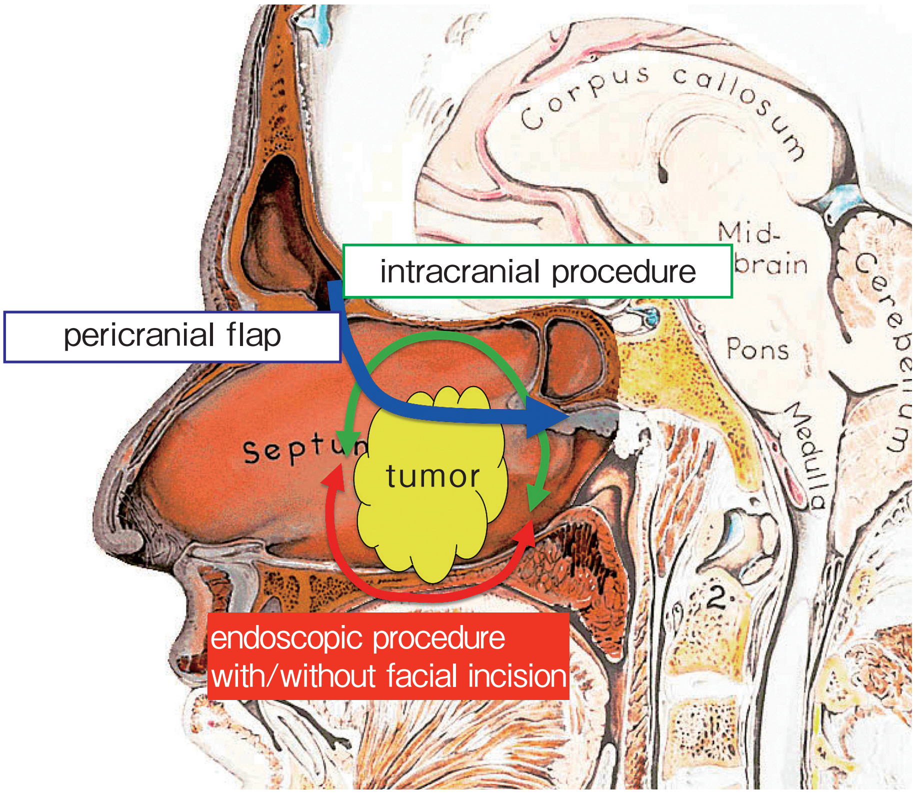
Vol.62

お茶の水醫學雜誌

Ochanomizu igaku zasshi

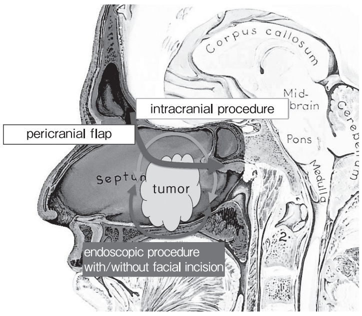
第62巻　第2号　2014年



東京医科歯科大学
お茶の水医学会

表紙の図

チーム医療による前頭蓋底腫瘍の手術戦略
——endoscopy assisted surgery



まず，耳鼻咽喉科医が鼻内から内視鏡により腫瘍の辺縁を明視下で下縁の切離操作を行う（endoscopic nasal procedure）．次に，脳神経外科医が前頭開頭し前頭蓋底を広く展開し，頭頸部外科医が頭蓋内から明視下におかれた腫瘍を一塊切除する（intracranial procedure）．その際，耳鼻咽喉科医が鼻内視鏡の光で頭蓋底を徹照しガイドするとともに，鼻腔側からモニターすることで腫瘍に対する確実な切除ラインを設定できる．最後に，形成外科医が頭蓋骨膜弁で硬膜・頭蓋底再建を行う．

（「頭蓋底外科——われわれのたどった道と今後の展望」．107頁，岸本誠司先生提供）

目　次

総 説

プレスリリース研究

症 例

剖検症例紹介

学位論文紹介

Contents

Review article

Press release research

Case report

Brief autopsy reports

頭蓋底外科── われわれのたどった道と今後の展望

岸本　誠司　東京医科歯科大学頭頸部外科（現亀田総合病院頭頸部外科）
角田　篤信　東京医科歯科大学耳鼻咽喉科

要旨：頭蓋底は脳頭蓋と顔面頭蓋の境界に位置し，多くの血管や神経が存在し複雑な構造を呈している．さらに顔面深部に存在するため，ここに生じる病変の診断・治療は困難である．とくに手術においては生命予後に直結する頭蓋内合併症に加えて，顔面神経，視機能，嚥下，咀嚼，構音，整容といった患者 QOL（生活の質）に直結する問題が生じるため，きわめて高度な手技が要求される．そのため，頭蓋底手術を安全に行うためにはチーム医療の確立，新たな手術手技の開発や機器の導入と，解剖学的検討に基づく十分な知識が必要不可欠である．さらに内視鏡手術などの minimally invasive surgery の開発による機能・形態の温存や，術後合併症に対する機能再建治療を確立する必要があり，これまでの知識と技術を伝承していくことは非常に重要である．本稿では，頭蓋底手術に関するわれわれのこれまでの取り組みと得られた新知見，ならびに今後の展望について述べる．

Key words：頭蓋底外科，頭蓋底腫瘍，頭蓋底解剖，チーム医療

Ⅰ．頭蓋底外科の歴史的背景

頭蓋底（skull base）は顎骨，口蓋骨，頬骨，側頭骨，後頭骨などによって構成される脳頭蓋（neurocranium）と顔面（内臓）頭蓋（viscerocranium）の骨性境界に挟まれており，多くの血管や神経の通過孔が存在する．上面は内頭蓋底と呼ばれ，比較的平坦な三つの窪み（前頭蓋窩，中頭蓋窩，後頭蓋窩）からなり，それぞれ前頭葉，側頭葉，小脳・脳幹を乗せている．一方，その下面は外頭蓋底で，そこに接する顔面頭蓋の前部には鼻副鼻腔，眼窩，上咽頭，口腔などが存在する．顔面頭蓋の後部には側頭下窩，翼口蓋窩，副咽頭間隙，顎関節，側頭骨，大後頭孔などがあり，斜台に続く高位頸椎が存在する．これら頭蓋底構築物は頭部の外表面から深部，すなわち脳からみても顔面からみても深部に存在する．そこに生じる疾患は診断ならびに治療が困難であり，手術においては高度な手技が要求される領域である（図 1）．

本領域の外科は頭蓋底外科（skull base surgery）として画像診断，手術手技，手術支援機器および周手術期管理の技術などの進歩とともに，過去 30 年の間に急速な発展をとげてきた．1990 年には北米頭蓋底外科学会が創立され，1991 年には高倉公朋会長の元でアジア・オセアニア頭蓋底外科学会が東京で創立・開催された．1992 年にはハノーバーで第 1 回世界頭蓋底外科学会，1993 年には欧州頭蓋底外科学会が創立されるなど，この分野はその後著しい発展をとげた．日本では，それらをさかのぼる 1989 年に世界に先駆けて日本頭蓋底研究会（現日本頭蓋底外科学会）が設立され，第 1 回の年次集会が開かれた．当科でも 2003 年に第 15 回日本頭蓋底外科学会総会を担当した（会長：岸本誠司，事務局長：石川紀彦）［図 2］．さらに，来年（2015 年）には大阪市立大学脳神経外科大畑建治教授が会長となり世界頭蓋底外科会議が日本で開催される予定である．

連絡先：岸本　誠司　kishi.hns@tmd.ac.jp

Ⅱ．頭蓋底疾患とわれわれの手術戦略

この頭蓋底領域に発生する疾患は腫瘍以外に血管性病変，先天性疾患，炎症および外傷と多岐にわたるが，疾患の頻度としては脳神経外科領域の疾患が多いことから頭蓋底外科学会の中心は脳外科医である．一方，従来，耳鼻咽喉科医が治療に携わってきた側頭骨病変，鼻副鼻腔病変，顎関節病変なども頭蓋底を構成する要素であり，これら頭蓋底近傍に発生した病変や進展病

前　目次へ　次

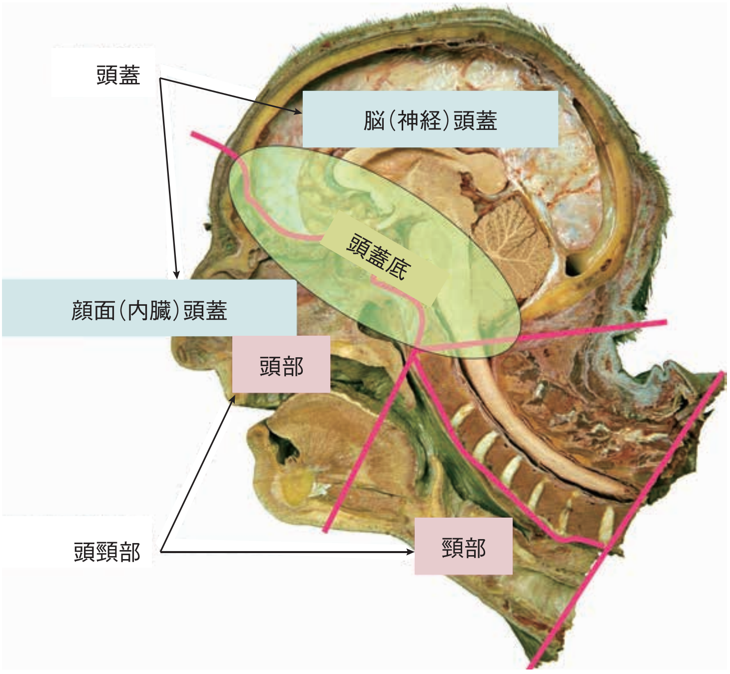


図 1．頭蓋底の位置

図 2．第 15 回日本頭蓋底外科学会プログラム・抄録集

図 3．日本耳鼻咽喉科学会宿題報告「頭蓋底の外科―顔面深部へのアプローチ」

変に対しては頭蓋底手術が必要とされる．この頭蓋底領域に対する手術の問題点は，解剖学的に複雑で深部にあるためにアプローチが困難ということにとどまらず，頭部・顔面といった部位を扱うことからいろいろ困難な問題が生じる．すなわち，顔面の皮膚切開による瘢痕形成，顔面形態の変化，顔面神経の損傷，聴平衡器官の障害による難聴やめまい，咀嚼筋障害による開口障害，嚥下・発声の問題など，整容的ならびに機能的な副損傷が問題となってくる．

それらの問題の解決を目的として，2005 年に日本耳鼻咽喉科学会総会にて「頭蓋底の外科―顔面深部へのアプローチ」と題して宿題報告を行った（図 3）[1)]．

上述のように頭蓋底領域は頭部の中心部に位置し，複雑な形態を有するとともに重要構造物が存在してい

図 4. 皮膚・粘膜切開法（facial dismasking flap）［文献 2 より引用］

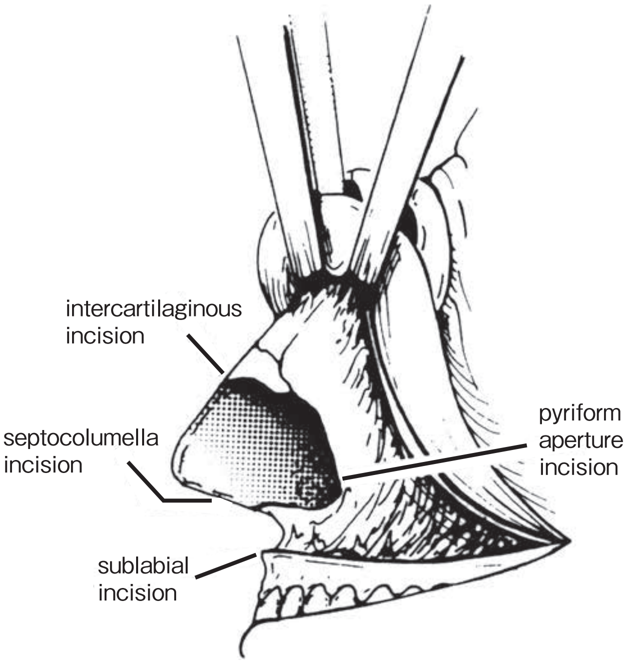


図 5. 皮膚・粘膜切開法（midfacial degloving）［文献 3 より引用改変］

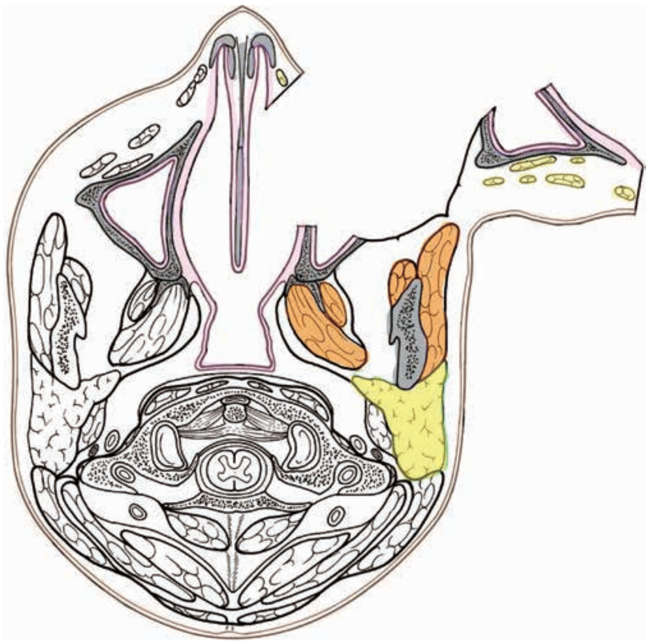


図 6. 骨離断・展開法（partial maxillary swing approach）［文献 5 より引用］

る．手術術野としては広く大きな術野が理想的であるが，形態・機能温存を保つことも重要であり，この両者は相反するものとなる．整容的には顔面露出部に大きな切開線を入れない皮膚切開法が望ましく，骨離断・展開法では離断した骨は，血流を保つために皮膚や筋など軟部組織をつけたまま有茎の骨弁として展開するほうが骨吸収が少なく，形態や機能の温存には望ましい．この宿題報告で出された一つの解決策が皮膚切開と骨の離断・展開を分け，その適切な組み合せを体系化し，疾患・症例ごとに最適な手術術式を適応させるというものである．

それまで頭蓋底，顔面深部へのアプローチ法は数多く提唱されてきたが，それぞれの術式の長所や問題点，適応や限界などについての比較・検討が十分になされておらず，本領域の手術における適切なアプローチ法の選択については明確な指針がなかった．また，皮膚・粘膜切開の術式と骨離断・展開の術式が混在しているため，それらの術式の概念に混乱が生じていた．宿題報告では，顔面深部・頭蓋底に対するさまざまなアプローチ法を容易に理解し適切に適用できるように，過去に報告された代表的な術式とわれわれが新たに開発した術式を，皮膚・粘膜切開の術式と骨離断・展開の術式の二つのグループに大別し，分類し直した．皮膚・粘膜切開法としては，顔面正面の皮膚切開，facial dismasking flap（図 4）[2]，midfacial degloving（図 5）[3]，冠状切開さらに耳前部・耳後部切開，頸部

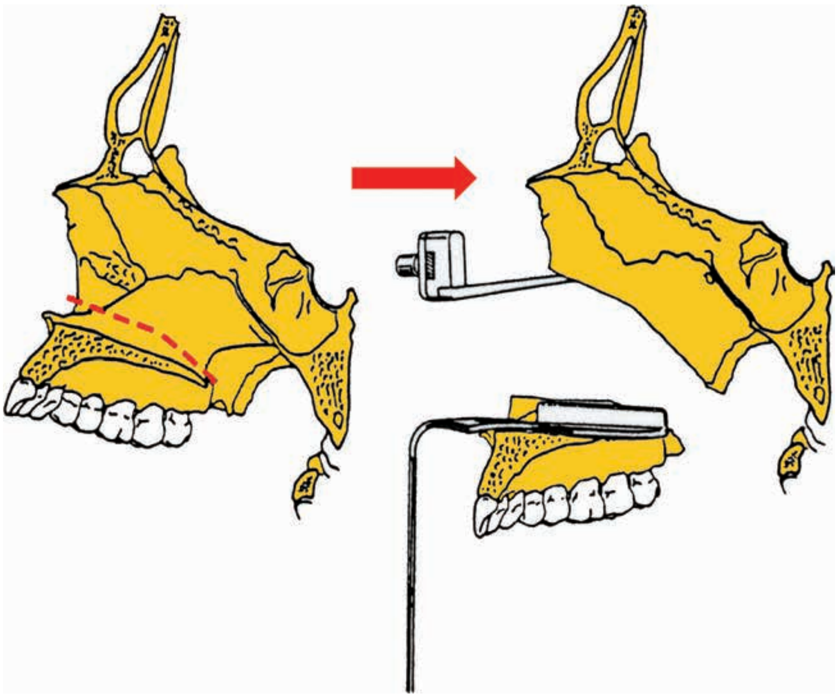


図 7．骨離断・展開法（Le Fort Ⅰ osteotomy）［文献 6 より引用］

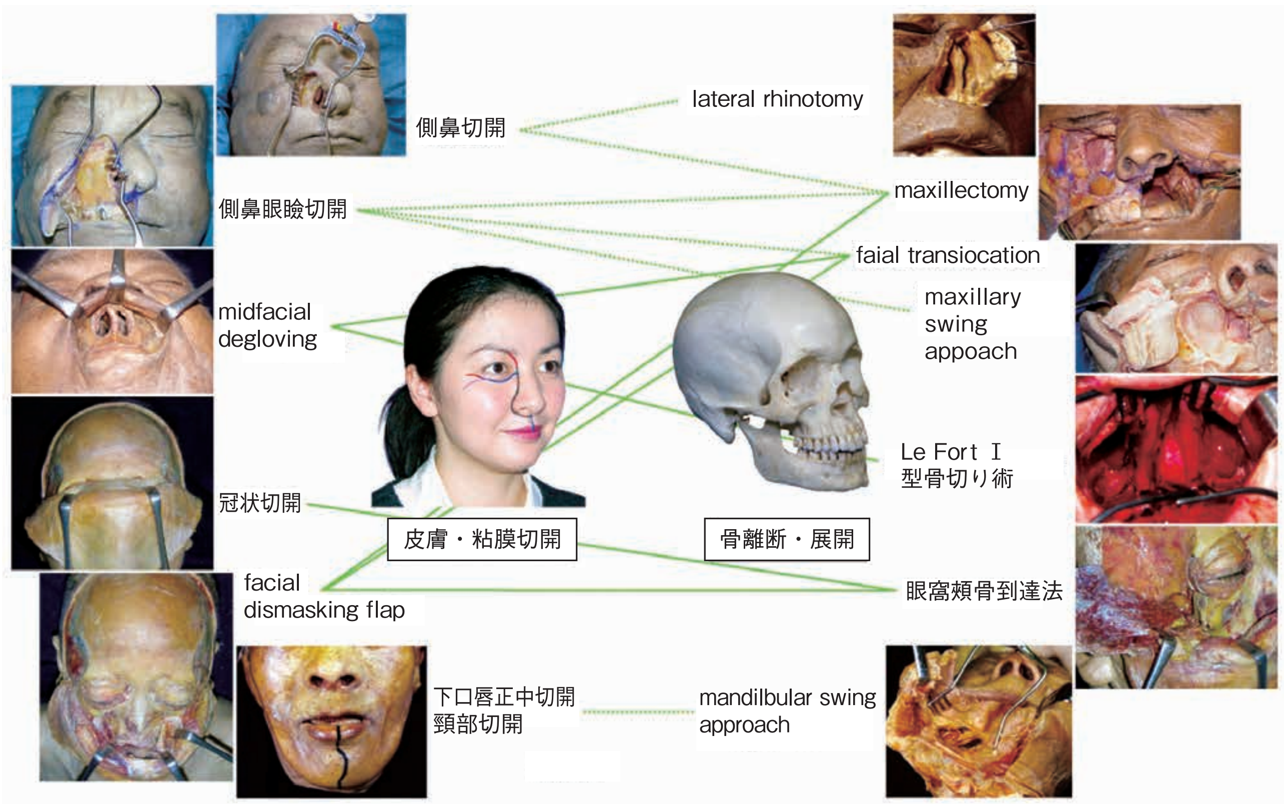


図 8．頭蓋底・顔面深部へのアプローチ法（文献 1 より引用）

切開などがあげられる．骨離断・展開法としては頬骨眼窩骨切り術，lateral rhinotomy，facial translocation[4]，partial maxillary swing approach（図 6）[5]，Le Fort I osteotomy（図 7）[6]，mandibular swing approach などがあげられる．それぞれのグループの術式を組み合わせることで，目的の部位に到達するために十分な術野の展開とともに，低侵襲で整容的・機能的な副損傷の少ないアプローチ法を適用するという strategy を報告した（図 8）[1]．さらにこの宿題報告では，頭蓋底・顔面深部外科を理解するために必要な解

前 目次へ 次

剖・画像診断について詳しく解説し，各アプローチ法の歴史的背景，手術手技，適応と限界について，これまでの臨床的経験と解剖学的知見に基づいた詳細な検討を報告した．併せて，頭蓋底・顔面深部外科を安全・確実なものとし，整容的・機能的な副損傷の軽減を図るためのナビゲーション手術，内視鏡手術および再建手術について報告している[1)]．

Ⅲ．頭蓋底に関するわれわれの研究成果

2005 年の宿題報告では，解剖，画像診断，皮膚粘膜切開法，骨離断・展開法，術式の組み合わせ，手術支援システムと再建外科について報告した．その後新しく得られた知見について，解剖と病態生理，手術アプローチと手術成績，機能再建の三項目を報告する．

1．頭蓋底構築の解剖と病態生理についての検討

頭蓋底・顔面深部外科に関連する解剖学的事項は，その複雑で多様な構造だけではなく，血管および神経の交通や各部位の空間的な位置関係などがあり，それらを理解することで，はじめて当該部位の病態の理解とアプローチが可能となる．われわれは臨床解剖学教室の協力のもと，臨床的な観点からの検討とともに，頭蓋底病変の臨床病態について検討を行った．本稿では副咽頭間隙についての知見を中心に述べる．

副咽頭間隙は咽頭の側方に位置する逆円錐形の領域である．上方は頭蓋底（側頭骨），下方は顎下腺の筋膜，外側は耳下腺深葉の筋膜，内側は頬咽頭筋膜，外前方は内側翼突筋，後方は椎前筋が境界となる．この副咽頭間隙の中心部には茎状突起があり，この突起から茎突咽頭筋，茎突舌筋，茎突舌骨筋が起始している．茎状突起から起始する 3 筋の筋膜，顎二腹筋の筋膜は連続してシート状をなし，さらに茎状突起の前内側を走る頸動脈鞘の前壁と口蓋帆張筋の筋膜が連続して壁をつくることにより，従来，副咽頭間隙は前区と後区とに区分されていた[7,8)]．茎突前区には外頸動脈，耳下腺深葉，口蓋帆張筋に分布する下顎神経の枝，翼突筋静脈叢，脂肪組織などが含まれる．後区は頸動脈鞘に包まれる内頸動脈，内頸静脈，舌咽・迷走・副・舌下の各神経，交感神経幹，リンパ節などが含まれ，それらを起源とするさまざまな腫瘍病変がみられる．したがって，前区と後区を区別することは臨床上重要であり，とくに耳下腺腫瘍と神経原生腫瘍の発生部位として臨床的な関心をもたれてきたが，もともと解剖学的に定義された構築ではなく，CT 所見から提唱された概念であり，十分な解剖学的検討はなされていなかった[9,10)]．

白倉は，解剖体を用いて副咽頭間隙の解剖学的検討を行い，その所見と副咽頭間隙腫瘍手術例の術前画像を比較・検討した．その結果，いわゆる茎突後区は，頸動脈や複数の神経を含む筋肉に囲まれた構築と，その後方の椎前筋の前方に位置する舌下神経を含む小さな間隙の二つに区別され，副咽頭間隙は従来の二つではなく三つの解剖構築に分けられることが判明した．また，腫瘍例の術前画像で頸動脈の偏位方向を検討したところ，手術によって確認された腫瘍の起源組織により偏位方向は一定の傾向を示し，その偏位は解剖学的所見と一致した特定の方向を示しており，副咽頭間隙腫瘍の画像診断上，頸動脈が重要な意味を有することを見出した（図 9）[11)]．

また，上咽頭癌やアデノイド肥大などの上咽頭病変では，従来から耳管障害による滲出性中耳炎をきたすことがよく知られている．耳管は副咽頭間隙に隣接して走行するため，副咽頭間隙病変においても滲出性中耳炎をきたすことが知られていたが，逆に耳管を閉塞するような巨大な腫瘍でも滲出性中耳炎をきたさない症例を経験することがある．角は，この病態に着目し，副咽頭間隙例について，画像所見に加えて，鼓膜，上咽頭所見ならびに聴力検査，耳管機能検査を施行し，その中耳機能について検討を行った．画像上，耳管圧迫所見のある副咽頭間隙良性腫瘍 11 例を対象とした検討で，全例で音響耳管検査により耳管狭窄所見を認めたが，滲出性中耳炎を発症している症例は認めなかった．このことから耳管の物理的狭窄を認めても，腫瘍の耳管浸潤による口蓋帆張筋の障害や耳管粘膜の線毛運動障害，腫瘍周囲の炎症反応が起こらないために滲出性中耳炎は生じないものと考えられた．滲出性中耳炎の発症機序として，単なる耳管の物理的狭窄以外の因子が必要であることを世界ではじめて報告した（図 10）[12)]．逆に丸山は，上咽頭耳管開口部に発生した良性の多形腺腫が滲出性中耳炎を発症し，治療後に滲出性中耳炎が治癒した症例を報告しており（図 11）[13)]，耳管病態と腫瘍の関係は今後も検討を加えていく必要がある．

また川島は，副咽頭間隙腫瘍手術例の手術操作と first-bite syndrome（FBS）発症の関連について精査し，FBS の発症機序を検討した．FBS は副咽頭間隙腫瘍の手術例において，術後しばらくして食事開始時に，そのつど耳下部の疼痛を生じる合併症である．Netterville らにより，耳下腺への交感神経支配の消失に伴う筋上皮細胞の過度の収縮が FBS 発症の原因であると推測されていたが，その詳細は不明であった[14,15)]．川島は，FBS を認めた症例は交感神経幹を切断ないし外頸動脈を結紮した症例であり，交感神経

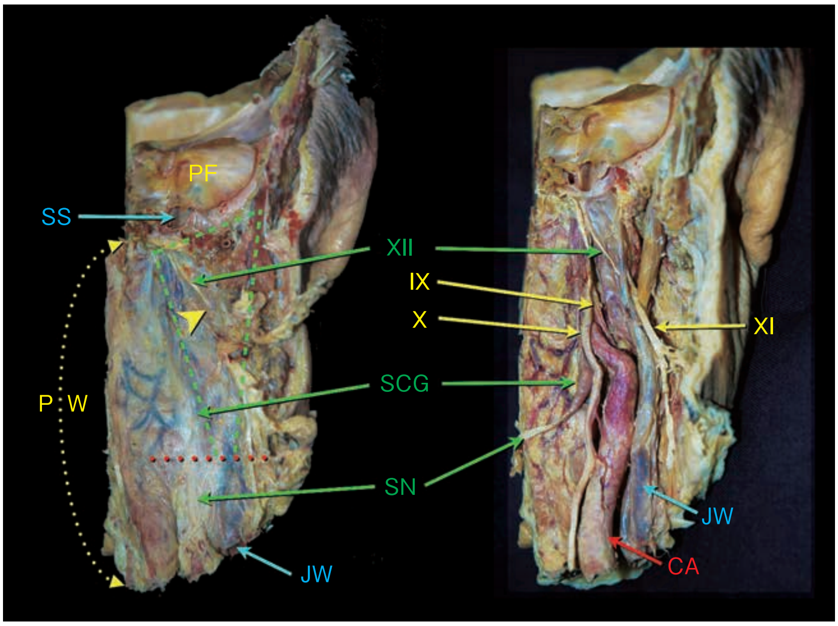
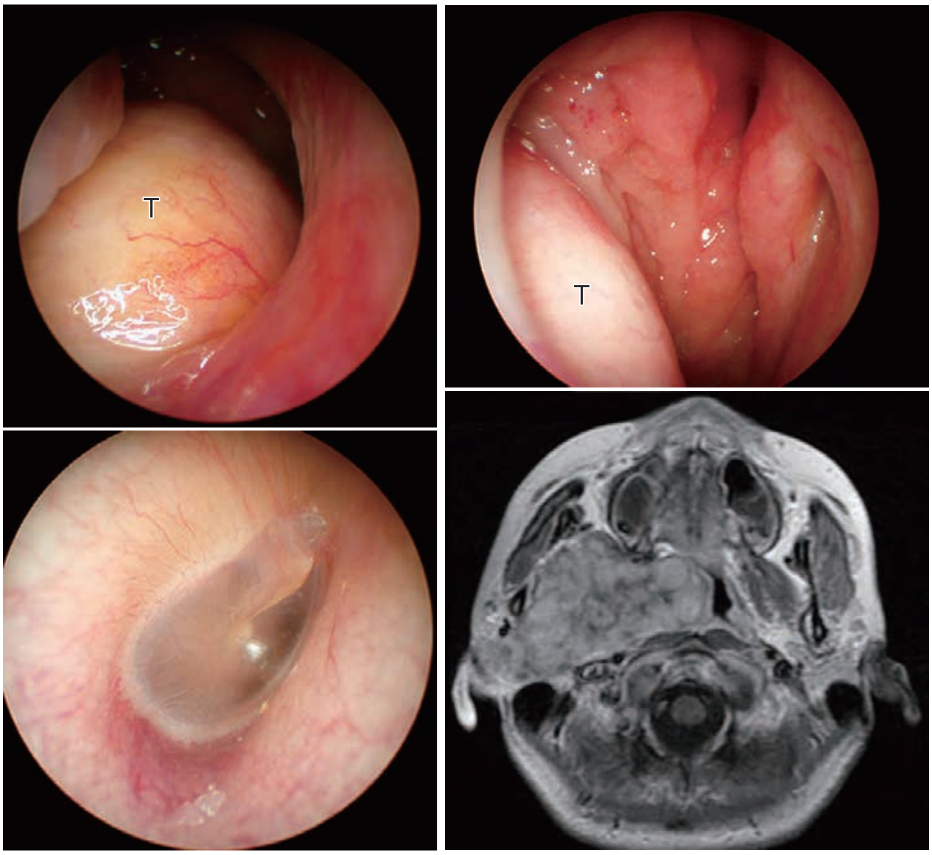


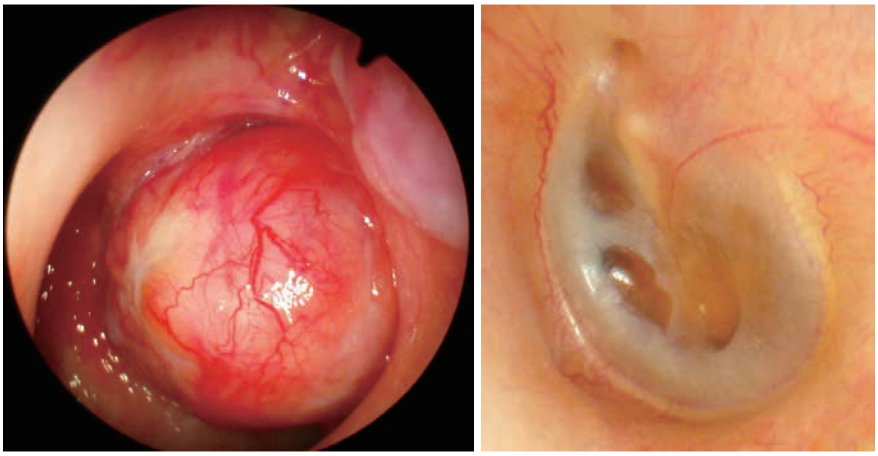
図 9．後方からみた副咽頭の解剖

推体をはずして副咽頭の解剖を後方から示したもの．三角を形成する緑の点線が副咽頭を示し，赤い点線が舌骨の位置を示している．頸動脈（CA）や頸静脈（JV），舌咽神経（IX），迷走神経（X），副神経（XI），交感神経（SN）の後方には茎状突起を起点とする筋膜，筋肉からなる総合組織があり，舌下神経（XII）は舌下神経管から頭蓋外に出て矢頭の部分で進入する（矢頭）．右図はその結合組織をはずした状態．PW：咽頭後壁，SCG：上頸神経節，SS：S 状静脈洞，PF：後頭蓋窩．



a.　　b.

図 10．滲出性中耳炎
T：腫瘍．



a.　　　　　　　　　　　　　　　b.

図 11．上咽頭の良性多形腺腫による滲出性中耳炎
a：腫瘍は耳管を閉塞している．
b：左鼓膜所見

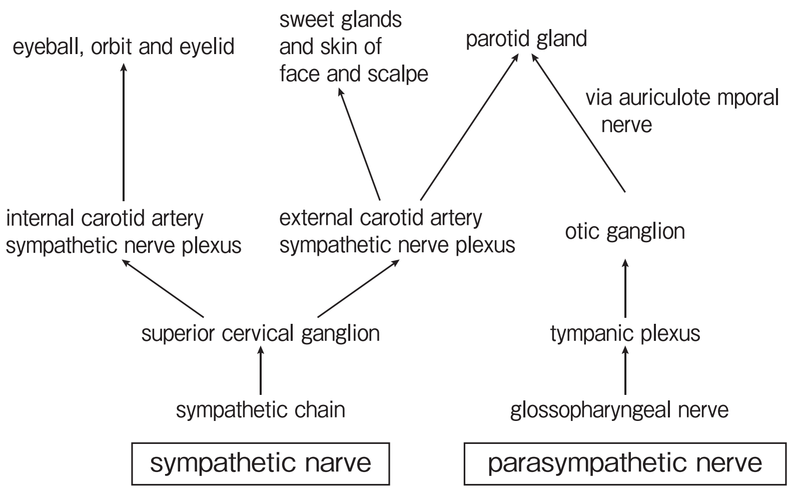


図 12．first-bite syndrome の発症と交感神経，副交感神経

由来の神経鞘腫でも腫瘍を核出した症例や上頸神経節を温存した症例では，FBS は発症しなかったことを見出した．このことから交感神経が上頸神経節，あるいはその末梢側で障害されると FBS が発症するという新知見を報告した（図 12）[16, 17]．

そのほか副咽頭間隙については，頭蓋外三叉神経鞘腫，迷走神経鞘腫，迷走神経傍神経節腫，遠隔転移を示す多形腺腫，神経節細胞腫，悪性リンパ腫，耳下腺嚢胞などさまざまな疾患や手術アプローチについて報告を行ってきた[18~29]．

一方，解剖体を用いた検討は，解剖構築だけでなく後述する手術術式の検討においても有用である．しかし通常のホルマリンによる固定法では筋，靭帯，皮膚，関節が硬くなっており，頭頸部領域の構造や手術アプローチの検討に使用しても，実際の手術時の感覚とは非常にかけ離れている．とくに頭蓋底，顔面深部領域の検討では，翼状突起と下顎骨など軟部組織と骨構築の関係が手術における重要な操作対象となるため，生体に近い可動性を有することが望ましい．凍結解剖体では感染のリスクとともに，時間をかけての検討ができないことから，詳細な解剖学や手術アプローチの検討は現実的には困難であった．そこで教室の岡田は Thiel 解剖固定法という新しい固定法での検討を試みた．この Thiel 解剖固定法は特殊な固定液を用いることで，生体とまったくかわらない性状を維持しつつ，感染のリスク回避と保存性を両立させたものである[30]．半年～1 年は生体と同様の性状が維持され，一つの解剖体で手術の検討，若手医師の指導，学生教育を同時に行うことも可能である．岡田は本法で固定された検体で頭蓋底の手術シミュレーションを行い，その有用性を報告するとともに，現在の日本におけるサージカルトレーニングの法的問題点についても提言を行った（図 13）[31]．

そのほか，頭蓋底における解剖学的検討としては，角田が，顎関節・下顎骨と関係した中頭蓋窩の骨隆起の検討[32]や，高橋が，胎児を用いた中頭蓋窩形態の発

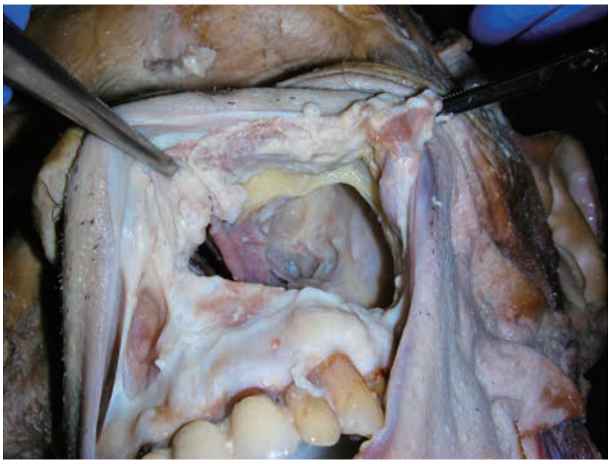


図 13．頭蓋底の手術シミュレーション

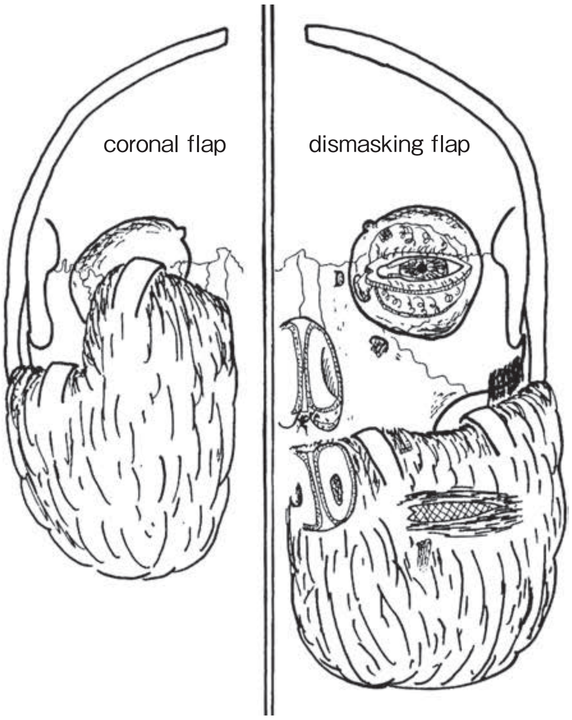


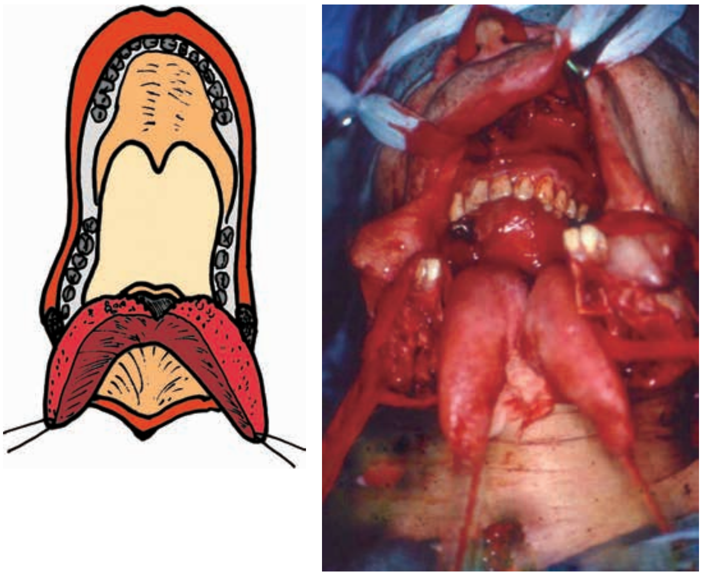
図 15．facial dismasking flap（文献 35 より引用）

生について内耳疾患との関連について報告している[33]．

2．新しい手術アプローチと治療成績

本項では，当教室が中心となって臨床応用を実現した手術アプローチと頭蓋底手術の治療成績について報告する．上述したように，頭蓋底・顔面深部は頭部の最深部に存在し，その解剖が複雑であることから手術アプローチそのものが困難であり，広く安全な視野の確保と機能温存，整容維持がしばしば矛盾する要求となる．それらの問題を解決すべく，いくつかの新しい手術術式の開発や応用を行ってきた．

最初に報告した手術術式は，前面アプローチにより延髄から巨大な上部頸髄腫瘍を摘出するための斬新な手術術式である．本術式は下口唇を正面正中で切開し



a.　　　b.

図 14．前面アプローチによる上部頸髄腫瘍摘出

た後に，Le Fort I 型となるような骨の切断を行い，上顎も正中で切断し，加えて舌と下顎を正中で切断し，これらをまとめて切断部から左右に展開する．この術式では，切離される部位には重要な血管や神経がないために安全に前脊椎部位に到達でき，展開部分からは咽頭の上部〜下部まですべてを一つの視野に入れることが可能となる．また摘出手術後は容易に元に戻すことができるという画期的な方法である（図 14）[34]．

Facial dismasking flap は，1990 年に形成外科医の田島らが報告した顔面皮膚展開法である（図 15）[35]．顔面に目立った傷がつかず，かつ顔面神経麻痺をきたさないにもかかわらず，顔面上 2/3 の広い展開が可能となる革新的な皮膚展開法である．われわれはこの術式の頭蓋底手術への応用を試みた．古宇田は 23 例の手術例をまとめ，腫瘍摘出だけでなく遊離皮弁による再建なども広い視野・操作野のもとに施行できる利点とともに，1 例に術後顔面神経麻痺の悪化を認めた以外には，術後の顔貌変化や後遺症がないことを報告した．本法は，前・中頭蓋窩，側頭下窩，頬骨，鼻・副鼻腔，眼窩，翼突窩，翼口蓋窩，副咽頭間隙，上咽頭にわたる広い術野を得ることができる優れた皮弁作成法と結論づけた（図 4）[2]．この報告は国内外で大きな反響を呼び，発表論文は「Laryngoscope」誌の表紙を飾っている（図 16）[2]．この手術法をさらにすすめ，固有鼻腔を完全に操作野に入れつつ，鼻骨形態を温存する手術法が nasal downward swing approach である．この手術法は岸本により発案され，鼻骨の骨切りの後，外鼻皮膚ならびに軟骨との連続性を保ち，鼻骨の血流を維持しながら下方に翻転するというまったくオリジナルな手術術式である．骨成長過程にある乳幼

前　目次へ　次

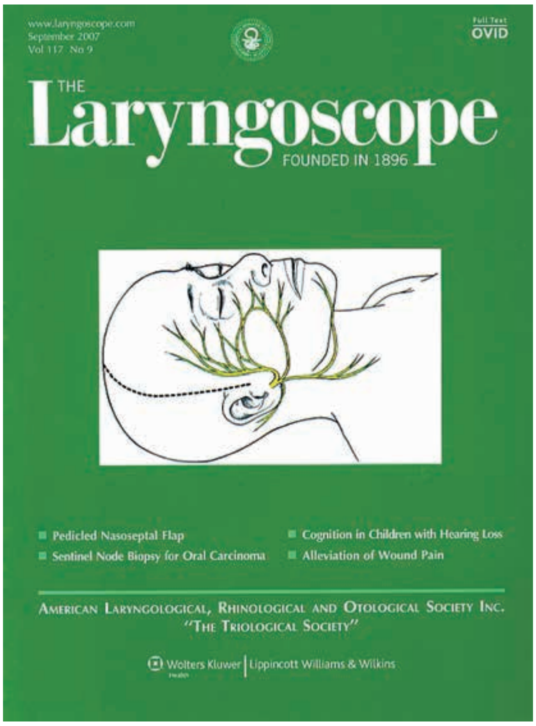


図 16. facial dismasking flap を掲載した「Laryngoscope」誌の表紙

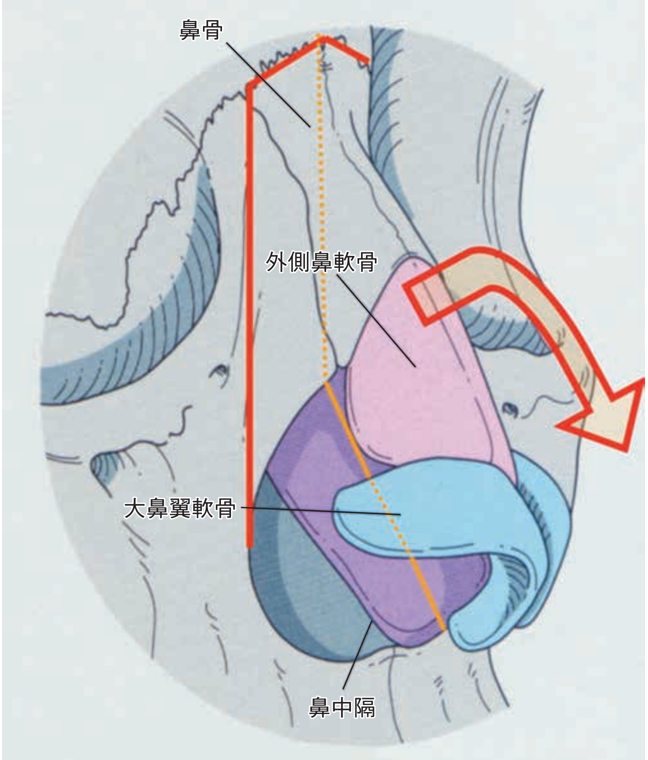


図 17. nasal downward swing approach（1）［文献 36 より引用］

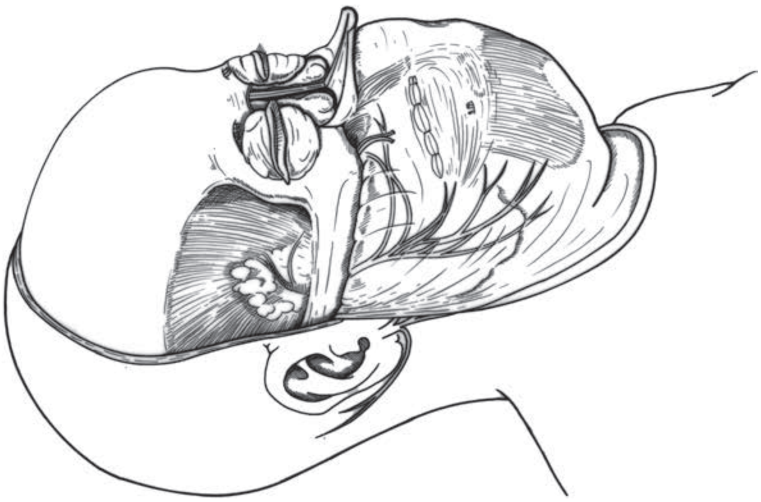


図 18. nasal downward swing approach（2）［文献 37 より引用］

児，小児に適した術式であり，良好な成績をあげている（図 17，18）[36, 37]．

上咽頭は顔面の正中最深部に位置しているが，その部分への手術アプローチとして Wei らが maxillary swing approach を発表した．本法は，上顎骨を頬部皮膚ごと翻展することで上咽頭の広い視野を展開するというものであり，上咽頭癌の放射線化学療法後再発などへの適応が報告されていた（図 19）[38, 39]．岸本はその術式の変法を考案し，翼口蓋窩手前ではなく，上顎洞後壁近くに切離面を設定することで，翼口蓋窩や上顎洞後壁に浸潤した腫瘍に直接切り込まず，かつ出血や内側翼突筋損傷などを最小限にとどめ，この術式の適応範囲が広がった．角は，それら症例をまとめ解剖学的な検討を加えることで，本例の適応ならびに利点・欠点について報告した（図 20）[5]．

頭蓋底手術の治療成績は，大野が小児肉腫例の二次治療として頭蓋底手術を受けた 13 例について，腫瘍存在部位，手術法，皮切，開頭部位，合併症と予後についてまとめている．小児の一次治療後の残存肉腫という手術の負担が大きいと思われる条件であっても，

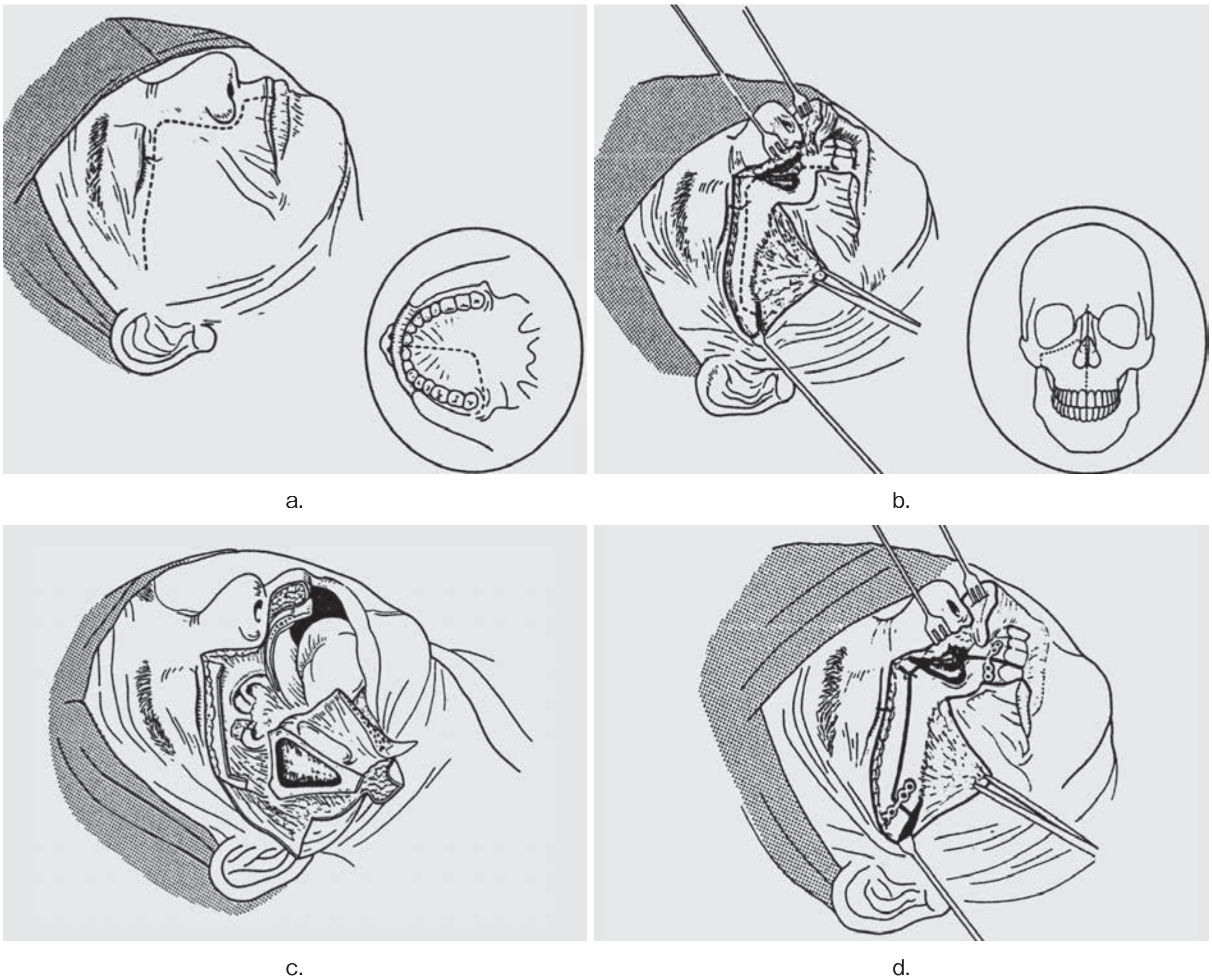


図 19. maxillary swing approach（文献 38, 39 より引用）

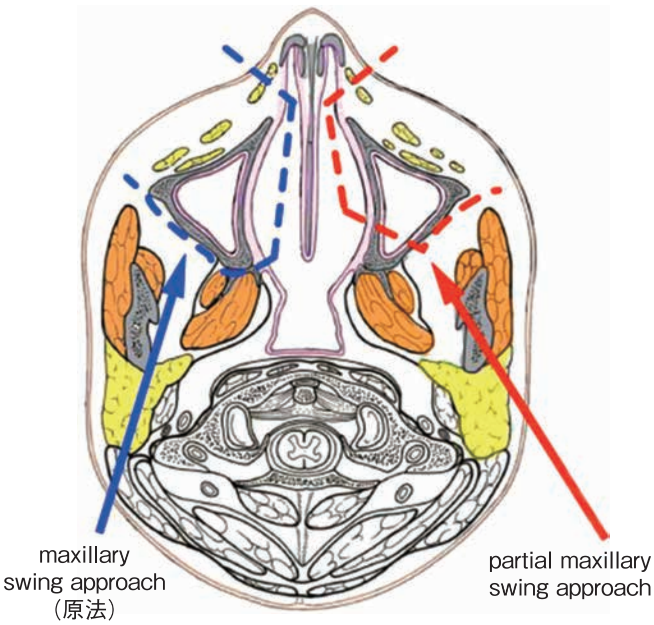


図 20. partial maxillary swing approach（maxillary swing approach の変法）［文献 5 より引用］

前 目次へ 次

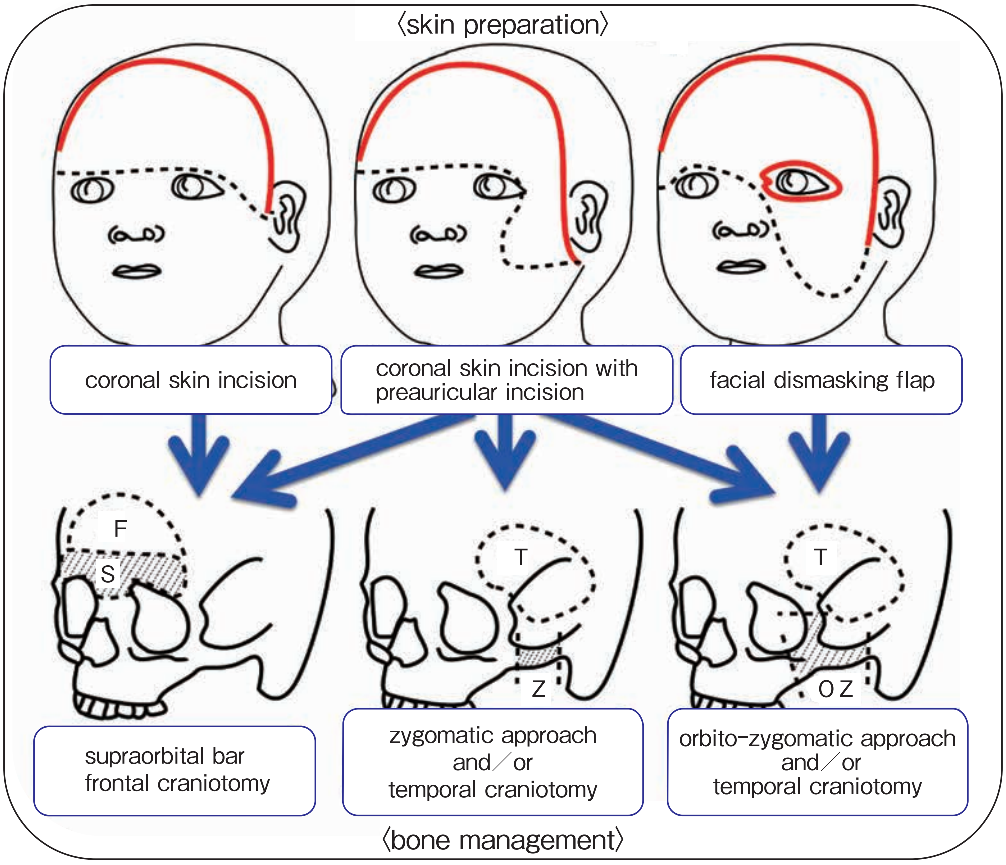


図 21．小児の頭蓋底手術

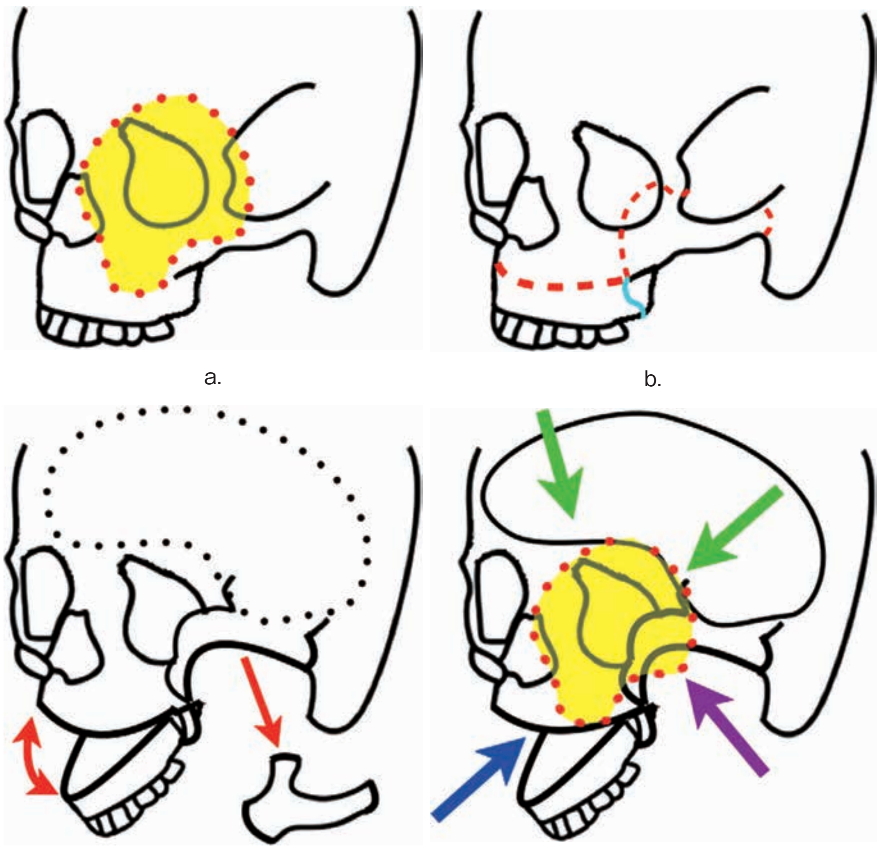


図 22．小児への Le Fort Ⅰ型骨切り術を用いた頭蓋底手術

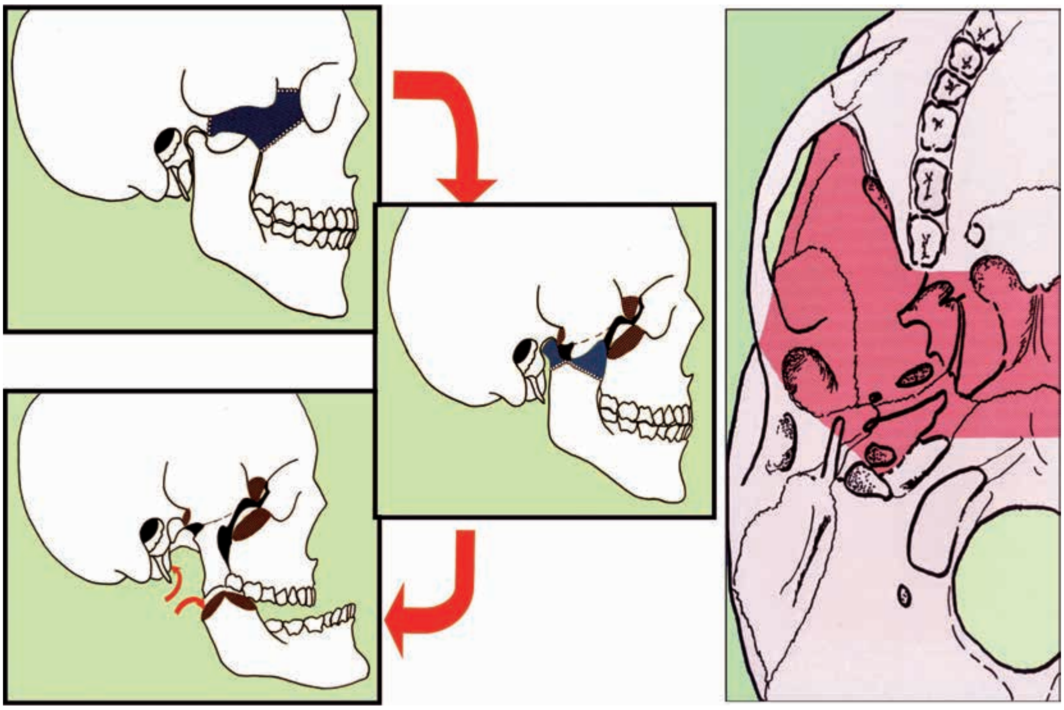


図 23．眼窩頬骨到達法とその到達可能領域

適切な術式選択により頭蓋底手術が安全に施行できることを報告した（図 21）[40]．また山田は，8 歳児にみられた血管線維腫に対する Le Fort Ⅰ型骨切り術を用いた頭蓋底手術例とその術後経過について報告している（図 22）[41]．両側上顎骨を水平断する術式であっても，術後の歯牙の萌出には影響が出ないことから，本術式の安全性を担保する貴重な記録となった．また，タイからの本学留学生である Ariyasathitman は機器分析センター，病理学ならびに口腔病理学教室の協力を得て，若年性砂粒状骨化線維腫例から得られた骨検体を免疫染色ならびに走査型電子顕微鏡で検討した[42]．破骨細胞の吸収による篩状の骨組織構造を観察し，活発な骨破壊と骨新生のプロセスがこの病変で生じていること，スポンジ状の石灰化組織が CT 上でみられる独特のすりガラス様の所見を呈することを報告し，頭蓋底病変にしばしばみられる原発性骨病変の病態解明の糸口になる知見を得た．そのほか，脳神経外科・青柳 傑先生や玉置正史先生から共同手術や脊索腫の剖検例について報告をしていただいた[43, 44]．そのほかの手術アプローチの解説，治療成績や症例報告などを文献リストにあげた[45～59]．

3．組織再建ならびに機能再建

頭蓋底手術後には摘出による組織欠損のほか，皮膚切開による瘢痕形成，顔面形態の変化，顔面神経の損傷，咀嚼筋障害による開口障害，嚥下・発声の問題が生じる．本学では形成外科・秦 維郎前教授，岡崎 睦教授のご指導ならびに飯田秀夫先生，矢野智之先生，田中顕太郎先生ら多数の形成外科医のご協力により手術が無事に遂行された．のみならず頭蓋底手術にかかわる新たな新知見を見出していただき，多くの業績をあげていただいた．詳細については文献を参照されたい[60～68]．また，頭蓋底手術術後の下位脳神経麻痺は時として不可避なものとなり，音声や嚥下機能の障害とともに著しい QOL の低下を招く．嚥下機能障害については，木村が高齢者の咽頭喉頭逆流症について咽頭食道造影検査所見とプロトンポンプ阻害薬（PPI）の有効性の関連について検討し，PPI の有効例の判断基準について新知見を得て，造影検査の有用性を報告している[69]．言語聴覚士の西川絵里氏，澤田光毅氏には嚥下，リハビリテーションについて担当していただき，多くの患者の治療にあたっていただいた．また反回神経麻痺に対する外科治療として，従来，甲状軟骨形成術や披裂軟骨形成術が行われてきたが，近年，より侵襲の少ない喉頭微細手術による筋膜移植術や脂肪注入が行われるようになってきた[70～73]．

Ⅳ．頭蓋底外科の将来展望

医療技術の進歩とともに，かつては手術関連死が 3～5% に達する危険な手術であった頭蓋底手術の安全性は確立されつつあり，近年では，より低侵襲な手術アプローチへの努力が続けられている．ここでは二つのトピックをあげる．

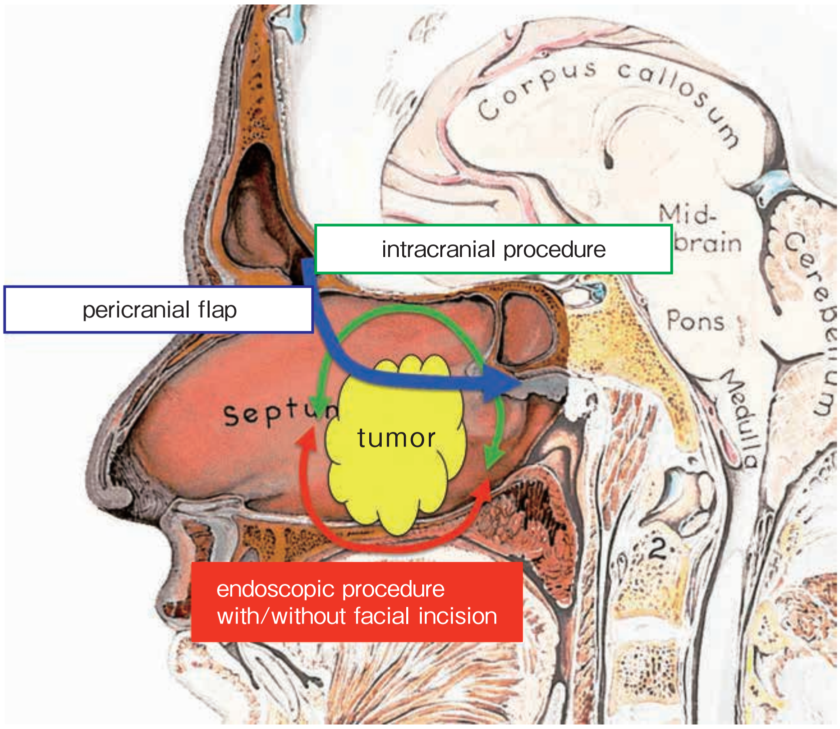


図 24．endoscopy assisted surgery

1．内視鏡手術とロボット手術

内視鏡は人体の内側に観察点をおくことができるため，まったく異なる視点からの観察が可能となるとともに，対象に近接させて顕微鏡に匹敵する詳細な観察も可能となる．また観察だけでなく照明としての役割をはたすこともできるため，外切開の手術と組み合わせて補助的な役割で用いる（endoscopy assisted surgery）ことも可能である[74]．

すでに下垂体手術では内視鏡下の摘出が主流となっているが[75]，近年，その適応範囲が広がっている．若年性血管線維腫は若年男性に多く発症することもあり，限局した症例については内視鏡手術のよい適応となっている．より進展した症例に対しても内視鏡単独の手術が行われるようになったが，広汎な進展例については内視鏡のみでは切除不能な場合もあり，適応についてのコンセンサスもできつつある[76~78]．上咽頭病変とくに上咽頭癌は放射線化学療法が第一選択であるが，再発病変に対して手術が行われることがある．小病変についてはレーザー蒸散などが行われていたが，翼状突起に達するような大きな病変については Wei らの maxillary swing approach などが適応されていた．そのような病変に対しても内視鏡下切除の報告がみられるようになっているが，手術適応の限界も同時に報告されている[79,80]．この上咽頭では，Wei らのグループなどからロボット手術の導入が紹介されている[81]．経鼻的な内視鏡操作と経口ロボットの組み合わせなどのアイデアがあり[82]，よりよい視野・操作野が期待できるが，ロボット手術そのものの限界や問題点も指摘されるようになった[83]．これら内視鏡およびロボット手術の新たな適応となる領域として側頭下窩が注目されている．従来，頬骨到達法，眼窩頬骨到達法が行われてきたが（図 23），血管線維腫や三叉神経鞘腫など良性腫瘍の治療で注目を浴びるようになり[84,85]，解剖や放射線での検討も盛んに行われるようになってきている[86,87]．当科でも頭蓋底病変に対する内視鏡単独ならび内視鏡支援手術を積極的に行っている．とくに前頭蓋底の悪性病変に対しては，鼻内からのアプローチを先に行い下方のマージンを確保したうえで，次に前頭開頭下での腫瘍切除時に鼻内内視鏡をガイドとして用いる endoscopy assisted surgery はルーチンに行っている（図 24）[88~90]．

2．ナビゲーションと実体模型

手術支援機器としてナビゲーションシステムは，脳神経外科や整形外科領域などで広く用いられている．とくに骨構築を対象とする場合ないし骨に囲まれた領域では有用性が高い．当科では手術シミュレーションや前頭蓋底の切除範囲の位置決めに早くからこのシステムを導入してきたが[91~99]，加えて病変骨の切除範囲決定などに応用範囲を広げて同システムの有用性を報告している[100~102]．

一方，三次元プリンターの登場により，三次元模型が容易に手に入るようになり，臨床の場にも導入され，さまざまな臨床応用が報告されている[103~105]．われわ

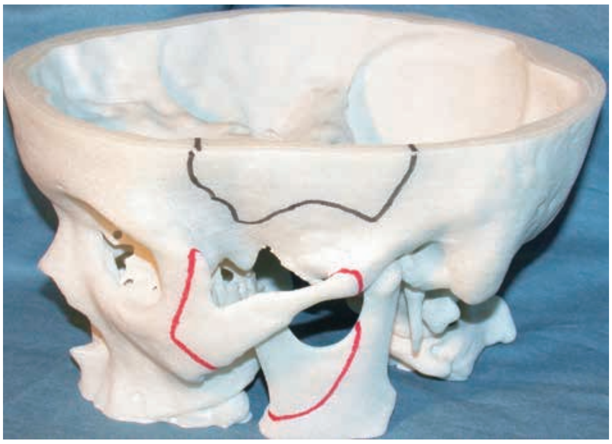


図 25．三次元プリンターによる三次元実体模型

れも頭蓋底の複雑な骨構築に対して三次元模型を構築し，手術のシミュレーションやレジデント教育に用いている[106~108]．模型そのものも進化をとげており，開発業者と共同でよりよい実体模型の作製を試みている（図 25)[109]．

V．お わ り に

頭蓋底外科は今後，内視鏡を中心として，機能や形態を温存しさらに手術侵襲を軽減させる minimally invasive surgery の方向にすすんでいくことは確かである．しかし，そういった手術を安全確実に行うためには，豊富な解剖学的知識を有し，さらにこれまでに述べてきたような open surgery の技術も併せてもっておかなければならない．そのためには，われわれの築き上げてきた頭蓋底外科の知識と技術を伝承していくことは非常に重要なことと考える．

最後に，この長時間にわたる大変困難な頭蓋底手術に直接加わっていただき苦労をともにしていただいた東京医科歯科大学頭頸部外科，耳鼻咽喉科，脳神経外科，形成外科の先生方，術中および周術期管理を安全確実に行っていただいた麻酔・蘇生・ペインクリニック科，集中治療部の先生方，手術以外の場面で治療にご協力いただいた血管内治療科，放射線科，小児科の先生方，複雑な頭蓋底腫瘍についての正確な情報をいただいた病理部，放射線部の先生方，手術手技の開発に貴重なアドバイスをいただいた臨床解剖学の先生方，さらにこの大変な手術を受けた乳児～老人にいたる多数の患者を心身両面から支えていただいた看護師，言語聴覚士の方々に深く感謝し，お礼を申し上げる．

文　献

1）岸本誠司：頭蓋底病変の外科—顔面深部へのアプローチ．宿題報告モノグラフ，東京医学社，2005（日耳鼻会報 **108**：308–310，2005 に抄録掲載）
2）Koda H，Tsunoda A，Kishimoto S et al：Facial dismasking flap for removal of tumors in the craniofacial region．Laryngoscope **117**：1533–1538，2007.
3）Maniglia AJ：Indications and techniques of midfacial degloving；a 15-year experience．Arch Otolaryngol HNS **112**：750–752，1986.
4）岸本誠司，齋藤春雄：顔面骨切断による中頭蓋底下面へのアプローチ．頭頸部外 **6**：189–195，1996.
5）Sumi T，Tsunoda A，Kishimoto S et al：Partial maxillary swing approach for removal of the tumors in the retromaxillary area．Auris Nasus Larynx **36**：567–570，2009.
6）Uttley D，Moore A，Archer DJ：Surgical management of midline skull-base tumors；a new approach．J Neurosurg **71**：705–710，1989.
7）佐藤達夫，秋田恵一（編）：日本人のからだ，東京大学出版会，東京，2000.
8）Akita K，Shimokawa T，Sato T：An anatomic study of the positional relationships between the lateral pterygoid muscle and its surrounding nerves．Eur J Anat **7**（Suppl1）：5–14，2003.
9）Som PM，Biller HF，Lawson W：Tumors of the parapharyngeal space；preoperative evalution，diagnosis and surgical approaches．Ann Otol Rhinol Laryngol（Suppl）**90**：3–15，1981.
10）Olsen KD：Tumors and surgery of the parapharyngeal space．Laryngoscope **104**（Suppl 63）：1–28，1994.
11）Shirakura S，Tsunoda A，Kishimoto S et al：Parapharyngeal space tumors；anatomical and image analysis findings．Auris Nasus Larynx **37**：621–625，2010.
12）Sumi T，Tsunoda A，Kishimoto S et al：Mechanical obstruction of the eustachian tube by the benign tumor of the parapharyngeal space does not cause otitis media with effusion．Otol Neurotol **28**：1072–1075，2007.
13）Maruyama A，Tsunoda A，Kishimoto S et al：Nasopharyngeal pleomorphic adenoma presenting as otitis media with effusion；case report and literature review．Am J Otolaryngol **35**：73–76，2014.
14）Haubrich WS：The first-bite syndrome．Henry Ford Hosp Med J **34**：275–278，1986.
15）Netterville JL，Jackson CG，Miller FR et al：Vagal paraganglioma；a review of 46 patients treated during a 20-year period．Arch Otolaryngol Head Neck Surg **124**：1133–1140，1998.
16）川島慶之，角　卓郎，岸本誠司ほか：治療に伴う痛みとそのコントロール—first bite syndrome．JOHNS **21**：890–893，2005.
17）Kawashima Y，Sumi T，Kishimoto S et al：First-bite syndrome；a review of 29 patients with parapharyngeal space tumor．Auris Nasus Lar-

ynx **35**：109–113, 2008.
18) 杉山弘美, 合津和央, 岸本誠司ほか：頭蓋外三叉神経鞘腫例. 耳鼻臨床 **95**：843–848, 2002.
19) 佐藤悠子, 角田篤信, 岸本誠司ほか：副咽頭間隙腫瘍の治療―副咽頭間隙の迷走神経傍神経節腫症例. 頭頸部外 **13**：79–83, 2004.
20) 金沢弘美, 岸本誠司：神経鞘腫―頭蓋外三叉神経鞘腫. JOHNS **20**：581–586, 2004.
21) 矢野一彦, 神山亮介, 岸本誠司ほか：副咽頭間隙に原発し遠隔転移した多形腺腫例. 口腔・咽頭科 **16**：327–336, 2004.
22) 角 卓郎, 岸本誠司：手術範囲と術式―副咽頭間隙腫瘍. JOHNS **20**：1403–1406, 2004.
23) 杉本太郎, 岸本誠司, 角田篤信ほか：副咽頭間隙へのアプローチ法・適応とコツ―経耳下腺法；下顎骨切断を避ける手術の工夫. 口腔・咽頭科 **18**：305–313, 2006.
24) 稲吉康比呂, 白倉 聡, 岸本誠司：症例をどうみるか―副咽頭間隙悪性リンパ腫の2症例. JOHNS **23**：1463-1469, 2007.
25) 白倉 聡, 岸本誠司：手術・処置に役立つ臨床解剖―副咽頭間隙腫瘍手術のための臨床解剖. JOHNS **24**：451–454, 2008.
26) 角田篤信, 岸本誠司, 寺崎大洋：頭蓋底・顔面深部の外科シリーズ―系統発生からみた頭蓋底・顔面深部. JOHNS **24**：540–543, 2008.
27) 岩崎朱見, 角田篤信, 岸本誠司ほか：副咽頭間隙に生じた神経節細胞腫例. 耳鼻臨床 **102**：176–177, 2009.
28) 本田圭司, 岩崎朱見, 岸本誠司ほか：症例をどうみるか―副咽頭間隙に大きく進展した耳下腺嚢胞の1例. JOHNS **26**：129–132, 2010.
29) 萩野幸治, 岸本誠司：唾液腺腫瘍の治療における問題点―副咽頭間隙に進展した耳下腺腫瘍の手術は. JOHNS **26**：206–208, 2010.
30) Thiel W：An arterial substance for subsequent injection during the preservation of the whole corpse. Ann Anat **174**：197–200, 1992.
31) 岡田隆平, 角田篤信, 岸本誠司ほか：Thiel法による解剖体固定法とその有用性についての検討. 日耳鼻会報 **115**：791–794, 2012.
32) Tsunoda A, Kishimoto S, Akita K et al：Bony eminence on the middle cranial fossa corresponding to the temporomandibular joint. Clin Anat **20**：512–515, 2007.
33) Takahashi N, Tsunoda A, Kitamura K et al：Anatomical feature of the middle cranial fossa in fetal periods；possible etiology of superior canal dehiscence syndrome. Acta Otolaryngol **132**：385–390, 2012.
34) Okamura HO, Nishimura-Ogino E, Kishimoto S et al：New interdisciplinary approach for removing large clivus and upper cervical spine tumors. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec **65**：61–65, 2003.
35) Tajima S, Tanaka Y, Imai K et al：Extended coronal flap– 'Dismasking flap' for craniofacial and skull base surgery. Bull Osaka Med Coll **39**：1–8, 1993.
36) 岸本誠司：外鼻シリーズ―外鼻展開による鼻副鼻腔へのアプローチ. JOHNS **26**：1712–1715, 2010.
37) Kishimoto S, Tsunoda A, Koda H：Nasal downward swing approach coupled with the facial dismasking flap. Auris Nasus Larynx **37**：217–219, 2010.
38) Wei WI, Lam KH, Sham JS：New approach to the nasopharynx；the maxillary swing approach. Head Neck **13**：200–207, 1991.
39) Wei WI, Ho CM, Yuen PW et al：Axillary swing approach for resection of tumors in and around the nasopharynx. Arch Otolaryngol Head Neck Surg **121**：638–642, 1995.
40) Ohno K, Tsunoda A, Kishimoto S et al：The approaches and outcomes of skull base surgery for pediatric sarcoma after initial therapy. Auris Nasus Larynx **38**：208–214, 2011.
41) Yamada M, Tsunoda A, Kishimoto S et al：Surgical management of large juvenile nasopharyngeal angiofibroma invading the infratemporal fossa with intracranial extradural parasellar involvement in an 8-year-old boy. Auris Nasus Larynx **39**：341–344, 2012.
42) Ariyasathitman S, Tsunoda A, Kishimoto S et al：Ultrastructual morphology of juvenile psammomatoid ossifying fibroma. Auris Nasus Larynx **39**：314–316, 2012.
43) Tamaki M, Aoyagi M, Kishimoto S et al：Clinical course and autopsy findings of a patient with clival chordoma who underwent multiple surgeries and radiation during a 10-year period. Skull Base **17**：331–340, 2007.
44) 青柳 傑, 岸本誠司, 角田篤信ほか：解剖を中心とした脳神経手術手技―頭蓋底・顔面深部病変に対する共同手術. 脳神経外科 **36**：135–145, 2008.
45) 川島慶之, 小林麻里, 飯田秀夫ほか：前頭蓋底, 眼窩へ進展した篩骨洞原発cemento-ossifying fibromaの一例. 頭頸部外科 **12**：71–75, 2002.
46) 石川紀彦, 岸本誠司：顔面深部へのアプローチ―上咽頭・斜台部へのLe Fort I osteotomy法. 頭頸部腫瘍 **28**：593–596, 2002.
47) 岸本誠司：横紋筋肉腫―頭頸部横紋筋肉腫の治療. 小児外科 **35**：31–37, 2003.
48) 鵜澤正道, 岸本誠司：手術範囲と術式―若年性鼻咽腔血管線維腫. JOHNS **20**：1297–1299, 2004.
49) 畑中章生, 堤 剛, 岸本誠司：症例をどうみるか―前頭蓋底アプローチにより開放術を施行したallergic fungal rhinosinusitisの1症例. JOHNS **21**：675–678, 2005.
50) 白倉 聡, 岸本誠司：耳鼻咽喉科における小児への投薬―小児悪性腫瘍. ENTONI **79**：119–125, 2007.
51) 古宇田寛子, 角田篤信, 岸本誠司：頭蓋底・顔面深部の外科シリーズ；アプローチ法からみた解剖と機能―facial dismasking flap. JOHNS **24**：678–680, 2008.

52) 鈴木政美，岸本誠司：頭蓋底・顔面深部の外科シリーズ・アプローチ法からみた解剖と機能—midfacial degloving．JOHNS **24**：824–825，2008.
53) 藤川太郎，川島慶之，岸本誠司ほか：Facial dismasking 法を用いた側頭下窩血管線維腫例．耳鼻臨床 **101**：375–382，2008.
54) 木村百合香，岸本誠司：頭蓋底・顔面深部の外科シリーズ；アプローチ法からみた解剖と機能—眼窩頬骨到達法．JOHNS **24**：962–964，2008.
55) 得丸貴夫，岸本誠司：頭蓋底・顔面深部の外科シリーズ；アプローチ法からみた解剖と機能—mandibular swing approach．JOHNS **24**：1104–1106，2008.
56) 角　卓郎，岸本誠司：頭蓋底・顔面深部の外科シリーズ；アプローチ法からみた解剖と機能—maxillary swing approach．JOHNS **24**：1238–1240，2008.
57) 君塚幸喜，岸本誠司：頭蓋底・顔面深部の外科シリーズ；アプローチ法からみた解剖と機能—Le Fort Ⅰ型骨切り術．JOHNS **24**：1512–1514，2008.
58) 角田篤信，岸本誠司：頭蓋底・顔面深部へのアプローチと再建—頭蓋底・顔面深部へのアプローチについて．頭頸部癌 **34**：261–264，2008.
59) 岸本誠司：外鼻シリーズ—外鼻展開による鼻副鼻腔へのアプローチ．JOHNS **26**：1712–1715，2010.
60) Iida H，Kishimoto S，Umeda T et al：Secure flap fixation to bony tissue using an anchoring system in skull-base surgery．J Reconstr Microsurg **19**：561–566，2003.
61) Yano T，Tanaka K，Kishimoto S et al：Reliability of and indications for pericranial flaps in anterior skull base reconstruction．J Craniofac Surg **22**：482–485，2011.
62) Yano T，Tanaka K，Kishimoto S et al：Review of skull base reconstruction using locoregional flaps and free flaps in children and adolescents．Skull Base **21**：359–364，2011.
63) Yano T，Tanaka K，Kishimoto S et al：Usability of the middle temporal vein as a recipient vessel for free tissue transfer in skull-base reconstruction．Ann Plast Surg **68**：286–289，2012.
64) Yano T，Tsunoda A，Kishimoto S et al：A new concept for classifying skull base defects for reconstructive surgery．J Neurol Surg B Skull Base **73**：125–131，2012.
65) Yano T，Okazaki M，Kishimoto S et al：Tongue reconstruction with minimal donor site morbidity using a deep inferior epigastric perforator（DIEP）free flap in a 6–year-old girl．Microsurgery **33**：487–490，2013.
66) 矢野智之，森　弘樹，岸本誠司ほか：両側 dismasking flap アプローチにおける前方茎 pericranial flap を用いた前頭蓋底再建の経験．日頭顎顔会誌 **25**：68–74，2009.
67) 矢野智之，岸本誠司：再建部位による再建材料の選択と再建方法—舌・口腔再建．耳鼻・頭頸外科 **81**：87–91，2009.
68) 矢野智之，岡崎　睦，岸本誠司ほか：再発を繰り返した頭蓋底腫瘍に対して複数回の遊離皮弁再建を行った症例の検討．頭頸部癌 **38**：6–12，2012.
69) Kimura Y，Sugiura M，Kishimoto S et al：Value of barium swallow studies in predicting the response to rabeprazole in elderly patients with laryngopharyngeal reflux disease and nonerosive reflux disease in particular．Ann Otol Rhinol Laryngol **119**：631–635，2010.
70) Tsunoda K，Niimi S：Autologous transplantation of fascia into the vocal fold．Laryngoscope **110**：680–682，2000.
71) Nishiyama K，Hirose H，Iguchi Y et al：Autologous transplantation of fascia into the vocal fold as a treatment for recurrent nerve paralysis．Laryngoscope **112**：1420–1425，2002.
72) Tsunoda K，Kondou K，Kaga K et al：Autologous transplantation of fascia into the vocal fold；long-term result of type–1 transplantation and the future．Laryngoscope **115**：1–10，2005.
73) Nishiyama K，Hirose H，Tsunoda K：Vocal fold medialization by autologous fascia transplantation. Laryngoscope **116**：1724，2006.
74) 角田篤信：内視鏡の臨床応用—観察・記録法の進歩と頭蓋底手術への応用．耳鼻・頭頸外科 **79**：291–299，2007.
75) 田中洋次，角田篤信，岸本誠司ほか：経鼻下垂体手術に於ける脳神経外科・耳鼻咽喉科の連携．日内分泌会誌 **87**：41–43，2011.
76) Pryor SG，Moore EJ，Kasperbauer JL：Endoscopic versus traditional approaches for excision of juvenile nasopharyngeal angiofibroma．Laryngoscope **115**：1201–1207，2005.
77) Fyrmpas G，Konstantinidis I，Constantinidis J：Endoscopic treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibromas；our experience and review of the literature．Eur Arch Otorhinolaryngol **269**：523–529，2012.
78) 山田雅人，岸本誠司：鼻・副鼻腔疾患—若年性鼻咽腔血管線維腫への対応は？　JOHNS **28**：418–420, 2012.
79) Ong YK，Solares CA，Lee S et al：Endoscopic nasopharyngectomy and its role in managing locally recurrent nasopharyngeal carcinoma．Otolaryngol Clin North Am **44**：1141–1154，2011.
80) Castelnuovo P，Nicolai P，Turri-Zanoni M et al：Endoscopic endonasal nasopharyngectomy in selected cancers．Otolaryngol Head Neck Surg **149**：424–430，2013.
81) Wei WI，Ho WK：Transoral robotic resection of recurrent nasopharyngeal carcinoma．Laryngoscope **120**：2011–2014，2010.
82) Yin Tsang RK，Ho WK，Wei WI：Combined transnasal endoscopic and transoral robotic resection of recurrent nasopharyngeal carcinoma．Head Neck **34**：1190–1193，2012.
83) Xu T，Tang J，Gu M et al：Recurrent nasopharyngeal carcinoma；a clinical dilemma and challenge．Curr Oncol **20**：E406–E419，2013.

84) Yi ZX, Li ZC, Cheng JM et al：Huge nasopharyngeal angiofibroma with intracranial extension；change in the dura mater and choice of surgical management. J Laryngol Otol **121**：1108–1112, 2007.
85) Zhang Q, Feng K, Ge C et al：Endoscopic endonasal management of trigeminal schwannomas extending into the infratemporal fossa. J Clin Neurosci **19**：862–865, 2012.
86) Devaiah AK, Reiersen D, Hoagland T：Evaluating endoscopic and endoscopic-assisted access to the infratemporal fossa；a novel method for assessment and comparison of approaches. Laryngoscope **123**：1575–1582, 2013.
87) Kasemsiri P, Solares CA, Carrau RL et al：Endoscopic endonasal transpterygoid approaches；anatomical landmarks for planning the surgical corridor. Laryngoscope **123**：811–815, 2013.
88) 和佐野有紀，角田篤信，岸本誠司：頭蓋底・顔面深部の外科シリーズ―頭蓋底・顔面深部の内視鏡支援下手術．JOHNS **24**：1880–1882, 2008.
89) 神山亮介，岸本誠司：嗅神経芽細胞腫に対する治療法の選択は？―外科的切除術の立場から．JOHNS **25**：1487–1490, 2009.
90) 有泉陽介，岸本誠司，角田篤信ほか：嗅神経芽細胞腫に対する内視鏡支援下前頭蓋底手術の有用性について．耳鼻展望 **54**：309–312, 2011.
91) 岸本誠司，石川紀彦，伊藤　卓：頭蓋底を中心とした頭頸部領域の手術におけるナビゲーションシステムの有用性について．耳鼻展望 **46**：404–408, 2003.
92) 伊藤　卓，岸本誠司：頭頸部外科におけるナビゲーション手術とその将来．耳鼻・頭頸外科 **75**：799–803, 2003.
93) 高橋直人，角田篤信，岸本誠司ほか：前頭蓋底腫瘍摘出手術におけるナビゲーションの役割．耳鼻展望 **47**：368–371, 2004.
94) 角田篤信，金沢弘美，岸本誠司：側頭骨手術におけるナビゲーション手術の意義について―解剖学的側面から．耳鼻展望 **48**：371–372, 2005.
95) 角田篤信，金沢弘美，岸本誠司：ナビゲーションシステムを用いた頭蓋底腫瘍摘出の現況．耳鼻展望 **49**：308–310, 2006.
96) 菅又悠子，杉本太郎，岸本誠司ほか：ナビゲーションシステム支援下の前頭蓋底手術―嗅神経芽細胞腫の1症例．頭頸部外 **16**：109–113, 2006.
97) 岸本誠司，杉本太郎，川島慶之ほか：ナビゲーションシステムを用いた頭蓋底手術．耳鼻展望 **50**：369–371, 2007.
98) 杉本太郎，岸本誠司：耳鼻咽喉科領域におけるナビゲーション手術；その適応と基準づくりに向けて―頭頸部手術を中心とした当科の経験及び外保連試案における手術技術度とナビゲーションシステムの必要性との相関について．耳鼻展望 **51**：355–359, 2008.
99) 角田篤信，金沢弘美，岸本誠司：頭蓋底・顔面深部の外科シリーズ―頭蓋底・顔面深部のナビゲーション．JOHNS **24**：1762–1764, 2008.
100) 林　智誠，角田篤信，岸本誠司ほか：側頭骨線維性骨異形成症の手術―ナビゲーションシステムのシミュレーション手術への応用．耳鼻展望 **47**：371–372, 2004.
101) 高橋直人，岸本誠司：顔面線維性骨異形成症手術におけるナビゲーションシステムの応用．耳鼻展望 **52**：346–350, 2009.
102) 野村文敬，杉本太郎，岸本誠司：上顎骨に発生した線維性骨異型性症手術におけるナビゲーションシステムの応用．耳鼻展望 **55**：331–333, 2012.
103) Suzuki M, Ogawa Y, Hagiwara A et al：Rapidly prototyped temporal bone model for otological education. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec **66**：62–64, 2004.
104) Suzuki M, Hagiwara A, Kawaguchi S et al：Application of a rapid-prototyped temporal bone model for surgical planning. Acta Otolaryngol **125**：29–32, 2005.
105) Monfared A, Mitteramskogler G, Gruber S et al：High-fidelity, inexpensive surgical middle ear simulator. Otol Neurotol **33**：1573–1577, 2012.
106) 角田篤信，岩崎朱見，岸本誠司ほか：実物大臓器立体モデルによる頭蓋底手術支援．耳鼻展望 **51**：395–397, 2008.
107) 角田篤信，岸本誠司：手術トレーニング用三次元模型と作製における工夫について．耳鼻展望 **54**：340–342, 2011.
108) 角田篤信，喜多村健，岸本誠司ほか：当科における耳科手術指導―画像所見と解剖所見の有機的統合．Otology Japan **22**：209–213, 2012.
109) 角田篤信，伊藤　卓，喜多村　健ほか：自然骨と類似した切削性を有する人工骨モデルの製造方法．特開 242649, 2011.

Skull Base Surgery ; our experiences and prospects in future

Seiji Kishimoto, Head and Neck Surgery, Tokyo Medical and Dental University (Kameda Medical Center)
Atsunobu Tsunoda, Otorhinolaryngology, Tokyo Medical and Dental University

Summary
The skull base locates in the border of neurocranium and the viscerocranium. Many blood vessels and nerves pass through here and skull base itself shows complicated anatomical feature. Since the skull base exists in the deep part of head, the diagnosis and treatment of lesions occurring here are difficult. In addition to life-threatening intracranial complications, dysfunction of the facial movement, vision, deglutition, chewing, articulation may occur and severely deteriorate patient's quality of life, extremely high surgical maneuver is required. In order to perform base of skull operation safely, establishment of the team medical care, application of novel medical device, development of surgical maneuver are always demanded based on the knowledge concerning anatomical research. Furthermore, the development of minimally invasive surgery such as endoscopic operations as well as the reconstructing treatment for postoperative functional loss are both indispensable. Therefore, the surgical technique and knowledge of the skull base surgery should be inherited to coming young medical staffs. In this manuscript, we report our experiences and new observations about the skull base surgery, and also describe prospects in future.

Key words : skull base surgery, skull base tumor, anatomy of skull base, team medical care

脾臓の謎 ――起源と進化

田中　康一

要旨：魚類から哺乳類にみられる脾臓の多様な形態は，脊椎動物祖先の原始脾臓から静脈域が退縮することにより生じた一元的な変化として説明可能である（血管改築説，田中，1999）．魚類祖先に想定される原始脾臓の形態は現生肺魚類の腸脾に類似し，中心部動脈域とその周囲２層性静脈域からなり，静脈域には活発な造血活動がみられた．原始脾臓は魚類祖先では腸脾，両生類・哺乳類では腸外脾として存在し，いずれも造血器として機能していたと推測される．進化に伴い原始脾臓に血管改築が起こり，魚類・爬虫類では静脈域外層から血管の退縮が始まり，その結果，動脈域と１層性静脈域からなる現生魚類・爬虫類の脾臓が生じたと考えられる．これに対して哺乳類では，造血機能を維持するため静脈域の２層性が保たれたが，大部分の動物では血管退縮が静脈域内層から起こり，辺縁帯をもつ分化型脾臓に変化し，造血機能はこの過程で消退したと考えられる．

原始脾臓からの血管退縮現象は，腸脾の原型であるヤツメ類中腸造血巣の腸内静脈（肝門脈枝）形成過程に類似し，この過程が系統発生で反復されていると考えられる．

Key words：脾臓，系統発生，血管改築説，原始脾臓，原始型脾臓，中間帯，辺縁帯

Ⅰ．はじめに

脾臓は脊椎動物（亜門，脊索動物門）にのみにみられる腹部器官で，原索動物（亜門，脊索動物門）を含む無脊椎動物に相同の器官はみられない．構造的にすべて間葉系組織からなり，他胚葉に由来する組織の混在はない．その形態の多様性と機能の不明確さから古来“謎の臓器（oraganum mysterii plenum）”と呼ばれ，この呼称は現在でも使われている．脾臓には開放型循環路や動脈末梢の莢構造など，他の臓器にはない特異的な構造もみられる．脾臓の比較解剖学的，解剖・組織学的な特徴については，すでに多数の論文[1~6]があるので参照されたい．

脾臓の多様な形態は脊椎動物の進化と関連して生じたと考えられ，その背景を理解するには系統発生を知る必要がある．脾臓の系統発生に関してはその多様な形態の由来を説明することが困難で，現在までに少数の断片的な内容の論文（魚類，爬虫類，哺乳類の各綱に関するもの）がみられるが，脊椎動物全綱について論じたものはなく，筆者の提唱する血管改築説（vascular remodelling theory）[7]によりはじめてその多様な形態が生じた機序を説明することが可能となった．ここでは限られた紙面の範囲でその概要を述べるにとどめるが，興味のある方は拙著[7]を参照していただきたい．

なお，本論文に使用した動物分類は，「岩波生物学辞典，４版」（1996）に準じている．

連絡先：田中　康一　ochamed.aps@tmd.ac.jp

Ⅱ．組織発生

脾臓の系統発生を論じるには，まずその組織発生を理解する必要がある．組織発生に関する知見は，個体発生の観察がもととなっていることは言を俟たない．

大部分の現生脊椎動物の個体発生で，脾原基は背側腸（胃）間膜の漿膜下に間葉系細胞の増殖巣として出現し，発育に伴いその大きさを増し，未熟な血管構造を含む組織塊となり，やがて近位置にある門脈と連絡する．その後，組織塊は複雑な血管構造として発達し，造血細胞の増殖やリンパ組織の発達などがみられるようになる．やがて脾原基は消化管から独立し，腹腔内の器官へと発達する．脾臓の発生過程は動物の種によ

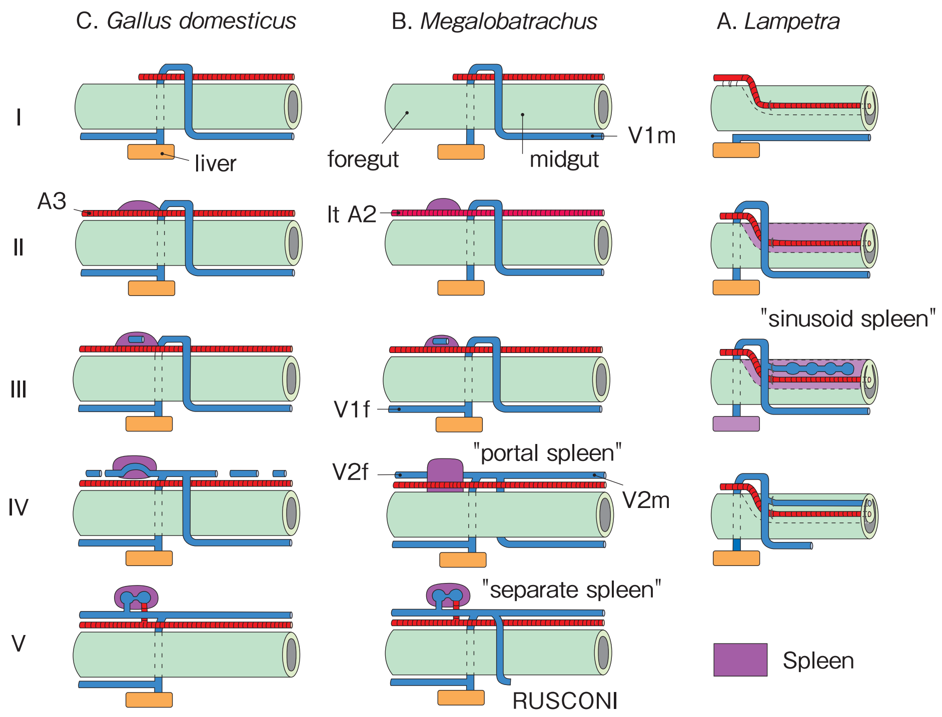


図 1．個体発生からみた脾臓の進化[9)]
綱の異なる脊椎動物３種の個体発生にみられる消化管血行路と脾臓の発生様式．縦軸（I〜V）は発生段階．ヤツメ類（A）中腸にみられる類洞脾（sinusoid spleen）が，両生類（B：オオサンショウウオ）や鳥類（C：ニワトリ）では門脈脾（portal spleen）を経て独立脾（separate spleen）を形成する．A3：前腸動脈第３枝，lt A2：前腸動脈左第２枝，RUSCONI：archenteron，VIf：前腸一次静脈，V2f：前腸二次静脈，V1m：中腸一次静脈，V2m：中腸二次静脈．

り異なり多様で，古い型の魚類では複雑であるが，爬虫類（綱）や哺乳類（綱）では単純化されている．

脾臓の組織発生に関しては，三木[8,9)]の優れた論文がある（図 1）．三木は血管色素注入材料を用い，オオサンショウウオ[8)]（両生綱）とニワトリ[9)]（鳥綱）について検討した．その結果，脾臓は消化管（胃）動脈に二次静脈（門脈）が形成されるとき，静脈の発生母地となる造血組織として生じたと結論し，そのもっとも原始的な形をヤツメウナギ（以下，ヤツメ）類（目，無顎動物下綱）の中腸造血巣に求めている．形態学的に脾臓はヤツメ類中腸造血巣の類洞脾（sinusoid spleen）から，門脈脾（portal spleen）を経て大部分の脊椎動物にみられる独立脾（separate spleen）へと進化したと考えた．この結論は比較解剖学的データと比較しても決定的な矛盾はなく，筆者は“浦–三木の仮説”と呼んでいる[7)]．

三木[9)]により，脊椎動物３群の個体発生から組み立てられた脾形態の移行様式は，系統発生で演じられた脾臓の進化過程を反復していることに疑いはないが，その過程が各脊椎動物の個体発生で忠実に再現されているわけではなく，多くの動物でその初期過程（類洞脾や門脈脾）が欠如している．哺乳類ではははじめから独立脾として発生し，また，門脈との直接関係も不明瞭となっている．この現象は，哺乳類の個体発生の検討から脾臓の初期像を探る試みを，ほとんど不可能なものとしている．

Ⅲ．系 統 発 生

比較解剖学的に現生脊椎動物の脾臓は消化管に対する位置から，消化管壁内のもの（腸脾［intestinal spleen]），腹側腸（胃）間膜内のもの（腹側脾［ventral spleen]），および背側腸（胃）間膜内のもの（背側脾［dorsal spleen]）が区別される（図 2）．この位置関係は，脾形成が消化管血行路の分布様式と密接に関連するために生じたものである．

以下，系統分類の序列とは関係なく，脾臓を未分化な形態のものから記述する．

1．無顎動物（無顎類）の中腸造血巣

脊椎動物のもっとも未分化群は無顎動物（下門）と呼ばれる広義の魚類で，現生種にはメクラウナギ類

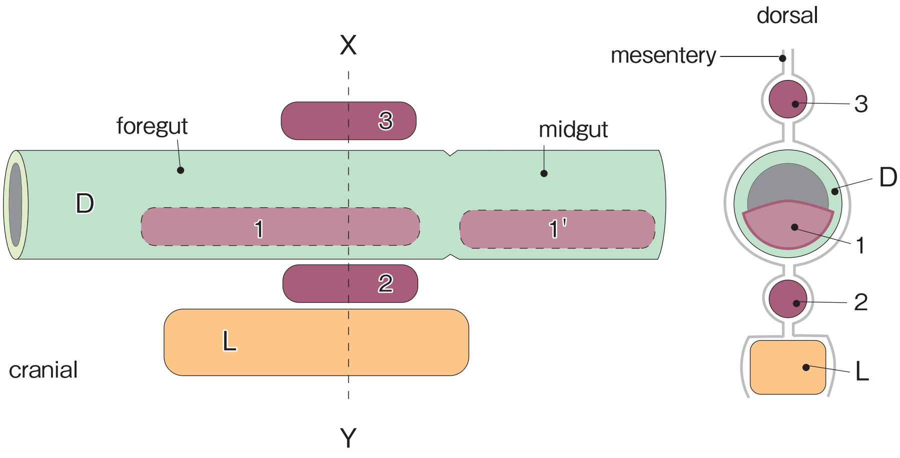


図 2. 脾臓の位置 7)

脾臓と消化管（D）との位置関係を示す模式図．L：肝臓

a. 消化管縦断面模式図：脾臓は消化管壁内，腹側腸（胃）間膜内，および背側腸（胃）間膜内のものに区別できる．消化管壁内の脾臓は腸脾と呼ばれ，肺魚では前腸（1）と中腸（1′）にみられる．腹側腸間膜内のものは腹側脾（2）で，主に板鰓類にみられる．背側腸間膜内のものは背側脾（3）で，現生脊椎動物の大部分の脾臓がこれに属する．

b：a の x–y 軸の横断面模式図

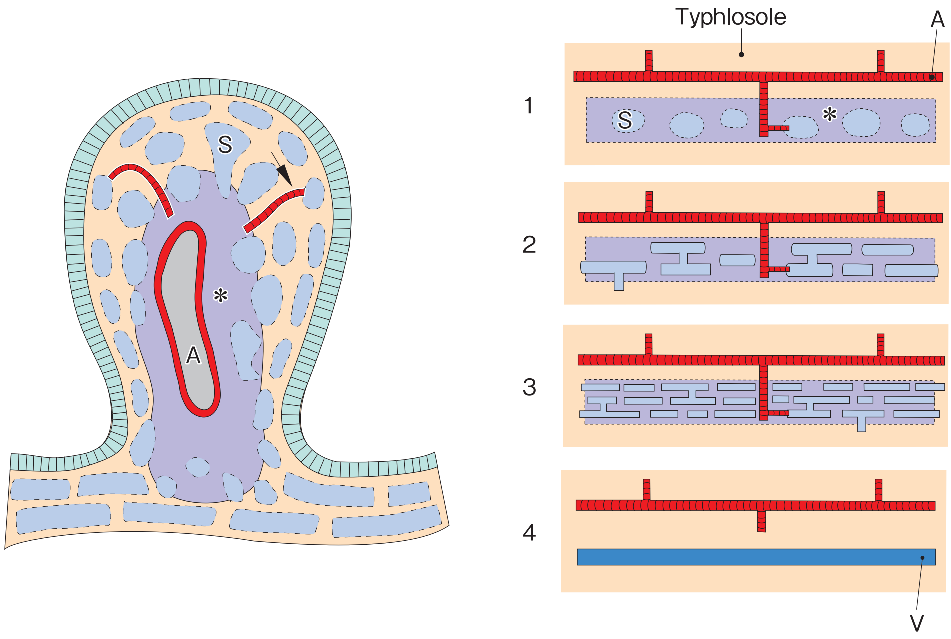


図 3. ヤツメ類中腸造血巣 7)

ヤツメ類中腸の造血巣は，腸脾の未分化な形と考えられている．

a. 中腸縦皺壁（typhlosole）の横断面模式図：中心部を走る腸内動脈（A）の周囲に造血巣（*）がみられる．造血巣とその周囲には類洞性の静脈（S）が発達する．類洞は縦皺壁外の消化管壁の細静脈と連絡する（矢印）．

b. 中腸造血巣の発育に伴う変化を中腸縦皺壁の縦断面で模式的に示す

1・2：初期の造血巣は動脈に沿う類洞（S）層にみられ，発育に伴い増大する．

3：もっとも類洞が発達した時期，造血巣は類洞間の狭い間質のみにみられる．

4：変態時に中腸造血巣は急速に消退し，造血巣のあった部位に静脈（V）が形成される．

（綱）とヤツメウナギ（ヤツメ）類（綱）がある．いずれの動物群にも中腸に造血巣があり，脾臓の原始形態と推測され，原始脾（primitive spleen）と呼ばれていた．メクラウナギ類中腸の造血巣は消化管壁内静脈に接して散在性に，ヤツメ類の造血巣は中腸皺壁内の腸内動脈に沿って集合性に発達する（図 3）．

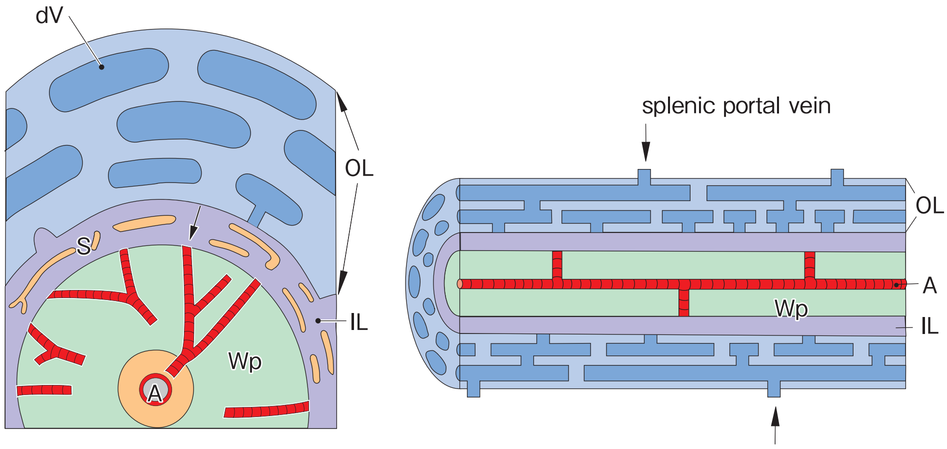


図 4．肺魚腸脾 7)

肺魚腸脾は腸詰状の組織塊で，脾臓のもっとも原始的な形と考えられている．

a．レピドシレン腸脾の横断面模式図：腸脾は腸内動脈（A）を囲むリンパ組織（Wp）と，その外側の 2 層性静脈域からなる．静脈域内層（IL）は類洞（S）からなり，外層（OL）は静脈叢でそれ自体が消化管の導出静脈（dV）である．腸内動脈の末端（矢印）は静脈域内層に直接開く．

b．縦断面の模式図：静脈域外層は消化管の導出静脈（肝門脈の腸内枝）であるため，消化管の血液は脾門脈（splenic portal vein）を経て外層に流入する．

メクラウナギ類中腸造血巣は主に顆粒球からなり，接する静脈内皮間には明らかな接着構造がみられ，成熟した血球は内皮接着部を押し広げて流血中に入る．造血細胞には個体発育に伴う数・質的な変化は少ない．ヤツメ類中腸造血巣は幼生にのみみられ，変態時に消失し，成体ではかつて造血巣のあった部位に静脈（三木のいう腸内動脈の二次静脈，肝門脈の腸内枝）が形成される．造血巣に接する血管内皮の連絡は疎で，哺乳類骨髄の洞様血管内皮に類似する．

以上の形態特徴から，メクラウナギ類の中腸造血巣は肝門脈形成とは関連がなく，したがって脾発生と直接の関係はない．これに対してヤツメ類中腸造血巣は肝門脈形成と関連し脾発生に関与するが，幼生のみにみられ，成体では消失するため器官（脾臓）とは呼びがたく，また，原始脾（primitive spleen）というよりも，前脾臓（prespleen）の呼称が適していると考えている．

2．肺魚腸脾

現生脊椎動物のもっとも未分化な脾臓は，肺魚類（亜綱，硬骨魚綱）の消化管壁内にみられ，腸脾と呼ばれる（図 4）．形態はヤツメ類中腸造血巣に類似するが，個体の発育に伴い消失することはない（肺魚は変態しない）．その位置・形態や腸内動脈との関連から，肺魚腸脾を現生脊椎動物のもっとも原始的な脾臓とする解釈は妥当と考える．現生肺魚類は 3 属あり，おのおのが異なる大陸に分布し，オーストラリア産ネオセラトドス（ネオセラトドス目）が原型からの偏位が少なく，南米産レピドシレンとアフリカ産プロトプテルス（いずれもレピドシレン目）は前者より偏位しているといわれる．

ヤツメ類と同じく，肺魚腸脾も消化管動脈と密接に関連する．肺魚の消化管には，鰓動脈弓に近い位置から出る古い腹腔・腸間膜動脈が分布する．個体発生学的に，本動脈は腸間膜動脈の右第 1・2 枝が融合したもので，肝枝を出した後，前腸末端の腹側から消化管壁内に入り腸内動脈となり，前腸枝を分岐した後，その末梢は中腸枝として螺旋弁軸を肛門側に走る．腸脾は前・中腸内を走る動脈の基幹部を囲んで結節状に発達する．腸脾の発達はレピドシレン目では前腸のもの，ネオセラトドスでは中腸のものがよく，両者の差は消化管動脈の進化度と関連すると推測される．

組織学的にレピドシレン目の腸脾は，中軸を走る腸内動脈と周囲リンパ組織，その外側の類洞層と最外側の静脈叢の 3 層構造からなる．動脈とリンパ組織からなる中心部の動脈域は分化した脾臓の白脾髄に，類洞・静脈叢からなる静脈域は赤脾髄に相当する．静脈域の 2 層性構築は腸脾（原始脾臓）の特徴で，静脈域内層（以下，内層）の類洞血管内には多数の幼若赤血球が，静脈域外層（以下，外層）の静脈叢には多数の顆粒球・栓球が観察され，腸脾での活発な造血活動が推察できる．動脈末端はリンパ組織周囲で類洞に直接開放する．動脈末端の血管壁には軽度の肥厚がみられるもののの，莢は不明確である．ネオセラトドスの腸

前 目次へ 次

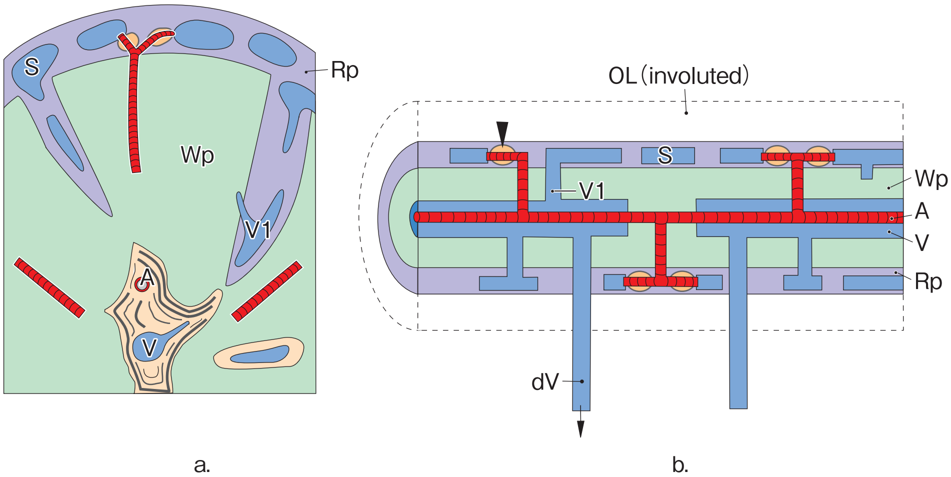


図 5．ポリプテルスの脾臓[7)]

a. 横断面模式図：中軸動脈（A）周囲の広い白脾髄（Wp）は顆粒球巣で，リンパ組織はほとんどみられない．赤脾髄（Rp）は狭く，静脈洞（S）の発達もわるく被膜静脈はない．V：中軸動脈に沿う静脈，V1：中軸静脈への枝．

b. 縦断面模式図：脾臓の中軸動脈（A）に沿って分節状の静脈（V）があり，これより肝静脈と連絡する導出静脈（dV）が出る．動脈末梢に莢（矢頭）がみられる．ポリプテルス脾臓は門脈脾で，腸脾から静脈領域外層（OL）が消失した形と理解できる．

脾は腸内動脈の基幹部からはずれた分岐枝周囲に発達し，レピドシレン目の腸脾に類似するが，リンパ組織の発達はきわめて不良である．

肺魚腸脾は生涯を通じて存在し，明らかに造血器であるといえる．肺魚腸脾は門脈脾（後述）で，外層の静脈叢はそれ自体が消化管の導出静脈として腸外の肝門脈に直接連絡する．

3．消化管外の脾臓（腸外脾）

腸脾は肺魚以外の現生脊椎動物にはみられず，ほかの脾臓はすべて消化管外にあり（腸外脾［extra-intestinal spleen］），基本的に閉鎖型循環路をもつ（closed spleen）．腹側脾は古い腹腔・腸間膜動脈と関連し，主に板鰓類（亜綱，軟骨魚綱）にみられる．背側脾は魚類，哺乳類の一般的な脾臓で，主に背側大動脈から生じた新しい腹腔動脈の枝が分布するが，一部の軟骨魚類では古い腹腔・腸間膜動脈からの枝も分布する．

a．原始型の腸外脾

現生脊椎動物には原始的な解剖学的特徴をもつ脾臓があり，分化した一般的な現代型脾臓への移行型と理解される．原始型の脾臓には 2 型が区別できる．その一つは門脈脾で，一部の古い型の魚類と爬虫類にみられる．ほかは中間帯（intermediate zone）をもつ哺乳類の脾臓で，原始型脾臓（primitive-type spleen）と呼ばれる（後述）．

1）門脈脾

門脈脾とは肝門脈が“挿入された（組み込まれた）”脾臓で，個体発生の過程で一過性に出現する[8,9)]．成体では肺魚腸脾のみがこの定義を満たすが，筆者は脾臓の導出静脈が肝門脈に直接流入する脾臓（脾臓が肝門脈から完全に独立していない状態）も含めて考えている．

①ポリプテルス類（目，腕鰭亜綱，硬骨魚綱）の脾臓：ポリプテルス（ポリプ）類の脾臓は，肺魚腸脾から魚類の腸外脾への移行を示唆する解剖学的特徴を示す．これに類似した脾臓は現生軟骨魚類や他の硬骨魚類にもみられない．腕鰭類は総鰭類（シーラカンス類）（亜綱，硬骨魚綱），肺魚類などとともに原始的な解剖学的特徴を保つ古い型の魚類で，少数の条鰭類（亜綱，硬骨魚綱）とともに古代型魚類とも呼ばれる．

ポリプ脾臓は，位置，血管構築，および組織形態のいずれもきわめて特徴的である[7)]（図 5）．脾臓は中腸基始部から消化管に沿って肛門側に伸びる細長い棍棒状の腹側脾で，横断面は三角形を呈する．消化管へは古い腹腔・腸管膜動脈が前腸と肝臓へ分岐枝を派生した後，腸内に入り中腸弁軸を肛門側に走る．腹腔・腸間膜動脈が消化管に入る直前に出る固有枝が，口側端から脾内に入り中軸を縦走（中軸動脈）し，脾内に多数の側枝を分岐する．脾内の血液は中軸動脈に沿う分節状の静脈に集められ，被膜から分節状に出る導出静脈により肝静脈へ直接運ばれる．脾臓には中軸動脈とその分岐枝に沿って顆粒球巣が発達するが，リンパ組織の発達がきわめてわるい．静脈域は狭く 1 層性で，動脈末端には貧弱な莢があり，発達のわるい類洞と直接連絡する（閉鎖型循環）．ポリプ脾臓の 1 層性の赤脾髄は，肺魚腸脾の 2 層性の静脈域から最外層が退縮

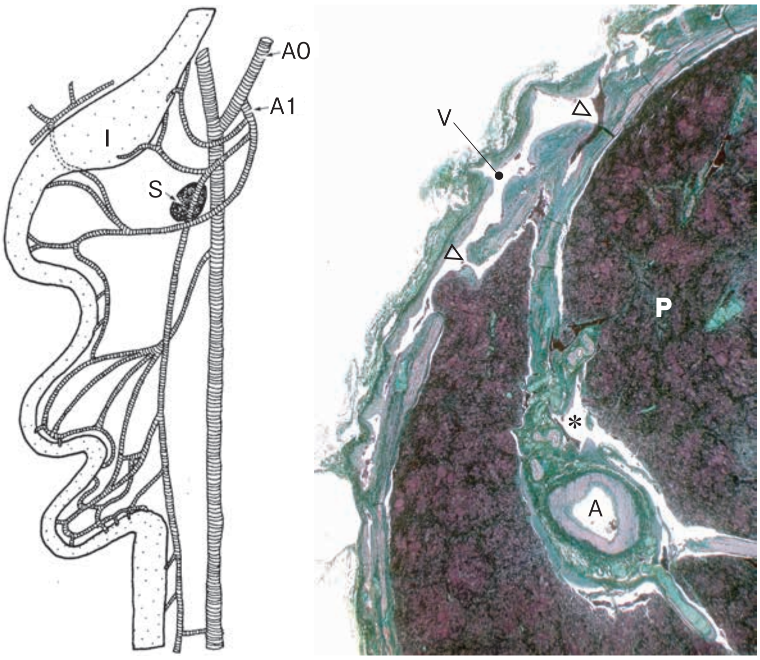


図 6. ワニ脾臓

a. ナイルワニの消化管血行路と脾血行路[7]：ワニ類の消化管血行路は特徴的で，腹腔・腸間膜動脈（A1）の第２枝が，胃・脾・結腸動脈として消化管（I）に分布し，脾臓（S）はこの動脈を囲んで発達する．AO：左大動脈弓.

b. 脾横断面の弱拡大組織図：厚い被膜に包まれた脾実質（P）内を縦走する動脈枝（A）がみられる．被膜に接して肝門脈（V）の一部がみられ，数ヵ所（矢頭）で被膜静脈が直接肝門脈に流入している．*静脈.

したものとして理解できる．また軟骨魚類脾臓で目立つ被膜静脈の発達はみられない．

②**ワニ類（目，爬虫綱）の脾臓**：ワニ類の脾臓は胃，膵臓，小腸基部に接する小さい腸詰状の臓器（体重比が低い）で，左大動脈弓から出る腹腔・腸間膜動脈の分岐枝により養われる．脾臓はその分岐枝を囲んで発達するため，その外見は腸内動脈を囲んで発達する肺魚腸脾に類似する（図 6）．組織学的に脾臓は一般爬虫類脾臓の特徴を示し，中軸動脈に由来する動脈枝周囲の白脾髄と静脈域内層に由来する 1 層性の赤脾髄からなる．静脈路は中軸動脈に沿う枝と被膜方向に走り被膜静脈となる枝があり，両者は動脈入口部付近で合流して脾臓に接する位置にある肝門脈に直接流入する（図 6）．すなわち門脈脾の特徴を示している．

2）哺乳類（綱）の原始型脾臓

哺乳類脾臓の静脈域はすべて 2 層性構造を示す．大部分の脾臓の静脈域は内層由来の辺縁帯（marginal zone）と外層由来の赤脾髄からなり，開放型循環路をもつ（open spleen）．しかし，一部の動物（カモノハシ類，モグラ類）には原始脾臓の特徴を保つ原始型脾臓がみられる．原始型脾臓は脾・体重比が高く，静脈域は内層由来の細血管叢からなる中間帯と外層由来の広い赤脾髄からなり，後者には活発な造血活動がみられ循環路は閉鎖型である．

原始型脾臓はクジラ類にもみられる．カモノハシ類・モグラ類と異なり，クジラ類の脾臓は脾・体重比が低く（哺乳類では最低），外層（赤脾髄）が著しく狭く造血活動はみられない．その結果，内層（中間帯）が目立つ．この特徴は，むしろ魚類・爬虫類の脾臓に類似し（後述），哺乳類の脾臓にも魚類・爬虫類にみられる形態変化が生じたことを示唆している．

b. 分化型の腸外脾

1）軟骨魚類（綱）から爬虫類（綱）の脾臓

①**軟骨魚類**：現生軟骨魚類は 2 亜綱（全頭亜綱，板鰓亜綱）からなり，古生代サメ類の形を保つカグラザメ目を含めて 6 目が区別される．脾臓はすべて腸外脾である．

軟骨魚類を代表する板鰓類の消化管には，古代型魚類の消化管動脈に類似した古い腹腔・腸間膜動脈が分布する．この動脈は肝枝と前腸枝を分岐した後，前・中腸結合部付近で腸壁内に入り，弁腸中軸を肛門側に走る．脾臓は腹側脾のみのもの（エイ類），背側脾のみのもの（サメ類），および腹側脾と背側脾をもつもの（カグラザメ目，ツノザメ目）がある．脾臓への動

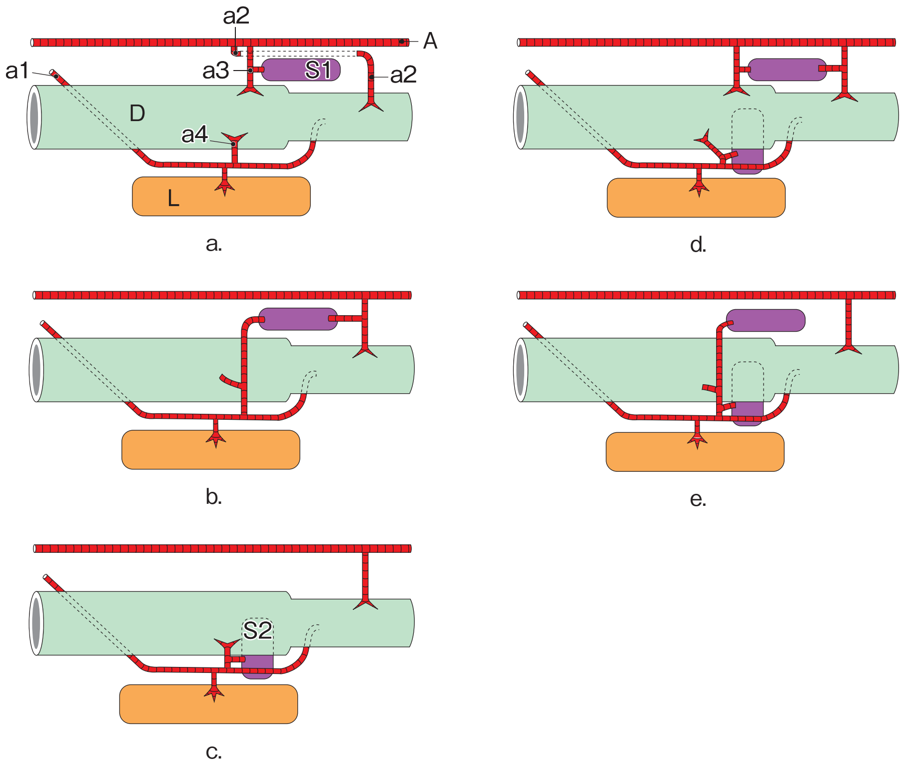


図 7．軟骨魚類の消化管血行路と脾臓の位置[7)]
現生軟骨魚類（板鰓類）の消化管血行路は多様である．

a：もっとも一般的な近代型サメ類の脾臓（S1）は前腸末端の背側腸間膜内に位置する．脾臓へは背側大動脈（A）より派生する胃脾動脈（a3）が分布する．a1：古い腹腔・腸間膜動脈，a2：上腸間膜動脈，a4：古い腹腔・腸間膜動脈の前腸枝，D：消化管，L：肝臓．
b：ネコザメの脾臓（S1）は前群と同じく前腸末端の背側腸間膜内にある．脾臓へは古い腹腔・腸間膜に由来する枝，または背側大動脈から出る上腸間膜動脈が分布する．
c：エイ類に普遍的な分布様式で，脾臓（S2）は腹側腸間膜内にあり，古い腹腔・腸間膜動脈の枝が分布する．
d：ラブカ・カグラザメ（古い型のサメ類）とアイザメ（ツノザメ類）にみられる脾臓で，背側腸間膜（S1）と腹側腸間膜（S2）内におのおの一つある．S1 には脾胃動脈（ラブカ）や上腸間膜動脈（カグラザメ）から，S2 には古い腹腔・腸間膜動脈からの枝が分布する．この型は，上記 a，b，c にみられる型が混在している状態といえる．
e：エビスザメ（古い型のサメ類）とツノザメ類にみられる分布様式で，d 群と同じく S1 と S2 をもつが，両脾臓にはともに古い腹腔・腸間膜動脈からの枝が分布する．本群には背側大動脈に由来する胃脾動脈はなく，d よりも古い型の分布様式と思われる．

脈は古い腹腔・腸管膜動脈と背側大動脈に由来するものが混在し，その分布様式は複雑で，脾臓の数・位置の違いにより 5 群が区別できる[7)]（図 7）．

組織学的に脾臓は，動脈に沿って発達する白脾髄（リンパ組織）とその周囲の広い 1 層性の赤脾髄（内層）からなり（図 8），静脈路は動脈に沿い脾門方向に走るものと，被膜側に向かうものがあり，後者の血液は被膜静脈を通じて脾外に運ばれる．この被膜静脈は，原始脾臓の外層が退縮したものと解釈されている．一般的に莢の発達はよく，動脈末端は赤脾髄の類洞と閉鎖型に連絡する．

現生軟骨魚類の脾臓にみられる複雑な動脈の分布様式は，祖先軟骨魚類で試みられた消化管から血行路が離脱する過程が残存したものと思われる．脾臓に造血機能は残存するものの，肺魚腸脾に比較してその規模は著しく低下し，これを補う造血活動が腎，生殖器，頭蓋腔などに移動している．

②硬骨魚類（綱）：現生硬骨魚類は脊椎動物の中でももっとも繁栄している群で種類が多い．脾臓も多様で，一部の古代型魚類を含めて軟骨魚類や両生類に類似する．

硬骨魚類の脾臓は，大部分の種で背側大動脈から出る動脈により養われる．脾臓は背側脾で前腸末端や中腸基始部背側に接して位置し，その大きさや形も多様である．組織学的には大部分が 1 層性赤脾髄（内層）と発達のわるいリンパ組織（白脾髄）からなり，一般的に赤脾髄は広いが，種により差がある．動脈末梢にメラニン色素を含むマクロファージ結節が観察される

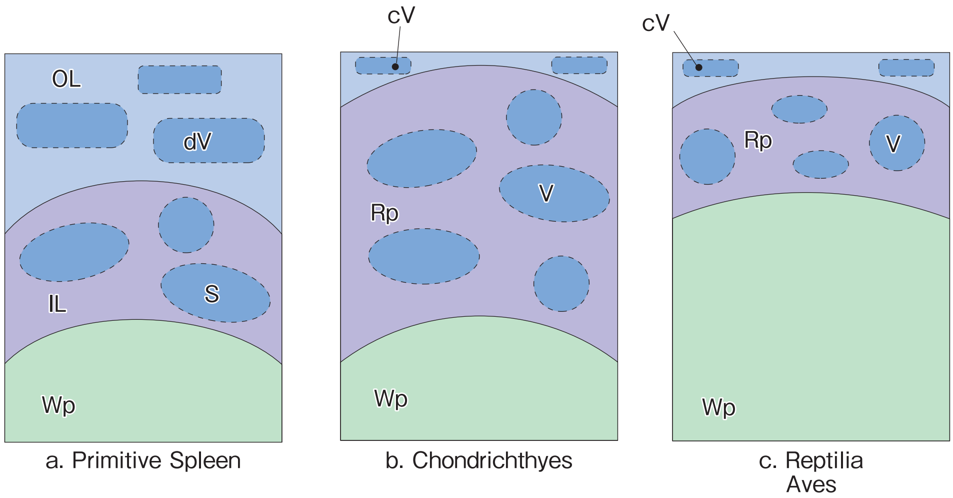


図 8. 軟骨魚類と爬虫類の脾臓

血管改築による静脈領域の変化を模式的に示す．Rp：赤脾髄，Wp：白脾髄．

a. 祖先動物に想定される原始脾臓は肺魚腸脾に類似する．2 層性の静脈域をもち，内層（IL）は類洞（S），外層（OL）は導出静脈（dV）からなる．

b. 軟骨魚類脾臓の模式図：進化に伴う脾内血行路の改築により外層が退縮し，静脈域は内層由来の赤脾髄（Rp）により占められ，血行路は閉鎖型を保つ．外層は被膜静脈（cV）として残存する．V：静脈．

c. 爬虫（鳥）類では進化に伴う静脈域の退縮は内層にも及び，赤脾髄（Rp）は狭く不明確となり，種により静脈域全体の著しい退縮もみられる．

ものが多い．脾内血行路は閉鎖型で，軟骨魚類に比較して莢は一般的に発達不良である．静脈路は動脈に沿って脾門方向に走るものが大部分で，被膜静脈のみられるものは少ない．造血活動は不明確なものが多いが，種により活発なものもある．造血巣が前腎に移行しているものが多く，古代型魚類では頭蓋内にも観察される．

③**両生類（綱）**：現生両生類には，アシナシイモリ目，イモリ目，カエル目が区別されるが，その大部分はイモリ目とカエル目である．両生類には古い腹腔・腸間膜動脈はなく，消化管は卵黄動脈に由来する腸間膜動脈により養われ，すべてが背側脾である．腸間膜動脈は肺魚の腹腔・腸間膜動脈よりも古い型の血行路で，両生類の幼形性に伴う現象と考えられ，その発生には新しく生じた肺循環が関係すると思われる．脾動脈の分布様式は種により差はあるが，すべて腸間膜動脈に由来する．

イモリ目を代表するイモリの脾臓は，魚類脾臓に比較して赤脾髄（内層）が広く未分化な印象が強い．動脈末梢にリンパ組織（白脾髄）の発達がみられるものの，莢の発達は目立たない．一般的にカエル目の脾臓も赤脾髄（内層）の発達が良好で，莢は目立たず，血行路は閉鎖型である．静脈路は 2 方向性で被膜静脈が目立ち，活発な造血活動が赤脾髄に観察される．リンパ組織の発達は不良なものからよいものがある．現生両生類の脾臓は，魚類と爬虫類の脾臓の中間的な特徴を示し，造血機能は脾臓のほか，肝臓（イモリ目），骨髄（カエル目）や全身の血管内にも広くみられる．

④**爬虫類（綱）と鳥類（綱）**：現生爬虫類にはカメ目，ムカシトカゲ目，トカゲ目，およびワニ目が含まれる．一般的に脾臓は小さく，脾・体重比が著しく低い．すべて背側脾で，膵臓に接して観察されるものが多い．組織学的に赤脾髄（内層）は 1 層性で狭く（図 8），リンパ組織や莢の発達は良好で，循環路は閉鎖型である．中生代爬虫類からの進化過程が明らかなカメ目の脾臓は赤脾髄が比較的広く，両生類の脾臓に類似する．しかし，中生代爬虫類の特徴を残すムカシトカゲの脾臓は，現生トカゲ目の脾臓に類似する．トカゲ目脾臓ではリンパ組織の周囲に狭い赤脾髄（内層）があり，これに続く被膜静脈の発達がよいものが多い．動脈末端に莢を欠くものと莢をもつものがあり，血行路は閉鎖型で，血液の大部分は被膜方向に導出される．アシナシトカゲ目では，脾臓がしばしば欠如するといわれる．

爬虫類の脾臓は魚類・爬虫類の中でもっとも進化した形を示すが，最近の検討で，ワニ目の脾臓が門脈脾の特徴を保つことが明らかになった．一般的に造血活動はほとんどみられず，造血活動は主に骨髄で行われる．

鳥類は爬虫類の一部が特殊化したと考えられている．脾臓に関する報告の大部分はニワトリに関するもので，組織学的にも爬虫類脾臓のそれに類似し，大型鳥類で

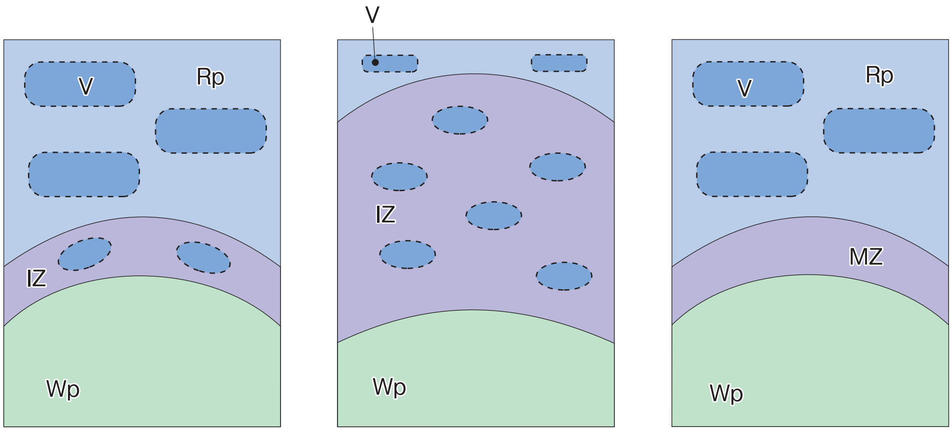


図 9. 哺乳類の脾臓

祖先哺乳類も肺魚腸脾に類似した原始脾臓を保持していたと推測され，カモノハシやモグラ目にはその名残の原始型脾臓がみられる．一般哺乳類の脾臓は，この原始型脾臓の静脈域内層から血管改築が生じたと考えられる．内層の血管は消退するが，2 層性の構築は保たれている．

a. カモノハシ，モグラ目の原始型脾臓：2 層性静脈域は内層の細血管からなる中間帯（IZ）と外層由来の赤脾髄（Rp）により構成されている．血行路は閉鎖型である．V：静脈．

b. クジラ類の脾臓：原始型脾臓の亜型と考えられ静脈域は 2 層性である．カモノハシやモグラ類と異なり，内層（IZ）が広く外層の退縮が目立つ．この静脈域の特徴は，魚類・爬虫類脾臓にみられるものと同じで，哺乳類にも魚類・爬虫類型の血管改築様式が生じたことを示している．

c. 一般哺乳類の脾臓：内層（中間帯）の血管消退により生じた辺縁帯（MZ）と外層の赤脾髄（Rp）からなる．中間帯の血管消退により，血行路は開放型となる．

は脾・体重比が著しく低い．

2）哺乳類（綱）の脾臓

哺乳類の脾臓はすべて背側脾で，大部分が腹側大動脈から分岐する腹腔動脈により養われている．クジラ目を除き，脾・体重比の高いものが多い．すでに述べたように，哺乳類脾臓の静脈域は一般的な魚類・爬虫（鳥）類の脾臓とは異なり 2 層性で，内側が辺縁帯と中間帯からなる脾臓に区別され（図 9），後者は原始型脾臓と呼ばれその概要は前述した．

辺縁帯をもつ脾臓は哺乳類の代表的な脾臓で，開放型の循環路をもつ．辺縁帯はリンパ・細網組織からなり，静脈性血管はほとんどみられない．辺縁帯は白脾髄の一部で，血行性に脾臓に運ばれる種々の免疫情報をリンパ組織に伝達する重要な場と説明する教科書もあるが[4~6]が，比較解剖学的に辺縁帯は中間帯から静脈が消退して生じた組織帯と考えられ，免疫機能の進化とは直接の関連はない．

辺縁帯は動物種により差があり，ネコなどではきわめて狭く，大型動物（ウマ，ウシ類など）では広い．莢の発達は一般的に不良であるが，動物により発達のよいものもある．組織学的所見も多様で，赤脾髄（外層）血管の発達のよいもの（類洞脾，sinusal spleen, Sinusmilz）とわるいもの（細網脾，non-sinusal spleen, Retikulummilz）があり，赤脾髄（外層）間質に収縮構造（平滑筋）や貪食機能の発達したものなども区別される．造血機能はほとんどの種でみられない．古く Herrath[10] は，赤脾髄の特徴から，哺乳類脾臓を防衛（代謝）脾（Stoffwechselmilz od Abwehrmilz：metabolic or defense spleen）と貯血脾（Speichermilz：storage spleen）に分類したが，この分類法は現在用いられていない．

Ⅳ．血管改築説

以上，“Ⅲ．系統発生” の項で述べた脾形態の多様性は，いかなる機序で生じたのであろうか？　従来までの試みでは，魚類・爬虫類と哺乳類の脾臓の間に横たわる形態変化を一元的に連続した現象として説明することはできなかった．筆者の提唱した “脾内血管改築説（intrasplenic vascular remodelling theory）”[10] は，この変化を以下のように一元的に説明する．

進化に伴う脾形態の変化の主因は構築する血管にあり，造血活動の変化は二次的なものである．比較解剖学的に魚類から爬虫類の脾臓にみられる形態変化は，静脈域の消退現象として説明できる．消退は外層から始まり内層に及び，極端な例では脾臓そのものの消失

前 目次へ 次

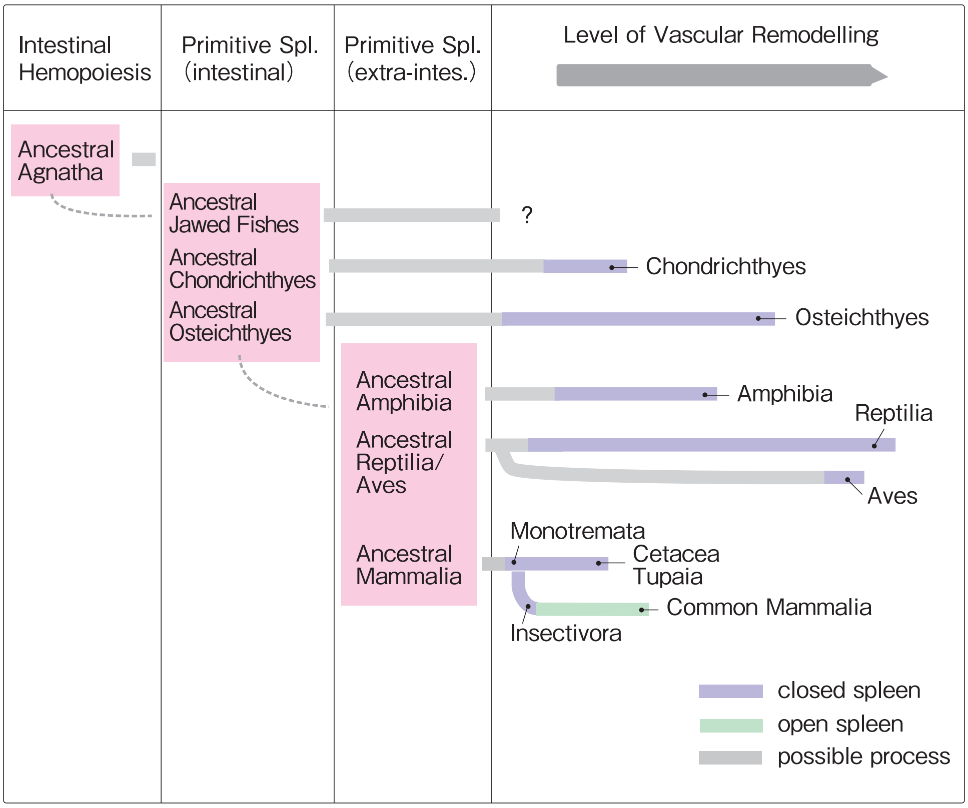


図 10．脾臓の系統発生 7)

脾臓の系統発生を想定した模式図．脾臓は消化管壁内の造血巣（intestinal hemopoiesis）として無顎類祖先に生じ，腸内脾（intestinal spleen）から腸外脾（extra-intestinal spleen）へと進化したと推測される．腸脾の形態は硬骨魚類の祖先まで保たれていたが，両生類祖先では消化管血行路の腸外移動に伴い腸外脾となり，その原始形態は哺乳類祖先まで保たれていたと推測される．現生脊椎動物の脾臓は，各綱祖先動物の原始脾臓から，脾内血管の改築と多様な生理機能の進化と関連して，放散性に形態変化をとげたと推測される．哺乳類祖先の原始脾臓では，赤脾髄の造血機能を保つため，中間帯から血管退縮が始まり，辺縁帯をもつ一般哺乳類の開放型脾臓へと形態変化をとげたと考えらる．

を招くとも考えられる．事実，一部の現生爬虫類では，脾臓が見出しがたいことが報告されている．この静脈域が消退する現象は，ヤツメ類中腸造血巣の腸内静脈（門脈の腸内枝）の分化過程に酷似し，おそらく同様の機序がすべての種で反復されていると推測される．

では，魚類・爬虫類とは異なる形態を示す哺乳類の脾臓は，どのようにして生じたのであろうか？　比較解剖学的に，原始的な現生哺乳類（カモノハシ類，モグラ類）には原始型脾臓が存在することは前述した．カモノハシ類の原始型脾臓は脾・体重比が高く，個体造血機能の中心的役割を担っている．魚類・爬虫類と異なり，恒温動物である哺乳類の代謝活動は高い．この高い代謝活動を維持するために脾臓の造血活動が必要であり，静脈域外層の造血活動を温存するため，大部分の動物では血管改築が内層（中間帯）から始まり，血行路の退縮によりリンパ・細網組織からなる辺縁帯が生じたと説明する．魚類・爬虫類に起きた脾臓の血管改築様式は哺乳類脾臓にも起こったが，例外的に一部の種のみに残り，クジラ類では外層の血管が退縮し，脾・体重比の著しく低い脾臓が生じたと思われる（図9，10）．

原始脾臓に始まった血管改築は，造血組織の移動を生じた直接の原因でもあり，また，静脈域の消退に伴う血液導出能力の低下は動脈末端に高いバックプレッシャーを生じ，当該部血管の内皮連絡を疎にして莢を発生させたと推測する．莢は原則的に閉鎖型脾臓に期待される構造であるが，哺乳類の開放型脾臓にもみられる．機序の詳細は不明であるが，おそらく，当該動物祖先の脾臓が開放型循環に移行した時期と，莢の発生した時期との間の時間的な差にその原因があると推測される．

V．白　脾　髄

白脾髄は脾臓の動脈周囲に発達するリンパ組織で，血管構造からなる赤脾髄（静脈域）から明確に区別さ

れる．すでに述べたように，進化に伴う脾臓の構造変化は主に静脈域に起こり，動脈域の変化は目立たない．白脾髄をつくるリンパ組織は脾固有の組織成分ではなく，赤脾髄よりはるかに遅れて脾内動脈の壁内に出現したもので，白脾髄にみられる構造差はむしろリンパ球自体の進化と関連したものである．脾内動脈の壁内に発達するリンパ組織は，他臓器（組織）のリンパ組織と異なり静脈を欠く．リンパ球の移動に重要な役割をはたす高内皮細静脈は存在せず，そのためか，脾臓内でのリンパ球の移動様式は特異的である．

Ⅵ. ま と め

脾臓の相同の器官（組織）には，尾索類（亜門，脊椎動物門）の腹部外壁の造血巣が推測されているが，この構造は門脈形成と無関係で，脾臓の原始型とは考えがたい．

脾臓は顎をもたない脊椎動物の祖先に，消化管壁内の肝門脈形成と関連して生じた造血組織で，はじめは一過性にみられたが，後に個体の生涯を通じてみられる腸内の原始脾臓（腸脾）へと進化をとげた（図 8）．現生肺魚類に腸脾のみられることから，腸脾は造血器として軟骨魚類・硬骨魚類の祖先にも存在したと考えられる．後に，祖先魚類の原始脾臓（腸脾）は，消化管血行路の進化と関連して腸外に離脱し腹側・背側脾を生じ，脾内血行路の改築により放散性の変化をとげ，現生魚類の多様な脾臓を生じたと考えられる．

肺魚腸脾に類似した原始型脾臓が現生哺乳類の腸外にみられるため，原始脾臓は両生類・爬虫（鳥）類の祖先にも腸外の原始脾臓として存在したと考えられる．両生類以降の脊椎動物では，その発生初期から腸間膜静脈（肝門脈の末梢枝）が背側腸間膜内に形成されるため，脾臓もはじめから背側脾として腸外に生じる．現生両生類・爬虫類の脾臓は，各祖先の腸外原始脾臓から血管改築により放散性に形態変化をとげたと考えられる．

現生哺乳類（カモノハシ類，モグラ類）に原始型脾臓の存在することから，腸外原始脾臓は爬虫類・哺乳類の共通祖先を経て哺乳類祖先にまで保持されたと推測される．魚類・爬虫類にみられる脾内血行路改築の様式は哺乳類にも生じたと思われるが，少数例（クジラ類など）を除き，大部分では血管改築が静脈域内層（中間帯）から起こり，リンパ・細網組織の目立つ辺縁帯をもつ分化型脾臓に変化する．この過程で，脾血行路は閉鎖型から開放型にかわり，静脈域外層（赤脾髄）の変化も加わり，脾臓に多様な形態が生じたと考えられる．この形態変化を背景として，多くの脾臓は機能的にも造血器からリンパ・細網器官へと変化している．

系統発生にみる脾臓の多様な形態変化は，おそらくヤツメ類中腸造血巣に生じた腸内静脈（肝門脈）の形成機序が，遺伝情報として種を越えて伝承され，現生脊椎動物すべての脾臓で再現されているようにみえる．また，遺伝情報の再現により血行路の改築が完了した後，脾臓が消失する可能性も示唆される．しかし多くの脾臓では，二次的に生じた構造変化が古い改築過程を妨げ，新しい構造の変化に適応した進化過程を発展させているように思える．

文 献

1) Tischendorf F：Die Milz. Handbuch der mikrskopishe Anatomie der Menschn, vol. VI/I, Springer, Berlin, 1969.
2) Starch D：Vergleichende Anatomie der Wirbelthiere, vol. 3, Springer, Berlin, 1982.
3) 松本武四郎，河上牧夫，高橋　使：2. 脾臓―D. 正常脾臓．新日血全書 2，丸善，東京，1990.
4) 藤田尚男，藤田恒夫：標準組織学，各論，4 版，医学書院，東京，2010.
5) Fawcett, DW：A Textbook of Histology, Chapman & Hall, New York, 1994.
6) 小川和朗，鈴木昭男，清寺　眞ほか（編）：脈管，血液・リンパ系．人体組織学 3，朝倉書店，東京，1996.
7) 田中康一：脾臓の謎―起源と進化，西村書店，新潟，1999.
8) 三木成夫：オオサンショウウオに於ける脾臓と胃の血管とくに二次静脈の発生学的関係に就いて．解剖誌 38：140–155，1963.
9) 三木成夫：脾臓と腸管二次静脈との関係―ニワトリの場合．解剖誌 40：329–341，1965.
10) Herrath, Ev：Bau und Funktion der normalen Milz, Walter de Gruyer, Berlin, 1958.

The enigma of the spleen ; origin and evolution

Yasukazu Tanaka

Former Staff, Department Clinical Pathology, Ohme Municipal General Hospital

Summary

The spleen is an organ present exclusively in vertebrates. Its variegated morphology and function have caused anatomists to refer to it as an enigmatic organ. The mechanism to cause this unique state remains to be explained by recent, however, "the vascular remodelling theory" proposed by the author (Tanaka, 1993) gives an answer to the "Milzproblem (Tischendorf, 1969)".

The primitive spleen of ancestral vertebrates resembled structurally the intestinal spleen of modern lungfishes consisting of central arterial and surrounding double-layered venous zones. Active hemopoiesis noted in the venous zone made the spleen as an hemopoietic organ. The primitive spleen occurred within the enteral wall of the ancestral fish (intestinal spleen) relating to the formation of the hepatic portal vein and moved to an extra-enteral position in amphibio-mammalian ancestors.

By evolution, the vascular remodelling occurred in the venous zone of the primitive spleen. In ichthyo-saurian spleens, the vascular withdrawal started from the outer venous layer to form spleens with a mono-layered venous zone. In mammalian spleens, a double-layered architecture of the venous zone has been kept probably to reserve its hemopoietic activity. In most mammalian spleens, the vascular remodelling occurred from the inner venous layer leading formation of modern spleens with the marginal zone. Active hemopoiesis is lost in this splenic type. In a few mammals, however, the inner venous layer is kept as the intermediate zone. The spleen of this type is named the primitive-type spleen and functions as an hemopoietic organ.

The vascular remodelling of the spleen stated above mimics the process that observes in the ammocoetes intestine relating the formation of the hepatic portal vein. The same mechanism may be operative in splenic phylogenesis of modern species and led to form pleomorphic spleens under the influence of physiological factors specific for each group.

Key words : Spleen, Phylogeny, Vascular remodelling theory, Primitive spleen, Primitive-type spleen, Intermediate zone, Marginal zone

総　説 Review article　お茶の水醫學雑誌　62：125-136（2014）

構造的・機能的特徴に基づいたヒト脾臓の病理

神山　隆一　東京医科歯科大学名誉教授

要旨：ヒト脾臓の構造と機能について概説し，次いで脾臓とのかかわり合いの深い疾患を取り上げ，その病態生理や形態像に脾臓の構造的・機能的特徴がどのように反映されているかを記述した．

ヒト脾臓の濾胞周辺帯には，内層，外層の二層構造が存在すること，ヒト脾臓の血流の基本は開放性循環路であることを示した．疾患として取り上げた遺伝性球状赤血球症では，可塑性に乏しく変形能の低下した球状赤血球は脾臓により長く停滞し，その結果，摘み取り作用により溶血をきたすこと，特発性血小板減少性紫斑病では脾臓が抗血小板抗体の産生ならびに抗体でおおわれた血小板の捕捉，貪食処理の主体をなしていることを述べ，加えて感染脾についても言及した．さらに，特発性門脈圧亢進症の脾臓でも，その静脈洞増生は髄索の細網細胞や動脈性毛細血管内皮細胞が静脈洞内皮細胞に転化することによるのではなく，静脈洞内皮細胞自身の増殖によるものであることを明らかにした．

Key words：ヒト脾臓，構造・機能，開放性循環路，閉鎖性循環路，白脾髄，濾胞周辺帯，赤脾髄，遺伝性球状赤血球症，特発性血小板減少性紫斑病，感染症，特発性門脈圧亢進症

Ⅰ．はじめに

東京医科歯科大学在職中は，骨髄や脾臓を中心とした造血器の構造と機能の解析や血液疾患の病理についての教育研究に，またその病理診断に携わってきた．

ヒトの脾臓は，生命の存続には直接的な影響を与えることはなく，長い間神秘に満ちた暗黒の臓器とされてきた．本稿では脾病変の読みや理解を深めるために，ヒト脾臓の構造と機能について概説し，次いで脾臓とのかかわり合いが深いいくつかの疾患を取り上げ，その病態生理や形態像に脾臓の構造的・機能的特徴がどのように反映されているのかを記述する．

Ⅱ．脾臓の構造

日本人成人の脾臓の重量は100～150gであるが，病態により大きく変動する臓器である．脾臓の表面は平滑筋，弾性線維を混じえた線維性結合組織の被膜におおわれ，その連続が脾柱として実質内に入り込み，脾臓に力学的な骨組みを与えている．ヒト脾臓の実質はT細胞領域の動脈周囲リンパ鞘とB細胞領域のリンパ濾胞とからなるリンパ組織の白脾髄と，細網組織である髄索と吻合性の静脈洞からなる赤脾髄とに大別される．この白脾髄と赤脾髄との境界部には，濾胞周辺帯（濾胞辺縁帯ともいう）と呼ばれる脾独特の構造領域が介在している（図1）．

1．脾臓の循環経路

脾門部から入った脾動脈は，脾柱の中を走行する脾柱動脈を経て動脈周囲リンパ鞘で囲まれた中心動脈となる．前述したように，動脈周囲リンパ鞘と多くの部位でこれに接して形成されるリンパ濾胞とが白脾髄であり，脾臓の割面では白色斑状を呈する．中心動脈はこの白脾髄を貫通した後，筆の穂先きのように分岐した筆毛動脈となる．筆毛動脈の末梢で，平滑筋細胞を欠くようになった動脈性毛細血管には，莢と呼ばれる細網組織で包まれた区間があり，この部位を莢毛細血管という．動脈性毛細血管の末端が静脈洞に直接連絡，開口している閉鎖性循環路をとるのか，動脈性毛細血管の末端は赤脾髄髄索や濾胞周辺帯に開放性に終わり，血液は髄索や濾胞周辺帯内を流れた後に静脈洞に入っ

連絡先：神山　隆一　gykjf936@ybb.ne.jp

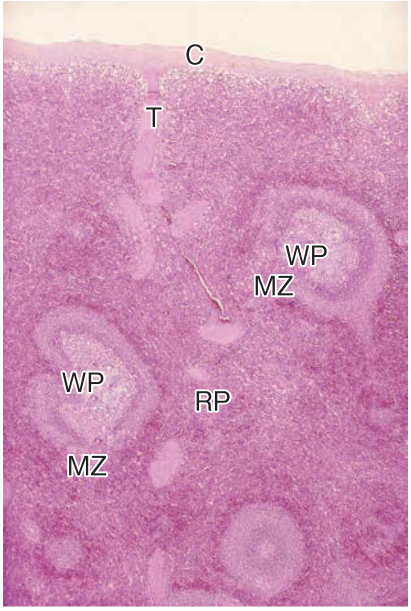


図1．ヒト脾臓の概観（HE 染色）［以下の図はすべてヒトの脾臓である］
白脾髄（WP）と赤脾髄（RP）との間には濾胞周辺帯（MZ）が介在している．C：被膜，T：脾柱（文献６より引用）．

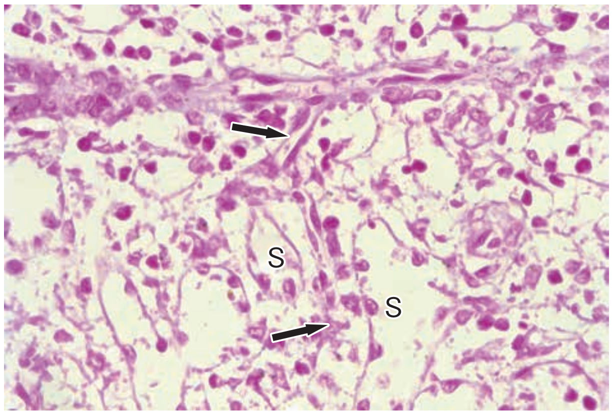


図2．動脈性毛細血管（矢印）の末端が赤脾髄髄索に開放性に終っている像（Azan 染色）
本図の脾臓は灌流固定により血液の多くは除去されている．S：静脈洞（文献3，6より引用）．

ていく開放性循環路であるのか，あるいは両者が併存した形式をとっているのかなどについては古くから議論がある．また，脾動・静脈間にはシャントが存在するとの指摘もあるが，ヒト脾臓の血流の基本は開放性であり，動脈性毛細血管の末端が静脈洞壁に近接している場合には構造的には開放性であるが，機能的にはときに閉鎖性にもなりうるとの説が支持されている[1~7]（図2，3）．

静脈洞の血液は脾髄静脈，脾柱静脈を経て脾門部に達し，門脈の１枝である脾静脈に注いでいる．

脾臓のリンパ管は，ヒトでは被膜内ならびに脾柱動脈や脾柱静脈周囲にみられる．白脾髄の中心動脈周囲には動脈の血流と逆方向に流れるリンパ流も存在する．

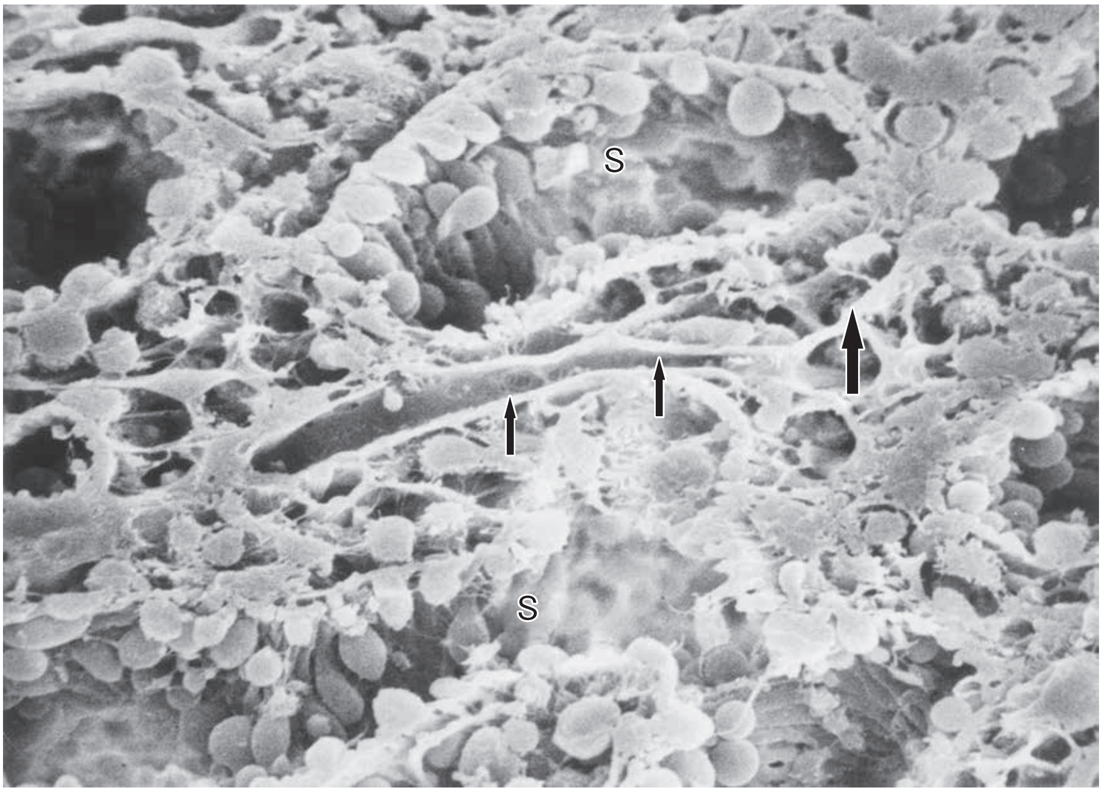
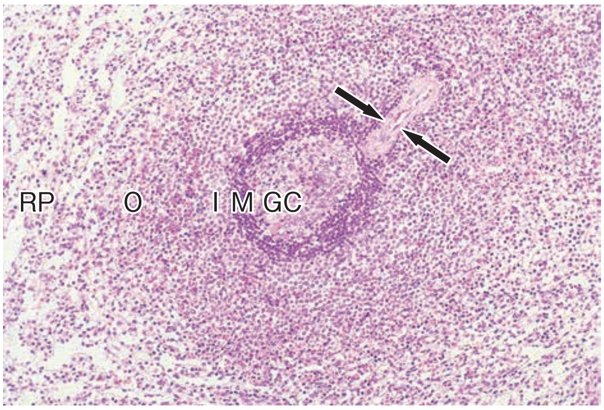
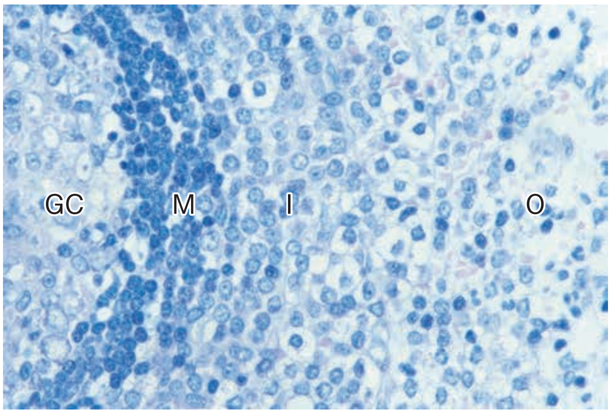


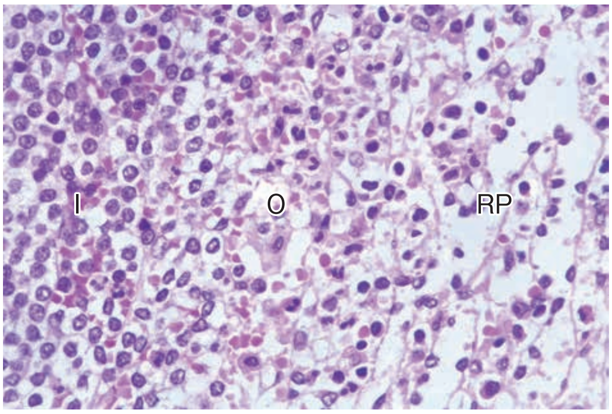
図3．開放性の動脈性終末毛細血管像（太い矢印）［走査電顕像］
細い矢印は側孔を示す．S：静脈洞（文献３より引用）．



a.



b.



c.

図 4．濾胞周辺帯の層構造（a，c は HE 染色，b はギムザ染色）
中型リンパ球が主体をなす内層（Ⅰ）と若干の中型リンパ球，血球，マクロファージなどが混在する外層（O）とが区別される．GC：胚中心，M：暗殻，RP：赤脾髄，矢印：動脈周囲リンパ鞘（文献 3，6 より引用）．

以上のように，脾臓は大循環・門脈系に組み込まれた器官であり，感染症をはじめとし，種々の血液疾患，代謝性疾患，循環障害などで多様な像をとるのである．

2. 白脾髄

リンパ濾胞と動脈周囲リンパ鞘とを併せて白脾髄と呼ぶことは前述したとおりである．周知のごとく，このリンパ濾胞には胚中心を有しない一次濾胞と，一次濾胞内に胚中心が存在する二次濾胞とがある．一次濾胞を構成している小型 B リンパ球が抗原刺激を受けて芽球化した場が胚中心である．胚中心の周囲を，既存の一次濾胞の小型 B リンパ球が環状に取り巻く層を暗殻という．

この脾臓のリンパ濾胞の構成細胞やその形質は，リンパ節のものととくに差異はないが，リンパ節の胚中心では髄質側から皮質側方向に向かって大型の胚中心芽細胞が密在した dark zone，中型，小型の胚中心細胞が多くなりそれらが疎に分布した light zone といった極性，層構造が認められるが，脾臓の胚中心では，ときに血管極側に dark zone，周辺域に light zone が観察されることがあるものの，多くの場合この極性は明瞭ではない．

動脈周囲リンパ鞘はリンパ節の副皮質（傍皮質）に相当し，ほとんどが T 細胞系統で，CD4 と CD8 発現リンパ球の比はおおよそ 3〜5：1 といわれている[6〜8]．この部に B リンパ球をみることはまれである．

3. 濾胞周辺帯

白脾髄と赤脾髄との間に介在する濾胞周辺帯には，ヒトでは白脾髄寄りに，中型リンパ球を主体とし若干の小リンパ球，赤血球などを混じた内層と，赤脾髄側寄りに，細網細胞ならびに細網線維が網目構造をなし，その網眼内に若干の中型リンパ球のほか，小リンパ球，顆粒球，赤血球，血小板，形質細胞，マクロファージなどが認められる外層とが観察される（図 4）．

濾胞周辺帯の内層・外層の中型リンパ球は B 細胞性であり，sIgM 陽性，sIgD 陰性と sIgM 陽性，sIgD 陽性のものとが混在している（図 5）．

濾胞周辺帯外層は静脈洞の出現する赤脾髄へと次第に移行していくが（図 4c），ときに内層に接するがご

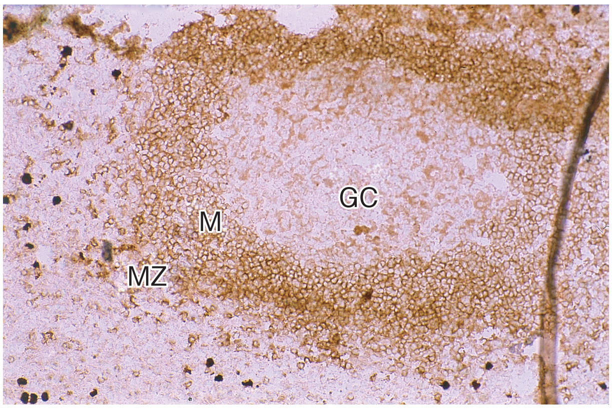


図5. 暗殻（M）ならびに濾胞周辺帯（MZ）のリンパ球のsIgD陽性像（免疫染色）
GC：胚中心（文献6より引用）.

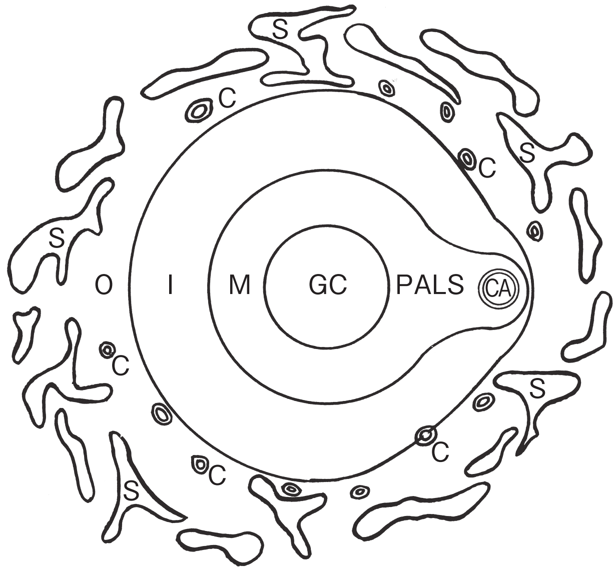


図6. 濾胞周辺帯のシェーマ
GC：胚中心，M：暗殻，I：内層，O：外層，PALS：動脈周囲リンパ鞘，CA：中心動脈，C：毛細血管，S：静脈洞（文献2より引用）.

とく，外層内には静脈洞が深く入り込んでいることもある．この濾胞周辺帯の内層・外層の境界部から外層には，中心動脈から分岐し白脾髄内を走行した毛細血管や赤脾髄側から反転した毛細血管が多数開放性に終わっている．疲弊した剖検例の脾臓では，この内層・外層の中型リンパ球はほとんど消失した状態となっていることが多い．

このように，ヒトの濾胞周辺帯には内層，外層といった層構造が存在することをはじめて指摘したのは筆者ら[1~4]であるが，これをシェーマ化したものが図6である．

4. 赤脾髄

赤脾髄は髄索と静脈洞とに大別される．髄索は細網細胞ならびに細網線維が網目状に配列した細網組織であり，その網眼内には各種血球，マクロファージが満ちており，その細胞構成は濾胞周辺帯外層のものと本質的な差異はない（図4c，7）．しかし，濾胞周辺帯外層では繊細な細網線維が不規則な網目状をなしてい

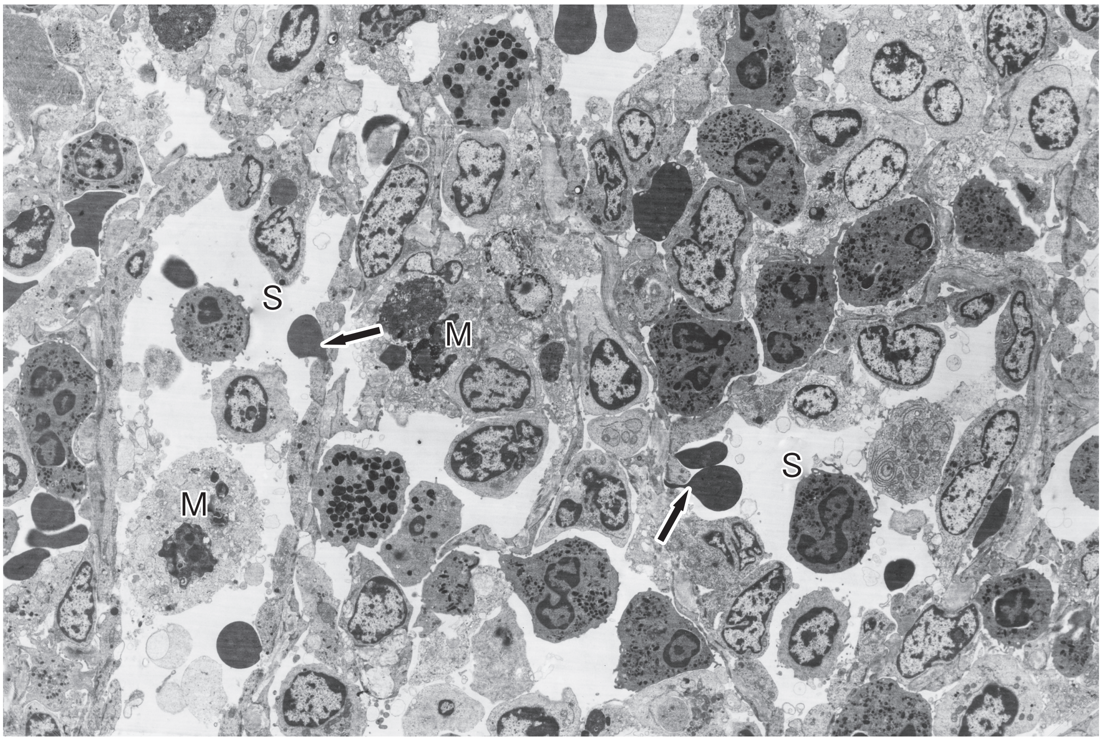


図7. 血球やマクロファージ（M）に満ちた赤脾髄（透過電顕像）
矢印は髄索から静脈洞へと入っていく赤血球を示す．S：静脈洞（文献3，6より引用）.

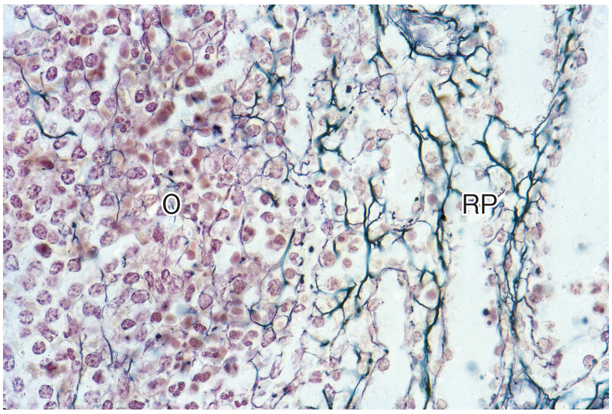


図 8. 濾胞周辺帯外層（O）では細網線維は不規則な網目状をなしているが，赤脾髄（RP）ではまとまりのある配列がうかがえる（灌流固定標本，鍍銀染色）［文献 2，6 より引用］.

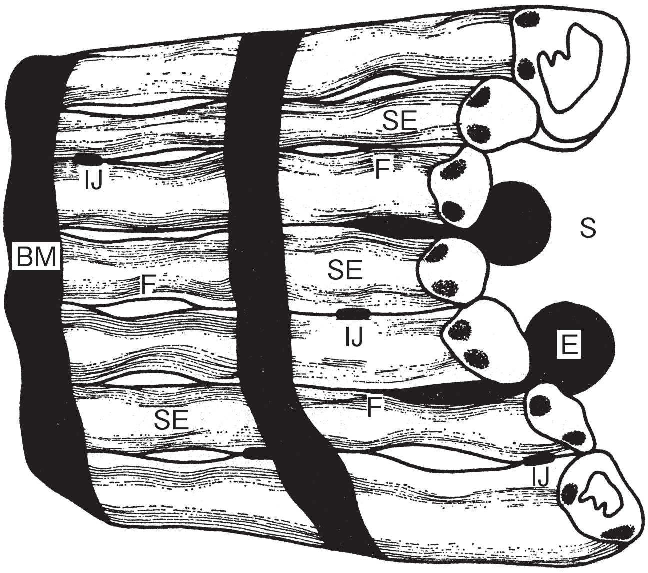


図 9. 静脈洞壁のシェーマ
SE：静脈洞内皮細胞，F：フィラメント，IJ：intermediate junction，BM：基底膜，S：静脈洞，E：赤血球（文献 3 より引用）.

るにすぎないが，赤脾髄では Grenzfaser，Mantelmaschenfaser，Ringfaser[9] などの区別が明らかとなり，細網線維はある程度まとまりのある配列をなしている（図 8）.

静脈洞壁は長軸に平行に配列した一層の静脈洞内皮細胞と，静脈洞内皮細胞の外側を静脈洞の長軸に直交して 4〜5μm の間隔で“桶のたが状”に静脈洞壁を取り巻いた基底膜に相当する輪状線維（Ringfaser）とからなっている．静脈洞内皮細胞には pinocytotic vesicle が豊富であり，基底部に dense area の形成をみるアクチンフィラメントや中間径フィラメントも存在する．また，静脈洞内皮細胞相互の間には，時に intermediate junction に相当する細胞結合も見出されるが，おのおのの輪状線維の間で隣合った静脈洞内皮細胞間には 0.2〜3.0μm 大の間隙（stomata）が存在する．これらの間隙を通り，頭を静脈洞内に突き出したように，あるいは亜鈴状ないしは U 字形にひっかかった赤血球がしばしば認められる（図 7）．この事実も血流は赤脾髄髄索から静脈洞へと向かうことを示しており，開放性循環路説を支持する一つの所見である．図 9 は静脈洞壁をシェーマ化したものである．

ここで前述した莢毛細血管の構造について若干ふれておく．莢毛細血管の内皮細胞は比較的背が高く，pinocytotic vesicle や，アクチンフィラメント，中間径フィラメントも多い．内皮細胞間の結合は疎であり，基底膜も非連続性である．基底膜の外側の細網線維網工内には細網細胞，マクロファージ，若干のリンパ球などが同心円状に配列しており，これが莢あるいは ellipsoid と呼ばれるものである（図 10）.

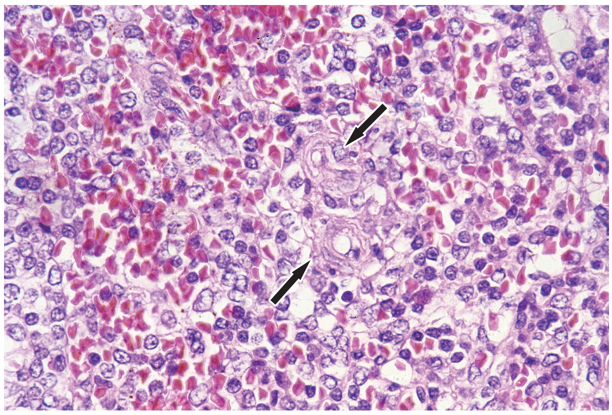


図 10. 赤脾髄髄索の莢毛細血管（矢印）［HE 染色］（文献 3，6 より引用）.

Ⅲ．脾臓の構造的・機能的特徴と疾患とのかかわり

前項で述べた脾臓の臓器構築の特徴がヒト脾臓の機能にいかに反映され，さらには病変を引き起こし病理形態像が成立していくのかを考察する[10,11].

ヒト脾臓の機能としては，①脾臓の組織構築からいって，莢組織，および動脈性毛細血管が開放性に終わり，かつマクロファージが豊富に存在している赤脾髄髄索や濾胞周辺帯外層が主たる場となって，血液中の微生物，毒素，各種抗原物質などの異物や老廃血球，異常血球などを捕捉，貪食，破壊処理する血液濾過・浄化作用，②白脾髄や濾胞周辺帯内層を中心とした免疫機能，③脾臓の支持組織構成細胞である細網細胞および静脈洞内皮細胞や莢毛細血管内皮細胞には，アク

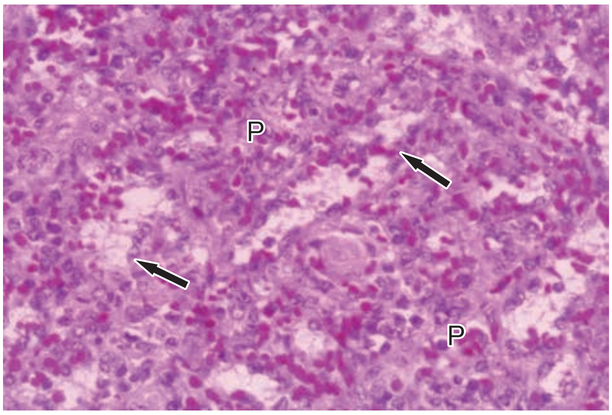


図 11．遺伝性球状赤血球症の脾臓（HE 染色）
赤脾髄髄索（P）には赤血球が多く，静脈洞内皮細胞は腫大し腺管状を呈している（矢印）［文献 10，11 より引用］．

チンフィラメントが存在することにより，これらの細胞には収縮能があり，被膜，脾柱とともに働く貯血・血流調節機能，④赤芽球を主体とした胎生期造血や髄外造血の型での造血機能などがあげられる．これらはそれぞれが独立してあるのではなく，とくに①と②は協同して生体の防御にあたっているのである．

次に二，三の疾患を取り上げ，その病態生理，形態像の成り立ちにヒト脾臓がどのようにかかわっているかを考えてみたい．

1．遺伝性球状赤血球症

遺伝性球状赤血球症は常染色体優性遺伝形式をとり，わが国では全溶血性貧血の約 1/4 を占めている．本症の小型，球状化した赤血球は，正常のものより可塑性に乏しく変形能も低下し，浸透圧や機械的な抵抗も減弱している．

ヒト脾臓の末梢循環は開放性形式であることより，血液は赤脾髄髄索内や濾胞周辺帯外層の細網組織の網眼内を流れた後，静脈洞内皮細胞間の間隙を通って，静脈洞内へ入るといった経路をとる．したがって，本症のように可塑性に乏しく変形能の低下した球状赤血球は，正常赤血球に比べて静脈洞内皮細胞間の間隙を通過することが困難となり，赤脾髄髄索や濾胞周辺帯外層の細網組織の網眼内により長く停滞することになる．この停滞した赤血球には代謝的ストレスも加わり，その球状化，変形能の減弱化はますます高度となり，赤血球は脾臓を通過するごとに崩壊に導かれるような条件づけないし方向づけ（conditioning）が行われる[12]．Conditioning が積み重なると赤血球は致命的となり，脾臓のマクロファージに捕捉，貪食処理され溶血をきたすことになる．脾臓の機能の面からみれば，この過程は血液濾過・浄化作用の中の摘み取り（culling）作用[5] に相当する．

本症の脾臓は摘出時年齢の標準脾重量の 1.8～9.6 倍，平均 5.4 倍に達する．この脾腫の主体は球状赤血球の停滞，充満によるものであり，その結果，赤脾髄は拡大し，単位面積当たりのリンパ濾胞数は減少する．また，静脈洞は圧排され狭小，扁平化をきたすとともに，静脈洞内皮細胞は立方状ないし円柱状に腫大し，あたかも腺管状に配列する（図 11）．赤脾髄髄索や濾胞周辺帯外層の細網線維は，充満した球状赤血球を取り囲むように増生することが多い．脾柱は赤脾髄により蚕食され開疎（splitting）し，脾柱と赤脾髄との境界は不明瞭になりやすい．電顕的にもマクロファージ，ときに静脈洞内皮細胞に赤血球の貪食像が認められる[10,11]（図 12）．

骨髄における代償性の赤芽球増生が顕著であることを反映して，脾臓をはじめ網内系の血鉄症は一般に軽度である．また脾臓には，ときに赤芽球を主体とする髄外造血が認められる．

本症では摘脾を行うと，赤血球膜にはなお異常が存続していても，conditioning を加えて赤血球を貪食，破壊へと導く場が取り除かれることにより溶血症状や貧血は改善され，その有効率は 90% に近いといわれている．

2．特発性血小板減少性紫斑病

慢性型の特発性血小板減少性紫斑病の発症機序としては，血小板に対する自己抗体が産生され，その結果，抗体と結合した血小板はマクロファージにより貪食，破壊処理されるものと考えられている．脾臓はこの抗血小板抗体の産生ならびに抗体でおおわれた血小板の捕捉，貪食処理に主要な役割を演じている臓器とされている[2,10,11]．

本症では，脾臓の大きさはおおむね正常か軽度に腫大する．組織学的にはリンパ濾胞の腫大，とくに胚中心の肥大や顕現化，濾胞周辺帯の拡大（図 13），および赤脾髄や濾胞周辺帯外層には血小板を貪食，消化処理している泡沫状のマクロファージ（泡沫細胞といわれる）の出現（図 14，15），静脈洞内の骨髄巨核球の存在などが認められる．

近年，リンパ濾胞の肥大や胚中心の顕現化が認められない症例も増加しているが，これらはステロイド療法による結果と推定されている．ステロイド治療前の脾臓では，発達した胚中心を有するリンパ濾胞の肥大があることは事実であり，かつ濾胞周辺帯内層の中型リンパ球はよく保持されていること（図 13），大型リンパ球様細胞が濾胞周辺帯や赤脾髄に多く（図 16），IgG 陽性細胞も増加していることなどは，脾臓における抗血小板抗体産生の形態的表現であると思われ

前 目次へ 次

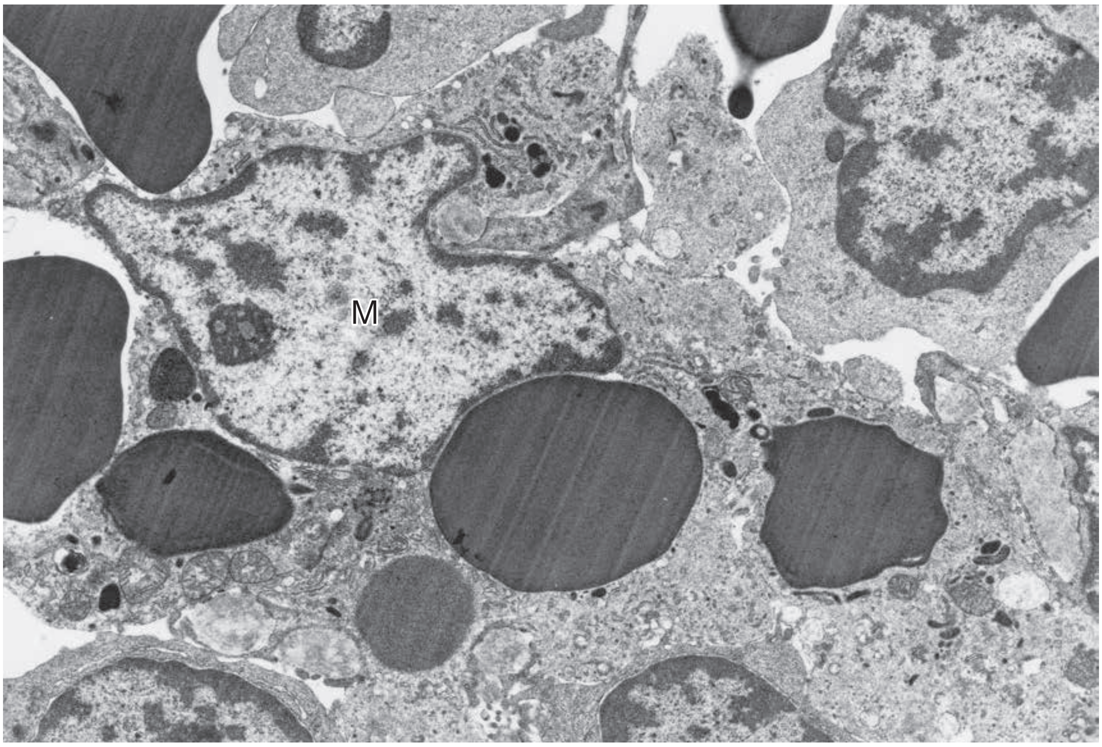


図 12. 遺伝性球状赤血球症の脾臓（透過電顕像）
マクロファージ（M）には赤血球貪食がみられる（文献 10 より引用）.

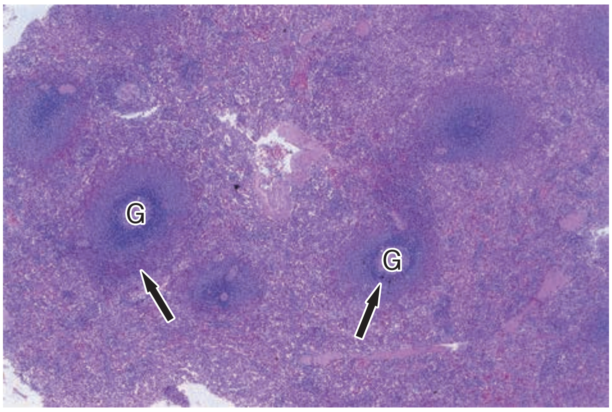


図 13. 特発性血小板減少性紫斑病の脾臓（HE 染色）
リンパ濾胞の胚中心（G）は発達しており，かつ濾胞周辺帯の中型リンパ球層（矢印）もよく保たれている（文献 10，11 より引用）.

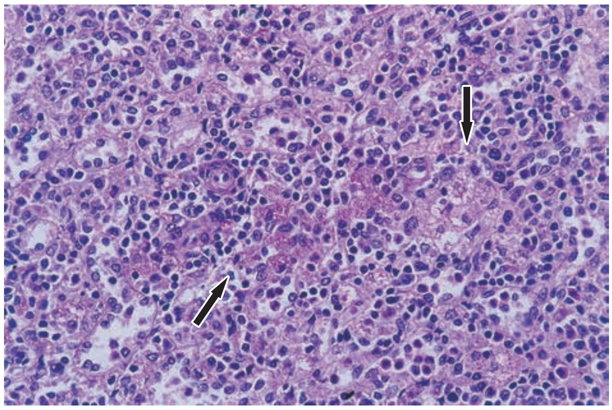


図 14. 図 13 の PAS 染色
マクロファージは泡沫細胞化し，その多くは PAS 染色では微細顆粒状に染色されている（矢印）［文献 10，11 より引用］.

る[2,10,11]．なお，最近本症の治療として *Helicobacter pylori* の除菌療法も行われているが，その機序として *Helicobacter pylori* により濾胞周辺帯外層の B 細胞性中型リンパ球が活性化され，血小板と交叉反応をする抗体が産生される可能性も指摘されている[13]．

さらに，脾臓には正常状態でも特発性血小板減少性紫斑症でも，循環血小板中の約 30% がプールされている．したがって，これら血小板が赤脾髄髄索や濾胞周辺帯外層の細網組織の網眼内に停滞していることは，産生された抗血小板抗体と長時間にわたって反応しうるとともに，culling function[5] によって抗体でおおわれた血小板はマクロファージに容易に捕捉，貪食されるといった条件が整っており，脾臓の構造上の特徴が如実に反映されているものといえる．

以上のように，抗血小板抗体産生と抗体でおおわれた血小板の捕捉，貪食処理の主体は脾臓であるが，本症で摘脾が無効な症例では，脾臓以外の部位すなわち骨髄などでも抗血小板抗体の産生と血小板の貪食，破壊が起こるものと考えられている[10,11,14]．

3. 感染症

感染症においても，血液濾過・浄化作用や免疫学的

図 15．特発性血小板減少性紫斑病の脾臓（透過電顕像）
電顕像でも，マクロファージには血小板の貪食像（一重矢印）やその終末産物としてのミエリン様構造物（二重矢印）が見出される（文献 10，11 より引用）．

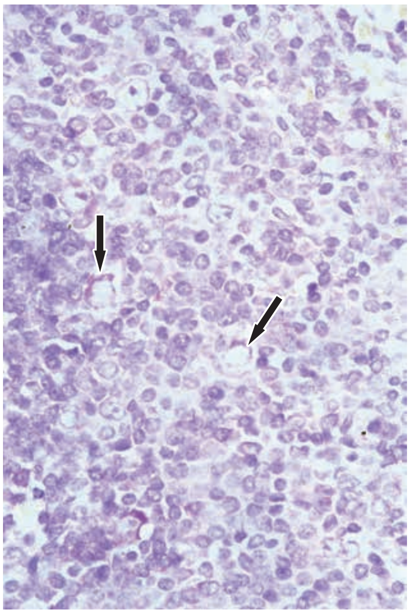


図 16．特発性血小板減少性紫斑病の濾胞周辺帯内層の大型リンパ球様細胞（矢印）［メチル緑・ピロニン染色］（文献 2 より引用）

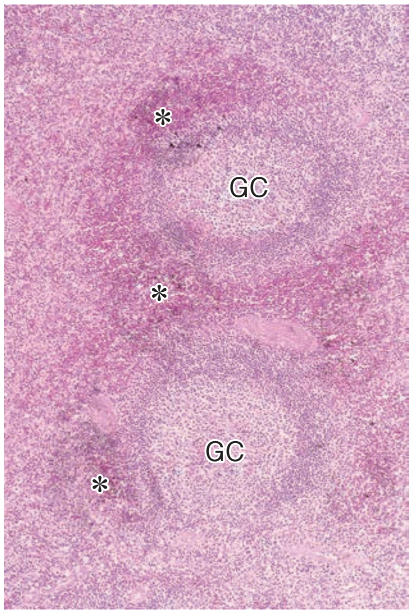


図 17．感染脾（HE 染色）
濾胞周辺帯外層の輪状出血（*）と胚中心（GC）が肥大したリンパ濾胞の増生像（文献 6 より引用）．

機能によって防御反応が起こり，感染脾と呼ばれる像を呈するが，敗血症の際にはとくに顕著となる．急性期では脾臓は腫大し，赤色調が強く，軟らかい．赤脾髄髄索や濾胞周辺帯外層は，滲出，赤血球充満，好中球浸潤，貪食物を入れたマクロファージの増生，細網線維の融解・疎開などにより拡大する．初期ではこれらの変化は，動脈性毛細血管の多い濾胞周辺帯外層でとくに強くみられる．かつ同部には，白脾髄を取り巻くような輪状の充血あるいは出血もしばしば認められ，白脾髄では胚中心の肥大を伴ったリンパ濾胞の増生が

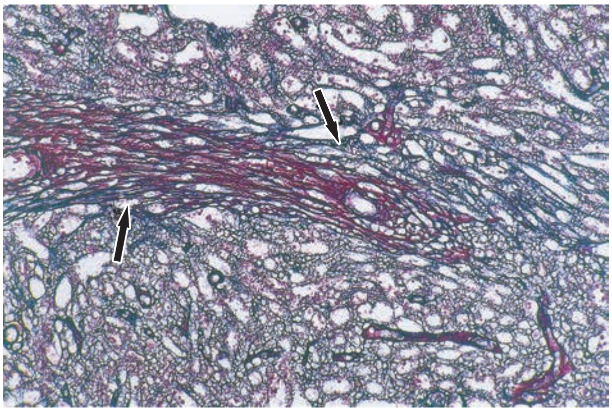


図 18. 特発性門脈圧亢進症の脾臓（鍍銀染色）
静脈洞の増生とともに脾柱の開疎（矢印）が認められる（文献 15 より引用）.

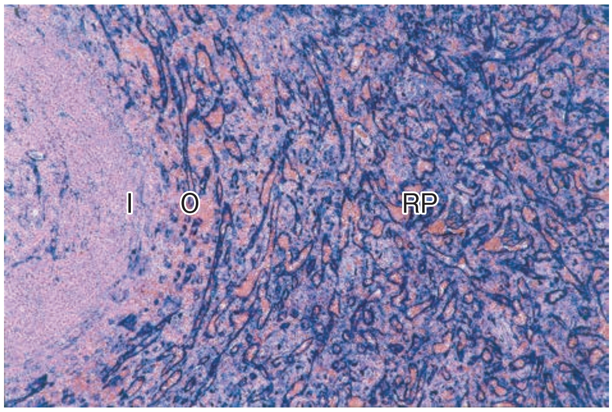


図 19. 特発性門脈圧亢進症の脾臓（naphthol-AS-acetate esterase 反応）
静脈洞内皮細胞や髄索の細網細胞が青色を呈している.
I：内層，O：外層，RP：赤脾髄（文献 15 より引用）.

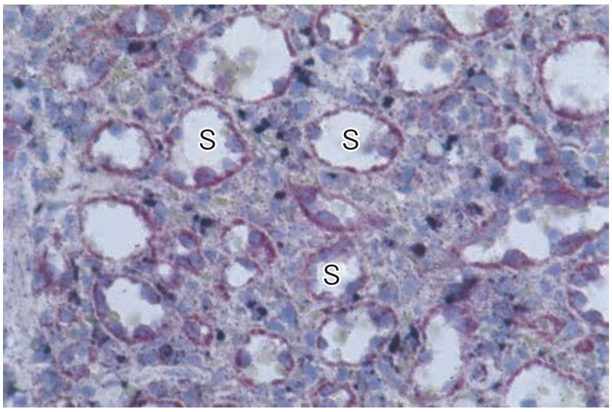


図 20. 特発性門脈圧亢進症の脾臓（naphthol-AS-acetate esterase 反応における NaF 阻害試験）
静脈洞内皮細胞は阻害され赤色を呈するが，髄索の細網細胞は阻害されず青色のままである．S：静脈洞（文献 15 より引用）.

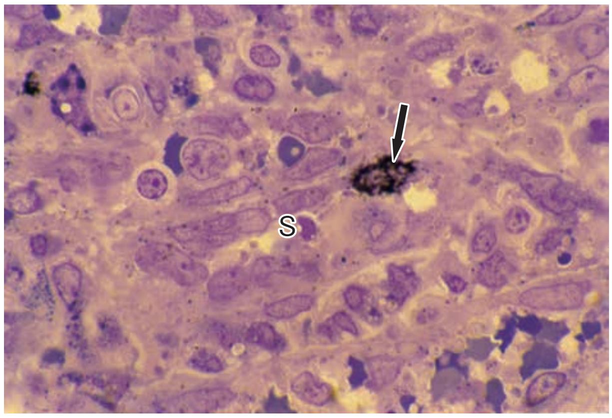


図 21. 巨脾性肝硬変症の脾臓（組織オートラジオグラフィー）
3H-thymidine で標識されている静脈洞内皮細胞（矢印）.
S：静脈洞（文献 15 より引用）.

みられることも多い[6]（図 17）．感染が遷延化するにつれて，赤脾髄や濾胞周辺帯外層にはマクロファージや形質細胞が増加し，線維化も進行する．

脾臓が摘出されても生命の維持にとくに支障はないといわれてはいるものの，幼少期に摘脾を受けると感染症，なかでも肺炎球菌やインフルエンザ菌の感染に罹患しやすくなることが指摘されている[5]．感染防御の観点から脾臓の役割のさらなる検討が望まれる．

4. 特発性門脈圧亢進症

特発性門脈圧亢進症は，中年以降の女性に多い原因不明の疾患である．

本症の脾臓は中等度から高度に腫大し，赤脾髄の増大とともに静脈洞の増生，動脈周囲線維症，脾柱の開疎（splitting），Gamma-Gandy 結節の形成などがみられる（図 18）．

この静脈洞増生の機序に関しては，①既存の静脈洞内皮細胞が髄索を蚕食するように増殖していく，②髄索の細網細胞が静脈洞内皮細胞に転化する，③毛細血管内皮細胞の転化，増殖によるなどが論じられてきた．

筆者ら[15,16]は，特発性門脈圧亢進症の脾臓および，特発性門脈圧亢進症とは脾形態像に質的な差異は認められない巨脾性肝硬変症の脾臓ならびに対照として胃癌手術時の摘脾例を用いて検討した．その結果，naphthol-AS-acetate esterase 反応およびその NaF 阻害試験では，特発性門脈圧亢進症脾，巨脾性肝硬変症脾とも静脈洞内皮細胞は対照脾と同様阻害されるのに対し，髄索の細網細胞には阻害は認められず（図 19，20），組織オートラジオグラフィーの検討でも，特発性門脈圧亢進症脾や巨脾性肝硬変症脾の静脈洞内皮細胞の標識率は対照脾に比べて有意に高く，かついずれにおいても髄索の細網細胞にはほとんど標識は見出されなかった（図 21，表 1），さらに，特発性門脈圧亢進症脾や巨脾性肝硬変症脾においても，その末梢

表 1．組織オートラジオグラフィーの結果（文献 16 より引用）

症例	静脈洞内皮細胞の総数	標識された静脈洞内皮細胞数	標識率（%）	標識された髄索の細網細胞数
1	6,132	24	0.39	2
2	11,733	27	0.23	2
3	10,891	24	0.22	0
4	24,039	62	0.26	4
5	18,838	40	0.21	0
6	9,527	33	0.34	0
7	6,462	12	0.19	2
			Mean 0.26±0.03	
8	19,034	6	0.03	0
9	4,840	3	0.06	1
10	7,440	7	0.09	0
11	7,521	8	0.11	0
			Mean 0.07±0.02 (p<0.005)	

症例 1：特発性門脈圧亢進症，症例 2〜7：巨脾性肝硬変症，症例 8〜11：胃癌手術時の摘脾対照例．

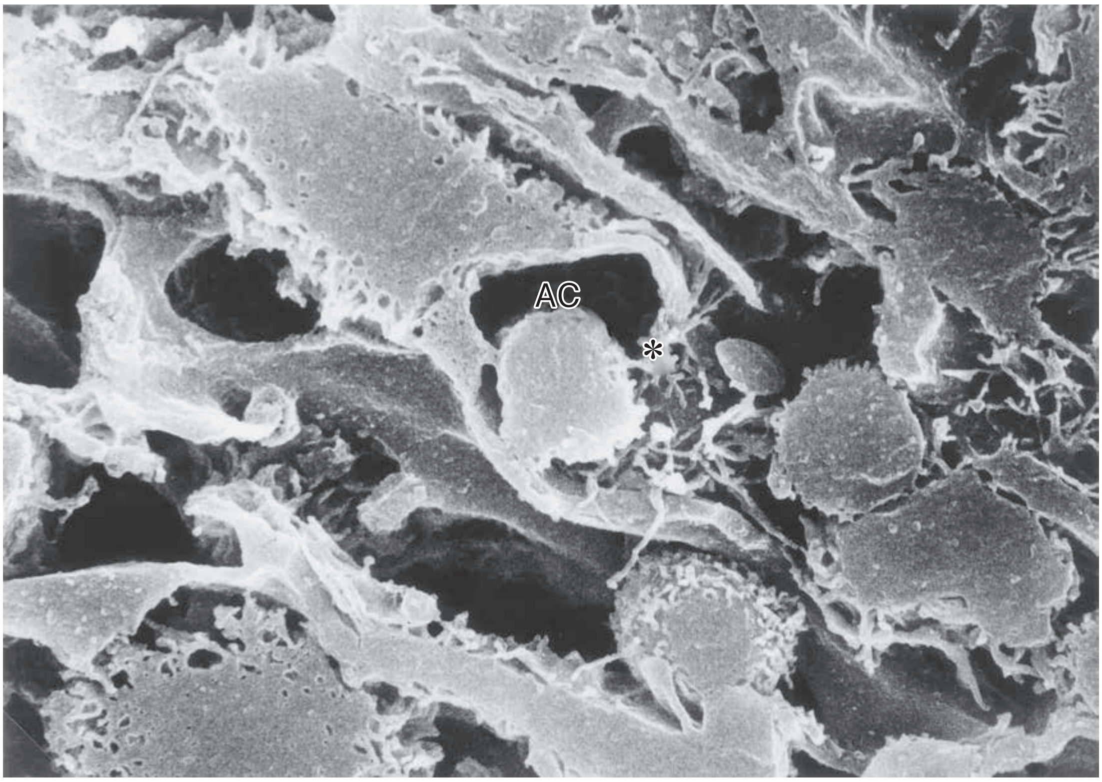


図 22．巨脾性肝硬変症の脾臓（走査電顕像）
動脈性毛細血管（AC）が赤脾髄髄索に開放性に終っている像（*）［文献 15 より引用］．

血液流路は対照脾と同様，動脈性毛細血管と静脈洞とが直接連結している像はなく，狭小化した髄索内に開放性に終わっていた（図 22）．これらの所見は，静脈洞増生は静脈洞内皮細胞自身の増殖によるものであり，静脈洞にはその固有の特性が保たれていることを示している．なお，静脈洞増生は赤脾髄のみならず濾胞周辺帯外層にも及んでおり（図 19），このことは濾胞周辺帯外層は赤脾髄側へ顔を向けた reserve 的性格を有する領域であることを表わしているものと考えられる．

Ⅳ．お わ り に

本稿では，ヒト脾臓の構造と機能および脾臓とのかかわりが深い二，三の疾患について記述した．なお，

脾臓原発の腫瘍は比較的まれである．かつ白血病や悪性リンパ腫を除いて，癌腫や肉腫の脾臓への転移もリンパ節や骨髄などの他の網内系組織・臓器に比べて脾臓には少ない．これらの理由はいまだに明かにされておらず，その機序の解明は今後の課題の一つであろう．

本稿で述べたことの多くは故斉藤 澄博士との共同研究によるものであり，ここに深く感謝の意を表する．

文　献

1) Saitoh K, Kamiyama R：An electron microscopic and enzyme histochemical study of the boundary zone between the while and red pulp of the human spleen. Bull Tokyo Med Dent Univ **25**：45–59, 1978.
2) Kamiyama R, Saitoh K：A light, electron microscopic and enzyme histochemical study of the marginal zone of the human spleen. Recent Adv RES Res **19**：76–103, 1979.
3) 神山隆一，斉藤　澄：ヒト脾の構造と機能．臨床血液 **22**：569–616, 1981.
4) Saitoh K, Kamiyama R, Hatakeyama S：A scanning electron microscopic study of the boundary zone of the human spleen. Cell Tissue Res **222**：655–665, 1982.
5) Crosby WH：Structure and functions of the spleen. Hematology, 3rd Ed, ed by Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ et al, McGraw-Hill, New York, p89–97, 1983.
6) 神山隆一，浅井淳平：脾臓の構造と機能―脾病変を解釈するにあたって．病理と臨床 **6**：1382–1388, 1988.
7) 佐藤　孝，佐熊　勉，小谷康慈ほか：脾臓のリンパ組織と血管構築．病理と臨 **22**：1245–1251, 2004.
8) Timens W, Poppema S：Lymphocyte compartments in human spleen；an immunohistologic study in normal and noninvolved spleens in Hodgkin's disease. Am J Pathol **120**：443–454, 1985.
9) Koboth I：Über das Gitterfasergerü der roten Milzpulpa mit einem Beitrag zu ihrer Gefäßstruktur und Blutdurchströmung. Beitr path Anat **103**：11–29, 1939.
10) 神山隆一：血液疾患と脾臓．現代病理学大系 18B，血液・造血器Ⅱ，リンパ節，脾臓，網内系，胸腺，飯島宗一ら（編），中山書店，東京，p251–264, 1987.
11) 神山隆一，石川雄一，北川昌伸：血液疾患と脾臓．病理と臨床 **6**：1423–1431, 1988.
12) Weiss L, Tavassoli M：Anatomical hazards to the passage of erythrocytes through the spleen. Semin Hematol **7**：372–380, 1970.
13) 伊藤雅文，市橋亮一，岩淵英人：ITP と脾臓．病理と臨床 **22**：1272–1275, 2004.
14) Kamiyama R, Matsuya S, Muto Y et al：Platelet phagocytosis by macrophages in the bone marrow of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura as a predictive factor in the effectiveness of splenectomy. Acta Haematol Jpn **51**：797–807, 1988.
15) Kamiyama R, Saitoh K, Onda K et al：A study of the reticuloendothelial system of the spleen in idiopathic portal hypertension and splenomegalic liver cirrhosis. Recent Adv RES Res **23**：98–113, 1983.
16) Saitoh K, Kamiyama R, Hatakeyama S et al：In vitro labeling and tissue autoradiography of splenomegaly associated with portal hypertension. Virchows Arch（Cell Pathol）**52**：33–40, 1986.

Pathology of the human spleen based on its structural and functional feature

Ryuichi Kamiyama

Professor Emeritus, Tokyo Medical and Dental University

Summary

The structure and function of the human spleen as well as some diseases that the spleen plays the main role were described in this article.

In the human spleen, two layers, namely inner and outer layer, were distinguishable in the marginal zone. The arterial capillary terminated open as open circulation.

In hereditary spherocytosis, the spherocyte reducing its deformability is stagnated in the spleen and consequently hemolysis of the spherocyte is induced by culling function of the spleen.

In idiopathic thrombocytopenic purpura, the spleen is an important site of antiplatelet antibody production and platelet phagocytosis by the macrophage of the spleen.

Pathological findings were also described on the infectious spleen.

In idiopathic portal hypertension, it was cleared that sinus hyperplasia was produced by proliferation of the sinus endothelial cell itself, namely, the cordal reticular cell or the endothelial cell of the arterial capillary did not convert into the sinus endothelial cell.

Key words：human spleen, structure and function, open circulation, closed circulation, white pulp, marginal zone, red pulp, hereditary spherocytosis, idiopathic thrombocytopenic purpura, infectious spleen, idiopathic portal hypertension

膵ホルモン分泌と糖尿病治療 ——45年を振り返り

川井　紘一　　川井クリニック

要旨：1979年以降，30余年にわたり膵ホルモン分泌に関する研究と糖尿病治療に携わってきた．テキサス大学・筑波大学での膵ホルモン分泌に関する基礎研究と臨床研究の一端を紹介するとともに，研究を通して身につけた理念が，開業してからの糖尿病専門医としての糖尿病診療にどのように生かされたかについて，卒後45年を振り返り記した．

Key words：インスリン，グルカゴン，ソマトスタチン，膵ラ島，糖尿病，臨床研究，CoDiC-MS®

Ⅰ．はじめに

筆者は1968（昭和43）年卒である．インターン闘争のしめくくりとして，1968年1月卒業試験ボイコットがクラス会で決議され，医学部ストに発展した．8月のスト終結後1968年12月に卒業した．そして1969年4月から，学部1年時の授業では身についた知識とならなかった生化学を中尾研究室で勉強することになった．Na・K-ATPaseを中心とした細胞膜の生化学がテーマであったが，細胞膜に関する実験を通じ[1]，これまでの生化学的な手法では細胞膜にある機能タンパクの本質解明には迫れないと感じていた．大学院修了年の1973年にストックホルムで開催された国際生化学会に参加したが，そのときは，その後間もなく世に出た遺伝子工学的手法はまだ発表されていなかった．

そこで，それまでの経験が生かせる内分泌・代謝疾患をめざし内科に移った．当時すでにインスリン受容体などの研究はNa・K-ATPase研究と同じレベルで行われていた．第三内科での基礎研修の後1976年に東京女子医科大学の鎮目内科に移りソマトメジンA（IGF-1）の研究を開始し[2]，1977年開院間もない筑波大学臨床医学系に移り，レジデントを指導することでさまざまな糖尿病・内分泌疾患患者を経験することができた．当時，糖尿病（治療）に関してはHbA1cの臨床での利用，UGDP調査によるSU薬（スルホニル尿素薬）使用への警鐘，フェンホルミンによる乳酸アシドーシスに伴うフェンホルミンの使用中止と，インスリン受容体の構造とインスリン作用メカニズムの研究などが大きなトピックスであった．

そのような潮流とは関係なく，筆者の出した留学応募の手紙にタイムリーに応じてくれた米国ダラスのSouthwestern Medical SchoolのUnger教授のもとに1979～81年まで2年間留学し，膵ホルモン分泌について研究した．帰国後は工業技術院（現産業技術総合研究所）でペプチド合成を専門とする大箸信一先生との共同研究により膵ホルモン研究についての成果を数多く出すことができた．しかし，1980年後半以降，分子生物学的手法の研究でないと一人前の研究ではないような時流となり，基礎的研究から退き糖尿病臨床に専念すべく，1995年12月に川井クリニックを開院し現在にいたっている．

開業時にはチーム医療による，よりよい糖尿病治療を行うことに加え，かかりつけ医機能をめざすことや情報開示と発信を行うということを理念とした[3]．折よくCoDiC®という糖尿病患者のデータベース作成用ソフトの開発にも携わり，情報開示・情報発信を今も行うクリニックを構築することができた．

そのような卒後45年間の毎日の積み重ねを“膵ホルモン分泌と糖尿病治療”として，皆様にお伝えしてみる．

連絡先：川井　紘一　info@kawai-clinic. com

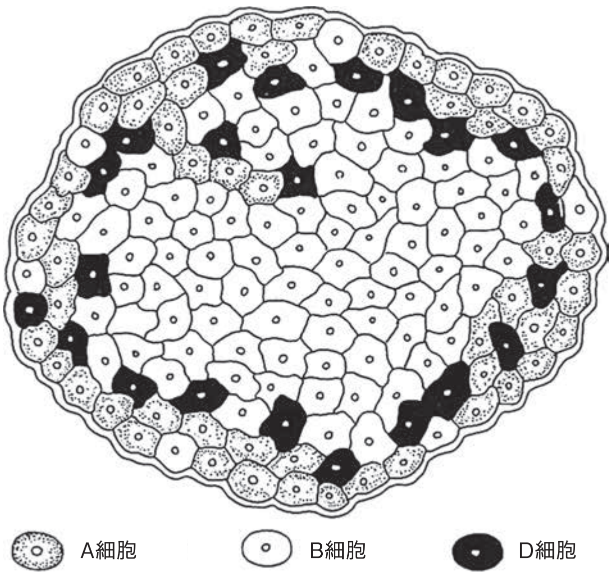


図1．膵ラ島A，B，D細胞の配列

Ⅱ．膵ホルモン分泌とその異常

1．膵Langerhans島の細胞分布

膵Langerhans島（膵ラ島）はインスリン，グルカゴン，ソマトスタチンに加え，pancreatic polypeptideやアミリンなども分泌するが，主に上記3ホルモンがおのおのB細胞，A細胞，D細胞から分泌される．図1に示すように，齧歯類ではB細胞を中心に，周辺にA細胞が，中間にD細胞が配列されており，ヒトの膵ラ島も基本的には似た配列をしている．

2．インスリン，グルカゴン，ソマトスタチンの分泌調節

摂食時の膵ラ島からのホルモン分泌はUnger教授が図2を用い予言したように[4]，消化管ホルモン，自律神経，食物が消化され血中に増えるブドウ糖，アミノ酸，遊離脂肪酸などにより調節される．図2に示した順位が分泌調節の序列と考えてよいであろう．アミノ酸はA，B，D細胞いずれの分泌も刺激するが，ロイシンやアルギニンがもっとも分泌刺激能が強いとされている．B，D細胞からのインスリン，ソマトスタチン分泌はブドウ糖，消化管ホルモン，自律神経により同じ方向の変化を示すのに対し，A細胞からのグルカゴン分泌は逆方向になる．図3は10種のアミノ酸を含む灌流液のブドウ糖濃度を15分ごとにかえたときのイヌ摘出灌流膵からのインスリン，グルカゴン，ソマトスタチン分泌である．ブドウ糖濃度のわずかな変化に微妙に反応した各ホルモンの分泌変動がみられる．

ブドウ糖に対するインスリン分泌反応は図4に示すような時間的変化を示す[5]．第1相はブドウ糖負荷後10分以内に分泌される部分で，B細胞の細胞膜に接して存在する成熟顆粒が開口分泌したものと考えられる．第2相はB細胞内にプールされている顆粒が細胞膜に移動し分泌されるもので，約3時間でピークに達する．その後は200mg/d*l*のブドウ糖が存在しても分泌が減少するdesensitization期となる（第3相）．

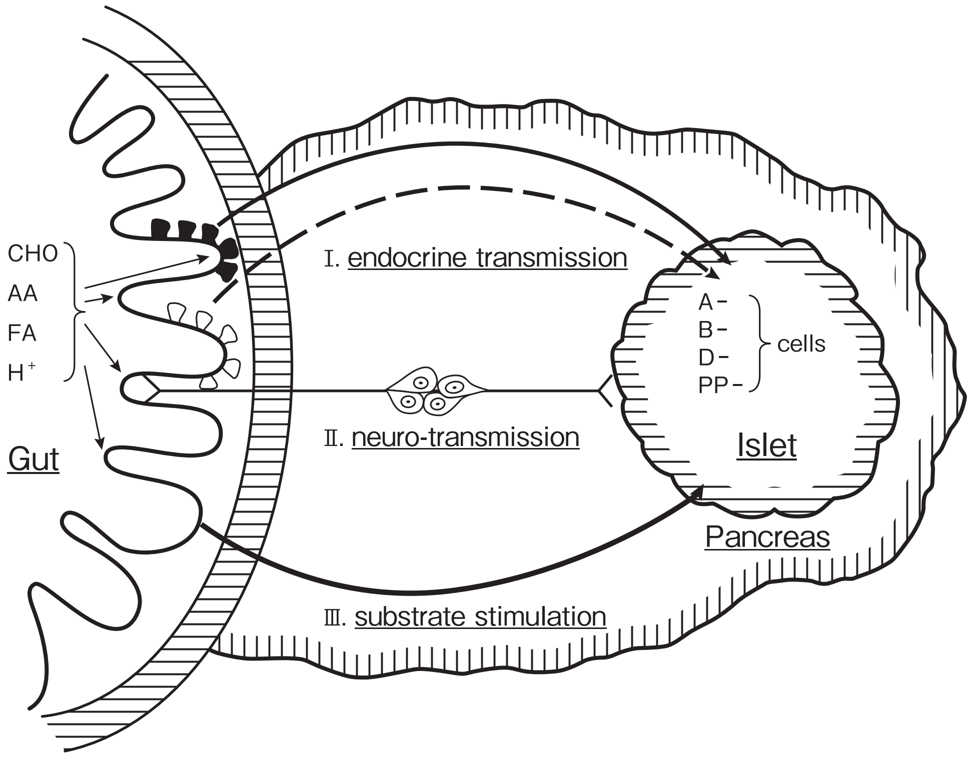


図2．entero-insular axis[4]

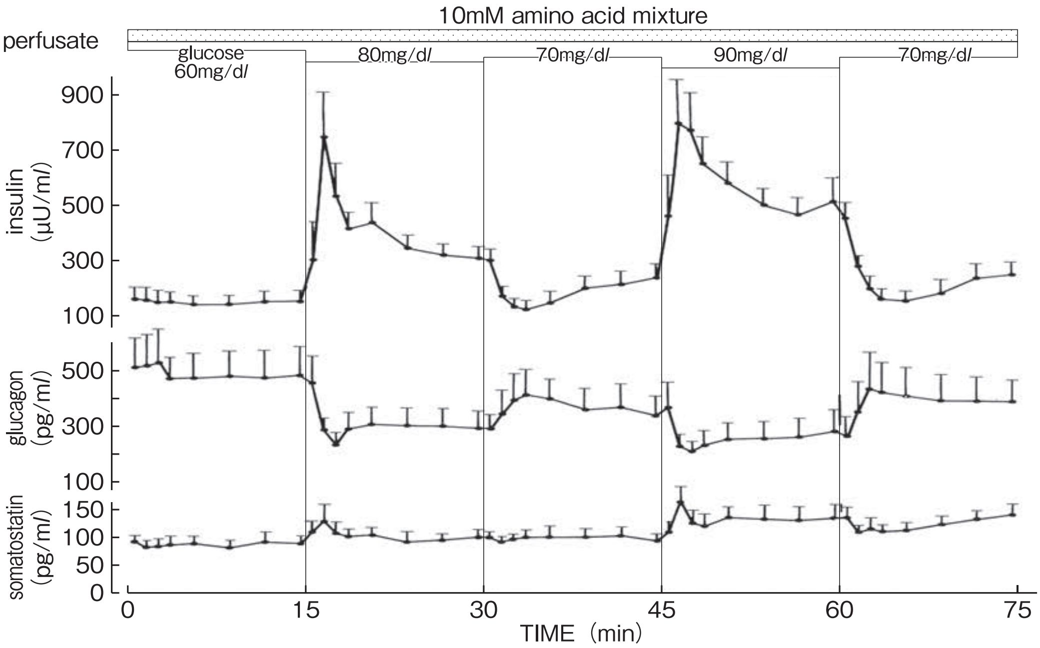


図 3. イヌ灌流膵からのホルモン分泌動態（自験例）[unpublished work of Kawai K and Unger RH：Williams Textbook of Endocrinology, 7th Ed, p. 1031, WB Saunders, London, 1985]

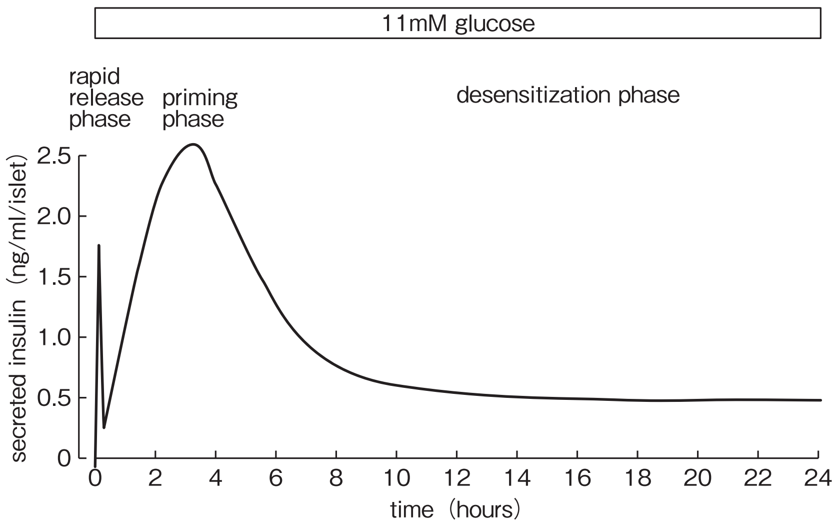


図 4. ブドウ糖（200mg/dl）による持続的刺激時のインスリン分泌（模式図）[文献 5 より引用]

なお，インスリンの生合成は，ブドウ糖や後述する消化管ホルモン（インクレチン）により誘導され約 1～2 時間で完成するので，第 3 相はインスリンのプールの枯渇によるものではない．アミノ酸や SU 薬など，ほかの刺激を与えれば十分なインスリン分泌が認められる．健常者では約 4 日分のインスリンが B 細胞内にプールされているが，糖尿病になるとインスリンの生合成能がさまざまな要因により低下し，自転車操業的な状態になっており，生合成の過程でできるプロインスリンの分泌割合が増す．

灌流実験を行うと，インスリン，グルカゴン，ソマトスタチン分泌は図 5 に示すような相互作用を示す．膵ラ島内の A，B，D 細胞は既述のように図 1 に示した配列をしており，この関係がブドウ糖やアミノ酸などで分泌刺激したときの膵ラ島からのホルモン分泌になんらかの影響を与えているかについては，1980 年ころ研究テーマとして興味がもたれた．相互作用のメカニズムとしては図 6 に示す 4 つのメカニズムが推定される[6]．図 1 に示したように B 細胞と A 細胞の中間に位置する D 細胞が，インスリン，グルカゴン分泌に①または②を介して作用する可能性があるが，この可能性については筆者が留学中に行った実験からは否定的であった[7]．また，③については膵ラ島内の血流の研究も重要であるが，筆者は筑波大学で行ったイ

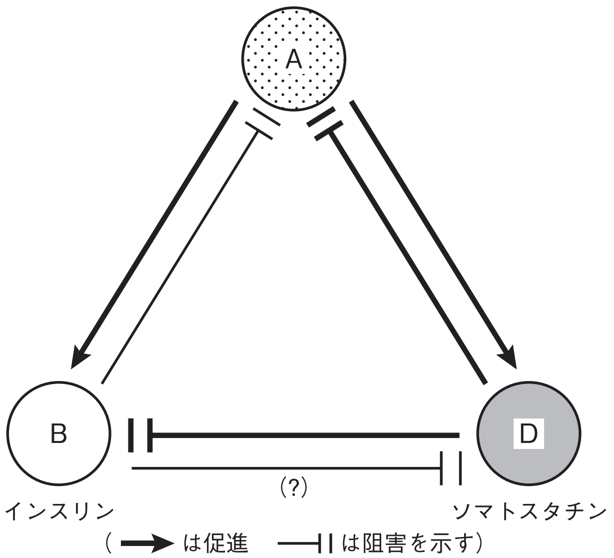


図5．A，B，D 細胞からのホルモン分泌へのグルカゴン，
インスリン，ソマトスタチンの影響

ヌの摘出膵灌流実験で，まずは動脈側より灌流し，次に同じ摘出膵臓を静脈側より灌流したときのインスリン，グルカゴン，ソマトスタチン分泌に差を認めなかったことより[8]（図7），膵ラ島内では3ホルモンの相互作用は膵ホルモン分泌にとって重要ではないと考えている．図7のソマトスタチン濃度に灌流方向による差を認めたが，これは膵ラ島から分泌されたソマトスタチンが膵外分泌腺部分に高率に取り込まれることによる[9]と考える．

3．インスリン，グルカゴンによる血糖値維持機能

膵ラ島より分泌されたインスリンは，肝臓を通過するときに肝臓に40〜60% 程度取り込まれる．そのため門脈血のインスリン濃度は空腹時（基礎分泌時）は末梢血の3倍，摂食時には10倍高値とされている．また基礎分泌量は0.25〜1.5U/時とされ，その血中半減時間は4〜5分であり，空腹時血中濃度は10μU/m*l*（0.4ng/m*l*，70pM）前後である．一方，分泌されたグルカゴンは肝臓通過時に約20% が取り込まれ，主に腎臓で分解される．膵グルカゴン特異抗体（30K抗体）で測定した空腹時血中濃度は100pg/m*l* 前後であり，この約50% は測定系への干渉物質であり，真のグルカゴン値は50pg/m*l*（15pM）前後とされている．低血糖時には300pg/m*l*，ケトアシドーシス時には1,000pg/m*l* 程度まで上昇する．

インスリンの主な働きは摂食した栄養を肝臓・筋肉にグリコーゲンとして，脂肪細胞に中性脂肪として貯蔵することにある．摂取したブドウ糖の約1/3ずつが肝臓と筋肉に蓄えられ，肝臓には100g（400kcal）の，筋肉には500g（2,000kcal）のブドウ糖がグリコーゲンとして蓄えられている．一方，脂肪細胞には中性脂肪として（体重60kg，25% が脂肪とすると）15kg（135,000kcal）が蓄えられており，2ヵ月以上の絶食にも耐えるエネルギーが保存されている．1晩絶食時には図8に示すように，肝臓から約10g/時程度のブドウ糖が放出され，その75% がグリコーゲン分解に

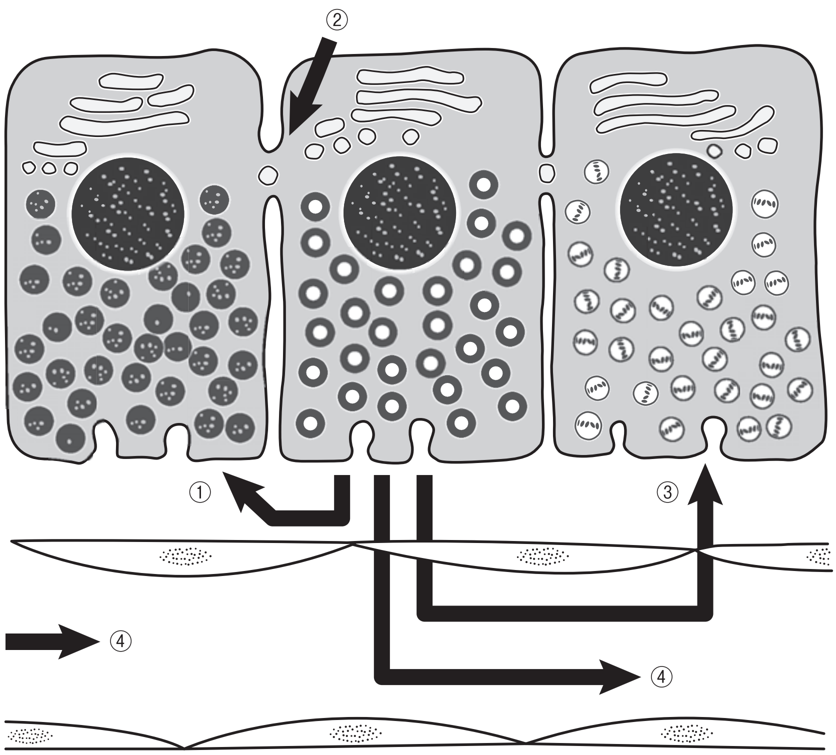


図6．膵ラ島細胞間のコミュニケーション機序に関する4つの可能性
①パラクリン，② gap junction，③ local portal system，④ホルモン．

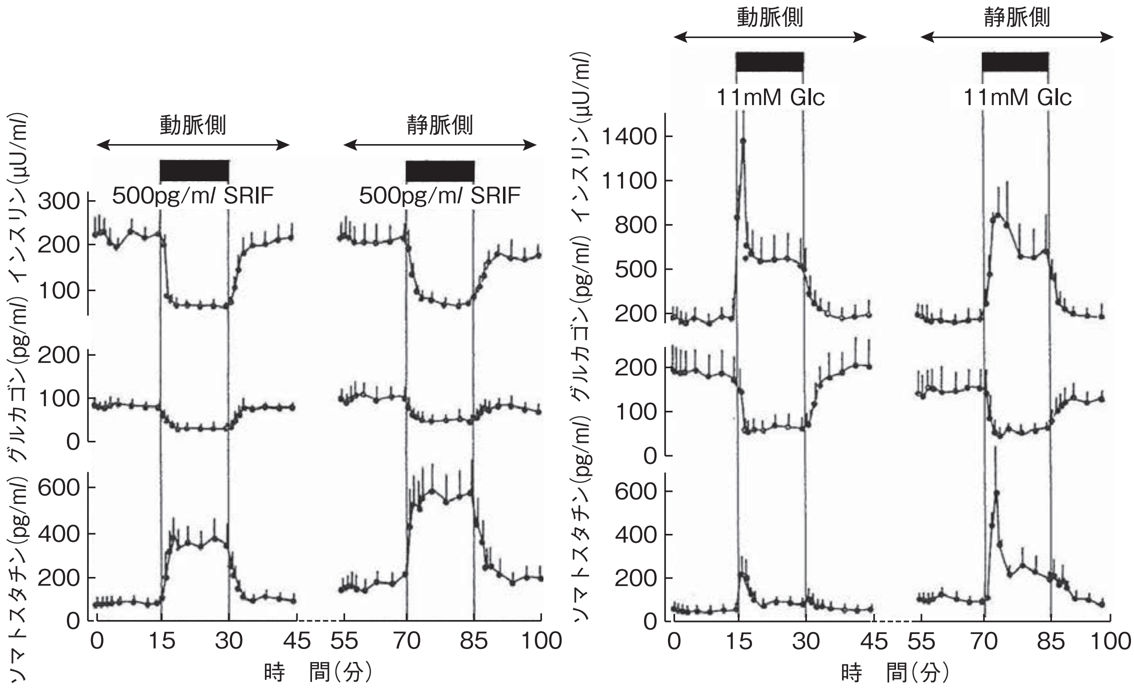


図 7. 逆行性膵灌流（文献 8 より引用）
イヌの摘出膵に 500pg/ml ソマトスタチン（SRIF, a）または 11mM ブドウ糖（Glc, b）を動脈側より灌流した後，静脈側より灌流したときのインスリン，グルカゴン，ソマトスタチン分泌

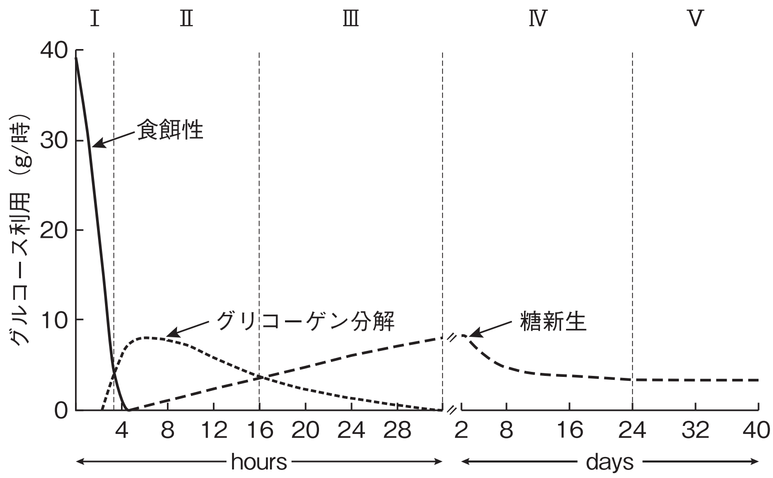


図 8. 絶食期間と血糖維持機能（Ruderman NB et al：Gluconeogenesis and its disorders in man, 1976 より引用）

より，25% は糖新生により供給される．放出されたブドウ糖の 50〜60% が中枢神経で使われ，残りが赤血球機能や安静時の筋トーヌス維持に使われる．この 1 晩絶食時の肝臓からの糖放出にグルカゴンは重要である．長時間の絶食時にはグルカゴンはホルモン感受性リパーゼを活性化し，脂肪組織に貯蔵している中性脂肪をグリセロールと遊離脂肪酸に分解し，肝臓でグリセロールを糖新生に利用するとともに遊離脂肪酸からケトン体を合成し，中枢神経のエネルギー源とする[10]．グルカゴンの作用は進化論的には飢餓に対応するためにあり，空腹下での長時間運動（鳥類では A 細胞が Langerhans 島の中心的細胞），ありついた餌が高タンパク時の低血糖予防などにその役割があったと考える．

4. GLP-1（7–37）による膵ホルモン分泌調節

さて，図 2 に示したように，膵ラ島からのインスリン分泌に摂食時に分泌される消化管ホルモンや自律神経シグナルが重要であることを留学中に学んだことにより，筑波大学ではそれを実証するような研究を行った．自律神経シグナルについては，cephalic phase のインスリン分泌の意義を 2 型糖尿病患者においてイソ

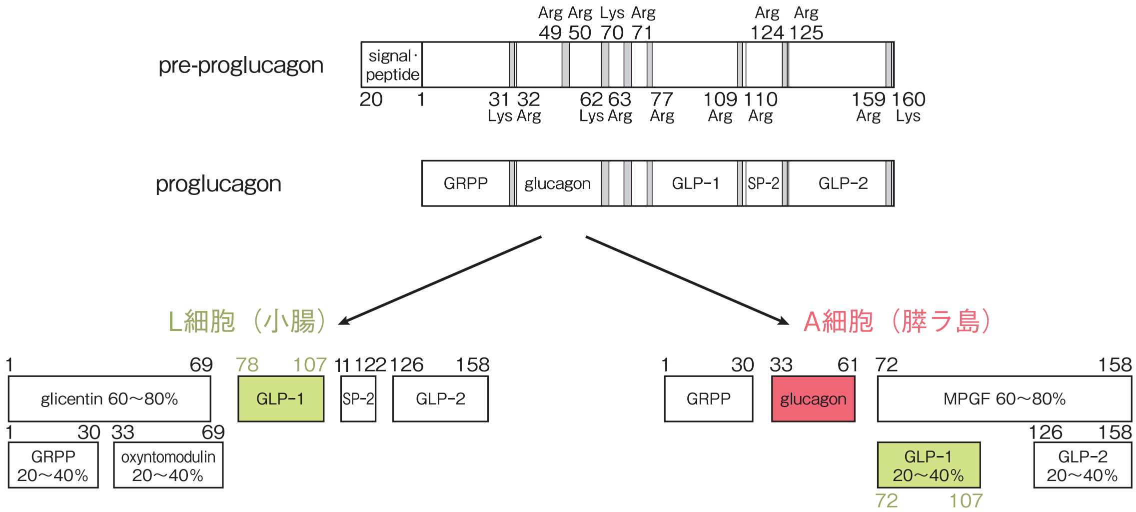


図 9.　小腸 L 細胞と膵 A 細胞でのプログルカゴンからのグルカゴン processing の違い（Bell GI et al：Nature **302**：716–718，1983 より引用）
% は推定産生量を，肩数字はアミノ酸番号を示す．

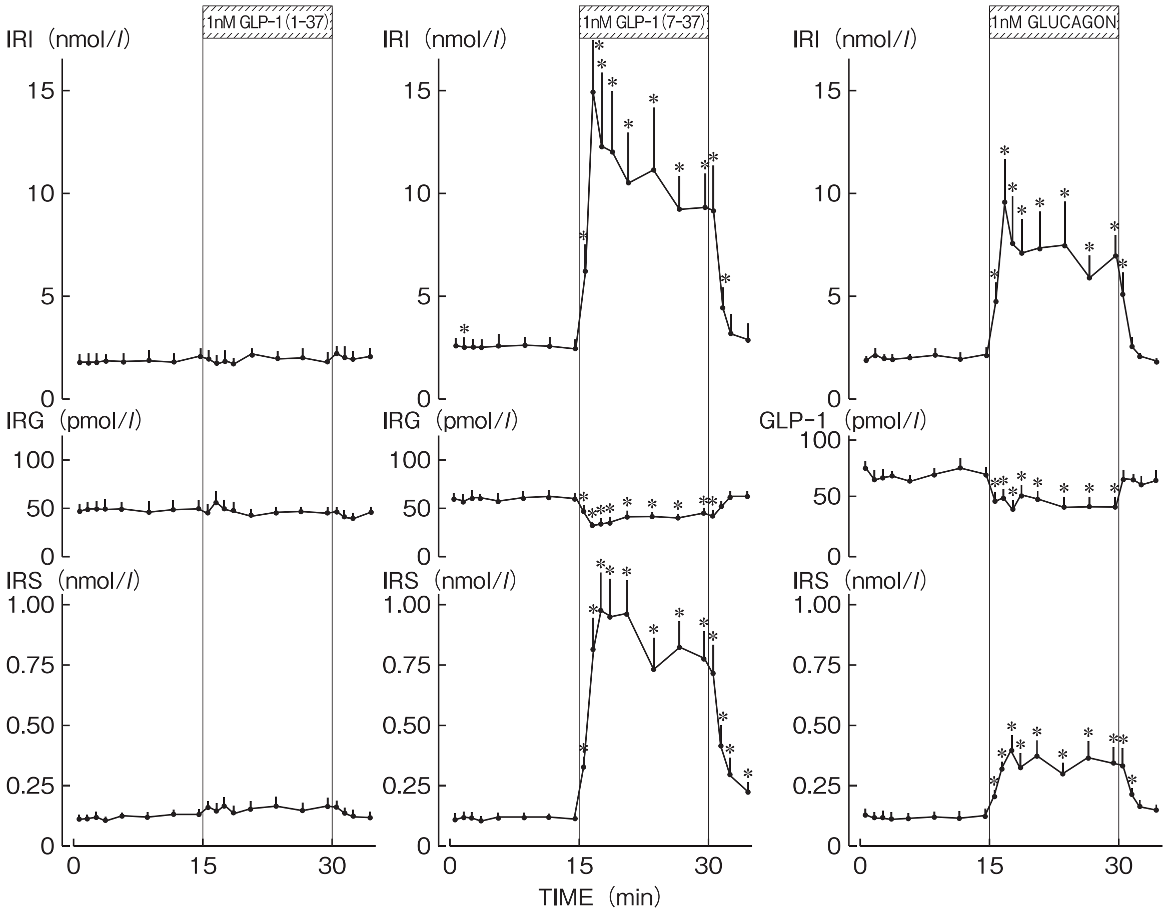


図 10.　GLP–1（1–37），GLP–1（7–37），グルカゴンのイヌ単離灌流膵からのインスリン，グルカゴン，ソマトスタチン分泌への影響（*n*=6）［文献 12 より引用］

プロテレノールを用い証明した実験を発表できた[11]．消化管ホルモン（インクレチン）については，1973 年ころから gastric inhibitory peptide（GIP）がその候補とされていた．1983 年に Bell らによりプログルカゴンからのグルカゴン生合成過程が報告され（図 9），膵 A 細胞ではグルカゴンが生成されるときに glucagon like peptide［GLP］（1–37）が同時に生成され，小腸 L 細胞では腸管グルカゴン（glycentin）に加え GLP–1（7–37）が生成されることがわかった．筆者は，筑波大学の応用生物学類の大学院生の bombesin like neuropeptides の構造活性相関に関する研究を指導していたので，それらのペプチド合成を

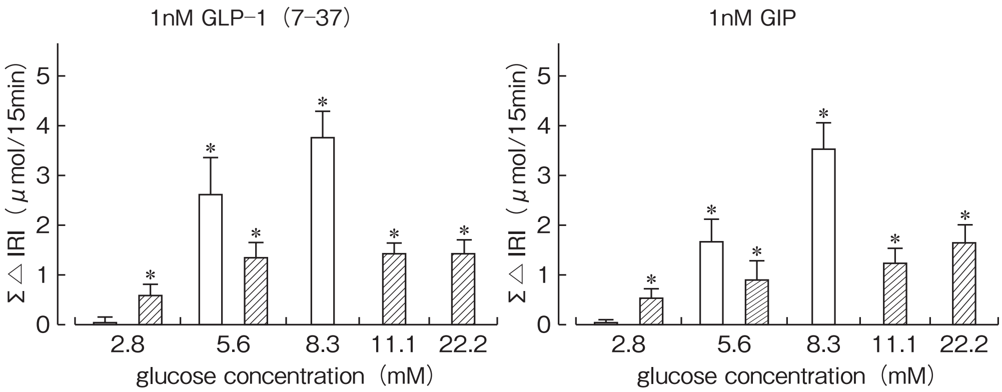


図 11．各種灌流液ブドウ糖濃度下での正常（open bars）および２型糖尿病モデルラット灌流膵（hatched bars）からの GLP-1，GIP によるインスリン分泌刺激能（文献 13 より引用）

受持っていた工業技術院 大箸信一博士に GLP-1，GIP やセクレチンを含む glucagon secretin family peptides を合成してもらい，その膵ホルモン分泌活性をイヌやラットの摘出膵灌流実験，非麻酔下健常イヌへのペプチドホルモン投与実験を行い調べた．その結果，図 10 に示すように消化管 L 細胞由来の GLP-1（7-37）がインスリン，ソマトスタチン分泌を同濃度のグルカゴン以上に刺激し，グルカゴン分泌を抑制するのに対し，膵ラ島由来の GLP-1 である GLP-1（1-37）にはこれらの作用がないことを示し[12]，GLP-1（7-37）がインクレチンに加わった．また，ストレプトゾトシンを生後 2 日目に投与して作成した 2 型糖尿病モデルラットと正常ラットの膵灌流実験により，正常ラットでは認められる GLP-1 および GIP による灌流液ブドウ糖濃度依存性インスリン分泌刺激作用が糖尿病では失われ，灌流液ブドウ糖濃度に平行したインスリン分泌の増加がないばかりか，ブドウ糖濃度 50ml/dl でもインスリン分泌が刺激されることを報告した（図 11）[13]．次に，GLP-1 の糖尿病治療効果をみるため osmotic minipump を用いて 1 ヵ月間にわたり GLP-1 を正常および糖尿病モデルラット（ストレプトゾイシンを生後 2 日目に投与し作成）に投与したところ，糖尿病ラットの成長が正常ラットに追いつき，経口ブドウ糖負荷時の血糖上昇が抑えられ，インスリン分泌が改善する傾向を認めた[14]．これらのデータをもとに 1994 年に開催された国際糖尿病学会のサテライトシンポジウムで，GLP-1 が表 1 に示す理由で NIDDM の治療薬と期待されるとの発表を行った．その後，GLP-1 による膵 B 細胞増生刺激作用やアポトーシス抑制作用がラットを用いた実験で示され，約 15 年を経て血中での GLP-1 および GIP の分解を抑える dipeptidil amino peptidase-4（DPP-4）阻害薬が経口薬として，GLP-1 誘導体が注射薬として 2 型糖尿病患者の治療に用いられるようになった．

表 1．Possible strong points in treatment of NIDDM by GLP -1

1．glucose dependent insulin release
2．glucagonostatic action
3．extrapancreatic action

（Kawai K：Setellite Symposium of the 15th IDF Congress，1994，Kyoto）

5．筑波大学附属病院での臨床研究

消化管ホルモンによる血糖調節機構への興味の現れとして，栄養素成分の異なる食事をとったときの食後血糖，インスリン，グルカゴン分泌の違いについて調べた．図 12 は筑波大学附属病院に入院した 2 型糖尿病患者（16 例）と健常者（レジデント 5 例）に 75g 経口ブドウ糖（300kcal），400kcal 病院食（炭水化物 60%，蛋白質 14%，脂質 26%），300kcal 高タンパク食（炭水化物 26%，蛋白質 64%，脂質 10%），300kcal 高脂肪食（炭水化物 23%，蛋白質 5%，脂質 72%）を朝食時（12 時間絶食後）に投与し，血糖，血中インスリン，血中グルカゴン値（30K 抗体）を測定した結果である[15]．高タンパク食，高脂肪食では血糖上昇はわずかであり，インスリン分泌の増加もわずかであることが健常者，糖尿病患者ともに認められた．グルカゴン分泌については，ブドウ糖負荷時に健常者で認められる抑制が糖尿病患者では，Unger らが “bi-hormonal abnormality theory” として発表したように[16] 認められず，高タンパク食負荷で健常者以上に高値を示した．インスリン分泌による血糖低下へのバランスをとっていることが示された．

ケトン体代謝についても大学院生の研究テーマとして研究を行っていたが，22 歳の肥満男性が糖尿病性昏睡（アセト酢酸 4.4mM，3-ヒドロキシ酪酸 4.6mM）で救急搬送されてきた．昏睡治療中に測った尿中 C-ペプチドが 100μg/日程度，血中 C-ペプチドも 3〜

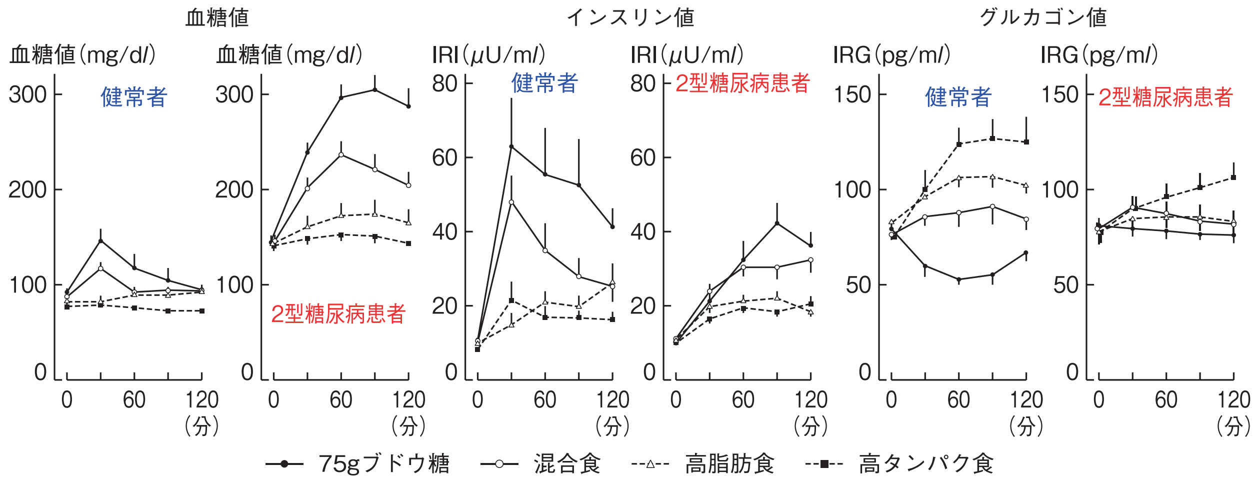


図 12．栄養組成の異なる食事摂取後の血糖，血中インスリン，グルカゴン濃度の変化
健常人 5 例と 2 型糖尿病患者 16 例の平均値（文献 15 より引用）．

5ng/ml とわかり，昏睡中にもかかわらずインスリン分泌が十分あったことがわかった．抗 Langerhans 島抗体陰性であり，急性期治療 1 ヵ月後のブトウ糖負荷試験は正常反応であった．回復してからの問診で，発症前に 1 日に 3～4l のコーラを飲み続けていたことがわかった．加えて 2 型糖尿病で治療中の 61 歳・男性がコーラを多飲してケトアシドーシスで入院となり，急性期治療後は元の血糖コントロールに戻ったというエピソードを立て続けに経験した．

そこで，生後 5 日目にストレプトゾトシン（60mg/kg）を投与し作成した 2 型糖尿病モデルラットへ，生後 12 週時から飲料水のかわりに 10% の砂糖水を飲ませ 4 週間飼育し，そのインスリン，グルカゴン分泌能を膵灌流実験により調べた．その結果，ブドウ糖やアルギニンに対するインスリン分泌反応が，水を飲ませた対照群に比べきわめて低下していることにより，砂糖を含む飲料水を多飲し続けると，軽い耐糖能異常者や 2 型糖尿病患者でも悪循環サイクルにより膵ラ島のホルモン分泌の異常をきたしケトアシドーシスを引き起こすことを名古屋での国際学会で発表した[17]．その後，同様な発表が大阪大学からあり，ペットボトル症候群と呼ばれるようになった．最近では，欧米の教科書にも 2 型糖尿病患者のケトアシドーシスについて記載されるようになった．

そのほか，インスリンと SU 薬の併用療法（現 BOT［basal supported oral therapy］療法）や，ビグアナイド薬の当時としての使用経験を発表したり，チアマゾールによるインスリン自己免疫症候群のグルカゴン分泌状態や，いまも来院している筑波大学附属病院での筆者の最初の症例報告（異所性多発性褐色脂肪腫[18]），異所性レニン産生腫瘍[19] など，さまざまなめずらしい症例を経験した．

表 2．川井クリニックにおける CoDiC-MS® への登録患者数

総登録患者数（人）	6,544
糖尿病患者（%）	5,434（83.0）
1 型（%）	344（6.3）
2 型	5,069
その他（妊娠含む）	21
耐糖能異常	338
高血圧	242
高脂血症	121
痛風	74
甲状腺	150
その他	185
現在定期通院糖尿病患者（%）	2,932（54.0）
1 型（%）/2 型	229（7.8%）/2,699
性別	男 1,952/ 女 980
平均年齢（歳）	61.9±0.2
平均罹病期間（年）	13.6±0.2
平均通院期間（年）	7.0±0.1
平均 HbA1c（NGSP 値）［%］	7.17±0.02

（2013 年 8 月 31 日現在）

Ⅲ．基礎研究の糖尿病治療への応用

1．CoDiC® との出会い

以上のごとき研究を通じての経験をどのように糖尿病診療に生かしたかについては，まずデータをまとめ発表するという習慣を続けたことである．幸い，CoDiC®[20] という糖尿病患者データベース作成のためのソフトの開発に出会い，その活用と CoDiC® を利用する糖尿病専門医の会結成（糖尿病データマネジメント研究会：JDDM）を推進した．専門施設 73 施設が CoDiC® を利用しており，これまでに登録された患者数は約 11 万 5,000 名であり，2012 年 7 月現在，通院

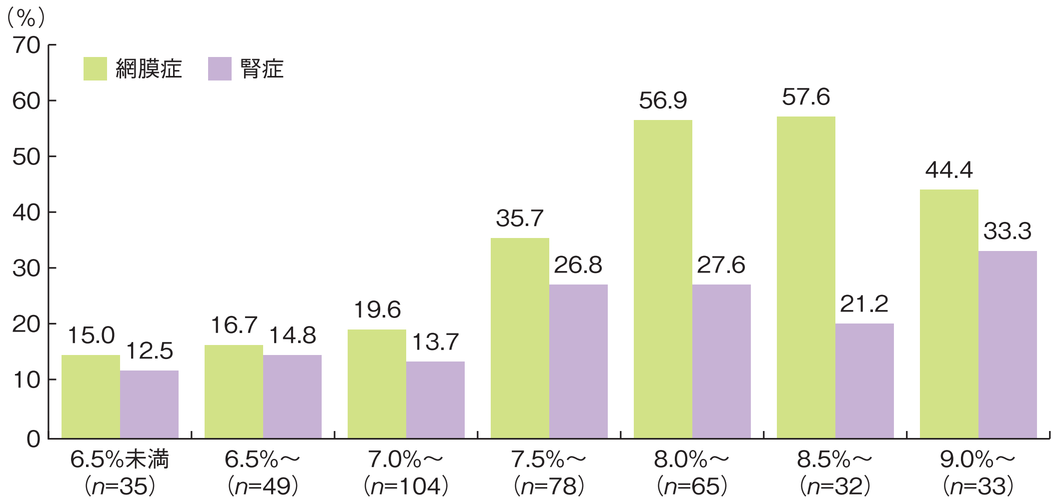


図 13. 10 年以上定期通院している 2 型糖尿病患者の通院期間中の平均 HbA1c 値（JDS 値）と網膜症・腎症の進展率
n＝396 例，平均観察期間 11.2 年，第 52 回日本糖尿病学会学術集会（2009 年 5 月）にて発表.

している患者は 57,161 名である．この登録患者を用いた研究発表は毎年多数あり，2012 年度の糖尿病学会での発表は 7 編，論文発表は 7 編であった．論文発表には番号がつくが，2013 年 9 月現在 JDDM1～30 までが発表されている（英文発表 19 編，邦文発表 11 編）．帯広で開業する横山宏樹博士の発案で 2004 年より始まった合併症の発症進展をみるコホート研究は，日本の糖尿病治療の現状を世界に発信している[21]．JDDM 会員は開業医を中心に全国の糖尿病専門医約 100 名からなり，この CoDiC® をバージョンアップした CoDiC–MS® を用いれば，高血圧，高脂血症，痛風，甲状腺疾患など，ほかの代謝内分泌疾患の患者管理もできる．表 2 は当院の登録患者数を示している．2013 年 9 月 1 日現在 5,434 名の糖尿病患者が登録されており，2,932 名（54.0%）が現在定期通院中である．定期通院患者の 7.8% が 1 型であり，平均年齢 61.9±0.2 歳，平均罹病期間 13.6±0.2 年，平均 HbA1c7.17±0.02% であった．すなわち川井クリニックには現在 1 ヵ月に 2,500 名程度の患者が来院し，その 90% が糖尿病患者である．患者ごとの年間検査計画をつくり，病態の把握を的確に行うことを心掛けている．

この通院患者のデータベースにより，通院患者の治療中断予防対策とその成果[22]や，当院での個別指導プログラムの評価[23]など，コメディカルスタッフへ論文発表の指導を行ってきた．図 13 は 2009 年に日本糖尿病学会学術集会で発表した通院患者の血糖コントロール目標に直結する当院データである．2008 年 8～10 月の間に来院した，当院に 10 年以上定期的に通院している 2 型糖尿病患者 396 例（男性 271 例，女性 125 例，平均観察期間 11.2 年，平均年齢 64.8±0.5 歳，平均罹病期間 19.2±0.4 年，治療内容は薬物治療なし 8.6%，経口薬治療 66.3%［単剤 18.7%，2 剤 21.9%，3 剤 25.7%］，インスリン治療 25.1%［単独 5.4%，経口薬併用 19.7%］）であった．この 396 例の観察期間中に測ったすべての HbA1c 値（JDS 値）を平均し，0.5% ごとに区分し，それぞれの区分に当てはまる患者の網膜症と腎症の評価データ（ステージ分類）を当院に通院開始近傍時とデータ収集近傍時で比較し，その進展率をみると，図 13 のように JDS 値で 7.5% を超えると網膜症，腎症とも急に進展することがわかった．7.5% は NGSP 値 7.9% であり，8.0% を超えると急に合併症が増すという国際的コンセンサスに合致する結果であった．現在国際的にも HbA1c（NGSP 値）7.0% 未満が目標値となっているが，この解析結果では初診時血糖コントロール不良者の metabolic memory や治療法の変化などもあり，10～15% 程度の患者に平均 HbA1c 6% 台でも（図 13，6.5% 未満）合併症の進展がみられた．7%（NGSP 値）台は無理な薬物治療の反省対象になっているが，合併症進展の面からも大きなリスクはないグレイゾーンとみなせる．

最近，新潟大学内科教授となった曽根博仁博士は筑波大学 11 回卒業であり，彼の最初の症例報告[24]を指導したが，臨床疫学研究面での成長は著しく，当院のデータベースを Tsukuba Kawai Diabetes Registry として利用してもらっている．当院で管理栄養士として働きながら筑波大学大学院生として研究を続けている Sugawara は，HbA1c の絶対値だけではなく，HbA1c の変動が腎症（微量タンパク尿）の進展に相関するとの結果を最近発表した[25]．近年，医師主導の臨床研究も増えているが，世に研究成果を発表するにはデータを正しく集め，自らが主体的にデータ解析を行うことが大切であり，この点については，これま

表 3. 川井クリニックにおける糖尿病患者への個別指導プログラム

回　数	指導時期	指導内容	指導内容詳細
第 1 回	初診時	初回オリエンテーションと生活のアドバイス	定期通院の必要性，服薬指導，ドロップアウトへの注意 糖尿病手帳の説明（検査項目，検査値について） 生活状況の把握（生活行動記録シート）とワンポイントアドバイス
第 2 回	2 週後	糖尿病食の基本	指示カロリーと栄養バランス 前回アドバイスの確認
第 3 回	4 週後	食事診断	食事内容・量の確認，問題点を明確にした総合アドバイス
第 4 回	2 ヵ月後	病気について	病型・原因・症状，合併症・検査・目標値 食事・運動・薬物治療の説明と確認
第 5 回	3 ヵ月後	生活について	運動について（活動と休息），低血糖と補食，シックディについて 清潔（フットケア）
第 6 回	4・5 ヵ月後	知識確認 アンケート実施・解説	糖尿病療養に必要な知識取得の評価，誤解答への訂正と解説 病状を考慮した問題点への対策
	6 ヵ月ごと	定期的な声かけ	病気受け入れ（生活改善状況）の確認・アドバイス 問題点の確認と対策

開院時より変更なし

での研究生活で身についたと自負できるが，横山・曽根両氏の発表センスをみるにつけ基礎研究と疫学研究の違いを感じている．しかし，上述したような誠実心がないと，いま問題となっている高血圧治療薬に関する論文発表のごとき事態となると考える．

2. 生活指導への応用

生活指導については，開業以来個別指導を中心に来院したすべての患者に表 3 のような指導プログラムを用い指導している[23]（他院で指導を受けたことのある患者には一部変更し適用）．すなわちコントロールが不十分な患者だけを指導対象とせずに，医療者と同じ知識基盤に患者が立ち治療が受けられるようにしている．食事指導としては 1 日の摂取カロリー，食品の栄養組成に加え，食事のタイミングも重視している．糖尿病患者では B 細胞内のインスリンプールが減少し，かつ第 1 相の分泌低下が目立つため，間食（とくに夕食前など）を戒めている．また，インクレチン作用が減弱しているため，糖質食品のとりすぎには注意している．このことは図 12 に示したように，2 型糖尿病患者では炭水化物 60% の病院食に比して，高タンパク食や高脂肪食では食後の血糖上昇や遅延したインスリン分泌が目立たないことからもわかる．そこで適度な糖質制限（うどんに稲荷ずしといったセットメニューでの主食の二重食いや，果物，菓子類を食べるときは主食を減らして食後のデザートとするなど）については常に指導している．以前いわれた低インスリンダイエットにもこのデータは通じるわけで，低糖質食による減量は，食後のインスリン分泌が少ないためと食物の消化に時間を要することで，食後 3〜4 時間ころの空腹感が軽減されると考えられるし，これまでの食事内容をチェックし，そこからから糖質（主食と果物

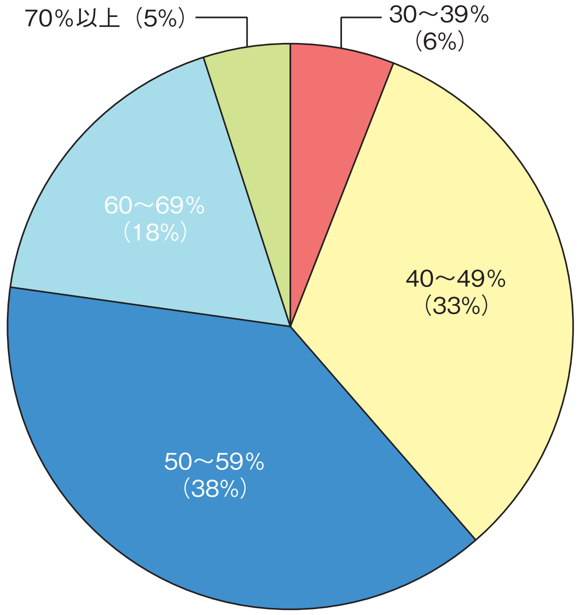


図 14. 自己申告に基づく食事診断での炭水化物摂取量の総カロリー摂取量への比率
2013 年 1〜4 月に当院を初診した 55 例の 2 型糖尿病患者（男性 26 例 / 女性 29 例）．菓子を食べていた患者は 40%（平均 200kcal），アルコール飲用者は 11%（平均 196kcal）．

類）の摂取を減らそうということで説明も簡単である．しかし急激な過度の減量は，高齢者や腎機能低下などの合併症をもつ患者にはすすめられない．

自らが 1 型糖尿病患者である米国医師の自伝風著書「バーンスタイン医師の糖尿病の解決」（メディカルトリビューン，2005 年）では，糖質制限食によりインスリン注射量を減らし血糖コントロールを安定できたと記している．そこには米国では，NIH などから冠動脈疾患予防の観点により過度な低脂肪食が国民向けに啓発され，その結果，高糖質食，高インスリン血症による肥満が増えたという時代背景もあるようである

(「ヒトはなぜ太るのか？」Gary Taubes 著，メディカルトリビューン，2013 年)．加えて“カーボカウント”という糖質摂取量に合わせて食前の超速効インスリン注射量を決めるというマニュアル情報も広く知られ，過度の糖質制限が一部の医師らによりマスコミ化することで，1 型糖尿病患者ではインスリン注射量が不足しケトアシドーシスとなるというアクシデントも起こしている．長期的な高脂肪食は動脈硬化の進行を助長するとの研究発表もあり，日本糖尿病学会は 2013 年 3 月，食事中の糖質比率は 50～60%，1 日 150g 以上の炭水化物を摂取すべきとの提言を発表した．筆者個人としては，30 代前後の高度肥満患者は night eating syndrome という言葉もあるように，ボリュームのある夕食とその後にスナック菓子を食べて太っていることが多いので，上述したような糖質制限をアドバイスをしている．また，小太り程度の中高年男性で，晩酌をする患者には夕食の主食を除くことや，間食の多い小太り女性には果物や菓子の間食を含め糖質制限を話す．図 14 は，当院初診患者を栄養指導した際の推定糖質摂取量の総カロリー摂取量との比率である．50% 以下の患者も 40% 程度いることがわかった．患者がマスコミやインターネット情報をもとに極端な糖質制限を行っている場合には，注意深くアドバイスをしている．

藤田紘一郎先輩は最近「50 歳からは炭水化物をやめなさい」(大和書房，2012 年) という著書で，自身の糖尿病が既述の“ペットボトル症候群”として悪化し，糖質制限によって改善したことを例えに書かれている．極端な糖質制限を糖尿病ではない一般人にもすすめているようであるし，この著書を読むいろいろな健康問題を抱える方にとって，上記の書名自体問題であるし，本文中でも 50 歳からは“主食はとらなくても大丈夫です”と言い切っており，問題の著作ではないかと考える．腎臓病を専門とする椎貝達夫先輩からも，この書籍への批判が寄せられている．

表 4. 筆者の診察時食事指導の要点

1. 1 日のうちに 12 時間の絶食（プチ絶食）をつくる
2. 食事の時間を一定にする
3. 主食（糖質）を 2 種類同時にとらない
4. 間食をしない（補食は可）
   果物，牛乳も間食のうち⇒デザートとして主食を減らしてとる
5. 外食，イベント時は前後の食事量で調節
6. 野菜を先に食べるのは OK

以上，栄養指導に関する筆者の取り組みを述べたが，診察においては診療直前に測った HbA1c と血糖をみて食事について直接指導しているが，その内容をまとめたものが表 4 である．

3. 薬物治療

薬物治療については，インスリン分泌指標（食後 2～3 時間の血清 CPR 値）とインスリン抵抗性指標 (HOMA-R 値)，抗 GAD 抗体に加え，過去の治療歴，患者の希望などを判断材料に決めている．表 5 は当院通院患者の治療薬別の食後 CPR 値，HOMA-R 値を示している．病態に合わせた治療が行われていることがこのデータより裏付けられたと考える．高血糖が続くことにより図 4 の第 3 相状態になっている場合には，SU 薬や DPP-4 阻害薬など血糖以外の刺激でインスリン分泌を刺激する必要がある．図 15 は，2012 年 1 月の日本糖尿病学会関東甲信越地方会において発表した，これまでに薬物治療を受けたことのない 2 型糖尿病患者に SU 薬と DPP-4 阻害薬を投与し，4 ヵ月間の HbA1c と体重の変化をまとめたものである．2 種の SU 薬，DPP-4 阻害薬ともきわめて似た HbA1c と体重の変化をたどっており，両者とも HbA1c 10% 台という高血糖下にあり，ブドウ糖刺激に対し不応状態にあった B 細胞に新たな刺激を与えることで同様な臨床効果を示したと考える．しかし，これらの薬剤を使って HbA1c の改善をみても，間食により一定以上

表 5. 治療方法別にみた 2 型糖尿病患者の臨床像

	SU 薬	TZD を含む 3 剤併用	DPP-4 阻害薬	BG 薬	インスリン	食事療法
対象者（男/女）	34(24/10)	27(8/19)	29(21/8)	45(34/11)	27(21/6)	40(21/19)
現年齢（歳）	68.8±1.5	59.9±1.8	62.0±2.5	56.6±2.0	67.7±1.9	68.5±1.3
罹病期間（年）	10.1±0.2	10.2±0.3	9.3±1.2	10.2±1.1	18.3±2.0	9.7±0.2
服薬期間（年）	7.9±0.5	4.6±0.5	1.9±0.1	4.3±0.4	9.3±1.4	—
HbA1c（%）	6.9±0.1	7.1±0.1	6.6±0.1	6.6±0.1	6.7±0.1	6.7±0.1
BMI（kg/m^2）	24.2±0.5	30.9±0.9	24.4±0.6	27.2±0.6	23.8±0.6	23.3±0.5
S-CPR（ng/ml）	4.6±0.3	4.9±0.4	4.9±0.4	5.2±0.4	2.4±0.3	4.9±0.3
HOMA-R	1.96±0.24	3.56±0.44	2.24±0.24	3.23±0.35	—	2.20±0.23
HOMA-β	36.3±3.2	70.6±8.1	37.0±4.7	64.02±7.64		36.9±3.1

2012 年 8 月～2013 年 7 月の間に治療方法の変更がなく定期通院中の患者を CoDiC-MS® より抽出した

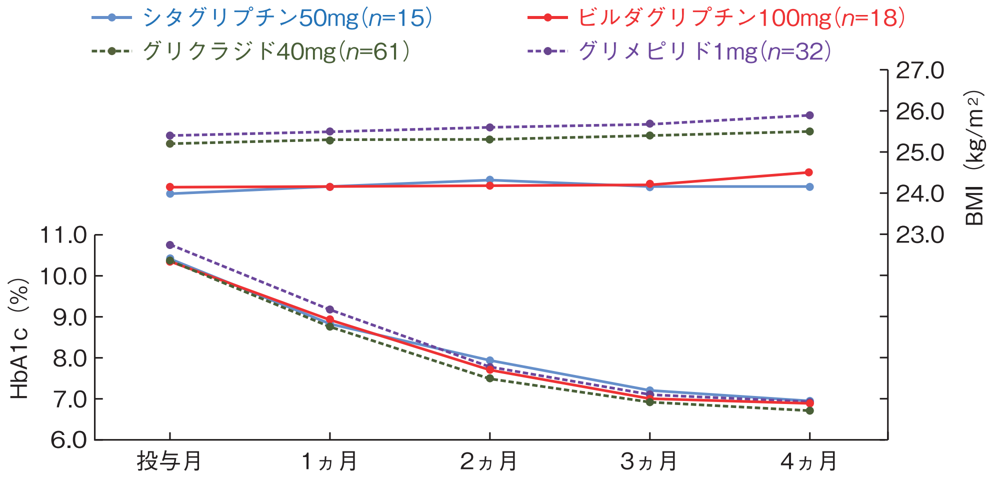


図 15．DPP-Ⅳ阻害薬（シタグリプチン，ビルダグリプチン）または SU 薬（グリクラジド，グリメピリド）を新規 2 型糖尿病患者に単独投与したときの HbA1c および BMI の変化

の高血糖が再び続くと，再度，第 3 相状態となり二次無効となるので，間食への注意は重要であるし，1 日 1 回 12 時間程度の絶食時間をつくり，血糖が下がる時間をつくることも重要である（表 4）．とくに SU 薬に二次無効が早いことが米国からの報告では指摘されているが [26]，筆者が行った JDDM 会員の CoDiC® データ解析では第 51 回日本糖尿病学会学術集会（2008 年）において発表したように，初期介入患者では 2 年間にわたり SU 薬単独で HbA1c 7% 台が続いている．そこで現在は初期介入に DPP-4 阻害薬を用い，SU 薬との長期使用時の比較を行うことを開始した．DPP-4 阻害薬により齧歯類で観察された GLP-1，GIP の B 細胞保護作用などが発揮され SU 薬とは異なる長期使用時の臨床的経過を期待しての試みである．

DPP-4 阻害薬や GLP-1 誘導体にはグルカゴン分泌抑制を介したインスリン抵抗性改善作用もあると考えていたが（表 1），最近それを実証するような報告もある．Unger らは，グルカゴン受容体をノックアウトしたインスリン分泌がない 1 型糖尿病モデルマウスの実験結果などから，インスリンがまったく出ない状態でもグルカゴンの作用がなければ糖尿病状態は起こらないという glucagonocentric theory を発表している [27]．これまで各種インスリン製剤の開発やインスリン欠乏による病態解明によりインスリンの補充療法に糖尿病治療は向かっていたが，グルカゴン受容体拮抗薬の開発も進行しているようであり，新たな糖尿病病態の解明と治療の未来がある可能性も生まれている．

2014 年には尿糖排泄閾値を腎尿細管の Na-ブドウ糖共役輸送体を阻害することで低下させ，人為的に腎性糖尿状態をつくり血糖を低下させる SGLT-2（sodium glucose transporter-2）阻害薬も血糖降下薬として発売される [28]．尿糖排泄閾値は健常人の 170mg/*dl* から 50mg/*dl* 程度までに下がり，HbA1c を 0.5% 以上低下させるとともに，体重減少をももたらすことになる．これまでの 2 型糖尿病治療においては，インスリン抵抗性あるいは分泌不全という成因を考慮しながら薬剤を選択してきたが，そのような配慮を要さない薬剤といえる．

Ⅳ．お わ り に

編集委員長からの指名により筆者の医師として 45 年間をまとめてみた．肥満や 2 型糖尿病の治療には食欲のコントロールがもっとも重要と考えるが，食べ物が簡単に口にもっていける現代，食欲だけをコントロールできる薬剤の開発が待たれる．それはともかく，“つくば” に根をはり 30 余年，少数ながら 30 年以上にわたって診ている患者もいる．定期通院している患者の健康を一生涯にわたって手助けすることを仕事と考えており，“先生のお蔭で今日も生きていられる” との高齢者からの一言には元気づけられる．

文　献

1) Kawai K, Nakao M, Nakao T et al：Purification and some properties of Na, K-transport ATPase；Ⅲ. comparison of lipid and protein components of Na, K-ATPase preparations at various purification steps from pig brain. J Biochem **73**：979-991, 1973.
2) Kawai K, Takano K, Hizuka N et al：Properties and concentrations of somatomedin A in various rat tissues. Endocrinol Jpn **26**：559-565, 1979.
3) 川井紘一：私の開業―専門店（内分泌・代謝疾患）のかかりつけ医．月刊保団連 **527**：6-17，1997.
4) Unger RH, Eisentraut AM：Entero-insular axis. Arch Intern Med **123**：261-266, 1969.
5) Grodsky GM：A new phase of insulin secretion；how will it contribute to our understanding of β-cell function? Diabetes **38**：673-678, 1989.

6) 川井紘一：インスリン，グルカゴン，ソトマトスタチンによる膵ホルモン分泌調節―その機構と生理的意義．Diabetes Journal **18**：127–134，1990.
7) Kawai K，Ipp E，Orci L et al：Circulating somatostatin acts on islets of Langerhans by way of a somatostatin poor compartment. Science **218**：477–478，1982.
8) Kawai K，Chiba Y，Okuda Y et al：Hormone release from pancreatic islets perfused from venous side. Diabetes **36**：256–260，1987.
9) Kawai K，Orci L，Unger RH：High somatostatin uptake by the isolated perfused dog pancreas consistent with an "insuloacinar" axis. Endocrinology **110**：660–662，1982.
10) Felig P：The endocrine pancreas；diabetes mellitus. Endocrinology and Metabolism，ed by Felig P，Baxter JD，Broadus AE et al，p761–798，McGraw-Hill，New York，1981.
11) Kawai K，Murayama Y，Tomizawa T et al：Demonstration of the physiologic significance of preabsorptive insulin secretion. Diab Nutr Metab **2**：171–177，1989.
12) Kawai K，Suzuki S，Ohashi S et al：Comparison of the effects of glucagon-like peptide–1–（1–37）and–（7–37）and glucagon on islet hormone release from isolated perfused canine and rat pancreases. Endocrinology **124**：1768–1773，1989.
13) Suzuki S，Kawai K，Ohashi S et al：Reduced insulinotropic effects of glucagon like peptide 1–（7–36）–amide and gastric inhibitory polypeptide in isolated perfused diabetic rat pancreas. Diabetes **39**：1320–1325，1990.
14) Kawai K，Ohashi S：Long term（1 month）administration of GLP–1（7–36）amide to normal and diabetic rats. Digestion **54**：359–360，1993.
15) Kawai K，Murayama Y，Okuda Y et al：Postprandial glucose，insulin and glucagon responses to meals with different nutrient composition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Endocrinol Jpn **34**：745–753，1987.
16) Müller WA，Foloona GR，Aguilar-Parada E et al：Abnormal alpha-cell function in diabetes；response to carbohydrate and protein ingestion. N Engl J Med **283**：109–115，1970.
17) Kawai K，Murayama Y，Ohmori H et al：Sucrose intake and diabetic ketoacidosis of NIDDM；two case reports and experimental studies with a NIDDM model in rats. Currrent Status of Prevention and Treatment of Diabetic Complications，ed by Sakamoto N，Alberti KGMM，Hotta N，Elsevier，New York，p337–341，1990.
18) Kawai K，Kimura S，Miyamoto J et al：A case of multiple extra-adrenal pheochromocytomas. Endocrinol Jpn **26**：693–696，1979.
19) Kawai K，Fukamizu A，Kawakami Y et al：A case of renin producing leiomyosarcoma originating in the lung. Endocrinol Jpn **38**：603–609，1991.
20) 川井紘一：CoDiC® を用いた患者管理．Diabetes Frontier **16**：186–191，2005.
21) Yokoyama H，Matsushima M，Kawai K et al：Low incidence of cardiovascular events in Japanese patients with type 2 daiabetes in primary care settings；a prospective cohort study（JDDM20）. Diabet Med **28**：1221–1228，2011.
22) 菅原　薫，片貝貞江，飯泉恵子ほか：当院における糖尿病治療継続援助対策とその評価―受診全糖尿病患者の通院状況と通院中断理由．糖尿病 **47**：313–318，2004.
23) 飯泉恵子，岩永志津子，酒井百合子ほか：当院外来における糖尿病患者への個別教育プログラムの評価．プラクティス **23**：442–447，2006.
24) Sone H，Kawai K，Nishi M et al：Idiopathic transient nephrogenic diabetes insipidus；a report of a case. Horm Res **44**：193–196，1995.
25) Sugawara A，Kawai K，Motohashi S et al：HbA1c variability and the development of microalbuminuria in type 2 diabetes；Tsukuba Kawai Diabetes Registry 2. Diabetologia **52**：2128–2131，2012.
26) Kahn SE，Haffner SM，Heise MA et al：ADOPT study group；glycemic durability of rosiglitazone，metformin or glyburide monothrapy. N Engl J Med **355**：2427–2443，2006.
27) Unger RH，Cherrington AD：Glucagonocentric restructuring of diabetes；a pathophysiologic and therapeutic makeover. J Clin Invest **122**：4–12，2012.
28) Nauck MA，Prato SD，Meier JJ et al：Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin. Diabetes Care **34**：2015–2021，2011.

Hormone release from pancreatic islets and diabetes mellitus ; overview of my 45 years as a medical doctor

Koichi Kawai, MD & Ph. D

Director of Kawai Clinic

Summary

More than 30 years have passed since I started the research and clinical practice of diabetes mellitus. First fifteen years, basic research concerning pancreatic hormone release including glucagon-like peptide-1 was performed in Southwestern Medical Center in Dallas and Tsukuba University. In addition to these basic researches, I had experienced various clinical aspects of diabetes mellitus in Tsukuba University Hospital. Since 1996, I have conducted a diabetes center and collected clinical data of diabetic patients using CoDiC-MS®. The experiences of basic and clinical researches were applied in the clinical practice and many clinical data have been published by myself and my colleagues.

Key words : insulin, glucagon, somatostatin, islets of Langerhans, diabetets mellitus, clinical research, CoDiC-MS®

世界の病院食・術後食

丸山　道生　医療法人財団緑秀会田無病院院長
東京医科歯科大学外科臨床教授

要旨：現在まで，世界各国の病院術後食の検討はなされていなかったが，筆者は徹底したフィールドワークにより世界各地の術後食を検討した．術後流動食の検討から，流動食にはブロス，ブイヨンの“西洋肉湯文化圏”と，穀物を煮た煮汁の“東洋穀物湯文化圏”が存在する．また，“東洋穀物湯文化圏”は使用される穀物により三つに分かれ，北（韓国，中国の北部）は粟，中間（日本，中国南部，東南アジア）は米，南（インド）は大麦の流動食が伝統的に使われている．術後食は，術後消化管の運動が回復したら流動食から始め普通食にステップアップしていく段階食である．本邦では，重湯，三分，五分，七分，全粥，常食の6段階である．世界では4段階（アメリカ，オーストリアなど）が多く，3段階（韓国など）や5段階以上（台湾など）もあるが，日本はもっともステップ数の多い国である．術後食に分粥があるのはアジアでも日本だけである．今後の本邦の術後食は，日本の食文化に根ざした“早期経口栄養”と患者個々の状態に合わせた“個人対応”を考慮すべきと考える．

Key words：術後食，病院食，国際比較，消化管手術，早期経口栄養

Ⅰ．術後病院食の特徴と世界の病院食・術後食研究

1．従来からの本邦の術後病院食

術後病院食とくに消化器手術後の術後食は，“手術後，消化管の運動が回復してから流動食から開始し，徐々に普通の食事にステップアップしていく”という考え方に基づき，術後患者に提供される[1)]．本邦では従来から，流動食の重湯から始まり，徐々に粥の水分が減り米粒の割合が高くなっていくという，きめこまやかな術後食のシステムを踏襲してきた．重湯，三分，五分，七分，全粥，常食の6ステップがもっとも一般的であるが，全粥の次の段階として軟飯がある施設，七分粥の段階がない病院などもある．本邦の術後食の起源に関しての定説はないが，腸チフスの回復期の治療食のシステムを，そのまま手術後に応用し，現在の術後食の体系が形成されたという説がある．文献的にみると，1931（昭和6）年の陸軍軍医団による「食餌療法綱要」に，現在と同様の重湯，三分，五分，七分，全粥のステップアップの術後食が登場し，記載されている[2)]．実際の術後食の提供の仕方は，最近まで，たとえば幽門側胃切除術の場合は，術後の排ガスをみて，術後4〜5日目くらいから水分の摂取を開始し，術後食は重湯から1日1ステップ，胃全摘の場合は，2日に1ステップずつあげていくのが一般的であった．

連絡先：丸山　道生　maruchons-3@mtg.biglobe.ne.jp

2．世界の病院食・術後食の研究

病人がとる食事というものは，栄養学的な要素から考えられていると同時に，その国や地域の食文化と深くかかわっているものと想像される．米を主食とするわが国では，米の粥を中心とした病院食のシステムとなっている．前述したように本邦の消化器手術後には，重湯から始まり，三分，五分，七分，全粥と徐々に米が多く，水分の少ない粥となり，最終的に通常の米飯である常食となる．しかし，世界の国々では，どのような病院食・術後食があり，どのようなシステムになっているかの検討は現在までいっさいなされてこなかった．世界的にみても，病院治療食の中でとくに術後食はもっともエビデンスに乏しく，科学的でない病院食である．医師や管理栄養士も研究対象として取り上げることはほとんどなかったのが現状であった．

米を主食とする東アジア，東南アジアでは，はたして日本と同様な粥のステップアップの術後食があるの

表 1．世界の病院食・術後食の研究対象施設

国	都市	施設数	国	都市	施設数
東アジア			ヨーロッパ		
韓国	ソウル	2	イギリス	ストークオントレント	1
	春水	1	フランス	ニース	1
	水源	1	ドイツ	ミュンヘン	1
	釜山	1		ライプチヒ	1
中国	瀋陽	1	スペイン	バルセロナ	1
	ハルビン	1		マタロー	1
	上海	2	イタリア	ローマ	1
	香港	2		シエナ	1
東南アジア			オーストリア	ウィーン	1
台湾	台北	4		キットゼー	1
	台南	2	フィンランド	オスロ	1
	高雄	1	スウェーデン	オレブロ	1
マレーシア	クアラルンプール	1	ブルガリア	ソフィア	2
	PT ブンガ	1	クロアチア	ザグレブ	1
ベトナム	ホーチミン	2	中東		
	ローアン省	1	シリア	ダマスカス	1
タイ	バンコク	2	UAE	ドバイ	2
フィリピン	マニラ	3	エジプト	カイロ	5
インドネシア	ジャカルタ	2		タンタ	1
	ジョグジャカルタ	2	アメリカ大陸		
	デンパサール	1	米国	サンディエゴ	1
南アジア				アトランタ	1
インド	チェンナイ	3		ボストン	1
	ラクナウ	1	コスタリカ	サンホセ	1
中央アジア			ブラジル	フォルタレーザ	2
カザフスタン	アスタナ	2		サンパウロ	1
	ショルタンディー	1	オセアニア		
	アルマティ	2	オーストラリア	シドニー	4

か，また米文化ではない欧米ではどのような術後食が存在するのか，非常に興味のあるところであった．そして，世界の術後病院食は，栄養学的な科学的側面と地域の食文化という文化人類学的側面を合わせもつ，幅広い研究テーマでもある．

3．病院食・術後食の国際比較，研究対象と研究方法

病院食・術後食の国際比較の研究方法は，実際に現地の病院を訪問し，現地の病院の医師や栄養士に面談し，術後とくに消化管手術後に提供されている食事のデータを収集した．また病院食・術後食の実際のサンプルを観察・試食し，評価した．研究は完全なフィールドワークを原則とし，現在まで世界 27 ヵ国，50 都市，77 施設を訪問し，病院食・術後食を検討した（表 1）．

Ⅱ．流動食の世界系譜

1．流動食という食事の特徴

世界各地の病院で提供される流動食はもっとも重症な患者が食する食事であり，消化器外科手術では術後食の第一段階となっている．世界各地の流動食は栄養学的，科学的な面を鑑みてつくられたものではなく，それを食する民族や地域社会の生命への再生の祈願や，健康を取り戻すための祈りが込められた儀礼的な要素が深く関係している．すなわち，文化人類学的な要素を多分に含む特殊な食事と考えられる．重症患者が食べる流動食は健康人が食することがないので，いったん病院の流動食として定着すると，その後は手つかずに継続され，重症患者に提供される．そのため，現在の病院の流動食は，それぞれの民族や地域の古の食文化を伝えている“残存”ととらえることができる．このように世界各地域の流動食は，文化人類学的な食文化研究と病人に対しての栄養療法，そしてエコ・ニュートリションを考えるうえで重要な研究対象である[3]．

2．流動食における西洋肉湯文化圏と東洋穀物湯文化圏の存在

筆者の研究以前は，世界各地の流動食がどのようなものかほとんどわかっていなかったが，フィールドワ

前 目次へ 次

第１段階：クリア・リキッド食
ブロス，ゼラチン，ジュース，紅茶など

第２段階：フル・リキッド食
ポタージュスープ，カスタード，ゼリーなど

第３段階：ソフト食
軟らかな肉や野菜の料理，パンなど

第４段階：レギュラー食
肉，サラダ，スープ，果物など．普通の食事

図 1．米国の術後段階食（マサチューセッツ総合病院，ボストン）

第１段階：ミューム（米飲）
粟ミュームに水キムチ，豆乳がついている．

第２段階：ジュク（粥）
粥に，味噌スープ，肉，野菜の煮物，水キムチ，フルーツがついている．

図 2．韓国の術後段階食（サムソン・メディカル・センター，ソウル）

ークを中心とした病院食・術後食の国際比較の研究成果として世界各国の流動食の特徴がわかってきた[4]．

まず，世界各地域の代表的な流動食に，西洋と東洋で差があることが判明した．ヨーロッパと歴史的にその植民地であったアメリカ新大陸諸国，オセアニア諸国の流動食の基本は，肉を入れて煮込んだスープであるブロス，ブイヨンである[5]（図 1）．とくにチキンとビーフが好んで使用される．一方，アジア諸国の流動

前　目次へ　次

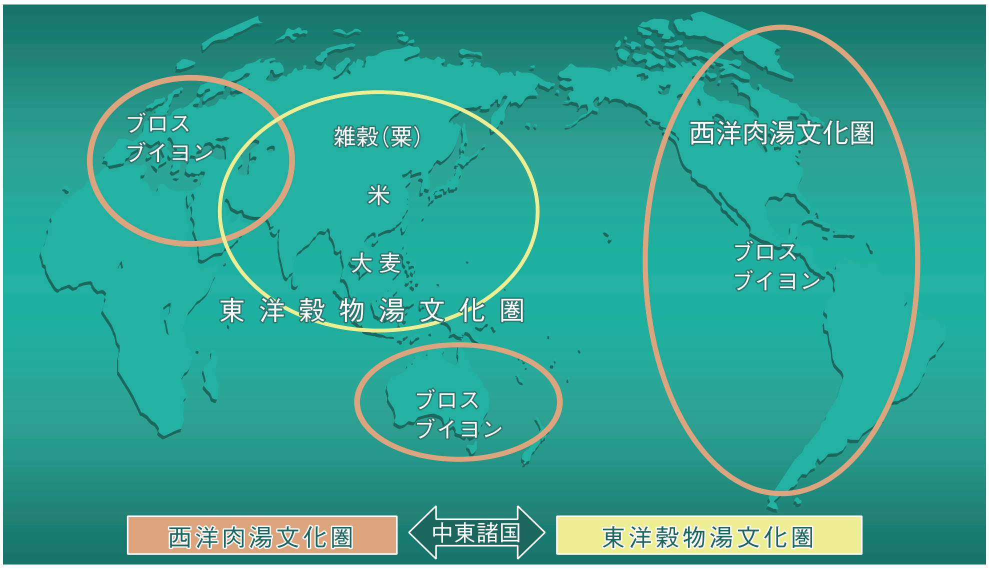


図 3．世界の流動食の分布

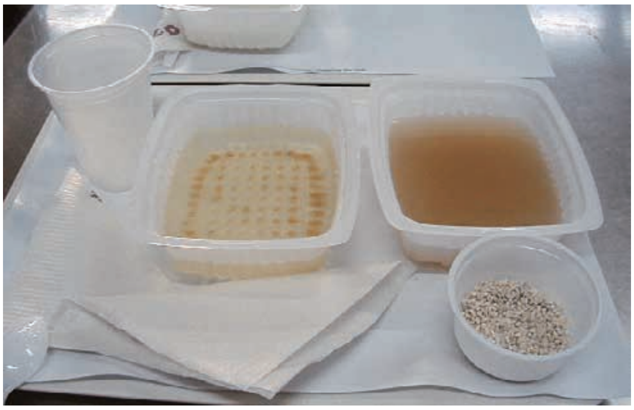


図 4．インドの術後流動食（デヴァーキー病院，チェンナイ）
左から，ココナッツ・ウォーター，野菜のクリアスープ，バーレイ・ウォーター（大麦湯）

食の基本形は穀物を煮た煮汁となっている[3]（図 2）．筆者はこの流動食の文化圏を“西洋肉湯文化圏”と“東洋穀物湯文化圏”と名づけている（図 3）．日本の流動食は米の煮汁である重湯であり，日本は東洋穀物湯文化圏に属している．これまでの筆者の研究により，東洋穀物湯文化圏は流動食に用いる穀物により北方，中間，南方の 3 地区に分けられることがわかってきた[6]．北方には，韓国北部の粟を使ったミューム（米飲）や，中国東北部の粟のミータン（米湯）に代表される“雑穀（粟）湯文化圏”が存在する．南北の間の中間地帯である日本，中国南部，タイ，インドネシアなどの東南アジア諸国は，日本の重湯やライス・ウォーターに代表される“米湯文化圏”となっている（図 3）．また，南方はインド，バングラデシュにみられる大麦のライス・ウォーターに代表される“大麦湯文化圏”が存在している（図 4）．このようにアジアの代表的な流動食には，その地域で使われる穀物の地域性が見出される．

3. 東アジアの流動食・病人食にみる“畑と水田の病人食”

東アジアでは，中国の黄河より北方，また朝鮮半島ではソウル地区より北方では，病人の食事である重湯や粥は粟が主体となっている[6]（図 5）．それより南の中国，朝鮮半島では米が主体である（図 5）．現在，中国東北 3 省も主食は米であるが，病人食は粟の粥（小米粥）や粟の重湯（米湯）が残っており，水田稲作ができなかった過去の雑穀食文化を現在に残しているといえる．韓国では，釜山などの南部では流動食ミュームに粟は入っておらず，米のみ，もしくは米と大豆などでできている．ソウルなど韓国北部ではミュームに粟を慣例的に入れている（図 2）．このように東アジアの病人の食事は，北は雑穀の“畑の病人食”，南は稲作の“水田の病人食”に色分けすることができる[5]．

4. 中東における流動食

アジアとヨーロッパの狭間である中東地域では，西洋肉湯文化圏のブロス，ブイヨンや東洋穀物湯文化圏の穀物湯の両方が使われている（図 3）．中東の中でも地中海に近いシリアなどでは，ブロスが主として使われ，西洋肉湯文化圏に近い[4]．ブロスはヒツジ肉が使用されるラム・ブロスが主体で，チキンやビーフが主体のヨーロッパの流動食と違いがある．これは，その地域の食文化の違いによるものである．

一方，中東でも湾岸のアラブ首長国連邦などでは，各種のブロスや穀物湯が使用されているものの，ライ

前 目次へ 次

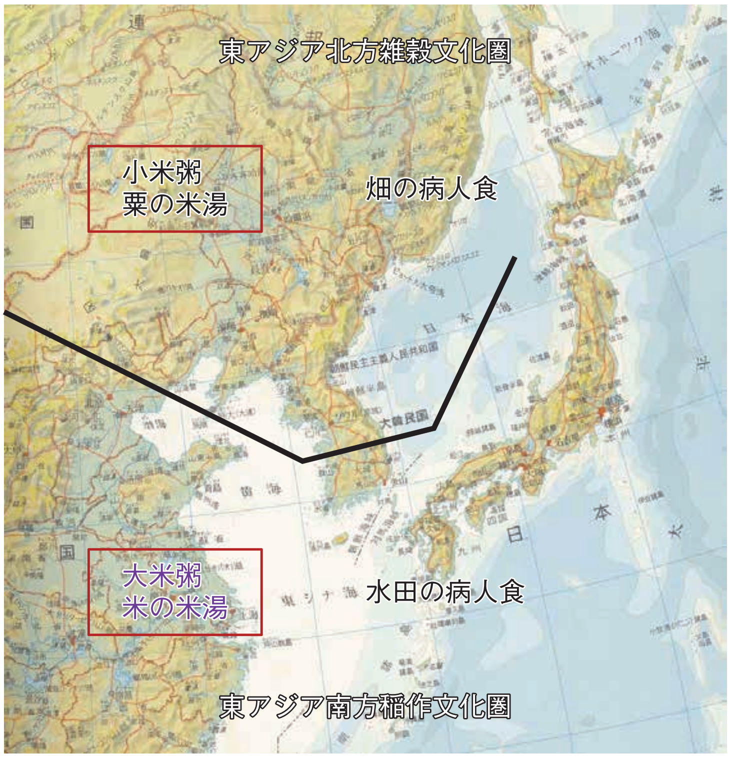


図 5. 東アジアの流動食・術後食

ス・ウォーターがもっとも好んで使用されており，病人食は東洋穀物湯文化圏に近い．すなわち，中東には地中海に近い地域は西洋肉湯文化圏の性格が強く，アジアよりの湾岸地区は東洋穀物湯文化圏の性格が強いという特徴がある．

5. 各地の特徴的な流動食

以上，世界各地で主体となっている流動食の世界的系譜に関して述べたが，世界各地では，そのほかにも地域性豊かな特徴的な流動食が多数使用されている．

外科の手術後にハーブ茶を積極的に利用している地域は，地中海沿岸のヨーロッパ，中東，北アフリカの地域とスペイン・ポルトガルの植民地であった中南米の国々である．もともとハーブの原産地で，ハーブが昔から生活に溶け込んでいる地域である．ヨーロッパでも北方や，北アメリカなどではその使用は積極的ではないようである．また，アジアの国々では，病院食や術後にハーブ茶を用いるという事例は経験していない．コスタリカやブラジルでは，術後流動食としてカモミールやアニス，柑橘系，シリアではカモミール，ダマスカスローズ，トウモロコシのひげ，エジプトではアニス，ミントのハーブ茶が使用されている．とくに中南米のカモミール（マンサニージャ）は消化管運動亢進作用が強く，術直後の腸管麻痺をより早く改善するのに使用されている．

また，ヨーロッパでもドイツ東部やブルガリア，クロアチアなどのバルカン半島の国々ではハーブ茶のローズヒップが術後流動食として好んで使用されている．

世界で使用されている流動食には発酵食品もある．中東やバルカン半島では，その食文化からヨーグルトを水で割ったアイリャンと呼ばれるヨーグルトドリンクが流動食として提供されている．一方，韓国では乳酸発酵をしている水キムチが広く流動食の段階から使用されており，病院食には欠かせないものとなっている（図 2）．

世界各国で，流動食の段階で使用されているものとして忘れてならないのが各種の果物のジュースであり，果物ジュースはほとんどの国で使用されている．その中で，赤道に近いインドやブラジルアマゾン流域などでは，ココヤシの実のジュース（ココナッツ水）が広く利用されている（図 4）．ココナッツ水はブドウ糖と Na の比率が経口補水液に近く，脱水の予防・治療にも有用である．

米国では，術後流動食のクリア・リキッドの段階から，炭酸飲料のコーラやレモンライムソーダが使われている．ほかの国では使用されておらず，米国の食文化を端的に表している流動食ということができる．

このように，地域ごとに特徴的な流動食も使われており，それぞれが地域の食文化に根差したもので興味深い．

第１段階：清流質
米の重湯

第２段階：全流質
半流質をミキサーにかけたもの

第３段階：半流質
おかゆ，雑炊の段階

第４段階：軟質
軟らかな米飯とおかず

図６．台湾の術後段階食（５段階のうち第５段階の普通食を除く）［成功大学病院，台南］

Ⅲ．世界各国の術後食

1．世界の術後段階食

消化器外科の周術期栄養管理の一環として静脈・経腸栄養に加え，経口栄養も重要な要素である．本邦では消化器外科術後に重湯，三分，五分，七分，全粥，(軟飯)，常食と６（7）段階のステップアップ術後食が用いられてきた．本邦の術後食のシステムは従来からの踏襲で，科学的根拠に乏しく，慣習として術後患者に提供されてきた．本項では，世界各国の消化器手術の術後食のシステムを紹介する．

各国の術後食は，流動食と同様に，その国や民族・地域の食文化を強く反映しており，やはり科学的根拠に乏しいものである．術後は腸管を慣らしていくという目的で，流動食から徐々に普通食に上げていく段階食を用いている国や地域が多い．

術後段階食のステップの数に関しては，4 ステップを採用している国がもっとも多い．米国をはじめとして，メキシコ，コスタリカ，ブラジルなどの中南米諸国，中国上海地区，タイ，インドネシア，フィリピン，マレーシア，ベトナム，アラブ首長国連邦，トルコ，オーストラリア，カザフスタンなどが基本的に 4 段階システムを採用している（図 2）．3 ステップの段階食は，韓国をはじめとして，イタリア，バングラデシュ，ホンコン，中国東北 3 省，エジプトなどがある（図 3）．

日本のように 5 ステップ以上の段階食を提供しているのは，筆者の調査では台湾とドイツ，オーストリアなどの大学病院で，数は少ない．台湾では一般的に清流質，全流質，半流質，軟質，普通食の 5 段階食となっている（図 6）．清流質は重湯や豆乳など，全流質は粥や雑炊の半流食をミキサーにかけてドロドロにしたものである．台湾・台南市の成功大学病院では，胃切除後食はミキサーをかける程度によって全流質を 4 段階に分けている．そのため胃切除後は 8 段階食とステップアップ数が非常に多く，世界最多となっている[5]．ドイツのライプチヒ，オーストリアのグラーツ大学病院では 5 段階食が提供されているが，特殊な例であり，ドイツ，オーストリアの一般的な病院は 4 ステップであったり，段階食の概念さえない病院もある．

日本ではほとんどの病院が6，7ステップの段階食であり，世界でもっともステップ数の多い術後段階食の国となっている．

一方，中部イングランドでは，術後食としての段階食の概念がなく，はじめからサンドイッチ，トースト，バター，コーヒーなどが出されている（図7）．これは，料理単位のオーダーシステムのために，セット食である段階食の概念が消失したと考えられる．オーストリアのウィーン大学病院でも電子カルテの料理単位のオーダーシステムを採用しているため，術後段階食はなくなっている．クロアチアのザグレブ大学病院でも術後食に使用される食事は5種類ほどあるが，段階食の概念ではなく，患者の状態や手術の種類により，そのうち一つが選択されるシステムとなっている．上部消化管の手術が少ない国々では段階食の必要性が低いために，その概念がなくなっているのであろう．

図7．中部イングランドの術後第1食（ノーススタッフォード病院，ストークオントレント）
クリームポテトのグレービーかけ，ライス・プディング，紅茶とミルク，砂糖．中部イングランドのこの病院では，術後のステップアップ食の概念がなく，はじめからパンやコーヒーなどが供される．

2. 各国の代表的な術後食

a. 米国とオーストラリアの術後食

米国では術後食はクリア・リキッド・ダイエット，フル・リキッド・ダイエット，ソフト・ダイエット，レギュラー・ダイエットの4段階となっている（図1）．第1段階のクリア・リキッドは，ミルクや乳製品，食物繊維，肉，脂肪などいっさい禁止である．提供されるのはブロス，ブイヨン（ただし，これも脂肪を含まないことを原則としている）が主体で，加えて果物ジュース，ゼリーなどである．サプリメントとして，脂肪なしの蛋白質を多く含む経腸栄養剤を飲ませている．全体で約1,000kcal程度である．第2段階はフル・リキッドで，1,400～2,000kcal，ミルク，食物繊維，脂肪は可となる．加えてポタージュ系のスープ，プディング，ミルク，ジュースなどである．第3段階はソフトで2,400kcal程度である．硬い肉や食物繊維を多く含む野菜など噛み砕くのが必要なものは禁じられ，パン，マフィン，ワッフル，シリアル，ヌードル，パスタなどが主体である．第4段階はレギュラー常食で，約2,500kcalとなる．

オーストラリアの術後食は米国のシステムと同様の4段階で内容もほぼ同じであるが，クリア・フルイド，フル・フルイドと，リキッドを“フルイド”と呼び方がかわっている．

b. 韓国の術後食

基本的に3ステップの段階食となっている．ミューム（米飲），ジュ（粥），regular dietの3段階である（図2）．ミュームは術後の第1食にあたり，ソウルを含む韓国の北部では粟が入れられ，釜山などの南部では粟が入らない米のミュームが用いられている．米が主食のアジアの国々では，主食の名称が食事全体を指す傾向があり，韓国でもミュームは主食の名称でもあり，第1段階の術後食全体のことでもある．ミュームには副食として水キムチがつく．

術後食の第2段階は“ジュ”，漢字で粥である．主食の基本は全粥程度の米の粥で，日本のものとかわらない．韓国料理に特有の副食の品数の多さが特徴的である．ジュにも水キムチがつく．水キムチは朝鮮半島に唐辛子が入る以前の古来からの伝統的なキムチで，韓国人はこれを食べると元気が出ると思っている韓国のスピリッチュアルフードである．

c. 中国と台湾の術後食

中国の上海地区では術後の食事は4段階になっている．流質（リューツー），半流質（パンリューツー），軟食，普食の4ステップである．流質は日本の流動食にあたる．6回食となっており，1回は米のミータン（米湯）［日本の重湯にあたる］で，4回はいろいろな種類のスープ，残りの1回はフーコンという経腸栄養剤である．スープは肉（豚，牛，鶏），魚，大豆，野菜，果物，卵などからつくられ，本場の中華スープである．上海では，甘いものが好まれ，砂糖をかける重湯，小豆のスープ（日本の汁粉）なども流質として提供されている．ハスの根からとったデンプン質や豆乳の粉もスープの調理の際に栄養成分として盛んに使われている．流質のエネルギーは約800kcalである．第2段階は半流質で，約1,600kcalである．日本でいう全粥程度にあたり，主食としての中心は粥である．小麦が原料となっているものは消化がよいと考えられており，中国パン，饅頭，麺類などは半流質として提供されている．第3段階は軟食である．カロリーは1,800～2,200kcalであり，主食としては軟らかく炊いた米飯が出される．第4段階は普食であり，カロリー

第１段階：レオサイ

第２段階：オーヨガイ

第３段階：オーカウトン

第４段階：アールンタマダー

図 8．タイの術後食（スリラート病院，バンコク）

は 2,000～2,400kcal で，日本の常食にあたる．

中国東北部の瀋陽やハルビンでは，術後食は流食，半流食，固体食の 3 段階である．伝統的には流食は粟のミータン（米湯）で，半流食も粟の粥（小米粥）であったが，現在は米のミータンや米の粥（大米粥）も用いられる．

台湾では流質の段階を清流質と全流質に分けている．清流質は重湯，豆乳，スープ，全流質は粥やヌードルのミキサー食が提供されている（図 6）．患者の摂食状況を常にチェックし，ステップアップは患者の状況に合わせてアップやスキップを行うオーダーメイドな術後食システムとなっている．

d．タイと東南アジア諸国の術後食

術後食は 4 段階になっており，レオサイ（リキッド・ダイエット），オーヨガイ（ソフト・ダイエット），オーカウトン（ライト・ダイエット），アールンタマダー（レギュラー・ダイエット）である（図 8）．レオサイは 1 日熱量が 750kcal 程度で，ライス・ウォーターが主食で，副食として，スープ，ミルク，ジュースなどがつく．タイのライス・ウォーターは日本の濃厚な重湯と異なり，薄い．これは米の炊き方に由来する．タイでは米を大量のお湯で煮て，お湯を捨てて蒸らす湯取り法で炊かれ，捨てるお湯がライス・ウォーターである．日本は炊き干し法で，重湯も濃厚となっている．第 2 段階はオーヨガイで，その 1 日熱量は約 1,300kcal となっている．主食として，粥が主体で，うどんや，ヌードル状のものも供される．副食は繊維が少なくなるように工夫されている．第 3 段階はオーカウトンで，1 日熱量は約 1,600kcal で，主食は粥である．第 2 段階との違いは，食物繊維の量である．第 4 段階は常食のアールンタマダーであり，熱量は 1,800kcal ほどに設定されている．

マレーシアでは，クリア・フルイド，ナーリシュド・フルイド，ソフト，レギュラーとなっており，ベトナム・ホーチミン市では，ヌック・チャオ，チャオ・チャン，チャオ・ティ，常食で，いずれも 4 ステップの術後食システムで，第 1 段階はライス・ウォーター，第 2 段階は米の粥，第 3 段階は肉や具が入った雑炊のような粥となっている．東南アジアは米の段階術後食である．マレーシアは，マレー人，中国人，インド人などにより構成される多民族国家で，病院食もそれぞれの民族の嗜好や食の禁忌に合わせた料理が用意されているのが特徴的である．

e. インドの術後食

術後食のステップアップは病院によりさまざまで，4もしくは5ステップの術後食を提供する病院もあれば，段階食のない病院もある．第1段階の流動食には，クリア・ヴェジタブル・スープ，ライム・ジュース，乳清，ミルク，バターミルク，アロールート・カンジ（いわゆるくず湯）などがあるが，代表格は，バーレイ・ウォーター（大麦の煮汁，大麦湯）とテンダー・ココナッツ・ウォーター（ヤシの実のジュース）である（図5）．バーレイ・ウォーターには砂糖か塩を入れて飲む．ココナッツ・ウォーターは南方の国々で，流動食として，また脱水改善目的の経口補水液として広く利用されている．第2段階は，各種の粥である．ライス・カンジはひき割りの米の粥である．英国文化の影響であるオーツ・ポーリッジ（オート・ミール）は砂糖とミルクをかけて食べる．パスティー・ダール・ライスはレンズ豆と米の粥で，黄色い色が鮮やかで，インドの代表的な病人食といえる．インドでは病院食，術後食といえども，ヴェジタリアンとノンヴェジタリアンの区別は厳格で，ヴェジタリアンの動物性タンパクは牛乳のみである．食事だけでなく経腸栄養剤にもヴェジタリアン，ノンヴェジタリアン用の2種類が用意されている．宗教的・社会的な食の禁忌は，病院食，術後食にも影響を与えている．

f. イタリアの術後食・病人食

ローマでの術後食は，第1段階のディエタ・リキダ，第2段階のディエタ・セミリキダがある（図9）．第1段階のリキダは，紅茶，ブロス（スープ），パテなどであるが，その代表格はセモリーノである．パスタの原料である小麦のセモリナ粉をお湯やブロスを入れてかき混ぜたドロドロした料理である．これにパルメザンチーズとオリーブオイルをかけて食べる．第2段階のセミリキダの代表格は，パスティーナとビスケットである．パスティーナは小さなパスタの総称であり，それをブロススープに入れて食べる．パスティーナ・イン・ブロスが正式名称で，イタリアの典型的な病人食である．

このパスティーナ・イン・ブロスはイタリア，スペイン，エジプトなどの地中海沿岸の国々やラテンアメリカの術後食に広く共通してみられる．病人食のパスティーナ・イン・ブロスは，地中海ギリシア，ローマの伝統のセモリナ小麦のパスタと，肉食偏重の北方ゲルマンの伝統の肉のスープであるブロス，ブイヨンの一体化によって形成されたと考えられる．

g. ドイツ，オーストリア

ドイツのライプチヒ大学の術後食の段階はD1，D2，D3，G1，LVKの5ステップの段階食である（図10）．

図9．イタリアの術後食（セント・アンドレア病院，ローマ）第2段階のディエタ・セミリキダ．イタリアの典型的な病人食パスティーナ（左下）．小さなパスタがブロスの中に浮いている．

D1は水分とハーブ茶，ローズヒップやカモミール，ミント茶などが使われる．D2は粥食で，米やオート麦の粥．D3は，ブロススープやポタージュスープにパンがつく．第4段階目のG1は，消化しやすい食事で，ホワイトソースの白身魚とマッシュポテト，フルーツなどである．第5段階はLVK（ドイツ語で軽い完全な食事の略）といって，軽い常食といった食事である．トマトソースの白身の魚のフライとライス，それにベリーのムースなどである．オーストリアのグラーツ大学でも，お茶，スープの流動食の段階に始まり，OP1，OP2，OP3，LVKの5段階の術後食が設定されており，ライプチヒとほぼ同様である．

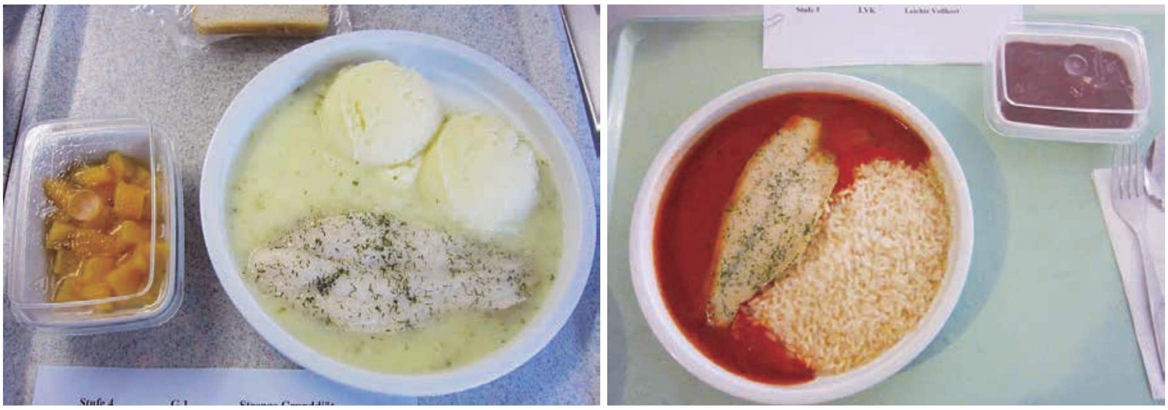
h. エジプトの術後食

エジプトの病院の消化管術後の食事は3段階で構成されている．第1段階の流動食は，水やハーブ茶，ジュース，ゼリー，カスタードなどで，特徴的なのが，アニスやミントのハーブ茶が広く使われている点である．第2段階のソフト食は，チーズ，ジャム，ジュース，ゼリーなどである．ライス・ミルク・プッディングのミハラビーヤは米の粉をミルクで煮て，砂糖で甘く味つけしたものである．第3段階は常食である．エジプトやイスラムの国々では1日のうち昼食がもっとも重要な食事で，病院食はイーシュとよばれるアラビアパン，そして米飯，鶏肉・羊などの肉料理，野菜，果物，スープ，ジュースなどが提供される（図11）．パンと米飯が一緒に出るのが特徴的で，エジプトはもともとパンを発明した国であるが，現在，病院食に米飯が提供されている．この状況は，米の粒食文化が拡大していることを意味しているのであろう．

D1
ローズヒップ茶

D2
米の粥

D3
ブロススープやポタージュスープにパン



G1
ホワイトソースの白身魚とマッシュポテト，フルーツ

LVK
トマトソースの白身の魚のフライとライス，ベリーのムース

図 10. ドイツの術後食（セント・ゲオルグ病院，ライプチヒ）

第 3 段階：レギュラー食
アラビアパン（右），ライス，野菜，鶏肉（中），ブロス（右）.
ブロスの中には小さなパスタが入っている（左上囲み）
図 11. エジプトの術後食（ナセル・インスティテュート病院，カイロ）

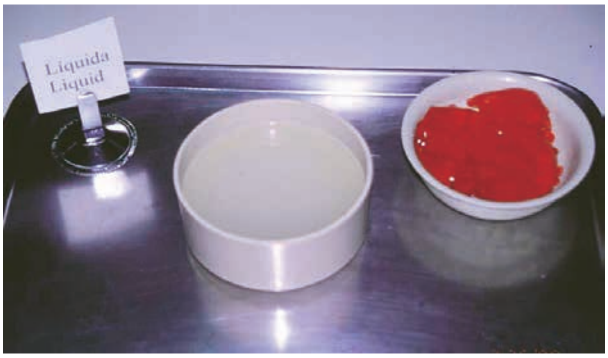
i. ラテンアメリカ諸国

術後の食事のステップは共通して 4 段階である．スペイン語で，リキダ（Liquida），パピラ（Papilla），ブランダ（Blanda），コリエンテ（Corriennte）と呼ばれている．ただしブラジルはポルトガル語なので，リキダ（Liquida），パストーザ（Pastosa），ブランダ（Branda），リブレ（Livre）またはジェラール（Geral）と呼ばれている．

コスタリカのリキダは 400～500kcal で，6 回食となっている（図 12）．主体はブロスで，また好んでカモミールなどのハーブ茶が使われるのが特徴である．パピラは 1,200～1,500kcal で，軟らかなものが主体であり，ジャガイモ，サツマイモ，ニンジンなどのマッシュ，野菜と肉を軟らかく煮たものが中心となる．ブランダは 1,900～2,300kcal である．炊いたインディカ米と野菜・肉の煮物が中心で，生野菜などの繊維の多いものはつかない．コリエンテは常食で，1,900～2,300kcal である．副食につくブロスにはパスタが入っており，段階が上がるにつれパスタの量が増える．これはパスティーナ・イン・ブロスの流れをくむラテン系術後食である．

j. カザフスタンと旧ソ連諸国

中央アジアのカザフスタンの病院食は，伝統的に旧ソ連の治療食のシステムを受け継いでいる．約 90 年前にロシアの Pevsner（1872～1952 年）は，15 種類の病態別治療食のシステムをつくった．Medline で検索すると，1948 年のソビエトの医学会雑誌に，Pevs-



第１段階：ディエタ・リキダ

第２段階：ディエタ・パピラ

第３段階：ディエタ・ブランダ
ブロスの中にはパスタが入っている．

第４段階：ディエタ・コリエンテ

図 12．コスタリカの術後食（カルデロン・グアルディア病院，サンホセ）

nerの「食事療法，この30年のあゆみ」と題した論文が載っている．エストニアやブルガリアの事例により，旧ソ連諸国と共産圏であった東欧ではPevsner教授の治療食体系が広く知られており，今日でも用いられていると考えられる．

カザフスタンの消化器術後食は，Pevsner治療食の0番，1a番，1b番，1番の4ステップ段階食である．0番は，1,000kcal以下のリキッドもしくはセミ・リキッド食で，1日8回食とする．薄いブロス，果物ジュース，砂糖入り紅茶，ゼリーなどである．ローズヒップのハーブ茶も用いられている．ブロスをつくる肉は，鶏，仔ウシ，ウサギ，コイなどの淡水魚などで，米，オート麦，蕎麦などからつくった粥も用いられることがあるという．1a番はもともと急性胃十二指腸潰瘍や急性胃炎などの初期治療のための食事として設定された2,000kcal程度の食事である．1日6回食で，小麦，オート麦，米，大麦に卵とミルクを入れた粥，肉のピューレや蒸したもの，果物ジュース，ゼリー，スクランブルエッグなどである．1b番は，潰瘍や胃炎がやや落ち着いた時点の食事で，エネルギー量は2,600kcal程度である．1番は潰瘍が治癒した状態で，胃の負担が少ない食事として設定され，栄養素とエネルギー量が完全な食事である．エネルギー量は3,200kcalと，ロシア人を標準にした設定のため，日本と比べはるかに高いエネルギー設定である．繊維分の多い野菜や濃厚な肉や魚のスープ，油で揚げたフライは禁止とされる．

カザフスタンの消化器術後食は，チキンやビーフのブロスを代表とする流動食に始まり，Pevsnerの胃十二指腸潰瘍の治療食に移行していくシステムである．カザフスタンでは，遊牧民の時代から肉食が中心で，ウマやヒツジが好まれている．流動食のブロスにはウマもヒツジも使われず，西洋で広く使用されているチキンやビーフのブロスが用いられ，本来，遊牧生活から程遠い米や蕎麦，オート麦などの各種穀物のカシャ（粥）も広く術後に用いられている．本来，流動食や術後食はその地域や民族の従来の食文化を強く反映するものであるが，旧ソ連の強い影響で，カザフスタンの食文化と異なる術後食体系が適応されている．旧ソ連の国々は同じ状況であると推測される．

3. アジアでの術後段階食の比較と本邦の“分粥”の存在

本邦の術後食の特徴は，米の量が増え，水分が減っていくという三分，五分，七分粥などの分粥にあるといえる[5]．しかし，筆者の検討によると，米を主食としている東アジア，東南アジア諸国で，術後食に分粥の段階食があるのは本邦だけである[5]．表2に東アジ

表 2. 東アジア・東南アジアの術後食

韓国	東北部	日本	台湾	上海	香港	ベトナム	マレーシア	タイ	インドネシア	フィリピン
米飲(ミューム)	流食	重湯	清流質	流質	流質	ヌック・チャオ	clear fluid	レオサイ	liquid diet	clear liquid
		三分粥								
		五分粥	全流質						スムスム	full liquid
		七分粥								
粥(ジュク)	半流食	全粥	半流	半流質	粥饗	チャオ・チャン	nurished fluid	オーヨガイ		soft
		軟飯	軟質	軟質		チャオ・ティ	soft	オーガウトン	ブブル・ナシ	
常食	固体食	常食	一般飲食	普食	正饗	常食	regular	アールタマダー	ナシ	regular

日本の分粥は流動食と粥食の間に位置する．ほかの国の流動食と粥食の間の術後食は分粥とは違い，台湾の全流質はペースト状のミキサー食であり，インドネシアのスムスムは米の粉でつくったペースト食，フィリピンの full liquid はポタージュ系のスープである．

図 13. インドネシアの病人食（スムスム）
米の粉をココナッツミルクで煮た粥状のスムスム（右上）．パームシュガー（左上）を溶かしたシロップ（右下）をかけて食べる．

ア，東南アジアの術後食の段階を示す．日本の三分，五分，七分粥などの分粥は流動食と粥（全粥）の間に存在するステップ食に位置づけられる．ほとんどの国で，流動食の次の段階は粥であり，その間のステップ食は存在しない．流動食と粥の間に位置づけられる数少ない術後食には，日本の分食以外に，台湾の全流質，インドネシアのスムスム，フィリピンのフル・リキッドダイエットの三つのみである．台湾の全流質は粥や汁麺をミキサーにかけた流動食であり，インドネシアのスムスムは，米の粉をココナッツミルクで煮て，パームシュガーをかけて食べるインドネシアの代表的病人食である（図 13）．いずれもドロドロの半固形流動食で，米の粒は入っておらず，米の粒が入っている分粥とは異なる．また，フィリピンのフル・リキッドダイエットは，アメリカ統治の影響で，ポタージュ系のスープを中心としたものとなっている．分粥は日本の術後食のみの特徴といえる．

粥と常食の間には，本邦では軟飯の段階があるが，台湾では軟質飲食，上海では軟質，ベトナムではチャオ・ティ，マレーシアではソフト食，タイではオーカウトン，インドネシアではブブル・ナシがある（表 2）．台湾，上海，インドネシアでは軟らかく炊いた米飯の段階食で，日本の軟飯と同じである．ベトナムとマレーシアでは，粥に野菜や肉を一緒に入れて煮た雑炊的な食事である．タイのオーカウトンは食物繊維が少ない食事である．日本ではあまり重要視されない粥と米飯の間が他のアジアの国々では段階食として成立している．

以上のように，分粥は唯一日本独自の術後食であるが，米食文化のアジア諸国には存在しないことから，術後食において，その存在の必要性が問われる時期がきているといえる．

4. 最近の動向，術後食の改革

これまで，まったく興味を引くことのなかった術後食が最近注目されている．その理由としては，全国的に盛んな NST（nutrition support team）活動やクリニカルパス普及の影響，筆者の“世界の術後食”研究が誘引となったと考えられる [2]．また，最近，北ヨーロッパを中心に行われていた早期回復のための周術期管理の包括的プロトコールの ERAS（enhansed recovery after surgery：術後回復力強化プログラム）が本邦にも導入がすすんできたことによる．早期経口栄養が ERAS プロトコールの一つの重要な要素であり，術後食の見直しをさらに促進しているといえる．

ERAS の本場スウェーデンでは，結腸術後には，術後 1 日目から小盛りの普通食を提供しており，すでに段階食，術後食の概念がなくなっている（図 14）．しかし，このような早期経口栄養は結腸術後に限られて行われているという点を忘れてはならない．ヨーロッパばかりでなく，世界的に結腸術後の早期経口栄養はトレンドとなっており，東南アジアの国々でも行われている．香港大学のクイーンメリー病院では，大腸癌術後 1 日目に重湯の流質（ラウツァ），2 日目に粥

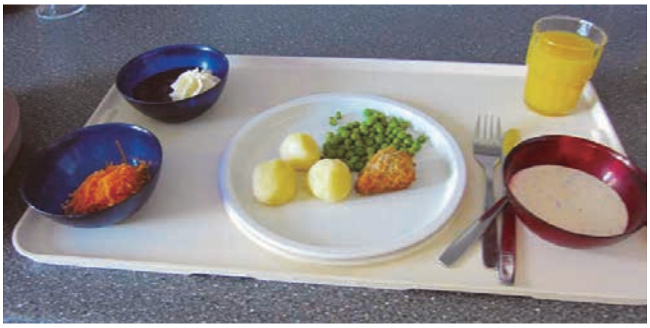


図 14．スウェーデンの大腸手術後食（エレブロ大学病院，エレブロ）
大腸手術後の術後 1 日目の朝から小盛りの常食が供される．メインは魚のフライ，ジャガイモ，グリーンピース，それにニンジンの千切りとチーズのドレッシング，コーヒーゼリー．

第 1 段階：術後 1 日目
流質（ラウツァ）．米の重湯

第 2 段階：術後 2 日目
粥饗（チョツァーン）．米の粥食

第 3 段階：術後 3 日目
正饗（ツェンツァーン）．米飯とおかずの普通食

図 15．香港の結腸術後段階食（ホンコン大学クインメリー病院）

の粥饗（チョツァーン），3 日目に常食の正饗（ツェンツァーン）を食べ，4 日目に退院というプロトコールが用いられている（図 15）．フィリピンのマニラにあるセントトーマス病院でも，大腸癌術後 1 日目には粥，2 日目には常食を食べさせている．本邦でも，多くの病院で，術後早期からの食事の開始と段階を少なくするという試みがなされ，従来の慣習的な術後食の見直し，改革がすすんでいる．

Ⅲ．今後の病院術後食

今後の病院食，術後食の方向性を考える．現在広く知られるようになった ERAS の影響，そして在院日数を短くする目的で，全世界的に大腸癌の術後は術後 1 日目からの早期経口栄養が行われるようになってきている．とくに腹腔鏡手術ではその傾向が強い．本邦でも，多くの病院で術後の食事開始を早期にし，ステップ数も少なくするという術後食の見直しがなされており，今後，大腸癌手術ばかりでなく，そのほかの腹部手術に応用されていくと考えられる．

台湾では NST 活動が盛んであり，一部の病院では術後，毎食の患者の喫食率をみて，ステップを飛ばしたり，とめたりして，患者個人対応のステップアップを行っている．現在まで日本で行われてきた画一的な 3 食上がり，6 食上がりなどのシステムは，患者個々人の状態を反映しているとはいえず，反省すべき点であろう．筆者は，“世界の術後食”の見地から，今後の日本の術後食について考えたとき，そのキーワードは，日本の食文化に根ざした“早期経口栄養”と患者個々人の状態に合わせた“個人対応”であろうと考えている．

一般的に，物質的な文明は地域・文化の域を超えて容易に伝播し，均一化の方向に向うと考えられる．ところが，食はきわめて個別的な文化の枠にとらわれており，きわめて強く地域や民族の文化的な色彩を残している．病院における病院食は，それを食する入院患者のために栄養学的な面から考慮された食事であるとともに，一般的な食と同様に，それぞれの国や地方の食文化に強く影響されている．近年，多くの分野でグローバルスタンダードが求められているが，病院食と

いう栄養療法にはグローバルスタンダードは不向きである．地域の食文化や民族の食への思いを重視した病院食・術後食が将来にも受け継がれるべきであろう．

文　献

1）丸山道生：手術後病院食の国際比較．ヘルスリサーチニュース **24**：3–8，2000.

2）丸山道生：世界の術後食の現状．臨床栄養 **118**：465–471，2011.

3）上坂英二：経腸栄養剤の今後，Eco-Nutrition の提案．経腸栄養バイブル，丸山道生（編），日本医事新報，東京，p111–115，2007.

4）丸山道生：手術後病院食の国際比較．治療 **83**：164–165，2001.

5）丸山道生：世界の術後食って？．全科に必要な栄養管理 Q&A，東口高志（編），総合医学社，東京，p156–157，2008.

6）丸山道生：世界の術後食．臨床栄養医学，日本臨床栄養学会（編），南山堂，p660–664，2009.

International investigation of the post-operative diets

Michio Maruyama, MD, PhD

President, Department of Surgery, Tanashi Hospital
Clinical professor, Department of Surgery, Tokyo Medical and Dental University

Summary
None of the study about the post-operative diets had done so far. The author has investigated the post-operative diets in each country on the basis of the field works. In the Western countries, “broth” or “bullion” is a major liquid diet, and in the East countries, “grain water” is a major liquid diet. In the East countries, the main grain liquid diet is made from “fox tail millet” in the northern area (Northern China, Northern Korea), from “rice” in the middle area (Japan, Southern China, Southeast Asia countries), and from “barley” in the southern area (India). Most countries have adopted the step-up system for the post-operative diets. Traditionally, Japanese hospitals have provided 6 step diet system for the post-operative patients. Many countries (US, Australia, etc.) have adopted 4 step post-operative diet system. Some countries have been using 3 step up system (Korea, etc.), or 5 or more step system (Taiwan, etc.). Japanese 6 step system consists of the most number of the step diets in the world. In future, “the post-operative early oral intake” and “the individualized post-operative step up diet” would be necessary in Japanese hospitals from worldwide point of view.

Key words : post-operative diet, hospital diet, international comparison, gastrointestinal surgery, early oral intake

お茶の水醫學雑誌　62：167–178（2014）

病原体の運び屋である吸血ダニに対する生体防御の仕組みを解明
――悪玉細胞と思われていた好塩基球がダニ防御に活躍

吉川　宗一郎　東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科免疫アレルギー学分野
烏山　　一　東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科免疫アレルギー学分野

要旨：マダニはヒトや動物から吸血を行う外部寄生虫で，ライム病や重症熱性血小板減少症候群などを引き起こす病原体を媒介することから，世界的に大きな問題となっている．マダニに何度か感染すると，マダニに対する獲得免疫ができることが古くから知られていたが，どのようなメカニズムでマダニを排除しているのかよくわかっていなかった．最近われわれは，この獲得免疫に好塩基球が重要な役割を担っていることを明らかにした．これまで好塩基球は，アレルギーの原因細胞として注目されてきたマスト細胞と特徴が多く共通しているため，好塩基球はマスト細胞のバックアップ的存在であると考えられ，長い間ほとんど研究の対象とされることはなかった．しかしこの発見により，好塩基球は，マスト細胞とはまったく異なる固有の機能を有した，寄生虫排除に重要な免疫細胞として認知されるようになった．

Key words：好塩基球，マダニ，IgE，Th2 反応，獲得免疫，寄生虫感染

Ⅰ．はじめに

マラリアやライム病といった，吸血性節足動物により媒介される感染症が世界的に猛威を振るっている[1,2]．なかでもマダニ［tick］（図 1）はさまざまな病原体を媒介する優れたベクターとして知られ，ヒトではカ（蚊）に次いで 2 番目に重要な感染症媒介節足動物である．また，畜産業界においてもマダニやマダニによる感染症の被害は深刻であり，世界で毎年 140 億ドル以上の損失を被っており，世界的に対策が急がれている問題である．マダニによって媒介されるヒトの感染症は数多く存在し，欧米で年間数万人の患者が報告されているライム病をはじめ，わが国では日本紅斑熱やダニ媒介性脳炎などが存在する．最近のニュースでもたびたび報道されている，重症熱性血小板減少症候群（severe fever with thrombocytopenia syndrome：SFTS）ウイルスを媒介するのもこのマダニである．SFTS には有効な治療法が存在しないため，マダニに刺咬されないことがもっとも効果的な防御策である．しかしながら，マダニ防除として過去にさまざまな化学系殺虫剤が多用されてきた結果，薬剤耐性のマダニも出現してきており[2]，今後は殺ダニ剤だけに依存した対策法を大きく転換していく必要性が出てきた．

近年，その新たなマダニ対策法として，ワクチンなどを用いた生体に本来備わっているマダニに対する免疫が注目されている[3~5]．これは，ウシやウサギ，モ

図 1．マウスの皮膚に感染しているマダニの幼虫

連絡先：烏山　一　karasuyama.mbch@tmd.ac.jp

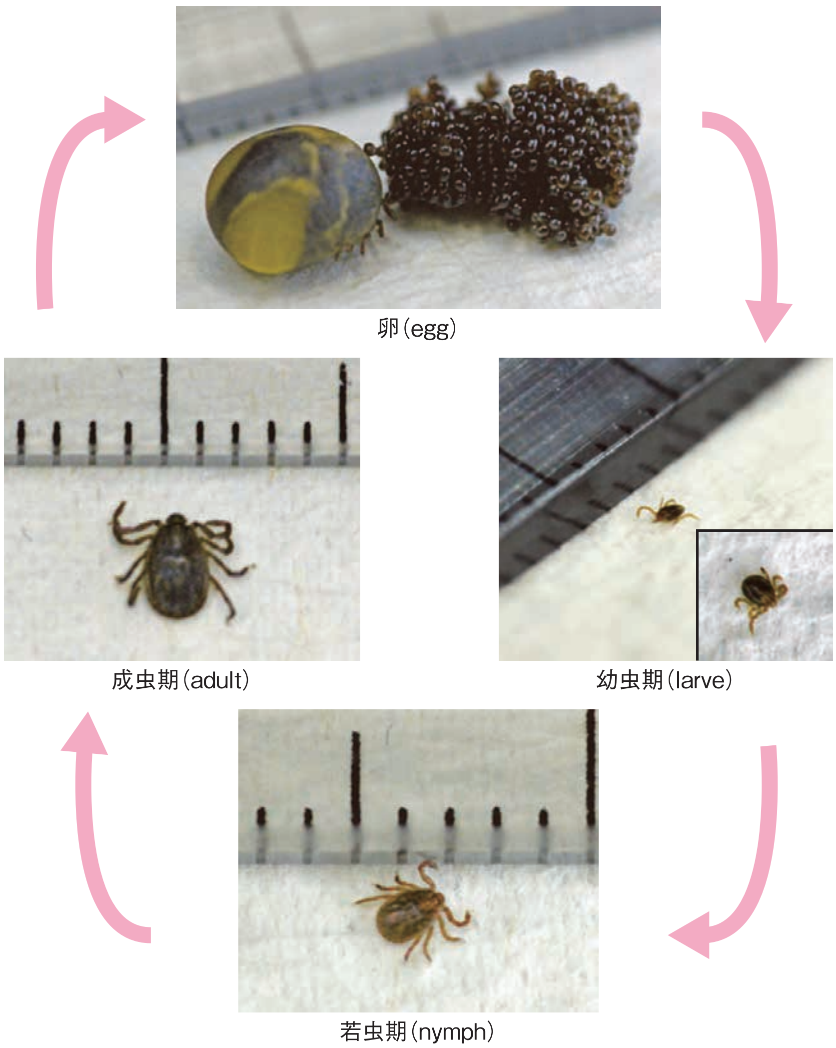


図 2. マダニの生活環

ルモット，マウスといったさまざまな生物種において，マダニに対する免疫が存在しているとの報告に基づいたものであり[4]，マダニに何度か感染したことのある個体は，未感染の個体と比べてマダニに吸血されにくくなり，マダニが媒介する病原体の伝播リスクも大幅に低下すると示唆されていることからも[6]，その効果は十分に期待される．

一方で，生体のもつ抗マダニ免疫の詳細なメカニズムはまだよくわかっていない部分も多いが，これを解明することで，より効率的にマダニに対する免疫を生体に付与することができると考えられる．興味深いことに，マダニに対する抵抗性をもつモルモットでは，普段は皮膚にほとんど存在しない好塩基球が，マダニ感染局所に多数浸潤することが報告されている[7,8]．しかしながら，抗マダニ耐性の獲得に好塩基球が深くかかわっていることが示唆されてきたものの，これまでの研究手法ではそれを明確に証明する手立てがなく，その関連性は長い間謎のままであった．

近年われわれは，この問題を克服する画期的なツールを開発し，好塩基球がマダニに対する耐性の獲得に必須であることを証明した[9]．これまで，アレルギーを引き起こす悪玉細胞として知られてきた好塩基球が，マダニを排除する善玉細胞として働くことがはじめて明らかとなり，この研究結果は世界的にも大きな注目を浴びた．そこで本稿では，マダニの生態，ならびにマダニと免疫に関するこれまでの研究の歴史を概説し，最近明らかとなった好塩基球と抗マダニ耐性の関連について説明する．

Ⅱ．マダニの生態

マダニ（tick）とは，節足動物門鋏角亜門クモ綱ダニ目マダニ亜目マダニ科（*Ixodidae*）に属するダニの総称であり，布団やホコリの中にいるイエダニ（mite）とは異なる吸血性の外部寄生虫である．マダニ科はさらに 13 属に分類され，計 650 種強のマダニが知られており，種によって媒介する病原体が異なることがわかっている．また，マダニは哺乳類にとどまらず，爬虫類，鳥類，両生類にも寄生することが知られており，マダニがさまざまな動物種に感染すること

前 目次へ 次

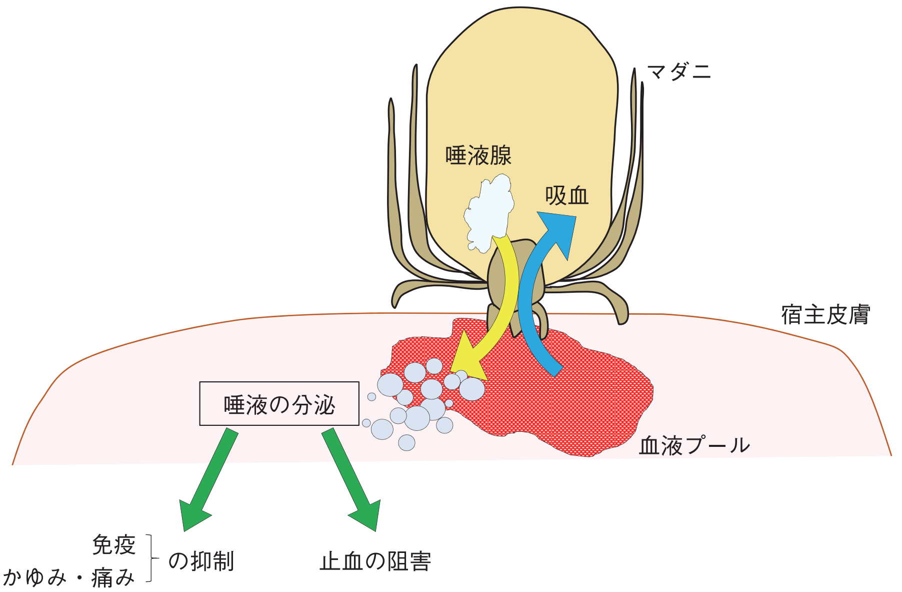


図 3.　マダニの吸血のモデル図

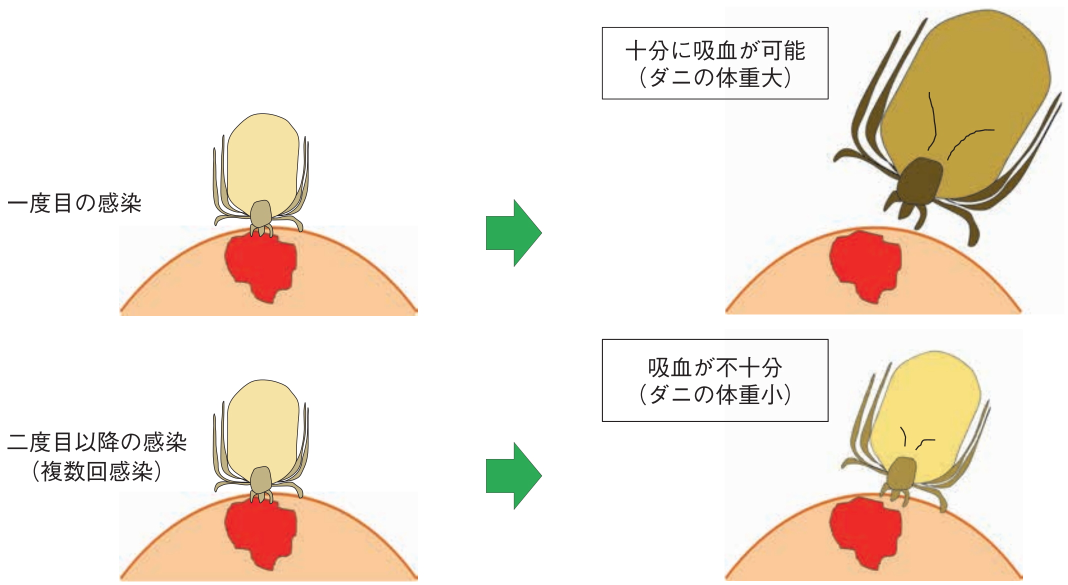


図 4.　宿主の免疫によるマダニ吸血への影響

により，動物種固有の感染症が他種の動物へと媒介され，これまでみられなかった感染症を発生させる懸念も指摘されている．ほとんどのマダニは，幼虫期，若虫期，成虫期（そして産卵，ふ化）を繰り返す 3 宿主性であり，各発育期で吸血を行い，脱皮を経て次の成長段階に移行する（図 2）．主な活動時期は春（4 月ころ）～秋（10 月ころ）で，未吸血な幼虫期・若虫期のマダニが主に越冬する．

マダニは日本全国の森などに存在しており，たとえ都市部でも動物が棲んでいるような草むらや竹藪などではマダニが生息していることが多い．通常，マダニは草木や笹の葉などの先端に集まって待機しているが，通過するヒトや動物の体温や二酸化炭素，遮光，振動によって反応し，その体表（衣服や毛）に付着する．その後，皮膚に移動し，吸血行動を開始する．

宿主に寄生したマダニは，唾液中に含まれる酵素で皮膚を溶解すると同時に，鋏角と呼ばれるハサミのような口器で皮膚を切り裂く．その隙間へ吸血を行う口下片を挿入し，皮下に形成された血液プール（blood pool）から血液を摂取する（図 3）．一部のマダニは吸血後 24 時間程度経過するとセメント様物質を唾液腺から分泌し，マダニ本体と宿主をしっかりと固定する．セメント様物質で固定した後は吸血を阻害する因子を排除するため，抗凝固物質（トロンビン阻害因子，アピラーゼによる抗血小板活性など）を分泌して[10]，血液の凝固を防ぐ．また，数百 nmol 以上のオーダーの多量なプロスタグランジン E2（PGE2）やプロスタサイクリン，エラスターゼなどの物質，さらに免疫抑

制作用をもつ物質を唾液腺から分泌することにより，吸血局所の免疫を抑えつつ，充血，浮腫，出血などを引き起こし，吸血を容易にしている[11,12]．さらに，飽血（マダニが最大限に吸血を行った状態）が近づくと，セメントを溶解する唾液を分泌することで，マダニの体は宿主から離脱することができるようになる．

マダニに対する耐性が獲得されたマウスに再び感染させた場合，マダニの吸血量の減少や，飽血するまでの時間の延長，産卵数の減少，卵の生存率の低下，脱皮の阻害，吸血マダニの死亡といった現象が観察される．モルモットでは，マダニの排除がもっとも強くなるのは再感染後24〜48時間といわれている．マダニが媒介する病原体の伝播も起こるタイミングも，ほとんどがマダニ刺咬後24〜48時間以降であることが過去の報告からもわかっており[13,14]，抗マダニ免疫がうまく機能することができれば，病原体の伝播も起きにくくなると考えられる．

Ⅲ．マダニに対する免疫応答

マダニは吸血を完了するまでに1週間近く宿主に寄生しているため，免疫の影響を受けやすい．これに対応するため，マダニは吸血時に唾液腺からさまざまな免疫抑制物質を分泌し，初感染では宿主の免疫から逃れている．しかし，宿主側も二度目以降の感染では，なんらかのメカニズムにより免疫抑制物質を回避し，獲得免疫によってマダニを排除している（図4）[3,4,15]．このマダニに対する獲得免疫の存在は1939年にTragerによって発見され，一度目のマダニ感染部位では免疫反応が軽微であるが，耐性が獲得されたモルモットでは表皮の過形成や浮腫，顆粒球の浸潤を伴った炎症の存在が報告された[16]．過去の文献によると，このマダニに対する獲得免疫にはさまざまな免疫細胞の関与が報告されているが，その実態は混沌としており不明な点も多い．本章では，免疫細胞がどのようなメカニズムによってマダニ排除へとつながっているのかを，これまでの知見をもとに紹介する．

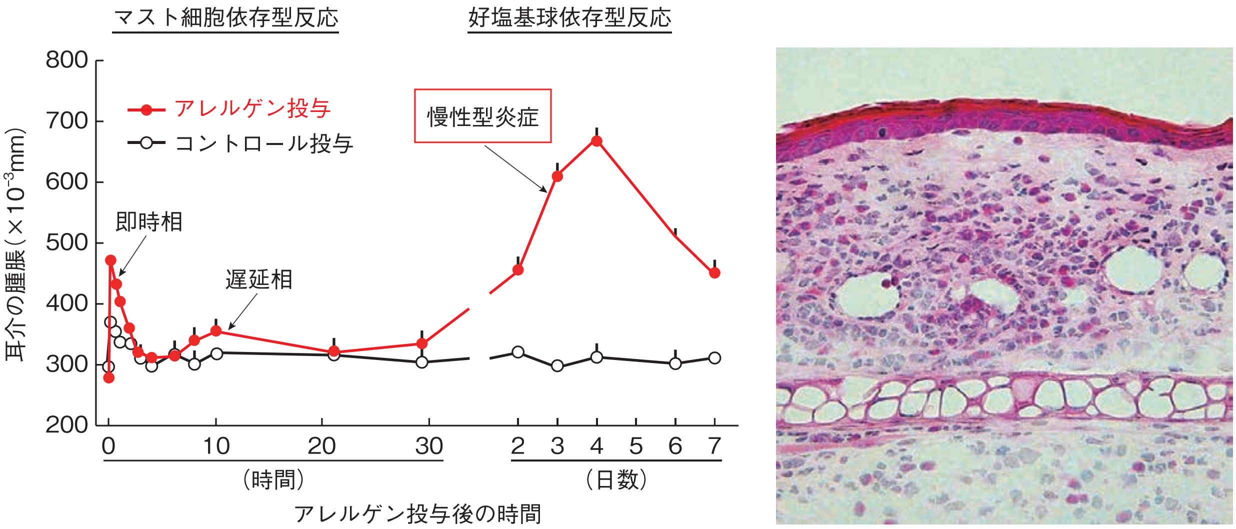
1. マダニに対する液性免疫

マダニに対する免疫を獲得している動物の血清を未感染なモルモットに移植すると，マダニに対する抵抗性を獲得することが知られているため，抗マダニ抗体がマダニに対する獲得免疫で中心的な役割を担っていることがわかっている[8,17,18]．抵抗性を獲得している動物でつくられる抗体の多くは，マダニ唾液腺で分泌される分子に対するものであり，モルモットでは主にIgG（IgEも関与が疑われている）がマダニ排除にかかわっていると考えられている[18]．一部のマダニでは補体副経路（alternative pathway）がマダニ耐性に関与しているとの報告があるが[19]，マダニの唾液腺にはC3bやC5bを阻害する分子の存在も知られており[20,21]，獲得免疫における補体の関与は限定的であろう．マダニで免疫した動物の血清を投与したモルモットでは，マダニ感染部位において脱顆粒をしている細胞が多く観察されている[22,23]．証明はされていないものの，抗体そのものがマダニ排除にかかわっているというよりは，マダニ特異的抗体で武装した免疫細胞が活性化することで，マダニの排除が起こっていると推察されている．

マダニは感染時に表皮〜真皮にかけて口器を挿入しており，その周辺から分泌されるマダニ抗原を補足して抗原提示を行っているのは，主にLangerhans細胞や真皮樹状細胞がこの役割を担っていると考えられている．とくにLangerhans細胞は，マダニ感染において重要な抗原提示細胞としての役割を担っていることが過去の報告からわかっている．一度目の感染では表皮中のLangerhans細胞の数は減少しているが，マダニ耐性がみられる二度目の感染初期では，マダニ感染局所においてLangerhans細胞の増加がみられる．さらに短波長紫外線（UVC）によって，皮膚のLangerhans細胞を除去しておいたモルモットでは，著しくマダニ耐性が低下することがわかった[24〜26]．抗原提示細胞によって活性化したマダニ抗原特異的T細胞は，B細胞からの抗原特異的な抗体の産生を誘導し，マダニを排除する方向に導くと考えられる．

2. マダニ感染部位における遅延型過敏反応

マダニに対する耐性を獲得したモルモットでは，一度目の感染時にはみられない多量の好塩基球の浸潤がマダニ感染局所で観察される[7]．この現象は，マダニの抗原を不完全フロイントアジュバント（incomplete Freund's adjuvant：IFA，パラフィンとアラセルの混合物）で免疫したモルモットに抗原を皮下注射することでも再現でき，皮膚好塩基球過敏症（cutaneous basophil hypersensitivity：CBH）と呼ばれている[27,28]．マダニに対する獲得免疫と好塩基球の関係については，後節で述べることにする．マダニ抗原で免疫したモルモットの局所リンパ節の細胞を未感染モルモットに移植すると，抗原を投与するだけでCBHを誘導できることから，T細胞依存的な遅延型過敏反応であると考えられている[29]．マダニ感染局所やCBHの抗原投与部位・局所リンパ節では，mRNAレベルでTH1サイトカインであるINF-γやIL-2が強く発現しており，一般的な遅延型過敏反応はTH1によって誘導さ



a.　　　　b.

図 5. 好塩基球によって誘導される慢性アレルギー性炎症（IgE–CAI）［文献 31 より引用改変］
a：抗原特異的 IgE で受動感作したマウスの耳介皮内に抗原を注射すると，第 1 相目（30 分以内），第 2 相目（数時間後）の耳介腫脹に引き続き，抗原投与後 2 日目から非常に強い第 3 相目の耳介腫脹が出現する．
b：第 3 相の耳介腫脹病変部では好酸球を含む細胞浸潤，表皮の肥厚と角化が認められる（HE 染色）．

れることが知られていることから，CBH は TH1 によって引き起こされていると信じられている[3,4]．

一方，マダニが唾液腺から分泌する PGE2 は TH1 への分化を妨げ，また，唾液腺から分泌されるタンパク質の中には TH1 から産生されるサイトカイン（INF–γ，IL–2）を減少させる分子が存在しているため，マダニには TH1/TH2 バランスを乱すことによって CBH を抑制するメカニズムがあると解釈されている[3,4]．しかしながら，マダニを複数回感染させたマウスの場合では，一度目の感染時と比べ Th1 の割合は Th2 と比べてむしろ少なくなっており，さらに，TH1 が CBH の誘導に決定的である証拠がなに一つないため，どういった T 細胞サブセットが CBH を誘導しているのか，今後より詳細な解析が必要である．

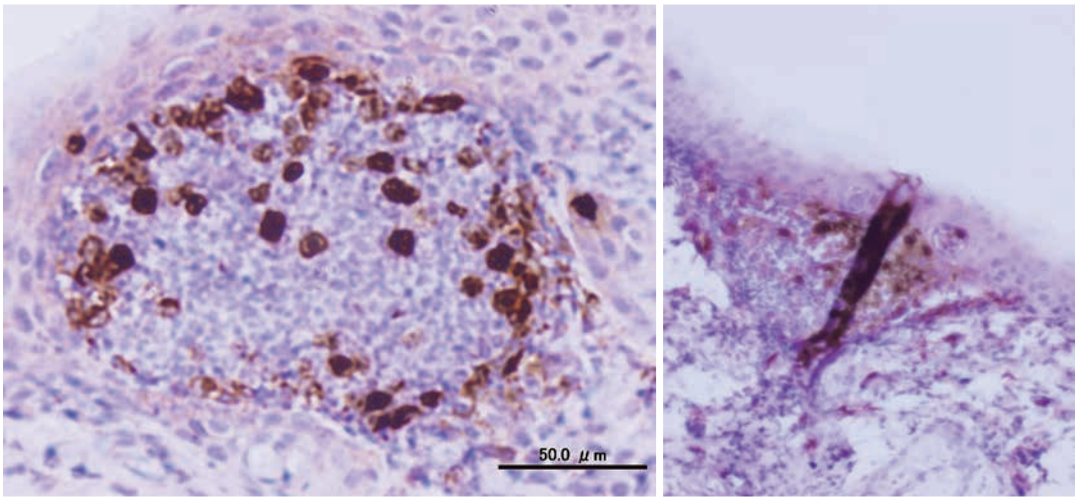
前述したとおり，マダニ免疫血清を未感染モルモットに移入した後マダニを感染させるとマダニに対する耐性が獲得できるが，興味深いことに，このときのマダニ感染局所には，好塩基球を含む多数の細胞浸潤が観察されることが報告されている[18]．この結果から，CBH で観察される細胞浸潤は，抗原特異的な抗体もしくは血清中に含まれる T 細胞から産生されたサイトカインなどの分子が関与していることを示唆している．

Ⅳ．好塩基球について

好塩基球とは，その名が示すとおり，細胞内顆粒が塩基性色素で染色される白血球であり，Paul Ehrlich によってはじめて発見された[30]．しかし，100 年以上も前にその存在が知られていたにもかかわらず，最近まで好塩基球の生体での役割・機能の解明はほとんどすすんでいなかった．その理由として，ヒトやマウスでも末梢血白血球のわずか 0.5% 程度しか存在しない極少細胞集団であり，かつ寿命も 1~3 日と極端に短いため，解析が非常に困難であることがあげられる．とくに，マウスでは，ヒトやモルモットの好塩基球と比べて好塩基性分泌顆粒が少なく，ギムザ染色で同定することが困難であったことも関係している．

また，高親和性 IgE 受容体 FcεRI の発現や，ヒスタミンを含むケミカルメディエーターの分泌といったマスト細胞との共通点が多いことから，“血中循環型マスト細胞”として認知され，長らく重要視されてこなかったことも研究遅延の一因となっていた．病理組織学的解析において，アレルギー炎症部位にしばしば好塩基球の浸潤がみられることや，寄生虫感染症で好塩基球の増多症および浸潤が観察されることから，好塩基球とアレルギー疾患や寄生虫感染との関連性が示唆されていたが，これらの病態に好塩基球が決定的な役割をはたしているという明確な証拠は示されなかった．

しかし近年，当研究室は，抗原特異的 IgE によって誘導される慢性型の皮膚炎症（IgE–CAI）には好塩基球が必須であることを明らかにした（図 5）[31]．一般的に抗原特異的 IgE によって引き起こされる皮膚炎症はマスト細胞が原因細胞であると信じられてきていたが，慢性型に限ってはマスト細胞よりもむしろ，好



a. 横断面　　　b. 縦断面

図6. マダニに対する免疫を獲得しているマウスではマダニ感染局所に好塩基球が浸潤する

マダニを２回感染させたマウスの皮膚感染部位を好塩基球特異的モノクローナル抗体（mMCP-8に対する抗体）を用いて組織染色した免疫組織染色像．茶色くみえる細胞は好塩基球を示す．マダニ吸血部位を取り囲むようにして多数の好塩基球が浸潤しているのがわかる．

塩基球が重要な役割を担っていることがわかった．これにより，生体内における炎症で好塩基球とマスト細胞がまったく機能の異なる役割をもつことが証明された．さらに，好塩基球除去抗体や好塩基球欠損マウスといった好塩基球の研究をすすめるうえで有用なツールが開発されたことにより[9,32]，IgGを介したアナフィラキシーショック[33]，鼻炎[34]，自己免疫疾患など，さまざまな疾患の発症や増悪に好塩基球が関与していることが明らかとなってきた．

一方で，最近の研究結果から好塩基球は生体にとってよい働きをしていることもわかってきている．マクロファージには炎症を誘導する１型のマクロファージと，炎症を抑制し，蠕虫などの寄生虫排除を行う２型マクロファージが存在する．最近われわれは，好塩基球から産生されるIL-4が，炎症性単球を２型マクロファージに分化・誘導していることを明らかにした[35]．さらに，好塩基球による２型マクロファージの誘導が，IgE-CAIの炎症終焉の誘導や，ブラジル鉤虫（*Nippostrongylus brasiliensis*）感染からの生体防御にきわめて重要な役割をはたしていることも明らかとなった[36]．

次章ではその好塩基球が善玉細胞として働く一例として，好塩基球がマダニに対する耐性獲得にどのように関与しているのかを概説する．

V．マダニと好塩基球

マダニと好塩基球の関連研究は，今から40年前のAllenの発見をきっかけに始まる[7]．先にも紹介したが，モルモットにマダニを一度感染させた後，1週間後に再び感染させると，一度目の感染ではみられない非常に多くの好塩基球の浸潤（浸潤細胞の約70％）が，感染後24時間以内にマダニ感染局所で観察される．この現象はウサギやウシでも報告されているCBHと類似の反応であり，炎症の誘導にはT細胞が必須であると考えられている．

モルモットにおいて，マダニ感染局所に浸潤してきた好塩基球を抗血清によって除去したところ，マダニに対する免疫がなくなることが報告されている[37]．このことは好塩基球がマダニ耐性獲得に主要な役割をはたしていることを示唆してはいるが，ヒトを含め，モルモット以外での動物種ではまだよくわかっていなかった．一方で，マウスでは好塩基球の検出が困難なこともあり，マダニ感染局所で好塩基球の浸潤が検出されてこなかったが，かわりにマスト細胞が重要な役割をはたしていることが報告され[38]，好塩基球の重要性は謎のままであった．

近年われわれは，最新の解析システムを導入して，マウスのマダニ感染モデルにおける好塩基球の役割を再検討した．二度目の感染ではマダニ吸血部位に多数の細胞浸潤がみられたが，ギムザ染色では以前の報告のとおり好塩基球の浸潤が検出されなかった．ところが，好塩基球特異的モノクローナル抗体（好塩基球特異的に発現するセリンプロテアーゼであるmMCP-8［Mcpt8］に対する抗体）を用いて組織染色をしたところ，皮膚に挿入されたマダニの吸血口を取り囲むように多数の好塩基球が浸潤していることが明らかとなった（図6）[9]．さらに，マダニ吸血部位に浸潤する好

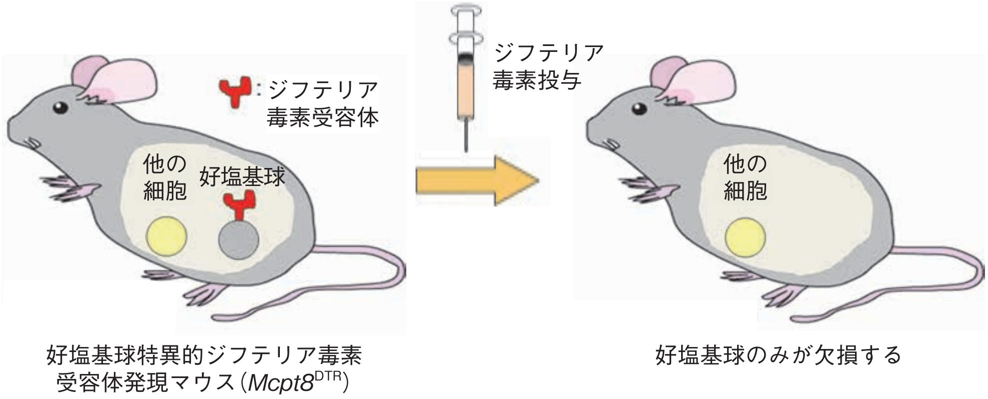


図 7．ジフテリア毒素受容体を応用した好塩基球を特異的に除去できるマウス（*Mcpt8*^{DTR}）
マウスはジフテリア毒素に対して非感受性であるために，好塩基球特異的にヒトのジフテリア毒素受容体を発現させた（*Mcpt8*^{DTR}）．このマウスにジフテリア毒素を投与すると，好塩基球を特異的に欠損させることができる．

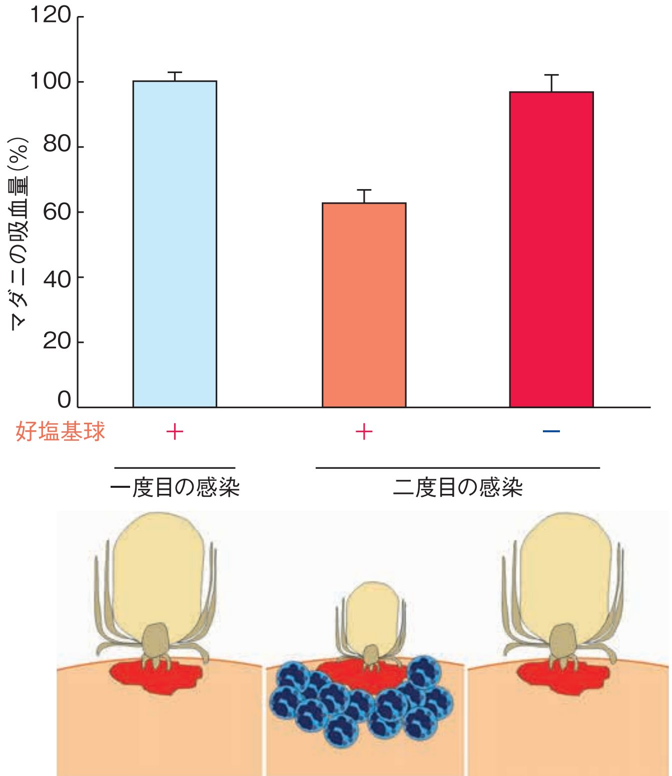


図 8．マダニ耐性をもつマウスの好塩基球を除去しておくと，獲得免疫が消失する

塩基球の役割を解明するために，当研究室で好塩基球を特異的に除去できるマウス（*Mcpt8*^{DTR}）を樹立した．このマウスは，好塩基球特異的に発現する遺伝子*Mcpt8*の3′非翻訳領域にジフテリア毒素受容体遺伝子を挿入したマウスであり，好塩基球のみにジフテリア毒素を発現しているため，このマウスにジフテリア毒素を投与することで，好きなときに好塩基球を除去できる（図 7）[9]．その結果，二度目のマダニ吸血前に好塩基球を除去しておくとマダニに対する耐性がなくなり，マウスでのマダニ耐性獲得に好塩基球が重要な役割をはたしていることがはじめて証明された（図 8）．

さらにマウスでは，この耐性獲得に好塩基球上のFcεRI（高親和性 IgE 受容体）が必須であることも判明した[9]．しかし，過去の報告のとおり，マウスではマスト細胞もマダニの耐性獲得に必須であるが，好塩基球とは異なり，FcεRI は必須ではなかった．二度目以降の感染ではマダニの抗原に対する IgE 抗体ができているため，抗マダニ IgE 抗体で武装した好塩基球がマダニ吸血部位まで浸潤することで好塩基球が活

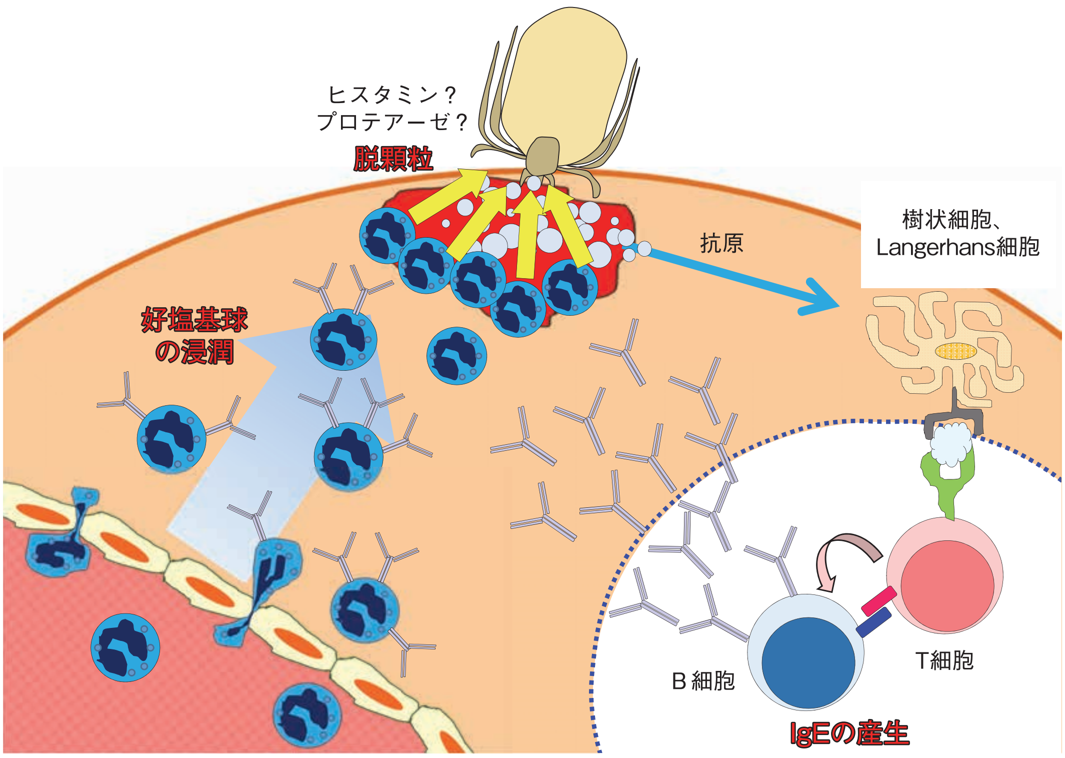


図 9.　マダニに対する免疫のモデル図

性化され，なんらかの因子を分泌することで抗マダニ作用を発揮するものと考えられる．しかし，マスト細胞が一体どの部分でマダニ耐性獲得にかかわるのかはまったくの謎である．どのように好塩基球とマスト細胞が協力してマダニ感染防御に関与しているのか，現在解析をすすめている．

では，IgE によって活性化した好塩基球がどのようにしてマダニを排除しているのであろうか？　好塩基球やマスト細胞は IgE を介した抗原の刺激により，即座に大量のヒスタミンを放出することが知られている．さらに，ウシやモルモットでは，一部のマダニでは感染前にヒスタミン受容体（H1，H2）の阻害薬を投与するとマダニに対する抵抗性が消失することが過去に報告されていることからも，ヒスタミンがマダニ耐性獲得に関与していると考えられる[39]．しかし，ヒスタミンは皮膚においてかゆみを誘発する原因物質でもあることから，ヒスタミン受容体を阻害するとかゆみが減弱し，その結果グルーミングや掻破行動によって宿主が物理的にマダニを除去しなくなるため，過去の報告では一見，マダニに対する免疫が消失したかのようにみえていた可能性もある．われわれが行っている実験では，マウスがグルーミングなどを行うことでマダニが物理的に除去されないように工夫しているため，今回証明された好塩基球によるマダニ抵抗性の獲得には，ヒスタミン以外の因子も関与していることが強く示唆される．事実，マダニ耐性をもったマウスに吸血したマダニでは，おそらく吸血時に一緒に取り込まれたであろう好塩基球顆粒がマダニの消化管の細胞内でも検出されており，顆粒が含まれた細胞では細胞膜の破壊や障害を受けている様子が確認されている[40]．

好塩基球の顆粒にはヒスタミンのほかにセロトニンや各種プロテアーゼ（mMCP-8，mMCP-11 など）といったものが貯蔵されており[41]，とくに好塩基球で常時優位に高発現している mMCP-11 は，生体内で強い炎症（浮腫）を誘導することが最近の研究でわかってきた[42]．この分子がマダニ排除にどれほど貢献しているかはわからないが，このような好塩基球が保有する強力な炎症誘発物質や生理活性物質がマダニ耐性獲得に関与していると考えられる（図 9）．

ヒトのマダニ感染防御に好塩基球が関与しているかは不明な点も多い．最近の報告で，マダニ感染患者の皮膚病理切片の解析から，好塩基球の浸潤が一部の検体で検出されているが[43]，これまでのマダニ感染歴などの情報も含めて好塩基球の浸潤の有無などをより詳細に解析していく必要がある．さらに，好塩基球と好酸球を欠損している患者で重篤な全身性疥癬（外部寄生虫の一種でヒゼンダニによる感染症）が発症するとの報告があることから[44]，ヒトでも外部寄生虫に対する生体防御に好塩基球が重要な働きをしているものと推察される．

以上より，マダニ感染防御において，好塩基球がさ

まざまな動物種でも重要な役割をはたしていることが考えられる．今後，この分子メカニズムを解明することで，効率的なマダニワクチンの開発がすすむことが期待される．

Ⅵ．マダニ感染とアレルギーの関連

マダニ感染とアレルギーは密接に関係していることが最近の研究から明らかとなってきた．近年，上皮成長因子受容体（EGFR）からのシグナルを阻害するセツキシマブ（cetuximab）というヒト・マウスキメラ化モノクローナル抗体が開発され，抗癌薬として使用されるようになったが，投与された患者の一部にアナフィラキシーショックを含むアレルギー反応がみられることが報告された．アナフィラキシーが起こる原因は，セツキシマブのFab領域に修飾されるgalactose–alpha–1, 3–galactose（alpha–gal）であることが判明し，同時に患者はalpha–galに対するIgE抗体を有していた[45]．興味深いことに，これらの患者は米国南東部（テネシー州，ノースカロライナ州，アーカンソー州，バージニア州，ミズーリ州南部）に集中しており，これらの地域はローンスターマダニ（*A. americanum*）流行地域と見事に一致していた[46]．実際，ローンスターマダニに感染した患者では，alpha–galに対するIgEができることが報告されており，その血清中のIgE量はマダニの抗原に対するIgE量と強い正の相関性があることが判明している[46]．さらに，alpha–galという糖鎖はred meatつまり，ウシやブタなどの哺乳類に豊富に存在するため，これらの摂取後3～6時間後に発症する遅延型アナフィラキシーが生じることも報告されている．つまり，マダニ（主にローンスターマダニ）に感染した患者では，セツキシマブによるアレルギーや，red meatアレルギーを発症する可能性が高いと予測することができる[45]．これらのアレルギーにおける好塩基球の関与も含め，今後，ほかのマダニ感染が原因となるアレルギーについても解析していく必要がある．

Ⅶ．おわりに

数年前まで好塩基球はマスト細胞のバックアップのような細胞とみなされ，とくに重要視されることはなかったが，最近のめざましい研究の発展により，好塩基球はマスト細胞とはまったく異なった機能をもち，一部のアレルギーなどの免疫反応において非常に重要な役割を担っていることがわかってきた．しかし，せっかく注目を浴びたのにもかかわらず，今度はアレルギーを引き起こす悪玉細胞として認知されることとなり，いつの時代になっても好塩基球は世間から好意的にみられることはほとんどなかった．しかし，マダニを含む一部の寄生虫では，好塩基球が宿主にとって善玉細胞として働くことが判明し，好塩基球が生体の“免疫”を担う細胞として評価されつつある．

マダニは感染症を媒介するだけにとどまらず，感染によってつくられた抗体が引き金となりアレルギーを発症させることもある，非常にやっかいな寄生虫である．本稿では一般的なマダニに対する免疫を概説したが，実際にはマダニの種類によって免疫応答が異なっている部分も多いと考えられる．今後はさらに詳細な分子メカニズム解析や，これまでの動物モデルの情報を踏まえ，ヒトや家畜への治療・予防法確立につなげていきたい．

文　献

1）Gubler DJ：Resurgent vector-borne diseases as a global health problem. Emerg Infect Dis **4**：442–450，1998.
2）Molyneux DH：Vector-borne parasitic diseases；an overview of recent changes. Int J Parasitol **28**：927–934，1998.
3）Brossard M，Wikel SK：Tick immunobiology. Parasitology **129**（Suppl）：S161–S176，2004.
4）Wikel SK：Host immunity to ticks. Annu Revi Entomol **41**：1–22，1996.
5）Willadsen P，Jongejan F：Immunology of the tick-host interaction and the control of ticks and tick-borne diseases. Parasitol Today **15**：258–262，1999.
6）Wikel SK，Ramachandra RN，Bergman DK et al：Infestation with pathogen-free nymphs of the tick Ixodes scapularis induces host resistance to transmission of Borrelia burgdorferi by ticks. Infect Immun **65**：335–338，1997.
7）Allen JR：Tick resistance；basophils in skin reactions of resistant guinea pigs. Int J Parasitol **3**：195–200，1973.
8）Brown SJ，Askenase PW：Cutaneous basophil responses and immune resistance of guinea pigs to ticks；passive transfer with peritoneal exudate cells or serum. J Immunol **127**：2163–2167，1981.
9）Wada T，Ishiwata K，Koseki H et al：Selective ablation of basophils in mice reveals their nonredundant role in acquired immunity against ticks. J Clin Invest **120**：2867–2875，2010.
10）Ribeiro JM：Role of saliva in blood-feeding by arthropods. Annu Rev Entomol **32**：463–478，1987.
11）Ribeiro JM：Blood-feeding arthropods；live syringes or invertebrate pharmacologists? Infect Agents Dis **4**：143–152，1995.
12）Ribeiro JM：How ticks make a living. Parasitol

Today **11**：91–93，1995.
13) De Silva AM，Fikrig E：Growth and migration of Borrelia burgdorferi in Ixodes ticks during blood feeding. Am J Trop Med Hyg **53**：397–404，1995.
14) Piesman J：Dynamics of Borrelia burgdorferi transmission by nymphal Ixodes dammini ticks. J Infect Dis **167**：1082–1085，1993.
15) Wikel SK：Tick modulation of host immunity；an important factor in pathogen transmission. Int J Parasitol **29**：851–859，1999.
16) Trager W：Acquired immunity to ticks. J Parasitol **25**：57–81，1939.
17) Askenase PW，Bagnall BG，Worms MJ：Cutaneous basophil-associated resistance to ectoparasites（ticks）；I. transfer with immune serum or immune cells. Immunology **45**：501–511，1982.
18) Brown SJ，Graziano FM，Askenase PW：Immune serum transfer of cutaneous basophil-associated resistance to ticks；mediation by 7SIgG1 antibodies. J Immunol **129**：2407–2412，1982.
19) Wikel SK：Acquired resistance to ticks；expression of resistance by C4–deficient guinea pigs. Am J Trop Med Hyg **28**：586–590，1979.
20) Ribeiro JM：Ixodes dammini；salivary anti-complement activity. Exp Parasitol **64**：347–353，1987.
21) Ribeiro JM，Spielman A：Ixodes dammini；salivary anaphylatoxin inactivating activity. Exp Parasitol **62**：292–297，1986.
22) Brossard M，Fivaz V：Ixodes ricinus L.；mast cells，basophils and eosinophils in the sequence of cellular events in the skin of infested or re-infested rabbits. Parasitology **85**：583–592，1982.
23) Schleger AV，Lincoln DT，McKenna RV et al：Boophilus microplus；cellular responses to larval attachment and their relationship to host resistance. Aust J Biol Sci **29**：499–512，1976.
24) Nithiuthai S，Allen JR：Effects of ultraviolet irradiation on the acquisition and expression of tick resistance in guinea-pigs. Immunology **51**：153–159，1984.
25) Nithiuthai S，Allen JR：Effects of ultraviolet irradiation on epidermal Langerhans cells in guinea-pigs. Immunology **51**：143–151，1984.
26) Nithiuthai S，Allen JR：Significant changes in epidermal Langerhans cells of guinea-pigs infested with ticks（Dermacentor andersoni）. Immunology **51**：133–141，1984.
27) Dvorak HF，Dvorak AM，Simpson BA et al：Cutaneous basophil hypersensitivity；II. a light and electron microscopic description. J Exp Med **132**：558–582，1970.
28) Richerson HB，Dvorak HF，Leskowitz S：Cutaneous basophil hypersensitivity；I. a new look at the Jones-Mote reaction，general characteristics. J Exp Med **132**：546–557，1970.
29) Askenase PW，Debernardo R，Tauben D et al：Cutaneous basophil anaphylaxis：immediate vasopermeability increases and anaphylactic degranulation of basophils at delayed hypersensitivity reactions challenged with additional antigen. Immunology **35**：741–755，1978.
30) Galli SJ：Mast cells and basophils. Curr Opin Hematol **7**：32–39，2000.
31) Mukai K，Matsuoka K，Taya C et al：Basophils play a critical role in the development of IgE-mediated chronic allergic inflammation independently of T cells and mast cells. Immunity **23**：191–202，2005.
32) Obata K，Mukai K，Tsujimura Y et al：Basophils are essential initiators of a novel type of chronic allergic inflammation. Blood **110**：913–920，2007.
33) Tsujimura Y，Obata K，Mukai K et al：Basophils play a pivotal role in immunoglobulin-G-mediated but not immunoglobulin-E-mediated systemic anaphylaxis. Immunity **28**：581–589，2008.
34) Haenuki Y，Matsushita K，Futatsugi-Yumikura S et al：A critical role of IL–33 in experimental allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol **130**：184–194，2012.
35) Egawa M，Mukai K，Yoshikawa S et al：Inflammatory monocytes recruited to allergic skin acquire an anti-inflammatory M2 phenotype via basophil-derived interleukin–4. Immunity **38**：570–580，2013.
36) Obata-Ninomiya K，Ishiwata K，Tsutsui H et al：The skin is an important bulwark of acquired immunity against intestinal helminths. J Exp Med **210**：2583–2595，2013.
37) Brown SJ，Galli SJ，Gleich GJ et al：Ablation of immunity to Amblyomma americanum by anti-basophil serum；cooperation between basophils and eosinophils in expression of immunity to ectoparasites（ticks）in guinea pigs. J Immunol **129**：790–796，1982.
38) Matsuda H，Watanabe N，Kiso Y et al：Necessity of IgE antibodies and mast cells for manifestation of resistance against larval Haemaphysalis longicornis ticks in mice. J Immunol **144**：259–262，1990.
39) Wikel SK：Histamine content of tick attachment sites and the effects of H1 and H2 histamine antagonists on the expression of resistance. Ann Trop Med Parasitol **76**：179–185，1982.
40) Voss-McCowan ME：Changes in the Midgut of Female Amblyomma Americanum as a Result of Feeding Upon Hosts Expressing Different Levels of Acquired Anti-tick Resistance，University of North Dakota，Grand Forks，1991.
41) Ugajin T，Kojima T，Mukai K et al：Basophils preferentially express mouse mast cell protease 11 among the mast cell tryptase family in contrast to mast cells. J Leukoc Biol **86**：1417–1425，

2009.
42）Yamagishi H，Mochizuki Y，Hamakubo T et al：Basophil-derived mouse mast cell protease 11 induces microvascular leakage and tissue edema in a mast cell-independent manner. Biochem Biophys Res Commun **415**：709–713，2011.
43）Otsuka A，Miyagawa-Hayashino A，Walls AF et al：Comparison of basophil infiltration into the skin between eosinophilic pustular folliculitis and neutrophilic folliculitis. J Eur Acad Dermatol Venereol **26**：527–529，2012.
44）Juhlin L，Michaelsson G：A new syndrome characterised by absence of eosinophils and basophils. Lancet **1**：1233–1235，1977.
45）Platts-Mills TA，Commins SP：Emerging antigens involved in allergic responses. Curr Opin Immunol **25**：769–774，2013.
46）Commins SP，James HR，Kelly LA et al：The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose–alpha–1，3–galactose. J Allergy Clin Immunol **127**：1286–1293，2011.

Emerging roles of basophils in protective immunity against ticks

Soichiro Yoshikawa, Hajime Karasuyama

Department of Immune Regulation,
Tokyo Medical and Dental University, Graduate School

Summary
Ticks are ectoparasites that can transmit a variety of pathogens to humans and animals during blood feeding, causing serious infectious disorders, including Lyme disease and severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS). Many animal species develop resistance to tick feeding and thereby have less chance of pathogen transmission. Recently, we showed that basophils massively infiltrated to tick-feeding sites during the 2nd infestation, and depletion of basophils exhibited a marked impairment in tick-resistance. These results suggested that basophils play a pivotal role in protective immunity against tick infestation. Because basophils display several characteristics shared by tissue-resident mast cells, they were often considered minor and possibly redundant relatives of mast cells. However, this finding leads us to that basophils play non-redundant roles in protective immunity against parasites, and are distinct from those played by mast cells.

Key words : basoplilis, ticks, IgE, Th2 reaction, acquired immunity, parasitic infection

お茶の水醫學雑誌　62:179-183（2014）

集学的治療を行った同時性肺扁平上皮癌合併食道扁平上皮癌の１例

齋藤賢将[1)]，中島康晃[1)]，川田研郎[1)]，東海林裕[1)]，鈴木友宣[1)]，宮脇　豊[1)]，
星野明弘[1)]，岡田卓也[1)]，太田俊介[1)]，了徳寺大郎[1)]，藤原直人[1)]，藤原尚志[1)]，
小郷泰一[1)]，永井　鑑[1)]，石橋洋則[2)]，大久保憲一[2)]，大西威一郎[3)]，北川昌伸[3)]，
河野辰幸[1)]
東京医科歯科大学食道外科[1)]
東京医科歯科大学呼吸器外科[2)]
東京医科歯科大学包括病理学[3)]

要旨：症例は75歳・男性．進行胸部中部食道扁平上皮癌および左肺腫瘍の治療目的に当院を受診した．まず，左肺腫瘍に対し診断的治療目的で胸腔鏡下手術を施行した．長径25mmの低～中分化扁平上皮癌で，リンパ節転移は陰性であった．病理学的に原発腫瘍か転移性腫瘍かを確定できず，食道癌に対する治療および観察期間を設ける目的で化学療法の後，食道切除術を施行した．病理組織診断では腫瘍細胞の遺残を認めなかった．５ヵ月後，MRIで脳腫瘍を指摘され，転移性脳腫瘍の診断でγナイフを施行した．腫瘍は縮小傾向にあり，以降，新規病変の出現なく経過した．

食道癌と肺癌の重複は3.2％と報告されている．肺病変が，転移か原発性肺癌かの鑑別は肺病変が扁平上皮癌の場合，組織学的にも困難なことが多い．しかし，治療方針を選択するうえでは非常に重要な情報である．

Key words：食道癌，肺癌，重複癌

Ⅰ．緒　　言

近年，悪性腫瘍に対する診断技術の進歩や治療成績の向上により重複癌に遭遇する機会が増加している．食道癌は他臓器癌との重複が多いことが知られており，なかでも頭頸部癌，胃癌の重複頻度が高く，field cancerizationの見地から双方のスクリーニングを行う必要性が指摘されている[1)]．

一方，食道癌と肺癌の重複はFeketeらが3.2％（食道扁平上皮癌1,294例中39例，同時性22例，異時性17例）と報告している[2)]．肺は食道癌の転移が好発する臓器の一つであり，併存する肺腫瘍の鑑別診断は治療方針を選択するうえで非常に重要である．

連絡先：齋藤　賢将　ksaisrg1@tmd.ac.jp

Ⅱ．症　　例

症例：75歳，男性．

主　訴：健診における食道の異常指摘．

家族歴：父 食道癌，母 子宮癌，姉 肺癌，娘 白血病．

既往歴：一過性脳虚血発作．

生活歴：喫煙は20本×50年，飲酒は焼酎お湯割り150m*l*/日，飲酒後顔面紅潮あり．嗜好は熱いもの，辛いもの好き．

現病歴：XXX0年11月，健康診断の上部消化管造影検査により食道の異常を指摘された．前医での精査で食道癌と診断された．また，CTで左肺S3に腫瘤を指摘された．XXX1年１月，両病変の精査・治療目的で当科を紹介され受診した．

初診時血液検査所見：Hb 11.7g/d*l*と軽度の貧血を認めるが，そのほか正常範囲内であった．SCC，CYFRA，CEA，TPAの上昇は認めない．

胸部単純X線所見：正面像で大動脈弓とシルエット

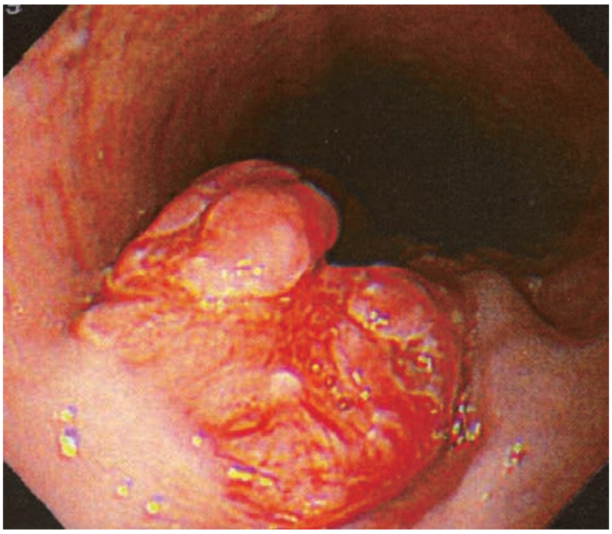


図 1．初診時上部消化管内視鏡像

図 3．5-FU/シスプラチンによる化学療法２コース終了後，上部消化管内視鏡像

図 2．初診時肺 CT

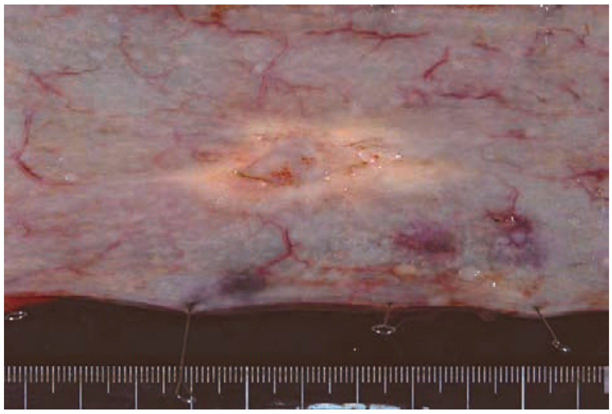


図 4．未固定切除標本の病変部拡大像

サイン陰性の腫瘤影を認め，側面像で上肺野腹側に境界明瞭な腫瘤影を認めた．

上部消化管内視鏡所見：上切歯列 33～38cm，後壁に 1/4 周性の粘膜下の要素が強い，周堤隆起を伴う潰瘍性病変を認めた（図 1）．周堤は一部で崩れ，肉眼型は 3 型と診断した．ヨード染色で病変に一致して不染を呈し，生検で高分化型扁平上皮癌と診断された．

造影CT所見：胸部中部食道に壁肥厚を認めた．周囲臓器への浸潤はなく，所属リンパ節の腫大も認めなかった．左肺 S3 に境界明瞭な 2cm 大の腫瘤を認めた（図 2）．

PET/CT所見：食道病変および肺病変ともに，それぞれ SUVmax 10.0，7.8 の FDG 集積を認めた．それ以外に異常集積を認めなかった．

臨床経過：食道癌 Mt 3 型 cT3 cN0 cM0 cStage II または cM1 cStage IVb，左肺腫瘍（原発性肺癌に準じて記載すると）cT1a cN0 cM0 cStage IA との治療前診断にいたった．まず左肺腫瘍の診断的治療目的に XXX1 年 2 月，胸腔鏡下左上区区域切除，リンパ節郭清術（ND1＋#5）を施行した．病理組織診断では低～中分化型扁平上皮癌と診断され，原発腫瘍か転移性腫瘍かを確定できなかった．「肺癌取扱い規約」に準じて記載すると，pT1b pN0 pM0 pStage IA であった．

食道癌に対する治療，および肺腫瘍を含めた新病変出現に対する観察期間を設ける目的で，5-FU800mg/m^2 を 24 時間持続点滴で 5 日間，シスプラチン 80 mg/m^2 を第 1 日目に投与する化学療法を 2 コース施行した．化学療法終了後の上部消化管内視鏡で周堤隆起の平定化，潰瘍の平坦化，潰瘍底の浄化を認めたが，粘膜下腫瘍様の隆起成分を認め効果判定は IR/SD であった（図 3）．PET/CT では原発巣含め有意な FDG 集積を認めなかった．XXX1 年 6 月，右開胸開腹食道亜全摘，3 領域リンパ節郭清，胸骨後胃管再建術を施行した．

病理組織診断では，原発巣は 25×10mm の陥凹と 70×17mm の周堤からなり（図 4），上皮内にヨード不染は認めなかった．粘膜固有層から筋層下脂肪組織に及ぶ線維化および泡沫細胞浸潤を認め，腫瘍細胞の残存なく grade 3 と判定された（図 5，6）．最終診断は食道癌 Mt CT-5b pT0（T3）pN0 pM0 pStage 0

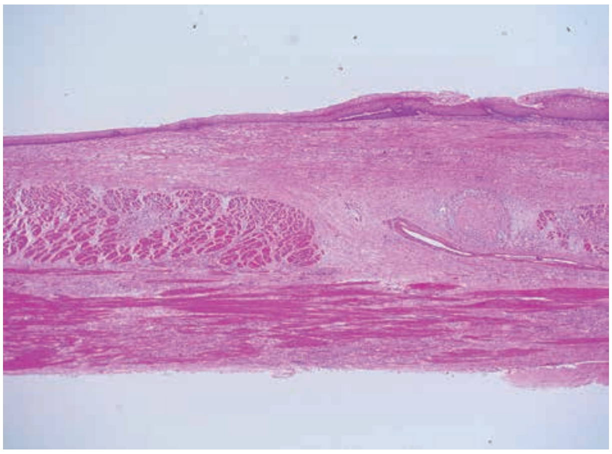


図 5. 病理組織像. 病変部ルーペ像（HE 染色）
筋層下組織に及ぶ線維化と筋線維走行の乱れを認める.

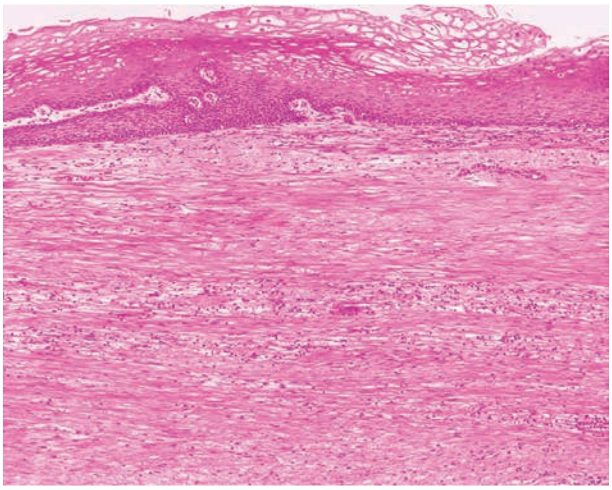


図 6. 病理組織像. 弱拡大（HE 染色）
線維化および泡沫細胞浸潤を認めるが，腫瘍細胞の残存は認めない.

と診断された.

XXX1 年 11 月ふらつきを主訴に前医を受診し，MRI によりリング状に辺縁が造影される脳腫瘍を指摘された（図 7）. 転移性脳腫瘍と診断し，同病変に対しγナイフによる治療を行った. 脳転移は縮小傾向にあり，新規病変の出現を認めなかったが，XXX3 年 1 月他病死した.

Ⅲ. 考　　察

日本における食道癌と他臓器癌の頻度は，1977 年 10 月の阿保らによる第 23 回食道疾患研究会で行った全国集計において，11,732 例中，同時性重複癌は 251 例（2.1%），異時性重複癌は 136 例（1.5%）と報告されている[3]. また，的野らの 1982〜2001 年までの検討では 1,050 例中 241 例（23%）で，5 年ごとの集計では 12，19，26，31% と増加傾向にある. 原因として，各種画像診断能の向上に加え，頭頸部癌および食道癌に対し，双方についてのスクリーニングをルーチンの検査として行うようになったことをあげている[4]. 重複癌としては頭頸部領域癌，胃癌の頻度が高く，肺癌の重複は阿保らは 5.4%，的野らは 9% と報告している.

一方，近藤らの原発性肺癌切除 731 例の検討では，重複癌を 101 例（13.8%）に認め，食道癌は 4 例（0.5%）で，頭頸部領域癌とともに肺扁平上皮癌に合併しやすいと報告している[5]. 頭頸部領域癌，食道癌が肺扁平上皮癌と合併しやすい理由として，男性，重喫煙者に多いという共通する背景因子が関与していると考えられる.

また，肺は食道癌の遠隔転移の頻度が高く，小澤らは食道癌 5,066 例中遠隔転移臓器として，所属リンパ節以外のリンパ節転移が 413 例（8.2%），肝転移が 119 例（2.3%），肺転移が 112 例（2.2%）と報告している[6]. 本例では，肺病変が転移性腫瘍または原発性腫瘍のいずれの可能性も否定できなかった. 肺病変が原発性腫瘍であった場合，両病変とも根治切除を前提とした治療が第一選択となり，肺病変が転移性腫瘍であった場合，全身化学療法が第一選択と考えられたため，診断的治療として肺病変の根治的切除を先行させた.

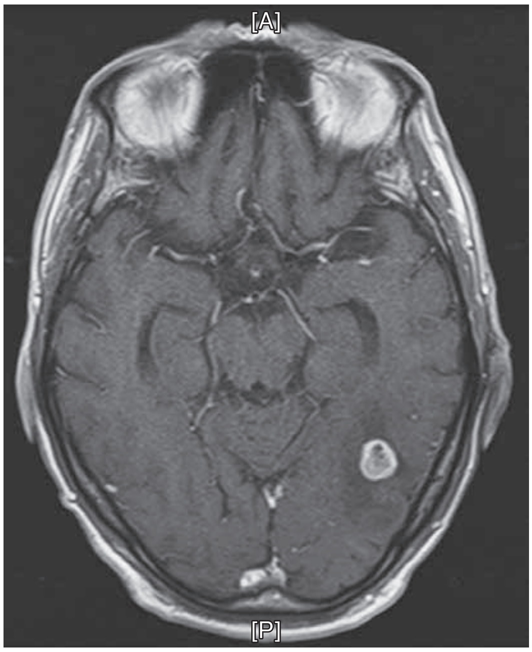


図 7. 脳転移診断時の造影 MRI

同時性肺腫瘍合併食道癌に対する一期的手術の報告もみられるが，同一術野内で切除可能な右肺癌との重複例での報告が多い[7]. 古賀らの本邦における食道癌と肺癌の同時重複癌 17 例の検討では，11 例に一期的切除が行われていたが，すべて右肺癌の合併例であっ

た．本例では左肺腫瘍であったこと，前記のように転移性腫瘍であった場合，治療方針が大きく異なることを考慮し，左肺腫瘍の切除を先行させた．肺病変が他癌の転移か原発性肺癌かの鑑別は組織学的にも困難なことが多く[8]，本例でも確定診断にはいたらなかった．5-FU，シスプラチンによる化学療法を2コース施行後，新規病変の出現がないことを確認した後に手術を施行した．Grade 3の治療効果を得たが，手術後約5ヵ月で脳転移が出現しγナイフによる治療を行った．

本例の脳腫瘍については，経過から以下の可能性が考えられた．①肺転移巣および原発巣切除後出現した食道癌脳転移，②食道癌に合併したStage IA原発性肺扁平上皮癌の脳転移，③原発性肺癌切除後，食道癌切除後に出現した食道癌脳転移である．食道癌の脳転移は1.4〜1.7%と報告され，全脳照射，γナイフ，外科的切除が治療の選択肢としてあげられる．血液脳関門の存在から化学療法の有効性に関しては一定の見解は得られていない．生存期間中央値は3.8〜3.9ヵ月と予後不良である[9~11]．肺癌の脳転移は食道癌に比し頻度が高く，肺癌診断時で4.4%，全経過中で12〜20%と報告されている．組織型としてとくに小細胞癌，腺癌に多く，扁平上皮癌Stage IAでの脳転移は0.6%と報告されている[12,13]．脳転移の頻度は肺癌のほうが高頻度であるが，Stage IA肺扁平上皮癌の脳転移はまれであり，食道癌脳転移の可能性も考えられた．

食道癌他臓器重複癌の予後については，阿保らによると72%の症例が1年以内に死亡しており予後不良である．片柳らは，同時性重複癌の5年生存率34.6%，篠田らは同時性または，他臓器癌先行の異時性重複癌切除例の5年生存率は22.1%であり，両癌の治癒切除が行うことができれば，予後の向上が期待できうるものとしている．

今後さらなる画像診断技術や内視鏡診断技術の進歩により，食道を含む同時性重複癌症例の増加が予測される．また，癌治療成績の向上，高齢化によって異時性重複癌の増加も懸念される．治療前のスクリーニングおよび治療後の経過観察においては転移巣の検索だけでなく，重複癌の存在にも注意が必要である．併せて，再発巣か他臓器原発癌かの鑑別に留意し治療をすすめていくことが重要である．

Ⅳ．結　語

同時性肺腫瘍を有する食道癌症例に対し肺腫瘍切除後に化学療法を行い，食道切除術でgrade3の治療効果が確認されたが，その術後に脳転移をきたしγナイフによる治療を行った．食道癌と肺癌の合併はまれで，肺癌の確定診断を得るのはむずかしい場合が多く，慎重に治療方針を検討する必要はあるものの，積極的な治療により予後の改善が期待できると考えられる．

文　献

1) 永井　鑑，川田研郎，西蔭徹郎ほか：食道癌に重複する下咽頭表在癌の診断と内視鏡治療．消内視鏡 **15**：423-429，2003.

2) Fekete F，Gayet B，Kaisserian G et al：Associated primary esophageal and lung carcinoma；a study of 39 patients. Ann Thorac Surg **58**：837-842，1994.

3) 阿保七三郎，三浦秀男，工藤　保ほか：日本における食道と他臓器の重複癌について．日消外会誌 **13**：377-381，1980.

4) 的野　吾，末吉　晋，田中寿明ほか：食道癌と他臓器癌重複例の検討．日消外会誌 **37**：633-639，2004.

5) 近藤竜一，境沢隆夫，加藤響子ほか：原発性肺癌切除例における多臓器重複癌の検討．肺癌 **48**：33-38，2008.

6) Ozawa S，Tachimori Y，Baba H et al：Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2004. Esophagus **9**：75-98，2012.

7) 古賀清和，柚木純二，藤田浩弥ほか：右肺癌，食道癌の重複症例に対し同時手術を施行した1症例．日呼外会誌 **16**：816-821，2002.

8) 上坂太祐，出村芳樹，梅田幸寛ほか：胸部異常陰影精査のFDG-PETで検出された消化管癌の検討．日呼吸会誌 **44**：899-905，2006.

9) Weinberg JS，Suki D，Hanbali F et al：Metastasis of esophageal carcinoma to brain. Cancer **98**：1925-1933，2003.

10) Ogawa K，Toita T，Sueyama H et al：Brain metastases from esophageal carcinoma. Cancer **94**：759-764，2002.

11) Kanemoto A，Hashimoto T，Harada H et al：Occurrence and clinical features of brain metastasis after chemoradiotherapy for esophageal carninoma. J Radiat Res **52**：509-515，2001.

12) 多田敦彦，瀧川奈義夫，柴山卓夫ほか：肺癌診断時における脳転移の頻度．肺癌 **43**：259-264，2003.

13) 田中康一，一瀬幸人，原　信之ほか：肺癌脳転移例の検討．肺癌 **24**：175-182，1984.

A case of synchronous squamous cell carcinoma of the lung and esophagus treated with a multidisciplinary therapeutic strategy

Katsumasa Saito[1), Yasuaki Nakajima[1), Kenro Kawada[1), Yutaka Tokairin[1),
Tomoyoshi Suzuki[1), Yutaka Miyawaki[1), Akihiro Hoshino[1), Takuya Okada[1),
Shunsuke Ota[1), Tairo Ryotokuji[1), Naoto Fujiwara[1), Hisashi Fujiwara[1),
Taiichi Ogo[1), Kagami Nagai[1), Hironori Ishibashi[2), Kenichi Okubo[2),
Iichiro Onishi[3), Masanobu Kitagawa[3), Tatsuyuki Kawano[1)

Department of Esophageal Surgery, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo[1)
Department of thoracic Surgery, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo[2)
Department of Human Pathology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo[3)

Summary
A 75-year-old male was referred to our hospital due to advanced esophageal squamous cell carcinoma and a synchronous lung tumor. Thoracoscopic surgery was performed to diagnose whether the lung tumor was a primary carcinoma or metastatic tumor. The pathological examination revealed poorly to moderately differentiated squamous cell carcinoma without lymph node metastasis. However, it was not possible to distinguish a primary status from a metastatic lung tumor status. Chemotherapy was performed to treat the esophageal cancer and establish observation period, after which esophagectomy was performed. There were no remnant cancer cells in the specimen. Five months after esophagectomy, a metastatic brain tumor was detected, and stereotactic irradiation was administered. The incidence of synchronous double carcinoma of the lungs and esophagus is reported to be 3.2%. Obtaining a definitive diagnosis of lung tumors such as possible synchronous double carcinoma, is important for selecting the treatment strategy.

Key words : esophageal cancer, lung cancer, multiple organ cancer

第27回 お茶の水会医科同窓会研究奨励賞 受賞論文梗概

氏 名	年 齢	卒業年次	現 職
工藤　琢巳	36歳	医50・平14卒	本学脳神経外科　助教

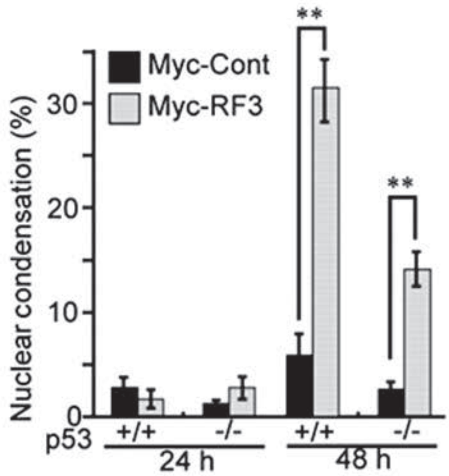
論文名：The RASSF3 candidate tumor suppressor induces apoptosis and G1-S cell-cycle arrest via p53.
掲載誌：Cancer Research 72 : 2901-11, 2012

論文名：腫瘍抑制因子の候補であるRASSF3はp53を介してapoptosisおよびG1-Sでの細胞停止を誘導する

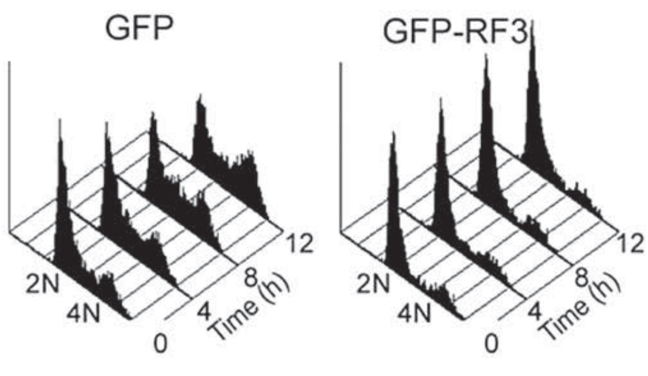
梗　概：Ras association domain family（RASSF）蛋白は10個の分子から構成され、そのうち最も研究の進んでいるRASSF1Aはアポトーシス誘導、細胞周期制御、微小管の安定化などに関与し、また多種の癌細胞において発現が低下している。他のRASSF蛋白も同様に腫瘍抑制因子として機能していることが報告されている。一方RASSF蛋白のうち最も小さな分子であるRASSF3も、Cancer Genome Anatomy Projectによると、胃癌、肝臓癌、大腸癌、肺癌において、その発現が正常組織と比較して抑制され、またその過剰発現は乳癌から樹立した細胞株にアポトーシスを誘導し、腫瘍抑制因子として機能していると考えられるがその詳細な研究はなされていなかった。今回我々はRASSF3の腫瘍抑制因子としての詳細な機能解析を行った。

RASSF3を過剰発現するとアポトーシス及びG1/Sでの細胞周期制御が誘導され、逆に発現抑制すると紫外線照射やVP-16が誘導するアポトーシスと細胞周期制御が抑制された。このRASSF3が誘導するアポトーシスと細胞周期制御はp53に依存していた。そこでRASSF3とp53との関係を調べると、RASSF3はp53のE3 ligaseであるMDM2と相互作用し、MDM2の自己ユビキチン化を促進してその分解を促進し、その結果p53を安定化することが分かった。さらに、RASSF3を発現抑制すると紫外線照射やVP-16で誘導されたDNA損傷に対するDNA修復が遅延し、多倍数体形成が促進され、遺伝子不安定性に関与していることが示された。

以上の結果はRASSF3がp53を安定化してアポトーシスと細胞周期制御を誘導し、腫瘍抑制因子として機能していることを示している。



RASSF3(RF3)をHCT116細胞に過剰発現させ、核凝集像を呈した細胞の割合を計測。RF3は細胞死を誘導する。p53-/-の細胞ではRF3が誘導する細胞死は抑制される。



U2OS細胞にRASSF3(RF3)を過剰発現し、チミジンにて細胞周期をG1/Sに同期させた後にリリースし、経時的に固定してDNA contentsを計測して細胞周期を解析した。RF3は細胞周期をG1/Sにおいて制御した。

注：以下の「受賞論文梗概」,「各賞選考について」の受賞者，選考委員の肩書き，年齢等は 2014 年 3 月 31 日段階のものです．

第27回 お茶の水会医科同窓会研究奨励賞 受賞論文梗概

氏名	年齢	卒業年次	現職
土屋　恭一郎	37歳	神戸大医・平13卒	本学糖尿病・内分泌・代謝内科　助教

論文名：FoxOs integrate pleiotropic actions of insulin in vascular endothelium to protect mice from atherosclerosis.

掲載誌：Cell Metabolism 15: 372-81, 2012

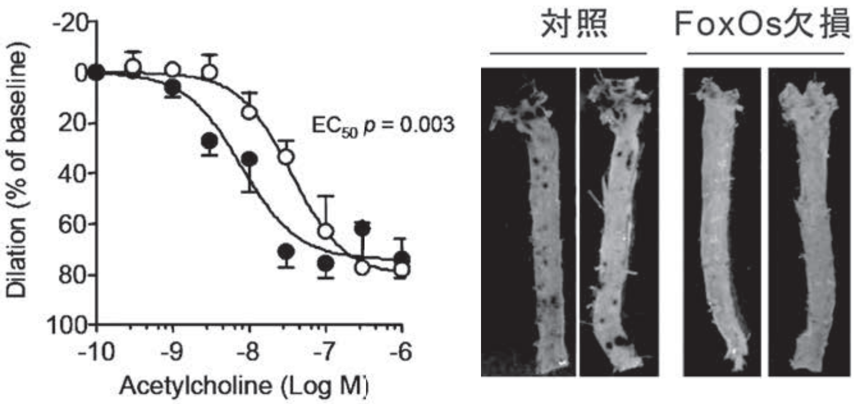
論文名： フォークヘッド転写因子は血管内皮細胞におけるインスリンの抗動脈硬化作用を仲介する責任的因子である

梗　概： 血管内皮細胞（EC）はインスリン感受性細胞であり、2型糖尿病モデルマウスでは肝・筋などのインスリン標的臓器と同様に、ECにもインスリン抵抗性が出現する。EC特異的にインスリンシグナルの構成分子を欠損させたマウスではEC機能と動脈硬化が悪化し、ECにおけるインスリン抵抗性が細胞自律的機序で動脈硬化を促進することが示唆されている。

フォークヘッド転写因子（FoxOs）は1, 3a, 4のサブファミリーを有し、インスリン刺激によりAkt依存性にリン酸化され、核外に転出することにより転写活性が抑制される。本研究では、マウスの動脈硬化血管にインスリン抵抗性が認められ、FoxOsはリン酸化が抑制されている（＝活性型）事を明らかにした。EC特異的にFoxO1, 3a, 4を欠損させたマウスを作製したところ、同マウスでは血管内皮機能障害が改善し、動脈硬化巣が極めて顕著に抑制された（図）。同マウスのECでは血管型一酸化窒素生成酵素の発現が増加し、NF-κB活性、酸化ストレス産生、及び誘導型一酸化窒素生成酵素の発現が低下していることを見出した。さらに本研究では、接着因子VCAM-1/ICAM-1がFoxOsの新規標的遺伝子であることを示し、FoxOsが複数の主要な動脈硬化メカニズムを一元的に管理する責任的因子であることを明らかにした。また、FoxOs欠損ECでは上流のインスリンシグナル構成分子の発現が著明に減少しており、FoxOsがインスリンシグナルの調節を介して、下流に位置する自らの活性を一定範囲内に維持する為のfeed-forward機構を形成している可能性が考えられた。

この研究により、ECのFoxOsはインスリン抵抗性を基盤とする動脈硬化の発症・進展において極めて重要な役割を果たすことを証明した。FoxOsはfeed-forward機構の形成によりEC機能の恒常性を維持しており、インスリン抵抗性によるこの機構の破綻が動脈硬化を促進すると考えられた。臨床医学的にも、血管局所のインスリン抵抗性の改善が動脈硬化症の予防・治療につながる可能性を示す知見と考えている。

EC特異的FoxOs欠損マウスのEC機能改善と動脈硬化進展抑制



（左）LDL受容体欠損マウスを背景とするEC特異的FoxOs欠損マウス（●）では、対照マウス（○）と比較してアセチルコリン依存性血管拡張反応が改善している。（右）両マウスに動脈硬化を誘導した後の大動脈Oil O Red染色。EC特異的FoxOs欠損マウスでは極めて顕著な動脈硬化進展抑制が認められる。

前　目次へ　次

第27回研究奨励賞選考について

選考委員・同窓会学術担当理事
現本学医学部長
江石 義信（医26・昭53卒）

第27回研究奨励賞・第15回田中賞の選考委員会が平成26年1月21日に行われた。学内外の選考委員7名が事前に論文を熟読して5点満点の評価を行い、その採点結果を参照しながら、佐藤同窓会理事長のもとに議論が行われた。今回は9名の応募があったが、内容や掲載論文のレベルは例年どおり高いレベルのものばかりであった。選考においては、研究内容の独創性や研究成果の社会への寄与度、将来の発展性などに関して主に議論されたが、研究自体にどの程度本人の寄与度があるかを慎重に判断したうえで、最終的には2名の受賞者が全員一致の高い評価を受けて決定された。

土屋論文では、インスリンシグナル転写因子であるフォークヘッド転写因子（FoxOs）を血管内皮特異的に欠損させたマウスを作製し動脈硬化巣が極めて顕著に抑制されることを見出した。同マウスの解析からFoxOsはfeed-forward機構の形成により血管内皮機能の恒常性を維持しており、インスリン抵抗性によるこの機構の破綻が血管の向動脈硬化性を促進することわかった。本研究は、この領域の権威であるコロンビア大学Accili教授の研究室で4年間をかけて完成したもので、血管局所のインスリン抵抗性の改善が動脈硬化症の予防や治療につながる可能性を提示しており、臨床医学的にも将来の発展性が期待されることから高い評価を受けた。

工藤論文は、RAS-association domain containing family 3（RASSF3）がRASSF familyのなかで最も小さな腫瘍抑制蛋白である可能性に注目し、その腫瘍抑制因子としての機能と分子機構を明らかにした。研究では腫瘍細胞株を用いて、RASSF3がp53依存性にアポトーシスと細胞周期のG1/arrestを惹起すること、およびそのpathwayを明らかにした。また、RASSF3の発現を抑制すると損傷したDNAの修復が遅延した。本研究は、RASSF3がp53を安定化してアポトーシスと細胞周期抑制を誘導することで腫瘍抑制因子として機能していることを示した点では高い評価を受けたが、実験のすべてが培養細胞を用いたものである点が、今後の研究課題として指摘された。

第27回研究奨励賞受賞者

つちやきょういちろう
土屋 恭一郎
（神戸大医・平13卒）
本学糖尿病・内分泌・代謝内科　助教

くどう　たくみ
工藤　琢巳
（医50・平14卒）
本学脳神経外科　助教

●研究奨励賞選考委員名簿
平成25年度～平成26年度（第27～28回）

※選考委員は、研究奨励賞選考と
田中道子がん研究奨励賞選考を兼務しています。

● 同窓会理事長
佐藤　達夫（医11・昭38卒・本学名誉教授・東京有明医療大学学長）

● 医学部長
湯浅　保仁（医21・昭48卒・分子腫瘍医学教授）

● 学　内
河野　辰幸（医24・昭51卒・食道・一般外科学教授）

● 学　内
畑　　　裕（東京大医・昭57卒・病態代謝解析学教授）

● 学　外
西村　宏子（医9・昭36卒・新潟医療福祉大学特任教授）

● 学　外
榎本　信幸（医32・昭59卒・山梨大学医学部第1内科教授）

● 同窓会学術担当理事
江石　義信（医26・昭53卒・人体病理学教授）

● 同窓会学術担当理事
古川　哲史（医31・昭58卒・難治疾患研究所生体情報薬理学分野教授）

第15回田中道子がん研究奨励賞選考について

選考委員・同窓会学術担当理事
現本学医学部長
江石　義信（医26・昭53卒）

今回の田中道子がん研究奨励賞には3名の応募があり、研究奨励賞と同様の選考委員によって1名の受賞者が決定した。本賞は癌研究のなかでも特に臨床的側面を重視した採点を行うことが慣例となっている。今回受賞した村松論文は、肝癌に多く見られる術後の癌肝内再発や遠隔転移に癌幹細胞が関与すると考え、癌幹細胞の特性をもつ細胞集団の分離を試みてこれに成功した。癌幹細胞群はマクロファージを誘導し、ケモカイン関連遺伝子群など肝細胞癌幹細胞に特異的な遺伝子シグネチャーの集積を見出した。この遺伝子シグネチャーの癌誘導性とその機序に関して本論文では明らかではないが、癌幹細胞特異的な遺伝子シグネチャーを用いて、肝細胞癌切除症例の非癌部遺伝子データを解析したところ、本シグネチャーが術後無再発生存率と有意な相関を示すことがわかった。本研究は肝細胞癌幹細胞モデルが臨床症例においても重要であることが示す価値の高い論文と評価された。

第15回田中道子
がん研究奨励賞受賞者

村松（むらまつ）　俊輔（しゅんすけ）
（浜松医科・平15卒）
（独）労働者健康福祉機構
横浜労災病院　外科

第16回福岡臨床研究奨励賞選考について

本学医学部附属病院長
現本学理事・副学長
田中　雄二郎（医28・昭55卒）

本賞は、東京医科歯科大学医学部附属病院の医員・研修医・大学院生、看護師・技師等のコメディカルを対象に、臨床活動の向上に関する研鑽を支援するため、故福岡隆子氏のご遺族から贈られた基金により設定されたものである。

医員・研修医・大学院生に関しては、過去2年以内に発表した症例報告、症例研究についての論文が審査対象となる。また、看護師・コメディカル医療チームに関しては、過去2年以内において医療チームとして患者サービス及び業務等の改善を行った成績が審査対象である。今回は前者に関しては4件、後者は1件の応募があり、病院長、医学科基礎系教授1名、内科系教授1名、外科系教授1名、看護部長の5名で選考を行った。

受賞論文について

澤田麻紀君（本学脳神経機能外科学大学院生・医51）の論文（Journal of Neurosurgery: Pediatrics, 2013）は、家族性および孤発性もやもや病の臨床的特徴に関する後ろ向き研究である。長期に渡って症例を集積してきた本学脳神経外科の特性を活かした28年、383例という長期および多数例に関する観察研究であり、家族性症例が孤発症例よりも重症経過を辿ることを明らかにした本研究はその内容のみならず、疾患感受性遺伝子RNF213変異との関連で新たな展開が期待できることが評価された。一條真彦君（本学脳神経病態学大学院生・医53）の論文（Stroke, 2013 ）は、急性期脳梗塞における血栓溶解療法の治療反応性をMRIにて簡便に予測する所見を見いだした臨床研究であり、臨床上の有用性が高く評価された。

看護師・コメディカル医療チームについては、医学部附属病院B棟8階　助産師・看護師・小児、周産、女性診療科チーム（代表者福多麻貴）のみからの応募であった。当院では、平成24年4月NICUを開設し東京都周産期搬送システムにおける医療連携病院の指定も受けている。本チームは、その一年間の診療経験を分析してNICUの開設意義と問題点の解析を行った。当院におけるさらなる周産期救急医療の発展を願っての受賞となった。

第16回福岡臨床研究賞受賞者

澤田（さわだ）（武川）麻紀（まき）
（医51・平15卒）
本学脳神経機能外科学
大学院生

一條（いちじょう）　真彦（まさひこ）
（医53・平19年）
本学脳神経病態学分野
大学院生

助産師・看護師・小児、周産、女性診療科医師チーム

後列左より：阿久津裕子医師　杉田洋祐医師
中列左より：望月由香助産師　岡崎みなみ助産師
大関厚子助産師
前列左より：大井理恵医師　福多麻貴助産師　髙木聡子助産師

第15回 田中道子がん研究奨励賞受賞 論文梗概

氏 名	年 齢	卒業年次	現 職
村松　俊輔	35歳	浜松医科・平15卒	(独)労働者健康福祉機構　横浜労災病院　外科

論文名：Visualization of stem cell futures in human hepatocellular carcinoma enlightened in vivo significance of tumor-host interaction and clinical implication.

掲載誌：Hepatology Jul 58: 218-28, 2013

論文名：肝癌細胞の幹細胞性の可視化による生体内における腫瘍、宿主相互作用の重要性およびその臨床的意義の解明

梗　概：肝細胞癌（HCC）に対しては、根治的切除が第一の治療選択肢であるが、切除後の高い肝内再発率が予後不良の一因であり、術後の遠隔転移も難治性の原因の一つとされる。

癌根治治療後の再発、遠隔転移の発症機序の一つとして癌幹細胞仮説が挙げられる。

根治治療後の癌幹細胞の残存が癌再発の原因とされ、癌幹細胞こそが癌治療の真の標的と考えられている。癌幹細胞研究は表面マーカーやSP細胞を主体として行われていたが、分離後の階層的分化によって不均一な細胞集団となり癌幹細胞性が担保できないことや、表面マーカーが十分な生物学的意義の理解に基づいていないことが問題点となっていた。我々は幹細胞の特徴である、休眠性、低活性酸素に着目し、可視化することで肝癌癌幹細胞解析を行った。プロテアソーム活性、細胞内活性酸素種をリアルタイムに可視化することで肝癌細胞株内の癌幹細胞性の高い細胞を可視化し、分離する事が可能となった。プロテアソーム活性低下細胞に癌幹細胞の特徴である多様性分化を示唆する非対称性分裂像が観察された。プロテアソーム活性低下、細胞内活性酸素低下細胞（Gdeg^{high}ROS^{low}分画）が高い腫瘍造成能を有することを示した。網羅的遺伝子解析によって、Gdeg^{high}ROS^{low}分画に特異的に発現増強した遺伝子シグネチャーが示された。Gene set enrichment analysisによると、Gdeg^{high}ROS^{low}分画ではケモカイン、ケモカインレセプター関連遺伝子との相関関係が示された。ヒトマクロファージ様細胞であるRAW264をもちいてマクロファージ走化性解析を行った。Gdeg^{high}ROS^{low}分画ではRAW264の走化性が有意に亢進していることが示された。腹膜播種モデルでもGdeg^{high}ROS^{low}分画は高い腫瘍形成能を示した。蛍光免疫染色によって腫瘍辺縁部のプロテアソーム活性低下細胞周囲にマウスマクロファージの誘導が観察された。HCC幹細胞遺伝子シグネチャーが術後無再発生存率と有意な相関を示すことが示された。我々のHCC幹細胞モデルが、臨床症例においても重要であり、本システムの妥当性が示唆された。我々が用いた細胞機能を可視化した肝癌幹細胞モデルは、生体内微小環境変化解析に有用であると考えられた。

第16回 福岡臨床研究奨励賞受賞 論文梗概

氏 名	年 齢	卒業年次	現 職
一條　真彦	33歳	医53・平19卒	本学脳神経病態学分野　大学院生

論文名：Posterior cerebral artery laterality on magnetic resonance angiography predicts long-term functional outcome in middle cerebral artery occlusion.

掲載誌：Stroke 44: 512-5, 2013

論文名：MRAにおけるPCA Laterality signは中大脳動脈閉塞症に対する血栓溶解療法の転帰良行を予測する

梗　概：【背景及び目的】脳梗塞は本邦における臓器別死因第一位の疾患であり、寝たきりの最大の要因となっている。現在急性期脳梗塞に対して、閉塞血管を再開通させる血栓溶解療法が積極的に施行されているものの、適応症例は非常に限られており、その治療効果も症例により大きく異なる。主幹動脈閉塞の際、普段は機能していない脳軟膜動脈を介した側副血行路が直ちに形成されるが、この側副血行路発達の度合は個人差が非常に大きく、その発達の度合が血栓溶解療法の予後に大きく関連していることが報告されている。しかしながら側副血行路の評価は侵襲性のある血管造影などが主であり、急性期に判定可能な側副血行路サインは確立されていなかった。そこで我々は急性期に全ての患者に施行可能なMRAにおいて、中大脳動脈閉塞時に同側の後大脳動脈が延長するPCA laterality sign（PCALs）に注目し、血栓溶解療法の予後との関連について検討した。

【方法】2007年4月から2009年10月までに単施設Stroke Care Unitに来院した連続急性期脳梗塞患者867名のうち発症3時間以内に来院し、MRIにて中大脳動脈閉塞と診断、経静脈的血栓溶解療法を施行した症例を対象とし、臨床情報、発症3時間以内のMRI情報を収集した。7日後のNIH脳卒中スケールスコア（NIHSSs）、梗塞体積、6ヶ月後のmodified Rankin Scale（mRS）を転帰とし、PCALsとの関連を解析した。

【結果】50症例が選択基準に合致した。20例でPCALsを認め、来院時重症度はPCALs陽性群、陰性群で有意差はなかった。7日後のNIHSSsはPCALsでも陽性群で有意に低下（P = 0.007）しており、最終梗塞体積も陽性群で有意に小さかった（P = 0.009）。多変量解析ではPCALs陽性は長期予後良好を予測する独立した因子であった（OR, 8.49; 95 % CI, 1.82-55.8; P = 0.005）。

【結論及び考察】MRIで急性期に簡便に評価可能なPCALsを用いた検討により、血栓溶解療法施行例において側副血行路の発達がその治療反応性と強く関連していた。側副血行路を介した血栓溶解薬の塞栓への到達及び、再開通に至るまでの側副血行路を介した脳組織、微小血管保護の重要性を示唆する結果と考えられ、今回の検討から急性期脳梗塞における側副血行路発達は特に血栓溶解療法施行例において重要であることが示唆された。側副血行路発達を促進する治療の開発が望まれる。

第16回 福岡臨床研究奨励賞受賞 論文梗概

氏名	年齢	卒業年次	現職
澤田(武川)麻紀	34歳	医51・平15卒	本学　脳神経機能外科学　大学院生

論文名：Clinical features of familial juvenile cases of moyamoya disease: analysis of patients treated in a single institute over a 28-year period.

掲載誌：Journal of Neurosurgery: Pediatrics May 31, 2013

論文名：家族性小児もやもや病における臨床像の検討

梗　概：背景・目的：もやもや病は難病指定されている未だ原因不明の疾患で、環境要因と遺伝要因の双方により発症するとされている。近年、感受性遺伝子としてRNF213が同定されたが、病態発現の機序解明には至っていない。本学で研修医時代から多くの小児もやもや病の診療に携わり、家族例に小児期から重度の血管狭窄病変を伴う例が多いとの印象を持った。そこで、当施設に蓄積された臨床データを調べ直し、家族例と孤発例で比較することにした。遺伝要因を強く受けた家族例の臨床像を客観的指標で検討することは、今後の病態発現の機序解明に向けて重要と考えられた。

方法：1980年から2007年までの28年間に本学で診療したもやもや病患者383例を対象とした後方視的手法をとった。はじめに診療録から家族例を同定し、家族発生率を算出した。次に、臨床データを家族例と孤発間で統計学的に比較した。比較対象は、長期に観察可能な小児例とし、かつ当科で診断にMRI画像を汎用し始めた1995年以降の症例とした。

結果：家族発生は383例中59例（15.4%）、40家系で認めた。臨床像の比較対象要件を満たす症例は124例あり、うち家族例は22例（17.7%）あった。比較検討の結果、家族例は発症時年齢が若く、初診時MRI画像で皮質梗塞および後大脳動脈狭窄を呈した例が多く、経過中に知能低下を伴う例も多かった。これらは統計学的に有意な差を示した。

考察：本研究で示された家族性もやもや病の臨床的特徴は、RNF213 mutationを有するもやもや病患者の特徴と、共通点が多く存在していた。本研究は、RNF213 mutationによって誘導される病態を示唆していると考察できる。

結語：家族性小児もやもや病は、孤発例と比較して重症な臨床経過を辿る例が多かった。今後はこれらの患者におけるRNF213の解析を進めるとともに現在明らかになっていない他の発病因子に関して追求していくことを今後の研究課題として考えている

第16回 福岡臨床研究奨励賞受賞 論文梗概

チーム名

助産師・看護師・小児、周産、女性診療科医師チーム

● 研究の背景　　**▶取り組み期間**／2012年4月～2013年3月

当院は2012年4月から東京都の指定する周産期連携病院になって、管理すべき症例の幅が広がった。切迫早産や母体・胎児双方の管理が必要な症例と、流産や子宮外妊娠など母体の救命のために迅速に対応しなければならない症例が、近隣の1次施設や救急隊から多数紹介されてくるようになった。

搬送受け入れに際しては、B棟8階病棟の空床状況や、医師と病棟スタッフのマンパワーに加えて、NICUの空床状況と手術部・麻酔科の状況も鑑みる必要がある。

B棟8階は、産科患者のみならず、婦人科、小児科や乳腺外科の患者も入院している。産婦人科当直医師は周産期医療を専門とする医師だけではなく、婦人科領域を専門とする医師が行う日も多くあり、婦人科領域専門の医師が母体胎児救急症例の対応をしなければならない場合が多々ある。

そのような状況の中で、B棟8階病棟では、助産師を中心として、母体胎児救急症例を可能な限り積極的に受け入れる取り組みをおこなったので、その成果を報告する。

● 方　法

助産師・看護師：効率的な業務分担を心がけた、その日の業務の流れや空床状況について医師と連絡を密にし、救急症例の発生に備えた。

病棟内に設置している、東京都の周産期診療情報照会システムを活用し、近隣の診療能力も意識しながら日々業務を行い、なるべく搬送の依頼を受けられるように調整した。

助産師、看護師がお互いに業務協力を積極的にできるように、看護師が妊婦・褥婦・新生児領域、助産師が婦人科、外科領域の業務習得を、ローテーションを行いながら実施し、緊急時にはスタッフ全員で対応ができるような体制をとった。

マンパワーが増員されない中においても、業務量増加となっていっているため、より効率的に業務を行うための業務の整理を心がけていた。

スタッフ全員のNCPRの取得を目指し、小児科医師による新生児蘇生講習会の受講をできるようにすすめていった。

医　師：母体搬送マニュアルを作成し、救急症例発生時の対応方法を統一した。

小児科・手術部・麻酔科など、他部署との連携に心がけた。

取り組み期間中の母体胎児緊急症例の数、内訳、依頼を断った理由などを、台帳を元に後方視的に検討した。

● 結　果

平成24年度の産科救急依頼は151件で、内125件にあたる82.7%を受け入れる事ができた。平成23年度の受入数が50件であったのと比較して、飛躍的に増加した。

患者受診時間帯は、週末や夜間帯が過半数の51%を占めていた。週末や夜間帯は病棟スタッフ数が平日の日勤帯と比較して少なく、医師も上級医1名と研修医1名と手薄な状況であるにも関わらず、病棟スタッフ及び医師との協力を密にしながら最大限の対応を行っていった。

次に、産科救急の周産期コーディネーターを介した搬送依頼に関しては、43件の依頼の内、67%に当たる29件を受け入れた。

受け入る事ができなかった33%の判断理由をみると、産科的な要因（病棟が満床または多忙）は、わずか22%のみであった。他の断りは、NICU要因、手術部要因によるものがほとんどであった。

更に、産婦人科稼働額に関しては、救急症例の受け入れや分娩件数の増加等に伴い、平成24年度は1,070,976,960円であった（平成23年度は860,484,095円）。平成24年度はいずれの月においても、前年を上回る稼働額を得ていた。

● 結　語

スタッフの人員は母体救急搬送を受け入れる前から比べると増員はみられないが、多くの症例に適切に対応できて、病院の収入増へ貢献できている。

また、救急症例の受け入れを通して、必然的にスタッフ全員の知識や技術の向上も行えて、成果につながってきたと考える。

今後も患者の受け入れ要請が更に増加する事が予測されるが、多職種、多部門との連携を密にして、スタッフの増員など含め、より多くの救急症例を安全に、かつ適切に受け入れられる体制を整えていく事を目指したい。

前　目次へ　次

剖検症例から学ぶ疾病の転帰と病態生理

剖検症例 No.95～121

臨床現場で多くの患者さんを診断し治療する過程では，教科書だけでは学べない経験に基づく推論や知識も必要となります．若手医師は大学卒業後，研修病院で症例経験を重ねていきますが，患者さんが来院し種々の検査の後に診断を受けて治療が開始されるプロセスを経験するだけでは，最前線の病院で長く勤めてきたベテラン医師の臨床力にはなかなか到達できません．治療に伴う副作用や合併症あるいは病気の進行に伴って種々の病態が引き起こされて，患者さんが死にいたるまでの全過程を多く経験しているベテラン医師は，目の前にいる患者さんに起こりうるさまざまな病態の変化に対して，即座の推論のもとに検査を行い適切に対応しています．患者さんが診断・治療を受けた後，どのような経過をたどって最終的に死にいたるかという“疾病の転帰”を体験するためには，自分が診断した患者さんの，その後の経過を担当医としてすべて見届ける必要があります．しかしながら，そのような経験をできる環境は限られており，若い研修医時代においては，まず不可能に近いことだと思います．研修中には，患者さんの診断や治療にあたるか，治療後の病気の再発で来院した後を担当するか，死亡にいたる最終段階で患者さんを担当するかなど，“疾病の転帰”を部分的に経験するしかなく，多数の症例で部分的な経験を重ね合わせることにより“疾病の転帰”なるものを理解せざるをえないのが現状です．

研修期間中に自分が経験した病理解剖例の臨床経過と剖検所見をまとめることが義務づけられている大きな理由は，一人の患者さんが来院し死にいたるまでの全経過を俯瞰することで，“疾病の転帰”や病態生理を理解することにあります．しかしながら，研修医が経験できる症例は限られており，多種多様な疾病の転帰をこれからの診療に役立てるレベルにはなかなか達しないのが現状です．

「お茶の水醫學雑誌」では，とくに若手医師への教育的な観点から，病理解剖例の簡単なサマリーを紹介しています．日常診療の場で診断や治療に携わるような病気の患者さん達が，どのような経過をたどり死にいたったのか，経過中にどのような事態が発生したのかなどを，簡単に読み流す程度で理解できるような内容を掲載しています．通常作成されている病理解剖報告書ではなく，患者さんの臨床経過と病理所見との対応を意識して，豊富な画像所見を呈示しながら症例の概要を紹介します．

本企画では，とくに若い先生方に通常経験する症例の全経過を紹介することで，一般的な病気の転帰を効率的に理解いただきたいと考えています．このような病気のときには，こういう事態が発生しうるとか，病気の進行につれてどのような展開がありうるのかなど，若い先生方がこれから診療を行ううえで必ずや参考になるものと信じています．最後に，本企画に協力していただいている病理部の先生方や病理学関連分野の先生方には紙面を借りて御礼申し上げます．

編集長 江石義信

症例 No.95　全身性エリテマトーデスの経過中に骨髄異形成症候群および真菌感染症を発症した症例

剖検依頼科：膠原病・リウマチ内科

【概要】 全身性エリテマトーデス（SLE），Sjögren 症候群（SjS）の診断から約 25 年を経て骨髄異形成症候群（MDS）を発症した．その 3 カ月後に肺炎球菌性肺炎で入院した．いったんは快方に向かったが，感染巣不明のまま発熱が持続し，血便も出現，徐々に全身状態が悪化し，死亡した．剖検では肺・心の真菌感染症，MDS（白血化なし），下部消化管出血が確認され，真菌感染に伴った消耗，感染と MDS に伴った出血傾向による消化管粘膜出血が複合的に作用し，死亡したものと考えられた．

【症例】 72 歳，女性．
主　訴：汎血球減少．
既往歴：右大腿骨頸部骨折（25 年前人工骨頭置換術）．
生活歴：喫煙歴なし，機会飲酒あり，輸血歴あり．

【臨床経過】
25 年前：粘膜の乾燥症状が出現し SjS と診断された．その後，多発関節炎が出現し SLE と診断され，PSL 内服を開始した．
20 年前：労作時呼吸困難が出現し，VATS 生検によりリンパ球性間質性肺炎と診断した．
6 年前：呼吸困難は徐々に進行し，当科に入院した．間質性肺炎は安定しており，呼吸困難の原因は慢性肺塞栓症が疑われた．その後，ワルファリン，ベラプロストナトリウム投与により症状は改善した．
3 ヵ月前：貧血が出現し，骨髄検査で MDS が疑われた．
入院時：肺炎球菌性肺炎で入院（図 1）．いったん快方に向かったが抗生物質が奏功せず，発熱が続いた（図 2）．カンジダ抗原，プロカルシトニンは軽度上昇したが血液培養は陰性であり，感染の focus は不明であった．
3 カ月後：大量の血便が出現した．全身状態が悪化し，消耗が激しく死亡した．

【検索希望事項】
熱源，真菌感染の有無，MDS の状態（白血化の有無），下血の出血源．

【剖検診断】
1. 真菌感染症（真菌性肺炎，心微小膿瘍）．
2. 骨髄異形成症候群．
3. 粘膜出血．
4. 肝動脈血栓症およびその周囲の壊死炎症反応．

【剖検所見】
A．真菌感染症
1. 真菌性肺炎（肺：右 300/左 175g）
右上葉下端および中葉腹側下端に高度な好中球浸潤を伴った 10mm 程度の出血・壊死巣があった（図 3）．病変中には 45° の角度で分岐する真菌の菌糸が確認される．背景の肺組織にも器質化を伴う微少な出血巣が散見される．虚脱・瘢痕巣，線維化巣はない．肺動脈血栓はない．
2. 心微小膿瘍（心：390g）
中隔～後壁に最大 10mm 大までの好中球浸潤巣が散見される（図 4）．一部ではごく少数の真菌が確認される．

B．骨髄異形成症候群
椎体骨髄は C：F＝1～2：1 と正形成性である．M：E＝3～5：1，Mgk＝15/mm^2．顆粒球には幼弱な細胞の割合が高い．赤芽球島の形成は不明瞭で，赤血球の脱核障害があり，小型裸核の巨核球がある（図 5）．免疫染色で CD34 陽性の芽球が散見される（芽球 3.3%）．

C．粘膜出血
1. 消化管：回腸，横行～下行結腸に粘膜出血がある（図 6）．下部消化管内容はタール状少量である．
2. 泌尿生殖器：膀胱粘膜に 15mm 大の粘膜出血巣があり，子宮体部に粘膜出血がある．

D．膠原病関連所見
1. 右腋窩に約 3cm の嚢胞状のリウマトイド結節がある．
2. 心外膜炎：心外膜および心嚢内腔表面にフィブリンの析出を伴う癒着がある．炎症細胞浸潤は目立たない．
3. 唾液腺の萎縮高度．
4. 両側副腎萎縮（右 1.4/左 2.0g）．

【病理所見まとめ】
1. 右肺には巣状の真菌性肺炎を認め，感染の focus となっていたものと考える．形態学的に菌体はアスペルギルスに相当するが，生前にはカンジダ抗原のみが上昇しており，剖検所見とは乖離している．また，心筋内の微小膿瘍は真菌の血行性転移播種と考えられ，生前の血液培養は陰性であったが，真菌血症が存在していた可能性が高い．なお，肺に間質性肺炎，細菌性肺炎は認められなかった．
2. 骨髄には造血 3 系統の異常が観察され，MDS に相当する．CD34 陽性芽球の数は 5% を下回っており，白血化はなかった．
3. 回腸および下行結腸には広く粘膜の出血がみられ，血便の責任病変と考えられる．膀胱，子宮粘膜にも出血がみられ，MDS および真菌血症を背景とした出血傾向が消化管出血の原因と考える．
4. 単独で死因となりうる致命的な病変はみられなかったが，真菌感染に伴った消耗，MDS に伴った汎血球減少，出血傾向による消化管出血が複合的に作用し，死亡したものと考える．
5, 複数の膠原病関連所見が確認されたが，炎症細胞浸潤を欠いており，SLE，SjS の病勢は落ち着いていたと考える．

臨床画像

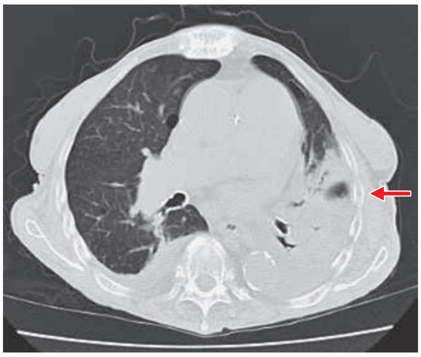


図 1．入院時 CT．左下葉に浸潤影がある（赤矢印）．

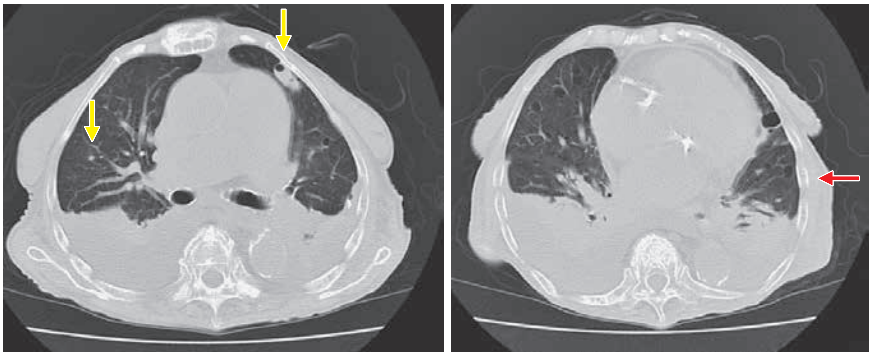


図 2．入院約 1 ヵ月後 CT．浸潤影は縮小したものの（赤矢印），新規に左舌区，右中葉の結節影が出現し（黄矢印），胸水貯留がみられる．

病理画像

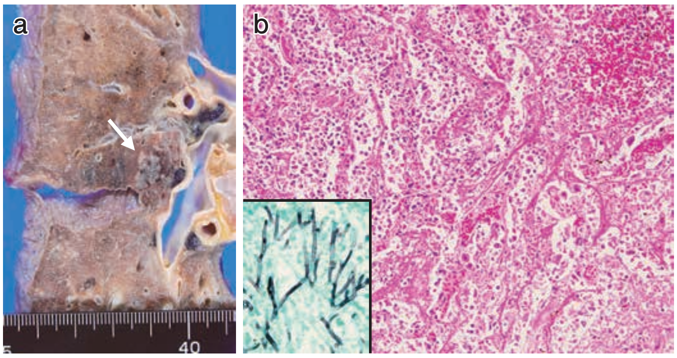


図 3．右肺の摘出肉眼標本（割面）[a]，および真菌性肺炎の病理組織像（b：HE 染色，左下囲み：Grocott 染色）．10mm 大の灰白色〜暗褐色局面（a：矢印）に一致して好中球浸潤，出血，壊死がみられ（b），その中に 45° の角度で分岐する真菌が検出される（b：左下囲み）．

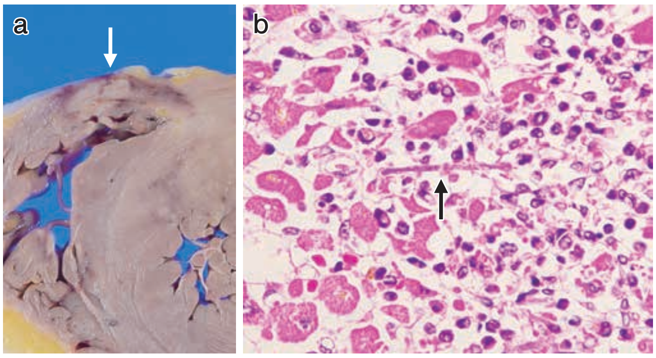


図 4．心筋内微小膿瘍の摘出肉眼標本（割面）[a：矢印] および病理組織像（b：HE 染色）．膿瘍内には少数の真菌が観察される（b：矢印）．

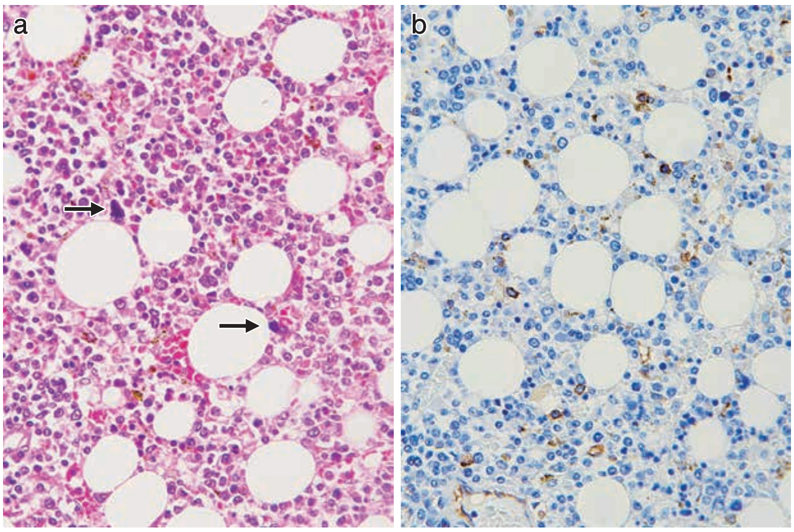


図 5．椎体骨髄の病理組織像（a：HE 染色，b：CD34 免疫染色）．正形成性骨髄であり，顆粒球の幼若化，赤芽球島の不明瞭化，裸核状の巨核球（矢印）が観察される．CD34 免疫染色陽性の芽球が散見される（芽球数 3.3%）．

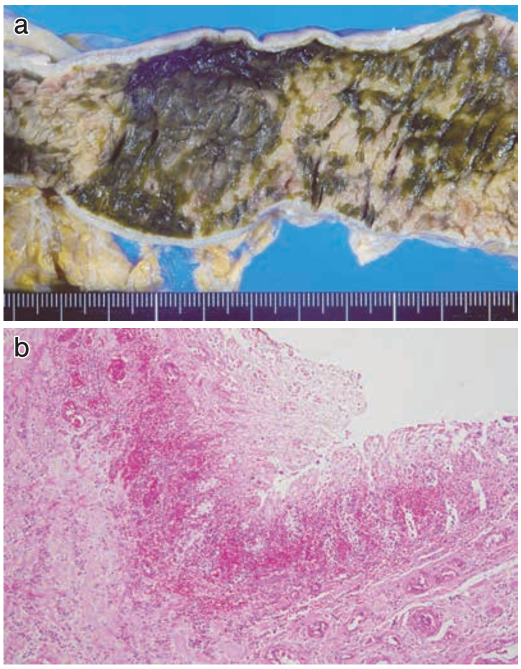


図 6．横行結腸の摘出肉眼標本（a）および病理組織像（b：HE 染色）．粘膜出血が認められる．

症例 No.96　下咽頭癌に対する化学放射線治療後に喀血により死亡した症例

剖検依頼科：耳鼻咽喉科

【概要】 下咽頭癌に対する化学放射線治療後に，右肺に空洞を伴う腫瘤性病変が複数出現し，癌の転移または感染が疑われていたが，急な大量喀血をきたし死亡した男性症例である．剖検では，右肺には低分化な扁平上皮癌が多発しており，癌浸潤による血管の破綻と右気管支への穿破が認められた．これによる出血が大量喀血の原因となり，出血性ショックにより死亡にいたったと考えられた．また，空洞形成部では膿瘍が形成されていた．

【症例】 70 歳代，男性．

主　訴：胸部圧迫感．

家族歴：特記すべきことはない．

既往歴：糖尿病（食事療法，制御不良）．

生活歴：喫煙歴は 30 本×50 年，飲酒歴は毎日．

【臨床経過】

死亡 4 年前：咽頭違和感を自覚した．

3 年半前：下咽頭癌（左梨状陥凹扁平上皮癌，T2N2bM0）［図 1］，食道癌（Mt/0-Ⅱb）を指摘される．下咽頭癌に対して化学放射線治療（60Gy，TPF 療法 2 クール），食道癌に対して内視鏡的粘膜切除術（EMR）を施行した．

3 年前：左頸部リンパ節郭清術を実施した．上内深頸リンパ節転移が認められた．

1 年前：胸部 CT で右肺に空洞を伴う腫瘤性病変が 2 個認められ，転移が疑われた（図 2）．

2 ヵ月前：心房細動による心原性脳梗塞で入院した．胸部 CT で胸部の腫瘤性病変がやや縮小したため，感染症の可能性も考えられた．抗酸菌などの培養はすべて陰性であったため，脳梗塞による誤嚥性肺炎として治療した．

死亡当日：急な大量喀血があり，胸部ドレーンからも出血を認めた．蘇生処置を施行したが死亡した．死後，胸腔ドレーン培養により抗酸菌が検出された（結核 PCR は陰性）．

【検索希望事項】

喀血の原因，胸部空洞性腫瘤性病変の評価，下咽頭癌・食道癌の再発の有無．

【剖検診断】

1. 左梨状陥凹扁平上皮癌，化学放射線治療後，頸部リンパ節郭清後，多発肺転移（右気管支出血，右肺膿瘍形成を伴う），多発腎臓転移，椎体転移．
2. 食道扁平上皮癌，EMR 後，再発なし．

【剖検所見】

A．左梨状陥凹扁平上皮癌，化学放射線治療後，頸部リンパ節郭清後，多発肺転移，多発腎臓転移，椎体転移

1. 既往生検所見：角化に乏しい中分化型扁平上皮癌の所見が認められた（図 3）．
2. 剖検時所見：

1）原発巣：肉眼的に左梨状陥凹に明らかな腫瘍性病変はない．組織学的に腫瘍細胞の残存はなく，線維化が認められる．

2）多発肺転移および，これに伴う右気管支出血，右肺膿瘍（図 4）：右肺下葉 B9 領域に 70×60mm の腫瘤性病変がみられ，その末梢肺の虚脱および萎縮が目立つ．右肺下葉の空洞性病変内には血腫と壊死物が充満する．左上葉にも 30×30mm 大の腫瘤性病変がある．腫瘤部では紡錘形から細索状の低分化癌が輪状に浸潤する（図 5）．免疫染色では p63（+），CK5/6（−），TTF-1（−）であり，左梨状陥凹扁平上皮癌の転移として矛盾しない．左上葉にも同様の低分化扁平上皮癌が認められた．

　癌の血管侵襲が著明であり，とくに右 B9 近傍の大型動脈壁が破綻し，気管支内に出血塊，壊死組織，膿瘍塊が充満している．B9 気管内腔への腫瘍の露出があり（図 6），その末梢側では肺壊死に伴う空洞が形成され，壊死物，出血塊が多量に認められる．右心血液培養から，*Klebsiella pneumoniae*，*E. coli* を検出した．抗酸菌はなかった．

3）多発腎転移：両側腎実質内に最大 15×15mm 大の低分化扁平上皮癌の転移巣が多発していた．

4）腰椎椎体転移：L3 椎体に 10×10mm 大の転移巣がある．

B．食道扁平上皮癌，EMR 後，再発なし

食道胃接合部より 2cm 口側に粘膜の引きつれがあり，同部では粘膜下層の線維化があり，EMR 瘢痕として矛盾しない．明らかな癌細胞はない．

【病理所見まとめ】

1. 右下葉では，癌浸潤により血管が破綻し右気管支に穿破していた．これが死亡直前の大量喀血をきたし，出血性ショックから死亡にいたったと考える．右肺と腎臓に多発していた低分化な扁平上皮癌は，左梨状陥凹癌と比較すると，分化度が非常に低い．左梨状陥凹癌が進行癌で化学放射線治療後である点，肺内では癌の血管侵襲像が著明であることから，左梨状陥凹癌の転移と一元的に考えた．
2. 右肺転移巣の癌細胞の浸潤と壊死，右肺近位部の腫瘤形成による閉塞により，膿瘍を含む空洞性病変が形成されていたと推測される．最期の右気管支大量出血により空洞内膿瘍が洗い流され，胸腔内へ穿破したと考えられる．
3. 左梨状陥凹癌およびその近傍リンパ節では病変が消失しており，complete response として矛盾しない状態であった．食道癌の再発も認められなかった．

臨床画像

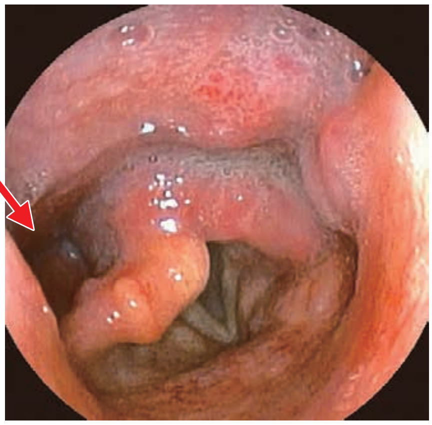


図 1．初診時の内視鏡像．左梨上陥凹に腫瘤を認める（矢印）．

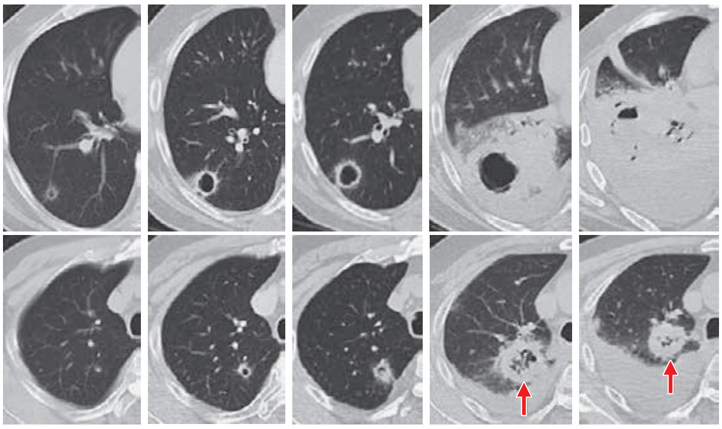


図 2．右肺 CT の経時的変化．腫瘤がやや縮小している（矢印）．

病理画像

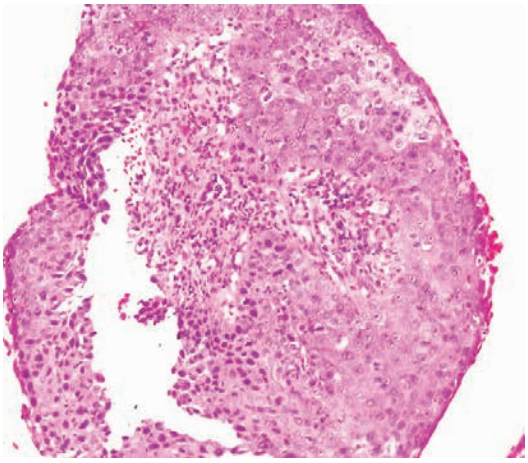


図 3．左梨状陥凹の病理組織像（HE 染色）．角化に乏しい中分化扁平上皮癌の所見である．

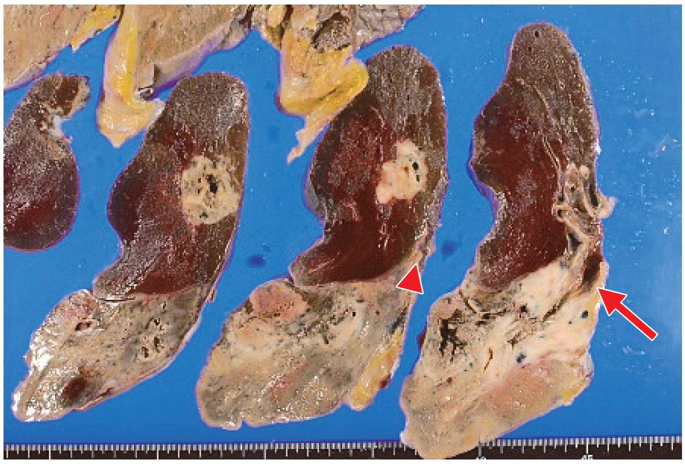


図 4．右肺割面の摘出肉眼標本．下葉に 7×6cm，上葉に 3×3cm 大の腫瘤性病変がある．下葉の腫瘤部では腫瘍浸潤に伴う気管支内への出血があり（矢印），その末梢部で膿瘍形成があり胸腔内に穿破する（矢頭）．

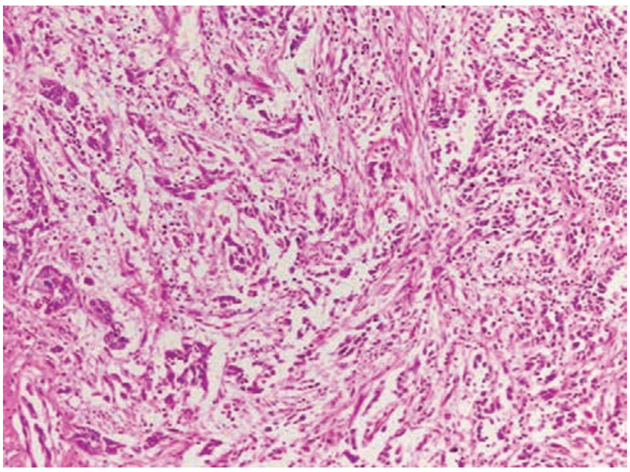


図 5．右肺転移巣の病理組織像（HE 染色）．低分化扁平上皮癌の所見である．

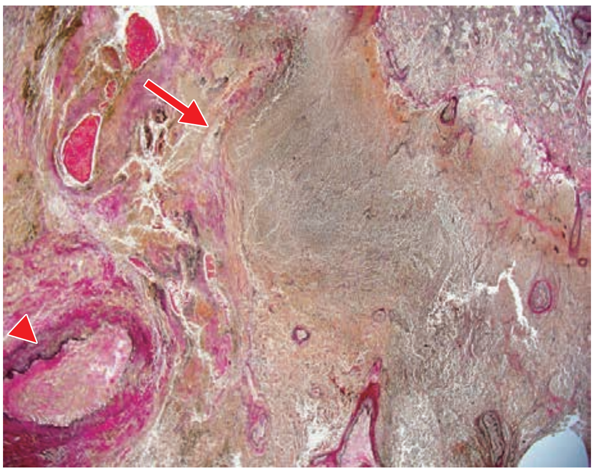


図 6．右肺下葉気管支内出血部の病理組織像（EVG 染色）．気管支壁の破断と，気管支内に充満する出血壊死物（矢印）．大型動脈に腫瘍の浸潤と内腔の閉塞がある（矢頭）．

症例 No.97　明らかな肺内病変がみられない縦隔内肺型腺癌の症例

剖検依頼科：呼吸器内科

【概要】 間質性肺炎，縦隔内肺型腺癌の増悪と寛解により入退院を繰り返し，深部静脈血栓に対してワルファリンを投与したが約1ヵ月後，脳梗塞を発症した．発熱と呼吸困難感が出現して死亡した76歳・男性である．剖検では両肺ともに腫瘍像は認めないが，肺脈管内と縦隔リンパ節に腫瘍細胞を認めた．免疫染色の結果と合わせ，原発性肺腺癌の転移が考えられた．背景肺では硝子膜を伴うdiffuse alveolar damage（DAD）の状態であり，蜂窩肺を伴う間質性肺炎が急性増悪したと考えられた．

【症例】 76歳，男性．

主　訴：意識障害，左片麻痺．

家族歴：父は胃癌，母は肺結核．

既往歴：高血圧，異型狭心症．

生活歴：喫煙歴（30本/日×50年）．

【臨床経過】

死亡7ヵ月前：初診で右傍気管リンパ節腫大を指摘される．生検により肺型腺癌の転移と診断され，また間質性肺炎も指摘された（図1）．間質性肺炎のactivityが高く，ステロイド投与を行い間質性肺炎をコントロールした後に化学療法を開始した（CBDCA＋W-PTX 2コース）．癌は化学療法で縮小傾向であった．

4ヵ月前：間質性肺炎の増悪によりステロイド増量．間質性肺炎のactivityが高いことからbest supportive careとなっていた．

3ヵ月前：右下腿のdeep vein thrombosis（DVT）で入院，抗凝固療法を開始した．

17日前：右middle cerebral artery（MCA）領域の脳梗塞で入院した．原因は特定できていないが，Trousseau症候群も疑われた（図2）．

8日前：誤嚥性肺炎を併発した．3Lカヌラ～10Lマスクの間を改善と悪化を繰り返しながら経過した．

1日前：呼吸状態が悪化し死亡した．

【検索希望事項】

肺癌の状態（化学療法後，原発性肺癌残存の有無），間質性肺炎の状態．

【剖検診断】

1. 縦隔内肺型腺癌化学療法後，微小残存あり（原発部位不明，縦隔・鎖骨下リンパ節転移）．
2. 間質性肺炎の急性増悪．
3. 前立腺癌．
4. 陳旧性心筋梗塞（左室前壁）．

【剖検所見】

A．縦隔内肺型腺癌（原発部位不明，右縦隔・鎖骨下リンパ節転移）

1. 既往検体

右傍気管リンパ節EBUS：adenocarcinoma．CK-AE1/3（＋），TTF-1（＋），napsin A（＋），p63（－），CD56（－），クロモグラニンA（－），シナプトフィジン（－）から肺型腺癌の所見である．喀痰細胞診，リンパ節細胞診は陰性である（癌なし）．

2. 肺型腺癌化学療法後，微小残存あり：肺内の脈管内では異型の強い癌胞巣を認める．血管内に腫瘍を伴う器質化血栓も認められる（図4）．ただし，肺内に腫瘤形成性の病変はみられない．
3. リンパ節転移（図3）：気管分岐部上部の右縦隔に最大径3.5cmの腫大したリンパ節を1個，前縦隔，右鎖骨下リンパ節に約0.5cm大の転移巣がある．組織学的には，いずれのリンパ節にも好酸性の胞体をもった腫瘍細胞が胞巣状～乳頭状構造を示す．
4. 腎の微小転移：一部の糸球体内に腫瘍細胞巣を認める．Fibrin血栓（出血傾向に伴う変化）と糸球体の一部に硝子化を伴う．腎臓の出血性梗塞（化膿性炎症を伴う）を認める．

B．間質性肺炎の急性増悪

両肺ともに重量は増加している．下葉主体に蜂窩肺の形成を認め，上葉では嚢胞性変化が目立つ（図5～7）．暗赤色調の部分を主体に広範囲に硝子膜の形成があり，diffuse alveolar damage（DAD）の所見である（図6）．黄白色調の部分では，好中球浸潤が目立ち，膿瘍の形成も認められる．蜂窩肺周囲では，虚脱瘢痕，残存気腔の拡張が目立ち，その周囲には高度の炎症反応がある．明らかな多核巨細胞は認められない．間質性肺炎は通常型間質性肺炎（usual interstitial pneumonia）を考える．

C．前立腺癌

右PZ領域に20×15mm大の黄色調の病変を認め，左PZ領域にも小病変がある．組織学的には小型の腺管の増殖を認めGleason score 3＋3＝6．血行性，リンパ行性転移はない．

D．陳旧性心筋梗塞

1. 心臓（470g）は肥大し，左室前壁を中心として15mm大の白色調を呈する病変がある．白色調の部分では膠原線維の増生が認められる．一部に心筋細胞の細胞質内に空胞状の構造がみられ，心筋脂肪変性と思われる部分がある．陳旧性心筋梗塞の所見である．
2. 左前下行枝では最大で25%の狭窄があるが，左回旋枝および右冠動脈に狭窄はなく，冠動脈の内腔は比較的保たれている．

【病理所見まとめ】

1. 硝子膜を伴うDAD状態であり，蜂窩肺を伴う間質性肺炎が急性増悪した像に矛盾しない所見である．急性増悪の原因は，経過より誤嚥の可能性が考えられる．
2. 肺内の脈管，縦隔リンパ節，肺門部リンパ節に明らかな肺型腺癌の残存があるが，右肺実質には原発巣を同定できなかった．化学療法によって消退した可能性も考えられるが，原発巣が特定できない以上は化学療法の組織学的治療効果判定が困難であった．

臨床画像

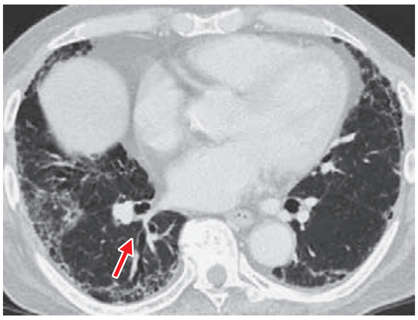
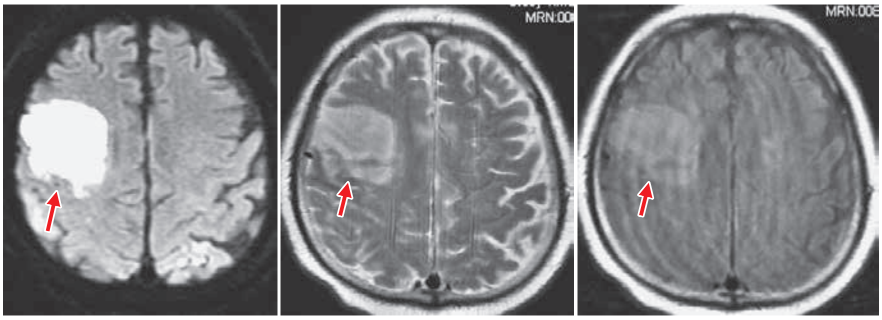


図 1．胸部 CT．右気管支リンパ節の腫大を認め（矢印），肺実質にはすりガラス状陰影も認める．



DWI　T2　FLAIR

図 2．脳梗塞の MRI．右中大脳動脈の塞栓による脳梗塞が疑われる（矢印）．

病理画像

図 3．頸部気管支周囲の摘出肉眼標本．気管支分岐部の上，右縦隔に 3.5cm 大のリンパ節腫大を認める（矢印）．

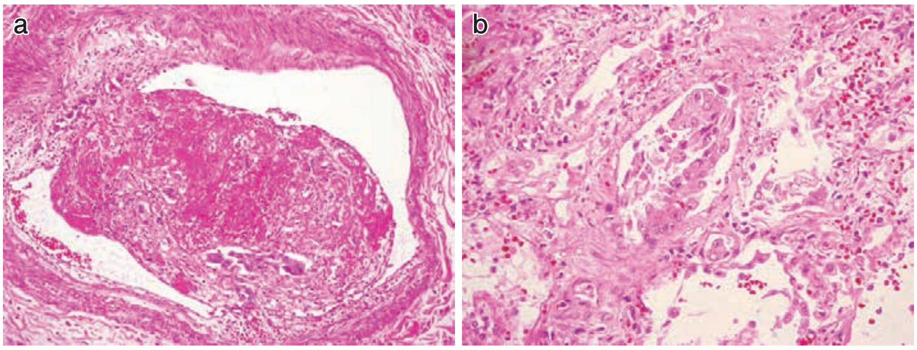


図 4．病理組織像（1）．肺血管内の腫瘍細胞を含む器質化血栓（a：HE 染色），肺リンパ管内の腫瘍細胞（b：HE 染色）．

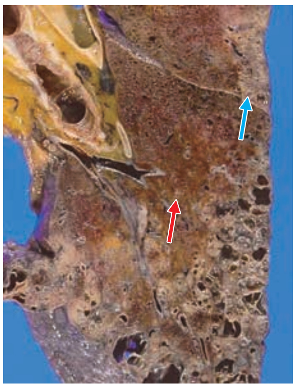


図 5．肺の摘出肉眼標本（固定後割面）．下葉主体に蜂窩肺の形成を認める．暗赤色調の変化を伴う部分（赤矢印）と黄白色調の変化を伴う部分（青矢印）がみられる．

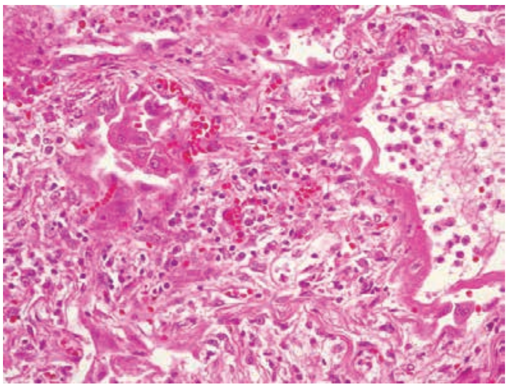


図 6．病理組織像（2）．暗赤色調部分（図 5 の赤矢印部分）［HE 染色］．肺胞腔内に硝子膜の形成，肺実質の炎症細胞浸潤，線維成分の増加を認める．

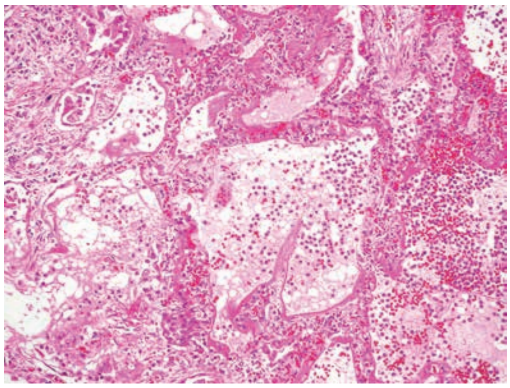


図 7．病理組織像（3）．黄白色調部分（図 5 の青矢印部分）［HE 染色］．好中球浸潤が目立ち，膿瘍の形成も認める．

症例 No.98　RFA や手術などで治療したが再発・多発転移を呈し，感染を合併し死亡した肝細胞癌の症例

剖検依頼科：肝胆膵外科

【概要】 Radiofrequency ablation（RFA）や手術などで治療したが肝細胞癌再発・多発転移を呈し，感染を合併し死亡した１剖検例である．肝細胞癌に関しては，右季肋部を中心に肝外を主とする病変（横隔膜転移巣）を認めた．そのほかに肝内病変，下大静脈腫瘍栓，腹膜播種，右胸膜播種，両側肺転移（血行性転移），左肺門部リンパ節転移を認めた．感染については，右胸腔内膿瘍と右上腹部膿瘍があり，両膿瘍は一部で交通していた．また，両肺に巣状癒合性肺炎像が認められた．以上から，Ｂ型肝炎ウイルス性の肝硬変を背景とした肝細胞癌の複数繰り返された再発および多発転移に加え，コントロール困難な術後創部感染や巣状癒合性肺炎による全身状態の悪化により死亡したと考えられた．

【症例】 71 歳代，男性．

主　訴：右季肋部痛．
既往歴：胃潰瘍，急性胆嚢炎（他院で胆嚢摘出術施行）．
生活歴：喫煙（－），飲酒（－）．
感染症：HBsAg（＋），HCVAb（－），TPHA（－），HIV（－）．

【臨床経過】

11 年前，6 年前，5 年前：他院で肝細胞癌と診断され，RFA を試行された（詳細不明）．
1 年前：右季肋部痛により肝細胞癌の再発と診断され，当院を紹介され受診し，肝前区域切除術および胆管内腫瘍栓摘除術を施行した．
4 ヵ月前：CT で肝切離面近傍に 3cm 大の腫瘤があり，腹膜播種の診断であった．
2 ヵ月前：精査により胸膜播種および肺転移を指摘されるが，病勢のコントロール目的に播種結節および横隔膜合併切除術を施行した（図 1）．術後，創部感染が持続し，胸部および腹部にドレナージを施行し，一時退院となる．
入院時：全身状態の悪化により再入院となった（図 2）．
6 日後：治療したが全身状態が悪化し，死亡した（全経過約 11 年）．

【検索希望事項】

肝細胞癌の評価，感染の focus，死因の検索．

【剖検診断】

1. 肝細胞癌再発［横隔膜転移，腹膜播種，胸膜播種および肺転移（＋）］，RFA 後，切除術後．
2. 術後創部膿瘍（一部交通する右胸腔内膿瘍および右上腹部膿瘍）．
3. 肝硬変，HBV 陽性．
4. 巣状癒合性肺炎，肺水腫．

【剖検所見】

A. 肝細胞癌再発［横隔膜転移，腹膜播種，胸膜播種および肺転移（＋）］，RFA 後，切除術後

1. 肝細胞癌再発

1）手術材料（1 年前）：Hepatocellular carcinoma of the liver, state after RFA, anterior segmentectomy and removal of bile duct tumor thrombus. H1, St-A, 3.5cm, poorly differentiated hepatocellular carcinoma, compact＞trabecular＞pseudoglandular, eg, fc（＋），fc-Inf（－），sf（＋），s1, n0, im（－），smx, vp1, vv0, va0, b3, F4（図 3，6）．

2）手術材料（2 ヵ月前）：Hepatocellular carcinoma, disseminated to the peritoneum, excision.

3）剖検時

肝臓周囲の所見：肝臓前区域切除および横隔膜転移切除術後．残存肝右葉～横隔膜に隣接して，15×13×8cm 大淡黄色調の腫瘤性病変がある（図 4）．高度な出血・壊死を伴い，一部膿が混在してもろく崩壊している．下大静脈に腫瘍栓（＋）．病変部は周囲組織との癒着が高度である．組織学的には，既往同様の低分化肝細胞癌で，一部に肝内病変もあるが，主体は肝外病変（横隔膜転移巣）である．

播種：上行結腸近傍腸間膜に数個，横行結腸肝彎曲近傍腸間膜に腹膜播種巣 1 個（＋）．右壁側胸膜に胸膜播種巣多数（＋）．

血行性転移（両側肺転移）：肺割面では，左右ともに 1.5cm 大以下の黄白色結節性病変が多数認められる．そのほか検索臓器は（－）．

リンパ節転移：左肺門部リンパ節 1 ヵ所に 0.8cm 大の転移巣 1 個あり．

2. 術後創部膿瘍（一部交通する右胸腔内膿瘍および右上腹部膿瘍）：右側胸部の刺入創（図 5①）直下の胸腔内に，黄灰色膿汁を入れる．臍右側に，腹腔内肝細胞癌再発巣と交通する刺入創（図 5②）があり，直下の右上部腹腔内に膿瘍を形成する．腹部膿瘍は上記の肝細胞癌主病変と連続しており，膿汁と癌細胞が混在した状態である．右胸腔内膿瘍と上腹部膿瘍は一部交通する（図 4）．

3. 肝硬変，HBV 陽性

1）肝臓：黄色調，辺縁鈍．高度の線維化により表面および割面は大～小結節性を呈する．組織学的には完成された肝硬変の状態である．細胞質内の一部にビクトリアブルー染色陽性顆粒をもつ肝細胞があり，同部位では同様の染色性を示す HBs 免疫染色陽性像を認める．

2）その他の所見：脾腫大（重量 470g），腹水（黄褐色透明 3,800m*l*）．

B. 巣状癒合性肺炎，肺水腫

肺重量：左 805g/右癒着のため測定不能．左肺は背側を中心にうっ血調で，腹側の一部を除き含気不良である．右肺は上葉の一部を除き含気不良で，中葉は無気肺の状態で，組織学的には，気管支粘膜～肺胞腔内に中等度～高度な好中球およびマクロファージの浸潤を認める．

【病理所見まとめ】

1. 肝細胞癌：右季肋部を中心に肝外病変を主とする病変（横隔膜転移巣）を認めた．そのほかに肝内病変，下大静脈腫瘍栓，腹膜播種，右胸膜播種，両側肺転移（血行性転移），左肺門部リンパ節転移を認めた．
2. 感染：右胸腔内膿瘍と右上腹部膿瘍があり，両膿瘍は一部で交通していた．また，両肺に巣状癒合性肺炎像を認めた．
3. 死因：Ｂ型肝炎ウイルス性の肝硬変を背景とした肝細胞癌の複数繰り返された再発および多発転移に加え，コントロール困難な術後創部感染や巣状癒合性肺炎による全身状態の悪化を考える．

臨床画像

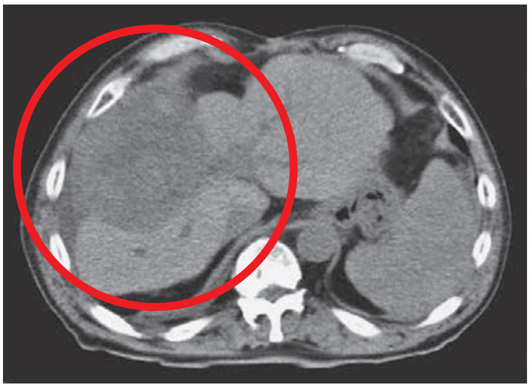


図 1．２ヵ月前の術前腹部 CT．肝切離面～横隔膜近傍に腫瘤性病変を認める（丸囲み）．４ヵ月前と比して増大傾向である．

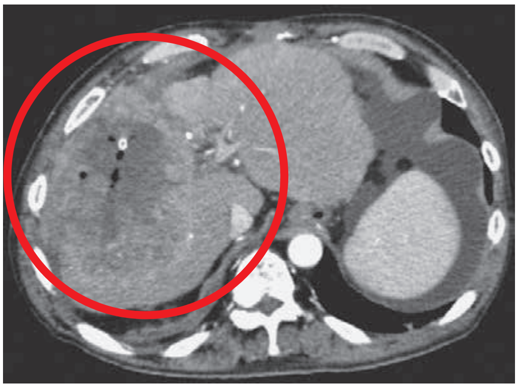


図 2．入院直前の腹部造影 CT．切除部の辺縁部に造影される領域が出現し，再発を考えた．腹水貯留も認められる．

病理画像

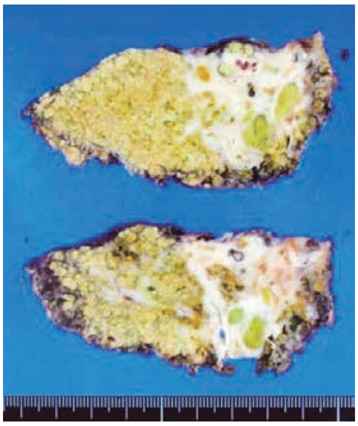


図 3．摘出肉眼標本（1）［肝前区域切除術標本］．割面では約 4cm 大の線維化組織中に黄色～黄緑色調の腫瘍結節が多発している．背景の肝臓は肝硬変の状態である．

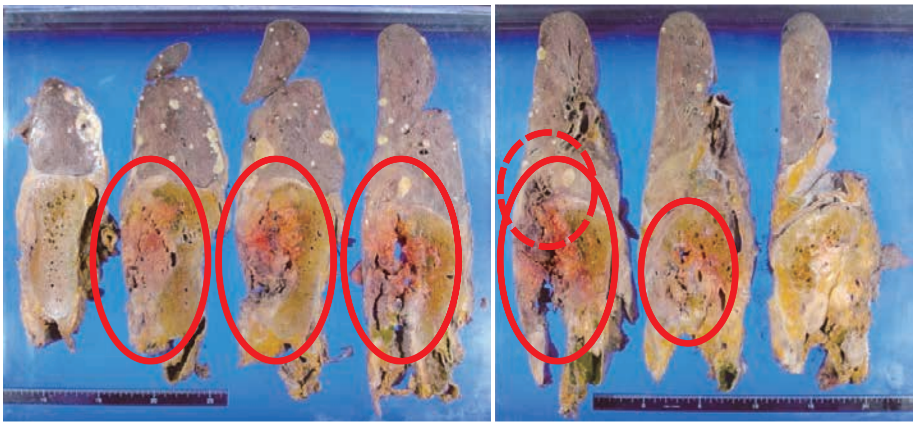


図 4．摘出肉眼標本（2）［右肺～肝臓］．病変部は周囲組織との癒着が高度で，肝彎曲～横行結腸，十二指腸，胃，横隔膜，右肺中下葉を巻き込み一塊となる．残存肝右葉～横隔膜に隣接して，15×13×8cm 大の淡黄色調，境界やや不明瞭な腫瘤性病変がある（丸囲み）．高度な出血・壊死を伴い，病変背側～下部に膿瘍形成を伴うため，もろく崩壊する．腹部膿瘍は右胸腔内膿瘍と一部交通する（点線丸囲み）．

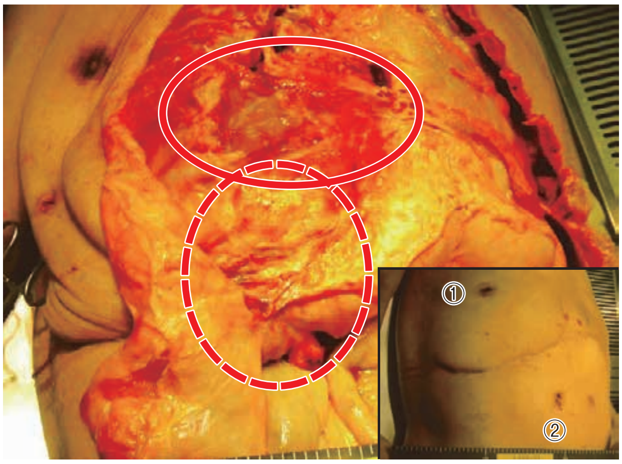


図 5．摘出肉眼標本（3）［胸腹部］．胸部（①）および腹部（②）にドレナージの刺入痕が認められる（右下囲み）．胸部刺入痕直下の胸腔内に膿汁をいれる（実線丸囲み）．腹部刺入痕は肝細胞癌主病変部（画像上は周囲臓器の癒着のため隠れている．点線丸囲み）に通じている．

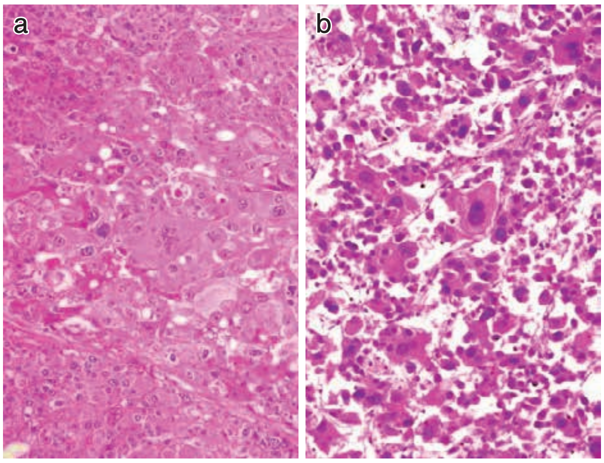


図 6．病理組織像（HE 染色）．1 年前手術標本（a）と剖検時肝細胞癌主病変（b）．既往・剖検時ともに，奇怪核や腫瘍細胞の大小不同が目立ち，索状構造不明瞭で充実性に増殖する，低分化肝細胞癌の所見である．

症例 No.99　5年来の間質性肺炎に誤嚥性肺炎，心不全を合併し死亡した症例

剖検依頼科：呼吸器内科

【概要】胃癌の術後精査により間質性肺炎と診断されたが経過観察をしていた症例である．診断後4年を経過したころから誤嚥性肺炎も発症するようになり，徐々に呼吸状態が悪化，在宅酸素療法（HOT）を導入されていた．診断5年後，入院1ヵ月前ころから反復性の誤嚥性肺炎に加え，中～高度の大動脈弁逆流症を発症，胸水貯留をきたし，さらに呼吸状態が悪化し死亡した．病理所見からは，usual interstitial pneumonia（UIP）のパターンをとる間質性肺炎であることが確認され，さらに誤嚥性肺炎および左心不全の存在を支持する所見が得られた．

【症例】77歳，女性．

主　訴：全身倦怠感，呼吸困難感．

家族歴：父は食道癌，母は急性心筋梗塞，姉は腹部大動脈瘤破裂，間質性肺炎（ヘビースモーカー）．

既往歴：72歳時，胃癌，72歳時～高血圧，75歳時，脊椎破裂骨折，76歳時～うつ病．

生活歴：喫煙なし，機会飲酒なし．そのほか，間質性肺炎を引き起こしうる原因としては加湿器の利用程度である．

【臨床経過】

入院5年前：胃癌の術後精査により間質性肺炎と診断される．

1年5ヵ月前：当院当科への通院を開始した．

7ヵ月前：呼吸困難が出現し，誤嚥性肺炎と診断され，抗生物質治療により改善した．

5ヵ月前：HOTを導入した．

入院当日：発熱，意識障害，SpO_2の低下を認め入院となった．画像所見（図1，2）および病歴から誤嚥性肺炎と診断される．抗生物質治療によりいったん改善したが，誤嚥を繰り返していた．

1ヵ月後：炎症反応が高値となり，かつ両側胸水の貯留を認め（図3），急性心不全の合併と思われた．

1ヵ月3日後：治療の効果なく，呼吸状態が悪化し死亡した．全経過5年．

【検索希望事項】

肺の状態，直接死因，胃癌の状態，圧迫骨折の状態．

【剖検診断】

1. 間質性肺炎，UIP pattern.
2. 誤嚥性肺炎.
3. 変性性弁膜症，肺うっ血.
4. 胃癌術後治癒.
5. 低栄養状態.

【剖検所見】

A. 間質性肺炎

肺は左380/右545gと重量を増している．両側ともに胸膜直下に帯状の線維化，honey combの形成があり，比較的上葉に変化が強い（図4）．組織学的には胸膜直下で肺胞が虚脱瘢痕化しており，残存する拡張した肺胞では上皮が細気管支上皮化生をきたす．軽度のリンパ球浸潤を巣状に認める．虚脱瘢痕巣の近傍では，少量であるがやや幼弱な線維芽細胞増生巣もみられる（図5）．線維化の分布や組織像からはUIP patternがもっとも近いと考えられる．

B. 誤嚥性肺炎

両側ともに主に下葉が硬化し，一部黄色調を呈する（図5）．組織学的には同部位で肺胞腔内に器質化がみられる一方，壊死物などとともに異物型巨細胞や好中球の浸潤がみられ（図6），反復性の誤嚥性肺炎と判断する．

C. 肺うっ血

両側ともに黄色透明な胸水貯留がみられ，それぞれ415/750mlに及ぶ．組織学的に出血を伴う肺胞内の水腫や肺血管のうっ血が目立ち，多量の心不全細胞も確認され（図7），左心不全の状態であったものと考えられる．

D. 胃癌術後治癒

幽門保存胃切除後の状態で，吻合部や周囲リンパ節に腫瘤を認めず，他臓器への遠隔転移もみられない．

E. その他の所見

1. 変性性弁膜症：心臓（250g）には肉眼的に大動脈弁の右冠尖と左冠尖に10mmにわたる癒合があり，無冠尖にはややたるみがみられる．左右心耳に血栓はない．冠動脈には50%までの狭窄をみるのみであり，虚血性変化は指摘できない．
2. 脊椎L2に圧迫骨折があり，固定術後の状態で，強固に固定されている．
3. 体重が30.3kgであり，るいそうが著明である．

【病理所見まとめ】

1. 間質性肺炎は，胸膜直下優位の分布や時相の異なる線維化像がみられることからUIP patternがもっとも近いと思われた．そのほか，反復性の誤嚥性肺炎像，および左心不全に起因すると思われる肺水腫，肺うっ血や胸水貯留も確認され，これらが複合的に作用し呼吸不全をきたし死にいたったと考えられる．低栄養状態による衰弱も死因に一部関与していると思われる．
2. 胃癌は手術後であり，術後再発は確認できず，治癒したものと考えられる．

臨床画像

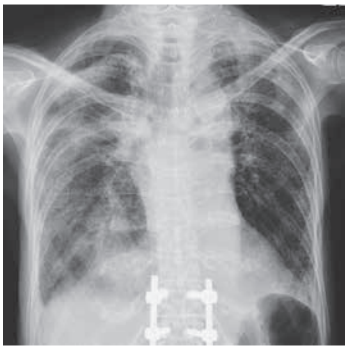


図 1．入院時胸部単純 X 線像．両側にびまん性に網状影があり，右下葉には浸潤影も認める．

図 2．入院時胸部 CT．両側にびまん性に網状影があり，右 S7 に浸潤影がある．右優位に胸水貯留を認める．

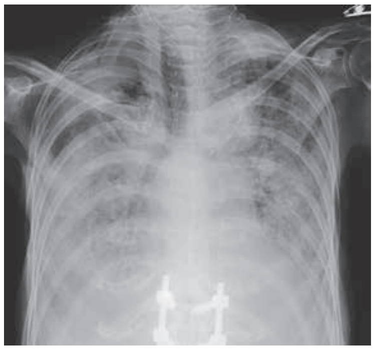


図 3．死亡直前の胸部単純 X 線像．両側に浸潤影の増強を認め，急性心不全と思われる．

病理画像

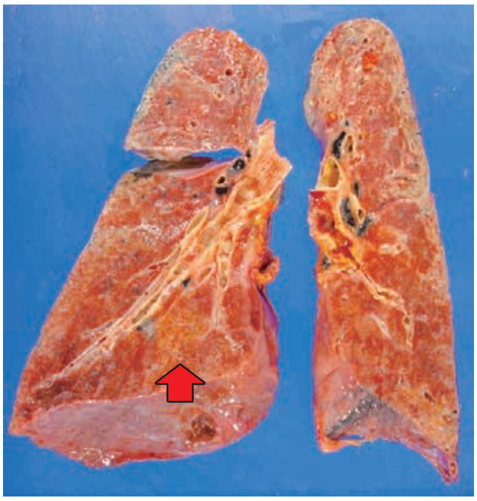


図 4．摘出肉眼標本．肺の代表的割面．胸膜直下を主体とする線維化，honey comb の形成がある．また S7 に黄色硬化巣がある（矢印）．

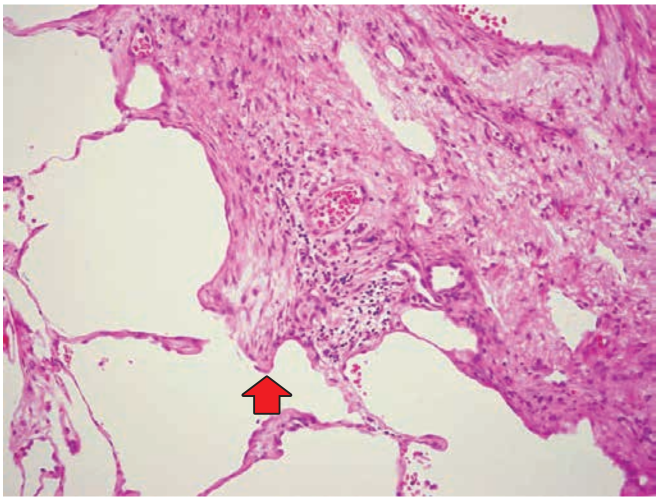


図 5．病理組織像（1）．胸膜直下の線維化巣（HE 染色，200 倍）．陳旧性の虚脱瘢痕化巣（右上）とやや幼弱な線維化巣，炎症細胞浸潤を認める（矢印）．

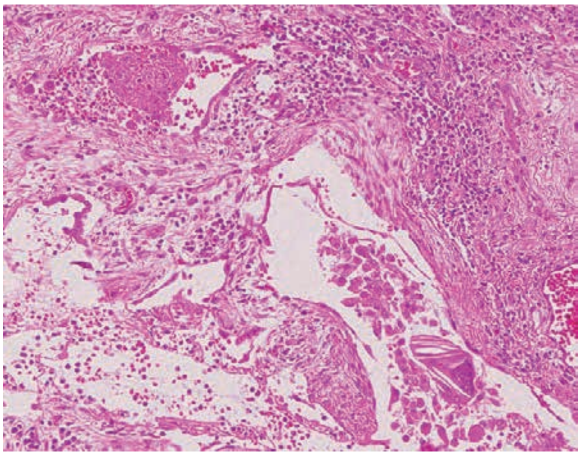


図 6．病理組織像（2）．誤嚥性肺炎部（HE 染色，100 倍）．壊死物（左上）や異物巨細胞を認め（右下），好中球の浸潤などがみられる．

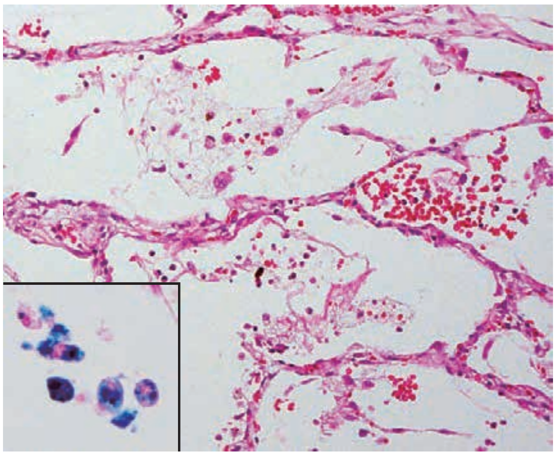


図 7．病理組織像（3）．肺水腫（HE 染色，200 倍）．肺胞内に出血を伴う水腫がある．左下囲み（Fe 染色，400 倍）：心不全細胞内の鉄が青く染色される．

症例 No.100　誤嚥性肺炎による敗血症の治療中に腹部コンパートメント症候群を呈し死亡した症例

剖検依頼科：救急科

【概要】 糖尿病性腎症のために透析中の 74 歳・男性である．誤嚥性肺炎による敗血症に対し，抗生物質治療を行ったが反応に乏しく，入院 5 日後には触診で腹部膨隆・硬であり，膀胱内圧の上昇を認めたことから腹部コンパートメント症候群と診断した．手術目的で手術室に移動中に心停止となり，DNR のため死亡した．剖検では，誤嚥性肺炎による敗血症の状態であった．大動脈には著明な粥状硬化があり，上腸間膜動脈は根部でほぼ閉塞していた．粥状硬化を背景として，敗血症性ショックに伴う腸管の虚血性変化が腹部コンパートメント症候群の原因と考えられた．

【症例】 74 歳，男性．

主　訴：発熱，呼吸苦．

既往歴：糖尿病（糖尿病性網膜症，糖尿病性壊疽により左下肢切断，糖尿病性腎症による慢性腎不全のため週 3 回透析），高血圧，認知症，原発性甲状腺機能低下症，喉頭癌（放射線治療後），左肺炎（*Serratia marcescens*，MRSA 3＋）．

【臨床経過】

糖尿病性腎症のため，他院にて週 3 回透析を行っていた．

2 ヵ月前：痰がらみ，誤嚥から肺炎を繰り返して近医に入院した．

入院時：38℃ の発熱，呼吸苦のため，当院に救急搬送・入院となった．胸部 CT で両肺野に散発性の浸潤影を認めた（図 1）．喀痰塗抹検査で Gram 陽性球菌・陰性桿菌を多数認めた．誤嚥性肺炎を疑い，TAZ/PIPC 2.25g×4/日を開始した．循環維持のため，適宜輸液を負荷していた．

4 日後：胸部 X 線像で肺門部陰影の増強を，血液ガスで CO_2 の貯留，アシデミアが進行した．

5 日後：触診で腹部弾性硬であり，膀胱内圧の上昇を認めたことから腹部コンパートメント症候群と診断した．手術目的で手術室に移動中心停止となり，DNR のため胸骨圧迫は行わず，死亡した．全経過約 1 週間．

【検索希望事項】

腹部コンパートメント症候群の有無，腸管壊死の原因，肺の所見および敗血症のフォーカス，DIC の有無．

【剖検診断】

1. 誤嚥性肺炎（肺膿瘍を伴う），敗血症．
2. 透析腎．
3. 高度粥状硬化症（左下肢切断後）．
4. 腸管虚血（上腸間膜動脈高度狭窄）．

【剖検所見】

A. 誤嚥性肺炎（左 810/右 850g），敗血症
  1. 両肺ともに重量は著明に増加している．割面では，両肺に出血を伴う硬化巣を巣状に認める．組織学的には，肺胞腔内に著明な好中球を混じた炎症細胞浸潤・滲出がみられる．部分的に細気管支内には異物があり，異物を取り巻くようにマクロファージの集簇や多核巨細胞を伴う異物反応が認められる（図 2）．Gram 陽性球菌あるいは *Candida* 様真菌塊が散見される．
  2. 肺組織培養（左）：*Staphylococcus aureus*（MRSA）＜1＋，（右）：*Staphylococcus aureus*（MRSA）2＋．
  3. 血液培養：*Staphylococcus aureus*（MRSA）．

B. 透析腎（75/70g），高度粥状硬化症
  1. 左右腎ともに著明に萎縮する．細顆粒状変化は目立たない．割面では，皮髄境界は明瞭である．梗塞（－）．組織学的に，糸球体はほぼすべて全節性硬化にいたっている．
  2. 左下肢は切断されている（糖尿病性壊疽のためとのこと）．
  3. 胸部，腹部大動脈に粥状硬化を高度に認める．左右内頸部分岐部にも軽度の狭窄がある．

C. 腸管虚血
  1. 横行結腸～S 状結腸にかけて粘膜は褐色調を呈する（図 3）．組織学的には，腺管の小型化・変性が認められ，上皮は萎縮調となる．粘膜下層にはうっ血を伴う．腹水は 1,000m*l*，淡血性．
  2. 上腸間膜動脈起始部は高度に狭窄し，ほぼ閉塞にいたる（図 4）．

【病理所見まとめ】

1. 両側肺には巣状に肺炎が広がっており，そのほか臓器に感染巣が明らかには認められないことにより，炎症のフォーカスは肺と考えられる．硝子膜の形成は炎症巣に限局しており，病理学的にびまん性肺胞傷害とはいえない．
2. 全身の動脈には高度の粥状硬化があり，上腸間膜動脈（根部）や冠動脈は高度に狭窄する．腸管の変化については，高度の粥状硬化を背景とした敗血症性ショックに伴う循環障害/虚血性変化と考えられる．血管炎や微小血栓は認められない．
3. 腹部コンパートメント症候群（ACS）の有無について，病理学的な診断はむずかしいが，臨床的には明らかである．腸管血流の減少に伴って腹腔内圧が上昇し，ACS を引き起こすことは知られており，本例においてもその可能性が考えられる．
4. 死因は誤嚥性肺炎に伴う敗血症性ショックである．

臨床画像

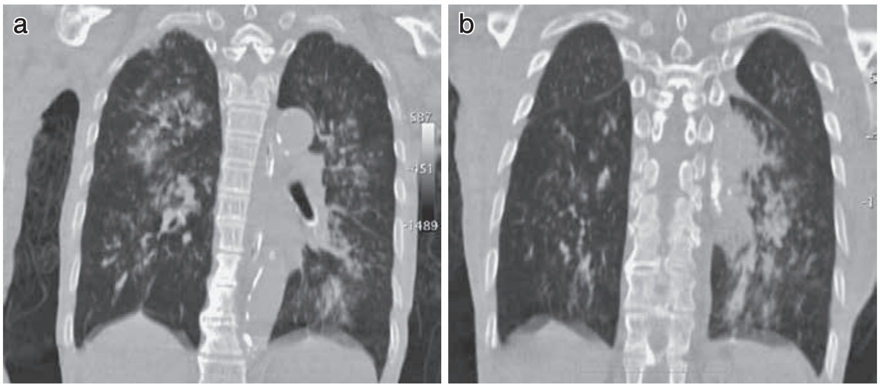


図 1．入院時の胸部 CT．両肺に巣状の浸潤影を認める．

病理画像

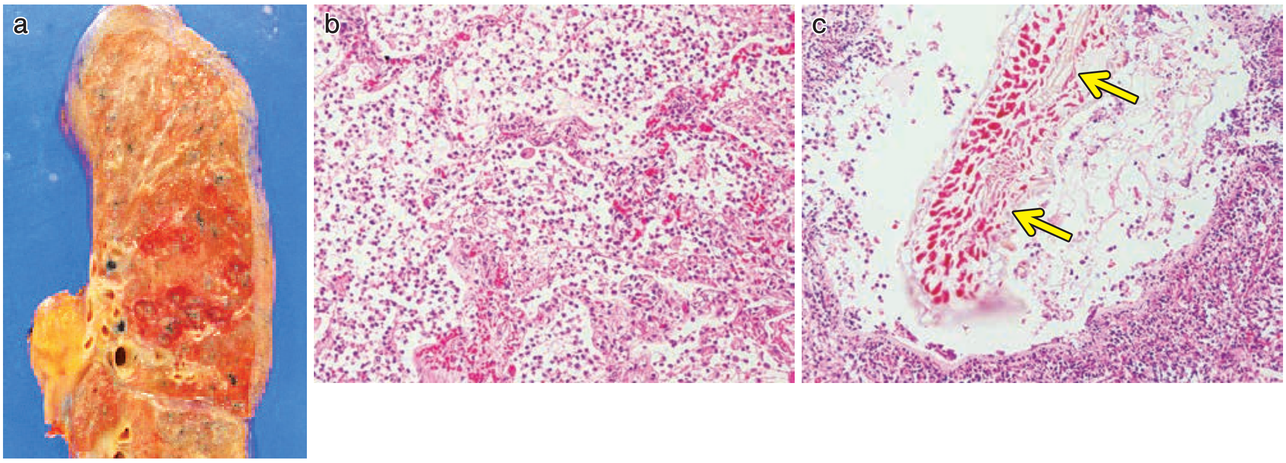


図 2．肺．摘出肉眼標本（a）および病理組織像（b，c：HE 染色）．a：肺野に出血を伴う炎症巣が巣状に広がる．b，c：肺胞腔内には著明な炎症細胞浸潤があり（b），一部には異物を伴う（c：矢印）．

図 3．摘出肉眼標本．下行結腸～S 状結腸．下行結腸～S 状結腸にかけて，粘膜面は褐色調となる．

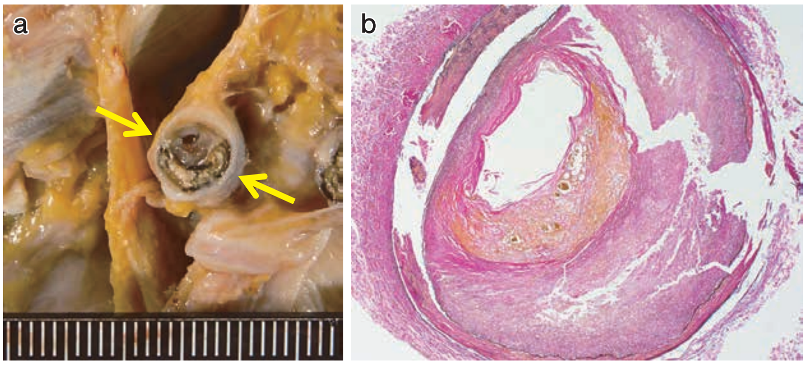


図 4．上腸間膜動脈壁．摘出肉眼標本（a：矢印）および病理組織像（b：EVG 染色）．上腸間膜動脈は根部で強く狭窄し，動脈には高度の粥状硬化を認める．

前　目次へ　次

症例 No.101　９年の経過で全身リンパ節と消化管への進展がみられた血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫の症例

剖検依頼科：血液内科

【概要】頸部リンパ節腫脹，体重減少で発症した血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫の症例である．CHOP 療法など種々の化学療法を施行したが，消化管病変，肝脾腫，胸腹水など病勢の増悪がみられ，死亡した．解剖時には，全身リンパ節の著明な腫大，多量の胸腹水，消化管壁への浸潤をはじめ，全身多臓器にわたる腫瘍の広がりを認め，骨髄にも腫瘍細胞の浸潤を認めた．血管免疫芽球性リンパ腫は胸腹水をきたしやすいとされており，多量の胸水は原病の悪化によると考えられる．全経過 9 年．

【症例】51 歳，男性．

主　訴：頸部リンパ節腫脹，体重減少．

家族歴：特記すべきことはない．

既往歴：帯状疱疹．

生活歴：喫煙歴 20 本/日を 30 年間，飲酒歴は 350m*l*/日（死亡時より 4〜5 年前まで）．

【臨床経過】

9 年前：頸部リンパ節腫脹，体重減少を認めた．頸部リンパ節生検の結果，血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（angioimmunoblastic T-cell lymphoma：AITL）の診断であった．CHOP 療法を 6 コース施行されたが，その後通院を自己中断した．

2 年前：頸部リンパ節腫脹，嚥下困難，鼻閉感が出現し，血液内科を再受診した．多数のリンパ節腫大があり，再発と診断される．その後 CEEP 療法を 6 コース施行した．リンパ節病変の縮小を認めた．

1 年前：CT で AITL は complete remission であった．一方，左肺下葉に SUVmax4.7 の集積を認め，原発性肺癌の疑いがあった．細胞診では扁平上皮癌の診断で，組織診では病変は採取されず未確診であった．

7 ヵ月前：頸部リンパ節腫脹，PET–CT で全身リンパ節に FDG 集積がみられ．AITL の再々発と診断した．

5 ヵ月前：骨髄生検で骨髄浸潤を疑う所見があり，ESHAP 療法を 1 コース施行した．CT では stable disease であった．

4 ヵ月前：ProMACE–CytaBOM 療法開始．2 コース終了後，リンパ節腫大の増悪や発熱はみられず，sIL–2R 値も改善した．

3 ヵ月前：移動中にふらつきが増強し，救急搬送された．AITL の増悪を疑い CT を行ったところ直腸の壁肥厚を認めた．

2 ヵ月前：CT で全身リンパ節腫脹，肝脾腫，胸腹水があった．直腸壁肥厚も増悪し，上行結腸にも腫瘤形成があった（図 1，2）．DeVIC 療法を開始したところ，リンパ節腫脹は縮小，肝脾腫は改善した．その後末梢血への異常リンパ球が出現し，白血球の上昇がみられた．CT でリンパ節病変は増大傾向で溢水傾向となった．

1 ヵ月前：GEM 単剤療法を開始したが，AITL の増悪を認めた．CyA を開始した．開始後末梢血の異常リンパ球は 4〜9% で推移し著増はみられなかったが，白血球数や LDH は徐々に増加し，全身状態が悪化し死亡した．

【検索希望事項】

腫瘍の広がり，胸腹水の原因，左肺癌の詳細，腸管病変の精査，骨髄浸潤の有無．

【剖検診断】

1. 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫，化学療法後．
2. 原発性肺扁平上皮癌．

【剖検所見】

A．AITL（化学療法後）

1. 過去検体（リンパ節）：Angioimmunoblastic T-cell lymphoma，9 年前．リンパ節構造は改変され，リンパ濾胞は消失する．明調な胞体を有する細胞が集塊を形成して増生する．腫瘍細胞は CD3，CD5，CD4 陽性，CD20，CD30，CD8 陰性，CD21 の増生がある．AITL の所見である（図 3，4）．
2. 解剖時の状態

1）リンパ節：体表からのリンパ節は触知しない．明らかな皮膚病変はない．縦隔，腋窩，傍気管，気管分岐部，肺門部，傍大動脈，腸間膜，鼠径など全身リンパ節に腫瘍細胞を認める（図 6）．大動脈周囲リンパ節は径 6cm 大の癒合結節状となる．腸間膜リンパ節も癒合結節を形成し，最大径 3cm 大となり，腸管は広い範囲で圧排される（図 7）．

2）骨髄：赤色髄．過形成性骨髄で腫瘍細胞のびまん性増殖を認める．

3）消化管：胃壁に腫瘍細胞浸潤がある．小腸では腫瘍細胞浸潤による消化管の狭窄がみられ，漿膜下組織では結節状となる．回腸末端には 3cm 大の腫瘤形成があり（図 5），直腸壁にも腫瘍細胞浸潤がある．

B．原発性肺癌（未治療）

左下葉 S9 に 2.0cm 大の白色充実性腫瘍を認める．組織学的には扁平上皮癌（中分化相当）の所見である．脈管侵襲，胸膜浸潤，肺内転移はない．

【病理所見まとめ】

1. 腫瘍の広がりは肉眼的にはリンパ節，骨髄，消化管，脾臓，舌扁桃，甲状腺，顎下腺に確認され，顕微鏡的には肺，心臓，肝臓，腎臓，精巣，副腎にもみられた．AITL は胸腹水をきたしやすく，原病の悪化によると考えられる多量の胸水（左 300m*l*，右 900m*l*），腹水（6*l*）を認めた．骨髄浸潤がある．
2. 回腸末端の腫瘤形成，直腸壁への腫瘍浸潤がみられ，ほぼ画像診断に対応する解剖所見を認めた．

臨床画像

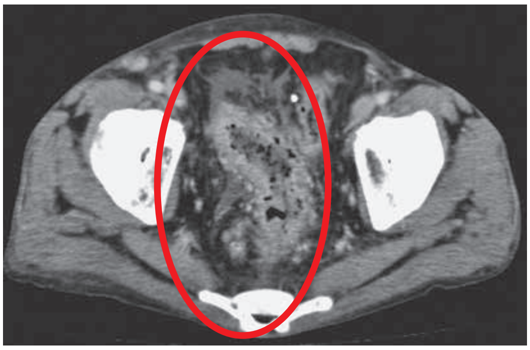


図 1. CT. 赤丸囲みは直腸壁肥厚.

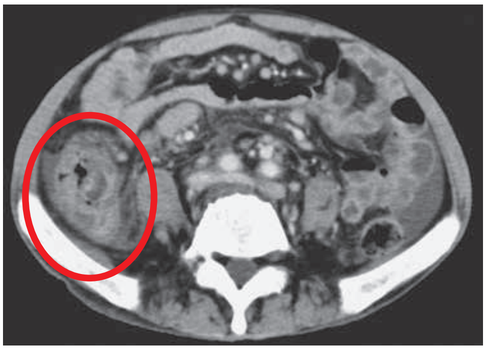


図 2. CT. 赤丸囲みは上行結腸腫瘤.

病理画像

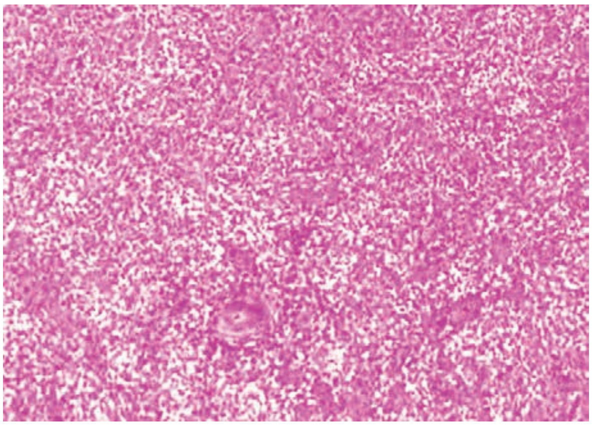


図 3. 病理組織像（1）. リンパ節既往標本（弱拡大）[HE 染色]. 濾胞構造は消失している.

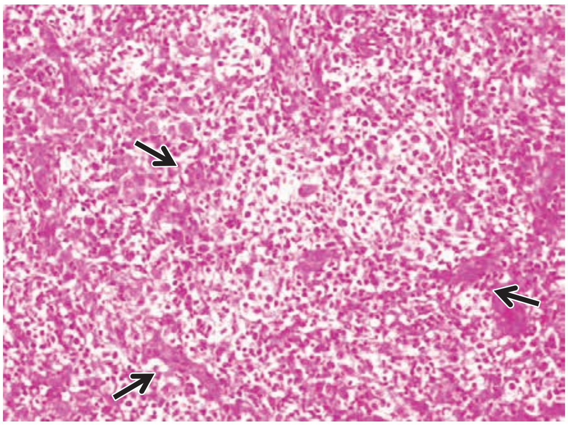


図 4. 病理組織像（2）. リンパ節既往標本（強拡大）[HE 染色]. 淡明な腫瘍細胞巣（矢印）.

図 5. 摘出肉眼標本（1）. 腸管固定材料. 回腸末端腫瘤は割面で灰白色調で境界明瞭である（赤矢印）.

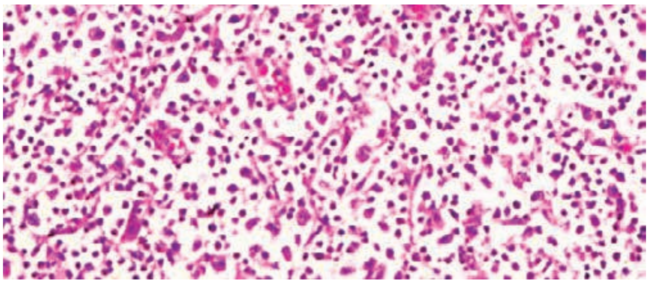


図 6. 病理組織像（3）. リンパ節（HE 染色）. 解剖時の標本で，やや組織変性が目立つが，過去検体と同様の腫瘍細胞が増殖する.

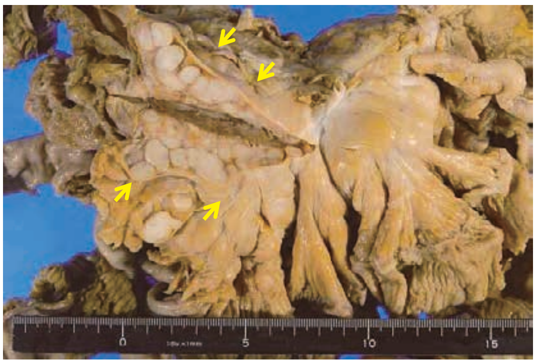


図 7. 摘出肉眼標本（2）. 腸管固定材料. 癒合結節状の腸間膜リンパ節（黄矢印）.

症例 No.102　5年前に心筋梗塞の既往をもち，消化管出血の入院中に突然の心肺停止により死亡した症例

剖検依頼科：花と森の東京病院（持ち込み解剖）

【概要】 5年前に心筋梗塞の既往をもち，消化管出血の精査目的で入院中に突然の意識消失・心肺停止により死亡した1例である．当初，心破裂が疑われたが，剖検時，心嚢内に出血はみられなかった．そのほか，消化管出血や肺は直接死因とはなりえないことから，心筋梗塞や不整脈による影響が考えられた．心臓の割面には，新旧混在した梗塞巣を認め，病変はほぼ全周性にみられた．左前下行枝（LAD），左回旋枝（LCX）にはステントが留置されている状態であったが，ステント直上のLADは90%までの狭窄を認め，この部位の狭窄ないし閉塞が直接死因につながったと考えられた．これには，入院時より認められていた不整脈も関与している可能性が考えられるが，組織学的な変化に乏しく，確定困難である．ECGモニターにみられたST−T変化やPVCは，陳旧性心筋梗塞による変化のみならず，不整脈を合併していたことを示唆する症例であった．

【症例】 63歳，男性．

主　訴：黒色便，嘔吐．

家族歴：大腸癌（父親）．

既往歴：脳出血（6年前）．脳出血後遺症として左片麻痺と高次脳機能障害がある．心筋梗塞（5年前）．

生活歴：飲酒歴，喫煙歴なし．

【臨床経過】

施設に入所中であった．死亡1ヵ月前から食欲不振を自覚した．排便も少なくなった．

7日前：黒色便と黒色の嘔吐を認めた．

6日前：内科を受診し，上部消化管出血の疑いで入院となる．上部消化管内視鏡で胃および十二指腸に大小の潰瘍を複数認めた．ECGモニターで2連のPVCを認めたが，経過中，胸痛や胸部不快などの胸部症状は認めなかった（図1）．

5日前：濃厚赤血球2単位輸血．消化管出血の徴候はなかった．ECGモニターで，2連のPVCやST−T変化がみられたが症状に乏しく，陳旧性心筋梗塞によるものと考えられた．

4日前：消化管出血の徴候はなかった．WBC 11,710，Hb 11.2，CRP 4.8．

死亡当日：食事再開の是非を判断するため，上部消化管内視鏡検査を午前中に施行した．胃・十二指腸いずれも出血はなく，治癒傾向を示していた．検査後の午後0時55分，看護師と会話中に突然眼球上転，意識消失，心肺停止となった．ただちに心肺蘇生術を施行したが，まったく反応がみられず死亡した．

【検索希望事項】

突然の心肺停止の原因．

【剖検診断】

1. 陳旧性心筋梗塞および急性心筋梗塞．
2. 肺うっ血，軽度巣状肺炎．
3. 胃慢性潰瘍．
4. 甲状腺癌（ラテント癌，乳頭癌）．

【剖検所見】

A．陳旧性心筋梗塞および急性心筋梗塞

心臓（395g）はやや肥大するが，外表に破裂などは認められない．肉眼的に，割面で側壁主体に3.5cm大の白色調を呈する比較的時間の経過した線維化巣を認める．後乳頭筋の内膜直下が全体的に白色調を呈する．また中隔〜前壁（LAD支配領域）および前乳頭筋の内膜直下主体に出血斑を認める（図2）．組織学的には，不規則巣状の，時相の異なる線維化巣が多数みられる．炎症細胞浸潤に乏しい古い線維化巣や，心筋細胞が脱落した部位にマクロファージの浸潤と軽度の炎症細胞浸潤を伴う疎な線維組織からなる比較的新しい線維化巣が混在する（図4）．冠動脈は肉眼的に開存しているが，組織学的にはプラーク内出血を伴う不安定性プラークを認める（図5）．LCX，LADには約3cmにわたりステントが挿入されている．

B．肺うっ血，軽度巣状肺炎

肺は305/485gと軽度に重量を増す．割面で両側とも中葉（舌区），下葉主体にうっ血が目立つ．胸水（左200/右300m*l*）は淡黄色透明である．組織学的に肺胞構築は保たれており，細気管支・終末細気管支レベルの小血管にうっ血が目立つ．肺動静脈に血栓・梗塞は認めない．

C．胃慢性潰瘍

幽門側P-ring〜小彎前壁主体に，40×30mm大の類円形を呈する潰瘍を認める（図3）．そのほか，近傍には4, 5mm大の小型類円形の潰瘍を2個認める．活動性の出血は認めない．組織学的に潰瘍は固有筋層の断裂を伴い，全壁性の欠損を認めるUL−IV相当（深さ5mm）である．潰瘍底表層はフィブリン析出を伴い，高度の好中球・リンパ球・形質細胞浸潤を伴う肉芽組織におおわれる．近傍にみられた小型潰瘍はUL−II相当（深さ約2.5mm）である．

D．甲状腺乳頭癌：甲状腺左葉に5mm大の白色結節を認める．甲状腺内にとどまり，脈管侵襲も認めない．

【病理所見まとめ】

1. 突然の心肺停止の原因および直接死因としては，3枝狭窄による広範な新旧混在した梗塞巣に加え，LAD起始部にみられた不安定性プラークによる狭窄ないし閉塞が考えられる．なお入院時より認められていた心室性期外収縮が関与した可能性も考えられる．
2. 生前指摘されていた胃潰瘍からの出血はなく，胃内容物は非血性であったことから，潰瘍からの出血性ショックなど直接死因にはなりえない．肺はうっ血肺の状態であったが，肺動脈に血栓・塞栓などは認められず，呼吸状態は保たれていたものと考える．

臨床画像

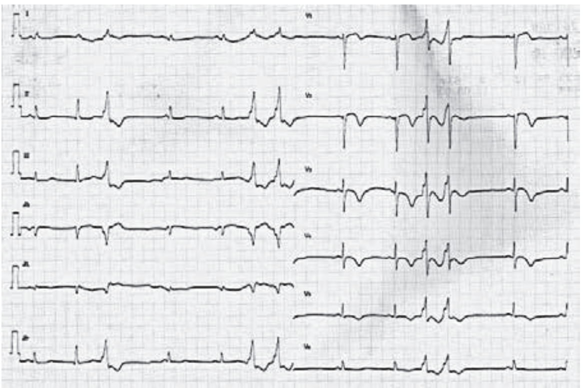


図 1. 入院時（死亡 6 日前）の心電図

病理画像

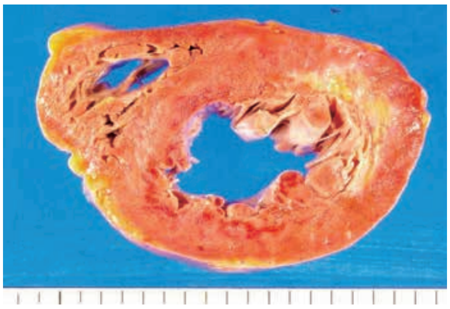


図 2. 摘出肉眼標本（1）［固定前］. 左房側壁主体に 35mm にわたる梗塞巣を認める. 一部で貫壁性. 後乳頭筋は内膜直下が白色調を呈し，虚血性変化を伴う. また中隔から前壁と前乳頭筋の内膜直下主体に広範な出血斑を認める.

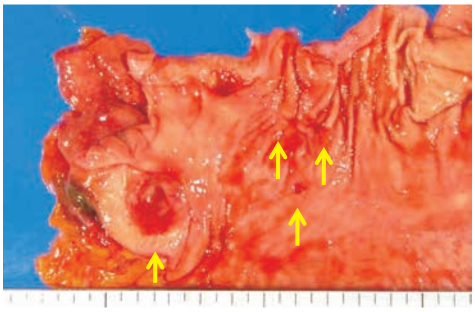


図 3. 摘出肉眼標本（2）［固定前］. 幽門側 P-ring〜小彎前壁主体に 40×30mm 大の類円形を呈する潰瘍を認める（矢印）. その近傍には 4, 5mm 大の小型類円形の潰瘍を 2 個認める. 活動性の出血は認めない.

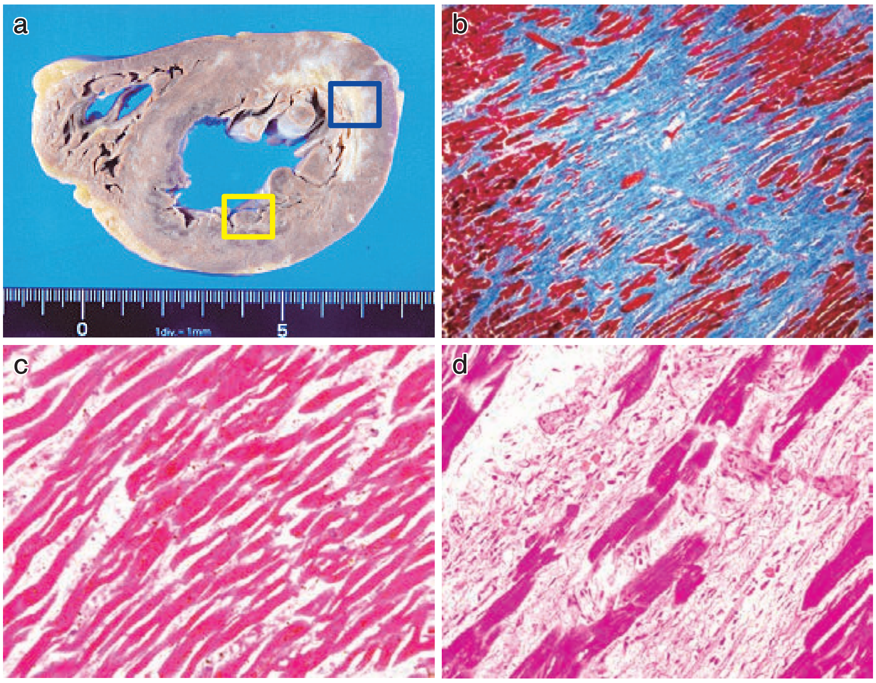


図 4. 陳旧性心筋梗塞および急性心筋梗塞
a. 摘出肉眼標本（3）. 心臓固定後割面. 青枠は陳旧性，黄枠は急性・亜急性.
b. 病理組織像（1）. 陳旧性心筋梗塞巣（Masson Trichrome 染色）. 心筋細胞が脱落した部位に密な膠原線維の増生を認める.
c. 病理組織像（2）. 急性期の心筋梗塞巣（HE 染色）. 心筋細胞の細胞質は好酸性を増し，核が脱落している.
d. 病理組織像（3）. 亜急性期の心筋梗塞巣（HE 染色）. 心筋細胞が脱落した部位は疎な線維性組織からなり，ヘモジデリンの沈着を伴う軽度の単核球浸潤を認める.

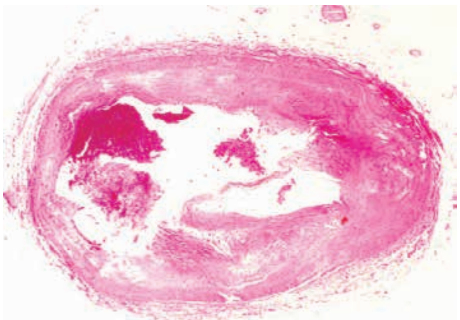


図 5. 病理組織像（4）. LAD ステント直上の冠動脈（EVG 染色）. 内腔に出血を伴う不安定性プラークを認める. 再疎通像を伴う.

症例 No.103　外陰癌の放射線化学療法中に好中球減少と発熱をきたし死亡した症例

剖検依頼科：周産女性科

【概要】1 年前に外陰癌，尿道浸潤ありと診断された．2 ヵ月間にわたって化学放射線治療を施行したが，2 ヵ月前に局所再発を認め，化学療法を施行した．化学療法中，好中球減少を認め，G-CSF，抗菌薬投与を受けていた．入院 1 日前の外来で，白血球 500/μl と発熱を認め入院した．翌日，呼吸状態が増悪し死亡した．剖検時，両肺には巣状に出血を認め，多数の Gram 陰性桿菌を認めた．外陰癌は局所に残存していたが，遠隔転移は認めなかった．死因は肺炎，敗血症に伴う全身状態の増悪と考えられた．

【症例】70 歳代，女性.
主　訴：呼吸困難感.
妊娠分娩歴：3 経妊 2 経産.

【臨床経過】
1 年前：尿道浸潤，鼠径リンパ節転移を伴った外陰癌と診断された（図 1，2）．化学放射線治療（CDDP＋RT total 45Gy）を 2 ヵ月にわたり施行した.
2 ヵ月前：外陰部に 2.5cm 大の局所再発を認め，化学療法（CPT-NDP 80％dose）を施行した.
7 日前：白血球 700/μl，Plt $2.6\times10^4/\mu l$ であり，G-CSF，抗菌薬投与を行った.
入院時：呼吸困難を自覚し来院した．白血球 500/μl，好中球数は測定不能であった．化学療法に伴う好中球減少と診断し，入院となった.
入院後：38℃ を超える発熱と胸部 X 線像で肺炎像を認めた．抗菌薬，G-CSF を投与したが，呼吸状態は増悪し，翌日死亡した.

【検索希望事項】
直接死因，外陰癌の状態，敗血症の有無.

【剖検診断】
1. 外陰部癌（化学放射線療法後）と治療関連所見（両側肺炎，肺結核，敗血症）

【剖検所見】
A.　外陰癌（放射線化学療法後）
1. 外陰癌の所見
1）既往生検検体（B1210626）：低分化な squamous cell carcinoma を認める.
2）剖検所見：尿道中枢部側に 8mm 大の結節性病変を認める（図 7）．組織学的には，生検時と同様の充実性増殖を示す角化の乏しい扁平上皮癌を認める．周囲に myxoid な間質を伴った紡錐形となり結合性の低下した成分も含まれる（図 8）．癌は外陰部側～尿道に浸潤し，尿道に腫瘤を形成していたと考えられる．切片上，腫瘍の厚さは最大 7mm である．癌の大部分は viable であり，放射線化学療法の効果はわずかであったと考える．遠隔転移は認めない.
2. 治療関連所見
1）両側肺炎，肺結核（775/800g）：左下葉には白色調の肺実質が硬化した領域が地図状に広がり（図 3），右下葉背側には壊死を伴う数 mm 大の白色結節が認められる．組織学的には巣状の出血と肺胞腔内のマクロファージやリンパ球，形質細胞の浸潤と Gram 陰性桿菌の感染を認める．好中球浸潤も認められるが，相対的に弱い（図 4）．炎症の乏しい肺胞腔内には多数のフィラメント状の細菌が認められ（図 5），形態変化した緑膿菌と考えられる．右下葉に認められた白色結節は乾酪性壊死を伴う肉芽腫であり，多核巨細胞が壊死巣の周囲に認められる（図 6）．Ziehl-Neelsen 染色では抗酸菌を少数認める．両側肺炎，肺結核の所見．結核は active な状態と考えられる．培養：肺組織培養（左右下葉）では *Pseudomonas aeruginosa*（3＋）.
2）　敗血症に伴う所見
血液培養（右心房）：*Pseudomonas aeruginosa*（好気培養ボトル）.
脾炎（85g）：実質の好中球浸潤は目立つものではないが，被膜や脾柱には好中球を混じた炎症細胞浸潤が認められる.
骨髄：正形成性骨髄である．成熟顆粒球の数は少ない．血球貪食像を認める.

【病理所見まとめ】
1. 直接死因，敗血症の有無について：剖検時には両肺に肺炎の所見があり，右肺には肺結核の所見を認めた．血液培養，肺組織培養により緑膿菌が検出されており，緑膿菌を起炎菌とする肺炎，敗血症の状態と考えられる．フィラメント状の細菌が認められるが，抗菌薬の投与に伴う緑膿菌の形態変化をみていると考えられる．最小発育阻止濃度にいたらない低濃度の抗菌薬濃度によって形態変化が誘導されることはよく知られており，フィラメント状となった細菌は分裂せず，多量のエンドトキシンを細胞質内に含むといわれている.

肺炎像は肺の一部であるが，緑膿菌は肺胞内の炎症細胞浸潤がほとんどみられない個所にも多数認められ，広範な感染を起こしていたと思われる．直接死因は緑膿菌を起炎菌とした肺炎と敗血症による全身状態の増悪と考えられる.

2. 外陰癌の状態：外陰癌については外陰部～尿道にかけて残存が考えられるものの，病変はこの部分に限局しており，そのほかの臓器への浸潤や転移，リンパ節病変の残存は認めなかった.

臨床画像

図 1．初診時の MRI．外陰部に 3cm 大の腫瘤を認める（矢印）．

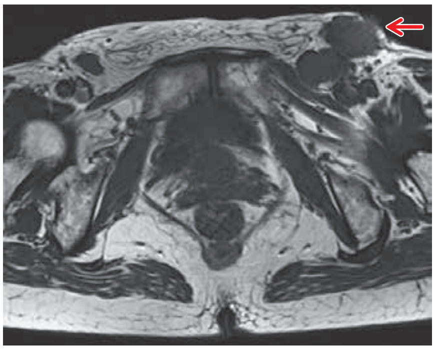


図 2．初診時の MRI．右鼠径部のリンパ節腫大（矢印）．

病理画像

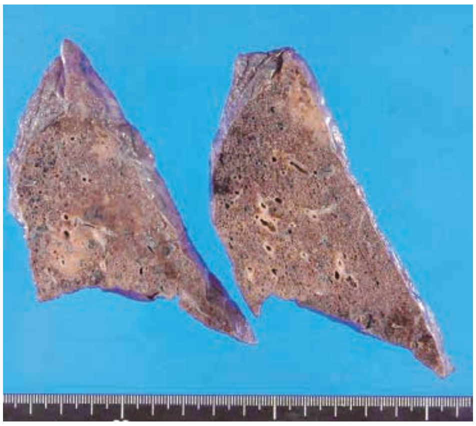


図 3．摘出肉眼標本（1）．肺の割面．暗赤色で含気が低下している．

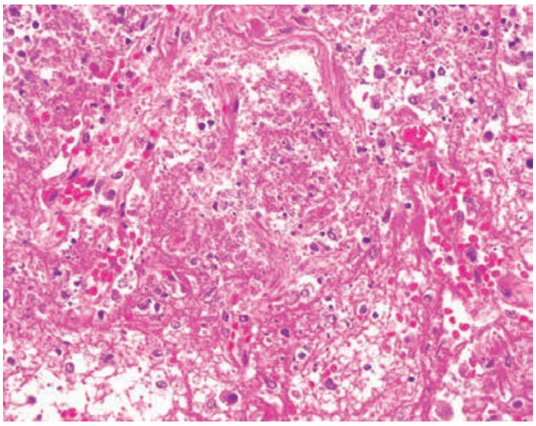


図 4．病理組織像（1）［HE 染色］．図 3 の暗赤色調の部分

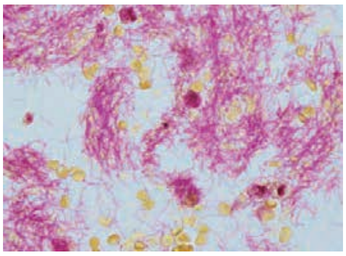


図 5．病理組織像（2）［Gram 染色］．フィラメント状の緑膿菌．

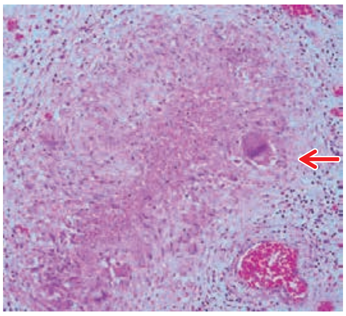


図 6．病理組織像（3）［HE 染色］．乾酪性肉芽腫と多核巨細胞を認める（矢印）．

図 7．摘出肉眼標本（2）．尿道近位部に腫瘍の残存を認める（矢印）．

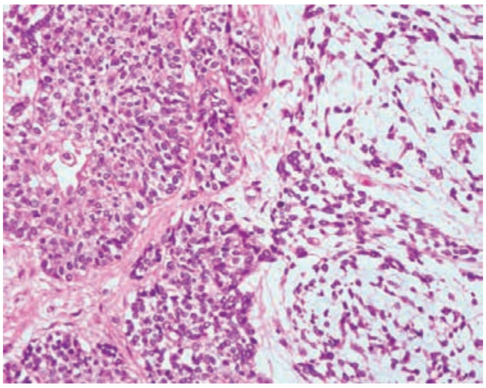


図 8．病理組織像（4）［HE 染色］．図 7 の組織像である．

症例 No.104　低悪性度のリンパ腫の長期経過観察中に敗血症を呈し死亡した症例

剖検依頼科：血液内科

【概要】 低悪性度悪性リンパ腫（marginal zone B-cell lymphoma）のため13年前から治療し，4年前からは経過観察となっていた．著明な貧血と発熱，低血圧で入院し，尿路感染に伴う敗血症と診断したが，治療に対する反応は乏しく死亡した．剖検では，右腎盂には腎瘻カテーテル挿入部を主体として膿瘍を伴う著明な炎症が広がっており，腎盂腎炎の所見であった．肺内にも多発小膿瘍が認められ，敗血症に伴う変化と考えられた．リンパ腫の広がりは肝，および傍大動脈リンパ節に限局しており，骨盤内の腫瘤は消失していたが，腎盂腎炎による敗血症のコントロールが不能となりショックを呈した1例である．

【症例】 76歳，女性．

主　訴：発熱，意識低下，血圧低下．

既往歴：統合失調症（30歳ころ〜），腎瘻造設（63歳），HBV劇症肝炎（67歳），橋本病の疑い（67歳），帯状疱疹（68歳），肺クリプトコッカス症（71歳），ニューモシスチス肺炎（74歳），深部静脈血栓症（74歳），右中指扁平上皮癌（76歳）．

【臨床経過】

13年前：CTで膀胱に浸潤する骨盤内巨大腫瘤，両側水腎症を認めた．右腎瘻造設術施行後，精査目的で当院泌尿器科に入院した．生検により悪性リンパ腫（marginal zone lymphoma）と診断され，化学療法を施行した．

10年前：傍大動脈リンパ節再発に対し，化学療法を施行した．

6年前：肝S7に25mm大の腫瘤を指摘され，生検で悪性リンパ腫の診断で化学療法を施行した．その後腫瘤は不変〜軽度増大傾向であったが，一方で免疫低下による感染症を合併したため，4年前からは経過観察となっていた．

入院時：著明な貧血と発熱，低血圧で当科へ緊急入院した．胸部CTでは，両肺に小結節の多発が認められた（図1）．尿路感染症，敗血症と診断し，抗生物質治療を開始した．

1ヵ月後：全身状態が徐々に悪化し，死亡した．全経過13年．今回の入院エピソード約1ヵ月．

【検索希望事項】

悪性リンパ腫の広がり，感染症の検索．

【剖検診断】

1. 悪性リンパ腫（extranodal marginal zone B-cell lymphoma with high grade component）放射線化学療法後．
2. 両側水腎症および右腎盂腎炎・乳頭壊死（右腎瘻造設後）．
3. 敗血症・肺多発小膿瘍．

【剖検所見】

A. 悪性リンパ腫（extranodal marginal zone B-cell lymphoma with high grade component）放射線化学療法後

1. 生前の鼠径リンパ節生検検体（13年前）：Malignant lymphoma；nodal marginal zone lymphoma in the pelvis.
2. 生前の肝生検検体（5年前）：Malignant lymphoma；extranodal marginal zone lymphoma of the liver.
3. 剖検所見：骨盤内に腫瘤の形成は認めない．傍大動脈周囲リンパ節に，軽度腫大あるいは褐色調に変色したリンパ節が散見される．鼠径リンパ節に明らかな腫大はない．組織学的には，傍大動脈リンパ節周囲の結合組織において，小型〜中型の異型リンパ球が巣状に増殖する（図2）．これら増殖する異型細胞は免疫染色により，CD20（＋），CD79a（weakly ＋），CD3（−），CD5（−），CD10（−），Ki67陽性率：20〜30％（focalにはやや増殖能が高い部分がある）．以上より，marginal zone lymphomaの遺残と考える．

B. 両側水腎症および右腎盂腎炎（腎瘻造設後）［100/180g，右は脂肪込み］

腎瘻挿入部の創が背部〜腎背面に認められる．右腎盂内には広く膿が充満し，乳頭壊死を伴う（図3）．組織学的には，腎瘻挿入部周囲を主体として，好中球やリンパ球などの炎症細胞が多数浸潤する．マクロファージや異物巨細胞の出現など異物反応も伴っている．腎乳頭は一部で壊死に陥る．腎盂膿培養：*Trichosporon sp.*（1＋），*Stenotrophomonas maltophilia*（1＋）．

C. 敗血症・肺多発小膿瘍

1. 血液培養：*Stenotrophomonas maltophilia*，Gram-negative rod（ブドウ糖非発酵菌）．
2. 肺多発小膿瘍（345/245g）：両側肺末梢優位に，5mm大までの多発小結節/膿瘍形成を認める（図4）．組織学的には，膿瘍内部には好中球やマクロファージなどの炎症細胞が浸潤する．肺膿瘍培養：*Stenotrophomonas maltophilia*＜1＋，*Pseudomonas sp.* 20個．

【病理所見まとめ】

1. 剖検時，骨盤内に腫瘤の形成は認めない．リンパ腫の広がりについては，肝あるいは傍大動脈リンパ節に既知のものと考えられる病変を認めるが，そのほか，明らかなものはない．リンパ腫の組織像については，生前の検体とおおむね同様であり，主体はlow gradeな成分からなる．しかしながら，一部でやや大型の腫瘍細胞が混在し，focalに増殖能が高い部位が認められることにより，marginal zone B-cell lymphoma with high grade componentと診断する．
2. 右腎盂には腎瘻カテーテル挿入部を主体として膿瘍を伴う著明な炎症が広がっており，乳頭壊死を伴う急性＋慢性腎盂腎炎の所見である．左腎は閉塞性腎症の状態であった．
3. 肺内にも多発小膿瘍が認められた．敗血症に伴うものか，誤嚥性肺炎に伴う変化かの鑑別が問題となるが，肺膿瘍からは腎膿瘍培養あるいは血液培養から検出されたものと同様の菌（*Stenotrophomonas maltophilia*）が検出されており，敗血症に伴う変化の可能性を考える．
4. 死因：腎盂腎炎に伴う敗血症性ショック，および多臓器不全である．

臨床画像

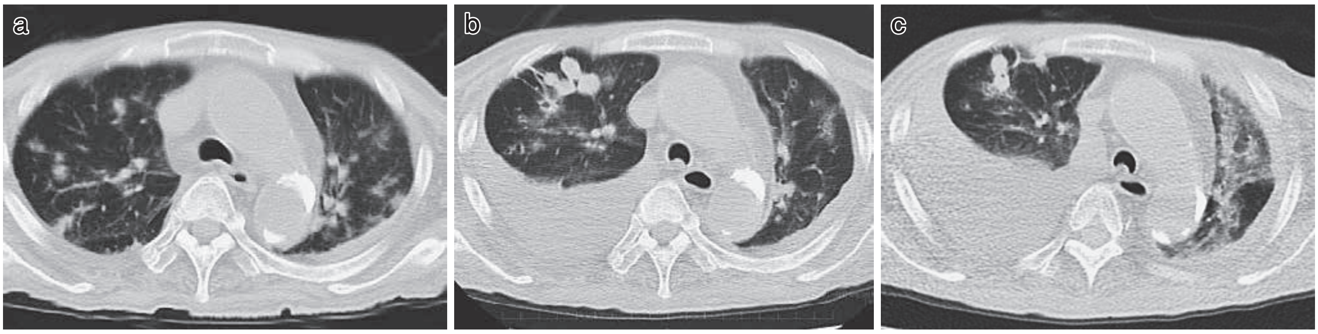


図 1．胸部 CT（a：入院時，b：入院 15 日目，c：入院 29 日目）．両肺に境界不明瞭な結節影が多発する．入院後胸水の貯留を認める．

病理画像

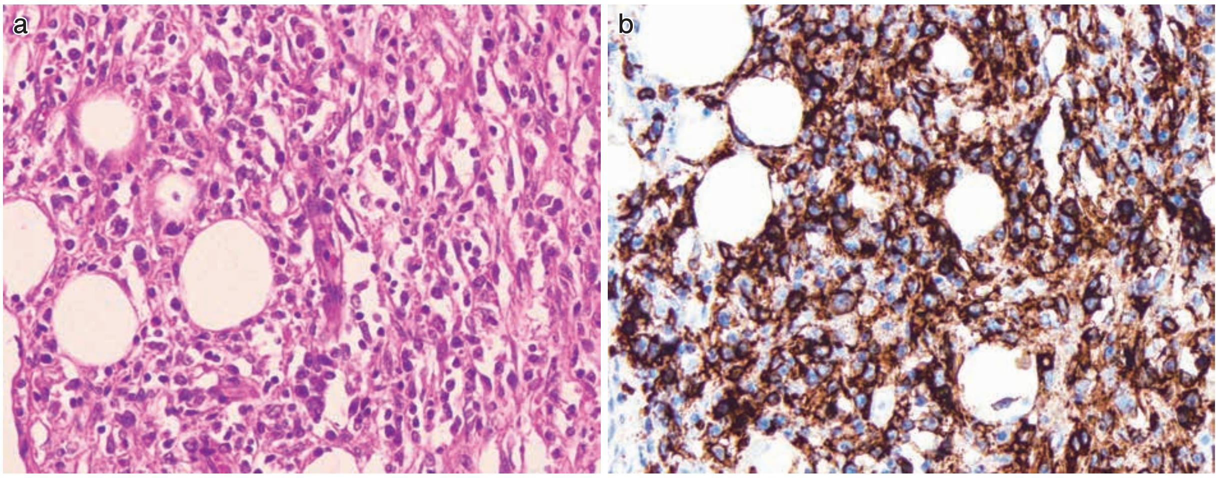


図 2．病理組織像（a：HE 染色，b：CD20 免疫染色）．剖検時の傍大動脈リンパ節周囲の結合組織．小型～中型の CD20 陽性異型リンパ球が密に増殖する．

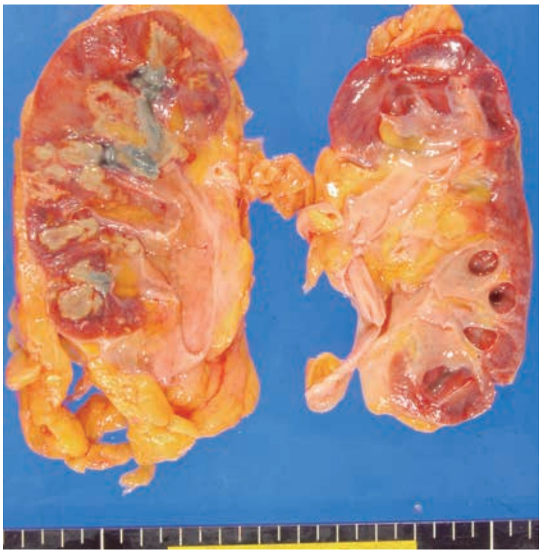


図 3．摘出肉眼標本（1）．剖検時の腎．右腎盂内には広く膿が充満し，乳頭壊死を伴う．

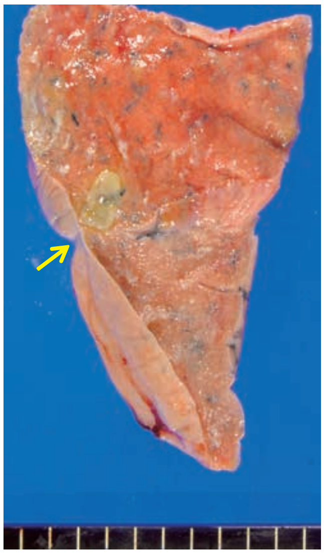


図 4．摘出肉眼標本（2）．剖検時の肺．両側肺末梢優位に，多発小結節/膿瘍を認める（矢印）．

前 目次へ 次

症例 No.105　組織学的診断にいたらず死亡した縦隔への進展が目立つ肺扁平上皮癌の症例

剖検依頼科：呼吸器内科　　　臨床担当医：貫井義久

【概要】 体重減少や咳嗽を主訴とし，胸部異常陰影を指摘された60歳代男性である．組織学的診断にはいたらなかったが，肺扁平上皮癌として治療したが奏効せずに，半年の経過で死亡した．解剖では縦隔に広範な広がりを有する低分化な扁平上皮癌であり，原発巣は組織像や免疫染色学的に肺癌に一致する所見であった．癌は心壁や大血管に浸潤しており，不整脈や心機能低下，胸水を引き起こしていた．また，早期の大腸癌と前立腺癌もみられた．

【症例】 60歳代，男性．

主　訴：倦怠感，食思不振，体重減少，臥床時の咳嗽．

既往歴：脊柱管狭窄症，前立腺肥大症．

生活歴：飲酒は瓶ビール3本/日，喫煙は15本/日×48年間．

【臨床経過】

入院4ヵ月前：倦怠感，食思不振を自覚，体重が12kg減少し，臥床時の咳嗽が出現した．

2週間前：前医で胸部異常陰影を指摘され当院を紹介され受診した．胸部CTで左肺門部に空洞を伴う腫瘤と炎症反応の上昇（CRP13.7）のため，抗生物質投与で経過観察とした．

入院時：造影CTでは，左肺の腫瘤は心嚢浸潤，肺動脈幹，左肺動脈壁への浸潤が疑われる（図1）．心嚢内には播種を疑う多発結節がある．気管支鏡で左B3の狭窄があり，抗酸菌検査は陰性であった．HR110程度の洞性頻脈，心エコー上diffuse hypokinesis of LV wall，EF37％と心機能低下があった．

11日後：ときおり出現する発作性心房細動に対してアプリンジンを内服した．胸部X線像で右胸水貯留を確認した．黄色透明漏出性で心機能低下による胸水を認める．

2週間後：確診は得られなかったが，SCC高値と抗生物質が無効なことから，扁平上皮癌を疑い化学療法（CBDCA＋TS−1）を開始した．

3週間後：化学療法（CBDCA＋TS−1）は終了し，画像上若干縮小した．

1ヵ月後：血小板減少，好中球減少．

2ヵ月後：意識レベルの急激な低下と心室頻拍が出現し，午前9時50分死亡した．

【検索希望事項】

肺癌の組織型・範囲の検索，死亡にいたった心室頻拍発症の原因検索，血小板減少の遷延の原因検索，両側胸水貯留の原因検索．

【剖検診断】

1. 三重癌（縦隔への浸潤が目立つ肺癌，多発早期大腸癌，ラテント前立腺癌）．

【剖検所見】

A. 三重癌

1. 左肺扁平上皮癌

1）既往：細胞診や肺生検で生前に組織学的確定診断がつかなかった．

2）剖検所見

病変部組織像（図2）：癌は索状〜小胞巣状を呈した分化に乏しい部分が多いが，一部では角化や渦巻き状構造がみられる．密な膠原線維増生を伴う．管腔様構造や裂隙形成がみられ，粘液産生もみられる．免疫染色は，p63（＋），CD5（一部＋），c-kit（−）．

広がり（図3）：左肺の空洞を伴う癌病巣は心臓上部左側壁面と連続し長径約8cmで，上部は胸骨後面まで連続する．空洞は5cm大で，胸腔と肺内空洞が交通して形成される．この病変周囲には，大動脈周囲や肺静脈壁内，上大静脈壁内，左室壁心外膜などに白色調結節性病変が多数形成される．左肺動脈や左肺静脈などを圧排狭窄する．

血行性転移：右副腎に5mm大結節．

播種性転移（図4）：心嚢内のとくに左室周囲に結節性の播種巣を認める．播種巣により心外膜と心嚢が固着し，一部心筋に浸潤する．

関連所見：浸潤巣による左肺動脈や左肺静脈などの圧排狭窄．培養結果（肺空洞周辺）：*Enterobacteriaceae*，*Staphylococcus sp.*，*Enterococcus sp.*，*γ-Streptococcus*，*Candida albicans*.

2. 多発大腸腫瘍（図5）：全長で12個を超える最大18mm大のポリープの形成がある．組織学的には低異型度高分化管状腺癌〜高異型度管状腺腫．

3. ラテント前立腺癌：2mm大，Gleason score 3＋3＝6.

B. その他の所見

骨髄はまだら状に過形成性の領域がみられるものの，全体としては低形成性である．

【病理所見まとめ】

1. 腫瘍は大部分で分化に乏しく，組織型の確定が困難であったが，肺内の病巣に角化像が散見され扁平上皮癌であった．原発巣としては，胸腺も鑑別にあがるが，組織所見や免疫染色の結果，発生頻度も勘案すると肺原発が示唆された．
2. 心房細動は大血管周囲の癌による浸潤・圧排，左室運動低下は複数の心嚢内播種巣による心嚢と心室壁の固着，心室頻拍は播種巣の左心室心筋組織への浸潤がそれぞれ関与したと考えられる．
3. 両側胸水貯留は左心室の拍出量低下や肺静脈狭窄による肺うっ血が原因としてあげられる．
4. 血小板減少は造血細胞の回復遷延によるものと考えられるが，その理由は特定できなかった．

臨床画像

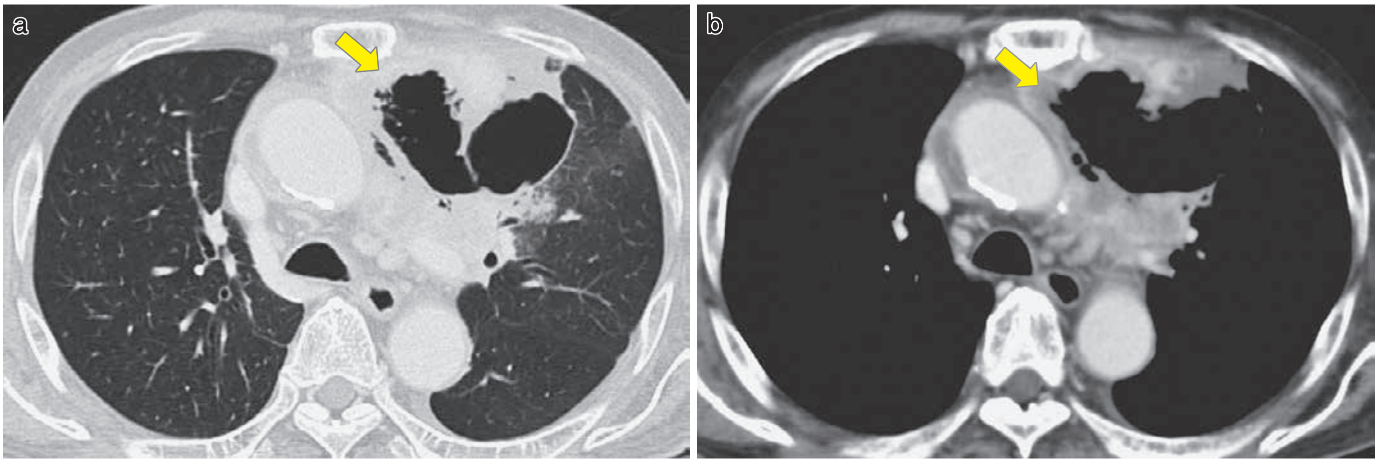


図 1．入院時胸部 CT（a：肺野条件，b：縦隔条件）．大きな空洞形成と周囲への浸潤影を認める（黄矢印）．

病理画像

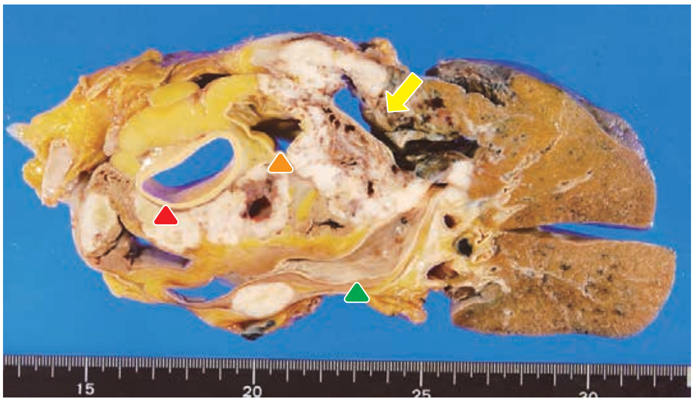


図 2．摘出肉眼標本（1）．縦隔肺割面．肺〜縦隔にかけての空洞形成（黄矢印），周囲に灰白色調の癌の浸潤巣が広がる．大動脈（赤矢頭），肺動脈（橙矢頭），肺静脈（緑矢頭）．

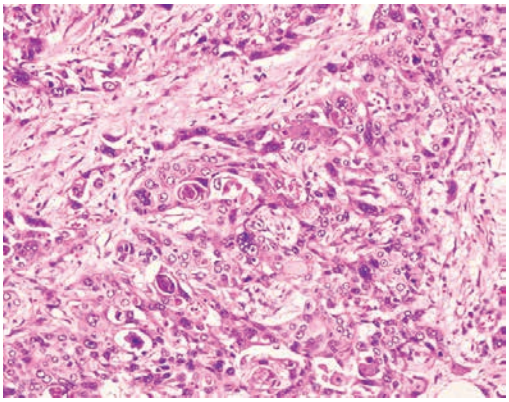


図 3．病理組織像（HE 染色）．一部に角化を認める低分化な扁平上皮癌である．

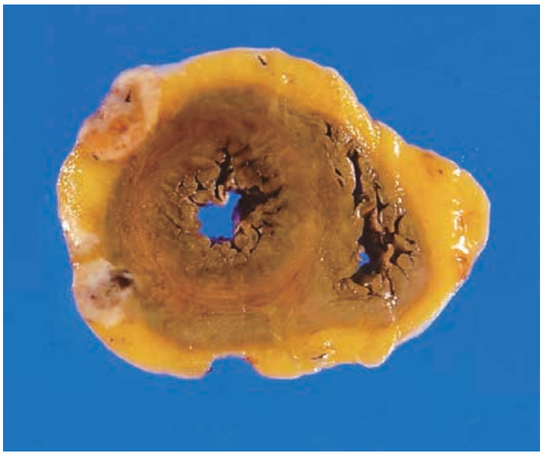


図 4．摘出肉眼標本（2）．心臓割面．心外膜の播種巣が心筋に浸潤する．

図 5．摘出肉眼標本（3）．大腸多発ポリープ．大腸にはポリープが多発し，大型のものは早期癌となる．

症例 No.106　下部消化管出血に対する処置後，突然の徐脈，心停止により死亡した症例

剖検依頼科：救命救急センター

【概要】下血に対する処置後，突然の徐脈，心肺停止により，死亡した症例である．頻回な下血により貧血が進行し，緊急 interventional radiology（IVR）により右結腸動脈の枝から肝彎曲部への血管外漏出がみられたため，同部位にコイリングおよび塞栓が行われ，止血確認後帰室した．その直後，突然の徐脈，心肺停止となった．Hb 低下もあり，再出血などが疑われたが，出血源が特定できず，また病態の本態が出血によるものであるか判然としない状態で死亡したため，病理解剖となった．剖検時，上部～下部消化管には血性内容物を多量に認めたが，粘膜面に活動性の出血を示唆する病巣はみられなかった．また墨汁を用いて血管閉塞の有無を確認したが，明らかな血管の閉塞・破綻などは認められなかった．病理解剖においても，出血源の特定が困難な症例であった．

【症例】77 歳，男性．

主　訴：下血．

家族歴：大腸癌（母親，姉）．

既往歴：糖尿病，高血圧症．

生活歴：特記すべきことはない．

【臨床経過】

入院時：自宅トイレで下血した．その後出勤し，便意を自覚したためトイレに入ったところ，再度下血をきたし，立ち上がれなくなった．救急要請され，搬送しようと上体を起こした際に意識レベルの低下がみられ，ショック状態となる．当院へ救急搬送され，同日入院となる．緊急造影 CT により，上行結腸～肝彎曲部に複数の憩室を認める（図 1）．

1 日後：血便による Hb の低下がある．輸液および輸血により細胞外液および Hb の補充を行いながら，3 日後に下部消化管内視鏡検査を施行して出血源を精査・治療する方針となる．

2 日後：未明に頻脈および血圧低下と多量の下血を認めた．赤血球濃厚液（RCC）4 単位の輸血を施行し，血圧は 90 台に回復した．夕方，再び心拍数の増加と頻脈を認め，緊急造影 CT を施行した．上行結腸の肝彎曲部に extravasation を認め（図 2），活動性の出血を示唆する所見がみられた．RCC および新鮮凍結血漿（FFP）輸液を継続しつつ，緊急 IVR で出血部位を同定し，止血した．IVR からの帰室 20 分後，SpO_2 低下，血圧低下，徐脈を認めた．気管挿管を行うが，心肺停止状態となる．経皮的心肺補助装置（PCPS）導入後も循環血漿量は保たれず，循環動態は不安定であった．家族の希望により，手術は行わない方針となり，PCPS の脱血管に血液が循環しなくなってきた段階で PCPS 終了とする方針となる．

3 日後：死亡を確認した．

【検索希望事項】

心筋梗塞の有無，出血源の特定，塞栓した血管周囲の間膜の損傷や腸管穿孔の有無．

【剖検診断】

1. 下部消化管出血，
2. 結腸憩室症，
3. 左心肥大．

【剖検所見】

A. 下部消化管出血（上行結腸の憩室出血疑い）

上部～下部消化管に血性内容物を計 1,100ml 認める．胃・十二指腸には胆汁色の内容物を少量認める．肉眼的に，上行結腸回盲部領域に憩室を散在性に複数認める．比較的大きな憩室の粘膜面はやや粗造となるが，明らかな潰瘍・穿孔は認められない．粘膜面に 10～30mm 大までの斑状の粘膜内出血を認める．剖検時に墨汁で回盲部～上行結腸にかけて約 5cm にわたり染色されない領域を認めるが，上腸間膜動脈の末梢（右結腸動脈，回結腸動脈）に閉塞ないし塞栓術後のコイリングや塞栓物は確認できなかった（図 3～5）．組織学的には，一部の憩室に筋層の消失と膠原線維によって置換された部位（図 6）がみられるが，活動性の出血に乏しい．軽度の憩室炎がある．

B. その他

1. 左心肥大（500g）：割面では，明らかな出血や梗塞巣は認めない．組織学的に，心内膜下の心筋細胞に虚血，壊死がみられる．冠動脈狭窄率は右冠動脈 75%，左回旋枝 75%，左前下行枝 75%．
2. うっ血肺（640/755g）：重量を増す．割面は暗褐色調で，8mm 大までのブラがある．

【病理所見まとめ】

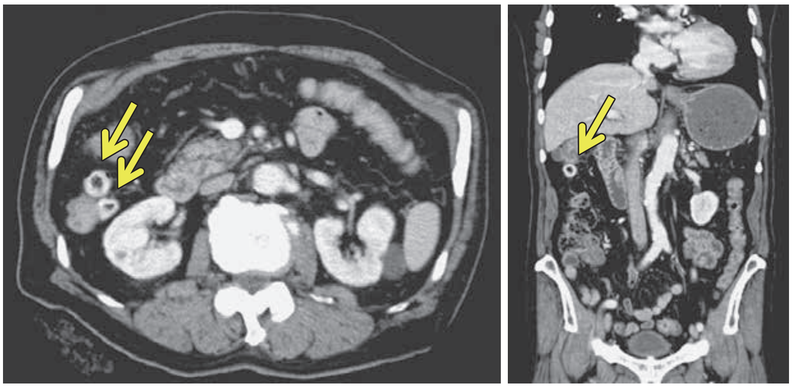
1. 出血源の検索に関して

回盲部～上行結腸部には憩室が散見されるが，粘膜面は比較的保たれており，穿孔は認められず，活動性の出血を伴うような病巣は指摘できなかった．墨汁を用いた検索でも，上腸間膜動脈の末端に明らかな閉塞や血管の破綻は認められなかった．

2. その他，急変する原因となりうる器質的変化について

肺動脈血栓塞栓症などは認められず，心内膜直下の心筋の虚血，一部壊死は消化管出血に伴う二次的な変化と考えられる．出血源の同定はできなかったが，臨床経過と併せて，下部消化管からの再出血が急変の要因と考えられた．

臨床画像



a. 横断像　　b. 冠状断像

図 1. 入院時造影 CT. 右上行結腸～肝彎曲部に複数の憩室を認める（矢印）.

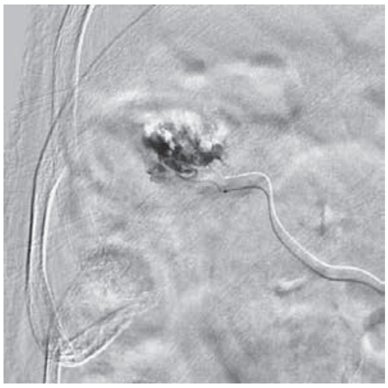


図 2. 入院 2 日後の緊急造影 CT. 上行結腸の肝彎曲部に extravasation を認める.

病理画像

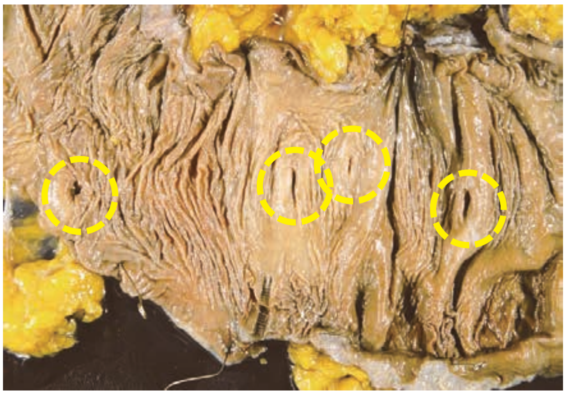


図 3. 摘出肉眼標本（1）. 上行結腸の憩室（ホルマリン固定）. 回盲部～上行結腸領域に憩室が散見される（丸印）. 明らかな潰瘍・穿孔は認められない.

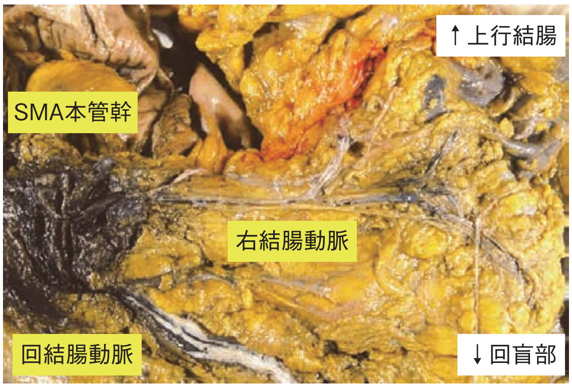


図 4. 摘出肉眼標本（2）. 腸間膜背側面（ホルマリン固定）. 剖検時に上腸間膜動脈（SMA）本幹から墨汁を流したところ，右結腸動脈に著変はなく，その末端での血管の閉塞ないし破綻がもっとも疑われた.

図 5. 摘出肉眼標本（3）. 上行結腸の憩室（ホルマリン固定）. 比較的大きな憩室がみられる（矢印）. 粘膜面はやや粗造で，褐色調であるが，活動性の出血は認められない.

図 6. 病理組織像（EVG 染色）. 上行結腸の憩室. 憩室の一部には筋層の消失を認め，膠原線維に置換される部位を認める（矢印）.

症例 No.107　さまざまな既往疾患を有し，意識レベルの低下と呼吸状態の悪化により死亡した症例

剖検依頼科：老年病内科　　臨床担当医：馬渕　卓，佐々木真理，中村麻里衣，袴田智美，泉本典彦

【概要】 さまざまな疾患をもつ老年男性の1例である．Alzheimer 型/脳血管型認知症を発症し，自宅介護で生活していた．本人・家族の希望により，best supportive care の方針だったため，積極的な治療を行っていなかった．間質性肺炎，肺癌などにより肺の予備能が低下していたところに肺炎，肺気腫をきたし，死亡した．高齢男性の自然経過の1例である．

【症例】 90歳，男性．

主　訴：意識レベルの低下，呼吸状態の悪化

既往歴：Alzheimer 型認知症（2年前～），Paget 病（22年前），間質性肺炎・肺気腫（13年前～），腹部大動脈瘤（5年前～，未手術），上行結腸腺腫（5年前，回盲部切除），前立腺癌（13年前，切除後）．

生活歴：喫煙歴20本/日，22年前より禁煙，機会飲酒（+）．

【臨床経過】

5年前：腹部大動脈瘤を指摘され，増大傾向を認めていたが，治療を望まないため経過観察とした．老年病内科に通院し，血圧は厳重にコントロールされていた．

4年前：物忘れの増悪を自覚した．

2年前：Alzheimer 型認知症の診断で，脳血管型認知症の合併を疑われる（図1）．自宅介護で生活し，食事は妻の介助により少量口にしていたがよくむせていた．

入院4ヵ月前：肺 CT により，右肺 S3b に不整形結節を認める（図2）．

2ヵ月前：徐々に食事摂取困難となった．

3日前：傾眠傾向．Alb1.6/d*l* と低栄養状態が著明．

入院当日：意識レベル低下，呼吸が荒いため，救急搬送され，緊急入院となる．Best supportive care のため補液管理のみ行う．

6日後：血圧低下および酸素飽和度の低下が著明となり，死亡した．

【検索希望事項】

意識障害の原因，認知症の精査，肺の状態の精査，腹部大動脈瘤の状態，前立腺癌の再発・転移の有無，その他死因となる疾患の検索．

【剖検診断】

1. 右肺腺癌．
2. 肺の線維気腫症および間質性肺炎．
3. 前立腺癌術後，再発なし．
4. 腹部大動脈瘤（未破裂）．
5. Alzheimer 病．
6. Paget 病術後，再発なし．
7. るいそう．

【剖検所見】

A．右肺腺癌

1. 原発巣：右肺（380g）．肉眼的に，内部に壊死を伴う類円形，充実性の50×40mm 大の腫瘍の形成を認める（図3）．組織学的には，腫瘍細胞が充実性，一部乳頭状構造を伴いながら増殖する低分化型の adenocarcinoma の所見（図4）．背景肺は上葉主体に気腫性変化が強く，下葉は構築の破壊が強い，腫瘍近傍の残存肺は軽度の肺水腫を伴う．［参考］adenocarcinoma（G3），pl1，V0，Ly1，pm1，pN3．
2. リンパ節転移：肺門部リンパ節に腺癌の転移を認める．

B．肺の線維気腫症および間質性肺炎

肺（220/380g）は軽度に重量を増す．両側ともに気腫性の変化が強く，下葉主体に気腔の拡張が目立つ蜂巣肺を呈する（図6）．

C．腹部大動脈瘤（未破裂）

大動脈腸骨動脈分岐直上に85×70×60mm 大の嚢状に膨隆する瘤の形成を認める（図5）．肉眼的に明らかな破裂はなく，大動脈内膜には高度の粥状硬化を伴い，瘤は石灰化により固い．内膜には内腔面に厚さ15mm の血栓を形成し肥厚する．内膜の中膜寄りにはコレステリンや石灰化を伴う．中膜は菲薄化し，弾性線維は断裂が目立つ．

D．Alzheimer 病

脳は1,345g．両側側頭葉は軽度に萎縮し，割面では脳回の萎縮と脳溝の開大を認める．組織学的には，大脳皮質下白質や海馬主体に神経細胞が疎となり，海馬傍回に炎型神経原線維変化を示す神経細胞（図7）と大小のびまん性の老人斑が多量にみられる．Alzheimer 型認知症に合致する所見である．アミロイドアンギオパチーの所見がある．脳血管型認知症を示唆する所見は乏しい．

E．前立腺癌術後，再発なし．

F．Paget 病術後，再発なし．

【病理所見まとめ】

1. 意識障害の原因については，以前から指摘されていた認知症に加え，呼吸機能の低下に伴う低酸素症も関与した可能性が考えられる．Alzheimer 型認知症に合致する所見を得たが，血管障害の合併は明らかではなく，梗塞などは認めない．
2. 右肺には，灰白色充実性の低分化腺癌を認め，中葉の大部分を占拠する．両肺には広範囲に気腫性変化および間質性肺炎による蜂巣肺を認めた．これらが複合的に呼吸機能の低下を招き，直接死因となった可能性が高い．
3. 生前より指摘されていた腹部大動脈瘤は増大傾向であったが，破裂は認めない．

臨床画像

図 1. 脳 MRI（8 ヵ月前）．脳梗塞を示唆する所見は認めない．両側大脳深部白質は対称性に T2 延長がみられ，両側頭頂葉領域に慢性虚血性変化がみられる．

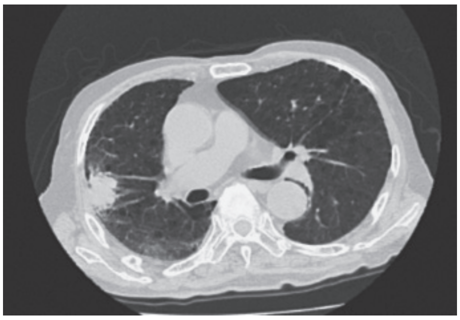


図 2. 肺 CT（4 ヵ月前）．右肺 S3b に不整形結節を認める．両肺に気腫性変化，下肺野末梢優位に間質性変化がある．

病理画像

図 3. 摘出肉眼標本（1）．肺割面（ホルマリン固定）．右側肺に中葉に類円形の灰白色充実性の腫瘍形成を認める．両側ともに上葉主体に気腫性変化が強く，下葉は既存の構築が保たれておらず，構築の破壊が強い．

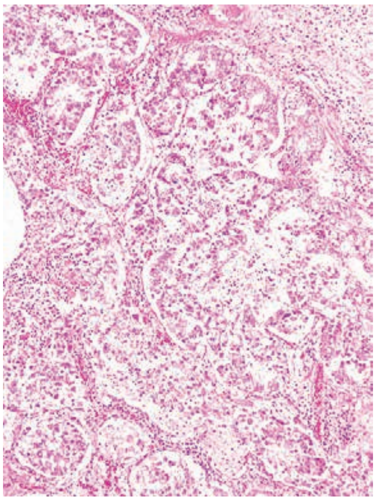


図 4. 病理組織像（1）［HE 染色］．腫瘍細胞が充実性ないし乳頭状構築を伴いながら増殖する低分化腺癌の所見である．

図 5. 摘出肉眼標本（2）．腹部大動脈瘤（ホルマリン固定）．嚢状に膨隆する腹部大動脈瘤である．破裂は認めない．右下囲みは大動脈瘤の割面（固定後）．内腔面は厚さ 15mm に肥厚する．

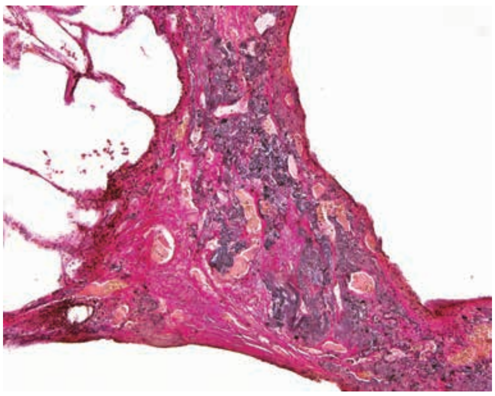


図 6. 病理組織像（2）．間質性肺炎（EVG 染色）．拡張した多数の気腔の形成を認める．壁在性の陳旧性の線維化や虚脱がみられる．

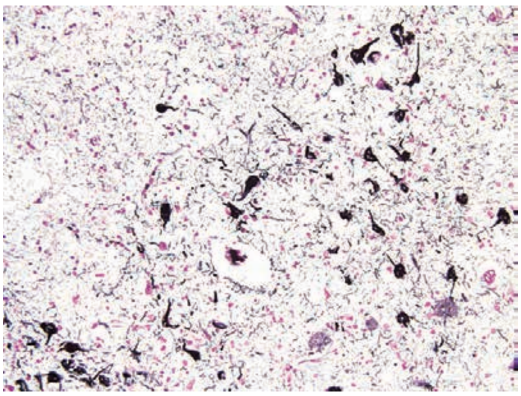


図 7. 病理組織像（3）．炎型神経原線維変化（Gallyas 染色）．海馬傍回主体に炎型神経原線維変化を認める．

症例 No.108　膵臓癌・多発肝転移を主体とした三重癌の症例

剖検依頼科：老年病内科　　臨床担当医：馬渕　卓，佐々木真理，中村麻里衣，袴田智美，泉本典彦

【概要】膵臓癌と多発肝転移により全身状態が悪化し死亡した 85 歳・男性の症例である．膵臓癌は膵臓のほぼ全体を置換する浸潤性膵管癌の所見であった．腫瘍細胞は脾静脈，門脈，肝静脈の血管内塞栓を形成し，多数の肝転移巣を形成していた．また腫瘍細胞は大動脈周囲や胃周囲リンパ節にもみられた．腹水内にも腺癌細胞を認めた．腎臓癌は淡明細胞型腎細胞癌であり，腎皮質を中心に髄質まで広がり腎門部静脈への塞栓も認めた．前立腺は放射線療法後の状態で明らかな腫瘍は認めなかった．直接死因は多発肝転移による肝不全と考えるが，腹水が少量しか認められない点や明らかな腹腔内の播種結節が認められない点が非典型的である．

【症例】85 歳，男性．

主　訴：全身状態悪化．

既往歴：高血圧症（老年病内科で内服管理）．

生活歴：飲酒は 7 回/週，喫煙は 50 歳まで．

【臨床経過】

死亡 4 年前：前立腺 adenocarcinoma の診断で放射線療法を施行した（total 70Gy の照射）．以降，外来にてフォロー．

9 ヵ月前：間歇性跛行を認め，循環器内科を受診した．慢性閉塞性動脈硬化症の診断で下肢 CTA を行ったところ，偶然，膵体部に膵管拡張を伴った囊胞性腫瘤，左腎に充実性腫瘤を認める（図 1）．消化器内科を受診し，MRI では左腎癌，膵臓癌の診断となる．高齢で基礎疾患もあることから手術や積極的な抗癌剤治療を望まず，best supportive care の方針となる．

7 ヵ月前：膵臓癌に対し，TS-1 100mg/日の内服を開始したが，副作用のため 1 ヵ月弱で内服を中止する．

3 ヵ月前：腹部鈍痛が徐々に強くなる．

2 ヵ月前：肝転移を指摘される．

16 日前：軽度黄疸が出現した．

13 日前：MS コンチン 30mg 3T 分 3 の内服を開始したが，内服が困難であった．

7 日前：緩和治療目的に入院．T-bil11.4mg/d*l* を示し黄疸が著明となるが，腹水の貯留は目立たない．入院後は麻薬による緩和ケアを継続し，徐々に全身状態が悪化し死亡した．

【検索希望事項】

膵臓癌．多発肝転移の評価，合併する腎臓癌，前立腺癌の評価，腹水中の癌の有無，黄疸の原因精査．

【剖検診断】

1. 浸潤性膵管癌，多発肝転移．
2. 左腎細胞癌．
3. 前立腺癌放射線療法後，明らかな腫瘍なし．

【剖検所見】（腹部のみの局所解剖）

A. 浸潤性膵管癌，多発肝転移

1. 膵臓原発巣：6×5.5×11cm 大の腫瘤が膵頭体部を中心とし膵尾部までほぼ膵臓全体を置換する．割面では腫瘤は境界明瞭で乳白色～淡緑色を示し，壊死した中心部に褐色ゼリー調の物質を貯める（図 2）．組織学的には管状腺癌（tub2>por）を認める（図 3）．膵前方・後方の結合組織内に腫瘍の浸潤がみられ，門脈・脾静脈に腫瘍浸潤と血栓塞栓の形成がある．
2. 多発肝転移（肝臓 2,225g）：肉眼的に径 4cm 大程度までの壊死や出血を伴う白色調の結節が肝全体に多発する（図 4）．組織型は膵臓と同様の管状腺癌の所見である．背景肝組織には著明な黄疸がある．
3. リンパ節転移：大動脈周囲リンパ節・胃周囲リンパ節に腺癌の転移がある．
4. 腹水（淡血性，50m*l*＋α）：腺癌細胞がある．明らかな播種結節は認めない．

B. 左腎細胞癌：左腎 110g，clear cell renal cell carcinoma，G2，pT3a.

肉眼で左腎下極に，境界は比較的明瞭であり，内部は黄白色で出血を伴う 3.5×3×3cm 大の腫瘤がある．腫瘤は腎皮質を中心とし一部は腎門部へ広がる．組織学的には淡明細胞型腎細胞癌を認める（図 5）．腎静脈に淡明細胞型腎細胞癌の塞栓がある．

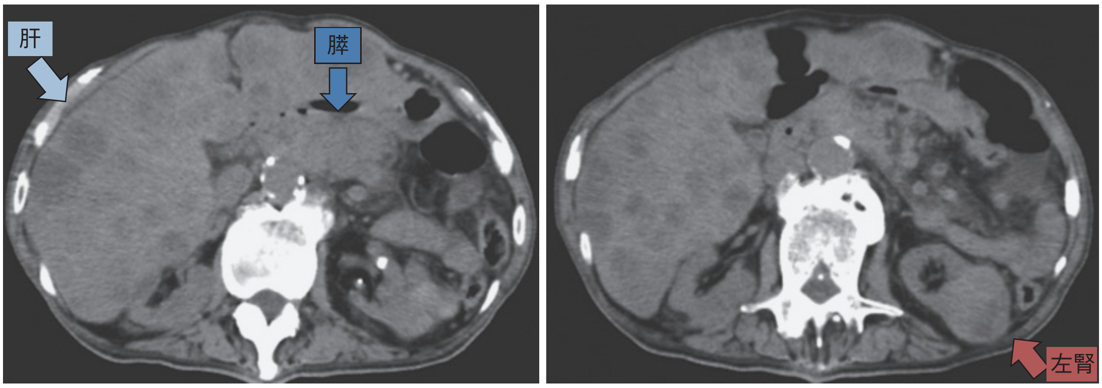
背景腎では左腎動脈や腎内の動脈が狭窄し，動脈硬化性の変化がみられる．

C. 前立腺癌（放射線療法後），明らかな腫瘍なし：生前の生検材料では Gleason3＋4＝7 相当の adenocarcinoma を認める．剖検時の検体からは肉眼的・組織学的に明らかな腫瘍残存はない（組織学的治療効果判定は CR 相当）．

【病理所見まとめ】

1. 膵臓癌は膵臓のほぼ全体を置換し，肝臓にも多数の転移巣を形成していた．腫瘍の組織型は管状腺癌の部分がほとんどであるが，一部に充実性増殖部も認める．腫瘍細胞は脾静脈，門脈，肝静脈の血管内にも認められ，大動脈周囲や胃周囲のリンパ節にも広がっていた．腹水は少量であったが，腹水内にも腺癌細胞を認めた．腫瘍の転移様式は血行性・リンパ行性の転移を主体としており，明らかな播種性の転移は認められなかった．
2. 黄疸の原因としては多発肝転移による肝の代謝機能低下を第一に考える．胆管は狭窄しているが通過可能であり，閉塞性黄疸の関与は少ないと思われる．直接死因は膵臓癌の多発肝転移による肝不全と考える．
3. 腎臓癌は腎細胞癌であり，膵臓・肝臓とは別病変であった．腎細胞癌は腎皮質～髄質にかけて広がり，腎静脈への塞栓も認めた．
4. 前立腺では明らかな腫瘍は認められなかった．

臨床画像



a. 膵レベル　　b. 腎レベル

図 1. 胸・腹・骨盤単純 CT. 膵に 54×47mm の分葉状腫瘤，肝では多発する低吸収腫瘤がある．左腎に腫瘤性病変がある．

病理画像

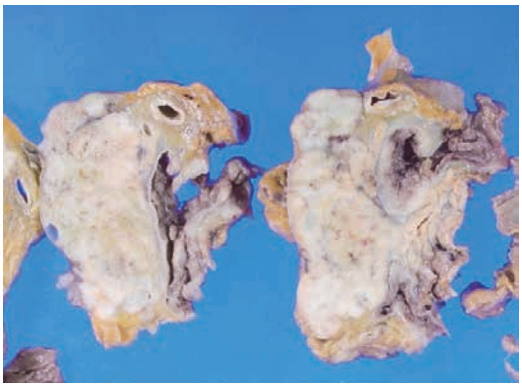


図 2. 摘出肉眼標本（1）．膵臓の矢状断割面．膵のほぼ全体が腫瘍に置換される．

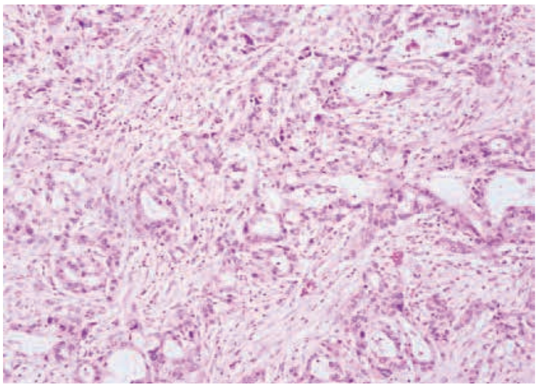


図 3. 病理組織像（1）．膵臓癌（HE 染色）．不整形の腺管構造を示す管状腺癌の所見である．

図 4. 摘出肉眼標本（2）．多発肝転移．背景肝では著明な黄疸がみられる．

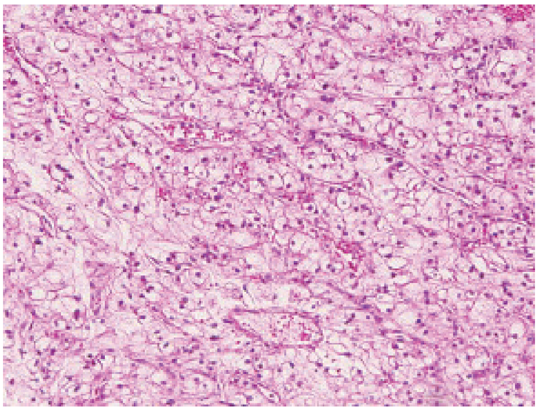


図 5. 病理組織像（2）．腎細胞癌（HE 染色）．淡明または好酸性の胞体をもつ腫瘍細胞が血管間質を伴い増殖する淡明細胞型腎細胞癌の所見である．

症例 No.109　心房細動を伴う慢性心不全経過中に，広範な脳梗塞をきたし死亡した症例

剖検依頼科：血液内科

【概要】心房細動を伴う慢性心不全経過中に，骨髄異形成症候群の併発と原因不明の黄疸のため抗凝固療法を中止後に，広範な脳梗塞をきたし死亡した80歳・男性の症例である．右前頭葉～側頭葉にかけての皮質部，基底核に広範な梗塞所見があり，心原性脳塞栓と考えられた．骨髄異形成症候群を契機に，抗凝固薬，抗血小板薬を中止せざるをえず，制御困難な症例であった．

【症例】80歳，男性．

主　訴：左片麻痺．

既往歴：64歳時，胃癌に対しEMR施行，68歳時，脳梗塞（右内包後脚および視床にアテローム血栓性脳梗塞），70歳時，狭心症（71歳，75歳時にステント留置），75歳時，閉塞性動脈硬化症，76歳時，心房細動（抗凝固療法）．

生活歴：飲酒5合/日，喫煙20本×47年．

【臨床経過】

死亡11年前：急性リンパ性白血病（L2）を発症したが，化学療法により完全寛解となった．化学療法中（死亡10年前）に狭心症でカテーテル治療を施行され，当院循環器内科外来で経過観察されていた．

4ヵ月前：定期受診時の採血で汎血球減少を認め，経過観察とされていた．

3ヵ月前：呼吸困難のため救急搬送され，貧血による急性心不全の診断で循環器科に入院した．心不全については輸血および利尿薬で改善した．血液内科にて汎血球減少を精査し，骨髄異形成症候群と診断された．軽度のビリルビン高値があり，抗凝固薬および抗血小板薬を中止した．退院後は輸血を主体とした支持療法で経過観察としていた．

20日前：ふらつき，転倒し頭部強打したことから当院ER受診，CTを行ったが明らかな所見はなく経過観察となった．

15日前：起床時より左上下肢麻痺が出現した．4日後の血液内科の定期受診時にも左半身麻痺を認めたことから精査・治療目的に緊急入院となった．右内頸動脈完全閉塞による脳梗塞と診断した（図1）．心房細動も認めた．血栓溶解などの適応はなく，入院し経過観察となった．38℃の発熱，急激なビリルビン上昇があった（図2）．

2日前：意識レベルが低下し，その後，死亡した．

【検索希望事項】

脳梗塞の評価，発熱の原因，骨髄異形成症候群の進行度，黄疸の原因．

【剖検診断】

1. 広範な右大脳梗塞．
2. 陳旧性心筋梗塞．
3. 骨髄異形成症候群．
4. 高度胆汁うっ滞．

【剖検所見】

A. 広範な右大脳梗塞

右前頭葉～側頭葉にかけての皮質部，基底核において白質・灰白質の境界が不明瞭となり，胆汁色素沈着を伴う（図3）．脳幹，小脳に梗塞はない．組織学的には，神経細胞の変性脱落と浮腫状変化，gliosisがある．実質内血管周囲ではフィブリンの析出と軸索の脱落，泡沫細胞浸潤が目立つ，脳梗塞の所見である．右レンズ核では石灰化を伴った比較的旧い梗塞巣がある．右内頸動脈の硬化は軽度である．

B. 陳旧性心筋梗塞

左側壁を中心に20×20mmの範囲で白色軟化巣がある（図4）．同部では，巣状の線維化がみられる．左回旋枝，左前下行枝に10mmのステントが挿入されているが，左冠動脈本幹，右冠動脈，左前下行枝で肉眼的に90%以上の狭窄を伴うほか，左回旋枝は末梢では閉塞する．大動脈弁の石灰化が高度で，明らかな心腔内血栓はない．

C. 骨髄異形成症候群

1. 既往検体（死亡3ヵ月前）：正形成性骨髄．RCMD（refractory cytopenia multilineage dysplasia）相当．
2. 剖検所見：眼瞼に貧血がみられるものの，大腿骨髄，椎体骨髄ともに赤色髄を示す．過形成性骨髄で，核形態は多彩である．幼弱なものが目立つが，CD34陽性芽球は散在する程度である．巨核球は，51/10HPFみられ，小型裸核状や多形核状など形態異常が目立つ（図5）．ヘモジデリンの沈着は中等度である．末梢血芽球の出現があることから（図2），RAEB1相当の所見．

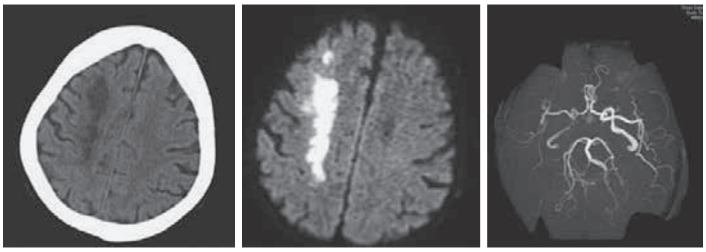
D. 高度胆汁うっ滞

全身の黄疸が著明である．肝臓はうっ血と胆汁うっ滞が目立つが，肝外胆管の閉塞はない．中心静脈周囲の毛細胆管と細胆管に胆汁うっ滞が目立つ（図6）．門脈域の線維化および炎症細胞浸潤は目立たない．門脈域周囲の肝細胞にヘモジデリン沈着が高度である．

【病理所見まとめ】

1. 右大脳半球は前頭葉～後頭葉の皮質領域を中心に広範囲に及ぶ梗塞がみられた．剖出した内頸動脈および各脳動脈に閉塞はなかったが，右脳動脈は概して虚脱しており，剖出できていない頭蓋骨内右内頸動脈に閉塞があった可能性がある．右頸動脈分岐部の動脈硬化は中等度にとどまる点，慢性心房細動の既往があった点，抗凝固薬を中断していた点からは，最終入院時に心原性脳塞栓があった可能性が高い．
2. 心臓では，冠動脈3枝病変を背景に陳旧性梗塞巣がある．貧血および終末期の発熱による心負荷が心不全を誘発したと考える．
3. 骨髄は過形成性で，CD34陽性芽球が散在性にみられた．骨髄異形成症候群（RAEB1）相当の所見である．
4. 肝臓では骨髄異形成症候群の無効造血，輸血に伴う所見として，肝細胞内へのヘモジデリン沈着が合致する（MacSween's Pathology of the Liver，6th Ed，p955–956）．毛細胆管への胆汁うっ滞（慢性）に関しては，骨髄異形成症候群の関連が不明であり，薬剤性機序の可能性があげられる．
5. 全身に明らかな感染巣は指摘できないが，広範な脳梗塞に対する反応が血清炎症反応に反映されたと考える．

臨床画像



a. CT　　b. MRI　　C. MRA

図 1. 入院時脳画像. CT, MRI では右脳の急性期梗塞, MRA では右内頸動脈の狭窄の所見がある.

末梢血所見		生化学		感染症	
WBC	3500/μl	TP	5.6g/dl	HBs抗原	−
RBC	258×10^{4}/μl	Alb	2.6g/dl	HCV抗体	−
Hb	7.3g/dl	T.Bil	7.5mg/dl		
Plt	0.7×10^{4}/μl	D.Bil	3.8mg/dl	凝固・線溶系	
Ret	20.4‰	AST	30U/l	PT	14.9秒
Blast	4%	ALT	19U/l	APTT	39.2秒
ProMyelo	0%	LDH	409U/l	ﾌｨﾌﾞﾘﾉｹﾞﾝ	268mg/dl
Myelo	0%	γ-GTP	22U/l	FDP	7.3μg/l
MetaMyelo	2%	ALP	222U/l		
Stab	3%	BUN	29mg/dl	検尿	
Seg	73%	Cre	0.84mg/dl	比重	1.019
Lym	13%	Na	142mEq/l	pH	5.5
Mono	0%	K	3.2mEq/l	TP	(±)
Eos	0%	Cl	102mEq/l	Glu	(−)
Bas	0%	Ca	8.7mg/dl	Urobil	(1+)
EBI	188/100WBC	P	3mg/dl	Bil	(1+)
血清・免疫		Glu	150mg/dl	OB	(±)
CRP	6.43mg/dl				
BNP	1508.3U/ml				

図 2. 入院時検査所見. 汎血球減少がある一方で, 芽球の増加がある. ビリルビン, CRP, BNP 高値がある.

病理画像

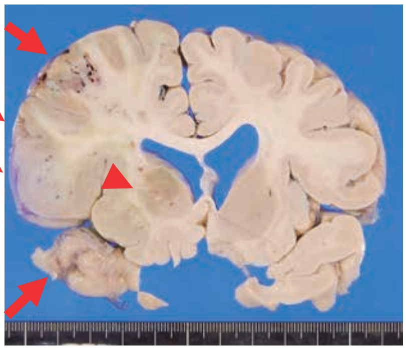


図 3. 摘出肉眼標本 (1). 脳冠状断像 (固定後). 大脳皮質の白質・灰白質境界が不明瞭となる (矢印). 基底核にも梗塞巣がある (矢頭).

図 4. 摘出肉眼標本 (2). 心臓の割面像 (固定後). 左室側壁に白色線維化巣がある (矢印). 左室壁は軽度肥大している.

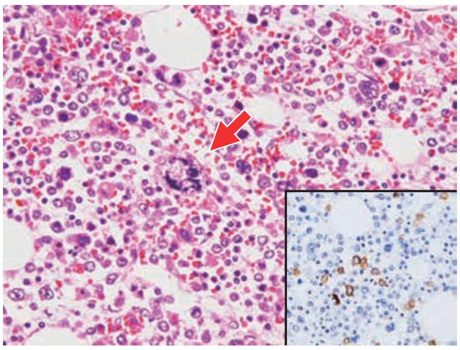


図 5. 剖検時骨髄組織像 (HE 染色, 右下囲みは CD34 免疫染色). 幼若な芽球が目立つ骨髄. 形態異常を示す巨核球がある (矢印). CD34 陽性芽球は散在性にみられる.

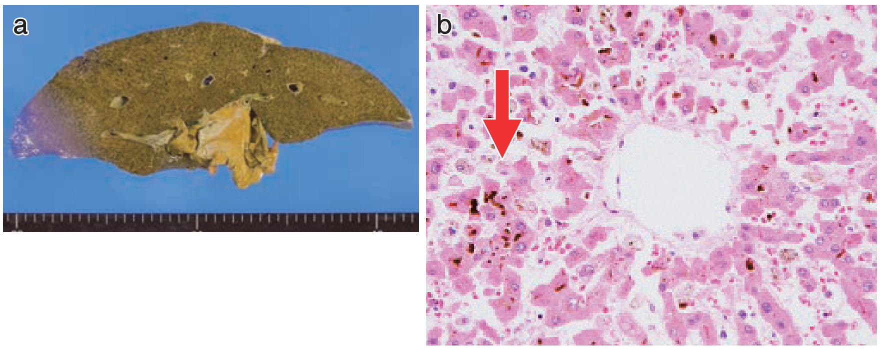


図 6. 肝臓の摘出肉眼標本 (割面像) [a : 固定後] と病理組織像 (b : HE 染色). 胆汁うっ滞が目立つ. 組織像では中心静脈周囲の細胆管に胆汁うっ滞がみられる (矢印).

症例 No.110　骨髄異形成症候群とこれに関連する変化を伴った急性骨髄性白血病に対して骨髄移植を施行後，経過中にGVHD，敗血症で死亡した症例

剖検依頼科：血液内科

【概要】1年前に汎血球減少と異型リンパ球，芽球を指摘され，骨髄異形成症候群（MDS RAEB–2）と診断され，その5ヵ月後に急性骨髄性白血病への転化を認めた．化学療法，非血縁者間骨髄移植を行ったが，その後，移植片対宿主病（GVHD）にて粘膜障害と肝障害を発症した．ステロイドパルス療法，免疫抑制薬による治療を行っていた．2日前に発熱があり，肺炎・敗血症と診断，治療したが死亡した．剖検では両側肺炎（真菌性）と小腸潰瘍に伴う消化管出血を認めた．白血病細胞の残存は確認できなかった．

【症例】50歳代，女性．
主　訴：発熱．

【臨床経過】
1年前：汎血球減少と異型リンパ球，芽球を指摘され，骨髄異形成症候群（MDS RAEB–2）と診断された．化学療法（lenalidomide）を1ヵ月にわたり施行した．
9ヵ月前；芽球が増加しており，急性骨髄性白血病と診断された．化学療法（azacitidine+lenalidomide）を施行した．
4ヵ月前：非血縁者間骨髄移植のため入院．移植後，GVHD（粘膜障害［図1］，肝障害）を発症しステロイドパルス療法，免疫抑制薬による治療を行っていた．
7日前：腹痛，黒色便を認めた．意識レベルの低下が進行し，また血清クレアチニン値も徐々に増加していた．
2日前：発熱，酸素化不良，CRPの上昇を認めた．肺炎（図2）と診断し，抗菌薬治療を開始した．呼吸状態は改善せず，死亡した．

【検索希望事項】下血・嘔吐・腹痛の原因，肝障害の原因，腎障害の原因，意識障害の原因．

【剖検診断】
1. 骨髄異形成に関連する変化を伴った急性白血病（非血縁者間骨髄移植後），治療関連所見（肺真菌感染症，GVHD治療後の状態）．
2. 小腸潰瘍と消化管出血．

【剖検所見】
A. 骨髄異形成に関連する変化を伴った急性白血病（非血縁者間骨髄移植後）
1. 骨髄の所見
1）既往検体（骨髄穿刺吸引検体）
初診時の検体（図3）：Hypercellular bone marrow with immature cells（MDS，RAEB相当として矛盾しない）．
急性骨髄性白血病転化と診断したときの検体（図4）：Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes（AML/MRC），compoatible.
大型の芽球様細胞の増殖が認められる．骨髄異形成に関連する変化を伴った急性骨髄性白血病として矛盾しない．
死の直前の検体：Normocellular bone marrow．芽球の増加は認めない．
2）剖検所見（図5）：軽度の低形成性骨髄．芽球のまとまった増殖は認めない．
2. 治療関連所見
1）真菌感染症
両側肺炎と肺胞出血（545/615g，図6，7）：マクロファージ主体の炎症細胞浸潤のほか，巣状に肺胞内の出血が認められ，出血と混在して多数の大小の真菌の感染がみられる．好中球浸潤はほとんど認めない．ヘルペス，サイトメガロウイルス，帯状疱疹ウイルスの感染は確認できない．培養：肺組織培養（右中葉の出血部）は*Candida sp*（1+）．
脾炎（170g）：脾臓は腫大し，軟化している．被膜には好中球やリンパ球の浸潤があり，脾炎の状態と考える．髄外造血がある．
菌血症：血液培養では*Acinetbacter sp.*（好気性ボトル），*Staphylococcus sp.*，ブドウ糖非発酵菌．甲状腺周囲の細血管内に多数の真菌を認める．
2）GVHD治療後の状態
肝臓（1,240g）：中心静脈周囲には壊死を認める．胆汁うっ滞，ヘモジデローシスが目立つ．門脈域周囲には軽度のリンパ球浸潤があり，細胆管の増生，上皮細胞の好酸化をわずかに認める．
皮膚（腹部からサンプリング）：表皮は萎縮していて，メラノファージがやや目立つ．
消化管：粘膜固有層は肉芽組織様であるが，死後変化と思われる上皮剥離が強く評価がむずかしい．
B. 小腸潰瘍と消化管出血（図8，9）
消化管内には1,000m*l*程度の血性内容物を認める．小腸には5mm大までのびらん，浅い潰瘍が多発している．小腸の潰瘍面には多数の細菌が付着する．真菌やウイルス感染は認めない．食道粘膜，大腸粘膜にはびらん・潰瘍の形成は認めない．

【病理所見まとめ】
1. 両肺には肺炎（真菌性）の所見を認めた．剖検時の肺組織培養からはカンジダが少量検出されていて，血管内にも多数真菌が認められ，敗血症の状態であったと考えられる．急性骨髄性白血病については再発は確認できない．
2. 下血・嘔吐・腹痛の原因：小腸の多発潰瘍に伴うものと考えられる．潰瘍原因については特定にはいたらず，GVHDによる変化をみている可能性も否定はできないが，死後変化も加わっており確定できない．
3. 肝障害の原因：治療後のGVHDの状態をみている可能性は考えられるものの，胆管障害は一部疑われる程度であり確定は困難である．そのほか薬剤性などによる肝障害の可能性は否定できない．
4. 腎障害の原因：腎実質にはほとんど変化はなく，肝腎症候群に伴うものを第一に考える．
5. 意識障害の原因：脳の解剖は行われていないが，全身状態の増悪に伴うものが第一に考えられる．

臨床画像

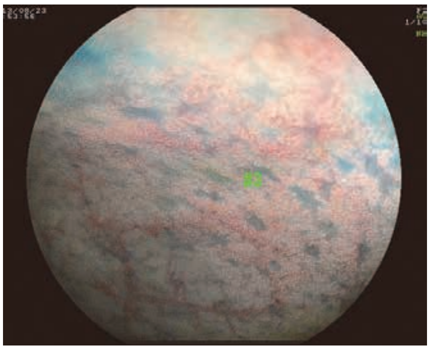


図 1．内視鏡像．浮腫状で血管透見は不良である．表面は亀甲様である．

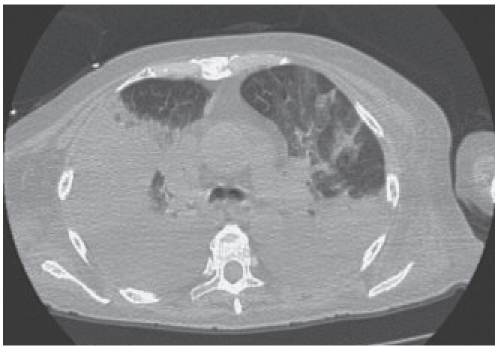


図 2．胸部 CT．両肺上葉の浸潤影を認める．

病理画像

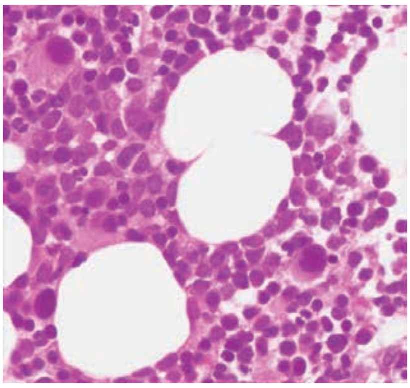


図 3．病理組織像（1）．初診時の穿刺吸引検体（HE 染色）．形態異常の目立つ血球がみられる．

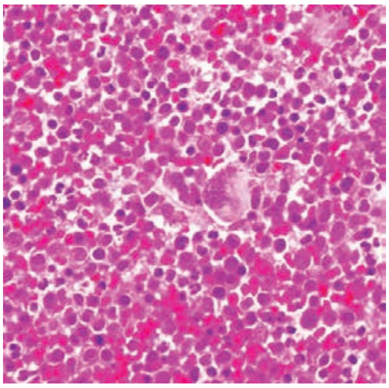


図 4．病理組織像（2）．AML 転化時の穿刺吸引検体（HE 染色）．多数の芽球が認められる．

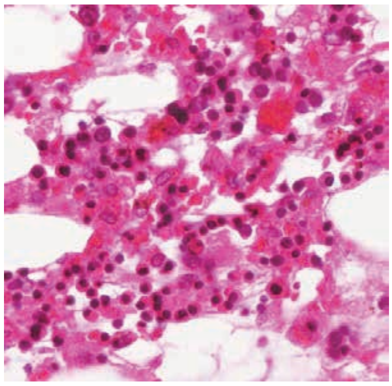


図 5．病理組織像（3）．解剖時の大腿骨髄（HE 染色）．白血病の再発は認めない．

図 6．摘出肉眼標本（1）．右中葉に出血性病変がある（矢印）．

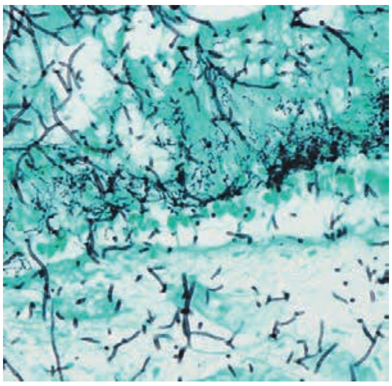


図 7．病理組織像（4）［Groctt 染色］．出血部には多数の真菌を認める．

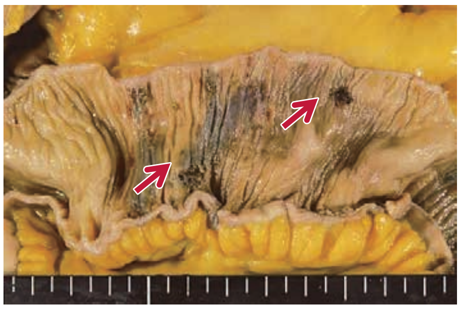


図 8．摘出肉眼標本（2）．小腸の多発する潰瘍（矢印）．

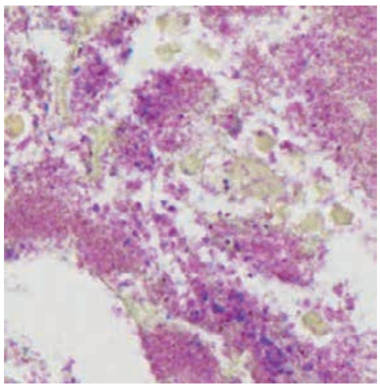


図 9．病理組織像（5）［Gram 染色］．潰瘍面に付着する菌塊．

症例 No.111　６年の経過で腫瘍内出血を起こし死亡したoligodendrogliomaの症例

剖検依頼科：脳神経外科

【概要】 Oligodendrogliomaで腫瘍摘出術後，放射線化学療法を施行したが再発し，腫瘍内出血を起こし死亡した症例である．再発後の腫瘍組織はanaplastic oligodendrogliomaとなっており，剖検時の腫瘍組織は出血に伴う変性が強かったが，anaplastic oligodendrogliomaの再発として矛盾しない所見であった．腫瘍内には広範な出血と壊死が認められ，脳室内にも穿破していた．

【症例】 38歳，男性．

主　訴：左眼のみえにくさ，頸部痛，頭痛．

既往歴：特記すべきことはない．

生活歴：飲酒，喫煙．

【臨床経過】

入院6年前：右手指のしびれ，構音障害により他院を受診した．画像検査で左前頭葉に腫瘍を指摘され，当院を紹介され受診した（図1）．開頭腫瘍摘出術を施行し，oligodendrogliomaの診断で．術後放射線治療を施行した（total 50Gy）．

3年前：MRIで右前頭葉内側皮質下に造影病変が出現．メチオニン（MET)-PETでも取り込み上昇があった．テモゾロミド内服を開始し，その後MET-PETでは取り込みが減少した．

3ヵ月前：左眼のみえにくさが出現，頸部痛や頭痛もときおり出現した．

入院時：MET-PETで取り込み上昇，MRIで造影病変の増大が認められ（図2），再度腫瘍摘出術を施行した．Anaplastic oligodendrogliomaの診断で．術後化学療法を施行した（PAV療法）．経過中に下部胸髄～上部腰髄に脊髄播種を認め，疼痛緩和を目的に放射線照射を施行（total 30Gy）．

5ヵ月後：気脳症に対して硬膜修復術施行．腫瘍は著明な増大傾向を示していた．

6ヵ月後：意識レベルが低下した．CTで腫瘍内出血，脳室穿破がある（図3）．呼吸状態が悪化し気管挿管を施行した．徐々に血圧および心拍数が低下し，死亡した．

【検索希望事項】

腫瘍の広がり，腫瘍内出血の状態，播種の広がり．

【剖検診断】

1. Anaplastic oligodendroglioma，WHO grade Ⅲ，state after chemotherapy.

【剖検所見】（脳のみの局所解剖）

A. 既往標本

1. 初発時：Oligodendroglioma，WHO grade Ⅱ（図4）．Haloを伴う類円形核を有する細胞が増生する腫瘍である．免疫染色にてOlig-2(+)，IDH-1(+)，Ki-67陽性率は3.8%である．
2. 再発時：Anaplastic oligodendroglioma with ganglioglioma-like maturation，WHO grade Ⅲ（図5）．腫瘍細胞の核は類円形のものが多いが，核形不整なものも混在している．神経細胞への分化を示す大型細胞も一部にみられる．壊死を伴う．免疫染色にてolig-2(+)，IDH-1(+)，GFAP(+)，synaptophysin(+)．大型細胞はchromogranin A(+)，neurofilament(+)，Ki-67陽性率は62%である．
3. 再発後髄液細胞診：Malignant cells.

B. 剖検時所見

脳全体が軟化している．左前頭葉には気脳症に対する前頭洞開放部修復術による人工物が付着している．多量の血腫形成がある（図6）．割面では，左前頭葉に腫瘍が疑われる境界不明瞭な軟化巣があり，近傍に出血が認められる．白質は拡大し，基底核などの既存の構造は不明瞭化している．左前頭葉の脳室に著明な拡張があり，脳室内腔壁には広く血液が付着している（図7）．

組織学的に，左前頭葉の出血巣周囲主体に腫瘍細胞が認められる．腫瘍細胞は変性や壊死が目立つが，小～中型の細胞がびまん性に密に増生している．腫瘍細胞の核は類円形～多角形で，核分裂像が散見される．大型で多形性の目立つganglion cellに類似した細胞や紡錘形細胞，gemistocyticな細胞が混在している．間質には小血管が増生し，一部ではglomeruloidな血管や小血管周囲の線維化がみられる．砂粒状の小石灰化がある（図8）．

免疫染色にて腫瘍細胞は，olig-2(弱+)，IDH-1(一部+)，GFAP(一部+)，synaptophysin(一部+)，chromogranin A(-)，neurofilament(-)，MGMT(少数+)，Ki-67陽性率10%である．

変性が目立つが，anaplastic oligodendrogliomaの再発として矛盾しない所見である．強い変性が加わっているため，治療効果の評価はむずかしい．主病巣とは離れた左後頭葉の脳室壁に少量の腫瘍組織が認められ，播種が疑われる．腫瘍中心部には壊死，出血，ヘモジデリン沈着が認められ，大型動脈も含まれている．

【病理所見まとめ】

1. Anaplastic oligodendrogliomaの再発として矛盾しない所見が，左前頭葉の出血巣周囲主体に認められた．
2. 腫瘍中心部には広範な出血と壊死が認められた．出血巣内には大型動脈も含まれている．
3. 左後頭葉に播種を認める．脳幹から脊髄にかけての広がりは，脳のみの局所解剖のため検索がむずかしい．

臨床画像

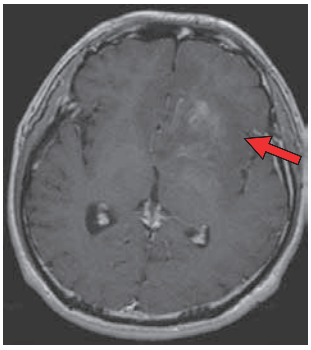


図 1．初発時頭部造影 MRI（T1Gd）．左前頭葉に腫瘍（矢印）を認める．

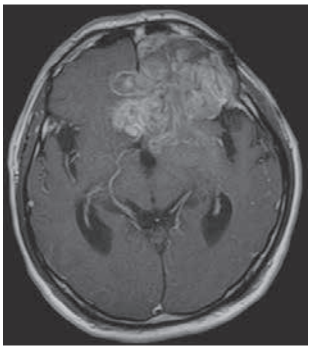


図 2．再発時頭部造影 MRI（T1Gd）．左前頭葉の腫瘍が増大している．

図 3．入院 6 ヵ月後の頭部造影 CT．脳室内穿破を伴う腫瘍内出血がある．

病理画像

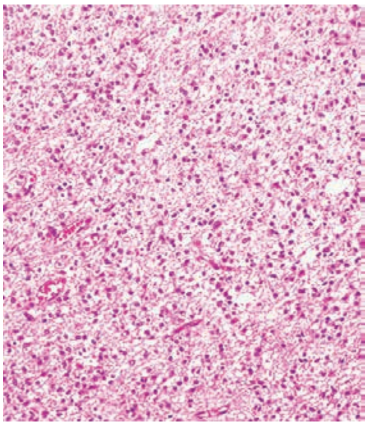


図 4．病理組織像（1）．初発時の腫瘍組織像（HE 染色）．Halo を伴う類円形核を有する細胞が増生している．

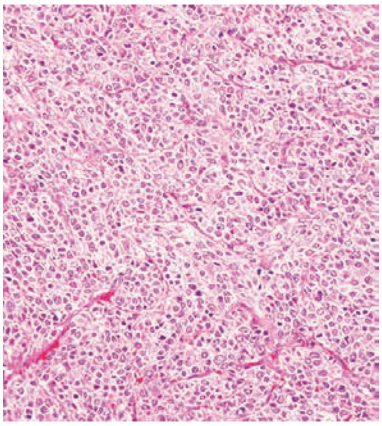


図 5．病理組織像（2）．再発時の腫瘍組織像（HE 染色）．核形不整な大型細胞が増生している．

図 6．摘出肉眼標本（1）．剖検時脳底部外表所見．前頭葉が著明に変形する．

図 7．摘出肉眼標本（2）．剖検時脳割面（図 6 の黄線部）．腫瘍の広がりを赤点で示す．

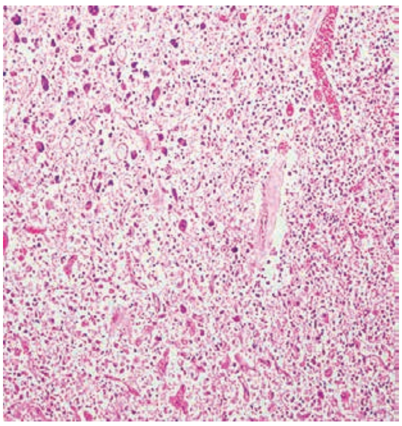


図 8．病理組織像（3）．剖検時の腫瘍組織像（HE 染色）．変性が目立つが，中～大型の腫瘍細胞が増生している．

症例 No.112　多発肝転移を伴う下部胆管癌に類白血病反応を呈し死亡した症例

剖検依頼科：肝胆膵外科

【概要】 下部胆管癌の化学療法中に著明な白血球増多を認め，全身状態が徐々に悪化し死亡した1例である．下部胆管には全周性に広がる 45×25mm 大の腫瘍を認め，膵臓や胆嚢壁への直接浸潤や肝臓への多発転移やリンパ節転移を認めた．腫瘍に対する内服治療を始めた際に，発熱，白血球 24,600/μl と増加があったが，感染所見に乏しく，腫瘍による類白血病反応と判断された．白血球の著明な増多の原因としては，腫瘍によるサイトカインの産生や感染によるもの，あるいはその両者の関与が考えられたが，臨床経過と併せると，どちらも積極的に示唆できるほどの所見は得られず，白血球の増多の原因の検索に苦慮した症例であった．

【症例】 56 歳，女性．
主　訴：心窩部痛．
既往歴：右乳癌（2 年前，他院）．
生活歴：機会飲酒（+）．

【臨床経過】
3ヵ月前：心窩部痛・違和感を自覚し，近医を受診した．黄疸を認め，入院となった．CT にて下部胆管の腫瘤性病変を指摘され（図 1），同病変による閉塞性黄疸の診断となった．内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）を施行し，ERBD チューブを留置，胆管内ブラシ細胞診にて Class V の診断であった．
2ヵ月前：下部胆管癌の治療目的で当科を紹介され受診した．同日転院した．EOB-MRI で肝内多発腫瘤を指摘されたが，肝転移または肝膿瘍の判別がつかず，抗生物質（TAZ／PIPC）を 2 週間投与した．
4 週間前：EOB-MRI で肝腫瘤は増大，肝転移と診断した（図 2）．胆管金属ステント留置．
3 週間前：TS-1（120mg/日）の内服を開始した（図 3）．
入院時：発熱，白血球の著明な上昇があり，抗生物質を投与し，入院となる．感染の所見は乏しく，腫瘍による類白血病反応と判断した．
3 週間後：食思不振，低栄養，浮腫，胸腹水貯留が徐々に悪化した，入院のうえ CV ポートの増設となる．
6 週間後：補液・アルブミン補充などを行うものの浮腫が増悪した．腹部膨満感は遷延した．
8 週間後：意識レベルの低下があり．呼吸状態も徐々に低下した．血圧低下により死亡した．

【検索希望事項】
胆管癌の広がり（肝転移，その他の転移）について，白血球増多の原因（骨髄病変の有無）について，乳癌の再発の有無について，直接死因となる疾患について．

【剖検診断】
1. 下部胆管癌（ステント留置後，多発肝転移，腹水貯留を伴う）．
2. 菌血症疑い．
3. 右乳癌術後，化学放射線治療後（再発なし）．

【剖検所見】
A. 下部胆管低分化腺癌
 1. 原発巣：胆管合流部より 15mm 下にほぼ全周性に広がる 45×25mm 大の腫瘍性病変（図 4）．組織学的に，不明瞭な腺腔形成を伴いながら増殖する低分化腺癌（図 7）である．G-CSF 陰性．
 2. 直接浸潤：膵臓への直接浸潤がある（図 6）．横隔膜および胆嚢は，転移巣からの直接浸潤により強固に癒着する．
 3. 血行性転移：肝臓（3,060g）には，20～50mm 大までの大小不規則な白色転移結節が全体に広がり，肝全体の 8～9 割程度を占拠する（図 5）．肺には微小転移や肺動脈枝内の腫瘍塞栓が多数みられ，リンパ管侵襲を認める．
 4. リンパ行性転移：横隔膜直上リンパ節や肝門部リンパ節，膵周囲リンパ節に腫大したリンパ節を複数認める．
 5. 播種なし：腹水貯留（淡黄色透明 3,500ml）．
B. 菌血症疑い：肝臓および肺の小静脈内には桿菌様の細菌集塊が散見される．
C. 乳癌術後，再発なし．
D. その他の所見
 1. 骨髄：過形成性骨髄．下部胆管癌の転移，および白血病などの腫瘍性病変を指摘する所見は認められない．

【病理所見まとめ】
1. 腫瘍は下部胆管を主体として広がる低分化腺癌で，膵臓の一部，横隔膜に直接浸潤する．
2. 類白血病反応は，白血球（幼若白血球を含む）が著明に上昇し，白血病の症状を呈する病状で，白血病を除外したケースを指し，原因としては骨転移や骨髄転移を主軸としたものや，サイトカイン産生腫瘍などがあげられる．本例では，下部胆管癌の骨・骨髄への転移や，造血器官の腫瘍性病変の可能性は否定的であり，白血球の著明な増多の原因としては，腫瘍による G-CSF 産生や感染の可能性が考えられたが，どちらも積極的に示唆できるほどの所見は得られなかった．
3. 死因としては，腹水貯留，肝不全，肺水腫による呼吸不全などが複合的に作用したと考えられる．

臨床画像

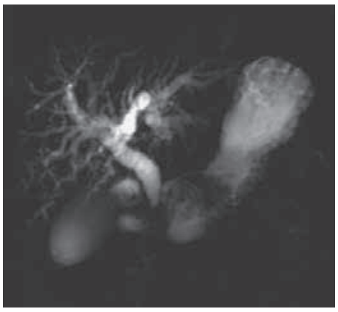


図 1．前医初診時（死亡 5 ヵ月前）MRI．下部胆管の腫瘤性病変を指摘される．

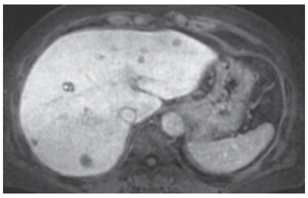


図 2．死亡 3 ヵ月前の MRI．肝内多発腫瘤を指摘される．増大傾向があり，肝転移と診断．

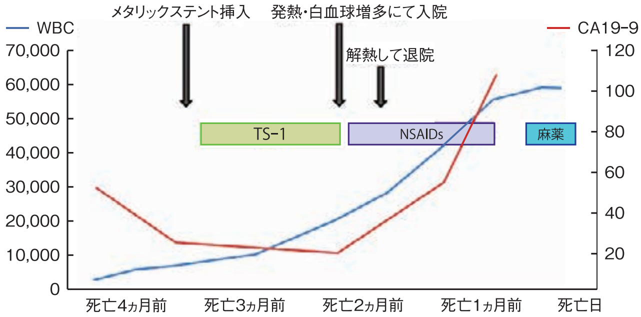


図 3．臨床経過

病理画像

図 4．摘出肉眼標本（1）．下部胆管（解剖時）．メタリックステントが留置された状態．腫瘤性病変を認める．

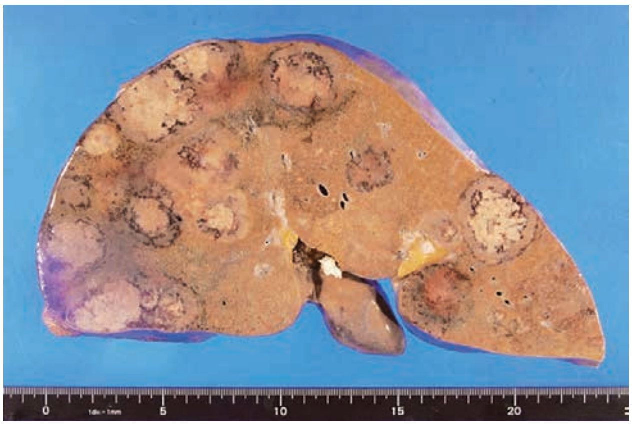


図 5．摘出肉眼標本（2）．肝臓割面（ホルマリン固定）．大小不規則な白色転移結節がびまん性に広がる．

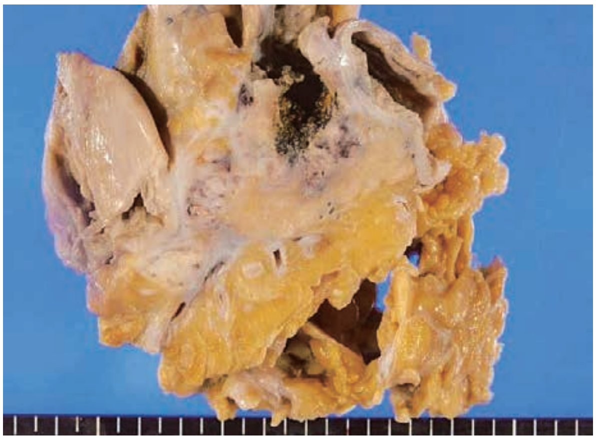


図 6．摘出肉眼標本（3）．下部胆管割面（ホルマリン固定）．下部胆管周囲を主座として広がる腫瘍で，膵臓への直接浸潤を伴う．膵周囲リンパ節は著明に腫大している．

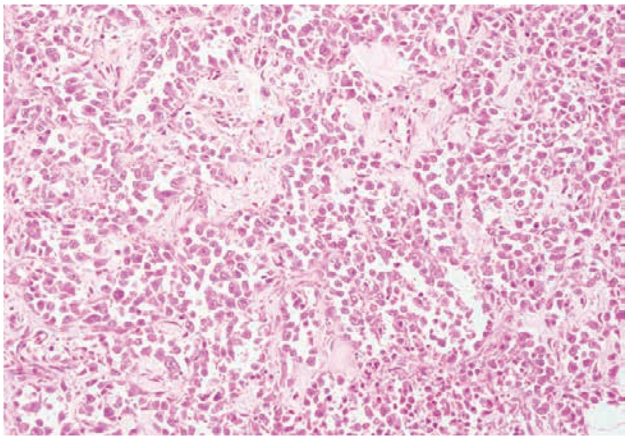


図 7．病理組織像（HE 染色）．不整形核を有する腫瘍細胞が不明瞭な腺腔形成を伴いながら増殖する低分化腺癌の所見である．一部に乳頭状様の構築もみられる．

症例 No.113　左副腎癌の多発転移により全身状態が悪化し死亡した症例

剖検依頼科：糖尿病・内分泌・代謝内科

【概要】左副腎癌と多数の転移巣に加え，右腎盂，前立腺に多発癌を認めた82歳・男性の症例である．左副腎には最大径10cm大の副腎皮質癌を認め，肺・肝・骨に多発する血行性転移と多数のリンパ節転移を伴っていた．また，右腎盂には1.2cm大の尿路上皮癌，前立腺には1.8cm大の前立腺癌をそれぞれ認めた．右腎盂癌，前立腺癌は局所に限局しており，転移巣はみられなかった．また肺では，多数の副腎皮質癌の転移巣のほかに，通常型間質性肺炎，肺胞性肺炎，壊死を伴う肉芽腫形成を認めた．直接死因はこれらによる呼吸不全と考える．

【症例】82歳，男性．

主　訴：精査・治療．

既往歴：直腸癌（死亡3年前），高血圧症．

【臨床経過】

死亡3年前：他院にて直腸癌の手術を施行した．術前の腹部造影CTで直径3.6cm大の左副腎腫瘤を指摘される．当院にて左副腎腫瘤を精査した結果，サブクリニカルクッシング症候群と診断された．原発性アルドステロン症の合併も疑われた．外来で経過観察となった．

1年半前：腹部単純CTで左副腎腫瘤が直径5.4cmに増大した．悪性腫瘍の可能性も考えられ手術をすすめられたが，本人の希望で外来通院で経過観察となった．

7ヵ月前：血液検査にてACTH抑制，コルチゾール上昇を認めたため当科に入院した．胸部CTで副腎腫瘍の肺転移と考えられる結節影の出現を認めた．メチラポン内服により改善を認めたため退院した．

1ヵ月前：ACTH・コルチゾール値の増悪と肺の結節影の増大を認めたため精査・治療を目的に入院となった（図1）．肺と肝に多発結節を認め，緩和医療の方針となった．徐々に呼吸状態が悪化し死亡した（全経過3年3ヵ月）．

【検索希望事項】

副腎皮質癌と肺・肝結節の性状や関係，肺の状態，直接死因．

【剖検診断】

1. 四重癌［左副腎皮質癌（両側肺転移，肝転移，骨転移，リンパ節転移），右腎盂癌，前立腺癌，直腸癌術後（再発なし）］．
2. 両側間質性肺炎，肺胞性肺炎．

【剖検所見】

A. 四重癌（腫瘍の広がりは図5参照）

1. 左副腎皮質癌，両側肺転移，肝転移，骨転移，リンパ節転移：肉眼で左副腎に10×7×6cm大の不整形腫瘍を認め，割面は灰白色充実性を示し一部に壊死や出血を伴う（図2）．組織学的には腫瘍は線維血管間質を伴い，小胞巣や充実性構造を形成し増殖する（図3）．Weissのcriteriaに従うと核異型度，細胞質が好酸性，凝固壊死，被膜浸潤，毛細血管への浸潤，静脈侵襲の6項目を満たすため，副腎皮質癌の所見と考える．肺・肝・骨（脊椎）に多発する血行性転移と多数のリンパ節転移を伴う．
2. 右腎盂癌：肉眼では腫瘍は目立たない．組織学的には乳頭状に増殖する尿路上皮癌の所見である．pTa相当，脈管侵襲はない．
3. 前立腺癌：前立腺左外側部にGleason 3＋4＝7相当の腺癌を認める．前立腺周囲組織への進展，神経周囲浸潤がある．pT3a相当．
4. 直腸癌：再発なし．

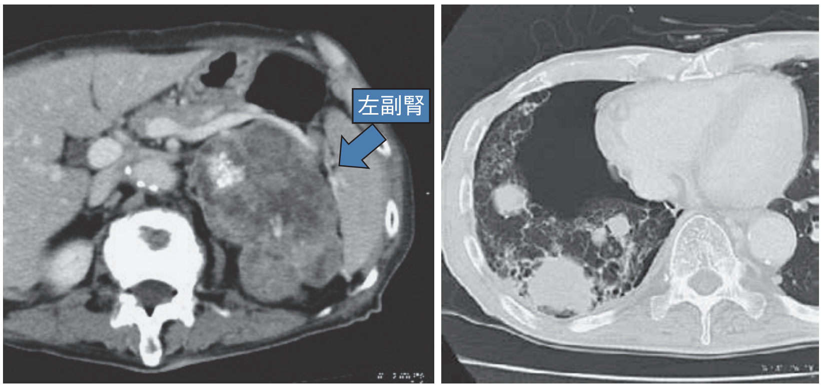
B. 両側間質性肺炎，肺胞性肺炎

肺の表面は右肺優位に鮫肌状を示し，右肺上葉では胸壁への癒着がみられる．割面では胸膜下や末梢を主体に蜂窩肺様の変化がある（図4）．肺胞組織が保たれている部分は硬化が目立つ．組織学的には，胸膜直下の領域を中心に通常型間質性肺炎の所見を認め，硬化部では肺胞性肺炎の所見を認める．また右S2領域，左S6領域には，中心部に壊死，周囲にリンパ球浸潤と多核巨細胞出現を伴う肉芽腫の形成がある．

【病理所見まとめ】

1. 左副腎には最大径10cm大の副腎皮質癌を認め，肺・肝・骨に多発する血行性転移と多数のリンパ節転移を伴っていた．また，右腎盂，前立腺にそれぞれ1.2cm大の尿路上皮癌，1.8cm大の前立腺癌を認めた．右腎盂癌，前立腺癌は局所に限局しており，転移巣はみられなかった．直腸癌の再発は認められなかった．
2. 肺では，多数の副腎皮質癌の転移巣と通常型間質性肺炎，肺胞性肺炎，壊死を伴う肉芽腫形成を認めた．
3. 直接死因としては肺の病変に由来する呼吸不全を考える．

臨床画像



a. 左副腎レベル　　b. 肺レベル

図 1. 最終入院時の腹部造影 CT. 左副腎に 90×60mm の不整形腫瘤（矢印），肺では多発する結節を認める.

病理画像

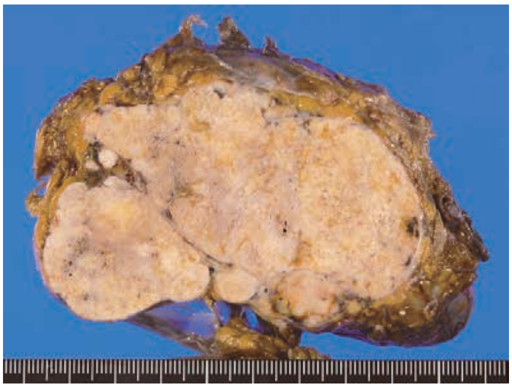


図 2. 摘出肉眼標本（1）. 左副腎割面. 左副腎のほぼ全体が腫瘍に置換される.

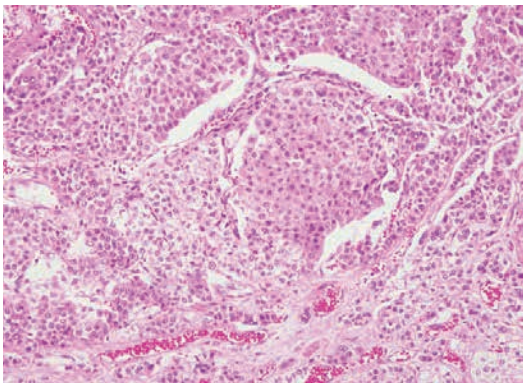


図 3. 病理組織像. 副腎皮質癌（HE 染色）. 線維血管間質を伴い，小胞巣や充実性構造を形成し増殖する副腎皮質癌の所見である.

図 4. 摘出肉眼標本（2）. 左肺割面. 多数の転移巣を認める. 胸膜下に蜂窩肺様の変化がある.

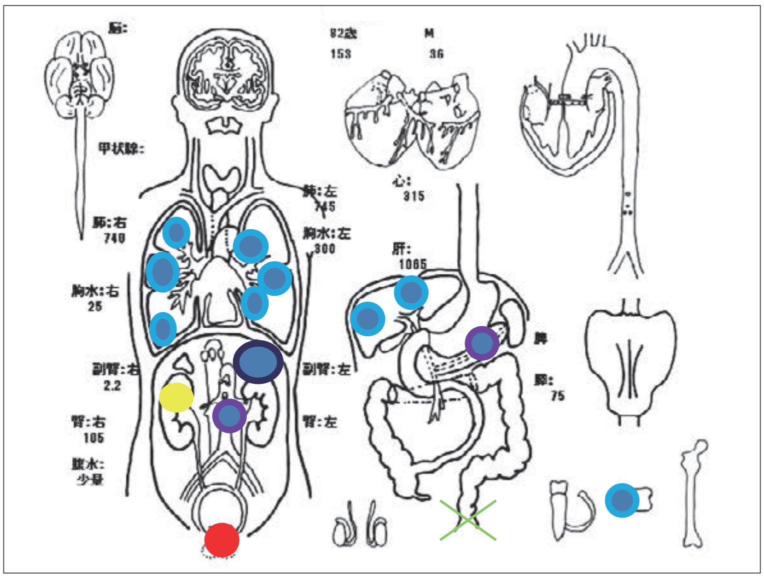


図 5. 腫瘍の広がり. 青：左副腎癌（黒：原発巣，紫：リンパ行性転移，水色：血行性転移），黄：右腎盂癌，赤：前立腺癌，緑：直腸癌（再発なし）.

症例 No.114　反復性の誤嚥性肺炎により死亡した筋強直性ジストロフィーの症例

剖検依頼科：神経内科（湯沢町立病院からの持ち込み解剖）　　臨床担当医：能勢裕里江

【概要】入院の 21 年前から徐々に四肢遠位筋優位の筋力低下が進行していた症例で，娘が遺伝子検査にて myotonic dystrophy type 1（DM1）と診断され，慎重な経過観察がなされていた．入院の 5 年ほど前から grip myotonia や percussion myotonia などの症状が出現，四肢遠位筋優位の筋力低下も進行し，筋強直性ジストロフィーと診断された．その後，筋力低下と嚥下障害が進行し，誤嚥性肺炎を繰り返し死亡した．剖検では ring-binden fiber や sarcoplasmic mass の出現などの筋所見，大脳の皮質形成異常といった脳神経所見が得られ，いずれも筋強直性ジストロフィーとして合致する像であった．

【症例】78 歳，女性．
主　訴：筋力低下．
家族歴：父は白血病，娘は筋強直性ジストロフィー，膵癌，糖尿病．
既往歴：65 歳時，脊髄髄膜腫手術，72 歳時～心房細動，高血圧，高脂血症．
生活歴：喫煙歴はない．

【臨床経過】
入院 21 年前～：両下肢筋力の低下が出現した．
入院 16 年前ごろ：右拇指感覚低下，右足底異常感覚が出現し，正常圧水頭症と診断され経過観察となる．
入院 8 年前：娘が遺伝子検査にて myotonic dystrophy type 1 と診断され，本人も慎重な経過観察を行う方針となる．
入院 5 年前：Grip myotonia，percussion myotonia の出現，側頭筋や咬筋，四肢遠位筋優位の筋力低下が進行し，筋強直性ジストロフィーと診断された．以降当院外来にてフォローしていた（図 1，2）．
入院当日：通院継続が困難となり，湯沢町立病院にて療養となった．以降，同院にて誤嚥性肺炎を繰り返していた．
入院 2 年後：徐々に抗菌薬に対する反応性不良となり，全身状態が悪化し，呼吸不全により死亡した．全経過 23 年．

【検索希望事項】筋強直性ジストロフィーの評価．

【剖検診断】
1. 筋強直性ジストロフィー．
2. Alzheimer 病関連病理，Parkinson 病関連病理．
3. 脳梗塞．
4. 両側巣状肺炎．

【剖検所見】
A. 筋強直性ジストロフィー
1. 筋所見：肉眼的には舌，側頭筋，咬筋，眼輪筋および四肢遠位筋優位に強い筋萎縮を認めたが，体幹部筋は比較的保たれていた．組織学的には筋線維の大小不同を認め（図 3），萎縮の強さと相関した筋肉の脂肪浸潤もみられた．筋細胞核には chained nuclei や pycnotic nuclear clump といった所見（図 4）が，筋線維内に fiber splitting，ring-binden fiber，sarcoplasmic mass といった所見（図 5）が認められた．これらはいずれも筋強直性ジストロフィーとして合致する所見であった．
2. 中枢神経所見：脳（1,150g）には前頭部の前後径が短縮，前頭葉優位の萎縮があるようにみえた．主に側頭葉前方において皮質–白質間が不明瞭化，また頭頂葉を中心に白質が不規則にうねり，灰白質と白質のバランスが乱れる個所が認められた（図 6）．組織学的には，皮質内において神経細胞の極性や層構造の著明な乱れがみられた（図 7，8）．また，白質内に神経細胞が確認された．以上の所見から皮質形成異常が存在すると判断され，これは筋強直性ジストロフィーによる中枢神経所見と合致すると思われた．
3. その他：斧様顔貌を呈していた．内分泌臓器には左副腎に皮質結節性過形成が存在した．心臓や眼に病的所見は認めなかった．

B. その他の中枢神経病理
1. Alzheimer 病関連病理：海馬傍回～海馬，およびその周辺皮質で neurofibrillary tangle（NFT）のやや密な分布があり，Braak 分類で NFT stage Ⅲ相当で，また老人斑が広範にやや密に認められ，Braak 分類で Amyloid Stage B，CERAD 分類で Score B 相当であった．
2. Parkinson 病関連病理：青斑核に 1 個のみだが Lewy 小体があり，Braak 分類で Stage 2 相当であった．
3. 循環障害関連所見：左側頭葉～頭頂葉にかけて 5cm 大の脳梗塞があり，組織学的には神経細胞の消失と強いマクロファージ浸潤，グリオーシスを認め，2～7 日程度経過した脳梗塞の像であった．また脳の全域にわたり神経細胞の変性が認められ，こちらは低酸素の状態を反映しているものと思われた．

C. 両側巣状肺炎
肺は両側とも 460/610g と重量が増加し，割面には小葉中心性に 1.5cm 大までの閉塞性肺炎様の黄色硬化巣が散在していた．組織学的には肺胞腔内に泡沫状マクロファージの浸潤があり，軽度の器質化や少量の異物反応もあり，誤嚥を繰り返していたものとして矛盾しないものと思われた．

【病理所見まとめ】
1. 筋強直性ジストロフィーは常染色体優性遺伝疾患で，筋のみではなく多臓器をおかす全身疾患である．本例では，筋肉に関しては筋萎縮の分布や組織像はいずれも筋強直性ジストロフィーに特徴的な像を示した．また，中枢神経に関しては，皮質形成異常が明瞭に認められ，この点は筋強直性ジストロフィーに合致する一方，NFT の出現に加え，老人斑が広範に認められた．一般に筋強直性ジストロフィーでは NFT は出現することがあるが，老人斑の出現は認められないことが多く，本例では Alzheimer 病の合併があるものと推測された．そのほか同疾患では一般に内分泌臓器，心臓，眼の病変も存在することが知られる．本例では，臨床的には高脂血症や心房細動が指摘されていたが，病理学的には左副腎の結節性過形成が認められたのみであった．
2. 死因に関しては，反復する誤嚥性肺炎および筋力低下による呼吸不全と推測された．

臨床画像

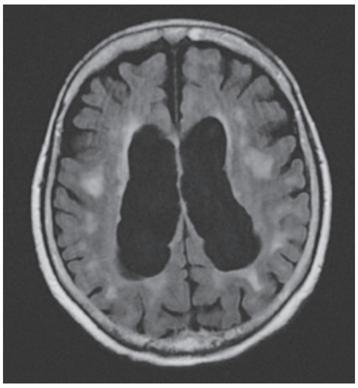


図 1．入院 1 年前の頭部 MRI FRAIR 像．脳室拡大と脳萎縮がみられる．

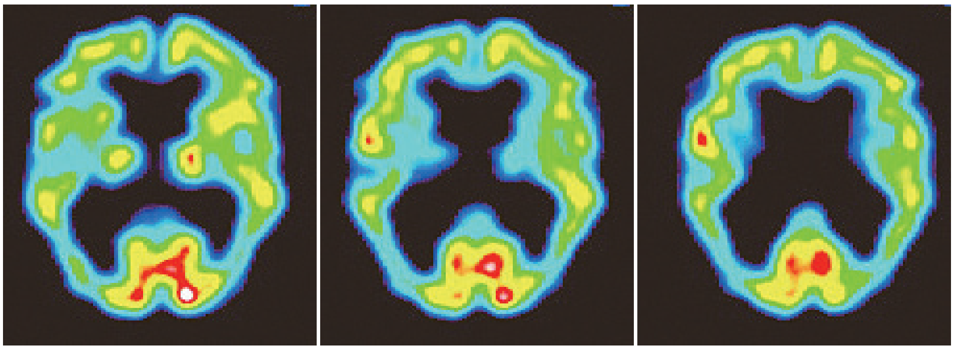


図 2．入院直前の脳血流シンチグラフィー．後頭葉に比べ両側側頭～頭頂葉に相対的血流低下がみられる．

病理画像

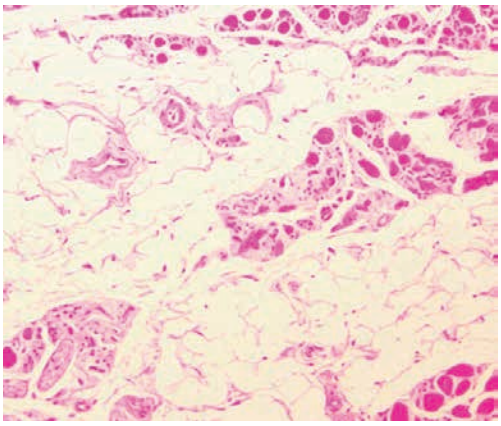


図 3．病理組織像（1）．舌筋（HE 染色，×40）．筋組織への強い脂肪浸潤と筋線維の大小不同が認められる．

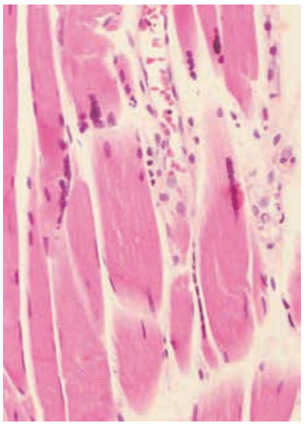


図 4．病理組織像（2）．胸鎖乳突筋（HE 染色，×200）．中心鎖状核が認められる．

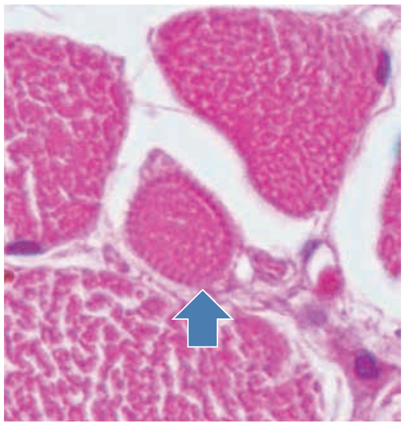


図 5．病理組織像（3）．横隔膜（HE 染色，×1000）．いわゆる ring-binden fiber（青矢印）を認める．

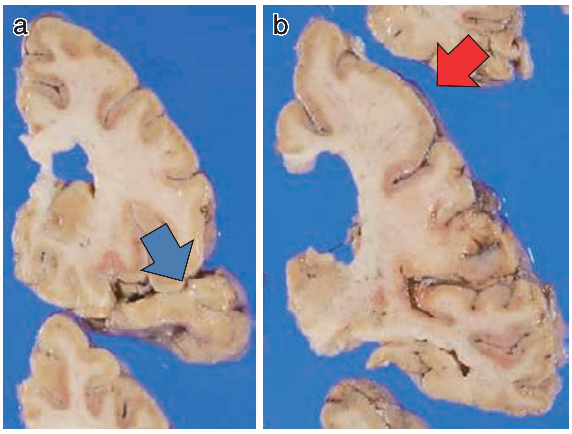


図 6．摘出肉眼標本．脳の割面．灰白質–白質境界不明瞭化（a：青矢印）と白質のうねり，肥厚（b：赤矢印）を認める．

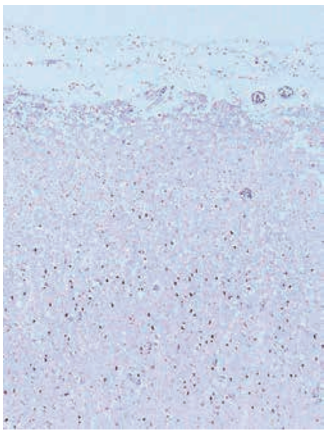


図 7．病理組織像（4）．脳灰白質（Gallyas 染色，×40）．神経細胞（黒色）の層構造が著明に乱れている．

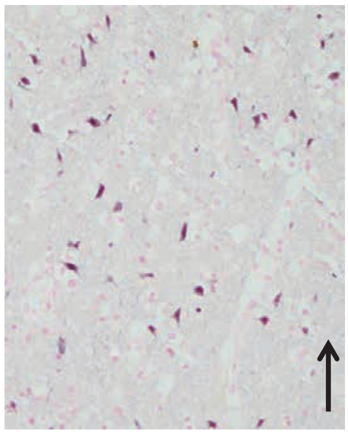


図 8．病理組織像（5）．脳灰白質（Gallyas 染色，×200）．矢印は脳表の方向を示す．神経細胞の極性が著明に乱れている．

症例 No.115　亜型の確定が困難であった急性白血病で，急性硬膜下血腫の合併により死亡した症例

剖検依頼科：血液内科　　臨床担当医：服部圭一郎，新井文子

【概要】生前，亜型の確定が困難であった著明な骨髄壊死を伴う急性白血病の症例である．肺炎のコントロール不良，播種性血管内凝固（DIC）傾向が遷延し，急性硬膜下血腫により全経過約 1.5 ヵ月で死亡した．剖検時の骨髄は広範に壊死を認め，腫瘍崩壊症候群を合併していた．直接死因は，急性硬膜下血腫とそれに伴う著明な脳軟化・浮腫による脳幹障害と考えられる．残存する骨髄組織に白血病が示唆される芽球が少量みられるが，フローサイトメトリーと組織免疫染色結果に解離があり，亜型の確定は困難であった．

【症例】66 歳，男性．

主　訴：全身倦怠感，骨痛．

既往歴：高血圧，高脂血症．

生活歴：機会飲酒（+）．

【臨床経過】

1 ヵ月前：全身倦怠感，骨痛，筋肉痛の持続を自覚し，近医整形外科を受診した．精査を受けるが原因ははっきりしなかった．採血では LDH 高値．骨髄穿刺でバーキットリンパ腫様の異型細胞の出現を認めた（図 1）．

入院時：紹介入院となった．再度骨髄穿刺を施行した．異型細胞の浸潤所見を認めるが，壊死組織が多く，明らかな所見を得られなかった．フローサイトメトリーにて，lymphoid もしくは NK 系統の白血病関与の可能性が高いと考え，PSL100mg/日を開始した．細菌性肺炎による呼吸状態の悪化および敗血症を認めていたため，集中治療室にて治療を開始した．

2 日後：突然の頭痛の訴えがあり，頭部 CT にて左側急性硬膜下血腫を認めた（図 2）．CT 施行後急激な意識レベルの低下，舌根沈下があり，人工呼吸管理となる．その後，播種性血管内凝固（DIC）は改善し，白血病としての病勢は改善傾向にあったが，意識障害は改善しなかった．細菌性肺炎はコントロール不良で，炎症高値が遷延する．

1 ヵ月後：呼吸状態の悪化が持続し，vital sign も安定しない状態が続いていた．突然の血圧低下を認め，死亡した．

【検索希望事項】

肺炎の評価，急性白血病の評価，脳の状態の評価．

【剖検診断】

1. 著明な骨髄壊死を伴う急性白血病．
2. 脳軟化・浮腫を伴う急性硬膜下血腫．
3. 軽度肺炎を伴う肺うっ血と浮腫．

【剖検所見】

A. 著明な骨髄壊死を伴う急性白血病

1. 骨髄生検検体（死亡 1 ヵ月前）：Small amount atypical cells with necrosis（スメア標本：図 1）．フローサイトメトリーにより腫瘍細胞は CD3，CD13，CD33，CD56，HLA-DR が陽性，MPO 陰性．
2. 剖検時骨髄：骨髄はやや淡い赤色髄であった．組織学的には胸骨髄，椎骨髄ともに大部分が壊死し，造血はほとんどみられない（図 3）．ごく少量みられる造血髄に大型の芽球の増生を認める（図 4）．白血病を示唆する組織像であるが，免疫染色（CD3，CD5，CD10，CD13，CD20，CD79a，Bcl-2，Bcl-6，TdT，Ki-67）の染色性がわるく，評価がむずかしいが，異型細胞はほぼ陰性であった．MPO は±．

B. 脳軟化・浮腫を伴う急性硬膜下血腫

脳重量 1,375g．左硬膜下に側頭葉～前頭葉にかけて 10×5cm 大の未器質化の部分が多い血腫がある．左大脳半球は後頭葉～側頭葉～頭頂葉～前頭葉まで著明に軟化融解する（図 5）．右大脳半球は高度浮腫状で，脳回が広く平坦化する．小脳，脳幹も軟化が著しい．組織学的にも脳実質は高度浮腫状で，神経細胞は著明に減少している．

C. 軽度肺炎を伴う肺うっ血と浮腫

肺（610/775g）は両側ともに重量を増し，軽度に硬度を増す．両側肺の背側下葉主体にうっ血が目立ち，細気管支の発赤が目立つ．組織学的には，右側上葉主体に軽度の肺胞中隔炎の所見を認める．周囲には水腫と軽度の腔内器質化を認める（図 6）．少量の炎症細胞浸潤とマクロファージの浸潤がある．肺培養で *Enterococcus sp.* を検出した．

【病理所見まとめ】

1. 骨髄にはやや大型の芽球を認め，白血病であったことは示唆されるが，広範な骨髄壊死のため染色性もわるい．とくにリンパ球性か骨髄性かの診断に重要である MPO や CD13 の評価においては，組織免疫染色の結果とフローサイトメトリーのそれに解離があり，確定が困難であった．
2. 骨髄に広範な壊死を伴っていたことから，腫瘍崩壊症候群を合併していたと考えられる．
3. 直接死因としては，DIC に起因したと考えられる硬膜下血腫による著明な脳浮腫・軟化を伴う脳幹障害を考える．呼吸状態の悪化に比して，組織学的に肺炎の程度は軽度であったが，遷延していた細菌性肺炎および敗血症に対する治療後の変化をみているものと考える．

臨床画像

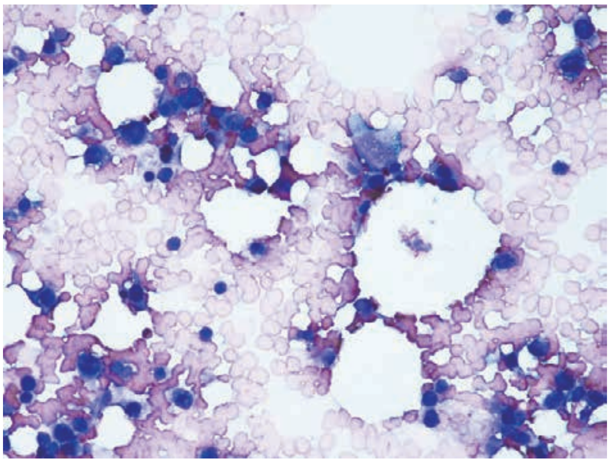


図 1．骨髄スメア像（死亡約 1 ヵ月前）．有核細胞成分のほとんどは細胞質および核辺縁が不明瞭で壊れた状態である．骨髄像の判定は困難で，骨髄壊死の状態を考える．

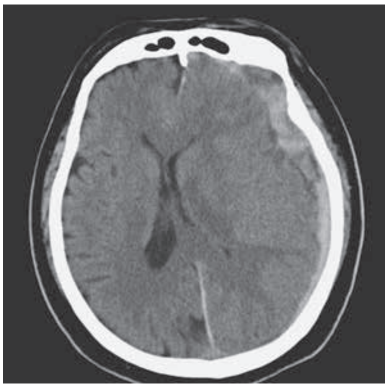


図 2．頭部 CT（入院 2 日後）．左側側頭葉主体に急性硬膜下血腫を認める．

病理画像

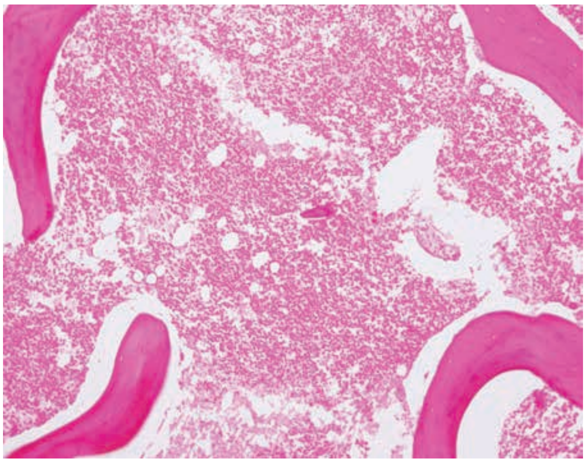


図 3．病理組織像（1）．剖検時の椎骨骨髄（HE 染色）．広範に壊死に陥っており，造血はほとんどみられない．

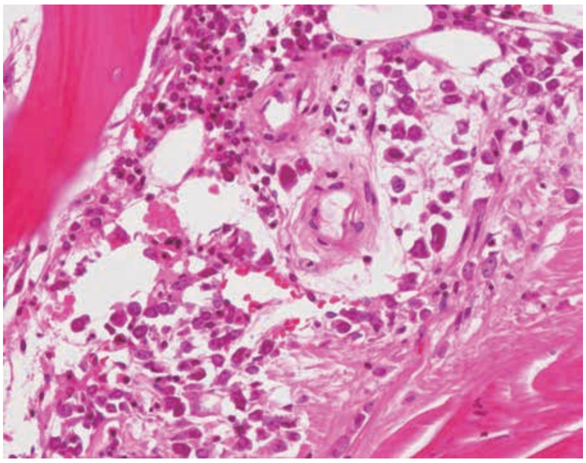


図 4．病理組織像（2）．椎骨骨髄強拡大（HE 染色）．骨髄中に少量残存する腫瘍細胞．

図 5．摘出肉眼標本．脳の割面（固定後）．左大脳半球は広範に軟化融解している．右大脳半球の浮腫も高度である．

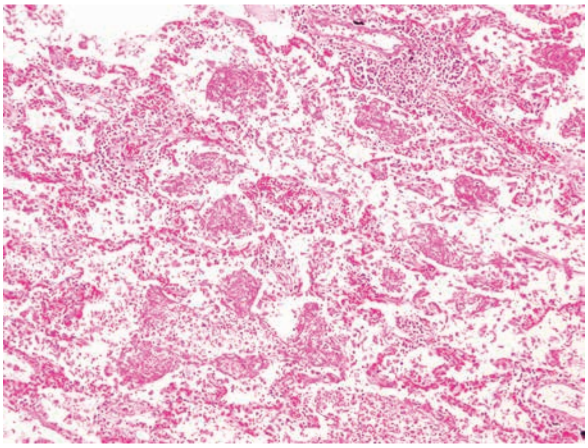


図 6．病理組織像（3）．軽度肺炎（HE 染色）．軽度の腔内器質化を認める．少量の炎症細胞浸潤とマクロファージの浸潤がある．

症例 No.116　大動脈弁狭窄症由来の心不全，多臓器不全（肝不全，腎不全）で死亡した症例

剖検依頼科：腎臓内科

【概要】高血圧症，胸腹部大動脈瘤，慢性腎不全（原疾患：良性腎硬化症），閉塞性動脈硬化症で内服治療を行っていた83歳・男性の症例である．剖検時，心臓では大動脈弁の高度の石灰化を伴う大動脈弁狭窄症の所見を認め，左室肥大や，心不全に関連する所見として肺うっ血やショック肝を認めた．大動脈はほぼ全体にわたって高度の粥状硬化を伴い，下行大動脈〜腹部大動脈には大動脈瘤がみられた．そのほか肝，腎，脾，膵周囲の小血管にコレステリン塞栓を認め，脾梗塞を伴っていた．死因は心不全を主体とする多臓器不全によるものと考える．

【症例】83歳，男性．

主　訴：精査・治療．

既往歴：高血圧症（死亡43年前），急性硬膜下血腫（死亡28年前，手術施行），閉塞性動脈硬化症（死亡11年前，左総腸骨動脈にステント留置），慢性C型肝炎．

【臨床経過】

死亡43年前より高血圧症，死亡11年前より胸腹部大動脈瘤，慢性腎不全（原疾患：良性腎硬化症），閉塞性動脈硬化症で内服治療していた．

死亡1ヵ月前：呼吸困難を生じる．

20日前：当院腎臓内科を受診した．BUN108，クレアチニン6.08，胸水，下腿浮腫を認めたため入院となった．酸素吸入，血液透析を開始した．入院時より重症大動脈弁狭窄症，心機能低下，頻脈性心房細動を認めた（入院時CT：図1）．

3日前：上腹部痛，嘔吐あり．造影CT，心エコーから，大動脈弁狭窄症と心不全より多臓器不全（主に肝不全），高Ca血症・アシドーシスをきたしたと診断した．また胸腹部大動脈に新たな壁在血栓を認めた．

2日前：播種性血管内凝固併発．抗凝固薬，昇圧薬，血液透析で治療したが，血圧低下，高K血症，アシドーシスが進行した．

死亡日：徐々に脈拍低下し，18時07分死亡した．全経過1ヵ月．

【検索希望事項】

心不全の状態，胸腹部大動脈瘤の状態，各臓器への塞栓の有無，肝・腎・腸管などの臓器障害の状態．

【剖検診断】

1. 石灰化大動脈弁狭窄症および関連所見（大動脈弁狭窄症および左室肥大，肺うっ血，ショック肝）．
2. 動脈硬化性病変（胸腹部大動脈瘤および閉塞性動脈硬化症，良性腎硬化症，コレステリン塞栓症および脾梗塞）．

【剖検所見】

A. 石灰化大動脈弁狭窄症および関連所見

1. 石灰化大動脈弁狭窄症および左室肥大：大動脈弁は高度の石灰化を伴い，弁上方には石灰化物の付着がある（図2）．心臓は480gと重量を増し，左室壁の厚みが15mmと肥厚している．左室の軽度の拡張を認める．
2. 肺うっ血（左肺355/右肺460g）：下葉主体．肺胞内では鉄を貪食したマクロファージ（心不全細胞）が出現する．
3. ショック肝（肝臓1,110g）：肝全体にびまん性に広がる（図4）．

B. 動脈硬化性病変

1. 壁在血栓を伴う粥状硬化性胸腹部大動脈瘤：大動脈はほぼ全体にわたって高度の粥状硬化を伴う（図3）．胸腹部大動脈に周11cm長，縦16cm長の大動脈瘤がある．大動脈瘤部の内腔には大きな新鮮血栓が多数付着する．
2. 閉塞性動脈硬化症（ステント留置後）：左総腸骨動脈には4cm長のステント留置を認める．組織学的には動脈壁は高度の粥状硬化性変化を伴い，壁在血栓を伴って血管内腔は高度に狭窄する．血栓は比較的新しいものが主体である．
3. 良性腎硬化症（腎臓：左115/右155g）：腎動脈起始部は高度の狭窄を伴う．組織学的には糸球体・尿細管の萎縮が目立つ良性腎硬化症の所見である．近位尿細管では上皮の変性がみられる．
4. 冠動脈硬化および心筋の虚血性変化（心臓480g）：冠動脈は高度の狭窄と動脈硬化性変化を示す．心臓では左室前壁近くの乳頭筋に比較的新しい虚血性変化がみられる．また陳旧性の虚血性変化が散見される．
5. コレステリン塞栓症，脾梗塞（脾臓65g）：組織学的に肝，脾，膵周囲の小血管にコレステリン塞栓を認める（図5）．腎臓には疑わしいものがあり，脾外側部では脾梗塞の所見がある．梗塞巣には好中球浸潤や線維化は目立たず比較的新しい病変と思われる．

【病理所見まとめ】

1. 大動脈はほぼ全体にわたって高度の粥状硬化を伴い，長期の高血圧症の影響が疑われた．
2. 粥状硬化に関連して胸腹部大動脈瘤，閉塞性動脈硬化症，良性腎硬化症，冠動脈硬化および心筋の虚血性変化，コレステリン塞栓症，大動脈弁の石灰化を認めた．
3. 肝，腎，脾，膵周囲の小血管にコレステリン塞栓を認め，粥腫の破綻に伴うものと考えられる．
4. 直接死因は大動脈弁狭窄症由来の心不全，多臓器不全（肝不全，腎不全）と考えた．

臨床画像

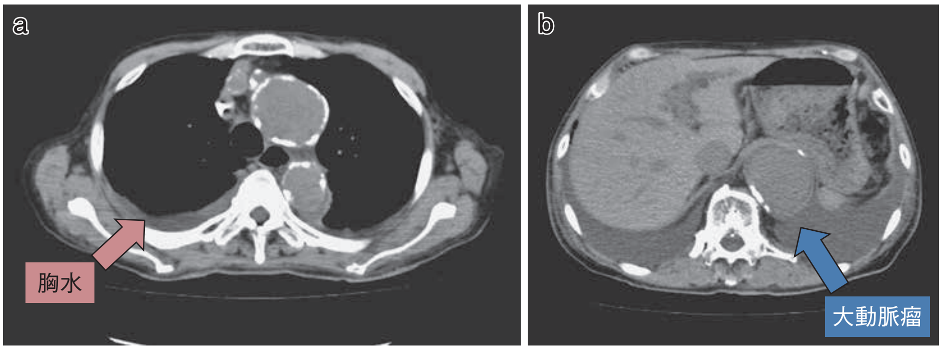


図 1．胸腹骨盤単純 CT（最終入院時）．両側胸水，胸腹部大動脈瘤がある．

病理画像

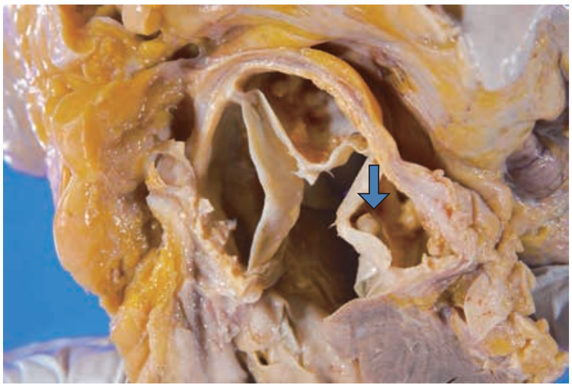


図 2．摘出肉眼標本．大動脈弁上面．石灰化物の付着がある．

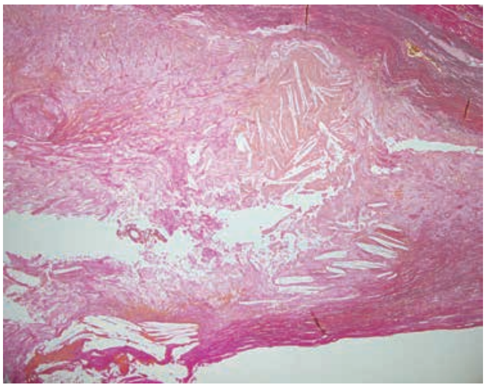


図 3．病理組織像（1）．腹部大動脈壁（EVG 染色）．高度の粥状硬化性変化を伴う．

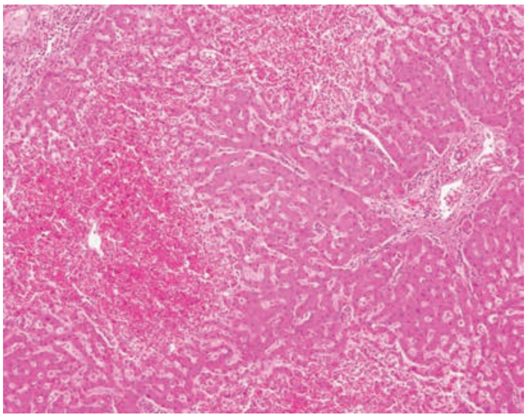


図 4．病理組織像（2）．ショック肝（HE 染色）．小葉中心性の肝細胞の脱落や壊死，出血がある．

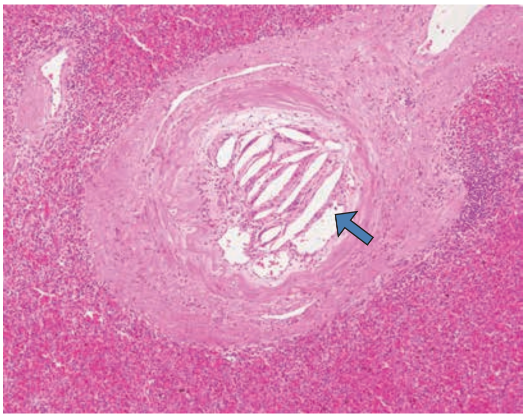


図 5．病理組織像（3）．コレステリン塞栓（脾臓）[HE 染色]．血管内にコレステリン塞栓がある（矢印）．

症例 No.117　間質性肺炎の急性増悪で死亡にいたった症例

剖検依頼科：呼吸器内科

【概要】 死亡4年前に画像により間質性肺炎を指摘され，生活歴および抗原回避陽性であったことから臨床的に過敏性肺炎と診断されていた．以降，ステロイドパルス療法やステロイド内服をするが徐々に病状は進行し，ADL低下，寝たきりとなり誤嚥性肺炎も併発していた．死亡直前には，呼吸状態が悪化，画像上，両肺上葉にもconsolidationが新たに認められ，間質性肺炎の急性増悪が疑われた．解剖時には両肺ともに蜂巣肺を呈し，進行した間質性肺炎であった．比較的肺構造の保たれる部分では硝子膜形成や出血が高度であり，びまん性肺胞傷害を認めたことから，死因は間質性肺炎の急性増悪と考えられる．間質性肺炎の急性増悪は画像上，蜂巣肺所見のない健常とみられる部位に出現されるとされ，本例も画像，組織所見ともに合致した．なお，進行した間質性肺炎であり評価がむずかしいが，過敏性肺炎に特徴的な小葉中心性瘢痕は組織学的には見出せなかった．

【症例】 69歳，男性．

主　訴：労作時呼吸困難．

家族歴：特記すべきことはない．

既往歴：54歳時，右鼠径ヘルニア（手術），61歳時，胃癌（内視鏡的粘膜下層剝離術施行），65歳時，腸管囊腫様気腫症，偽性腸閉塞症，68歳時，右白内障（眼内レンズ挿入術施行）．

生活歴：職歴は農業（18～27歳），植木職人（27～58歳），農業（58～65歳），現在無職．趣味は園芸，旅行，登山．ペット飼育歴：15～18歳ニワトリ15匹，48～50歳ネコ3匹．住居：木造築50年（実家），庭：50羽ほどのハトが飛来，家庭菜園：2007年から鶏糞肥料使用（2009年から不使用），粉塵吸入歴：なし．

【臨床経過】

4年前：当院を初診．過敏性肺炎の診断でステロイドパルス療法，ステロイド内服をしたが呼吸状態は徐々に悪化した．

3年前：原病の悪化および腸管嚢胞様気腫症によりADLが悪化した．

2年前：誤嚥性肺炎の併発による重症呼吸不全となり，挿管，気管切開を行った．以降入退院を繰り返していた．

1ヵ月前：入院時呼吸状態は安定していたが（図1），βDグルカン高値（56.5pg/ml），明らかな感染のフォーカスは指摘できなかった．また，右大腿静脈に血栓を認め，抗凝固療法を開始した．

3日前：熱発あり．誤嚥性肺炎として抗生物質投与を開始したが酸素化は悪化した．

2日前：さらに呼吸状態が悪化した．CTで両肺上葉にconsolidationが新たに認められ（図2），誤嚥性肺炎を契機とする間質性肺炎の急性増悪と診断し，ステロイドパルス療法を施行したが奏効せず，死亡した．

【検索希望事項】

過敏性肺炎の状態，最終死因，真菌症のフォーカス．

【剖検診断】

1. 間質性肺炎急性増悪．
2. 誤嚥性肺炎．

【剖検所見】

1. 間質性肺炎急性増悪（左440/右610g）

　両肺ともに重量を増し，硬い．気腔の拡張がみられ，蜂巣肺を呈する．左右ともに下葉に変化が強い（図3，4）．上葉は比較的肺胞構造が保たれる部分もみられる．左右差は明らかでない．割面はやや粘稠な感触を呈する．組織学的には肺胞の虚脱，線維化を下葉主体に高度に認める（図5）．拡張した気腔には細気管支上皮化生や腔内の粘液，マクロファージが認められる．蜂巣肺に隣接してほぼ正常な肺胞領域がみられる．線維芽細胞巣の増生は目立たない．比較的肺胞構造の保たれる部分では腔内器質化や出血，硝子膜形成を認め，びまん性肺胞傷害の状態である（図6）．小葉中心性線維化や架橋性線維化は明らかでない．肉芽腫はなく，アスベスト小体はない．肺培養，血液培養ともに陰性である．

2. 誤嚥性肺炎

　右肺には異物および異物巨細胞があり，誤嚥性肺炎の所見である．

【病理所見まとめ】

1. 線維化のすすんだ既存のusual interstitial pneumonia病変に出血，硝子膜形成がみられ，びまん性肺胞傷害の所見を呈することから，間質性肺炎の急性増悪と考えられる．最終的な死因は間質性肺炎の急性増悪である．
2. 蜂巣肺を呈する進行した病変であり評価がむずかしいが，小葉中心性瘢痕は明らかでない．過敏性肺炎に特徴的といえるまでの所見は得られなかった．
3. 真菌症のフォーカスは不明である．

臨床画像

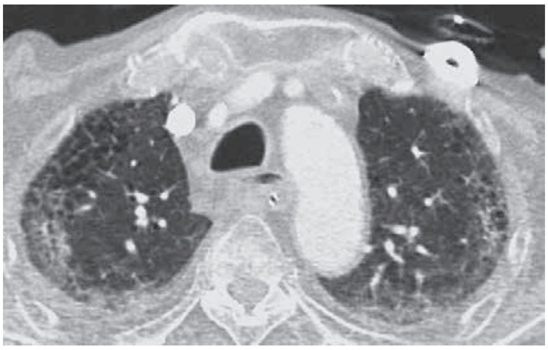


図 1．１ヵ月前入院時の胸部 CT

図 2．死亡 2 日前の胸部 CT．両肺上葉の consolidation の悪化.

病理画像

図 3．摘出肉眼標本（1）．両肺割面（ホルマリン固定）．下葉に蜂巣肺が目立つ.

図 4．摘出肉眼標本（2）．左肺下葉（ホルマリン固定後）．蜂巣肺の拡大.

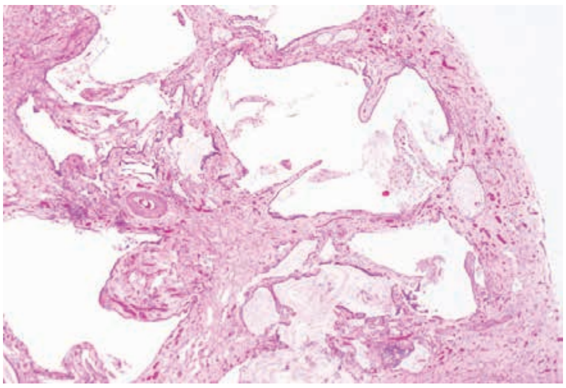


図 5．病理組織像（1）．左肺下葉（HE 染色）．肉眼的には蜂巣肺を呈し肺胞の線維化，虚脱が高度である.

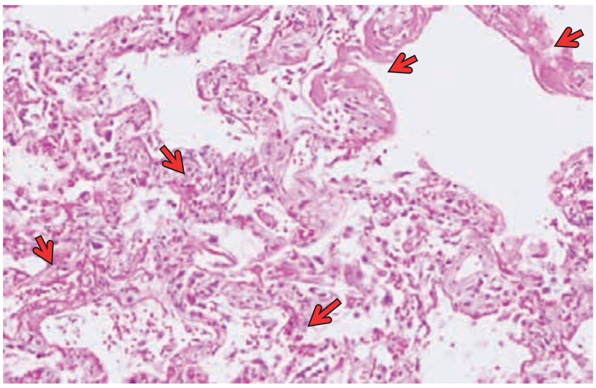


図 6．病理組織像（2）．左肺上葉（HE 染色）．硝子膜（矢印）の形成が目立つ.

症例 No.118　関節リウマチに伴う閉塞性細気管支炎により呼吸不全をきたし死亡した症例

剖検依頼科：呼吸器内科

【概要】17 年前から関節リウマチを発症し，3 年前に濾胞性リンパ腫を罹患し放射線治療後の症例である．1 年前から呼吸困難を自覚し，関節リウマチに伴う閉塞性細気管支炎と診断され，外来経過観察とされていた．今回，1 週間前から急激な呼吸困難の増悪をきたし，発熱もあったため抗生物質投与により治療されたが，呼吸困難は改善せず死亡した．病理解剖により，閉塞性細気管支炎に合致する所見に加えて，感染合併が疑われた．

【症例】55 歳，女性．

主　訴：呼吸困難．

家族歴：父に脳梗塞，大腸癌，高血圧あり．

既往歴：17 年前～関節リウマチ．3 年前，濾胞性リンパ腫（放射線治療後寛解）．

生活歴：喫煙 5 本/日×5 年（30～35 歳），日本酒 100m*l*/日．

【臨床経過】

入院 17 年前：関節リウマチと診断され，当院膠原病内科でフォローされていた．

3 年前：濾胞性リンパ腫の診断で，放射線療法を施行し寛解した．

1 年前：咳嗽が出現し，息苦しさも自覚するようになる．当院呼吸器内科で閉塞性細気管支炎と診断される．

4 ヵ月前：症状増悪し入院となった．mPSL 施行および在宅酸素療法導入により退院した．

2 ヵ月前：呼吸困難と頬部疼痛で受診，縦隔皮下気腫と気管支炎にて入院となった．抗生物質などで改善し，退院した．

入院時：突然呼吸困難が出現し，入院した．入院時 X 線像で肺過膨張（図 1）を，CT で散在する結節影ないし粒状影を認めた（図 2）．高 CO_2 血症を認め BIPAP により経過をみたが，本人の希望により O_2 マスク 3L（nasal）に変更した．SpO_2 80 台であったため BIPAP を再開しようとしたところ徐々に意識レベルが低下した．BIPAP を再開しても $PaCO_2$ 100 程度と高値であった．入院時発熱あり，抗生物質投与にて 26 日より解熱した．その後，SpO_2 は 90 程度であったが意識は戻らなかった．

7 日後：下顎呼吸が出現し，酸素濃度低下，痙攣が出現した後，徐々に心拍数が低下し同日死亡した．

【検索希望事項】肺の状態の確認．

【剖検診断】

1. 閉塞性細気管支炎および巣状壊死性肺炎．
2. 濾胞性リンパ腫，放射線化学療法後の状態．
3. 関節リウマチ．

【剖検所見】

A. 内腔閉塞を伴う細気管支炎（肺 175/210g）

1. 開胸時，両側肺ともに膨隆しており虚脱があまりみられない（図 3）．割面は大部分は著変を認めず，含気は保たれる（図 4）．組織学的には気管支から細気管支に部分的に内腔拡張があり，細気管支（膜性細気管支）では上皮剝離と周囲間質における泡沫細胞集簇，軽度の単核球浸潤が認められる．一部では内腔の線維化と狭小化を伴い，線維性閉塞も散見される（図 5）．一部末梢気管支にも同様の変化がある．そのほか左上葉に 20mm 大の白色硬化性病変を，左下葉に 25mm，左下葉背側に 8mm 大の黄色病変を認める．これらの病変では，細気管支上皮の剝離と周囲間質～肺胞内にかけての高度の炎症細胞浸潤，線維化を伴う．とくに左上葉病変では壊死や変性を伴う（図 6）．細菌，真菌感染は明らかでない．抗酸菌感染は Ziehl-Neelsen 染色で確認できなかった．
2. 肺培養：左肺舌区 Gram-negative rod 10 個，5 個，*Pseudomonas sp.* 7 個，*Enterobacteriaceae* 1 個，*Staphylococcus sp.*（*aureus* 以外）7 個，左肺下葉 Gram-negative rod 6 個，*Pseudomonas sp.* 1 個，Gram-negative rod（腸内細菌）1 個，*Staphylococcus sp.*（*aureus* 以外）2 個．

B. 濾胞性リンパ腫，放射線化学療法後の状態

1. 既往検体（follicular lymphoma，grade 3a，left axillary lymph node）：14mm 大のリンパ節．小型～中型，一部大型のものを含む異型リンパ球が大小さまざまな濾胞状構造を形成しながら増殖する．［免疫染色］CD20+，CD79a+，CD5－，CD10+，bcl2+，CD21：濾胞部に一致して meshwork の形成がある．
2. 解剖時の状態：腸間膜根部に 5.5cm 大の白色で硬い腫瘤を認め，後腹膜～左腎門部にも白色硬化が目立つ．腸間膜根部腫瘤は広範な硝子化からなるが，一部にリンパ球集簇巣がある（図 7）．後腹膜においても線維化を背景として一部にリンパ球集簇巣がある．これらのリンパ球は CD20+，CD79a+，CD5－，CD10+，bcl-2+ であり，リンパ腫細胞の残存を考える．そのほか顎下腺にも同様のリンパ球集簇巣が散見され，リンパ腫細胞の残存と考える．全身リンパ節に腫大はない．

C. 関節リウマチに関連した所見

肉眼的には手指関節に軽度の変形がうかがわれるのみである．膝関節滑膜は軽度乳頭状を呈するが，滑膜細胞の重層化やリンパ球浸潤は目立たず，フィブリン析出は明らかでない．血管炎の所見はない．

【病理所見まとめ】

1. 解剖時肺の所見としては両側肺の過膨張があり，組織学的には一部に内腔閉塞を伴う細気管支炎像を認めた．これらの所見は閉塞性細気管支炎（constrictive bronchiolitis に相当）としても矛盾はないと考える．なお一部に認められた壊死を伴う高度の炎症や肺胞に波及する炎症巣については，抗酸菌など感染合併の可能性が疑われる．
2. 死因については，肺以外に直接死因となりうる所見はみられず，肺病変が原因と考える．なお悪性リンパ腫については腸間膜根部と後腹膜，顎下腺に散在性の腫瘍残存を認めたが，死因には直接関与していないと考える．

臨床画像

図 1．入院時 X 線像．両側肺の過膨脹を認める．

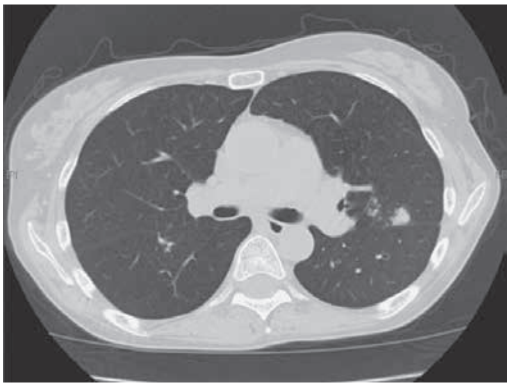


図 2．入院時 CT．粒状影ないし結節影が散在性に認められる．

病理画像

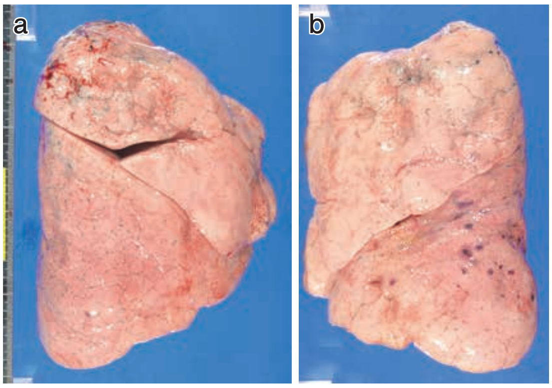


図 3．摘出肉眼標本（1）．肺．両側肺ともに過膨脹を認める．

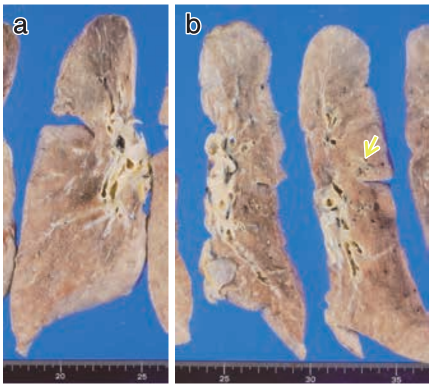


図 4．摘出肉眼標本（2）．肺の代表的割面．全体に含気は保たれるが，左肺には硬化性病変を認める（矢印）．

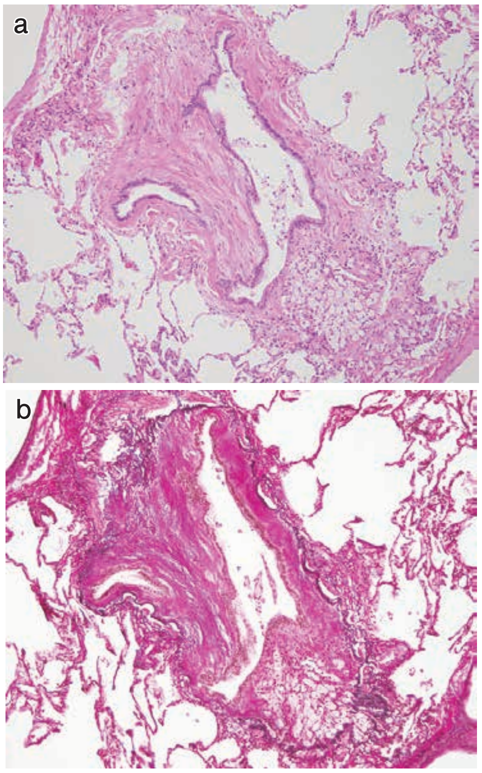


図 5．病理組織像（1）．肺（a：HE 染色，b：EVG 染色）．細気管支内腔に線維化と泡沫細胞集簇がある．

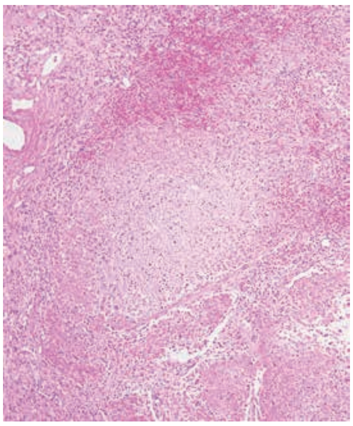


図 6．病理組織像（2）．肺（HE 染色）．壊死を伴う炎症細胞浸潤を認める．

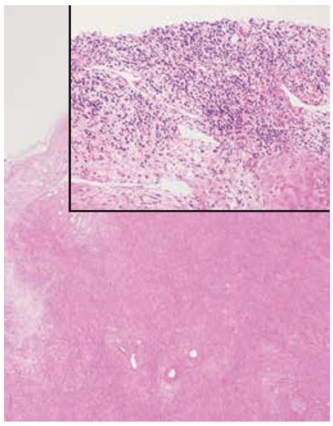


図 7．病理組織像（3）．腸間膜結節（HE 染色）．硝子化内に一部リンパ球集簇巣がある．

症例 No.119　高度陳旧性心筋梗塞，高度肺気腫に肺炎や誤嚥による呼吸状態悪化が加わり死亡した症例

剖検依頼科：脳神経外科

【概要】慢性硬膜下血腫に対して穿頭洗浄術を施行し，術後経過は良好であったが，死亡当日，突然の熱発，シバリングを認め胸部X線像で右下肺野浸潤影があり誤嚥性肺炎を疑われ，その後全身状態が悪化し死亡した．病理所見では高度の陳旧性心筋梗塞および高度の肺気腫があり，軽度の器質化肺炎および誤嚥が認められたことから，ベースの心機能，呼吸機能がきわめて低い状態に，肺炎や誤嚥によるさらなる呼吸状態の悪化が加わったことが死因と推測される．急な臨床経過から，死因としては肺血栓塞栓症や新鮮心筋梗塞も可能性としてあげられたものの，病理学的に単一に結びつく死因は明らかでなく，複合的な病態による死と考えられた．

【症例】82歳，男性．

主　訴：転倒．

家族歴：特記すべきことはない．

既往歴：狭心症（冠動脈形成術施行後），肺気腫（在宅酸素療法を導入されており，労作時，安静時ともに1*l*）．

生活歴：喫煙歴，飲酒歴は詳細不明．

【臨床経過】

死亡1ヵ月前：頻繁に転倒するようになった．尿失禁，構音障害が認められた．その後，右片麻痺を認め他院に救急搬送されCTで慢性硬膜下血腫と診断されたため（図1），治療目的で当院に転送され，同日，穿頭洗浄術を施行した．術後CTでmidline shiftは改善（図2），意識レベル・右片麻痺ともに著明に改善し，術後経過は良好であった．

20日前：リハビリテーション中にSpO_2の低下があり，呼吸器内科にコンサルトし，O_2は労作時3*l*，安静時1*l*とした．循環器内科にコンサルトし，心エコーで左室駆出率30%．尿路感染を認め，抗生物質投与を開始した．

10日前：食事，リハビリテーション拒否があり精神科にコンサルトしたが，徐々に食事可能となった．感染も落ち着き抗生物質を終了した．

死亡当日：9時に38℃の発熱とシバリングあり．胸部X線像で右下肺野に浸潤影を認め，誤嚥性肺炎を疑った（図3）．循環器内科にコンサルトしたが，肺血栓塞栓症や虚血性心疾患は否定的であった．抗生物質投与を開始したがショックとなり，カテコラミン投与を開始した．15時ごろには意識レベルの低下があり．16時には血圧は30台となり気管挿管された．20時死亡した．

【検索希望事項】死因．

【剖検診断】

1. 陳旧性心筋梗塞（3/4周，高度冠動脈硬化症，ステント留置後）．
2. 肺気腫（高度）．
3. 誤嚥性および器質化肺炎．
4. 腹部大動脈瘤．

【剖検所見】

1. 陳旧性心筋梗塞（3/4周，高度冠動脈硬化症，ステント留置後）[心臓305g]

　側壁，前壁，中隔には心内膜下～中層にかけて陳旧性心筋梗塞の所見（3/4周性）があり，心尖部においてはほぼ全周性の梗塞を認める（図4，5）．前乳頭筋にも梗塞が及び，前乳頭筋不全も合併する．左冠動脈主幹部から前下行枝，対角枝にはステントの留置を認めるが，内腔はほぼ完全に閉塞する．右冠動脈も70～80%閉塞する．回旋枝の狭窄は20%程度で細い．早期の心筋梗塞を示唆する所見は認められない．弁に著変はない．心耳，心腔内に血栓はない．

2. 肺気腫

　両肺ともにびまん性に大小の嚢胞を認める．とくに上葉で変化が強い（図6）．肺気腫（汎小葉性）の所見である．

3. 誤嚥および器質化肺炎（左285/肺380g）

　右肺は重量を増している．右肺下葉気管支内には好中球浸潤や多核巨細胞を認め誤嚥と考えられる所見である（図7）．右肺下葉は硬度を増しており，腔内器質化，幼若な線維化を認め器質化肺炎の所見である（図8）．肺血栓塞栓症は認められない．

4. 腹部大動脈瘤

　大動脈（総腸骨動脈直上）に5cm大の大動脈壁の嚢状の拡張を認める．腹部大動脈瘤の所見で，胸腹部大動脈には粥状硬化が高度に認められる．

【病理所見まとめ】

1. 高度の陳旧性心筋梗塞および，高度肺気腫や器質化肺炎，さらに誤嚥の所見が認められた．
2. 誤嚥に関しては気管支内に多核巨細胞や好中球浸潤は認められるものの，肺実質に波及する炎症細胞浸潤は明らかでなかった．
3. ベースの心機能，呼吸機能がきわめて低い状態に，肺炎や誤嚥によりさらなる呼吸状態悪化が加わった複合的な病態が死因と推測される．

臨床画像

図 1．頭部 CT．急性硬膜下血腫が認められる（矢印）．

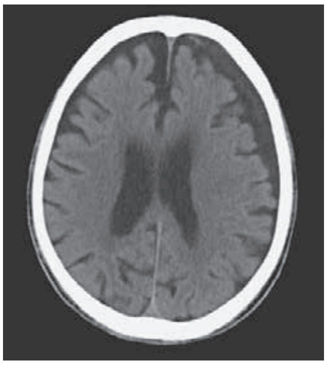


図 2．穿頭術後の頭部 CT．midline shift の改善が認められる．

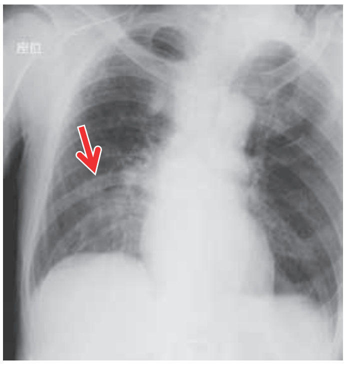


図 3．胸部単純 X 線像．右下肺野に浸潤影を認める（矢印部）．

病理画像

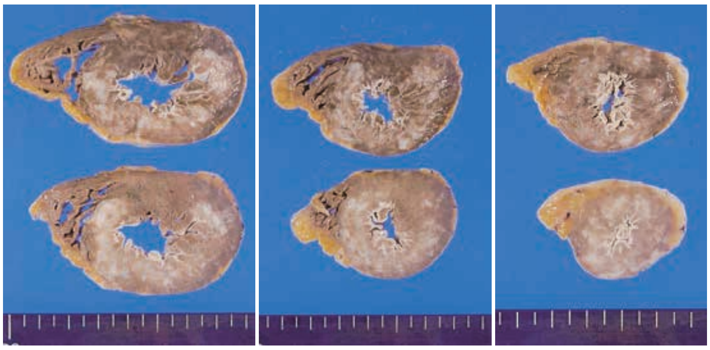


図 4．摘出肉眼標本（1）．解剖時の固定後心臓割面．3/4 周性～全周性の陳旧性心筋梗塞を認める．

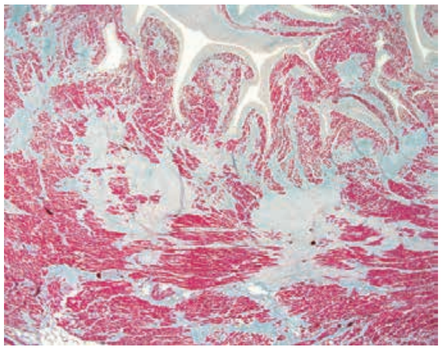


図 5．病理組織像（1）［Masson-trichrome 染色］．心臓の陳旧性心筋梗塞部位では高度の線維化を認める．

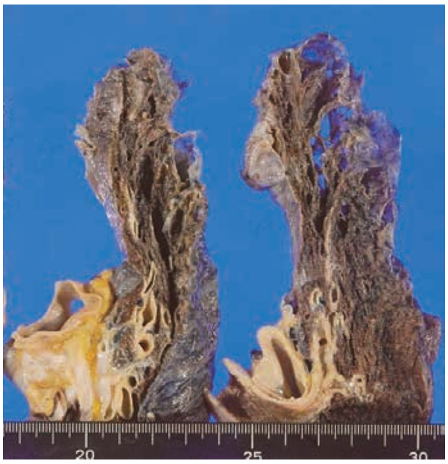


図 6．摘出肉眼標本（2）．解剖時の固定後左肺上葉割面．高度の肺気腫を認める．

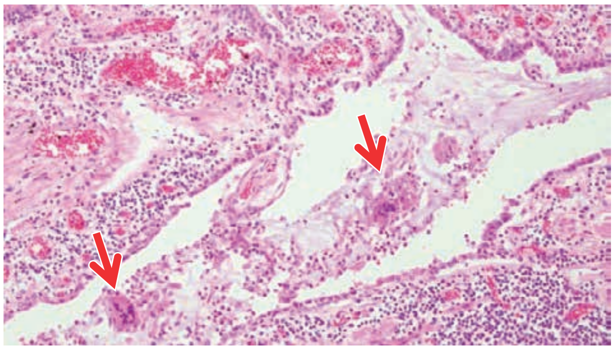


図 7．病理組織像（2）．誤嚥（HE 染色）．気管支内の多核巨細胞および好中球浸潤を認める．矢印は多核巨細胞を示す．

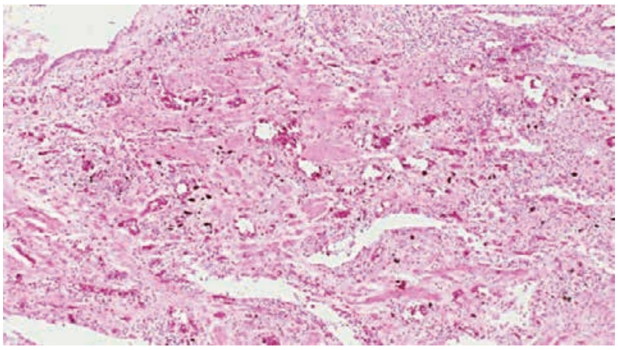


図 8．病理組織像（3）．器質化肺炎（HE 染色）．肺胞腔内の器質化や幼若な線維化を認める．

症例 No.120　急性心筋梗塞により治療後，外来で経過観察中に突然死をきたした症例

剖検依頼科：循環器内科

【概要】 急性心筋梗塞によりカテーテル治療後，外来で経過観察されていたが，突然心肺停止状態となり死亡した症例である．解剖により新たな急性心筋梗塞が認められ，直接死因と考えられた．冠動脈は 3 枝いずれにも高度の狭窄がみられた．また，大動脈弁狭窄症や腹部大動脈瘤，閉塞性動脈硬化症など動脈硬化に伴う病変が多岐にわたって認められた．

【症例】 78 歳，男性．

主　訴：心肺停止．

既往歴：右下肢閉塞性動脈硬化症（68 歳時バイパス術施行），多発大腸腺腫・大腸癌（EMR 後），2 型糖尿病，慢性腎臓病，肺気腫．

生活歴：飲酒（－），喫煙 20～80 本×60 年．

【臨床経過】

死亡 1 年前：急性心筋梗塞（右冠動脈＃1 閉塞）により当院に入院した．POBA（percutaneous old balloon angioplasty）後再閉塞し，ベアメタルステント 3 本が留置された（図 1）．その後，完全房室ブロック（ペースメーカー植え込み後），大動脈弁狭窄症（圧較差 36mmHg）[図 2]，閉塞性動脈硬化症（左外腸骨－右総大腿動脈バイパス術後バイパス不全），腹部大動脈瘤（35mm）など全身の動脈硬化性疾患を指摘されていた．外来で心不全，冠動脈疾患に対する治療を継続していたが，コントロールに難渋していた．

半月前：息切れが強くなり食欲が低下していたが，自宅で経過観察していた．

死亡当日：当院を受診し，病院内トイレに入った際に CPA となり蘇生を試みたが蘇生せず，その後死亡した（図 3）．

【検索希望事項】

直接死因，完全房室ブロックの原因，陳旧性心筋梗塞の広がり，大動脈弁狭窄症の程度，肺疾患の関与．

【剖検診断】

1. 急性心筋梗塞．
2. 石灰化大動脈弁狭窄症．
3. 両側肺気腫，間質性肺炎．
4. 腹部大動脈瘤（未破裂）．
5. 糖尿病性腎症．

【剖検所見】

1. 急性心筋梗塞（430g）

　割面は心室中隔主体に白色調変色が心尖部まで認められ，急性心筋梗塞の所見である（図 4）．組織学的には，心筋線維の脱核と横紋の消失を伴う超急性期病変と，出血と好中球浸潤および浮腫状間質を伴う急性期病変が混在して認められる．膠原線維が巣状に増生した陳旧性病変が乳頭筋や心内膜下主体に散在している（図 5）．右室にも巣状の陳旧性病変が散見されるが，広範な線維化巣は指摘できない．房室結節では中心線維体の変性と房室結節周囲の線維化を認める．

　冠動脈は粥状硬化により高度に狭窄しており，狭窄率はもっとも高いところで左前下行枝 95%，左回旋枝 60% である．右冠動脈は広い範囲にステントが留置されているため評価が困難である．右冠動脈口は高度に狭小化している．左冠動脈口は比較的保たれている．

2. 石灰化大動脈弁狭窄症

　大動脈弁は高度の石灰化を伴う粥状硬化により狭窄しており，右冠尖・左冠尖間の癒着がもっとも目立つ（図 6）．

3. 両側肺気腫，間質性肺炎（左 1,000/右 990g）

　割面は両肺に気腫性変化が目立ち，やや硬く，左優位（左：約 70%，右：約 40%）である（図 7）．組織学的には胸膜直下主体に，気腔の開大した肺気腫の所見や，肺胞虚脱，膠原線維増生による肺胞壁の肥厚・瘢痕化，線維芽細胞増生巣，平滑筋増生，細気管支上皮化生，扁平上皮化生，軽度のリンパ球浸潤を示す間質性肺炎（UIP 型）の所見が認められる．肺胞腔内に心不全細胞がある．

4. 腹部大動脈瘤（未破裂）

　左右総腸骨動脈分岐部の直上に 5×4cm 大の大動脈瘤を認める．破裂はみられない．

5. 糖尿病性腎症（右 95/左 95g）

　表面は顆粒状で，小嚢胞が多発している．皮質は萎縮し，皮髄境界はやや不明瞭である．組織学的に，糸球体の約 3 割は硬化しており，その周囲の尿細管萎縮と間質の線維化，リンパ球浸潤がみられる．残存する糸球体には結節性硬化や fibrin cap がみられる．

【病理所見まとめ】

1. 直接死因は広範な急性心筋梗塞と考える．左前下行枝は一部でほぼ完全に閉塞しており，心筋梗塞の原因として矛盾しない．
2. 房室結節の変性や周囲の線維化が完全房室ブロックに関与した可能性は否定できない．
3. 陳旧性梗塞巣は巣状散在性に認められる程度で，発症後すぐに行われた治療による影響が考えられる．
4. 大動脈弁狭窄症は高度で，これによる相対的酸素需要の増加が心筋梗塞の発症に関与した可能性も考えられる．
5. 両側肺に肺気腫と間質性肺炎が高度に認められた．

臨床画像

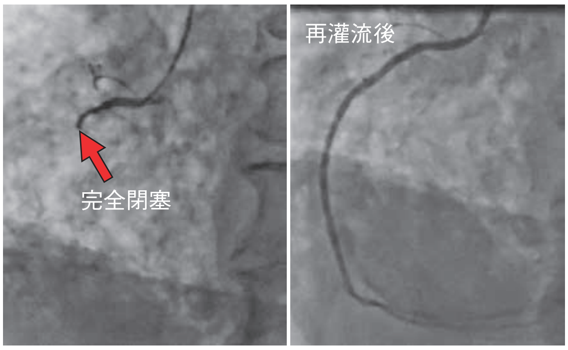


図 1. 初発時の右冠動脈造影. ＃ 1 の完全閉塞がカテーテル治療により再灌流された.

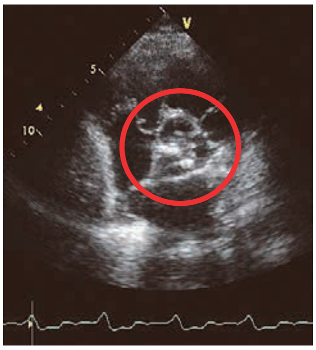


図 2. 心エコーで描出された大動脈弁（赤丸内）. 高度の石灰化を伴う. 弁口面積 0.85cm^2（2D）.

図 3. 急変時の胸部 X 線像. 挿管・胸骨圧迫後. 心拡大, 両側肺野浸潤影がある.

病理画像

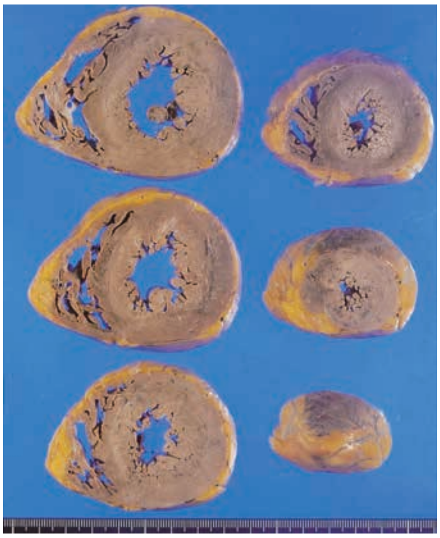


図 4. 摘出肉眼標本（1）. 心臓の割面. 心室中隔主体に白色調変色が心尖部まで認められる.

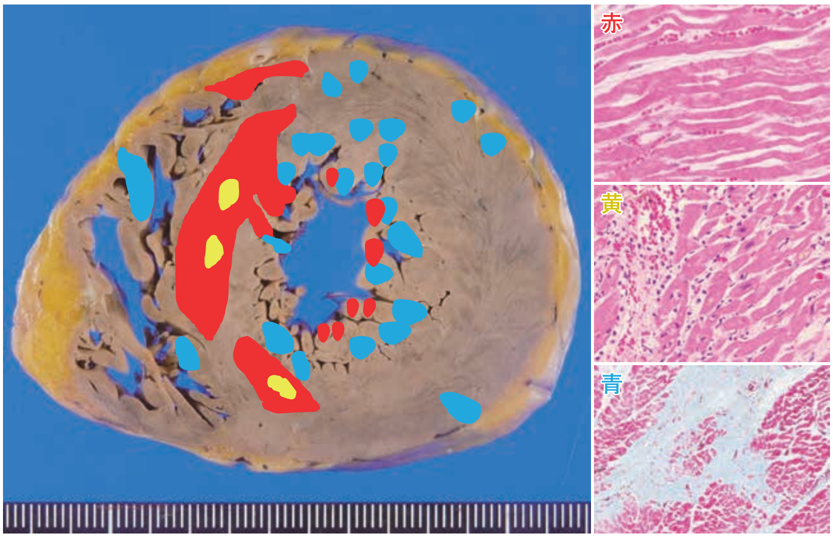


図 5. 心筋梗塞の病変分布図と病変組織像. 赤：超急性期病変（HE 染色）, 黄色：急性期病変（HE 染色）, 青：陳旧性病変（Masson-trichrome 染色）.

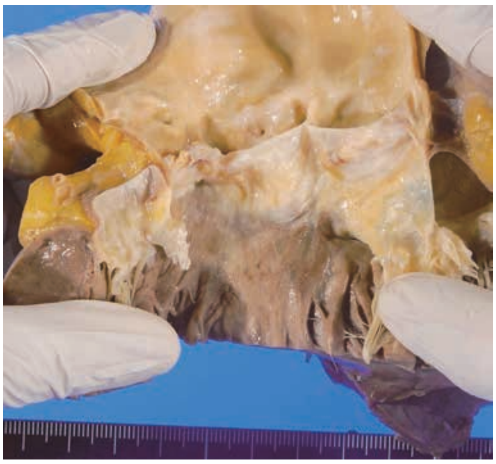


図 6. 摘出肉眼標本（2）. 石灰化と粥状硬化を伴う大動脈弁.

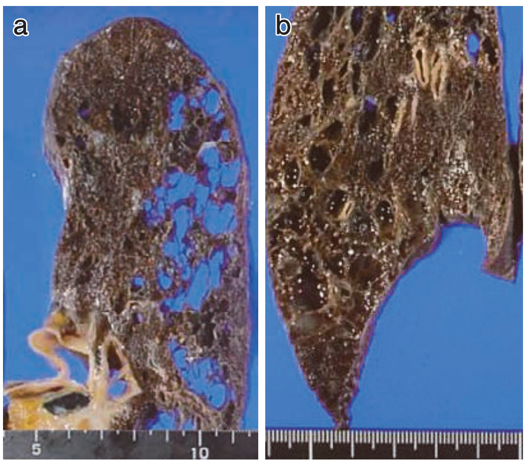


図 7. 摘出肉眼標本（3）. 肺割面. 気腫性変化が目立つ上葉（a）, 下葉末梢では硬化を伴う間質性肺炎がみられる（b）.

症例 No.121　肺血栓塞栓症，肝うっ血により劇症型肝不全に陥ったと考えられた超高齢男性の症例

剖検依頼科：食道胃外科

【概要】 食道胃接合部癌術後，再発所見は認めないが，食思不振，脱水による入院後，原因不明の肝障害が出現し，肝不全で死亡した90歳・男性の症例である．肝臓は，広範囲にわたって肝細胞の脱落，うっ血が目立ち，劇症型肝不全の状態であった．心腔内血栓が塞栓源と考えられた左肺血栓塞栓症があり，循環動態の変調から肝不全にいたったと考えた．肝うっ血から急激な劇症型肝不全にいたった点は，非典型的な経過であるが，超高齢者の要素も考えられた．超高齢者の劇症型肝不全例として貴重な症例である．

【症例】 90歳，男性．

主　訴：食思不振．

既往歴：84歳時，食道胃接合部癌（下部食道噴門側胃切除，空腸間置再建術，GE，Type 1，pT3N1M0，pStage III），その後再発なし，高血圧，認知症．内服薬：ブロプレス，ハルナール，アリセプト，ムコサール，アボルブ，マーズレン，マグラックス，プレタール，マイスリー．

【臨床経過】

死亡7日前：経口摂取不良となり，近医で点滴を行ったが改善せず，3日後に当院救急外来を受診し，CT上，両側胸水貯留があった（図1）．経口摂取が困難であり，また脱水も認めたため，同日入院となった．低栄養，心不全，肺炎，そのほかの感染症を疑い，補液を開始したが意識レベルが低下した．

死亡3日前：ALT，AST1,000超と肝障害を認めた（図2）．臨床的に劇症肝炎と考えたが，その成因については明らかでなかった．その後肝不全で死亡した．

【検索希望事項】

肝不全の状態と原因，食道胃接合部癌の評価．

【剖検診断】

1. 左肺血栓塞栓症．
2. 広範な肝細胞壊死．
3. 食道胃接合部癌術後，再発なし．

【剖検所見】

1. 左肺血栓塞栓症

　左S9～10にかけて実質内出血を伴って黒色調を呈する（図3）．その近位部の肺動脈内には血栓がある．黒色調実質部では，肺胞構造が脱落し，血腫が充満する（図4）．心臓の右心耳，左心耳，右室内には器質化を伴う血栓の充満があり，塞栓源と考えられる．

2. 広範な肝細胞壊死

　肝臓は萎縮し，割面では褐色調部と斑状の黄色調部が混在し，モザイク状を呈する（図5）．線維化は目立たず，表面は平滑である．褐色調部では，中心静脈域を架橋するように，肝細胞の脱落，壊死，セロイド貪食組織球，赤血球の充満がある．島状に残存した肝細胞毛細胆管内では胆汁うっ滞があり，これに対し，門脈域では炎症細胞浸潤，線維化，胆管増生はほとんどない（図6）．黄色調部では，褐色調部と比較すると，中心静脈域の肝細胞の脱落およびうっ血は軽度である．

3. 食道胃接合部癌術後，再発なし

　噴門部胃および下部食道切除後，空腸で食道と残胃を吻合された状態である．食道，吻合空腸および胃は保たれており，腫瘤性病変はない．周囲リンパ節および他臓器にも癌はない．

【病理所見まとめ】

1. 左肺下葉の血栓塞栓症に伴う肺実質の壊死，出血が認められた．右心耳には器質化を伴う血栓付着が認められ，これが肺血栓塞栓症の原因となったものと考えられる．血栓の器質化の程度からは，臨床的に不調を訴えた時期と合致する．心腔内血栓が形成された原因としては，心臓の機能低下，心房細動などがあったものと推測される．
2. 肝臓は，中心静脈域を中心に広範囲にわたって肝細胞の脱落，うっ血が目立った．その反面，炎症細胞浸潤や門脈域の変化は軽度である．肺血栓塞栓症や心臓の機能障害による肝臓のうっ血がこの原因と考える．沢辺らは高齢者の劇症肝不全13例を報告しているが（Sawabe M et al：Pathol Int **50**：98-105，2006），本例は組織像としては彼らの指摘するsubmassive necrosisに相当する．臨床的には薬剤性肝障害も疑われたが，臨床経過上，被疑薬となりうるものはない．
3. 食道胃接合部癌の再発所見は認めない．
4. 死因は，肺血栓塞栓症に伴う循環動態の変調と，これに伴う高度肝うっ血による肝機能障害をあげる．

臨床画像

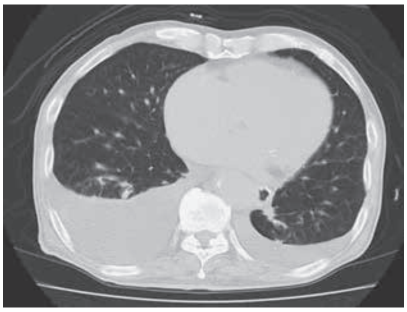


図 1．入院時胸部 CT．両側胸水貯留，心拡大がある．

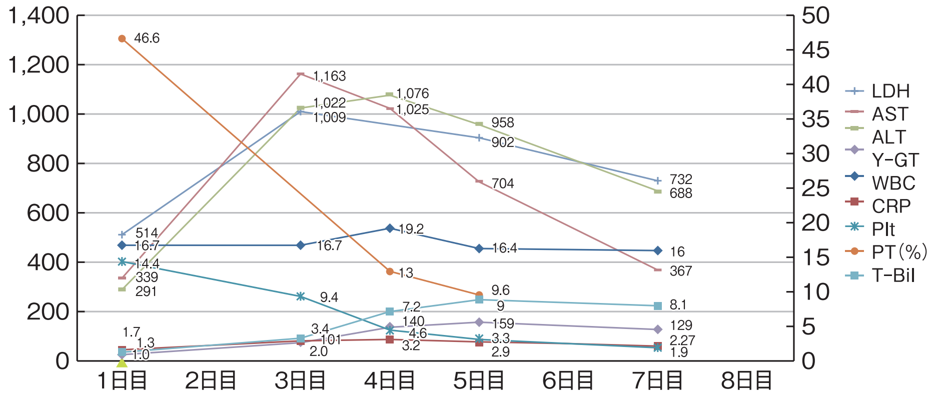


図 2．入院後検査値の推移．入院後 3 日間で肝逸脱酵素（AST，ALT）の急激な上昇と，その後に凝固因子 PT（%）の急激な低下がある．

病理画像

図 3．摘出肉眼標本（1）．左下葉割面像（固定後）．実質内出血を伴って黒色調を呈する．その近位部の肺動脈内には血栓がある．

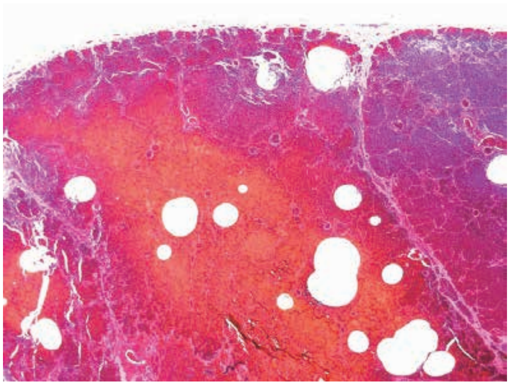


図 4．病理組織像（1）．左肺下葉（HE 染色）．実質内に出血が目立ち，肺胞構造は消失する．肺梗塞の所見である．

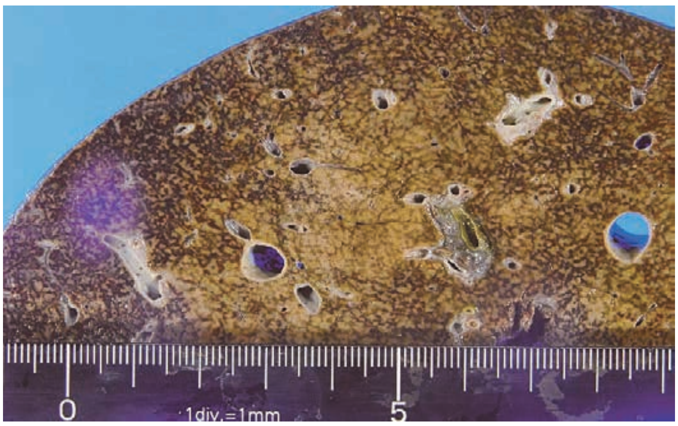


図 5．摘出肉眼標本（2）．肝臓の割面像（固定後）．赤色調部と黄色調部が混在し，モザイク状を呈する．

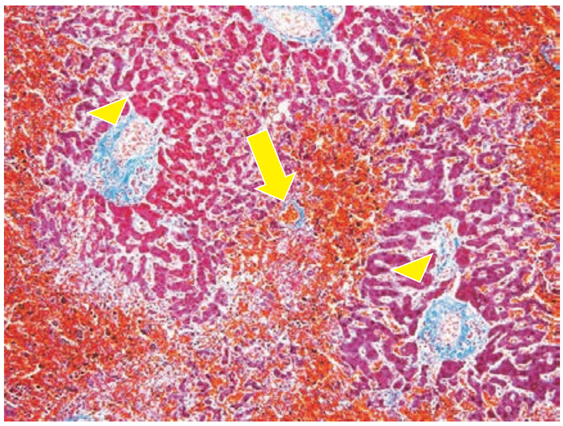


図 6．病理組織像（2）．肝臓（Masson-trichrome 染色）．中心静脈周囲のうっ血と肝細胞脱落（矢印）があるが，門脈域の変化はほとんどない（矢頭）．

松村　聡 博士（医学） Satoshi Matsumura

学位記番号　／乙第 1757 号　学位授与　／平成 25 年 9 月 18 日

学位論文　／Integrative array-based approach identifies MZB1 as a frequently methylated putative tumor suppressor in hepatocellular carcinoma
（統合的アレイ解析を用いた肝細胞癌における新規がん抑制遺伝子候補 MZB1 の同定）
Clinical Cancer Research　第 18 巻第 13 号 3541-3551 頁　平成 24 年 7 月発表

論文審査委員／主査：三木　義男　副査：江石　義信　副査：佐藤　憲子

〈論文要旨〉

肝細胞癌（HCC）の分子機序は未だ十分に解明されてはいない．HCC 新規がん抑制遺伝子を同定するため，2 種類のマイクロアレイを用いて DNA メチル化を指標とした網羅的な探索を施行した．その結果 1 つの既知がん抑制遺伝子を含む 11 のがん抑制遺伝子候補を同定した．さらに肝癌細胞株と臨床検体で検証したところ，HCC において CpG アイランドの過剰メチル化により発現抑制されているがん抑制遺伝子候補として MZB1 を同定した．免疫組織化学染色では，MZB1 の発現低下が予後不良と相関し，多変量解析で独立した予後規定因子であった．また肝癌細胞株に MZB1 を安定発現させたところ，in vitro，in vivo 共に細胞増殖を抑制した．CpG アイランドの過剰メチル化による MZB1 遺伝子の発現抑制は，がん抑制活性の低下を引き起こし，予後予測マーカーとなる可能性がある．

Munuswamy Suresh Babu 博士（医学）

学位記番号　／甲第 1958 号　学位授与　／平成 24 年 9 月 30 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）／環境社会医歯学系専攻（国際保健医療協力学分野）

学位論文　／Inequalities in Use of Antenatal Care and Its Service Components in India
（インドにおける妊婦産前健康診査受診の格差）
Journal of Rural Medicine　平成 25 年 12 月 online 発表

論文審査委員／主査：髙野　健人　副査：久保田　俊郎　副査：川口　陽子

〈論文要旨〉

途上国における妊婦産前健康診査（妊婦健診）について WHO は 4 回以上の受診を推奨し，必要な診察，計測，検査と保健指導の内容を示している．妊婦健診は周産期の合併症，低体重出生，周産期死亡の軽減に有効であることが示されており，健康診査の質の評価をふまえた普及が課題となっている．本研究は，インドの全ての州の出産経験女性を対象に，妊婦健診の受診回数とその質が，妊婦の居住地域，社会および経済状況，医療サービスへの近接性によって異なる状況を分析した．

妊婦の居住地域，身分職業階級，教育歴，経済状況，医療サービスへの近接性および妊婦健診利用について，National Family Survey 3（2005-2006）の調査結果に基づき分析を行った．調査は多段階抽出による全国調査であり，過去 5 年間に出産を経験した 15-49 歳の女性 36,850 人を分析対象とした．対象者が最後に経験した出産に関して，妊婦健診受診回数，診察・計測（体重，腹囲・子宮底測定，血圧），検査（血液検査，尿検査），健康管理・保健指導（出産予定日の告知，妊娠中の栄養の指導，病院における出産の推奨）の各要素の実施状況を，対象者が受けた妊婦健康診査の質の指標とした．妊婦健診受診，要素別の実施と，社会経済的条件，医療へのアクセスとの関係を，居住州の影響を調整した上で評価した．

妊婦健診を 4 回以上受診した女性の割合は 46.1%（州単位最小値〜最大値：15.2%〜97.9%）であった．4 回以上受診者中の血液検査実施割合は 86.4%（54.2%〜98.9%），病院出産の推奨 85.8%（70.3%〜96.3%）であり，健診の要素別実施割合のばらつきが大きかった．世帯の経済水準が高いこと，妊婦の教育水準が高いことは妊婦健診受診割合，要素別実施割合と強い関連を示し，身分職業階級とは統計学的に有意な関係を示す項目が少なかった．農村地域の居住は妊婦健診受診割合，要素別実施割合と負の関係にあった．医療サービスへの近接性は受診回数と関係があったが，4 回以上の健診受診者における健診の要素別実施割合は近接性による差は認められなかった．要素別の内容は民間病院，公的病院のいずれも同様の実施割合であったが，農村保健センターと施設外の妊婦健診の場合の実施割合は低かった．

インドにおける妊婦健診受診は，居住地域，社会経済状況による多大なばらつきを認めた．地域別指標，社会経済水準別指標の定期的な評価，利用可能な医療機関による健診の質の格差の縮小が必要である．

角元　利行 博士（医学） Toshiyuki Kakumoto

学位記番号	／甲第 1959 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）／生体支持組織学系専攻（細胞生物学分野）
学位論文	／Optogenetic control of PIP3：PIP3 is sufficient to induce the actin-based active part of growth cones and is regulated via endocytosis （PIP3 の光遺伝学的制御：PIP3 は成長円錐における actin ベースの活発な部分を誘導するのに十分であり，エンドサイトーシスによって制御される） PLoS ONE　第 8 巻第 8 号　平成 25 年 8 月 online 発表
論文審査委員	／主査：畑　裕　　副査：寺田　純雄　　副査：田邊　勉

〈論文要旨〉

Phosphatidylinositol-3，4，5-trisphosphate（PIP_3）は様々な細胞において時空間的に高度に制御されており，数々の役割を果たす．しかしながら，発達中の神経細胞における PIP_3 の局所動態と主要な機能については，時空間的に PIP_3 を操作する技術がなかったため，よくわかっていなかった．我々はこの問題に，内在性の PIP_3 の観察および光遺伝学的操作を用いてアプローチした．内在性の PIP_3 は，神経細胞の成長円錐や“wave”と呼ばれる，actin の豊富な構造に多く存在し，PIP_3 の豊富な膜は成長円錐内で活発に動いていた．我々は，青色光を当てた場所で PIP_3 を産生する PI3K 光スイッチを開発し，マウス海馬神経細胞において PIP_3 を局所的に産生することに成功した．神経突起先端における局所的な PIP_3 の上昇は突起の伸長を誘導しなかったが，filopodia や lamellipodia を誘導するのに十分だった．興味深いことに，神経突起中央部での異所的な PIP_3 産生だけで，“wave”と呼ばれる成長円錐に似た挙動を示す actin ベースの構造が誘導された．加えて我々はエンドサイトーシスが PIP_3 の細胞膜における有効な濃度を制御していることを発見した．これらの結果は PIP_3 の局所動態と主要な役割を明らかにし，神経細胞における PIP_3 シグナルの基礎的な情報を提供する．

岡田　卓也 博士（医学） Takuya Okada

学位記番号	／甲第 1960 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）／老化制御学系専攻（血管・応用外科学分野）
学位論文	／Internal pressure of the conduit during endoscopy on the day after esophagectomy （食道切除術翌日に施行した内視鏡検査と，それによる再建臓器内圧の変化について） Digestive Surgery　第 30 巻第 3 号 183–189 頁　平成 25 年 6 月発表
論文審査委員	／主査：渡邉　守　　副査：杉原　健一　　副査：江石　義信

〈論文要旨〉

消化管の手術では吻合部に関連した合併症が起こりうる．吻合部評価は消化管造影，CT など古典的方法が取られているが，内視鏡検査による直接的な観察が有用と考えられる．しかし内視鏡検査により吻合部にかかる負担は解明されていない．そこで，手術中に挿入された吻合部減圧チューブを用いて内視鏡検査中の吻合部の圧力を測定し，内視鏡検査による吻合部への影響を定量的に測定した．

食道癌に対して食道切除術を施行した 36 症例について研究した．手術中に挿入した吻合部減圧チューブ内を水で満たし，吻合部から水面までの高さを水柱圧として測定し，これを吻合部内圧としてその変化を計測した．また，吻合部への負担を軽減するため，内視鏡は細径内視鏡を用いた．

結果は，内視鏡挿入前の内圧が 6–20cmH2O，挿入後の内圧は 9–27cmH2O であった．前後の圧較差は 1–9cmH2O であった．

内視鏡による圧変化は，嚥下や蠕動により生じる生理的な圧上昇と比較すると軽微であった．本研究は術後の内視鏡検査の安全性を証明するものである．また本研究は内視鏡による消化管吻合部への負担を測定した初めての報告である．

齋藤　和幸 博士（医学）　Kazuyuki Saito

学位記番号　／甲第 1961 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）／認知行動医学系専攻（脳神経病態学分野）

学位論文　／Blood-brain barrier destruction determines fisher/bickerstaff clinical phenotypes：an in vitro study
（血液脳関門の破綻が Fisher 症候群と Bickerstaff 型脳幹脳炎の臨床病型を決定する）
Journal of Neurology，Neurosurgery & Psychiatry　第 84 巻第 7 号 756–765 頁　平成 25 年 7 月発表

論文審査委員／主査：岡澤　均　副査：古川　哲史　副査：上阪　等

〈論文要旨〉

ビッカースタッフ型脳幹脳炎（BBE）は生命中枢である脳幹を首座として起こる炎症性疾患である．BBE とフィッシャー症候群（FS）は共に抗 GQ1b-IgG 抗体が高頻度に検出され，非常に類似した免疫学的機序を背景とした病態機序が想定されるが，両者の臨床症状は大きく異なる．この臨床症状の差異が BBE あるいは FS 患者血清の血液脳関門（BBB）あるいは血液神経関門に対する透過性の違いにあるという仮説を立てて実験を行った．発症 3 週間以内の急性期 BBE 患者血清 11 例と FS 患者血清 10 例及び正常血清 8 例を対象とした．BBE 患者血清 8 例，FS 患者血清 9 例で抗 GQ1b-IgG 抗体は陽性であった．両患者血清が山口大学神経内科で樹立したヒト脳由来微小血管内皮細胞株（BMECs）及びヒト末梢神経由来微小血管内皮細胞株（FH-BNBs）に及ぼす影響を検討した．バリア機能を反映すると言われる電気抵抗（TEER）値において，盲検性を確保して両患者血清を両細胞株それぞれに作用させると BBE 患者血清のみが BMECs の TEER 値を有意に低下させたが，抗 GQ1b-IgG 抗体の有無では明らかな違いはなかった．BBB と BNB を構成すると言われるタイトジャンクション関連蛋白分子（claudin-5 と occludin）蛋白量変化を Western-blot 法（WB）で検討すると，BBE 患者血清のみが BMECs の claudin-5 蛋白量を有意に低下させた．BBE 患者血清に併せて matrix metalloproteinases（MMP）s の阻害剤である GM6001 を作用させると低下していた BMECs の TEER 値及び claudin-5 蛋白量を有意に改善させた．BBE 患者血清は BMECs の MMP-9 の mRNA 発現量及び蛋白量を有意に上昇させた．健常者及び患者血清中の MMP-9 濃度並びに培養液内の MMP-9 濃度を ELISA 法で測定したが有意な差はなかった．また，BBE 患者血清に併せて TNF-α 中和抗体を作用させると低下していた BMECs の TEER 値及び claudin-5 蛋白量が有意に上昇した．最後に患者血清から抽出した IgG を精製し，両細胞株それぞれに作用させたところ，どちらの TEER 値並びに claudin-5 蛋白量に有意な差はなかった．BBE 患者血清が BBB を破綻させることがわかった．BBE では脳微小血管内皮細胞から autocrine に産生される MMP-9 が BBB 機能の破綻に関与している可能性が想定され，BBB に対する透過性の差異が BBE と FS の臨床症状を異にする可能性の一つと考えられた．

滝沢　文彦 博士（医学）　Fumihiko Takizawa

学位記番号　／甲第 1962 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（発生発達病態学分野）

学位論文　／Glucose-independent persistence of PAI-1 gene expression and H3K4 tri-methylation in type 1 diabetic mouse endothelium：Implication in metabolic memory
（1 型糖尿病モデルマウスの血管内皮細胞において PAI-1 遺伝子発現および H3K4me3 がグルコース非依存的に持続する：『メタボリック・メモリー』における意義）
Biochemical and Biophysical Research Communications　第 433 巻第 1 号 66–72 頁　平成 25 年 3 月発表

論文審査委員／主査：北嶋　繁孝　副査：山岡　昇司　副査：佐藤　憲子

〈論文要旨〉

1 型および 2 型糖尿病患者における臨床研究を通じて，病初期の高血糖が後の心血管合併症発症に長期にわたって有害な影響を及ぼす，いわゆる『メタボリック・メモリー』の概念が提唱されている．ヒト血管内皮細胞への一時的な高血糖負荷により Rela および IL-8 プロモータ領域の H3K4me1 が誘導され，それらの mRNA 発現を長期的に促進することが最近明らかにされた．『メタボリック・メモリー』におけるエピジェネティックなヒストン修飾，クロマチンリモデリングの意義が注目されるが，生体内の病態過程における意義や，血管内皮障害をきたす他の遺伝子にもあてはまるかという点について検証が必要である．これらの点を明らかにするために，ストレプトゾトシン（STZ）を投与して 8 週間高血糖状態を持続させた 1 型糖尿病モデルマウスを作製し，内皮細胞を分離した．単離後すぐの内皮細胞と，正常グルコース濃度下で 2-3 週間培養した内皮細胞を用いて遺伝子 mRNA 発現を検討した．糖尿病マウス内皮において，ROCK2，FN1，Ccl2 に加えて，線溶系を阻害し，糖尿病における血栓性病変を悪化させる PAI-1 をコードする Serpine1 の発現が著明かつ持続的に上昇した．一方，高グルコース負荷で持続的に発現上昇を認めた遺伝子は，Serpine1 のみであった．高血糖負荷ヒト内皮細胞の結果と異なり，STZ マウス血管内皮細胞において，Serpine1 プロモーター領域における H3K4me3 の有意な増加を認めた．本研究により，糖尿病のエピジェネティック制御を評価する際には，糖尿病モデルマウス（Vivo）と培養細胞への高血糖負荷（Vitro）を組み合わせることの重要性が示された．

佐伯　和美 博士（医学）　Kazumi Saeki

学位記番号　／甲第 1963 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）／生態環境応答学系専攻（皮膚科学分野）

学位論文　／α (1, 3) fucosyltransferases IV and VII are essential for the initial recruitment of basophils in chronic allergic inflammation
（慢性アレルギー炎症反応の好塩基球浸潤におけるα (1, 3) fucosyltransferases-IV 及び-VII の役割解析）
Journal of Investigative Dermatology　平成 25 年 5 月 online 発表

論文審査委員／主査：烏山　一　副査：吉田　雅幸　副査：水谷　修紀

〈論文要旨〉

好塩基球は，IgE 依存性慢性アレルギー炎症反応（IgE-mediated chronic allergic inflammation：IgE-CAI）の成立においてイニシエーターとして作用する．しかし，皮膚組織への好塩基球浸潤の機序については未だ明らかになっていない．セレクチンは白血球の血管外遊走に関わる接着分子であり，そのリガンドの活性化には，α(1, 3)fucosyltransferases（FT）-IV 及び-VII が関与する．好塩基球浸潤における FT 及びセレクチンリガンドの役割を明らかにするため，FT-IV，-VII 遺伝子の単独，または両者欠損マウスで IgE-CAI を誘導した．FT-IV 欠損及び FT-VII 欠損マウスでは wild-type（WT）マウスと同程度の IgE-CAI が誘導されたが，FT-IV/FT-VII 欠損マウスでは顕著に反応が減弱した．また，FT-IV/FT-VII 欠損マウス由来の好塩基球を FcRγ 欠損マウスへ移入し IgE-CAI を誘導したところ，反応は全く見られなかった．WT マウスにおける IgE-CAI は P-及び E-セレクチン中和抗体による影響をうけなかったが，L-セレクチン及び L-セレクチンリガンドである PSGL-1 を抗体で阻害すると反応の減弱が確認された．好塩基球は L-セレクチンと結合し，その結合は PSGL-1 抗体で阻害された．以上のことから，FT 制御下における好塩基球上の PSGL-1 と L-セレクチンとの結合は，好塩基球浸潤及び IgE-CAI の成立に必須な経路のひとつである可能性が示された．

内藤　貴子 博士（医学）　Takako Naito

学位記番号　／甲第 1964 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）／器官システム制御学系専攻（細胞生理学分野）

学位論文　／Differential contribution of insulin and amino acids to the mTORC1-autophagy pathway in the liver and muscle
（肝臓および骨格筋における mTORC1-オートファジー経路に対するインスリンとアミノ酸の寄与）
The Journal of Biological Chemistry　第 288 巻第 29 号 21074-21081 頁　平成 25 年 7 月発表

論文審査委員／主査：小川　佳宏　副査：清水　重臣　副査：木村　彰方

〈論文要旨〉

オートファジーは細胞質成分を分解する細胞内分解機構である．オートファジーの活性は生体内の栄養状態によって制御されているが，その詳しいメカニズムは明らかにされていない．培養細胞ではインスリンなどの増殖因子とアミノ酸やグルコースが mTORC1 を活性化し，オートファジーを抑制する．そこで我々は，個体のオートファジー制御における mTORC1 の寄与とその活性化因子を調べた．まず，24 時間絶食させたマウスに 1 時間再摂食させると，骨格筋と肝臓において AKT および mTORC1 の活性化が観察され，それとともにオートファジー活性が抑制された．次に，グルコース，インスリン，アミノ酸をそれぞれ絶食マウスに 1 時間投与し，mTORC1 経路とオートファジー活性への作用を調べた．まず，グルコース投与群では mTORC1 活性やオートファジー活性に変化がみられなかった．次に，インスリン投与群では骨格筋において，AKT と mTORC1 が活性化され，摂食時と同様にオートファジー活性が減少した．一方，肝臓においては，インスリン投与により AKT が再摂食時より強く活性化されたにもかかわらず，mTORC1 経路はほとんど活性化されず，オートファジーも飢餓マウスと同レベルであった．さらに，アミノ酸の投与群では，骨格筋に比較して肝臓において同等あるいはより強い mTORC1 の活性化とオートファジー活性の減少がみられた．これらの結果から，生体内のオートファジー制御機構として，骨格筋においてインスリンが中心的な役割を担い，肝臓においてインスリンだけでは不十分であり，アミノ酸が大きく関与している可能性が示唆された．

范　惟 博士（医学）　Wei Fan

学位記番号　／甲第 1965 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）／器官システム制御学系専攻（心肺統御麻酔学分野）

学位論文　／Inhaled aerosolized insulin ameliorates hyperglycemia-induced inflammatory responses in the lungs in an experimental model of acute lung injury
（エアロゾル化インスリンは急性肺損傷実験モデルで高血糖によって誘発された肺の炎症反応を改善する）
Critical Care　第 17 巻第 2 号　平成 25 年 4 月 online 発表

論文審査委員／主査：小川　佳宏　副査：稲瀬　直彦　副査：三高　千惠子

〈論文要旨〉

糖尿病患者では ARDS（acute respiratory distress syndrome：急性呼吸促迫症候群）の発症が低いとする報告がある．一方で，高血糖は炎症反応を増悪させることが知られている．その機序として糖尿病治療に使用する薬物に炎症反応を抑制する作用があると考えられる．インスリンには高血糖を合併したエンドトキシン血症における炎症反応の亢進を抑制する作用があることが知られている．

我々は肺洗浄による急性肺障害実験モデルを作成し，正常血糖群，高血糖群，高血糖＋インスリン静注群，高血糖＋エアロゾルインスリン吸入群に分け，高血糖やインスリンが肺障害に及ぼす影響を比較検討した．実験経過中の血糖値，血液ガス，呼吸循環状態を記録し，さらに治療後に炎症マーカーとして interleukin-8（IL-8），toll-like receptor 4（TLR-4）の肺胞洗浄液中の細胞の mRNA 発現，BALF 中の high-mobility group B1（HMGB1）濃度，肺組織 myeloperoxidase（MPO）活性を測定した．高血糖では炎症反応が増悪したが，インスリン投与により炎症反応は減弱した．とりわけエアロゾルインスリン吸入群では静注群よりも IL-8 及び TLR-4 の遺伝子発現が有意に抑制されていた．結論としてインスリンを経静脈投与するよりも経気道的に吸入させた方が高血糖による炎症反応増強を抑制し，インスリンには血糖降下作用による効果以外に直接的な炎症反応抑制作用もあることが示唆された．

渡邉　健 博士（医学）　Ken Watanabe

学位記番号　／甲第 1966 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）／先端医療開発学系専攻（血液内科学分野）

学位論文　／CD137 is induced by the CD40 signal on chronic lymphocytic leukemia B cells and transduces the survival signal via NF-κB activation
（CD40 シグナルにより慢性リンパ性白血病 B 細胞上に CD137 が誘導され，NFκB の活性化を介した生存シグナルをもたらす）
PLoS ONE　第 8 巻第 5 号　平成 25 年 5 月 online 発表

論文審査委員／主査：神奈木　真理　副査：北川　昌伸　副査：鍔田　武志

〈論文要旨〉

CD137 は活性化 T 細胞に発現する腫瘍壊死因子受容体ファミリーの一員である．この分子は生存，分化の為の共刺激シグナルを提供し，CD8 細胞障害 T 細胞の発達と抗腫瘍免疫に重要な役割を果たしている．今回 CD40 がそのリガンドである CD154 に結合することにより，正常およびヒト腫瘍 B 細胞にも CD137 が発現誘導されることを報告する．この CD137 の誘導は慢性リンパ性白血病細胞（CLL）で特に強く認められた．B 細胞上の CD137 をリガンドで刺激すると NFκB の非古典的活性化因子である p52 の核移行を誘導した．これに合致し，生存因子である BCL-XL が発現増加していた．また，CD137 刺激は CD154 で刺激された CLL B 細胞の生存を増加させた．この CD40 シグナルによる B 細胞上の CD137 の誘導が CLL の臨床経過に影響を与えていると考えられた．

初鹿　大祐 博士（医学）　Daisuke Hatsushika

学位記番号　／甲第 1967 号　学位授与　／平成 25 年 9 月 30 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）／生体支持組織学系専攻（運動器外科学分野）

学位論文　／Intraarticular injection of synovial stem cells promotes meniscal regeneration in a rabbit massive meniscal defect model
（滑膜間葉系幹細胞の関節内投与は家兎広範囲半月板切除後の半月板再生を促進する）
Journal of Orthopaedic Research　第 31 巻第 9 号 1354-1359 頁　平成 25 年 9 月発表

論文審査委員／主査：野田　政樹　副査：秋田　恵一　副査：淺原　弘嗣

〈論文要旨〉

滑膜間葉系幹細胞（滑膜 MSC）の関節内投与により半月板再生が促進されるか，家兎広範囲半月板欠損モデルで検討した．日本白色家兎の膝より採取した滑膜をコラゲナーゼ処理後，有核細胞を培養し，コロニー形成した接着性の滑膜 MSC を回収した．両膝の内側半月板前節を切除し，片側の関節内には PBS に浮遊させた 1.0×10^7 個の滑膜 MSC を，対側には同量の PBS を注射した．投与 2 週後に，DiI 標識した滑膜 MSC の局在を観察した．4，12，16，24 週後，肉眼的，組織学的に比較した（各 n＝4）．また，24 週後に大腿骨内側顆の関節軟骨及び軟骨下骨を評価した（n＝4）．

投与 2 週後に，滑膜 MSC が半月板欠損部に局在することを確認した．4，12 週後に，滑膜 MSC を投与した側の半月板のサイズがコントロール側よりも有意に大きいことを確認した．16，24 週後には，半月板のサイズに差を認めなくなったが，半月板の組織学的スコアは，滑膜 MSC 投与側がコントロール側より有意に良好であった．24 週後の大腿骨内側顆の肉眼的・組織学的所見は，滑膜 MSC 投与側が正常軟骨に近く，コントロール側では骨軟骨損傷や軟骨下骨の骨硬化を認めた．

滑膜 MSC の関節内投与により半月板再生が促進され，関節軟骨の変性が抑制されることが，家兎広範囲半月板切除モデルを用いた実験で明らかになった．

李　潺 博士（医学）　Chan Li

学位記番号　／甲第 1968 号　学位授与　／平成 25 年 9 月 30 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）／認知行動医学系専攻（神経病理学分野）

学位論文　／Sox2 transcriptionally regulates Pqbp1, an intellectual disability-microcephaly causative gene, in neural stem progenitor cells
（Sox2 は神経前駆細胞における PQBP1 の転写を制御する）
PLoS ONE　第 8 巻第 7 号　平成 25 年 7 月 online 発表

論文審査委員／主査：田賀　哲也　副査：寺田　純雄　副査：横田　隆徳

〈論文要旨〉

PQBP1 は核と細胞質をシャトリングするタンパクであり，RNA 代謝と転写に対して重要な役割を持つ．我々は以前にマウス胚の脳において，神経幹細胞の存在する periventricular zone において，PQBP1 がドミナントに発現していることを *in situ* ハイブリダイゼーションにより示している．

近年，PQBP1 遺伝子変異が小頭症や精神遅滞の発達障害を伴う知的障害の原因となることが明らかになりつつある．すなわち，PQBP1 は神経幹細胞の機能（分化）を調節することで，脳の発達に重要な役割を担っていると考えられる．そこで，まずは神経幹細胞における PQBP1 の転写制御を解明することを目指した．

まず，神経幹細胞特異的転写因子，Sox2 と POU 因子に着目し，ゲノム上の標的配列を検索した．マウス PQBP1 遺伝子の上流下流それぞれ 100kbp 中に 132 のコンセンサス配列を見出した．ゲルシフトアッセイによりスクリーニングした結果，Sox2–Brn2，Sox2–Pax6 に特によく結合する 18 の配列を特定した．ルシフェラーゼアッセイと *in utero* エレクトロポレーション法により，特定した配列のいくつかがシスエレメントとしての活性を持つことも示した．さらに，Sox2 ノックアウトマウス（ヘテロ）において，実際に PQBP1 の発現が減少していることを免疫組織化学・ウェスタンブロッティングで示している．

これらの結果は Sox2 が神経幹細胞において PQBP1 の転写を調節していることを示している．また，PQBP1 が脳の発達に重要であることから，Sox2 が PQBP1 を介して神経幹細胞の多分化能を調節している可能性が考えられた．

髙橋　直人 博士（医学）　Naoto Takahashi

学位記番号　／甲第 1969 号　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／認知行動医学系専攻（耳鼻咽喉科学分野）

学位論文　／Anatomical feature of the middle cranial fossa in fetal periods : possible etiology of superior canal dehiscence syndrome
（ヒト胎生期における中頭蓋窩形態の特徴について：上半規管裂隙症候群の病因に関する仮説）
Acta Oto-laryngologica　第 132 巻第 4 号 385–390 頁　平成 24 年 4 月発表

論文審査委員／主査：岸本　誠司　副査：秋田　恵一　副査：岡﨑　睦

〈論文要旨〉

内耳は外胚葉に由来する耳胞より分化し，胎生 7–8 週までには半規管，11 週までには蝸牛の原型が完成され，21 週には迷路骨包に覆われて成人とほぼ同等の大きさに達する．頭蓋を含めた他の部位より早期の発達を示すことから相対的な容積の不均衡が予想されるが，この点について詳細な検討がなされた報告は見られない．また，これに関連する疾患概念として近年知られるようになった上半規管裂隙症候群に着目した．本疾患は中頭蓋窩の上半規管頂部に骨裂隙を生じることによってめまいや難聴を来す疾患で，1998 年の報告当初は圧外傷などが骨欠損を誘発することにより発症するのではないかと推察されていた．しかし，内耳周囲では卵円窓や正円窓といった同部の骨に比べてはるかに脆弱な部位があり，単純に外力が骨裂隙の生じる要因とは考えがたい．また，近年では成人のみならず小児例の報告もみられることから先天的要因が存在する可能性が示唆されている．

今回の我々の研究では，ヒト胎生期においては成人と異なり上半規管が頭蓋内腔に上方突出していることが確認された．内耳の骨迷路が完成される前にこの突出によって膜迷路と脳硬膜の接触が生じ，この接触が同部の骨形成を阻害することにより，先天的な裂隙の素因が完成する．上半規管裂隙症候群の発症は生後の頭部外傷や圧外傷によりこの硬膜と膜迷路の癒着が剝がれることによって発症するのではないかと考えた．

原﨑　一浩 博士（医学）　Kazuhiro Harazaki

学位記番号　／甲第 1970 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）／老化制御学系専攻（統合呼吸器病学分野）

学位論文　／Cyclosporin A inhibits the propagation of influenza virus by interfering with a late event in the virus life cycle
（サイクロスポリン A はインフルエンザウイルスの感染後期過程を阻害し，増殖を抑制する）
Japanese Journal of Infectious Diseases　第 66 巻第 4 号 276–283 頁　平成 25 年 7 月発表

論文審査委員／主査：山岡　昇司　　副査：中村　正孝　　副査：鍔田　武志

〈論文要旨〉

インフルエンザウイルスは頻繁にアミノ酸の置換を起こし薬剤に耐性となる．そのため新たな標的を持つ抗ウイルス薬を開発することが求められている．今回私たちはサイクロスポリン A（以下 CsA）が A549 細胞においてインフルエンザウイルスの感染後期過程を阻害し，その増殖を抑制するとの知見を得たので報告する．

実験結果からは，CsA 処理はインフルエンザウイルスの吸着，侵入，ウイルス RNA の複製には影響しないが，ウイルスタンパク合成より後期の，集合，出芽，放出を含む過程を阻害して抗ウイルス効果を示したと考えられた．

また siRNA にて CsA の主要な細胞性標的因子であるシクロフィリン A（CypA），シクロフィリン B（CypB），P–糖タンパク質（Pgp）の発現をノックダウンしても，インフルエンザウイルスの増殖は抑制されなかった．これらの結果から，一つには CsA は CypA，CypB，Pgp とは独立した機序でウイルスの増殖を抑制した可能性もあると考えられた．

この CsA によるインフルエンザウイルス増殖抑制効果の知見は，新しい抗インフルエンザウイルスの治療法の開発やウイルスの増殖の制御に貢献すると期待される．

町田　明 博士（医学）　Akira Machida

学位記番号　／甲第 1971 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）／認知行動医学系専攻（脳神経病態学分野）

学位論文　／Intraperitoneal administration of AAV9–shRNA inhibits target gene expression in the dorsal root ganglia of neonatal mice
（shRNA 発現アデノ随伴ウイルス 9 型を用いた後根神経節における遺伝子発現抑制モデルマウスの作成）
Molecular Pain　平成 25 年 7 月 online 発表

論文審査委員／主査：中田　隆夫　　副査：槇田　浩史　　副査：寺田　純雄

〈論文要旨〉

RNAi（RNA interference）による遺伝子発現抑制の手法は，生命現象や疾患にかかわる遺伝子の機能解析のツールとして利用されているが，siRNA（short interfering RNA）の腹腔内投与による神経細胞の遺伝子発現抑制については血液脳関門の存在などにより，今まで十分な効果は得られていない．今回我々は shRNA 発現アデノ随伴ウイルスの腹腔内投与により後根神経節の遺伝子発現を効率的に抑制する方法を開発した．生後 1 日の新生仔マウスへ GFP 発現アデノ随伴ウイルス 9 型（AAV9–GFP）を腹腔内投与することで，投与 1 ヶ月後に後根神経節での GFP の発現を蛍光顕微鏡で確認した．続いて中枢神経系に普遍的に存在し，欠損しても神経機能には影響を及ぼさないことが知られている SOD1（superoxide dismutase 1）を標的とした shRNA（short hairpin RNA）発現 AAV9 ベクター（AAV9–shSOD1）を，ウイルス投与群（$n=3$）及び正常対象群（$n=3$）に腹腔内投与し，投与後 1 ヶ月・3 ヶ月で採取した後根神経節で SOD1 の発現抑制効果を qRT–PCR，Western Blot で評価した．qRT–PCR で約 8 割の発現抑制効果が持続し，Western blot でも同様の抑制効果が認められた．一方で発育障害，知覚障害，運動機能障害などの副作用についても正常対象群との比較を行ったが，有意な副作用の出現は認められず，後根神経節の病理学的な検索においても組織学的な異常は認められなかった．

今回我々は，アデノ随伴ウイルスを腹腔内投与することで，全身の後根神経節の神経細胞で副作用なく効率的に遺伝子発現を抑制することが可能であることを初めて示した．後根神経節の標的遺伝子を発現抑制させることで難治性疼痛やニューロパチーなどの病態解明を目的としたモデルマウスの作成が可能となる．

許　翱 博士（医学） Ren Xu

学位記番号 ／甲第 1972 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）／先端医療開発学系専攻（整形外科学分野）

学位論文 ／Sema3A regulates bone-mass accrual through sensory innervations
（Semaphorin3A は感覚神経形成を介して骨代謝を制御する）
Nature 第 497 巻第 7450 号 490–493 頁 平成 25 年 5 月発表

論文審査委員／主査：野田 政樹 副査：畑 裕 副査：森田 定雄

〈論文要旨〉

神経ガイダンス分子として知られる Semaphorin3A（Sema3A）は正常な神経ネットワーク形成に重要な役割を果たしている．Sema3A ノックアウト（KO）マウスを用いた研究により，Sema3A の機能が解明されつつあるが，骨代謝における Sema3A の役割については不明な点が多い．そこで本研究では，Sema3A の骨組織に対する作用を検討した．まず，全身性 Sema3A–KO マウスの骨組織を解析したところ，骨形成の低下による骨量減少が認められた．この作用を詳細に解析するため，骨芽細胞特異的 Sema3A–KO マウスの骨組織の解析を行ったが，骨量低下は観察されなかった．一方，神経細胞特異的欠損 Sema3A–KO マウス（$Sema3Anestin^{-/-}$）では全身性 Sema3A–KO と同様に，骨量低下が認められたことから，神経を由来とする Sema3A が骨に対し作用することが示唆された．また，$Sema3Anestin^{-/-}$の骨での神経形成を観察したところ，交感神経系に異常は認められなかったものの，感覚神経形成の低下が認められた．さらに，薬剤により野生型マウスの感覚神経形成を阻害したところ，骨量の低下が観察されたことから，感覚神経系が骨量維持に重要な役割を果たすことが示唆された．以上の結果より，Sema3A は感覚神経形成を介し，間接的に骨代謝を制御することを見出した．

中澤　正孝 博士（医学） Masataka Nakazawa

学位記番号 ／甲第 1973 号 学位授与 ／平成 26 年 3 月 26 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）／顎顔面頸部機能再建学系専攻（臨床解剖学分野）

学位論文 ／Functional aspects of the coracoclavicular space
（烏口鎖骨間隙の機能的側面に関する研究）
Surgical and Radiologic Anatomy 第 33 巻第 10 号 913–918 頁 平成 23 年 12 月発表

論文審査委員／主査：宗田 大 副査：星 治 副査：森田 定雄

〈論文要旨〉

烏口鎖骨関節は烏口突起上面と鎖骨下面の間に存在する稀な関節である．この関節は烏口突起上面と鎖骨下面の間に，骨の肥厚を伴った関節突起様変化や軟骨組織が存在するものとして定義されてきた．しかしながら，我々はこれらの特徴を認めないにもかかわらず，烏口突起と鎖骨の間に烏口鎖骨関節と類似した小さな空隙を多く観察したため，この関節がより高頻度に存在するのではないかと考えた．本研究の目的は肉眼解剖学的手法により，この空隙を詳細に記録し，その機能的役割を検討することである．

本研究には 8 体 16 側の上肢帯を用いた．最初に，肩甲骨，鎖骨および第 1 肋骨前半部を鎖骨下筋とその周囲の筋膜とともに一塊にして取り出した．鎖骨に対する肩甲骨の動きを観察した後に，烏口鎖骨靭帯，鎖骨下筋および筋膜の広がりを肉眼的に観察した．

その結果，鎖骨下筋の前面を覆う筋膜は菱形靭帯に付着する筋膜と円錐靭帯に付着する筋膜に分かれていた．烏口突起上面と鎖骨下面の間に，これらの筋膜と烏口鎖骨靭帯によって囲まれる小さな空隙が全例に存在していた．鎖骨胸骨端を固定して肩甲骨下角を徒手的に動かすと，烏口突起上面にある菱形靭帯と鎖骨下面が空隙内部で衝突し，肩甲骨の動きが制限される様子が観察された．

これらの観察結果から，烏口突起と鎖骨の間に常在する空隙は上肢挙上時における肩甲骨と鎖骨の動きに重要な役割を果たしていると考えられる．

井上　貴裕 博士（医学） Takahiro Inoue

学位記番号 ／甲第 1974 号 学位授与 ／平成 26 年 3 月 26 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）／環境社会医歯学系専攻（医療情報システム学分野）

学位論文 ／Stroke care units versus general medical wards for acute management of stroke in Japan
（我が国における脳卒中ケアユニットの有効性に関する研究）
Stroke 第 44 巻 3142–3147 頁 平成 25 年 9 月 online 発表

論文審査委員／主査：前原 健寿 副査：根本 繁 副査：高瀬 浩造

〈論文要旨〉

Stroke Unit の有効性に関する研究は，欧米を中心に盛んに行われており，我が国の脳卒中ガイドライン 2004 ではグレード A とされ推奨され，2006 年度診療報酬改定で脳卒中入院医療管理料が新設された．しかし，SCU についての我が国独自のエビデンスは乏しいため，SCU の有効性についての検証を行った．2010 年 7 月から 12 月の DPC データから得られた医療資源を最も投入した傷病名が脳出血（I61）及び脳梗塞（I63）の患者を対象とした．

本研究の対象患者は，6,977 名であり，SCU 入室患者 4,527 人，一般病棟入室患者 2,450 人となった．本研究で用いたデータは，全国の SCU を有する病院の 6 割以上が含まれていた．Propensity score matching を用いた多変量解析の結果，脳出血及び脳梗塞のいずれにおいても SCU は一般病棟に比べ有意に死亡率が低かった（脳出血：odds ratio＝0.36，$p<0.0007$，脳梗塞：odds ratio ＝0.60，$P=0.02$）．SCU は一般病棟に比べて脳出血及び脳梗塞の院内死亡率が低く，SCU による急性期集中治療の効果が明らかにされた．

鈴木　健司 博士（医学）　Kenji Suzuki

学位記番号　／甲第 1975 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）／生体支持組織学系専攻（細胞生物学分野）

学位論文　／CXCL14 is a natural inhibitor of the CXCL12–CXCR4 signaling axis
（CXCL14 受容体の同定と CXCL14 による CXCL12/CXCR4 シグナルの抑制的制御）
FEBS Letters　第 587 巻第 12 号 1731–1735 頁　平成 25 年 6 月発表

論文審査委員／主査：樗木　俊聡　副査：烏山　一　副査：木村　彰方

〈論文要旨〉

CXCL14 は単球細胞や未成熟樹状細胞の細胞遊走を誘導するケモカインである．しかし，CXCL14 の受容体分子は同定されておらず，CXCL14 応答の分子的な作用機序はわかっていなかった．本研究では，CXCL14 が CXCR4 に高親和性に結合し，CXCL14 による遊走活性には CXCR4 と Latrophilin–2 の両者が必須であることを明らかにした．さらに CXCL14 は CXCL12 による遊走活性を阻害することを示した．CXCL14 の分子的な作用機序が明らかとなったことで，生理的機能の解明が進むと期待される．

清水　沙友里 博士（医学）　Sayuri Shimizu

学位記番号　／甲第 1976 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）／環境社会医歯学系専攻（医療情報システム学分野）

学位論文　／Impact of comorbid depression on medical resource use and in-hospital death of patients with heart failure：A nationwide retrospective cohort study
（心不全の入院患者における，精神疾患併存が医療資源消費と院内死亡に与える影響に関する研究）
Experimental & Clinical Cardiology　第 18 巻第 4 号　平成 25 年発表

論文審査委員／主査：河原　和夫　副査：高瀬　浩造　副査：磯部　光章

〈論文要旨〉

心不全患者がうつ病を併発することにより，死亡リスク，再入院，医療費の増大が起こる．心不全患者におけるうつ病の併存の重要性は急速に増加する一方で，内科医は，患者のうつ的傾向を認識している場合であっても，適切な治療を行っていない可能性が指摘されている．本研究は，非精神科医が心不全入院患者に対してどのような向精神薬処方を行なっているかについて，大規模データを用いて明らかにした．我々の結果は，心不全の重症度にかかわらず，うつ病の合併が医療資源消費および院内死亡率のリスクを増加させることを示唆する．抗うつ薬を処方された心不全患者は，在院日数が 5.7 日延長し，総医療費は 856. 53USD 増加し，院内死亡率のリスクは 1.52 倍であった．我が国においても，医療資源消費における精神疾患と身体疾患併存の影響を，今後注意深く検討する必要があるだろう．

菊地　正隆 博士（医学）　Masataka Kikuchi

学位記番号　／甲第 1977 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）／先端医療開発学系専攻（生命情報学分野）

学位論文　／Identification of unstable network modules reveals disease modules associated with the progression of Alzheimer's disease
（不安定なネットワークモジュールの同定はアルツハイマー病の進行に関連する疾患モジュールを明らかにする）
PLoS ONE　第 8 巻第 11 号　平成 25 年 11 月発表

論文審査委員／主査：岡澤　均　副査：石川　俊平　副査：石野　史敏

〈論文要旨〉

Alzheimer's disease（AD）の病理学的な特徴としてアミロイドβ（Aβ）や異常リン酸化タウの蓄積が知られているが，その根底にあるパスウェイがどのように変化しているのかは未解明である．生命システムの異常として AD を理解するために，個々の遺伝子よりむしろ生体分子ネットワークがどのように攪乱されているのかを調べ，AD に関連する部分ネットワーク（モジュール）を同定する必要がある．本研究において，我々はヒトタンパク質間相互作用ネットワーク（protein interaction network：PIN）と正常死後脳および AD 死後脳から抽出した 3 つの脳部位（嗅内皮質，海馬，上前頭回）の遺伝子発現プロファイルを組み合わせ，各年代，各病理学的ステージで発現する PIN を同定した．同定した PIN をモジュールに分割し，それらの時系列に伴う構造的な変化を観察した．その結果，AD 死後脳のモジュールは正常死後脳のモジュールに比べ構造的に不安定であることを示した．また，嗅内皮質において AD 特異的に崩壊したモジュールとしてヒストンアセチルトランスフェラーゼに関与するモジュールを同定した．

中村　知史 博士（医学）　Tomofumi Nakamura

学位記番号　／甲第 1978 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／器官システム制御学系専攻（循環制御内科学分野）

学位論文　／Distribution of the origin of adenosine triphosphate-sensitive atrial tachycardias with the earliest activation recorded in the His bundle catheter—are they limited to the immediate vicinity of the His bundle?—
（ヒス束カテーテルで最早期興奮が得られたアデノシン三リン酸感受性心房頻拍の起源の分布に関する検討）
Circulation Journal　第 77 巻第 3 号 626-631 頁　平成 25 年 3 月発表

論文審査委員／主査：古川　哲史　　副査：荒井　裕国　　副査：下門　顕太郎

〈論文要旨〉

本研究は，アデノシン三リン酸（ATP）感受性心房頻拍のうち，電気生理学検査における心腔内電極カテーテルの中でヒス束カテーテルにおいて最早期興奮が得られたものの起源の空間的分布を検討したものである．

東京医科歯科大学附属病院でカテーテルアブレーションを受けた心房頻拍症例のうち，ATP に感受性を示し，かつ頻拍中の最早期興奮部位がヒス束カテーテルであった計 12 症例を抽出し，その成功通電部位とヒス束との距離を測定した．ヒス束近傍への通電で成功したものは 1 例のみであり，残りは無冠尖洞で 6 例，三尖弁輪で 3 例，右房中隔で 1 例，左房中隔で 1 例であった．これらの平均距離は 10.4±8.8mm であり，特に 5 例はヒス束から 10mm 以上も離れていた．この結果から，同頻拍に対しカテーテルアブレーションを試みる際には，ヒス束周囲に固執することなく広範に心房内をマッピングすることが必要と考えられた．

長岡　英気 博士（医学）　Eiki Nagaoka

学位記番号　／甲第 1979 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／生体支持組織学系専攻（心肺機能外科学分野）

学位論文　／MedTech Mag-Lev，single-use，extracorporeal magnetically levitated centrifugal blood pump for mid-term circulatory support
（使い捨て型体外式磁気浮上遠心血液ポンプ，MedTech Mag-Lev による中期の循環補助）
ASAIO Journal　第 59 巻第 3 号 246-252 頁　平成 25 年 5 月発表

論文審査委員／主査：磯部　光章　　副査：髙久田　和夫　　副査：槇田　浩史

〈論文要旨〉

短期〜中期において使用可能な体外式補助人工心臓は致死的心源性ショックに対して有用であると考えられている．我々は 1 か月という中期までの使用を目的とした使い捨て型体外式磁気浮上遠心血液ポンプ，MedTech Mag-Lev を開発してきた．磁気浮上制御されたローターはハウジングと非接触に回転する．今回はポリカーボネイト製の射出成型を実現し，表面の平滑さと再現性が高めた．また 9 頭の仔牛（3 頭は回路の問題が発生し解析から除外）を使用した慢性動物実験を行った．1 頭がポンプ流入口の脱離により出血死したが，6 頭中 5 頭（83.3%）が 2 か月生存した．この間に磁気浮上に異常はなく，剖検でもポンプ血栓症や主要臓器の梗塞も認めなかった．MedTech Mag-Lev による 60 日間の左心補助循環は実行可能であると考えられた．

小柳　広高 博士（医学）　Hirotaka Koyanagi

学位記番号　／甲第 1980 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）／先端医療開発学系専攻（整形外科学分野）

学位論文　／Massive bone reconstruction with heat-treated bone graft loaded autologous bone marrow-derived stromal cells and β-tricalcium phosphate composites in canine models
（温熱処理骨と骨髄由来間質細胞導入 β-リン酸三カルシウムを用いた大型犬の骨欠損モデルにおける骨再生）
Journal of Orthopaedic Research　第 31 巻第 8 号 1308-1316 頁　平成 25 年 8 月発表

論文審査委員／主査：宗田　大　　副査：野田　政樹　　副査：森田　定雄

〈論文要旨〉

悪性骨腫瘍切除後の巨大骨欠損の再建は難しく，自家処理骨単独では骨吸収や骨折をきたすことが多い．われわれは間葉系幹細胞を含む骨髄由来間質細胞（BMSCs）と人工骨の複合体を自家処理骨と組み合わせることで，処理骨の破綻を抑制することができるか，イヌ大腿骨の大型骨欠損モデルを用いて検証をおこなった．

イヌ腸骨より採取した自家 BMSCs を 10^{-7}M の dexamethasone を含む細胞培養液で培養し，多孔質 β-リン酸三カルシウム（β-TCP）顆粒に低圧下で導入して BMSC/TCP 複合体を作成した．次に大腿骨より採取し 100°C の温水で 30 分間処理された 65mm 長の大腿骨骨幹内に BMSC/TCP 複合体を充填し，大腿骨骨欠損部に環納しプレート固定した．反対側は BMSCs を含まない β-TCP 顆粒のみを充填し，同様に環納，固定し，コントロールとした．BMSC/TCP 複合体を充填した群はコントロール群と比較して有意な骨皮質の肥厚を認め，皮質骨の骨密度，骨体積も有意に大きかった（n=6）．また組織所見では BMSC 群で成熟した骨再生を認めた．

これらの結果より BMSC/TCP 複合体移植は，自家処理骨の骨再生，骨成熟に対して有効であることが証明された．今後は，この手法を用いた大型骨欠損再建の臨床応用が期待される．

平光　史朗 博士（医学）　Shiro　Hiramitsu

学位記番号　／甲第 1981 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）／器官システム制御学系専攻（生殖機能協関学分野）

学位論文　／The effects of dickkopf-4 on the proliferation, differentiation, and apoptosis of osteoblasts
（骨芽細胞の増殖，分化，アポトーシスに対する Dickkopf 4 の作用について）
Endocrinology　第 154 巻第 12 号 4618-4626 頁　平成 25 年 12 月発表

論文審査委員／主査：野田　政樹　　副査：澁谷　浩司　　副査：山口　朗

〈論文要旨〉

Wnt シグナル阻害因子として Dickkopf family（Dkk1/2/3/4）は近年注目を集めている分子群であり，骨形成阻害に Dkk1 が関与する可能性が報告されているが，Dkk4 と骨形成阻害の関連についての報告はない．今回我々はマウス骨芽細胞様株 MC3T3-E1 および，これに siRNA を導入し，Dkk4 をノックダウンした MC3T3-E1 細胞を用いて Dkk4 の骨芽細胞形成に対する作用を検討した．

Dkk4 発現抑制は骨芽細胞の増殖，分化の亢進を誘導し，一方アポトーシスを抑制した．また Dkk4 発現抑制は β-カテニンの発現，TCF 依存性の転写活性，Wnt 標的遺伝子の発現の亢進を誘導した．逆に，Dkk4 の過剰発現は，骨芽細胞形成を抑制した．

以上の検討より，我々は Dkk4 が Wnt/β-カテニンシグナルを介し，骨芽細胞形成を調整していることを明らかにした．

朴　金瑛 博士（医学）　Jinying Piao

学位記番号　／甲第 1982 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）／老化制御学系専攻（リハビリテーション医学分野）

学位論文　／Sirt6 regulates postnatal growth plate differentiation and proliferation via Ihh signaling
（SIRT6 は出生後成長板軟骨の Ihh シグナルをポジティブに調節する）
Scientific Reports　平成 25 年 10 月 online 発表

論文審査委員／主査：淺原　弘嗣　　副査：野田　政樹　　副査：宗田　大

〈論文要旨〉

Sirt6 は核に存在する NAD 依存性脱アセチル化酵素，ADP リボシルトランスフェラーゼである．Sirt6-/-マウスは，骨量低下，皮下脂肪の菲薄化など，加齢変化と類似した表現型を呈するが，Sirt6 の骨軟骨代謝における役割は不明である．本研究では，Sirt6 を介する軟骨代謝のメカニズムを解明することである．出生直後において Sirt6-/-マウスは，四肢長管骨が野生型よりも短縮していた．パターニングには明らかな異常は認められなかった．成長とともに四肢の短縮は明らかとなり，骨端部においては，二次骨化中心の成熟が遅延した．生後 2 週の脛骨成長板軟骨では Sirt6-/-マウスにおいて増殖層と肥大軟骨層が短縮し，増殖マーカー PCNA 陽性細胞が著明に減少していた．また一次骨梁の形成は著明に減少していた．一方，TUNEL 法ではアポトーシス陽性細胞数に明らかな差は認められなかった．免疫染色では成長板軟骨における Col2a1，Col10a1 および Ihh の発現が Sirt6-/-マウスにおいて低下していた．ATDC5 および初代軟骨細胞にて siRNA により Sirt6 をノックダウン（Sirt6KD）すると，増殖マーカー CyclinD1 と CyclinD2，および Col2a1，Col10a1，Ihh とその下流遺伝子 Gli1，Patched の発現が低下した．Sirtuin 活性を促進する nicotinamide mononucleotide によって Col10a1，Ihh の発現は増加したが，Sirt6KD によってこの効果はブロックされた．また Sirt6KD による Col10a1 の発現低下は Smo アゴニスト purmorophamine によって完全にレスキューされた．転写因子 ATF4 は Ihh 転写を正に制御するが，初代軟骨細胞を用いた ChIP assay の結果，Ihh プロモーターに対する ATF4 結合は Sirt6KD によって抑制された．Sirt6 は軟骨細胞の分化，増殖を促進するが，この機構は少なくとも部分的に Ihh 発現制御を介する．

髙角　康志 博士（医学）　Yasushi Takatsuno

学位記番号　／甲第 1983 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）／器官システム制御学系専攻（腫瘍外科学分野）

学位論文　／The rs6983267 SNP is associated with MYC transcription efficiency, which promotes progression and worsens prognosis of colorectal cancer
（一塩基多型 rs6983267 は MYC 転写効率に関連し大腸癌の進行と予後不良を促進する）
Annals of Surgical Oncology　第 20 巻第 4 号 1395-1402 頁　平成 25 年 4 月発表

論文審査委員／主査：稲澤　譲治　　副査：湯浅　保仁　　副査：田中　博

〈論文要旨〉

第 8 番染色体長腕 8q24.21 に存在する一塩基多型（SNP）rs6983267 は大腸癌においてゲノムのコピー数変異（CNA）や遺伝子発現プロファイルに影響を与えるといわれている．157 症例の原発性大腸癌に対しアレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション法（aCGH）解析や発現アレイ解析を行った．aCGH 解析にて大腸癌症例はゲノムコピー数変化に富むクラスターとほとんど変化しないクラスターに 2 分された．rs6983267 に major allele（GT/TT）をもつと minor allele（GG）をもつ場合に比べ CNA の平均値が上昇した．加えて *MYC* の発現は GG allele をもつと最も高かった．発現抽出モジュール（EEM）解析を行うと minor allele をもつ症例は *MYC* の up-regulation が優勢であった．さらに *MYC* 陽性，CNA 陰性例において minor allele が存在すると *MYC* 陰性，CNA 陽性例において major allele が存在する場合よりも予後不良であった．rs6983267 に Minor allele が存在すると *MYC* 転写の up-regulation を介して大腸癌の予後が悪化する．さらに大腸癌の進行には major allele の存在と MYC 転写の欠如状態においては広範なゲノムコピー数変化を必要とすることが示唆される．

Munkhjargal Munkhbayar 博士（医学）

学位記番号　／甲第 1984 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）／先端医療開発学系専攻（先端技術開発医学分野）

学位論文　　／Glucose-sensing and glucose-driven “organic engine” with co-immobilized enzyme membrane toward autonomous drug release systems for diabetes
（糖尿病の血糖値制御を目的とした自立式薬物放出システムにおける，酵素固定化膜を用いたグルコース認識駆動式「有機エンジン（減圧機構）」に関する研究）
Sensors and Actuators B：Chemical　平成 25 年 8 月 online 発表

論文審査委員／主査：小川　佳宏　　副査：宮原　裕二　　副査：髙久田　和夫

〈論文要旨〉

申請者のグループではグルコース酸化酵素（glucose oxidase：GOD）を用い，β-D-グルコースの化学エネルギーにて減圧が可能な「グルコース駆動式有機エンジン」（減圧機構）を開発し，薬物放出機構と組み合わせることで，血糖濃度に応じてグルコース濃度を低下・安定化させる血糖制御装置の開発を進めている．しかし従来の系では，薬物放出の動作に正常血糖値の 10 倍以上（100 mmol/l 程度）のグルコース濃度を要し，生体応用には血糖濃度レベルにて作動するエネルギー抽出技術（高出力化）が必要であった．本研究では，グルコース及びその酸化体である D-グルコノ-1，5-ラクトン（グルコノラクトン）を基質として，複数の酵素種（GOD，ピラノース酸化酵素［POX］，アルコール酸化酵素［AOX］，ガラクトース酸化酵素［GAO］）や複合酵素系について高出力化の可能性を調べた．その結果，GOD＋POX 複合酵素膜にてグルコース分子からの酸素消費（減圧）を効果的に行えることを見出した．この複合酵素膜を用いることで，従来の減圧機構に比して出力を約 3.7 倍向上し，血糖値レベル（10 mmol/l）のグルコース濃度においても薬物放出システムの作動に必要な出力（減圧速度：-7.2 Pa•cm^3/sec）を達成し，同濃度のグルコース溶液による自立的な薬物放出の可能性が示された．また GOD＋POX 複合酵素系ではグルコースとグルコノラクトン以外の血中成分からの影響をほとんど受けないことが確認された．以上，グルコースより駆動エネルギーを抽出し，血糖濃度レベルを自律的に制御する薬物放出システムの可能性が示唆された．

井原　健介 博士（医学）　Kensuke Ihara

学位記番号　／甲第 1985 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／器官システム制御学系専攻（循環制御内科学分野）

学位論文　　／Coexistence of left-sided atrioventricular accessory pathways with a common inferior pulmonary vein ostium
（共通下肺静脈と房室副伝導路の関連性）
Circ Arrhythm Electrophysiol　第 4 巻第 3 号 310-317 頁　平成 23 年 6 月発表

論文審査委員／主査：荒井　裕国　　副査：秋田　恵一　　副査：古川　哲史

〈論文要旨〉

肺静脈奇形の心房細動における不整脈原性はよく知られているが，肺静脈奇形とそのほかの上室性不整脈の関連性についての検討はなされたことはない．本研究では，さいたま赤十字病院で心房細動に対してカテーテルアブレーションを施行した 137 例の左房形態を造影 CT にて評価し，心臓電気生理学的検査の結果と比較したところ，3 例（2.2%）で共通下肺静脈を認め，その全例が左側副伝導路を合併していた．その他の上室性頻拍と肺静脈奇形の間には明らかな関連性は認められなかった．肺静脈形成と副伝導路形成は発生学上，時間的空間的に同じ場所で行われることが知られており，肺静脈奇形と副伝導路の発生が関連している可能性が示唆された．

小宮　清 博士（医学）　Kiyoshi Komiya

学位記番号　／甲第 1986 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）／環境社会医歯学系専攻（研究開発学分野）

学位論文　／Effectiveness of setting numerical targets in the surgical training of residents：A trial to achieve an optimal balance
（耳鼻咽喉科手術研修における定量的目標設定の効果～バランスの取れた習得をめざす試み）
Journal of Medical and Dental Sciences　第 60 巻第 4 号 93–101 頁　平成 25 年 12 月発表

論文審査委員／主査：喜多村　健　　副査：岸本　誠司　　副査：伏見　清秀

〈論文要旨〉

耳鼻咽喉科領域における細分化・専門化が進む中，医科大学における研修は専門分野（Subspecialty）に重点が置かれてきており，各分野を網羅的に学ぶことが困難になっている．その結果，基礎的な手技を完全に習得しないまま専門研究班に属し，以降特定分野の手技のみに実績が偏ってしまうケースが少なからず生じている．この課題を克服するため，東京慈恵会医科大学の耳鼻咽喉科学教室では，各手技について定量的な目標（手術実施件数）と目標達成期間を設定し研修レベルの向上を図ることを検討した．その第一歩として 6 種類の基礎的手技について経験 5 年未満の医局員の約半数に到達目標（手術実施件数）を与え，1 年間手術実績の変化，意識の変化を測定する試みを行った．その結果，試行前後で手術実績のバランス（または偏り）の改善が認められ，試行に参加しなかった医局員の実績と異なる傾向が確認された．また，医局員及び指導者への意識調査結果からも 1 年間の手術に対する意識・行動の変化が主観的に確認され，定量的な目標設定が耳鼻咽喉科の手術研修に有効であることが示唆された．

根井　雄一郎 博士（医学）　Yuichiro Nei

学位記番号　／甲第 1987 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）／老化制御学系専攻（統合呼吸器病学分野）

学位論文　／GATA-1 regulates the generation and function of basophils
（GATA-1 は好塩基球の生成と機能を制御する）
Proceedings of the National Academy of Sciences　第 110 巻第 46 号 18620–18625 頁　平成 25 年 11 月発表

論文審査委員／主査：横関　博雄　　副査：三浦　修　　副査：北川　昌伸

〈論文要旨〉

血球細胞の分化過程には様々な転写因子が関与している．転写因子 GATA family に属する GATA-1 は赤血球系，巨核球系，好酸球，マスト細胞の分化に重要な役割を持つが，好塩基球での GATA-1 の役割は明らかになっていなかった．本研究は好塩基球が *Gata1* mRNA を大量発現し，siRNA を用いた好塩基球の *Gata1* ノックダウンで IgE 依存性 IL-4 産生が低下することを明らかにした．ΔdblGATA マウスは *Gata1* プロモーター領域に変異を持つマウスで，好酸球を選択的に欠損するため好酸球の機能解析に広く用いられている．本研究では野生型より ΔdblGATA マウスで骨髄中の好塩基球前駆細胞が減少し，IL-3 や TSLP 存在下での培養好塩基球生成が低下，好塩基球の IL-4 や IL-6 の IgE 依存性の産生，脱顆粒が少ないことがわかった．更に好塩基球が重要な役割を果たす外部寄生虫に対する感染防御能力が低いこともわかった．以上から ΔdblGATA マウスは既知の好酸球の異常のみならず，好塩基球の数的機能的異常を持つことが解明された．本研究は，GATA-1 が好塩基球の生成，機能に重要な役割を持つことを証明した．また，ΔdblGATA マウスを用いた研究結果では好酸球だけでなく好塩基球の異常に関しても考慮すべきと考えられた．

請川　大 博士（医学）　Dai Ukegawa

学位記番号　／甲第 1988 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）／先端医療開発学系専攻（整形外科学分野）

学位論文　／ Efficacy of biphasic transcranial electric stimulation in intraoperative motor-evoked potential monitoring for cervical compression myelopathy
（圧迫性頸髄症患者に対する術中脊髄モニタリングにおける経頭蓋刺激法としての Biphasic 刺激法の有用性に関する研究）
Spine　第 39 巻第 3 号 159–165 頁　平成 26 年 2 月発表

論文審査委員／主査：杉原　泉　　副査：前原　健寿　　副査：槇田　浩史

〈論文要旨〉

経頭蓋刺激筋誘発電位（以下 TCE-MEP）による術中脊髄モニタリングは一般化しつつあるが，従来の経頭蓋刺激法である monophasic 刺激法（以下 M 法）は，陽極側の脳が優位に刺激されるため，左右の極性の切り替えが必要であった．対して新しい Biphasic 刺激法（以下 B 法）は，一度の刺激で両側の脳を刺激することができ，測定時間の短縮が期待できるが，これまで B 法と M 法を詳細に比較検討された報告はない．過去の手術症例において，B 法と M 法とで，TCE-MEP の導出率，最大振幅値，また合併症の有無，術中アラームの精度を比較し，B 法の有用性を検討した．

圧迫性頸部脊髄症患者 31 例を対象とし，同一患者に対して，B 法と M 法を行い，TCE-MEP の導出率，電位振幅を比較したところ，TCE-MEP の導出率は，B 法は M 法に比べ同等以上の導出率，電位振幅であった．また，M 法により術中モニタリングを行った圧迫性頸髄症症例 100 例と，B 法により術中モニタリングを行った 100 例について術中アラームの感度・特異度および合併症について検討したが，両法共に術中アラームの感度・特異度も同等であり，刺激による合併症は認めなかった．よって B 法を用いた TCE-MEP は，M 法と同等以上の導出率があり，術中アラームの感度・特異度も同等であった．本研究では刺激による合併症もなく安全で，測定時間を短縮できる簡便かつ有用な刺激法であると考えられた．

山田　剛史 博士（医学）　Tsuyoshi Yamada

学位記番号　／甲第 1989 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）／先端医療開発学系専攻（整形外科学分野）

学位論文　／After repeated division, bone marrow stromal cells express inhibitory factors with osteogenic capabilities, and EphA5 is a primary candidate
（骨髄由来間質細胞（BMSCs）は繰り返す分裂により，骨形成能を保持しつつ骨形成抑制因子を発現する―そして EphA5 は第一の候補である―）
Bone　第 57 巻第 2 号 343-354 頁　平成 25 年 12 月発表

論文審査委員／主査：田賀　哲也　　副査：宗田　大　　副査：江面　陽一

〈論文要旨〉

ヒト骨髄由来間質細胞（hBMSCs）は多分化能を有しており，骨再生などへの応用が期待されている．しかし十分な数の hBMSCs を獲得するまで増殖させると分化能が低下してしまうことが臨床応用への障害となっている．BMSCs の分化能低下のメカニズムを解明し，質を維持する培養方法の開発が望まれる．本研究の目的は，継代・増殖による hBMSCs の分化能，骨形成能への影響を検討することである．長期継代細胞は骨形成能を有してはいるが，同時に低下させる負の因子をも含むことが，サルを用いた異所性骨化の実験で示され，細胞数の他に細胞の質が重要であることが示唆された．共培養やコンディション培地を用いた実験の結果，骨分化能低下は，細胞間の接触を介したメカニズムによることが判明した．マイクロアレイによる遺伝子発現比較の結果，hBMSCs が自ら発現し，継代・増殖に伴って増加していく骨形成抑制因子の候補として，チロシンキナーゼ型受容体 EphA5 が注目された．BMSCs においては，複数の Eph レセプター，ephrin が発現していたが，その中で EphA5 だけが BMSCs の増殖とともに発現が増加することを確認した．EphA5 を siRNA によりノックダウンすると，分化能の指標である ALP の発現が亢進した．これらの結果から，EphA5 が BMSCs の分化能を抑制している因子のひとつである可能性が示唆された．EphA5 を含めたカップリング因子としての ephrin/Eph ファミリーの包括的な機能の理解は新たな骨再生への治療戦略となりうると考えられた．

小田　文子 博士（医学）　Ayako Oda

学位記番号　／甲第 1990 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／環境社会医歯学系専攻（医療情報システム学分野）

学位論文　／Disparities associated with breast reconstruction in Japan
（日本における乳房再建術の格差）
Plastic and Reconstructive Surgery　第 132 巻第 6 号 1392-1399 頁　平成 25 年 12 月発表

論文審査委員／主査：河原　和夫　　副査：岡﨑　睦　　副査：森　弘樹

〈論文要旨〉

近年乳がん手術と同時に乳房再建を実施するケースが増えており，その結果身体的，精神的に高い満足度が得られ，乳がん特異的生存率が改善することが報告されている．本研究では，日本の乳がん手術による乳房摘出後の乳房再建術実施の格差や要因について検討する．2010 年の 20,257 例の DPC データ中の乳がん患者から TNM 分類（T1～4，N0M0），年齢 20～60 歳未満の 1,616 症例を抽出した．皮弁術または，組織拡張器を用いた乳房再建の実施要因を，多項ロジスティック回帰分析を用いて解析した．本研究症例での乳がん切除同時再建率は 11.2% で，皮弁術と組織拡張器による再建はそれぞれ 49% と 51% であった．組織拡張器を留置した症例は都市在住者で（オッズ比［OR］2.4；95% 信頼区間［CI］1.5-4.1）で都市部の病院で手術をしていた．郊外在住者は，主に皮弁を用いた再建術を都市部の病院で実施し，多くは正常 BMI 症例であった．保険償還されている乳房再建の手技が限定されていることにより，年齢，併存症の有無，収入に起因した格差が存在していることがわかった．そして形成外科医の分布に偏りがあるために乳房再建のために移動を必要とされていることが示唆された．

猪狩　公宏 博士（医学）　Kimihiro Igari

学位記番号　／甲第 1991 号　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／老化制御学系専攻（食道・一般外科学分野）

学位論文　／Quantitative evaluation of the outcomes of revascularization procedures for peripheral arterial disease using indocyanine green angiography
（インドシアニングリーン血管撮影検査を用いた末梢動脈疾患に対する血行再建術における定量的評価）
European Journal of Vascular and Endovascular Surgery　第 46 巻第 4 号 460–465 頁　平成 25 年 10 月発表

論文審査委員／主査：岡﨑　睦　副査：下門　顕太郎　副査：大橋　勇

〈論文要旨〉

末梢動脈疾患患者において，インドシアニングリーン血管撮影検査（indocyanine green angiography；ICGA）を用いて，末梢循環を評価するための定量的指標となるパラメーターの確立と，この検査法の有用性について検討した．末梢動脈疾患症例 21 例に対し血行再建術前後に ICGA を施行した．定量的指標としてインドシアニングリーン（indocyanine green；ICG）の最大輝度（Imax），ICG が蛍光を発してから最大輝度に到達するまでの時間（Tmax），また最大輝度の半分に到達するまでの時間（T1/2）などを用いた．これらを従来の末梢循環評価方法である足関節上腕血圧比（ankle brachial pressure index；ABI），足趾上腕血圧比（toe brachial pressure index；TBI）および足趾血圧（toe pressure；TP）と比較検討した．さらに ICG 蛍光を測定する範囲として関心領域（region of interest；ROI）を設定し，従来の指標との相関について検討した．定量的指標としては，T1/2 が TP との相関が最も高く，ICGA で最も信頼たる指標であった．また ROI の部位に関しては ROI 3（第 1 足趾中足骨レベル）が，従来の指標と比較すると，他の ROI と比較してより高い相関関係を示した．さらに TP<50 mmHg が重症下肢虚血の診断基準であり，ROI 3 における T1/2：20 秒以上が TP：50 mmHg 未満に相当した（感度；77%，特異度；80%）．よって ICGA は末梢循環評価に有用であり，ROI 3 の T1/2：20 秒以上が重症下肢虚血の診断基準となり得ると言える．

関口　輝彦 博士（医学）　Teruhiko Sekiguchi

学位記番号　／甲第 1992 号　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／認知行動医学系専攻（脳神経病態学分野）

学位論文　／Spreading of amyotrophic lateral sclerosis lesions—multifocal hits and local propagation?
（筋萎縮性側索硬化症病変の拡がり—多巣性発症とそこからの局所的進展—）
Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry　平成 25 年 9 月 online 発表

論文審査委員／主査：岡澤　均　副査：杉原　泉　副査：大川　淳

〈論文要旨〉

目的：近年，孤発性筋萎縮性側索硬化症（ALS）において単一の病巣から発症し，そこから病因物質がプリオン様に細胞間を連続的に進展することで臨床症状が全身に拡がっていくとする仮説（“single seed and simple propagation 仮説”）が提唱されている．脊髄において頭側から尾側へとこのような連続的進展がみられるのか，早期 ALS 患者の針筋電図検査を用いて検証した．
症例と方法：孤発性 ALS と診断され，初発症状が球・呼吸症状，上肢筋力低下であった 36 例を対象とした．針筋電図検査における安静時自発放電，すなわち線維自発電位及び陽性鋭波（Fib/PSWs）と線維束電位（FPs）の有無を一側の異なる髄節支配筋間で検討した．筋を支配する軸索長や筋線維サブタイプは運動ニューロンの脆弱性に関係するため，これらがほぼ等しい T10 及び L5 傍脊柱筋ならびに内側広筋及び大腿二頭筋の間で特に比較した．
結果：36 例中 14 例において，針筋電図異常が初発部位から非連続的に拡がっている所見を認めた．うち 8 例は，上記の運動ニューロンの脆弱性を揃えた 2 筋間で比較してもなお非連続的な分布をとっていた．このうち 4 例において，非連続的に障害された腰仙髄病変は互いに空間的に隣接して一塊となっていた．Fib/PSWs に先行して出現するとされる FPs は，L5 髄節以外の腰仙髄領域でのみ Fib/PSWs より高頻度に認められ，L5 髄節にまず 2nd hit とも呼ぶべき非連続的な病変が出現し，そこから周囲の前角細胞へと徐々に拡がると考えられた．
結論：孤発性 ALS において，下位運動ニューロン障害の分布は“single seed and simple propagation”仮説では説明できない．我々の結果からは，“multifocal hits and local propagation”仮説が提唱される．

村野　竜朗 博士（医学）　Tatsuro Murano

学位記番号　／甲第 1993 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）／器官システム制御学系専攻（消化器病態学分野）

学位論文　／Hes1 promotes the IL-22-mediated antimicrobial response by enhancing STAT3-dependent transcription in human intestinal epithelial cells
（Hes1 はヒト腸管上皮細胞に於ける STAT3 依存的転写の増強により IL-22 に対する抗菌応答を促進する）
Biochemical and Biophysical Research Communications　第 443 巻第 3 号 840-846 頁　平成 26 年 1 月発表

論文審査委員／主査：田賀　哲也　　副査：樗木　俊聡　　副査：江石　義信

〈論文要旨〉

Notch シグナルは腸管上皮の恒常性維持に重要な役割を担っている事が知られている．一方，我々は先に潰瘍性大腸炎の炎症上皮におけるNotch シグナルの活性化が上皮再生に必須であることを示した．しかし，腸管上皮細胞におけるNotch シグナルがサイトカインシグナルとの相互作用を通じ，炎症粘膜における免疫応答に関与し得るか否かは知られていない．本研究で我々は潰瘍性大腸炎の炎症粘膜上皮に於いてNotch シグナルと共にSTAT3 シグナルが活性化していることを免疫組織学的に明らかにした．また，ヒト腸管上皮由来培養細胞を用いた解析により，Notch シグナルの主たる標的遺伝子であるHes1 の過剰発現によりIL-22 誘導性・STAT3 依存的転写活性が著しく増強されることを見出した．このようなHes1 によるSTAT3 依存的転写活性の増強は，IL-22 受容体下流のJak1-STAT3 経路の持続的リン酸化によって担われており，またHes1 分子内のHLH ドメインが必須の役割を担っていることを同定した．本研究で明らかとなったHes1 とIL-22-STAT3 シグナルの協調機構により発現が制御される遺伝子群を，ヒト腸管上皮細胞を用いて網羅的に検索した所，REG ファミリー遺伝子に代表される抗菌応答を担う一群の遺伝子が抽出され，これら遺伝子群のIL-22 誘導性発現がHes1 タンパクの発現レベルに応じて調節されている事を明確に証明した．本研究の成果により，「腸管上皮細胞のサイトカイン応答制御」というHes1 分子の全く新しい機能が明らかとなった．

Sahani Mayurbhai Himatbhai 博士（医学）

学位記番号　／甲第 1994 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）／器官システム制御学系専攻（細胞生理学分野）

学位論文　／Expression of the autophagy substrate SQSTM1/p62 is restored during prolonged starvation depending on transcriptional upregulation and autophagy-derived amino acids
（オートファジー基質である SQSTM1/p62 の発現は，長期飢餓後に転写活性化とオートファジー由来アミノ酸に依存して回復する）
Autophagy　第 10 巻第 3 号　平成 26 年 1 月 online 発表

論文審査委員／主査：清水　重臣　　副査：淺原　弘嗣　　副査：畑　裕

〈論文要旨〉

SQSTM1（sequestosome-1/p62）は細胞内の様々な経路で働く多機能なシグナル分子である．SQSTM1 は最も知られているオートファジーの基質の一つであるため，オートファジーによる分解の指標として広く使用されている．今回著者らはSQSTM1 の発現レベルが長期飢餓下では回復することを報告する．飢餓の初期には，SQSTM1 はオートファジーにより分解される．しかし，マウス胎児線維芽細胞とHepG2 細胞における長期飢餓下ではSQSTM1 の発現が基底のレベルにまで回復する．SQSTM1 の回復はアミノ酸飢餓により引き起こされる転写発現の上昇に依存する．さらにオートファジーリソソーム経路が産生するアミノ酸が飢餓時のSQSTM1 の新合成に利用される．一方でこのSQSTM1 の回復はmammalian target of rapamycin complex 1（mTORC1）の再活性化とは非依存的である．これらの結果は飢餓時のSQSTM1 の発現レベルは少なくとも3 つの因子：オートファジーによる分解と転写発現上昇，リソソームにおける分解により生じるアミノ酸の利用によって決定されることを示唆している．また今回の研究結果はSQSTM1 の発現レベルはオートファジーの活性と常に逆相関を示すとは限らず，SQSTM1 の発現レベルが正常な細胞においてもオートファジーが活性化していることがあることを示している．

小島　未央 博士（医学）　Mio Kojima

学位記番号　／甲第 1995 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／顎顔面頸部機能再建学系専攻（腫瘍放射線医学分野）

学位論文　／Steady decrease of the time interval between the occurrence of the primary and subsequent primary early（stage I-II）head and neck cancers
（早期頭頸部癌患者において重複癌の発生間隔が次第に短くなる）
World Journal of Epidemiology and Cancer Prevention　第 2 巻　平成 25 年 1 月発表

論文審査委員／主査：北川　昌伸　　副査：岸本　誠司　　副査：三浦　雅彦

〈論文要旨〉

早期（I-II 期）の頭頸部癌患者にとって重複癌は重大な死因のひとつであり，予後改善のためには重複癌の早期発見が重要である．本研究では早期の頭頸部多重癌について，その発生間隔を調べた．対象は，1956 年から2010 年の間に東京医科歯科大学医学部附属病院放射線科で治療を受けたことのある早期頭頸部扁平上皮癌患者2144 名である．これらの患者のデータを用い，新規の癌が発生するまでの期間を求めた．これらの患者のうち172 名に総計249 個の重複癌が認められた．1 つ目の癌から2 つ目の癌が発生するまでの時間は4.2 年であった．同様に2 つ目から3 つ目の癌が発生するまでは1.7 年，3 つ目から4 つ目の癌が発生するまで0.9 年であった．早期頭頸部癌患者において，重複癌の発生間隔が次第に短くなっていくことが示唆された．

岸本　祐樹 博士（医学） Yuki Kishimoto

学位記番号　／甲第 1996 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／老化制御学系専攻（血流制御内科学分野）

学位論文　　／Insufficient ascorbic acid intake during gestation induces abnormal cardiac dilation in fetal and neonatal SMP30/GNL knockout mice
（妊娠期間中のビタミン C 摂取不足が胎児や新生児に異常な心拡張を引き起こす）
Pediatric RESEARCH　第 73 巻第 5 号 578–584 頁　平成 25 年 5 月発表

論文審査委員／主査：淺原　弘嗣　　副査：久保田　俊郎　　副査：金井　正美

〈論文要旨〉

ビタミン C（VC，L–アスコルビン酸）は，抗酸化物質として活性酸素種の消去，およびコラーゲンやカテコールアミンの合成に働く酵素の補因子として生体内で重要な役割を果たしている．一方，VC は水溶性のため，尿から排泄されやすく，体内から消失しやすい．「日本人の食事摂取基準（2010 年版）」では新生児の壊血病を防ぐ目的で，妊婦や授乳婦に対する VC の付加量が設けられている．しかし，母体の VC 不足が胎児の発生や小児の成長に及ぼす影響を調べた報告は少ない．そこで，私たちは VC 合成不全マウス（SMP30 KO マウス）を用いて，妊娠期間中，母体の VC 欠乏や不足が胎児や新生児の発達，成長に及ぼす影響を調べた．SMP30 KO マウスの妊娠期間中に VC を全く与えないと，胎生致死となり，新生児は生まれなかった．一方，VC を十分に与えた母体からは正常に新生児が生まれ，その後，野生型マウスと同様，順調に成長した．また，VC 不足状態の母体から生まれた新生児は，出生後間もなく死亡した．出生直後の新生児を用いて全身切片を作成し病理学的解析を行ったところ，VC 不足状態の母体から生まれた新生児は，心室壁が菲薄化し心室が拡張しており，拡張型心筋症に一致する所見が得られた．また，心不全による肝臓や肺の顕著なうっ血も認められた．さらに，肺胞が潰れ，呼吸不全を起こす新生児や骨形成の異常や眼球の異常を伴う新生児も認められた．これらのことから，妊娠期間中の母体の VC 欠乏や不足は，胎児から新生児にかけての心臓の発生に影響し重篤な循環呼吸障害をきたすことが判明した．

May Khin Hnin Si 博士（医学）

学位記番号　／甲第 1997 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／全人的医療開発学系専攻（救命救急医学分野）

学位論文　　／Inhibition of poly（adenosine diphosphate-ribose）polymerase attenuates lung-kidney crosstalk induced by intratracheal lipopolysaccharide instillation in rats
（ポリ（ADP–リボース）ポリメラーゼはリポポリサッカライド気管吸入によって誘発される肺–腎クロストークを軽減する）
Respiratory Research　平成 25 年 11 月 online 発表

論文審査委員／主査：稲瀬　直彦　　副査：清水　重臣　　副査：内田　信一

〈論文要旨〉

急性呼吸窮迫症候群は肺炎や敗血症時に発生する重症肺傷害であり，肺の炎症は遠隔臓器に有害な影響を及ぼす．ポリ（ADP–リボース）ポリメラーゼ（PARP）は，NF-κB 依存性の炎症性サイトカインの転写を高める．本研究の目的は，リポポリサッカライド（LPS）気管吸入による急性肺傷害に続発する腎の炎症に，PARP と NF-κB の活性化が関係するか，また，PARP 阻害薬の 3–アミノベンザミド（AB）は，NF-κB 依存性の炎症性サイトカイン阻害により，肺や腎の炎症を軽減させるかを解明することである．麻酔，気管切開後，人工呼吸中のラットを，対照群，LPS 気管吸入群，LPS 気管吸入＋3–AB 静注群の 3 群に分類した．血行動態，動脈血ガス，血漿乳酸，クレアチニン，カリウム濃度を治療前，治療後 1，2，3，4 時間で測定した．実験終了後，肺と腎の TNF-α，IL-1β，IL-6 の mRNA，肺湿 / 乾比を測定し，肺と腎の PARP と NF-κB 発現は免疫組織染色により評価した．3–AB は LPS 気管吸入による代謝性アシドーシスや低血圧を阻止し，血漿乳酸，クレアチニン，カリウム濃度，肺や腎のサイトカイン mRNA 発現や，PARP と NF-κB の発現を減らし，肺水腫や酸素化を改善し，腎機能を温存した．PARP 阻害は，NF-κB 依存性の炎症性サイトカイン抑制により，LPS 気管吸入による肺–腎のクロストークを軽減した．

今井　彩乃 博士（医学）　Ayano Imai

学位記番号　／甲第 1998 号　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／認知行動医学系専攻（眼科学分野）

学位論文　／Immunosuppressive properties of regulatory T cells generated by incubation of peripheral blood mononuclear cells with supernatants of human RPE cells
（ヒト網膜色素上皮細胞の培養上清を用いて末梢血単核球から誘導した制御性 T 細胞の免疫抑制能）
Investigative Ophthalmology & Visual Science　第 53 巻第 11 号 7299–7309 頁　平成 24 年 10 月発表

論文審査委員／主査：烏山　一　副査：上阪　等　副査：神奈木　真理

〈論文要旨〉

網膜色素上皮細胞（RPE）の培養上清を用いて，CD4 陽性 T 細胞を制御性 T 細胞（Tregs）に分化・誘導することができる．本研究は，より免疫抑制能の高い Tregs の誘導を目的とした．RPE の培養上清を用いて誘導した Tregs（RPE-induced Tregs）は，ヒト RPE 株の培養上清と末梢血単核球（PBMC）を抗 CD3 抗体固相化プレートで培養し，ここから分離した CD4 陽性 CD25 陽性細胞をヒト RPE 株の培養上清と抗 CD3 抗体，抗 CD28 抗体，IL-2 で 3 日間刺激培養することで誘導する．この刺激培養系に TGFβ2 を添加した結果，得られた RPE-induced Tregs における Foxp3 陽性細胞が増加した．刺激培養の期間を延長することで多量の細胞数が得られたが，Foxp3 の発現や炎症抑制能は低下していた．そのため，RPE-induced Tregs のサブセットを解析したところ，CD25 強陽性 CD45RA 陰性の細胞集団がより高い炎症抑制能を持つ active Tregs であることが示された．同様の系でマウス RPE-induced Tregs を誘導し，実験的自己免疫性ぶどう膜炎（EAU）を誘導したマウスに尾静脈投与したところ，眼内炎症は抑制され，多くの Tregs が眼内から検出された．今回，RPE の培養上清を用いて，より強力な炎症抑制能を持つ active Tregs を誘導・分離することができた．これらは難治性ぶどう膜炎の免疫細胞治療に応用できる可能性がある．

細川　奨 博士（医学）　Susumu Hosokawa

学位記番号　／甲第 1999 号　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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（発生発達病態学分野）

学位論文　／Pathophysiological roles of nuclear factor kappaB（NF-κB）in pulmonary arterial hypertension：effects of synthetic selective NF-κB inhibitor IMD-0354
（肺動脈性肺高血圧症における核内因子 κB（NF-κB）の病態生理学的役割：
合成選択的 NF-κB 阻害薬 IMD-0354 の効果）
Cardiovascular Research　第 99 巻第 1 号 35–43 頁　平成 25 年 7 月発表

論文審査委員／主査：稲瀬　直彦　副査：山岡　昇司　副査：古川　哲史

〈論文要旨〉

肺動脈平滑筋細胞（PASMC）の増殖は，肺動脈性肺高血圧症（PAH）の組織学的特徴のひとつである．我々は，線維芽細胞成長因子 2（FGF_2）からプラミノーゲン活性化抑制因子 1（PAI-1）および単球走化性タンパク質 1（MCP-1）に至るシグナル伝達経路が NF-κB を介し，これが PAH の進展に重要な役割を果たすと仮定した．合成選択的 NF-κB 阻害薬 IMD-0354 を用いて，in vivo と in vitro 実験で検証した．

雄性 Sprague-Dawley（SD）ラットにモノクロタリン（MCT）を皮下注射し，14 日後より IMD-0354 を連日腹腔内投与した．治療群（MCT＋IMD 群）は，無治療群（MCT 群）に比べ有意に 32 日生存率が改善した（65% vs. 0%）．形態学的・血行動態的に右室圧負荷は改善し，組織学的に肺小動脈中膜肥厚が改善した．FGF_2，PAI-1，組織プラスミノゲンアクチベーター（t-PA）の mRNA 発現量が，MCT＋IMD 群で有意に低下した．またラット PASMC を用いた実験では，IMD-0354 は，FGF_2 で誘導される NF-κB p-65 の核内移行を抑制した．さらに，FGF_2 刺激による細胞外シグナル調節キナーゼ（Erk）1/2 のリン酸化（p-Erk 1/2），MCP-1，および PAI-1 のタンパク発現時間を，IMD-0354 は短縮した．

このことから，MCT 誘発ラット肺高血圧モデルにおいて，FGF_2 により誘導される positive-feedback シグナル伝達経路（Erk 1/2–NF-κB–MCP-1–Erk 1/2）が，その進展に関与し，IMD-0354 はこの経路を阻害すると推察される．IMD-0354 は，PAH の新たな治療薬となる可能性がある．

伊藤　剛 博士（医学）　Go Ito

学位記番号　／甲第 2000 号　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／器官システム制御学系専攻（消化器病態学分野）

学位論文　／Lineage-specific expression of bestrophin-2 and bestrophin-4 in human intestinal epithelial cells
（ヒト腸管上皮における Bestrophin 遺伝子の系譜特異的発現に関する研究）
PLOS ONE　第 8 巻第 11 号　平成 25 年 11 月 online 発表

論文審査委員／主査：中村　正孝　副査：樗木　俊聡　副査：内田　信一

〈論文要旨〉

腸管上皮細胞は Cl−や HCO3−などのイオンの分泌，吸収を行い，生体の恒常性維持に貢献している．Bestrophin 遺伝子は BEST 病の原因遺伝子として新規に同定された Cl−チャネルファミリーをコードする遺伝子群であり，ヒトに於いて 4 つの Family 遺伝子（BEST1–4）が存在する事が知られている．これらの内，BEST2，BEST4 の mRNA がヒト腸管組織に於いて検出し得ることが報告されているが，腸管組織における詳細な発現部位や発現制御機構については明らかとされていない．本研究では，ヒト腸管組織を用いた蛍光免疫染色法により，1）BEST2 及び BEST4 はいずれもヒト腸管上皮細胞の側底膜に発現している事，2）BEST2 は大腸杯細胞特異的に発現する事，3）BEST4 は小腸及び大腸の吸収細胞特異的に発現している事，を明らかとした．更に杯細胞減少がみられる潰瘍性大腸炎（UC）活動期の組織に於いて BEST2 の発現が著しく低下していた事から，同分子の系譜特異的発現分布は病的環境に於いても維持されているものと考えられた．また，ヒト腸管上皮由来培養細胞を用いた杯細胞及び吸収細胞の分化誘導モデルを用い，遺伝子発現変化を解析した結果，杯細胞の分化誘導により BEST2 が，吸収上皮細胞の分化誘導により BEST4 の発現が誘導される事が確認された．以上より BEST2，BEST4 はそれぞれヒト腸管上皮細胞において系譜特異的に発現が制御されている事が示された．次に，両分子の発現を制御する分子機構を明らかにする為，杯細胞及び吸収上皮細胞への分化制御を司る主たる分子機構である Notch シグナルとの関係に着目した．ヒト腸管上皮由来培養細胞において Notch シグナルを抑制する事により，BEST2 の発現誘導を認めた．一方，活性型 Notch 分子（NICD）を強制発現する事により，BEST4 の発現が誘導された．従って BEST2，BEST4 の発現は Notch シグナル活性化の有無により規定されているものと考えられた．本研究で明らかとなったヒト腸管上皮に於ける BEST2 及び BEST4 の系譜特異的発現は，ヒト腸管杯細胞及び吸収細胞を同定する新たな分子マーカーを提示したのみならず，各系譜の特異的な機能と密接な関わりを持って BEST2 及び BEST4 が発現制御されている可能性も示した．

萬井（青山）　千賀子 博士（医学）　Chikako Aoyama-Mani

学位記番号　／甲第 2001 号　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／先端医療開発学系専攻（分子内分泌代謝学分野）

学位論文　／Vascular complications and coagulation-related changes in the perioperative period in Japanese patients undergoing non-cardiac surgery
（非心臓手術を受けた日本人患者の，周術期における血管合併症と凝固関連検査値の変化）
Journal of Atherosclerosis and Thrombosis　平成 25 年 12 月 online 発表

論文審査委員／主査：下門　顕太郎　副査：槇田　浩史　副査：井上　芳徳

〈論文要旨〉

非心臓手術を受けた日本人患者を対象に，周術期における血管合併症（血栓性及び出血性合併症）の発症頻度と危険因子を評価する目的で臨床疫学コホート研究を行った．研究は二部構成とした．第一部では，周術期における血管合併症の発症の有無と危険因子を，連続的に登録した 2,654 症例について評価した．第二部では，凝固関連検査値の周術期における変化を，第一部の対象患者から無作為に選出した 82 症例を対象に評価した．周術期における血管合併症の発症頻度は，脳梗塞 0.21％，静脈血栓症 0.21％，重症出血 1.0％であった．トロンビン−アンチトロンビン複合体（TAT）は，著明且つ長期にわたり凝固能が促進していることを示した．一方，プロトロンビン時間（PT）などの一般的な凝固検査は，術後直ちに凝固能が低下する傾向を示した．本研究は，日本人では，非心臓手術での周術期における血栓性合併症の発症頻度は低いという以前の報告を概ね支持するものであった．凝固関連検査値の周術期における変化は複雑であり，凝固能の促進・低下のいずれの傾向も認めた．血栓形成と出血の絶妙なバランスを考えると，対象患者のベースラインでの危険因子と血管合併症との関係を総合的に理解することが，効果的な周術期管理において重要である．

岩﨑　順博 博士（医学）　Yorihiro Iwasaki

学位記番号　／甲第 2002 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／先端医療開発学系専攻（分子内分泌代謝学分野）

学位論文　／Activating transcription factor 4 links metabolic stress to interleukin-6 expression in macrophages
（転写因子 Activating Transcription Factor 4 はマクロファージにおいて代謝ストレスとインターロイキン 6 発現をリンクする）
Diabetes　第 63 巻第 1 号 152–161 頁　平成 26 年 1 月発表

論文審査委員／主査：北嶋　繁孝　　副査：仁科　博史　　副査：山岡　昇司

〈論文要旨〉

慢性炎症は，2 型糖尿病やメタボリックシンドロームの病態における重要な要素である．飽和脂肪酸が主要な炎症惹起因子と考えられているが，その炎症惹起メカニズムは不明な点が多い．我々は，マクロファージにおいて代謝ストレス応答性の転写因子 Activating Transcription Factor 4（ATF4，遺伝子名 *Atf4*）が，炎症性サイトカインのインターロイキン 6（IL-6，遺伝子名 *Il6*）の遺伝子発現に重要な役割を果たしていることを見出した．ATF4 経路は，飽和脂肪酸や小胞体ストレス誘導剤などによる代謝ストレス下に，既知の飽和脂肪酸標的である TLR4 経路とは独立して活性化する．ATF4 は代謝ストレスによる *Il6* 発現に必要であり，さらに ATF4 経路活性化は TLR4 経路と協調して *Il6* 発現を増強する．分子メカニズムとして，ATF4 は代謝ストレスによる転写因子 NF-κB 活性化に関与することに加え，*Il6* 遺伝子プロモーターを直接的に活性化することが示唆された．

Jirawat Swangsri 博士（医学）

学位記番号　／甲第 2003 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）／老化制御学系専攻（血管・応用外科学分野）

学位論文　／Changes in the microvascular structure of mucosal squamous cell carcinoma of the esophagus and their significance in tumor progression
（拡大内視鏡観察による早期食道扁平上皮癌の微小血管形態の観察）
Journal of Medical and Dental Sciences　第 60 巻第 4 号 83–91 頁　平成 25 年 12 月発表

論文審査委員／主査：江石　義信　　副査：杉原　健一　　副査：渡邉　守

〈論文要旨〉

【目的】食道粘膜癌における微小血管の形態が癌深達度によってどのように変化するかを明らかにする．

【方法】15 例の切除標本を拡大内視鏡にて観察し，197 枚の上皮乳頭内血管ループ（IPCL）画像をえた．これらの画像を用いて，IPCL およびそれを構成する微小血管径，ループ径などの計測およびその形態解析を行った．また，各画像に一致した部位の病理組織学的所見を検索し，その対比も行った．

【結果】微小血管の形態を 1. Spiral loop，2. Wide loop，3. Globlar，4. Reticular pattern という 4 つの基本形に分類し検討すると，これらはそれぞれ深達度によって形態が変化することがわかった．特に，IPCL 径を示す bundle outline の中央値は正常部，深達度 M1，M2，M3 の癌部でそれぞれ 8.59，20.02，22.32，27.08 μm であり，有意差をもって IPCL 径が太くなることが判明した（M1：M2 $P<0.05$，M2：M3 $P<0.01$）．

【結論】癌が進展し粘膜固有層を越えて浸潤すると，微小血管の形態が劇的に変化し，IPCL の伸展，拡張，枝分かれ，不整，形態異常といった所見がえられた．本研究でえられた知見は特に深達度 M2 と M3 の内視鏡診断において日本食道学会による拡大内視鏡分類を支持・補完するものであり，臨床的にも非常に有用である．

田中　絵里子 博士（医学）　Eriko Tanaka

学位記番号　／甲第 2004 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（発生発達病態学分野）

学位論文　／Notch2 activation ameliorates nephrosis
（Notch2 はネフローゼを改善する）
Nature Communications　第 5 巻第 3296 号　平成 26 年 2 月発表

論文審査委員／主査：清水　重臣　　副査：佐々木　成　　副査：山岡　昇司

〈論文要旨〉

Notch 経路は隣り合った細胞から提示されたレセプターとリガンドの結合で始まる細胞運命を決定する経路である．近年，腎糸球体疾患のポドサイトで Notch1 と Notch2 が活性化していること，Notch1 活性化が糸球体硬化の進展に関与していることが報告されたが，Notch2 活性化の働きについては不明である．我々は Notch2 が Akt 経路を介してポドサイト障害を回復させ，ネフローゼ症候群と糸球体硬化を改善することを発見した．ネフローゼ症候群および糸球体硬化症のマウスモデルであるアドリアマイシン（ADR）腎症に Notch2 アゴニスト抗体を投与したところ，尿蛋白と糸球体硬化の著明な改善を認めた．培養ポドサイトに ADR を加え障害を与え，同時に Notch2 アゴニスト抗体を加えるとアポトーシスの割合が減少した．Notch2 をノックダウンした培養ポドサイトに ADR を加えると，アポトーシスが増加した．ADR とともに Notch2 アゴニスト抗体を加えた培養ポドサイトでは，抗アポトーシス経路である Akt–Bad 経路の著明な賦活化と，アポトーシスの実行分子である cleaved caspase3 の抑制を認めたが，同時に Akt 経路阻害薬である Triciribine を加えると，アポトーシスが著明に増加した．ヒトのネフローゼ症候群である微小変化型と巣状分節性糸球体硬化症の腎糸球体組織で，ポドサイトの Notch2 活性化と残存ポドサイト数の関連を検討したところ正の相関関係を認め，微小変化型では巣状分節性糸球体硬化症に比べ Notch2 の活性化および残存ポドサイト数がより多く認められた．これらより，Notch2 経路の活性化は Akt 経路を介してポドサイトのアポトーシスを防ぐことがわかり，Notch2 経路は腎糸球体疾患におけるネフローゼ症候群および糸球体硬化進展を抑制する治療ターゲットとなる可能性が示唆された．

宮崎　光史 博士（医学）　Kohji Miyazaki

学位記番号　／甲第 2005 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）／器官システム制御学系専攻（腫瘍外科学分野）

学位論文　／EphA4 is a prognostic factor in gastric cancer
（EphA4 は胃癌の予後因子である）
BMC Clinical Pathology　第 13 巻第 19 号　平成 25 年 6 月 online 発表

論文審査委員／主査：江石　義信　　副査：河野　辰幸　　副査：田中　真二

〈論文要旨〉

Erithropoietin-producing hepacellular（Eph）受容体は，受容体型チロシンキナーゼの最大ファミリーであり，腫瘍増大に重要な役割を果たし，癌治療において魅力的な標的である．胃癌により胃切除を施行した 222 人の患者から癌組織検体を採取し，EphA2，EphA4，ephrinA1 の発現を免疫組織学法にて評価した．EphA2，EphA4，ephrinA1 の高発現は，浸潤の深さ，リンパ節転移，病理学的ステージ，遠隔転移，再発などと相関していた．EphA2，EphA4，ephrinA1 の高発現は，低い disease-specific survival（DSS）と相関が強かった．多変量解析では，EphA4 は DSS の独立予後因子であり，EphA2 は予後因子の一つであった．StageII，StageIII に限定すると，EphA4 と EphA2 はどちらも生存期間の短さと強い相関が認められたが，EphA2 だけが独立予後因子であった．EphA4 は胃癌の増大と胃癌患者の臨床的予後に重要な役割を果たしている．

山内　慎一 博士（医学）　Shinichi Yamauchi

学位記番号　／甲第 2006 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）／器官システム制御学系専攻（腫瘍外科学分野）

学位論文　／Clinical significance of platelet-derived growth factor–C expression in colorectal cancer
（大腸癌における PDGFC の遺伝子発現と臨床的意義）
Journal of Cancer Therapy　第 5 巻第 1 号 11–20 頁　平成 26 年 1 月発表

論文審査委員／主査：江石　義信　　副査：河野　辰幸　　副査：三宅　智

〈論文要旨〉

血小板由来成長因子（Platelet derived growth factor；PDGF）ファミリーの一つである PDGFC はヒトの癌において，いくつかのチロシンキナーゼ経路を活性化することが知られている．また，paracrine として作用し，cancer associated fibroblasts（CAFs）を介して腫瘍の増殖や血管新生，抗アポトーシスを促進させることも示唆されている．本研究は，大腸癌患者における PDGFC の遺伝子発現の臨床的意義を，特に，大腸癌患者の予後と PDGFC 発現との相関に着目して解析したものである．大腸癌の臨床検体を用いて，RT–PCR を行い，PDGFC の mRNA 発現が大腸癌の再発や遠隔転移と相関していることを見出した．さらに免疫組織化学法にて蛋白発現を解析し，その結果，PDGFC の発現は，大腸癌における，再発予測因子や予後予測因子として有用な可能性があることが示唆された．

田尾　進 博士（医学）　Susumu Tao

学位記番号　／甲第 2007 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）／器官システム制御学系専攻（循環制御内科学分野）

学位論文　／Adenosine triphosphate-induced atrial fibrillation : the clinical significance and relevance to spontaneous atrial fibrillation
（アデノシントリフォスフェイト（ATP）誘発性心房細動：臨床的意義と自発的心房細動との関連性）
Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology　平成 25 年 12 月 online 発表

論文審査委員／主査：古川　哲史　副査：荒井　裕国　副査：安原　眞人

〈論文要旨〉

アデノシントリフォスフェイト（ATP）投与により，心房細動の肺静脈隔離術後の潜在性伝導が顕在化することは知られているが，ATP により誘発される心房細動の臨床的意義は明らかではない．今回，心房細動に対して肺静脈隔離術を行う患者 81 名を対象に，臨床的に認める自発的心房細動の起源と，ATP 誘発性心房細動の起源を同定し，比較検討した．対照群として，房室回帰性頻拍に対するアブレーション治療を行った 44 名の ATP による心房細動の誘発性を調べ，比較した．

81 名の内 24 名（29.6%）で，ATP により心房細動が誘発され，心房細動の起源は 22 名で肺静脈，2 名で右房であった．24 名の内 14 名（58.3%）で自発性心房細動の起源と一致し，8 名（33.3%）で自発性の心房早期興奮の起源と一致した．81 名の内 48 名（59.3%）で ATP により心房早期興奮を認め，内 13 名（27.1%）で自発性心房細動の起源と一致，48 名中 27 名（56.3%）で自発性の心房早期興奮の起源と一致した．

81 名の内 34 名（41%）で自発性心房細動が記録され，14 名（41.2%）で ATP 誘発性心房細動と起源が一致，13 名（38.2%）で ATP 誘発性の心房早期興奮と起源が一致した．

対照群として，房室回帰性頻拍のアブレーション後に 44 名に対し ATP を投与し，心房細動が誘発されたのは，2 名（4.5%）で，有意に心房細動患者で ATP による心房細動の誘発率が高かった（$p = 0.001$）．

以上結果より，ATP 誘発性心房細動は臨床的に認める自発的心房細動と強い関連性があり，その多くは肺静脈起源であった．ATP 投与は肺静脈起源の同定に有用である可能性が示唆された．

備前　典久 博士（医学）　Norihisa Bizen

学位記番号　／甲第 2008 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）／器官システム制御学系専攻（幹細胞制御学分野）

学位論文　／A growth-promoting signaling component cyclin D1 in neural stem cells has antiastrogliogenic function to execute self-renewal
（神経幹細胞における細胞増殖促進因子 cyclin D1 は自己複製遂行のためにアストロサイト分化抑制作用を有する）
STEM CELLS　平成 25 年 12 月 online 発表

論文審査委員／主査：田中　光一　副査：澁谷　浩司　副査：味岡　逸樹

〈論文要旨〉

神経幹細胞が自己複製する際には，細胞増殖を促進するしくみとニューロンやグリア細胞への分化を抑制するしくみが協調して働くことが重要であるが，これを連動させる分子機構については明らかになっていない．我々は以前に神経幹細胞の増殖を促進する fibroblast glowth factor 2（FGF2）と Wnt3a が，glycogen synthase kinase 3β（GSK3β）の不活化と β-catenin の安定化という共通のシグナル経路を介して，Notch シグナルを増強することでニューロン分化を抑制することも報告した（Shimizu, et al. Mol Cell Biol. 2008）．しかしながら，グリア細胞への分化を抑制するしくみについては依然不明なままであった．本研究では，FGF2 と Wnt シグナルに共通する GSK3β/β-catenin 経路のエフェクター分子であり，細胞周期調節因子として知られる cyclin D1 が細胞増殖非依存的に代表的なグリア細胞であるアストロサイトへの分化を抑制することを明らかにした．さらにその分子機構として，cyclin D1 はアストロサイト分化促進に寄与する signal transducer and activator of trascription 3（STAT3）-p300 転写複合体の形成を抑制し，STAT3 のアストロサイト関連 *glial fibrillary acidic protein*（*Gfap*）遺伝子プロモーターへの結合を阻害してその転写を抑制することがわかった．

髙岡　美帆 博士（医学）　Miho Takaoka

学位記番号　／甲第 2009 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）／先端医療開発学系専攻（遺伝子応用医学分野）

学位論文　／BRCA2 phosphorylated by PLK1 moves to the midbody to regulate cytokinesis mediated by nonmuscle myosin IIC
（Plk1 によってリン酸化された BRCA2 は，非筋肉型ミオシン IIC を通した細胞質分裂の制御を行うためにミッドボディへ移行する）
Cancer Research　平成 25 年 1 月 online 発表

論文審査委員／主査：稲澤　譲治　　副査：田賀　哲也　　副査：西村　栄美

〈論文要旨〉

BRCA2 は，細胞質分裂の際ミッドボディに局在して，姉妹細胞の分裂に関与する．しかし，BRCA2 のミッドボディへの移行システムやミッドボディでの機能について，十分明らかにされていない．今回，Plk1 によりリン酸化された BRCA2 が，ミッドボディに存在するフレミングボディへ移行して，非筋肉型ミオシン IIC（NM-IIC）と相互作用することを明らかにした．さらに，BRCA2 は NM-IIC の ATPase 活性上昇に関与し，リング状構造（今回 IIC-ring と名付けた）の形成に寄与することを示した．両者の結合が阻害された場合，ATPase 活性の上昇が見られず，IIC-ring は崩壊し，ミッドボディ形成が不安定のまま細胞質分裂は失敗に終わる．また，遺伝性乳癌患者データベースに存在する BRCA2 の Plk1 結合サイト内の変異は，BRCA2 のミッドボディ局在に影響を与え，細胞質分裂の失敗に繋がる可能性が示唆された．これらの結果は，BRCA2 依存的 IIC-ring 形成がミッドボディ形成，そして細胞質分裂にとって重要なステップであることを示しており，細胞質分裂の失敗が乳癌における染色体不安定性増加の原因となっている可能性が新たに示された．

小川　康介 博士（医学）　Kousuke Ogawa

学位記番号　／甲第 2010 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）／先端医療開発学系専攻（肝胆膵・総合外科学分野）

学位論文　／EpCAM-targeted therapy for human hepatocellular carcinoma
（肝細胞癌における EpCAM 抗体治療薬の治療効果に関する研究）
Annals of Surgical Oncology　平成 25 年 12 月 online 発表

論文審査委員／主査：稲澤　譲治　　副査：安原　眞人　　副査：三宅　智

〈論文要旨〉

【背景】肝細胞癌は予後不良な悪性腫瘍であり，有効な分子標的治療薬の登場が望まれている．以前，我々は予後不良な肝細胞癌の特異的バイオマーカーとして幹細胞マーカー EpCAM を同定し，再発・予後と有意な相関があることを明らかとした．本研究では，EpCAM を標的とした抗体治療薬である VB4-845 の肝癌細胞株における in vitro，in vivo での治療効果を解析した．

【方法】ヒト肝癌細胞株を用いて VB4-845 の投与による細胞増殖能，スフェア形成能，肝幹細胞 / 前駆細胞マーカー（CD133，CD90，CD44，CD13）の変化を解析した．また，マウス皮下腫瘍モデルおよび肝腫瘍モデルを作成し，VB4-845 の腫瘍抑制効果を解析した．

【成績】EpCAM を発現する 4 種のヒト肝癌細胞株の全てで，VB4-845 は増殖抑制効果を示し 5-FU との併用効果が認められた（$p<0.05$）．5-FU 投与では，肝癌細胞のスフェア形成能に影響を認めず，肝幹細胞 / 前駆細胞マーカー CD133，CD13 の発現の増加を認めたが（$p<0.05$），VB4-845 投与によってスフェア形成能が顕著に抑制され，肝幹細胞 / 前駆細胞マーカー CD133，CD13 に有意な減少（$p<0.0005$，$p<0.01$）を認めた．また，マウス皮下腫瘍モデルにおいて VB4-845，5-FU 併用投与群（43 ± 8.4 mm^3）では control 群（865 ± 238 mm^3）に対して有意な腫瘍縮小効果を認めた（$p=0.016$）．さらに，臨床条件に近い肝腫瘍モデルを用いた解析でも，VB4-845・5-FU 併用群（141 ± 34 mm^3）は，control 群（1964 ± 367 mm^3）に比して顕著な治療効果を示した（$p=0.0011$）．

【結論】本研究で用いた VB4-845 は，既に他の固形がんに対して臨床試験が進行中である．さらなる検討が必要であるが，EpCAM 標的治療が肝癌新規治療として有望である可能性が示された．

駒﨑　義利 博士（医学）　Yoshitoshi Komazaki

学位記番号　／甲第 2011 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／老化制御学系専攻（統合呼吸器病学分野）

学位論文　／Serodiagnosis of Mycobacterium avium complex pulmonary disease in rheumatoid arthritis
（関節リウマチ患者の肺 Mycobacterium avium complex 症合併における血清抗 GPL 抗体の有用性について）
Respiration　第 87 巻第 2 号 129–135 頁　平成 25 年 12 月発表

論文審査委員／主査：江石　義信　　副査：上阪　等　　副査：東條　尚子

〈論文要旨〉

glycopeptidolipid（GPL）は *Mycobacterium avium complex*（MAC）の細胞壁構造の一部であり，*Mycobacterium tuberculosis* や *Mycobacterium kansasii* には認められない．近年この GPL に対する IgA 抗体（抗 GPL 抗体）を用いて肺結核やその他画像上肺 MAC 症と類似する疾患と比較したところ肺 MAC 症で血清抗 GPL 抗体価の有意な上昇が報告され，本抗体の肺 MAC 症診断における有用性が示されている．一方，肺 MAC 症の胸部画像所見はしばしば関節リウマチ（RA）に関連した肺病変と類似し鑑別に苦慮する．抗 GPL 抗体価を ELISA 法で測定した結果，肺 MAC 症合併 RA 患者（RA w/ MAC）の抗 GPL 抗体価は，肺 MAC 症非合併 RA 患者（RA w/o MAC），肺病変のない RA 患者（RA only）や健常者（HV）と比較して有意な上昇を示した．RA w/ MAC（疾患群）と RA w/o MAC（非疾患群）に対して receiver operating characteristic（ROC）曲線を作成し，cutoff 値を 0.7U/ml としたところ感度 100%，特異度 90% であり，血清抗 GPL 抗体が RA 肺病変と MAC 肺病変を鑑別するのに有用であることを確認した．RA w/ MAC の画像上の病変範囲と抗 GPL 抗体価は相関が認められず，評価した病変には RA 肺病変が含まれており病変範囲を過大評価している可能性が示唆された．

藤本　智子 博士（医学）　Tomoko Fujimoto

学位記番号　／甲第 2012 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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（皮膚科学分野）

学位論文　／Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan：from questionnaire analysis
（本邦における原発性局所多汗症の疫学とその考察：質問紙による解析調査）
The Journal of Dermatology　第 40 巻第 11 号 886–890 頁　平成 25 年 11 月発表

論文審査委員／主査：西川　徹　　副査：高瀬　浩造　　副査：松島　英介

〈論文要旨〉

原発性局所多汗症（手掌，足底，腋窩）の本邦における疫学調査を行った．その罹患率は手掌が 5.33%，足底が 2.79%，腋窩が 5.75% であった．多汗の程度を自覚症状から重症と感じている人の割合は約 45% で手掌は約 230.8 万人，足底は約 163.5 万人，腋窩は約 248.9 万人であることが推測された．一方で実際の発汗量の程度が重症である人の割合は手掌・足底では 12.5%，腋窩では 42.1% であり，治療が困難な重症の原発性局所多汗症患者は手掌で約 61.6 万人，足底で約 32.3 万人，腋窩で約 223.9 万人と推測され，非常に多くの患者が多汗の症状のために日常生活の質を低下させていることがうかがわれた．しかしながら医療機関への受診率は 6.2% と非常に低く，さらに患者が受診しても何らかの治療を受けた割合は 10% 以下と，適切な治療を受けられない現状が明らかになった．

伊藤　将也 博士（医学）　Masaya Ito

学位記番号　／甲第 2013 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／器官システム制御学系専攻（泌尿器科学分野）

学位論文　／Impact of lower urinary tract symptoms on prostate cancer risk among
Japanese men with prostate-specific antigen＜10 ng/ml and non-suspicious digital rectal examination
（PSA10 未満かつ直腸診陰性の日本人における前立腺癌の予測因子としての下部尿路症状に関する研究）
International Journal of Urology　第 20 巻第 12 号 1163–1168 頁　平成 25 年 12 月発表

論文審査委員／主査：江石　義信　　副査：奈良　信雄　　副査：河原　和夫

〈論文要旨〉

前立腺多部位針生検を行った患者における下部尿路症状の有無と前立腺癌検出リスクに関して検討した．2005 年から 2011 年の間に，PSA 10 未満かつ直腸診陰性で前立腺多部位針生検を行った日本人 1,467 名のうち，下部尿路症状に影響を及ぼす可能性がある α ブロッカーによる治療が行われていた 308 名を除外した 1,159 名に関して検討した．下部尿路症状は国際前立腺症状スコアを使用して排尿症状あり群と排尿症状なし群の 2 群に分けて評価し，排尿症状の有無と前立腺癌検出リスクに関して検討した．前立腺癌検出に関してはすべての前立腺癌の予測ならびに臨床的に問題となる悪性度の高い前立腺癌の予測の両方について検討した．

1,159 名中，421 名（36.3%）に前立腺癌が検出され，590 名（51.0%）に下部尿路症状を認めた．多変量解析において，下部尿路症状が「ない」群が前立腺癌の検出ならびに悪性度の高い前立腺癌の検出の独立した予測因子であった（オッズ比：1.64 ならびに 1.70）．逆に表現すると，下部尿路症状が「ある」と前立腺癌の検出が低いということであった．これらの結果は PSA 値に影響を及ぼすとされる前立腺体積を考慮しても同様であった．また，前立腺体積が大きくなると，PSA 値よりもむしろ下部尿路症状の有無の方が前立腺癌検出の予測因子となりうる可能性も示唆された．結論として，下部尿路症状の有無は前立腺癌検出の独立した予測因子であり，特に，前立腺体積が大きくなると下部尿路症状の評価が前立腺癌検出に対して有用であるということが示唆された．

前　目次へ　次

奥橋　佑基 博士（医学）　Yuki Okuhashi

学位記番号　／甲第 2014 号　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／全人的医療開発学系専攻（臨床検査医学分野）

学位論文　／NOTCH knockdown affects the proliferation and mTOR signaling of leukemia cells
（白血病細胞における NOTCH 遺伝子の発現抑制が細胞増殖と mTOR シグナル系へ及ぼす効果）
Anticancer Research　第 33 巻第 10 号 4293–4298 頁　平成 25 年 10 月発表

論文審査委員／主査：三浦　修　副査：水谷　修紀　副査：清水　重臣

〈論文要旨〉

目的：siRNA を用いた *NOTCH1* と *NOTCH2* の遺伝子発現の抑制の，白血病細胞の細胞増殖と下流のシグナル伝達系に対する効果を解析した．
材料と方法：急性 T リンパ芽球性白血病（T–ALL）細胞株 2 種と急性骨髄性白血病（AML）細胞株 2 種の細胞株に対し，*NOTCH1*, *NOTCH2* を標的とした siRNA を導入した．ノックダウンの細胞増殖とタンパク質発現に対する効果は，比色法 WST–8 アッセイとイムノブロット法を用いて解析した．

結果：T–ALL 細胞株において，*NOTCH1* のノックダウンは *NOTCH2* のノックダウンと同様に細胞増殖抑制効果を示し，アポトーシスを誘導した．MYC タンパク発現量は *NOTCH1* をノックダウンした細胞では減少したが，*NOTCH2* をノックダウンした細胞では変化がみられなかった．AML 細胞株では，*NOTCH 1* と *NOTCH 2* のノックダウンは，細胞増殖に有意な変化は起こさなかった．また，*NOTCH2* のノックダウンは Notch1 タンパクの発現を増加させることなく活性型 Notch1 断片を増加させた．さらに，ヒト単球性白血病細胞株である THP–1 では，*NOTCH* のノックダウンが mTOR タンパクの発現を減少させた．対照的に，Notch リガンド刺激によって Notch を活性化させると，THP–1 で mTOR の発現増加がみられた．

結論：Notch シグナリングにおけるこれらの新しい知見は，白血病に対して有効な Notch を標的とした分子標的治療薬の一因となる．

中館　雅志 博士（医学）　Masashi Nakadate

学位記番号　／甲第 2015 号　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／先端医療開発学系専攻（画像・核医学開発学分野）

学位論文　／Is 18F–FDG PET/CT useful for distinguishing between primary thyroid lymphoma and chronic thyroiditis?
（18F–FDG PET/CT における甲状腺リンパ腫と慢性甲状腺炎の鑑別診断に関する研究）
Clinical Nuclear Medicine　第 38 巻第 9 号 709–714 頁　平成 25 年 9 月発表

論文審査委員／主査：三浦　修　副査：岸本　誠司　副査：東田　修二

〈論文要旨〉

甲状腺リンパ腫と慢性甲状腺炎はいずれも FDG–PET でびまん性集積を示し，類似した画像所見を呈することが知られているが，本研究では両者の鑑別に有用な所見を検討した．びまん性に甲状腺に集積を来している症例を後ろ向きに 196 例集め，確定診断を得た甲状腺リンパ腫 10 例と慢性甲状腺炎 51 例を研究対象とした．甲状腺リンパ腫では DLBCL が 7 例，MALT リンパ腫が 3 例であった．SUVmax は甲状腺リンパ腫群が慢性甲状腺炎群よりも有意に高かった（25.3 ± 8.0 対 7.4 ± 3.2，$p < 0.001$）．一方で，CT 値は甲状腺リンパ腫群が慢性甲状腺炎群よりも有意に低かった（46.1 ± 7.0 HU 対 62.1 ± 6.9 HU，$p < 0.001$）．甲状腺リンパ腫群に限って言えば，DLBCL は MALT リンパ腫よりも SUVmax が有意に高かった（29.0 ± 6.4 対 16.7 ± 2.3，$p = 0.017$）．この結果から，甲状腺リンパ腫と慢性甲状腺炎の鑑別に FDG–PET/CT が有用である可能性が示唆された．

Nay Chi Htun 博士（医学）

学位記番号　／甲第 2016 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／環境社会医歯学系専攻（分子疫学分野）

学位論文　／Association of the catechol–O–methyl transferase gene Val158Met polymorphism with blood pressure and prevalence of hypertension：interaction with dietary energy intake
（Catechol–O–methyltransferase（COMT）遺伝子 Val158Met 多型と高血圧との関連：エネルギー摂取量と COMT 遺伝子多型の相互作用）
American Journal of Hypertension　第 24 巻第 9 号 1022–1026 頁　平成 23 年 9 月発表

論文審査委員／主査：木村　彰方　　副査：田中　敏博　　副査：小川　佳宏

〈論文要旨〉

《緒言》

カテコール–O–メチル基転移酵素（Catechol–O–methyltransferase，COMT）は，アドレナリン（エピネフリン），ドーパミンなどのカテコールアミン類の代謝分解経路において重要な役割を担う酵素の一つである．COMT タンパク質の 158 番目のアミノ酸がバリン（Val）からメチオニン（Met）に置換されると，COMT の酵素活性に変化が生じ，Val 型（高活性型）は Met 型（低活性型）の 3~4 倍の活性を有していることが知られている．これまでに COMT 遺伝子 Val158Met 多型（rs4680）と高血圧との関連研究が報告されているが，一貫した結果は得られていない．この研究は日本人健常者における COMT 遺伝子 Val158Met 多型と高血圧との関連やその遺伝要因と塩分及びエネルギー摂取量などの環境要因との相互作用を調べる目的で行った．

《方法》

職域コホートにおける日本人男性 735 名（平均年齢 47±8.9 歳）を解析対象集団として，COMT 遺伝子 Val158Met 多型の解析を TaqMan® SNP Genotyping Assay にてジェノタイピングを実施した．栄養摂取，塩分，エネルギー摂取量などに関しては，食物摂取頻度調査票（FFQ：Food frequency questionnaire）を用いて評価した．

《結果》

COMT 遺伝子多型関連解析によって，Met/Met 多型群で，Val/Val と Val/Met 多型群よりも収縮期血圧 4.79 mmHg と拡張期血圧 2.33 mmHg の上昇に有意な関連が認められた（P<0.001，P＝0.001）．Val/Val と Val/Met 多型群に比べ，Met/Met 群では高血圧の有病率が有意に高かった（オッズ比：2.448，95% 信頼区間：1.426–4.205，P＝0.001）．
また，遺伝要因と環境要因の相互作用について，塩分およびエネルギー摂取量に応じて 2 群分け，COMT 遺伝子 Val158Met 多型と高血圧との関連を解析した結果，COMT 遺伝子と高血圧の関連は低塩分摂取群と高塩群の間で差がなかった一方，高エネルギー摂取のみ有意な相互作用が認められた（P＝0.037）．

《結論》

日本人男性において，COMT 遺伝子 Val158Met 多型の Met アレルは血圧の上昇や高血圧リスクに関連があり，高エネルギー摂取群のみ有意な相互作用が認められた．

富塚　太郎 博士（医学）　Taro Tomizuka

学位記番号　／甲第 2017 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／環境社会医歯学系専攻（政策科学分野）

学位論文　／Insufficient preparedness of primary care practices for pandemic influenza and the effect of a preparedness plan in Japan：a prefecture-wide cross-sectional study
（日本のプライマリ・ケア医療機関におけるパンデミックインフルエンザ対策とパンデミックインフルエンザ対策計画の効果に関する研究：県単位の横断的研究）
BMC Family Practice　第 14 巻第 174 号　平成 25 年 11 月発表

論文審査委員／主査：髙野　健人　　副査：太田　伸生　　副査：小池　竜司

〈論文要旨〉

H5N1 や H7N9 などの鳥インフルエンザや Middle East Respiratory Syndrome の患者発生が報告され，新興の呼吸器感染症の拡大が注目されている．日本では 2009 年の新型インフルエンザ A（H1N1）パンデミックの経験からも，プライマリ・ケア医療機関が新興の呼吸器感染症流行への対応の最前線になると考えられるが，必要な準備の内容や態勢づくりなどに関して，研究や調査が十分に行われているといえない．今回郵送法による質問紙調査により，プライマリ・ケア医療機関における準備と対応の実際に関する調査を，新型インフルエンザ A（H1N1）の地域流行を最初に経験した沖縄県で実施した．全体として N95 マスクやゴーグル，ガウンなどの個人防護具の準備は不足していたが，特に診療所では病院と比較して不足していた．また全体としてプライマリ・ケア医療機関の事業計画は準備されていなかったが，政府による新型インフルエンザ行動計画やガイドラインを読んでいた管理者のいるプライマリ・ケア医療機関では，より多く事業継続計画が採用されていた．プライマリ・ケア医療機関，特にクリニックに対する高度な個人防護具の準備に対するサポートと，政府による新型インフルエンザ行動計画やガイドラインの浸透推進が，プライマリ・ケア医療機関におけるパンデミックインフルエンザ対策を推進することが示唆された．

李　娜 博士（医学）　Na Li

学位記番号　／甲第 2018 号　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／老化制御学系専攻（包括病理学分野）

学位論文　／Over-expression of cancerous inhibitor of PP2A（CIP2A）in bone marrow cells from patients with a group of high-risk myelodysplastic syndromes
（骨髄異形成症候群高リスク群症例の骨髄細胞における cancerous inhibitor of PP2A（CIP2A）の過剰発現）
Pathology and Oncology Research　平成 25 年 10 月 online 発表

論文審査委員／主査：三浦　修　　副査：奈良　信雄　　副査：明石　巧

〈論文要旨〉

Cancerous inhibitor of PP2A（CIP2A）は，脱リン酸化酵素の一つである PP2A（プロテインホスファターゼ 2A）の阻害因子である．CIP2A は PP2A の作用を抑制することによって，リン酸化 c-MYC を安定化し，細胞の増殖，分化，生存などに関与することが知られている．頭頸部癌，大腸癌，卵巣癌などの固形腫瘍で CIP2A の発現上昇が予後不良の指標として注目されてきたが，近年，慢性骨髄性白血病（CML）や急性骨髄性白血病（AML）などの造血器系腫瘍でも同様な報告が出されている．

一方，骨髄異形成症候群（MDS）は造血幹細胞のクローナルな異常によっておこる造血器系腫瘍と考えられており，骨髄の造血細胞が増殖しているにもかかわらず，末梢血の血球減少がみられる（無効造血）ことが特徴である．

本研究では，MDS の病期進行や骨髄の細胞動態と骨髄細胞における CIP2A，PP2A，活性化 c-MYC の発現パターンとの関係を調べることを目的として，免疫組織学的な手法や定量的 RT-PCR 法を用いて解析を行った．

免疫組織化学的染色では，RAEB-1（12 例中 4 例）や RAEB-2 症例（14 例中 10 例）の一部が骨髄細胞に CIP2A の発現が陽性像を示したのに対し，RCUD/RCMD 症例（18 例中 0 例）や対照群（17 例中 0 例）では陽性所見は認められなかった．CIP2A は主にミエロペルオキシダーゼ（MPO）陽性の顆粒球形細胞で発現していた．CIP2A 陽性細胞ではリン酸化（活性化）c-MYC が陽性であることが多く，細胞増殖マーカーである Ki-67，MCM2 や geminin も発現していた．また，RT-PCR 法による解析では，MDS 症例中に対照群と比較して，骨髄における CIP2A や PP2A の発現が高い群が存在すること，CIP2A と PP2A の発現強度の間には相関が認められることが明らかとなった．

以上の結果から，MDS 症例の骨髄において CIP2A は PP2A や c-MYC を介して顆粒球系細胞の増殖に関連すること，少なくとも一部の MDS 症例では病期の進展に関連していることが示唆された．

Miniwan Tulafu 博士（医学）

学位記番号　／甲第 2019 号　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／全人的医療開発学系専攻（救命救急医学分野）

学位論文　／Atrial natriuretic peptide attenuates kidney-lung crosstalk in kidney injury
（心房性ナトリウム利尿ペプチドは，腎虚血再灌流傷害による腎傷害において腎-肺クロストークを軽減する）
Journal of Surgical Research　第 186 巻第 1 号 217-225 頁　平成 26 年 1 月発表

論文審査委員／主査：荒井　裕国　　副査：佐々木　成　　副査：古川　哲史

〈論文要旨〉

腎虚血再灌流傷害（IRI）は，心臓血管手術後の急性腎傷害の一般的な原因である．心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）は，ナトリウム利尿や抗炎症作用を有する．この研究の目的は，腎虚血再灌流傷害が腎だけでなく肺の炎症も誘発し，ANP は腎-肺のクロストークを軽減するかを解明することである．ラットを麻酔，気管切開し，人工呼吸施行後，生食＋IRI 群，ANP＋IRI 群，ANP＋シャム群，生食＋シャム群の 4 群に分類した．生食あるいは ANP を左腎虚血 5 分前から開始した．腎虚血再灌流傷害は左腎茎を 30 分クランプすることにより作成した．血行動態，動脈血ガス，血漿クレアチニン，乳酸濃度を開始前，クランプ解除後 1，2，3 時間で測定した．実験終了後，腎，肺組織の TNF-α，IL-1β，IL-6 の mRNA 発現，TNF-α の組織局在，肺の湿 / 乾比も測定した．ANP は腎虚血再灌流傷害による代謝性アシドーシス，肺水腫，血漿クレアチニン，乳酸濃度上昇，腎と肺のサイトカイン mRNA 発現増加を抑制し，TNF-α の組織局在も軽減し，肺の酸素化を改善した．ANP はラットの腎虚血灌流傷害モデルにおいて，腎保護作用と腎と肺の抗炎症作用を示したことから，ANP は腎-肺クロストークを軽減することが示唆された．

河野　裕子 博士（医学）　Yuko Kono

学位記番号　／甲第 2020 号　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／全人的医療開発学系専攻（心療・緩和医療学分野）

学位論文　／Psychometric properties of the 25-item work limitations questionnaire in Japan：factor structure, validity, and reliability in information and communication technology company employees
（日本における Work Limitations Questionnaire-25（WLQ-25）の計量心理学的特性：情報通信技術企業の従業員における因子構造，妥当性，および信頼性）
Journal of Occupational and Environmental Medicine　第 56 巻第 2 号 184-188 頁　平成 26 年 2 月発表

論文審査委員／主査：河原　和夫　副査：高瀬　浩造　副査：川渕　孝一

〈論文要旨〉

Work Limitations Questionnaire-25（WLQ-25）は，25 項目からなる Presenteeism の評価ツールであるが，日本の人口による検証はまだ十分ではない．そこで，東京都内の情報通信技術会社（ICT 企業）4 社の従業員 451 人を対象に，WLQ-25 と他の変数を用いたアンケートを 2 週間隔で実施した．その結果，WLQ-25 における認知的要求と身体的要求の 2 因子構造を確認した．また，これらの下位尺度には十分な内的整合性を認め，両因子とも劣悪な職場環境，過重労働，スキル活用の低さ，職場の社会的支援の少なさ，および，仕事に対する心理的適応の低さと，それぞれに関連性が認められた．Time 1 と Time 2 間の 2 つの WLQ-25 下位尺度の級内相関係数は 0.78 および 0.55 であった．従って，本研究は日本における WLQ-25 の計量心理学的特性が，許容可能であることを示唆している．

吉池　卓也 博士（医学）　Takuya Yoshiike

学位記番号　／甲第 2021 号　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／認知行動医学系専攻（精神行動医科学分野）

学位論文　／Neuroticism relates to daytime wakefulness and sleep devaluation via high neurophysiological efficiency in the bilateral prefrontal cortex：A preliminary study
（神経症人格特性は両外側前頭前皮質の神経生理学的効率の上昇を介して日中の覚醒促進および睡眠満足度の低下に関連する：予備的研究）
Psychophysiology　平成 26 年 2 月 online 発表

論文審査委員／主査：水澤　英洋　副査：杉原　泉　副査：泰羅　雅登

〈論文要旨〉

眠気に抗い覚醒を保持するのに不可欠な覚醒維持能力は，認知処理を促す一方で神経症傾向の強い個人では睡眠への注意バイアスを強め不眠症の発症リスクを高める可能性が示唆される．神経症人格特性が注意機能に関連する前頭前皮質の機能特性を介して覚醒維持能力および睡眠満足度の低下のいずれに対しても促進的影響を及ぼすかを部分断眠条件下で検討した．49 名の健康成人に対して平均約 2 時間の睡眠制限を施した後に作働記憶課題を負荷し，課題遂行中の前頭前皮質活動を近赤外線分光法により計測した．覚醒維持能力が高い者ほど高難易度の課題成績が良好であるのみならず，課題遂行に関連した両外側前頭前皮質の神経活動が低下（神経効率が上昇）することが確認された．構造方程式モデリングにより，神経症人格特性が左右の外側前頭前皮質の神経効率上昇を介して，睡眠自己評価の低下および覚醒維持能力の促進にそれぞれ寄与するという関係性が示された．本結果は，覚醒維持能力を高める反面，睡眠満足度を低下させるという神経症人格特性に関連した神経生理学的特性を示唆する．

佐藤　洋平 博士（医学）　Yohei Sato

学位記番号　／甲第 2022 号　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／認知行動医学系専攻（脳神経機能外科学分野）

学位論文　／Circulatory characteristics of normovolemia and normotension therapy after subarachnoid hemorrhage, focusing on pulmonary edema
（正常輸液負荷，正常血圧管理下での肺水腫に着目したくも膜下出血後の循環動態の研究）
Acta Neurochirurgica　第 154 巻第 12 号 2195-2202 頁　平成 24 年 12 月発表

論文審査委員／主査：槇田　浩史　副査：根本　繁　副査：稲瀬　直彦

〈論文要旨〉

はじめに：くも膜下出血発症後に循環動態の変化を来す事はよく知られている．本研究ではピコプラスを使用して，正常輸液負荷，正常血圧管理下でのくも膜下出血後の循環動態の特徴を検証し，くも膜下出血後の肺水腫の病態を明らかにした．
方法：くも膜下出血 49 症例に対し，第 3 病日から第 12 病日までピコプラスを用いて評価した．結果：水分出納がマイナスで中心静脈圧が低値にも関わらず，心腔拡張末期容量（GEDI）は正常であった．7 例（14%）で肺水腫を併発した．正常群に比較し，肺水腫群では心機能係数（CFI）および全駆出率（GEF）が全経過低値であり，GEDI が第 7 病日から第 10 病日まで高値であり，肺血管外水分量（ELWI）は全経過高値であった．
結語：くも膜下出血では水分出納がマイナスで中心静脈圧が低値にも関わらず，適切な容量負荷が保たれていた．肺水腫は 2 相性であり，発症急性期には心収縮力の低下による心原性肺水腫を来たし，第 7 病日以降は容量負荷が加わった．ピコプラスはこのような循環動態の変化を評価し，くも膜下出血後の心肺合併症を適確にとらえるのに有用である．

竹原　友貴 博士（医学）　Yuki Takehara

学位記番号　／甲第 2023 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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（皮膚科学分野）

学位論文　　／Anti-tumor effects of inactivated Sendai virus particles with an IL-2 gene on angiosarcoma
（血管肉腫に対するインターロイキン 2 遺伝子封入不活化センダイウイルス粒子の抗腫瘍効果）
Clinical Immunology　第 149 巻第 1 号 1-10 頁　平成 25 年 10 月発表

論文審査委員／主査：神奈木　真理　　副査：岸本　誠司　　副査：山岡　昇司

〈論文要旨〉

皮膚血管肉腫は治療に抵抗性で予後不良な悪性腫瘍である．今回，我々は，インターロイキン 2 遺伝子（IL-2）を封入したセンダイウイルス粒子（hemagglutinating virus of Japan envelope：HVJ-E）の血管肉腫モデルマウスに対する治療効果を検討した．IL-2 遺伝子封入 HVJ-E（HVJ-E/IL-2）の腫瘍内投与はマウスに移植した血管肉腫細胞（ISOS-1）の増殖を効果的に抑制し，腫瘍消失率を改善した．HVJ-E/IL-2 は腫瘍局所への CD8（＋）T 細胞と NK 細胞の集積を増加し，所属リンパ節の制御性 T 細胞（Tregs）を減少させた．HVJ-E/IL-2 投与マウスでは myeloid -derived suppressor cells（MDSCs）が低値であり，CD8（＋）T 細胞からの腫瘍細胞に対する IFN-γ 産生を増加した．HVJ-E/IL-2 にスニチニブ（チロシンキナーゼ阻害剤）を併用投与することで，腫瘍消失率が大きく改善した．

竹村　公佑 博士（医学）　Kosuke Takemura

学位記番号　／甲第 2024 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／器官システム制御学系専攻（人体病理学分野）

学位論文　　／γ-Glutamylcyclotransferase as a novel immunohistochemical biomarker for the malignancy of esophageal squamous tumors
（食道扁平上皮由来の腫瘍性病変に於ける新規免疫組織化学的バイオマーカーとしての γ-Glutamylcyclotransferase の臨床応用性の検討）
Human Pathology　第 45 巻第 2 号 331-341 頁　平成 26 年 2 月発表

論文審査委員／主査：北川　昌伸　　副査：湯浅　保仁　　副査：杉原　健一

〈論文要旨〉

近年，様々な癌組織での γ-Glutamylcyclotransferase（GGCT）の過剰発現が報告されており，診断マーカーとしての臨床応用が期待されている．本研究では食道扁平上皮癌の初期病変から浸潤癌までの各進達度の病変，病理診断に際して上皮内腫瘍と迷うことの多い上皮内病変に対する免疫組織化学的染色を施して，GGCT の発現増強率を検討した．上皮内腫瘍には Ki-67 と p53 の染色も行って，鑑別診断マーカーとしての有用性を GGCT と比較した．さらに，正常食道扁平上皮培養細胞 1 株と食道扁平上皮癌培養細胞 8 株からのタンパク質抽出液を用いて GGCT の発現量と酵素活性とを測定した．結果的に，GGCT の過剰発現は非腫瘍性上皮内病変では一切認められず，低異型度上皮内腫瘍で 40 例中 7 例（17.5％），高異型度上皮内腫瘍で 40 例中 34 例（85.0％）に認められた．Ki-67 や p53 の染色結果との比較では，GGCT のみ低異型度上皮内腫瘍と高異型度上皮内腫瘍の鑑別に於ける高い感度と高い特異度とを持ち合わせていた．浸潤癌では，GGCT の過剰発現は 120 例中 105 例（87.5％）で認められたが，深達度による発現増強率の差異はなかった．臨床病理学的因子のうち，GGCT の過剰発現はリンパ節転移や分化度と相関した．浸潤癌由来の癌培養細胞でも 8 株中 7 株（87.5％）で正常細胞よりも有意に高い発現を認め，発現量と酵素活性の間には非常に強い相関があった（$r = 0.92$；$P < 0.001$）ことから，癌細胞に於いて過剰発現している GGCT が酵素としての活性を保っていることが明らかになった．これらの結果より，GGCT の過剰発現が上皮内腫瘍の鑑別に際して有用な新規バイオマーカーとなり得ることが示唆される．

磯部　清志 博士（医学）　Kiyoshi Isobe

学位記番号　／甲第 2025 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／器官システム制御学系専攻（腎臓内科学分野）

学位論文　　／Development of enzyme-linked immunosorbent assays for urinary thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter measurement
（尿中サイアザイド感受性 NaCl 共輸送体のサンドイッチ ELISA 測定法の確立）
American Journal of Physiology，Renal Physiology　第 305 巻第 9 号 1374-1381 頁　平成 25 年 11 月発表

論文審査委員／主査：小川　佳宏　　副査：木原　和徳　　副査：東條　尚子

〈論文要旨〉

NaCl 共輸送体（NCC）は腎臓の遠位尿細管に存在し，尿中に exosome として分泌されていることが知られている．しかし，尿中 NCC の定量的な測定法が存在しないため，その臨床的意義は不明なままであった．我々は尿中の NCC 総量（tNCC）と NCC の活性型であるリン酸化した NCC（pNCC）を定量的に測定するサンドイッチ ELISA 系を確立した．我々は，まず NCC の活性が先天的に亢進している偽性低アルドステロン症Ⅱ型 pseudohypoaldosteronism type II，PHAII 患者の尿中 tNCC と pNCC の測定を行った．その結果，tNCC と pNCC は家族内健常者に比較して著明な上昇が認められた．対照的に，NCC の機能が先天的に低下している Gitelman 症候群患者では，tNCC と pNCC は感度以下か，もしくは非常に低い値を示していた．さらに，当科外来に通院中の慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease，CKD）患者より尿検体を集めて，検討を行った．その結果，推定糸球体濾過量（eGFR）と尿中 Na 排泄率（FENa）で高い相関が得られた．この方法で得られた尿中 tNCC および pNCC の値は，腎での NCC の活性を反映しており，今後 NCC の活性を臨床的に評価する検査方法になり得ると考えられた．

森　崇寧 博士（医学）　Takayasu Mori

学位記番号　／甲第 2026 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／器官システム制御学系専攻（腎臓内科学分野）

学位論文　／Chemical library screening for WNK signalling inhibitors using fluorescence correlation spectroscopy
（蛍光相関分光法（FCS）を用いた分子間結合阻害薬スクリーニング系を確立し，塩分感受性高血圧症における重要なシグナル制御分子である WNK キナーゼの阻害薬探索を行ったことに関する研究）
Biochemical Journal　第 455 巻第 3 号 339–345 頁　平成 25 年 11 月発表

論文審査委員／主査：澁谷　浩司　　副査：古川　哲史　　副査：玉村　啓和

〈論文要旨〉

WNK（with-no-lysine kinases）は遺伝性高血圧性疾患である偽性低アルドステロン症Ⅱ型の原因遺伝子であり，その基質である OSR1（oxidative stress-responsive 1）および SPAK（STE20/SPS1-related proline/alanine-rich protein kinase），さらに，下流の Slc12a（solute carrier family 12）輸送体とシグナルカスケードを形成している．我々はこのカスケードが，腎における塩分出納のみならず血管平滑筋における緊張度を調節することで血圧調節に関与している事を示している．従ってこのシグナルカスケードを阻害するような化合物が見出されれば，新しいクラスの降圧薬となる可能性がある．WNK と OSR1/SPAK の間には既知の結合モチーフが存在し，それらの結合はシグナル伝達に重要であることが判明している．従ってその結合を阻害する化合物は，同時に WNK シグナル自体を遮断することが出来る可能性があると考えた．結合阻害薬スクリーニングのため，蛍光相関分光法を用いたハイ・スループットのスクリーニング系を確立し，約 17,000 種類の化合物スクリーニングを実施した．結果として 2 種類の有望シード化合物を見出す事に成功した．両化合物は培養細胞において SPAK 及びその下流にある NKCC1（Na/K/Cl cotransporter 1）および NCC（NaCl co-transporter）のリン酸化を容量依存的に阻害し，シグナル遮断薬として機能することが確認された．この 2 種の化合物は新規降圧薬シーズとして有望な可能性があるとともに，我々が確立したスクリーニング系は，他の二分子間の結合阻害スクリーニングにも有用であると考えられた．

娜迪拉　瓦力 博士（医学）　Nadila Wali

学位記番号　／甲第 2027 号　　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／先端医療開発学系専攻（遺伝子応用医学分野）

学位論文　／Centrosomal BRCA2 is a target protein of membrane type-1 matrix metalloproteinase（MT1-MMP）
（膜型マトリックスメタロプロテアーゼ（MT1-MMP）の新規標的タンパク質である中心体 BRCA2 の解析）
Biochemical and Biophysical Research Communications　第 443 巻第 4 号 1148–1154 頁
平成 26 年 1 月発表

論文審査委員／主査：清水　重臣　　副査：北川　昌伸　　副査：村松　正明

〈論文要旨〉

遺伝性乳癌の原因遺伝子産物である BRCA2 タンパク質は，細胞周期の G1 期から M 期初期に中心体に局在して，M 期中期になると局在が観察されなくなるが，その機構は明らかにされていない．細川らは，細胞膜結合型マトリックスメタロプロテアーゼ MT1-MMP が BRCA2 の 2135 番目のアスパラギンと 2136 番目のロイシンの間を切断し，分子量 250 kDa に相当する切断型 BRCA2 の存在を見出した（平成 23 年修士論文発表）．私は，この切断部位を特異的に認識する 2 つの抗体を作成した．N 末端から 2135 番目（N-cBRCA2）を認識する抗体：brca2n 抗体，2136 番目から C 末端（C-cBRCA2）を認識する抗体：brca2c を用いて HeLa S3 細胞を免疫染色した結果，N-cBRCA2 は細胞周期を通じて細胞質に，C-cBRCA2 は間期で核内にドット状に局在するのが観察された．さらに，切断型 BRCA2 のタンパク量は S 期後期にタンパク量が増加し，野生型 BRCA2 のタンパクレベルと逆相関の関係が認められた．細胞内における BRCA2 と MT1-MMP は，唯一中心体で局在することが報告されている．MT1-MMP の発現を siRNA で抑制させた場合，コントロールと比較して M 期中期における中心体での BRCA2 の存在が確認された．これらの結果から，MT1-MMP は，細胞周期における中心体での BRCA2 のタンパク質分解を介してタンパク量を制御する可能性が示唆された．

宮島　久美子 博士（医学）　Kumiko Miyajima

学位記番号　／甲第 2028 号　学位授与　／平成 26 年 3 月 26 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）／先端医療開発学系専攻（先端技術開発医学分野）

学位論文　／Direct analysis of airborne mite allergen（Der f1）in the residential atmosphere by chemifluorescent immunoassay using bioaerosol sampler
（アレルギー疾患対策のための浮遊抗原捕集技術と免疫化学蛍光法を用いた居住空間中ダニアレルゲン（Der f1）計測に関する研究）
Talanta　平成 26 年 3 月発表予定

論文審査委員／主査：烏山　一　副査：太田　伸生　副査：永井　亜希子

〈論文要旨〉

住環境にはアレルギー疾患を引き起こすアレルゲンが多種存在し，ハウスダストと共に堆積しているのみならず，居住者の日常生活動作に伴う気流の変化により空間中に浮遊・拡散している．浮遊アレルゲンの濃度分布を評価するには，気相成分の捕集から対象抗原の検出までを一括してオンサイトで実現することが求められる．本研究では，コナヒョウヒダニ由来の *Der f1* を対象に，まず光ファイバを用いた①「免疫化学蛍光測定系」を構築し，*Der f1* の高感度計測を行った．次に②「気相成分捕集系（バイオエアロゾルサンプラー）」を考案し，浮遊アレルゲン計測への有用性を調べた．構築した①免疫化学蛍光測定系は，免疫複合体に標識した酵素の触媒反応により得られる蛍光物質を検出するもので，発光ダイオード（LED）からの励起光を光ファイバに導入し，ファイバ端面の蛍光を同軸の光ファイバを介して，光電子増倍管（PMT）にて検出した．その結果，高い抗原選択性を有しながら，ELISA 法と同等の 0.49~250 ng/ml の範囲で *Der f1* の定量が可能であった．次に撥水性の多孔質膜を隔膜とした気液二相セルの構造を有する②気相成分捕集系を作製し，ネブライザにより噴霧した浮遊 *Der f1* の捕集実験を行い，上記測定系にて評価したところ，浮遊アレルゲンの液相への捕集に成功し，0.125~2.0 mg/m^3 の範囲で気相中の *Der f1* の捕集計測が可能であった．本研究成果より①免疫化学蛍光測定系と②気相成分捕集系を統合することで，アレルギー疾患対策に有効な浮遊アレルゲンのオンサイト計測の可能性が示唆された．

小野　宏 博士（医学）　Hiroshi Ono

学位記番号　／甲第 2029 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）／老化制御学系専攻（統合呼吸器病学分野）

学位論文　／Long noncoding RNA HOTAIR is relevant to cellular proliferation, invasiveness, and clinical relapse in small - cell lung cancer
（長鎖非コード RNA HOTAIR は小細胞肺がんにおける細胞増殖ならびに浸潤と臨床的再発に関連する）
Cancer Medicine　平成 26 年 3 月 online 発表

論文審査委員／主査：稲澤　譲治　副査：大久保　憲一　副査：明石　巧

〈論文要旨〉

小細胞肺がん（SCLC）は予後不良な肺がんであり，化学療法に良好な反応を示す一方で早期再発を来すことが知られている．近年長鎖非コード RNA である *HOTAIR*（*Hox* transcript antisense intergenic RNA）が乳がん，大腸がん，肝細胞がんの転移に関わることが示された．今回我々は外科的治療を施行された 35 症例の小細胞肺がん患者検体を用いて *HOTAIR* の発現を検討したところ，combined-SCLC（SCLC 以外の組織型を含む）よりも pure-SCLC（SCLC 以外の組織型を含まない）において高発現し（P＝0.04），中でも高発現群はよりリンパ管浸潤を来たし（P＝0.03），より再発を来すことが示され（P＝0.04），さらに予後不良な傾向にあることが示された（P＝0.071）．そこで 10 種の SCLC 細胞株を用いて検討し，このうち SBC-3 を用いて *HOTAIR* のノックダウン実験を行い，増殖能ならびに浸潤能の低下を確認した．さらに，遺伝子発現アレイを用いて遺伝子発現変化を確認したところ，*ASTN1*，*PCDHA1*，*PCDHA10* などの細胞接着に関わる遺伝子や *MUC5AC*，*MUC4* などの粘液産生に関わる遺伝子が up-regulate され，神経細胞の成長やシグナル伝達に関わる *NTM*，*PTK2B*，*CTNNA2* などが down-regulate されていることが判明した．これらの所見は *HOTAIR* が細胞接着に関連する遺伝子の発現を制御し，SCLC の増殖，浸潤と再発に関連する可能性を示唆する．我々の研究結果では *HOTAIR* が SCLC の発がんに関連し，SCLC の予後予測因子，新規抗がん治療の target gene となりうることが示された．

星野　明弘 博士（医学） Akihiro Hoshino

学位記番号　／甲第 2030 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）／老化制御学系専攻（血管・応用外科学分野）

学位論文　／Vocal cord assessment with transnasal endoscopy in intubated patients after esophagectomy
（食道癌術後の気管内挿管患者における経鼻内視鏡による喉頭機能評価）
Journal of Medical and Dental Sciences　第 61 巻第 1 号 17–22 頁　平成 26 年 3 月発表

論文審査委員／主査：岸本　誠司　副査：大久保　憲一　副査：江石　義信

〈論文要旨〉

食道癌の手術は両側反回神経周囲の郭清を伴うため，抜管後に声帯麻痺による呼吸不全をきたす可能性がある．反回神経麻痺を予測する様々な方法が報告されているが，結果は未だに十分ではない．今回，経鼻内視鏡による抜管中の声帯評価を考案した．45 例の食道癌手術患者において，30 例は後方視的に，残りの 15 例はその結果を基に前方視的に，経鼻内視鏡にて挿管中の声帯評価を行った．術後 1 日目の挿管中で覚醒後の患者に経鼻内視鏡を挿入し，先端を気管チューブの前方の声帯近傍に位置させ，声帯の可動性（内転および外転）を観察した．抜管後に経口にて内視鏡を挿入し声帯麻痺の存在の有無を確定した．後方視的に評価した 30 例中 11 例に片側，1 例に両側声帯麻痺を認めた．内転所見の感度，特異度，陽性および陰性的中率，正診率はそれぞれ 70.2%，76.9%，91.7%，41.7%，71.7% であった．外転所見では，それぞれ 97.9%，100%，100%，92.9%，98.3% であった．後方視的評価の結果を基に前方視的に評価した 15 例の推定率は 90% であった．挿管中に経鼻内視鏡にて声帯可動性の評価は可能であることが示唆された．

裴　有安 博士（医学） Yuan Bae

学位記番号　／甲第 2031 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）／器官システム制御学系専攻（人体病理学分野）

学位論文　／Intracellular propionibacterium acnes infection in glandular epithelium and stromal macrophages of the prostate with or without cancer
（前立腺癌及び非前立腺癌組織での腺管上皮と間質マクロファージの細胞内におけるアクネ菌の感染）
PLOS ONE　平成 26 年 2 月 online 発表

論文審査委員／主査：木原　和徳　副査：稲澤　譲治　副査：中川　一路

〈論文要旨〉

近年の研究では，前立腺への *Propionibacterium acnes*（アクネ菌）の感染が前立腺の急性・慢性炎症や発癌に関与する可能性が示唆されている．アクネ菌のこれらの病態への関与を評価するため，我々は前立腺全摘出術がなされた前立腺癌症例 28 例及び対照症例 18 例の前立腺全摘出材料パラフィン切片に対し，新たに作製したアクネ菌特異的モノクローナル抗体（PAL 抗体）及び抗 nuclear–factor–kappa B（NF–κB）モノクローナル抗体を使用し免疫染色酵素抗体法を施行した．

免疫染色の結果，非癌部の腺管上皮細胞及び間質マクロファージ（Mϕ）の細胞質内において殆どの症例にアクネ菌の陽性像を認めた．アクネ菌陽性腺管率及び陽性間質 Mϕ 数，NF–κB 陽性腺管率は何れも癌群で高値であった．これらの数値は移行域（TZ）よりも辺縁域（PZ）で高く，癌群でその傾向が目立った．NF–κB 陽性腺管率は，アクネ菌陽性腺管群で陰性腺管群よりも高値であった．アクネ菌陽性間質 MΦ 数と急性・慢性炎症の程度には相関がみられた．PAL 抗体による免疫染色にて，前立腺非癌腺管へのアクネ菌感染と菌が惹起する炎症が前立腺の発癌に関与している可能性が示唆された．

鈴木　雅博 博士（医学）　Masahiro Suzuki

学位記番号　／甲第 2032 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）／器官システム制御学系専攻（消化器病態学分野）

学位論文　／Myosin light chain kinase expression induced via tumor necrosis factor receptor 2 signaling in the epithelial cells regulates the development of colitis-associated carcinogenesis
（炎症性腸疾患合併大腸癌の発生過程における上皮細胞 myosin light chain kinase の関与）
PLOS ONE　平成 26 年 2 月 online 発表

論文審査委員／主査：山岡　昇司　副査：杉原　健一　副査：木村　彰方

〈論文要旨〉

長期に亘って罹患した炎症性腸疾患（IBD）の患者には大腸癌が高率に合併することが知られている．生物学的製剤による tumor necrosis factor（TNF）α 阻害療法は難治性 IBD に対する寛解導入および維持療法として既に広く認識されているが，IBD 合併大腸癌（colitis-associated cancer：CAC）の発生過程における TNF の影響に関する詳細はこれまで明確でない．近年，マクロファージなどの免疫担当細胞に優位に発現する 1 型 TNF 受容体（TNFR1）のシグナル遮断は CAC を抑制することが報告されている．一方，腸管上皮細胞自身では TNFR1 および TNFR2 の両者が発現し得ることは知られているが，CAC の発生過程におけるこれらのシグナルの関与についてはこれまで検討されていなかった．我々は azoxymethane（AOM）と dextran sodium sulfate（DSS）の投与によってマウス CAC モデルを誘発し，上皮細胞内の TNFR シグナルを解析した．腸炎誘発後の上皮細胞において TNFR1 に比べ TNFR2 の優位な発現上昇や NFκB 経路の活性化とともに myosin light chain kinase（MLCK）の発現上昇を認め，抗 TNFα モノクローナル抗体（MP6-XT22）の投与はこの MLCK 発現を抑制した．CAC モデルの腫瘍部では非腫瘍部に比べ，さらなる TNFR2 と MLCK の発現上昇が確認された．MP6-XT22 の投与によって上皮細胞間のタイトジャンクションの健在化とともに腫瘍の発生を抑制した．以上より腸管上皮細胞における TNFR2 シグナルは CAC 発生に大きく関与すること，またそれは MLCK の活性化にともなう上皮細胞間のタイトジャンクション崩壊によることが推測された．したがって本研究結果から，MLCK の抑制が難治性 IBD に合併する CAC に対して新たな治療標的になり得ることが示唆された．

宇野　雅哉 博士（医学）　Masaya Uno

学位記番号　／甲第 2033 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）／器官システム制御学系専攻（生殖機能協関学分野）

学位論文　／NF-κB inducing kinase, a central signaling component of the non-canonical pathway of NF-κB, contributes to ovarian cancer progression
（非定型的 NF-κB 活性化経路の中心的分子 NF-κB inducing kinase は卵巣癌細胞のプログレッションに寄与する）
PLOS ONE　平成 26 年 2 月 online 発表

論文審査委員／主査：北嶋　繁孝　副査：中村　正孝　副査：三木　義男

〈論文要旨〉

卵巣癌を含む様々な悪性腫瘍細胞において転写因子 Nuclear Factor-κB（NF-κB）の恒常的な活性化がみられ，腫瘍細胞の悪性形質発現を支えることが報告されている．しかし，卵巣癌細胞におけるその活性化機構および腫瘍学的意義については不明な点が多い．本研究では，卵巣癌細胞株において定型的 NF-κB シグナル伝達経路に加えて非定型的経路も活性化していることを見出し，非定型的経路の中心的調節分子である NF-κB inducing kinase（NIK）の発現が癌形質の発現に寄与することを示した．RNA 干渉法を用い卵巣癌細胞株における NIK の発現を抑制したところ，非定型的経路 NF-κB 分子 p52 の DNA 結合能が減弱し，NF-κB 依存性レポーター遺伝子の発現が抑制され，さらに NF-κB 標的遺伝子の発現低下がみられた．また，NIK の発現を抑制することで卵巣癌細胞株の足場依存性，非依存性増殖能が減弱し，ヌードマウスにおける腫瘍形成が抑制された．これらの結果から，卵巣癌細胞において NIK は恒常的な NF-κB の活性化および腫瘍形成に寄与することが示唆され，NIK が卵巣癌治療における有効な治療標的分子となる可能性がある．

西尾　綾子 博士（医学）　Ayako Nishio

学位記番号　／甲第 2034 号　学位授与　／平成 26 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）／認知行動医学系専攻（耳鼻咽喉科学分野）

学位論文　／A DFNA5 mutation identified in Japanese families with autosomal dominant hereditary hearing loss
（常染色体優性遺伝性難聴を有する日本人家系に同定された DFNA5 変異）
Annals of Human Genetics　第 78 巻第 2 号 83-91 頁　平成 26 年 2 月発表

論文審査委員／主査：稲澤　讓治　副査：田中　敏博　副査：角田　篤信

〈論文要旨〉

難聴遺伝子 *DFNA5* の変異は常染色体優性の非症候群性遺伝性難聴を引き起こすことが知られており，現在までに 4 つの異なる *DFNA5* 変異が難聴の原因として報告されている．このうち，3 塩基欠失変異（c.991-15_991-13 del）は中国人と韓国人の常染色体優性の非症候群性遺伝性難聴家系に同定されており，この変異が同一の由来であることが示唆されている．本研究では，常染色体優性の非症候群性遺伝性難聴を有する日本人患者 65 人に対して，*DFNA5* のイントロン 6 からエクソン 9 までの範囲における変異検索を行い，前述の 3 塩基欠失変異（c.991-15_991-13 del）を 2 人に同定した．更に，特定した日本人家系に対してハプロタイプ解析を行い，過去の報告にある中国人および韓国人家系のハプロタイプと比較したところ，41,874 塩基に及ぶ共有領域が認められた．本論文は，日本人における常染色体優性の非症候群性遺伝性難聴家系における，初めての *DFNA5* 変異の報告であり，前述の 3 塩基欠失変異が創始者効果を有していることを示唆している．

髙澤　啓 博士（医学）　Kei Takasawa

学位記番号　／甲第 2035 号　学位授与　／平成 26 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（発生発達病態学分野）

学位論文　／FOXL2 transcriptionally represses Sf1 expression by antagonizing WT1 during ovarian development in mice
（卵巣発生初期において卵巣特異的転写因子 FOXL2 は WT1-KTS に拮抗し Sf1 の発現を抑制する）
The FASEB Journal　平成 26 年 1 月 online 発表

論文審査委員／主査：金井　正美　副査：仁科　博史　副査：久保田　俊郎

〈論文要旨〉

Steroidgenic factor 1（SF1；NR5A1/Ad4BP）は性腺，副腎の発生に必須であるとともに，性腺では精巣に特異的に発現し，Sry と共役して精巣分化の key molecule である Sox9 の発現を活性化させるなどの重要な役割を果たす．マウスの未分化性腺において *Sf1* は Wilms Tumor 1（WT1）の splice variant である WT1-KTS と LIM homeobox 9（LHX9）によって活性化されその発生に関与し，性決定後，精巣において発現が亢進し，卵巣において発現が抑制されるが，*Sf1* の性特異的な発現制御，特に卵巣分化における *Sf1* 発現抑制の機序は明らかにされていない．我々は何らかの卵巣特異的因子が *Sf1* の発現を抑制するという仮説に基づき，Forkhead box L2（FOXL2）に着目し検討を行った．まず精巣体細胞のモデルとなる TM3 細胞を用いた強制発現系において WT1-KTS による *Sf1* の発現亢進が FOXL2 によって抑制されることを RT-PCR 法で確認した．続いて *in vitro* レポーターアッセイおよび ChIP アッセイによって FOXL2 が *Sf1* のプロモーター領域に直接結合し，WT1-KTS による *Sf1* 発現の活性化に対して抑制的に働くことを示した．さらに *Foxl2* ノックアウトマウスの胎仔卵巣において *Sf1* の発現が野生型に比べ有意に亢進しており生体内において FOXL2 が *Sf1* の卵巣発現に抑制的に作用することが示唆された．以上より，卵巣発生において FOXL2 が *Sf1* の発現を抑制する機構を明らかにした．

お茶の水医学会にご寄附をいただいた法人、団体および個人

◎一般財団法人 和同会

◎東和薬品株式会社

◎小野薬品工業株式会社

◎ニプロ株式会社

◎吉田製薬株式会社

◎藤本製薬株式会社

◎エーザイ株式会社

◎高橋秀行

◎吉澤　潔

（順不同・敬称略）

編集後記

3ヵ月遅れとなりましたが,「お茶の水醫學雜誌」第62巻2号を発行いたします.季節は新学期から夏休み間近に移りましたが,さらに充実した内容とボリュームでお届けすることができました.財政上の理由により4月の発行を見合わせる事態となり,読者の皆様,ご執筆下さいました先生方には,多大なご心配とご迷惑をお掛けいたしました.

このような事情もあり今回の編集後記では視点を変えて,本誌発行の活動を財政的に支えて下さっている和同会,東京医科歯科大学医科同窓会,薬力学研究会および財政基盤について述べたいと思います.医師である私が財政や税金のお話をすることを,不思議に思われるかもしれませんが.どのような研究活動であっても,それを支える最先端の知識(内容)情報とそれを可能にする財政基盤が不可欠です.本誌のような小規模なものであっても例外ではありません.学術誌ゆえ,企業広告を掲載しない本誌を財政面で支援をし続けて下さっている関係各所へ,最初に御礼を申し上げます.

新生「お茶の水醫學雜誌」となって以来,一般財団法人和同会,一般財団法人　東京医科歯科大学医科同窓会,公益財団法人薬力学研究会等からの寄附を主な財源として運営してきましたが,これまで必要経費の多くを拠出して下さっている和同会について誌面を借りて少しご紹介したいと思います.80年以上の歴史がある和同会は,調剤薬局,病院内での給食や寝具の提供,売店等を運営している機関と思われがちですが,実際はそのほかにも多くの業務を行って学内インフラを支えています.病院内ロビーの観葉植物や構内ガーデニング等々,患者さんにとってのみならず,ここに働く教職員や学生にとっても心地よく効率の良い環境作りに尽力されており,それらの活動の一つとして,本誌発行への助成があります.

また,今年度からは公益財団法人となった薬力学研究会より刊行物助成事業[定款第4条(4)]として今までの寄附に加え新たな寄附を受け取ることになりました.すべての経費を賄う金額には遠く及びませんが,今年度からは本誌発行にご賛同を下さる多くの団体,企業,個人による寄附により運営をして行く方式に少しずつ切り替えてまいります.今年度すでに,8件の寄附をいただきました.この新たな助成活動は,公益財団法人薬力学研究会にまず寄附をいただき,そこから本誌への助成という形で受け取らせていただくものです.公益法人に寄附をすることにより,任意団体(人格なき社団;お茶の水医学会はこれにあたります)に寄附をする場合には適用されない税控除の恩恵を受けることができます.法人からの寄附の場合には一般寄附金の損金算入限度額とは別に優遇措置(特定共益増進法人に対する寄附金と同等の扱いとなるため)があります.個人からの寄附の場合は確定申告により寄附金控除(所得控除)を受けることができます.

以上,税務署便りのような内容となりましたが,学内に拠点を置く公益法人への寄附は,本誌に限らない広範囲な研究の奨励助成となりますので,この場を借りて述べることにしました.詳しくは,お茶の水医学会事務局,または公益財団法人薬力学研究会へお尋ね下さい.

財政基盤にも気を配りながら,医学雑誌としてのレベルを高く維持すべく努力を重ねてまいります.皆様のご意見,ご要望等,折にふれお聞かせいただければ幸いです.

平成26年7月　編集委員長
江 石 義 信

参考:「暮らしの税情報・平成25年版」,17～18頁.

お茶の水醫學雑誌投稿規程

1. 投稿は原則としてお茶の水医学会会員に限る.
2. 日本語で書かれた学位申請論文，および総説，原著論文，症例（事例）報告，資料，教室研究業績等を受け付ける.
3. 論文の採否は編集委員会が決定する．掲載は採択順とする．特別掲載については別途考慮する.
4. 原稿は，A4 の用紙を用い，ワードプロセッサーを用いて作成する．原文と複写 2 部，計 3 部を投稿する．原稿の構成は表紙，要旨，本文，引用文献表，図の説明，表，図の順序とする.
   1）表紙：分類，論文題名，著者名，所属，連絡先，別冊希望部数を明記する.
   2）和文要旨：400 字以内で作成し（ダブルスペース），下に 5 語以内の key word を日本語と英語で付記する.
   3）英文要旨：300 語以内で作成する（ダブルスペース）．これに英文題名，ローマ字による著者名および所属名を付記する．なお英文については，native speaker による校閲済の証明を必要とする．この証明が無い場合には編集委員会が校閲を依頼し，その費用を別途著者に請求する.
   4）本文：ダブルスペースで作成する．新かなづかい，横書で原稿サイズは A4 判，文字サイズは 12 ポイントとする．改行は 1 字下げ，大見出しは I．II．III.····，中見出しは 1. 2. 3. ····，小見出しは i．ii．iii．····，細見出しは a．b．c．····とする．文中を欧文およびその仮名書きはできる限り避ける.
   なお省略語は初筆時に「正式名（省略語）」の形で記述することにより，それ以降用いても良い.
   5）文献表：引用文献は既刊あるいは掲載決定（要掲載証明）の著書，原著，総説に限る．本文中に引用順に 1），2），3）と番号を入れ，その順に整理する.
   ＊原著（雑誌名の省略は，医学中央雑誌および Index Medicus に準ずる.）
   例：1）鈴木太郎，山田花子：糖尿病性神経障害の発生機序について．糖尿病 **29**：975–982,1986.
   2）Suzuki T, Yamada H: A study of mechanisms causing diabetic disorders of peripheral neurons. Diabetes **29**：975–982, 1986.
   ＊著書（分担執筆）
   引用文献の著者に関しては，3 名まで記述する.
   和文では，4 名以下の方は，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

お茶の水醫學雜誌　第 62 巻　第 2 号

発　行	2014 年 7 月 20 日
編集権 発　行	お茶の水医学会 会長　江石　義信 〒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

前　目次へ