 110-114, 1996.
- 20) Sen M, Lauterbach K, El-Gabalawy H et al : Expression and function of wingless and frizzled homologs in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* **97** : 2791-2796, 2000.
- 21) Taniguchi K, Kohsaka H, Inoue N et al : Induction of the p16INK4a senescence gene as a new therapeutic strategy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Nat Med* **5** : 760-767, 1999.

- 22) Watanabe Y, Lee SW, Detmar M et al : Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor (VPF/VEGF) delays and induces escape from senescence in human dermal microvascular endothelial cells. *Oncogene* **14** : 2025–2032, 1997.
- 23) Nasu K, Kohsaka H, Nonomura Y et al : Adenoviral transfer of cyclin-dependent kinase inhibitor genes suppresses collagen-induced arthritis in mice. *J Immunol* **165** : 7246–7252, 2000.
- 24) Nonomura Y, Kohsaka H, Nasu K et al : Suppression of arthritis by forced expression of cyclin-dependent kinase inhibitor p21 (Cip1) gene into the joints. *Int Immunol* **13** : 723–731, 2001.
- 25) Nonomura Y, Nagasaka K, Hagiyaama H et al : Direct modulation of rheumatoid inflammatory mediator expression in retinoblastoma protein-dependent and -independent pathways by cyclin-dependent kinase 4/6. *Arthritis Rheum* **54** : 2074–2083, 2006.
- 26) Canavese M, Santo L, Raje N : Cyclin dependent kinases in cancer ; potential for therapeutic intervention. *Cancer Biol Ther* **13** : 451–457, 2012.
- 27) Sekine C, Sugihara T, Miyake S et al : Successful treatment of animal models of rheumatoid arthritis with small-molecule cyclin-dependent kinase inhibitors. *J Immunol* **180** : 1954–1961, 2008.

# Our approach to the development of new anti-rheumatic drugs

Hitoshi Kohsaka

Department of Medicine and Rheumatology,  
Tokyo Medical and Dental University

New therapeutic agents of biological nature have changed rheumatoid arthritis clinics, where many patients unresponsive to conventional anti-rheumatic drugs can be treated successfully. However, we still have three problems. Firstly, even with these new drugs, a fraction of the patients go into complete remission. Secondly, treated patients become immunocompromised. Thirdly, the new protein drugs are all pricy. To overcome these problems, we are establishing cell cycle regulation therapy to inhibit proliferation of synovial fibroblasts, which is directly responsible for development of the destructive pannus tissues. The principle of the treatment was proven by gene transfer of cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitor, p16<sup>INK4a</sup> gene into the synovial tissues of RA model animals. After a series of experiments, we are convinced that small-molecule CDK4/6 inhibitors can be administered orally to the patients to enhance anti-rheumatic treatment in its efficacy and safety.

Key words : rheumatoid arthritis, proliferation, synovial fibroblast, cyclin-dependent kinase, anti-rheumatic drug



## 精神医学と社会脳

高橋 英彦 京都大学大学院医学研究科  
脳病態生理学講座精神医学教室

要旨：情動，意思決定，意志，意識といったこれまで人文社会の学問で扱ってきた領域が，非侵襲的脳イメージングや認知パラダイムの進歩により，神経科学の重要なテーマになり，社会行動を理解しようとする社会神経科学が急速に興隆してきた。初期のテーマは情動であったが，これらの知見をもとに意思決定を扱う神経経済学に発展し，最近では工学，情報学などの研究者とともに脳の計算理論に基づき，意思決定や意識の神経科学を推進している。前半は，筆者らの初期の社会的情動に関するfMRI研究を紹介した。精神・神経疾患を対象とした社会神経科学も行われ，病態理解に寄与している。後半は，意思決定障害の分子神経基盤の理解，薬物療法の開発に向け，筆者らが心理学，経済学，工学，薬理学などの研究者と行っている学際的研究についても成果の一部を紹介した。既存の概念や方法にとらわれず，異分野との学際的研究をすすめていくことが精神・神経疾患の克服のために重要と考えられる。

**Key words** : 社会神経科学，情動，意思決定，fMRI，PET

### I. はじめに

2008（平成20）年度のお茶の水医科同窓会研究奨励賞を幸運にもいただくことができ，その後の臨床・研究の励みになり，心より感謝申し上げます。しかし，受賞後 clinician scientist として筆者が今後，どのようにすすむべきか若干の迷いが出始めた時期があった。そのようなおり，数年前にあるノーベル賞クラス級のご高名な先生から，次のような趣旨のお言葉をいただいた。“研究者には，一つのテーマを垂直方向に掘り下げるタイプと複数のテーマを水平方向に広げていくタイプがいる。正統派は前者であり，成功する確率も高い。後者は，いわゆる“食い散らかして”終わることも多い。そのかわり，なかには複数の点（テーマ，方法）を結びつけ，線を書き，最終的に大きな絵を描くものが出てくる。研究をする際には，自分がどちらのタイプか見極めたうえでアプローチを考えなさい”。

その言葉を受けて，筆者が医学部生のころ，将来，どのような医師になるかを迷っている際に，生意気に

も精神医学はあるテーマが際立って掘り下げられている感じでもなく，いくつかの点があり，それを線で結んでいくような仕事ができるのではないかと考えて，精神科に入局したのを思い出した。人間というのはそんなにかわるものではなく，つまり，自分の研究のアプローチも後者（食い散らかし）のタイプであり，今後も後者であると再確認し，研究の方向性の迷いも消えた。正統派でない後者のタイプである以上，自分のような人間は少しでも点と点を結べるように努力していかないと生き残れないと覚悟を決めた瞬間でもあった。まだまだ，絵を描くどころか，点と点も結び切れていない段階であり，本稿も，食い散らかしの域を出ていないが，賞をいただいてから5年ほど経過し，多少の進展を報告できれば幸いである。

### II. 社会神経科学の発展と今後

人間の精神活動は，知，情，意とも呼ばれる。知とは読み・書き・そろばんのような伝統的にはどちらかという臨床神経学や神経心理学が扱ってきたテーマである。一方，情（情動，感情）や意（意志，意思決定，意識）といった主観的体験を扱うのが主として精神医学といえる。狭義の精神疾患のほか，脳外科や神

連絡先：高橋 英彦 hidehiko@kuhp.kyoto-u.ac.jp

経内科との境界領域である脳損傷、神経変性疾患、てんかんなどの診療に従事し、知つまり読み・書き・そろばんや記憶や言語機能には目立った異常が認められないが、なんとなく社会生活がうまくいかず、社会復帰が困難な症例を何例も診てきた。この“なんとなく”をきちっと評価して、なにが起こっているのか理解して社会復帰につなげられないものかと感じるようになった。このなんとなくが、まさに情（情動、感情）や意（意志、意思決定、意識）であると考えようになり、このようなテーマの神経科学理解を深めたいと考え、脳画像研究（functional magnetic resonance imaging : fMRI）の手法を利用しながら研究を開始した。いまでこそ、このようなテーマの神経科学的研究は社会神経科学あるいは社会脳研究と呼ばれているが、筆者が研究を始めた当時は、このようなテーマを研究している身近な先生もおらず、fMRI研究の手法も一から自身でセットアップするような状況であった。振り返ってみると、研究を始めてからいままで食い散らかしてきたが、やはり、原点はここにあり、情や意、あるいは社会神経科学という部分ではそれなりにつながっているとも思う。

人間が社会的存在である以上、神経科学の究極の目的が人間の理解だとすれば、人間を対象にした神経科学はもちろん、人間を対象にしない脳神経科学も程度の差はあれ、すべて“社会”神経科学であり、わざわざ“社会”とか“social”とか頭につける必要はないようにも思える。ましてや、精神医学は定義上、社会生活に支障をきたす状態を疾患あるいは病的状態として治療の対象としているわけであり、すべての疾患や病態が社会認知や社会的行動の障害を伴っているといっても過言ではない。このため、精神医学に関連する神経科学研究は、それ自体が社会神経科学や社会脳研究であるともいえる。とはいえ、社会的行動の神経基盤を理解しようとする社会神経科学、社会脳研究として急速に興隆してきたのには、2000年代に入り、非侵襲的脳情報の計測技術（とくに機能的MRI（fMRI））や認知・心理パラダイムの進歩により、情動、意思決定、道徳性、意識といった心理学、経済学、哲学、法学などの人文社会の学問で扱ってきた領域が、脳神経科学と融合してきた背景があるように思われる。

2000年代前半は、心理学者、認知科学者を中心に情動をテーマにしたfMRI研究が興隆した。その後、2002年に行動経済学、実験経済学への貢献で、KahnemanとSmithがノーベル経済学賞を受賞したこともあり、2000年代後半には、意思決定の中核過程を探る神経科学（fMRI）と経済学が融合した神経経済学が急速に発展した。神経経済学の発展と並行し、工学、

コンピュータサイエンス、情報学などの分野の研究者が、脳の計算理論に基づき、とくに意思決定のメカニズムを理解しようとする計算論的神経科学も発展してきた。

このような流れを受けて、2006年に「Social Neuroscience」と「Social Cognitive and Affective Neuroscience」という2誌も刊行され、Society for Social NeuroscienceとSocial and Affective Neuroscience Societyというそれぞれの関連学会も設立された。これらの雑誌の編集委員もヒトを対象とした脳科学者だけでなく、動物を用いる研究者、心理学者、経済学者、哲学者、工学者、臨床医など多岐にわたり、学際的な研究が推進され、掲載される論文も多岐にわたっている。2012年に「Social Cognitive and Affective Neuroscience」の編集長のLieberman<sup>1)</sup>が“A geographical history of social cognitive neuroscience”という社会神経科学の歴史を振り返った総説を書いている。やや偏った面があるという感を禁じえないが、それでもイタリアにおけるRizzolattiらのミラーニューロンの発見以外はすべて、アメリカとイギリスの研究しか紹介されていない。ほかの学問領域でも同じような傾向はあるのかもしれないが、社会神経科学は文字どおり社会や文化にも影響されるため、この分野の発展のためには、日本を含めてアメリカとイギリス以外の国からの情報発信を行っていく必要がある。

2008年に発表された神経経済学者らによる総説においても、2008年からの次の5年間は、それまでのfMRIによる神経経済学が神経伝達物質の研究や臨床精神医学と融合していくのではないかと示している。ちょうど折しも、その総説の筆者らとそのような方向性を議論していただけに勇気づけられた覚えがあり、世界に先駆けて国際共同研究に着手することができた。

本稿の前半では、本賞をいただく前までに行っていた社会的な情動に関するfMRI研究について紹介する。後半は、意思決定に関する脳画像研究（神経経済学）の中でも薬理学・分子イメージング（positron emission tomography : PET）を用いた国際共同研究の成果についてふれたい。

### Ⅲ. 社会的情動のfMRI研究

1990年代後半から情動における扁桃体の役割に関する研究<sup>2)</sup>や、喜怒哀楽といった基本的な情動に関する表情認知の研究が盛んになされた。精神・神経疾患においては、喜怒哀楽といった基本情動の障害も広く知られるところであり、これらの研究を受けて、2000

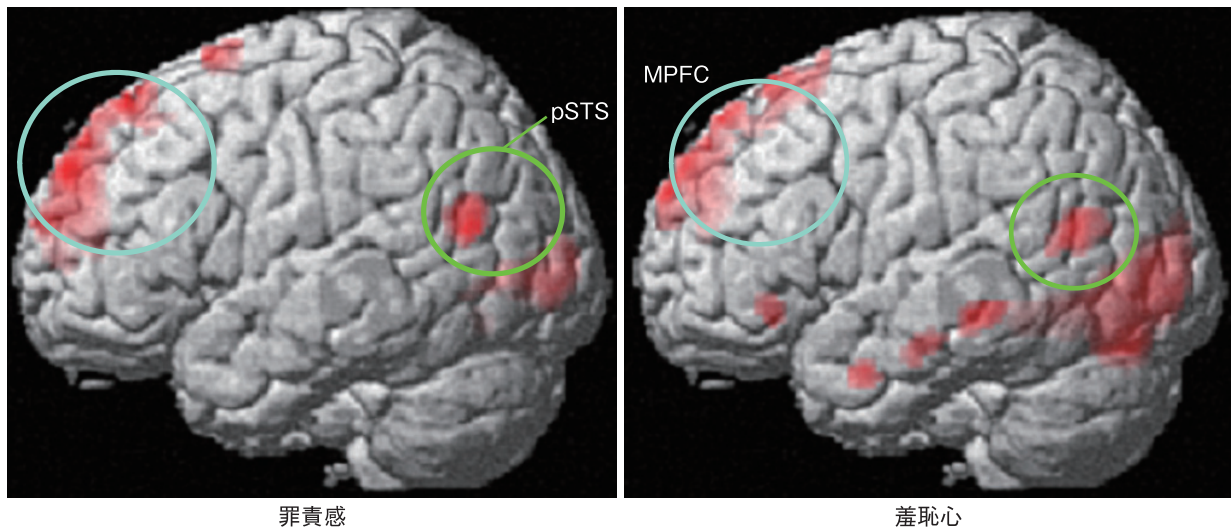


図1. 罪責感と羞恥心に関連する脳活動

ニュートラル文章に比べて、罪責感と羞恥心の文章を読んでいるときにより強く賦活された脳部位（丸囲み）。罪責感と羞恥心に共通して、MPFCとpSTSの賦活を認める。羞恥心条件では、加えてSTSの前方やtemporal poleやorbitofrontal cortexの賦活を認める。

年代前半は精神疾患へ応用した臨床研究も報告されるようになった<sup>3)</sup>。しかし、精神疾患の中には、これらの基本的情動もさることながら、より社会的で複雑な情動の障害と考えられる病態も少なくない。たとえば、罪責感や羞恥心を適切に認知・理解できないと、社会のルール、モラル、エチケットを無視した反社会的な行動につながる。反対に、これらの情動が不適切に過剰な状態はうつ状態に認められる（罪責妄想、微小妄想）。自尊心やプライドが正しく機能しないと、誇大的になったり、自己愛傾向が強まり、逆に過度に自尊心が低い状態はうつ状態とも考えられる。このように日常の精神科臨床でしばしば遭遇する症状や病態に関連するいくつかの社会的情動の脳内過程に関するfMRI研究を紹介したい。

#### IV. 羞恥心と罪責感に関する脳活動

罪責感 (guilt) や羞恥心 (embarrassment) はモラル情動とも呼ばれる<sup>4)</sup>。社会のルール・規範や社会通念から逸脱した際に生じる情動であり、モラルや対人的なマナー・エチケット、身だしなみなどを維持し、さらに促進・向上させる働きがある。したがって、これらの情動の障害は精神・神経疾患に認められる反社会的な行動やモラルを欠いた行動につながる。また心理学では、これらの情動はself-conscious emotionsとも呼ばれる。適切な訳語が存在しないので、英語の表記を使用した。self-conscious emotionsとは、他人の自己に対する評価や意見を意識し、それを気にしたり、心配するときに生じる情動である<sup>4,5)</sup>。他人が自己のことを怒っているのではないかと、迷惑に思っ

ているのではないかと、ばかばかしく思っているのではないかとといった自己に対する否定的な評価を伴うのが恥や罪の意識であり、罪責感や羞恥心はnegative self-conscious emotionsと呼ばれる。一方、他人が自分のことを誉めてくれているのではないかと、尊敬してくれているのではないかと、高評価をしてくれているのではないかとという自己に対する肯定的な意見を意識するのがプライド自尊心やプライド (pride) であり、positive self-conscious emotionsである。いいかえれば、これらの情動を適切に抱くには、“心の理論”の能力、つまり、相手の立場に立って相手の気持ちを推察したり、理解する能力が不可欠であるといえる。

筆者らは、健常者を対象にfMRIを用いて、罪責感や羞恥心を感じる文章を読んでいる際の脳活動を測定した。その結果は以下のようなものである。

ニュートラルな文章に比べて、罪責感や羞恥心の文章を読んでいる際に共通してmedial prefrontal cortex (MPFC) と posterior superior temporal sulcus (pSTS) により強い賦活を認めた。羞恥心の文章では、加えてtemporal poleやorbitofrontal cortexの賦活を認めた(図1)<sup>6)</sup>。MPFCとpSTSそれにtemporal poleは、いわゆる心の理論の能力に重要な役割を担う脳部位である<sup>7)</sup>。とくにpSTSは他人の意図を読みとるのに重要な部位であり、MPFCはそれらの情報をもとに自己を省みる能力に関与している<sup>8,9)</sup>。さらにこれらの脳部位はモラル認知にも深くかかわっている<sup>10,11)</sup>。筆者らの結果は罪責感や羞恥心はself-conscious emotionsであるという心理学の概念を世界ではじめて脳レベルで示したものである。罪責感とは“良心の呵責”という言葉があるように、周りに誰も

おらず一人である場合でも感じることはある。しかし、羞恥心は“穴があったら入りたい”という言葉があるように常に他人の前で生じ、より対人関係や状況に依存する複雑な情動といえる。そのため、より多くの情報を処理し統合するために、罪責感と比べて広範な脳賦活が認められたと考えられる。前頭側頭型認知症<sup>12)</sup>、反社会性人格障害<sup>13)</sup>、Asperger 症候群<sup>14)</sup>など多くの精神・神経疾患で、MPFC や STS の器質的あるいは機能的障害が繰り返し報告され、心の理論の障害や、モラルや社会通念に反した行動異常との関連が指摘されている。最近では、前頭側頭型認知症や前頭葉損傷において self-conscious emotions の障害が報告されてきており<sup>15,16)</sup>、筆者らの結果を間接的に支持している。

## V. 誇り（プライド）に関する脳活動

前章でふれたように、プライドは他人が自己を高く評価していると意識することから生じる情動であるため、positive self-conscious emotions と呼ばれる<sup>17)</sup>。プライドは通常、なにか好ましいことを達成したときに生じると同時に、社会や個人の向上につながる努力、人助けなどの社会的な行動を促すため、やはりモラル情動の一つと呼ばれることもある<sup>17)</sup>。他人からの評価に値する達成を伴わず、ひとりよがりな傲慢な形のプライドは自己愛性人格障害に認められ、肥大化した自尊心やプライドや躁状態に認められる。また、反対に過度に自尊心が低いのはうつ状態に認められ、通常精神科診療で日常的に遭遇する病態ともプライドは関係する。

そこで筆者らは、positive self-conscious emotions であるプライドと positive basic emotion である喜び (joy) に関連する脳活動を比較するため健康者を対象に fMRI を用いて、これらの情動を感じる文章を読んでいる際の脳活動を測定した<sup>18)</sup>。ニュートラルな文章に比べて joy 文章では、ドーパミン投射が豊富で、報酬系の一部である腹側線条体により強い賦活を認めた。これは joy 文章がお金や食べ物、異性といった報酬や快楽的な内容であったためと思われる。一方、プライドの文章を読んでいる際は、ニュートラルな文章に比べて pSTS と temporal pole により強い賦活を認めた。pSTS と temporal pole は心の理論に関係が深い場所であり、プライドも self-conscious emotions であるという概念を部分的に支持する所見と考えられた。

心の理論に関係が深いもう一つの部位である MPFC の賦活も予想されたが、fMRI の結果は群解析でも個人の解析でも、同部位の賦活は認められなかつ

た。この MPFC が賦活されなかった結果の解釈としてはいくつか考えられるが、一つには人間は通常、好ましい結果の責任は自己に帰属させようとし、望ましくないわるい結果の責任は外部に求めようとする self-positivity bias があげられる<sup>19)</sup>。このバイアスは無意識のうちに働くことが筆者らの研究を含め多くの研究で報告されている<sup>20,21)</sup>。MPFC は意識的に自己を省みる際に活動することが知られている<sup>22)</sup>。わるい結果が起こった際に生じる negative self-conscious emotions の罪責感や羞恥心の場合は、自己を省みて、やはり望ましくない結果の責任は自分の不適切な行為にあると認識することで生じるが、プライドの場合は自己を十分に意識的に省みなくても、好ましい結果の責任は自分にあると自動的にとらえてしまうため MPFC の活動は不可欠ではないと考えられた。

## VI. 妬みと嫉妬

まず、本稿で使用する妬み (envy) と嫉妬 (jealousy) という用語の定義をしておきたい。両者は日常的には区別なく使用されているが、これは英語圏でも同様である。しかし、心理学の分野では両者は異なる情動として扱われることがある。両方の日本語の単語が英語の単語と対応しているわけではないが、本稿では便宜上、妬みは envy に相当し、嫉妬は jealousy に相当するものとする。両者の違いを簡潔に説明すれば、妬みは登場人物が 2 人ないしは二つの集団で成立するのに対し、嫉妬は 3 人の人物を要するということになる。嫉妬には男女間の嫉妬や兄弟間の嫉妬がある。男女間の嫉妬は説明するまでもなく、男女のカップルと恋敵の別の男性 (女性) が必要となる。兄弟間の嫉妬とは、発達心理学で扱われるテーマである。母親に 2 人目の子どもが生まれたとき、母親はより手のかかる下の子どもに注意が向く。上の子どもは下の子どもに母親を独り占めされたら嫉妬を感じ、母親の気を引こうと赤ちゃん返りをしたりする。この場合も 3 人の人物が登場する。

嫉妬は、重要な人間関係が第三者によって脅かされる恐怖と定義できる。嫉妬自体、正常な心の反応であるが、これが病的な状態になると病的嫉妬と呼ばれる精神科で遭遇する状態となる。病的嫉妬は妄想を伴うタイプや、パートナーの不貞を疑い執拗に確認する強迫が目立つタイプがある。嫉妬妄想はアルコール依存や認知症などで見掛ける。ちなみに、20 世紀初頭に Alzheimer 博士によって世界で最初に報告された Alzheimer 病患者 Auguste Deter (女性) の初期の訴えは嫉妬妄想であった。強迫が目立つタイプはストロカ



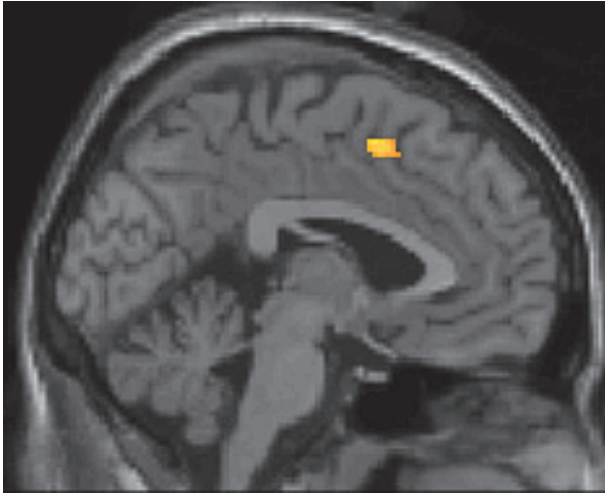


図2. 妬みに関連する脳活動(実験1) [fMRI]  
妬ましくない学生Cに比べて妬ましい学生Aのプロファイルを見た際に、背側前部帯状回の賦活を認める。

一行為や監禁、暴力などに発展し、司法精神医学でときどき問題になる。筆者らの嫉妬に関するfMRI研究<sup>23)</sup>は誌面の都合上、割愛し、本稿では妬みに関する脳画像研究を紹介することにする。

### 1. 妬みに関する脳活動

妬みは洋の東西を問わず、わるい情動で慎むべきものとされ、私たちも“妬むな嫉むな”と教わる。妬みは他人が自己より優れたものや特性を有している場合に、苦痛、劣等感、敵対心を伴う感情である。ただ、他人が自己より優れたものを有しているだけでは不十分であり、その比較の対象のものや特性が、自己と関連性が高いか否かが妬みの強さを決定する<sup>24)</sup>。たとえば、自分が西洋のブランド好きで、知人が高級ブランドのバッグやドレスを何着ももっていたら知人のことを妬ましく思うかもしれないが、ブランドに関心のない人間にとっては、それほど妬みは生じない。

この点をふまえて、筆者らは、妬みの脳内基盤を検討するために大学生を対象に次のような実験(実験1)を行った<sup>25)</sup>。被験者には、はじめに被験者本人が主人公であるシナリオを読んでもらった。主人公は大学生4年生で就職を考えている。本発表の中では説明のために、被験者と主人公は男性とする(女性の被験者には主人公が女性で性別を入れ替えたシナリオを用意した)。就職には学業成績やクラブ活動の成績が重視されるが、主人公はいずれも平均的である。そのほかに経済状況や異性からの人気など平均的なものや特性を有している。シナリオには被験者本人以外に、3

人の登場人物が登場する。男子学生Aは被験者より優れたものや特性(学業成績、所有する自動車、異性からの人気など)を多く所有している。かつ自己との関連性が高く、被験者とは同性であり、進路や人生の目標や趣味が共通である。女子学生Bも被験者より優れたものや特性を所有しているが、学生Aと異なり自己との関連性が低く、被験者と異性で、進路や人生の目標や趣味はまったく異なる。女子学生Cは被験者と同様に平均的な特性を所有していて、かつ異性で自己との関連はやはり低い。

実験1では、3人の学生のプロフィールを提示したときの脳活動を機能的MRI(fMRI)で検討した。筆者らの予想どおり、被験者の妬みの強さは学生Aに対してもっとも高く、学生Bがその次に続き、学生Cに対してはほとんど妬みの感情は抱かなかった。それに対応するように、学生Cと比べて、学生A、Bに対して背側前部帯状回がより強く賦活し(図2)、かつ学生Aに対する背側前部帯状回の活動は学生Bに対するものより強かった。個人内で妬みを強く感じたときに背側前部帯状回の活動が高いことを意味する。また、個人間の検討では妬みの強い被験者ほど、背側前部帯状回の活動が高いという相関関係も観察された。

### 2. 他人の不幸は蜜の味

他人に不幸が起こると通常、私達は同情したり、心配したりする。しかし、妬みの対象の他人に不幸が起こると、その不幸を喜ぶといった非道德な感情を抱くことがある。この実験では、実験1に引き続き、被験者は実験2に参加し、その中で、実験1でもっとも妬ましい学生Aともっとも妬ましくない学生Cに不幸(自動車にトラブルが発生した、おいしいものを食べたが食中毒になったなど)が起こったときの脳活動をfMRIで計測した<sup>25)</sup>。その結果、学生Aに起こった不幸に関しては、うれしい気持ちが報告されたのに対して、学生Cに起こった不幸にはうれしい気持ちは報告されなかった。それに対応するように学生Aに起こった不幸に対して線条体の賦活(図3)を認めたが、学生Cに起こった不幸に対しては、そのような賦活は認めなかった。また、不幸に対するうれしさの強い被験者ほど、線条体の賦活が高いという相関関係も見出された。さらに実験1で妬みに関連した背側前部帯状回の賦活が高い人ほど、他人の不幸が起きたときの腹側線条体の賦活が高いという相関関係も認められた。

妬みは心の痛みを伴う感情であるが、身体の痛みに関係する背側前部帯状回が心の痛みの妬みにも関与していることは興味深い。妬みの対象の人物に不幸が起

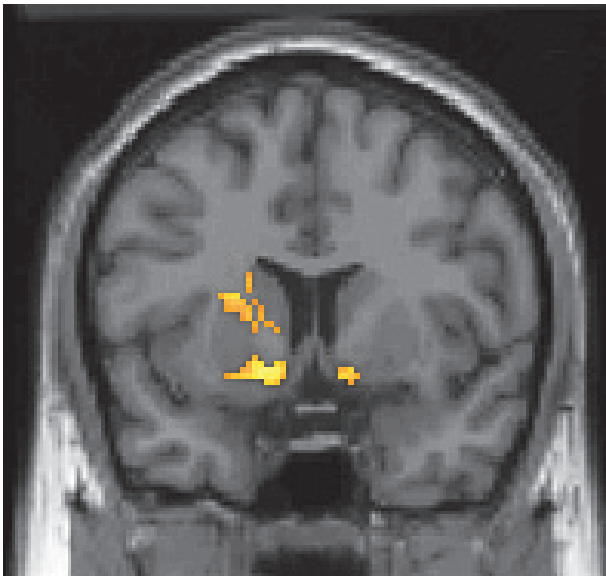


図3. 他人の不幸を喜ぶ気持ちに関連する脳活動（実験2）[fMRI]  
妬ましい学生Aに不幸が起きたときの脳活動。報酬系の一部である線条体の賦活を認める。

ること、その人物の優位性が失われ、自己の相対的な劣等感が軽減され、心の痛みが緩和され、心地よい気持ちをもたらされる。線条体は報酬系の一部であり、物質的な報酬を期待したり、得たときに反応することはわかっていたが、妬んだ他人に不幸が起こると“他人の不幸は蜜の味”といわれるように、あたかも蜜の味を楽しんでいるような反応が確認され、物質的な喜びと社会的な喜びの脳内過程も共通する面が多いことがわかってきている<sup>26)</sup>。

### 3. 妬みの構造

妬みは洋の東西を問わずわるい情動で慎むべきものとされるが、それは妬みが他人の不幸を望んだり、喜んだり、さらには実際に悪意をもって他人に不幸をもたらそうとする動機となり、迷惑行為、犯罪行為といった非道徳で非生産的な行動に結びつくためとも考えられる。しかし、本当に人間にとって害ばかりで、不必要な情動や脳機能であれば、人間の長い進化の中で淘汰されてきていても不思議ではない。こうした情動は、人間にとってなにか有益な面があるからこそ備わっているのではないかと考えられないだろうか。

妬みという心の痛みを軽減するには、妬みの対象となる他人の自分に対する優位性が失われればよい。そのために質の高いものや特性を得ようと、自分が向上するために努力することに結びつく。同時に、妬みの構造を考えると、たとえ相手が優れたものを有していても、それが自分に関連しなければ強い妬みは抱かない。狭い視野や目先の事象にとらわれ、相手の優れた

面と同じ土俵や分野で比較するのではなく、広い視野でその妬みの対象の人物にはないよさを自分に見出そうとして、自分の新たな可能性を模索することにつながる。前者の痛みの解消法は垂直方向に建設的で、後者の解消法は水平方向に建設的といえる。破壊的な方法を採用せず、垂直的あるいは水平的に建設的な解消法に導くのが、精神療法における言葉による働きかけともいえる。

妬みや嫉妬という情動は、Freudによって始められた精神分析においても主要なテーマであった。ご存知のように精神分析は衰退したが、児童期、思春期に、健全なこれらの社会的な情動が芽生え、経験していくことは心身の発達において不可欠であるということに異論を唱える人はいないであろう。嫉妬に対しては病的嫉妬という病態が対応したが、妬みに関しては、特異的な病態をあげることはむずかしいかもしれない。しかし、たとえば、摂食障害では自分と他人との体型の比較を行い、それに対する劣等感を抱くことが認められる。脳画像研究で、若い女性に自身の体型とスリムな女性の体型を比較したときに感じるネガティブな感情には背側前部帯状回がかかわっているという研究<sup>27)</sup>もあり、妬みの構造を理解しておくことは、精神科臨床のうえでも有用であると考えられる。

## VII. 情動的な意思決定の分子イメージング研究

前半までは知・情・意の中でも情（社会的な情動）に関するfMRI研究を紹介した。前述したように2002年に行動経済学への貢献でKahnemanとSmithがノーベル経済学賞を受賞し、2000年代後半は、意（意思決定）の神経科学的研究がすすみ、いわゆる神経経済学が急速に発展し、社会的な意思決定の研究も含めて社会神経科学の大きな柱に躍り出た感がある。

伝統的な経済学では数式や公理に基づき、意思決定者は個人の利得を最大限になるように“合理的”に振舞うと想定してきた。しかし、実際の人間の行動は、必ずしも“合理的”ではなく、時に期待値を計算すると不利な宝くじを購入したり、寄付や協力的な行為を行ったりする。このように血の通った人間では、時に“非合理”あるいは“限定的に合理的”な意思決定を行い、情動・同情・モラル・使命感なども意思決定に重要な役割を担っているということが行動経済学・実験経済学で実証的に示されている。2000年代前半に解明されてきた情動に関する知見をもとに、情動の意思決定に与える影響を神経科学的に検討するような神経経済学の研究が2000年代の後半に広く行われた<sup>28,29)</sup>。つまり、それまでのfMRIを用いた神経経済学は“非合

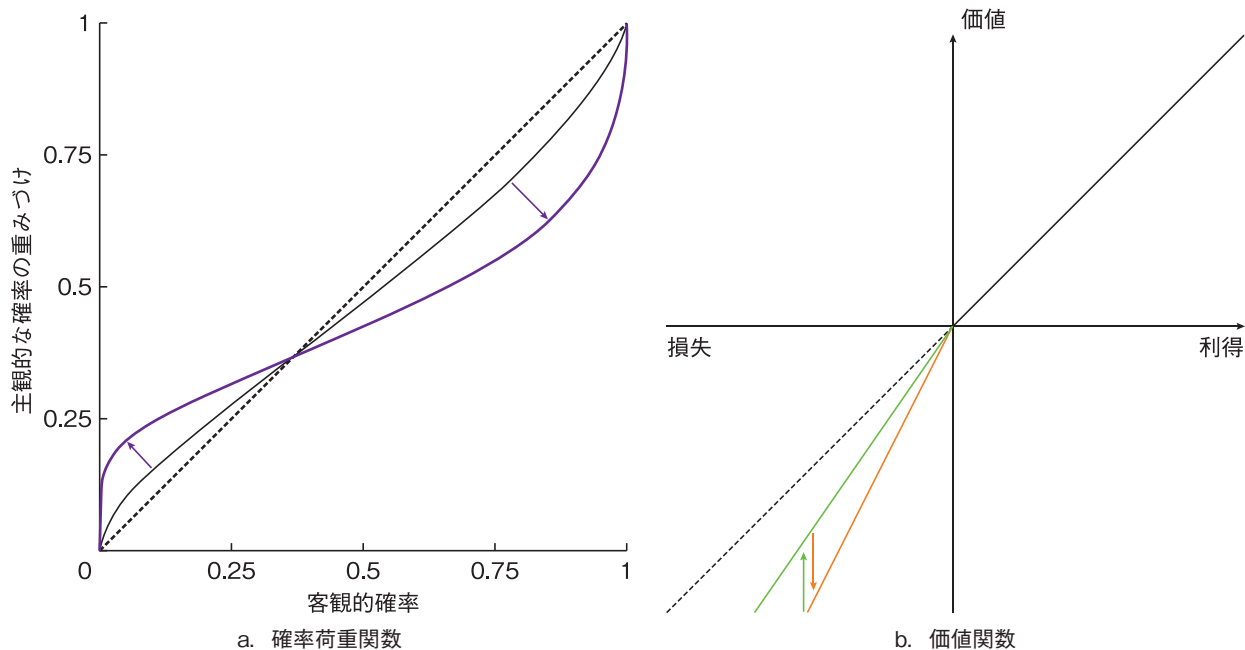


図 4. 確率加重関数と価値関数

- a. 確率加重関数：客観的確率  $p$  ( $0 < p < 1$ ) のうち 0.35 付近を境に低確率は過大評価（上に凸）され、中程度の確率～高確率は過小評価（下に凸）される。筆者らの知見からドーパミン神経伝達（紫）が確率加重関数の曲率を変化させることが示唆される。
- b. 価値関数：典型的には利得では上の凸，損失では下に凸の関数を想定するが，簡略化のため，両者とも一次関数で示している。筆者らの知見やほかのグループの報告から，ノルアドレナリン神経伝達（赤）が負の価値関数の傾きを強め，セロトニン神経伝達（緑）は反対に傾きを弱めることが示唆される。

理”あるいは“情動的”な意思決定の認知神経学的なメカニズムを明らかにしてきたものといえる。このような fMRI を用いた意思決定の研究<sup>30,31)</sup>も行ってきたが、前述したように国際共同研究で神経経済学を薬理学や分子イメージングさらには精神医学と結びつける最近の筆者らの成果<sup>21,32~34)</sup>の一部を後半は紹介したい。

## VIII. 確率の非線型重みづけの分子イメージング

Tversky と Kahneman は行動経済学，実験経済学の研究をすすめて、リスク下の意思決定理論をプロスペクト理論としてまとめるにいたった<sup>35)</sup>。それまでの期待効用理論に代表される伝統的な経済理論では説明できない“非合理”あるいは“情動的”な意思決定の多くをこの理論で説明できるとされ、もっとも成功している意思決定理論の一つといえよう。その詳細で誌面を費やすのは本稿の目的と離れるため割愛するが、プロスペクト理論の中で、確率の非線型重みづけという重要な要素がある。たとえば、宝くじを想定していただきたい。年末ジャンボ宝くじは 1 枚 300 円で売り出されている。しかし、年末ジャンボ宝くじの期待値は約半分の 150 円程度といわれている。この期待値としては不利な商品を私たちは時に並んでまで購入しよ

うとする。宝くじの 1 等が当たる客観的な確率はきわめて低いが、主観的には客観的な確率より高く見積もる傾向にあることを意味している。反対に、99% の確率で 10,000 円当たるくじ（外れると 0 円）と確実に 9,500 円を現金でもらうのとどちらが望ましいかと尋ねると、多くの人は後者を選ぶことが実証的に示されている。99% の確率で 10,000 円当たるくじの期待値は 9,900 円であるため、9500 円より有利と考えられるが、実際は逆の選択が多い。これは高確率を低く見積もる傾向があることを示している。

伝統的な経済理論では、客観的な確率 ( $0 < p < 1$ ) とその確率の重みづけとの間は線形の関係であることを想定してきたが、プロスペクト理論では横軸に客観的な確率、縦軸にその確率の重みづけを考えたときに、通常は、図 4a のような非線形な逆 S 字の確率加重関数を想定する。この関数はいくつか提唱されているが、ここでは、一つのパラメータで記述が可能な Prelec<sup>36)</sup> のモデルを使用する。

$$w(p) = \exp \{ -(\ln(1/p))^a \} \quad (0 < a < 1)$$

$a$  が 1 に近いと線形で曲線は直線に近くなり、0 に近いと逆 S 字の歪みがきつくなる。

高く見積もられる低確率と低く見積もられる中程度から高確率との境界は経験的に 0.3~0.4 の間くらいであることがわかっている。また、この逆 S 字の形には

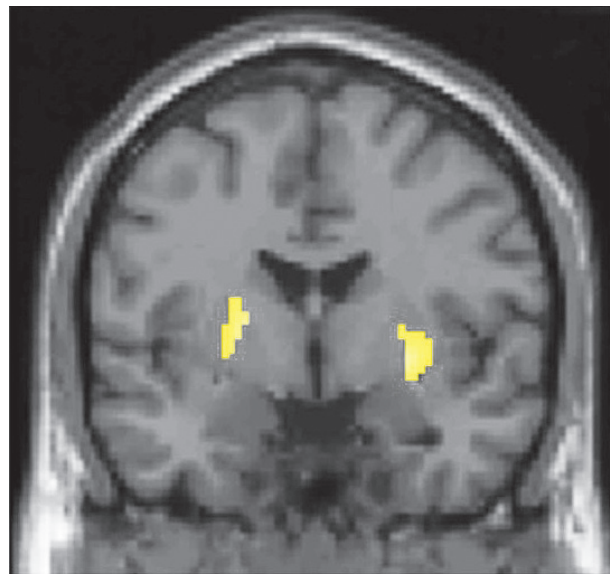
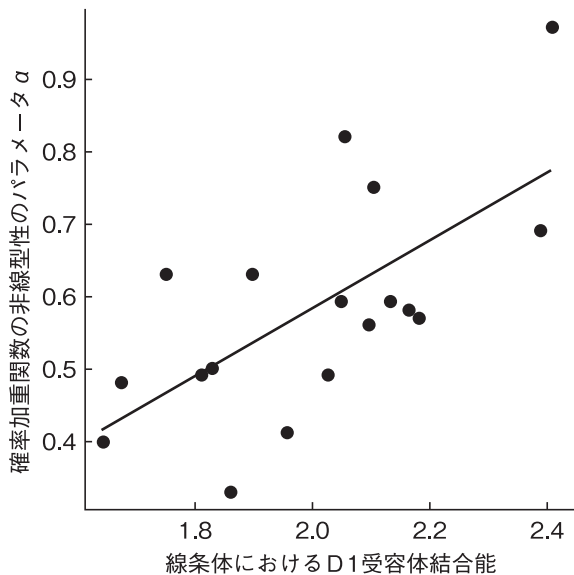


図5. 確率加重関数の非線型性と線条体の D1 受容体結合能との関係

- a: 関心領域法による非線型性のパラメータ  $\alpha$  と線条体の D1 受容体結合能との間の正の相関。線条体のドーパミン D1 受容体結合能が低い人ほど、 $\alpha$  が小さい (非線型性が高い)。  
 b: ピクセルごとの全脳解析によっても同様な正の相関を示す脳部位 (線条体)。

個人差があり、つまり低確率を高く、高確率を低く見積もる度合いに個人差があり、Prelec のモデルではそれを一つのパラメータで規定できるので、生物学的な研究との組み合わせにも向いている。

こうした確率を歪んで認知するバイアスは、いいかえれば、低い確率のくじは、もしかしたら当たるかも知れないという希望やワクワク感、高い確率のくじの場合は、もしかしたらほぼ確実なものを失ってしまうかもしれないという不安、ハラハラ感が客観的な確率の認知を歪めているともいうことができるかもしれない。こうした意味で、情動的意思決定とも呼ばれる。また確率を歪んで認知する傾向が強いと、不利なギャンブルや意思決定に何度も手を出してしまうといったことにつながり、ギャンブル依存、薬物依存に発展する可能性が考えられる。一方、常に冷静に確率や期待値を計算して、それに基づいて意思決定することは、必ずしも社会的に適応的でもないと考えられる。宝くじを購入するのは愚かな行為だということもできるが、時には、はずれるとわかっていても夢を買うことで人生が楽しくなったりするものである。反対に、事故を起こす可能性がきわめて低いと自動車保険に入らないでいることも適応的とはいえないであろう。極端に合理的すぎるのは、自分さえよければよい、不必要な人づき合いをしない、融通がきかないといったモラルや社会性・柔軟性の低下にもつながる。

確率の非線形重みづけに関しても、Hsu ら<sup>37)</sup> の fMRI の報告がある。それによると、確率の非線形な重みづけは、リスク下の意思決定課題遂行中の線条体

の活動と関連があるとしている。そこで筆者らは PET を用いて、確率が非線形に歪んで認知されるバイアスの分子神経基盤を探ることにした<sup>32)</sup>。Hsu らの研究から関心領域は線条体として、ターゲットの神経伝達物質はドーパミンとした。

対象は若年健常男性で、PET を用いて脳内のドーパミン D1 受容体および D2 受容体を測定した。線条体の D1 受容体および D2 受容体を調べるために、それぞれ [11C] SCH23390 と [11C] raclopride というリガンドを使用した。

それと並行して、確率の非線形な重みづけの程度を推定するために、リスク下の意思決定課題を行った。課題の基本的な考え方は、ある当選確率と当選金額の宝くじを買うなら、いくらなら買ってもよいかということ聞いていくことである。これをさまざまな当選確率と当選金額の組み合わせの宝くじで繰り返した。確率加重関数を規定する  $\alpha$  を求めるとその平均は 0.5 ~ 0.6 程度であり、過去の報告ともよく一致した。しかし、同時に個人差もあることが認められた。そこで、PET で測定した線条体の D1 および D2 受容体結合能との関連を調べたところ、線条体の D1 受容体結合能と確率加重関数を規定する  $\alpha$  との間に正の相関が認められた (図5)。[11C] SCH23390 による線条体の D1 受容体結合能は、ほぼ D1 受容体密度を反映していると考えられるため、この結果をいいかえると、線条体の D1 受容体密度が低い人ほど確率加重関数の非線形性が高く、低確率を高く、高確率を低く見積もる傾向が強いことを意味する。

過去には、ニコチン依存の患者では、非喫煙者と比べて線条体の D1 受容体密度が低く、禁煙すると D1 受容体密度が非喫煙者と同レベルに回復するということが PET で報告されている<sup>38)</sup>。また、別の PET 研究では、線条体の D1 受容体密度が低いコカイン依存の患者は、再び薬物を使用しやすいということも報告されている<sup>39)</sup>。遺伝的あるいは発達の早期に規定された線条体の D1 受容体の低さが、確率を歪んで認知してしまうことにつながるのか、ギャンブルや薬物などある程度、発達してからの後天的な生活スタイルが線条体の D1 受容体の低さにつながっているのか、本研究からでは結論は導き出されない。今後、病的あるいは極端な意思決定を示す精神・神経疾患患者における確率の認知の歪みを評価することは、病態理解や新規の治療へのヒントを与えることにもつながる<sup>40,41)</sup>。

## Ⅸ. 損失忌避の分子イメージング

プロスペクト理論のもう一つ重要な要素として、損失忌避というものがある。次の例を考えてみていただきたい。コイントスをして表が出れば 1 万円もらえ、裏が出れば 1 万円失うくじがあったとする。読者はこのくじ（ギャンブル）に参加されるだろうか？ おそらく、多くの読者はこのくじへの参加は消極的であろう。伝統的な理論では、利益、損失が同額でその確率も 50 : 50% であれば、このくじ（期待値 0）に参加してもよいと思う人は 2 人に 1 人程度いても不思議ではないと予想し、多くの人が上にあげたくじには参加しないことをうまく説明できなかった。ここで、表だと 2 万円もらえて、裏だと 1 万円失うくじを想定した場合、参加してもよいと思う人が増えてくる。これは同額の利益と損失がある場合、損失が利益に対して少なくとも 2 倍の心理的な影響を与え、慎重な判断をするのが典型的であることを示しており、この現象を損失忌避と呼ぶ<sup>42)</sup>。プロスペクト理論の価値関数から説明すると、損失の価値関数の傾きは利得の価値関数の傾きより急であることを意味する（図 4 b）。

損失忌避の神経基盤を検討したいいくつかの fMRI や脳損傷例を用いた神経経済学的報告もされている<sup>43-45)</sup>。また心理生理学的研究で利得と損失の可能性のあるギャンブル時の皮膚伝導速度が損失忌避の程度と相関があるとする報告がある<sup>46)</sup>。皮膚伝導速度という自律神経反応との関係から、本研究ではノルアドレナリン神経伝達に着目した。末梢の自律神経反応と中枢のノルアドレナリン神経伝達との間に直接の関係はないが、前者は後者を反映していることを示唆する傍証は多い。

そこで健常者を対象にノルアドレナリントランスポーターの結合能を検討できる (S, S)-[<sup>18</sup>F]FMeNER-D2 というリガンドを用いて PET を行った<sup>47)</sup>。関心領域としては、大脳内で本リガンドでの結合能がもっとも高い視床を選んだ。PET の外で損失忌避の程度を評価する行動経済学的実験を行った。

簡単に説明すると、上記にあげたような 50~50% のコイントスに参加するかしないか判断をしてもらう。ただし、表が出たときに得られる金額と、裏が出たときに失う金額は必ずしも同額ではなく、さまざまな当選金額と損失金額の組み合わせのコイントスが次々と出てきて、それに対して参加するかしないか決めてもらった。その結果から、各個人が利益と損失の双方の可能性のあるリスクのある判断をするときに、損失に比重をおいて判断する損失忌避（慎重さ）の度合いを推定した。その結果、多くの被験者は、理論どおり、同額の利益と損失の可能性がある場合、損失に比重を高くおき、ギャンブルには参加せず、典型的にはある損失金額に対して少なくともその約 3 倍の利益が見込まれないとギャンブルに参加しないことが示された。また、利益の金額が少なくとも損失の何倍以上ならギャンブルに参加してもよいと思う金額（倍数）、つまり損失忌避（慎重さ）の度合いには個人差があった。

損失に比重をおいて判断する損失忌避（慎重さ）の度合いを表す変数と視床のノルアドレナリントランスポーターの密度との関係を調べたところ、視床のノルアドレナリントランスポーターの密度が低い人ほど、損失に比重をおいて判断する損失忌避の度合いが強いという相関関係が見出された（図 6）<sup>34)</sup>。つまり、視床のノルアドレナリントランスポーターの密度が低い人は、予測される損失の金額よりはるかに高い利益が見込まれないと上記のコイントスに参加しない慎重な傾向があることが示された。

本研究の結果にはいくつかの解釈が可能と思われるが、現在のところ次のように考えている。利得と損失のあるリスクのあるギャンブルは、情動値が高く、saliency が高いと考えられる。青斑核のノルアドレナリン神経は saliency の高い刺激に対して発火することが知られている<sup>48)</sup>。放出されたノルアドレナリンはトランスポーターで回収されるが、その密度が低いとノルアドレナリンの再取り込みの効率のわるく、放出されたノルアドレナリンの生理学的な影響が増強されやすい。とくに損失への情動や注意が高まり、慎重な判断になるものと考えられる。

本研究の結果から、ドーパミン神経伝達は確率認知の歪みに、ノルアドレナリン神経伝達は損失忌避を強めることが示唆された（図 4）。またほかの海外のグ

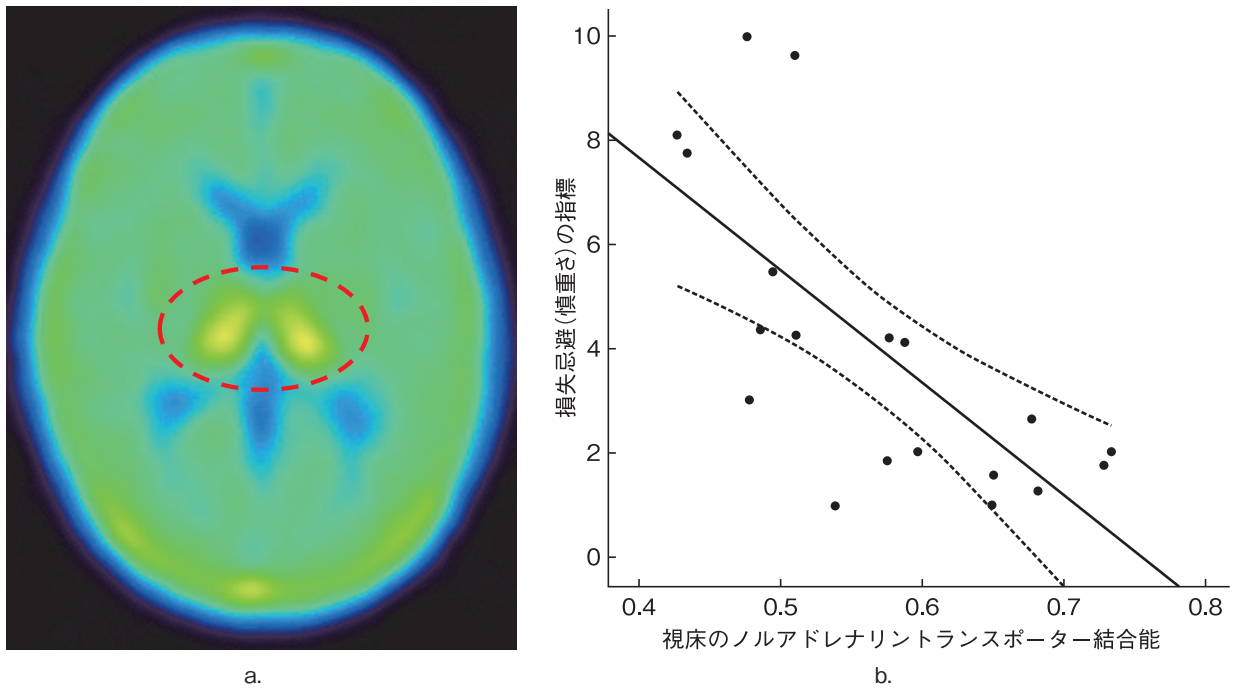


図 6. 損失忌避と脳内ノルアドレナリントランスポーター結合能との関係

a : (S, S)-[<sup>18</sup>F] FMeNER-D2 PET の加算画像. 視床においてノルアドレナリントランスポーター結合能が高い.

b : 損失忌避の程度の行動パラメータと視床ノルアドレナリントランスポーター結合能との間の負の相関.

ループの研究により、セロトニン神経伝達は損失忌避を弱める可能性を示唆する傍証が示されている (図 4)<sup>41, 49</sup>. 今後、実際にこれらの神経伝達を制御することにより、行動や脳活動が変化するのか確認する必要がある。現在、行動薬理あるいは pharmacological fMRI<sup>50</sup> を行っている。たとえば、ノルアドレナリントランスポーター阻害薬を薬物治療に用いる ADHD (attention deficit/hyperactivity disorder : 注意欠陥 (如) 多動性障害) においては損失への感受性が低下し、薬物依存、ギャンブル依存 (病的賭博) へ発展することも報告されている<sup>51</sup>。実際にノルアドレナリントランスポーター阻害薬の損失忌避への効果の検討や、依存症への新たな薬物治療の可能性を検討していきたい。

## X. おわりに

精神疾患はバイオマーカーがないといわれて久しい。また、症候が共通するものを集めた症候群にすぎないので、その異種性の問題も繰り返し指摘されている。実際に GWAS (genome-wide association study : 全ゲノム関連研究) のような研究手法の発展で、わかってきたのは統合失調症や自閉症などの多数の候補遺伝子の個々の寄与度は低いことである。ICD-10 や DSM-IV といった操作的診断は生物学的知見に裏打ちされたものではなく、人為的なカテゴリー分類にすぎないという問題もある。筆者らもこのような診断基

準に基づき、統合失調症などの脳画像研究<sup>52~54</sup> をすすめてきたが、やはり脳画像研究単独では十分なバイオマーカーが提供できるわけではなかった。

今後、既存の診断基準にとらわれず、精神症候の発生メカニズムを理解し、脳あるいは行動のフェノタイプを記述、確立していくことが精神疾患の生物学的研究や創薬にも重要になってくると考えられる。そのため二つの方向性を考えている。一つは、脳の計算理論に基づき、意思決定や行動のフェノタイプを定量的に記述することである。つまり計算論的神経科学を精神医学に応用し、認知・行動のプロセスのフェノタイプを記述し、認知・行動異常のメカニズムを理解し、そのうえで効果的な介入法を探るという計算論的精神医学の確立である。これはどちらかという理論や仮説に基づく研究のすすめ方である。他方は、昨今、ビッグデータの時代となり、工学、情報学、統計学の手法を組み合わせ、大量のデータからパターン認識する解析方法も進歩している。従来の疾患概念では見出せないようなバイオマーカーを探索していく研究のすすめ方である。精神疾患の創薬も期待されていたようにはすすんでいない。上記の方法で、よりエンドポイントを絞り込むことによって効率的な創薬も可能になるかもしれない。

また、かつては精神医学において、生物学的アプローチと心理学的アプローチが二律背反のように考えられていた。しかし、いわゆる心理社会的な介入が脳に影響を及ぼすことも筆者らの研究も含めて繰り返し報

告されている。本稿で示したように、人文社会的なテーマも生物学（神経科学）的なアプローチも可能になってきており、生物学的あるいは心理学的と分けること自体がナンセンスになりつつある。司法精神医学あるいは精神鑑定の中で責任能力は、精神障害という生物学的要素と弁識能力および制御能力という心理学的要素の両者によって判定されるというのが決まり文句である。弁識能力および制御能力は、道徳性、共感性、意思決定、意志といった問題ともいえる。現在の制度の運用ではこれらは心理学的要素とされているわけであるが、本稿で一部紹介したように、これらの問題も生物学的にアプローチが可能な時代になってきている。いまだに生物学的知見の精度の問題、これまでの司法制度との整合性など抱える問題が多く、ただちに生物学的知見が司法制度の運用に影響を与えるとは考えていない。しかし、optogeneticsやiPS細胞など革命的な技術に代表されるように、脳情報の解読や操作技術は日進月歩であり、筆者らもニューロモジュレーションによる新たな精神・神経疾患の治療法開発の検討を始めている<sup>55)</sup>。情動や意思決定に関する脳内の個人情報を読み解いたり制御することの倫理的視点からの議論の重要性も増していくであろう。このようにデリケートな問題が伴うことを念頭におきつつ、新しい技術や解析法あるいは他分野の知恵を借り、これまで食ひ散らかしてきた点を線としてつなげ、精神疾患のよりよい診断・治療に結びつけていきたい。

## 謝 辞

本受賞に際して選考委員の先生方、そして自由に研究をさせてくださった諸先輩の先生方に再度御礼申し上げます。また、このような総説の発表の場を提供してくださった「お茶の水医学雑誌」編集委員の先生方にも感謝いたします。お茶の水医科同窓会の先生方には今後ともご指導、ご鞭撻を賜れば、はなはだ幸いであります。

## 文 献

- Lieberman MD : A geographical history of social cognitive neuroscience. *Neuroimage* **61** : 432-436, 2012.
- Adolphs R : Neural systems for recognizing emotion. *Curr Opin Neurobiol* **12** : 169-177, 2002.
- Takahashi H, Koeda M, Oda K et al : An fMRI study of differential neural response to affective pictures in schizophrenia. *Neuroimage* **22** : 1247-1254, 2004.
- Haidt J : The moral emotions. *Handbook of Affective Sciences*, ed by Davidson RJ, Scherer KR, Goldsmith HH, Oxford University Press, Oxford, p852-870, 2003.
- Eisenberg N : Emotion, regulation, and moral development. *Annu Rev Psychol* **51** : 665-697, 2000.
- Takahashi H, Yahata N, Koeda M et al : Brain activation associated with evaluative processes of guilt and embarrassment ; an fMRI study. *Neuroimage* **23** : 967-974, 2004.
- Gallagher HL, Frith CD : Functional imaging of 'theory of mind'. *Trends Cogn Sci* **7** : 77-83, 2003.
- Frith U, Frith CD : Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **358** : 459-473, 2003.
- Amodio DM, Frith CD : Meeting of minds ; the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci* **7** : 268-277, 2006.
- Greene J, Haidt J : How (and where) does moral judgment work? *Trends Cogn Sci* **6** : 517-523, 2002.
- Moll J, Zahn R, de Oliveira-Souza R et al : Opinion : the neural basis of human moral cognition. *Nat Rev Neurosci* **6** : 799-809, 2005.
- Snowden JS, Neary D, Mann DM : Frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry* **180** : 140-143, 2002.
- Lewis JW, Van Essen DC : Corticocortical connections of visual, sensorimotor, and multimodal processing areas in the parietal lobe of the macaque monkey. *J Comp Neurol* **428** : 112-137, 2000.
- Castelli F, Frith C, Happé F et al : Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain* **125** : 1839-1849, 2002.
- Sturm VE, Rosen HJ, Allison S et al : Self-conscious emotion deficits in frontotemporal lobar degeneration. *Brain* **129** : 2508-2516, 2006.
- Krajchich I, Adolphs R, Tranel D et al : Economic games quantify diminished sense of guilt in patients with damage to the prefrontal cortex. *J Neurosci* **29** : 2188-2192, 2009.
- Tracy JL, Robins RW : Putting the self into self-conscious emotions ; a theoretical model. *Psychol Inq* **15** : 103-125, 2004.
- Takahashi H, Matsuura M, Koeda M et al : Brain activations during judgments of positive self-conscious emotion and positive basic emotion ; pride and joy. *Cereb Cortex* **18** : 898-903, 2008.
- Greenwald AG, Banaji MR : Implicit social cognition ; attitudes, self-esteem, and stereotypes. *Psychol Rev* **102** : 4-27, 1995.
- Takahata K, Takahashi H, Maeda T et al : It's not my fault ; postdictive modulation of intentional binding by monetary gains and losses. *PLoS ONE* **7** : E53421, 2012.
- Yamada M, Uddin LQ, Takahashi H et al : Superiority illusion arises from resting-state brain networks modulated by dopamine. *Proc Natl*

- Acad Sci USA **110** : 4363–4367, 2013.
- 22) Johnson SC, Baxter LC, Wilder LS et al : Neural correlates of self-reflection. *Brain* **125** : 1808–1814, 2002.
  - 23) Takahashi H, Matsuura M, Yahata N et al : Men and women show distinct brain activations during imagery of sexual and emotional infidelity. *Neuroimage* **32** : 1299–1307, 2006.
  - 24) Smith R, Kim S : Comprehending envy. *Psychol Bull* **133** : 46–64, 2007.
  - 25) Takahashi H, Kato M, Matsuura M et al : When your gain is my pain and your pain is my gain ; neural correlates of envy and schadenfreude. *Science* **323** : 937–939, 2009.
  - 26) Lieberman M, Eisenberger N : Neuroscience ; pains and pleasures of social life. *Science* **323** : 890–891, 2009.
  - 27) Friederich HC, Uher R, Brooks S et al : I'm not as slim as that girl ; neural bases of body shape self-comparison to media images. *Neuroimage* **37** : 674–681, 2007.
  - 28) Fehr E, Camerer C : Social neuroeconomics : the neural circuitry of social preferences. *Trends Cogn Sci* **11** : 419–427, 2007.
  - 29) Rangel A, Camerer C, Montague PR : A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nat Rev Neurosci* **9** : 545–556, 2008.
  - 30) Kodaka F, Takahashi H, Yamada M et al : Effect of cooperation level of group on punishment for non-cooperators ; a functional magnetic resonance imaging study. *PLoS ONE* **7** : E41338, 2012.
  - 31) Yamada M, Camerer CF, Fujie S et al : Neural circuits in the brain that are activated when mitigating criminal sentences. *Nat Commun* **3** : 759, 2012.
  - 32) Takahashi H, Matsui H, Camerer C et al : Dopamine D receptors and nonlinear probability weighting in risky choice. *J Neurosci* **30** : 16567–16572, 2010.
  - 33) Takahashi H, Takano H, Camerer CF et al : Honesty mediates the relationship between serotonin and reaction to unfairness. *Proc Natl Acad Sci USA* **109** : 4281–4284, 2012.
  - 34) Takahashi H, Fujie S, Camerer C et al : Norepinephrine in the brain is associated with aversion to financial loss. *Mol Psychiatry* **18** : 3–4, 2013.
  - 35) Tversky A, Kahneman D : Advances in prospect theory ; cumulative representation of uncertainty. *J Risk Uncertain* **5** : 297–323, 1992.
  - 36) Prelec D : The probability weighting function. *Econometrica* **66** : 497–527, 1998.
  - 37) Hsu M, Krajbich I, Zhao C et al : Neural response to reward anticipation under risk is nonlinear in probabilities. *J Neurosci* **29** : 2231–2237, 2009.
  - 38) Yasuno F, Ota M, Ando K et al : Role of ventral striatal dopamine D1 receptor in cigarette craving. *Biol Psychiatry* **61** : 1252–1259, 2007.
  - 39) Martinez D, Slifstein M, Narendran R et al : Dopamine D1 receptors in cocaine dependence measured with PET and the choice to self-administer cocaine. *Neuropsychopharmacology* **34** : 1774–1782, 2009.
  - 40) Takahashi H, Yamada M, Suhara T : Functional significance of central D1 receptors in cognition ; beyond working memory. *J Cereb Blood Flow Metab* **32** : 1248–1258, 2012.
  - 41) Takahashi H : Monoamines and assessment of risks. *Curr Opin Neurobiol* **22** : 1062–1067, 2012.
  - 42) Camerer C, Loewenstein G : Behavioral economics ; past, present, future. *Advance in Behavioral Economics*, ed by Camerer C, Loewenstein G, Rabin M, Princeton University Press, Princeton, p3–51, 2004.
  - 43) Tom S, Fox C, Trepel C et al : The neural basis of loss aversion in decision-making under risk. *Science* **315** : 515–518, 2007.
  - 44) De Martino B, Camerer CF, Adolphs R : Amygdala damage eliminates monetary loss aversion. *Proc Natl Acad Sci USA* **107** : 3788–3792, 2010.
  - 45) Sokol-Hessner P, Camerer CF, Phelps EA : Emotion regulation reduces loss aversion and decreases amygdala responses to losses. *Soc Cogn Affect Neurosci* **8** : 341–350, 2013.
  - 46) Sokol-Hessner P, Hsu M, Curley NG et al : Thinking like a trader selectively reduces individuals' loss aversion. *Proc Natl Acad Sci USA* **106** : 5035–5040, 2009.
  - 47) Arakawa R, Okumura M, Ito H et al : Quantitative analysis of norepinephrine transporter in the human brain using PET with (S,S)-18F-FMeNER-D2. *J Nucl Med* **49** : 1270–1276, 2008.
  - 48) Aston-Jones G, Rajkowski J, Kubiak P et al : Locus coeruleus neurons in monkey are selectively activated by attended cues in a vigilance task. *J Neurosci* **14** : 4467–4480, 1994.
  - 49) Murphy SE, Longhitano C, Ayres RE et al : The role of serotonin in nonnormative risky choice ; the effects of tryptophan supplements on the “reflection effect” in healthy adult volunteers. *J Cogn Neurosci* **21** : 1709–1719, 2009.
  - 50) Saji K, Ikeda Y, Kim W et al : Acute NK1 receptor antagonist administration affects reward incentive anticipation processing in healthy volunteers. *Int J Neuropsychopharmacol* **16** : 1461–1471, 2013.
  - 51) Van Holst RJ, Van Den Brink W, Veltman DJ et al : Why gamblers fail to win ; a review of cognitive and neuroimaging findings in pathological gambling. *Neurosci Biobehav Rev* **34** : 87–107, 2010.
  - 52) Takahashi H, Kato M, Sassa T et al : Functional



deficits in the extrastriate body area during observation of sports-related actions in schizophrenia. *Schizophr Bull* **36** : 642-647, 2010.

- 53) Takahashi H, Sassa T, Shibuya T et al : Effects of sports participation on psychiatric symptoms and brain activations during sports observation in schizophrenia. *Transl Psychiatry* **2** : E96, 2012.
- 54) Kubota M, Miyata J, Sasamoto A et al : Thala-

locortical disconnection in the orbitofrontal region associated with cortical thinning in schizophrenia. *JAMA Psychiatry* **70** : 12-21, 2013.

- 55) Chib VS, Yun K, Takahashi H et al : Noninvasive remote activation of the ventral midbrain by transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex. *Transl Psychiatry* **3** : E268, 2013.

# Psychiatry and social brain

Hidehiko Takahashi

Department of Psychiatry,  
Kyoto University Graduate School of Medicine

## Summary

The topics of emotion, decision-making and consciousness have been traditionally dealt with under various disciplines including the humanities and social sciences. With the dissemination of non-invasive human neuroimaging techniques such as fMRI and the advancement of cognitive science, neuroscience studies focusing on emotions, decision-making, volition, and consciousness have become established. The emerging field of social brain research or social neuroscience will greatly contribute to clinical psychiatry. In the first part, I introduced our early fMRI studies of social emotions such as guilt, embarrassment, pride and envy. Dysfunction of social emotions and behaviors can be observed in various forms of psychiatric disorders, and the findings should contribute to a better understanding of the pathophysiology of the psychiatric conditions. In the second part, I introduced our recent interdisciplinary neuroscience approach combining molecular neuroimaging techniques, cognitive sciences, economics, pharmacology and engineering to understand the neural as well as the molecular basis of altered decision-making in neuropsychiatric disorders. An interdisciplinary approach will provide new perspectives for understanding the neurobiology of impaired decision-making in neuropsychiatric disorders and their drug development.

Key words : social neuroscience, emotion, decision-making, fMRI, PET

# 剖検症例から学ぶ疾病の転帰と病態生理

剖検症例 No.67～80

## 症例 No.67 化膿性脊椎炎とそれに伴う敗血症により急速な死の転帰をとった症例

剖検依頼科：腎臓内科，整形外科

**【概要】** 59歳，男性．生来健康であった．死亡6日前から慢性腰痛が増悪し，死亡2日前から下肢感覚低下および冷感が出現し，運動・立位不可となった．死亡1日前の検査でL4/L5椎間板の狭窄を認め，化膿性椎間板炎および硬膜外膿瘍と診断された．その直後に心肺停止状態となり，全身状態が改善せず死亡した．剖検ではL4・L5およびその周囲，左腸腰筋は黒色調変化を呈し，組織の著明な融解，好中球浸潤，Gram陽性球菌の出現を伴っていた．血液培養では黄色ブドウ球菌が認められた．腎・肺には膿瘍形成が広く認められ，肝臓はショック肝の組織像を呈していた．化膿性脊椎炎およびそれによる敗血症のため，全身状態が急速に悪化したと考えられた．原因となった黄色ブドウ球菌の侵入門戸は不明であった．

**【症例】** 59歳，男性．

主訴：腰痛，感覚障害，運動障害．

家族歴：詳細は不明である．

既往歴：腸閉塞（40歳ころ，保存的治療で軽快），慢性腰痛．

生活歴：喫煙歴はなし，飲酒歴はビール500ml+焼酎3杯/日．

**【臨床経過】**

死亡6日前：自動車乗車，乗馬後，その後夜に腰痛が増悪し，経過観察をしたが軽快しなかった．

死亡3日前：近医を受診し，腰痛は持続したが歩行可能で，腰部脊柱管狭窄症と診断された．レバミピド，ケトプロフェンハップなどを処方され帰宅した．

死亡2日前夕方：下肢感覚低下および冷感が出現し，運動および立位も不可となった．

死亡2～1日前：上下肢に浮腫が出現した．別病院を受診し，急性腎不全，pre-DIC，化膿性椎間板炎，硬膜外膿瘍の診断で死亡1日前の17時半ころ当院を紹介され受診した．来院時血圧99/71mmHg，体温37.1℃，心拍数120，四肢冷感，感覚低下，運動障害を認めた．MRIでL4/L5椎間板がT1低信号，T2高信号，またその部位を中心に狭窄を認めた．当院にて化膿性椎間板炎，硬膜外膿瘍による敗血症，DICと診断した．補液，抗生物質治療を開始し，椎間板生検を施行した．生検施行直後，20時53分の時点で意識レベルⅢ-300，対光反射なしであった．呼吸が停止しCPRを開始した．その後，昇圧薬やAEDなどで治療するが状態が悪化し，アシドーシス進行のため血液透析を開始したが自己心拍は再開しなかった．

死亡日：15時59分死亡した．全経過は6日であった．

**【検索希望事項】**

椎間板以外の感染のフォーカスの有無，椎間板周囲への炎症の波及について，DICおよびショック後の臓器への影響．

**【剖検診断】**

1. 化膿性脊椎炎．
2. 敗血症．
3. ショック肝．
4. 腸管壊死．

**【剖検所見】**

A. 化膿性脊椎炎，腸腰筋膿瘍

1. 既往検体（腹膜播種）：Degenerated tissue of the lumbar, biopsy.

2. 剖検所見

a. 腰椎および周囲組織：L4・L5が動揺性で硬膜は黒色調であった．L4/L5椎間板は融解・発赤を伴う．組織学的に椎体前面の線維性組織は融解が著明で，debrisと好中球浸潤を伴い膿瘍状となる．Gram陽性球菌の菌塊が多数．血栓形成があり，椎間板や腰椎組織も破壊され好中球浸潤を伴う．

b. 腸腰筋膿瘍：左腸腰筋はL5周囲で黒色調を呈し，組織融解，筋組織間の著明な好中球浸潤と菌塊付着を伴う．

c. 脊髄：馬尾が黒色を呈する．著明な出血とうっ血を認めるが，菌塊や好中球浸潤は認められない．

B. 敗血症関連所見

1. 多発腎膿瘍：腎臓（265/245g）．左被膜下に点状出血があり，うっ血が高度である．両側では皮質～髄質間質内に散在性・巣状の球菌の集簇がみられ，周囲に好中球が浸潤し膿瘍状となる．炎症は尿管にも及ぶ．

2. 肺膿瘍：肺（420/485g）．右は胸膜が汚く，気管支から白色粘稠痰が排出される．剖面では軽度のぬめりを伴う．右S6に小结節が存在し，菌塊の貯留と大量の好中球からなる膿瘍形成が認められる．膿瘍周囲には肺泡出血と既存構築の破壊がある．

3. 大腿骨髄：好中球浸潤，菌塊が見出される．

4. 血液培養：*Staphylococcus aureus*（+）．

C. ショック肝

肝臓（2,475g）：重量は著明に増加している．色調は濃淡地図状を呈し，肝小葉～中心静脈周囲の肝細胞が広範に脱落する．

D. 腸管虚血

腸管：内容物は褐色液状で，大腸で広範囲に粘膜出血がある．粘膜はほぼ脱落し，粘膜下層の小血管内に多数の血栓を認める．

**【病理所見まとめ】**

1. 化膿性脊椎炎：椎間板，腰椎，周囲結合織に及ぶ広範な破壊性の炎症が認められ，感染のフォーカスとして合致する．炎症は左腸腰筋にも直接的に波及していた．本例では明らかな基礎疾患がみられない点が特異的であった．

2. 敗血症：腎，肺に化膿性感染と急性炎症の所見がみられ，椎間板・脊椎から血行性に波及したのと考えられた．

3. 椎間板・脊椎以外に，敗血症の原因となりうる感染巣は認められなかった．

4. 原因菌は黄色ブドウ球菌であったが，菌の侵入門戸は剖検でも同定不能であった．

## 臨床画像

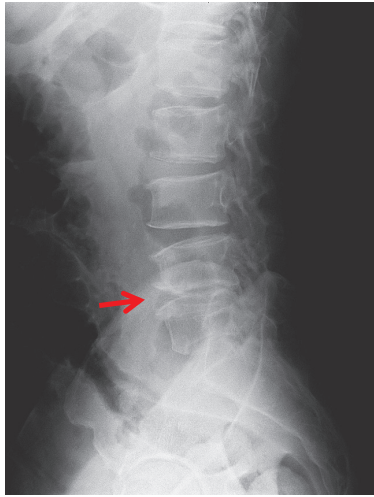


図1. 単純X線像. L4/L5椎間板の狭小化を認める (矢印).



図2. CT. 単純X線像と同様の所見を認める (矢印).



図3. MRI. L4/L5椎間板はT2で高信号像を呈する (矢印).

## 病理画像



図3. 摘出肉眼標本 (1). 腰椎. L4・L5が動揺性であり, L4/L5椎間板は融解している.

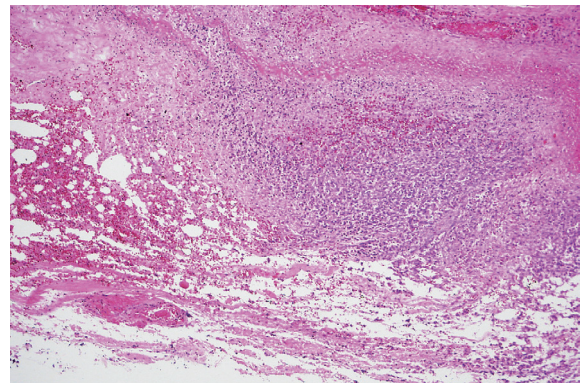


図4. 腰椎前方の病理組織像 (HE染色). 組織融解と好中球浸潤を伴い膿瘍状となる.

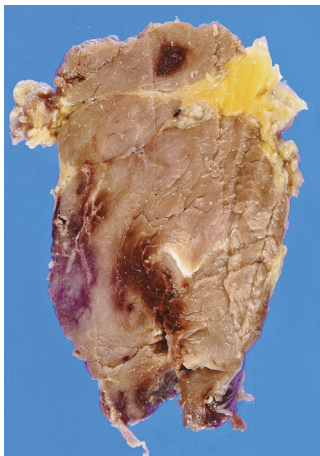


図5. 摘出肉眼標本 (2). 左腸腰筋. L5に近接する部分で黒色調となっている.

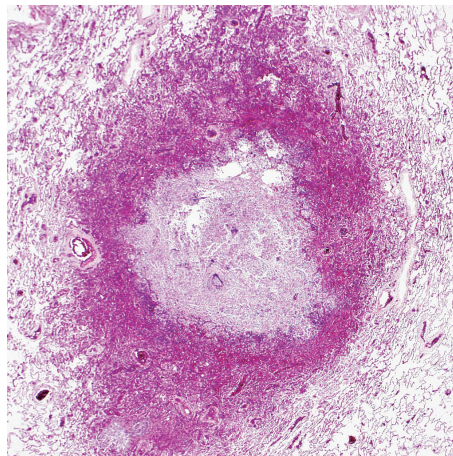


図6. 右肺S6結節の病理組織像 (HE染色). 膿瘍の形成を認める.

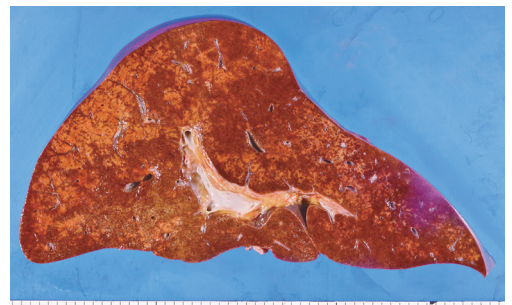


図7. 摘出肉眼標本 (3). 肝臓. 色調不良な領域が地図状に存在する.

## 症例 No.68 肺癌に対し放射線治療後、呼吸不全をきたして死亡した好酸球性肺炎を基礎疾患にもつ症例

剖検依頼科：呼吸器内科

**【概要】** 肺癌に対し放射線治療後、約1年経過し、呼吸不全をきたして死亡した好酸球性肺炎を基礎疾患にもつ患者の1剖検例である。全体に好酸球浸潤は目立たず、左肺は高度な胸水貯留と虚脱、右肺は胸膜癒着術後で高度の胸膜炎があり、浮腫、塞性肺炎を呈していた。ガス交換に寄与しうる部分はほとんど残存しておらず、死因は呼吸不全と考える。心臓左室前壁～中隔に線維化と前下行枝の高度狭窄があり、少なくとも死戦期における胸水貯留の原因としては、心不全に伴ったものである可能性が高い。既往肺癌については、剖検時には viable な癌細胞は認められず、放射線治療の効果は良好と考えられた。

**【症例】** 77歳、男性。

主訴：咳嗽、喀痰、呼吸困難。

家族歴：父は心筋梗塞、母は脳梗塞、兄は喉頭癌、糖尿病。

既往歴：高血圧、糖尿病、脳梗塞、白内障・緑内障、気胸、たこつぼ心筋症。

生活歴：喫煙 60本×46年、飲酒 ビール 5本/日×46年。

**【臨床経過】**

9年前：慢性好酸球性肺炎の診断で当院呼吸器内科へ通院を開始した。

2年前：胸部CTにて右肺S6およびS10に肺癌を疑われる(図1)。

1年2ヵ月前：病理学的検査により神経内分泌癌を疑い(S6)、扁平上皮癌(S10)と診断した(図5)。

1年前：肺癌に対して放射線治療を開始した。

7ヵ月前：左右胸水貯留を繰り返し、胸膜癒着術を施行した。

入院時：労作時呼吸困難、下腿浮腫の増悪にて精査・治療目的で当院に入院し(図2)、胸水、下腿浮腫、心房細動を認めた。

1ヵ月後：左下葉肺炎により抗生物質投与を開始したが、呼吸状態が悪化し死亡した。

**【検索希望事項】**

死因の検索、胸水の原因、肺癌の評価。

**【剖検診断】**

1. 右肺重複癌〔神経内分泌癌(S6)、扁平上皮癌(S10)〕〔放射線治療後〕、剖検時 viable な癌細胞はない。
2. 閉塞性肺炎(右中葉、下葉)、左胸水貯留、右高度胸膜炎(胸膜癒着術後)。
3. 心筋壁の線維化(前壁中隔～前壁)、両心房拡張、右心耳血栓症、肺動脈血栓塞栓症。

**【剖検所見】**

A. 右肺重複癌〔神経内分泌癌(S6)、扁平上皮癌(S10)〕〔放射線治療後〕、現時点で viable な癌病変はない。閉塞性肺炎(右下葉、中葉)、左胸水貯留、右高度胸膜炎(胸膜癒着術後)。

1. 既往標本

①右肺 TBLB 標本：eosinophilic pneumonia, TBLB, ②右肺(S10)生検標本：squamous cell carcinoma of the right lung (S10), biopsy, ③右肺(S6)生検標本：carcinoma of the right lung (S6), biopsy. 免疫染色により TTF-1(-), CD56(+), chromogranin(-), synaptophysin(-), p63(-), napsin A(-). Ki-67 約60%に陽性。神経内分泌細胞癌を考えるが、確定は困難(図5)。

2. 剖検時肺：右胸膜癒着術後。重量240/790g(右臓側胸膜含む)。左肺は全体に虚脱し(図3)、右臓側胸膜は高度な肥厚と壁側との癒着がある(図3)。剖面で右S6に2×2cm大、右S10に3.3×3cm大の腫瘤性病変がある(図4)。組織学的には、両者ともに線維化を伴う癌細胞の変性を示唆する所見を認める(図5)。同部位および検索範囲内に viable な癌細胞はない。左右横隔膜直上の臓側胸膜を中心に、単核球の集簇が見られる線維増生がある。右中葉～下葉は、浮腫、閉塞性肺炎像を呈する。右肺には肺動脈壁肥厚や血管中膜を主体とする不整な肥厚が放射線照射野を中心に認めるが、照射野から離れた部位や左肺にも類似する所見が散在性に認められる。好酸球浸潤は目立たない。胸水は黄色透明1,500ml/高度癒着で測定は不能である。

3. 胸膜、横隔膜、腹膜播種はない。リンパ節転移：肺門部リンパ節は一部軽度腫大するが、組織学的に明らかな転移は認めない。血行性転移：検索した腹部臓器などに明らかな転移巣はない。

B. 心筋壁の線維化(前壁中隔～前壁)、両心房拡張、右心耳血栓症肺動脈血栓塞栓症

1. 心臓：重量385g。心嚢水は淡血性200ml。心外膜との癒着はない。剖面では、心内膜側の一部と、前壁中隔～前壁にかけて心筋の線維化を認める(図6)。両心房および両心室腔は拡張し、心尖部は両室よりなる。右心耳内に血栓がある。組織学的には、前壁中隔～前壁に線維化が目立ち、左室内膜の線維性肥厚が認められる(図7)。心外膜に肥厚や高度の炎症細胞浸潤は認めない。

2. 冠動脈：冠動脈に最大LAD95%、LCX75%、RCA75%の狭窄を認める。

3. 肺動脈血栓塞栓症：右肺門部に暗赤褐色調の、わずかな再疎通像を伴う器質性血栓がある。

**【病理所見まとめ】**

1. 左肺は高度な胸水貯留により虚脱し、右肺は胸膜癒着術後で高度の胸膜炎があり、浮腫、閉塞性肺炎を呈していた。ガス交換可能だったと思われる部分は右上葉のごく一部で、直接死因は呼吸不全を考える。なお剖検時に好酸球浸潤は目立たなかった。

2. 胸水貯留の原因としては、癌性胸膜炎、好酸球性、放射線性、心不全などが鑑別にあげられるが、病理学的には、癌性胸膜炎、好酸球性は否定的である。本例は右肺癌に対する放射線治療後で、右肺には放射線治療後の変化が散見されたが、胸水貯留を認めた左肺は治療時照射野ではなく、放射線性は考えにくい。心臓には、左室前壁～中隔に線維化と前下行枝の高度狭窄、臨床的に死亡前に心房細動があり、少なくとも死戦期における胸水貯留の原因としては、心不全に伴ったものの可能性が高い。

3. 既往のS6・S10肺癌に関しては、viable な癌細胞はなく、組織学的に癌病変の変性・消失を想起する部分があり、放射線治療の効果は良好と考えられる。そのほか、左肺、リンパ節、胸膜などへの播種、血行性転移を示唆する所見は明らかでなかった。

## 臨床画像

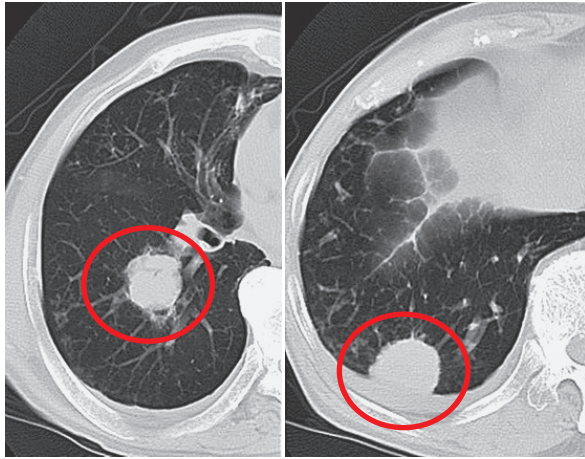


図1. 入院2年前の胸部CT. 右S6に2 cm (左丸囲み), 右S10に3 cm (右丸囲み)の結節影がある.

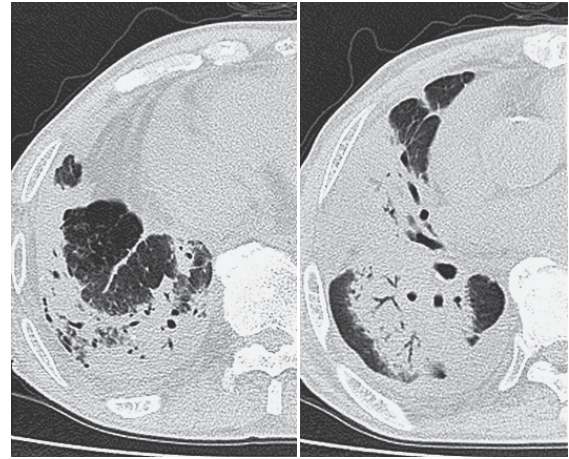


図2. 入院時の胸部CT (図1と同じレベル). びまん性の浸潤影に隠され, S6, S10の結節影は識別困難である.

## 病理画像



図3. 摘出肉眼標本 (1). 肺 (固定前). 左肺は全体に虚脱し, 右臓側胸膜は肥厚し, 壁側胸膜と強固に癒着する.



図4. 摘出肉眼標本 (2). 右肺背側断面 (固定後). 含気は上葉のごく一部を除き不良である. 中葉~下葉にかけて閉塞性肺炎像 (黄色調の部分) が認められる. 右S6に2×2 cm大, 右S10に3.3×3 cm大の腫瘍性病変がある (丸囲み).

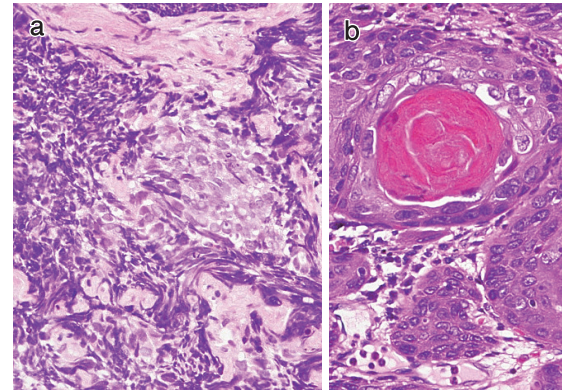


図5. 既往標本 TBLL の病理組織像 (HE 染色). a: N/C比の高い腫瘍細胞の増生が認められる. 挫滅を伴う. 神経内分泌への分化を伴う癌が疑われる. b: 癌真珠の形成を伴う典型的な扁平上皮癌.

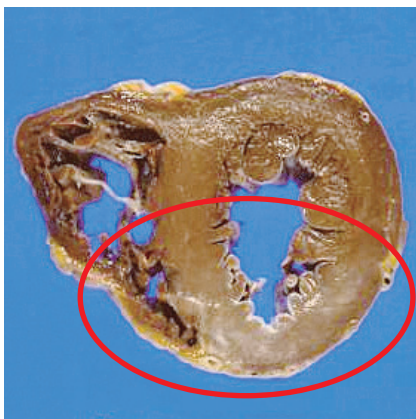


図6. 摘出肉眼標本 (3). 心臓. 心内膜側の一部と, 前壁中隔~前壁にかけて心筋の線維化を認める (丸囲み). 両心室腔は拡張している.

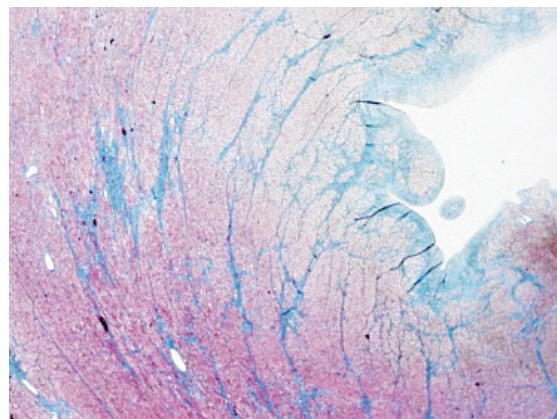


図7. 心臓の病理組織像 (Masson trichrome 染色). 前壁中隔~前壁に線維化巣が集簇し, 左室内膜の線維性肥厚も認められる.

## 症例 No.69 重度の自律神経障害で発症した多系統萎縮症に誤嚥性肺炎が合併した症例

剖検依頼科：神経内科

【概要】 重度の自律神経障害で発症し、緩徐な進行性の Parkinsonism, 小脳失調を認め、多系統萎縮症が疑われた1剖検例である。中枢神経の所見として、線状体、黒質、オリブ核、橋、小脳など多系統にわたる萎縮・変性がみられ、免疫組織化学的にも  $\alpha$ -シヌクレイン陽性の glial cytoplasmic inclusion (GCI) が確認され、多系統萎縮症の診断にいたった。

【症例】 81歳、女性。

主訴：嚥下障害、失神（食後）、睡眠時無呼吸/夜間のいびき。

家族歴：特記すべきことはない。

既往歴：虫垂切除術（24歳）、帝王切開術（31歳）、高血圧（40歳～）、うつ病（71歳）、活動性膀胱炎、正常圧緑内障、薬剤性 Parkinsonism、レストレスレッグス症候群、認知症（74歳ころ～）、洞不全症候群によりペースメーカー植え込み術（77歳）。

生活歴：飲酒、喫煙歴はない。アレルギー歴はうなぎ、牛乳、輸血歴はあり。

【現病歴】

3年前：転倒をきっかけに武蔵野赤十字病院に入院した。食事後、起立時の意識消失発作が数回あった。Head up tilt 試験で著明な血圧低下があり、その後、食後低血圧・ふらつきが増悪し、歩行困難、頻尿、夜間のいびきが出現するようになった。さらに、進行性の低血圧、Parkinsonism、運動失調、注視方向性眼振が出現した。臨床所見および画像所見（図1）で多系統萎縮症が疑われたが、ペースメーカー植え込み術後でありMRIによる精査ができず、診断にはいたらなかった。

1年前：食後低血圧が増悪し、ドロキシドパ内服を開始した。

半年前：食後の失神が頻回に出現し、ミドドリン、フルドコルチゾンの内服を追加した。

3ヵ月前：食後低血圧の管理・内服調整のため、当院神経内科に入院した。入院後、経口摂取は困難で、頻回の誤嚥性肺炎を繰り返し、全身状態は悪化した。画像上は大脳全体の萎縮を認めるとともに、小脳・脳幹の萎縮が進行していた（図2）。積極的な治療は行わない方針となり、最小限の補液のみ行っていた。

死亡当日：喀痰が貯留し、誤嚥による SpO<sub>2</sub> 低下、補液制限による腎機能低下が進行し死亡した。

【検索希望事項】

多系統萎縮症として組織学的に一致するか、誤嚥性肺炎の有無、喉頭・咽頭筋組織の変化。

【剖検診断】

1. 多系統萎縮症。
2. 誤嚥性肺炎。

【剖検所見】

A. 多系統萎縮症（脳全体 995g）

1. 中枢神経系：肉眼的には前頭葉、脳幹および小脳の萎縮が目立つ（図3）。

大脳：前頭葉に萎縮が目立つ（図3）。レンズ核の神経細胞に萎縮・減少がある。被殻は強いグリオーシスを伴う（図4）。大脳レンズ核に施行した  $\alpha$ -シヌクレイン免疫染色では、円形～楕円形の GCI が多数みられる（図4）。

小脳：白質優位の萎縮がある（図3）。オリブ核の神経細胞に萎縮・消失があり、Purkinje 細胞は軽度に減少している。

中脳：黒質に神経細胞の減少、軽度のグリオーシスがある。

橋：底部は萎縮し、橋被蓋部対橋底部は1:1程度である（図3）。青斑核、縫線核、橋核の神経細胞に萎縮・減少があり、橋横走線維は粗鬆化している。中小脳脚の萎縮がある。

延髄：迷走神経背側核に神経細胞の萎縮・減少とグリオーシスがある。

脊髄：中間質外側核に神経細胞の萎縮・減少がある。

2. 自律神経系：交感神経幹の神経細胞に変化は乏しい。腸管 Meissner 神経叢、Auerbach 神経叢に著変はない。

3. 後輪状披裂筋：筋組織は大部分保たれているが、筋束辺縁に変性した筋線維がごく少数みられる。筋線維への脂肪浸潤がある。

B. 誤嚥性肺炎（右肺 615g/左肺 305g）

右肺優位に腔内への好中球浸潤を認める。右中葉、左下葉には食物残渣および異物型巨細胞が観察される。

【病理所見まとめ】

1. 線状体、黒質、オリブ核、橋、小脳など多系統にわたる神経細胞の萎縮・変性がみられ、また免疫組織化学的に  $\alpha$ -シヌクレイン陽性の GCI が確認され、多系統萎縮症に合致する所見であった。
2. 末期には繰り返される誤嚥性肺炎が臨床的に問題となり、誤嚥性肺炎に伴う酸素化の悪化が直接死因の一つであったが、剖検時に誤嚥性肺炎の組織像が確認された。
3. 後輪状披裂筋には軽度であるが変性がみられ、多系統萎縮症に合併した喉頭・咽頭筋群の萎縮があり、それが誤嚥の原因となっていたものとして矛盾しない。



## 臨床画像

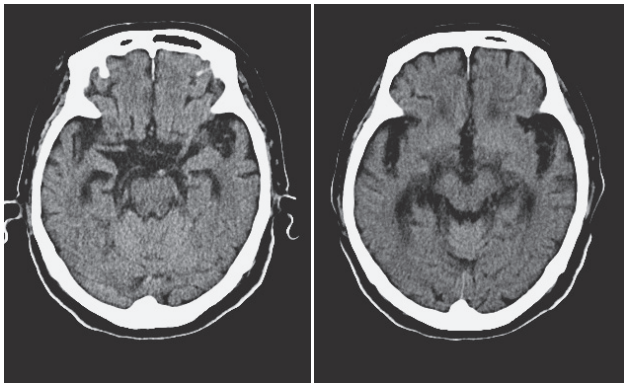


図1. 死亡3年前の頭部CT水平断像。大脳全体の萎縮がある。

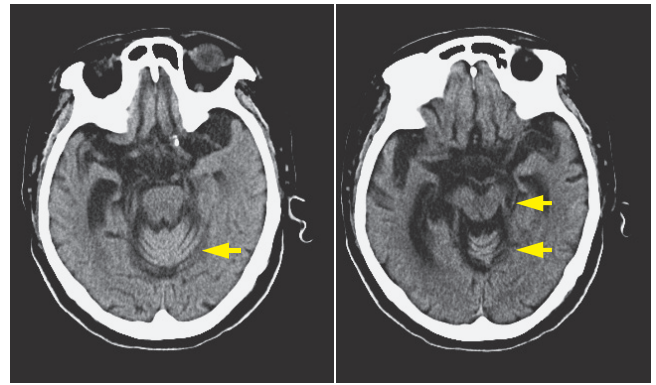


図2. 死亡3ヵ月前の頭部CT水平断像。大脳全体の萎縮を認めるとともに、3年前と比較して脳幹・小脳の萎縮が進行している(矢印)。

## 病理画像

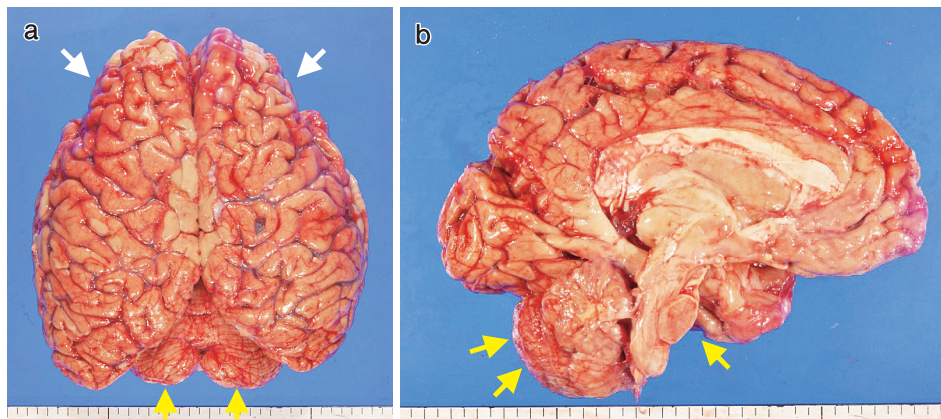


図3. 摘出肉眼標本。脳表頭頂面 (a), 左脳矢状断面 (b)。大脳には前頭葉を中心とした萎縮が観察される(白矢印)。また、小脳・脳幹にも萎縮が目立つ(黄矢印)。

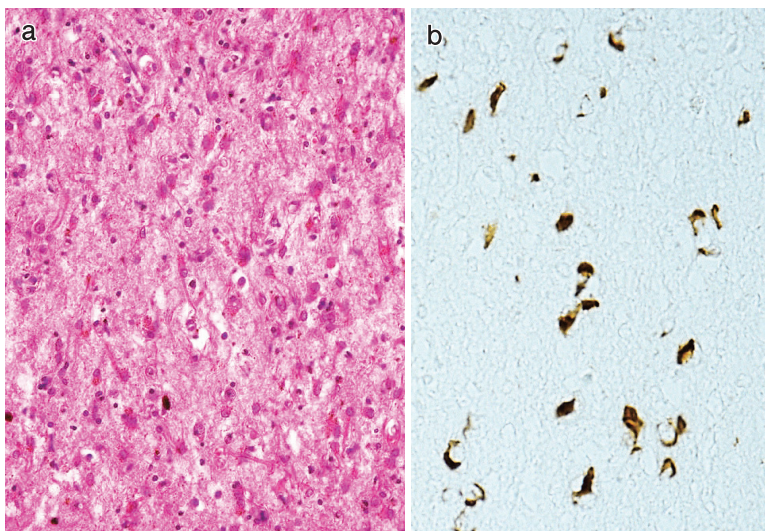


図4. 病理組織像(1)。被殻(a: HE染色, b:  $\alpha$ -シヌクレイン免疫染色)。神経細胞の消失およびグリオシスを認めるとともに(a), 多系統萎縮症に特徴的な所見であるGCIが多数観察される(b)。

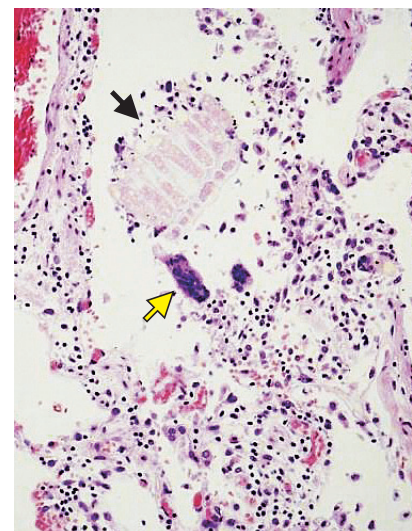


図5. 病理組織像(2)。左肺下葉(HE染色)。異物型巨細胞(黄矢印)、および食物残渣(黒矢印)を伴った肺炎像であり、誤嚥性肺炎の所見である。

## 症例 No.70 筋症状を伴わない皮膚筋炎に合併した間質性肺炎の症例

剖検依頼科：呼吸器内科 臨床担当医：飯島裕基，島田裕之，古澤春彦

**【概要】**筋症状を伴わない皮膚筋炎に合併した間質性肺炎，好酸球性肺炎に対し，年余にわたりステロイド，免疫抑制薬を投与されたが，薬剤原料による増悪を繰り返し，真菌感染に伴う呼吸機能低下により死亡した70代女性例である。間質性肺炎の治療には免疫抑制薬が必要であったが，腎障害により減量を余儀なくされた。剖検時，肺はfibrosing non-specific interstitial pneumonia (NSIP)で，筋症状を伴わない皮膚筋炎に合併した間質性肺炎として矛盾しないものであった。剖検時には好酸球性肺炎の所見はなかった。腎臓では，非特異的所見であるが，急性尿細管壊死が目立った。皮膚筋炎に合併する好酸球性肺炎は非常にまれである点，間質性肺炎の制御と腎機能悪化により免疫抑制薬の使用に難渋した点において，貴重な症例といえる。

**【症例】**70歳代，女性。

主訴：労作時呼吸困難。

家族歴：父は心筋梗塞，母は膵臓癌。

既往歴：気管支喘息（13年前～）。

生活歴：主婦。喫煙歴，飲酒歴はない。

### 【臨床経過】

5年前：労作時呼吸困難により受診，TBLBにて好酸球性肺炎と診断した。皮膚病変から，amyopathic dermatomyositis (ADM)と診断し，ステロイドパルス後，ステロイドとシクロスポリン (CyA)併用により改善した。

4年前：CyA減量による間質性肺炎の増悪により，ステロイドパルスを施行した。この後，徐々に腎機能障害が出現したため，死亡1年3ヵ月前にCyAを中止した。

1年2ヵ月前：間質性肺炎の増悪により，ステロイドパルスを施行した。増悪時，末梢血および気管支洗浄液で好酸球の増多を伴っていた。

3ヵ月前：間質性肺炎の増悪により，ステロイドパルスを施行した。腎機能は改善したがCyAの再開により再度悪化した。呼吸は小康状態であった（図1）。

1ヵ月前：食思不振，呼吸困難が出現した。肺アスペルギルス症を疑い，抗真菌薬を投与した。浸潤影と $\beta$ -Dグルカンの高値は継続した（図2）。

死亡2日前：心不全症状が出現し，その後，CO<sub>2</sub>ナルコーシスにより死亡した。

### 【検査希望事項】

間質性肺炎の評価（好酸球性肺炎の有無），腎障害の評価，肺アスペルギルス症の治療効果。

### 【剖検診断】

1. Amyopathic dermatomyositis
2. 間質性肺炎 (fibrosing NSIP)，ステロイド，免疫抑制薬治療後，巣状肺炎。
3. 胃 gastrointestinal stromal tumor (GIST)。

### 【剖検所見】

- A. Amyopathic dermatomyositis
  1. 既往検体（死亡5年前に診断，図3）：Interface dermatitis with mucinosis，皮膚筋炎に伴う変化として矛盾しない。
  2. 剖検所見：長期ステロイド使用に伴う表皮，真皮の萎縮が目立つのみで，皮膚筋炎の所見に乏しい。胸鎖乳突筋には，筋の変性と線維化があるものの，炎症細胞浸潤に乏しい。
- B. 間質性肺炎 (fibrosing NSIP)，ステロイド，免疫抑制薬治療後，巣状肺炎
  1. 既往 TBLB 検体（図4）：Eosinophilic pneumonia，死亡5年前に診断。
  2. 間質性肺炎，ステロイド，免疫抑制薬治療後（図5）：肺胞壁の肥厚およびリンパ球浸潤は目立たない。下葉の胸膜直下では，虚脱癒痕組織，細気管支上皮化生を伴う蜂巢肺の形成が部分的にある。両肺上葉を主体に，巣状にやや陳旧化した硝子膜があり，拡張した肺胞内腔をおおう。肺胞内腔には，泡沫状の組織球が目立つ（図6）。
  3. 巣状肺炎：上葉の拡張した気腔内に，好中球を伴う壊死組織の充満がある。内部には酵母型真菌が少数あり，異物巨細胞がある。周囲には腔内器質化が目立つ。
- C. 胃 GIST：胃体部小弯の漿膜側に3×3 cmの低リスク群 GIST がある。
- D. 腎臓尿細管壊死（図6）：尿細管の凝固壊死が目立つ。糸球体には半月体形成が目立つが，シクロスポリン腎症に特異的な所見は見出せない。

### 【病理所見まとめ】

1. 剖検時，肺はfibrosing NSIPを呈しており，amyopathic dermatomyositisに伴う間質性肺炎として矛盾しない。皮膚筋炎に好酸球性肺炎を呈した症例は希少であり，両者の直接の因果関係は不明である。本例は，初期には好酸球性肺炎の像が前面に出たが，治療に反応した後は，NSIPとしての経過をたどったと推測される。
2. 腎臓には尿細管壊死が目立つ。薬剤性の可能性もあるが，凝固壊死の状態からは循環障害を考える。Trombotic microangiopathyなど，シクロスポリン腎症に特異的な所見は見出せない。
3. 巣状肺炎があるものの，アスペルギルス菌糸はない。抗真菌薬治療が奏功したものと考えられる。

## 臨床画像

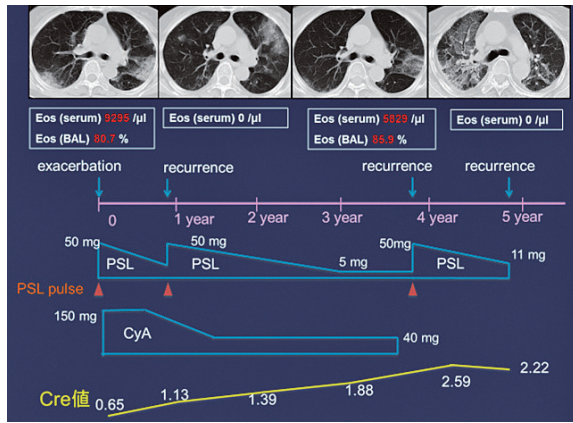


図1. 初回診断時から5年間の治療経過。間質性肺炎の制御には、ステロイド(PSL)と免疫抑制薬(CyA)を要したが、腎機能の悪化が継続していた。3回の増悪があり、1回は好酸球増多を伴っている。

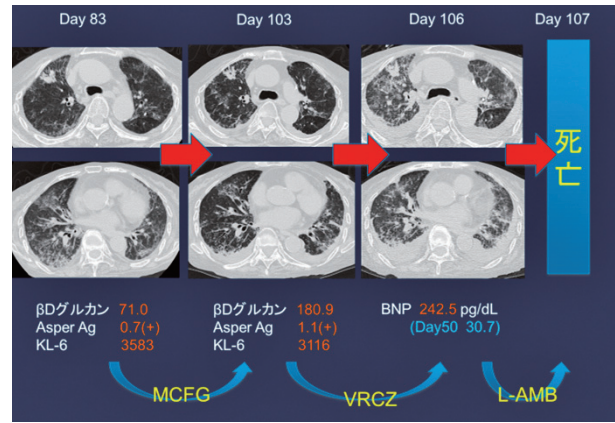


図2. 死亡直前の治療経過。肺野の浸潤影、 $\beta$ -D グルカン高値、胸水貯留がある。

## 病理画像

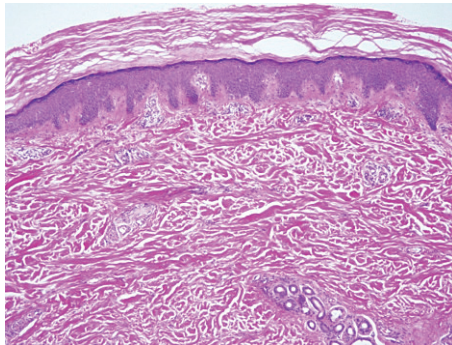


図3. 皮膚の病理組織像(HE染色)。ムチン沈着があり、皮膚筋炎に相当する。

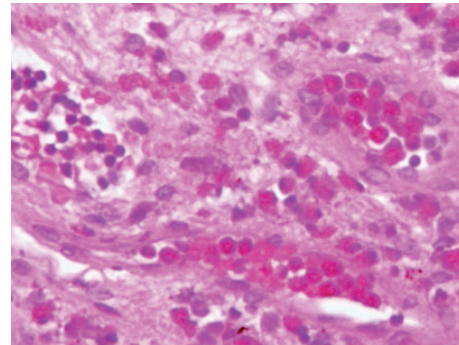


図4. 既往TBLE検体の病理組織像(HE染色)。好酸球の浸潤と肺胞壁の肥厚がある。

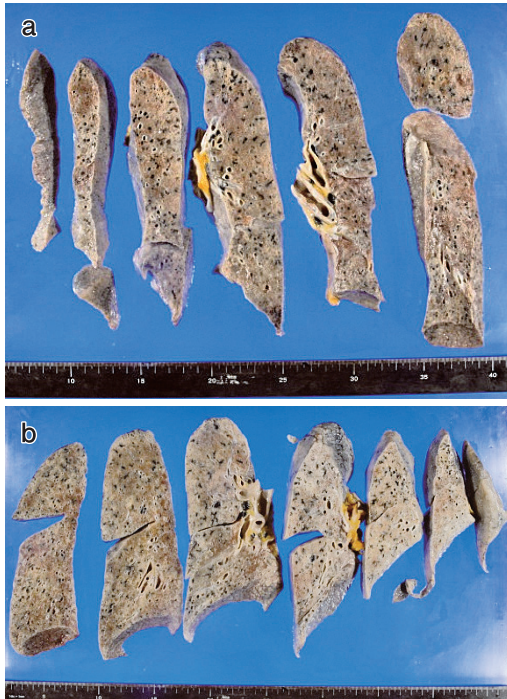


図5. 摘出肉眼標本。肺割面像(a:左肺, b:右肺)。びまん性に実質硬化があるが、蜂巣肺形成は目立たない。

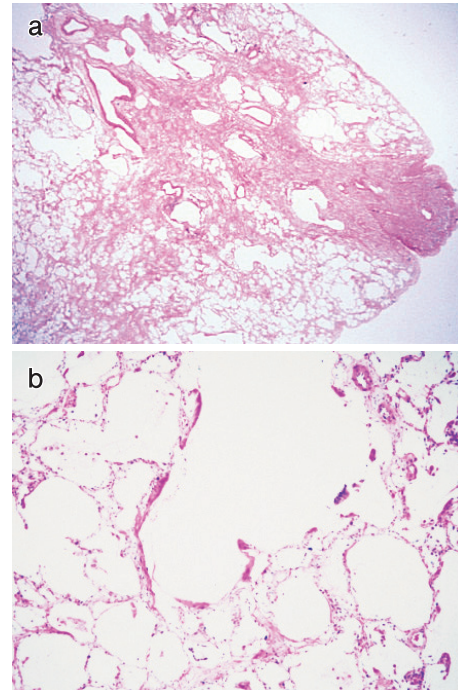


図6. 肺の病理組織像(a:弱拡大, b:強拡大)[HE染色]。巣状の線維化、気腔の拡張がある。肺胞壁には軽度のリンパ球浸潤があるが、好酸球は目立たない。

## 症例 No.71 十二指腸潰瘍による下血で救急搬送され死亡した寝たきり高齢者の症例

剖検依頼科：救命救急センター

**【概要】** 下血で救急搬送され、出血性ショックにより死亡した1剖検例である。生前から指摘されていた十二指腸の巨大潰瘍が筋性血管に及んでいたことから、直接死因は潰瘍からの出血に伴う出血性ショックと考えられた。そのほか剖検時、心臓に広範に広がる不規則な線維化巣を認めた。この線維化の原因については、生前の心機能に関連する情報が不十分のため確定がむずかしいが、心内膜直下の心筋細胞が保たれていることから虚血性変化である可能性が高く、冠動脈に器質的狭窄はみられないことから、冠動脈攣縮による陳旧性心筋梗塞の可能性が第一に考えられた。寝たきりで自覚症状に乏しい高齢者では潜在性の十二指腸潰瘍が死につながりうることを示唆する症例であった。

**【症例】** 86歳、女性。

主 訴：下血。

既往歴：右視床出血・脳梗塞・脳血管性認知症、高血圧症、脂質異常症、慢性心不全。

生活歴：ADL（日常生活動作）は寝たきり、2週に一度の往診を受けていた。

**【臨床経過】**

4日前：タール便を認める。

3日前：往診医より、消化管出血を疑われる。

入院時：救急要請され当院に搬送された。来院時、vitalは保たれており、出血源の検索、および止血目的で上部消化管内視鏡検査を施行した。十二指腸に4.5×2.0 cm大の巨大潰瘍（図1）、球部前壁にびらんを認めた。活動性の出血はなく、トロンビン散布終了。

1日後：Hb 5.9（来院時Hb 8.3）と貧血が進行し、RCCの輸血を開始した。開始直後に心房細動が出現し、薬剤変更の後、再度輸血し、洞調律に復帰した（図2）。

2日後：再び心房細動が生じ、血圧低下に陥る。再度、タール便を認め、出血源の特定および止血のために、上部消化管内視鏡検査を行う方針となり、準備していたところ徐脈となり、直後に心停止にいたった。心肺蘇生を開始し、輸血を行ったが、自己心拍は再開せず、死亡した。

**【検索希望事項】**

直接死因、出血源の検索。

**【剖検診断】**

1. 十二指腸潰瘍および消化管出血。

2. 心筋の多発性線維化巣。

**【剖検所見】**

A. 十二指腸潰瘍および消化管出血

1. 潰瘍の所見：肉眼的に、Vater乳頭～口側3 cmに4.5×2.0 cm大の潰瘍を認める（図3）。組織学的には、筋層の断裂を伴い、脂肪組織に穿通する潰瘍であり、UL-IV相当、深さはおおよそ12 cmであった。潰瘍底に接して、径5 cmの筋性動脈の破綻を認め、内腔にフィブリンの付着を認める（図5）。

2. 内容物：胃には多量の血腫を伴う鮮血（280 ml）、下部消化管には黒褐色の血性内容物（850 ml）が貯留する。

B. 心筋の多発性線維化巣（冠動脈攣縮による陳旧性心筋梗塞）

心臓（375 g）は断面にて、左室前壁に13 mm大、左室後壁～中隔、一部右室にかけて最大径35 mm大の陳旧性の線維化巣と思われる白色病変がみられる（図4）。組織学的には、心筋細胞の広範な脱落と線維化を認める（図6）。線維化は比較的時間が経過したものであり、マクロファージや炎症細胞浸潤に乏しい。一方、心内膜直下の心筋は比較的保たれている。肉芽腫や多核巨細胞は認めない。冠動脈の主幹部の狭窄率はRCA10%、LAD25%、LCX25%であり、LADの末梢では最大50%までの狭窄を認めるが、全体的に冠動脈の内腔は保たれている。

**【病理所見まとめ】**

1. 十二指腸に、生前より指摘されていた巨大な潰瘍を認めた。胃～大腸にかけて血性の内容物を多量に含んでおり、ほかの消化管粘膜に著変はなく、出血源としては十二指腸潰瘍を一番に考える。潰瘍底に壁破綻とフィブリン付着を伴う筋性動脈が露出しており、出血の原因血管と考えられる。

2. 心臓の広範な線維化の原因については、病変の不規則な分布からサルコイドーシスや慢性心筋炎なども鑑別にあがったが、心内膜直下の心筋細胞が保たれていることから、虚血性変化の可能性が高いと考えられた。冠動脈の内腔は比較的保たれていることから、冠動脈攣縮による陳旧性心筋梗塞の可能性がもっとも考えられるが、生前の心機能や心イベントに関する情報が乏しく、確定は困難である。なお病変は時間の経過したものであり、直接死因とは考えにくい。

## 臨床画像

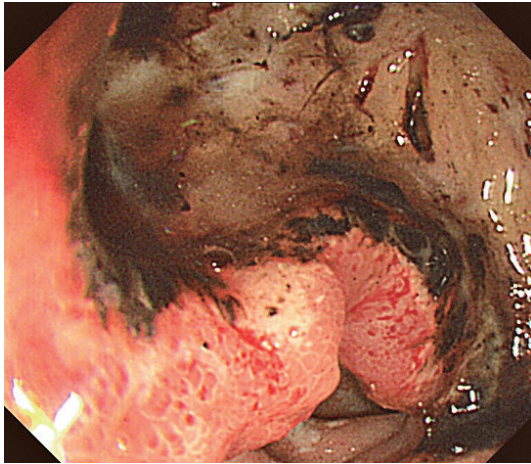


図1. 緊急入院時の上部消化管内視鏡像

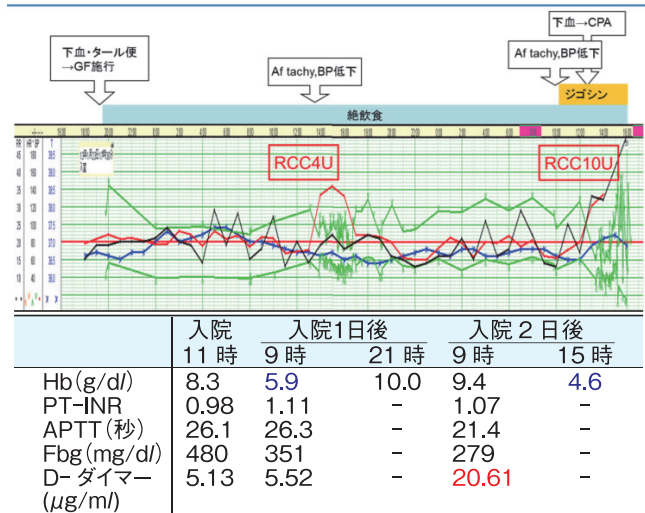


図2. 入院後経過

## 病理画像

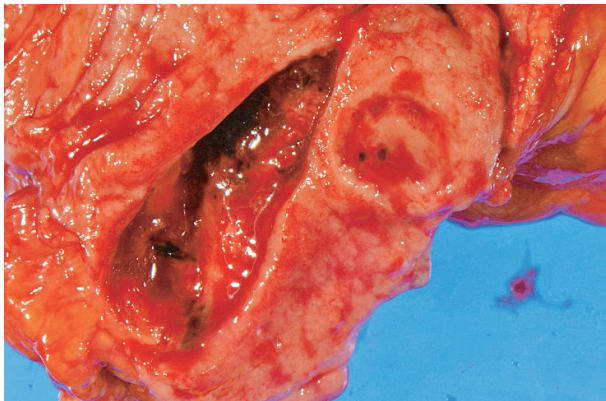


図3. 摘出肉眼標本(1). 十二指腸の巨大潰瘍(固定前). 約4.5×2.0 cm

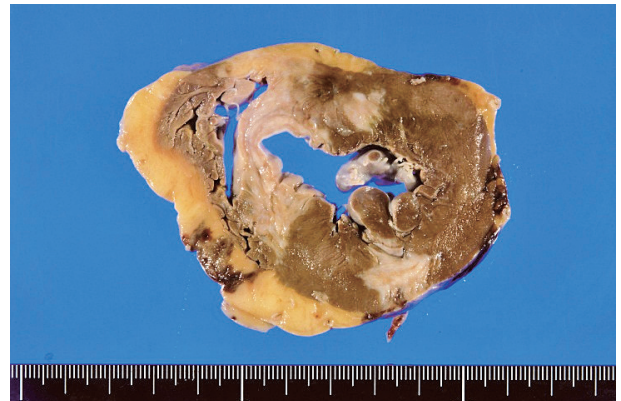


図4. 摘出肉眼標本(2). 心臓の断面(固定後). 分布のやや不規則な線維化巣が広範にみられる

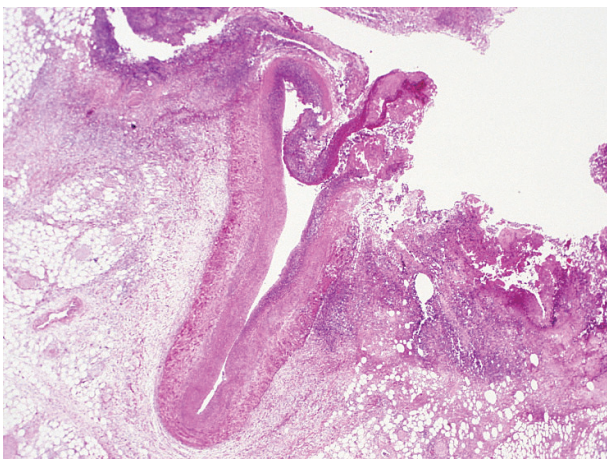


図5. 病理組織像(1) [HE染色]. 潰瘍底に接して筋性動脈の破綻を認め、内腔にフィブリンの付着がある.

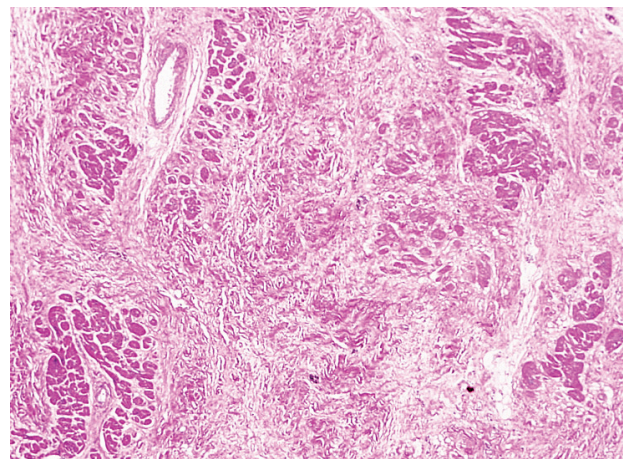


図6. 病理組織像(2) [HE染色]. 広範に心筋細胞が脱落し、不規則な線維化を示す.

## 症例 No.72 血液透析歴を背景に多発脳膿瘍を認めた症例

剖検依頼科：神経内科

**【概要】** 血液透析歴を背景に、頭部 CT で多発する低吸収域、髄液細胞数増加、炎症反応高値により脳脊髄膿瘍と診断され、抗生物質治療されたが、敗血症により死亡したと思われる 1 例である。脊髄運動路と、L2～馬尾にいたる脊髄が、膿瘍形成と泡沫細胞浸潤に置換されており、脳膿瘍治療後の状態であった。また、腎内には腎硬化症を背景に、透析腎癌が散見された。年余にわたる血液透析歴と心病変を背景に、脳幹を含む多発脳脊髄膿瘍の形成による日常生活動作（ADL）低下、生命中枢の損傷に加え、MRSA による菌血症により死にいたったと考えられる症例である。

**【症例】** 50 歳代、男性。

主 訴：歩行障害、構音障害。

家族歴：父は糖尿病、高血圧症、母は高血圧症、卵巣痛。

既往歴：慢性扁桃炎、虫垂炎、出血性胃潰瘍、高血圧症、慢性腎不全（死亡 3 年前より血液透析導入）、狭心症（ステント挿入あり）、ぶどう膜炎。輸血歴はない。

生活歴：無職（元青果店）。喫煙歴 5～10 本×33 年、飲酒歴は機会飲酒（ビール 350 ml/月 1～2 回）。アレルギー歴は青魚。

### 【臨床経過】

死亡 5 年前：CKD stage 5 を指摘され、その 2 年後に血液透析が導入された。

10 ヶ月前：不明熱の精査目的に腎臓内科に入院した。結核によるアレルギー性のぶどう膜炎が疑われていたが、結核の原発巣は不明であった。

16 日前：からだ全体の筋肉痛を自覚し、その後ろれつ不良があった。歩行時のふらつきがあり、当院神経内科を受診した。右上下肢不全麻痺および歩行障害、頭部 CT で橋に低吸収域を認め（図 1）、脳梗塞が疑われ緊急入院した。その後、炎症反応の上昇があり、髄液細胞数増多、MRI により脳膿瘍を疑い、抗生物質、抗結核薬の投与を開始した。その後、髄液培養により *E. faecalis* を検出した。CT 低吸収域は左視床下部、腰髄にも進展した。

8 日前：髄液細胞数、炎症反応ともに peak out したが、血液培養により MRSA 検出した。敗血症により死亡した（図 2）。

### 【検索希望事項】

死因、脳膿瘍の起炎菌と感染経路、他の感染巣の経路。

### 【剖検診断】

1. 多発脳脊髄膿瘍。
2. 透析腎癌。
3. 組織好酸球症を伴う全身リンパ節腫大。
4. 左心肥大、高度動脈硬化症（ステント留置後）。
5. 開放性胃潰瘍。

### 【剖検所見】

#### A. 多発脳脊髄膿瘍

髄液は無色透明である。剖面では、左視索、脳幹部（皮質脊髄路、内側縦束周囲、赤核脊髄路、前外側線維系、内側毛帯、橋核など）に 5 mm 大の脱落巣が多発する（図 3）。腰髄 L2～馬尾にかけては、実質はほぼ脱落する。これらの病変は主に脳底動脈灌流域に沿う。脱落巣では、既存の脳組織が壊死し、PAS 陽性細顆粒を貪食した組織球と壊死物が充満する（図 4）。明らかな菌塊、真菌、抗酸菌、肉芽腫はない。脳膿瘍の治療後の変化を反映する。脳内血管周囲には巣状のリンパ球浸潤がある（図 5）。

#### B. 透析腎癌

終末期腎を背景に、空胞状の核を有する尿細管上皮に類似した細胞と、クロマチンを有する筋上皮様の細胞の 2 種類が混在して、樹枝状隆起を形成する。Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma, unclassified に相当する（図 6）。

#### C. 組織好酸球症を伴う全身リンパ節腫大

全身リンパ節腫大（とくに右鼠径リンパ節は 30 mm 大）がある。組織学的には、小血管周囲に好酸球が目立ち、濾胞が萎縮する。異型細胞はなく、臨床所見と合わせると薬剤性（抗結核薬か）を考える。肉芽腫および壊死巣はない。脾臓および皮膚の真皮血管周囲に好酸球浸潤が目立つ。

#### D. 左心肥大、高度動脈硬化症（ステント留置後）

高血圧性求心性肥大（壁厚 30 mm）と全周性に壁中央部の線維化がある。冠動脈は左前下行枝ステント挿入部で 90%、右冠動脈および回旋枝は 50% 狭窄がある。疣贅はない。

#### E. 開放性胃潰瘍

小弯上下部に 15×15 mm と 25×15 mm の潰瘍形成がある。U1 II があり、静脈のうっ血、拡張が目立つ。

### 【病理所見まとめ】

1. 年余にわたる血液透析歴と心病変を背景に、脳幹を含む多発脳脊髄膿瘍の形成による ADL 低下、生命中枢の損傷に加え、MRSA による菌血症をきたしたことが死因と推測する。剖検時に血液から MRSA が検出されたが、敗血症というほどの炎症所見に乏しい。
2. 脳脊髄には脳底動脈灌流域に沿って脳膿瘍に伴う脱落巣が多発しており、とくに腰髄での脱落が目立つ。*Enterococcus* を起炎菌とする脳膿瘍の場合、副鼻腔炎、中耳炎からの波及が指摘されているが、本例では、臨床経過で頭頸部感染症は認めていない。
3. 腎硬化症に伴う終末期腎内に透析腎癌がある。病変は腎内に局限している。

## 臨床画像

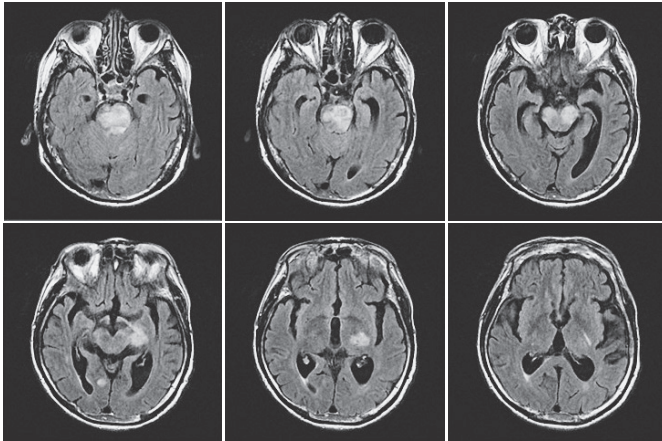


図1. 死亡9日前の脳MRI (FLAIR 像). 左視床下部と脳幹に高信号域がある.

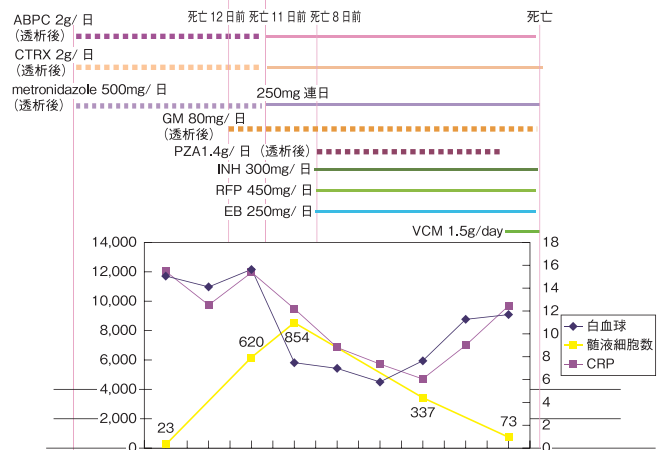


図2. 死亡直前の治療経過. 抗生物質治療により髄液細胞数, 炎症反応は改善したが, 死亡直前には白血球とCRPが再度上昇した.

## 病理画像

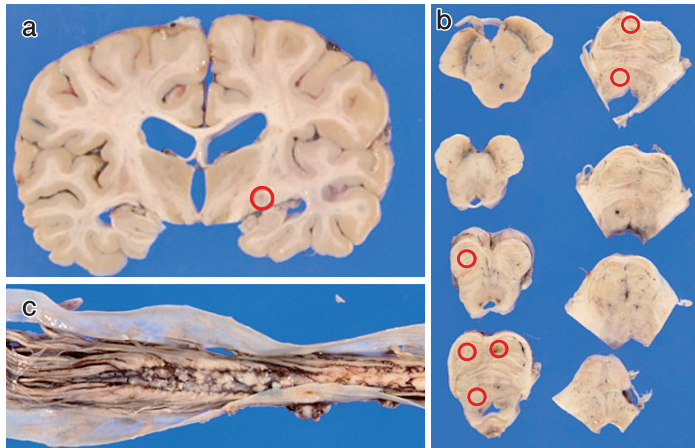


図3. 摘出肉眼標本 (固定後). 大脳前額断 (a), 脳幹水平断面 (b), 馬尾 (c). 赤囲み部に膿瘍巣がある.

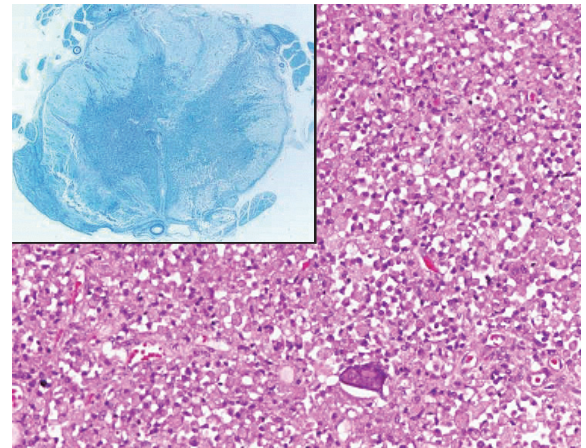


図4. 腰髄の病理組織像 (膿瘍拡大像) [HE 染色], 枠囲みは弱拡大 (KB 染色). 白質の凝固壊死, 灰白質に膿瘍形成がある. 膿瘍内には泡沫細胞が充満し, 神経細胞の変性もある.

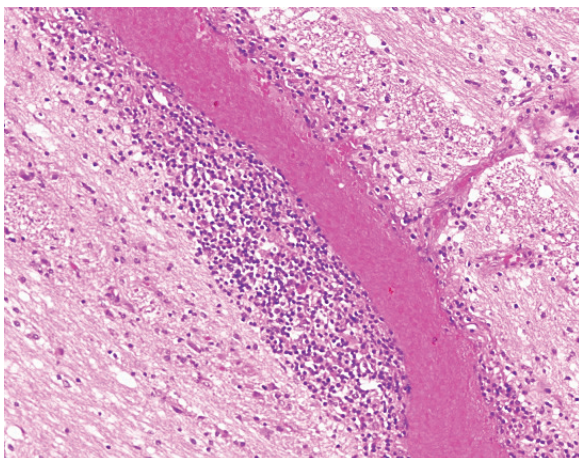


図5. 脳内血管の病理組織像 (HE 染色). 血管壁周囲に巣状のリンパ球浸潤がある.

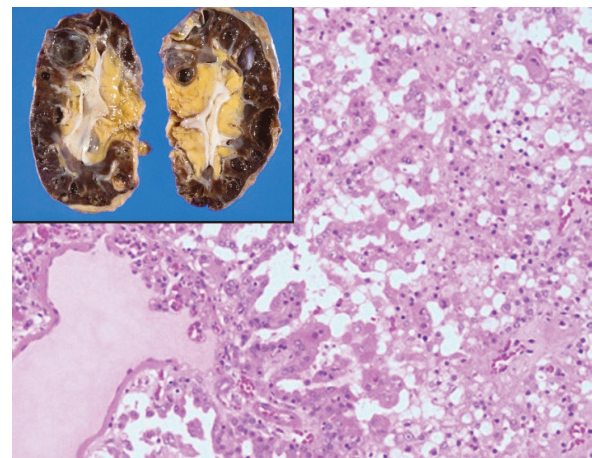


図6. 腎臓の摘出肉眼標本 (枠囲み) および病理組織像 (HE 染色). 終末期腎で嚢胞内に黄色物がある. 組織像では樹脂状の増殖を示す.

## 症例 No.73 大動脈弁狭窄症に伴ううっ血性心不全の急性増悪と不明熱をきたして死亡した症例

剖検依頼科：循環器内科

**【概要】** 9年前から大動脈弁狭窄症 (aortic stenosis: AS) により経過観察されていた。ASに伴ううっ血性心不全の急性増悪、および労作性狭心症の診断で緊急入院となった。入院後、利尿は良好であったが、呼吸状態は徐々に増悪し、血痰の出現も認められた。その後も呼吸状態の改善がみられず死亡した。剖検では、心臓には大動脈弁3尖いずれにも著明な弁尖の硬化・肥厚を認め、大動脈弁狭窄兼閉鎖不全症の所見であった。また、冠動脈粥状硬化 (3枝病変) および高度の肉芽腫性血管炎を背景に、左室全周性に心内膜下急性心筋梗塞の所見が認められ、うっ血性心不全の原因となっていた。肺には腔内器質化を伴うびまん性肺胞出血を合併しており、肺胞出血、うっ血性心不全が呼吸不全の原因であった。

**【症例】** 73歳、男性。

主 訴：労作時呼吸困難、胸部絞扼感。

既往歴：40歳ころから糖尿病、高血圧症、脂質異常症、56歳時、閉塞性動脈硬化症 (右大腿動脈～膝窩動脈バイパス術施行)、58歳時、労作性狭心症 (#12: 90% POBA, #7: 75% PCI)、68歳時、うつ病、71歳時、橋本病。

**【臨床経過】**

9年前：心エコーにて mild AS, mild AR を指摘された。

3年前：心カテーテル検査で弁口面積は  $0.77 \text{ cm}^2$  であったが、無症状であり、EF>50% であったため経過観察とされていた。

1年半前：ASによるうっ血性心不全で当科に入院・治療、その後外来で経過観察されていたが、徐々に症状は増悪した。

入院時：安静時呼吸困難、発熱を自覚した。血液検査で心筋逸脱酵素の上昇、心電図でST低下を認めた。ASに伴ううっ血性心不全および労作性狭心症の診断で、同日緊急入院となった。

3日後：入院後、心筋逸脱酵素は低下傾向となったが、呼吸状態は増悪し、血痰が出現した (図1, 2)。

19日後：その後も呼吸状態は増悪し、心室頻拍となり死亡した。

**【検索希望事項】**

大動脈弁狭窄症の程度、冠動脈病変の評価、肺浸潤影の原因検索 (肺の状態、肺胞出血の有無)、発熱の原因検索、血管炎の有無。

**【剖検診断】**

1. 石灰化大動脈弁狭窄症、心内膜下全周性心筋梗塞、肉芽腫性血管炎 (心臓)。
2. 腔内器質化を伴うびまん性肺胞出血。
3. 閉塞性動脈硬化症 (右大腿動脈～膝窩動脈バイパス術後)。

**【剖検所見】**

A. 石灰化大動脈弁狭窄症、心内膜下全周性心筋梗塞、肉芽腫性血管炎 (心臓)

肉眼的に大動脈弁には石灰化が目立ち、3尖ともに著明に肥厚・硬化する (図3)。交連部の癒合はない。左室全周性にやや周囲との境界が不明瞭な淡褐色調の領域が広がる。組織像では同部位に一致して、心内膜下を主体に、全周性に変性心筋線維や心筋線維の凝固壊死を認める。発症後20日の心筋梗塞として矛盾しない (図4a, b)。これらの変化に加え、左室側壁～後壁には2cm大の黄褐色領域が認められる。組織像では、細胞成分に乏しい線維化・脂肪化を伴う陳旧性心筋梗塞の所見である。心筋内および心外膜内の中小血管では高度の肉芽腫性血管炎の所見を認める (図4c)。炎症細胞は類上皮細胞、リンパ球が主体であり、好酸球、好中球浸潤は軽微である。

B. 腔内器質化を伴うびまん性肺胞出血

右肺上・中葉、左肺上葉を主体に、灰白色調の硬化領域および暗赤色調領域が混在する (図5)。組織学的に灰白色調の硬化巣では、肺胞腔内の器質化を認める。ヘモジデリン貪食マクロファージの出現を伴う。一方、暗赤色調領域では肺胞腔内に赤血球、フィブリンが充満し、新鮮出血の所見である。明らかな血管炎の所見は認めない。

C. 閉塞性動脈硬化症 (右大腿動脈～膝窩動脈バイパス術施行後)

右大腿動脈～末梢には血栓が充満しており、内腔は閉塞している。

**【病理所見まとめ】**

1. 心臓には、3尖いずれの大動脈弁にも著明な弁尖の硬化・肥厚を認め、大動脈弁狭窄兼閉鎖不全症の所見であった。
2. 冠動脈粥状硬化 (3枝病変) および高度の肉芽腫性血管炎を背景に、左室全周性に心内膜下急性心筋梗塞の所見が認められ、うっ血性心不全の原因となっていた。
3. 肺はうっ血の所見は目立たないが、右肺上・中葉、左肺上葉を主体に、腔内器質化を伴うびまん性肺胞出血が認められた。肺胞出血、うっ血性心不全が呼吸不全の原因であった。
4. 不明熱は、心臓の肉芽腫性血管炎が原因と考えられる。心臓以外では血管炎の所見は明らかでない。肺においても明瞭な毛細血管炎の所見は認めないものの、肺胞出血の原因と推定される。
5. 血管炎は中小動脈の肉芽腫性血管炎であり、Wegener肉芽腫症、allergic granulomatous angitis, temporal angitis, rheumatic angitisなどが鑑別にあがるが、いずれの疾患にも当てはまらず、分類不能型の血管炎と考えられる。
6. 直接死因は、石灰化大動脈狭窄症、冠動脈硬化症、心臓肉芽腫性血管炎によるうっ血性心不全、肺胞出血による呼吸不全である。



## 臨床画像

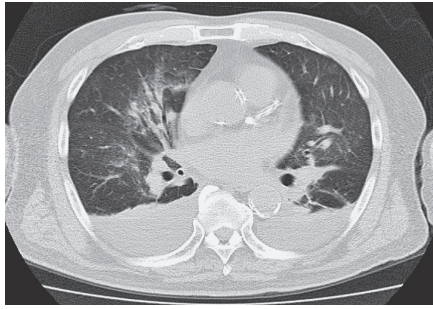


図 1. 入院 3 日後の胸部 CT. 肺門部にすりガラス影と胸水貯留を認める。

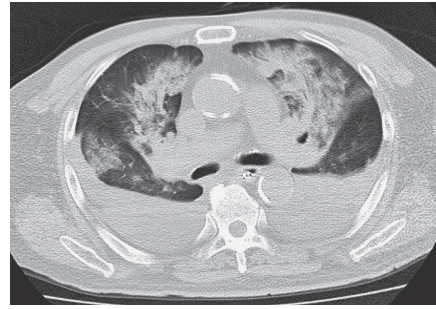


図 2. 入院 10 日後の胸部 CT, 肺門部の浸潤影の増悪と胸水の増加を認める。

## 病理画像

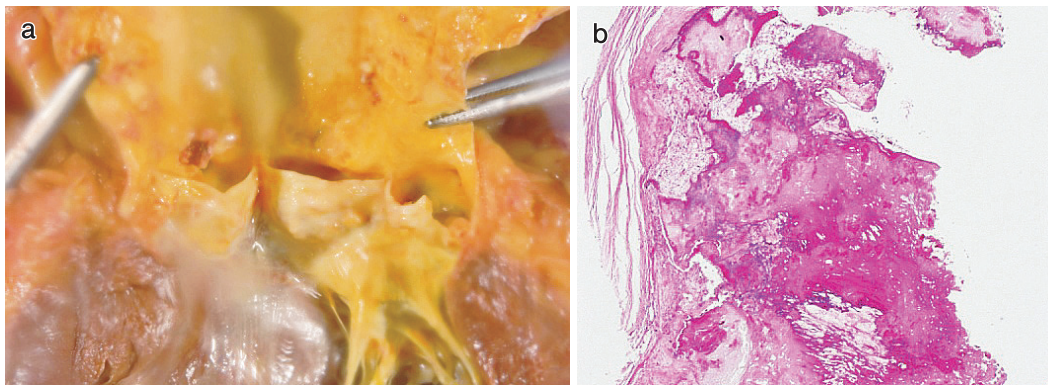


図 3. 剖検時摘出肉眼標本 (1). 大動脈弁 (a), 病理組織像 (b) [HE 染色]. 弁尖は著明に肥厚・硬化し、石灰化が目立つ。

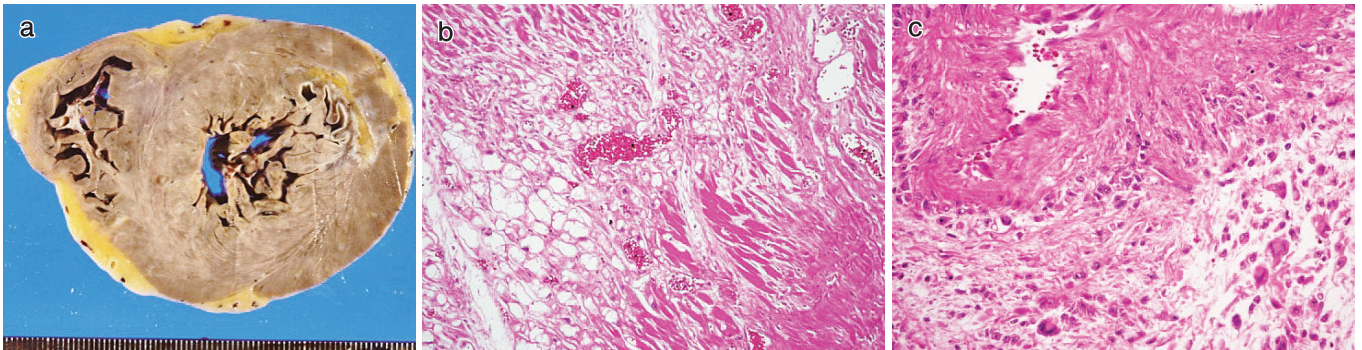


図 4. 剖検時摘出肉眼標本 (2). 心臓 (a), 病理組織像 (b, c) [HE 染色]. 心内膜下を主体に全周性に淡褐色領域が広がる (a). 病理組織像では、同部位に変性心筋を認める (b). 心筋内には中小の血管に肉芽腫性血管炎を認める (c).

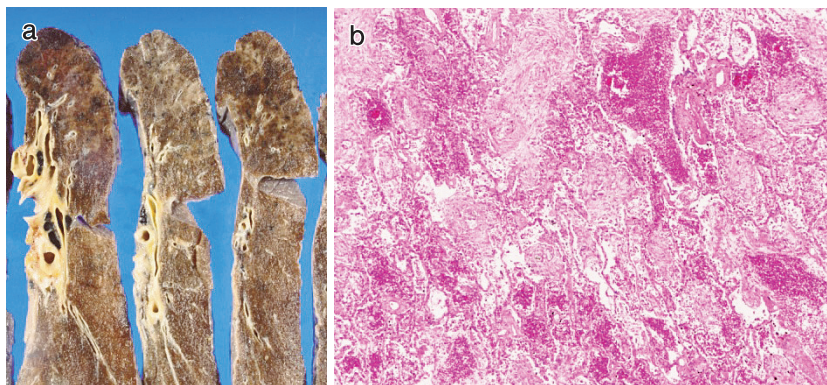


図 5. 剖検時摘出肉眼標本 (3). 肺 (a), 病理組織像 (b) [HE 染色]. 腔内器質化を伴うびまん性肺泡出血の所見である。

## 症例 No.74 剖検にて腓原発退形成癌と診断しえた原発不明癌の症例

剖検依頼科：耳鼻咽喉科

【概要】 頸部腫瘍で発症し、全身の検索を行ったが原発不明癌とされた症例である。癌に対する積極的な治療は行われないうまま、癌の急速な進行により死亡した。剖検による病変の広がりや病理解剖学的検索により原発の特定にいたった症例である。

【症例】 64歳、女性。

主訴：頸部腫瘍の増大。

家族歴：特記すべきことはない。

既往歴：31歳時、急性肝炎、55歳時、子宮筋腫、高血圧。

生活歴：喫煙、飲酒歴はない。

### 【臨床経過】

4ヵ月前：頸部腫瘍を自覚し、近医を受診したが経過観察となる。

3ヵ月前：頸部腫瘍の急速な増大がみられ、細胞診を行い adenocarcinoma の診断となる。当院を紹介され受診し、各種画像検索を含め全身の検索を行ったが（図1, 2）、原発の特定にはいたらなかった。

入院当日：疼痛コントロールを目的に入院した。その後、best supportive care で経過をみていたが状態は徐々に悪化した。

1ヵ月後：死亡。全経過5ヵ月。

### 【検索希望事項】

原発巣の特定、癌の広がり。

### 【剖検診断】

1. 腓退形成癌全身転移。

2. 甲状腺乳頭癌。

### 【剖検所見】

#### A. 腓退形成癌

1. 既往標本（当院施行細胞診）：炎症を背景にクロマチンが増量し、腫大の目立つ核をもつ異型細胞の集塊を認める。核に偏在傾向がある。

2. 剖検時所見

原発巣：腓鉤部に2cm大の腫瘍があり、そのほかにも腓臓の全域にわたり1.5cm大までの腫瘍が無数に確認される（図4）。組織学的にはわずかに乳頭状構造や粘液産生がみられるものの、全体としては分化傾向に乏しい強い異型を伴う癌の浸潤がみられ、退形成癌に相当する（図5）。免疫染色では、腫瘍細胞はCK7(+), CK20(-), mammaglobin(-), ER(-), PgR(-), TTF-1(-), napsin A(-), thyroglobulin(-), CA19-9(+), MUC1(+), MUC2(-), MUC5AC(-), MUC6(-)であった。以上の免疫染色の結果は腓原発として合致する結果であった。

血行性転移：心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、甲状腺、脊椎、（乳房含む）軟部組織、食道、副腎、皮膚、小腸に大小の転移巣が無数にみられる。とくに皮膚転移巣は前胸部に広範にみられ、およそ30×30cmの範囲にわたる。

リンパ行性転移：頸部、両側腋窩、傍気管、肺門、傍大動脈、腓周囲、腸間膜、左鎖骨下リンパ節に多数の転移巣がみられる。とくに頸部リンパ節は一塊となっており、12×12×5cm大に及ぶ。また、左鎖骨下リンパ節の病変は周囲組織に浸潤し、左腕頭静脈内に達し閉塞している。

播種性転移：腹膜播種、胸膜播種、心膜播種を認める。

#### B. 甲状腺ラテント癌

肉眼的には指摘できなかったが、組織学的に左甲状腺に3mm大の乳頭癌を認める。また、食道周囲リンパ節に1個転移巣が確認された。上記の退形成癌とは形態的に異なっており、別病変と考えた。

### 【病理所見まとめ】

1. 多数の癌巣がある中で（図6）、病変の広がりからは原発として甲状腺、乳腺、肺、腓臓が考えられた。その中で、免疫染色にて thyroglobulin や TTF-1 陰性により甲状腺、TTF-1 と napsin A が陰性により肺、ER、PgR、mammaglobin が陰性により乳腺が否定的となり、かつ MUC1 と CA19-9 の陽性像から、腓原発と診断可能であった。病変の広がりが把握できていれば、生前の生検にて原発巣の特定が可能であった可能性がある。

2. 臨床的に原発の特定が困難であった理由として、原発巣が腓鉤部であったことで主腓管の狭窄あるいは拡張など、腓原発を示唆する所見が乏しかった点や、腓癌としては肺や肝臓の転移巣が微小であり、頸部リンパ節転移巣が目立って大きい点など、腓癌としてはやや非典型的であった点などが考えられる。

## 臨床画像

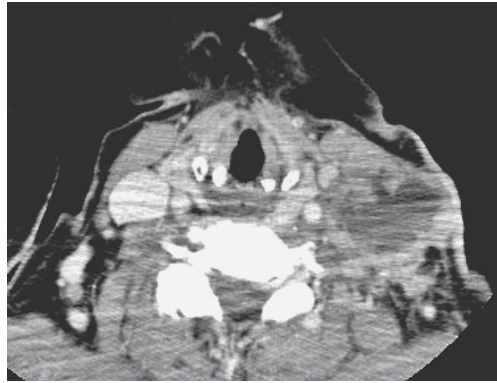


図1. 来院時頸部 CT. 左鎖骨上リンパ節に転移があり、皮膚に達する。

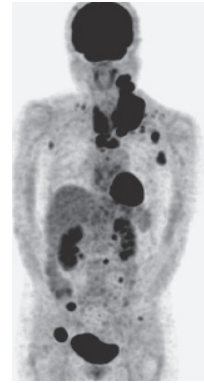


図2. 来院時 PET. 全身の多数箇所に集積がある。

## 病理画像

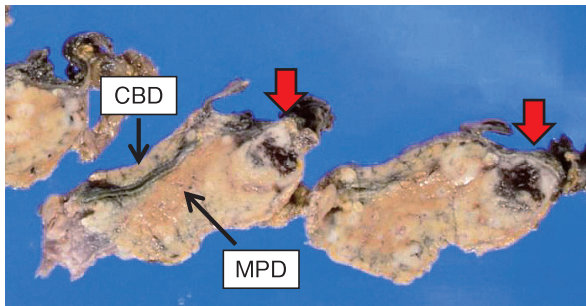


図3. 摘出肉眼標本. 膵臓断面 (矢状断). 膵鉤部に主病変 (矢印), そのほかにも腫瘤が散在している. 主膵管や総胆管は保たれている。

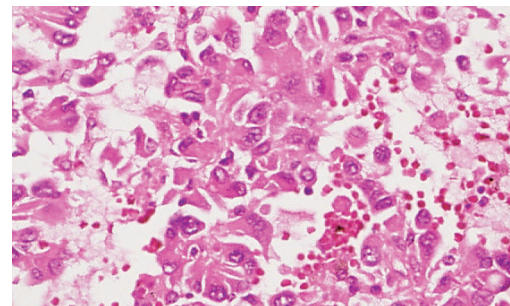


図4. 退形成癌の病理組織像 (HE 染色). 分化に乏しく, 強い核異型がみられる。

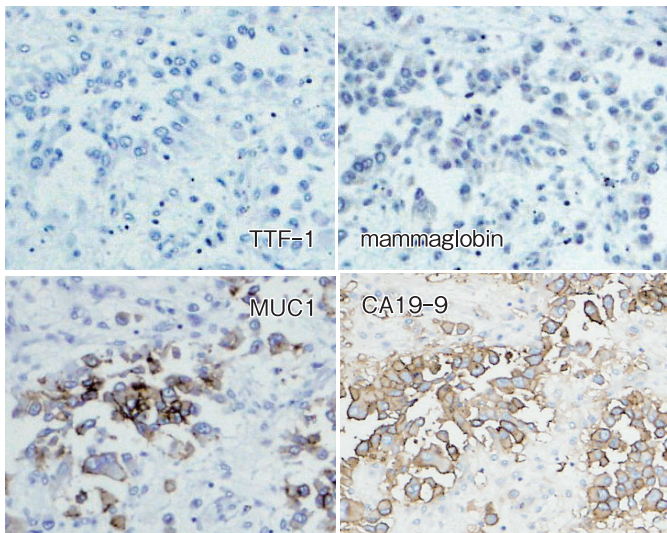


図5. 免疫染色. TTF-1, mammaglobin は陰性, MUC1, CA19-9 は陽性である. 以上から, 膵臓原発が示唆される。

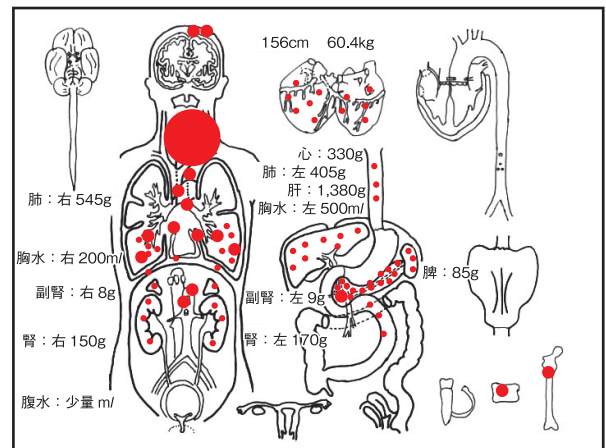


図6. 腫瘍の広がり. 全身に癌巣があり, この分布からは, 原発巣として膵, 肺, 乳腺, 甲状腺が鑑別にあがった。

## 症例 No.75 診断に苦慮した頭蓋底上皮様悪性腫瘍で鼻腔未分化癌と考えられた症例

剖検依頼科：救命救急センター

**【概要】** 右前頭蓋底腫瘍の生検診断に苦慮した症例である。生検では、類円形核を呈する腫瘍細胞が充実性に増殖し、上皮系マーカー（EMA, CAM 5.2, AE1/AE3）のみに陽性を示しており、上皮様悪性腫瘍とされていた。本例は頭蓋内圧亢進症の進行に伴い、ステロイドを投与されていたが、白質脳症、偽膜性腸炎、肺炎を合併し、急激な呼吸状態の増悪を認め、死亡した。剖検にて、腫瘍の占拠部位は、前頭蓋底を主体として増殖しているように見え、髄膜腫などの可能性も考えられたが、組織学的検索により鼻腔粘膜との連続性を認めた。篩骨蜂巢内に浸潤性に進展し、前頭蓋底充実性の腫瘍を形成していたため、鼻腔未分化癌と考えた。生検時の部分像では確定診断がむずかしく、組織像に加え、腫瘍の占拠部位、進展と免疫染色の結果を総合的に評価することにより、最終診断にいたった症例であった。

**【症例】** 56歳、女性。

主訴：精査・治療。

家族歴、既往歴、生活歴：特記すべきことはない。

### 【臨床経過】

5ヵ月前：左肩こりを自覚した。

2ヵ月前：左肩～後頭部痛、頭痛が増悪し、翌日より頭痛に伴い、嘔気・嘔吐、軽度の意識障害が出現した。両眼の視力低下を認める。

入院時：精査・治療目的に当院に転院した。右前頭蓋底腫瘍を認め、経鼻的生検により上皮様悪性腫瘍の診断となった（図1）。

3週間後：頭蓋内圧亢進に対しステロイド投与を開始し、脳室ドレナージを行う。以後、腫瘍の大きさに著変はない。

2ヵ月後：白質脳症を起こし、全身管理となる（図2）。

4ヵ月後：血圧の上昇を認め、偽膜性腸炎や肺炎を合併し、易感染状態が遷延していたところ、急激な呼吸状態の増悪を認め死亡した。

### 【検索希望事項】

急激な呼吸停止にいたった原因、脳腫瘍の進展、播種性病変の進展、脳幹への影響。

### 【剖検診断】

1. 鼻腔未分化癌、癌性髄膜炎。
2. 偽膜性腸炎。
3. 気管支肺炎。

### 【剖検所見】

#### A. 鼻腔未分化癌と癌性髄膜炎

生検時：組織学的に、好酸性の細胞質を有する腫瘍細胞が大小の充実性蜂巢を形成して増殖する。腺腔形成や角化、層構造、小型の渦巻き構造や砂粒体は認めない。免疫染色にて、腫瘍細胞はEMA, CAM 5.2, AE1/AE3に陽性を示すが、p63, S100, CK7, CK20, CDX2, TTR- $\alpha$ , CD56, synaptophysin, chromogranin A, GFAP, CD10,  $\alpha$ -SMA, caldesmon, calponin, vimentin, EBV, ISHはいずれも陰性である。Ki-67陽性率は約55%。

剖検時：

1. 肉眼的に、篩骨蜂巢～前頭蓋底に露出する灰白色調の柔らかい腫瘍を認める（図3）。組織学的には、好酸性の細胞質を有する腫瘍細胞が、大小の充実性胞巣を形成して増殖する（図4）。核小体が明瞭な細胞がみられ、大型で奇怪な空胞状の核を有する細胞が散見される。壊死や角化、層構造、腺腔形成は明らかではない。また小型の渦巻き状の構造や砂粒体は認められない。核分裂像は少量散見される程度である。免疫染色の結果は生検時とかわらず、Ki-67陽性率は約20.1%。腫瘍は鼻腔粘膜と連続して認められ、篩骨蜂巢内に浸潤性に進展し、頭蓋底部に充実性腫瘍を形成して増殖する（図5, 6）。
2. 直接浸潤：癌性髄膜炎がみられる部位に部分的に脳実質への直接浸潤がある。
3. 癌性髄膜炎：腫瘍は脳の脳表、脳溝および橋、延髄、小脳の表面を這うように進展している。大脳実質への浸潤、小脳分子層～Purkinje層にまで達する直接浸潤がみられる。周囲脳実質は軟化し、マクロファージの集簇がみられる。

#### B. 偽膜性腸炎

直腸粘膜に2～3cm大の顆粒状の灰白色調の偽膜の形成を散在性に認める。培養で*C. difficile*を認める。

#### C. 気管支肺炎

肺は525/400g。組織学的に、散在性、巣状に軽度の好中球、単核球浸潤、フィブリンの析出、器質化を認める。右側腹側上葉の一部には肺尖部虚脱ある。胸膜の著明な線維性肥厚と直下に8cm大の線維化巣を認める。塞栓は認めない。培養にて*Neisseria sp.*, *Corynebacterium sp.*, *S. aureus* (MRSA), *K. oxytoca*,  $\alpha$ -*Streptococcus*, *S. maltophilia*を検出した。

### 【病理所見まとめ】

1. 直接死因に関しては、癌性髄膜炎が呼吸不全を招いたと考えられる。
2. 腫瘍は鼻腔粘膜と連続し、篩骨蜂巢に浸潤性に進展し、頭蓋底部に充実性腫瘍を形成して増殖していた。免疫染色では上皮系マーカーのみに陽性を示す。
3. 白質脳症が指摘されたが、放射線や化学療法による変化、腫瘍の進展に伴う局所の循環障害と考える。

## 臨床画像

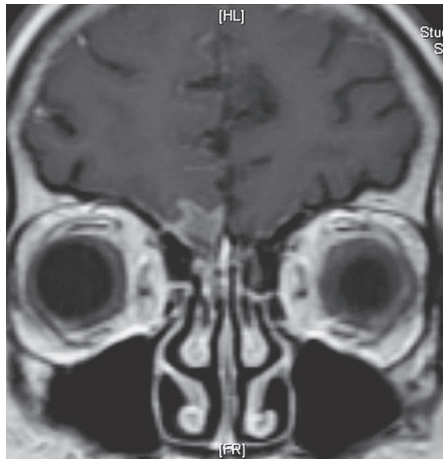


図1. 頭部造影 MRI. 右側鼻腔～前頭蓋底に高信号領域を認める.

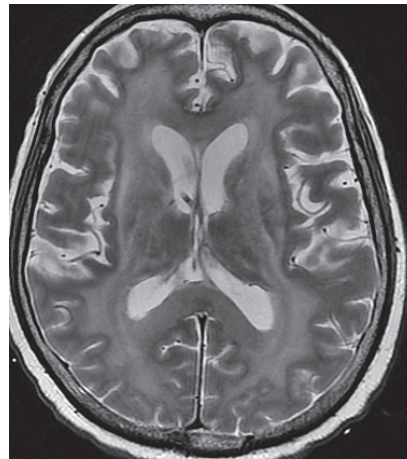


図2. 脳 MRI. 白質脳症が疑われる.

## 病理画像

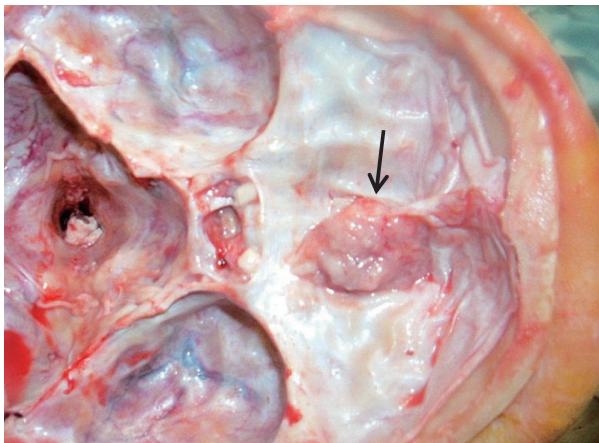


図3. 剖検時摘出肉眼標本. 前頭蓋底に露出する 30×15 mm 大の腫瘍腫瘍.

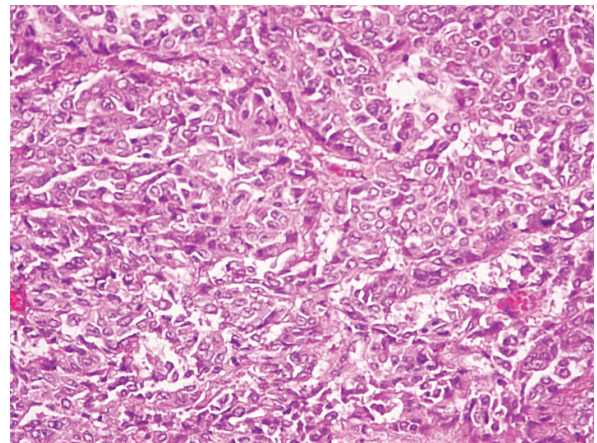


図4. 腫瘍の病理組織像 (HE 染色). 類円形の上皮様細胞の充実性増殖からなる.

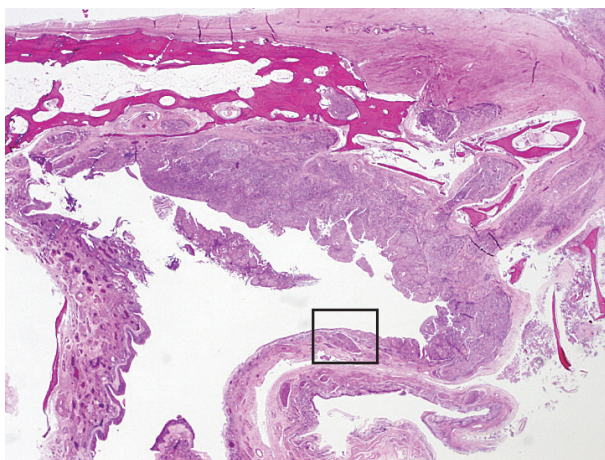


図5. 病理組織像 (1) [HE 染色]. 腫瘍の拡がり. 篩骨蜂巢内に浸潤性に進展し, 前頭蓋底に露出する.

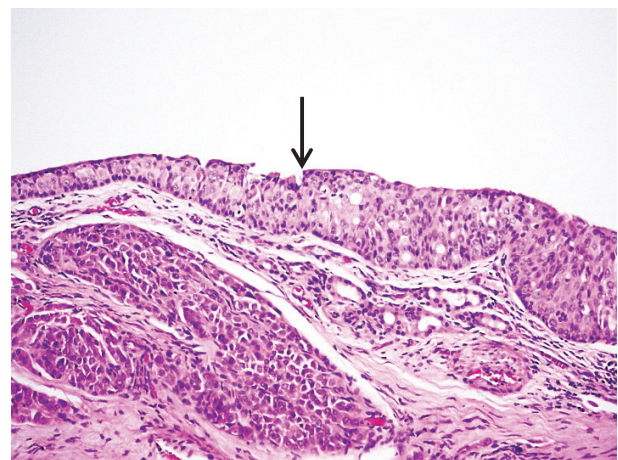


図6. 病理組織像 (2) [HE 染色]. 鼻腔粘膜と連続する腫瘍. 図5の黒枠の拡大像. 腫瘍が正常な線毛円柱上皮と連続する (矢印).

## 症例 No.76 心尖部肥大型心筋症による慢性心不全で入院し、誤嚥性肺炎を合併し死亡した症例

剖検依頼科：循環器内科

**【概要】** 心尖部肥大型心筋症で通院中の高齢男性である。下腿浮腫とチアノーゼを主訴に来院し、肥大型心筋症に伴う慢性心不全増悪の診断で緊急入院となった。口腔内の多量の喀痰と胸部CTで両側胸水貯留を認め、誤嚥性肺炎と診断した。抗菌薬治療を開始したものの、治療に抵抗性で呼吸性アシドーシスが進行し、入院後4日で死亡した。剖検時は両側に胸水貯留と誤嚥性肺炎の像を認めた。心臓では、軽度の心筋細胞の肥大と、錯綜配列を心尖部～左室の中層まで認め、肥大型心筋症として矛盾しない組織像であった。死因は誤嚥性肺炎と胸水貯留による呼吸不全と考える。

**【症例】** 80歳代、男性。

主 訴：下腿浮腫，チアノーゼ。

既往歴：74歳時，食道癌（食道切除・胸骨後胃管再建），胃癌（直視下胃粘膜切除施行），84歳時，胃管癌（内視鏡的治療施行）。

生活歴：喫煙は30年（20本/日，30～60歳）。

### 【臨床経過】

心尖部肥大型心筋症，高血圧症により当科通院中の患者である。最近はAlzheimer型認知症のためほぼ臥床している状態であった。

5ヵ月前：健診のX線検査で左胸水の増加を指摘され，当院呼吸器内科を受診し，抗菌薬内服で経過観察とされていた。

入院時：下腿浮腫を認めたため近医を受診した。チアノーゼが著明で，SpO<sub>2</sub>は80%台であり肥大型心筋症に伴う慢性心不全増悪と診断し入院となった。入院時，口腔内の多量の喀痰と胸部CTで両側胸水貯留と浸潤影（図1）を認め，誤嚥性肺炎と診断し抗菌薬治療を開始した。心エコーでは心尖部の心肥大を認めた（図2）。

4日後：呼吸性アシドーシスが進行し，死亡した。

### 【検索希望事項】

心尖部肥大型心筋症の最終診断，直接死因（誤嚥性肺炎で矛盾ないか）。

### 【剖検診断】

1. 両側誤嚥性肺炎。
2. 心尖部肥大型心筋症。
3. 食道癌手術後，胃癌粘膜切除後の状態（再発所見なし）。

### 【剖検所見】

#### A. 誤嚥性肺炎（左240/右505g）

右胸膜上下面で線維性に強固に癒着する。剖面では含気の乏しいやや硬い黒色調の領域が左下葉，右中・下葉に認められる（図3）。右下葉には出血を伴う。組織像では左下葉，右中・下葉には巣状気管支肺炎を認め，組織球・好中球を主体とする炎症細胞浸潤がみられる（図4）。一部に異物や異物巨細胞がある。炎症の強い領域以外にも異物巨細胞を認める。肉眼的には明らかな血栓は認めないが，肺動脈末梢枝に血栓塞栓を1ヵ所で認める。胸水（黄色透明）は左800/右200ml，肺培養では有意な陽性像は指摘できない。

#### B. 心尖部肥大型心筋症（350g）[図5]

左室は求心性肥大を示す。左室の中隔～後壁にかけて線状の線維巣が認められる（図6）。組織学的には心尖部や心筋の中層優位に左室心筋細胞の肥大（平均22 $\mu$ m：心尖部），配列の乱れや不規則な分岐が認められる（図7）。右室心筋細胞に軽度の肥大と大小不同が認められる（平均16 $\mu$ m）。左心室壁の中層～内膜側に線維化がみられ，心尖部では側壁～後壁にかけて貫壁性に線維化し瘤状となる。心尖部には器質化の乏しい血栓が認められる。左右冠動脈にはLAD，RCA近位部で最大50%までの狭窄を認めるが，末梢まで開存する。心嚢水（黄色透明）は41ml。

#### C. 食道癌，胃癌術後の状態

##### 1. 既往検体

12年前：食道亜全摘（pSM2～3相当），胃粘膜切除（pM相当）。

1年前：胃粘膜切除3ヵ所（pSM1，pM，pM）。

- ##### 2. 剖検所見：喉頭から9.5cmに胃食道吻合部を認める。吻合部から6.3cmと9.0cm，13.5cmに癒着を認めるが，肉眼的・組織学的に再発を認めない。

### 【病理所見まとめ】

1. 心臓の病変について：一般的に心尖部肥大型心筋症は予後良好で剖検例の報告は少ないが，心筋の錯綜配列や肥大は中等度以下で，心室壁の中層で強く，内層で弱くなる線維化が報告されている[中西（1985），河合（1992）の報告]。本例も，軽度の心筋の錯綜配列，中層～内膜にかけて線維化が認められ，臨床検査所見と併せて心尖部肥大型心筋症として矛盾しないと考える。心臓には急性心筋梗塞，心筋炎などの急性の変化は認められない。
2. 肺の病変について：両側ともに下葉・中葉優位に肺胞性肺炎を認めた。異物，異物巨細胞が認められ，誤嚥性肺炎と考えられる。炎症の乏しい部位においても異物巨細胞が認められ，誤嚥性肺炎を繰り返していたことが示唆される。死因としては脳や心臓に致命的な所見はなく，誤嚥性肺炎と胸水貯留による呼吸不全と考える。

## 臨床画像

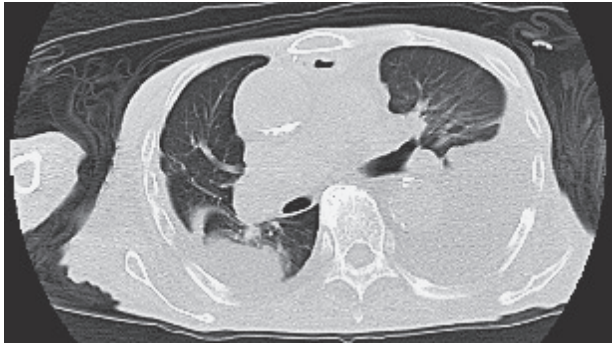


図 1. 入院時の胸部 CT. 両側の胸水貯留と浸潤影を認める.

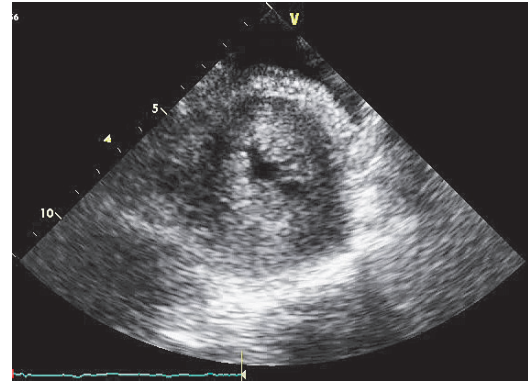


図 2. 入院時の心エコー. 心尖部の心筋肥厚を認める.

## 病理画像



図 3. 摘出肉眼標本 (1). 肺の割面. 含気の乏しい黒色の領域と出血がみられる.

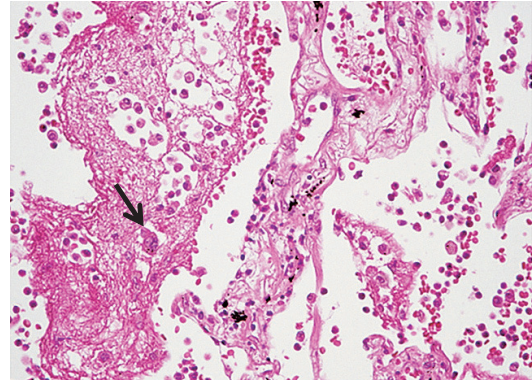


図 4. 肺の病理組織像 (HE 染色). 組織球や好中球を主体の炎症細胞浸潤をみる. 多核巨細胞がある (矢印).



図 5. 摘出肉眼標本 (2). 心臓外表面. 心尖部に線維化がみられる (矢印).

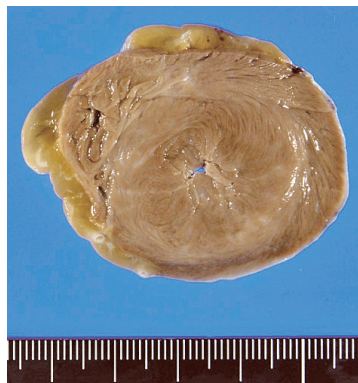


図 6. 摘出肉眼標本 (3). 心尖部側の割面.

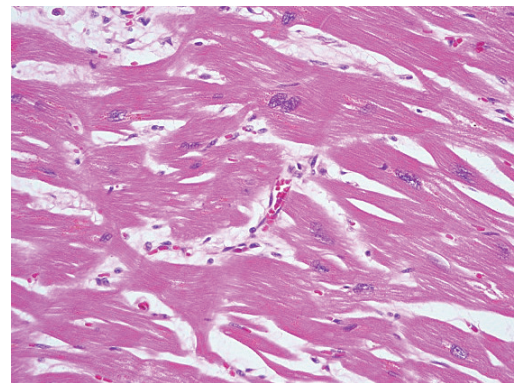


図 7. 図 6 の中隔の病理組織像 (HE 染色). 心筋細胞の肥大と錯綜配列がみられる.

## 症例 No.77 急性リンパ性白血病を背景に、進行する肝脾腫に加え、巨大血腫により呼吸不全にいたった症例

剖検依頼科：小児科 臨床担当医：大川哲平，富澤大輔

**【概要】** B 前駆細胞型急性リンパ性白血病の再発を繰り返し、進行する肝脾腫に加え、呼吸状態の悪化により死亡した男児の解剖例である。化学療法、骨髄移植により、易感染性の状態であったが、死亡 2 日前より腹痛が著明になり、呼吸状態が悪化した。呼吸状態の悪化を引き起こした原因として、臨床的には肝脾腫が原因であると考えられ、そのほかには肺動脈血栓症なども考えられたが、剖検時、右側後腹膜主体に 20 cm 大の巨大血腫を認め、死亡 2 日前からの腹痛のエピソードと合致する所見を得た。臨床的には、DIC スコアは満たしていなかった。免疫不全状態に加え、易感染性であることから、感染性動脈瘤を合併し、それが破綻したことにより、胸腔を圧排するほどの血腫を形成したことが推定される症例であった。

**【症例】** 14 歳、男児。

主 訴：倦怠感、頸部リンパ節腫脹。

家族歴・既往歴・生活歴：特記すべきことはない。

**【臨床経過】**

骨髄移植 2 年 2 ヶ月前：倦怠感、頸部リンパ節腫脹を認める。当院を紹介され受診し、B 前駆細胞型急性リンパ性白血病の診断であった。翌月、寛解導入療法施行中に播種性カンジダ症、くも膜下出血を発症した。

1 年 2 ヶ月前：骨髄単独再発（1 回目）。

5 ヶ月前：骨髄再発（2 回目）を認め、全脳照射を施行した。翌月、骨髄回復期に血球貪食症候群と ARDS（急性呼吸促進症候群）を発症し治療後、回復した。

1 ヶ月前：移植直前の骨髄検査で再発（3 回目）を確認した。

移植：非寛解で移植。生着時に HPS を認めたが GVHD は認めない。翌月、形態学的寛解を確認した。

3 ヶ月後：血小板減少を認め、骨髄穿刺で再発（4 回目）を確認し、再発後は徐々に貧血、血小板減少が進行した。

4 ヶ月後：末梢血中に芽球が出現し始め、full-blast の状態であり、徐々にコントロール困難となる。

5 ヶ月後：肝脾腫が徐々に増大し、酸素化も低下する。移植後 187 病日、深夜より腹痛が著明になり、呼吸状態も悪化した。同日午後より疼痛が増強し、呼吸障害が進行する。移植後 188 病日、呼吸状態は徐々に悪化し、死亡した。

**【検索希望事項】**

原疾患の状態（他臓器への髄外浸潤の有無）、直接死因（貧血の進行、呼吸状態悪化の原因、腹痛の原因）。

**【剖検診断】**

1. B 前駆細胞型急性リンパ性白血病再発。
2. 二次性ヘモクロマトーシス。
3. 巨大後腹膜血腫。
4. 肺侵襲性アスペルギローシス。

**【剖検所見】**

A. B 前駆細胞型急性リンパ性白血病再発（骨髄移植後の状態）

初発時：B 前駆細胞型急性リンパ性白血病（FCM：CD10，19，20，22，79a，34 HLA-DR 陽性， $\text{cy}\mu$  鎖， $\kappa$  鎖， $\lambda$  鎖陰性）。

剖検所見：大腿骨髄はやや白味を帯びた赤色髄である。組織学的に、骨髄は正形成性、細胞成分のほとんどが芽球様細胞で占められている状態であった。Mgk は確認できないが、鉄沈着は高度である。免疫染色では、CD34(+), MPO(-), Glycophorin A(-), TdT(-), CD79a(-), CD3(-), CD10(-), CD20(-)。腎臓(215/165 g)、肝臓(1,485 g)、脾臓(460 g) に髄外浸潤を認め、いずれも著明に腫大し、腹腔内を占拠するように胸腔を圧排する。組織学的に、腎臓、肝臓ともに腫瘍細胞の浸潤を認める（図 4）。脾臓にはうっ血とヘモジデリン沈着が目立つ。

B. 二次性ヘモクロマトーシス

肝臓、脾臓、膵臓などにヘモジデリンの沈着が目立つ（図 4）。

C. 巨大後腹膜血腫（感染性動脈瘤破裂による）

右側後腹膜に、十二指腸後壁～右側腎臓周囲に腸管、肝臓を圧排するように存在する 20×12 cm 大（おおよそ 1,655 g）の巨大血腫（図 3a）、右側腎臓皮質に 10 cm 大、左側腎臓髓質に 20 cm 大の血腫を認めた。組織学的には 3 cm 径の動脈瘤の破綻があり（図 3b）、破綻した血管壁には細菌コロニーを認めるが、Grocott 染色に陽性を示す真菌は認めない。感染性動脈瘤の破綻と考える。

D. 肺侵襲性アスペルギローシス

肺（230/245 g）は軽度で硬度を増し、胸水は右側で血性である。組織学的に、気管支血管束主体に、Y 字型の分岐をもつアスペルギルスの菌糸の増殖を認める（図 6）[Grocott 染色陽性]。背景の肺組織には、肺胞内に軽度の出血が目立ち、一部には肺胞腔内を充満するほどの硝子膜様物質やマクロファージがみられ、DAD に類似した変化を伴うが、免疫不全状態のためか炎症細胞浸潤に乏しい。一部の肺動脈枝内には新鮮血栓がある。

**【病理所見まとめ】**

1. 化学療法や骨髄移植などによる形質転換はあるものの、B 前駆細胞型急性リンパ球性白血病の再発である。頻回の輸血に伴う著明なヘモクロマトーシスを伴う。白血病細胞は肝臓、脾臓、腎臓に髄外浸潤する。
2. 死亡 2 日前からの腹痛および呼吸障害のエピソードに伴うものとして、進行していた肝脾腫に加え、後腹膜の巨大血腫およびその破綻が胸腔を圧排し、呼吸障害を招いたと考えられる。また肺には軽度の侵襲性アスペルギローシスを認め、呼吸状態の悪化に関与したと考えられる。後腹膜巨大血腫の原因については、両側腎臓に 20 cm 大までの血腫と、その周囲に感染性動脈瘤と思われる動脈壁の破綻がみられ、これらが出血の原因になったと推定される。



## 臨床画像

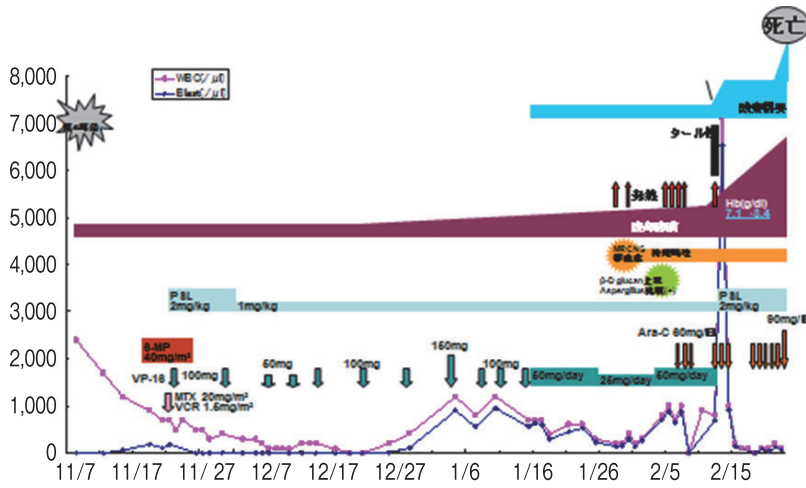


図1. 移植後再発～死亡までの流れ

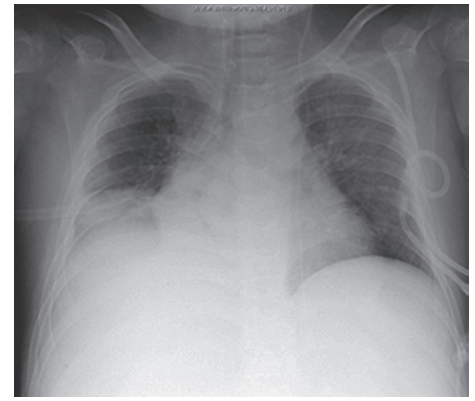


図2. 死亡直前の胸部単純X線像

## 病理画像

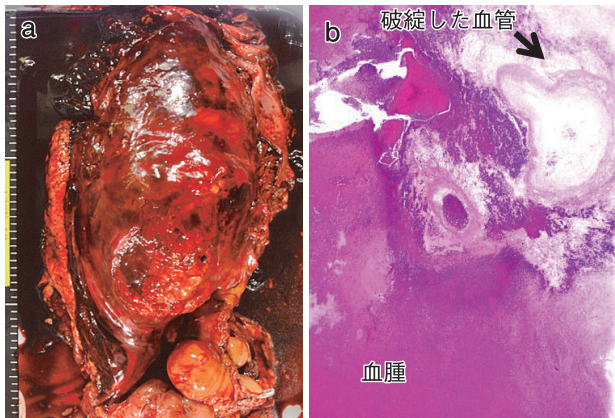


図3. 剖検時摘出肉眼標本 (a). 腹腔内を占拠するほどの20 cm 大の巨大血腫を認める. b: 巨大後腹膜血腫の病理組織像 (HE 染色). 血腫内部に径3 cmの動脈の破綻を認める. 感染性動脈瘤の破裂と考える.

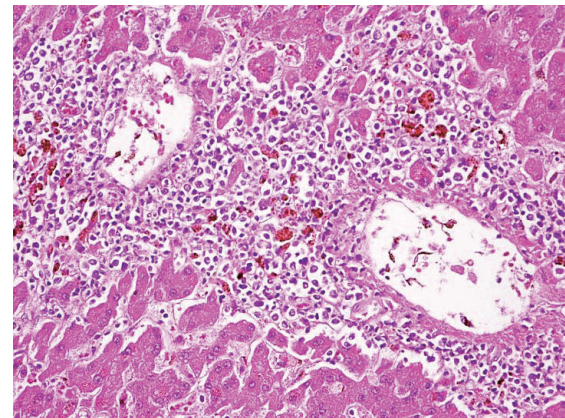


図4. 肝臓の病理組織像 (HE 染色). 門脈域に白血球細胞の浸潤と著明なヘモジデリンマクロファージを認める.



図5. 摘出肉眼標本. 肺断面 (ホルマリン固定). 肺気管支周囲に、5 cm 大の灰白色調を呈する病巣を認める.

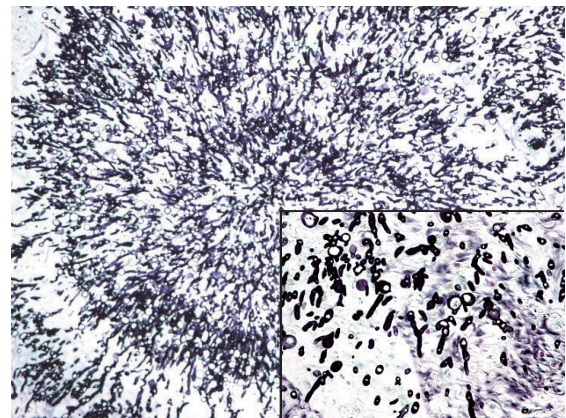


図6. アスペルギルスの菌塊 (Grocott 染色). アスペルギルスの菌塊からなる肺の感染巣. 枠内はアスペルギルスの拡大. Y 字の分岐をもつ.

## 症例 No.78 糖尿病性腎症で経過観察中に急性硬膜下血腫により死亡した症例

剖検依頼科：腎臓内科 臨床担当医：日下敬太

【概要】糖尿病性腎症で経過観察中、転倒により急性硬膜下血腫を発症し死亡した1剖検例である。硬膜下には巨大な血腫がみられ、脳ヘルニア、脳浮腫、脳実質出血、壊死が認められた。死因は急性硬膜下血腫であった。腎臓は糖尿病性腎症の所見であった。また、腎機能悪化とほぼ同時期に左肺上葉に扁平上皮癌が指摘されたため、臨床的には悪性腫瘍に伴う膜性腎症の可能性も考えられたが、膜性腎症を示唆する所見はみられなかった。

【症例】81歳、男性。

主訴：意識障害。

家族歴：父は食道癌、高血圧、母は高血圧、妹は急性くも膜下出血、娘は乳癌、腎疾患。透析の家族歴はない。

既往歴：輸血症（-）、アレルギーは30歳時ペニシリンにより喉頭浮腫。

生活歴：喫煙は10～15本×60年、アルコールは機会飲酒。

### 【臨床経過】

40年前ごろ～：糖尿病、高血圧を指摘された。その後近医を受診するが、コントロール不良の状態であった。

20年前ごろ～：近医にて血糖値483 mg/dlと著明な高値を認め、当院内分泌内科を紹介され受診した。

10年前：尿蛋白を指摘された。その後徐々に腎機能が悪化した。

2年前：降圧薬調整および教育目的で当科に入院した。入院後、心原性脳梗塞を発症し、ワルファリン内服を開始する。

1年前：降圧薬調整および教育目的に2回目の当科入院。その後浮腫が悪化し、体重が9 kg増加した。腎機能は増悪傾向で、代謝性アシドーシス、貧血が認められるようになった。

約1ヵ月前：3回目の当科教育入院。入院時心不全症状を認め、前回入院時より体重が8 kg増加していた。心エコーでは心尖部瘤状部に15×15 mmの血栓様構造物がみられたが（図1）、心機能やサイズは前回と比較し著変はなかった。また、胸部CTで左肺S1+2に結節影を認め（図2）、気管支鏡を行ったが確定にいたらなかった。食餌療法、利尿薬投与により心不全症状は改善し退院となった。

入院前日：当科外来を受診。受診時PT-INR4.11と延長していたため、ワルファリンを減量した。帰宅後、自宅にて転倒し後頭部を床にぶつけた。

入院時：夕方になって目覚めないため、当院に救急搬送された。頭部CTで右頭部に硬膜下血腫を認めた（図3）。家族と相談の結果、手術は行わない方針となり、その後死亡を確認した。

### 【検索希望事項】

左S1+2の結節影は良性か悪性か、心エコーで指摘された血栓様構造物は壁血栓か肉柱か、急性硬膜下血腫の責任血管はどこであったか、慢性腎不全の原疾患は糖尿病性腎症でよいか、悪性腫瘍に伴う膜性腎症の合併はあるか。

### 【剖検診断】

1. 急性硬膜下血腫、脳ヘルニア。
2. 糖尿病性腎症。
3. 陳旧性心筋梗塞、左室肥大、冠動脈硬化症。
4. 原発性肺癌（扁平上皮癌）。

### 【剖検所見】

- A. 急性硬膜下血腫、脳ヘルニア（大脳1,360 g）  
硬膜下に15 cm大の血腫を認める。左後頭部にも少量の血腫がある。脳ヘルニア、脳浮腫があり、右大脳は変形が著明で側脳室は圧排扁平化している（図4）。
- B. 糖尿病に関する所見
1. 糖尿病性腎症（左腎170 g、右腎155 g）：表面に細顆粒状変化が高度で、皮髄境界はやや不明瞭で皮質は菲薄化している。糸球体の結節性硬化を認める。Fibrin cap（図5）、輸出入細動脈の硝子化があり（図6）。蛍光抗体法では非特異的な陽性像のみである。係蹄壁に沿った沈着はない。電顕所見では糸球体基底膜は1,000 μmを超え肥厚する。メサングيومの増生がある（図7）。
  2. 膵臓には膵島の水腫様・硝子様変性、膵島細胞の脱落が軽度みられる。
  3. 副甲状腺は肉眼的に2腺以上で腫大する。組織学的には淡明な主細胞がびまん性に増殖する。慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症と考えられる。
- C. 陳旧性心筋梗塞、冠動脈硬化症、左室肥大（心臓440 g）  
左室、右室には用手的に剝離可能な凝血塊がある。組織学的に血栓を示唆する所見はない。左室に中等度肥大があり、左室前壁に線維化が目立ち、とくに心尖部では側壁を除き広範囲に線維化がある。陳旧性心筋梗塞の所見である。冠動脈の粥状硬化は左前下行枝、右冠動脈で75%、回旋枝では50%。
- D. 原発性肺癌（扁平上皮癌、左肺550 g、右肺570 g）（図8）  
左肺S1+2に壊死、空洞形成を伴う約2 cm台の扁平上皮癌（低～中分化型）を認めた。肺内転移、胸膜浸潤、脈管侵襲はない。

### 【病理所見まとめ】

1. 左肺S1+2には原発性肺癌（扁平上皮癌）を認めた。
2. 左室、右室には血栓はない。
3. 死因は急性硬膜下血腫（出血源は脳挫傷部血管および架橋静脈）。
4. 腎臓は糖尿病性腎症の所見であり、膜性腎症を示唆する所見はない。

## 臨床画像

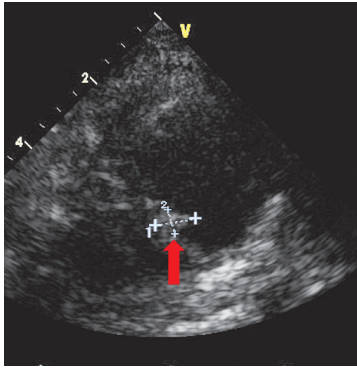


図1. 心エコー. 左肺心尖部瘤状部に15×15mmの血栓様構造物を認める(矢印).



図2. 胸部CT. 左肺上葉S1+2に径15mm大の結節影がある(矢印).

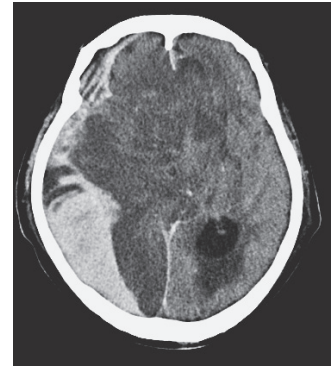


図3. 頭部CT. 急性硬膜下血腫および著明なmass effect, 右大脳半球虚血を認める.

## 病理画像

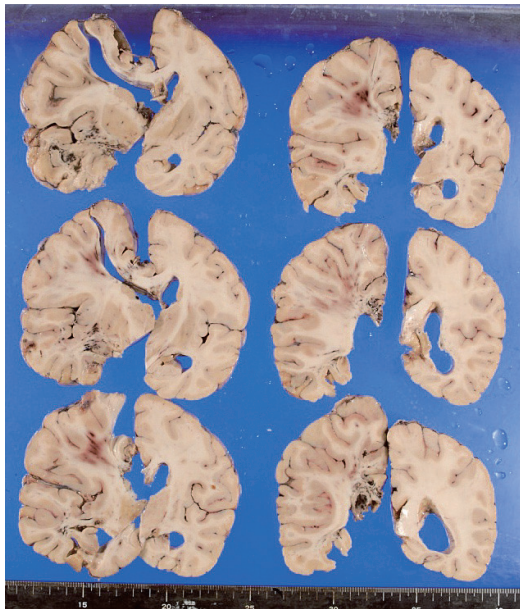


図4. 摘出肉眼標本. 大脳固定後の断面. 右大脳は変形が高度で側脳室は圧排され扁平化している.

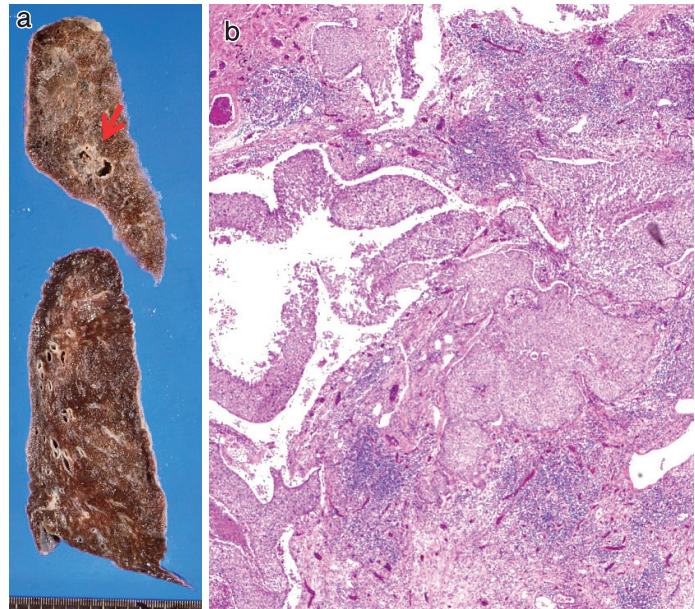


図8. 左肺S1+2の扁平上皮癌. a: 摘出肉眼標本(固定後), b: 病理組織像(HE染色).

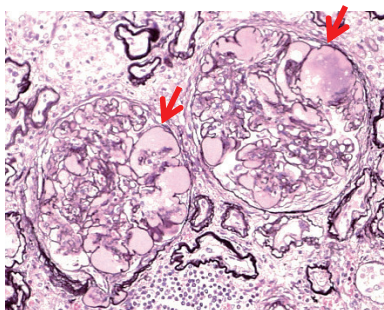


図5. 腎臓PAM染色. Fibrin capを認める(矢印).

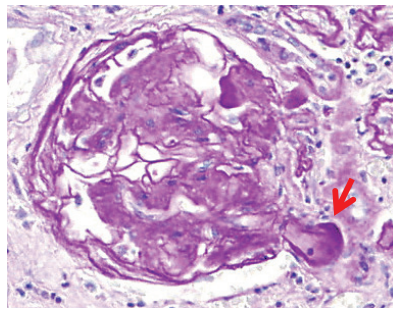


図6. 腎臓PAS染色. 輸出入細動脈の硝子化を認める(矢印).

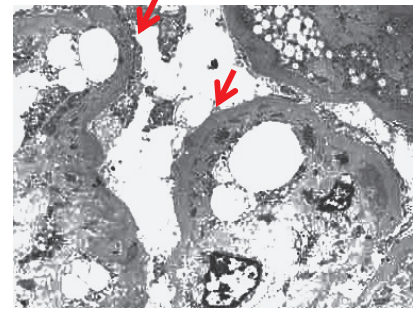


図7. 腎臓の電子顕微鏡像. 基底膜の肥厚をみる(矢印).

## 症例 No.79 食道癌化学放射線治療後に、大動脈食道瘻からの大量出血により死亡した症例

剖検依頼科：食道胃外科

【概要】食道癌化学放射線治療後、食道狭窄に悩まされたが、大動脈食道瘻にて大量出血死したと考えられた60歳代女性の症例である。剖検時、胸部中部食道にひきつれを伴う癒痕組織があり、原発部位と考えられたが、腫瘍細胞は消失していた。癒痕部位の2 cm 肛門側（胸部下部食道）に大動脈との瘻孔が形成され、食道～直腸まで血性内容が充満していた。瘻孔は食道癌原発巣と完全には一致していなかったものの、化学放射線治療の影響を受けた部位であり、繰り返す食道炎、食道狭窄に対する治療、動脈硬化による大動脈壁の脆弱化などが複合的に作用して、大動脈食道瘻が形成されたと推察する。

【症例】60歳代、女性。

主訴：大量吐血。

既往歴：高脂血症、高血圧。

生活歴：主婦、ボランティア。飲酒歴はウイスキーシングル5杯/日、喫煙歴はない。

### 【臨床経過】

死亡9ヵ月前：健診で食道病変を指摘され他院で精査し、胸部食道癌 cT2N2M1（左鎖骨LN、総肝動脈LN転移）、stage IVaと診断される（図1）。当院紹介後、頸部～腹腔動脈までlong T放射線治療、化学療法（CDDP、5FU）を開始した。食道炎、食道狭窄に起因する経口摂取不良により3ヵ月間入院し、食道拡張術を施行した。

死亡5ヵ月前：化学療法を追加した。Grade 4の白血球減少、嚥下不良、右胸部帯状疱疹により、1ヵ月間入院した。退院後、在宅チューブから経口摂取へ移行した。

死亡前日：吐血とショックで救急搬送され、大量下血も認めた。CTで大動脈食道瘻が疑われた（図2）。食道バルーンを挿入したが翌日死亡した。

### 【検索希望事項】

出血の原因（大動脈食道瘻の有無）、食道癌治療後の評価（癌の再発、食道炎の所見）。

### 【剖検診断】

1. 食道癌、放射線化学療法後、再発なし。
2. 大動脈食道瘻からの大量出血。

### 【剖検所見】

A. 食道癌、放射線化学療法後、再発なし

胸部中部食道にひきつれを伴う癒痕組織があり、原発部位と考えられた（図3）。同部は潰瘍化し、固有筋層内輪筋が内腔に露出している。固有筋層の断裂は認められないが、食道外膜～胸部下行大動脈にかけて線維化が目立ち（図5）、食道と大動脈は線維性に癒着している。Viable cancer cellの残存は認められない。食道周囲のリンパ節には多核巨細胞があるが、viable cancer cellはない。組織学的治療効果はgrade 3相当で、complete responseとして矛盾しない所見である。

B. 大動脈食道瘻からの大量出血

食道粘膜面では10 mm大の瘻孔開口部が確認され、その肛門側では食道内腔に血液が充満する。大動脈内膜面では3 mm大の裂隙状の開口部が形成される（図3、4）。同部での大動脈の変形、蛇行、瘤形成はないが、内膜に中等度の粥状硬化を伴い、中膜は菲薄化している。瘻孔部では、食道壁および大動脈壁が完全に断裂し、瘻孔内腔面には凝固壊死した組織片、菌塊が認められる（図6）。縦隔、胸腔内への出血はほとんどない。消化管内には大量の血性内容物があるが（胃600 ml、十二指腸100 ml、下部消化管600 ml、肛門より下血あり）、大動脈食道瘻のほかに、消化管粘膜に出血はない。

### 【病理所見まとめ】

1. 食道およびリンパ節にviableな腫瘍の残存はなく、放射線化学療法により食道癌は完全に制御されていた。食道外膜、大動脈に線維化が及ぶものの、固有筋層外縦筋構造は保たれており、固有筋層までの浸潤であったと考えられる。癌の固有筋層内輪筋への進展、治療後の線維化が治療後の食道狭窄の原因としてあげられる。
2. 食道癒痕部位の肛門側後壁（胸部下部食道）に大動脈食道瘻が形成され、食道～直腸まで血性内容が充満していた。瘻孔部では、血腫とともに菌塊、凝固壊死組織、炎症細胞浸潤がみられた。瘻孔は原発部位の近傍で照射野であったこと、食道炎が遷延していたこと、食道狭窄に対する拡張術による機械的圧迫が加わっていたこと、中等度の大動脈粥状硬化症があったことが複合的に作用し、瘻孔形成にいたったと考えられる。なお、過去には抗癌薬（CDDP、5FU）が放射線感受性を高め、放射線による大動脈壁の傷害を増悪させ、食道大動脈瘻にいたったと推察する症例報告もある（J Surg Oncol 48: 213-215, 1991）。

## 臨床画像

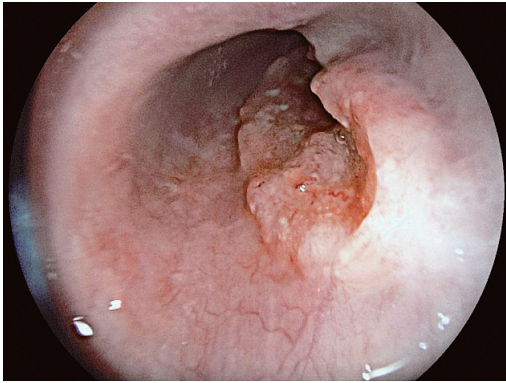


図 1. 初診時の食道内視鏡像。2 型病変がある。

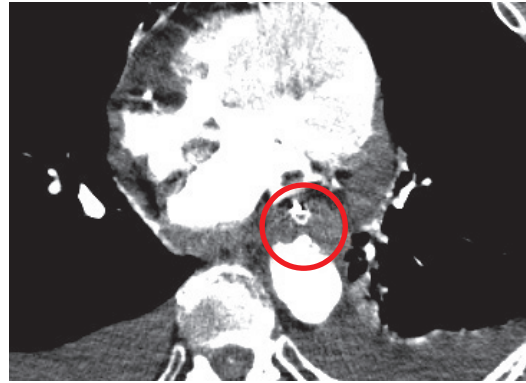


図 2. 急変時胸部造影 CT. 大動脈食道瘻が疑われる (丸囲み).

## 病理画像

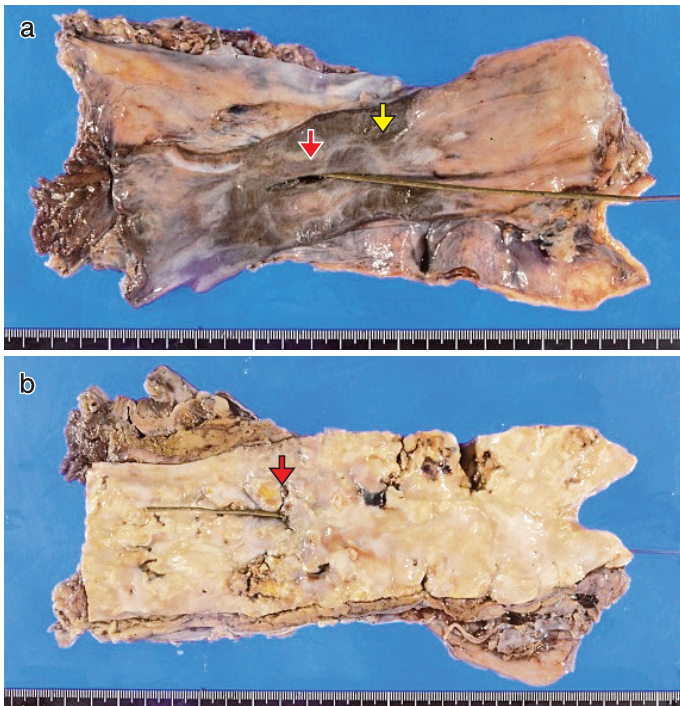


図 3. 摘出肉眼標本 (1). 食道と大動脈を剥離せず摘出し, 食道, 大動脈をそれぞれ長軸に沿って展開した (a: 食道粘膜面, b: 大動脈内膜面). 癒痕化した原発巣 (黄矢印) のやや遠位側に大動脈食道瘻がある (赤矢印. ゾンデを通して). 瘻孔周囲～遠位側の食道粘膜面は出血により黒色調である. 大動脈内膜には中等度の粥状硬化がある.

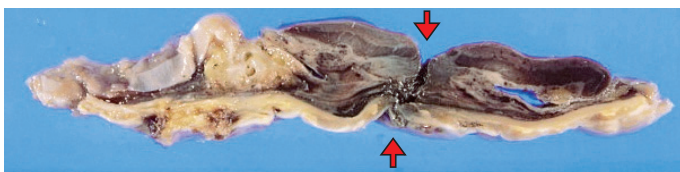


図 4. 摘出肉眼標本 (2). 食道大動脈瘻の断面 (上面: 食道粘膜面, 下面: 大動脈内膜面). 瘻孔 (矢印) 周囲は出血により黒色調を呈する.

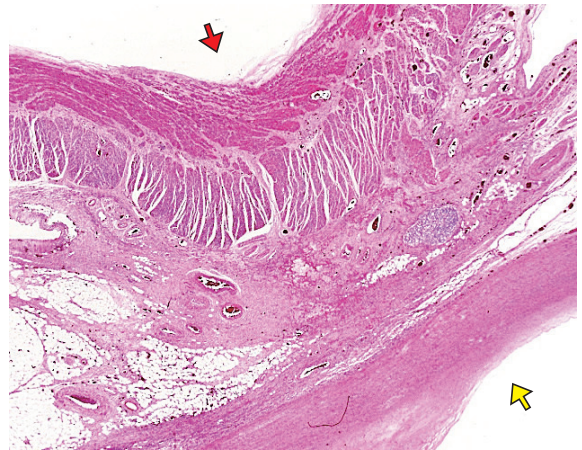


図 5. 食道癌原発巣の病理組織像 (HE 染色) [赤矢印: 食道内腔面, 黄矢印: 大動脈内腔面]. 食道内腔面は潰瘍化し, 固有筋層が内腔に露出している. 腫瘍細胞は消失し, 食道外膜から大動脈にかけて線維化が目立つ.

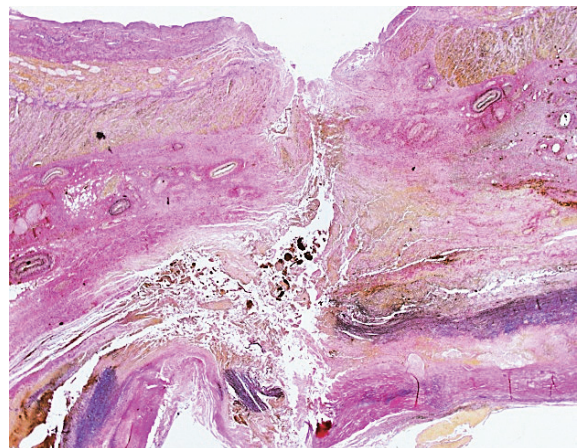


図 6. 食道大動脈瘻の病理組織像 (EVG 染色). 食道壁および大動脈壁が完全に断裂し, 瘻孔内腔面には壊死組織片, 好中球浸潤, 菌塊が認められる. 癌細胞はない.

## 症例 No.80 動悸，息切れで発症し拡張型心筋症と診断され，5年の経過で死亡した症例

剖検依頼科：循環器内科 臨床担当医：佐川雄一郎，吉川俊治

**【概要】** 心不全症状が出現し精査の結果，著明な左心室の拡張とびまん性の壁運動低下を認め拡張型心筋症と診断された症例である。心房粗動や洞不全症候群の合併もあり，これらは治療し改善したものの，心不全の増悪を繰り返し，5年の経過で最終的に心室細動をきたし死亡した。剖検時には左心室の著明な拡張，置換性および間質性の線維化を認め，拡張型心筋症として合致する所見であったが，変化が前壁～側壁に限局して強くみられ，こうした病変の不均一性が拡張型心筋症としてはやや非典型的と思われた。

**【症例】** 77歳，女性。

主訴：全身倦怠感，呼吸困難感。

家族歴：姉に糖尿病および不整脈がある。

既往歴：55歳時，下肢静脈瘤，75歳時，右顔面帯状疱疹。

生活歴：喫煙歴なし，機会飲酒あり。

**【臨床経過】**

5年1ヵ月前：安静時に動悸，息切れ，起坐呼吸が出現し，他院を受診し拡張型心筋症と診断された。

4年7ヵ月前：心房粗動による心不全増悪があり，除細動後，治療目的で当院に転院した。心房粗動に対し三尖弁-下大静脈峡部アブレーション術を施行した。その後，洞性除脈を認めたためペースメーカーを導入した。

2年4ヵ月前：心不全の増悪で他院に入院し，その後は安定していた。

2ヵ月前：インフルエンザおよび肺炎により他院に入院した。退院後も息切れが残存していた。

4日前：全身倦怠感，呼吸困難感が増悪し，立位困難となる。

入院時：当院循環器内科を受診した（図1，2）。利尿薬，昇圧薬，hANPなどで治療し，いったんは改善傾向となったが徐々に悪化した。

17日後：心室細動が出現し心肺停止，そのまま死亡した。全経過5年1ヵ月。

**【検索希望事項】** 心筋の状態，三尖弁-下大静脈峡部アブレーション術後の変化，心室細動の原因。

**【剖検診断】**

1. 拡張型心筋症（心房粗動に対して三尖弁-下大静脈峡部アブレーション術後，ペースメーカー植え込み後）。
2. 肺膿瘍，融合性肺炎（右上葉）・軽度びまん性肺胞傷害。

**【剖検所見】**

A. 拡張型心筋症と関連所見

1. 拡張型心筋症：心臓は480gと重量を増し，全心室，心房に強い拡張があり，とくに左心室側壁～後壁に強い菲薄化および線維化がみられ，同部位の左心室厚は3cm程度である（図3）。冠動脈に有意な狭窄はない。両心室内に一部器質化を伴う血栓の付着がある。組織学的には心筋の脱落を伴う置換性の線維化が左心室側壁～後壁に強くみられる一方で，その周囲に間質性の線維化も混在している（図4）。残存心筋は一部肥大しており，左室心筋径は平均25.5 $\mu$ mに及び，心筋細胞肥大 grade++ に相当する一方，引き伸ばされ菲薄化した心筋も多く混在している。心筋線維の可塑性や心筋核の腫大がある。炎症細胞浸潤や肉芽腫性の変化はない。心筋の錯綜配列はない。
2. 心臓への治療後の変化：ペースメーカーが左胸部皮下に埋め込まれており，電極が上大静脈を通じて右心耳，右室に達している。また，肉眼的に右房の三尖弁直上を輪状に囲む線維化巣があり，組織学的には心筋が変性し全層性に線維組織で置換される像が局所的に確認され（図5），三尖弁-下大静脈峡部アブレーション術後の変化をみているものと思われる。
3. 刺激伝導系：洞房結節に脂肪浸潤があり，特殊心筋の密度が低いようにみえる。洞房結節部には著変はみられない。
4. その他の関連所見  
うっ血肝（1,000g）：肉眼的に著明なうっ血があり（図6），組織学的には中心静脈周囲の強いうっ血およびヘモジリン沈着がある。  
肺水腫（390/605g）：両肺とも重量の増加，断面にてうっ血所見がある。組織学的にはうっ血，肺胞内水腫，心不全細胞を認める。  
胃，子宮体部筋層，卵巣血管内に器質化血栓があり，心臓からの塞栓症と思われた。

B. 右肺膿瘍，融合性肺炎，軽度びまん性肺胞傷害

右上葉S2に2cm大までの癒合傾向のある白色箇所が多発しており，組織学的に膿瘍形成が確認される。そのほか，両側ともに胸膜側に硝子膜の出現や胞隔の線維性肥厚などがみられ，軽度のびまん性肺胞傷害の所見である。少数の肺動脈血栓塞栓症がある。

**【病理所見まとめ】**

1. 心臓には高度の拡張および線維化がある。冠動脈に有意狭窄はなく，虚血性の変化とは考えにくい。そのほか，心筋炎を示唆するような炎症細胞浸潤や，サルコイドーシスにみられるような肉芽腫形成など，心筋障害の原因となる特異的所見は得られず，こうした点は拡張型心筋症として合致する。ただし，強い線維化のみられる領域が左室の側壁～後壁に限局しているように見え，そうした病変の不均一性がある点は拡張型心筋症としてはやや非典型的にもみえる。
2. 拡張型心筋症による心不全が悪化し肝臓，肺の機能が低下し，最終的には肺炎も合併して死にいたったと考えられる。
3. 治療に関連する所見として，ペースメーカーの位置は適正である。また，三尖弁-下大静脈峡部アブレーションにより心筋は全層性に線維化しており，十分な心筋の焼灼が得られていたものと思われる。
4. 心室頻拍の原因は拡張型心筋症と思われる。また，刺激伝導系の変化は洞不全症候群の原因となりうる。

## 臨床画像

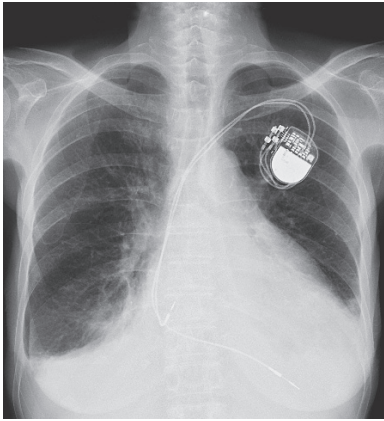


図1. 入院時胸部X線像。著明な心拡大，肺動脈陰影増強を認める。

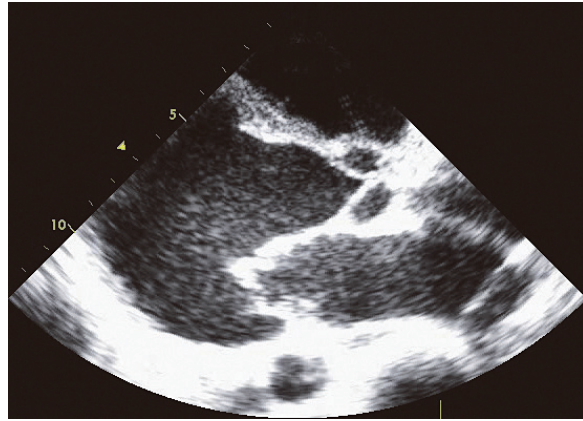


図2. 入院時心エコー。左室は著明に拡張し，壁運動もびまん性に低下している。

## 病理画像

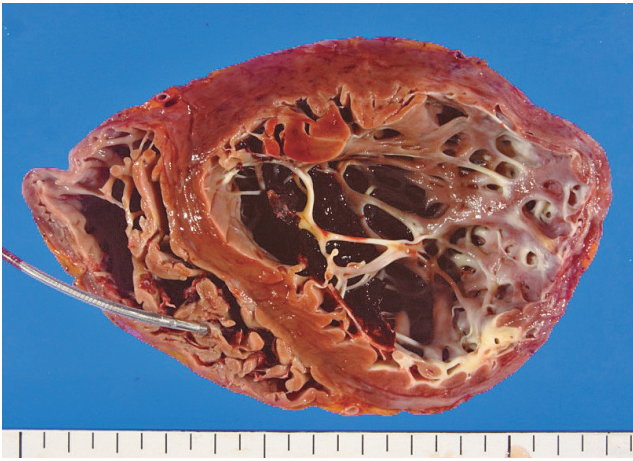


図3. 摘出肉眼標本(1)。心臓の剖面。左室中心の著明な拡張，線維化を認める。心尖部には血栓があり，右室にペースメーカーの電極がある。

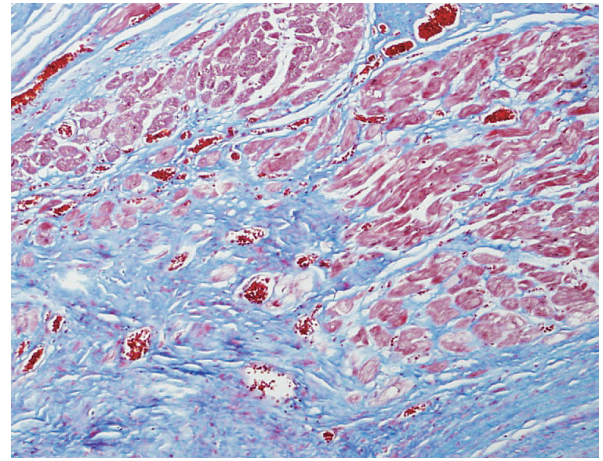


図4. 心筋線維化の病理組織像(Masson染色, 100倍)。置換性線維化(左下)と間質性線維化(右)を認める。

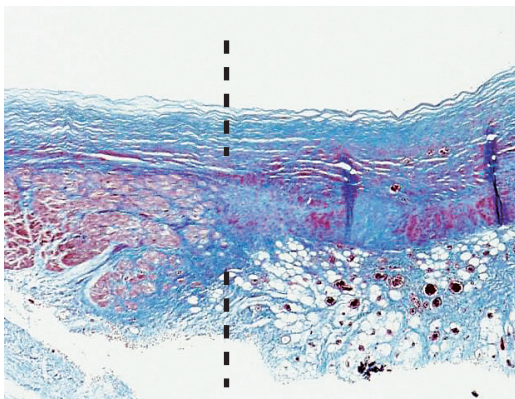


図5. 三尖弁-下大静脈峡部の病理組織像(Masson染色, 40倍)。心房の心筋(左側)が全層性に線維性瘢痕に置換されている(右側)。点線: 境界部。



図6. 摘出肉眼標本(2)。肝臓の剖面。著明な類洞内のうっ血がみられ，心不全を反映している。





**玉井 洋太郎** 博士 (医学) Yotaro Tamai

学位記番号 / 甲第 1945 号 学位授与 / 平成 25 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) / 生体環境応答学系専攻 (免疫治療学分野)

学位論文 / Potential contribution of a novel Tax epitope-specific CD4+T cells to graft-versus-Tax effect in adult T cell leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation  
(非血縁者間同種造血幹細胞移植後 ATL 患者より同定した新規の HTLV-1 Tax 特異的 CD4T 細胞エピトープとその CTL 増殖促進効果)  
The Journal of Immunology 平成 25 年 3 月 online 発表

論文審査委員/主査: 木村 彰方 副査: 山岡 昇司 副査: 三浦 修

〈論文要旨〉

成人 T 細胞白血病 (ATL: adult T-cell leukemia/lymphoma) は、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) によって引き起こされる予後不良の疾患であるが、同種造血幹細胞移植 (allo-HSCT) などの治療法の開発により根治可能となりつつある。われわれは以前、allo-HSCT 後の患者から、HTLV-1 特異的ドナー由来 CD8 陽性 CTL が誘導されることを示した。本研究では、これらの患者から HTLV-1 特異的 CD4 陽性ヘルパー T 細胞を誘導し、これが認識する HTLV-1Tax の 13 アミノ酸からなる標的エピトープ (Tax155-167) を同定した。このエピトープは HLA-DRB1\*0101 拘束性であった。また、本エピトープを認識する CD4 陽性 T 細胞が allo-HSCT と無関係の無症候キャリア (AC) や HAM/TSP 患者にも存在することを確認した。HTLV-1 感染者由来の Tax 特異的 CD4 陽性 T 細胞のエピトープ同定は本研究が初めてである。さらにこのエピトープ部位のペプチドによる刺激が試験管内での Tax 特異的 CD8 陽性 CTL 誘導効率を格段に増加させることを示した。本エピトープは、HTLV-1 特異的ヘルパー T 細胞の検出に有用であり、感染者の免疫応答診断や研究に応用できる。また、抗腫瘍ワクチンにも貢献する可能性がある。

〈緒言〉

HTLV-1 は極めて予後の悪い CD4 陽性 T 細胞の悪性腫瘍である ATL、慢性脱髄性炎症性疾患である HTLV-1 随伴脊髄症 (HAM/TSP: HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis) やその他の炎症性疾患の発症に関与している。HTLV-1 ゲノムの env 領域と 3' 側 long terminal repeat (LTR) の間にある pX 遺伝子がコードする Tax 蛋白は HTLV-1 感染細胞の腫瘍化など多彩な病原性に重要な役割を演じていると考えられている。また、Tax 蛋白は CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の主要な標的抗原である。動物実験で Tax 特異的 CTL が認識するドミナントエピトープ部位のアミノ酸配列を持つオリゴペプチドや、Tax をコードする cDNA を用いたワクチンが抗腫瘍効果を示すことから、Tax 特異的 CTL は感染細胞や腫瘍細胞の増殖を制御する重要な因子と考えられている。ヒト HTLV-1 感染者においても複数の CTL エピトープが同定され、感染者における HTLV-1 特異的 CTL 応答の解析に大いに寄与し、また抗腫瘍ワクチンの臨床試験へと発展している。

一方、CD4 陽性ヘルパー T 細胞は、抗原特異的 CTL 応答や抗体応答を効率良く惹起するのに不可欠な細胞集団であり、HTLV-1 感染においても同様の役割を担っていることが想像される。また、HAM/TSP の病初期に CD4 陽性 T 細胞の浸潤が中枢神経で認められ、HTLV-1 感染により炎症性サイトカイン分泌が起きていることから CD4 陽性 T 細胞は HAM/TSP の病態形成の一端を担う可能性が示唆されている。しかし、HTLV-1 感染者における HTLV-1 特異的 CD4 陽性 T 細胞応答についての情報は限られている。これは、HTLV-1 感染者の CD4 陽性 T 細胞には感染細胞が含まれるため、たとえ生体内で感染していなくても培養中に感染してしまい、HTLV-1 特異的 CD4 陽性 T 細胞の解析が困難であることが一因と考えられる。これまでに非感染者の末梢血ナイーブ T 細胞を Tax の合成ペプチドで刺激して得られた CD4 陽性 T 細胞株の認識エピトープを同定したという報告はあるが、感染者由来の HTLV-1Tax 特異的 CD4 陽性 T 細胞が認識するエピトープを同定したという報告はない。つまり、HTLV-1 自然感染において、高頻度に存在する抗原特異的 CD4 陽性メモリー T 細胞が認識するエピトープの同定にまでは至っていないのが現状である。

本研究では、同種造血幹細胞移植 (HSCT) 後 ATL 患者の PBMC から HTLV-1 特異的 CD4 陽性 T 細胞株 (T4 株) を in vitro で増殖させ、この細胞が認識する HLA-DRB1\*0101 拘束性エピトープを同定した。

〈方法〉

HTLV-1Tax 特異的 T 細胞応答の有無を確認するために、allo-HSCT 後 ATL 患者の PBMC にリコンビナント Tax タンパクを添加し、上清中 IFN- $\gamma$  を ELISA 法により測定した。HTLV-1 特異的 CD4 陽性 T 細胞株 (T4 株) は、ホルマリン固定した自己 HTLV-1 感染細胞株 (ILT) と共培養することで誘導した。T4 株が認識するエピトープを同定するために、12 から 25 アミノ酸数のオーバーラップ合成ペプチド計 18 種を、EBV 感染細胞株 (LCL) にパルスして T4 株と共培養後、その上清中の IFN- $\gamma$  を ELISA 法で測定した。同定したエピトープの HLA 拘束性を決定するために、自己の ILT を抗 HLA 抗体でブロックしたもの、また、種々の異なる抗原型の HLA-DR を発現する LCL に同定したエピトープペプチドをパルスしたものを T4 株と共培養し、上清中の IFN- $\gamma$  を ELISA 法で測定した。細胞増殖試験は PBMC に各ペプチドを 100nM 添加して 2 週間培養し、細胞表面抗原をフローサイトメトリーで測定した。

〈結果〉

Allo-HSCT 後 180 日目の HTLV-1Tax 特異的 T 細胞応答は、リコンビナント Tax タンパクを用いた実験から 16 例中 11 症例で認められた。そのうち 1 例から誘導された T4 株は HTLV-1 Tax の中央領域 (アミノ酸 113-237) を認識することがわかった。さらに合成ペプチドを用いたエピトープマッピングの結果から T4 株が認識する最小エピトープ部位が Tax155-167 (YLYQLSPITWPL) であることがわかった。T4 株の ILT に対する反応は、抗 HLA-DR 抗体で活性が阻止され、さらに同種患者 LCL を用いた実験から HLA-DRB1\*0101 拘束性にこのエピトープを認識することがわかった。HLA-DRB1\*0101/Tax155-167 テトラマーを用いたフローサイトメトリーによって、allo-HSCT と無関係である HLA-DRB1\*0101 陽性の AC や HAM/TSP 患者にも本エピトープを認識する CD4

陽性 T 細胞が存在することが分かった。さらに、このエピトープペプチドを既知の CTL エピトープペプチドとともに PBMC 中に添加すると、CTL エピトープペプチドしか添加しなかった時と比べて、HTLV-1Tax 特異的 CD8 陽性 T 細胞が著明に増殖することが分かった。

#### 〈考察〉

本研究では、HTLV-1 感染者の生体内で誘導・維持されている HTLV-1 特異的 CD4 陽性メモリー T 細胞を生体外で増やし、新規エピトープを同定した。HTLV-1 感染細胞全体を抗原として CD4 陽性 PBMC を刺激したにもかかわらず Tax 特異的 T 細胞が主に増殖し、さらに本エピトープが認識されていたことは、生体内においても Tax が標的抗原として発現し、HLA-DRB1\*0101 上にこのエピトープが提示されていたことを意味している。

HTLV-1 感染患者やラットモデルにおける CTL の研究結果は、HTLV-1 感染者における HTLV-1 特異的 CTL 応答を増強することにより、生体内での感染細胞の増殖を抑え、感染細胞が腫瘍細胞へと性質を変化する機会を減少させることで、結果として ATL 発症から感染者を守る可能性が示唆されている。ATL の治癒率は、化学療法に対して抵抗性を有することからリンパ球増殖性疾患の中でも極端に低く、このことから疾患の早い段階における免疫学的アプローチによる治療法の開発が期待されている。効果的な抗腫瘍免疫応答を誘導するためには、腫瘍抗原を正確に特定し、細胞性免疫が認識する強力な免疫原を宿主に投与しなければならない。特に、腫瘍を認識する主な細胞群の一つである CD8 陽性 CTL の応答を誘導させるためには、MHC クラス I によりプロセシングされた適切なペプチドの提示が必要である。さらにこの CTL 応答を効果的に増強させるには、HTLV-1 特異的 CD4 陽性 T 細胞を活性化させることが重要であり、MHC 分子に直接結合する CTL エピトープに相当するペプチドをベースとしたワクチン療法に、今回の発見が大いに寄与する可能性がある。

HAM/TSP 発症者には HLA-DRB1\*0101 を MHC クラス II ハプロタイプに持つものが多いことが報告されている。本研究で同定したエピトープによって HAM/TSP 発症者における HTLV-1 特異的 CD4 陽性 T 細胞の生体内での役割に関する解析が可能となり、HAM/TSP のさらなる病態解明につながるものと推測される。

感染者における HTLV-1 特異的 T 細胞性免疫応答の強さは様々であるが、ATL 発症者ではそれが弱く、逆に HAM/TSP 発症者では亢進していることが知られている。このことは、感染細胞数（プロウイルス量）の多さだけでなく、感染者における HTLV-1 特異的 T 細胞性免疫がこれらの疾患発症に大きく関与していることを示唆している。これまでの感染者における HTLV-1 特異的細胞性免疫の研究は、主として CTL を中心に行われており、HTLV-1 特異的 CD4 陽性 T 細胞応答に関する情報は非常に少なかった。本研究での発見は HTLV-1 関連疾患発症者だけでなく、無症候感染者における HTLV-1 特異的 CD4 陽性 T 細胞応答の解析ができ、HTLV-1 特異的 CTL 応答を含めた HTLV-1 特異的細胞性免疫の全体像の把握、発症機序の詳細な解明や発症予防ワクチンの新規開発に貢献できる可能性がある。

#### 〈論文要旨〉

低線量率による小線源治療は機能や形態の温存の点から、早期 (I・II 期) 口腔癌の標準的治療となっているが、治療後 10 年以上にわたり、早期口腔癌患者の小線源治療後の長期経過を追った研究はなく、その長期予後に関する研究はこれまでなされていなかった。このため 1980 年～2001 年までの間に東京医科歯科大学医学部附属病院で小線源治療を行なった早期口腔癌患者 966 人の診療録から、年齢と性別、治療部位と期間、併発癌の有無と死因について情報を収集し、週及的に解析を行った。

全 966 人のうち、365 人がこれまでに死亡し、そのうち 211 人 (58%) が原発癌や局所再発癌および頸部転移により死亡していた。またそのうち、193 人 (91%) が治療後 5 年以内に、13 人 (6%) が治療後 5～10 年以内に死亡し、治療後 10 年以上経て死亡したのはわずか 5 人 (2%) であった。次に多かった死因は二次重複癌によるもので、90 人 (25%) であった。また、これらは治療後の経過期間により、発生する二次重複癌の種類に違いがみられた。二次重複癌により死亡した 90 人のうち、76 人 (84%) が治療後 10 年以内に死亡しており、そのうち 23 人 (30%) は頭頸部癌、18 人 (24%) は食道癌によるものであった。一方で、治療後 10 年以上経過して、二次重複癌により死亡した 14 人のうち 6 人 (43%) が肺癌によるものであった。

今回の解析の結果から、早期口腔癌患者の放射線治療後、5 年以内は原発癌および局所再発癌や頸部転移による死亡が多く、治療後 5 年以上経た場合には、二次重複癌による死亡が多くなることがわかった。特に治療後 5～10 年の間には頭頸部癌や食道癌の頻度が高く、治療後 10 年以上経た口腔癌患者に関しては、肺癌の発生率が高かった。早期口腔癌患者の放射線治療後、経過観察の際には、経過期間を考慮したうえで、定期的に内視鏡検査や CT、PET/CT 検査を行うなど適切な検査法を選択し、二次癌の早期発見、早期治療に努めることが重要と思われた。

#### 〈緒言〉

これまでに、早期口腔癌患者の小線源治療後の 5 年生存率や短期予後、早期合併症に関する研究はなされており、再発は 5 年以内に多いことや、併発癌は頭頸部及び食道に多いことが知られている。ところが、多くの施設において、治療後 10 年以上にわたり早期口腔癌患者の小線源治療後の経過を追った研究はなく、その長期予後に関する研究はこれまでなされていなかった。

そこで本研究では、早期口腔癌患者の小線源治療後の経過を、長期にわたり週及的に解析することで、更なる予後の改善を目指すことが必要であると考えた。

#### 〈方法〉

研究では 1980 年から 2001 年までの間に東京医科歯科大学医学部附属病院で小線源治療を行なった早期口腔癌患者 (T1or2 N0) 966 人の診療録から、年齢と性別、治療部位と期間、併発癌の有無と死因について情報を収集し、週及的に解析を行った。

#### 〈結果〉

966 人のうち、男性は 620 人、女性は 346 人で、治療時の年齢は 25～82 歳までの平均 57 歳であった。また部位の内訳は、舌癌が 621 人、口腔底癌が 125 人、頬粘膜癌が 122 人、上顎癌が 77 人、下顎癌が 21 人であった。更にこの 966 人のうち、治療後 10 年以上経過を見たものは 279 人 (男性 172 人、女性 107 人) であった。

全体の 10 年生存率は 63%、疾患特異 10 年生存率は 79% であり、I 期と II 期に有意差はなかった。

原発癌の治療後、119 人が頭頸部重複癌を併発し、うち 72 人 (60%) が治療後 5 年以内に診断されていた。同様に、46 人に見られた食道癌のうち、32 人 (65%) が 5 年以内に指摘されていた。一方で、35 人の肺癌併発患者のうち、21 人 (60%) は原発癌治療後、5 年以上経て認められていた。

なお、二次癌を併発する頻度は口腔底癌において最も多く、舌癌と比較した結果、口腔底癌の予後は有意に悪かった ( $P < 0.001$ )。また、原発癌治療後 10 年以上経た患者の全生存率は男性が女性に比して低かったものの、疾患特異的な生存率では男女に差はなかった。

#### 〈考察〉

早期口腔癌患者の放射線治療後の最も多い死因は、原発癌および局所再発癌と頸部転移によるものであり、その 91% は治療後 5 年以内に死亡していた。これは、局所再発と頸部転移によるものの 80% は治療後 2 年以内にみられるとした過去の報告と矛盾ないと思われる。

次に多い二次重複癌による死亡のうち、治療後 5 年以内は頭頸部癌や食道癌など扁平上皮癌が多かった。他方で肺癌の 60% 以上は、原発癌治療後 5 年以上を経過して多く認められた。

原発癌治療後 10 年以上経た患者の全生存率は、男性が女性に比して低かったものの、疾患特異的な生存率で男女に差はなかった。これは 35 人の二次肺癌患者のうち 30 人 (86%) が男性、18 人の二次肝・胆・膵癌のうち 10 人 (56%) が男性であったことなど、二次癌の発生が女性より男性に多く見られたことと関連しているかもしれない。

喫煙に関して、原発癌治療前の喫煙率は 58% であり、うち 61% が治療後に喫煙を止めていたが、二次重複癌の発生リスクは減少しなかった。これは、喫煙者の平均喫煙期間が 20 年以上と長かったことによるかもしれない。

今回、早期口腔癌患者の放射線治療後の死因や併発癌には、経時的な変遷が認められた。治療後 5 年以内は局所再発や頸部転移が多く、観察の際には理学所見や画像診断を併せ、これらの領域を重点的に検索することが必要となってくる。治療後 5 年以上経た口腔癌患者の死因は二次重複癌によるものが多く、特に治療後 5～10 年の間には頭頸部癌や食道癌など、扁平上皮癌が多かった。そのため、

内視鏡検査など定期的な画像検索を行うべきであろう。更に治療後10年以上経た口腔癌患者には、肺癌の発生率が高く、CTやPET/CT検査が有用となってくるかもしれない。

このように早期口腔癌患者の放射線治療後、経過観察の際には、経過期間を考慮したうえで、定期的に適切な検査を選択、施行し、再発や二次重複癌の早期発見に努めることが重要と思われた。

### 〈論文要旨〉

FDG-PET/CT が非侵襲的に動脈の炎症と石灰化を評価に用いられている。動脈の FDG 集積と年齢、内臓脂肪、耐糖能障害、高血圧や高脂血症など動脈硬化危険因子に相関するとされてきたが、これまでは経時的な詳細研究はなかったため、健康診断受診者における大動脈の炎症と石灰化の経時的変化を FDG-PET/CT で調べた。症例は 3 年以上の間隔で FDG-PET/CT によるがん健診を 2 回受けた 94 人の健康診断受診者であり、上行大動脈、胸部下行大動脈、腎動脈下腹部大動脈での FDG 集積 (MaxSUV) と CT 石灰化スコア (Agatston score) をそれぞれ計測した。この 3 箇所所得た値を合計して大動脈全体の FDG 集積と石灰化とし、FDG uptake of the whole aorta (FUWA) と calcium score of the whole aorta (CSWA) を定義した。FUWA と CSWA は有意に増加した (それぞれ  $p=0.02$  と  $p<0.0001$ )。腎動脈下腹部大動脈における FDG 集積と CT 石灰化スコアの進行が上行大動脈と胸部下行大動脈のそれより有意に速かった (それぞれ  $p=0.05$  と  $P<0.0001$ )。重回帰分析において FUWA の増加率が内臓脂肪面積、CSWA の増加率が年齢と喫煙にそれぞれ有意に相関し、動脈の炎症と石灰化の進行は異なる動脈硬化危険因子に相関する可能性を示唆していた。

### 〈緒言〉

FDG-PET/CT が非侵襲的に動脈の炎症と石灰化を評価に用いられている。幾つかの横断研究が動脈の FDG 集積と年齢、内臓脂肪、耐糖能障害、高血圧や高脂血症など動脈硬化危険因子に相関することを示している。FDG-PET を用いて経時的に動脈の炎症を評価することも可能で、幾つかの短期的研究は危険因子を減らす介入が動脈の炎症への抑制効果を示している。ところが、動脈の FDG 集積の変化や危険因子との関連を調べる長期追跡研究はまだない。

一方、動脈の石灰化も炎症に並ぶ動脈硬化の重要な側面である。FDG-PET/CT で動脈の炎症と石灰化を同時に評価することが可能である。本研究は後向きの健康診断受診者における大動脈の FDG 集積と石灰化を長期的な追跡し、その変化が動脈硬化危険因子との関連を調べた。

### 〈方法〉

研究対象は 2004 年 12 月～2010 年 12 月の間に、旭中央病院にて FDG-PET/CT によるがん健診を含める健康診断を 3 年以上の間隔で 2 回を受けた 94 名の受診者であった。男性が 72 名で、女性が 22 名で、初回受診時の平均年齢は 58 歳であった。身体検査、採血、FDG-PET/CT 検査が行われた。受診の間隔は 3.0～5.9 年で、平均 4.1 年であった。悪性腫瘍、血管炎や重篤疾患を有する受診者が含まれなかった。追跡期間中に一人の男性患者が心筋梗塞になった。健診結果を伝える医師が食事指導、運動勧告、喫煙者に対して禁煙指導を行った。高血圧、高脂血症、糖尿病に診断された受診者に内服薬が処方された。FDG-PET/CT によるがん健診は日本核医学のガイドラインの下で行われた。本研究は旭中央病院倫理委員会の許可を得た。すべての受診者はインフォームドコンセントを提出した。

動脈硬化の危険因子には年齢、性別、アンケート調査で得た喫煙習慣、身体検査で得た BMI、血圧データ、採血で得た LDL-C、HDL-C、総コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖値 (FPG)、HbA1c、FDG-PET/CT で計測した内臓脂肪面積 (VFA)、皮下脂肪面積 (SFA) などが含まれた。

FDG-PET/CT の画像で、上行大動脈と胸部下行大動脈から 1 cm 間隔で胸骨角より尾側に 5 つの軸断面を選択した。腎動脈下腹部大動脈からも 1 cm 間隔で大動脈分岐部より頭側に 5 つの軸断面を選択した。それぞれの断面に対して、MaxSUV による FDG 集積、Agatston score による石灰化スコアを計測した。その足し算を大動脈の FDG 集積 (FUWA) と石灰化 (CSWA) をとした。

データの正規分布性はコルモゴロフスミルノフ法で検定した。スチューデントの t 検定、ウィルコクソンの対応のある順位和検定、マクネマー検定はパラメトリック連続変数、非パラメトリック連続変数、カテゴリ変数の対応のある比較にそれぞれ行われた。ウェルチの t 検定、ウィルコクソンの順位和検定、フィッシャーの正確確率検定はパラメトリック連続変数、非パラメトリック連続変数、カテゴリ変数の群間比較にそれぞれ行われた。重回帰分析も行われた。R という統計ソフトを使用した。

### 〈結果〉

2 回目の健診時に、BMI、喫煙者の数、HbA1c、LDL-C と総コレステロールが有意的に減少し、HDL-C が有意的に増加した。高血圧、高脂血症、糖尿病の治療薬を服用する受診者の数が有意的に増えた。

FUWA、腎動脈下腹部大動脈の FDG 集積が有意的に増加した。胸部大動脈の FDG 集積は増加したが有意的ではなかった。腎動脈下腹部大動脈の FDG 集積の増加率は胸部大動脈のそれより有意的に高かった。上行大動脈と胸部下行大動脈の FDG 集積の増加率に差はなかった。

上行大動脈、胸部下行大動脈、腎動脈下腹部大動脈の石灰化スコアがいずれも有意的に増加した。2 回の健診時において腎動脈下腹部大動脈 > 上行大動脈 > 胸部下行大動脈の順に石灰化は有意的に強かった。腎動脈下腹部大動脈 > 胸部下行大動脈 > 上行大動脈の順に石灰化の変化率が高かった。

FUWA は 60 人において増加し、34 人において減少した。2 回目の健診時に増加群の FPG、HbA1c と VFA が減少群のそれより有意的に高かった。CSWA は 60 人において増加し、34 人において不変だった。2 回目の健診時に増加群年齢、血圧、HbA1c が不変群のそれより有意的に高かった。不変群の LDL-C と総コレステロールが増加群のそれより有意的に高かった。

年齢、血圧差、HbA1c、LDL-C、VFA と喫煙習慣を独立変数にした重回帰分析では、FUWA の変化率は VFA、CSWA の変化率は年齢と喫煙習慣に有意的に相関した。

#### 〈考察〉

幾つの横断研究が動脈のFDG集積が年齢に相関することを示しているが、本研究は初めて長期間において動脈の炎症が経時的に増加することを示し、その進行はHbA1c, SFA, VFAなど危険因子に相関することを示した。この結果は、他の横断研究で示されたメタボリック症候群が動脈の炎症に相関することとは矛盾しない。また、本研究は年齢、喫煙習慣が動脈石灰化の進行に寄与することを明らかにし、以前の研究とは矛盾しない。また、動脈の炎症と石灰化を進行させる危険因子が異なることの可能性も示唆している。

高脂血症は動脈硬化の危険因子としては重要であるが、本研究では動脈の炎症と石灰化において重要な役割が示されなかった。他研究にも似たような結果が得られた。健診受診者の血中脂質はほぼ正常値であったこと、LDL-Cよりも酸化LDL-Cが動脈硬化を来すことに原因があるかもしれない。また、日本人においては高脂血症ではなく、耐糖能障害が虚血性心疾患において重要な役割を果たすことを示した研究もあり、人種差も関わっているかもしれない。

本研究は、腎動脈下腹部大動脈における炎症と石灰化の進行は胸部大動脈のそれよりも速いことを示した。この結果は他研究の結果と一致し、腹部大動脈瘤の頻度が胸部大動脈のそれより高いという現象に矛盾しない。内臓脂肪が炎症性のサイトカインを出すことで腹部大動脈の炎症と瘤形成を促進するのを示した研究があり、本研究も内臓脂肪が大動脈の炎症に関与することを示した。

本研究に幾つかの限界がある：1. 後向き研究であり、サンプルサイズも小さかった。動脈硬化の経時的な変化を完全に解明するには前向き研究とより大きなサンプルサイズが必要である。2. VFAとSFAを除き、伝統的な動脈硬化危険因子をしか評価していなかった。高感度CRP、ホモシステイン、アディポネクチンやシステインなど非伝統的な危険因子も将来の研究に取り込むべきであろう。3. 技術的な理由で弓部大動脈の評価が行われていなかった。

#### 〈結論〉

本研究は健診受診者において、動脈の炎症と石灰化が経時的に進行することを示した。腹部大動脈の炎症と石灰化の進行は胸部大動脈のそれよりも速かったのも示した。また、動脈の炎症と石灰化の進行は異なる動脈硬化危険因子が関与する可能性も示唆した。

#### 〈論文要旨〉

アクアポリン 5 (AQP5) は、水チャネル蛋白分子であり、汗腺に存在するという報告があるが、AQP5 の細胞内移動やその制御については詳細不明である。本研究では、発汗時の AQP5 の細胞内移動の有無や、制御因子を調べた。マウス足蹠汗腺の発汗時に、AQP5 は apical 膜に短時間で細胞内移動した。ヒト汗腺では、AQP5 は分泌部の apical 膜と intracellular canaliculi, 明調細胞の basolateral 膜に局在した。ヒト AQP5 遺伝子を発現させた Madin-Darby Canine kidney (MDCK) 細胞に calcium ionophore A23187 を投与したところ、5 分後 apical 膜分画の AQP5 蛋白量が 2 倍に増加した。発汗時に AQP5 は apical 膜に細胞内移動し、水透過性を増加させることで汗産生にかかわることが示唆された。

#### 〈緒言〉

体液分泌はエクリン汗腺の主要な機能である。エクリン汗腺は分泌部と duct (管腔) に分かれる。分泌部で原汗が産生され、duct で塩分が再吸収され、汗が皮膚表面に分泌される。原発性局所多汗症をはじめとする発汗異常は職業的、心理社会的、身体的障害をもたらす。いくつかの有効な治療法があるものの、難治のものや、副作用に悩む場合も多く、新しい治療法が求められている。そのために、体液移動の調節を主眼においた発汗調節機構についてさらなる理解が必要である。アクアポリン (AQP) は素早い水透過を行う組織で活躍しているチャネル膜蛋白で、ほ乳類では 13 種同定されている。汗腺に AQP5 が存在している報告があるが、発汗への関与については詳細不明である。本研究において発汗時に免疫組織学的に AQP5 が細胞内移動すること、さらにヒト AQP5 遺伝子を発現させた MDCK 細胞を用いた検討でその制御因子が細胞内  $Ca^{2+}$  であることを示した。

#### 〈方法〉

マウス足蹠に修正ミノール法を施行し、覚醒時と麻酔時で発汗の有無を確認した。それぞれの状態における AQP5 の局在を免疫蛍光染色法で比較した。ヒト汗腺における AQP5 の局在も免疫蛍光染色法で検討した。ヒト AQP5 遺伝子を MDCK 細胞に導入し、安定発現株を得た。この細胞をポリカーボネートフィルター上で培養して分極状態を再現し、biotinylation assay を施行して apical 膜分画、basolateral 膜分画の AQP5 蛋白発現を確認した。さらに calcium ionophore A23187 を投与し、それぞれの分画における AQP5 蛋白量の変化を比較した。また A23187 を投与したときの AQP5 の局在変化を細胞免疫染色法でも検討した。

#### 〈結果〉

マウス汗腺における発汗時の AQP5 細胞内分布の変化を調べた。麻酔安静時、発汗を反映する修正ミノール法の spot はほとんどみとめなかった。一方、覚醒保持時のマウス足蹠では、修正ミノール法施行後速やかに spot を多数みとめた (Fig. 1)。発汗乏時と発汗時それぞれの足蹠皮膚組織を速やかに採取し、免疫蛍光染色法で AQP5 の分布を比較した。発汗乏時、AQP5 は apical 膜と、non-apical 領域に淡く染色された (Fig. 2a, b)。発汗時、AQP5 の大部分は apical 膜に染色された (Fig. 2c, d)。汗腺コイル断面の総 AQP5 蛍光強度に対する apical 膜部分の AQP5 蛍光強度の割合は、発汗乏時  $60 \pm 7.7\%$  ( $n=15$ ) から  $91 \pm 6.0\%$  ( $n=15$ ) に有位に増加した (mean  $\pm$  SD,  $P < 0.01$ )。これらの結果から、AQP5 は発汗時に短時間で non-apical 領域から apical 膜に細胞内移動することが示唆された。

この AQP5 の細胞内移動が、発汗時の apical 膜蛋白一般に共通してみられる現象ではないことを除外するために、近年 calcium-activated chloride channel と同定された anoctamin1 (ANO1) と二重染色を行った。ANO1 はマウス汗腺において apical 膜に検出され (Fig. S1)、AQP5 との二重染色では、発汗乏時も発汗時も apical 膜においてのみ AQP5 と colocalize し、細胞内移動はみとめなかった (Fig. 3)。

ヒト汗腺の AQP5 の局在も basolateral 膜マーカーである  $Na^+/K^+$ ATPase と二重染色を行い、検討した。AQP5 は汗腺分泌部に局在し、duct にはみとめなかった。一方、 $Na^+/K^+$ ATPase は、分泌部も duct にも局在がみとめられたが、duct の方が蛍光シグナルが強い印象であった (Fig. 4a)。AQP5 は分泌部 apical 膜 (Fig. 4b, 矢印) と intracellular canaliculi (Fig. 4b, 星印) に局在し、これらの部位では  $Na^+/K^+$ ATPase とは colocalize しなかった。また AQP5 は明調細胞の basolateral 膜にも局在し (Fig. 4b, 矢頭)、同部位では  $Na^+/K^+$ ATPase と colocalize した。マウス汗腺分泌部細胞にみとめたような細胞質の淡い染色はヒト汗腺ではみとめなかった。

タグなしヒト AQP5 を安定発現させた MDCK 細胞株を樹立した。得られた 9 つの細胞株 (Fig. 5a) のうち、発現が豊富な #6 と、#4, #7, #9 を混合した mix 株—これはクローン特異的な結果でないことを示すため、を実験に用いた。ヒト AQP5 蛋白は、apical 膜分画と basolateral 膜分画両方にみとめ (Fig. 5b)、ヒトの汗腺組織の免疫組織学的検討で得られた分布と一致した (Fig. 4)。

発汗は主にアセチルコリンによって制御され、ムスカリン性受容体を介する細胞内  $Ca^{2+}$  濃度の上昇によって生じる。ヒト AQP5 の細胞内移動が細胞内  $Ca^{2+}$  濃度上昇によって引き起こされているのかを前述の細胞の系を用いて調べた。10  $\mu$ M calcium ionophore A23187 を投与 5 分後と 30 分後、biotinylation assay を行い、それぞれ apical 膜分画、basolateral 膜分画の AQP5 蛋白量を Western blot で比較した。Apical 膜分画の AQP5 蛋白量は 5 分後、コントロールと比較し 2 倍に増加し (Fig. 6a, e, Fig. 7)、30 分後コントロールと同じレベルに戻った (Fig. 6b, f, Fig. 7)。一方 basolateral 膜分画の AQP5 の蛋白量は 5 分後と 30 分後も変化はなかった (Fig. 6c, d, g, h)。これらの結果から、ヒト AQP5 蛋白は細胞内  $Ca^{2+}$  濃度上昇によって細胞質から apical 膜に短時間で細胞内移動することが示された。

#### 〈考察〉

AQP5 は唾液腺、気道粘液腺、涙腺、汗腺、I 型肺胞上皮を含む分泌上皮に分布する水チャネルである。一方、AQP2 は腎臓の集合

管に発現し、バソプレッシンの刺激で細胞内小胞膜から細胞膜に細胞内移動することで主に調節され、水を再吸収する。AQP5はもともとAQP2と相同性が高く、ラット唾液腺では、M3ムスカリン性アゴニストと $\alpha 1$ アドレナリン性アゴニストの刺激で細胞質からapical膜に細胞内移動するという報告がある。マウス汗腺分泌部細胞のnon-apical領域のAQP5は発汗時有意に減少し、apical膜に集中した (Fig. 2)。In vivo 汗腺におけるAQP5の細胞内移動に関しては本研究が初の報告である。

ヒト汗腺組織では、細胞質AQP5シグナルははっきりと検出されなかった (Fig. 4)。生検時は精神的緊張により、発汗状態であるのではないかと推察した。例えば、交感神経遮断術を施行した皮膚など、無汗状態の皮膚献体が得られれば、細胞質/non-apical領域にAQP5が検出できるのではないかと考えた。

主要な汗分泌制御因子はアセチルコリンで、セカンドメッセンジャーは $Ca^{2+}$ である。そこで我々は培養細胞の系においてヒトAQP5が細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度上昇によって細胞内移動するかを調べた。AQP5の細胞内移動に関して、過去の報告は分極状態の細胞の検討ではなく、またヒトAQP5の検討ではない。かつ、タグの位置によりAQP5の細胞内局在が異なるという報告もあった。Figure 2と4で示したように、種によってAQP5の局在は異なった。そこで分極状態を再現できるMDCK細胞にタグなしヒトAQP5遺伝子を導入し、実験を行った。ヒトAQP5はapical膜分画にもbasolateral分画にも分布し、in vivoのヒトエクリン汗腺の分布を再現できた (Fig. 5b)。 $Ca^{2+}$ 刺激薬であるA23187やthapsigarginの投与で、5分後apical膜分画のAQP5蛋白量は増加し、マウスin vivo汗腺でみられた短時間でのapical膜へのAQP5細胞内移動と相同する結果が得られた。この結果は、細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度がAQP5細胞内移動の重要な因子であることを示している。

汗腺におけるAQP5に関しては、過去2つの異なるグループが、一方はAQP5ノックアウトマウスで発汗が有意に低下した、他方はコントロールマウスと発汗に差がなかった、という相反する結果を報告している。我々の研究は、汗腺においてAQP5がapical膜へ細胞内移動し、発汗時に制御されていることを明らかにした。AQP5自体が発汗に必須かどうかについて明確な答えを提供しないが、汗腺apical膜に細胞内移動しapical膜の水透過性を上昇させることで、AQP5が汗分泌に関わることを示した。

#### 〈結論〉

AQP5は発汗時apical膜に短時間に細胞内移動し、その制御因子は細胞内 $Ca^{2+}$ であることを明らかにした。AQP5機能を修飾する薬は発汗異常治療薬として有用である可能性がある。



### 〈論文要旨〉

WNK キナーゼ (WNK1, WNK4) の変異は偽性低アルドステロン症 (PHAII) という高血圧症を呈する疾患を引き起こす。PHAII のモデルマウス (*Wnk4<sup>D561A/+</sup>* ノックインマウス) 腎臓において WNK4-OSR1/SPAK-NCC リン酸化刺激伝達系の亢進は確認されているが WNK キナーゼの制御機構は未だ明らかにされていない。最近 WNK キナーゼだけでなく Kelch-like3 (KLHL3) や Cullin3 の変異も PHAII の原因となりうる事が判明した。本研究では WNK キナーゼ, KLHL3, Cullin3 がどのように PHAII 発症に関与しているのかを探り, ヒトにおける新たな高血圧症発症機序を解明することを目的とした。細胞の強制発現系で KLHL3 は WNK4 および Cullin3 と結合し, KLHL3 の強制発現は WNK4 ユビキチン化の増強と WNK4 蛋白質量の減少をもたらす一方, 変異 WNK4/KLHL3/Cullin3 はこれらを阻害し, 細胞内 WNK4 蛋白質量が増加した。WNK4 を過剰発現させたトランスジェニックマウスの作成・解析で, WNK-OSR1/SPAK-NCC の亢進と血圧上昇がみられた。KLHL3 又は Cullin3 変異のある PHAII 患者で尿中リン酸化 NCC 排泄量が増加し, WNK4 変異をもつ PHAII モデルマウスと共通の病態がヒト PHAII 患者でもみられた。以上より, WNK4 は KLHL3 を介するユビキチン化のターゲットとなり, WNK4 のユビキチン化障害がヒト遺伝性高血圧症発症の共通の病態であることが明らかとなった。

### 〈諸言〉

先進国において高血圧症は重要な臓器にダメージを与える大きな健康問題の 1 つである。単一遺伝子異常によって高血圧症を呈する Liddle 症候群や PHAII の研究は, ヒト高血圧症発症メカニズムに新しい知見をもたらす。Liddle 症候群は上皮性ナトリウムチャンネル (ENaC) 変異によって発症し, 変異により ENaC ユビキチン化障害が起こり腎臓集合管の管腔側に ENaC 量が増加しナトリウム再吸収が増加する。PHAII は Gordon らによって示された高血圧, 高カリウム血症, 代謝性アシドーシスを呈する別の常染色体優性遺伝の病態で, Wilson らにより原因遺伝子として WNK キナーゼ (WNK1, WNK4) であることが同定された。Yang らは PHAII の病態を解明するため *Wnk4<sup>D561A/+</sup>* ノックインマウスを作製し, PHAII の主な病因として WNK キナーゼ-OSR1/SPAK-NCC リン酸化刺激伝達系の亢進であることを示した。

最近 PHAII の原因遺伝子として新たに KLHL3 と Cullin3 が Boyden ら, Louis-Dit-Picard らにより同定された。どのように変異 WNK4 が WNK キナーゼ-OSR1/SPAK-NCC リン酸化刺激伝達系を亢進させるのか, WNK キナーゼ・KLHL3・Cullin3 がどのように相互作用し PHAII 発症に関わっているのかは不明なままであった。

この論文では WNK4 が KLHL3-Cullin3 を介するユビキチン化の基質であり, PHAII を引き起こす WNK4 および KLHL3 の変異により WNK4 のユビキチン化障害が起こることを証明した。さらに, WNK4-OSR1/SPAK-NCC リン酸化刺激伝達系が亢進している PHAII のモデルマウス (*Wnk4<sup>D561A/+</sup>* ノックインマウス) において WNK4 量が増加していること, WNK4 トランスジェニックマウスや PHAII の患者でも WNK4-OSR1/SPAK-NCC リン酸化刺激伝達系が亢進していることを示した。

### 〈方法および結果〉

強制発現系, 免疫沈降の実験では HEK293T 細胞を使用した。Cullin3 と KLHL3 の結合を調べるため細胞に 3xFLAG-Cullin3-CMV10 と Halo-KLHL3-pFN21A を強制発現させ, 免疫沈降をしたところ両者は結合した。さらに KLHL3 と WNK-OSR1/SPAK-NCC リン酸化刺激伝達系の各要素との結合を調べるため Halo-KLHL3-pFN21A と T7-WNK4-pRK5, T7-OSR1-pRK5, T7-SPAK-pRK5, T7-NCC-pRK5 をそれぞれ強制発現させ免疫沈降をしたところ WNK4 のみ KLHL3 と結合した。

KLHL3 が WNK4 に与える影響を調べるため, 3xFLAG-WNK4-CMV10 と Halo-KLHL3-pFN21A を強制発現させると, KLHL3 が共発現させていない時と比べ KLHL3 が共発現すると WNK4 量が減少した。さらに内在的に WNK4 を持つ mpkDCT 細胞を用い SIRNA を導入し KLHL3 をノックダウンしたところ内在性 WNK4 量は増加した。

さらに Cullin3 が WNK4 へ与える影響を調べるため T7-WNK4-pRK5 と Halo-KLHL3-pFN21A, 3xFLAG-Cullin3-CMV10 の 3 つを同時に強制発現させると, Cullin3 が共発現されていない時と比べ Cullin3 が共発現すると WNK4 量が減少した。Cullin3 のみでは WNK4 量の減少は認められなかった。

PHAII 変異を引き起こす変異型 KLHL3 (R528H) や変異型 Cullin3 (exon9 欠損) が WNK4 量へ与える影響を調べるため, 野生型 WNK4/変異型 KLHL3 (R528H)/野生型 Cullin3, 野生型 WNK4/野生型 KLHL3/変異型 Cullin3 (exon9 欠損) をそれぞれ共発現させると, 変異型 KLHL3, 変異型 Cullin3 はいずれも WNK4 量をあまり減少させることができなかった。

KLHL3 が WNK4 量を変化させるメカニズムを探るため, 野生型および変異型 WNK4 (3xFLAG-WNK4-CMV10) のユビキチン化を野生型または変異型 KLHL3 (Halo-KLHL3-pFN21A) と HA-Ub を共発現させて評価した。プロテアゾーム阻害剤である epoxomicin 1 $\mu$ M 使用下で WNK4 を免疫沈降したところ, 野生型 WNK4 は野生型 KLHL3 によりユビキチン化が増強され蛋白質量が減少した。変異型 KLHL3 は野生型 WNK4 との結合も弱くかつ WNK4 をユビキチン化し蛋白質量を減少させる効果も弱かった。そして, 変異型 WNK4 は野生型 KLHL3 によるユビキチン化の影響は弱く, KLHL3 との結合も弱く蛋白質量もあまり減少しなかった。

変異型 WNK4 は野生型 KLHL3 によるユビキチン化の影響が弱いこと, 両者の結合が弱いことより PHAII 変異の集まる WNK4 の acidic domain が KLHL3 との結合に関係がある可能性があった。fluorescence correlation spectroscopy を使用し, GST 融合 KLHL3 の全長蛋白と蛍光標識である TAMRA 標識された WNK4 のペプチドとの結合を拡散時間測定で評価した。GST 融合 KLHL3 蛋白と野生型 WNK4 ペプチドを入れたものの拡散時間延長は認められたが, 変異型 WNK4 ペプチドとは拡散時間延長が認められなかったため, KLHL3 は WNK4 の acidic domain を介し直接 WNK4 と結合することが判明した。

*In vivo* での検証として, PHAII のモデルマウス (*Wnk4<sup>D561A/+</sup>* ノックインマウス) を用いて腎臓内の WNK4 量の検討をした。*Wnk4<sup>D561A/+</sup>* ヘテロノックインマウスでは腎臓内の WNK4 量が増加しており, *Wnk4<sup>D561A/D561A</sup>* ホモノックインマウスではさらに WNK4 量

が増加していたが、RT-PCRによるWNK4のmRNA量は野生型・ヘテロ・ホモノックインマウス間で差はなかった。

増加したWNK4蛋白量に応じて腎臓内のWNK4キナーゼ活性が増加するかどうか検討するため、野生型とWnk4<sup>D561A/D561A</sup>ホモノックインマウスの腎臓を用いGST融合SPAK蛋白を基質としてkinase assayを行った。WNK4キナーゼ活性は野生型に比べ2.8倍、SPAKのキナーゼ活性も2.2倍ホモノックインマウスの方が多かった。タンパク量で補正したキナーゼ活性は野生型とホモノックインマウスとで差がなかったことから、このWNK4のキナーゼ活性の増加はWNK4の変異そのものにより増加するのではなく、WNK4蛋白量増加に影響を受けていることが判明した。

腎臓でWNK4量の増加がOSR1/SPAK-NCCリン酸化刺激伝達系を亢進させるかどうかを検討するため、WNK4 BACトランスジェニックを作製し解析した。低コピー数(2コピー)のトランスジェニックマウスと高コピー数(30コピー)のトランスジェニックマウスを野生型マウスと比較すると、野生型と比べ低コピーのトランスジェニックマウスの腎臓では1.7倍、高コピーのトランスジェニックマウスでは9.1倍WNK4量が増加しており、そのWNK4量に比例して血圧もOSR1/SPAK-NCCリン酸化刺激伝達系も亢進しており更に高カリウム血症、代謝性アシドーシスというPHAII様のフェノタイプも示した。トランスジェニックマウス腎臓遠位尿細管の免疫染色ではWNK4量の増加とNCCのリン酸化が認められた。

最後にサンドイッチELISA法を用いてPHAII患者の尿中リン酸化NCC量を評価した。変異KLHL3(R528H)の患者家系、変異Cullin3(exon9欠損)の患者家系それぞれを調べたところ、PHAII患者においては尿中リン酸化NCC量が著明に増加していた。これらの事実から、KLHL3変異やCullin3変異を持つPHAIIの腎臓ではWnk-OSR1/SPAK-NCCのリン酸化刺激伝達系が亢進していることが明らかとなった。

#### 〈考察〉

当研究室ではこれまでにPHAIIのモデルマウス(Wnk4<sup>D561A/+</sup>ノックインマウス)の腎臓においてWNK4-OSR1/SPAK-NCCリン酸化刺激伝達系の亢進が認められることを示した。さらにWnkキナーゼによるリン酸化を受けないOSR1<sup>T185A/+</sup>、SPAK<sup>T243A/+</sup>ノックインマウスをWnk4<sup>D561A/+</sup>ノックインマウスと交配したマウスを解析することにより、生体内ではNCCリン酸化はWnk-OSR1/SPAKカスケードに完全に依存しこのカスケードの活性化が変異WNK4によるPHAIIの病因であることを示した。現在までにこのリン酸化カスケードは塩分・カリウム摂取、アルドステロン、アンジオテンシンIIそしてインスリンなどにより制御を受けることが報告されている。このことから、Wnk-OSR1/SPAK-NCCリン酸化カスケードはPHAIIの病態において重要であるとともに、生理的な状況下でのNaCl恒常性の維持及び血圧調節に重要であると考えられる。

KLHL蛋白は以前よりCullin3-based ubiquitin E3 ligaseの基質認識のアダプターと言われていた。本論文では初めてKLHL3とWnk4-OSR1/SPAK-NCCカスケードとの結合について検討し、KLHL3がWnk4を基質として認識しそのacidic motifと直接結合することでWnk4をユビキチン化し量を減少させ、Wnk4量の主な調節因子となっていることを示した。また、PHAIIを引き起こす変異Wnk4や変異KLHL3はWnk4ユビキチン化作用が弱く、変異Cullin3もまたWnk4蛋白減少作用が弱いことも示した。以前のわれわれが作成したWnk4低形成マウスや最近のWnk4ノックアウトマウスの解析で、腎臓ではWnk4がWnk-OSR1/SPAKを通じてNCCをリン酸化させて調節していることが明らかとなっている。さらに、Wnk4<sup>D561A/D561A</sup>ホモノックインマウス腎臓において増加したWnk4がキナーゼ活性を上昇させOSR1/SPAKも活性化させていたことより、腎臓で増加したWnk4がOSR1/SPAK-NCCカスケードを活性化させPHAIIの原因となっていると考えられた。そこで野生型Wnk4 BACトランスジェニックマウスを今回作成し解析したところマウスのフェノタイプはPHAII様を示し、Wnk4コピー数増加・Wnk4蛋白増加に応じてWnk-OSR1/SPAK-NCCカスケードが活性化したため、PHAII発症レベルまたはそれ以上のWnk4量の増加はNCCに対して正の効果を示すと考えられた。

Wnk4のKLHL3との結合部位であるアミノ酸領域は他のWnkキナーゼでも高率に保存されているため、Wnk4以外のWnkもKLHL3-Cullin3に制御されている可能性がある。KLHL3やCullin3の変異を持つPHAII患者の腎臓ではWnk4のみならずWnk1も増加している可能性があり、それゆえOSR1/SPAK-NCCシグナルの活性化に寄与しWnk1やWnk4変異よりもCullin3やKLHL3変異の方がより強いPHAIIフェノタイプを示すと考えられた。

#### 〈結論〉

Wnk4はKLHL3-Cullin3を介したユビキチン化の基質であり、Wnk4のユビキチン化障害がWnk4・KLHL3・Cullin3変異を持つPHAII発症の共通の病態である。

#### (論文要旨)

セカンド・オピニオンは日本においても広く認識されるようになってきたが、患者が、実際、どのようにセカンド・オピニオンを理解し、活用しているのかが不明である。本研究では、日本の皆医療保険制度において、患者がセカンド・オピニオンを適切に求め、利用しているかどうかを調査し、セカンド・オピニオンを求めることの価値とリスクを検証した。

東京医科歯科大学医学部附属病院の患者にアンケート調査を実施した。結果は、セカンド・オピニオンを求めたことがあるグループでは、疾患や治療の選択肢、治療が個々の患者に特化し、その健康状態に合わせて提案されていることや、医療の不確実性へのより確かな理解と主体的な意思決定をすることを認めた。このグループ内の比較では、同病院セカンド・オピニオン外来のプロトコルを経験したグループの方が、経験しなかったグループより、有意に疾患と治療を理解し、意思決定も確実であった。しかし、対象者の半数以上が「セカンド・オピニオンは治療や医師を変えるためのもの」と回答し、適切な指導を受けていないグループでは、「担当医に知らせずにセカンド・オピニオンを受けた」とする回答があり、日本文化の影響と皆医療保険制度による医療へのアクセスの容易さが、セカンド・オピニオンのリスクとなることも示唆された。

セカンド・オピニオンを患者が有効に活用し、主体的に意思決定するには、セカンド・オピニオンについての説明と、患者が質問や考えをまとめられるように医療側が支援をすること、担当医 (最初の医師) に患者が戻り、セカンド・オピニオンや意見の相違について相談することが重要であることが示唆された。

#### (緒言)

本研究では、セカンド・オピニオンを「深刻であるが、緊急の治療が必要ではない疾病について、侵襲性のある治療を行う前、または治療が一段落するか期待した結果が得られず、次の治療段階に進む前に、最初に診断をした専門医以外の専門医に診断や治療について意見を求めること」と定義した。その上で、日本の患者がセカンド・オピニオンをどのように認識し、活用しているのかを調査し、日本の皆医療保険制度におけるセカンド・オピニオンの価値とリスク、医療の質の向上に貢献するかを検証した。

具体的には、本研究では下記のリサーチ・クエッションを検証した。

1. セカンド・オピニオンを求める行動に、人口統計的な影響があるか。
2. セカンド・オピニオンを求める目的は何か。
3. どのような支援をすればセカンド・オピニオンが求めやすくなるか。
4. セカンド・オピニオンについて標準化した指導を経験したグループは、自分の疾病や治療の選択肢、治療計画をよりよく理解したか。
5. セカンド・オピニオンが、最初の診断や治療方法と異なった場合、患者は治療を変える意向を医師に伝えることができるか。

#### (方法)

東京医科歯科大学医学部附属病院の患者にアンケート調査を実施した。対象者は、同病院のセカンド・オピニオン外来患者と1階の受付周辺にいた患者で、20歳以上とし、当研究者が全員に研究の目的と意味を説明し、対象者が同意をしたうえで、匿名、自由意思で回答した。セカンド・オピニオンについての比較検討は次の3グループで行った。グループ(1)(以下G1)は、同病院セカンド・オピニオン外来患者で、全員がプロトコルに従って説明と指導を受け、各患者が質問や考えをまとめ、担当医とは連絡を取り、診断に必要な資料を用意し、当研究者によってセカンド・オピニオンを求めたことが確認できる。グループ(2)(以下G2)は、1階の受付周辺にいた患者で、セカンド・オピニオンを他の医療機関で受けたことがあると回答した対象者で、同病院のセカンド・オピニオン外来のプロトコルは経験しておらず、セカンド・オピニオンを求めたことは当研究者が確認できない。グループ(3)(以下G3)は、1階の受付周辺にいた患者で、セカンド・オピニオンは知っているが、求めたことがない対象者である。

統計解析は、セカンド・オピニオンを求めたことがある対象者(G1とG2)と求めたことがない対象者(G3)の比較に $\chi^2$ 検定を用い、人口統計の影響については、ロジスティック回帰分析を用いた。また、3つのグループ間のセカンド・オピニオンに関する理解の比較には、Kruskal-Wallis testを用いた。G1とG2の比較で、疾病や治療の選択肢などの理解にセカンド・オピニオンが有効かどうかは、Mann-Whitney U testsを用い、セカンド・オピニオンが意思決定に役に立ったかは、Fisher's exact testを用いた。セカンド・オピニオンが最初の診断や治療方法と異なった場合、主治医に治療の変更を伝えられるかについては、Spearman's Rho testを用いた。信頼区間は95%、p-value<0.05とし、解析ソフトはSPSS software, version 9.1.を使用した。

#### (結果)

アンケート配布は628部で、455名の回答があったが(73%回答率)、90名(20%)は「セカンド・オピニオンを知らない」と回答したため、本研究の対象とせず、解析から省いた。残りの365名を対象者とし、G1は67名(19%)、G2が82名(22%)、G3は216名(59%)であった。

G3のセカンド・オピニオンを求めたことがない対象者の内79%は、「深刻な疾病にかかった場合、セカンド・オピニオンを求めたい」と回答したが、その内の53%は、「そのことを担当医に伝えるのは躊躇する」と回答した。医師にセカンド・オピニオンを希望することを伝え易くするには、「医師から薦めてほしい」と3分の2が回答した。セカンド・オピニオンを求めたG1とG2の対象者は、65%が「誰かにセカンド・オピニオンを薦められた」とし、その内訳は、担当医が26%、その他の医療者が21%、家族が53%であった。

対象者の大多数が、セカンド・オピニオンは疾病や治療方法をよく理解するため、治療に関する意思決定を促すためであると回答した。G1は、G2とG3より、有意に理解していた。同時に、多数がセカンド・オピニオンは、治療を変えるため ( $p < 0.05$ )、医師を変えるためとも回答した。

G1とG2の比較では、G1のセカンド・オピニオン外来の対象者は、治療の選択肢、疾病の説明、治療計画、医療の不確実性、治療計画が個々の患者に特化した提案であることは、G2より有意に理解していた。

セカンド・オピニオンの内容が「よくわからない」と回答した対象者は、G1がG2より信頼区間90%で有意に少なかった。G1とG2の86%が、セカンド・オピニオンを求めて情報が増えたことで、決断がしばらくはならないとしている。さらに、対象者の大多数が、治療方法を変更するにしても、しないにしても、主体的に意思決定を行っていた。

セカンド・オピニオンが同じまたはほぼ同じと回答した41%は治療の変更はせず、セカンド・オピニオンが最初の治療方法と異なっていたと回答した68%は治療の変更または一部変更をすとした。セカンド・オピニオンの結果と治療の変更に関連性がみられた。

#### 〈考察〉

本研究では、日本でもセカンド・オピニオンは疾病や治療の選択、治療計画を理解し、情報を十分に得て意思決定するために肯定的な役割を果たすことが示唆された。その中でも、G1のように、セカンド・オピニオンについて説明を受け、自分の質問や考えをまとめる手助けを得るなど、一定の指導を受けた患者が、セカンド・オピニオンの結果をよりよく理解し、意思決定に結びつけていることが検証された。しかし、同時に、セカンド・オピニオンは「医師や治療を途中で変更するためのもの」との認識も強く、佐藤らの報告のようにセカンド・オピニオンと称してドクター・ショッピングにつながっているケースも多いと考えられた。

また、「患者の遠慮」は日本に限ったことではなく、程度の差こそあれ、万国共通の現象である。しかし、日本の文化背景がこの傾向を強化していると考えられる。この患者の傾向を克服し、患者が行動を取り易くなるには、担当医が患者にセカンド・オピニオンを紹介、説明し、家族が医師と連携して支援することである。セカンド・オピニオンの医師が出す患者と主治医宛の診断書及び手紙は、患者と担当医がセカンド・オピニオンの結果について話し合うきっかけを作るため、医師とのコミュニケーションを促進し、治療内容や計画を正確に理解することにつながると考えられた。

リスクもいくつか懸念された。セカンド・オピニオンを求めた患者は、セカンド・オピニオンに基づく治療に変更する傾向がみられた。セカンド・オピニオンの結果が異なった場合、担当医と話し合わなければ、その患者にとってどの選択が最適なのかはわからず、返って患者の利益を損なう可能性があると考えられた。

資料を用意せずセカンド・オピニオンを求めたとする患者は、担当医にセカンド・オピニオンを求めることを伝えず、セカンド・オピニオンの医師にも、すでに診断や治療を受けていることを伝えていない可能性がある。患者が医師の調整を受けずに治療や医師を変えた場合、治療の無用な中断や重複、悪影響を起すこともあり、患者にはリスクとなる。この行為は医師と患者の時間や医療のリソースの無駄になるだけでなく、治療の遅れや患者が治療から利益を得る機会を逃すことにもつながり、医療の質に影響することが示唆された。

本研究は1つの医療機関で行われたが、サンプル抽出場所と対象者の疾患が均一でないこと、サンプルサイズが小さいこと、患者への配慮から一回の研究では聞き取りが不十分であったことなどが、本研究の限界点である。

#### 〈結論〉

当研究者の知る限りにおいて、本研究は、セカンド・オピニオンに対する日本の患者の視点を研究した最初のものである。本研究は、セカンド・オピニオンについて利点とリスク、患者の認識を明確にし、医療の質の向上への寄与を明らかにした。日本の皆医療保険制度において、セカンド・オピニオンをより効果的に活用することに重要な視座を与えるものである。

### 〈論文要旨〉

さまざまな病態で骨髄の造血能が抑制された場合に、脾臓で造血が行われるようになることが知られている。通常は起こらない脾臓での造血の場を構成する細胞群を同定することは、造血という現象の全体像を把握するうえで非常に重要と考えられる。そこで骨髄造血幹細胞ニッチを構成する細胞のマーカーとして知られる CXCL12 という分子に注目して、脾臓での造血との関連を明らかにするため、髄外造血を伴うヒト脾臓における CXCL12 の発現を検討した。

剖検症例の髄外造血陽性検体と陰性検体を用いて、定量 RT-PCR 法により CXCL12 の mRNA 発現量を測定し、免疫組織化学的染色を施行して CXCL12 蛋白の局在を調べた。その結果、CXCL12 mRNA の発現は髄外造血陰性群に比べて、陽性群で有意に高いことが明らかとなった。CXCL12 蛋白は、陽性群の赤髄の脾洞内皮細胞に局在していたが、白髄の血管内皮細胞では、どちらの群でも発現が認められた。また、陽性群においては c-kit 陽性/CD34 陰性の造血前駆細胞が、脾洞の CXCL12 陽性内皮細胞に接して認められた。一方、陽性群に数多くみられる赤芽球島は、CD68 陽性マクロファージ系細胞に接して存在しており、主に脾洞腔内に認められた。

以上、髄外造血を伴う脾臓においては CXCL12 を発現する脾洞内皮細胞が血中を循環する造血前駆細胞の脾臓への定着に寄与し、髄外造血巣において骨髄ニッチ様領域を構成する可能性があることが明らかになった。

### 〈緒言〉

髄外造血とは、骨髄腔の外で血液細胞が形成されることをいう。髄外造血の根本的な機序を解明するための研究は主に動物で行われているが、ヒトにおける解析は未だ不十分である。骨髄においては、造血幹細胞はニッチと呼ばれる特別な微小環境の中で維持されていると考えられている。骨髄の造血幹細胞は、骨内膜ニッチを形成する骨表面の骨芽細胞の近傍に存在するといわれてきたが、近年の動物を用いた解析で、多くの造血幹細胞が血管性ニッチを形成する類洞内皮近くにみられることがわかってきた。特に、造血幹細胞がもつ CXCR4 レセプターと、ケモカイン CXCL12 の間の相互作用が、ニッチでの造血幹細胞の局在と維持に重要であるといわれている。髄外造血時にも、CXCL12 が CXCR4 を発現する細胞の遊走を制御し、髄外臓器に造血幹細胞を維持するのに重要な役割を担っていることが推測される。脾臓では、間質細胞が CXCL12 を発現し、B 細胞の遊走を誘導することはすでに示されている。本研究では、髄外造血陽性の脾臓の造血領域での CXCL12 陽性細胞を同定するとともに、その機能を検討するため、脾臓の CXCL12 mRNA 発現量と CXCL12 陽性細胞の局在を調べた。造血幹細胞と脾臓の髄外造血における微小環境ニッチの間の相互作用の機序の解明は、ニッチに関連する造血の全体像を理解するのに重要な意味を持つと考えられる。

### 〈方法〉

患者：髄外造血群 (陽性群) 9 例 (男:女, 5:4; 年齢, 40-86 歳, 中央値 73 歳), 対照群 (陰性群) 7 例 (男:女, 4:3; 年齢, 54-75 歳, 中央値 64 歳) の脾臓のホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 検体を使用した。症例は、本学で 2007 年~2010 年の間に実施された剖検症例 286 例から選択し、死後時間 13 時間を超える症例、造血器腫瘍のある症例、脾臓に悪性腫瘍の浸潤がある症例は除外した。髄外造血陽性症例は、ヘマトキシリン・エオジン染色と、赤血球前駆体マーカーとして知られる CD71 の免疫組織化学的染色で、 $1/\text{mm}^2$  以上赤芽球島があるものと定義した。

RT-PCR を用いた CXCL12 発現の定量的評価: RNA を FFPE 脾臓標本から抽出し、cDNA を作製後、定量 RT-PCR を行った。FFPE 検体から抽出された mRNA の質を保証するため、GAPDH と  $\beta$ -actin で定性 PCR によるバンドが検出された検体のみを、定量解析に使用した。CXCL12, GAPDH,  $\beta$ -actin の Ct 値を測定し、検体間の CXCL12 発現における相対的变化を検量線により解析した。

細胞マーカーと CXCL12 の免疫組織化学的染色: 一次抗体は、CD71, glycophorin A, myeloperoxidase (MPO), Factor VIII, CXCL12, CD68, CD34, c-kit に対する抗体を用いた。さらに、CXCL12/Factor VIII, CXCL12/CD68 の二重染色、c-kit/CD34/CXCL12 の三重染色を施行した。

### 〈結果〉

脾臓の重さと患者の血液検査値: 脾臓の状態と、患者の造血条件を評価するために、脾重量、赤血球数、ヘモグロビン濃度、白血球数、血小板数を髄外造血陽性群と陰性群で比較した。脾重量は陽性群で有意に高く、血小板数は、陽性群で有意に低かった。赤血球数、ヘモグロビン濃度、白血球数では有意な差はなかったが、赤血球数とヘモグロビン濃度は陽性群の方が低い傾向があった。

髄外造血のある脾臓での造血細胞の局在: 脾臓の造血細胞を定量化し局在を調べるため、髄外造血陰性と陽性の症例を用いた免疫染色を行った。陰性例では陽性細胞はほとんど認められなかったが、陽性例の脾臓では、赤芽球マーカー CD71, glycophorin A, 骨髄球マーカー MPO, 巨核球マーカー Factor VIII の陽性細胞がみられた。赤髄において、CD71 陽性細胞は集簇しており、一方、Factor VIII や骨髄球 MPO 陽性細胞は散在してみられた。CD71 と Factor VIII 陽性細胞は、主に脾洞内にみられた。陽性例は、陰性例と比較し、CD71 陽性細胞、MPO 陽性細胞の数が有意に多かった。

脾臓における CXCL12 の発現の程度: 髄外造血陽性群と陰性群の脾臓切片における CXCL12 と CXCL12 アイソフォームの mRNA の発現の程度を調べるため、リアルタイム定量 RT-PCR を行った。CXCL12 全体の発現は陽性群で有意に高かった。CXCL12 の特定のアイソフォームが脾臓に関係するかどうかを調べるため、CXCL12 アイソフォーム (CXCL12a,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\phi$ ) の mRNA の発現レベルを調べた。その結果、これらアイソフォームの発現レベルの差は両群で明らかではなかったが、CXCL12a と  $\beta$  は、陽性群で、より強く発現する傾向があった。

脾臓における CXCL12 陽性細胞と造血細胞の局在：髄外造血陽性例と陰性例の脾臓における CXCL12 発現細胞を確認するために、CXCL12 に対する免疫組織化学的染色を施行した。陰性例の赤脾髄では CXCL12 の発現はおおむね陰性であることが確認された。一方、白脾髄の血管内皮細胞は CXCL12 陽性であった。陽性例においては、CXCL12 染色が白脾髄の血管内皮細胞と赤脾髄の脾洞壁に陽性であった。

次に、髄外造血陽性群において CXCL12 陽性細胞と脾洞内皮細胞との関係を検討した。脾洞内皮細胞は Factor VIII に陽性、CD34 に陰性であることが知られている。そこで CXCL12 と Factor VIII の二重染色を行ったところ、CXCL12 は、脾洞の Factor VIII 陽性内皮細胞の細胞質に陽性となった。

髄外造血領域と CD68 陽性マクロファージの関係を調べるために、CD68 と CXCL12 の二重染色を行った。CD68 陽性細胞は、脾洞腔内で貪食作用を示して、赤芽球島と共にみられた。この特徴は、骨髄で赤芽球島の中心にマクロファージが局在する像と類似していた。CD68 陽性細胞はヘモジデリン沈着を伴い、脾索にも存在した。

さらに、脾臓の CXCL12 陽性細胞と造血幹細胞や造血前駆細胞の局在の関係を調べるため、c-kit、CD34、CXCL12 の三重染色を行ったところ、c-kit 陽性/CD34 陰性細胞が、CXCL12 陽性内皮細胞の近傍の脾洞周囲に局在した。c-kit 陽性の造血前駆細胞は脾洞内にもわずかに存在した。c-kit 陽性/CD34 陽性細胞は確認できなかった。成熟した肥満細胞も c-kit 陽性であるが、これらは c-kit 強陽性であることと顆粒状に染色されることより、造血前駆細胞と容易に区別することができた。

#### 〈考察〉

脾臓の髄外造血、特に赤芽球系細胞による髄外造血は、脾臓の赤脾髄に生じるといわれている。今回用いた検体でも、赤芽球、骨髄球、巨核球は赤脾髄の脾索、脾洞腔内にみられた。骨髄の赤芽球島は赤血球生成のための基本的な構造であり、その中心に存在するマクロファージは、赤芽球の成熟、脱出した核の貪食の役割を担っていることが知られている。造血幹細胞は骨髄ニッチから放出されたのち赤芽球細胞としての成熟が進行し、分化赤血球系前駆細胞 CFU-E の段階まで成熟すると、赤芽球島形成のためにマクロファージに接着すると考えられている。このことは、本研究でみられた脾臓髄外造血巣で、CXCL12 陽性細胞が赤芽球の集団から離れているという所見に合致している。

少数の c-kit 陽性/CD34 陰性細胞は、髄外造血陽性症例の脾洞の CXCL12 陽性細胞に近接して存在していた。CD34 抗原は、造血幹細胞を確認するために使われるが、c-kit 陽性/CD34<sup>low</sup>-細胞もまた、造血幹細胞や赤芽球前駆体を含む造血前駆細胞の一部であることが示されている。したがって、髄外造血陽性症例における c-kit 陽性/CD34 陰性細胞は、造血前駆細胞の一つであると考えられる。骨髄由来の造血幹細胞は、開放された動脈末端から赤脾髄の脾索に到着し、その後成熟し、静脈洞を通過する。既に、骨髄由来の造血幹細胞は脾洞内にあり、脾臓内皮に接着していることが報告されている。本研究で示された、循環する造血幹細胞あるいは造血前駆細胞が脾洞壁の CXCL12 陽性内皮細胞によって捉えられるという所見と矛盾しないものと考えられる。遺伝子改変動物などを用いた実験で明らかにされてきた分子レベルでの優れた結果や考察をもとに、今後はヒトの骨髄と脾臓髄外造血の造血幹細胞やニッチ構成細胞の特徴の差を明らかにする研究がさらに進むことが期待される。

#### (論文要旨)

3 変形性関節症 (osteoarthritis : OA) 関連遺伝子 human chitinase 3-like protein 2 (YKL-39) はヒトの軟骨や滑膜で分泌される 39KDa のタンパクであり, OA の重症度に相関して分泌量が増加することが示されている. アミノ酸配列の解析の結果から, YKL-39 は, chitotriosidase ファミリーに分類されているが, 活性中心のグルタミン残基を欠失していることから, chitinase 活性をもたないと考えられており, いまだその分子機能は不明である. 今回われわれは YKL-39 の OA における機能解析を行うことを目的とし, ATDC5 細胞に YKL-39 を過剰発現させ, その表現型の解析を行い, YKL-39 が細胞増殖と軟骨分化の新しい制御因子であることを発見したためここに報告する.

#### (緒言)

OA は関節軟骨と軟骨下骨の変性を含む機能障害を主体とする病気である. その発症には年齢, 肥満, mechanical stress, エストロゲンやサイトカインなどの液性因子やさらに遺伝的要因など多因子が関与すると報告されている. 疫学的には現在日本だけでなく世界中で罹患されている疾患であり, 特にアメリカでは成人の有症状者は関節症に関わるもので約 2 割を占め最も高いものとなっている. さらに 65 歳の人口の約 80% がレントゲン上で関節軟骨の変性を指摘されるといわれており今後も高齢化に伴いその罹患患者数は増加していくと考えられている. このような情勢から多因子疾患である OA の効果的な治療標的を見つけるためには OA の病態をより理解することが急な課題であると考えられる.

YKL-39 は, ヒト OA 軟骨細胞の培養上清中に存在する 39KDa の分泌タンパクとしてクローニングされた遺伝子であり YKL-40 などと共に chitotriosidase ファミリーに分類されている. また YKL-39 と YKL-40 は分子配列に相同性が認められており双方とも関節組織で高発現する分子であることが解っている. YKL-40 に関しては現在までに軟骨細胞の細胞増殖に関与することが報告されており, さらに YKL-39 に関しても HEK293 細胞や U373 細胞などの細胞において ERK1/2 を活性化させ細胞増殖に関与することが解っているが関節組織を構成する細胞においてはいまだその機能は不明である. しかも YKL-39 は YKL-40 よりも関節組織に存在することがわかっているため軟骨細胞における YKL-39 の分子機能を明らかにすることは OA の病態を理解する上で重要であると考えられる. そこで今回我々は軟骨前駆細胞 ATDC5 において YKL-39 を過剰発現させることで YKL-39 が細胞増殖と軟骨分化に関与する分子であることを明らかにした為ここに報告する.

#### (方法)

ATDC5 細胞は Riken Cell Bank より購入した. 培養は DMEM/F12 培養液に 5%FBS, 1%PSA を加えて行った. 軟骨分化にはインスリンを用いた単層培養を用いている. YKL-39 の ATDC5 に対する機能を明らかにする実験系としてレンチウイルスベクターを用いた過剰発現系を構築し LacZ の過剰発現細胞をコントロールとして作成し実験に用いた. 作成した 2 つの細胞株に対して real time RT-PCR (QPCR) を用いて過剰発現を確認したのちに以降の実験系を行っている.

細胞接着能を検索する為 10 cmdish に 100 細胞, 1000 細胞ずつ細胞を播種しクリスタルバイオレットで染色しコロニー数を計測した. 細胞増殖能を検索する為に 96well dish を用いた MTT assay を行った. さらに細胞増殖が G0/G1, G2/M のどの細胞周期に関与するかを APC BrdU flow kit を用いて解析した. さらに QPCR によって細胞接着と増殖に関わる因子に関して YKL39 群, コントロール双方の群間における発現評価を行った. 統計処理にはマンホイットニを用い  $P < 0.05$  を有為差として評価している.

#### (結果)

レンチウイルスベクターによって作成した過剰発現細胞は ATDC5 の親株と比較しても明らかな形態変化は認めなかった. MTT assay では YKL-39 過剰発現群がコントロール群に比べて有意な増殖能を有していることが明らかになった. 増殖能と細胞周期との関連を調べるために APC BrdU flow kit を用いて細胞周期の評価を行った. 結果 YKL39 の過剰発現細胞はコントロールに比べて静止期 (G0/G1 期) にある細胞が少なく増殖期 (S 期) にある細胞が多いことが解った. さらに QPCR での遺伝子発現の解析では静止期からの細胞増殖に関与する遺伝子 CyclinD1 は YKL-39 過剰発現細胞で発現が有意に上昇し転写制御因子である Jumonji の発現は YKL-39 過剰発現細胞では発現が有意に低下することが解った. この結果から YKL-39 は Jumonji/Cyclin D1 を介して細胞増殖に関与していることが示唆された.

さらに YKL-39 の過剰発現細胞においてコロニー形成能を検討したところコントロールと比較して約 3 倍のコロニー数を認め YKL-39 過剰発現細胞が有意な dish に対する接着能を有していることが解った. 細胞外基質と DDR1 やインテグリンに代表される細胞接着因子との関連はいまだ明らかになっていないがそれらの因子と dish への接着能との関連を調べるためそれぞれの細胞群から得られた RNA を用いて QPCR での遺伝子発現の解析を行ったところ DDR1 が YKL-39 過剰発現細胞で有意に増加することが解った. 一方インテグリン  $\beta 1, 3$  はコントロール群で発現が増強しておりインテグリン  $\alpha 1, \nu$  は両群に有意差を認めなかった

また YKL-39 の ATDC5 に対する軟骨分化能を調べるためにインスリンを添加して軟骨分化誘導を行った. 2 週間の分化誘導後に RNA を採取し QPCR で II 型コラーゲンの発現を検討したところ YKL-39 過剰発現細胞で有意に II 型コラーゲンの発現が上昇することが解った.

#### (考察)

Chitin はセルロースに似た N アセチルグルコサミンの長鎖バイオポリマーであり昆虫, 真菌, 細菌, 線虫, 甲殻類や植物など様々

な生物の構成物質である。Chitin はそれら生物の外骨格や細胞壁を構成しており chitinase はその発達や修復に重要な役割をもっていると考えられている。

ヒトでは6つの chitinase ファミリーが報告されているが chitin を合成できないためこれらの分子にはまた別の機能があると考えられている。特に YKL-39 を含む4つの遺伝子に関しては chitin 分解を行うことができないため chi-lectin と分類されており霊長類以外のもつ chitinase とは完全に独立した機能があると考えられている。

YKL-40 は YKL-39 と最も相同性がある遺伝子配列をもっており chi-lectin のなかでは最もその機能に対する研究がおこなわれている遺伝子である。YKL-40 は、非授乳期の牛の乳清たんぱく質の中でヘパリンカラムに吸着する分画に存在するタンパクとしてクローニングされ、その後滑膜細胞、軟骨細胞 MG-63 骨肉腫細胞でも発現が報告されている。YKL-40 の上昇はブタ平滑筋、気道上皮細胞やマウスの乳がんの増殖分化に関連して見られることも報告されており Areshkov らは ERK293 細胞や U373 細胞において ERK のリン酸化と  $^3\text{H}$  チミジンの取り込みを増強させることを報告している。これらの報告は YKL-40 が MAPK/ERK のシグナルをコントロールすることで細胞増殖を制御することを明らかにしているがその詳細なメカニズムについては明らかにされていない。

YKL-39 は OA 膝においてその発現が増強することから軟骨の恒常性に関連すると考えられているが YKL-40 と同様にその軟骨に対する分子機能は明らかにされていない。その原因の一つとして細胞内シグナル伝達だけでなく YKL-39 のレセプター分子にも詳細な検討が行われていないことが挙げられる。今回の我々の報告では YKL-39 の軟骨細胞に対する分子機能を評価する為に *in vitro* で ATDC 細胞に YKL-39 を過剰発現させその機能を解析した。その結果我々は YKL-39 が細胞増殖、コロニー形成能と II 型コラーゲンの産生を増強させることを明らかにした。さらに我々は細胞周期や細胞接着に関する分子の発現が YKL-39 によって制御されていることも明らかにした。このことは YKL-39 が新しい細胞増殖軟骨分化因子であることを示唆している。

YKL-40 と平行して YKL-39 においても Areshkov らは ERK293 細胞や U373 細胞において ERK のリン酸化を報告している。しかし Areshkov らは別報で YKL-39 が YKL-40 の細胞増殖に対して抑制的に働くことを報告している。その理由に関しては YKL-39 蛋白の添加処理した細胞群において ERK のリン酸化が起こってはいるものの YKL-39 と YKL-40 の細胞に対する別の ERK のリン酸化に対する制御機構があるのではないかと考察している。

今回我々は YKL-39 が細胞増殖に寄与することを示しその一つの要因として細胞周期の制御因子である Cyclin D1 の発現上昇と Jumonji の発現低下を挙げた。この結果は Cyclin D1 が ERK シグナルを制御し細胞増殖に寄与する一因となっていることを示唆していると考えられた。この結果とこれまでの報告には矛盾があるようにも見受けられるが過去の報告と比較すると使用した細胞が違うため ERK のリン酸化に対する細胞の感受性の違いが現れた可能性が考えられた。また我々は安定した過剰発現系を用いているが過去の報告はリコンビナントの蛋白を添加した実験である。そのため細胞に対しては YKL-39 が安定して作用することで一過性に作用させたものと比べ異なった作用を起こした可能性があると考えられた。

またコロニー形成能の増加には細胞増殖だけでなく接着能も重要である。細胞接着にはコラーゲンなどの細胞基質と DDR に代表されるそのレセプターが重要であるが今回我々はコラーゲンに対するレセプターである DDR1 が YKL-39 の過剰発現細胞で増加していることを明らかにした。その一方で DDR2 や他のインテグリンに関しては有意な上昇を認めなかった。このことから DDR1 が YKL-39 の過剰発現細胞に対して接着能を増加させコロニー形成を増加させた一因であると考えられた。

本研究では ATDC5 細胞に対する YKL-39 の過剰発現がインスリン添加で軟骨分化にも寄与することを示した。これまでもインスリン/IGF のシグナルが ATDC5 細胞において PKB/Akt のリン酸化を起こしプロテオグリカンと II 型コラーゲンの生成に寄与することが報告されており今回の我々の結果も YKL-39 がこのシグナル経路によるものと考えられた。

#### 〈結語〉

今回我々は軟骨前駆細胞 ATDC5 において YKL-39 が細胞増殖と接着に関与する因子である Cyclin D1, Jumonji と DDR1 の発現を制御し細胞増殖とコロニー形成能を増加させることを明らかにした。さらに我々は過剰発現細胞が II 型コラーゲンの産生にも寄与することを明らかにした。今後の詳細な機能の解析は必要であるが今回の結果は YKL-39 が軟骨細胞において新しい細胞増殖と軟骨分化に関与する因子であることが強く示唆された。



### (論文要旨)

眼の水晶体を構成する線維細胞は上皮細胞から分化するが、分化の最終段階ですべての細胞内小器官が分解される。これまでに代表的な細胞内分解系であるオートファジーが水晶体で活性化していることは分かっていたが、その生理的意義は不明であった。今回、水晶体特異的にオートファジー能を欠く *Atg5* 欠損マウスを作製した結果、いずれの時期でも小器官分解は正常であった。しかし *Atg5* 欠損水晶体は加齢性白内障を発症した。*Atg5* 欠損細胞内にはユビキチンおよび p62 陽性の凝集体、酸化タンパク質、不溶性クリスタリンが蓄積しており、オートファジーによる細胞内品質管理の破綻が白内障の原因と考えられた。オートファジーは通常 *Atg5* に依存するが、*Atg5* 非依存的オートファジーも最近報告された。そこで両タイプのオートファジーに必須な *Pik3c3* を水晶体特異的に欠損するマウスを作製した結果、胎生期の小器官分解は正常であった。しかし *Pik3c3* 欠損水晶体は生後より発生障害を認め、先天性白内障を発症した。生後の *Pik3c3* 欠損水晶体細胞の分化は初期段階で停止しており、細胞内にはエンドサイトーシス経路の異常を示唆する巨大空胞の蓄積を認めた。以上の結果から、水晶体細胞の小器官分解は従来知られているオートファジーに依存しない別の分解経路が担う可能性が示唆された。さらに *Atg5* と *Pik3c3* は各々水晶体の細胞内品質管理と生後の発生に必須であることが分かった。

### (緒言)

水晶体は光を網膜へと投射する透明な器官であり、上皮細胞と線維細胞から構成される。発生過程において線維細胞は上皮細胞から分化するが、その最終分化過程ですべての細胞内小器官(核、小胞体、ミトコンドリア等)が分解される。小器官分解は胎生後期に始まり、生後も認める。このプログラムされた小器官分解は水晶体の透明化に重要であると考えられているが、その分解機構は解明されていない。

水晶体細胞が分化を開始し小器官を消失するまでに要する時間は、加齢に伴い遅延する。げっ歯類の場合、胎生期に分化を開始すると約 1 週間で分化を完了するが、生後 5 カ月では約 9 カ月を要する。分化途中の線維細胞は代謝が活発であるが、分裂能を持たない。したがって、特に成体において線維細胞が長期間に渡る分化を正常に完遂するためには、細胞内の品質を管理・維持する機構が重要になる。しかし、どのような機構が水晶体の細胞内品質管理を担っているのかは不明であった。

オートファジーは代表的な細胞内分解系であり、細胞質成分をオートファゴソームで取り囲み、リソソームと融合させることで内容物を分解する。オートファゴソームの形成にはオートファジー関連 (*Atg*) 遺伝子群が必須であり、哺乳類では約 20 種類存在する。これらの *Atg* 遺伝子群には遺伝学的階層構造が存在し、上流から① ULK1 キナーゼ複合体、② PI3 キナーゼ (Phosphatidylinositol 3-kinase, *Pik3c3* (*Vps34*)) 複合体、③ Atg12 結合システム (*Atg5* 等) ④ LC3 結合システム等に分類される。上流因子の多くは多機能分子であり、例えば *Pik3c3* はエンドサイトーシス経路にも重要である。一方 *Atg5* はオートファゴソーム前駆体の形成が主な機能である。これまでに *Atg5* 欠損マウス等を用いた解析から、オートファジーは細胞内品質管理、飢餓適応、初期発生等の様々な生理機能を持つことが明らかにされている。水晶体細胞でもオートファジーを認めることから、当初は小器官分解への関与が想定されたが、全身性 *Atg5* 欠損マウスでも胎生期の小器官分解は正常に起きていた。しかし、このマウスは生後直ちに致死となるため、生後の小器官分解や細胞内品質管理におけるオートファジーの役割は解析できなかった。

近年 *Atg5* 非依存的オートファジーが発見された。このオートファジーは *Atg* 階層構造の上流の *ULK1* や *Pik3c3* を必要とするが、*Atg5* は必要としない。もし *Atg5* 非依存的オートファジーが水晶体の小器官分解に関与するとすれば、その必要性は *Atg5* 欠損マウスでは解析できず、*Pik3c3* 等の上流因子の欠損マウスを用いて解析する必要がある。

本論文では、水晶体特異的 *Atg5* および *Pik3c3* 欠損マウスを作製し、*Atg5* および *Pik3c3* 依存的オートファジーは水晶体の小器官分解に必要なこと、*Atg5* と *Pik3c3* は各々水晶体の細胞内品質管理と生後の発生に必須であることを明らかにした。

### (方法)

*Atg5<sup>lox</sup>* マウスと *Pik3c3<sup>lox</sup>* マウスを各々 MLR10-*Cre* マウス (水晶体発生が始まる胎生 10 日よりクリスタリンプロモーター下で *Cre* を水晶体特異的に発現) と掛け合わせた。出生前後、生後 4 カ月、22 カ月の水晶体を摘出し、PFA 固定後、フィルム法 (川本法) で凍結切片を作製した。H&E 染色、LC3 (オートファゴソームマーカー) と各小器官マーカー (小胞体: KDEL, ミトコンドリア: Tom20, 核: Hoechst33342) の免疫染色を行った。電子顕微鏡で微細構造を観察した。ユビキチン、p62, Lamp1, クリスタリンを免疫染色した。水晶体破砕液を Triton X-100 可溶性・不溶性分画に分離し、ユビキチン化タンパク質、p62 を western blot 法で検出した。Oxyblot 法で酸化タンパク質を検出した。水晶体破砕液を水溶性・不溶性分画に分離し不溶性クリスタリンを検出した。

### (結果)

#### 1. オートファジーは加齢性白内障の抑制に必要なが、小器官分解には必要ない

正常水晶体のオートファゴソームを免疫染色した結果、オートファジーは分化途中の線維細胞で活性化していた。水晶体特異的 *Atg5* 欠損マウスを作製した結果、生後 6~9 カ月より加齢性白内障を認め、生後 22 カ月以上では 100% で両側性白内障を認めた。生後 15 カ月の *Atg5* 欠損水晶体の核、小胞体、ミトコンドリアは正常に分解されていた。

#### 2. オートファジーは分化途中の線維細胞の細胞内品質管理に必要な

*Atg5* 欠損水晶体を H&E 染色した結果、生後 4 カ月の水晶体 (透明) の形態は正常であるが、22 カ月の水晶体 (白内障) では分化途中の線維細胞の膨化および走行の乱れを認めた。分化途中の *Atg5* 欠損線維細胞内には、生後 4 カ月の時点ですでにユビキチンおよび p62 陽性の凝集体が蓄積しており、生後 22 カ月ではさらに増加していた。生後 22 カ月の *Atg5* 欠損水晶体では、ヒト加齢性白内障

の主な原因として知られる酸化タンパク質や不溶性クリスタリンの蓄積を認めた。

### 3. *Pik3c3* 依存的オートファジーは小器官分解には必要ない

水晶体特異的 *Pik3c3* 欠損マウスを作製した結果, *Atg5* 依存的オートファジー (LC3 陽性オートファゴソームの形成) は胎生 16 日の段階ですでに完全に阻害されていたが, 胎生 18 日前後に開始する一次線維細胞 (水晶体中心部) の小器官分解は正常に起きていた。生後の二次線維細胞 (辺縁部) の小器官分解は分化障害のため解析できなかった。

### 4. *Pik3c3* は先天性白内障の抑制および生後の水晶体発生に必要である

生後 0.5 日の *Pik3c3* 欠損水晶体は先天性白内障を認め, 生後のサイズ増加を認めなかった。 *Pik3c3* 欠損水晶体を H&E 染色した結果, 一次線維細胞は正常であるが, 辺縁部の二次線維細胞は分化開始時に起こる細胞伸張を認めなかった。これらの細胞はクリスタリンの発現増加も認めず, 分化が初期段階で停止していた。さらに細胞内には後期エンドソーム・リソソームのマーカである Lamp1 陽性の巨大空胞が蓄積しており, エンドサイトーシス経路の異常が分化・発生異常の原因となっている可能性が考えられた。

### 〈考察〉

水晶体細胞における小器官分解へのオートファジーの関与は長年想定されてきたが, 今回の解析の結果, 従来知られているオートファジーは必要としないことが明らかとなった。これまでにユビキチン・プロテアソーム系, 15-リボキシゲナーゼ, DLAD 等の小器官分解への関与が提唱されている。DLAD は水晶体の核 DNA 分解に必要な DNA 分解酵素であり, リソソームに局在する。したがって, リソソームがオートファジー非依存的経路を介して小器官分解に関与している可能性がある。

水晶体が長期間にわたり透明性を維持するためには細胞内品質管理機構の存在が不可欠であるが, 今回の解析の結果, *Atg5* 依存的オートファジーが他の臓器 (神経や心臓等) と同様, 水晶体でも重要な役割を担うことが分かった。オートファジーは分化途中の線維細胞で活性化しており, *Atg5* を欠損するとそれらの細胞内にユビキチンや p62 の凝集体が蓄積することから, オートファジーは分化途中の線維細胞の品質管理を担っていると考えられる。分化速度の低下した加齢細胞では凝集体がさらに増加しており, 加齢に伴う異常物質の蓄積増加が酸化ストレス亢進やクリスタリン不溶化を引き起こし, 加齢性白内障を誘発した可能性がある。

*Pik3c3* はホスファチジルイノシトール (PI) をリン酸化して PI3P を生成する酵素であり, オートファジーだけでなくエンドサイトーシス経路にも重要な多機能分子である。 *Pik3c3* 欠損水晶体は生後に発生障害を来したが, オートファジーを欠く *Atg5* 欠損水晶体では発生異常を認めないことや, *Pik3c3* 欠損線維細胞内にはエンドソームマーカである Lamp1 陽性の巨大空胞が蓄積していたことから, *Pik3c3* のエンドサイトーシス経路における機能の障害が発生障害の原因であることが示唆された。一方 *Atg5* 非依存的オートファジーについては, 現時点ではその特異的マーカの解析が困難であり, 今後の解析を要する。

*Pik3c3* 欠損水晶体では主に二次線維細胞で分化異常を認め, 一次線維細胞は正常であった。PI3P の前駆体の PI を生成する PI 合成酵素に変異を持つゼブラフィッシュ変異体でも, 一次線維細胞の分化は正常であるが, 二次線維細胞の分化は異常を来すことが報告されている。したがって, 両細胞間で PI 代謝の分化への寄与の程度が異なる可能性があり, 両細胞間の差については今後の更なる解析が必要である。

### 〈結論〉

オートファジーは水晶体の小器官分解に必須ではない。 *Atg5* と *Pik3c3* は白内障の発症抑制に必須であり, 各々水晶体の細胞内品質管理と生後の発生に重要である。

お茶の水医学会にご寄付をいただいた法人、団体および個人

◎一般社団法人 お茶の水会医科同窓会

◎財団法人 和同会

◎公益財団法人 薬力学研会

◎伊藤内科小児科クリニック  
院長 伊藤真一 先生

(順不同)



## 編集後記

一年を振り返るのには少し早いのですが、この第61巻4号をもって本年度予定されていた「お茶の水医学雑誌」の発行を無事終えることができました。本誌がリニューアルして約2年、ここまで大過なく変化と改革を重ねることができたのは、時に温かく、時に厳しく見守って下さった読者・関係者のお陰と編集委員一同心より感謝いたしております。これまでのお褒めの言葉に安住することなく、ご叱正を常に心に留めて、来年度もさらに本誌を興味深く読みやすいものにしていきたいと思っております。

本号は、総説論文4編、プレスリリース研究論文1編、お茶の水会医科同窓会研究奨励賞論文1編、剖検症例紹介14編、学位論文紹介9編となっています。お茶の水会医科同窓会研究奨励賞論文が初掲載となり、プレスリリース研究論文同様、今後も継続して掲載し、お茶の水会医科同窓会報および本誌で梗概を紹介をした受賞論文を読んでもいただける良い機会にしたいと考えています。また、第60巻2号から掲載している学位審査合格者の論文は、前号までは筆者の研究科専攻の記載が「専攻」まででしたが、本号より「専攻分野」まで記すことにいたしました。論文筆者の詳しい専攻をお伝えすることで、関心の深い論文を迅速に検索していただけるものと思います。掲載論文の構成についてもご意見・ご感想などお聞かせいただければ幸いです。

前号の編集後記で、雑誌の継続発行を支える財政規模についてふれましたが、このたび公益財団法人となった薬力学研究会を通じて、今号でご執筆いただいた著者先生よりお茶の水医学会にご寄付をいただきました。これからは、ご寄付をいただいた法人、団体および個人の方々については、編集後記ではなく、新しい別ページのコーナーで紹介をしていきます。

本年度は、お茶の水会医科同窓会会報と歩調を合わせ、発行予定日を約1週間ずつ前倒ししてきました。来年度からは発行時期が1ヵ月ずつ早くなり、第62巻1号は平成26年1月の発行となります。これまで同様、皆様のご投稿を心よりお待ちしております。

末筆となりましたが、本誌の配布、同窓会会報誌への本誌紹介、そして資金面のサポートをいただいているお茶の水会医科同窓会にこの場を借りて心より御礼申し上げます。

平成25年10月 編集委員長  
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、ほか。  
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12,000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に公表されている。  
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。
7. 施設会員  
お茶の水医学会の施設会員となっている病院に勤務する職員による投稿は、原則これを無料とする。又、二人以上の投稿があった場合も追加で料金を請求することはない。

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

編集委員会

委員長

江石 義信

委員

河野 辰幸 秋田 恵一

古川 哲史 宮崎 泰成

明石 巧 沢辺 元司

**Editorial Committee**

Editor in chief

Yoshinobu Eishi

Editors

Tatsuyuki Kawano

Keiichi Akita

Tetsushi Furukawa

Yasunari Miyazaki

Takumi Akashi

Motoji Sawabe

---

お茶の水医学雑誌 第61巻 第4号

---

発行 2013年10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

東京医科歯科大学

人体病理学分野研究室内

TEL:03-5803-5172

ochamed.aps@tmd.ac.jp

印刷 理想社

---